

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ

ΗΡ ΤΙΤΟΠΟΥΛΟΣ, Ι ΠΑΠΑΧΡΗΣΤΟΣ, Θ ΖΑΡΑΜΠΟΥΚΑΣ, Β ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΟΥ
ΑΠΟ ΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ «ΑΓ. ΛΟΥΚΑΣ», ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα αποτελεί σχετικά σπάνιο νόσημα με ταχεία εξέλιξη και δίχως ικανοποιητική ανταπόκριση στις διάφορες θεραπευτικές εφαρμογές. Τις περισσότερες φορές, με τις συνηθισμένες διαγνωστικές μεθόδους, η διάγνωση είναι δύσκολη, γεγονός που επιβαρύνει ακόμα περισσότερο την πρόγνωση.

Περιγράφεται η περίπτωση γυναίκας 47 χρόνων μη καπνίστριας, στην οποία διαγνώθηκε προ 4ετίας σε κυτταρολογική εξέταση πλευριτικού υγρού μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα. Κατά τη νοσηλεία της στην κλινική διαγνώθηκε θωρακοσκοπικά και με την ιστολογική εξέταση τοιχωματικού υπεζωκότα επιθηλιακού τύπου κακόηθες μεσοθηλίωμα. Η περίπτωση δημοσιεύεται 1) για την ασυνήθη μακρά επιβίωση και 2) για την διαγνωστική αξία της θωρακοσκόπησης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα (ΚΜΥ) αποτελεί τη συχνότερη πρωτοπαθή νεοπλασία του υπεζωκότα. Παρά ταύτα, είναι ένας σπάνιος όγκος (1,2) που συχνά σχετίζεται με χρόνια επαγγελματική έκθεση σε αμίαντο, ανθίσταται στις διάφορες θεραπευτικές μεθόδους και έχει δυσμενή πρόγνωση, ιδίως εάν η διάγνωση γίνει

σε προχωρημένο στάδιο.

Η θωρακοσκόπηση (ΘΣ) αποτελεί μία διαγνωστική αλλά και ταυτόχρονα θεραπευτική επέμβαση, με ελάχιστες επιπλοκές και άριστα αποτελέσματα. Μεταξύ των διαφόρων εφαρμογών της, ενδείκνυται στις χρόνιες υποτροπιάζουσες συλλογές στις οποίες δεν έχει τεθεί διάγνωση με τις κλασικές μεθόδους προσπέλασης (3,4).

Το περιστατικό δημοσιεύεται για

την εντυπωσιακά μακρά επιβίωση της ασθενούς, αντίθετη με όσα αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία. Επίσης επιβεβαιώνεται η διαγνωστική αξία της ΘΣ.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Η ασθενής Α.Δ., ηλικίας 47 ετών, μη καπνίστρια, σε ικανοποιητική γενική κατάσταση, εισήχθη στη Γ. Κλινική «Αγ. Λουκάς», με καταβολή δυνάμεων, απώλεια ΣΒ 5 Kg, πλευρωδυνία αριστερά και σταδιακή δύσπνοια στην κόπωση από 2μήνου.

Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται κάκωση του αριστερού ημιοθωρακίου και αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης προ 12ετίας μετά από πτώση, η οποία ανάγκασε την ασθενή σε παρατεταμένη ακινησία του τραχήλου. Έκτοτε, η ασθενής παρουσίαζε υποτροπιάζοντα επεισόδια πλευρωδυνίας αριστερά, που αντιμετώπιζε συντηρητικά με αναλγητικά σκευάσματα.

Προ 7ετίας, στον πρώτο ακτινολογικό έλεγχο του θώρακα, επιβεβαιώθηκε η παρουσία πλευρικής συλλογής (ΠΥ) αριστερά. Από τότε, η ασθενής υποβλήθηκε σε επανειλημμένες ακτινολογικές εξετάσεις, διαγνωστικές και εκκενωτικές θωρακοκεντήσεις με αφαίρεση μεγάλης ποσότητας ΠΥ, καθώς και σε τυφλή βιοψία υπεζωκότα, δίχως να τεθεί διάγνωση.

