

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 25, Τεύχος 5, Σεπτέμβριος - Οκτώβριος 2016

Διμηνιαία έκδοση της
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας
Αηκμάνος 10, Αθήνα 115 28
Τηλ.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Κ. Βαδικόλιας
Αντιπρόεδρος: Κ. Κυθινιτρίδης
Γ. Γραμματέας: Θ. Αβραμίδης
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ
Μέλη: Ν. Αρτέμης (π. Πρόεδρος ΔΣ)
Κ. Βουμβουράκης
Ν. Τριανταφύλλου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Βαδικόλιας - Γ. Τσιβγούλης

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Β. Κιμισκίδης
Γ. Ρούντολφ
Ε. Δαρδιώτης
Γ. Δερετζή
Θ. Αβραμίδης
Ν. Αρτέμης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Συντροφιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ - ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αηκμάνος 10,
Αθήνα ΤΚ 11528

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

Λυχνία Α.Ε.
Ανδραβίδας 7
136 71, Χαμόμυλο Αχαρνών
Τηλ.: 210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967
www.lychnia.com

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:
7159|ISSN 1106 - 3106

Περιεχόμενα

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

- ▲ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ
Κωνσταντινίδης Σ., Βιάζης Ν., Γεωργόπουλος Σ.Δ., Γεωργόπουλος Σ.Η, Ζαγοραίος Ν., Ζωγράφος Γ., Κλήμη Π., Κούκη Π., Κωστέλιδου Θ., Μπέκος Β., Μυριανθείς Π., Νομικού Ε., Παπάς Θ., Σαφούρης Α., Σουρμελής Σ., Τούτουζας Κ., Τσιβγούλης Γ., Φούσας Σ., Τσιούφης Κ.

6

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ - ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

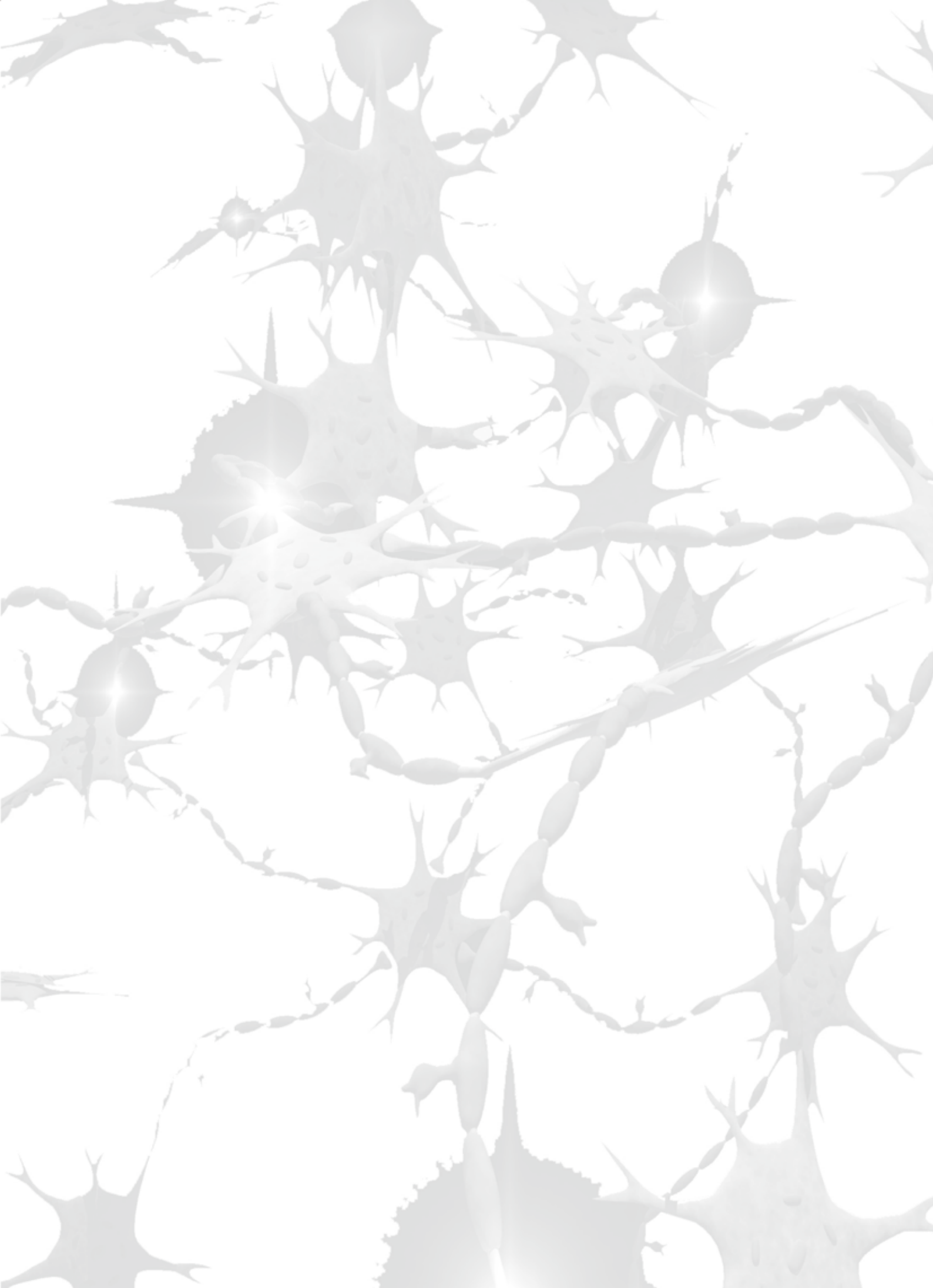
- ▲ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΝΤΑΣ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ
Μπρέζα Μ., Κούτσος Γ., Καραδήμα Γ., Πάνας Μ. 26
- ▲ ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ PERCHERON: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ, ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ ΑΝΟΙΧΤΟΥ ΩΘΕΙΔΟΥΣ ΤΡΗΜΑΤΟΣ
Μανάνη Μ., Δημητριάδου Α., Δελιηγάκης Π., Αβδελίδου Ε., Λιασίδης Χ. 36
- ▲ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΛΗΨΙΑ - ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ
Γώγου Μ., Γιαννόπουλος Α. 44

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ

- ▲ ΟΞΥ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΙΜΑΤΩΜΑ ΩΣ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΕΠΙΠΛΟΚΗ ΚΟΙΛΙΟ-ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ Ε.Ν.Υ.
Μπιρμπιλής Θ., Schakal Α., Μαυρόπουλος Χ., Γαρίνης Π., Θεοδωροπούλου Ε. 54

ΒΙΒΛΙΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ



Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 25:5 September - October 2016

Official Journal of the
Hellenic Neurological Society
10, Alkmanos str., Athens
Tel.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr
e-submission: submission@jneurology.gr

HNS BOARD OF DIRECTORS

President: K. Vadikolias
Vice President: K. Kilintireas
Gen Secretary: T. Avramidis
Treasurer: J. Rudolf
Members: N. Artemis (ex President)
K. Voumvourakis
N. Triantafyllou

EDITORS

K. Vadikolias - G. Tsivgoulis

CO-EDITORS

V. Kimiskidis
J. Rudolf
E. Dardiotis
G. Deretzi
T. Avramidis
N. Artemis

HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

TECHNICAL ASSISTANCE - WEB-EDITION

OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY
10 Alkmanos str, Athens
11528 - Greece

PRINTED EDITION AND PDFs

Lychnia S.A.
7 Andravidas str., Athens
136 71, Hamomilo Aharnon
Tel.: 210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967
www.lychnia.com

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Contents

GUIDELINES

- ▲ GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HAEMORRHAGE IN PATIENTS WHO ARE UNDER P.OS ANTICOAGULANT THERAPY
Konstantinidis S., Viazis N., Georgopoulos S.D., Georgopoulos S.H., Zagoraios N., Gografos G., Klimi P., Kouki P., Kostelidou Th., Bekos B., Myrianthefs P., Nomikou E., Papas Th., Safouris A., Sourmelis S., Toutouzas K., Tsivgoulis G., Fousas S., Tsioufis K. 6

REVIEW ARTICLES - RESEARCH ARTICLE

- ▲ APPROACHING THE PATIENT WITH HEREDITARY NEUROPATHY
Breza M., Koutsis G., Karadima G., Panas M. 26
- ▲ OCCLUSION OF ARTERY OF PERCHERON: CLINICAL PRESENTATIONS, CAUSES AND ASSOCIATION WITH PATENT FORAMEN OVALE
Manani M., Dimitriadou A., Deligkaris P., Avdelidou E., Liasidis C. 36
- ▲ DISORDERS OF CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS WITH EPILEPSY - A LITERATURE REVIEW
Gogou M., Giannopoulos A. 44

NEUROLOGICAL IMAGES

- ▲ ACUTE EPIDURAL HEMATOMA AS RETARD COMPLICATION OF A VENTRICULO-PERITONEAL SHUNT
Birbilis Th., Schakal A., Mavropoulos Ch., Garinis P., Theodoropoulou E. 54

NEWS

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 25, Τεύχος 5, Σεπτέμβριος - Οκτώβριος 2016

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Alexis Artzimanoglou

Professor of Neurology & Child Neurology at the University Hospital of Lyon France

Constantin Bouras

Professor, University of Geneva, Geneva, Switzerland

George Dellatolas

Universite Paris Descartes, Institute de Psychologie

Ludwig Kappos

Professor, Neurology and Research Group, Department of Biomedicine,
University Hospital, Basel, Switzerland

Spyros Kollias

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital of Zurich

Michalis Koutroumanidis

MD, Dept. of Clinical Neurophysiology and Epilepsies Guy's St' Thomas
and Evelina NHS Foundation Trust London, UK

Dimitrios S. Monos

Professor, Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine at the University
of Pennsylvania, Immunogenetics Laboratory at the Children's Hospital of Philadelphia

Nikolaos Rombakis

Professor, Neuroscience and Psychiatry, Medical School Mount Sinai, New York

Anton Valavanis

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital Zurich, Switzerland

δραστηριότητες συνεδριακά βιβλία

Ανασκοπήσεις

ημερίδες νευρολογικά νεοα ενημέρωση

"Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΝΕ"

"Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις"

"Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο"

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Κωνσταντίνιδης Σ.¹, Βιάζης Ν.², Γεωργόπουλος Σ.Δ.³, Γεωργόπουλος Σ.Η.⁴, Ζαγοραΐος Ν.⁵, Ζωγράφος Γ.⁶, Κλήμη Π.⁷, Κούκη Π.⁸, Κωστελίδου Θ.⁹, Μπέκος Β.¹⁰, Μυριανθεύς Π.¹¹, Νομικού Ε.¹², Παπάς Θ.¹³, Σαφούρης Α.¹⁴, Σουρμελής Σ.¹⁵, Τούτουζας Κ.¹⁶, Τσιβγούλης Γ.¹⁷, Φούσας Σ.¹⁸, Τσιούφης Κ.¹⁹

¹ Καρδιολογική Κλιν. Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

² Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

³ Γαστρεντερολογική Κλιν, Ιατρικό Κέντρο Παλαιοῦ Φαλήρου

⁴ Α΄ Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Λαϊκό»

⁵ Νοσοκομείο Ευρωκλινική Αθηνών

⁶ Χειρουργικό Τμήμα, ΓΝ Αθηνών Γ. Γεννηματάς

⁷ Αναισθησιολογικό Τμήμα Νοσοκ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

⁸ Αναισθησιολογικό Τμήμα Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας, Πειραιάς

⁹ Τμήμα Αιμοδοσίας - Κλινικής Αιματολογίας - Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

¹⁰ ΜΕΘ Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

¹¹ ΜΕΘ Νοσοκομείου Αγ. Αναργύρων Αττικής

¹² Ιπποκράτειο Γ.Ν. Αθηνών

¹³ Αγγειοχειρουργικό Τμήμα, Νοσοκομείο Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός

¹⁴ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο και Ιδιωτικό Θεραπευτήριο Μετροπόλιταν

¹⁵ Β΄ Ορθοπαιδική Κλινική Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»

¹⁶ Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο ΓΝΑ

¹⁷ Β΄ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο

¹⁸ Καρδιολογικό Τμήμα, Τζάνειο Νοσοκομείο, Πειραιάς

¹⁹ Α΄ Παν/κή Καρδιολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο ΓΝΑ

Περίληψη

Η αντιπηκτική αγωγή είναι απόλυτα απαραίτητη για τη πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε μεγάλο αριθμό ασθενών, ιδιαίτερα αυτών με κοιλιακή μαρμαρυγή ή μετά από εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή. Αναπόφευκτα όμως αυξάνει και τον κίνδυνο σοβαρών αιμορραγιών που μπορεί να αποβούν απειλητικές και για τη ζωή ακόμη των ασθενών. Με την έγκριση και ολοένα αυξανόμενη χρήση στην κλινική πράξη νέων, ανεξάρτητων από τη βιταμίνη Κ από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων που αναστέλλουν άμεσα τη θρομβίνη ή τον παράγοντα Χ της πήξης, καθίσταται επιτακτική η συμφωνία και ο συντονισμός όλων των ιατρικών ειδικοτήτων που εμπλέκονται στη διαχείριση αιμορραγικών επεισοδίων, ώστε να προκύψουν συγκεκριμένες, πρακτικές οδηγίες/συστάσεις και αλγόριθμοι αντιμετώπισης. Στο πρώτο μέρος του παρόντος κειμένου ομοφωνίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας και οχτώ επιστημονικών εταιρειών που σχετίζονται με την αντιμετώπιση των αιμορραγιών ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικά γίνεται αναφορά στα γενικά βήματα που αποσκοπούν στον έλεγχο της αιμορραγίας και τη σταθεροποίηση του ασθενούς καθώς και στα συνοδά εξειδικευμένα μέτρα ανάλογα με την κλινική βαρύτητα και τον εντοπισμό αυτής και σε εξάρτηση από τον αντιπηκτικό παράγοντα που λαμβάνει ο ασθενής. Ιδιαίτερη βαρύτητα δίνεται στη σωστή και ηλελογισμένη χρήση των παραγόντων αναστροφής ή «αντιδότην» των νέων από του στόματος αντιπηκτικών. Περαιτέρω εξειδικευμένες συστάσεις παρέχονται για ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία, τους πολυτραυματίες, τους ασθενείς που αιμορραγούν από το γαστρεντερικό σύστημα και τους καρδιολογικούς ασθενείς υπό συνδυασμένη αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Το δεύτερο μέρος του κειμένου ομοφωνίας παρέχει οδηγίες για την εκτίμηση και διαχείριση του περιεχειρητικού αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή, τόσο σε επείγουσες όσο και σε προγραμματισμένες επεμβάσεις στη γενική χειρουργική, τη χειρουργική των αγγείων καθώς και σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για θρομβολυτική θεραπεία.

Λέξεις ευρετηρίου: Αντιπηξία, αιμορραγία, ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, νέα από του στόματος αντιπηκτικά, άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά, παράγοντες αναστροφής, περιεχειρητική διαχείριση

GUIDELINES

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HAEMORRHAGE IN PATIENTS WHO ARE UNDER P.O.S ANTICOAGULANT THERAPY

Konstantinidis S.¹, Viazis N.², Georgopoulos S.D.³, Georgopoulos S.H.⁴, Zagoraios N.⁵, Gografos G.⁶, Klimi P.⁷, Kouki P.⁸, Kostelidou Th.⁹, Bekos B.¹⁰, Myriantheis P.¹¹, Nomikou E.¹², Papas Th.¹³, Safouris A.¹⁴, Sourmelis S.¹⁵, Toutouzas K.¹⁶, Tsvigoulis G.¹⁷, Fousas S.¹⁸, Tsioufis K.¹⁹

¹ Cardiology Department, Democritus University of Thrace

² Gastroenterology Department, General Hospital of Athens, Evangelismos

³ Gastroenterology Clinic, P.Falero Clinic, Athens Medical Center

⁴ First Department of General Surgery, National and Kapodistrian University of Greece, General Hospital of Athens Laiko

⁵ Euroclinic Athens Hospital

⁶ Surgery Department, General Hospital of Athens, "G. Gennimatas"

⁷ Anesthesiology Department, General Hospital of Athens, "Alexandra"

⁸ Anesthesiology Department, General Hospital of Nikaia, Piraeus

⁹ Department of Clinical Hematology-Hemostasis, Onassio Hospital

¹⁰ Intensive Care Unit, Hellenic Navy Hospital

¹¹ Intensive Care Unit, "Agiou Anargyroi" Hospital

¹² Hippokrateion General Hospital of Athens

¹³ Vascular Surgery Department, Red Cross Hospital, Athens

¹⁴ 2nd Neurological Clinic-Attiko Hospital and Metropolitan Hospital of Athens

¹⁵ 2nd Orthopaedics Clinic, Hygeia Hospital

¹⁶ 1st Department of Propaedeutic Surgery, National and Kapodistrian University of Greece, Hippokrateion General Hospital of Athens

¹⁷ 2nd Neurological Clinic, National and Kapodistrian University of Greece, Attiko Hospital

¹⁸ Cardiology Department, Tzaneio General Hospital of Piraeus

¹⁹ 1st Cardiology Department (or Clinic), National and Kapodistrian University of Greece, Hippokrateion General Hospital of Athens

Abstract

Anticoagulation is essential for the prevention of thromboembolic events, particularly in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism. Unavoidably, anticoagulant treatment also increases the risk of major and potentially life-threatening bleeding events. The approval and increasing use of the 3 non-vitamin K-dependent oral anticoagulants, which directly inhibit thrombin or coagulation factor Xa, mandates the need for coordination and a consensus of all medical specialties involved in bleeding management, in order to provide clinicians with practical guidance and management algorithms. Beyond the first general measures aiming at controlling the hemorrhage and stabilizing the patient, specific management depends on the severity and localization of bleeding as well as the anticoagulant which the patient was receiving. Special emphasis is placed on the prevention of overuse and misuse of reversal agents for the new oral anticoagulants in emergency situations. Specific recommendations are provided for patients with intracranial or gastrointestinal bleeding, those with polytrauma, and patients under combined anticoagulant and antiplatelet treatment. The second part of the consensus document is dedicated to the assessment and management of the perioperative bleeding risk in both emergency and elective general surgery, vascular surgery, and in patients who are in need of thrombolytic treatment.

Key words: Anticoagulation, bleeding, vitamin K antagonists, new oral anticoagulants, direct oral anticoagulants, reversal agents, algorithms, perioperative management

1. Εισαγωγή

Η αντιπηκτική αγωγή είναι θεμελιώδους σημασίας για τη πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε μεγάλο αριθμό ασθενών, κυρίως αυτών με κοιλιακή μαρμαρυγή ή φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Από παθοφυσιολογικής πλευράς όμως, ο ίδιος ο μνη-

χανισμός δράσης της αντιπηκτικής αγωγής αυξάνει ταυτόχρονα και τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Με την αύξηση του μέσου όρου ζωής και τη συνοδό αύξηση της κοιλιακής μαρμαρυγής και των άλλων καταστάσεων που απαιτούν χρόνια αντιπηκτική αγωγή αυξάνεται και ο αριθμός των αιμορραγιών ποικίλης

βαρύτητας και εντόπισης. Η σωστή αντιμετώπιση της αιμορραγίας υπό αντιπηκτικά φάρμακα απαιτεί έναν εμπειριστάωμένο αλγόριθμο και τη συνεργασία πολλών ιατρικών ειδικοτήτων.

Στα πλαίσια αυτά η Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία ανέλαβε τη πρωτοβουλία να απευθυνθεί σε όλες εκείνες τις Επιστημονικές Εταιρείες που εμπλέκονται στην αντιμετώπιση των αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς υπό χρόνια λήψη από του στόματος αντιπηκτικών, ώστε να συμφωνήσουμε σε κοινές θέσεις χειρισμού αυτών των ασθενών προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα. Το παρόν κείμενο ομοφωνίας είναι καρπός αυτής της επίπονης αλληλάπολυ επικοινωνιακής συνεργασίας 9 Επιστημονικών Εταιρειών. Οι εκπρόσωποι των Εταιρειών αυτών, με βάση τη διεθνή αλληλογραφία αλληλά και τη δική τους εξειδίκευση και πείρα στη χορήγηση και διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής κατέληξαν, μετά από διεξοδική συζήτηση και ανταλλαγή απόψεων, στη συγγραφή του παρόντος κειμένου ομοφωνίας. Μετά τις γενικές αρχές αντιμετώπισης των αιμορραγιών παρουσιάζεται ένας πρακτικός αλγόριθμος για τη διαχείρισή τους σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ανάλογα με τη βαρύτητα του επεισοδίου. Έμφαση δίνεται στις ενδείξεις και αντενδείξεις των ήδη κυκλοφορούντων και αναμενόμενων παραγόντων αναστροφής των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών, αλληλά και στην ασφαλή φύλλαξή τους και ορθολογική διαχείρισή τους στα νοσοκομεία. Σημαντική αναφορά γίνεται επίσης στην εξειδίκευση της αντιμετώπισης της αιμορραγίας ανάλογα με την εντόπισή της και στην επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής. Τέλος, παρέχονται κατευθύνσεις για τη περιεχειρητική διαχείριση του αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου σε επείγουσες και προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις.

2. Αντιμέτωπιση αιμορραγιών

2.1. Ταξινόμηση βαρύτητας αιμορραγιών

Υπάρχουν ποικίλα συστήματα ταξινόμησης που έχουν σχεδιαστεί για να χαρακτηρίσουν την βαρύτητα της αιμορραγίας, προερχόμενα κατά κύρια λόγο από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες (1). Ευρύτερα αποδεκτά, με κλινική εφαρμογή, είναι τα παρακάτω:

Κατάταξη της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (International Society on Thrombosis and Haemostasis; ISTH)

Μείζων αιμορραγία σε μη χειρουργικούς ασθενείς: Πληρούται τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια (2):

1. Θανατηφόρος αιμορραγία
2. Συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμη περιοχή ή όργανο (ενδοκρανιακή, ενδοραχιαία, ενδοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοαρθρική, περικαρδιακή ή ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος)
3. Αιμορραγία που προκαλεί πτώση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 2 g/dL (1.24 mmol/L), ή οδηγεί

σε μετάγγιση δύο ή περισσότερων μονάδων συμπτωκωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Μείζων αιμορραγία σε χειρουργικούς ασθενείς: Δύναται να πληρούται τουλάχιστον ένα από τα εξής επιπλέον κριτήρια (3):

1. Χειρουργική αιμορραγία η οποία είτε απαιτεί δεύτερη επέμβαση (ανοικτή, αρθροσκοπική, ενδοαγγειακή), είτε προκαλεί αίμαρθρο (επαρκούς μεγέθους ώστε να επηρεάσει την αποκατάσταση καθυστερώντας την κινητοποίηση), είτε προκαλεί καθυστέρηση στην επούλωση του τραύματος με αποτέλεσμα παρατεταμένη νοσηλεία ή εν τω βάθει λοίμωξη του τραύματος.
2. Χειρουργική αιμορραγία, απροσδόκητη και παρατεταμένη ή/και αρκετά μεγάλη ώστε να προκαλέσει αιμοδυναμική αστάθεια, όπως εκτιμάται από τους θεράποντες ιατρούς. Πρέπει να συνυπάρχει πτώση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον κατά 2 g/dL (1.24 mmol/L), ή ένδειξη για μετάγγιση τουλάχιστον δύο μονάδων συμπτωκωμένων ερυθρών, με χρονική απόσταση έως 24 ωρών.

Κλινικά σημαντική μη μείζων αιμορραγία

Όταν δεν πληρούνται τα κριτήρια της μείζονος αλληλά η αιμορραγία είναι κλινικά εμφανής και χρήζει κλινικής αντιμετώπισης, π.χ. χειρουργικής, με εισαγωγή στο νοσοκομείο, ή με αλληλά στην αντιθρομβωτική αγωγή (4).

Κατάταξη GUSTO (Global Strategies for Opening Occluded Coronary Arteries)

Κλινική ταξινόμηση της αιμορραγίας που βρίσκει εφαρμογή σε κλινικές μελέτες στην καρδιολογία (1).

Σοβαρή/απειλητική για τη ζωή: Αιμορραγία που προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια και χρειάζεται λήψη μέτρων ή ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Μέτριου βαθμού: Αιμορραγία κατά την οποία απαιτείται μετάγγιση αίματος, αλληλά δεν προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια.

Ήπια: Κάθε αιμορραγία η οποία δεν πληρεί τα κριτήρια ούτε του μετρίου ούτε του σοβαρού βαθμού.

2.2. Γενικές αρχές αντιμετώπισης μείζων/απειλητικών για τη ζωή αιμορραγιών

Η αιμορραγία ως συνέπεια τραύματος αποτελεί την αιτία για >35% των θανάτων των τραυματιών προ της εισαγωγής τους στο νοσοκομείο και >40% των θανάτων το πρώτο 24ωρο. Μία μεγάλη αιμορραγία είναι η αιτία μίας αλυσίδας απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών, όπως περαιτέρω διαταραχές ηκτικότητας, λοίμωξεις ή κυκλοφορική καταπληξία (shock), που πολλές φορές μπορεί να εμφανίζονται όλες μαζί ταυτόχρονα. Η εφαρμογή προφυλακτικής ή θεραπευτικής αντιθρομβωτικής αγωγής σε ολόένα και μεγαλύτερο ποσοστό πληθυσμού καθώς και η αύξηση των διαθέσιμων γι' αυτό τον σκοπό παρεντερικών και από του στόματος σκευασμάτων (ασπιρίνης και άλλων

αντιαμοπεταλιακών, ηπαρίνης, άμεσων αναστολέων θρομβίνης ή του παράγοντα Χ της πήξης) αυξάνουν σημαντικά το κίνδυνο της αιμορραγίας.

Η διαχείριση της μείζονος αιμορραγίας (κατά την ISTH) και της σοβαρής/απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας (κατά GUSTO) περιλαμβάνει την έγκαιρη αναγνώριση της αιτίας της αιμορραγίας (π.χ. τραύμα, χειρουργική επέμβαση, διαταραχές πηκτικότητας) που άμεσα ακολουθείται από μέτρα περιορισμού της απώλειας αίματος και την αποκατάσταση αιμοδυναμικής σταθερότητας, με τελικό σκοπό την επαρκή αιμάτωση και ιστική οξυγόνωση ζωτικών οργάνων.

Γενικά μέτρα προς αρχική αντιμετώπιση της αιμορραγίας

- Ελαχιστοποίηση του χρόνου από την διαπίστωση της αιμορραγίας (π.χ. τραύμα) μέχρι και την στιγμή αντιμετώπισης (π.χ. χειρουργείο).
- Εφαρμογή ελαστικής περιδέσης ως επιπλέον μέτρο σε περιπτώσεις απειλητικών για την ζωή εξωτερικών αιμορραγιών από τα άνω / κάτω άκρα του σώματος.
- Σε περιπτώσεις ασθενών με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, χωρίς κλινικά σημεία εγκεφαλαίου νορμοξαιμίας (90 mmHg < PaO₂ < 100 mmHg) και νορμοκαπνίας (35 mmHg < PaCO₂ < 40 mmHg).
- Ανάλογα με το ανατομικό σημείο της αιμορραγίας επιβάλλεται αρχικά ο απεικονιστικός έλεγχος, υπερηχογραφικά ή/και με αξονική τομογραφία, για διαπίστωση ελεύθερου περιτοναϊκού υγρού σε κακώσεις του κορμού, καθώς και επείγουσα χειρουργική διερεύνηση σε περίπτωση ύπαρξης ελεύθερου περιτοναϊκού υγρού με αιμοδυναμική αστάθεια. Ενδελεχής απεικονιστικός έλεγχος με αξονική τομογραφία πολλαπλών τομών μπορεί να γίνει μόλις σταθεροποιηθεί αιμοδυναμικά ο ασθενής.
- Ασθενείς σε αιμορραγική καταπληξία στους οποίους έχει εντοπισθεί η προέλευση της αιμορραγίας πρέπει να υποβληθούν σε άμεση χειρουργική επέμβαση πλήρους αποκατάστασης της βλάβης, εκτός και εάν τα αρχικά μέτρα αντιμετώπισης και σταθεροποίησης της αιμορραγίας έχουν αποδώσει.
- Δεν αρκεί ο αιματοκρίτης ως μόνος εργαστηριακός δείκτης παρακολούθησης της αιμορραγίας, ενώ προτείνεται να συμπεριλαμβάνεται η τιμή του γαλακτικού ανιόντος ή του ελλείματος βάσεως στην εκτίμηση και παρακολούθηση της βαρύτητας αιμορραγίας ως δείκτης μίας πιθανής επακόλουθης αιμορραγικής καταπληξίας.
- Προτείνεται επίσης η άμεση και επαναλαμβανόμενη συνδυασμένη μέτρηση ινωδογόνου, αιμοπεταλίων, χρόνου προθρομβίνης (PT), και χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) για την παρακολούθηση των διαταραχών της πηκτικότητας μετά από τραυματική ή περιεγχειρητική αιμορραγία.
- Επιπλέον παράμετροι των οποίων η παρακολούθη-

ση βοηθά στην εκτίμηση της επιτυχίας των λαμβανόμενων θεραπευτικών μέτρων είναι η μέτρηση της καρδιακής παροχής, οι μεταβολές του όγκου αίματος (μεταβολές όγκου παλμού και της διαφορικής πίεσης του αίματος), και ο κορεσμός του κεντρικού φλεβικού αίματος S_vO₂.

Ενδοφλέβια υγρά, ινóτροπα φάρμακα και μεταγγίσεις, διαχείριση θερμοκρασίας. Προτείνεται ως στόχος η διατήρηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης μεταξύ 80-90 mmHg σε κάθε τραυματική αιμορραγία στην οποία έχει ελεγχθεί η αιτία της αιμορραγίας. Για τις περιπτώσεις ενδοκράνιας αιμορραγίας ο αναγνώστης παραπέμπεται στο επόμενο κεφάλαιο 2.3.

Επιβάλλεται έγκαιρη έναρξη χορήγησης κρυσταλλοειδών διαλυμάτων σε ασθενή με πτώση αρτηριακής πίεσης συνεπεία αιμορραγίας από τραύμα, με προσπάθεια αποφυγής υπότονων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Η χρήση των νεώτερων κολλοειδών διαλυμάτων, στις συνιστώμενες δόσεις, μπορεί να ακολουθήσει τα κρυσταλλοειδή. Αυτό ισχύει και για τη χρήση υπέρτονων διαλυμάτων στην αρχική φάση αντιμετώπισης σε διατιτραίνοντα τραύματα του κορμού με έντονη αιμοδυναμική αστάθεια.

Σε περίπτωση μη ικανοποιητικής αναταπόκρισης στην χορήγηση ενδοφλεβίων υγρών, όπως και στην περίπτωση δυσπραγίας του μυοκαρδίου, προτείνεται η χρήση ινóτροπων παραγόντων με σκοπό την διατήρηση των στόχων της αρτηριακής πίεσης.

Σε μαζική αιμορραγία χορηγούνται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) και συμπυκνωμένα ερυθρά σε αναλογία από 2:1 έως 1:2. FFP ενδείκνυται σε αιμορραγία α) εκσεσημασμένης μικροαγγειακής αιτιολογίας με τιμές χρόνου προθρομβίνης (PT) πάνω από 1,5 φορές την τιμή του μάρτυρα, ή INR ή χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) πάνω από το διπλάσιο της φυσιολογικής τιμής, β) από γνωστή ανεπάρκεια μεμονωμένου παράγοντα πήξης, γ) εκσεσημασμένη ανεπάρκεια πολλαπλών παραγόντων πήξης.

Σκοπός των *μεταγγίσεων* είναι η αύξηση της ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς. Η απόφαση για μετάγγιση πρέπει να βασίζεται τόσο στην κλινική κατάσταση του ασθενούς όσο και στα εργαστηριακά αποτελέσματα. Η τιμή της αιμοσφαιρίνης σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα του ασθενούς (ηλικία, συνυπάρχοντα νοσήματα κυρίως του καρδιαγγειακού συστήματος και των νεφρών, χρόνια αναιμία ή οξεία αιμορραγία, τιμές οξυγόνου στο αρτηριακό ή και φλεβικό αίμα) καθορίζει την ανάγκη μετάγγισης αίματος. Η διατήρηση τιμών αιμοσφαιρίνης μεταξύ 7-9 g/dL επιτυγχάνει την καλύτερη ιστική οξυγόνωση, ως παράγωγο της αιματικής παροχής και της περιεκτικότητας σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος.

Η μετάγγιση αίματος και παραγώγων σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες που βασίζονται σε τεκμηριωμένες ενδείξεις (5) βελτιώνουν την ασφάλεια των ασθενών, εξοικονομούν πολύτιμα αποθέματα αίματος και

μειώνουν το οικονομικό κόστος. Για λεπτομερέστερες πληροφορίες και βοήθεια ο αναγνώστης παραπέμπεται στις επίκαιρες (2016).

Συστάσεις της Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας για την Περιεχειρητική Διαχείριση Ασθενών που Λαμβάνουν Αντιθρομβωτικούς Παράγοντες: http://anaesthesiology.gr/media/File/pdf/GL20160210_PERIEGXEIRITIKI_DIAXEIRISI_ASTHENON_POY_LAMBANOYN_ANTITHROMBOTIKOYS.pdf.

