

ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Δ' Τεύχος 19 Ιούλιος 2020 - Μάρτιος 2021



Αφιέρωμα στις παθήσεις των ενδοκρινών αδένων

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

Επιδοφόρος Δουράτσος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,

Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΛΗΤΩ

Γεώργιος Καλλιπολίτης

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,

Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΜΗΤΕΡΑ

Βασίλειος Πρασόπουλος

Πυρηνικός Ιατρός

Ελευθερία Κρικέλη

Παθολόγος, Διευθύντρια

Α' Παθολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

Μένη Σακλαμάκη - Κοντού

Νεογνολόγος Παιδίατρος, Διευθύντρια Μονάδας

Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών ΜΗΤΕΡΑ

Διευθυντής Σύνταξης

Δημήτρης Λινός

Χειρουργός, Διευθυντής Χειρουργικής

Κλινικής Ομίλου

(dlinos@hms.harvard.edu)

Βοηθοί Διευθυντή Σύνταξης

Ευθύμιος Πούλιος

Χειρουργός ΥΓΕΙΑ

(efthimis.poulios@gmail.com)

Ιωάννης Πατούλης

Χειρουργός του ΥΓΕΙΑ

(ipatoulis@hygeia.gr)

Εμμανουήλ Δ. Παπαδόκης

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.letow.gr

Εκδότης

Media2day Εκδοτική Α.Ε.

Υπεύθυνος

Χρήστος Ζαρίφης (zarifis@media2day.gr)

Δημιουργική

Τάσος Λοβέρδος, Άντζελα Σοφιανοπούλου

Παραγωγή

MEDIA2DAY ΕΚΔΟΤΙΚΗ Α.Ε.

Παπανικολή 50, Χαλάνδρι 15232

Τηλ.: 210 6856120 | fax: 210 6843704

Άρθρα

904

Σύγχρονες εξελίξεις
στις παθήσεις θυρεοειδούς
Βενετσάνα Ε. Κυριαζοπούλου

906

Υπερηχογράφημα θυρεοειδούς αδένου
(Bmode, Color Doppler, Ελαστογραφία)
Γεώργιος Ζαχαρόπουλος

910

Παθήσεις του θυρεοειδούς στα παιδιά
Μαρία Καραντζα-Χαρώνη

913

Ελάχιστη επεμβατική μη ενδοσκοπική
θυρεοειδεκτομή - MINET
Ευθύμιος Πούλιος

917

Οι παραλύσεις των φωνητικών χορδών
στη χειρουργική του θυρεοειδούς αδένου
Λουκάς Πρέζας

924

Σύγχρονη αντιμετώπιση αναπλαστικού
καρκίνου θυρεοειδούς
Στέφανος Λαμπρόπουλος

927

Τυχαίως ανευρεθέντα μορφώματα
επινεφριδίων (τυχαιώματα επινεφριδίων)
Ευαγγελίνα Βασιλάτου

931

Αρτηριακή υπέρταση και πρωτοπαθής
αλδοστερονισμός
Δημοσθένης Γ. Κατρίτσος
Σωκράτης Κοροβέσιος

934

Φαιοχρωμοκύττωμα
και παραγαγγλίωμα: σπάνιοι όγκοι
υψηλής κλινικής σημασίας
Νεκταρία Παπαδοπούλου

937

Επεμβατική ακτινολογία επινεφριδίων
Μιχαήλ Γλυνός

941

Όγκοι καρδιάς και το Σύνδρομο Carney
Γρηγόρης Παττάκος

943

Οστική νόσος στον πρωτοπαθή
υπερπαραθυρεοειδισμό
Σάββας Γεώργιος Σουρμελής

946

Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
Αγγελική Παναγιώτου
Χρήστος Ιατρού

949

Καρκινοειδή (νευροενδοκρινείς όγκοι)
Απόστολος Νταϊλιάνης
Παντελής Καρατζάς

952

Χειρουργική θεραπεία
νευροενδοκρινών όγκων παγκρέατος
Γρηγόριος Τσιώτος
Νικηφόρος Μπαλλιάν

952

Ομιλος Υγεία -Συνέδρια

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 επαγγελμάτων. 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 κορμό του περιοδικού αποτελούν οι ανακοινώσεις περιπτώσεων, οι σύντομες ανασκοπήσεις, τα επίκαιρα θέματα. Δεκτές, επίσης, διδακτικές απεικονίσεις, κουίζ, 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, Φλέμιγγκ 15, Τ.Κ.15123, Μαρousi, 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

Τα «Ιατρικά Ανάλεκτα» συνεχίζουν την παρουσία τους στη Διαρκή Ιατρική Εκπαίδευση της χώρας μας για τους λειτουργούς υγείας, αλλά και για όσους θέλουν έγκριτη και σύγχρονη πληροφόρηση σε διάφορα ιατρικά θέματα. Η λέξη «ανάλεκτα» σημαίνει «συλλογή εκλεκτών κειμένων». Διεθνώς, ο όρος Analects έχει την ίδια σημασία, με πιο γνωστά τα «Analects of Confucius».

Ευχαριστώ τους αξιότιμους συνάδελφους που παρέδωσαν τα δικά τους «εκλεκτά κείμενα» στο τεύχος αυτό, το οποίο επικεντρώνεται στις παθήσεις των ενδοκρινών αδένων. Οι παθήσεις του θυρεοειδούς, των παραθυρεοειδών, των επινεφριδίων, της ενδοκρινικής μοίρας του παγκρέατος, αφορούν ένα συνεχώς αυξανόμενο ποσοστό των ασθενών με άλλες συννοσηρότητες, όπως υπέρταση, ταχυκαρδίες, παχυσαρκία, οστεοπόρωση, νεφρολιθίαση. Σχεδόν όλες οι ιατρικές ειδικότητες εμπλέκονται με τις παθήσεις των ενδοκρινών αδένων, όπως είναι εμφανές και από την προσφορά των συγγραφέων αυτού του τεύχους.

Η Συντακτική Επιτροπή περιμένει κείμενά σας για τα επόμενα τεύχη των «Ιατρικών Αναλέκτων», που θα καλύπτουν θέματα των δικών σας ακαδημαϊκών ενδιαφερόντων. Η συμμετοχή όλων στην ευκαιρία που μας δίνεται από τον Όμιλο για να δημοσιεύεται ο επιστημονικός λόγος, και η παρουσία μας στην κοινωνία είναι απαραίτητα για τη συνεχή αναβάθμιση της ποιότητας των «Ιατρικών Αναλέκτων».

Περισσότερες πληροφορίες για τη δική σας συνεισφορά, στο e-mail k.vasilaki@hygeia.gr και στο τηλέφωνο 210 6867007.

Σας περιμένουμε και σας ευχαριστούμε εκ των προτέρων

Δημήτρης Λινός
Διευθυντής Σύνταξης
Ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ
Διευθυντής Ακαδημαϊκών Υποθέσεων Ομίλου ΥΓΕΙΑ
Διευθυντής Χειρουργικής Κλινικής Ομίλου ΥΓΕΙΑ

Σύγχρονες εξελίξεις στις παθήσεις θυρεοειδούς

Βενετσάνα Ε. Κυριαζοπούλου

Ενδοκρινολόγος - Διαβητολόγος, Ομ. Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Πατρών,

Διευθύντρια Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού Ομίλου ΥΓΕΙΑ

vkryiazopoulou@upatras.gr

Τα νοσήματα του θυρεοειδούς αδένα αφορούν σε όλες τις ηλικίες, σε διαταραχές της δομής του αδένα, της λειτουργίας του ή και των δύο, με συστηματικές συχνά εκδηλώσεις. Εξαιτίας της συστηματικής εκδήλωσής τους μπορεί να διαλάθουν της διάγνωσης, διότι οι ασθενείς απευθύνονται σε ιατρούς άλλων ειδικοτήτων και χρειάζεται υψηλός δείκτης υποψίας όλων, για να έχουμε έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση από τον ειδικό. Τονίζω ότι, στη μεγάλη πλειονότητα, τα θυρεοειδικά νοσήματα αντιμετωπίζονται επιτυχώς.

Διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας / Υπερ-υποθυρεοειδισμός, λανθάνουσες μορφές

Εστιάζω σε εκδηλώσεις συστηματικές, πέραν της κλασικής συμπτωματολογίας, λόγω περιορισμού του κειμένου. Η μέτρηση ρουτίνας των θυρεοειδικών ορμονών προλαμβάνει τις ακραίες κλινικές εκδηλώσεις θυρεοτοξίκωσης και βαρύ υποθυρεοειδισμό, στις οποίες δεν θα αναφερθώ. Άλλωστε, τα βασικά δεδομένα δεν έχουν αλλάξει. Εστιάζω σε εκδηλώσεις συστηματικές που χρειάζονται προσοχή και αντιμετώπιση και αφορούν την καθ' ημέρα κλινική πράξη.

Θυρεοειδική δυσλειτουργία και καρδιά

Η παρέμβαση της θυρεοειδικής δυσλειτουργίας στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι από ετών γνωστή. Κλινικά, τόσο ο υπερθυρεοειδισμός όσο και ο υποθυρεοειδισμός μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν καρδιαγγειακές διαταραχές, όπως κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες, αθηρωματογόνο νόσο, διαλιπιδαιμία, καρδιακή ανεπάρκεια, αυξάνοντας τον κίνδυνο νοσηρότητας αυτών των ασθενών. Αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι και οι λανθάνουσες μορφές θυρεοειδικής δυσλειτουργίας επηρεάζουν την καρδιαγγειακή λειτουργία. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στις μεγάλες ηλικίες, όπου τα συμπτώματα της θυρεοειδικής δυσλειτουργίας είναι άτυπα, ενώ επιβαρύνεται το καρδιαγγειακό σύστημα. Χρειάζονται σαφείς οδηγίες για τον προσδιορισμό θυρεοειδικών ορμονών στα άτομα μεγάλης ηλικίας και στους πάσχοντες από νοσήματα του καρδιαγγειακού. Συστηματικός έλεγχος χρειάζεται στα άτομα που λαμβάνουν αμιοδαρόνη ή υπόκεινται σε στεφανιογραφία,

λόγω λήψης ικανής ποσότητας ιωδιούχων σκευασμάτων, ιδιαίτερα αν εμφανίζουν στο ιστορικό τους αυτοάνοσο θυρεοειδικό νόσημα. Ο έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας κρίνεται απαραίτητος στην καθ' ημέρα κλινική, απεικονιστική ή παρεμβατική ιατρική πράξη, προ και μετά τη χρήση ιωδιούχων σκευασμάτων. Λίγες μελέτες υπάρχουν για την επίδραση της Covid-19 στη θυρεοειδική λειτουργία, αλλά και στο ενδεχόμενο πρόκλησης υποξείας θυρεοειδίτιδας, όπως συμβαίνει με άλλους ιούς. Προς το παρόν τα δεδομένα της θυρεοειδικής δυσλειτουργίας αφορούν στο γνωστό σύνδρομο «sick euthyroid» syndrome, που παρατηρείται γενικά σε βαριά πάσχοντες.

Θυρεοειδής και κύηση

Οι θυρεοειδικές ορμόνες παίζουν κριτικό ρόλο στη φυσιολογική έκβαση της κύησης και στην ανάπτυξη του εμβρύου. Ο ευθυρεοειδισμός κρίνεται σημαντικός παράγοντας γονιμότητας. Η παρακολούθηση της θυρεοειδικής λειτουργίας με προσδιορισμό TSH, FT4 αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων είναι απαραίτητη στην αρχή της κύησης και σε τακτά, χρονικά διαστήματα στη διάρκειά της, εξατομικευμένα, ανάλογα με την προϋπάρχουσα της κύησης ή μη θυρεοειδική νόσο.

Υποξεία θυρεοειδίτις de Quervain

Φλεγμονώδης πάθηση του θυρεοειδούς, ιογενούς αιτιολογίας, με θορυβώδη κλινική εικόνα τις περισσότερες φορές, που παραπεμπει σε βαρύ νόσημα χωρίς να είναι. Στην τυπική μορφή της εμφανίζεται με πυρετό υψηλό, άλγος στη περιοχή του ενός λοβού του θυρεοειδούς, με μετανάστευση και στον άλλο λοβό, τυπική ευαισθησία στην ψηλάφηση του θυρεοειδούς, σημεία θυρεοτοξίκωσης, λευκοκυττάρωση, υψηλή ΤΚΕ. Η διάγνωση τίθεται με σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς, όπου παρατηρείται μηδενική πρόσληψη και, επί δυσκολίας στη διάγνωση, FNA θυρεοειδούς. Αντιμετωπίζεται με ασπιρίνη και επί αποτυχίας με κορτικοειδή. Την αναφέρω ιδιαίτερα διότι είναι συχνό νόσημα, συχνά δημιουργεί διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα στην παθολογία και έχει αργή αποθεραπεία. Επισημαίνω το γεγονός ότι συμβαίνει κυρίως σε νέα άτομα και πρέπει να αποκλείεται

η εγκυμοσύνη προ του σπινθηρογραφήματος. Σε πρόσφατη δημοσίευση, επιστάται η προσοχή για πιθανή εκδήλωση υποξείας θυρεοειδίτιδας μετά από προσβολή Covid-19.

Οζώδης βρογχοκίλη

Μεγάλος αριθμός ατόμων εμφανίζει διαταραχή της δομής του θυρεοειδούς (βρογχοκίλη) υπό μορφή απλής βρογχοκίλης, οζώδους βρογχοκίλης με μονήρη ή πολλαπλούς όζους, ευθυρεοειδική, τοξική ή αυτόνομη στο πλαίσιο αυτοανοσίας. Η διαφορετική εκδήλωση μεταξύ των πληθυσμών πιθανά οφείλεται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η ανεπάρκεια ιωδίου φαίνεται μακράν ο πιο σημαντικός παράγοντας. Η οζώδης βρογχοκίλη κυρίως εμφανίζεται σε ιωδοπενικές περιοχές. Από κλινικοεργαστηριακής άποψης και αντιμετώπισης, σημασία έχουν τα ακόλουθα, τα οποία εξεταστικούνται.

- ▶ Ορμονικός έλεγχος θυρεοειδούς και έλεγχος παραθυρεοειδικής λειτουργίας.
- ▶ Αντιμετώπιση της λειτουργικής διαταραχής, αν υπάρχει.
- ▶ Κλινική εκτίμηση των όζων.
- ▶ Λεπτομερής έλεγχος των όζων με υπερήχους (προσδιορισμό μεγέθους, μορφολογίας, αγγείωσης, ύπαρξη αποπιτανώσεων και μεγέθους αυτών) και υπερήχους παρα-

θυρεοειδών αδένων. Υπάρχει πιθανότητα να πρόκειται για ενδοθυρεοειδικό αδένωμα παραθυρεοειδούς.

▶ Κατά την κρίση του θεράποντος, FNA των όζων. Δείγμα από FNA για έλεγχο μοριακών γενετικών δεικτών (Molecular FNA cytology diagnosis)

Η αντιμετώπιση εξατομικεύεται ανάλογα με τα αποτελέσματα των ορμονών και κυτταρολογικής εξέτασης, ηλικίας του ασθενούς, φύλου, κληρονομικού και ατομικού αναμνηστικού (π.χ. ακτινοβολία στην περιοχή του τραχήλου) συνοδών νοσημάτων και ευρημάτων στην κλινική εξέταση.

CA θυρεοειδούς

Ο καρκίνος θυρεοειδούς, ανάλογα με την παθολογοανατομική διάγνωση, αποτελεί εν ολίγοις αντιμετωπίσιμη κατάσταση και δεν πρέπει να αγχώνει τους ασθενείς. Σημασία έχει η επιμέρους αξιολόγηση των ευρημάτων και η έγκαιρη ολική θυρεοειδεκτομή. Με την πάροδο των χρόνων επιβεβαιώνεται η καλοήθης πορεία των ασθενών, γεγονός που οδηγεί σε πλέον ήπιες οδηγίες από αρμοδίου φορέα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Νομίζω ότι δεν χρειάζεται να επεκταθώ περισσότερο στο θέμα διότι αφενός αφορά τους ειδικούς που ασχολούνται με τη θεραπεία του, αφετέρου η αντιμετώπιση εξατομικεύεται.