Προ 4ετίας, σε μία κυτταρολογική εξέταση ΠΥ, διαγνώστηκε «αδενοκαρκίνωμα μεταστατικό στην υπεζω-

κοτική κοιλότητα με πιθανή πρωτοπαθή εστία το μαστό ή τους πνεύμονες». Με τη διάγνωση αυτή, συνεστήθη η αποφλοιώση του τοιχωματικού υπεζωκότα, στην οποία η ασθενής αρνήθηκε να υποβληθεί. Μέχρι την εισαγωγή της η ασθενής ελάμβανε 8 mg μεθυλπρεδνιζολόνης ημερησίως.

Κλινικά ενοήματα: Όψη, θρέψη καλή, ήπια φλαβοκομβική ταχυκαρδία (95σφ/min) και ταχύπνοια (35 αναπνοές/min). Ελάττωση του αναπνευστικού ιψιθυρίσματος στη δεξιά βάση και σιγή αριστερά με κατηργημένη την κινητικότητα. Δεν ψηλαφώνται διογκωμένοι τραχηλικοί, υπερχλειδίοι ή μασχαλιαίοι λεμφαδένες, και δεν διαπιστώνεται διόγκωση ήπατος και σπληνός.

Ακτινολογικός έλεγχος: Εκτεταμένες υπεζωκοτικές συλλογές άμφω, ιδίως αριστερά και παρακαρδιακή συλλογή δεξιά. Ατελεκτασία αριστερού κάτω λοβού. Δεν διακρίνεται εικόνα οζώδους πάχυνσης του υπεζωκότα, ούτε ευρήματα νέο-εξεργασίας στο πνευμονικό παρέγχυμα. Δεν διαπιστώνεται διόγκωση μεσαυλικών λεμφαδένων (CT θώρακος).

Αιματολογικός, Βιοχημικός έλεγχος: Ηt: 45.7, Αιμοπετάλια: 372000, Λευκά: 13200, Ομάδα Rhesus: O(-) αρν., TKE: 35. Αλκ. φωσφατάση: 82, Ουρία: 48, Κρεατινίνη: 1.1, SGOT:14, SGPT: 25, K:5, Na: 142, Λεύκωμα: 8.1, Σ:100.

Εξέταση ΠΥ: Όψη θολή, χρώμα κιτρινωπό, Σ:24 mg%, Λ:5.5 g%, LDH: 462, Λ: 32000/μl, pH:8, EB:1015, Χοληστερίνη: 192 mg %, Τριγλυκερίδια:

9mg%, εξέταση ΠΥ για Β.Κoch και κοινά μικρόβια αρνητική, κυτταρολογική εξέταση ΠΥ αρνητική για κακοήθεια.

Σπυρομέτρηση: Σημαντική μικρού τύπου πνευμονική διαταραχή (FEV1 = 1.2lt, FVC=1.3lt, 49% και 40% της προβλεπόμενης τιμής, αντίστοιχα), Αέρια αίματος (με εισπνοή αέρα δωματίου): pH:7.45, PaO2:57.1 mmHg, PaCO2:36.1 mmHG, O2Sat: 92.8%.