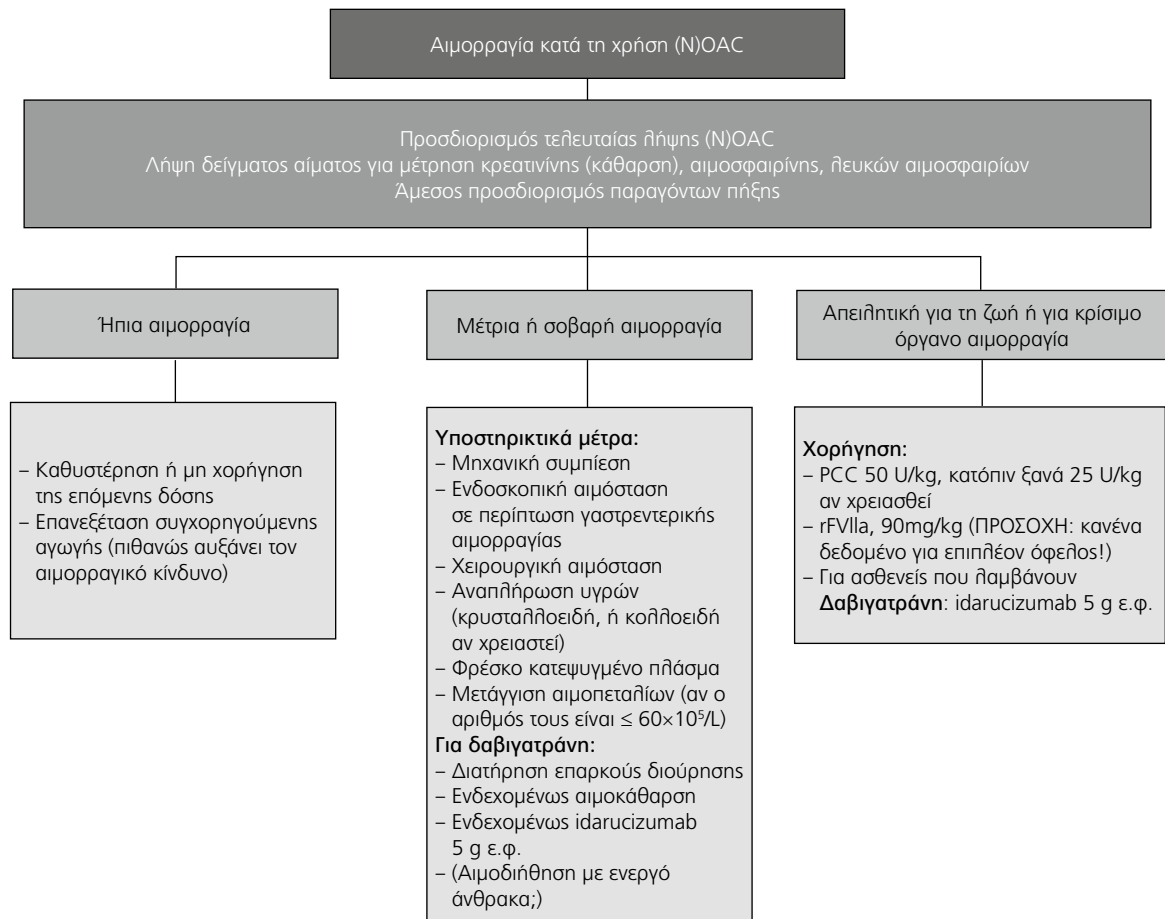
Με σκοπό την διατήρηση νορμοθερμίας οφείλουν να λαμβάνονται μέτρα μείωσης της απώλειας και διατήρηση φυσιολογικής θερμοκρασίας σώματος, ενώ προτείνεται η ήπια και ελεγχόμενη υποθερμία μέσα στις πρώτες 48 ώρες σε περιπτώσεις κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης.

Εξειδικευμένη διαχείριση αιμορραγίας σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή

Τα προτεινόμενα μέτρα για τη διαχείριση της αιμορραγίας στον ασθενή που λαμβάνει από του στόματος αντιπηκτικά, είτε πρόκειται για ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (κουμαρινικά) είτε για άμεσους, μη εξαρτώμενους από τη βιταμίνη Κ αναστολείς της θρομβίνης ή του παράγοντα Χ (non-vitamin K-dependent oral anticoagulants - NOAC), συνοψίζονται στην Εικόνα 1. Οι συστάσεις αυτές βασίζονται στις επικαιροποιημένες (2015) Πρακτικές Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association - EHRA) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (6).

Τα *συμπυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης* (prothrombin complex concentrates, PCC), τα ενεργοποιημένα PCC (FEIBA), και ο ανασυνδυασμένος

Εικόνα 1. Διαχείριση αιμορραγιών σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή από του στόματος ανάλογα με τη βαρύτητα του επεισοδίου. Προσαρμοσμένη από τις επικαιροποιημένες (2015) Πρακτικές Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association - EHRA) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (6).



ε.φ.: ενδοφλέβια, (N)OAC = (non vitamin K-dependent) oral anticoagulants(s), PCC = συμπυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης.

παράγοντας πήξης VIIa (rFVIIa) μπορούν να χορηγηθούν ως «θεραπείες διάσωσης» σε απειλητικές και μη ελεγχόμενες με άλλο τρόπο αιμορραγίες. Τα PCC θωρούνται «κλασικοί» παράγοντες αναστροφής των κουμαρινικών αντιπηκτικών σε ασθενείς με σοβαρή/ απειλητική αιμορραγία. Συστήνεται να παρακολουθείται το ιονισμένο Ca^{2+} και να διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα με χορήγηση αλάτων Ca^{2+} , ιδιαίτερα σε μαζική μετάγγιση αίματος. Τα PCC συστήνονται επίσης «κατ'επαγωγή» (με βάση πειραματικά μοντέλα ή μελέτες σε υγιείς εθελοντές, και παρά την έλλειψη κλινικών δεδομένων σε αιμορραγούντες ασθενείς), και μάλιστα στις ίδιες δόσεις, σε απειλητικές αιμορραγίες σε ασθενείς που λαμβάνουν νέα από του στόματος αντιπηκτικά, δηλαδή άμεσους αναστολείς της θρομβίνης ή του παράγοντα X (Εικόνα 1). Όσον αφορά τη χρήση ενεργοποιημένων PCC ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa, πρέπει να τονισθεί ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι αυτή επιφέρει κάποιο πρόσθετο κλινικό όφελος που να δικαιολογεί την πολύ υψηλή τιμή τους, και άρα γενικά πρέπει να αποφεύγεται.

Τρανεξαμικό οξύ 20-25 mg/kg βάρους σώματος μπορεί να χορηγηθεί σε αναμενόμενη σημαντική χειρουργική αιμορραγία, ενώ σε απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες χορηγείται bolus 1 gr ενδοφλέβια και συνεχίζει με έγχυση 1 g σε 8 ώρες, εάν είναι δυνατόν ακόμη και κατά τη διακομίδα προς το νοσοκομείο.

Παράγοντες αναστροφής για τα άμεσα, μη κουμαρινικά από του στόματος αντιπηκτικά

Τρεις παράγοντες αναστροφής των νέων από του στόματος αντιπηκτικών (άμεσων αναστολέων της θρομβίνης ή του παράγοντα Χα) έχουν παρασκευασθεί και βρίσκονται σε διάφορα στάδια κλινικής αξιολόγησης.

Το *idarucizumab* (Praxbind®), το «αντίδοτο» της δαβιγατράνης, έχει ήδη εγκριθεί για χρήση και είναι διαθέσιμη στις Ηνωμένες Πολιτείες, στην Ευρώπη και στην Ελλάδα. Πρόκειται για τμήμα ανθρωποποιημένου (humanized) μονοκλωνικού αντισώματος (Fab) που δεσμεύεται με τη δαβιγατράνη με συγγένεια περίπου 300 φορές πιο ισχυρή από τη συγγένεια δέσμευσης της δαβιγατράνης στη θρομβίνη. Το *idarucizumab* δεσμεύεται εκλεκτικά και ειδικά με τη δαβιγατράνη και τους μεταβολίτες της και εξουδετερώνει την αντιπηκτική τους δράση. Τόσο το ίδιο το αντίσωμα όσο και τα συμπλέγματα *idarucizumab*-δαβιγατράνης απεκκρίνονται από τους νεφρούς, με χρόνο ημίσειας ζωής 45 min (επί φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας) μετά από ενδοφλέβια έγχυση του αντιδότη. Για λεπτομερή περιγραφή των ιδιοτήτων του *idarucizumab* ο αναγνώστης παραπέμπεται στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος και σε πρόσφατα άρθρα ανασκόπησης (7).

Μια προοπτική, ανοικτής επισήμανσης, μη τυχαιοποιημένη, μη ελεγχόμενη μελέτη (RE-VERSE-AD) είναι

υπό εξέλιξη για να διερευνηθεί τη θεραπεία ενήλικων ασθενών υπό δαβιγατράνη, οι οποίοι παρουσιάζονται με απειλητική για τη ζωή ή ανεξέλεγκτη αιμορραγία, ή που χρειάζονται επείγον χειρουργείο ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο είναι η μέγιστη ποσοστιαία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαβιγατράνης εντός 4 ωρών μετά από τη χορήγηση *idarucizumab*, με βάση τον κεντρικό εργαστηριακό προσδιορισμό του χρόνου αραιωμένης θρομβίνης (dTT) ή του χρόνου πήξης της εκαρίνης (ECT) (8). Μια ενδιάμεση ανάλυση της RE-VERSE AD συμπεριέλαβε δεδομένα για 66 ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία και 57 που χρειάζονταν μια επείγουσα διαδικασία (9). Αποτελέσματα από τις αξιολογήσεις του κεντρικού εργαστηρίου ήταν διαθέσιμα για μια υποκατηγορία 90 ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς (>89%), πέτυχαν πλήρη αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαβιγατράνης στις πρώτες 4 ώρες μετά τη χορήγηση 5 g *idarucizumab*. Οι επιδράσεις αναστροφής ήταν εμφανείς αμέσως μετά τη χορήγηση. Η αποκατάσταση της αιμόστασης επιτεύχθηκε στο 91% των αξιολογήσιμων ασθενών που είχαν σοβαρή αιμορραγία και φυσιολογική αιμόσταση παρατηρήθηκε στο 92% των ασθενών που χρειάζονταν μια επείγουσα επεμβατική πράξη (9).

Idarucizumab – χορήγηση. Το *idarucizumab* παρέχεται σε 2 φιαλίδια των 2,5 g ανά 50 mL και χορηγείται ενδοφλέβια, ως δύο διαδοχικές εγχύσεις, διάρκειας 5 έως 10 λεπτών η καθεμία, ή ως εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση (bolus). Οι εγχύσεις γίνονται μέσα σε 15 λεπτά η μία από την άλλη. Δεν απαιτείται αραιώση του φαρμάκου πριν από τη χορήγηση, το σκεύασμα πρέπει όμως να φυλάσσεται σε ψυγείο το οποίο να είναι άμεσα προσβάσιμο στα τμήματα επείγοντων περιστατικών και τις εντατικές μονάδες του εκάστοτε νοσοκομείου. Να τονισθεί επίσης ότι στην κλινική πράξη ΔΕΝ απαιτείται εργαστηριακός έλεγχος της πηκτικότητας κατά και μετά τη χορήγηση του αντιδότη.

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 1, το *idarucizumab* έχει ήδη αρχίσει να εντάσσεται σε σύγχρονους αλγορίθμους διαχείρισης των απειλητικών (για τη ζωή ή για κρίσιμο όργανο) αιμορραγιών σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή, όπως για παράδειγμα αυτός που συστήνεται στις επικαιροποιημένες (το 2015) Πρακτικές Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association - EHRA) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (6). Πρέπει πάντως να τονισθούν στο σημείο αυτό τόσο η ανάγκη για περισσότερα δεδομένα, κυρίως από την περάτωση της ακόμη τρέχουσας μελέτης RE-VERSE-AD, όσο και η απόκτηση εμπειρίας με τον παράγοντα αναστροφής στην κλινική πράξη που τώρα ξεκινά, μέχρι να οριστικοποιηθούν και καθιερωθούν οι ενδείξεις χορήγησής του.

Το *andexanet alfa*, παράγων αναστροφής των αναστολέων του Χα, χορηγείται ως bolus και ακολουθούμενο από δίωρη ενδοφλέβια έγχυση. Πρό-

κεται για ανασυνδυασμένο παράγοντα X που είναι ο ίδιος καταλυτικά ανενεργός (δεν οδηγεί σε σχηματισμό θρομβίνης και σε πήξη), συνδέεται όμως με τον εκάστοτε αναστολέα-αντιπηκτικό και, ως «δόλωμα» (decoy), τον απομακρύνει από τον πραγματικό στόχο του, το φυσικό παράγοντα X του ασθενούς (10). Το andexanet ανέστρεψε την αντιπηκτική δράση της απιξαμπάνης και ριβαροξαμπάνης σε ηλικιωμένους εθελοντές (11) καθώς και πιο πρόσφατα σε 67 ασθενείς με οξεία μείζονα αιμορραγία στα πλαίσια τρέχουσας πολυκεντρικής ανοιχτής μελέτης (12). Στην τελευταία μελέτη, η δραστηριότητα αναστολής του παράγοντα Xa ελάττωθηκε μετά τη χορήγηση του bolus κατά 89% στους ασθενείς που λάμβαναν ριβαροξαμπάνη και κατά 93% σε αυτούς υπό απιξαμπάνη. Η ελάττωση αυτή διατηρήθηκε καθόλη τη διάρκεια έγχυσης (12). Το andexanet αναμένεται να εγκριθεί και να είναι διαθέσιμο για κλινική χρήση στο προσεχές μέλλον.

Το ciraparantag (PER977), ένα μικρό συνθετικό μόριο που συνδέεται με (και φέρεται να εξουδετερώνει) όλα τα γνωστά νέα αντιπηκτικά, αλλά και μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες, βρίσκεται σε πιο πρώιμο στάδιο κλινικής αξιολόγησης και δε μπορεί να γίνει πρόβλεψη για το πότε (και εάν) θα εγκριθεί.

Φύλαξη και διαχείριση των παραγόντων αναστροφής στα νοσοκομεία. Λόγω της υψηλής τιμής της ιδιαιδι-

ζουμάμπης και των άλλων αντιδότην που αναμένεται να εγκριθούν προσεχώς, αλλά και των σοβαρών συνεπειών ενδεχόμενης υπερβολικής χρήσης ή κατάχρησής τους (κίνδυνος θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο, στους οποίους γίνεται εξουδετέρωση της δράσης των αντιπηκτικών χωρίς να υπάρχει ζωτική ένδειξη!) είναι απαραίτητο να υπάρχει σε κάθε νοσοκομείο σαφές πρωτόκολλο που να καθορίζει:

- ΠΟΥ φυλάσσονται τα αντίδοτα/παράγοντες αναστροφής
- ΠΟΙΟΣ έχει πρόσβαση σε αυτά και ποιος είναι εξουσιοδοτημένος να τα χορηγήσει
- ΠΟΙΕΣ είναι οι ενδείξεις και ποιες οι αντενδείξεις για τη χορήγησή τους.

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις προτεινόμενες γενικές ενδείξεις και αντενδείξεις για τη χρήση παραγόντων αναστροφής των νέων από του στόματος αντιπηκτικών, όπως αυτές συνοψίσθηκαν πολύ πρόσφατα από την ISTH (13). Σημειωτέον ότι οι συστάσεις αυτές ισχύουν όχι μόνο για το idarucizumab αλλά και για το andexanet, παρά το ότι το τελευταίο δεν είναι ακόμη διαθέσιμο για κλινική χρήση.

2.3. Ενδοκράνια αιμορραγία

Η αντιπηκτική αγωγή αυξάνει τον κίνδυνο ενδοκρά-

Πίνακας 1. Σύγχρονες ενδείξεις και αντενδείξεις για τη χρήση παραγόντων αναστροφής των άμεσων, μη κουμαρινικών από του στόματος αντιπηκτικών

Ενδείξεις για χρήση:
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία: ενδοκρανιακή αιμορραγία, συμπτωματική ή εκτεταμένη εξωσκληρίδια αιμορραγία, ή ανεξέλεγκτη αιμορραγία
Αιμορραγία σε κλειστή κοιλότητα ή σε ζωτικής σημασίας όργανο: Ενδονωτιαία, ενδοφθάλμια, περικαρδιακή, ενδοπνευμονική, οπισθοπεριτοναϊκή, ή ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος
Εμμένουσα ανεξέλεγκτη μείζον αιμορραγία παρά τα τοπικά αιμοστατικά μέτρα, ή κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας λόγω καθυστερημένης κάθαρσης άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (NOAC) ή υπερδοσολογία NOAC.
Έκτακτη χειρουργική επέμβαση ή παρέμβαση σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας: νευροχειρουργική επέμβαση (ενδοκρανιακή, επισκληρίδια ή νωτιαίου σωλήνα), οσφυονωτιαία παρακέντηση, καρδιο-αγγειακή χειρουργική επέμβαση (διαχωρισμός αορτής / αποκατάσταση ανευρύσματος), ηπατική ή άλλη σοβαρή χειρουργική επέμβαση ενδοκοιλιακών οργάνων.
Πιθανή ένδειξη για χρήση:
Ανάγκη επείγουσας χειρουργικής επέμβασης ή παρέμβασης σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται αντίδοτα:
Προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση
Γαστρεντερικές αιμορραγίες που ανταποκρίνονται σε απλά υποστηρικτικά μέτρα
Υψηλά επίπεδα φαρμάκου ή υπερβολική δοσολογία αντιπηκτικής αγωγής χωρίς αιμορραγία
Ανάγκη χειρουργικής επέμβασης ή παρέμβασης που μπορεί να καθυστερήσει αρκετά ώστε να επιτραπεί η κάθαρση του αντιπηκτικού φαρμάκου

Σύμφωνα με τις επικαιροποιημένες συστάσεις της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH) (13).
NOAC = non vitamin K-dependent oral anticoagulants).

νιας αιμορραγίας 7-10 φορές, ιδίως στην περίπτωση ανταγωνιστών βιταμίνης Κ, με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά να εμφανίζουν ελαττωμένο τον αντίστοιχο κίνδυνο κατά 33%-69%. Η ενδοκράνια αιμορραγία είναι η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των από του στόματος αντιπηκτικών και σχετίζεται με θνητότητα περί το 50% (14). Αιφνίδια εστιακή σημειολογία ή πτώση επιπέδου συνείδησης σε ασθενείς υπό αντιπηκτικά χρήζει άμεσης απεικόνισης με αξονική τομογραφία εγκεφάλου.

Σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή συνιστάται επειγούσα διόρθωση της ηκτικότητας του αίματος και ισχύουν οι οδηγίες για αντιμετώπιση απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας όπως αυτές περιγράφηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο 2.2, στην Εικόνα 1 και στον Πίνακα 1. Πρέπει όμως να τονισθεί ότι μόνη η διόρθωση του ηκτικού μηχανισμού δεν επαρκεί για μείωση της θνητότητας. Μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης με στόχο τα 130-140 mmHg σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Σε αυτόματες ενδοκράνιες αιμορραγίες υπό ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, ο συνδυασμός μείωσης του INR σε επίπεδα κατώτερα του 1,3 και της συστολικής αρτηριακής πίεσης κάτω από 160 mmHg εντός 4 ωρών από την άφιξη στο νοσοκομείο αναφέρθηκε να σχετίζεται με μείωση του τελικού όγκου αιματώματος (15).

Για τη διαχείριση της ενδοκράνιας αιμορραγίας σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ισχύουν οι εξής *κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις* (16):

Η νοσηλεία σε νευρολογική μονάδα εντατικής θεραπείας ή αυξημένης φροντίδας μειώνει τη θνησιμότητα.

Η υπερθερμία, η υπεργλυκαιμία και η υπογλυκαιμία θα πρέπει να θεραπεύονται επιθετικά.

Ο έλεγχος για δυσφαγία θα πρέπει να προηγείται λήψης τροφής ή φαρμάκων από το στόμα.

Συσκευές διαλείπουσας εξωτερικής συμπίεσης θα πρέπει να τοποθετούνται στα κάτω άκρα από την πρώτη ημέρα νοσηλείας για την πρόληψη της φλεβοθρόμβωσης.

Μετά από επαναληπτική νευροαπεικόνιση που επιβεβαιώνει την απουσία αύξησης του όγκου του αιματώματος συνιστάται η υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους, ή η ενδοφλέβια έγχυση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, σε δόση προφύλαξης και σε χρονικό διάστημα εντός 2-4 ημερών από την εκδήλωση της ενδοκράνιας αιμορραγίας στα πλαίσια της πρόληψης φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής.

Προληπτική αντιεπιληπτική αγωγή δε συνιστάται, ενώ συνιστάται συνεχής ηλεκτροεγκεφαλογραφική καταγραφή σε ασθενείς με πτώση επιπέδου συνείδησης δυσανάλογο ως προς την έκταση του αιματώματος στα πλαίσια έγκαιρης διάγνωσης της επιληπτικής κατάστασης με απουσία σπασμών.

Υδροκέφαλος μπορεί να επιπλέξει την ενδοκράνια αιμορραγία στην οξεία φάση της είτε μέσω σχηματισμού ενδοκοιλιακού θρόμβου που διαταράσσει τη

φυσιολογική ροή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, είτε μέσω παρεμπόδισης της φυσιολογικής παροχέτευσης του στον υπαραχνοειδή χώρο, είτε λόγω πιεστικών φαινομένων του αιματώματος, για παράδειγμα επί του υδραγωγού του Sylvius σε αιμάτωμα παρεγκεφαλιδός. Η τοποθέτηση ενδοκοιλιακού καθετήρα παροχέτευσης συνιστάται σε ασθενείς με υδροκέφαλο, ιδίως αν συνυπάρχει πτώση του επιπέδου συνείδησης, μετά την εξομάλυνση του ηκτικού μηχανισμού.

Η τοποθέτηση της κεφαλής στις 30°, η ενδοφλέβια χορήγηση μαννιτόλης ή υπέρτονων υγρών και ήπια καταστολή δύνανται να ελαττώσουν την αυξημένη ενδοκράνια πίεση, ενώ τα κορτικοστεροειδή είναι αναποτελεσματικά και αυξάνουν τις επιπλοκές.

Η χειρουργική αντιμετώπιση έχει απόλυτη ένδειξη σε παρεγκεφαλιδικά αιματώματα που προκαλούν πίεση στο στέλεχος ή υδροκέφαλο ή όταν ο ασθενής επιδεινώνεται κλινικά. Για τα υπεραχνηϊκά αιματώματα, η χειρουργική αντιμετώπιση έχει θέση σε ευμεγέθεις λοβώδεις αιμορραγίες που απέχουν <1 cm από την επιφάνεια του εγκεφάλου ενώ στις λοιπές αιμορραγίες η χειρουργική αντιμετώπιση σχετίζεται με χειρότερη έκβαση, ειδικά σε εν τω βάθει αιμορραγίες και σε ασθενείς που είναι ήδη σε κώμα. Σε περιπτώσεις επικείμενου εγχολλεασμού η άμεση χειρουργική εκκένωση του αιματώματος μπορεί να αποβεί σωτήρια (17).

Η άμεση έναρξη νευρολογικής αποκατάστασης ενός ασθενούς μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία είναι απαραίτητη για τη μείωση της αναπηρίας.

Τέλος, η αντιπηκτική αγωγή δεν πρέπει να θεωρείται πάντα ως η μόνη αιτία αυτόματης ενδοκράνιας αιμορραγίας και πλήρης έλεγχος με αγγειογραφία για υποκείμενη αγγειακή βλάβη συνιστάται σε νέους ασθενείς, με άτυπη εντόπιση της αιμορραγίας και σε ασθενείς με απουσία ιστορικού υπέρτασης (18).

Επανάναρξη αντιπηκτικής αγωγής

Μετά από κάθε ενδοκράνια αιμορραγία πρέπει να επανεξετάζεται η ένδειξη της αντιπηκτικής αγωγής. Εφόσον αυτή συνεχίζει να υπάρχει, εξετάζονται και αντιμετωπίζονται συναφείς παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου, τόσο φαρμακευτικοί (παράλληλη μονή ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις) όσο και μη φαρμακευτικοί (π.χ. αρύθμιστη αρτηριακή υπέρταση, κατάχρηση οινοπνεύματος και άλλων ουσιών). Συνιστάται αυστηρά ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα <130/80 mmHg (19).

Εν τω βάθει εγκεφαλική αιμορραγία (υπερτασικής αιτιολογίας). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την καλύτερη χρονική στιγμή επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής. Στην υποξεία φάση υφίσταται κίνδυνος επιδείνωσης της προτέρας αιμορραγίας και στη χρονία φάση υπάρχει κίνδυνος νέας ενδοκράνιας αιμορραγίας. Θεωρούμε ως χρονικό όριο υποξείας-χρονίας φάσης τους 1-3 μήνες μετά την αιμορραγία. Κατά την υποξεία φάση η επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής θα

πρέπει γενικά να αποφεύγεται. Όμως, ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ισχαιμίας, όπως όσοι φέρουν μεταλλική βαλβίδα ή αυτοί με ενδοκαρδιακό θρόμβο, μπορούν (και πρέπει) να ξεκινήσουν αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της υποξείας φάσης, ακόμη και μέσα στην εβδομάδα αν η αιμορραγία είναι περιορισμένη.

Η ιδανική περίοδος για τους περισσότερους ασθενείς οι οποίοι χρειάζονται επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής είναι 10-30 εβδομάδες μετά την αιμορραγία (20), χωρίς όμως το συγκεκριμένο χρονικό παράθυρο να είναι δεσμευτικό. Μέχρι την έναρξη αντιπηκτικών σε θεραπευτική δόση, η χορήγηση ασπιρίνης, ή ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους σε δόση πρόληψης, κρίνεται ασφαλείς εφόσον υπάρχει ισχυρή ένδειξη (16).

Λοβώδης ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Οι μη τραυματικές λοβώδεις αιμορραγίες παρουσιάζουν πολύ υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής σε σχέση με τις υπερτασικής αιτιολογίας αιμορραγίες που εντοπίζονται στα βασικά γάγγλια, στο στέλεχος, στην έσω κάψα, το θάλαμο και την παρεγκεφαλίδα), και η επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής στις περισσότερες περιπτώσεις σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής αιμορραγίας (16). Παρά τη σύσταση ορισμένων κατευθυντήριων οδηγιών για αποφυγή επανέναρξης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με μη τραυματική λοβώδη αιμορραγία που οφείλεται σε λήψη αντιπηκτικής αγωγής (16), πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία στα πλαίσια λήψης αντιπηκτικών σχετίζεται με ελάττωση της μακροχρόνιας θνησιμότητας και των ισχαιμικών συμβαμάτων, χωρίς να επιπλέκεται με αύξηση των αιμορραγικών συμβαμάτων σε σύγκριση με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (15). Κατά συνέπεια, η επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να εξατομικεύεται σε ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία λοβώδους εντόπισης με βάση τις βαθμονομημένες κλίμακες (scores) διαστρωμάτωσης κινδύνου για ισχαιμικά και αιμορραγικά συμβάματα.

Στην περίπτωση κοιλιακής μαρμαρυγής ως ένδειξης αντιπηκτικής αγωγής και μη ελεγχόμενων συναφών παραγόντων αιμορραγικού κινδύνου, η *διαδερμική σύγκληση του αριστερού ωτίου* είναι μια εναλλακτική θεραπευτική λύση αντί για επανέναρξη της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αιμορραγικών συμβαμάτων. Όλα τα νεώτερα αντιπηκτικά σχετίζονται με σημαντικά ελαττωμένο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας σε σχέση με τους ανταγωνιστές βιταμίνης K και θα πρέπει να προτιμώνται στη θέση των παλαιότερων εφόσον έχουν ένδειξη. Στην περίπτωση επανέναρξης με ανταγωνιστές βιταμίνης K, ο συχνός έλεγχος του INR είναι απαραίτητος για την αποφυγή υπερδοσολογίας.

2.4. Αιμορραγία στον πολυτραυματία

Πολυτραυματίας καθορίζεται ο ασθενής με τραυματικές κακώσεις σε δύο τουλάχιστον όργανα που σχε-

τίζονται με πιθανές δυντικές απειλητικές για την ζωή του καταστάσεις. Οι ασθενείς με πολλαπλές κακώσεις εξακολουθούν να αποτελούν το μεγαλύτερο φόβο για θανατηφόρο κατάληξη. Η μεγάλη αιμορραγία και η κρανιοεγκεφαλική κάκωση μπορεί να προκαλέσουν το θάνατο του πολυτραυματία μέσα στις πρώτες ώρες. Τα τελευταία χρόνια, η βαθμολόγηση των κακώσεων με βάση διεθνείς βαθμολογικές κλίμακες και οι αλγόριθμοι αντιμετώπισης των πολυτραυματιών έχουν αυξήσει την επιβίωση των ασθενών αυτών.

Στην περίπτωση των πολυτραυματιών υπό αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να εφαρμοσθούν όσα αναφέρονται στο κεφάλαιο 2.2 για τις γενικές αρχές αντιμετώπισης μειζόνων / απειλητικών για τη ζωή αιμορραγιών (βλ. και Εικόνα 1, Πίνακα 1). Από ορθοπαιδική σκοπιά η γρήγορη ακινητοποίηση των καταγμάτων είναι πρωταρχικός σκοπός. Στον πολυτραυματία αρχικά γίνεται η άμεση σταθεροποίηση των καταγμάτων με εξωτερική οστεοσύνθεση, που φέρει το πλεονέκτημα της σε ταχείας ακινητοποίησης του κατάγματος χωρίς απώλεια αίματος. Μετά την σταθεροποίηση του πολυτραυματία, η οριστική αντιμετώπιση των καταγμάτων με εσωτερική οστεοσύνθεση μπορεί να γίνει από 4 ως 14 ημέρες ανάλογα με την σοβαρότητα των κακώσεων του (21). Ιδιαίτερα σημαντική είναι η χρήση της εξωτερικής οστεοσύνθεσης στην αντιμετώπιση καταγμάτων της πυέλου. Αυτή μπορεί να τοποθετηθεί ακόμη και στα εξωτερικά ιατρεία (c-clamp).

Επιπεπλεγμένα κατάγματα. Η πλειονότητα των επιπεπλεγμένων καταγμάτων πρέπει να αντιμετωπισθεί μέσα στο πρώτο εξάωρο λόγω του φόβου λήψης. Πρέπει να σημειωθεί ότι όλα τα επιπεπλεγμένα κατάγματα αντιμετωπίζονται με εξωτερική οστεοσύνθεση οπότε η αιμορραγία είναι ελάχιστη.

Κατάγματα ισχίου. Οι ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή με μεμονωμένα κατάγματα ισχίου είναι συνήθως άνω των 65 ετών και αποτελούν την πλειοψηφία των ασθενών των ορθοπαιδικών κλινικών. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς έχουν ανάγκη ταχείας αλληλά όχι επειγούσας επέμβασης. Υπάρχει ο χρόνος της αναμονής 12-24 ωρών προκειμένου να γίνουν οι εργαστηριακές εξετάσεις και η κατάλληλη προετοιμασία ώστε να υποβληθούν στην επέμβαση μέσα σε 24ώρες.

Υπόλοιπα κατάγματα. Δεν υπάρχουν άλλα κατάγματα που να μη μπορούν να περιμένουν 12-24 ώρες προκειμένου να παρέλθει η αντιπηκτική δράση των φαρμάκων που παίρνει ο ασθενής και να υποβληθεί στην επέμβαση. Η μετεχειρητική επανέναρξη των αντιπηκτικών φαρμάκων καθορίζεται από τον θρομβωτικό κίνδυνο του ασθενή και την μετεχειρητική αιμορραγία.

2.5. Αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης K εμφανίζουν ένα κίνδυνο αιμορραγίας από το

πεπτικό της τάξης του 5,8 ανά 1000 άτομα ανά έτος, το οποίο πρακτικά σημαίνει κίνδυνο κατά 3 φορές περίπου αυξημένο σε σχέση με τον κίνδυνο στο γενικό πληθυσμό. Αντίστροφα, υπολογίζεται ότι το 8-15% των ασθενών που εμφανίζουν οξεία αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό και το 7% εκείνων με αιμορραγία από το κατώτερο πεπτικό λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά (22). Τα αίτια της αιμορραγίας είναι τα ίδια που συναντούμε σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά, με το πεπτικό έλκος να αποτελεί το συχνότερο εύρημα κατά τη διάρκεια της γαστροσκόπησης.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά και εμφανίζουν αιμορραγία πεπτικού νοσηλεύονται συνήθως για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με εκείνους που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά, η θνητότητα όμως από την αιμορραγία δε φαίνεται να αυξάνεται, δεδομένου ότι αυτή εξαρτάται περισσότερο από τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα του ασθενούς (23). Για τα νεότερα αντιπηκτικά δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα, φαίνεται όμως ότι γενικά ο κίνδυνος αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα είναι δοσοεξαρτώμενος και παρόμοιος - ή ακόμη και αυξημένος - σε σύγκριση με αυτόν που εμφανίζουν ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Στις εγκριτικές μελέτες διαπιστώθηκε αύξηση των (μη θανατηφόρων) αιμορραγιών από το γαστρεντερικό - σε σύγκριση με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά - για τα 150 mg δαβιγατράνης, τα 20 mg ριβαροξαμπάνης και τα 60 mg εντοξαμπάνης (24). Τα δεδομένα καθημερινής κλινικής πρακτικής αναμένεται να μας διαφωτίσουν περισσότερο σε αυτόν τον τομέα.

Αντιμετώπιση γαστρεντερικής αιμορραγίας σε ασθενείς υπό ανταγωνιστές βιταμίνης Κ. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αναστολείς της βιταμίνης Κ και εμφανίζουν αιμορραγία από το πεπτικό, η αντιμετώπιση εξαρτάται από τη σοβαρότητα της αιμορραγίας και τα επίπεδα του INR (25). Σαν πρώτο μέτρο απαιτείται η διακοπή της χορήγησης των συγκεκριμένων σκευασμάτων και η διόρθωση της ηπαικτικότητας, εφόσον η αιμορραγία είναι σημαντική. Έχει αναφερθεί ότι η διαταραχή της ηπαικτικότητας και πιο συγκεκριμένα ένα INR >1.5 σχετίζεται με αποτυχία της ενδοσκοπικής αιμόστασης (26). Παρά ταύτα, αν το INR βρίσκεται σε επίπεδα 1.5-2.5 θεωρείται ότι μπορεί να γίνει επείγουσα ενδοσκόπηση χωρίς απώλεια χρόνου, ενώ αν είναι υψηλότερο αυτή θα πρέπει να αναβληθεί έως ότου διορθωθεί η διαταραχή της ηπαικτικότητας.

Στην περίπτωση οξείας αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα σε ασθενείς υπό αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά θα πρέπει να εφαρμόζονται όσα αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο 2.2 για τις γενικές αρχές αντιμετώπισης μειζόνων/απειλητικών για τη ζωή αιμορραγιών υπό αντιπηκτική αγωγή (βλ. και Εικόνα 1). Παρακάτω ακολουθούν και κάποιες πιο εξειδικευμένες συστάσεις:

Για το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) η συνι-

τώμενη δόση είναι 15 mL/kg βάρος σώματος, κάτι που πρακτικά σημαίνει 3-4 μονάδες πλάσματος για έναν μεσήλικα βάρους περί τα 70 kg. Η χορήγηση πλάσματος αρχίζει να δρα μέσα σε 10 λεπτά, αλλά χρειάζονται μέχρι και 9 ώρες για την πλήρη διόρθωση του INR.

Σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό αιμορραγία και αιμοδυναμική αστάθεια θα πρέπει να χορηγούνται συμπυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης (PCC) ακόμα και αν το INR δεν υπερβαίνει τα θεραπευτικά επίπεδα. Μετά τη χορήγηση των παραγόντων αυτών, το INR θα πρέπει να μετρηθεί ξανά μετά από 20-30 min και αν παραμένει >1.5 θα πρέπει να δοθεί μια ακόμα δόση PCC. Επόμενη μέτρηση του INR θα πρέπει να γίνει μετά από 6-8 ώρες και στη συνέχεια σε καθημερινή βάση. Παράλληλα, κρίνεται απαραίτητη η συγχορήγηση ενδοφλεβίως βιταμίνης Κ (5-10 mg), δεδομένου ότι η «διόρθωση» της ηπαικτικότητας από τα PCC διαρκεί 12-24 ώρες, ενώ η αντιπηκτική δράση των κουμαρινικών διαρκεί από 20 έως 60 ώρες μετά τη διακοπή τους.

Σε ασθενείς που δεν αιμορραγούν ενεργά και είναι αιμοδυναμικά σταθεροί αρκεί μόνο η χορήγηση ενδοφλεβίως βιταμίνης Κ, εφόσον το INR είναι μέσα σε «αποδεκτά» επίπεδα (1,5-2,5, όπως προαναφέρθηκε). Εφόσον, όμως το INR είναι πιο πάνω από τα επίπεδα αυτά, θα πρέπει να συγχορηγούνται FFP ή/και PCC πριν από την προγραμματισμένη ενδοσκόπηση, προκειμένου να είναι πιο αποτελεσματική η αιμόσταση.

Σε περιπτώσεις ασθενών με μικρότερη, μη απειλητική αιμορραγία (για παράδειγμα, αιμορραγία από αιμορροΐδες) δεν απαιτείται χορήγηση παραγόντων πήξης, μπορεί όμως να απαιτηθεί χορήγηση βιταμίνης Κ από το στόμα (σε δόση 1-5 mg), ή και ενδοφλέβια σε χαμηλή δόση (1,0-2,5 mg) αν το INR είναι μεγαλύτερο από 5,0.

Αντιμετώπιση της αιμορραγίας σε ασθενείς υπό τα νεότερα, μη κουμαρινικά από του στόματος αντιπηκτικά (άμεσους αναστολείς της θρομβίνης ή του παράγοντα Χ). Και στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να εφαρμόζονται όσα αναφέρθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο για τις γενικές αρχές αντιμετώπισης μειζόνων/απειλητικών για τη ζωή αιμορραγιών υπό αντιπηκτική αγωγή (βλ. και Εικόνα 1, Πίνακα 1). Είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε πότε ελήφθη το τελευταίο δισκίο και να περιμένουμε προκειμένου να εκτελέσουμε τη γαστροσκόπηση 12-24 ώρες μετά, εφόσον βέβαια ο ασθενής μπορεί να σταθεροποιηθεί αιμοδυναμικά με τη χορήγηση υγρών, ή ακόμα και με FFP και μεταγγίσεις αν χρειαστεί. Σε αντίθετη περίπτωση η ενδοσκόπηση θα πρέπει να γίνει άμεσα.

Επανάρξη αντιπηκτικής αγωγής

Ο ιδανικός χρόνος επανάρξης της αντιπηκτικής αγωγής μετά από αιμορραγία από το πεπτικό δεν έχει διευκρινισθεί επαρκώς, θεωρείται όμως ότι αυτή θα

πρέπει να γίνεται μόλις ο κίνδυνος επαναιμορραγίας καταστεί μικρότερος από τον (χρόνιο) κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών καρδιοαγγειακών επιπλοκών. Σε μία μελέτη, 653 ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού τυχαιοποιήθηκαν να ξεκινήσουν εκ νέου κουμαρινικά σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα και πιο συγκεκριμένα σε λιγότερο από 7 ημέρες, σε 7-15 μέρες, σε 15-21 μέρες, σε 21-30 μέρες και σε περισσότερο από 30 μέρες από το αιμορραγικό επεισόδιο. Η θνητότητα ήταν μεγαλύτερη σε αυτούς που ξεκίνησαν μετά από 30 μέρες σε σύγκριση με νωρίτερη επανέναρξη. Παράλληλα όμως οι ασθενείς που ξεκίνησαν την αντιπηκτική αγωγή σε λιγότερο από 7 μέρες είχαν δύο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με εκείνους που ξεκίνησαν μετά από 30 μέρες. Με βάση τα δεδομένα αυτά φαίνεται ότι η *δεύτερη εβδομάδα μετά από ένα επεισόδιο αιμορραγίας* είναι η γενικά η πλέον κατάλληλη για να ξεκινήσει εκ νέου η αντιπηκτική αγωγή (27).

Δεδομένα για την επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής για ασθενείς που ελάμβαναν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά δεν υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία. Πιθανώς οι ίδιοι κανόνες ισχύουν και εδώ, επομένως θα πρέπει αυτά να ξεκινούν μετά την πρώτη εβδομάδα έπειτα από ένα επεισόδιο αιμορραγίας. Θα πρέπει εδώ να ληφθεί υπόψη ότι η αντιπηκτική δράση των φαρμάκων αυτών αρχίζει μέσα σε λίγες ώρες από τη επαναχορήγησή τους.

2.6. Αιμορραγία στον ασθενή υπό συνδυασμένη αντιπηκτική / αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Ενδείξεις συνδυασμένης αντιπηκτικής-αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην Καρδιολογία

Η *τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή* αποτελείται από ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) 75-100 mg και κλοπιδογρέλη 75mg σε συνδυασμό με από του στόματος αντιπηκτικά [(N)OAC]. Έχει ένδειξη μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (percutaneous coronary intervention, PCI) ή μετά από οξύ στεφανιαίο σύν-

δρομο (ΟΣΣ), εφόσον υπάρχει σαφής ένδειξη χρόνιας αντιπηκτικής αγωγής ανεξάρτητα από τη στεφανιαία νόσο, όπως αυτό συμβαίνει σε κοιλιακή μαρμαρυγή με CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 , μηχανικές βαλβίδες και πρόσφατη ή υποτροπιάζουσα εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή.

Ασθενείς που λαμβάνουν τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή εμφανίζουν επίπτωση αιμορραγίας περίπου 40% το χρόνο (το μεγαλύτερο ποσοστό αφορά πάντως ρινορραγίες και δερματικές αιμορραγίες), ενώ η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας είναι περίπου 4% (28). Οι θανατηφόρες αιμορραγίες αντιπροσωπεύουν το 10% του συνόλου των αιμορραγιών, εκ των οποίων περίπου οι μισές είναι ενδοκράνιες και οι άλλες μισές από το γαστρεντερικό σύστημα (29). Επομένως, λόγω του σημαντικού κινδύνου αιμορραγιών, η διάρκεια της τριπλής αγωγής οφείλει να καθορίζεται ανάλογα 1) με την ένδειξη για αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, δηλ. αν πρόκειται για ΟΣΣ με ή χωρίς PCI, ή για PCI σε χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο, 2) το θρομβοεμβολικό κίνδυνο του ασθενούς (CHA₂DS₂-VASc score) στον οποίο χορηγείται η χρόνια αντιπηκτική αγωγή, και 3) τον αιμορραγικό κίνδυνο υπό αντιπηκτικά (HAS-BLED score, Πίνακας 2).

Σε περίπτωση επαναγγείωσης σε ασθενή με *χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο* (HAS-BLED ≤ 2), η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 3 μήνες σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και για τουλάχιστον 6 μήνες σε ασθενείς με ΟΣΣ *ανεξαρτήτως του τύπου του stent*, ακολουθούμενη από διπλή αγωγή [(ASA ή κλοπιδογρέλη και (N)OAC] για περίοδο μέχρι ένα έτος.

Στην περίπτωση που ο ασθενής είναι *υψηλού αιμορραγικού κινδύνου* (HAS-BLED ≥ 3), η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται για 1 μήνα ανεξαρτήτως της κλινικής κατάστασης (ΟΣΣ ή ΣΣΝ) (30).

Σε συγχορήγηση με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η αντιπηκτική αγωγή αποτελείται (μέχρι να περατωθούν μεγάλες τρέχουσες κλινικές μελέτες) από κουμαρινικό αντιπηκτικό με στόχο INR 2,0-2.5.

Σε περίπτωση που ο ασθενής βρίσκεται ήδη υπό

Πίνακας 2. HAS-BLED score για εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που λαμβάνουν χρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή

Αρχικό γράμμα	Κλινικό χαρακτηριστικό	Βαθμοί
H	Υπέρταση (Hypertension)	1
A	Παθολογική (Abnormal) νεφρική ή/και ηπατική λειτουργία	1 ή 2
S	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Stroke) στο ιστορικό	1
B	Αιμορραγία (Bleeding) στο ιστορικό	1
L	Ασταθές (Labile) INR	1
E	Ηλικιωμένοι (Elderly) άνω των 65 ετών	1 ή 2
D	Φάρμακα (Drugs) ή/και αλκοόλ	Μέγιστο: 9 βαθμοί

αγωγή με κάποιο από τα νεότερα, μη κουμαρινικά αντιπηκτικά (NOAC), δύναται να εξακολουθήσει να χορηγείται η μικρότερη δοκιμασμένη δόση (δαβιγατράνη 110 mg δις ημερησίως, ριβαροξαμπάνη 15 mg άπαξ ημερησίως, ή απιξαμπάνη 2.5 mg δις ημερησίως) (31). Εμπειριστωμένες συστάσεις για το συνδυασμό των NOAC με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θα μπορούσαν να δοθούν προσεχώς, αφού δημοσιευθούν τα αποτελέσματα των τρεχουσών μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών με ριβαροξαμπάνη, δαβιγατράνη ή απιξαμπάνη έναντι κουμαρινικών αντιπηκτικών στην ένδειξη αυτή (24).

Όπως συμπεριλήφθηκε στις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη διαχείριση της κοιλιακής μαρμαρυγής (32).

Υπέρταση ορίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση >160 mmHg. Παθολογική νεφρική λειτουργία ορίζεται αν υφίσταται θεραπεία αιμοκάθαρσης ή νεφρική μεταμόσχευση ή κρεατινίνη ορού ≥ 200 mmol/L. Παθολογική ηπατική λειτουργία ορίζεται ως χρόνια ηπατοπάθεια (π.χ. κίρρωση) ή βιοχημικές ενδείξεις σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (π.χ. χοληρυθρίνη >2 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο, σε συνδυασμό με επίπεδα είτε ασπартικής αμινοτρανσφεράσης είτε αλβανικής αμινοτρανσφεράσης είτε αλβανικής φωσφατάσης >3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο κλπ). Αιμορραγία αναφέρεται σε ιστορικό αιμορραγίας ή κληρονομική/επίκτητη προδιάθεση προς αιμορραγία. Ασταθές INR αναφέρεται σε ασταθή/υψηλά επίπεδα INR ή ανεπαρκή χρόνο στο θεραπευτικό εύρος (time in therapeutic range, π.χ. <60%). Φάρμακα ή αλκοόλ αναφέρονται στην ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων όπως τα αντιαιμοπεταλιακά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κατάχρηση αλκοολικών ποτών κ.λπ.

Εάν η ένδειξη της αντιπηκτικής αγωγής είναι η ύπαρξη μηχανικής βαλβίδας, μόνο κουμαρινικά αντιπηκτικά επιτρέπεται να χρησιμοποιηθούν (31).

Όσον αφορά τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, η χρήση των νεότερων αντιαιμοπεταλιακών (πρασουγρέλη, τικαγρελθόρη) θα πρέπει να αποφεύγεται ως μέρος της τριπλής θεραπείας, με δεδομένο και τον μεγαλύτερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη (33).

Διαχείριση αιμορραγίας στο στεφανιαίο ασθενή υπό συνδυασμό αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Η αιμορραγία σε ασθενή υπό τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή αποτελεί μια ιδιαίτερα επικίνδυνη κατάσταση για την οποία απαιτείται άμεση αιμόσταση συμπεριλαμβανομένων συχνά επεμβατικών ή χειρουργικών μεθόδων. Ο σημαντικότερος παράγοντας είναι η εξατομίκευση του κάθε περιστατικού και η άμεση συνεργασία μεταξύ του καρδιολόγου και των άλλων ειδικοτήτων που εμπλέκονται στη διαχείρισή της.

Καταρχήν θα πρέπει να εφαρμοσθούν τα όσα

αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο 2.2 για τις γενικές αρχές αντιμετώπισης μείζονων/απειλητικών για τη ζωή αιμορραγιών υπό αντιπηκτική αγωγή (βλ. και Εικόνα 1, Πίνακα 1). Η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής καθώς και η επανέναρξή τους θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να εξατομικεύεται ανάλογα με τον θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο του κάθε ασθενούς, καθότι τυχαιοποιημένες μελέτες για την διάρκεια διακοπής και την επανέναρξη της συνδυασμένης αντιθρομβωτικής αγωγής σε περίπτωση αιμορραγίας δεν υπάρχουν και είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν:

Σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας θα πρέπει να διακόπτεται πλήρως η αντιθρομβωτική αγωγή έως τη σταθεροποίηση του ασθενούς, ενώ η επανέναρξή της θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τον τύπο της αιμορραγίας (βλέπε προηγηθέντα κεφάλαια για επανέναρξη μετά από ενδοκράνια αιμορραγία ή αιμορραγία από το πεπτικό), τον τρόπο της αιμόστασης και τον θρομβωτικό κίνδυνο του ασθενούς (μέγιστος τον πρώτο μήνα μετά την PCI και ιδίως μετά από ΟΣΣ, υψηλός κατά τους πρώτους 6 μήνες, μικρότερος στη συνέχεια). Η επανέναρξη συνήθως γίνεται μόνο με ASA, ενώ η κλοπιδογρέλη προστίθεται μόνο εφόσον έχει εξαλειφθεί ο αιμορραγικός κίνδυνος και ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι ιδιαίτερα αυξημένος (πρόσφατη PCI μετά από ΟΣΣ ιδίως στο στέλεχος ή στο εγγύς τμήμα του προσθίου κατιόντα κλάδου).

Σε περίπτωση μη απειλητικής για τη ζωή ή για τη λειτουργία ζωτικού οργάνου αιμορραγίας τον πρώτο μήνα μετά την PCI, θα πρέπει να διατηρείται τουλάχιστον το ένα από τα δυο αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα καθώς ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι αυξημένος, ενώ σε περίπτωση ελάσσονος αιμορραγίας θα πρέπει να διατηρείται η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η προσέγγιση θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη ανάλογα και με τα χαρακτηριστικά της PCI (χαρακτηριστικά του διανοιχθέντος αγγείου, αριθμός, θέση και έκπτυξη των stent).

Εαν έχει παρέλθει τουλάχιστον 1 μήνας από την PCI μπορεί με σχετική ασφάλεια να γίνει διακοπή του ενός εκ των δυο αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, ενώ σε περίπτωση μεγάλου κινδύνου υποτροπής της αιμορραγίας μπορεί και να διακοπεί πλήρως η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

3. Εκτίμηση και διαχείριση περιεχειρτητικού αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή

3.1. Γενικές αρχές πρόβλεψης και διαχείρισης του αιμορραγικού κινδύνου πριν από επείγουσα (εντός λίγων ωρών) ή κατεπείγουσα (άμεση) χειρουργική επέμβαση

Γενικές αρχές

Κρίσιμης σημασίας είναι η διεχειρητική ελαχιστοποίηση επιπλέον απώλειας αίματος με την α) εφαρμο-

γή αναισθησιολογικών τεχνικών, όπως η ελεγχόμενη υπόταση, ο έλεγχος και η βελτιστοποίηση της πηκτικότητας με χορήγηση FFP, αντι-ινωδολυτικών φαρμάκων, δεσμοπρεσσίνης, ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII, β) εφαρμογή χειρουργικών τεχνικών ανά περίπτωση όπως επιμελής αιμόσταση και καυτηρίαση αγγείων, ίσχαιμη περίδεση, διήθηση του χειρουργικού πεδίου με αγγειοσυσπαστικά, τοπική αιμόσταση με κόλλητα ινώδους ή γέλη θρομβίνης και άλλα παράγωγα αίματος που εφαρμόζονται κατευθείαν σε τραύματα με διάχυτη μικροαγγειακή αιμορραγία και στη στεγανοποίηση αγγειακών μοσχευμάτων.

Περιεχειρητική παρακολούθηση της δράσης και αναστροφή των ανταγωνιστών της βιταμίνης K

Πρέπει να γίνει άμεσα και να επαναλαμβάνεται κατόπιν ο έλεγχος πηκτικότητας με χρόνο προθρομβίνης/INR και να επιδιώκεται η αναστροφή της δράσης τους με επάνοδο του INR σε όσο το δυνατό πιο «φυσιολογικά» επίπεδα. Εάν η επέμβαση είναι «απλώς» επείγουσα, δηλαδή μπορεί να καθυστερήσει μέχρι 6 ώρες, τότε αναστρέφουμε ήδη προεχειρητικά την δράση τους με συμπυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης (PCC), σε δόσεις που αντιστοιχούν σε αυτές που αναφέρθηκαν σε σχέση με τη διαχείριση σοβαρών αιμορραγιών (Κεφάλαιο 2.2, Εικόνα 1), ενώ χορηγούμε και 5-10 mg βιταμίνης K ενδοφλέβια. Η συχορήγηση βιταμίνης K κρίνεται απαραίτητη δεδομένου ότι η διόρθωση της πηκτικότητας από τα PCC

διαρκεί 12-24 ώρες, ενώ η αντιπηκτική δράση των κουμαρινικών διαρκεί από 20 έως 60 ώρες μετά τη διακοπή τους.

Περιεχειρητική παρακολούθηση της δράσης των νέων από του στόματος αντιπηκτικών

Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τις εργαστηριακές εξετάσεις πηκτικότητας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εκτίμηση της δράσης του καθενός από τα τέσσερα NOAC που είναι εγκεκριμένα και διαθέσιμα στην Ευρώπη (Σ.Σ.: στην Ελλάδα η εντοξαμπάνη δεν είναι ακόμη διαθέσιμη κατά τη σύνταξη του παρόντος κειμένου ομοφωνίας). Να τονισθεί ότι η σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων προϋποθέτει να είναι γνωστός ο χρόνος λήψης του υπό συζήτηση αντιπηκτικού.

Ως γενικός κανόνας πάντως ισχύει ότι στις εκάστοτε «κατάλληλες» εξετάσεις (δηλαδή αυτές που βρίσκονται μέσα σε πράσινο φόντο και σε μικρότερο βαθμό αυτές που βρίσκονται σε κίτρινο φόντο στον Πίνακα 3), κλινική αξία έχει ένα «φυσιολογικό» αποτέλεσμα το οποίο προσφέρει μία (σχετική) εξασφάλιση στον αναισθησιολόγο και το χειρουργό ότι δεν υπάρχει σημαντική αντιπηκτική δράση του φαρμάκου τη στιγμή της αιμοληψίας.

Σε περίπτωση, αντίθετα, διαπίστωσης αυξημένων τιμών στις εργαστηριακές εξετάσεις πηκτικότητας, ΔΕΝ συνιστούνται στους κλινικούς ποσοτικές ερμηνείες για το πόση ακριβώς υπολειπόμενη αντιπηκτική δράση του φαρμάκου υπάρχει και κυρίως ΔΕΝ μπορούν να

Πίνακας 3. Κατάλληλες (πράσινο χρώμα), μερικώς κατάλληλες (κίτρινο) και ακατάλληλες (κόκκινο) εργαστηριακές δοκιμασίες για εκτίμηση της δράσης των μη κουμαρινικών από του στόματος αντιπηκτικών (άμεσων αναστολέων της θρομβίνης ή του παράγοντα X).

	Δαβιγατράνη	Ριβαροξαμπάνη	Απιξαμπάνη	Εντοξαμπάνη
aPTT	✓	✗	✗	✗
TT	✓	✗	✗	✗
dTT, ECT	✓	✗	✗	✗
Anti-FXa assays	✗	✓	✓	✓
PT	✗	✓	✗	✗
INR	✗	✗	✗	✗

δοθούν συμβουλές για το αν και ποια μέτρα πρέπει ενδεχομένως να ληφθούν προεγχειρητικά ανάλογα με τις εργαστηριακές τιμές που θα λάβουμε. Αυτή παραμένει και η βασική διαφορά μεταξύ *παρακολούθησης* (στην κλινική ρουτίνα) της δράσης των ανταγωνιστών βιταμίνης Κ με το INR και *αδρός εκτίμησης* (εκτάκτως, σε επείγουσες περιπτώσεις) της δράσης των νέων αντιπηκτικών με τις εξετάσεις του Πίνακα 3.

Συμπερασματικά, οι εργαστηριακές εξετάσεις του Πίνακα 3 μπορούν να χρησιμεύσουν ως αδρός βοηθητικός οδηγός ασφαλείας και ενδεχομένως για σύσταση λιγώρως καθυστέρησης επείγουσας επέμβασης, αν αυτό βέβαια είναι παραδεκτό από χειρουργικής πλευράς. Αντίθετα, οι εργαστηριακές εξετάσεις δε βοηθούν σε περίπτωση κατεπείγοντος χειρουργείου, όπου ούτως ή άλλως δεν υπάρχει δυνατότητα αναμονής για αποδρομή της δράσης του αντιπηκτικού φαρμάκου.

Προσαρμοσμένοι και απλοστευμένοι από τις Πρακτικές Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association - EHRA) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (6). Συμπεριλαμβάνεται και η εντοξαμπάνη που δεν είναι διαθέσιμη ακόμη στην Ελλάδα κατά τη συγγραφή του κειμένου αυτού.

Anti-FXa assay = ανάλυση δραστηριότητας κατά του ενεργού παράγοντα της πήξης X (Προσοχή: πρέπει να γνωρίζει το εργαστήριο ποιο ακριβώς αντιπηκτικό έλαβε ο ασθενής για να βαθμονομήσει σωστά την εξέταση!), aPTT = ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (activated partial thromboplastin time), dTT = χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (diluted thrombin time), ECT = Χρόνος πήξεως εκαρίνης (ecarin clotting time), INR = international normalized ratio, PT = χρόνος προθρομβίνης (prothrombin time), TT = χρόνος θρομβίνης (thrombin time).

Τέλος, επισημαίνεται ότι σε αντίθεση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ είναι λιγότερο εμπεριστατωμένη και αμφιλεγόμενη η «προληπτική» προεγχειρητική χορήγηση PCC σε ασθενείς που έχουν υπολειπόμενη δράση NOAC.

Παράγοντες αναστροφής για τα νέα από το στόματος αντιπηκτικά: ενδείξεις πριν από επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις

Οι παράγοντες αυτοί ή «αντίδοτα» των νέων από του στόματος αντιπηκτικών συζητήθηκαν σε συνάρτηση με τη διαχείριση σοβαρών αιμορραγιών στο κεφάλαιο 2.2. Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις γενικές ενδείξεις και αντενδείξεις για τη χρήση παραγόντων αναστροφής των νέων από του στόματος αντιπηκτικών, όπως αυτοί συνοψίστηκαν πολύ πρόσφατα από τη Διεθνή Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH). Όπως φαίνεται στον Πίνακα, δύο από τις *κύριες ενδείξεις για χορήγηση παράγοντα αναστροφής* είναι:

- Ανάγκη επείγουσας επέμβασης που σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας και δεν μπορεί να κα-

θυστερήσει ώστε να καταστεί δυνατή η κάθαρση του φαρμάκου.

- Έκτακτη χειρουργική επέμβαση ή παρέμβαση σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας: νευροχειρουργική επέμβαση (ενδοκρανιακή, εξωσκληρίδιο, ή νωτιαία), οσφυονωτιαία παρακέντηση, καρδιακή ή αγγειακή χειρουργική επέμβαση (διαχωρισμός αορτής / αποκατάσταση ανευρύσματος, ηπατική ή άλλη σοβαρή χειρουργική επέμβαση οργάνων).

3.2. Περιεγχειρητική διαχείριση του αιμορραγικού κινδύνου σε προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις

Γενικές αρχές και συστάσεις

Η περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν μακροχρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή είναι ένα συχνό και πολλές φορές πολυπλοκό κλινικό πρόβλημα.

Έχει σαφώς αναγνωριστεί ότι η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά την περιεγχειρητική περίοδο, ενώ η διακοπή της ειδικά σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης τους (34).

Επομένως, ο μόνος τρόπος να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας, αλλήλα και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, στους ασθενείς αυτούς είναι η χρήση εμπεριστατωμένων περιεγχειρητικών πρωτοκόλλων που λαμβάνουν υπόψη τις ιδιαιτερότητες τόσο του ίδιου του ασθενούς όσο και της χειρουργικής επέμβασης στην οποία πρόκειται αυτός/αυτή να υποβληθεί.

Προτείνεται να εφαρμόζεται έγκαιρα, 4-8 εβδομάδες πριν την χειρουργική επέμβαση, αξιολόγηση των ασθενών που εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα περιεγχειρητικής αιμορραγίας ώστε: α) σε προϋπάρχουσα αναιμία να προσδιορίζεται η αιτία (απώλεια αίματος, νεφρική ανεπάρκεια, έλλειψη σιδήρου, φλεγμονή), β) να βελτιστοποιούνται οι τιμές αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη με χορήγηση σιδήρου, ή με ανασυνδυασμένη ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (rHuEpo), γ) να εφαρμόζεται πρόγραμμα αυτόλογης μετάγγισης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Τιμές αιμοπεταλίων άνω των 50.000/mL είναι ασφαλείς για τις περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ σε νευροχειρουργικές/οφθαλμολογικές επεμβάσεις (οπισθίου οφθαλμικού διαμερίσματος) το όριο ανεβαίνει στα 100.000/mL.

Προετοιμασία ασθενών υπό ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (κουμαρινικά) – στάθμιση θρομβοεμβολικού έναντι αιμορραγικού κινδύνου

Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο

περιχειρητικής αιμορραγίας εάν το INR είναι μεγαλύτερο του 1,5. Επομένως, και ανάλογα με το τύπο του κουμαρινικού αντιπηκτικού (γουαρφαρίνη-ακενοκουμαρόλη-φενπροκουμόνη), συστήνεται η διακοπή του 3–5 ημέρες πριν το χειρουργείο με καθημερινές μετρήσεις, έως ότου το INR κατέλθει σε επίπεδα μικρότερα του 1,5 (35).

Γεφύρωση. Παρά το γεγονός η διακοπή των κουμαρινικών αντιπηκτικών είναι απαραίτητη στην προχειρητική περίοδο, η επιλογή των ασθενών οι οποίοι χρήζουν παρεντερικής θεραπείας «γεφύρωσης» (bridging) με μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη δεν είναι σαφώς καθορισμένη. Σε αυτό το πλαίσιο, θα πρέπει να αναφερθεί η πρόσφατη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη BRIDGE, στην οποία δεν παρουσιάστηκε διαφορά στα θρομβοεμβολικά επεισόδια μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία υποκατάστασης σε σύγκριση με εκείνους που δεν έλαβαν τέτοια θεραπεία, ενώ παράλληλα οι ασθενείς που τέθηκαν σε μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη περιχειρητικά εμφάνισαν μεγαλύτερη συχνότητα μετεχειρητικής αιμορραγίας. Πάντως, θα πρέπει να τονίσουμε ότι

η συγκεκριμένη μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς με σχετικά χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο (CHADS₂ της τάξης του 2,3 κατά μέσο όρο) που υποβλήθηκαν σε «σχετικά απλές» επεμβάσεις. Συνεπώς, ίσως η μελέτη αυτή δεν είναι αντιπροσωπευτική για ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων αλλά και αιμορραγίας (36).

Θρομβοεμβολικός κίνδυνος. Γίνεται όλο και πιο ξεκάθαρο ότι η χρήση της θεραπείας γεφύρωσης θα πρέπει να προέρχεται από μία κλινική εκτίμηση αφενός του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων και του αφετέρου του κινδύνου αιμορραγίας. Στα πλαίσια αυτά, το American College of Chest Physicians (ACCP) ταξινομεί τους ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες, κοιλιακή μαρμαρυγή και θρομβοεμβολική νόσο σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τον κίνδυνο αρτηριακού ή φλεβικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου (37). Συγκεκριμένα, θεωρείται ότι έχουν ΥΨΗΛΟ κίνδυνο 4–10% και επομένως χρήζουν θεραπείας γεφύρωσης οι ασθενείς με:

- Κοιλιακή μαρμαρυγή και CHADS₂ score 5 ή 6

Πίνακας 4. Ταξινόμηση χειρουργικών επεμβάσεων σύμφωνα με τον κίνδυνο περιχειρητικής αιμορραγίας

Επεμβάσεις που ΔΕΝ απαιτούν τη διακοπή αντιπηκτικής αγωγής
Οδοντιατρική Εξαγωγή ενός έως τριών δοντιών Περιοδοντική επέμβαση Τομή αποστήματος Τοποθέτηση εμφυτευμάτων Οφθαλμολογία Εγχείριση για καταρράκτη ή γλαύκωμα Ενδοσκόπηση χωρίς χειρουργική επέμβαση Επιφανειακές επεμβάσεις (π.χ. τομή αποστήματος, μικρές δερματολογικές εκτομές)
Επεμβάσεις με ΜΙΚΡΟ κίνδυνο αιμορραγίας
Ενδοσκόπηση με βιοψία Βιοψία προστάτη ή ουροδόχου κύστης Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, διακαθετηριακή κατάλυση (στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες) για υπερκοιλιακή ταχυκαρδία Μη στεφανιαία αγγειογραφία (για στεφανιογραφία και PCI βλ. κεφάλαιο 2.6) Βηματοδότης ή εμφύτευση απινιδωτή (εκτός εάν υπάρχει δύσκολη ανατομία, π.χ. συγγενής καρδιοπάθεια)
Παρεμβάσεις με ΜΕΙΖΟΝΑ κίνδυνο αιμορραγίας
Διακαθετηριακή κατάλυση στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες Ραχιαία ή επισκληρίδιος αναισθησία, οσφυϊκή διαγνωστική παρακέντηση Χειρουργική επέμβαση στον θώρακα Χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα Μείζων ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση Βιοψία ήπατος Διουρηθρική προστατεκτομή Βιοψία νεφρού Εξωσωματική λιθοτριψία με κρουστικό κύμα (ESWL)

Προσαρμοσμένος από τις επικαιροποιημένες (2015) Πρακτικές Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association - EHRA) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (6).

ESWL = extracorporeal short wave lithotripsy.

- Μηχανική προσθετική βαλβίδα ή πρόσφατα (εντός των τελευταίων 3 μηνών) εισαχθείσα βιολογική βαλβίδα
- Πρόσφατη επιδιόρθωση μιτροειδούς βαλβίδας (εντός 3 μηνών)
- Πρόσφατο αρτηριακό (ΤΙΑ, ΑΕΕ) ή φλεβικό θρομβοεμβολικό (φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή) επεισόδιο (εντός 3 μηνών)
- Βαριές θρομβοφιλίες (εδώ μπορούν να συμπεριληφθούν το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, κληρονομική έλλειψη πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S ή αντιθρομβίνης, όπως και συνδυασμοί κληρονομικών ετεροζυγωτικών θρομβοφιλιών).

Αιμορραγικός κίνδυνος. Παράλληλα, η εκτίμηση του κινδύνου περιεχειρητικής αιμορραγίας βασίζεται αφενός 1) στην ταξινόμηση της εκάστοτε χειρουργικής επέμβασης ως προς τον κίνδυνο αιμορραγίας που αυτή ενέχει και 2) στον «ιδιοσυστατικό» ή «ιδιοσυγκρατικό» κίνδυνο αιμορραγίας του ίδιου του ασθενή (ανεξαρτήτως χειρουργείου) που βασίζεται στην ηλικία, τη συννοσηρότητα και εν γένει το ιστορικό του.

Ο Πίνακας 4 δίνει ορισμένα παραδείγματα επεμβάσεων χωρίζοντας τις σε κατηγορίες μείζονος και ελάσσονος αιμορραγικού κινδύνου. Στον Πίνακα 2 (κεφάλαιο 2.6) συνοψίσθηκε ήδη η βαθμονομημένη κλίμακα HAS-BLED ως παράδειγμα εκτίμησης του ιδιοσυγκρατικού αιμορραγικού κινδύνου υπό αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Προετοιμασία ασθενών υπό άμεσους ανταγωνιστές της θρομβίνης ή του παράγοντα X

Οι χειρουργικές επεμβάσεις ή τεχνικές που παρουσιάζουν κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. ανωτέρω) απαιτούν την διακοπή των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών. Ο χρόνος διακοπής του αντιπηκτικού μπορεί να καθοριστεί με σαφήνεια λόγω του σαφούς χρόνου κάθαρσης της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων,

λαμβάνοντας υπόψη τόσο τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς (νεφρική λειτουργία, ηλικία, ιστορικό αιμορραγίας και τη συνοδό φαρμακευτική αγωγή) καθώς και το χειρουργικό κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η διακοπή των νέων αντιπηκτικών με βάση την νεφρική λειτουργία και το χειρουργικό κίνδυνο αιμορραγίας μπορεί να καθοριστεί όπως φαίνεται στον Πίνακα 5.

Είναι εμφανές ότι ο σωστός καθορισμός της προεχειρητικής διακοπής της αγωγής με νέα από του στόματος αντιπηκτικά παρακάμπτει την ανάγκη για θεραπεία γεφύρωσης με μικρού μοριακού βάρους ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειώσουμε ότι η χρήση *επισκληρίδιας αναισθησίας* θεωρείται πράξη με ΥΨΗΛΟ κίνδυνο αιμορραγίας και επομένως η διάρκεια διακοπής του ΝΟΑC πρέπει να επιμηκύνεται ανάλογα.

Προσοχή! Τονίζεται και πάλι ότι *αντενδείκνυται* η «προληπτική» χορήγηση παραγόντων αναστροφής των νέων από του στόματος αντιπηκτικών, ειδικότερα δε της ήδη εγκεκριμένης ιδارουσιζουμάμπης, πριν από προγραμματισμένο χειρουργείο (Πίνακας 1), καθότι η επέμβαση μπορεί να καθυστερήσει αρκετά ώστε να επιτραπεί η κάθαρση των φαρμάκων αυτών που χαρακτηρίζονται από βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής.