Abstract

Kyriazopoulou V. Modern developments in thyroid diseases. Iatrika Analekta, 2021: 19; 904-905

Thyroid function is essential for growth, neuronal development, reproduction and regulation of energy metabolism. Thyroid diseases are common conditions with potentially devastating health consequences that affect all populations worldwide. Iodine nutrition is a key determinant of thyroid disease risk; however, other factors, such as ageing, smoking status, genetic susceptibility, ethnicity, endocrine disruptors and the advent of novel therapeutics, including immune checkpoint inhibitors, also influence thyroid disease epidemiology. In the developed world, the prevalence of undiagnosed thyroid disease is likely falling owing to widespread thyroid function testing and relatively low thresholds for treatment initiation. In case of the novel coronavirus disease Covid-19, there are no data available currently to suggest that patients with AITD remain at higher risk of Covid-19, and it seems likely that most asymptomatic and mildly affected patients should be treated as in normal times. While the risks of anti-thyroid drugs remain, they are probably not directly germane to such patients who should be managed in the usual manner. In patients severely affected by Covid-19, changes in thyroid function may relate to a 'sick euthyroid' syndrome, but there may be specific thyroid-related damage which requires further investigation. Further information regarding Covid-19 and thyroid patients has just been published in ETA Public Health Board statement.

Βιβλιογραφία

1. Williams Textbook of Endocrinology.
2. Cappola AR, et al. *Thyroid and Cardiovascular Disease: Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment*. Thyroid 2019; 6: 29.
3. Visser WE, et al. *Interpretation of thyroid function tests during pregnancy*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020; 34: 101431.
4. Brancatella A, Ricci D, Viola N, et al. *Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection*. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105.
5. Carle A, et al. *Epidemiology of nodular goitre. Influence of iodine intake*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014; 28: 465-47.
6. Wartofsky L, et al. *2015 ATA Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. Thyroid, 2016; 26.

Υπερηχογράφημα θυρεοειδούς αδένος (Bmode, Color Doppler, Ελαστογραφία)

Γεώργιος Ζαχαρόπουλος

Ακτινολόγος, Διευθυντής Τμήματος Γενικών Υπερήχων, Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου ΥΓΕΙΑ

g.zacharopoulos@hygeia.gr

Το υπερηχογράφημα είναι η εξέταση εκλογής για την απεικόνιση του θυρεοειδούς αδένος. Είναι πολύ ευαίσθητο στην ανίχνευση και τον χαρακτηρισμό των εστιακών βλαβών και στην ανάλυση των διάχυτων θυρεοειδικών νόσων. Έτσι είναι χρήσιμο στην ακριβή διαφοροδιάγνωση καλοήθων από κακοήθεις βλάβες και τη λήψη κατάλληλων θεραπευτικών αποφάσεων.

Ενδείκνυται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για:

- ▶ Όλα τα άτομα με ψηλαφητό θυρεοειδικό όζο ή βρογχοκίλη.
- ▶ Τα άτομα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη κακοήθειας.
- ▶ Ασθενείς με τραχηλική λεμφαδενοπάθεια ύποπτη κακοήθειας.
- ▶ Παρακολούθηση γνωστών όζων θυρεοειδούς.

Δεν ενδείκνυται σε άτομα με φυσιολογική ψηλάφηση θυρεοειδούς και χαμηλού κινδύνου για θυρεοειδικό καρκίνο.

Φυσιολογική εικόνα, διάχυτη και εστιακή θυρεοειδική βλάβη στο Bmode και Color Doppler υπερηχογράφημα

Ο φυσιολογικός θυρεοειδής αδένος απαρτίζεται από δύο λοβούς και μία γέφυρα παρεγχύματος, τον ισθμό. Φυσιολογικά ευρίσκεται προσθίως και πλάγια από κάθε πλευρά της ανώτερης τραχείας, με κάθε λοβό κείμενο μεταξύ τραχείας και καρωτίδας και έσω σφαγίτιδας. Ο ανώτερος οισοφάγος εντοπίζεται όπισθεν του αριστερού θυρεοειδικού λοβού. Το μέγεθος του θυρεοειδούς ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και τη σωματική διάπλαση. Στους ενήλικες κυμαίνεται από 40 ως 60 χιλιοστά σε μήκος και 13 ως 18 χιλιοστά σε προσθιοπίσθια διάμετρο. Ο όγκος του αδένος υπολογίζεται από τις τρεις διαστάσεις κάθε λοβού με τον τύπο $V = \text{Εγκάρσια} \times \text{Προσθιοπίσθια} \times \text{Επιμήκης} \times 0,523$. Φυσιολογικά κυμαίνεται από 10 ως 15 ml στις γυναίκες και 12 ως 18 ml στους άνδρες. Η ηχοδομή του παρεγχύματος είναι φυσιολογικά ομοιογενώς κοκκώδης ή ως υφή θαμβής υάλου.

Είναι πιο ηχογενής από τους περιβάλλοντες μύς και όμοιες ηχογένειας με αυτή των παρωτίδων.

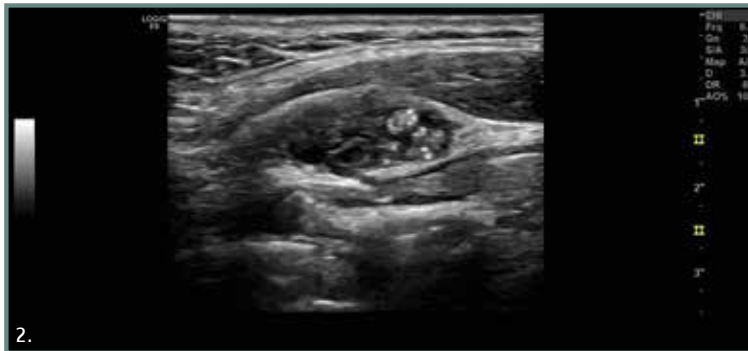
Οι διάχυτες θυρεοειδοπάθειες περιλαμβάνουν μια ευρεία δέσμη παθολογικών οντοτήτων. Η πλέον συχνή είναι η Αυτοάνοσος Θυρεοειδική Νόσος και σε αυτήν πιο συχνές είναι η Θυρεοειδίτιδα Hashimoto και η Νόσος του Grave. Στην Αυτοάνοσο Θυρεοειδοπάθεια, το μέγεθος, η ηχοδομή και η αγγείωση του αδένος ποικίλλουν ανάλογα με την πορεία και τις παθολογοανατομικές μεταβολές. Έτσι, ο αδένος μπορεί να είναι διάχυτα διογκωμένος ή φυσιολογικού μεγέθους ή ελαττωμένου μεγέθους στα τελικά στάδια ατροφίας. Τα όρια του οργάνου είναι ανώμαλα λοβωτά. Το παρέγχυμα μπορεί να εμφανίζει ετερογένεια με μειωμένη ή αυξημένη ηχογένεια με συνολικά «τραχεία» εμφάνιση με μικροόζους 1-7 χιλιοστών που περιβάλλονται από ηχογενείς ινωτικές δέσμες.

Στο έγχρωμο Doppler αρχικά αναδεικνύεται αυξημένη αγγείωση. Στα απώτερα στάδια ατροφίας υπάρχει πτωχή αγγείωση ή απουσία αγγείωσης. Στη Νόσο του Grave μπορεί να εμφανίζεται η χαρακτηριστική εικόνα που συνηθίζεται να αποδίδεται με τον όρο «thyroid Inferno» λόγω της υπερβολικής υπεραιμίας και των αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών.

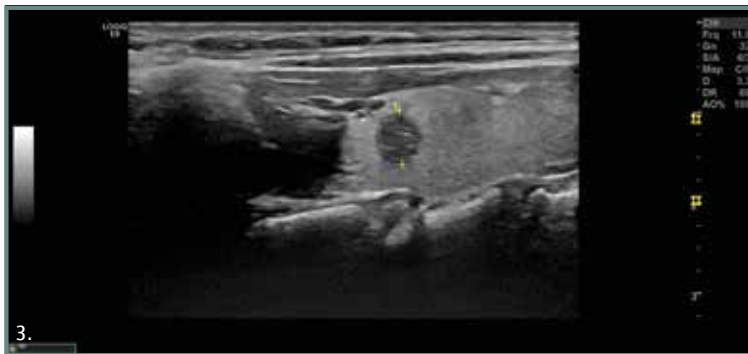
Οι εστιακές βλάβες του θυρεοειδούς είναι συχνές. Αναφέρεται ότι το 50% των θυρεοειδών αδένων σε νεκροψίες



Εικ. 1. Αποπιτανωμένος όζος.



Εικ. 2. Διπλημένους τραχηλικούς λεμφαδένους.



Εικ. 3. Θηλώδες καρκίνος.

στον γενικό πληθυσμό εμφανίζουν όζους.

Οι καλοήθειες όζοι περιλαμβάνουν τις κύστεις ή ψευδοκύστεις, την πολυοζώδη βρογχοκήλη, τους υπερπλαστικούς αδενωμάτων όζους και τα αδενώματα. Οι περισσότερες κυστικές βλάβες προέρχονται από εκφύλιση υπερπλαστικών όζων. Κυστικές βλάβες με υψηλό κολλοειδές περιεχόμενο εμφανίζουν υπερηχογενείς εστίες με χαρακτηριστική «ουρά» (comet tail sign). Το 20% των κυστικών βλαβών εμφανίζουν μακροαποτιτανώσεις, οι οποίες θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκονται από τις πολλαπλές μικροαποτιτανώσεις, ειδικά σε διογκωμένους αδένες που υποσημαίνουν πιθανή κακοήθεια. Οι καλοήθειες συμπαγείς όζοι είναι ισο- ή υπερηχογενείς, καλώς αφορισζόμενοι με υπόηχη άλω. Οι αδενωμάτωδεις όζοι είναι υποηχογενείς καλώς αφορισζόμενοι και, ως προαναφέρεται, μπορεί να εμφανίζουν κυστική εκφύλιση. Υπεραγγείωση των όζων στο έγχρωμο Doppler παριστά συνήθως λειτουργική αυτονομία αλλά δεν συσχετίζεται πάντα με υπερδραστικότητα του αδένος.

Οι κακοήθειες βλάβες περιλαμβάνουν το θηλώδες καρκίνωμα (ο πιο συχνός, 80%, θυρεοειδικός καρκίνος), το θυλακιώδες καρκίνωμα, το αναπλαστικό καρκίνωμα, το μυελοειδές καρκίνωμα, το λέμφωμα και τις μεταστάσεις.

Το θηλώδες καρκίνωμα εμφανίζει έντονη υποηχογένεια με εσωτερική ετερογένεια, αποτιτανώσεις και ανώμαλο σχήμα. Εμφανίζει επίσης μεγαλύτερη προσθιοπίσθια διάμετρο έναντι της εγκάρσιας.

Το θυλακιώδες καρκίνωμα μπορεί να είναι ισο- ή μέτρια υπερηχογενές και μπορεί να εμφανίζει περιφερική άλω με στρογγυλό ή ωοειδές σχήμα.

Το αναπλαστικό καρκίνωμα, ένας λιγότερο συχνός, αλλά πολύ επιθετικός όγκος, συναντάται συνήθως σε γυναίκες προχωρημένης ηλικίας, εμφανίζει έντονη υποηχογένεια, διάχυτη επέκταση στο σύνολο του λοβού, ασαφή όρια, λεμφαδενικές μεταστάσεις, εξωκαψική διασπορά και διήθηση αγγείων.

Το μυελοειδές καρκίνωμα είναι υποηχογενής όζος με ηχογενείς εναποθέσεις αμυλοειδούς ή αποτιτανώσεις. Περιστασιακά εμφανίζεται επιθετικό.

Οι θυρεοειδικοί καρκίνοι μπορεί να εμφανίζουν αποδιοργανωμένη χαστική αγγείωση στο έγχρωμο Doppler, αν και τα δεδομένα παραμένουν αντιφατικά σχετικά με τη διαγνωστική χρησιμότητα της αγγείωσης των όγκων.

Το λέμφωμα και οι μεταστάσεις έχουν μη ειδική εικόνα στο κλασικό υπερηχογράφημα.

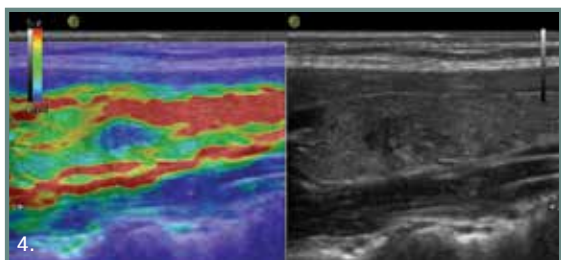
Ελαστογραφία Θυρεοειδούς (Strain και Shear Wave/SWE)

Η αρχική ελαστογραφική τεχνική που είναι εγκατεστημένη στα περισσότερα εμπορικά διαθέσιμα μηχανήματα είναι η ελαστογραφία συμπίεσης ή Strain ελαστογραφία. Πιο πρόσφατη είναι η εφαρμογή της ελαστογραφίας διασυστικού κύματος, Shear Wave Elastography ή SWE ελαστογραφία.

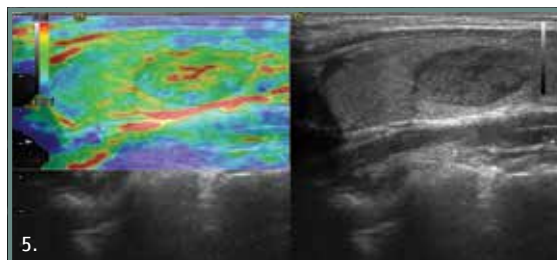
Η Strain ελαστογραφία εφαρμόζεται είτε ως ημιποσοτική μέθοδος με τη χρήση διαφόρων κλιμάκων βαθμονόμησης της σκληρότητας των ιστών, με χρωματικούς χάρτες κωδικοποίησης πέντε, τεσσάρων ή δύο βαθμίδων, ή ως μέθοδος υπολογισμού του λόγου σκληρότητας (Strain Ratio) των εστιακών βλαβών έναντι αυτού του περιβάλλοντος παρεγχύματος ή των παρακειμένων μυών.

Η ποσοτική μέθοδος της SWE ελαστογραφίας χρησιμοποιεί κυρίως τις τεχνικές της σημειακής ή Point SWE ή της 2D SWE. Οι μελέτες όζων με SWE περιλαμβάνουν ως τώρα βλάβες 0,2-7,1 cm και οι περισσότερες σε θηλωματώδη καρκινώματα.

Γενικώς, οι χρόνιες θυρεοειδίτιδες και οι κακοήθειες όγκοι αυξάνουν διαχύτως ή εστιακά τη σκληρότητα του θυρεοειδικού ιστού. Όμως αρκετές μελέτες έχουν δείξει



Εικ. 4. Κακοήθης βλάβη αποκωδικοποιείται σε σκληρό ιστό στον ελαστογραφικό έλεγχο.



Εικ. 5. Καλοήθης βλάβη αποκωδικοποιείται σε μαλακό ιστό στον ελαστογραφικό έλεγχο.

ότι όγκοι πέραν του θηλωματώδους καρκίνου μπορεί να έχουν ελαττωμένη σκληρότητα.

Δεν υπάρχει ως τώρα συνολική συμφωνία για τα φυσιολογικά όρια τιμών του Strain Ratio. Προτεινόμενες τιμές για καλοήθειες είναι το 1,5 και το 5 για κακοήθειες. Μετα-ανάλυση δημοσιεύσεων από το 2007 ως το 2016 δείχνει μια συνολική ευαισθησία της Strain ελαστογραφίας στην ανίχνευση θυρεοειδικών όγκων στο 84%. Η συνολική ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια φθάνει το 90% και 94% αντίστοιχα.

