

ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Δ΄ Τεύχος 18 Απρίλιος- Σεπτέμβριος 2020



Αφιέρωμα στα 40 χρόνια λειτουργίας του ΜΗΤΕΡΑ

 **ΟΜΙΛΟΣ ΥΓΕΙΑ**
Με ευθύνη για τη Ζωή

 **υγεία**  **ΜΗΤΕΡΑ**  **Αθώ**

ISSN 1790-4045

Τριμηνιαία Έκδοση των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ

Διανέμεται δωρεάν

ιατρικά ανάλεκτα



Τριμηνιαία έκδοση των ΥΓΕΙΑ, ΜΗΤΕΡΑ και ΛΗΤΩ
του Ομίλου ΥΓΕΙΑ
ISSN 1790-4045

Επιτροπή Σύνταξης

Κωστής Γεωργιλής

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος,

Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ

Ελπιδοφόρος Δουράτσος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,

Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΛΗΤΩ

Γεώργιος Καλλιπολίτης

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,

Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΜΗΤΕΡΑ

Βασίλειος Πρασόπουλος

Πυρηνικός Ιατρός, Πρόεδρος

Επιστημονική Ένωσης Ιατρών ΥΓΕΙΑ

Ελευθερία Κρικέλη

Παθολόγος, Διευθύντρια

Α' Παθολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

Μένη Σακλαμάκη - Κοντού

Νεογνολόγος Παιδίατρος, Διευθύντρια Μονάδας

Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών ΜΗΤΕΡΑ

Διευθυντής Σύνταξης

Ιωάννης Αποστολάκης

Παθολόγος,

Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ

(i.apostolakis@hygeia.gr)

Βοηθοί Διευθυντή Σύνταξης

Ιωάννης Πατούλης

Χειρουργός του ΥΓΕΙΑ

(Ipatoulis@hygeia.gr)

Εμμανουήλ Δ. Παπαδάκης

Ειδικός Παθολόγος του ΥΓΕΙΑ

(e.papadakis@hygeia.gr)

Υπεύθυνη Έκδοσης

Κατερίνα Βασιλάκη

(k.vasilaki@hygeia.gr, τηλ.: 210 6867007)

www.hygeia.gr, www.mitera.gr, www.letto.gr

Εκδότης

Media2day Εκδοτική Α.Ε.

Υπεύθυνος

Χρήστος Ζαρίφης (zarifis@media2day.gr)

Δημιουργικός

Τάσος Λοβέρδος, Άντζελα Σοφianoπούλου

Παραγωγή

MEDIA2DAY ΕΚΔΟΤΙΚΗ Α.Ε.

Παπανικολή 50, Χαλάνδρι 15232

Τηλ.: 210 6856120 | Fax: 210 6843704

Άρθρα

848

«Τελευταίο αντίο» στην παγκοσμίου
φήμης Καθηγήτρια Νεογνολογίας
Μαρία Δεληβοριά Παπαδοπούλου

850

40 χρόνια ΜΗΤΕΡΑ
Γεώργιος Πολίτης

852

Ένα ολοκληρωμένο Νοσοκομείο
Δρ Γεώργιος Καλλιπολίτης

854

Ογκολογία στο νεογνό και στο βρέφος
Ελένη Βασιλάτου-Κοσμίδη

862

Νεογνική αιμοχρωμάτωση
Δρ Μελπομένη Σακλαμάκη-Κοντού

869

Παιδική βαρνηκία: πρώιμη διάγνωση,
έγκαιρη αντιμετώπιση
με κοκλιακά εμφυτεύματα
Ιάκωβος Πετμεζάκης
Κωνσταντίνος Παπακάστας
Αλεξάνδρα Βασιλείου

872

Επεμβατική αντιμετώπιση παθήσεων
μυοειδών βαλβίδων στα παιδιά
Δρ Αφροδίτη Τζίφα
Χάρης Κάββουρας

876

Αντιούλψη στην εφηβεία και
Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα
Δρ Ευθύμιος Κ. Δεληγεώργου
Δρ Βασίλειος Καρούντζος

880

40 χρόνια γυναικολογικοί υπέρηχοι
Γρηγόριος Δερδελής

882

Χειρουργικές εξελίξεις
στη γυναικολογική ογκολογία
Βασίλειος Δ. Σιούλας

888

Καρκίνος μαστού: αλλαγές
στη θεραπευτική προσέγγιση
την τελευταία 50ετία
Χριστίνα Τσιώνου

891

Μονάδα Τεχνητού Νεφρού (MTN)
ΜΗΤΕΡΑ: μια σύγχρονη MTN με
σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση
ασθενών με νεφρική βλάβη
Χρήστος Ιατρού

894

Επεμβατική αντιμετώπιση
κολπικής μαρμαρυγής
Δημήτριος Αοβεστάς

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Τα ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΝΑΛΕΚΤΑ είναι τριμηνιαίο περιοδικό γενικής ύλης και απευθύνεται στους γιατρούς κάθε ειδικότητας. Δεκτά για δημοσίευση είναι άρθρα γραμμένα από γιατρούς των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ και από επιστήμονες συναφών επαγγελματιών. Τα άρθρα πρέπει να έχουν επίκαιρο επιστημονικό ενδιαφέρον, να είναι βιβλιογραφικά πλήρως τεκμηριωμένα, σύντομα, μέχρι 1.200 λέξεις, γραμμένα με σαφήνεια, κατανοητά από γιατρούς όλων των ειδικοτήτων, όχι μόνο από τους ειδικούς επί του θέματος που πραγματεύονται. Κύριο κομμάτι του περιοδικού αποτελούν οι ανακοινώσεις περιπτώσεων, οι σύντομες ανασκοπήσεις, τα επίκαιρα θέματα. Δεκτές, επίσης, διδακτικές απεικονίσεις, κούιζ, δοκιμασίες αυτοελέγχου. Για τη μορφή του άρθρου και την αναγραφή της βιβλιογραφίας παρακαλούνται οι συγγραφείς να συμβουλευθούν προηγούμενα τεύχη του περιοδικού. Όλα τα άρθρα ελέγχονται από συντακτική επιτροπή, η οποία κρίνει αν το άρθρο είναι κατάλληλο προς δημοσίευση ως έχει ή ύστερα από υποδεικνυόμενες τροποποιήσεις. Μετά την έγκριση της συντακτικής επιτροπής, το άρθρο υπόκειται σε συντακτικές και γραμματικές διορθώσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν και περικοπές φράσεων ή ολόκληρων παραγράφων, ώστε να γίνει περισσότερο περιεκτικό και εύληπτο.

Για να λαμβάνετε ταχυδρομικά το περιοδικό στον χώρο όπου επιθυμείτε:

1. Ταχυδρομήστε τα πλήρη στοιχεία σας (ονοματεπώνυμο, διεύθυνση, τηλέφωνο, e-mail) στη διεύθυνση: Ομιλος.ΥΓΕΙΑ.Εμπροσκή.Διεύθυνση.Φλέμιנגκ.14.Τ.Κ.15123.Μαρούσι,Αθήνα - υπόψη κ. Κατερίνας Βασιλάκη

2. Συμπληρώστε τα στοιχεία σας στην ηλεκτρονική φόρμα που θα βρείτε στο www.hygeia.gr, στην ενότητα «Το ΥΓΕΙΑ / Περιοδικά του Ομίλου ΥΓΕΙΑ»

3. Στείλτε τα πλήρη στοιχεία σας στο e-mail k.vasilaki@hygeia.gr

Για περισσότερες πληροφορίες, καλέστε το 210 6867007

Σε περίπτωση που επιθυμείτε να διαγραφείτε από τη λίστα των παραληπτών του περιοδικού, παρακαλούμε όπως αποστείλετε σχετικό αίτημα στο e-mail: k.vasilaki@hygeia.gr

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή, μερική ή ολική, περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή του περιεχομένου του περιοδικού, με οποιοδήποτε μέσο και τρόπο, χωρίς έγγραφη άδεια του εκδότη και του ιδιοκτήτη. Η άποψη των συντακτών των άρθρων δεν εκφράζει απαραίτητα και την επίσημη άποψη του εκδότη και του ιδιοκτήτη.

Γράμμα από τη σύνταξη

Το 2019 συμπληρώθηκαν 40 χρόνια λειτουργίας του ΜΗΤΕΡΑ. Με την ευκαιρία πραγματοποιήθηκε μια εορταστική εκδήλωση. Εκ μέρους της συντακτικής επιτροπής του περιοδικού «Ιατρικά Ανάλεκτα» ζητήθηκε από τους ιατρούς του ΜΗΤΕΡΑ να γράψουν κάποια άρθρα σχετικά με τη λειτουργία του, το οποίο ξεκίνησε να λειτουργεί ως Γυναικολογική Μαιευτική Κλινική, αλλά πλέον λειτουργεί και ως Γενική Κλινική. Κερπός αυτής της προσπάθειας είναι το ανά χείρας τεύχος.

Ιωάννης Αποστολάκης

«Τελευταίο αντίο» στην παγκοσμίου φήμης Καθηγήτρια Νεογνολογίας Μαρία Δεληβοριά Παπαδοπούλου

Με μεγάλη θλίψη ο ιατρικός κόσμος και ιδιαίτερα οι Νεογνολόγοι της Ελλάδας πληροφορηθήκαμε την εκδημία, στις 11 Σεπτεμβρίου 2020, στη Φιλαδέλφεια των ΗΠΑ, της μεγάλης Ελληνίδας Νεογνολόγου, ερευνήτριας, δασκάλας και Ανθρώπου, Καθηγήτριας των Πανεπιστημίων της Ιατρικής Σχολής της Pennsylvania και Drexel των ΗΠΑ, Μαρίας Δεληβοριά - Παπαδοπούλου.

Η αείμνηστη Καθηγήτρια γεννήθηκε στην Αθήνα, αλλά πέρασε τα πρώτα παιδικά της χρόνια στη Θεσσαλονίκη και αργότερα επέστρεψε στην Αθήνα.

Αποφοίτησε από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και ειδικεύθηκε στην παιδιατρική στο Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία». Το 1960 έφυγε αρχικά στον Καναδά και στη συνέχεια στις ΗΠΑ, όπου και ξεκίνησε μια λαμπρή ιατρική σταδιοδρομία. Εξειδικεύθηκε στη Νεογνική Παθοφυσιολογία, Νεογνική και Εμβρυϊκή Φυσιολογία και Νεογνολογία. Πήρε τον τίτλο της ειδικότητας της Παιδιατρικής το 1971 από το American Board of Pediatrics και της υποειδικότητας της Νεογνικής - Περιγεννητικής Ιατρικής το 1975 από το Sub-Board of Neonatal Perinatal Medicine των ΗΠΑ.

Από το 1966 και μέχρι λίγο πριν φύγει από τη ζωή, υπηρέτησε συνεχώς σε πανεπιστημιακές θέσεις των ΗΠΑ, με παράλληλη υπηρεσία σε νοσοκομειακές θέσεις.

Τιμήθηκε με σημαντικότερους τίτλους όπως:

1. Professor Emeritus Department of Physiology and Department of Pediatrics, University of Pennsylvania

School of Medicine, Phila, PA (από το 1996), τον οποίο, όπως η ίδια έλεγε, θεωρούσε τον σημαντικότερο τίτλο της ζωής της.

2. Ήταν μόνιμο μέλος του National Institute of Health (NIH) των ΗΠΑ με συνεχείς χρηματοδοτήσεις (grants) για τις πρωτοποριακές έρευνές της αναφορικά με τους κυτταρικούς μηχανισμούς της υποξαιμικής - ισχαιμικής εγκεφαλικής βλάβης στο έμβρυο και το νεογνίτιο, από το 1970 έως σήμερα.

3. Ήταν Διευθύντρια της Νεογνικής Παιδιατρικής στο Pennsylvania Hospital, Philadelphia (1976-1995).

4. Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Φυσιολογίας και Μαιευτικής - Γυναικολογίας στο Drexel University College of Medicine (1996 - πρόσφατα).

5. Διετέλεσε επικεφαλής του Τμήματος Νεογνικής - Περιγεννητικής Ιατρικής και Κλινική Διευθύντρια της Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) στο St. Christopher's Hospital for Children, Division of Neonatology, Drexel University College of Medicine (1996 - πρόσφατα).

6. Υπήρξε η πρώτη Νεογνολόγος παγκοσμίως που εφάρμοσε μηχανικό αερισμό σε νεογνά με αναπνευστική δυσχέρεια - ΣΑΔ το 1963, στο Τορόντο του Καναδά, και μία από τις πρώτες Νεογνολόγους που χορήγησαν ολική παρεντερική διατροφή υγρών σε πρόωρα νεογνά.

Η αείμνηστη καθηγήτρια Μαρία Δεληβοριά - Παπαδοπούλου, «η αγαπημένη μας Μαρία», όπως της άρεσε να την αποκαλούμε χωρίς τους αναρίθμητους τίτλους της, δια-



Οι διακεκριμένοι προσκεκλημένοι ομιλητές στην ημερίδα «40 Χρόνια MENN ΜΗΤΕΡΑ». Από αριστερά: Jacob Aranda, Suzanne Touch, Bernard Thebaud, Μαρία Δεληβοριά - Παπαδοπούλου, Μελομένη Σακλαμάκη - Κοντού, Ελένη Σκουτέλη, Γεωργία Χρούσου και Christian Speer.



Η Μαρία Δελιβοριά - Παπαδοπούλου στο βήμα της εορταστικής εκδήλωσης «40 χρόνια προσφοράς της ΜΕΝΝ ΜΗΤΕΡΑ 1979-2019».

κρινόταν για τις διοικητικές και οργανωτικές της ικανότητες.

Σε αναγνώριση του επιστημονικού της έργου και της προσφοράς της ως δασκάλας και γιατρού, της είχαν απονεμηθεί περισσότερες από 40 διεθνείς τιμητικές διακρίσεις και βραβεία.

Το 1995 τιμήθηκε από την Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής (AAP) με το Life-time Achievement Award, σαν μια από τις δύο και μοναδικούς στην ιστορία του βραβείου γιατρούς παγκοσμίως. Επίσης, τιμήθηκε και με το National Lifetime Achievement Award from Castle Connolly, NA (2007). Το 2007, της απονεμήθηκε επίσης ο σπάνιος τίτλος του «Θρύλου της Νεογνολογίας» (Legend in Neonatology).

Στην Ελλάδα, η αείμνηστη Μαρία Δελιβοριά - Παπαδοπούλου προσκλήθηκε πολλές φορές για να δώσει διαλέξεις και keynote lectures σε πανελλήνια συνέδρια Παιδιατρικής, Περιγεννητικής Ιατρικής και Νεογνολογίας. Σαν ελάχιστη ένδειξη τιμής, ανακηρύχθηκε επισήμως διδάκτωρ του ΑΠΘ το 2008 και του ΕΚΠΑ το 2010.

Το Νοσοκομείο ΜΗΤΕΡΑ, και ιδιαίτερα η ΜΕΝΝ του ΜΗΤΕΡΑ, καθώς και η υπογράφουσα ως Διευθύντρια της ΜΕΝΝ, είχαμε τη χαρά και την εξαιρετική τιμή να μας τιμήσει ως προσκεκλημένη ομιλήτρια στον εορτασμό των «30 χρόνων προσφοράς της ΜΕΝΝ, 1979-2009», των «35 χρόνων προσφοράς της ΜΕΝΝ 1979-2014» και τελευταία στις 18 Μαΐου 2019, στον εορτασμό των «40 χρόνων προσφοράς της ΜΕΝΝ 1979-2019». Η αγάπη της

για το ΜΗΤΕΡΑ γενικότερα και για τη ΜΕΝΝ, ιδιαίτερα, ήταν μεγάλη και καμάρωνε για τα σπουδαία επιτεύγματα της ΜΕΝΝ ΜΗΤΕΡΑ.

Παρά τα πολλά και σημαντικά επιτεύγματά της και τις διακρίσεις με τις οποίες τιμήθηκε, τη χαρακτήριζε η σεμνότητα και η μεγάλη αγάπη για την πατρίδα της, ιδιαίτερα για τα «Ελληνόπουλα», όπως χαρακτήριζε τους νέους Έλληνες επιστήμονες, γιατρούς και μη, που ζπούσαν τη βοήθειά της στις ΗΠΑ.

Εκτός, όμως, από την αδιαμφισβήτητη προσφορά της στην επιστήμη, η αείμνηστη Καθηγήτρια Μαρία Δελιβοριά διακρινόταν για τις ευαισθησίες της στον ανθρώπινο πόνο και είχε αναπτύξει ένα πολύ πλούσιο, πλην όμως ανώνυμο, φιλανθρωπικό έργο, τόσο στο εξωτερικό όσο και στην Ελλάδα, ιδιαίτερα για τα αγαπημένα της «Παιδιά της Ιθάκης».

Η αείμνηστη Καθηγήτρια Μαρία Δελιβοριά - Παπαδοπούλου αποτέλεσε πρότυπο ακαδημαϊκού δασκάλου, γιατρού, επιστήμονα, Ελληνίδας και ανθρώπου, που τίμησε την Ελλάδα παγκοσμίως. Δίκαια θεωρείται ως ο «Ζωντανός θρύλος της Νεογνολογίας και της Περιγεννητικής Ιατρικής» και ένας φωτεινός φάρος για όλους εμάς, που θα τη θυμόμαστε με άπειρη αγάπη και σεβασμό!

*Με πολύ σεβασμό στη μνήμη της,
Μένη Σακλαμάκη - Κοντού
Διευθύντρια ΜΕΝΝ ΜΗΤΕΡΑ*

40 χρόνια ΜΗΤΕΡΑ

Γεώργιος Πολίτης

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Αντιπρόεδρος Επιστημονικού Συμβούλιου ΜΗΤΕΡΑ

gpolitis@alkyonhotel.gr

Το ΜΗΤΕΡΑ άρχισε να λειτουργεί τον Απρίλιο του 1979. Τα ιδρυτικά του μέλη ήταν περίπου 40 μαιευτήρες - γυναικολόγοι, οι καλύτεροι της εποχής τους. Γρήγορα έδειξε ότι ήταν κάτι νέο στον χώρο της μαιευτικής - γυναικολογίας. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε ότι λειτούργησε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) από το πρώτο έτος λειτουργίας του.

Ήταν ελκυστικό για τους νέους γυναικολόγους, που άρχισαν να το εμπιστεύονται τόσο πολύ που έπειτα από λίγα χρόνια από τη λειτουργία του να κορεστεί και να μη δέχεται νέους συνεργάτες.

Για 15 χρόνια κρατήθηκε στην πρωτοπορία, ώπου το 1995 λειτούργησε το Ιασώ, από μεγάλη μερίδα ιατρών του ΜΗΤΕΡΑ, αλλά και άλλων μαιευτηρίων.

Αλλά και μετά το 1995 άντεξε τον ανταγωνισμό. Με πίστη στην καλή παροχή υπηρεσιών, ανέπτυξε νέους τομείς, επίσης πρωτοπόρους.

Ίδρυσε και λειτούργησε από το 2003 την Παιδιατρική Κλινική, που κοσμήι μέχρι σήμερα το Νοσοκομείο μας.

Από το 2011 αναπτύσσει τη Γενική Κλινική, γεγονός που καθιστά το ΜΗΤΕΡΑ τη μοναδική ιδιωτική κλινική στη χώρα που ανταποκρίνεται πλήρως στο σύνολο των αναγκών πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας περίθαλψης για όλα τα μέλη της οικογένειας.

Το 2012 το ΜΗΤΕΡΑ τιμήθηκε με το βραβείο «Corporate Superbrands Greece», καθώς συγκέντρωσε την υψηλότερη συνολικά βαθμολογία στην κατηγορία «Νοσηλευτικά Ιδρύματα - Διαγνωστικά Κέντρα».

Το 2014 το ΜΗΤΕΡΑ, με απόφαση του Υπουργείου Υγείας, αναγνωρίστηκε ως «Νοσοκομείο Φιλικό προς τα Βρέφη» (Baby Friendly Hospital), εφαρμόζοντας τις αρχές που απαιτούνται από τη UNICEF και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) για τον μητρικό θηλασμό.

Το ΜΗΤΕΡΑ είναι το μοναδικό νοσοκομείο στην Ελλάδα για το 2014 που βραβεύεται για το εργασιακό του περιβάλλον, καθώς περιλαμβάνεται στις πρώτες θέσεις των εταιρειών στην κατάταξη Best Workplaces 2014.

Την ίδια χρονιά ιδρύεται το πρώτο ιδιωτικό Ογκολογικό Κέντρο για παιδιά και εφήβους. Στο κέντρο αυτό νοσηλεύ-

ονται και άπορα πάσχοντα παιδιά εντελώς δωρεάν.

Το 2015 δημιουργεί τη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού.

Το 2016 όλα τα τμήματα του ΜΗΤΕΡΑ πιστοποιήθηκαν κατά ISO που αφορά στα Συστήματα Διαχείρισης Ποιότητας.

Το ΜΗΤΕΡΑ, για περισσότερο από 40 χρόνια, στηρίζει την ελληνική οικονομία και κοινωνία μέσω των θέσεων εργασίας που παρέχει, μέσω των φόρων που καταβάλλει στο κράτος, την επιχειρηματική ανάπτυξη που δημιουργεί και τις περιβαλλοντολογικές δράσεις που πραγματοποιεί. Και επειδή τα νούμερα βοηθούν πολλές φορές να κατανοούμε καλύτερα αυτά που λέμε, θα αναφέρουμε κάποια ενδεικτικά στοιχεία σχετικά με το αποτύπωμα του ΜΗΤΕΡΑ στην ελληνική οικονομία και στην ελληνική κοινωνία:

► Από το 2006 εισήλθε στο μετοχικό κεφάλαιο του ΜΗΤΕΡΑ η MIG και δημιουργήθηκε ο Όμιλος ΥΓΕΙΑ μαζί με το ΥΓΕΙΑ, το ΛΗΤΩ και το ΥΓΕΙΑ Τιράνων.

► Από το 2018 ο όμιλος ΥΓΕΙΑ ανήκει στον Όμιλο Hellenic Healthcare μαζί με το Metropolitan και το παλιό Ήρα -μετέπειτα General Ιασώ και τώρα Metropolitan General.

► Ο Όμιλος Hellenic Healthcare αποτελεί σήμερα τον μεγαλύτερο πάροχο ιδιωτικής υγείας στην Ελλάδα.

► Ο Όμιλος Hellenic Healthcare απασχολεί 4.000 εργαζομένους και 6.000 ιατρούς. Διαθέτει 1.400 κλίνες νοσηλείας, 88 χειρουργικές αίθουσες και 14 αίθουσες τοκετού. Λειτουργεί 8 μαγνητικούς τομογράφους τελευταίας γενιάς και 9 ρομποτικά χειρουργικά συστήματα. Και, τέλος πραγματοποιεί, στα νοσοκομεία του 87.000 χειρουργικές επεμβάσεις τον χρόνο, 8.000 τοκετούς και νοσηλεύει 1.100.000 ασθενείς ετησίως.

Αυτά ήταν τα τεχνοκρατικά στοιχεία του ομίλου στον οποίο ανήκουμε σήμερα και το σημείο όπου φθάσαμε βήμα-βήμα αυτά τα 40 χρόνια.

Το ΜΗΤΕΡΑ, όμως, για εμάς που εργαζόμαστε σε αυτό, είναι κάτι άλλο. Είναι ο τόπος εργασίας μας, ο τόπος όπου ανδρωθήκαμε επαγγελματικά, όπου νιώσαμε άπειρες χαρές, αλλά και λύπες, ανάλογα με την έκβαση των ιατρικών μας περιστατικών.

Είναι το σχολείο της ζωής μας, στο οποίο διδαχθήκαμε

από τους παλαιότερους συναδέλφους μας και διδάσκουμε τους νεότερους.

Το ΜΗΤΕΡΑ, νομίζω, αποτελεί μοναδικό φαινόμενο στον ελλαδικό χώρο. Αποτελεί μια επιτυχημένη συνεταιριστική μονάδα, που ξεκίνησε από την ανάγκη παροχής καλύτερων και ασφαλέστερων υπηρεσιών στην πάσχουσα γυναίκα και εν συνεχεία μεταμορφώθηκε σε ένα πλήρες

νοσοκομείο, με όλες τις ειδικότητες και όλες τις ειδικές μονάδες, πάλι με γνώμονα την καλύτερη παροχή ιατρικών υπηρεσιών στον ασθενή.

Έτσι, ιδρυτικά μέλη, μπορείτε να είστε σίγουροι ότι το δημιούργημά σας του 1979-θα αρμενίζει επάξια στον ι-διωτικό χώρο της υγείας της χώρας μας για ακόμα πολλά χρόνια.

Ένα ολοκληρωμένο Νοσοκομείο

Δρ Γεώργιος Καλλιπολίτης

Αν. Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών,
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου ΜΗΤΕΡΑ
GKallipolitis@mitera.gr

Προσωπικά ήρθα το καλοκαίρι του '79 και έμεινα μέχρι σήμερα. Θα σας πω λίγα λόγια για τη Γενική Κλινική που ξεκίνησε από τη Μαιευτική Κλινική, η οποία πάντοτε κοιτούσε μπροστά.

Η τελική άδεια της Γενικής Κλινικής δόθηκε το 2003, αλλά η ιδέα ήταν παλαιότερη και ξεκίνησε από τμήματα που δεν υπήρχαν σε άλλα Μαιευτήρια.

Μόλις το 1985, δημιουργήθηκε πειραματικό τμήμα εξωσωματικής γονιμοποίησης με καλλιεργητικά υγρά που παρασκευάζονταν στο Μαιευτήριο, το 1986 άρχισε να λειτουργεί και στις αρχές του 1987 είχαμε το πρώτο παιδί.

Στην εξέλιξη του Τμήματος στη σημερινή μονάδα είχαμε 1.250 κύκλους μόνο στο δεκάμηνο του 2019!

Το 1991 για πρώτη φορά σε Μαιευτική Κλινική δημιουργήθηκε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ενηλίκων, που εξελίχθηκε στη σημερινή Μονάδα, η οποία μπορεί να αντιμετωπίζει οποιοδήποτε πρόβλημα οποιουδήποτε συστήματος. Τα αποτελέσματα της; 21 δημοσιεύσεις σε ξένα εγνωσμένου κύρους περιοδικά και συμμετοχή στη συγγραφή βιβλίων και λήψη βραβείων. Συνολικά, είχε μηδενική θνησιμότητα σε μαιευτικά περιστατικά. Συνολικά είχε 11,2% θνητότητα όταν ο μέσος όρος παγκοσμίως κυμαίνεται στο 20%.

Το ΜΗΤΕΡΑ πρωτοστάτησε και στη δημιουργία Μονάδος Κυτταρογενετικής και Μοριακής Βιολογίας από το 1998 έως το 2013, οπότε και συγχωνεύθηκε με το Alfa-Lab.

Στο διάστημα αυτό διεκπεραιώθηκαν επιτυχώς 55.000 προγεννητικές διαγνώσεις και, ακαδημαϊκά, εκπονήθηκαν διδακτορικές διατριβές και περισσότερες από 30 δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά.

Αξίζει να σημειωθεί η συνεργασία με το Ινστιτούτο Νευρολογίας και Κυτταρογενετικής της Κύπρου, καρπός της οποίας υπήρξε εργασία που δημοσιεύθηκε στο «Nature» αναφορικά με την αναζήτηση ελεύθερου εμβρυϊκού DNA στο αίμα της μητέρας.

Το 2011 εφαρμόζεται η αδειοδότηση για τη δημιουργία Γενικής Κλινικής και πρέπει να αναφερθούμε στην Α' Παθολογική, η οποία έγινε ο κύριος μοχλός για την ανάπτυξη των άλλων Κλινικών και ορίστηκε ως συντονιστής

του Παθολογικού Τομέα.

Την ίδια χρονιά, το 2011, άρχισε να λειτουργεί συστηματικά και η Ογκολογική Κλινική, η οποία έχει και ακαδημαϊκό έργο, διοργανώνοντας κάθε χρόνο την διημερίδα Multidisciplinary Care Discussion on Oncology και συμμετοχή σε πλήθος μη παρεμβατικών κλινικών μελετών ως και την εκπόνηση 16 δημοσιεύσεων.

Ο Χειρουργικός Τομέας ιδρύθηκε το 2011, στελεχώθηκε ως Α' Χειρουργική Κλινική μετά το 2013 και με την καινούργια σύνθεση είχε έξι κλινικές επιδόσεις και 4 δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά με υψηλό Impact Factor.

Το 2018 ιδρύθηκε και η Β' Χειρουργική Κλινική με αντίστοιχες κλινικές επιδόσεις και 4 δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά και 3 δημοσιεύσεις σε Supplements.

Τα Τμήματα Μαστού έχουν ένα πλουσιότατο κλινικό έργο, πρωτοπορία στη διάγνωση και την αντιμετώπιση. Το Α' Τμήμα έχει 7 δημοσιεύσεις, συμμετοχή σε συνέδρια και βραβεία, ενώ το Β' Τμήμα έχει 2 δημοσιεύσεις και συμμετοχή σε συνέδρια.

Το 2008 δημιουργείται η πρώτη Παιδοκαρδιοχειρουργική και Παιδοκαρδιολογική Κλινική, η οποία εργάζεται και με κοινωνικά κριτήρια και παρέχει υπηρεσίες σε ενήλικες με συγγενείς καρδιοπάθειες, ενώ την ίδια κοινωνική ευαισθησία δείχνει και η Μονάδα της Παιδικής και Εφηβικής Ογκολογίας, η οποία ιδρύθηκε το 2014.

Αξίζει να σημειωθεί ότι στο διάστημα αυτό παραπέμφθηκαν ή διαγνώστηκαν 173 παιδιά ή έφηβοι, ενώ το 20%-25% των παραπάνω που πληρούν προϋποθέσεις νοσηλεύονται με ΕΟΠΥΥ μόνο μετά από έγκριση της διοίκησης. Σημειωτέων ότι 68 νέοι ενήλικες συμμετέχουν στο πρόγραμμα των αποθεραπευμένων.

Από το 2015 ιδρύθηκε η Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, στην οποία γίνονται πάνω από 11.000 αιμοκαθάρσεις τον χρόνο.

Η Καρδιολογική Κλινική, παρά τη μικρή της ζωή, έχει να παρουσιάσει 5 δημοσιεύσεις σε αναγνωρισμένα ξένα περιοδικά, 310 πράξεις ηλεκτροφυσιολογίας και 174 ablations.

Το Νευροχειρουργικό Τμήμα λειτουργεί από το 2011 και έχουν δημοσιευθεί 29 εργασίες σε Ξενογλωσσα περιοδικά και 9 κεφάλαια σε Ξενογλωσσα βιβλία.

Στη Γενική Κλινική, η οποία συνεχώς στελεχώνεται με γιατρούς και τμήματα, ανήκουν και τα τμήματα Γαστρεντερολογικό, Πνευμονολογικό-Βρογχολογικό, Ουρολογικό, Ορθοπαιδικό, Δερματολογικό, με άριστα κλινικά αποτελέσματα και συνεχώς βελτιωνόμαστε.

Ιδιαίτερη μεία κάνουμε στο Τμήμα ΩΡΛ που ξεκίνησε το 1996, με 51 δημοσιεύσεις σε Ξένα περιοδικά και 55.000 ωτοακουστικές εκπομπές σε νεογνά. Είναι το πρώτο κέντρο κοχλιακών εμφυτευμάτων για ενήλικες και παιδιά και συμμετέχει στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα

Σπουδών του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Το κλινικό μας έργο, όμως, βασίζεται και σε ένα Απεικονιστικό Τμήμα του οποίου οι άριστες επιδόσεις στηρίζουν τη διάγνωση και τη θεραπεία σε όλα τα κλινικά τμήματα, έχοντας 12 δημοσιεύσεις σε Ξένα περιοδικά και απεικονιστικά sites.

Έτσι, με την εξαιρετική Μαιευτική, Γυναικολογική Κλινική, τη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, την Παιδιατρική Κλινική και τη Γενική Κλινική μπορούν να αντιμετωπιστούν οποιαδήποτε προβλήματα νεογνού-μπέρας, παιδιού, ενήλικα ώστε το ΜΗΤΕΡΑ να καθίσταται το πιο ολοκληρωμένο Νοσοκομείο.

Ογκολογία στο νεογνό και στο βρέφος

Ελένη Βασιλάτου-Κοσμίδη

Παιδίατρος, Αιματολόγος-Ογκολόγος, Διευθύντρια Ογκολογικής Κλινικής Παιδιών και Εφήβων Παιδων ΜΗΤΕΡΑ

helkosm@yahoo.com

Ο καρκίνος κατά την παιδική ηλικία είναι σπάνια νόσος και συνιστά <1% των περιπτώσεων καρκίνου στον άνθρωπο. Η ετήσια συχνότητα για παιδιά από τη γέννηση μέχρι την ηλικία των 14 χρόνων είναι 14 ανά 100.000 και για άτομα από 15-19 χρόνων είναι 20 ανά 100.000 (Steliarova-Foucher). Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου από την γέννηση μέχρι την ηλικία των 20 χρόνων είναι 1:300 (Hubbard).

Μεταξύ των παιδιών και εφήβων που προσβάλλονται από καρκίνο, 1,5%-2% αφορούν την ηλικία από τη γέννηση έως 12 μηνών με συχνότητα από 1:12.500 - 1:27.500 γεννήσεις. Πριν από τη γέννηση, ορισμένοι όγκοι διαπιστώνονται κατά την εμβρυϊκή ζωή με τον συστηματικό έλεγχο της εγκύου μητέρας, οπότε διαγιγνώσκονται αμέσως μετά τη γέννηση ή κατά τη νεογνική περίοδο (εντός του πρώτου μήνα της ζωής) (Moore). Είναι ενδιαφέρον (πίνακας 1) ότι στο 15%-20,8% έχει παρατηρηθεί εμφάνιση όγκου παράλληλα με τη διαπίστωση διάφορων συγγενών ανωμαλιών (Berbel-Tornero).