Βίντεο-Θωρακοσκόπηση: Υπό γενική αναισθησία, με τραχειοσωλήνα διπλού αυλού και την ασθενή σε δεξιά πλάγια θέση, έγινε αριστερή mini θωρακοτομή στη μέση μασχालιαία γραμμή, στο ύψος της 7ης θωρακικής πλευράς. Από την άμεση επισκόπηση διαπιστώθηκε πάχυνση του υπεζωκότα. Ο σπλαχνικός υπεζωκότας που περιβάλλει του πνεύμονα εμφάνιζε πάχυνση με συνέχεια την πρόκληση ατελεκτασίας του αριστερού κάτω λοβού. Από την τομή έγινε η είσοδος του θωρακοσκοπίου δια μέσου του οποίου εισήχθη η οπτική συνδεδεμένη με εξωτερική οθόνη. Σ' όλη την έκτασή του, ο τοιχωματικός υπεζωκότας ήταν διηθημένος από πολυάριθμα λευκωπά οζίδια. Ελήφθη ιστοτεμάχιο τοιχωματικού υπεζωκότα, μεγέθους 2x6 cm για βιοψία πνεύμονα από την περιοχή με πιθανά παθολογικά στοιχεία. Παράλληλα, αφαιρέθηκαν 2lt θολερού γαλακτώχρου υγρού. Ακολούθησε η φάση της σύγκλεισης και τοποθετήθηκε σωλήνας θωρακικής παραχέτευσης Argyle No 36. Η ασθενής αποσωληνώθηκε μέσα στο χειρουργείο

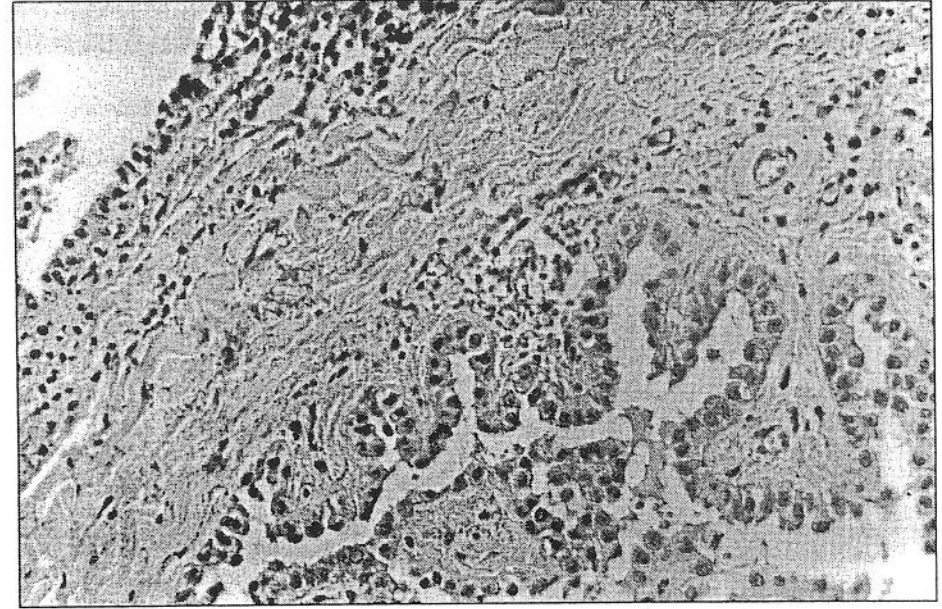
και μεταφέρθηκε στο θάλαμο σε κατάσταση αιμοδυναμικής σταθερότητας.

Στην ιστολογική εξέταση ο πνευμονικός ιστός δεν παρουσίασε σημαντικές μεταβολές. Τόσο ο τοιχωματικός όσο και ο σπλαχνικός υπεζωκότας εμφάνιζαν εκτεταμένη κατάληψη από κακώθες επιθηλιόμορφο νεόπλασμα με διάταξη των κυττάρων σε θηλώδεις ή αδενοειδείς σχηματισμούς, καθώς και σε συμπαγείς ομάδες. Τα νεοπλασματικά κύτταρα εμφάνιζαν ήπια ατυπία και λίγες πυρηνοκινήσεις. Ατρακτοειδή νεοπλασματικά κύτταρα δεν ανευρέθησαν. Ανοσοϊστοχημικά, τα νεοπλασματικά κύτταρα ήταν θετικά στις κερατίνες υψηλού μοριακού βάρους, ενώ ήταν αρνητικά στο καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA) και στη βιμεντίνη. Επίσης, ιστοχημικά ήταν θετικά στις χρώσεις PAS, Alcian blue και αρνητικά στη PAS-διάσταση (εικόνες 1,2,3). Έτσι, από τα ως άνω μορφολογικά, ανοσοϊστοχημικά και ιστοχημικά ευρήματα τεκμηριώθηκε η διάγνωση ότι πρόκειται για σαφώς διαφοροποιημένο επιθηλιακού τύπου μεσοθηλίωμα.