Η χρήση της SWE ελαστογραφίας εμφανίζει ως τώρα μεγάλο εύρος φυσιολογικών τιμών με συνέπεια να μη υπάρχει ακόμη καθιερωμένο όριο φυσιολογικών τιμών. Πρόσφατη μετα-ανάλυση παρουσιάζει ικανοποιητική διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου, αλλά μέτρια ευαισθησία και ειδικότητα.

Ως τώρα οι κατευθυντήριες οδηγίες από τις αμερικανικές και κορεατικές επιστημονικές ενώσεις δεν θεωρούν την εκτίμηση της σκληρότητας των βλαβών ως δείκτη κακοήθειας. Από την άλλη πλευρά τα συστήματα ταξινόμησης TIRADS από την Ευρωπαϊκή Ένωση και τη Γαλλία περιλαμβάνουν την ελαστογραφία ως συμπληρωματικό εργαλείο στην μελέτη των θυρεοειδικών όζων.

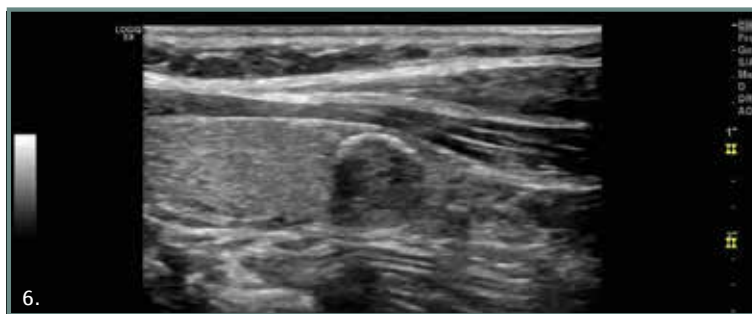
Σύστημα TIRADS

Παρομοίως προς το σύστημα ταξινόμησης και διαχείρισης των όγκων του μαστού BIRADS, έχει αναπτυχθεί μια συστηματική προσέγγιση των θυρεοειδικών όζων για επιλογή αυτών που ενδείκνυται να παρακεντηθούν. Ονομάζεται TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) και υπάρχουν διάφορες εκδοχές και εκδόσεις του από τις κλινικές και απεικονιστικές επιστημονικές εταιρείες. Από τους περισσότερους απεικονιστές γίνεται χρήση της έκδοσης του American College of Radiology (ACR) και μπορεί να το δει κανείς εδώ: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/TI-RADS>.

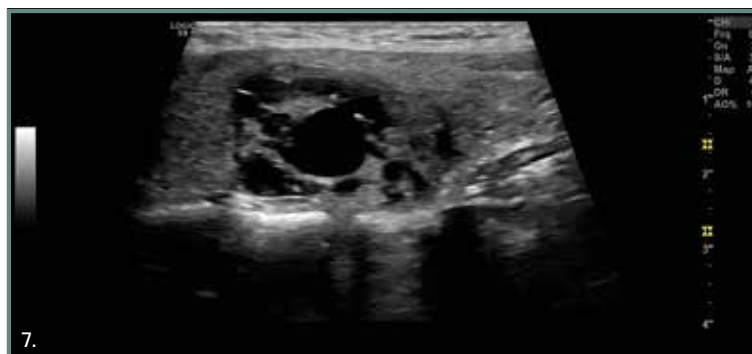
Λόγω της πολυπλοκότητας των περισσότερων συστημάτων TIRADS, οι Kwak et al το 2011 εισήγαγαν μια συνοπτική πρακτική μορφή TIRADS 6 βαθμίδων:

1. Φυσιολογικός αδένος.
2. Βλάβη με τυπικά καλοήθεις χαρακτήρες.
3. Πιθανώς καλοήθης βλάβη.
4. Ύποπτη για κακοήθεια βλάβη (4a ένας ύποπτος χαρακτήρας, 4b δύο χαρακτήρες, 4c τρεις ή τέσσερις χαρακτήρες).
5. Πιθανώς κακοήθης βλάβη (5 χαρακτήρες).
6. Αποδεδειγμένη ιστολογικά κακοήθεια.

Οι 5 κακοήθεις χαρακτήρες είναι: συμπαγής σύσταση, έντονη υποηχογένεια, ανώμαλη ή λοβωτή παρυφή του όζου, μικροασβεστώσεις και μεγαλύτερη προσθιοπίστια διάμετρος έναντι της εγκάρσιας.



Εικ. 6. Κυκλοτερής αποτίπνωση σε καλοήθη όζο.



Εικ. 7. Κυστικά εκφυλισμένος όζος.

Abstract

Zaharopoulos G. Ultrasound of the thyroid gland (Bmode, Color Doppler, elastography). *Iatrika Analekta*, 2021; 19: 906-909

Ultrasound of the thyroid gland is a very sensitive imaging method and as such is the modality of choice in the detection and characterisation of both diffuse and focal thyroid lesions. The Sonographic diagnostic process is based mainly in the accurate depiction of the morphological characteristics of the gland lesions in the grey scale scans. The role of colour Doppler imaging is ancillary and in particular clinical situations may provide supplemental information. More recently, ultrasound elastography has emerged with increasing importance in the characterisation of thyroid disease. Ultrasound plays a primary role in the classification of focal nodular thyroid lesions and a specific system has been developed to assist the selection of lesions that are suitable for fine needle aspiration. It is known as the TIRADS system and uses a 1-5 grades score to assign the degree of risk of malignancy to the nodular lesions. Suspicious characteristics for malignancy include: solid component, marked hypoechogenicity, irregular or lobulated margins of the nodule, microcalcifications and taller-than-wide shape. Cytologic analysis of a nodule is indicated if it is TIRADS3 and size>2.5cm or TIRADS4 and size >1.5cm or TIRADS5 and size >1cm. It is recommended that nodule aspiration procedure should be assisted by ultrasound scan guidance.

Βιβλιογραφία

1. Dighe M, et al. *Thyroid Ultrasound: State of the Art Part 1 - Thyroid Ultrasound reporting and Diffuse. Thyroid Diseases*. Med Ultrason, 2017; 19: 79-93.
2. Dighe M, et al. *Thyroid Ultrasound: State of the Art. Part 2 - Focal Thyroid Lesions*. Med Ultrason 2017; 19: 195-210.
3. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. *Thyroiditis*. N Engl J Med 2003; 348: 2.646-2.655.
4. Yeh HC, Futterweit W, Gilbert P. *Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis*. J Ultrasound Med 1996; 15: 813-819.
5. Erdo an MF, Anil C, Cesur M, et al. *Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism*. Thyroid 2007; 17: 223-228.
6. Oliver C, Vaillant-Lombard J, Albarel F, et al. *What is the contribution of elastography to thyroid nodules evaluation?* Ann Endocrinol (Paris) 2011; 72: 120-124.
7. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. *An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management*. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1.748-1.751.
8. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. *Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk*. Radiology 2011; 260: 892-899.

Παθήσεις του θυρεοειδούς στα παιδιά

Μαρία Καράντζα-Χαρώνη

Παιδιάτρος-Ενδοκρινολόγος, MD, FAAP

Επ. Διευθύντρια Κλινικής Παιδικής-Εφηβικής Ενδοκρινολογίας Παίδων ΜΗΤΕΡΑ

mkarantza@gmail.com

Η ομαλή λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική σωματική και ψυχοκινητική ανάπτυξη κατά τη βρεφική, παιδική και εφηβική ηλικία. Οι διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένου είναι συχνές και τα συμπτώματα ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία του παιδιού. Στην κάτωθι ανασκόπηση τονίζονται στοιχεία που αφορούν στην έγκαιρη αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου, των συμπτωμάτων, των σημείων στη φυσική εξέταση και την αξιολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων με στόχο τη σωστή διάγνωση και θεραπεία του παιδιού. Η απρόσκοπτη συνεργασία μεταξύ του παιδίατρου και του ενδοκρινολόγου είναι απαραίτητη καθώς η πλειονότητα των ασθενών με θυρεοειδοπάθεια χρειάζονται μακροχρόνια παρακολούθηση ή και θεραπεία.

Υποθυρεοειδισμός

Ορίζεται η χαμηλή συγκέντρωση ή απουσία των θυρεοειδικών ορμονών. Στα παιδιά δύναται να παρουσιαστεί από τη γέννηση (συγγενής) ή αργότερα (επίκτητος).

Συγγενής υποθυρεοειδισμός (ΣΥ)

Η συχνότητα του ΣΥ κυμαίνεται από 1/1.500-1/3.000 νεογνά. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία του είναι κρίσιμης σημασίας ώστε να διασφαλιστεί η φυσιολογική σωματική και νοητική ανάπτυξη του παιδιού. Στην Ελλάδα λειτουργεί το ανιχνευτικό πρόγραμμα ανίχνευσης ΣΥ (newborn screening program) μέσω του Ινστιτούτου Υγείας Παιδιού.

Η συχνότερη αιτία ΣΥ είναι η θυρεοειδική δυσγενεσία (80% των περιπτώσεων), με τις διαταραχές δυσορμονογένεσης να έπονται. Κεντρικού τύπου συγγενής υποθυρεοειδισμός είναι σπανιότερος και συνήθως συνδέεται με πολλαπλή υποφυσιακή ανεπάρκεια και διαταραχές της μέσης γραμμής. Διαπλακουντιακή μετάβαση θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων από μητέρα με θυρεοειδίτιδα μπορεί επίσης να προκαλέσει παροδικό ΣΥ.

Ο ΣΥ είναι συνήθως σποραδικός, αλλά σπανιότερα μπορεί να ακολουθεί οικογενές μοτίβο κληρονομικότητας και συνδυάζεται με αυξημένη συχνότητα άλλων συγγενών ανωμαλιών, που αφορούν κυρίως το ουροποιητικό, καρδιολογικό, γαστρεντερικό και σκελετικό σύστημα.

Τα νεογνά με ΣΥ είναι συνήθως ασυμπτωματικά. Τα κλασικά συμπτώματα ΣΥ είναι ο παρατεταμένος ίκτερος, η μειωμένη λήψη τροφής, το βραχνό κλάμα, η δυσκοιλιότητα, ενώ σημεία από τη φυσική εξέταση είναι η ομφαλοκήλη, η μακρογλωσσία, το αδρό προσωπείο, η βραδυκαρδία, η μεγάλη πρόσθια πηγή, η υποτονία με μειωμένα νεογνικά αντανακλαστικά.

Η μέτρηση της συγκέντρωσης TSH σε αποξηραμένο αίμα από τη 2η έως την 5η ημέρα ζωής είναι η μέθοδος ανίχνευσης στο νεογνικό screening. Σε νεογνά με ΒΓ <1.500 γρ., <28 εβδ. κύησης και τελειόμηνια με σοβαρή λοίμωξη ο ανιχνευτικός έλεγχος μπορεί να καθυστερήσει μέχρι 2-6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Σε περίπτωση αυξημένης TSH γίνεται επανάληψη και εν συνεχεία προσδιορισμός συγκέντρωσης ελεύθερης T4 και επί ενδείξεων θυρεοειδικών αντισωμάτων και θυρεοσφαιρίνης. Το υπερηχογράφημα θυρεοειδούς μπορεί να επιβεβαιώσει την απλασία, υποπλασία ή έκτοπη θέση του αδένου.

Η θεραπεία υποκατάστασης με L-θυροξίνη (L-T4) θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσα με στόχο την όσο το δυνατόν ταχύτερη αποκατάσταση σε ευθυρεοειδικά επίπεδα της θυροξίνης, καθώς υπάρχει ανάστροφη συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας διάγνωσης, της ομαλοποίησης των επιπέδων θυροξίνης και του IQ. Η συνιστώμενη εναρκτηρία δόση είναι 10-15 μγ/Κg άπαξ ημερησίως από του στόματος. Στη χώρα μας κυκλοφορούν σταθερά σκευάσματα λεβοθυροξίνης τόσο σε μορφή ταμπλέτας όσο και σε σιρόπι/σταγόνες. Συνιστάται τακτικός επαναληπτικός έλεγχος ανάλογα με την ηλικία του βρέφους και εν συνεχεία του παιδιού. Σε περιπτώσεις πιθανού παροδικού ΣΥ συνιστάται δοκιμασία διακοπής της αγωγής L-T4 και επανεκτίμηση της θυρεοειδικής λειτουργίας μετά την ηλικία των 3 ετών.

Επίκτητος Υποθυρεοειδισμός

Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (Hashimoto) αποτελεί τη συχνότερη αιτία επίκτητου υποθυρεοειδισμού σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες. Η συχνότητα στην παιδική ηλικία είναι 1%-2% με 4:1 υπεροχή στα κορίτσια και 50% με θετικό οικογενειακό ιστορικό. Γενετικά σύνδρομα όπως ο. Down,

σ. Turner, αλλά και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως Διαβήτης Τύπου 1, λεύκη, κοιλιοκάκη, γυροειδής αλωπεκία σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αυτοάνοσων θυρεοειδίτιδας.

Άλλα σπανιότερα αίτια επίκτητου υποθυρεοειδισμού είναι η ένδεια ιωδίου, το ιστορικό ακτινοθεραπείας για κακοήθεις κεφαλής - τραχήλου, ιστορικό ολόσωμης ακτινοθεραπείας για ΜΜΟ, αλλά και συνεπεία χρήσης φαρμακευτικών σκευασμάτων όπως λίθιο, αντιεπιληπτικά σκευάσματα, αναστολείς της τυροσινικής κινάσης κ.ά. Μόνιμος πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός είναι και ο στόχος της ριζικής θεραπείας ασθενών με v. Graves ή καρκίνο θυρεοειδούς.

Η ύπαρξη βρογχοκήλης είναι ένα συχνό, αλλά μη ειδικό εύρημα κατά την αντικειμενική εξέταση ασθενών με επίκτητη θυρεοειδοπάθεια (υπο- και υπερ-θυρεοειδισμός). Αρχικά συνιστάται μέτρηση TSH, free T4 και παιδιά με αυξημένα επίπεδα TSH και μειωμένα fT4 διαγιγνώσκονται με πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό, ενώ παιδιά με αυξημένη TSH και φυσιολογική fT4 με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό.

Σε παιδιά με χαμηλή συγκέντρωση fT4 και φυσιολογική ή ελαττωμένη TSH τίθεται η διάγνωση κεντρικού τύπου επίκτητου υποθυρεοειδισμού και είναι απαραίτητος ο έλεγχος των λοιπών υποφυσιακών ορμονών και MRI απεικόνιση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

Η ολοκλήρωση του εργαστηριακού ελέγχου περιλαμβάνει επίσης τον προσδιορισμό θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων (anti TPO, anti TG), επί ενδείξεων με βάση το κλινικό σενάριο προσδιορισμό αλβουμίνης, TBG, T3, rT3 καθώς και υπερηχογράφημα θυρεοειδούς αδένου.

Η θεραπεία εκλογής του επίκτητου υποθυρεοειδισμού είναι η από του στόματος λεβοθυροξίνη σε δόση 100/μg/m²/ημέρα κάθε πρωί 20-30' πριν από το πρωινό. 6-8 εβδομάδες μετά την έναρξη τη αγωγής γίνεται έλεγχος θυρεοειδικών ορμονών για τον προσδιορισμό της θεραπευτικής δόσης και εν συνεχεία 4-6 μήνες ανάλογα με την ηλικία και το στάδιο ενήθωσης του παιδιού. Ο στόχος της αγωγής είναι η ευθυρεοειδική λειτουργία και η απρόσκοπτη σωματική ανάπτυξη και ενήθωση κατά την παιδική και εφηβική ηλικία.

