



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ

Αντικατοπτρισμοί:
Μικρές Ιατρικές Ιστορίες - Μεγάλα Μαθήματα

Οργάνωση:
Εταιρεία Παθολογίας
Βορειοδυτικής Ελλάδος

Υπό την αιγίδα:
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Επιστημονική Οργάνωση:
Αιματολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
B' Παθολογική Κλινική & Νεφρολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

9 Ιανουαρίου 2016
Ιωάννινα
Ξενοδοχείο Du Lac



ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΠΥΡΕΤΟ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΑ/ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΣΠΛΗΝΟΜΕΓΑΛΙΑ ΚΑΙ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΧΑΜΗΛΑ ΕΠΙΠΕΔΑ HDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ

Ευάγγελος Λυμπερόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων

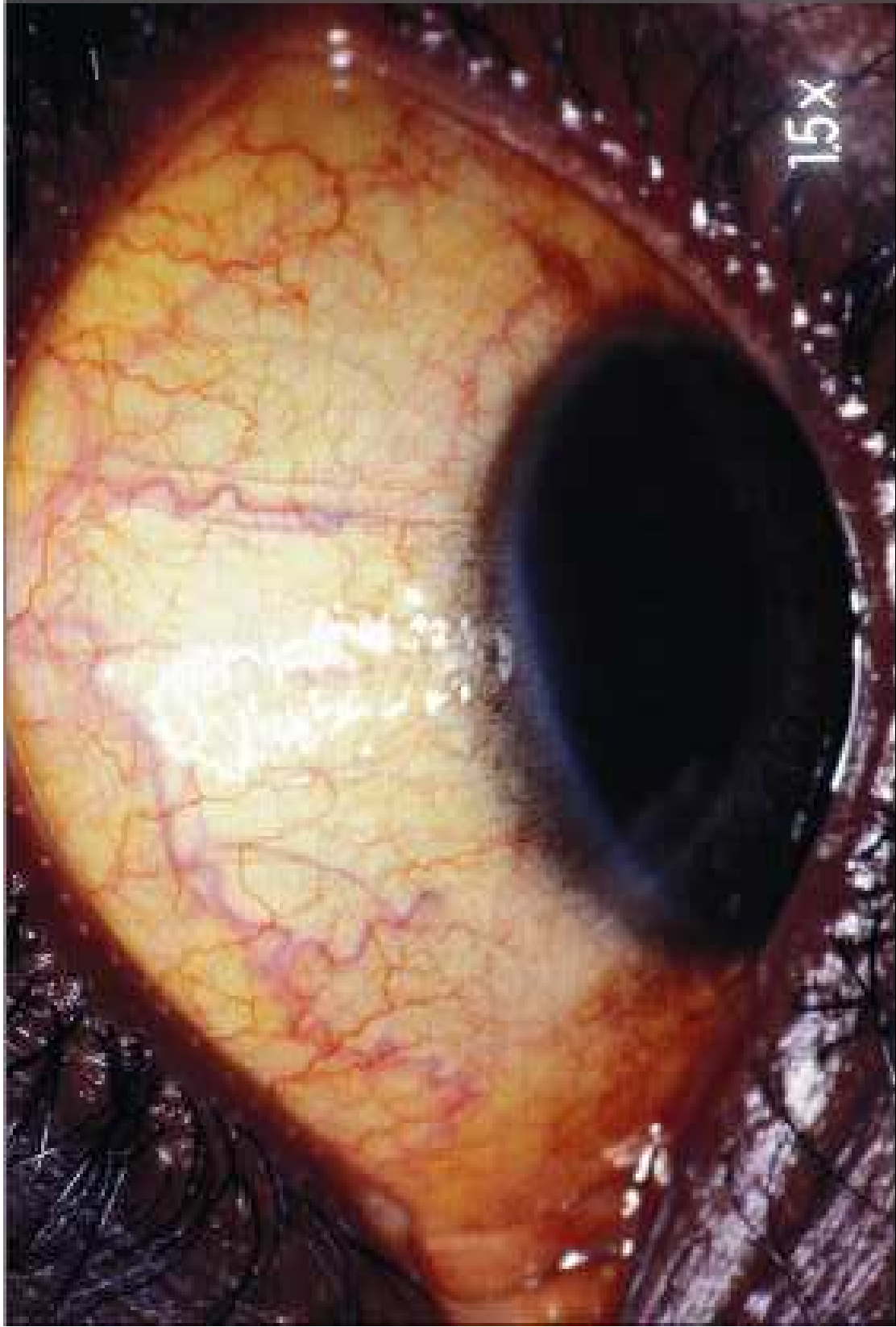
www.bpath.gr

www.atherosclerosis.gr

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 1

Άνδρας 50 ετών υδραυλικός στο επάγγελμα εισάγεται στην κλινική εξαιτίας εμπυρέτου από 5νθημέρου, έντονης κεφαλαλγίας, κακουχίας και διάχυτων μυαλγιών. Αρτηριακή πίεση 100/60 mmHg, σφύξεις 65/min, Θ 38,7 °C και αναπνοές 24/min. Στην Φ/Ε διαπιστώνεται ικτερική χροιά των επιπεφυκώτων, περικεράτιος ένεση και πετέχειες στα σημεία πίεσης.





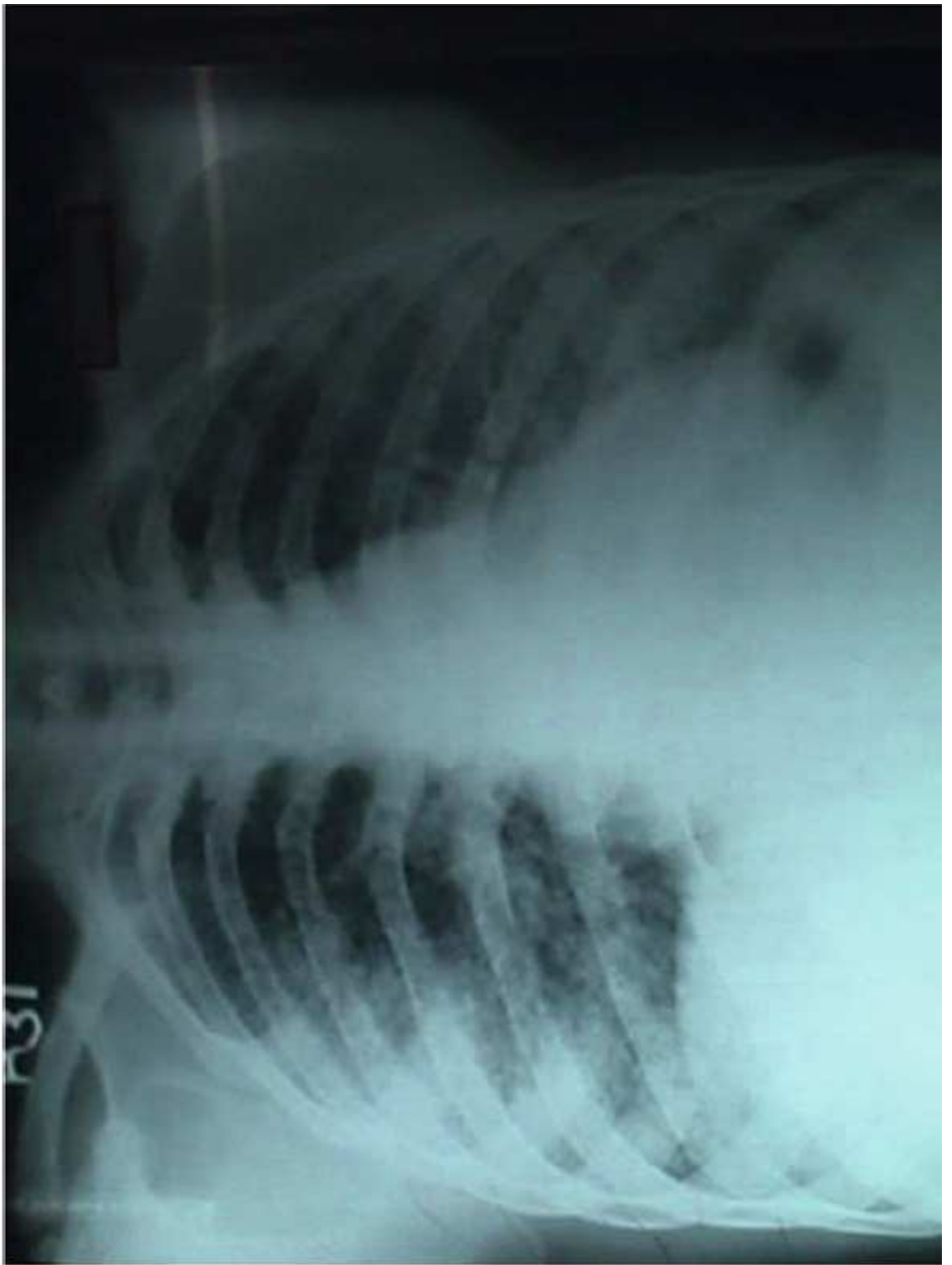
15x

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Κρεατινίνη 5,4 mg/dL, K⁺ 3,2 mEq/L με K⁺ ούρων
36 mEq/L, Na⁺ 132 mEq/L, AST 120 IU/L, ALT
160 IU/L, TBIL 6,4 mg/dL, CK 2500 IU/L, PLT
53.000/mm³

T-CHOL 172 mg/dL (195), LDL-CHOL 75 mg/dL
(120), τριγλυκερίδια 350 mg/dL (150), HDL-CHOL
27 mg/dL (45)

Γεν. Ούρων: Κοκκώδεις κύλινδροι, 2+ Λεύκωμα,
WBC 6-8/κοπ, RBC 10-12/κοπ



Ασθενής 52 ετών με πυρετό από 10 ημέρες, νεφρική ανεπάρκεια (Pcr 12mg/dl) και ολιγουρία, ίκτερο (χολερυθρίνη 18mg/dl) και αυξημένα μυϊκά ένζυμα (CK 930IU/L). K⁺ ορού 3.8 mEq/L.

Γυναίκα 39 ετών με πυρετό, πονοκέφαλο, μυαλγίες, θρομβοπενία και υποκαλιαιμία (K^+ 3.3mEq/L). Pcr 0.9mg/dl. Γενική ούρων: ερυθρά, πυοσφαίρια και λίγοι κοκκώδεις κύλινδροι.

Ασθενής 72 ετών με πυρετό από 10 ημέρες και κεφαλαλγία. Εργαστηριακός έλεγχος: PLT 29.000/μl, χολερυθρίνη 26.5mg/dl, K^+ 3.09 mEq/L, FEK^+ 38%, PO_4^{3-} 2mg/dl, $FEPO_4^{3-}$ 88%, ουρικό οξύ 1mg/dl, FEUA 57%. Γενική ούρων: ερυθρά και πυοσφαίρια, κοκκώδεις κύλινδροι.