Επανάρξη αντιπηκτικής αγωγής μετά από χειρουργικές επεμβάσεις

Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ. Η έναρξη των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ γίνεται 24-48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση και με την προϋπόθεση ότι έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση. Στις περιπτώσεις χειρουργικών επεμβάσεων με μείζονα κίνδυνο αιμορραγίας (Πίνακας 1) και σε συνδυασμό με μεγάλα διαστήματα ακινητοποίησης του ασθενούς, προτείνεται τόσο η χρήση μηχανικών μέσων αποφυγής της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης όσο και η μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη η οποία μπορεί να χορηγηθεί,

Πίνακας 5. Καθορισμός τελευταίας λήψης νέων από του στόματος αντιπηκτικών πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση με βάση τον κίνδυνο περιεχειρητικής αιμορραγίας (βλ. και Πίνακα 4).

	Δαβιγατράνη		Απιξαμπάνη-εντοξαμπάνη-ριβαροξαμπάνη	
	Χαμηλός κίνδυνος	Υψηλός κίνδυνος	Χαμηλός κίνδυνος	Υψηλός κίνδυνος
CrCl ≥ 80 mL/min	≥24 ώρες	≥48 ώρες	≥24 ώρες	≥48 ώρες
CrCl 50-80 mL/min*	≥36 ώρες	≥72 ώρες	≥24 ώρες	≥48 ώρες
CrCl 30-50 mL/min*	≥48 ώρες	≥96 ώρες	≥24 ώρες	≥48 ώρες
CrCl 15-30 mL/min*	Δεν ενδείκνυται	Δεν ενδείκνυται	≥36 ώρες	≥48 ώρες
CrCl <15 mL/min	Καμιά επίσημη ένδειξη για χρήση			

Προσαρμοσμένος από τις επικαιροποιημένες (2015) Πρακτικές Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association - EHRA) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (6).

* Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς μπορεί να λαμβάνουν ήδη την χαμηλότερη δόση δαβιγατράνης (110 mg δις ημερησίως) ή απιξαμπάνης (2,5 mg δις ημερησίως), ή χρειάζεται να τεθούν στη χαμηλότερη δόση ριβαροξαμπάνης (15 mg άπαξ ημερησίως) ή εντοξαμπάνης (30 mg άπαξ ημερησίως).

δεδομένους επαρκούς αιμόστασης, από την πρώτη μετεχειρητική ημέρα και έως ότου το INR φτάσει σε θεραπευτικές τιμές (21, 35).

Νέα από του στόματος αντιπηκτικά. Για τις περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις, η επανέναρξη των νέων από του στόματος αντιπηκτικών μπορεί να γίνει εντός 24 (σε περίπτωση μικρού αιμορραγικού κινδύνου) με 48 (σε μεγάλο κίνδυνο) ωρών μετά την επέμβαση, ενώ πρέπει να τονισθεί και πάλι ότι η μέγιστη αντιπηκτική τους δράση εμφανίζεται (σε αντίθεση με τα κουμαρινικά) ήδη εντός 2 ωρών από την χορήγησή τους.

Δεδομένων των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των άμεσων από του στόματος ανταγωνιστών της θρομβίνης ή του παράγοντα Χ, «γεφύρωση» με μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη κατά τις πρώτες μετεχειρητικές ημέρες δεν έχει γενικά ούτε νόημα ούτε ένδειξη. Είναι όμως μία εναλλακτική λύση σε επιλεγμένες περιπτώσεις, όταν για παράδειγμα δεν είναι δυνατή ή δεν επιτρέπεται η από του στόματος σίτιση στην αρχική μετεχειρητική περίοδο, ή αν εμφανισθεί προσωρινά κάποια άλλη αντένδειξη (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια) στα φάρμακα αυτά. Επίσης, για τη ριβαροξαμπάνη πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι, αν ο ασθενής μετεχειρητικά δεν λαμβάνει από του στόματος τροφή, είναι δυνατόν να μειωθεί η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου. Η μετάβαση από την μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη στα νέα αντιπηκτικά μπορεί να γίνει ανά πάσα στιγμή εύκολα και άμεσα, με τη χορήγηση του νέου αντιπηκτικού τη χρονική στιγμή (± 2 ώρες) στην οποία θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη υποδόρια δόση της ηπαρίνης.

3.3. Διαχείριση του αιμορραγικού κινδύνου σε αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις

Η αντιμετώπιση ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ή νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά δεν είναι ασυνήθης στην Αγγειοχειρουργική. Οι συνηθέστερες αιτίες για τις οποίες λαμβάνονται τα αντιπηκτικά φάρμακα, όπως η κοιλιακή μαρμαρυγή και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, είναι συχνές σε ασθενείς με (αρτηριακές) αγγειακές παθήσεις, είτε επειδή αφορούν τις ίδιες ηλικιακές ομάδες πληθυσμού είτε επειδή μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου. Ιδιαίτερα αυξημένη είναι η συχνότητα λήψης αντιπηκτικών στους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων (38). Συχνοί είναι εξάλλου στην Αγγειοχειρουργική και οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (ασπιρίνη, κλιπιδογρέλη, πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη), μόνα ή ακόμη και σε συνδυασμό με από του στόματος αντιπηκτικά, γεγονός που αυξάνει σημαντικά τον αιμορραγικό κίνδυνο (39).

Πρέπει σημειωθεί ότι οι μείζονες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις (αορτικές επεμβάσεις, θεραπεία ανευρυσμάτων, παρακαμπτήριες επεμβάσεις για περιφερική αρτηριοπάθεια, επιπλοκές αρτηριακών μοσχευμάτων, αντιμετώπιση τραυμάτων σε μεγάλα αγγεία) θεωρού-

νται υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, ενώ οι υπόλοιπες κατατάσσονται ως μέτριου κινδύνου επεμβάσεις.

Η διαχείριση του περιεχειρητικού αιμορραγικού κινδύνου στους αγγειοχειρουργικούς ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ακολουθεί γενικά τις αρχές που αναφέρθηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια 3.1 (για επείγουσες επεμβάσεις) και 3.2 (για προγραμματισμένες επεμβάσεις). Όσον αφορά τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, συνήθως δεν απαιτείται διακοπή της ασπιρίνης, ενώ η κλιπιδογρέλη διακόπτεται για 5 ημέρες προεχειρητικά, αντικαθιστάμενη με ασπιρίνη σε περιπτώσεις υψηλού θρομβωτικού κινδύνου. Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή επαναχορηγείται 24-48 ώρες μετεχειρητικά ανάλογα με την επιτυχία της αιμόστασης και τον αιμορραγικό κίνδυνο. Ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή αποκατάσταση ανευρυσμάτων λαμβάνουν ασπιρίνη ήδη 6 ώρες μετά την επέμβαση, ενώ σε ενδαγγειακή επέμβαση καρωτίδων μπορεί να χορηγηθεί (σύμφωνα με ορισμένα πρωτόκολλα) και διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έως και 24 ώρες πριν την επέμβαση με επανέναρξη 24 ώρες μετεχειρητικά, χωρίς μείζονα αιμορραγικό κίνδυνο.

3.4. Διαχείριση του αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε θρομβολυτική θεραπεία

Περίπου 1%-2% των ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή υπό αντιπηκτική αγωγή αναμένονται ετησίως να παρουσιάσουν ισχαιμικό ΑΕΕ. Ασθενείς υπό ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ που εμφανίζουν οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ έχουν ένδειξη για θρομβολυτική θεραπεία με ενδοφλέβια αλτεπλάση (0,9mg/kg, 90mg μέγιστη δόση) εντός 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, εφόσον το INR είναι $<1,7$ και δεν παρουσιάζουν άλλη αντένδειξη (40).

Ο έλεγχος της δράσης των νεότερων αντιπηκτικών απαιτεί ειδικότερες εργαστηριακές εξετάσεις που δεν είναι ευρέως και επειγόντως διαθέσιμες. Για το λόγο αυτό το ιστορικό λήψης νεωτέρων αντιπηκτικών συνιστά αντένδειξη για ενδοφλέβια θρομβόλυση. Αν ο ασθενής έχει διακόψει την αγωγή, η θεραπεία μπορεί να διενεργηθεί εφόσον έχουν μεσοληβήσει τουλάχιστον 48 ώρες από την τελευταία λήψη του φαρμάκου ή περισσότερο αν συνυπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (41).

Στην περίπτωση που είναι άγνωστο το χρονικό διάστημα διακοπής της θεραπείας, η ενδοφλέβια θρομβόλυση αντενδείκνυται εκτός εάν αποδειχθούν φυσιολογικές οι εξειδικευμένες για κάθε νεώτερο αντιπηκτικό εξετάσεις πηκτικότητας (Εικόνα 2). Πιο συγκεκριμένα για ασθενείς που λαμβάνουν δαβιγατράνη η ενδοφλέβια θρομβόλυση μπορεί να διενεργηθεί αν ο αραιωμένος χρόνος θρομβίνης (diluted Thrombin Time) είναι εντός των ορίων του φυσιολογικού.

Η ασφάλεια της θρομβόλυσης μετά τη χορήγηση

ειδικών αναστολέων της δράσης των νεωτέρων αντιπηκτικών, ειδικότερα δε της εγκεκριμένης ιδαρουσιζουμάμπης σε ασθενείς που ελάμβαναν δαβιγατράνη, δεν έχει ακόμη μελετηθεί επαρκώς, φαίνεται όμως να υποστηρίζεται από πρόσφατα δημοσιευμένα περυσιατικά (42, 43).

Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ και κάποια από τις προαναφερθείσες αντενδείξεις θρομβολύσεως, η μηχανική θρομβεκτομή ενδείκνεται ως η μόνη εναλλακτική θεραπεία, που μπορεί δυνητικά να αναστρέψει το νευρολογικό έλλειμμα, εφόσον αποδειχθεί στην CT αγγειογραφία αγγείων εγκεφάλου απόφραξη μείζονας ενδοκράνιας αρτηρίας εντός 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων (44).

Βιβλιογραφία

- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4.
- Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):202-4.
- Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, Subcommittee on Control of A. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13(11):2119-26.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(6):270-382.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eurpace*. 2015;17(10):1467-507.
- Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation*. 2015;132(25):2412-22.
- Pollack CV, Jr., Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;114(1):198-205.
- Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-20.
- Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013;19(4):446-51.
- Siegel DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2413-24.
- Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2016.
- Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):623-7.
- Le Roux P, Pollack CV, Jr., Milan M, Schaefer A. Race against the clock: overcoming challenges in the management of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 2014;121 Suppl:1-20.
- Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015;313(8):824-36.
- Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-60.
- Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9890):397-408.
- Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 2009;373(9675):1632-44.
- White CL, Pergola PE, Szychowski JM, Talbert R, Cervantes-Arriaga A, Clark HD, et al. Blood pressure after recent stroke: baseline findings from the secondary prevention of small subcortical strokes trial. *Am J Hypertens*. 2013;26(9):1114-22.
- Majeed A, Kim YK, Roberts RS, Holmstrom M, Schulman S. Optimal timing of resumption of

- warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(12):2860-6.
21. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duran-teau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2013;17(2):R76.
 22. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, Corley SD, Greene HL, Safford RE, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005;149(4):650-6.
 23. Halbritter K, Beyer-Westendorf J, Nowotny J, Pan-nach S, Kuhlisch E, Schellong SM. Hospitalization for vitamin-K-antagonist-related bleeding: treatment patterns and outcome. *J Thromb Haemost*. 2013;11(4):651-9.
 24. Chan NC, Eikelboom JW, Weitz JI. Evolving Treatments for Arterial and Venous Thrombosis: Role of the Direct Oral Anticoagulants. *Circ Res*. 2016;118(9):1409-24.
 25. Radaelli F, Dentali F, Repici A, Amato A, Paggi S, Rondonotti E, et al. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis*. 2015;47(8):621-7.
 26. Jairath V, Kahan BC, Logan RF, Hearnshaw SA, Dore CJ, Travis SP, et al. National audit of the use of surgery and radiological embolization after failed endoscopic haemostasis for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Br J Surg*. 2012;99(12):1672-80.
 27. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, Garikapati K, Kuchipudi A, Cheema G, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;113(4):662-8.
 28. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(16):1619-29.
 29. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(10):1185-93.
 30. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
 31. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35(45):3155-79.
 32. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Save-lieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
 33. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(20):2060-6.
 34. Dentali F, Pignatelli P, Malato A, Poli D, Di Minno MN, Di Gennaro L, et al. Incidence of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation or mechanical heart valves with a subtherapeutic international normalized ratio: a prospective multicenter cohort study. *Am J Hematol*. 2012;87(4):384-7.
 35. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383-431.
 36. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015.
 37. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e326S-50S.
 38. O'Neal WT, Efirid JT, Nazarian S, Alonso A, Heck-

- bert SR, Soliman EZ. Peripheral arterial disease and risk of atrial fibrillation and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001270.
39. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(2):117-24.
40. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(3):870-947.
41. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016;47(2):581-641.
42. Schafer N, Muller A, Wullner U. Systemic Thrombolysis for Ischemic Stroke after Antagonizing Dabigatran with Idarucizumab-A Case Report. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(8):e126-7.
43. Berrouschot J, Stoll A, Hogh T, Eschenfelder CC. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in a Stroke Patient Receiving Dabigatran Anticoagulant After Antagonization With Idarucizumab. *Stroke.* 2016;47(7):1936-8.
44. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46(10):3020-35.

Κατάλογος συντημήσεων (Abbreviation list)

ACCP = American College of Chest Physicians

AEE = αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ASA = ακετυλοσαλικυλικό οξύ (acetylsalicylic acid)

aPTT = ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλασίνης (activated partial thromboplastin time)

dTT = χρόνος αραιωμένου θρομβίνης (diluted thrombin time)

ECT = χρόνος πήξεως εκαρίνης (ecarin clotting time)

EHRA = Ευρωπαϊκή Ένωση Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association)

FFP = φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (fresh frozen plasma)

GUSTO = Global Strategies for Opening Occluded Coronary Arteries (σειρά πολυκεντρικών μελετών)

INR = international normalized ratio

ISTH = Διεθνής Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης (International Society on Thrombosis and Haemostasis)

NOAC = Μη κουμαρινικά (μη εξαρτώμενα από τη βιταμίνη K) από του στόματος αντιπηκτικά (non-vitamin K-dependent oral anticoagulants)

ΟΣΣ = οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

PCI = διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (percutaneous coronary intervention)

PCC = συμπυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης (prothrombin complex concentrates)

PT = χρόνος προθρομβίνης (prothrombin time)

TIA = παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (transient ischemic attack)

ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΝΤΑΣ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Μπρέζα Μ., Κούτσις Γ., Καραδήμα Γ., Πάνας Μ.

Μονάδα Νευρογενετικής, Α΄ Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Οι κληρονομικές πολυνευροπάθειες είναι μια κλινικά και γενετικά ετερογενής ομάδα πολυνευροπαθειών και από τα πιο συχνά κληρονομούμενα νευρολογικά νοσήματα. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να βοηθήσει τον κλινικό νευρολόγο στην προσέγγιση, στη διαφοροδιάγνωση και το γενετικό έλεγχο του ασθενούς με κληρονομική πολυνευροπάθεια. Αρχικά προτείνεται ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για την γενική προσέγγιση ασθενών με πιθανή κληρονομική πολυνευροπάθεια. Στη συνέχεια αναλύονται μερικές από τις συχνότερες κληρονομικές πολυνευροπάθειες, όπως η νόσος Charcot-Marie-Tooth και αναφέρονται κάποιες πιο σπάνιες με κλινικό ενδιαφέρον. Τέλος, παρουσιάζεται η θεραπευτική προσέγγιση των κληρονομικών πολυνευροπαθειών, ο γενετικός έλεγχος και οι νεότερες εξελίξεις με κλινικό αντίκτυπο.

Λέξεις ευρητηρίου: Κληρονομικές πολυνευροπάθειες, νόσος Charcot-Marie-Tooth, CMT, κινητική και αισθητική πολυνευροπάθεια, HMSN, HMN, HSAN, CMT1A, CMTX, HNPP

APPROACHING THE PATIENT WITH HEREDITARY NEUROPATHY

Breza M., Koutsis G., Karadima G., Panas M.

Neurogenetics Unit, 1st Department of Neurology, Eginition Hospital, National and Kapodistrian University of Athens

Abstract

Inherited neuropathies are a clinically and genetically heterogeneous group of diseases, which, taken together, are the commonest inherited neuromuscular disorder. The objective of the present review is to assist the clinical neurologist in approaching a patient with inherited neuropathy, focusing on the identification and differential diagnosis of these disorders. A diagnostic algorithm is proposed and the most common types of inherited polyneuropathies are discussed. Finally, the treatment of inherited neuropathies is discussed and some recent, clinically significant advances in the field are briefly outlined.

Key words: inherited neuropathies, Charcot-Marie-Tooth disease, CMT, hereditary motor and sensory neuropathies, HMSN, HMN, HSAN, CMT1A, CMTX, HNPP

Εισαγωγή

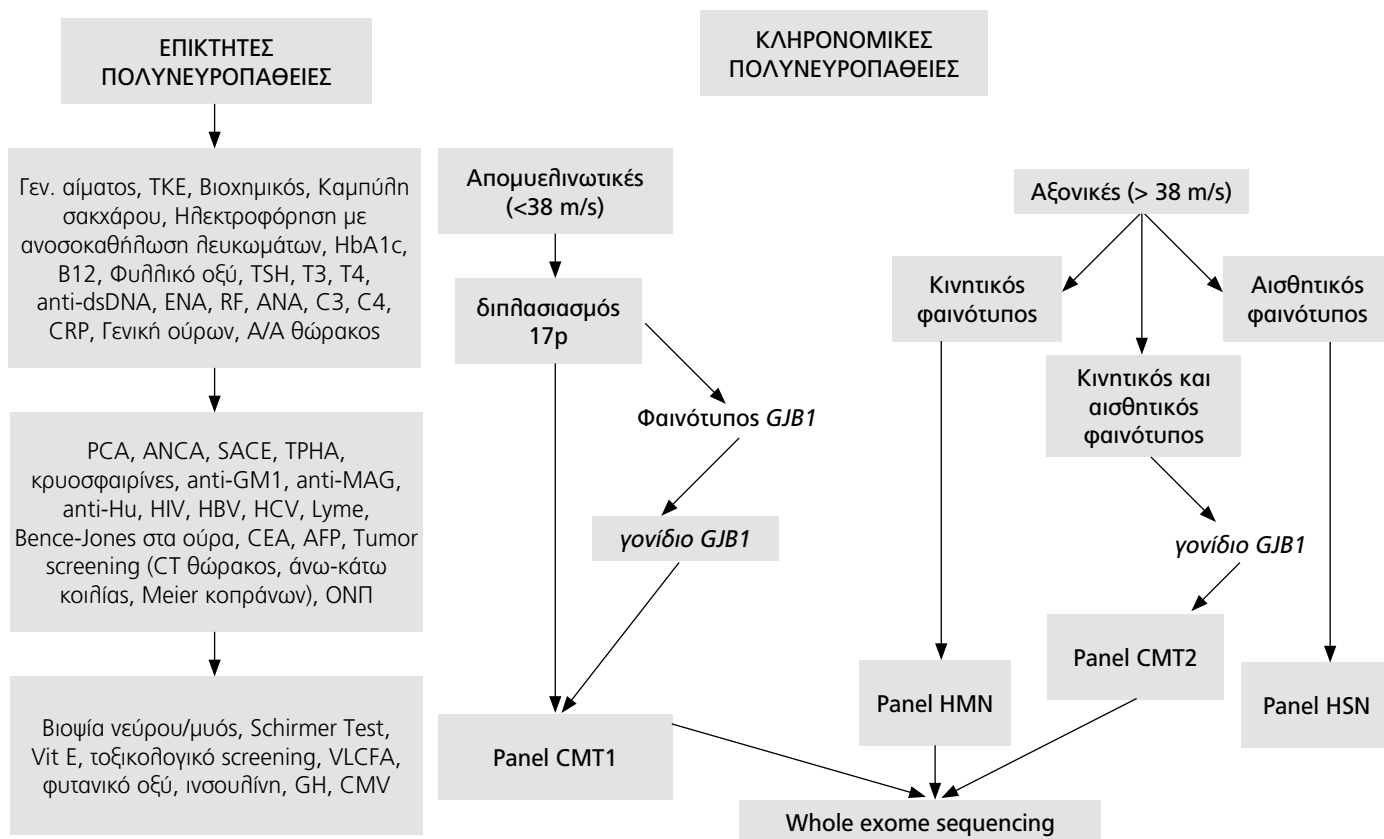
Η πολυνευροπάθεια είναι μια κλινική οντότητα που απαντάται συχνά στην κλινική πράξη και προσβάλλει κυρίως τις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες. Στην ηλικιακή ομάδα τους οι πολυνευροπάθειες είναι δευτεροπαθούς αιτιολογίας (1). Δεδομένου ότι κάποια από τα δευτεροπαθή αίτια είναι αναστρέψιμα, είναι απαραίτητο κάθε ασθενής με πολυνευροπάθεια να υποβάλλεται στον κατάλληλο ενδελεχή παρακλινικό έλεγχο.

Αν και οι κληρονομικές πολυνευροπάθειες είναι σπάνιες, αποτελούν το 2% όλων των πολυνευροπαθειών και ανήκουν στα συχνότερα κληρονομούμενα

νευρολογικά νοσήματα (2). Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να μιμηθούν την κλινική εικόνα επίκτητων πολυνευροπαθειών (3). Επομένως, ο νευρολόγος οφείλει να διατηρεί την κλινική υποψία, ιδιαίτερα σε ασθενείς νεαρής ηλικίας με αργή προοδευτική εξέλιξη της νόσου, ακόμα και όταν δεν υπάρχει σαφές οικογενειακό ιστορικό.

Το κλινικό φάσμα των κληρονομικών πολυνευροπαθειών περιλαμβάνει κινητικά ή/και αισθητικά συμπτώματα, δυσπλασίες άκρων όπως κοιλοποδία (εικόνα 1) και πλατυποδία αήλη και άλλες μυοσκελετικές βλάβες όπως σκολίωση και δυσπλασίες του

Πίνακας 1: Διαγνωστικός αλγόριθμος ασθενούς με πολυνευροπάθεια



ισχίου. Ορισμένες μορφές μπορεί να προσβάλλουν και κраниκά νεύρα ή την αναπνευστική λειτουργία. Ωστόσο, στην πλειονότητα των ασθενών με κληρονομική πολυνευροπάθεια δεν επηρεάζεται το προσδόκιμο επιβίωσης (3).

Οι κληρονομικές πολυνευροπάθειες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με το αν η πολυνευροπάθεια αποτελεί την κύρια εκδήλωση της νόσου ή αποδίδεται σε ένα ευρύτερο νευρολογικό ή πολυσυστηματικό νόσημα (πίνακας 2). Επιπλέον, στις περιπτώσεις όπου η πολυνευροπάθεια είναι η κύρια εκδήλωση της νόσου ταξινομούνται περαιτέρω σε τέσσερις βασικές κατηγορίες: 1) κληρονομικές κινητικές και αισθητικές πολυνευροπάθειες (HMSN) ή αλλιώς νόσος Charcot-Marie-Tooth (CMT), 2) κληρονομικές κινητικές πολυνευροπάθειες (HMN) και 3) κληρονομικές αισθητικές και αυτόνομες πολυνευροπάθειες (HSN/HSAN) και 4) κληρονομική νευροπάθεια με επιρρέπεια σε πιεστικές βλάβες (HNPP).

Η πιο συχνή κληρονομική πολυνευροπάθεια είναι η νόσος Charcot-Marie-Tooth. Η πάθηση πήρε το όνομα της από τους τρεις νευρολόγους που πρώτοι την αναγνώρισαν το 1886 (Jean-Martin Charcot, Pierre Marie, Howard Henry Tooth) (4). Ο όρος Charcot-Marie-Tooth περιλαμβάνει μια ευρεία ομάδα κληρονομικών κινητικών και αισθητικών πολυνευροπαθειών, οι οποίες συνήθως εκδηλώνονται μέσα στις πρώτες

δύο δεκαετίες της ζωής. Ο επιπολασμός της νόσου παγκοσμίως ανέρχεται σε 1 στα 2500 άτομα, αν και ενδέχεται να είναι υψηλότερος εξαιτίας του ότι η νόσος υποδιαγιγνώσκεται (5,6). Χαρακτηρίζεται από μεγάλη κλινική και γενετική ετερογένεια. Πάνω από 60 γονίδια ευθύνονται για τις διάφορες μορφές της νόσου Charcot-Marie-Tooth.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συμβάλει στην προσέγγιση, στη διαφορική διάγνωση και στο γενετικό έλεγχο του ασθενή με κληρονομική πολυνευροπάθεια. Θα αναλυθούν οι συχνότερες κληρονομικές πολυνευροπάθειες, και θα αναφερθούν και κάποιες από τις πιο σπάνιες με κλινικό ενδιαφέρον.

Γενική προσέγγιση του ασθενούς με πιθανή κληρονομική πολυνευροπάθεια

Ο ασθενής με πιθανή κληρονομική πολυνευροπάθεια προσέρχεται συνήθως με προοδευτική συμμετρική αδυναμία που ξεκινάει περιφερικά από τα κάτω άκρα, εξελίσσεται αργά και μπορεί να ακολουθείται από προσβολή των άκρων χειρών. Σε προσβολή και της αισθητικότητας, μπορεί να εμφανιστούν παραισθησίες, αν και οι παραισθησίες συχνά παραπέμπουν σε επίκτητες πολυνευροπάθειες και όχι σε κληρονομικές. Ο πόνος είναι συχνό κλινικό σύμπτωμα και αποδίδεται συνήθως στις μυοσκελετικές επιπλοκές της νόσου.

Πίνακας 2: Α. Ταξινόμηση κληρονομικών πολυνευροπαθειών ανάλογα με το αν η νευροπάθεια εμφανίζεται ως το κύριο νόσημα ή αν αποτελεί μέρος άλλου νευρολογικού ή συστηματικού νοσήματος. Β. Ταξινόμηση των συχνών τύπων της νόσου Charcot-Marie-Tooth

A.

Πολυνευροπάθεια ως κύρια εκδήλωση	Πολυνευροπάθεια ως μέρος νευρολογικού ή συστηματικού νοσήματος
Κληρονομική αισθητική και κινητική πολυνευροπάθεια - HMSN ή νόσος Charcot-Marie-Tooth (CMT)	Κληρονομικές αταξίες Αυτοσωμικές επικρατές: Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες Αυτοσωμικές Υπολειπόμενες: Αταξία Friedreich, έλλειψη βιτ. Ε, ARSACS, AOA1
Κληρονομικές κινητικές νευροπάθειες (HMN)	Κληρονομική σπαστική παραπληγία (<i>BSCL2, REEP1, Atlastin, KIF1A</i>)
Κληρονομικές αισθητικές και αυτόνομες πολυνευροπάθειες (HSAN)	Μεταβολικές διαταραχές (Λευκοδυστροφίες, γαγγλιοσιδώσεις, νόσος Refsum's, νόσος Fabry's)
Κληρονομική νευροπάθεια με επιρρέπεια σε πιεστικές βλάβες (HNPP)	Μιτοχονδριακά νοσήματα (SANDO, NARP, MNGIE)
Κληρονομική νευραλγική μυατροφία	Πορφυρίες
	Άλλα: Νευροινωμάτωση 1 και 2, Νευροακανθοκύτωση, Οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια

B.

Ταχύτητες αγωγής κινητικών νευρών	Ταξινόμηση	Γονίδιο	Κληρονομικότητα	Φαινότυπος
Charcot-Marie-Tooth(CMT)				
Απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες (<38m/s)	CMT1A	Διπλάσιασμός <i>PMP22</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική CMT
	CMT1B	<i>MPZ</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική/Βαριά CMT
	CMT4C	<i>SH3TC2</i>	Αυτοσωμική Υπολειπόμενη	Κλασική/Βαριά CMT/σκολίωση
	HNPP	Έλλειψη 17p. (<i>PMP22</i>) <i>PMP22</i> -σημειακή μεταλλαγή	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική HNPP
Αξονικές πολυνευροπάθειες (>38m/s)	CMT2A	<i>MFN2</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική CMT/οπτική ατροφία
	CMT2B	<i>RAB7</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική CMT (Κυρίως αισθητική συμμετοχή)
	CMT2C	<i>TRPV4</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική CMT (Παράλυση φωνητικής χορδής) / Ωμοπερονιαία μυική ατροφία
	CMT2I	<i>MPZ</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική CMT (όψιμη έναρξη)
Ενδιάμεσες πολυνευροπάθειες (25-45m/s)	CMTX	<i>GJB1</i>	Φυλοσύνδετη Επικρατής	Κλασική CMT
Hereditary motor neuropathy (HMN)				
	HMN2A	<i>HSPB8</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική HMN
	HMN2B	<i>HSPB1</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική HMN
	HMN2C	<i>HSPB3</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική HMN
	HMN2D	<i>FBXO38</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική HMN
Hereditary sensory and autonomic neuropathy (HSAN)				
	HSAN1A	<i>SPTLC1</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική HSAN
	HSAN1C	<i>SPTLC2</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	Κλασική HSAN

Κάποιοι τύποι κληρονομικών πολυνευροπαθειών, ειδικά οι σχετιζόμενοι με τα γονίδια *SPTLC1*, *GJB1*, *MPZ* μπορεί να εμφανίζουν και νευροπαθητικό πόνο (7).

Από το ατομικό ιστορικό θα πρέπει να ερωτηθούν πληροφορίες που αφορούν τις πρώτες δυο δεκαετίες της ζωής όπως η καθυστέρηση στην επίτευξη αναπτυξιακών κινητικών ορόσημων (π.χ ηλικία έναρξης βάδισης), η επίδοση στις αθλητικές δραστηριότητες, συχνές πτώσεις και διαστρέμματα ή ανάγκη χρήσης ειδικών ορθωτικών ναρθίκων (3).

Από τον παρακλινικό έλεγχο, ασθενείς με πιθανή κληρονομική πολυνευροπάθεια θα διερευνηθούν εκτενώς για συχνές αιτίες επίκτητης πολυνευροπάθειας με γενικές, βιοχημικές και απεικονιστικές εξετάσεις (πίνακας 1) (8,9). Επιπλέον, θα διενεργηθεί ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος, με τις μελέτες ταχύτητας αγωγής κινητικών και αισθητικών νεύρων (nerve conduction studies, NCS) και ηλεκτρομυογράφημα.

Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος κληρονομικών πολυνευροπαθειών

Στις κληρονομικές κινητικές και αισθητικές πολυνευροπάθειες διακρίνονται τρεις κατηγορίες με βάση τις κινητικές ταχύτητες αγωγής του μέσου νεύρου (πίνακας 2). Οι απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες (CMT τύπου 1), χαρακτηρίζονται από μεγάλη μείωση των κινητικών ταχυτήτων αγωγής (κινητική ταχύτητα αγωγής μέσου νεύρου <38-40 m/s) και φυσιολογικά ύψη προκλήτων δυναμικών. Οι αξονικές πολυνευροπάθειες (CMT τύπου 2), χαρακτηρίζονται από ελάχιστη μείωση των κινητικών ταχυτήτων αγωγής (κινητική ταχύτητα αγωγής μέσου νεύρου >38-40 m/s), και μείωση του ύψους των προκλήτων δυναμικών (10). Τα τελευταία χρόνια έχει καθιερωθεί από ορισμένους μελετητές ως ξεχωριστή ομάδα πολυνευροπαθειών και αυτή με ενδιάμεσες ταχύτητες (25-45 m/s). Όσον αφορά την κατανομή της βλάβης, συνήθως οι βλάβες στις κληρονομικές πολυνευροπάθειες εμφανίζουν συμμετρική κατανομή κυρίως περιφερικά των άκρων. Εξαιρέση αποτελεί η κληρονομική νευροπάθεια με επιρρέπεια σε πιεστικές βλάβες (HNPP), όπου παρατηρούνται μεγάλες καθυστερήσεις των ταχυτήτων αγωγής στις θέσεις πίεσης των νεύρων. Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι μεταλλάγες στο ίδιο γονίδιο μπορεί να οδηγούν άλλοτε σε απομυελινωτική και άλλοτε σε αξονική βλάβη (π.χ. *GJB1*, *MPZ*).

Πότε τίθεται υποψία κληρονομικής πολυνευροπάθειας;

Η παρουσία ασθενούς με παρόμοια συμπτωματολογία στο οικογενειακό ιστορικό αποτελεί ισχυρή ένδειξη που παραπέμπει σε γενετικό νόσημα. Το οικογενειακό ιστορικό θα πρέπει να λαμβάνεται ενδελεχώς και να περιλαμβάνει τουλάχιστον τρεις γενιές. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων κληρονομικής πολυ-

νευροπάθειας, η μεταβίβαση του γονιδίου γίνεται με αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο. Δηλαδή, η πιθανότητα μεταβίβασης του παθολογικού γονιδίου που προκαλεί τη νόσο ισούται με 50% για κάθε απόγονο. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στις επικρατείς μορφές της CMT εμφανίζεται υψηλή διεισδυτικότητα αλλά μειωμένη εκφραστικότητα, που συνεπάγεται ότι είναι δυνατόν να υπάρχουν «ασυμπτωματικοί» ασθενείς με παθολογικές κινητικές ή/και αισθητικές ταχύτητες αγωγής. Συνεπώς, συχνά κρίνεται απαραίτητη η κλινική εξέταση και των συγγενών και σε πολλές περιπτώσεις και ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος αυτών. Επίσης, το ίδιο γονίδιο μπορεί να προκαλεί απομυελινωτική μορφή της νόσου στους άνδρες και αξονική μορφή στις γυναίκες (π.χ. CMTX). Στη περίπτωση υπολειπόμενης CMT δύναται να υπάρχουν περισσότεροι από έναν πάσχοντες στην ίδια γενιά (οριζόντια κληρονομικότητα), χωρίς πάσχοντα γονέα. Συχνά παρατηρείται ενδογαμία στους γονείς. Στην φυλοσύνδετη CMT (CMTX) η μεταβίβαση του γονιδίου γίνεται από ασυμπτωματικές ή ολιγοσυμπτωματικές μητέρες σε άρρενα τέκνα τα οποία εμφανίζουν βαρύτερη κλινική εικόνα και οι θηλυκοί απόγονοι είναι υποχρεωτικοί φορείς της μεταλλαγής. Δεν παρατηρείται ποτέ μεταβίβαση από άρρενα σε άρρενα (male-to-male).