Υπερθυρεοειδισμός

Αποτελεί το 15% των διαταραχών θυρεοειδικής λειτουργίας στα παιδιά, με συχνότερο αίτιο την αυτοάνοση νόσο Graves, που απαντάται σε 0,1-0,3/100.000 παιδιά, με υπεροχή στα κορίτσια και συχνότερη ηλικία εμφάνισης μεταξύ 10-15 ετών. Γενετικά σύνδρομα όπως σ. Down, σ. Turner, αλ-

λά και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως Διαβήτης Τύπου 1, v. Addison, κοιλιοκάκη, Hashimoto θυρεοειδίτιδα, ΣΕΛ, κακοήθης αναιμία, σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης v. Graves. Σπανιότερα αίτια υπερθυρεοειδισμού στην παιδική ηλικία είναι η χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων όπως η αμιοδαρόνη, γενετικά σύνδρομα όπως το σ. McCune Albright, οικογενείς TSHR μεταλλάξεις, αντίσταση στη θυρεοειδική ορμόνη, αυτόνομος εκκριτικός όζος, υποξεία ή οξεία θυρεοειδίτιδα κ.ά.

Μέτρηση TSH, Free T4, T3, TSI (TRAB) συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με υποψία υπερθυρεοειδισμού, όπως και υπερηχογράφημα θυρεοειδούς αδένου.

Η θεραπεία εκλογής για την πλειονότητα των παιδιατρικών ασθενών είναι η μεθιμαζόλη και η καρβιμαζόλη, με την προπυλθιουρακίλη να ενοχοποιείται για αυξημένο κίνδυνο ηπατικής νέκρωσης στην παιδική και εφηβική ηλικία. Παροδική χρήση καρδιοεκλεκτικού beta-blocker συνιστάται επίσης σε παιδιά με σημαντική συμπτωματολογία εν αναμονή της δράσης της αντιθυρεοειδικής αγωγής. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της μεθιμαζόλης είναι το εξάνθημα (20% των ασθενών) και οι σοβαρότερες είναι η ηπατοτοξικότητα και η καταστολή του μυελού των οστών (<1% των ασθενών). Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων παρενεργειών παρουσιάζονται τους πρώτους 3-6 μήνες θεραπείας. Ως εκ τούτου παιδιατρικός ασθενής υπό αγωγή που παρουσιάζει εμπύρετο ή φαρυγγαλγία, θα πρέπει άμεσα να υποβληθεί σε γενική αίματος, όπως και σε μέτρηση ηπατικών ενζύμων εάν εμφανίσει άλγος στον δεξιό άνω τεταρτημόριο.

Το περίπου 35% των παιδιατρικών ασθενών θα μεταπέσει σε ύφεση της νόσου, ενώ η επιλογή μεταξύ θυρεοειδεκτομής, radioiodine ablation σε συγκεκριμένους ασθενείς με συγκεκριμένα κριτήρια ή συνέχιση της φαρμακευτικής αγωγής αφορά στους υπόλοιπους. Τονίζεται η σημασία χειρουργού με μεγάλη πείρα -high volume-στις παιδιατρικές θυρεοειδεκτομές προς αποφυγή μόνιμων επιπλοκών.

Όζοι θυρεοειδούς αδένου

Η συχνότητα τόσο των όζων όσο και του παιδιατρικού καρκίνου του θυρεοειδούς έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, με την πλειονότητα των ασθενών να μην έχει κάποιο γνωστό προδιαθεσικό παράγοντα. Η πλειονότητα των παιδιατρικών όζων θυρεοειδούς είναι καλοήθεις με 20% των ασθενών να διαγιγνώσκονται με κακοήθεια. Παιδιά με προηγούμενη έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, ιστορικό αυτοάνοσων θυρεοειδίτιδας, οικογενειακό ιστορι-

κό MEN 2 A και MEN 2B, PTEN hamartoma syndrome, DICER-1 syndrome, Carney complex, FAP και παιδιά με οικογενειακό ιστορικό πολυοζώδους βρογχοκήλης και δι-αφοροποιημένου καρκίνου θυρεοειδούς έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης όζων και καρκίνου θυρεοειδούς (θηλώδες, θυλακίωδες, μυελοειδές).

Η πλειονότητα των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί, με τον όζο να ψηλαφάται κατά την τυπική παιδιατρική εξέταση ρουτίνας ή να ανευρίσκεται σε εξέταση απεικόνισης λόγω λεμφαδενοπάθειας ή και άλλων μη συνδεόμενων αιτιών. Η συχνότητα αυξάνεται με την ηλικία και, σε αντίθεση με τους ενήλικες, η πιθανότητα κακοήθειας είναι πολύ πιο αυξημένη σε ασθενείς με όζους κάτω των 19 ετών (20%-25% συγκριτικά με 10%-15%). Το θηλώδες νεόπλασμα του θυρεοειδούς είναι η συχνότερη μορφή τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες, με το 70% των παιδιατρικών ασθενών να εμφανίζουν ήδη λεμφαδενικές μεταστάσεις κατά τη διάγνωση και ένα πολύ μικρότερο ποσοστό να εμφανίζει διάχυτες πνευμονικές μεταστάσεις. Αντίθετα, ο θυλακίωδης καρκίνος στα παιδιά συνήθως εμφανίζει λιγότερο επιθετική

εξέλιξη με θυρεοειδική μόνο εντόπιση. Το μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς είναι σποραδικό ή οικογενές (MEN2) και η πλειονότητα των παιδιών ανευρίσκονται στην προσυμπτωματική φάση μέσω ανίχνευσης γνωστών οικογενειακών μεταλλάξεων στο γονίδιο RET.

Αναλυτικό οικογενειακό ιστορικό και σωστή κλινική εξέταση είναι ο ακρογωνιαίος λίθος για την έγκαιρη διάγνωση του παιδιατρικού ασθενούς, με το υπερηχογράφημα να αποτελεί τη διαγνωστική εξέταση εκλογής, καθώς χαρακτηρίζει το μέγεθος, την εντόπιση, τον αριθμό, τα χαρακτηριστικά (κυστικός ή συμπαγής), την υφή του όζου, την παρουσία και κατανομή των λεμφαδένων και την υφή του θυρεοειδικού παρεγχύματος. Επί υποψίας κακοήθειας, συνιστάται η παρακέντηση δια λεπτής βελόνης FNA, η σταδιοποίηση κατά Bethesda από εξειδικευμένο παθολογοανατόμο και η παραπομπή σε εξειδικευμένο χειρουργό με πείρα - high volume pediatric thyroid surgeon. Η διεπιστημονική προσέγγιση (παιδοενδοκρινολόγος - παθολογοανατόμος - χειρουργός - πυρηνικός ιατρός) προσφέρει το βέλτιστο αποτέλεσμα και ελαττώνει το ρίσκο των επιπλοκών.

Abstract

Karantza-Haroni M. Thyroid diseases in children. Iatrika Analekta, 2021; 19: 910-912

Optimal thyroid gland function is imperative for normal growth, development and neurocognitive function during childhood and adolescence. Thyroid disorders in children can be indolent or may present with subtle symptoms, a much different presentation compared to adults. Careful physical examination, patient history and targeted laboratory/imaging testing can lead to early identification, diagnosis and treatment of these common childhood endocrinopathies. This review focuses on the most common pediatric endocrinopathies- congenital and acquired hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid nodules and their management according to the latest pediatric endocrine guidelines.

Βιβλιογραφία

1. Hanley P. *Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review*. JAMA Pediatr. 2016; 170: 1.008-1.019.
2. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. *Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism*. Pediatrics, 2006; 117: 2.290-2.303. doi: 10.1542/peds.2006-0915.
3. Liger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. *European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 363-384. doi: 10.1210/jc.2013-1891.
4. Selva KA, Harper A, Downs A, et al. *Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH*. J Pediatr. 2005; 147: 775-780. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.07.024
5. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement*. Thyroid. 2014; 24: 1.670-1.751. doi: 10.1089/thy.2014.0028. PMID: 25266247; PMCID: PMC4267409.
6. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, et al. *Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists*. Endocr Pract, 2011; 173: 456-520. doi: 10.4158/ep.17.3.456. Erratum in: Endocr Pract. 2013 Mar-Apr;19(2):384. PMID: 21700562.
7. Francis GL, Waglespack SG, Bauer AJ, et al. *Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. Thyroid. 2015; 25: 716-59. doi: 10.1089/thy.2014.0460. PMID: 25900731; PMCID: PMC4854274.

Ελάχιστα επεμβατική μη ενδοσκοπική θυρεοειδεκτομή - MINET

Ευθύμιος Πούλιος

Γενικός Χειρουργός, PhD, Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΕΚΠΑ, Χειρουργική Κλινική Ομίλου ΥΓΕΙΑ
efthimis.poulios@gmail.com

Δημήτρης Λινός

Χειρουργός, Διευθυντής Χειρουργικής Κλινικής Ομίλου ΥΓΕΙΑ
dlinos@hms.harvard.edu

Το 1909 ο Theodor Kocher έλαβε βραβείο Nobel εξελίσσοντας τη χειρουργική αφαίρεση του θυρεοειδούς σε μια ασφαλή επέμβαση. Από τότε, η θυρεοειδεκτομή μέσω μιας τομής στην πρόσθια τραχηλική χώρα είναι μια γρήγορη και ασφαλής τεχνική, με χαμηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Σε όλους αυτούς τους ασθενείς, όμως, υπάρχει εμφανής τομή και υπαρκτό το ενδεχόμενο, σε μικρό μεν ποσοστό, για τη δημιουργία υπερτροφικής ουλής και κηλοειδών. Η πλειονότητα των ασθενών είναι γυναίκες, και μάλιστα νέες, που ανησυχούν ιδιαίτερα για την εμφάνιση και το αισθητικό αποτέλεσμα στη περιοχή της τομής. Η απαίτηση από τη μια για το βέλτιστο δυνατό αισθητικό αποτέλεσμα, καθώς και η εξέλιξη της ιατρικής τεχνολογίας, επέτρεψαν στους χειρουργούς να επιτύχουν θυρεοειδεκτομή με μικρότερες τομές ή χωρίς τομή στον τράχηλο.

Τα προηγούμενα χρόνια από τις επεμβάσεις της ελάχιστα επεμβατικής θυρεοειδεκτομής, η MIVAT (Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy) ήταν από τις πιο δημοφιλείς. Εισήγαγε μια μικρή τομή 1,5- 3 εκατοστών και χρήση ειδικών εργαλείων ώστε να γίνει με ασφάλεια η αφαίρεση του θυρεοειδούς αδένος, αλλά σε επιλεγμένους ασθενείς.

Τα καλά αποτελέσματα της MIVAT έδωσαν ώθηση στο να υιοθετηθούν ανάλογα μικρές τομές για την επίτευξη της θυρεοειδεκτομής. Έτσι αναπτύχθηκε από τον καθηγητή Δημήτριο Λινό η πρωτοποριακή τεχνική της ελάχιστα επεμβατικής μη ενδοσκοπικής θυρεοειδεκτομής (MINET - Minimally Invasive Non Endoscopic Thyroidectomy).

Η MINET είναι η επέμβαση που συνδύασε το πλεονέκτημα της μικρής τομής (<2,5 εκατοστά), τουλάχιστον ίσης με αυτή άλλων τεχνικών ελάχιστα επεμβατικής θυρεοειδεκτομής, με την πείρα του χειρουργού να μεταφέρει την τομή ψηλότερα της παραδοσιακής και αυτής των ενδοσκοπικών τεχνικών στο ύψος του κρικοειδούς χόνδρου 5 (εικόνα 1).

Στη παρόν άρθρο θα περιγράψουμε την τεχνική MINET, τις αρχές και τα πλεονεκτήματά της.

Περιγραφή τεχνικής

Η επέμβαση γίνεται με ολική ενδοτραχειακή αναισθησία. Μετά τη διασωλήνωση, με ειδική υποστήριξη από ένα μαλακό μαξιλάρι στο ύψος των ώμων επιτυγχάνεται η υπερέκταση της κεφαλής (εικόνα 2).

Η ελάχιστα επεμβατική τεχνική επιτυγχάνεται με μικρή, εγκάρσια, συμμετρική τομή 2,5 εκατοστών ψηλά στην πρόσθια τραχηλική χώρα στο ύψος του κρικοειδούς χόνδρου, όπου οι περισσότεροι άνθρωποι έχουν μία με δύο φυσιολογικές ρυτίδες (εικόνα 3).

Αυτό δίνει το πλεονέκτημα στον χειρουργό για τον ασφαλή, άμεσο και γρήγορο έλεγχο σημαντικών ανατομικών δομών που σχετίζονται με τον άνω πόλο του θυρεοειδούς αδένος, καθώς και καλή προσπέλαση για την παρασκευή του πυραμοειδούς λοβού.

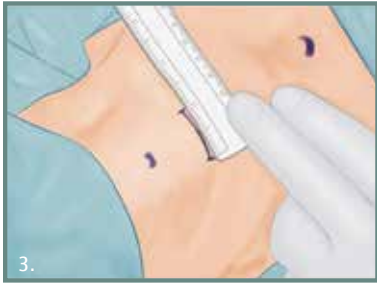
Μετά τη διατομή του μυώδους πλατύσματος, δημιουργούνται οι κρημοί υπό το πλάτυσμα προς τα άνω μέχρι την εντομή του κρικοειδούς χόνδρου και προς τα κάτω μέχρι τη στερνική εντομή.



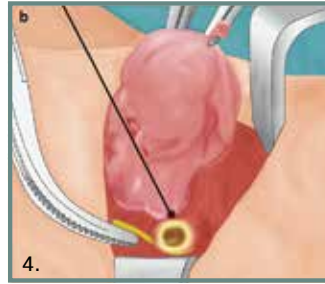
Εικ. 1.
Τομή MINET.



Εικ. 2.
Θέση ασθενούς.



Εικ. 3. Ύψος τομής.



Εικ. 4. Αποκάλυψη παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου.

Με οξεία και στη συνέχεια αμβλεία ανατομική παρασκευή αποκολλώνται και έλκονται οι μύες κάτωθεν του υοειδούς.

Με μια μικρή λαβίδα Kocher ο άνω πόλος του αδένου έλκεται προς τα κάτω και πλαγίως, με αποτέλεσμα να δημιουργείται το πεδίο παρασκευής μεταξύ του κρικοειδούς μυός και του αδένου, έτσι ο χειρουργός χωρίς ιδιαίτερη δυσκολία μπορεί με προσοχή να αποφύγει τραυματισμό του έξω κλάδου του άνω λαρυγγικού νεύρου.

Ακολουθεί η παρασκευή των άνω θυρεοειδικών αγγείων, που ελέγχονται με ευκολία λόγω της συγκεκριμένης προσπέλασης και απολινώνονται είτε με ράμμα είτε με clips είτε καυτηριάζονται με χρήση κάποιας συσκευής ενέργειας.

Με την κινητοποίηση του άνω πόλου γίνεται η αναγνώριση του άνω παραθυρεοειδούς αδένου και η διατήρηση του αγγειακού στελέχους του με ευκολία.

Σημαντικό βήμα στη συνέχεια είναι η με προσεκτική κινητοποίηση αποκάλυψη του σημείου της εισόδου του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου στον λάρυγγα (εικόνα 4).

Ακολουθεί η κινητοποίηση του κάτω πόλου, όπου παρασκευάζοντας κοντά στον αδένου, γίνεται αναγνώριση του κάτω παραθυρεοειδούς αδένου και με τον τρόπο αυτό προστατεύουμε την αγγείωσή του (εικόνα 5).

Η παρασκευή ολοκληρώνεται με κινητοποίηση μεταξύ άνω και κάτω πόλου του λοβού, με άμεση όραση και προστασία του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου (εικόνα 6).

Τα ίδια χειρουργικά βήματα ακολουθούμε κατά την παρασκευή και κινητοποίηση του έτερου λοβού.

