

## Οξεία ηπατίτιδα ως εκδήλωση νόσου Cushing

Β.Χ. Παπαδημητρόπουλος,<sup>1</sup> Σ.Π. Ντουράκης,<sup>1</sup>  
Ι.Σ Παπανικολαίου,<sup>1</sup> Σ. Μαλιαχτάρη,<sup>2</sup>  
Κ. Πετράκη,<sup>3</sup> Σ.Ι. Χατζηγιάννης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Β' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
<sup>2</sup>Ενδοκρινολογικό Τμήμα,  
<sup>3</sup>Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο ΓΠΝΑ,  
Αθήνα

Acute hepatitis as a manifestation of Cushing's  
disease

*Abstract at the end of the article*

**Λέξεις ευρετηρίου:** Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, Νόσος Cushing, Οξεία ηπατίτιδα,

Ο εξαρτώμενος από την υπόφυση ενδογενής υπερκορτιζολισμός (νόσος Cushing) είναι υπεύθυνος για το 60–80% περίπου των περιπτώσεων συνδρόμου Cushing και οφείλεται συνήθως σε μικροαδένωμα.<sup>1,2</sup> Τα πιο χαρακτηριστικά κλινικά σημεία της νόσου είναι η κεντρικού τύπου παχυσαρκία με εναπόθεση λίπους στην κοιλιά, το πρόσωπο, τις υπερκλείδιες χώρες και τον αυχένα, το στρογγυλό πρόσωπο, η υπερτρίχωση, η λέπτυνση του δέρματος, οι τηλεαγγειεκτασίες, οι αυτόματες εκχυμώσεις και οι κυανέρυθρες πλατιές ραγάδες, κυρίως στην κοιλιά και τα άκρα.<sup>3,4</sup> Η υπέρταση, το οίδημα, η υποκαλιαιμική αλκάλωση, η έντονη μυϊκή αδυναμία και η διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης ή ο σακχαρώδης διαβήτης συνδυάζονται συνήθως με οξείως εμφανιζόμενες υψηλές συγκεντρώσεις κορτιζόλης.<sup>2-5</sup> Συμμετοχή του ήπατος με τη μορφή της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) μπορεί να παρουσιαστεί, κυρίως σε προχωρημένα στάδια της νόσου και είναι γενικά μετρίου βαθμού.<sup>2-5</sup> Όμως, οξεία ηπατίτιδα συσχετιζόμενη με NASH ως αρχική εκδήλωση νόσου Cushing δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

Περιγράφεται περίπτωση νόσου Cushing λόγω μικροαδενώματος της υποφύσεως, οξείας κλινικής παρουσίας, με ασυνήθη συμμετοχή του ήπατος και αύξηση των ηπατικών ενζύμων σε επίπεδα οξείας ηπατίτιδας, οφειλόμενη σε NASH.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Άνδρας 45 ετών εισήχθη στην Κλινική λόγω σημαντικής αυξήσεως των ηπατικών ενζύμων σε συνδυασμό με αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη πρόσφατης ενάρξεως, υποκαλιαιμία, αρτηριακή υπέρταση και οίδημα κάτω άκρων. Η παρούσα νόσος είχε αρχίσει από διμήνου, με προοδευτικώς επιδεινούμενη καταβολή δυνάμεων και εμφάνιση αμφοτερόπλευρου οιδήματος των κάτω άκρων. Πριν από ένα μήνα, σε κλινικοεργαστηριακό έλεγχο είχε διαπιστωθεί σακχαρώδης διαβήτης και αρτηριακή υπέρταση και ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με δισκία γλικλαζιδης (80 mg × 2) και δισκία αμλοδιπίνης (5 mg × 1). Η υπεργλυκαιμία όμως παρέμεινε αρρυθμιστη (γλυκόζη 260–188 mg/dL), το ίδιο και η αρτηριακή υπέρταση, ενώ ο ασθενής εμφάνισε επιπλέον υποκαλιαιμία (K 3,0 mEq/L) και αύξηση των ηπατικών ενζύμων (ALT 446 U/L, AST 110 U/L, ALP 160 U/L, γ-GT 554 U/L). Το ατομικό αναμνηστικό ήταν ελεύθερο και ο ασθενής δεν κάπνιζε ούτε έκανε κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης.