Επιπλέον στοιχεία που υποδεικνύουν την ύπαρξη μιας γενετικής πολυνευροπάθειας είναι η αργή προοδευτική εξέλιξη της νόσου και ηλικία έναρξης μέσα στις δυο πρώτες δεκαετίες. Ωστόσο, σε κάποιες αξονικές μορφές CMT (CMT2) η ηλικία έναρξης μπορεί να τοποθετείται ακόμη και στην τέταρτη δεκαετία.

Το πρόβλημα του σποραδικού ασθενή

Ο τύπος κληρονομικότητας της γενετικής πολυνευροπάθειας ενδεχομένως να είναι σαφής σε περιπτώσεις που οι ασθενείς προέρχονται από πολυμελείς οικογένειες, με πολλά πάσχοντα μέλη. Ωστόσο, αυτό δεν ισχύει για άτομα από μικρές οικογένειες, σε περιπτώσεις υιοθεσίας, ψευδούς πατρότητας, όπου τίθεται το πρόβλημα του σποραδικού ασθενούς. Επιπλέον, είναι δυνατόν η νόσος να διαδράμει υποκλινικά ή με ήπια συμπτωματολογία σε άλλα μέλη της οικογένειας. Τέλος, η κληρονομική πολυνευροπάθεια μπορεί να κληρονομηθεί με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο ή να υπάρχει de novo μεταλλαγή επικρατούς γονιδίου. Περίπου το ένα τρίτο των σημειακών μεταλλαγών στα γονίδια *PMP22*, *GJB1* ή *MPZ* που προκαλούν CMT φαινότυπο είναι de novo μεταλλαγές (11).

Η εθνικότητα του ασθενούς θα πρέπει να ληφθεί υπόψη καθώς οι αυτοσωμικές επικρατείς και οι de novo μεταλλαγές είναι πιο συχνές στις ΗΠΑ, στη δυτική Ευρώπη και στην Ελλάδα ενώ στις περιοχές με υψηλή συχνότητα ενδογαμίας, οι υπολειπόμενες μορφές αποτελούν έως και το 50% των ασθενών με κληρονομική πολυνευροπάθεια (12).

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

Νόσος Charcot-Marie-Tooth (CMT) ή κληρονομικές κινητικές και αισθητικές πολυνευροπάθειες (HMSN)

Ο κλασικός φαινότυπος της νόσου περιλαμβάνει μυϊκή αδυναμία και ατροφία των περιφερικών μυών των άνω και κάτω άκρων, καλψαστική βόδιση, κοιλοποδία, σφυροδακτυλία (εικόνα 1), πόδια πελταργού, διαταραχή της αισθητικότητας κατανομής τύπου γάντι-κάλτσας και κατάρρευση των τενόντιων αντανακλάσεων. Άλλοι φαινότυποι της νόσου είναι η βαριά κληνική εικόνα που απαντάται στη μορφή CMT3 ή αλλιώς νόσο Dejerine-Sottas (DSD) και ο φαινότυπος της HNPP, μιας ασύμμετρης απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες μονονευροπάθειες.

Η νόσος Charcot-Marie-Tooth μπορεί να κληρονομηθεί και με τα τρία μενδελιανά πρότυπα (επικρατητικό, υποχωρητικό, φυλοσύνδετο), ανάλογα με τον τύπο, αν και συχνότερα κληρονομείται ως αυτοσωμικό επικρατές νόσημα. Έως σήμερα πάνω από 60 γονίδια εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της νόσου (13). Η ταξινόμηση των κληρονομικών κινητικών και αισθητικών πολυνευροπαθειών είναι περίπλοκη με πολλές κατηγοριοποιήσεις ως προς τα γονίδια, τις ταχύτητες αγωγής κινητικών νεύρων, τον τύπο κληρονομικότητας (πίνακας 2). Οι πιο συχνό τύποι Charcot-Marie-Tooth είναι οι CMT1A, CMTX, CMT1B, CMT2A, CMT4C και HNPP. Οι υπόλοιποι τύποι ευθύνονται για λιγότερο από 1% του συνόλου ο καθένας (14).

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η έναρξη της νόσου ή επιδείνωση της συμβαίνει μετά από έκθεση σε συγκεκριμένα νευροτοξικά φάρμακα. Ο οργανισμός της Charcot-Marie-Tooth δημοσιεύει ειδικό κατάλογο με φαρμακευτικές ουσίες που θα πρέπει οι ασθενείς αυτοί να αποφεύγουν (<http://www.cmtausa.org/resource-center/treatment-management/neurotoxic->

medications/). Ενδεικτικά αναφέρονται vincristine, paclitaxel, amiodarone, leflunomide (και κατ' επέκταση πιθανώς teriflunomide), fluoroquinolones (15).

CMT1A

Πρόκειται για το συχνότερο τύπο πολυνευροπάθειας (40% του συνόλου), που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο. Στο 60-80% των οικογενειών με CMT τύπου 1 το γενετικό σφάλμα συνίσταται σε διπλάσιασμό τμήματος DNA, μεγέθους 1,5 Mb στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 17 (17p11.2) (16). Στη περιοχή αυτή βρίσκεται και το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη της περιφερικής μυελίνης PMP22. Στο γονίδιο αυτό έχουν εντοπιστεί και πολλές διαφορετικές σημειακές μεταλλάξεις (ορισμένες φορές η μορφή οφειλόμενη σε σημειακές διαχωρίζεται ως CMT1E) (17,18). Η κληνική εικόνα της CMT1A είναι στην πλειονότητα των περιπτώσεων η κλασική CMT. Σε ασθενείς με σημειακές μεταλλάξεις η εικόνα μπορεί να είναι βαριά CMT (DSD) ή και HNPP (σε περιπτώσεις όπου η μεταλλαγή οδηγεί σε απώλεια λειτουργίας του αλληλομόρφου). Στη βιοψία νεύρου παρατηρούνται «κρομμυοειδείς σχηματισμοί», ένδειξη χρόνιας περιφερικής απομυελίνωσης. Στο ηλεκτρομυογράφημα εμφανίζεται ως απομυελινωτική πολυνευροπάθεια με μεγάλη επιβράδυνση της ταχύτητας αγωγής ή του ύψους των προκλητών δυναμικών των κινητικών και των αισθητικών νεύρων (19). Ένας άλλος φαινότυπος της CMT1A είναι και το σύνδρομο Rousy-Levy, όπου στην κληνική εικόνα προεξάρχει ο νευροπαθητικός τρόμος. Το σύνδρομο Rousy-Levy, πέραν της CMT1A, μπορεί να οφείλεται και σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *MPZ*.

CMTX

Η CMTX είναι ο δεύτερος σε συχνότητα τύπος όλων των περιπτώσεων νόσου CMT (7-12%). Η CMTX οφεί-

Εικόνα 1: Μυϊκές ατροφίες άνω άκρων περιφερικά (ραχιαίοι μεσόστεοι), κοιλοποδία σε ασθενή με CMT1A.



ληται σε σημειακές μεταλλαγές στο γονίδιο *GJB1* που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη κοννεξίνη-32 (Cx32) και εδράζεται στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος X (Xq13.1) (20). Ως φυλοσύνδετο επικρατές νόσημα, οι φαινομενικά υγιείς ή ολιγοσυμπτωματικές μητέρες μεταφέρουν τη νόσο στα άρρενα παιδιά τους. Σε μερικούς ασθενείς με CMTX συνυπάρχουν συμπτώματα και από το περιφερικό νευρικό σύστημα και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (21–24). Αυτό οφείλεται στο ότι η κοννεξίνη-32 είναι μια πρωτεΐνη που εκφράζεται τόσο στη μυελίνη των κυττάρων του Schwann όσο και στα γλοιοκά κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι μέσες ταχύτητες αγωγής των κινητικών νεύρων είναι στις ενδιάμεσες τιμές (25–40m/s) (25). Στις γυναίκες παρατηρείται συχνά η αξονική μορφή της νόσου.

CMT1B

Είναι ο τρίτος συχνότερος τύπος CMT και κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατητικό τρόπο. Στη CMT1B εντοπίζονται μεταλλαγές στο γονίδιο *MPZ*, στο χρωμόσωμα 1 (1q22-q23) (5). Το γονίδιο *MPZ* κωδικοποιεί μια άλλη πρωτεΐνη της μυελίνης των περιφερικών νεύρων, που ονομάζεται myelin protein zero (Po). Η συνήθης κλινική εικόνα είναι σχετικά βαριάς μορφής CMT1. Κλινικά εμφανίζει ομοιότητες με τη CMT1A αλλά μπορεί να έχει έναρξη σε μικρότερες ηλικίες και βαρύτερη κλινική εικόνα. Ηλεκτροφυσιολογικά παρουσιάζει την ίδια εικόνα απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας με τη CMT1A (3). Μεταλλαγές στο γονίδιο *MPZ* ευθύνονται και για μια ηπιότερη μορφή όψιμου ενάρξεως τύπου CMT2 (26).

CMT2A

Είναι αξονική μορφή περιφερικής πολυνευροπάθειας. Η αιτία της CMT2A είναι σημειακές μεταλλαγές στο γονίδιο *MFN2* (mitofusin 2) (25). Εκδηλώνεται είτε ως ο κλασικός φαινότυπος της CMT ή με βαρύτερη κλινική εικόνα σε σχέση με άλλες μορφές και μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή σε αναπηρικό αμαξίδιο. Μπορεί να συνοδεύεται από οπτική ατροφία και σπανιότερα από πυραμιδικά (27). Η ηλικία έναρξης είναι συνήθως την πρώτη δεκαετία κυρίως με δυσμορφίες κάτω άκρων, ατροφίες και περιφερική μυϊκή αδυναμία. Οι ταχύτητες αγωγής είναι συνήθως φυσιολογικές, και σπάνια οριακά πιο χαμηλές (5).

CMT4C

Ανήκει στις απομυελινωτικές κληρονομικές πολυνευροπάθειες και κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Συχνά χαρακτηρίζεται από βαριά σκολίωση, ενώ σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί και συμμετοχή των κρανιακών νεύρων (28). Μεταλλαγές στο γονίδιο *SH3TC2* είναι υπεύθυνες για τη μορφή CMT4C (28). Πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι

η CMT4C πιθανόν να αποτελεί και την συχνότερη υπολειπόμενη μορφή κληρονομικής πολυνευροπάθειας (28).

CMT3 ή νόσος Dejerine-Sottas (DSD)

Ο σπάνιος τύπος CMT3, ή αλλιώς νόσος Dejerine-Sottas, είναι μια σοβαρή κληρονομική απομυελινωτική πολυνευροπάθεια και αποτελεί το βαρύ φαινότυπο της CMT (14). Η έναρξη τοποθετείται στη βρεφική ηλικία με βαριά μυϊκή αδυναμία, πολύ χαμηλές ταχύτητες αγωγής (<10-12 m/s), κατάργηση τενόντιων αντανakλάσεων και δυσμορφίες κάτω άκρων. Προκαλείται από σημειακή μεταλλαγή του γονιδίου *PO* ή του γονιδίου *PMP22* και σπανιότερα του γονιδίου *EGR2* (18,29,30).

Κληρονομική νευροπάθεια με επιρρέπεια σε πιεστικές βλάβες (HNPP)

Πρόκειται για ένα ειδικό τύπο αυτοσωμικής επικρατούς απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας. Το γενετικό σφάλμα συνίσταται σε έλλειψη στην ίδια χρωμοσωμική περιοχή (17p11.2) που είναι διπλασιασμένη στη CMT1A, όπου βρίσκεται και το γονίδιο *PMP22* (31). Κλινικά χαρακτηρίζεται από παροδικές παρέσεις νεύρων έπειτα από μικροτραυματισμό ή άσκηση πίεσης. Συνήθως οι παρέσεις αποκαθίστανται σε σύντομο χρονικό διάστημα, αλλά η υποκείμενη πολυνευροπάθεια εξελίσσεται βραδέως (31). Το ηλεκτρομυογράφημα μπορεί να είναι παθολογικό, με μείωση της ταχύτητας αγωγής μόνο στις θέσεις παγίδευσης των νεύρων και άλλα διάχυτα ευρήματα όπου προεξάρχουν οι παρατεταμένοι τελικοί χρόνοι (16). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, συγκεκριμένες σημειακές μεταλλαγές στο γονίδιο *PMP22* (loss-of-function) μπορούν να οδηγήσουν σε εικόνα HNPP.

Κληρονομικές κινητικές πολυνευροπάθειες (distal hereditary motor neuropathies-dHMN)

Αποτελούν περίπου το 10% όλων των κληρονομικών πολυνευροπαθειών. Πρόκειται για μια γενετικά και κλινικά ετερογενή ομάδα πολυνευροπάθειας που χαρακτηρίζεται από εκλεκτική προσβολή κινητικών νεύρων του περιφερικού νευρικού συστήματος (32). Ο πιο συχνός τύπος είναι η κληρονομική κινητική πολυνευροπάθεια τύπου 2 (dHMN II). Υπάρχει αλληλοεπικάλυψη των μεταλλαγών στα εμπλεκόμενα γονίδια με τις αξονικές μορφές της CMT τύπου 2, των νεανικών μορφών πηλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης και της σπαστικής παραπληγίας. Συνεπώς, συχνά ανακύπτει διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα μεταξύ αυτών των νοσημάτων. Παρά τη χρήση νεότερων τεχνολογιών για το 80% των ασθενών οι υπαίτιες μεταλλαγές βρίσκονται σε άγνωστα γονίδια (32).

Κληρονομική κινητική πολυνευροπάθεια τύπου 2 (dHMN II)

Είναι η κλασική μορφή των κληρονομικών κινητικών πολυνευροπαθειών που εμφανίζεται με περιφερική μυϊκή αδυναμία κυρίως κάτω άκρων, χωρίς αισθητική προσβολή. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Αναφέρονται μεταλλάξεις στα γονίδια *HSPB1*, *HSPB3*, *HSPB8*, *FBXO38* (3). Η ηλικία έναρξης είναι μεταξύ της πρώτης και τρίτης δεκαετίας.

Κληρονομικές αισθητικές και αυτόνομες πολυνευροπάθειες (HSAN)

Πρόκειται για μια πολύ σπάνια ετερογενή ομάδα αισθητικών πολυνευροπαθειών, στις οποίες επικρατεί η απώλεια της αισθητικότητας. Η ηλικία έναρξης είναι συνήθως μεταξύ 2^{ης} και 4^{ης} δεκαετίας και ο επιπολασμός ανέρχεται σε 1:25.000 (33).

Κληρονομική αισθητική και αυτόνομη πολυνευροπάθεια τύπου 1 (HSAN1)

Η κληρονομική αισθητική και αυτόνομη πολυνευροπάθεια τύπου 1 αποτελεί το συχνότερο τύπο κληρονομικής αισθητικής πολυνευροπάθειας (34). Μεταλλάξεις έχουν εντοπιστεί στα γονίδια *SPTLC1*, *SPTLC2* (33). Στο τύπο 1 συνήθως δεν υπάρχει σημαντική συμμετοχή του αυτόνομου συστήματος και επικρατεί η μυϊκή αδυναμία, ειδικά στους άρρενες. Το πιο χαρακτηριστικό σημείο της νόσου, είναι τα σοβαρά δερματικά έλκη (3). Το ηλεκτρομυογράφημα συνήθως εμφανίζει εικόνα αξονικής αισθητικοκινητικής πολυνευροπάθειας.

Άλλες πολυνευροπάθειες:

Κληρονομική νευραλγική μυατροφία (Hereditary neuralgic amyotrophy-HNA)

Η κληρονομική νευραλγική μυατροφία είναι μια πολύ σπάνια εστιακή αυτοσωμική επικρατής κληρονομική νευροπάθεια. Η ηλικία έναρξης τοποθετείται μεταξύ της δεύτερης και τρίτης δεκαετίας. Χαρακτηρίζεται από επεισόδια πλεγματοπάθειας με μυϊκή αδυναμία και ατροφία. Ενδεχομένως να προηγείται έντονο άλγος στο προσβεβλημένο μέλος (35). Το *SEPT9* (Septin 9) είναι το μοναδικό γονίδιο στο οποίο έχουν εντοπιστεί μεταλλάξεις σε ασθενείς με κληρονομική νευραλγική μυατροφία (36).

Οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια (Familial Amyloid Polyneuropathy-FAP)

Οι οικογενείς αμυλοειδικές νευροπάθειες είναι μια σπάνια ομάδα νοσημάτων που κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο. Χαρακτηρίζονται από προοδευτική εναπόθεση αμυλοειδικής πρωτεΐνης στα περιφερικά νεύρα. Σε αυτήν την ομάδα ανήκει και η αμυλοείδωση συσχετιζόμενη με τρανσθυρετίνη (TTR-FAP) (37).

Η εναπόθεση τρανσθυρετίνης προκαλεί αργή προοδευτική περιφερική κινητική, αισθητική και αυτόνομη πολυνευροπάθεια με ταυτόχρονη προσβολή του μυοκαρδίου, των νεφρών και του υαλοειδούς. Η έναρξη της νόσου συνήθως είναι μεταξύ της 3^{ης} και της 5^{ης} δεκαετίας. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι μυϊκή αδυναμία, αιμωδίες και αδυναμία διάκρισης της θερμοκρασίας στα κάτω άκρα, ορθοκυστικές διαταραχές με επίσχεση και ακράτεια ούρων και εναλλαγή δυσκοιλιότητας-διάρροιας, ακούσια απώλεια βάρους και ορθοστατική υπόταση. Η μεταμόσχευση ήπατος έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική για την οικογενή αμυλοειδική νευροπάθεια, λόγω Val30Met μετάλλαξης (38). Το σκεύασμα tafamidis είναι η πρώτη φαρμακευτική ουσία που κυκλοφόρησε για την οικογενή αμυλοειδική πολυνευροπάθεια και έως σήμερα η μοναδική εγκεκριμένη από τον EMA. Η κύρια δράση του συνίσταται στην σταθεροποίηση των τετραμερών τρανσθυρετίνης, απαλλοτρίωντας τον οργανισμό από την περαιτέρω φόρτιση με αμυλοειδές όταν δοθεί στα αρχικά στάδια της νόσου (37).

Θεραπευτική προσέγγιση

Η θεραπεία παραμένει έως και σήμερα συμπτωματική για όλους του τύπους της CMT (3). Ωστόσο, η ποιότητα ζωής των ασθενών μπορεί να βελτιωθεί με φυσικοθεραπεία, χρήση ορθωτικών ναρθήκων πέλματος και τακτική ήπια άσκηση όπως η κολύμβηση. Δεν είναι σαφές το πότε και σε ποιες περιπτώσεις βοηθούν οι χειρουργικές επεμβάσεις των κάτω άκρων (39,40).

Γενετικός έλεγχος-Προγενετικός έλεγχος

Ανάλογα με το φαινότυπο του ασθενή και τις τιμές του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου, θα ακολουθηθεί και ο αντίστοιχος μοριακός έλεγχος για το πιο πιθανό υποψήφιο γονίδιο, όπως φαίνεται αναλυτικά στον πίνακα 1. Στη περίπτωση απομυελινωτικής μορφής, ο έλεγχος περιλαμβάνει αρχικά MLPA για να ανιχνευθεί ο συχνότερος διπλάσιασμός στο χρωμόσωμα 17 και ακολούθως Sanger sequencing για σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο *GJB1* σε περιπτώσεις χωρίς male-to-male transmission (πίνακας 1). Αυτή η προσέγγιση ενδείκνυται για ασθενείς με CMT1 αλλά δεν είναι κατάλληλη σε άλλες περιπτώσεις. Για παράδειγμα, στις αξονικές μορφές (CMT2) είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα και ακριβή (διαδοχικό Sanger sequencing), λόγω του μεγέθους του συχνότερου γονιδίου (*MFN2*) και των πολλών διαφορετικών γονιδίων που ευθύνονται το καθένα για ένα μικρό ποσοστό των αξονικών μορφών (19). Νεότερες τεχνικές όπως το Next-Generation sequencing με τη χρήση panel γονιδίων ή exome sequencing μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε αυτές τις περιπτώσεις (πίνακας 1).

Γενετική διάγνωση με προσδιορισμό του υπαίτιου γονιδίου τίθεται σε περίπου 50-70% των ασθενών με νόσο Charcot-Marie-Tooth (5,14), 30% σε

ασθενείς με κληρονομικές αισθητικές και αυτόνομες πολυνευροπάθειες (41) και 20% σε περιφερικές κινητικές πολυνευροπάθειες (42). Στις οικογένειες που έχει εντοπιστεί η μεταλλάξη μπορεί να διενεργηθεί προγενετικός έλεγχος σε μελλοντικά έμβρυα. Επίσης, αναφέρονται περιπτώσεις προεμφυτευτικής διάγνωσης σε οικογένειες με γνωστή μεταλλάξη (43,44). Στην εικόνα 2 παρατίθενται οι συχνότητες γνωστών υποτύπων της CMT1 και HNPP στον Ελληνικό πληθυσμό με βάση τα δεδομένα από τη Μονάδα Νευρογενετικής του Αιγινήτειο Νοσοκομείου (6,18,31).

Νεότερα δεδομένα

Ήδη στη κλινική πράξη έχουν τεθεί σε εφαρμογή τα panel γονιδίων για τις γενετικά ετερογενείς μορφές των κληρονομικών πολυνευροπαθειών. Τα panels έχουν ακόμα ένα σημαντικό πλεονέκτημα απέναντι στην αλληλούχιση όλων των εξονίων που σχετίζεται με την ευαισθησία της μεθόδου στον εντοπισμό σημειακών μεταλλαγών. Η αλληλούχιση όλων των εξονίων του γονιδιώματος (exome sequencing), ιδίως όταν λυθεί ο παραπάνω περιορισμός, φαίνεται ότι θα αποτελέσει το διαγνωστικό μέσο των επόμενων ετών, γεγονός που θα θέσει τη διάγνωση σε πολλούς έως τώρα αδιάγνωστους ασθενείς και θα συμβάλει στην ανακάλυψη νέων μεταλλαγών (45). Ωστόσο, κρίνεται απαραίτητη η λεπτομερής φαινοτύπωση των ασθενών, ο έλεγχος segregation μιας μεταλλαγής μέσα στην οικογένεια, καθώς και η βελτίωση των βάσεων δεδομένων, λόγω της ανίχνευσης πολλών μεταλλαγών άγνωστης κλινικής σημασίας (VUS-variant of unknown clinical significance). Οι μεταλλαγές αυτές συχνά δεν

μπορούν να ερμηνευτούν ως προς το εάν πρόκειται για παθογόνες μεταλλαγές ή απλώς για πολυμορφισμούς. Για τον λόγο αυτό, η γενετική συμβουλή πρέπει να δίνεται από κατάλληλη εκπαιδευμένο νευρολόγο-γενετιστή ώστε να είναι προσαρμοσμένη στο ιστορικό, στον κλινικό φαινότυπο και στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο του εκάστοτε ασθενούς.

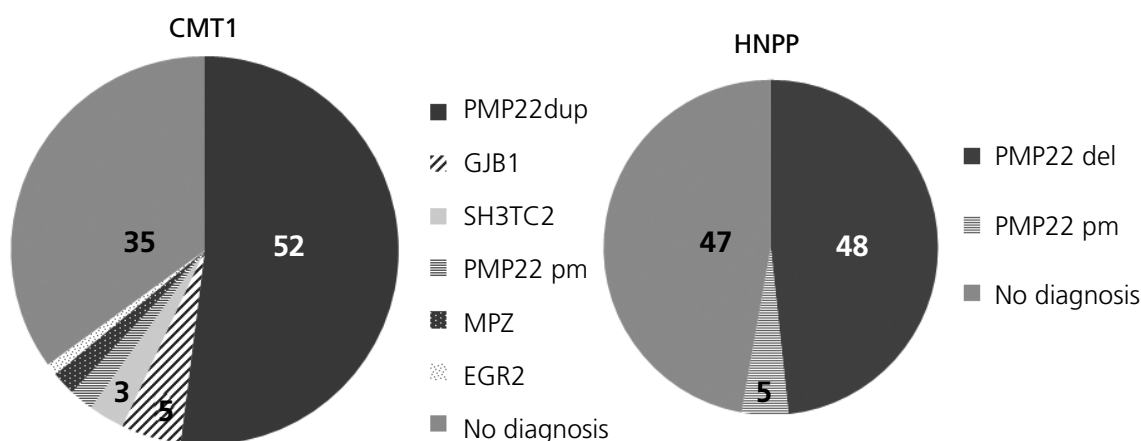
Συμπεράσματα

Η μεγάλη ετερογένεια των κληρονομικών πολυνευροπαθειών, τόσο κλινικά όσο και γενετικά θέτει συχνά διαγνωστικά προβλήματα. Τα τελευταία χρόνια νέες μεταλλαγές εντοπίζονται με ταχύ ρυθμό και ταυτόχρονα διευρύνεται και το φαινοτυπικό φάσμα των κληρονομικών νευροπαθειών. Οι περισσότεροι κλινικοί νευρολόγοι θα κληθούν να διαγνώσουν τουλάχιστον ένα περιστατικό κληρονομικής πολυνευροπάθειας. Με τη σωστή διάγνωση, τον κατάλληλο γενετικό και προγενετικό και τη συμπτωματική αντιμετώπιση θα αποφευχθούν σε αυτούς τους ασθενείς ανώφελες ανοσοθεραπείες όπως γ-σφαιρίνη, κορτιζόνη, ώσπου να υπάρξουν περαιτέρω εξελίξεις στην έρευνα της γονιδιακής θεραπείας.

Σημεία-Κλειδιά

- Οι κληρονομικές πολυνευροπάθειες ανήκουν στα συχνότερα κληρονομούμενα νευρολογικά νοσήματα.
- Διακρίνονται τέσσερις βασικές κατηγορίες κληρονομικών πολυνευροπαθειών: 1) κληρονομικές κινητικές και αισθητικές πολυνευροπάθειες (HMSN)

Εικόνα 2: Δεδομένα στον ελληνικό πληθυσμό από τη Μονάδα Νευρογενετικής, Α΄ Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, 2015. (dup: duplication, del: deletion, pm: point mutation)



Συχνότητα (%) γενετικών υποτύπων της νόσου των Charcot-Marie-Tooth σε Έλληνες ασθενείς με CMT1 και HNPP

- ή αλλιώς νόσος Charcot-Marie-Tooth (CMT), 2) κληρονομικές κινητικές πολυνευροπάθειες (HMN), 3) κληρονομικές αισθητικές και αυτόνομες πολυνευροπάθειες (HSN/HSAN) και 4) κληρονομική νευροπάθεια με επιρρέπεια στις πιεστικές βλάβες (HNPP).
- Η νόσος Charcot-Marie-Tooth είναι η συχνότερη κληρονομική πολυνευροπάθεια.
 - Οι πιο συχνοί τύποι Charcot-Marie-Tooth είναι οι CMT1A, CMTX, CMT1B, CMT2A, CMT4C και HNPP.
 - Η CMT1A είναι απομυελινωτική, αυτοσωμική επικρατής κληρονομική πολυνευροπάθεια και η πιο συχνή μορφή CMT.
 - Η θεραπεία των κληρονομικών πολυνευροπαθειών παραμένει συμπτωματική.
 - Νεότερες τεχνικές όπως η χρήση panel γονιδίων και το exome sequencing επιτρέπουν την ανίχνευση περισσότερων μεταλλάξεων.
- Βιβλιογραφία:**
1. Mathis S, Vallat JM, Ingrand P, Neau JP, Bouche P. Causes of neuropathy in the elderly: A retrospective study with 785 patients. *Eur Geriatr Med.* 2015;6(2):114–8.
 2. Hughes RC. Peripheral neuropathy. *BMJ.* 2002;324:466–9.
 3. Fridman V, Reilly MM. Inherited Neuropathies. *Semin Neurol.* 2015;35(4):407–23.
 4. Harding AE. From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. *Brain.* 1995;118,Pt 3:809–18.
 5. Vallat JM, Mathis S, Funalot B. The various Charcot-Marie-Tooth diseases. *Curr Opin Neurol.* 2013;26(5):473–80.
 6. Καραδήμα Γ, Κούτσος Γ, Φλωροσκούφη Π, Houlden H, Πάνας Μ. Μελέτη των κληρονομικών πολυνευροπαθειών (νόσος των Charcot-Marie-Tooth) στον ελληνικό πληθυσμό. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2013, 30(2):186-196
 7. Ribiere C, Bernardin M, Sacconi S, Delmont E, Fournier-Mehouas M, Rauscent H, et al. Pain assessment in Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease. *Ann Phys Rehabil Med.* 2012;55(3):160–73.
 8. Manji H, Connolly S, Kitchen N, Wills A, Mehta A DN. *Oxford Handbook of Neurology.* 2nd edition, Oxford University Press; 2014.
 9. Ropper HA, Samuels MA KJ. *Adams and Victor's principles of Neurology.* 10th edition, McGraw-Hill Education; 2014.
 10. Mario A. Saporta, MD MES. Inherited Peripheral Neuropathies Inherited Peripheral Neuropathies. *Neurol Clin NA.* 2012;31(32):2–4.
 11. Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, Olney RK, Johnson J, Berry K, et al. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: Mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol.* 2002;51(2):190–201.
 12. Tazir M, Bellatache M, Nouioua S, Vallat JM. Autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease: from genes to phenotypes. *J Peripher Nerv Syst.* 2013;18(2):113–29.
 13. Mathis S, Goizet C, Tazir M, Magdelaine C, Lia AS, Magy L, et al. Charcot-Marie-Tooth diseases: an update and some new proposals for the classification. *J Med Genet.* 2015;-103272.
 14. Saporta ASD, Sottile SL, Miller LJ, Shawna ME, Siskind CE, Shy ME. Charcot Marie Tooth (CMT) subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol.* 2012;69(1):22–33.
 15. Weimer LH, Podwall D. Medication-induced exacerbation of neuropathy in Charcot Marie Tooth Disease. *J Neurol Sci.* 2006;242(1–2 SPEC. ISS.):47–54.
 16. Van Paassen BW, Van der Kooi AJ, Van Spaendonck-Zwarts KY, Verhamme C, Baas F, De Visser M. PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):38.
 17. Fabrizi GM, Taioli F, Cavallaro T. Reply: Novel peripheral myelin protein 22 (PMP22) micromutations associated with variable phenotypes in Greek patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain.* 2012;135(8).
 18. Koutsis G, Pandraud A, Karadima G, Panas M, Reilly MM, Floroskufi P, et al. Mutational analysis of PMP22, EGR2, LITAF and NEFL in Greek Charcot-Marie-Tooth type 1 patients. *Clin Genet.* 2013;83(4):388–91.
 19. Rossor AM, Evans MRB, Reilly MM. A practical approach to the genetic neuropathies. *Pract Neurol.* 2015;15(3):187–98.
 20. Yiu EM, Geevasinga N, Nicholson GA, Fagan ER, Ryan MM, Ouvrier RA. A retrospective review of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease in childhood. *Neurology.* 2011;76:461–6.
 21. Panas M, Karadimas C, Avramopoulos D, Vassilopoulos D. Central nervous system involvement in four patients with Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 extracellular mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(6):947–8.
 22. Karadima G, Koutsis G, Raftopoulou M, Floroskufi P, Karletidi KM, Panas M. Four novel connexin 32 mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Phenotypic variability and central nervous system involvement. *J Neurol Sci.* 2014;341(1–2):158–61.
 23. Zambelis T, Panas M, Kokotis P, Karadima G, Kararizou E, Karandreas N. Central motor and sensory pathway involvement in an X-linked Charcot-Marie-Tooth family. *Acta Neurol Belg.* 2008;108(2):44–7.
 24. Panas M, Kalfakis N, Karadimas C, Vassilopoulos

- D. Episodes of generalized weakness in two sibs with the C164T mutation of the connexin 32 gene. *Neurology*. 2001;57(10):1906–8.
25. Tazir M, Hamadouche T, Nouioua S, Mathis S, Vallat JM. Hereditary motor and sensory neuropathies or Charcot-Marie-Tooth diseases: An update. *J Neurol Sci*. 2014;347(1–2):14–22.
26. Sanmaneechai O, Feely S, Scherer SS, Herrmann DN, Burns J, Muntoni F, et al. Genotype-phenotype characteristics and baseline natural history of heritable neuropathies caused by mutations in the MPZ gene. *Brain*. 2015;138(11):3180–92.
27. Stuppia G, Rizzo F, Riboldi G, Del Bo R, Nizzardo M, Simone C, et al. MFN2-related neuropathies: Clinical features, molecular pathogenesis and therapeutic perspectives. *J Neurol Sci*. 2015;356(1–2):7–18.
28. Piscoquito G, Saveri P, Magri S, Ciano C, Gandioli C, Morbin M, et al. Screening for SH3TC2 gene mutations in a series of demyelinating recessive Charcot-Marie-Tooth disease (CMT4).
29. Sevilla T, Sivera R, Martínez-Rubio D, Lupo V, Chumillas MJ, Calpena E, et al. The *EGR2* gene is involved in axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Neurol*. 2015;22(12):1548–55.
30. Baets J, Deconinck T, De Vriendt E, Zimo M, Yperzeele L, Van Hoorenbeeck K, et al. Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life. *Brain*. 2011;134(9):2664–76.
31. Karadima G, Koutsis G, Raftopoulou M, Karletidi K, Zambelis T, Karandreas N, et al. Mutational analysis of Greek patients with suspected hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP): a 15-year experience. 2015;85:79–85.
32. Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L, Reilly MM. The distal hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):6–14.
33. Murphy SM, Ernst D, Wei Y, Laurà M, Liu YT, Polke J, et al. Hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1 (HSANI) caused by a novel mutation in *SPTLC2*. *Neurology*. 2013;80(23):2106–11.
34. Houlden H, King R, Blake J, Groves M, Love S, Woodward C, et al. Clinical, pathological and genetic characterization of hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1 (HSAN I). *Brain*. 2006;129:411–25.
35. Van Alfen N. Clinical and pathophysiological concepts of neuralgic amyotrophy. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(6):315–22.
36. Kuhlenbäumer G, Hannibal MC, Nelis E, Schirmacher A, Verpoorten N, Meuleman J, et al. Mutations in *SEPT9* cause hereditary neuralgic amyotrophy. *Nat Genet*. 2005;37(10):1044–6.
37. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:S14–26.
38. Mariani LL, Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Signate A, Ducot B, et al. Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol*. 2015.
39. Burns J, Crosbie J, Ouvrier R, Hunt A. Effective Orthotic Therapy for the painful cavus foot. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2006;96(3):205–11.
40. Yagerman SE, Cross MB, Green DW, Scher DM. Pediatric orthopedic conditions in Charcot-Marie-Tooth disease: a literature review. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(1):50–6.
41. Rotthier A, Baets J, Timmerman V, Janssens K. Mechanisms of disease in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(2):73–85.
42. Murphy SM, Laura M, Fawcett K, Pandraud A, Davidson GL, Rossor AM, et al. and Guidelines for Genetic Testing. 2013;83(7):706–10.
43. Lee H, Kim MJ, Ko DS, Jeon EJ, Kim JY, Kang IS. Preimplantation genetic diagnosis for Charcot-Marie-Tooth disease. 2013;40(4):163–8.
44. De Vos A, Sermon K, De Rijcke M, Goossens V, Henderix P, Van Ranst N, et al. Preimplantation genetic diagnosis for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Mol Hum Reprod*. 2003;9(7):429–35.
45. Rossor AM, Polke JM, Houlden H, Reilly MM. Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(10):562–71.

ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ PERCHERON: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ, ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ ΑΝΟΙΧΤΟΥ ΩΟΕΙΔΟΥΣ ΤΡΗΜΑΤΟΣ

Μανάνη Μ., Δημητριάδου Α., Δεληγκάρης Π., Αβδελίδου Ε., Λιασίδης Χ.
Νευρολογική Κλινική, Π.Γ. Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Τα αμφοτερόπλευρα έμφρακτα της μέσης μοίρας του οπτικού θαλάμου και του τελικού τμήματος του μεσεγκεφάλου είναι σπάνια. Αιτία των εμφράκτων θεωρείται η απόφραξη της αρτηρίας του Percheron, μία σπάνια ανατομική παραλλαγή στην οποία ένας μεμονωμένος κλάδος εκφύεται από το P1 τμήμα της μιας από τις δύο οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες και αρδεύει τις περιοχές των οπτικών θαλάμων και μεσεγκεφάλου. Οι κυριότερες και συνηθέστερες κλινικές εκδηλώσεις είναι οι διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, η διαταραχή της οφθαλμοκίνησης και οι αφασικές διαταραχές. Η διάγνωση βασίζεται στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI εγκεφάλου). Συνηθέστερη αιτία του συνδρόμου, ιδίως σε νεαρές ηλικίες, θεωρείται ότι είναι τα καρδιογενή έμβολα και η παρουσία ανοιχτού ωοειδούς τρήματος.

Λέξεις ευρετηρίου: Αρτηρία του Percheron, θαλαμικά έμφρακτα, κόμα, ανοικτό ωοειδές τρήμα

OCCLUSION OF ARTERY OF PERCHERON: CLINICAL PRESENTATIONS, CAUSES AND ASSOCIATION WITH PATENT FORAMEN OVALE

Manani M., Dimitriadou A., Deligkaris P., Avdelidou E., Liasidis C.
Department of Neurology, «Hippokratio» Hospital, Thessaloniki

Abstract

Bilateral paramedian thalamic infarcts and rostral midbrain infarcts are rare. The infarctions are due to occlusion of artery of Percheron, which is a rare anatomical variant, where a solitary arterial trunk arises from the P1 segment of one of the two posterior cerebral arteries and supplies these regions of thalamus and midbrain. The major and usual clinical presentations are disorders of consciousness, aphasic disturbances and conjugate gaze disorders. The diagnosis is based on Magnetic Resonance Imaging of the brain. Cardioembolism and patent foramen ovale are considered the most common causes of this syndrome, especially in young patients.

Key words: Artery of Percheron, thalamic infarcts, coma, patent foramen ovale

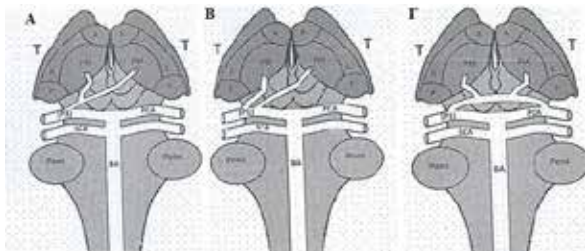
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αμφοτερόπλευρα θαλαμικά και μεσεγκεφαλικά έμφρακτα είναι ασυνήθιστα. Σαν αιτία πρόκλησης των εμφράκτων θεωρείται η απόφραξη της αρτηρίας του Percheron (1).

Το 1973 έγινε η πρώτη αναφορά μίας σπάνιας ανατομικής παραλλαγής της αιμάτωσης των οπτικών

θαλάμων και του μεσεγκεφάλου. Συγκεκριμένα, μία μεμονωμένη αρτηρία που εκφύεται από το P1 τμήμα της μίας εκ των δύο οπίσθιων εγκεφαλικών αρτηριών αρδεύει τη μέση μοίρα και των δύο οπτικών θαλάμων και σε μερικές περιπτώσεις και το τελικό τμήμα του μεσεγκεφάλου (2). Η ανατομική αυτή παραλλαγή υπολογίζεται ότι εμφανίζεται σε ποσοστό 4-12% του

Εικόνα 1: (Α) Ανατομική παραλληγή της αρτηρίας του Percheron και (Β, Γ) λοιπές κύριες ανατομικές παραλληγές αιμάτωσης των οπτικών θαλάμων



γενικού πληθυσμού (3,4), ενώ ενοχοποιείται για το 0,4% των ασθενών με πρώτο Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) (5). Η ανατομική παραλληγή της αρτηρίας του Percheron, καθώς και οι λοιπές ανατομικές παραλληγές αιμάτωσης των οπτικών θαλάμων φαίνονται στην εικόνα 1 (Α-Γ) (6).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η περιγραφή πέντε περιστατικών με αμφοτερόπλευρα έμφρακτα των οπτικών θαλάμων και του μεσεγκεφάλου, με ιδιαίτερη αναφορά στις κλινικές εκδηλώσεις και την αιτιολογική διερεύνηση τους. Συγκεκριμένα, αναφέρεται η συσχέτιση τους με το ανοικτό ωοειδές τρήμα, το οποίο θεωρείται μια ασυνήθιστη αιτία πρόκλησης του αμφοτερόπλευρου εμφράκτου. Στα τρία από τα πέντε περιστατικά που θα περιγραφούν στη συνέχεια διαπιστώθηκαν αμφοτερόπλευρα έμφρακτα της μέσης μοίρας των οπτικών θαλάμων και του τελικού τμήματος του μεσεγκεφάλου, ενώ σε δύο από τα πέντε διαπιστώθηκε η παρουσία ανοικτού ωοειδούς τρήματος.

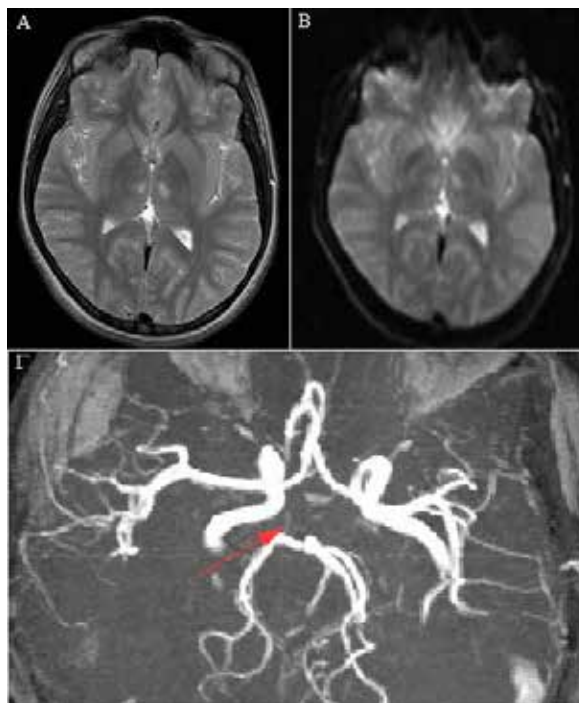
ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Περιγράφονται πέντε περιστατικά με αμφοτερόπλευρα έμφρακτα της μέσης μοίρας του οπτικού θαλάμου και ταυτόχρονη προσβολή στα τρία από αυτά και του τελικού τμήματος του μεσεγκεφάλου.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1

Γυναίκα ασθενής 18 ετών εμφάνισε αιφνίδια ζάλη, ίλιγγική συνδρομή, θόληση επιπέδου συνείδησης, συγχυτική κατάσταση και κεφαλαλγία. Από τη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκαν δυσαρθρία, αφασικές διαταραχές αισθητηριακού τύπου, καθώς και κορμική αταξία. Από το ιστορικό και το ατομικό αναμνηστικό δεν αναφέρθηκαν προδιαθεσικοί παράγοντες για ισχαιμικό ΑΕΕ, όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης ή υπερλιπιδαιμία. Στην MRI εγκεφάλου απεικονίστηκαν έμφρακτα στη μέση μοίρα και των δύο οπτικών θαλάμων (εικόνα 2Α, 2Β). Από τη διερεύνηση που διενεργήθηκε ο έλεγχος υπερηχητικότητας και ο ανοσοολογικός έλεγχος ήταν εντός φυσιολογικών ορίων, ο έλεγχος των ενδοκράνιων και των εξωκράνιων αγγείων ήταν επίσης φυσιολογικός, ενώ στη μαγνη-

Εικόνα 2: (Α) MRI εγκεφάλου, ακολουθία T2: μφοτερόπλευρα έμφρακτα οπτικών θαλάμων. (Β) MRI εγκεφάλου, ακολουθία diffusion: Αμφοτερόπλευρα έμφρακτα οπτικών θαλάμων. (Γ) MRA ενδοκράνιων αγγείων και αγγείων τραχήλου: απεικονίζονται φυσιολογικά τα ενδοκράνια αγγεία και η κορυφή της βασικής αρτηρίας, ενώ φαίνεται η έκφυση της αρτηρίας Percheron από το P1 τμήμα της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας



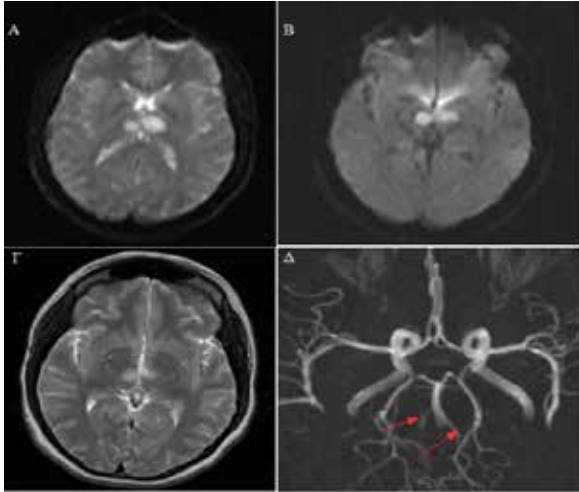
τική αγγειογραφία των ενδοκράνιων αγγείων (MRA) παρατηρήθηκε η έκφυση της αρτηρίας του Percheron από το P1 τμήμα της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας (εικόνα 2Γ).

Από τον καρδιολογικό έλεγχο και το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς διαπιστώθηκε η παρουσία ανοικτού ωοειδούς τρήματος. Η ασθενής τέθηκε αρχικά σε αντιπηκτική αγωγή, ενώ προγραμματίστηκε στη συνέχεια επεμβατική σύγκλιση του ανοικτού ωοειδούς τρήματος.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2

Γυναίκα ασθενής 28 ετών αιφνίδια εμφάνισε κεφαλαλγία, ζάλη, καρδιαρρυθμία και ημιαιμωδία προσώπου δεξιά. Ακολούθησε στη συνέχεια έκπτωση του επιπέδου συνειδήσεως και κωματώδης κατάσταση με κλίμακα Γλασκώβης 4. Η αξονική τομογραφία δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Η ασθενής διασωληνώθηκε και νοσηλεύθηκε σε μονάδα εντατικής θεραπείας ενώ στη συνέχεια αφού αποσωληνώθηκε διακομίστηκε στη Νευρολογική Κλινική. Από τη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκε διαταραχή του

Εικόνα 3: (Α, Β) MRI εγκεφάλου, ακολουθία diffusion: Αμφοτερόπλευρα έμφρακτα οπτικών θαλάμων και μεσεγκεφάλου. (Γ) MRI εγκεφάλου, ακολουθία T2: Αμφοτερόπλευρα έμφρακτα οπτικών θαλάμων και μεσεγκεφάλου. (Δ) MRA ενδοκράνιων αγγείων και αγγείων τραχήλου: Πιθανή απόφραξη της δεξιάς σπονδυλικής αρτηρίας. Μόλις υποσημαινόμενη αριστερή σπονδυλική αρτηρία. Τα αγγεία του εξαγωγού του Willis και η βασική αρτηρία απεικονίζονται φυσιολογικά



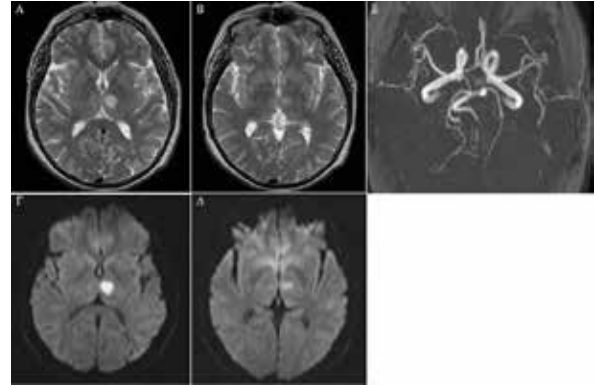
επιπέδου συνειδήσεως, σημείο Horner αριστερά, έκπτωση μυϊκής ισχύος αριστερού άνω άκρου, καθώς και αμφοτερόπλευρο σημείο Babinski (+). Στην MRI εγκεφάλου που έγινε στη συνέχεια παρατηρήθηκαν έμφρακτα της μέσης μοίρας των οπτικών θαλάμων και του τελικού τμήματος του μεσεγκεφάλου (εικόνα 3Α-Γ).

Από τη διερεύνηση που διενεργήθηκε ο έλεγχος υπερηχητικότητας και ο ανοσοολογικός έλεγχος ήταν φυσιολογικοί. Στον έλεγχο των εξωκράνιων και των ενδοκράνιων αγγείων με μαγνητική αγγειογραφία παρατηρήθηκε πιθανή απόφραξη της δεξιάς σπονδυλικής αρτηρίας και μόλις υποσημαινόμενη η αριστερή σπονδυλική αρτηρία (εικόνα 3Δ), ενώ από τον καρδιολογικό έλεγχο και το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς διαπιστώθηκε ανοικτό ωοειδές τρήμα. Η ασθενής τέθηκε σε αντιπηκτική θεραπεία με δικουμαρόλη και προγραμματίστηκε για σύγκλιση του ωοειδούς τρήματος.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 3

Γυναίκα ασθενής 65 ετών εμφάνισε επεισόδιο αιφνίδιας διαταραχής του επιπέδου συνειδήσεως και υπνηλία. Από την εξέταση διαπιστώθηκαν αφασικές διαταραχές αισθητηριακού και κινητικού τύπου. Η αξονική τομογραφία ήταν φυσιολογική. Στην MRI εγκεφάλου απεικονίστηκαν αμφοτερόπλευρα έμφρακτα στη μέση μοίρα των οπτικών θαλάμων και στο τελικό τμήμα του

Εικόνα 4: (Α, Β) MRI εγκεφάλου, ακολουθία T2: Αμφοτερόπλευρα έμφρακτα οπτικών θαλάμων και μεσεγκεφάλου. (Γ, Δ) MRI εγκεφάλου, ακολουθία diffusion: Αμφοτερόπλευρα έμφρακτα οπτικών θαλάμων και μεσεγκεφάλου. (Ε) MRA ενδοκράνιων αγγείων: Ενδοκράνια αγγεία και κορυφή της βασικής αρτηρίας χωρίς παθολογικά ευρήματα



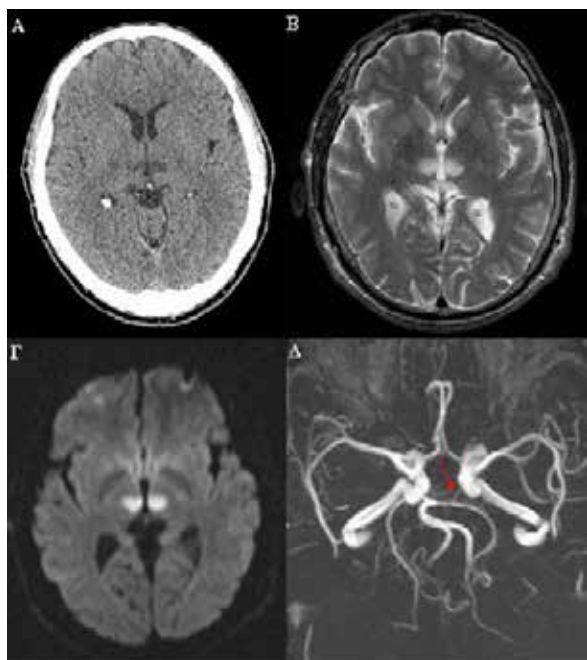
μεσεγκεφάλου αμφοτερόπλευρα (εικόνα 4Α-Δ). Από τους επιβαρυντικούς παράγοντες υπήρχαν υπέρταση υπερλιπιδαιμία και ομοκυστειναιμία.

Από την απεικόνιση των ενδοκράνιων αγγείων και της κορυφής της βασικής αρτηρίας με MR αγγειογραφία δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα (εικόνα 4Ε), ενώ ο έλεγχος υπερηχητικότητας, ο ανοσοολογικός και ο καρδιολογικός έλεγχος ήταν φυσιολογικοί. Η ασθενής τέθηκε σε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 4

Ανδρας ασθενής 55 ετών εμφάνισε αιφνίδια ζάλη περιστροφικού τύπου που ακολουθήθηκε από διαταραχή του επιπέδου συνειδήσεως, συγχυτική κατάσταση, διαταραχή της συμπεριφοράς και ψυχοκινητική διέγερση. Από την εξέταση διαπιστώθηκε παράλυση των κάθετων συζυγών κινήσεων των οφθαλμών και αφασικές διαταραχές αισθητηριακού τύπου. Στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου παρατηρήθηκαν υπόπυκνες εστίες στο έσω τμήμα των θαλάμων άμφω (εικόνα 5Α), ενώ στην MRI εγκεφάλου απεικονίστηκαν αμφοτερόπλευρα έμφρακτα της μέσης μοίρας των οπτικών θαλάμων στις T2 και diffusion ακολουθίες (εικόνα 5Β, 5Γ). Στην MRA ενδοκράνιων αγγείων θεωρήθηκε πιθανή η παρουσία της ανατομικής παραλλαγής της αρτηρίας Percheron, με την έκφυσή της από το αρχικό τμήμα P₁ της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας, ενώ τα ενδοκράνια αγγεία και η κορυφή της βασικής αρτηρίας απεικονίστηκαν φυσιολογικά (εικόνα 5Δ). Από τον έλεγχο που διενεργήθηκε με Triplex των αγγείων τραχήλου και διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα. Ο ασθενής ακολούθησε για δύο μήνες διπλή και στη συνέχεια μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

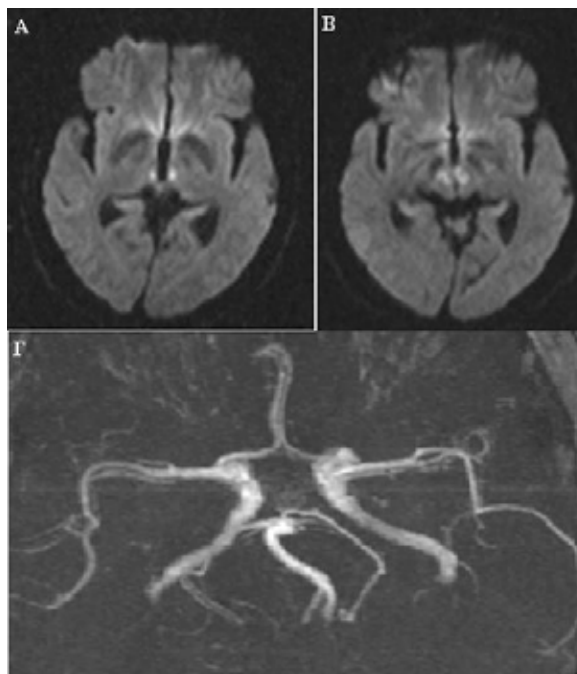
Εικόνα 5: CT εγκεφάλου: Αμφοτερόπλευρα έμφρακτα οπτικών θαλάμων. (B) MRI εγκεφάλου, ακολουθία T2: Αμφοτερόπλευρα έμφρακτα οπτικών θαλάμων. (Γ) MRI εγκεφάλου, ακολουθία diffusion: Αμφοτερόπλευρα έμφρακτα οπτικών θαλάμων. (Δ) MRA ενδοκράνιων αγγείων: Απεικόνιση της αρτηρίας Percheron από το P1 τμήμα της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας, με φυσιολογική απεικόνιση της κορυφής της βασικής αρτηρίας



ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 5

Ασθενής γυναίκα 66 ετών παρουσίασε αιφνίδια υπνηλία, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, ληθαργική κατάσταση και «παροδικό κώμα» διάρκειας μερικών ωρών, με επαναλαμβανόμενο χαρακτήρα. Από τη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκαν παράλυση των καθέτων συζυγών κινήσεων των οφθαλμών, σημείο Horner δεξιά, οριζοντιοκυκλικός νυσταγμός δεξιά, σημείο Barre (+) αριστερού κάτω άκρου, σημείο, καθώς και σημείο Babinski (+) αμφοτερόπλευρα. Από το ατομικό αναμνηστικό, ως προδιαθεσικοί παράγοντες αναφέρθηκαν υπερλιπιδαιμία και κάπνισμα. Η αξονική τομογραφία ήταν φυσιολογική, ενώ από στην MRI εγκεφάλου απεικονίστηκαν αμφοτερόπλευρα έμφρακτα της μέσης μοίρας των οπτικών θαλάμων, καθώς και του τελικού τμήματος του μεσεγκεφάλου (εικόνα 6A, 6B). Από την MRA εγκεφάλου, δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα από τα ενδοκράνια αγγεία (εικόνα 6Γ). Η ασθενής τέθηκε σε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Εικόνα 6: MRI εγκεφάλου, ακολουθία T2: Αμφοτερόπλευρα έμφρακτα σε οπτικούς θαλάμους και τελικό τμήμα μεσεγκεφάλου. (B) MRI εγκεφάλου, ακολουθία diffusion: Αμφοτερόπλευρα έμφρακτα σε οπτικούς θαλάμους και τελικό τμήμα μεσεγκεφάλου. (Γ) MRA ενδοκράνιων αγγείων: Τα αγγεία του εξαγώνου του Willis και η βασική αρτηρία απεικονίζονται φυσιολογικά



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα οξέα αμφοτερόπλευρα έμφρακτα της μέσης μοίρας του οπτικού θαλάμου, με επέκταση μερικές φορές και στο τελικό τμήμα του μεσεγκεφάλου είναι ασυνήθιστα (1). Τα έμφρακτα αυτά οφείλονται στην ύπαρξη μιας σπάνιας ανατομικής παραλλαγής κατά την οποία η άρδευση των παράμεσων θαλαμικών και μεσεγκεφαλικών ανατομικών περιοχών γίνεται από μία μεμονωμένη αρτηρία, την αρτηρία του Percheron, η οποία εκφύεται από το αρχικό τμήμα της μίας από τις δύο οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες (2), (εικόνα 1). Σε αναδρομική μελέτη από τους Yarmohammadi et al (6) που δημοσιεύτηκε το 2011 και αφορούσε τη περίοδο 1981-2009 περιγράφονται 51 περιπτώσεις ασθενών με αμφοτερόπλευρα έμφρακτα της μέσης μοίρας των οπτικών θαλάμων. Υπολογίζονται περίπου στο 1-3% όλων των αγγειακών ασθενών (7,8,9).

Η σύνθετη ανατομία και λειτουργία του οπτικού θαλάμου, καθώς και η σύνθετη αιμάτωση του από ένα μεγάλο αριθμό τροφοδοτικών αρτηριών είναι υπεύθυνα για ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων μετά από ισχαιμικό έμφρακτο της περιοχής αυτής (1,9). Τα κύρια συμπτώματα και πιο συνηθισμένα σε έμφρακτα της μέσης μοίρας των οπτικών θαλάμων

είναι η παράλυση των κάθετων συζυγών κινήσεων (65%), οι διαταραχές μνήμης (58%) και το κώμα (42%) (7,10). Ανάλογα με την προσβολή και των παρακείμενων ανατομικών περιοχών του τελικού τμήματος του μεσεγκεφάλου ή και της πρόσθιας μοίρας του οπτικού θαλάμου αναγνωρίζονται τελικά τέσσερα κλινικά σύνδρομα (5,10,11):

Α) Αμφοτερόπλευρα έμφρακτα της μέσης μοίρας των οπτικών θαλάμων με προσβολή του μεσεγκεφάλου (43%). Στην κατηγορία αυτή, στις κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνονται οφθαλμοκινητικές διαταραχές, κινητικές διαταραχές, διαταραχή νοητικών λειτουργιών, δυσαρθρία, αφασικές διαταραχές, παρεγκεφαλιδικές διαταραχές, καθώς και διαταραχές συμπεριφοράς και μνήμης.

Β) Αμφοτερόπλευρα έμφρακτα της μέσης μοίρας των οπτικών θαλάμων χωρίς προσβολή του μεσεγκεφάλου (38%). Στις κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνονται διαταραχές της συμπεριφοράς και της μνήμης, αφασία, δυσαρθρία και παρεγκεφαλιδικές διαταραχές.

Γ) Μέσα θαλαμικά έμφρακτα και έμφρακτα μεσεγκεφάλου με ταυτόχρονη προσβολή και της πρόσθιας μοίρας των οπτικών θαλάμων (14%), όπου στις κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνονται, επιπροσθέτως, διαταραχή νοητικών λειτουργιών και μεγάλου βαθμού διαταραχή της μνήμης.

Δ) Μέσα θαλαμικά έμφρακτα και έμφρακτα μεσεγκεφάλου, χωρίς τη ταυτόχρονη προσβολή της πρόσθιας μοίρας των οπτικών θαλάμων (5%).

Σε ταυτόχρονη προσβολή και του τελικού τμήματος του μεσεγκεφάλου, στα κλινικά συμπτώματα και σημεία περιλαμβάνονται οφθαλμοκινητικές διαταραχές, ημιπληγία, παρεγκεφαλιδική αταξία και κινητικές διαταραχές (6).

Άλλες κλινικές εκδηλώσεις και νευρολογικά σημεία που περιγράφονται στην αναδρομική μελέτη των Zappella W. et al (11) όπως αναφέρθηκαν σε περιστατικά κατά την περίοδο 1973 έως 2013 φαίνονται στον πίνακα 1.

Επίσης έχουν αναφερθεί οι εξής κλινικές εκδηλώσεις: παλίνδρομος αμνησία, ανισοκορία, απουσία αντιδράσεων του αντανακλαστικού της κόρης (12), οπτικές διαταραχές, διαταραχή συμπεριφοράς, σύγχυση, μειωμένη εγρήγορση (13), συγχυτική κατάσταση και οπτικές διαταραχές (14), οξεία άνοια με υποφωνία και διαταραχή του προσανατολισμού (15), ενώ στη μελέτη των Arauz et al (5) περιλαμβάνονται επίσης κινητικές διαταραχές, δυσαρθρία, αταξία και ψευδοπρομηκική προσβολή.

Στα περιστατικά που αναφέρονται στη δική μας μελέτη περιλαμβάνονται οι εξής κλινικές εκδηλώσεις: κεφαλαλγία, καρδιακή, ιλιγγιακή συνδρομή, κωματώδης κατάσταση, δυσαρθρία, αταξία, αστάθεια στάσης και βάδισης, αισθητικές διαταραχές, κώμα, κινητικές διαταραχές, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, ηθαργική κατάσταση, «παροδικό κώμα», συγχυτική κατάσταση, διαταραχές συμπεριφοράς και ψυχοκινητική

διέγερση. Από τη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκαν αφασικές διαταραχές μικτού τύπου και παράλυση των κάθετων συζυγών κινήσεων των οφθαλμών. Κινητικές διαταραχές, Babinski (+) άμφω, σημείο Horner και οριζοντιοκυκλικός νυσταγμός υπήρχαν στα περιστατικά με προσβολή και του τελικού τμήματος του μεσεγκεφάλου. Στο ένα περιστατικό με ανοικτό ωοειδές τρήμα προηγήθηκε έντονη φυσική-σεξουαλική δραστηριότητα. Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνονται αναλυτικά και για κάθε περιστατικό οι κλινικές εκδηλώσεις, τα νευρολογικά σημεία και τα ευρήματα από τις απεικονίσεις (πίνακας 2).

Πριν από την καθιέρωση της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου τα περιστατικά που αναφέρθηκαν με τη χρήση της αξονικής τομογραφίας ήταν περιορισμένα λόγω της χαμηλής ευαισθησίας της αξονικής όσον αφορά την απεικόνιση των εμφράκτων του οπτικού θαλάμου και του τελικού τμήματος του μεσεγκεφάλου. Έτσι από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 η MRI εγκεφάλου καθιερώθηκε ως μέθοδος εκλογής (7), ενώ υπάρχουν και αναφορές όπως αυτές του Petit et al (12) και Reilly M. et al (16) με απεικόνιση των εμφράκτων και στην αξονική τομογραφία. Η αρτηρία του Percheron σπάνια απεικονίζεται με την κλασική αρτηριογραφία, λόγω του μικρού μεγέθους της, με αποτέλεσμα να έχουν αναφερθεί ελάχιστα περιστατικά στη βιβλιογραφία (11,16,17), ενώ ορισμένες φορές είναι δυνατή η απεικόνιση της στην μαγνητική αγγειογραφία (7). Ωστόσο, η απουσία της, από την MR αγγειογραφία δεν αποκλείει την ύπαρξη της (1,18). Σε ένα από τα περιστατικά της παρούσας μελέτης ήταν δυνατή η απεικόνιση των εμφράκτων και στην αξονική τομογραφία, ενώ σε δύο περιστατικά ήταν δυνατή η απεικόνιση της αρτηρίας Percheron.

Εκτός από την MRI εγκεφάλου απαραίτητη προϋπόθεση για την αναγνώριση του συνδρόμου θεωρείται η διενέργεια της μαγνητικής αγγειογραφίας των ενδοκρανίων αγγείων (MRA). Με την εξέταση αυτή ελέγχεται η κορυφή της βασικής αρτηρίας, η φυσιολογική απεικόνιση της οποίας είναι χρήσιμη για τη διαφοροδιάγνωση, καθώς η προσβολή της οδηγεί σε βλάβες περιοχών που αρδεύονται από την άνω παρεγκεφαλιδική και τις οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες (5,19).

Όσον αφορά το μηχανισμό και τις αιτίες πρόκλησης των εμφράκτων και της απόφραξης της αρτηρίας Percheron, αναφέρονται (5,20,21): 1) Η στένωση κατά 50% τουλάχιστον ενός μεγάλου αγγείου του σπονδυλοβασικού συστήματος, 2) Η νόσος των μικρών αγγείων, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ασθενών με μακροχρόνια υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη, στους οποίους δεν ανευρίσκεται άλλη αιτιολογία, 3) Ο καρδιοεμβολισμός με πηγές εμβόλων από κοιλιακή μαρμαρυγή, δυσκινσία της αριστερής κοιλίας, ενδοκαρδιακό θρόμβο ή άλλες πηγές εμβόλων, 4) Απροσδιόριστη αιτιολογία. Σε νεότερες ηλικίες έχει αναφερθεί ότι το ανοικτό ωοειδές τρήμα μπορεί να είναι δυναμικά μια πηγή

Πίνακας 1: Κλινικές εκδηλώσεις και νευρολογικά σημεία σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρα έμφρακτα των οπτικών θαλάμων

<i>Κώμα</i>	
<i>Διαταραχή εγρήγορσης</i>	Stupor, σύγχυση, θόλωση συνείδησης, ληθαργική κατάσταση, υπνηλία
<i>Εστιακά νευρολογικά σημεία</i>	Σημεία από βλάβη σε ειδική ανατομική θέση εστιακά, πολυεστιακά, παροδικά, μόνιμα
<i>Οφθαλμολογικά σημεία</i>	Διαταραχή οφθαλμοκινητικότητας, διαταραχή φωτοκινητικού αντανακλαστικού (μυδρίαση, μύση, αναντίδραστη κόρη, βλεφαρόπτωση)
<i>Νευροψυχολογικές διαταραχές</i>	Έλλειμμα μνήμης, διαταραχή ομιλίας, διαταραχή συμπεριφοράς (υπερσεξουαλικότητα, υπερφασία, μετωπιαίο σύνδρομο), διαταραχή εκτελεστικών λειτουργιών
<i>Άλλα κλινικά σημεία</i>	Ψυχιατρικές διαταραχές (διαταραχή διάθεσης, αγχώδης διαταραχή, ψυχωτική διαταραχή) Αναπνευστικά σημεία: Αναπνευστική δυσχέρεια αναπνοή Cheyne Stokes, ροχαλητό Καρδιαγγειακά σημεία: βραδυκαρδία, υπερτασική κρίση

Πίνακας 2: Ανάλυση των περιστατικών της μελέτης

Ασθενής	Φύλο	Ηλικία	Προδιαθεσικοί παράγοντες	Κλινικές εκδηλώσεις	Νευρολογική εξέταση	MRI εγκεφάλου	Αιτιολογική διερεύνηση
1	Θήλυ	18	-	Ζάλη, ιλιγγική συνδρομή, θόλωση συνείδησης, κεφαλαλγία, συγχυτική κατάσταση	Δυσαρθρία, αφασικές διαταραχές, παρεγκεφαλιδικές διαταραχές, κορμική αταξία	Έμφρακτα οπτικών θαλάμων, σκλήρηκα και παρεγκεφαλίδα	Ανοικτό ωοειδές τρήμα
2	Θήλυ	28	Πιθανός Συστηματικός Ερυθρηματώδης Λύκος	Κεφαλαλγία, καρδιακή προσώπου, κωματώδης κατάσταση	Σ. Horner, Σ. Babinski άμφω, Αδυναμία AP άνω άκρου	Έμφρακτα οπτικών θαλάμων, τελικού τμήματος μεσεγκεφάλου	Απόφραξη ΔΕ σπονδυλικής αρτηρίας Ανοικτό ωοειδές τρήμα
3	Θήλυ	65	Αρτηριακή Υπέρταση, Δυσλιπιδαιμία, Ομοκυστεϊναιμία	Απώλεια συνείδησης, υπνηλία	Αφασία μικτού τύπου	Έμφρακτα οπτικών θαλάμων, τελικού τμήματος μεσεγκεφάλου	Πιθανή νόσος μικρών αγγείων
4	Άρρεν	55	-	Ζάλη, διαταραχές συνείδησης, συγχυτική κατάσταση, διαταραχή συμπεριφοράς, ψυχοκινητική διέγερση	Παράλυση κάθετων συζυγών κινήσεων, αφασία μικτού τύπου	Έμφρακτα οπτικών θαλάμων	-
5	Θήλυ	66	Δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα	Υπνηλία, ληθαργική κατάσταση, παροδικό κώμα	Παράλυση κάθετων συζυγών κινήσεων, Σ. Horner, Νυσταγμός, Αδυναμία AP κάτω άκρου, Σ. Babinski	Έμφρακτα οπτικών θαλάμων, τελικού τμήματος μεσεγκεφάλου	-

εμβόλων (5,7). Η θέση της αρτηρίας Percheron κοντά στη κορυφή της βασικής αρτηρίας θα μπορούσε να δικαιολογήσει την υψηλή συχνότητα καρδιοεμβολισμού (11,22,23). Επίσης, έχουν αναφερθεί αμφοτερόπλευρα θαλαμικά έμφρακτα, ως καρδιοεμβολικά περιστατικά μετά από καρδιακό καθετηριασμό, όπως επίσης και ως επιπλοκή μετά την επεμβατικά ενδο-

αυλική αποκατάσταση ανευρύσματος της κορυφής της βασικής αρτηρίας (23,24). Στα περιστατικά της παρούσας μελέτης βρέθηκε ανοικτό ωοειδές τρήμα σε δύο από τα πέντε περιστατικά ενώ στο ένα περιστατικό υπήρχαν υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, καθώς και πιθανή απόφραξη αριστεράς σπονδυλικής αρτηρίας.

