

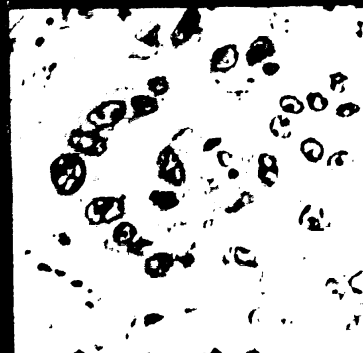
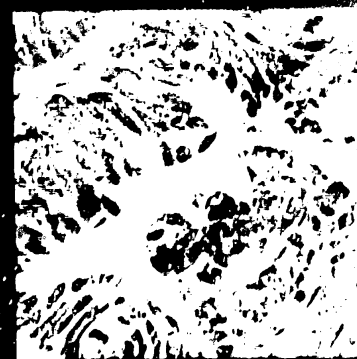
ΝΙΚΗ Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΝΝΙΝΩΝ**

Ειδική Παθολογική Ανατομική

Τόμος Β'

ΣΥΝΕΠΙΜΕΛΕΤΕΣ
Β. Παπαγιάννου-Μήτση
Α. Στεφάνου
Μ. Μπάη
Α. Σκοπελίτου



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΝΝΙΝΩΝ
2001



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000287741



616.07
AN
2-1



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

ΔΩΡΕΑ: Παν. Ζυκιν

ΑΡ. ΒΙΒ.: 4320 / 11.200



ΝΙΚΗ Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΕΙΔΙΚΗ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ

ΜΕΡΟΣ 1^ο

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2001



Copyright:

Νίκη Ι. Αγνάντη
Βασιλική Δ. Μαλάμου-Μήτση
Δημήτριος Γ. Στεφάνου
Μαρία Κ. Μπάη
Αντιγόνη Σ. Σκοπελίτου



Σ Υ Γ Γ Ρ Α Φ Ε Ι Σ

ΝΙΚΗ Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ

*Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

ΒΑΣΙΛΙΚΗ Δ. ΜΑΛΑΜΟΥ-ΜΗΤΣΗ

*Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Γ. ΣΤΕΦΑΝΟΥ

*Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

ΜΑΡΙΑ Κ. ΜΠΑΗ

*Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

ΑΝΤΙΓΟΝΗ Σ. ΣΚΟΠΕΛΙΤΟΥ

*Λέκτορας Παθολογικής Ανατομικής
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	1	"
Αρτηρίες	3	
Φλέβες	33	
Λεμφαγγεία	35	
Αγγειακοί όγκοι	36	
Καρδιά	41	
<i>ΕΝΘΕΤΟ ΕΓΧΡΩΜΩΝ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΙΚΟΝΩΝ</i>		
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	69	"
Ρίνα	70	
Φάρυγγας	71	
Λάρυγγας	72	
Πνεύμονες	76	
Υπεζωκότας	98	
<i>ΕΝΘΕΤΟ ΕΓΧΡΩΜΩΝ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΙΚΟΝΩΝ</i>		
ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	99	
• Χείλη, στοματική κοιλότητα	100	
• Σιελογόνοι αδένες	102	
• Οισοφάγος	105	
• Στόμαχος	117	
• Λεπτό έντερο	149	
• Σκωληκοειδής απόφυση	173	
◦ Παχύ έντερο	176	
◦ Ορθό-Πρωκτός	193	
• Ήπαρ	199	
◦ Χοληδόχος κύστη και πόροι	219	
• Πάγκρεας	229	
<i>ΕΝΘΕΤΟ ΕΓΧΡΩΜΩΝ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΙΚΟΝΩΝ</i>		
ΛΕΜΦΙΚΟΣ ΙΣΤΟΣ	255	
Λεμφαδενίτιδες-Λεμφαδενοπάθειες	256	
Νεοπλασματικές Νόσοι	265	
<i>ΕΝΘΕΤΟ ΕΓΧΡΩΜΩΝ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΙΚΟΝΩΝ</i>		



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Πέρασαν ήδη 11 χρόνια από την ημέρα της εκλογής μου στη θέση του Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής στην Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων.

Το πρώτο μου μέλημα ήταν να εκσυγχρονίσουμε το Μάθημα της Παθολογικής Ανατομικής στα 3 εξάμηνα που διδάσκονται (Γενική, Ειδική I και Ειδική II) και να προσελκύσουμε όσο γίνεται περισσότερους φοιτητές.

Για το λόγο αυτό καταβλήθηκε μεγάλη προσπάθεια απ' όλους μας και ξαναγράφηκαν όλες οι διαφάνειες. Παράλληλα δημιουργήσαμε 3 ενότητες μακροσκοπικών διαφανειών για να εμπλουτίσουμε τις γνώσεις των φοιτητών στη μακροσκοπική δομή των διαφόρων επεξεργασιών.

Μετά την πρώτη μου πενταετία στα Γιάννινα, αισθάνθηκα επιτακτική την ανάγκη συγγραφής ενός σύγχρονου βιβλίου, το οποίο να μπορεί να ανανεώνεται σε τακτά διαστήματα και να συμπληρώνονται τα σύγχρονα δεδομένα.

Ο δρόμος γι' αυτή την υλοποίηση ήταν δύσκολος και επίπονος. Πιστεύω όμως ότι καταβλήθηκε απ' όλα τα μέλη ΔΕΠ κάθε δυνατή προσπάθεια για να τελειώσει έγκαιρα αυτό το "Πρώτο Μέρος" της Ειδικής Παθολογικής Ανατομικής που αποτέλεσε και το πρώτο μας βήμα!

Ο χρόνος κυλάει πολύ γρήγορα και φθάσαμε ήδη, δύο χρόνια μετά, στην υλοποίηση της δεύτερης έκδοσης του "Πρώτου Μέρους" της Ειδικής Παθολογικής Ανατομικής, στην οποία προστέθηκε εικονογραφικό υλικό σε κάθε κεφάλαιο για να γίνεται πιο κατανοητό και ευχάριστο το κείμενο.



Η Παθολογική Ανατομική είναι η ειδικότης “κλειδί” ανάμεσα στη βασική έρευνα και την κλινική διάγνωση. Η σταδιοποίηση των διαφόρων επεξεργασιών ολοκληρώνεται μετεγχειρητικά μόνο με την Ιστολογική Έκθεση των δεδομένων.

Γι’ αυτό σε κάθε κεφάλαιο συνδυάζουμε πάντοτε τα Κλινικά με τα Παθολογοανατομικά ευρήματα, δίνοντας έτσι στο Φοιτητή και στο νέο Γιατρό μία πλήρη εικόνα της κάθε οντότητας.

Τέλος, θα ήθελα να επισημάνω για άλλη μια φορά ότι, χωρίς την έμπρακτη βοήθεια όλων των Μελών ΔΕΠ, θα ήταν αδύνατο να εκπονηθεί το βιβλίο αυτό.

Τους ευχαριστώ όλους μέσα από την καρδιά μου.

Καθηγητής Νίκη Ι. Αγκάντη

Γιάννινα, Νοέμβριος 2001



Κυκλοφορικό Σύστημα

ΒΑΣΙΛΙΚΗ Δ. ΜΑΛΑΜΟΥ-ΜΗΤΣΗ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

- **Εισαγωγή**
- **Αρτηρίες**
Στοιχεία ανατομίας - Ιστολογίας, Αρτηριοσκλήρυνση, Αρτηριίτιδες - Αγγειίτιδες, Βλεννώδης εκφύλιση μέσου χιτώνα, Ανευρύσματα
- **Φλέβες**
Κιρσοί φλεβών, Φλεβίτιδες - Θρομβοφλεβίτιδες, Φλεβοθρόμβωση
- **Λεμφαγγεία**
Λεμφαγγειίτιδες, Λεμφική απόφραξη, Καρκινωματώδης λεμφαγγειίτιδα
- **Αγγειακοί όγκοι**
Αμαρτώματα - Αγγειώματα, Τολυπώδεις όγκοι, Γνήσια νεοπλάσματα αγγείων
- **Καρδιά**
Στοιχεία ανατομίας-ιστολογίας, Ισχαιμική καρδιακή νόσος, Ρευματική καρδιακή νόσος, Ενδοκαρδίτιδες, Μυοκαρδίτιδες, Περικαρδίτιδες, Καρδιομυοπάθειες, Νεοπλάσματα καρδιάς - περικαρδίου, Καρδιακή ανεπάρκεια, Ενδομυοκαρδιακή βιοψία



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κυκλοφορικό ή αγγειακό σύστημα διακρίνεται σε δύο μέρη:

I. Το αιμοφόρο ή καρδιαγγειακό και

II. Το λεμφοφόρο ή λεμφικό σύστημα.

Και τα δύο συστήματα μαζί με το περιεχόμενό τους (αίμα, λέμφο) προέρχονται από το μεσέγγυμα.

Το αιμοφόρο ή καρδιαγγειακό σύστημα χρησιμεύει για τη μεταφορά και κατανομή του αίματος στα διάφορα όργανα και ιστούς, εξυπηρετώντας έτσι τη θρέψη και οξυγόνωση αυτών, την απέκκριση άχρηστων και επιβλαβών προϊόντων της ανταλλαγής της ύλης, τη μεταφορά των ορμονών, τη ρύθμιση της θερμοκρασίας και την άμυνα του οργανισμού.

Αποτελείται από την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία (αρτηρίες, αιμοφόρα τριχοειδή, φλέβες).

Το λεμφοφόρο ή λεμφικό σύστημα αθροίζει από τους ιστούς τη λέμφο και τη μεταφέρει στη φλεβική κυκλοφορία.

Απαρτίζεται από τα λεμφοφόρα τριχοειδή, που απολήγουν με τυφλά πέρατα στους ιστούς και από τα λεμφαγγεία, τα οποία στην πορεία τους αναστομώνονται μεταξύ τους, σχηματίζοντας μεγαλύτερα λεμφικά στελέχη και τελικά το μείζονα και ελάσσονα θωρακικό πόρο. Οι τελευταίοι εκβάλλουν στο φλεβικό σύστημα, σε μικρή απόσταση από την καρδιά.

Παθήσεις κυκλοφορικού συστήματος

Κατωτέρω θα περιγραφούν κατά σειρά οι σημαντικότερες από τις παθήσεις των αρτηριών, φλεβών, λεμφαγγείων και καρδιάς.

Οι αγγειακοί όγκοι των αιμοφόρων και λεμφικών αγγείων θα περιγραφούν ως ενιαία οντότητα.



ΑΡΤΗΡΙΕΣ

Προεισαγωγικές γνώσεις: Για να κατανοηθούν οι παθήσεις των αρτηριών θα αναφερθούν μερικά από τα βασικά ανατομικά, ιστολογικά και λειτουργικά τους χαρακτηριστικά.

Οι αρτηρίες ανάλογα με το μέγεθός τους διακρίνονται σε *μεγάλου, μέσου και μικρού μεγέθους* και ανάλογα με την υπερίσχυση ελαστικού ή μυϊκού ιστού στο μέσο χιτώνα σε *ελαστικού και μυϊκού τύπου*.

Ελαστικού τύπου είναι οι *μεγάλου μεγέθους* αρτηρίες (αορτή και μεγάλοι κλάδοι της), οι οποίες χαρακτηρίζονται από μεγάλη ελαστικότητα και έχουν άφθονο ελαστικό ιστό, οργανωμένο σε συγκεντρικά θυριδωτά πλέγματα. Τα τελευταία αντίστοιχα προς τα όρια του μέσου προς τον έσω και έξω χιτώνα παχύνονται και σχηματίζουν το έσω και έξω ελαστικό πέταλο.

Μυϊκού τύπου είναι οι *μέσου και μικρού μεγέθους* αρτηρίες, οι οποίες χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη συσταλτικότητα και έχουν περισσότερο αναπτυγμένο μυϊκό ιστό και λιγότερο ελαστικό ιστό, που συνήθως σχηματίζει ένα μόνο ελαστικό πέταλο, το έσω.

Το τοίχωμα των αρτηριών αποτελείται από τρεις χιτώνες.

α) *Έσω χιτώνας (tunica intima)*: Αποτελείται από ένα στοίχο ενδοθηλιακών κυττάρων και υπενδοθηλιακά από λίγο χαλαρό συνδετικό ιστό.

β) *Μέσος χιτώνας (tunica media)*: Αποτελείται από λείες μυϊκές και ελαστικές ίνες, και από λίγα ινοκυτταρικά στοιχεία, τα οποία αυξάνουν με την πρόοδο της ηλικίας.

γ) *Έξω χιτώνας (tunica externa ή adventitia)*: Αποτελείται από συνδετικό ιστό και από τα τροφοφόρα αγγεία των αγγείων (vasa vasorum).

Οι χιτώνες αυτοί είναι ιδιαίτερα ευδιάκριτοι στις μεγαλύτερες αρτηρίες, ενώ στις μικρότερες προοδευτικά δεν διακρίνονται και δεν ξεχωρίζουν πέρα από το επίπεδο των αρτηριδίων.

Η **θρέψη** του αγγειακού τοιχώματος επιτελείται με δύο τρόπους:

α) με διαπίδυση πλάσματος από το αίμα, που ρέει στον αυλό του αγγείου (θρέψη του έσω 1/3 του πάχους), β) από τα τροφοφό-



ρα αγγεία (vasa vasorum) του έξω χιτώνα (θρέψη των έξω 2/3 του πάχους του τοιχώματος).

Η **αρτηριακή πίεση** εξαρτάται από τις περιφερικές αντιστάσεις (κυρίως στο επίπεδο των αρτηριδίων), την ελαστικότητα των αγγείων, την συσταλτική ικανότητα της καρδιάς και τη γλοιότητα του αίματος.

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

I. ΑΡΤΗΡΙΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Ορισμός: Ο όρος εξακολουθεί να είναι περιγραφικός και σημαίνει σκλήρυνση αρτηριών. Αναφέρεται σε ομάδα παθήσεων των αρτηριών, οι οποίες από κοινού εμφανίζουν πάχυνση και απώλεια της ελαστικότητας και συσταλτικότητας του αρτηριακού τοιχώματος.

Κάτω από αυτό τον όρο περιλαμβάνεται και η “**Γεροντική αρτηριοσκλήρυνση**”, η οποία όμως θεωρείται ως φυσιολογικό επακόλουθο της προχωρημένης ηλικίας.

Στις παθολογικές αρτηριοσκληρώσεις περιλαμβάνονται τρεις ευδιάκριτοι μορφολογικοί τύποι:

A) Αθηρωματοσκλήρυνση ή αθηροσκλήρωση, χαρακτηριζόμενη από την ανάπτυξη αθηρωμάτων στον έσω χιτώνα μεγάλου και μέσου μεγέθους αρτηριών.

B) Αρτηριοσκλήρυνση Mockenberg, χαρακτηριζόμενη από ασβέστωση του μέσου χιτώνα των μυϊκού τύπου αρτηριών.

Γ) Αρτηριδιοσκλήρυνση, χαρακτηριζόμενη από υαλοειδή ή υπερπλαστική πάχυνση των τοιχωμάτων των μικρών αρτηριών και αρτηριδίων, συχνότερα σε έδαφος υπέρτασης ή άλλων παθήσεων, όπως σακχαρώδη διαβήτη.

Αυτοί οι τρεις τύποι διακρίνονται μεταξύ τους από τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά. Εν τούτοις μπορεί να συνυπάρχουν στο ίδιο άτομο ή στην ίδια αρτηρία.

Από αυτούς η αθηρωματοσκλήρωση είναι ο συχνότερος και σημαντικότερος τύπος αρτηριοσκλήρυνσης, γι αυτό και συχνά ο όρος “αρτηριοσκλήρυνση” χρησιμοποιείται ως συνώνυμος της αθηρωματοσκλήρυνσης.



Α) Αθηρωματοσκλήρυνση

Ορισμός: Ο όρος εξακολουθεί να είναι περιγραφικός, αποτελούμενος από τις λέξεις σκλήρυνση και αθήρωμα (αθήρη=χυλός).

Εισαγωγή: Η νόσος αντιπροσωπεύει μια σειρά κυτταρικών αλλαγών του αρτηριακού τοιχώματος με αποτέλεσμα τη δημιουργία διαφόρου τύπου βλαβών, η σύσταση των οποίων μπορεί να εξαρτάται από την ανατομική εντόπιση των βλαβών, την ηλικία, το φύλο, και τους παράγοντες κινδύνου, στους οποίους έχει εκτεθεί το άτομο.

Η στοιχειώδης βλάβη της αθηρωματοσκλήρυνσης είναι οι διάφοροι τύποι αθηρωματώδων αλλοιώσεων, που κυμαίνονται από τις αρχικές μέχρι τις προχωρημένες βλάβες. Αυτές δημιουργούνται στον έσω χιτώνα του μεγάλου και μέσου μεγέθους αρτηριών, ελαστικού (π.χ. αορτή) και μυϊκού τύπου (π.χ. στεφανιαίες, καρωτιδικές και αρτηρίες κάτω άκρων).

Η νόσος εισβάλλει και εξελίσσεται ύπουλα και μπορεί να διαδράμει ασυμπτωματικά επί σειρά ετών. Αρχικά οι βλάβες είναι αραιές και εστιακά κατανεμημένες, όσο όμως η νόσος προχωρεί, αυτές γίνονται πολυαριθμότερες και συρρέουν, προκαλώντας καταστροφές του αρτηριακού τοιχώματος. Καθώς το μέγεθός τους αυξάνει, προοδευτικά προβάλλουν προς τον αυλό με συνέπειες στη ροή του αίματος, ή μπορεί να συμπιέζουν τον παρακείμενο μέσο χιτώνα με επακόλουθο λέπτυση ή και διάταση του αρτηριακού τοιχώματος. Πολλές από τις βλάβες υφίστανται ποικίλλες επιπλοκές (επιπεπλεγμένες αθηρωματώδεις πλάκες). |

Οι κλινικές εκδηλώσεις της αθηροσκλήρυνσης ποικίλλουν ανάλογα με τα προσβαλλόμενα όργανα και ιστούς.

Επί απουσίας κλινικών εκδηλώσεων, η νόσος μπορεί να διαγνωσθεί κατά τη διάρκεια της ζωής με αγγειογραφία ή σε μερικές περιπτώσεις με την ακτινολογική απεικόνιση των ασβεστώσεων σε προχωρημένες, επιπεπλεγμένες αθηρωματώδεις πλάκες.

Πρόσφατες πρόοδοι στην ανοσολογία, κυτταρική και μοριακή βιολογία έχουν επιτρέψει τον καθορισμό των κυτταρικών συστατικών στις ποικίλλες βλάβες της αθηροσκλήρυνσης.

Επί πλέον πειραματικά μοντέλα έχουν οδηγήσει σε μεγαλύτερη



κατανόηση των κυτταρικών αλληλεπιδράσεων και των υποκείμενων μηχανισμών, που οδηγούν στη δημιουργία των αλλοιώσεων, αν και ακόμη πολλά θα πρέπει να διευκρινισθούν.

Επιδημιολογικά στοιχεία

Συχνότητα: Η αθηροσκλήρωση καταλαμβάνει την πρώτη θέση μεταξύ των νόσων του Δυτικού Κόσμου, φθάνοντας επιδημικές αναλογίες συχνότητας σε οικονομικά αναπτυγμένες κοινωνίες.

Αν και κάθε αρτηρία μπορεί να προσβληθεί, η αορτή, οι στεφανιαίες και οι αρτηρίες του εγκεφάλου είναι οι κύριοι στόχοι και έτσι τα μυοκαρδιακά εμφράγματα και τα εγκεφαλικά επεισόδια είναι οι δυο σημαντικότερες θανατηφόρες συνέπειες της νόσου. Η αθηροσκλήρωση επίσης προκαλεί ποικιλία άλλων, λιγότερο ολέθριων κλινικών εκδηλώσεων, όπως ισχαιμική καρδιακή νόσο, διαλείπουσα χωλότητα και γάγγραινα κάτω άκρων, μεσεντερική απόφραξη και ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια.

Σήμερα, γύρω στο 50% όλων των θανάτων στις Η.Π.Α. αποδίδονται σε νόσους, σχετιζόμενες με αρτηριοσκλήρωση. Για το 20% - 25% αυτών των θανάτων ευθύνονται μυοκαρδιακά εμφράγματα, τα οποία σχεδόν εξ ολοκλήρου αποδίδονται σε αθηροσκλήρωση. Επίσης σχεδόν όλες οι περιπτώσεις θανάτων από καρδιοαγγειακές παθήσεις (καρδιάς, νεφρών, εγκεφάλου) σχετίζονται με αθηροσκλήρωση.

Η αναλογία αυτών των θανάτων έδειχνε μια συνεχή, μεγάλη αύξηση επί 30ετία σε αναπτυγμένες χώρες μέχρι το 1975, οπότε και φάνηκε για πρώτη φορά μια στατιστικά σημαντική ελάττωση, η οποία σχετίστηκε με τα επίπεδα χοληστερόλης του ορού στο γενικό πληθυσμό, που προφανώς οφείλονταν σε αλλαγές στις διαιτητικές συνήθειες. Παρόλα αυτά η αναλογία θανάτων από ισχαιμική καρδιακή νόσο στις Η.Π.Α. είναι ακόμη και σήμερα μεταξύ των υψηλότερων παγκόσμια, χαμηλότερη εκείνης της Φινλανδίας και Σουηδίας, αλλά υψηλότερη εκείνης άλλων αναπτυγμένων χωρών, όπως Καναδά, Γαλλίας, Γερμανίας και Σκανδιναβικών χωρών.

Θα πρέπει εδώ να επισημανθεί ότι τα περισσότερα στατιστικά στοιχεία συγκρίνουν τον αριθμό θανάτων από ισχαιμική καρδιακή νόσο με την αθηροσκλήρωση, γεγονός που δεν αντανακλά την



πραγματικότητα, αφού και άλλοι σύνθετοι παράγοντες εμπλέκονται στους θανάτους αυτούς, ιδιαίτερα τους αιφνίδιους μετά από μυοκαρδιακά έμφρακτα.

Τέλος θα πρέπει να τονισθεί ότι η ποικίλλουσα σοβαρότητα της νόσου μεταξύ εθνών, ατόμων και κοινωνικών ομάδων δείχνει ότι η αθηροσκλήρυνση δεν αποτελεί μια αναπόφευκτη συνέπεια της ζωής.

Γνώση του γιατί ορισμένα άτομα έχουν ελαφρά νόσο, ενώ άλλα είναι σοβαρά προσβεβλημένα καθώς και ποιό είναι το αίτιο της αθηροσκλήρυνσης είναι δύο από τους σπουδαιότερους στόχους της έρευνας σήμερα.

Αιτιοπαθογένεια

Μέχρι σήμερα στάθηκε αδύνατο να βρεθεί ένας συγκεκριμένος και αποκλειστικός αιτιολογικός παράγοντας. Αντίθετα η αιτιολογία της νόσου φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική. Αρκετοί παράγοντες - γενετικοί ή επίκτητοι - έχουν συσχετισθεί με την αθηροσκλήρυνση. Αυτοί οι "παράγοντες κινδύνου" φαίνεται να δρουν συνεργιστικά και περιλαμβάνουν:

α) Γεωγραφικοί παράγοντες: Αθηροσκλήρυνση είναι ηπιότερη σε χώρες της Ανατολής, Αφρικής και Νότιας Αμερικής και φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με παράγοντες του περιβάλλοντος.

β) Ηλικία: Οι κλινικές εκδηλώσεις και η βαρύτητα της νόσου αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας.

γ) Φύλο: Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα και σοβαρότητα της νόσου μεταξύ των δύο φύλων. Στις προεμμηνόπauσιακές γυναίκες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι σπάνιες, ενώ μετά την ηλικία των 60 ετών δεν υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων. Ωστόσο, και άλλοι παράγοντες, όπως κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης κ.α., επηρεάζουν τον σχετικό κίνδυνο αθηροσκλήρυνσης και στις γυναίκες.

δ) Οικογενής προδιάθεση: Μερικές οικογένειες παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα καρδιακών εκδηλώσεων αθηροσκλήρυνσης και μάλιστα σε μικρότερες ηλικίες, προφανώς λόγω γενετικής προδιάθεσης. Εν τούτοις δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένο, αν αυτό το γεγονός αντανακλά αληθινή γενετική προδιάθεση ή συσ-



σώρευση άλλων παραγόντων κινδύνου, που τείνουν να είναι οικογενείς, όπως υπερλιπιδαιμία, υπέρταση και διαβήτης.

ε) **Υπερλιπιδαιμία:** Η υπερλιπιδαιμία φαίνεται να αποτελεί έναν από τους σπουδαιότερους παράγοντες κινδύνου και σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα αθηροσκλήρυνσης σε πολλές χώρες παγκόσμια. Οι ενδειξεις είναι πολλές και ισχυρές, προερχόμενες τόσο από επιδημιολογικές όσο και από πειραματικές μελέτες. Αυτές συνοψίζονται στα ακόλουθα:

1) Σε όλα σχεδόν τα είδη πειραματόζωων προκαλούνται αλκοιώσεις αθηροσκλήρυνσης μετά από διατροφή πλούσια σε χοληστερόλη και πρόκληση υπερλιπιδαιμίας.

2) Αυξημένη συχνότητα αθηροσκλήρυνσης σε οικογενή υπερχοληστεριναιμία και σε υποθυρεοειδισμό, όπου υπάρχει υπερχοληστεριναιμία.

3) Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ υπερλιπιδαιμίας και αθηροσκλήρυνσης.

4) Συμπτωματική αθηροσκλήρυνση είναι ασυνήθης, ακόμη και επί παρουσίας άλλων προδιαθετικών παραγόντων, εκτός και αν η μέση τιμή χοληστερόλης του πλάσματος είναι περίπου 160 mg/dl.

5) Τα λιπίδια των αθηρωματωδών βλαβών κατά κύριο λόγο προέρχονται από τις λιποπρωτεΐνες του κυκλοφορούντος αίματος.

6) Αυξημένα επίπεδα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών του πλάσματος (LDL -low density lipoproteins) ή αυξημένα επίπεδα VLDL (very low density lipoproteins) και ελαττωμένα επίπεδα HDL (high density lipoproteins) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρυνσης. Αντίθετα έχει φανεί μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ των επιπέδων των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) του πλάσματος και της αθηροσκλήρυνσης. Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγηθεί η προφυλακτική αυτή δράση των HDL, κανένας όμως δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα.

Ο ακριβής ρόλος των λιπιδίων στην αθηρογένεση έχει γίνει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας. Όπως είναι γνωστό όλα τα λιπίδια του πλάσματος κυκλοφορούν συνδεδεμένα με πρωτεΐνες με τη μορφή λιποπρωτεϊνών. Αυτές περιέχουν έναν πυρήνα ουδέτερου



λίπους (κυρίως τριγλυκερίδια ή εστέρα χοληστερόλης) και ένα περίβλημα, αποτελούμενο από λιπίδια (φωσφολιπίδια και ελεύθερη χοληστερόλη) συνδεδεμένα με αποπρωτεΐνη. Οι λιποπρωτεΐνες ταξινομούνται, σύμφωνα με το μέγεθος των μορίων και την πυκνότητά τους, σε 4 τύπους: α) χυλομικρά, β) πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL), γ) χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) και δ) υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL).

Από αυτές, οι χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) είναι εκείνες που κυρίως σχετίζονται με αθηροσκλήρωση. Το 75% της μάζας τους αποτελείται από λιπίδια και κυρίως χοληστερόλη (50-60%), ελεύθερη ή με τη μορφή εστέρων.

Επίσης ένας ιδιαίτερος τύπος πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, οι β-VLDL, που περιέχουν μεγάλη αναλογία εστέρων χοληστερόλης και μεγάλες ποσότητες αποπρωτεϊνών E και B, φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αθηρογόνες σε πειραματικά μοντέλα και προφανώς παίζουν ανάλογο ρόλο και στον άνθρωπο.

Το ήπαρ είναι η κύρια θέση, όπου οι LDL απομακρύνονται από το πλάσμα. Αυτό γίνεται με επιφανειακούς υποδοχείς των ηπατοκυττάρων, οι οποίοι είναι υψηλής συγγένειας για τις LDL.

Οι υπόλοιπες LDL συνδέονται, μέσω υποδοχέων, με άλλα κύτταρα, όπως ινοβλάστες, ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα για να απομακρυνθούν από το πλάσμα.

Οι LDL μπορούν να τροποποιηθούν με διάφορες χημικές αντιδράσεις, όπως οξείδωση. Τροποποιημένες LDL μπορούν να συνδεθούν με "τροποποιημένους υποδοχείς" (υποδοχείς περισυλλέκτες - scavenger receptors) κυρίως των μακροφάγων.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι, τόσο σε άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, όσο και σε άτομα με άλλους τύπους υπερλιπιδαιμίας, οι υποδοχείς για τις LDL του πλάσματος είτε απουσιάζουν ή δεν λειτουργούν. Έτσι, σε αυτούς τους ασθενείς υπάρχει υψηλή συγκέντρωση χοληστερόλης και LDL στο πλάσμα. Το ότι τα άτομα αυτά αναπτύσσουν υπερχοληστερολαιμία οφείλεται μεταξύ άλλων και στην απουσία ή ανεπαρκή λειτουργία των υποδοχέων για τις LDL. Είναι γνωστό ότι, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες



η σύνδεση LDL με τους υποδοχείς τους, λειτουργεί ως παλίνδρομο ανασταλτικό σήμα με αποτέλεσμα να καταστέλλεται η σύνθεση χοληστερόλης από το ήπαρ και άλλα περιφερικά κύτταρα.

στ) Υπέρταση: Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η υπέρταση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ή ότι δρα ως συνεργιστικός παράγοντας με άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως υπερχοληστερολαιμία. Σε υπέρταση οι αλλοιώσεις αθηροσκλήρυνσης είναι βαρύτερες και επεκτείνονται σε περιφερικότερες και μικρότερες αρτηρίες. Επίσης σε υπέρταση παρατηρείται αυξημένη συχνότητα κλινικών εκδηλώσεων αθηροσκλήρυνσης και κυρίως ισχαιμικής καρδιακής νόσου και αγγειακής εγκεφαλοπάθειας.

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί πρόκλησης αθηροσκλήρυνσης σε υπέρταση δεν είναι απόλυτα γνωστοί. Σε πειραματικά προκαλούμενη υπέρταση οι κυτταρικές αλληλεπιδράσεις είναι παρόμοιες με εκείνες που συμβαίνουν σε υπερχοληστερολαιμία. Κυρίως συμβαίνει προσκόλληση μονοκυττάρων και είσοδος τους στον έσω χιτώνα με τη μορφή μακροφάγων, τα οποία όμως δεν συσσωρεύουν λιπίδια.

Χημικές ουσίες, που ρυθμίζουν την πίεση του αίματος (όπως αγγειοτενσίνη και ρενίνη), καθώς και αιμοδυναμικοί παράγοντες φαίνεται να αποτελούν σημαντικούς εμπλεκόμενους μηχανισμούς, που προάγουν τις κυτταρικές αλληλεπιδράσεις και οδηγούν στην υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων των βλαβών.

ζ) Μηχανικοί λόγοι: Αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις συχνότερα εντοπίζονται ή είναι βαρύτερες σε διακλαδώσεις και διχασμούς των αρτηριών και αυτό αποδίδεται σε αιμοδυναμικούς παράγοντες (θέσεις κρούσης της ροής του αίματος).

Ιδιαίτερα αυτοί οι αιμοδυναμικοί παράγοντες επηρεάζονται σε υπέρταση.

η) Κάπνισμα: Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν αυξημένη συχνότητα αθηροσκλήρυνσης σε καπνιστές. Είναι επίσης κλινικά αποδεδειγμένο ότι η διακοπή του καπνίσματος οδηγεί στη μείωση του κινδύνου για την εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου.



Αν και οι ακριβείς υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί δεν είναι απόλυτα γνωστοί, το κάπνισμα φαίνεται ότι μπορεί να δράσει διπλά. 1ον) Ορισμένες γλυκοπρωτεΐνες του καπνού, που απελευθερώνονται στο πλάσμα, πιστεύεται ότι προκαλούν μια ανοσολογική αντίδραση στο αρτηριακό τοίχωμα και βλάβη του ενδοθηλίου, γεγονός που αποτελεί τον εκλυτικό παράγοντα για τις μετέπειτα κυτταρικές αλληλεπιδράσεις (όπως προσκόλληση αιμοπεταλίων και στρατολόγηση, μετανάστευση και υπερπλασία λείων μυϊκών κυττάρων στον έσω χιτώνα), 2ον) το κάπνισμα επιτείνει τις ισχαιμικές επιπλοκές της αθηροσκλήρυνσης με τις φαρμακολογικές επιδράσεις και την υπερκαπνία που προκαλεί.

θ) Σακχαρώδης διαβήτης: Αντιπροσωπεύει έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου, που σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα αθηροσκλήρυνσης. Οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιπών (όπως υπερχοληστερολαιμία ή ελαττωμένα επίπεδα HDL) και οι διαταραχές της δομής του αγγειακού τοιχώματος φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση αθηροσκλήρυνσης στους διαβητικούς ασθενείς.

Παθογενετικές θεωρίες αθηροσκλήρυνσης.

Η παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης έχει γίνει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας και μέχρι σήμερα έχουν διατυπωθεί αρκετές παθογενετικές θεωρίες. Αυτές είναι:

α) Λιποειδική θεωρία: Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία η δημιουργία των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων οφείλεται στη διήθηση και συσσώρευση λιπιδίων στον έσω χιτώνα. Ωστόσο φαίνεται ότι ένα μέρος των λιποειδών παράγεται επί τόπου στις αλλοιώσεις, αφού η αναλογία των λιποειδών στο πλάσμα και στις αθηρωματώδεις βλάβες είναι διαφορετική.

Επίσης η χοληστερόλη προκαλεί μικροτραυματισμούς στο ενδοθήλιο των αγγείων. Έτσι η λιποειδική θεωρία μπορεί να συνδυασθεί με τη δράση των αιμοπεταλίων και την υπερπλασία λείων μυϊκών κυττάρων (θρομβογόνο και μυογενής θεωρία) καθώς και με τη θεωρία αντίδρασης στη βλάβη, όπως θα δούμε παρακάτω.

β) Θρομβογόνο θεωρία: Σύμφωνα με την παλιά θρομβογόνο θεωρία του Rokitansky οι αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις είναι



το αποτέλεσμα της οργάνωσης θρόμβων του αρτηριακού τοιχώματος.

Σήμερα είναι γνωστή η μεγάλη σημασία της θρόμβωσης στην αρχική δημιουργία και στην εξέλιξη των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων. Πολλά ευρήματα συνηγορούν υπέρ αυτής της άποψης: α) Στις αρχικές αλλοιώσεις (λιπώδεις γραμμώσεις) ανιχνεύεται ανοσοϊστοχημικά ινική. Ινική και αιμοπεταλιακά αντιγόνα ανιχνεύονται επίσης και στις προχωρημένες αλλοιώσεις (ινολιπώδεις πλάκες). β) Σε άτομα με κλινικές εκδηλώσεις αθηροσκλήρυνσης έχει παρατηρηθεί βραχύτερη διάρκεια ζωής και μεγάλος ρυθμός καταστροφής αιμοπεταλίων. γ) Απουσία αθηροσκλήρυνσης σε άτομα με νόσο του Von Willenbrand. δ) Από τα αιμοπετάλια παράγεται ο PDGF (Platelet Derived Growth Factor), που αποτελεί αυξητικό, μιτογόνο παράγοντα των λείων μυϊκών κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος. Έτσι, αυτή η θεωρία μπορεί να συνδυασθεί με την επόμενη μυογενή θεωρία.

γ) Μονοκλωνική μυογενής θεωρία των Bendit και Bendit: Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία η αρχική πρωτογενής βλάβη της αθηροσκλήρυνσης είναι η υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών στον έσω χιτώνα.

Οι Bendit και Bendit, μελετώντας τα λεία μυϊκά κύτταρα αθηρωματώδων αλλοιώσεων με την μέθοδο της φυλοσύνδετης γλυκοζο-6-φωσφορικής δεϋδρογενάσης, έδειξαν ότι ανήκουν σε ένα κλώνο κυττάρων. Αυτό το εύρημα θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη δράση μεταλλαξιογόνων παραγόντων (π.χ. χημικές καρκινογόνες ουσίες, ογκογόνοι ιοί), που δημιουργούν τη μονοκλωνική υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων στις αθηρωματώδεις πλάκες. Όμως αυτή η υπόθεση δεν επιβεβαιώθηκε σε μετέπειτα μοριακές μελέτες.

Οι σημερινές απόψεις σχετικά με την παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης περιλαμβάνουν τις επόμενες δύο θεωρίες.

δ) Θεωρία της αντίδρασης στη βλάβη: Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία η αθηροσκλήρυνση αντανακλά την αντίδραση του αγγειακού τοιχώματος σε βλάβη του ενδοθηλίου. Οι παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρυνση, όπως υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, αιμο-



δυναμικοί παράγοντες και κάπνισμα, προφανώς δρουν, τουλάχιστον εν μέρει, με το να προκαλούν την αρχική βλάβη του ενδοθηλίου, η οποία πυροδοτεί μια αλυσιδωτή αντίδραση αλληλεπιδράσεων μεταξύ κυττάρων και βιολογικά δραστικών ουσιών και μορίων.

Έτσι η αρχική βλάβη του ενδοθηλίου προκαλεί: α) Προσκόλληση αιμοπεταλίων, μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στις περιοχές βλάβης του αγγειακού τοιχώματος. β) Αυξημένο ρυθμό αναπλήρωσης (turnover) των ενδοθηλιακών κυττάρων και ενεργοποίησή τους με αποτέλεσμα έκφραση αυξητικών και χημειοτακτικών παραγόντων. γ) Προσέλκυση και είσοδο μονοκυττάρων του αίματος στον υπενδοθηλιακό χώρο, όπου αυτά μετατρέπονται σε μακροφάγα και σε αφρώδη κύτταρα. δ) Τα αιμοπετάλια, λεμφοκύτταρα, ενεργοποιημένα μακροφάγα και ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ικανά να εκφράζουν γονίδια για πολυάριθμους αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες, που προκαλούν τη μετανάστευση, συσσώρευση και πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων του μέσου στον έσω χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος και τη φαινοτυπική τροποποίησή τους από συσταλτά σε εκκριτικά κύτταρα με παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας.

ε) **Θεωρία των μακροφάγων:** Στη θεωρία “αντίδρασης στη βλάβη” τα τελευταία χρόνια έχει ενσωματωθεί η θεωρία των μακροφάγων. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία τα μακροφάγα αποτελούν σημαντικό κυτταρικό στοιχείο στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης και στην εξέλιξή της. Οι δυναμικές λειτουργίες των μακροφάγων στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης περιλαμβάνουν: α) Μεταφορά των LDL στον έσω χιτώνα από μονοκύτταρα του αίματος. β) Έκκριση κυτταροκινών από τα μακροφάγα, που προσελκύουν στον έσω χιτώνα τόσο μονοκύτταρα του αίματος, όσο και λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα. γ) Έκκριση αυξητικών παραγόντων για τα λεία μυϊκά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. δ) Έκκριση παραγόντων, που προκαλούν τροποποίηση λείων μυϊκών κυττάρων από συσταλτά σε εκκριτικά κύτταρα. ε) Έκκριση αγγειογόνων παραγόντων, που διεγείρουν τον σχηματισμό νέων αγγείων στις αθηρωματώδεις πλάκες. στ) Έκκριση ουδέτερων



πρωτεϊνών (κολλαγενάσες, πρωτεΐνες), που συμβάλλουν στη δημιουργία του νεκρωτικού “χυλώδους” υλικού των προχωρημένων βλαβών. Το διεσπασμένο κολλαγόνο είναι επί πλέον θρομβογόνο και αποτελεί συχνή θέση για δυστροφική ασβέστωση. ζ) Παραγωγή τοξικών ριζών οξυγόνου, οι οποίες οξειδώνουν ελεύθερες LDL. η) Πρόσληψη, διάσπαση και οξείδωση λιποπρωτεϊνών από τα μακροφάγα με αποτέλεσμα αυτές να γίνονται τοξικές και ανοσογενείς και να φαγοκυτταρώνονται μέσω τροποποιημένων υποδοχέων (scavenger-receptors) από διάφορα κύτταρα και κυρίως μακροφάγα.

Ιστοπαθολογία αθηροσκλήρωσης (Τύποι αλλοιώσεων)

Αυτές διακρίνονται στις α) *Λιπώδεις γραμμώσεις*, που αποτελούν τις αρχικές βλάβες και β) *Αθηρωματώδεις πλάκες*, που αποτελούν τις προχωρημένες βλάβες της αθηροσκλήρωσης. Οι αθηρωματώδεις πλάκες είναι οι υπεύθυνες των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου και εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία στη μορφολογική τους εικόνα, ανάλογα με το στάδιο εξέλιξης (λιπώδεις, ινολιπώδεις, ινώδεις) ή τη δημιουργία επιπλοκών (επιπεπλεγμένες αθηρωματώδεις πλάκες).

α) *Λιπώδεις γραμμώσεις*: Αν και λιπώδεις γραμμώσεις μπορεί να σχηματίζονται και σε μικρότερες αρτηρίες (π.χ. στεφανιαίες αρτηρίες) και σε όλο το αρτηριακό δένδρο, η πρώτη και συχνότερη εντόπισή τους παρατηρείται στη θωρακική αορτή (Εικ. 1). Επίσης παρατηρείται σε όλες τις ηλικίες, από την παιδική ηλικία ή ακόμη και από τη γέννηση. Αυτές είναι ιδιαίτερα εμφανείς σε κοινωνίες με διατροφή πλούσια σε γάλα και κορεσμένα λίπη.

Μακροσκοπικά: Εμφανίζονται ως ωχρές κιτρινωπές γραμμώσεις, πάχους μέχρι 2 χιλιοστών, οι οποίες με μεγεθυντικό φακό φαίνονται σαν κομβολοειδείς σειρές μικρών οξοειδών υπεγέρσεων του έσω χιτώνα της αρτηρίας (Εικ. 1α).

Μικροσκοπικά: Αποτελούνται από αφρώδη, κενοτοπιώδη κύτταρα, το κυτταρόπλασμα των οποίων περιέχει λιποειδή, όπως αυτό καταδεικνύεται με ειδικές ιστοχημικές χρώσεις λίπους (π.χ. χρώση Sudan) (Εικ. 2).



Με ανοσοϊστοχημικές χρώσεις, χρησιμοποιώντας ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα για λεία μυϊκά κύτταρα, μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, ενδοθηλιακά και άλλα κύτταρα και τη μικροσκοπική εξέταση με οπτικό ή ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έχουν καθορισθεί με ακρίβεια τα κυτταρικά συστατικά των αθηρωματωδών βλαβών.

Έτσι, οι λιπώδεις γραμμώσεις αποτελούνται κυρίως από μονοκυτταρικής προέλευσης μακροφάγα, που έχουν εισέλθει στον έσω χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος. Αυτά τα μονοκύτταρα - μακροφάγα μετατρέπονται σε αφρώδη (foam) κύτταρα, λόγω πρόσληψης και ενδοκυττάριας συσσώρευσης λιπιδίων με τη μορφή λιποσταγονιδίων, τα οποία κυρίως περιέχουν εστέρες χοληστερόλης. Επίσης προχωρημένες λιπώδεις γραμμώσεις περιέχουν αφρώδη κύτταρα, που αντιστοιχούν τόσο σε μακροφάγα όσο και σε λεία μυϊκά κύτταρα.

Οι λιπώδεις γραμμώσεις είναι ουσιαστικά αβλαβείς. Ιστοπαθολογικές μελέτες της εξέλιξης των λιπωδών γραμμώσεων έχουν δείξει ότι μερικές από αυτές υποστρέφουν και εξαφανίζονται, άλλες προοδεύουν προς αθηρωματώδεις πλάκες και άλλες παραμένουν, όπως έχουν, σε όλη τη διάρκεια της ζωής.

β) Αθηρωματώδεις πλάκες: Μετάπτωση των λιπωδών γραμμώσεων σε αθηρωματώδεις πλάκες μπορεί να συμβεί από τη δεύτερη δεκαετία της ζωής.

Οι αθηρωματώδεις (**Εικ. 1β**) και οι επιπεπλεγμένες πλάκες (**Εικ. 3**) αποτελούν τις θεμελιώδεις βλάβες της αθηροσκλήρυνσης, οι οποίες ευθύνονται για τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.

Συχνότερα εντοπίζονται σε σημεία αρτηριακών διακλαδώσεων. Κυρίως προσβάλλονται η κοιλιακή αορτή, οι λαγόνιες αρτηρίες, οι αρτηρίες των κάτω άκρων, οι καρωτίδες, οι αρτηρίες του κύκλου του Willis καθώς και οι στεφανιαίες αρτηρίες.

Μακροσκοπικά: Οι αθηρωματώδεις πλάκες είναι ακανόνιστου σχήματος, λευκωπής ή κιτρινόλευκης χροιάς, ποικίλου μεγέθους (διαμ. 0,3-1,5 εκ.) και προβάλλουν προς τον αυλό της αρτηρίας. (**Εικ. 1β**). Συρρέουσες πλάκες σχηματίζουν μεγαλύτερες βλάβες (**Εικ. 3**). Στη διατομή από το κέντρο της βλάβης είναι δυνατό να εξέλθει κίτρινο, χυλώδες υλικό, απ' όπου και το



όνομα αθήρωμα (αθήρη=χυλός).

Μικροσκοπικά: Η τυπική εικόνα προχωρημένης ινολιπώδους αθηρωματώδους πλάκας περιλαμβάνει 3 ζώνες, η ακριβής σύσταση των οποίων καταδεικνύεται με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους και τη χρήση ειδικών αντισωμάτων. Αυτές είναι:

α) Επιφανειακά (προς τον αυλό της αρτηρίας): Πυκνός ινώδης συνδετικός ιστός με άφθονο κολλαγόνο, που περιβάλλει αποπλατυσμένα λεία μυϊκά κύτταρα και ποικίλο αριθμό μακροφάγων.

β) Κεντρικά: Ποικίλοι αριθμοί λείων μυϊκών κυττάρων και μακροφάγων, τα οποία, ιδιαίτερα σε άτομα με υπερχοληστερολαιμία έχουν μορφολογία αφρωδών κυττάρων με άφθονα λιπίδια στο κυτταρόπλασμα. Αυτά αναμειγνύονται με κυτταρικά αποτρίμμα-τα, κρυστάλλους χοληστερόλης και εξωκυττάρια στοιχεία λιπιδίων, ινικής και πρωτεϊνών του πλάσματος (Εικ. 4).

γ) Βαθύτερα (στη βάση της πλάκας): Υπερπλαστικά λεία μυϊκά κύτταρα, αφρώδη κύτταρα και εξωκυττάρια ουσία συνδετικού ι-στού.

Οι περισσότερες βλάβες αντιπροσωπεύουν ποικιλίες αυτής της εικόνας. Επί πλέον στις επιπεπλεγμένες πλάκες υπάρχει μεγαλύτερη μορφολογική ποικιλία εξαρτώμενη από το είδος της επιπλοκής, όπως ασβέστωση, νέκρωση, εξέλκωση, αιμορραγία, ή θρόμβωση.

Επιπεπλεγμένες αθηρωματώδεις πλάκες (εξέλιξη ή επιπλοκές πλακών)

α) Ασβέστωση: Συνήθως συμβαίνει στη βάση της αθηρωματώδους πλάκας στις περιοχές νέκρωσης προχωρημένων βλαβών (Εικ. 5α).

β) Νέκρωση: Συνήθως συμβαίνει στη βάση του παχυσμένου έσω χιτώνα (στο βάθος της πλάκας), ως συνέπεια κακής διατροφής.

γ) Εξέλκωση: Συχνότερα συμβαίνει σε αθηρωματώδεις πλάκες της κοιλιακής αορτής και των λαγόνιων αρτηριών, λόγω μαλάκυνσης των ιστικών στοιχείων, που καλύπτουν τις κεντρικές λιπώδεις και νεκρωτικές περιοχές.

δ) Αιμορραγία: Συχνή επιπλοκή σε αθηρωματώδεις πλάκες των στεφανιαίων αρτηριών, που μπορεί να είναι είτε το αποτέλεσμα επιφανειακής εξέλκωσης της πλάκας ή ρήξης των ευένδοτων νεό-



Π. Σ. Ι.
κολλαγόνο
κοιλιότητα
αποπλατυσμένα, μυϊκά κύτταρα

Ινική
συνδετικός ιστός
αφθονο κολλαγόνο
αφρώδη μακροφάγο
λεία μυϊκά κύτταρα

Π. Σ. Ι.
αφρώδη μακροφάγο
υπερπλαστικά λεία μυϊκά

πλαστων αγγείων του παχυσμένου έσω χιτώνα. Το σχηματιζόμενο αιμάτωμα μπορεί να οργανωθεί και να προκαλέσει μεγαλύτερη πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος και περαιτέρω στένωση του αυλού (Εικ. 5β).

ε) **Θρόμβωση:** Σε θέσεις εξέγκωσης των πλακών είναι δυνατό να σχηματισθούν τοιχωματικοί θρόμβοι (Εικ. 5β). Έτσι είναι δυνατό να συμβούν εμβολικά φαινόμενα ή απόφραξη της αρτηρίας. Εάν ο θρόμβος οργανωθεί, προκαλείται μεγαλύτερη στένωση του αυλού.

στ) **Ανευρυσματική διάταση.** Συμβαίνει λόγω λέπτυνσης και ατροφίας του μέσου χιτώνα και διάσπασης του έσω ελαστικού πετάλου. Έτσι το αρτηριακό τοίχωμα ενδίδει στην πίεση του αίματος και διατείνεται.

Κλινικές εκδηλώσεις: Οι βλάβες από μόνες τους δεν προκαλούν συμπτώματα ή σημεία. Προκαλούν κλινικές εκδηλώσεις μόνο, όταν συμβεί: α) Στένωση του αυλού της αρτηρίας με αποτέλεσμα ισχαιμική ατροφία ενός οργάνου ή ιστού. β) Οξεία απόφραξη του αυλού με αποτέλεσμα έμφραγμα (ισχαιμική νέκρωση) οργάνου ή ιστού. γ) Θρόμβωση με συνέπεια εμβολικά φαινόμενα. δ) Ανευρυσματική διάταση του αρτηριακού τοιχώματος ή και ρήξη με αποτέλεσμα πρόκληση αιμορραγίας.

Επομένως είναι ευνόητο ότι *οι κλινικές συνέπειες της αθηροσκλήρυνσης εξαρτώνται και από το εύρος του αρτηριακού αυλού και από την εντόπιση των προσβαλλομένων αρτηριών.*

Σε σχέση με το εύρος του αρτηριακού αυλού, στένωση, απόφραξη ή θρόμβωση συμβαίνει στις μικρού μεγέθους αρτηρίες, όπως στεφανιαίες, ενώ διάταση και δημιουργία ανευρυσμάτων συμβαίνει κυρίως στις μεγάλου μεγέθους αρτηρίες, όπως αορτή.

Οι κλινικές συνέπειες σε σχέση με την εντόπιση των προσβαλλομένων αρτηριών ποικίλλουν. Συχνότερα πρόκειται για κλινικές εκδηλώσεις από την καρδιά, εγκέφαλο, νεφρούς, κάτω άκρα και λεπτό έντερο. Παραδείγματα: α) Αθηροσκλήρυνση στεφανιαίων: Προκαλεί ισχαιμική καρδιακή νόσο. β) Αθηροσκλήρυνση καρωτίδων και σπονδυλικών αρτηριών: Ισχαιμία εγκεφάλου γ) Έσω καρωτίδα: Συνήθως εμβολικά εγκεφαλικά φαινόμενα, λόγω εξέγκωσης πλακών. δ) Βασική αρτηρία: Δημιουργία ανευρυσμά-



των. ε) Εγκεφαλικές αρτηρίες: Συνήθως εγκεφαλική αιμορραγία, λόγω ρήξης. στ) Μηριαίες, κνημιαίες: Διαλείπουσα χωλότητα και περιφερική γάγγραινα, λόγω στένωσης ή απόφραξης αρτηριών των κάτω άκρων.

Β) Αρτηριοσκλήρυνση Mockenberg

Χαρακτηρίζεται από ασβέσωση του μέσου χιτώνα των μέσου και μικρού μεγέθους, μυϊκού τύπου αρτηριών. Παρατηρείται με την ίδια συχνότητα μεταξύ των δύο φύλων και συνήθως σε ηλικίες άνω των 50 ετών.

Συχνότερα προσβάλλονται οι μηριαίες, κνημιαίες, κερκιδικές, ωλένιες και αρτηρίες γεννητικού συστήματος καθώς και οι στεφανιαίες αρτηρίες.

Κλινικά: Συνήθως η νόσος είναι ασυμπτωματική και αποτελεί τυχαίο ακτινολογικό εύρημα.

Αιτιοπαθογένεια: Δεν είναι διευκρινισμένη. Μπορεί να συνυπάρχει με αθηροσκλήρυνση στο ίδιο άτομο ή στην ίδια αρτηρία. Όμως διαφέρει απ' αυτήν ανατομικά, κλινικά και πιθανότατα αιτιοπαθογενετικά. Τα αίτια δεν είναι γνωστά. Ενοχοποιούνται παρατεταμένοι αγγειοτονικοί παράγοντες.

Ιστοπαθολογικά: Παρατηρείται μαζική, δακτυλιοειδής ή κατά πλάκες ασβέσωση του μέσου χιτώνα, η οποία μπορεί να αφορά τμήμα ή ολόκληρο το μήκος της προσβαλλόμενης αρτηρίας (Εικ. 6). Αυτή φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα είτε λιπώδους εκφύλισης ή ινώδους αντικατάστασης λείων μυϊκών ινών του μέσου χιτώνα. Ο έσω και έξω χιτώνας δεν εμφανίζουν αλλοιώσεις.

Γ) Αρτηριδιοσκλήρυνση

Ορισμός: Περιγραφικός (σκλήρυνση αρτηριδίων).

Αιτιοπαθογένεια: Το συχνότερο αίτιο αρτηριδιοσκληρυντικής είναι η χρόνια υπέρταση. Εν τούτοις αρτηριδιοσκληρυντικές αλλοιώσεις μπορεί να σχετίζονται αιτιοπαθογενετικά και με άλλες καταστάσεις, όπως συχνά με σακχαρώδη διαβήτη ή με την προχωρημένη ηλικία.

Στην υπέρταση, εκτός από τα αρτηρίδια, μορφολογικές αλλοιώ-



σεις προσαρμογής στην αυξημένη ενδοαυλική πίεση παρουσιάζουν όλες οι αρτηρίες με πρώτη εκδήλωση την πάχυνση του μέσου χιτώνα, η οποία αντανακλά την αντίσταση στην επιμήκυνση και διάταση του αγγειακού τοιχώματος. Οι σημαντικότερες όμως λειτουργικές επιπτώσεις προκαλούνται από τις αλλοιώσεις των αγγείων μικρής αντίστασης (μικρές αρτηρίες και αρτηρίδια).

Ιστοπαθολογικά: Οι αλλοιώσεις εξαρτώνται από την ηλικία και από το είδος της υπέρτασης (καλοήθης ή κακοήθης).

A. Στην καλοήθη υπέρταση (βραδεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης) και σε νεαρά άτομα παρατηρούνται τα ακόλουθα:

1) Αρτηρίες μικρού και μέσου μεγέθους: α) Πάχυνση του μέσου χιτώνα, λόγω υπερπλασίας και υπερτροφίας των λείων μυϊκών ινών. β) πάχυνση του έσω χιτώνα, λόγω κυρίως υπερπλασίας των ελαστικών ινών (Εικ. 7).

Σε ηλικιωμένα άτομα, όπου έχουν αρχίσει αλλοιώσεις “γεροντικής αρτηριοσκληρόνωσης” παρατηρείται κυρίως ίνωση και κολλαγονοποίηση του έσω και μέσου χιτώνα.

2) Αρτηρίδια: επικρατεί η εναπόθεση άμορφης υαλοειδούς ροδόχρους ουσίας στο τοίχωμα των αρτηριδίων, που έχει ως αποτέλεσμα απώλεια λείων μυϊκών ινών, πάχυνση του τοιχώματος και στένωση του αυλού (υαλοειδής αρτηριδιοσκληρόνωση) (Εικ. 8). Ιστοχημικά ή υαλοειδής αυτή ουσία αποτελείται από γλυκοπρωτεΐνες του πλάσματος και των βασικών μεμβρανών.

Συχνότερα προσβάλλονται τα αρτηρίδια νεφρών, σπλήνα, μήτρας, ωοθηκών με τις σοβαρότερες συνέπειες από το νεφρό (καλοήθης νεφροσκληρόνωση).

B. Στην κακοήθη υπέρταση (ταχεία και υψηλή αύξηση της αρτηριακής πίεσης) παρατηρούνται περισσότερο καταστρεπτικές αλλοιώσεις, μερικές φορές με ενδοαγγειακή θρόμβωση και συνοδές ιστικές βλάβες.

Μικροσκοπικά παρατηρείται: α) Συγκεντρική, σαν φύλλα κρεμμυδιού (onion skin), πάχυνση του έσω χιτώνα των αρτηριδίων με στένωση του αυλού (υπερπλαστική αρτηριοδιοσκληρόνωση). β) Συχνά οι υπερπλαστικές αυτές αλλοιώσεις συνοδεύονται από νέκρωση του τοιχώματος και κυρίως των λείων μυϊκών ινών αυτού



με εναπόθεση ινιδοειδούς ουσίας. Γι' αυτές τις καταστρεπτικές αλλοιώσεις χρησιμοποιείται και ο όρος της *αρτηριδιονέκρωσης ή νεκρωτικής αγγειΐτιδας* (Εικ. 9). Συχνά συνυπάρχει μικροσκοπική αιμορραγία ή και θρόμβωση.

Με το Η/Μ και την ανοσοϊστοχημεία επιβεβαιώνεται η παρουσία ινικής και άλλων πρωτεϊνών του πλάσματος, που συσσωρεύονται στις περιοχές της ινιδοειδούς νέκρωσης, λόγω αυξημένης διαπερατότητας του αγγειακού τοιχώματος.

Κλινικές εκδηλώσεις - επιπλοκές

Α. Καλοήθης υπέρταση: Συχνά οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί.

Οι σημαντικότερες επιπλοκές είναι εκείνες, που συνδέονται με συνυπάρχουσα αθηροσκλήρυνση και περιλαμβάνουν την ισχαιμική καρδιακή νόσο, έμφρακτα εγκεφάλου, αορτικά ανευρύσματα και ισχαιμία κάτω άκρων και μεσεντερίου.

Οι επιπλοκές που συνδέονται περισσότερο άμεσα με την υπέρταση είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικές και υπαραχνοειδείς αιμορραγίες, διαχωριστικά ανευρύσματα και ανάπτυξη κακοήθους υπέρτασης.

Η θεραπεία της υπέρτασης ελαττώνει την συχνότητα των επιπλοκών, που συνδέονται άμεσα με την υπέρταση, ενώ αντίθετα επηρεάζει λίγο εκείνες, που συνδέονται με συνυπάρχουσα αθηροσκλήρυνση. Έτσι τα μυοκαρδιακά έμφρακτα και όχι η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελούν την συχνότερη αιτία θανάτου ασθενών με καλοήθη υπέρταση.

Β. Κακοήθης υπέρταση: Οι ασθενείς συνήθως είναι συμπτωματικοί (κεφαλαλγίες, διαταραχές όρασης, ή κλινικές εκδηλώσεις συνήθως καρδιακής και νεφρικής ανεπάρκειας και σπανιότερα υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας). Χωρίς θεραπεία ή πρόγνωση είναι κακή και η μέση επιβίωση δεν ξεπερνά τον ένα χρόνο. Η πρόγνωση έχει αλλάξει ριζικά με ισχυρά αντιϋπερτασικά σκευάσματα και οι ασθενείς μπορεί να θεραπευτούν αποτελεσματικά.

Συνήθης αιτία θανάτου ασθενών με κακοήθη υπέρταση αποτελεί η νεφρική ανεπάρκεια, λόγω της κακοήθους νεφροσκλήρυνσης και της ισχαιμίας των νεφρών.



II. ΑΡΤΗΡΙΪΤΙΔΕΣ - ΑΓΓΕΙΪΤΙΔΕΣ

Ορισμός: Κάτω από αυτούς τους όρους περιλαμβάνονται οι φλεγμονώδεις νόσοι των αρτηριών.

Μερικοί συγγραφείς χρησιμοποιούν τους όρους “αρτηρίτις” και “αγγειΐτις” (arteritis, angiitis, vasculitis) αδιακρίτως για όλες τις φλεγμονώδεις παθήσεις των αρτηριών ανεξάρτητα του μεγέθους τους, ενώ άλλοι χρησιμοποιούν τον όρο “αρτηρίτις” για τις φλεγμονές των μεγάλου και μέσου μεγέθους αρτηριών και τον όρο “αγγειΐτις” (vasculitis, angiitis, small-vessel arteritis) για τις φλεγμονές των μικρών αγγείων (μικρών αρτηριών, αρτηριδίων, τριχοειδών και φλεβιδίων).

Ταξινόμηση: Είναι εξαιρετικά δύσκολη, αφού σε αυτές περιλαμβάνεται μια μεγάλη και ετερογενής ομάδα νόσων και κλινικοπαθολογοανατομικών συνδρόμων με σημαντικές αλληλοεπικαλύψεις σε κλινικό και ιστοπαθολογικό επίπεδο. Μέχρι σήμερα έχουν προταθεί αρκετές ταξινομήσεις, οι οποίες λαμβάνουν υπ’ όψη το μέγεθος των προσβαλλόμενων αγγείων, την ανατομική θέση, τους ιστολογικούς χαρακτήρες των αλλοιώσεων, τις κλινικές εκδηλώσεις ή την αιτιοπαθγένεια, καμμία από τις οποίες δεν φαίνεται να είναι απόλυτα ικανοποιητική και ευρύτατα αποδεκτή.

Αν και η αιτιολογική ταξινόμηση θα ήταν και επιθυμητή και σκόπιμη, εν τούτοις δεν είναι συνήθως δυνατή, αφού στη μειονότητα των περιπτώσεων μπορεί να αναγνωρισθεί ο υπεύθυνος αιτιολογικός παράγοντας (π.χ. συφιλιδική, φυματιώδης, ρευματική).

Μερικές από τις αρτηρίτιδες είναι πρωτοπαθείς, ανοσολογικής αραχής ή άγνωστης αιτιολογίας, ενώ άλλες είναι δευτεροπαθείς και συνοδεύουν νόσους του κολλαγόνου, λοιμώδη νοσήματα, σηπτικές καταστάσεις, νεοπλασμάτα ή άλλες οντότητες.

Οι αγγειΐτιδες των μικρών αγγείων μπορεί να εμφανίζονται αυτοτελώς ως αγγειΐτιδες μικρών αγγείων ή να συνοδεύουν αρτηρίτιδες. Μπορεί να έχουν πολυσυστηματικό χαρακτήρα ή να περιορίζονται στο δέρμα και μπορεί να εμφανίζονται είτε ως αυτοτελή κλινικοπαθολογοανατομικά σύνδρομα ή να συνοδεύουν ποικίλλες άλλες επεξεργασίες, όπως λοιμώδεις, αυτοάνοσες και νεοπλασματικές νόσους, κρυσφαιριναιμία, φαρμακευτικές και άλλες νοσολογικές οντότητες.



Κατωτέρω θα περιγραφούν οι σημαντικότερες από τις αρτηριίτιδες και σε συντομία οι αγγειίτιδες. Οι πρώτες ταξινομούνται αιτιοπαθογενετικά, ενώ οι δεύτερες ιστοπαθολογικά, όπως φαίνεται στην ταξινόμηση που ακολουθεί.

A. Αρτηριίτιδες

1. Αποφρακτική (κοινή) ενδαρτηριίτιδα
2. Ειδικές αρτηριίτιδες
 - α) Σιφιλιδική
 - β) Φυματιώδης
 - γ) Ρευματική
3. Αρτηριίτιδες ανοσολογικής αρχής
 - α) Οξώδης πολυαρτηριίτιδα (κλασικός τύπος)
 - β) Κοκκιωματώση Wegener
 - γ) Αλλεργική κοκκιωματώση ή Σύνδρομο Churg-Strauss
4. Αρτηριίτιδες άγνωστης αιτιολογίας
 - α) Γιγαντοκυτταρική αρτηριίτιδα
 - β) Αποφρακτική θρομβοαγγειίτιδα (Νόσος Burger).

B. Αγγειίτιδες μικρών αγγείων

1. Πολυμορφοπτηρινικές (ουδετεροφιλικές)
 - α) Λευκοκυτταροκλαστική
 - β) Μη λευκοκυτταροκλαστική
2. Λεμφοκυτταρικές
3. Ισποκυτταρικές / κοκκιωματώδεις



A. Αρτηριΐτιδες.

1. Αποφρακτική (κοινή) ενδαρτηριΐτιδα

Αποτελεί μη ειδική αντίδραση των αρτηριών σε ερεθιστικούς παράγοντες. Συχνά συμβαίνει σε πεπτικά έλκη, χρόνια έλκη, χρόνια αποστήματα, φυματιώδεις κοιλότητες. Επίσης μπορεί να παρατηρηθεί σε αρτηρίες, λόγω μείωσης της λειτουργικότητάς τους.

Μακροσκοπικά: Εξωτερικά η αρτηρία δεν παρουσιάζει σημαντικές αλλαγές. Στη διατομή παρατηρείται απόφραξη του αυλού.

Μικροσκοπικά: Παρατηρείται πάχυνση του τοιχώματος και απόφραξη του αυλού, λόγω ανάπτυξης κυτταροβριθούς συνδετικού ιστού.

2. Ειδικές αρτηριΐτιδες

α) Συφιλιδική

Αρτηριΐτιδα, με ιστολογικούς χαρακτήρες αποφρακτικής ενδαρτηριΐτιδας και περιαρτηριΐτιδας αποτελεί σταθερό συνοδό φαινόμενο όλων των σταδίων της σύφιλης.

Επί πλέον η σύφιλη χαρακτηρίζεται και από δύο ειδικούς τύπους αρτηριΐτιδας, δηλαδή την προσβολή της αορτής και των εγκεφαλικών αρτηριών.

Η συφιλιδική αορτίτιδα (μεσαορτίτιδα) αποτελεί τη συχνότερη εκδήλωση του τρίτου σταδίου της νόσου. Προσβάλλεται η ανιούσα κυρίως αορτή (**Εικ. 10α**). Ονομάζεται και μεσαορτίτιδα επειδή προσβάλλονται τα αγγεία αγγείων (vasa vasorum) του μέσου χιτώνα (**Εικ. 10β**).

Ιστολογικά: Αυτά εμφανίζουν ιστολογικές αλλοιώσεις ενδαρτηριΐτιδας και περιαρτηριΐτιδας με φλεγμονώδεις διηθήσεις από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μακροφάγα (**Εικ. 10β**). Μικρά κοκκιώματα με νέκρωση μπορεί να συνυπάρχουν. Τα ελαστικά πέταλα του τοιχώματος της αορτής διασπώνται και έτσι δημιουργούνται μεγάλα χάσματα, τα οποία οργανώνονται με συνδετικό ιστό, ο οποίος όμως είναι λειτουργικά κατώτερος και ευένδοτος. Αποτέλεσμα αυτού είναι η διάταση της αορτής με χαρακτηριστική εικόνα της έσω επιφάνειάς της, που παρουσιάζει αφ' ενός εντυπώματα και εμβυθύνσεις και αφ' ετέρου παράλληλες γραμμώσεις και πτυχές.

Οι αλλοιώσεις μπορεί να έχουν ως συνέπεια: α) απλή διάταση της αορτής β) ανεύρυσμα ανιούσας αορτής (**Εικ. 10α**) γ) ανεπάρκεια αορτικού στομίου δ) στένωση των στομίων των στεφανιαίων αρτηριών και ε) αθηροσκλήρυνση, ως επιπλοκή.



Η εγκεφαλική σφιλιδική αρτηρίτιδα είναι σπάνια σήμερα, χαρακτηρίζεται από ενδαρτηρίτιδα και περιαρτηρίτιδα των εγκεφαλικών αρτηριών και έχει ως συνέπεια την ισχαιμική ατροφία του εγκεφάλου.

β) Φυματιώδης αρτηρίτιδα

Σήμερα είναι σπάνια.

Ιστολογικά συνήθως οι προσβαλλόμενες αρτηρίες παρουσιάζουν αλλοιώσεις αποφρακτικής κοινής ενδαρτηρίτιδας. Είναι δυνατόν όμως γειτονικά φυμάτια να επεκταθούν στον έξω χιτώνα αρτηριών (π.χ. αορτής από φυματίωση λεμφαδένων μεσοθωρακίου) με πιθανό αποτέλεσμα τη δημιουργία ανευρυσμάτων.

γ) Ρευματική αρτηρίτιδα

Σε ρευματικό πυρετό: Μπορεί να συμβεί ενδαρτηρίτιδα και περιαρτηρίτιδα με οζίδια Aschoff των στεφανιαίων αρτηριών και των τροφόρων αγγείων της αορτής (vasa vasorum).

Σε ρευματοειδή αρθρίτιδα: Μπορεί να συμβεί μεσαορτίτιδα και έντονη αποφρακτική αρτηρίτιδα αρτηριών των κάτω άκρων.

3. Αρτηρίτιδες ανοσολογικής αρχής

α) Οζώδης πολυαρτηρίτιδα (κλασσικός τύπος)

Είναι αυτοάνοση νόσος οφειλόμενη σε ανοσοσυμπλέγματα. Τα υπεύθυνα αντιγόνα (όπως αντιοροί, σουλφοναμίδες, αυστραλιανό αντιγόνο) ανευρίσκονται σε αρκετές περιπτώσεις. Ανοσοϊστοχημική ανίχνευση του υπεύθυνου αντιγόνου π.χ. αυστραλιανού αντιγόνου, όπως και ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος μπορεί να γίνει στις ιστικές αλλοιώσεις.

Κλινικά: Οι εκδηλώσεις ποικίλλουν, εξαρτώμενες από την έκταση της προσβολής. Συνήθως προσβάλλονται μέσου και μικρού μεγέθους, μυϊκού τύπου, αρτηρίες της καρδιάς (**Εικ. 11α**), των νεφρών, του εντέρου, του κεντρικού νευρικού συστήματος, των σκελετικών μυών κ.α. Οι πνεύμονες δεν προσβάλλονται από οζώδη πολυαρτηρίτιδα. Συχνή αιτία θανάτου αποτελεί η νεφρική ανεπάρκεια με φαινόμενα υπέρτασης και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.



Ιστολογικά: Πρόκειται για νεκρωτική αρτηριΐτιδα, εστιακή και τμηματική. Στις αρχικές βλάβες παρατηρείται ινιδοειδής νέκρωση του τοιχώματος και πυκνή πολυμορφοπυρηνική φλεγμονώδης διήθηση με παρουσία και αρκετών ηωσινοφίλων λευκοκυττάρων (Εικ. 11β).

Αργότερα παρατηρείται απορρόφηση των στοιχείων της νέκρωσης και της οξείας φλεγμονής, επικράτηση λεμφοκυττάρων στις φλεγμονώδεις διηθήσεις και προοδευτική ίνωση.

Θρομβώσεις με απόφραξη του αγγειακού αυλού και ισχαιμικές νεκρώσεις των προσβαλλόμενων οργάνων και ιστών, ή δημιουργία ανευρυσμάτων με ρήξη και αιμορραγία είναι συχνές στην οξεία φάση της νόσου. Αργότερα η ίνωση και η ουλοποίηση μπορεί να προκαλούν μεγαλύτερες ισχαιμικές βλάβες ή και δημιουργία ανευρυσμάτων.

Χαρακτηριστικό ιστολογικό γνώρισμα της κλασσικής οξώδους πολυαρτηριΐτιδας είναι η σύγχρονη ανεύρεση α) ενεργών νεκρωτικών και β) επουλωμένων βλαβών σε διάφορους ιστούς και όργανα ή σε διάφορες εστίες στο ίδιο όργανο ή ιστό.

β) Κοκκιωμάτωση Wegener

Η κλασσική τριάδα της νόσου περιλαμβάνει: 1) νεκρωτικά κοκκιώματα ρίνας, παραρρινικών κοιλοτήτων και πνεύμονα, 2) αγγειΐτιδα μικρού και μέσου μεγέθους αγγείων, 3) νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα (εστιακή, τμηματική).

Η αιτιοπαθογένεια δεν είναι ξεκαθαρισμένη. Θεωρείται νόσος ανοσολογικής αρχής, στην οποία το αντιγονικό ερέθισμα πιθανώς εισέρχεται από τις αναπνευστικές οδούς.

Ιστολογικά: Η νεκρωτική αγγειΐτιδα αφορά μέσου και μικρού μεγέθους αγγεία. Παρατηρούνται φλεγμονώδεις διηθήσεις (από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και ιστιοκύτταρα), νέκρωση και καταστροφή του αγγειακού τοιχώματος και σχηματισμός ατελών κοκκιωμάτων γύρω από τις νεκρώσεις. Ινιδοειδής νέκρωση δεν παρατηρείται.

Οι αλλοιώσεις μπορεί να περιορίζονται μόνο στους πνεύμονες ή αντίθετα να συνοδεύονται από αλλοιώσεις αγγειΐτιδας και νεκρωτικών κοκκιωμάτων και άλλων οργάνων και ιστών, όπως σπλήνα, δέρματος, αρθρώσεων, Κ.Ν.Σ. και οφθαλμών.



γ) Αλλεργική κοκκιωματώση ή Σύνδρομο Churg-Strauss.

Χαρακτηρίζεται από κοκκιωματώδη φλεγμονή πλούσια σε ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα με προσβολή του αναπνευστικού και από νεκρωτική αγγειίτιδα μέσου και μικρού μεγέθους αγγείων (αρτηριών και φλεβών) διαφόρων οργάνων και ιστών, όπως καρδιάς, νεφρών, γαστρεντερικού, δέρματος, υποδορίου ιστού κ.α.

Κλινικά παρατηρούνται άσθμα και ηωσινοφιλία περιφερικού αίματος. Η νόσος, ιδίως χωρίς θεραπεία, έχει βαρεία πρόγνωση.

Ιστολογικά: Οι αλλοιώσεις των μεγαλύτερων αγγείων περιλαμβάνουν: Ινιδοειδή νέκρωση του αγγειακού τοιχώματος. Φλεγμονώδη διήθηση αυτού (από ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα). Τελικά η φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος γίνεται κοκκιωματώδης με επιθηλιοειδή κοκκιώματα (με ή χωρίς την παρουσία γιγαντοκυττάρων). Η αγγειίτιδα των μικρών αγγείων είναι συνήθως λευκοκυτταροκλαστική και παρατηρείται κυρίως στο δέρμα και στους πνεύμονες.

3. Αρτηριίτιδες άγνωστης αιτιολογίας

α) Γιγαντοκυτταρική (κροταφική) αρτηριίτιδα

Είναι μια κοκκιωματώδης αρτηριίτιδα με συχνή προσβολή των κρανιακών αρτηριών και κυρίως της κροταφικής, απ' όπου και ο όρος "κροταφική" αρτηριίτιδα. Επίσης μπορεί να προσβάλλονται η αορτή και οι μεγάλοι κλάδοι της ή και άλλες αρτηρίες, γεγονός που υποδηλώνει ότι πρόκειται για συστηματική νόσο.

Κλινικά: Συνήθως οι ασθενείς είναι >70 ετών, συχνότερα γυναίκες. Συχνές κλινικές εκδηλώσεις αποτελούν ο πόνος στην περιοχή των κροταφικών αρτηριών, η πυρεξία ή και ο συνδυασμός με ρευματική πολυμυαλγία. Η κλινική πορεία είναι συνήθως καλή με ή χωρίς κορτικοθεραπεία.

Η βαρύτερη επιπλοκή είναι η προσβολή της οφθαλμικής αρτηρίας, που μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση.

Ιστολογικά: Ο αρτηριακός αυλός είναι στενωμένος και σχισμοειδής. Παρατηρείται κοκκιωματώδης αντίδραση με γιγαντοκύτταρα γύρω από το έσω ελαστικό πέταλο, το οποίο είναι διεσπασμένο και φλεγμονώδης διήθηση του αρτηριακού τοιχώματος κυρίως



από λεμφοκύτταρα και ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα. Τελικά παρατηρείται ινώδης αντικατάσταση των αλλοιώσεων και μεγάλη απώλεια των λείων μυϊκών και ελαστικών ινών (Εικ. 12).

Παθογενετικά: Οι ιστολογικές αλλοιώσεις υποδηλώνουν ότι πρόκειται για φαγοκοκκίωμα εναντίον του ελαστικού ιστού. Αυτό μπορεί να είναι το αποτέλεσμα είτε γήρατος ή υπερευαισθησίας προς τον ελαστικό ιστό, όπου αμφότερες η χυμική και η κυτταρική υπερευαισθησία φαίνεται να παίζουν ρόλο.

β) Αποφρακτική θρομβογγειΐτιδα ή νόσος Burger.

Συνήθως προσβάλλονται οι αρτηρίες της κνήμης. Σπάνια προσβάλλονται οι αρτηρίες των άνω άκρων ή οι στεφανιαίες και οι εγκεφαλικές. Επίσης χαρακτηριστική είναι και η προσβολή φλεβών.

Κλινικά: Προσβάλλονται αποκλειστικά άνδρες, συνήθως δεινοί καπνιστές, ηλικίας <35 ετών. Κράμπες κάτω άκρων, διαλείπουσα χλωρότητα και περιφερική γάγγραινα αποτελούν τις συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις. Επίσης λόγω συμμετοχής υποδόριων φλεβών μπορεί να παρατηρηθεί κλινικά το σύνδρομο της μετάναστευτικής επιπολής θρομβοφλεβίτιδας.

Ιστολογικά: Σε πρόσφατες αλλοιώσεις παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση του αγγειακού τοιχώματος κυρίως από ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα. Αργότερα οι φλεγμονώδεις διηθήσεις αποτελούνται από λεμφοκύτταρα, μακροφάγα ή και σπάνια γιγαντοκύτταρα. Τελικά επέρχεται θρόμβωση, επέκταση της φλεγμονής στο θρόμβο και οργάνωση των αλλοιώσεων με τελικό αποτέλεσμα στένωση και απόφραξη του αγγειακού αυλού. Ασβέστωση των αλλοιώσεων δεν παρατηρείται. Επίσης ο μέσος χιτώνας και το έσω ελαστικό πέταλο διατηρούνται συνήθως ανέπαφα, σε αντιδιαστολή με ό,τι συμβαίνει στην αθηροσκλήρωση, όπου συχνά αυτά παρουσιάζουν δευτερογενείς αλλοιώσεις.

Αιτιοπαθογένεια: Η αιτιολογία δεν είναι γνωστή. Παθογενετικά φαίνεται η νόσος να έχει άμεση σχέση με το κάπνισμα. Οι ασθενείς στην πλειονότητά τους (87% των περιπτώσεων) παρουσιάζουν δερματική υπερευαισθησία σε πρωτεϊνικά συστατικά του καπνού. Επίσης η νόσος φαίνεται να σχετίζεται με ορισμένες υποομάδες του HLA αντιγονικού συστήματος.



B. Αγγειΐτιδες μικρών αγγείων

Προσβάλλονται τα μικρά αγγεία (αρτηρίδια, φλεβίδια, τριχοειδή). Μπορεί να εμφανίζονται αυτοτελώς ως αγγειΐτιδες μικρών αγγείων ή να συνοδεύουν αρτηριΐτιδες. Το βασικό ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό είναι η φλεγμονώδης διήθηση του αγγειακού τοιχώματος. Η φλεγμονώδης διήθηση μπορεί να είναι κυρίως ουδετεροφιλική, λεμφοκυτταρική ή κοκκιωματώδης. Νεκρωτικές αλλοιώσεις (συνήθως του τύπου της ινδοειδούς νέκρωσης) μπορεί να είναι παρούσες ή απύσες. Έτσι ανάλογα με τις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις διακρίνονται σε:

1) Πολυμορφοπυρηνικές (ουδετεροφιλικές)

α) Λευκοκυτταροκλαστική.

Είναι συνήθως το αποτέλεσμα εναπόθεσης στο αγγειακό τοίχωμα κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων, που κινητοποιούν τους ανοσοπαθολογικούς μηχανισμούς και κυρίως το συμπλήρωμα.

Μπορεί να περιορίζονται μόνο στο δέρμα ή να προσβάλλονται και άλλα όργανα κατά τρόπο συστηματικό.

Ιστολογικά: Παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση του αγγειακού τοιχώματος από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα. Πολλά από αυτά καταστρέφονται και δημιουργούνται εναποθέσεις πυρηνικών αποτριμμάτων, από όπου και η ονομασία λευκοκυτταροκλαστική. Συνήθως συνυπάρχει ινδοειδής νέκρωση του αγγειακού τοιχώματος. Ενδοαγγειακή θρόμβωση μπορεί να παρατηρηθεί.

β) Μη λευκοκυτταροκλαστική

Παρατηρείται κυρίως σε σηψαιμικές καταστάσεις, οξείες ή χρόνιες.

Ιστολογικά: Παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση του τοιχώματος από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα. Περιαγγειακά μπορεί να παρατηρηθούν αιμορραγικές διηθήσεις και νεκρώσεις

σηψαιμία
οξεία-χρόνια



2) Λεμφοκυτταρικές

Συχνά συνοδεύουν αυτοάνοσα νοσήματα, λοιμώξεις και κακοήθεις νεοπλασματικές νόσους.

αυτοάνοσα
λοιμώξεις
κακοήθειες

Ιστολογικά: Χαρακτηρίζονται από στρογγυλοκυτταρικές και κυρίως λεμφοκυτταρικές φλεγμονώδεις διηθήσεις, στο αγγειακό τοίχωμα και περιαγγειακά (Εικ. 13).

3) Ιστιοκυτταρικές / Κοκκιωματώδεις

Συνήθως συνυπάρχουν με λευκοκυτταροκλαστικές αγγειΐτιδες.

Αμιγείς κοκκιωματώδεις φλεγμονές απαντούν κυρίως στις μεγαλύτερες αρτηρίες και έχουν περιγραφεί παραπάνω.

III ΒΛΕΝΝΩΔΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΜΕΣΟΥ ΧΙΤΩΝΑ

(Ιδιοπαθής νέκρωση μέσου χιτώνα ή νόσος Erdheim)

Ιστολογικά: Παρατηρείται εκτεταμένη ή τμηματική απώλεια λείων μυϊκών και ελαστικών ινών του μέσου χιτώνα και συμπλήρωση των χασμάτων από βλενώδη θεμέλια ουσία, πλούσια σε βλεννοπολυσακχαρίτες.

Αιτιοπαθογενετικά ενοχοποιούνται διάφοροι παράγοντες, όπως ισχαιμικοί, γενετικοί (στο σύνδρομο Marfan) ή τοξικοί. Για το τελευταίο ενδεχόμενο υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις.



IV ANEYΡΥΣΜΑΤΑ

Ορισμός: Ανεύρυσμα καλείται κάθε μη φυσιολογική διάταση αγγείου, λόγω συγγενούς ή επίκτητης ευενδοτότητας του αρτηριακού τοιχώματος, το οποίο έτσι ενδίδει στην πίεση του αίματος και διατείνεται.

Ταξινόμηση: Τα ανευρύσματα διακρίνονται σε:

1. Αληθή: Το τοίχωμα του ανευρύσματος αποτελείται από όλους τους χιτώνες του αρτηριακού τοιχώματος.

2. Νόθα: Το τοίχωμα αποτελείται από συνδετικό ιστό.

Επίσης ανάλογα με την μορφολογία τους διακρίνονται σε:

1. Διαχωριστικά, τα οποία είναι συχνά σε νόσο Erdheim (Εικ. 14α)

2. Σακκοειδή, συχνά σε σύφιλη

3. Ατρακτοειδή, συχνά σε αθηροσκλήρωση (Εικ. 14β), (Εικ. 15)

Κατωτέρω θα περιγραφούν:

A. Ανευρύσματα Αορτής

1. Ανευρύσματα αορτικών κόλπων Valsava

2. Συφιλιδικά στην ανιούσα αορτή, αορτικό τόξο

3. Αθηροσκληρωτικά στην κοιλιακή αορτή, λαγόνιες αρτηρίες

4) Διαχωριστικά στο αορτικό τόξο και αορτή

B. Ανευρύσματα εγκεφαλικών αρτηριών

Γ. Αρτηριοφλεβώδη ανευρύσματα

Δ. Μυκωτικά ανευρύσματα

A. Ανευρύσματα Αορτής

1. Ανευρύσματα αορτικών κόλπων Valsava

Είναι σπάνια και μπορεί να είναι είτε επίκτητα (π.χ. σε σύφιλη, βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα) ή συγγενή (π.χ. στο σύνδρομο Marfan).

Μια πιθανή εξέλιξη είναι να υποστούν ρήξη και δημιουργία καρδιοαορτικού συριγγίου με αποτέλεσμα διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας. Για τη θεραπεία απαιτείται άμεση χειρουργική επέμβαση.

2. Συφιλιδικά ανευρύσματα

Είναι το αποτέλεσμα συφιλιδικής μεσαορτίτιδας. Σήμερα τα συφιλιδικά ανευρύσματα είναι σπάνια. Εντοπίζονται συνηθέστε-



ρα στην ανιούσα αορτή, και στο αορτικό τόξο και είναι συνήθως σακκοειδή.

Ως εξέλιξη μπορεί να συμβεί: α) Ρήξη προς την περικαρδιακή, ή την υπεζωκοτική κοιλότητα. β) Θρόμβωση, η οποία σπανιότατα μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη οργάνωση και απόφραξη του ανευρύσματος.

3. Αθηροσκληρωτικά ανευρύσματα

Είναι τα συχνότερα σήμερα. Συνηθέστερα συμβαίνουν σε άνδρες, ηλικίας >60 ετών. Εντοπίζονται συχνότερα στην κοιλιακή αορτή και στις λαγόνιες αρτηρίες. Συνήθως είναι ατρακτοειδή με μεγαλύτερη διάμετρο > 10 εκ. (Εικ. 15)

Οι πιθανές εξελίξεις περιλαμβάνουν: α) Θρόμβωση και εμβολικά φαινόμενα από αποσπώμενους θρόμβους. β) Σπανιότερα μπορεί να συμβεί ρήξη προς τον περιτοναϊκό ή οπισθοπεριτοναϊκό χώρο.

4. Διαχωριστικά ανευρύσματα αορτής

Δημιουργούνται λόγω εισόδου αίματος στο τοίχωμα της αορτής, συνήθως από σχισμή του έσω χιτώνα του αορτικού τόξου, μήκους 0,5-2 εκ. (Εικ. 14α), που έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό νέας κοιλότητας συνήθως στο μέσο χιτώνα, η οποία εκτείνεται σε όλη την περιφέρεια της αορτής και γεμίζει με αίμα.

Συχνότερα παρατηρούνται σε ηλικίες 50-70 ετών με αναλογία μεταξύ ανδρών και γυναικών 3:1. Όταν εμφανίζονται σε ηλικίες <40 ετών η νόσος Erdheim και κυρίως το σύνδρομο Marfan αποτελούν το υποκείμενο παθολογικό υπόστρωμα.

Γενικά το παθολογικό υπόστρωμα αποτελεί η βλεννώδης εκφύλιση του μέσου χιτώνα, ενώ ο εκλυτικός παράγοντας είναι η απότομη ανύψωση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικά ή και σε φυσιολογικά άτομα.

Εξέλιξη: α) Αιφνίδιος θάνατος μπορεί να προκληθεί i) λόγω ρήξης προς την περικαρδιακή κοιλότητα (επιπωματισμός καρδιάς), την υπεζωκοτική κοιλότητα ή προς κοίλο σπλάχνο ή ii) λόγω οξείας καρδιακής ανεπάρκειας χωρίς ρήξη του ανευρύσματος. β) Μπορεί να παρατηρηθεί μακρά επιβίωση, εάν η ρήξη συμβεί προς τον αυλό της αορτής. Σε αυτή την περίπτωση η αορτή παρου-



σιάζει δύο συγγεντρικούς αυλούς, σαν διπλό βαρέλι. Μια τέτοια εξέλιξη είναι ευνοϊκή για τον ασθενή, αφού το αίμα επανέρχεται στον αυλό της αορτής.

Β. Ανευρύσματα εγκεφαλικών αρτηριών (Berry aneurysms)

Αποτελούν τα συχνότερα των ανευρυσμάτων σε νεκροτομικά υλικό (7%). Σε ποσοστό 15% είναι πολλαπλά και αναπτύσσονται συνήθως στους αρτηριακούς κλάδους του κύκλου του Willis (Εικ. 16).

Παθογενετικά ενοχοποιούνται η βλεννώδης εκφύλιση του μέσου χιτώνα, η υπέρταση και η αθηροσκληρώση.

Εξέλιξη: α) Τα μικρά είναι συνήθως ασυμπτωματικά και αποτελούν τυχαίο νεκροτομικό εύρημα. β) Τα μεγαλύτερα μπορούν να υποστούν ρήξη με αποτέλεσμα υπαραχνοειδή ή εγκεφαλική αιμορραγία. γ) Μερικές φορές μπορεί να συμβεί εξίδρωση αίματος και αντιδραστική ίνωση του τοιχώματος του ανευρύσματος, λόγω ερεθισμού των μηνίγγων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση του τοιχώματος από τον συνδετικό ιστό και σε αποφυγή ρήξης. δ) Τέλος μπορεί να συμβεί θρόμβωση, οργάνωση θρόμβου και μεγέθυνση του ανευρύσματος, οπότε κλινικά εκδηλώνονται φαινόμενα εγκεφαλικής πίεσης.

Γ. Αρτηριοφλεβώδη ανευρύσματα

Ουσιαστικά πρόκειται για αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες ή συρίγγια, τα οποία είναι τραυματικής παθογένειας.

Εξέλιξη: α) Χειρουργική επέμβαση οδηγεί σε αποκατάσταση και ίαση. β) Επί μη χειρουργικής αποκατάστασης παρατηρείται προοδευτικά καρδιακή κάμψη, επειδή συνεχώς μια σημαντική ποσότητα αίματος παρακάμπτει μέρος της κυκλοφορίας, επανερχόμενη μέσω της φλέβας στην καρδιά, όπως μπορεί να συμβεί σε αρτηριοφλεβική επικοινωνία μεγάλων σχετικά αγγείων, π.χ. μηριαίων.

Δ. Μυκωτικά ανευρύσματα

Σήμερα είναι σπάνια. Συνήθως παρατηρούνται σε σηψαιμικές καταστάσεις, όπου συμβαίνει εμβολή σηπτικών θρόμβων σε μικρές αρτηρίες με αποτέλεσμα τη φλεγμονή και την εξασθένηση του αρτηριακού τοιχώματος και τελικά τον σχηματισμό μικρών ανευρυσμάτων.



ΦΛΕΒΕΣ

Προεισαγωγικές γνώσεις: Το φλεβικό τοίχωμα, όπως και το αρτηριακό, αποτελείται από τρεις χιτώνες (έσω, μέσος, έξω). Σε αντίθεση με τις αρτηρίες, οι φλέβες έχουν λεπτό μέσο χιτώνα με μεγάλη αναλογία κολλαγόνων έναντι λείων μυϊκών ινών και ελαστικές ίνες αραιές χωρίς οργάνωσή τους σε έσω και έξω ελαστικό πέταλο. Επίσης φέρουν, όπως και τα λεμφικά αγγεία, σύστημα βαλβίδων (ένα ζεύγος ανά 1-6 εκ.).

Η λειτουργική σημασία των βαλβίδων είναι μεγάλη, επειδή παρεμποδίζουν την παλινδρόμηση του αίματος και την αύξηση της υδροστατικής πίεσης στα κατώτερα μέρη του σώματος κατά την όρθια στάση.

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΦΛΕΒΩΝ

I. Κιρσοί φλεβών

Αποτελούν συνηθισμένη πάθηση με σχετικά μεγάλη συχνότητα (10-17%) στο γενικό πληθυσμό. Συνήθως προσβάλλονται φλέβες των κάτω άκρων, οι οποίες εμφανίζονται διατεταμένες και οφιοειδείς.

Διακρίνονται σε: **α) Πρωτοπαθείς και β) Δευτεροπαθείς.**

Οι πρωτοπαθείς φαίνεται να δημιουργούνται, λόγω ιδιοσυστατικής ασθενικότητας του φλεβικού τοιχώματος, ενώ οι δευτεροπαθείς, λόγω αύξησης της ενδοφλεβικής πίεσης (π.χ. σε παρατεταμένη ορθοστασία, καρδιακή ανεπάρκεια, αύξηση ενδοκοιλιακής πίεσης σε εγκυμοσύνη και άλλες καταστάσεις). Ανάλογα με την εντόπισή τους διακρίνονται στους ακόλουθους τύπους.

Τύποι κιρσών: α) Κιρσοί κάτω άκρων, που είναι συχνότεροι στις γυναίκες, β) Αιμορροΐδες που αντιστοιχούν σε κιρσούς του έσω και έξω αιμορροϊδικού πλέγματος, γ) Κιρσοί οισοφάγου, δ) Κιρσοκήλη όρχεων.

Ιστολογικά: Αρχικά παρατηρείται μικρή υπερπλασία λείων μυϊκών και ελαστικών ινών. Τελικά συμβαίνει ινώδης αντικατάσταση, υαλοειδής εκφύλιση και αποτιάνωση. Η θρόμβωση είναι συνηθι-



σμένο φαινόμενο και μπορεί να οδηγήσει σε εστιακή πάχυνση του τοιχώματος. Σπάνια μπορεί να συμβεί εκτεταμένη θρομβωτική απόφραξη της φλέβας, που έχει ως αποτέλεσμα τον αυτόματο, χωρίς χειρουργική εκτομή, αποκλεισμό της πάσχουσας φλέβας.

II. Φλεβίτιδες-Θρομβοφλεβίτιδες

Φλεβίτιδα είναι η φλεγμονή μικρών φλεβών, που συνήθως συμβαίνει σε περιοχές οξείας φλεγμονής. Όταν συμβαίνει και θρόμβωση, μιλάμε για θρομβοφλεβίτιδα. Σ' αυτή την περίπτωση ο μεγαλύτερος κίνδυνος είναι η διεύδυση μικροβίων στο θρόμβο, η ρευστοποίησή του και οι μεταστατικές πναιμικές αλλοιώσεις από σπηπικά έμβολα π.χ. θρομβοφλεβίτιδα σφαγίτιδας φλέβας με μέση πυώδη ωτίτιδα και μαστοειδίτιδα.

Η καλούμενη “μεταστατική θρομβοφλεβίτιδα” χαρακτηρίζεται από επανειλημμένα επεισόδια προσβολής υποδοριών φλεβών. Εκδηλώνεται κλινικά είτε ως α) ιδιοπαθής θρομβοφλεβίτιδα, ή β) ως συνοδός εκδήλωση νόσου του Burger και κακοήθων νεοπλασμάτων (κυρίως του παγκρέατος). Στην τελευταία περίπτωση η θρομβοφλεβίτιδα αποδίδεται σε αλλεργική αντίδραση του φλεβικού τοιχώματος σε πρωτεϊνικά προϊόντα του νεοπλασματος.

III. Φλεβοθρόμβωση

Χαρακτηρίζεται από θρόμβωση φλέβας χωρίς συνοδό ουσιώδη φλεγμονή. Οι βασικοί παθογενετικοί παράγοντες είναι η καλούμενη τριάδα Virchow, δηλαδή: α) η αλλοίωση του φλεβικού τοιχώματος, β) η επιβράδυνση της ροής του αίματος, γ) η αυξημένη πηκτικότητα του αίματος.

Φλεβοθρόμβωση παρατηρείται συχνά α) σε ηλικιωμένους, λόγω ακινησίας, κατάκλισης και καρδιακής ανεπάρκειας, β) μετά τραύμα, εγχειρήσεις και λοχειά, γ) σε λήψη αντισυλληπτικών χαπιών, δ) σε υπεροξείες περιπτώσεις άτυπου ερυθματώδους λύκου, όπου, λόγω συνδρόμου καρδιολιπίνης (μαζική υπερπαραγωγή αντισωμάτων εναντίον της καρδιολιπίνης και πρόκληση υπερπηκτικότητας), παρατηρείται εκτεταμένη θρόμβωση φλεβών, κυρίως του γαστρεντερικού σωλήνα και των κάτω άκρων.



ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑ

Παθήσεις λεμφαγγείων

I. Λεμφαγγειΐτιδες, που συμβαίνουν συνήθως σε περιπτώσεις οξείας μικροβιακής φλεγμονής. Μικροσκοπικά παρατηρούνται διευρυσμένα λεμφικά αγγεία, που περιέχουν άφθονο ινωδογόνο, λευκοκύτταρα και κυτταρικά αποτρίμματα.

II. Λεμφική απόφραξη και Λεμφοίδημα, μπορεί να συμβεί σε φλεγμονές, νεοπλάσματα, μηχανική πίεση από ζωϊκά παράσιτα, (π.χ. φιλαρίαση) και σε εκτεταμένες εγχειρήσεις (π.χ. μαστεκτομή). Η λεμφική απόφραξη ή λεμφοίδημα μπορεί να εκδηλωθεί με οίδημα και διόγκωση ενός σκέλους ή με ανάπτυξη χυλοθώρακα ή χυλοπερικαρδίου. Όταν η διόγκωση του προσβλημένου σκέλους είναι μεγάλη, τότε μιλούμε για ελεφαντίαση (π.χ. σε φιλαρίαση).

Στη νόσο του Milroy, που αποτελεί συγγενές, οικογενές, εντοπισμένο λεμφοίδημα, συνήθως προσβάλλεται μεμονωμένα ένα σκέλος. Παρατηρείται υπερπλασία λεμφαγγείων, διάτασή τους και απώλεια βαλβίδων. Συχνότερα προσβάλλονται οι γυναίκες.

III. Καρκινωματώδης λεμφαγγειΐτιδα, συμβαίνει σε εκτεταμένη διήθηση λεμφαγγείων από καρκινωματώδη κύτταρα. Ο όρος λεμφαγγειΐτιδα είναι αδόκιμος, αφού δεν πρόκειται για πραγματική φλεγμονή.

Μακροσκοπικά: Τα λεμφαγγεία εμφανίζονται ως λευκές αναστομούμενες γραμμές.

Μικροσκοπικά: Καρκινωματώδεις βλάστες αναγνωρίζονται εντός των λεμφαγγείων.



ΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

Εισαγωγή

Οι αγγειακοί όγκοι αποτελούν τους συχνότερους όγκους του δέρματος και των μαλακών μορίων. Στην πλειονότητά τους είναι καλοήθεις επεξεργασίες και σε αρκετές περιπτώσεις δεν είναι βέβαιο αν αντιπροσωπεύουν γνήσια νεοπλάσματα, συγγενείς διαμαρτίες στη διάπλαση ή αμαρτώματα. Όπως είναι γνωστό, τα αμαρτώματα ορίζονται ως τοπικές υπερβολικές ογκοειδείς αναπτύξεις ώριμων κυττάρων, που και κανονικά ανευρίσκονται σε ένα όργανο ή ιστό. Τα κύτταρα στα αμαρτώματα, παρ' όλο που είναι φυσιολογικά, δεν συντάσσονται κανονικά, όπως αυτό απαιτεί η οργανοειδής διαμόρφωση κάθε ιστού. Τα αμαρτώματα δεν είναι νεοπλασματικές επεξεργασίες και από μια άποψη αποτελούν συγγενείς ανωμαλίες (διαμαρτίες στη διάπλαση).

Σε μερικούς αγγειακούς όγκους, όπως αιμαγγειώματα και λεμφαγγειώματα είναι συχνά δύσκολο να πούμε, αν αυτά είναι γνήσια νεοπλάσματα ή αμαρτώματα/διαμαρτίες. Μερικοί προτείνουν ότι ο διαχωρισμός αυτός θα πρέπει να γίνεται με ιστολογικά κριτήρια (π.χ.αγγειομάτωση αποτελεί αμαρτώμα), ενώ άλλοι προτείνουν να γίνεται με βάση την κλινική τους εμφάνιση (π.χ. όταν εμφανίζονται από της γέννησης ή τα πρώτα χρόνια της ζωής είναι αμαρτώματα και όχι νεοπλάσματα). Εν τούτοις και με αυτά τα κριτήρια εξακολουθούν να υπάρχουν δυσκολίες στην ακριβή ταξινόμησή τους.

Ιστογένεση: Οι αγγειακοί όγκοι παραδοσιακά περιλαμβάνουν βλάβες που μπορεί να ξεκινούν από το ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων, από το ενδοθήλιο των λεμφικών αγγείων ή από εξειδικευμένα περιαγγειακά κύτταρα, δηλαδή τα τολυπόδη κύτταρα και τα περικύτταρα.



Κατωτέρω θα περιγραφούν αγγειακοί όγκοι ταξινομούμενοι σε 3 κατηγορίες:

I. Αμαγγιώματα - Αγγειώματα.

Εδώ περιλαμβάνονται:

- 1) Αιμαγγειώματα [Τριχοειδή, Σηραγγώδη και Πλεξοειδή]
- 2) Λεμφαγγειώματα [Τριχοειδή και Σηραγγώδη]

II. Τολυπώδεις όγκοι

III. Γνήσια νεοπλάσματα αγγείων

Εδώ περιλαμβάνονται:

- 1) Νεοπλάσματα αιμοφόρων αγγείων
- 2) Νεοπλάσματα λεμφικών αγγείων

1. Αιμαγγειώματα:

α) Τριχοειδή αιμαγγειώματα: Αποτελούν τον συχνότερο αγγειακό όγκο της βρεφικής ηλικίας. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων πρόκειται για συγγενείς ανωμαλίες, που εμφανίζονται από τη γέννηση ή τους πρώτους 6 μήνες της ζωής. Εντοπίζονται κυρίως στο δέρμα ή σε βλεννογόνους (στόματος, εντέρου) και σε συμπαγή όργανα (νεφροί, εγκέφαλος). Είναι συχνότερα στα θήλεα παρά στα άρρενα άτομα.

Ιστολογικά: Παρατηρούνται πυκνά διατασσόμενοι τριχοειδείς αγγειακοί χώροι, που αρχικά επενδύονται από προβάλλοντα ενδοθηλιακά κύτταρα. Καθώς η βλάβη ωριμάζει, τα αγγεία διατείνονται και επενδύονται από αποπλατυσμένα ενδοθηλιακά κύτταρα (Εικ. 17α).

Βιολογική συμπεριφορά: Αποτελούν καλοήγη επεξεργασία. Μετά από μια περίοδο ανάπτυξης, ακολουθεί αυτόματη υποχώρηση στην ηλικία των 6-7 ετών στην πλειονότητα των περιπτώσεων.

Οι κύριες επιπλοκές είναι: α) αισθητική και β) αιμορραγίες ζωτικών οργάνων.

β) Σηραγγώδη αιμαγγειώματα: Η ηλικία, το φύλο και η εντόπιση (δέρμα, βλεννογόνοι και όργανα, όπως ήπαρ, σπλήνας) είναι ανάλογη των τριχοειδών αιμαγγειωμάτων. Σε αντίθεση με τα τριχοειδή αιμαγγειώματα, τα σηραγγώδη τείνουν να είναι σημαντικά μεγαλύτερα με φτωχά αφοριζόμενα όρια και σπανίως υποχωρούν αυτόματα. Επί πλέον αυτά μπορεί να συνδυάζονται με πολλαπλά ενχονδρώ-



ματα (σύνδρομο Maffucci), με θρομβοπενία, λόγω υπερκατανάλωσης αιμοπεταλίων (σύνδρομο Kasabach-Merrit) ή με αγγειακές βλάβες του γαστρεντερικού σωλήνα (σύνδρομο blue rubber bleb spils).

Επιπλοκές: α) αισθητική, β) αιμορραγία, γ) αιμορραγικά θρομβοπενικά φαινόμενα.

Ιστολογικά: Αποτελούνται από σφραγγώδεις αγγειακούς χώρους, που επενδύονται από αποπλατυσμένα ενδοθηλιακά κύτταρα (Εικ. 17β). Θρόμβωση και δυστροφική ασβέστωση μπορεί να συνυπάρχουν.

γ) **Πλεξοειδή αιμαγγειώματα:** Αποτελούν γνήσια αμαρτώματα. **Ιστολογικά** αποτελούνται από δυσπλαστικά αγγεία, οφιοειδώς φερόμενα.

2. Λεμφαγγειώματα:

α) **Τριχοειδή λεμφαγγειώματα.** Συνηθέστερα εντοπίζονται στη γλώσσα, στον στοματικό βλεννογόνο και στον υποδόριο ιστό.

Ιστολογικά: Αποτελούνται από πυκνά διατασσόμενους τριχοειδείς αγγειακούς χώρους, που περιέχουν λέμφο.

Οι κύριες επιπλοκές τους είναι τα αισθητικά προβλήματα.

β) **Σφραγγώδη λεμφαγγειώματα.** Έχουν ανάλογη εντόπιση με τα τριχοειδή λεμφαγγειώματα. Ένα κλασσικό παράδειγμα αποτελεί το καλούμενο κυστικό ύγρωμα, που αναπτύσσεται συγγενώς στον υποδόριο ιστό της τραχηλικής χώρας.

Ιστολογικά: Αποτελούνται από σφραγγώδεις ή κυστικούς λεμφικούς αγγειακούς χώρους, που περιέχουν λέμφο.

Επιπλοκές: Αισθητικά κυρίως προβλήματα.

II. Τολυπώδεις όγκοι (Glomus Tumors)

Συνήθως αναπτύσσονται στα άκρα των δακτύλων νεαρών ενηλίκων. Σπανιότερες εντοπίσεις περιλαμβάνουν τον υποδόριο ιστό ή και εσωτερικά όργανα.

Κλινικά χαρακτηρίζονται από παροξυσμικό πόνο.

Ιστολογικά: Αποτελούνται από αγγειακούς χώρους, περιβαλλό-



μενους από πολλές στοιβάδες κυττάρων με επιθηλιακούς χαρακτήρες (ομοιόμορφα, στρογγυλά κύτταρα με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, διατασσόμενα σε νησίδες ή δοκίδες). Οι περιπτώσεις με εμφανή διατεταμένα αγγεία καλούνται **γλομαγγειώματα (Εικ. 18)**.

Ιστογένεση: Προέρχονται από τα εξιδικευμένα συσταλά κύτταρα του τοιχώματος των θερμορρυθμιστικών αρτηριοφλεβωδών αναστομώνσεων, τα τολυπώδη κύτταρα.

Βιολογική συμπεριφορά: Συνήθως συμπεριφέρονται ως αματώματα. Σπανίως αντιστοιχούν σε γνήσια καλοήγη νεοπλάσματα και εξαιρετικά σπάνια σε κακοήγη νεοπλάσματα με μεταστατική δυναμικότητα.

III. Γνήσια νεοπλάσματα αγγείων

1. Νεοπλάσματα αιμοφόρων αγγείων:

α) **Καλοήθες αιμαγγειοενδοθηλίωμα:** Εντοπίζεται κυρίως στο δέρμα και τους υποδόριους ιστούς σε παιδιά και σπανιότερα σε ενήλικες. Είναι καλοήγη νεοπλάσματα με βραδεία ανάπτυξη. Σπάνια μπορεί να συμβεί κακοήθης εξαλλαγή.

Ιστολογικά: Αποτελούνται από αγγειακούς χώρους ποικίλου μεγέθους ή από συμπαγείς νησίδες με προβάλλοντα και έντονα πολλαπλασιαζόμενα ενδοθηλιακά κύτταρα.

β) **Αιμαγγειοπερικύττωμα:** Έχουν περιγραφεί σε όλα τα μέρη του σώματος. Η βιολογική τους συμπεριφορά μπορεί να είναι καλοήθης ή κακοήθης. Μεταστάσεις έχουν αναφερθεί στο 12% των περιπτώσεων. Πρόβλεψη της βιολογικής συμπεριφοράς από την ιστολογική εικόνα δεν είναι δυνατή. Μερικές φορές συνδυάζονται με σύνδρομο υπογλυκαιμίας, λόγω έκκρισης από τα νεοπλασματικά κύτταρα ουσίας με δράση ινσουλίνης.

Ιστολογικά: Αποτελούνται από τριχοειδικούς κυρίως αγγειακούς χώρους, περιβαλλόμενους από ατρακτοειδή ή πολυγωνικά νεοπλασματικά περικύτταρα (Εικ. 19). Η χρώση αργύρου για δικτυωτές ίνες διαχωρίζει σαφώς τα ενδοθήλια από τα νεοπλασματικά περικύτταρα.

γ) **Αιμαγγειοενδοθηλιοσάρκωμα:** Συχνά εντοπίζονται στα οστά, μυς, ήπαρ, σπλήνα, υποδόριο ιστό και οπισθοπεριτόναιο. Είναι



κακοήθη νεοπλάσματα με διηθητική ανάπτυξη ή και μεταστάσεις στους πνεύμονες και άλλα όργανα (Εικ. 20).

Αιτιολογία: Διάφορες ουσίες και παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί, όπως το θόριο, που χρησιμοποιούσαν παλαιότερα για την απεικόνιση του ήπατος στο καλούμενο Thorotrast και περισσότερο πρόσφατα το χλωριούχο βινύλιο σε εργάτες βιομηχανιών πλαστικών.

Ιστολογικά: Αποτελούνται από αγγειακούς χώρους με αναπλαστικά νεοπλασματικά ενδοθηλιακά κύτταρα και εμφανίζουν διηθητική ανάπτυξη (Εικ. 20β).

δ) Σάρκωμα Kaposi: Σε νεαρά άτομα και κυρίως σε νεαρούς άνδρες το σάρκωμα Kaposi συνήθως αναπτύσσεται ως συστηματική νόσος με πολλαπλές βλάβες στο δέρμα, υποδόριο ιστό ή και έσωτερικά όργανα/ιστούς.

Σε μεγαλύτερα άτομα συνήθως αναπτύσσεται ως μονήρης βλάβη κυρίως των κάτω άκρων και έχει μιά ήπια καλοήγη πορεία (Εικ. 21α).

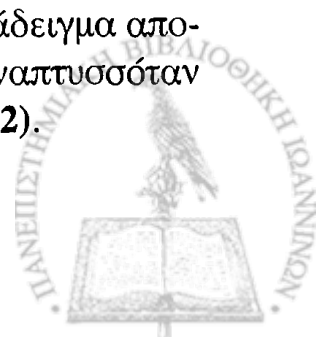
Συχνά συνδυάζεται με α) κακοήθη λεμφώματα, β) σύνδρομο AIDS και γ) ανοσοκαταστολή (π.χ. σε άτομα με μεταμοσχεύσεις οργάνων).

Ιστολογικά: Διακρίνονται δύο στάδια: α) Πρώιμο ή φλεγμονώδες στάδιο, το οποίο δεν είναι διαγνωστικό, β) Αγγειωματώδες, σαρκωματώδες στάδιο, το οποίο είναι διαγνωστικό. Σε αυτό το στάδιο παρατηρούνται αγγειωματώδεις περιοχές με εξαγγείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων, αναμειγνυόμενες με δεσμίδες ταινιοειδών κυττάρων, που εμφανίζουν πολλές μιτώσεις (Εικ. 21β).

2. Νεοπλάσματα λεμφικών αγγείων

α) Λεμφαγγειοπερικύττωμα: Είναι καλοήθες νεόπλασμα. Συχνά συνδυάζεται με οζώδη σκλήρυνση, η οποία κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από πολυσυστηματικά αμαρτώματα (εγκεφάλου, αμφιβληστροειδούς, δέρματος, καρδιάς).

β) Λεμφαγγειοσάρκωμα: Είναι κακοήθες και συνήθως εντοπίζεται σε περιοχές με μακροχρόνιο λεμφοίδημα. Τυπικό παράδειγμα αποτελεί το λεμφαγγειοσάρκωμα των άνω άκρων, που αναπτυσσόταν παλαιότερα σε περιπτώσεις ριζικής μαστεκτομής (Εικ. 22).



ΚΑΡΔΙΑ

Προεισαγωγικές γνώσεις: Το μέγεθος της καρδιάς ποικίλλει, εξαρτώμενο από την ηλικία, το φύλο και την κατασκευή του σώματος. Το βάρος της στους ενήλικες κυμαίνεται από 230-280 γραμ. στις γυναίκες και 280-340 γραμ. στους άνδρες. Το σχήμα της ποικίλλει στον ζώντα οργανισμό, ενώ στην πτωματική καρδιά έχει σχήμα τρίπλευρης πυραμίδας.

Αποτελείται από 2 μεγάλα μέρη: Το κολπικό και το κοιλιακό, που διαχωρίζονται από την στεφανιαία ή κολποκοιλιακή αύλακα.

Η καρδιά βρίσκεται εντός ινώδους θυλάκου, του περικαρδίου, στην κάτω μοίρα του πρόσθιου μεσοπνευμόνιου χώρου.

Κατασκευή Καρδιάς: Το τοίχωμα της καρδιάς συγκροτείται από α) το μυοκάρδιο, που καλύπτεται εσωτερικά από το ενδοκάρδιο και εξωτερικά από το επικάρδιο, β) τέσσερις ινώδεις δακτυλίους, που συνιστούν τον ινώδη σκελετό της καρδιάς και γ) από αγγεία και νεύρα.

Ιστολογικά: α) *Ενδοκάρδιο:* Αποτελείται από έναν στοιίχο ενδοθηλιακών κυττάρων και από συνδετικό ιστό, που περιέχει αγγεία και τις ίνες του συστήματος παραγωγής και αγωγής των ώσεων.

β) *Μυοκάρδιο:* Αποτελείται από συγκυτιακό δίκτυο γραμμωτών μυϊκών ινών, που διαφέρουν μορφολογικά και λειτουργικά από τις σκελετικές γραμμωτές μυϊκές ίνες και από συνδετικό ιστό, που φέρει αγγεία και νεύρα.

γ) *Επικάρδιο:* Αντιστοιχεί στο περισπλάχνιο πέταλο του ορογόνου περικαρδίου, περιβάλλει εξωτερικά την καρδιά και ιστολογικά αποτελείται από συνδετικό ιστό με αγγεία, νεύρα, νευρικά γάγγλια και ποικίλη ποσότητα λιπώδους ιστού. Εξωτερικά το επικάρδιο καλύπτεται από μία στοιβάδα μεσοθηλιακών κυττάρων.

Οι βαλβίδες της καρδιάς διακρίνονται στις α) μηνοειδείς των αρτηριακών στομίων (πνευμονική και αορτική) και β) στις κολποκοιλιακές (μυοειδής και τριγλώχινα).



Ιστολογικά οι γλωχίνες των βαλβίδων αποτελούνται από πυκνό ινώδη ιστό με κολλαγόνες και ελαστικές ίνες και πρωτεογλυκάνες. Καλύπτονται από ενδοκάρδιο και στις δύο πλευρές τους. Οι μηννοειδείς είναι λεπτότερες από τις κολποκοιλιακές και δεν περιέχουν αγγεία, ούτε λείες μυϊκές ίνες.