Reversible Proximal Tubular Dysfunction in a Patient with Acute Febrile Illness, Marked Hyperbilirubinemia and Normal Renal Function: Evidence of Leptospirosis

Evangellos Liberopoulos^a Eleni Bairaktari^b Moses Elisaf^a

^aDepartment of Internal Medicine, ^bLaboratory of Biochemistry Medical School, University of Ioannina, Greece

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

- ❖ ΠΥΡΕΤΟΣ
- ❖ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ
- ❖ ΜΥΑΛΓΙΕΣ (+ ↑ CPK)
- ❖ ΙΚΤΕΡΟΣ
- ❖ ΝΕΦΡΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ
- ❖ ΥΠΟΚΑΛΙΑΙΜΙΑ

ΕΜΠΥΡΕΤΟ ΝΟΣΗΜΑ

+

ΝΕΦΡΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ

ΜΕ ΕΚΤΠΤΩΣΗ

ΛΕΠΤΟΣΠΕΙΡΩΣΗ

ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

+

ΥΠΟΚΑΛΙΑΙΜΙΑ (ΚΑΛΙΟΥΡΙΑ)

Διάγνωση (I)

- Απομόνωση των λεπτοσπειρών στο αίμα & στο ΕΝΥ (1^η φάση) και στα ούρα (2^η φάση). Οι κ/ες θετικοποιούνται μετά 1 εβδ - 4 μήνες (συνήθως 2 - 4 εβδομάδες)
- Οι ορολογικές δοκιμασίες (συγκολιτινοαντιδράσεις) θετικοποιούνται την 7-10 ημέρα. Απαιτείται τετραπλασιασμός του τίτλου των αντισωμάτων με διαφορά ~ 1-2 εβδομάδες

Διάγνωση (II)

- Αναζήτηση IgM αντισωμάτων με Elisa & ΕΙΑ (enzyme immunosorbent assay):
χρήσιμη για πρώιμη διάγνωση
θετικοποιείται από τη 2^η μέρα και έχει
93% ευαισθησία & ειδικότητα
- PCR: αίμα, ούρα και ΕΝΥ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

**IgM αντισώματα κατά *Leptospira*
Interrogans**

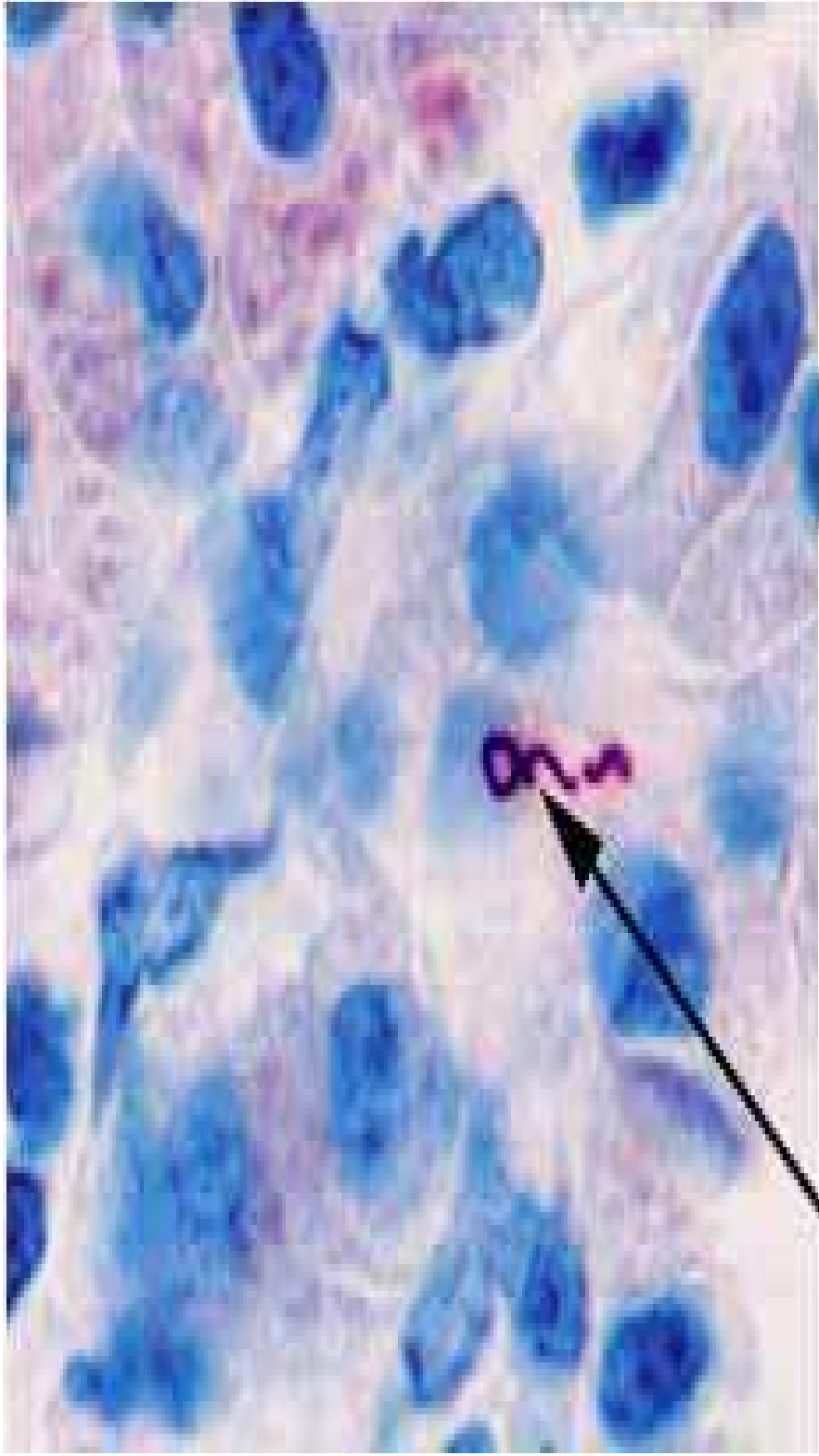
Διαφορική διάγνωση

- ❖ Αιμορραγικός πυρετός
- ❖ Ρικετσιώσεις
- ❖ Εντερικός πυρετός
- ❖ Ιογενείς ηπατίτιδες
- ❖ Ελονοσία

ΛΕΠΤΟΣΠΕΙΡΩΣΗ

ΛΕΠΤΟΣΠΕΙΡΩΣΗ

- Θεωρείται η πιο ευρέως διαδεδομένη ζωνόσος
- Προκαλείται από τη *Leptospira interrogans* (~200 ορότυποι, 23 οροομάδες)