Η κωματώδης κατάσταση και η συνειδησιακή δια-

Πίνακας 3: Διαφορική διάγνωση κλινικής εικόνας απόφραξης της αρτηρίας Percheron

Διαφορική Διάγνωση	Οξεία/υποξεία εμφάνιση
Αγγεία-Αρτηρίες	Έμφρακτο κορυφής της βασικής αρτηρίας-απόφραξη οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας
Αγγεία-Φλέβες	Εγκεφαλική φλεβοθρόμβωση-θρόμβωση φλέβας του Γαληνού και του ευθέως κόλπου
Λοιμώξεις	Εγκεφαλίτιδα-φυματιώδης μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, τοξοπλάσμωση
Απομυελινωτικά νοσήματα	Οξεία απομυελινωτική εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM)
Έπληψη θειαμίνης	Εγκεφαλοπάθεια Wernicke
Αγγειακά	Χρόνια υπερτασική εγκεφαλοπάθεια/μικροεμφρακτα, μικροαιμορραγίες
Νεοπλασίες	Αστροκύττωμα, πολύμορφο γλιοβλάστωμα, γερμίνωμα, λέμφωμα
Συγγενή μεταβολικά σύνδρομα	Γαγγλιοειδώσεις, N. Krabbe, N. Wilson
Σιδηροεναπόθεση	Σ. Fahr

ταραχή σαν αρχική κλινική εκδήλωση θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από καταστάσεις non-convulsive status, υπαραχνοειδούς αιμορραγίας, μεταβολικής ή τοξικής εγκεφαλοπάθειας και εγκεφαλίτιδας. Στον πίνακα 3 περιγράφονται κλινικές καταστάσεις από τις οποίες θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί η απόφραξη της αρτηρίας του Percheron (25,26,27).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η έκφυση της αρτηρίας του Percheron από το P1 τμήμα της μιας από τις δύο οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες είναι μία ασυνήθιστη ανατομική παραλλαγή, στην οποία η άρδευση των οπτικών θαλάμων, και μερικές φορές και του τελικού τμήματος του μεσεγκεφάλου, γίνεται από ένα μεμονωμένο αγγείο. Οι συννηθέστερες κλινικές εκδηλώσεις είναι η εμφάνιση κώματος ή συνειδησιακών διαταραχών, αφασικών διαταραχών και οφθαλμοκινητικών διαταραχών. Η διάγνωση βασίζεται στην ακολουθία diffusion της MRI εγκεφάλου, ενώ απαραίτητη προϋπόθεση είναι η κορυφή της βασικής αρτηρίας να είναι φυσιολογική. Ο καρδιοεμβολισμός είναι η συννηθέστερη αιτία πρόκλησης του συνδρόμου, ιδιαίτερα σε νεαρές ηλικίες, καθώς επίσης και σε περιστατικά με ανοικτό ωσειδές τμήμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Matheus MG, Castillo M. Imaging of acute bilateral paramedian thalamic and mesencephalic infarcts. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24 (10): 2005-2007
2. Percheron G. Arteries of the human thalamus. Artery and polar thalamic territory of the posterior communicating artery. *Rev Neurol. (Paris)* 1976; 132: 297-303.
3. Uz A. Variations in the origin of the thalamo-perforating arteries. *J Clin Neurosci* 2007; 14:134-137.
4. Kaya AH, Dagcinar A., Ulu MO, et al. The

perforating branches of the P1 segment of the posterior cerebral artery. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 80-95

5. Arauz A, Patino-Rodriguez HM, Vargas-Gonzalez JC, Arguelles-Morales N et al.: Clinical spectrum of artery of Percheron infarct. Clinical-radiological correlations. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; Vol.23(5) 1083-1088.
6. Yarmohammadi H., Carasca A, Yarmohammadi H, Hsu D. Patent foramen ovale associated with the unusual presentation of unilateral paramedian thalamic perforating artery infarction after embolic occlusion of "artery of Percheron": case report and review of literature. *J. Neurol Intervent. Surg* 2011; 3:156-159.
7. Carrera E, Michael P, Bogouslavsky J. Anteromedian, central and posterolateral infarcts of the thalamus: three variant types. *Stroke* 2004;35:22826-31.
8. Himenez Caballero P.E. Bilateral paramedian thalamic artery infarcts - :report of ten cases. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.* 2010;19:283-289.
9. Lamot V, Ribaric I, Popovic KS. Artery of Percheron: review of literature with a case report. *Radiol Oncol* 2015;49(2):145-146.
10. Lazzaro NA, Wright B, Castillo M, Fischberg NJ et al. Artery of Percheron infarction. Imaging patterns and clinical spectrum. *Am J Neuroradiol* 2010; 31 (7): 1283-1289.
11. Zapella W, Merceron S, Nifle C, Hilly J et al. Artery of Percheron an unusual cause of coma. Three cases and literature review. *Neurosci Care* 2014;20:494-501.
12. Petit H, Rousseau M, Clarisee J, et al. Bilateral thalamic infarcts: is there an evocative aspect? Radionclinical study. *Rev Neurol (Paris)* 2009;168:178-84.
13. Roitberg Br, Tuccaz E, Alp MJ; Bilateral

- paramedian thalamic infarct in the presence of an unpaired thalamic perforating artery. *Acta Neurochir* 2002;145:301-4.
14. Giannopoulos S, Konstadina V, Selvi A, et al. Bilateral paramedian thalamic infarcts. *Arch Neurol* 2006;63:1652.
 15. Koutsouraki E, Xiromerisiou G, Costa V, et al. Acute bilateral thalamic infarction as a cause of acute dementia and hypophonia after occlusion of the artery of Percheron. *J Neurol Sci* 2009 Aug 15;283(1-2):175-7.
 16. Reilly M, Connolly S, Stack J, et al. Bilateral paramedian thalamic infarction: a distinct but poorly recognized stroke syndrome. *Q J Med*. 1992 Jan;82(297):63-70.
 17. Weidauer S, Nichtweiss M, Zanella FE, et al. Assessment of paramedian thalamic infarcts: MR imaging, clinical features and prognosis. *Eur Radiol*. 2004;14 ;1615-26
 18. Kostanian V, Cramer SC. Artery of Percheron thrombolysis. *Am J Neuroradiol* 2007;28: 870-871.
 19. Chang Y. M, Fan Y. K. Artery of Percheron Occlusion in an Elderly Male: A Case Report. *J Clin Med Res*. 2015 Feb; 7(2): 126–128.
 20. Kumral E, Evyapan D, Balkir K, et al. Bilateral thalamic infarction. Clinical, etiological and MRI correlates. *Acta Neurol Scand*. 2001 Jan;103(1):35-42.
 21. Perren F, Clarke S, Bogousslavsky J. The syndrome of combined polar and paramedian thalamic infarction. *Arch Neurol*. 2005 Aug;62(8):1212-6.
 22. Mujeeb S, Bruhl S, Elsamaloty H, Colyer W. Symmetric Bilateral Thalamic Infarcts: A Rare Complication of Cardiac Catheterization. *The Internet Journal of Cardiology*. 2008 Volume 7 Number 1.
 23. Rivera-Lara L, Henninger N. Delayed sudden coma due to artery of Percheron Infarction. *Arch Neurol*. 2011 Mar;68(3):386-7.
 24. Rangel-Castilla L, Gasco J, Thompson B, et al. Bilateral paramedian thalamic and mesencephalic infarcts after basilar tip aneurysm coiling: role of the artery of Percheron. *Neurocirugia (Astur)*. 2009 Jun;20(3):288-93.
 25. Linn J, Hoffmann LA, Danek A, Brückmann H. Differential diagnosis of bilateral thalamic lesions. *Clinical Neuroradiology*. 2007 Mar;17(1):3-22.
 26. Agarwal N, Tolia A, Hansberry DR, Duffis EJ, et al. Current differential diagnoses and treatment options of vascular occlusions presenting as bilateral thalamic infarcts: a review of the literature. *J Neurointerv Surg* 2013 Sep 1;5(5):419-25.
 27. Alamum M, Suman A, Arshad A, Kumar SJ. A case of midbrain and thalamic infarction artery of Percheron. *J Clin Med* 2015,4.369-374.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΛΗΨΙΑ - ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Γώγου Μ., Γιαννόπουλος Α.
Β' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

Περίληψη

Η αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιακής λειτουργίας και επιληψίας αφορά τόσο την παθοφυσιολογία της νόσου όσο και φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Κατά τη διάρκεια μιας κρίσης μπορεί να εμφανιστούν διαταραχές του καρδιακού ρυθμού που περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, βραδυκαρδία-ασυστολία και διαταραχές αγωγιμότητας. Παράλληλα, στα μεσοκρϊτικά διαστήματα η επιληπτόμορφη εγκεφαλική δραστηριότητα έχει συνδυαστεί με διαταραχές στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και με επιδράσεις στη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού. Από την άλλη, η κοινή γονιδιακή βάση ορισμένων επιληπτικών συνδρόμων και γνωστών αρρυθμιών (σύνδρομο long QT, σύνδρομο Brugada) οδηγεί στη συχνή συνύπαρξη των δύο αυτών καταστάσεων, η οποία μπορεί να προκαλέσει διαγνωστική σύγχυση. Δεν πρέπει, επίσης, να παραβλέπεται και το γεγονός ότι αρκετά αντιεπιληπτικά φάρμακα ευνοούν ή καταστέλλουν την εμφάνιση αρρυθμιών. Οι προαναφερθείσες αλληλεπιδράσεις αποτελούν δυνητικούς μηχανισμούς πρόκλησης αιφνίδιου απρόσμενου θανάτου μεταξύ ασθενών με επιληψία. Για όλους τους παραπάνω λόγους ο τακτικός έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας είναι επιβεβλημένος στους ασθενείς με επιληψία.

Λέξεις ευρητηρίου: Επιληψία, αρρυθμίες, long QT, καρδιακή λειτουργία, αυτόνομο νευρικό σύστημα

DISORDERS OF CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS WITH EPILEPSY - A LITERATURE REVIEW

Gogou M., Giannopoulos A.
2nd Pediatric Department, Aristotle University of Thessaloniki, University General Hospital of Thessaloniki AHEPA

Abstract

There are many links between cardiac function and epilepsy, including both pathophysiology of the disease and pharmacological interactions. Heart rhythm disorders consist frequent ictal manifestations and include ictal tachycardia, ictal bradycardia-asystole and conduction disorders. Besides, interictal epileptiform activity seems to be related with autonomic nervous system dysfunction and has several effects on heart rate variability. On the other hand, many epileptic syndromes and arrhythmias (long QT syndrome, Brugada syndrome) share common genetic patterns. This common genetic basis explain the frequent co-existence of these two disorders and diagnostic dilemmas often arise. Apart from that, several antiepileptic drugs can present either antiarrhythmic or arrhythmogenic effects. The above interactions between cardiac function and epilepsy consist putative mechanisms of sudden unexpected death in children with epilepsy. For all these reasons, a regular evaluation of heart function is necessary in children with epilepsy.

Key words: Epilepsy, arrhythmias, long QT, cardiac function, autonomic nervous system

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μεταξύ καρδιαγγειακού και νευρικού συστήματος υπάρχει μια αμφίδρομη σχέση, η οποία επιβεβαιώνεται και στην περίπτωση των ασθενών με επιληψία. Στη διεθνή βιβλιογραφία απαντώνται παρουσιάσεις

ασθενών με επιληψία και ταυτόχρονες εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα αλλά και ασθενών στους οποίους η διάκριση της επιληψίας από παθήσεις της καρδιάς δεν ήταν εύκολη. Παράλληλα, πληθαίνουν οι μελέτες τόσο σε ασθενείς όσο και σε πειραματό-

ζωα με επιληψία που αναδεικνύουν μεταβολές στη λειτουργία της καρδιάς (1).

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τις διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με επιληψία. Ειδικότερα, επιχειρούμε να παρουσιάσουμε τις κυριότερες μορφές των διαταραχών αυτών, να αναλύσουμε το παθοφυσιολογικό τους υπόβαθρο και να επισημάνουμε την κλινική τους σημασία.

2. ΜΕΘΟΔΟΣ

Ως μηχανή αναζήτησης χρησιμοποιήθηκε το Pubmed. Περιορισμός γλώσσας ή χρονολογίας δεν τέθηκε στην αναζήτηση. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση ήταν οι εξής: "epilepsy", "heart", "cardiac disorders", "arrhythmias", "heart rate variability", "autonomic function", "long QT syndrome", "Brugada", "Wolff-Parkinson-White", "channelopathies", "sudden unexpected death". Συνολικά αξιοποιήθηκαν 69 άρθρα που εμπήγουν στο συγκεκριμένο θέμα και περιελάμβαναν 34 ερευνητικές εργασίες (18 μελέτες σε ασθενείς, 16 μελέτες σε πειραματόζωα), 13 βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και 22 παρουσιάσεις περιστατικών. Συνολικά 5 άρθρα αφορούσαν τη μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo, 26 άρθρα τις διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, 14 άρθρα τη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, 8 άρθρα σχετιζόνταν με τις επιδράσεις φαρμάκων και 16 άρθρα με το σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου.

3. ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

3.A. Αυτόνομο νευρικό σύστημα και καρδιά

Η καρδιά δέχεται νεύρωση τόσο από το συμπαθητικό όσο και από το παρασυμπαθητικό σκέλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, είναι γνωστό ότι η επίδραση του παρασυμπαθητικού συστήματος στην καρδιά διαμεσολαβείται μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου, το οποίο εκφύεται από το ραχιαίο κινητικό πυρήνα (τονική επίδραση στην καρδιά) και το μικτό πυρήνα του πνευμονογαστρικού (φασική επίδραση στην καρδιά, π.χ. αναπνευστική αρρυθμία) και συνίσταται σε μείωση του βασικού καρδιακού ρυθμού, της κοιλιοκοιλιακής αγωγιμότητας και της διεγερσιμότητας των κοιλιών). (1,3) Αντίθετα, η επίδραση του συμπαθητικού συστήματος διαμεσολαβείται από νευρώνες της πηλαγοκοιλιακής μοίρας του προμήκους μυελίου και συνίσταται σε αύξηση του αυτοματισμού του φλεβόκομβου, της κοιλιοκοιλιακής αγωγιμότητας και της συσταλτικότητας των κοιλιών. Παράλληλα, ανώτερα φλοιϊκά κέντρα επεμβαίνουν και τροποποιούν την επίδραση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην καρδιά με βασικότερα τις αμυγδαλές, τις προμετωπιαίες χώρες, τον υποθάλαμο και την έλικα του προσαγωγίου. Ειδικότερα, η διέγερση της δεξιάς

αμυγδαλής ενισχύει την απάντηση της καρδιάς, ενώ η διέγερση της αριστερής την καταστέλλει (πληγίωση των ημισφαιρίων). (3,4)

Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος μπορεί να εκτιμηθεί τόσο με απλές κλινικές δοκιμασίες (καρδιακός ρυθμός κατά την ηρεμία, διακυμάνσεις του καρδιακού ρυθμού κατά τις αναπνευστικές κινήσεις, μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά τη δοκιμασία Valsava, μεταβολή της αρτηριακής πίεσης από την ύπτια στην όρθια θέση) όσο και με τον προσδιορισμό της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (heart rate variability). Η παράμετρος αυτή εκφράζει τη διακύμανση του μήκους των διαστημάτων μεταξύ των καρδιακών παλμών και αποτελεί μέτρο της αλληλεπίδρασης μεταξύ συμπαθητικής και παρασυμπαθητικής νεύρωσης της καρδιάς. Ο προσδιορισμός της γίνεται με καταγραφή Holter: ο παράγοντας SDNN-standard deviation of N-N intervals (normal RR intervals) in msec εκφράζει τη συνολική λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ενώ οι παράγοντες rMSSD-root mean square of successive differences between NN intervals και PNN50- percentage of differences between successive NN intervals over 24 hours that are greater than 50 msec αφορούν κυρίως το παρασυμπαθητικό σκέλος (5,6).

3.B. Μεταβολές σε ασθενείς με επιληψία

Σε ασθενείς με επιληψία παρατηρείται δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η οποία εμφανίζεται τόσο κατά τη διάρκεια των κρίσεων όσο και μεσοκρίσιμα.

Ειδικότερα, κατά τη διάρκεια των κρίσεων σε ορισμένους ασθενείς έχει καταγραφεί σημαντική ελάττωση της λειτουργικότητας του καρδιακού μυός, όπως αυτή αποτυπώνεται στην εξέταση SPECT με βάση την πρόσληψη ραδιοφαρμάκου. Η ελάττωση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στη μειωμένη μεταγαγγλιακή απελευθέρωση κατεχολαμινών στα πλαίσια διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ συμπαθητικής-παρασυμπαθητικής νεύρωσης που προκαλείται από τις παθολογικές εκφορτίσεις (7).

Παράλληλα, έρευνες που έχουν διεξαχθεί σε ενήλικες ασθενείς με επιληψία δείχνουν ότι η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού είναι σημαντικά ελαττωμένη σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες και αυτό είναι ένδειξη δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Και εδώ ένας μηχανισμός που θα μπορούσε να ερμηνεύσει την παραπάνω συσχέτιση είναι η εξάπλωση της ανώμαλης ηλεκτρικής εγκεφαλικής δραστηριότητας σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τον έλεγχο του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει και η χρονιότητα της επιληπτικής νόσου, καθώς σημαντική ελάττωση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού δεν έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία. (8, 9) Κατά τον Drushky (2001) η απώλεια

νευρώνων και η εμφάνιση γλιόωσης, και τα δύο ως συνέπεια της συνεχούς νευρωνικής υπερδιεγερσιμότητας, θα μπορούσαν να αποτελούν υποκείμενους μηχανισμούς. (10) Το γεγονός, μάλιστα, ότι μειωμένο εύρος της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού προδιαθέτει στην εμφάνιση αρρυθμιών θα μπορούσε να ερμηνεύσει και τη συχνή εμφάνιση διαταραχών του καρδιακού ρυθμού στους ασθενείς με επιληψία όπως αναφέρεται στη συνέχεια. (5) Επίσης, σε έρευνα κοόρτης μεταξύ ασθενών με κροταφική επιληψία διαπιστώθηκε ότι ο ανεπαρκής έλεγχος των κρίσεων αποτελεί επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου για μειωμένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού. (11) Παρόμοιες μελέτες έχουν διεξαχθεί και σε παιδιατρικούς ασθενείς με επιληψία και τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ελαττωμένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού απαντάται συχνά και σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. (12) Μάλιστα, οι Kolsal και συν. (2014) προτείνουν ότι οι διαταραχές της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για να προβλέψουν τον κίνδυνο για υποτροπή στο προσεχές διάστημα σε παιδιά με επιληψία. (13) Αξίζει να αναφερθεί ότι και στην περίπτωση των παιδιών σημαντικό ρόλο παίζει ο βαθμός ελέγχου των κρίσεων. Ωστόσο, στην παιδική επιληψία φαίνεται πως επηρεάζεται περισσότερο το παρασυμπαθητικό σκέλος της αυτόνομης νεύρωσης. (14)

4. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ

4.A. Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια της κρίσης

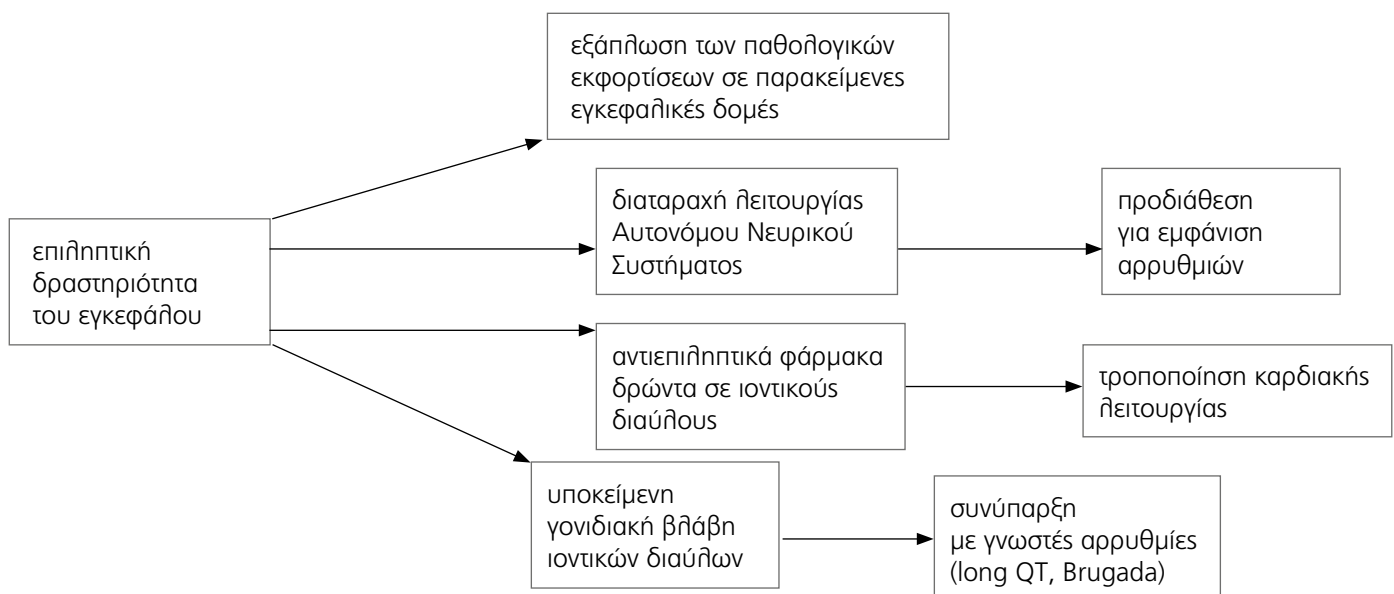
Οι διαταραχές του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια μιας κρίσης έχουν μελετηθεί εκτενώς στους

ασθενείς με επιληψία. (Σχήμα 1) Ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός περιλαμβάνει την εξάπλωση της παθολογικής εγκεφαλικής δραστηριότητας σε παρακείμενες εγκεφαλικές δομές που ελέγχουν τη συμπαθητική και παρασυμπαθητική νεύρωση της καρδιάς, όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο. (5)

Σύμφωνα με τη μελέτη των Zare και συν. (2013) μεταξύ ασθενών με ανθεκτική επιληψία έχουν ανιχνευθεί σημαντικές διαφορές στην καρδιακή συχνότητα κατά τη διάρκεια μιας επιληπτικής κρίσης σε σύγκριση με την αντίστοιχη συχνότητα αμέσως πριν και λίγο μετά την κρίση. (15) Όσον αφορά το είδος των διαταραχών, η συχνότερη είναι η ταχυκαρδία και μάλιστα αποτελεί την επικρατούσα διαταραχή ρυθμού μεταξύ των παιδιών με επιληψία. (16) Σύμφωνα με έρευνα των Chen και συν. (2014), στην οποία αναλύθηκαν ηλεκτροκαρδιογραφήματα κατά τη διάρκεια επεισοδίων σπασμών από 81 ασθενείς με επιληψία, ταχυκαρδία στη διάρκεια της κρίσης εμφάνισε το 83,9% των ασθενών. Παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση ταχυκαρδίας είναι η δεξιά εντόπιση της επιληπτογόνου εστίας, η εμπλοκή του κροταφικού λοβού και ειδικότερα της ηλικίας του προσαγωγίου στη γένεση της επιληπτικής δραστηριότητας, η εμφάνιση των κρίσεων στη διάρκεια του ύπνου, καθώς και το είδος των κρίσεων (σύνθετες εστιακές με δευτεροπαθή γενίκευση). (17)

Αντίθετα, η βραδυκαρδία και η ασυστολία (είτε ως επακόλουθο της βραδυκαρδίας είτε ως de novo φαινόμενο στη διάρκεια μιας κρίσης) απαντώνται λιγότερα συχνά κατά τη διάρκεια μιας κρίσης και φαίνεται ότι η εντόπιση της επιληπτογόνου ζώνης στον αριστερό κροταφικό λοβό ευνοεί την εμφάνιση αυτών των φαινομένων. Πράγματι, σε πειραματικά μοντέλα έχει βρεθεί ότι

Σχήμα 1: Μηχανισμοί με τους οποίους η επιληπτική δραστηριότητα μπορεί να διαταράξει την καρδιακή λειτουργία



η ηλεκτρική διέγερση του φλοιού της αριστερής έλικας του προσαγωγίου και της αριστερής αμυγδαλής επάγει την εμφάνιση βραδυκαρδίας. (1,18) Παρομοίως, σε έρευνα των Singh και συν. (2013) μεταξύ 26 παιδιών με επιληψία διαπιστώθηκε ότι η εμφάνιση βραδυκαρδίας σχετιζόταν περισσότερο με την εμπλοκή του κροταφικού λοβού παρά του μετωπιαίου. Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου ήταν το άρρεν φύλο, η μακρά διάρκεια της κρίσης και ο βαθμός αποκορεσμού. (19) Εξαίρεση στα παραπάνω αποτελεί η μελέτη κοόρτης των Moseley και συν. (2010) μεταξύ παιδιών με επιληψία στην οποία η επεισόδια βραδυκαρδίας κατά τη διάρκεια κρίσεων παρατηρήθηκαν μόνο σε παιδιά με επιληψία εξωκροταφικής προέλευσης. (20)

Άλλου είδους διαταραχές του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων είναι λιγότερο συχνές, παρατηρούνται κυρίως σε γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις (πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς γενικευμένες) και περιλαμβάνουν επεισόδια κοιλιακού πτερυγισμού, υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και διαταραχές επαναπόλωσης (αναστροφή κυμάτων T, κατασπάσεις διαστήματος ST). (1,21) Ενδιαφέρον παρουσιάζει, επίσης, το εύρημα των Isik και συν. (2012) που μελέτησαν ηλεκτροκαρδιογραφήματα παιδιών με επιληψία με σύγχρονη καταγραφή της εγκεφαλικής δραστηριότητας ότι το διάστημα QT_c εμφανίζει σημαντικά μεγαλύτερη παράταση κατά τη διάρκεια της κρίσης συγκριτικά με την περίοδο λίγο πριν και λίγο μετά από αυτήν. (22)

4.B. Συσχέτιση με γνωστά σύνδρομα αρρυθμιών

Αξιοσημείωτη είναι, επίσης, η συσχέτιση της επιληψίας με γνωστές αρρυθμίες, όπως το σύνδρομο long QT, το σύνδρομο Brugada και το σύνδρομο Wolff-Parkinson-White.

Η συσχέτιση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί σε μια κοινή παθογενετική βάση. Πράγματι, πολλά επιληπτικά σύνδρομα οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν διαύλους ιόντων, ενώ διαταραχές στη λειτουργία ιοντικών διαύλων έχουν ενοχοποιηθεί και για την εμφάνιση αρρυθμιών. Σε πολλές περιπτώσεις συνύπαρξης επιληψίας και αρρυθμιών έχουν ανευρεθεί μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια ιοντικών διαύλων. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν το γονίδιο SCN5A που κωδικοποιεί την α υπομονάδα του διαύλου νατρίου και μεταλλάξεις του έχουν περιγραφεί σε περιπτώσεις ασθενών με επιληψία και σύνδρομο Brugada, ενώ μεταλλάξεις στο γονίδιο KCNQ1, που κωδικοποιεί καθεμία από τις 4 υπομονάδες του εξαρτώμενου από τη διαφορά δυναμικού διαύλου ιόντων καλίου KvLQT1, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με επιληψία και long QT σύνδρομο. (23-25) Ένα άλλο γονίδιο του οποίου μεταλλάξεις έχουν ανευρεθεί σε περιπτώσεις συνύπαρξης επιληψίας και long QT συνδρόμου είναι το KCNH2 που κωδικοποιεί την α υπο-

μονάδα του εξαρτώμενου από τη διαφορά δυναμικού διαύλου ιόντων καλίου Kv11.1. (26,27) Με βάση τα παραπάνω θα μπορούσε να ειπωθεί ότι η επιληψία και οι αρρυθμίες αποτελούν δύο διαφορετικές εκδηλώσεις της ίδιας διαυλοπάθειας. (Σχήμα 2)

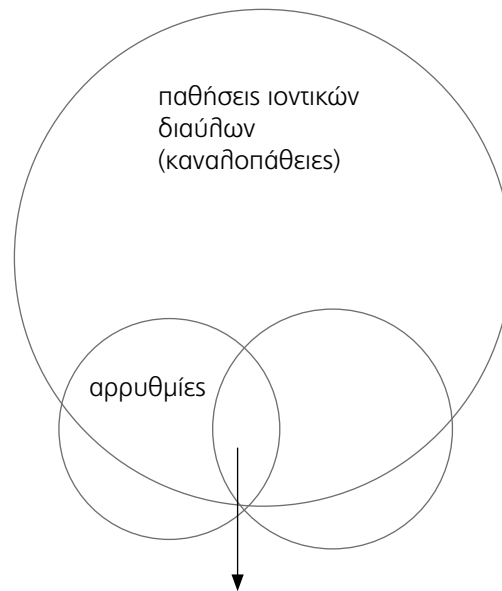
Από την άλλη, στη μελέτη των Powell και συν. (2014) σε πειραματικά μοντέλα κροταφικής επιληψίας (αρουραίοι) διαπιστώθηκαν ελαττωμένα επίπεδα mRNA και πεπτιδίων των διαύλων HCN (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels) σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν από την επαγωγή της επιληπτικής δραστηριότητας. Οι συγκεκριμένοι δίαυλοι είναι υπεύθυνοι για τη γένεση της βηματοδοτικής δραστηριότητας του μυοκαρδίου και παράλληλα με τη μείωση της έκφρασής τους διαπιστώθηκε ελάττωση του βασικού καρδιακού ρυθμού, βράχυνση των συμπλεγμάτων QRS και παράταση του διαστήματος QT_c. (28) Η παραπάνω μελέτη εισάγει την ιδέα ότι οι διαταραχές της λειτουργίας των ιοντικών διαύλων και η επακόλουθη καρδιακή δυσλειτουργία είναι δυνατό να προκύπτουν και δευτερογενώς στα πλαίσια μιας χρόνιας επιληψίας λόγω της ανώμαλης ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου που αυτή συνεπάγεται.

Στη βιβλιογραφία περιγράφονται συχνά περιπτώσεις συνύπαρξης διάφορων μορφών επιληψίας με τις αρρυθμίες αυτές τόσο σε μεμονωμένους ασθενείς όσο και σε οικογένειες. Το ηλικιακό φάσμα των ασθενών αυτών εκτείνεται από τη νεογνική περίοδο έως και την ενήλικη ζωή. (29-31) Σε πολλές, μάλιστα, περιπτώσεις δημιουργείται διαγνωστική σύγχυση, καθώς επεισόδια απώλειας συνείδησης-συγκοπτικά επεισόδια εκλαμβάνονται ως κρίσεις επιληψίας, ενώ και η ίδια η αρρυθμία μπορεί να οδηγήσει σε υποξία του εγκεφάλου και σε μείωση του ουδού για την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν περιπτώσεις ασθενών που επί έτη αντιμετωνίζονταν εσφαλμένα ως ασθενείς με ανθεκτική επιληψία ή ως καρδιολογικοί ασθενείς. Σε ασθενείς της πρώτης κατηγορίας, μάλιστα, η σωστή διάγνωση συνήθως απαιτεί τη διενέργεια ενός απλού ΗΚΓ. (32-39) Παράλληλα, έχει διαπιστωθεί ότι ασθενείς με long QT παρουσιάζουν περιπτώσεις ασθενών που επί έτη αντιμετωνίζονταν εσφαλμένα ως ασθενείς με ανθεκτική επιληψία ή ως καρδιολογικοί ασθενείς. Σε ασθενείς της πρώτης κατηγορίας, μάλιστα, η σωστή διάγνωση συνήθως απαιτεί τη διενέργεια ενός απλού ΗΚΓ. (32-39) Παράλληλα, έχει διαπιστωθεί ότι ασθενείς με long QT παρουσιάζουν ηλεκτροεγκεφαλογραφικές διαταραχές σε μεγαλύτερη συχνότητα σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Ωστόσο, οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν επιληπτόμορφη δραστηριότητα, αιχμηρόμορφα κύματα, δ και θ δραστηριότητα αλληλά όχι τα χαρακτηριστικά συμπλέγματα αιχμής-κύματος. (40,41)

4.Γ. Επιδράσεις αντιεπιληπτικών φαρμάκων

Πέρα από την έμμεση ευεργετική επίδραση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω καταστολής της επιληπτικής δραστηριότητας έχουν επίσης μελετηθεί οι άμεσες επιδράσεις τους στην καρδιακή λειτουργία. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός αυτής της επίδρασης ανάγεται στους μοριακούς

Σχήμα 2: Η συχνή συνύπαρξη επιληπτικών συνδρόμων και αρρυθμιών θα μπορούσε να αποδοθεί στην κοινή παθογενετική τους βάση, δηλαδή σε μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν ιοντικούς διαύλους. Η κοινή αυτή γονιδιακή βάση μπορεί να ερμηνεύσει και την αλληλοεπικάλυψη των κλινικών εκδηλώσεων.