Η ταχύτητα πολλαπλασιασμού των κυττάρων του εμβρύου κατά την εμβρυογένεση είναι τέτοια που θεωρείται μεγαλύτερη από τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων όγκου ενηλίκων: «no adult tumor grows as rapidly as a normally

dividing embryo». Η εξέλιξη των κυττάρων του εμβρύου εμφανίζει ομοιότητες με την εξέλιξη των καρκινικών κυττάρων από πλευράς βιολογικής συμπεριφοράς: κυτταρική μετανάστευση, διήθηση, γονιδιακή έκφραση, διαφοροποίηση κυττάρων (Ma, Manzo). Αυτό συνεπάγεται αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα των εμβρυονικών κυττάρων, η οποία, εφόσον συνεχίζεται, μπορεί να αποκτήσει «ογκόμορφη» όψη και μεγάλο μέγεθος λόγω απόφραξης αγγείων, πίεσης επί των αγγείων ή και λόγω ρήξης (Chandrasekaran, Marschall, Moore). Σε νεκροτομικό υλικό, σε 5%-17% διαπιστώνεται όγκος ή ογκόμορφη διεργασία (Hakverdi).

Στη βιβλιογραφία από μακρού έχει τεθεί το ερώτημα κατά πόσο οι μηχανισμοί τερατογένεσης και ογκογένεσης έχουν κοινή συνισταμένη και το πρώτο έτος της ζωής σχετικά με την εμφάνιση καρκίνου έχει αναφερθεί ως «ογκογόνος περίοδος χάριτος» (oncogenic period of grace), δεδομένου ότι στις ηλικίες αυτές έχει παρατηρηθεί το φαινόμενο της διαφοροποίησης με ή χωρίς αυτόματη υποστροφή του όγκου.

Καρκίνος στην έγκυο μητέρα

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί η παρουσία όγκου

Πίνακας 1		Συνοδοί συγγενείς ανωμαλίες σε 15/72 νεογνά (20,8%)	
Όγκος		Συγγενής ανωμαλία	
Αιμαγγείωμα	3	Συγγενής καρδιοπάθεια	2
		Ατρησία χολανών	1
Νευροβλάστωμα	2	Συγγενής καρδιοπάθεια	1
		Πεταλοειδής νεφρός	1
Τεράτωμα	2	Λυκόστομα	1
		Βλαισό μετατόρσιο	1
Όγκος ΚΝΣ	1	Διαφραγματοκήλη	1
Όγκος καρδιάς	4	Οζώδης σκλήρυνση	4
Οξεία λευχαιμία	1	Σύνδρομο Down και καρδιοπάθεια	1
Όγκος νεφρού	1	Υδροκέφαλος	1
Όγκος φλοιού επινεφριδίων	1	Ημιυπερτροφία	1
Σύνολο	15		

Πίνακας 2	Χαρακτηριστικά 66 νεογνών, αντιμετώπιση, έκβαση
Μέση ηλικία μητέρας (χρόνια)	24±5
Μέση ηλικία κύησης (εβδομάδες)	37±2
Θήλα	54,70%
Προγνηθείσα IVF	0
Προγεννητική διάγνωση όγκου	30%
Κακοήθης όγκος	32%
Χειρουργική αντιμετώπιση μόνο	70%
Χημειοθεραπεία	2%
Χειρουργική και χημειοθεραπεία	4%
Επιβίωση	80%
IVF: in vitro fertilization	

«μεταστατικού» από τη νοσούσα από καρκίνο έγκυο μητέρα μέσω του πλακούντα στο νεογνό. Η συχνότητα διαπίστωσης καρκίνου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει αυξηθεί από 112/100.000 το 1994 σε 191/100.000 το 2008 (Vandenbroucke), με συχνότερους τύπους διαπλακουντιακής μεταφοράς τον καρκίνο μαστού, τη λευχαιμία και το μελάνωμα. Είναι άξια αναφοράς η διάγνωση σε μητέρα λευχαιμίας bcr/abl θετικής (χρωμόσωμα Φιλαδελφίας - t(9;22)) την ημέρα 39 μετά τον τοκετό και η διαπίστωση του ίδιου (bcr/abl+) τύπου λευχαιμίας στο βρέφος τον 11ο μήνα της ζωής (Isoda). Αξίζει να σημειωθεί ότι, εάν κριθεί αναγκαία η χορήγηση χημειοθεραπείας στη μητέρα, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή, δεδομένου ότι δια μέσου του πλακούντα διέρχονται ορισμένα φάρμακα, όπως π.χ. παράγωγα της πλατίνας (50%), παράγωγα ανθρακυκλικών (<10%) και πολύ λιγότερο ταξάνες (<1%) (Herper).

Ιδιαιτερότητες του καρκίνου σε νεογνά και βρέφη

Σε μελέτη 66 νεογνών που εμφάνισαν κάποιο τύπο όγκου καρκίνου, η μητέρα ήταν <30 χρόνων, η ηλικία κύησης >35 εβδομάδες και ο όγκος στο 1/3 περίπου είχε διαγνωστεί προγεννητικά, όπως φαίνεται στον πίνακα 2 (Kadivar).

Τα αίτια που ευθύνονται για τη δημιουργία όγκων στα νεογνά και στα βρέφη είναι γενικά άγνωστα. Ως παράγοντες κινδύνου θεωρούνται γενετικές ανωμαλίες σε ποσοστό που ανέρχεται σε 4%-10% (όπως και στον καρκίνο σε μεγαλύτερα παιδιά), ενδομήτριες, περιβαλλοντογενείς, και διαπλακουντιακές αιτίες (Zapata-Tares). Η εξωσωματική γονιμοποίηση έχει ενοχοποιηθεί για σχετικά μικρή αύξηση επίπτωσης όγκων ήπατος σε παιδιά, όχι όμως ιδιαίτερα σε βρέ-

Πίνακας 3	Καταγραφή όγκων νεογνικής περιόδου
Τύπος όγκου (γέννηση -3 μηνών)	Ποσοστό (%)
Εξωκρανικό τεράτωμα	23,5-29,0%
Νευροβλάστωμα	22,5-30,0%
Όγκοι μαλακών μοριών	8,1-12,0%
Λευχαιμία	5,9-12,35%
Όγκοι ΚΝΣ	5,9-10,0%
Όγκοι νεφρού	5,0-7,10%
Όγκοι ήπατος	5,00%
Όγκοι καρδιάς /πνευμόνων	<3,0%

φη (Spector). Πρόσφατη σχετικά μελέτη (Wickremasinghe) περιγράφει μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση καρκίνου (όγκος νεφρού, οξεία μυελογενής λευχαιμία) σε νεογνά που υποβλήθηκαν σε φωτοθεραπεία και συγκεκριμένα διαπιστώθηκε ένας επιπλέον καρκίνος ανά 10.500 βρέφη που υποβλήθηκαν σε φωτοθεραπεία.

Υποπτα για όγκο ευρήματα στο υπερηχογράφημα εγκύου είναι η παρουσία μορφώματος κυστικού ή συμπαγούς, παρουσία αποπιτανώσεων, νεοαγγείωσης, αιμορραγίας, αλλά και η ύπαρξη πολυυδράμιου. Το πολυυδράμιο σχετίζεται με προβλήματα κατάποσης του εμβρύου (όγκοι ΚΝΣ), απόφραξης (όγκοι από το πεπτικό σύστημα) και υπερπαραγωγής αμνιακού υγρού (ιεροκοκκυγικό τεράτωμα) (Pilu, Cho).

Τύποι καρκίνου σε νεογνά και βρέφη

Α. Γενικά

Σε σύστημα καταγραφής όγκων νεογνικής περιόδου (γέννηση μέχρι 3 μηνών) σε περίοδο 30 χρόνων καταγράφηκαν 170 όγκοι, μεταξύ των οποίων 21 λευχαιμίες, 14 όγκοι του ΚΝΣ και 135 διάφοροι συμπαγείς όγκοι. Όπως φαίνεται στον πίνακα 3, από αυτούς 58% καταγράφηκαν τον πρώτο μήνα ζωής και η συχνότερη διάγνωση (29%) ήταν ώριμο τεράτωμα (Parkes).

Συχνότεροι όγκοι στο νεογνό και ανάλογα με την εντόπισή τους αναφέρονται παρακάτω (Gow):

- ▶ **ΚΝΣ:** Τεράτωμα, αστροκύττωμα, όγκοι τύπου PNET, ραβδοειδείς όγκοι, όγκοι χοριοειδούς πλέγματος. Στην τελευταία περίπτωση πρέπει να γίνει στο νεογνό έλεγχος του γονιδίου p53 για το σύνδρομο Li-Fraumeni και επί ανεύρεσης του γονιδίου πρέπει να ελεγχθεί όλη η οικογένεια.
- ▶ **Κεφαλή-τράχηλος:** Συγγενείς κύστεις, αιμαγγείωμα, λεμφαγγείωμα, τεράτωμα.
- ▶ **Θώρακας:** Τεράτωμα, ραβδομύωμα καρδιάς (έλεγχος

Πίνακας 4	Κατανομή καρκίνου σε 3 ηλικιακές ομάδες (%)		
	Τύπος όγκου	Νεογνά	Βρέφη
Λευχαιμία	13	14	31
Όγκοι ΚΝΣ	3	15	18
Νευροβλάστωμα	54	27	8
Λέμφωμα	0,3	1	14
Όγκοι νεφρού*	13	11	6
Σάρκωμα	11	5	11
Ηπατικό όγκοι	0	3	1,3
Κακόηθες τεράτωμα	0	3	0,4
Ρετινοβλάστωμα	0	13	4
Άλλα	5,7	5	6,3

* Περιλαμβάνει και το μεσοβλαστικό νέφρωμα

για οζώδη σκλήρυνση), νευρογενείς όγκοι, κυστικές βλάβες πνεύμονα.

► **Κοιλιά και πύελος:** Αιμαγγείωμα ή λεμφαγγείωμα ήπατος, μεσοβλαστικό νέφρωμα, νευροβλάστωμα, τεράτωμα.

► **Άκρα και μαλακά μόρια:** Αιμαγγείωμα, λίπωμα, ινοβλαστικοί όγκοι, ινοσάρκωμα, ραβδομυοσάρκωμα.

Όπως σε κάθε ηλικία και για κάθε τύπο καρκίνου, σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι η ιστολογία του όγκου, η εντόπιση και η παρουσία ή μη μεταστάσεων. Σε όγκους και γενικά σε καρκίνο που διαπιστώνεται στη νεογνική και βρεφική ηλικία, η βιολογική συμπεριφορά ποικίλλει από πολύ καλή (ακόμη και χωρίς θεραπευτική παρέμβαση, π.χ. στο νευροβλάστωμα) έως πολύ επιφυλακτική (βρεφική λευχαιμία) (Woodward).

Η συχνότητα ανάπτυξης διάφορων τύπων καρκίνου στις 3 ηλικιακές ομάδες νεογνών, βρεφών και μεγαλύτερων παιδιών, ποικίλλει (Kosmidis). Στον πίνακα 4 εμφανίζεται η αυξημένη συχνότητα νευροβλαστώματος στα νεογνά και βρέφη και λευχαιμίας στα μεγαλύτερα παιδιά, ενώ είναι

περίπου ίδια η συχνότητα όγκων του ΚΝΣ σε βρέφη και μεγαλύτερα παιδιά. Στον πίνακα 5 παρουσιάζεται η ετήσια συχνότητα και θνησιμότητα από καρκίνο ανά 1.000.000 γεννήσεις ζώντων (Βασιλάτου-Κοσμίδη).

Β. Ειδικοί τύποι καρκίνου

1. Λευχαιμία

1. Συγγενής λευχαιμία: Όταν η λευχαιμία διαγιγνώσκεται τις πρώτες 4 εβδομάδες μετά τη γέννηση, ονομάζεται συγγενής λευχαιμία και συνιστά <1% των λευχαιμιών στην παιδική ηλικία με επίπτωση 1 ανά 5.000.000 γεννήσεις. Στην πλειονότητα (64%) πρόκειται για οξεία μυελογενή λευχαιμία, που κατά τη διάγνωση έχει υπερλευκοκυττάρωση, οργανομεγαλία και αναπνευστική δυσπραγία, με ή χωρίς συνύπαρξη ύδρωπα. Σε 25%-30% εμφανίζονται εκδηλώσεις από το δέρμα (leukemia cutis) που μπορεί σε 10% των περιπτώσεων να είναι η μόνη εκδήλωση, ενώ σε 50% συνυπάρχει με τα υπόλοιπα κλινικά ή και εργαστηριακά ευρήματα της λευχαιμίας. Στη συγγενή λευχαιμία διαπιστώνεται αναδιάταξη του γονιδίου KMT2A (MLL) στη θέση 11q23 και η πρόγνωση είναι πολύ κακή (Tewari).

2. Βρεφική λευχαιμία: Η βρεφική λευχαιμία (διάγνωση μετά τον πρώτο μήνα και έως τον 12ο μήνα της ζωής) είναι επίσης σπάνια, με επίπτωση 41 ανά 1.000.000 βρέφη. Η συχνότητα της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ) στα βρέφη είναι μικρότερη από εκείνη σε παιδιά 1-14 χρόνων και ίση με εκείνη σε εφήβους, η λευχαιμία είναι συχνότερα Β προέλευσης και προσβάλλει περισσότερο κορίτσια, ενώ η συχνότητα της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας στα βρέφη είναι διπλάσια από τη συχνότητα σε μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους. Στα βρέφη με ΟΛΛ η παρουσία χρωμοσωμικών μεταθέσεων μεταξύ του γονιδίου KMT2A στη θέση 11q23 (προηγούμενη ονομασία MLL -mixed lineage leukemia) και άλλων γονιδίων, μεταξύ

Πίνακας 5	Ετήσια συχνότητα και θνησιμότητα ανά 1.000.000 γεννήσεις ζώντων				
	Καρκίνος	Νεογνά		Βρέφη	
		Συχνότητα	Θνησιμότητα	Συχνότητα	Θνησιμότητα
Λευχαιμία	4,7	2,6	31,8	20,8	
Νευροβλάστωμα	19,7	1,8	62,7	7,8	
Νεφρικοί όγκοι	4,7	0,5	19,7	3,6	
Σάρκωμα	3,7	0,7	17,8	3,3	
Όγκοι ΚΝΣ	0,9	0,3	14	6,6	
Ηπατικοί όγκοι	-	-	7,5	2,6	
Ρετινοβλάστωμα	-	-	15,9	0,1	

Πίνακας 6	Χαρακτηριστικά ΟΛΛ σε βρέφη και μεγαλύτερα παιδιά (%)	
	<12 μηνών	>12 μηνών
Αγόρια	45	55
Λευκά αιμοσφαίρια >50X10 ⁹ /L	65	17
CD10 αρνητικό	65	10
Αναδιάταξη KMT2A	80	5
Επιβίωση χωρίς νόσο	≤50	>80
Όγκοι νεφρού	5,0-7,10%	
Όγκοι ήπατος	5,00%	
Όγκοι καρδιάς /πνευμόνων	<3,0%	

των οποίων το συχνότερο (περίπου 50%) είναι το AFF1 (προηγούμενη ονομασία AF4), είναι συχνή (70%-80%) σε αντίθεση με τα μεγαλύτερα παιδιά, στα οποία η αναδιάταξη του γονιδίου KMT2A είναι μόλις 5%). Ηλικία <6 μηνών (σε αμερικανικά πρωτόκολλα <3 μηνών), αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων >300.000 και αναδιάταξη του γονιδίου KMT2A-τ έχουν ακόμη χειρότερη πρόγνωση (Brown). Μελέτη των νεογνικών καρτών Guthrie έχει δείξει την παρουσία συγχώνευσης γονιδίων όπως το ETV6/RUNX1 (παλαιά ονομασία TEL/AML1) ήδη κατά τη γέννηση, χωρίς απαραίτητα τα νεογνά αυτά να εμφανίσουν στο μέλλον λευχαιμία, σε αντίθεση με τη συγχώνευση του γονιδίου KMT2A π.χ. με το AFF1, που οδηγεί σε σχετικά σύντομο χρόνο σε ανάπτυξη βρεφικής ΟΛΛ (Greaves). Όπως και στη συγγενή λευχαιμία και παρά τον σχεδιασμό και χρησιμοποίηση πρωτοκόλλων χρησιμοποιούμενων στη βρεφική ηλικία, η πρόγνωση εξακολουθεί να υπολείπεται από εκείνη της ΟΛΛ σε μεγαλύτερα παιδιά. Επίσης ανοσοφαινοτυπικά πρόκειται για άωρη ΟΛΛ συχνά CD10 αρνητική, σε αντίθεση με τα μεγαλύτερα παιδιά. Στον πίνακα 6 αναφέρονται τα χαρακτηριστικά και οι διαφορές της ΟΛΛ σε βρέφη και μεγαλύτερα παιδιά (Kosmidis).

Πίνακας 7	Σύνδρομο TMD σε νεογνά
Ευρήματα	Ποσοστό %
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων >100x10 ⁹ /L	20-30
Ηπατοσπληνική διόγκωση	50-60
Περικαρδιακή /υπεζωκοτική συλλογή	20
Ασκίτης	10 έως 12
Φυσαλλιδώδες εξάνθημα	5
Λεμφαδενική διόγκωση	2
Διαταραχές πήξης	20
Θνησιμότητα	20

3. Παροδική μυελοϋπερπλαστική νόσος: Σε ποσοστό 5%-10% των νεογνών με σύνδρομο Down έχει παρατηρηθεί η ονομαζόμενη παροδική μυελοϋπερπλαστική νόσος (transient myeloproliferative disease-TMD), η οποία αρχίζει κατά την ενδομήτριο ζωή και οδηγεί στην παροδική παρουσία βλαστών μεγακαρυοβλαστικής προέλευσης. Σε παιδιά με τρισωμία 21 οι προβαθμίδες της μεγακαρυοκυτταρικής και της ερυθράς σειράς πολλαπλασιάζονται στο εμβρυϊκό ήπαρ και, μέσω μετάλλαξης του μεταγραφικού αιμοποιητικού παράγοντα GATA1, προκαλείται παθολογική διαφοροποίηση μεγακαρυοκυττάρων και παρουσία βλαστών. Χαρακτηριστική είναι η παρουσία μεγαλύτερου ποσοστού βλαστών στο περιφερικό αίμα σε σχέση με το ποσοστό βλαστών στον μυελό των οστών, παρατήρηση που επιβεβαιώνει την προέλευση των βλαστών από κύτταρα εμβρυϊκής αιμοποίησης όπως το ήπαρ. Στην πλειονότητα των νεογνών η μυελοϋπερπλαστική αυτή κατάσταση υποχωρεί εντός των 3 πρώτων μηνών ζωής, ωστόσο στο 20% περίπου των νεογνών εξελίσσεται σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (GATA1 θετική οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία -M7) εντός των 4 πρώτων χρόνων της ζωής. Επίσης, 15%-20% των νεογνών με ππατομεγαλία είναι δυνατόν να εμφανίσουν ηπατική ίνωση (Gamis, Hitzler). Τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα του συνδρόμου της παροδικής μυελοϋπερπλαστικής νόσου των νεογνών με σύνδρομο Down περιγράφονται στον πίνακα 7.

II. Νευροβλάστωμα

Μεταξύ των νεοπλασμάτων που διαπιστώνονται στα νεογνά και στα βρέφη (εφόσον εξαιρεθούν τα αγγειακής προέλευσης μορφώματα και το τεράτωμα), συχνότερος όγκος είναι το νευροβλάστωμα, που συνιστά το 20%-50% των όγκων κατά την περίοδο αυτή. Η συχνότερη εντόπιση είναι τα επινεφρίδια και ακολουθεί η παρασπονδυλική περιοχή.

Οι όγκοι είναι συνήθως μικροί σε μέγεθος και σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν εντοπιστεί κατά τον προγεννητικό έλεγχο. Σε πολλούς προγεννητικά διαπιστωμένους όγκους παρατηρείται αυτόματη υποστροφή.

Σπανίως οι όγκοι αυτοί είναι μεταστατικοί, εκτός αν πρόκειται για ορισμένα βρέφη (ή και μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας μέχρι και 18 μηνών) στα οποία η νόσος μπορεί να εμφανίζει μεταστάσεις στο δέρμα, στο ήπαρ, στον μυελό των οστών, με διήθηση <10%. Ο πρωτοπαθής όγκος δεν περνά τη μέση γραμμή, τοπικά είναι σταδίου 1 ή 2 και δεν υπάρχουν οστικές μεταστάσεις σε απλή ακτινογραφία οστών, έστω κι αν στο σπινθηρογράφημα επινεφριδίων (MIBG) ή οστών με τεχνήσιο υπάρχει πρόσληψη. Ο όγκος τότε θεωρείται σταδίου Ms (παλαιότερος όρος 4s) και η πρόγνωση είναι πολύ καλή, με την προϋπόθεση ότι ο όγκος δεν φέρει αρνητικούς μοριακούς δείκτες (ενίσχυση MYCN, 1p del, 11q del, 17q gain) (Taggart, Zhang).

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στις επινεφριδιακές μάζες που έχουν διαγνωστεί είτε προγεννητικά ή μετά τη γέννηση και μέχρι την ηλικία των 90 ημερών. Στην περίπτωση αυτή και εφόσον ο όγκος είναι <5 cm, προτείνεται παρακολούθηση με υπερηχογράφημα κοιλίας και μέτρηση κατεχολαμινών ούρων. Μυελόγραμμα και σπινθηρογράφημα επινεφριδίων συνιστάται μετά την ηλικία των 3 μηνών (Low and intermediate risk Neuroblastoma guidelines CCLG, 2020).

III. Τεράτωμα

Ο συχνότερος τύπος εξωγοναδικού τερατώματος κατά τη γέννηση είναι το ιεροκοκκυγικό, με συχνότητα 1/40.000 γεννήσεις. Σε 70% προσβάλλει κορίτσια, συχνά η διάγνωση έχει τεθεί πριν από τη γέννηση (παρουσία του όγκου με συνοδό πολυυδράμνιο) και σε 50% πρόκειται για ώριμο

τεράτωμα τύπου I, δηλαδή ο όγκος είναι εξωφυτικός. Τύπου II είναι όγκοι με εξωφυτική και ενδοπυελική συνισταμένη, τύπου III ως επί τύπου II με επιπλέον ενδοκοιλιακό μέρος και τύπου IV όγκοι με ενδοπυελική εντόπιση μόνο (<10%). Στα νεογνά αυτά η α1 εμβρυϊκή σφαιρίνη (άλφα φετοπρωτεΐνη) είναι αυξημένη περισσότερο από τα αναμενόμενα για την ηλικία επίπεδα. Άλλες εντοπίσεις λιγότερο συχνές στην ηλικία αυτή είναι η περιοχική κεφαλής ή τραχήλου, ενώ οι γοναδικοί όγκοι είναι σπάνιοι (Bhat).

IV. Συγγενές μεσοβλαστικό νέφρωμα

Ο συχνότερος όγκος νεφρού στη νεογνική ηλικία και μέχρι τους 3 πρώτους μήνες της ζωής είναι το συγγενές μεσοβλαστικό νέφρωμα, που ενδέχεται να διαγνωστεί προγεννητικά (Khashu, Wang). Ο όγκος είναι συχνότερα σταδίου I ή II και είναι σπάνια μεταστατικός. Έχουν περιγραφεί 3 ιστολογικοί υπότυποι (ο κυτταρικός, ο κλασικός και ο μικτός) και θεραπευτικά αντιμετωπίζεται με νεφρεκτομή μόνο. Στον όγκο αυτό έχουν διαπιστωθεί δύο μοριακές ανωμαλίες: τρισωμία 11 και μετάθεση t(12;15)(p13q25) (Gooskens).

V. Όγκοι ΚΝΣ

Οι όγκοι ΚΝΣ που διαγιγνώσκονται σε βρέφη, συνιστούν το 10% των όγκων ΚΝΣ που παρατηρούνται στην παιδική ηλικία και σε 50% αφορούν βρέφη <6 μηνών. Σε 65% οι όγκοι έχουν υπερσκηνιδιακή εντόπιση και ο συχνότερος ιστολογικός υπότυπος είναι το γλοίωμα (42,5%). Η χρήση της ακτινοθεραπείας ως θεραπευτικής επιλογής, λόγω της συχνά καταστροφικής συνέπειας στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο του βρέφους, πρέπει να αποφασίζεται με ιδιαίτερη σύνεση. Στον πίνακα 8 αναφέρεται η συχνότητα ανά εκατομμύριο (Bishop, Chedkar).

Από τους παραπάνω όγκους ΚΝΣ ιδιαίτερη αναφορά

Πίνακας 8	Ετήσια συχνότητα όγκων ΚΝΣ σε βρέφη ανά εκατομμύριο	
Όγκος ΚΝΣ	Ποσοστό (%)	
Γλοίωμα	13,8	
Μυελοβλάστωμα /PNET	6,6	
Επενδύωμα	3,6	
Όγκοι από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα	1,6	
Όγκοι χοριοειδούς πλέγματος	1,1	
Άτυπος ραβδοειδής /τερατοειδής όγκος	1	
Άλλοι όγκοι	3,4	
PNET: Περιφερικός νευροεκτοδερματικός όγκος		

Πίνακας 9	Αγγειακές ανωμαλίες
A. Καλοήθεις	
1.	Βρεφικό αιμαγγείωμα
2.	Συγγενές αιμαγγείωμα
	(i) ταχέως εξελισσόμενο
	(ii) μη εξελισσόμενο
	(iii) μερικώς εξελισσόμενο
3.	«Θυσανωτό» αιμαγγείωμα
4.	Πυογόνο κοκκίωμα
5.	Άλλα
B. Οριακά κακοήθεις	
1.	Karosisform αιμαγγειοενδοθηλίωμα
2.	Σάρκωμα Karosi
3.	Άλλα
Γ. Κακοήθεις	
1.	Αγγειοσάρκωμα

πρέπει να γίνει στα βρέφη με όγκο χοριοειδούς πλέγματος, τα οποία πρέπει να ελεγχθούν για τη μετάλλαξη p53 που παρατηρείται στο σύνδρομο οικογενούς καρκίνου Li-Fraumeni (Orr).

VI. Σπάνιοι όγκοι

Άλλοι σπανιότεροι όγκοι είναι το βρεφικό ινοσάρκωμα, η επιθετική ινωμάτωση, οι δεσμοειδείς όγκοι, το ραβδοκύωμα καρδιάς και το αγγειομυολίπωμα νεφρού (έλεγχος για οζώδη σκλήρυνση), το ρετινοβλάστωμα (λήψη οικογενειακού ιστορικού), η ιστοκυττάρωση Langerhans και συγκεκριμένα η στο παρελθόν ονομαζόμενη Letterer-Siwe, στην οποία διαπιστώνονται δερματικές βλάβες, ωτόρροια, οστεολύσεις, ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενικές διογκώσεις, διήθηση μυελού των οστών και η πρόγνωση είναι επιφυλακτική.

Αγγειακές ανωμαλίες

Η Διεθνής Εταιρεία Μελέτης των Αγγειακών Ανωμαλιών (International Society for Study of Vascular Anomalies (ISSVA) κατατάσσει τις αγγειακές ανωμαλίες σε 3 ομάδες: καλοήθεις, οριακά κακοήθεις και κακοήθεις (πίνακας 9). Στα νεογνά και στα βρέφη συνήθως διαπιστώνονται καλοήθεις ανωμαλίες (Wildgruber).

Τα αιμαγγείωματα μπορεί να εντοπίζονται στο δέρμα ή σε διάφορα όργανα, όπως το ήπαρ ή ο εγκέφαλος. Εκτεταμένα αιμαγγείωματα είναι δυνατόν να συνοδεύονται από το φαινόμενο Kasabach-Meritt με εκδηλώσεις αιμορραγίας

Πίνακας 10	Εξάνθημα τύπου Blueberry-muffin στο νεογνό - ογκολογικά αίτια
	Λευκαιμία
	Ιστοκυττάρωση Langerhans
	Νευροβλάστωμα
	Ραβδομυοσάρκωμα
	Περιφερικός νευροεκτοδερματικός όγκος
	Χοριοκαρκίνωμα
	Γενικευμένη μυοϊνωμάτωση

λόγω θρομβοπενίας και κατανάλωσης παραγόντων πήξης. Τα βρεφικά αιμαγγείωματα του δέρματος εντοπίζονται στις ανατομικές περιοχές κεφαλής-τραχήλου (60%), κορμού (25%) ή άκρων (15%).

Εκτός από αιμαγγείωματα, στα βρέφη παρατηρούνται λεμφαγγείωματα, π.χ. κυστικό ύγρωμα και αμαρτώματα, με κύριες εντοπίσεις τον υποθάλαμο, τους πνεύμονες, το δέρμα και το ήπαρ.

Δερματικές εκδηλώσεις

Το δέρμα του νεογνού και του βρέφους είναι δυνατόν να οδηγήσει στη διάγνωση συστηματικών νοσημάτων. Στα νεογνά, επί παρουσίας δερματικών βλαβών του τύπου blueberry muffin η διαφορική διάγνωση πρέπει να περιλαμβάνει συγγενείς λοιμώξεις (TORCH), αιμόλυση, αγγειακές βλάβες και διάφορα ογκολογικά νοσήματα όπως φαίνεται στον πίνακα 10 (Mondi).

Συμπεράσματα

Η εμφάνιση ογκόμορφης διεργασίας, όγκου καλοήθους ή κακοήθους και οποιουδήποτε τύπου καρκίνου σε νεογνά και βρέφη σηματοδοτεί άγχος, δικαιολογημένη ανησυχία, υπέρμετρη ευαισθησία τόσο στους γονείς όσο και στους θεράποντες γιατρούς. Σε ένα μεγάλο ποσοστό (30%) ιδιαίτερα σε όγκους νευρογενούς προέλευσης, η διάγνωση ή η υποψία της διάγνωσης τίθεται προγεννητικά. Σε 15%-20% συνυπάρχουν διάφορες συγγενείς ανωμαλίες και εντοπίζονται κυρίως στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου (26%) και κοιλιάς (19%).

Συχνά τα όρια μεταξύ αμιγούς κακοήθους όγκου και καλοήθους νεοπλασίας δεν είναι διακριτά, ενώ σε ορισμένους όγκους όπως το νευροβλάστωμα, έχει διαπιστωθεί αυτόματη υποστροφή.

Σε ορισμένες κατηγορίες όγκων (π.χ. συγγενείς επινεφριδιακές μάζες <5 cm) ή καταστάσεων, όπως η παρο-

δική μυελοϋπερπλαστική νόσος σε παιδιά με σύνδρομο Down, προτείνεται παρακολούθηση μόνο (wait and see approach), που επαυξάνει το άγχος των γονιών.

Η πρόγνωση κατά την ηλικία αυτή ποικίλλει, από εξαιρετική με ή χωρίς θεραπεία (νευροβλάστωμα, εξωφυτικό ιεροκοκκυγικό τεράτωμα) έως λίαν επιφυλακτική, όπως σε περιπτώσεις συγγενούς ή βρεφικής λευχαιμίας και ορισμένων όγκων του ΚΝΣ, όπου απαιτείται χημειοθεραπεία

ή και ακτινοθεραπεία (σε όγκους ΚΝΣ) με όχι πάντοτε ευνοϊκά αποτελέσματα και με ιδιαίτερα αυξημένη τοξικότητα. Ειδικότερα, αν απαιτηθεί χημειοθεραπεία, πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή και σε δόσεις στις ηλικίες αυτές προσαρμοσμένες ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος και όχι ανά τετραγωνικό μέτρο επιφανείας σώματος που είναι ο συνήθης τρόπος υπολογισμού των δόσεων σε μεγαλύτερα παιδιά.

Abstract

Vasilatou-Kosmidis H. Oncology in infants and neonates. Iatrika Analekta, 2020; 2: 854-861

Tumors in infants and neonates represent only 1.5-2.0% of all childhood tumors and leukemias with an incidence of 1/12,500 to 27,500 live births. As it is known, some tumors are documented during the embryonal life most of which are diagnosed within the first 4 weeks after birth. Approximately 1/5 of all, are associated with various congenital anomalies. There is a motto saying that "no adult tumor grows as rapidly as a normally dividing embryo". Suspicious for tumor in embryo in the US of the pregnant is the presence of cystic or solid mass, calcifications, bleeding and polyhydramnios. From birth to the age of 3 months the majority of tumors are extracranial teratomas followed by neuroblastoma, leukemias and CNS tumors. In neonates and infants neuroblastoma is the commonest type of cancer whereas leukemia is the prominent type of malignancy in older children. Congenital leukemia, mainly of the acute myelogenous subtype, is diagnosed within the first month of life and is seen in 1/5.000.000 births. In 25%-30% the skin may be involved (leukemia cutis), It bears the 11q23 rearrangement in 85% and the prognosis is very poor. After the first month of life and up to 12 months infantile leukemia is also rare and the prognosis is far worse than this in children beyond one year of life. In 5-10% of neonates with Down syndrome transient myeloproliferative disease-TMD- is diagnosed. This condition starts in intrauterine life, is attributed to abnormal differentiation of megacaryoblasts and regresses after the first three months although in 20% is evolving to acute megacaryoblastic leukemia. Neuroblastoma is the commonest solid tumor in infants and neonates and is mainly located in the adrenal glands followed by the paraspinal areas. Many of these tumors were found when in utero and most of them regress automatically. Very rarely neuroblastoma in this age group express aggressive behavior with metastatic potential. Adrenal masses in infants <3 months with size <5 cm are followed with ultrasound evaluation. Apart of leukemia and neuroblastoma, various teratomas, CNS tumors and vascular lesions are seen in this age group.

Βιβλιογραφία

1. Berbel-Tornero O, Ortega Garcia JA, Ferris i Tortajada J, et al. *Neonatal tumors and congenital malformations (in Spanish)*. An Pediatr (Barc), 2008; 68: 589-595.
2. Bhat RY, Kumar V. *Neonatal teratoma*. Journal of Clinical diagnostic Res, 2009; 3: 1.792-1.794.
3. Bishop A, McDonald MW, Chang AL, et al. *Infant brain tumors: incidence, survival and the role of radiation based on surveillance, epidemiology and end results (SEER)*. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2012; 82: 341-347.
4. Brown P, Pieters R, Biondi A. *How I treat infant leukemia*. Blood 2009; 133: 205-224.
5. Chandrasekaran A. *Neonatal solid tumors: Pediatrics and Neonatology*. Science Direct, 2018; 59: 65-70.
6. Cho JY, Lee YH. *Fetal tumors: prenatal ultrasonographic findings and clinical characteristics*. Ultrasonography, 2014; 33: 240-251.
7. Gamis AS, Tood A, Alonzo, et al. *Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's oncology group Study A2971*. Blood, 2011; 118: 6.752-6.759.
8. Gooskens SL, Houwing ME, Vujanic GM, et al. *Congenital mesoblastic nephroma 50 years after its recognition: A narrative review*. Pediatr Blood Cancer, 2017; 64.
9. Gow KW, Dellinger M. Chapter 4: *Neonatal tumors*. In Pediatric and Neonatal Surgery, edited by Joanne Baerg, 2017.
10. Greaves M. *Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia*. Eur J Cancer, 1999; 35: 1.941-1.953.