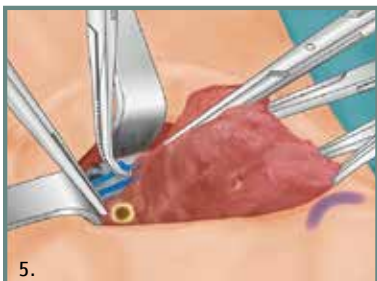
Ανάλογα με την πείρα του χειρουργού, μπορεί να γίνει επέκταση της τομής για καλύτερο έλεγχο μεγάλων βρογχοκλών (εικόνας 7, 8).

Συζήτηση

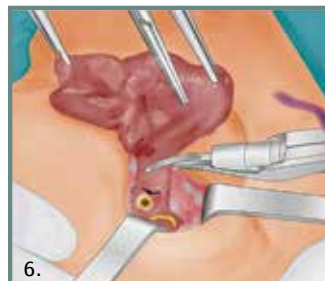
Έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία τεχνικές με τομή στην τραχηλική χώρα, με τομή εκτός τραχήλου, αμιγώς ενδοσκοπικές, υβριδικές, ρομποτικές, με τις οποίες οι χειρουργοί των ενδοκρινών αδένων πραγματοποίησαν την επέμβαση της θυρεοειδεκτομής με μικρότερες, λιγότερο εμφανείς τομές στον τράχηλο ή χωρίς καθόλου τομή στον λαιμό.

Αυτές οι τεχνικές στόχο είχαν την εφαρμογή των αρχών της ελάχιστη επεμβατικής χειρουργικής στη χειρουργική του θυρεοειδούς, ώστε να επιτευχθούν τα καλύτερα αισθητικά αποτελέσματα, να μειωθεί ο μετεγχειρητικός πόνος και να υπάρχει γρηγορότερη και ταχύτερη ανάρρωση.

Η πρώτη εφαρμογή της ενδοσκοπικής χειρουργικής στον τράχηλο γίνεται στα τέλη της δεκαετίας του 1990, με πρωτοπόρους τον Gagner το 1996 να πραγματοποιεί μια πλήρως ενδοσκοπική παραθυρεοειδεκτομή και τον Huscher το 1997 να επιτυγχάνει ενδοσκοπικά λοβεκτομή. Η απαίτηση για άριστο αισθητικό αποτέλεσμα, η οποία φαίνεται να είναι πιο έντονη στις ασιατικές χώρες, και η εντυπωσιακή εξέλιξη της ιατρικής τεχνολογίας οδήγησαν το 2000 τους Ikeda και Ohgami να πραγματοποιήσουν τις πρώτες θυρεοειδεκτομές χωρίς τομή στον τράχηλο, ο πρώτος μέσω της μασχάλης και ο δεύτερος μέσω του προσθίου θωρακικού τοιχώματος. Η εφαρμογή της ρομποτικής τε-



Εικ. 5. Αναγνώριση κάτω παραθυρεοειδούς αδένου.



Εικ. 6. Χειρουργική παρασκευή υπό όραση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου.



Εικ. 7. Χειρουργικό παρασκεύασμα καταδυόμενης βρογχοκήλης με τομή MINET.



Εικ. 8. MINET για ευμεγέθη βρογχοκήλη.

χνολογίας στη θυρεοειδεκτομή ξεκινά το 2005, δίνοντας μια νέα προοπτική.

Οι μέχρι σήμερα τεχνικές που υπάρχουν μπορούν να ταξινομηθούν στις εξής κατηγορίες:

1. Αμιγώς ενδοσκοπικές μεθόδους με προσπέλαση από την τραχηλική χώρα (πρόσθια, πλάγια).
2. Ενδοσκοπικά υποβοηθούμενη θυρεοειδεκτομή με προσπέλαση από την τραχηλική χώρα (MIVAT: Minimally Invasive Videoassisted Thyroidectomy).
3. Ενδοσκοπικές μεθόδους με προσπέλαση από τη μασχάλη, από το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, από την περιοχή των θηλών, συνδυασμός αυτών.
4. Ρομποτικές μεθόδους οι οποίες διακρίνονται στη τεχνική με προσπέλαση από τη μασχάλη χωρίς την εμφύσηση αέρα και στην αμιγώς ενδοσκοπική τεχνική, με συνεχή χορήγηση CO₂ ώστε να διατηρηθεί ο χώρος εργασίας μεταξύ των μασχαλών και των θηλών απ' όπου γίνεται η προσπέλαση.
5. Ρομποτικές ή ενδοσκοπικές δια του στόματος.
6. Με μικρή τομή ψηλά στον τράχηλο, η οπίσθια με τομή πίσω από το αυτί προσπέλαση.

Οι μέθοδοι δια της τραχηλικής χώρας είναι ελάχιστες επεμβατικές χειρουργικές, με πολύ μικρές τομές και άμεση προσπέλαση στον θυρεοειδή αδένα.

Οι προσπελάσεις από τομές εκτός τραχήλου στην πραγματικότητα δεν μπορούν να θεωρηθούν ελάχιστα επεμβατικές χειρουργικές διότι απαιτείται μεγαλύτερη, εργωδέστερη παρασκευή και περισσότερος χρόνος. Το αισθητικό αποτέλεσμα είναι ανώτερο, διότι δεν υπάρχει εμφανής στον τράχηλο ουλή.

Από τις τεχνικές αυτές έχουν κερδίσει το ενδιαφέρον των χειρουργών η MIVAT και η δια της μασχάλης και του στόματος ρομποτική ή ενδοσκοπική θυρεοειδεκτομή.

Η δια της μασχάλης θυρεοειδεκτομή παρουσιάζει περιορισμούς σε ασθενείς με αυξημένο BMI, σε μεγάλες καταδυόμενες βρογχοκήλες ή ευμεγέθη νεοπλάσματα, καθώς και δυσκολία για άμεση προσπέλαση στον αντίθετο λοβό.

Η δια του στόματος θυρεοειδεκτομή είναι η μόνη προσπέλαση χωρίς εμφανή τομή. Έχει πλεονεκτήματα όπως λιγότερο αναφερόμενο πόνο, ο σωματότυπος του ασθενούς δεν αποτελεί αντένδειξη, απαιτεί όμως περισσότερο χρόνο και έχει μεγαλύτερη καμπύλη εκμάθησης σε σχέση με την κλασική θυρεοειδεκτομή.

Και οι δύο παραπάνω προσπελάσεις μπορούν να γίνουν, εκτός από ενδοσκοπικά, και ρομποτικά με συγκρίσιμο ογκολογικό αποτέλεσμα με την ανοικτή θυρεοειδεκτομή.

Η MIVAT είναι μια ασφαλής τεχνική, με λιγότερο πόνο σε σχέση με την κλασική θυρεοειδεκτομή και με ικανοποίηση του ασθενούς ως προς την κατάποση, την ομιλία και το κοσμητικό αποτέλεσμα. Δεν είναι κατάλληλη, όμως, για επανεπεβάσεις και αντενδείξεις αποτελούν καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα >2 εκ., πολυοζώδεις βρογχοκήλες και νεοπλάσματα θυρεοειδούς >3,5 εκ.

Η MINET φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι των υπόλοιπων τεχνικών ελάχιστα επεμβατικής θυρεοειδεκτομής στα ακόλουθα:

1. Δεν υπάρχουν περιορισμοί στην επιλογή των ασθενών. Υπάρχει η δυνατότητα αντιμετώπισης της παθολογίας του θυρεοειδούς ανεξάρτητα από το μέγεθος της νόσου με μια απλή επέκταση της αρχικής τομής εφόσον χρειαστεί.
2. Είναι μια πιο ασφαλής επέμβαση διότι αναγνωρίζονται με ευκολία η είσοδος του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου στον λάρυγγα και του έξω κλάδου του άνω λαρυγγικού στον κρικοειδή μυ. Επίσης, διατηρείται τεχνικά πιο εύκολα η ακεραιότητα του άνω παραθυρεοειδούς αδένα.
3. Μπορεί να είναι δυναμικά μια «πιο ριζική επέμβαση» λόγω:

- ▶ Της άμεσης προσπέλασης και με ευκολία παρασκευής του πυραμοειδούς λοβού.
- ▶ Της μη χρήσης κοντά στο παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, ενέργειας που μπορεί να προκαλέσει θερμική βλάβη. Στις άλλες τεχνικές ελάχιστα επεμβατικής θυρεοειδεκτομής είναι αναγκαία η χρήση πηγών ενέργειας στην παρασκευή του αδένα, οπότε πρέπει να εφαρμό-

ζεται σε μια ασφαλή απόσταση από τις νευρικές δομές, με αποτέλεσμα την παραμονή κάποιου υπολείμματος θυρεοειδικού ιστού.

4. Έχει χαμηλό κόστος, δεν απαιτούνται ενδοσκοπικά εργαλεία και αναλώσιμα.
5. Έχει μικρή καμπύλη εκμάθησης, διότι τα χειρουργικά βήματα είναι αυτά της κλασικής θυρεοειδεκτομής, με μόνη δυσκολία την προσπέλαση από μια μικρή τομή ψηλά στον λαιμό.

Συμπέρασμα

«Less is more» είναι μια φράση που υιοθετήθηκε από τον

αρχιτέκτονα Ludwig Mies van der Rohe για να περιγράψει τον μινιμαλισμό στις τέχνες, εμπεριέχει τις αρχές και τα πλεονεκτήματα της ελάχιστα επεμβατικής μη ενδοσκοπικής θυρεοειδεκτομής (MINET - Minimally Invasive Non Endoscopic Thyroidectomy) όπως πρώτη φορά περιεγράφηκε από τον καθηγητή Δημήτριο Λινό.

«Less» διότι δεν χρησιμοποιούνται τα ακριβά ενδοσκοπικά ή ρομποτικά εργαλεία, κερδίζοντας όμως «περισσότερα», διότι η MINET είναι μια ασφαλής, προσιτή και εύκολη στην εκμάθηση τεχνική, με πλεονεκτήματα για τον ασθενή ως προς τον πόνο, το κοσμητικό αποτέλεσμα και τη ριζικότητα της επέμβασης.

Abstract

Poulios E., Linos D. Minimally Invasive Non Endoscopic Thyroidectomy (MINET). *Iatrika Analekta*, 2021; 19: 913-916

The minimally invasive non-endoscopic thyroidectomy (MINET) technique followed the "pressure" of the minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT) offering better esthetics and other advantages via a small incision in the neck. In the MINET approach, a similarly small incision (1 in.) is used but placed very high in the neck along the nearly always existing skin crease(s). The direct approach to the superior pole provides better and safer management of the recurrent laryngeal nerve as it enters into the larynx, the preservation of the external branch of the superior laryngeal nerve and the preservation of the superior parathyroid glands. The possibility of avoiding the thermal spread of the energy devices in this sensitive area provides "more" total thyroidectomy and potentially less complications, although the remaining steps of the MINET procedure can be expedited with the use of energy devices with less blood loss. Finally, the MINET procedure is less expensive and easy to learn by the thyroid surgeon.

Βιβλιογραφία

1. Wolfram D, Tzankov A, Pulzl P, Piza-Katzer H. *Hypertrophic Scars and Keloids - A Review of their Pathophysiology, Risk Factors, and Therapeutic Management*. *Dermatologic Surgery* 2009; 35: 171-179.
2. Tan CT, Cheah WK, Delbridge L. "Scarless" (in the neck) endoscopic thyroidectomy (SET): an evidence-based review of published techniques. *World J Surg*. 2008; 32: 1.349-1.357.
3. Miccoli P, Fregoli L, Rossi L, et al. *Minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT)*. *Gland Surg*. 2020; 9: S1-S5.
4. Linos D. *Minimally invasive thyroidectomy: a comprehensive appraisal of existing techniques*. *Surgery*. 2011; 150: 17-24.
5. Linos D, Chung WY. *Minimally Invasive Thyroidectomy*. Springer 2012.
6. Duek I, Duek OS, Fliss DM. *Minimally Invasive Approaches for Thyroid Surgery-Pitfalls and Promises*. *Curr Oncol Rep*. 2020; 22: 77.
7. Gagner M. *Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism*. *Br J Surg*. 1996; 83: 875.
8. Hüscher CS, Chiodini S, Napolitano C, et al. *Endoscopic right thyroid lobectomy*. *Surg Endosc* 1997; 11: 877.
9. Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y, et al. *Endoscopic neck surgery by the axillary approach*. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 336-340.
10. Ohgami M, Ishii S, Arisawa Y, et al. *Scarless endoscopic thyroidectomy: breast approach for better cosmesis*. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2000; 10: 1-4.
11. Kang SW, Kim MJ, Chung WY. *Gasless, transaxillary robotic neck dissection: the technique and evidence*. *Gland Surg*. 2018; 7: 466-472.
12. Fregoli L, Rossi L, Papini P, et al. *Robotic transaxillary thyroidectomy: state of the art*. *Gland Surg*. 2020; 9: S61-S64.
13. Jongekkasit I, Jitpratoom P, Sasanakietkul T, et al. *Transoral Endoscopic Thyroidectomy for Thyroid Cancer*. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019; 48: 165-180.
14. Miccoli P, Materazzi G, Berti P. *Minimally invasive thyroidectomy in the treatment of well differentiated thyroid cancers: indications and limits*. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 18: 114-118.

Οι παραλύσεις των φωνητικών χορδών στη χειρουργική του θυρεοειδούς αδένος

Λουκάς Πρέζας

Ωτορινολαρυγγολόγος, Επιστ. Συνεργάτης ΥΓΕΙΑ

LPrezas@hygeia.gr

Το άνω και κάτω λαρυγγικό νεύρο είναι η βασική ανατομική δομή που ελέγχει κινητικά τη φώνηση, την αναπνοή και την κατάποση. Οι παραλύσεις των λαρυγγικών νεύρων αποτελούν ένα συχνό πρόβλημα, που συνοδεύεται από μικρή ως και εξαιρετικά μεγάλη νοσηρότητα και επίδραση στην ποιότητα της ζωής. Η νοσηρότητα των παραλύσεων εξαρτάται από τον τύπο της παράλυσης και την εντόπισή τους. Η παράλυση δύναται να είναι μονόπλευρη ή αμφίπλευρη και να αφορά το άνω λαρυγγικό νεύρο, το κάτω λαρυγγικό νεύρο ή και τα δύο. Στη συνέχεια θα μελετηθούν οι τύποι των παραλύσεων του λαρυγγικού νεύρου, η αιτιολογία τους, με ειδική αναφορά στις παραλύσεις που αποδίδονται σε θυρεοειδεκτομή ή παραθυρεοειδεκτομή.

Ανατομία

Οι μύες του φάρυγγα, του ανώτερου οισοφάγου, του λάρυγγος και της υπερώας νευρώνονται από κινητικές ίνες που ξεκινούν από τον nucleus ambiguus. Οι περισσότερες από τις ίνες αυτές συμπλέκονται πίσω από το κάτω αυχενικό γάγγλιο κάτω από το σφαγιτιδικό τρήμα με το πνευμονογαστρικό νεύρο, το οποίο διέρχεται από το τρήμα και κατέρχεται στον τράχηλο εντός του ελύτρου της καρωτίδας. Στο επίπεδο του διχασμού της καρωτίδας το πνευμονογαστρικό νεύρο χορηγεί το άνω λαρυγγικό νεύρο, το οποίο με τη σειρά του διαιρείται σε έσω και έξω κλάδο ή νεύρο Galli-Gucci, όπως ονομάστηκε από μια Ιταλίδα τραγουδίστρια της οποίας η σταδιοδρομία στην όπερα κατακρημνίστηκε μετά από θυρεοειδεκτομή για ευμεγέθη βρογχοκήλη. Ο έξω κλάδος έχει πλάτος 0,8 mm και μήκος 8-9 cm long, διατρέχει πρόσω και έσω του κάτω σφιγκτήρα του φάρυγγα και των κλάδων της άνω θυρεοειδικής αρτηρίας και στη συνέχεια ανακάμπτει κατά τα πρόσω και έσω από τον θυρεοειδή χόνδρο και προσεγγίζει τον λάρυγγα κατά τον στερνο-θυρεο-λαρυγγικό τρίγωνο, στο λεγόμενο διάστημα του Reeve. Ο έσω κλάδος διαπερνά τη θυρεοειδή μεμβράνη παρέχοντας αισθητική νευρώση στον λαρυγγικό βλεννογόνο ύπερθεν των φωνητικών χορδών. Το κάτω ή παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο δεξιά

εξέρχεται του πνευμονογαστρικού εγγύς της υποκλειδίου αρτηρίας, ενώ αριστερά διέρχεται κάτωθεν του αορτικού τόξου επί τα εκτός του αρτηριακού συνδέσμου. Και τα δύο παλίνδρομα νεύρα στη συνέχεια πορεύονται προς τα άνω επί της έξω επιφάνειας του οισοφάγου και της τραχείας πίσω από τους λοβούς του θυρεοειδούς. Εν συνεχεία, πορεύονται ανιόντως, όπου και πίσω από την κρικοθυρεοειδή άρθρωση εισέρχονται στον λάρυγγα και παρέχουν κινητική νευρώση στους ενδογενείς μύς του λάρυγγα. Αρκετές παραλλαγές μπορούν να παρατηρηθούν στην ανατομική του κάτω λαρυγγικού νεύρου με τους κλάδους της κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας και του συνδέσμου του Berry, τα διάφορα μοντέλα διακλάδωσης εκτός του λάρυγγα και την περίπτωση να μην είναι παλίνδρομο το νεύρο.