Από την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκαν τα εξής: αρτηριακή πίεση 170/110 mmHg, θερμοκρασία 37 °C, σφύξεις 90/min, αναπνοές 14/min. Ο ασθενής ήταν υπέρβαρος, με κεντρικού τύπου κατανομή του λίπους (BMI 28 Kg/m<sup>2</sup>), και παρουσίαζε ερυθρότητα δέρματος προσώπου και οιδήματα σφυρών αμφοτερόπλευρα, που άφηναν εντύπωμα στην πίεση. Η εξέταση των υπολοίπων συστημάτων ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε: Hct 35,9%, Hb 12,1 g/dL, MCV 85,2 fL, MCH 30,5 pg, MCHC 35,8 g/dL, λευκά αιμοσφαίρια 7320/mm<sup>3</sup> (πολυμορφοπύρνα 80%, λεμφοκύτταρα 16%, μεγάλα μονοπύρνα 4%), αιμοπετάλια 170.000/mm<sup>3</sup>, TKE 35 mm, γλυκόζη 88 mg/dL, ουρία 32 mg/dL, κρεατινίνη 1,1 mg/dL, χοληστερίνη 150 mg/dL, τριγλυκερίδια 81 mg/dL, ολική χοληρυθρίνη 0,6 mg/dL, λευκώματα 5,5 g/dL, λευκοματίνες 3,2 g/dL, LDH 338 U/L, CPK 128 U/L, AST 110 U/L, ALT 446 U/L, αλκαλική φωσφατάση 164 U/L, γ-GT 554 U/L, αμυλάση 84 U/L, ουρικό οξύ 3,2 mg/dL, Na 147 mEq/L, K 3,0 mEq/L, Cl 108 mEq/L, Ca 8,6 mg/dL, P 3,7 mg/dL, Mg 1,68 mg/dL, χρόνος προθρομβίνης 11,4 sec, aPTT 26 sec, ινωδογόνο 239 mg/dL, FS (-), D-dimers <0,25 mg/dL, HBsAg (-), αντι-HBs (-), αντι-HBcIgM

(-), αντι-HBc (-), αντι-HCV (-), ANA (-), AMA (-), SMA (-), αντι-DNA (-), αντι-HAV IgM (-), ολικό αντι-HAV (+). Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: λευκοματίνη 48,3%, α<sub>1</sub>-σφαιρίνη 5,3%, α<sub>2</sub>-σφαιρίνη 13,5%, β-σφαιρίνη 20,1%, γ-σφαιρίνη 12,9%.

Στο υπερηχογράφημα άνω κοιλίας διαπιστώθηκε υπερηχογένεια του ηπατικού παρεγχύματος. Οι διαστάσεις του ήπατος ήταν φυσιολογικές. Δεν υπήρχαν παθολογικά ευρήματα από τα χοληφόρα, το σπλήνα και τους νεφρούς.

Ο ασθενής μας, για την τεκμηρίωση της πιθανής διαγνωστικής του συνδρόμου Cushing, υποβλήθηκε σε ορμονολογικό έλεγχο, που έδειξε τα εξής: Ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ώρου (τρεις μετρήσεις): (α) 1861 μg/24ωρο (φυσιολογική τιμή, ΦΤ, 20-90 μg/24ωρο), (β) 2110 μg/24ωρο (ΦΤ 30-130 μg/24ωρο), (γ) 1692 μg/24ωρο (ΦΤ 20-90 μg/24ωρο). Ολική κορτιζόλη ορού (τρεις πρωινές μετρήσεις): (α) 40,8 μg/dL (ΦΤ 8-30 μg/dL), (β) >50 μg/dL (ΦΤ 5-25 μg/dL), (γ) 51,7 μg/dL (ΦΤ 5,5-24 μg/dL). Ρενίνη πλάσματος (ύπια θέση) 0,18 ng/mL (ΦΤ 0,2-1,5 ng/mL). Αλδοστερόνη πλάσματος (ύπια θέση) 25 ng/mL (ΦΤ 15-150 ng/mL). ACTH πλάσματος (τρεις πρωινές μετρήσεις): (α) 299 pg/mL, (β) 234,5 pg/mL, (γ) 102 pg/mL (ΦΤ 9-52 pg/mL).