Ακολούθησε χημική πλευροδεσία με έγχυση υπέρτονου διαλύματος 35% (300ml) ενδουπεζωκοτικά για 3 h και στη συνέχεια έγχυση 20 mg μιτοξαντρόνης για 4 h. Αφαιρέθηκε η παροχέτευση και η ασθενής εξήλθε από την κλινική την 3η μετεγχειρητική ημέρα για περαιτέρω αντιμετώπιση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το μεσοθηλίωμα αποτελεί σχετι-

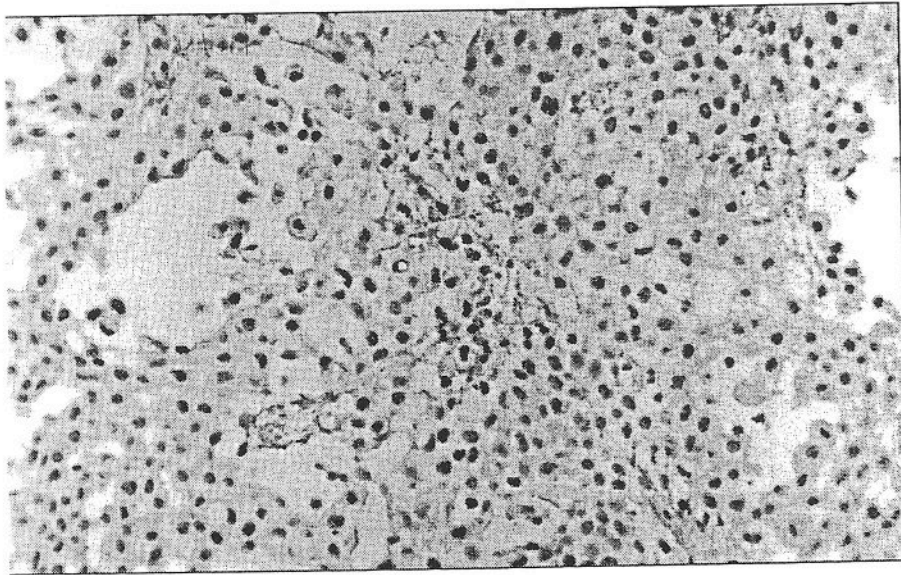


Εικόνα 1. Κατάληψη σπλαχνικού υπεζωκότα από επιθηλιόμορφο θηλώδες μεσοθηλίωμα (H/E, X 100).