Τύποι παράλυσης φωνητικών χορδών και κλινικές εκδηλώσεις

Η παράλυση των φωνητικών χορδών μπορεί να είναι μονόπλευρη ή αμφίπλευρη και να αφορά μόνο το παλίνδρομο νεύρο ή και τους δύο κλάδους. Η μονόπλευρη παράλυση του κάτω λαρυγγικού νεύρου μπορεί να είναι ιατρογενής (θυρεοειδεκτομή, χειρουργική οισοφάγου, αυχενικής μοίρας σπονδυλικής στήλης και θώρακος), οφειλόμενη σε νεοπλασίες (θυρεοειδούς, πνεύμονα ή οισοφάγου), υπό συμπίεση από ανευρύσματα της αορτής, διάταση του αριστερού κόλπου ή και ιδιοπαθής. Ο ασθενής εμφανίζει δυσφωνία και κόπωση κατά τη χρήση, ενώ στην ενδοσκοπηση η παρετική χορδή βρίσκεται σε παράμεση θέση. Η πλήρης (άνω και κάτω λαρυγγικό νεύρο) μονόπλευρη παράλυση αποδίδεται σε χειρουργική βλάβη βάσης κρανίου, νευρολογικά νοσήματα (πολλαπλή σκλήρυνση, συριγγομυελία, εγκεφαλίτιδα), νεοπλασίες, έμφρακτο του στελέχους ή οστεομυελίτιδα βάσης κρανίου. Κλινικά, η φωνή είναι αδύναμη, αναπνευστικόμορφη, συνυπάρχει συχνά εισρόφηση και ενδοσκοπικά η χορδή ανευρίσκεται σε μέση θέση. Η αμφοτερόπλευρη παράλυση του κάτω λαρυγγικού νεύρου συνδέεται σχεδόν πάντα με θυρεοειδεκτομή και σπανιότερα με νεοπλασία. Κλινικά, η φωνή

μπορεί να είναι φυσιολογική και να εμφανίσει συριγμό μετά από μια λοίμωξη αναπνευστικού. Ενδοσκοπικά, οι χορδές βρίσκονται σε προσαγωγή, γεγονός που εξηγεί τη φυσιολογική φωνή, αλλά και την αναπνευστική δυσχέρεια. Τέλος, η αμφοτερόπλευρη πλήρης παράλυση είναι συνήθως νευρολογικών νοσημάτων, συχνά ακολουθούμενη με παθολογία και από άλλες κρανιακές συζυγίες. Η φωνή είναι αδύναμη, αναπνευστική μορφη, ενώ συνυπάρχει πνιγμονή και εισρόφηση. Ενδοσκοπικά, και οι δύο φωνητικές χορδές ανευρίσκονται σε μέση θέση.

Παραλύσεις φωνητικών χορδών μετά από θυρεοειδεκτομή

Η παράλυση του κάτω λαρυγγικού νεύρου μετά από θυρεοειδεκτομή είναι πολύ γνωστή επιπλοκή της χειρουργικής του θυρεοειδούς αδένου, με συχνότητα, όμως, που εμφανίζει μεγάλη διακύμανση στις διάφορες μελέτες και κυμαίνεται από 1,4% έως 38,4% για τις προσωρινές παραλύσεις και από 0% έως 18,6% για τις μόνιμες παραλύσεις. Οι παραλύσεις είναι ως επί το πλείστον μονόπλευρες και παροδικές, ενώ οι αμφίπλευρες είναι σχετικά σπάνιες. Η βασική αιτία υποτίμησης της συχνότητας των παραλύσεων των φωνητικών χορδών είναι η απουσία λαρυγγοσκόπησης ως αναπόσπαστο κομμάτι του προεγχειρητικού και μετεγχειρητικού ελέγχου, καθώς έχει καταδειχθεί ότι κλινικές που εφάρμοζαν τη λαρυγγοσκόπηση ως ρουτίνα προ και μετά της επεμβάσεως, αναφέρουν σχεδόν διπλάσια ποσοστά παραλύσεων φωνητικών χορδών.

Σε μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε προεγχειρητική και μετεγχειρητική ενδοσκόπηση λάρυγγος, βρέθηκε μια συχνότητα προεγχειρητικής παράλυσης φωνητικής χορδής που κυμαίνεται από 2,3% έως 2,8%, η οποία μπορεί να σχετιζόταν με θυρεοειδική κακοήθεια, προηγούμενη χειρουργική θυρεοειδούς, αλλά μπορεί να ήταν και ιδιοπαθής. Στις μετεγχειρητικές παραλύσεις, με βάση μελέτες με εφαρμογή λαρυγγοσκόπησης ως ρουτίνα υπάρχει, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, σημαντική διακύμανση, που δύναται να ερμηνευθεί από παραμέτρους όπως η έκταση των χειρουργικών παρεμβάσεων, τα χαρακτηριστικά των ασθενών, τα ποσοστά καταγραφής ανά νοσοκομείο και την πείρα των χειρουργών. Έχει παρατηρηθεί, μάλιστα, ότι τα χαμηλότερα ποσοστά παραλύσεων αναφέρονται από κέντρα όπου η θυρεοειδεκτομή πραγματοποιείται από την ίδια έμπειρη χειρουργική ομάδα, ενώ πανεπιστημιακές κλινικές, όπου επεμβάσεις τελούνται από ειδικευμένους

ιατρούς, εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά παραλύσεων.

Πολλοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο παράλυσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου. Η παρουσία υποτροπής βρογχοκήλης είναι παράγοντας κινδύνου με 9 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο παράλυσης σε σχέση με όλες τις άλλες ενδείξεις θυρεοειδεκτομής, ενώ έχει δείχθει ότι οι ασθενείς με υποτροπή βρογχοκήλης έχουν 4,7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο μόνιμης παράλυσης. Επίσης, η ολική θυρεοειδεκτομή συνεπάγεται μεγαλύτερο κίνδυνο παράλυσης δεδομένου ότι και τα δύο νεύρα βρίσκονται σε κίνδυνο, προφανώς διπλάσιο με αυτόν της λοβεκτομής. Επιπροσθέτως, η διενέργεια στερνοτομής, λεμφαδενικού καθαρισμού και η ύπαρξη υπασβεστιαϊκής αυξάνουν σαφώς τον κίνδυνο παράλυσης. Τέλος, η χρήση παροχέτευσης και ενεργειακών συσκευών (π.χ. harmonic scalpel, ligasure) έχει συσχετιστεί με την παράλυση των φωνητικών χορδών κατά τη θυρεοειδεκτομή. Ωστόσο, σε μετανάλυση 1.927 ασθενών φαίνεται ότι η χρήση παροχέτευσης από μόνη της δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου.

Ο μηχανισμός με τον οποίο επέρχεται η κάκωση και η προσωρινή ή μόνιμη βλάβη του νεύρου, συνδέεται με τους χειρουργικούς χειρισμούς κατά τη διάρκεια της θυρεοειδεκτομής. Πιο συγκεκριμένα, βλάβη μπορούν να προκαλέσουν η μερική ή η ολική διατομή του νεύρου, η εφαρμογή έλξης ή χειρισμών επί του νεύρου, η πλήξη ή και η σύνθλιψη του νεύρου, η χρήση θερμικών πηγών (διαθερμίας), η εφαρμογή αιμοστατικών λαβίδων, η εσφαλμένη τοποθέτηση απολινώσεων και οποιαδήποτε κατάσταση προκαλεί ισχαιμία στο νεύρο. Όταν η δυσφωνία ξεκινά στη 2η-5η μετεγχειρητική ημέρα, σχετίζεται με οίδημα και είναι μικρής διάρκειας. Τουναντίον, όταν σχετίζεται με άμεση κάκωση του νεύρου έχει πιο άμεση εμφάνιση και μεγάλη διάρκεια.

Οι προσωρινές μερικές δυσλειτουργίες του κάτω λαρυγγικού νεύρου σχετίζονται με τμηματική απομυελίνωση ή τοπική διαταραχή αγωγιμότητας, ενώ οι πλήρεις προσωρινές και οι μόνιμες με βαρεία βλάβη στο έλυτρο της μυελίνης ή τον νευράξονα και νευρωνική εκφύλιση. Οι προσωρινές παραλύσεις θεωρούνται συνέπεια νευροσπραξίας ή αξονότμησης, αναλόγως με το αν έχει γίνει βλάβη στη μυελίνη λόγω συμπίεσης (οίδημα, θρόμβος) ή λύση της συνέχεις των νευραξόνων. Οι έντονοι χειρισμοί κατά την επέμβαση μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικό οίδημα ή σε διάχυτη μικρο-αιμορραγία μέσω τραυματισμού εύθραυστων τριχοειδών, οδηγώντας σε νευροσπραξία ή αξονότμηση.

Παράλυσεις φωνητικών χορδών μετά από θυρεοειδεκτομή σχετιζόμενες με την αναισθησία

Παρότι η παράλυση των φωνητικών χορδών μετά από θυρεοειδεκτομή είναι μια σαφώς αναγνωρισμένη επιπλοκή που σχετίζεται με τη χειρουργική τεχνική, έχει αποδειχθεί ότι η ενδοτραχειακή διασωλήνωση μπορεί σαφώς να οδηγήσει σε βράγχος φωνής. Ωστόσο, πολλές φορές, λόγω της μη συστηματικής χρήσης βιντεοστροβοσκόπησης οι κακώσεις από διασωλήνωση διαλάθουν της προσοχής. Σε μελέτη 1.001 ασθενών με προεγχειρητική και μετεγχειρητική στροβοσκόπηση λάρυγγα ανευρέθησαν λαρυγγικές επιπλοκές σε ποσοστό 42%. Εξ αυτών μόνο το 11% αφορούσε παράλυση του κάτω λαρυγγικού νεύρου. Συχνότερα, παρατηρήθηκαν και άλλες λαρυγγικές αλλοιώσεις όπως αιμάτωμα, κοκκίωμα, πάχυνση του βλεννογόνου, οίδημα και απεξάρθρωση φωνητικής χορδής, που σαφώς δεν σχετίζονται με τη χειρουργική τεχνική. Στη μελέτη αυτή η κάκωση των φωνητικών χορδών από διασωλήνωση ή αποσωλήνωση ανέρχεται σε 31%. Παράγοντες κινδύνου για τραυματισμό από διασωλήνωση αποτελούν η πίεση του αεροθαλάμου, το μέγεθος του σωλήνα, η μετατόπιση του σωλήνα, ο τραυματισμός του σημείου, η διάρκεια της διασωλήνωσης, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και ο μηχανισμός βλεννοκροσσώτης κάθαρσης. Οι περισσότερες από τις λαρυγγικές βλάβες, ωστόσο, παρατηρούνται τις πρώτες μέρες μετά την επέμβαση και συνήθως αποκαθίστανται άμεσα.

Μέθοδοι πρόληψης των παραλύσεων φωνητικών χορδών κατά τη θυρεοειδεκτομή

Δεδομένου ότι σημαντικός αριθμός παραλύσεων σχετίζεται με τη χειρουργική τεχνική, η αποφυγή όλων των επικίνδυνων προαναφερθέντων χειρισμών επί του κάτω λαρυγγικού νεύρου σαφώς μειώνει τον κίνδυνο παράλυσης. Ωστόσο, αποτελεί αντικείμενο διχογνωμίας κατά πόσο υπάρχει μια στρατηγική που πραγματικά μπορεί να συμβάλει στην προστασία του νεύρου κατά τη θυρεοειδεκτομή. Προς την κατεύθυνση αυτή φιλοδοξούν να συμβάλλουν η τεχνική της παρασκευής και διεγχειρητικής αναγνώρισης του κάτω λαρυγγικού νεύρου και η χρήση συσκευών νευροπαρακολούθησης.

Η αναγνώριση του κάτω λαρυγγικού νεύρου γενικά θεωρείται ως ο χρυσός κανόνας για την προστασία του νεύρου από τραυματισμό. Στη μελέτη των Dhillon et al (29) με 2.527 ασθενείς και αναγνώριση του νεύρου, αναφέρεται

προσωρινή παράλυση του νεύρου 2,9% και μόνιμη 0,4%. Η μελέτη, όμως, αφενός δεν περιλαμβάνει μόνο θυρεοειδεκτομές, αλλά και παραθυρεοειδεκτομές, αφετέρου προέρχεται από ένα διεθνούς φήμης κέντρο με αποτέλεσμα να μην είναι αντιπροσωπευτική της καθημερινής κατάστασης στη χειρουργική. Ωστόσο, σε μελέτη 920 ασθενών με 56% ποσοστό αναγνώρισης του νεύρου αναφέρονται τα ίδια ποσοστά παράλυσης είτε το νεύρο αναγνωρίστηκε είτε όχι. Βέβαια, στην ίδια μελέτη η διεγχειρητική αναγνώριση του νεύρου συνδεόταν θετικά με φυσιολογική λειτουργία του νεύρου μετεγχειρητικά.

Για την προφύλαξη του νεύρου κατά τη διάρκεια της θυρεοειδεκτομής χρησιμοποιούνται συσκευές διεγχειρητικής παρακολούθησης (Intraoperative nerve monitoring systems - IONM). Η τεχνική αυτή χρησιμοποιεί το ηλεκτρομυογραφικό σήμα της κίνησης των φωνητικών μυών, που αντανακλά τη λειτουργία των κάτω λαρυγγικών νεύρων. Η IONM αυξάνει το ποσοστό αναγνώρισης του νεύρου, μειώνει τον χρόνο αναγνώρισης και προβλέπει τη μετεγχειρητική λειτουργία των φωνητικών χορδών. Η IONM διαιρείται αδρά σε δύο γενεές, τη μη συνεχή διεγχειρητική παρακολούθηση (NCIONM) και τη συνεχή διεγχειρητική παρακολούθηση (CIONM). Η μη συνεχής μέθοδος είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη στην καθ' ημέρα πράξη, ενώ η συνεχής μέθοδος είναι μια νεότερη μέθοδος που αποτελεί παρακολούθηση του νεύρου σε πραγματικό χρόνο.