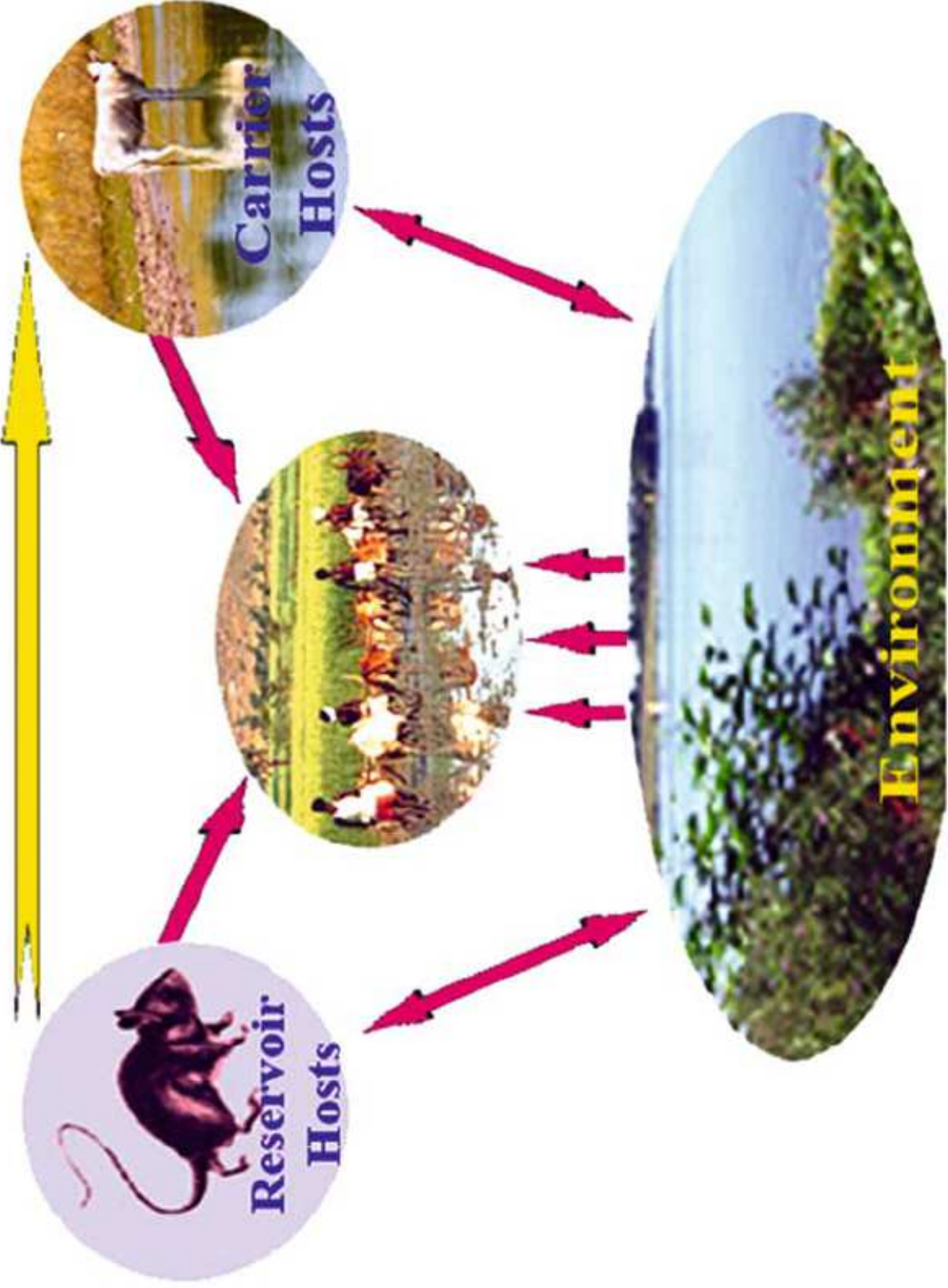


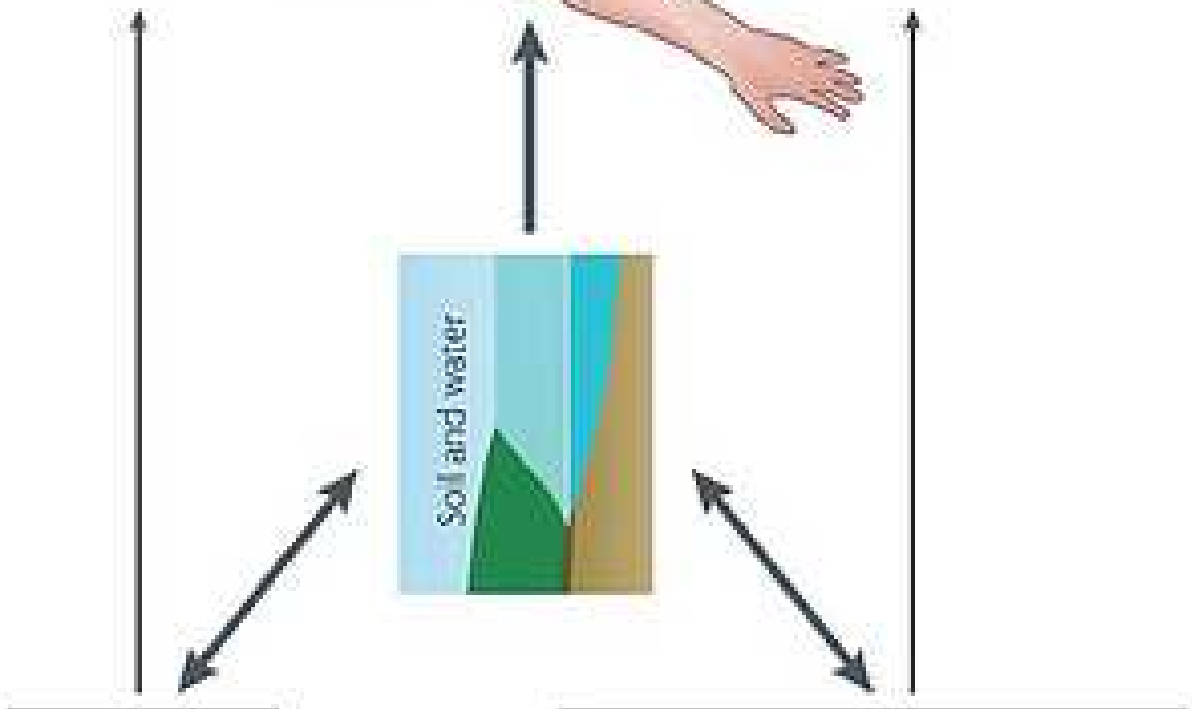
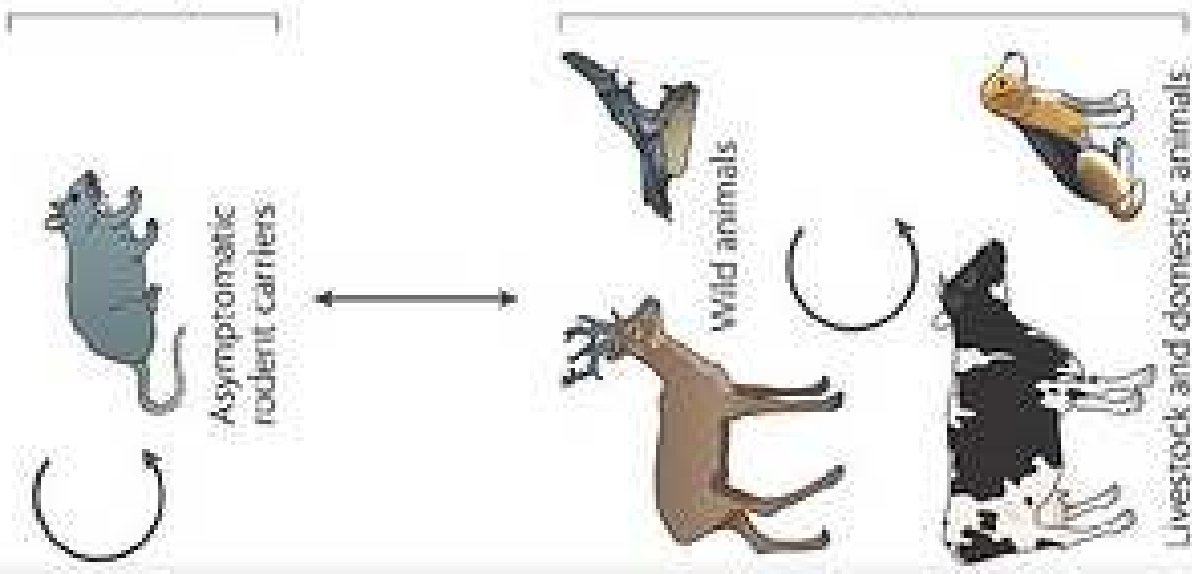
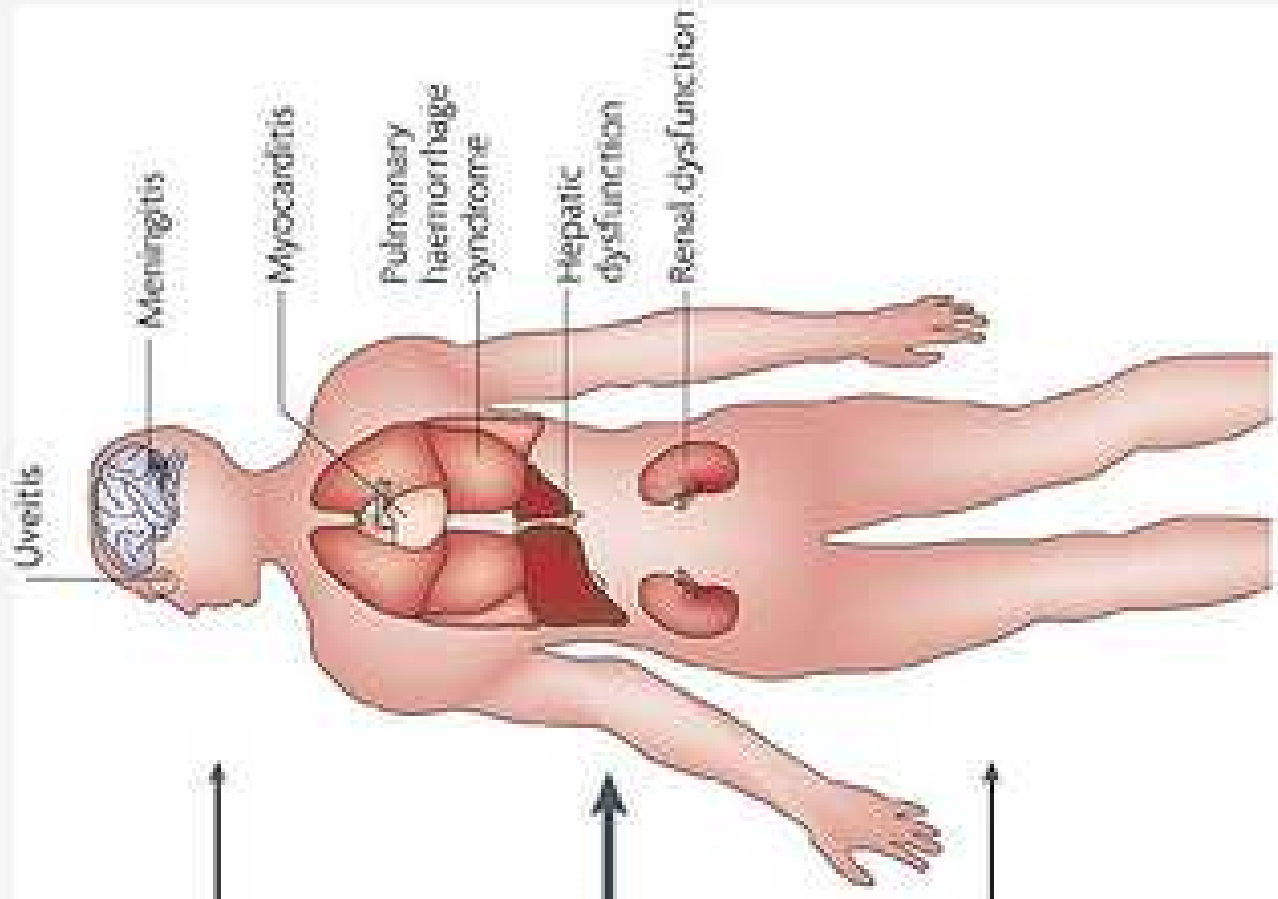
**Leptospirosis Spirochete
in Kidney Tissue**

- Οι 3 πιο συχνές οροομάδες: *L. icterohaemorrhagiae* (οικιακός ποντικός), *L. canicola* (σκύλος) & *L. romona* (βοοειδή & χοίροι)
- *L. icterohaemorrhagiae* προκαλεί τη πιο σοβαρή νόσο
- Επαναλοίμωξη δεν γίνεται με τον ίδιο ορότυπο, ενώ είναι περιορισμένη η διασταυρούμενη ανοσία μεταξύ των διαφόρων οροτύπων

Τρόπος μετάδοσης (I)

- Τα ζώα που επιβιώνουν από την οξεία νόσηση αποβάλλουν στα ούρα λεπτόσπειρες για μήνες ή και έτη
- Σημαντικοί φορείς: σκύλος, γάτα, βοοειδή, χοίροι, πρόβατα & τρωκτικά





Τρόπος μετάδοσης (II)

- Ο άνθρωπος μολύνεται είτε από άμεση επαφή με τα ζώα είτε έμμεσα από τη μόλυνση του εδάφους και του ύδατος
- Πύλη εισόδου το δέρμα, οι επιπεφυκότητες & βλεννογόνος ρινός και του πεπτικού
- Θεωρείται επαγγελματική νόσος (αγρότες, κτηνίατροι, εργάτες υπονόμων)
- Κρούσματα μετά κολύμπι σε μολυσμένα νερά (κοντά σε βοσκοτόπους) ή σε άστεγους
- Χρόνος επώασης 2-20 ημέρες

Κλινικές εκδηλώσεις

- Υποκλινικές λοιμώξεις εμφανίζονται συχνά (υψηλός βαθμός οροθετικότητας σε εκτεθειμένα άτομα)
- Ήπια ανικτερική νόσος (90-95% των συμπτωματικών ασθενών) η οποία είναι συχνά διφασική νόσος
- Βαριά ικτερική μορφή ή νόσος του Weil (5-10%)

Ανικτερική νόσος: 1^η ή λεπτοσπειραιμική φάση

- Οι λεπτόσπειρες ανευρίσκονται στο αίμα και στο ΕΝΥ
- Πυρετός, ρίγος, κεφαλαλγία, μυαλγίες (ιδίως στους μηρούς & οσφύ), καυσαλγίες, κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετοι, διάρροια ή δυσκοιλιότητα, βήχας, επίσταξη
- Διαρκεί 4-9 ημέρες και μετά από παρεμβολή ασυμπτωματικής περιόδου 1-3 ημερών στο 50% ακολουθεί η 2^η φάση

Ανικτερική νόσος:

1^η ή λεπτοσπειραιμική φάση

- **Φυσική εξέταση:** σχετική βραδυκαρδία, σημαντική έννεση των επιπεφυκώτων, λιγότερο συχνά εξάνθημα (κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες ή κνιδωτικό), ηπατοσπληνομεγαλία και λεμφαδενοπάθεια

Λεπτοσπειρουρική ή άνοση φάση

- Εξαφάνιση των λεπτοσπειρών από το αίμα και το ΕΝΥ & εμφάνιση ειδικών IgM αντισωμάτων στον ορό
- Επανεμφάνιση συμπτωμάτων (συνήθως ηπιότερα). Προέχει ο πυρετός, η κεφαλαλγία και τα άλλα συμπτώματα και σημεία της "άσηπτης μηνιγγίτιδας" (<15%)*

* Μηνιγγικά σημεία δυνατόν να υπάρχουν εξ αρχής στη λεπτοσπείρωση

Λεπτοσπειρουρική ή άνοση φάση (II)

- Ιρίτις ή ιριδοκυκλίτιδα
- Αιμορραγική πνευμονία (σπάνια)
- Διάρκεια λίγες ημέρες (4-30 ημέρες)
- Πλήρης ανάρρωση είναι ο κανόνας

Σοβαρή λεπτοσπείρωση (σύνδρομο Weil)

- Οφείλεται συνήθως στη *L. icterohaemorrhagiae*
- Τα συμπτώματα και σημεία είναι συνήθως συνεχή (όχι διφασικά)
- Ίκτερος, νεφρική δυσλειτουργία, αιμορραγικές εκδηλώσεις, υπόταση, αναιμία & διαταραχή του επιπέδου συνείδησης

Σοβαρή λεπτοσπείρωση (σύνδρομο Weil)

- Μπορεί να προέχουν είτε οι ηπατικές είτε οι νεφρικές εκδηλώσεις
- Η ηπατική δυσλειτουργία σπάνια οδηγεί σε θάνατο (αποδίδονται στη νεφρική ανεπάρκεια)
- Ηπατομεγαλία & πόνος στο (ΔΕ) υποχόνδριο.
Σπληνομεγαλία (20%)
- Χολερυθρίνη άμεσου τύπου (συνήθως $< 20 \text{ mg/dL}$)
- Πνευμονική προσβολή (βήχας → αιμορραγική πνευμονία → ARDS)

Εργαστηριακά ευρήματα (I)

- Νεφρική προσβολή: μέτρια πρωτεϊνουρία, κυλινδρουρία, μικροσκοπική αιματοουρία & άσηπτη πυουρία → ONA (σ. Weil)
- WBC: 3.000-26.000/μL με στροφή προς (AP). Στο σ. Weil μέχρι 50.000/μL
- ↑ CRP (>50% των ασθενών) → ραβδομυόλυση
- Θρομβοπενία (>50% των ασθενών). PLT ~ 50.000/μL

Εργαστηριακά ευρήματα (II)

- ↑ χολερυθρίνης, ↑ ALP, AST & ALT <4 x ULN
- ↑ ΤΚΕ (~50%), Ht ↓
- ENY: στην άνοση φάση (50-90% των ασθενών) υπάρχει πλειοκύττωση (αρχικά πολυμορφοπυρηνική → μονοκυτταρική).