11. Hakverdi S, Guzelmansur I, Gungoren A, et al. *Evaluation of fetal autopsy findings in the Hatay region: 274 cases*. Turk Patologii Derg, 2012.
12. Hepner A, Negrini D, Azeka- Hase E, et al. *Cancer during pregnancy: The Oncologist overview*. World J Oncol, 2019; 10: 28-34.
13. Hitzler J, Garraus M. *Transient myeloproliferative disorder of Down syndrome*. In UpToDate, 2020.
14. Hubbard AK, Spector LG, Fortuna G, et al. *Trends in International incidence of pediatric cancers in children under 5 years of age: 1988-2012*. JNCI Cancer Spectrum, 2019; 3: pkz 007.
15. Isoda T, Ford MA, Tomizawa D, et al. *Immunologically silent cancer clone transmission from mother to offspring*. PNAS, 2009; 106: 17.882-17.885.
16. Kadivar M, Asadabadi M. *Epidemiology of neonatal cancer and its correlation with different factors*. Iranian Journal of neonatology, 2017; 8.
17. Khashu M, Osiovich H, Sargent MA. *Congenital Mesoblastic nephroma presenting with neonatal hypertension*. J Perinatol, 2005; 25: 433-435.
18. Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. *The relationship between early embryo development and tumorigenesis*. J Cell Mol Med, 2010; 14: 2.697-2.701.
19. Manzo G. *Similarities between embryo development and cancer process suggest new strategies for research and therapy of tumors. A new point of view*. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2019.
20. Marshall GM, Carter DR, Cheung BB, et al. *The prenatal origin of cancers*. Nat Rev Cancer, 2014; 14: 277.289.
21. Mondì V, Piersigilli, Salvatori G, et al. *The skin as an early expression of malignancies in the neonatal age: A review of the Literature and a case series*. Biomed Res Internat, 2015.
22. Moore SW, Satge D, Sasco AJ, et al. *The epidemiology of neonatal tumors*. Pediatr Surg Intern, 2003; 17: 509-519.
23. Orr BA, Clay MR, Pinto EM, et al. *An update on the central nervous system manifestations of Li-Fraumeni syndrome*. Acta Neuropathol, 2019.
24. Parkes SE, Muir KR, Southern L, et al. *Neonatal tumors: a thirty year population-based study*. Med pediatr Oncol, 1994; 22: 309-317.
25. Pilu G, Nicolaides K, Ximenes R, et al. *Fetal tumors (with collaboration of Meisner I)*. Sonoworld, 2000.
26. Shekdar KV, SchwartzES. *Brain tumors in the neonate*. Neuroimaging clinics, 2017; 27: 69-83.
27. Spector LG, Brown MB, Wantman E, et al. *Association of in vitro fertilization with childhood cancer in the United States*. JAMA Pediatr, 2019; 173.
28. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LA, et al. *International incidence of childhood cancer 2001-10: a population- based registr study*. Lancet Oncol, 2017; 18: 719-731.
29. Taggart DR, London WB, Schmidt ML, et al. *Prognostic value of stage 4S metastatic pattern and tumor biology in patients with metastatic neuroblastoma diagnosed between birth and 18 months of age*. J Clin Oncol, 2011; 29: 4.358-4.364.
30. Tewari VV, Mejhta R, Tewari K. *Congenital acute Leukemia: a rare hematologic malignancy*. J Neonatal Biol, 2017; 6: 265.
31. Vanderbroucke T, Verheeecke M, Fumagalli M, et al. *Effects of cancer treatment during pregnancy on fetal and child development*. Lancet child-adolescent, 2017; 1: 302-310.
32. Vasilatou-Kosmidis H. *Cancer in neonates and infants*. Med Pediatr Oncol, 2003; 41: 7-9.
33. Wang ZP, Li K, Dong KR, et al. *Congenital mesoblastic nephroma: Clinical analysis of eight cases and a review of the literature*. Oncology letters, 2014
34. Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW, Grimes BA, et al. *Neonatal phototherapy and neonatal cancer*. Pediatrics, 2016; 137.
35. Wildgruber M, Sadick M, Muller-Wille R, et al. *Vascular tumors in infants and adolescents*. Insights into Imaging, 2019.
36. Woodward PJ, Sohaey R, Kennedy A, et al. *From the Archives of the AFIP: a comprehensive review of fetal tumors with pathologic correlation*. Radiographics, 2005; 25: 215-242.
37. Zapata-Tarres M, Ibarra -Rios D, Cruz-Rodriguez IV, et al. *Malignant neoplasms in the neonate*. Boletin Medico del Hospital Infantil de Mexico (English edition), 2014; 71: 261-270.
38. Zhang Y, Huang D, Zhang W, et al. *Clinical characteristics of infant neuroblastoma and a summary of treatment outcome*. Oncology letters, 2016; 12: 5.356-5.362.
39. Κοσμίδη - Βασιλάτου Ε. Νεογνολογία. Χ. Κώσταλος, εκδ Λίτσας: Ογκολογία νεογνού και βρέφους, 1996, σελ. 971-980.

Νεογνική αιμοχρωμάτωση

Δρ Μελπομένη Σακλαμάκη-Κοντού

Παιδίατρος - Νεογνολόγος, Διευθύντρια Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών ΜΗΤΕΡΑ

msaklamaki@mitera.gr

Πριν αναφερθώ στο θέμα μου, θα ήθελα να ξεκινήσω με λίγα λόγια για τη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) του ΜΗΤΕΡΑ.

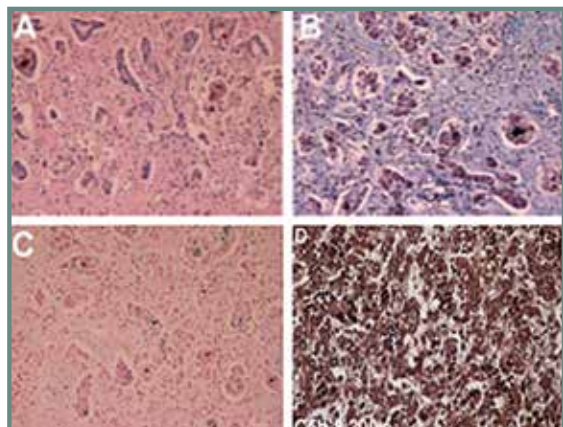
Η MENN λειτούργησε για πρώτη φορά στις 27 Απριλίου 1979 μαζί με το νέο τότε Μαιευτήριο ΜΗΤΕΡΑ. Ιδρύθηκε από μία ομάδα πρωτοπόρων Μαιευτήρων-Γυναικολόγων, για την καλύτερη περίθαλψη των πρόωρων και τελειομένων νεογνών με ποικίλα νεογνικά προβλήματα, με πρωτόγνωρο για την εποχή της τεχνολογικό εξοπλισμό και ιατρονοσηλευτικό προσωπικό. Στα 40 χρόνια λειτουργίας της, 1979-2019, γεννήθηκαν στο ΜΗΤΕΡΑ 462.111 νεογνά και νοσηλεύθηκαν στη MENN 82.269 νεογνά. Η γενική επιβίωση αυξήθηκε θεαματικά και το 2018 η γενική επιβίωση των νεογνών που γεννήθηκαν στο ΜΗΤΕΡΑ άγγιξε το 99,96% και των νεογνών που νοσηλεύθηκαν στη MENN το 99,82%.

Επίσης, το 2018 η περιγεννητική θνησιμότητα περιορίστηκε στο 4,23% και η νεογνική θνησιμότητα στο εξαιρετικά χαμηλό ποσοστό-ρεκόρ 0,38%, ποσοστά εφάμιλλα των πλέον προηγμένων χωρών διεθνώς.

Λεπτομέρειες για τα πεπραγμένα της MENN αναφέρονται στο περιοδικό «Ιατρικά Ανάλεκτα», Τόμος Δ', Τεύχος 15, Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2019, που είναι εξ ολοκλήρου αφιερωμένο στα 40 χρόνια λειτουργίας της MENN του ΜΗΤΕΡΑ και ευχαριστούμε από καρδιάς την Επιτροπή Σύνταξης του περιοδικού για την προσφορά τους αυτή στη MENN.

Κληρονομική αιμοχρωμάτωση

Πριν προχωρήσω στη νεογνική αιμοχρωμάτωση, θα ήθελα να θυμίσω μερικές βασικές γνώσεις για την κληρονομική



Εικ. 1. Παθολογοανατομικές ηπατικές βλάβες σε GALD.

αιμοχρωμάτωση. Πρώτη χρήση του όρου «αιμοχρωμάτωση» έγινε από τον Von Recklinhausen στο τέλος του 19ου αιώνα για την περιγραφή των ενδοκρινολογικών διαταραχών και της ανώμαλης καφεοειδούς χρώσης του δέρματος των πασχόντων. Οι βλάβες αποδίδονταν στην αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στους ιστούς.

Το 1996 έγινε απομόνωση του γονιδίου της αιμοχρωμάτωσης HFE στο χρωμόσωμα 6 και η ομόζυγη μετάλλαξη C282Y θεωρήθηκε υπεύθυνη για την πλειονότητα των περιπτώσεων κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης. Συχνότητα 5:1.000 στους Ευρωπαίους, έναρξη της νόσου στην ηλικία των 50-60 ετών.

Νεανική αιμοχρωμάτωση

- Αιμοχρωμάτωση τύπου II

Εκδηλώνεται σε πολύ νεότερη ηλικία. Είναι πολύ σπάνια, έχουν απομονωθεί μερικές δεκάδες πασχόντων συνολικά.

► Τύπος IIA: Χαρακτηρίζεται από μετάλλαξη στο γονίδιο HJV (ελέγχει την έκφραση της hemojuvelin) στο χρωμόσωμα 1.

► Τύπος IIB: Αφορά μετάλλαξη στο γονίδιο HAMP (ελέγχει την έκφραση εψιδίνης) στο χρωμόσωμα 19.

Επακόλουθη και στους δύο τύπους είναι η μειωμένη έκφραση εψιδίνης στα ηπατοκύτταρα, η αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στους ιστούς και ο θάνατος στα 20-30 χρόνια ζωής.

Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο γονίδιο και οδηγεί σε υπερφόρτωση με σίδηρο του ήπατος και άλλων οργάνων και ιστικές βλάβες.

Νεογνική αιμοχρωμάτωση (NH)

Δεν είναι κληρονομική νόσος, μπορεί όμως να έχει οικογενή χαρακτήρα. Προηγείται η ηπατική βλάβη, η οποία ευθύνεται για τη διαταραχή της ομοιόστασης σιδήρου και την υπερφόρτωση με σίδηρο. Διαφέρει από την κληρονομική αιμοχρωμάτωση, στην οποία η υπερφόρτωση με σίδηρο προηγείται και ευθύνεται για τις ιστικές βλάβες.

Η νεογνική αιμοχρωμάτωση εκδηλώνεται αμέσως μετά τη γέννηση ή τις πρώτες ημέρες ζωής, σπάνια αργότερα, με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και εξωηπατική εναπόθεση σιδήρου (αιμοσιδήρωση) σε διάφορα όργανα.

Παθογένεια νεογνικής αιμοχρωμάτωσης

Οφείλεται κατά 99% σε αλλοάνοση εμβρυομητρική δια-

ταραχή. Προσβάλλονται τα αναπτυσσόμενα ηπατοκύτταρα του εμβρυϊκού ήπατος, με επακόλουθη αυτόματη αποβολή, ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου ή οξεία ηπατική ανεπάρκεια αμέσως μετά τη γέννηση.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος >90% για πάσχον νεογνό σε επόμενη εγκυμοσύνη.

Gestational Alloimmune Liver Disease (GALD)

Το 2004 ο Whittington υποστήριξε για πρώτη φορά την αλλοάνοση αιτιολογία της νεογνικής αιμοχρωμάτωσης, βασιζόμενος στην υψηλή συχνότητα επανεμφάνισης >90% και στη θεραπευτική ανταπόκριση στη χορήγηση γ-σφαιρίνης και την ονόμασε Gestational Alloimmune Liver Disease - GALD.

Το 2010 ο ίδιος ερευνητής περιέγραψε τον μηχανισμό της αλλοάνοσης διαταραχής, που είναι ο ακόλουθος:

- ▶ Έναρξη GALD μετά τη 12η εβδομάδα κύησης.
- ▶ Αντιγόνο - στόχος είναι ειδική πρωτεΐνη της επιφάνειας των εμβρυϊκών ηπατοκυττάρων.
- ▶ Προκαλείται δίοδος του αντιγόνου μέσω του πλακούντα στη μητρική κυκλοφορία.
- ▶ Ακολουθεί παραγωγή ειδικού IgG μητρικού αντισώματος και ενεργητική δίοδος του IgG αντισώματος μέσω των FcRn υποδοχέων της τροφοβλάστης του πλακούντα, στην εμβρυϊκή κυκλοφορία.
- ▶ Γίνεται ένωση αντιγόνου - στόχου και IgG αντισώματος στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων.
- ▶ Ενεργοποίηση του καταρράκτη του συμπληρώματος μέσω της κλασικής οδού και σχηματισμός ειδικών ανοσοσυμπλεγμάτων από τα κλάσματα C5b-9 του συμπληρώματος γνωστών ως «Membrane Attack Complex - MAC», τα οποία προσκολλώνται στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων και προκαλούν τη βλάβη και καταστροφή των εμβρυϊκών ηπατοκυττάρων.

Παθολογοανατομικές ηπατικές βλάβες σε GALD

Μελέτες σε δείγματα από νεκροτομές έδειξαν:

- ▶ Σοβαρή βλάβη και εκσεσημασμένη απώλεια ηπατοκυττάρων (έως 90%).
- ▶ Εναπόθεση σιδήρου στα εναπομείναντα ηπατοκύτταρα.
- ▶ Σοβαρή παν-λοβώδη παρεγχυματική ίνωση.
- ▶ Εικόνα κίρρωσης στο 50% των ασθενών.
- ▶ Ελάχιστα στοιχεία φλεγμονής.
- ▶ Το πυλαίο σύστημα συνήθως παραμένει ανέπαφο.
- ▶ Ειδική ανοσοϊστοχημική χρώση για τα κλάσματα C5b-9, δείχνει τη συσσώρευση ανοσοσυμπλεγμάτων (MAC) στα ηπατοκύτταρα.

Εξωηπατικές εκδηλώσεις σε GALD-NH

Εξωηπατική αιμοσιδήρωση παρουσιάζουν συνήθως το

πάγκρεας, το μυοκάρδιο, ο θυρεοειδής και οι ελάσσονες σιελογόνοι αδένες του στοματοφάρυγγα και της αναπνευστικής οδού. Λιγότερο συχνά οι αδένες του στομάχου, ο θύμος αδένας, τα νεφρικά σωληνάκια και η αδενοϋπόφυση. Τα όργανα με αιμοσιδήρωση δεν παρουσιάζουν ιστική βλάβη. Δεν προσβάλλεται το ΔΕΣ (σπλήνας, λεμφαδένες, μυελός των οστών).

Η αιμοσιδήρωση αποδίδεται στη βλάβη και καταστροφή των εμβρυϊκών ηπατοκυττάρων και διαταραχή της ομοιόστασης σιδήρου (αλληλεπίδραση εψιδίνης-φερροπορτίνης).

Ομοίσταση σιδήρου

Δράση εψιδίνης

Η εψιδίνη είναι μικρό πεπτίδιο-ορμόνη, εκκρίνεται από τα ηπατοκύτταρα, κυκλοφορεί στο αίμα και απεκκρίνεται στα ούρα. Παράγεται σαν προ-εψιδίνη με 84 αμινοξέα (AA), μετατρέπεται σε προ-εψιδίνη με 60 AA, με τη δράση πεπτιδάσης και σε ενεργή εψιδίνη με 25 AA με τη δράση κονβερτάσης. Ρυθμίζει την κυτταρική συγκέντρωση της φερροπορτίνης.

Δράση φερροπορτίνης

Είναι πρωτεΐνη της μεμβράνης των κυττάρων και είναι ο μόνος μεταφορέας σιδήρου εκτός των κυττάρων μέσω των κυτταρικών μεμβρανών.

Εκφράζεται κυρίως στα εντεροκύτταρα του δωδεκαδακτύλου, τα οποία ρυθμίζουν την απορρόφηση σιδήρου από τις τροφές, στα μακροφάγα του σπληνός και του ήπατος, τα οποία ελευθερώνουν σίδηρο από τα γηρασμένα ερυθρά, στα ηπατοκύτταρα, τα οποία χρησιμεύουν ως αποθήκες σιδήρου, και στα κύτταρα της τροφοβλάστης, που μεταφέρουν σίδηρο από τη μητρική στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Σε καταστάσεις επάρκειας σιδήρου, η εψιδίνη δεσμεύει τη φερροπορτίνη στην εξωτερική μεμβράνη των κυττάρων και οδηγεί σε ενδοκυττάρωση και αποδόμησή της, με επακόλουθη μειωμένη εισροή σιδήρου στην κυκλοφορία.

Μηχανισμός αιμοσιδήρωσης σε GALD - NH

Το εμβρυϊκό ήπαρ ρυθμίζει τη μεταφορά σιδήρου από τη μητέρα στο έμβρυο, μέσω του πλακούντα, με την παραγωγή εψιδίνης.

Σε καταστάσεις επάρκειας σιδήρου, έχουμε αυξημένη έκφραση εψιδίνης, μειωμένη έκφραση φερροπορτίνης και μειωμένη μεταφορά σιδήρου μέσω της τροφοβλάστης. Στα έμβρυα με GALD-NH, λόγω σοβαρής ηπατικής βλάβης προκαλείται:

- ↓ παραγωγή εψιδίνης,
- ↑ έκφραση φερροπορτίνης,
- ↑ μεταφορά σιδήρου από τον πλακούντα στο έμβρυο και υπερφόρτωση με σίδηρο.

Λόγω ηπατικής βλάβης προκαλείται επίσης:

- ↓ έκφραση γονιδίου τρανσφερίνης (γλυκοπρωτεΐνη),
- ↓ παραγωγή τρανσφερίνης (TF),
- ↓ ικανότητα δέσμευσης σιδήρου (IBC).

Εμβρυϊκή υπερφόρτωση με σίδηρο: ↑ σιδήρου μη δεσμευμένου με τρανσφερίνη (NTBI) και ↑ εναπόθεση σιδήρου στους ιστούς με ↑ έκφραση του ZIP 14, ενός γνωστού NTBI μεταφορέα.

Εξωηπατικοί ιστοί με ZIP 14 (+) και φερροπορτίνη (-) είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στην αιμοσιδήρωση (πάγκρεας, μυοκάρδιο, θυροειδής).

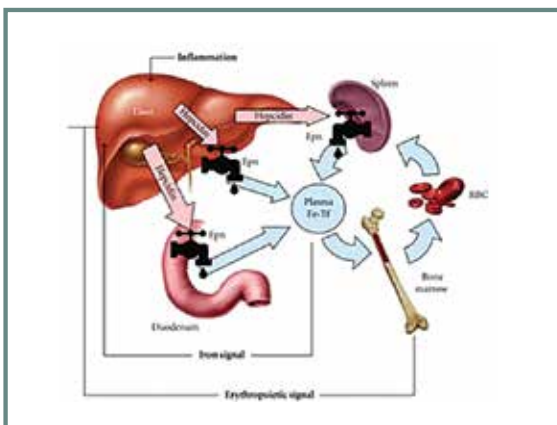
Κλινική εικόνα GALT

Εκδηλώνεται συνήθως κατά τη γέννηση και σχεδόν πάντα πριν από την τρίτη ημέρα ζωής. Κύριες εκδηλώσεις είναι οι ακόλουθες:

- ▶ Πρώρος τοκετός: 70%-90%.
- ▶ Ιστορικό θανάτου προηγούμενου τέκνου: συχνά.
- ▶ Ολιγοϋδράμνιο: 70%-90%, λόγω δυσπλασίας των νεφρικών σωληναρίων, λόγω μειωμένης παραγωγής αγγειοτενσινογόνου από το πάσχον νεογνικό ήπαρ.
- ▶ Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (IUGR): 70%-90%.
- ▶ Ασκίτης: 40%-60%.
- ▶ Ηπατομεγαλία: 10%-20%.
- ▶ Σπλνομεγαλία: 10%-20%.
- ▶ Υπογλυκαιμία: συχνά.
- ▶ Αιμορραγική διάθεση: έντονη (INR 4-10).
- ▶ Χολόσταση: όχι κατά τη γέννηση, αυξάνεται σταδιακά στη πορεία.

Εργαστηριακά ευρήματα-GALT

- ▶ ↑↑↑ φερριτίνη >800 ng/ml έως 7000 ng/ml.
- ▶ ↑↑↑ α - φετοπρωτεΐνη (AFP): 100.000-600.000 ng/ml.
- ▶ ↑↑↑ διαταραχή ηπατικής λειτουργίας: PT > 20 sec, INR ≥3, ↓↓ αιμοπετάλια.
- ▶ Τρανσαμινάσες όχι ιδιαίτερα αυξημένες.



Εικ. 2. Αλληλεπίδραση επιιδίνης- φερροπορτίνης.

- ▶ Υπερχολερυθριναιμία με ↑ άμεση και ↑ έμμεση χολερυθρίνη.
- ▶ ↓ τρανσφερίνη, ↑↑ σίδηρος ορού, ↑ NTBI.
- ▶ ↑ κορεσμός τρανσφερίνης σε σίδηρο >60%.

Διάγνωση GALT-NH

- ▶ Έντονη υποψία θέτει η ηπατική ανεπάρκεια προγεννητικά ή αμέσως μετά τη γέννηση.
- ▶ Ανεξήγητες αποβολές, ενδομήτριοι θάνατοι ή πρώιμος νεογνικός θάνατος λόγω ηπατικής ανεπάρκειας.
- ▶ Διάγνωση με T2 weighted MRI και αναζήτηση αιμοσιδήρωσης κυρίως στο ήπαρ και πάγκρεας (↓ έντασης σήματος στις T2 ακολουθίες).
- ▶ Βιοψία στοματικού βλεννογόνου και υποβλεννογονίων σιελογόνων αδένων και κατάλληλη χρώση Perl's για αναζήτηση σιδήρου.
- ▶ Συνδυασμός MRI και βιοψίας υποβλεννογονίων σιελογόνων αδένων έχει ευαισθησία 80%.
- ▶ Βιοψία ήπατος και ειδικός ιστοχημικός έλεγχος για το C5b-9 MAC, σε εξειδικευμένα εργαστήρια.

Διαφορική διάγνωση

Η GALT πρέπει να είναι στην κορυφή της διαφορικής διάγνωσης σε νεογνά με οξεία ηπατική ανεπάρκεια.

Άλλα νοσήματα που οφείλουμε να αποκλείσουμε είναι:

- ▶ Μιτοχονδριακά νοσήματα: διαταραχή της αναπνευστικής αλυσίδας στον κύκλο του Krebs (παρατηρείται ↑ γαλακτικό και οξέωση).
- ▶ Ελλείμματα στη σύνθεση χολικού οξέος, τυροσιναιμία τύπου I, κληρονομική γαλακτοζαιμία, δυσανεξία στη φρουκτόζη, αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο.
- ▶ Λοιμώξεις, κυρίως ηπατίτιδες, λοιμώξεις από έρπητα και εντεροϊό.

Στα νεογνά με GALT-NH είναι μοναδική η ενδομήτρια έναρξη της βλάβης και η ηπατική ανεπάρκεια αμέσως μετά τη γέννηση.

Θεραπεία GALT-NH

Στις προηγούμενες δεκαετίες, όταν η νεογνική αιμοχρωμάτωση και η ηπατική βλάβη θεωρούνταν ότι οφείλονταν στο οξειδωτικό stress από υπερφόρτωση σιδήρου δοκιμάστηκαν:

- ▶ Συνδυασμοί με αντιοξειδωτικούς και χηλικούς παράγοντες, όπως βιταμίνη E, N-ακετυλ-κυστεΐνη, δεσφεροξαμίνη, σελήνιο, χωρίς επιτυχία, επιβίωση 10-20%.
- ▶ Μεταμόσχευση ήπατος, με χαμηλά ποσοστά επιβίωσης 30-35%.

Την τελευταία δεκαετία, μετά τη διεκρίνιση της αλλοόνοσης αιτιολογίας της νεογνικής αιμοχρωμάτωσης, προτείνονται θεραπευτική αφαιμαξομετάγγιση ακολουθούμενη

από χορήγηση υψηλής δόσης γ-σφαιρίνης.

Προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα

Ακόμη και επί υποψίας GALD-NH, άμεση χορήγηση γ-σφαιρίνης (IVIg) 1 gr/kg IV. Προσπάθεια επιβεβαίωσης της διάγνωσης με MRI και βιοψία σιελογόνων αδένων για αιμοσιδήρωση. Εάν η εκτέλεση MRI και βιοψίας σιελογόνων αδένων δεν είναι εφικτή και εφόσον η κλινική εικόνα και τα εργαστηριακά ευρήματα (↑ AFP, ↑ φερριτίνη, ↑ Fe, ↓ TF, ↑ PT, ↑ INR) συνηγορούν υπέρ GALD-NH, εκτελούνται διπλού όγκου αφαιματογίαση (ΑΦΜ) και εκ νέου χορήγηση γ-σφαιρίνης 1 gr/kg IV.

Η ΑΦΜ απομακρύνει τα αντισώματα από την κυκλοφορία του νεογέννητου.

Η γ-σφαιρίνη εμποδίζει την ενεργοποίηση του συμπληρώματος από τα IgG μητρικά αντισώματα και παρεκτοπίζει τα ειδικά IgG αντισώματα που έχουν ήδη συνδεθεί με το ηπατικό αντιγόνο.

Συνδυασμός ΑΦΜ και γ-σφαιρίνης αύξησαν την επιβίωση έως και 80% σε νεογνά με GALD-NH.

Πλήρης ανάρρωση των νεογνών σε 1-4 μήνες.

Πρόληψη GALD-NH

Όπως ήδη αναφέρθηκε, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος >90% για πάσχον νεογνό σε επόμενη εγκυμοσύνη. Για τον λόγο αυτό, σε επόμενη εγκυμοσύνη προτείνεται η χορήγηση προληπτικά γ-σφαιρίνης 1 gr/kg Mx = 60 gr ανά 2 εβδομάδες στις 14, 16, 18 εβδομάδες. Μετά τις 18 εβδομάδες χορήγηση ανά εβδομάδα 1gr/kg Mx = 60 gr μέχρι το τέλος της εγκυμοσύνης ή τουλάχιστον 20 δόσεις.

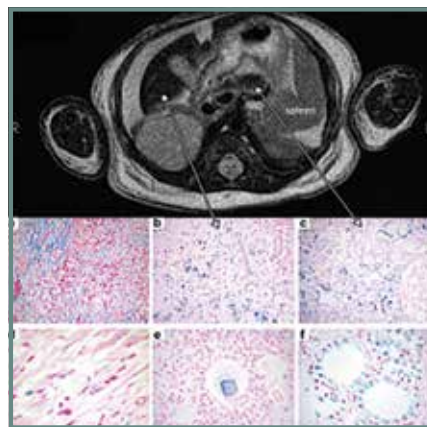
Έχει διαπιστωθεί καλή έκβαση της εγκυμοσύνης σε ποσοστό 99% σε 140 εγκύους που ακολούθησαν αυτό το θεραπευτικό σχήμα, σε μία μεγάλη μελέτη του καθηγητή Whittington και συνεργατών του.

Επομένως είναι σημαντικότερη η έγκαιρη διάγνωση της GALD-NH, τόσο για τη σωστή αντιμετώπιση του νεογνού όσο και για την πολύτιμη συμβουλευτική της οικογένειας για μελλοντική εγκυμοσύνη.

Ιστορικό νοσηλείας νεογνού

Παρατίθεται περιγραφή του ιστορικού νοσηλείας νεογνού με νεογνική αιμοχρωμάτωση, που είχαμε την ευκαιρία να αντιμετωπίσουμε με επιτυχία στη MENN του ΜΗΤΕΡΑ. Πρόκειται για θήλυ νεογνό, που γεννήθηκε στο Μαιευτήριο ΛΗΤΩ στις 7 Μαρτίου 2017 με καισαρική τομή λόγω εμβρυϊκού ύδρωπα και πρόωρων συσπάσεων.

- ▶ Ηλικία κύησης: 30⁺⁶ εβδ., Βάρος γέννησης: 2.050 gr.
- ▶ Προβλήματα κατά την κύηση δεν αναφέρονται, πλην του ασκίτου του εμβρύου που διαπιστώθηκε σε προγραμματισμένο U/S με Doppler στις 7/3/2017, οπότε έγινε



Εικ. 3. MRI και ιστοπαθολογικά ευρήματα NH. α. ίνωση στο πυλαίο σύστημα, β, c, d, e, f, με χρώση PerlES φαίνεται ανώμαλη εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ, πάγκρεας, μυοκάρδιο, θύμο και θυρεοειδή αδένα.

επείγουσα καισαρική τομή. Χρειάστηκε ανάνηψη στο χειρουργείο με ενδοτραχειακή διασωλήνωση.

▶ Apgar score 7¹, 9⁵, 9¹⁰.

Νοσηλεία στη MENN-ΛΗΤΩ

Μηχανική υποστήριξη του νεογνού με υψίσυχο αερισμό και χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα.

Το νεογνό παρουσίαζε έντονο μετεωρισμό κοιλίας με τάση τοιχωμάτων, αδυναμία ψηλάφησης υποχονδρίων και νεφρών και εικόνα ασκίτου, που αντιμετωπίστηκε με την άμεση παροχέτευση 120 ml ασκίτικου υγρού.

U/S κοιλίας και NOK: ήπαρ ομοιογενές αύξηση 1-2 εκ., χοληφόρα = κφ, χοληδόχος κύστη = κφ, σπλήνας υπόγκος, διογκωμένος (κατακόρυφος άξονας 5,5-6,0 εκ.), νεφροί = κφ.

U/S εγκεφάλου=κφ

Έντονη αναιμία κατά τη γέννηση: Hb:5,8gr/dl, Ht: 13,2%, ΔΕΚ = 14,6%, αιμοπετάλια = 100.000/ml. Έγιναν επείγουσες μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών και πλάσματος.

Παρακολούθηση στη MENN-ΛΗΤΩ

Από τον εργαστηριακό έλεγχο προέκυψαν:

• SGOT = 296U/L, SGPT = 28U/L, γ-GT = 365U/L, LDH = 5.990, CPK=169U/L.

• Υπερχολερυθριναιμία: Χολερυθρίνη: 14 mg/dl στις 17 ώρες ζωής. Έγινε μερική αφαιματογίαση (80 ml/kg) με συμπυκνωμένα ερυθρά.

• Στο τέλος του 1ου 24ώρου ζωής χολερυθρίνη: 13,3 mg/dl. Έγινε ολική ΑΦΜ (160 ml/kg) με ολικό αίμα.

• Υποστηρικτική αγωγή με FFP, Human Albumin, γ-σφαιρίνη, Domamine, ολική παρεντερική διατροφή και αντιβίωση.

• Έγινε εκτίμηση του ασκίτου από παιδοχειρουργό, τοποθετήθηκε παροχέτευση Penrose στον αριστερό λαγόνιο βόθρο, που έδωσε αρχικά οροαιματηρό και στη συνέχεια

αιμορραγικό υγρό.

- Στο 2ο 24ωρο ζωής, λόγω της συνεχιζόμενης εκροής αιματηρού υγρού από την κοιλιακή παροχέτευση, έγινε επείγουσα μεταφορά του νεογνού στη ΜΕΝΝ-ΜΗΤΕΡΑ, για πιθανή ερευνητική λαπαροτομία.

Πορεία νεογνού στη ΜΕΝΝ ΜΗΤΕΡΑ

Εισαγωγή στις 9/3/2017, στις 38 ώρες ζωής. Το νεογνό ήταν σε βαριά γενική κατάσταση, σε μηχανική υποστήριξη με συμβατικό αναπνευστήρα και 40% O₂.

Παρουσίαζε μετεωρισμό κοιλίας, με στίλβοντα κοιλιακά τοιχώματα και εκροή αιματηρού υγρού από την κοιλιακή παροχέτευση. Επίσης ηπατοσπληνικό έντονο και εκχυμώσεις προσώπου και κοιλιακών τοιχωμάτων.

Εκδήλωσε πνευμονική αιμορραγία 3 ώρες μετά την εισαγωγή του και έγινε υποστηρικτική αγωγή με πλάσμα, συμπυκνωμένα ερυθρά και αιμοπετάλια.

U/S κοιλίας: διόγκωση του ήπατος 6,0 εκ, ιδιαίτερα του αριστερού λοβού (υποκάψιο αιμάτωμα), διόγκωση του σπληνός 6,3 εκ. και παρουσία μικρής ποσότητας περιτοναϊκού υγρού.

Εργαστηριακά εισόδου στη ΜΕΝΝ-ΜΗΤΕΡΑ

- Hb = 12,8gr/dl, Ht = 37,1%, Λ = 6350, Π = 33%
- ↓ Αιμοπετάλια = 28.000 CRP = 0,3mg/dl, Ουρία = 35mg/dl, Κρεατινίνη = 0,8mg/dl.
- Παθολογικός έλεγχος ηπικτικότητας: APTT = 54 sec, PT = 26,3 sec, INR = 2,25, Ινωδογόνο = 0,98g/L.
- Ηπατικός έλεγχος: ↑SGOT = 1.135U/L, SGPT = 166U/L, γ-GT = 165U/L, Χολερυθρίνη = 14,3mg/dl, Λευκάματα ολικά χαμηλά = 3,8gr/dl, Αλβουμίνες = 2,0gr/dl, Σφαιρίνες = 1,8gr/dl.
- Mayer κοπράνων (+), Αιματοουρία (+).

Εργαστηριακός έλεγχος για νεογνική αιμοχρωμάτωση

Λόγω της βαριάς γενικής κατάστασης του νεογνού, με εικόνα οξείας ηπατικής ανεπάρκειας και έντονης αιμορραγικής διάθεσης, τέθηκε υπόνοια νεογνικής αιμοχρωμάτωσης, από την υπογράφουσα, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία κυρίως από τον καθηγητή Whittington.