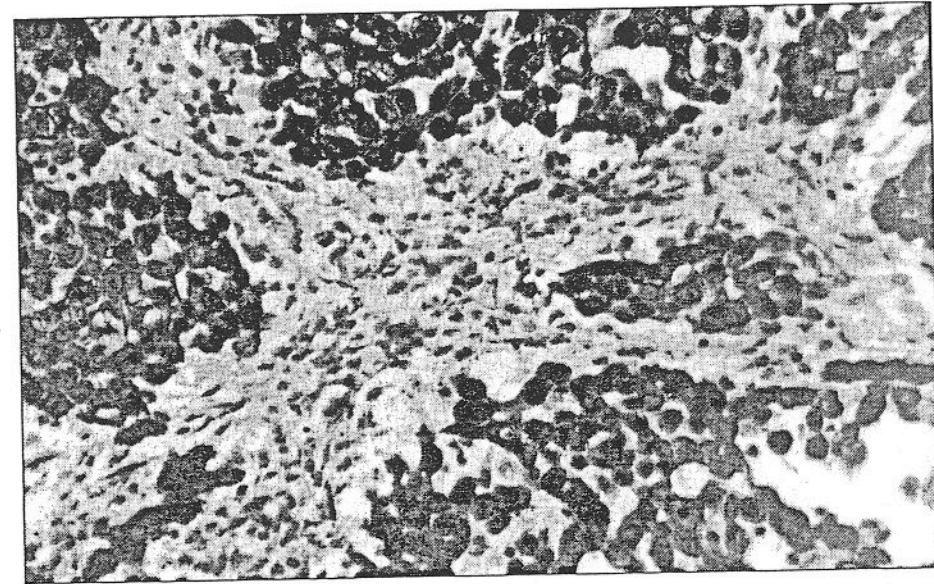
κά σπάνιο(κακώθες) νεόπλασμα, ωστόσο αποτελεί το συχνότερο (κακώθες) πρωτοπαθές νεόπλασμα του υπεζωκότα. Ταξινομείται σε 3 κατηγορίες: 1) το εντοπισμένο (καλόθες) που είναι σπάνιο, όπως το καλόθες κυστικό μεσοθηλίωμα, 2) το διάχυτο (κακώθες), που είναι το επιθηλιακού τύπου, σαρκοματώδους τύπου, διφασικό, αδιαφοροποίητο, και 3) ειδικές μορφές μεσοθηλιώματος. Τα παλαιότερα αναφερόμενα ως μεσοθηλιώματα, κυρίως το αναφερόμενο ως καλόθες εντοπισμένο ινώδες μεσοθηλίωμα (localized fibrous mesothelioma) και το αντίστοιχο κακώθες, έχει αποδειχθεί ότι δεν είναι μεσοθηλιακής προέλευσης, αλλά προέρχο-

νται από τον υπομεσοθηλιακό συνδετικό ιστό και αναφέρονται πλέον ως υπομεσοθηλιακό ίνωμα-ινοσάρκωμα (5).

Το καλόθες μεσοθηλίωμα αντιμετωπίζεται χειρουργικά και έχει καλή πρόγνωση. Το κακώθες εντοπισμένο μεσοθηλίωμα αντιμετωπίζεται καλύτερα με ευρεία en-bloc εκτομή, και το διάχυτο ΚΜΥ, κυρίως επιθηλιακού τύπου, όπως η περίπτωση της ασθενούς μας, έχει κακή πρόγνωση και βραχεία επιβίωση, ανεξάρτητα με τη σταδιοποίηση και τις μεθόδους αντιμετώπισης (χειρουργική εκτομή, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, φωτοδυναμική θεραπεία, ανοσοθεραπεία, γονιδιακή θεραπεία) (6). Η πρόγνωση για επιβίωση



Εικόνα 2. Συμπαγές περιοχές επιθηλιοειδούς μεσοθηλιώματος τοιχωματικού υπεζωκότα. Τα κύτταρα είναι αρνητικά στο CEA (PAP/αιματοξυλίνη, (100).



Εικόνα 3. Νεοπλασματικά κύτταρα με έντονη θετικότητα στις κερατίνες υψηλού μοριακού βάρους (PAP/ αιματοξυλίνη, (200).

μαίνεται στο δίχως θεραπεία ΚΜΥ από 4 έως 12 μήνες (7). Σε επιθηλιακού τύπου ΚΜΥ, που αντιμετωπίζεται χειρουργικά και με χημειοακτινοθεραπεία, 5ετής επιβίωση αναφέρεται μόνο στο 7% των ασθενών (8). Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα, είναι εντυπωσιακή η πορεία της ασθενούς, που παρουσίαζε από 12ετίας υποτροπιάζοντα πεισώδια πλευρωδυνίας αριστερά. Τα πεισώδια αυτά αποδίδονταν στον προηγθέντα τραυματισμό, με αποτέλεσμα να μην επιχειρηθεί η λεπτομερέστερη ανίχνευση των συμπτωμάτων.