Αν και η IONM έχει σχεδιαστεί για να μειώνει το ποσοστό της τραυματισμού του κάτω λαρυγγικού νεύρου, η αξία της στη χειρουργική του θυρεοειδούς αδένος είναι αντικείμενο αμφισβήτησης. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η IONM συμβάλλει στην πρόληψη του τραυματισμού του παλινδρόμου νεύρου. Οι περισσότερες μετααναλύσεις έδειξαν ότι η IONM δεν ήταν ανώτερη της αναγνώρισης του νεύρου στην πρόληψη της κάκωσής του. Ωστόσο, κάποιες άλλες δείχνουν ότι η IONM μειώνει τον κίνδυνο τραυματισμού του νεύρου στη χειρουργική θυρεοειδούς υψηλού κινδύνου, ιδίως στις ογκολογικές και στις περιπτώσεις με προηγούμενη επέμβαση στον τράχηλο. Βέβαια, σε ανάλυση υποομάδων κατεδείχθη ότι η IONM μείωσε τη συχνότητα της προσωρινής, μόνιμης και συνολικής παράλυσης του κάτω λαρυγγικού νεύρου σε σχέση με την αναγνώριση του νεύρου, ενώ προκύπτει και όφελος σε αμφοτερόπλευρες επεμβάσεις και σε ογκολογικές επεμβάσεις. Τέλος, φαίνεται ότι η IONM μπορεί να βοηθήσει και χειρουργούς με μικρότερο όγκο χειρουργείων να πραγματοποιήσουν

ασφαλέστερες θυρεοειδεκτομές.

Κακώσεις του άνω λαρυγγικού νεύρου από θυρεοειδεκτομή

Ο χειρουργός θυρεοειδούς πρέπει να καταβάλλει κάθε τεχνική προσπάθεια για να διατηρήσει τον έξω κλάδο του άνω λαρυγγικού νεύρου, χρησιμοποιώντας νευροπαρακολούθηση ή αναγνωρίζοντάς το. Ο τραυματισμός ή η διατομή του συνήθως συμβαίνουν κατά την παρασκευή, απολίνωση και διατομή των στοιχείων του άνω δεματίου, λαμβάνοντας πάντοτε υπόψη και τις ανατομικές του παραλλαγές. Βέβαια, η προστασία του νεύρου μπορεί να συμβεί με κόστος τη μικρότερη αφαίρεση θυρεοειδικού ιστού.

Πρόγνωση και αντιμετώπιση των παραλύσεων του κάτω λαρυγγικού νεύρου μετά από θυρεοειδεκτομή

Η πλειονότητα των παραλύσεων των φωνητικών χορδών μετά τη θυρεοειδεκτομή είναι, όπως προαναφέρθηκε, προσωρινές. Επιπλέον, κάποιοι ασθενείς με μόνιμη παράλυση δεν εμφανίζουν βράγχος φωνής μετά την επέμβαση και μπορούν να διαγνωστούν μόνον με ενδοσκόπηση. Ωστόσο, η νοσηρότητα λόγω της παράλυσης επηρεάζει την ποιότητα της ζωής και σε αρκετές περιπτώσεις απαιτούνται παρεμβάσεις για την πρόληψη της εισρόφησης ή τη βελτίωση της ποιότητας της φωνής. Στην περίπτωση πρωτοεπεμβάσεων φαίνεται ότι η πλειονότητα των νεύρων ανανήπτει εντός 6 περίπου μηνών. Στις περιπτώσεις επανεπεμβάσεων το χρονικό διάστημα ανάνηψης είναι πολύ μεγαλύτερο, 14-26 μήνες. Έχει, επίσης, βρεθεί ότι η πραγματοποίηση λεμφαδενικού καθαρισμού, η εξωθυρεοειδική επέκταση του όγκου και η ανεύρεση άνω των 11 μεταστατικών λεμφαδένων αποτελούν παράγοντες που συνδέονται με τη μοιρότητα της παράλυσης. Επιπλέον, σε πολυπαραγοντική ανάλυση βρέθηκαν ως προγνωστικοί παράγοντες της μοιρότητας της παράλυσης η επανεπέμβαση για καλοήγη νόσο, η χειρουργική για κακοήθεια και οι υφολικές εκτομές.

Όταν παρατηρείται μετά από θυρεοειδεκτομή αλλαγή στη φωνή, δυσχέρεια στην αναπνοή ή δυσκαταποσία, η άμεση αντιμετώπιση είναι η παραπομπή του ασθενούς σε ωτορινολαρυγγολόγο και η από κοινού εκτίμηση του ασθενούς μαζί με λογοθεραπευτή. Η ανωτέρω προσέγγιση και η άμεση λογοπεδική ή χειρουργική παρέμβαση, όπως έχει δείξει, βελτιστοποιούν την έκβαση.

Η λογοπεδική παρέμβαση μπορεί να οδηγήσει σε μια

σημαντική βελτίωση της λειτουργίας του λάρυγγα και του δείκτη ποιότητας ζωής. Η θεραπευτική παρέμβαση στοχεύει στη βελτίωση της συμπλησίας των φωνητικών χορδών μέσω βελτίωσης του νοσούντος συστήματος. Ο στόχος της λογοπεδικής παρέμβασης είναι η βελτίωση της γλωττιδικής σύγκλεισης χωρίς υπεργλωττιδική υπερλειτουργία μέσω της ανάπτυξης κοιλιακής υποστήριξης για την αναπνοή και ασκήσεων ενίσχυσης των ενδογενών μυών του λάρυγγα. Αυτές οι παρεμβάσεις μπορούν να παρέχουν μια προσωρινή βελτίωση μέχρι την ανάνηψη της φωνής, να βοηθήσουν στην επιλογή των ασθενών για χειρουργική παρέμβαση ή να αποτελέσουν τη βάση για μακροχρόνια αποκατάσταση.

Για τους ασθενείς που θα επιλεγούν για χειρουργική αντιμετώπιση, υπάρχουν αρκετές χειρουργικές επιλογές που μπορούν να πραγματοποιηθούν είτε στο ιατρείο είτε στο χειρουργείο. Ο στόχος είναι η βελτίωση της θέσης των φωνητικών χορδών ώστε να λάβουν μια μέση θέση. Οι χειρουργικές λύσεις μπορούν να χωριστούν στις προσωρινές και τις μόνιμες και χρησιμοποιούνται κατά περίπτωση. Για τους ασθενείς με μια πρόσφατη κάκωση του λαρυγγικού νεύρου και της οποίας η έκβαση είναι άγνωστη, μπορεί να πραγματοποιηθεί μια ενέσιμη λαρυγγοπλαστική με ένα προσωρινό υλικό, που θα παρέχει μια βελτιωμένη λαρυγγική λειτουργία και καλύτερη ποιότητα ζωής κατά τη διάρκεια της αποθεραπείας, ενώ μπορεί να μειώσει και την έκταση της χειρουργικής παρέμβασης αν η παράλυση καταστεί μόνιμη. Η ενέσιμη λαρυγγοπλαστική μπορεί να εφαρμοστεί στα εξωτερικά ιατρεία με τοπική αναισθησία και βραχεία παραμονή του ασθενούς στον χώρο. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενα υλικά είναι τα gel υαλουρονικού οξέος, το αυτόλογο λίπος, το κολλαγόνο, η μικροϊονισμένη ανθρώπινη δερμίδα, το gel μεθυλ-κυτταρίνης και ο υδροξυαπατίτης. Ο υδροξυαπατίτης, μάλιστα, μπορεί να θεωρηθεί ως ένας ενδιάμεσος παράγοντας μεταξύ προσωρινής και μόνιμης παράλυσης αφού μπορεί να διαρκέσει 18 μήνες ή και περισσότερο.

Η χειρουργική επί του λαρυγγικού σκελετού και η επανεύρωση είναι παρεμβάσεις που στοχεύουν στην αντιμετώπιση των μόνιμων μονόπλευρων παραλύσεων των φωνητικών χορδών. Στις επεμβάσεις επί του λαρυγγικού σκελετού τροποποιείται η θέση της φωνητικής χορδής μέσω διαφορετικών χειρισμών επί των ιστών του λάρυγγα. Έτσι, μπορεί να πραγματοποιηθεί μετάθεση της υποκινητικής χορδής στη μέση γραμμή με εμφυτεύματα, όπως στη θυρεοπλαστική έσω καθήλωσης (medialization thyroplasty) ή με παρέμ-

βαση επί των λαρυγγικών χόνδρων όπως η προσαγωγή των αρυταινοειδών και η αρυταινοειδοπηξία. Οι επεμβάσεις αυτές πραγματοποιούνται στο χειρουργείο υπό τοπική αναισθησία και καταστολή διαμέσου μιας μικρής τραχηλικής τομής και το αποτέλεσμα τους είναι σχεδόν άμεσο.

Η επανανεύρωση του λάρυγγα συνήθως πραγματοποιείται μέσω αναστόμωσης του δότη που είναι η αγκύλη του γλωσσικού νεύρου και με λήπτη το κάτω λαρυγγικό νεύρο. Αν και η μέθοδος αυτή πραγματοποιείται αρκετά σπανιότερα από τις άλλες, μπορεί να παρέχει καλά αποτελέσματα ως προς την κινητικότητα και τον όγκο της χορδής και να προλάβει την ατροφία των λαρυγγικών μυών λόγω απονεύρωσης. Η περίοδος ανάρρωσης μπορεί να φτάσει και το ένα έτος, γεγονός που δεν την καθιστά δημοφιλή στους ασθενείς, οπότε και χρειάζεται συνήθως στο ενδιάμεσο μια ενέσιμη λαρυγγοπλαστική με κάποιον προσωρινό παράγοντα. Τέλος, η μέθοδος μπορεί να διενεργηθεί και κατά τη διάρκεια της θυρεοειδεκτομής όταν απαιτείται η αφαίρεση του κάτω λαρυγγικού νεύρου για καλύτερα μετεγχειρητικά αποτελέσματα.

Στην αμφοτερόπλευρη παράλυση φωνητικών χορδών, ενώ οι ασθενείς έχουν φυσιολογική φωνή, αντιμετωπίζουν σημαντική αναπνευστική δυσχέρεια. Η δύσπνοια αυτή μπορεί να αντιμετωπιστεί είτε με παράκαμψη του κωλύμα-

τος μέσω τραχειοστομίας είτε με διεύρυνση του αεραγωγού εις βάρος της ποιότητας της φωνής και με τον κίνδυνο προβλημάτων στην κατάποση ή εισρόφησης. Οι χειρουργικές αυτές λύσεις διαιρούνται σε προσωρινές ή μόνιμες.

Ως προσωρινή επέμβαση θεωρείται η καθήλωση της φωνητικής χορδής σε απαγωγή (Suture lateralization) που μπορεί να βοηθήσει στην ποιότητα του αεραγωγού κατά τη διάρκεια του τραυματισμού του νεύρου στις περιπτώσεις όπου η πρόγνωση θεωρείται αβέβαιη. Μόνιμες χειρουργικές λύσεις αποτελούν η οπίσθια εγκάρσια χορδοτομή ή αρυτενοειδεκτομή. Η παράλυση του άνω λαρυγγικού νεύρου είναι πιο δύσκολη στη διάγνωση και στη θεραπεία. Οι ασθενείς έχουν συνήθως πρόβλημα στη μετάβαση από τις μέσες στις υψηλές συχνότητες και παραπονούνται για φωνητική κόπωση ή μικρή φωνητική αντοχή. Το πρόβλημα αντιμετωπίζεται πιο συχνά με λογοθεραπεία και συμπεριφορική θεραπεία. Σε αδύναμη φωνή ή φωνητική κόπωση εφαρμόζεται η ενέσιμη λαρυγγοπλαστική ή με προσαγωγική καθήλωση, αλλά τέτοιου είδους θεραπείες μπορεί να είναι ατελείς. Η χειρουργική συμπλησίωσης του κρικοθυρεοειδούς μπορεί να βοηθήσει στην αύξηση της συχνότητας φώνησης. Η επανανεύρωση του κρικοθυρεοειδούς μυός έχει δοκιμαστεί, αλλά δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να θεωρηθεί ως συνιστώμενη θεραπεία.

Abstract

Prezas L. Vocal cord paralysis in thyroid surgery. *Iatrika Analekta*, 2021; 19: 917-923

Vocal cord paralysis is a common problem encountered in everyday practice. It can be partial or complete and unilateral or bilateral depending on the etiology of paralysis. Recurrent laryngeal nerve paralysis is a common and troublesome complication of thyroidectomy related to direct or indirect nerve surgical injury or anesthesia-related manipulations. Many factors may raise the possibility of nerve injury including, malignant tumor surgery, recurrent benign goiter, extended disease and low-volume surgeon. Careful identification, meticulous technique and use of nerve monitoring may help preventing injury of nerves at risk. Superior laryngeal nerve injury is less significant, but more challenging to diagnose and treat. Most cases of recurrent laryngeal nerve paralysis resolve within 6 months and need minor or no intervention. Speech therapy and injection laryngoplasty help improving the airway in temporary paralysis. In cases of definite paralysis, however, more aggressive surgical intervention is needed to cope with airway compromise.

Βιβλιογραφία

1. Myssiorek D. *Recurrent laryngeal nerve paralysis: anatomy and etiology*. *Otolaryngol Clin N Am* 2004; 37: 25-44.
2. Toutounchi SJS, Eydi M, Golzari S, et al. *Vocal Cord Paralysis and its Etiologies: A Prospective Study*. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014; 6: 47-50.
3. Wareing M, Obholzer R. *Vocal cord paralysis*. In *Current Diagnosis and Treatment Otolaryngology Head Neck Surgery*, 2nd ed, 2007: 456-461.
4. Kenny BJ, Bordoni B. StatPearls [Internet]. *StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 31, 2020. Neuroanatomy, Cranial Nerve 10 (Vagus Nerve)*.