Ζητήθηκαν άμεσα σίδηρος ορού, φερριτίνη και α-φετοπρωτεΐνη (AFP).

- Fe ορού: 203 mg/dl ↑↑
- Φερριτίνη: 7.022 ng/ml ↑↑↑
- AFP: 14403,8 ng/ml, τις επόμενες μέρες >200.000 ng/ml ↑↑
- Τρανσφερίνη: 2,03 g/L ↓
- Κορεσμός τρανσφερίνης: 85%↑

Θεραπευτική αντιμετώπιση στη ΜΕΝΝ-ΜΗΤΕΡΑ

Με αυτά τα εργαστηριακά δεδομένα επιβεβαιώθηκε η διάγνωση και το νεογνό άρχισε άμεσα θεραπευτική αγωγή για νεογνική αιμοχρωμάτωση. Είχαν ήδη γίνει δύο αφαιμαξομεταγγίσεις λόγω της υπερχολερυθριναιμίας του νεογνού κατά τη νοσηλεία του στη ΜΕΝΝ του ΛΗΤΩ, οπότε, σύμφωνα με τα διεθνή πρωτόκολλα, προχωρήσαμε στη χορήγηση γ-σφαιρίνης σε υψηλές δόσεις.

Χορηγήσαμε 1 gr/kg/IV γ-σφαιρίνης ημερησίως, επί τρεις συνεχόμενες ημέρες. Στη συνέχεια 1gr/kg ανά βδομάδα, επί δύο βδομάδες. Ακολούθησε θεαματική βελτίωση της κλινικής εικόνας του νεογνού, τις επόμενες ημέρες.

- Αποκατάσταση των παραγόντων πήξης εντός διημέρου (INR = 1,49, PT = 17,8, APTT = 41,7, Ινωδογόνο = 1,35).
- Πτώση τιμών των τρανσαμινασών (SGOT = 177, SGPT = 66) εντός διημέρου.
- Σταδιακή πτώση σιδήρου, φερριτίνης, ενώ η AFP παρέμεινε υψηλή.
- Βαθμιαία αύξηση των αιμοπεταλίων εντός εβδομάδος.
- Αύξηση ολικών λευκωμάτων και λευκωμτίνης.
- Σταδιακή υποχώρηση πετεχειών προσώπου, πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος και του υποκαψίου αιματώματος του αριστερού λοβού του ήπατος.

Εργαστηριακός έλεγχος για άλλα αίτια ΝΗ

- Έλεγχος γονέων για κληρονομική αιμοχρωμάτωση αρνητικός.
- Έλεγχος νεογνού για ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία, λοίμωξη από παρβοϊό και συγγενείς λοιμώξεις αρνητικός (ΛΗΤΩ).
- Έλεγχος για συγγενή μεταβολικά νοσήματα (γαλακτοζαιμία, τυροσιναιμία τύπου I, διαταραχές της αναπνευστικής αλυσίδας κύκλου Krebs): αρνητικός.
- Οργανικά οξέα ούρων = κ.φ.
- Αμινόγραμμα αίματος και ούρων = κ.φ.
- Γαλακτικό οξύ = κ.φ., αμμωνία ορού = κ.φ.
- Έλεγχος νεογνού για ηπατίτιδες Β και C αρνητικός.

Κλινική πορεία νεογνού στη ΜΕΝΝ ΜΗΤΕΡΑ

- Υποχώρηση ασκίτου και αφαίρεση κοιλιακής παροχέτευσης την 7^η ημέρα ζωής.
- Χειρουργική σύγκλιση Βοταλλείου πόρου τη 15^η ημέρα ζωής (χορήγηση παρακεταμόλης ανεπιτυχής).
- Μηχανική υποστήριξη αναπνοής επί 20ήμερο.
- Έναρη p.o. σίτισης τη 12^η ημέρα ζωής.
- Ολική παρεντερική αγωγή επί 34 ημέρες.
- Υπερχολερυθριναιμία αμέσου τύπου. Έναρξη Ursfolk τη 20^η ημέρα ζωής (χολερυθρίνη ολική=15,74 mg/dl, με άμεση 13,17mg/dl).

Έξοδος νεογνού

Έξοδος στις 8/5/2017 μετά από δίμηνη παραμονή στη MENN, σε καλή γενική κατάσταση, στη χρονολογική ηλικία των δύο μηνών και τη διορθωμένη ηλικία (ΔΗ) των 39+5 εβδ.

- ΒΣ εξόδου = 2.870 gr (25^η ε.θ.), ΜΣ = 51 εκ. (50^η-75^η ε.θ.), ΠΚ = 33,5 εκ. (25^η ε.θ.).

- Οφθαλμολογικός έλεγχος = κ.φ.
- Ακουσολογικός έλεγχος = κ.φ.
- Νευρολογική εκτίμηση = φυσιολογική

Εργαστηριακά εξόδο:

- Hb 9,7 mg/dl, Ht 28,9% (↓)
- Χολερυθρίνη ολική 6,17 mg/dl, άμηση 5,78 mg/dl (↑)
- SGOT 91 U/L, SGPT 105 U/L, γ-GT 545 U/L, ALP 567U/L.
- 25-OH Βιταμίνη D 38 ng/ml (επάρκεια).
- Σίδηρος 92 mg/dl.
- Φερριτίνη 1410 ng/ml ↑
- AFP 551 ng/ml.
- INR 1,18, PT 14,2 sec, APTT 45,8 sec, ινωδογόνο 2,04 g/L(φυσιολογικά).

Οδηγίες εξόδου

Λόγω της αμέσου υπερχολερυθριναιμίας του βρέφους συνεστήθησαν:

- Σίτιση με γάλα εκτενούς υδρόλυσης (Almiron Pepti - MCT).
- Ursofalk 30 mg/kg/ημερ. p.o.
- Κοπακίον 0,1 ml ημερ. p.o.
- Aquadec 1 ml ημερ. p.o.
- Επανεκτίμηση σε ένα μήνα.

Follow up 1 μήνα μετά την έξοδο

Στις 8/6/2017:

- Hb = 11,7gr/dl Ht = 33,4%.
- Φερριτίνη = 396 ng/ml (φ.τ. = 21-170).
- Χολερυθρίνη ολική = 0,53 mg/dl, άμηση = 0,41 mg/dl, οπότε έγινε διακοπή Ursofalk, Aquadec και Κοπακίον p.o.
- Λοιπός ηπατικός έλεγχος = κ.φ.
- Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας = κ.φ.

Υπερηχογραφικός έλεγχος ήπατος με ελαστογραφία

Έγινε για να ελέγξουμε την αρχιτεκτονική δομή του ηπατικού παρεγχύματος και έδειξε:

- Στις 5/9/2017 στη χρονολογική ηλικία των 6 μηνών, ορισκές διαστάσεις δεξιού λοβού, αυξημένη ελαστικότητα 6,97 KPa συμβατή με ήπια/μέτρια ηπατική ίνωση.
- Στις 7/11/2017 βελτιωμένη εικόνα ήπατος με φυσι-

ολογικές διαστάσεις, ελαστικότητα 5,6 KPa (ελαφρά ↑).

- Στις 7/2/2018 στη χρονολογική ηλικία των 11 μηνών, ήπαρ με φυσιολογικές διαστάσεις και φυσιολογική παρεγχυματική υφή, ελαστικότητα στα ανώτερα φυσιολογικά όρια 4,55 KPa.

Follow up βρέφους στη χρονολογική ηλικία των 12 μηνών

Στις 12/3/2018 ΔΗ=10 μηνών, μετά τα πρώτα γενέθλια της μικρής ασθενούς μας:

- ΒΣ = 8.100gr (25^η-50^η ε.θ.), ΜΣ = 77.εκ. (90^η ε.θ.), ΠΚ = 45 εκ. (75^η-90^η ε.θ.).
- Ηπατικός έλεγχος = φυσιολογικός.
- Φερριτίνη = 15 ng/ml
- Χολερυθρίνη ολική = 0,20mg/dl Άμηση = 0,03 mg/dl.
- Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας = κ.φ., PT = 12,7sec INR = 1,13.
- Λιποδιαλυτές βιταμίνες = κ.φ.
- Ανοσοσφαιρίνες = κ.φ., IgG = 487 mg/dl, IgM = 19 mg/dl.

Στις 26/4/2018 νευρολογική εκτίμηση = φυσιολογική για την ηλικία της

Follow up βρέφους στη χρονολογική ηλικία των 24 μηνών

Στις 21/3/2019:

- Σωματική ανάπτυξη και ψυχοκινητική εξέλιξη ομαλή για την ηλικία του βρέφους.
- Πλήρης αιματολογικός έλεγχος: κ.φ.
- Ηπατικός έλεγχος: κ.φ.
- Σίδηρος, φερριτίνη, ΑΡΗ: κ.φ.
- Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας: κ.φ.
- U/S κοιλίας και triplex νεφρικών αρτηριών: κ.φ.
- Ελαστογραφία ήπατος: ήπαρ φυσιολογικών διαστάσεων με μέση τιμή ελαστικότητας ήπατος στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, 5kPa.

Κλείνοντας αυτή την εκτενή αναφορά στην πρόσφατα περιγραφείσα νέα κλινική οντότητα, τη νεογνική αιμοχρωμάτωση, θα ήθελα να επισημάνω ότι η μικρή ασθενής μας είναι το πρώτο περιστατικό που διαγνώστηκε έγκαιρα, ήδη από τη δεύτερη μέρα ζωής με νεογνική αιμοχρωμάτωση και αντιμετωπίστηκε θεραπευτικά με μεγάλη επιτυχία, με τη χορήγηση γ-σφαιρίνης, στην Ελλάδα.

Στις 7 Μαρτίου 2020 γιόρτασε τα τρίτα της γενέθλια. Τόσο η σωματική της ανάπτυξη όσο και η ψυχοκινητική της εξέλιξη, καθώς και όλος ο εργαστηριακός της έλεγχος, αιματολογικός και ηπατικός, είναι απόλυτα εντός φυσιολογικών ορίων, προς μεγάλη ικανοποίηση της οικογένειάς της, καθώς και όλων μας!

Abstract

Saklamaki-Kontou M. Neonatal Hemochromatosis. Iatrika Analekta, 2020; 2: 862-868

Neonatal Hemochromatosis (NH) is a clinical condition in which severe liver disease in the newborn is accompanied by extrahepatic siderosis. Gestational Alloimmune Liver Disease (GALD) has been established as the cause of fetal liver injury resulting in nearly all cases of NH. In GALD, a woman is exposed to a fetal antigen that she does not recognize as “self” and subsequently begins to produce IgG antibodies that are directed against fetal hepatocytes. These antibodies bind to fetal liver antigen and activate the terminal complement cascade resulting in hepatocyte injury and death. GALD can cause congenital cirrhosis or acute liver failure with iron overload and siderosis. Practitioners should consider GALD in cases of fetal demise, stillbirth, and neonatal acute liver failure. Identification of infants with GALD is important as treatment is available and effective for subsequent pregnancies. Three years ago, in March 2017, we had the opportunity to diagnose and successfully treat a neonate with Neonatal Hemochromatosis in our NICU. She was a baby girl born by emergency cesarean section at Lito Maternity Hospital, at 30+6 weeks gestation with birth weight 2050gr. Right after birth she presented with acute liver failure, ascites which needed abdominal drainage, severe anemia, bleeding diathesis and hyperbilirubinemia on the 1st day of life, for which she received two exchange transfusions. On the second day of life the baby deteriorated and was transferred to our NICU for further evaluation and treatment. Soon after admission to our NICU, we put the diagnosis of the new entity Gestational Alloimmune Liver Disease, GALD-NH, based on her severe clinical condition on mechanical ventilation with acute liver failure, ascites, bleeding diathesis as well as abnormal laboratory tests, namely ↑Fe, ↑↑ferritin, ↑↑AFP, ↓PTL, ↓TF, ↑PT, ↑APTT, ↑INR, ↓fibrinogen. We followed the very recent treatment protocols for GALD-NH, which include therapeutic exchange transfusion followed by administration of high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG), (1gr/kg) to block antibody induced complement activation. Since two exchange transfusions had been done at Lito Hospital for other reason, specifically for the baby’s hyperbilirubinemia in the 1st day of life, we continued treatment only with IVIG in high doses. The baby’s improvement was amazing with control of her bleeding diathesis within two days, decrease of ascites and removal of abdominal drainage within a week, ↑ of PLT and gradual ↓Fe, ↓Ferritin, ↓AFP, and improvement of her general clinical picture. The baby was discharged home on May 8th 2017 in good health, after two months of treatment in our NICU. On her close follow up a mild to moderate liver fibrosis, diagnosed by liver elastography, disappeared completely by the age of eleven months. On March 7th 2020 our young friend celebrated her 3rd birthday and so far her growth, neurodevelopment as well as the whole hematologic and liver function tests, are all normal. Our patient is the first case of a neonate who was diagnosed with GALD-NH on the 2nd day of life and was treated promptly and successfully in Greece.

Βιβλιογραφία

1. Taylor SA, Whittington PF. *Neonatal Acute Liver Failure*. Liver Transplantation, 2016; 22: 677-685 AASLD.
2. Feldman AG, Whittington PF. *Neonatal Hemochromatosis*. J Clin Exp Hepatology, 2013; 3: 313-320.
3. Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, et al. *Novel Mechanism of Fetal Hepatocyte Injury in Congenital Alloimmune Hepatitis Involves the Terminal Complement Cascade*. Hepatology, 2010; 51: 2.061-2.068.
4. Nemeth E. *Targeting the Hcpicidin-Ferroportin Axis in the Diagnosis and Treatment of Anemias*. Advances in Hematology 2010: doi:10.1155/2010/750643.
5. Bonilla S, Prozialeck J, Malladi P, et al. *Neonatal iron overload and tissue siderosis due to gestational alloimmune liver disease*. Journal of Hepatology, 2012; 56: 1.351-1.355.
6. Dubruc E, Nadaud B, Ruchelli E, et al. *Relevance of C5b-9 immunostaining in the diagnosis of neonatal hemochromatosis*. Pediatric Research, 2017; 81.
7. Rand E, Karpen S, Kelly S, et al. *Treatment of Neonatal Hemochromatosis with Exchange Transfusion and Intravenous Immunoglobulin*. The Journal of Pediatrics, 2009; 155: 566-571.
8. Whittington PF, Kelly S. *Outcome of Pregnancies at Risk for Neonatal Hemochromatosis is Improved by Treatment with High-dose Intravenous Immunoglobulin*. Pediatrics 2008; 121: e1.615.
9. Whittington PF, Kelly S, Taylor S, et al. *Antenatal Treatment with Intravenous Immunoglobulin to Prevent Gestational Alloimmune Liver Disease: Comparative Effectiveness of 14-Week versus 18-Week Initiation*. Fetal Diagnosis and Therapy, doi: 10.1159/000477616. Aug.2017.
10. Taylor S, Kelly S, Alonso E, et al. *The Effects of Gestational Alloimmune Liver Disease on Fetal and Infant Morbidity and Mortality*. The Journal of Pediatrics, 2018.

Παιδική βαρκοΐα: πρόωμη διάγνωση, έγκαιρη αντιμετώπιση με κοχλιακά εμφυτεύματα

Ιάκωβος Πετμεζάκης

ΩΡΛ, Συντονιστής Διευθυντής ΩΡΛ Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ
iatrikipisti@gmail.com

Κωνσταντίνος Παπακώστας

ΩΡΛ, Διευθυντής ΩΡΛ Κλινικής και Ακουολογικού Τμήματος ΜΗΤΕΡΑ
parak_k@yahoo.gr

Αλεξάνδρα Βασιλείου

ΩΡΛ, Επιστ. Συνεργάτις ΩΡΛ Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ
alexandravasiliou@yahoo.gr

Τα παιδιά μαθαίνουν την προφορική γλώσσα που ακούνε στο περιβάλλον τους. Αυτό το διαπιστώνει κανείς εύκολα, παρατηρώντας το μικρό θαύμα της επικοινωνίας που συμβαίνει καθημερινά σε εκατομμύρια παιδιά όλου του κόσμου, ανεξαρτήτως του τόπου, της γλώσσας, του πολιτισμού ή της εκπαίδευσης. Εντούτοις, η ανάπτυξη του προφορικού λόγου σε ένα παιδί είναι μια διαδικασία μακροχρόνια, σταδιακή και πολυσύνθετη και βασίζεται κυρίως στη σωστή ακοή. Τι επίδραση, όμως, έχει η έλλειψη της ακοής και η πρόωμη διάγνωση της βαρκοΐας;

Με τα γνωστά πειράματα του Konrad Lorenz το 1935 σε νεογέννητες χήνες και πιο πριν του Spalding το 1873 σε κοτόπουλα, διατυπώθηκε η θεωρία της αποτύπωσης (Imprinting) και της κριτικής περιόδου (Critical period) κατά την ανάπτυξη. Το χρονικό διάστημα κατά το οποίο μπορεί να συμβεί η διαδικασία της αποτύπωσης ονομάζεται κριτική περίοδος και πέραν αυτής τα αποτελέσματα της αποτύπωσης δύσκολα αναπαράγονται. Ανάλογα φαινόμενα παρατηρούνται και στον άνθρωπο όσον αφορά τη μάθηση και τις ικανότητες. Οι κριτικές αυτές περιόδοι ορίζουν τη νευροπλαστικότητα, η οποία είναι μέγιστη τα πρώτα χρόνια της ζωής του ανθρώπου και μετά μειώνεται σημαντικά.

Αυτό φαίνεται και πιο απλά. Αν ένα μωρό ηλικίας 12 μηνών πάει από την Ελλάδα στη Κίνα και αφηθεί μόνο του στο νέο περιβάλλον, θα μιλήσει κινέζικα με άπαιστη προφορά σε λίγους μήνες. Αν πάει ένας τριαντάχρονος γιατρός, υψηλού μάλιστα IQ, ακόμα και γνώστης Ξένων γλωσσών, και αφηθεί στο νέο περιβάλλον χωρίς μεταφραστική ή άλλη βοήθεια, θα χρειαστεί χρόνια να μάθει κινέζικα και πιθανότατα με πολύ άσχημη προφορά. Το συμπέρασμα, λοιπόν, είναι ότι η πρόωμη διάγνωση της βαρκοΐας - κώφωσης είναι εξαιρετικής σπουδαιότητας για την ανάπτυξη

του προφορικού λόγου με την κατάλληλη αντιμετώπιση.

Η Αμερικάνικη Επιτροπή για τη Βρεφική Βαρκοΐα (Joint Committee on Infant Hearing-JCIH) συνιστά ότι όλα τα νεογνά με πρόβλημα ακοής θα πρέπει να αναγνωρίζονται πριν από την ηλικία των 3 μηνών και η αντιμετώπιση της βαρκοΐας θα πρέπει να έχει γίνει έως την ηλικία των 6 μηνών. Σήμερα η ακριβής διάγνωση του μεγέθους και του τύπου της βαρκοΐας στα βρέφη μπορεί να γίνει με αντικειμενικές δοκιμασίες και με δοκιμασίες συμπεριφοράς (physiologic and behavioral approaches). Στις αντικειμενικές δοκιμασίες περιλαμβάνονται τα αυτόματα προκλητά δυναμικά του εγκεφαλικού στελέχους (automated-Auditory Brainstem Responses/a-ABR) και οι ωτοακουστικές εκπομπές (otoacoustic emissions/OAEs). Η εφαρμογή τους σε νεογέννητα θεωρείται πολύ αξιόπιστη και η εξέταση μπορεί να γίνει ακόμη και όταν το παιδί κοιμάται ή είναι σε ήπια καταστολή (για μεγαλύτερα παιδιά που δεν συνεργάζονται). Η εξέταση είναι ταχύτατη, ανώδυνη και, όταν αποβεί παθολογική, επιβεβαιώνεται με πιο λεπτομερείς εξετάσεις, όπως τα προκλητά δυναμικά του εγκεφαλικού στελέχους (Auditory Brainstem Responses/a-ABR) και τα ακουστικά προκλητά δυναμικά σταθερής απόκρισης (Auditory Steady State Responses-ASSR). Τα τελευταία αποτελούν μια ηλεκτροφυσιολογική εξέταση, που δίνει ένα λεπτομερές «ακοόγραμμα» με συχνότητες μέσα σε λίγη ώρα.

Από τη στιγμή που θα διαγνωστεί βαρκοΐα σε ένα παιδί, πρέπει να αρχίσει και η κατάλληλη αντιμετώπιση με την ενίσχυση των ήχων του περιβάλλοντος, συνήθως στην πλειονότητα των παιδιών με την εφαρμογή ενός βοηθήματος ακοής (ακουστικό βαρκοΐας), σε συνδυασμό με ειδική αγωγή. Σε ό,τι αφορά την επιλογή της συσκευής, αυτή έχει να κάνει με το είδος, τον βαθμό της βαρκοΐας και τα ιδι-

αίτερα χαρακτηριστικά του παιδιού. Διακρίνονται γενικά σε οπισθοωτιαίες, ενδοωτιαίες, ενδοκαναλικές, σωματικού τύπου και τύπου αγωγής δια του οστού. Τα τελευταία χρόνια ένας μεγάλος αριθμός τεχνολογικά εξελιγμένων συσκευών έχει έρθει στο προσκήνιο. Σε αυτές περιλαμβάνονται πολυμικροφωνικά και πολυκατευθυντικά ακουστικά βαρηκοΐας και ημι-εμφυτευόμενες ή οστεοεσωματωμένες συσκευές.

Υπάρχει, παρ' όλα αυτά, μια σημαντική κατηγορία παιδιών με πολύ σοβαρό βαθμού βαρηκοΐα, στην οποία τα συμβατικά βοηθήματα ακοής δεν μπορούν να προσφέρουν την απαιτούμενη ενίσχυση και ποιότητα των ακουστικών σημάτων. Ο λόγος είναι ότι δεν υπάρχουν αρκετά εναπομεί-

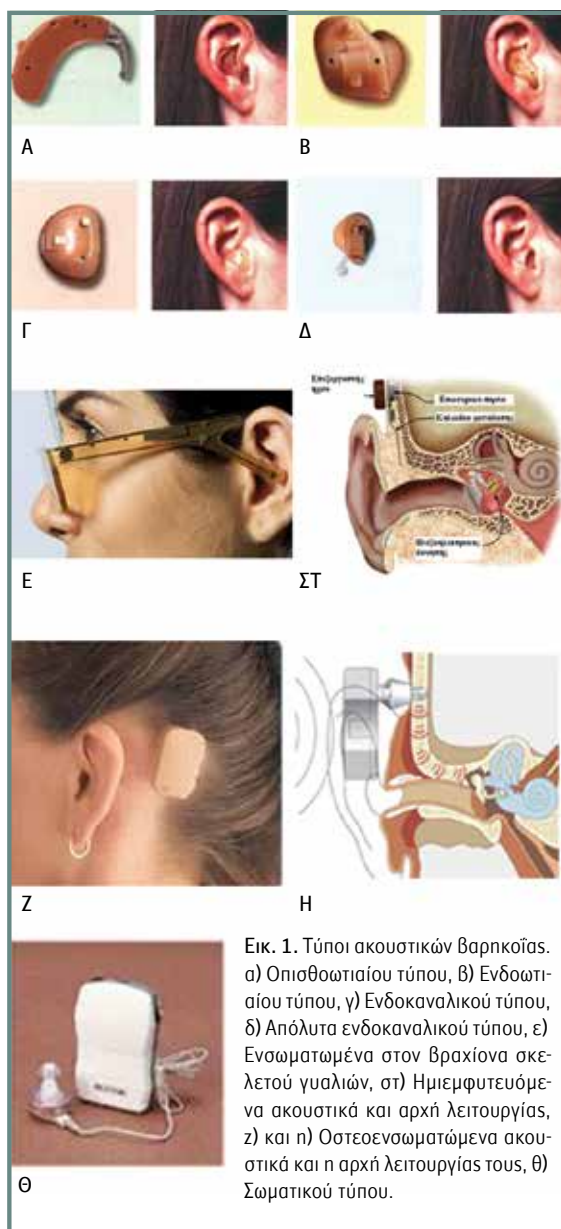
ναντα τριχωτά κύτταρα στον κοχλία, όπου τις περισσότερες φορές εντοπίζεται η ακουστική βλάβη, ώστε να επεξεργαστούν τους ήχους και να μεταφέρουν τις ακουστικές πληροφορίες στον εγκέφαλο, σε επίπεδο που αυτές να γίνουν κατανοητές. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να ξεπεραστεί με τα κοχλιακά εμφυτεύματα που δεν ερεθίζουν τα τριχωτά κύτταρα, αλλά κατευθείαν τα γαγγλιακά κύτταρα του ακουστικού νεύρου, όπου συνήθως ένας μεγάλος και ικανοποιητικός αριθμός παραμένει λειτουργικός παρά την όποια βλάβη στον κοχλία. Δεν θα ήταν υπερβολή να πούμε ότι το κοχλιακό εμφύτευμα αποτελεί το πρώτο τεχνητό ανθρώπινο αισθητήριο όργανο και μια από τις μεγαλύτερες κατακτήσεις της ιατρικής επιστήμης του τελευταίου αιώνα.

Σήμερα, τα κύρια κριτήρια επιλογής των υποψηφίων παιδιών για κοχλιακό εμφύτευμα περιλαμβάνουν:

1. Σοβαρού και πολύ σοβαρού βαθμού, αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα.
2. Μεταγλωσσική κώφωση ή προγλωσσική κώφωση σε μικρή ηλικία όταν δεν έχει αναπτυχθεί η προφορική επικοινωνία.
3. Ελάχιστο ή καθόλου όφελος από τα ακουστικά βαρηκοΐας.
4. Απουσία ιατρικών αντενδείξεων.
5. Ύπαρξη ισχυρού κινήτρου και ρεαλιστικών προσδοκιών από το οικογενειακό περιβάλλον και δυνατότητα ένταξης σε πρόγραμμα αποκατάστασης.

Τα κριτήρια επιλογής δεν είναι απόλυτα και ποικίλλουν από πρόγραμμα σε πρόγραμμα, διευρύνονται συνεχώς και στο μέλλον το ερώτημα ακουστικό βαρηκοΐας ή κοχλιακό εμφύτευμα θα γίνεται όλο και πιο επίκαιρο.

Τα συγγενώς κωφά παιδιά και τα προγλωσσικά κωφά παιδιά είναι η μεγάλη πλειονότητα των υποψηφίων για κοχλιακή εμφύτευση. Τα δε αποτελέσματα είναι μέχρι στιγμής πολύ ικανοποιητικά, αν λάβουμε υπόψη τον βαθμό βαρηκοΐας των παιδιών αυτών, το ότι τα κλασικά ακουστικά βοηθήματα τους παρείχαν μικρή ή καθόλου βοήθεια και το γεγονός ότι τα περισσότερα από αυτά τα παιδιά δεν είχαν ακούσει ποτέ στη ζωή τους. Πάνω από το 80% των παιδιών αυτών είναι σε θέση να κατανοήσουν συζητήσεις χωρίς χειλο-ανάγνωση λίγα χρόνια μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η ανάπτυξη κατανοητού από τους άλλους λόγου είναι πιο δύσκολη από την ανάπτυξη της ακουστικής αντίληψης. Εντούτοις, πάνω από το 80% των παιδιών αυτών θα αναπτύξουν κατανοητό προφορικό λόγο, λίγα χρόνια μετά τη χειρουργική επέμβαση, αν και η ποιότητα αυτού



ποικίλλει και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες (ηλικία εμφύτευσης, τρόπος αποκατάστασης, περιβάλλον, κ.λπ.).

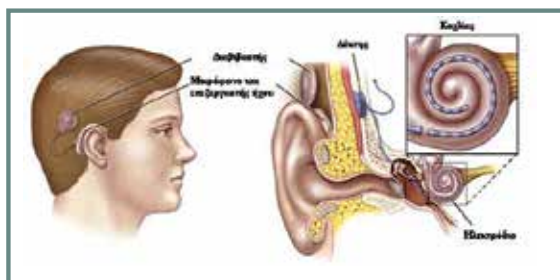
Συμπέρασμα

Η ακουστική λειτουργία έχει τεράστια σημασία για την ανάπτυξη της προφορικής επικοινωνίας του παιδιού και φαίνεται ότι υπάρχουν κρίσιμες περιόδους στη νεογνική και παιδική ηλικία, κατά την οποία η ανάπτυξη αυτή είναι πιο ευαίσθητη στην ακουστική στέρηση. Για τον λόγο αυτό, η ακουστική αποκατάσταση με ακουστικά βαρηκοΐας και η κατάλληλη εκπαίδευση πρέπει να αρχίζουν πολύ νωρίς

μετά τη γέννηση.

Σε περίπτωση αποτυχίας των ακουστικών βαρηκοΐας, υπάρχουν τα κοχλιακά εμφυτεύματα, η εφαρμογή των οποίων απαιτεί χειρουργική επέμβαση. Η μακροχρόνια αντιμετώπιση και αποκατάσταση των κωφών παιδιών απαιτεί μια εξειδικευμένη ομάδα επιστημόνων που θα συνεργάζεται με τους γονείς και θα εφαρμόζει την κατάλληλη και εξατομικευμένη επιστημονική και εκπαιδευτική παρέμβαση, με στόχο την ανάπτυξη ικανοποιητικών τρόπων επικοινωνίας του παιδιού, ώστε να προοδεύσει σύμφωνα με τις ικανότητές του, τόσο στο κοινωνικό όσο και το επαγγελματικό περιβάλλον.

Η ΩΡΛ Κλινική του Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ έχει αναπτύξει ένα πλήρες πρόγραμμα πρώιμης ανίχνευσης της βαρηκοΐας στα νεογέννητα, αλλά και στα μεγαλύτερα παιδιά, με σύγχρονες ακολογικές εξετάσεις και εξειδικευμένο προσωπικό, με πείρα στην Ελλάδα και το εξωτερικό. Επίσης, είναι το πρώτο αναγνωρισμένο ιδιωτικό κέντρο κοχλιακών εμφυτευμάτων στη Νότιο Ελλάδα, πιστοποιημένο από το Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας.



Εικ. 2. Το κοχλιακό εμφύτευμα.

Abstract

Petmezakis I, Papakostas K, Vassileiou A. Cochlear Implant Neonatal Hearing Loss - Early Diagnosis and Treatment. *Iatrika Analekta*, 2020; 2: 869-871

Hearing loss and deafness may have devastating impact on children's development of spoken language. Therefore early rehabilitation with hearing aids or cochlear implants is imperative in order to minimize or alleviate the gap between chronological and speech age. The ENT Department of our hospital has developed a complete programme of neonatal screening and hearing assessment with specialist multidisciplinary experts with wide experience in Greece and abroad. Moreover, MITERA hospital is the first certified by the Greek Ministry of Health cochlear implant center in southern Greece.

Βιβλιογραφία

1. Alegre-de la Rosa OM, Villar-Angulo LM. *Health-related quality of life in children who use cochlear implants or hearing aids*. *Heliyon*, 2020; 9: 6(1).
2. Beadle EA, McKinley DJ, Nikolopoulos TP, et al. *Long-term functional outcomes and academic-occupational status in implanted children after 10 to 14 years of cochlear implant use*. *Otol Neurotol*. 2005; 26: 1.152-1.160.
3. Nikolopoulos TP, Dyar D, Gibbin KP. *Assessing candidate children for cochlear implantation with the Nottingham Children's Implant Profile (NCHIP): the first 200 children*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004; 68: 127-135.
4. Nikolopoulos TP. *Very young age at implantation and eight nerve deficiency: two important and controversial issues in pediatric cochlear implantation*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013; 77: 1.057-1.058.
5. Vlastarakos PV, Nikolopoulos TP, Pappas S, et al. *Cochlear implantation update: contemporary preoperative imaging and future prospects - the dual modality approach as a standard of care*. *Expert Rev Med Devices*. 2010; 7: 555-567.

Επεμβατική αντιμετώπιση παθήσεων μνοειδών βαλβίδων στα παιδιά

Δρ Αφροδίτη Τζίφα

Παιδοκαρδιολόγος - Καρδιολόγος Συγγενών Καρδιοπαθειών Ενηλίκων MD (Res), MRCP, FRCPC, Δ/ντρια Κλινικής Παιδοκαρδιολογίας και Συγγενών Καρδιοπαθειών Ενηλίκων, Επιστ. Συνεργάτις ΥΓΕΙΑ και ΛΗΤΩ
atzifa@mitera.gr

Χάρης Κάββουρας

Καρδιολόγος, Επιστ. Συνεργάτης Κλινικής Παιδοκαρδιολογίας & Συγγενών Καρδιοπαθειών Ενηλίκων Παίδων ΜΗΤΕΡΑ
CKavvouras@mitera.gr

Ως μνοειδείς βαλβίδες περιγράφονται η αορτική και η πνευμονική βαλβίδα. Αμφότερες οι βαλβίδες αποτελούνται εκ κατασκευής από 3 γλωκίνες, οι οποίες έχουν σχήμα ισοσκελούς τριγώνου. Οι πιο συχνές ανωμαλίες των μνοειδών βαλβίδων προέρχονται από ανωμαλίες των γλωκίνων, είτε αληθή έλλειψη της μίας (αληθώς δίπτυχη αορτική ή πνευμονική βαλβίδα) είτε από συγκόλληση των γλωκίνων στα σημεία ραφής τους, καθιστώντας τις λειτουργικά δίπτυχες (εικόνα 1). Η συγκόλληση των ραφών (raphe) μπορεί να είναι επίσης αιτία βαλβιδικής ανεπάρκειας, εντούτοις η συντριπτικά κύρια παθολογία που απαντάται στις συγγενείς νόσους των μνοειδών βαλβίδων είναι η στένωση και η αρχική μέθοδος αντιμετώπισής τους είναι η διαθερμική- διακαθετηριακή.

Το παρόν άρθρο έχει σκοπό να παραθέσει και να αναλύσει τη θεραπευτική επιλογή εκλογής, ήτοι τη διακαθετηριακή αντιμετώπιση της αορτικής και πνευμονικής στένωσης και την πρόγνωση των ασθενών αυτών σε βάθος χρόνου.

Αορτική βαλβίδα

Η παρουσία δίπτυχης αορτικής βαλβίδας υπολογίζεται σε 1%-2% στον γενικό πληθυσμό, ενώ συχνά παρατηρείται θετικό κληρονομικό ιστορικό, με πρώτου βαθμού συγγενείς να πάσχουν επίσης από δίπτυχη αορτική βαλβίδα. Η στένωση της αορτικής βαλβίδας αυξάνεται με τα χρόνια και



Εικ. 1. Κανονική ανατομία τριπλής αορτικής και πνευμονικής βαλβίδας.