ΛΕΠΤΟΣΠΕΙΡΩΣΗ



Δυσλειτουργία των νεφρικών σωληναρίων



Καλιουρία



Υποκαλιαιμία

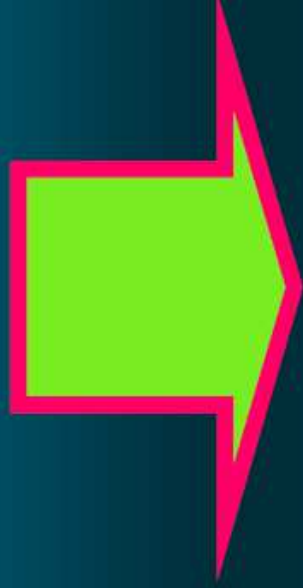
Ίκτερος (v. Weil)



Χολοσταση

Διαταραχή της λειτουργίας των νεφρικών σωληναρίων (σ. Fanconi)

ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΟΣ ΙΚΤΕΡΟΣ



**ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΕΓΓΥΣ
ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΣΩΛΗΝΑΡΙΩΝ**

E. Bairaktari et al: *Hepatology* 2001;33: 1365-9

Θεραπεία

➤ Ήπια λεπτοσπείρωση:

δοξυκυκλίνη 100 mg x 2

αμπικιλλίνη 500 - 750 mg x 4

αμοξυκιλλίνη 500 mg x 4

per os

➤ Μέτρια/σοβαρή νόσος:

πενικιλλίνη G 1,5 εκ. x 4

αμπικιλλίνη 1g x 4

αμοξυκιλλίνη 1g x 4

IV

Θεραπεία (II)

- Διάρκεια χορήγησης αντιβιοτικών: 7 ημέρες
- Αντίδραση Jarisch-Herxheimer είναι σπάνια
- Σ. Weil: αιμοκάθαρση, μεταγγίσεις αίματος & PLT

Πρόγνωση

- Χωρίς ίκτερο η νόσος δεν είναι σχεδόν ποτέ θανατηφόρα
- Με ίκτερο: η θνητότητα είναι 5% για ασθενείς <30 ετών & 30% για ασθενείς >60 ετών
- Σε ασθενείς με σ. Weil που επιβιώνουν υπάρχει σε μακροχρόνια παρακολούθηση καλή αποκατάσταση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΥ
ΠΡΟΦΙΛ-ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ??**

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΛΕΠΤΟΣΠΕΡΩΣΗ [Liberopoulos E et al, Nephrol Dial Transplant 2004]

- Οι λιπιδαιμικές παράμετροι νηστείας του ορού προσδιορίστηκαν σε 5 ασθενείς με σοβαρή λεπτοσπείρωση κατά την εισαγωγή τους στην κλινική καθώς και 1 μήνα μετά την αποδρομή της οξείας λοίμωξης
- Οι τιμές αυτές συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες τιμές της εισαγωγής 45 ασθενών με κοινή οξεία βακτηριδιακή λοίμωξη (20 ασθενείς με οξεία πυελονεφρίτιδα, 10 ασθενείς με πνευμονία και 15 ασθενείς με οξεία χολοκυστίτιδα), καθώς και με τις τιμές των λιπιδαιμικών παραμέτρων 116 υγιών ατόμων

Serum lipid profile in patients with severe leptospirosis

Table 1. Serum lipid parameters in patients with severe leptospirosis on admission and 1 month after their recovery in comparison with patients with acute bacterial infections and control subjects

	Patients with severe leptospirosis on admission (<i>n</i> =5)	Patients with severe leptospirosis 1 month after recovery (<i>n</i> =5)	Patients with acute bacterial infections on admission (<i>n</i> =45)	Control population (<i>n</i> =116)
T-Chol (mg/dl)	89 ± 20 ^a	178 ± 35 ^b	98 ± 19	204 ± 42
TRG (mg/dl)	292 ± 51 ^{a,c}	143 ± 48 ^b	127 ± 61	120 ± 98
HDL-C (mg/dl)	19 ± 7 ^a	29 ± 8 ^b	20 ± 8	42 ± 8
LDL-C (mg/dl)	17 ± 10 ^{a,c}	120 ± 27 ^b	59 ± 19	120 ± 36
ApoAI (mg/dl)	56 ± 19 ^a	97 ± 20 ^b	64 ± 22	146 ± 24
ApoB (mg/dl)	158 ± 18 ^{a,c}	146 ± 23	66 ± 20	102 ± 26
ApoE (mg/l)	99 ± 25 ^{a,c}	40 ± 18 ^b	47 ± 23	39 ± 11
Lp(a) (mg/dl)	1.0 (0.8–3.2) ^{a,c}	2.8 (0.8–13.2) ^b	3.85 (0.8–33.2)	7.9 (0.8–56.0)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

mg/dL	Ασθενείς με λεπτοσπείρωση- στην εισαγωγή (N=5)	Ασθενείς με λεπτοσπείρωση-1 μήνα αργότερα (N=5)	Ασθενείς με οξεία βακτηριακή λοίμωξη- στην εισαγωγή (N=45)	Υγιείς μάρτυρες (N=116)
T-CHOL	89±20 ^a	178±35 ^b	98±19	204±42
TRG	292±51 ^{a,c}	143±48 ^b	127±61	120±98
HDL-C	19±7 ^a	29±8 ^b	20±8	42±8
LDL-C	17±10 ^{a,c}	120±27 ^b	59±19	120±36
ApoAI	56±19 ^a	97±20 ^b	64±22	146±24
ApoB	158±18 ^{a,c}	146±23	66±20	102±26
ApoE	9.9±2.5 ^{a,c}	4.0±1.8 ^b	4.7±2.3	3.9±1.1
Lp(a)	1.0 (0.8-3.2) ^{a,c}	2.8 (0.8-13.2) ^b	3.9 (0.8-33.2)	7.9 (0.8-56.0)

a; p<0.05 μεταξύ των ασθενών με λεπτοσπείρωση και των υγιών μαρτύρων

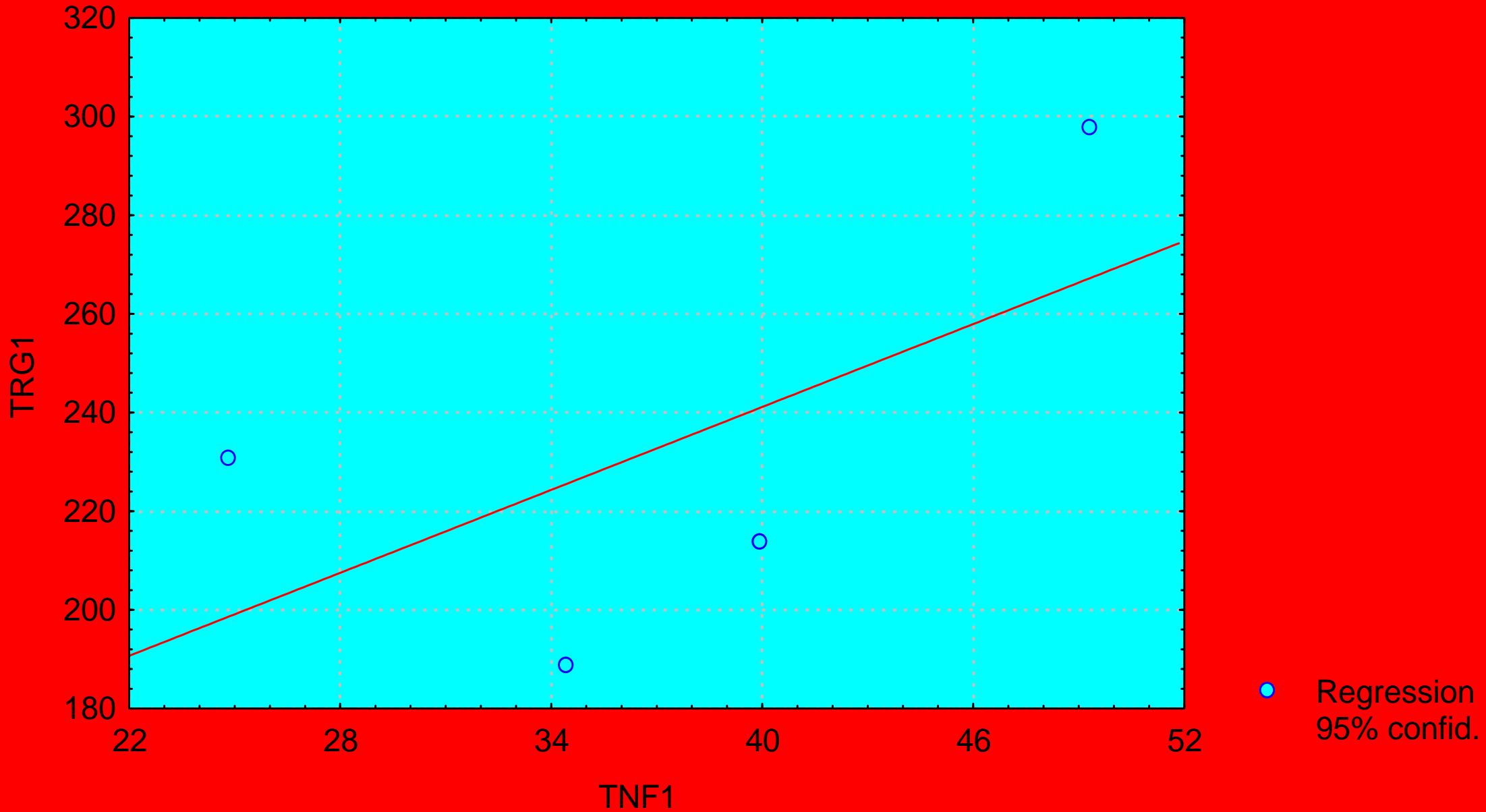
b: p<0.05 μεταξύ των τιμών κατά την εισαγωγή και των τιμών 1 μήνα αργότερα στους ασθενείς με λεπτοσπείρωση

c; p<0.05 μεταξύ των ασθενών με λεπτοσπείρωση και των ασθενών με οξεία βακτηριακή λοίμωξη

TNF1 vs. TRG1 (Casewise MD deletion)