Αγγείωση καρδιάς: Η καρδιά αιματώνεται από την αριστερή και δεξιά στεφανιαία αρτηρία, οι οποίες εκφύονται από την αρχή της αορτής (αριστερό και δεξιό μηννοειδή κόλπο της αορτής ή κόλπους του Valsava). Η αριστερή στεφανιαία αρτηρία δίνει τον πρόσθιο κατιόντα και τον περισπώμενο κλάδο και η δεξιά στεφανιαία τον οπίσθιο κατιόντα κλάδο. Αυτοί στην πορεία τους δίνουν προοδευτικά μικρότερους κολπικούς και κοιλιακούς κλάδους.

Οι κύριες φλέβες της καρδιάς (μείζων, ελάσσων και μέση) καταλήγουν στον στεφανιαίο κόλπο.

Στεφανιαία αρτηριακή κυκλοφορία:

Η κατανομή των στεφανιαίων αρτηριών δεν είναι ίδια για όλους τους οργανισμούς. Διακρίνονται τρεις κύριοι ανατομικοί τύποι κατανομής στεφανιαίων αρτηριών: 1) Ο καθ' υπεροχήν δεξιός, που είναι συχνότερος στον άνθρωπο, 2) ο ισότιμος ή ισόρροπος τύπος, που είναι συχνότερος στις γυναίκες και συνδυάζεται σπανιότερα με ισχαιμική καρδιακή νόσο και 3) ο καθ' υπεροχήν αριστερός, ο οποίος είναι συχνότερος στους άνδρες, που εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα ισχαιμικής καρδιακής νόσου.

Άλλη ιδιομορφία της στεφανιαίας αρτηριακής κυκλοφορίας είναι η ύπαρξη άφθονων αναστομωτικών κλάδων μεταξύ αρτηριακών και φλεβικών αγγείων όπως και μεταξύ καρδιακών κοιλοτήτων και στεφανιαίων αγγείων. Έτσι μπορεί να αναπτυχθεί ικανοποιητική παράπλευρη κυκλοφορία σε βαθμιαία στένωση των στεφανιαίων. Επίσης στη δεξιά κοιλία, που είναι λεπτότερη της αριστερής και διαθέτει περισσότερους αναστομωτικούς κλάδους, αναπτύσσεται καλή παράπλευρη κυκλοφορία.

Η σχέση μυϊκών ινών και αγγείων στις κοιλίες της καρδιάς διαφέρει. Στην αριστερή κοιλία είναι 3:1 και στη δεξιά κοιλία 2:1. Έτσι εξηγείται η καλλίτερη αιμάτωση της δεξιάς κοιλίας και η μεγαλύτερη διαταραχή αυτής της σχέσης σε υπερτροφία του μυο-



καρδίου, που συμβαίνει συνήθως στην αριστερή κοιλία.

Τέλος σημειώνεται ότι η αιμάτωση του κολποκοιλιακού κόμβου γίνεται από τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία στο 84% των ανδρών και στο 93% των γυναικών.

Αυτές οι ιδιομορφίες της στεφανιαίας αρτηριακής κυκλοφορίας είναι ιδιαίτερης λειτουργικής σημασίας και εξηγούν τα φαινόμενα της συχνότερης εμφάνισης εμφραγμάτων στην αριστερή κοιλία όπως και το γεγονός ότι τα καρδιακά εμφράγματα είναι πιο βαρεια σε νεαρά άτομα παρά σε ηλικιωμένα. Στα τελευταία, σε περιπτώσεις βαθμιαίας στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών, αναπτύσσεται προοδευτικά σημαντική παράπλευρη κυκλοφορία, ενώ στα νεαρά άτομα αυτό δεν συμβαίνει.

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Επιδημιολογικά στοιχεία.

Οι παθήσεις της καρδιάς αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες και ευθύνονται για το 40% της θνησιμότητας (στις ΗΠΑ ευθύνονται για 335 θανάτους ανά 100.000 άτομα).

Οι συχνότερες από αυτές, οι οποίες ευθύνονται για το 85%-90% της θνησιμότητας από καρδιακά νοσήματα, είναι η ισχαιμική καρδιακή νόσος (συχνότερη), η υπερτασική καρδιοπάθεια, οι βαλβιδοπάθειες και οι συγγενείς καρδιοπάθειες.

Από άποψη τοπογραφικής προσβολής διακρίνονται σε παθήσεις μυοκαρδίου, παθήσεις ενδοκαρδίου και παθήσεις περικαρδίου. Συνήθως μια πάθηση προσβάλλει περισσότερα του ενός από τα τμήματα του καρδιακού τοιχώματος, αν και οι βαρύτερες αλλοιώσεις εντοπίζονται σε ένα από αυτά, δηλαδή ή στο μυοκάρδιο ή στο ενδοκάρδιο ή στο περικάρδιο.

Οι παθήσεις της καρδιάς, που θα περιγραφούν είναι οι ακόλουθες:

- I. Ισχαιμική καρδιακή νόσος
- II. Ρευματική καρδιακή νόσος
- III. Ενδοκαρδίτιδες
- IV. Μυοκαρδίτιδες
- V. Περικαρδίτιδες
- VI. Καρδιομυοπάθειες
- VII. Νεοπλάσματα καρδιάς



Η υπερτασική καρδιοπάθεια και οι συγγενείς καρδιοπάθειες δεν θα περιγραφούν, επειδή είναι κυρίως κλινικού και χειρουργικού ενδιαφέροντος αντίστοιχα. Εξ άλλου για την υπέρταση αναφερθήκαμε στο κεφάλαιο των αγγείων.

I. ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ (I.K.N.)

Ορισμός: Πρόκειται για ένα φάσμα κλινικών και παθολογοανατομικών εκδηλώσεων, που προκαλούνται από διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της επάρκειας της αιματικής τροφοδότησης και των μεταβολικών απαιτήσεων της καρδιάς.

Οι δυνητικοί μηχανισμοί πρόκλησης I.K.N. περιλαμβάνουν: 1) την ελάττωση ή πλήρη διακοπή της αιμάτωσης του μυοκαρδίου, 2) τις αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις του μυοκαρδίου και 3) την ελάττωση του διαθέσιμου οξυγόνου στο προσκομιζόμενο αίμα. Συχνότερα συμβαίνει ο πρώτος μηχανισμός, ως συνέπεια παθολογικών επεξεργασιών των στεφανιαίων αρτηριών, δηλαδή ως αποτέλεσμα στεφανιαίας αρτηριακής νόσου.

Επιδημιολογικά στοιχεία: Συχνότερα προσβάλλονται άνδρες, ηλικίας 35-65 ετών. Η αναλογία μεταξύ ανδρών γυναικών είναι 4:1. Αποτελεί την συχνότερη από όλες τις καρδιακές παθήσεις και ευθύνεται για το 60-75% της θνησιμότητας από καρδιακά νοσήματα και για το 30-40% της συνολικής θνησιμότητας στο Δυτικό Κόσμο. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχει παρατηρηθεί ελάττωση της θνησιμότητας από I.K.N. σε αρκετές χώρες, η οποία σχετίστηκε με τη μείωση της σοβαρότητας της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών. Ευνοϊκά φαίνεται να επέδρασαν η ρύθμιση της υπέρτασης, η διακοπή του καπνίσματος, η διατροφή με χαμηλή περιεκτικότητα σε χοληστερόλη, η σωματική άσκηση και η μείωση του σωματικού βάρους καθώς και η βελτίωση στους τρόπους θεραπευτικής αντιμετώπισής της (αγγειοπλαστική, εγχειρήσεις παράκαμψης).

Αιτιοπαθογένεια: Η I.K.N. σχετίζεται κυρίως με παθήσεις των στεφανιαίων αρτηριών. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων (90%) το αίτιο είναι η αθηροσκληρυντική στένωση μεγάλων κλάδων των στεφανιαίων αρτηριών. Άλλα αίτια I.K.N. είναι: α) Στέ-



νωση στομίων στεφανιαίων αρτηριών από σύφιλη ή αθηροσκληρυνση. β) Αρτηριίτιδες στεφανιαίων, όπως οζώδης πολυαρτηριίτιδα, ρευματική και γιγαντοκυτταρική αρτηριίτιδα. γ) Εμβολή και θρόμβωση στεφανιαίων αρτηριών από διάφορες αιτίες, όπως βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, αθηροσκληρυνση αορτής, δρεπανοκυτταρική αναιμία, κ.α. δ) Ασβέστωση του μέσου χιτώνα των στεφανιαίων στα παιδιά. ε) Άλλες παθήσεις στεφανιαίων, όπως ανεύρυσμα, τραύμα, συγγενείς ανωμαλίες ή άλλες καταστάσεις, όπως υποτασιικές κρίσεις, καταπληξία και αναιμία.

Άλλοι παράγοντες που δρουν επιβαρυντικά και εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της I.K.N. είναι: α) Η υπέρταση, που όχι μόνο επιβαρύνει τις αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις αλλά επιπλέον προκαλεί υπερτροφία του μυοκαρδίου. β) Η συγκίνηση και γενικά η ψυχική ιδιοσυγκρασία, που μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου και επί πλέον αγγειοσύσπαση. γ) Το κάπνισμα, που προκαλεί αγγειοσύσπαση και σημαντική μεθαιμοσφαιριναιμία.

Όλες αυτές οι παθήσεις και καταστάσεις, που προαναφέρθηκαν, αποτελούν δυνητικές αιτίες μερικής ή ολικής ισχαιμίας μιας περιοχής του μυοκαρδίου.

Ανάλογα με το βαθμό και τη σοβαρότητα της ισχαιμίας τέσσερα βασικά κλινικοπαθολογοανατομικά σύνδρομα μπορεί να προκληθούν:

α) Έμφραγμα μυοκαρδίου, β) Στηθάγχη, γ) Χρόνια μυοκαρδιακή ισχαιμία και δ) Αιφνίδιος θάνατος, που μπορεί να συμβεί σε κάθε μία από τις προηγούμενες καταστάσεις.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι υπάρχει σημαντική επικάλυψη μεταξύ αυτών των συνδρόμων, όπως θα δούμε παρακάτω.

α. Έμφραγμα μυοκαρδίου.

Είναι η οξεία ισχαιμική νέκρωση του μυοκαρδίου. Συνήθως προκαλείται από μεγάλη ελάττωση ή πλήρη διακοπή της ροής του προσκομιζόμενου αίματος σε ορισμένη περιοχή του μυοκαρδίου, συνήθως λόγω αθηροσκληρυντικής στένωσης των μεγάλων στεφανιαίων κλάδων.



Πλήρης απόφραξη της αρτηρίας, λόγω δευτεροπαθούς θρόμβωσης, μπορεί να συνυπάρχει. Εν τούτοις έμφραγμα μπορεί να συμβεί και επί απουσίας θρόμβωσης, όταν για παράδειγμα επισυμβεί μία αιμοδυναμική αλλαγή π.χ. ένα υποτασικό επεισόδιο σε ήδη στενωμένες αρτηρίες.

Επίσης ο αγγειόσπασμος φαίνεται να παίζει ουσιαστικό ρόλο, ιδιαίτερα σε εκείνες τις περιπτώσεις εμφραγμάτων, όπου απουσιάζει σημαντική στεφανιαία αθηροσκλήρωση. Η συμβολή όμως του αγγειόσπασμου δεν μπορεί να τεκμηριωθεί σε νεκροτομικό υλικό, αφού αποτελεί παροδικό φαινόμενο κατά τη διάρκεια της ζωής.

Τύποι εμφραγμάτων.

Οι εικόνες της μυοκαρδιακής νέκρωσης διακρίνονται σε δύο μορφές: α) **διατοιχωματικά** και β) **υπενδοκαρδιακά** εμφράγματα με σημαντικές επικαλύψεις μεταξύ τους (Εικ. 23).

Στα **διατοιχωματικά εμφράγματα**, που συνήθως είναι και **τμηματικά**, ή νεκρωθείσα περιοχή του μυοκαρδίου αντιστοιχεί σε ένα τμήμα του μυοκαρδίου, που αιματώνεται από ένα μεγάλο στεφανιαίο αρτηριακό στέλεχος και η οποία καταλαμβάνει σχεδόν όλο το πάχος του μυοκαρδίου (από το ενδοκάρδιο μέχρι το επικάρδιο) (Εικ. 23α). Συνήθως παραμένει μια μικρή λεπτή λωρίδα μη νεκρωμένου μυοκαρδίου αμέσως κάτω από το ενδοκάρδιο, η οποία αιματώνεται απ' ευθείας από την κοιλότητα της αριστερής κοιλίας.

Στα **υπενδοκαρδιακά** ή νεκρωθείσα περιοχή του μυοκαρδίου αντιστοιχεί στο εσωτερικό 1/3 έως μισό του πάχους του μυοκαρδίου. Τα υπενδοκαρδιακά εμφράγματα μπορεί να είναι **τμηματικά** ή **μη-τμηματικά**. Στην τελευταία περίπτωση εμφανίζονται ως διάχυτη υπενδοκαρδιακή νέκρωση, που αφορά όλη την περιφέρεια του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (**περιμετρικά** ή **κυκλοτερή**) (Εικ. 23β). Σπανιότερα, η νέκρωση μπορεί να είναι περισσότερο εκτεταμένη και να φθάνει μέχρι το επικάρδιο, προσλαμβάνοντας μια περίεργη οδοντωτή εικόνα.

Εντόπιση: Τα εμφράγματα του μυοκαρδίου κατά σειρά συχνότητας εμφανίζονται ως εξής:

α) Συχνότερα είναι τα τμηματικά εμφράγματα του πρόσθιου



τοιχώματος της αριστερής κοιλίας προς την κορυφή μαζί με τα πρόσθια 2/3 του μεσοκοιλιακού διαφράγματος.

β) Δεύτερα σε συχνότητα είναι τα εμφράγματα του οπίσθιου τοιχώματος τις αριστερής κοιλίας μαζί με το οπίσθιο τμήμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος.

γ) Τρίτα σε συχνότητα είναι τα εμφράγματα του πλάγιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας.

Η δεξιά κοιλία προσβάλλεται σπάνια και σχεδόν ποτέ μόνη της αλλά σε συνδυασμό με την αριστερή κοιλία.

Για την αντιστοιχία της νεκρωμένης περιοχής και του αρτηριακού στεφανιαίου κλάδου, που την αιματώνει, θα πρέπει νάχουμε υπ' όψη μας τις ποικιλίες κατανομής των στεφανιαίων αγγείων. Πάντως συνήθως τα πρώτα δημιουργούνται από στένωση ή απόφραξη του πρόσθιου κατιόντος κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, τα δεύτερα από στένωση ή απόφραξη της δεξιάς στεφανιαίας και του οπίσθιου κατιόντος κλάδου της από τα τρίτα από στένωση ή απόφραξη του περισπώμενου κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας.

Η κλινική διάγνωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου βασίζεται σε τρεις κυρίως ομάδες ευρημάτων: α) συμπτωματολογία, β) ηλέκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, γ) αύξηση ορισμένων ενζύμων του αίματος.

Η ιστοπαθολογική διάγνωση βασίζεται στα μακροσκοπικά και μικροσκοπικά χαρακτηριστικά.

Το Η/Μ και ειδικές ιστοχημικές μελέτες έχουν ιδιαίτερη παθολογοανατομική και ιατροδικαστική διαγνωστική σημασία στα πρόσφατα εμφράγματα και ειδικότερα σε θανάτους, που συμβαίνουν τα πρώτα λεπτά μέχρι τις πρώτες λίγες ώρες.

Η ιστοπαθολογική εξέλιξη των εμφραγμάτων από την αρχική οξεία νέκρωση του μυοκαρδίου μέχρι την ουλοποίηση της νεκρωμένης περιοχής είναι η ακόλουθη:

Πρώτη εβδομάδα:

Μακροσκοπικά: Τις πρώτες 5-6 ώρες το έμφραγμα δεν είναι ορατό μακροσκοπικά. Μια απλή ιστοχημική τεχνική με τη χρήση διαλύματος νιτρο-μπλέ τετραζολίου μπορεί να βοηθήσει στην μα-



κροσχοπική εκτίμηση τις πρώτες λίγες ώρες. Έτσι το φυσιολογικό μυοκάρδιο χρωματίζεται μπλε-μωβ, λόγω της αντίδρασης των ενδοκυττάρων δεϋδρογενασών του με το νιτρο-μπλέ του τετραζολίου, ενώ η νεκρωμένη περιοχή, που έχει χάσει τα ενδοκυττάρια ένζυμά της, παραμένει άχρωμη.

Μεταξύ 12ης -24ης ώρας η εμφραγματική περιοχή εμφανίζεται ωχρότερη και ξηρότερη και μεταξύ 1ης-4ης ημέρας μαλακή και ωχρή με ελαφρά κίτρινη χροιά, λόγω της οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης. Την 4η-7η ημέρα γύρω από την κεντρική, κίτρινωπή, μαλακή περιοχή παρατηρείται υπεραιμικό όριο.

Μικροσκοπικά: Τις πρώτες 5-6 ώρες με το οπτικό μικροσκόπιο και με χρώσεις ρουτίνας δεν υπάρχουν ουσιώδεις, εμφανείς αλλοιώσεις. Ορισμένες μικροσκοπικές αλλοιώσεις, όπως επιμήκυνση και κυματοειδής πορεία των νεκρωμένων μυοκαρδιακών ινών, που περιγράφονται τα πρώτα 5-10 λεπτά από την εγκατάσταση του εμφράγματος, δεν είναι παθολογικές. Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρατηρείται εξαφάνιση του περιτυρηνικού γλυκογόνου και περιφερική διάταξη της χρωματίνης (τα πρώτα 5 λεπτά), διόγκωση μιτοχονδρίων (τα πρώτα 30 λεπτά), ρήξη αυτών (3η-4η ώρα) και εκφύλιση μυοϊνιδίων.

Ιστοχημικά τις πρώτες ώρες (0-2η ώρα) παρατηρείται ελάττωση δεϋδρογενασών, οξειδασών, φωσφορυλασών, γλυκογόνου και καλίου και αύξηση νατρίου και ασβεστίου στις νεκρωμένες μυοκαρδιακές ίνες.

Μεταξύ 12ης -24ης ώρας μικροσκοπικά με το οπτικό μικροσκόπιο και με χρώσεις ρουτίνας παρατηρούνται οι χαρακτηριστικές αλλοιώσεις της πηκτικής νέκρωσης των μυοκαρδιακών ινών, δηλαδή έντονη ηωσινοφιλία και κοκκιώδης εμφάνιση του κυτταροπλάσματος και πυρηνική πύκνωση ή καρυόλυση (Εικ. 24α). Μεταξύ 1ης-4ης ημέρας παρατηρείται πυκνή ουδετεροφιλική πολυμορφοπυρηνική διήθηση της εμφραγματικής περιοχής και ολοκλήρωση της πηκτικής νέκρωσης των μυοκαρδιακών ινών με απώλεια των πυρήνων και των γραμμώσεών τους (Εικ. 24β). Μεταξύ 4ης-7ης ημέρας αρχίζει η οργάνωση της νέκρωσης. Τα ουδετερόφιλα προοδευτικά αντικαθίστανται από μακροφάγα και οι νεκρωμένες μυοκαρδιακές ίνες α-



πομακρύνονται (Εικ. 24γ), είτε με τη δράση λυσοσωμικών ενζύμων, ή με φαγοκυττάρωση από μακροφάγα. Ινώδης αγγειοβριθής ιστός αρχίζει να γίνεται εμφανής από την περιφέρεια του εμφράγματος κατά τό τέλος της 1ης εβδομάδας.

2η εβδομάδα:

Μικροσκοπικά ή ανάπτυξη του αγγειοβριθούς συνδετικού ιστού από την περιφέρεια προς το κέντρο της εμφραγματικής περιοχής και η απομάκρυνση των νεκρωμένων μυοκαρδιακών ινών είναι περισσότερο έκδηλες (Εικ. 24δ). **Μακροσκοπικά** όσο αναπτύσσεται ο συνδετικός ιστός, τόσο η περιοχή του εμφράγματος γίνεται πιο λευκή και πιο σκληρής σύστασης.

3η-6η εβδομάδα:

Προοδευτικά παρατηρείται αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου, που κατά το τέλος της 6ης εβδομάδας επικρατεί (Εικ. 24ε). Ο ουλώδης συνδετικός ιστός ισχυροποιείται μεταξύ 3ου-6ου μήνα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο χρόνος, που απαιτείται για την ουλοποίηση, εξαρτάται από το μέγεθος του εμφράγματος.

Επιπλοκές εμφράγματος - Πρόγνωση

Μετά την εγκατάσταση του οξέος εμφράγματος οι πιθανές εξελίξεις από κλινικής άποψης είναι:

1ον αιφνίδιος θάνατος, που μπορεί να συμβεί είτε στην προνοσοκομειακή φάση ή στη διάρκεια της Νοσοκομειακής περίθαλψης.

2ον Στους ασθενείς που θα επιζήσουν οι πιθανές εξελίξεις είναι:

α) Μη επιπεπλεγμένες περιπτώσεις (10-20% των ασθενών)

β) Επιπεπλεγμένες περιπτώσεις (80-90% των ασθενών).

Οι κύριες **επιπλοκές** του εμφράγματος είναι:

1) Ρήξη της εμφραγματικής περιοχής, που συμβαίνει συνήθως την 4η-7η ημέρα, όταν η εμφραγματική περιοχή είναι πολύ μαλακή (Εικ. 25α). Το αποτέλεσμα της ρήξης είναι η δημιουργία αιμοπερικαρδίου και ο θάνατος, λόγω επιπωματισμού της καρδιάς. Ευθύνεται για το 8% των θανάτων από έμφραγμα.

2) Τοιχωματικές θρομβώσεις (Εικ. 25β) και εμβολικά φαινόμενα στις εγκεφαλικές, νεφρικές ή άλλες αρτηρίες. Τα εμβολικά φαινόμενα συμβαίνουν συχνότερα στο τέλος της 1ης εβδομάδας και ευθύνο-



νται για το 12% περίπου των θανάτων από έμφραγμα.

3) Τοιχωματικό ανεύρυσμα. Η ουλοποιηθείσα περιοχή δεν συμμετέχει στην συστολή, αλλά ενδίδει βαθμηδόν στην πίεση του αίματος. Αποτέλεσμα είναι η καρδιακή ανεπάρκεια.

4) Πρώιμη (2η-3η ημέρα) ή όψιμη περικαρδίτιδα ή εκδήλωση μετεμφραγματικού συνδρόμου (2η-6η εβδομάδα). Το τελευταίο χαρακτηρίζεται από πυρετό, θωρακικό πόνο, περικαρδίτιδα, πλευρίτιδα και πνευμονίτιδα. Αναφέρεται ότι σε τέτοιες περιπτώσεις έχουν βρεθεί στο αίμα των πασχόντων αντικαρδιακά αυτοαντισώματα.

Οι κλινικές συνέπειες στις επιπλεγμένες περιπτώσεις περιλαμβάνουν: α) πρώιμη και όψιμη περικαρδίτιδα, ή μετεμφραγματικό σύνδρομο, β) αρρυθμίες, γ) καρδιογενή καταπληξία, δ) καρδιακή ανεπάρκεια, ε) αιφνίδιο θάνατο.

Η πρόγνωση μετά το οξύ στάδιο εξαρτάται: 1) από την έκταση της νέκρωσης, 2) την παρουσία κοιλιακών αρρυθμιών και 3) τον αριθμό των προσβεβλημένων στεφανιαίων αρτηριών.

β) Στηθάγχη

Χαρακτηρίζεται από έντονο παροξυσμικό πόνο στο θώρακα, προκαλούμενο από παροδική, μικρής διάρκειας ισχαιμία, λόγω αθηροσκληρυντικής στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών ή και αγγειόσπασμου.

Διακρίνεται σε σταθερή και ασταθή και αποτελεί κλινικού ενδιαφέροντος εκδήλωση I.K.N.

γ) Χρόνια μυοκαρδιακή ισχαιμία

Είναι το επακόλουθο βραδείας, προοδευτικής αθηροσκληρυντικής στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών, η οποία συμβαίνει για διάστημα ετών ή δεκαετιών. Καταλήγει σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Κλινικά: Οι ασθενείς συνήθως έχουν ιστορικό στηθάγχης, εμφράγματος ή χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και είναι σε υψηλό κίνδυνο για να επισυμβεί κάποιο οξύ επεισόδιο, όπως έμφραγμα ή αιφνίδιος θάνατος.



Ιστοπαθολογικά: Η χρόνια μυοκαρδιακή ισχαιμία χαρακτηρίζεται από ατροφία του μυοκαρδίου με εστιακή ή διάχυτη απώλεια μυοκαρδιακών ινών και εστίες ουλοποίησης. Οι ουλές συνήθως είναι πολυάριθμες και μικρές με μεγαλύτερη διάμετρο από 0,5 έως 1 εκ. Σχεδόν πάντα αυτές παρατηρούνται στην αριστερή κοιλία. Μερικές φορές μπορεί να συνυπάρχει μεγαλύτερη περιοχή ουλοποίησης, λόγω προηγούμενου εμφράγματος. Η αριστερή κοιλία είναι συνήθως διατεταμένη και το πάχος του τοιχώματός της ποικίλλει. Υπερτροφία μυοκαρδίου μπορεί να συνυπάρχει ως αντιρροπιστικό φαινόμενο στην ανοξία ή ακόμη ως επακόλουθο υπέρτασης, που συχνά συνυπάρχει.

Σχεδόν πάντα ανευρίσκεται μέτρια έως σοβαρή αθηροσκληρυντική στένωση των στεφανιαίων αρτηριών.

δ) Αιφνίδιος θάνατος

Αιφνίδιος θάνατος είναι ο θάνατος, που συμβαίνει αιφνίδια και απροσδόκητα εντός λεπτών ή λίγων ωρών από την εμφάνιση συμπτωμάτων.

Αιφνίδιος θάνατος ως κλινική εκδήλωση I.K.N. σχεδόν πάντα προκαλείται από θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες (συνήθως κοιλιακή μαρμαρυγή). Οι μισοί περίπου από τους θανάτους, που αποδίδονται σε I.K.N., είναι αιφνίδιοι θάνατοι. Αιφνίδιος θάνατος συχνά συμβαίνει στην οξεία φάση εμφράγματος. Όμως αιφνίδιος θάνατος δεν είναι απαραίτητα μια εκδήλωση κατά την οξεία φάση αυτού. Άλλωστε συνήθως σε αρκετές περιπτώσεις αιφνίδιου θανάτου δεν αναγνωρίζεται κάποια πρόσφατη μορφολογική αλλοίωση, όπως οξύ έμφραγμα ή θρομβωτική απόφραξη στεφανιαίων. Αιφνίδιος θάνατος μπορεί να συμβεί στη χρόνια φάση εμφράγματος, λόγω αρρυθμίας του μυοκαρδίου που βρίσκεται σε επαφή με την περιοχή της παλαιάς ουλής χωρίς κάποιο νέο θρομβωτικό επεισόδιο. Μπορεί επίσης να συμβεί εν αιθρία χωρίς προηγούμενη συμπτωματολογία ισχαιμικής καρδιακής νόσου, ή σε άτομα με ιστορικό στηθάγχης. Σε αυτές τις περιπτώσεις πιθανότατα η προϋπάρχουσα ισχαιμία, λόγω αλλοιώσεων μικρών αγγείων, που τροφοδοτούν τους καρδιακούς κόμβους και το ερεθισματογωγό σύστημα, οδηγεί σε ηλεκτρική αστάθεια και στις θανατηφόρες αρρυθμίες.



II. ΡΕΥΜΑΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΡΕΥΜΑΤΙΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ

Ο ρευματικός πυρετός είναι ανοσολογικής αρχής φλεγμονώδης συστηματική νόσος, στην οποία προσβάλλεται κατά κύριο λόγο η καρδιά καθώς και άλλα όργανα και ιστοί, όπως πνεύμονες, εγκέφαλος, αρθρώσεις, τένοντες, μύες, ορογόνοι, υποδόριος ιστός.

Αιτιοπαθογένεια: Ο ρευματικός πυρετός αποτελεί κλασσικό παράδειγμα λοιμώδους νόσου, που πυροδοτεί μια αυτοάνοση αντίδραση έναντι φυσιολογικών ιστών. Αιτιολογικά ενοχοποιούνται λοιμώξεις με β-αιμολυτικούς στρεπτοκόκκους της ομάδας-A, συνήθως φαρυγγίτιδες ή αμυγδαλίτιδες, οι οποίες μετά από μια λανθάνουσα περίοδο 2-3 εβδομάδων, ακολουθούνται από κλινικές εκδηλώσεις οξέος ρευματικού πυρετού, όπως πυρετός, κακουχία, πολυαρθρίτιδα, πανκαρδίτιδα ή και χορεία. Οι κλινικές εκδηλώσεις και οι αντίστοιχες ιστοπαθολογικές βλάβες όμως δεν οφείλονται στην άμεση δράση των στρεπτοκόκκων αλλά σε άνοσο παθολογικό μηχανισμό, λόγω παραγωγής αυτοαντισωμάτων, που αντιδρούν σταυροειδώς τόσο με τα στρεπτοκοκκικά αντιγόνα όσο και με καρδιακούς και άλλους ιστούς. Για τις ιστικές βλάβες ευθύνεται η ενεργοποίηση της T-κυτταρικής ανοσίας.

Κλινική εικόνα: Οι περισσότεροι ασθενείς με οξύ ρευματικό πυρετό αναρρώνουν πλήρως, όμως μερικοί από αυτούς μπορεί να παρουσιάσουν μια μόνιμη βαλβιδοπάθεια μετά από λανθάνουσα περίοδο αρκετών ετών. Σε άλλους ασθενείς η κλινική εικόνα μπορεί να είναι πολύ βαρεια με ταχεία εξέλιξη και σοβαρή καρδίτιδα.

Οι κλινικές εκδηλώσεις διακρίνονται σε *μείζονες* (πανκαρδίτιδα, πολυαρθρίτιδα, υποδόρια οζίδια και χορεία) και σε *ελάσσονες* (αρθραλγία, πυρετός, παράταση του διαστήματος PR στο ΗΚΓ, αυξημένο ESR ή θετική C-αντιδρώσα πρωτεΐνη). Δύο μείζονες ή μία μείζων και δύο ελάσσονες εκδηλώσεις χρησιμοποιούνται παραδοσιακά για τη διάγνωση.

Θνησιμότητα στην οξεία φάση της νόσου είναι σπάνια και οφείλεται σε καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω προσβολής του μυοκαρδίου.



Επιδημιολογικά στοιχεία: Συχνότερα προσβάλλονται παιδιά ηλικίας 5-15 ετών. Η συχνότητα της νόσου τον 20ο αιώνα έχει ελαττωθεί κατά 75%. Αυτή η ελάττωση σχετίζεται με τη βελτίωση στις συνθήκες ζωής των αναπτυγμένων χωρών. Σε αναπτυσσόμενες όμως χώρες με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο παραμένει και σήμερα ενδημική και συχνή. Επίσης πρόσφατα έχουν αναφερθεί επιδημίες και σε αναπτυγμένες χώρες, γεγονός που υπονοεί την εμφάνιση νέων στελεχών στρεπτοκόκκων, ανθεκτικών σε αντιβιοτικά, ικανών να επιφέρουν καρδιακές βλάβες.

Ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις: Η βασική ιστοπαθολογική αλλοίωση είναι το καλούμενο οξίδιο Aschoff και το κύριο όργανο / στόχος είναι η καρδιά. Τυπικά οξίδια Aschoff παρατηρούνται κυρίως στο μυοκάρδιο και ενδοκάρδιο και σπανιότερα στο περικάρδιο (**Εικ. 26**). Οι αλλοιώσεις σε άλλα όργανα και ιστούς μπορεί να μοιάζουν, αλλά δεν είναι απόλυτα ταυτόσημες με τα οξίδια Aschoff.

Τα οξίδια του Aschoff είναι μικροσκοπικά κοκκιώματα, σπάνια ορατά με γυμνό οφθαλμό και εμφανίζουν τρία στάδια ανάπτυξης:

α) **Το πρώιμο** που εκτείνεται μέχρι το τέλος του 1ου μήνα της νόσου. Αρχικά παρατηρείται οίδημα του συνδετικού ιστού, διάσπαση κολλαγόνου και τελικά μια περιοχή με τυπική εικόνα ινδοειδούς νέκρωσης.

β) **Το ενδιάμεσο στάδιο ή κοκκιωματώδης φάση** χαρακτηρίζεται από τη συγκέντρωση γύρω από την ινδοειδή νέκρωση των κυττάρων Anitschow και Aschoff (**Εικ. 26α,β,γ**). Τα πρώτα είναι μονοπύρηννα κύτταρα, ιστιοκυτταρικής προέλευσης με μεγάλους πυρήνες και ελαφροχρωματικό κυτταρόπλασμα, ενώ τα δεύτερα αντιστοιχούν σε τροποποιημένα κύτταρα Anitschow και εμφανίζονται ως μικρά, πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα. Επίσης αναγνωρίζονται αρκετά φλεγμονώδη κύτταρα, που κυρίως αντιστοιχούν σε T-λεμφοκύτταρα (90% είναι T4 και 10% T8 λεμφοκύτταρα). Τα μικροσκοπικά αυτά κοκκιώματα μπορεί να επιμένουν για χρόνια, πριν γίνουν μικρές ουλές. Έτσι τα οξίδια του Aschoff είναι δείκτης προηγούμενης προσβολής από οξύ ρευματικό πυρετό, αλλά δεν αποτελούν ένδειξη πρόσφατης δραστηριότητας.

γ) **Το τελικό στάδιο ή φάση ουλοποίησης** χαρακτηρίζεται από την ινοβλαστική μετατροπή των κυττάρων του οξιδίου, την κολλα-



γονοποίηση και τελικά τη δημιουργία μικρών ουλών.

Όπως αναφέρθηκε προηγούμενα, ο ρευματικός πυρετός είναι συστηματική νόσος με καρδιακές και εξωκαρδιακές αλλοιώσεις. Οι πρώτες θα περιγραφούν εκτενέστερα.

Καρδιακές αλλοιώσεις. Πρόκειται για πανκαρδίτιδα με προσβολή του ενδοκαρδίου, του μυοκαρδίου και του περικαρδίου με τις σοβαρότερες κλινικές συνέπειες από την μυοκαρδίτιδα και την βαλβιδική ενδοκαρδίτιδα.

α) Ρευματική ενδοκαρδίτιδα: Προσβάλλεται τόσο το τοιχωματικό όσο και το ενδοκάρδιο των βαλβίδων. Η βαλβιδική ενδοκαρδίτιδα όμως είναι και η σοβαρότερη και θα περιγραφεί αμέσως παρακάτω.

Μακροσκοπικά: Στις γλωχίνες των βαλβίδων και στις τενόντιες χορδές παρατηρούνται εκβλαστήσεις (**Εικ. 26δ**), οι οποίες με την πάροδο του χρόνου, οργανούμενες και ουλοποιούμενες, προκαλούν πάχυνση και δυσκαμψία των γλωχίνων, σύμφυση των γλωχίνων, παραμόρφωση των βαλβίδων, πάχυνση και βράχυνση των τενοντίων χορδών ή και αποτινάκωση των αλλοιώσεων.

Τελικά μπορεί να προκληθεί στένωση (**Εικ. 27**) ή ανεπάρκεια ή συγχρόνως στένωση και ανεπάρκεια βαλβίδων.

Μικροσκοπικά: Στις αλλοιώσεις αρχικά παρατηρείται οίδημα, και φλεγμονώδης διήθηση. Στη συνέχεια παρατηρείται ινιδοειδής νέκρωση και παρουσία κυττάρων Aschoff ή και τυπικών οξιδίων Aschoff (**Εικ. 26α,β,γ**). Με τη συμβολή και αιμοδυναμικών παραγόντων παρατηρείται ρήξη του υπερκείμενου ενδοθηλίου, σχηματισμός αιμοπεταλιακού θρόμβου, που συμβάλλει ουσιωδώς στο σχηματισμό των εκβλαστήσεων, οργάνωση των αλλοιώσεων και τελικά ουλοποίηση.

Κατά σειρά συχνότητας προσβάλλονται η μιτροειδής (**Εικ. 27**), η αορτική, η τριγλώχινα και σπάνια η πνευμονική βαλβίδα.

β) Ρευματική μυοκαρδίτιδα: **Μικροσκοπικά** στο μυοκάρδιο παρατηρούνται συχνά τα τυπικά οξίδια Aschoff (**Εικ. 26β,γ**). Σε άλλες περιπτώσεις παρατηρούνται αλλοιώσεις μη ειδικής μυοκαρδίτιδας ή παρεγχυματώδεις εκφυλίσεις και νεκρώσεις. Τελικό αποτέλεσμα όλων αυτών των αλλοιώσεων είναι η δημιουργία διά-



σπαρτων ουλών ή διάχυτης ίνωσης στο μυοκάρδιο.

Οι μυοκαρδιακές αλλοιώσεις μπορούν να προσβάλλουν και το ερεθισματοαγωγό σύστημα με αποτέλεσμα τις ποικίλλες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις της νόσου. Η μυοκαρδίτιδα είναι υπεύθυνη για τις διαταραχές αγωγιμότητας, την καρδιακή ανεπάρκεια και το θάνατο στη μικρή αναλογία των θανατηφόρων περιπτώσεων του οξέος ρευματικού πυρετού.

γ) **Ρευματική περικαρδίτιδα:** Συνήθως πρόκειται για μη ειδική φλεγμονώδη αντίδραση του περικαρδίου με εξίδρωση ινικής στην περικαρδιακή κοιλότητα (ινιδώδης περικαρδίτιδα) (Εικ. 28).

Μικροσκοπικά παρατηρούνται φλεγμονώδεις διηθήσεις του περικαρδίου από λεμφοκύτταρα και ιστιοκύτταρα. Σπανιότερα μπορεί να παρατηρηθεί ινιδοειδής νέκρωση και οζίδια Aschoff.

Το εξίδρωμα συνήθως απορροφάται και επέρχεται πλήρης λύση. Σε σπάνιες περιπτώσεις, όταν η περιεκτικότητα του εξιδρώματος σε ινική είναι μεγάλη και η πλήρης απορρόφησή του αδύνατη, επέρχεται οργάνωση του εξιδρώματος και ανάπτυξη χρόνιας συμφυτικής περικαρδίτιδας.

Εξωκαρδιακές αλλοιώσεις.

1) **Υποδόρια οζίδια:** Αυτά παρατηρούνται συχνότερα στα παιδιά. Έχουν διάμετρο 0,5-2 εκ. και είναι δυνατόν να συμφύονται με βαθύτερους ιστούς, όπως τένοντες, περιτονίες, συνδέσμους και περιόστεο. Δεν προκαλούν πόνο και διατηρούνται για 4-6 ημέρες.

Μικροσκοπικά αποτελούνται από μια κεντρική νεκρωτική περιοχή με χαρακτηρισες εν μέρει ινιδοειδούς νέκρωσης, γύρω από την οποία υπάρχουν ιστιοκύτταρα και ινοβλάστες με χαρακτηριστική ακτινωτή, πασσαλωτή διάταξη. Εξωτερικά παρατηρείται οίδημα και αραιές φλεγμονώδεις διηθήσεις.

Τα υποδόρια οζίδια του ρευματικού πυρετού και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας έχουν παρόμοια ιστολογική εικόνα. Η διαφορική διάγνωση βασίζεται κυρίως στην κλινική εικόνα. Τα οζίδια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι μεγαλύτερα, αλγεινά και διατηρούνται για μήνες ή χρόνια.



2) Πολυαρθρίτιδα, 3) Ρευματική πλευρίτιδα και πνευμονίτιδα, 4) Αρτηριΐτιδα: Συνήθως *μικροσκοπικά* παρατηρούνται μη ειδικές αλλοιώσεις με οίδημα, υπεραιμία, ινιδοειδείς εκφυλίσεις και νεκρώσεις και φλεγμονή. Οζίδια Aschoff σπάνια παρατηρούνται.

5) Αλλοιώσεις Κ.Ν.Σ. Η κύρια κλινική εκδήλωση επί προσβολής του Κ.Ν.Σ. είναι η ελάσσων χορεία.

Μικροσκοπικά παρατηρούνται μικρές αιμορραγίες, φλεγμονή και οίδημα στην περιοχή των βασικών γαγγλίων. Επίσης συνυπάρχει ελαφρά μηνιγγίτιδα. Οζίδια Aschoff δεν παρατηρούνται.

III. ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΕΣ

Ορισμός: Είναι οι φλεγμονώδεις παθήσεις του ενδοκαρδίου

Παθογένεια: Μπορεί να προκαλούνται α) από άμεση προσβολή του ενδοκαρδίου από διάφορους παθογόνους μικροοργανισμούς, οι οποίοι και ανευρίσκονται στις ιστικές αλλοιώσεις, ή β) σε άνοσους παθολογικούς μηχανισμούς.

Έτσι, η *αιτιοπαθογενετική ταξινόμηση* διακρίνει τις ενδοκαρδίτιδες στις Α) *Μη λοιμογόνες* και Β) *Λοιμογόνες*.

A. Μη λοιμογόνες ενδοκαρδίτιδες: Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν:

1. Ρευματική.
2. Άτυπη εκβλαστητική του Libman-Sacks.
3. Μη βακτηριακή θρομβωτική.

B. Λοιμογόνες ενδοκαρδίτιδες. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν:

1. Βακτηριακή. Είναι η σημαντικότερη και θα περιγραφεί.
2. Από άλλους μικροοργανισμούς (συφιλιδική, φυματιώδης, μυκητιασική, ρικετσιακή).

A. Μη λοιμογόνες ενδοκαρδίτιδες

1. Ρευματική. Έχει προηγουμένα περιγραφεί.

2. Άτυπη εκβλαστητική ενδοκαρδίτιδα (Libman-Sacks).

Αιτιοπαθογένεια: Παρατηρείται στο 50% των περιπτώσεων του οξέος ερυθρελαιώδους λύκου.

• *Μακροσκοπικά:* Παρατηρούνται αποπλατισμένες εκβλαστήσεις και στις δύο επιφάνειες των βαλβίδων. Ουσιώδης εξέλιξη των



εκβλαστήσεων ή διάτρηση και παραμορφώσεις των βαλβίδων δεν διαπιστώνονται.

Μικροσκοπικά: Οι αλλοιώσεις χαρακτηρίζονται από οίδημα, ινδοειδή εκφύλιση, φλεγμονώδεις διηθήσεις και παρουσία σωματίων αιματοξυλίνης. Τα τελευταία είναι συμπυκνωμένα βωλία πυρηνικού υλικού, όπως αυτά ανευρίσκονται στα κύτταρα λύκου.

3. Μη βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα.

Αιτιοπαθογένεια: Παλαιότερα πίστευαν ότι αποτελεί το τελικό στάδιο χρόνιων νόσων και ιδιαίτερα καρκίγου, γι αυτό και ονομάζονταν και τελική, καχεκτική ή μαραντική. Σήμερα γνωρίζουμε ότι μπορεί να συνοδεύει χρόνιες ή οξείες παθήσεις νεαρών και ηλικιωμένων ατόμων.

Άρκετοί αιτιολογικοί παράγοντες ενοχοποιούνται, όπως αλλεργία, ανεπάρκεια βιταμίνης C, αιμοδυναμικός τραυματισμός βαλβίδων και αυξημένη πηκτικότητα αίματος.

Μακροσκοπικά: Παρατηρούνται μονήρεις ή πολλαπλές εκβλαστήσεις στα χείλη επαφής των γλωχίνων των βαλβίδων. Μοιάζουν με τις εκβλαστήσεις της ρευματικής ενδοκαρδίτιδας, αλλά είναι συνήθως μεγαλύτερες και πιο εύθρυπτες.

Μικροσκοπικά: Οι αλλοιώσεις χαρακτηρίζονται από οίδημα, ινδοειδή εκφύλιση, νεόπλαστα αγγεία και παρουσία στοιχείων αίματος (κυρίως ινικής και αιμοπεταλίων). Αντίθετα φλεγμονώδη στοιχεία σχεδόν απουσιάζουν.

Κλινικά: Τα εμβολικά φαινόμενα, από αποσπώμενα τμήματα των εκβλαστήσεων, στους πνεύμονες, εγκέφαλο και άλλα όργανα αποτελούν και τις σοβαρότερες κλινικές επιπλοκές της νόσου.

B. Λοιμογόνες ενδοκαρδίτιδες

1. Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα.

Κλινικά: Οι ασθενείς εμφανίζονται με εικόνα γενικευμένης λοίμωξης με συμπτώματα από την καρδιά αλλά και με εκδηλώσεις από άλλα όργανα, λόγω κυρίως εμβολικών φαινομένων. Η κλινική πορεία εξαρτάται από τη λοιμογόνο δύναμη των παθογόνων μικροβίων και από την αντίσταση του οργανισμού.



Έτσι κλινικά διακρίνονται δύο μορφές:

α) οξεία ελκωτική και β) υποξεία βραδυπορούσα.

Σήμερα, λόγω της χρήσης των αντιβιοτικών, έχει αλλάξει ριζικά η κλινική πορεία των δυο αυτών μορφών και υπάρχει σημαντική επικάλυψη των κλινικών και παθολογοανατομικών εικόνων. Επίσης παρατηρούνται σημαντικές αλλαγές στα είδη των παθογόνων μικροβίων, που προκαλούν βακτηριακές ενδοκαρδίτιδες.

Αιτιοπαθογένεια: Οι δύο κατηγορίες παραγόντων, που προδιαθέτουν στην εγκατάσταση βακτηριακής ενδοκαρδίτιδας είναι α) η πρόκληση έστω και παροδικής βακτηριαιμίας και β) το παθολογικό καρδιακό υπόστρωμα (όπως σε συγγενείς καρδιοπάθειες και βαλβιδοπάθειες). Συνήθως το παθολογικό καρδιακό υπόστρωμα είναι απαραίτητο για την εγκατάσταση λιγότερο λοιμογόνων μικροβίων που προκαλούν υποξεία βραδυπορούσα μορφή, ενώ αντίθετα οξεία ενδοκαρδίτιδα από μικρόβια με μεγάλη λοιμογόνο δύναμη προκαλείται συχνά σε έδαφος φυσιολογικών βαλβίδων.

Αίτια: Ο πρασινίζων στρεπτόκοκκος εξακολουθεί και σήμερα να ευθύνεται για το 50% των περιπτώσεων υποξείας μορφής και ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος για το 60% των περιπτώσεων της οξείας μορφής. Επί πλέον σήμερα, σε περιπτώσεις ανοσοκαταστολής, σε ναρκομανείς και σε εγχειρήσεις καρδιάς και προσθετικής βαλβίδων, αρκετά ασυνήθιστα μικρόβια μπορούν να προκαλέσουν βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα.

Μακροσκοπικά: Παρατηρούνται μονήρεις ή πολλαπλές, ερυθρές, εύθρυπτες εκβλαστήσεις στην κολπική επιφάνεια των κολποκοιλιακών και στην κοιλιακή επιφάνεια των μηνοειδών βαλβίδων (**Εικ. 29α**). Συχνότερα προσβάλλονται η μιτροειδής και η αορτική βαλβίδα. Εξέλκωση και διάτρηση των βαλβίδων ή και απόσπαση τενοντίων χορδών παρατηρούνται συχνά στην οξεία μορφή.

Μικροσκοπικά: Οι εκβλαστήσεις αποτελούνται από ινική, αιμοπετάλια και βακτηρίδια. Τα τελευταία βρίσκονται επιφανειακά στις εκβλαστήσεις και έτσι μπορεί συνεχώς να διασπείρονται στην κυκλοφορία. Στις οξείες μορφές κάτω από τις εκβλαστήσεις παρατηρείται νέκρωση και φλεγμονή του βαλβιδικού ιστού και σε βαρειές οξείες περιπτώσεις μπορεί να σχηματισθούν αποστήματα



(Εικ. 29β). Αντίθετα στις υποξείες μορφές παρατηρείται τάση ουλοποίησης, ιδιαίτερα μετά θεραπεία και αργότερα αποτιάνωση των αλλοιώσεων.

Επιπλοκές: Διακρίνονται σε καρδιακές και εξωκαρδιακές.

Καρδιακές επιπλοκές: Οι σοβαρότερες επιπλοκές της οξείας μορφής είναι η δημιουργία αποστημάτων στο μυοκάρδιο και τον βαλβιδικό δακτύλιο και η ρήξη βαλβίδων, τενοντίων χορδών ή και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Όταν οι αλλοιώσεις ουλοποιηθούν, τότε προκαλούνται μόνιμες βαλβιδοπάθειες.

Εξωκαρδιακές επιπλοκές: Οι πιο συχνές είναι οι σηπτικές εμβολές κυρίως στους νεφρούς, εγκέφαλο και σπλήνα με συνέπεια τη δημιουργία αποστημάτων, εμφράκτων και μυκωτικών ανευρυσμάτων. Αιμορραγικές πετέχειες στις παλάμες, πέλματα και δάκτυλα επίσης μπορούν να συμβούν. Άλλη σοβαρή επιπλοκή αποτελεί η εστιακή νεκρωτική και σπανίως η διάχυτη σπειραματονεφρίτιδα, η οποία είναι ανοσοπαθολογικής παθογένειας, ως αντίδραση σε βακτηριακά αντιγόνα και όχι λόγω εμβολής σηπτικών εμβόλων στα σπειράματα, όπως πιστεύονταν παλαιότερα.

IV ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΕΣ.

Ορισμός: Είναι οι παθήσεις του μυοκαρδίου, που χαρακτηρίζονται από φλεγμονώδη διήθηση αυτού και από βλάβη των καρδιακών μυϊκών κυττάρων (νεκρώσεις, εκφυλίσεις) μη ισχαιμικής αιτιολογίας.

Οι μυοκαρδίτιδες από πολλούς ταξινομούνται στην κατηγορία των καρδιομυοπαθειών, ενώ από άλλους ως ξεχωριστή οντότητα. Ορισμένες διατακτικές καρδιομυοπάθειες πάντως φαίνεται να οφείλονται σε ιογενή μυοκαρδίτιδα από ιό Coxsackie B και μάλιστα στην ενεργοποίηση παθολογικών ανοσομηχανισμών.

Αιτιοπαθογένεια: Μπορεί να προκαλούνται α) από άμεση προσβολή του μυοκαρδίου από το παθογόνο αίτιο, β) από δράση τοξινών και γ) από άνοσους παθολογικούς μηχανισμούς υπερευαισθησίας.

Μυοκαρδίτιδες μπορεί να προκληθούν από πολλούς και ποικίλους παράγοντες, έτσι η αιτιολογική ταξινόμηση διακρίνει τις μυοκαρδίτιδες ως εξής:



α) Μυοκαρδίτιδες από λοιμογόνα αίτια, όπως ιοί, βακτηρίδια (Εικ. 30), κόκκοι, ρικέτσιες, πρωτόζωα, παράσιτα, μύκητες.

β) Μυοκαρδίτιδες σε νόσους του κολλαγόνου, όπως ρευματική, ρευματοειδής, σε οζώδη πολυαρθριίτιδα, σε ερυθηματώδη λύκο, σε δερματομυοσίτιδα και σε σκληροδερμία.

γ) Μυοκαρδίτιδες από φάρμακα ή από φυσικά, χημικά και μεταβολικά αίτια, όπως σε τραύμα, ηλεκτρικό shock, κεραυνοπληξία (Εικ. 31), κάδμιο, αρσενικό, σουλφοναμίδες, φαινοθειαζίνη, υποκαλιαμία, κατεχολαμίνες.

δ) Ιδιοπαθής μυοκαρδίτιδα του Fiedler, άγνωστης αιτιολογίας, συνήθως με ταχεία θανατηφόρα εξέλιξη, η οποία συχνά ονομάζεται και “μονήρης” ή “μεμονωμένη”, γιατί στην τυπική της μορφή προσβάλλεται μόνο το μυοκάρδιο. Ανάλογα με τις ιστολογικές αλλοιώσεις διακρίνεται σε α) διάχυτη β) κοκκιωματώδη και γ) γιγαντοκυτταρική (Εικ. 32).

Ταξινόμηση: Τόσο η ταξινόμηση όσο και η διάγνωση των μυοκαρδίτιδων παρουσιάζει πολλές δυσκολίες και αδυναμίες, αφού συνχνά δεν είναι δυνατός ο καθορισμός της αιτιολογίας, της διάρκειας ή της πιθανής έκβασης. Η αδυναμία γίνεται ακόμη μεγαλύτερη από την ασυμφωνία στις χρησιμοποιούμενες ταξινομήσεις στη βιβλιογραφία. Από μερικούς χρησιμοποιούνται οι όροι “ειδική” και “μη ειδική” μυοκαρδίτιδα. Ειδική, όταν οι ιστολογικές αλλοιώσεις υποδηλώνουν μια συγκεκριμένη νόσο ή μια ομάδα νόσων, που μπορεί να προκαλέσουν ειδικές, παθογνωμονικές ιστολογικές αλλοιώσεις π.χ. Κοκκιωματώδης μυοκαρδίτιδα σε φυματίωση, σύφιλη, ρευματικό πυρετό, σαρκοείδωση. Αντίθετα “μη ειδική”, όταν οι ιστολογικές αλλοιώσεις είναι μη ειδικές και δύναται να προκληθούν από διάφορα αίτια. Η χρονολογική ταξινόμηση, όπως οξεία, υποξεία, χρόνια ή οξεία, ταχέως εξελισσόμενη και χρόνια, που επίσης χρησιμοποιείται από άλλους, έχει το πλεονέκτημα να δίνει στον κλινικό και στον ασθενή πληροφορίες ως προς την πιθανή έκβαση της νόσου και την ανταπόκριση στην θεραπεία, δεν είναι όμως εύκολη, ούτε απόλυτα ικανοποιητική. Για την αιτιολογική ταξινόμηση αναφερθήκαμε λίγο παραπάνω.



Το 1984 στο Dallas του Texas προτάθηκε από ομάδα παθολογοανατόμων ένα νέο σύστημα ταξινόμησης για τη διάγνωση κυρίως της ιογενούς μυοκαρδίτιδας, το οποίο όμως μπορεί να εφαρμοσθεί και σε άλλους τύπους μυοκαρδίτιδας. Αυτό το σύστημα βασίζεται και χρησιμοποιεί μόνο μορφολογικά ιστολογικά κριτήρια χωρίς να σχολιάζεται η φυσική ιστορία, η αιτιολογία ή η ανταπόκριση στη θεραπεία.

Ξεχωριστές ορολογίες προτείνονται για την αρχική και όλες τις επόμενες βιοψίες. Έτσι, στην αρχική βιοψία οι πιθανές διαγνώσεις είναι: α) ενεργός (active), β) οριακή (borderline) ή γ) όχι μυοκαρδίτιδα (no myocarditis). Όλες οι επόμενες βιοψίες ταξινομούνται ως εξής: α) προοδευτική εμμένουσα (ongoing persistent), β) λυόμενη, ιώμενη (resolving, healing) ή γ) λυθείσα, ιαθείσα (resolved, healed) μυοκαρδίτιδα.

Ενεργός μυοκαρδίτιδα: Χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη διήθηση του μυοκαρδίου με νέκρωση ή και εκφύλιση παρακείμενων μυοκαρδιακών κυττάρων, που όμως δεν είναι τυπική ισχαιμικής βλάβης, όπως αυτή παρατηρείται σε στεφανιαία αρτηριακή νόσο. Διάμεση ίνωση μπορεί να συνυπάρχει.

Οριακή μυοκαρδίτιδα: Όταν οι παρατηρούμενες αλλοιώσεις δεν είναι επαρκείς για στήριξη διάγνωσης. Σε τέτοιες περιπτώσεις συστήνεται επανάληψη της βιοψίας.

Εμμένουσα μυοκαρδίτιδα: Όταν οι ιστολογικές αλλοιώσεις παραμένουν οι ίδιες με εκείνες της προηγούμενης βιοψίας. Διάμεση ίνωση μπορεί να συνυπάρχει.

Λύομενη, ιώμενη μυοκαρδίτιδα: Όταν παρατηρείται ελάττωση της φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης και της διάμεσης ίνωσης σε σύγκριση με την προηγηθείσα βιοψία.

Λυθείσα, ιαθείσα μυοκαρδίτιδα: Όταν υπάρχει ελάχιστη ή καθόλου φλεγμονή. Διάμεση ίνωση μπορεί να είναι εκτεταμένη.



V. ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΕΣ

Ορισμός: Είναι οι φλεγμονώδεις παθήσεις του περικαρδίου, που χαρακτηρίζονται από φλεγμονώδη διήθηση αυτού, συχνά συνοδευόμενη από συλλογή υγρού στην περικαρδιακή κοιλότητα.

Οι περικαρδίτιδες ταξινομούνται ανάλογα με την αιτιολογία τους ή με τις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις, ως ακολούθως:

Αιτιολογική ταξινόμηση: Διακρίνει τις περικαρδίτιδες σε οξεία μη-ειδική, βακτηριακή, ουραιμική, ρευματική, σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε νεοπλάσματα (Εικ. 33), φυματιώδη, ιογενή, τραυματική και σε νόσους του κολλαγόνου. Συχνότερες είναι οι πέντε πρώτες.

Παθολογοανατομική ταξινόμηση: Διακρίνει τις περικαρδίτιδες σε ινώδη, ορώδη, οροϊνιδώδη, πυώδη, ινιδοπυώδη, αιμορραγική και συμφυτική, ανάλογα με την σύσταση της φλεγμονής και το είδος του παραγόμενου εξιδρώματος.

VI. ΚΑΡΔΙΟΜΥΟΠΑΘΕΙΕΣ

Ορισμός: Καρδιομυοπάθεια αναφέρεται σε ομάδα νόσων του καρδιακού μυός ακαθόριστης ή άγνωστης αιτιολογίας. Χαρακτηρίζονται από ανώμαλη καρδιακή λειτουργία και διαταραχές του μεγέθους της καρδιάς.

Κλινικά: Συνήθως προκαλούν προοδευτική εγκατάσταση καρδιακής ανεπάρκειας. Ο χρόνος που απαιτείται για την εγκατάσταση καρδιακής ανεπάρκειας κυμαίνεται από εβδομάδες μέχρι χρόνια. Σε μερικές περιπτώσεις ο αιφνίδιος θάνατος μπορεί να αποτελεί τη μόνη εκδήλωση της νόσου.

Διάγνωση: Για τη διάγνωση συχνά απαιτείται η συνεκτίμηση πολλών ευρημάτων, όπως της κλινικής εικόνας, των εργαστηριακών εξετάσεων (ακτινογραφία, υπερηχογράφημα), και των ευρημάτων από τον καθετηριασμό της καρδιάς. Η ιστολογική διάγνωση σε υλικό ενδομυοκαρδιακής βιοψίας, που λαμβάνεται κατά τη διάρκεια του καθετηριασμού της καρδιάς, είναι πολύτιμη και αναγκαία σε μερικές περιπτώσεις.

Ταξινόμηση: Μια γενική ταξινόμηση, που βασίζεται στις λειτουργικές ανωμαλίες του μυοκαρδίου και στις δομικές μεταβολές της καρδιάς, διακρίνει τις καρδιομυοπάθειες στις υπερτροφικές, διατακτικές ή συμφορητικές και στις περιοριστικές.



α) Υπερτροφικές

Κλινικά: Χαρακτηρίζονται από καρδιομεγαλία, προϊούσα καρδιακή ανεπάρκεια και εμβολικά φαινόμενα στην πνευμονική ή τη μεγάλη κυκλοφορία.

Μακροσκοπικά: Η καρδιά είναι μεγάλη με αύξηση της μάζας των κοιλιών και με ασύμμετρη ή συμμετρική υπερτροφία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος.

Μικροσκοπικά: Παρατηρείται σημαντική αύξηση του μεγέθους των μυϊκών καρδιακών ινών με διαταραχή στη διάταξη των μυοϊνιδίων.

β) Διατατατικές ή συμφορητικές

Κλινικά: Χαρακτηρίζονται από καρδιομεγαλία, προϊούσα συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πόνο στο στήθος, αρρυθμίες, συγχοπτικά και εμβολικά φαινόμενα.

Η κλινική διάγνωση βασίζεται στην καρδιομεγαλία και τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αφού αποκλειστούν άλλες παθήσεις, όπως υπερτασική καρδιοπάθεια, βαλβιδοπάθειες ή στεφανιαία αρτηριακή νόσος.

Μακροσκοπικά: Η καρδιά είναι μεγάλη, υπερτροφική και συχνά πολύ διατεταμένη. Αυτή η εικόνα αφορά όλες τις καρδιακές κοιλότητες. Παρά την υπερτροφία, το πάχος του τοιχώματος των κοιλιών μπορεί να είναι φυσιολογικό και αυτό συμβαίνει, λόγω της συνυπάρχουσας διάτασης. Σε περισσότερο από το 50% των ασθενών παρατηρείται πάχυνση του ενδοκαρδίου με επικάθηση θρόμβων. Οι στεφανιαίες αρτηρίες, με σπάνιες εξαιρέσεις, είναι φυσιολογικές.

Μικροσκοπικά: Τα δύο κύρια ιστολογικά ευρήματα με το οπτικό και Η/Μ είναι α) η ίνωση και β) η υπερτροφία και η εκφύλιση των καρδιακών μυϊκών κυττάρων. Αυτές όμως οι αλλοιώσεις δεν είναι ειδικές, επομένως τα ευρήματα από τη βιοψία θα πρέπει να συνεκτιμηθούν με το κλινικό ιστορικό και τα υπόλοιπα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα.

γ) Περιοριστικές

Παλαιότερα πιστεύονταν ότι στις περιοριστικές καρδιομυοπάθειες περιλαμβάνονταν δύο ξεχωριστές οντότητες, η ενδομυοκαρδιακή ίνωση, που θεωρούνταν ότι παρατηρείται αποκλειστικά σε



τροπικές και υποτροπικές ζώνες (και κυρίως στην Αφρική) και η ενδοκαρδιακή ινοελάστωση του Loeffler, που θεωρούνταν ότι παρατηρείται στις εύκρατες ζώνες και σχετίζονταν με ηωσινοφιλία. Σήμερα είναι γνωστό ότι αμφότερες αυτές οι καταστάσεις αποτελούν μια οντότητα, ανεξάρτητη γεωγραφικής προέλευσης.

Μακροσκοπικά: Σε προχωρημένο στάδιο της νόσου η καρδιά είναι υπερτροφική και διατεταμένη. Κυρίως προσβάλλεται το ενδοκάρδιο, το οποίο εμφανίζεται εξαιρετικά παχύ, αδιαφανές και λευκωπό. Μπορεί να προσβάλλεται το ενδοκάρδιο αμφοτέρων κοιλιών, αλλά την συχνότερη και μεγαλύτερη προσβολή παρουσιάζει η αριστερή κοιλία. Σε πολλές περιπτώσεις συνυπάρχει και προσβολή των βαλβίδων και των θηλοειδών μυών. Τοιχωματικοί θρόμβοι συχνά συνυπάρχουν, οι οποίοι μπορεί να προκαλούν εμβολικά φαινόμενα. Ινώδη διαφράγματα εκτείνονται και προς το μυοκάρδιο.

Μικροσκοπικά: Το παχυσμένο ενδοκάρδιο της τελικής φάσης της νόσου αποτελείται επιφανειακά από ινική και θρόμβους, κάτω από τα οποία υπάρχει μια ζώνη πυκνού κολλαγόνου ιστού και βαθύτερα χαλαρότερος συνδετικός ιστός με αιμοφόρα αγγεία και φλεγμονώδη κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων και μερικών ηωσινόφιλων λευκοκυττάρων.

Ανασκοπικές ιστοπαθολογικές μελέτες έχουν δείξει προοδευτικές αλλοιώσεις μέχρι την τελική ίνωση του ενδοκαρδίου. Έτσι αρχικά (περί τις 5 πρώτες εβδομάδες) παρατηρείται η νεκρωτική φάση, χαρακτηριζόμενη από μια συνήθως έντονη μυοκαρδίτιδα, πλούσια σε ηωσινόφιλα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα.

Μετά πάροδο περίπου 10 μηνών, αρχίζει η θρομβωτική φάση της νόσου, χαρακτηριζόμενη από μια συνήθως εκσεσημασμένη επικάθηση θρόμβων, κάποιο βαθμό ενδοκαρδιακής πάχυνσης και βαθμιαία ελάττωση της σοβαρότητας της μυοκαρδίτιδας. Τα ενδομυοκαρδιακά αγγεία μπορεί να είναι θρομβωμένα.

Μετά πάροδο περίπου 2 1/2 ετών παρατηρείται η τελική ινώδης φάση, που περιγράφηκε παραπάνω.



Αιτιοπαθογένεια καρδιομυοπαθειών

Όπως προαναφέρθηκε, οι καρδιομυοπάθειες είναι άγνωστης ή ακαθόριστης αιτιολογίας παθήσεις της καρδιάς, στις οποίες πρωτοπαθώς προσβάλλεται ο καρδιακός μυς. Αρκετοί παράγοντες ενοχοποιούνται, όπως για παράδειγμα άνοσοι παθολογικοί μηχανισμοί σε ιογενείς μυοκαρδίτιδες για μερικές από τις περιπτώσεις διατακτικής καρδιομυοπάθειας και σημειακή μετάλλαξη του γονιδίου, που κωδικοποιεί τη βαρειά μυοσίνη σε περιπτώσεις υπερτροφικής καρδιομυοπάθειας νεαρών ατόμων.

Ειδικές μυοκαρδιακές παθήσεις “Δευτεροπαθείς καρδιομυοπάθειες”. Υπερτροφικές, διατακτικές/συμφορητικές ή περιοριστικές καρδιομυοπάθειες μπορούν να συμβούν σε έδαφος πολλών άλλων νόσων με γνωστή αιτιολογία ή με πολυσυστηματικό χαρακτήρα.

Γι’ αυτές τις περιπτώσεις παραδοσιακά χρησιμοποιείται ο όρος “δευτεροπαθείς καρδιομυοπάθειες”. Όμως, λόγω της απουσίας ομοιομορφίας στο τι περιλαμβάνεται κάτω από αυτό τον όρο, το 1980 η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας και η Διεθνής Καρδιολογική Εταιρεία πρότεινε τον όρο “Ειδικές μυοκαρδιακές παθήσεις (Specific heart muscle diseases). Αυτές ορίζονται ως οι παθήσεις του καρδιακού μυός, είτε γνωστής αιτιολογίας ή σχετιζόμενες με νόσους άλλων συστημάτων και περιλαμβάνουν:

α) Λοιμώδεις νόσους, όπως ιογενείς, ρικετσιακές βακτηριακές, πρωτοζωϊκές, παρασιτικές, και μυκητιασικές μυοκαρδίτιδες.

β) Μεταβολικές νόσους, όπως: 1. ενδοκρινικές (π.χ. θυρεοτοξίκωση, υποθυρεοειδισμός, φαιοχρωμοκύττωμα) 2. οικογενείς αποταμιευτικές και διαταραχές εναποθέσεων (πχ. αιμοχρωμάτωση, γλυκογονίαση, νόσος Hand-Schuller-Christian) 3. αμυλοείδωση (πρωτοπαθής, δευτεροπαθής, κληρονομική και εντοπισμένη).

γ) Συστηματικά νοσήματα όπως: 1. νόσοι του κολλαγόνου (πχ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, οζώδης πολυαρθριίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, σκληρόδερμα, δερματομυοσίτιδα), 2. νεοπλασματικές διηθήσεις και κοκκιωματώδεις νόσους (πχ. λευχαιμία, και σαρκοείδωση αντίστοιχα).



δ) **Οικογενείς κληρονομικές παθήσεις** όπως: 1. μυϊκές δυστροφίες. 2. νευρομυϊκές παθήσεις (πχ. αταξία Friedreich).

ε) **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας και τοξικότητας** (όπως σε σουλφοναμίδες, πενικιλίνη, αντιμόνιο, κοβάλτιο, αλκοόλ, ανθρακυκλίνες και ακτινοβολίες).

VII. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΚΑΡΔΙΑΣ

Το περικάρδιο και η καρδιά μπορεί να είναι θέσεις μετάστασης κακοήθων νεοπλασμάτων άλλων οργάνων με συνηθέστερο τον καρκίνο του πνεύμονος. Τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα της καρδιάς και του περικαρδίου είναι σπάνια.

Οι πρωτοπαθείς όγκοι της καρδιάς περιλαμβάνουν:

α) **Μύξωμα:** Είναι ο συνηθέστερος πρωτοπαθής όγκος της καρδιάς, προέρχεται από το ενδοθήλιο του κόλπου (κυρίως του αριστερού) (Εικ. 34) και μπορεί να δώσει συμπτώματα παρόμοια της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας.

Ιστολογικά αποτελείται από αστεροειδή κύτταρα σε μυξοειδές στρώμα.

β) **Ραβδομύωμα:** Είναι όγκος προερχόμενος από τα καρδιακά μυϊκά κύτταρα. Τα ραβδομύωματα μπορεί να είναι μονήρη ή πολλαπλά και συνήθως εμφανίζονται σε παιδιά με οζώδη σκλήρυνση. Θεωρούνται περισσότερο ως αμαρτώματα παρά ως γνήσια νεοπλάσματα.

Ιστολογικά αποτελούνται από ευμεγέθη μυοκαρδιακά κύτταρα γεμάτα με γλυκογόνο.

γ) **Σαρκώματα ή κακοήθη λεμφώματα** μπορεί να συμβούν, αλλά είναι αξαιρετικά σπάνια.

Οι πρωτοπαθείς όγκοι του περικαρδίου περιλαμβάνουν:

Ινώματα, Λιπώματα, Αγγειώματα, Λειομύωματα, Ινοσαρκώματα, Μεσοθηλιώματα, και Τερατώματα: Γενικά είναι σπάνιοι όγκοι. *Ιστολογικά* δεν διαφέρουν από αντίστοιχους όγκους άλλων εντοπίσεων, που περιγράφονται σε άλλα κεφάλαια.



ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Ορισμός: Καρδιακή ανεπάρκεια αναπτύσσεται όταν η καρδιά αδυνατεί να διατηρήσει επαρκή την κυκλοφορία.

Αιτιολογία: Οι κύριες καταστάσεις, που προκαλούν καρδιακή ανεπάρκεια, είναι εκείνες, που απαιτούν από την καρδιά αύξηση του έργου της (πχ. υπέρταση, βαλβιδοπάθειες) καθώς και εκείνες, που προκαλούν βλάβη του καρδιακού μυός (πχ. ισχαιμία).

Ταξινόμηση: Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι:

α) Οξεία ή β) Χρόνια. Η οξεία συνήθως εκδηλώνεται με καρδιογενή καταπληξία (κυκλοφοριακή καταπληξία με κόπωση, αναπνευστική δυσχέρεια και οιδήματα).

Επίσης διακρίνεται σε α) αριστερή, β) δεξιά και γ) συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

α) Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια: Πρόκειται για ανεπάρκεια του αριστερού τμήματος της καρδιάς, που οδηγεί σε ελάττωση της συστηματικής αρτηριακής κυκλοφορίας και αυξημένη πίεση στο πνευμονικό φλεβικό και τριχοειδικό δίκτυο. Λόγω της τελευταίας μπορεί να προκληθεί πνευμονικό οίδημα (ύπαρξη υγρού εντός των κυψελίδων), που εκδηλώνεται κλινικά με συμπτώματα οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας.

Τα μυοκαρδιακά έμφρακτα, η υπέρταση και οι βαλβιδοπάθειες αποτελούν τις κύριες αιτίες αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας.

β) Δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια: Πρόκειται για ανεπάρκεια του δεξιού τμήματος της καρδιάς, που οδηγεί σε ελάττωση της αιμάτωσης των πνευμόνων και σε αυξημένη πίεση στο φλεβικό δίκτυο της συστηματικής κυκλοφορίας. Κλινικά εκδηλώνεται με σημεία φλεβικής στάσης (πχ. μοσχοκαρνοειδές ήπαρ) και με περιφερικά οίδηματα.

Χρόνιες πνευμονικές παθήσεις και χρόνια αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια αποτελούν τις κύριες αιτίες δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας.



γ) **Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια:** Είναι η ανεπάρκεια και των δύο τμημάτων της καρδιάς (αριστερού και δεξιού). Συνήθως συμβαίνει σε μακροχρόνια και σοβαρού βαθμού αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, στο έδαφος της οποίας δευτεροπαθώς αναπτύσσεται και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.

Επίσης μπορεί να προκληθεί από νόσους, που ταυτόχρονα προσβάλλουν το μυοκάρδιο και των δυο κοιλιών (πχ. καρδιομυοπάθειες).

ΕΝΔΟΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΒΙΟΨΙΑ

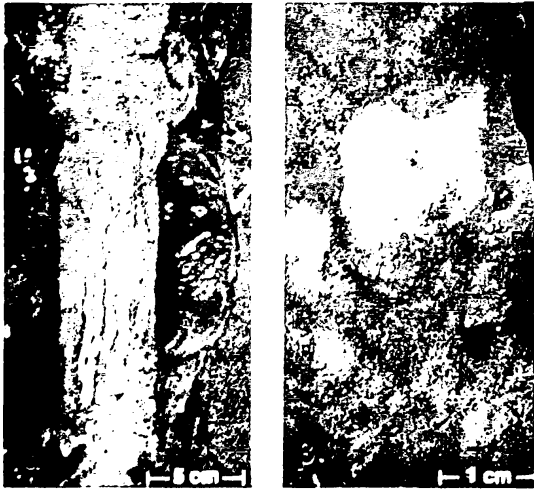
Ιστοπαθολογική διάγνωση των παθήσεων της καρδιάς κατά τη διάρκεια της ζωής μπορεί να γίνει σε υλικό βιοψίας, που λαμβάνεται είτε κατά τη διάρκεια εγχειρήσεων καρδιάς (για συγγενείς ή επίκτητες καρδιακές παθήσεις), ή κατά τη διάρκεια καθετηριασμού της καρδιάς, μέσω της συστηματικής φλεβικής κυκλοφορίας, χρησιμοποιώντας λαβίδα βιοψίας προσαρμοσμένης σε εύκαμπτο καθετήρα (ενδομυοκαρδιακή κλειστή βιοψία). Η ενδομυοκαρδιακή βιοψία όλο και περισσότερο χρησιμοποιείται σε πολλά κέντρα για διαγνωστικούς σκοπούς.

Οι επιπλοκές σε εξειδικευμένα Κέντρα είναι κάτω από 1%. Η συχνότερη είναι το αιμοπερικάρδιο, που σπάνια απαιτεί θωρακοτομή και η σοβαρότερη είναι η διάτρηση της καρδιάς.

Οι δύο σπουδαιότερες ενδείξεις για ενδομυοκαρδιακή βιοψία είναι ο έλεγχος πιθανής απόρριψης σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς και η διαβάθμιση της τοξικότητας από Adriamycin. Επίσης όλο και περισσότερο ενδομυοκαρδιακές βιοψίες διενεργούνται για διαγνωστικούς σκοπούς και σε άλλες καρδιακές παθήσεις, όπως ιογενείς μυοκαρδίτιδες και καρδιομυοπάθειες, κυρίως διατακτικές και περιοριστικές.



ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ



Εικ. 1 Αθηροσκλήρυνση αορτής, α) Λιπώδεις γραμμώσεις, β) Αθηρωματώδης πλάκα.



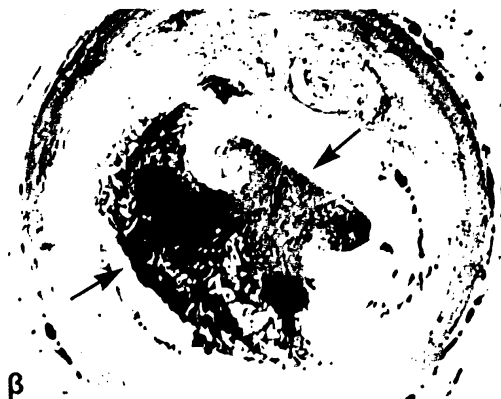
Εικ. 2 Χρώση Sudan σε λιπώδεις γραμμώσεις (μικροσκοπικά)



Εικ. 3 Επιπεπλεγμένες αθηρωματώδεις πλάκες στην κοιλιακή αορτή και λαγόνιες αρτηρίες.



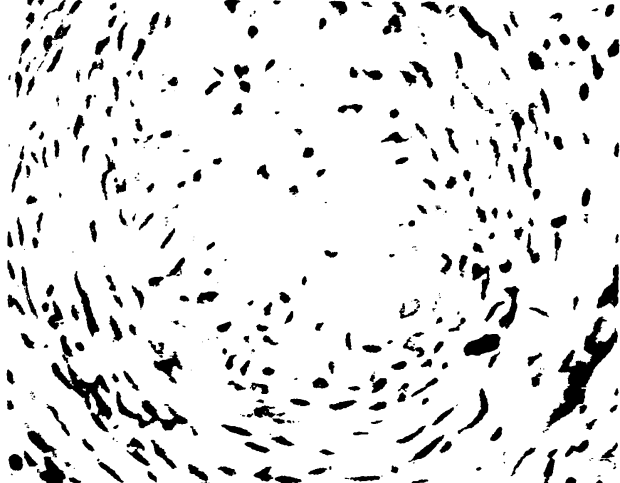
Εικ. 4 Ινολιπώδης αθηρωματώδης πλάκα. Στο κέντρο της πλάκας αναγνωρίζονται αφρώδη κύτταρα και κρύσταλλοι χοληστερόλης.



Εικ. 5 Επιπεπλεγμένες αθηρωματώδεις πλάκες στεφανιαίων (μικροσκοπικά) α) με ασβέστωση, β) με αιμορραγία και θρόμβωση.



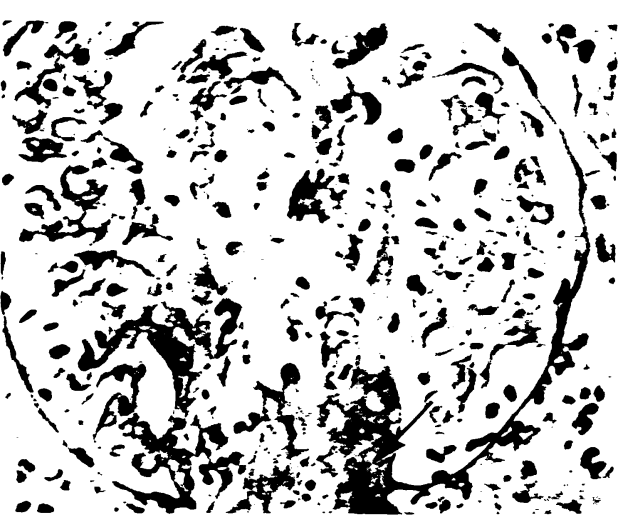
Ειγ. 6 Αθηροσκληρόνωση Mockenberg. Αορθέσωση μέσου χιτώνα.



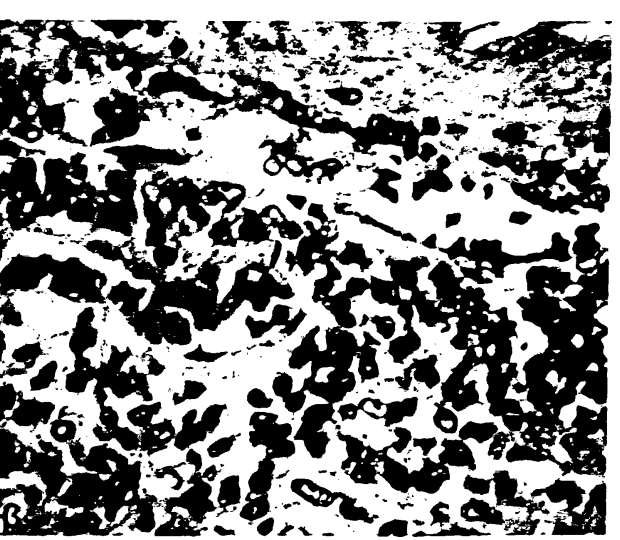
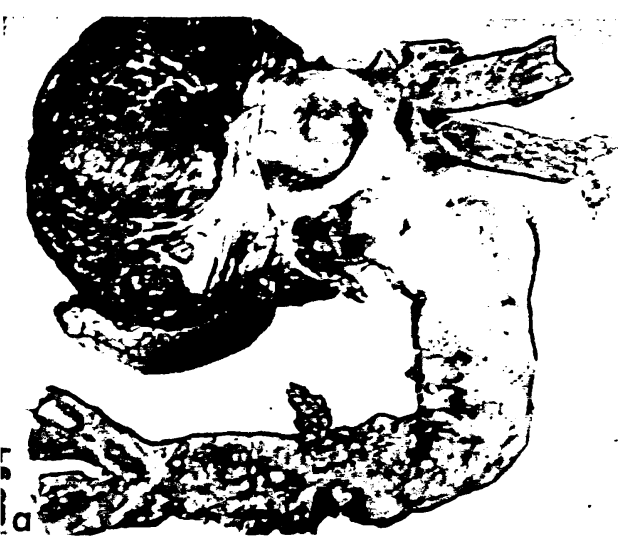
Ειγ. 7 Καλοήθης υπέρταση. Πάχυνση μέσου και έσω χιτώνα αοτηρίας.



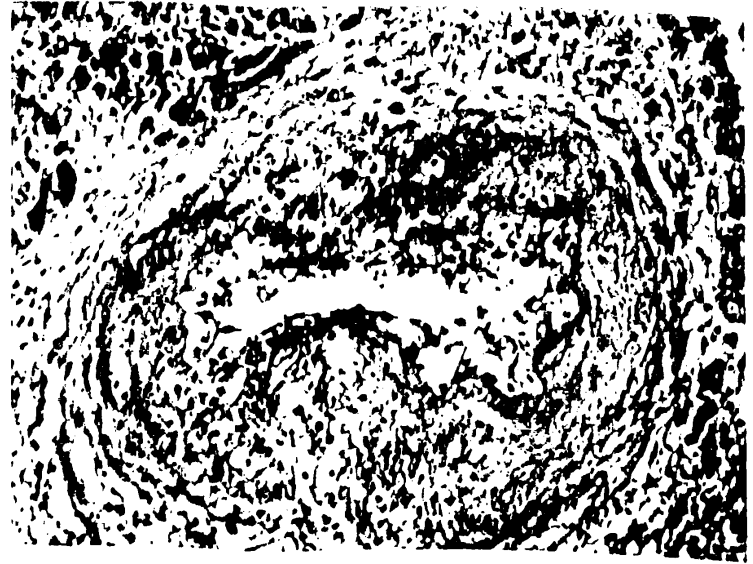
Ειγ. 8 Υαλοειδής σκλήρυνση αρτηριδίων σπληνός σε καλοήθη υπέρταση.



Ειγ. 9 Κακοήθης υπέρταση. Ινδοειδής νέκρωση προσαγωγού αρτηριδίου σπειράματος.



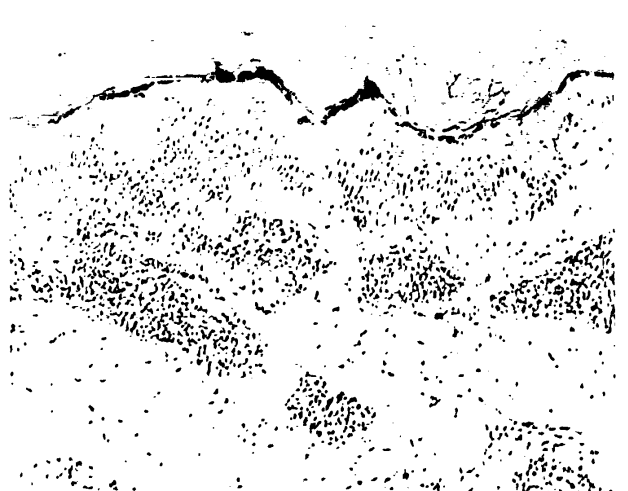
Ειγ. 10 Συφιλιδική αορτίτιδα α) μακροσκοπικά, β) μικροσκοπικά.



Εικ. 11 Οξώδης πολυαρτηρίτιδα καρδιάς, α) μακροσκοπικά, β) μικροσκοπικά.



Εικ. 12 Γίγαντοκυτταρική (κροταφική) αρτηρίτιδα (μικροσκοπικά).



Εικ. 13 Λεμφοκυτταρική αγγειίτιδα δέρματος (μικροσκοπικά).



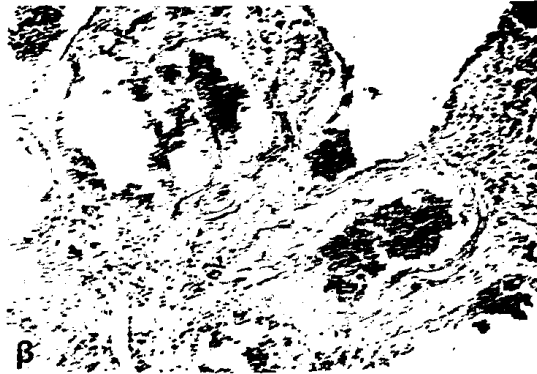
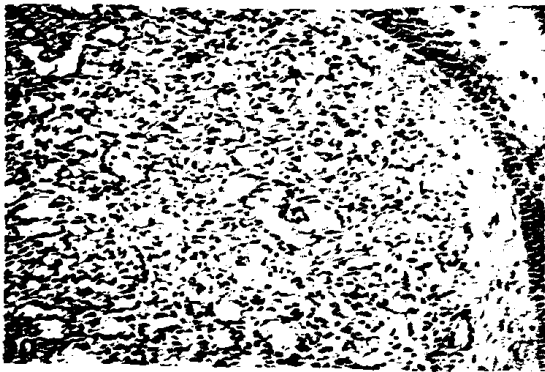
Εικ. 14 Ανευρύσματα αορτής, α) Διαχωριστικά, β) Ατραχτιοειδές.



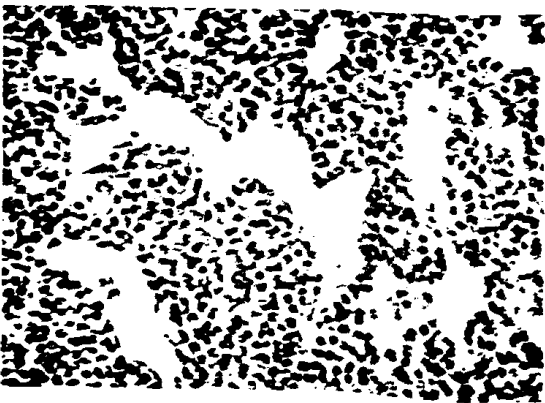
Εικ. 15 Αθηροσκληρωτικά ανευρύσματα κοιλιακής αορτής και λαγόνιων αρτηριών.



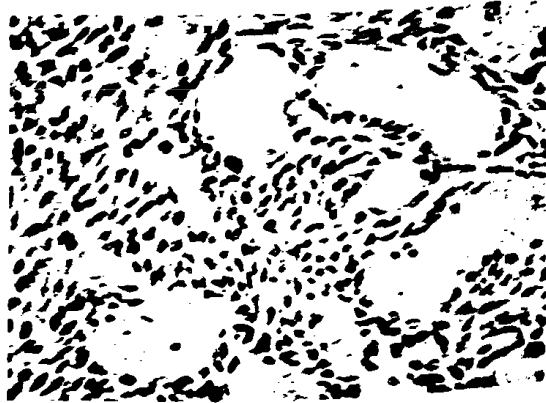
Εικ. 16 Ανεύρησμα έσω καρωτίδας (κύκλος του Willis).



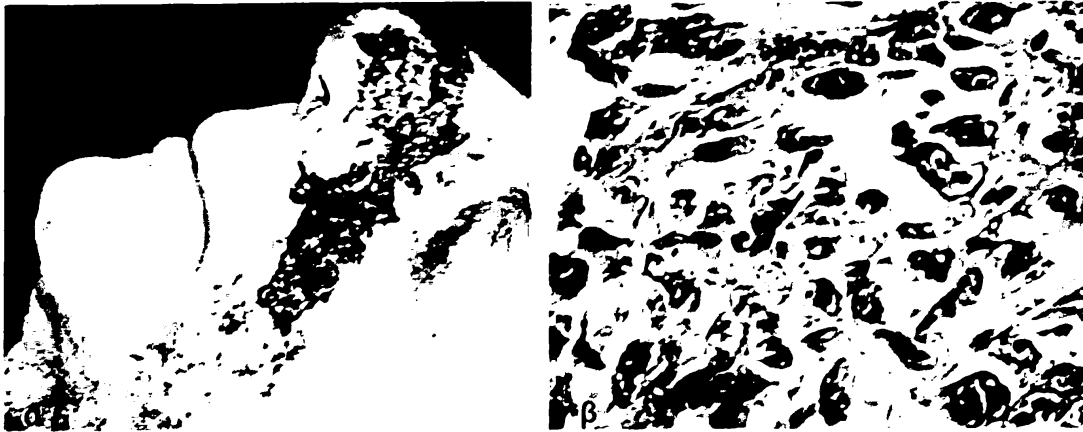
Εικ. 17 Αιμαγγειώματα δέρματος (μικροσκοπικά), α) Τρυχοειδές, β) Σηραγγώδες.



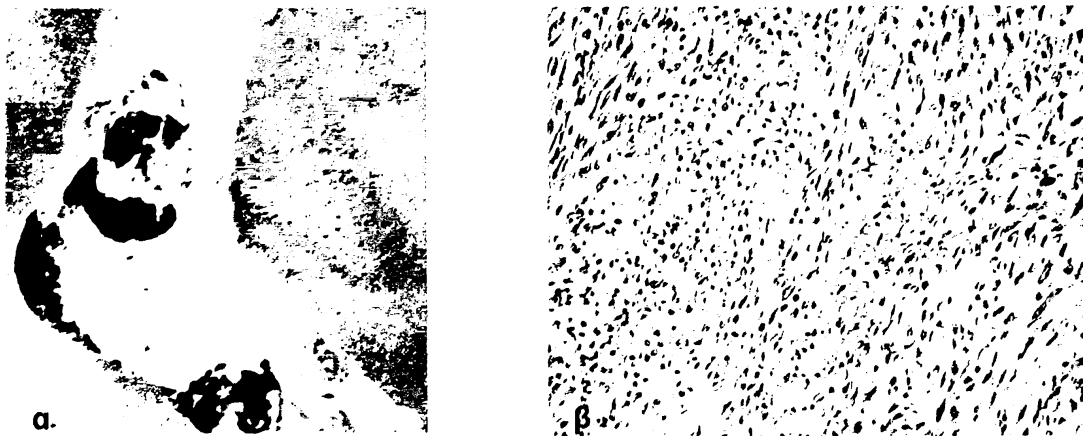
Εικ. 18 Γλομαγγείωμα



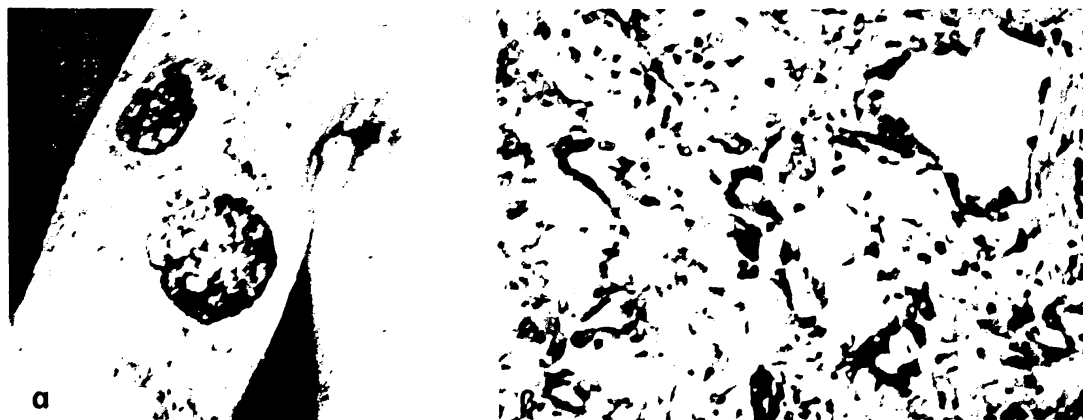
Εικ. 19 Αιμαγγειοπεριζύτωμα.



Εικ. 20 Λιμαγγειοενδοθηλιοσάρκωμα ρινός, α) μακροσκοπικά, β) μικροσκοπικά.



Εικ. 21 Σάρκωμα Kaposi, α) μακροσκοπικά, β) μικροσκοπικά. Ταινιοειδή νεοπλασματικά κύτταρα και αγγειοματώδεις περιοχές με εξαγγείωση ερυθρών.



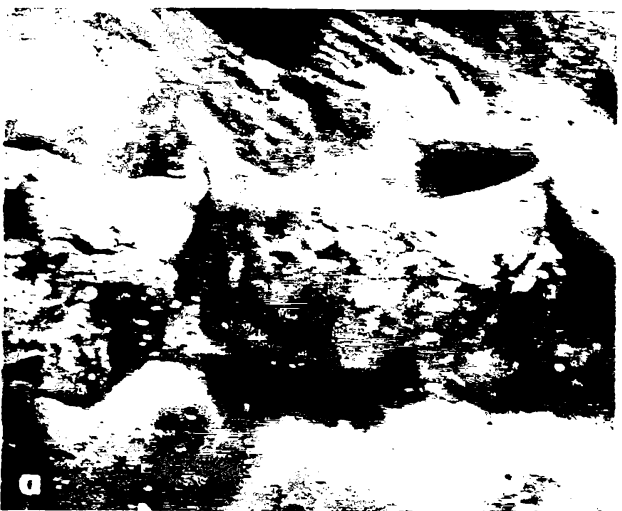
Εικ. 22 Λεμφαγγειοσάρκωμα μετά ριζική μαστεκτομή, α) μακροσκοπικά, β) μικροσκοπικά.



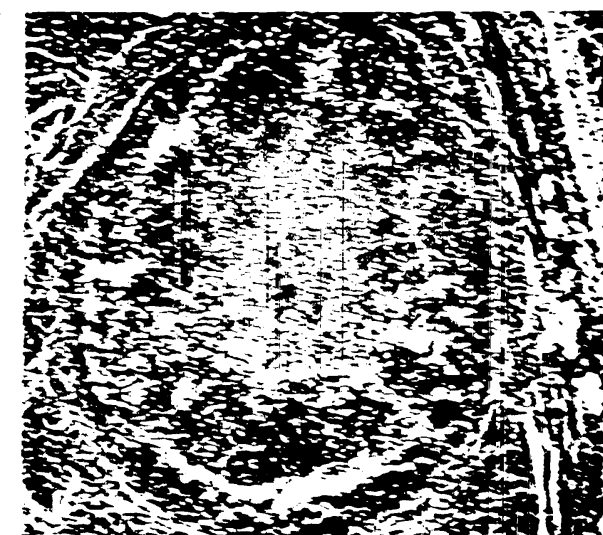
Εικ. 27 Στένωση μυρσειδούς σε ρευματιική καρδιακή νόσο.



Εικ. 28 Ινκώδης περιζαρότιδα σε ρευματιική καρδιακή νόσο.



Εικ. 29 Βακτηριακή ενδοκαρότιδα. αξία είλωτική, α) υαλοσχηματισμός β) υαλοσχηματισμός

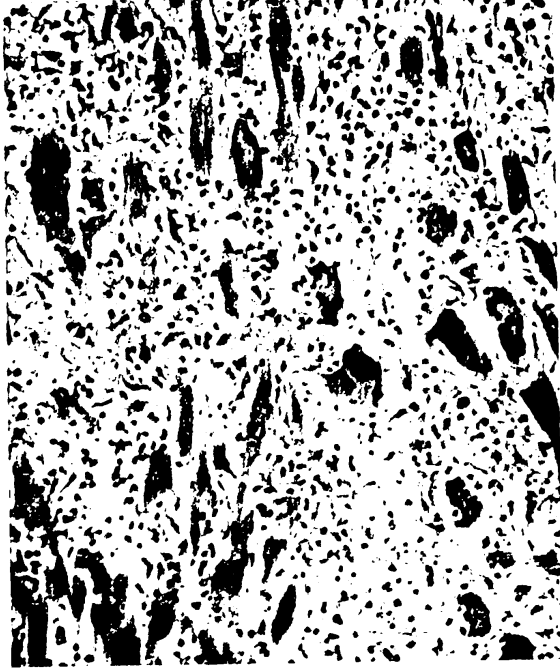


Εικ. 30 Μυκηρρότιδα από λοίμωξη αίμα. α) αποξηραντική β) υαλοσχηματισμός γ) μυκηρρότιδα





Εικ. 31 Μυοκαρδίτιδα από κεραυνοπληξία. Κατάτμηση μυϊκών καρδιακών ινών.



Εικ. 32 Ιδιοπαθής γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα.



Εικ. 33 Νεοπλασματική περικαρδίτιδα. Νεοπλασματικά έμβολα σε αγγεία (τόξα).



Εικ. 34 Μύξωμα αριστερού κόλπου καρδιάς.

Αναπνευστικό Σύστημα

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Γ. ΣΤΕΦΑΝΟΥ, Αναπληρωτής Καθηγητής

- **Παθήσεις Ρινός**
Φλεγμονώδεις παθήσεις, Νεοπλάσματα
- **Παθήσεις Φάρυγγα**
- **Παθήσεις Λάρυγγα**
Φλεγμονώδεις παθήσεις, Νεοπλάσματα
- **Τραχεία**
- **Παθήσεις Πνεύμονα**
Εισαγωγή
Ατελεκτασία - Σύμπτωση
Περιγεννητικές - Νεογνικές παθήσεις
Βρογχίτιδες
Πνευμονίες
Φυματίωση
Χρόνια αποφρακτικά νοσήματα
Βρογχικό άσθμα - Νόσοι υπερευαισθησίας
Πνευμονοκκονιώσεις - Επαγγελματικοί νόσοι
Πνευμονική Ίνωση
Κυκλοφορικές διαταραχές - Αγγειακές παθήσεις
Νεοπλάσματα πνεύμονα
- **Παθήσεις Υπεζωκότα**



ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΡΙΝΟΣ

Οι ρινικές κοιλότητες, οι παραρίνιοι κόλποι και ο ρινοφάρυγγας συνήθως περιγράφονται ως μία ενότητα όσον αφορά την παθολογία τους, επειδή έχουν δύο κοινούς τύπους επιθηλίων, το πολύστοιβο πλακώδες και το ψευδοπολύστοιβο κυλινδρικό - αναπνευστικό τύπου.

Φλεγμονώδεις παθήσεις

Οι ρινίτιδες και οι παραρινοκολπίτιδες μπορεί να είναι οξείες και χρόνιες η δε αιτιολογία τους είναι είτε λοιμώδης (ιοί, βακτήρια, μύκητες), είτε αλλεργική. Οι χρόνιες φλεγμονές δυνατόν να είναι ατροφικές ή υπερτροφικές. Συνέχεια των τελευταίων είναι οι χαρακτηριστικής σημαντικότητας **φλεγμονώδεις (αλλεργικοί) πολύποδες**.

Μικροσκοπικά, οι πολύποδες εμφανίζουν παχύ βλενώδες - οιδηματώδες στρώμα με βλενώδη αδένια και επικαλύπτονται από αναπνευστικού τύπου επιθήλιο με πιθανές περιοχές πλακώδους μετάπλασης. Αυτοί εμφανίζουν φλεγμονώδεις διηθήσεις από άφθονα ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα, πολυμορφοπύρηνα, λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μαστοκύτταρα. Επίσης παρατηρείται πάχυνση της βασικής μεμβράνης του καλυπτικού επιθηλίου.

Οι κοκκιωματώδεις φλεγμονές, όπως η **φυματίωση** ρινός και ρινοφάρυγγα και η σύφιλη με την χαρακτηριστική εφιπιοειδή ρίνα, σήμερα δεν είναι ιδιαίτερα συχνές. Η **λέπρα** προσβάλλει κατά προτεραιότητα τις ρινικές κοιλότητες και η αναζήτηση των μυκοβακτηριδίων στο ρινικό έκκρημα αποτελεί την πρώτη και άμεση επιτυχή διάγνωση της νόσου.

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Παρατηρούνται επιθηλιακά, μεσεγγυματογενή και νευρογενή νεοπλάσματα. Ονομαστικά αναφέρονται:

Επιθηλιακής προέλευσης είναι το **θήλωμα** και το **ανάστροφο θήλωμα** από πλακώδη κύτταρα, το αδένωμα και τα **καρκινώματα**,



συνήθως επιδερμοειδή και σπανιότερα αδеноκαρκινώματα ή μεταβατικού τύπου.

Μεσεγχυματογενούς προέλευσης είναι τα συνήθως παρατηρούμενα αγγειώματα και το νεανικό αγγειοϊνώμα. Τα κακοήθη λεμφώματα της περιοχής είναι σχετικά σπάνια.

Τέλος στα νευρογενή ανήκουν το οσφρητικό νευροβλάστωμα και τα ρινικά γλοιώματα.

ΦΑΡΥΓΓΑΣ

Ο φάρυγγας αποτελεί κοινό ενδιάμεσο όργανο του αναπνευστικού και γαστρεντερικού συστήματος.

Οι φλεγμονώδεις παθήσεις είναι οι πιο συχνές με συχνότερες όλων τις αμυγδαλίτιδες. Αυτές διακρίνονται ανάλογα με την κλινική εικόνα και τις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις σε οξείες και χρόνιες, πυώδεις ή ελκωτικές, κρυπτικές ή υπερτροφικές. Ακόμη μπορεί να παρατηρηθούν ψευδομεμβρανώδεις φλεγμονές οφειλόμενες σε μύκητες (μονιλίαση) και βακτήρια (διφθερίτιδα).

Από τα νεοπλάσματα εξαιρετικό ενδιαφέρον παρουσιάζει το ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα. Αιτιολογικά σχετίζεται με τον ιό Epstein-Barr. Δυνατόν να χορηγήσει πρώιμες μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες, ενώ η πρωτοπαθής εστία μπορεί να είναι σχεδόν αόρατη κλινικά.

Προέρχεται από το καλυπτικό επιθήλιο του φάρυγγα. Μικροσκοπικά περιγράφονται δύο μορφές, μία σαν καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα με κερατινοποίηση και μία χωρίς κερατινοποίηση (καλά διαφοροποιημένο και αδιαφοροποίητο). Συνήθως το καρκίνωμα συνοδεύεται από πυκνές λεμφοκυτταρικές φλεγμονώδεις διηθήσεις και ονομάζεται λεμφοεπιθηλίωμα ή καρκίνωμα των Schminke - Regaud. Ακόμη μπορεί να παρατηρηθεί και κοκκιοματώδης, σαρκοειδόμορφος ή φυματιοειδής αντίδραση του υποστρώματος. Οι δύο τελευταίες περιγραφόμενες αλλοιώσεις μπορούν να δώσουν ψευδή εντύπωση λεμφικού όγκου, ιδιαίτερα στις λεμφαδενικές μεταστάσεις του καρκινώματος.

Από τα λοιπά νεοπλάσματα του φάρυγγα ενδιαφέρον παρουσιάζει το ανάστροφο θήλωμα που ονομάζεται έτσι γιατί οι θηλώδεις σχηματισμοί αντί να προβάλλουν, αναστρέφονται και διεισ-



δύουν εντός του υποστρώματος. Πρόκειται για καλοήγη συνήθως επεξεργασία.

Τέλος θα πρέπει να έχουμε υπ' όψιν μας την ανάπτυξη **σαρκώματος Karosi** στις αμυγδαλές ατόμων με AIDS, καθώς και την εντόπιση όγκων του λεμφικού ιστού στον φάρυγγα και τις αμυγδαλές.

ΛΑΡΥΓΓΑΣ

Φλεγμονώδεις παθήσεις

Η **οξεία λαρυγγίτιδα** (συνήθως οξεία επιγλωτίτιδα) οφείλεται κυρίως σε διάφορα βακτήρια και συνηθέστερα προκαλείται από τον αιμόφιλο της γρίπης (τύπου B). Επίσης στην αιτιολογία της ενέχονται ιοί και διάφοροι "αλλεργικοί" παράγοντες. Χαρακτηριστικά παρατηρούνται ερυθρότητα, οίδημα και φλεγμονώδης διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα.

Είναι συχνή πάθηση των παιδιών αλλά παρατηρείται και σε όλες τις ηλικίες. Ανεξάρτητα αιτιολογίας, ο σημαντικότερος κίνδυνος της οξείας λαρυγγίτιδας είναι η πρόκληση ασφυξίας, λόγω οίδηματώδους απόφραξης, κατάσταση που χρήζει άμεσης ιατρικής φροντίδας.

Η **χρόνια λαρυγγίτιδα** μπορεί να είναι αποτέλεσμα διαφόρων φλεγμονωδών καταστάσεων, υπερχρησιμοποίησης της φωνής, έκθεσης σε διάφορους χημικούς ή φυσικούς παράγοντες και συχνά οφείλεται σε ερεθισμό από καπνό και αλκοόλ. Μικροσκοπικά παρατηρείται διήθηση από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και ιστοκύτταρα. Η χρόνια φλεγμονή μπορεί να συνοδεύεται και από υπερπλασία του επικαλυπτικού επιθηλίου ή μετάπλαση.

Άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως φυματίωση, σαρκοείδωση, λέπρα, μυκητιάσεις, νόσος Crohn έχουν περιγραφεί αλλά είναι σπάνιες.

"Ογκοειδείς" επεξεργασίες

Κύστεις λάρυγγα. Διακρίνονται σε αποφρακτικές και σε έγκλειστες.

Οι αποφρακτικές, που είναι συχνότερες, οφείλονται σε απόφραξη του εκφορητικού πόρου βλεννογονίων αδένων.



Οι έγκλειστες, οφείλονται στην κατά βάθος έγκλειση νησίδων του καλυπτικού επιθηλίου ή βραγχιακών υπολειμμάτων (επιδερμοειδείς και βραγχιακές κύστεις). Οι εν λόγω κύστεις επενδύονται από πλακώδες ή αναπνευστικού τύπου επιθήλιο ή και τα δύο. Σε νεογνά, οι έγκλειστες κύστεις, μπορούν να προκαλέσουν αποκλεισμό των αναπνευστικών οδών.

Η λαρυγγοκήλη δεν είναι γνήσια κύστη, αλλά αποτελεί προς τα έξω σακοειδή επέκταση της λαρυγγικής κοιλίας.

Λαρυγγικοί όζοι. Εμφανίζονται κυρίως στις γνήσιες φωνητικές χορδές ατόμων με μεγάλη κατάχρηση της φωνής τους (τραγουδιστές, ομιλητές). Ονομάζονται και "οζίδια των αιδών". Οφείλονται σε συνεχείς μικροτραυματισμούς και μικροαιμορραγίες. Έχουν την μορφολογία μικρού μεγέθους (κάτω από 1 εκ.), μισχωτού ή άμισχου πολύποδα και μικροσκοπικά εμφανίζουν οίδημα, ίνωση και υαλοειδοποίηση καθώς και στοιχεία χρόνιας φλεγμονής.

Θηλώματα λάρυγγα. Πρόκειται για γνήσια νεοπλάσματα με ιστολογική εικόνα θηλώματος από πλακώδες επιθήλιο. Διακρίνονται δύο κατηγορίες: Τα πολλαπλά **νεανικά θηλώματα** των παιδιών και τα **θηλώματα των ενηλίκων**. Κυρίως για τα νεανικά αλλά τελευταία και γι' αυτά των ενηλίκων έχει αποδειχθεί η άμεση ιογενής αιτιολογία τους από τον HPV. Η θηλωμάτωση θεωρείται προκαρκινωματώδης κατάσταση.

Λευκοπλακία, δυσπλασία και καρκίνωμα in situ

Εδώ μας δίνεται η ευκαιρία να ξεκαθαρίσουμε κατά το δυνατόν τη λέξη **λευκοπλακία**. Ο όρος λευκοπλακία είναι καθαρά κλινικός όρος και αναφέρεται στην ύπαρξη λευκωπών περιοχών σε βλεννογόνους, όπως για παράδειγμα στο στόμα, το λάρυγγα και αλλού.

Ο παθολογοανατόμος είναι υποχρεωμένος να λέει τα πράγματα με το όνομά τους. Έτσι στην προκειμένη περίπτωση μικροσκοπικά αναγνωρίζεται πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο με υπερκεράτωση, ακάνθωση και στοιχεία χρόνιας φλεγμονής στο υποκείμενο



χόριο. Αυτό είναι το αποτέλεσμα του χρόνιου ερεθισμού. Η απλή έντονη "λευκοπλακία" θα πρέπει να ονομασθεί κεράτωση του λάρυγγα και η ακόμη πιο έντονη, παχυδερμία λάρυγγα.

Οι αλλοιώσεις λοιπόν με την παραπάνω μορφολογία δεν είναι και δεν πρέπει να θεωρούνται προκαρκινωματώδεις όσο και αν υπάρξει κλινικά άποψη περί του αντιθέτου.

Σαν προκαρκινωματώδεις αρχίζουμε να υπολογίζουμε τις αλλοιώσεις εκείνες που αναγνωρίζονται στοιχεία οποιουδήποτε βαθμού **επιθηλιακής δυσπλασίας** (ελαφρού, μέτριου, σοβαρού) φθάνοντας μέχρι και το **καρκίνωμα in situ**. Οι αλλοιώσεις αυτές του λάρυγγα δεν διαφέρουν ουσιαστικά από τις περιγραφόμενες στον τράχηλο της μήτρας, τα έξω γεννητικά όργανα και το στόμα.

Καρκίνωμα λάρυγγα

Πρόκειται συνήθως (πάνω από 90%) για καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο. Συχνότερα (60-65% των περιπτώσεων) εντοπίζεται στις γνήσιες φωνητικές χορδές και σπανιότερα πάνω ή κάτω από αυτές. Αντιπροσωπεύει το 2,2% όλων των κακοήθων όγκων στους άνδρες. Στις γυναίκες εμφανίζεται πολύ πιο σπάνια (σχέση ανδρών - γυν. 9:1). Ο κυριότερος αιτιοπαθογενετικός παράγοντας είναι το κάπνισμα και στη συνέχεια το αλκοόλ. Η ηλικία εμφάνισης συνήθως είναι πάνω από τα 50 έτη.

Μακροσκοπικά έχει μέγεθος 1-4 εκ., ερυθρόφαιη χροιά και συχνότερα είναι προβάλλων και σπανιότερα ελκωτικός όγκος.

Μικροσκοπικά συνηθέστερα πρόκειται για καλά ή μέτρια διαφοροποιημένο καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα, με παραγωγή κερατίνης.

Η πρόγνωση του ως άνω περιγραφέντος συχνότερου τύπου του καρκινώματος του λάρυγγα εξαρτάται από το βαθμό διαφοροποίησης, την κατά βάθος διήθηση του τοιχώματος, τη διήθηση επιχώριων λεμφαδένων και τη χορήγηση απομακρυσμένων μεταστάσεων. Γενικά, μετά από συνδυασμό ακτινοθεραπείας και λαρυγγεκτομής η πενταετής επιβίωση φαίνεται να ξεπερνά το 60% ή και σημαντικά περισσότερο, ανάλογα και με το κλινικό στάδιο. Σήμερα στην πρόγνωση του καρκινώματος του λάρυγγα μπορούν να



χρησιμοποιηθούν και ανοσοϊστοχημικοί παράμετροι.

Άλλοι σπάνιοι τύποι του καρκινώματος του λάρυγγα είναι το ακροχορδονώδες καρκίνωμα, το μικροκυτταρικό καρκίνωμα, το αδenoκαρκίνωμα και το καρκινοσάρκωμα.

Άλλα νεοπλάσματα μη επιθηλιακής προέλευσης αναφέρονται αλλά είναι σπανιότατα.

Τέλος, επιγραμματικά, η **τραχεία** δεν εμφανίζει αξιόλογες για περιγραφή παθολογικές αλλοιώσεις εκτός από την περίπτωση διήθησής της δευτεροπαθώς από νεοπλάσματα γειτονικών οργάνων όπως ο πνεύμονας, ο οισοφάγος και ο θυρεοειδής αδένας.



ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αρχικά να υπενθυμίσουμε ότι οι κύριες ανατομικές δομές του πνευμονικού παρεγχύματος είναι οι βρόγχοι, τα βρογχιόλια και οι κυψελίδες, περιβαλλόμενα όλα από πλούσιο αγγειοσυνδετικό υπόστρωμα. Το επιθήλιο που επενδύει τους βρόγχους είναι ψευδοπολύστοιβο κυλινδρικό κροσσωτό στους μεγάλους και μονόστιβο κυβοκυλινδρικό στα τελικά βρογχιόλια. Ανάμεσά τους υπάρχουν καλυκοειδή, βασικά και ορώδη κύτταρα καθώς και μελανοκύτταρα, κύτταρα του APUD συστήματος ή κυττ. Kultschitsky και κύτταρα Clara.

Το επιθήλιο των κυψελίδων είναι πάρα πολύ λεπτό, έτσι ώστε δύσκολα να αναγνωρίζεται με το κοινό μικροσκόπιο και αποτελείται από τα πνευμονοκύτταρα τύπου I και τα πνευμονοκύτταρα τύπου II. Τα τύπου II πνευμονοκύτταρά είναι μεγαλύτερα, έχουν κοκκώδες κυτταρόπλασμα και είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της επιφανειακά δραστηρής ουσίας (surfactant) που επαλείφει και προστατεύει τις κυψελίδες.

Επίσης, να έχουμε πάντα κατά νου την ύπαρξη πλούσιου αρτηριακού και φλεβικού δικτύου στους πνεύμονες και με ιδιαιτερότητες (π.χ. αρτηρίδια χωρίς μυϊκό τοίχωμα) καθώς και την ύπαρξη λεμφαγγείων στον υπεζωκότα και περιβρογχικά (όχι στα μεσοκυψελιδικά διαφράγματα).

Τέλος να υπενθυμίσουμε ότι στο διάμεσο υπόστρωμα περιβρογχικά ανευρίσκονται οι βρογχικοί βλεννογόνοι αδένες, μαστοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και ιστιοκύτταρα, ενώ στα μεσοκυψελιδικά διαστήματα ανευρίσκονται τα μακροφάγα ιστιοκύτταρα ή κυψελιδικά μακροφάγα που αποτελούν μέλη του MPS (μονοκυτταρικό φαγοκυτταρικό σύστημα).

Πριν την ανάπτυξη των διαφόρων νοσημάτων του πνεύμονα, θεωρούμε απαραίτητο να **τονίσουμε** ότι είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον για τον παθολογοανατόμο και στην ουσία για τον ίδιο τον



άρρωστο, να γνωρίζει το κλινικό ιστορικό και τα ακτινογραφικά δεδομένα πριν ξεκινήσει η διαδικασία της βιοψίας. Τα νοσήματα του πνεύμονα είναι πάρα πολλά και με ιδιαιτερότητες, ειδικά οι μη νεοπλασματικές παθήσεις, ούτως ώστε τα βασικά δεδομένα και οι γνώμες να συνεξετάζονται, για να συναποφασίζεται ο τρόπος ή το είδος της επέμβασης.

Τα παραπάνω εκφράζονται και σαν ευχή προς τους μελλοντικούς γιατρούς.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΤΕΛΕΚΤΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΣΗ

Ατελεκτασία σημαίνει μη έκπτυξη των πνευμονικών κυψελίδων και ο όρος θα πρέπει να χρησιμοποιείται με φειδώ. Συμβαίνει ουσιαστικά σε νεογνήτα.