Πρόσφατα, οι Machi και συν. (9) ανακοίνωσαν δύο περιστατικά επίμοιων πνευμονικών συμπτωμάτων μετά βωρρακικό τραύμα, στα οποία εκ των

υστέρων διαγνώσθηκε ΚΜΥ.

Από την κυτταρολογική εξέταση του πλευριτικού υγρού της ασθενούς, αρχικά διαγνώσθηκε μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα με πρωτοπαθή εστία το μαστό ή τους πνεύμονες. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος που υποδύονται ΚΜΥ, και αντιστρόφως. Απαιτείται ανοσοοιστοχημική εξέταση των ιστοτεμαχίων για τη διαφορική διάγνωση (10). Το βασικότερο εύρημα είναι η έντονη θετικότητα των κυττάρων του μεσοθηλιώματος στις κερατίνες υψηλού μοριακού βάρους, σε αντιδιαστολή με την αρνητικότητα τους στο καρκινοεμβρυικό αντιγόνο, όπως ακριβώς στην περίπτωσή μας.

Στο ΠΥ της ασθενούς δεν προσδιορίστηκαν τα επίπεδα του υαλουρονικού οξέος. Με βάση νεότερα δεδομένα, αυξημένα επίπεδα παρουσιάζονται και σε άλλες φλεγμονώδεις μη κακοήθεις πλευριτικές συλλογές, ιδίως σε ρευματοειδή αρθρίτιδα (11). Η διαγνωστική αξία της ΘΣ σε πλευριτικές συλλογές έχει μνημονευθεί από πολλούς συγγραφείς. Σύμφωνα με τον Ch. Boutin (12), θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλες τις πλευριτικές συλλογές, στις οποίες, μετά από παρέλευση 8-15 ημερών δεν έχει τεθεί διάγνωση. Και τούτο, διότι η έγκαιρη διάγνωση σε πολλές καταστάσεις δυνατόν να οδηγήσει σε μεγαλύτερη επιβίωση. Ειδικότερα, στην περίπτωση του ΚΜΥ, η ΘΣ επιτρέπει

τη διάγνωση σε πρώιμο στάδιο, που είναι και το κλειδί της θεραπευτικής στρατηγικής (13). Η ΘΣ αποτελεί μία ασφαλή μέθοδο με μεγάλη διαγνωστική αξία και θα πρέπει να εκτελείται σε κάθε περίπτωση μη διαγνωσμένης πλευριτικής συλλογής.

ABSTRACT

Titopoulos H, Papachristos J, Zarampoukas Th, Dimitriadou V. An interesting case of malignant pleural mesothelioma. Galenus 2000;42:74-80.