$$\text{TRG1} = 129,06 + 2,8015 * \text{TNF1}$$

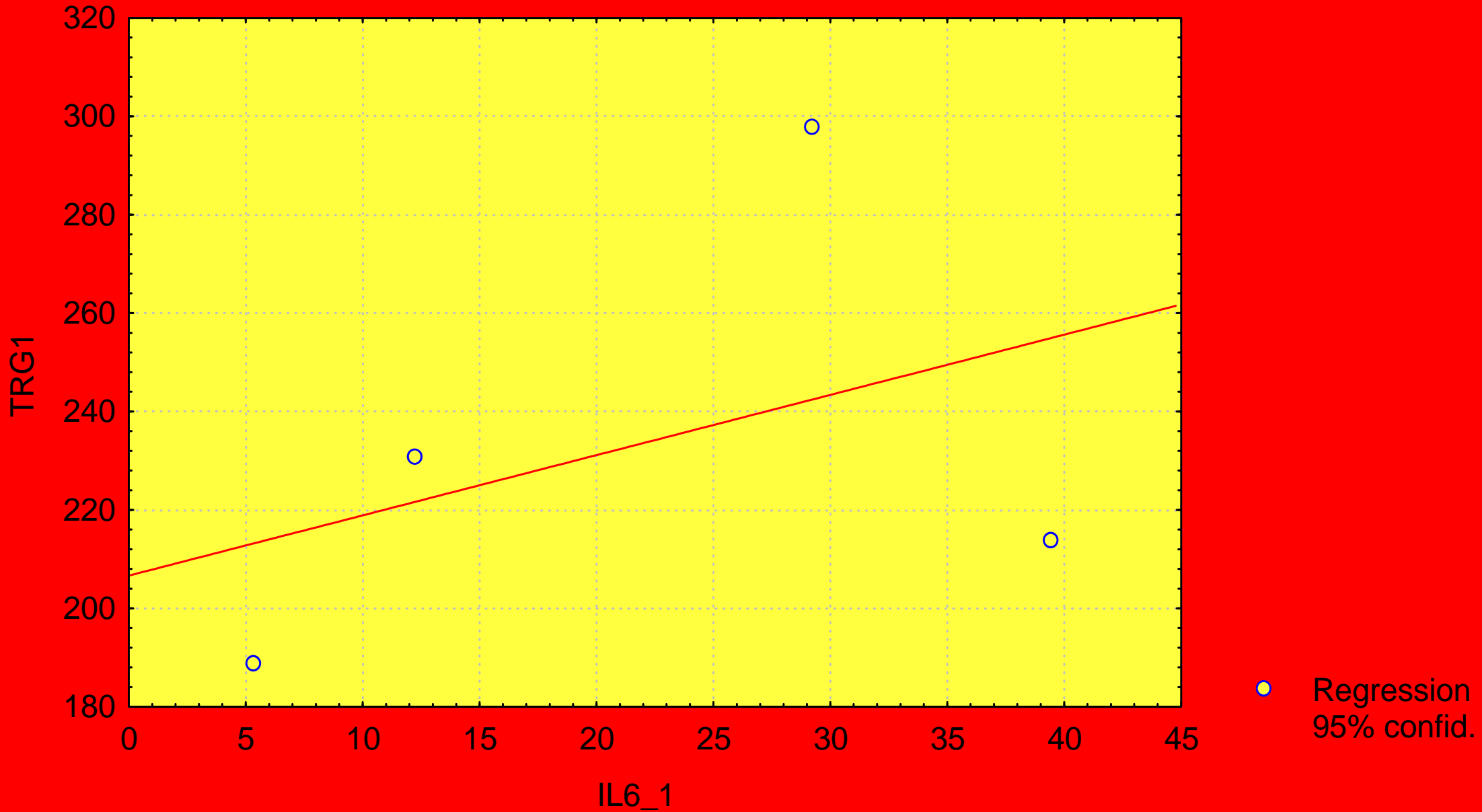
Correlation: $r = ,61575$



IL6_1 vs. TRG1

$$\text{TRG1} = 206,65 + 1,2239 * \text{IL6}_1$$

Correlation: $r = ,40897$



Lipids (2011) 46:953–960
DOI 10.1007/s11745-011-3580-y

ORIGINAL ARTICLE

Leptospirosis is Associated with Markedly Increased Triglycerides and Small Dense Low-Density Lipoprotein and Decreased High-Density Lipoprotein

**Irene F. Gazi · Fotini A. Apostolou · Evangelos N. Liberopoulos ·
Theodosios D. Filippatos · Constantinos C. Tellis · Moses S. Elisaf ·
Alexandros D. Tselepis**

Table 1 Clinical characteristics and lipid profile of patients with Leptospirosis at baseline (diagnosis of Leptospirosis) and 4 months after recovery as well as of the control population

	Baseline (<i>n</i> = 11)	4 months later (<i>n</i> = 11)	<i>p</i> *	Controls (<i>n</i> = 11)	<i>p</i> **
TC (mg/dL)	145 ± 49	211 ± 40	<0.01	223 ± 29	NS
HDL-C (mg/dL)	17 ± 7	44 ± 11	<0.001	57 ± 10	0.01
TGs (mg/dL)	259 (131–614)	122 (68–433)	<0.01	111 (45–209)	NS
LDL-C (mg/dL)	72 ± 45	140 ± 35	0.01	141 ± 25	NS
apoA-I (mg/dL)	59 ± 41	128 ± 50	<0.01	156 ± 16	<0.03
apoB (mg/dL)	118 ± 31	95 ± 26	NS	101 ± 20	NS
apoB/apoA-I	2.7 (0.6–14.1)	0.7 (0.4–2.4)	0.01	0.7 (0.4–0.9)	NS
apoE (mg/L)	103 (44–153)	49 (35–68)	0.01	35 (28–66)	NS
apoC-II (mg/dL)	4.2 (1.8–14.3)	3.4 (2.0–8.3)	NS	3.4 (0.7–4.7)	NS
apoC-III (mg/dL)	9.1 (3.3–14.1)	7.8 (6.3–12.3)	NS	8.7 (3.0–11.3)	NS
Lp(a) (mg/dL)	2.4 (2.4–34.8)	7.0 (2.4–78.6)	0.03	8.8 (2.4–70.0)	NS
VLDL-C (mg/dL)	45 (35–93)	29 (20–52)	0.03	33 (10–63)	NS
Large LDL-C (mg/dL)	79 ± 27	116 ± 31	0.01	124 ± 23	NS
sdLDL-C (mg/dL)	8 (0–33)	4 (0–14)	0.03	5 (0–23)	NS
sdLDL-C (%)	22 (0–33)	3 (0–11)	0.01	3 (0–13)	NS
LDL particle size (nm)	261 ± 5	267 ± 6	0.03	269 ± 3.6	NS
CE1P activity (nmol/mL/h)	217 ± 98	234 ± 109	NS	169 ± 38	NS
Total plasma Lp-PLA ₂ (nmol/min/mL)	45 ± 16	59 ± 20	0.03	52 ± 10	NS
HDL-Lp-PLA ₂ (nmol/min/mL)	1.4 ± 0.9	2.4 ± 1.0	0.03	2.3 ± 0.5	NS
PONI (paraoxonase) (U/L)	47.2 (18.9–106.8)	48.2 (17.3–116.7)	NS	111.5 (43.6–240.7)	0.03
PONI (arylesterase) (U/L)	20.8 ± 8.9	26.3 ± 7.3	NS	49.2 ± 11.5	<0.001

Table 4 Spearman's correlation coefficients (ρ) showing the association between lipid and lipoprotein levels at baseline and the concentration of inflammatory markers

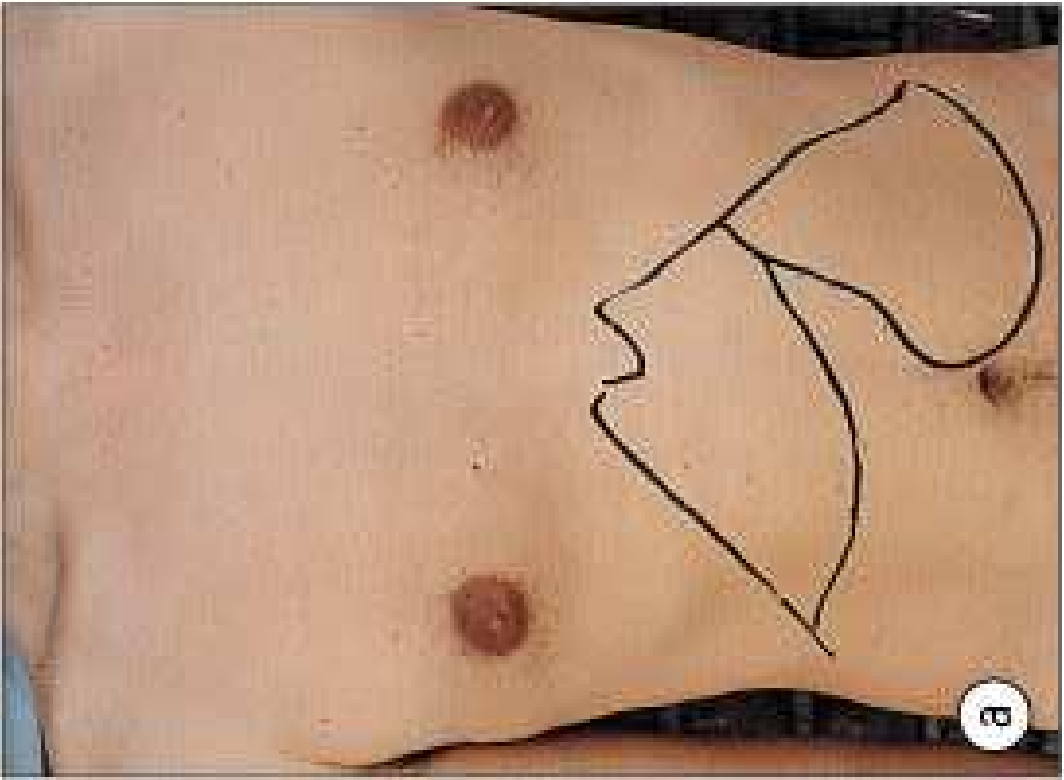
	IL-1b	IL-6	TNF α	CRP
HDL-C	-0.90*	-0.09	-0.66*	-0.29
TGs	0.58	0.84***	0.21	0.68*
LDL-C	-0.52	-0.66*	-0.63*	-0.56*
apoA-I	-0.16	-0.23	-0.46	-0.14
apoB	-0.58	-0.73**	-0.26	-0.90***
apoE	0.33	0.23	0.33	0.11
Lp(a)	-0.23	-0.04	-0.22	-0.47
sdLDL-C	0.89*	0.60*	0.59*	0.55*
sdLDL-C%	0.33	0.02	0.32	0.08
LDL particle size	-0.55	-0.49	-0.28	-0.64*

IL interleukin, *TNF α* tumor necrosis factor α , *CRP* C-reactive protein, *HDL-C* high-density lipoprotein cholesterol, *TGs* triglycerides, *LDL-C* low-density lipoprotein cholesterol, *apo* apolipoprotein, *Lp(a)* lipoprotein (a), *sdLDL-C* small dense LDL-C

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 2

Άνδρας 36 ετών κτηνοτρόφος εισάγεται στην κλινική εξαιτίας απογευματινού εμπυρέτου από βμήνου ως 39 °C με συνοδές εφιδρώσεις και μυαλγίες. Αρτηριακή πίεση 100/70 mmHg, σφύξεις 84/min, Θ 37,4 °C και αναπνοές 18/min. Στην Φ/Ε διαπιστώνεται απίσχναση, γαιώδες προσωπίο, ηπατομεγαλία και σημαντική σπληνομεγαλία.



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Κρεατινίνη 1,4 mg/dL, K⁺ 4,0 mEq/L, Na⁺ 140 mEq/L, AST 90 IU/L, ALT 100 IU/L, CK 250 IU/L, Hb 7,3 g/dL, WBC 1700/mm³, PLT 47.000/mm³

T-CHOL 63 mg/dL, LDL-CHOL 20 mg/dL, τριγλυκερίδια 183 mg/dL, HDL-CHOL 6 mg/dL

Διάχυτη υπεργαμμασφαιριναιμία, ANA 1/320, RF 55 IU/MI, pANCA 1/40

ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΥΠΟΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΣΤΠΛΑΧΝΙΚΗ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗ (ΚΑΛΑ-ΑΖΑΡ) (Liberopoulos E et al, Ann Clin Lab Science 2002)