Σύμφωνα με τον παραπάνω έλεγχο, ο ασθενής μας έπασχε από ACTH-εξαρτώμενο σύνδρομο Cushing. Η δοκιμασία καταστολής με υψηλή δόση δεξαμεθαζόνης (8 mg), η δοκιμασία διεγέρσεως με CRH και DDAVP και ο εκλεκτικός καθετηριασμός των κάτω λιθοειδών φλεβωδών κόλπων με μέτρηση της ACTH και της κορτιζόλης πλάσματος κεντρικά και περιφερικά πριν και μετά τη χορήγηση CRH, ήταν συμβατά με έκτοπη παραγωγή της ACTH. Επίσης, ο απεικονιστικός έλεγχος του τουρκικού επιπέδου με αξονική και μαγνητική τομογραφία, σε συνδυασμό με τη μέτρηση των υπολοίπων ορμονών της υποφύσεως (TSH, προλακτίνη, FSH, LH, GH), δεν έδειξε την παρουσία αδενώματος. Εντούτοις, ο έλεγχος για την εντόπιση της έκτοπης ορμονοπαραγωγού εστίας με αξονική τομογραφία θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας, ολόσωμο σπινθηρογράφημα με <sup>111</sup>In-Octreotide, υπερηχογράφημα και σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς αδένου, γαστροσκόπηση, κολοσκόπηση και μέτρηση των FT3, FT4, VMA, 5HIAA και καλσιτονίνης, ήταν αρνητικός.

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε διαδερμική βιοψία ήπατος. Η ιστολογική εξέταση έδειξε έντονου βαθμού στεάτωση του ηπατικού παρεγχύματος, κυρίως μεγαλοφουσαλιδώδους τύπου, με συνοδές αλλοιώσεις μη αλκοολικής στεατοπατίτιδας.

Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με μετυραπόνη 750 mg × 4 per os σε συνδυασμό με αγωγή υποκατάστασης, με αποτέλεσμα προοδευτική βελτίωση των κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων. Σε επανέλεγχο περίπου ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας, διαπιστώθηκαν τα εξής: Ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ώρου <15,2 μg/24ωρο (ΦΤ 20-90 μg/24ωρο), ελεύθερη κορτιζόλη ορού (πρωινή μέτρηση) 5,4 μg/dL (ΦΤ 5-25 μg/dL), ελεύθερη κορτιζόλη ορού (απογευματινή μέτρηση) 4,6 μg/dL (ΦΤ 1,8-10 μg/dL), ACTH πλάσματος (α-

πογευματινή μέτρηση) 136,6 pg/mL (ΦΤ 9-52 pg/dL), γλυκόζη 78 mg/dL, AST 31 U/L, ALT 38 U/L, ALP 79 U/L, γ-GT 75 U/L, Na 144 mEq/L, K 3,9 mEq/L.

Ο ασθενής μας επί 2,5 έτη ελάμβανε την ίδια θεραπευτική αγωγή. Η ACTH παρέμεινε αυξημένη. Ο κατά διαστήματα απεικονιστικός και εργαστηριακός έλεγχος ήταν αρνητικός για την εντόπιση της ορμονοπαραγωγού εστίας. Στο χρονικό διάστημα όμως των 2,5 ετών, η απεικόνιση της περιοχής της υποφύσεως με μαγνητική τομογραφία έδειξε την παρουσία μικροαδενώματος, που θεωρήθηκε τελικά η πηγή προελεύσεως της αυξημένης ACTH και ο ασθενής υποβλήθηκε σε διασφηνειδική αφαίρεση του όγκου. Οι αυξημένες αμινοτρανσφεράσες, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση υποχώρησαν πλήρως και άμεσα με τον έλεγχο του υπερκορτιζολισμού (φαρμακευτικά ή χειρουργικά) κατά τη διάρκεια των 4 ετών της παρακολούθησής τους.

## ΣΧΟΛΙΟ

Ο περιγραφόμενος ασθενής, 45 ετών, παρουσίασε οξείως εγκατασταθείσα αρτηριακή υπέρταση, οιδήματα κάτω άκρων, υποκαλιαιμία, μεταβολική αλκάλωση, σακχαρώδη διαβήτη και αύξηση των αμινοτρανσφερασών σε επίπεδα οξείας ηπατίτιδας (επίπεδα 10 φορές μεγαλύτερα της ανώτερης φυσιολογικής τιμής), με μικρότερη αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-GT και φυσιολογική χοληρυθρίνη. Όλα τα παραπάνω είναι συμβατά με τα περιγραφόμενα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα συνδρόμου υπερκορτιζολαιμίας κατά την αρχική του εκδήλωση, εκτός από τη σημαντικού βαθμού ηπατική συμμετοχή, που παρόμοια περίπτωση δεν συναντάται στη βιβλιογραφία.<sup>2-5</sup>