ένα μεγάλο μέρος των ασθενών με στένωση αορτικής βαλβίδας θα χρειαστεί παρέμβαση περίπου μετά την πέμπτη δεκαετία ζωής. Σε ποσοστό 20% εμφανίζονται συνοδές καρδιακές ανωμαλίες, με πιο συνήθη τη στένωση ισθμού αορτής, που συνυπάρχει σε ποσοστό 6%. Η διάταση της ανιούσας αορτής είναι επίσης πολύ συνήθης και οφείλεται τόσο σε αλλοιώσεις λόγω του πίδακα ροής διαμέσου της στενωμένης αορτικής βαλβίδας, όσο και σε ενδογενή διαφοροποίηση του χιτώνα της αορτής.

Η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας είναι σπάνια στα νεογνά και σε νεαρά παιδιά και οφείλεται στη συντριπτική πλειονότητά της στην ύπαρξη δυσπλαστικής, δίπτυχης αορτικής βαλβίδας. Άλλες αιτίες ανεπάρκειας είναι το σύνδρομο Turner, η πρόπτωση της αορτικής βαλβίδας λόγω παρουσίας μεσοκοιλιακής επικοινωνίας και ο κοινός αρτηριακός κορμός. Ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας εμφανίζεται επίσης και μετά από διακαθετηριακή βαλβιδοπλαστική σοβαρής στένωσης αορτικής βαλβίδας με μπαλόνι.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Η σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας στο έμβρυο είναι καλώς ανεκτή κατά την κύηση, καθώς η συστηματική κυκλοφορία υποστηρίζεται από τη δεξιά κοιλία και τον βοτάλλειο πόρο. Έμβρυα με σοβαρού βαθμού στένωση αορτής είναι πιθανό να εμφανίσουν ινοελάστωση και εμβρυϊκό ύδρωπα, ενώ η αριστερή κοιλία ενδέχεται να είναι είτε σοβαρώς υπερτροφική με καλή συσταλτικότητα, είτε σοβαρώς διατεταμένη με μειωμένη συσταλτικότητα, είτε ακόμα και υποπλαστική. Ο εμβρυϊκός υπέρηχος καρδιάς από εξειδικευμένο παιδοκαρδιολόγο είναι πολύ σημαντικός για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της στένωσης αορτικής βαλβίδας κατά την κύηση.

Κατά την παιδική ηλικία τα περισσότερα παιδιά με συγγενώς δίπτυχη αορτική βαλβίδα είναι ασυμπτωματικά.

Εντούτοις, όσο νωρίτερα εμφανιστούν συμπτώματα, τόσο βαρύτερη η νόσος και ως εκ τούτου νεογέννητα με σοβαρού βαθμού βαλβιδική στένωση αορτής δύναται να εμφανίσουν καρδιογενές σοκ μόλις κλείσει ο βοτάλλειος πόρος. Σε μετρίου βαθμού στένωση μπορεί να παρουσιαστεί επιδείνωση με τον χρόνο και σε ποσοστό 10% να εμφανιστεί καρδιακή ανεπάρκεια στον πρώτο χρόνο ζωής, με έναρξη συνήθως των συμπτωμάτων μέσα στο πρώτο δίμηνο ζωής.

Η συγγενής στένωση της αορτικής βαλβίδας έχει αυξημένο κίνδυνο για λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα και πρέπει να λαμβάνονται οι αντίστοιχες προφυλάξεις.

Διάγνωση

Η διάγνωση της αορτικής στένωσης ή ανεπάρκειας γίνεται με την κλινική εξέταση και το υπερηχογράφημα καρδιάς. Με την κλινική εξέταση διαπιστώνεται καρδιακό φύσημα, ενώ με το υπερηχογράφημα διαπιστώνεται η σοβαρότητα της στένωσης, καθώς και η συστολική λειτουργία και μορφολογία της αριστερής κοιλίας.

Θεραπεία

Η θεραπεία της στένωσης της αορτικής βαλβίδας εξαρτάται από τη σοβαρότητά της και τα συνοδά συμπτώματα και είναι ανεξάρτητη από την ηλικία διάγνωσης. Έμβρυα, νεογνά και παιδιά με σοβαρή στένωση χρήζουν παρέμβασης, συνήθως με διαστολή της βαλβίδας με μπαλόνι (διακαθετηριακή βαλβιδοπλαστική).

Σε περίπτωση διάγνωσης σοβαρής αορτικής στένωσης κατά τη διάρκεια της κύησης με ανάπτυξη δυλειτουργώσας ή αρχόμενης υποπλασίας (υποστροφής του μεγέθους) της αριστερής κοιλίας, είναι δυνατό να γίνει εμβρυϊκή παρέμβαση, που αποσκοπεί στη διάνοιξη της στενωμένης βαλβίδας με μπαλόνι. Οι επεμβάσεις συνήθως γίνονται μεταξύ της 22ης και 30ης εβδομάδας κύησης.

Τα νεογέννητα με σοβαρή στένωση συνήθως χρήζουν επείγουσας παρέμβασης. Αρχικά χορηγείται προσταγλανδίνη ώστε να παραμείνει ο βοτάλλειος πόρος ανοικτός, ο οποίος επιτρέπει στη δεξιά κοιλία να συνεχίσει να υποστηρίζει τη συστηματική κυκλοφορία, μέχρι να γίνει δια-

δερμική βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι στο αιμοδυναμικό εργαστήριο.

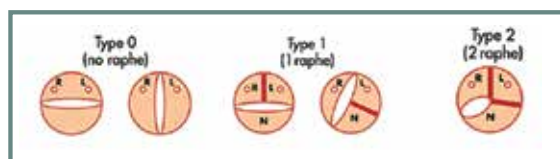
Πιθανή επιπλοκή της βαλβιδοπλαστικής, που εμφανίζεται σε ποσοστό 15%, αποτελεί η ανάπτυξη ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας, η οποία μπορεί να χρειαστεί χειρουργική παρέμβαση στο μέλλον. Η πιθανότητα αυτή μειώνεται με την επιλογή σωστού τύπου και μεγέθους μπαλονιού και τη χρήση ταχείας βηματοδότησης κατά τη διάνοιξη του μπαλονιού, ενώ η θεραπεία της βαλβιδικής ανεπάρκειας περιλαμβάνει αρχικά φαρμακευτική αγωγή.

Επαναστένωση της βαλβίδας μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστό 10%-15% και εμφανίζεται πιο συχνά σε περιπτώσεις όπου η βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι έγινε σε νεογνική ηλικία παρά σε μεγαλύτερη ηλικία.

Σε περίπτωση σοβαρής ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας, είτε μετά από βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι είτε λόγω δίπτυχης αορτικής βαλβίδας, η θεραπεία είναι χειρουργική διόρθωση (πλαστική) ή αντικατάσταση της βαλβίδας. Η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας με μηχανική βαλβίδα δεν εφαρμόζεται ως μέθοδος στα παιδιά παρά σε μεμονωμένες εξαιρέσεις. Εναλλακτική αποτελεί η επέμβαση Ross ή Ross/Konno, όπου η πνευμονική βαλβίδα τοποθετείται στην θέση της αορτικής και ένα ομοιόμοσχευμα εμφυτεύεται μεταξύ της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής αρτηρίας. Μια άλλη νέα υποσχόμενη τεχνική είναι η επέμβαση Ozaki, κατά την οποία όλες οι γλωίνες της αορτικής βαλβίδας αντικαθίστανται με περικαρδιακό ιστό. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Καρδιολογίας (AHA), ασθενείς με στένωση ή ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας μπορούν να συμμετέχουν σε αθλητικές δραστηριότητες ανάλογα με τον βαθμό στένωσης, όπως αυτή διαπιστώνεται από τον ανά έτος υπερηχογραφικό έλεγχο.

Πνευμονική βαλβίδα

Η στένωση της πνευμονικής βαλβίδας μπορεί να εμφανιστεί είτε ως μεμονωμένη πάθηση είτε ως μέρος άλλων συγγενών καρδιοπαθειών. Η στένωση μπορεί να εμφανίζεται στο επίπεδο της βαλβίδας (βαλβιδική), κάτωθεν αυτής (υποβαλβιδική), είτε μετά τη βαλβίδα (υπερβαλβιδική), ενώ συχνά απαντάται διπλή παθολογία βαλβιδικής και υπερβαλβιδικής στένωσης σε παιδιά με σύνδρομο, π.χ. Noonan. Δίπτυχη πνευμονική βαλβίδα απαντάται στο 0,1% του γενικού πληθυσμού και συνήθως ανευρίσκεται σε συνδυασμό με άλλες συγγενείς καρδιοπάθειες, όπως η



Εικ. 2. Τύποι αμφίδρομων βαλβίδων αορτής.

τετραλογία Fallot.

Θεραπεία

Νεογνά με σοβαρή στένωση πνευμονικής βαλβίδας χρήζουν άμεσης παρέμβασης, καθώς δεν προωθείται ικανή ποσότητα αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία για να διατηρηθεί επαρκής καρδιακή παροχή. Σε κριτική στένωση πνευμονικής βαλβίδας νεογνού ενδέχεται να χρειαστεί χρήση προσταγλανδίνης για να διατηρηθεί ανοικτός ο βοτάλλειος πόρος, ενώ η διαδερμική αντιμετώπιση με μπαλόνι είναι η θεραπεία εκλογής. Η παρέμβαση αυτή γίνεται από τη μηριαία -κατά κύριο λόγο- ή από τη σφαγίτιδα φλέβα. Η βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι είναι επιτυχής σε βαλβίδες με δυσπλασία, ενώ δεν έχει ένδειξη σε υπερβαλβιδική στένωση της πνευμονικής.

Σε περιπτώσεις, όμως, που η στένωση βρίσκεται στους κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας, η βαλβιδοπλαστική με

μπαλόνι επίσης μπορεί να είναι επιτυχής για την άρση της στένωσης. Μετά από βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι ενδέχεται να εμφανιστεί ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας. Ωστόσο, η σωστή επιλογή τύπου και μεγέθους μπαλονιού μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης σοβαρής ανεπάρκειας και οι ασθενείς αυτοί διάγουν φυσιολογική ζωή, χωρίς περαιτέρω παρεμβάσεις στην πλειονότητά τους. Συγκεκριμένα, από επιστημονικές μελέτες προκύπτει ότι περί το 90% των ασθενών δεν χρήζουν επαναληπτικής παρέμβασης στον πρώτο χρόνο μετεπεμβατικά, ενώ έχει παρατηρηθεί ότι το 77% δεν χρήζουν παρέμβασης σε διάστημα 15 ετών μετά τη βαλβιδοπλαστική. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Καρδιολογίας (AHA), ασθενείς με στένωση πνευμονικής βαλβίδας μπορούν να συμμετέχουν σε αθλητικές δραστηριότητες ανάλογα με τον υπολειπόμενο βαθμό στένωσης, ενώ οι δραστηριότητες είναι ελεύθερες σε ήπιου-μετρίου βαθμού στένωση.

Abstract

Tzifa A, Kavvouras C. Diseases of semilunar valves in children. Iatrika Analekta, 2020; 2: 872-875

Left ventricular outflow tract (LVOT) obstructive lesions account for approximately 6% of cases of congenital heart disease in children. The most common cause is a bicommissural or bicuspid aortic valve, that is, when only two leaflets are present rather than the normal three. Bicuspid aortic valve had been estimated to occur in 1% to 2% of the general population. Most children with congenital valvar aortic stenosis (AS), even to moderate degrees, are relatively asymptomatic. Critical AS is often well tolerated in utero because the right ventricle (RV) supports mostly the fetal cardiac output via the ductus arteriosus. Patients with congenital valvar aortic stenosis (AS) often have progressive obstruction over time. In addition, they are at risk for infectious endocarditis and sudden death. Percutaneous balloon aortic valvotomy (BAV) is the therapy of choice for valvar AS in neonates and children. The aortic valve leaflets in children are typically pliable and usually easy to dilate and tear. The clinical outcome of BAV is excellent. The most common complication after BAV is aortic regurgitation which appears in approximately 15% of cases. Older patients (>11 years old) are more likely to develop AR following BAV compared with younger patients. For patients with untreated AS or residual AS following surgery or balloon dilation, participation in sports is considered according to severity of the disease. Pulmonic stenosis (PS) is a common congenital heart defect, characterized by obstruction of flow from the right ventricle to the pulmonary arteries. PS can occur in isolation or can be associated with other cardiac defects. The course of patients with PS varies depending on the severity and the age at initial presentation. Critical PS is a life-threatening condition in the neonate because of inadequate antegrade pulmonary flow through the right ventricular outflow tract. Patients with severe PS are typically symptomatic and present with cyanosis, and dyspnea/fatigue with exertion and irreversible RV dysfunction may develop if not corrected. BPV (balloon pulmonary valvuloplasty) is the procedure of choice, since it is as effective as surgical correction and is less invasive. Complications for BPV are extremely rare. Following BPV, most patients develop some degree of pulmonary regurgitation. Careful selection of balloon size should reduce the degree of pulmonary insufficiency. Most patients with PS do not require any restriction on exercise or physical activity.

Βιβλιογραφία

1. Sievers HH, Schmidtke C. *A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007; 133: 1.226-1.233.
2. Mδkikallio K, McElhinney DB, Levine JC, et al. *Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention*. Circulation 2006; 113: 1.401.
3. Mylonas KS, Kavvouras C, Karouli P, et al. *Rapid Right Ventricular Pacing for Balloon Aortic Valvuloplasty: Expanding its routine use in neonates and infants*. Cardiol Young 2020: Accepted - In print
4. Donofrio MT, Engle MA, O'Loughlin JE, et al. *Congenital aortic regurgitation: natural history and management*. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 366.
5. Brown DW, Dipilato AE, Chong EC, et al. *Aortic valve reinterventions after balloon aortic valvuloplasty for congenital aortic stenosis intermediate and late follow-up*. J Am Coll Cardiol. 2010; 56: 1.740.
6. Kitchiner D, Jackson M, Walsh K, et al. *The progression of mild congenital aortic valve stenosis from childhood into adult life*. Int J Cardiol 1993; 42: 217.
7. Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, et al. *Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young*. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2.211.
8. Ohye RG, Gomez CA, Ohye BJ, et al. *The Ross/Konno procedure in neonates and infants: intermediate-term survival and autograft function*. Ann Thorac Surg 2001; 72: 823.
9. Rao PS. *Percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty: state of the art*. Catheter Cardiovasc Interv 2007; 69: 747.
10. Rao PS, Galal O, Patnana M, et al. *Results of three to 10 year follow up of balloon dilatation of the pulmonary valve*. Heart 1998; 80: 591.
11. Van Hare GF, Ackerman MJ, Evangelista JA, et al. *Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities: Task Force 4: Congenital Heart Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association and American College of Cardiology*. Circulation 2015; 132: e281.

Αντισύλληψη στην εφηβεία και Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα

Δρ Ευθύμιος Κ. Δεληγεώρογλου

Ομ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, τ. Διευθυντής Β' Μαιευτικής - Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αρεταίειον» Νοσοκομείο, τ. Διευθυντής Τομέα Υγείας Μητέρας - Παιδιού Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
deligeoroglou@yahoo.gr

Δρ Βασίλειος Καρούντζος

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
vasiliskar1985@yahoo.gr

Η εφηβεία αποτελεί μια περίοδο κατά την οποία επισυμβαίνουν πολλές σωματικές, συναισθηματικές και ψυχολογικές αλλαγές σε ένα σχετικά μικρό χρονικό διάστημα. Σε αυτό το πλαίσιο αναπτύσσεται η σεξουαλικότητα των νεαρών κοριτσιών, με τη νεαρή γυναίκα να είναι ιδιαίτερα ευάλωτη τόσο απέναντι σε μια πιθανή ανεπιθύμητη κύηση όσο και απέναντι στα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα (ΣΜΝ). Μάλιστα, η διαρκώς μειούμενη ηλικία έναρξης των σεξουαλικών επαφών που παρατηρείται παγκοσμίως τα τελευταία χρόνια, κρίνει επιτακτική την ανάγκη ορθής σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης και ενημέρωσης των εφήβων γύρω από τις αντισυλληπτικές επιλογές τους.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, το 42% των εφήβων ξεκινούν τις σεξουαλικές επαφές τους πριν από τα 19 έτη, ενώ σε αναφορές άλλων μελετών αυτό το ποσοστό αγγίζει το 71%. Η Ελλάδα, ως αναπτυσσόμενη χώρα του δυτικού πολιτισμού, δεν θα μπορούσε να αποκλίσει αυτής της τάσης. Μολονότι οι μελέτες είναι λίγες, φαίνεται πως περίπου οι μισές έφηβες ξεκινούν τη σεξουαλική τους ζωή πριν από τα 17 έτη, ενώ υπάρχουν μελέτες που δείχνουν πως το 73% των εφήβων 14-16 ετών είχαν μιας κάποιας μορφής σεξουαλική δραστηριότητα. Αυτά τα στοιχεία μας κάνουν να συνειδητοποιούμε ολοένα και περισσότερο πόσο αναγκαία είναι η σεξουαλική διαπαιδαγώγηση των εφήβων στην Ελλάδα.

Σε αυτά τα δεδομένα, έρχονται να προστεθούν αυτά από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), όπου αναφέρεται πως κάθε χρόνο καταγράφονται περίπου 75 εκατομμύρια ανεπιθύμητες κυήσεις παγκοσμίως, εκ των οποίων τα 8 εκατομμύρια οφείλονται σε αποτυχία της χρησιμοποιηθείσας αντισυλληπτικής μεθόδου. Περίπου 350 εκατομμύρια ζευγάρια υπολογίζεται ότι στερούνται θεμελιωδών γνώσεων σε θέματα αντισύλληψης. Καθημερινά στον κόσμο πραγματοποιούνται 55.000 επισφαλείς εκτρώσεις, που ευθύνονται για τον θάνατο 200 γυναικών και για πλειάδα άλλων επιπλοκών. Στη σύγχρονη εποχή είναι πλέον διαθέσιμες αρκετές αντισυλληπτικές μέθοδοι και μέσω αυτών τα ζευγάρια έχουν τη δυνατότητα να με-

τριάζουν έως και να εξαλείφουν την πιθανότητα ανεπιθύμητης - προγραμματίστης κύησης, έτσι ώστε κάθε παιδί να είναι ένα επιθυμητό παιδί.

Επιπλέον, τα ΣΜΝ απασχολούν ιδιαίτερα τους επαγγελματίες υγείας ανά τον κόσμο, καθώς πολλά από αυτά μπορούν ευκόλως να προληφθούν ή να θεραπευθούν. Κάθε χρόνο παρατηρούνται παγκοσμίως 448 εκατομμύρια νέες λοιμώξεις θεραπέυσιμων ΣΜΝ (σύφιλη, χλαμύδια, γονόρροια, τριχομονάδες) σε γυναίκες ηλικίας 15-49 ετών, ενώ σε αυτά δεν συμπεριλαμβάνονται άλλα ΣΜΝ, όπως ο ιός HIV και ο ιός HPV, που εξακολουθούν να επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη ζωή εκατομμυρίων ανθρώπων. Παράλληλα, είναι ο κύριος λόγος αναστρέψιμης υπογονιμότητας μεταξύ των γυναικών, ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες αποτελούν μία από τις πέντε συχνότερες αιτίες για τις οποίες οι έφηβοι προσέρχονται στον ιατρό.

Οι έφηβοι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν από κάποιο ΣΜΝ γιατί έχουν πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους, σύντομες σχέσεις, διάθεση για πειραματισμό και είναι πιο ευάλωτοι στις λοιμώξεις. Παράλληλα, υπολογίζεται ότι περίπου το 50% είναι σεξουαλικά ενεργό κατά τη διάρκεια της φοίτησής τους στη δευτεροβάθμια εκπαίδευση, ενώ μόνο το 62% των σεξουαλικά ενεργών εφήβων χρησιμοποίησε προφυλακτικό στην τελευταία τους σεξουαλική επαφή. Υπολογίζεται μάλιστα πως 1 στους 4 σεξουαλικά ενεργούς εφήβους παγκοσμίως έχει μολυνθεί από κάποιο ΣΜΝ, ενώ περίπου 60% των νέων περιστατικών λοιμώξεων και 50% των ασθενών με HIV σε όλο τον κόσμο ανήκουν σε αυτήν την πληθυσμιακή ομάδα.

Τα πιο συχνά ΣΜΝ στην εφηβεία προκαλούνται από βακτήρια (Χλαμύδια, Γονόρροια, Σύφιλη), ιούς (Έρπης HSV, Ανθρώπινων Θηλωμάτων HPV, Ανοσοανεπάρκειας HIV / AIDS, Ηπατίτιδα Β HBV, Ηπατίτιδα C HCV) και πρωτόζωα (Τριχομονάδα). Η συνήθης συμπτωματολογία στις έφηβες αφορά σε: κνησμό του αιδοίου, άλγος, διόγκωση ή εμφάνιση φυσαλίδων, στα γεννητικά όργανα, στον πρωκτό ή στο στόμα, κολπική υπερέκκριση δύσοσμη ή μη, αίσθημα πληρότητας στον κόλπο, άλγος υπογαστρίου και συχνου-

ρία ή και δυσουρία. Ωστόσο, κάποια συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν εβδομάδες ή μήνες μετά την επαφή.

Το συχνότερο ΣΜΝ παγκοσμίως είναι ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), ένας DNA ιός, του οποίου έχουν αναγνωριστεί περισσότεροι από 200 διαφορετικοί ορότυποι. Τουλάχιστον 80% των γυναικών θα έχει μολυνθεί με τον ιό HPV μέχρι την ηλικία των 50 ετών, ενώ ανιχνεύεται σε ποσοστό μεγαλύτερο από 99% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Από το 2002 έχει ξεκινήσει η εφαρμογή εμβολίων με στόχο την πρωτογενή πρόληψη έναντι της HPV λοίμωξης. Στην εφαρμογή αυτών των εμβολίων, που εντάσσεται στο πλαίσιο ενός διεθνούς προγράμματος, συμμετείχε από την Ελλάδα το Τμήμα Παιδικής - Εφηβικής Γυναικολογίας & Επανορθωτικής Χειρουργικής της Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο «Αρεταίειο» Νοσοκομείο με κύριους ερευνητές τους καθηγητές κ. Γεώργιο Κρεατσά και Ευθύμιο Δεληγεώργου και από την ανάλυση των δεδομένων μας, μαζί με 22 άλλα ερευνητικά κέντρα παγκοσμίως, επιβεβαιώθηκε η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η καλή ανοχή των εμβολίων στα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη.

Άλλα συχνά ΣΜΝ αποτελούν οι λοιμώξεις από χλαμύδια, γονόκοκκο, σύφιλη, τριχομονάδες, τον ιό του απλού έρπητα των γεννητικών οργάνων (HSV), τον ιό της ανοσοανεπάρκειας (HIV) και τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C (HBV) και (HCV) αντίστοιχα. Συγκεκριμένα, τόσο τα χλαμύδια όσο και η γονόρροια παρουσιάζουν μια διαρκώς αυξανόμενη τάση παγκοσμίως και υπολογίζεται πως ο επιπολασμός των χλαμυδίων στις ΗΠΑ μεταξύ των σεξουαλικά ενεργών κοριτσιών 14-19 ετών, ανέρχεται σε 6,8%, ενώ παρατηρούνται 620 περιπτώσεις/100.000 κατοίκους λοίμωξης από γονόρροια ανά έτος στις ΗΠΑ, στην πληθυσμιακή ομάδα των 15-24 ετών. Το γεγονός ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των λοιμώξεων από ΣΜΝ παραμένουν ασυμπτωματικές, μέχρις ότου εμφανιστούν σημαντικές επιπλοκές, δυσχεραίνει την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή τους.

Οι αντισυλληπτικές μέθοδοι

Όσον αφορά τις αντισυλληπτικές μεθόδους, αυτές μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες: τις μη παρεμβατικές μεθόδους (π.χ. διακοπτόμενη συνουσία, αποχή κ.λπ.), τις μεθόδους φραγμού (ανδρικό προφυλακτικό, τραχηλικό κάλυμμα κ.λπ.), τις ορμονικές μεθόδους (αντισυλληπτικό δισκίο, κολπικός δακτύλιος, επείγουσα αντισύλληψη κ.λπ.) και τις άλλες μεθόδους (ενδομήτριο σπείραμα). Στην Ελλάδα, η συχνότερα χρησιμοποιούμενη αντισυλληπτική μέθοδος από τους εφήβους είναι η διακοπτόμενη συνουσία, μετά ακολουθεί το ανδρικό προφυλακτικό, ενώ τα ποσοστά χρήσης του

αντισυλληπτικού δισκίου αγγίζουν μόλις το 3,5%-4%, σε αντίθεση με τις ΗΠΑ, όπου το ποσοστό αυτό φτάνει στο 45%. Παράλληλα, άλλες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται ευρέως σε άλλες χώρες, όπως το διαδερμικό αυτοκόλλητο, η ενέσιμη αντισύλληψη (DMPA), ο κολπικός δακτύλιος, το κολπικό διάφραγμα και το τραχηλικό κάλυμμα, έχουν μικρή έως μηδαμινή χρήση στη χώρα μας.

Η χρήση της διακοπτόμενης συνουσίας, όπως ήδη αναφέρθηκε, κατέχει την πρώτη θέση μεταξύ των εφήβων στην Ελλάδα με ποσοστό κοντά στο 40%. Μάλιστα, το ποσοστό μιας ανεπιθύμητης κύησης με τη χρήση αυτής της μεθόδου αγγίζει το 20% ανά έτος, ενώ δεν παρέχεται καμία προστασία από τα ΣΜΝ. Το ανδρικό προφυλακτικό, που αποτελεί τη δεύτερη χρησιμοποιούμενη μέθοδο μεταξύ των εφήβων στη χώρα μας, πλεονεκτεί στην προστασία έναντι των ΣΜΝ, ενώ αγοράζεται εύκολα από τους έφηβους χωρίς να απαιτείται ιατρική συνταγή. Το ποσοστό αποτυχίας του, όταν χρησιμοποιείται ιδανικά, είναι 2%, ενώ με την τυπική χρήση φτάνει το 18%, ποσοστό που μπορεί να είναι ακόμα υψηλότερο στους εφήβους. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως λιγότεροι από τους μισούς εφήβους που το χρησιμοποίησαν αρχικά στις σεξουαλικές επαφές τους, συνεχίζουν να το χρησιμοποιούν μετά από ένα χρόνο.

Όσον αφορά τις ορμονικές μεθόδους αντισύλληψης, το αντισυλληπτικό δισκίο (ΑΔ) κατέχει την τρίτη θέση παγκοσμίως, μολονότι τα ποσοστά του είναι πολύ χαμηλά στη χώρα μας. Το ποσοστό αποτυχίας του με την ιδανική χρήση είναι μόλις 0,1%, ωστόσο η αναγκαιότητα καθημερινής λήψης αυξάνει αυτό το ποσοστό σε 6%-8% μεταξύ των εφήβων. Μολονότι το κύριο μειονέκτημά του είναι η μη προστασία από τα ΣΜΝ, πλεονεκτεί σε πολλά επίπεδα. Συγκεκριμένα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία για την αντιμετώπιση της δυσμηνόρροιας και του προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου, ως θεραπεία της δυσλειτουργικής αιμορραγίας της μήτρας, ενώ παράλληλα βελτιώνει την ακμή και τον δασυτριχισμό στο πλαίσιο θεραπείας του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Τα ΑΔ επιπλέον αποτελούν ένα σημαντικότατο θεραπευτικό μέσο στην αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης, ενώ αδιαμφισβήτητα μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου, καρκίνου των ωοθηκών, λειτουργικών κύστεων ωοθήκης και των καλοήθων νόσων του μαστού. Τέλος, δεν πρέπει να λησμονούνται πλεονεκτήματα των ΑΔ όπως η μείωση του κινδύνου εξωμητρίου κυήσεως, της πυελικής φλεγμονώδους νόσου (ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά στον γονόκοκκο) και του κινδύνου εκδήλωσης συνδρόμου τοξικού σοκ.

Τα ΑΔ δεν πρέπει να χορηγούνται εφόσον δεν πληρούνται τα κριτήρια (WHO | Medical eligibility criteria

for contraceptive use) που έχουν διατυπωθεί αναλυτικά από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ΑΔ αποτελούν τη σημαντικότερη αιτία είτε για την αποφυγή έναρξης χρήσης ή για τη διακοπή λήψης τους εντός λίγων μηνών. Η αύξηση του σωματικού βάρους, η ναυτία, οι κεφαλαλγίες και οι συναισθηματικές διαταραχές αποτελούν τις αναφερόμενες αιτίες αποφυγής έναρξης χρήσης των ΑΔ.

Η σταγονοειδής μεσοκυκλική αιμόρροια, η ναυτία, η μαστοδυνία ή η τάση των μαστών, η κεφαλαλγία και η συναισθηματική αστάθεια, αποτελούν τις αναφερόμενες αιτίες διακοπής λήψης των ΑΔ. Όλα τα παραπάνω δεν έχουν επιβεβαιωθεί από διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες, ενώ η συνεχής εντατικοποιημένη έρευνα στον τομέα της ορμονικής αντισύλληψης έχει να επιδείξει ΑΔ με μειωμένες δόσεις ορμονών, με βαλεριανική οιστραδιόλη, η οποία προσομοιάζει της φυσικής οιστραδιόλης, και με νεότερα προγεσταγόνα, τα οποία στερούνται ανεπιθύμητων ενεργειών, καθιστώντας τα ασφαλή, ενώ είναι πλέον ελάχιστες οι κατηγορίες γυναικών στις οποίες αντενδείκνυται η χρήση τους.

Επιπρόσθετα, είναι πολύ ενδιαφέρον πως υπάρχουν ορμονικές μέθοδοι, που έχουν προσαρμοστεί στον τρόπο ζωής και τις ανάγκες των εφήβων και των γυναικών. Μία από αυτές είναι ο κολπικός δακτύλιος (NuvaRing®), που περιέχει το οιστρογόνο αιθινυλοιστραδιόλη και το προγεσταγόνο ετονογεστρέλη. Τοποθετείται στον κόλπο της εφήβου για διάστημα 3 εβδομάδων και αφαιρείται για μία εβδομάδα, στην οποία η έφηβη έχει εμμηνορροσία. Οι μύες του κόλπου συκροτούν τον δακτύλιο κατά τη διάρκεια της ημέρας, καθώς και κατά τη διάρκεια της άσκησης και της σεξουαλικής επαφής. Μάλιστα, οι γυναίκες μπορούν να ελέγχουν τη σωστή τοποθέτησή του με το δάκτυλό τους. Είναι χαρακτηριστικό πως πλεονεκτεί στη συμμορφωσιμότητα, καθώς απαιτεί τοποθέτηση μόνο μία φορά τον μήνα, οι έφηβες έχουν μικρότερη έκθεση σε οιστρογόνα και επιπλέον δεν βιώνουν τις συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορούν να παρατηρηθούν με το αντισυλληπτικό δισκίο και το διαδερμικό αυτοκόλλητο, όπως η ναυτία και η τάση στους μαστούς, ενώ παρατηρούνται και λιγότερα περιστατικά ανώμαλης μεσοκυκλικής κολπικής αιμόρροιας. Τέλος, από κάποιες μελέτες φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών και καρκίνου του ενδομητρίου.

Επιπλέον, είναι σημαντικό να αναφερθούμε και σε αυτό που από πολλές εταιρείες παγκοσμίως θεωρείται το μέλ-

λον την αντισύλληψης για τις έφηβες, τις επονομαζόμενες μακράς διάρκειας αναστρέψιμες αντισυλληπτικές μεθόδους. Υπάρχουν δύο είδη ενδομητρίων σπειραμάτων (IUD), που παρέχουν μακράς διάρκειας αντισυλληπτική δράση και τοποθετούνται εντός της ενδομητρίου κοιλότητας, κατάλληλα για έφηβες που έχουν ξεκινήσει τις σεξουαλικές τους επαφές. Το ένα εξ αυτών εμπεριέχει χαλκό, ενώ το άλλο εκλύει λεβονοργεστρέλη. Μάλιστα, πρόσφατα κυκλοφόρησε στις ΗΠΑ και αναμένεται και στην Ελλάδα, ένα ενδομητριο σπείραμα λεβονοργεστρέλης μικρότερων διαστάσεων, ιδανικό για τις έφηβες. Η δράση τους ασκείται μέσω της τροποποίησης της κινητικότητας του σπέρματος, ενώ το ενδομητριο σπείραμα που εκκρίνει λεβονοργεστρέλη, διαφοροποιεί το μικροπεριβάλλον του ενδομητρίου εμποδίζοντας την εμφύτευση. Θεωρούνται ασφαλείς, με ελάχιστες αντενδείξεις στη χρήση τους, και δεν αυξάνουν τον κίνδυνο πυελικής φλεγμονώδους νόσου, όπως θεωρούνταν παλαιότερα.

Τέλος, τα ορμονικά εμφυτεύματα, τοποθετούνται στο αντιβράχιο παρέχοντας μακράς διάρκειας αντισυλληπτική δράση. Απελευθερώνουν την ουσία ετονογεστρέλη, δρώντας όπως η ενέσιμη ορμονική αντισύλληψη, με διάρκεια από 3 έως 5 έτη, με δευτερεύοντα πλεονεκτήματα όπως η βελτίωση της δυσμηνόρροιας, του πυελικού άλγους, χωρίς μάλιστα να προκαλούν απώλεια της οστικής πυκνότητας.

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, είναι σημαντικό να επικεντρωθούμε στην προαγωγή της σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης των εφήβων. Η συμβουλευτική και η εκπαίδευση των εφήβων αποτελούν τα μοναδικά μας όπλα απέναντι στη μαστιγα των ανεπιθύμητων κύσεων, των εκτρώσεων και των Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων. Θα πρέπει να δώσουμε βάση στην ενημέρωσή τους γύρω από κάθε αντισυλληπτική μέθοδο, με ιδιαίτερη μνεία στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους.