Πνευμονική σύμπτωση (Collapse), συμβαίνει σε πνεύμονες που έχουν προηγούμενα αναπνεύσει. Πραγματοποιείται με δύο μηχανισμούς. α) Από συμπίεση του πνευμονικού παρεγχύματος (πλευριτικό υγρό, πνευμοθώρακας, ενδοθωρακικοί όγκοι, παραμορφώσεις θώρακα, άνωση διαφράγματος). β) Από απόφραξη βρόγχων (ξένα σώματα, βρογχιολίτιδα, εισρόφηση υγρών, μηχανική συμπίεση εκ των έξω π.χ. από όγκους, διογκωμένους λεμφαδένες).

ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ & ΝΕΟΓΝΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Ασφυξία κατά την γέννηση εμφανίζεται συνήθως μετά από εισρόφηση αμνιακού υγρού ή μηκωνίου. **Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ)** αναπτύσσεται συνηθέστερα σε πρόωρα νεογνά συνδυαζόμενο με υποξία, υποθερμία και πιθανότατα με ασφυξία κατά την γέννηση και υποπλασία του πνεύμονα.

Το εν λόγω σύνδρομο αποτελεί τη δεύτερη, κατά τους περισσότερους συγγραφείς, αιτία θανάτου των νεογνών, μετά το σύνδρομο υαλοειδούς μεμβράνης.

Υαλοειδής μεμβράνη εμφανίζεται σε νεογνά όχι πέραν των 12 ωρών από τη γέννηση. Συχνότερα συμβαίνει σε πρόωρα και σε τελειόμηνα με διαβητικές μητέρες.



Μακροσκοπικά οι πνεύμονες είναι συμπαγείς και φτωχοί σε αέρα. Μικροσκοπικά παρατηρείται σύμπτωση του τοιχώματος των κυψελίδων, ενώ τα βρογχιόλια είναι διατεταμένα και επενδύονται εσωτερικά από παχείες υαλοειδείς μεμβράνες.

Η πιθανότερη αιτία ανάπτυξης του συνδρόμου υαλοειδούς μεμβράνης είναι η ατελής παραγωγή της επιφανειακά δραστικής ουσίας (surfactant) των κυψελίδων. Σήμερα έχουμε την δυνατότητα να διαγνώσουμε έγκαιρα (ενδομήτρια) την πιθανή ανάπτυξη του συνδρόμου προσδιορίζοντας την αναλογία σφιγγομυελινών και λεκιθινών στο αμνιακό υγρό και να χορηγήσουμε γλυκοκορτικοειδή.

Μαζική πνευμονική αιμορραγία εμφανίζεται σε νεογνά κατά την πρώτη ή δεύτερη μέρα, σε συνδυασμό με ασφυξία κατά την γέννηση, υποθερμία και συγγενείς καρδιόπαθειες. Παθολογοανατομικά παρατηρείται μαζική αιμορραγία των πνευμόνων και κλινικά έξοδος έντονα αιμορραγικού υγρού από την μύτη και το στόμα.

Τέλος να σημειώσουμε την ανάπτυξη πνευμονικής νόσου ιατρογενώς μετά από απρόσεκτη χρησιμοποίηση ενδοτραχειακών σωλήνων, κυρίως σε πρόωρα νεογνά.

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Αρχικά να τονίσουμε ότι οι φλεγμονές του αναπνευστικού συστήματος είναι οι συχνότερα συναντώμενες από οποιοδήποτε άλλο μέρος του ανθρώπινου οργανισμού. Οι περισσότερες από αυτές όσον αφορά το ανώτερο αναπνευστικό αντιστοιχούν κυρίως σε ιογενείς λοιμώξεις, ενώ στο κατώτερο αναπνευστικό συναντούμε μια πλειάδα από εξαιρετικά ενδιαφέρουσες από όλες τις απόψεις, φλεγμονές, σε όλες τις ομάδες ηλικιών και με προεξάρχουσα την πνευμονία.

ΒΡΟΓΧΙΤΙΔΕΣ

Διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες. Οι περισσότερες περιπτώσεις οξείας βρογχίτιδας οφείλονται αρχικά σε ιογενή λοίμωξη αλ-



λά μπορούν να επεκταθούν και να επιπλακούν με βακτηριακή λοίμωξη. Οι βρόγχοι μικροσκοπικά εμφανίζουν οίδημα, φλεγμονώδεις διηθήσεις από πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα και αυξημένη έκκριση βλέννης. Σε επιμένουσα φλεγμονή παρατηρείται και εξέλκωση του βλεννογόνου. Μεμβρανώδης βρογχίτιδα παρατηρείται κλασικά στη διφθερίτιδα αλλά σήμερα είναι πολύ σπάνια. Στα παιδιά η ιογενής συνήθως φλεγμονή των μεγάλων βρόγχων επεκτείνεται συχνά και στα βρογχιόλια και αναπτύσσεται **οξεία βρογχιολίτιδα**. Σε όλες τις ηλικίες επιπλοκή με βακτήρια οδηγεί σε **ανάπτυξη βρογχοπνευμονίας**.

Η χρόνια βρογχίτιδα αποτελεί μία από τις συχνότερες παθήσεις του αναπνευστικού και οφείλεται στο κάπνισμα, την ατμοσφαιρική ρύπανση και στην εισπνοή διαφόρων ερεθιστικών κόνεων. Χαρακτηρίζεται από την χρόνια υπερπαραγωγή βλέννης. Μικροσκοπικά παρατηρείται μεγάλη αύξηση των βλεννοεκκριτικών κυττάρων του βρογχικού βλεννογόνου, υπερτροφία των βρογχικών αδένων και λεμφοκυτταρικές φλεγμονώδεις διηθήσεις. Επίσης μπορεί να παρατηρηθεί οίδημα και εξέλκωση του επιθηλίου και ειδικά στους καπνιστές διάφορης έκτασης εστίες πλακώδους μετάπλασης.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΕΣ

Οι πνευμονίες διακρίνονται στις **παρεγχυματώδεις** (φλεγμονώδεις εξίδρωμα εντός των κυψελίδων) και στις **διάμεσες** (φλεγμονή στα μεσοκυψελιδικά διαφράγματα).

Οι παρεγχυματώδεις πνευμονίες διακρίνονται στις **λοβώδεις πνευμονίες** και στις **βρογχοπνευμονίες**. Οι πρώτες αφορούν τις κυψελίδες ενός ή περισσοτέρων λοβών του πνεύμονα, ενώ οι δεύτερες ξεκινούν από τα βρογχιόλια και είναι δυνατόν να επεκταθούν.

Ένας πολύ μεγάλος αριθμός μικροοργανισμών, στους οποίους περιλαμβάνονται βακτήρια, ιοί, χλαμύδια, το μυκόπλασμα, ρικέτσιες, μύκητες και παράσιτα, άλλοι συχνά και άλλοι σπανιότερα, είναι δυνατόν να προκαλέσουν κάποια μορφή πνευμονίας.

Θα παραθέσουμε μόνον τα πιο ενδιαφέροντα επιστημονικά και τα συχνότερα είδη πνευμονίας.



Λοβώδης πνευμονία

Το κλασσικό παράδειγμα λοβώδους πνευμονίας είναι η προκαλούμενη από τον πνευμονιόκοκο. Αποτελεί και τυπικό παράδειγμα των κατ' ακολουθία φαινομένων μιας οξείας εξιδρωματικής φλεγμονής. Αναγνωρίζονται 4 στάδια τα παρακάτω:

α) Αρχικό στάδιο ή υπεραιμικό και οίδηματώδες: Διαρκεί ένα 24ωρο και χαρακτηρίζεται από ενεργητική υπεραιμία των κυψελιδικών τριχοειδών και ενδοκυψελιδικό οίδημα. Αναγνωρίζονται επίσης ολιγάριθμα πολυμορφοπύρηνα και μακροφάγα, ενώ η χρώση Gram αποκαλύπτει τους άφθονους κόκκους.

β) Στάδιο ερυθράς ηπατώσεως: Διαρκεί 2-4 ημέρες. Οι κυψελίδες είναι γεμάτες από εξίδρωμα με ινική, ερυθρά και σημαντικό αριθμό από πολυμορφοπύρηνα που έχουν αρχίσει να φαγοκυτταρώνουν κόκκους. Υπεραιμία των τριχοειδών εξακολουθεί αλλά ελαττωμένη. Μακροσκοπικά οι πνεύμονες είναι ερυθροί και συμπαγείς σαν ήπαρ.

γ) Στάδιο φαιάς ηπατώσεως: Διαρκεί 4-8 ημέρες. Χαρακτηρίζεται από απορρόφηση του υγρού του εξιδρώματος. Έχει απομείνει μόνον ινική και άφθονα πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα που έχουν καταστρέψει τους κόκκους που δεν ανευρίσκονται. Μακροσκοπικά οι πνεύμονες είναι φαιοί και ξηροί στη διατομή.

δ) Στάδιο λύσης: Συμβαίνει την 8η-10η ημέρα.

Με την δράση πρωτεολυτικών ενζύμων των λευκοκυττάρων, ρευστοποιείται και απορροφάται το εξίδρωμα. Στις κυψελίδες έχουν απομείνει σημαντικοί αριθμοί μακροφάγων και ο πνεύμονας αποκτά το φυσιολογικό του ροζ χρώμα.

Αξίζει πάντως να αναφέρουμε ότι μετά την ευρεία χρησιμοποίηση των άφθονων αντιβιοτικών φαρμάκων, οι δραματικές συνέπειες τόσο της λοβώδους αλλά και γενικά των πνευμονιών έχουν μειωθεί σημαντικότερα και τις παρατηρούμε μόνον σε ευαίσθητες ομάδες του πληθυσμού.

Εκτός από τον πνευμονιόκοκο λοβώδη πνευμονία μπορούν να προκαλέσουν η κλεμπσιέλα της πνευμονίας, ο αιμόφιλος της ινφλουένζας, ο σταφυλόκοκκος, ο στρεπτόκοκκος και η ψευδομονάδα. Τα τρία τελευταία προκαλούν συνήθως δευτεροπαθείς ση-



πτικές πνευμονίες με βαρεία κλινική εικόνα και όχι καλή, γενικά, πρόγνωση.

Επιπλοκές λοβώδους πνευμονίας:

Αναφέρονται ονομαστικά: 1) Κρεάτωση του πνεύμονα, 2) Πλευρίτιδα, 3) Εμπύημα υπεζωκότα, 4) Καρδιακές επιπλοκές (περι, ένδο, μυοκαρδίτιδα) 5) Πνευμονικό απόστημα, 6) Μικροβιακό shock, 7) Πυώδης μηνιγγίτιδα, 8) Μέση πυώδης ωτίτιδα, 9) Πυώδης αρθρίτιδα κυρίως σε παιδιά, 10) Παραλυτικός ειλεός.

Βρογχοπνευμονία

Τα παραπάνω αναφερθέντα βακτήρια αλλά και άλλα με μικρότερη λοιμογόνο δύναμη μπορούν να προκαλέσουν βρογχοπνευμονία. Εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά και ηλικιωμένους ή γενικά σε εξασθενημένα άτομα και αφορμή έναρξης αποτελούν η εισπνοή βλαπτικών παραγόντων, η εισρόφηση τροφών, η πνευμονική στάση και η βρογχική απόφραξη. Μακρο και μικροσκοπικά παρατηρούνται ανάλογες αλλοιώσεις με αυτές της λοβώδους πνευμονίας με τη διαφορά ότι αναγνωρίζονται κατά εστίες.

Ο βάκιλος *legionella pneumophila* προκαλεί τη νόσο των Λεγεωναριών που μπορεί να εμφανισθεί και σαν λοβώδης και σαν άτυπη πνευμονία.

Διάμεσες πνευμονίες - Άτυπη πνευμονία

Στον όρο άτυπη πνευμονία, σήμερα, περιλαμβάνεται μία μεγάλη ομάδα πνευμονικών φλεγμονών που χαρακτηρίζεται από παρόμοια κλινική συμπτωματολογία και τυπική ακτινολογική εικόνα. Τώρα γνωρίζουμε ότι οι εν λόγω φλεγμονές δεν οφείλονται σε βακτήρια αλλά σε πολλαπλούς αιτιολογικούς παράγοντες. Αυτοί περιλαμβάνουν το **μυκόπλασμα** της πνευμονίας, διάφορους ιούς με κυριότερους τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, αδενοϊούς, τον κυτταρομεγαλοϊό, τους ιούς της γρίπης και του κοινού κρυολογήματος.

Με κύριο εκπρόσωπο την λοίμωξη από μυκόπλασμα, προκαλείται μια πανομοιότυπη ιστολογική εικόνα διάμεσης πνευμονίας,



δηλαδή μικροσκοπικά παρατηρείται διήθηση του διάμεσου πνευμονικού υποστρώματος από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, μακροφάγα καθώς και διάμεσο οίδημα.

Πανομοιότυπη φλεγμονή αλλά με κάποιες ιδιαιτερότητες και βαρύτερη κλινική εικόνα εμφανίζουν και άλλοι παθογόνοι μικροοργανισμοί, κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Έτσι, από τα πρωτόζωα, η πνευμονοκύστη *Carini* προκαλεί χαρακτηριστικά πνευμονία σε ασθενείς με AIDS (μονόδρομος η ιστολογική διάγνωση - γρήγορη θεραπεία), ενώ από τους μύκητες *Aspergillus* και *Candida* προκαλείται "κοκκιωματώδης" πνευμονία.

Λιποειδής πνευμονία

Έτσι ονομάζεται η πνευμονία που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονώδη διήθηση και ινώδη αντίδραση των πνευμόνων με σύγχρονη ενδοκυψελιδική εμφάνιση λιποειδών και που η οριστική διάγνωσή της απαιτεί βιοψία.

Διακρίνονται δύο τύποι, η εξωγενής λιποειδική πνευμονία που οφείλεται σε χρόνια χρήση και εισρόφηση ελαιούχων σκευασμάτων (σταγόνες, sprays), γάλακτος κ.ά. και η ενδογενής λιποειδική πνευμονία που οφείλεται σε μεταβολικές, αλλεργικές, φλεγμονώδεις και νεοπλασματικές επεξεργασίες, με καταστροφή ιστών και απελευθέρωση λιποειδών. Και στις δύο περιπτώσεις υπάρχει μεγάλη παρουσία μακροφάγων.

Πνευμονία σε ειδικές κλινικές περιπτώσεις

Είναι κοινό μυστικό και αποτελεί κατά περίπτωση μικρό ή μεγάλο (συνηθέστερα) πρόβλημα η ανάπτυξη πνευμονίας σε ειδικές ομάδες ατόμων και μάλιστα νοσηλευόμενων. Θα αναφέρουμε ενδεικτικά μόνον την συχνότερη ανάπτυξη πνευμονίας σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, είτε από κακόηθες νόσημα υπό χημειοθεραπεία είτε σε έχοντες AIDS, στα νεογνά, σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς και σε αυτούς που υπόκεινται σε πολύωρη αναισθησία λόγω παρατεινόμενης χειρουργικής επέμβασης.

Οι γιατροί θα πρέπει πάντα να λαμβάνουν σοβαρά υπ' όψιν τους τα παραπάνω.



ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Με την σημαντικότερη αυτή νόσο των πνευμόνων ασχολούμεθα εκτενώς στην Γενική Παθολογική Ανατομική, σαν την αντιπροσωπευτικότερη κοκκιωματώδη φλεγμονή.

ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Σε αυτή την ομάδα περιλαμβάνονται η χρόνια βρογχίτιδα, το εμφύσημα, η βρογχιολίτιδα και η βρογχεκτασία. Είναι νοσήματα με πολύ μεγάλη συχνότητα, ειδικά στις αναπτυγμένες χώρες, με άσχημη μακροχρόνια κατάληξη (62.000 θάνατοι το 1983) και με σημαντικότερο αιτιολογικό παράγοντα το κάπνισμα.

Χρόνια βρογχίτιδα

Αυτή περιγράφηκε πιο πάνω, στις φλεγμονώδεις παθήσεις.

Εμφύσημα

Ονομάζεται έτσι, η κατάσταση των πνευμόνων που χαρακτηρίζεται από πέραν του κανονικού αύξηση του μεγέθους των αεροφόρων χώρων περιφερικότερα των τελικών βρογχιολίων.

Τα είδη του εμφυσήματος είναι δύο, το εντοπισμένο και το γενικευμένο (κυρίως εμφύσημα).

Οι τύποι του γενικευμένου εμφυσήματος είναι: κεντρολοβιδιακό, πανλοβιδιακό, διάχυτο οξύ αποφρακτικό, πολλαπλό εστιακό.

Ο τύπος του εμφυσήματος που οι περισσότεροι γιατροί έχουν κατά νου μιλώντας για εμφύσημα είναι το **πανλοβιδιακό**. Κατ' αυτό συμμετέχουν όλες οι κυψελίδες των αναπνευστικών λοβιδίων. Οι πνεύμονες είναι τόσο πολύ διατεταμένοι ώστε υπερκαλύπτουν την καρδιά και απωθούν το διάφραγμα. Ο θώρακας γίνεται βαρελοειδής. Μακροσκοπικά, στην επιφάνεια διατομής οι πνεύμονες εμφανίζονται σπογγώδεις, ξηροί και κριγμώδεις. Μικροσκοπικά, οι κυψελίδες είναι διατεταμένες και τα μεσοκυψελιδικά διαφράγματα λεπτά ή έχουν ραγεί. Τα κυψελιδικά τριχοειδή δύσκολα αναγνωρίζονται. Λόγω της ελάττωσής τους προκαλείται αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης, επιβάρυνση των βρογχικών



αρτηριών, διεύρυνση των αναστομώνσεων προς τις πνευμονικές και τελικά δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος πνευμονικής κυκλοφοριακής δυσλειτουργίας, που επιδεινώνει την ανοξία και υπερκαπνία.

Βρογχιολίτιδα

Εδώ περιλαμβάνεται η χρόνια αποφρακτική βρογχιολίτιδα που προέρχεται από την ενδοαυλική οργάνωση ενός ινιδώδους πρωτεϊνούχου εξιδρώματος. Γύρω από τα βρογχιόλια υπάρχουν πυκνές φλεγμονώδεις διηθήσεις από λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρρηνα και μακροφάγα. Επίσης παρατηρούνται περιοχές μετάπλασης καθώς και υπερέκκριση βλέννης.

Βρογχεκτασία

Βρογχεκτασία ονομάζεται η χρόνια, μη αναστρέψιμη διάταση των βρόγχων και κυρίως των μέσου μεγέθους. Συμβαίνει όταν υπάρχει σύμπτωση του πνευμονικού παρεγχύματος (για διάφορους λόγους, π.χ. φλεγμονή κ.ά.) και απόφραξη κύριου βρόγχου, οπότε οι βρόγχοι κάτω από την απόφραξη διατείνονται αντιρροπιστικά.

Συμβαίνει συχνότερα στους κατώτερους λοβούς των πνευμόνων.

ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ - ΝΟΣΟΙ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Τα νοσήματα υπερευαισθησίας στους πνεύμονες ποικίλουν, ανάλογα με τους αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς.

Οι ιστολογικές αλλοιώσεις μπορεί να οφείλονται είτε σε μηχανισμούς χημικής είτε κυτταρικής υπερευαισθησίας ή και σε μικτούς.

Θα περιγραφούν ορισμένα από αυτά.

Βρογχικό άσθμα

Είναι αρκετά σοβαρή και συχνή νόσος που χαρακτηρίζεται από παροξυσμική αποφρακτική στένωση των βρόγχων με διαστήματα γποχώρησης αυτόματα ή υπό θεραπεία. Οφείλεται στη δημιουργία κυτταροφιλικών αντισωμάτων του κλάσματος των IgE σφαιρι-



νών. Τα αλλεργιογόνα μπορεί να είναι είτε ενδογενή είτε συνηθέστερα εξωγενή. Έτσι διάφορες κόνεις του οικιακού ή γενικότερου περιβάλλοντος, διάφορες φλεγμονές αλλά και ψυχολογικοί παράγοντες ενοχοποιούνται στην έκλυση των ασθματικών παροξυσμών. Μακροσκοπικά οι βρόγχοι γεμίζουν από παχύρρευστη βλέννα ενώ μικροσκοπικά παρατηρούνται πυκνές φλεγμονώδεις διηθήσεις από ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα. Συνυπάρχουν, πάχυνση της βασικής μεμβράνης του καλυπτικού επιθηλίου των βρόγχων και των αδενίων, υπερτροφία του μυϊκού χιτώνα, οίδημα του υποβλεννογόνιου χιτώνα και αύξηση των καλυκοειδών κυττάρων.

Κοκκιωμάτωση Wegener

Χαρακτηρίζεται από κοκκιωματώδεις ιστολογικές αλλοιώσεις στην ρίνα, στις παραρρίνιες κοιλότητες και στους πνεύμονες, αγγειΐτιδα μικρών αρτηριών και φλεβών και σπειραματονεφρίτιδα. Είναι ανοσολογικής αρχής και άγνωστης αιτιοπαθογένειας. Χωρίς θεραπεία είναι θανατηφόρος εντός 6μήνου.

Μακροσκοπικά οι πνεύμονες είναι διογκωμένοι και οζώδεις. Μικροσκοπικά, το τοίχωμα μικρών αγγείων διηθείται από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μακροφάγα. Τα αγγεία τελικά καταστρέφονται και στην γύρω περιοχή αναπτύσσεται κοκκιωματώδης αντίδραση με νέκρωση, ιστιοκύτταρα και πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα.

Ηωσινοφιλική πνευμονία

Υπάρχουν τρία σκέλη της νόσου. Το πρώτο, γνωστότερο σαν σύνδρομο Löffler χαρακτηρίζεται από ακτινολογικές πυκνώσεις και μεγάλη ηωσινοφιλία του περιφερικού αίματος. Το δεύτερο γνωστότερο σαν τροπική ηωσινοφιλία, αποδίδεται στο παράσιτο ασκαρίδα και εμφανίζει ακόμη μεγαλύτερη διήθηση των κυψελίδων από ηωσινόφιλα. Τέλος το τρίτο, ονομάζεται ηωσινοφιλική πνευμονία των Liebow και Carrington και είναι άγνωστης αιτιολογίας.

Στα αλλεργικά νοσήματα κατατάσσονται ακόμη η πολλαπλής αιτιολογίας πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία σε εισπνεόμενα αντι-



- ii. γόννα, τα θανατηφόρα κοκκιώματα της μέσης γραμμής και οι αγ-
 iii. γειΐτιδες από υπερευαισθησία (συνήθως φαρμακευτικές αλλεργίες).

ΠΝΕΥΜΟΝΟΚΟΝΙΩΣΕΙΣ - ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Πνευμονοκονίωση σημαίνει είσοδο και εναπόθεση στους πνεύμονες διαφόρων κόνεων. Οι κόνεις μπορεί να είναι αδρανείς μπορεί όμως και βλαπτικές. Πάντως να τονίσουμε ότι ο όρος πνευμονοκονίαση δεν σημαίνει πάντοτε και πνευμονική ίνωση.

Στις πνευμονοκονιώσεις υπάγονται η ανθράκωση, η πυριτίαση (silicosis), η ασβέστωση ή αμιάντωση, η βηρουλλίωση, η σιδηροπυριτίαση, η τάλκωση, η βυσσίνωση και οι πνευμονικές παθήσεις από συνθετικές ίνες.

Επαγγελματικά νοσήματα θεωρούνται εκείνα που προκαλούνται κατά την επαγγελματική απασχόληση των ατόμων και οφείλονται συνήθως στην άμεση επαφή τους με τοξικές ή γενικά βλαπτικές ουσίες.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Η πνευμονική ίνωση είναι δυνατόν να οφείλεται σε διάφορες παθήσεις και αίτια: οργανούμενες πνευμονίες, λιποειδική πνευμονία, πνευμονοκονιώσεις, σαρκοείδωση, ακτινοβολίες, νοσήματα του κολλαγόνου (ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σκληροδερμία), ηωσινόφιλο κοκκίωμα, διάφορα φάρμακα και οξυγόνο.

Διακρίνονται δύο μορφές πνευμονικής ίνωσης: 1) εκείνη που προκαλεί κυψελιδοτριχοειδική απόφραξη και 2) η μορφή του πνεύμονα εν είδη μελικηρύθρας (Honeycomb lung).

Κυψελιδοτριχοειδική απόφραξη. Κλινικά παρατηρείται προοιούσα δύσπνοια και κυάνωση με απουσία φαινομένων βρογχικής στένωσης σε συνδυασμό με ελάττωση του αναπνευστικού όγκου των πνευμόνων.

Παθολογοανατομικά υπάρχει πάχυνση των μεσοκυψελιδικών διαφραγμάτων. Αυτή οφείλεται σε εκτεταμένη διάμεση ίνωση,



που προκαλείται από τις παραπάνω αιτίες ή σε αθρόα διήθηση των διαφραγμάτων από φλεγμονώδη κύτταρα, όπως σε εκτεταμένη κεχροειδή φυματίωση και καρκινωματώδη διήθηση.

Πνεύμονας εν είδη μελικηρύθρας. Χαρακτηρίζεται από πολύ προχωρημένη ίνωση καθώς και ανάπτυξη πολυάριθμων μικρών κύστεων που του δίνουν την ιδιόμορφη μακροσκοπικά όψη. Λόγω της φλεγμονής και της ίνωσης αποφράσσονται μικρά βρογχιόλια με αποτέλεσμα τα γειτονικά τους να διατείνονται σχηματίζοντας κύστεις. Το επιθήλιο μπορεί να υποστεί πλακώδη μετάπλαση. Τέλος λόγω καταστροφής και απόφραξης βρόγχων και αγγείων παρατηρείται ακανόνιστη υπερπλασία δεσμίδων λείων μυικών ινών μέσα στον συνδετικό ιστό.

Πνευμονική ίνωση από φάρμακα και οξυγόνο. Η διάμεση πνευμονική ίνωση έχει συσχετισθεί με μια σειρά από φάρμακα μεταξύ των οποίων είναι το Busulfan (Myleran), η νιτροφουραντοΐνη και το εξαμεθώνιο. Επίσης το οξυγόνο σε μεγάλες πυκνότητες είναι ιδιαίτερα τοξικό για τους ανώριμους ιστούς, ιδιαίτερα των νεογνών.

Τα παραπάνω δημιουργούν προβληματισμούς στους γιατρούς που θα πρέπει πάντα να τα έχουν υπόψη τους.



ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ - ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

ΥΠΕΡΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΣΤΑΣΗ

Ενεργητική υπεραιμία: Αυτή οφείλεται σε ενεργητική διεύρυνση του αυλού των πνευμονικών αγγείων μετά από επίδραση διαφόρων ερεθιστικών ουσιών. Μπορεί να επακολουθήσει πνευμονικό οίδημα.

Παθητική υπεραιμία. Αυτή αποκαλείται και πνευμονική στάση και είναι αποτέλεσμα αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας. Τυπικό παράδειγμα είναι η προκαλούμενη από στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας. Αρχικά παρατηρείται διάταση των πνευμονικών αγγείων και των κυψελιδικών τριχοειδών από την στάση του αίματος. Από την αυξημένη ενδοτριχοειδική πίεση και την υποξική αλλοίωση του τριχοειδικού φραγμού, υπερνικούνται οι επαναρροφητικές δυνάμεις των κυψελίδων με αποτέλεσμα την εξίδρωση του υγρού στον αυλό των κυψελίδων, και την ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος με άφθονα ερυθρά.

Συγχρόνως άφθονα κυψελιδικά μακροφάγα εισβάλλουν στο εξίδρωμα και αρχίζουν την αποδόμησή του. Από την αποδόμηση δημιουργείται αιμοσιδηρίνη που φαγοκυτταρώνεται και μεταφέρεται από τα μακροφάγα εκτός των κυψελίδων στα μεσοκυψελιδικά και μεσολοβιακά διαφράγματα. Πολλά από τα σιδηροφόρα μακροφάγα εξέρχονται με τα πτύελα και είναι τα αποκαλούμενα **κύτταρα καρδιακής ανεπάρκειας**.

Σαν αντίδραση στην εναπόθεση αιμοσιδηρίνης και στην επικρατούσα ιστική ανοξία προκαλείται ίνωση και πάχυνση των μεσοκυψελιδικών και μεσολοβιακών διαφραγμάτων και απόφραξη των κυψελιδικών τριχοειδών.

Μακροσκοπικά οι πνεύμονες είναι συμπλεγέστεροι και ξηρότεροι του κανονικού και έχουν φαιοκαστανό χρώμα που δίνει το δικαίωμα να μιλήσουμε για **φαιά σκλήρυνση των πνευμόνων**.

Παρόμοιες αλλοιώσεις στους πνεύμονες εμφανίζουν δύο ακόμη παθολογικές καταστάσεις που απαιτούν διαφορική διάγνωση. Είναι η **ιδιοπαθής πνευμονική αιμοσιδηρίαση** (κυρίως σε παιδιά) και το σύνδρομο **Goodpasture** (κυρίως σε άνδρες γύρω στα 30 έτη).



ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ

Το πνευμονικό οίδημα συνήθως είναι αποτέλεσμα της παθητικής υπεραιμίας των πνευμόνων. Όχι σπάνια είναι δυνατόν να αναπτυχθεί χωρίς ουσιώδη πνευμονική στάση. Αυτό μπορεί να συμβεί σε αθρόα χορήγηση υγρών ενδοφλέβια (προσοχή!), σε αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, σε δράση ερεθιστικών παραγόντων και σε αφυλακτικές καταστάσεις.

Η ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος γενικά εξαρτάται από την αλληλεπίδραση στον κυψελιδικό φραγμό των παραγόντων διήθησης του υγρού και επαναρρόφησής του και των παραγόντων που επηρεάζουν την δομική κατάσταση του φραγμού.

Σε όλες τις μορφές του πνευμονικού οιδήματος οι πνεύμονες είναι διογκωμένοι, ωχροί και υγροί στην αφή. Στην πίεση με τα δάκτυλα αφήνονται εντυπώματα, ενώ στην επιφάνεια διατομής εξέρχεται αφρώδες ρόδινο ή ερυθρό υγρό. Μικροσκοπικά οι κυψελίδες και οι βρόγχοι γεμίζουν από ένα πρωτεϊνούχο υγρό, ωχρά χρωματισμένο με την ηωσίνη, στο οποίο περιέχονται ερυθρά αιμοσφαίρια σε διάφορο αριθμό.

Εκτός από το κλασσικό πνευμονικό οίδημα υπάρχουν δύο ιδιαίτερες μορφές. Είναι ο πνεύμονας επί ουραιμίας με εμφάνιση πολύ πιο ηωσινόφιλου υγρού στις κυψελίδες, καθώς και ο πνεύμονας επί ρευματικού πυρετού με επιπλέον εμφάνιση των ρευματικών αλλοιώσεων.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ και ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΕΜΦΡΑΚΤΟ

Η πνευμονική εμβολή οφείλεται κυρίως σε έμβολα θρόμβων αλλά και σε έμβολα λίπους, αέρα και άλλα.

Η πνευμονική εμβολή δεν είναι ταυτόσημη με το πνευμονικό έμφρακτο διότι δεν ακολουθείται πάντα από αυτό.

Η εμβολή θρόμβου σχετίζεται με τον τοκετό, την παχυσαρκία, τους μεγάλους τραυματισμούς, την θρομβοφλεβίτιδα και την φλεβοθρόμβωση (λήψη αντισυλληπτικών, ορισμένα καρκινώματα). Συχνότερα οι θρόμβοι προέρχονται από τις φλέβες των κάτω άκρων, τις λαγόνιες, του προστατικού ή μητριαίου πλέγματος.



Τα αποτελέσματα στους πνεύμονες εξαρτώνται από το μέγεθος και τον αριθμό των εμβόλων και την κυκλοφορική κατάσταση των πνευμόνων. Όταν οι θρόμβοι είναι μεγάλοι συνήθως φράσσουν τον κορμό της πνευμονικής αρτηρίας και προκαλούν ακαριαίο θάνατο με συμπτώματα shock και δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Μειρίου μεγέθους έμβολα αποφράσσουν μικρότερους κλάδους και προκαλούν τυπικό έμφρακτο. Μακροσκοπικά, κλασσικά, ένα έμφρακτο περιγράφεται τριγωνικό-σφηνοειδές, με την βάση προς τον υπεζωκότα. Μικροσκοπικά, στο πνευμονικό έμφρακτο κατά τις πρώτες 24-28 ώρες παρατηρείται στάση στα κυψελιδικά τριχοειδή και αιμορραγική πλήρωση των κυψελίδων. Κατόπιν έρχεται η πηκτική νέκρωση των κυψελιδικών διαφραγμάτων, καταστροφή κυττάρων και αιμόλυση ερυθρών με τελική φαγοκυττάρωση της αιμοσφαιρίνης. Κατά την δεύτερη εβδομάδα αναφέρονται τα πρώτα στοιχεία οργάνωσης της νεκρωτικής περιοχής.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Αυτή είναι συνηθέστερα δευτεροπαθής και σπανιότερα πρωτοπαθής. Η δευτεροπαθής μπορεί να οφείλεται σε χρόνια στάση, σε αυξημένη ροή αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία (καρδιοπάθειες με ροή αίματος από αριστερά προς τα δεξιά), σε αποφρακτικές παθήσεις πνευμονικών αγγείων, σε εμφύσημα, ίνωση και κοκκιωματώσεις.

Η πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση είναι άγνωστης αιτιολογίας. Και στις δύο μορφές οι ιστολογικές αλλοιώσεις είναι ίδιες. Παρατηρείται κυτταροβριθής πάχυνση του έσω χιτώνα των προτριχοειδών αρτηριδίων (που στερούνται μυϊκού χιτώνα), πάχυνση του μέσου και έσω χιτώνα μεγαλύτερων αρτηριδίων και φαινόμενα διάτασης αρτηριών (λεπτύνεται το τοίχωμα).

Γενικά οι αλλοιώσεις οφείλονται στον αγγειόσπασμο και σε θρομβοεμβολικά συμβάματα.



ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Οι πνεύμονες αποτελούν μία από τις συχνότερες θέσεις εντόπισης πρωτοπαθών και μεταστατικών κακοήθων νεοπλασμάτων. Μάλιστα πολλά από τα κορυφαία διεθνή συγγράμματα ομιλούν για την πιθανότητα τα μεταστατικά να είναι συχνότερα των πρωτοπαθών.

Τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα μπορεί να είναι καλοήθη ή κακοήθη και η προέλευσή τους να αρχίζει από οποιοδήποτε ιστικό στοιχείο των πνευμόνων. Επομένως είναι δυνατόν να αναπτυχθεί μια μεγάλη ποικιλία νεοπλασμάτων επιθηλιακής και μεσεγγυματογενούς αρχής.

Πάντως μεταξύ των κακοήθων μορφών την πρώτη θέση καταλαμβάνουν αναμφισβήτητα τα πρωτοπαθή καρκινώματα.

ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Στοιχεία συχνότητας και αιτιολογίας

Το καρκίνωμα του πνεύμονα παρουσιάζει μια αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης τα τελευταία 50 χρόνια, που αφορά και τους άνδρες και τις γυναίκες και επίσης όλους πλέον τους μικροσκοπικούς τύπους. Η σχέση ανδρών: γυναικών κατά τις τελευταίες εκτιμήσεις είναι 1,5:1. Περισσότερες από 90% των περιπτώσεων ήταν πάνω από 40 ετών κατά την στιγμή της διάγνωσης.

Το παράδοξο είναι ότι δεν μπορεί να εξηγηθεί η διαρκής αύξηση των περιπτώσεων πνευμονικού καρκίνου και οι θάνατοι που οφείλονται σ' αυτόν ενώ είναι δεδομένη η αύξηση και καλύτερευση των μέσων για την ταχύτερη χρονικά διάγνωση.

Αιτιολογικά το κάπνισμα και μάλιστα το κάπνισμα τσιγάρων εξακολουθεί να παίζει πρωταρχικό και κυρίαρχο ρόλο στην ανάπτυξη πνευμονικών καρκινωμάτων για άνδρες και γυναίκες. Στην βιβλιογραφία πλέον δεν ανευρίσκει κανείς παραινήσεις για λιγότερο κάπνισμα (κάτω από ένα πακέτο) ή προβληματισμούς για την χρησιμοποίηση φίλτρου ή καλύτερης ποιότητας χαρτιού ή συζητήσεις για τους παθητικούς καπνιστές. Το κάπνισμα τσιγάρων παραμένει ο μεγαλύτερος κίνδυνος.



Και άλλοι όμως παράγοντες, χωρίς καμιά αμφισβήτηση, παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη καρκινώματος στον πνεύμονα. Αυτοί είναι: η ατμοσφαιρική μόλυνση, οι αρωματικοί πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες (βενζοπυρένιο κ.ά.), γενικά τα επαγγελματικά νοσήματα (άσβεστος κ.ά.) και η πνευμονική ίνωση.

Εντόπιση και μακροσκοπική εμφάνιση

Το σαφώς μεγαλύτερο ποσοστό, γενικά των νεοπλασμάτων των πνευμόνων, ξεκινούν από τους βρόγχους ή γύρω από αυτούς, είναι δηλαδή κεντρικής εντόπισης. Σε σειρές από μελέτες έχει διαπιστωθεί επίσης ότι ο καρκίνος του πνεύμονα εντοπίζεται συχνότερα στους άνω λοβούς και περισσότερο στον δεξιό πνεύμονα.

Η κεντρική εντόπιση συνοδεύεται και από ορισμένα χαρακτηριστικά μακροσκοπικά στοιχεία που προκαλούν αντίστοιχα κλινικά φαινόμενα ή θέτουν έστω κλινικές υποψίες. Αυτά είναι η εξέλκωση του βρόγχου, η βρογχική απόφραξη και η κεντρική νέκρωση. Κατ' αυτόν τον τρόπο έχουμε χαρακτηριστικά κλινικά συμπτώματα όπως αιμόπτυση, δύσπνοια και βρογχεκτασία ή ύποπτα όπως αύξηση εκκρίσεων (πτύελα), απώλεια βάρους, πυρετό και νυκτερινούς ιδρώτες.

Τα περιφερικής εντόπισης νεοπλάσματα εμφανίζουν "κλινική σιγή" και συνήθως ανακαλύπτονται τυχαία (ακτινογραφία).

Διάγνωση - Ο ρόλος του παθολογοανατόμου

Χωρίς καθόλου διαθέσεις αυτοπροβολής αλλά στηριζόμενοι στην πραγματικότητα τονίζουμε με έμφαση ότι κλινικοί και ακτινολόγοι και μετά την σημαντική βελτίωση των μέσων, θέτουν μόνον υποψίες και η βιοψία και η μικροσκοπική εξέταση είναι ο μοναδικός σίγουρος δρόμος για την διάγνωση και των νεοπλασμάτων του πνεύμονα. Η διάγνωση στηρίζεται στην μικροσκοπική εξέταση πτυέλων-βρογχικών εκκρίσεων και βιοπτικών τεμαχιδίων (η πλέον σίγουρη) που λαμβάνονται είτε δια λεπτής βελόνας (FNA) είτε χειρουργικά (βρογχοσκόπιο-ανοικτή βιοψία).

Παρ' όλα αυτά η κλασική μορφολογία με το κοινό μικροσκόπιο παρουσιάζει πολλές δυσκολίες. Αυτές αποδίδονται στο ότι οι βρογχικές βιοψίες εμφανίζουν πολλές "τεχνικές" δυσκολίες (arte-



facts) και στις περισσότερες περιπτώσεις σημαντικές μηχανικές αλλοιώσεις. Έτσι απαιτείται ιδιαίτερη εμπειρία και ικανότητα του παθολογοανατόμου. Σήμερα σημαντική βοήθεια στην διάγνωση και διαφορική διάγνωση των πνευμονικών καρκίνων μας προσφέρει η ευρεία εφαρμογή της ανοσοϊστοχημείας.

Προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις

Αυτές διακρίνονται σε αλλοιώσεις μεγάλων βρόγχων και σε αλλοιώσεις μικρών βρόγχων και κυψελίδων. Έτσι σαν προκαρκινωματώδης θεωρείται η πλακώδης μετάπλαση (όχι πάντα) και η επιθηλιακή δυσπλασία (κυρίως) που οδηγεί και στην πιθανότητα ανάπτυξης καρκινώματος *in situ*. Επίσης προκαρκινωματώδης θεωρείται η άτυπη βρογχιολοκυψελιδική υπερπλασία που παρατηρείται σε περιπτώσεις βαρειάς διάμεσης πνευμονικής ίνωσης (τύπου μελικηρύθρας).

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Έχουν προταθεί διάφορες ταξινομήσεις, αλλά θα παραθέσουμε την ευρύτερα προτεινόμενη και χρησιμοποιούμενη σήμερα, που προέρχεται από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO). Περιλαμβάνει τις παρακάτω κατηγορίες:

- 1. Καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα (επιδερμοειδές)**
υψηλού, μέσου, χαμηλού βαθμού διαφοροποίησης
- 2. Αδενοκαρκίνωμα**
 - α. Χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (NOS),
 - β. Βρογχιολοκυψελιδικό
- 3. Αδενοπλακώδες (αδενοεπιδερμοειδές)**
- 4. Μικροκυτταρικό καρκίνωμα**
 - α. Κλασσικό Oat cell
 - β. Μικτό μικρο/μεγαλο κυτταρικό
 - γ. συνδιαζόμενο
- 5. Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα**
- 6. Γιγαντοκυτταρικό καρκίνωμα**
- 7. Ειδικό-σπάνιοι τύποι** (Καρκινοειδές, Αδενοκυστικό, Βλεννοεπιδερμοειδές, Διαυγοκυτταρικό, Βασιλοκυτταρικό)



Οι ιστολογικοί τύποι όπως προτείνονται από την WHO αποτελούν σήμερα τη βάση για τη διάγνωση με το κοινό μικροσκόπιο. Έχουν άλλοτε μικρότερη και άλλοτε μεγαλύτερη συσχέτιση με την εντόπιση, την μακροσκοπική εμφάνιση, την παθογένεια, την πρόγνωση, τις μεταστάσεις και την ανάπτυξη παρανεοπλασματικών φαινομένων.

ΒΡΟΓΧΟΓΕΝΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Με την πρόοδο και την ανάπτυξη των διαγνωστικών και διαφοροδιαγνωστικών μεθόδων, σήμερα σπάνια βρίσκει κανείς στη διεθνή βιβλιογραφία την έκθεση της συχνότητας των διαφόρων μορφών του καρκινώματος. Αυτό αποφεύγεται γιατί τα κριτήρια διάγνωσης είναι ποικίλα καθώς και η διάγνωση μικτών τύπων φαίνεται ότι είναι σαφώς αυξανόμενη. Θα παρατεθούν τα αδρά χαρακτηριστικά των διαφόρων μορφών.

Καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα (επιδερμοειδές). Διακρίνεται σε καλά, μέτρια και φτωχά διαφοροποιημένο. Η καλά διαφοροποιημένη μορφή με σαφή κερατινοποίηση είναι σπάνια. Συνήθως παρατηρείται συγκεντρική διάταξη των επιθηλιακών κυττάρων χωρίς ουσιώδη κερατινοποίηση και με ικανή πολυμορφία.

Αδιαφοροποίητο μικροκυτταρικό (oat cell) καρκίνωμα. Η ονομασία του οφείλεται στο ότι αποτελείται από μικρά ελλειψοειδή ή ατρακτοειδή κύτταρα με λίγο κυτταρόπλασμα και με βαθυχρωματικούς πυρήνες. Μερικές φορές μοιάζουν με μικρά λεμφοκύτταρα ή άλλες είναι πιο μεγάλα οπότε αντίστοιχα υπάρχει πρόβλημα Δ.Δ. με λέμφωμα ή άλλο καρκίνωμα. Συνήθως τα κύτταρα διατάσσονται κατά ταινίες ή δοκίδες μπορεί όμως και σε μικροσωληνώδεις σχηματισμούς. Άλλο χαρακτηριστικό είναι ότι στις λεμφαδενικές μεταστάσεις πολύ συχνά έχουν αρκετό κυτταρόπλασμα έτσι ώστε να μοιάζουν με επιδερμοειδές καρκίνωμα.

Στο κυτταρόπλασμά τους εμφανίζουν νευροεκκριτικά κοκκία και είναι τα συχνότερα βρογχογενή καρκινώματα με ενδοκρινική δραστηριότητα.



Αδενοκαρκίνωμα. Ανάλογα με τον βαθμό διαφοροποίησης με την ύπαρξη δηλαδή ή όχι σωληνωδών σχηματισμών διακρίνεται σε διαφοροποιημένο σωληνώδες και σε αδιαφοροποίητο συμπαγές. Η Δ.Δ. από άλλου τύπου καρκινώματα γίνεται με την αναζήτηση βλέννης με τη χρώση PAS.

Στο βρογχιολοκυψελιδικό, στις τυπικές του μορφές, τα καρκινωματώδη κύτταρα επαλείφουν τα άθικτα τοιχώματα των κυψελίδων. Εδώ χρειάζεται προσοχή γιατί παρόμοια εικόνα δίνουν μεταστατικά καρκινώματα από τον μαστό και τον γαστρεντερικό σωλήνα.

Το αδενοπλακώδες εμφανίζει χαρακτηριστικά και αδενοκαρκινώματος και καρκινώματος από πλακώδη κύτταρα.

Αδιαφοροποίητο μεγαλοκυτταρικό και γιγαντοκυτταρικό. Αποτελείται από μεγάλα αδιαφοροποίητα κύτταρα ή γιγάντιες κυτταρικές μορφές. Η έντονη πολυμορφία τους δημιουργεί προβλήματα Δ.Δ. με σαρκώματα. Είναι ιδιαίτερα κακοήθη με ταχείες μεταστάσεις. Είναι όμως αρκετά σπάνια.

ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΒΡΟΓΧΟΓΕΝΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

Με την λεμφική οδό. Την πρώτη θέση μεταστάσεων αποτελούν οι πυλαίοι λεμφαδένες. Στη συνέχεια προσβάλλονται οι παρατραχειακοί και οι λεμφαδένες του μεσοθωρακίου.

Με την αιμοφόρο οδό. Ιδιαίτερης σημασίας είναι η ανεύρεση στο ιστολογικό παρασκεύασμα νεοπλασματικής διήθησης αγγείων. Αυτό σημαίνει αποκαρδιωτική επιβίωση. Απομακρυσμένες μεταστάσεις δίνονται στο ήπαρ, τα επινεφρίδια, τα οστά, τους νεφρούς και στον εγκέφαλο.



ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ

Αυτά οφείλονται στην παραγωγή και έκκριση ουσιών με ενδοκρινική ή γενικά φαρμακολογική δραστηριότητα. Οι ουσίες αυτές είναι η κορτικοτροπίνη, το γλυκαγόνο, η σεροτονίνη, η αντιδιουρητική ορμόνη, η γοναδοτροπίνη, η ινσουλίνη, η παραθορμόνη, η γαστρίνη, η καλσιτονίνη, η μελανινοτρόπος ορμόνη και η αυξητική. Αντίστοιχα προκαλούνται τα κλινικά τους σύνδρομα.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για τα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα η θεραπεία είναι η πλήρης χειρουργική εκτομή με θωρακοτομή. Ακολουθείται συνήθως από ακτινοθεραπεία. Αρκετοί εφαρμόζουν προεγχειρητική χημειοθεραπεία.

Για το μικροκυτταρικό καρκίνωμα εφαρμόζεται μόνον σύνθετη χημειοθεραπεία.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Είναι γενικά παραδεκτό ότι την καλύτερη πρόγνωση έχουν τα επιδερμοειδή και τη χειρότερη τα μικροκυτταρικά. Παρά το πλήθος των μελετών και το μεγάλο αριθμό διαφόρων παραμέτρων που συνυπολογίζονται και αναλύονται, δεν αποτελεί έκπληξη το ότι δεν παίρνουμε ακόμη καθαρές απαντήσεις.

Η πρόγνωση φαίνεται μόνον να εξαρτάται από το κλινικοπαθολογοανατομικό στάδιο κατά το σύστημα T.N.M.

Η πρόγνωση εξακολουθεί να είναι πτωχή. Η τελευταία στατιστική μελέτη του Εθνικού Ινστιτούτου για τον καρκίνο, των ΗΠΑ, δίνει μόνον 11-13% ποσοστό 5ετούς επιβίωσης για το καρκίνωμα του πνεύμονα, ποσοστό ακόμη χαμηλότερο από προηγούμενα και ανεξάρτητα από τον τύπο.



ΑΛΛΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Αυτά είναι σπάνια έως εξαιρετικά σπάνια. Μια πλειάδα νεοπλασμάτων αναπτύσσονται στους πνεύμονες και ανάλογα με την προέλευσή τους μπορεί να είναι:

- 1) **Νευρογενή:** Νευρίνωμα, νευρινοσάρκωμα, κοκκιώδης μυοβλάστωμα, μελάνωμα κ.ά.
- 2) **Από βρογχικό επιθήλιο:** θηλώματα, κυσταδένωμα, μικτός όγκος ή πολύμορφο αδένωμα κ.ά.
- 3) **Αγγειακής προέλευσης:** όλων των ειδών τα αιμαγγειώματα και λεμφαγγειώματα.
- 4) **Μεσεγχυματικά:** Χόνδρωμα, λίπωμα, ίνωμα και μύξωμα, λειομύωμα και τα αντίστοιχα σαρκώματα.
- 5) **Κακοήθη λεμφώματα:** Β- και Τ- κυτταρικής αρχής.
- 6) **Αμάρτωμα και Τεράτωμα.**

ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Οι πνεύμονες είναι από τις πιο συχνές θέσεις ανάπτυξης μεταστάσεων διαφόρων νεοπλασμάτων. Τα συχνότερα από αυτά είναι: το καρκίνωμα του μαστού, του γαστρεντερικού (στομάχου, παχέως εντέρου), του όρχεως και του προστάτη, του παγκρέατος, του ήπατος, τα σαρκώματα (λειομυοσάρκωμα) και το κακοήθες μελάνωμα.

Να σημειώσουμε πάλι ότι αρκετές φορές η διαφορική διάγνωση μεταξύ πρωτοπαθών και δευτεροπαθών μεταστατικών καρκινωμάτων είναι δύσκολη έως πάρα πολύ δύσκολη.



ΥΠΕΖΩΚΟΤΑΣ

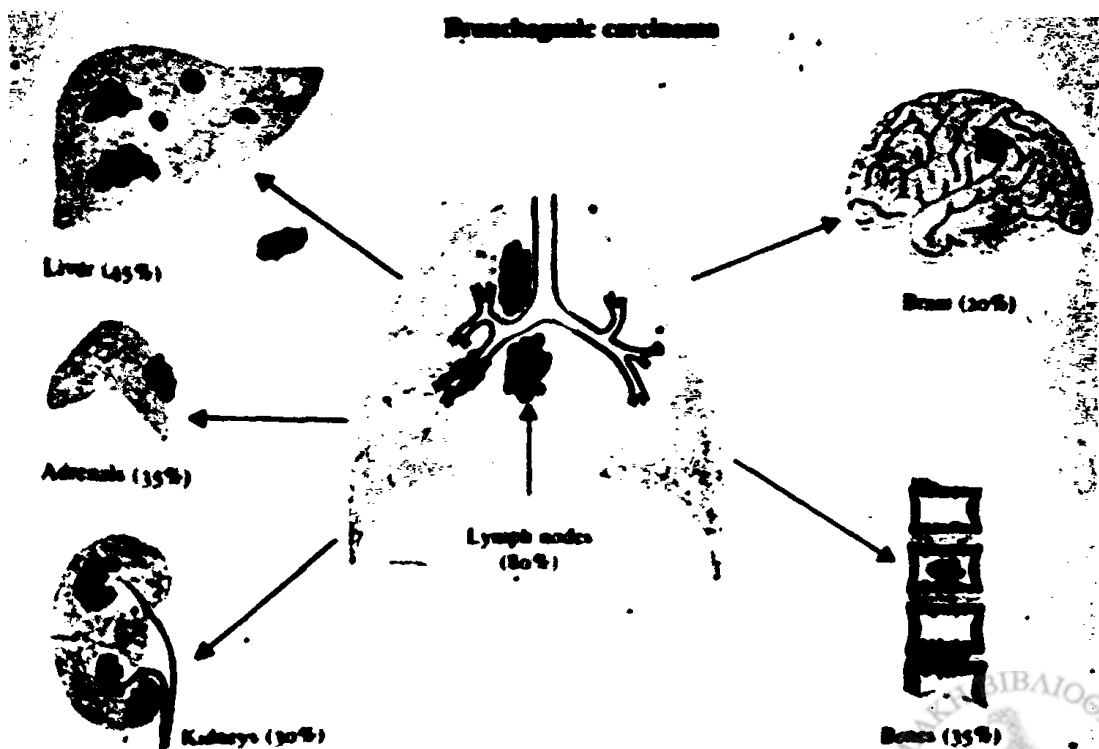
Μια από τις συχνές παθήσεις του υπεζωκότα είναι ο **πνευμοθώρακας** που διακρίνεται σε τραυματικό και αυτόματο.

Επίσης αρκετές **φλεγμονές (πλευρίτιδες)** μπορούν να αναπτυχθούν στον υπεζωκότα είτε πρωτοπαθώς είτε συνηθέστερα δευτεροπαθώς (π.χ. φυματίωση πνεύμονα) σαν επινέμηση από τον πνεύμονα.

Νεοπλάσματα: Το κυριότερο νεόπλασμα του υπεζωκότα είναι το **κακήθες μεσοθηλίωμα**. Η άμεση σχέση των περισσότερων μεσοθηλιωμάτων και της ασβέστωσης έχει σήμερα επαρκώς τεκμηριωθεί. Ο χρόνος έκθεσης υπερβαίνει τα 20 χρόνια.

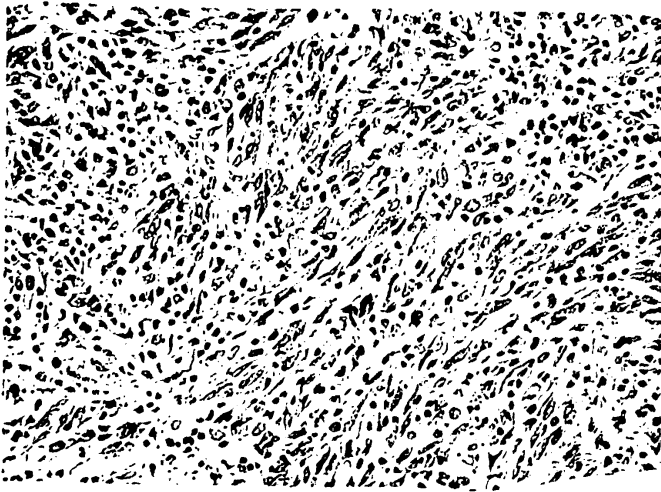
Μακροσκοπικά ξεκινά σαν όζος του κατώτερου μεσοθωρακίου αλλά επεκτείνεται γρήγορα. Μικροσκοπικά, συχνότερη είναι η διφασική μορφή με περιοχές "ίνωσης" μέσα στις οποίες ανευρίσκονται μεσοθηλιακά κύτταρα.

Η πρόγνωση του μεσοθηλιώματος είναι πτωχή.



Μεταστάσεις καρκινώματος πνεύμονα.





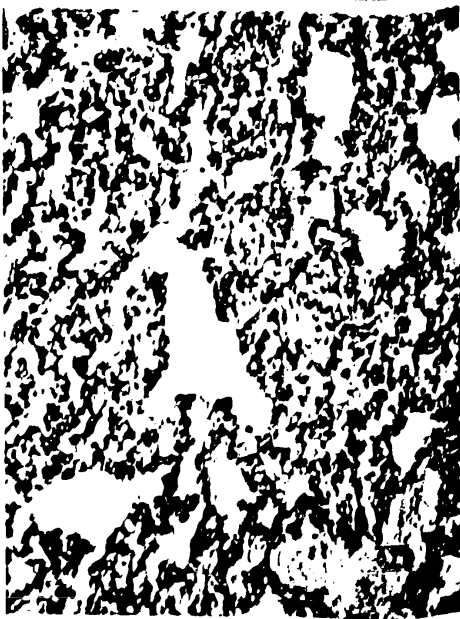
Ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα.



*Πολύποδας φωνητικής χορδής (ο
ξίδιο των αιδών).*



*Καρκίνωμα λάρυγγα. (δεξιάς φω
νητική χορδής).*



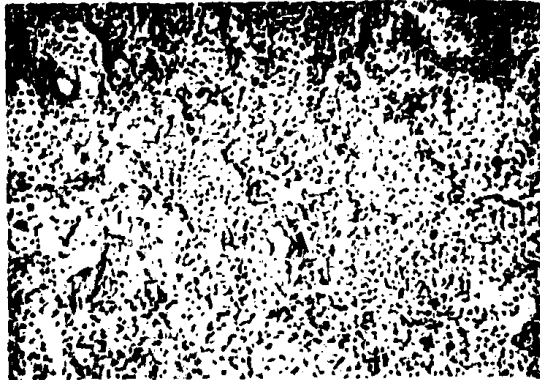
Ατελεκτασία πνεύμονα.



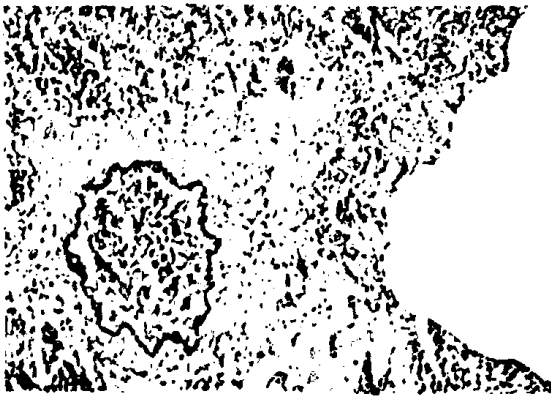
Υαλοειδείς μεμβράνες νεογνών.



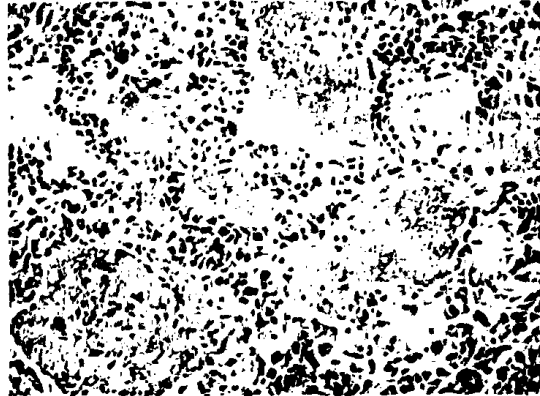
Λοβώδης πνευμονία (στάδιο φαιάς ηπά-
τωσης).



Λοβώδης πνευμονία (στάδιο ερυθράς ηπά-
τωσης).



Βρογχοπνευμονία.



Διάμεση πνευμονία.

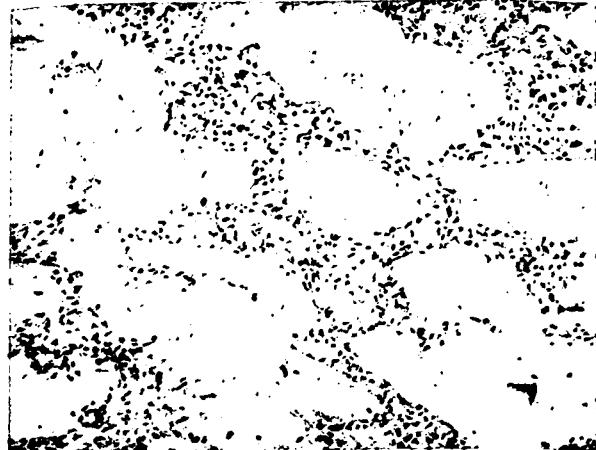


Μυκητίαση πνεύμονα. Υφές ασπεργίλου.
Χρώση PAS



Μυκητίαση πνεύμονα. Υφές ασπεργίλου.
Χρώση αργύρου κατά Grocott





Διάμεση ίνωση πνεύμονα επί εμφυσηματικών αλλοιώσεων.

Εμφύσημα πνεύμονα (γενικευμένο).



Βρογχικό άσθμα. Υπερπλασία βρογχικού επιθηλίου.

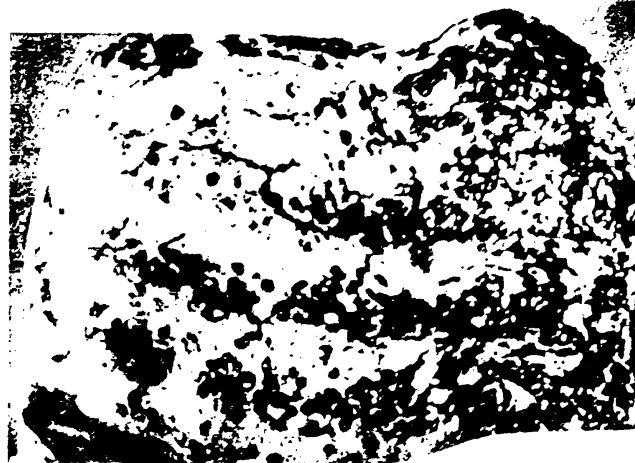


Βρογχικό άσθμα. Διάταξη βρογχικού δένδρου.

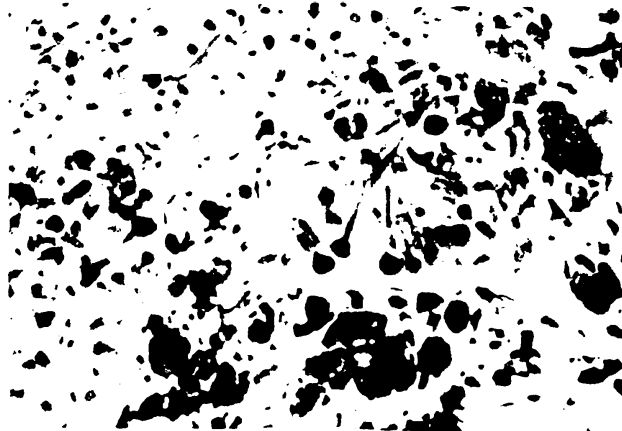


Κοκκιωματώση Wegener





Ανθράκωση πνεύμονα.

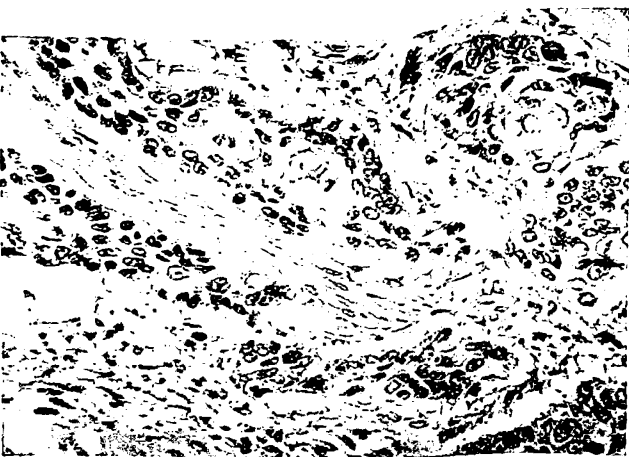


Σωματίδια αμιάντου (asbestos bodies).

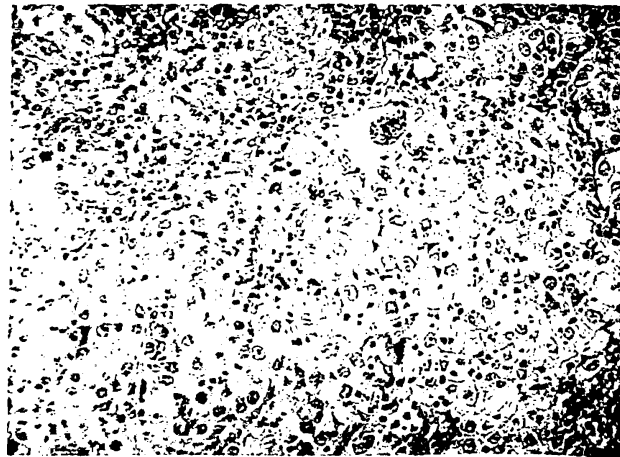


Βρογχιολοκυψελιδικό καρκίνωμα πνεύμονα.

Βρογχογενές καρκίνωμα πνεύμονα. Περίσφιξη βρόγχου και διήθηση παραβρογχικών λεμφαδένων.



Καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων (επι-δερμοειδές), μέτριας διαφοροποίησης.

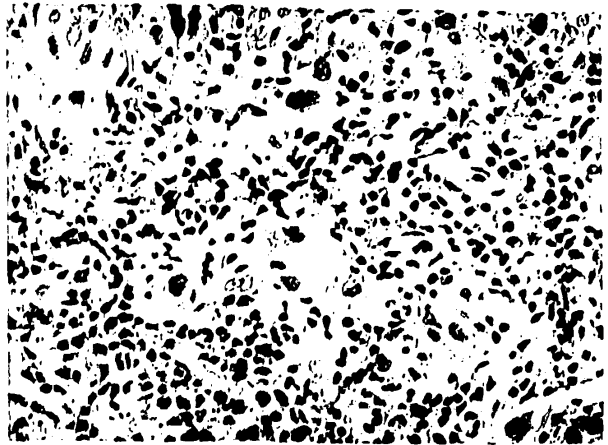


Καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων (επι-δερμοειδές), χαμηλής διαφοροποίησης.

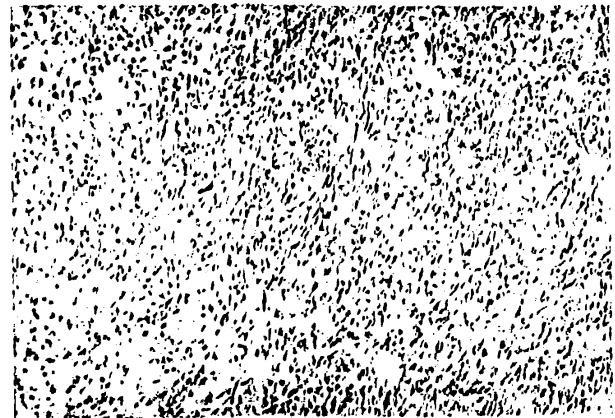




Μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα.



Αδιαφοροποίητο μεγαλοκυτταρικό - γιγαντοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα.



Κακώθης μεσοθηλίωμα υπεζωκότα.

Πεπτικό Σύστημα

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Γ. ΣΤΕΦΑΝΟΥ, Αναπληρωτής Καθηγητής

- **Χείλη, Στοματική Κοιλότητα**
Φλεγμονώδεις παθήσεις, Λευκοπλακία, Νεοπλάσματα
- **Σιελογόνοι αδένες**
Φλεγμονώδεις παθήσεις, Νεοπλάσματα

ΝΙΚΗ Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ, Καθηγήτρια, **ΑΝΤΙΓΟΝΗ Σ. ΣΚΟΠΕΛΙΤΟΥ**, Λέκτορας

- **Οισοφάγος**
Στοιχεία ανατομίας, Συγγενείς ανωμαλίες, Φλεγμονές οισοφάγου - Οισοφαγίτιδες, Νεοπλάσματα
- **Στόμαχος**
Στοιχεία ανατομίας, Συγγενείς ανωμαλίες, Πολύποδες, Γαστρίτιδες, Πεπτικό έλκος, Νεοπλάσματα
- **Λεπτό έντερο**
Στοιχεία ανατομίας, Συγγενείς ανωμαλίες, Μηχανικές ανωμαλίες, Ισχαιμική νόσος εντέρου, Φλεγμονώδεις παθήσεις, Σύνδρομα δυσαπορρόφησης, Νεοπλάσματα και συναφείς διαταραχές
- **Σκώληκοειδής απόφυση**
Στοιχεία ανατομίας, Διαταραχές διάπλασης, Φλεγμονές, Νεοπλάσματα
- **Παχύ έντερο**
Στοιχεία ανατομίας, Διαταραχές διάπλασης, Ανωμαλίες νεύρωσης, Μηχανικές ανωμαλίες, Φλεγμονώδεις παθήσεις, Νεοπλάσματα
- **Ορθό -Πρωκτός**
- **Χοληδόχος κύστη - Χοληφόροι πόροι**
Στοιχεία εμβρυολογίας - ανατομίας - ιστολογίας, Συγγενείς ανωμαλίες, Χολολιθίαση, Φλεγμονές, Νεοπλάσματα
- **Πάγκρεας**
Στοιχεία εμβρυολογίας - ανατομίας - φυσιολογίας, Εξωκρινές - Ενδοκρινές πάγκρεας, Συγγενείς ανωμαλίες, Φλεγμονές, Νεοπλάσματα

ΒΑΣΙΛΙΚΗ Δ. ΜΑΛΛΑΜΟΥ-ΜΗΤΣΗ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

- **Ήπαρ**
Στοιχεία ανατομίας-ιστολογίας, Συγγενείς ανωμαλίες, Ιογενείς ηπατίτιδες, Φαρμακευτικές ηπατοπάθειες, Πρωτοπαθής χολική κίρρωση, Αλκοολική νόσος, Κίρρωση, Νεοπλάσματα



ΧΕΙΛΗ ΚΑΙ ΣΤΟΜΑ

Φλεγμονώδεις παθήσεις

Απλός έρπης. Οφείλεται στον αντίστοιχο ιό που συγγενεύει με αυτόν των γεννητικών οργάνων. Προσβάλλονται κυρίως παιδιά αλλά και ενήλικες, ιδιαίτερα μετά από πτώση της αντίστασης του οργανισμού σαν αποτέλεσμα λοίμωξης (απλό κρουλόγημα, πνευμονία κ.λ.π.) ή νεοπλασματικής πάθησης.

Στην συνηθισμένη του μορφή ο απλός έρπης χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη, στα χείλη και στο δέρμα, μικρών φυσαλίδων με διαυγές υγρό που όταν ραγούν καταλείπουν μικρά επώδυνα έλκη με ερυθρή παρυφή. Μικροσκοπικά παρατηρούνται οίδημα, υπεραιμία και πολυμορφοκυρήνα στο χόριο.

Πιστεύεται ότι ο ιός βρίσκεται σε λανθάνουσα κατάσταση στο τρίδυμο νεύρο και επαναδραστηριοποιείται.

Ακόμη σημειώνουμε τις θανατηφόρες περιπτώσεις οξείας συστηματικής ερπητικής λοίμωξης σε νεογέννητα μητέρων με ερπητική αιδιοκολπίτιδα.

Ιλαρά. Στον βλεννογόνο του στόματος έναντι της μύλης του δευτέρου γομφίου οδόντα παρατηρούνται, πρόδρομα, οι λευκωπές κηλίδες του Koplik που ιστολογικά αντιστοιχούν σε παχυσμένο επιθήλιο.

Μυκητιάσεις. Ιδιαίτερα συχνή είναι η μονιλίαση που προκαλεί ψευδομεμβρανώδη φλεγμονή. Η μονιλίαση παρατηρείται συχνότερα στα βρέφη αλλά και στους ενήλικες μετά από παρατεταμένη χρήση αντιβιοτικών, στεροειδών και κυτταροτοξικών φαρμάκων.

Λευκοπλακία

Όπως τονίσθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο, η λευκοπλακία είναι όρος αδόκιμος, αποκλειστικά κλινικός, και υποδηλώνει την ύπαρξη λευκωπών πλακών σε βλεννογόνους, όπως ο στοματικός και του λάρυγγα. Τα αίτια είναι πολλά, όπως χρόνιος ερεθι-



σμός και φλεγμονή από κακές προσθετικές οδοντοστοιχίες και κάπνισμα, ιδιαίτερα πίπας.

Παρατηρούνται αλλοιώσεις απλές, όπως πάχυνση του επιθηλίου, απλή υπερπλασία, μέχρι δυσπλασία και καρκίνωμα *in situ*.

Για τους λόγους αυτούς τονίζουμε και πάλι, και προς αποφυγή ατυχών παρανοήσεων, ότι πρέπει να αποφεύγουμε τον όρο λευκοπλακία και να ορίζουμε τις αλλοιώσεις σύμφωνα με την πραγματική τους φύση.

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Καλοήθη

Αιμαγγειώματα και ιδίως **λεμφαγγειώματα** παρατηρούνται στα χείλη και στην γλώσσα και προκαλούν διόγκωση (χαρακτηριστική η μακρογλωσσία).

Θηλώματα του τύπου των σκληρών θηλωμάτων από πλακώδες επιθήλιο απαντούν κυρίως στους ενήλικες.

Όγκος από κοκκιώδη κύτταρα. Συναντάται κυρίως στην γλώσσα. Σήμερα έχει αποδειχθεί ότι είναι νευρογενούς προέλευσης και όχι μυογενούς, γι' αυτό και ο παλαιός όρος "κοκκιώδες μυοβλάστωμα" τείνει να εγκαταλειφθεί.

Ιστολογικά παρατηρούνται κύτταρα με άφθονο κοκκιώδες ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και μικρούς, βαθυχρωματικούς πυρήνες.

Επουλίδα. Ο όρος αντιστοιχεί σε ογκοειδείς επεξεργασίες των σύλων που διακρίνονται σε συγγενείς ινώδεις και γιγαντοκυτταρικές.

Οι γιγαντοκυτταρικές επουλίδες που είναι και οι συχνότερες αντιστοιχούν σε αλλοιώσεις τυπικές, αντιδραστικής κοκκιωματώδους φλεγμονής, του τύπου του φαγοκοκκιώματος, με άφθονα πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα του τύπου των ξένων σωμάτων.

Κακοήθη

Καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα ή επιδερμοειδές. Είναι το συχνότερο κακόηθες νεόπλασμα της περιοχής. Συνήθως είναι καλά διαφοροποιημένο με παραγωγή κερατίνης (σφαίρες συγκεντρωτικές). Οι συχνότερες θέσεις εντόπισης είναι το κάτω χείλος,



κυρίως σε άνδρες καπνιστές και τα πλάγια των προσθίων 2/3 της γλώσσας. Η πιο συχνή μακροσκοπική του εμφάνιση είναι σαν εξέλκωση.

Διήθηση της βάσης της γλώσσας σημαίνει χειρότερη πρόγνωση. Επίσης το καρκίνωμα των χειλέων έχει χειρότερη πρόγνωση από το αντίστοιχο κλασσικό ακανθοκυτταρικό του δέρματος.

Αδαμαντίνωμα ή αμελοβλάστωμα. Είναι οδοντογενούς αρχής προερχόμενο από το όργανο της αδαμαντίνης. Είναι οριακής κακοήθειας και σπάνια δίνει μεταστάσεις.

Σπάνια νεοπλάσματα είναι τα λεμφώματα, το ραβδομυοσάρκωμα της μαλθακής υπερώας, τα οδοντώματα και οι οδοντογενείς κύστες.

ΣΙΕΛΟΓΟΝΟΙ ΑΔΕΝΕΣ

Φλεγμονώδεις παθήσεις

Παρωτίτιδα. Είναι η συχνότερη φλεγμονώδης πάθηση των σιελογόνων αδένων, με συχνότερη εντόπιση στην παρωτίδα, οφείλεται δε στον ομώνυμο ιό. Ιστολογικά παρατηρούνται αλλοιώσεις οξείας φλεγμονής και μερικές φορές μπορεί να συνοδεύεται από φλεγμονή των όρχεων (ορχίτιδα) και του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα).

Σιελολιθίαση-Σιελαδενίτιδα. Πρόκειται για απόφραξη από λίθο, κυρίως του υπογνάθιου αδένου, που προκαλεί χρόνια φλεγμονή που τελικά οδηγεί σε σκλήρυνση και ατροφία των σιελογόνων.

Σύνδρομο Miculicz και Sjögren. Πρόκειται για αυτοάνοσα συστηματικά νοσήματα που το ένα αποτελεί μια αρχική εκδήλωση του άλλου. Το πρώτο αφορά σε φλεγμονώδη διόγκωση σιελογόνων και δακρυϊκών αδένων και το δεύτερο επιπλέον της ξηροστομίας χαρακτηρίζεται από κερατοεπιπεφυκίτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα, υπεργαμμασφαιριναιμία και προσβολή και άλλων αδένων. Μικροσκοπικά παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση των σιελογόνων (μικρών ή μεγάλων) και δακρυϊκών αδένων από Β-λεμφοκύτταρα κυρίως και από υπερπλασία μυοεπιθηλιακών κυττάρων.



Νεοπλάσματα

Οι σιελογόνοι αδένες και κυρίως οι παρωτίδες είναι μια περιοχή όπου αναπτύσσονται μια μεγάλη ποικιλία και μάλιστα ιδιόμορφων νεοπλασμάτων, που συχνότερα είναι καλοήθη και επιθηλιακής προέλευσης.

Πολύμορφο αδένωμα ή μικτός όγκος. Είναι ο συχνότερος όγκος των σιελογόνων αδένων και συνήθως καλοήθης. Εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες γύρω στα 40 χρόνια. Εντοπίζεται δέκα φορές συχνότερα στην παρωτίδα απ' ό τι στον υπογνάθιο, ενώ είναι σπάνιος στον υπογλώσσιο και τους μικρούς σιελογόνους αδένες.

Μακροσκοπικά ο μικτός όγκος εντοπίζεται συχνότερα προς την κορυφή της παρωτίδας, έχει πολυλοβωτή περιφέρεια, μπορεί να έχει μεγάλη διάμετρο και εμφανίζεται καλά περιγεγραμμένος και με ινώδη κάψα. Αρκετές φορές όμως με το μικροσκόπιο δεν αναγνωρίζεται η κάψα σε όλη της την έκταση και διαπιστώνεται ανάμειξη του όγκου με τους γύρω φυσιολογικούς ιστούς. Αυτό ακριβώς είναι και το πρόβλημα, ότι δηλαδή ο όγκος συχνότατα υποτροπιάζει, προς μεγάλη έκπληξη των κλινικών και των άπειρων γιατρών.

Ειδικά ο μικτός όγκος απαιτεί προσεκτικότερη χειρουργική εκτομή με αρκετό τμήμα γύρω υγιών ιστών. (Προσοχή στην τρώση του προσωπικού νεύρου).

Μικροσκοπικά οι τυπικές μορφές έχουν διφασική εικόνα που περικλείει επιθηλιακά στοιχεία και στρώμα.

Τα επιθηλιακά στοιχεία συχνότερα σχηματίζουν σωληνώδεις σχηματισμούς και όχι σπάνια αναγνωρίζονται και περιοχές πλακώδους μετάπλασης. Γύρω από τα αδένια αναγνωρίζονται αρκετά μυοεπιθηλιακά κύτταρα. Τα επιθηλιακά κύτταρα παράγουν βλέννα, που δίνει μια ινομυξωματώδη εμφάνιση στο στρώμα. Ακόμη μπορεί να παρατηρηθούν και χονδρόμορφες περιοχές. Σήμερα έχει αποδειχθεί ανοσοϊστοχημικά ότι οι εν λόγω χονδρόμορφες περιοχές είναι επιθηλιακής - μυοεπιθηλιακής προέλευσης και όχι μεσεγχυματικής όπως εικαζόταν.

Οι μικτοί όγκοι των σιελογόνων αδένων σχετικά σπάνια υφί-



στανται κακοήθη εξαλλαγή ή είναι εξ αρχής κακοήθεις. Πρέπει κανείς να δει σαφέστατη εικόνα καρκινώματος για να αναφερθεί σε κακοήθεια.

Μονόμορφο αδένωμα. Είναι σπάνιο και καλόηθες. Ιστολογικά εμφανίζει μονομορφία (μόνον επιθηλιακά στοιχεία).

Οξύφιλο αδένωμα ή ογκοκύττωμα. Είναι σπάνιο και συνήθως καλόηθες. Αποτελείται από ογκοκύτταρα (μεγάλα κύτταρα με άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα). Ανευρίσκεται και στον θυρεοειδή αδένω.

Όγκος του Warthin. Είναι καλόηθες και με χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα. Μέσα σε άφθονο λεμφικό υπόστρωμα με οργανωμένα λεμφοζίδια, παρατηρούνται επιθηλιακά κύτταρα, συνήθως σε σωληνώδεις σχηματισμούς (ονομάζεται και κυσταδενολέμφωμα).

Καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα. Είναι επιθετικό, δίνει συχνά μεταστάσεις και έχει την ιστολογική εικόνα κλασικών επιδερμοειδών καρκινωμάτων.

Βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα. Εμφανίζεται με διάφορους βαθμούς κακοήθειας. Αποτελείται από βλεννοπαραγωγά και πλακώδη κύτταρα.

Καρκίνωμα από κύτταρα αδενοκυψελών (Acinic cell carcinoma). Είναι βραδείας εξέλιξης (συνήθως έχει ατελή κάψα), αλλά υποτροπιάζει συχνά και μπορεί να δώσει και μεταστάσεις.

Αδενοκυστικό καρκίνωμα (κυλίνδρωμα). Συνήθως εμφανίζεται σε μεγάλες ηλικίες, αναπτύσσεται τοπικά με συχνές υποτροπές. Μικροσκοπικά χαρακτηρίζεται από επιθηλιακά κύτταρα που διαμορφώνουν αδενοκυστικούς σχηματισμούς.

Θηλώδες κυσταδενοκαρκίνωμα. Η παρωτίδα είναι μια από τις τυπικές θέσεις ανάπτυξης κυσταδενοκαρκινώματος μετά τις ωθήκες. Είναι χαμηλής κακοηθείας όγκος.

Λοιπά νεοπλάσματα. Στους σιελογόνους αδένες μπορούν να αναπτυχθούν άφθονα μεσεγγυματογενή καλοήθη ή κακοήθη νεοπλάσματα, όπως λιπώματα, αγγειώματα, λειομυοσάρκωμα, ραβδομυοσάρκωμα, νευρίνωμα και κακοήθη λεμφώματα.



ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ

Στοιχεία Ανατομίας

Ο οισοφάγος είναι ένας μυϊκός σωλήνας, μήκους περίπου 25-30 εκ. στους ενήλικες. Εκτείνεται από τον κρικοφαρυγγικό μυ - **άνω οισοφαγικός σφιγκτήρας** - μέχρι την καρδιοοισοφαγική συμβολή (**κάτω οισοφαγικός σφιγκτήρας**). Επομένως ενώνει τον φάρυγγα με τον στόμαχο. Ο σκοπός αυτού του σφιγκτήρα είναι η παρεμπόδιση του γαστρικού περιεχομένου να παλινδρομήσει προς τον οισοφάγο.

Οι κύριες ανατομικές σχέσεις του προς τα παρακείμενα προς αυτόν όργανα, είναι:

τραχεία

αριστερός κύριος βρόγχος

αορτικό τόξο

κατιούσα αορτή

αριστερός κόλπος καρδιάς

Χρειάζεται να τις γνωρίζουμε; Ναι, και από παθολογοανατομικής πλευράς, σε περίπτωση επέκτασης οισοφαγικού καρκινώματος.

Εκτός από τους δύο σφιγκτήρες, φυσιολογικά, διακρίνονται και **οισοφαγικά στενώματα**, αντίστοιχα προς τα εξής ανατομικά επίπεδα, και σε απόσταση υπολογιζόμενη πάντοτε από τους κοπήρες οδόντες:

- 1. κρικοφαρυγγικό, στα 15 εκ.**
- 2. αορτικού τόξου, στα 22 εκ.**
- 3. αριστερού κύριου βρόγχου, στα 27 εκ.**
- 4. διαφράγματος, στα 40 εκ.**

Είναι επομένως αναμενόμενο, ξένα σώματα μεγαλύτερης διαμέτρου των 2,5 εκ. να σταματήσουν σε κάποιο από τα παραπάνω στενώματα.



Ο οισοφάγος αποτελείται από 4 χιτώνες:

1. βλεννογόνιος
2. υποβλεννογόνιος
3. μυϊκός
4. περιοισοφαγικός ινώδης

Η βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, χωρίζει το χαλαρό υπόστρωμα του βλεννογόνου από τον υποβλεννογόνιο χιτώνα.

Σημειώνεται ότι ο οισοφάγος στερείται ορογόνου, εκτός από το κατώτερο τμήμα του.

Ο οισοφαγικός βλεννογόνος επενδύεται από πολύστοιβο πλακώδες, μη κερατινοποιούμενο επιθήλιο, μέσα στο οποίο υπάρχουν επίσης μελανοκύτταρα, νευροενδοκρινικά αργυρόφιλα και αργυρόφοβα κύτταρα και κύτταρα *Langerhans*.

Κατά τη γαστροοισοφαγική συμβολή (ένωσή του με την καρδιακή μοίρα του στομάχου), το πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο μεταπίπτει απότομα σε απλό κυλινδρικό.

Νεύρωση. Επιτυγχάνεται μέσω των πνευμονογαστρικού και γλωσσοφαρυγγικού νεύρου, με συμμετοχή από το συμπαθητικό σύστημα του υποβλεννογόνιου πλέγματος του Meissner και του μεντερικού πλέγματος του Auerbach.

Αιμάτωση. Το αρτηριακό σκέλος αποτελούν οι: κατιούσα θωρακική αορτή, ο κάτω θυρεοειδικός κλάδος του θυρεοαυχενικού κορμού, ο αριστερός κλάδος κοιλιακής αρτηρίας, και ο αριστερός κάτω φρενικός κλάδος της κοιλιακής αορτής. Το φλεβικό σκέλος, αποτελούν οι: κάτω θυρεοειδικές φλέβες, η άζυγος και ημιάζυγος, βοηθητικές φλέβες, βραχείες γαστρικές, στεφανιαίες και σπονδυλικές φλέβες.

Σε περίπτωση επικοινωνίας μεταξύ των κάτω οισοφαγικών φλεβών με τις άζυγες, και σε περίπτωση πυλαίας υπέρτασης, παρατηρείται ανάπτυξη κίρσοειδών διευρύνσεων των οισοφαγικών φλεβών (κίρσοι οισοφάγου). Η ρήξη κίρσων οισοφάγου προκαλεί ακατάσχετη αιμορραγία που δυνατόν να οδηγήσει στο θάνατο.

Λεμφαγγεία. Το ανώτερο 1/3 του οισοφάγου αποχετεύει τη λέμφο στους αυχενικούς λεμφαδένες, το μέσο 1/3 στους παραοισοφαγικούς και παρατραχειακούς λεμφαδένες και το κατώτερο



1/3 στους λεμφαδένες γύρω από την αορτή, την καρδιά, τους κοιλιακούς, καθώς και στο μείζονα θωρακικό πόρο.

Συγγενείς Ανωμαλίες

Είναι αρκετά σπάνιες, συχνά ασυμβίβαστες με τη ζωή και περιλαμβάνουν: μερική ή ολική **αγενεσία, ατρησία, διπλασιασμό και στένωση**. Η τελευταία, όπως και η παρουσία βλεννώδους μεμβράνης που αποφράσσει τον αυλό (διάφραγμα), είναι δυνατόν να διορθωθούν με χειρουργική επέμβαση.

Η περίπτωση **βλάβης της γαστροοισοφαγικής συμβολής, με σακκοειδή διάταση του στομάχου που προβάλλει πάνω από το διάφραγμα, ονομάζεται διαφραγματοκήλη**. Συνήθως οφείλεται σε ελαττωμένο μήκος του οισοφάγου από συγγενή ή επίκτητα αίτια, "**βραχύς οισοφάγος**", στο 80-90% των περιπτώσεων. Ο οισοφάγος βρίσκεται επάνω από το διάφραγμα, με αποτέλεσμα να έλκει προς τα επάνω το στόμαχο, μέσα στη θωρακική κοιλότητα. Άλλοτε, λόγω διαφραγματικού χάσματος, ο οισοφάγος ακολουθεί μεν υποδιαφραγματική πορεία, αλλά ένα τμήμα του στομάχου μέσα από το διαφραγματικό τρήμα, προβάλλει μέσα στη θωρακική κοιλότητα. Αυτό, παρατηρείται στο 10% των περιπτώσεων.

Γενικώς οι διαφραγματοκήλες, είναι ευένδοτες θέσεις του διαφράγματος, μέσω των οποίων ενδοκοιλιακά όργανα προβάλλουν μέσα στη θωρακική κοιλότητα.

Ετεροτοπία

Είναι δυνατόν, σε οποιοδήποτε σημείο του οισοφαγικού βλεννογόνου να παρατηρηθεί παρουσία βλεννογόνου άλλου οργάνου, σε περιπτώσεις ασθενών που οισοφαγοσκοπούνται για άλλους λόγους συνήθως. Έτσι, ετερότοπος γαστρικός βλεννογόνος απαντά στο 4% των περιπτώσεων, και σπανιότερα παγκρεατικός βλεννογόνος και σμηγματογόνοι αδένες.

Είναι ασυμπτωματική συνήθως κατάσταση. Δυνατόν όμως να προκαλέσει φαινόμενα δυσφαγίας και να μιμηθεί κακοήθεια. Σε έδαφος ετεροτοπίας, είναι δυνατόν - σπάνια - να αναπτυχθούν έλκη ή ακόμα και αδеноκαρκινώματα.



Μακροσκοπικά: μοιάζει με κυκλοτερή επίπεδη πορτοκαλλόχρωμη ή ερυθρή κηλίδα, σαφώς αφοριζόμενη από το γύρω οισοφαγικό βλεννογόνο.

Μικροσκοπικά: παρουσία γαστρικού βλεννογόνου (τύπου σώματος κυρίως) σαφώς αφοριζόμενου από το γύρω οισοφαγικό πλακώδες επιθήλιο. Συχνή η παρουσία φλεγμονώδους διήθησης ή/και εξέλκωσης με αναγεννητικά φαινόμενα και διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής των αδενίων. Αυτό, μπορεί να εκληφθεί - λανθασμένα- και σαν κακοήθεια.

Εκκολπώματα

Τα εκκολπώματα που αναπτύσσονται στο ανώτερο 1/3 του οισοφάγου, ονομάζονται και εκκολπώματα του Zenker, ή φαρυγγόοισοφαγικά ή "εξ ώσεως" (ώθησης). Θεωρούνται αποτέλεσμα ώθησης του βλεννογόνου - μέσω ευένδοτων σημείων του οισοφαγικού τοιχώματος, λόγω αυξημένης ενδοαυλικής πίεσης - προς τα έξω.

Στο κατώτερο τμήμα του οισοφάγου, δημιουργούνται τα εκκολπώματα "εξ έλξεως". Αυτά, είναι αποτέλεσμα τοπικής φλεγμονής και ίνωσης παραοισοφαγικών ιστών (συνήθως λόγω φυματίωσης). Δημιουργούνται συμφύσεις, οι οποίες έλκουν και παραμορφώνουν τον οισοφαγικό σωλήνα, υπό μορφήν εκκολπωμάτων.

Κύστεις

Είναι οι ακόλουθες: 1) από εγκλεισμό επενδυόμενες από πλακώδες ή κυλινδρικό επιθήλιο, ενίοτε κροσσωτό. 2) από κατακράτηση ή βλεννοκήλες (λόγω κυστικής διάτασης των υποκείμενων υποβλεννογόνιων αδενίων και 3) συγγενείς, (κατά το σχηματισμό του οισοφάγου), σπανιότατες.

Αχαλασία και συναφείς κινητικές διαταραχές

1. **Αχαλασία ή καρδιόσπασμος ή μεγαοισοφάγος:** Πρόκειται για ασυνήθη κατάσταση στους ενήλικες αλλά δυνατόν -σπάνια- να παρατηρηθεί και στα παιδιά. Οφείλεται στην αδυναμία του καρδιακού μηχανισμού (καρδιοοισοφαγικός σφιγκτήρας) να ανοίξει όταν τα περισταλτικά κύματα οδηγούν την τροφή προς το στόμαχο.



Κλινική εικόνα: προοδευτική δυσφαγία και αναρρόφηση πρόσφατης τροφής.

Αίτια: Διαταραχή νεύρωσης του οισοφάγου. Οφείλεται στη σχεδόν πλήρη απουσία των γαγγλίων του μυεντερικού πλέγματος, στο 20% των περιπτώσεων, στο κατώτερο 1/3 του οισοφάγου. Άλλοι υποστηρίζουν ότι η βλάβη αφορά σε προγαγγλιακούς νευρώνες. Γενικά πάντως, η παθογένεια παραμένει άγνωστη.

Μακροσκοπικά: ο οισοφάγος είναι διατεταμένος προστενωτικά.

Μικροσκοπικά: Εκτός από την απουσία των γαγγλιακών κυττάρων, συνοδά φαινόμενα είναι τα εξής: εκφυλιστικές αλλοιώσεις και στα εναπομένοντα γαγγλιακά κύτταρα, φλεγμονή μέσα στα μυεντερικά νεύρα, αντικατάσταση των νεύρων αυτών από κολλαγόνο ιστό, μυϊκή υπερτροφία και χρόνιες φλεγμονώδεις διηθήσεις. Με την πάροδο του χρόνου, αναπτύσσεται ίνωση και στενώσεις.

Επιπλοκές: Πνευμονικές φλεγμονές, λόγω της εισρόφησης τροφών ή και γαστρικού περιεχομένου. Πολύ σπάνια, αναπτύσσεται πλακώδες (επιδερμοειδές) καρκίνωμα. Ο κίνδυνος είναι 33 φορές μεγαλύτερος από εκείνον του γενικού πληθυσμού και μετά από 25-28 χρόνια παρουσίας αχαλασίας.

2. Κρικοφαρυγγική δυσφαγία (αχαλασία, σπασμός): κλινική οντότητα με σαφή εικόνα, χωρίς ειδικά ιστολογικά ευρήματα.

3. Νόσος Chagas: ενδημική παρασιτική νόσος στην Κεντρική και Νότια Αμερική οφειλόμενη στο τρυπανόσωμα *Cruzi*. Χαρακτηρίζεται επίσης από αλλοιώσεις του μυεντερικού πλέγματος του Auerbach και μεγαοισοφάγο. Άγνωστη στην Ελλάδα.

4. Γιγάντια μυϊκή υπερτροφία (διάχυτος σπασμός, οισοφάγος "δίκην τιρ-μπουσόν", διάχυτη λειομυωμάτωση): κινητική νόσος, χαρακτηριζόμενη κλινικά από δυσφαγία, άλγος και ιστολογικά από εστιακή ή διάχυτη υπερτροφία του μυϊκού χιτώνα (πάχος > 1 εκ). Μερικές περιπτώσεις σχετίζονται με νεφροπάθεια που μοιάζει με τη νεφροπάθεια Alport. Δεν παρατηρείται ιδιαίτερη στένωση του αυλού. Αποτελεί συνήθως νεκροτομικό εύρημα.

5. Οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση

Ονομάζεται και γαστροοισοφαγική νόσος παλινδρόμησης. Είναι η συχνότερη και σπουδαιότερη οισοφαγίτιδα, μη οφειλόμενη



σε φλεγμονώδη αίτια. Είναι αποτέλεσμα παλινδρόμησης γαστροδωδεκαδακτυλικού περιεχόμενου στον οισοφάγο. Μολονότι συνδέεται συχνά με παρουσία οισοφαγοκήλης, δεν είναι η κήλη το αίτιο της νόσου αλλά η παλινδρόμηση.

Αίτια: Σπουδαίος παράγοντας στην παθογένεια της νόσου, θεωρείται από πολλούς η δυσλειτουργία του πνευμονογαστρικού νεύρου. Ακόμα, οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση με τις συνεπαγόμενες επιπλοκές, έχει συχνά παρατηρηθεί στα πλαίσια σκληροδερμίας και σύνδρομου Zollinger-Ellison. Επίσης, συνδυάζεται με γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, βαγοτομές, συχνούς εμέτους, αλκοολικές-διαβητικές νευροπάθειες, και ρινογαστρικές διασωλήνώσεις. Πάντως, θα πρέπει να θεωρηθεί ότι πρόκειται μάλλον για πολυπαραγοντική κατάσταση.

Κλινική εικόνα: Τα συνηθέστερα συμπτώματα συνίστανται σε άλγος, καυσαλγίες, δυσφαγία, και ανάρροιες. Η βαρύτητα της νόσου εξαρτάται από τη συχνότητα των συμπτωμάτων, τη διάρκεια της παλινδρόμησης, την περιεκτικότητα του υγρού σε χολικά άλατα ή παγκρεατικά ένζυμα και την οξύτητά του. Γεγονός είναι ότι ουδέποτε σχεδόν παρατηρούνται μαζική αιμορραγία ή διάτρηση.

Μακροσκοπικά: Μόνο σε σοβαρές βλάβες, αναγνωρίζεται υπεραιμικός βλεννογόμος. Διαφορετικά, δεν παρατηρούνται μακροσκοπικές αλλοιώσεις. Στην πρώτη περίπτωση και ανάλογα με το μέγεθος της βαρύτητας, δυνατόν να παρατηρηθούν αιμορραγικές διαποτίσεις, ευθρυπτότητα ή/και εξελκώσεις του βλεννογόνου ή/και ακόμη παρουσία φλεγμονωδών πολυπόδων. Σε απώτερα στάδια, η ανάπτυξη συνδετικού ιστού θα οδηγήσει σε ρικνώσεις και στενώσεις του οισοφάγου ενώ σε πολύ βαρείες καταστάσεις, δυνατόν να δημιουργηθούν και οισοφαγογαστρικά συρίγγια.

Μικροσκοπικά: Αρχικά, παρατηρείται επιθηλιακή υπερπλασία των κυττάρων της βασικής στιβάδας, με παρουσία φλεγμονής αποτελούμενης από ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα πολυμορφοπύρρηνα. Είναι χαρακτηριστική η υπερπλασία των κυττάρων της βασικής στιβάδας του επιθηλίου και η επέκταση των θηλών του χορίου βαθιά μέσα σ' αυτό. Προοδευτικά, η οισοφαγίτιδα αυτή, μπορεί να οδηγήσει σε εξελκώσεις, και ανάπτυξη κοκκιώδους ι-



στού ο οποίος ινοποιούμενος τελικά, θα προκαλέσει τις μακροσκοπικές ρικνώσεις και στενώσεις - ακόμα δε και συμφύσεις - με τους γύρω ιστούς.

Κάποιες φορές επίσης, η οισοφαγίτιδα αυτή αναπτύσσεται στο έδαφος μετάπλασης του οισοφαγικού βλεννογόνου, το επιθήλιο του οποίου από πλακώδες, γίνεται κυλινδρικό. Η μετάπλαση αυτή μπορεί να είναι προς βλεννογόνο γαστρικό ή λεπτού εντέρου. Αυτός ο βλεννογόνος, ονομάζεται βλεννογόνος Barrett.

Μακροσκοπικά και μικροσκοπικά, είναι πανομοιότυπος με το γαστρικό έλκος (έλκος Barrett). Στην περίπτωση αυτή, μπορεί να υπάρξει μαζική αιμορραγία ή/ και διάτρηση ακόμη.

Η θεραπεία, ανάλογα με τη βαρύτητα της κατάστασης, περιλαμβάνει συντηρητικά μέσα (χορήγηση φαρμάκων) ή χειρουργική θεραπεία.

Οισοφάγος Barrett

Η κατάσταση κατά την οποία, ένα τμήμα του οισοφαγικού καλυπτικού επιθηλίου - επάνω από τον κάτω οισοφαγικό σφιγκτήρα - επενδύεται από κυλινδρικό επιθήλιο αντί για πολύστιβο πλακώδες, ονομάζεται οισοφάγος Barrett (Εικ. 4).

Αφορά συνήθως σε ενήλικες και πολύ σπάνια σε παιδιά. Έχει βρεθεί γενετική προδιάθεση για την ανάπτυξή του. Θεωρείται επίκτητη παρά συγγενής βλάβη. Μπορεί να θεωρηθεί σαν η αντίθετη έκφραση του πιο συνηθισμένου φαινομένου, που είναι η πλακώδης μετάπλαση του κυλινδρικού τραχηλικού επιθηλίου στη μήτρα.

Το επιθήλιο του οισοφάγου Barrett μπορεί να είναι απλό κυλινδρικό τύπου θόλου ή σώματος στομάχου ή πιο εξειδικευμένο (είδος ατελούς τύπου εντερικής μετάπλασης) με παρουσία κυλινδρικών κυττάρων, λαχνών, κυττάρων Paneth, ενδοκρινικών κυττάρων. Οι παραγόμενες βλέννες, μπορεί να είναι ουδέτερες, θειϊκές ή σιαλο-βλέννες.

Η σπουδαιότερη επιπλοκή του οισοφάγου Barrett εκτός από τη δημιουργία πεπτικού έλκους, στενώσεων και αιμορραγίας, είναι η ανάπτυξη αδenoκαρκινώματος, συνήθως μέσω προηγηθείσας δυσπλασίας. Σημειώνεται ότι στον οισοφάγο Barrett, παρατηρείται



δυσπλασία (ελαφρού, μέτριου ή σοβαρού βαθμού) στο 5-10% των περιπτώσεων ενώ *συνύπαρξη* δυσπλασίας και καρκινώματος, ανέρχεται στο **68-100%** των περιπτώσεων. Η ανάπτυξη *διηθητικού καρκινώματος* συνήθως αδενοκαρκινώματος) είναι 30-40 φορές μεγαλύτερη από εκείνη του γενικού πληθυσμού. Το αναπτυσσόμενο σε *έδαφος οισοφάγου Barrett* αδενοκαρκίνωμα, αποτελεί το 5-10% όλων των μορφών καρκίνου του οισοφάγου.

Άλλες Κινητικές Διαταραχές

Αφορούν συνήθως σε ασθενείς με διαβήτη, μυϊκή δυστροφία, νευρολογικά νοσήματα, αλκοολική νευροπάθεια, περιφερική νευροπάθεια, αμυλοείδωση κλπ.

Άλλες Διαταραχές του τοιχώματος

Σύνδρομο Mallory-Weiss

Αποτελεί επιπλοκή συχνών εμέτων. Άλλοι παράγοντες που ενέχονται στη δημιουργία του, είναι ο βήχας, επίταση κατά την αφώδευση, παρατεταμένα και σοβαρά επεισόδια λόξυγκα. Ο μηχανισμός δράσης των παραγόντων αυτών είναι η απότομη αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ρήξεων στο οισοφαγικό και γαστρικό τοίχωμα, με συνέπεια τρώση των αγγείων, δημιουργία αιματωμάτων, και αιμορραγίες.

Δακτυλιοειδείς Στενώσεις (Σύνδρομο Plummer-Winson ή Σ. Paterson-Kelly)

Αποκαλύπτεται συνήθως σε γυναίκες ασθενείς, πάσχουσες από σιδηροπενική αναιμία με συμπτώματα δυσφαγίας. Στο άνω τμήμα του οισοφαγικού βλεννογόνου, παρατηρούνται δακτυλιοειδείς στενώσεις, με τη μορφή κυκλωτερών πτυχών. Δακτυλιοειδείς στενώσεις, στο κατώτερο τμήμα του οισοφάγου, αναφέρονται επίσης. Αφορούν εξίσου σε γυναίκες αλλά δεν σχετίζονται με άλλο υποκείμενο νόσημα.

Φλεγμονές Οισοφάγου (Οισοφαγίτιδες)

Οφείλονται σε ποικίλα αίτια, *μη ειδικά και ειδικά*. Διακρίνονται σε *οξείες και χρόνιες*.



Οξεία Οισοφαγίτιδα

Είναι μη ειδικού τύπου φλεγμονή, χωρίς ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις, διαγνωστικές των παθολόγων αιτίων που την προκάλεσε.

Τα σπουδαιότερα από αυτά, είναι: μικρόβια, μύκητες, ιοί. Ιδιαίτερη σημασία, έχουν οι οισοφαγίτιδες που οφείλονται στον **κντταρομεγαλοϊό, έρπητα, και μονίλια (candida albicans)**, λόγω ανάπτυξής τους σε έδαφος έκπτωσης του ανοσοποιητικού συστήματος (AIDS, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς λόγω λήψης κντταροστατικών, μεταμοσχευμένοι κλπ). **Μικροσκοπικά**, ανάλογα με το αίτιο αναγνωρίζονται: *χαρακτηριστικά ιογενή έγκλειστα* μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα (μεγαλοκντταροϊός, έρπης) ή χαρακτηριστικές *ψευδομεμβράνες* (μονίλια), (Εικ. 5-6).

Ακόμα, μετά από κατάπωση καυστικών, διαβρωτικών υγρών (οξέων, αλκάλων κλπ) δημιουργούνται σοβαρές και εκτεταμένες εξελκώσεις, με απώτερη συνέπεια τη δημιουργία ουλοποίησης, ρίκνωσης και στενώσεων. **Μικροσκοπικά**, παρατηρούνται εξέλκωση και υπεραμία των αγγείων, καθώς και πολυμορφοπυρηνική διήθηση του χορίου.

Χρόνια Οισοφαγίτιδα

Είναι συνήθως **ειδικού τύπου**, με παρουσία κοκκιομάτων (κοκκιοματώδης οισοφαγίτιδα).

Τα σπουδαιότερα αίτια είναι: **φυματίωση, σύφιλη, νόσος του Crohn, σαρκοείδωση.**

Άλλες, σπάνιες οισοφαγίτιδες, είναι: *ηωσινοφιλική, οισοφαγίτιδα από ακτινοβολία και από ν. Chagas*. Σημειώνεται επίσης ότι σε παρουσία *δερματικών παθήσεων*, όπως στα πεμφιγοειδή νοσήματα δέρματος, στη νόσο του Darier, την πομφολυγώδη επιδερμόλυση, τη νόσο των Αδαμαντιάδη-Behcet και το σύνδρομο Stevens-Johnson, *συνυπάρχουν και ελκωτικές, πομφολυγώδεις ή αφθώδεις βλάβες του οισοφάγου.*



ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Διακρίνονται σε **καλοήθη** και **κακοήθη** (Πίνακας 1, σελ. 116).

Καλοήθη Νεοπλάσματα

Τα καλοήθη νεοπλάσματα είναι σπάνια. Ο συχνότερος - στη σπανιότητα αυτή - όγκος, είναι μεσεγγυματογενούς προέλευσης, το **λειομύωμα**. Από τα επιθηλιακά νεοπλάσματα, το **θήλωμα** και οι **αδενωματούδεις πολύποδες**, (βλ. αδενώματα παχέος εντέρου) απαντούν σπάνια επίσης.

Από τις **μη νεοπλασματικές, υπερπλαστικές αλλοιώσεις** που αναπτύσσονται στον οισοφάγο, η σπουδαιότερη είναι η **γλυκογονική ακάνθωση**. **Μακροσκοπικά**, πρόκειται για λευκωπές, ωοειδείς εστίες στο άνω τμήμα του οισοφάγου.

Μικροσκοπικά, παρατηρούνται: υπερπλασία του πλακώδους επιθηλίου, υπερκεράτωση με ή χωρίς παρακεράτωση, θηλωμάτωση, και παρουσία άφθονου γλυκογόνου.

Κακοήθη Νεοπλάσματα

Καρκίνωμα

Γενικά - Επιδημιολογία - Αιτιοπαθογένεια

Το καρκίνωμα του οισοφάγου είναι πολύ συχνό στην Κίνα και τις Ανατολικές χώρες, ενώ επιπλέον στην Αφρική (φυλή των Bantus) αποτελεί τη συνηθέστερη κακοήθεια του γαστρεντερικού συστήματος. Το κάπνισμα, οι διαιτητικές συνήθειες και η λήψη αλκοόλης είναι τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου για τη δημιουργία του. Ακόμη, φαίνεται να συνδέεται με στενώσεις, αχαλασία, σύνδρομο Plummer-Winson, εκκολπώματα, οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, και ιστορικό προηγηθείσας ακτινοβολίας. Η σημασία του ιού θηλωμάτωσης του ανθρώπου (Human Papilloma Virus -HPV) φαίνεται να είναι μεγάλη, εφόσον στο 60% των περιπτώσεων έχουν βρεθεί αλληλουχίες DNA του ιού στα νεοπλασματικά κύτταρα.

Μεταλλάξεις και υπερέκφραση του κατασταλτικού γονιδίου **p53**, καθώς και **ενίσχυση** του γονιδίου της κυκλίνης **D1**, έχουν βρεθεί στα καρκινώματα του οισοφάγου και αυτό έχει οδηγήσει στην υπό-



θεση ότι υπάρχουν γενετικές ανωμαλίες για τη δημιουργία του. Όμως **μεταλλάξεις** του γονιδίου αδενωματωδών πολυπόδων κόλου (**Adenomatous Polyposis Coli gene- APC**), δεν έχουν βρεθεί.

Εμφανίζεται κυρίως σε άνδρες, ηλικίας μεγαλύτερης των 50 χρόνων.

Το καρκίνωμα του οισοφάγου, αναπτύσσεται σε οποιοδήποτε τμήμα του οισοφαγικού σωλήνα αλλά συνηθέστερα στο **μέσο** και **κατώτερο τρίτο** (δηλαδή στις ανατομικές φυσιολογικές θέσεις των οισοφαγικών στενωμάτων). Το επιδερμοειδές καρκίνωμα αναπτύσσεται σε οποιοδήποτε σημείο, ενώ το αδenoκαρκίνωμα στο κατώτερο τρίτο.

Κλινικά: Δυσκαταποσία, δυσφαγία.

Μακροσκοπικά: Στο 60% των περιπτώσεων παρουσιάζεται ως **πολυποειδής εξωφυτική μάζα**. Στο 25%, ως **βαθεία εξέλκωση** με διηθητική επέκταση προς τους γύρω ιστούς (μεσοθωράκιο, τράχεια, αορτή) και στο 15%, ως **διάχυτη σκληρία**, που αφορά σε όλο το πάχος του οισοφαγικού τοιχώματος, με επακόλουθο την ακαμψία. Στα 3/4 των περιπτώσεων, συνυπάρχει διήθηση αγγείων.

Μικροσκοπικά: Τα περισσότερα καρκινώματα (90%), είναι **επιδερμοειδή**, ανώτερης ή μέτριας διαφοροποίησης, ενώ τα υπόλοιπα, **αδenoκαρκινώματα**. Στην περίπτωση που αναγνωρίζεται συνύπαρξη νεοπλασματικών αδενικών σχηματισμών και επιδερμοειδούς καρκινώματος, η εξεργασία ονομάζεται **αδenoπλακώδες καρκίνωμα (Εικ. 7,8,9)**.

Όπως και στο καρκίνωμα του τράχηλου της μήτρας, τα βήματα της καρκινογένεσης ακολουθούν σε μεγάλο ποσοστό τις φάσεις :

1. επιθηλιακή δυσπλασία (ελαφρού, μετρίου, σοβαρού βαθμού)

2. καρκίνωμα in situ (ή ενδοεπιθηλιακό). Εφόσον η βλάβη είναι ενδοεπιθηλιακή, έχει πλέον επικρατήσει η ορολογία **οισοφαγική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία**.

Ενδοβλεννογόνιο καρκίνωμα: το καρκίνωμα που περιορίζεται στη διήθηση του χαλαρού υποστρώματος του βλεννογόνου μόνον.

Μικροδιηθητικό καρκίνωμα, θεωρείται το καρκίνωμα εκείνο που δεν διηθεί πέρα από τον υποβλεννογόνιο χιτώνα.

Επιφανειακά εξαπλούμενο καρκίνωμα, είναι εκείνο του οποίου η πλευρική ενδοβλεννογόνια επέκταση, είναι μήκους τουλάχιστον 2 εκ.



3. Διηθητικό καρκίνωμα.

Οι μεταστάσεις χορηγούνται λεμφογενώς στους τραχειοβρογχικούς, αυχενικούς και γαστρικούς λεμφαδένες. Για το *in situ* και ενδοβλεννογόνιο καρκίνωμα οι μεταστάσεις είναι μηδενικές. Εφόσον διηθείται ο υποβλεννογόνιος χιτώνας, αυτές κυμαίνονται μεταξύ 20%-50%. Αυτό, μπορεί να ερμηνεύσει την 5-ετή επιβίωση των ασθενών, που ανέρχεται αντιστοίχως στο 100% και 50%.

Γενικώς, η πρόγνωση του καρκινώματος του οισοφάγου είναι πολύ φτωχή, με μέσο όρο επιβίωσης των ασθενών μικρότερο από ένα χρόνο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Καλοήθη Νεοπλάσματα

γνήσια νεοπλάσματα

α. μεσεγχυματικά

λειομύωμα
ίνωμα, λίπωμα
αιμαγγείωμα
νευροίνωμα (v.von Recklinghausen)
οστεοχόνδρωμα, χόνδρωμα
κοκκιοκυτταρικός όγκος

β. επιθηλιακά

θήλωμα (σκληρό)
αδένωμα

μη γνήσια (ψευδοόγκοι)

κύστεις: συγγενείς - επίκτητες
πολύποδες: φλεγμονώδης
ινώδης, ινοαγγειωματώδης
γλυκογονική ακάνθωση

Κακοήθη Νεοπλάσματα

α. επιθηλιακά (καρκινώματα)

πλακώδες καρκίνωμα
αδενοκαρκίνωμα
αδενοπλακώδες καρκίνωμα
ατρακτοκυτταρικό καρκίνωμα
ακροχορδωνώδες καρκίνωμα
βασικοκυτταροειδές καρκίνωμα
μικροκυτταρικό (νευροενδοκρινικό) καρκίνωμα
κακόηθες μελάνωμα
μη-Hodgkin λέμφωμα

β. μεσεγχυματικά

λειομυοσάρκωμα
ραβδομυοσάρκωμα
νευροϊνοσάρκωμα
ορογονιοσάρκωμα



ΣΤΟΜΑΧΟΣ

Στοιχεία Ανατομίας

Ο στόμαχος διαχωρίζεται αδρά σε 4 τοπογραφικές περιοχές: καρδία, θόλος, σώμα, πυλωρικό άντρο και πυλωρός.

Το τοίχωμα του στομάχου, αποτελείται από τους εξής 4 χιτώνες:

1. βλεννογόσιος (καλυπτικό επιθήλιο, χαλαρό υπόστρωμα μέσα στο οποίο βρίσκονται γαστρικά αδένια, βλεννογόσιια μυική στιβάδα)

2. υποβλεννογόσιος (αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό, ελαστικές ίνες, άφθονα αγγεία, λεμφαγγεία, και το νευρικό μνεντερικό πλέγμα του Meissner).

3. μυϊκός (δύο στιβάδες: έξω επιμήκης, έσω κυκλοτερής, πιο έσω λοξή). Μεταξύ της έξω επιμήκουσ και έσω κυκλοτερούσ, υπάρχει το μνεντερικό πλέγμα του Auerbach.

4. ορογόσιος (αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό, αγγεία, λεμφαγγεία, νευρικές ίνες και καλύπτεται από μεσοθήλιο).

Τα κύτταρα που επενδύουν τον γαστρικό βλεννογόσιο, ανάλογα με την τοπογραφία, είναι τα εξής:

1. κύτταρα καρδιακής μοίρας: κυλινδρικά βλεννοεκκριτικά

2. κύτταρα βλεννογόσιου σώματος στομάχου:

- αυχενικά βλεννοεκκριτικά, εκκρίνουν βλέννη
- τοιχωματικά, εκκρίνουν HCl και τον ενδογενή παράγοντα
- κύρια ή ζυμογόσιια, εκκρίνουν πειψινογόσιο και προπεολυτικά ένζυμα
- ενδοκρινικά, εκκρίνουν 5HT, VIP, σωματοστατίνη, παγκρεατικά πολυπεπίδια

3. κύτταρα πυλωρικής μοίρας (άντρου):

Είναι δύο ειδών :

α. βλεννοεκκριτικά

β. ενδοκρινικά: 50% παράγουν γαστρίνη (κύτταρα G gastrin-producing), 30% είναι εντεροχρωμαφρινικά (enterochromaffin cells - EC) και παράγουν σεροτονίνη και 15% είναι D κύτταρα που παράγουν σωματοστατίνη.