1. κοινές μεταλλάξεις
2. κοινή κλινική εικόνα-διαγνωστική σύγχυση

στόχους των αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Ειδικότερα, τα περισσότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα δρουν τροποποιώντας τη λειτουργία υποδοχέων νευροδιαβιβαστών και ιοντικών διαύλων, γεγονός που σημαίνει ότι έχουν κοινά σημεία δράσης με τα αντιαρρυθμικά φάρμακα. Με τον τρόπο αυτό δικαιολογείται η δυνητική επίδρασή τους στην καρδιακή λειτουργία, η οποία μπορεί να είναι τόσο θετική όσο και αρνητική. (42) (Σχήμα 1)

Ειδικότερα, έχουν καταγραφεί περιπτώσεις όπου αντιεπιληπτικά φάρμακα που δρουν ως αναστολείς των διαύλων νατρίου είχαν αρρυθμιολογική δράση. Η φαινοτοϊνή έχει βρεθεί ότι μπορεί να οδηγήσει σε κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό και παράταση του QT, κυρίως κατά την ταχεία ενδοφλέβια έγχυσή της. (42-44) Από την άλλη, η χρόνια χρήση φαινοτοϊνών σε πειραματικά μοντέλα συνδρόμου Rett κατέστηλε τα επεισόδια αρρυθμιών και βελτίωσε σημαντικά το μήκος του διαστήματος QT. (45) Επίσης, η έναρξη θεραπείας με καρβαμαζεπίνη διαταράσσει την ισορροπία συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος οδηγώντας σε επικράτηση του συμπαθητικού σκέλους με αποτέλεσμα να επιβραδύνεται η κοιλιοκοιλιακή αγωγιμότητα και να εμφανίζεται κοιλιοκοιλιακός αποκλεισμός. (46-48) Παράλληλα, έχει βρεθεί ότι η κοιλιοκοιλιακή αγωγιμότητα επιβραδύνεται και μέσω της επίδρασης της λαμοτριγίνης στους διαύλους ιόντων καλίου. (49)

5. ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΑΠΡΟΣΜΕΝΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΜΕΤΑΞΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΠΙΛΗΨΙΑ

Αιφνίδιος απρόσμενος θάνατος στην επιληψία (sudden unexpected death in epilepsy: sudep) είναι η περίπτωση θανάτου ατόμου που πάσχει από επιληψία, χωρίς να ανευρίσκεται αιτιολογικός παράγοντας πρόκλησης του θανάτου και εξ ορισμού αποκλείονται οι περιπτώσεις θανάτου από status epilepticus, τραυματισμό ή πνιγμό. (50) Η συνολική του επίπτωση υπολογίζεται σε 0,09-2,31/1000 ασθενείς-έτη, στην παιδική ηλικία η αντίστοιχη συχνότητα υπολογίζεται σε 1,1- 4,3/10,000 ασθενείς-έτη, ενώ στα παιδιά με επιληψία ιδιοπαθούς αιτιολογίας η συνολική επίπτωση δε διαφέρει σημαντικά σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. (51,52) Επιδημιολογικές έρευνες αναφέρουν ως προδιαθεσικούς παράγοντες σε όλες τις ηλικίες τις γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις, τον ανεπαρκή έλεγχο της νόσου (αυξημένος αριθμός επιληπτικών κρίσεων), τις κρίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας και την κακή συμμόρφωση στην αντιεπιληπτική αγωγή. (53)

Η ακριβής αιτία δεν είναι γνωστή, ωστόσο οι αιτιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται με την πρόκληση sudep φαίνεται να είναι κατά βάση αναπνευστικοί και καρδιογενείς. (50) Όσον αφορά τους αναπνευστικούς μηχανισμούς, είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με επιληψία έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση για άπνοιες κατά τον

ύπνο, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις εκείνες που υπάρχει ταυτόχρονη εμπλοκή και των δύο ημισφαιρίων (γενικευμένες ή δευτεροπαθώς γενικευμένες κρίσεις). (54)

Στους καρδιογενείς μηχανισμούς εντάσσονται οι διαταραχές του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια μιας επιληπτικής κρίσης και ειδικότερα ταχυαρρυθμίες που μπορεί να εξελιχθούν σε κοιλιακή ταχυκαρδία και ινιδισμό, βραδυαρρυθμίες που μπορεί να οδηγήσουν σε ασυστολία της καρδιάς και διαταραχές επαναπόλωσης. (54-57) Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στη συχνή εμπλοκή της ανώμαλης ηλεκτρικής δραστηριότητας του φλοιού της αμυγδαλής στην πρόκληση αρρυθμιών. (59) Επιπλέον, σε πειραμάτωση έχει βρεθεί ότι η ηλεκτρική διέγερση του εγκεφαλικού φλοιού, όταν συγχρονίζεται με το κύμα T στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, μπορεί να οδηγήσει σε κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό και ασυστολία. (60) Τα παραπάνω φαινόμενα θα μπορούσαν να αποδοθούν στο δυναμικό συγχρονισμό των εκφορτίσεων του αυτόνομου νευρικού συστήματος προς την καρδιά με την επιληπτική δραστηριότητα. Επίσης, η υποξία και η οξείωση που παρατηρούνται συχνά στα πλαίσια σπασμών μπορούν να προκαλέσουν μεταβολές στην ιοντική ισορροπία και να προδιαθέσουν στην εμφάνιση αρρυθμιών δυναμικά θανατηφόρων. (61)

Παράλληλα, θα πρέπει να αναφερθεί και η πιθανή συμμετοχή των διαταραχών της αγωγιμότητας του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της μεσοκρικής περιόδου, που όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενο σημείο, μπορούν να αποδοθούν στη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. (42-44) Όπως έχει ήδη αναφερθεί, μελέτες έχουν αναδείξει ως παράγοντες κινδύνου για πρόκληση suder τον ανεπαρκή έλεγχο των κρίσεων και την πολυφαρμακία. (53) Το εύρημα αυτό σε συνδυασμό με τη συσχέτιση μεταξύ επιληπτικής δραστηριότητας και λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και με τις επιδράσεις των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στη λειτουργία της καρδιάς ενισχύει ακόμη περισσότερο τη συμβολή του καρδιολογικού σκέλους στην πρόκληση suder.

Σημαντικός φαίνεται πως είναι και ο ρόλος του μήκους του διαστήματος QT στην πρόκληση suder. Σύμφωνα με έρευνα των Brotherstone και συν. (2010) διαπιστώθηκε σημαντική επιμήκυνση του διαστήματος του διορθωμένου QT κατά τη διάρκεια διάφορων μορφών επιληπτικών κρίσεων σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές πριν τα επεισόδια. (62) Ταυτόχρονα, η αφύπνιση που ακολούθει συχνά επεισόδια νυχτερινών σπασμών οδηγεί σε διέγερση του συμπαθητικού συστήματος και αύξηση της καρδιακής συχνότητας και αυτή ακριβώς η ταχυκαρδία σε έδαφος παρατεταμένου QT διαστήματος προδιαθέτει στην εμφάνιση επικίνδυνων αρρυθμιών. (63)

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθούμε και στη σημασία ως προς την πρόκληση suder που φαίνεται ότι έχουν οι μεταλλάξεις στους 5-HT νευρώνες (δηλαδή στους παράγοντες σεροτονίνη νευρώνες) του

ανιόντος δικτυωτού σχηματισμού. Οι συγκεκριμένοι νευρώνες εμφανίζουν σταθερό ρυθμό εκφόρτισης κατά την εγρήγορση και δυσλειτουργία τους μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του ουδού της αφύπνισης με αποτέλεσμα την άμβλυση της απάντησης του οργανισμού σε ερεθίσματα όπως η υποξαιμία-υπερκαπνία (ως αποτέλεσμα των απνοιών ή των καρδιακών διαταραχών). Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η πιθανότητα για πρόκληση suder. (64) Εδώ πρέπει να προστεθεί και η σημασία των νευρώνων αυτών στην αναπνευστική λειτουργία, καθώς ενισχύουν την αναπνευστική ώση, προάγουν την πλαστικότητα του αναπνευστικού δικτύου και δρουν ως περιφερικοί χημιοϋποδοχείς. (65) Σύμφωνα, λοιπόν, με τα παραπάνω η ύπαρξη καρδιακών διαταραχών σε ασθενείς με επιληψία, οι οποίοι τυχαίνει να παρουσιάζουν και το αντίστοιχο υπόστρωμα δυσλειτουργίας των 5-HT νευρώνων, αυξάνει ακόμη τον κίνδυνο για αυτήν την επιληπική.

6. ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

Τέλος, η μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo συνιστά μια παροδική και αναστρέψιμη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η οποία έχει παρατηρηθεί στα πλαίσια παθήσεων του Κ.Ν.Σ. Ο παθοφυσιολογικός της μηχανισμός περιλαμβάνει την αθρόα έκκριση κατεχολαμινών κατά τη διάρκεια συνθηκών stress ή και σε ενδεχόμενο αγγειόσπασμο στα πλαίσια επεισοδίου παρατεταμένων σπασμών. Ηλεκτροκαρδιογραφικά εκδηλώνεται κυρίως με διαταραχές επαναπόλωσης. (66) Η πραγματική της επίπτωση μεταξύ των ασθενών με επιληψία δεν είναι γνωστή, ενώ στη διεθνή βιβλιογραφία ανευρίσκονται μόλις μερικές δεκάδες δημοσιευμένες περιπτώσεις μυοκαρδιοπάθειας Takotsubo στα πλαίσια επιληπτικών σπασμών. Οι περισσότερες αφορούν γυναίκες μεγάλης ηλικίας και παρατηρείται συχνά σε επιληπτικές κρίσεις κροταφικής προέλευσης, ενώ περιπτώσεις της συγκεκριμένης μυοκαρδιοπάθειας δεν έχουν περιγραφεί στον παιδικό πληθυσμό. (67,68) Ωστόσο, αρκετοί συγγραφείς θεωρούν ότι η συχνότητά της είναι μάλλον υποεκτιμημένη και συνδέουν τη συγκεκριμένη καρδιολογική επιπλοκή με το σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου που παρατηρείται σε ορισμένους ασθενείς με επιληψία. (69)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επιληψία σχετίζεται με οξείες και χρόνιες διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας και κυρίως με διαταραχές του καρδιακού ρυθμού. Η σχέση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί τόσο στη δυσλειτουργία του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος που απαντάται συχνά μεταξύ ασθενών με επιληψία όσο και στην κοινή γονιδιακή βάση πολλών επιληπτικών συνδρόμων και αρρυθμιών (μεταλλάξεις σε γονίδια ιοντικών διαύλων). Η περαιτέρω διαλεύκανση αυτής της σχέσης αναμένεται να ρίξει περισσότερο φως στους παθογενετικούς

μηχανισμούς της επιληψίας αλλά και στην παθογένεια του συνδρόμου αιφνίδιου θανάτου που περιγράφεται στους ασθενείς αυτούς.

Σε κλινικό επίπεδο οι ασθενείς με επιληψία πρέπει να ελέγχονται καρδιολογικά κατά τη διάγνωση, πριν από την έναρξη αντιεπιληπτικής αγωγής αλλά και σε τακτά χρονικά διαστήματα και ο έλεγχος αυτός πρέπει να περιλαμβάνει δοκιμασίες ελέγχου του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος. Επίσης, δεδομένης της γενετικής βάσης αυτών των νοσημάτων, θα πρέπει να διερευνάται το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό των ασθενών αυτών για τυχόν ύπαρξη πολλαπλών επεισοδίων απώλειας συνείδησης, ενδεικτικών για ύπαρξη συνδρόμων αρρυθμίας. Από την άλλη οι ασθενείς με γνωστές αρρυθμίες πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανή εμφάνιση νευρολογικών επιπλοκών. Παράλληλα, απαιτείται αυξημένη κλινική επαγρύπνηση, καθώς συχνά η κλινική εικόνα των αρρυθμιών μπορεί να εκληφθεί ως επεισόδιο σπασμών οδηγώντας σε διαγνωστικά σφάλματα με επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Jansen K, Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure* 2010, 19:455-60
- Afif A, Bouvier R, Buenerd A, Trouillas J, Mertens P. Development of the human fetal insular cortex: study of the gyration from 13 to 28 gestational weeks. *Brain Structure & Function* 2007, 212:335-46
- Ostrowsky K, Maglin M, Ryvlin P, Isnard J, Guenot M, Mauguire F. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cerebral Cortex* 2002, 12:376-85
- Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clinic Proceedings* 1993, 68:988-1001
- El-Sayed HL, Kotby AA, Tomoum HY, El-Hadidi ES, El Behery SE, El-Ganzory AM. Non-invasive assessment of cardioregulatory autonomic functions in children with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2007, 115:377-84
- Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol* 2013, 117:379-93
- Kerling F, Dütsch M, Linke R, Kuwert T, Stefan H, Hilz MJ. Relation between ictal asystole and cardiac sympathetic dysfunction shown by MIBG-SPECT. *Acta Neurol Scand* 2009, 120:123-9
- Persson H, Ericson M, Tomson T. Heart rate variability in patients with untreated epilepsy. *Seizure* 2007, 16:504-8
- Tomson T, Ericson M, Ihrman C, Lindblad LE. Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Research* 1998, 30:77-83
- Druschky A, Hilz MJ, Hopp P, Platsch G, Radespiel-Tröger M, Druschky K, et al. Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [(123)I] metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain* 2001, 124:2372-82
- Suorsa E, Korpelainen JT, Ansakorpi H, Huikuri HV, Suorsa V, Myllylä VV, et al. Heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy-A long-term follow-up study. *Epilepsy Res* 2011, 93:80-3
- El-Rashidy OF, Shatla RH, Ibrahim Youssef O, Samir E. Cardiac autonomic balance in children with epilepsy: value of antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 2015, 52:419-23
- Kolsal E, Serdaroglu A, Cilsal E, Kula S, Soysal AŞ, Kurt AN, et al. Can heart rate variability in children with epilepsy be used to predict seizures? *Seizure* 2014 23:357-62
- Raju KN, Choudhary N, Gulati S, Kabra M, Jaryal AK, Deepak KK, et al. Comparison of heart rate variability among children with well controlled versus refractory epilepsy: a cross-sectional study. *Epilepsy Res* 2012, 101:88-91
- Zare M, Salari M, Tajmirrahi M, Saadatnia M, Norouzi R. Electrocardiographic changes in patients with refractory epilepsy. *J Res Med Sci* 2013, 18:S32-4
- Eggleston KS, Olin BD, Fisher RS. Ictal tachycardia: the head-heart connection. *Seizure* 2014, 23:496-505
- Chen W, Guo CL, Zhang PS, Liu C, Qiao H, Zhang JG, et al. Heart rate changes in partial seizures: analysis of influencing factors among refractory patients. *BMC Neurol* 2014, 14:135
- Kohno R, Abe H, Akamatsu N, Oginosawa Y, Tamura M, Takeuchi M, et al. Syncope and ictal asystole caused by temporal lobe epilepsy. *Circ J* 2011, 75:2508-10
- Singh K, Katz ES, Zarowski M, Loddenkemper T, Llewellyn N, Manganaro S, et al. Cardiopulmonary complications during pediatric seizures: a prelude to understanding SUDEP. *Epilepsia* 2013, 54:1083-91
- Moseley BD, Nickels K, Britton J, Wirrell E. How common is ictal hypoxemia and bradycardia in children with partial complex and generalized convulsive seizures? *Epilepsia* 2010, 51:1219-24
- Nei M, Ho RT, Sperling R. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia* 2000, 41:542-8
- Işık U, Ayabakan C, Tokel K, Ozek MM. Ictal electrocardiographic changes in children presenting with seizures. *Pediatr Int* 2012, 54:27-31
- Parisi P, Oliva A, Coll Vidal M, Partemi S, Campuzano O, Iglesias A, et al. Coexistence of epilepsy and Brugada syndrome in a family with SCN5A mutation. *Epilepsy Res* 2013, 105:415-8
- de Llano CT, Campuzano O, Pérez-Serra A, Mademont I, Coll M, Allegue C, et al. Further evi-

- dence of the association between LQT syndrome and epilepsy in a family with KCNQ1 pathogenic variant. *Seizure* 2015, 25:65-7
25. Johnson JN, Hofman N, Haglund CM, Cascino GD, Wilde AA, Ackerman MJ. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology* 2009, 72:224-31
 26. Zamorano-León JJ, Yañez R, Jaime G, Rodriguez-Sierra P, Calatrava-Ledrado L, Alvarez-Granada RR, et al. KCNH2 gene mutation: a potential link between epilepsy and long QT-2 syndrome. *J Neurogenet* 2012, 26:382-6
 27. Partemi S, Cestè S, Pezzella M, Campuzano O, Paravidino R, Pascali VL, et al. Loss-of-function KCNH2 mutation in a family with long QT syndrome, epilepsy, and sudden death. *Epilepsia* 2013, 54:112-6
 28. Powell KL1, Jones NC, Kennard JT, Ng C, Urmaliya V, Lau S, et al. HCN channelopathy and cardiac electrophysiologic dysfunction in genetic and acquired rat epilepsy models. *Epilepsia* 2014, 55:609-20
 29. Sandorfi G, Clemens B, Csanadi Z. Electrical storm in the brain and in the heart: epilepsy and Brugada syndrome. *Mayo Clin Proc* 2013, 88:1167-73
 30. Anderson JH, Bos JM, Meyer FB, Cascino GD, Ackerman MJ. Concealed long QT syndrome and intractable partial epilepsy: a case report. *Mayo Clin Proc* 2012, 87:1128-31
 31. Girard S, Cadena A, Acharya Y. Woman with Brugada syndrome and epilepsy: a unifying diagnosis? *South Med J* 2008, 101:1150-3
 32. Chuang WY, Chuang YT, Ueng KC. Fourteen-year follow-up in a teenager with congenital long QT syndrome masquerading as idiopathic generalized epilepsy. *J Am Board Fam Med* 2009, 22:331-4
 33. S RJ, S PC, Thomas JM, G S. Congenital Long QT Syndrome presenting as epilepsy. *Indian Pediatr* 2003, 40:1201-3
 34. Lee YS, Kwon BS, Kim GB, Oh SI, Bae EJ, Park SS, et al. Long QT syndrome: a Korean single center study. *J Korean Med Sci* 2013, 28:1454-60
 35. Poretti A, Balmer C. Wolff-Parkinson-White syndrome in a child with recurrent seizures. *Cardiol Young* 2010, 20:78-9
 36. Skinner JR, Chung SK, Nel CA, Shelling AN, Crawford JR, McKenzie N, et al. Brugada syndrome masquerading as febrile seizures. *Pediatrics* 2007, 119:1206-11
 37. Medford BA, Bos JM, Ackerman MJ. Epilepsy misdiagnosed as long QT syndrome: it can go both ways. *Congenit Heart Dis* 2014, 9:135-9
 38. Huang CC, Chen TW, Lin FC, Huang MH. Status epilepticus as an initial presentation of Brugada syndrome: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2005, 21:387-91
 39. Hunt DP1, Tang K. Long QT syndrome presenting as epileptic seizures in an adult. *Emerg Med J* 2005, 22:600-1
 40. Anderson JH, Bos JM, Cascino GD, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of electroencephalogram-identified epileptiform activity among patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2014, 11:53-7
 41. Haugaa KH, Vestervik TT, Andersson S, Amlie JP, Jørum E, Gjerstad L, et al. Abnormal electroencephalograms in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2013, 10:1877-83
 42. Hallioglu O, Okuyaz C, Mert E, Makharoblidze K. Effects of antiepileptic drug therapy on heart rate variability in children with epilepsy. *Epilepsy Research* 2008, 79:49-54
 43. Mamalyga ML. Effect of anticonvulsant therapy for absence epilepsy on heart function. *Bull Exp Biol Med* 2014, 157:560-3
 44. Borowicz KK, Banach M. Antiarrhythmic drugs and epilepsy. *Pharmacol Rep* 2014, 66:545-51
 45. Herrera JA, Ward CS, Pitcher MR, Percy AK, Skinner S, Kaufmann WE, et al. Treatment of cardiac arrhythmias in Rett Syndrome with sodium channel blocking antiepileptic drugs. *Dis Model Mech* 2015, 20. pii: dmm.020131
 46. Mishra D, Juneja M. Ventricular ectopic beats in a child receiving carbamazepine. *Indian Pediatr* 2013, 50:612-3
 47. Persson H, Ericson M, Tomson T. Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Research* 2003, 57:69-75
 48. Lossius M, Erikssen JE, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Gierstad L. Changes in autonomic cardiac control in patients with epilepsy after discontinuation of antiepileptic drugs: a randomized controlled withdrawal study. *European Journal of Neurology* 2007, 14:1022-8
 49. Danielsson BR, Landsdell K, Patmore L, Tomson T. Effects of antiepileptic drugs lamotrigine, topiramate, and gabapentin on hERG potassium currents. *Epilepsy Res* 2005, 63:17-25
 50. Goldman AM. Mechanisms of sudden unexplained death in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2015, 28:166-74
 51. Donner EJ. Explaining the unexplained; expecting the unexpected: where are we with sudden unexpected death in epilepsy? *Epilepsy Curr* 2011, 11:45-9
 52. Milroy CM. Sudden unexpected death in epilepsy in childhood. *Forensic Sci Med Pathol* 2011, 7:336-40
 53. Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, Richerson GB. Mechanisms of sudden unexpected death in epi-

- lepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol* 2014, 10:271-82
54. Dlouhy BJ, Gehlbach BK, Kreple CJ, Kawasaki H, Oya H, Buzza C, et al. Breathing Inhibited When Seizures Spread to the Amygdala and upon Amygdala Stimulation. *J Neurosci* 2015, 35:10281-9
 55. Velagapudi P, Turagam M, Laurence T, Kocheril A. Cardiac Arrhythmias. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *PACE* 2012, 35:363-71
 56. Bermeo-Ovalle AC, Kennedy JD, Schuele SU. Cardiac and autonomic mechanisms contributing to SUDEP. *J Clin Neurophysiol* 2015, 32:21-9
 57. Nei M, Ho R, Abou-Khalil BW, Drislane FW, Liporace J, Romeo A, Sperling M. EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia* 2004, 45:338-45
 58. Schuele S, Bermeo A, Locatelli ER, Burgess RC, Lu ders HO. Ictal asystole: a benign condition? *Epilepsia* 2008, 49:168-71
 59. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992, 42:1727-32
 60. Bers D. Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force. 2nd ed. Kluwer Academic Publishers 2001, ISBN 0-792-37158-5
 61. Feldman AE, Gidal BE. QTc prolongation by antiepileptic drugs and the risk of torsade de pointes in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013, 26:421-6
 62. Brotherstone R, Blackhall B, McLellan A. Lengthening of corrected QT during epileptic seizures. *Epilepsia* 2010, 51:221-32
 63. Harnod T, Yang CCH, Hsin YL, Shieh KR, Wang PJ, Kuo TB. Heart rate variability in children with refractory generalized epilepsy. *Seizure* 2008, 17:297-301
 64. Uteshev VV, Tupal S, Mhaskar Y, Faingold CL. Abnormal serotonin receptor expression in DBA/2 mice associated with susceptibility to sudden death due to respiratory arrest. *Epilepsy Res* 2010, 88:183-8
 65. Richerson GB, Buchanan GF. The serotonin axis: Shared mechanisms in seizures, depression, and SUDEP. *Epilepsia* 2011, 52:28-38
 66. Madias JE. Seizure-related Takotsubo syndrome: A need to upgrade its work-up and therapy. *Int J Cardiol* 2015, 181:46-7
 67. Dupuis M, van Rijckevorsel K, Evrard F, Dubuisson N, Dupuis F, Van Robays P. Takotsubo syndrome (TKS): a possible mechanism of sudden unexplained death in epilepsy (SUDEP). *Seizure* 2012, 21:51-4
 68. Veillet-Chowdhury M, Hassan SF, Stergiopoulos K. Takotsubo cardiomyopathy: a review. *Acute Card Care* 2014, 16:15-22
 69. Rocha J, Gonçalves E, Vieira C, Almeida F, Pereira J. Takotsubo cardiomyopathy: a rare, but serious, complication of epileptic seizures. *Arq Neuropsiquiatr* 2013 71:195-7.

δραστηριότητες
συνεδριακή
βιβλία

Νευρολογικές Εικόνες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

ΟΞΥ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΙΜΑΤΩΜΑ ΩΣ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΕΠΙΠΛΟΚΗ ΚΟΙΛΙΟ-ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ Ε.Ν.Υ.

Μπιρμπιλής Θ., Schakal A., Μαυρόπουλος Χ., Γαρίνης Π., Θεοδωροπούλου Ε.
Πανεπιστημιακή Νευροχειρουργική Κλινική Δ.Π.Θ.
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

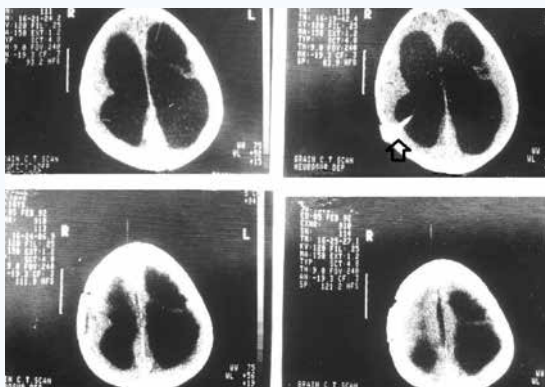
ACUTE EPIDURAL HEMATOMA AS RETARD COMPLICATION OF A VENTRICULO-PERITONEAL SHUNT

Birbilis Th., Schakal A., Mavropoulos Ch., Garinis P., Theodoropoulou E.
Department of Neurosurgery, University Hospital of Alexandroupolis

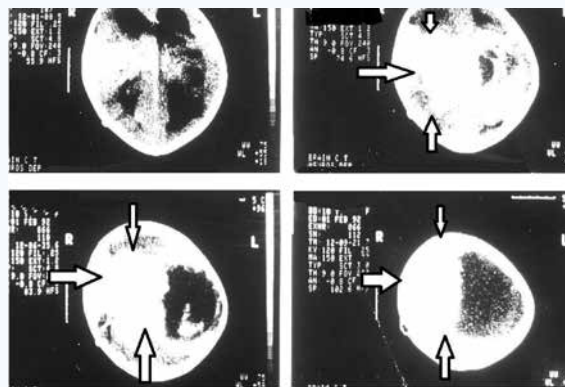
Ασθενής 10 ετών, προσήλθε μετά από τρώση της κεφαλής σε αιχμηρό αντικείμενο με: GCS 8, έντονη κεφαλαλγία, εμετούς, προσδευτικά επιδεινούμενη ημιπάρεση αριστερά (2/5) συνοδευόμενη με θετικό σημείο Babinski. Στο ιστορικό του ασθενούς αναφέρεται τοποθέτηση κοιλίο-περιτοναϊκής βαλβίδας Ε.Ν.Υ. μέσης πίεσης προ βετίας, λόγω αποφρακτικής υδροκεφαλίας. Λόγω περαιτέρω επιδείνωσης του επιπέδου συνείδησης του ασθενούς, ακολούθησε η διασωλήνωση του καθώς και αξονική τομογραφία εγκεφάλου. Αυτή δεν ανέδειξε κάταγμα κρανίου, εν' αντιθέσει με ένα ευμέγεθες οξύ επισκληρίδιο αιμάτωμα δεξιά μέτωπο-βρεγματικά στην περιοχή του θόλλου του κρανίου. (εικ. 1 και εικ. 2). Ως παθοφυσιολογικός μηχανισμός δημιουργίας του αιματώματος (λόγω ελλείψεως κατάγματος), θεωρήθηκε η μεγάλη διάταση του κοιλιακού συστήματος σε συνδυασμό με την ύπαρξη παροχτετευτικής βαλβίδας Ε.Ν.Υ., που διατηρούσε το όλο σύστημα υπό μόνιμη αναρροφητική τάση. Η Κ.Ε.Κ. δημιούργησε τις προϋποθέσεις για την ξαφνική δημιουργία «κενού» (vacuum phenomenon) με αποκόλληση της σκληράς μήνιγγας και μηχανικό τραυματισμό κάποιου μηνιγγικού αρτηριακού κλάδου. Ακολούθησε επείγουσα νευροχειρουργική επέμβαση με κρανιοτομία, αφαίρεση αιματώματος, αποκλεισμός με κλίπ του περιτοναϊκού άκρου της βαλβίδας καθώς και τοποθέτηση εξωτερικής παροχέτευσης Ε.Ν.Υ., συμβαίνει εξαιρετικά σπάνια με ελάχιστα αναφερόμενα περιστατικά στην βιβλιογραφία (1).

Reference

1. Grumme Th. Liquorableitende Operationen In: Grumme Th., Kolodziejczyk D. (eds) Komplikationen in der Neurochirurgie Band 2 Blackwell Wissenschaft, 1995: 504-505.



Εικ. 1. Υδροκεφαλία αντιμετωπισθείσα με Κ-Π βαλβίδα Ε.Ν.Υ. (βέλος)



Εικ. 2. Οξύ επισκληρίδιο αιμάτωμα δεξιά μετωποβρεγματικά (βέλη)

δραστηριότητες
συνεδριολογία
βιβλία

ΒΙΒΛΙΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ:
κυκλοφόρησαν και σας ενημερώνουμε

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

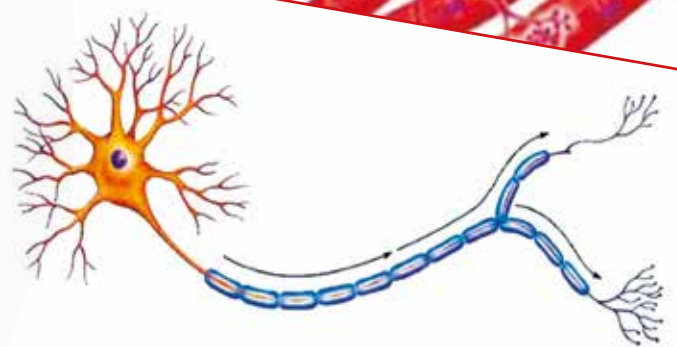
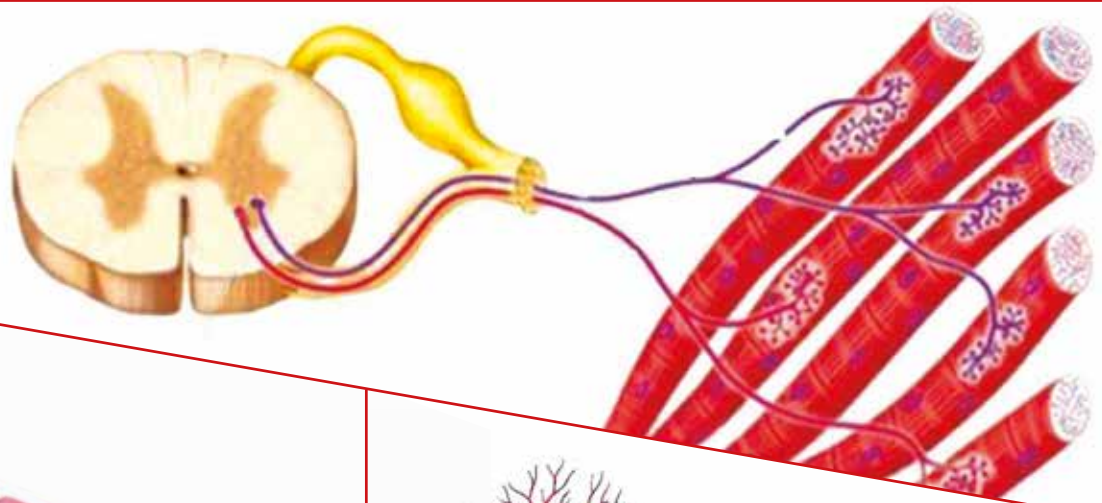
ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΣΤΑΜΠΟΥΛΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ

παθήσεις
περιφερικού νευρικού
συστήματος

ΔΕΥΤΕΡΗ
ΑΝΑΝΕΩΜΕΝΗ
ΕΚΔΟΣΗ



ΑΘΗΝΑ 2016



ΙΩΑΝΝΗ ΛΟΓΟΘΕΤΗ • ΙΩΑΝΝΗ ΜΥΛΩΝΑ

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ

ΛΟΓΟΘΕΤΗ

ΠΕΜΠΤΗ
ΕΚΔΟΣΗ

 UNIVERSITY STUDIO PRESS

ΝΙΚΟΣ ΤΑΣΚΟΣ

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ

ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΚΟΝΟΓΡΑΦΗΜΕΝΗ

ΤΡΙΤΗ ΕΚΔΟΣΗ



δραστηριότητες
ΣΥΝΕΔΡΙΑ
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες.

ημερίδες
νευρολογικ
νεα
ενημέρωση

2016

- ❖ **23-26 Μαρτίου 2017: The 11th World Congress on Controversies in Neurology**, Athens, Greece, <http://www.comtecmec.com/cony>
- ❖ **22-29 Απριλίου 2017: American Academy of Neurology**, Boston, <http://columbianeurology.org/2017-american-academy-neurology-annual-meeting>
- ❖ **16-18 Μαΐου 2017: European Stroke Conference ESOC 2017**, Prague, <http://www.esoc2017.com/>
- ❖ **24-26 Μαΐου 2017: European Stroke Organisation Conference ESOC 2017**, Berlin Germany, <http://eurostroke.eu/invitation-26-esc-berlin-germany-2>
- ❖ **24-27 Ιουνίου 2017: 3rd Congress of the European Academy of Neurology**, Amsterdam, <http://eventegg.com/ean-amsterdam-2017>
- ❖ **2-6 Σεπτεμβρίου 2017: 32th International Epilepsy Congress**, Barcelona, <http://www.epilepsycongress.org/32nd-international-epilepsy-congress/>
- ❖ **25-28 Οκτωβρίου 2017: Ectrims 2017**, Paris France, <http://www.pr-medicalevents.com/congress/ectrims-2017>
- ❖ **8-11 Ιουνίου 2017: 28ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας**, Καθαμάτα, www.enee.gr
- ❖ **25-27 Νοεμβρίου 2016: 2ο Διεπιστημονικό Συνέδριο για την Παιδική και Εφηβική ΣΚΠ**, Αθήνα, http://www.enee.gr/images/2016_11_17%20PROGRAMME.pdf