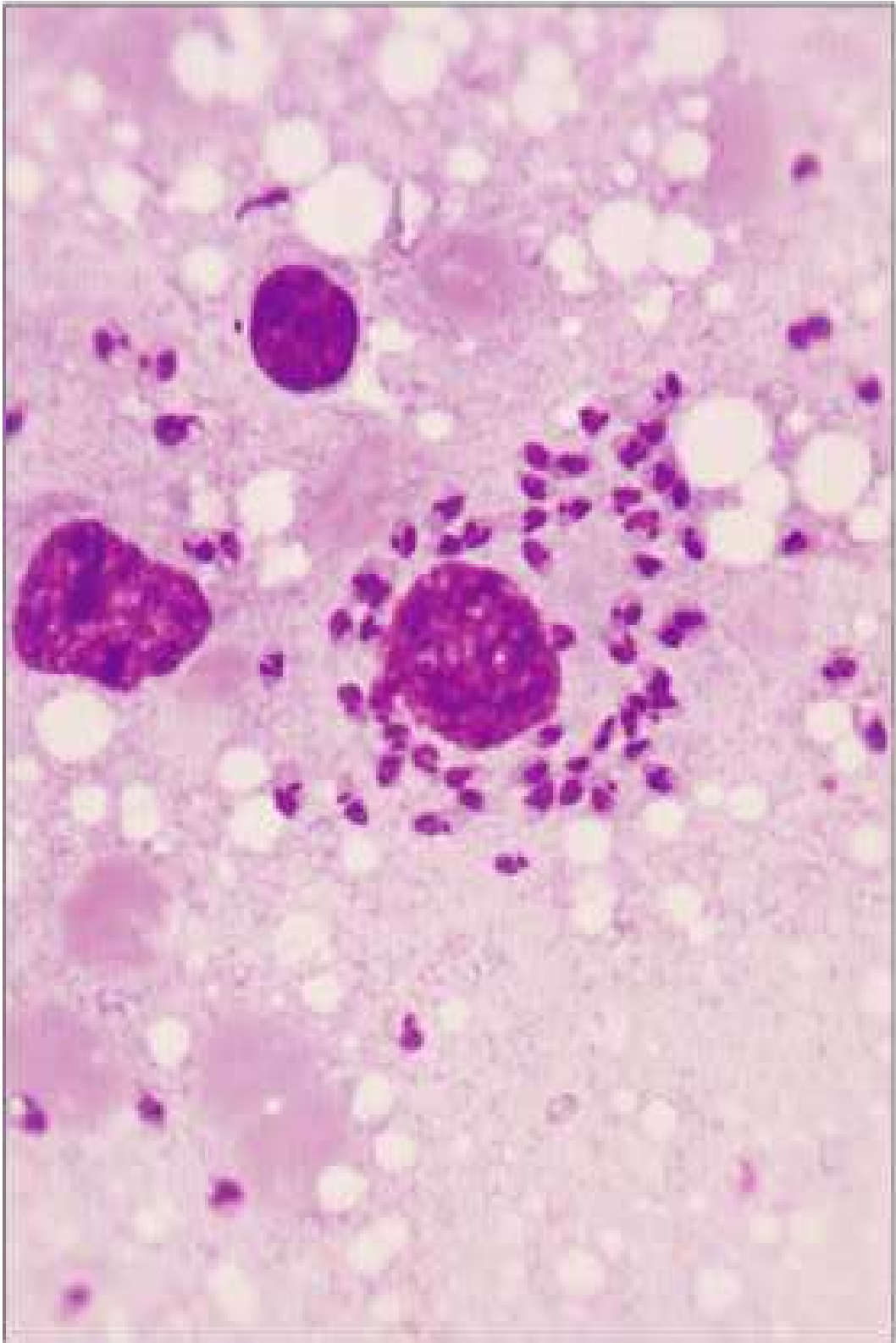
- Ασθενής 36 ετών, κτηνοτρόφος
- Από 6μήνου απογευματινό εμπύρετο ως 39 °C με συνοδές εφιδρώσεις και μυαλγίες
- Ζωτικά Σημεία: ΑΤ 100/70 mmHg, Σφύξεις 84/λεπτό, Αναπνοές 18/λεπτό, Θερμοκρασία 37.4 °C
- Φ/Ε: Απίσχνανση, Γαιώδες προσωπείο, Ηπατοσπληνομεγαλία
- Σωματία Leishman-Donovani στο μυελό των οστών
- Αντισώματα κατά Leishmania 1/2560
- Θεραπεία με Glucantim για 30 ημέρες

Διαφορική διάγνωση

- Λευχαιμία
- Λέμφωμα
- Φυματίωση
- Βρουκέλλωση
- Τυφοειδής πυρετός
- Ενδοκαρδίτιδα
- Ελονοσία
- Ιστοπλάσμωση
- Σχιστοσωμίαση

Διάγνωση

- Ανεύρεση των *L. donovani* μετά βιοψία σπληνός (98%), μυελού (54-86%), ήπατος και λεμφαδένων
- Αναζήτηση των ειδικών αντισωμάτων (IFA/IHA)
- PCR



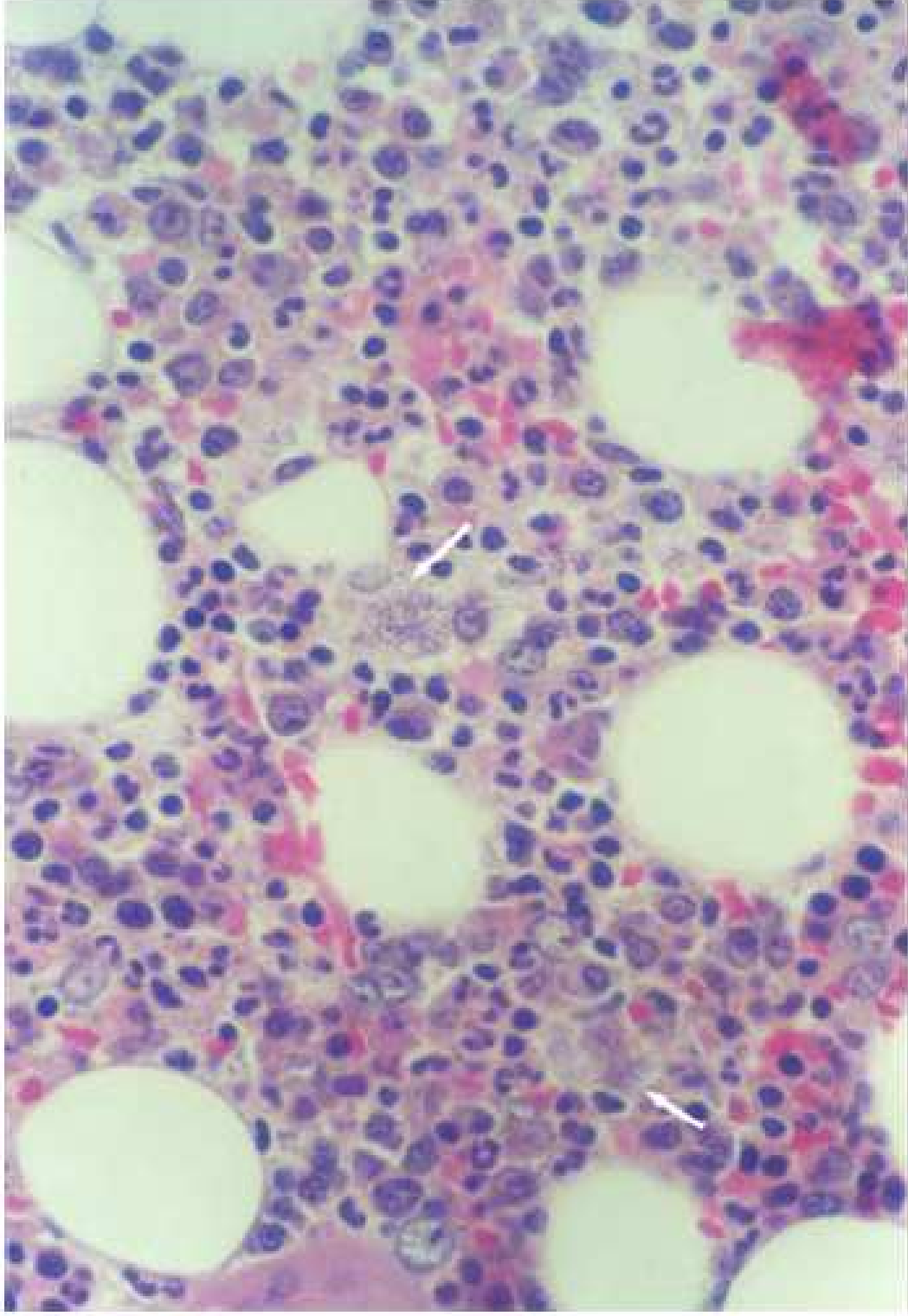


Fig. 1 Bone marrow biopsy. Leishmania parasites are phagocytized by macrophages (*arrows*). (Hematoxylin-eosin, $\times 400$)

Διάγνωση & Θεραπεία

- Σωματίδια *Leishman-Donovani* στο μυελό των οστών
- Αντισώματα κατά *Leishmania* (IHA) 1/2560
- Θεραπεία με Glucantim για 30 ημέρες

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

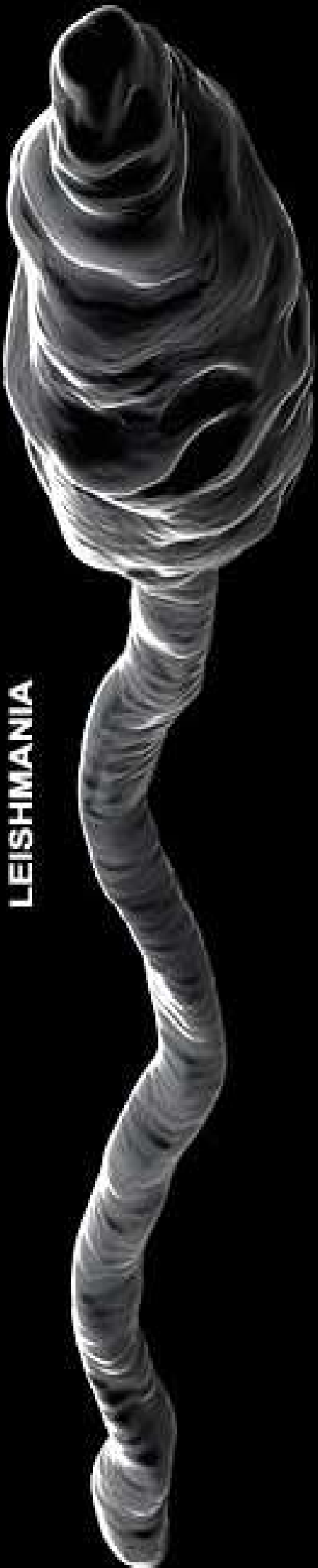
	Στην εισαγωγή	6 εβδομάδες αργότερα
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	63	124
HDL-C (mg/dl)	6	28
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	183	94
LDL-C (mg/dl)	20	77
Lp(a) (mg/dl)	1.4	13.7
ApoAI (mg/dl)	53	115
ApoB (mg/dl)	67	90
ApoE (mg/L)	72	42

ΣΤΡΑΓΧΝΙΚΗ
ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗ

ΛΕΙΪΣΜΑΝΙΑΣΗ

- Προσβάλλει τα τρωκτικά, τους σκύλους και διάφορα άγρια ζώα
- Η μετάδοση στον άνθρωπο γίνεται μετά από δάγμα φλεβοτόμου
- Σπλαγχνική λειϊσμανίαση: οφείλεται στις *L. donovani*, *L. infantum* & *L. chagasi*
- Χρόνος επώασης: 3 - 8 μήνες (10 ημέρες - 30 μήνες)