4. στο θόλο του στομάχου, το κύριο ενδοκρινικό κύτταρο είναι το ECL (προσομοιάζον προς το εντεροχρωμαφρινικό- ente-



rochromaffin-like cell) που αποθηκεύει ισταμίνη. Θεωρείται ότι έχει θεμελιώδη σημασία -κλειδί στο μηχανισμό της έκκρισης οξέος, όπως αυτός ελέγχεται από το ερέθισμα της γαστρίνης.

Η παραγόμενη από το γαστρικό βλεννογόνο βλέννα, είναι εξ ολοκλήρου σχεδόν ουδέτερη (επομένως PAS θετική και Alcian-blue, βλεννοκαρμίνη αρνητική).

Αγγείωση. Το αρτηριακό σκέλος δέχεται αίμα από κλάδους της κοιλιακής, ηπατικής και σπληνικής αρτηρίας. Το φλεβικό σκέλος απάγει το αίμα μέσω του πυλαίου συστήματος κυρίως, ενώ επιπλέον υφίσταται και σύνδεση μεταξύ πυλαίας και συστηματικής κυκλοφορίας, στο επίπεδο της γαστροοισοφαγικής συμβολής (από όπου και η δημιουργία κιστών οισοφάγου σε πυλαία υπέρταση). Τα λεμφαγγεία απάγουν τη λέμφο κατά το ακόλουθο σχήμα:

- **μεγαλύτερο τμήμα ελάσσονος τόξου και καρδία:** αριστεροί γαστρικοί λεμφαδένες
- **πυλωρός και άπω τμήμα ελάσσονος τόξου:** αριστεροί γαστρικοί και ηπατικοί λεμφαδένες
- **εγγύς τμήμα μείζονος τόξου:** παγκρεατοσπληνικοί λεμφαδένες και λεμφαδένες πυλών σπληνός
- **εγγύς τμήμα μείζονος τόξου:** δεξιοί γαστροεπιπλοϊκοί λεμφαδένες στο μείζον επίπλουν και πυλωρικοί λεμφαδένες κατά την κεφαλή του παγκρέατος.

Η παραπάνω γνώση, μας είναι απαραίτητη για την κατανόηση των λεμφαδενικών μεταστάσεων και τη διασπορά μίας κακοήθους επεξεργασίας, του στομάχου, σε σχέση με την τοπογραφία της.

Συγγενείς Ανωμαλίες

Είναι σπάνιες. Ο σημαντικότερος εκπρόσωπος από αυτές είναι η **ιδιοπαθής νηπιακή πυλωρική στένωση**.

Παρουσιάζεται κυρίως σε άρρενα βρέφη, ηλικίας 3-12 εβδομάδων. Στην Αγγλία, η συχνότητα είναι 3-4/1000 γεννήσεις, ενώ παρατηρείται διαφορά, με γεωγραφική κατανομή (π.χ. άγνωστη πρακτικά στην Κίνα, συχνή στη Β. Ευρώπη και σπάνια στην Αφρική). Η αιτιολογία είναι άγνωστη.

Κλινικά, εμφανίζεται με εμέτους που οδηγούν σε αφυδάτωση.

Μακροσκοπικά, υπάρχει μεγάλη συγκεντρική υπερτροφία του μυϊκού χιτώνα του πυλωρού, που αποφράσσει σχεδόν τελείως τον



αυλό και εμποδίζει την επικοινωνία του με τον λοιπό γαστρεντερικό σωλήνα.

Μικροσκοπικά, επιβεβαιώνεται η υπερτροφία του μυϊκού χιτώνα. Συνήθως, συνυπάρχει και γαστρίτιδα.

Σημειώνεται ότι παρουσία πυλωρικής υπερτροφίας σε ενήλικες, με απουσία άλλου γαστρικού νοσήματος, συμβαίνει εξαιρετικά σπάνια.

Άλλες συγγενείς και αμαρτωματώδεις ανωμαλίες είναι: *διπλασιασμός του στομάχου, εκκολπώματα, ανευρύσματα (v. Dieulafoy) και αδενικές κύστες*. Οι τελευταίες, αναπτύσσονται ιδιαίτερα στο θόλο του στομάχου.

Ετεροτοπία

Παρουσία παγκρεατικού ιστού στο στόμαχο, με τη μορφή μάζας, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί σε τυχαία γαστροσκόπηση ή σε νεκροτομικό υλικό.

Μακροσκοπικά, πρόκειται συνήθως για ημισφαιρική, συμμετρική κωνοειδή ή κυλινδρική δομή, "δίκηνη θηλής" που συχνά προβάλλει μέσα στη στομαχική κοιλότητα. Η τελευταία αυτή εμφάνιση, είναι πολύ χρήσιμο ακτινολογικό διαγνωστικό σημείο. Στο 85% των περιπτώσεων, αναπτύσσεται μέσα στον υποβλεννογόνο χιτώνα και σπανιότερα στο μυϊκό χιτώνα, του άντρου συνήθως (61%) ή του πυλωρού (24%).

Μικροσκοπικά, αναγνωρίζεται φυσιολογικός παγκρεατικός ιστός.

Μετάπλαση

Ένα εντελώς διαφορετικό φαινόμενο από την ετεροτοπία, που μπορεί να παρατηρηθεί, είναι η *παγκρεατική μετάπλαση* του γαστρικού βλεννογόνου, που πιστεύεται ότι προέρχεται από "λανθασμένη διαφοροποίηση" του αρχέγονου επιθηλίου.

Το γαστρικό αδеноμύωμα, σχετίζεται στενά με το ετερότοπο πάγκρεας. Πρόκειται προφανώς για *αμαρτωματώδη βλάβη*. Είναι ασυμπτωματικό, υποβλεννογόνο ή ενδομυϊκό *σνονθύλευμα λείων μυϊκών ινών, αδένων Brunner, και κυστικά διατεταμένων πόρων*.

Άλλες, μη νεοπλασματικές, αμαρτωματώδεις βλάβες του στομάχου, περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:



Αμαρτωματώδεις Πολύποδες

Τέτοιοι πολύποδες, αναπτύσσονται στα πλαίσια του **συνδρόμου Peutz-Jeghers**, στο λοιπό γαστρεντερικό σωλήνα και στο στόμαχο. Το **σ. Peutz-Jeghers** χαρακτηρίζεται από παρουσία **πολλαπλών αμαρτωματωδών πολυπόδων του γαστρεντερικού σωλήνα** (στο στόμαχο, αναπτύσσονται σε ποσοστό 20%), **εστιακή υπέρχρωση των βλεννογόνων χειλέων, στόματος, και δέρματος παλαμών και πελμάτων.**

Είναι οικογενής νόσος. **Μεταβιβάζεται σύμφωνα με τους Μενδέλειους νόμους, κατά τον αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα.** Έχει ίση φυλετική κατανομή.

Μακροσκοπικά, οι πολύποδες αυτοί δεν διαφέρουν από τους νεοπλασματικούς (αδενωματώδεις) πολύποδες. Συνήθως είναι έμμισχοι.

Μικροσκοπικά, η εικόνα τους είναι χαρακτηριστική. Παρατηρείται υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας, που είναι παχιές στο κέντρο και λεπτύνονται προς την περιφέρεια, παρέχοντας την εντύπωση "**κλάδων δένδρου**". Συνυπάρχει υπερπλασία του επιθηλίου του βλεννογόνου και κυστική διάταξη αρκετών αδενίων.

Νεανικοί Πολύποδες

Θεωρούνται μάλλον αμαρτωματώδους παρά νεοπλασματικής προέλευσης. Για το λόγο αυτό, ονομάζονται και "**πολύποδες εκ κατακρατήσεως**" αν και στο 20% των περιπτώσεων μπορεί να παρατηρηθεί σοβαρού βαθμού κυτταρολογική ατυπία, όπως στα αδενώματα. Απαντούν κυρίως στο παχύ έντερο και - στα πλαίσια του συνδρόμου της νεανικής πολυποδίασης - σε όλο τον γαστρεντερικό σωλήνα.

Μακροσκοπικά έχουν κοκκιώδη, ερυθρή επιφάνεια, κυστική στη διατομή της.

Μικροσκοπικά, συνήθως έχουν εξελκωμένη επιφάνεια, και κυστικά διατεταμένα αδένια γεμάτα βλέννα, που βρίσκονται τοποθετημένα μέσα σε οίδηματώδες και φλεγμονώδες στρώμα (**Εικ. 25α**).



Σύνδρομο Cronkhite-Canada

Είναι μη κληρονομούμενη διαταραχή, άγνωστης αιτιολογίας. Χαρακτηρίζεται από πολυποδίαση του γαστρεντερικού σωλήνα και βλάβες του εξωδέρματος, όπως αλωπεκία, ατροφία ονύχων και υπέρχρωση δέρματος. Αδενωματώδης αλλαγή και ανάπτυξη καρκινώματος, είναι δυνατόν να επισυμβούν.

↑ Ca

↑ αδένωμα

Σύνδρομο Gardner

Είναι οικογενής διαταραχή, κατά την οποία συνυπάρχουν αδενωματώδεις πολύποδες του γαστρεντερικού σωλήνα (ιδιαίτερα του παχέος εντέρου) με πολλαπλά οστεώματα κρανίου και γνάθου, πολλαπλές δερματικές κερατινοκύστεις και νεοπλάσματα μαλακών μορίων (ινωμάτωση). Στην ανάπτυξη των παραπάνω, ενέχεται διαταραχή του γονιδίου APC. Ανάπτυξη καρκινώματος, είναι δυνατόν να επισυμβεί, και μάλιστα σε υψηλό ποσοστό (Εικ. 24α).

↑ Ca "

Υπερπλαστικοί Πολύποδες

(συνώνυμοι όροι: αναγεννητικοί, φλεγμονώδεις, αμαρτωματώδεις και πολύποδες τύπου I και II της Ιαπωνικής βιβλιογραφίας).

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι μορφολογικά διαφέρουν πολύ από τους ομώνυμους πολύποδες του παχέος εντέρου. Αναπτύσσονται σε έδαφος γαστρίτιδας τύπου A, σε οποιοδήποτε σημείο του στομάχου.

Μακροσκοπικά: είναι γενικά μικροί, (άμισχοι) και πολλαπλοί, με ομαλή ή ελαφρά λοβωτή εξωτερική επιφάνεια.

Μικροσκοπικά: παρατηρείται επιμήκυνση, συστροφή και κυστική διάταξη των γαστρικών βοθρίων, με παρουσία και πυλωρικού τύπου συνήθως αδενίων στις κατώτερες μοίρες. Το χαλαρό τους υπόστρωμα εμφανίζει οίδημα, εστιακή ίνωση και φλεγμονώδη διήθηση.

Νεοπλασματικοί Πολύποδες

(συνώνυμοι όροι: αδενώματα ή αδενωματώδεις πολύποδες ή πολύποδες τύπου III και IV της Ιαπωνικής βιβλιογραφίας).

Αναπτύσσονται στα πλαίσια συνδρόμων πολυποδίασης γαστρε-



ντερικού σωλήνα, και στο στόμαχο, εμφανίζονται κυρίως στο άντρο. Είναι μονήρεις, μεγάλοι, έμμισχοι ή άμισχοι. Η περιγραφή τους, αναλύεται στο Κεφάλαιο Νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου, σελ. 184.

Γαστρίτιδα

Μολονότι ο όρος **γαστρίτιδα** χρησιμοποιήθηκε για να καλύψει εύρος κλινικών συμπτωμάτων, όπως επιγαστραλγία, αίσθημα καύσου, ναυτία, εμέτους, αίσθημα πληρότητας, και φούσκωμα, η συσχέτιση της υποκειμενικής συμπτωματολογίας της δυσπεψίας με ιστολογικά αποδεδειγμένη φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου είναι ελάχιστη. Έτσι, κλινικώς συμπτωματικά άτομα, εμφανίζονται με φυσιολογική ιστολογική εικόνα του ανώτερου πεπτικού, και άτομα ασυμπτωματικά, αποδεικνύεται να έχουν ιστολογικά ευρήματα γαστρίτιδας.

Η γαστρίτιδα διακρίνεται αδρά σε **οξεία** και **χρόνια** μορφή, παρά το γεγονός ότι υφίσταται μεγάλη αλληλοεπικάλυψη μεταξύ τους. Μερικές μορφές της οξείας γαστρίτιδας μπορούν προοδευτικά να μεταπέσουν σε χρονιότητα και αντίθετα, σε ήδη εγκαταστημένες χρόνιες γαστρίτιδες, είναι δυνατόν να συμβούν οξεία επεισόδια (**χρόνια ενεργός γαστρίτιδα**), (Εικ. 10).

Οξεία γαστρίτιδα

Σε τρεις κλινικές καταστάσεις, αναγνωρίζεται οξεία γαστρίτιδα:

1. σε άτομα που κατέπωσαν ερεθιστικές, καυστικές ουσίες (χημική)
2. σε βαρεια άρρωστα και εξασθενημένα άτομα γενικώς (κοινή)
3. σπάνια, σε άτομα με ιογενή ή βακτηριδιακή λοίμωξη του πεπτικού σωλήνα (λοιμώδης)

Στον Πίνακα 2 αναφέρονται ουσίες και καταστάσεις που ενέχονται στην δημιουργία οξείας γαστρίτιδας.



ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

Πικάντικες τροφές
 Χημικά οξέα και αλκάλια (καυστική σόδα, φαινόλη, λυσόλη)
 Ασπιρίνη
 Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)
 Κορτικοστεροειδή
 Εξωτερική θεραπεία με ακτίνες Χ
 Σοβαρός τραυματισμός
 Εγκαύματα
 Βαρειές χειρουργικές επεμβάσεις
 Σηπτικές καταστάσεις
 Υποθερμία
 Βακτηρίδια (vibrio Cholerae, Salmonella, Yersinia, Helicobacter pylori)
 Ιοί (Herpes simplex- HSV, Cytomegalovirus- CMV)

Μηχανισμός δράσης: Οι περισσότερες από τις παραπάνω ερεθιστικές ουσίες, δρουν άμεσα στα επιθηλιακά κύτταρα και τα καταστρέφουν, προκαλώντας πηκτική νέκρωση ή υγροποίηση του βλεννογόνου. Όμως ενέχονται και άλλοι μηχανισμοί όπως στην περίπτωση λήψης ΜΣΑΦ. Αυτά, μεταξύ των άλλων, δρουν παρεμποδίζοντας τη σύνθεση προσταγλανδινών οι οποίες έχουν σημαντική θέση στην προστασία του γαστρικού βλεννογόνου, διατηρώντας τη βλεννογόνια αιματική ροή. Η ασπιρίνη επίσης, αλληλεπιδρά με τις γλυκοπρωτεΐνες της βλέννας που εκκρίνεται από τα βλεννώδη κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου, αλλάζοντας έτσι τις φυσικές προστατευτικές ιδιότητές της (ιξώδες) και επομένως επηρεάζοντας σταθερά την ικανότητά της να είναι φυσιολογικός βλεννογόσιος φραγμός.

Επομένως, η καταστροφή του γαστρικού βλεννογόνου επιτυγχάνεται μέσω συνδυασμού:

- άμεσης κυτταροτοξικότητας
- διάχυσης οξέος και πεψίνης από το γαστρικό αυλό
- σχετικής ισχαιμίας του βλεννογόνου από τοπική ανεπάρκεια προσταγλανδινών



Μακροσκοπικά: Συνήθως από νεκροτομικό ή χειρουργικό υλικό και σπανιότερα από γαστροσκόπηση, φαίνεται ότι το εύρος των βλαβών κυμαίνεται από απλό οίδημα με συμφόρηση και συνοδό υπεραιμία του βλεννογόνου, ο οποίος καλύπτεται από τεράστιες ποσότητες βλέννας, μέχρι πετεχειώδεις αιμορραγίες και διαβρώσεις.

Μικροσκοπικά: Οι αλλοιώσεις κυμαίνονται επίσης και περιλαμβάνουν απόπτωση του καλυπτικού επιθηλίου και νέκρωσή του ακολουθούμενη από εξαγγείωση ινικής και ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων διάβρωση (οξεία διαβρωτική γαστρίτιδα), αιμορραγία (αιμορραγική γαστρίτιδα), και δημιουργία μικρών οξέων ελκών, με σαφή όρια, που εκτείνονται σε όλο το πάχος του βλεννογόνου.

Μαζική αιμορραγία είναι δυνατόν να προκληθεί είτε από τη διαρροή του αίματος από τον διάχυτα αιμορραγούντα βλεννογόνο είτε από κάποιο βαθύ οξύ έλκος που επεκτείνεται και στον υποβλεννογόνο χιτώνα.

Χρόνια γαστρίτιδα

Ιστορική προοπτική

"Είναι σύνηθες να χρησιμοποιούμε τον όρο χρόνια γαστρίτιδα αναφερόμενοι σε μία φλεγμονώδη κατάσταση του στομάχου η οποία προσβάλλει λίγο ή πολύ το βλεννογόνο, που δυνατόν ή όχι να σχετίζεται με πεπτικό έλκος ή κακοήθη αναιμία και της οποίας η επίπτωση αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας" R. Whitehead, 1997.

Εμείς, θεωρούμε ότι ο όρος γαστρίτιδα θα όφειλε να είναι παθολογοανατομικός όρος, μιά που υπάρχουν και ειδικές γαστρίτιδες, με συγκεκριμένη ιστολογική εικόνα, όπως θα δούμε.

Ιστολογικά, χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του βλεννογόνου, με ή δίχως καταστροφή του, καθώς και από αρχιτεκτονική κυρίως και αριθμητική διαταραχή των επιθηλιακών δομών του. Σαν οντότητα, υπάρχει από το 1935, μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της εργασίας του Faber, και των Magnus - Ungley, το 1938, που αφορούσαν στην κακοήθη αναιμία. Με την ανακάλυψη του εύκαμπτου



γαστροσκόπιου, ξεκίνησε μία άλλη εποχή για την έρευνα και την κατανόηση των παθήσεων του γαστρικού βλεννογόνου. Αυτό, είχε σαν αποτέλεσμα την κατακλυσμιαία δημοσίευση επιστημονικών εργασιών σχετικών με το θέμα, που αφορούσαν κυρίως τη σχέση της χρόνιας γαστρίτιδας με τις αναιμίες, το πεπτικό έλκος, το γαστρικό καρκίνωμα και τα διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Έκτοτε, πολλές ταξινομήσεις έγιναν και πολλές θεωρίες είδαν το φως της δημοσιότητας, χωρίς καμμία να γίνει αποδεκτή παγκοσμίως και να καλύπτει πλήρως όλες τις πτυχές της νόσου. Τελευταία, η αναγνώριση του **Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού** (παλαιότερα καμπυλοβακτηριδίου πυλωρού), ως μείζονος αιτίου χρόνιας γαστρίτιδας, όπως και της παλινδρόμησης χολής και χρήσης ΜΣΑΦ, έχει ανοίξει νέους ορίζοντες στην περαιτέρα κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της νόσου.

Οι διάφοροι ορισμοί που χρησιμοποιούνται στη χρόνια γαστρίτιδα, βασίζονται σε δύο στοιχεία της βλάβης:

1) στα φλεγμονώδη στοιχεία που αναγνωρίζονται και μέχρι πού εκτείνονται και

2) στα επιθηλιακά στοιχεία (αδένια) και στο πόσο αυτά απέχουν από το φυσιολογικό, λαμβάνοντας υπόψη την αρχιτεκτονική τους διαταραχή και τον αριθμό τους σε σχέση με το χαλαρό υπόστρωμα μέσα στο οποίο βρίσκονται.

Ηρεμούσα γαστρίτιδα: Η φλεγμονή αποτελείται από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και σπάνια άλλα μονοπύρηννα με ή χωρίς συμμετοχή λίγων ηωσινοφίλων. Δεν υπάρχουν ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηννα.

Ενεργός γαστρίτιδα: η φλεγμονή, οφείλει να περιλαμβάνει επιπλέον και ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηννα, στο χαλαρό υπόστρωμα του βλεννογόνου, ή/και στο επιθήλιο των αδενίων το οποίο διαβρώνουν, με σχηματισμό ή όχι αποστημάτων, ανάλογα με τη βαρύτητα της βλάβης.

Ατροφία: ελάττωση του αριθμού των αδενίων του βλεννογόνου.

Χρόνια επιφανειακή γαστρίτιδα: η φλεγμονώδης διήθηση, περιορίζεται στα γαστρικά βοθρία (επιπολής). Δεν συνοδεύεται από ατροφία των αδενίων.



Χρόνια ατροφική γαστρίτιδα: έτσι ονομάζεται η κατάσταση κατά την οποία, η φλεγμονώδης διήθηση επεκτείνεται και στα κατώτερα σημεία του βλεννογόνου και συνοδεύεται από ελάττωση του αριθμού των αδενίων (ατροφία) ή και αύξηση της απόστασης μεταξύ τους, με συμπύκνωση του δικτύου στο χόριο, (Εικ. 11).

Ανάλογα με τη βαρύτητά της, η γαστρίτιδα, διαβαθμίζεται σε ελαφρά, μέτρια και σοβαρή.

Γαστρική ατροφία: ονομάζεται η κατάσταση κατά την οποία παρατηρείται λέπτυνση του βλεννογόνου (μείωση του πάχους του), με ταυτόχρονη απουσία φλεγμονώδους διήθησης. Αποτελεί το τελικό στάδιο της χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας.

Μετάπλαση στη χρόνια γαστρίτιδα

Δύο τύποι μετάπλασης απαντώνται και μάλιστα συχνά συνυπάρχουν :

- 1. πυλωρική μετάπλαση στο βλεννογόνο του θόλου και**
- 2. εντερική μετάπλαση**

Στην πρώτη, τα αδένια τύπου θόλου αντικαθίστανται από βλενοπαραγωγά αδένια. Η εξεργασία, επεκτείνεται και προς την καρδιά του στομάχου.

Στη δεύτερη περίπτωση, παρατηρείται αντικατάσταση του γαστρικού επιθηλίου από επιθήλιο είτε λεπτού είτε παχέος εντέρου. (Εικ. 13).

Η εντερική μετάπλαση υποδιαιρείται παραπέρα σε τύπους. Αυτοί, είναι οι ακόλουθοι:

- 1. πλήρης ή τύπος I**
- 2. ατελής ή τύπος II**

Στην πλήρη εντερική μετάπλαση, ο βλεννογόνος προσλαμβάνει μορφολογία και δομή πανομοιότυπη μ' εκείνη του λεπτού εντέρου (παρουσία λαχνών, κρυπτών, και κυττάρων Paneth) με παραγωγή κυρίως σιαλοβλεννών και μικρότερες ποσότητες θεικών και ουδέτερων βλεννών, ενώ στην ατελή, υπάρχουν απορροφητικά κύτταρα αλλά διατηρούνται επίσης τα κυλινδρικά κύτταρα με την εμφάνιση των γαστρικών βοθριωτών κυττάρων.

Ανάλογα με το είδος της βλέννας που παράγεται και εκκρίνεται από κάθε είδος ατελώς μεταπλασμένου επιθηλίου, διακρίνονται παραπέρα οι εξής τύποι:



1. Τύπος ΙΑ : με παραγωγή ουδετέρων βλεννών

2. Τύπος ΙΒ : με παραγωγή θειϊκών βλεννών

Στο σημείο αυτό, πρέπει να τονισθεί ότι ο τύπος ΙΒ εντερικής μετάπλασης συνδέεται περισσότερο με την ανάπτυξη εντερικού τύπου καρκινώματος του στομάχου παρά με άλλους τύπους αλλά τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας είναι αντιφατικά προς το παρόν.

Η μη ειδική γαστρίτιδα είναι κοινότατο νόσημα και εμφανίζεται συνήθως στο 50% των ατόμων, ηλικίας πάνω από 60 ετών. Οι περισσότεροι ασθενείς με ελαφρές αλλοιώσεις γαστρίτιδας είναι ασυμπτωματικοί.

Παθογενετική Ταξινόμηση Γαστριτίδων

Στηριζόμενοι στη διαφορετική παθογένεια των χρονίων γαστριτίδων, διακρίνουμε δύο βασικούς τύπους:

1. τύπος Α ή αυτοάνοση γαστρίτιδα (λιγότερο κοινός τύπος)

2. τύπος Β ή μη αυτοάνοση (χρόνιες γαστρίτιδες με περίπλοκη, πολυπαραγοντική παθογένεια. Στην ταξινόμηση του **Sydney**, έχει αντικατασταθεί από τη χρόνια γαστρίτιδα που οφείλεται στο **Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού - Ε.Π.**)

Τύπος Α

Η τύπου Α γαστρίτιδα, προσβάλλει συνήθως το θόλο διάχυτα και το σώμα, φειδόμενη του άντρου. Συνδέεται με παρουσία αντισωμάτων κατά των τοιχωματικών κυττάρων, υποχλωρυδρία ή αχλωρυδρία, και αυξημένους τίτλους γαστρίνης στον ορό των ασθενών. Έχει αποδειχθεί πλέον, ότι οι α και β υπομονάδες της γαστρικής αντλίας πρωτονίων αποτελούν το μεγαλύτερο μοριακό στόχο αυτού του τύπου γαστρίτιδας, η οποία δυνατόν να εξελίσσεται προς κακοήγη αναιμία. Άλλα νοσήματα με τα οποία σχετίζεται είναι: θυρεοειδίτιδα Hashimoto, σακχαρώδης διαβήτης, υποπαραθυρεοειδισμός κλπ.

Τύπος Β

Η γαστρίτιδα τύπου Β, είναι συχνότερη, και προσβάλλει κυρίως το άντρο. Συνοδεύεται από μειωμένα επίπεδα γαστρίνης στον ορό των ασθενών, υπεροξύτητα του γαστρικού υγρού και συχνή παρουσία γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους.



Παράγοντες που έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί για την παθογένειά της είναι: αλκοόλη, κάπνισμα, οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, τροφική και φαρμακευτική αλλεργία, λήψη αντιφλεμονωδών μη στεροειδών φαρμάκων, ζεστά ροφήματα και την τελευταία δεκαετία κυρίως, το *Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού*, με συγκεκριμένες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις.

Χρόνια Γαστρίτιδα οφειλόμενη στο Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού

Ιστορική Αναδρομή

Μολονότι αυτός ο μικροοργανισμός είχε περιγραφεί από το 1893 στα ζώα και το 1906 στον άνθρωπο, μόλις το 1983 και 84, οι Marshall και Warren στην Αυστραλία, απέδειξαν με τις επίπονες εργασίες τους στον υπόλοιπο επιστημονικό κόσμο, τη στενή σχέση του *Helicobacter pylori* με τη γαστρική νόσο. Αρχικά, το ονόμασαν Καμπυλοβακτηρίδιο του Πυλωρού (*Campylobacter pyloridis*) και αργότερα, *Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού*.

Η σημασία πλέον του Ε.Π. στην παθογένεια της γαστρίτιδας και του πεπτικού έλκους, έχει σαφέστατα τεκμηριωθεί. Επίσης, στο 12-δακτυλικό έλκος, η δράση της Ε.Π. λοίμωξης στην έκκριση γαστρίνης, σωματοστατίνης και γαστρικού οξέος έχει καταδειχθεί, ενώ η σημασία των τοξινών και κυτοκινών στην παθογένεια της γαστρίτιδας έχει διευκρινισθεί. Ακόμα, έχει γίνει παγκόσμια αποδεκτή η συσχέτισή του με το γαστρικό καρκίνωμα και τα πρωτοπαθή λεμφώματα του στομάχου.

Επιπλέον, παρά τις απαντήσεις που έχουν ήδη δοθεί σχετικά με τις ιστολογικές αλλοιώσεις που το Ε.Π. προκαλεί στο γαστρικό βλεννογόνο, πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα και ιδιαίτερα εκείνα που σχετίζονται με τους παθογενετικούς μηχανισμούς που εμπλέκει ο μικροοργανισμός αυτός για την ογκογένεση και ελκογένεση στο στομάχο.

Παθογένεια

Στη λοίμωξη, συμμετέχει ο ξενιστής (γαστρικός βλεννογόνος) και ο μικροοργανισμός. Ακολουθεί σειρά αλληλεπιδράσεων με α-



ποτέλεσμα τη δημιουργία γαστρίτιδας, έλκους, λεμφώματος, καρκινώματος.

Ταυτότητα του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού

Το Ε.Π. είναι ένα Gram-αρνητικό βακτηρίδιο, με χαρακτηριστική ελικοειδή (σπειροειδή) μορφή. Έχει μήκος 2.5-4 μm και διάμετρο 0.5-1.5μm. Τα άκρα του είναι ομαλά και διαθέτει στον ένα πόλο του βλεφαρίδες. Μοιάζει πολύ με τις σπειροχαίτες.

Οι αποικίες των Ε.Π. στο γαστρικό βλεννογόνο βρίσκονται μέσα στη βλέννη. Τα Ε.Π. είναι προσκολλημένα στην επιφάνεια των κυττάρων και μέσα στον αυλό των αδενίων (σπανιότερα), ενώ ελάχιστα διηθούν το χαλαρό υπόστρωμα του βλεννογόνου, (Εικ. 12).

Τα προϊόντα που παράγουν έχουν μελετηθεί αρκετά και είναι: ουρεάση, αμμωνία, γλυκοσουλφατάση, προσκολλητίνες, καταλάση, τοξίνες (Vaca και η πρωτεΐνη που παράγεται από το γονίδιο *cagA*).

Φυσική Ιστορία της Νόσου

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, διαψεύδει κατά κάποιον τρόπο τη γνωστή ικανότητα -φύσει και θέσει- του γαστρικού βλεννογόνου να είναι αφιλόξενος στον εποικισμό του από μικροοργανισμούς. Αυτό, λόγω του πολύ χαμηλού pH, και της ταχύτατης περισταλτικής του κίνησης. Πιθανολογείται λοιπόν, ότι λόγω αυτών των δύο όπλων του, δε χρειάζεται να διαθέτει τόσο καλά αναπτυγμένο ανοσολογικό σύστημα, όπως π.χ. το λεπτό και το παχύ έντερο. Σ' αυτό το αδύνατο σημείο εστιάζεται και η παθογόνος δράση του Ε.Π. που διαθέτει προφανώς κατάλληλη δομή για το περιβάλλον αυτό και μπορεί να το εποικίσει και να πολλαπλασιασθεί με όλες τις επαγόμενες συνέπειες. Στο *Σχήμα 1* φαίνεται η φυσική ιστορία της νόσου.

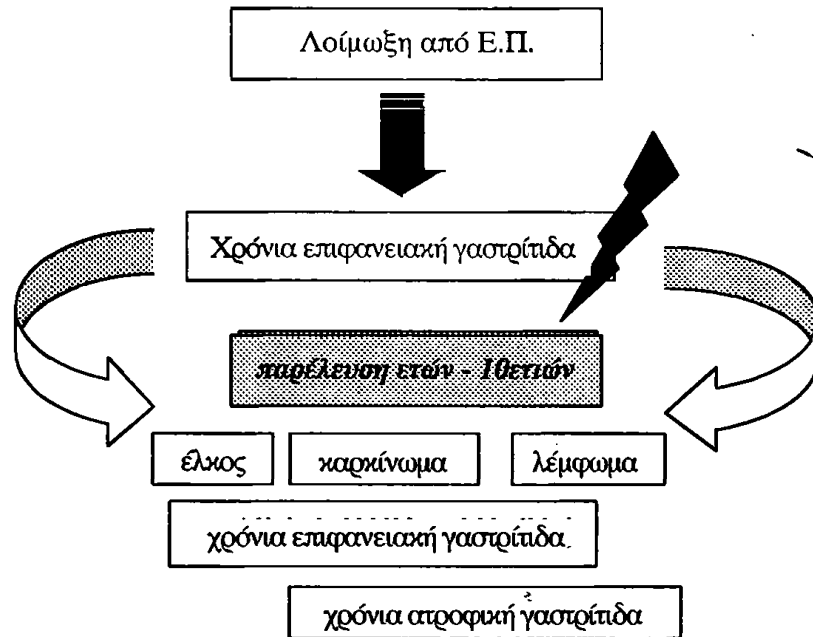
Επίπτωση

Το 90% των χρόνιων γαστρίτιδων των αναπτυσσομένων χωρών και το 80% των βιομηχανικών οφείλονται στο Ε.Π. Στην Ελλάδα, αποτελεί επίσης τη συχνότερα απαντώμενη χρόνια γαστρίτιδα.

Οι βλάβες εντοπίζονται στο άντρο κυρίως και την καρδία, και λιγότερο στο σώμα. Δυνατόν να αφορούν σε όλο το στόμαχο (πανγαστρίτιδα).



Σχήμα 1.



Μικροσκοπικά: Αρχικά, δεν παρατηρείται ιδιαίτερη αρχιτεκτονική διαταραχή. Οι κυριότερες αλλοιώσεις αφορούν στην αποδόμηση και αφανισμό της καλυπτήριας βλέννας του βλεννογόνου, με σχηματισμό επιθηλιακών βοθρίων, διαβρώσεις και εξελκώσεις. Ο βλεννογόμος διηθείται από πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα. Δηλαδή, **αρχικά** παρατηρείται **επιφανειακή γαστρίτιδα**, που μπορεί να διαρκέσει μήνες ή και χρόνια. Σε **απώτερο στάδιο**, στην ήδη υπάρχουσα φλεγμονή προστίθενται και **λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα**. Αυτό το είδος της φλεγμονής, σημαίνει αδυναμία του ξενιστή να απομακρύνει το Ε.Π. Η φάση αυτή, μπορεί να είναι και ασυμπτωματική και να κρατήσει για δεκαετίες.

Στη συνέχεια, και εφόσον δεν έχει εκριζωθεί το μικρόβιο, κάποιοι ασθενείς θα αναπτύξουν **ατροφία, εντερική μετάπλαση** και ενδεχομένως ένα ποσοστό θα αναπτύξει αργότερα **λέμφωμα ή καρκίνο**. Αυτή η τελευταία αλληλουχία εξάλλου είναι μέσα στα πλαίσια της οδού της καρκινογένεσης, ενώ η υπερπλασία του λεμφικού ιστού (αύξηση Β λεμφοκυττάρων) στα πλαίσια της δημιουργίας λεμφωμάτων.



Σύστημα Ταξινόμησης Γαστρίτιδων Sydney

Με βάση τη γνώση της σημασίας του Ε.Π. στην αιτιοπαθογένεια της χρόνιας γαστρίτιδας, το σύστημα αυτής της ταξινόμησης εμπεριέχει για πρώτη φορά:

1. τα ιστολογικά ευρήματα

2. τα ενδοσκοπικά ευρήματα

Επιπλέον, η ιστολογική ταξινόμηση λαμβάνει υπόψη της τρία κύρια στοιχεία:

α. αιτιολογία

β. τοπογραφία (άντρο, σώμα, άντρο και σώμα)

γ. μορφολογία (πληροφορίες σχετικά με ενεργότητα, εντερική μετάπλαση, φλεγμονή, διαβαθμιζόμενες σαν ελαφρά, μέτρια, σοβαρή)

Χρόνιες Ειδικές Γαστρίτιδες

Είναι σπάνιες σε σχέση με την οφειλόμενη στο Ε.Π χρόνια γαστρίτιδα. Διακρίνονται στις ακόλουθες:

- *Κοκκιοματώδης*: συνήθως αποτελεί τη γαστρική συμμετοχή σε άλλες κοκκιοματώδεις γενικευμένες νόσους, όπως σαρκοείδωση, φυματίωση, νόσος του Crohn, αγγείτιδα, σπάνια μυκητίαση. Υπάρχει και η ιδιοπαθής όμως κοκκιοματώδης γαστρίτιδα που πιθανόν να οφείλεται σε τροφή ή ξένα σώματα. Μικροσκοπικά, παρατηρούνται κοκκιώματα.

- *Ηωσινοφιλική*: συνδέεται συνήθως με περιφερική ηωσινοφιλία και αλλεργικά φαινόμενα. Μικροσκοπικά, είναι χαρακτηριστικό το οίδημα και η παρουσία άφθονων ηωσινόφιλων.

- *Μυκητιασική*: σπανιότατη. Απαντά σε καταστάσεις φυκομύκωσης, ιστοπλάσμωσης και μονιλίασης. Η τελευταία, απαντά συχνότερα σε ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως αντιβιοτικά, κυτταροστατικά και είναι γενικά ανοσοκατασταλμένοι.

Μικροσκοπικά, χαρακτηρίζεται από την παρουσία ψευδομεμβρανώδους φλεγμονής.

- *Φλεγμονώδης*: ακολουθεί εντοπισμένες ή γενικευμένες λοιμώξεις, οφειλόμενες κυρίως σε αιμολυτικό στρεπτόκοκκο. Μικροσκοπικά, είναι χαρακτηριστική η πυώδης φλεγμονή στον υπο-



βλεννογόνιο χιτώνα και τα θρομβωμένα αγγεία.

- *Ευλογιοειδής ή ακροχορδονώδης (varioliform, verrucous chronic erosive)*: φαίνεται να αναπτύσσεται σε αλλεργικό επίσης έδαφος. Είναι σπάνια.

- *Συφιλιδική*: σπανιότατη αλλά απαντάται ακόμα στην εποχή μας. Μακροσκοπικά, ο στόμαχος γίνεται ινωτικός, θυμίζει έντονα την πλαστική λινίτιδα και μοιάζει με "φιάλη".

Μικροσκοπικά, χαρακτηρίζεται από την παρουσία εξέλκωσης και πυκνής πλασματοκυτταρικής διήθησης.

Υπερπλαστική Γαστρίτιδα Νόσος Ménétrier και Σύνδρομο Zollinger-Ellison

Νόσος Ménétrier

Συνώνυμοι όροι της ν. Ménétrier είναι: *υπερτροφική ή υπερπλαστική γαστροπάθεια, γιγάντια υπερτροφική γαστρίτιδα, και γιγάντια υπερτροφία των γαστρικών πτυχών.*

Είναι σπάνια. Το 1888 ο Γάλλος Ménétrier περιέγραψε δύο οντότητες, διαφορετικές μεταξύ τους αλλά κάτω από κοινή ορολογία: πολυαδενώματα. Η πρώτη, θεωρείται πλέον ταυτόσημη με τους υπερπλαστικούς πολύποδες. Η δεύτερη, είναι αυτή που κρατά το όνομά του μέχρι και σήμερα. Χαρακτηρίζεται από γενικευμένη ή εντοποπισμένη, συχνά υπερβολική, υπερτροφία των γαστρικών πτυχών, οι οποίες προσλαμβάνουν και πολυποειδή μορφή. Αναπτύσσεται στο σώμα του στομάχου και κατά μήκος του μείζονος τόξου.

Κλινικά, συνοδεύεται από υποχλωρδρία, αχλωρδρία, και συχνά από μεγάλη, εκλεκτική υποπρωτεϊναιμία, με επακόλουθο υπολευκωματιναιμία και περιφερικά οιδήματα. Οι ασθενείς εμφανίζουν δυσπεπτικά ενοχλήματα, διάρροιες, και απώλεια βάρους. Λόγω αυτών, η νόσος συγχέεται συχνά με κακοήθεια (καρκίνωμα και λέμφωμα).

Μικροσκοπικά, παρατηρείται αύξηση του βάθους των γαστρικών βοθρίων κυρίως, με συνοδό ελίκωσή τους και κυστική διάτασή τους που φθάνει μέχρι τα αδένια και συχνά περνά κάτω από τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, μέσα στον υποβλεννογόνιο χιτώ-



να. Τα αδένια ελαττώνονται σε αριθμό. Το χαλαρό υπόστρωμα του βλεννογόνου είναι οιδηματώδες και φλεγμονωδώς διηθημένο.

Είναι δυνατόν να αναπτυχθεί αδenoκαρκίνωμα στο έδαφος της νόσου Menetrier αλλά η συχνότητά του φαίνεται να είναι ανάλογη με τη συχνότητα επί εδάφους κοινής ατροφικής γαστρίτιδας.

Σύνδρομο Zollinger-Ellison

Μπορεί να συνοδεύεται και από γαστρικές αλλαγές, παρόμοιες μ' εκείνες της ν. Menetrier. Εκτός από την παρουσία νησιδιωμάτων, το σ. **Zollinger-Ellison** μπορεί να προκαλέσει *υπερπλασία των γαστρικών αδενίων* και λιγότερο των βοθρίων (αντίθετα με το προηγούμενο). Αυτή η υπερπλασία αφορά κυρίως στα τοιχωματικά κύτταρα (κύτταρα G) αλλά και στα ECL κύτταρα. Έτσι ερμηνεύονται και τα φαινόμενα που απορρέουν από την διέγερση της γαστρίνης. Δεν είναι σπάνιο, αυτή η κατάσταση να είναι στα πλαίσια *πολλαπλής ενδοκρινικής αδενωμάτωσης τύπου I (MENI)*.

Μη Ειδική Δωδεκαδακτυλίτιδα

Μολονότι το 12-δάκτυλο ανήκει στο λεπτό έντερο, λόγω της σχέσης του τόσο με τη χρόνια γαστρίτιδα όσο και με το πεπτικό έλκος, θεωρούμε σκόπιμο να αναφερθούμε στη χρόνια 12-δακτυλίτιδα στο κεφάλαιο αυτό. Σαν *μη-ειδική 12-δακτυλίτιδα*, χαρακτηρίζεται η φλεγμονή του 12-δακτύλου που δεν σχετίζεται με τις ειδικού τύπου φλεγμονές όπως η κοιλιοκάκη και η νόσος του Crohn.

Ασθενείς με 12-δακτυλίτιδα έχουν συνήθως γαστρίτιδα οφειλόμενη στο Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (Ε.Π).

Αξίζει να σημειωθεί ότι το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού εποικίζει το 12-δακτυλικό βλεννογόνο λόγω της υπάρχουσας ήδη υπεροξύτητας στην περιοχή και γαστρικού τύπου μετάπλασης του 12-δακτυλικού επιθηλίου. Ο εποικισμός αυτός θα δημιουργήσει την ενεργό 12-δακτυλίτιδα, με μηχανισμούς ανάλογους προς εκείνους στη χρόνια ενεργό γαστρίτιδα.

Μικροσκοπικά, χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη διήθηση του βλεννογόνου, ενεργό ή ηρεμούσα ή χρόνια, ανάλογα με την πα-



ρουσία ή όχι ουδετερόφιλων πολυμορφοπυρήνων ή όχι. Λόγω της φλεγμονής, καταστρέφονται τα εντεροκύτταρα του καλυπτικού επιθηλίου το οποίο σε σαβαρότερες καταστάσεις μπορεί και να διαβρωθεί. Σε άλλοτε άλλο βαθμό, παρατηρείται επίσης διαταραχή του ύψους και εύρους των λαχνών.

Πεπτικό Έλκος

Γενικά - Αιτιοπαθογένεια

Το πεπτικό έλκος είναι συνηθέστατη πάθηση που αφορά στο 10% του πληθυσμού του Δυτικού Κόσμου. Αναπτύσσεται όταν ο γαστρικός βλεννογόμος κατακλύζεται από γαστρικές εκκρίσεις. Αυτό, εκτός από τον στόμαχο, συμπεριλαμβάνει και το 12-δάκτυλο, το κατώτερο 1/3 του οισοφάγου, τα όρια γαστρο12-δακτυλοαναστόμωσης (εφόσον υπάρχει) καθώς και εκκόλπωμα Meckel με έκτοπο γαστρικό βλεννογόνο. Τα παγκόσμια βιβλιογραφικά δεδομένα συγκλίνουν στην άποψη ότι για τη δημιουργία του ενέχονται περιβαλλοντικοί καθώς και γενετικοί (άγνωστοι προς το παρόν) παράγοντες. Η παρουσία πεπτικού έλκους είναι συχνό εύρημα στα άτομα της ίδιας οικογένειας. Έχει βρεθεί ότι άτομα της ομάδας αίματος O και ABO(H) μη-εκκριτικά, αναπτύσσουν συχνότερα πεπτικό έλκος.

Τα 12-δακτυλικά έλκη είναι συχνότερα από τα πεπτικά. Τα τελευταία χρόνια φαίνεται να μειώνεται η επίπτωσή τους. Κατά κανόνα συνδέονται με γαστρική υπεροξύτητα αν και οι περισσότεροι ασθενείς με πεπτικό έλκος εμφανίζουν φυσιολογικά ή και χαμηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα. Φαίνεται επομένως ότι η δημιουργία πεπτικού έλκους έχει σαν αρχικό γεγονός την καταστροφή του γαστρικού βλεννογόνου, που τον καθιστά περισσότερο ευάλωτο στην καταστροφή του από το γαστρικό υγρό. Η βλάβη αυτή είναι δυνατόν να πυροδοτείται από παλινδρόμηση χολής και παγκρεατικού υγρού. Πρόσφατα, με αναρίθμητες μελέτες πάνω στο θέμα αυτό, έχει αποδειχθεί ότι το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, ευθύνεται σε μεγάλο ποσοστό για την παθογένεια της νόσου. Μάλιστα έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς με μη-ατροφική, οφειλόμενη στο Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού θετική γαστρίτιδα,



ο κίνδυνος ανάπτυξης πεπτικού έλκους είναι 10 φορές μεγαλύτερος απ' ό τι στο φυσιολογικό πληθυσμό και ότι ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται κατά 2 ή 3 φορές, όταν υπάρχει ατροφία του άντρου. Αντίθετα, η παρουσία ατροφίας του σώματος του στομάχου μειώνει την επίπτωση ελκογένεσης, όταν η ατροφία είναι πλήρης, σε μηδενικά πρακτικά επίπεδα.

Διάβρωση Γαστρικού ή 12-δακτυλικού βλεννογόνου: είναι η επιφανειακή καταστροφή του βλεννογόνου, χωρίς συμμετοχή της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας. Συνήθως είναι πολλαπλές βλάβες και δημιουργούνται οπουδήποτε στη γαστρική κοιλότητα ή το 12-δάκτυλο. Μετά την άρση του αιτίου, παρατηρείται επανεπιθηλιοποίηση του βλεννογόνου και επιστροφή του στη φυσιολογική δομή. Έτσι, δεν καταλείπεται ουλή.

Οξύ πεπτικό έλκος: είναι συνέχεια της διάβρωσης. Τα έλκη αυτά αφορούν σε όλο το πάχος του βλεννογόνου, συμπεριλαμβανομένης και της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας. Είναι επίσης πολλαπλά, αναπτυσσόμενα συνήθως στο σώμα του στομάχου, αλλά και στο 12-δάκτυλο μερικές φορές. Οφείλονται σε χημικά αίτια, λήψη ΜΣΑΦ ή στεροειδών φαρμάκων, τραύμα, σηψαιμία, μείζονα χειρουργική επέμβαση, σοβαρά εγκαύματα (έλκος του Curling), βλάβη ή νόσο του Κ.Ν.Σ. (έλκος του Cushing) ή λήψη ασπιρίνης. Η μειοψηφία τους μπορεί να εξελιχθεί ταχύτατα σε πλήρη διάτρηση και οξεία περιτονίτιδα ενώ τα περισσότερα (<1 εκ διάμετρο), αποκαθίστανται τελικά στο φυσιολογικό.

Μικροσκοπικά, παρατηρείται καταστροφή του βλεννογόνου, έντονη οξεία φλεγμονώδης διήθηση, υπεραίμια των αγγείων, αιμορραγική διαπότιση και παρουσία εξιδρώματος ενώ η ινοβλαστική αντίδραση είναι μικρή, με αποτέλεσμα να μην εγκαταλείπεται συνήθως ουλή.

Χρόνιο πεπτικό έλκος: Είναι το έλκος στο οποίο, μετά παρέλευση σημαντικού χρονικού διαστήματος, δεν αποκαταστάθηκε η ακεραιότητα του βλεννογόνου αλλά αντίθετα, δημιουργήθηκε στη βάση του κολλαγόνος συνδετικός ιστός (ουλή). Επομένως, δεν εί-



ναι δυνατή η ανατομική αποκατάσταση της βλάβης. Αναπτύσσεται πάντοτε σε αχλωρουδρική θέση του βλεννογόνου (π.χ. σε περιοχή του στομάχου που επενδύεται από πυλωρικού τύπου βλεννογόνο), και στο 95% των περιπτώσεων, στο έλασσον τόξο (Εικ. 14α,β).

Βάσει παθολογοανατομικών, επιδημιολογικών και κλινικών κριτηρίων, τα χρόνια πεπτικά έλκη διαχωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει έλκη της προπυλωρικής μοίρας του στομάχου και της πρώτης μοίρας του 12-δακτύλου. Είναι μονήρη ή πολλαπλά (στο 10-15% των περιπτώσεων). Οι άνδρες, οι νεαρότερες ηλικίες και οι υψηλότερες κοινωνικο-οικονομικές τάξεις, προσβάλλονται συχνότερα.

Η δεύτερη κατηγορία, περιλαμβάνει έλκη που τυπικά ανευρίσκονται στο έλασσον τόξο, κατά την ένωση πυλωρικού άντρου και σώματος, ενίοτε δε κατά το πρόσθετο ή οπίσθιο τοίχωμα και σπάνια στο μείζον τόξο. Είναι συνήθως μονήρη, με ίση επίπτωση και στα δύο φύλα, σε μεγαλύτερες των 50 χρόνων ηλικίες και σε χαμηλότερες κοινωνικοοικονομικές τάξεις. Βεβαίως, υπάρχει και κάποιο ποσοστό ασθενών με αλληλοεπικαλυπτόμενα πρότυπα ανάπτυξης.

Μακροσκοπικά, τα έλκη αυτά είναι στρογγυλά ή ωοειδή, μεγ. διαμέτρου 1-2 εκ., σαφώς περιγεγραμμένα, με τοιχώματα κάθετα προς την βάση και ομαλά, όχι επηρμένα χείλη. Η βάση του έλκους είναι ομαλή επίσης. Οι πτυχές του γειτονικού, υγιούς βλεννογόνου φέρονται ακτινοειδώς προς αυτό. Αναγνωρίζεται πάχυνση του ορογόνου χιτώνα και ενδεχομένως συμφύσεις με τα γύρω όργανα. Σε περίπτωση ανωμαλίας των χειλέων, δημιουργείται υπόνοια κακοηθείας.

Μικροσκοπικά, διακρίνονται τέσσερα σαφώς διαχωριζόμενα μεταξύ τους επίπεδα ή στιβάδες, από τον αυλό προς τον ορογόνο:

1. επιφανειακή επένδυση βλεννογόνου από πυώδες εξίδρωμα, βακτηρίδια και νεκρωμένους ιστούς
2. ινδοειδής νέκρωση
3. κοκκιώδης ιστός
4. ίνωση, που αντικαθιστά το μυϊκό τοίχωμα και επεκτείνεται μέχρι τον υπορογόνο χιτώνα.



Στα άκρα του έλκους, αναγνωρίζεται χαρακτηριστική συνένωση της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας με τον μυϊκό χιτώνα.

Δευτεροπαθείς αλλαγές, περιλαμβάνουν πάχυνση του τοιχώματος των αγγείων (αποφρακτική ενδαρτηρίτιδα) και των νευρικών ινών.

Ο γαστρικός βλεννογόμος στα χείλη του έλκους, συνήθως εμφανίζει αλλοιώσεις χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας με ή χωρίς εντερική μετάπλαση.

Χρόνιο 12-δακτυλικό έλκος. Αυτό, μπορεί να είναι μονήρες ή διπλό και εμφανίζει ίδιες μακροσκοπικές και μικροσκοπικές αλλοιώσεις με το πεπτικό έλκος.

Επιπλοκές χρόνιου έλκους. Μολονότι χωρίς θεραπεία το 40% των χρόνιων πεπτικών ελκών επουλώνονται μέσα σε 6 εβδομάδες, τα 2/3 θα υποτροπιάσουν μέσα σε ένα χρόνο, με ή χωρίς συμπτώματα δυσπεψίας.

Οι επιπλοκές είναι οι εξής:

1. αιμορραγία
2. στένωση ή / και απόφραξη από εκτεταμένο οίδημα στην περιοχή του πυλωρού και της αρχής του 12-δακτύλου
3. διάτρηση
4. κακοήθης εξαλλαγή.

Αυτή αμφισβητείται ακόμη και σήμερα. Οι υπάρχουσες μελέτες παρέχουν αντιφατικά αποτελέσματα. Παρουσία καρκινώματος και στα δύο χείλη ενός έλκους συνηγορεί περισσότερο υπέρ της ανάπτυξης εξέλκωσης σε έδαφος καρκινώματος, παρά σε εξαλλαγή του. Στην περίπτωση που το καρκίνωμα αναπτυχθεί μόνο στο ένα χείλος του έλκους, δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα εάν πρόκειται πράγματι, για εξαρχής καρκίνωμα που αναπτύχθηκε εκεί ή εάν η εξέλκωση παρουσιάσθηκε λόγω του ήδη υπάρχοντος καρκινώματος, σε περιοχή μειωμένης αντίστασης του βλεννογόνου. Πάντως η επίπτωση καρκινώματος σ' αυτή την ομάδα των ασθενών, σύμφωνα με διάφορους ερευνητές, κυμαίνεται από το να είναι μεγαλύτερη, ίση ή και χαμηλότερη ακόμα, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.

Συμπερασματικά, σήμερα πιστεύεται ότι αυτή η επίπτωση, δεν ξεπερνά το 1%.



Δυσπλασία. Είναι γνωστό ότι τα γαστρικά καρκινώματα έπονται της επιθηλιακής δυσπλασίας η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής των αδενίων (αναδιπλώσεις, πτυχώσεις του επιθηλίου των αδενίων), κυτταρικό πολλαπλασιασμό, συνοδευόμενο από ανωμαλίες στο μέγεθος και μορφολογία των κυττάρων καθώς και από απώλεια προσανατολισμού τους. Αναλυτικότερα, παρατηρείται:

- ελάττωση ή απουσία παραγωγής βλέννα
- αύξηση της σχέσης του πυρήνα προς το κυτταρόπλασμα
- μιτώσεις
- ψευδοστιβαδοποίηση
- απώλεια πυρηνικού προσανατολισμού, υπερχρωμασία πυρήνων.

Η όλη εικόνα θυμίζει συχνά εντερικό βλεννογόνο.

Η δυσπλασία διαβαθμίζεται σε *δύο* (ελαφρά, σοβαρή) ή σε *τρεις βαθμούς* (ελαφρά, μέτρια, σοβαρή). Η τελευταία, θεωρείται *συνώνυμη του καρκινώματος in situ* ή ενδοεπιθηλιακού καρκινώματος.

Ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα (intraepithelial carcinoma). Είναι το καρκίνωμα εκείνο που περιορίζεται μέσα από τη βασική μεμβράνη (αδενίου), χωρίς να διηθεί το χαλαρό υπόστρωμα του βλεννογόνου (lamina propria).

Στην περίπτωση που διασπάται η βασική μεμβράνη του αδενίου και αναγνωρίζονται νεοπλασματικά κύτταρα μέσα στο χαλαρό υπόστρωμα του βλεννογόνου, τότε η βλάβη χαρακτηρίζεται ως **ενδοβλεννογόνιο καρκίνωμα (intramucosal carcinoma)**.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος είναι μικρός στην ελαφρά και μέτρια δυσπλασία και τόσο μεγάλος για τη σοβαρή / καρκίνωμα in situ, ώστε να συνιστάται οπωσδήποτε η γαστρεκτομή, όταν αυτή ανευρίσκεται σε βιοπτικό υλικό.

Νεοπλάσματα Στομάχου

Διακρίνονται σε καλοήθη και κακοήθη, επιθηλιακά και μεσεγλυματικά. Οι συνηθέστερα απαντώμενοι καλοήθεις επιθηλιακοί



όγκοι του στομάχου, είναι οι πολύποδες. Οποιαδήποτε ανώμαλη μάζα που προβάλλει μέσα στον αυλό οργάνου (στομάχου εδώ), μπορεί να περιγράφεται ως πολύποδας. Διακρίνονται σε έμμισχους και άμισχους καθώς και σε ιστολογικούς τύπους, όπως αναφέρονται στον Πίνακα 3.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 Καλοήθεις Επιθηλιακοί Πολύποδες

υποκείμενη βλάβη	τύπος
1. αναγέννηση	υπερπλαστικός
2. αμάρτωμα	πολύποδας Peutz-Jeghers νεανικός πολύποδας (Εικ. 25α,β) πολύποδας κυστικής διάτασης αδενίων θόλου
3. ετεροτοπία	έκτοπος παγκρεατικός ιστός
4. νεοπλασία	αδενωματώδεις πολύποδες ή αδενώματα (σωληνώδη, λαχνωτά, σωληνολαχνωτά)

Γαστρικός Καρκίνος

Γενικά- Επιδημιολογία-Αιτιοπαθογένεια

Αποτελεί σε παγκόσμια κλίμακα, ένα από τα σπουδαιότερα αίτια θανάτου αν και η επίπτωσή του φαίνεται να έχει ελαττωθεί τα τελευταία χρόνια, τόσο στις Η.Π.Α. όσο και στη Μεγάλη Βρετανία ενώ παραμένει εξαιρετικά υψηλή στην Κίνα, Ιαπωνία, Ρωσία, Φινλανδία, Ιταλία και Χιλή. Η Αφρική κάτω από τη Σαχάρα, εμφανίζει τη μικρότερη επίπτωση. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, καθώς επίσης η ηλικία, το φύλο, η γεωγραφική θέση, η τοπογραφία και ο ιστολογικός τύπος του νεοπλασματος αυτού, φαίνεται να συνδέονται περίπλοκα μεταξύ τους. Εμφανίζεται σε ηλικίες μεταξύ 50 και 70 χρόνων συνήθως. Νέοι και παιδιά, προσβάλλονται σπανιότερα και τότε το καρκίνωμα είναι επιθετικότερης βιο-



λογικής συμπεριφοράς και πτωχής ιστολογικής διαφοροποίησης. Οι Ιάπωνες που μετανάστευσαν στις Η.Π.Α., στην πρώτη γενεά είχαν την ίδια επίπτωση καρκίνου στομάχου με εκείνη που παρατηρείται στην Ιαπωνία ενώ στη δεύτερη και τρίτη γενεά, απέκτησαν την επίπτωση που παρατηρείται στις Η.Π.Α. Φαίνεται επομένως ότι ο περιβαλλοντικός παράγοντας δρα στην παιδική ή εφηβική ηλικία.

Οι παραπάνω επιδημιολογικές περιβαλλοντικές μελέτες αφορούν ιδιαίτερα τον "εντερικού τύπου" καρκίνο. Το "διάχτου τύπου" καρκίνωμα, δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τις περιβαλλοντικές αλλαγές. Το είδος της τροφής και ο τρόπος παρασκευής της θεωρούνται σημαντικοί παράγοντες. Η Ιαπωνική διατροφή χαρακτηρίζεται από μεγάλη λήψη υδρογονανθράκων, τουρσιών, ξηρού αλατισμένου ψαριού και απουσία φρέσκων λαχανικών και κρέατος. Στη Φινλανδία πάλι, υψηλά επίπεδα κυκλικών υδρογονανθράκων έχουν βρεθεί στο καπνιστό κρέας και ψάρι.

Το γαστρικό καρκίνωμα αναπτύσσεται συνήθως σε έδαφος χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας. Είναι γνωστή η συνύπαρξη αυτών των δύο καταστάσεων αλλά ο συνδετικός αιτιοπαθογενετικός κρίκος μεταξύ τους, παραμένει αδιευκρίνιστος ακόμη. Το *Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού*, έχει ήδη εμπλακεί στην παθογένεια ως δυνητικός αιτιολογικός παράγοντας, μέσω της σημασίας του στην ανάπτυξη της χρόνιας γαστρίτιδας. Ακόμα, ο ιός Epstein-Barr (EBV) σχετίζεται με την ανάπτυξη γαστρικού καρκινώματος σε ποσοστό 6-7% των περιπτώσεων στην Ιαπωνία και 16% στις Η.Π.Α.

Άλλες καταστάσεις που προδιαθέτουν στη γαστρική καρκινογένεση και θεωρούνται προκαρκινωματώδεις, είναι η νόσος *Menetrier*, το γαστρικό πεπτικό έλκος, οι πολύποδες, το γαστρικό κολόβωμα, η εντερική μετάπλαση και δυσπλασία του γαστρικού επιθηλίου.

Το γαστρικό καρκίνωμα, συνοδεύεται από υποχλωρυδρία στο 90% των περιπτώσεων περίπου. Ο μηχανισμός καρκινογένεσης στην περίπτωση αυτή, υποτίθεται ότι είναι ο ακόλουθος:

Αύξηση του pH, με συνέπεια τη δημιουργία ευμενούς περιβάλλοντος στην ανάπτυξη βακτηριδίων. Αυτά ανάγουν τα νιτρικά άλατα των τροφών σε νιτρώδη και μετατρέπουν τις αμίνες των τρο-



φών - παρουσία αυτών των νιτροδών αλάτων - στις καρκινογόνες *N*- νιτροξαμίνες.

Τοπογραφία. Το γαστρικό καρκίνωμα προσβάλλει κατά σειρά συχνότητας, τις ακόλουθες θέσεις του στομάχου:

- άντρο και πυλωρό, 47%
- σώμα, 23%
- καρδιακή μοίρα 21% και
- θόλο, 2%

Μορφολογία Γαστρικού Καρκίνου και Ταξινομήσεις

Παρά το εύρος της μορφολογικής εμφάνισης του γαστρικού καρκινώματος, διακρίνονται 4 κυρίως μακροσκοπικοί μορφολογικοί τύποι, με δυνατότητα και ενδιαμέσων μορφών μεταξύ τους. Αυτοί, είναι οι ακόλουθοι:

- 1) ελκωτικός
- 2) προβάλλον ή μυκητοειδής
- 3) διάχυτος (παλαιότερα πλαστική λινίτιδα)
- 4) επιφανειακά εξαπλούμενος (superficial spreading carcinoma)

Ο τελευταίος τύπος, ονομάζεται σήμερα και *αδενοκαρκίνωμα από κύτταρα "δίκηνη σφραγιστήρος δακτυλίου"* (*signet ring adenocarcinoma*). Συχνά, ο τύπος αυτός παρουσιάζεται σε νεαρές ηλικίες, με αλλοιώσεις στην προπυλωρική περιοχή (στένωση και απόφραξη) και στο γαστρικό τοίχωμα (σκλήρυνση).

Στην περίπτωση που η παραγωγή της εξωκυττάριας βλέννας είναι άφθονη, η επιφάνεια διατομής του καρκινώματος - ανεξάρτητα από τους παραπάνω τύπους - είναι ζελατινώδης. Τότε, το καρκίνωμα λέγεται *βλεννώδες ή κολλοειδές*, (Εικ. 15,16,17,18,19).

Μικροσκοπικά Χαρακτηριστικά

Η μικροσκοπική ταξινόμηση του γαστρικού καρκινώματος ποικίλλει σύμφωνα με διάφορους συγγραφείς. Η πλέον ευρείας αποδοχής και χρήσης, είναι εκείνη κατά LAUREN (η οποία είναι επίσης αποδεκτή από την American Joint Committee on Cancer-AJCC), στην οποία διακρίνονται 2 τύποι κυρίως:



1. εντερικός
2. διάχυτος
3. αταξινόμητος

Στον Πίνακα 4 (σελ. 144), αναφέρονται συνοπτικά τα γενικά χαρακτηριστικά, της κατά LAUREN ταξινόμησης του γαστρικού καρκινώματος.

Ο όρος "εντερικός τύπος" τονίζεται πως έχει μορφολογική μό-
νον και όχι ιστογενετική συσχέτιση με το καρκίνωμα του παχέος
εντέρου. Επίσης, δεν είναι απαραίτητο να υπάρχει υποχρεωτικά
έδαφος εντερικής μετάπλασης για την ανάπτυξή του, μολονότι συ-
νήθως υφίσταται.

Επιπλέον, ο "διάχυτος τύπος", μπορεί επίσης να έχει εντερική
μετάπλαση, όχι τόσο συχνά βέβαια.

Εκείνο που σημειώνεται είναι πως η Ταξινόμηση Lauren, έχει
αποδειχθεί μεγάλης σημασίας στις επιδημιολογικές μελέτες που
γίνονται.

Μεταξύ αυτών των δύο τύπων, οι *Mulligan και Rember* αναγνω-
ρίζουν και έναν τρίτο τύπο, τον *πυλωροκαρδιακό*. Αυτός εντοπί-
ζεται συχνότερα στην καρδιακή ή πυλωρική μοίρα του στομάχου
και αποτελείται από αδένια επενδύμενα από κύτταρα με κενο-
τοπιώδες κυτταρόπλασμα.

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (1990), διακρίνει 4 ιστολογικούς
τύπους αδenoκαρκινώματος:

1. θηλώδης
2. σωληνώδης
3. βλενώδης
4. με κύτταρα σφραγιστήρος δακτυλίου

και άλλους τύπους όπως:

1. αδenoπλακώδες καρκίνωμα
2. πλακώδες καρκίνωμα
3. αδιαφοροποίητο καρκίνωμα
4. αταξινόμητο καρκίνωμα

Οι Ιάπωνες προσθέτουν στην παραπάνω Ταξινόμηση το φτωχά
διαφοροποιημένο αδenoκαρκίνωμα.

Βέβαια, συχνά συνυπάρχουν ενδιάμεσες ή / και μικτές μορφές.



Από πλευράς βαθμού διαφοροποίησης, διακρίνονται - όπως σε όλους τους κακοήθεις όγκους, τρεις βαθμοί: *ανώτερη, μέτρια και φτωχή*. Τονίζεται ότι για την επιβίωση των ασθενών, σημασία έχει ο βαθμός κακοήθειας και η ιστολογική σταδιοποίηση, δηλαδή το βάθος διήθησης του όγκου, τα χειρουργικά όρια και η παρουσία ή όχι λεμφαδενικών μεταστάσεων σε εγγύς ή απομακρυσμένους λεμφαδένες.

Ανοσοϊστοχημικοί Δείκτες

Η έκφραση από τα νεοπλασματικά κύτταρα δεικτών όπως:

καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA), επιθηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο (EMA), και κερατίνη, αποτελεί κανόνα.

Από τα ογκογονίδια, η **p21 ras** πρωτεΐνη υπερεκφράζεται στη δυσπλασία, την εντερική μετάπλαση και το αδenoκαρκίνωμα. Υπερέκφραση επίσης της πρωτεΐνης του ογκοκατασταλτικού γονιδίου **p53**, έχει βρεθεί σε ποσοστό 50% των όγκων, ενώ μόνο μέχρι 15% από αυτούς εκφράζουν την **C-erbB-2** πρωτεΐνη.

Διάγνωση και Πρόγνωση

Με τη χρήση των εύκαμπτων γαστροσκοπίων (fiberoptic gastroscopes), τα αποτελέσματα άμεσης λήψης βιοψίας και κυτταρολογικής εξέτασης έχουν βελτιωθεί αισθητά. Έτσι, η ακρίβεια της κυτταρολογικής εξέτασης φθάνει στο 78%, της βιοψίας στο 89% και ο συνδυασμός και των δύο, στο 94%.

Η πρόγνωση γενικά του γαστρικού καρκίνου είναι φτωχή, με συνολική επιβίωση 4% μέχρι 13% στις Η.Π.Α. Αρκετά μεγαλύτερη αποδεικνύεται η 5-ετής επιβίωση στην Ιαπωνία και Μ. Βρετανία που κυμαίνεται στο 46% για τους προχωρημένους καρκίνους και 89% για τον πρώιμο.



ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Ταξινόμηση του γαστρικού καρκινώματος κατά LAUREN

εντερικός τύπος	διάχυτος τύπος
αδενική διαφοροποίηση	μεμονωμένα ή σε αθροίσεις νέο πλασματικά κύτταρα
μεγάλα κύτταρα με άφθονο κυτταρόπλασμα και υπερχρωματικούς πυρήνες	μικρά κύτταρα με λίγο κυτταρό πλασμα και πυκνωτικούς πυρήνες
ενδοκυττάρια βλέννα	ενδοκυττάρια βλέννα (<i>signet-ring cells</i>)
εξωκυττάρια βλέννη στον αυλό στρώμα	εξωκυττάρια βλέννα μέσα στο στρώμα
εξαπλώνεται επεκτεινόμενο ή απωθώντας	διάχυτο πρότυπο διηθητικής ανά πτυξης
συχνή η εντερική μετάπλαση στον παρακείμενο βλεννογόνο άφθονα λεμφοκύτταρα άνδρες: γυναίκες = 2:1 μέση ηλικία: 55 χρόνια	λίγα λεμφοκύτταρα άνδρες: γυναίκες = 1:1 μέση ηλικία: 48 χρόνια

Πρώιμος Γαστρικός Καρκίνος

Ορίστηκε από Ιάπωνες συγγραφείς, ως "ο καρκίνος εκείνος που περιορίζεται στο βλεννογόνο ή στο βλεννογόνο και υποβλεννογόνο μόνον, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι λεμφαδενικών μεταστάσεων". Από κλινικής πλευράς, θεωρείται ιάσιμος. Ο όρος δεν φαίνεται και τόσο δόκιμος, μιά που αναφέρεται μόνο στο βάθος διήθησης και όχι στο μέγεθος ή τη διάρκεια της βλάβης. Στο Σχήμα 3, φαίνονται οι τύποι του πρώιμου καρκίνου του στομάχου, που είναι επιφανειακός, επιφανειακά εξαπλούμενος και μικροδιηθητικός (ή διαβρωτικός). Οι περισσότεροι είναι εντερικού τύπου κατά Lauren, αλλά υπάρχουν και διαχύτου ενώ η μικροσκοπική τους διαφοροποίηση ποικίλλει. Πάντως, τα πολύ καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα έχει αποδειχθεί να σχετίζονται



περισσότερο το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και τον προβάλλοντα τύπο, ενώ ο σωληνώδης ή ο θηλώδης τύπος με εντερικού τύπου χαρακτηριστικά, καμιά φορά σχετίζονται με προϋπάρχον αδένωμα. Τα επίπεδα καρκινώματα, όπως και τα διαχύτου τύπου (από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου), έχουν φτωχή πρόγνωση γιατί είναι φτωχά διαφοροποιημένα. Ο ελκωτικός τύπος είναι είτε εντερικού, είτε διαχύτου τύπου. Η σχετική τους επίπτωση εξαρτάται από την εμπειρία του γαστροσκόπου, τα αποτελέσματα της ακτινογραφίας διπλής αντίθεσης με βάριο και τα ιστολογικά ευρήματα των λαμβανομένων κατά τη γαστροσκόπηση βιοψιών. Σε ποσοστό 5% των πρώιμων καρκίνων που περιορίζονται μόνο στο βλεννογόνο, υπάρχουν ήδη λεμφαδενικές μεταστάσεις. Αυτές, ανέρχονται στο 10% - 20% εφόσον διηθείται και ο υποβλεννογόνιος χιτώννας.

Η 5-ετής επιβίωση μετά από χειρουργική θεραπεία, είναι θεαματική και φθάνει στο 95% μέχρι και 100% ακόμα και όταν υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις. Επομένως είναι ξεκάθαρο το πόσο σημαντική είναι η διάγνωση του πρώιμου γαστρικού καρκινώματος.

Έχει και άλλη σημασία να διαγνώσουμε το πρώιμο καρκίνωμα; Και βέβαια, διότι υπάρχει παγκόσμια συμφωνία να χειρουργούνται οπωσδήποτε αυτοί οι ασθενείς.

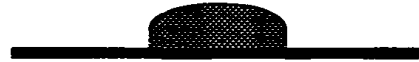
Ακόμα, στο σημείο αυτό, είναι σημαντικό να τονιστεί, ότι ο όρος **“πρώιμο γαστρικό καρκίνωμα”** δεν είναι συνώνυμος με τον όρο **“ενδοβλεννογόνιο καρκίνωμα”** το οποίο διηθεί μόνο το βλεννογόνο και όχι τον υποβλεννογόνιο χιτώννα, και ότι επίσης, δεν είναι συνώνυμος του όρου **“in situ καρκίνωμα”** ο οποίος έχει αντικατασταθεί από τον όρο **“σοβαρού βαθμού δυσπλασία”**.

(Σχήμα 2)



**Σχήμα 2. Σχηματική παράσταση της Ταξινόμησης του Πρώιμου
Γαστρικού Καρκίνου**

Τύπος I ή προβάλλον ή πολυποειδής



Τύπος II ή επιφανειακός



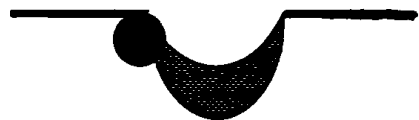
Τύπος IIIα επιφανειακός υπεγεγμένος



Τύπος IIIβ επιφανειακός επίπεδος



Τύπος IIIγ επιφανειακός κοιλωματικός
ή εντυπωματικός



Τύπος IIIδ ή διαβρωτικός ή ελκωτικός,
συνχά συνδυαζόμενος με πεπτικό έλκος

Άλλα κακοήθη επιθηλιακά νεοπλάσματα

Είναι σπάνια και περιλαμβάνουν το αδενοπλακώδες και ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα.

Μεσεγχυματικά Νεοπλάσματα

Στρωματικοί Όγκοι

Τα μεσεγχυματικά νεοπλάσματα που αναπτύσσονται στο γαστρεντερικό σωλήνα, ονομάζονται *στρωματικοί όγκοι* και αποτελούν τη μεγαλύτερη κατηγορία μη επιθηλιακών όγκων του στομάχου και λεπτού εντέρου. Προέρχονται από κύτταρα του τοιχώματος των οργάνων αυτών, τα οποία έχουν τη δυνατότητα να διαφοροποιούνται προς πολλές κατευθύνσεις, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα μελετών με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και την ανοσοϊστοχημεία.

Έτσι, ανάλογα με το ποιούς ειδικούς δείκτες εκφράζουν, τα κύτταρα που αποτελούν αυτούς τους όγκους, διακρίνουμε:



- **όγκους με διαφοροποίηση προς λεία μυϊκά κύτταρα** (έκφράζουν ακτίνη λείων μυϊκών ινών, δεσμίνη).

Στην ομάδα αυτή, ανήκουν το **λειομύωμα**, **λειομυοβλάστωμα** και το **κακοήθες ανάλογο**, **λειομυοσάρκωμα**.

- **όγκους με διαφοροποίηση προς νευρικά στοιχεία** {εκφράζουν την πρωτεΐνη S100 και την ειδική των νευρώνων ενολάση (NSE)}.

Εδώ συμπεριλαμβάνονται παλαιότερα το σβάννωμα ή νευροϊλιόμομα. Τώρα, απλά αναφερόμαστε σε στρωματικούς όγκους "**με νευρική διαφοροποίηση**" διότι υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η προέλευσή τους δεν είναι από τα κύτταρα Schwann αλλά από νευρώνες μάλλον.

- **όγκους που εκφράζουν δείκτες και των δύο παραπάνω ομάδων.** Είναι σπανιότεροι.

- **όγκους που δεν δείχνουν καμία διαφοροποίηση προς κάποιο συγκεκριμένο κυτταρικό τύπο.** Περιέργως, εκφράζουν μόνον τον ανοσοϊστοχημικό δείκτη CD34, που είναι αγγειακής αλλά και ιστοκυτταρικής προέλευσης.

Αυτοί, θεωρούνται **ανεξάρτητη κατηγορία**.

Κλινικά, το κυριότερο σύμπτωμα είναι οι μέλαινες κενώσεις και το κοιλιακό άλγος. Αναπτύσσονται σε ενήλικες, σπάνια σε παιδιά και τότε είναι συνήθως κακοήθεις. Είναι συνήθως υποβλενογόνιοι και σε 30% των περιπτώσεων, υπορογόνιοι. Στην πλειονότητά τους (40%), εμφανίζονται στο μέσον του στομάχου, 25% στο άντρο και 20% στον πυλωρό, χωρίς - περιέργως - να δημιουργούν αποφρακτικά φαινόμενα.

Μακροσκοπικά, είναι περίγραπτοι, ομαλοί ή λοβωτοί, με δεσμωτή επιφάνεια διατομής και λευκόφαιη χροιά.

Από πλευράς βιολογικής συμπεριφοράς, κατατάσσονται σε **καλοήθεις, οριακής κακοήθειας και κακοήθεις**, με βάση τον αριθμό των μιτώσεων και το μέγεθός τους, ως εξής:

- **καλοήθεις:** μιτώσεις $< 5/50$ οπτικά πεδία μεγάλης ισχύος (OPMI), μέγεθος όγκου < 5 εκ.
- **οριακής κακοήθειας:** μιτώσεις $< 5/50$ OPMI, μέγεθος όγκου > 5 εκ.
- **κακοήθεις:** μιτώσεις $> 5/50$ OPMI και οποιοδήποτε μέγεθος όγκου.



Οι κακοήθεις στρωματικοί όγκοι, μεθίστανται στο ήπαρ, περιτόναιο και πνεύμονες, ακόμα και 30 χρόνια μετά την εξαίρεσή τους. Η 5-ετής επιβίωση για το λειομυοσάρκωμα του στομάχου σε μια σειρά μελέτης, ανέρχεται σε 56%.

Λεμφώματα

(Βλέπε: Νεοπλασματικές παθήσεις του λεμφικού ιστού)

Άλλα νεοπλάσματα του στομάχου

Μεταξύ των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων που απαντώνται, αν και σπάνια, στο στομάχο είναι τα εξής:

όγκος αγγειακής τολύπης (*gliomus tumoρ* ή γλομαγγείωμα), κοκκιοκυτταρικός όγκος, λίπωμα, ινώδες ιστιοκύτωμα και σαρκώματα (κακόηθες ινώδες ιστιοκύτωμα, ραβδομυοσάρκωμα), πρωτοπαθές χοριοκαρκίνωμα.

Μεταστατικά νεοπλάσματα στο στομάχο είναι δυνατόν να παρατηρηθούν και αφορούν κυρίως σε καρκινώματα του μαστού και του πνεύμονος, κακόηθες μελάνωμα, και λεμφαδενικά λεμφώματα.



ΛΕΠΤΟ ΕΝΤΕΡΟ

Στοιχεία Ανατομίας

Το λεπτό έντερο διαθέτει τους ίδιους χιτώνες με το στομάχο. Διαιρείται σε τρία τμήματα:

1. δωδεκαδάκτυλο, μήκους 20-25 εκ. περίπου, οπισθοπεριτοναϊκό κυρίως και σταθερό. Ο σύνδεσμος του Treitz αποτελεί την ανατομική θέση της δωδεκαδακτυλονηστιδικής ένωσης, όπου το λεπτό έντερο σταματά να είναι ακίνητη και γίνεται κινητή δομή. Έχει σχήμα C και χωρίζεται σε 4 τμήματα. Στον υποβλεννογόνιο χιτώνα του, υπάρχουν τα βλεννοπαραγωγά αδένια Brunner, κάτι που δεν παρατηρείται στα άλλα τμήματα του λεπτού εντέρου,

2. νήστιδα, αποτελεί το 40% του υπόλοιπου μήκους του λεπτού εντέρου

3. ειλεός, που αποτελεί το 60%. Είναι κινητή δομή, όπως και η νήστιδα. Και οι δύο στηρίζονται από το μεσεντέριο.

Το λεπτό έντερο διαφέρει από το λοιπό γαστρεντερικό σωλήνα σε μερικά σημεία. Η εσωτερική του πλευρά έχει τις χαρακτηριστικές βλεννογόνιες πτυχές (*βαλβίδες*), του *Kerckring*. Αυτές, προεξάρχουν στη νήστιδα ενώ είναι επίπεδες ή απουσιάζουν τελείως στον τελικό ειλεό. Στην *αντιμεσεντερική πλευρά του τελικού ειλεού* και κατά μήκος του επιμήκη άξονά του, μέσα στο χαλαρό υπόστρωμα του βλεννογόνου και στον υποβλεννογόνιο χιτώνα, αναγνωρίζονται οι χαρακτηριστικές *Παυέριες πλάκες*. Πρόκειται για λεμφοξυδιακές δομές ή αθροίσεις ανοσοϊκανών κυττάρων (λεμφοκυττάρων, πλασματοκυττάρων) αλλά και ιστιοκυττάρων. Αυτός ο λεμφικός ιστός, αποτελεί ιδιαίτερο τύπο (MALT) και στην προκειμένη περίπτωση *GALT: Gut - Associated Lymphoid Tissue*. Είναι θεμελιώδους σημασίας για την περιοχική άμυνα του οργανισμού. Επίσης, αποτελεί θέση για την ανάπτυξη των πρωτοπαθών λεμφωμάτων του λεπτού εντέρου.

Η *ειλεοτυφλική βαλβίδα*, είναι δομή αποτελούμενη από δύο γλωχίνες, στην οποία συναθροίζεται συχνά λεμφικός και λιπώδης



ιστός. Διαχωρίζει το λεπτό από το παχύ έντερο. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να διαχωρίζουν τη μετάπτωση από τη νήσιδα στον ειλεό. Μακροσκοπικά όμως, υπάρχουν μερικά χαρακτηριστικά ώστε να επιτυγχάνεται η διάκρισή τους, όπως π. χ. το μεσεντέριο στη νήσιδα έχει λιγότερο λίπος και αναγνωρίζονται εύκολα τα αγγεία του σε αντίθεση με τον ειλεό. Επίσης η νήσιδα μοιάζει να είναι παχύτερη στην ψηλάφηση, λόγω του μεγαλύτερου αριθμού βαλβίδων που διαθέτει.

Στο εσωτερικό, ο βλεννογόνος του λεπτού εντέρου σχηματίζει δακτυλοειδείς προεκβολές που ονομάζονται *λάχνες*. Έχουν φυλλοειδή μορφολογία στο 12-δάκτυλο, είναι πολύ ψηλές στη νήσιδα και μεσαίου ύψους στον ειλεό. Στις θέσεις όπου οι *λάχνες* εισχωρούν στο κατώτερο τμήμα του βλεννογόνου, υπάρχουν οι *κρύπτες του Lieberkuhn*. Αυτές, καλύπτονται από πολυδύναμα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται. Με τον τρόπο αυτό αναγεννάται και ανανεώνεται το επιθήλιο του βλεννογόνου. Οι *λάχνες* επενδύονται από τους εξής τύπους κυττάρων:

- *απορροφητικά εντερικά κύτταρα*
- *καλυκοειδή (ή Goblet κύτταρα)*
- *κύτταρα Paneth*: έχουν κοκκία στο κυτταρόπλασμά τους, θετικά ανοσοϊστοχημικά στο ένζυμο λυσοζύμη
- *νευροενδοκρινικά κύτταρα*: ανήκουν στο διάχυτο APUD σύστημα, γνωστά συλλήβδην στους διάφορους ιστούς ως κύτταρα *Kultschitsky*. Τα εντεροχρωμαφφινικά ή αργενταφφινικά κύτταρα παράγουν σεροτονίνη (5HT), τα αργυρόφιλα κύτταρα γαστρίνη, εντερογλουκαγόνη, μοτιλίνη, αγγειοδραστικό πεπτίδιο (VIP), σωματοστατίνη, γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο, χολοκυστοκινίνη, σεκρετίνη. Η ακριβής ταυτοποίησή τους, γίνεται ανοσοϊστοχημικά, ανάλογα με το πολυπεπτίδιο που παράγουν.

Η λειτουργία του λεπτού εντέρου είναι η απορρόφηση, μέσω των 9m² απορροφητικής επιφάνειας που δημιουργούν οι *λάχνες*. Η πέψη των τροφών ακολουθεί δύο φάσεις: του *αυλού*, που επιτελείται με την παρουσία των παγκρεατικών ενζύμων και την τελική ή μεμβρανική, με τα ένζυμα που είναι αντούσιες πρωτεΐνες της μεμβράνης των εντεροκυττάρων προς τον αυλό.



Νεύρωση. Το εντερικό νευρικό σύστημα είναι ανεξάρτητο από το Κ.Ν.Σ. Οι αισθητικοί νευρώνες ενημερώνουν για τις τοπικές συνθήκες που αφορούν στη ρευστότητα του περιεχόμενου του αυλού, στη σύνθεσή του, και στη θερμοκρασία του. Οι πληροφορίες αυτές επεξεργάζονται και ενσωματώνονται στα νευρικά πλέγματα των αυτόνομων γαγγλίων. Τα συμπαθητικά γάγγλια βρίσκονται έξω από το εντερικό τοίχωμα, στα διάφορα πλέγματα (κοιλιακό, άνω και κάτω μεσεντέριο). Τα παρασυμπαθητικά γάγγλια, βρίσκονται στο μυεντερικό και υποβλεννογόνιο πλέγμα, των Auerbach και Meissner αντίστοιχα.

Αιμάτωση. Το δωδεκαδάκτυλο αιματώνεται από τον κοιλιακό άξονα και την άνω μεσεντέριο αρτηρία. Η νήσιδα από κλάδους της αριστερής πλευράς της άνω μεσεντερίου αρτηρίας και ο ειλεός, από παρόμοιους κλάδους της άνω μεσεντερίου αρτηρίας και επιπλέον από κλάδους της ειλεοκολικής αρτηρίας. Οι παραπάνω κλάδοι αναστομώνονται και φθάνουν στο μεσεντέριο χείλος του εντέρου, με ορθά αγγεία (vasa recta). Αυτά, εισέρχονται στον ορογόνο, διακλαδίζονται κυκλοτερώς προς το αντιμεσεντερικό χείλος και στη συνέχεια, κλάδοι από αυτούς, διαπιτραινούν το μυϊκό χιτώνα, τον υποβλεννογόνιο και το χαλαρό υπόστρωμα του βλεννογόνου, δημιουργώντας ένα τεράστιο αγγειακό δίκτυο τριχοειδών με δύο σκέλη: ένα γύρω από τις κρύπτες και ένα στις λάχνες. Το φλεβικό σκέλος, βαίνει παράλληλα με το αρτηριακό.

Λεμφαγγεία. Από το δωδεκαδάκτυλο απάγεται η λέμφος προς την ομάδα των παγκρεατοδωδεκαδακτυλικών, πυλωρικών και λεμφαδένων της άνω μεσεντερίου αρτηρίας. Σ' αυτήν, φέρεται και η λέμφος από τη νήσιδα και τον ειλεό.

Συγγενείς Ανωμαλίες

Ανωμαλίες κατά την περιστροφή του εντέρου στην εμβρυϊκή ζωή, είναι σπάνιες και συμβαίνουν συνήθως σε έδαφος χρωματοσωμικών ανωμαλιών, ιδιαίτερα σε τρισωμίες 13, 18, και 21. Οι περισσότερες όμως οφείλονται σε διαταραχές της αιμάτωσης του εμβρύου (3η-8η εβδομάδα) ο μηχανισμός των οποίων είναι άγνωστος.

Οι κυριότερες από τις συγγενείς ανωμαλίες είναι:



1. Ατελής περιστροφή και στερέωση: οδηγεί δευτεροπαθώς σε εντερική συστροφή και απόφραξη.

2. Ατρησία: είναι έλλειψη συνέχειας στο εσωτερικό του εντερικού αυλού. Μπορεί να αφορά σε οποιοδήποτε τμήμα του λεπτού εντέρου. Χαρακτηρίζεται είτε από στένωση του εντερικού αυλού και αντικατάστασή του από ινώδη χορδή η οποία και παρεμβάλλεται μεταξύ των δύο ακραίων τμημάτων είτε από παντελή έλλειψη επικοινωνίας μεταξύ δύο εντερικών τμημάτων. Η ατρησία, αποτελεί εμβρυϊκή ανωμαλία μόνον όταν αφορά στο δωδεκαδάκτυλο, ενώ η εμφάνισή της στο λοιπό λεπτό έντερο, είναι ισχαιμικής αιτιολογίας. Στην αιτιοπαθογένειά της τελευταίως, ενοχοποιείται και η χρήση του κυανού του μεθυλαινίου, κατά την αμνιοκέντηση στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν διάτρηση, περιτονίτιδα από μυκόνιο και σύνδρομο φαιού εντέρου (brown bowel syndrome).

3. Διπλασιασμός: Είναι αποτέλεσμα ατελούς διαχωρισμού του εντερικού σωλήνα (ο οποίος αφήνει ενδοδερμικά κύτταρα κατά μήκος της μεταναστευτικής του γραμμής) από τη νωτιαία χορδή. Μολονότι σπάνιος, συναντάται συχνότερα στο λεπτό έντερο και ιδιαίτερα στον ειλεό, παρά στο στόμαχο και το παχύ έντερο. Εντοπίζεται ραχιαία ως προς το έντερο, σε οποιοδήποτε σημείο, από τη σπονδυλική στήλη μέχρι και μέσα στο μυϊκό χιτώνα του, αν και συνήθως παρατηρείται στο μεσεντέριο. Μπορεί να προσλαμβάνει και κυστική μορφή. Κλινικά εκδηλώνεται με φαινόμενα εντερικής απόφραξης. Η θεραπεία είναι χειρουργική.

4. Εντερογενείς κύστεις: Είναι λιγότερο σπάνιες. Αναπτύσσονται μέσα στο εντερικό τοίχωμα (ειδοβλεινογόνια, ενδομυϊκά, υπορογόνια), στο μεσεντέριο ή την πύελο. Μικροσκοπικά, το εσωτερικό τους επενδύεται από εντερικό βλεννογόνο. Αυτή η επένδυση τις διαχωρίζει από άλλα είδη κύστεων όπως οι λεμφαγγειακές. Οι σπουδαιότερες επιπλοκές τους είναι η εντερική απόφραξη, αυτόματη ρήξη και η αιμορραγία.

5. Αμαρτώματα: είναι το *αμάρτωμα ή αδένωμα των αδένων Brunner*, στο δωδεκαδάκτυλο. Θεωρείται είτε αντιδραστική απάντηση σε φλεγμονή του οργάνου -αν και έχει σποραδικά συσχετι-



σθεί με χρόνιες νεφροπάθειες- ή αμαρτωματώδους αρχής. *Μικροσκοπικά*, αναγνωρίζονται πολυάριθμα λόβια με φυσιολογικούς αδένες Brunner, διαχωριζόμενα μεταξύ τους από λείες μυϊκές ίνες.

6. Εκκολπώματα: αποτελούν σακκοειδείς διευρύνσεις του εντερικού τοιχώματος. Δεν είναι τόσο συχνά, όσο στο παχύ έντερο. Διακρίνονται σε *αληθή ή συγγενή και ψευδή ή επίκτητα*.

Μικροσκοπικά, στα αληθή αναγνωρίζονται όλες οι στιβάδες του φυσιολογικού εντερικού τοιχώματος ενώ στα ψευδή, υπάρχει μόνον ο βλεννογόνος με τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα.

Εκκολπώματα του δωδεκαδακτύλου, παρατηρούνται στο 1% έως 2% του γενικού πληθυσμού, συνήθως στη δεύτερη μοίρα του. Εάν αυξηθούν πολύ σε μέγεθος, μπορεί να προκαλέσουν απόφραξη του οργάνου, αποφρακτικό ίκτερο, παγκρεατίτιδα, συρίγγια, αιμορραγία και διάτρηση. *Στη νήστιδα*, είναι σπανιότατα και αποτελούν συνήθως νεκροτομικό εύρημα στο 0,3% μέχρι 1,5% των περιπτώσεων. Η εντόπισή τους είναι πολλαπλή, στο μεσεντερικό χείλος του άνω τμήματος της νήστιδας. Στην πλειονότητά τους είναι ασυμπτωματικά, μολονότι μερικά μπορεί να δημιουργήσουν αποφρακτικά φαινόμενα, αιμορραγία και διάτρηση.

7. Μεκέλειος απόφυση: αποτελεί το πιο συνηθισμένο παράδειγμα ανωμαλίας οφειλόμενης σε παραμονή εμβρυϊκού υπολείμματος (του ομφαλομεσεντερικού πόρου) μετά τη γέννηση, αφού εκπροσωπεί το 90% των περιπτώσεων. Οι άλλες είναι σπανιότατες. Η Μεκέλειος απόφυση υπάρχει στο 2% μέχρι 3% του γενικού πληθυσμού. Πρόκειται για εκκόλπωμα, ίδιας διαμέτρου και ιστολογικής δομής με τον ειλεό αλλά με *συχνή εστιακή παρουσία στο βλεννογόνο του και γαστρικής ή παγκρεατικής ετεροτοπίας* (παρουσίας γαστρικού (80%) και παγκρεατικού τύπου βλεννογόνου). Η ετεροτοπία αυτή, έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία εξελκώσεων, αιμορραγίας ή / και διάτρησης ακόμα. Άλλες επιπλοκές, είναι δημιουργία συμφύσεων, εγχολεασμός, απόφραξη, φλεγμονή και ανάπτυξη όγκων.

8. Νόσος του Hirschprung: εφόσον προσβάλλει το παχύ έντερο, μπορεί να επεκταθεί και στο λεπτό. Τότε, έχει σαν κύρια επιπλοκή βαρεία εντεροκολίτιδα και συνδέεται με υψηλή θνητότητα.



9. Σύνδρομο Ehlers-Danlos: είναι συγγενής ανωμαλία που προσβάλλει τις κολλαγόνες ίνες σε όλο το σώμα και οι επιπλοκές από τον εντερικό σωλήνα περιλαμβάνουν αυτόματη διάτρηση και μαζική αιμορραγία.

Μηχανικές Ανωμαλίες

Συστροφή. Είναι η κατάσταση εκείνη κατά την οποία το έντερο περιστρέφεται γύρω από τον άξονα του μεσεντερίου ή του μεσοσιγμοειδούς, με αποτέλεσμα τον στραγγαλισμό των αγγείων και την απόφραξη του εντερικού αυλού, σε άλλοτε άλλο βαθμό. Αποτέλεσμα της συστροφής είναι η παρουσία αιμορραγικών εμφράκτων και τελικά η νέκρωση του συνεστραμμένου εντερικού τμήματος. Στα κυριότερα αίτια περιλαμβάνονται οι επίκτητες συμφύσεις και η ύπαρξη μεσεντερίου με στενή βάση.

Εγκολεασμός. Είναι η είσοδος εντερικού τμήματος στον αυλό του αμέσως επομένου τμήματος. Αφορά σε είσοδο έλικας λεπτού εντέρου σε λεπτό, λεπτού σε παχύ, παχέος σε παχύ έντερο. Με τον εγκολεασμό, όπως είναι ευνόητο, εγκολεάζεται και το μεσεντέριο με τα αγγεία του, με αποτέλεσμα τη διακοπή της κυκλοφορίας και τη νέκρωση του εγκολεασμένου εντερικού τμήματος. Συμβαίνει συνήθως σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 χρόνων (1-12 μηνών) και σπάνια σε μεγαλύτερες ηλικίες. Σαν αίτια αναφέρονται η υπερπλασία του λεμφικού ιστού στην ειλεοτυφλική βαλβίδα (ιογενούς αιτιολογίας, οφειλόμενη κυρίως σε αδενοϊούς), η παρουσία ξένου σώματος, εκκολπώματος Μέκελ, πολυπόδων, όγκων κ.λ.π. Η θνητότητα εξαρτάται από το χρόνο που πέρασε μεταξύ της έναρξης του εγκολεασμού και της χειρουργικής επέμβασης.

Ειλεός. Διακρίνεται σε *μηχανικό* (ή αποφρακτικό) και *παραλυτικό*. Στον παραλυτικό ειλεό υπάρχει *αντανεκλαστική διακοπή των περισταλτικών κινήσεων του εντέρου*, με αποτέλεσμα την αδυναμία προώθησης του περιεχομένου (υγρών, κοπράνων, αερίων), συσσώρευσής τους μέσα στον αυλό και μεγάλη διάταση της κοιλίας. Συμβαίνει συνήθως μετά από βαριές χειρουργικές επεμβάσεις, περιτονίτιδα και οξεία παγκρεατίτιδα.



Ισχαιμική Νόσος Εντέρου

Γενικά - Αιτιολογία

Ισχαιμία συμβαίνει σε κάθε κατάσταση όπου υπάρχει μικρότερη παροχή οξυγόνου στο έντερο με αποτέλεσμα τη μη διατήρηση της φυσιολογικής δομής και λειτουργίας του. Μπορεί να συμβεί οξείως ή χρονίως. Τονίζεται πάντως ότι η εντερική ισχαιμία είναι σπανιότερη σε σχέση με την καρδιακή ή εγκεφαλική ισχαιμία ή και την ισχαιμία των κάτω άκρων. Οι κυριότεροι αιτιολογικοί παράγοντες είναι η *απόφραξη των αγγείων και η υπόταση*, που δρουν είτε ανεξάρτητα είτε μαζί. Σε ποσοστό 50% περίπου της ισχαιμικής εντερικής νόσου, αποδεικνύεται αρτηριακή απόφραξη λόγω αθηρωμάτωσης, ιδιαίτερα στα εγγύς 2 εκατοστά της άνω και κάτω μεσεντερίου αρτηρίας.

Γενικά, τέσσερα είναι τα αίτια της εντερικής ισχαιμίας:

1. Αρτηριακή απόφραξη. Η αθηρωματική πλάκα είναι η συχνότερη αιτία ισχαιμίας. Υπάρχει συσχετισμός με ισχαιμική καρδιοπάθεια, διαβήτη και υπέρταση. Η θρόμβωση συνήθως επιπλέκει την αθηρωματική πλάκα. Άλλες θρομβωτικές καταστάσεις που προδιαθέτουν σε αγγειακή απόφραξη είναι η αληθής πολυκυτταραιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία και κρουοσφαιριναιμία. Σπάνια αίτια αρτηριακής απόφραξης, περιλαμβάνουν: πίεση από νεοπλασματικούς όγκους, τραυματισμούς, αγγειίτιδα ή διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής. Μερικές φορές, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί μόνο *στένωση του αρτηριακού αυλού*. Στις περιπτώσεις αυτές οι ασθενείς εμφανίζουν διαλείπον κοιλιακό άλγος, ιδιαίτερα μετά τη λήψη πλούσιου γεύματος, στην ανώτερη κοιλιακή χώρα (*σύνδρομο κοιλιακής στηθάγχης*).

2. Μη αποφρακτικές καταστάσεις. Αφορούν στο 30% των περιπτώσεων εντερικής ισχαιμίας. Μπορεί να οφείλονται σε καρδιακή ανεπάρκεια, ολιγαϊμικό shock, φάρμακα, σπλαχνική αγγειοσύσπαση ή τραύμα.

3. Φλεβική απόφραξη. Δεν είναι τόσο συχνή, συνδέεται όμως με μεγαλύτερη αιμορραγία και οίδημα. Συμβαίνει συνήθως λόγω πίεσης εκ των έξω (π.χ. πίεση στα χείλη κηλικών σάκκων), σε συ-



στροφή ή σε θρομβοφλεβίτιδα των μεσεντερίων φλεβών (π.χ. σκωληκοειδίτιδα, φλεγμονές πυέλου, περιτονίτιδα). Σε νεαρές γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά χάπια ή σε κύηση, έχει παρατηρηθεί θρόμβωση των πυλαίων ή μεσεντερίων φλεβών. Πάντως, η φλεβική απόφραξη είναι ο κύριος μηχανισμός εντερικής ισχαιμίας σε περιπτώσεις αιματολογικών δυσκρασιών και συστροφής.

4. Βλάβη αγγείων του εντερικού τοιχώματος. Οποιαδήποτε κατάσταση προσβάλλει τα μικρά αγγεία, μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία εντέρου. Η αγγειίτιδα είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας στην κατηγορία αυτή. Εμφανίζεται είτε με οξεία είτε με χρόνια κλινική μορφή, εντετοπισμένα ή διάχυτα. Στο 50% των ασθενών με οξώδη πολυαρτηρίτιδα, παρατηρούνται βλάβες του γαστρεντερικού σωλήνα κατά τη διάρκεια της νόσου, με συνηθέστερη εντόπιση των βλαβών στο λεπτό έντερο. Λιγότερο συχνά αίτια, είναι το σκληρόδερμα, η κοκκιωμάτωση Wegener και η δερματομυοσίτιδα. Αγγειίτιδα επίσης, μπορεί δευτεροπαθώς να συνοδεύει φλεγμονώδη νοσήματα, όπως νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα, φυματίωση, τύφο, σύφιλη ή να συμβαίνει μετά από ακτινοβολία για άλλο νόσημα.

Μακροσκοπικά: στην οξεία ισχαιμική εντερική νόσο, λόγω απόφραξης της άνω μεσεντερίου αρτηρίας, παρατηρείται έντονη αιμορραγία στην περιοχή του εντέρου που αιματώνεται από τον αποφραγμένο κλάδο, λόγω της λίμνασης του αίματος της παράπλευρης κυκλοφορίας (αιμορραγικό έμφρακτο). Το χρώμα του πάσχοντος εντερικού τμήματος είναι βαθυκόκκινο έως ιώδες και μελανό. Στην περίπτωση του γαγγραινώδους λεπτού εντέρου, αρχικά το χρώμα είναι ωχρό, λόγω σπασμού, ενώ αργότερα, εξαιτίας της μεγάλης συμφόρησης και διάτασης των αγγείων, η επιφάνεια γίνεται θαμπή, βαθυκόκκινη έως μελανοπράσινη, με ανάπτυξη ινιδώδους εξιδρώματος. Οι πρασινοκύανες περιοχές, όπου υπάρχουν, είναι περιοχές γαγγραινώδεις.

Στο εσωτερικό, ο βλεννογόνος είναι αιμορραγικά διαποτισμένος και νεκρωμένος, με κατάρρηση των πτυχών του.

Μικροσκοπικά: στην οξεία απόφραξη, οι βλάβες ξεκινούν από



το βλεννογόνο και επεκτείνονται προς τον ορογόνο. Σημειώνεται αιμορραγική συμφόρηση και διάταση των αγγείων, με αποτέλεσμα εκτεταμένες αιμορραγίες του εντερικού τοιχώματος, νέκρωση του βλεννογόνου (αναγνωρίζεται ίσως μόνο το φάντασμά του), εκτεταμένο οίδημα στον υποβλεννογόνιο χιτώνα, με ή χωρίς διάτρηση τελικά του τοιχώματος. Ο μυϊκός χιτώνας φαίνεται αλλοιωμένος, με απώλεια της φυσιολογικής του υφής. Συνυπάρχει εμφανής ορογονίτιδα. Οι αλλοιώσεις αυτές, δεν είναι αναστρέψιμες και χρειάζεται χειρουργική εκτομή του πάσχοντος εντερικού τμήματος.

Στη στένωση κλάδων των μεσεντερικών αρτηριών, παρατηρούνται: ψευδομεμβράνες από ινική, βλέννα και νεκρωμένα επιθηλιακά κύτταρα στο βλεννογόνο, με εστιακή συμφόρηση των αγγείων και μικρές αιμορραγικές διαποτίσεις στο χαλαρό υπόστρωμα του βλεννογόνου, πολυμορφοπυρηνικές φλεγμονώδεις διηθήσεις και οίδημα στον υποβλεννογόνιο χιτώνα. Η κατάσταση αυτή, είναι αναστρέψιμη. Στις περιοχές όπου οι κρύπτες είναι άθικτες, ο βλεννογόνος μπορεί να αναγεννηθεί, (Εικ. 20, 21).

Στη χρόνια ισχαιμική εντερική νόσο, τα φαινόμενα εκτυλίσσονται αργά και οφείλονται σε βλάβες των περιφερικών αγγειακών κλάδων που έχουν σαν αποτέλεσμα τις προοδευτικές διαταραχές της αιμάτωσης του εντερικού τοιχώματος. Λόγω αυτών, προκαλείται συγκεντρική εντοπισμένη στένωση του εντερικού αυλού η οποία πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από άλλες καταστάσεις, και κυρίως από τη νόσο του Crohn, τη φυματίωση και περιφερικές αρτηριίτιδες.

Μακροσκοπικά, στις θέσεις της στένωσης παρατηρείται πάχυνση του εντερικού τοιχώματος, που αφορά σε όλους τους χιτώνες πλην του βλεννογόνου, ο οποίος είναι εξελκωμένος και νεκρωμένος ή ατροφικός.

Μικροσκοπικά, είναι χαρακτηριστική η ανάπτυξη κοκκιώδους, ιστού κυρίως στον υποβλεννογόνιο, τον μυϊκό και τον ορογόνο χιτώνα.



Μονήρη έλκη λεπτού εντέρου

Η δημιουργία τους έχει σημαντικό αιτιοπαθογενετικό παράγοντα τη λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, ή εντεροδιαλυτών δισκίων καλίου. Τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά είναι ισχαιμικής αιτιολογίας, η οποία οφείλεται είτε σε αγγειόσπασμο (αρτηριακό ή φλεβικό) λόγω της τοπικής απελευθέρωσης υψηλών συγκεντρώσεων καλίου, είτε σε σχετική υπόταση, αφού η πίεση του αίματος είναι ελαττωμένη.

Φλεγμονώδεις Παθήσεις Λεπτού Εντέρου

Α Γενικά - Αιτιοπαθογένεια

Οι φλεγμονώδεις παθήσεις του λεπτού εντέρου, μπορούν να διαχωριστούν αδρά σε δύο μεγάλες κατηγορίες: **ειδικές**, στις οποίες αναγνωρίζεται και ταυτοποιείται ο αιτιολογικός μικροοργανισμός που προκαλεί τις αλλοιώσεις (π.χ. φυματίωση) και **μη ειδικές**, όπου η φλεγμονή καθορίζεται από το είδος των κυττάρων της φλεγμονώδους διήθησης αλλά δεν αναγνωρίζεται λοιμώδης αιτιολογικός παράγοντας (π.χ. ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn).

Η παθογένεια της εντερικής λοίμωξης εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες που σχετίζονται τόσο με τον βλαπτικό παράγοντα, όσο και με τον ξενιστή.

Στον Πίνακα 5 αναφέρονται τα παθογόνα βακτηρίδια και ιοί που ευθύνονται για τις φλεγμονές του λεπτού και του παχέος εντέρου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Παθογόνα λεπτού και παχέους εντέρου

Βακτηρίδια

Αερομανάς

Ελικοβακτηρίδιο

Χλαμύδια

Κλωστιρίδια (*difficile*, *spticum*, *perfringens*)

Ιοί

Αδενοϊοί

Αστροϊοί

Κυτταρομεγαλοϊός

Ιός του έρπητα

Ροταϊοί



Μυκοβακτηρίδιο *avium intracellulare*
Μυκοβακτηρίδιο παραφυματίωσης
Ναιστέρεια γονόρροιας
Σαλμονέλλα
Σιγκέλλα
Σταφυλόκοκκος χρυσιζών
Τρεπόνιμα ωχρό
Δονάκιο χολέρας
Μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης
Εσχερίσια κόλου

Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς με εντερική λοίμωξη εμφανίζονται συνήθως με οξεία, διάρροια - υδαρή ή με πρόσμιξη αίματος, πύου, ή βλέννας - συστηματικά συμπτώματα ή με χρόνια διάρροια και δυσαπορρόφηση.

Βακτηριδιακές λοιμώξεις

Δωδεκαδακτυλίτιδα

Είναι κοινό εύρημα σε ασθενείς με δυσπεψία. Οφείλεται συνήθιστα στο Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.

Μικροσκοπικά, σε ήπιες καταστάσεις, παρατηρούνται: οίδημα και αύξηση των πλασματοκυττάρων καθώς και μικρή ενδοεπιθηλιακή παρουσία ουδετερόφιλων. Σε σοβαρές καταστάσεις, ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι πολύ αυξημένος, τα πλασματοκύτταρα λιγότερα ενώ συνυπάρχει και ατροφία των λαχνών και παρουσία γαστρικής μετάπλασης.

Φυματίωση

Η φυματίωση του εντέρου μπορεί να είναι πρωτοπαθής (σπάνια) ή δευτεροπαθής (συχνή). Περίπου το 40% των ασθενών με φυματίωση του γαστρεντερικού σωλήνα, έχουν γνωστή φυματίωση πνευμόνων.

Μακροσκοπικά, η κατανομή της νόσου ακολουθεί την τοπογραφία του λεμφικού ιστού στο λεπτό έντερο, με αυξημένη εντόπιση προχωρώντας από τη νήσιδα προς τον ειλεό. Τα φυματιώδη έλκη



είναι πολλαπλά και κυκλοτερή (ελλειψοειδή), εγκάρσια προς τον επιμήκη άξονα του εντέρου. Οι λεμφαδένες διογκώνονται. Σε χρόνιες καταστάσεις, προκαλούνται στενώσεις από την ανάπτυξη συνδετικού ιστού. Τότε υπάρχει πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης από τη νόσο του Crohn.

Μικροσκοπικά, αναγνωρίζονται τα τυπικά φυμάτια με κεντρική τυροειδή νέκρωση. Γενικά η εικόνα είναι όμοια με τη φυματίωση οποιουδήποτε άλλου οργάνου. Σ' αυτά, είναι δυνατόν με την ειδική χρώση Ziehl-Nielsen να παρατηρηθούν τα μυκοβακτηρίδια.

Τυφοειδής Πυρετός

Οφείλεται στο βάκιλλο Σαλμονέλλα του τύφου. Πηγή μόλυνσης είναι το νερό και οι τροφές. Σπανίζει στο Δυτικό κόσμο ενώ απαντάται ακόμα στην Αφρική και σε άλλες υπανάπτυκτες χώρες. Η βλάβη αφορά κυρίως στις Παυέριες πλάκες, τα μονήρη λεμφοζήδια του λεπτού και ελάχιστα στο παχύ έντερο.

Μακροσκοπικά, παρατηρούνται ωοειδείς εξελκώσεις, παράλληλες προς τον επιμήκη άξονα του εντέρου, σε αντίθεση μ' εκείνες της φυματίωσης που είναι εγκάρσιες. Χαρακτηριστικά, προεξέχουν από το βλεννογόνο και είναι σαφώς περιγεγραμμένες με σκοτεινό μαύρο χρώμα στη βάση τους. Στις περισσότερες περιπτώσεις, παρατηρείται συνήθως πλήρης αποκατάσταση του βλεννογόνου, χωρίς ίνωση ή στενώσεις.

Μικροσκοπικά, τα τυφοειδή έλκη χαρακτηρίζονται περισσότερο από έντονη φλεγμονώδη μονοπυρηνική διήθηση, ή από τροποποιημένα ιστιοκύτταρα παρά από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρινα. Η συρροή των ελκών αυτών, έχει σαν αποτέλεσμα τη νέκρωση και απόπτωση του βλεννογόνου. Παρόμοιες νεκρώσεις αναγνωρίζονται και στους λεμφαδένες.

Οι σπουδαιότερες επιπλοκές είναι: διάτρηση του εντέρου (στον τελικό ειλεό συνήθως) και αιμορραγία. Η διάτρηση, σε ποσοστό 25% και 33%, ευθύνεται για το θάνατο από τυφοειδή πυρετό που συμβαίνει μεταξύ πρώτης και τρίτης εβδομάδας. Άλλες σπάνιες επιπλοκές, είναι: τυφοειδής χολοκυστίτιδα, σπληνομεγαλία, μυοκαρδίτιδα, παραλυτικός ειλεός.



Λοιμώξεις από Υερσίνια

Το γένος της Υερσίνιας περιλαμβάνει τέσσερα είδη, εκ των οποίων τα δύο, η Υερσίνια η εντεροκολιτική (*Y. enterocolitica*) και της ψευδοφυματίωσης (Υερσίνια *pseudotuberculosis*) προκαλούν σοβαρές γαστρεντερολογικές βλάβες στον άνθρωπο. Και τα δύο είδη, ευθύνονται για τις βλάβες οξείας κοκκιωματώδους μεσεντερικής λεμφαδενίτιδας με ή χωρίς συμμετοχή του τελικού ειλεού και της σκωληκοειδούς απόφυσης. Αν και η Υερσίνια η εντεροκολιτική προσβάλλει τον τελικό ειλέο, συνήθως προκαλεί οξεία αυτοπεριοριζόμενη κολίτιδα που μοιάζει με εκείνη άλλων διηθητικών παθογόνων μικροοργανισμών. Οι βλάβες του τελικού ειλεού μοιάζουν με εκείνες του τυφοειδούς πυρετού.

Μικροσκοπικά, κάτω από τα έλκη αναγνωρίζονται άφθονες αποικίες Gram αρνητικών βακτηριδίων, μαζί με άφθονα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα. Αυτά τα δύο στοιχεία βοηθούν στη διαφορική διάγνωση της κολίτιδας από Υερσίνια από την εντεροκολίτιδα που οφείλεται στον τυφοειδή πυρετό. Αν και η ιστολογική εικόνα είναι έντονα υπαινικτική της νόσου, η απομόνωση του μικροοργανισμού από τα κόπρανα, λεμφαδένες, αίμα ή περιτοναϊκό υγρό, θέτει ασφαλώς τη διάγνωση.

Νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Μία ομάδα ελκωτικών και νεκρωτικών καταστάσεων που παρατηρούνται στη νήστιδα και στον τελικό ειλέο, αναφέρονται ομαδικά με τον όρο "νεκρωτική εντερίτιδα" ή *νεκρωτική εντεροκολίτιδα*. Είναι λοιμώξεις που οφείλονται σε διάφορα παθογενετικά αίτια. Τα συνηθέστερα είναι: ισχαιμική νόσος, λοίμωξη από διάφορα μικρόβια ή ιούς, αλλόγιστη χρήση αντιβιοτικών. Ο εντερικός βλεννογόνος ανεξαρτήτως αιτίου, εμφανίζει τις ίδιες αλλοιώσεις που χαρακτηρίζονται *μικροσκοπικά* από:

νέκρωση επιφανειακών κυττάρων του καλυπτικού επιθηλίου του βλεννογόνου και παρουσία στην ίδια θέση ψευδομεμβρανών. Οι τελευταίες, αποτελούνται από *ινική, νεκρωμένα κύτταρα και λίγα πολυμορφοπύρρηνα*. Στο χαλαρό υπόστρωμα του βλεννογόνου παρατηρούνται *ελαφρό οίδημα, υπεραιμία, και ήπιες συνήθως φλεγμονώδεις διηθήσεις*.



Ηωσινοφιλική εντερίτιδα και γαστρεντερίτιδα

Συνήθως συνυπάρχει με εκσεσημασμένη περιφερική ηωσινοφιλία και φαινόμενα αλλεργίας. Τα κυριότερα συμπτώματα είναι: διάρροιες, στεατόρροια και εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών.

Μικροσκοπικά, προσβάλλεται διάχυτα το εντερικό τοίχωμα από πυκνή φλεγμονώδη διήθηση, αποτελούμενη από άφθονα ηωσινόφιλα. Συνυπάρχουν και άλλοι κυτταρικοί πληθυσμοί σε άλλοτε άλλη αναλογία, έντονη αγγειοβρίθεια, και σε μερικές περιπτώσεις νεκρωτικά κοκκιώματα και αγγειίτιδα.

Λοιμώξεις οφειλόμενες σε μύκητες

Είναι σπάνιες στο λεπτό έντερο και αναπτύσσονται δευτεροπαθώς, σε έδαφος άλλων βαρειών καταστάσεων ανοσοκαταστολής όπως AIDS, μακρά λήψη κορτικοστεροειδών, αντιβιοτικών κλπ. Οφείλονται συνήθως σε επιλοίμωξη από Candida και ιστόπλασμα.

Παρασιτικές λοιμώξεις

Μεγάλος αριθμός παρασίτων (πρωτοζώων ή ελμίνθων) μπορεί να εγκατασταθεί στη νήστιδα και τον ειλεό. Τα κύρια συμπτώματα είναι καταβολή των δυνάμεων, κοιλιακό άλγος, διάρροια και αναιμία. *Η ιστολογική εικόνα δεν είναι ειδική και συνήθως οι βλάβες είναι ήπιες. Η διάγνωση τίθεται από την εξέταση κοπράνων σε συνδυασμό με τα κλινικά ευρήματα.*

Τα συχνότερα παράσιτα είναι: Ασκαρίδα, Αγκυλόστομα, Καπιλλάρια, Ταινία, Τζάρντια λάμβλια, Κρυπτοσπορίδια και Ισόσπορα (Εικ. 22).