Η πιθανή συνύπαρξη άλλου αιτίου οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης (ιοί, φάρμακα, αυτοάνοση διαταραχή) αποκλείστηκε από τον εργαστηριακό έλεγχο και την ιστολογική εξέταση του ήπατος, που ήταν συμβατή μόνο με NASH. Η NASH χαρακτηρίζεται από την παρουσία ιστολογικών αλλοιώσεων αλκοολικής ηπατοπάθειας χωρίς όμως ιστορικό καταχρήσεως αιθυλικής αλκοόλης.<sup>6,7</sup> Η διάγνωση είναι ιστολογική και περιλαμβάνει τις εξής αλλοιώσεις, σε διαφορετική διαβάθμιση: στεάτωση, στεατοπατίτιδα (παρεγχυματική φλεγμονή με συμμετοχή ουδετερόφιλων πολυμορφοκυττάρων λευκοκυττάρων με ή χωρίς εστιακή νέκρωση, τύπου “ballooning” εκφύλιση των ηπατοκυττάρων) και ίνωση με χαρακτηριστική περιφλεβική σκλήρυνση (στην ίνωση εμπεριέχεται και η κίρρωση).<sup>8,9</sup> Η NASH συσχετίζεται με την παχυσαρκία, τον έκδηλο ή λανθάνοντα σακχαρώδη διαβήτη, την υπερλιπιδαιμία, την πρόσφατη σημαντική απώλεια βάρους, διάφορα φάρμακα, μερικές χειρουργικές επεμβά-

σεις του πεπτικού, αλλά και με την παρουσία υπερκορτιζολισμού.<sup>6,7,10</sup> Το 80% των ασθενών παρουσιάζουν μικρή αύξηση των αμινοτρανσφερασών (AST και ALT) σε επίπεδα συνήθως 2–3 φορές μεγαλύτερα της ανώτερης φυσιολογικής τιμής και σπανιότερα αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-γλουταμυλοτρανσπεπτιδάσης, ενώ η χοληρυθρίνη και ο χρόνος προθρομβίνης παραμένουν φυσιολογικά.<sup>6,9,11,12</sup> Βιβλιογραφικά δεδομένα για τη συσχέτιση της νόσου Cushing και της NASH σε τέτοια επίπεδα ηπατοκυτταρικής βλάβης κατά την εκδήλωση της νόσου δεν υπάρχουν. Ο ασθενής μας ήταν υπέρβαρος και αυτό αποτελεί αίτιο μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Πιθανολογείται ότι ο οξέως εμφανιζόμενος υπερκορτιζολισμός, με τη γνωστή δράση στα λιπίδια, μπορεί να συνετέλεσε σε επεισόδιο φλεγμονής (ηπατίτιδας) σε υπόστρωμα NASH. Εξάλλου, με την αποκατάσταση του υπερκορτιζολισμού παρατηρήθηκε ταχεία αποκατάσταση της ηπατικής βιοχημείας.

Στον ασθενή μας, ο ενδεδειγμένος έλεγχος για την εντόπιση της ορμονοπαραγωγού νεοπλασματικής εστίας, τόσο αρχικά όσο και για 2,5 έτη στη συνέχεια, ήταν αρνητικός. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ο ενδογενής εξαρτώμενος από την υπόφυση υπερκορτιζολισμός τις περισσότερες φορές οφείλεται σε μικροαδένωμα της υποφύσεως.<sup>2–4</sup> Έτσι, λόγω του μικρού μεγέθους, το 40–50% των όγκων μπορεί να μην αναγνωριστεί απεικονιστικά ακόμα και με τις πλέον ευαίσθητες μεθόδους για την περιοχή, όπως η μαγνητική τομογραφία με χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας.<sup>4,13</sup> Επίσης, σε ένα ποσοστό 5–10%, ακόμη και με τη χρησιμοποίηση όλων των διαθέσιμων μεθόδων κατά την εκδήλωση του συνδρόμου Cushing, δεν μπορεί να γίνει ασφαλής διαφορική διάγνωση μεταξύ αδενώματος της υποφύσεως (νόσος Cushing) ή έκτοπης παραγωγής από άλλη νεοπλασματική εστία.<sup>4,14,15</sup>

Συμπερασματικά, στη δυσκολία της διαγνώσεως και της θεραπευτικής αντιμετώπισεως της νόσου Cushing έρχονται να προστεθούν και πιθανές ατυπίες, όπως στον ασθενή μας, οι οποίες δεν έχουν περιγραφεί και δεν αναγνωρίζονται, προκαλώντας προβλήματα διαφορικής διαγνώσεως, πιθανόν λόγω της μικρής επιπτώσεως που εμφανίζει ο ενδογενής υπερκορτιζολισμός. Η νόσος Cushing μπορεί να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση της οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης, όταν συνυπάρχει συνοδός σημειολογία ύποπτη της νόσου και έχουν αποκλειστεί άλλοι συχνότεροι παράγοντες (π.χ. ιοί).