LEISHMANIA



SAND FLY

GLOBAL DISTRIBUTION OF VISCERAL LEISHMANIASIS

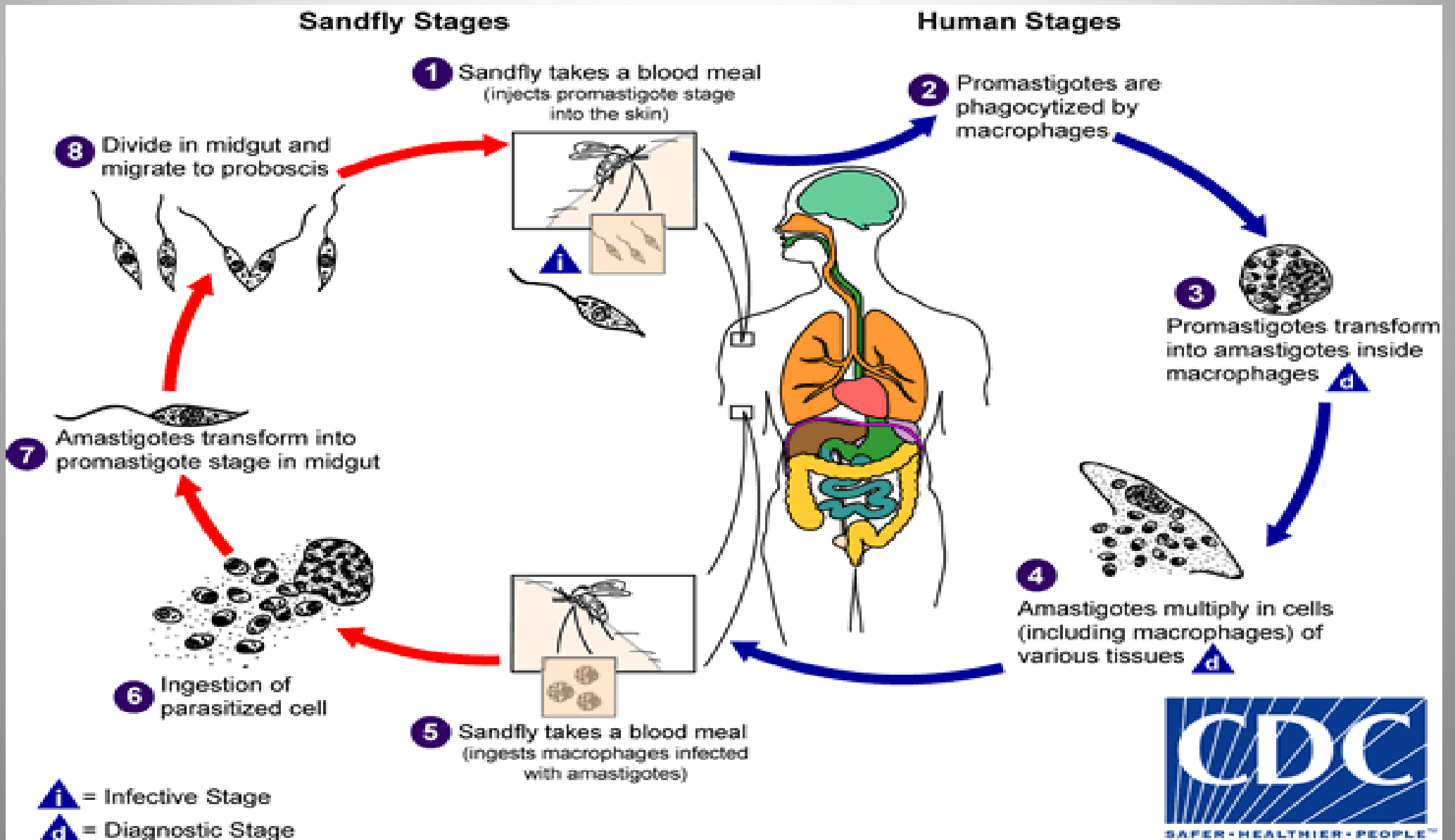


Leishmania infantum

Leishmania donovani

Leishmania chagasi

LIFE CYCLE



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>

FEATURES OF VISCERAL LEISHMANIASIS (LEISHMANIA DONOVANI)

Clinical feature	Proportion affected (%)
Age <9 years	22 (<i>L. infantum</i> and <i>L. chagasi</i> more commonly affect children and infants)
Age <15 years	44
Fever	83-100
Wasting	70-100
Loss of appetite	62-74
Uncomfortable spleen	81-88
Cough	72-83
Epistaxis	44-55
Diarrhea	25-55
Vomiting	2-37
Splenomegaly	93 (adults), 98 (children)
Hepatomegaly	55-65
Lymphadenopathy	55-86 (uncommon outside Africa)
Jaundice	2-7
Edema	2-7
Laboratory findings	Proportion (%)
Globulin >30g/l	98
Albumin <30g/l	88
Anemia	61-92
Leukopenia	84
Thrombocytopenia	73
Elevated bilirubin	17
Elevated liver transaminases	22
Elevated alkaline phosphatase	40
Positive <i>Leishmania</i> serology	95
Parasitologically proven	96

Κλινική εικόνα (I)

- Η έναρξη των συμπτωμάτων είναι συνήθως βαθμιαία και η νόσος έχει υποξεία ή χρόνια πορεία. Σπανιότερη είναι η αιφνίδια έναρξη
- Πυρετός: είναι καλά ανεκτός & σπάνια συνοδεύεται από ρίγος. Είναι αρχικά ακανόνιστος αλλά σε κάποια φάση γίνεται διπλός ή και τριπλός αμφημερινός
- Σπληνομεγαλία (κοιλιακό άλγος)

Κλινική εικόνα (II)

- Καχεξία
- Ηπατομεγαλία & λεμφαδενοπάθεια (έπονται της σπληνομεγαλίας)
- Μελάγχρωση του δέρματος (ιδίως του κοιλιακού τοιχώματος) [καλα-αζαρ]
- Πετέχιες, αιμορραγία ούλων & επίσταξη (θρομβοπενία)
- Οίδημα & ασκίτης (υποαλβουμιναιμία)
- Δευτερογενείς λοιμώξεις (συχνή αιτία θανάτου)



Εργαστηριακά ευρήματα

- Πανκυτταροπενία και υπεργαμμασφαιριναιμία είναι συχνά ευρήματα
- **Αναιμία:** οφείλεται σε διήθηση μυελού, υπερσπληνισμό, αυτοάνοση αιμόλυση & αιμορραγία. Είναι συνήθως νορμόχρωμη/κυτταρική
- **Λευκοπενία με ηωσινοπενία και σχετική λεμφοκυττάρωση & μονοκυττάρωση.** WBC ~ 1000/μL δεν είναι σπάνια
- **PLT↓ , TKE↑**

Εργαστηριακά ευρήματα (II)

- Υπεργαμμασφαιριναιμία (IgG κυρίως) μέχρι 9-10 g/dL. Οφείλεται σε πολυκλωνική ενεργοποίηση των B λεμφοκυτταρων.
- Κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα και RF στην πλειοψηφία των ασθενών
- Λευκωματουρία (σπειραματονεφρίτιδα) & υποαλβουμιναιμία
- Τρανσαμινάσες & χολερυθρίνη αυξημένες σε λίγες περιπτώσεις (σημείο κακής πρόγνωσης)

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗ??

Visceral leishmaniasis resembling systemic lupus erythematosus

P V Voulgari, G A Pappas, E N Liberopoulos, M Elisaf, F N Skopouli, A A Drosos

Ann Rheum Dis 2004;**63**:1348–1349. doi: 10.1136/ard.2003.014480

Table 1 Laboratory and immunological features

Variables	October 2001
Haemoglobin (g/l)	110
White blood cells ($\times 10^9$ /l)	3.9
Platelets ($\times 10^9$ /l)	90
ESR (mm/1st h)	50
C reactive protein (mg/l)	54
Antinuclear antibodies (titre)	1/1280
IgM rheumatoid factor (titre)	1/640
Anti-Sm antibodies	Positive
VDRL test	Positive
Lupus anticoagulant	Positive
Direct Coombs test	Positive

VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.

Rheumatol Int (2005) 25: 469–471
DOI 10.1007/s00296-004-0533-2

CASE REPORT

Evangelos Rizos · George Dimos
Evangelos N. Liberopoulos · Moses S. Elisaf
Alexandros A. Drosos

Cryoglobulinemic purpura in visceral leishmaniasis



Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.e-jmii.com



SHORT COMMUNICATION

Autoimmune manifestations in patients with visceral leishmaniasis

Evangelos Liberopoulos*, Anastazia Kei, Fotini Apostolou, Moses Elisaf

Table 2 Immune laboratory findings on admission^a

Parameter (reference range)	
ANA (<1/160)	Elevated in 14 patients (88%): 1/480 (1/160–1/2560)
RF (<20 IU/mL)	Elevated in 10 patients (63%): 42.7 ± 35.9 IU/mL
C3 factor of complement (88–201 mg/dL)	Decreased in 2 patients (13%) 1 st patient: 38 mg/dL 2 nd patient: 44 mg/dL
C4 factor of complement (16–47 mg/dL)	Decreased in 8 patients (50%): 11.2 ± 4.5 mg/dL
Anti-cardiolipin antibodies (IgG)	Elevated in 2 patients (13%): 1 st patient: 35 U/mL 2 nd patient: 40 U/mL
Cryoglobulins	Detected in 8 patients (50%)
Coombs' test	<ul style="list-style-type: none"> • Direct: positive in 2 patients (13%) • Indirect: positive in 1 patient (6%)
β2-microglobulin (0–1900 µg/L)	Elevated in 4 patients (25%): 37,900 ± 23,800 µg/L
Hypergammaglobulinemia	<ul style="list-style-type: none"> • Polyclonal: 3 patients (19%) • Biclinal: 1 patient (6%) • Monoclonal: 6 patients (38%)
ASMA	Detected in 4 patients (25%) 1/160 (1/80-1/240)
p-ANCA	Detected in 4 patients (25%) 1/40 (1/20-1/80)
Anti-TPO/anti-TBG	Detected in 1 patient (6%)
Anti-ENA	Detected in 4 patients (25%)
Anti-MPO	Detected in 1 patient (6%)
Anti-Ro	Detected in 2 patients (13%)
Anti-Sm	Detected in 1 patient (6%)
Anti-ds-DNA	Not detected (0%)
Anti-PR3	Not detected (0%)

^a Values are expressed as mean ± standard deviation, except for ANA, ASMA and p-ANCA, which are expressed as median (range). ANA = anti-nuclear antibody; anti-ds-DNA = anti-double-stranded-DNA antibody; anti-ENA = anti-extractable nuclear antigen antibody; anti-MPO = anti-myeloperoxidase antibody; anti-PR3 = anti-proteinase 3 antibody; anti-Sm = anti-Smith antibody; anti-TBG = anti-thyroxine binding globulin antibody; anti-TPO = anti-thyroid peroxidase antibody; ASMA = anti-smooth muscle cell antibody; p-ANCA: protoplasmic-staining anti-neutrophil cytoplasmic antibody; RF = rheumatoid factor.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ-ΠΟΛΥ
ΧΑΜΗΛΗ HDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗ??

Severe Hypcholesterolemia with Reduced Serum Lipoprotein(a) in a Patient with Visceral Leishmaniasis

Evangellos Liberopoulos,¹ George Alexandridis,¹ Eleni Bairaktari,² and Moses Elisaf¹

¹Department of Internal Medicine, and ²Laboratory of Biochemistry,

University of Ioannina School of Medicine, Ioannina, Greece

Table 2. The patient's serum lipid parameters pre-treatment and at 6 wk later

Parameter (units)	Patient's results		Reference intervals
	pre-treatment	6 wk later	
Total cholesterol (mg/dl)	63	124	120-240
HDL-C (mg/dl)	6	28	>40
Triglycerides (mg/dl)	183	94	40-150
LDL-C (mg/dl)	20	77	60-160
Lp(a) (mg/dl)	1.4	13.8	0.8-30.0
Apo AI (mg/dl)	53	115	115-190
Apo B (mg/dl)	67	90	70-160
Apo E (mg/dl)	72	42	23-63

New-onset extremely low levels of high-density lipoprotein cholesterol

Aris P. Agouridis, MD, Evangelos N. Liberopoulos, MD, FRSH, FASA*, Michael S. Kostapanos, MD, Moses S. Elisaf, MD, FRSH, FASA

Table 1 Patient's lipid profile

Parameter, units	Without hypolipidemic treatment 6 months before admission	On rosuvastatin 10 mg plus fenofibrate 200 mg 4 months before admission	Scheduled follow-up 1 month before admission on rosuvastatin 10 mg plus fenofibrate 200 mg	Day 14 of therapy for visceral leishmaniasis on rosuvastatin 10 mg	Day 21 of therapy for visceral leishmaniasis on rosuvastatin 10 mg	Reference interval
TC, mg/dL	282	181	94	185	187	110–200
HDL-C, mg/dL	39	39	9	35	43	35–70
Triglycerides, mg/dL	216	183	275	170	203	40–175
LDL-C, mg/dL	200	105	30	116	103	—

HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol.