Σύνδρομο Δυσαπορρόφησης

Γενικά - Αιτιοπαθογένεια

Σαν σύνδρομο δυσαπορρόφησης χαρακτηρίζεται οποιαδήποτε κατάσταση κατά την οποία υπάρχει διαταραχή στην απορρόφηση κάθε συστατικού από τον εντερικό βλεννογόνο. Η απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών είναι ενεργητική διαδικασία που επιτυγχάνεται μέσω του επιθηλίου του βλεννογόνου και αφορά κυρίως τη μεταφορά ύδατος και ηλεκτρολυτών. Ενώ σχεδόν όλες οι ουσίες απορροφώνται σε οποιοδήποτε τμήμα του λεπτού εντέρου, οι βιταμί-



νη Β12 απορροφείται μόνο στον ειλεό, όπως και τα χολικά άλατα ενώ ο σίδηρος από το δωδεκαδάκτυλο. Ακόμα, σε περιπτώσεις λεμφικής απόφραξης, τα αποτελέσματα της δυσαπορρόφησης μπορούν να συνδυαστούν με απώλεια πρωτεϊνών στον εντερικό αυλό (**εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεΐνης**). Τα αίτια του σύνδρομου δυσαπορρόφησης δεν περιορίζονται μόνο στο λεπτό έντερο. Πεπτικές διαταραχές που οφείλονται σε ηπατοχολική νόσο, παγκρεατικά νοσήματα, τροπική στεατόρροια, εμπλέκονται επίσης, εμφανίζοντας γεωγραφική κατανομή. Γενικά, όποια και αν είναι η αιτία, πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής κατά μήκος του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου, εφόσον εμμένει και είναι εκτεταμένη, είναι δυνατόν να προκαλέσει σύνδρομο δυσαπορρόφησης.

Στον Πίνακα 6 (σελ. 166), αναφέρονται διάφοροι πιθανολογούμενοι μηχανισμοί των δυσαπορροφητικών συνδρόμων.

Η σημασία της εντερικής βιοψίας στο Σύνδρομο Δυσαπορρόφησης

Με την τελειοποίηση των εύκαμπτων ινο-οπτικών ενδοσκοπίων, είναι δυνατόν να προσεγγισθεί το λεπτό έντερο και να ληφθούν βιοψίες από διάφορα σημεία του βλεννογόνου του, με όσον το δυνατόν μικρότερο κίνδυνο ή δυσανεξία από τους ασθενείς.

Με τον τρόπο αυτό, η μακροσκοπική εικόνα μέσω του γαστροσκοπίου δείχνει απουσία σε άλλοτε άλλο βαθμό των πτυχών του βλεννογόνου. Στη συνέχεια, η λήψη βιοψιών και η ιστολογική εξέτάσή τους, μπορεί να εκτιμήσει και να καθορίσει με ακρίβεια την απουσία ή παρουσία δυο σημαντικών βλαβών:

1. Αρχιτεκτονική διαταραχή των λαχνών (παρουσία ατροφίας, μερικής ατροφίας, ολικής ατροφίας ή όχι, ελάττωση του ύψους τους, του αριθμού των εντεροκυττάρων, αλλαγή της μορφολογίας τους, παρουσία υπερπλασίας ή όχι κρυπτών του Lieberkuhn), (Εικ. 23α, β).

2. Αποκάλυψη τυχόν μικροοργανισμών στον εντερικό αυλό, παρουσία ανωμάλων φλεγμονωδών διηθημάτων στο χαλαρό υπόστρωμα του βλεννογόνου, ή ακόμα υλικού (αμυλοειδές), καθώς και ενδεχόμενη διαταραχή στην αγγείωση του βλεννογόνου (αιματικά αγγεία, λεμφαγγεία).



Η ατροφία των εντερικών λαχνών διακρίνεται ιστολογικά σε:

μερική ατροφία: λάχνες κοντύτερες και φαρδύτερες (ευρύτερες), παρουσία αναστομώνσεων μεταξύ τους (γεφυρών), υπερπλασία κρυπτών Lieberkuhn, και

υφολική ατροφία: λάχνες περισσότερο αποπλατυσμένες (πολύ κοντύτερες), συνενωμένες μεταξύ τους, με αποτέλεσμα τη σχεδόν πλήρη επιπέδωση του εντερικού βλεννογόνου. Οι κρύπτες Lieberkuhn είναι μέσα σε φυσιολογικά όρια. Λόγω της αποπλάτυνσης των λαχνών, υπάρχει σημαντική ελάττωση του συνολικού πάχους του βλεννογόνου. Στο χαλαρό υπόστρωμα του τελευταίου, αναγνωρίζονται πυκνές λεμφοπλασματοκυτταρικές φλεγμονώδεις διηθήσεις.

Εκτός από τον ατροφικό τύπο αλλοιώσεων των λαχνών, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν και υπερπλαστικές ή υποπλαστικές αλλοιώσεις ταυτόχρονα, όπως:

1. ατροφία λαχνών (ελάττωση του ύψους τους) με υποπλασία κρυπτών,

2. υπερπλασία λαχνών και κρυπτών.

Κοιλιοκάκη (Coeliac disease)

Περιλαμβάνει όπως φαίνεται από τα παραπάνω, την **τροπική και μη-τροπική στεατόρροια** και την **εντεροπάθεια από γλουτένη**. Χαρακτηρίζεται εξ ολοκλήρου από επιπεδωμένο βλεννογόνο και δραματική βελτίωση, τόσο κλινική, όσο και ιστολογική, μετά την άρση του αιτίου (δίαιτα ελεύθερη γλουτένης).

Η παθογένεια της νόσου είναι άγνωστη. Δύο κύριες υποθέσεις υπάρχουν σήμερα: η έλλειψη ενός ενζύμου και μία ανοσολογικού τύπου εξεργασία, ρυθμιζόμενη γενετικά. Έχουν αποκαλυφθεί αντισώματα κατά της γλοιαδίνης (τοξικού τμήματος της γλουτένης) αλλά η σημασία τους παραμένει σκοτεινή. Πάντως, όποιος και να είναι ο αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός, το αποτέλεσμα είναι η ελάττωση του χρόνου ζωής των επιθηλιακών κυττάρων της νήστιδας.

Επιπλοκές της νόσου -εφόσον είναι μακροχρόνια- είναι η ανάπτυξη εντερικού κακοήθους λεμφώματος (σπάνια), η χρόνια μη ειδική ελκωτική δωδεκαδακτυλίτιδα, νηστίτιδα, ειλεΐτιδα, με έντονα κοιλιακά άλγη, πυρετό στο έδαφος συνδρόμου δυσανορρόφησης και η ανάπτυξη καρκινώματος.



Τροπική στεατόροια (Tropical sprue)

Είναι εντελώς διαφορετική κατάσταση. Ενδημεί σε τροπικές χώρες, δεν έχει σχέση με την παρουσία γλουτένης και ανταποκρίνεται στη χορήγηση φυλικού οξέος, βιταμίνης B12 και ευρέως φάσματος αντιβιοτικών.

Νόσος του Whipple (Εντερική λιποδυστροφία)

Είναι νόσος που δεν περιορίζεται μόνον στον εντερικό σωλήνα αλλά μπορεί να προσβάλλει και άλλα όργανα. Εμφανίζεται κυρίως σε άνδρες μέσης ηλικίας, με συμπτωματολογία στεατόροιας, καχεξίας και μεταναστευτικής πολυαρθραλγίας. Η αιτιοπαθογένειά της είναι σκοτεινή. Μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί αν πρόκειται για ειδική νόσο ή αν είναι αποτέλεσμα ενός μοναδικού βακτηριδίου, ικανού για ενδοκυττάριο πολλαπλασιασμό ή ενός απλού μικροοργανισμού μέσα σε ένα ξενιστή με ελαττωματική ανοσολογική απάντηση.

Πράγματι, έχει πρόσφατα αποδειχθεί ανώμαλη φαγοκυτταρική ικανότητα, αυξημένος αριθμός ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων, ελαττωμένος ο λόγος των CD4/CD8 λεμφοκυττάρων και αυξημένος ο λόγος των πλασματοκυττάρων IgM/IgA στο χαλαρό υπόστρωμα του βλεννογόνου.

Μικροσκοπικά, παρατηρούνται άφθονα μακροφάγα μέσα στο χαλαρό υπόστρωμα του βλεννογόνου, εναλλασσόμενα με κενούς χώρους, που καταστρέφουν την αρχιτεκτονική δομή των λαχνών. Στο κυτταρόπλασμά τους υπάρχει υλικό ανθεκτικό στη χρώση PAS-διαστάση, που με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έχει αποδειχθεί ότι αντιστοιχεί σε φαγοκυτταρωμένα μικρόβια. Τέτοια κύτταρα, αναγνωρίζονται επίσης και στον υποβλεννογόνο χιτώνα, σε επιχώριους ή απομακρυσμένους λεμφαδένες και ακόμα στο μυελό των οστών, (Εικ. 23γ).

Νόσος του Crohn

Η νόσος που περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Crohn και φέρει το όνομά του (ν. του Crohn), θεωρήθηκε αρχικά ότι προσβάλλει μόνον τον τελικό ειλεό (τελική ειλεΐτιδα). Τώρα, είναι πλέον γνωστό ότι προσβάλλει οποιοδήποτε σημείο του γαστρεντερικού σωλήνα και ιδιαίτερα το παχύ έντερο και την ορθοπρωκτι-



κή περιοχή. Για λόγους καθαρά πρακτικούς λοιπόν, περιγράφεται στο κεφάλαιο του Παχέος εντέρου: "φλεγμονώδης νόσος του εντέρου" μαζί με την ελκώδη κολίτιδα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6 Αίτια Δυσασπορρόφησης

Νόσος	Μηχανισμός
<p>Ηπατο-χολική νόσος, παγκρεατίτιδα, χειρουργική επέμβαση στομάχου Διαιτητικοί παράγοντες (στεατόρροια), τροπική στεατόρροια, μεταλοιμώδης δυσασπορρόφηση, ν. Crohn, αμυλοείδωση, φάρμακα, λέμφωμα (GALT), νόσος Whipple, παρασιτικά νοσήματα, ανοσοανεπάρκειες, φυματίωση</p>	<p>Ανεπαρκής πέψη Καταστροφή εντερικού βλεννογόνου</p>
<p>Σ. Zollinger-Elison, Σ. καρκινοειδούς, συστηματική μαστοκυττάρωση, χρόνια επινεφριδιακή ανεπάρκεια</p>	<p>Ενδοκρινικές διαταραχές</p>
<p>αβήττα-λιποπρωτεΐναιμία, ανεπάρκεια δισσακχαριδασών</p>	<p>Βιοχημική ανωμαλία</p>
<p>Εντερεκτομή ή by-pass</p>	<p>Ανεπαρκής επιφάνεια</p>
<p>Μεσεντερική αγγειακή ανεπάρκεια, Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, Συμπιεστική περικαρδίτιδα</p>	<p>Κυκλοφορικές διαταραχές</p>
<p>Εντερική λεμφαγγειεκτασία</p>	<p>Λεμφική απόφραξη</p>
<p>Σύνδρομο τυφλής έλικας, εκκολπωμάτωση νήστιδας, χρόνια εντερική απόφραξη, προοδευτική συστηματική σκλήρυνση</p>	<p>Αλλαγή εντερικής χλωρίδας</p>



Νεοπλάσματα του Λεπτού Εντέρου

Το λεπτό έντερο, παρά το ότι είναι το μακρύτερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, είναι σημαντικά ανθεκτικό στην ανάπτυξη νεοπλασμάτων, σε σχέση με τα υπόλοιπα. Μόλις το 5% όλων των όγκων του γαστρεντερικού σωλήνα αναπτύσσονται σ' αυτό και τούτο δεν είναι περίεργο, αν σκεφθεί κανείς ότι α) η δίοδος των τροφών είναι γρήγορη κι επομένως ο βλεννογόνος του δεν έχει τη δυνατότητα να εκτίθεται για πολύ στα καρκινογόνα των τροφών, β) η μικροβιακή του χλωρίδα είναι σαφώς μικρότερη από εκείνη του παχέος εντέρου, γ) τα ένζυμα ενδεχομένως στο λεπτό είναι ισχυρότερα εκείνων του παχέος, δ) η ανανέωση του βλεννογόνου είναι μικρότερη εκείνης του στομάχου και του παχέος (μικρό πολλαπλασιαστικό δυναμικό) και ε) η παρουσία του λεμφικού ιστού του βλεννογόνου του (πλάκες Peyer), έχουν μέγιστη σημασία στην ανοσολογική επαγρύπνυση του οργάνου αυτού.

Γενικά, τα νεοπλάσματα του λεπτού εντέρου ταξινομούνται σε *καλοήθη και κακοήθη, επιθηλιακά και μεσεγχυματικά*, ενώ μία άλλη ομάδα περιλαμβάνει τα καρκινοειδή, τα οποία αποτελούν μέρος του διάχυτου νευροενδοκρινικού συστήματος (ADUD).

Καλοήθη επιθηλιακά νεοπλάσματα

Τα συνηθέστερα καλοήθη επιθηλιακά νεοπλάσματα -μολονότι αρκετά σπάνια- είναι τα **αδενώματα**. Επειδή απαντούν κατά κύριο λόγο στο παχύ έντερο, περιγράφονται εκτενώς εκεί.

Στο σύνδρομο Peutz-Jeghers, που είναι κληρονομική διαταραχή μεταβιβαζόμενη κατά τον αυτόσωμο κυρίαρχο χαρακτήρα, παρατηρούνται *εντερικοί πολύποδες, μελάγχρωση των βλεννογόνων του στόματος, προσώπου, παλαμών και πελμάτων, καθώς και περιγεννητικής περιοχής*. Οι πολύποδες είναι συνηθέστεροι στο εγγύς τμήμα του λεπτού εντέρου και σπανιότερα στο στομάχο και στο παχύ έντερο. Θεωρούνται αμαρτωματώδους αρχής και όχι αληθή νεοπλάσματα.

Τα κυριότερα συμπτώματα, στο 1/4 των ασθενών, είναι απόφραξη ή συστροφή. Η υποψία της διάγνωσης τίθεται συνήθως από την παρουσία και μόνο της μελάγχρωσης σε ασυμπτωματικό



κατά τα άλλα ασθενή. Σε μερικές περιπτώσεις όμως, εμφανίζεται αιμορραγία με συνοδό αναιμία.

Μακροσκοπικά, δεν διαφέρουν από οποιοδήποτε άλλο αδένωμα.

Μικροσκοπικά, αποτελούνται από διακλαδιζόμενες αναστομώσεις λείων μυικών ινών της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας, επάνω στις οποίες στηρίζεται το αδενικό επιθηλιακό στοιχείο του πολύποδα.

Η όλη εικόνα, θυμίζει δένδρο, τα κλαδιά του οποίου είναι ο λείος μυϊκός ιστός και το φύλλωμα είναι το αδενικό στοιχείο.

Κακοήθης εξαλλαγή συμβαίνει στο 3% των περιπτώσεων περίπου. Ασθενείς με σύνδρομο P-J είναι δυνατόν να αναπτύξουν και άλλα κακοήθη νεοπλάσματα, όπως ωθηκών, τραχήλου μήτρας, μαστού κ.λ.π.

Καλοήθη και κακοήθη μεσεγχυματικά νεοπλάσματα

Ισχύουν τα όσα ήδη έχουν περιγραφεί στους στρωματικούς όγκους του στομάχου. Οι περισσότεροι αναπτύσσονται σε ενήλικες και σπάνια μόνο στα παιδιά και έχουν ιστολογική διαφοροποίηση προς λείες μυϊκές ίνες.

Είναι μονήρεις, σπανιότερα πολλαπλοί.

Μακροσκοπικά, συνήθως είναι αδρά περιγράπτοι, υποβλεννογόνιοι ή υπορογόνιοι και εφόσον προσλάβουν μεγάλες διαστάσεις, τα συμπτώματα που προκαλούν, είναι μικροσκοπική ή μακροσκοπική αιμορραγία, απόφραξη, συστροφή, ή ακόμα και διάτρηση.

Ισχύει και εδώ η διάκρισή τους -με ιστολογικά κριτήρια- σε **καλοήθη, οριακής κακοήθειας και κακοήθη**.

Εδώ, θα πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερα ότι οποιοσδήποτε στρωματικός όγκος του λεπτού εντέρου θα πρέπει να θεωρείται κακοήθης ή τουλάχιστον οριακής κακοήθειας (ακαθόριστης βιολογικής συμπεριφοράς), εφόσον παρατηρηθεί οποιοδήποτε από τα παρακάτω κριτήρια:

1. μέγεθος μεγαλύτερο των 5 εκ.
2. παρουσία πρόσφατης νέκρωσης
3. εκτεταμένη ενδοογκική αιμορραγία



4. μεγάλη κυτταροβρίθεια

5. μεγάλη κυτταρολογική ατυπία ή αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα

($> \dot{\eta} = 5$ μιτώσεις ανά 10 οπτικά πεδία μεγάλης ισχύος)

Κακοήθη επιθηλιακά νεοπλάσματα

Αδενοκαρκίνωμα

Η επίπτωσή του είναι πολύ σπάνια στο λεπτό έντερο (περίπου 50 φορές λιγότερο συχνό από ότι στο παχύ). Το 50% των πρωτοπαθών αδενοκαρκινωμάτων εμφανίζεται στο δωδεκαδάκτυλο, στην περιοχή του φύματος Vater. Δευτεροπαθής ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος παρατηρείται σε έδαφος νόσου του Crohn, σύνδρομου Peutz-Jeghers, δυσαπορρόφησης, σε θέσεις ειλεοστομίας, νόσου von Recklinghausen.

Μακροσκοπικά, είναι μονήρες, έχει θηλώδη συνήθως ή πολυποειδή εμφάνιση, αναπτυσσόμενο δακτυλιοειδώς στο εντερικό τοίχωμα, με αποτέλεσμα την απόφραξη του αυλού και εκσεσημασμένη διάταση του προς τα εγγύς της βλάβης, εντερικού σωλήνα.

Μικροσκοπικά, είναι συνήθως μέτριας διαφοροποίησης, με παραγωγή βλέννας και ανοσοϊστοχημική έκφραση CEA, λυσοζύμης, και σε άλλοτε άλλο βαθμό νευροενδοκρινικών δεικτών (χρωμογρανίνη, σεροτονίνη κ.λ.π.)

Η πρόγνυσή του είναι φτωχή, γιατί συνήθως τα περισσότερα από αυτά τα νεοπλάσματα, αποκαλύπτονται σε προχωρημένο στάδιο, με παρουσία ήδη λεμφαδενικών μεταστάσεων. Έτσι, το 88% των ασθενών με λεμφαδενικές μεταστάσεις, πεθαίνουν γρήγορα. Η ολική 5-ετής επιβίωση είναι μικρότερη από 20%.

Καρκινοειδείς όγκοι

Με το γενικό όρο "καρκινοειδείς όγκοι" περιγράφεται ομάδα νεοπλασμάτων χαμηλής κακοήθειας που προέρχονται από το διάχυτο ενδοκρινικό σύστημα, εκτός από πάγκρεας και τα κύτταρα C του θυρεοειδούς. Περιλαμβάνουν κύτταρα που εκκρίνουν οποιοδήποτε πεπτίδιο, μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα. Οι περισσότεροι όγκοι εκκρίνουν σεροτονίνη, (Εικ. 26).



Αποτελούν λιγότερο από 1% των όγκων και περίπου το 20% όλων των κακοήθων όγκων του γαστρεντερικού σωλήνα, ενώ η μεγαλύτερη επίπτωσή τους αφορά στη σκωληκοειδή απόφυση και στο λεπτό έντερο (35-40%). Αξίζει να σημειωθεί ότι 2% των καρκινοειδών του λεπτού, αναπτύσσονται σε εκκόλπωμα Μέκελ και ακολουθεί η νήσιδα και το άπω τμήμα του δωδεκαδακτύλου.

Γενικά, το κακόηθες δυναμικό τους σχετίζεται με το μέγεθός τους. Όγκοι με διάμετρο μικρότερη του 1 εκ. σπάνια είναι κακοήθεις. 50% των όγκων μεγίστης διαμέτρου μεταξύ 1 και 2 εκ. μεθίστανται όπως και το 80% των όγκων που είναι μεγαλύτεροι από 2 εκ.

Μακροσκοπικά, οι τυπικοί μικροί καρκινοειδείς όγκοι εμφανίζονται με τη μορφή μικρών κίτρινων υποβλεννογόνιων οζιδίων, καλυπτόμενοι από το βλεννογόνο. Εκείνοι που έχουν μεγαλύτερο μέγεθος είναι πολυποειδείς, ενδοτοιχωματικοί και συχνά διηθητικοί με συνοδό εξέλκωση. Και πάλι, η επιφάνεια διατομής τους έχει φωτεινό κίτρινωπό χρώμα, που φαίνεται μετά από μονιμοποίηση σε φορμόλη και όχι σε φρέσκο υλικό.

Μικροσκοπικά, τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι ομοιόμορφα, με μικρό στρογγυλό πυρήνα, μικρό πυρήνιο και λίγο σχετικά, ηωσινοφιλικό, κοκκιώδες κυτταρόπλασμα. Διατάσσονται σε φωλεές, ταινίες, δοκίδες ή ψευδοροδακοειδείς σχηματισμούς με συχνή περιφερική πασσαλωτή διάταξη των πυρήνων.

Μικροσκοπικοί τύποι καρκινοειδών όγκων

Εκτός από την παραπάνω "τυπική" μορφολογία του καρκινοειδούς, έχουν παρατηρηθεί και άλλα πρότυπα αρχιτεκτονικής δομής του όγκου, μερικά από τα οποία μπορεί να δημιουργήσουν διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα από αδenoκαρκίνωμα και βέβαια έχουν διαφορετική βιολογική συμπεριφορά, επιθετικότερη από εκείνη των τυπικών μορφών.

Έτσι, διακρίνουμε τους τύπους: **A, B, C, D**, και **E** που αντίστοιχα έχουν πρότυπο ανάπτυξης, **νησιδιακό** (νεοπλασματικά κύτταρα σε νησίδες), **δοκιδώδες** (σε δοκίδες), **αδενικό** (σε αδενικούς σχηματισμούς), **αδιαφοροποίητο** και **μικτό**. Σημειώνεται ότι καρκινοειδείς όγκοι με αδενικό κυρίως πρότυπο ανάπτυξης, ονομάζονται



αδενοκαρκινοειδή και υποδιαιρούνται σε τύπους: **σωληνώδη** και **"εκ σφραγιστήρων δακτυλίου - signet-ring"**.

Ιστοχημικοί και Ανοσοϊστοχημικοί δείκτες

Οι καρκινοειδείς όγκοι με ιστοχημικές χρώσεις, είναι αργενταφφινικοί και εκφράζουν *θετικότητα στον άργυρο* (διαζο-θετικότητα) και αρνητικότητα στις χρώσεις βλέννας. Ανοσοϊστοχημικά, εκφράζουν νευροενδο-κρινικούς δείκτες : *χρωμογραννίνη, Leu7, NSE* (ειδική των νευρώνων ενολάση), *συναπτοφυσίνη* και *σεροτονίνη*. Επιπλέον, είναι δυνατόν -σε άλλοτε άλλο βαθμό- να εκφράζουν και ένα φάσμα πεπτιδικών ορμονών, όπως: *γαστρίνη, σωματοστατίνη, μομπεσίνη κ.λ.π.* Το *καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA)*, εκφράζεται στην περίπτωση των αδενοκαρκινοειδών.

Η ολική 5-ετής πρόγνωση ενός καρκινοειδούς του λεπτού εντέρου κυμαίνεται μεταξύ 50-65% και εξαρτάται από το εάν ο όγκος περιορίζεται ή όχι στο εντερικό τοίχωμα κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Στην πρώτη περίπτωση, η 5-ετής επιβίωση ανέρχεται στο 85% και στη δεύτερη είναι μόνον 5%.

Αξίζει να σημειωθεί ότι όγκοι που εκφράζουν ανοσοϊστοχημικά το CEA, έχουν χειρότερη πρόγνωση.

Ενδοκρινικοί όγκοι δωδεκαδακτύλου

Είναι καρκινοειδή, χωρίς να έχουν -παρά μόνο σπάνια- την τυπική ιστολογική εικόνα των καρκινοειδών. Στην ενδοσκόπηση μοιάζουν να είναι υπεγέρσεις του βλεννογόνου, μέγιστης διαμέτρου 5-20 mm και μικροσκοπικά αποτελούνται είτε από κύτταρα G (γαστρινώματα) είτε από κύτταρα D (σωματοστατινώματα). Οι G όγκοι συνήθως συνυπάρχουν με το σύνδρομο Zollinger-Ellison στα πλαίσια πολλαπλής νευροενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN). Οι τελευταίοι, είναι σπάνιοι, εμφανίζονται σπάνια, κυρίως σε μαύρους ασθενείς με νόσο von Recklinghausen.

Σύνδρομο Καρκινοειδούς

Μερικές φορές, είναι δυνατόν οι καρκινοειδείς όγκοι με εκτεταμένες μεταστάσεις στο ήπαρ, να σχετίζονται με ειδική κλινική συμπτωματολογία που ονομάζεται *σύνδρομο καρκινοειδούς*. Αυτό



δημιουργείται από την παραγωγή και έκκριση προς την πυλαία κυκλοφορία, ενεργών βιολογικών ουσιών από τα νεοπλασματικά κύτταρα, και ιδιαίτερα σεροτονίνης. Βέβαια και άλλες ουσίες έχουν ενοχοποιηθεί, όπως ισταμίνη, προσταγλανδίνες και ταχυκινίνες, αλλά το θέμα δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί.

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από κυάνωση του προσώπου και της πρόσθιας επιφάνειας του θώρακα, διαλείπουσα υπέρταση, αίσθημα παλμών, και υδαρή κόπρανα (διάρροιες).

Σπάνια, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί και υπογλυκαιμία (παραγωγή και έκκριση ινσουλίνης από τα νεοπλασματικά κύτταρα).

Λεμφώματα

(Βλέπε: Νεοπλασματικές νόσοι του λεμφικού ιστού)



ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΗΣ ΑΠΟΦΥΣΗ

Στο μέσον του τυφλού, μία επικουρική επιμήκης δομή χωρίς εμφανή λειτουργικότητα, είναι η σκωληκοειδής απόφυση. Έχει μήκος 6-8 εκ., και διάμετρο 0,5-0,7 εκ. Η θέση της ποικίλλει. Το τοίχωμά της είναι ίδιο μ' εκείνο του παχέος εντέρου. Μακροσκοπικά έχει υποκίτρινη χροιά και μικροσκοπικά το επιθήλιό της έχει απορροφητικά κύτταρα, κύτταρα Gobblet, και νευροενδοκρινικά κύτταρα (του τύπου Kultschitsky, στη βάση της) και ελάχιστα κύτταρα Paneth.

Οι διαταραχές στη διάπλασή της περιλαμβάνουν:

- διπλασιασμό (δύο αυλοί, κοινός μυϊκός και ορογόνος χιτώνας)
- συγγενή εκκολπώματα
- αγενεσία (πολύ σπάνια)
- έκτοπη θέση (συχνή) π.χ. κάτω από το ήπαρ

Φλεγμονές

Συνήθως οξεία φλεγμονή (οξεία σκωληκοειδίτιδα), (Εικ. 27). Είναι πολυπαραγοντική. Στην αιτιοπαθογένεια της ενέχονται ιοί, βακτηρίδια κλπ. Είναι το συχνότερο αίτιο οξείας κοιλίας στην παιδική και εφηβική ηλικία. Η παρουσία κοπρολίθων, η υπερπλασία του λεμφικού ιστού, καθώς και οι οξύουροι, ευθύνονται για την απόφραξη του αυλού ή την ανάπτυξη φλεγμονής.

Η έννοια της χρόνιας σκωληκοειδίτιδας αμφισβητείται.

Μικροσκοπικά, μπορεί κανείς να υποθέσει ότι προϋπήρξαν κι άλλες προσβολές στο παρελθόν από την παρουσία υπολειμματικών αλλοιώσεων, όπως: ινολιπώδης αντικατάσταση του υποβλεννογόνιου χιτώνα και παρουσία πολυμορφοπυρήνων ηωσινοφίλων στο χόριο και λεμφοπλασματοκυττάρων στο μυϊκό και ορογόνο χιτώνα.



Απλή βλεννοκήλη σκωληκοειδούς

Η απόφραξη του στομίου της σκωληκοειδούς ή τμήματος του αυλού της, από υπερπαραγωγή βλέννας, οδηγεί σε διάταση μέρους ή όλης της σκωληκοειδούς, γιατί η συσσωρευμένη βλέννα δεν έχει τρόπο διεξόδου. Ο όρος “βλεννοκήλη” περιλαμβάνει επομένως ομάδα καταστάσεων, το αποτέλεσμα των οποίων είναι η συσσώρευση της βλέννας στον αυλό του οργάνου, (Εικ. 28α,β).

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το βλεννώδες κυσταδένωμα και το βλεννώδες κυσταδενοκαρκίνωμα.

Άλλες μορφές σκωληκοειδίτιδας

Περιλαμβάνουν φλεγμονές της σκωληκοειδούς που οφείλονται σε διάφορα αίτια, όπως σε: Φυματίωση, Νόσο του Crohn, Υερσίνια, Ακτινομύκητες Σχιστόσωμα, Οξύουρους, Ελικοβακ-τηρίδια, Αμοιβάδες κλπ.

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

1. Καρκινοειδές

Αντιπροσωπεύει το 85% των όγκων της σκωληκοειδούς. Έχει καλύτερη πρόγνωση από το καρκινοειδές του λεπτού εντέρου και σπάνια, είναι δυνατόν να δώσει μεταστάσεις στο ήπαρ και σε λεμφαδένες. Η θεραπεία εκλογής είναι η απλή σκωληκοειδεκτομή (Εικ. 29α,β).

Εκτός από τον κλασικό τύπο καρκινοειδούς, στη σκωληκοειδή, μπορεί να παρατηρηθεί και ένας άλλος τύπος, το βλεννώδες καρκινοειδές, που αποτελείται από κύτταρα με μορφολογία “σφραγιστήρος δακτυλίου” (“signet ring”).

2. Βλεννώδες κυσταδένωμα

Καλόηθες νεόπλασμα. Αρκετά σπάνιο. Χαρακτηρίζεται από θηλώδη διάταξη των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου στα οποία παρατηρείται κυτταρολογική ατυπία (Εικ. 28γ). Διήθηση του τοιχώματος της σκωληκοειδούς δεν υπάρχει. Εφ’ όσον αναγνωριστεί, τότε η βλάβη ονομάζεται κυσταδενοκαρκίνωμα. Εκτός από τη διήθηση του τοιχώματος από κακοήθεις αδενικούς σχηματισμούς,



συνυπάρχουν επιθηλιακά κύτταρα, ελεύθερα μέσα σε βλέννα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Σ' αυτή την περίπτωση, όταν δηλαδή υπάρχει παρουσία βλέννας μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα, τότε μιλάμε για "ψευδομύξωμα περιτοναίου", και επομένως για εκταταμένη εξεργασία.

Στην περίπτωση που η βλέννα περιορίζεται, περιχαρακωμένη γύρω από τη σκωληκοειδή, δεν χρησιμοποιούμε αυτόν τον όρο.

3. Αδενοκαρκίνωμα

Είναι πολύ σπάνιο και όταν αναπτυχθεί στη σκωληκοειδή, παίρνει συνήθως τη μορφολογία του βλεννώδους κυσταδενοκαρκινώματος. Μιμείται τη συμπτωματολογία της οξείας σκωληκοειδίτιδας. Ακολουθεί το σύστημα διαβάθμισης του αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου. Θεραπεία είναι η δεξιά ημικολεκτομή.



ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ

Στοιχεία Ανατομίας

Το παχύ έντερο απαρτίζεται από 6 συνεχόμενα τμήματα (τυφλό, ανιόν κόλον, εγκάρσιο κόλον, σιγμοειδές και ορθόν (απηυθυσμένο)). Έχει μήκος κυμαινόμενο από 1 μέχρι 1,5 μέτρα. Η όλη δομή του παχέος εντέρου- όπως και του λεπτού- πορεύεται ενδοπεριτοναϊκά, εκτός από το ορθό που καταλήγει στον πρωκτικό σωλήνα και πορεύεται εξωπεριτοναϊκά.

Ιστολογικά, αναγνωρίζονται 4 χιτώνες, όπως και στο λεπτό έντερο.

1. βλεννογόνιος
- 2 υποβλεννογόνιος
- 3 μυϊκός
- 4 ορογόνιος

Ο βλεννογόνιος χιτώνας δεν έχει λάχνες. Φαίνεται βοθριωτός λόγω της παρουσίας των κρυπτών του Lieberkuhn (άνοιγμα των αδενίων στον βλεννογόνο).

Τα είδη κυττάρων που επενδύουν το βλεννογόνο χιτώνα είναι: απορροφητικά κύτταρα, κύτταρα Goblet (ή καλαθοκύτταρα ή καλυκοειδή κύτταρα) ενδοκρινικά κύτταρα, και αδιαφοροποίητα προγονικά κύτταρα, τα οποία ευθύνονται για την ανανέωση του εντερικού επιθηλίου. Τα τελευταία, βρίσκονται στο κατώτερο 1/3 των κρυπτών και μεταναστεύουν προς τα πάνω κατά την αναγέννηση του επιθηλίου, σε χρόνο 3-8 ημερών.

Στο χαλαρό υπόστρωμα του βλεννογόνου που αποτελείται από ινοβλάστες, λείες μυϊκές ίνες, μυοϊνοβλάστες, αγγεία, και νεύρα, αναγνωρίζονται και διάσπαρτα μονοπύρηνα κύτταρα, καθώς και λεμφοζίδια. Αυτά, αποτελούν φραγμό για την είσοδο αντιγόνων και διαφόρων ξένων οργανισμών από τον εντερικό αυλό στο εντερικό τοίχωμα και στην κυκλοφορία. Εκτείνονται από το χαλαρό υπόστρωμα του βλεννογόνου μέχρι και τον υποβλεννογόνο και αυξάνονται σε αριθμό όσο προχωρούμε προς το ορθό.



Νεύρωση

Επιτυγχάνεται μέσω του υποβλεννογονίου πλέγματος του Meissner και του μυεντερικού πλέγματος του Auerbach, που πορεύεται μεταξύ των 2 στιβάδων (κυκλοτερούς και επιμήκους) του μυϊκού χιτώνα.

Αιμάτωση

Γίνεται από κλάδους της άνω μεσεντερίου (τυφλό, ανιόν και δεξί τμήμα εγκαρσίου, μέχρι τη σπληνική καμπή) και της κάτω μεσεντερίου -πέραν της σπληνικής καμπής (αριστερό τμήμα εγκαρσίου, κατιόν, σιγμοειδές, και ένα μεγάλο τμήμα του ορθού). Το κατώτερο τμήμα του παχέος εντέρου αιματώνεται επίσης από τις μέσες και κάτω ορθικές αρτηρίες (κλάδοι των έσω λαγονίων αρτηριών).

Λεμφαγγεία:

Απάγουν τη λέμφο μέσω των παρακολικών λεμφαδένων προς τους ενδιάμεσους λεμφαδένες (στο μέσο τμήμα του μεσεντερίου). Από τους ενδιάμεσους λεμφαδένες η λέμφος πορεύεται στους κεντρικούς (ή κύριους) λεμφαδένες, στη ρίζα του μεσεντερίου (γειτονικά στην άνω και κάτω μεσεντέριο) και σ' όλη την παραορτική λεμφαδενική αλυσίδα.

Τα λεμφαγγεία του ορθού απάγουν τη λέμφο προς τους κάτω μεσεντέριους λεμφαδένες, τους λεμφαδένες της άνω αιμορροϊδικής αλυσίδας, τους υπογάστριους, και τους λεμφαδένες της κοινής λαγονίου αρτηρίας.

Διαταραχές διαπλάσεως: Ατρησία πρωκτού, στένωση, διπλασιασμός, συγγενή εκκολπώματα, κύστεις (εντερογενείς) ετεροτοπία-μετάπλαση (παρουσία π.χ. έκτοπου γαστρικού βλεννογόνου σε κάποια θέση του παχέος εντέρου), αγγειοδυσπλασίες, αμαρτώματα (π.χ. νεανικός πολύποδας) απαντώνται και στο παχύ, όπως και στο λεπτό έντερο.

Ανωμαλίες Νεύρωσης

Η νόσος του Hirschprung είναι συχνή συγγενής ανωμαλία (1:500 νεογέννητα στην Αμερική και 1:20.000-1:30.000 γενικότερα), που οφείλεται σε έλλειψη εναρμονισμού των περισταλτικών κινήσεων του άπω τμήματος του παχέος εντέρου, λόγω έλλειψης



παρασυμπαθητικών γαγγλιακών κυττάρων των νευρικών πλεγμάτων Meissner και Auerbach, και υπετροφικών νευρικών στελεχών στο σιγμοειδές και το ορθό. Το διατεταμένο, υπετροφικό εντερικό τμήμα νευρώνεται φυσιολογικά, ενώ το εστενωμένο είναι το πάσχον αγγλιονικό έντερο. Ο μη συντονισμός λοιπόν μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού έχει σαν αποτέλεσμα την προστενωτική διάταση του εντερικού αυλού.

Η νόσος προσβάλλει κυρίως το σιγμοειδές και το ορθό (80%), μόνο το ανιόν (4%), όλο το παχύ έντερο, (13%) και πολύ σπάνια όλο το λεπτό και το παχύ έντερο (1%).

Η διάγνωση τίθεται με βιοψία ορθού, όπου παρατηρείται απουσία γαγγλιακών κυττάρων και παρουσία υπετροφικών νευρικών στελεχών στον υποβλεννογόνιο χιτώνα.

Τα συμπτώματα που αρχίζουν λίγο μετά τη γέννηση, περιλαμβάνουν, ανάλογα με την ένταση της νόσου, δυσκοιλιότητα, τυμπανισμό, εντερική απόφραξη και εντεροκολίτιδα. Η τελευταία, μπορεί να είναι μοιραία καμιά φορά για τη ζωή.

Στο ιδιοπαθές megacolon, η αιτιολογία είναι άγνωστη. Το έντερο έχει φυσιολογική νεύρωση αλλά είναι διατεταμένο χωρίς παρουσία στένωσης του αυλού.

Εκκολπωμάτωση του σιγμοειδούς κόλου

Μολονότι εκκολπώματα, μονήρη ή πολλαπλά, δυνατόν να δημιουργηθούν σε οποιοδήποτε τμήμα του λεπτού ή του παχέος εντέρου, στο σιγμοειδές είναι συχνότερα και σε ποσοστό 60% αναπτύσσονται μόνον εκεί.

Στο Δυτικό κόσμο είναι συχνότερα και η εμφάνισή τους αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας.

Είναι σχεδόν ανύπαρκτα στην Αμερική και Ν. Αμερική, σπανιότατα στην Ασία. Το είδος της διατροφής ενέχεται στη δημιουργία τους. Πιστεύεται ότι η πλούσια σε ίνες διατροφή, μεγάλου υπολείμματος, δρά προστατευτικά, αν και τα αποτελέσματα των ερευνών δεν είναι εντελώς και μοναδικώς αποκλειστικά.

Εκκολπωματώδης Νόσος Παχέος Εντέρου

Είναι η παρουσία στο αριστερό συνήθως κόλον (σιγμοειδές) και άλλοτε στο δεξιό κόλον, σακκοειδών διευρύνσεων του τοιχώματος



(εκκολπωμάτων). Οφείλονται σε αύξηση και παράταση της μυϊκής σύσπασης του εντερικού τοιχώματος, με αποτέλεσμα τη λόγω ώσεως δημιουργία τους. Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν: φλεγμονή, με αποτέλεσμα *εκκολπωματίτιδα*, συμφύσεις (λόγω χρονιότητας), στενώσεις, αιμορραγία και διάτρηση εντέρου (**Εικ. 30, 31**).

Η διαφορική διάγνωση γίνεται από ελκωτικό διηθητικό αδενοκαρκίνωμα.

Μηχανικές ανωμαλίες

Περιλαμβάνουν: εγκολεασμό, συστροφή, πρόπτωση, παρουσία ξένων σωμάτων, τραυματισμό και το σύνδρομο **μονήρους έλκους**.

Μονήρες έλκος ορθού (ή σύνδρομο μονήρους έλκους)

Είναι μονήρης εξελκωμένη ή πολυποειδής βλάβη, σε απόσταση 4-18 εκ. από το όριο του πρωκτού και συνδυάζεται συχνά με πρόπτωση του βλεννογόνου του ορθού, τραυματισμό ή τοπική ισχαιμία. Προκαλεί πρωκτίτιδα και στενώσεις του κατιόντος κόλου και του ορθού.

Μπορεί να μιμηθεί κλινικά καρκίνωμα ή και νόσο του Crohn. Το ιστολογικό χαρακτηριστικό του είναι η εξέλκωση του βλεννογόνου (επίπεδη ή πολυποειδής) συνοδευόμενη από ινομυώδη στένωση του χαλαρού υποστρώματος του βλεννογόνου.

Μονήρες έλκος του ανιόντος κόλου: Πρόκειται για φλεγμονή μεμονωμένου εκκολπώματος του εγγύς τμήματος του ανιόντος κόλου-τυφλού. Μπορεί να μιμηθεί κλινικά συμπτωματολογία οξείας σκωληκοειδίτιδας.

Φλεγμονώδεις παθήσεις Παχέος Εντέρου

Αποτελούν σημαντικό κεφάλαιο και δύσκολο κλινικοεργαστηριακό πρόβλημα στη Γαστρεντερολογία, γιατί πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από τις δυο μη-ειδικές φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου: **την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn**.

Οι λοιμώδεις κολίτιδες που οφείλονται σε: - καμπυλοβακτηρίδια, σαλμονέλλα, σιγέλλα προκαλούν φαινόμενα δυσεντερίας με παρουσία πρόσμιξης βλέννας και αίματος στα κόπρανα, με αποτέλεσμα να συγχέονται με νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα. Με μόνη την ιστολογική εικόνα, χωρίς τη συνεκτίμηση των μικροβιο-



λογικών εξετάσεων, δεν είναι δυνατή η διάκριση μη φλεγμονώδους από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Λοιμώδεις κολίτιδες: Οφείλονται είτε στα παρακάτω βακτηρίδια: Καμπυλοβακτηρίδιο (jijuni και coli) Σαλμονέλλα (typhi, paratyphi) Σιγκέλλα (dysenteriae, flexneri, doydii, sonnei) Εσχερίσια του κόλου (E. coli), Κλωστηρίδια (c. difficile), Χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, Υερσίνια (Y. enterocolitica), είτε σε Ιούς, Δονάκια (δονάκιο χολέρας) Εντεροϊούς (coxsakie A, B, rotavirus), Πρωτόζωα, Μύκητες, Έλμινθες. Ακόμη σε:

- φυματίωση (προσβάλλει την ειλεοτυφλική βαλβίδα το τυφλό και τη σκωληκοειδή απόφυση)
- σύφιλη-βουβωνικό λεμφοκοκκίωμα (προσβάλλει τον πρωκτό)
- ακτυνομυκητίαση (προσβάλλει το τυφλό και τη σκωληκοειδή απόφυση)
- αμοιβάδωση (προσβάλλει το τυφλό κυρίως και το ορθό).
- σχιστοσωμίαση, (προσβάλλει το αριστερό κόλον και το ορθό) άλλα παράσιτα.

Οι κολίτιδες επομένως μπορεί να είναι οξείες ή χρόνιες, μη φλεγμονώδεις (μη διηθητικές) ή φλεγμονώδεις (διηθητικές).

Στις μη φλεγμονώδεις κολίτιδες, η ιστολογική εικόνα δείχνει οίδημα του βλεννογόνου και ελάχιστη απόκλιση από το φυσιολογικό.

Στις φλεγμονώδεις κολίτιδες, στην οξεία φάση παρατηρούνται ιστολογικά: εξέλκωση του βλεννογόνου, οίδημα, φλεγμονώδεις διηθήσεις με συμμετοχή και πολυμορφοπυρήνων χωρίς όμως δημιουργία ενδοκρυπτικών αποστημάτων.

Στη χρόνια φάση (στάδιο λύσεως) επικρατούν τα λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα.

Πάντως, τονίζεται ότι σε **μικροσκοπικό επίπεδο** η ιστολογική εικόνα εμφανίζει μεγάλο εύρος, που κυμαίνεται από **φυσιολογικό** μέχρι και **μη ειδικού τύπου φλεγμονώδεις διηθήσεις, χωρίς να μπορεί να καθορίσει το είδος του αιτίου.**

Στη **ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα** που οφείλεται στο Clostridium difficile και τις τοξίνες του ή σε μερικά αντιβιοτικά, εκτός από την παρουσία ψευδομεμβρανών επικολημένων στον βλεννογόνο, συνυπάρχουν στοιχεία οφειλόμενα τόσο στη λοίμωξη όσο και στην ισχαιμία. Χαρακτηριστικές είναι οι λευκοκίτρινες πλάκες μεγί-



στης διαμέτρου 1-5 χιλιοστά, σπαρμένες τμηματικά ή σε όλο το μήκος του βλεννογόνου (στο ορθό συνήθως).

Στον Πίνακα 7 αναφέρονται και άλλες μορφές κολίτιδας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7 Μορφές Κολίτιδας

1. Από ιούς μεγαλοκυτταρικών εγκλείστων και απλού έρπητος (AIDS, ανοσοκαταστολή)
2. Γενικές Παρασιτώσεις (οξύουροι - έλμινθες - τριχιουρίαση στρογγυλοειδίαση)
3. Κολλαγονώδης
- 4 Από ακτινοβολία
- 5 Από νοσήματα κολλαγόνου
- 6 Στο Σύνδρομο Αδαμαντιάδη Behcet
7. Μαλακοπλακία
8. Φαγοκοκκιώματα τύπου ξένων σωμάτων
9. Κυστική πνευμάτωση κόλου
10. Εν των βάθει κυστική κολίτιδα
11. Μονήρες έλκος ορθού
12. GVHD (Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστού (Graft Versus Host Disease - GVHD)
13. Ισχαιμική

Ελκώδης κολίτιδα

Γενικά

Η νόσος του Crohn (ν.С.) και η **Ελκώδης Κολίτιδα (Ε.Κ.)** είναι οι σπουδαιότερες μορφές της χρόνιας φλεγμονώδους νόσου του εντέρου στο Δυτικό Κόσμο. Προσβάλλουν νεαρούς ενήλικες με συχνότητα που έχει εκδηλωθεί να είναι μεγαλύτερη από 1 στα 1000 άτομα.

Είναι αγνώστου αιτιολογίας. Επιδημιολογικές μελέτες υπανίσσονται την παρουσία γενετικού παράγοντα και για τις δύο. Διάφοροι τόποι στα χρωμοσώματα 3,7 και 12 έχουν συνδεθεί με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου γενικά, ενώ τόποι στα χρωμοσώματα 2 και 6 συνδέονται μόνο με την ελκώδη κολίτιδα. Σύνδεση γονιδίων στο χρωμόσωμα 16 έχει παρατηρηθεί μόνο στη νόσο του Crohn.

Η ελκώδης κολίτιδα είναι νόσος του αριστερού κόλου (ξεκινά



στην ορθοσιγμοειδική περιοχή συνήθως), ενώ κάποιες φορές αυτοπεριορίζεται στο ορθό με τη μορφή της **ελκώδους πρωκτίτιδας**, και άλλοτε προσβάλλει όλο το παχύ έντερο (πανκολίτιδα).

Η βλάβη αφορά στο βλεννογόνο, δεν είναι διατοιχωματική εκτός από πάρα πολύ σπάνιες περιπτώσεις και συνοδεύεται από εξάρσεις και υφέσεις, με αποτέλεσμα την αντιρροπιστική πάχυνση της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας (Εικ. 32, 33, 34, 35, 36).

Κλινική εικόνα

Χαρακτηρίζεται από επεισόδια διάρροιας με απώλεια αίματος, ανορεξία, κακουχία και ελάττωση βάρους.

Η νόσος μπορεί να διαδράμει οξείως (κεραυνοβόλα) ή να είναι χρόνια. Στην οξεία κεραυνοβόλο μορφή, παρατηρείται διάταση του εντερικού αυλού, λέπτυνση του τοιχώματος, με συνέπεια τη διάτρησή του και περιτονίδα.

Η ανάπτυξη - δευτεροπαθώς - αδενοκαρκινώματος, μέσω του προκαρκινικού σταδίου της επιθηλιακής δυσπλασίας, συμβαίνει σαν επιπλοκή, σε ποσοστό 5-10% των περιπτώσεων, σε παλαιότερες μελέτες. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, το ποσοστό αντιστοιχεί σε 2%. Το αδενοκαρκίνωμα που αναπτύσσεται σε έδαφος ΕΚ δεν ξεπερνά το 1% όλων των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στις περιπτώσεις πανκολίτιδας, όταν η νόσος είναι χρόνια και χρονολογείται πάνω από 10 χρόνια και όταν εμφανίζεται αρχικά κατά την παιδική ηλικία.

Σε ποσοστό μέχρι και 20% των περιπτώσεων, το καρκίνωμα είναι πολυεστιακό. Σε πρόσφατη έρευνα, αποδείχθηκε ανάπτυξη καρκινώματος σε ποσοστό 3% μετά από 10 χρόνια Ε.Κ., 23% μετά από 20 χρόνια, και 43% μετά τα 35 χρόνια της νόσου.

Οι φάσεις της Ε.Κ. είναι οι ακόλουθες:

- Οξεία ή ενεργός φάση
- Φάση ύφεσης ή ηρεμίας
- Φάση επούλωσης

Εφόσον η Ε.Κ. διαδράμει χρόνια, δημιουργούνται ψευδοπολύποδες, και αναγνωρίζεται μετάπλαση του επιθηλίου με παρουσία κυττάρων Peneth (στο αρχικό τμήμα του παχέος εντέρου) καθώς και άφθονα



λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, που διηθούν και τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, τον υποβλεννογόνιο ή/και το μυϊκό χιτώνα.

Η μακροσκοπική και μικροσκοπική εικόνα της Ε.Κ. καθώς και οι διαφορές τους από τη νόσο του Crohn, φαίνονται στους Πίνακες 8 και 9 αντίστοιχα.

Στην οξεία φάση (ενεργός νόσος) της Ε.Κ. μικροσκοπικά παρατηρούνται τα εξής: καταστροφή των κρυπών από πυκνή φλεγμονώδη διήθηση, αποτελούμενη κυρίως από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα που σχηματίζουν αποστημάτια. Υπάρχει επομένως διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής των κρυπών, με μείωση έως εξαφάνιση των βλεννοπαραγωγών κυττάρων, εξέλκωση και απόπτωση του επιθηλίου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8

Μακροσκοπικές Διαφορές Ελκώδους Κολίτιδας - Νόσου Crohn

	ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	N. CROHN
• Κατανομή	συνεχής	ασυνεχής
• Ορθό	συνήθως προσβολή	συνήθως κ.φ.
• Τελ. Ειλεός	10% κφ ή αυξημένο πάχος	στό 30% των περιπτώσεων παχύς, εστενωμένος, εξελκωμένος
• Βλεννογόνος	Κοκκιώδης εξέλκωση, όχι σχισμές	μικρά έλκη, "πλακόστρωτο", σχισμές,
• Αγγείωση	↑ συχνά έντονη	↓ σπάνια έντονη
• Ορογόνος	κφ (κεραυνοβόλος)	-
• Σμίκρυνση	-ναι-, λόγω πάχυνσης μυϊκού χιτώνα	-ναι-, λόγω ίνωσης
• Ινώδεις στενώσεις	πολύ σπάνια	συχνά
• Αυτόματα συρίγγια	ποτέ	συνήθως στο 10% των περιπτώσεων
• Φλεγμ. πολύποδες	προεξάρχουν εκτεταμένοι	λιγότερο προέχοντες
• Κακοήθης εξαλλαγή	επισυμβαίνει	επισυμβαίνει
• Βλάβες Πρωκτού	<25%	συχνά πολλές



ΠΙΝΑΚΑΣ 9

Μικροσκοπικές διαφορές ελκώδους κολίτιδος-Νόσου Crohn

	Ελκώδης Κολίτιδα	Νόσος Crohn
Φλεγμονή	• Φλεγμονή βλεννογόνου κυρίως	διατοιχωματική φλεγμονή
+ Αγγείωση	• Αυξημένη αγγείωση - ναι	σπάνια
Οίδημα	• Λίγο οίδημα ↓	άφθονο οίδημα ↑
+ Αποστήματα	• Κρυπτικά Αποστήματα - ναι - πολλά	λίγα, μεμονωμένα
Βλεννογόνο	• Διαταραχή παραγωγής βλέννας - ναι	ελαφρά διαταραχή μόνο
Κοκκιώματα	• Κοκκιώματα - όχι -	ναι , 60-70% των περιπτώσεων
		διαγνωστικά της νόσου
	• Σχισμοειδή έλκη - όχι -	ναι , συνηθέστατα
Μετάπλαση	• Μετάπλαση κυττάρων Paneth - ναι -	σπάνια
	• Εστιακή δημιουργία λεμφοζιδίων στον βλεννογόνο + υποβλεννογόνιο	διατοιχωματική παρουσία λεμφοζιδίων και περικολικός ΚΦ πάχος ή αυξημένο αρκετά
	• ΚΦ πάχος υποβλεννογονίου ή	
Προκαρκινωμάτωση	• Προκαρκινωμάτωση αλλαγές - ναι -	- όχι -
Πρωκτός	• Βλάβες πρωκτού - ναι -, μη ειδικές όμως	- ναι -, συχνά κοκκιώματα

Νεοπλάσματα παχέος εντέρου

Επιθηλιακοί πολύποδες

Ο όρος πολύποδας είναι περιγραφικός. Σημαίνει μια περιγραφή προβάλλουσα βλάβη μέσα στον εντερικό αυλό. Ανάλογα με την υποκείμενη εξεργασία μέσω της οποίας δημιουργούνται, κατατάσσονται σε κατηγορίες, όπως φαίνεται στον Πίνακα 10.

Αδένωμα ή Αδενωματώδης Πολύποδας. Είναι “καλοήθης” νεοπλασματικός πολύποδας, με δεδομένη εξ ορισμού, την παρουσία δυσπλασίας του επιθηλίου του έστω και εστιακά. 40% των αδενωμάτων αναπτύσσονται από δεξιό κόλο, 40% στο αριστερό κόλο και 20% στο ορθό. Τα περισσότερα αδενώματα είναι ασυμπτωματικά εκτός αν συστραφούν, οπότε παρατηρείται αιμορραγία. Αν μεγαλώσουν πολύ, είναι δυνατόν να προκαλέσουν αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου ή εγχολεασμό.



ΠΙΝΑΚΑΣ 10

Ιστολογική Ταξινόμηση Πολυπόδων Παχέος Εντέρου

Κατηγορία	Είδος	Νόσος
Φλεγμονώδης	<ul style="list-style-type: none"> Φλεγμονώδης πολύποδας (ψευδοπολύποδες στην νόσο Crohn, ελκώδη κολίτιδα) 	<ul style="list-style-type: none"> Φλεγμονώδης πολυποδίαση
	<ul style="list-style-type: none"> Καλοήθης λεμφοειδής πολύποδας 	<ul style="list-style-type: none"> Καλοήθης Λεμφοειδής Πολυποδίαση
Αμαρτωματώδης	Νεανικός Πολύποδας Peutz-Jeghers πολύποδας	Νεανική Πολυποδίαση Σύνδρομο Peutz-Jeghers
Νεοπλασματική Δυσπλασία: ελαφρά μέτρια σοβαρή	Αδένωμα ή Αδενωματώδης Πολύποδας Σωληνώδες (5% καρκίνωμα) Σωληνολαχνωτό (20% καρκίνωμα) Λαχνωτό (40% καρκίνωμα) Μεταπλαστικός (ή Υπερπλαστικός) Πολύποδας (75% σε άτομα ηλικίας >40-50 χρόνων)	Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση < 1 εκ → 1% κίνδυνος καρκ. > 1 εκ → 10% κίνδυνος καρκ. > 2 εκ → 50% κίνδυνος καρκ. Μεταπλαστική ή Υπερπλαστική Πολυποδίαση
Αταξινόμητη		

Μακροσκοπικά, τα αδενώματα μπορεί να είναι **επίπεδα** (ή άμισχα) ή **έμμισχα**.

Μικροσκοπικά, διακρίνονται σε **σωληνώδη**, **λαχνωτά** και **μικτά (σωληνολαχνωτά)**. Το μορφολογικό μικροσκοπικό όνομά τους, τους προσδίδεται εφόσον το πρότυπο ανάπτυξής τους αφορά τουλάχιστον στο 80% της αρχιτεκτονικής τους δομής, (Εικ. 37, 38).

Η επιθηλιακή δυσπλασία που εμφανίζουν, κυμαίνεται από **ελαφρά, μέτρια, μέχρι και σοβαρή**.

Το μέγεθος τους, συνδέεται με το μακροσκοπικό πρότυπο ανάπτυξής τους. Στην πλειονότητά τους, τα αδενώματα είναι έμμισχα



και μικρά (90%) ενώ 10% είναι επίπεδα, με θηλώδη όψη.

Είναι δυνατόν να υποτροπιάσουν -σε περίπτωση τοπικής εξαίρεσης- και εφόσον είναι λαχνωτά, γιατί δεν έχουν τόσο σαφές περιγράμμα όπως τα σωληνώδη.

Το μέγεθος και ο αριθμός τους έχουν μεγάλη σημασία στην ανάπτυξη καρκινώματος στο έδαφος αδενωμάτων (Εικ. 39α).

Έτσι στην οικογενή πολυποδίαση, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκινώματος ανέρχεται σε ποσοστό 2-3%. Στη νεανική πολυποδίαση, ανέρχεται σε ποσοστό 10%. Στα αδενώματα που είναι μικρότερα από 0.5εκ. και στα έμμισχα αδενώματα, μεγέθους <1.5 εκ. πολύ σπάνια αναπτύσσεται διηθητικό καρκίνωμα.

Γενικά, σε μέγεθος αδενώματος μέχρι 1 εκ. ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκινώματος είναι 1%, ενώ σε αδενώματα, μεγέθους > 1 εκ. ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκινώματος είναι 70%.

Βέβαια, υπάρχουν και σπάνιες εξαιρέσεις όπου αποκαλύπτονται γιγάντια αδενώματα (>16 εκ.) χωρίς παρουσία κακοήθους εξαλλαγής. Ακόμα, έχει βρεθεί ότι ποσοστό 30-70% των λαχνωτών αδενωμάτων, διαθέτουν διηθητικό στοιχείο, εφ' όσον το μέγεθός τους υπερβαίνει τα 5 εκ. Γενικά, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκινώματος στα λαχνωτά αδενώματα είναι περίπου 40%. Για τα σωληνώδη, είναι 5% και για τα μικτά (υπερπλαστικός πολύποδας και αδένωμα) είναι περίπου 22%.

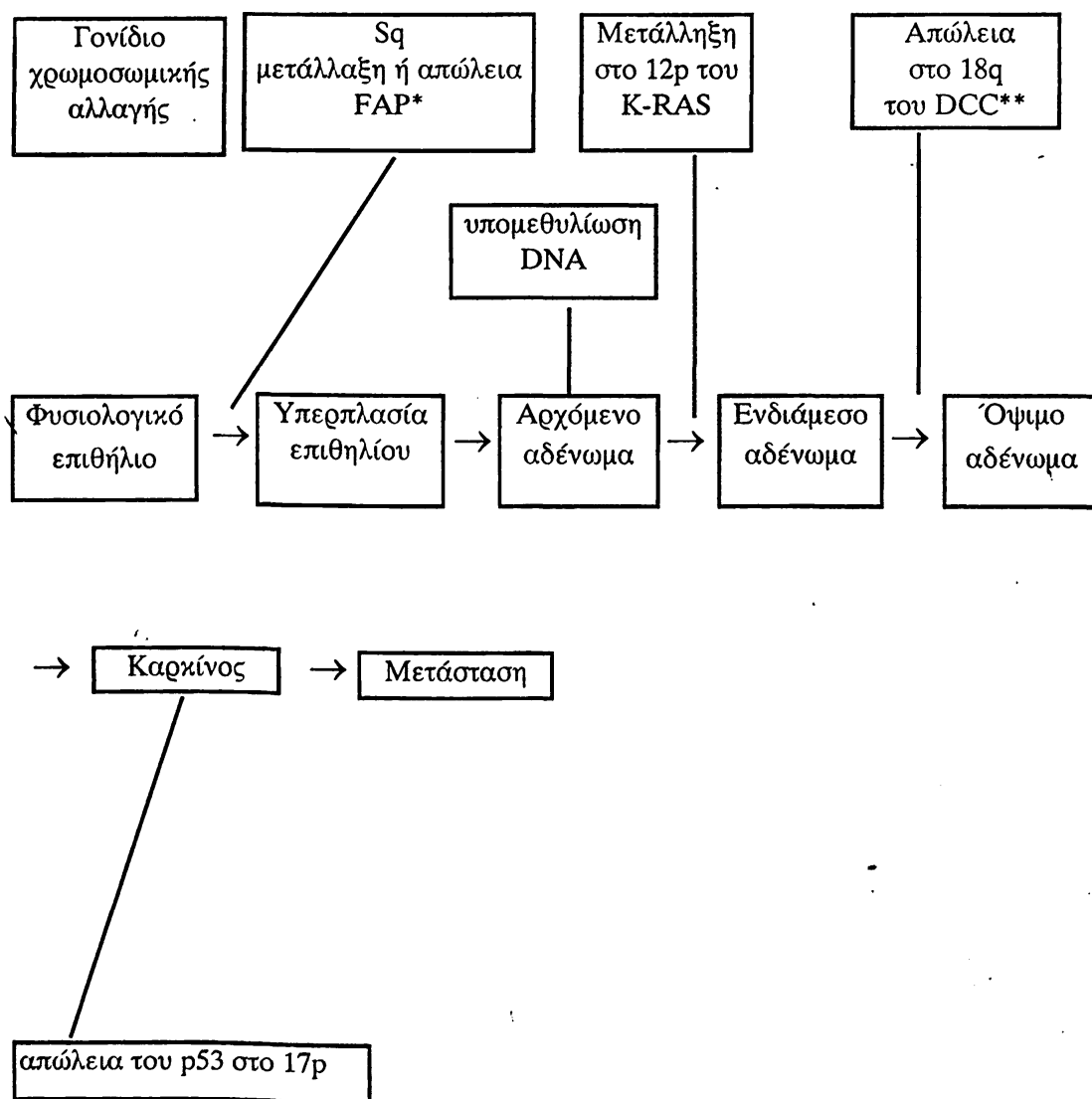
Σημειώνεται ότι οι μονήρεις υπερπλαστικοί πολύποδες, οι πολύποδες από κατακράτηση και οι πολύποδες στο σύνδρομο Peutz-Jeghers υφίστανται κακοήθη εξαλλαγή πολύ σπάνια (αμελητέο ποσοστό). Ακόμα, ασθενείς που πάσχουν από οποιοδήποτε σύνδρομο πολυποδίασης (σ. Gardner, σ. οικογενούς πολυποδίασης) έχουν πολύ αυξημένο κίνδυνο ν' αναπτύξουν καρκίνωμα.

Αυτό που πρέπει να τονιστεί, είναι ότι δεν εξαλλάσσονται οπωσδήποτε όλα τα αδενώματα στη διάρκεια της ζωής ενός ανθρώπου. Αν συνέβαινε αυτό, τότε η επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου θα έπρεπε να ήταν 20 φορές μεγαλύτερη απ' ότι είναι σήμερα.



Στο διάγραμμα Α φαίνονται οι μορφολογικές και μοριακές αλλαγές που συμβαίνουν στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου σύμφωνα με τους Fearon ER, Vogelstein B: *A genetic model for colorectal tumorigenesis, Cell 1990, 61:759-76.*

Διάγραμμα Α



* Familial Adenomatous Polyposis

**DCC= deleted in colonic carcinoma



Αναλύοντας περιληπτικά, μπορούμε να πούμε ότι η μορφολογική αλλαγή ενός φυσιολογικού βλεννογόνου σε αδένωμα και στη συνέχεια σε καρκίνωμα, είναι το φαινοτυπικό αποτέλεσμα υποκείμενων γενετικών και μοριακών αλλαγών.

Μεταξύ των αλλαγών αυτών περιλαμβάνονται οι εξής:

- ενεργοποίηση (μέσω μεταλλάξεων) ογκογονιδίων

- απενεργοποίηση (μέσω μεταλλάξεων) κατασταλτικών γονιδίων (ή αντιογκογονιδίων). Έτσι λοιπόν, ενοχοποιούνται μεταλλάξεις στο γονίδιο του κατασταλτικού γονιδίου p53 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17, εξάλειψη του γονιδίου DCC (deleted in colon cancer) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 18 και ίσως μεταλλάξεις στο γονίδιο MCC (mutated on colonic carcinoma) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5. Αν λάβουμε επίσης υπόψη μας ότι στο ίδιο χρωμόσωμα (5), βρίσκεται και το γονίδιο APC (γονίδιο αδενωματώδους πολυποδίασης - adenomatous polyposis coli) που βρίσκεται μεταλλαγμένο στην οικογενή πολυποδίαση, τότε μπορούμε ν' αντιληφθούμε κάπως την "προβληματική" θεωρία της καρκινογένεσης και στο παχύ έντερο, και να διευκρινήσουμε ότι τα γενετικά αυτά "βήματα" δεν συμβαίνουν πάντα και οπωσδήποτε έτσι, (δηλ. όλα μαζί και με την ίδια σειρά υποχρεωτικά) και στις σποραδικές περιπτώσεις. Πρέπει επίσης να τονιστεί ότι η ποόδος ενός αδενώματος σε καρκίνωμα δεν είναι η μοναδική οδός καρκινογένεσης στο παχύ έντερο. Δηλαδή, το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου δημιουργείται συχνά "de novo" (απευθείας) χωρίς την προϋπαρξη αδενώματος.

Η πιο συχνή ερώτηση, σχετικά με έναν άρρωστο που έχει ένα αδένωμα με εστιακή ανάπτυξη καρκινώματος, είναι πώς τον αντιμετωπίζουμε.

1. Αν τα καρκινωματώδη αδένια βρίσκονται πάνω από τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, αλλά δεν διηθούν το μίσχο (εστιακό καρκίνωμα), τότε η απλή πολυπεκτομή είναι και ίαση. Ο κίνδυνος λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι μηδενικός.

2. Αν τα καρκινωματώδη αδένια έχουν διασπάσει τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα (in situ καρκίνωμα) τότε γίνεται επίσης πολυπεκτομή. Ο κίνδυνος λεμφαδενικών μεταστάσεων υπάρχει αλλά



είναι <1%. Εξαιρέση σ' αυτό, το *in situ* καρκίνωμα, είναι η ιστολογική διαπίστωση της παρουσίας καρκινωματώδων εμβόλων μέσα σε αγγειακούς χώρους. Τότε οι περιπτώσεις αυτές αντιμετωπίζονται σαν διηθητικό καρκίνωμα.

3. Αν υπάρχει διήθηση και του μίσχου ή της βάσης εξαιρέσης του πολύποδα, τότε η καλύτερη λύση είναι η εκτομή τμήματος του εντέρου. Μολονότι και εδώ ο κίνδυνος λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι μικρός, η τμηματική εντερεκτομή ενδείκνυται οπωσδήποτε, ιδιαίτερα αν αναγνωρίζονται καρκινωματώδη αδένια και μέσα στον υποβλεννογόνιο χιτώνα του υποκείμενου εντερικού τοιχώματος ή στο χειρουργικό όριο εκτομής.

Αδενοκαρκίνωμα Παχέος Εντέρου

Γενικά - Επιδημιολογία

Είναι η συχνότερη μορφή καρκίνου και η πλέον ιάσιμη στις ΗΠΑ. Αποτελεί επίσης πολύ συχνή μορφή καρκίνου στην ΝΔ Ευρώπη, ενώ έχει χαμηλή επίπτωση στην Ασία και την Αφρική. Εμφανίζει επομένως γεωγραφική κατανομή.

Στην αιτιοπαθογένεια της νόσου εμπλέκονται γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Στους τελευταίους, περιλαμβάνονται διαιτητικοί, όπως η μεγάλη κατανάλωση ζωικών πρωτεϊνών, λίπους και χημικών ενώσεων που επηρεάζουν την ισοροπία της εντερικής χλωρίδας στον εντερικό αυλό. Έχει αποδειχθεί στενή συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης βοδινού κρέατος, ζωικού λίπους και επίπτωσης καρκινώματος παχέος εντέρου, χωρίς όμως να έχει βρεθεί η ακριβής φύση του μηχανισμού της καρκινογένεσης αυτής.

Ακόμα, έχει βρεθεί ότι μετανάστες από χώρες με χαμηλή επίπτωση καρκινώματος παχέος εντέρου, όταν βρεθούν σε χώρες με υψηλή επίπτωση, υπόκεινται στους ίδιους κινδύνους με εκείνους που υπάρχουν στις χώρες αυτές, εφόσον ακολουθούν τον ίδιο τρόπο ζωής και διατροφής.

Μεταξύ των γενετικών κληρονομούμενων παραγόντων που εκδηλώνονται με πολλούς τρόπους στο καρκίνωμα αυτό, είναι η μετάλλαξη των ογκογονιδίων K-Ras, c-myc καθώς και του κατασταλτικού γονιδίου p53, απώλεια του APC γονιδίου στο χρωμόσωμα 17 και του DCC γονιδίου στο χρωμόσωμα 18.



Είναι γνωστή η συσχέτιση αδενώματος -καρκινώματος στην οικογενή πολυποδίαση ή στη νεανική πολυποδίαση, στη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα.

Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου κινδυνεύουν 3 φορές περισσότερο, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Ηλικία - Τοπογραφία

Η μέση ηλικία εμφάνισης αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου είναι η 6η δεκαετία της ζωής και αυξάνεται ο κίνδυνος με την πάροδο της ηλικίας. Οι άνδρες και οι γυναίκες προσβάλλονται σχεδόν εξίσου.

Το 50% των καρκινωμάτων αναπτύσσονται στο σιγμοειδές και το ορθό ενώ τα υπόλοιπα, μοιράζονται στο τυφλό, στο τελικό τμήμα του ανιόντος και στα λοιπά τμήματα του παχέος εντέρου.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα συνηθέστερα κλινικά σημεία με τα οποία υποδηλώνουν την παρουσία τους τα καρκινώματα του παχέος εντέρου, είναι τα εξής: αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου (εναλλαγές δυσκοιλιότητας-διάρροιας), αίμα από το ορθό, αναιμία, διάχυτο κοιλιακό άλγος ή εντοπισμένο (που μιμείται σκωληκοειδίτιδα, όταν αφορά σε καρκίνωμα τυφλού). Γεγονός είναι ότι όταν εκδηλωθούν τα συμπτώματα, η νόσος είναι ήδη σε προχωρημένο στάδιο. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν "ειδικά" κλινικά σημεία στα αρχικά της βήματα, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η ανίχνευσή της σε αρχόμενο στάδιο με βάση την "κλινική συμπτωματολογία".

Ο προληπτικός έλεγχος σε άτομα άνω των 40 χρόνων με πρωκτοσιγμοειδοσκόπηση, έχει σαν αποτέλεσμα την αποκάλυψη, σε πολύ αρχόμενο στάδιο, του 50% σχεδόν των καρκινωμάτων και την άριστη αντιμετώπιση και ίαση τους.

Καρκινικοί δείκτες

Στον ορό του αίματος του 72%-97% των ασθενών με καρκίνωμα παχέος εντέρου, στομάχου, παγκρέατος, προστάτη και μαστού, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου,



που πρακτικά είναι ανύπαρκτα ή πάρα πολύ χαμηλά σε φυσιολογικά άτομα. Χρειάζεται όμως προσοχή, γιατί σε ασθενείς με χρόνια ηπατική ή νεφρική νόσο, μπορεί τα επίπεδα του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου να είναι πολύ αυξημένα επίσης.

Μακροσκοπικά Χαρακτηριστικά

Τα καρκινώματα του παχέος εντέρου, μπορεί να έχουν: πολυποειδή, ελκωτική ανθοκραμβοειδή, οζώδη ή ζελατινώδη εμφάνιση.

Μικροσκοπικά Χαρακτηριστικά

Το 20% των αδενοκαρκινωμάτων είναι πολύ καλά διαφοροποιημένα (grade 1) το 60% μέτρια, (grade 2) και το 20% φτωχά, (ή χαμηλής διαφοροποίησης -grade 3) (Εικ. 39β, 40, 41, 42).

Ιστολογική Διαφοροποίηση Καρκινώματος Παχέος Εντέρου κατά DUKES.

Ανάλογα με το βάθος διήθησης του εντερικού τοιχώματος, από το αδενοκαρκίνωμα, διακρίνονται τρία στάδια κατά τον Dukes:

- A. διήθηση του υποβλεννογόνιου, αλλά όχι του μυϊκού χιτώνα.
- B. διήθηση και του μυϊκού χιτώνα (όλου του τοιχώματος)
- C. διήθηση και λεμφαδένων

Η 5ετής επιβίωση είναι αντίστοιχα: 100%, 70-80%, και 30%.

Το στάδιο D, προστέθηκε αργότερα από άλλους ερευνητές, για να δηλώσει την παρουσία μακρινών μεταστάσεων.

Ένα άλλο σύστημα σταδιοποίησης, είναι εκείνο των Astler και Collet. Αυτό, έχει ως εξής:

στάδιο A1: καρκίνωμα περιοριζόμενο στο βλεννογόνο

στάδιο B1: το καρκίνωμα διηθεί, αλλά δεν διαπερνά την έξω επιμήκη στιβάδα του μυϊκού χιτώνα.

στάδιο B2: διηθεί και την έξω στιβάδα του μυϊκού χιτώνα (δηλαδή όλο το τοίχωμα του εντέρου)

στάδιο C1: η διήθηση περιορίζεται στο εντερικό τοίχωμα με λεμφαδενική μετάσταση.

στάδιο C2: Η διήθηση διαπερνά το εντερικό τοίχωμα, διηθεί δηλαδή και το λίπος, με λεμφαδενική μετάσταση.



Μεταστάσεις

Οι κυριώτερες μεταστάσεις του καρκινώματος του παχέος εντέρου, αφορούν σε λεμφαδένες, ήπαρ, περιτόναιο, πνεύμονες, ωθήκες.

Πρόγνωση

Όγκοι που εμφανίζονται σε πολύ νεαρά ή πολύ γηραιά άτομα έχουν κακή πρόγνωση. Οι άνδρες έχουν χειρότερη πρόγνωση από τις γυναίκες.

Οι πολυεστιακοί καρκίνοι (σύγχρονοι ή μετάχρονοι), έχουν την ίδια πρόγνωση με τους μονήρεις.

Όγκοι που διατιτραίνουν το εντερικό τοίχωμα έχουν φτωχή πρόγνωση. Το κολλοειδές καρκίνωμα και το καρκίνωμα από κύτταρα σφραγιστήρος δακτυλίου έχουν χειρότερη πρόγνωση, σε σχέση με το τυπικό αδenoκαρκίνωμα.

Άλλα νεοπλάσματα του παχέος εντέρου

Περιλαμβάνουν κακοήθη λεμφώματα, μεσεγχυματικούς στρωματικούς όγκους, κακόηθες μελάνωμα, καρκινοειδή, αγγειοσαρκώματα, και μεταστατικά νεοπλάσματα.



ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΟΣ ΣΩΛΗΝΑΣ

Νίκη Ι. Αγνάντη – Αντιγόνη Σ. Σκοπελίτου

Στοιχεία Ανατομίας και Ιστολογίας

Το ορθό (ευθύ ή απευθυσμένο) αποτελεί τη συνέχεια του σιγμοειδούς και είναι το τελευταίο τμήμα του παχέος εντέρου. Εμφανίζει δύο μοίρες: την ενδοπυελική και την περινεϊκή, αρχίζοντας από το ύψος του 3ου ιερού σπονδύλου και φθάνοντας στον αιμορροϊδικό δακτύλιο.

Η ενδοπυελική μοίρα έχει μήκος 12 εκ. περίπου. Προς τα κάτω διευρύνεται, σχηματίζοντας την κοπροδόχο λήκυθο. Στην εσωτερική επιφάνεια εμφανίζει πτυχές που ονομάζονται ορθικές βαλβίδες ή βαλβίδες του *Huston* (άνω και κάτω) ενώ η μέση εγκάρσια, ονομάζεται βαλβίδα του *Kohlrauch*, και απέχει από τον πρωκτό 6-7 εκ.

Η περινεϊκή (πρωκτική μοίρα ή πρωκτικός σωλήνας), αρχίζει λίγο πιο κάτω από την κορυφή του κόκκυγα και φθάνει μέχρι τον πρωκτό (μήκος 2-3,5 εκ). Η εσωτερική επιφάνεια έχει περίπου 16 επιμήκεις πτυχές (στύλοι του *Morgagni*) οι οποίες προς τα κάτω καταλήγουν με πλατειά βάση στον αιμορροϊδικό δακτύλιο.

Οι πρωκτικοί κόλποι του *Morgagni* είναι εκκολπώσεις που σχηματίζονται από τις αύλακες μεταξύ των στύλων, οι οποίες κατά τον αιμορροϊδικό δακτύλιο διευρύνονται. Το κυκλοτερές έπαρμα του βλεννογόνου στο τέλος της περινεϊκής μοίρας του ορθού, το οποίο επικάθεται κατά κάποιον τρόπο στον έσω σφιγκτήρα του πρωκτού, είναι ο αιμορροϊδικός δακτύλιος.

Ο πρωκτός ή δακτύλιος, είναι το κάτω στόμιο του πρωκτικού σωλήνα. Αποτελείται από τον αιμορροϊδικό δακτύλιο και τον πρόδομο του πρωκτού, ο οποίος αποτελεί μια χώνοειδή κατάδυση του δέρματος. Το δέρμα αυτό έχει τρίχες, ιδρωτοποιούς, αποκρινείς,



και σμηγματογόνους αδένες.

Ο βλεννογόνος του ορθοπρωκτικού σωλήνα αποτελείται από διάφορους τύπους επιθηλίων από πάνω προς τα κάτω, που χωρίζονται σε αντίστοιχες ζώνες:

Ορθό: βλεννώδες κυλινδρικό επιθήλιο

Μεταβατική ζώνη (περιοχή στύλων Morgagni): επιθήλιο που μοιάζει με το μεταβατικό επιθήλιο της ουροδόχου κύστης, και για τούτο ονομάζεται μεταβατικό. Έχει μεγάλη σημασία γιατί από αυτό, προέρχεται το μεταβατικού τύπου ή βασικοκυτταροειδές (basaloid) καρκίνωμα της περιοχής.

Ζώνη κάτω από την οδοντωτή γραμμή: μη κερατινοποιούμενο πλακώδες επιθήλιο, το χόριο του οποίου στερείται εξαρτημάτων.

Άνω ή τελευταία ζώνη: δέρμα με εξαρτήματα, το οποίο συγγενεύεται με το δέρμα της περιπρωκτικής περιοχής.

Νεύρωση

Η νεύρωση του ορθοπρωκτικού σωλήνα επιτυγχάνεται από το συμπαθητικό σύστημα (μέσω των άνω και μέσου αιμορροϊδικού πλέγματος), και το παρασυμπαθητικό σύστημα, από το 3ο και 4ο ιερό νεύρο.

Αγγείωση

Η αρτηριακή και φλεβική αιμάτωση του ορθοπρωκτικού σωλήνα επιτελείται από τις: άνω, μέση, και κάτω αιμορροϊδικές αρτηρίες και φλέβες αντίστοιχα.

Τα λεμφαγγεία της περιοχής εκβάλλουν τελικώς στους έσω λαγόνιους και κάτω μεσεντέριους λεμφαδένες.

Συγγενείς Ανωμαλίες

Είναι σπάνιες και προσβάλλουν 1:5000 ζώντα νεογέννητα. 22%-72% των πασχόντων εμφανίζουν συγχρόνως και άλλες συγγενείς ανωμαλίες των σπονδύλων κλπ, με συχνότερη την παρουσία ιεροκοκκυγικών τερατωμάτων.



Οι συχνότερες συγγενείς ανωμαλίες περιλαμβάνουν:
ατρησία του πρωκτού, με ή χωρίς παρουσία συριγγίων με άλλα παρακείμενα όργανα

αγενεσία ορθοπρωκτικού σωλήνα

παρουσία έκτοπων ιστών (π.χ. γαστρικού βλεννογόνου)

παρουσία κύστεων και κόλπων.

Η συγγενής πρόπτωση του πρωκτού, εμφανίζεται σε παιδιά ή ενήλικες.

Μικροσκοπικά, ο βλεννογόνος του πρωκτού εμφανίζει πάχυνση (έντονη ακάνθωση και υπερκεράτωση), υπεραιμικά αγγεία και στοιχεία χρόνιας φλεγμονής στο χόριο.

Φλεγμονές

Οι συχνότερες αφορούν σε ραγάδες, συρίγγια και αποστήματα.

Τα συρίγγια διακρίνονται σε πρωτοπαθή, που οφείλονται σε ιδιοπαθή αίτια, και σε δευτεροπαθή, που οφείλονται σε νοσήματα που επινέμονται και την περιοχή του πρωκτού σε κάποια φάση της διαδρομής τους, όπως είναι η ελκώδης κολίτιδα, η νόσος του Crohn, η φυματίωση, η σύφιλη, το βουβωνικό λεμφοκοκκίωμα, και λοιμώξεις οφειλόμενες σε χλαμύδια, Gram-αρνητικά βακτήρια, ακτινομύκητες, σταφυλόκοκκο κλπ.

Μικροσκοπικά, στο κέντρο του συριγγίου αναγνωρίζεται αποστηματώδης (οξεία) φλεγμονή, με παρουσία φλεγμονώδους κοκκιώδους ιστού, και -σε βαθύτερες θέσεις της βλάβης-, παρουσία στοιχείων χρόνιας φλεγμονής. Είναι δυνατόν να συνυπάρχει οίδημα και ίνωση, σε άλλοτε άλλο βαθμό.

Τα αποστήματα είναι τοπικές φλεγμονώδεις συλλογές, λόγω παρουσίας περιπρωκτικών συνήθως φλεγμονών. Τα αίτια είναι τα ίδια με εκείνα που προκαλούν και τα συρίγγια, (Εικ.43).

Οι φλεγμονές του περιπρωκτικού δέρματος, αφορούν συνήθως σε πυώδη ιδραδενίτιδα ή σε παρουσία σκληρυντικού ατροφικού λειχήνα.



Αιμορροΐδες

Παλαιότερα, οι αιμορροΐδες εθεωρούντο *κισσοειδή* ανευρύσματα του άνω και κάτω αιμορροϊδικού πλέγματος, λόγω αύξησης της πίεσης (π.χ. σε πυλαία υπέρταση). Η τρέχουσα άποψη είναι πως η δημιουργία τους οφείλεται σε υποχώρηση ή καταστροφή του χαλαρού υποστρώματος στο οποίο υπάοχει το έσω αιμορροϊδικό πλέγμα, δηλαδή οι *ορθικές αγγειακές δομές (αρτηριόλια, φλεβίδια και αρτηριοφλεβώδεις αναστομώσεις)*. Η ακριβής λειτουργία τους δεν είναι γνωστή, μολονότι πιστεύεται πως έχουν κάποια σημασία στη λειτουργία του πρωκτού. Αυτό που έχει προταθεί όμως, είναι ότι αυτές οι δομές, καθώς χάνουν το στήριγμά τους, η επένδυσή τους γίνεται περισσότερο ευαίσθητη στην τοπική τάση που δημιουργούν τα διερχόμενα κόπρανα κατά την αφόδευση, με αποτέλεσμα την αιμορραγία και την προβολή τους σε άλλοτε άλλο βαθμό. Κατά την αφόδευση, διευρύνονται και γεμίζουν με αίμα.

Ανάλογα με την κλινική τους εικόνα ταξινομούνται σε 4 βαθμούς:

1ος, όταν υπάρχει ελαφρότατη προβολή εντός του αυλού του πρωκτού

2ος, όταν προσπίπτουν αλλά επανέρχονται μόνες τους στη θέση τους αυτόματα μετά την αφόδευση

3ος, όταν προκειμένου να επανέλθουν στη θέση τους, χρειάζεται εξωτερική βοήθεια

4ος, όταν παραμένουν μονίμως σε πρόπτωση και δεν ανατάσσονται παρά μόνον χειρουργικώς.

Μικροσκοπικά, αναγνωρίζονται αγγειακοί χώροι, διαπλεκόμενοι ή όχι, με υπεραιμία, θρόμβωση, και ενίοτε με συνοδό φλεγμονή του υποστρώματος, εξελκώσεις ή/και πάχυνση του καλυπτικού επιθηλίου.

Νεοπλάσματα

Τα νεοπλάσματα της περιοχής του πρωκτού χωρίζονται σε καλοήθη και κακοήθη.

Στις καλοήθεις επιθηλιακές βλάβες, περιλαμβάνονται τα οξυτενή



κονδυλώματα (όπως περιγράφονται στο γεννητικό σύστημα του θήλεος). Οφείλονται στον ιό του ανθρώπινου θηλώματος (Human Papilloma Virus-HPV) και ιδιαίτερα στα στελέχη 6 και 11. Άλλα στελέχη που ευθύνονται, αλλά λιγότερο συχνά, είναι τα HPV2, και 10.

Το **γιγάντιο** κονδυλώμα, αναπτύσσεται εξίσου σε άνδρες και γυναίκες και μπορεί να προσλάβει τεράστιες διαστάσεις. Στο έδαφος του δημιουργούνται συρίγγια και αποστήματα, με αποτέλεσμα τον κίνδυνο του ασθενή να υποστεί χρόνια σήψη.

Κακοήθης εξαλλαγή στο έδαφος των οξυτενών κονδυλωμάτων συμβαίνει, μέσω της οδού της δυσπλασίας και στη συνέχεια ανάπτυξης διηθητικού μαλπιγιακού ή πλακώδους καρκινώματος.

Στους κακοήθεις επιθηλιακούς όγκους, περιλαμβάνεται το **ορθοπρωκτικό καρκίνωμα**, (Εικ. 44). Είναι γενικώς σπαιγιότερο σε σύγκριση με το καρκίνωμα του λοιπού παχέος εντέρου και διακρίνεται σε:

Επιθηλιακή δυσπλασία (σοβαρού βαθμού)/ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα (καρκίνωμα in situ): περιγράφεται στο κεφάλαιο παθήσεων του τραχήλου της μήτρας ή/και του δέρματος, εφόσον η διαβάθμισή του δε διαφέρει.

Μαλπιγιακό ή πλακώδες καρκίνωμα: δε διαφέρει από τα ομώνυμα καρκινώματα του δέρματος.

Ακροχορδωνώδες ή θηλώδες ή κονδυλωματώδες-καρκίνωμα: σχετίζεται με τα οξυτενή κονδυλώματα και έχει ακροχορδωνώδη (θηλωματώδη) εμφάνιση.

Κλοακογενές ή βασικοκυτταροειδές ή μεταβατικού τύπου καρκίνωμα: προέρχεται από το επιθήλιο της μεταβατικής ζώνης του πρωκτού. Μικροσκοπικά, μοιάζει με το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος, όμως έχει θέσεις με πλακώδη, αδενική ή/και βλεννώδη διαφοροποίηση (παλαιότερα η τελευταία αναφερόταν και σαν βλεννοεπιδερμικό καρκίνωμα. Σε σύγκριση με το κλασι-



κό αδενοκαρκίνωμα, έχει καλύτερη πρόγνωση, εφόσον η πενταετής επιβίωση ξεπερνά το 65%.

Αδενοκαρκίνωμα: προέρχεται από τους αδένες του πρωκτού, και μοιάζει με το αδενοκαρκίνωμα του ορθού.



ΗΠΑΡ

Προεισαγωγικά στοιχεία: Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο όργανο του σώματος, βάρους περίπου 1,5 kg (σε μη ζώντα οργανισμό). Βρίσκεται στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλιακής χώρας, καταλαμβάνοντας τη δεξιά υποδιαφραγματική περιοχή. Γενικά δεν είναι ψηλαφητό, εκτός από το πρόσθιο χείλος του κατά την εισπνοή.

Ανατομικά, αποτελείται από τέσσερις λοβούς, τον αριστερό, δεξιό, πλάγιο και παράμεσο. Μία περισσότερο χρήσιμη λειτουργική διαίρεση είναι σε δύο τμήματα, το δεξιό και αριστερό, που αιματώνονται αντίστοιχα από το δεξιό και αριστερό κλάδο της πυλαίας φλέβας. Αυτή η διαίρεση είναι ιδιαίτερης σημασίας από χειρουργικής άποψης, όπως για παράδειγμα σε τμηματικές ηπατεκτομές για πρωτοπαθείς ή μεταστατικούς όγκους αυτού.

Μικροανατομία ήπατος: Το ήπαρ αποτελείται από τρία δομικά στοιχεία, το ηπατικό παρέγχυμα, τα πυλαία διαστήματα και τις ηπατικές φλέβες, τα οποία οργανώνονται σε μικροσκοπικές ανατομολειτουργικές μονάδες. Από τα προτεινόμενα μοντέλα της μικροανατομίας του ήπατος, δύο χρησιμοποιούνται ευρύτερα στη βιβλιογραφία: α) το ηπατικό λόβιο (lobule) και β) το ηπατικό βοτρυό ή αδενοκυψέλη (acinus).

α) Το **ηπατικό λόβιο** αποτελείται από μια πολυγωνική μάζα ηπατικού ιστού με εξαγωνικό συνήθως σχήμα σε εγκάρσια τομή, διαμέτρου 1 χιλιοστού, στο κέντρο της οποίας βρίσκεται η κεντρική φλέβα (τελικό ηπατικό φλεβίδιο), ενώ στην περιφέρεια (στις γωνίες του πολυγώνου) τα πυλαία διαστήματα. Τα τελευταία αποτελούνται από διαφραγμάτια συνδετικού ιστού, στα οποία περικλείονται ένας κλάδος της πυλαίας φλέβας, ένας κλάδος της ηπατικής αρτηρίας, ένας χοληφόρος πόρος, λεμφαγγεία και νεύρα.

Τα ηπατικά κύτταρα σχηματίζουν δοκίδες πάχους ενός κυττάρου, που φέρονται ακτινωτά από την κεντρική φλέβα προς τα πυλαία διαστήματα. Τα ηπατοκύτταρα είναι πολυγωνικά με κεντρικά τοποθετημένο πυρήνα, εμφανές πυρήνιο και χωρίς μιτώσεις. Σε



κάθε πλευρά μιας ηπατικής δοκίδας βρίσκεται ένα κολποειδές.

Τα κολποειδή του ήπατος επίσης φέρονται ακτινωτά, δέχονται αίμα από τους κλάδους της πυλαίας φλέβας και της ηπατικής αρτηρίας και στο κέντρο του λοβίου εκβάλλουν στην κεντρική φλέβα. Επενδύονται από μία ασυνεχή στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων, ανάμεσα από τα οποία υπάρχουν τα κύτταρα Kupffer. Τα τελευταία ανήκουν στο μονοκυτταρικό-φαγοκυτταρικό σύστημα, έχουν σχήμα τριγωνικό ή αστεροειδές και νεφροειδούς σχήματος πυρήνες. Στα κολποειδή συμμετέχουν και δύο άλλα είδη κυττάρων, τα κύτταρα Ito, που αποθηκεύουν τη βιταμίνη Α και συμμετέχουν στη μεταφορά του λίπους και τα κύτταρα pit.

Ανάμεσα στο τοίχωμα των κολποειδών και στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων βρίσκεται ο χώρος του Disse. Στο χώρο αυτό προβάλλουν οι μικρολάχνες των ηπατοκυττάρων και εδώ αρχίζει να συγκεντρώνεται η λέμφος, για να αποχετευθεί εν συνεχεία στα λεμφαγγεία των πυλαίων διαστημάτων.

Μέρος της επιφάνειας δυο παρακείμενων ηπατικών κυττάρων, σχηματίζει αύλακες, που αποτελούν τα χοληφόρα τριχοειδή. Η ροή της χολής είναι αντίστροφη από αυτήν του αίματος, δηλαδή κατευθύνεται από το κέντρο του λοβίου προς την περιφέρειά του, όπου σχηματίζονται τα πρώτα μικρά χολαγγεία με δικό τους τοίχωμα (οι χοληφόροι πόροι του Hering). Αυτά αποχετεύουν τη χολή στα χολαγγεία των πυλαίων διαστημάτων.

Όσον αφορά την κυκλοφορία του αίματος, το ήπαρ είναι όργανο με διπλή παροχή αίματος από την πυλαία φλέβα και την ηπατική αρτηρία. Αυτές διακλαδίζονται συνεχώς μέσα στο ήπαρ και στα πυλαία διαστήματα χορηγούν τελικούς κλάδους, οι οποίοι μεταπίπτουν σε τριχοειδή αγγεία. Το αίμα εν συνεχεία ρέει στα κολποειδή, ανάμεσα από τις ηπατοδοκίδες, προς το κέντρο του λοβίου, όπου σχηματίζονται οι κεντρικές φλέβες. Από αυτές αρχίζει η αποχέτευση του αίματος προς μεγαλύτερους κλάδους (υπολόβιες, συλλεκτικές και ηπατικές), οι οποίες τελικά καταλήγουν στην κάτω κοίλη φλέβα.

β) Η αδενοκυψέλη η βοτρυό είναι σωστότερο μοντέλο από αιμοδυναμικής πλευράς και εξηγεί καλύτερα ορισμένα παθοφυσιολογι-



κά και παθολογοανατομικά ευρήματα σε ορισμένες παθήσεις. Έχει σχήμα ρομβοειδές ή ωοειδές και αποτελείται από το ηπατικό παρέγχυμα που περιβάλλει τους τελικούς κλάδους της πυλαίας φλέβας και της ηπατικής αρτηρίας. Έτσι το αίμα καθώς ρέει από τις μεσολόβιες φλέβες και αρτηρίες προς την περιφέρεια της αδενοκυψέλης, η οποία αντιστοιχεί στην κεντρική φλέβα του ηπατικού λοβίου, που προαναφέραμε, χορηγεί περισσότερο αίμα στη ζώνη 1 (εσωτερική ζώνη κοντά στα πυλαία διαστήματα) από ό,τι στη ζώνη 2 και τη ζώνη 3, η οποία και αποτελεί την εξωτερική, περιφερικότερη ζώνη κοντά στις κεντρικές φλέβες του ηπατικού λοβίου.

Λειτουργίες ήπατος: Το ήπαρ είναι όργανο ζωτικής σημασίας με πολλές και σημαντικές λειτουργίες. Μερικές από αυτές είναι οι ακόλουθες: Αποτελεί την κύρια θέση σύνθεσης πρωτεϊνών και χρησιμεύει για την αποθήκευση γλυκόζης με τη μορφή γλυκογόνου. Λιπίδια οξειδώνονται στο ήπαρ ή και συνδέονται με τριγλυκερίδια για να διέλθουν στο πλάσμα. Χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση, χολικά άλατα, χαλκός και χοληστερίνη είναι μερικές από τις ουσίες που εκκρίνονται από τα ηπατοκύτταρα στη χολή. Επίσης τα ηπατοκύτταρα είναι πλούσια σε ορισμένα ένζυμα, τα οποία αυξάνουν σε περίπτωση ηπατικής βλάβης.

Έτσι υπάρχουν αρκετές δοκιμασίες μέτρησης των επιπέδων πρωτεϊνών, στοιχείων της χολής και ενζύμων στον ορό, που βοηθούν στη διάγνωση παθήσεων του ήπατος και στην εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας.



ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΗΠΑΤΟΣ

Συγγενείς ανωμαλίες

Αυτές διακρίνονται σε 1) δομικές και 2) ανατομικές. Οι δομικές αφορούν στο ηπατικό παρέγχυμα, την αιμάτωσή του και τα έξω και ενδο-ηπατικά χοληφόρα και περιλαμβάνουν την ινοκυστική νόσο, την ατρησία χοληφόρων, την απουσία ενδοηπατικών χοληφόρων και την νεογνική ηπατίτιδα. Στις ανατομικές περιλαμβάνονται η αλλαγή θέσης, ατροφία λοβών, διπλασιασμός χοληφόρων, υπεράριθμοι λοβοί και άλλες.

Ιογενείς ηπατίτιδες

Αν και διάφοροι ιοί (όπως ιός λοιμώδους μονοπυρήνωσης, κίτρινου πυρετού, κυτταρομεγαλοϊού, απλού έρπητα, έρπητα ζωστήρα, ανεμοβλογιάς) είναι δυνατόν να προκαλέσουν αλλοιώσεις στο ήπαρ, ο όρος "**ιογενής ηπατίτιδα**" αποδίδεται κυρίως στη νεκρωτική φλεγμονή του ήπατος, που προκαλείται από τη δράση των ηπατοτρόπων ιών **A, B, C, D και E**. Λοίμωξη με έναν από αυτούς τους ιούς μπορεί να προκαλέσει ένα ευρύ φάσμα από υποκλινικές και κλινικές μορφές της νόσου με αντίστοιχες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις, στο οποίο μπορούν να διακριθούν οι ακόλουθες κατηγορίες: **1) Οξεία ιογενής** [α) κλασσική, β) με γεφυρικές νεκρώσεις, γ) με πανβοτρυακές νεκρώσεις, δ) με περιτυλαίες νεκρώσεις], **2) Χρόνια ιογενής** [α) χρόνια εμμένουσα, β) χρόνια ενεργός εξελικτική, γ) χρόνια λοβιδιακή, δ) χρόνια κατάσταση υγιών φορέων], **3) Μεταηπατιδική κίρρωση**. Οι λόγοι αυτής της ποικίλουσας έκβασης είναι πολλοί και όχι πλήρως διευκρινισμένοι. Σπουδαίο ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν ορισμένα χαρακτηριστικά του λοιμογόνου παράγοντα και του ξενιστή όπως: α) το είδος του λοιμογόνου παράγοντα (ιός A, B, C, D, ή E), β) η αναγεννητική ικανότητα του ξενιστή, γ) ο βαθμός και η ποιότητα της άνοσης απάντησης, δ) η ηλικία και ε) η έκταση και η βαρύτητα των αρχικών αλλοιώσεων.

1) Οξεία ηπατίτιδα

Μακροσκοπικά: Παρατηρείται διόγκωση του ήπατος κατά την κλινική εξέταση και την ακτινολογική απεικόνιση αυτού. Με λαπαροσκοπική εξέταση επιβεβαιώνεται η διόγκωση του ήπατος και επί



πλέον η καψική του επιφάνεια φαίνεται εξέρυθρη και οιδηματώδης με εξίδρωση ορώδους υγρού. Αν συνυπάρχει χολόσταση, τότε η επιφάνεια του ήπατος παίρνει κιτρινοπράσινο χρώμα. Τοπικές νεκρώσεις του ήπατος φαίνονται σαν υποκαψικές ακανόνιστες εμβαθύνσεις (**Εικ. 45α**), ενώ σε εκτεταμένη νέκρωση, όπως συμβαίνει σε κεραινοβόλες μορφές (οξεία ηπατίτιδα με πανβοτρυακές νεκρώσεις), το ήπαρ και η κάψα του φαίνονται συρρικνωμένα (**Εικ. 46α**).

Μικροσκοπικά:

α) Η κλασσική οξεία ιογενής ηπατίτιδα περιλαμβάνει 3 στάδια ανάπτυξης: το πρώιμο, της πλήρους ανάπτυξης και της αποδρομής. Στο πλήρους ανάπτυξης στάδιο τα κύρια ιστολογικά ευρήματα είναι τα ακόλουθα: Παρατηρείται διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής καθώς και ηπατοκυτταρικές βλάβες (**Εικ. 45γ**). Στις περιοχές της ηπατοκυτταρικής βλάβης τα ηπατοκύτταρα είναι διογκωμένα (ballooning) (**Εικ. 45δ**), λόγω ενδοκυττάρου οιδήματος ή εμφανίζονται ως οξύφιλα κύτταρα (οξύφιλα σωματίδια Councilman) (**Εικ. 45β,46β**). Τα τελευταία σήμερα πιστεύεται ότι αντιστοιχούν σε αποπτωτικά ηπατοκύτταρα. Οι βλάβες των ηπατοκυττάρων είναι συχνότερες στη ζώνη 3 (γύρω από τις κεντρικές φλέβες). Επίσης παρατηρούνται φλεγμονώδεις διηθήσεις κυρίως στις περιοχές νέκρωσης και εκφύλισης των ηπατοκυττάρων (ζώνη 3). Υπερπλασία των κυττάρων Kupffer, τα οποία μπορεί να περιέχουν λιποφουσκίνη (**Εικ. 45ε**) και αιμοσιδηρίνη, διόγκωση πυλαίων διαστημάτων (Π.Δ.) με φλεγμονώδεις διηθήσεις και σύμπτωση δικτυωτών ινών, κυρίως γύρω από τις κεντρικές φλέβες (ζώνη 3), αποτελούν επίσης συνήθη ευρήματα. Στο στάδιο αποδρομής υποχωρούν οι παρεγχυματικές βλάβες, ενώ παραμένουν οι βλάβες των Π.Δ. Ίνωση και χολόσταση παραμένουν στις βαρύτερες περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας.

β) Η οξεία ηπατίτιδα με γεφυρικές νεκρώσεις, που αναφέρεται και ως “υποξεία ηπατική νέκρωση”, χαρακτηρίζεται από συρρέουσες ηπατοκυτταρικές νεκρώσεις μεταξύ Π.Δ. και κεντρικών φλεβών (Κ.Φ.). Γύρω στο 20%, οι ασθενείς καταλήγουν από προοδευτική ηπατική ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να συμβεί είτε εντός ημερών (κεραινοβόλος μορφή) ή εντός μηνών (υποξεία μορφή). Κίρρωση αναπτύσσεται στα 2/3 των ασθενών.



γ) Η οξεία ηπατίτιδα με πανβοτρυακές (πανλοβιακές) νεκρώσεις (Εικ. 46) χαρακτηρίζεται από μαζικές συρρέουσες νεκρώσεις στις ζώνες 1, 2 και 3. Οι ασθενείς τυπικά δείχνουν κεραινοβόλο ηπατική ανεπάρκεια. Η θνησιμότητα είναι υψηλή (στο 50-90% των ασθενών), ιδιαίτερα σε ηλικίες πάνω από 40 χρόνων. Αυτοί που επιζούν συνήθως δεν αναπτύσσουν χρόνια ηπατική νόσο.

Η διαφορική διάγνωση οξείας ηπατίτιδας περιλαμβάνει: 1) Φαρμακευτικές ηπατίτιδες 2) Αυτοάνοση ηπατίτιδα 3) Αλκοολική ηπατίτιδα 4) Πρωτοπαθή χολική κίρρωση και 5) Απόφραξη μεγάλων χοληφόρων αγγείων.

Χρόνιες ηπατίτιδες

Ορισμός: Ονομάζονται οι φλεγμονώδεις επεξεργασίες του ήπατος, που επιμένουν χωρίς βελτίωση για 6 τουλάχιστον μήνες. Χρόνιες ηπατίτιδες μπορούν να προσβάλλουν και τα δύο φύλα και όλες τις ηλικίες, ενώ η βιοψία του ήπατος έχει καθοριστικό ρόλο στην ταξινόμησή τους.

Αιτιολογία: Ο ιός Β και οι ιοί non-A, non-B (ιοί C και E) της ηπατίτιδας ευθύνονται για αρκετές περιπτώσεις χρόνιας ηπατίτιδας. Φάρμακα (πχ. ισονιαζίδη, Aldomet, μεθοτρεξάτη) επίσης προκαλούν χρόνιες ηπατίτιδες. Μερικές περιπτώσεις θεωρούνται ιδιοπαθείς, ενώ άλλες φαίνεται να είναι ανοσολογικής αρχής.

Ταξινόμηση: Η κλασική ταξινόμηση περιλαμβάνει τις εξής κατηγορίες: α) χρόνια εμμένουσα, β) χρόνια ενεργός και γ) χρόνια λοβιδιακή.

Από το 1994 προτείνεται νέα ταξινόμηση, που λαμβάνει υπόψη της τρία στοιχεία: α) την αιτιολογία, β) τη διαβάθμιση και γ) τη σταδιοποίηση. Σε αυτή την ταξινόμηση οι χρόνιες ηπατίτιδες αιτιολογικά διακρίνονται στις εξής κατηγορίες: α) Χρόνια ηπατίτιδα (XH) από ιό Β, β) XH από ιό D, γ) XH από ιό C, δ) Αυτοάνοση ηπατίτιδα, ε) Φαρμακευτική ηπατίτιδα και στ) XH άγνωστης αιτιολογίας (κρυπτογενής).

Άλλες παθήσεις, που μπορεί να μιμούνται την ιστολογική εικόνα XH και απαιτούν διαφορική διάγνωση, είναι η πρωτοπαθής και δευτεροπαθής χολική κίρρωση, η πρωτοπαθής σκληρυντική χο-



λαγγειΐτιδα, η νόσος Wilson, η αιμοχρωμάτωση και η ανεπάρκεια α1-αντιτρουψίνης.

Όσον αφορά τη διαβάθμιση, που κυρίως βασίζεται στην ένταση και έκταση της φλεγμονής και της νέκρωσης, δεν υπάρχει τουλάχιστον μέχρι σήμερα ένα συγκεκριμένο και ευρέως αποδεκτό σχήμα. Τέλος η σταδιοποίηση λαμβάνει υπόψη της το βαθμό της ίνωσης εντός του ήπατος. Παρά τα πλεονεκτήματα της νέας αυτής ταξινόμησης, μέχρι να ξεπεραστούν οι υπάρχουσες αδυναμίες, από πολλούς χρησιμοποιείται ακόμη η παλαιότερη ταξινόμηση, η οποία θα χρησιμοποιηθεί και στο παρόν κεφάλαιο.

α) Χρόνια εμμένουσα ηπατίτιδα: Είναι σχετικά αθώα επεξεργασία και συνήθως υποχωρεί αυτόματα μετά από μήνες ή και χρόνια.

Ιστολογικά παρατηρείται διατήρηση της αρχιτεκτονικής δομής του ήπατος με αραιές φλεγμονώδεις διηθήσεις στα ηπατικά λόβια. Το κύριο εύρημα είναι οι φλεγμονώδεις διηθήσεις των Π.Δ., τα οποία διευρύνονται, χωρίς όμως να καταστρέφονται τα όρια διαχωρισμού τους από το παρακείμενο ηπατικό παρεγχύμα.

Κλινικά συνήθως δεν υπάρχουν συμπτώματα ή υπάρχουν ήπιες ενοχλήσεις και μικρές διαταραχές στον εργαστηριακό έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας.

Συνήθως η μορφή αυτή ακολουθεί οξεία ιογενή ηπατίτιδα από ιό Β ή C.

β) Χρόνια ενεργός (εξελικτική) ηπατίτιδα: **Ιστολογικά** χαρακτηρίζεται από την παρουσία διαβρωτικού νέκρωσης, δηλαδή νέκρωσης και φλεγμονής που επεκτείνεται από το πυλαίο διάστημα εντός του παρακείμενου ηπατικού παρεγχύματος (**Εικ. 47**).

Όταν υπάρχει γεφυροποιός νέκρωση (νέκρωση και φλεγμονή μεταξύ Π.Δ. και Κ.Φ.) ή ίνωση γύρω από τα Π.Δ. ή γεφυροποιός ίνωση μεταξύ Π.Δ. και Κ.Φ., τότε η πρόγνωση είναι κακή, γιατί υποδηλώνει τάση μετάπτωσης σε κίρρωση.

Μία σπουδαία ποικιλία της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας είναι η **αυτοάνοση (λυκοειδής) ηπατίτιδα**. Κυρίως η διάγνωση τίθεται με τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα, αφού αυτή ιστολογικά δεν διαφέρει από τη χρόνια ενεργό, που ήδη περιγράφηκε.



γ) **Χρόνια λοβιδιακή:** Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδεις διηθήσεις των ηπατικών λοβίων κατά εστίες. Η συμμετοχή των Π.Δ. είναι μηδαμινή. Δύσκολα διακρίνεται από οξεία ηπατίτιδα, γι' αυτό και η γνώση της διάρκειας της νόσου (πέραν των 6 μηνών) είναι απαραίτητη.

Φαρμακευτικές ηπατίτιδες και ηπατοπάθειες.

Τα περισσότερα φάρμακα και διάφορες τοξικές ή και αβλαβείς αρχικά ουσίες μεταβολίζονται και τροποποιούνται στα ηπατοκύτταρα με τη βοήθεια πολύπλοκων ενζυματικών μηχανισμών. Τα παράγωγά τους είναι συνήθως αβλαβή για τα ίδια τα ηπατοκύτταρα. Μερικές φορές όμως τόσο τα ίδια τα φάρμακα όσο και τα προϊόντα μεταβολισμού τους μπορεί να είναι άμεσα ή έμμεσα τοξικά και να προκαλούν ηπατικές αλλοιώσεις, γνωστές ως φαρμακευτικές ηπατίτιδες και ηπατοπάθειες. Αυτές συχνά δημιουργούν σημαντικά διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα με άλλες παθήσεις του ήπατος τόσο στον κλινικό όσο και στον παθολογοανατόμο.

Οι βλάβες του ήπατος, που προκαλούνται από ορισμένα φάρμακα σε συγκεκριμένες υψηλές δόσεις είναι αναμενόμενες και αναπαράγονται σε πειραματικό επίπεδο. Υπάρχει όμως μία άλλη κατηγορία φαρμάκων, για τα οποία δεν είναι δυνατόν να προβλεφθούν οι προκαλούμενες ηπατικές αλλοιώσεις (μη αναμενόμενες βλάβες). Αυτές εκδηλώνονται σε μικρό αριθμό υπερευαίσθητων ατόμων και μπορεί να διαφέρουν από άτομο σε άτομο.

Αναμενόμενες βλάβες: Οι πιο συνηθισμένες είναι οι ακόλουθες: α) κεντρολοβιακή νέκρωση και λίπωση από τετραχλωράνθρακα και παρακεταμόλη, β) λίπωση συνήθως από τετρακυκλίνες, γ) χολόσταση από τα αναβολικά στεροειδή, τα οιστρογόνα και άλλα αντισυλληπτικά φάρμακα, δ) λίπωση, ίνωση ή και εξέλιξη σε κίρρωση από μεθοτρεξάτη κ.λ.π.

Μη αναμενόμενες βλάβες: Οι πιο συνηθισμένες, που προκαλούνται σε μερικά ευαίσθητα άτομα, είναι οι ακόλουθες: α) ηπατίτιδα που μοιάζει με ιογενή από αλοθάνη, β) χολόσταση από χλωροπρομαζίνη, γ) κοκκιώματα από φαινυλβουταζόνη, δ) βλάβη χοληφόρων από φαινοβαρβιτόνη κ.λ.π.



Μερικές φορές η ιστολογική εικόνα των φαρμακευτικών ηπατιτίδων και ηπατοπαθειών είναι σχεδόν όμοια με την παρατηρούμενη σε άλλες παθήσεις, γι αυτό και η γνώση του ιστορικού, αναφορικά με τη λήψη φαρμάκων, είναι απαραίτητη για τη σωστή ερμηνεία των ιστοπαθολογικών ευρημάτων.

Οι αλλοιώσεις, που προκαλούνται στο ήπαρ από φάρμακα και άλλες ουσίες, διακρίνονται στις εξής ιστολογικές κατηγορίες:

1) Οξείες ηπατοκυτταρικές αλλοιώσεις. Εδώ περιλαμβάνονται α) πανλοβιακή ηπατίτιδα, που μοιάζει με οξεία ιογενή ηπατίτιδα, β) ζωνοειδής ηπατική νέκρωση και γ) λιπώδης μετατροπή.

2) Χρόνιες ηπατοκυτταρικές αλλοιώσεις, που μοιάζουν με αλλοιώσεις κυρίως χρόνιας ενεργού και σπανιότερα χρόνιας εμμένουσας ηπατίτιδας.

3) Χολοστατικές αλλοιώσεις, που μοιάζουν με χολοστατική ηπατίτιδα ή με αλλοιώσεις μηχανικής απόφραξης χοληφόρων. Η παρουσία ηωσινοφίλων λευκοκυττάρων διευκολύνει τη διαφορική διάγνωση και συνηγορεί υπέρ φαρμακευτικής ηπατοπάθειας.

4) Κοκκιωματώδεις αλλοιώσεις, που μοιάζουν με κοκκιωματώδεις ηπατίτιδες άλλης αιτιολογίας.

5) Αγγειακές βλάβες, που μπορεί να έχουν τη μορφή συνδρόμου Budd-Chiari ή πυλαίας υπέρτασης και προκαλούνται από θρομβωτική απόφραξη της κάτω κοίλης και των ηπατικών φλεβών ή της πυλαίας φλέβας.

Πρωτοπαθής χολική κίρρωση

Εισαγωγή: Είναι σπάνια νόσος, που προσβάλλει συχνότερα γυναίκες (γυναίκες: άνδρες 8:1) ηλικίας 40-60 ετών. Θεωρείται αυτοάνοση νόσος άγνωστης αιτιολογίας. Παρά την ονομασία της, μόνο στα τελικά στάδια της νόσου παρατηρείται κίρρωση.

Προσυμπτωματικό ή προκίρρωτικό στάδιο μπορεί να υπάρχει για αρκετά χρόνια. Οι αρχικές βλάβες περιγράφονται καλύτερα με τον όρο “χρόνια μη πυώδης καταστρεπτική χολαγγειίτιδα”. Η πορεία της είναι κακή και ο μέσος χρόνος επιβίωσης από την αρχική διάγνωση κυμαίνεται γύρω στα 5 χρόνια.

Μερικές φορές συνδυάζεται με νόσους γνωστής ανοσολογικής



αρχής, όπως το σύνδρομο Sjögren, η θυρεοειδίτιδα Hashimoto κ.α., γεγονός που ενισχύει την άποψη της ανοσολογικής παθογένειας της νόσου.

Συμπτώματα - ευρήματα: Τα κύρια συμπτώματα είναι ο κνησμός και ο ίκτερος. Άλλα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν τη στεατόρροια, οστεοπόρωση, ξανθελάσματα, παράταση του χρόνου προθρομβίνης, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, αύξηση χολερυθρίνης, χοληστερόλης, τρανσαμινασών κλπ. Επίσης συχνά ανευρίσκονται αυξημένα αντιμιτοχονδριακά (AMA) αντισώματα (στο 80-90% των περιπτώσεων) και αυξημένες Ig M, ή σε μερικές περιπτώσεις αυξημένα αντιπυρηνικά (ANA) αντισώματα και θετικός ρευματοειδής παράγοντας (RF).