## ABSTRACT

### Acute hepatitis as a manifestation of Cushing's disease

V.C. PAPANIKOLAOU,<sup>1</sup> S.P. DOURAKIS,<sup>1</sup>  
I.S. PAPANIKOLAOU,<sup>1</sup> S. MALAHTARI,<sup>2</sup> K. PETRAKI,<sup>3</sup>  
S.J. HADZIYANNIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Academic Department of Medicine, <sup>2</sup>Department of Endocrinology, <sup>3</sup>Department of Pathology, Hippokraton General Hospital, Athens, Greece  
*Archives of Hellenic Medicine 2002, 19(5):561–564*

Clinical manifestations of the pituitary dependent endogenous hypercortisolism syndrome (Cushing's disease) are related to both the degree and the duration of hypercortisolism. In acute onset severe hypercortisolism (characterized by high concentrations of cortisol), hypertension, edema, hypokalemia, weakness and diabetes mellitus or glucose intolerance constitute the most typical and main clinical features and chemical abnormalities. Clinical presentations arising from the liver usually occur during the disease progression and generally manifest as moderate non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Acute hepatitis as the first manifestation of Cushing's syndrome is very rare and, to the best of our knowledge, has not so far been reported in the literature. We report the case of a 45 year-old male with Cushing's disease, presenting with arterial hypertension, edema of the lower extremities, hypokalemia, diabetes mellitus and a marked elevation of hepatic enzyme levels, due to NASH, which created difficulties in differential diagnosis. In conclusion, acute hepatitis can be a manifestation of Cushing's disease and Cushing's disease should be included in the differential diagnosis of acute hepatitis when other clinical manifestations suggest the diagnosis and commoner causes (i.e. viruses) have been excluded.

**Key words:** Acute hepatitis, Cushing's disease, Non-alcoholic steatohepatitis

### Βιβλιογραφία

1. ORTII DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995, 332:791–803
2. ΜΙΣΙΧΡΟΝΗΣ Γ, ΠΩΒΟΣ Ι, ΤΣΑΓΚΑΡΑΚΗΣ Σ, ΤΣΙΓΚΟΣ Κ, ΜΑΓΙΑΚΟΥ Μ. Ενδογενής υπερκορτιζολισμός. Στο: *Εντατική εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία*. 2ος κύκλος: *Επινεφρίδια*. Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία, Αθήνα, 1999:61–109

3. ORTH DN, KOVACS WJ, DEBOLD CR. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW (eds) *Williams Textbook of Endocrinology*. 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992:489–619
4. BOSCARO M, BARZON L, FALLO F, SONINO N. Cushing's syndrome. *Lancet* 2001, 357:783–791
5. EDWARDS CRW. Adrenocortical disease. In: Weatherhall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA (eds) *Oxford Textbook of Medicine*. 3rd ed. Oxford University Press, 1996:1639–1664
6. SHETH SG, GORDON FD, CHOPRA S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Med* 1997, 126:137–145
7. JAMES O, DAY C. Non alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998, 29:495–501
8. LEE RG. *Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis—pathology*. AALSD: Postgraduate Course: Clinical and pathological correlations in liver disease: Approaching the next millenium. Chicago, 1998:296–302
9. MATTEONI CA, YOUNOSSI ZM, GRAMLICH T, BOPARAI N, LIU YC, McCULLOUGH AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999, 116:1413–1419
10. FONG DG, NEHRA V, LINDOR KD, BUCHMAN AL. Metabolic and nutritional considerations in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2000, 32:1–10
11. BACON BR, FARAHVASH MJ, JANNEY CG, NEUSCHWANDER-TETRI BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994, 107:1103–1109
12. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ Σπ. Εργαστηριακός έλεγχος ηπατικών νοσημάτων: μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Στο: Κλινικά Φροντιστήρια: *Εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος ήπατος και χοληφόρου συστήματος*. Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 1999:11:37–38
13. MAGIAKOU MA, MASTORAKOS G, OLDFIELD EH, GOMEZ MT, DOPPMAN JL, CULTER GB ET AL. Cushing's syndrome in children and adolescents—presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med* 1994, 331:629–636
14. BOSCARO M, BARZON L, SONINO N. The diagnosis of Cushing's syndrome. Atypical presentations and laboratory shortcomings. *Arch Intern Med* 2000, 160:3045–3053
15. INTVITTI C, GIRALDI FP, MARTIN M, CAVAGNINI F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:440–448

*Corresponding author:*

SP. Dourakis, 28 Achaïas street, GR-115 23 Athens, Greece