Στην κορυφή αυτής της ενημέρωσης θα πρέπει να βρίσκεται το ανδρικό προφυλακτικό, ενθαρρύνοντας τους έφηβους να το χρησιμοποιούν σε κάθε σεξουαλική τους επαφή, ώστε να μειωθούν στο ελάχιστο τα κρούσματα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων. Παράλληλα, θα πρέπει να προάγεται και να προτείνεται ο συνδυασμός του με κάποια ορμονική ή μακράς διάρκειας αντισυλληπτική μέθοδο, ώστε οι έφηβοι να αποφεύγουν το ενδεχόμενο μιας ανεπιθύμητης κύησης και, εν προκειμένω, μιας πιθανής τεχνητής έκτρωσης.

Abstract

Deligeoroglou E, Karountzos V. Contraception in adolescence and sexually transmitted diseases. *Iatrika Analekta*, 2020; 2: 876-879

Sexually transmitted infections (STIs) remain a significant burden on public health. Primary prevention counseling with early diagnosis and treatment remain the best methods to decrease the incidence of STIs. Through significant public health interventions, the incidence of Gonorrhea, Chlamydia, and Trichomoniasis is decreasing; however, the incidence of primary and secondary syphilis is increasing. Human Papilloma Virus remains the most common STI, but new vaccinations have the possibility of having a significant impact on this virus's disease potential. On the other hand, contraception is a pillar in reducing adolescent pregnancy rates and protect against STIs. All physicians should develop a working knowledge of contraception to help adolescents reduce risks of and negative health consequences related to unintended pregnancy. Over the past 10 years, a number of new contraceptive methods have become available to adolescents, newer guidance has been issued on existing contraceptive methods, and the evidence base for contraception for special populations (adolescents who have disabilities, are obese, are recipients of solid organ transplants, or are HIV infected) has expanded. In conclusion, sexual education of adolescents and proper use of contraceptive options in order to avoid STIs and an unintended pregnancy, remain a major issue among physicians worldwide. This review discusses the most common STIs, focusing on clinical presentation, diagnosis, and treatment, as well as contraceptive options for adolescents.

Βιβλιογραφία

1. Committee on Adolescent Health Care Long-Acting Reversible Contraception Working Group, The American College of Obstetricians and Gynecologists. *Committee opinion no. 539: adolescents and long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices*. *Obstet Gynecol*. 2012; 120: 983-988.
2. The Alan Guttmacher Institute. *American Teens' Sexual and Reproductive Health*. May 2014. Available in <https://www.guttmacher.org/pubs/FB-ATSRH.pdf>.
3. Tsitsika A, Andrie E, Deligeoroglou E, et al. *Experiencing sexuality in youth living in Greece: contraceptive practices, risk taking, and psychosocial status*. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014; 27: 232-239.
4. Donadiki EM, Jimenez-Garc a R, Velonakis EG, et al. *Factors related to contraceptive methods among female higher education students in Greece*. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013; 26: 334-339.
5. CDC Vital Signs, April 2015. *Preventing Teen Pregnancy: A Key Role for Health Care Providers*. Available in <http://www.cdc.gov/vitalsigns/larc/>.
6. Committee on Adolescence. *Contraception for adolescents*. *Pediatrics* 2014; 134: e1.244-1.256.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guidelines. *Long Acting Reversible Contraception (September 2014 update)*. Available in: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg30/resources/guidance-longacting-reversible-contraception-update-pdf>.
8. CDC. *Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59 (No. RR-12).
9. CDC. *Prevention of hepatitis - A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55 (No. RR-7).
10. CDC. *A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part II: immunization of adults*. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55 (No. RR-16).
11. O'Connor EA, Lin JS, Burda BU, et al. *USPSTF: behavioral sexual risk-reduction counseling in primary care to prevent sexually transmitted infections*. *Ann Intern Med* 2014; 161: 874-883.
12. LeFevre ML. *USPSTF: behavioral counseling interventions to prevent sexually transmitted infections*. *Ann Intern Med* 2014; 161: 894-901.
13. Metsch LR, Feaster DJ, Gooden L, et al. *Effect of risk-reduction counseling with rapid HIV testing on risk of acquiring sexually transmitted infections: the AWARE randomized clinical trial*. *JAMA* 2013; 310: 1.701-1.710.
14. CDC, Health Resources and Services Administration, National Institutes of Health, American Academy of HIV Medicine, Association of Nurses in AIDS Care, International Association of Providers of AIDS Care, the National Minority AIDS Council, and Urban Coalition for HIV/AIDS Prevention Services. *Recommendations for HIV Prevention with Adults and Adolescents with HIV in the United States, 2014*. Available at <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/26062>.
15. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. *Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR Recomm Rep* 2014; 63 (No. RR-05).
16. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, et al. *Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 2014 ;58: e1-34.
17. Crosby RA, Charnigo RA, Weathers C, et al. *Condom effectiveness against non-viral sexually transmitted infections: a prospective study using electronic daily diaries*. *Sex Transm Infect* 2012; 88: 484-489.
18. Winer RL, Hughes JP, Feng QH, et al. *Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women*. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 2.645-2.654.
19. McCormack S, Ramjee G, Kamali A, et al. *PRO2000 vaginal gel for prevention of HIV-1 infection (Microbicides Development Programme 301): a phase 3, randomised, double-blind, parallel-group trial*. *Lancet* 2010; 376: 1.329-1.337.

40 χρόνια γυναικολογικοί υπέρηχοι

Γρηγόριος Δερδελής

Μαιευτήρας Γυναικολόγος MD, MSc, PhD, Επιστημονικός Υπεύθυνος Τμήματος Γυναικολογικών Υπερήχων ΜΗΤΕΡΑ

GDerdelis@mitera.gr

Οι υπέρηχοι στην ιατρική ξεκίνησαν το 1952 με τους John Read και Douglass Howry, που παρουσίασαν τις πρώτες εικόνες υπερήχων, εμβαπτίζοντας τα αντικείμενα προς εξέταση σε νερό χωρίς αέρα. Στη συνέχεια οι πρώτες εξετάσεις εκτελούνταν μόνο διακοιλιακά και με πολύ χαμηλή ανάλυση. Αργότερα όμως αναπτύχθηκαν υψηλότερης ευκρίνειας διακοιλιακά υπερηχογραφήματα.

Οι γυναικολογικοί υπέρηχοι, και μάλιστα το διακοιλιακό υπερηχογράφημα, αναπτύχθηκαν τα τελευταία 40 χρόνια και συνεχώς η ποιότητά τους βελτιώνεται.

Το πρώτο διακοιλιακό υπερηχογράφημα αναφέρεται από τον Timor Tritsch, που χρησιμοποίησε δύο ξύλινα γλωσσοπίεστρα, χειρουργική συγκολλητική ταινία και ένα μικρό παιδιατρικό ηχοβολέα και αυτό ήταν ένας πρόχειρος διακοιλιακός ηχοβολέας. Από την πρώτη στιγμή κατάλαβε τη σημασία αυτής της προσπάθειας και την ποιότητα εικόνων που είχε. Από το μακρινό 1981 ήδη ο Kadar παρουσίασε μια μελέτη για τη διάγνωση της εξωμητρίου κύησης στην αρχόμενη κύηση, τα επίπεδα της ΒΗCG και της απεικόνισης του σάκου κύησης. Στο κλασικό άρθρο των Cacciatore et al το 1984, ήταν πλέον ξεκάθαρο ότι το διακοιλιακό υπερηχογράφημα ήταν ανώτερο για τη διάγνωση της εξωμητρίου κύησης. Το 1984 άρθρο της Susan Lenz στο «Lancet» απέδειξε ότι τα ωοθυλάκια μπορούν να αφαιρεθούν υπό διακοιλιακό υπερηχογραφικό έλεγχο και όχι πλέον λαπαροσκόπηση. Το 1985 παρουσιάζεται το πρώτο ενδοκοιλιακό Doppler. Το 1988 ο Dellenbach et al περιέγραψαν τις πρώτες διακοιλιακές λήψεις ωαρίων. Το 1989 ο Cambell et al ήταν οι πρώτοι που δημοσίευσαν μια μεγάλη μελέτη για τον καρκίνο των ωοθηκών. Μετά ο Depriest et al ανακοίνωσαν παρόμοια αποτελέσματα για τον καρκίνο των ωοθηκών και το διακοιλιακό υπερηχογράφημα.

Ήδη από το 1990 ο Deichert στη Γερμανία περιέγραψε τη σαλπιγγογραφία με υπερήχους, το γνωστό ως σήμερα HyCoSy/HyFoSy. Το 1990 εισάγονται οι αρμονικές και τα φίλτρα στο λογισμικό των υπερήχων, που ως σκοπό έχουν τη βελτιστοποίηση της εικόνας. Το 1991 η μορφολογική

βαθμονόμηση των ωοθηκών από τους Sassone και Timor Tritsch είναι από τις κλασικές μελέτες ακόμα και σήμερα. Οι Bourne and Kurjak έχουν δημοσιεύσει μελέτες για τη χρήση του Doppler από τα μέσα της δεκαετίας του 1990. Ο Granberg ήταν ο πρωτοπόρος που εισηγήθηκε ότι το πάχος του ενδομητρίου, για να αποκλειστεί ο καρκίνος του ενδομητρίου, είναι τα 5 mm. Στις αρχές του 2000, ο Eberard Merz στη Γερμανία, ο Bernard Benoit στη Γαλλία και ο Davor Jurkovic στο Λονδίνο άρχισαν να δημιουργούν τις πρώτες 3D εικόνες, που ήταν ιδιαίτερα εντυπωσιακές.

Από το 2000 και μετά το διακοιλιακό υπερηχογράφημα αποκτά όλο και μεγαλύτερη διαγνωστική αξία. Αρχικά έγινε μέθοδος εκλογής στην αρχόμενη κύηση και καμία άλλη μέθοδος δεν χρησιμοποιείται πλέον στην κλινική πράξη.

Εκτός, όμως, από την κύηση, το διακοιλιακό υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται και για τη διάγνωση της εν τω βάθει ενδομητρίωσης, που μέχρι πριν από λίγα χρόνια μπορούσε να απεικονιστεί μόνο με άλλες χρονοβόρες ή επεμβατικές μεθόδους. Η εν τω βάθει ενδομητρίωση μπορεί να δώσει πολύτιμες πληροφορίες στον κλινικό ιατρό για τη διάγνωση, την εξέλιξη, αλλά και τη θεραπεία της νόσου, για καθεμία ασθενή ξεχωριστά. Το υπερηχογράφημα είναι προσιτό στον γυναικολόγο, εύκολο να αναγνωρίσει και να εκτιμήσει τη βαρύτητα της νόσου, έτσι ώστε να λάβει τις καλύτερες αποφάσεις. Η ευαισθησία (0,85) και η ειδικότητα (0,98) του διακοιλιακού υπερηχογραφήματος για τη διάγνωση της εν τω βάθει ενδομητρίωσης κυμαίνεται σε ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα, όπως αναφέρει ο Holland et al 2010. Η εξέταση έχει μάλιστα πολύ υψηλή αναπαραγωγιμότητα μεταξύ των χειριστών όπως αναφέρει ο Holland et al το 2013.

Ακόμα μία μέθοδος διαγνωστική, που έχει αποδείξει πλέον την αξία της, είναι η υπερηχογραφική σαλπιγγογραφία. Οι πιο γνωστές επιστημονικές κοινότητες, όπως η Βρετανική Κοινότητα για τη Γονιμότητα (British Fertility Society), την αναγνωρίζουν ως ισάξια, εάν όχι ανώτερη, της κλασικής σαλπιγγογραφίας.

Το διακοιλιακό υπερηχογράφημα είναι, όμως, και η μέ-

θοδος εκλογής για τη γυναικολογία και την περιοχή της πυέλου. Τα τελευταία χρόνια είχε αναγνωριστεί η αξία του για τη διάγνωση του καρκίνου των ωοθηκών και του ενδομητρίου. Πλέον, όμως, έχει αποδείξει ισάξια ικανότητα για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση του καρκίνου των σαλπίγγων, αλλά πρόσφατα και του τραχήλου της μήτρας όπως αναφέρουν ο Chiappa et al 2015. Καινούργιες μελέτες που συγκρίνουν τη μαγνητική τομογραφία και το διακολπικό υπερηχογράφημα 2D ή 3D, έχουν αρχίσει να πληθαίνουν. Όμως, με την αλματώδη εξέλιξη των υπερήχων έχουμε πλέον και τη δυνατότητα να αναγνωρίζουμε τους ενδοπυελικούς λεμφαδένες, το μέγεθός τους, την εσωτερική μορφολογία τους, αλλά και την αγγείωσή τους. Οι παραπάνω πληροφορίες είναι σημαντικές για τον κλινικό ιατρό και τον σχεδιασμό του χειρουργείου - Alcazar

et al 2019.

Τέλος, με το ενδοκολπικό υπερηχογράφημα έχουμε τη δυνατότητα να προβούμε σε διενέργεια βιοψιών σε δυσπρόσιτα μέρη της πυέλου. Οι διακολπικές βιοψίες έχουν τη δυνατότητα να πάρουν δείγματα ελάχιστων εκατοστών με μεγάλη ακρίβεια και ελάχιστες επιπλοκές - Zikan et al 2010.

Το διακολπικό γυναικολογικό υπερηχογράφημα είναι πλέον η μέθοδος εκλογής για την παθολογία του γυναικείου συστήματος. Τα καινούργια μηχανήματα υπερήχων έχουν δυνατότητες που βελτιώνουν την ποιότητα εικόνας και καθιστούν τη διάγνωση όλο και πιο αξιόπιστη. Το διακολπικό υπερηχογράφημα έχει πλέον ενηλικιωθεί και είναι η πρώτη μέθοδος διάγνωσης των γυναικείων προβλημάτων.

Abstract

Derdelis G. 40 years of gynecological ultrasound. Iatrika Analekta, 2020; 2: 880-881

Gynecological ultrasound was first introduced in 1952 and then only transabdominal scan was possible. The first transvaginal transducer was made from a pediatric transducer. Research with transvaginal scans appeared in 1981. Several research papers followed in the 1980s giving us valuable information in several fields. Ultrasound salpingography was introduced in 1990. Since 2000 transvaginal ultrasound has already proven its significance in early pregnancy. Since then endometriosis and infiltrating endometriosis has become a field of research and during the last decade it has become the way to diagnose endometriosis. Lately transvaginal ultrasound salpingography has been recognized by fertility societies as equivalent to the traditional X-ray salpingography. Gynecological ultrasound has been competing with other imaging modalities in oncology and has already gained a position in diagnosis and treatment.

Χειρουργικές εξελίξεις στη γυναικολογική ογκολογία

Βασίλειος Δ. Σιούλας

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Ειδικός στη Γυναικολογική Ογκολογία (MSKCC/ESGO), Υπεύθυνος Τμήματος Γυναικολογικής Ογκολογίας ΜΗΤΕΡΑ, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
VSioulas@mitera.gr

Τα τελευταία χρόνια οι εξελίξεις στη χειρουργική αντιμετώπιση των γυναικολογικών καρκίνων είναι θεαματικές. Η θεμελίωση της γυναικολογικής ογκολογίας ως επίσημης εξειδίκευσης της μαιευτικής - γυναικολογίας, η οργάνωση σε διεθνές επίπεδο προγραμμάτων εκπαίδευσης και πιστοποίησης σε αυτή και η ενσωμάτωση των τεχνολογικών εξελίξεων στη χειρουργική πρακτική συνετέλεσαν στη μεγιστοποίηση της ακρίβειας και αποτελεσματικότητας των αντίστοιχων επεμβάσεων, προς όφελος της ογκολογικής πρόγνωσης των ασθενών.

Προχωρημένος καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί το πιο συχνό αίτιο θανάτου από γυναικολογικές κακοήθειες στις ΗΠΑ. Τα άτυπα συμπτώματα στα πρώιμα στάδια της νόσου, σε συνδυασμό με την απουσία αποτελεσματικών προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου στον γενικό πληθυσμό, έχουν ως αποτέλεσμα το 70%-80% περίπου των περιστατικών να διαγιγνώσκονται σε προχωρημένα στάδια (III και IV). Σε αυτά η επιβίωση των ασθενών που υποβάλλονται σε πρωτογενή κυτταρομείωση, καθορίζεται από το μέγεθος του υπολειμματικού όγκου. Παραδοσιακά, η χειρουργική θεραπεία θεωρείται ικανοποιητική (optimal) όταν αυτό δεν ξεπερνάει το 1 cm. Παρ' όλα αυτά, πολυάριθμες μελέτες έχουν επανειλημμένα δείξει ότι η μεγαλύτερη επιβίωση εξασφαλίζεται όταν η πρωτογενής κυτταρομείωση οδηγεί σε πλήρη-μακροσκοπικά- εξαίρεση της νόσου (R0). Αυτός πρέπει να είναι και ο απόλυτος στόχος της, όπως έχει γίνει πλέον ευρέως αποδεκτό. Αν και οι επεμβάσεις αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν εκτεταμένες περιτονεκτομές, αφαίρεση τμημάτων του παχέος ή και λεπτού εντέρου και επιμέρους επεμβάσεις στην άνω κοιλία, πρόσφατα δεδομένα έδειξαν πως η συστηματική πνευλική και παραορτική λεμφαδενεκτομή δεν έχει θέση όταν απεικονιστικά και διεγχειρητικά οι λεμφαδένες δεν είναι ύποπτοι. Σύμφωνα με την προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη LION (Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms), αν και η πιθανότητα αναγνώρισης μικροσκοπικών λεμφαδενικών μεταστάσεων σε αυτές τις

περιπτώσεις προσεγγίζει το 56%, ο λεμφαδενικός καθαρισμός δεν βελτιώνει τα ποσοστά επιβίωσης, ενώ αυξάνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών.

Με βάση την προγνωστική αξία της πλήρους αφαίρεσης των δευτεροπαθών εστιών στον προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών (R0), πολλοί ειδικοί συνιστούν τη χορήγηση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας (NACT), ακολουθούμενη από ενδιάμεση κυτταρομειωτική επέμβαση, στις περιπτώσεις που ο παραπάνω στόχος δεν είναι εφικτός (μη εξαίρεσιμη νόσος με αποδεκτή νοσηρότητα) ή η γενικότερη κατάσταση των ασθενών δεν το επιτρέπει (π.χ. μεγάλη ηλικία, συννοσηρότητες, κακή θρεπτική κατάσταση). Τα ποσοστά επιβίωσης έπειτα από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και ενδιάμεση κυτταρομείωση στον προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών έχουν καταγραφεί σε δύο κλινικές τυχαιοποιημένες μελέτες.

Σύμφωνα με αυτές, το ελεύθερο προόδου της νόσου διάστημα (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS) των ασθενών ήταν 12 και 24-30 μήνες, αντίστοιχα (διάμεσες τιμές). Η εξασφάλιση R0 στο τέλος της ενδιάμεσης κυτταρομείωσης αποτελούσε και πάλι τον πιο σημαντικό, ανεξάρτητο παράγοντα για τη συνολική επιβίωση των ασθενών. Αν και τα προαναφερθέντα ογκολογικά αποτελέσματα δεν διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από αυτά που παρατηρήθηκαν στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή κυτταρομείωση στο πλαίσιο αυτών των μελετών, τα κριτήρια επιλογής των ασθενών και η χειρουργική ικανότητα και ομοιογένεια των συμμετεχόντων κέντρων αποτελούν πεδία αμφισβήτησης των συμπερασμάτων τους. Οριστικές απαντήσεις ως προς την ενδεδειγμένη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών αναμένεται να δώσει η πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη TRUST (Trial on Radical Upfront Surgery in Advanced Ovarian Cancer), που ήδη βρίσκεται σε εξέλιξη. Σε κάθε περίπτωση, για την καλύτερη προεγχειρητική εκτίμηση της εξαίρεσιμότητας της νόσου και την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής (πρωτογενής κυτταρομείωση ή νεοεπικουρική χημειοθεραπεία) έχουν

προταθεί διάφοροι αλγόριθμοι, που ενίοτε περιλαμβάνουν εξετάσεις αίματος, απεικονιστικό έλεγχο και διαγνωστική λαπαροσκόπηση, με την τελευταία να υποστηρίζεται πλέον και από κλινική τυχαίοποιημένη μελέτη.

Πεδίο αντιπαράθεσης στην αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών εξακολουθεί να αποτελεί ο ρόλος της υπερθερμικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (HIPEC) και της χειρουργικής αντιμετώπισης των υποτροπών. Σε ό,τι αφορά στη HIPEC, πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη από την Ολλανδία έδειξε βελτίωση των ογκολογικών αποτελεσμάτων όταν εφαρμόζεται στο τέλος της ενδιάμεσης κυτταρομείωσης, εφ' όσον η υπολειμματική νόσος είναι μικρότερη από 1 cm. Παρ' όλα αυτά, τα συμπεράσματά της δεν επιβεβαιώθηκαν από άλλες μελέτες. Έτσι, μολοντί στις ΗΠΑ η χορήγηση HIPEC στα παραπάνω πλαίσια θεωρείται πως μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο, οι κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Γυναικολογικής Ογκολογίας (ESGO) και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολογικής Ογκολογίας (ESMO) για την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών δεν την περιλαμβάνουν. Τέλος, ως προς τις υποτροπές του καρκίνου των ωοθηκών, δύο εμβληματικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν το τελευταίο χρονικό διάστημα είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα για την αξία των χειρουργικών επεμβάσεων προ της χημειοθεραπείας στην ογκολογική πρόγνωση των ασθενών. Αν πάντως προκριθεί ο συνδυασμός δευτερογενούς κυτταρομείωσης και χημειοθεραπείας, η σωστή επιλογή των ασθενών και η πλήρης εξαίρεση των εστιών της νόσου έχουν πρωταρχική σημασία.

Καρκίνος ενδομητρίου

Η χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου αλλάζει ριζικά τα τελευταία χρόνια. Βασικοί πυλώνες για αυτό αποτελούν η υιοθέτηση των τεχνικών ελάχιστης επεμβατικής χειρουργικής (λαπαροσκοπική και ρομποτική χειρουργική) και η σταδιακή αντικατάσταση του λεμφαδενικού καθαρισμού από την τεχνική του λεμφαδένα-φρουρού.

Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό πως η λαπαροσκοπική και ρομποτική χειρουργική στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου αρχικών σταδίων συνδέονται με μειωμένη νοσηρότητα, χωρίς να επιδρούν αρνητικά στην πρόγνωση των ασθενών. Η πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη που κατέληξε σε αυτά τα συμπεράσματα ήταν η LAP2, η

οποία συνέκρινε τη λαπαροσκόπηση με τη λαπαροτομία σε ασθενείς με νόσο σταδίου I και IIA (FIGO 1988) που υποβλήθηκαν σε ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων και πυελική/παραορτική λεμφαδενεκτομή. Με βάση τους ερευνητές, η λαπαροσκόπηση οδήγησε σε μικρότερο ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών μέτριου και σοβαρού βαθμού (14% έναντι 21%), ενώ η αναλογία των ασθενών που χρειάστηκε να νοσηλευθούν περισσότερο από δύο ημέρες ήταν σημαντικά περιορισμένη (52% έναντι 94%). Από την άλλη πλευρά, τα ογκολογικά αποτελέσματα των δύο χειρουργικών στρατηγικών δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους, με την πενταετή συνολική επιβίωση των ασθενών να αγγίζει το 89,8% και στους δύο πληθυσμούς της μελέτης. Πιο πρόσφατα, η τυχαίοποιημένη μελέτη LACE (Laparoscopic Approach to Cancer of the Endometrium) έδειξε ότι, μετά από διάμεση παρακολούθηση 4,5 ετών, το 81,6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική υστερεκτομή ήταν ελεύθεροι νόσου, έναντι του 81,3% αυτών που χειρουργήθηκαν ανοικτά. Η συνολική επιβίωση και πάλι δεν διέφερε στους δύο πληθυσμούς. Με αυτά ως δεδομένα, οι συστάσεις των επιστημονικών εταιρειών από την Ευρώπη και τις ΗΠΑ αναδεικνύουν τις τεχνικές ελάχιστης επεμβατικής χειρουργικής ως τον ενδεδειγμένο (standard) τρόπο χειρουργικής αντιμετώπισης του καρκίνου του ενδομητρίου αρχικών σταδίων.

Η σύλληψη της ιδέας του λεμφαδένα-φρουρού στον καρκίνο του ενδομητρίου βασίστηκε στα συμπεράσματα δύο τυχαίοποιημένων μελετών που απέτυχαν να δείξουν τη θεραπευτική αξία της συστηματικής λεμφαδενεκτομής σε ασθενείς με νόσο σταδίου I. Προσπαθώντας, λοιπόν, η επιστημονική κοινότητα να ισορροπήσει μεταξύ της νοσηρότητας του λεμφαδενικού καθαρισμού και της πιθανότητας ανεύρεσης λεμφαδενικών μεταστάσεων ακόμα και σε ήπιες μορφές της νόσου, δοκιμάστηκε η τεχνική του λεμφαδένα-φρουρού. Η πρώτη πολυκεντρική, προοπτική μελέτη που θεμελίωσε την αξία της δημοσιεύθηκε το 2017, ενώ βασίστηκε σε ασθενείς που είχαν κατ' αρχήν καρκίνο ενδομητρίου σταδίου I και υποβλήθηκαν σε ρομποτική σταδιοποίηση της νόσου με λεμφαδένα-φρουρό και ταυτόχρονη πυελική +/- παραορτική λεμφαδενεκτομή. Σύμφωνα με αυτή, ο λεμφαδένας-φρουρός είχε 97,2% ευαισθησία στη διάγνωση των λεμφαδενικών μεταστάσεων και 99,6% αρνητική προγνωστική αξία. Έκτοτε, αποσαφηνίστηκε πως ο καλύτερος τρόπος για την αναγνώριση του λεμφαδένα-φρουρού στον καρκίνο του ενδομητρίου είναι

η έγχυση στον τράχηλο της χρωστικής indocyanine green (ICG), η οποία απαιτεί ειδική κάμερα για την αναγνώρισή της, ενώ τα ογκολογικά αποτελέσματα της μεθόδου δεν φαίνεται να διαφέρουν σε σχέση με το λεμφαδενικό καθαρισμό και σε πιο επιθετικές μορφές της νόσου.

Επιπλέον, βασικές παράμετροι της επιτυχίας της μεθόδου είναι η λεπτομερής ιστολογική αξιολόγηση των λεμφαδένων-φρουρών (ultrastaging), που δίνει τη δυνατότητα αναγνώρισης ακόμα και μεμονωμένων νεοπλασματικών κυττάρων (isolated tumor cells, $\leq 0.2\text{mm}$), καθώς και η εμπειρία της χειρουργικής ομάδας. Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες των ΗΠΑ, η τεχνική του λεμφαδένα-φρουρού σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου που φαίνεται να περιορίζεται στη μήτρα αυξάνει την πιθανότητα διάγνωσης λεμφαδενικών μεταστάσεων και περιορίζει σημαντικά τη νοσηρότητα του λεμφαδενικού καθαρισμού. Παράλληλα, δίνεται η δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί ακόμα και σε επιθετικούς ιστολογικούς τύπους. Η επικαιροποιημένη θέση της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Γυναικολογικής Ογκολογίας (ESGO) για τη θέση του λεμφαδένα-φρουρού στον καρκίνο του ενδομητρίου αναμένεται στην επόμενη αναθεώρηση των αντίστοιχων οδηγιών το Δεκέμβριο του 2020.

Καρκίνος τραχήλου

Για πολλές δεκαετίες η βάση της χειρουργικής αντιμετώπισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ήταν η ριζική υστερεκτομή. Ο τρόπος εκτέλεσης της επέμβασης διαφοροποιήθηκε σημαντικά το τελευταίο χρονικό διάστημα. Το 2018 δημοσιεύτηκε η πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη που συνέκρινε την ανοικτή με τη λαπαροσκοπική ή ρομποτική ριζική υστερεκτομή σε ασθενείς με νόσο σταδίου IA1, LVI(+) έως IB1 (μέγεθος όγκου $\leq 4\text{cm}$). Στα 4,5 χρόνια παρακολούθησης των ασθενών, το ποσοστό αυτών που ήταν ελεύθεροι νόσου διαμορφώθηκε στο 86% αν είχαν χειρουργηθεί με ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές και 96,5% επί λαπαροτομίας. Κατ' αντιστοιχία, το ποσοστό συνολικής επιβίωσης στα 3 χρόνια ήταν 93,8% έναντι 99%, ενώ το ποσοστό θανάτου από καρκίνο τραχήλου της μήτρας ανήλθε στο 4,4% έναντι 0,6%. Η μελέτη διέκοπη νωρίτερα από τον προγραμματισμένο χρόνο, λόγω σημαντικής επιβάρυνσης των ογκολογικών αποτελεσμάτων στον πληθυσμό που αντιμετωπίστηκε λαπαροσκοπικά ή ρομποτικά. Μολονότι ρομποτικές επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν μόλις στο 15,6% της ομάδας της ελάχιστα

επεμβατικής χειρουργικής, η μελέτη αυτή, όπως και μια σειρά από αναδρομικές δημοσιεύσεις και μεταanalύσεις που ακολούθησαν, οδήγησε στην επαναφορά της ανοικτής χειρουργικής ως την ενδεδειγμένη (standard) μέθοδο εκτέλεσης ριζικής υστερεκτομής στον καρκίνο του τραχήλου. Τονίζεται, πάντως, πως ο ρόλος της ριζικής έναντι της απλής υστερεκτομής σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς με αρχικά στάδια της νόσου βρίσκεται υπό αμφισβήτηση και αναμένεται η ολοκλήρωση της τυχαίοποιημένης μελέτης SHAPE για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

Αρκετές είναι οι αλλαγές που σημειώθηκαν και ως προς τον τρόπο διερεύνησης των λεμφαδενικών μεταστάσεων στον καρκίνο του τραχήλου. Η διαγνωστική ακρίβεια της τεχνικής του λεμφαδένα-φρουρού θεμελιώθηκε μέσα από την προοπτική, πολυκεντρική μελέτη SENTICOL, αφού συνδέθηκε με 92% ευαισθησία στη διάγνωση των λεμφαδενικών μεταστάσεων και 98,2% αρνητική προγνωστική αξία. Η τραχηλική έγχυση ICG φαίνεται να είναι η μέθοδος εκλογής για την αναγνώριση του λεμφαδένα-φρουρού και στον καρκίνο του τραχήλου, με τη σημασία της λεπτομερούς ιστολογικής αξιολόγησης (ultrastaging) των λεμφαδένων-φρουρών και την εμπειρία της χειρουργικής ομάδας να είναι και πάλι αναμφισβήτητη. Αν και στις ΗΠΑ η αποκλειστική εφαρμογή της τεχνικής του λεμφαδένα-φρουρού είναι αποδεκτή στη χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου, ιδίως σε όγκους $< 2\text{cm}$, στην Ευρώπη προκρίνεται μόνο στα στάδια IA1, LVI(+) και IA2. Αντίθετα, σε μεγαλύτερους όγκους που είναι χειρουργήσιμοι, δεν θεωρείται ότι μπορεί να αντικαταστήσει τον πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Περισσότερες πληροφορίες στο πεδίο αυτό αναμένεται να μας δώσουν δύο προοπτικές μελέτες, η SENTICOL-3 και η SENTIX, που ήδη βρίσκονται σε εξέλιξη.

Αξίζει, τέλος, να σημειωθεί πως για τις ασθενείς που είναι να υποβληθούν σε ριζική υστερεκτομή, η επέμβαση πρέπει να ξεκινάει με την αφαίρεση των λεμφαδένων-φρουρών ή και των ύποπτων πυελικών λεμφαδένων. Αν η ταχεία βιοψία τους δείξει κακοήθεια, ακόμα και με τη μορφή των μικρομεταστάσεων, η εκτέλεση της ριζικής υστερεκτομής και ο περαιτέρω λεμφαδενικός καθαρισμός θα πρέπει να αποφεύγονται. Οι ασθενείς θα έχουν ήδη ένδειξη να λάβουν χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, ενώ οι επιπλέον χειρουργικοί χειρισμοί θα αυξήσουν τη νοσηρότητα χωρίς ογκολογικό όφελος.

Σε ό,τι αφορά στις γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου

που επιθυμούν να διατηρήσουν το αναπαραγωγικό τους δυναμικό, υπάρχουν πλέον αρκετά δεδομένα για την ασφάλεια των συντηρητικών χειρουργικών τεχνικών. Στις απαραίτητες προϋποθέσεις για την εφαρμογή τους ανήκουν η ύπαρξη πλακώδους καρκινώματος ή αδενοκαρκινώματος συνήθους τύπου (σχετιζόμενου με HPV) μεγέθους έως και 2 cm, η αξιολόγηση του αναπαραγωγικού δυναμικού από ειδικούς ιατρούς, η προεγχειρητική μέτρηση του μήκους του τραχήλου που δεν παρουσιάζει διθητική νόσο σε MRI πυέλου και, με εξαίρεση τις ασθενείς σταδίου IA1, LVI(-), η ιστολογική απόδειξη της απουσίας πυελικών λεμφαδενικών μεταστάσεων. Η κωνοειδής εκτομή και η απλή τραχηλεκτομή θεωρούνται επαρκείς επεμβάσεις για νόσο σταδίων IA1 και IA2, LVI(-) εφόσον δεν υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις. Σε ασθενείς σταδίων IA1 και IA2, LVI(+), χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις, στις διαθέσιμες

επιλογές περιλαμβάνονται η εκτέλεση ριζικής τραχηλεκτομής και, εναλλακτικά, κωνοειδούς εκτομής ή απλής τραχηλεκτομής. Τέλος, σε νόσο σταδίου IB1 με απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων συνιστάται η ριζική τραχηλεκτομή. Περαιτέρω πληροφορίες για την ογκολογική ασφάλεια ακόμα πιο συντηρητικών επεμβάσεων αναμένονται από την ολοκλήρωση της μελέτης ConCerv.

Συμπεράσματα

Η σύγχρονη χειρουργική αντιμετώπιση των πιο συχνών γυναικολογικών καρκίνων υπόσχεται μεγαλύτερη ογκολογική κατοχύρωση στις ασθενείς και σεβασμό στην ποιότητα ζωής τους. Για να καταστεί αυτό εφικτό, η διαχείριση των ασθενών από κέντρα υψηλής εξειδίκευσης στη γυναικολογική ογκολογία και τις αντίστοιχες ομάδες ιατρών είναι, πλέον, αναμφισβήτητη ανάγκη.