Ιστολογικά: Διακρίνονται 4 στάδια εξέλιξης, τα ακόλουθα:

1ο στάδιο ή πρώιμο στάδιο: Χαρακτηρίζεται από βλάβες των μέσου μεγέθους ενδοηπατικών χοληφόρων πόρων (νεκρώσεις, εκφυλίσεις), γύρω από τους οποίους συρρέουν λεμφοκύτταρα. Επίσης μπορεί να σχηματισθούν κοκκιώματα γύρω από τους χοληφόρους πόρους ή στα Π.Δ. (Εικ. 48α,β).

2ο στάδιο: Χαρακτηρίζεται από υπερπλασία των μικρών χοληφόρων πόρων και μείωση του αριθμού των μέσου μεγέθους πόρων. Γύρω από τους μικρούς χοληφόρους πόρους παρατηρούνται διηθήσεις από λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρηνα και μακροφάγα, μερικά από τα οποία περιέχουν λιπίδια και σχηματίζουν ξανθωματικά οζίδια. Παρατηρείται επίσης αύξηση του συνδετικού ιστού των Π.Δ. ή και μικρή περιλοβιακή (γύρω από τα Π.Δ.) χολόσταση.

3ο στάδιο ή στάδιο ουλοποίησης: Χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη αύξηση του συνδετικού ιστού και σημαντική περιλοβιακή χολόσταση. Τα φλεγμονώδη στοιχεία μειώνονται, ενώ ινώδη διαφραγμάτια ενώνουν Π.Δ. μεταξύ τους με αποτέλεσμα καταστροφή της κανονικής αρχιτεκτονικής δομής και έναρξη δημιουργίας αναγεννητικών όζων.

4ο στάδιο ή στάδιο της κίρρωσης: Παρατηρούνται ιστολογικοί χαρακτήρες μικροοζώδους κίρρωσης, τα χαρακτηριστικά της οποίας θα περιγραφούν παρακάτω.



Διαφορική διάγνωση: Περιλαμβάνει πολλές παθήσεις, όπως απόφραξη μεγάλων χοληφόρων αγγείων, σκληρυντική χολαγγειίτιδα, χρόνια ενεργό ηπατίτιδα, χολοστατικές αλλοιώσεις από φάρμακα, σαρκοείδωση, κίρρωση άλλης αιτιολογίας, λεμφώματα κ.α.

Η άθικτη λοβιακή αρχιτεκτονική, η ανεύρεση κοκκιωμάτων, η βλάβη των χοληφόρων αγγείων, η ανώμαλη ανάπτυξη ίνωσης και ο μικροζώδης τύπος κίρρωσης αποτελούν μερικά από τα σημαντικότερα κριτήρια, που ενισχύουν τη διάγνωση πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης.

Πρόγνωση: Κλινικά η ανάπτυξη ικτέρου αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο. Ιστοπαθολογικά η παρουσία γεφυρικής ίνωσης μεταξύ Π.Δ. σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την επιβίωση. Η ιστοπαθολογική σταδιοποίηση είναι χρήσιμη για προγνωστικούς λόγους και έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα βοηθητική στην επιλογή ασθενών με τελικό στάδιο της νόσου, οι οποίοι θα είναι οι υποψήφιοι για μεταμόσχευση ήπατος. Επίσης χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε κλινικές δοκιμασίες με νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις (π.χ. ursodeoxycholic acid).

Αλκοολική νόσος ήπατος

Επιδημιολογικά στοιχεία: Αποτελεί συχνό και σημαντικό πρόβλημα υγείας σε χώρες με μεγάλη κατανάλωση οινοπνεύματος (π.χ. Γερμανία, Αμερική). Η αλκοολική κίρρωση αποτελεί την 4η συχνότερη αιτία θανάτου μεταξύ των ανδρών και την 5η μεταξύ των γυναικών στις Η.Π.Α. καθώς και την 5η αιτία θανάτου μεταξύ των ανδρών στον Καναδά.

Αιτιοπαθογένεια: Το οινόπνευμα έχει αποδεδειγμένα ηπατοτοξική δράση, που οφείλεται σχεδόν πάντα στην αιθανόλη και τους μεταβολίτες της, ιδιαίτερα την ακεταλδεΐδη. Είναι επίσης γνωστό από κλινικές παρατηρήσεις ότι μόνο το 10-20% των αλκοολικών θα αναπτύξουν κίρρωση. Αρκετοί παράγοντες φαίνεται ότι επηρεάζουν αυτή την ευαισθησία προόδου σε χρόνια ηπατική νόσο, συμπεριλαμβανομένων του επιπέδου και της διάρκειας κατανάλωσης οινοπνεύματος, του φύλου, του μεταβολισμού της αλκοόλης, των HLA-αντιγόνων, της άνοσης απάντησης και του οικογενειακού ιστορικού.



Ιστολογικά: Στον όρο αλκοολική νόσος του ήπατος περιλαμβάνονται: 1) **λίπωση του ήπατος χωρίς ηπατίτιδα**, 2) **αλκοολική ηπατίτιδα** και 3) **αλκοολική κίρρωση** με ή χωρίς ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Η αλκοολική κίρρωση αρχικά είναι μικροοζώδης, κατά την πορεία της γίνεται μικτή (μικροί και μεγάλοι όζοι) και τέλος γίνεται μεγαλοοζώδης.

Απλή διόγκωση ήπατος χωρίς όμως ιστολογικές αλλοιώσεις μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε αλκοολικούς. Τέλος σε αρκετά άτομα με αλκοολική νόσο ήπατος υπάρχει ορολογική ένδειξη ηπατίτιδας C, η οποία φαίνεται να επηρεάζει δυσμενώς την πρόοδο της νόσου τουλάχιστον σε μια υποομάδα χρόνιων αλκοολικών.

Μικροσκοπικά: Οι σημαντικότερες ιστολογικές αλλοιώσεις επί αλκοολικής νόσου του ήπατος είναι οι ακόλουθες: α) λιπώδης εκφύλιση ηπατοκυττάρων, β) σωματία Mallory, γ) πολυμορφοφυρηνικές φλεγμονώδεις διηθήσεις, δ) ίνωση με κεντρολοβιακή αρχικά εντόπιση, που επεκτείνεται αραχνοειδώς στα γύρω ηπατοκύτταρα, ε) περιδοκιδώδης υαλοειδής ινώδης σκλήρυνση (**Εικ. 49α,β**).

Τα σωματία Mallory, που αντιστοιχούν σε συμπυκνωμένες κερατίνες και εμφανίζονται μικροσκοπικά ως ηωσινόφιλες, συμπαγείς μάζες συνήθως κοντά στους πυρήνες των ηπατοκυττάρων, αποτελούν χαρακτηριστική αλλά όχι παθογνωμονική αλλοίωση της αλκοολικής νόσου του ήπατος. Αυτά μπορούν να παρατηρηθούν και σε άλλες παθήσεις, όπως νόσος Wilson, πρωτοπαθής και δευτεροπαθής χολική κίρρωση κλπ.

Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από άλλες καταστάσεις μη αλκοολικών ατόμων, στις οποίες παρατηρείται ικανή λίπωση του ήπατος, φλεγμονή και ίνωση, δηλαδή αλλοιώσεις ανάλογες της αλκοολικής νόσου. Σε αυτές τις καταστάσεις περιλαμβάνονται η παχυσαρκία, η κύηση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η εντερική παράκαμψη, η νόσος του Wilson και η ηπατίτιδα C.

Κίρρωση ήπατος

Ορισμός: Η κίρρωση είναι μια χρόνια, μη αναστρέψιμη βλάβη του ήπατος, η οποία χαρακτηρίζεται από καταστροφή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής δομής του ηπατικού παρεγχύματος και του



αγγειακού δικτύου, λόγω σχηματισμού αναγεννητικών όζων και λωρίδων συνδετικού ιστού.

Αιτιοπαθογένεια: Ανεξάρτητα από την αρχική αιτία της νόσου, φαίνεται ότι τελικά για την ανάπτυξη κίρρωσης δύο είναι οι εμπλεκόμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί: α) Η νέκρωση των ηπατοκυττάρων, που ακολουθείται από αναγέννηση γειτονικών ηπατοκυττάρων και δημιουργία αναγεννητικών όζων, στην οποία συμμετέχουν και αγγεία. Εν τούτοις αυτή δεν οδηγεί σε αποτελεσματική αναγέννηση του ήπατος.

β) Η σημαντική αύξηση του συνδετικού ιστού που διαχωρίζει ή περιβάλλει τους αναγεννητικούς όζους. Αρχικά τα ινώδη διαφράγματα είναι παθητικά, λόγω σύμπτωσης δικτυωτών ινών στις περιοχές της νέκρωσης και αργότερα είναι ενεργά, λόγω παραγωγής νέων κολλαγόνων ινών από ινοβλάστες, από τα κύτταρα Ιτο και πιθανώς και από τα ίδια τα ηπατοκύτταρα, τουλάχιστον σε ορισμένα είδη ζώων.

Η νέκρωση των ηπατοκυττάρων μπορεί να οφείλεται: α) σε άμεση δράση του υπεύθυνου αιτιολογικού παράγοντα (πχ. κίρρωση από φάρμακα, ιούς, τοξικές ουσίες), β) σε ανοξαιμική βλάβη (πχ. καρδιακή κίρρωση), γ) σε διαταραχές του μεταβολισμού (πχ. νόσος του Wilson), δ) σε ανοσολογικούς μηχανισμούς, που μπορεί να αποτελούν την αρχική αιτία ή να συντηρούν τις αρχικές αλλοιώσεις ή και να προκαλούν νέες, ακόμη και αν έχει πάψει η δράση του αρχικού αιτίου.

Ταξινόμηση: Ταξινομήσεις της κίρρωσης έχουν γίνει πολλές, καμμία από τις οποίες δεν θεωρείται απόλυτα ικανοποιητική.

1) Η αιτιοπαθογενετική ταξινόμηση περιλαμβάνει τις ακόλουθες τρεις κατηγορίες: α) Κίρρωση από καθωρισθέντα αίτια, όπως από ιογενή ηπατίτιδα, αλκοολισμό, μεταβολικά νοσήματα, νοσήματα των χοληφόρων, απόφραξη απαγωγών φλεβών, φάρμακα και τοξίνες, κ.α. β) Κίρρωση από συζητήσιμα αίτια, όπως από αυτοάνοσους μηχανισμούς, κακή διατροφή, τοξίνες (π.χ. αφλατοξίνη) και γ) Κίρρωση άγνωστης αιτιολογίας, όπως είναι η Ινδική κίρρωση της παιδικής ηλικίας και η κρυπτογενής κίρρωση, που μοιάζει με την κίρρωση μετά από ηπατίτιδα.



2) Η παθολογοανατομική ταξινόμηση είναι μορφολογική και βασίζεται στο μέγεθος των όζων. Περιλαμβάνει τρεις κατηγορίες:

α) την μικροοζώδη κίρρωση, στην οποία οι όζοι έχουν διάμετρο < 3 χιλιοστών (Εικ. 50α), β) την μεγαλοοζώδη, με όζους διαμέτρου > 3 χιλ. (Εικ. 50β) και γ) τη μικτή, στην οποία παρατηρούνται διάφορου μεγέθους όζοι.

Αν γίνει συσχετισμός μεταξύ της μορφολογικής και αιτιοπαθολογικής ταξινόμησης συνήθως υπάρχει η εξής αντιστοιχία:

1) Μικροοζώδης κίρρωση συνήθως παρατηρείται σε α) πρωτοπαθή και δευτεροπαθή χολική κίρρωση, β) καρδιακή κίρρωση, γ) αιμοχρωμάτωση και γ) αρχικά στάδια αλκοολικής κίρρωσης.

2) Μεγαλοοζώδης κίρρωση συνήθως παρατηρείται σε α) κίρρωση μετά ιογενή ηπατίτιδα, β) νόσο του Wilson και γ) σχιστοσωμίαση.

3) Μικτού τύπου κίρρωση παρατηρείται συνήθως σε α) μερικές περιπτώσεις αλκοολικής κίρρωσης, β) ανεπάρκεια α1-αντιτρυψίνης κ.λπ.

Ιστολογικά ευρήματα: Παρατηρείται περίσσεια συνδετικού ιστού που σχηματίζει λεπτότερα ή παχύτερα διαφράγματα (Εικ. 50γ). Μέσα σε αυτά αναγνωρίζονται συνήθως υπερπλαστικά χοληφόρα τριχοειδή αγγεία και ποικίλου τύπου και πυκνότητας φλεγμονώδεις κυτταρικές διηθήσεις, οι οποίες χαρακτηρίζουν τη δραστηριότητα της κίρρωσης (ενεργός ή μη ενεργός).

Παρατηρούνται επίσης αναγεννητικοί όζοι, των οποίων τα ηπατοκύτταρα και οι πυρήνες τους εμφανίζουν μεταβολές στη χρωστικότητα και το μέγεθος.

Επίσης παρατηρείται έντονη διαταραχή ή πλήρης καταστροφή της κανονικής αρχιτεκτονικής δομής του αγγειακού δικτύου του ήπατος, δηλαδή των κλάδων της πυλαίας, της ηπατικής αρτηρίας, των ηπατικών φλεβών και των κολποειδών.

Η βιοψία ήπατος σε κίρρωση είναι εξαιρετικά χρήσιμη για πολλούς λόγους: α) θέτει τη διάγνωση, β) μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό του αιτίου της κίρρωσης, γ) καθορίζει το στάδιο εξέλιξης (αρχικό, προχωρημένο, τελικό), δ) καθορίζει τη δραστηριότητα της κίρρωσης (ενεργός ή όχι), ε) μπορεί να θέσει τη διάγνωση επιπλοκών και κυρίως του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Κλινική εικόνα: Καθορίζεται από τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου, που οδήγησε σε κίρρωση. Επί πλέον η κίρρωση εμφανίζει και



δικά της χαρακτηριστικά, όπως ερύθημα παλαμών (Εικ. 51β), αρachnoειδείς σπίλοι, ατροφία γονάδων, γυναικομαστία (Εικ. 51α), κ.α.

Άλλα κλινικά χαρακτηριστικά, που παρατηρούνται στις επιπλοκές της κίρρωσης, περιλαμβάνουν: περιομφαλική κεφαλή μέδουσας, κισσοί οισοφάγου, ασκίτης (Εικ. 51α) και οιδήματα, λόγω πυλαίας υπέρτασης, εγκεφαλοπάθεια και κώμα, λόγω μη αδρανοποίησης τοξικών ουσιών, αιμορραγικά φαινόμενα, λόγω μείωσης της σύνθεσης προθρομβίνης και διάφορα άλλα, λόγω ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Νεοπλάσματα ήπατος

Διακρίνονται σε καλοήγη και κακοήγη, επιθηλιακής ή μεσεγγυματογενούς προέλευσης.

Α. Καλοήγη νεοπλάσματα και Οζώδης υπερπλασία ήπατος

1. Ηπατοκυτταρικό αδένωμα: Είναι σπάνιο και φαίνεται να έχει άμεση αιτιοπαθογενετική σχέση με τη λήψη αντισυλληπτικών. Επίσης έχει παρατηρηθεί σε άτομα με γλυκογονίαση και μετά από λήψη ανδρογόνων αναβολικών φαρμάκων. Είναι συχνότερο στις γυναίκες και σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Ιστολογικά: Είναι όγκος μονήρης, περιγραπτος με σαφή ινώδη κάψα. Μικροσκοπικά αποτελείται από καλά διαφοροποιημένα ηπατοκύτταρα χωρίς ατυπία και χωρίς μιτώσεις, που διατάσσονται σε δοκίδες. Μεταξύ των δοκίδων υπάρχουν κύτταρα Kupffer. Δεν υπάρχουν όμως πυλαία διαστήματα και κεντρικές φλέβες, ούτε σύνδεση με το δίκτυο των χοληφόρων αγγείων. Αιμοφόρα αγγεία ανευρίσκονται και γι αυτό οι αιμορραγίες είναι σύνηθες φαινόμενο.

Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από οζώδη υπερπλασία ήπατος και από καλά διαφοροποιημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Το μεγάλο μέγεθος του όγκου και η διήθηση αγγείων αποτελούν στοιχεία κακοήθειας.

2. Εστιακή οζώδης υπερπλασία ήπατος: Απαντά και στην παιδική και στις μεγάλες ηλικίες και συχνότερα στις γυναίκες. Η αιτιοπαθογένειά της δεν είναι ξεκαθαρισμένη.

Ιστολογικά: Οι αλλοιώσεις μπορεί να είναι μονήρεις ή πολλαπλές. Μικροσκοπικά δεν παρατηρείται ινώδης κάψα και κεντρικά υπάρχει ουλώδης περιοχή ίνωσης, απ' όπου εκπορεύονται ινώδη



διαφράγματα προς την περιφέρεια. Επίσης αντίθετα με το ηπατοκυτταρικό αδένωμα, ανευρίσκονται όλα τα στοιχεία του φυσιολογικού ηπατικού παρεγγύματος και κανονική σχέση μεταξύ ηπατοκυττάρων και χολαγγείων. Μπορεί να υπάρξει υπερπλασία χοληφόρων μέσα στα ινώδη διαφράγματα όπως και φλεγμονώδη κύτταρα, εικόνα δηλαδή που μοιάζει με κίρρωση.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την οξώδη αναγεννητική υπερπλασία, που παρατηρείται στην κίρρωση, η οποία όμως είναι συνήθως πολλαπλή και χωρίς ουλώδεις κεντρικές περιοχές.

3. Καλοήθεις όγκοι χοληφόρων πόρων: Εδώ περιλαμβάνονται οι εξής όγκοι χοληφόρων: α) αδένωμα, β) θήλωμα και γ) κυσταδένωμα. Είναι σπάνιοι όγκοι και δεν θα περιγραφούν.

4. Καλοήθεις μεσεγγυματογενείς όγκοι: Εδώ περιλαμβάνονται: α) Αιμαγγείωμα, που αποτελεί τον συχνότερο καλοήθη όγκο και έχει περιγραφεί στο κεφάλαιο των αγγείων, β) Λεμφαγγείωμα, πολύ σπάνιο που παρατηρείται κυρίως σε παιδιά, γ) Αιμαγγειοενδοθηλίωμα επίσης συχνό σε παιδιά και δ) Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα, το οποίο όμως στο 1/3 των περιπτώσεων συμπεριφέρεται ως κακόηθες και δίνει μεταστάσεις.

B. Κακοήθη νεοπλάσματα

1. Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα: Αποτελεί τον συχνότερο πρωτοπαθή κακοήθη όγκο του ήπατος (80-90%). Η συχνότητά του παρουσιάζει γεωγραφική κατανομή. Στις Η.Π.Α. για παράδειγμα αποτελεί το 2,5% του συνόλου των κακοήθων νεοπλασμάτων και στην Αφρική το 50% αυτών.

Συχνότερα προσβάλλονται άνδρες πάνω από 50 ετών, μπορεί όμως να συμβεί και σε νεότερα άτομα ή και σε παιδιά.

Προδιαθεσικοί παράγοντες:

α) Η ανάπτυξη καρκινώματος σε έδαφος κίρρωσης, συχνότερα μεγαλοοξώδους, είναι καλά τεκμηριωμένη. Στο 65-95% των περιπτώσεων κίρρωσης συνυπάρχει ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σε νεκροτομικό υλικό.

β) Επίσης σχετίζεται και ακολουθεί χρόνια ηπατική νόσο και κίρρωση από τους ιούς Β και C. Η καρκινογόνος δράση των ιών Β



και C φαίνεται να είναι: 1) έμμεση, μέσω της ανάπτυξης μεγαλοζώδους κίρρωσης και 2) άμεση. Σε μια μεγάλη σειρά ασθενών στην Ιαπωνία μετά από 15 χρόνια παρακολούθησης φάνηκε ότι το 27% των ασθενών με ηπατίτιδα B και το 75% των ασθενών με ηπατίτιδα C ανέπτυξε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

Στο 90% ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ανευρίσκονται επιφανειακά αντιγόνα των ιών B και C στον ορό. Επίσης αντιγόνα της επιφάνειας και του πυρήνα των ιών ανιχνεύονται ανοσοϊστοχημικά στο κυτταρόπλασμα των νεοπλασματικών και των γύρω μη-νεοπλασματικών κυττάρων σε πολλές περιπτώσεις. Με μοριακές τεχνικές έχει καταδειχθεί η ενσωμάτωση του γένωματος του ιού στο γένωμα των ηπατοκυττάρων. Μάλιστα με PCR μπορεί να καταδειχθεί μεταγραφικά ενεργές γένωμα του ιού B σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, οι οποίοι είναι αρνητικοί για αντιγόνο επιφάνειας (HBsAg). Ο μηχανισμός της καρκινογένου δράσης αυτών των ιών δεν είναι απόλυτα σαφής και γνωστός.

γ) Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η δυσπλασία των ηπατοκυττάρων, η αδενωματώδης υπερπλασία, τοξίνες τροφών (πχ. αφλατοξίνη), το διοξείδιο του θορίου, η τυροσιναιμία, η ανεπάρκεια α1-αντιτροψίνης, η σχιστοσωμίαση, τα ανδρογόνα αναβολικά στεροειδή και προγεστερονικοί παράγοντες των αντισυλληπτικών.

Ιστοπαθολογία ηπατοκυτταρικού καρκινώματος:

Μακροσκοπικά μπορεί να έχει εικόνα μονήρους ή πολλαπλών όζων (Εικ. 52α), διάχυτης ανάπτυξης (Εικ. 52β) ή μιας μεγάλης μάζας, που μπορεί να καταλαμβάνει σχεδόν όλο το ήπαρ.

Μικροσκοπικά τα νεοπλασματικά κύτταρα εμφανίζουν τρία αρχιτεκτονικά πρότυπα ανάπτυξης:

α) **Δοκιδώδης ανάπτυξη**, συνήθως στα καλά διαφοροποιημένα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα, η οποία μιμείται το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα (Εικ. 52γ). Η διαφορική διάγνωση σε αυτές τις περιπτώσεις περιλαμβάνει αδενωματώδη όζο κίρρωσης ή ηπατοκυτταρικό αδένωμα. Η ύπαρξη περισσότερων από ένα στοίχο κυττάρων στις δοκίδες και η ανεύρεση κυττάρων με υπερχρωματικούς πυρήνες και άτυπες μιτώσεις συνηγορούν υπέρ ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.



β) Συμπαγής ανάπτυξη, συνήθως στα φτωχά διαφοροποιημένα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα, όπου υπάρχει πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης από μεταστατικά καρκινώματα στο ήπαρ. Η ανεύρεση χολής εντός και μεταξύ των νεοπλασματικών κυττάρων καθώς και η ανοσοϊστοχημική κατάδειξη χολαγγειοτριχοειδικών δομών μεταξύ των νεοπλασματικών ηπατοκυττάρων (Εικ. 52δ) (θετικότητα σε χαμηλού μοριακού βάρους κερατίνες) συνηγορούν υπέρ πρωτοπαθούς, ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

γ) Σωληνώδης ανάπτυξη (ψευδοαδενική ή κυψελιδώδης), που επίσης θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από μεταστατικά ή χολαγγειοκυτταρικά καρκινώματα.

Πρόγνωση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος: Ο μέσος χρόνος επιβίωσης χωρίς θεραπεία δεν ξεπερνά τους 4 μήνες. Πενταετής επιβίωση μετά θεραπεία παρατηρείται στο 3% των ασθενών. Συχνές αιτίες θανάτου είναι η ηπατική ανεπάρκεια και οι αιμορραγίες από το γαστρεντερικό σύστημα.

Μια ιδιαίτερη ιστολογική μορφή με σχετικά ευνοϊκή πρόγνωση, που παρατηρείται σε νεαρούς ασθενείς χωρίς κίρρωση, είναι η **ινοπεταλιώδης μορφή ηπατοκυτταρικού καρκινώματος**. Τα νεοπλασματικά ηπατοκύτταρα είναι μεγάλα, πολυγωνικά με άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και περιβάλλονται από συνδετικό ιστό με πεταλιώδη διαμόρφωση. Αυτή η μορφή στο μισό των περιπτώσεων είναι εγχειρήσιμη και ιάσιμη.

2. Χολαγγειοκαρκίνωμα ή χολαγγειοκυτταρικό καρκίνωμα:

Αποτελεί το 10-12% των πρωτοπαθών καρκινωμάτων του ήπατος και δεν έχει άμεση σχέση με κίρρωση. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η μόλυνση με σκώληκα *Clonorchis sinensis*, η νόσος Caroli, το Thorotrast, η ενδοηπατική λιθίαση κ.α.

Συχνότερα προσβάλλονται άτομα ηλικίας πάνω από 60 χρόνων. Το χολαγγειοκαρκίνωμα προέρχεται από το επιθήλιο των χοληφόρων πόρων. Κλινικά συνήθως εκδηλώνεται με κοιλιακό άλγος και απώλεια βάρους.

Ιστοπαθολογία: *Μακροσκοπικά* μπορεί να έχει οζώδη ή διάχυτη μορφή (Εικ. 53α). *Μικροσκοπικά* έχει την εικόνα αδενοκαρκινώματος (συνήθως σωληνώδους και σπανιότερα θηλώδους τύπου) (Εικ. 53β).



Μπορεί επίσης να έχει την εικόνα σκιρώδους καρκινώματος με άφθονο ινώδες στρώμα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι θετικά στις χρώσεις βλέννας, όπως και στο CEA, EMA και ορισμένες κερατίνες. Αντίθετα αυτές οι χρώσεις είναι αρνητικές στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, του οποίου τα κύτταρα εμφανίζουν θετικότητα στην α1-εμβρυϊκή σφαιρίνη.

Πρόγνωση-Θεραπεία: Η πρόγνωση είναι φτωχή με συνολική επιβίωση μικρότερη των 2 ετών. Η θεραπεία είναι χειρουργική με μερική ή ολική ηπατεκτομή, η τελευταία ακολουθούμενη από μεταμόσχευση ήπατος.

3. Ηπατοβλάστωμα. Απαντά κυρίως σε νήπια. Σπάνια έχει παρατηρηθεί σε μεγαλύτερα παιδιά ή και σε ενήλικες. Μερικές φορές παράγει ανδρογόνες ορμόνες και συχνά α1-εμβρυϊκή πρωτεΐνη. Πολλές φορές συνυπάρχει με άλλες συγγενείς ανωμαλίες ή με όγκο του Wilms.

Ιστοπαθολογικά: *Μακροσκοπικά* είναι συνήθως μονήρης, συμπαγής και περιγράπτος όγκος. *Μικροσκοπικά* διακρίνονται δύο τύποι, ο αμιγής επιθηλιακός και ο μικτός. Ο πρώτος αποτελείται μόνον από ανώριμα ηπατοκύτταρα. Άλλοτε αυτά διατάσσονται κατά ακανόνιστες δοκίδες πάχους δύο κυττάρων (fetal) και άλλοτε είναι ακόμη πιο ανώριμα και διατάσσονται κατά συμπαγείς νησίδες ή ταινίες και ροδακοειδείς σχηματισμούς (embryonal). Συχνά υπάρχουν εξωμυελικές εστίες αιμοποίησης. Ο μικτός τύπος αποτελείται από επιθηλιακά και μεσεγχυματογενή στοιχεία αδιαφοροποίητα ή με παραγωγή χόνδρου και οστού.

Από άποψη ιστογένεσης το ηπατοβλάστωμα προέρχεται από κύτταρα πολυδύναμου βλαστήματος ικανού να διαφοροποιείται προς επιθηλιακά ή και μεσεγχυματικά στοιχεία.

Το ηπατοβλάστωμα διηθεί τοπικά και δίνει επιχώριες και απομακρυσμένες μεταστάσεις. Γενικά έχει καλύτερη πρόγνωση από το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ιδιαίτερα όταν είναι του σχετικά ώριμου (fetal) επιθηλιακού τύπου.



ΒΙΟΨΙΑ ΗΠΑΤΟΣ

Αποτελεί διαγνωστική μέθοδο εκλογής σε πολλές ηπατικές παθήσεις, τόσο για την αρχική διάγνωση, όσο και για την παρακολούθηση αυτών.

Σήμερα υπάρχουν 4 μέθοδοι διενέργειας ηπατικών βιοψιών:

1) διαδερμική τυφλή βιοψία δια βελόνης, 2) καθοδηγούμενη βιοψία με υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία, 3) καθοδηγούμενη βιοψία, συνδυαζόμενη με λαπαροσκόπηση και 4) διαφλεβική βιοψία.

Βιοψία ήπατος ενδείκνυται και συνιστάται για αρκετούς λόγους όπως: 1) για τη διάγνωση μιας πάθησης, όταν τα εργαστηριακά ευρήματα είναι αμφίβολα, 2) για την ανεύρεση αιτίων ηπατομεγαλίας, 3) για τη διαφορική διάγνωση ικτέρου, 4) για την αξιολόγηση του βαθμού της βλάβης σε μία συγκεκριμένη νόσο ή για την εκτίμηση της εξέλιξης και της ανταπόκρισής της σε θεραπεία, 6) για την εκτίμηση ασυμπτωματικών ασθενών με επιμένουσες αυξημένες τιμές δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας, 7) για τον καθορισμό ηπατικής προσβολής ή συμμετοχής σε συστηματικές, νεοπλασματικές και οικογενείς παθήσεις.

Η κλινική αξία της βιοψίας έχει εκτιμηθεί σε αρκετές μελέτες. Σε μια μεγάλη σειρά ασθενών (1324 ασθενείς) και σε χρονικό διάστημα 15 ετών, βρέθηκε ότι στο 75% των περιπτώσεων η βιοψία αποτέλεσε σημαντική βοήθεια στην τεκμηρίωση της διάγνωσης. Στο 50% επιβεβαίωσε την κλινική εντύπωση, ενώ στο υπόλοιπο 25% ήταν διαφορετική της κλινικής διάγνωσης.

Δεδομένου ότι η διάγνωση θα πρέπει να γίνει σε μικρότατο τμήμα ηπατικού ιστού, είναι απαραίτητο ο παθολογοανατόμος να γνωρίζει τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα για να ερμηνεύσει τα ευρήματα από τη βιοψία.

Τέλος θα πρέπει να σημειωθεί ότι, ενώ συνήθως υπάρχει καλή συσχέτιση μεταξύ των κλινικών, εργαστηριακών και ιστολογικών ευρημάτων, σε μερικές περιπτώσεις αυτό δεν συμβαίνει, ίσως γιατί μορφολογικές αλλαγές στο ήπαρ επιμένουν για αρκετό διάστημα μετά από εμφανή κλινική και εργαστηριακή βελτίωση.



ΧΟΛΗΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ ΚΑΙ ΕΞΩΗΠΑΤΙΚΟΙ ΧΟΛΗΦΟΡΟΙ ΠΟΡΟΙ

Στοιχεία Εμβρυολογίας

Το αρχέγονο πεπτικό σύστημα σχηματίζεται κατά τη διάρκεια της 4ης εβδομάδας της εμβρυϊκής ζωής. Ήδη όμως από την πρώτη, μπορεί κανείς να διακρίνει τη χοληδόχο κύστη και τον κυστικό πόρο.

Από το πρόσθιο έντερο, και μάλιστα από το πίο ουραίο τμήμα του, δημιουργείται το ηπατικό εκκόλπωμα που γρήγορα μεγαλώνει και χωρίζεται σε δύο μέρη: το μεγάλο κεφαλικό, και το μικρό ουραίο τμήμα. Από αυτό το τελευταίο, ένα μικρό τμήμα εκτείνεται και σχηματίζει τη χοληδόχο κύστη. Ο μίσχος που ενώνει τον ηπατικό και τον κυστικό πόρο με το 12δάκτυλο, γίνεται ο κοινός χοληδόχος πόρος. Ο αυλός της χοληδόχου κύστης σχηματίζεται αργότερα, κατά τη διάρκεια της 12ης εβδομάδας της εμβρυϊκής ζωής.

Στοιχεία Ανατομίας και Ιστολογίας

Η χοληδόχος κύστη στον ενήλικα έχει σχήμα σαν αχλάδι ή ασκί. Το μήκος της είναι 8-10 εκ περίπου και το πλάτος της 1,5-2,5 εκ. Η χωρητικότητά της είναι περίπου 50 mL. Βρίσκεται τοποθετημένη μέσα σ' ένα βαθούλωμα της κάτω επιφάνειας του ήπατος, μεταξύ δεξιού και τετράγωνου λοβών.

Ο κυστικός πόρος φέρει το περιεχόμενο της χοληδόχου κύστης στον ηπατικό πόρο και έχει μήκος περίπου 3 εκ.

Από τον ηπατικό πόρο, όπου η χολή συμπυκνώνεται, το περιεχόμενο φέρεται στον κοινό χοληδόχο πόρο και μέσω αυτού, στο 12δάκτυλο, στο φύμα του Vater (βλέπε **Σχήμα 1**).

Η αιμάτωση της χοληδόχου κύστης γίνεται από κλάδο της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας.

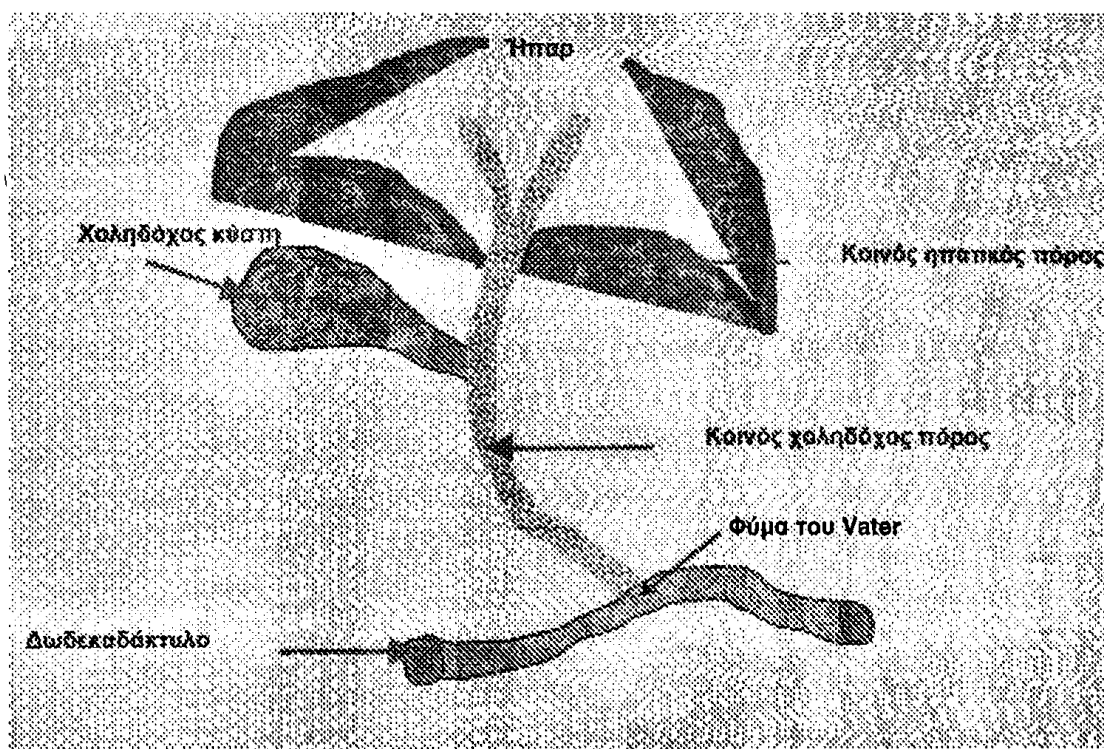
Ένα πλούσιο δίκτυο λεμφαγγείων απάγει τη λέμφο, και μέσω αυτού του δικτύου παρέχονται οι μεταστάσεις σε περίπτωση καρκινώματος του οργάνου αυτού.



Το τοίχωμα της χοληδόχου κύστης αποτελείται από βλεννογόνο, υποβλεννογόνιο και μυϊκό χιτώνα, ενώ στερείται βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας (σε αντίθεση με τα λοιπά γαστρεντερικά σωλήνα).

Ο βλεννογόνος επενδύεται από βλεννώδες κυλινδρικό επιθήλιο, πολύ πτυχωτό. Βαθεία μέσα στο τοίχωμα της χοληδόχου κύστης, παρατηρούνται φυσιολογικά εκκολπώματα, γνωστά με το όνομα των ερευνητών που τα περιγράψανε: Rokitansky-Aschoff, ενώ διακλαδιζόμενοι αδενικοί σχηματισμοί αναγνωρίζονται φυσιολογικά στον αυχένα της. Οι πόροι του Luschka, βρίσκονται μέσα στο συνδετικό ιστό, μεταξύ ήπατος και χοληδόχου κύστης, ενώνονται με τον κυστικό πόρο, και αντιπροσωπεύουν μάλλον υπολείμματα εμβρυϊκών χοληδόχων πόρων.

Σχήμα 1. Σχηματική παράσταση της τοπογραφίας της χοληδόχου κύστης.

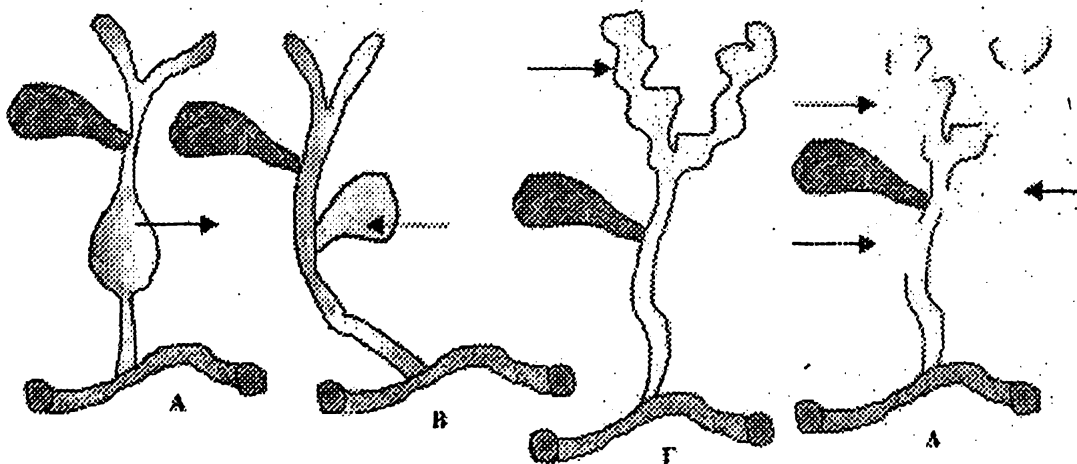


Συγγενείς Ανωμαλίες

Διαμαρτίες περί τη διάπλαση της χοληδόχου κύστης είναι αρκετά σπάνιες και είναι οι παρακάτω:

1. Αγενεσία και ατρησία
2. Διπλασιασμός
3. Παρουσία ετερότοπων ιστών στο τοίχωμά της (π.χ. γαστρικός, εντερικός, παγκρεατικός, θυρεοειδικός, επινεφριδικός)
4. Ετεροτοπία χοληδόχου κύστης (άλλη ανατομική θέση του οργάνου, όπως π.χ. αριστερός λοβός ήπατος, διάφραγμα)
5. Συγγενείς διατάσεις των χοληδόχων πόρων (βλέπε **Σχήμα 2.**)

Σχήμα 2. Συγγενείς διευρύνσεις του χοληφόρου δένδρου



- A. Κύστη χοληδόχου πόρου
 Β. Εκκόλπωμα χοληδόχου πόρου
 Γ. Σύνδρομο Caroli: Συγγενής κυστική διάταση πόρων
 Δ. Πολλαπλές κύστεις

Χολολιθίαση

Η παρουσία λίθων στον αυλό της χοληδόχου κύστης ή μέσα στο εξωηπατικό χοληφόρο δέντρο, ονομάζεται χολολιθίαση.

Οι λίθοι στις περισσότερες περιπτώσεις είναι φτιαγμένοι από χοληστερόλη (χοληστερινικοί λίθοι) και έχουν κίτρινο χρώμα (Εικ. 54α).

Οι υπόλοιποι λίθοι, δημιουργούνται από άλατα χολερυθρινικού ασβεστίου μαζί με άλλα στοιχεία και έχουν μαύρο χρώμα.

Επιδημιολογία

Η χολολιθίαση είναι συχνότατη σε παγκόσμια κλίμακα, και βέβαια και στην Ελλάδα. Στις Η.Π.Α., σε νεκροτομικό υλικό, αποτελεί τυχαίο εύρημα στο 35% των γυναικών και στο 20% των ανδρών, ηλικίας μεγαλύτερης των 70 χρόνων. Σε μικρότερες ηλικίες, και ιδιαίτερα στη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου, οι γυναίκες - και μάλιστα εκείνες που κάνουν χρήση αντισυλληπικών - αναπτύσσουν 3 φορές συχνότερα λίθους, σε σχέση με τους άντρες της ίδιας ηλικίας. Οι μαύροι της Αμερικής εμφανίζουν μειωμένη επίπτωση σε σχέση με τους μαύρους της Αφρικής. Φαίνεται ότι γενετικοί ή/και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν κάποια σημασία στις διαφορές αυτές, χωρίς όμως να έχει διευκρινιστεί κάποιος συγκεκριμένος λόγος.

Αιτιοπαθογένεια

Ο σχηματισμός των χοληστερινικών λίθων συνδέεται άμεσα με τη σύνθεση της χολής. Η χολή των ατόμων που έχουν τέτοιους λίθους, διαθέτει περισσότερη χοληστερόλη όταν εγκαταλείπει το ήπαρ, σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Ακόμα, τα ηπατοκύτταρα των ατόμων αυτών, έχουν έλλειψη του ενζύμου 7-υδροξυλάση. Το ένζυμο αυτό εμπλέκεται στο σχηματισμό των χολικών αλάτων, με αποτέλεσμα το επίπεδό τους να ελαττώνεται στη χολή, η οποία αποκτά εξ αιτίας αυτού, λιθογενετική δυνατότητα. Σε περίπτωση που το άτομο είναι επιπλέον παχύσαρκο, η έκκριση της χοληστερόλης από το ήπαρ αυξάνεται, συμβάλλοντας έτσι στον υπερκορεσμό της χολής με χοληστερόλη. Όμως αυτά, δεν αρκούν ώστε να δημιουργηθεί ένας χολόλιθος. Χρειάζονται και άλλοι παράγοντες. Φαίνεται δηλαδή, ότι



ίσως η καθίζηση κρυστάλλων χοληστερόλης είναι το πρώτο βήμα, "ή μαγιά", για τη δημιουργία λίθου. Στο σημείο αυτό, αξίζει να σημειωθεί ότι όλοι οι χοληστερινικοί λίθοι διαθέτουν στο κέντρο τους μια "φωλεά" από χολερυθρινικό ασβέστιο.

Παράγοντες κινδύνου που ενοχοποιούνται για το σχηματισμό χολολίθων είναι:

1. τα οιστρογόνα,
2. η προγεστερόνη,
3. οι παράγοντες που αυξάνουν την έκκριση χοληστερόλης, και
4. οι παράγοντες που ελαττώνουν την έκκριση των χολικών αλάτων και της λεκιθίνης.

Τα οιστρογόνα, στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, διεγείρουν το σχηματισμό χολολίθων από το ήπαρ γιατί αυξάνουν την ηπατική έκκριση χοληστερόλης και έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν την έκκριση χολικών οξέων.

Η προγεστερόνη, εμποδίζει την έκκριση της χολής από τη χοληδόχο κύστη. Έτσι, δεν είναι παράξενο που όλα αυτά επιτείνονται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Οι παράγοντες που αυξάνουν την έκκριση χοληστερόλης, είναι η ηλικία (όσο μεγαλύτερη είναι τόσο περισσότερο αυξάνεται η έκκριση), η παχυσαρκία, εθνολογικοί (π.χ. οι γυναίκες της Χιλής, Β. Ευρώπης, και Αφρικής), η οικογενής προδιάθεση, η πλούσια σε θερμίδες και χοληστερόλη διαίτα, οι μεταβολικές ανωμαλίες που σχετίζονται με αυξημένη χοληστερόλη (π.χ. διαβήτης, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, κλπ).

Οι παράγοντες που ελαττώνουν την έκκριση των χολικών αλάτων και της λεκιθίνης, περιλαμβάνουν: τη νόσο του Crohn, διάφορα σύνδρομα δυσαπορρόφησης, παγκρεατική ανεπάρκεια, φάρμακα (π.χ. κλοφιβράτη). Σημειώνεται ότι η μέτρια χρήση οινοπνεύματος, ελαττώνει τον κίνδυνο δημιουργίας χολολίθων, τόσο σε πειραματικό όσο και σε κλινικό επίπεδο.

Λίθοι από εναποθέσεις χρωστικών

Περιλαμβάνουν τους "μαύρους" και τους "καφέ" χρώματος λίθους. Οι μαύροι λίθοι περιέχουν χολερυθρινικό ασβέστιο, πολυμερή



χολερουθρίνης, άλατα ασβεστίου και βλέννα. Δεν έχει βρεθεί να υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες για το σχηματισμό τους, όπως συμβαίνει στους χοληστερινικούς, και δεν σχετίζονται με φυλετική ή εθνολογική προέλευση των ατόμων, ούτε με παχυσαρξία και διαιτητικούς παράγοντες. Αναπτύσσονται σε αρρώστους με χρόνια αιμολυτικά νοσήματα (μεσογειακή, δρεπανοκυτταρική και άλλες αναιμίες), και κίρρωση.

Οι καφέ λίθοι αποτελούνται από χολερουθρινικό ασβέστιο, χοληστερόλη, ασβεστούχους σάπωνες ή λιπαρά οξέα, γι αυτό και έχουν σπογγώδη όψη (θυμίζουν σφουγγάρι). Εντοπίζονται συνήθετα μέσα στον ενδο και εξωηπατικό χοληδόχο πόρο, παρά μέσα στον αυλό της χοληδόχου κύστης. Συνδέονται σχεδόν πάντα με μικροβιακής αιτιολογίας χολαγγειίτιδα, και ιδιαίτερα με λοίμωξη οφειλόμενη στο Κολοβακτηρίδιο (*E.coli*) και λιγότερο με άλλους παράγοντες όπως: Έλμινθες *Clonorchis sinensis*, *Ascaris lumbricoides*. Ο σχηματισμός τους οφείλεται σε αυξημένη συγκέντρωση μη-συζευγμένης χολερουθρίνης στη χολή. Έχει προταθεί ότι η συζευγμένη χολερουθρίνη υδρολύεται προς μη-συζευγμένη, με τη δράση υδρολυτικών ενζύμων ή βακτηριακής β-γλυκουρονιδάσης.

Κλινική σημειολογία χολολιθίασης

Η παρουσία λίθων μέσα στη χοληδόχο κύστη, μπορεί να είναι εντελώς ασυμπτωματική ή μπορεί να προκαλέσει σοβαρά και θορυβώδη συμπτώματα, με επιπλοκές που σχετίζονται κυρίως με την απόφραξη του κυστικού πόρου ή του κοινού χοληδόχου πόρου από λίθους, με αποτέλεσμα σοβαρούς κωλικούς πόνους ή/και οξεία χολοκυστίτιδα (αν ο λίθος αποφράξει τον κυστικό πόρο) ή αποφρακτικό ίκτερο (αν ο λίθος αποφράξει τον κοινό πόρο).

Εδώ υπενθυμίζεται ότι τέτοια επεισόδια οδηγούν σε οξεία χολοκυστίτιδα και ότι επανειλημμένα επεισόδια οξείας χολοκυστίτιδας οδηγούν στη χρόνια χολοκυστίτιδα.

Ο όρος "ύδρωπας της χοληδόχου κύστης", ή βλεννοκήλη (όχι και τόσο δόκιμος), χρησιμοποιείται για να καθορίσουμε μια διατεταμένη και ψηλαφητή χοληδόχο κύστη, που δευτεροπαθώς μπορεί να φλεγμανθεί. Ο αυλός της είναι διατεταμένος και γεμάτος με



διαυγή βλέννα και άφθονους λίθους - χοληστερινικούς κυρίως - μερικοί από τους οποίους αποφράσσουν τον κυστικό πόρο.

Σε τέτοιου είδους απόφραξη, με ή χωρίς συνοδό χολοκυστίτιδα, η χολή μέσα στη χοληδόχο κύστη επαναρροφείται και αντικαθίσταται από βλεννώδες, διαυγές υγρό, το οποίο εκκρίνεται από τα βλεννώδη κύτταρα του καλυπτικού επιθηλίου του βλεννογόνου της χοληδόχου κύστης.

Οξεία Χολοκυστίτιδα

Είναι η διάχυτη φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, δευτεροπαθής συνήθως σε απόφραξη του οργάνου.

Αιτιοπαθογένεια

Η οξεία χολοκυστίτιδα σε ποσοστό περίπου 95% των περιπτώσεων, οφείλεται στην παρουσία λίθων (χολολιθίαση). Το υπόλοιπο 5% (αλιθιασική χολοκυστίτιδα=απουσία λίθων), αναπτύσσεται μετά από σοβαρές λοιμώξεις της χοληδόχου κύστης, οφειλόμενες συνήθως σε σαλμονέλα του τύφου, τραυματισμούς, σήψη και οξώδη πολυαρτηριίτιδα.

Κλινική σημειολογία οξείας χολοκυστίτιδας

Ο πόνος στην κοιλιακή χώρα και συγκεκριμένα στο άνω δεξί τεταρτημόριο (δεξιό υποχόνδριο), είναι το κοινότερο και συχνότερο σύμπτωμα της οξείας χολοκυστίτιδας. Είναι ο γνωστός κωλικός της χοληδόχου κύστης. Στο 25% των περιπτώσεων η χοληδόχος είναι ψηλαφητή, όπως επίσης στο ίδιο ποσοστό περίπου των αρρώστων, υπάρχουν συνοδά φαινόμενα αποφρακτικού ίκτερου. Αδυναμία, πυρετός με ρίγη, συνεχής πόνος, λευκοκυττάρωση, υποδηλώνουν σαφή πρόοδο της νόσου και άμεση ανάγκη χολοκυστεκτομής.

Μακροσκοπικά ευρήματα

Η εξωτερική επιφάνεια της χοληδόχου είναι συμφορημένη, εξοιδημένη, με παρουσία εξιδρωματικής λευκωπής ή λευκοκίτρινης επίστρωσης. Το τοίχωμά της είναι ενδεχομένως παχυσμένο. Στη διατομή, ο βλεννογόνος είναι εξοιδημένος, υπεραίμικός με ή



χωρίς εξελκώσεις. Ο αυλός της είναι συνήθως γεμάτος πέτρες και πυκνόρρευστο, ενίοτε πυώδες υγρό (τότε, πρόκειται για **εμπύημα της χοληδόχου**), (Εικ. 55α).

Μικροσκοπικά ευρήματα

Έντονη υπεραιμία και αιμορραγική διαπότιση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης, με παρουσία πυκνών φλεγμονωδών διηθήσεων, αποτελούμενων από πολυπορφοπύρηνα ουδετερόφιλα κυρίως, με μικρότερη συμμετοχή λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων. Εστιακές εξελκώσεις του βλεννογόνου μπορεί να παρατηρηθούν επίσης. Σε περίπτωση εκτεταμένης νέκρωσης του βλεννογόνου ή/και του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης, χρησιμοποιείται ο όρος "**γαγγραινώδης χολοκυστίτιδα**".

Χρόνια χολοκυστίτιδα

Είναι η επιμένουσα φλεγμονή της χοληδόχου κύστης, που σχεδόν πάντα σχετίζεται με χολολιθίαση.

Η χρόνια χολοκυστίτιδα, είναι η κοινότερη και συχνότερη πάθηση της χοληδόχου κύστης και μπορεί να είναι το τελικό αποτέλεσμα αφενός κάποιων προηγηθεισών και επανειλημμένων οξείων φλεγμονών του οργάνου, αφετέρου μιας μακροχρόνιας χολολιθίασης.

Κλινική σημειολογία χρόνιας χολοκυστίτιδας

Οι περισσότεροι άρρωστοι με χρόνια χολοκυστίτιδα, εμφανίζουν μη ειδική συμπτωματολογία, όπως διάχυτο, άτυπο κοιλιακό πόνο που μπορεί ή όχι να εστιάζεται και στο δεξιό υποχόνδριο, ή που μπορεί να προσλαμβάνει επεισοδιακό και οξύ χαρακτήρα. Η χολοκυστεκτομή, είναι και εδώ η θεραπεία εκλογής, μια και συνήθως στο υπερηχογράφημα που προηγείται, αποκαλύπτονται λίθοι.

Μακροσκοπικά ευρήματα

Το τοίχωμα της χοληδόχου κύστης είναι παχυσμένο, εξοιδημένο και συμπαγές (ινωτικό), με παρουσία, σε άλλοτε άλλο βαθμό, συμφύσεων στην εξωτερική επιφάνειά της (αυτό είναι αποτέλεσμα παρελθουσών αποδραμωσών φλεγμονών). Μέσα στον αυλό της υπάρχουν λίθοι ή/και αποτρίμματα λίθων (λάσπη). Ο βλεννογόνος εστιακά μπορεί να είναι εξελκωμένος ή/και να φέρει δίκτυο κίτρινων γραμμώσεων, που αντιπροσωπεύουν τη μακροσκοπική εμφά-



νιση της μικροσκοπικά αναγνωριζόμενης εναπόθεσης χοληστερόλωση. Αυτό, θυμίζει δέρμα τίγρης ή φλοιό φράουλας (Εικ. 54β). Άλλες φορές πάλι, όλο το τοίχωμα της χοληδόχου κύστης εμφανίζεται ασβεστοποιημένο, σκληρό και άκαμπτο, και τότε χρησιμοποιείται ο όρος "**πορσελανοειδής χοληδόχος**".

Μικροσκοπικά ευρήματα

Το τοίχωμα της χοληδόχου κύστης εμφανίζει ίνωση και φλεγμονώδη διήθηση από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, με ή χωρίς τη συμμετοχή και μικρού αριθμού ηωσινοφίλων, (Εικ. 55β). Οι μακροσκοπικές κίτρινες γραμμώσεις του βλεννογόνου, αντιστοιχούν σε μακροφάγα (αφρώδη ιστιοκύτταρα) με φαγοκυτταρωθείσα χοληστερόλη. Αυτά, έχουν ένα μικρό πυρήνα που έχει απωθηθεί στην περιφέρεια, από το γεμάτο με χοληστερόλη αφρώδες κυτταρόπλασμά τους.

Αδενομύωμα, είναι η εντοπισμένη παρουσία αδενικών σχηματισμών, μέσα στο τοίχωμα της χοληδόχου, που περιβάλλονται από υπερπλασμένο λείο μυϊκό ιστό. Η διάχυτη κατάσταση, ονομάζεται, **αδενομύωση**. Και οι δύο οντότητες, αντιπροσωπεύουν παραδείγματα εκκολπωμάτωσης της χοληδόχου κύστης. Τα τελευταία, μοιάζουν με τα αδενώματα του γαστρεντερικού σωλήνα και ακολουθούν την ίδια ιστολογική ταξινόμηση.

Νεοπλάσματα Χοληδόχου Κύστης και Εξωηπατικών Χοληφόρων

Τα νεοπλάσματα της χοληδόχου κύστης και των εξωηπατικών χοληφόρων διακρίνονται σε **καλοήθη** και **κακοήθη**.

Οι καλοήθεις όγκοι είναι σπάνιοι αλλά οι συχνότεροι από αυτούς είναι τα **θηλώματα** και τα **αδενώματα**. Τα αδενώματα, μοιάζουν με τα αδενώματα του γαστρεντερικού σωλήνα και ακολουθούν την ίδια ιστολογική ταξινόμηση.

Οι κακοήθεις όγκοι είναι **επιθηλιακοί** (καρκινώματα) και **μεσεγγυματικοί** (σαρκώματα). Και οι δύο, είναι αρκετά σπάνιοι. Ο κοινότερος κακοήθης επιθηλιακός όγκος της χοληδόχου κύστης είναι το **αδενοκαρκίνωμα**. Αναπτύσσεται σπάνια, και στις Η.Π.Α., αφορά στο 1-2% των χολοκυστεκτομών, όπου εκεί αποτελεί τυ-



χαίο εύρημα. Παρατηρείται περισσότερο στις γυναίκες γιατί σχετίζεται με τη χολολιθίαση που είναι συχνότερη σ' αυτές. Το έδαφος πορσελανοειδούς χοληδόχου και η εντερική μετάπλαση του επιθηλίου του βλεννογόνου ευνοούν την ανάπτυξή του.

Ο πυθμένας της χοληδόχου κύστης είναι η συχνότερη εντόπιση του και ιστολογικά πρόκειται συνήθως για καλά διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα, που μπορεί να εμφανίζει θηλώδη διαμόρφωση (**θηλώδες αδενοκαρκίνωμα**), ή εστιακή πλακώδη μετάπλαση. Πάρα πολύ σπάνια, αναπτύσσονται και άλλες ιστολογικές μορφές καρκινώματος, όπως το **αναπλαστικό**, το **γιγαντοκυτταρικό** και το **ατρακτοκυτταρικό**.

Κλινικά, το αδενοκαρκίνωμα της χοληδόχου κύστης δεν παρουσιάζει ειδική συμπτωματολογία ώστε να μπορεί να διαγνωστεί έγκαιρα και να προληφθεί. Τη στιγμή της διάγνωσης είναι συνήθως αθεράπευτο και η 5ετής επιβίωση των αρρώστων είναι μικρότερη από 3%.

Το **αδενοκαρκίνωμα του χοληδόχου πόρου** και του **φύματος του Vater** είναι ακόμα πιο σπάνια σε σχέση με το αδενοκαρκίνωμα της χοληδόχου κύστης και εκδηλώνονται τυπικά και κλασικά με συμπτώματα αποφρακτικού ίκτερου.

Τα αίτια του **αδενοκαρκινώματος του χοληδόχου πόρου** δεν είναι επακριβώς γνωστά αν και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η νόσος Caroli, και η παρουσία του παράσιτου *Clonorchis sinensis*, φαίνεται να έχουν ιδιαίτερη σημασία, στην ανάπτυξή του. Η χειρουργική θεραπεία δεν φαίνεται να προσφέρει παρά παρηγορικά αποτελέσματα και η εξέλιξη της νόσου είναι ραγδαία.

Το **αδενοκαρκίνωμα του φύματος του Vater** εκδηλώνεται επίσης είτε με συμπτώματα αποφρακτικού ίκτερου είτε -σπανιότερα- με σημειολογία παγκρεατίτιδας ή καρκινώματος του παγκρέατος. Η διαφορική διάγνωση έχει μεγάλη σημασία γιατί η πρόγνωση των δύο καρκινωμάτων, είναι διαφορετική. Η χειρουργική αντιμετώπιση στην περίπτωση αδενοκαρκινώματος του φύματος Vater έχει θεραπευτικά αποτελέσματα, εφόσον η 5ετής επιβίωση αφορά στο 35% των αρρώστων.



ΠΑΓΚΡΕΑΣ

Η ετοιμολογία της ονομασίας του οργάνου ανέρχεται στους Αλεξανδρινούς χρόνους, και προέρχεται από την πρόθεση "παν" και το ουσιαστικό "κρέας": "πάγκρεας", για να δηλώσει την υφή και εμφάνιση της δομής προφανώς.

Στοιχεία Εμβρυολογίας

Ο σχηματισμός του παγκρέατος επιτελείται κατά τη διάρκεια της 4ης -7ης εβδομάδας της εμβρυϊκής ζωής, από δύο ενδοδερμικές καταβολές του 12δακτύλου: τη **ραχιαία** και την **κοιλιακή** παγκρεατική καταβολή. Το ραχιαίο πάγκρεας μεγαλώνει γρηγορότερα από το κοιλιακό και γίνεται μια επιμήκης δομή. Το κοιλιακό πάγκρεας ενώνεται με το ραχιαίο στη διάρκεια της 7ης εβδομάδας της εμβρυϊκής ζωής, σχηματίζοντας έτσι ένα ενιαίο όργανο: το τελικό πάγκρεας. Το πάγκρεας στους ενήλικες προέρχεται από το ραχιαίο πάγκρεας, εκτός από την κεφαλή που -κατά το μέγιστο μέρος της- προέρχεται από το κοιλιακό πάγκρεας. Το ραχιαίο και κοιλιακό πάγκρεας διαθέτουν δικό τους σύστημα πόρων, που τελικά συντηκονται μεταξύ τους σε έναν πόρο, που είναι ο πρόδρομος πόρος του **Wirsung**. Εάν ένα τμήμα του πόρου του κοιλιακού παγκρέατος δεν καταφέρει να συνενωθεί με το υπόλοιπο, τότε θα παραμείνει μικρός και βοηθητικός πόρος, γνωστός με το όνομα πόρος του **Santorini**. Αυτός, εκβάλλει χωριστά στο 12δάκτυλο. Αν επέλθει πλήρης σύντηξη, τότε ο πόρος του **Santorini** εξαφανίζεται. Τα κυψελιδικά κύτταρα του παγκρέατος προέρχονται από τους μικρότερους πόρους, και σχηματίζονται στη διάρκεια του 3ου μήνα της εμβρυϊκής ζωής. Τα κύτταρα που απαρτίζουν τα νησίδια προέρχονται από μεγαλύτερους πόρους. Η ανάπτυξη και διαφοροποίηση τόσο των **κυψελιδικών** όσο και των **νησιδιακών** κυττάρων θεωρείται σταθερή μόλις ολοκληρωθεί, μολονότι διάφορες μελέτες δείχνουν ότι "τα κυψελιδικά κύτταρα, κάτω από ορισμένες συνθήκες, μπορούν να μετατραπούν σε δομές πανομοιότυπες με προϋπάρχοντες μικρούς πόρους", και τούτο, έχει τεράστια σημασία στην κατανόηση των παθογενετι-



κών μηχανισμών μερικών παγκρεατικών νοσημάτων, και ιδιαίτερα του καρκίνου του παγκρέατος.

Τελικά, πώς σχηματίζεται το πάγκρεας;

Η κυτταρολογική διαφοροποίηση του παγκρέατος, ξεκινά με τη δημιουργία των πόρων. Αυτοί σχηματίζονται από αύξηση του αριθμού των επιθηλιακών σωληναρίων (ενδοδεσμική προέλευση), που αναστομώνονται μεταξύ τους, σχηματίζοντας συμπαγείς αθροίσεις, χορδές, ταινίες, ομάδες, περιβαλλόμενες από μεσεγχυματικό στρώμα. Οι πόροι διακλαδίζονται σε ολοένα και μικρότερους, μέχρι που τελικά φτιάχνουν το πολύπλοκο "σύστημα ή δίκτυο των πόρων", μεταξύ των αδενοκυψελών και των νησιδιακών κυττάρων. Έτσι, μεταξύ 8ης και 16ης εβδομάδας της εμβρυϊκής ζωής, υπάρχουν ήδη **λοβίδια, λοβοί και άφθονο αγγειακό δίκτυο** στο όργανο. Ήδη όμως, από τον 5ο μήνα της εμβρυϊκής ζωής, τα εμβρυϊκά κυψελιδικά κύτταρα μοιάζουν μ' εκείνα των ενηλίκων.

Στοιχεία Ανατομίας και Φυσιολογίας

Το πάγκρεας, είναι παρεγχυματώδες, επίμηκες, μικτό (ενδοκρινικό και εξωκρινικό) οπισθοπεριτοναϊκό όργανο. Διακρίνεται σε τρία τμήματα: *κεφαλή σώμα και ουρά*, χωρίς όμως να υπάρχει ανατομικός διαχωρισμός μεταξύ τους. Το βάρος του κυμαίνεται από 2-3 γραμ. (στα νεογέννητα), τον πρώτο χρόνο της ζωής αυξάνεται στα 7 γραμ., στην εφηβεία στα 40 γραμ., ενώ στους ενήλικες ζυγίζει από 70 μέχρι 150 γραμ. Το μήκος του κυμαίνεται επίσης από 15 μέχρι 25 εκατοστά. Πορεύεται εγκάρσια στην άνω κοιλία, μεταξύ της 12δακτυλικής αγκύλης και των πυλών του σπληνός, πίσω από το έλασσον επίπλουν και τον στόμαχο. Ανατομικά επομένως συνδέεται με τον στόμαχο, το 12δάκτυλο, το εγκάρσιο κόλον, τον σπλήνα, τους νεφρούς και τα επινεφρίδια. Ακόμα, έρχεται σε στενή σχέση με τα μεγάλα αγγεία όπως η αορτή, η κοίλη φλέβα, η ηπατική αρτηρία, η πυλαία φλέβα και τα αγγεία του σπληνός. Η κεφαλή του παγκρέατος αγκαλιάζει τον κορμό της κοιλιακής αορτής και τα άνω μεσεντέρια αγγεία.

Έχει μεγάλη σημασία να γνωρίζουμε την ανατομική θέση του παγκρέατος στο ανθρώπινο σώμα, γιατί με αυτήν ερμηνεύονται οι κλινικές επιπλοκές διαφόρων παθήσεων του οργάνου αυτού σε σχέ-



ση με τα άλλα όργανα που βρίσκονται γύρω του, αλλά και των γειτονικών προς αυτό οργάνων, σε σχέση με το ίδιο το πάγκρεας. Η **εξωκρινής μοίρα** του παγκρέατος, περιλαμβάνει το **σύστημα των πόρων και αδενοκυψελών**, καταλαμβάνοντας το 85% σχεδόν του οργάνου. Το έκκριμά της είναι το **παγκρεατικό υγρό**, πλούσιο σε **ένζυμα, νερό και ηλεκτρολύτες**, που διοχετεύεται, μέσω του πόρου του **Wirsung**, στο 12δάκτυλο, στο φύμα του **Vater**. Τα ένζυμα που περιέχονται στον παγκρεατικό χυμό είναι τα εξής: **αμυλάση, λιπάση, καρβοξυπεπτιδάση, ελαστάση, φωσφολιπάση, θρυψίνη, χυμοθρυψίνη**. Παράγονται από πρόδρομες, ανενεργείς ουσίες, και ενεργοποιούνται στο 12δάκτυλο, μετά από επαφή τους με το 12δακτυλικό έκκριμα. Έτσι η **θρυψίνη** προέρχεται από το **θρυψινογόνο**, η **χυμοθρυψίνη** από το **χυμοθρυψινογόνο κ.ο.κ.** Η διέγερση του πνευμονογαστρικού, τα αμινοξέα, και το pH του 12δακτυλικού υγρού (αν είναι < του 3), αυξάνουν τη ροή του παγκρεατικού υγρού, και ελευθερώνουν **χολοκυστοκινίνη**. Αυτή, συνδέεται με ειδικούς επιφανειακούς υποδοχείς των κυψελιδικών κυττάρων και διεγείρει την έκκριση διαφόρων πεπτικών ενζύμων. Η διάταση του άντρου του στομάχου (μετά από γεύμα), διεγείρει την έκκριση της **σεκρετίνης**. Αυτή, συνδέεται επίσης με επιφανειακούς υποδοχείς των κυττάρων των πόρων, και πυροδοτεί την απελευθέρωση διττανθρακικών ιόντων και νερού, μέσα στους πόρους. Τα διττανθρακικά ιόντα χρησιμεύουν στην εξουδετέρωση του πολύ όξινου γαστρικού υγρού στον εντερικό σωλήνα, με αποτέλεσμα να δημιουργούν το πλέον κατάλληλο και άριστο pH για την τέλεια λειτουργία, και επομένως δράση, των παγκρεατικών πεπτικών ενζύμων.

Η **ενδοκρινής μοίρα** του παγκρέατος, αποτελείται από τα νησίδια του **Langerhans**, που βρίσκονται διάσπαρτα μέσα σε όλο το πάγκρεας. Αποτελούν το 2% της συνολικής μάζας του οργάνου αυτού. Τα νησίδια αυτά περιέχουν μερικά είδη κυττάρων, το καθένα από τα οποία συνθέτει μία ή περισσότερες ορμόνες, μετά από ορισμένο ερέθισμα, με αποτέλεσμα την έκκρισή τους στο αίμα. Τα σπουδαιότερα είδη νησιδιακών κυττάρων με τις ορμόνες που συνθέτουν και εκκρίνουν στην κυκλοφορία φαίνονται στον Πίνακα 1.



Πίνακας 1 Είδος νησιδιακών κυττάρων του παγκρέατος και η αντίστοιχη ορμόνη που συνθέτουν και εκκρίνουν στο αίμα

Είδος κυττάρων	Παραγόμενη ορμόνη
A-κύτταρα	Γλουκαγόνο
B-κύτταρα	Ινσουλίνη
Δ-κύτταρα	Σωματοστατίνη
Δ1-κύτταρα	Αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπίδιο (VIP)
PP-κύτταρα	Παγκρεατικό πολυπεπίδιο
G-κύτταρα	Γαστρίνη (σε παρουσία γαστρινωμάτων)
EC-κύτταρα (Εντεροχρωμαφινικά)	Σεροτονίνη, ουσία P, μοτιλίνη

Φυσιολογική δομή και λειτουργία νησιδίων

Τα νησίδια του Langerhans συνιστούν την ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος. Είναι διάσπαρτα μέσα στον παγκρεατικό ιστό, σχηματίζοντας πλούσια αγγειούμενες υποστρόγγυλες ομάδες (νησίδες) κυττάρων. Έξι είδη κυττάρων, που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση, φύλαξη και έκκριση ορμονών απαρτίζουν τα νησίδια και είναι τα εξής:

1. Άλφα (A) κύτταρα: γλουκαγόνο
2. Βήτα (B) κύτταρα: ινσουλίνη
3. Δέλτα (Δ) κύτταρα: σωματοστατίνη
4. Δ1 κύτταρα: VIP= Vasoactive Intestinal Polypeptide- αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπίδιο
5. PP (Pancreatic Polypeptide) κύτταρα: παγκρεατικό πολυπεπίδιο
6. EC (Enterochromaffin Cells) κύτταρα: κύτταρα εντεροχρωμαφινικά: σεροτονίνη, ουσία P ή μοτιλίνη

1. Άλφα (A) κύτταρα

Είναι τοποθετημένα στην περιφέρεια των νησιδίων. Συνθέτουν γλουκαγόνο. Αποτελούν το 20% των κυττάρων των νησιδίων. Η έκκριση γλουκαγόνου από τα κύτταρα αυτά, διεγείρεται από την ελάττωση γλυκόζης στο αίμα (υπογλυκαιμία) ή μετά από πλούσιο σε πρωτεΐνες και φτωχό σε υδατάνθρακες γεύμα.

2. Βήτα (B) κύτταρα

Είναι τοποθετημένα διάσπαρτα μέσα στα νησίδια. Συνθέτουν την ινσουλίνη. Αποτελούν το 70% περίπου των κυττάρων των νησιδίων. Το υποχρεωτικό ερέθισμα για την έκκριση ινσουλίνης, εί-



ναι η πρόσδεση της γλυκόζης σε υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια των β-κυττάρων.

3. Δέλτα (Δ) κύτταρα

Εκκρίνουν τη **σωματοστατίνη**. Είναι τοποθετημένα επίσης στην περιφέρεια των νησιδίων, μεταξύ των Α και Β κυττάρων. Η σωματοστατίνη που συντίθεται στο πάγκρεας είναι πανομοιότυπη με την ομόλογή της που συντίθεται στον υποθάλαμο και εμποδίζει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης από την υπόφυση.

4. Δέλτα (Δ1) κύτταρα

Εκκρίνουν το VIP = **Vasoactive Intestinal Polypeptide- αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο**. Είναι μικρότερα σε μέγεθος από τα Δ κύτταρα και ελάχιστα σε αριθμό στο φυσιολογικό άνθρωπο. Δ1 κύτταρα υπάρχουν ακόμα και στα γαγγλιακά κύτταρα των νευρικών ινών του παγκρέατος, εντέρου, και εγκεφάλου. Προάγουν τη γλυκογονόλυση και την υπεργλυκαιμία (όπως τα Α κύτταρα), ενώ επιπλέον ρυθμίζουν τον τόνο και την κινητικότητα, καθώς και την έκκριση νερού και ηλεκτρολυτών από τα επιθηλιακά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα.

5. PP κύτταρα

Τα κύτταρα αυτά βρίσκονται τοποθετημένα στα νησίδια της κεφαλής του παγκρέατος και συνθέτουν το **παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (Pancreatic Polypeptide - PP)**. Αυτό έχει σκοπό τη διέγερση για την έκκριση ενζύμων από το γαστρικό βλεννογόνο, ενώ παρεμποδίζει τη συσταλτικότητα των λείων μυϊκών ινών του εντέρου, της χοληδόχου κύστης, την παραγωγή γαστρικού οξέος και την έκκριση από την εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος και του συστήματος των χοληφόρων.

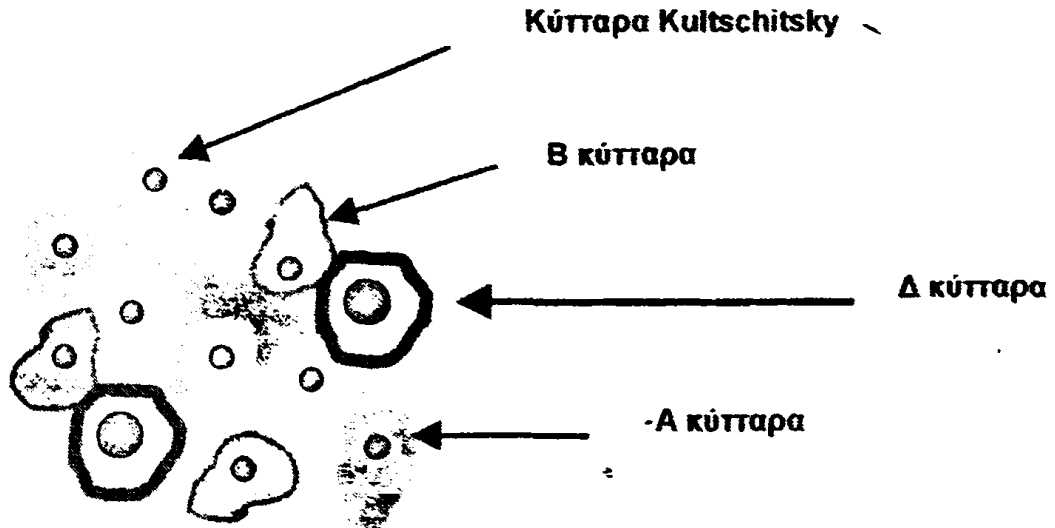
6. EC κύτταρα

Τα εντεροχρωμαφρινικά κύτταρα (Enterochromaffin Cells) βρίσκονται στα νησίδια της κεφαλής του παγκρέατος επίσης. Συνθέτουν και εκκρίνουν τη **σεροτονίνη** και το πεπτίδιο **μοτιλίνη** (ή ουσία P). Η μοτιλίνη είναι πεπτίδιο που διεγείρει και αυξάνει τον τόνο του σφιγκτήρα της γαστροοισοφαγικής συμβολής.



Σχηματική παράσταση νησιδίου Langerhans

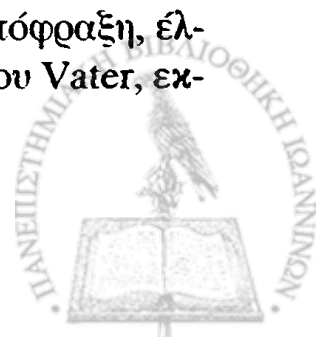
Νησίδιο Langerhans



Συγγενείς Ανωμαλίες

Οι ανωμαλίες κατά τη διάρκεια ανάπτυξης του παγκρέατος είναι οι ακόλουθες:

1. **Αγενεσία-απλασία:** πλήρης απουσία του παγκρέατος.
2. **Υποπλασία:** πλημμελής σχηματισμός του παγκρέατος.
3. **Ετερότοπο πάγκρεας:** Αποτελεί τυχαίο εύρημα στο 2% περίπου των νεκροτομών. Οφείλεται α) είτε στην πολυδύναμη ικανότητα του αρχέγονου εντέρου είτε β) σε εμβρυϊκό πάγκρεας που διαπέρασε το εντερικό τοίχωμα, απομονώθηκε από το κυρίως πάγκρεας και βρέθηκε σε άλλη θέση, εξαιτίας της ταχύτατης ανάπτυξης του εντέρου. Το ετερότοπο πάγκρεας είναι συμπαγές, κιτρινόλευκο οζίδιο με κοκκώδη, εξελκωμένη επιφάνεια. Η θέση του είναι συνήθως υποβλεννογόνια σε κάποια θέση του γαστρεντερικού σωλήνα ή άλλων οργάνων (συνήθως 2η μοίρα 12δακτύλου, νήστιδα, εκκόλπωμα Meckel, στόμαχος, χοληδόχος κύστη και αλλού). Σπάνια δίνει συμπτώματα, όπως πυλωρική απόφραξη, έλκος, αιμορραγία. Το ετερότοπο πάγκρεας στο φύμα του Vater, εκ-



δηλώνεται με συμπτώματα αποφρακτικής παγκρεατίτιδας, αποφρακτικού ίκτερου, και σχηματισμό κύστεων. Η διαφορική του διάγνωση περιλαμβάνει το καρκίνωμα παγκρέατος. Θα πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερα, ότι το ετερότοπο πάγκρεας - όπως και γενικότερα όλοι οι ετερότοποι ιστοί - αναπτύσσει συχνότερα καρκινώματα (και σ' αυτή την περίπτωση και νησιδιώματα), σε σύγκριση με το ορθοτοπικό όργανο.

4. Δακτυλιοειδές πάγκρεας: είναι πολύ σπάνια συγγενής ανωμαλία, 1:20.000 γεννήσεις περίπου. Συνήθως συνυπάρχει τρισωμία 21. Παρουσιάζει δύο ηλικιακές κορυφές: σε νεογνά αφενός αλλά και σε ενήλικες 40-50 χρόνων αφετέρου.

5. Διαχωρισμένο πάγκρεας: (pancreas divisum)

6. Απουσία τμημάτων του παγκρέατος ενηλίκων:

7. Συγγενείς κύστεις: Είναι σπάνιες, μονήρεις ή πολλαπλές. Το συγγενές κυστικό πάγκρεας (ινοκυστική νόσος παγκρέατος) συνδέεται με την πολυκυστική νόσο που προσβάλλει και άλλα όργανα, όπως νεφρούς, ήπαρ, και συνοδεύεται επιπλέον από ανωμαλίες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Πιστεύεται ότι οι κύστεις αυτές δημιουργούνται από λανθασμένη ανάπτυξη των παγκρεατικών πόρων. Αναλυτικότερα, μολονότι η προέλευσή τους δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί, πιστεύεται δηλαδή ότι γενεσιουργός αιτία, είναι η αδυναμία των εμβρυϊκών πόρων να υποστρέψουν και να αντικατασταθούν από τους μόνιμους πόρους. Υπολείμματα επομένως τέτοιων πόρων αποφράσσονται κάποια στιγμή και δημιουργούν κύστεις που γεμίζουν με υγρό. Το υγρό των συγγενών κύστεων περιέχει αμυλάση και πρωτεολυτικά ένζυμα.

Φλεγμονές του Παγκρέατος

Με τον όρο "παγκρεατίτιδα", ονομάζουμε τη "φλεγμονώδη κατάσταση της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, που είναι αποτέλεσμα βλάβης και καταστροφής των κυψελιδικών κυττάρων".

Το 1963 έγινε η πρώτη προσπάθεια για την Ταξινόμηση των Παγκρεατιτίδων στη Μασσαλία, βασισμένη στα κλινικά ευρήματα της νόσου. Αργότερα, το 1984, λόγω του ότι η ταξινόμηση αυτή



κρίθηκε ανεπαρκής, αναθεωρήθηκε και σ' αυτήν συμπεριλήφθηκαν επιπλέον τα απαραίτητα ιστολογικά και μορφολογικά κριτήρια. Έτσι, καθορίστηκε η **Οξεία και η Χρόνια μορφή της νόσου**.

• Η οξεία παγκρεατίτιδα μπορεί να διαδράμει με ήπια ή βαρεία κλινική πορεία.

• Η χρόνια παγκρεατίτιδα υποδιαιρείται μορφολογικά - σε 4 τύπους:

1. χρόνια παγκρεατίτιδα με εστιακή νέκρωση
2. χρόνια παγκρεατίτιδα με τμηματική ή διάχυτη νέκρωση
3. παγκρεατίτιδα με ή χωρίς λίθους (λιθιασική και μή)
4. αποφρακτική παγκρεατίτιδα = ειδικός τύπος που διαχωρίζεται από τους

άλλους τρεις, με βάση την αιτιοπαθογένειά του. Δηλαδή, οι αλλοιώσεις εδώ είναι δυνητικά αναστρέψιμες με την άρση του αίτιου, ενώ στους τρεις πρώτους τύπους οι αλλοιώσεις είναι προοδευτικές και μη αναστρέψιμες!

Στην Ταξινόμηση του Cambridge, το 1983, η παγκρεατίτιδα καθορίζεται από κλινικά, βιοχημικά και απεικονιστικά κριτήρια, χωρίς όμως -κακώς- να γίνεται οποιαδήποτε αναφορά στην ιστολογική επαλήθευση της βλάβης.

Η ιδεώδης βέβαια Ταξινόμηση θα ήταν εκείνη που θα περιελάμβανε και θα αξιολογούσε μαζί την αιτιοπαθογένεια, τα ιστολογικά ευρήματα, τα κλινικά στοιχεία, τη μορφολογία (μέσω απεικονιστικών μεθόδων), και τη βιοχημική εξέλιξη της νόσου.

Οξεία Παγκρεατίτιδα

Η οξεία Παγκρεατίτιδα χαρακτηρίζεται κλινικά από "οξεία εισβολή κοιλιακού πόνου, συνοδευόμενη από αύξηση παγκρεατικών ενζύμων στο αίμα ή/και-όχι στα ούρα". Μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή μεμονωμένου επεισοδίου ή καθ' υποτροπή.

Επιδημιολογία

Η επίπτωση της οξείας παγκρεατίτιδας είναι 1% σε νοσηλευόμενους και κυμαίνεται από 5-11/100.000 γενικού πληθυσμού. Αφορά σε όλες τις ηλικίες, ενώ είναι σπάνια στα παιδιά. Συχνότερα εκδηλώνε-



ται σε ενήλικες, ηλικίας 30-40 χρόνων, με μέσο όρο ηλικίας τα 55 χρόνια. Οι άνδρες και οι γυναίκες προσβάλλονται εξίσου.

Αιτιοπαθογένεια - Παθοφυσιολογία

Η αιτιοπαθογένεια της οξείας παγκρεατίτιδας είναι άγνωστη και λίγο κατανοητή. Παράγοντες που συνδέονται με τη γένεσή της, περιλαμβάνουν διάφορα νοσήματα χοληφόρων, σε ποσοστό 63%, λίθους, φλεγμονές χοληδόχου κύστεως ή χοληφόρων πόρων, και αλκοολισμό, που όλοι μαζί ευθύνονται σε ποσοστό 80-90%. Αξιοσημείωτο είναι ότι μόνη της η χρόνια χρήση οινοπνεύματος, ευθύνεται σε ποσοστό 8%. Η νόσος μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή να συνδυάζεται με μεμονωμένους παράγοντες, όπως λοιμώξεις, φλεγμονές, τραυματισμούς, τοξικές ουσίες, μεταβολικά νοσήματα, διαιτητικούς παράγοντες, αγγειακές διαταραχές.

Δύο βασικοί μηχανισμοί ενέχονται στη δημιουργία της οξείας παγκρεατίτιδας: η καταστροφή των κυψελιδικών κυττάρων και η απόφραξη των πόρων. Από αυτούς δίνεται το έναυσμα για να ξεκινήσει η νόσος. Από τους διάφορους παράγοντες που έχουν μέχρι σήμερα ενοχοποιηθεί, αναφέρονται οι σημαντικότεροι:

1. **Απόφραξη πόρου** μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιαδήποτε κατάσταση που έχει αποτέλεσμα τη στένωση του αυλού των παγκρεατικών πόρων στους οποίους εκκρίνεται το παραγόμενο, πλούσιο σε πεπτικά ένζυμα, υγρό από τα κυψελιδικά κύτταρα, ή που παρεμποδίζει την εύκολη και απρόσκοπτη ροή των εξωκρινών εκκρίσεων, μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης στους πόρους και να προκαλέσει την προς τα πίσω (παλλίνδρομη) ροή. Αυτό, έχει με τη σειρά του αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική ενεργοποίηση πεπτικών προενζύμων. Όμως οι λίθοι, μολονότι έχουν ενοχοποιηθεί, ανευρίσκονται στο φύμα του Vater, σε ποσοστό μικρότερο του 25% των αρρώστων με οξεία παγκρεατίτιδα. Ήδη από το 1901, ο *Orie* περιέγραψε τον αποφρακτικό μηχανισμό, αποδεικνύοντας παγκρεατίτιδα λόγω παρουσίας λίθου στο φύμα του Vater.

2. **Παλινδρόμηση χολής:** Δε φαίνεται να έχει θέση πλέον στους αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς δημιουργίας οξείας παγκρεατί-

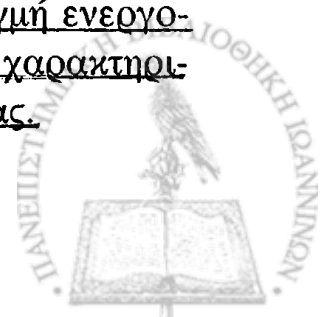


τιδας, γιατί η σχέση μεταξύ οξείας παγκρεατίτιδας και χολολιθίασης, καθρεφτίζει μάλλον μια παροδική απόφραξη παγκρεατικών πόρων, παρά παλλινδρομηση χολής.

3. Παλλινδρομηση 12δακτυλικού περιεχομένου: η πειραματική απόδειξη ότι η παλλίνδρομη έγχυση μίγματος χολής και ενεργοποιημένων παγκρεατικών ενζύμων στον παγκρεατικό πόρο, προκαλεί οξεία παγκρεατίτιδα, έδωσε την ιδέα ότι μπορεί να συμβαίνει το ίδιο και στον άνθρωπο, θεωρητικά και πρακτικά, τουλάχιστον σε κάποιο μικρό ποσοστό περιπτώσεων.

4. Ενδοκυττάρια ενεργοποίηση πρωτεασών: Η μεγάλη πρόσληψη αλκοόλης και μερικοί τύποι τοξικής παγκρεατικής βλάβης (π.χ. εθειονίνης), έχει δείχτει ότι προκαλούν οξεία παγκρεατίτιδα. Εδώ, το αρχικό γεγονός φαίνεται να είναι η δέσμευση της έκκρισης των ζυμογόνων κοκκίων από τα κυψελιδικά κύτταρα. Τα ζυμογόνα κοκκία καταστρέφονται με αυτοπεψία. Στην περίπτωση αυτή, η ενδοκυττάρια ενεργοποίηση δυνητικών πεπτικών ενζύμων, μπορεί να προκαλέσει λύση του κυττάρου ή να οδηγήσει στην έκκριση πρώιμα ενεργοποιημένων ενζύμων.

5. Ενεργοποίηση παγκρεατικών ενζύμων: Μέχρι σήμερα, και παρά τις τεράστιες προσπάθειες που καταβάλλονται, δεν έχουμε κατορθώσει να γνωρίζουμε την ακριβή σειρά των βημάτων της ενεργοποίησης αυτής. Πάντως, η ενεργοποίηση της θρουψίνης φαίνεται να κατέχει κεντρική θέση στη θεωρία αυτή. Μολονότι η ενεργοποιημένη θρουψίνη από μόνη της δεν προκαλεί νέκρωση και παγκρεατίτιδα, ενεργοποιεί με τη σειρά της άλλα παγκρεατικά προένζυμα, μεταξύ των οποίων τη φωσφολιπάση A2 και την προελασάση. Κάτω από τις κατάλληλες συνθήκες, η φωσφολιπάση A2 επιτίθεται στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης και προκαλεί νέκρωση, και η ελασάση πέπτει τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, οδηγώντας σε αιμορραγία. Ταυτόχρονα, η απελευθέρωση παγκρεατικής λιπάσης στο διάμεσο χώρο, συμβάλλει στη νέκρωση του λίπους (στεατονέκρωση). Πάντως, όποια και να είναι η σημασία των παραπάνω μηχανισμών, είναι ξεκάθαρο ότι η ακατάλληλη και μη προγραμματισμένη για την σωστή στιγμή ενεργοποίηση παγκρεατικών προενζύμων, είναι το κοινότερο χαρακτηριστικό στην παθογένεση όλων των ειδών παγκρεατίτιδας.



6. Αναστολείς πρωτεασών: Πιστεύεται ότι η ατελής αναστολή της θρυψίνης στον παγκρεατικό χυμό και το πλάσμα του αίματος, αποτελεί κίνδυνο πρόκλησης παγκρεατίτιδας, εφόσον η ενεργοποιημένη μορφή της, μπορεί να ενεργοποιήσει με τη σειρά της και άλλα παγκρεατικά προένζυμα, όπως χυμοθρυψινογόνο, προελαστάση, φωσφολιπάση και καρβοξυπεπτιδάση.

Υπενθυμίζεται ότι οι αναστολείς πρωτεασών που προστατεύουν τον οργανισμό από την "κακή" ενεργοποίηση των πεπτικών προενζύμων, βρίσκονται τόσο στα διάφορα υγρά του σώματος, όσο και στους ιστούς.

7. Αιθανόλη: Η λήψη και κατάχρηση οινοπνεύματος για πολλά χρόνια ευθύνεται για το 1/3 των περιπτώσεων οξείας παγκρεατίτιδας αν και μόνο το 5%-8% των χρόνιων αλκοολικών αρρώστων εκδηλώνουν οξεία παγκρεατίτιδα σαν επιπλοκή. Είναι γνωστό ότι η αλκοόλη είναι χημική τοξίνη αλλά δεν έχει αποδειχτεί η απευθείας καταστροφική της δράση είτε στα κυψελιδικά κύτταρα είτε στους παγκρεατικούς πόρους. Μεταξύ άλλων, η αλκοόλη προκαλεί σπασμό και οίδημα στον σφιγκτήρα του Oddi, ειδικά μετά από υπερβολική λήψη, όπως επίσης πυροδοτεί και την έκκριση από το λεπτό έντερο, που με τη σειρά του πυροδοτεί την εξωκρινή μοίρα του πάγκρεατος να απελευθερώσει παγκρεατικό χυμό. Όταν αυτές οι δράσεις συμβούν ταυτόχρονα, τα αποτελέσματα μπορεί να είναι μέχρι και ολέθρια για τον άρρωστο.

8. Χολόλιθοι: Η σχέση μεταξύ χολοκυστίτιδας και παγκρεατίτιδας είναι γνωστή εδώ και καιρό. 45% των αρρώστων με οξεία παγκρεατίτιδα έχουν χολολιθίαση και ο κίνδυνος να αναπτυχθεί οξεία παγκρεατίτιδα σε ασθενείς με χολολιθίαση είναι 25 φορές μεγαλύτερος, συγκρινόμενος με το γενικό πληθυσμό. Σε περίπτωση χολολιθίασης, αν δεν αφαιρεθούν οι λίθοι μετά την πρώτη προσβολή, τότε στις μισές περιπτώσεις, θα αναπτυχθεί υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα.

9. Άλλα αίτια οξείας παγκρεατίτιδας: ιοί, φάρμακα, τυφλά τραύματα κοιλίας, υπερλιπιδαιμία, υπερασβεστιαμία, παχυσαρκία.

Στο σημείο αυτό τονίζεται ότι η ιδιοπαθής παγκρεατίτιδα, αποτελεί την τρίτη συχνότερη μορφή της νόσου, εφόσον αφορά στο 10% όλων των περιπτώσεων.



Κλινική σημειολογία οξείας παγκρεατίτιδας:

Οι άρρωστοι εμφανίζουν οξύ επιγαστρικό άλγος με αντανάκλαση στο άνω τμήμα της πλάτης, συνοδευόμενο από ναυτία και εμετό. Μέσα σε λίγες ώρες είναι δυνατό να παρουσιάσουν αγγειακή σύμπτωση και καταπληξία (κατέρειψη -collapsus, shock), που μπορεί τελικά να οδηγήσει σε σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Είναι γνωστό κλινικό σύνδρομο με την ονομασία "το δράμα του Dieulafoy". Τα επίπεδα των παγκρεατικών ενζύμων (αμυλάσης και λιπάσης) στον ορό ή/και στο ασκитικό υγρό τις πρώτες 24-72 ώρες, είναι πολύ αυξημένα και διαγνωστικά της νόσου, σε περίπτωση διαφοροδιαγνωστικού προβλήματος. Οι μισοί άρρωστοι επιμολύνονται με gram αρνητικά βακτήρια από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Αυτή η επιπλοκή αυξάνει και τον κίνδυνο θνητότητας των αρρώστων.

Διακρίνονται δύο μορφές οξείας παγκρεατίτιδας

1. ήπια μορφή ή διάμεση ή οιδηματώδης: είναι καλοήθης και με σύντομη κλινική πορεία. Μόνον 10-15% των αρρώστων καταλήγουν. Χαρακτηρίζεται από περιπαγκρεατική νέκρωση λίπους, και διάμεσο οίδημα στο πάγκρεας.

2. σοβαρή μορφή ή οξεία αιμορραγική παγκρεατίτιδα: Συμβαίνει σπάνια και, εφόσον επιβιώσει ο άρρωστος, οδηγεί οπωσδήποτε σε χρόνια παγκρεατίτιδα. Η θνητότητα είναι 50% και η αντιμετώπισή της πρέπει να γίνει μέσα στις πρώτες 4-6 ώρες από την εκδήλωσή της, προκειμένου να επιζήσει ο άρρωστος. Η κατέρειψη και ο θάνατος είναι συχνοί. Το πάγκρεας και οι περιπαγκρεατικοί ιστοί εμφανίζουν εκτεταμένη νέκρωση και αιμορραγία. Πάντως η συνολική θνητότητα αναφέρεται να είναι τελικά γύρω στο 20%.

Μακροσκοπικά ευρήματα

1. οιδηματώδης μορφή: το πάγκρεας είναι εξοιδημένο, με διάσπαρτες εστίες λιπονέκρωσης

2. αιμορραγική μορφή: το πάγκρεας είναι μια αιμορραγική εύθρυπτη μάζα, με εκτεταμένες περιοχές νέκρωσης του παρεγχύματός του, παρουσία λιπονέκρωσης τόσο μέσα στο ίδιο το όργανο, όσο και στους γύρω ιστούς, συμπεριλαμβανομένων καμιά φορά του μυελού των οστών και του υποδορίου λίπους.



Μικροσκοπικά ευρήματα:

Παρατηρείται οίδημα του διάμεσου ιστού με διάταση μερικών αδενοκυβελίων, αποπλάτυνση κυψελιδικών κυττάρων με ελαττωμένο τον αριθμό των ζυμογόνων κοκκίων τους. Η λιπονέκρωση*, όταν συμβαίνει, αφορά στον διάμεσο λιπώδη ιστό. Γύρω από τη νέκρωση συρρέουν πολυμορφοπύρηνα. Τα αγγεία είναι συμφορημένα. Οι πόροι κατεστραμμένοι. Είναι δυνατό -σε περίπτωση επιμόλυνσης- να παρατηρηθούν αποστημάτια. Όταν πρόκειται για την αιμορραγική μορφή, και το πάγκρεας εξεταστεί νεκροτομικά, τότε ελάχιστος ζωντανός ιστός αναγνωρίζεται, ενώ όλο το όργανο είναι μιά άμορφη αιμορραγικά διαποτισμένη και νεκρωμένη μάζα. Αν ο ασθενής επιβιώσει, αναγνωρίζεται επανορθωτική ίνωση. Είναι συχνή η παρουσία ψευδοκύστεων (Εικ. 56).

Η Οικογενής Κληρονομική Παγκρεατίτιδα, είναι σπάνια, κληρονομούμενη νόσος κατά τον κυρίαρχο αυτόσωμο χαρακτήρα, χαρακτηριζόμενη από υποτροπιάζοντα επεισόδια κοιλιακού πόνου, που εμφανίζεται συχνά στην παιδική ηλικία. Οφείλεται σε αντικατάσταση της αργινίνης με ιστιδίνη στη θέση 117 του μορίου του θρυψινογόνου. 15% των αρρώστων αναπτύσσουν αργότερα **αδενοκαρκίνωμα παγκρεατικών πόρων**. Η κλινική και εργαστηριακή σημειολογία δε διαφέρει σε τίποτα από τους άλλους τύπους παγκρεατίτιδας.

Χρόνια Παγκρεατίτιδα, είναι η επιμένουσα, συνήθως προοδευτική φλεγμονώδης κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από ακανόνιστη σκλήρυνση του παγκρέατος, με καταστροφή και απώλεια της εξωκρινούς μοίρας.

Πρόκειται για πράγματι εξαιρετικά αινιγματική εξεργασία, αβέβαιας παθογένειας, απρόβλεπτης κλινικής πορείας και αδιευκρίνιστης θεραπείας, μολονότι έχουν περάσει 2 αιώνες από την αρχική περιγραφή της, που σχετίστηκε με την παρουσία λίθων.

* Η διεργασία της λιπονέκρωσης έχει επιγραμματικά ως εξής: διασπώνται τα ουδέτερα λίπη και η γλυκερόλη επανααρροφείται. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα ενώνονται με άλατα ασβεστίου, που προέρχονται από τα εξωκυττάρια υγρά, και σχηματίζουν τελικά σάπωνες ασβεστίου. Η όλη διεργασία, λέγεται σαπωνοποίηση.



Επιδημιολογία:

Είναι λιγότερο συχνή από την οξεία παγκρεατίτιδα, ποικίλλει μεταξύ διαφόρων Χωρών, όντας αρκετά αυξημένη στις βιομηχανικές περιοχές, ενώ ενδημεί στις τροπικές, λόγω κακής διατροφής.

Προσβάλλει μέσης ηλικίας κυρίως άτομα (γύρω στα 40 χρόνια).

Η χρόνια παγκρεατίτιδα διακρίνεται σε:

1. χρόνια αποτιτανωτική,
2. ιδιοπαθή, και
3. χρόνια αποφρακτική

Αιτιοπαθογένεια και Παθοφυσιολογία:

! Αν αποκλειστεί η μακροχρόνια χρήση μεγάλης ποσότητας αλκοόλης, που ευθύνεται στα 2/3 των περιπτώσεων, η αιτιοπαθογένεια της νόσου παραμένει σκοτεινή.

Το περίεργο είναι ότι λίγοι αλκοολικοί αναπτύσσουν χρόνια παγκρεατίτιδα.

Ο μηχανισμός δράσης της αλκοόλης, έχει ως εξής:

- Στην παρουσία αλκοόλης (είναι γνωστότατη η "εκκριματογόνο" δράση της), υπερεκκρίνεται υγρό πλούσιο σε ένζυμα, από τα κυψελιδικά κύτταρα, χωρίς ταυτόχρονη έκκριση νερού, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ιζήματος πρωτεϊνικών βυσμάτων μέσα στο σύστημα των μικρών πόρων.

- Αυτοί, αποτελούν το υπόστρωμα, ή καλύτερα τον πόλο έλξης για τη δημιουργία δευτερογενώς, λίθων και αλλοιώσεων τοπικά καταστρεπτικών στις αδενοκυψέλες.

- Τα βύσματα αυτά αποτελούνται αρχικά από εκφυλισμένα κύτταρα μέσα σε δίκτυο ινών. Ο σχηματισμός αυτός μεγαλώνει σε μέγεθος και δημιουργεί τα "πεταλιώδη ιζήματα", με την επικάθιση επάνω του, άμορφου υλικού.

- Οι ενδοπορικοί λίθοι, σχηματίζονται τελικά όταν το ανθρακικό ασβέστιο καθιζάνει επάνω στα βύσματα.

- Τα κύτταρα των αδενοκυψελών στο μεταξύ, χάνουν τα ζυμογόνα κοκκία τους, αποπλατύνεται το επιθήλιό τους και μοιάζουν με σωληνώδη συμπλέγματα.

- Ταυτόχρονα αναπτύσσεται τοπικά, επουλωτικά, ινώδης συνδετικός ιστός, με αποτέλεσμα την τοπική ίνωση.



- Επί αλκοολικής αιτιολογίας, τονίζεται ότι τα φαινόμενα αυτά είναι τοπικά.

Δύο είναι οι πρωτεΐνες που φαίνεται να εμπλέκονται στη δημιουργία των λίθων μέσα στους παγκρεατικούς πόρους: η **λιθοστατίνη** και η **GP2**. Η **λιθοστατίνη**, που παλαιότερα ονομαζόταν "πρωτεΐνη παγκρεατικών λίθων", εκκρίνεται από τα κυψελιδικά κύτταρα. Η **GP2**, είναι το ομόλογο της πρωτεΐνης που εμπλέκεται στη δημιουργία νεφρικών σωληναριακών κυλίνδρων. Και οι δύο αυτές πρωτεΐνες ανιχνεύονται σε μεγάλη ποσότητα μέσα στα βύσματα και τους λίθους των παγκρεατικών πόρων. Έχει γραφεί ότι η χρόνια παγκρεατίτιδα εμφανίζεται σε δύο μορφές: τη **νεανική** -για τη γένεσή της ενοχοποιούνται γενετικά αίτια- και τη **γεροντική** -όπου το υποκείμενο νόσημα είναι αγγειακό. Τονίζεται όμως ότι καμία από τις δύο θεωρίες δεν έχει αποδεδειγμένα τεκμηριωθεί κλινικά μέχρι σήμερα. Άλλοι παράγοντες που ενοχοποιούνται, είναι η υπερλιπιδαιμία, η υπερασβεστιαϊμία και η χρόνια βλάβη των κυψελιδικών κυττάρων από άλλα νοσήματα (π.χ. αιμοχρωμάτωση).

Κλινική σημειολογία χρόνιας παγκρεατίτιδας

Η χρόνια παγκρεατίτιδα εκδηλώνεται με υποτροπιάζοντα ή εμμέμοντα κοιλιακό πόνο ή ακόμα με μοναδική εκδήλωση την ανεπάρκεια της ενδοκρινούς ή εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Οι μισοί άρρωστοι υποφέρουν από επανειλημμένα οξέα επεισόδια, ενώ το 1/3 των αρρώστων εμφανίζουν βαθμιαία, συνεχή ή υποτροπιάζοντα πόνο, χωρίς οξείες προσβολές. Από τη στιγμή που ακτινολογικά θα διαπιστωθούν παγκρεατικές αποπιτανώσεις, οι περισσότεροι άρρωστοι έχουν ήδη συμπτωματολογία δυσαπορρόφησης με στετόρροια, σακχαρώδη διαβήτη ή και τα δύο. Δεν είναι επακριβώς γνωστός ο μηχανισμός για την κάθε μία από αυτές τις καταστάσεις, εκτός από το γεγονός ότι πράγματι μειώνεται η παγκρεατική λιπάση, και επηρεάζονται η σύνθεση και η έκκριση του γλουκαγόνου και της ινσουλίνης. Στις Η.Π.Α. η θνησιμότητα της χρόνιας παγκρεατίτιδας είναι 3-4% κάθε χρόνο, και φθάνει το 50% μέσα στα τελευταία 20-25 χρόνια.



Μακροσκοπικά ευρήματα

Στην αρχή της νόσου, το πάγκρεας μπορεί να έχει φυσιολογική σύσταση, μορφή και χροιά. Αργότερα, με την πρόοδο της νόσου, παρουσιάζεται μεγάλο, σκληρό (από την ίνωση και τη διάταση των πόρων), ενώ προοδευτικά διασπάται, προσλαμβάνει μαλθακή (εύθρυπη) σύσταση, λευκόφαιη χροιά. Στη διατομή του, αναγνωρίζονται σε άλλοτε άλλο βαθμό, κυστικοί σχηματισμοί, ή λίθοι ή/και λάσπη.

Μικροσκοπικά ευρήματα

Οι αδενοκυψέλες είναι ελαττωμένες, ενώ οι μικροί πόροι αυξημένοι σε αριθμό. Η ίνωση που υπάρχει έχει κατανομή ενδο και περιλοβιακή, με αποτέλεσμα την τελική ελάττωση του αριθμού των πόρων. Τα επιθηλιακά στοιχεία των αδενοκυψελών και των πόρων (δηλαδή της εξωκρινούς μοίρας) είναι ατροφικά. Τα νησίδια του Langerhans, είναι είτε ατροφικά, οπότε κλινικά εκδηλώνεται διαβήτης, ή υπερπλάσσονται, οπότε η εικόνα μιμείται κακοήθεια (καρκίνωμα).

Νεοπλάσματα του Παγκρέατος

Τα νεοπλάσματα του παγκρέατος διακρίνονται σε εκείνα που αναπτύσσονται στην εξωκρινή μοίρα και εκείνα που αναπτύσσονται στην ενδοκρινή μοίρα. Τα νεοπλάσματα της εξωκρινούς μοίρας, είναι κυρίως επιθηλιακά νεοπλάσματα, και ταξινομούνται αδρά σε καλοήθη, οριακής κακοήθειας, και κακοήθη (καρκινώματα), κατ' αντιστοιχία με τους κοινούς επιθηλιακούς όγκους της ωοθήκης.

1. Νεοπλάσματα Εξωκρινούς Μοίρας

Τα καλοήθη νεοπλάσματα είναι:

- Αδένωμα
- Ορώδες κυσταδένωμα
- Βλεννώδες κυσταδένωμα
- Καλοήθεις όγκοι συνδετικού ιστού
(σπάνιοι μεσεγχυματικοί όγκοι)



Τα κακοήθη νεοπλάσματα είναι

- **A. Αδενοκαρκίνωμα**

Ιστολογικοί υπότυποι:

- Αδενοκαρκίνωμα εκφρορητικών πόρων
- Αδενοκαρκίνωμα κυψελιδικών κυττάρων
- Αδενοπλακώδες
- Γιγαντοκυτταρικό
- Μικτό καρκίνωμα = εξωκρινούς και ενδοκρινούς μοίρας
- **B. Πλακώδες**
- **Γ. Μικροκυτταρικό αναπλαστικό**
- **Δ. Κυσταδενοκαρκίνωμα** (ορώδες, βλεννώδες, θηλώδες - όπως των ωοθηκών)
- **Ε. Συμπαγείς και κυστικοί όγκοι:** παγκρεατοβλάστωμα, οστεοκλαστικού τύπου όγκος
- **Z. Σαρκώματα** (σπάνια)
- **Η. Λεμφώματα** (τα πρωτοπαθή πολύ σπάνια)

Κυσταδένωμα

Γενικά οι καλοήθεις επιθηλιακοί όγκοι του παγκρέατος είναι πολύ πιο σπάνιοι από τα κακοήθη ομόλογά τους. Τα **κυσταδενώματα** είναι μεγάλοι, πολύχωροι όγκοι, που αναπτύσσονται συνήθως στο σώμα και την ουρά του οργάνου. Αποτελούν το 10% όλων των κυστικών βλαβών του παγκρέατος. Αναπτύσσονται συχνότερα στις γυναίκες ηλικίας 50-70 χρόνων.

Ιστολογικά τα **κυσταδενώματα** διακρίνονται σε **ορώδη** και **βλεννώδη**.

Τα ορώδη κυσταδενώματα είναι συνήθως ευμεγέθεις μικροκυστικοί όγκοι (μικροκυστικά αδενώματα). Γύρω από τους κυστικούς σχηματισμούς αναγνωρίζεται αγγειοβριθής ινώδης συνδετικός ιστός. Δυνατόν να συνυπάρχουν αποτιτανώσεις. Αναπτύσσονται συνήθως στην κεφαλή του παγκρέατος, σε μεγάλες ηλικίες.

Τα βλεννώδη κυσταδενώματα, (Εικ. 57) είναι σπανιότερα και αντιπροσωπεύουν περίπου το 1-2% όλων των όγκων της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα από τους άνδρες, σε ηλικία γύρω στα 50 χρόνια. Μολονότι



αναπτύσσονται σε οποιοδήποτε σημείο του παγκρέατος, είναι συχνότερα στην ουρά. Είναι πολύχωροι, κυστικοί όγκοι. Οι κύστεις επενδύονται από υψηλό κυλινδρικό βλεννοπαραγωγό επιθήλιο. Σημειώνεται ότι μόνον σπάνια τα βλεννώδη κυσταδενώματα είναι πραγματικά καλοήθη. Αν ήταν δυνατόν να εξεταστεί -ιστολογικά σε τομές- όλος ο όγκος, θα βρίσκονταν πολύ μικρές περιοχές με χαρακτηριστές βλεννώδους κυσταδενώματος οριακής κακοήθειας ή ακόμα και σαφώς κακόηθες στοιχείο.

Έτσι εξηγείται ότι συχνά σε αρρώστους που έχουν ήδη χειρουργηθεί πριν μερικά χρόνια με διάγνωση "βλεννώδους κυσταδενώματος", αναπτύσσεται λίγο μετά βλεννώδες κυσταδενοκαρκίνωμα. Αυτό σημαίνει ότι ο όγκος ήταν ήδη καρκίνωμα από την αρχή. Επομένως τονίζεται ότι οι όγκοι αυτοί ενέχουν κακόηθες βιολογικό δυναμικό και γι αυτό τους αντιμετωπίζουμε σαν κακοήθεις από την αρχή.

Τα βλεννώδη κυσταδενώματα οριακής κακοήθειας, (κατ' αντιστοιχία με τους ωθηθικούς όγκους), μπορεί να είναι μονόχωροι ή πολύχωροι όγκοι. Οι κυστικοί σχηματισμοί επενδύονται επίσης από βλεννώδες κυλινδρικό επιθήλιο, με συχνά θηλώδη ή μικροθηλώδη διαμόρφωση, και παρουσία ή όχι αποπιτανώσεων, έχοντας γύρω τους πυκνό ινώδες στρώμα, που θυμίζει το ωθηθικό.

Καρκίνος Παγκρέατος

Επιδημιολογία

Το παγκρεατικό καρκίνωμα, είναι η τέταρτη αιτία θανάτου στις Η.Π.Α. στους άνδρες, και η πέμπτη αιτία θανάτου στις γυναίκες. Ο κυριότερος εκπρόσωπος είναι το **αδενοκαρκίνωμα των εκφορητικών πόρων** του παγκρέατος, που αποτελεί το 85%-90% όλων των κακοήθων όγκων του οργάνου, σε άνδρες ηλικίας >50 χρόνων (80%), και >65 χρόνων (50%-60%). Η επίπτωσή του αυξάνεται ολοένα και περισσότερο στις αναπτυγμένες χώρες, και ήδη στη διάρκεια των τελευταίων 50 χρόνων, έχει τριπλασιαστεί στις Η.Π.Α. Έχει σαφή προτίμηση στους νέους άνδρες (3:1), ενώ εμφανίζει ίση φυλετική κατανομή στις μεγαλύτερες ηλικίες. Η μεγαλύτερη επίπτωσή του φαίνεται να είναι στους άνδρες ιθαγενείς Μαορί της Πολυνησίας και στις γυναίκες ιθαγενείς της Χαβάης.



Αιτιοπαθογένεια

Διάφοροι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί στη δημιουργία του καρκίνου παγκρέατος αν και η ακριβής αιτιολογία τους παραμένει σκοτεινή προς το παρόν. Περιβαλλοντικοί αλλά και γενετικοί παράγοντες φαίνεται να ενέχονται στη γένεσή του, χωρίς κανείς να είναι απολύτως και μοναδικά καθοριστικός. Το κάπνισμα, η επαγγελματική ενασχόληση με βενζιδίνη ή β-ναφθυλαμίνη, 7,12-διμεθυλβενζανθρακένιο (DMBA), που είναι πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες, οι νιτροζαμίνες, διάφοροι διαιτητικοί παράγοντες, όπως οι λιπαρές τροφές, η άφθονη βρώση κρέατος και κυρίως λίπους, ο σακχαρώδης διαβήτης, το σύνδρομο Peutz-Jeghers, η χρόνια παγκρεατίτιδα, και γενετικοί παράγοντες, παραμένουν στην κορυφή του καταλόγου των αιτιοπαθογενετικών αιτιών καρκινογένεσης στο πάγκρεας. Ειδικότερα, με μεθόδους μοριακής βιολογίας, έχει αποδειχτεί ότι **κυτταρογενετικές ανωμαλίες**, όπως δομικές αναδιατάξεις (ή ελλείψεις) γονιδίων στα χρωμοσώματα **1p, 3p, 6p, 8p, 17p** συμβαίνουν συχνά, ενώ εξαλλείψεις του χρωμοσώματος **18** ανευρίσκονται στο 90% των καρκινωμάτων παγκρέατος. **Μεταλλάξεις του ογκογονιδίου K-ras**, και υπερέκφραση του **erb B2** (80% των περιπτώσεων) είναι κοινές στο καρκίνωμα του παγκρέατος. Ιδιαίτερα, η ανίχνευση μεταλλάξεων του **K-ras** σε παγκρεατικά κύτταρα που μπορούν να λαμβάνονται ενδοσκοπικά, έχει ιδιαίτερη σημασία για την πρώιμη διάγνωση της νόσου. Μεταξύ άλλων γονιδιακών αλλαγών, η **απενεργοποίηση** ή η **εξάλλειψη (deletion) κατασταλτικών γονιδίων**, όπως του **p53, p16 (MST1), DPC-4 (Deleted in Pancreatic Cancer-4)**, έχουν σαφώς καταδειχτεί. Μεταλλάξεις ή συσσώρευση του **p53** έχει βρεθεί στο 50% των καρκινωμάτων του παγκρέατος. Επιπλέον, στα παγκρεατικά καρκινώματα, και σε άλλοτε άλλο ποσοστό, έχει περιγραφεί **υπερδραστικότητα ή ανώμαλη έκφραση μερικών αυξητικών παραγόντων και των υποδοχέων τους**, όπως ο **επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF- Epidermal Growth Factor)** και ο υποδοχέας του, ο **μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας άλφα (TGF-α - Transforming Growth Factor-α)** και ο **αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών (FGF- Fibroblast Growth Factor)** και ο υποδοχέας του.



Το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος είναι συνήθως μονήρης όγκος αλλά στο 20% των περιπτώσεων είναι πολλαπλός, χωρίς να μπορεί να διευκρινιστεί ο λόγος.

Κλινική σημειολογία αδενοκαρκινώματος παγκρέατος

Στα αρχικά στάδια η νόσος διαδράμει με άτυπα ενοχλήματα. Ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ της έναρξης αυτών των άτυπων ενοχλημάτων και της εισαγωγής του αρρώστου στο Νοσοκομείο, είναι περίπου 15 εβδομάδες, ενώ ο θάνατος επέρχεται συνήθως σε 7,5 μήνες περίπου. Τα συμπτώματα εξαρτώνται από την τοπογραφία ανάπτυξης του όγκου.

Αν εντοπίζεται στην κεφαλή του παγκρέατος, σημειώνονται: πόνος, ίκτερος, απώλεια βάρους.

Αν εντοπίζεται στο σώμα ή την ουρά, ο πόνος στην κοιλιά προεξάρχει, λόγω διήθησης του περιτοναίου και γειτονικών οργάνων. Σπανιότερα, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν και οσφυϊκό πόνο, δυσπεψία, ναυτία, εμετούς, μεταναστευτική θρομβοφλεβίτιδα. Σημειώνεται ότι στο 80% των περιπτώσεων, τη στιγμή της διάγνωσης της νόσου, ο όγκος είναι ανεγχείρητος.