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare tumor which has a

bleak prognosis and is unresponsive to most therapeutic approaches. In many cases diagnosis is difficult aggravating prognosis. A case of pleural effusion for 7 years in a woman 47 years old, is described. Although the diagnosis was metastatic adenocarcinoma, during her admission epithelial subtype MPM was diagnosed obtained by thoracoscopy. The case is mentioned for its prolonging survival, despite to the literature and for the diagnostic value of thoracoscopy in persistent pleural effusions.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ng CS, Munden RF, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: the spectrum of manifestations on CT in 70 cases. Clin Radiol 1999 Jul;54(7):415-21
2. Moskal TL, Urschel JD, Anderson TM, et al. Malignant pleural mesothelioma: a problematic review. Surg Oncol 1998 Jul-Aug ;7(1-2):5-12.
3. Cataldi M, Bianchi M. Video thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusions. Minerva Chir ;Jan-Feb 1999, 54 (1-2):11-4.
4. Groot M, Walther G. Thorsacoscopy in undiagnosed pleural effusions. Afr Med J, Jun 1998, 88(6):706-11.
5. Tumors of the serosal membranes. Atlas of tumor pathology. AFIP, Washington;1995:15-16.
6. Sterman DH, Kaiser LR, Albelda SM. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. Chest 1999 Aug; 116(2):504-20.
7. Grondin SC, Sugarbaker DJ. Malignant mesothelioma of the pleural space. Oncology (Huntingt) 1999 Jul; 13(7):919-26;discussion 926,931-2
8. Sugarbaker DJ, Noederto JJ. Multimodality management of malignant pleural mesothelioma. Chest 1998 Jan; 113 (1 Suppl):61S-65S.
9. Machi J, Bekoe S, Latenser BA. Malignant pleural mesothelioma diagnosed after chest trauma. Am Surg 1997 Nov; 63(11):1011-3.
10. Koss MN, Fleming M, Przygodzki RM, Sherrod A et al. Adenocarcinoma simulating mesothelioma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 29 cases. Ann Diagn Pathol 1998 Apr;2(2):93-102.
11. Soderblom T, Pettersson T, Nyberg P et al. High pleural fluid hyaluronan concentrations in rheumatoid arthritis. Eur Respir J 1999 Mar ; 13(30):519-22
12. Ch. Boutin. Methods and indications of pleuroscopy or medical thoracoscopy. Pneuman; Jan-Apr 1999, Vol 12(1):16-19.
13. Astoul P. Pleura mesothelioma. Curr. Opin Pulm Med, Jul 1999;59(4):259-68.

ΥΔΡΟΛΑΣΕΣ ΤΩΝ ΕΠΟΞΕΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Α.Γ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, Α.Π.Θ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η τοξικότητα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων μπορεί να εμφανιστεί είτε από υπέρβαση της δόσης είτε από αντίδραση ιδιοσυγκρασίας. Η τοξικότητα από υπέρβαση της δόσης εμφανίζεται αρκετά συχνά, αλλά σπάνια θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του αρρώστου. Τα συμπτώματα εμφανίζονται κυρίως από το ΚΝΣ και είναι νυσταγμός, αταξία, θόλωση, διπλωπία, διαταραχές στην συμπεριφορά και σε υψηλές δόσεις ακόμα και κόμα. Όλα αυτά μπορεί να αντιμετωπισθούν, εφ' όσον βέβαια γίνει έγκαιρα η διάγνωση. Αντίθετα, η τοξικότητα που οφείλεται σε αντίδραση ιδιοσυγκρασίας, δεν εμφανίζεται συχνά, αλλά αν εμφανισθεί μπορεί να θέσει σε άμεσο κίνδυνο τη ζωή του αρρώστου. Οι αντιδράσεις από την τοξικότητα ιδιοσυγκρασίας είναι εξανθήματα, ηπατοτοξικότητα, τοξικότητα στο αίμα όπως απλαστική αναιμία, και τερατογένεση. Η αιτία για αυτήν την τοξική αντίδραση αποδίδεται σ' ένα ειδικό βιοχημικό «ελάττωμα» στη διαδικασία αποτοξίνωσης των αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Το «ελάττωμα» αυτό μεταδίδεται γενετικά.

Το σύνδρομο υπερευαισθησίας μετά από λήψη αρωματικών αντιεπιληπτικών φαρμάκων όπως Φαινυντοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και προμιδόνη, εκδηλώνεται με την ακόλουθη τριάδα συμπτωμάτων ήτοι πυρετό, εξάνθημα του δέρματος και εμπλοκή εσωτερικών οργάνων.

Το σύνδρομο υπερευαισθησίας μπορεί επίσης να εκδηλωθεί και μετά από λήψη και άλλων φαρμάκων όπως σουλφοναμίδες, μινοκυκλίνη, αζαθιοπρίνη αλλοπουρινόλη κ.ά.

Η διάγνωση του συνδρόμου καθίσταται δύσκολη λόγω της ποικιλίας των κλινικών και εργαστηριακών ανω-