Abstract

Sioulas V. *Surgical advances in Gynecologic Oncology. Iatrika Analekta, 2020; 2: 882-887*

Over the last decades, there has been a remarkable evolution in Gynecologic Oncology. Pioneering techniques have allowed the achievement of complete cytoreduction in advanced ovarian cancer. Sentinel lymph node mapping in endometrial and cervical cancer has led to their accurate staging with minimal morbidity. Robust evidence has shed light to the precise role of minimally invasive surgery in endometrial and cervical cancer, refining its indications and contraindications. Taken together, patients with gynecologic cancers may now be offered surgeries which promise better prognosis and quality of life. Thus, their surgical management by certified gynecologic oncologists in highly specialized centers remains crucial.

Βιβλιογραφία

1. Sioulas VD, Eriksson AG, Gardner G. et al. *Gynecologic oncology fellowship training in the USA. In: European Society of Gynaecological Oncology. Textbook of Gynaecological Oncology, 3rd Edition, 2016; 1.615-1.616.*
2. Halaska MJ. *Gynecologic training in Europe. In: European Society of Gynaecological Oncology. Textbook of Gynaecological Oncology, 3rd Edition, 2016; 1.607-1.614.*
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020; 70: 7-30.*
4. NCCN. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2020. Available at <http://www.nccn.org>.*
5. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. *What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? Gynecol Oncol 2006; 103: 559-564.*
6. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, et al. *Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. Obstet Gynecol 2006; 107: 77-85.*
7. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 2002; 20: 1.248-1.259.*
8. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. *Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer 2009; 115: 1.234-1.244.*
9. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, et al. *Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2008; 26: 83-89.*

10. Sioulas VD, Schiavone MB, Kadouri D, et al. *Optimal primary management of bulky stage IIIC ovarian, fallopian tube and peritoneal carcinoma: Are the only options complete gross resection at primary debulking surgery or neoadjuvant chemotherapy?* Gynecol Oncol 2017; 145: 15-20.
11. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. *ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumors and recurrent disease.* Ann Oncol 2019; 30: 672-705.
12. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 750-755.
13. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. *A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms.* N Engl J Med, 2019; 380: 822-832.
14. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. *Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline.* J Clin Oncol, 2016; 34: 3.460-3.473.
15. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. *Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer.* N Engl J Med, 2010; 363: 943-953.
16. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. *Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial.* Lancet, 2015; 386: 249-257.
17. Chi DS, Musa F, Dao F, et al. *An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT).* Gynecol Oncol, 2012; 124: 10-14.
18. Chiva L, Lapuente F, Castellanos T, et al. *What Should We Expect After a Complete Cytoreduction at the Time of Interval or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer?* Ann Surg Oncol, 2016; 23: 1.666-1.673.
19. Reuss A, du Bois A, Harter P, et al. *TRUST: trial of radical upfront surgical therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7).* Int J Gynecol Cancer, 2019; 29: 1.327-1.331.
20. Gomez-Hidalgo NR, Martinez-Cannon BA, Nick AM, et al. *Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: Time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care.* Gynecol Oncol, 2015; 137: 553-558.
21. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. *A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study.* Ann Surg Oncol, 2006; 13: 1.156-1.161.
22. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, et al. *Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial.* J Clin Oncol, 2017; 35: 613-621.
23. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. *Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer.* N Engl J Med, 2018; 378: 230-240.
24. Vergote I, Harter P, Chiva L. *Is there a role for intraperitoneal chemotherapy, including HIPEC, in the management of ovarian cancer?* J Clin Oncol, 2019; 37: 2.420-2.423.
25. Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, et al. *Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer.* N Engl J Med, 2019; 381: 1.929-1.939.
26. Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, et al. *Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20.* J Clin Oncol, 2020; 38: abstr 6000 (presented at ASCO 2020).
27. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. *Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2.* J Clin Oncol, 2009; 27: 5.331-5.336.
28. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. *Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study.* J Clin Oncol, 2012; 30: 695-700.
29. Janda M, Gebbs V, Davies LC, et al. *Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer: a randomized clinical trial.* JAMA 2017; 317: 1.224-1.233.
30. NCCN. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms.* Version 1.2020. Available at <http://www.nccn.org>.
31. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. *ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer.* Int J Gynecol Cancer, 2016; 26: 2-30.
32. ASTEC study group. *Efficacy of systemic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized study.* Lancet, 2009; 373: 125-136.
33. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. *Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial.* J Natl Cancer Inst, 2008; 100: 1.707-1.716.
34. Abu-Rustum NR. *Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging.* JNCCN, 2014; 12: 288-297.
35. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, et al. *Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer.* Gynecol Oncol, 2014; 132: 38-43.
36. Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, et al. *The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology.* Int J Gynecol Cancer, 2008; 18: 269-273.
37. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. *A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRE trial): a multicentre, prospective, cohort study.* Lancet Oncol, 2017; 18: 384-392.
38. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, et al. *Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial.* Lancet Oncol, 2018; 19: 1.394-1.403.
39. Zahl Eriksson AG, Ducie J, Ali N, McGree ME, et al. *Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion.* Gynecol Oncol, 2016; 140: 394-399.
40. Schlappe BA, Weaver AL, Ducie JA, et al. *Multicenter study comparing oncologic outcomes between two nodal assessment methods*

- in patients with deeply invasive endometrioid endometrial carcinoma: a sentinel lymph node algorithm versus a comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy.* Gynecol Oncol, 2018; 151: 235-242.
41. Multinu F, Ducie JA, Eriksson AGZ, et al. *Role of lymphadenectomy in endometrial cancer with nonbulky lymph node metastasis: comparison of comprehensive surgical staging and sentinel lymph node algorithm.* Gynecol Oncol, 2019; 155: 177-85.
 42. Basaran D, Bruce S, Aviki EM, et al. *Sentinel lymph node mapping alone compared to more extensive lymphadenectomy in patients with uterine serous carcinoma.* Gynecol Oncol, 2020; 156: 70-76.
 43. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. *Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer.* N Engl J Med, 2018; 379: 1.895-1.904.
 44. Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. *Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer.* N Engl J Med, 2018; 379: 1.905-1.914.
 45. Nitecki R, Ramirez PT, Frumovitz M, et al. *Survival after minimally invasive vs open radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis.* JAMA Oncol, 2020; 6:1-9.
 46. Querleu D, Cibula D, Concin N, et al. *Laparoscopic radical hysterectomy: a European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) statement.* Int J Gynecol Cancer, 2020; 30: 15.
 47. Lecuru F, Mathevet P, Querleu D, et al. *Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study.* J Clin Oncol, 2011; 29: 1.686-1.691.
 48. NCCN. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer.* Version 1.2020. Available at <http://www.nccn.org>.
 49. Cibula D, Potter R, Planchamp F, et al. *The ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer.* Int J Gynecol Cancer, 2018; 28: 641-655.

Καρκίνος μαστού: αλλαγές στη θεραπευτική προσέγγιση την τελευταία 50ετία

Χριστίνα Τσιώνου

Γυναικολόγος- Χειρουργός Μαστού,

Διευθύντρια Α' Κλινικής Μαστού ΜΗΤΕΡΑ

chtsionou@mitera.gr

Ο καρκίνος του μαστού είναι η συχνότερη κακοήθεια στις γυναίκες, η επιβίωση όμως των ασθενών έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια. Αυτό οφείλεται στην έγκαιρη διάγνωση λόγω του προσυμπτωματικού ελέγχου, στις καλύτερες διαγνωστικές τεχνικές και κατά μεγάλο μέρος στη συστηματική θεραπεία.

Την τελευταία 50ετία άλλαξε πολύ ο τρόπος αντιμετώπισης και προσέγγισης της νόσου. Ενώ στο παρελθόν αντιμετωπίζαμε τον καρκίνο του μαστού σαν τοπική νόσο (Halsted), τώρα τη θεωρούμε περισσότερο συστηματική. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα οι εκτεταμένες τοπικές επεμβάσεις (μαστός, μύες προσθίου θωρακικού τοιχώματος, πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός), να αντικατασταθούν από χειρουργική επέμβαση διατήρησης μαστού και, στις περισσότερες των περιπτώσεων, από βιοψία φρουρού λεμφαδένα.

Τη δεκαετία του 1980 οι πρωτοπόρες και αρχικά αμφισβητούμενες μελέτες των Umberto Veronesi, Italy and Bernard Fischer USA, έδειξαν ότι η επιβίωση είναι ανεξάρτητη του είδους της επέμβασης. Η χειρουργική επέμβαση διατήρησης μαστού (τεταρτεκτομή ή ογκεκτομή ή μερική μαστεκτομή), ακολουθούμενο από ακτινοθεραπεία έγινε η επέμβαση εκλογής.

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται, όμως, πάλι αύξηση των περιστατικών μαστεκτομής και μάλιστα αμφοτεροπλευρης, χωρίς να αλλάξουν τα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τις τοπικές υποτροπές και επιβίωση. Σε αυτό συντελεί η ευρύτερη χρήση της μαγνητικής, οι βελτιωμένες τεχνικές πλαστικής και η επικρατούσα επιθυμία των ασθενών στην παρούσα χρονική περίοδο.

Η κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων συνεχίζει να είναι σημαντικότετος προγνωστικός παράγοντας. Σαν επιπλοκή έχει κάποιες φορές λεμφοίδημα άνω άκρου, δυσκινησία, πόνο και μωδιάσματα. Πολλές ασθενείς ιδίως αρχικού σταδίου έχουν αρνητικούς λεμφαδένες και δεν χρειάζονται πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό μασχάλης. Οι απεικονιστικές εξετάσεις έχουν χαμηλή ευαισθησία στον καθορισμό της κατάστασης των λεμφαδένων. Η βιοψία

του φρουρού λεμφαδένα, μέθοδος με χαμηλή νοσηρότητα, άρχισε να εφαρμόζεται ευρέως στο μαστό τα τελευταία 25 χρόνια, ενώ είχε ήδη εφαρμοστεί σε άλλες κακοήθειες, όπως το μελάνωμα.

Επίσης, η διάγνωση της νόσου γίνεται προεγχειρητικά με βιοψία, με λεπτή ή τέμνουσα βελόνη και όχι με ταχεία βιοψία, κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, όπως γινόταν κάποιες δεκαετίες νωρίτερα. Αυτό δίνει τον χρόνο να προγραμματιστούν οι θεραπευτικοί χειρισμοί.

Η ακτινοθεραπεία μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής, ενώ έχει φανεί ότι σε κάποιες κατηγορίες ασθενών, ιδίως μετά από μαστεκτομή, αυξάνει και την επιβίωση. Κλασικά η ακτινοβολία γίνεται στον μαστό και σε κάποιες περιπτώσεις και στους περιοχικούς λεμφαδένες για 5 ως 7 εβδομάδες. Η χρήση κοβαλτίου αντικαταστάθηκε από γραμμικούς επιταχυντές, με 3D απεικόνιση για ακριβή προσδιορισμό της κατανομής της δόσης στο μαστό και τον θώρακα. Έτσι επιτυγχάνουμε το ελάχιστο της ακτινοβόλησης άλλων οργάνων, όπως οι πνεύμονες και η καρδιά. Τα τελευταία χρόνια έχουν εφαρμοστεί και είναι ισοδύναμα σχήματα ακτινοθεραπείας 3 εβδομάδων, ενώ δοκιμάζεται χωρίς να έχει ακόμη ευρεία εφαρμογή διεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

Σημαντική είναι επίσης η κωδικοποίηση, στις αρχές της δεκαετίας του 1990, των υπεύθυνων για κληρονομικό καρκίνο μαστού και ωοθηκών BRCA1 και BRCA2. Έκτοτε και άλλα υπεύθυνα για καρκίνο μαστού (όμως σε μικρότερο βαθμό) γονίδια έχουν αναγνωρισθεί. Τέτοια είναι τα TP53, STK11, PTEN, CDH1 και άλλα χαμηλότερης διεισδυτικότητας, όπως τα PALB2, ATM και CHEK2.

Η ωοθηκεκτομή φάνηκε ότι βελτιώνει την επιβίωση ήδη από τον 19ο αιώνα, καταργώντας τον άξονα υπόφυση - ωοθήκη, σε μεταστατικό καρκίνο μαστού. Το 1971 έγινε δημοσίευση σχετικά με τους υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης στα καρκινικά κύτταρα. Το πρώτο φάρμακο που κυκλοφόρησε σαν αντιοιστρογόνο, το 1980, η ταμοξιφένη, απετέλεσε σταθμό στην ενδοκρινική θεραπεία καρκίνου μαστού σε περιστατικά με θετικούς

ορμονικούς υποδοχείς. Είναι ακόμη το φάρμακο εκλογής στις περισσότερες προ εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ πρόσφατα φάνηκε ότι οι νέες γυναίκες υψηλού κινδύνου ανταποκρίνονται καλύτερα στους αναστολείς αρωματάσης με συγχορήγηση ανάλογων GnRH. Λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών της ταμοξιφένης, όπως καρκίνωμα ενδομητρίου, και θρομβωτικά επεισόδια, προτιμούμε στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες να χορηγούμε αναστολείς αρωματάσης, με έλεγχο της οστικής πυκνότητας. Πρόσφατα ο χρόνος χορήγησης της ταμοξιφένης έγινε 10 χρόνια σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Για τους αναστολείς αρωματάσης, τα 5 χρόνια φαίνονται να είναι αρκετά, ενώ σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για υποτροπή, μπορούμε να επεκτείνουμε τη θεραπεία σε 10 χρόνια. Η ωφέλεια παρατείνεται και πέραν του χρόνου χορήγησης.

Η ταμοξιφένη είναι το πρώτο φάρμακο που δίνεται σαν πρόληψη σε γυναίκες υψηλού κινδύνου, όπως ανακοίνωσε η ομάδα του B. Fischer το 1998. Μειώνει την πιθανότητα ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου κατά 50%, ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζει την επιβίωση. Η ραλοξιφένη επίσης φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο διηθητικού καρκίνου μαστού σε γυναίκες υψηλού κινδύνου, αλλά δεν εφαρμόστηκε ευρέως. Σε μετάλλαξη γονιδιακή, κυρίως των BRCA1+2, προτιμούμε αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή και ωθηκκεκτομή.

Η χημειοθεραπεία είχε χρησιμοποιηθεί από τη δεκαετία του 1960 σε μεταστατικό καρκίνο μαστού. Ο Giannì Bonadonna το 1971 εφάρμοσε την επικουρική χημειοθεραπεία (CMF), σε ασθενείς μετά το χειρουργείο για καρκίνο μαστού. Αργότερα νεότερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα προστέθηκαν, όπως η αδριαμυκίνη και οι ταξάνες. Η επιβίωση βελτιώθηκε, σε συνδυασμό με ορμονοθεραπεία σε ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους. Φάνηκε όμως ότι δεν ωφελούνται όλες οι ασθενείς και αρκετές από αυτές υποβάλλονται σε τοξική θεραπεία, ενώ δεν το χρειάζονται.

Η περαιτέρω μοριακή ανάλυση των όγκων σε υποομάδες (Luminal A, Luminal B, Her2 positive and triple negative), όπως και οι γονιδιακές υπογραφές των όγκων (gene signatures), βοήθησαν στην επιλογή περιστατικών που χρειάζονται χημειοθεραπεία, ενώ απαλλάσσουμε τις περιπτώσεις που δεν τη χρειάζονται.

Η προεχειρητική χημειοθεραπεία γίνεται σε τοπικά προχωρημένους καρκίνους ή όταν θέλουμε να μειώσουμε το μέγεθος του όγκου ώστε να αποφύγουμε τη μαστεκτομή. Τελευταία, εφόσον έχει προηγηθεί η προεχειρητική διάγνωση και η κατάταξη του όγκου σε μία από τις παραπάνω ομάδες, γίνεται προεχειρητική χημειοθεραπεία σε όγκους τριπλά αρνητικούς και Her2 θετικούς. Έτσι, παίρνουμε σημαντικές πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα του σχήματος που χορηγούμε και μπορεί να κάνουμε αλλαγή του. Στις περιπτώσεις που δεν έχουμε πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση κατά την χειρουργική επέμβαση, έχουμε τη δυνατότητα χορήγησης χημειοθεραπείας δεύτερης γραμμής.

Το περίπου 20% των καρκίνων μαστού παρουσιάζουν υπερέκφραση του γονιδίου Her2 και αυτοί έχουν χειρότερη πρόγνωση. Το 1998, κλινική μελέτη έδειξε αύξηση της επιβίωσης με τη χρήση του μονοκλωνικού αντισώματος trastuzumab, σε μεταστατικό Her2 θετικό καρκίνο, ενώ το 2005 άλλη μελέτη έδειξε αύξηση του ελεύθερου νόσου διαστήματος και της επιβίωσης σε πρωτοπαθή καρκίνο μαστού. Έκτοτε, και άλλα φάρμακα κυκλοφόρησαν, όπως τα ado trastuzumab emtansine, pertuzumab, lapatinib, και χρησιμοποιούνται μόνο τους ή σε συνδυασμό σε διάφορα πρωτόκολλα και έχουν αυξήσει την επιβίωση σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Οι τριπλά αρνητικοί καρκίνοι, που συνήθως είναι οι πιο επιθετικοί, είναι πεδίο έρευνας τα τελευταία χρόνια, με την ανοσοθεραπεία να φαίνεται να κερδίζει έδαφος.

Επίσης, έρευνα γίνεται και έχουν βρεθεί φάρμακα δεύτερης και τρίτης γενιάς ορμονοθεραπείας για τους ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους που υποτροπιάζουν αργότερα. Ένα πρόβλημα είναι η αντίσταση στην ορμονοθεραπεία, επίσης μεγάλο πεδίο έρευνας.

Πολλά έχουν γίνει, πολλά αποτελέσματα αναμένοντα ακόμη. Όλα αυτά τα χρόνια υπήρχαν σημαντικότερες εξελίξεις. Από μια νόσο που θεωρούνταν, ο καρκίνος του μαστού φαίνεται ότι είναι πολλές διαφορετικές. Η μοριακή ανάλυση των όγκων θα μας επιτρέψει να κάνουμε απόλυτα εξατομικευμένες θεραπείες, πράγμα που εν μέρει έχουμε πέτυχει. Αναμένουμε.

Abstract

Tsionou C. Breast cancer. Changes in therapeutic approach the last half century. *Iatrika Analekta*, 2020; 18: 888-890

The therapeutic approach regarding breast cancer has been changed dramatically the last 50 years. Breast conservation became the gold standard since 1980, although there is a trend to more mastectomies the last years, for not scientific reasons. Linear accelerators are used for radiation treatment with new protocols with less time and different radiation fields. Systemic treatments have changed significantly with new agents and a trend to more tailored treatments. Neoadjuvant chemotherapy is the new standard in selected cases. Endocrine treatment with tamoxifen first and aromatase inhibitors recently for the hormone receptor positive breast cancers was a revolution, those years. New agent for hormonal treatment, especially in advanced breast cancer have shown very promising results. Immunotherapy has been given recently in some cases. The discovery of BRCA1 and 2, as well as some other genes responsible for familial breast cancer when mutated was a big step to understand breast cancer pathology. Breast cancer the last 50 years became a disease that we can deal with successfully in many cases.

Βιβλιογραφία

1. NIH Consensus Development Conference on the Treatment of Early - Stage Breast Cancer. Bethesda, Maryland, June 18-21 1990, JNCI Monog 1992; 1:187.
2. George Sledge, E Mamounas, et al. *Past Present and Future challenges in Breast Cancer Treatment*. JCO 2014; 32: 19.
3. Giuliano AE, Kirgan DM, et al. *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for Breast Cancer*. Ann Surg, 1994; 220: 391-398.
4. Fischer B, et al. *Tamoxifen for prevention of Breast Cancer*. Report of the NSABP-P1 study. JNCI, 1998; 90: 1.371-1.388.
5. *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Polychemotherapy for early Breast Cancer. An overview of the randomized trials*. Lancet 1998; 352: 930-932.
6. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Jeyland-Jones B, et al. *Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in Her2 positive breast cancer*. NEJM, 2005; 353: 1.659-1.672.
7. Zurrida S, Veronesi U. *Milestones in Breast Cancer Treatment*. The Breast Journal, 2015; 21: 3-12.

Μονάδα Τεχνητού Νεφρού (MTN) ΜΗΤΕΡΑ: μια σύγχρονη MTN με σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση ασθενών με νεφρική βλάβη

Χρήστος Ιατρού

Νεφρολόγος, Δ/ντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού ΜΗΤΕΡΑ, Δ/ντής Κέντρου Διάγνωσης Θεραπείας & Έρευνας Νεφρικών Νοσημάτων ΥΓΕΙΑ

Chlatrou@hygeia.gr

Είναι γνωστό ότι η νεφρική βλάβη μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα οξείας ή χρόνιας προσβολής των νεφρών από διάφορα αίτια. Τα βασικά αίτια της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ONA) ή οξείας νεφρικής βλάβης (ONB), σύμφωνα με τα καθιερωμένα πλέον κριτήρια, είναι η οξεία σωληνιακή νέκρωση και η απόφραξη της αποχετευτικής οδού των νεφρών (ενοχοποιούνται για πάνω από το 50% της ONB), ενώ οι δύο βασικές αιτίες για την εμφάνιση της χρόνιας νεφρικής βλάβης - χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) είναι κυρίως η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης (ενοχοποιούνται για τα 2/3 περίπου των περιπτώσεων της XNN και είναι νοσήματα με επίσης μεγάλο επιπολασμό παγκοσμίως, για την εμφάνιση των οποίων σημαντικό ρόλο παίζει ο σύγχρονος τρόπος ζωής).

Σήμερα, μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών διαπιστώνει ότι το περίπου 8%-16% των εισαχθέντων στα νοσοκομεία ασθενών έχουν ONA/ONB, ενώ θα μπορούσε να πει κανείς ότι η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) λαμβάνει χαρακτηριστικά επιδημίας, μιας και ο επιπολασμός της ανέρχεται παγκοσμίως στο 10%-14% περίπου. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα δύο αυτά νοσήματα έχουν σημαντικές θανατηφόρες και οικονομικές επιπτώσεις στα συστήματα υγείας (η ONB φαίνεται ότι τετραπλασιάζει τη νοσοκομειακή θνητότητα και για την αντιμετώπισή της φαίνεται να απαιτεί >1% των πόρων που ξοδεύονται για την υγεία, ενώ η XNN αναλόγως του σταδίου της -βλ. παρακάτω- αυξάνει και μέχρι το δεκαπλάσιο την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και την εξ αυτών θνητότητα και φαίνεται να απαιτεί το περίπου 6% των πόρων που ξοδεύονται για την υγεία, μόνο για τους ασθενείς με τελικό στάδιο XNN).

Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εξέλιξη της XNN είναι η μεγαλύτερη ηλικία των ασθενών, το φύλο (στους άρρενες παρατηρείται ταχύτερη εξέλιξη), το οικογενειακό ιστορικό (δηλαδή η ύπαρξη ασθενούς με νεφρική ανεπάρκεια στην οικογένεια είναι κακός προγνωστικός δείκτης

για την εξέλιξη της νόσου), ο βαθμός της υπάρχουσας λευκωματινουρίας / πρωτεϊνουρίας (παράμετρος μέσω της οποίας συνήθως ανιχνεύεται η νόσος ακόμα και όταν δεν υφίσταται έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας - καθορίζεται από τον βαθμό της υπολογιζόμενης σπειραματικής διήθησης, eGFR) και ο μη καλός έλεγχος των μεταβαλλόμενων προδιαθεσικών παραγόντων (υπέρτασης, σακχάρου κ.ά.).

Η XNN σταδιοποιείται ανάλογα με την eGFR σε 5 στάδια (με eGFR ≥ 90 ml/min/1,73/m² η νόσος κατατάσσεται στο στάδιο 1, δηλαδή με φυσιολογική ή μεγαλύτερη του φυσιολογικού νεφρική λειτουργία, με eGFR 89- 60 ml/min/1,73/m², στο στάδιο 2, δηλαδή με μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, με eGFR 59-30 ml/min/1,73/m², στο στάδιο 3, δηλαδή με μέτρια έως σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, με eGFR 29-15 ml/min/1,73/m², στο στάδιο 4, δηλαδή με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και, τέλος, με eGFR <15 ml/min/1,73/m², στο στάδιο 5 - τελικό στάδιο), ενώ ανάλογα με τον βαθμό της λευκωματινουρίας σε τρία στάδια, ήτοι A1: λευκωματινουρία <30 mg/24ωρο, A2: λευκωματινουρία 30-300 mg/24ωρο και A3: λευκωματινουρία >300 mg/24ωρο). Σημαντικές παράμετροι στην εξέλιξη της νόσου είναι η αιτία της βλάβης, ο βαθμός έκπτωσης της νεφρικής βλάβης και ο βαθμός της λευκωματινουρίας ή πρωτεϊνουρίας.

Ενώ αρχικά η αντιμετώπιση των ως άνω νοσημάτων απαιτεί την απομάκρυνση του αιτίου (αφορά κυρίως την ONB) ή τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής και ειδικής διαίτας (στοχεύουν στην αντιμετώπιση του αιτίου της αρχικής βλάβης και την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου - η τελευταία αφορά κατά βάση τη XNN) σε περιπτώσεις ολιγουρικής κυρίως ONB ή τελικού σταδίου XNN (ΤΣ-XNN) απαιτείται η εφαρμογή αιμοκάθαρσης (δια βίου σε τελικού σταδίου XNN ή παροδικά σε ONB) ή περιτοναϊκή κάθαρση (σε τελικού σταδίου XNN).

Παρότι η αιμοκάθαρση εφαρμόστηκε στην Ελλάδα για την αντιμετώπιση ασθενών με ΤΣ-ΧΝΝ από τα τέλη της 10ετίας του '50, μέχρι τις αρχές της 10ετίας του '70 λειτουργούσαν ελάχιστες μονάδες αιμοκάθαρσης (Μονάδες Τεχνητού Νεφρού - MTN) και μόνο στα δημόσια νοσοκομεία. Από τις αρχές της 10ετίας του '70 άρχισαν να αναπτύσσονται MTN και σε ιδιωτικές κλινικές, εξαιτίας της αύξησης της επίπτωσης της ΧΝΝ, αλλά μέχρι τα μέσα της 10ετίας του '70 λειτουργούσαν MTN μόνο σε Αθήνα, Θεσσαλονίκη και Χανιά και επομένως ασθενείς που απαιτούνταν να υποβληθούν για την επιβίωσή τους σε αιμοκάθαρση, θα έπρεπε να μεταφέρονται από όλη τη χώρα σε αυτές τις πόλεις τρεις φορές εβδομαδιαίως ή να μετακομίσουν σε αυτές.

Από τα μέσα της δεκαετίας του '80 άρχισαν να λειτουργούν MTN σε αρκετά νοσοκομεία της ελληνικής επικράτειας και κατόπιν μια σειρά προεδρικών διαταγμάτων κατά την αρχή της δεκαετίας του '90 και του 2000 επέτρεψαν την ταχεία ανάπτυξη και λειτουργία MTN και εντός ιδιωτικών κλινικών, αλλά και ανεξάρτητων ιδιωτικών Μονάδων Χρόνιας Αιμοκάθαρσης (ΜΧΑ) εκτός ιδιωτικών κλινικών και έτσι σήμερα λειτουργούν 190 MTN και ΜΧΑ, κατανεμημένες σε όλη τη στερεά και νησιωτική Ελλάδα.

Μία από τις MTN που λειτουργούσαν στη 10ετία του '80 στην Αθήνα ήταν και η MTN στο ΥΓΕΙΑ, η λειτουργία της οποίας σταμάτησε το 2013. Δύο χρόνια αργότερα (Ιούλιος του 2015) λειτουργήσε μια νέα MTN στον Όμιλο ΥΓΕΙΑ και συγκεκριμένα στο ΜΗΤΕΡΑ και φέτος συμπληρώνει μια πενταετία επιτυχημένης λειτουργίας.

Η MTN του ΜΗΤΕΡΑ είναι μια σύγχρονη Μονάδα Αιμοκάθαρσης και παρέχει υψηλής ποιότητας υπηρεσίες υγείας στους ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια περιοδική ή μη (περιπτώσεις ΟΝΒ) αιμοκάθαρση, ακολουθώντας διεθνώς αποδεκτά θεραπευτικά πρωτόκολλα. Η MTN ΜΗΤΕΡΑ διαθέτει 15 υψηλής τεχνολογίας μηχανήματα τεχνητού νεφρού, τα 14 εκ των οποίων λειτουργούν σε αντίστοιχες αναπτυγμένες θέσεις αιμοκάθαρσης στη βασική αίθουσα αιμοκάθαρσης και ένα στην ονομαζόμενη κίτρινη μονάδα αιμοκάθαρσης, δηλαδή μονάδα στην οποία υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ασθενείς με ηπατίτιδα Β. Η MTN εφαρ-



μόζει όλα τα είδη αιμοκάθαρσης (κλασική και παραλλαγές της - αιμοδιαδιήθηση, αιμοδιήθηση) και διαθέτει ένα πλήρως εκπαιδευμένο και συνεχώς ενημερωμένο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, το οποίο μπορεί να παρέχει εξατομικευμένες συνθήκες αιμοκάθαρσης για κάθε ασθενή, είτε αυτός πάσχει από ΤΣ-ΧΝΝ είτε από ΟΝΒ.

Για την εξασφάλιση υψηλού επιπέδου διεπιστημονική φροντίδα προς τους ασθενείς η MTN υποστηρίζεται από ιατρούς άλλων ειδικοτήτων (καρδιολόγους, αγγειοχειρουργούς κ.ά.) και τα σύγχρονα εργαστήρια του Ομίλου ΥΓΕΙΑ.

Στην πενταετή λειτουργία της η MTN έχει αντιμετωπίσει και αντιμετωπίζει με επιτυχία ένα σημαντικό αριθμό μονίμων ασθενών με ΤΣ-ΧΝΝ, αλλά και ένα μη ευκαταφρόνητο αριθμό νοσηλευόμενων ασθενών με ΟΝΒ ή ΤΣ-ΧΝΝ. Η επιτυχημένη πορεία της MTN ΜΗΤΕΡΑ είναι ξεκάθαρα φανερή από την κατά γεωμετρική πρόοδο αύξηση των ετησίως επιτελούμενων αιμοκαθάρσεων από την ημέρα της λειτουργίας της (σχήμα 1).

Τέλος, θα πρέπει να επισημανθεί ότι η ανάπτυξη της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού ΜΗΤΕΡΑ είναι τέτοια που έχει πλέον σχεδόν εξαντλήσει τη δυνατότητα στο να εντάσσει στη δύναμη και άλλους χρονίως υποβαλλόμενους σε αιμοκάθαρση ασθενείς, με βάση τις θέσεις αιμοκάθαρσης που διαθέτει και το ωράριο λειτουργίας της (λειτουργεί από τις 07:00 έως τις 21:30 και έχει αναπτύξει τρεις βάρδιες αιμοκάθαρσης) και με δεδομένο ότι αντιμετωπίζει -και πρέπει να αντιμετωπίζει- και τα νοσηλευόμενα στον Όμιλο ΥΓΕΙΑ περιστατικά με ΤΣ-ΧΝΝ ή ΟΝΒ.

Abstract

Iatrou C. MITERA Renal Unit (RU): A modern RU with an important role in the treatment of patients with kidney injury. Iatrika Analekta, 2020; 2: 891-893

According to the existing studies, it appears that about 8%-16% of patients admitted to hospitals have Acute Renal Failure (ARF)/Acute kidney Injury (AKI) whereas Chronic Kidney Disease (CKD) is an epidemic as its prevalence worldwide is about 10%-14%. For the treatment of end-stage CKD (ESRD) but also for AKI cases, the application of extrarenal dialysis (Hemodialysis-HD - or Peritoneal Dialysis) is considered necessary. Although HD was applied in Greece for the treatment of patients with ESRD from the late of fifties, until the beginning of seventies there were few RU operating only in public hospitals. Today in Greece 190 RU operate in public and private health sector. One of the RUs that operated in the eighties in Athens was the RU at HYGEIA, Hospital, however its operation stopped in 2013. Two years later (July 2015) a new RU started operating at the HYGEIA Group now and specifically at MITERA Clinic and this year completes five years of successful operation. MITERA RU is a modern Hemodialysis Unit, which has high-tech artificial kidney machines and applies all types of hemodialysis (classic and its variants - hemodialysis, hemodiafiltration). In its five-year operation, RU has faced and is successfully facing a significant number of permanent patients with ESRD, but also a non-insignificant number of patients with AKI or ESRD hospitalized patients. The successful course of RU at MITERA is clearly evident from the geometrically increasing number of annually performed dialysis sessions from the day of its operation and today it has almost exhausted the possibility to include in its force other permanent ESRD patients, based on dialysis machines at its disposal and its three operating shifts.

Επεμβατική αντιμετώπιση κολπικής μαρμαρυγής

Δημήτριος Ασβεστάς

Ηλεκτροφυσιολόγος, MD, FESC, Επιμελητής Καρδιολογικής Κλινικής Εθνικών ΜΗΤΕΡΑ

DAsvestas@mitera.gr

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή αρρυθμία και αποτελεί στις μέρες μας ένα μείζον παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Υπολογίζεται ότι πάνω από 6 εκατομμύρια ασθενείς πάσχουν από κολπική μαρμαρυγή στην Ευρώπη και ο αριθμός αυτός αναμένεται να διπλασιαστεί στα επόμενα 50 χρόνια, γεγονός που οφείλεται κυρίως στην αύξηση της ηλικίας του πληθυσμού, στην αύξηση συννοσηροτήτων που σχετίζονται με την κολπική μαρμαρυγή, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία, και στη χρήση προηγμένων μέσων ανίχνευσης της αρρυθμίας. Εκτός από την αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, η κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με σημαντική αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας λόγω της εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και εγκεφαλικών επεισοδίων.

Η εμφάνιση της νόσου σχετίζεται με 1,5-2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας και καρδιακής ανεπάρκειας και 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Με βάση τη διάρκεια των επεισοδίων, η κολπική μαρμαρυγή ταξινομείται σε 4 κατηγορίες:

- ▶ Παροξυσμική, όταν το επεισόδιο διαρκεί έως 7 ημέρες.
- ▶ Εμμένουσα, όταν η διάρκεια υπολογίζεται πάνω από 7 ημέρες.
- ▶ Μακροχρόνια εμμένουσα με διάρκεια μεγαλύτερη του 1 έτους, αλλά αποφασίζεται να πραγματοποιηθεί ανάταξη της αρρυθμίας και αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού.
- ▶ Μόνιμη κολπική μαρμαρυγή (ανεξαρτήτως διάρκειας), όταν αποφασίζεται ότι ο ασθενής θα παραμείνει μόνιμα με την αρρυθμία αυτή και δεν θα διενεργηθεί προσπάθεια ανάταξης.