Στις μεθόδους έγκαιρης διάγνωσης, περιλαμβάνονται:

- Αξονική τομογραφία (CT-scan)
- Κοιλιακή αγγειογραφία
- Υπέρηχοι
- Ενδοσκοπική παλλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP)
- Ορολογικές εξετάσεις
- Καρκινικοί δείκτες: Span-1, Ca19,9

Μακροσκοπικά ευρήματα

Σε ποσοστό 60%-70% ο όγκος εντοπίζεται στην κεφαλή του οργάνου, 15% στο σώμα, και 10% στην ουρά. Το πάγκρεας είναι ευμέγεθες, λευκόφαιης ή κιτρινωπής ή καστενέρυθρης χροιάς, με παρουσία ή όχι κύστεων, μαλθακής, εύθρυπτης ή σκληρής σύστασης, ανάλογα με το ποσοστό παρουσίας νέκρωσης, αιμορραγίας και ίνωσης αντίστοιχα (Εικ. 58).



Μικροσκοπικά ευρήματα

Αδενικοί εκτρωτικοί σχηματισμοί με παρουσία θηλώδους συνήθως διαμόρφωσης (θηλώδες καρκίνωμα) και ίνωση σε άλλοτε άλλο βαθμό.

Ανάλογα με το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου (καλή, μέτρια, χαμηλή), αναγνωρίζονται ή όχι γιγάντιες νεοπλασματικές κυτταρικές μορφές, κύτταρα με μορφολογία σφραγιστήρα δακτυλίου, ατρακτοκυτταρικές μορφές (μοιάζει με σάρκωμα-σαρκωματομορφο καρκίνωμα, κλπ), (Εικ. 59, 60).

Ακόμα, μπορεί να παρατηρηθεί και διήθηση αγγείων (παρουσία νεοπλασματικών εμβόλων στον αυλό, διήθηση αγγειακού τοιχώματος).

Ανοσοφαινότυπος επιθηλιακών όγκων παγκρέατος

Με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους, τα νεοπλασματικά κύτταρα στο καρκίνωμα του παγκρέατος, εκφράζουν τα παρακάτω αντιγόνα:

- Κερατίνες (15, 16, 17, 7, 8, 18, 19)
- Επιθηλιακό Μεμβρανικό Αντιγόνο (EMA)
- Ca19,9 (θεωρείται περισσότερο ειδικό)
- Span-1, Y Pan-1, DU-PAN-2

Όγκοι προερχόμενοι από τα κύτταρα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος

Τα νεοπλάσματα αυτά αναπτύσσονται συνήθως σε ενήλικες, και πολύ σπάνια στα νεογέννητα και στα παιδιά. Εντοπίζονται κυρίως στην ουρά και το σώμα του παγκρέατος. Δεν είναι ξεκάθαρο αν το έδαφος της χρόνιας παγκρεατίτιδας έχει κάποια σημασία στη γένεσή τους: άλλοτε ναι, άλλοτε όχι. Είναι μικροί συνήθως όζοι, περιγράψιμοι, χωρίς κάψα, με απαλό ρόδινο χρώμα και θυμίζουν στην όψη σπλήνα ή "συμφορημένο λεμφαδένα". Ανάλογα με το αν εκκρίνουν ή όχι κάποια ορμόνη, διακρίνονται σε λειτουργικούς και μί όγκους. Στην πρώτη περίπτωση η κλινική τους σημειολογία είναι ανάλογη της ορμόνης την οποία εκκρίνουν. Είναι όμως δυνατό να εκκρίνουν και άλλου είδους ορμόνη, που σε φυσιολογικές συνθήκες δεν συντίθεται στο πάγκρεας, όπως η β-ή α υπομονάδα της χοριονικής γοναδοτροφίνης (HCG), με την έννοια του παρανεοπλασματικού συνδρόμου. Με τον όρο "νησιδίωμα" εννοούμε



όγκους υποχρεωτικά προερχόμενους από κύτταρα που βρίσκονται φυσιολογικά στο πάγκρεας. Με τον όρο "παγκρεατικό ενδοκρινικό νεόπλασμα", που είναι γενικότερος όρος, εννοούμε όγκους που προέρχονται από κύτταρα που παράγουν ορμόνες ή πεπτίδια που δεν υπάρχουν φυσιολογικά στο πάγκρεας.

Είδη νησιδιωμάτων

1. Όγκοι από Α κύτταρα ή γλουκαγονώματα

Δύο τύποι τέτοιων νησιδιωμάτων αναγνωρίζονται: ο συνδεδεμένος με σύνδρομο γλουκαγονώματος και ο μη-συνδεδεμένος.

Ο πρώτος τύπος, είναι μονήρης, μεγάλου μεγέθους, αδιευκρίνιστου ιστολογικού τύπου, και μεγάλης βιολογικής κακοήθειας. Εμφανίζεται συνήθως σε γυναίκες, που παρουσιάζουν συμπτώματα διαβήτη, αναιμίας, μεταναστευτικό ερύθημα, ραγάδες χειλέων, κατάθλιψη, σοβαρές λοιμώξεις, θρομβοφλεβίτιδα.

Ο δεύτερος τύπος, εμφανίζεται με τη μορφή πολλαπλών μικρών όγκων, γυροειδούς ιστολογικού τύπου και σχεδόν πάντα έχει καλοήγη βιολογική συμπεριφορά. Στους αρρώστους με γλουκαγονώμα, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αυξάνονται μέχρι και 30 φορές πάνω από το φυσιολογικό.

Σημειώνεται ότι σε μερικά γλουκαγονώματα, είναι δυνατό να εκκρίνονται από τα νεοπλασματικά κύτταρα και άλλες ορμόνες όπως σωματοστατίνη, ινσουλίνη, PP, σε μικρά ποσά βέβαια.

2. Όγκοι από Β κύτταρα ή ινσουλινώματα

Είναι οι συχνότερα αναπτυσσόμενοι όγκοι, σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες. Προκαλούν σοβαρή υπογλυκαιμία αφού εκκρίνουν ανεξέλεγκτα και διαρκώς ινσουλίνη, η έκκριση της οποίας δεν επηρεάζεται από τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Άλλα κλινικά σημεία περιλαμβάνουν: εφίδρωση, αίσθημα παλμών, μυϊκή αδυναμία, διαταραχές όρασης. Είναι συνήθως καλοήθεις όγκοι, και μόνο σε ποσοστό από 7%-10% είναι κακοήθεις. Ιστολογικά, στις περισσότερες περιπτώσεις ινσουλινωμάτων, είναι αδύνατο να διακρίνουμε την καλοήθεια από την κακοήθεια και συνήθως περιμένουμε τις μεταστάσεις για να διαγνώσουμε εκ των υστέρων! Μικροσκοπικά, τα νεοπλασματικά κύτταρα διατάσσονται σε δοκιδώδες ή ταινιοειδές πρότυπο ανάπτυξης. Σε ποσοστό 10%, αρρώ-



στων συνυπάρχει με πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου I (Multiple Endocrine Neoplasia, MEN I), (Εικ. 61).

3. Όγκοι από Δ κύτταρα ή σωματοστατινώματα

Συνήθως πρόκειται για μη-λειτουργικούς όγκους, χωρίς τυπικό κλινικό σύνδρομο στην παρουσία τους. Άλλοτε πάλι προκαλούν κλινικό σύνδρομο: λόγω ανασταλκτικής δράσης της σωματοστατίνης στα άλλα νησιδιακά κύτταρα, καθώς και στα νευροενδοκρινικά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα που εκκρίνουν ινσουλίνη, χολοκυστοκινίνη, γλουκαγόνο και γαστρίνη προκαλείται διαβήτης, χολοκυστολιθίαση, στεατόρροια, υποχλωρουδρία, απεψία και ίσως αναιμία. Πρόκειται για όγκο μονήρη, συνήθως κακοήθη, που ήδη έχει δώσει μεταστάσεις τη στιγμή της διάγνωσης.

Μερικές φορές, αυτοί οι όγκοι εκκρίνουν και άλλου είδους ορμόνες, που φυσιολογικά δεν υπάρχουν στο πάγκρεας, όπως καλιτονίνη και αδρενοκορτικοτροπίνη (ACTH).

4. Όγκοι από Δ1 κύτταρα ή Βιτώματα ή Σύνδρομο Verner-Morison

Πολύ σπάνιοι όγκοι, μεγάλοι, μονήρεις και στην πλειονότητά τους κακοήθεις (<5% όλων των νησιδιωμάτων). Εκκρίνουν αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP), με αποτέλεσμα να δημιουργούν κλινικό σύνδρομο αποτελούμενο από εκρηκτικές και μεγάλες υδαρείς διαρροϊκές κενώσεις (δηλαδή διάρροιες χολεροειδούς τύπου), υποκαλιαιμία και υποχλωρουδρία = σύνδρομο **Verner-Morison**. Το σύνδρομο **Verner-Morison**, μπορεί να εμφανιστεί και επί παρουσίας **MEN I**.

Σημειώνεται ότι αυξημένα επίπεδα VIP υπάρχουν και επί παρουσίας άλλων όγκων όπως φαιοχρωμοκύτωμα μυελού επινεφριδίων, γαγγλιονεύρωμα, βρογχογενές καρκίνωμα, και μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, με ανάλογα σοβαρά διαρροϊκά επεισόδια.

5. Όγκοι από κύτταρα που εκκρίνουν παγκρεατικό πεπτίδιο

Πολύ σπάνιοι, καλοήθεις, μονήρεις όγκοι, που, παρά την έκκριση μεγάλων ποσοτήτων παγκρεατικού πεπτιδίου στο αίμα, δε φαίνεται να σχετίζονται με κάποιο κλινικό σύνδρομο. Ακόμα πιο σπάνια, μπορεί να είναι κακοήθεις, γιατί έχει αναφερθεί σε μερικούς η παρουσία ηπατικών μεταστάσεων.



6. Όγκοι από εντεροχρωμαφφινικά κύτταρα (καρκινοειδείς όγκοι)

Είναι ανάλογοι όγκοι με τα καρκινοειδή που αναπτύσσονται στο υπόλοιπο γαστρεντερικό σύστημα. Προέρχονται πιθανώς από κύτταρα **Kultschitsky** που φυσιολογικά βρίσκονται και στο πάγκρεας. Εκκρίνουν **σεροτονίνη**, με αποτέλεσμα την παρουσία άτυπου καρκινοειδούς συνδρόμου: ερυθρότητα και θερμότητα προσώπου (flashing), υπόταση, περιοφθαλμικό οίδημα, και δακρύρροια.

Παγκρεατικό Γαστρίνωμα

Δεν ανήκει στα αμιγή νησιδιώματα, αλλά στα παγκρεατικά νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα, εφόσον κύτταρα που εκκρίνουν γαστρίνη δεν υπάρχουν φυσιολογικά στα παγκρεατικά νησίδια. Ο όγκος αυτός είναι συνήθως μονήρης, κακοήθης και φαίνεται να προέρχεται από αρχέγονα πολυδύναμα κύτταρα μέσα στα νησίδια, που διαφοροποιήθηκαν προς κύτταρα G και εκκρίνουν γαστρίνη. Σε περίπτωση που είναι πολλαπλός, τότε μάλλον έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια **MEN I**. Είναι ο αμέσως συχνότερος νευροενδοκρινικός όγκος μετά τα ινσουλινώματα (25% όλων των νησιδιωμάτων). Αναπτύσσεται περίπου με ίση φυλετική κατανομή (αν και υπερέρχουν ελαφρά οι άνδρες), σε ηλικίες μεταξύ 30 και 50 χρόνων. Συνδέεται με το χαρακτηριστικό κλινικό σύνδρομο: των **Zollinger-Ellison**. Αυτό χαρακτηρίζεται από: 1) εκσεσημασμένη γαστρική έκκριση 2) εκτεταμένα και σοβαρά πεπτικά έλκη 3) αυξημένα επίπεδα γαστρίνης στο αίμα.

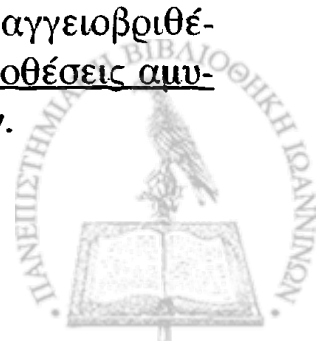
Σημείωση: το σύνδρομο Zollinger-Ellison μπορεί να εμφανιστεί και σε μη παγκρεατικά γαστρινώματα, όταν όγκοι από κύτταρα G, εντοπίζονται στο 12δάκτυλο συνήθως.

Μεταστάσεις χορηγούνται στους επιχώριους λεμφαδένες και το ήπαρ, και μπορεί να είναι εξίσου λειτουργικές, όπως η πρωτοπαθής εστία.

Μικροσκοπικά ευρήματα νησιδιωμάτων γενικά

Τα νησιδιώματα - ανεξάρτητα από το είδος κυττάρων που τα απαρτίζουν-αποτελούνται από μικρά κυβοειδή κύτταρα, με κεντρικό πυρήνα και οξύφιλο ή αμφίφιλο κυτταρόπλασμα.

Το στρώμα γύρω από τις κυτταρικές ομάδες είναι αγγειοβριθέστατο, και είναι δυνατό να παρατηρηθούν και εναποθέσεις αμυλοειδούς, σε περίπτωση ινσουλινοπαραγωγών όγκων.



Το αρχιτεκτονικό πρότυπο ανάπτυξης τους ακολουθεί 4 τύπους:

1) συμπαγές ή A ή I 2) γυροειδές ή B ή II 3) αδενοειδές ή C ή III 4) απροσδιόριστο

και το κάθε πρότυπο, το ακολουθούν τα νεοπλάσματα διαφόρων τύπων κυττάρων. Δηλαδή: συμπαγές πρότυπο ανάπτυξης μπορεί να έχει οποιοδήποτε κύτταρο. Γυροειδές πρότυπο ακολουθούν τα νεοπλάσματα από κύτταρα B ή A, και αδενοειδές πρότυπο, τα νεοπλάσματα από κύτταρα Δ, G, ή VIP.

Δείκτες νησιδιωμάτων

Οι συμβατικές χρώσεις **αιματοξυλίνης** και **ηωσίνης** ή η **χρώση αργύρου**, δεν αρκούν για να προσδιορίσουμε το είδος του νησιδιώματος. Μόνον το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και οι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες μπορούν να μας πληροφορήσουν γι αυτό.

Έχει σημασία να γνωρίζουμε το είδος των κυττάρων;

Και βέβαια, γιατί η βιολογική συμπεριφορά των νησιδιωμάτων εξαρτάται από το είδος των ενδοκρινικών νεοπλασματικών κυττάρων και μόνον. Με άλλα λόγια, δεν επηρεάζεται από μορφολογικά ή άλλα ιστολογικά κριτήρια (όπως ισχύει γενικότερα για άλλα νεοπλάσματα). Μεγάλη σημασία έχουν: η διηθητική ανάπτυξη του όγκου και ο τύπος του νεοπλασματικού κυττάρου.

Ανοσοϊστοχημικοί δείκτες νησιδιωμάτων.

Για να καθορίσουμε ότι πρόκειται για νευροενδοκρινικό νεόπλασμα χρησιμο-ποιούμε τους "πανδείκτες νευροενδοκρινικών όγκων":

- **Ειδική των Νευρώνων Ενολάση** (NSE- Neuron Specific Enolase)
- **Χρωμογρανίνη A ή B** (Chromogranin)
- **Συναπτοφυσίνη** (Synaptophysin)
- **Leu7**
- **Νευροϊνίδια** (Neurofilaments)
- **Πρωτεΐνη S100**

Αλλά και τους ειδικούς δείκτες ορμονών:

- **Ινσουλίνη**
- **Γλουκαγόνο**
- **Σωματοστατίνη**
- **PP**
- **Γαστρίνη**
- **VIP**



Γ. Μεσεγγυματικά Νεοπλάσματα Παγκρέατος

Είναι σπανιότατα νεοπλάσματα και ταξινομούνται σε καλοήθη και κακοήθη (σαρκώματα).

Πολλαπλή Ενδοκρινική Νεοπλασία ή Πολλαπλή Ενδοκρινική Αδενωμάτωση ~

Τρεις τύποι συνδρόμου Πολλαπλής Ενδοκρινικής Νεοπλασίας (Multiple Endocrine Neoplasia - MEN) περιγράφονται:

1. MEN I
2. MEN II
3. MEN III

Το σύνδρομο MEN I, χαρακτηρίζεται από:

- Αδενώματα υποφύσεως
 - Νησιδιώματα παγκρέατος
 - Υπερπλασία κυττάρων παραθυρεοειδών αδένων
 - Με ή χωρίς υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων, καρκινοειδή του γαστρεντερικού συστήματος ή άλλων οργάνων
- Το MEN I συνδυάζεται συχνά με το σύνδρομο Zollinger-Ellison.**

Το σύνδρομο MEN II, χαρακτηρίζεται από:

- Υπερπλασία κυττάρων C θυρεοειδούς
- Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς
- Φαιοχρωμοκύτωμα μυελώδους μοίρας επινεφριδίων
- Υπερπλασία κυρίων κυττάρων παραθυρεοειδικών αδένων

Το σύνδρομο MEN III, χαρακτηρίζεται από:

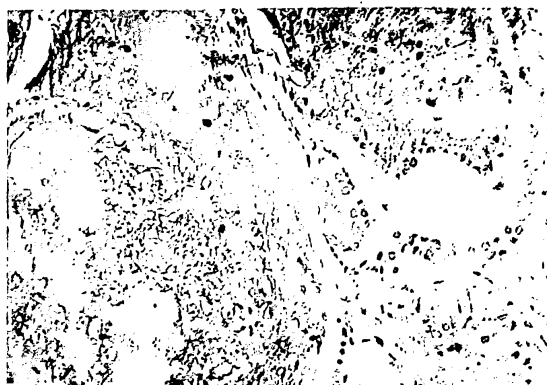
- Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς
- Φαιοχρωμοκύτωμα μυελώδους μοίρας επινεφριδίων
- Γαγγλιονευρώματα βλεννογόνων (γαστρεντερικού σωλήνα κυρίως)
- Συνυπάρχει ή όχι πολυποδίαση παχέος εντέρου



ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ



Εικ. 1 Λευκοπλακία



Εικ. 2 Μικτός όγκος - πολύμορφο αδένωμα σιελογόνου αδένου.



Εικ. 3 Όγκος Warthin σιελογόνου αδένου.



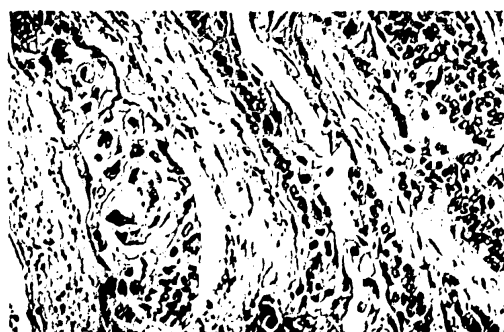
Εικ. 4 Οισοφάγος Barrett. Το βέλος δείχνει παρουσία εντερικής μετάπλασης (κύτταρα Goblet).



Εικ. 5 Μονιλίαση οισοφάγου. Οι λευκωπές γραμμώσεις αντιστοιχούν σε αποικίες μυκήτων.



Εικ. 6 Μονιλίαση οισοφάγου. Τα βέλη δείχνουν υφές μυκήτων.

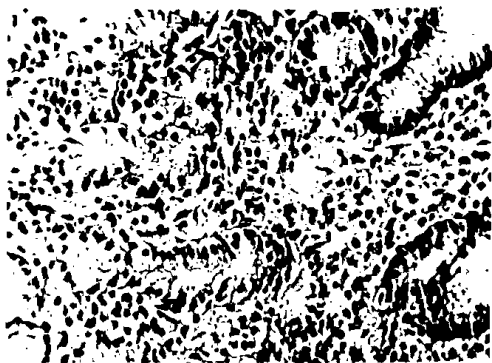


Εικ. 7 Διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα οισοφάγου.



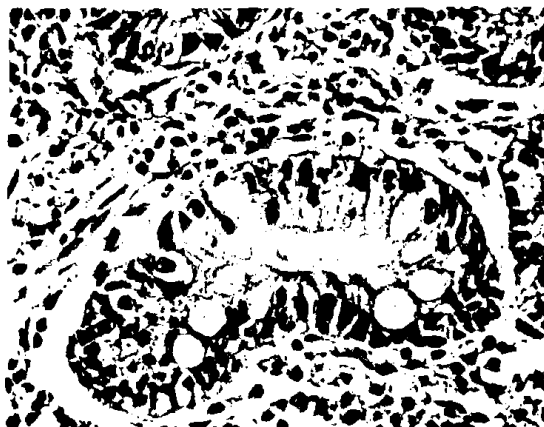
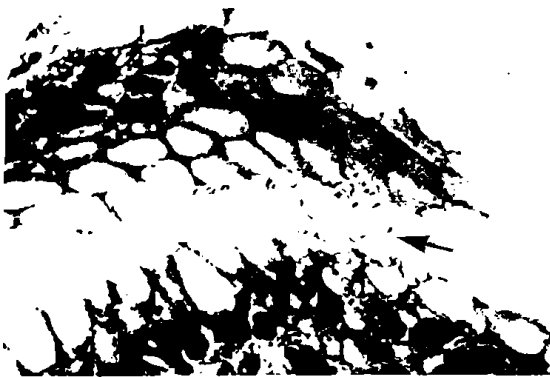
Εικ. 8 Αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου. Ελκωτική αλλοίωση ασαφών ορίων στο κάτω τριτημόριο του οισοφάγου.

Εικ. 9 Αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου. Η διήθηση του υποβλεννογόνιου και μυϊκού χιτώνα είναι φανερή.



Εικ. 10 Χρόνια ενεργός γαστρίτιδα. Καταστροφή των αδενίων από πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα.

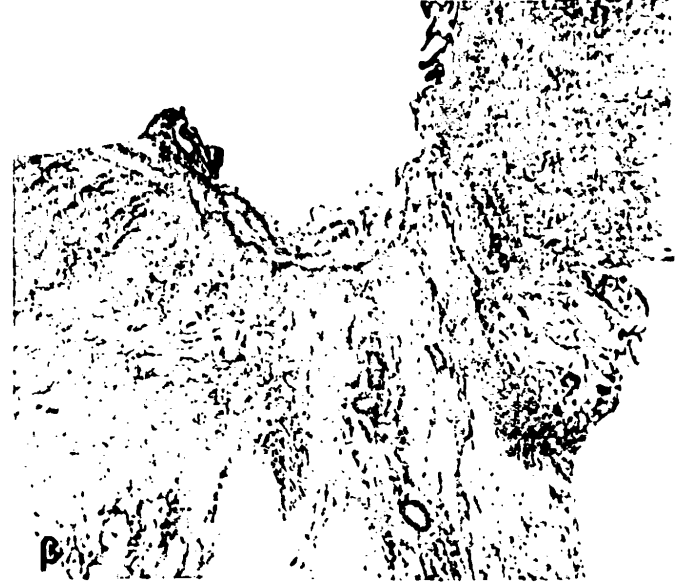
Εικ. 11 Χρόνια ατροφική γαστρίτιδα. Διάχυτη και υπο μορφή λεμφοζιδίων (βέλος) φλεγμονή του χορίου με ελάττωση του αριθμού των αδενίων.



Εικ. 12 Γαστρίτιδα οφειλόμενη στο ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Το βέλος δείχνει άφθονα ελικοβακτηρίδια. Χρώση Giemsa.

Εικ. 13 Χρόνια ατροφική γαστρίτιδα με εντερική μετάπλαση και μετρίου βαθμού επιθηλιακή δισπλασία των αδενίων.

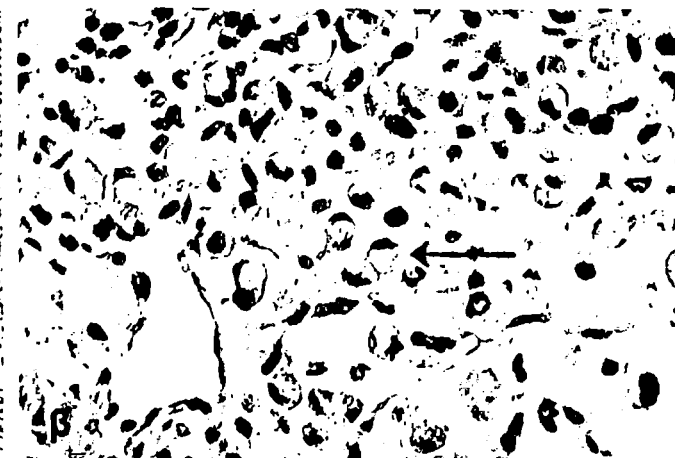
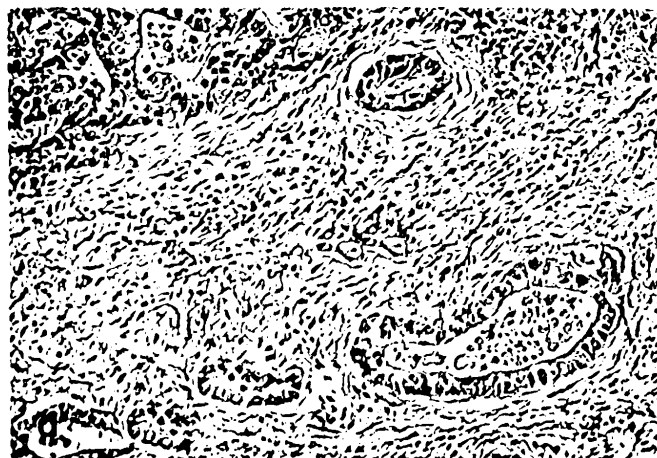




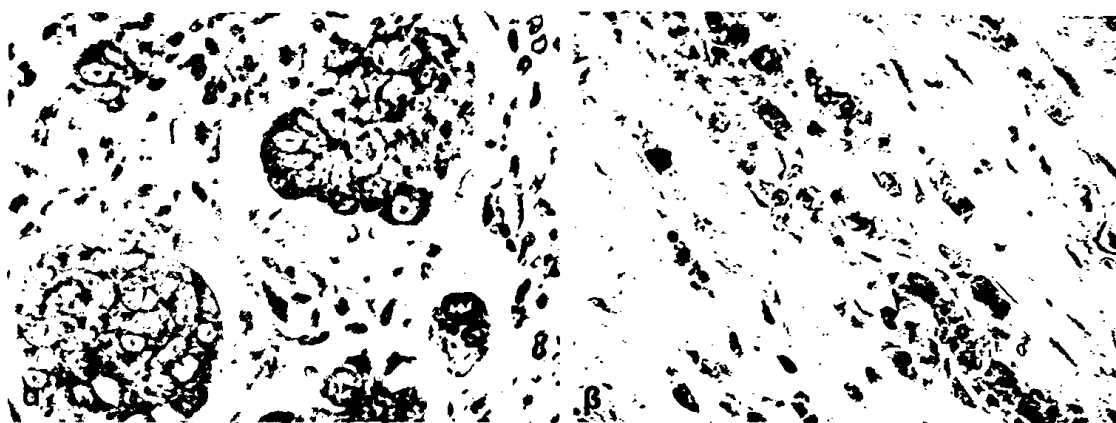
Εικ. 14 Χρόνιο πεπτικό έλκος. α) Μακρομικροσκοπική εικόνα: εμφανής ή ομαλότητα των πτυχώσεων του βλεννογόνου στα χείλη του έλκους, β) Μικροσκοπική εικόνα χρόνιου πεπτικού έλκους.



Εικ. 15 Μακροσκοπικές εικόνες καρκινώματος στομάχου. α) Ελκωτικού αδενοκαρκινώματος άντρου (βέλος), β) πλαστικής λινίτιδας. Στη β είναι χαρακτηριστική η πάχυνση του τοιχώματος του στομάχου και η πλήρης εξάλειψη των γαστρικών πτυχών.



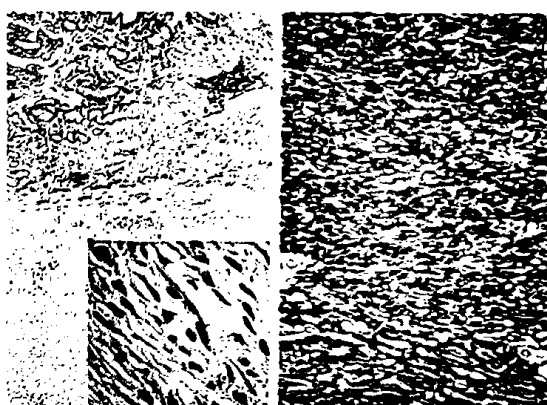
Εικ. 16 Μικροσκοπική απεικόνιση α) αδενοκαρκινώματος στομάχου μέτριας διαφοροποίησης και β) καρκινώματος διαχύτου τύπου. Στη δεύτερη περίπτωση αναγνωρίζονται άφθονα κύτταρα με μορφολογία σφραγιστήρος δακτυλίου (signet-rings).



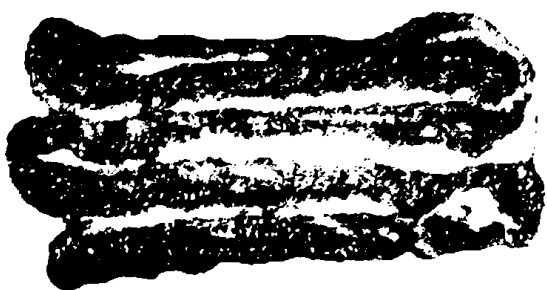
Εικ. 17 Ανοσοϊστοχημική έκφραση κυτοκερατίνης σε α) χαμηλής διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωμα στομάχου, β) διαχύτου τύπου αδενοκαρκίνωμα στομάχου.



Εικ. 18 Μακροσκοπική εικόνα βλενωδούς καρκινώματος στομάχου.



Εικ. 19 Στρωματικός όγκος στομάχου. Στο ένθετο, ατρακτόμορφα μεσεγγυματικά κύτταρα. Δεξιά, ανοσοϊστοχημική έκφραση του CD 34 από τα νεοπλασματικά κύτταρα.



α

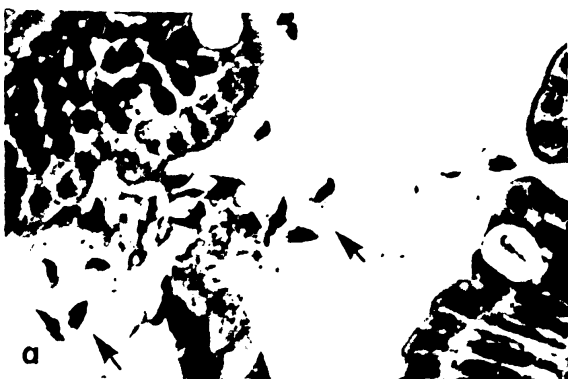


β

Εικ. 20 Μακροσκοπική εικόνα ισχαιμικής νέκρωσης λεπτού εντέρου.



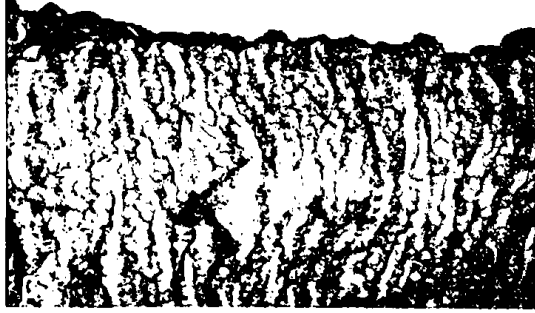
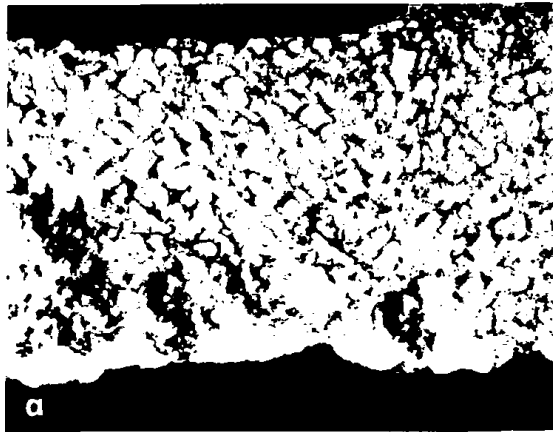
Εικ. 21 Μικροσκοπική εικόνα ισχαιμικής νέκρωσης λεπτού εντέρου. Η νέκρωση του βλεννογόνου και η διήθησή του από φλεγμονώδη κύτταρα είναι εμφανής.



Εικ. 22 Εντεροκολίτιδα, σφειλόμενη α) στην Giardiasis. Τα βέλη δείχνουν άφθονα παράσιτα, σε σχήμα αγκυλαδισίου, β) λοιμώδους εντεροκολίτιδα.



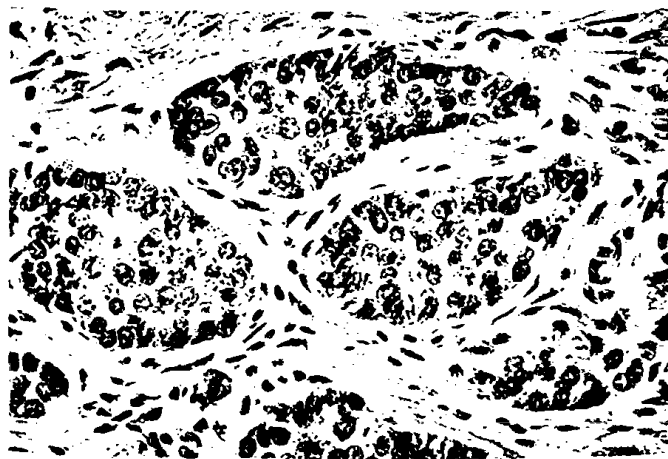
Εικ. 23 Μικροσκοπική απεικόνιση α-β) σύνδρομου δυσαιμορροφής και γ) νόσου των Whipple. Η αρχιτεκτονική δομή των λαχνών είναι διαταραγμένη ελαφρά, στην περίπτωση αυτή (βέλος)



Εικ. 24 Μακροσκοπική απεικόνιση α) συνδρόμου Gardner και β) οικογενούς πολυποδίασης σε χειρουργικά παρασκευάσματα λεπτού εντέρου.



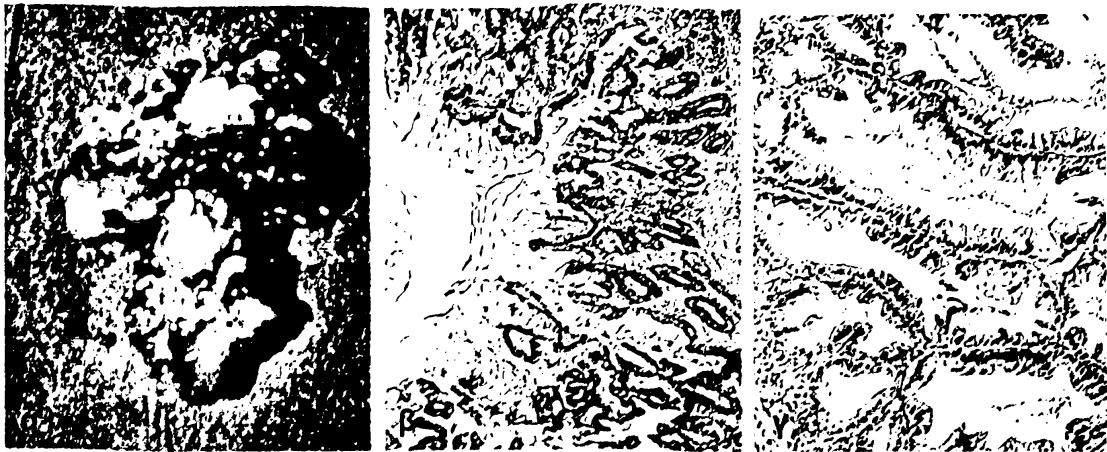
Εικ. 25 α) Νεανικός πολύποδας λεπτού εντέρου. Εμφανώς κυστικά διατεταμένα αδένια, γεμάτα βλέννη. β) Νεανικός πολύποδας στα πλαίσια νεανικής πολυποδίασης, με επιθηλιακή δυσπλασία και ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος (βέλος).



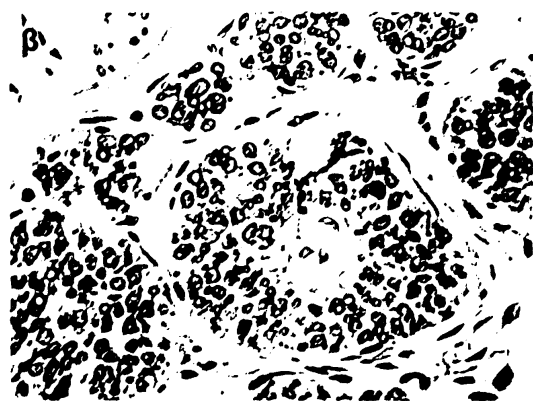
Εικ. 26 Καρκινοειδές λεπτού εντέρου. Νεοπλασματικά κύτταρα τοποθετημένα σε νησίδες, μέσα στο μυϊκό χιτώνα του εντέρου.



Εικ. 27 Οξεία σκληροειδίτιδα.



Εικ. 28 α) Μικροσκοπική απεικόνιση βλεννοκήλης σκληροειδούς. Μικροσκοπική απεικόνιση β) βλεννοκήλης με χρώση Alcian blue, και γ) βλενώδους κυσταδενώματος σκληροειδούς.



Εικ. 29 Καρκινοειδές σκληροειδούς. Ανοσοϊστοχημική έκφραση α) χρωμογρανίνης και β) Leu7 από τα νεοπλασματικά κύτταρα.



β

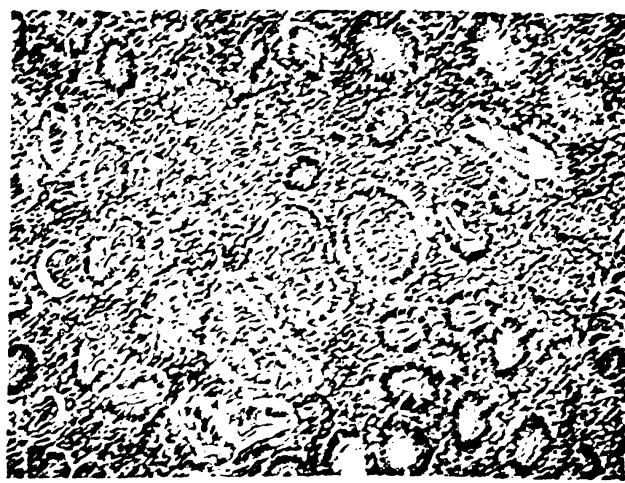
Εκν. 30 Μικροσκοπική απεικόνιση α) εγκολπώματωσης παχέος εντέρου, β) και εγκολπώματωσης, με σήξη εγκολπώματος (βέλος) και δημωσέρια περιτονίδιας.



Εκν. 31 Μικροσκοπική απεικόνιση εγκολπώματος παχέος εντέρου.



Εκν. 32 Μικροσκοπική απεικόνιση ελκώδους κολίτιδας παχέος εντέρου.

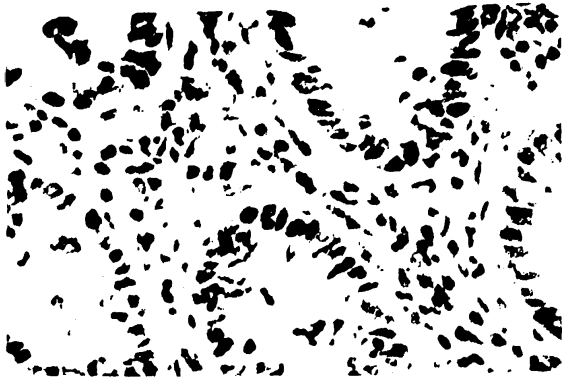


Εκν. 33 α-β) Μικροσκοπική απεικόνιση ελκώδους κολίτιδας παχέος εντέρου, σε ενεργό φάση. Στην εικόνα β είναι εμφανής η παρουσία κρυπτικών αποστηματίων και η εξαφάνιση των goblet κυττάρων.

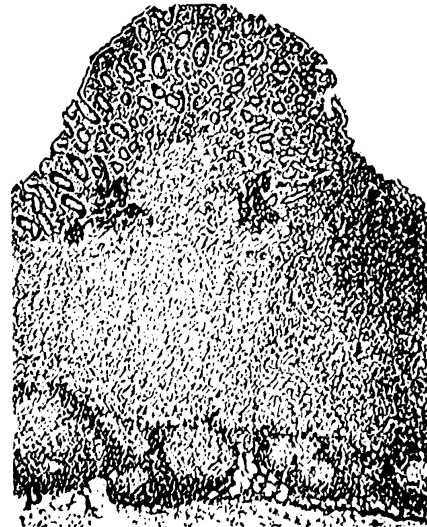




Εικ. 34 Μικροσκοπική απεικόνιση ελκώδους κολίτιδας παχέος εντέρου, α) σε ενεργό φάση, β) σε φάση ηρεμίας. Στην τελευταία, είναι εμφανής η απόσταση των κρυπτών από τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα (βέλη).



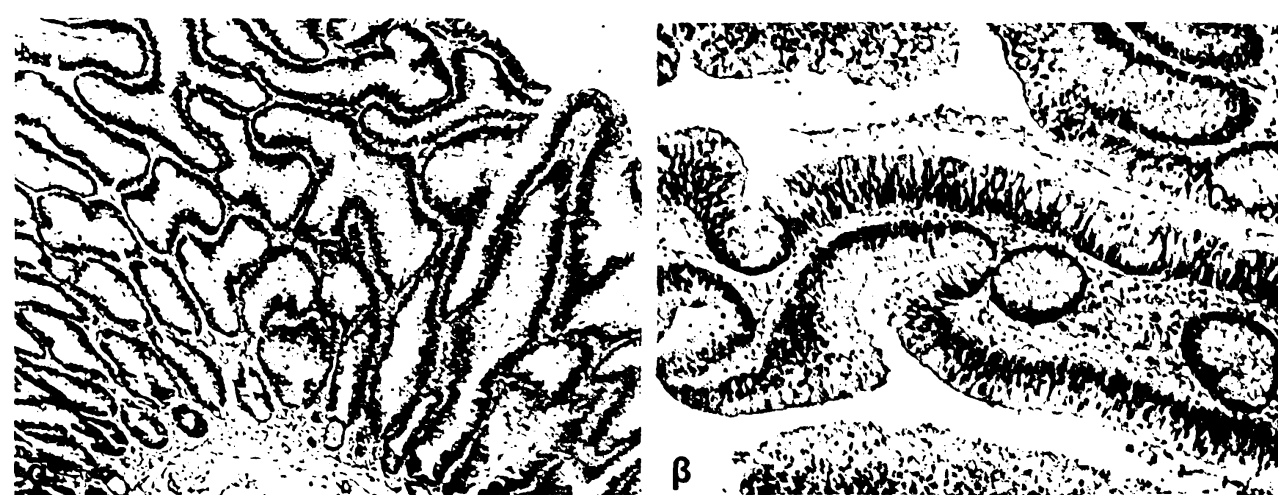
Εικ. 35 Ανάπτυξη επιθηλιακής δυσπλασίας στο έδαφος ελκώδους κολίτιδας.



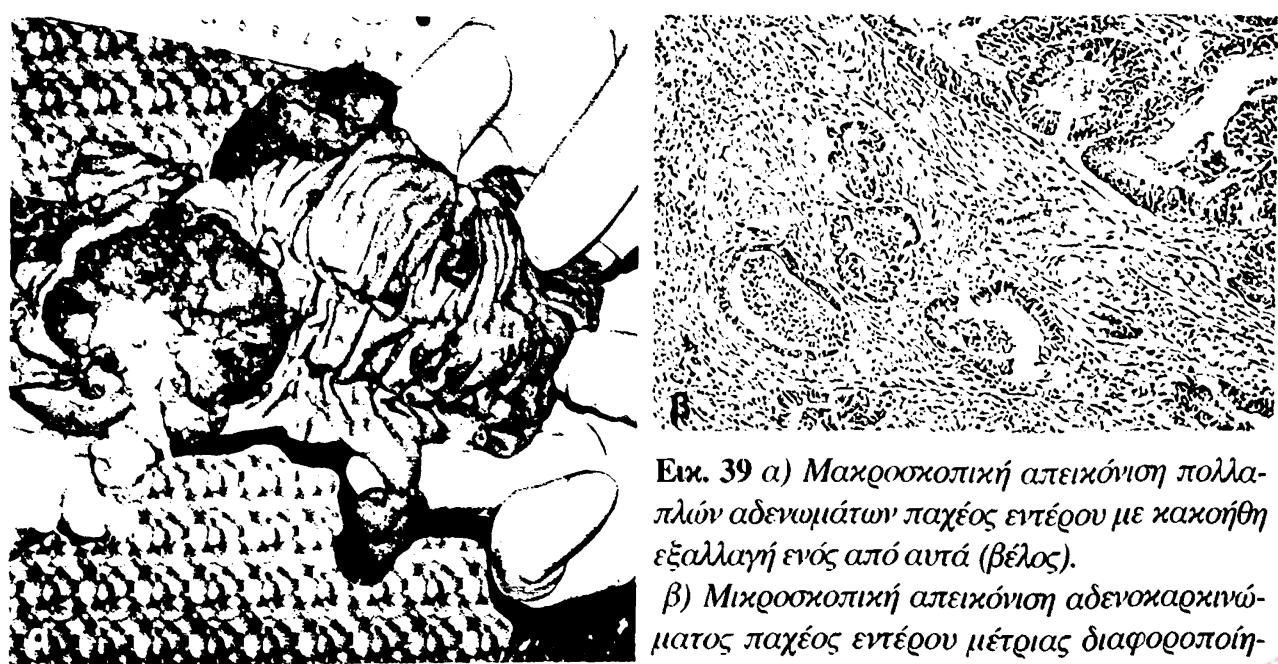
Εικ. 36 α) Μακροσκοπική απεικόνιση νόσου του Crohn. Είναι χαρακτηριστική η δίκην πλακόστρωτου εξέλκωση του βλεννογόνου. β) Μικροσκοπική απεικόνιση νόσου του Crohn. Χαρακτηριστική η διατοιχωματική φλεγμονή, ιδιαίτερα στη δεξιά πλευρά της εικόνας.



Εικ. 37 Μακροσκοπική απεικόνιση α-β) σωληνώδους αδενώματος με την επιφάνεια διατομής του και γ) λαχνωτού αδενώματος παχέος εντέρου. Λοβωτή εξωτερική επιφάνεια στο σωληνώδες, και θηλώδης στο λαχνωτό.



Εικ. 38 Μικροσκοπική απεικόνιση α) σωληνώδους αδενώματος και β) λαχνωτού αδενώματος παχέος εντέρου, με ελαφρού βαθμού επιθηλιακή δυσπλασία.



Εικ. 39 α) Μακροσκοπική απεικόνιση πολλών αδενωμάτων παχέος εντέρου με κακοήθη εξαλλαγή ενός από αυτά (βέλος).
β) Μικροσκοπική απεικόνιση αδενοκαρκινώματος παχέος εντέρου μέτριας διαφοροποίησης.





Εικ. 40 Ανοσοϊστοχημική έκφραση κυτοκερατίνης σε μέτριας διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου.



Εικ. 41 Βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου, μέτριας διαφοροποίησης.



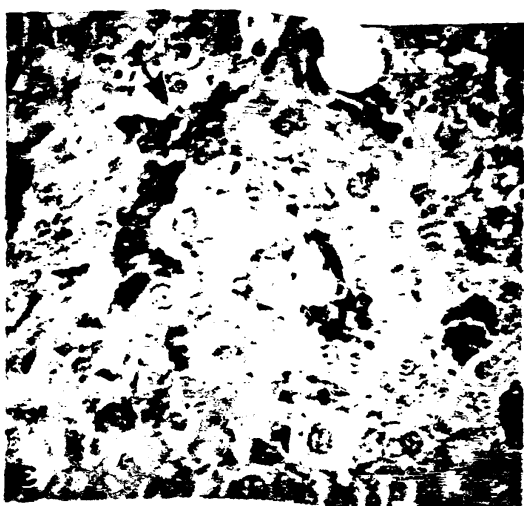
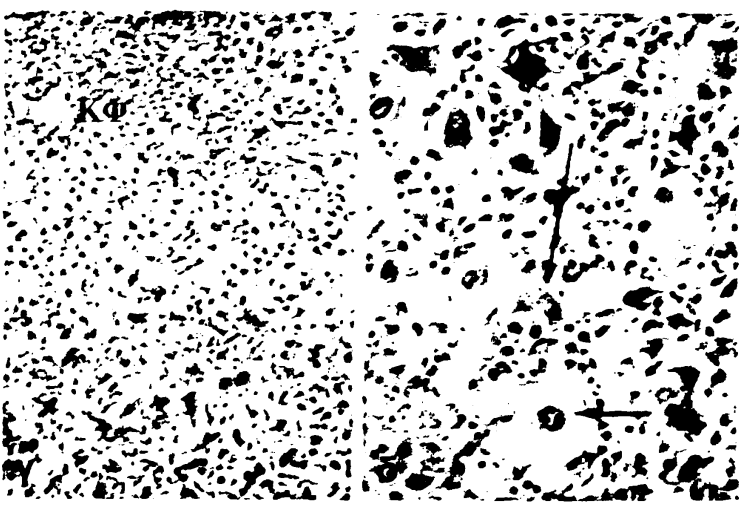
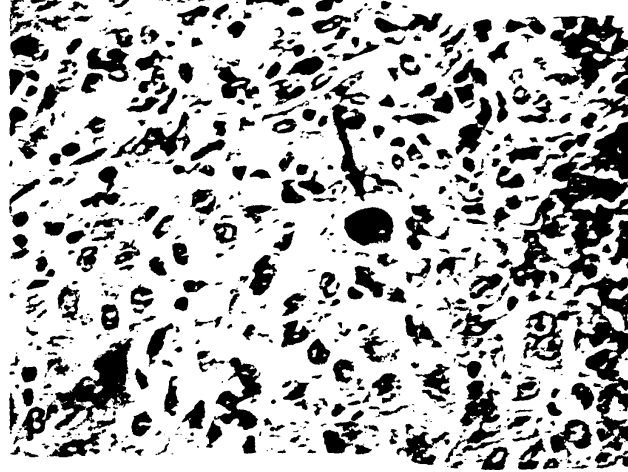
Εικ. 42 Ανοσοϊστοχημική έκφραση κυτοκερατίνης σε μέτριας διαφοροποίησης βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου. Σημειώστε τις τεράστιες λίμνες εξωκυττάριας βλέννας (βέλος).



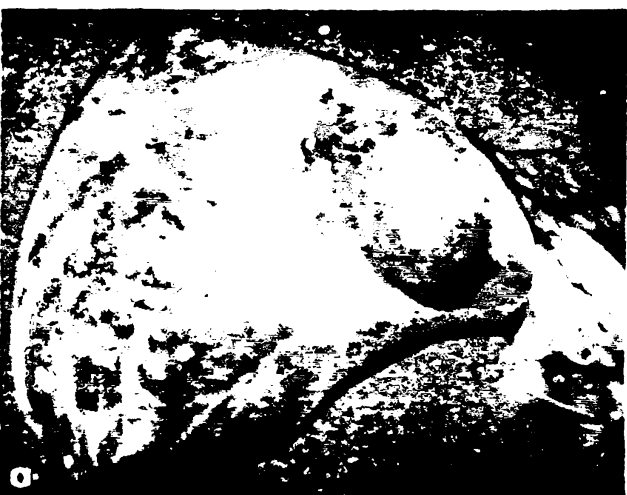
Εικ. 43 Μικροσκοπική απεικόνιση κύστης κόκκυγα (αποστηματική κοιλότητα-βέλος). Στο ένθετο αναγνωρίζεται αγγειοβριθής κοκκιώδης ιστός.



Εικ. 44 Μικροσκοπική απεικόνιση αδενοπλακώδους καρκινώματος ορθού.

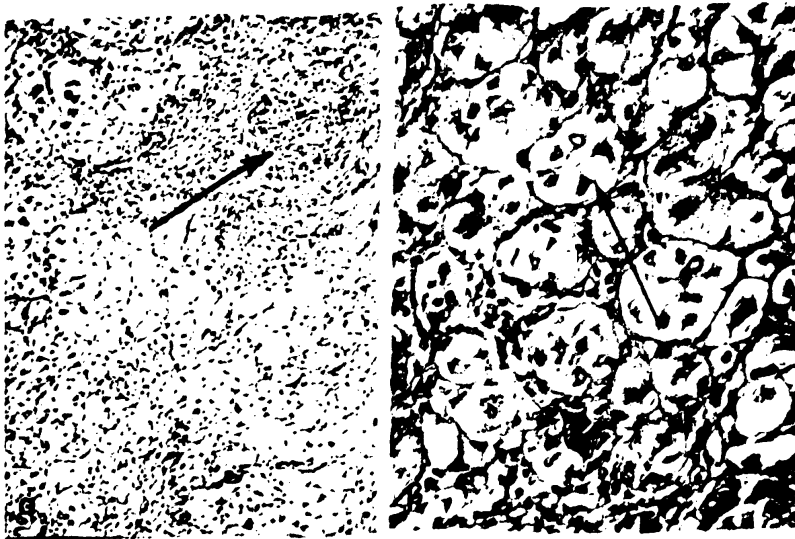


Εικ. 45 Οξεία ιογενής ηπατίτιδα. α) ακανόνιστες εμβολήσεις, β) οξυφύλο σωματίο, γ) νέκρωση και φλεγμονή ζώνης 3, δ) διασπασμένο και εκφυλισμένο ηπατοκύτταρο, ε) κύτταρα Kupffer με λιποφουσκίνη. ΚΦ = Κεντρική γλέβα

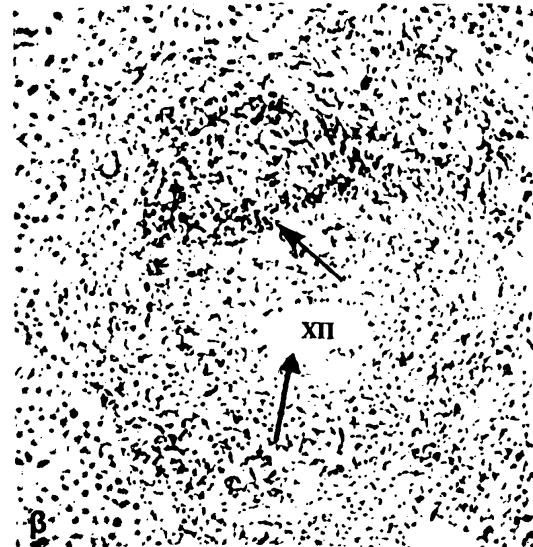


Εικ. 46 Μαζική ηπατική νέκρωση σε οξεία ηπατίτιδα. α) μακροσκοπικά - συρρίκνωση ήπατος και αναγεννητικοί όζοι, β) μικροσκοπικά μαζικές συρρέουσες νεκρώσεις (b,B), οξυφύλο σωματίο (τόξο).

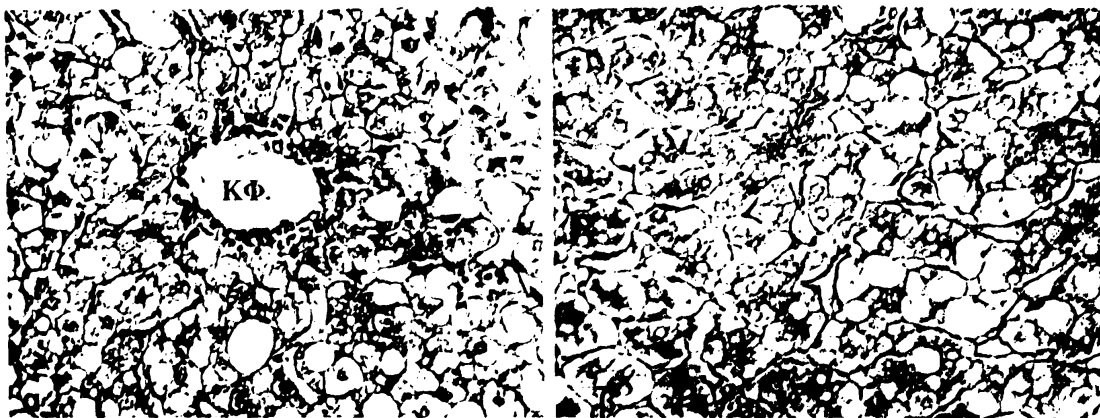




Εικ. 47 Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα, α) Διαβρωποϊός νέκρωση (τόξο), β) Ροζέτες αναγενόμενων ηπατοκυττάρων (τόξο).



Εικ. 48 Πρωτοπαθής χολική κίρρωση, πρώιμο στάδιο. α) Φλεγμονώδης διήθηση, β) κοκκιώματα γύρω από χοληφόρους πόρους (τόξα). ΧΠ = χοληφόρος πόρος.

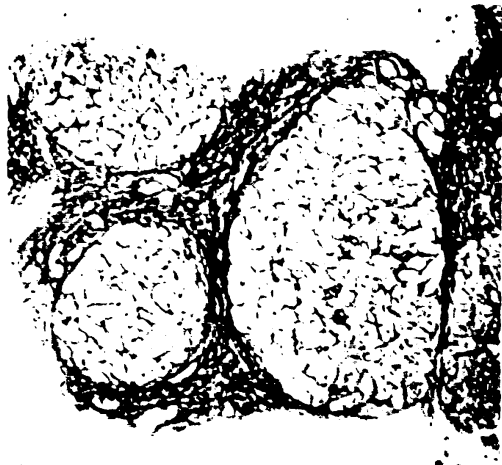


Εικ. 49 Αλκοολική κίρρωση, α) λιπώδης εκφύλιση ηπατοκυττάρων και κεντρολοβιακή ίνωση (χρώση Masson), β) περιδοκιδώδης ίνωση (χρώση Reticulin).

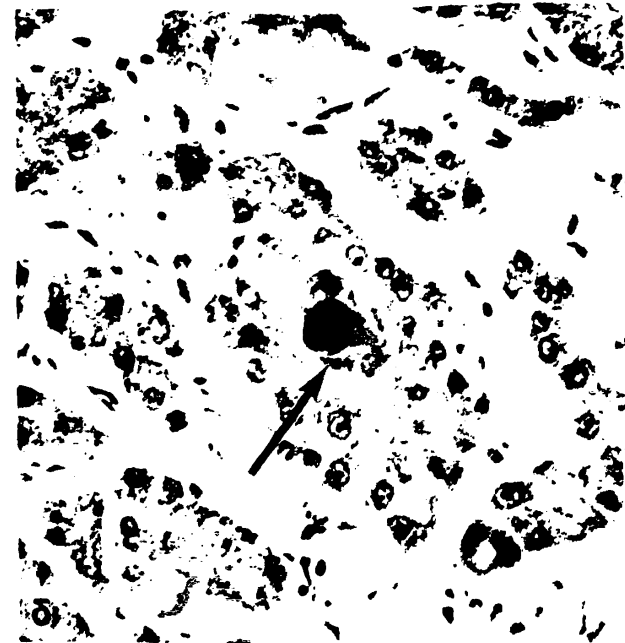
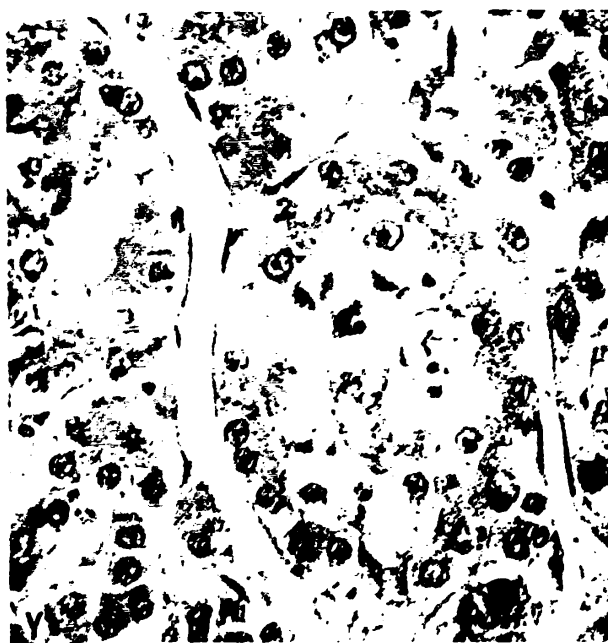




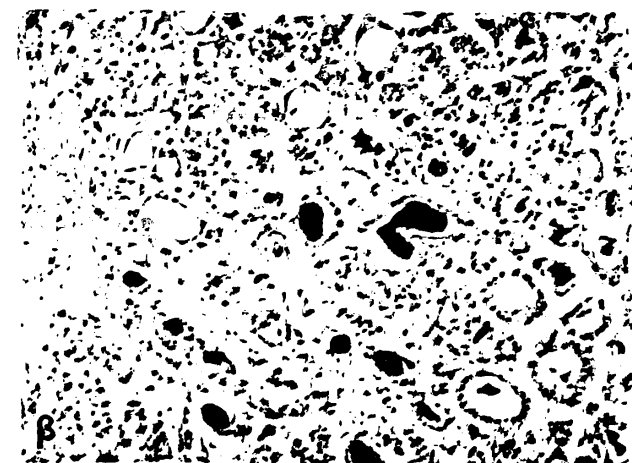
Εικ. 50 Κίρρωση ήπατος, α) Μικροοζώδης, β) Μεγαλοοζώδης μακροσκοπικά (ήπαρ σε διατομή), γ) Μεγαλοοζώδης μικροσκοπικά (χρώση Reticulin).



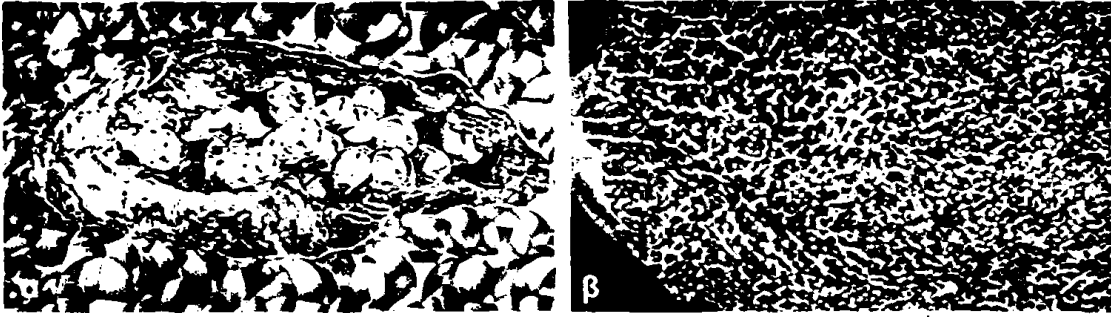
Εικ. 51 Κίρρωση ήπατος, α) Γυναικομαστία και ασκίτης, β) Ερύθημα παλαμών.



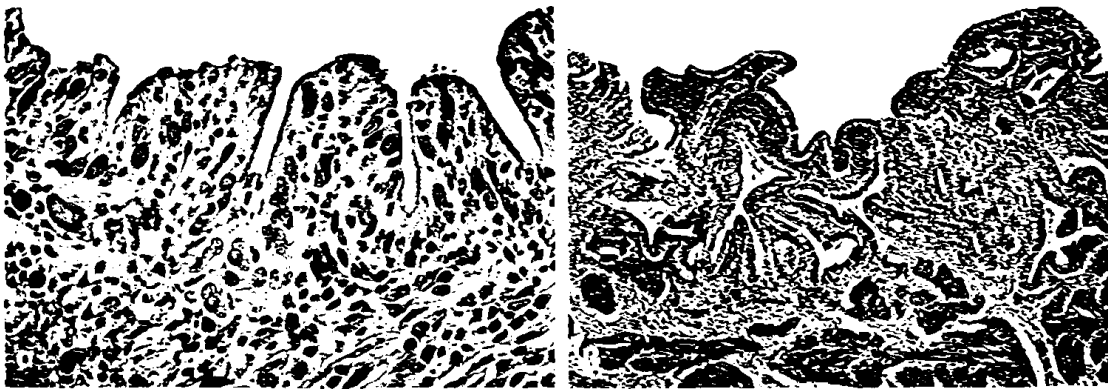
Εικ. 52 Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, α-β) μακροσκοπικά, γ-δ) μικροσκοπικά.
 α) Πολλαπλοί όζοι, β) Διάχυτη ανάπτυξη
 γ) Δοκιδώδης ανάπτυξη, δ) Παραγωγή χολής (τόξο).



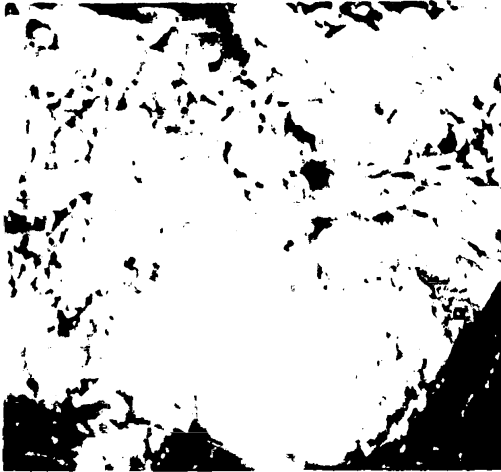
Εικ. 53 Χολαγγειοκαρκίνωμα, α) μακροσκοπικά - διάχυτη ανάπτυξη, β) μικροσκοπικά - σκληρωδής ανάπτυξη.



Εικ. 54 Μακροσκοπική απεικόνιση α) χολολιθίασης (κίτρινοι λίθοι χοληστερόλης), και β) χοληστερόλωσης χοληδόχου κύστης. Εδώ, η εμφάνιση του βλεννογόνου της χοληδόχου δάκην μελισσοκηρύθρας ή φράουλας, είναι εμφανής.



Εικ. 55 Μικροσκοπική απεικόνιση α) οξείας χολοκυστίτιδας (παρουσία πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων μέσα στο καλυπτικό επιθήλιο και β) χρόνιας χολοκυστίτιδας.



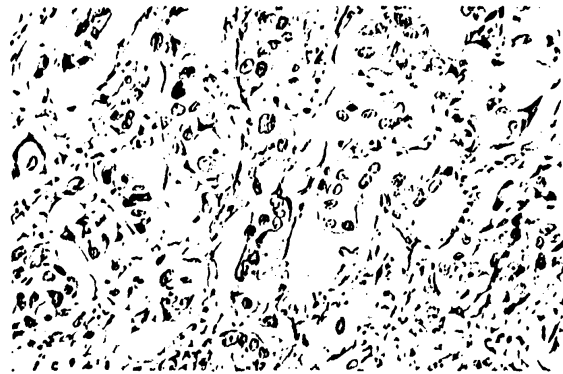
Εικ. 56 Μικροσκοπική απεικόνιση χρόνιας παγκρεατίτιδας.



Εικ. 57 Μικροσκοπική απεικόνιση βλενώδους κυσταδενώματος παγκρέατος.



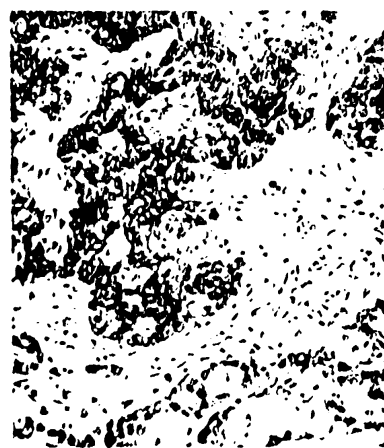
Εικ. 58 Μικροσκοπική απεικόνιση καρκινώματος παγκρέατος.



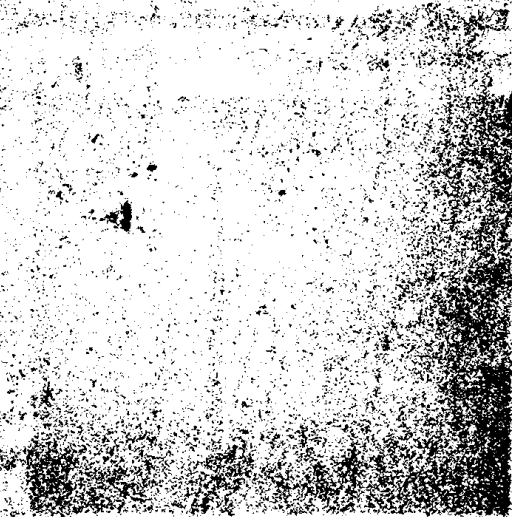
Εικ. 59 Μικροσκοπική απεικόνιση αδενοκαρκινώματος παγκρέατος, μέτριας - χαμηλής διαφοροποίησης.



Εικ. 60 Μικροσκοπική απεικόνιση θηλώδους αδενοκαρκινώματος παγκρέατος.



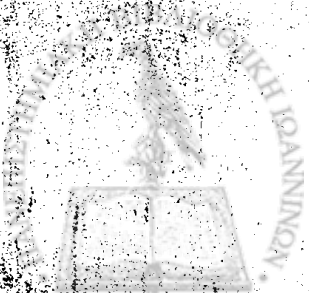
Εικ. 61 Μικροσκοπική απεικόνιση ινσουλινώματος. Ανοσοϊστοχημική έκφραση ινσουλίνης από τα νεοπλασματικά κύτταρα.



Faint, illegible text spanning across the middle of the page, likely representing a header or a line of text that has been lost due to the scan quality.



Faint, illegible text spanning across the bottom of the page, likely representing a footer or a line of text that has been lost due to the scan quality.



Λεμφικός Ιστός

ΜΑΡΙΑ Κ. ΜΠΑΗ, *Επίκουρη Καθηγήτρια*

- **Λεμφαδενίτιδες - Λεμφαδενοπάθειες**
 - Μη ειδικές λεμφαδενίτιδες*
 - Λεμφαδενίτιδες λοιμώδους αιτιολογίας*
 - Λεμφαδενίτιδες οφειλόμενες σε πρωτόζωα*
 - Ιογενείς λεμφαδενοπάθειες*
 - Λεμφαδενοπάθεια μετά λήψη φαρμάκων*
 - Λεμφαδενοπάθειες αγνώστου αιτιολογίας* ✓

- **Νεοπλασματικές νόσοι του Λεμφικού Ιστού**
 - Μη-Hodgkin κακοήθη λεμφώματα*
 - Γενικά*
 - B-κυτταρικής αρχής λεμφώματα*
 - T-κυτταρικής αρχής λεμφώματα + λευκαίμιες*
 - Hodgkin λέμφωμα*



ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΤΙΔΕΣ - ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Οξείες μη ειδικές λεμφαδενίτιδες

Παρατηρούνται σε οξείες βακτηριδιακές λοιμώξεις ιδιαίτερα αυτές που οφείλονται στον β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο και στο σταφυλόκοκκο. Οι ασθενείς παρουσιάζουν απότομη επώδυνη διόγκωση επιφανειακών λεμφαδένων, η οποία υποχωρεί μετά την λήψη κατάλληλης αντιβίωσης. Βιοψία λεμφαδένα γίνεται σπάνια.

Οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις είναι αυτές της οξείας φλεγμονής, δηλαδή υπεραίμια, οίδημα του λεμφαδενικού παρεγχύματος και του περιλεμφαδενικού ιστού, διεύρυνση λεμφοκόλπων και διήθηση από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα. Σε σοβαρές περιπτώσεις παρατηρείται μεγάλη συγκέντρωση πολυμορφοπύρρηνων λευκοκυττάρων ή και σχηματισμός αποστημάτων (πυώδης ή αποστηματώδης λεμφαδενίτιδα).

Χρόνιες μη ειδικές λεμφαδενίτιδες

Πρόκειται για ανοσολογική αντίδραση του λεμφαδένα με ποικίλου βαθμού υπερπλασία, τόσο της Β όσο και της Τ-ζώνης, με ή όχι ιστοκυττάρωση των λεμφοκόλπων και ινώδη σκλήρυνση του λεμφαδενικού παρεγχύματος. Η λεμφαδενίτιδα μπορεί να είναι εντοπισμένη ή γενικευμένη. Δεν υπάρχουν ιστολογικοί χαρακτηρισες ειδικοί ή χαρακτηριστικοί μιας ειδικής παθολογικής αλλοίωσης. Η παρουσία ηωσινοφίλων λευκοκυττάρων σχετίζεται με χρονιότητα, ενώ ο σχηματισμός ηωσινόφιλων αποστημάτων (κυρίως ενδοκολπικών) δηλώνει ατοπική, αλλεργική εκδήλωση.

Δερματοπαθητική λεμφαδενοπάθεια

Παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνιες δερματοπάθειες, ιδιαίτερα χρόνιες αποφολιδωτικές δερματίτιδες, όπως ψωρίαση και σπογγοειδή μυκητίαση. Μικροσκοπικά, χαρακτηρίζεται από οξώδη υπερπλασία της Τ-ζώνης (“τριτογενή λεμφοζίδια”) (Εικ. 1α). Η Τ-ζώνη



διευρύνεται λόγω αύξησης του αριθμού των Τ-βοηθητικών λεμφοκυττάρων, των δακτυλιοειδώς αναστομούμενων δικτυωτών κυττάρων και των μακροφάγων (Εικ. 1β,γ). Ορισμένα από τα τελευταία μπορούν να περιέχουν μελανίνη, αιμοσιδηρίνη ή λιποειδή. Η διαφορική διάγνωση της δερματοπαθητικής λεμφαδενοπάθειας από ένα χαμηλού βαθμού κακοήθειας περιφερικό Τ-λέμφωμα και ιδιαίτερα από αρχόμενη διήθηση του λεμφαδένα, από σπογγοειδή μυκητίαση, μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη.

Χρόνιες λεμφαδενίτιδες λοιμώδους αιτιολογίας

Σ' αυτές περιλαμβάνονται η μεσεντέρια λεμφαδενίτιδα (νερσινίαση ψευδοφυματιώσεως), η φυματιώδης λεμφαδενίτιδα η λεμφαδενίτιδα των άτυπων μυκοβακτηριδίων, της σύφιλης, των εν τω βάθει μυκητιάσεων, του αφροδίσιου λεμφοκοκκιώματος και της νόσου εκ νυγμάτων γαλής, οι οποίες έχουν περιγραφεί στη Γενική Παθολογική Ανατομία.

Λεμφαδενίτιδες πιθανώς λοιμώδους αιτιολογίας

α. Σύνδρομο Kawasaki (σύνδρομο των βλεννογόνων, του υποδόριου ιστού και των λεμφαδένων)

Η νόσος προσβάλλει βρέφη και παιδιά και χαρακτηρίζεται από διόγκωση τραχηλικών λεμφαδένων, πυρετό, ερυθματώδες δερματικό εξάνθημα, περιφερικό οίδημα, επιπεφυκίτιδα και στοματικά έλκη. Όταν συνοδεύεται από στεφανιαία αρτηρίτιδα, η νόσος είναι συνήθως θανατηφόρος. Στους διογκωμένους λεμφαδένες ιστολογικά παρατηρούνται υαλοειδείς θρόμβοι στα μικρά αγγεία και ανώμαλες περιοχές νέκρωσης, που φαίνεται να αντιστοιχούν σε έμφρακτα.

β. Ιστιοκυτταρική νεκρωτική λεμφαδενίτιδα (λεμφαδενίτιδα Kikuchi-Fujimoto)

Πρωτοπεριγράφηκε στην Ιαπωνία, φαίνεται όμως ότι παρουσιάζει ευρεία κατανομή. Προσβάλλει συχνότερα νεαρές γυναίκες (25-30 χρόνων) και εκδηλώνεται με διόγκωση ενός ή περισσότερων τραχηλικών λεμφαδένων. Μπορεί η λεμφαδενοπάθεια να εί-



ναι πιο εκτεταμένη και να συνοδεύεται από πυρετό, συμπτώματα γρίπης, λευκοπενία ή λευκοκυττάρωση. Η νόσος είναι αυτοπεριοριζόμενη και η αιτιοπαθογένεια άγνωστη. Έχουν ενοχοποιηθεί το τοξόπλασμα, η βρουκέλα, η υερσίνια, διάφοροι ιοί και αυτοάνοσοι μηχανισμοί.

Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από ασαφώς αφοριζόμενες εστιακές ή εκτεταμένες περιοχές νέκρωσης, όπου υπάρχουν άφθονα μονοκύτταρα-ιστιοκύτταρα και μεγάλου μεγέθους μεταμορφούμενα Τ-λεμφοκύτταρα (Εικ. 2α,β). Η παρουσία των τελευταίων μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση υψηλού βαθμού κακοήθειας λεμφώματος. Στις νεκρωτικές περιοχές υπάρχουν πυρηνικά αποτρίμματα, όχι όμως ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηννα λευκοκύτταρα. Παρόμοιες ιστολογικές αλλοιώσεις παρατηρούνται στην λεμφαδενίτιδα του συστηματικού ερυθματώδους λύκου. Στην τελευταία ανευρίσκονται και ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηννα λευκοκύτταρα.

Λεμφαδενίτιδες οφειλόμενες σε πρωτόζωα

α. Τοξοπλάσωση (Λεμφαδενίτιδα Piringer-Kushinka)

Η τοξοπλασμική λεμφαδενίτιδα παρατηρείται πιο συχνά σε παιδιά και σε νεαρούς ενήλικες. Ο άνθρωπος μολύνεται από το τοξόπλασμα *gondii*, κυρίως από τις κατοικίδιες γάτες. Στις περισσότερες περιπτώσεις η λοίμωξη είναι υποκλινική. Μπορεί όμως να παρατηρηθεί διόγκωση λεμφαδένων, κυρίως τραχηλικών, με ή χωρίς συνοδά συμπτώματα. Η λεμφαδενίτιδα μικροσκοπικά χαρακτηρίζεται από έντονη λεμφοζιδιακή υπερπλασία. Τα βλαστικά κέντρα είναι ευμεγέθη, ανώμαλου σχήματος με πολυάριθμες πυρηνοκίνησιες και “εικόνα ενάστρου ουρανού”. Επί πλέον αναγνωρίζονται μικρές αθροίσεις επιθηλιοειδών κυττάρων, τόσο στα βλαστικά κέντρα όσο και στον εξωλεμφοζιδιακό ιστό (Εικ. 3). Οι λεμφόκολλοι μπορεί να είναι διευρυμένοι και να πληρούνται από μονοκυτταροειδή Β-λεμφοκύτταρα. Οι ιστοπαθολογικές αυτές αλλοιώσεις αποτελούν ένδειξη πιθανής τοξοπλασμικής λοίμωξης. Σπάνια, όμοιες ιστολογικές αλλοιώσεις μπορούν να παρατηρηθούν στη λειψμανίαση και στη λοιμώδη μονοπυρήνωση. Οι ορολογικές εξετάσεις επιβεβαιώνουν τη διάγνωση.



β. Λείσμανίαση

Η νόσος ενδημεί στη Μέση Ανατολή και σε περιοχές της Μεσογείου. Ο αιτιολογικός παράγοντας είναι η *Leishmania Donovanii*. Στη σπλαχνική λείσμανίαση (Kala-azar) εκτός από το μυελό των οστών και το σπλήνα, προσβάλλονται και οι λεμφαδένες. Στους τελευταίους αναγνωρίζεται ιστολογικά το πρωτόζωο μέσα σε μακροφάγα του εξωλεμφοξιδιακού ιστού (μικρές ομοιόμορφες ηωσινόφιλες κηλίδες στο κυτταρόπλασμα των μικροφάγων) (Εικ. 4). Περιστασιακά η αντίδραση στο λεμφαδένα μπορεί να είναι κοκκιοματώδης ή να έχει τους χαρακτήρες της λεμφαδενίτιδας Piringet-Kushinka.

γ. Τρυπανοσωμίαση

Απαντά σπάνια στην Ευρώπη, ενδημεί στην Αφρική και Νότια Αμερική.

Ιογενείς λεμφαδενοπάθειες

Διάφοροι DNA και RNA ιοί προκαλούν λεμφαδενοπάθειες. Οι πιο σημαντικές ιογενείς λεμφαδενοπάθειες είναι αυτές που συνοδεύουν τη λοιμώδη μονοπυρήνωση και το σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας. Άλλες λεμφαδενίτιδες ιογενούς αιτιολογίας είναι η επιχώρια λεμφαδενίτιδα σε εμβολιασμό δαμαλίτιδας, η λεμφαδενίτιδα του απλού έρπητα, του έρπητα ζωστήρα, του μεγαλοκυτταροϊού και της ιλαράς. Ιστολογικά αυτές χαρακτηρίζονται από διεύρυνση του εξωλεμφοξιδιακού ιστού, στον οποίο αναγνωρίζονται άφθονα μετατριχοειδικά φλεβίδια και μεταμορφούμενα T-λεμφοκύτταρα (Εικ. 5). Τα τελευταία ανευρίσκονται και στους διευρυσμένους λεμφόκολπους. Σε ιστολογικές τομές οι ιοί μπορούν να ανιχνευθούν ανοσοϊστοχημικά, με τις τεχνικές του DNA, RNA in situ υβριδισμού και την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)

α. Λοιμώδης μονοπυρήνωση

Οφείλεται στον ιό Epstein-Barr. Η λοίμωξη από τον ιό είναι ιδιαίτερα συχνή και συνήθως υποκλινική, σε ορισμένες όμως περιπτώσεις, κυρίως σε έφηβους και νεαρούς ενήλικες, μπορεί να παρατηρηθεί λεμφαδενοπάθεια συχνότερα τραχηλική, πυρετός, κυ-



νάγχη, φαρυγγίτιδα, διόγκωση σπληνός και ηπατίτιδα. Η διάγνωση τίθεται συνήθως από την εξέταση του περιφερικού αίματος (απόλυτη λεμφοκυττάρωση, >10% άτυπα λεμφοκύτταρα) και από τις ορολογικές εξετάσεις (Paul-Bunnell-Davidson και Mono-Latex test). Βιοψία λεμφαδένα ή αμυγδαλών γίνεται μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις. Ιστολογικά παρατηρείται μερική κατάλυση της αρχιτεκτονικής δομής του λεμφαδένα. Τα λεμφοζίδια μπορεί να είναι υπερπλασμένα, ατροφικά ή ανύπαρκτα. Στον εξωλεμφοζιδιακό ιστό παρατηρείται υπερπλασία μετατριχοειδικών φλεβιδίων και σημαντική κυτταροβρίθεια, η οποία οφείλεται κυρίως σε πολυκλωνική υπερπλασία των Β-λεμφοκυττάρων.

Επικρατούν ανοσοβλάστες, πλασμαβλάστες και πλασματοκύτταρα. Υπάρχουν αποπεπτωκότα κύτταρα ή περιοχές νέκρωσης. Οι λεμφόκολλοι είναι συνήθως διευρυμένοι και δυσδιάκριτοι, γιατί πληρούνται από λεμφοκύτταρα που βρίσκονται σε διάφορα στάδια διαφοροποίησης. Οι ανοσοβλάστες μπορεί να αθροίζονται ή να είναι πολύμορφες και να δημιουργηθεί σημαντικό πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης από υψηλού βαθμού κακοήθειας μη-Hodgkin λέμφωμα ή Hodgkin λέμφωμα (Εικ. 6).

β. Σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)

Οφείλεται στον ανθρώπινο ιό της ανοσοανεπάρκειας (HIV). Η νόσος μεταδίδεται με τη σεξουαλική επαφή, το αίμα και τα προϊόντα του αίματος. Ο ιός πολλαπλασιάζεται στα Τ-βοηθητικά λεμφοκύτταρα του ξενιστή, προκαλώντας αναστροφή του κλάσματος των Τ-βοηθητικών/Τ-κατασταλτικών λεμφοκυττάρων, η οποία τελικά καταλήγει σε πλήρη ανοσοπαράλυση και θάνατο από ευκαιριακές λοιμώξεις, λεμφώματα, σάρκωμα Kaposi ή άλλα κακοήθη νεοπλασμάτα.

Εμμένουσα γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια παρατηρείται στα αρχικά στάδια της HIV-λοίμωξης. Οι HIV-θετικοί ασθενείς που εμφανίζουν λεμφαδενοπάθεια έχουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν. Αρχικά διατηρείται η ανοσολογική λειτουργία, μετά όμως διάστημα μηνών ή ετών εξαφανίζεται η λεμφαδενοπάθεια και αντικαθίσταται από την φάση της ανοσοκαταστολής.



Στους λεμφαδένες αρχικά παρατηρείται έντονη λεμφοξιδιακή υπερπλασία, με μεγάλου μεγέθους, ανώμαλου σχήματος βλαστικά κέντρα με “εικόνα έναστρου ουρανού”, αυξημένη αγγείωση, ανώμαλα όρια και πτωχά αναπτυγμένο μανδύα. Στον εξωλεμφοξιδιακό ιστό παρατηρείται σημαντική υπερπλασία μετατριχοειδικών φλεβιδίων. Αργότερα τα λεμφοζίδια εμφανίζουν αιμορραγική διήθηση, εστίες νέκρωσης, αθρόα διήθηση από λεμφοκύτταρα (κατάτμηση λεμφοζιδίων). Ανοσοϊστοχημικά διαπιστώνεται λύση του δικτύου των αποφυάδων των δενδριτικών κυττάρων και αναστροφή του κλάσματος των CD4/CD8 λεμφοκυττάρων στο βλαστικό κέντρο και τον εξωλεμφοξιδιακό ιστό. Σε πιο προχωρημένα στάδια τα λεμφοζίδια διαλύονται ή συρρικνώνονται και τελικά εξαφανίζονται. Ταυτόχρονα ελαττώνονται τα κυτταρικά στοιχεία στον εξωλεμφοξιδιακό χώρο. Στο τελικό στάδιο ο λεμφαδένας παρουσιάζει ίνωση και σημαντική μείωση έως και εξαφάνιση όλων των κυτταρικών του στοιχείων.

Λεμφαδενοπάθεια μετά από λήψη φαρμάκων

Φάρμακα όπως αντιεπιληπτικά της σειράς της υδαντοΐνης και καρβαμαζεπίνη, πενικιλίνη, τετρακυκλίνες, σουλφοναμίδες, ορισμένα ανθελονοσιακά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, μπορεί να προκαλέσουν σε ορισμένα άτομα καταστάσεις υπερευαισθησίας. Αυτές εκδηλώνονται με γενικευμένη ή μονήρη λεμφαδενοπάθεια, αρθραλγία, πυρετό, δερματικό εξάνθημα και περιφερική ηωσινοφιλία. Μπορεί να προκληθεί ακόμα και θάνατος, αν συνεχιστεί η λήψη του φαρμάκου. Τα συμπτώματα υποχωρούν μετά από διακοπή της θεραπείας ή μετά από λήψη διακεκομμένης θεραπείας.

Οι ιστολογικές αλλοιώσεις στους λεμφαδένες ποικίλουν σημαντικά και εξαρτώνται από το είδος του φαρμάκου, τη διάρκεια και την σοβαρότητα της αντίδρασης. Παρατηρείται διάχυτη παραφλοιώδης υπερπλασία με σημαντική παρουσία T-ανοσοβλαστών και αρκετών ηωσινόφιλων λευκοκυττάρων. Τα λεμφοζίδια είναι ανενεργά ή απουσιάζουν. Έχουν περιγραφεί και ιστολογικές αλλοιώσεις άτυπης λεμφοξιδιακής υπερπλασίας και αγγειονοσοβλαστικής λεμφαδενοπάθειας. Σπάνια είναι δυνατόν να αναπτυχθεί κακόηθες λέμφωμα.



Λεμφαδενοπάθειες άγνωστης αιτιολογίας

α. Αγγειοθυλακιώδης υπερπλασία (Νόσος του Castleman)

Η νόσος του Castleman μπορεί να εμφανιστεί με δύο μορφές: α) την εντοπισμένη και β) την πολυεστιακή.

Η εντοπισμένη μορφή εμφανίζεται σαν μονήρης ογκόμορφη διόγκωση λεμφαδένα (3-25 cm), συχνότερη στο μεσοθωράκιο και τον οπισθοπεριτονιακό χώρο. Συναντάται σε νεαρούς ενήλικες και δεν υπάρχουν συνοδά συμπτώματα ή εργαστηριακά ευρήματα.

Στην εντοπισμένη μορφή παρατηρείται ο υαλοειδής αγγειακός ή αγγειοθυλακιώδης ιστολογικός τύπος, ο οποίος χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολυάριθμων λεμφοζιδίων, τα οποία παρουσιάζουν υπερπλασία δενδριτικών δικτυωτών κυττάρων, αγγείων με υαλοειδοποιημένο τοίχωμα και συγκεντρική διάταξη των μικρών λεμφοκυττάρων (Εικ. 7). Οι λεμφόκολποι χαρακτηριστικά εξαφανίζονται και στον έξω-λεμφοζιδιακό χώρο παρατηρείται υπερπλασία αρτηριδίων, μετατριχοειδών φλεβιδίων, ανοβλαστών και ποικίλος αριθμός πλασματοκυττάρων και ηωσινοφίλων λευκοκυττάρων.

Η πολυεστιακή μορφή της νόσου του Castleman παρατηρείται σε μέσης ή μεγάλης ηλικίας άτομα. Οι ασθενείς εμφανίζουν γενικευμένη περιφερική λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία, δερματικό εξάνθημα, γενικά συμπτώματα (πυρετός, καχαιξία, νυκτερινοί ιδρώτες, απώλεια βάρους) και εργαστηριακά ευρήματα (αναιμία, θρομβοπενία και πολυκλωνική ή μονοκλωνική υπερ-γσφαιριναιμία, διαταραχές νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων,).

Στην μορφή αυτή της νόσου παρατηρείται αποκλειστικά ο πλασματοκυτταρικός ιστολογικός τύπος, ο οποίος χαρακτηρίζεται από πυκνή διήθηση του εξωλεμφοζιδιακού χώρου από πλασματοκύτταρα και περιορισμένη αγγειοθυλακιώδη μετατροπή των λεμφοζιδίων.

Η πολυεστιακή νόσος του Castleman θεωρείται ότι είναι Β-λεμφοϋπερπλαστική επεξεργασία. Το αρχικό ερέθισμα, που προκαλεί την υπερπλασία, δεν είναι γνωστό. Σε αρκετές περιπτώσεις διαπιστώνεται ότι ο πλασματοκυτταρικός πληθυσμός είναι μονοκλωνικός (29%). Η κλινική σημασία αυτής της μονοκλωνικότητας



δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Οι ασθενείς εμφανίζουν συχνές υποτροπές και υψηλή θνησιμότητα (50%), που οφείλεται σε ευκαιριακές λοιμώξεις, απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, ανάπτυξη υψηλού βαθμού κακοήθειας λεμφώματος Β-κυτταρικής αρχής (9%) και σαρκώματος Kaposi (12%).

β) Αγγειοανοσοβλαστική λεμφαδενοπάθεια

Απαντά σε μέσης και κυρίως μεγάλης ηλικίας άτομα και χαρακτηρίζεται από θορυβώδη κλινική εικόνα. Η είσοδος της νόσου είναι αιφνίδια, με γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, πυρετό, απώλεια βάρους, δερματικό εξάνθημα, ηπατοσπληνομεγαλία, πολυκλωνική υπερ-γ-σφαιριναιμία, αυτοάνοση αυτολυτική αναιμία, λευκοπενία, ηωσινοφιλία, και υπερευαισθησία σε φάρμακα.

Μικροσκοπικά παρατηρείται σχεδόν πλήρης κατάργηση της αρχιτεκτονικής δομής του λεμφαδένα, σημαντική υπερπλασία μετατριχοειδικών φλεβιδίων με παχυσμένο υαλοειδοποιημένο τοίχωμα (εναπόθεση PAS+ ουσίας) και διάχυτη ανάπτυξη ενός πολύμορφου κυτταρικού πληθυσμού. Ο τελευταίος αποτελείται από μικρά λεμφοκύτταρα και μεταμορφούμενα Τ-λεμφοκύτταρα, (κυρίως CD4⁺), Β-λεμφοκύτταρα, δενδριτικά δικτυωτά κύτταρα, ποικίλο αριθμό επιθηλιοειδών ιστοκυττάρων, ηωσινοφίλων λευκοκυττάρων και άφθονες ανοσοβλάστες (Εικ. 8). Η νόσος μπορεί να προσβάλλει εκτός από τους λεμφαδένες, τους πνεύμονες, το δέρμα, τους νεφρούς και το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Αρχικά στην Ιαπωνία και αργότερα σε άλλες χώρες περιγράφηκαν περιπτώσεις περιφερικών Τ-λεμφωμάτων χαμηλού βαθμού κακοήθειας με ιστολογικούς χαρακτήρες αγγειοανοσοβλαστικής λεμφαδενοπάθειας και υποστηρίχτηκε ότι σχεδόν όλες οι περιπτώσεις της αγγειοανοσοβλαστικής λεμφαδενοπάθειας είναι στην πραγματικότητα κακοήθη λεμφώματα του τύπου της αγγειοανοσοβλαστικής λεμφαδενοπάθειας. Πρόσφατες κυτταρογενετικές μελέτες και μελέτες DNA υβριδισμού έδειξαν ότι σε αρκετές περιπτώσεις (13-60%) δεν ανιχνεύεται κλωνική αναδιάταξη του γονιδίου του TCR ή των Ig στο λεμφοκυτταρικό πληθυσμό κατά την είσοδο της νόσου. Φαίνεται ότι ορισμένες περιπτώσεις αντι-



στοιχούν σε κακοήθη λεμφώματα, ενώ άλλες σε Τ-λεμφουπερπλαστικές επεξεργασίες, συχνά άτυπες (κλωνικές), οι οποίες μπορεί να μεταπέσουν σε κακοήθες λέμφωμα Τ και περιστασιακά Β-κυτταρικής αρχής. Πάντως θα πρέπει να τονιστεί ότι η νόσος εμφανίζει επιθετική κλινική πορεία και υψηλή θνησιμότητα (47-72%). Τελευταία ανιχνεύθηκε το γένωμα του ιού Epstein-Barr στα λεμφοειδή κύτταρα στις περισσότερες περιπτώσεις (58%-97%) και συζητείται η πιθανή αιτιοπαθογενετική συσχέτιση της νόσου με τον ιό.



ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

Τα κακοήθη νεοπλάσματα του λεμφικού ιστού διακρίνονται κλασικά στα μη-Hodgkin λεμφώματα και στο Hodgkin λέμφωμα (νόσος του Hodgkin).

ΜΗ-HODGKIN ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Ορισμός. Τα μη-Hodgkin λεμφώματα είναι κακοήθη νεοπλάσματα των Β, Τ-λεμφοκυττάρων και των φυσικών φονέων (NK) κυττάρων. Πρόκειται για μία ετερογενή ομάδα κακοήθων νεοπλασμάτων που περιλαμβάνει περίπου 30 οντότητες με ιδιαίτερα κλινικά, ιστολογικά, ανοσοφαινοτυπικά, βιολογικά και κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά.

Συχνότητα. Αποτελούν το 3%-5% των κακοήθων νεοπλασμάτων. Η συχνότητα τους αυξήθηκε σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες και συνεχίζει να αυξάνεται. Στις Ηνωμένες Πολιτείες υπολογίζεται ότι αυτή ανέρχεται στο 3%-5% το χρόνο. Η συχνότητα ανάπτυξης Β και Τ/NK-λεμφωμάτων ποικίλει ανάλογα με τη γεωγραφική και τη φυλετική κατανομή. Στους Δυτικούς πληθυσμούς συχνότερα είναι τα Β-λεμφώματα και αποτελούν το 70-95% όλων των λεμφωμάτων. Τα Τ/NK-λεμφώματα απαντούν συχνότερα στην Ασία και την Άπω Ανατολή.

Ταυτοποίηση των λεμφωμάτων

Μορφολογική ταυτοποίηση. Αξιολογούνται τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των νεοπλασματικών κυττάρων (μέγεθος κυττάρων, χαρακτηριστικά πυρήνα, πυρηνίσκων και κυτταροπλάσματος), ο τρόπος ανάπτυξης (οζώδης, διάχυτος ή μικτός) και η ειδική τάση αποικισμού (Τ-ζώνη, Β-ζώνη, κολπική κατανομή).



Ανοσοφαινοτυπική και γενοτυπική ταυτοποίηση. Η χρήση αντισωμάτων έναντι αντιγόνων επιφανείας ή του κυτταροπλάσματος των νεοπλασματικών λεμφοκυττάρων έχει συνεισφέρει σημαντικά στην κατανόηση της ανοσολογίας των λεμφωμάτων. Η χρήση της μεθόδου αυτής μαζί με τις τεχνικές κυτταρογενετικής και της μοριακής βιολογίας έδειξαν ότι τα περισσότερα λεμφώματα αποτελούνται από νεοπλασματικά κύτταρα που έχουν φυσιολογικά ανάλογα στη σειρά της λεμφογένεσης, αντιστοιχούν δηλαδή σε κλωνικές επεξεργασίες μετασχηματισμένων νεοπλασματικών λεμφοκυττάρων.

Ταξινόμηση. Η ταξινόμηση των λεμφωμάτων έχει ιδιαίτερη σημασία. Η πρόγνωση και η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας καθορίζεται κυρίως από τον ιστολογικό τύπο του λεμφώματος και πολύ λιγότερο από το κλινικό στάδιο της νόσου.

Η ταξινόμηση των λεμφωμάτων απετέλεσε αντικείμενο πολλών συζητήσεων και διαφωνιών και δεν έχει ακόμη καταστεί δυνατό να βρεθεί μία ταξινόμηση παγκόσμια παραδεκτή. Θα πρέπει όμως να τονιστεί ότι οι ταξινομήσεις δεν είναι οριστικές αλλά εξελίσσονται λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα, που προκύπτουν από τις κλινικές, φαινοτυπικές και γενοτυπικές μελέτες των λεμφωμάτων. Σημαντική πρόοδος έχει επιτευχθεί στην ταξινόμηση των Hodgkin λεμφωμάτων την τελευταία 15ετία.

Η ταξινόμηση του Κιέλου είναι μία ανοσομορφολογική, επιστημονικά ορθή ταξινόμηση, η οποία βασίστηκε στην άποψη ότι τα λεμφώματα αποτελούνται από λεμφικά κύτταρα, που έχουν φυσιολογικά ανάλογα στη σειρά της λεμφογένεσης. Σύμφωνα με αυτή τα λεμφώματα διακρίνονται σε νεοπλάσματα Β και Τ-λεμφοκυττάρων και επιπλέον σε υψηλού και χαμηλού βαθμού κακοήθειας. Όσον αφορά τα Β-λεμφώματα διαπιστώθηκε ότι πράγματι τα περισσότερα χαμηλού βαθμού κακοήθειας εξελίσσονται βραδέως και έχουν καλή πρόγνωση (επιβίωση 5-10χρόνια ή και περισσότερο), ενώ τα υψηλού βαθμού κακοήθειας είναι επιθετικά νεοπλάσματα, αναπτύσσονται ταχέως και μπορεί να προκαλέσουν το θάνατο σε λίγους μήνες, αν δεν αντιμετωπιστούν θερα-



πευτικά (επιβίωση 6 μήνες-5χρόνια). Η κλινική πορεία και συμπεριφορά των T-λεμφωμάτων παρέμεινε απρόβλεπτη.

Στην ταξινόμηση του Κιέλου στηρίχθηκε η REAL (Revised European-American Lymphoma Classification) (1994), που προτάθηκε από τη Διεθνή Ομάδα Μελέτης Λεμφωμάτων. Σύμφωνα με την ταξινόμηση αυτή τα νεοπλάσματα του λεμφικού ιστού ταξινομούνται σε νοσολογικές οντότητες. Θεωρείται ότι κάθε τύπος λεμφώματος είναι μία ξεχωριστή οντότητα (νόσος) με ιδιαίτερα μορφολογικά, ανοσοφαινοτυπικά και γενετικά χαρακτηριστικά και ιδιαίτερη κλινική εμφάνιση και πορεία. Σύμφωνα με την ταξινόμηση REAL τα μη-Hodgkin λεμφώματα διακρίνονται σε νεοπλάσματα B και T, πρόδρομων (άωρων) και περιφερικών (ώριμων) λεμφοκυττάρων. Στην ταξινόμηση αυτή για πρώτη φορά τονίζεται η σημασία διάκρισης του ιστολογικού βαθμού κακοήθειας από την κλινική συμπεριφορά του λεμφώματος. Επιπλέον λαμβάνονται ιδιαίτερα υπόψη η πρωτοπαθής εστία ανάπτυξης του λεμφώματος (λεμφαδενικό ή εξωλεμφαδενικό) και τα ευρήματα της μοριακής βιολογίας.

Η ταξινόμηση WHO [(World Health Organization) (1998)] (Πίνακας 1) στηρίχθηκε στις αρχές της REAL και δεν διαφέρει ουσιαστικά από αυτή.

Σταδιοποίηση. Για τα μη-Hodgkin λεμφώματα όπως και τη νόσο του Hodgkin χρησιμοποιείται η κλινική σταδιοποίηση Ann-Arbor (Πίνακας 2). Οι περισσότεροι ασθενείς με μη-Hodgkin κακόηθες λέμφωμα έχουν κατά τη στιγμή της διάγνωσης νόσο προχωρημένου σταδίου (II ή III) που εντοπίζεται σ' έναν ή περισσότερους λεμφαδένες (λεμφαδενικό λέμφωμα) ή εξωλεμφαδενικό όργανο [εξωλεμφαδενικό λέμφωμα (30%-40%)].

Αιτιοπαθογένεια. Διάφοροι παράγοντες όπως κληρονομικότητα, συγγενείς και επίκτητες ανοσοανεπάρκειες, επαγγελματική απασχόληση και περιβάλλον έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη των μη-Hodgkin λεμφωμάτων. Η πρόοδος της βασικής βιολογίας και η εφαρμογή σύγχρονων μεθόδων στην παθολογοανατομική εξέταση επέτρεψαν την αναγνώριση διαφόρων αιτιοπαθολογικών παραγόντων και παθοφυσιολογικών μηχανισμών.



**Πίνακας 1. Προτεινόμενη από την Παγκόσμια
Οργάνωση Υγείας Ταξινόμηση των νεοπλασματικών νόσων
του λεμφικού ιστού [WHO Classification (1998)]**

B-κυτταρικής αρχής νεοπλάσματα

Λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα πρόδρομων B-λεμφοκυττάρων

Νεοπλάσματα περιφερικών B-λεμφοκυττάρων

B-κυτταρικής αρχής χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα μικρών
λεμφοκυττάρων

B-κυτταρικής αρχής προλεμφοκυτταρική λευχαιμία

Λεμφοπλασματοκυτταροειδές λέμφωμα (λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμ-
φωμα)

Λέμφωμα κυττάρων του μανδύα

Οζώδες λέμφωμα (κεντρολεμφοξιδιακής προέλευσης λέμφωμα)

Λέμφωμα των B-λεμφοκυττάρων της οριακής ζώνης του λεμφικού ιστού
που σχετίζεται με τους βλεννογόνους (τύπου MALT)

Λεμφαδενικό λέμφωμα των B-λεμφοκυττάρων της οριακής ζώνης με ή όχι
μονοκυτταροειδή κύτταρα

Λέμφωμα σπληνός των B-λεμφοκυττάρων της οριακής ζώνης

Λευχαιμία τριχωτών κυττάρων

Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B-λεμφοκύτταρα

υποτύποι: μεσοθωρακίου (θύμου), ενδοαγγειακό

Λέμφωμα Burkitt

Πλασματοκύττωμα

Πλασματοκυτταρικό μύελωμα

T-κυτταρικής αρχής νεοπλάσματα

Λεμφοβλαστικό λέμφωμα/λευχαιμία πρόδρομων T- λεμφοκυττάρων

Νεοπλάσματα περιφερικών T- λεμφοκυττάρων

T-κυτταρικής αρχής χρόνια προλεμφοκυτταρική λευχαιμία

Λευχαιμία μεγάλων κοκκιωδών κυττάρων

Λευχαιμία NK-κυττάρων

Εξωλεμφαδενικό NK/T-κυτταρικής αρχής λέμφωμα, ρινικής κοιλότητας,
τύπου ρινικής κοιλότητας (αγγειοκεντρικό λέμφωμα)

Σπογγοειδής μυκητίαση

Σύνδρομο Sezary

Περιφερικό T-κυτταρικής αρχής λέμφωμα μη ειδικού τύπου

Αγγειοανοσοβλαστικό T-κυτταρικής αρχής λέμφωμα

T-κυτταρικής αρχής λέμφωμα/λευχαιμία (HTLV-1⁺)

Συστηματικό αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα (T και null-κυττα-
ρικού τύπου)



Πρωτοπαθές δερματικό αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα
 T-κυτταρική αρχή λέμφωμα όμοιαζον με υποδερματίτιδα
 T-κυτταρική αρχή λέμφωμα του εντέρου, τύπου εντεροπάθεια
 Υπερσπληνικό γδ T-κυτταρικής αρχής λέμφωμα

Hodgkin λέμφωμα (Νόσος του Hodgkin)

Οξώδες Hodgkin λέμφωμα λεμφοκυτταρικής επικράτησης

Κλασικό Hodgkin λέμφωμα

Hodgkin λέμφωμα, οξώδους σκλήρυνσης

Hodgkin λέμφωμα, μικτής κυτταροβρίθειας

Hodgkin λέμφωμα, λεμφοπενικό (συμπεριλαμβάνονται ορισμένα αναπλαστικά μεγαλοκυτταρικά, που ομοιάζουν με Hodgkin λέμφωμα.

Ορισμένοι ιοί όπως ο HTLV-1 και ο EBV φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια ορισμένων τύπων λεμφωμάτων. Ο HTLV-1 ενέχεται στην παθογένεια της T-λευχαιμίας/λέμφωματος των ενηλίκων. Ο EBV βρέθηκε στα νεοπλασματικά κύτταρα διαφόρων τύπων λεμφωμάτων όπως στο ενδημικό λέμφωμα Burkitt (90%), στα εξωλεμφαδενικά T/NK-περιφερικά λεμφώματα [ρινικής κοιλότητας (100%), πνευμόνων, γαστρεντερικού] στα λεμφώματα που αναπτύσσονται σε άτομα που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου (95%) ή είναι HIV-θετικά (50%). Από διάφορες μελέτες διαπιστώνεται ότι οι ιοί αυτοί τροποποιούν ή επηρεάζουν την έκφραση των ογκοπρωτεϊνών, των μορίων προσκόλλησης και ενεργοποίησης και συμμετέχουν άμεσα ή έμμεσα στην παθογένεια ορισμένων λεμφωμάτων.

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως μεταθέσεις και αναστροφές χρωμοσωμάτων έχουν σαν αποτέλεσμα την παρουσία του γονιδίου του υποδοχέα των T-λεμφοκυττάρων (TCR) ή των ανοσοσφαιρινών (Ig) πλησίον ενός πρωτοογκογονιδίου, με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή του ή τη ρήξη των χρωμοσωμάτων και το σχηματισμό συγχωνευμένου γονιδίου, που κωδικοποιεί μία χιμαιρική πρωτεΐνη. Τα παράγωγα αυτών των γονιδίων παίζουν σημαντικό ρόλο στην ογκογένεση.

Οι μεταθέσεις t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p12;q24), t(2;22)(q24;q11) είναι χαρακτηριστικές του λεμφώματος Burkitt και συ-



νεπάγονται ενεργοποίηση και υπερέκφραση του γονιδίου *c-myc*. Μετάθεση $t(14;18)(q32;q21)$ και υπερέκφραση του *bcl-2* γονιδίου ανιχνεύεται στο οξώδες λέμφωμα (80%) και το αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα (20-40%). Μετάθεση $t(11;14)(q13;q32)$ παρατηρείται στις περισσότερες περιπτώσεις των λεμφωμάτων του μανδύα και συνοδεύεται από υπερέκφραση της κυκλίνης D1. Μετάθεση $t(2;5)$ συναντάται στο αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα.

Μεταβολές ογκοκατασταλτικών γονιδίων και κυρίως του *p53* φαίνεται να ενέχονται στους μηχανισμούς παθογένεσης ορισμένων τύπων λεμφωμάτων. Επιπλέον σχετίζονται με την βιολογική συμπεριφορά διαφόρων λεμφωμάτων και την μετάπτωσή τους σε πιο επιθετικά λεμφώματα.

Πίνακας 2. Κλινική σταδιοποίηση των λεμφωμάτων κατά το σύστημα Ann Arbor

Στάδιο I	Διήθηση μιας ομάδας λεμφαδένων (I) ή ενός εξωλεμφαδενικού οργάνου (IE)
Στάδιο II	Διήθηση δύο ή περισσότερων ομάδων λεμφαδένων από τη μια πλευρά του διαφράγματος (II) ή περιορισμένη διήθηση ενός εξωλεμφαδενικού οργάνου ή θέσης (IIE)
Στάδιο III	Διήθηση δύο ή περισσότερων ομάδων λεμφαδένων από τις δύο πλευρές του διαφράγματος (III) ή περιορισμένη διήθηση ενός εξωλεμφαδενικού οργάνου ή θέσης (IIIE) ή σπληνός (IIIS) ή και των δύο (IIISE)
Στάδιο IV	Διάχυτη ή πολλαπλή διήθηση ενός ή περισσότερων εξωλεμφαδενικών οργάνων με ή όχι λεμφαδενική προσβολή.

* Τα στάδια διακρίνονται σε A, όταν οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και B, όταν παρουσιάζουν B-συμπτωματολογία (πυρετός, απώλεια βάρους, νυχτερινοί ιδρώτες)



B-ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΡΧΗΣ ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα πρόδρομων

B-λεμφοκυττάρων

Αναπτύσσεται συχνότερα σε παιδιά από ό,τι σε ενήλικες και εμφανίζεται συνήθως με λευχαιμική εικόνα. Ο μυελός των οστών είναι διηθημένος και μπορεί να παρατηρηθεί διήθηση του δέρματος ή των λεμφαδένων. Η νόσος είναι επιθετική αλλά θεραπεύσιμη με την κατάλληλη θεραπεία.

Οι λεμφοβλάστες είναι μέσου μεγέθους κύτταρα με υποστρόγγυλους ή εσπειραμένους πυρήνες, λεπτοκοκκιώδη χρωματίνη, εμφανή πυρήνια και λίγο, χαρακτηριστικά έντονα βασεόφιλο κυτταρόπλασμα. Οι μιτώσεις είναι πολυάριθμες. Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν φαινοτυπικά και γενοτυπικά χαρακτηριστικά B-λεμφοκυττάρων, πρόδρομων σταδίων διαφοροποίησης. Εκφράζουν B-κυτταρικούς δείκτες και είναι CD10, TdT θετικά.

Νεοπλάσματα ώριμων B-λεμφοκυττάρων

B-κυτταρικής αρχής χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα μικρών λεμφοκυττάρων

Αποτελεί περίπου το 5% των μη-Hodgkin λεμφωμάτων. Απαντά σε ενήλικες (>20 χρόνων), κυρίως μεγάλης ηλικίας (μέση ηλικία 65 έτος), συχνότερα άνδρες. Οι περισσότεροι ασθενείς κατά τη διάγνωση εμφανίζουν γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, λευκοκυττάρωση και διήθηση του μυελού των οστών. Μπορεί να παρατηρηθεί διήθηση σπληνός, ήπατος και περιστασιακά άλλων οργάνων και ιστών. Έχει πολύ καλή πρόγνωση, συνήθως μακρόχρονη επιβίωση ακόμη και χωρίς ιδιαίτερη θεραπεία. Σπάνια μεταπίπτει σε προλεμφοκυτταρική λευχαιμία ή υψηλού βαθμού κακοήθειας λέμφωμα διάχυτο από μεγάλα B-λεμφοκύτταρα (σύνδρομο Richter) ή νόσο του Hodgkin.

Ο ιστός των διογκωμένων λεμφαδένων εμφανίζει πλήρη κατάργηση της αρχιτεκτονικής δομής και διάχυτη διήθηση από λεμφοκύτταρα με μορφολογικούς χαρακτήρες ώριμων λεμφο-



κυττάρων, ελαφρώς μεγαλύτερων από τα φυσιολογικά. Πάντα είναι παρόντα μεγαλύτερα κύτταρα, τα προλεμφοκύτταρα (αδρότερη χρωματίνη και εμφανή πυρήνια) και οι παρα-ανοσοβλάστες (βασίφυλο κυτταρόπλασμα και κεντρικά τοποθετημένο πυρήνιο). Αυτά αναγνωρίζονται διάχυτα ή κατά οζοειδείς αθροίσεις (κέντρα πολλαπλασιασμού) παρέχοντας την εντύπωση οζώδους διαμόρφωσης (ψευδοοζώδης διαμόρφωση) (Εικ. 9). Οι περιπτώσεις με ψευδοοζώδη διαμόρφωση παρουσιάζουν ευνοϊκότερη πρόγνωση από ό,τι αυτές με διάχυτη. Ιδιαίτερη προγνωστική σημασία έχει η έκταση και ο τρόπος διήθησης του μυελού των οστών (οζώδης, ενδιάμεσος, διάχυτος).

Τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν Β-κυτταρικούς δείκτες, έχουν μονοτυπικές επιφανειακές Ig, είναι CD5, CD23 θετικά και CD10, CD79b, CD25, FMC7 αρνητικά. Κυτταροπλασματικές ανοσοσφαιρίνες ανιχνεύονται μόνο στις παρα-ανοσοβλάστες. Θεωρείται ότι η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία είναι νεόπλασμα ενός περιφερικού Β-λεμφοκυττάρου CD5 και CD23 θετικού. Κυτταρογενετικές ανωμαλίες όπως τρισωμία 12 και ανωμαλίες του 13q14q και 11p ανιχνεύονται στο 1/3 των περιπτώσεων και σχετίζονται με την πρόγνωση.

Β-κυτταρικής αρχής προλεμφοκυτταρική λευχαιμία

Συναντάται συνήθως σε άτομα μεγάλης ηλικίας. Χαρακτηρίζεται κλινικά από ασυνήθιστα υψηλό αριθμό λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα ($>100000/\text{mm}^3$) και σπληνομεγαλία. Παρατηρείται σχεδόν πάντα διήθηση του μυελού των οστών. Η κλινική της πορεία είναι γενικά επιθετική (μέση επιβίωση 2-3 χρόνια).

Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν τους χαρακτήρες των προλεμφοκυττάρων και εκφράζουν Β-κυτταρικούς δείκτες, μονοτυπικές επιφανειακές Ig, είναι CD79b, FMC7 θετικά και CD23, CD5, CD10, CD11c αρνητικά. Στο 20% των περιπτώσεων ανιχνεύεται μετάθεση t(11;14) και στο 10% τρισωμία 12.



Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα (λεμφοπλασματοκυτταροειδές λέμφωμα)

Αποτελεί το 5% των μη-Hodgkin λεμφωμάτων. Παρατηρείται σε μεγάλης ηλικίας άτομα. Οι ασθενείς παρουσιάζουν περιφερική λεμφαδενοπάθεια, υπερπηκτικότητα η οποία οφείλεται σε μονοκλωνική παραπρωτεϊναιμία, συνήθως IgM (μακροσφαιριναιμία Waldenstrom) και αναιμία λόγω διήθησης του μυελού των οστών. Η κλινική πορεία είναι καλή, μπορεί να μεταπέσει σε διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-λεμφοκύτταρα.

Ο τύπος αυτός του λεμφώματος αποτελείται από λεμφοπλασματοκυτταροειδή κύτταρα (κύτταρα με πυρήνα μικρού λεμφοκυττάρου και κυτταρόπλασμα πλασματοκυττάρου), πλασματοκύτταρα και βλαστικά κύτταρα που ανευρίσκονται διάσπαρτα. Τα κύτταρα αυτά ποικίλουν σε αριθμό. Διακρίνονται τρεις ιστολογικοί υποτύποι: α) ο λεμφοπλασματοκυτταρικός β) ο λεμφοπλασματοκυτταροειδής και γ) ο πολύμορφος. Συχνά αναγνωρίζονται ηωσινόφιλα κυτταροπλασματικά έγκλειστα (σωμάτια Russell) ή ψευδοπυρηνικά έγκλειστα (σωμάτια Dutcher). Τα τελευταία ανευρίσκονται μόνο σε κύτταρα που παράγουν μονοτυπικές Ig (Εικ. 10).