Visceral leishmaniasis is associated with marked changes in serum lipid profile

Evangelos N. Liberopoulos^{*}, Fotini Apostolou^{*}, Irene F. Gazi^{*}, Christina Kostara[†], Eleni T. Bairaktari[†], Alexandros D. Tselepis[‡] and Moses Elisaf^{*}

Eur J Clin Invest 2014; 44 (8): 719–727

Table 1 Clinical characteristics and lipid profile of controls and patients with VL at diagnosis (diagnosis of VL) and 4 months after the resolution of symptoms

	Diagnosis (N = 15)	4 months later (N = 15)	P*	Controls (N = 15)	P**	P***
Age	50 (24–82)	–	NS	50 (34–62)	–	–
Sex (M/F)	10/5	–	NS	10/5	–	–
BMI (kg/m ²)	28.9 (21.2–31.8)	–	NS	27.9 (23.2–31.0)	–	–
Smokers (Yes/No)	3/12	–	NS	4/11	–	–
TC (mg/dL)	100 (55–178)	174 (124–301)	< 0.001	215 (170–353)	0.001	NS
HDL-C (mg/dL)	13 (1–30)	43 (17–78)	< 0.001	61 (36–82)	0.001	< 0.03
TGs (mg/dL)	193 (104–258)	128 (57–344)	< 0.001	110 (56–209)	< 0.03	NS
LDL-C (mg/dL)	49 (16–125)	107 (72–213)	< 0.001	131 (96–262)	< 0.01	NS
apoA-I (mg/dL)	49 (20–127)	128 (93–170)	< 0.001	161 (138–213)	0.001	< 0.03
apoB (mg/dL)	62 (52–101)	89 (56–162)	< 0.03	100 (64–129)	0.01	NS
apoB/apoA-I	1.24 (0.80–2.60)	0.65 (0.33–1.01)	< 0.001	0.54 (0.39–0.92)	0.001	NS
apoE (mg/L)	59 (38–172)	49 (29–78)	< 0.01	38 (28–66)	< 0.01	NS
Lp(a) (mg/dL)	1.4 (0.8–5.6)	4.6 (0.8–25.6)	< 0.01	3.6 (0.8–7.4)	< 0.03	NS
apoC-II (mg/dL)	2.4 (0.9–5.4)	2.9 (1.3–6.4)	NS	3.3 (2.2–4.9)	NS	NS
apoC-III (mg/dL)	7.5 (1.9–20.5)	8.3 (4.5–16.7)	NS	9.6 (5.9–12.1)	NS	NS
CETP (nmol/mL/h)	166 (43–365)	221 (62–396)	NS	185 (151–220)	NS	NS
VLDL-C (mg/dL)	50 (23–75)	36 (7–79)	< 0.03	40 (10–123)	< 0.03	NS
Large LDL-C (mg/dL)	62 (22–84)	108 (48–154)	< 0.001	124 (84–164)	0.01	NS
sdLDL-C (mg/dL)	2 (0–24)	6 (1–11)	< 0.03	5 (0–21)	0.01	NS
LDL particle size (nm)	27.0 (25.8–27.7)	26.8 (25.6–27.0)	NS	27.0 (26.1–27.4)	NS	NS

Table 4 Spearman's correlation coefficients (rho) showing the association between lipid and lipoprotein levels and the concentration of inflammatory markers in patients with VL at diagnosis

	IL-1 β	IL-6	TNF α	CRP
LDL-C	-0.8*	-0.6*	-0.5**	0.1
HDL-C	-0.7**	0.1	-0.4**	-0.5**
TG	0.2	0.1	0.2	0.2
apoA-I	-0.8*	-0.2	-0.1	-0.6*
apoB	-0.6**	-0.2	-0.4	-0.4
apoE	0.8**	0.1	0.5**	0.3
Lp(a)	0.2	0.1	-0.6*	0.3
Large LDL-C	-0.6**	-0.2	-0.9*	-0.5
sdLDL-C	-0.7**	-0.4	-0.6*	0.2

IL, interleukin; TNF α , tumour necrosis factor α ; CRP, C-reactive protein; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TGs, triglycerides; apo, apolipoprotein; sdLDL-C, small dense LDL-C. * $P < 0.01$, ** $P < 0.05$.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΟΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑΣ

- ↓Σύνθεσης: γενετική διαταραχή ή τοξική δράση στο επίπεδο του ηπατοκυττάρου (παρεγχυματική ηπατική νόσος, κυτταροκίνες)
- ↑Καταβολισμού (κυρίως των LDL)

Φλεγμονή

IL-6

↑ Καταβολισμού των
LDL και της Lp(a)

TGF-β1
TNF-α



↓ Παραγωγή Lp(a) και
LDL



↓ Lp(a) και LDL-C



Θεραπεία (I)

Ενώσεις του πεντασθενούς αντιμονίου

Αντιμονιακή μεγλουμίνη (glucantime) .

Χορηγείται IM, 20 mg/Kg/24h για 20-28 ημέρες. Ανεπιθύμητες ενέργειες: πυρετός, ταχυκαρδία, βήχας, μυαλγίες, αρθραλγίες, εξάνθημα, διάρροιες, έμετοι. Νεφρική & ηπατική βλάβη, μυοκαρδίτιδα κατά το

Νατριούχο γλυκονικό αντιμόνιο (δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα)

Θεραπεία (II)

- **Λιποσωμιακή αμφοτερικίνη (AmBisome):** 3-5 mg/Kg/24h (1^η-5^η, 14^η & 21^η μέρα)
- **Κλασική αμφοτερικίνη:** 1 mg/Kg/24h για 20 ημέρες
- **Πενταμιδίνη:** 2-4 mg/Kg/24h IM ή IV
- **Miltefosine:** το πρώτο φάρμακο για per os θεραπεία. 100-150 mg/24h για 4 εβδομάδες. Ανεπιθύμητες ενέργειες: έμετοι (40%), διάρροιες (20%) και σπάνια παροδική

«ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΛΥΣΗΣ ΟΓΚΩΝ» ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗ??

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΛΥΣΗΣ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ

↑ K^+

↑ PO_4^{3-}

↑ ουρικό οξύ

↑ ουρία

↓ Ca^{2+}

A tumor lysis-like syndrome during therapy of visceral leishmaniasis

➤ Μετά 3 ημέρες θεραπευτικής παρέμβασης:

Ουρικό οξύ	9.8 mg/dL (από 5.1 mg/dL)
K ⁺	5.9 mEq/L (από 4.1 mEq/L)
PO ₄ ³⁻	5.2 mg/dL (από 3.1 mg/dL)

Lysis syndrome during therapy of visceral leishmaniasis

E. N. Liberopoulos · A. A. Kei · M. S. Elisaf

Table 2 Changes in metabolic parameters after the initiation of antileishmania treatment

Parameter	On admission	4 days after the initiation of therapy	p^a	30 days after the initiation of therapy	p^b
Fasting glucose, mg/dl (mmol/l)	127 ± 42 (7.0 ± 2.3)	117 ± 40 (6.5 ± 2.2)	0.01	131 ± 63 (7.3 ± 3.5)	NS
Creatinine, mg/dl (μmol/l)	1.0 ± 0.1 (88 ± 9)	1.3 ± 0.1 (113 ± 9)	0.01	1.0 ± 0.2 (88 ± 15)	0.02
Blood urea nitrogen, mg/dl (mmol/l)	20 ± 9 (7.1 ± 3.2)	32 ± 12 (11.4 ± 4.3)	0.002	23 ± 6 (8.2 ± 2.1)	0.01
Uric acid (mg/dl) (μmol/l)	5.7 ± 1.5 (339 ± 89)	7.9 ± 1.8 (470 ± 107)	0.002	5.7 ± 1.6 (339 ± 95)	0.01
Potassium, mmol/l	4.3 ± 0.3	4.2 ± 0.6	NS	4.5 ± 0.4	NS
Magnesium, mg/dl (mmol/l)	1.6 ± 0.2 (0.7 ± 0.1)	1.7 ± 0.3 (0.7 ± 0.1)	NS	1.6 ± 0.2 (0.7 ± 0.1)	NS
Total calcium, mg/dl (mmol/l)	8.1 ± 0.6 (2 ± 0.2)	8.1 ± 0.9 (2.0 ± 0.2)	NS	9.3 ± 0.7 (2.3 ± 0.2)	0.01
Phosphate, mg/dl (mmol/l)	3.5 ± 0.3 (1.1 ± 0.1)	4.2 ± 0.6 (1.3 ± 0.2)	0.01	3.6 ± 0.6 (1.2 ± 0.2)	0.02
MDRD GFR (ml/min/1.73 m ²)	74 ± 24	65 ± 27	0.01	75 ± 21	0.02

Values are expressed as mean ± standard deviation

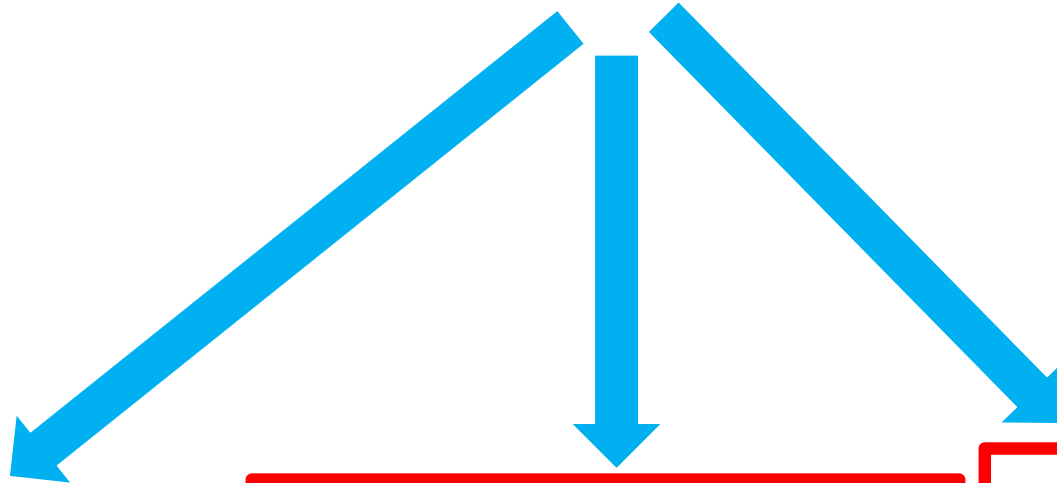
NS non-significant, *MDRD GFR* Modification of diet in renal disease glomerular filtration rate

^a For the comparison between day 4 after treatment initiation and admission

^b For the comparison between day 30 and day 4 after treatment initiation

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΛΕΠΤΟΣΠΕΙΡΩΣΗ (v. WEIL)



ΙΚΤΕΡΟΣ

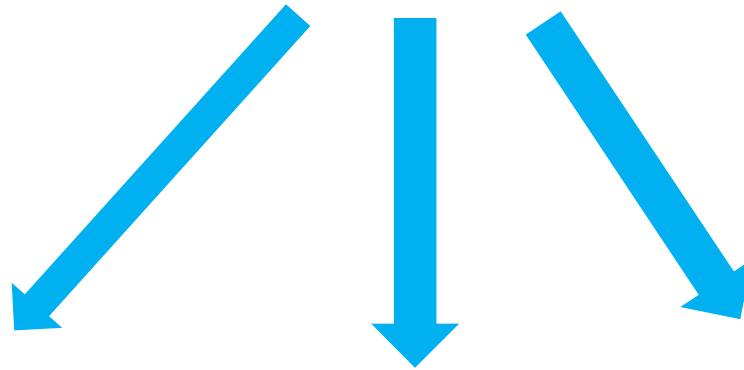
ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΥΠΟΚΑΛΙΑΙΜΙΑ
+ ΚΑΛΙΟΥΡΙΑ



ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΑ

ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΗ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗ



Σπληνομεγαλία

Πολύ χαμηλά
επίπεδα HDL-C

Αυτοάνοσα
αντισώματα

Σύνδρομο «λύσης όγκων» κατά τη θεραπεία

9^ο

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ
www.atherosclerosis.gr



ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ Θερινό Σχολείο

30 Ιουνίου 2016
έως 2 Ιουλίου

Ξενοδοχείο

Royal Olympic | Αθήνα