Η φυσική πορεία της νόσου είναι η αύξηση του αριθμού και της διάρκειας των επεισοδίων με εξέλιξη της παροξυσμικής σε εμμένουσα και μακροχρόνια εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή. Η παρουσία της αρρυθμίας, ιδιαίτερα επεισόδια μεγάλης διάρκειας, σε συνδυασμό με την παρουσία χρόνιων υποκείμενων συννοσηροτήτων, γενετικής προδιάθεσης και της φυσικής εξέλιξης της γήρανσης, οδηγούν σε έκδηλες ηλεκτρικές και δομικές μεταβολές στον αριστερό κόλπο, με αποτέλεσμα η πλειονότητα των ασθενών με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή να αναπτύξουν εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή με την πάροδο του χρόνου.

Είναι πλέον αντιληπτό ότι η αποκατάσταση και η διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με μείωση της θνητότητας, ενώ, αντίθετα, η υποτροπή κολπικής μαρμαρυγής αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη αγγειακών θρομβοεμβολικών συμβαμάτων.

Με βάση τα παραπάνω η αντιμετώπιση και η πρόληψη της νόσου είναι μείζονος σημασίας και επιτυγχάνεται με αποκατάσταση και διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού (στρατηγική ελέγχου ρυθμού), είτε φαρμακευτικά είτε με επεμβατικές τεχνικές (κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής).

Κλινικά οφέλη της κατάλυσης κολπικής μαρμαρυγής

Αποτελέσματα κλινικών μελετών έχουν δείξει ότι η κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής έχει σημαντικά κλινικά οφέλη, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής και μειώνοντας τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο και τη θνητότητα. Από την τρέχουσα βιβλιογραφία, είναι πλέον σαφές ότι η επεμβατική αντιμετώπιση υπερέχει έναντι της φαρμακευτικής για τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού, τη μείωση των υποτροπών κολπικής μαρμαρυγής και τη βελτίωση των συμπτωμάτων και μπορεί να αποτελέσει θεραπεία πρώτης γραμμής, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή.

Επιλογή ασθενών και στόχοι επεμβατικής αντιμετώπισης

Σύμφωνα με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, η κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής συνιστάται είτε σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, οι οποίοι παραμένουν συμπτωματικοί με υποτροπιάζοντα επεισόδια παρά τη χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων (ένδειξη Class I, Level of Evidence A), είτε ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιαρρυθμική αγωγή (ένδειξη Class IIa, Level of Evidence B).

Επιπλέον, η κατάλυση θα πρέπει να προτείνεται σε ασθενείς με συμπτωματικές παύσεις που συνδέονται με κολπική μαρμαρυγή (σύνδρομο ταχυκαρδίας - βραδυκαρδίας) προς αποφυγή εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη, καθώς και σε συμπτωματικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

οφειλόμενη σε ταχυμοκαρδιοπάθεια (ένδειξη Class IIa, Level of Evidence C).

Επιπλέον, η κατάλυση θα πρέπει να εξετάζεται ως θεραπευτική επιλογή και σε ασθενείς με εμμένουσα (ένδειξη Class IIa, Level of Evidence B) και μακροχρόνια εμμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή (ένδειξη Class IIb, Level of Evidence C), λαμβάνοντας υπόψη την επιλογή του ασθενούς και εκτιμώντας τα οφέλη και τους κινδύνους (εικόνα 1).

Τεχνικές κατάλυσης

Η έναρξη και διατήρηση της κοιλιακής μαρμαρυγής προκαλείται από μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση παρουσίας εστιών πυροδότησης, του υποστρώματος του κοιλιακού μυοκαρδίου και της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Οι αρρυθμιόγones εστίες είναι ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός για την παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή, αλλά με την πρόοδο της νόσου και τη μετάπτωσή της σε εμμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή, το υπόστρωμα του κοιλιακού μυοκαρδίου φαίνεται να παίζει κυρίαρχο ρόλο στη διατήρηση της αρρυθμίας. Συνεπώς, ο στόχος επεμβατικής αντιμετώπισης της κοιλιακής μαρμαρυγής εξαρτάται από τον κλινικό τύπο της νόσου.

Ηλεκτρική απομόνωση πνευμονικών φλεβών - στοχεύοντας στους πυροδότες της κοιλιακής μαρμαρυγής

Στους ασθενείς με παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή, πρωταρχικός στόχος της επεμβατικής αντιμετώπισης είναι η ανίχνευση και η εξάλειψη ή απομόνωση των αρρυθμιόγων εστιών που πυροδοτούν την κοιλιακή μαρμαρυγή.

Τα τελευταία χρόνια έχει τεκμηριωθεί ότι οι πνευμονικές φλέβες αποτελούν την κύρια αιτία πυροδότησης στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή. Μυϊκές προσεκβολές στα στόμια των πνευμονικών φλεβών με έντονη αρρυθμιόγona δραστηριότητα ευθύνονται για την πυροδότηση της κοιλιακής μαρμαρυγής (εικόνα 2). Κατά συνέπεια, η ηλεκτρική απομόνωση των πνευμονικών φλεβών από τον αριστερό κόλπο αποτελεί

την πρωταρχική στρατηγική αντιμετώπισης στους ασθενείς με παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή. Σε λιγότερο συχνές περιπτώσεις, απαιτείται ανίχνευση και εξάλειψη εξωπνευμονικών εστιών πυροδότησης, που ευθύνονται για την πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής.

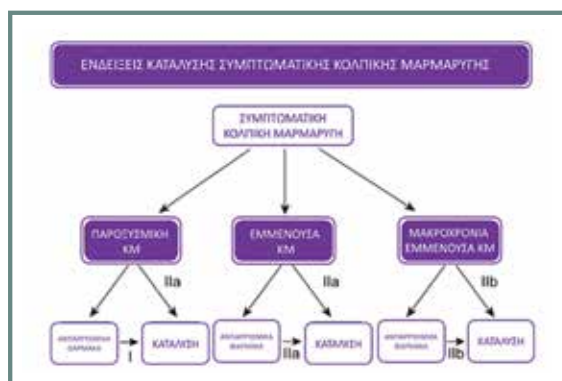
Η συνθηθέστερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η χορήγηση διαδοχικών θερμικών βλαβών (point-by-point) με υψηύουνο ρεύμα με τη χρήση ειδικών συστημάτων ηλεκτροανατομικής χαρτογράφησης και ειδικών καθετήρων κατάλυσης με ψυχόμενο άκρο.

Με τη βοήθεια των συστημάτων χαρτογράφησης υπάρχει η δυνατότητα δημιουργίας ενός εικονικού τρισδιάστατου μοντέλου απεικονίζοντας την ανατομία του αριστερού κόλπου, πάνω στην οποία επιπροβάλλονται οι ειδικοί καθετήρες χαρτογράφησης και κατάλυσης σε πραγματικό χρόνο.

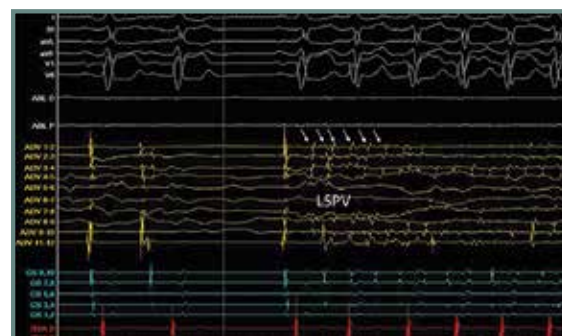
Συνοπτικά, τα συστήματα ηλεκτροανατομικής χαρτογράφησης και η χρήση ειδικών πολυπολικών καθετήρων χαρτογράφησης προσφέρουν:

1. τη δυνατότητα τρισδιάστατης απεικόνισης του αριστερού κόλπου παρέχοντας και τη συγχώνυσή της με αντίστοιχες ανατομικές εικόνες από υπολογιστική ή μαγνητική τομογραφία,
2. την ανίχνευση ενδοκαρδιακών περιοχών χαμηλών δυναμικών ενδεικτικών ίνωσης (χαρτογράφηση δυναμικών),
3. τη λεπτομερή ανάλυση των μηχανισμών της αρρυθμίας (χαρτογράφηση ενεργοποίησης),
4. τη μείωση του χρόνου ακτινοσκόπησης και του συνολικού χρόνου της επεμβατικής διαδικασίας, και
5. την ακριβή και αξιόπιστη κατάλυση άλλων κοιλιακών αρρυθμιών.

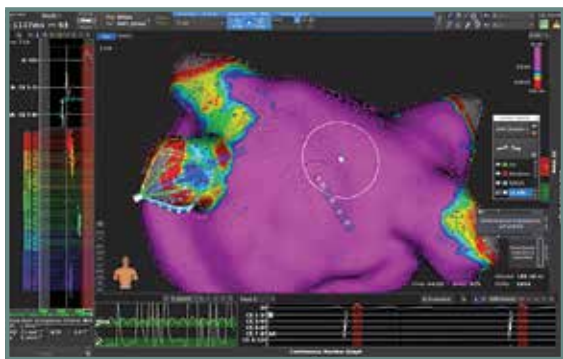
Τα πιο διαδεδομένα συστήματα σήμερα είναι το CARTO (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA), το σύστημα Ensite NavX (Endocardial Solutions, St. Jude Medical, Inc.,



Εικ. 1. Κατευθυντήριες οδηγίες κατάλυσης κοιλιακής μαρμαρυγής.



Εικ. 2. Καταγραφή από το τμήμα Επεμβατικής Ηλεκτροφυσιολογίας Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ. Ενδοκαρδιακή καταγραφή ηλεκτρογραμμάτων που τεκμηριώνει την πυροδότηση κοιλιακής μαρμαρυγής από την αριστερή άνω πνευμονική φλέβα (LSPV). Ένας πολυπολικός κυκλοτερής καθετήρας τοποθετημένος εντός της LSPV καταγράφει την πυροδότηση της φλέβας (βέλη) και την έναρξη κοιλιακής μαρμαρυγής (ADV: κυκλοτερής καθετήρας, CS: καθετήρας στον στεφανιαίο κόλπο, RVA: καθετήρας στη δεξιά κοιλία).



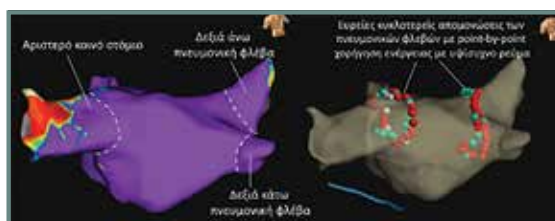
Εικ. 3. Περιστατικό από το τμήμα Επεμβατικής Ηλεκτροφυσιολογίας Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ. Ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση αριστερού κόλπου με το σύστημα χαρτογράφησης Rhythmia σε ασθενή με προηγηθείσα κατάλυση κοιλιακής μαρμαρυγής με ηλεκτρική απομόνωση των πνευμονικών φλεβών. Η λεπτομερής χαρτογράφηση δυναμικών του αριστερού κόλπου δεν ανέδειξε περιοχές χαμηλών δυναμικών. Στην εικόνα απεικονίζεται το οπίσθιο τοίχωμα του αριστερού κόλπου και οι τέσσερις πνευμονικές φλέβες. Ο πολυπολικός καθετήρας χαρτογράφησης Orion βρίσκεται εντός της αριστερής κάτω φλέβας και ο καθετήρας κατάλυσης στη μεσότιπτα του αριστερού κόλπου.

St. Paul, MN, USA) και το σύστημα Rhythmia (Boston Scientific, Cambridge, MA, USA) (εικόνα 3).

Μετά την ολοκλήρωση ηλεκτροανατομικής χαρτογράφησης του αριστερού κόλπου και των πνευμονικών φλεβών εφαρμόζονται διαδοχικές βλάβες υψίσυχνου ρεύματος, συνθέςτερα, με σχηματισμό ευρείας κυκλοτερούς γραμμής γύρω από τις ομόπλευρες πνευμονικές φλέβες, με στόχο την ηλεκτρική τους απομόνωση από τον αριστερό κόλπο (εικόνα 4). Η συνεχής εξέλιξη «έξυπνων καθετήρων» με αίσθηση σε πραγματικό χρόνο επαφής - δύναμης (ανίχνευση της ποιοτικής και ποσοτικής επαφής του καθετήρα με το κοιλιακό μυοκάρδιο), με τη δυνατότητα ψύξης του άκρου και ελέγχου της θερμοκρασίας παρέχει βέλτιστη ασφάλεια και σημαντική μείωση θρομβοεμβολικών επιπλοκών, ενώ παράλληλα προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα στη χορήγηση ανθεκτικών και μη αναστρέψιμων ιστικών βλαβών.

Ωστόσο, περιορισμοί της συγκεκριμένης μεθόδου (point-by-point κατάλυση με καθετήρα με υψίσυχνου ρεύμα) έχουν οδηγήσει σε περαιτέρω ενδιαφέρον στην ανάπτυξη εναλλακτικών τεχνολογιών και πηγών ενέργειας.

Μια εναλλακτική μέθοδο ηλεκτρικής απομόνωσης των πνευμονικών φλεβών αποτελεί η κρουπηξία (εικόνα 5). Η κρουπηξία στηρίζεται στην ψύξη του κοιλιακού ιστού που οδηγεί σε μυοκαρδιακό κυτταρικό θάνατο. Η τεχνολογία κρουπηξίας εφαρμόζεται με την τοποθέτηση ενός μπαλονιού στο στόμιο της πνευμονικής φλέβας, πραγματοποιώντας παροδική απόφραξη της, με στόχο την εφαρμογή ενέργειας ομοιόμορφα περίε της πνευμονικής φλέβας και την ηλεκτρική της απομόνωση με μία εφαρμογή (single shot ablation). Αποτελέσματα μελετών έχουν δείξει υψηλά ποσοστά επιτυχίας διατήρησης φλεβοκομβικού ρυθμού με



Εικ. 4. Περιστατικό από το τμήμα Επεμβατικής Ηλεκτροφυσιολογίας Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ. Ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση του αριστερού κόλπου με το σύστημα Epsite NaVX. Στο τρισδιάστατο ανατομικό μοντέλο του αριστερού κόλπου απεικονίζονται ένα κοινό στόμιο των αριστερών πνευμονικών φλεβών και δύο ξεχωριστές δεξιές πνευμονικές φλέβες. Η ηλεκτρική απομόνωση των πνευμονικών φλεβών επιτεύχθηκε με χορήγηση βλαβών με καθετήρα ψυχόμενου άκρου, σχηματίζοντας ευρεία κυκλοτερή γραμμή γύρω από το κοινό στόμιο και ενιαία ευρεία κυκλοτερή γραμμή γύρω από τις δεξιές πνευμονικές φλέβες.

70% ελεύθερων από κοιλιακή μαρμαρυγή σε παρακολούθηση 12 μηνών. Επιπρόσθετα, η μελέτη Fire And Ice η οποία συνέκρινε την κατάλυση με υψίσυχνου ρεύμα με την κρουπηξία με μπαλόνι, έδειξε μη κατώτερη της κρουπηξίας στα πλαίσια αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

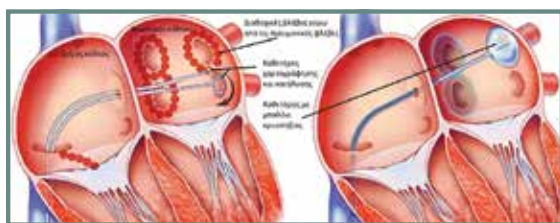
Η κρουπηξία με μπαλόνι έχει σαφώς βραχύτερη καμπύλη εκμάθησης εξασφαλίζοντας πιο πιθανή και καλύτερη αναπαραγωγιμότητα του τελικού επιτυχούς επεμβατικού αποτελέσματος, ιδίως σε λιγότερο έμπειρους ηλεκτροφυσιολόγους. Ωστόσο, η παρουσία δυσμενούς ανατομίας των πνευμονικών φλεβών (π.χ. παρουσία κοινού στομίου ομόπλευρων φλεβών - εικόνα 4), καθώς επίσης η κατάλυση εστιών πέρα από τα στόμια των πνευμονικών φλεβών ή η εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας που απαιτεί χαρτογράφηση ενεργοποίησης, περιορίζει την εφαρμογή αυτής της μεθόδου.

Λιγότερο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι το ενδοσκοπικό σύστημα κατάλυσης με τη χρήση μπαλονιού και ενέργειας laser. Ένα μικροσκοπικό ενδοσκόπιο, μόλις 2F διαμέτρου, επιτρέπει την ενδοσκοπική προβολή, σε πραγματικό χρόνο, των πνευμονικών φλεβών και με τη χρήση ενός ειδικού μπαλονιού (laserballoon) επιτυγχάνεται η ηλεκτρική απομόνωση των πνευμονικών φλεβών.

Νεότερες, πολλά υποσχόμενες, μέθοδοι κατάλυσης αποτελούν συστήματα με μπαλόνι και ενέργεια με υψίσυχνου ρεύμα, οι οποίες θα μπορέσουν να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα της επεμβατικής θεραπείας της κοιλιακής μαρμαρυγής. Τέλος, μια νέα και πολλά υποσχόμενη εναλλακτική πηγή ενέργειας είναι η ηλεκτροδιάτρηση (electroporation). Η μέθοδος αυτή έχει μελετηθεί σε πειραματόζωα με θετικά αποτελέσματα και πρόσφατα δημοσιεύθηκε η πρώτη μελέτη εφαρμογής της στον άνθρωπο.

Κατάλυση πέρα από την απομόνωση των πνευμονικών φλεβών

Στους ασθενείς με εμμένουσα ή μακροχρόνια εμμένουσα



Εικ. 5. Σχηματική απεικόνιση κατάλυσης κοιλιακής μαρμαρυγής. Σχήμα αριστερά: χορήγηση διαδοχικών θερμικών βλαβών (point-by-point) με υψίσυχο ρεύμα, με σχηματισμό ευρείας κυκλοτερούς γραμμής γύρω από κάθε πνευμονική φλέβα με ειδικό καθετήρα κατάλυσης. Ένας πολυπολικός κυκλοτερής καθετήρας έχει τοποθετηθεί εντός της αριστερής κάτω πνευμονικής φλέβας. Στο σχήμα απεικονίζεται και γραμμική κατάλυση του κοιλο-τριγωνικού ισθμού λόγω ιστορικού τυπικού κοιλιακού πτερυγισμού. Σχήμα δεξιά: κατάλυση με τη μέθοδο κρουπηξίας με μπαλόνι. Το μπαλόνι κρουπηξίας έχει τοποθετηθεί στην αριστερή πνευμονική φλέβα και έχουν ήδη χορηγηθεί βλάβες στις δεξιές πνευμονικές φλέβες.

κοιλιακή μαρμαρυγή η ηλεκτρική απομόνωση αρρυθμιολογικών εστιών ακολουθείται συνήθως με συμπληρωματική τροποποίηση του υποστρώματος του αριστερού κόλπου, με στόχο την επίτευξη μεγαλύτερων ποσοτών επιτυχίας διατήρησης φλεβοκομβικού ρυθμού. Η κοιλιακή ίνωση αποτελεί έναν ελκυστικό στόχο κατάλυσης, καθώς έχει ενοχοποιηθεί ότι συμμετέχει στη σύνθετη αλληλεπίδραση διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Για τον λόγο αυτό και στοχεύοντας στην τροποποίηση του υποστρώματος, έχουν δοκιμασθεί διάφορες τεχνικές όπως η κυκλοτερής απομόνωση των ινωτικών περιοχών, η ομογενοποίηση των περιοχών με χαμηλά δυναμικά και η εκλεκτική κατάλυση περιοχών με χαμηλά δυναμικά (εικόνα 6). Ωστόσο, μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν ανωτερότητα επιπρόσθετης κατάλυσης και τροποποίησης του υποστρώματος πέρα από την απομόνωση των φλεβών στους ασθενείς με εμμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή. Στην STAR-AF II, μία πολυκεντρική μελέτη, τυχαιοποιήθηκαν 589 ασθενείς με εμμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή σε τρεις στρατηγικές κατάλυσης:

1. αποκλειστικά μόνο ηλεκτρική απομόνωση των πνευμονικών φλεβών,
2. επιπρόσθετη κατάλυση ειδικών ηλεκτρογραμμάτων (complex fractionated atrial electrograms ή CFAEs) ή
3. επιπρόσθετες γραμμικές καταλύσεις του αριστερού κόλπου.

Σε περίοδο παρακολούθησης 18 μηνών, ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πιο σύμπλοκη στρατηγική κατάλυσης δεν φάνηκε να έχουν κανένα επιπρόσθετο όφελος σε ό,τι αφορά τις υποτροπές της νόσου συγκριτικά με τη μεμονωμένη απομόνωση των φλεβών.

Με βάση τα παραπάνω και την τρέχουσα βιβλιογραφία, η απομόνωση των πνευμονικών φλεβών παραμένει επί του παρόντος η πιο καθοριστική θεραπευτική μέθοδος τόσο για τους ασθενείς με παροξυσμική όσο και για τους

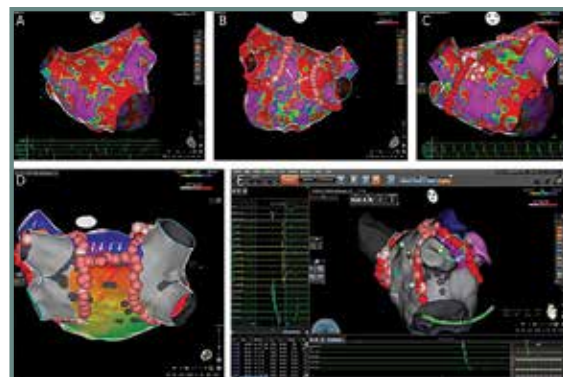
ασθενείς με εμμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή. Χρειάζεται εξατομικευμένη προσέγγιση των ασθενών με εμμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή σε ό,τι αφορά τη στρατηγική κατάλυσης με στόχο την τροποποίηση του αρρυθμιολογικού υποστρώματος, έχοντας πάντα δεδομένη την απομόνωση των φλεβών.

Κίνδυνοι και πιθανές επιπλοκές

Μείζονες επιπλοκές εμφανίζονται περίπου στο 4% των καταλύσεων, πιο συχνά σε ηλικιωμένους, σε γυναίκες, σε ασθενείς με πολύ χαμηλό ή πολύ υψηλό δείκτη μάζας σώματος (BMI) και σε ασθενείς με δομική καρδιοπάθεια. Η περιεπεμβατική θνητότητα είναι εξαιρετικά χαμηλή, υπολογιζόμενη στο 0,1% και σχετίζεται συνήθως με καρδιακό επιπωματισμό, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (0,2%) και σπανίως εμφάνιση κολπο-οισοφαγικού συριγγίου (0,04%). Η επίπτωση καρδιακού επιπωματισμού είναι περίπου 1,3%, σχετίζεται με την πείρα του ηλεκτροφυσιολόγου και στην πλειονότητα των περιπτώσεων αντιμετωπίζεται με επείγουσα περικαρδιοκέντηση.

Ποσοστά επιτυχίας

Τα αναφερόμενα ποσοστά επιτυχίας της επεμβατικής α-



Εικ. 6. Περιστατικό από το τμήμα Επεμβατικής Ηλεκτροφυσιολογίας Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ. Κατάλυση εμμένουσας κοιλιακής μαρμαρυγής σε ασθενή με συνυπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια. Η ηλεκτροανατομική χάρτογράφηση διενεργήθηκε με το σύστημα χάρτογράφησης CARTO και ανέδειξε εκτεταμένες περιοχές χαμηλών δυναμικών ενδεικτικές ίνωσης (ερυθρές περιοχές) τόσο στο πρόσθιο τοίχωμα (Α) όσο και στο οπίσθιο τοίχωμα του αριστερού κόλπου (Β). Μετά την ηλεκτρική απομόνωση των πνευμονικών φλεβών με σχηματισμό ευρέων γραμμών γύρω από τις πνευμονικές φλέβες (βέλη στην εικόνα Β), ακολούθησε η ανίχνευση περιοχών με σύμπλοκα ηλεκτρογράμματα. Στην περιοχή του μεσοκολπικού διαφράγματος καταγράφηκαν κατακερματισμένα ηλεκτρογράμματα και ακολούθησε η κατάλυση της περιοχής (*, εικόνα C) με αποτέλεσμα την οργάνωση της κοιλιακής μαρμαρυγής σε κοιλιακή ταχυκαρδία. Μετά την τεκμηρίωση μακροκυκλώματος γύρω από την οροφή (peritroof reentry) και την αντιμετώπισή του με γραμμική κατάλυση οροφής (εικόνα D), η ταχυκαρδία άλλαξε σε άλλο μακροκύκλωμα επανεισόδου (περιμετρειδικός πτερυγισμός) και αντιμετωπίστηκε με τροποποιημένη πρόσθια γραμμή (**, εικόνα E) με τελικό αποτέλεσμα τον τερματισμό της ταχυκαρδίας και την αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού.

ντιμετώπισης διαφέρουν σημαντικά, ανάλογα με τον τύπο της κολπικής μαρμαρυγής, την τεχνική κατάλυσης, το υπόστρωμα, τη διάρκεια παρακολούθησης και τον ορισμό της υποτροπής. Τα αποτελέσματα επιτυχίας είναι σαφώς ανώτερα στην αντιμετώπιση της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής συγκριτικά με την εμμένουσα και τη μακροχρόνια εμμένουσα και οι υποτροπές αυξάνονται σε μεγαλύτερες περιόδους παρακολούθησης.

Υπολογίζεται ότι το ποσοστό επιτυχίας απομόνωσης πνευμονικών φλεβών σε 5ετή και 10ετή παρακολούθηση, με μία ή περισσότερες επεμβάσεις, είναι κατά προσέγγιση 80% και 60% αντίστοιχα. Για τους ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή, διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από κατάλυση υπολογίζεται 50% με μία επέμβαση και 68% μετά από περισσότερες από μία καταλύσεις.

Συνδυαστική θεραπευτική προσέγγιση της κολπικής μαρμαρυγής

Η κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής δεν θα πρέπει να θεωρείται μεμονωμένη και αυτόνομη θεραπευτική προσέγγιση, αλλά ένας καθοριστικός πυλώνας ενός ολοκληρωμένου θεραπευτικού αλγόριθμου που έχει στόχο την εξάλειψη και καταστολή μηχανισμών της νόσου. Η συνδυαστική θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να περιλαμβάνει την επεμβατική αντιμετώπιση με παράλληλη αλλαγή του τρόπου ζωής και, εφόσον ενδείκνυται, τη συγχορήγηση φαρμακευτικής αγωγής.

Η κατάλληλη αντιμετώπιση καρδιαγγειακών συννοσηπτότων είναι απαραίτητη για την επίτευξη του μέγιστου

οφέλους της κατάλυσης. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε κατάλυση, χρήζουν βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής καρδιακής ανεπάρκειας ώστε να μειωθεί ριζικά η δυσμενής εξέλιξη του αρρυθμολογικού υποστρώματος του κοιλιακού μυοκαρδίου, γεγονός το οποίο αποτελεί παράγοντα υποτροπής κολπικής μαρμαρυγής.

Ομοίως, έχει τεκμηριωθεί ότι το σύνδρομο υπνικής άπνοιας, η υπέρταση, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και η παχυσαρκία είναι παράγοντες που σχετίζονται με την κοιλιακή μαρμαρυγή. Η σωστή διαχείριση συννοσηπτότων και παραγόντων κινδύνου υποτροπής της κοιλιακής μαρμαρυγής σε συνδυασμό με την επεμβατική αντιμετώπισή της είναι σημαντικά στην επίτευξη βέλτιστων αποτελεσμάτων διατήρησης ρυθμού στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή.

Συμπερασματικά, η κατάλυση αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπεία για τους συμπτωματικούς ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, μειώνοντας τη θνητότητα, τις καρδιαγγειακές νοσηλίες και τις υποτροπές της νόσου, με καλύτερα αποτελέσματα από την αντιαρρυθμική αγωγή στη διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού. Η ηλεκτρική απομόνωση των πνευμονικών φλεβών, είτε με υψίσυχο ρεύμα είτε με κρουπηξία, είναι εξίσου αποτελεσματική και καλά τεκμηριωμένη στους ασθενείς με παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή. Ασθενείς με εμμένουσα και μακροχρόνια εμμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή, πέρα από την απομόνωση των φλεβών, μπορεί να επωφεληθούν από πρόσθετες και πιο εκτεταμένες στρατηγικές κατάλυσης.

Abstract

Asvestas D. Invasive treatment of atrial fibrillation. Iatrika Analekta, 2020; 2: 894-899

Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia in clinical practice and is associated with high rates of morbidity and mortality. Paroxysmal atrial fibrillation is the most common type but the incidence of non-paroxysmal AF will likely continue to increase due to population aging and increase of comorbidities. Maintenance of stable sinus rhythm is the treatment target in patients with atrial fibrillation and can be achieved with antiarrhythmic medication and/or catheter ablation. In the past years, catheter ablation has evolved into an effective therapeutic option to achieve freedom of recurrent arrhythmia and relief from symptomatic AF. The aim of this review is to describe the current invasive strategies analyzing the efficacy and the safety of different energy sources and catheter ablation techniques.

Βιβλιογραφία

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016; 18:1.609-1.678.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. *Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study*. *Circulation*. 2014; 129: 837- 847.
3. Asad ZUA, Yousif A, Khan MS, et al. *Catheter Ablation Versus Medical Therapy for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019; 12: e007414.
4. Antti Hakalahti, Fausto Biancari, Jens Cosedis Nielsen, et al. *Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis*. *Europace* 2015; 17: 370-378.
5. Haossaguerre M, Jaos P, Shah DC, et al. *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins*. *N Engl J Med*. 1998; 339: 659-666.
6. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. *2017 HRS/ EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation*. *Heart Rhythm*. 2017; 14: e275-444.
7. Asvestas D, Vlachos K, Bazoukis G, et al. *Left Atrial Voltage Mapping Using a New Impedance-Based Algorithm in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation*. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018; 41: 1.447-1.453.
8. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. *Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation*. *N. Engl. J. Med*. 2006; 354: 934-941.
9. Neuzil P, Reddy VY, Kautzner J, et al. *Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: results from the EFFICAS I study*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013; 6: 327-333.
10. Rottner L, Fink T, Heeger CH, et al. *Is less more? Impact of different ablation protocols on periprocedural complications in second-generation cryoballoon based pulmonary vein isolation*. *Europace*. 2017; 20: 1.459-1.467.
11. Reissmann B, Budelmann T, Wissner E, et al. *Five-year clinical outcomes of visually guided laser balloon pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation*. *Clin Res Cardiol*. 2018; 107: 405-412.
12. Reddy VY, Koruth J, Jais P, et al. *Ablation of Atrial Fibrillation With Pulsed Electric Fields: An Ultra-Rapid, Tissue-Selective Modality for Cardiac Ablation*. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018; 4: 987-995.
13. Tzeis S, Luik A, Jilek C, et al. *The modified anterior line: an alternative linear lesion in perimitral flutter*. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21: 665-670.
14. Xintarakou A, Tzeis S, Psarras S, et al. *Atrial fibrosis as a dominant factor for the development of atrial fibrillation: facts and gaps*. *Europace* 2020; 3: 342-351.
15. Tzeis S, Asvestas D, Vardas P. *Atrial Fibrosis: Translational Considerations for the Management of AF Patients*. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019; 8: 37-41.
16. Kottkamp H, Berg J, Bender R, et al. *Box Isolation of Fibrotic Areas (BIFA): A Patient-Tailored Substrate Modification Approach for Ablation of Atrial Fibrillation*. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016; 27: 22-30.
17. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, et al. *Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources*. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 628-636.
18. Fink T, Schluter M, Heeger CH, et al. *Stand-alone pulmonary vein isolation versus pulmonary vein isolation with additional substrate modification as index ablation procedures in patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: the randomized Alster-Lost-AF Trial (Ablation at St. Georg Hospital for Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation)*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017; 10: e005114.
19. Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. *Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation*. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1.812-1.822.
20. Vogler J, Willems S, Sultan A, et al. *Pulmonary vein isolation versus defragmentation: the CHASE-AF clinical trial*. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66: 2.743-2.752.
21. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, et al. *Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation*. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 32-38.
22. Tilz RR, Heeger CH, Wick A, et al. *Ten-year clinical outcome after circumferential pulmonary vein isolation utilizing the Hamburg approach in patients with symptomatic drug-refractory paroxysmal atrial fibrillation*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018; 11: e005250.
23. Ouyang F, Tilz R, Chun J, et al. *Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up*. *Circulation*. 2010; 122: 2.368-2.377.
24. Brooks S, Metzner A, Wohlmuth P, et al. *Insights into ablation of persistent atrial fibrillation: lessons from 6-year clinical outcomes*. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018; 29: 257-263.
25. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. *Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study*. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 64: 22-31.



ΜΗΤΕΡΑ. ΦΡΟΝΤΙΖΕΙ ΓΙΑ ΟΛΟΥΣ!

Η φροντίδα και η παροχή υψηλού επιπέδου ιατρικών και νοσηλευτικών υπηρεσιών, αποτελούν τον πρωτεύοντα στόχο για το ΜΗΤΕΡΑ.

Διαθέτει τρεις κλινικές, τη Μαιευτική / Γυναικολογική, την Παιδιατρική και τη Γενική Κλινική, προσφέροντας ολοκληρωμένες υπηρεσίες Υγείας στη Γυναίκα, το Παιδί και την Οικογένεια, με σεβασμό και υπευθυνότητα.

Στο ΜΗΤΕΡΑ λειτουργούν πλήρως οργανωμένα τμήματα, ειδικές μονάδες, εξωτερικά ιατρεία καθώς και διαγνωστικά εργαστήρια, που παρέχουν ολοκληρωμένες ιατρικές υπηρεσίες, με συνεργάτες-ιατρούς όλων των ειδικοτήτων.

mitera.gr



Μαιευτική/
Γυναικολογική
Κλινική



Παιδιατρική
Κλινική



Γενική
Κλινική