Τα λεμφοκύτταρα εκφράζουν Β-κυτταρικούς δείκτες, μονοτυπικές επιφανειακές και κυτταροπλασματικές IgM και είναι CD5 και CD10 αρνητικά. Το φυσιολογικό αντίστοιχο κύτταρο θεωρείται ότι είναι ένα περιφερικό CD5 θετικό Β-λεμφοκύτταρο, το οποίο παρουσιάζει πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση.

Λέμφωμα των κυττάρων του μανδύα

Συναντάται σε ηλικιωμένα άτομα (μέση ηλικία 63^ο έτος) συχνότερα άνδρες. Η νόσος είναι συνήθως προχωρημένου σταδίου (20% των ασθενών είναι σταδίου I ή II) και οι ασθενείς εμφανίζουν γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, λευχαιμική εικόνα (35%) και Β-συμπτωματολογία. Συχνή είναι η εξωλεμφαδενική εντόπιση, ιδιαίτερα η διήθηση του μυελού των οστών (63%), του σπληνός, του δακτυλίου του Waldeyer και του γαστρεντερικού. Στο τελευταίο εμφανίζεται με τη μορφή πολλαπλών πολυπόδων (λεμφοματοειδής πολυποδίαση). Η κλινική πορεία είναι σχετικά επιθετική και η α-



νταπόκριση στη θεραπεία πτωχή (μέση επιβίωση 3 χρόνια).

Δύο ιστολογικές ποικιλίες έχουν αναγνωρισθεί: α) η τυπική και β) η βλαστική (βλαστοειδής). Στην τυπική μορφή ο λεμφαδενικός ιστός εμφανίζει μερική ή πλήρη κατάργηση της αρχιτεκτονικής δομής και ανάπτυξη μικρού ή μέσου μεγέθους λεμφοειδών κυττάρων με εντυμημένους ή γωνιώδεις πυρήνες, αδρή χρωματίνη και λίγο κυτταρόπλασμα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα αναπτύσσονται γύρω από αντιδραστικά βλαστικά κέντρα στην περιοχή του μανδύα ή διάχυτα. Συνήθως υπάρχουν αγγεία με υαλοδοποιημένο τοίχωμα και δυσδιάκριτο δίκτυο δενδριτικών κυττάρων, το οποίο αναγνωρίζεται μόνο μετά από ανοσοϊστοχημική χρώση για το CD21 αντιγόνο (Εικ. 11). Στην βλαστική μορφή τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι μέσου ή μεγάλου μεγέθους με λεπτοκκοκιδώδη χρωματίνη. Ο αριθμός των μτώσεων είναι αυξημένος και η κλινική πορεία πιο επιθετική.

Ο τύπος αυτός του λεμφώματος έχει φυσιολογικό αντίστοιχο κύτταρο το ανοσοπαρθένο Β-λεμφοκύτταρο του μανδύα. Ο νεοπλασματικός πληθυσμός εκφράζει Β-κυτταρικούς δείκτες, μονοτυπικές επιφανειακές Ig είναι CD5, FMC7, CD79b θετικός και CD10, CD23, CD25, CD11c αρνητικός. Στις περισσότερες περιπτώσεις ανιχνεύεται η μετάθεση t(11;14)(q13;q32) που έχει σαν αποτέλεσμα την υπερέκφραση της κυκλίνης D1/PRAD1. Η ανοσοϊστοχημική αναζήτηση της έκφρασης της πρωτεΐνης αυτής βοηθά στην διαφορική διάγνωση του λεμφώματος του μανδύα από άλλα Β-κυτταρικής αρχής λεμφώματα από μικρά λεμφοκύτταρα.

Οζώδες λέμφωμα (κεντρολεμφοζιδιακής προέλευσης λέμφωμα)

Αποτελεί το 10%-35% των μη-Hodgkin λεμφωμάτων. Συναντάται κυρίως σε μέσης ηλικίας άτομα (μέση ηλικία 60^ε έτος) και εμφανίζεται με διόγκωση μιας ομάδας λεμφαδένων ή γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια και λευχαιμική εικόνα (30%). Παρότι κατά τη διάγνωση είναι συνήθως προχωρημένου σταδίου (III ή IV στο 80% των περιπτώσεων) εμφανίζει καλή κλινική πορεία και πρόγνωση (μέση επιβίωση 6 με 8 χρόνια). Μεταπίπτει σε διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-λεμφοκύτταρα (40%).

Ο λεμφαδένας εμφανίζει μερική ή πλήρη κατάργηση της αρχι-



τεκτονικής του δομής και οζώδη ή εν μέρει οζώδη και εν μέρει διάχυτη διαμόρφωση (Εικ. 12α,β,γ). Οι όζοι ομοιάζουν με τα δευτερογενή λεμφοζίδια και αποτελούνται από ποικίλο αριθμό νεοπλασματικών κεντροκυττάρων (μικρού ή μέσου μεγέθους κύτταρα με εντμημένο ή γωνιώδη πυρήνα) και κεντροβλαστών (μεγάλου μεγέθους κύτταρα με υποστρόγγυλο πυρήνα και περιφερικά τοποθετημένα πυρήνια). Μπορεί η διήθηση να αποτελείται από κεντροκύτταρα (Grade I), κεντροκύτταρα και κεντροβλάστες (Grade II), ή κεντροβλάστες (Grade III) (Εικ. 12δ). Η ιστολογική αυτή διαβάθμιση διαπιστώθηκε ότι έχει προγνωστική αξία. Ο μανδύας είναι συνήθως ελαττωμένος ή απουσιάζει. Η διαφορική διάγνωση του τύπου αυτού του λεμφώματος από λεμφοζιδιακή υπερπλασία του λεμφαδένα μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν Β-κυτταρικούς δείκτες, μονοτυπικές επιφανειακές ή κυτταροπλασματικές Ig, είναι CD10, CD79b, FMC7 θετικά και CD5, CD23, CD11c, CD25 αρνητικά. Είναι ένα κεντρολεμφοζιδιακής προέλευσης λέμφωμα (κεντροκυττάρων και κεντροβλαστών). Στις περισσότερες περιπτώσεις ανιχνεύεται μετάθεση t(14;18)(q32;q21) και υπερέκφραση του bcl-2 γονιδίου. Η ανοσοϊστοχημική αναζήτηση της έκφραση του γονιδίου αυτού στους όζους βοηθά στην διαφορική διάγνωση οζώδους λεμφώματος από λεμφοζιδιακή υπερπλασία (Εικ. 13).

Λεμφώματα της οριακής ζώνης (marginal zone)

Τρεις τύποι λεμφωμάτων πιστεύεται ότι προέρχονται από τα Β-λεμφοκύτταρα της οριακής ζώνης του μανδύα των λεμφοζιδίων.

α. Λέμφωμα των Β-λεμφοκυττάρων της οριακής ζώνης του λεμφικού ιστού που σχετίζεται με τους βλεννογόνους ή MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) λέμφωμα

Αυτός ο τύπος λεμφώματος αναπτύσσεται σε διάφορες εξωλεμφαδενικές θέσεις και μάλιστα σε όργανα, στα οποία υπάρχει επιθηλιακή επικάλυψη, όπως στόμαχος, έντερο, σιελογόνοι αδένες, πνεύμονας, θυρεοειδής, δακρυϊκοί αδένες, επιπεφυκότα, δέρμα κ.τ.λ.. Απαντά σε όλες τις ηλικίες συχνότερα σε άτομα ηλικίας με-



γαλύτερης των 40 χρόνων. Κατά τη διάγνωση είναι συνήθως εντοπισμένο στην πρωτοπαθή εστία και παραμένει εντοπισμένο για μακρύ χρονικό διάστημα. Όταν υποτροπιάζει, συνήθως μετά από μακρύ χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου, υποτροπιάζει τοπικά ή σε άλλους βλεννογόνους. Ένα άλλο χαρακτηριστικό του λεμφώματος αυτού είναι ότι συχνά είναι πολυεστιακό, όταν εντοπίζεται στο στόμαχο ή το έντερο.

Παρουσιάζει πολύ καλή πρόγνωση (5ετή επιβίωση 90-95%) μπορεί όμως να μεταπέσει σε υψηλού βαθμού κακοήθειας λέμφωμα, διάχυτο από μεγάλα Β-λεμφοκύτταρα.

Είναι παράδοξο ότι το λέμφωμα αυτό αναπτύσσεται συχνότερα σε βλεννογόνους που δεν υπάρχει φυσιολογικά MALT. Το MALT λέμφωμα φαίνεται ότι αναπτύσσεται στον καλούμενο "επίκτητο MALT", που είναι αποτέλεσμα λοίμωξης ή/και αυτοάνοσων φαινομένων. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν λεμφώματα σιελογόνων αδένων, θυρεοειδούς ή στομάχου, έχουν αντίστοιχα ιστορικό συνδρόμου Sjogren, θυρεοειδίτιδας του Hashimoto ή γαστρίτιδας από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις ότι σε ορισμένες περιπτώσεις είναι αντιγονοεξαρτώμενος όγκος. Έχει παρατηρηθεί υποστροφή του λεμφώματος του στομάχου μετά την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Το φυσιολογικό αντίστοιχο κύτταρο είναι το Β-λεμφοκύτταρο της οριακής ζώνης του μανδύα. Το κύτταρο αυτό παίζει σημαντικό ρόλο στην τοπική ανοσία και παρουσιάζει ειδική τάση αποικισμού. Ίσως σε αυτή να οφείλονται ορισμένα χαρακτηριστικά της βιολογικής του συμπεριφοράς (πολιεστιακότητα, υποτροπή σε άλλους βλεννογόνους).

Ιστολογικά ομοιάζει με το λεμφικό ιστό των βλεννογόνων. Υπάρχουν σχεδόν πάντα ορισμένα αντιδραστικά λεμφοζίδια. Τα νεοπλασματικά κύτταρα αναπτύσσονται γύρω από τα λεμφοζίδια στην περιοχή που αντιστοιχεί στην οριακή ζώνη του μανδύα και επεκτείνονται στον γύρω ιστό, διηθώντας και καταστρέφοντας το επιθήλιο, σχηματίζοντας τις καλούμενες λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο νεοπλασματικός πληθυσμός είναι ετερογενής και αποτελείται από μικρού μεγέθους λεμφοκύτ-



ταρα, μονοκυτταροειδή κύτταρα (μικρά λεμφοκύτταρα με κυτταροπλασμα ανοιχτόχρωμο), πλασματοκύτταρα, λεμφοπλασματοκυτταροειδή και μικρό αριθμό βλαστικών κυττάρων (Εικ. 14).

Τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν Β-κυτταρικούς δείκτες, μονοτυπικές επιφανειακές ή και κυτταροπλασματικές Ig (40%), είναι CD25, FMC7 θετικά και CD5, CD10, CD23, CD11c αρνητικά. Είναι λέμφωμα των Β-λεμφοκυττάρων της οριακής ζώνης του μανδύα των λεμφοζιδίων, που παρουσιάζουν κάτω από ορισμένες συνθήκες πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση.

* *Ανοσοϋπερπλαστική νόσος του λεπτού εντέρου ή νόσος των αβαρειών αλύσεων.*

Πρόκειται για Β-κυτταρικής αρχής λέμφωμα, υποτύπο του MALT λεμφώματος. Απαντά κυρίως σε νεαρούς ενήλικες στην Άπω Ανατολή. Εντοπίζεται στο λεπτό έντερο και εμφανίζεται με κλινικό σύνδρομο δυσασπορρόφησης. Παραμένει εντοπισμένο για μακρύ χρονικό διάστημα.

Ομοιάζει ιστολογικά με τα λεμφώματα MALT, που εντοπίζονται σε άλλες ανατομικές θέσεις, με την διαφορά ότι παρουσιάζει σημαντική πλασμοκυτταρική διαφοροποίηση. Μεταπίπτει σε υψηλού βαθμού κακοήθειας λέμφωμα, διάχυτο από μεγάλα Β-λεμφοκύτταρα. Τα πλασματοκύτταρα παράγουν α-βαριές αλυσίδες (όχι όμως και ελαφρές) που ανιχνεύονται και στον ορό του αίματος.

β. Λεμφαδενικό λέμφωμα των Β-λεμφοκυττάρων της οριακής ζώνης με ή χωρίς μονοκυτταροειδές Β-κύτταρα

Εμφανίζεται με εντοπισμένη ή γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια και παρουσιάζει τα ίδια μορφολογικά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά με το MALT λέμφωμα. Έχει καλή πρόγνωση και μπορεί να μεταπέσει σε διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-λεμφοκύτταρα.

γ. Σπληνικό λέμφωμα της οριακής ζώνης

Συναντάται σε μεγάλης ηλικίας άτομα και εμφανίζεται με λευχαιμική εικόνα και σπληνομεγαλία.

Η διήθηση του μυελού των οστών είναι χαρακτηριστικά οζώδης



ή ενδοκοιλιακή. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι μικρού μεγέθους με υποστρόγγυλους πυρήνες και βασίφιλο ή ανοικτόχρωμο κυτταρόπλασμα. Στον σπλήνα η νεοπλασματική διήθηση αφορά τόσο τον ερυθρό όσο και τον λευκό πολφό. Στον τελευταίο υπάρχουν ατροφικά ή υπερπλασμένα βλαστικά κέντρα και τα νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα αναπτύσσονται χαρακτηριστικά στον μανδύα και στην οριακή ζώνη του μανδύα. Αυτά εκφράζουν Β-κυτταρικούς δείκτες, μονοτυπικές επιφανειακές Ig και είναι CD25 CD23 θετικά. Μπορεί να εκφράζουν τα αντιγόνα CD5, CD11c και CD10. Το φυσιολογικό αντίστοιχο κύτταρο φαίνεται ότι είναι ένα περιφερικό Β-λεμφοκύτταρο με εν μέρει διαφοροποίηση κυττάρου οριακής ζώνης.

✓ **Λευχαιμία Τριχωτών Κυττάρων**

Παρατηρείται σε ενήλικα άτομα συνήθως μέσης και μεγάλης ηλικίας (20-80 χρόνων). Εμφανίζεται με σπληνομεγαλία και πανκυτταροπενία. Στο περιφερικό αίμα υπάρχει μικρός ή μέτριος αριθμός νεοπλασματικών λεμφοκυττάρων. Η λευχαιμική εικόνα είναι σπάνια. Από τα αρχικά στάδια της νόσου παρατηρείται διήθηση σπληνός, ήπατος και μυελού των οστών.

Λεμφαδενοπάθεια μπορεί να παρατηρηθεί μόνο σε προχωρημένα στάδια της νόσου και είναι ήπια. Η κλινική πορεία είναι καλή και μετά την κατάλληλη θεραπεία παρατηρείται πλήρης ύφεση για μακρύ χρονικό διάστημα.

Τα κύτταρα της τριχωτής λευχαιμίας είναι μικρού μεγέθους με υποστρόγγυλους ή νεφροειδείς πυρήνες και άφθονο ανοικτόχρωμο κυτταρόπλασμα γι' αυτό σε ιστολογικές τομές δίνεται η εντύπωση ότι αφίστανται μεταξύ τους. Φέρουν χαρακτηριστικές κυτταροπλασματικές προεκβολές σαν τρίχες ("τριχωτά κύτταρα"), οι οποίες είναι εμφανείς σε αιματολογικά επιχρίσματα, εντυπώματα και στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Η βιοψία μυελού των οστών είναι διαγνωστική. Η διήθηση είναι διάχυτη και συνοδεύεται από σημαντική αύξηση των δικτυωτών ινών και σκλήρυνση του στρώματος, γι' αυτό η αναρρόφηση μυελού των οστών μπορεί να είναι και μη αποτελεσματική (Εικ. 15). Στον σπλήνα τα νεοπλασματικά κύτταρα διηθούν τον ερυθρό πολφό.



Τα “τριχωτά κύτταρα” εκφράζουν μονοτυπικές επιφανειακές Ig, Β-κυτταρικούς δείκτες, είναι CD11c, CD25, FMC7 θετικά και CD5, CD10, CD23 αρνητικά. Είναι νεόπλασμα ειδικού τύπου περιφερικού Β-λεμφοκυττάρου, του οποίου το φυσιολογικό αντίστοιχο κύτταρο είναι άγνωστο. Δεν έχουν περιγραφεί ειδικές γενετικές ανωμαλίες.

Λιάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-λεμφοκύτταρα

Αποτελεί το 25%-30% μη-Hodgkin λεμφωμάτων. Συναντάται σε όλες τις ηλικίες και μπορεί να έχει λεμφαδενική ή εξωλεμφαδενική εντόπιση (σπλήνας, δέρμα). Διακρίνεται σε πρωτοπαθές και δευτεροπαθές (πχ. μετάπτωση Β-χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, ανοσοκυτώματος, MALT λεμφώματος). Παρουσιάζει επιθετική κλινική πορεία.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα αναπτύσσονται διάχυτα και είναι μεγάλου μεγέθους με χαρακτηριστές κεντροβλαστών (πολλαπλά τοποθετημένα περιφερικά πυρήνια) ή ανοσοβλαστών (ένα τοποθετημένο κεντρικά πυρήνιο) (Εικ. 16). Αυτά εκφράζουν Β-κυτταρικούς δείκτες, επιφανειακές ή και κυτταροπλασματικές Ig, είναι CD5 θετικά, μπορεί να εκφράζουν ή όχι το CD10 αντιγόνο.

Το φυσιολογικό αντίστοιχο κύτταρο του λεμφώματος φαίνεται ότι είναι ένα περιφερικό Β-λεμφοκύτταρο σε διάφορα στάδια διαφοροποίησης συχνά κεντρολεμφοζιδιακής προέλευσης. Στο 30% των περιπτώσεων ανιχνεύεται αναδιάταξη των bcl-2 και bcl-6 γονιδίων.

Πρωτοπαθές Β-κυτταρικής αρχής λέμφωμα μεσοθωρακίου

Εμφανίζεται συχνότερα σε ενήλικες γυναίκες (μέση ηλικία 40 έτος). Αναπτύσσεται στον θύμο αδένα και εμφανίζει επιθετική κλινική πορεία.

Ομοιάζει μορφολογικά με το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-λεμφοκύτταρα. Το φυσιολογικό αντίστοιχο κύτταρο θεωρείται ότι είναι το Β-λεμφοκύτταρο της μυελώδους μοίρας του θύμου αδένου.



✧ Λέμφωμα Burkitt

Ο τύπος αυτός του λεμφώματος ενδημεί στην Ανατολική Αφρική. Συναντάται συνήθως στην παιδική ηλικία και εμφανίζεται σαν ευμεγέθους εξωλεμφαδενική μάζα, συχνότερα στα οστά της κάτω γνάθου ή και σε άλλα οστά του κρανίου. Απαντά και σποραδικά σε ενήλικα άτομα συχνά με ιστορικό ανοσοανεπάρκειας. Είναι ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος λεμφώματος σε ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας. Στις μη ενδημικές περιπτώσεις αναπτύσσεται συχνότερα στο γαστρεντερικό, στο οπισθοπεριτόναιο, τις ωοθήκες, τους νεφρούς και τον μαστό. Είναι πολύ επιθετικό νεόπλασμα, ανταποκρίνεται όμως καλά στην χημειοθεραπεία και μπορεί να παρατηρηθεί ύφεση για μακρύ χρονικό διάστημα.

Η νεοπλασματική διήθηση είναι διάχυτη και αποτελείται από πυκνά διατασσόμενα, ομοιόμορφα, μέσου μεγέθους κύτταρα με υποστρόγγυλους πυρήνες, που έχουν πολλαπλά κεντρικά τοποθετημένα πυρήνια (2-5) και σχετικά άφθονο βασίφυλο κυτταρόπλασμα. Οι μιτώσεις είναι πολυάριθμες. Μεγάλος είναι και ο αριθμός των νεοπλασματικών κυττάρων, που αποπίπτουν. Χαρακτηριστική είναι η εικόνα “έναστρου ουρανού”, που οφείλεται στην παρουσία μεταξύ των νεοπλασματικών κυττάρων άφθονων μακροφάγων, που φαγοκυτταρώνουν πυρηνικά αποτρίμματα των αποπεπνωκότων νεοπλασματικών κυττάρων (Εικ. 17).

Τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν Β-κυτταρικούς δείκτες, μονοτυπικές επιφανειακές Ig και είναι CD10 θετικά. Το φυσιολογικό αντίστοιχο κύτταρο είναι ένα Β-λεμφοκύτταρο αγνώστου σταδίου διαφοροποίησης. Υπάρχουν γενοτυπικές και φαινοτυπικές μελέτες (CD77⁺), που συνηγορούν υπέρ της κεντρολεμφοξιδιακής προέλευσης του λεμφώματος.

Ο EBV εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεια του λεμφώματος Burkitt. Το γένωμα του ιού ανευρίσκεται στα νεοπλασματικά κύτταρα σχεδόν σε όλες τις ενδημικές περιπτώσεις στο 20%-40% των περιπτώσεων ασθενών με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας και στο 10% των σποραδικών περιπτώσεων. Επιπλέον στις περισσότερες περιπτώσεις (ενδημικές και σποραδικές) παρατηρούνται χαρακτηριστικές μεταθέσεις [t(8;14) (q24;q32), t(2;8) (p12;q24), t(2;22) (q24;q11) και υπερέκφραση του γονιδίου c-myc.



Πλασματοκύττωμα/ Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

Απαντά σε μεγάλης ηλικίας άτομα. Είναι νεόπλασμα των ώριμων και άωρων πλασματοκυττάρων (Εικ. 18). Εμφανίζεται με διήθηση του μυελού των οστών (πολλαπλούν μυέλωμα), μονήρης οστικής ή εξωοστικής μάζα (πλασματοκύττωμα)

Τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν κυτταροπλασματικές Ig και είναι αρνητικά για Β-κυτταρικούς δείκτες.



T-ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΡΧΗΣ ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Λεμφοβλαστικό λέμφωμα/λευχαιμία πρόδρομο T-λεμφοκυττάρων

Συναντάται συχνότερα σε παιδιά και έφηβους άνδρες. Εμφανίζεται συνήθως με ταχέως αυξανόμενη μάζα του πρόσθιου μεσοθωρακίου (70%), περιφερική λεμφαδενοπάθεια, και λευχαιμική εικόνα. Συχνά παρατηρείται και διήθηση του ΚΝΣ. Παρουσιάζει επιθετική κλινική πορεία (Εικ. 19α).

Οι λεμφοβλάστες είναι μέσου μεγέθους κύτταρα με υποστρόγγυλους ή εσπειραμένους πυρήνες, λεπτοκκοκιδώδη χρωματίνη, βασεόφιλο κυτταρόπλασμα και ουσιαστικά δεν διαφέρουν μορφολογικά από αυτές του Β-λεμφοβλαστικού λεμφώματος.

Ανοσοϊστοχημικά διαπιστώνεται ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν φαινότυπο T-λεμφοκυττάρων προ-θυμικού (CD2⁺, CD7⁺) ή θυμικού σταδίου διαφοροποίησης (CD3⁺, CD4⁺ και CD8⁺) (Εικ. 19β). Η μετάθεση t(9;22) φαίνεται να σχετίζεται με την πρόγνωση.

Περιφερικά T /NK κακοήθη λεμφώματα

Τα T/NK λεμφώματα είναι σπάνια (5%-30%). Η συχνότητά τους ποικίλει ανάλογα με την γεωγραφική και φυλετική κατανομή. Είναι επιθετικά νεοπλάσματα, υπάρχουν όμως ορισμένοι τύποι, που παρουσιάζουν ευνοϊκή πρόγνωση. Γενικά παρουσιάζουν χειρότερη πρόγνωση από ό,τι τα Β-λεμφώματα.

T-κυτταρικής αρχής χρόνια προλεμφοκυτταρική λευχαιμία

Προσβάλλει άτομα μέσης και μεγάλης ηλικίας. Εμφανίζεται με σπληνομεγαλία και ιδιαίτερα υψηλό αριθμό λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Διηθεί συχνά το δέρμα και τους βλεννογόνους και λιγότερο συχνά το μυελό των οστών, τον σπλήνα, το ήπαρ και τους λεμφαδένες.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα αναπτύσσονται διάχυτα, είναι μικρού μεγέθους και συχνά ομοιάζουν με αυτά της Β-χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας. Στους λεμφαδένες παρατηρείται υπερπλασία μετατριχοειδικών φλεβιδίων. Είναι πιο επιθετική απ' ό,τι η Β- χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία.



Τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν T-κυτταρικούς δείκτες και είναι CD4 (65%), ή CD8 (21%) θετικά. Θεωρείται ότι το φυσιολογικό αντίστοιχο κύτταρο του λεμφώματος είναι ένα T-λεμφοκύτταρο που κυκλοφορεί στο περιφερικό αίμα. Στο 1/3 των περιπτώσεων παρατηρείται αντιστροφή 14(q11q32) και τρισωμία 8.

Λευχαιμία μεγάλων κοκκιοδών κυττάρων /T και NK κυτταρικής αρχής

Εμφανίζεται με λεμφοκυττάρωση και παρουσιάζει συνήθως καλή και σε ορισμένες περιπτώσεις επιθετική κλινική πορεία. Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν άφθονο ανοιχτόχρωμο κυτταρόπλασμα με αζουρόφιλα κοκκία και έκκεντρα τοποθετημένους πυρήνες. Θεωρείται ότι είναι νεόπλασμα περιφερικών κυτταροτοξικών/κατασταλτικών T-λεμφοκυττάρων ή NK κυττάρων.

Εξωλεμφαδενικό NK/T-κυτταρικής αρχής λέμφωμα, ρινικής κοιλότητας, τύπου ρινικής κοιλότητας (αγγειοκεντικό λέμφωμα)

Συναντάται σε όλες τις ηλικίες, συχνότερα σε μέσης ηλικίας άτομα στην Ασία και σπάνια στην Ευρώπη και την Αμερική. Κατά την εμφάνιση έχει πάντοτε εξωλεμφαδενική εντόπιση. Αναπτύσσεται συνήθως στην ρινική κοιλότητα, παρίσθμιες αμυγδαλές, πνεύμονες, δέρμα, μαλακά μόρια και γαστρεντερικό. Η κλινική πορεία ποικίλει, συνήθως όμως είναι επιθετική (5ετής επιβίωση στο 25% των περιπτώσεων). Μπορεί να συνοδεύεται από παρανεοπλασματικό αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο. Παλαιότερα οι περιπτώσεις με πνευμονική εντόπιση ονομαζόταν λεμφωματοειδής δικτύωση.

Ιστολογικά παρατηρείται εκτεταμένη διήθηση από μικρού, μέσου ή και μεγάλου μεγέθους άτυπα λεμφοκύτταρα. Αυτά αναπτύσσονται κυρίως γύρω από αγγεία, διηθούν το τοίχωμά τους (αγγειοτροπισμός) και το καταστρέφουν. Στις περιοχές της νεοπλασματικής διήθησης υπάρχουν εκτεταμένες περιοχές νέκρωσης, ιστιοκύτταρα και ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα. Η κλινική πορεία φαίνεται να εξαρτάται από τον αριθμό των άτυπων κυττάρων.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι CD2, CD56 θετικά και CD3,



CD5 αρνητικά. Στο κυτταρόπλασμά τους ανιχνεύονται κυτταροτοξικά μόρια (περφορίνη και σερινοεστεράσες). Σε ορισμένες περιπτώσεις ανιχνεύεται και αναδιάταξη του TCR. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι νεόπλασμα των NK κυττάρων. Ο τύπος αυτός του λεμφώματος σχετίζεται αιτιοπαθογενετικά με τον EBV. Ο ιός ανευρίσκεται στα νεοπλασματικά κύτταρα σε όλες τις περιπτώσεις με εντόπιση στην ρινική κοιλότητα.

Σπογγοειδής μυκητίαση/σύνδρομο Sezary

Η σπογγοειδής μυκητίαση είναι ένα περιφερικό T-λέμφωμα το οποίο αναπτύσσεται στο δέρμα. Οι ασθενείς είναι ενήλικες, συχνότερα άνδρες (Α/Γ:2/1). Διακρίνονται τρία στάδια εξέλιξης των δερματικών αλλοιώσεων: α) προμυκωτικό β) ερυθρηματώδες ή διηθητικό γ) ογκωτικό. Στα δύο πρώτα οι ασθενείς εμφανίζουν πολλαπλές, ασύμμετρα κατανεμημένες, επίπεδες ή παχυσμένες ερυθρηματώδεις πλάκες στο δέρμα ενώ στο τρίτο ογκόμορφη συχνά ελκωτική αλλοίωση. Μετάπτωση στο ογκωτικό στάδιο παρατηρείται στο 10% των περιπτώσεων. Η νόσος παρουσιάζει μακρά κλινική πορεία και καλή πρόγνωση.

Ιστολογικά στο προμυκωτικό στάδιο της νόσου οι αλλοιώσεις είναι συνήθως μη ειδικές. Μπορεί να χρειαστεί λήψη πολλαπλών βιοψιών μέχρι να τεθεί οριστική διάγνωση. Συνήθως αυτή τίθεται μετά από χρόνια από την εμφάνιση των πρώτων δερματικών αλλοιώσεων στο διηθητικό στάδιο της νόσου. Στο στάδιο αυτό παρατηρείται ταινιοειδής διήθηση στο χόριο του δέρματος από μικρού ή μέσου μεγέθους άτυπα λεμφοκύτταρα με βαθυχρωματικούς γυροειδείς ή εγκεφαλοειδείς πυρήνες. Αυτά διηθούν χαρακτηριστικά και την επιδερμίδα (επιδερμοτροπισμός) σχηματίζοντας μικροαποστημάτια Pautrier (Εικ. 20α,β). Λεμφαδενοπάθεια παρατηρείται συχνά στην σπογγοειδή μυκητίαση και είναι συνήθως του τύπου της δερματοπαθητικής λεμφαδενίτιδας. Νεοπλασματική διήθηση των λεμφαδένων παρατηρείται σπάνια και σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Το ογκωτικό στάδιο της νόσου αντιστοιχεί σε μετάπτωση σε ανοσοβλαστικό ή αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα (Εικ. 20γ). Η σπογγοειδής μυκητίαση είναι νεόπλασμα περιφερικών T-λεμφοκυττάρων CD4 και σπάνια CD8 θετικών.



Το σύνδρομο *Sezary* θεωρείται ότι είναι η λευχαιμική ποικιλία της σπογγοειδούς μυκητίασης. Οι ασθενείς εμφανίζουν αποφολιδωτική γενικευμένη ερυθροδερμία, γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια και σπληνομεγαλία. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις στο δέρμα δεν διαφέρουν από αυτές του σταδίου των πλακών της σπογγοειδούς μυκητίασης.

Περιφερικό T- κυτταρικής αρχής λέμφωμα μη ειδικού τύπου

Είναι ο πιο συχνός τύπος περιφερικού T-λεμφώματος. Μπορεί να είναι λεμφαδενικό (γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια) ή εξωλεμφαδενικό. Η κλινική πορεία ποικίλλει, συνήθως όμως είναι επιθετική. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι μέσου ή μεγάλου μεγέθους. Ανάμεσά τους υπάρχουν πλασματοκύτταρα, ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα και επιθηλιοειδή ιστιοκύτταρα.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν T-κυτταρικούς δείκτες και είναι συνήθως CD4 θετικά. Θεωρείται ότι τα φυσιολογικά αντίστοιχα κύτταρα των λεμφωμάτων αυτών είναι T-περιφερικά λεμφοκύτταρα σε διάφορα στάδια διαφοροποίησης.

T-κυτταρικής αρχής λέμφωμα αγγειοανοσοβλαστικού τύπου

Τα χαρακτηριστικά του λεμφώματος αυτού περιγράφηκαν στις λεμφαδενίτιδες (Βλέπε: αγγειοανοσοβλαστική λεμφαδενοπάθεια).

T- κυτταρικής αρχής λέμφωμα /λευχαιμία των ενηλίκων (HTLV-1)

Ο τύπος αυτός του λεμφώματος απαντά σε ενήλικα άτομα. Ενδημεί στην Ιαπωνία και τις νήσους της Καραϊβικής (80% των μη Hodgkin λεμφωμάτων). Συναντάται και σποραδικά τις ΗΠΑ, την Αφρική και την Ευρώπη. Στις ενδημικές περιπτώσεις ο αιτιολογικός παράγοντας είναι ο ρετροϊός HTLV-1 (Human T-cell Leukemia Virus type-1) ενώ στις ενδημικές δεν υπάρχουν ενδείξεις HTLV-1 λοίμωξης.

Μπορεί να παρουσιάσει οξεία ή υποξεία κλινική πορεία. Στην οξεία μορφή η μέση επιβίωση είναι μικρότερη του έτους. Οι ασθενείς εμφανίζουν λευχαιμική εικόνα, λεμφαδενοπάθεια, ηπα-



τοσπληνομεγαλία, υπερκαλιαιμία, οστεολυτικές αλλοιώσεις και δερματική διήθηση. Στην υποξεία μορφή απουσιάζει η υπερκαλιαιμία και η ηπατοσπληνομεγαλία και η επιβίωση είναι λίγο μακρύτερη. Σπάνια παρατηρούνται και υποβόσκουσες περιπτώσεις με ελαφρά λεμφοκυττάρωση, δερματικές αλλοιώσεις και πολύ καλή κλινική πορεία.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι μικρού, μέσου και μεγάλου μεγέθους και εμφανίζουν σημαντική πυρηνική πλειομορφία και πολυάριθμες μιτώσεις. Αυτά εκφράζουν T-κυτταρικούς δείκτες και είναι συνήθως CD4 θετικά και σπάνια CD8 θετικά.

Αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα (συστηματικό και πρωτοπαθές δερματικό)

Το λέμφωμα αυτό ονομάζεται και αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό Ki-1⁺ λέμφωμα διότι όλα τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν το αντιγόνο CD30(Ki-1), ένα δείκτη ενεργοποίησης των B και T-λεμφοκυττάρων (Εικ. 21γ). Έχουν περιγραφεί δυο τύποι: α) ο συστηματικός β) και ο πρωτοπαθής δερματικός.

Ο συστηματικός τύπος παρουσιάζει κυρίως λεμφαδενική εντόπιση, συναντάται στην παιδική ηλικία και σε ενήλικες και εμφανίζει επιθετική κλινική πορεία. Ανταποκρίνεται πολύ καλά στη θεραπεία και έχει σχετικά καλή πρόγνωση.

Ο πρωτοπαθής δερματικός τύπος παρουσιάζει μόνο δερματική εντόπιση, συναντάται σε μεγάλης ηλικίας άτομα και έχει πολύ καλή πρόγνωση. Έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις αυτόματης υποστροφής.

Το αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα μπορεί να είναι και δευτεροπαθές (αναπτύσσεται σε έδαφος σπογγοειδούς μυκητίασης ή Hodgkin λεμφώματος).

Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι μεγάλου μεγέθους πλειόμορφα, με άφθονο κυτταρόπλασμα και συχνά ομοιάζουν με κύτταρα Reed-Sternberg. Μπορεί να διατάσσονται κατά συμπαγείς δοκίδες ή αθροίσεις, οπότε δημιουργείται σημαντικό πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης από καρκίνωμα ή μελάνωμα (Εικ. 21α,β). Έχει περιγραφεί και μονόμορφη ποικιλία από μικρού μεγέθους κύτταρα.



Ο νεοπλασματικός πληθυσμός μπορεί να έχει φαινότυπο T(70%), B-λεμφοκυττάρων (10-20%) ή να μη εκφράζει ούτε T ούτε B-δείκτες (null-ανοσοφαινότυπος). Συχνά παρατηρείται απώλεια του κοινού λευκοκυτταρικού αντιγόνου (CLA) και έκφραση επιθηλιακών δεικτών (Εικ. 21δ). Σε ορισμένες περιπτώσεις, κυρίως σε νεαρούς ασθενείς, ανιχνεύεται μετάθεση t(2;5)(p23;q35). Οι περιπτώσεις αυτές παρουσιάζουν καλή πρόγνωση.

T-κυτταρικής αρχής λέμφωμα ομοιάζον με υποδερματίτιδα

Συναντάται σε ενήλικα άτομα και έχει καλή πρόγνωση. Εμφανίζεται με την μορφή μονήρους ή πολλαπλών υποδόριων όζων που εντοπίζονται κυρίως στα άκρα, χωρίς διήθηση άλλων οργάνων ή ιστών. Μπορεί να συνοδεύεται από αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (πυρετός, πανκυτταροπενία, σπληνομεγαλία)

Τα νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα είναι μικρού, μέσου ή μεγάλου μεγέθους και διηθούν τα ινώδη διαφραγμάτια του υποδόριου ιστού, χωρίς να καταστρέφουν τα λιποκύτταρα. Η πυρηνική ατυπία ποικίλλει και στα αρχικά στάδια της νόσου η διαφορική διάγνωση από υποδερματίτιδα μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Ανοσοϊστοχημικά διαπιστώνεται ότι έχουν φαινότυπο T-κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων.

T-κυτταρικής αρχής λέμφωμα του εντέρου, του τύπου της εντεροπάθειας

Το πρωτοπαθές αυτό λέμφωμα του εντέρου συναντάται συνήθως σε άτομα με ιστορικό κοιλιοκάκης. Εμφανίζεται με κοιλιακό πόνο, απώλεια βάρους, εντερική απόφραξη ή αιμορραγία. Αναπτύσσεται συχνότερα στη νήστιδα με την μορφή μονήρους ή πολλαπλών ελκωτικών βλαβών. Παρουσιάζει πτωχή πρόγνωση.

Ιστολογικά παρατηρείται εξέλκωση του βλεννογόνου και διήθηση από μικρού, μέσου ή μεγάλου μεγέθους νεοπλασματικά κύτταρα, τα οποία αναγνωρίζονται και εντός του επιθηλίου (επιθηλιοτροπισμός). Ο παρακείμενος βλεννογόνος του εντέρου εμφανίζει ατροφία των λαχνών.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν T-κυτταρικούς δείκτες,



είναι CD3, CD7 θετικά και συνήθως CD5, CD4 και CD8 αρνητικά. Στο κυτταρόπλασμά τους ανιχνεύονται κυτταροτοξικά μόρια. Θεωρείται ότι το λέμφωμα αυτό προέρχεται από α/β και σε ορισμένες περιπτώσεις γ/δ T-λεμφοκύτταρα.

Ηπατοσπληνικό γδ T-κυτταρικής αρχής λέμφωμα

Τα περισσότερα περιφερικά T-λεμφώματα εκφράζουν αβ-TCR. Η έκφραση του γδ-TCR είναι σπάνια και παρατηρείται κυρίως σε εξωλεμφαδενικά λεμφώματα (ρινικής κοιλότητας, εντέρου κτλ). Από τα εξωλεμφαδενικά γδ-λεμφώματα, το σπληνικό γδ-λέμφωμα φαίνεται να αποτελεί ξεχωριστή οντότητα. Συναντάται σε ενήλικες, συχνότερα άνδρες και εμφανίζεται με σπληνομεγαλία και ηπατομεγαλία και συνήθως χωρίς περιφερική λεμφαδενοπάθεια.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι ομοιόμορφα, μέσου μεγέθους και αναπτύσσονται χαρακτηριστικά μέσα στα κολποειδή του ήπατος, του σπληνός και το μυελού των οστών. Αυτά είναι CD3, γδ-TCR θετικά και CD4, CD8 αρνητικά. Μπορεί να εκφράζουν το αντιγόνο CD56.



HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑ (ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ HODGKIN)

Το Hodgkin λέμφωμα είναι ένα κακόηθες νεόπλασμα του λεμφικού ιστού, του οποίου τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν χαρακτηριστική μορφολογία και ονομάζονται Reed-Sternberg και Hodgkin κύτταρα. Το φυσιολογικό αντίστοιχο κύτταρο των κυττάρων αυτών δεν έχει πλήρως καθοριστεί. Σήμερα γνωρίζουμε ότι τουλάχιστον στις περισσότερες περιπτώσεις είναι λεμφοκυτταρικής προέλευσης.

Συχνότητα. Αποτελεί το 20%-40% των λεμφωμάτων. Αντίθετα από τα μη-Hodgkin λεμφώματα, η συχνότητά του παρουσιάζει μόνο ελαφρά αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες. Απαντάται συχνότερα σε άνδρες (Α/Γ:1.5/1). Στις ανεπτυγμένες χώρες παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα σε άτομα 15-40 χρόνων και μεγαλύτερα από 55 χρόνων, με αποτέλεσμα δικόρουφη καμπύλη με δύο αιχμές στην ηλικία των 25 και των 65 χρόνων.

Κλινική Εικόνα. Η νόσος εκδηλώνεται με διόγκωση ενός μεμονωμένου λεμφαδένα ή μιας ομάδας λεμφαδένων (90%) συχνότερα τραχηλικών (75%). Η εξωλεμφαδενική και ενδοκοιλιακή εντόπιση είναι πολύ σπάνια. Η λεμφαδενοπάθεια συχνά γίνεται επώδυνη μετά την λήψη οινόπνευματος. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν γενικά συμπτώματα όπως πυρετό, απώλεια βάρους, νυκτερινούς ιδρώτες (B-συμπτωματολογία) ή κνησμό. Η διάγνωση του Hodgkin λεμφώματος τίθεται πάντοτε με βιοψία λεμφαδένα.

Διασπορά-Κλινική Σταδιοποίηση. Η επέκταση της νόσου είναι προβλέψιμη, διότι διασπείρεται μέσω των λεμφαγγείων με την φορά της λέμφου στις παρακείμενες ομάδες λεμφαδένων. Μπορεί να προσβάλει το σπλήνα, το ήπαρ και τον μυελό των οστών. Αιματογενής διασπορά παρατηρείται μόνο μετά διήθηση του σπληνός. Η έκταση της νόσου κατά την στιγμή της διάγνωσης έχει ιδιαίτερη σημασία στον καθορισμό της πρόγνωσης και την επιλο-



γή της θεραπείας. Μετά τον πλήρη κλινικό, εργαστηριακό, ακτινολογικό έλεγχο και τα αποτελέσματα των βιοψιών (απαραίτητα μυελού των οστών, επί ενδείξεων του ήπατος) μπορεί να καθοριστεί με ακρίβεια το κλινικό στάδιο της νόσου σύμφωνα με την σταδιοποίηση Ann Arbor, που είναι σήμερα παγκόσμια αποδεκτή (Πίνακας 2). Η απόλυτα παθολογοανατομική σταδιοποίηση μετά από ερευνητική λαπαροτομία έχει σχεδόν εγκαταλειφθεί.

Ιστοπαθολογία. Τα κύτταρα Reed-Sternberg είναι μεγάλου μεγέθους κύτταρα, πολυπύρρηνα ή πολυλοβωτά, με άφθονο ηωσινόφιλο ή αμφίφιλο κυτταρόπλασμα και σαφή κυτταροπλασματικά όρια. Έχουν παχιά πυρηνική μεμβράνη και μεγάλα ηωσινόφιλα πυρήνια που περιβάλλονται από διαυγή άλω (μοιάζουν με “μάτια κουκουβάγιας”). Στην τυπική τους μορφή είναι διπύρρηνα με κατοπτρικά τοποθετημένους πυρήνες. Τα μονοπύρρηνα κύτταρα, με όμοια μορφολογικά χαρακτηριστικά ονομάζονται κύτταρα Hodgkin. Τα κύτταρα Reed-Sternberg και Hodgkin είναι χαρακτηριστικά του Hodgkin λεμφώματος όχι όμως παθογνωμονικά. Κύτταρα με όμοια μορφολογικά χαρακτηριστικά ανευρίσκονται σε αντιδραστικές λεμφαδενίτιδες και μη-Hodgkin λεμφώματα.

Η διάγνωση του Hodgkin λεμφώματος τίθεται λαμβάνοντας υπόψη όχι μόνο την μορφολογία των νεοπλασματικών κυττάρων αλλά και το ιστοπαθολογικό υπόστρωμα, στο οποίο βρίσκονται αυτά. Το τελευταίο αποτελείται από ποικίλο αριθμό αντιδραστικών λεμφοκυττάρων, ηωσινοφίλων, ουδετερόφιλων, πλασματοκυττάρων, ιστιοκυττάρων, επιθηλιοειδών ιστιοκυττάρων και ινοβλαστών. Παρατηρούνται διάφορες ποικιλίες R-S και Hodgkin κυττάρων και ποικιλία όσον αφορά την σύνθεση του υποστρώματος από περίπτωση σε περίπτωση. Αυτές σχετίζονται με την κλινική εμφάνιση και την πορεία της νόσου και αποτελούν τη βάση της ιστοπαθολογικής ταξινόμησης του Hodgkin λεμφώματος.

Ιστολογική Ταξινόμηση. Οι ιστολογικές ταξινομήσεις του Hodgkin λεμφώματος φαίνονται στους Πίνακες 1. και 3. Το Hodgkin λέμφωμα διακρίνεται σε τέσσερις ιστολογικούς τύπους, σύμφωνα με την ταξινόμηση Rye, η οποία έγινε παγκόσμια απο-



δεκτή. Στοιχεία που λαμβάνονται υπ' όψη στην ταξινόμηση αυτή είναι η ποσοτική σχέση μεταξύ νεοπλασματικών κυττάρων και λεμφοκυττάρων και η ύπαρξη ινώδους σκλήρυνσης με οζώδη διαμόρφωση. Η ταξινόμηση Rye έχει προγνωστική αξία.

Η πρώτη ταξινόμηση των Jackson και Parker αντικαταστάθηκε από αυτήν των Lukes και Butler και τροποποιήθηκε στην διάσκεψη Rye (1966). Το 1994 η Διεθνής Ομάδα Μελέτης Λεμφωμάτων λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα των φαινοτυπικών και γενεοτυπικών μελετών εισήγαγε μία καινούρια ταξινόμηση, που αποτελεί μέρος της ταξινόμησης REAL. Οι σημαντικότερες διαφορές μεταξύ της τελευταίας και των παλαιότερων είναι ότι θεωρεί ότι στο Hodgkin λέμφωμα έχουν συμπεριληφθεί δύο διαφορετικές νόσοι, ο οζώδης λεμφοεπικρατητικός τύπος και το “κλασικό” Hodgkin λέμφωμα, που περιλαμβάνει τους υπόλοιπους ιστολογικούς τύπους, δηλαδή μικτή κυτταροβρίθεια, οζώδη σκλήρυνση και λεμφοπενικό. Η πιο πρόσφατη WHO ταξινόμηση (1998) στηρίζεται ουσιαστικά στην REAL και δεν παρουσιάζει ουσιώδεις διαφορές.

Πρόγνωση. Χωρίς θεραπεία η 5ετής επιβίωση είναι πολύ μικρή (5%), ενώ μετά από θεραπεία (ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία) ανέρχεται στο 75% των περιπτώσεων.

Αιτιοπαθογένεια. Από παλαιά υπήρχαν ορισμένες επιδημιολογικές παρατηρήσεις, όπως συγκέντρωση περιστατικών σε ομοιογενείς ομάδες και εποχιακή συγκέντρωση περιστατικών, που συνηγορούσαν υπέρ ενός λοιμογόνου αιτιολογικού παράγοντα. Πιο πρόσφατες μελέτες εστιάστηκαν στον ιό Epstein Barr (EBV). Παρατηρήθηκε ότι ασθενείς με Hodgkin λέμφωμα έχουν δύο με τέσσερις φορές συχνότερα ιστορικό EBV λοίμωξης και ασυνήθιστα υψηλό τίτλο αντισωμάτων έναντι του ιού, τουλάχιστον 3 χρόνια πριν την εμφάνιση της νόσου. Το γένωμα του ιού ανιχνεύτηκε (PCR, ISH) στα νεοπλασματικά κύτταρα περίπου στο 50% των περιπτώσεων και θεωρείται ότι ο ιός μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια τουλάχιστον ορισμένων περιπτώσεων Hodgkin λεμφώματος (Εικ. 24).



Πίνακας 3. Ιστολογικές ταξινομήσεις του Hodgkin λεμφώματος

Lukes and Butler	Rye	REAL
Λεμφοκυτταρικός και/ή ιστιοκυτταρικός, οζώδης	Λεμφοκυτταρικής επικράτησης	Οζώδης λεμφοκυτταρικής επικράτησης
Λεμφοκυτταρικός και/ή ιστιοκυτταρικός, διάχυτος		Πλούσια σε λεμφοκύτταρα κλασική νόσος του Hodgkin
Οζώδους σκλήρυνσης	Οζώδους σκλήρυνσης	Οζώδους σκλήρυνσης
Μικτής κυτταροβρίθειας	Μικτής κυτταροβρίθειας	Μικτής κυτταροβρίθειας
Διάχυτη ίνωση	Λεμφοπενικός	Λεμφοπενικός

Ιστολογικοί τύποι του Hodgkin λεμφώματος

α. Οζώδες Hodgkin λέμφωμα λεμφοκυτταρικής επικράτησης

Αποτελεί περίπου το 5% των Hodgkin λεμφωμάτων. Συναντάται σε όλες τις ηλικίες, συχνότερα σε άνδρες (Α/Γ:3/1) ηλικίας μικρότερης των 35 χρόνων. Κατά την διάγνωση είναι εντοπισμένη σε περιφερικούς λεμφαδένες κυρίως τραχηλικούς ή μασχαλιαίους (80% σταδίου I ή II). Παρουσιάζει πολύ καλή πρόγνωση (10ετής επιβίωση 90%). Οι περισσότεροι ασθενείς (90%) εμφανίζουν πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία. Υποτροπιάζει πιο συχνά από τους άλλους ιστολογικούς τύπους. Οι υποτροπές δεν επηρεάζουν την πρόγνωση. Σε ορισμένες περιπτώσεις (2% με 6%) κατά την πορεία της νόσου παρατηρείται ανάπτυξη υψηλού βαθμού κακοήθειας μη-Hodgkin λεμφώματος, διάχυτου από μεγάλα Β-λεμφοκύτταρα. Φαινοτυπικές και γενοτυπικές μελέτες στηρίζουν την άποψη ότι πρόκειται για μετάπτωση του λεμφοεπικρατητικού τύπου σε μη-Hodgkin λέμφωμα και όχι για ανάπτυξη ενός δεύτερου νεοπλασματος.

Η κατάργηση της αρχιτεκτονικής δομής είναι οζώδης ή τουλάχιστον εν μέρει οζώδης (Εικ. 22α). Οι όζοι αποτελούνται από αντι-



δραστικά κυρίως Β-λεμφοκύτταρα, μικρές αθροίσεις επιθηλιοειδών ιστοκυττάρων και άτυπων μεγάλου μεγέθους κυττάρων με φυσαλιδώδεις πολυλοβωτούς πυρήνες και μικρά αλλά ευδιάκριτα πυρήνια. Τα κύτταρα αυτά είναι γνωστά σαν L & H (lymphocytic and/or histiocytic cells) ή “porcorn” κύτταρα και αντιστοιχούν στον νεοπλασματικό κυτταρικό πληθυσμό. Τυπικά Reed-Sternberg ή Hodgkin κύτταρα συνήθως δεν ανευρίσκονται.

Φαινότυπος και προέλευση των L & H κυττάρων

Η φαινοτυπική ταυτοποίηση των κυττάρων L & H έχει ιδιαίτερη σημασία στη διάγνωση του λεμφοεπικρατητικού τύπου. Σε αντίθεση με τους άλλους ιστολογικούς τύπους της νόσου του Hodgkin τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν το κοινό λευκοκυτταρικό αντιγόνο (CD45), Β-κυτταρικούς δείκτες (CD19, 20, 22, 79α), και το επιθηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο (EMA) (Εικ. 22β). Τα αντιγόνα CD15 (Leu M-1) και CD30(Ki-1) είναι αρνητικά.

Το οζώδες Hodgkin λέμφωμα λεμφοκυτταρικής επικράτησης διαφέρει σημαντικά μορφολογικά και φαινοτυπικά από τους άλλους ιστολογικούς τύπους νόσου του Hodgkin και θεωρείται ότι αποτελεί μία ξεχωριστή οντότητα. Ορισμένοι μάλιστα υποστηρίζουν ότι θα πρέπει να ταξινομηθεί στα Β-κυτταρικής αρχής μη-Hodgkin λεμφώματα.

β. Hodgkin λέμφωμα, οζώδης σκλήρυνση

Είναι ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος Hodgkin λεμφώματος στις αναπτυγμένες χώρες (40%-70%). Συναντάται σε όλες τις ηλικίες συχνότερα σε έφηβους και νεαρούς ενήλικες, το ίδιο συχνά σε άντρες και γυναίκες. Εμφανίζεται κλινικά συνήθως με διεύρυνση μεσοθωρακίου και διόγκωση λεμφαδένων πάνω από το διάφραγμα.

Χαρακτηρίζεται ιστολογικά από την ανάπτυξη διαφραγμάτων ινώδους συνδετικού ιστού, που διαχωρίζουν το υπόστρωμα σε όζους (Εικ. 23α). Αυτό αποτελείται από λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρηνα, ιστοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, ανάμεσα στα οποία ανευρίσκονται εκτός από διαγνωστικά Reed-Sternberg και Hodgkin κύτταρα και χαρακτηριστικά της νόσου νεοπλασματικά κύτταρα, τα



οποία ονομάζονται “βοθριωτά” κύτταρα (lacunar cells) (Εικ. 23β,γ). Αυτά έχουν λοβωτό πυρήνα, λεπτή πυρηνική μεμβράνη, πολλαπλά μικρά πυρήνια και άφθονο ανοικτόχρωμο κυτταρόπλασμα, διότι περιέχει λιποειδή. Τα τελευταία διαλύονται μετά μονιμοποίηση του ιστού σε διάλυμα φορμόλης και οι πυρήνες των κυττάρων φαίνονται σαν να βρίσκονται μέσα σε κενούς χώρους. Συχνά υπάρχουν εστίες νέκρωσης.

Έχουν περιγραφεί διάφορες μορφολογικές ποικιλίες και διάφορες ιστολογικές διαβαθμίσεις της οζώδους σκλήρυνσης οι οποίες μπορεί και να έχουν κλινική σημασία. Η κυτταρική φάση χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη βοθριωτών κυττάρων αλλά όχι ταινιών ινύδους συνδετικού ιστού και η συγκυτιακή ποικιλία από την ύπαρξη μεγάλων νησίδων βοθριωτών κυττάρων. Συχνά δημιουργείται πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης από αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα.

γ. Hodgkin λέμφωμα, μικτής κυτταροβρίθειας

Αποτελεί το 15% με 30% των Hodgkin λεμφωμάτων. Απαντά συνήθως σε ενήλικες άντρες και είναι, κατά τη στιγμή της διάγνωσης, προχωρημένου σταδίου. Η κατάργηση της αρχιτεκτονικής δομής του λεμφαδένα είναι διάχυτη. Το υπόστρωμα αποτελείται από λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και ιστιοκύτταρα. Μπορεί να υπάρχουν επιθηλιοειδή ιστιοκύτταρα και εστίες νέκρωσης. Εύκολα αναγνωρίζονται τυπικά, διαγνωστικά Reed-Sternberg και Hodgkin κύτταρα (Εικ. 25α,β,γ).

δ. Hodgkin λέμφωμα, λεμφοπενικός

Είναι ο πιο σπάνιος ιστολογικός τύπος Hodgkin λεμφώματος (1%). Συναντάται στις υποανάπτυκτες χώρες, σε άτομα μεγάλης ηλικίας και σε HIV-θετικά άτομα. Κατά την στιγμή της διάγνωσης είναι συνήθως προχωρημένου σταδίου με ενδοκοιλιακή εντόπιση, διήθηση σπληνός, ήπατος και μυελού των οστών. Παρουσιάζει την χειρότερη πρόγνωση αλλά ανταποκρίνεται στη θεραπεία εξίσου καλά με τους άλλους ιστολογικούς τύπους.

Χαρακτηρίζεται ιστολογικά από διάχυτη κατάργηση της αρχιτεκτονικής δομής του λεμφαδένα και σημαντική ελάττωση του α-



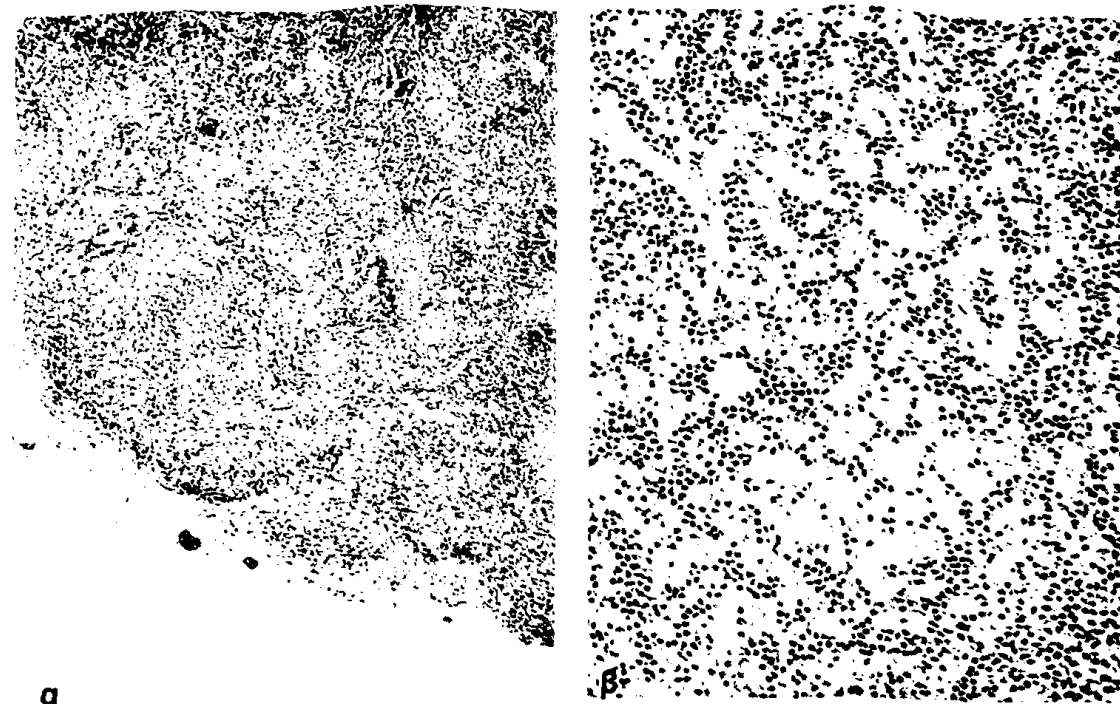
ριθμού των φλεγμονωδών κυττάρων του υποστρώματος. Υπάρχουν δύο ιστολογικές υποκατηγορίες α) διάχυτη ίνωση και β) δικτυωτή ποικιλία. Στην πρώτη υπάρχει διάχυτη ίνωση και τα κύτταρα Reed-Sternberg και Hodgkin είναι σπάνια, ενώ στην δεύτερη άφθονα και πολύμορφα. Ο τύπος αυτός του Hodgkin λεμφώματος δημιουργεί συχνά πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης από μη Hodgkin λεμφώματα.

Φαινότυπος και προέλευση των κυττάρων Reed-Sternberg και Hodgkin του κλασικού Hodgkin λεμφώματος.

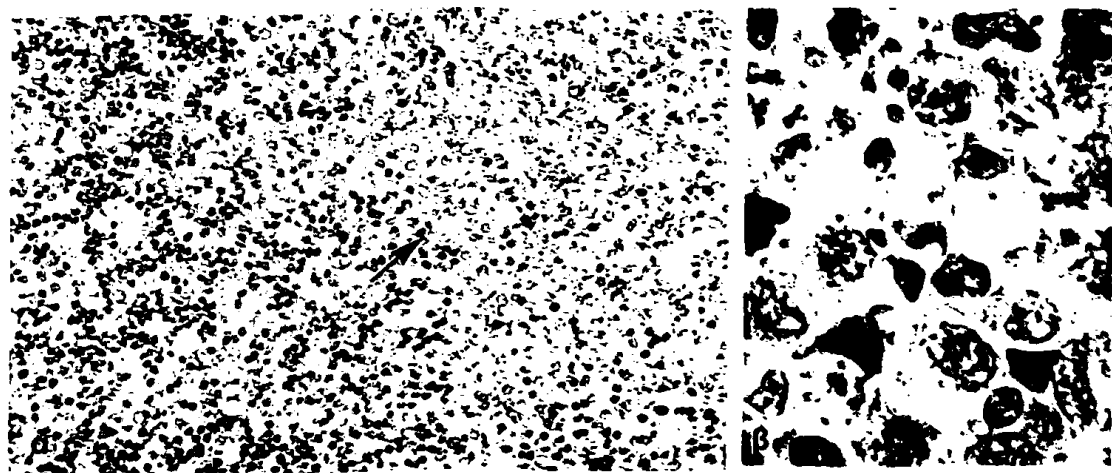
Στις περισσότερες περιπτώσεις τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι CD15, CD30 θετικά και CD45 αρνητικά (Εικ. 25δ,ε). Έκφραση T ή B-λεμφοκυτταρικών δεικτών ανιχνεύονται σπάνια. Εκτενείς ανοσοφαινοτυπικές και μοριακές μελέτες συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι πρόκειται για λεμφικά κύτταρα κυρίως B-κυτταρικής προέλευσης.



ΛΕΜΦΙΚΟΣ ΙΣΤΟΣ



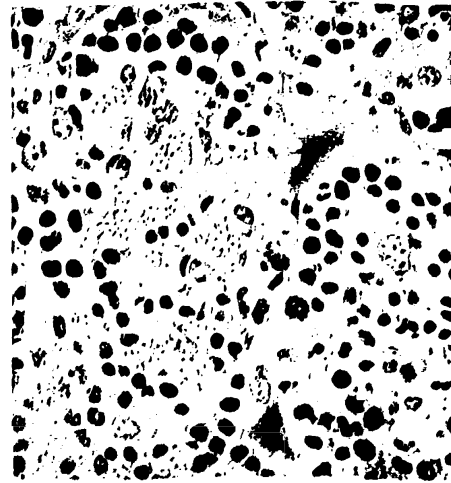
Εικ. 1 Δερματοπαθητική λεμφαδενίτιδα. Οξώδης υπερπλασίας της T-ζώνης, α) με άφθονα δακτυλιοειδώς αναστρωμύμενα δικτυωτά κύτταρα, β) εύκολα αναγνωρίσιμα μετά από ανοσοϊστοχημική χρώση για S-100 πρωτεΐνη (γ).



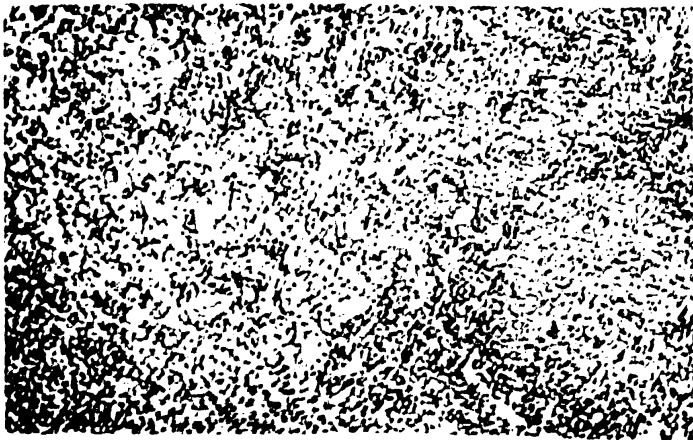
Εικ. 2 Λεμφαδενίτιδα Kikuchi-Fujimoto. Περιοχή νέκρωσης (βέλος) (α) με άφθονα μακροφάγα, μεταμορφωμένα T-λεμφοκύτταρα και πυρηνικά αποσπάσματα (β).



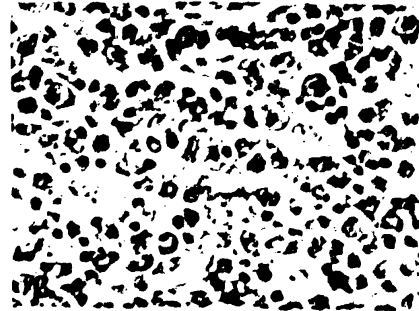
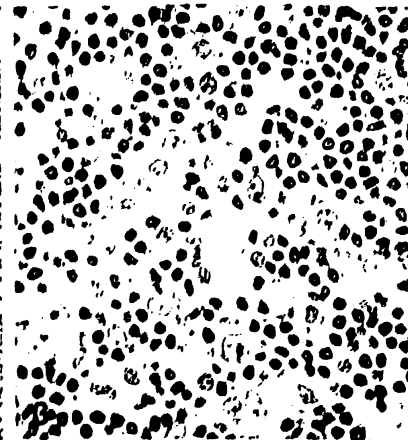
Εικ. 3 Τοξοπλάσμωση. Αθροίσεις επιθηλοειδών κυττάρων στο βλαστικό κέντρο (βέλος) και στον έξωλεμφοζιδιακό ιστό.



Εικ. 4 Λείσμανίαση μυελού των οστών. Αναγνωρίζεται το πρωτόζωο εντός μακροφάγων.

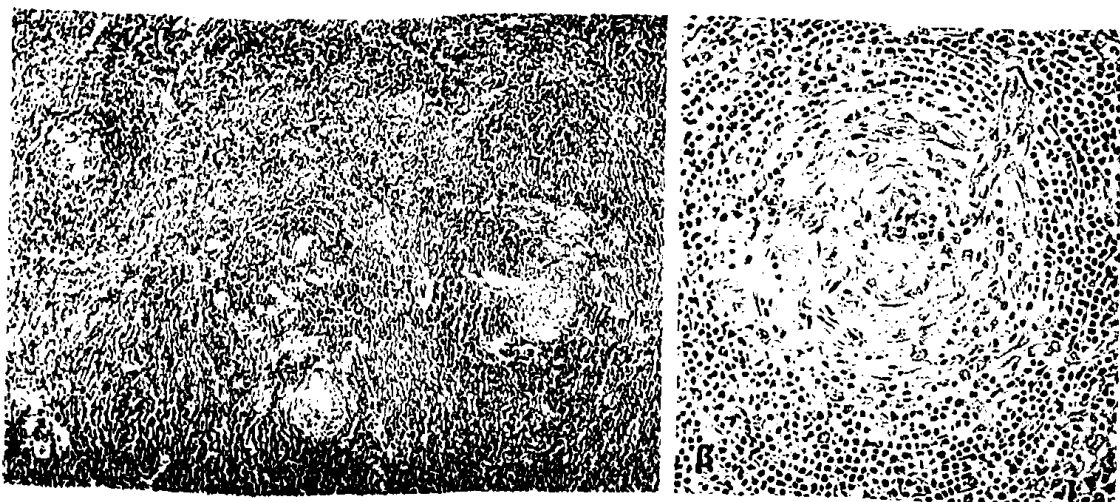


Εικ. 5 Ισγενής λεμφαδενίτιδα. Διεύρυνση της T-ζώνης (α) με παρουσία πολυάριθμων μεταμορφωμένων T-λεμφοκυττάρων (β).

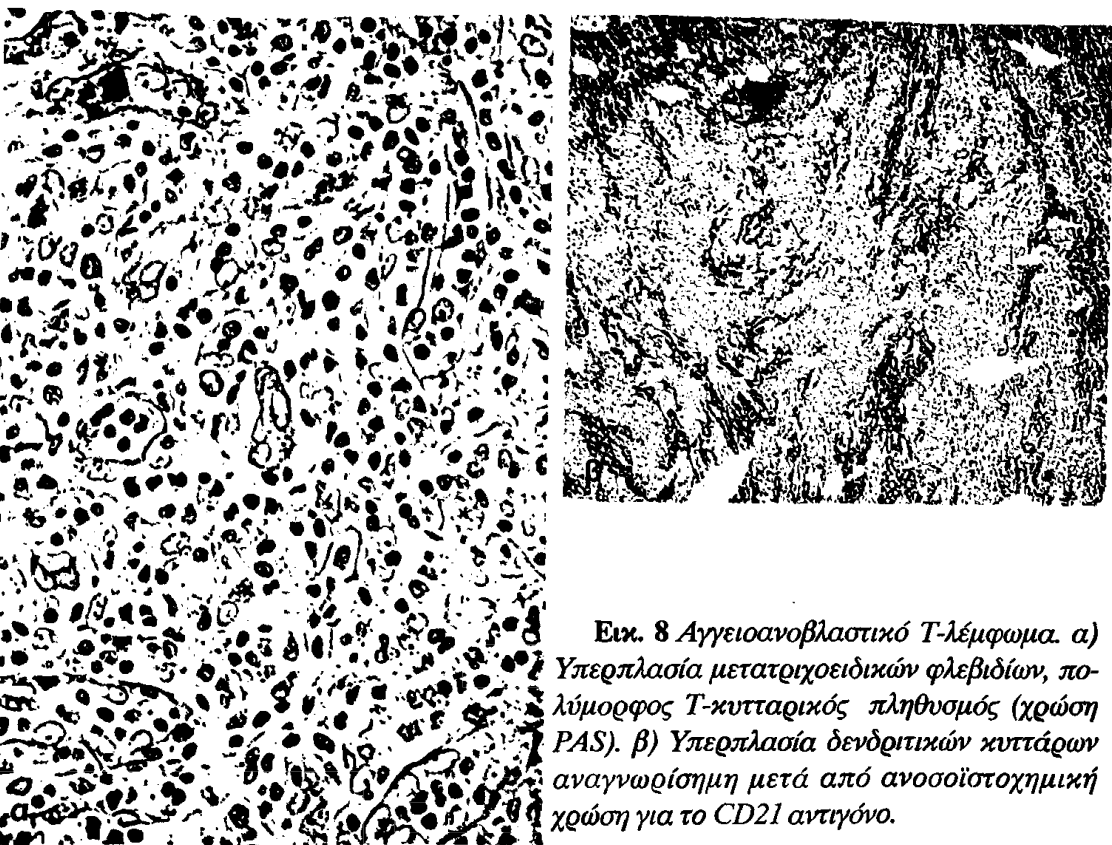


Εικ. 6 Λοιμώδης μονοπυρήνωση. Υπερπλασία του έξωλεμφοζιδιακού ιστού, (α) με παρουσία πολυάριθμων ανοσοβλαστών και πλασμαβλαστών (β).

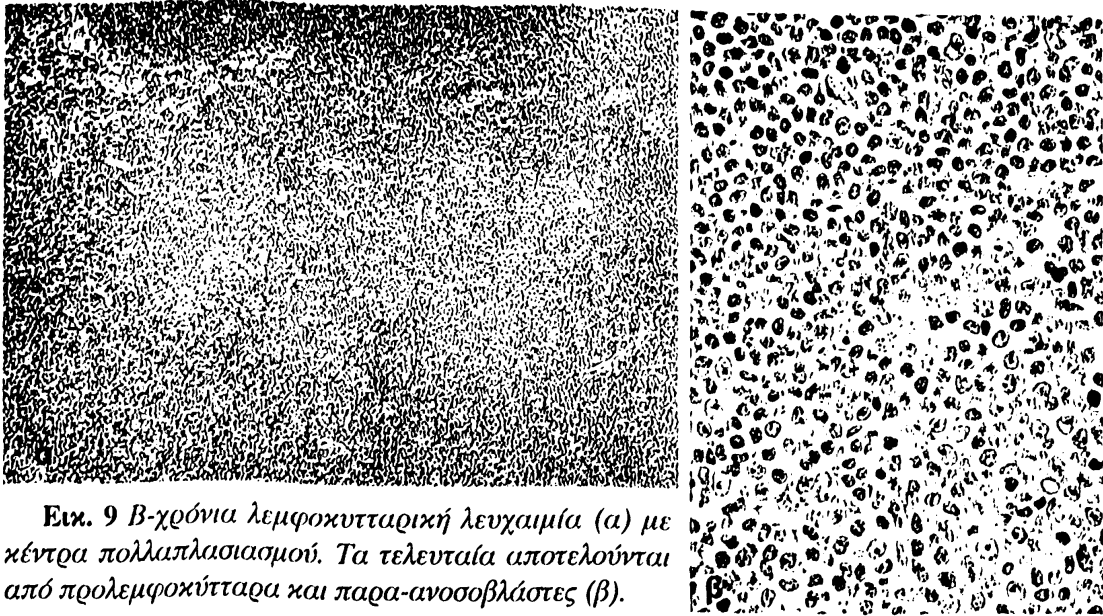




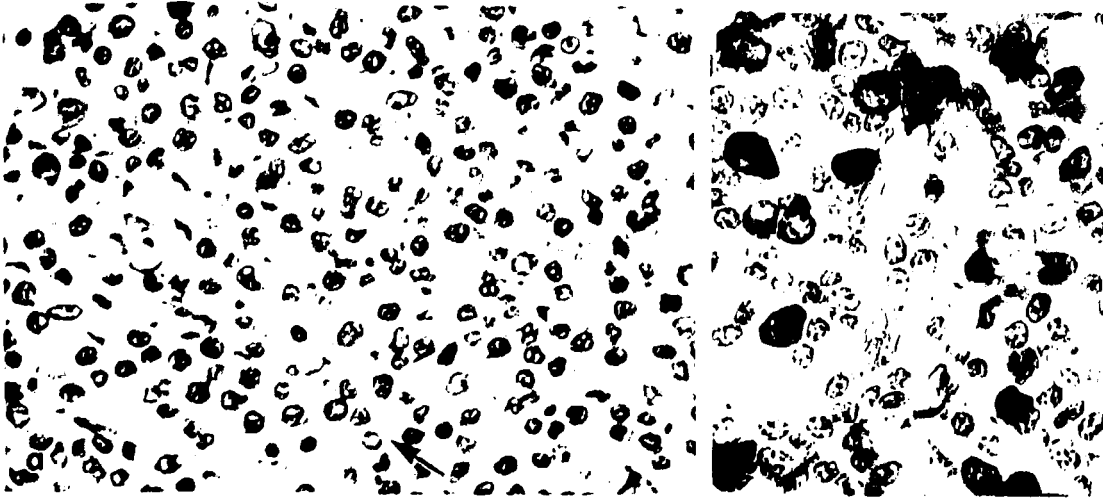
Εικ. 7 Νόσος του Castleman. α-β) Αγγειοθλακιδώδης μετατροπή των λεμφοζιδίων.



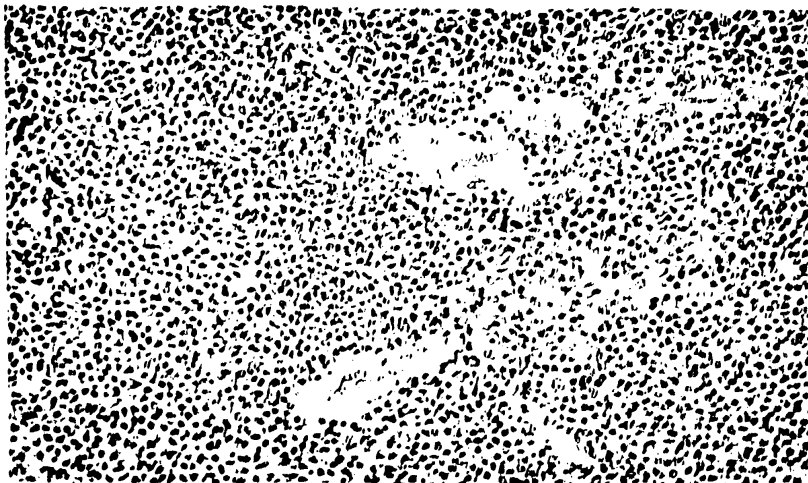
Εικ. 8 Αγγειοανοβλαστικό Τ-λέμφωμα. α) Υπερπλασία μετατροχειδικών φλεβιδίων, πολύμορφος Τ-κντταρικός πληθυσμός (χρώση PAS). β) Υπερπλασία δενδριτικών κνττάρων αναγνωρίσημη μετά από ανοσοϊστοχημική χρώση για το CD21 αντιγόνο.



Εικ. 9 Β-χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (α) με κέντρα πολλαπλασιασμού. Τα τελευταία αποτελούνται από προλεμφοκύτταρα και παρα-ανοσοβλάστες (β).

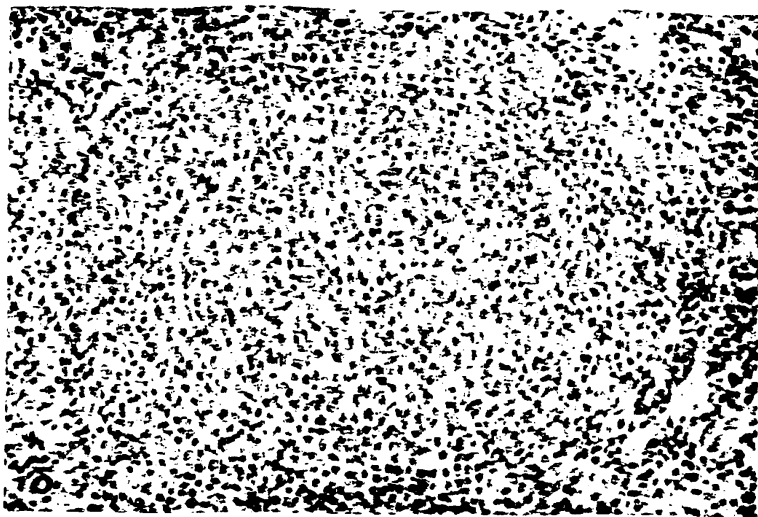
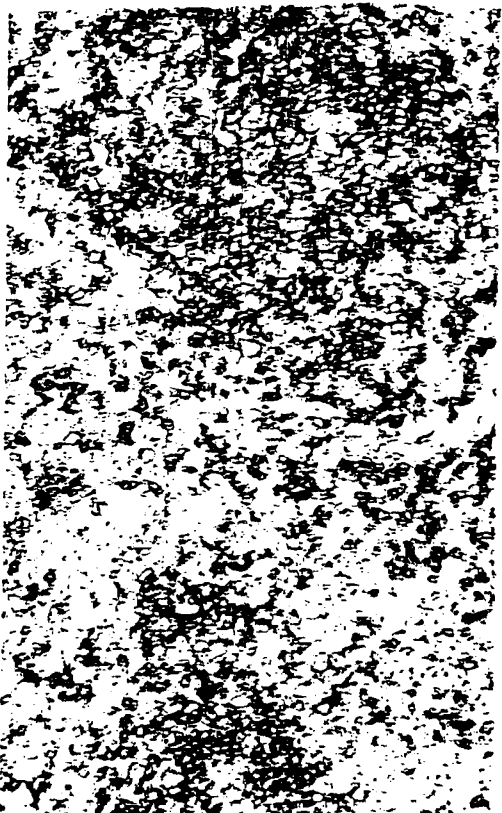
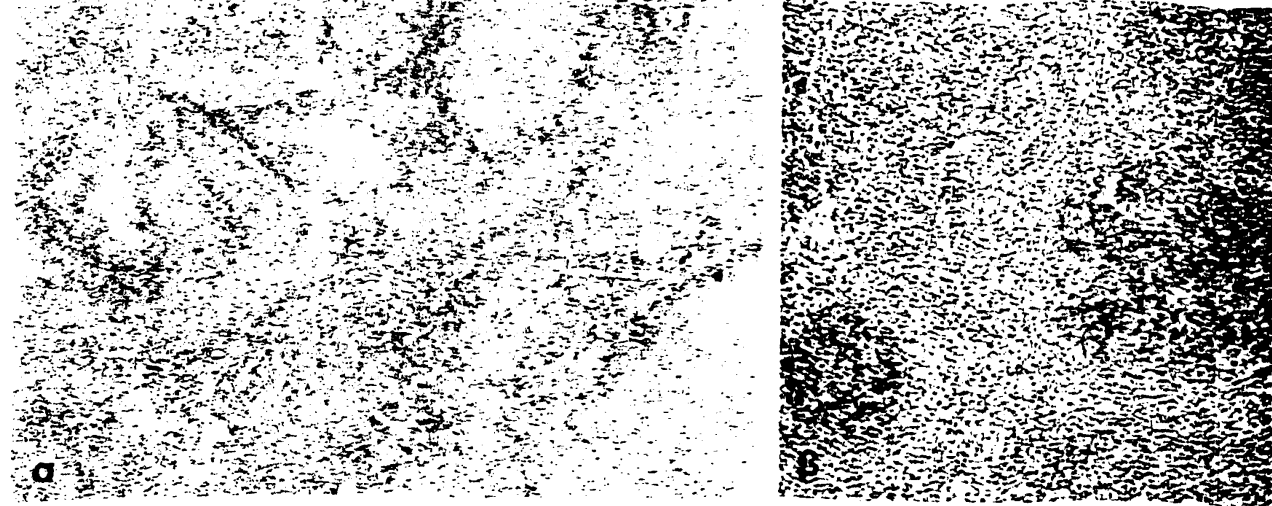


Εικ. 10 Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα. α) Διάχυτη διήθηση από μικρού μεγέθους λεμφοκύτταρα και λεμφοπλασματοκυτταροειδή κύτταρα με ενδοκυτταρικά έγκλειστα (βέλος). β) Ανοσοϊστοχημική χρώση για κ-ελαφρές αλυσίδες ανοσοσφαιρινών.

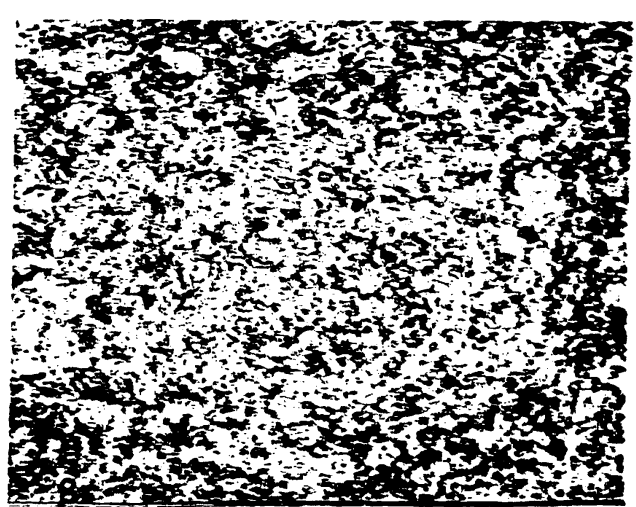
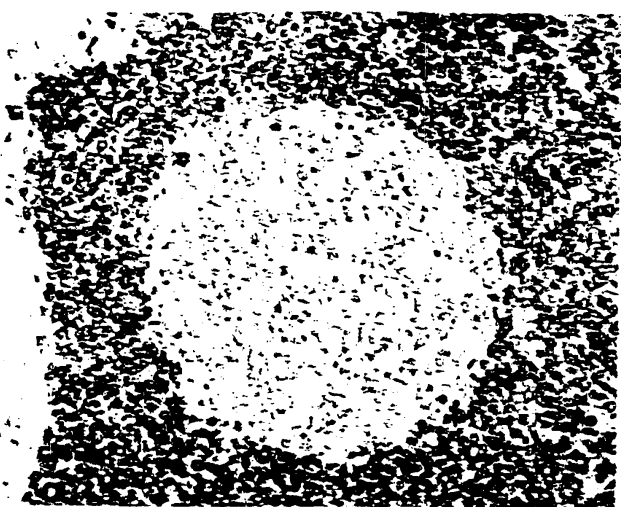


Εικ. 11 Λέμφωμα κυττάρων του μανδύα. Διάχυτη διήθηση του λεμφαδένα. Αγγεία με ναλοδοποιημένο τοίχωμα.



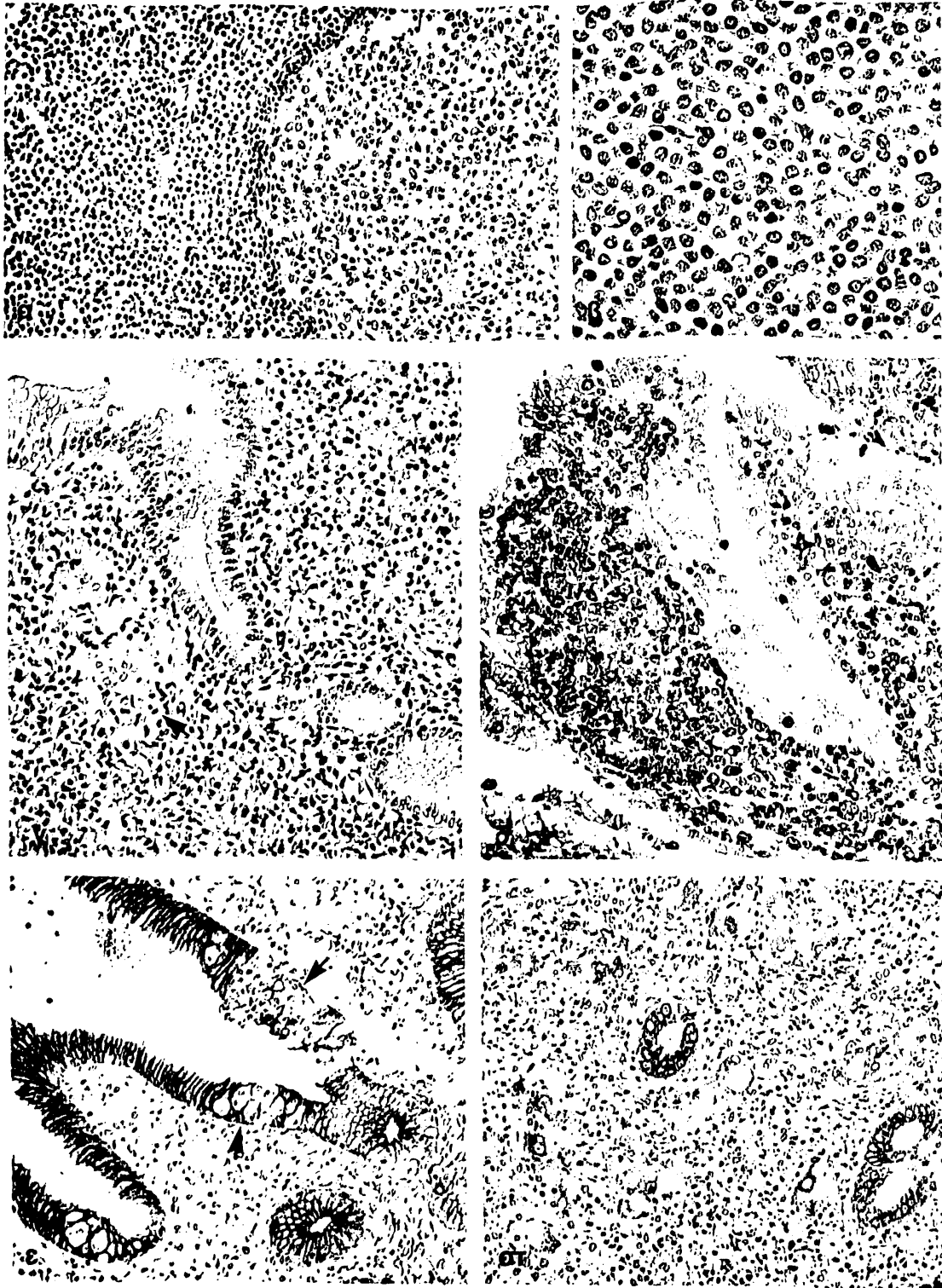


Εικ. 12 Οξώδες λέμφωμα. Οξώδης διαμόρφωση (α) εύκολα αναγνωρίση μετά από ανοσοϊστοχημική χρώση των δενδριτικών κυττάρων με αντι-CD21 αντίσωμα (β) ή των νεοπλασματικών κυττάρων με αντι-CD20 αντίσωμα γ) Ο νεοπλασματικός όζος στην περίπτωση αυτή αποτελείται κυρίως από κεντροκύτταρα (δ).



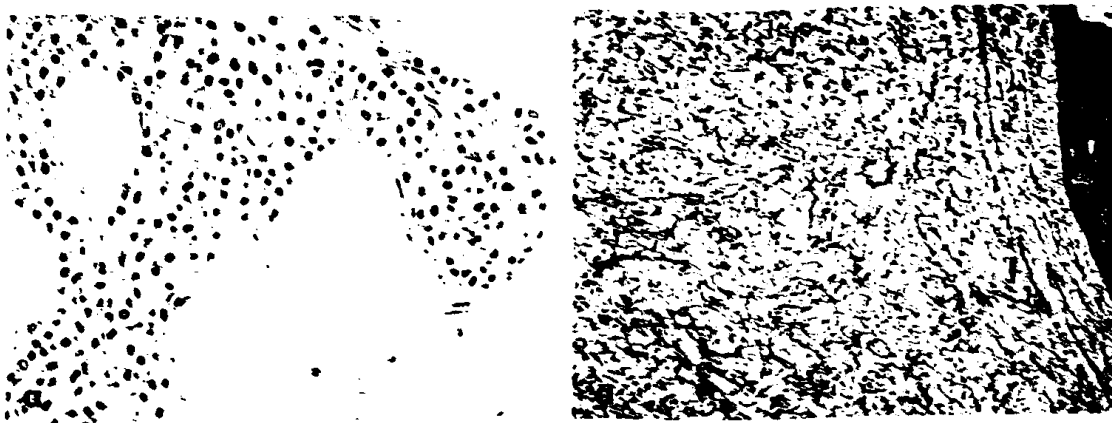
Εικ. 13 Ανοσοϊστοχημική έκφραση της πρωτεΐνης bcl-2 σε αντιδραστική λεμφοξιδίαση υπερπλασία και οξώδες λέμφωμα. Τα κύτταρα του βλαστικού κέντρου είναι αρνητικά (α) ενώ τα κύτταρα του νεοπλασματικού όζου θετικά (β).



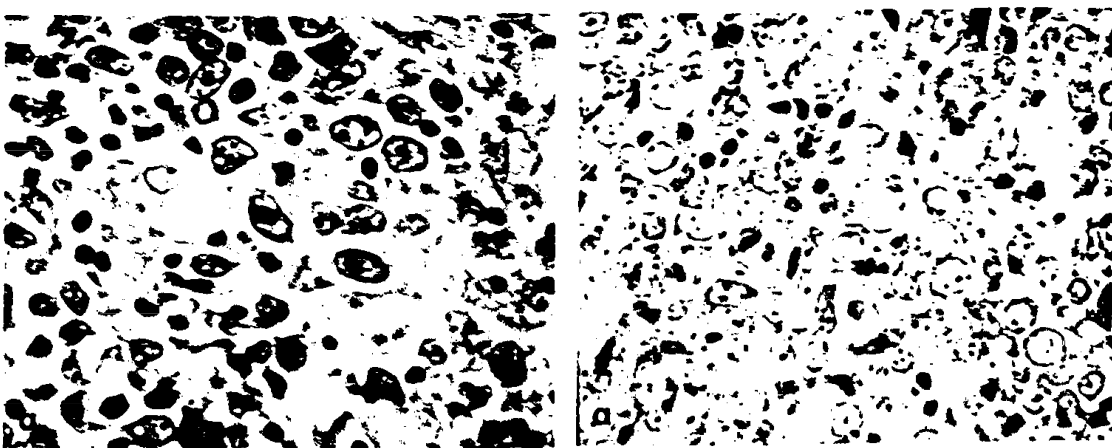


Εικ. 14 MALT λέμφωμα στομάχου α,β) Ανάπτυξη των νεοπλασματικών κυττάρων στην περιφερειακή ζώνη του λεμφοζιδίου. γ) Διήθηση και καταστροφή του επιθηλίου του βλεννογόνου -λεμφοεπιθηλιακή αλλοίωση- δ) Πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση στις επιπολλής θέσεις του βλεννογόνου, κ-μονοκλωνικότητα. ε,στ) Λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, ανοσοϊστοχημική χρώση για κερατίνη.

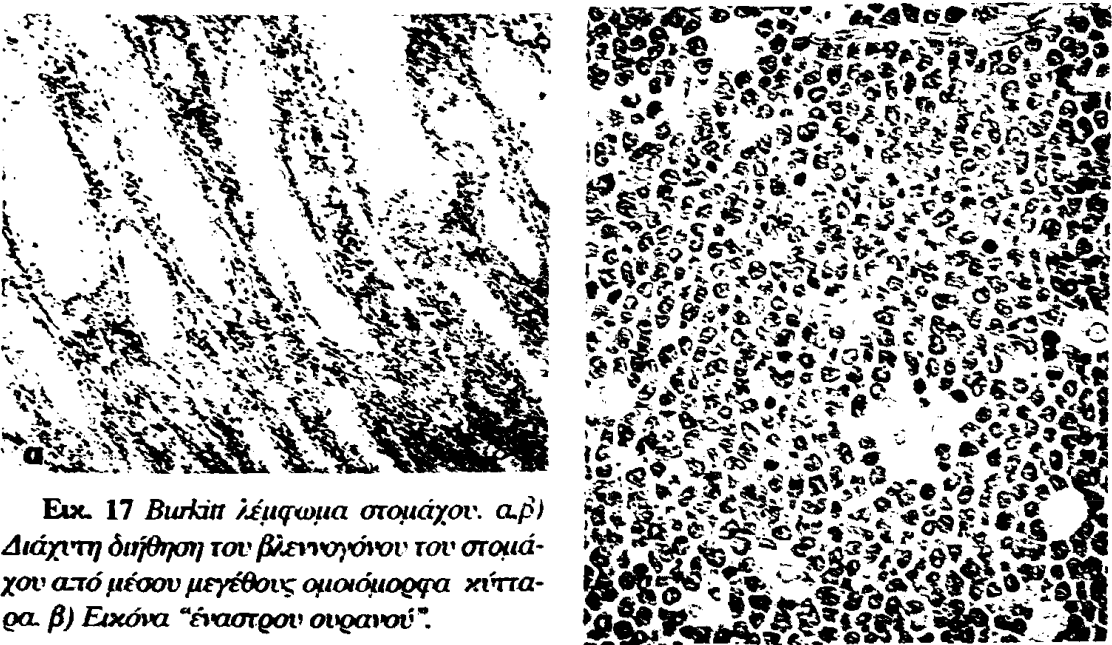




Εκ. 15 Λευγαμία τορχωτών κυττάρων. α,β) Διήθηση του ερυθρού μινερί των οστών και σημαντική αύξηση των δικτυωτών πών (χρώση Gomori)

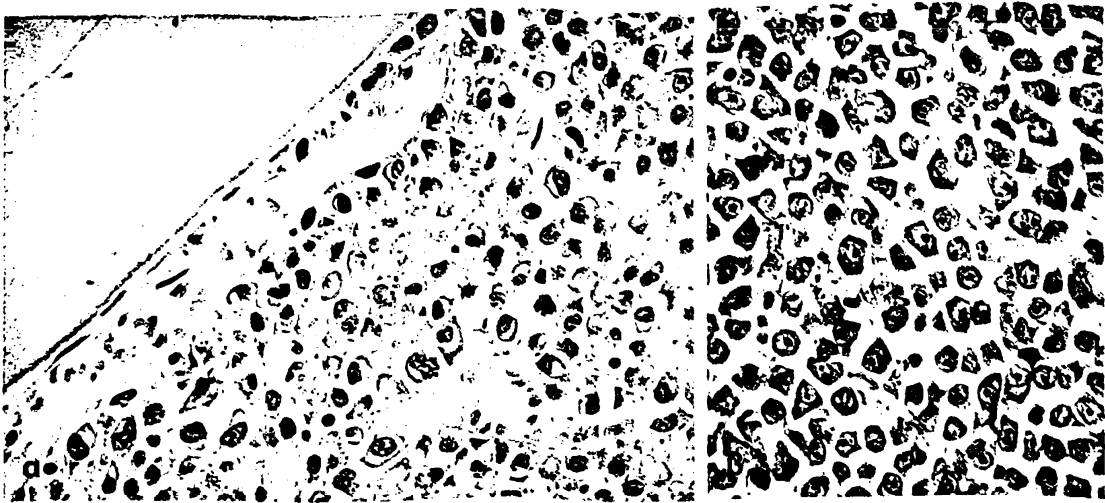


Εκ. 16 Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-λεμφοκύτταρα. Στην περίπτωση (α) τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν χαρακτηρισές κυρίως ανοσοβλαστών και στη (β) κυρίως κεντροβλαστών.

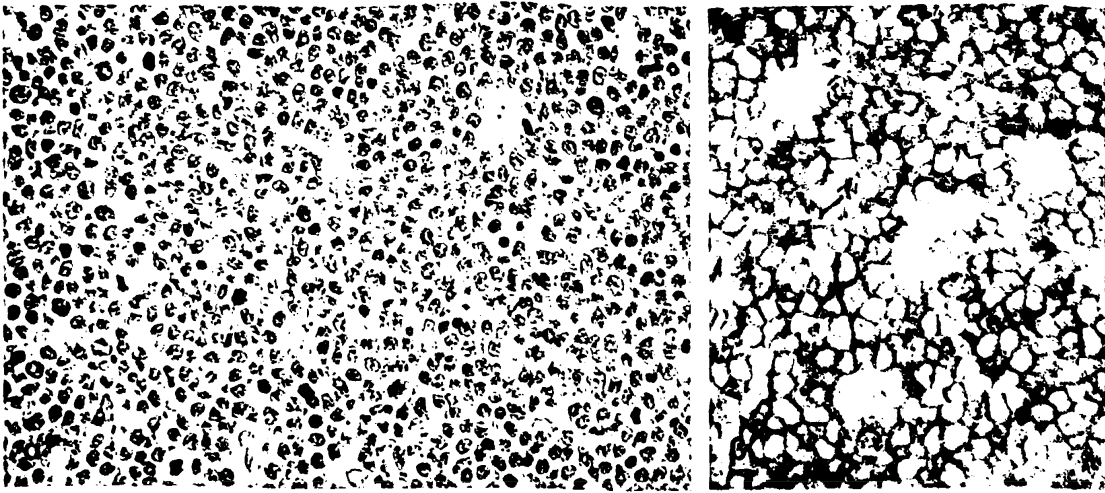


Εκ. 17 Βurkitt λέμφωμα στομάχου. α,β) Διάχυτη διήθηση του βλεννογόνου του στομάχου από μέσον μεγέθους ομοιόμορφα κύτταρα. β) Εικόνα "έναστρου ουρανού".

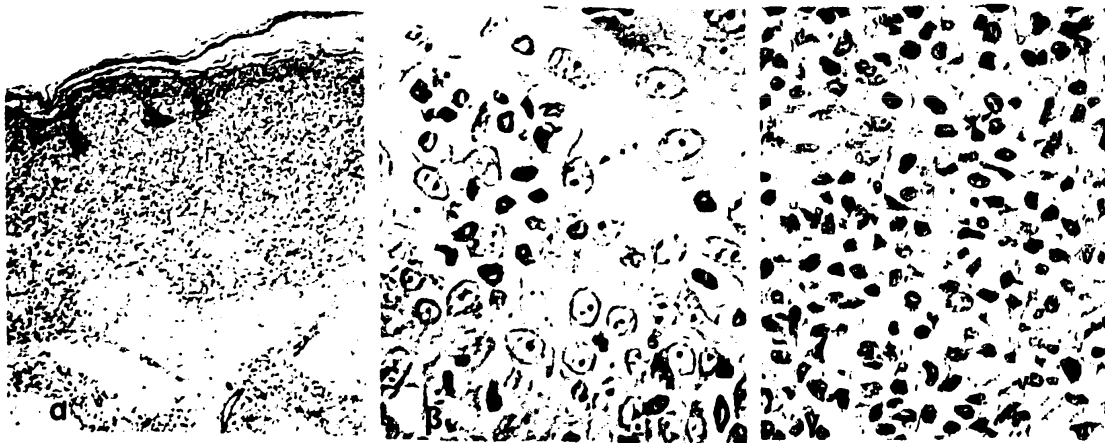




Εικ. 18 Πλασματοκυτταρικό μνέλωμα. Διήθηση του ερυθρού μυελού των οστών. Χρώση H-E (α) και Giemsa (β).

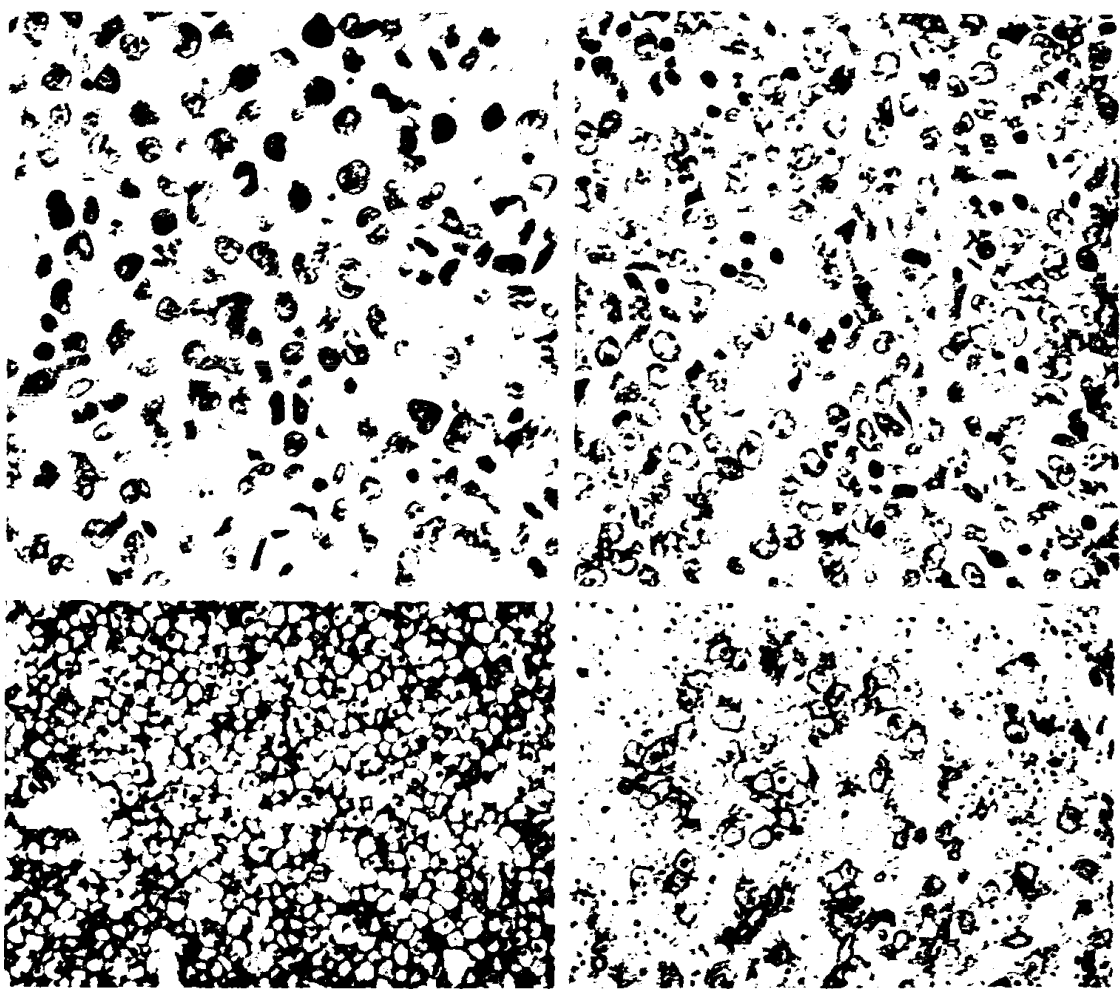


Εικ. 19 Τ-λεμφοβλαστικό λέμφωμα. α) Διάχυτη διήθηση από Τ-λεμφοβλάστες. β) Ανοσοϊστοχημική χρώση για το αντιγόνο CD2.

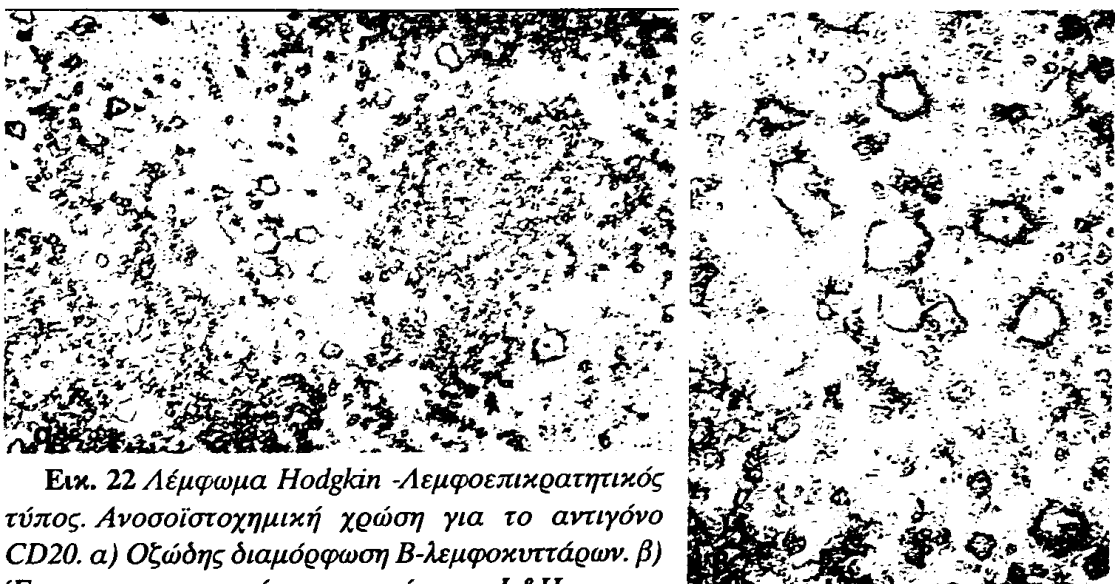


Εικ. 20 Σπογγοειδής μυκητίαση. α) Ταινιοειδής διήθηση του χορίου του δέρματος από μικρού και μέσου μεγέθους νεοπλασματικά Τ-λεμφοκύτταρα. β) Διήθηση της επιδερμίδας (μικροαποστημάτιο Pautrier). γ) Μετάπτωση σπογγοειδούς μυκητίασης σε ανοσοβλαστικό Τ-λέμφωμα.



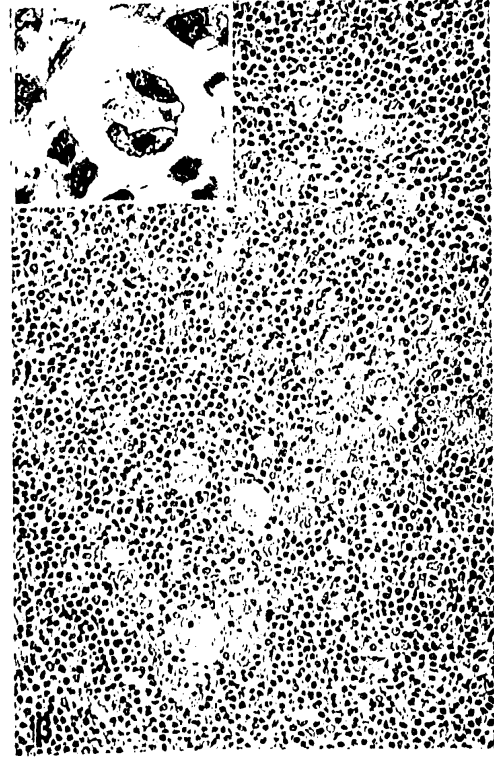


Εικ. 21 α-β) Μορφολογικές ποικιλίες αναπλαστικού μεγαλοκυτταρικού λέμφωματος. Η περίπτωση (β) ομοιάζει μορφολογικά με καρκίνωμα. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το αντιγόνο CD30 (γ) και το επιθηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο (δ).

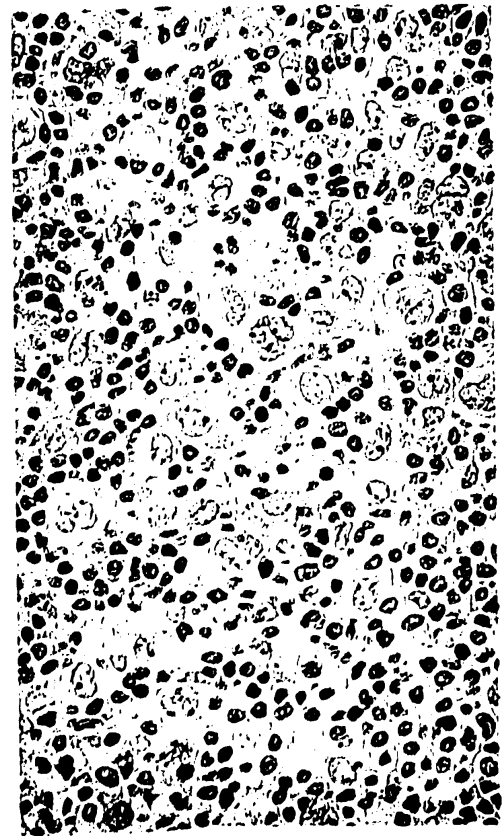
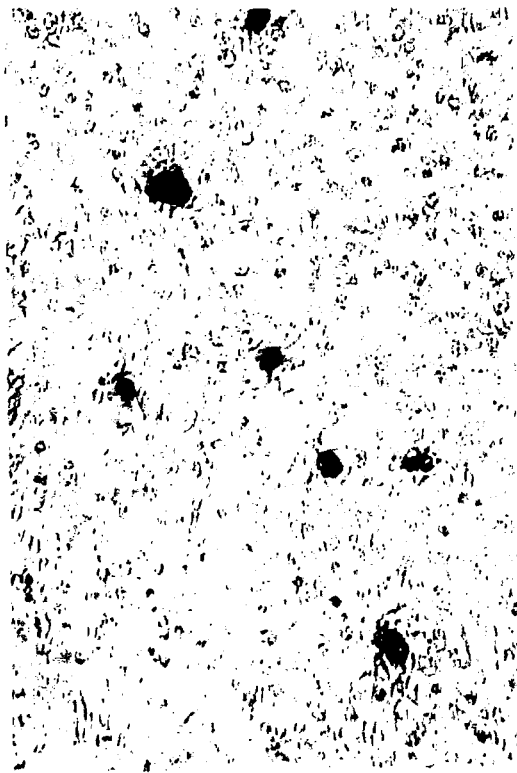


Εικ. 22 Λέμφωμα Hodgkin -Λεμφοεπικρατητικός τύπος. Ανοσοϊστοχημική χρώση για το αντιγόνο CD20. α) Οξώδης διαμόρφωση Β-λεμφοκυττάρων. β) Έκφραση του αντιγόνου στα κύτταρα L&H.



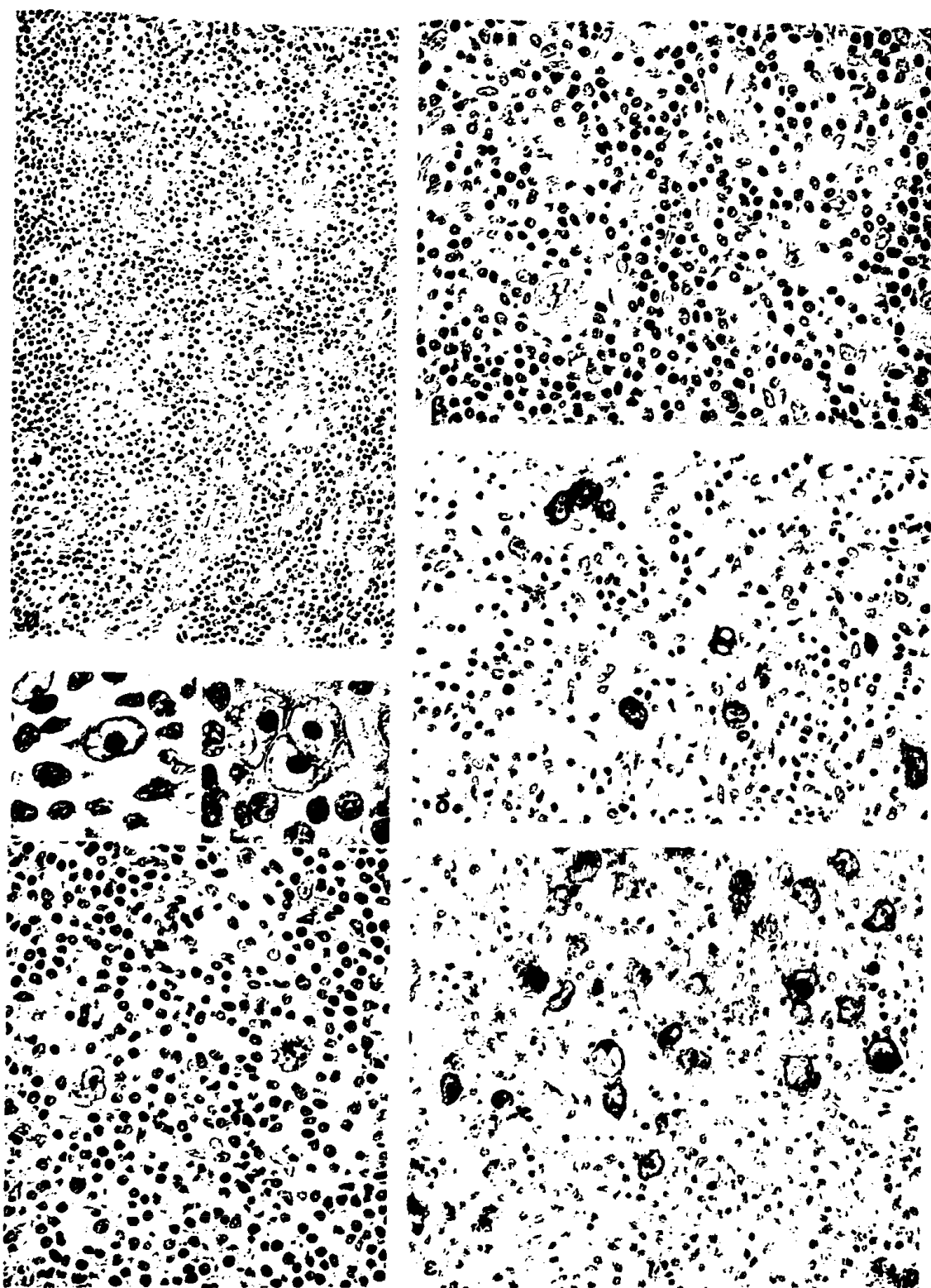


Εικ. 23 Λέμφωμα Hodgkin - Οξείης σκλήρυνση. α) Οξείης διαμόρφωση του υποστρώματος. β-γ) Το λεμφοκοκκιωματώδες υπόστρωμα αποτελείται από φλεγμονώδη κύτταρα και "βοθριωτά κύτταρα".



Εικ. 24 Ανίχνευση του ιού Epstein - Barr στα νεοπλασματικά κύτταρα με τη μέθοδο του RNA in-situ υβριδισμού για EBV.





Εκκ. 25 Λέμφωμα Hodgkin - Μικτή κυτταροβριθεία. α) Διάχυτη κατάργηση της αρχιτεκτονικής δομής του λεμφαδένα (α,β,γ). Στο υπόστρωμα αναγνωρίζονται αθροίσεις επιθηλιοειδών κυττάρων, κυττάρων Hodgkin και Reed-Sterberg. δ-ε) Ανοσοϊστοχημική έκφραση των αντιγόνων CD30 και CD15 στα νεοπλασματικά κύτταρα.