5. MohEB-SLNati A, Shaha AR. *Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations*. Clin Anat 2012; 25: 19-31.
6. Chryssikos D, Sgantzos M, Tsiaoussis J, et al. *Non-Recurrent Right Laryngeal Nerve: a Rare Anatomic Variation Encountered During a Total Thyroidectomy*. Acta Medica (Hradec Kralove). 2019; 62: 69-67.
7. Altorjay A, Rull M, Paal B. *Mystic transient recurrent nerve palsy after thyroid surgery*. Head Neck 2013; 35: 934-941.
8. Rosenthal LH, Benninger MS. *Vocal fold immobility: a longitudinal analysis of etiology*.
9. Richardson BE, Bastian RW. *Clinical evaluation of vocal fold paralysis*. Otolaryngol Clin North Am 2004; 37: 45-58.
10. Brandwein M, Abramson AL, et al. *Bilateral vocal cord paralysis following endotracheal intubation*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1986; 112: 877-882.
11. Jeannon JP, Orabi AA, Bruch GA, et al. *Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: a systematic review*. Int J Clin Pract 2009; 63: 624-629.
12. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, et al. *Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients*. Langenbecks Arch Surg 2008; 393: 667-673.
13. Lang BH, Chu KK, Tsang RK, et al. *Evaluating the incidence, clinical significance and predictors for vocal cord palsy and incidental laryngopharyngeal conditions before elective thyroidectomy: Is there a case for routine laryngoscopic examination?* World J Surg 2014; 38: 385-391.
14. Heikkinen M, Makinen K, Penttila E. *Incidence, Risk Factors, and Natural Outcome of Vocal Fold Paresis in 920 Thyroid Operations with Routine Pre and Postoperative Laryngoscopic Evaluation*. World J Surg 2019; 43: 2.228-2.234.
15. Lo CY, Kwok KF, Yuen PW. *A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy*. Arch Surg 2000; 135: 204-207.
16. Joliat GR, Guarnero V, Demartines N, et al. *Recurrent laryngeal nerve injury after thyroid and parathyroid surgery: incidence and postoperative evolution assessment*. Medicine (Baltimore)2017; 96: e6674.
17. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, et al. *Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery*. Surgery 2004; 136: 1.310-1.322.
18. Hazem MZ, Naif AA, Ahmed AS. *Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery*. Oman Med. J. 2011; 26: 34-38.
19. Witte J, Simon D, Dotzenrath C. *Recurrent nerve palsy and hypocalcemia after surgery of benign thyroid disease*. Acta Chir Austria 1996; 28: 361-364.
20. Tian J, Li L, Liu P, Wang X. *Comparison of drain versus no-drain thyroidectomy: a meta-analysis*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017; 274: 567-577.
21. Steurer M, Passler C, Denk DM, et al. *Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk*. Laryngoscope 2002;112: 124-133.
22. Rice DH, Cone-Wesson B. *Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring*. Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 105: 372-375.
23. Prosschel U, Eysholdt U. *Short-term changes in the larynx and voice after intubation [in German]*. Laryngorhinootologie. 1993; 72: 93-97.
24. Benjamin B. *Laryngeal trauma from intubation: endoscopic evaluation and classification*. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. St Louis, MO: Mosby; 1998: 2.013-2.035.
25. Echternach M; Maurer C, Mencke T. *Laryngeal Complications After Thyroidectomy*. Arch Surg. 2009; 144: 149-153.
26. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, et al. *Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial*. Anesthesiology 2003; 98: 1.049-1.056.
27. Loucks TM, Duff D, Wong JH, et al. *The vocal athlete and endotracheal intubation: a management protocol*. J Voice 1998; 12: 349-359.
28. Pisanu A, Porceddu G, Podda M, et al. *A Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy*. J Surg Res 2014; 188: 152-161.
29. Dhillon VK, Rettig E, Noureldine SI, et al. *The incidence of vocal fold motion impairment after primary thyroid and parathyroid surgery for a single high-volume academic surgeon determined by pre- and immediate post-operative fiberoptic laryngoscopy*. Int J Surg 2018; 56: 73-78.
30. Alesina PF, et al. *Intraoperative neuromonitoring does not reduce the incidence of recurrent laryngeal nerve palsy in thyroid reoperations: results of a retrospective comparative analysis*. World J Surg 36: 1.348-1.353
31. Duclos A, et al. *Influence of intraoperative neuromonitoring on surgeons' technique during thyroidectomy*. World J Surg 35: 773-778.
32. Anuwong A, et al. *Recurrent laryngeal nerve management in thyroid surgery: consequences of routine visualization, application of intermittent, standardized and continuous nerve monitoring*. Updates Surg 2016; 68: 331-341.
33. Hei H, Zhai Y, Qin J, et al. *Intermittent Intraoperative Neural Monitoring Technology in Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy: A Preliminary Study*. J Invest Surg 2016; 29: 93-97.
34. Yarbrough DE, Thompson GB, Kasperbauer JL, et al. *Intraoperative electromyographic monitoring of the recurrent laryngeal nerve in reoperative thyroid and parathyroid surgery*. Surgery 2004; 136: 1.107-1.115.
35. Barczynski M, et al. *Intraoperative nerve monitoring can reduce prevalence of recurrent laryngeal nerve injury in thyroid reoperations: results of a retrospective cohort study*. World J Surg 2014; 38: 599-606.
36. Page C, Cuvelier P, Biet A, et al. *Value of intra-operative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in totalv thyroidectomy for benign goitre*. J Laryngol Otol 2015; 129: 553-557.
37. Yang S, et al. *Systematic review with meta-analysis of intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy*. Int J Surg 2017; 39: 104-113.
38. Lombardi CP, et al. *The final countdown : Is intraoperative, intermittent neuromonitoring really useful in preventing permanent nerve palsy? Evidence from a meta-analysis*. Surgery 2016; 160: 1.693-1.706.

39. Wong KP, Mak KL, Wong CK, et al. *Systematic review and meta-analysis on intra-operative neuro-monitoring in high-risk thyroidectomy*. Int J Surg 2017; 38: 21-30.
40. Bai B, Chen W. *Protective Effects of Intraoperative Nerve Monitoring (IONM) for Recurrent Laryngeal Nerve Injury in Thyroidectomy: Meta-analysis*. Sci Rep 2018; 8: 776.
41. Enomoto K, Uchino S, Watanabe S, et al. *Recurrent laryngeal nerve palsy during surgery for benign thyroid diseases: risk factors and outcome analysis*. Surgery 2014; 155: 522-528.
42. Steurer M, Passler C, Denk DM, et al. *Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk*. Laryngoscope 2002; 112: 124-133.
43. Pantvaiddya G, Mishra A, Deshmukh A. *Does the recurrent laryngeal nerve recover function after initial dysfunction in patients undergoing thyroidectomy? Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018; 3: 249-250.
44. Sevim T. *Risk factors for permanent recurrent laryngeal nerve paralysis in patients with thyroid carcinoma*. Clin Otolaryngol 2007; 32: 378-383.
45. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, et al. *Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery*. Surgery 2004; 136: 1.310-1.320.
46. Rubin AD, Sataloff RT. *Vocal fold paresis and paralysis: what the thyroid surgeon should know*. Surg Oncol Clin N Am. 2008; 17:175-196.
47. Paniello RC, Edgar JD, Kallogjeri D, et al. *Medialization versus reinnervation for unilateral vocal fold paralysis a multicenter randomized clinical trial*. Laryngoscope. 2011; 121: 2.172-2.179.
48. Mortensen M, Carroll L, Woo P. *Arytenoid adduction with medialization laryngoplasty versus injection or medialization laryngoplasty: the role of the arytenoidopexy*. Laryngoscope, 2009; 119: 827-831.
49. Miller S. *Voice therapy for vocal fold paralysis*. Otolaryngol Clin North Am. 2004; 37: 105-119.
50. American Cancer Society. *Cancer facts & figure 2011*. http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiology_surveillance/documents/document/acspc-029771.pdf. Published 2011. Accessed March 28, 2012.
51. Yung KC, Likhterov I, Courey MS. *Effect of temporary vocal fold injection medialization on the rate of permanent medialization laryngoplasty in unilateral vocal fold paralysis patients*. Laryngoscope. 2011; 121: 2.191-2.194.
52. Rosen CA. *Phonosurgical vocal fold injection: procedures and materials*. Otolaryngol Clin North Am. 2000; 33: 1.087-1.096.
53. Mallur PS, Rosen CA. *Vocal fold injection: review of indications, techniques, and materials for augmentation*. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2010; 3: 177-182.
54. Graboyes EM, Bradley JP, Meyers BF, et al. *Efficacy and safety of acute injection laryngoplasty for vocal cord paralysis following thoracic surgery*. Laryngoscope. 2011; 121: 2.406-2.410.
55. Sulica L, Rosen CA, Postma GN, et al. *Current practice in injection augmentation of the vocal folds: indications, treatment principles, techniques, and complications*. Laryngoscope. 2010; 120: 319-325.
56. Ford CN. *Paradigms and progress in vocal fold restoration*. Laryngoscope, 2008; 118: 1.709-1.713.
57. Rosen CA. *Phonosurgical vocal fold injection: procedures and materials*. Otolaryngol Clin North Am, 2000; 33: 1.087-1.096.
58. Carroll TL, Rosen CA. *Long-term results of calcium hydroxylapatite for vocal fold augmentation*. Laryngoscope, 2011; 121: 313-319.
59. Isshiki N, Okamura H, Ishikawa T. *Thyroplasty type I (lateral compression) for dysphonia due to vocal cord paralysis or atrophy*. Acta Otolaryngol, 1975; 80: 465-473.
60. Kraus DH, Orlikoff RF, Rizk SS, et al. *Arytenoid adduction as an adjunct to type I thyroplasty for unilateral vocal cord paralysis*. Head Neck, 1999; 21: 52-59.
61. Zeitels SM, Mauri M, Dailey SH. *Adduction arytenopexy for vocal fold paralysis: indications and technique*. J Laryngol Otol. 2004; 118: 508-516.
62. Aynehchi BB, McCoull ED, Sundaram K. *Systematic review of laryngeal reinnervation techniques*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2010; 143:749-759.
63. Hermann M, Alk G, Roka R, et al. *Laryngeal recurrent nerve injury in surgery for benign thyroid diseases: effect of nerve dissection and impact of individual surgeon in more than 27,000 nerves at risk*. Ann Surg. 2002; 235: 261-268.
64. Rosenthal LH, Benninger MS, Deeb RH. *Vocal fold immobility: a longitudinal analysis of etiology over 20 years*. Laryngoscope. 2007; 117: 1.864-1.870.
65. Lichtenberger G. *Reversible lateralization of the paralyzed vocal cord without tracheostomy*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2002; 111: 21-26.
66. Bosley B, Rosen CA, Simpson CB, et al. *Medial arytenoidectomy versus transverse cordotomy as a treatment for bilateral vocal fold paralysis*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2005; 114: 922-926.
67. Sulica L. *The superior laryngeal nerve: function and dysfunction*. Otolaryngol Clin North Am. 2004; 37: 183-201.
68. Dursun G, Sataloff RT, Spiegel JR, et al. *Superior laryngeal nerve paresis and paralysis*. J Voice. 1996; 10: 206-211.
69. Kitajima K, Tanabe M, Isshiki N. *Cricothyroid distance and vocal pitch. Experimental surgical study to elevate the vocal pitch*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1979; 88: 52-55.
70. El-Kashlan HK, Carroll WR, Hogikyan ND, et al. *Selective cricothyroid muscle reinnervation by muscle-nerve-muscle neurotization*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 127: 1.211-1.215.

Σύγχρονη αντιμετώπιση αναπλαστικού καρκίνου θυρεοειδούς

Στέφανος Λαμπρόπουλος

Παθολόγος - Ογκολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής Γ' Παθολογικής - Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

slampropoulos@hygeia.gr

Ο αναπλαστικός καρκίνος του θυρεοειδούς (ΑνΚΘ) είναι ο πλέον σπάνιος από τους καρκίνους του θυρεοειδούς, αλλά και ο πλέον θανατηφόρος. Η επίπτωσή του παραμένει σταθερή τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες και αποτελεί περίπου το 1%-2% των νεοπλασιών του θυρεοειδούς. Οι ασθενείς συνήθως αναφέρουν την εμφάνιση, μέσα σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες, μίας αυξανούσας μάζας στο λαιμό σχετιζόμενης με δυσκαταποσία, άλγος, δύσπνοια και βράγχος φωνής. Ορισμένες φορές η επείγουσα παρέμβαση είναι απαραίτητη για την αποφυγή θανάτου από ασφυξία. Το ΑνΚΘ προέρχεται είτε από καλά είτε από πτωκά διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς, και για τον λόγο αυτό μπορεί να διατηρεί τις μεταλλάξεις του όγκου από τον οποίο προέρχεται. Ιστολογικά, όμως, ο ΑνΚΘ δεν έχει μορφολογικά στοιχεία θυλακιδών κυττάρων και η ενδελχής παθολογοανατομική διάγνωση αποτελεί προσαπαιτούμενο για την περαιτέρω θεραπεία.

Η 8η έκδοση της Αμερικάνικης Επιτροπής για τον Καρκίνο (American Joint Committee on Cancer, AJCC) δημοσίευσε τον Οκτώβριο 2016 την επικαιροποίηση του συστήματος σταδιοποίησης (TNM). Στην έκδοση αυτή, το στάδιο T ακολουθεί ίδιους κανόνες με το διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Για τον ΑνΚΘ το στάδιο είναι πάντοτε IV και διαχωρίζεται σε IVa, όταν είναι περιορισμένο μέσα στον θυρεοειδή, IVb όταν υπάρχει εμφανής εξωθυρεοειδική επέκταση ή λεμφαδενική μετάσταση, και τέλος IVc, όταν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Το Research Consortium της Ιαπωνίας για τον ΑνΚΘ αξιολόγησε την βάση δεδομένων για πάνω από 750 ασθενείς με ΑνΚΘ, εφαρμόζοντας τα κριτήρια της 8ης έκδοσης του AJCC. Η μέση επιβίωση για τα στάδια IVa, IVb, IVc ήταν αντίστοιχα 15,8, 6,1 και 2,8 μήνες.

Η διαχείριση των ασθενών με ΑνΚΘ πρέπει να γίνεται από διεπιστημονική ομάδα, η οποία θα περιλαμβάνει εξειδικευμένους χειρουργούς, ογκολόγους, ενδοκρινολόγους, ακτινοδιαγνώστες, ακτινοθεραπευτές και υποστηρικτικό προσωπικό. Η καλύτερη προσέγγιση, όταν είναι επιτρεπτό, είναι αυτή της πλήρους εκτομής της νόσου. Τα κριτήρια για το αν είναι χειρουργήσιμη εξαρτώνται από το φορτίο του

όγκου και την επέκτασή του στους γειτονικούς ιστούς και τον αποκλεισμό των απομακρυσμένων μεταστάσεων. Λόγω της επιθετικής κλινικής συμπεριφοράς της ασθένειας και της κακής πρόγνωσης με τις έως τώρα θεραπείες, νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι υπό μελέτη σε αρκετές κλινικές δοκιμές, ενώ η μοριακή ταυτοποίηση του όγκου κρίνεται πλέον απαραίτητη για την ορθή και σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση.

Χειρουργικά, εφόσον είναι εφικτό, πρέπει να γίνει πλήρης εκτομή του όγκου σε υγιή όρια (R0 εκτομή με μικροσκοπικά αρνητικά όρια ή R1 μακροσκοπικά υγιή όρια) και λεμφαδενικός καθαρισμός του τραχήλου. Ο ΑνΚΘ μπορεί να διηθεί τους γειτονικούς ιστούς (αγγεία, νεύρα, μύες ακόμη και οισοφάγο και τραχεία), γι' αυτό και προεγχειρητικά απαραίτητη είναι η ενδελχής απεικονιστική εκτίμηση με υπερήχους, αξονική ή και μαγνητική τομογραφία, ακόμη και PET-CT. Πιθανά απαραίτητη είναι και η ενδοσκόπηση του λάρυγγα και του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Μετεγχειρητικά, θα πρέπει να συζητηθεί η εφαρμογή ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας. Η ακτινοθεραπεία θα πρέπει να γίνει με σύγχρονη τεχνολογία και μπορεί να συνδυαστεί με ακτινοευαισθητοποιό χημειοθεραπεία, με παράγοντες όπως οι ταξάνες και η πλατίνα.

Σε περιπτώσεις ανεγχείρητης τοπικής νόσου σταδίου IVb, θα πρέπει να συζητηθεί η χορήγηση ακτινοθεραπείας συνοδευόμενης παράλληλα από χημειοθεραπεία. Σε κάποιες μελέτες, η χορήγηση δοσεταξέλης αποδείχθηκε αποτελεσματική στο στάδιο IVb, κάποιες μάλιστα έδειξαν ανταπόκριση της νόσου έως 20% και σταθεροποίηση περίπου 45%. Επίσης, η εβδομαδιαία χορήγηση πακλιταξέλης σε μελέτη 57 ασθενών με ΑνΚΘ είχε χαμηλό ποσοστό τοξικότητας και υψηλό ποσοστό ανταπόκρισης και σταθεροποίησης της νόσου. Παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει όφελος και από χορήγηση ανθρακυκλινών, αλλά τα φάρμακα αυτά δεν συνδυάζονται με ακτινοθεραπεία.

Στο στάδιο IVc η θεραπεία θα πρέπει να συνοψολογίσει τη γενική κατάσταση του ασθενούς, τη συννοσηρότητα και το φορτίο της νόσου, ώστε να αποσαφηνιστεί ο ρόλος της συστηματικής και υποστηρικτικής θεραπείας. Συνιστάται

να υπάρξει πλήρης γενετική ανάλυση του προφίλ μεταλλάξεων του όγκου και, όπου αυτό είναι εφικτό, να γίνει με τη μέθοδο της NGS (next generation sequencing). Η πλήρης διευκρίνιση πιθανών στοχεύσιμων μεταλλάξεων και του λεγόμενου συνολικού φορτίου μεταλλάξεων (tumor mutational burden) μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να καθοδηγήσει σε πιο σύγχρονα και εν δυνάμει υποσχόμενα θεραπευτικά πρωτόκολλα.

Στη περίπτωση που τα καρκινικά κύτταρα φέρουν τη μετάλλαξη του γονιδίου BRAF V600E, τότε η στόχευση με αναστολέα κινάσης BRAF, όπως το dabrafenib, σε συνδυασμό με αναστολέα της κινάσης MEK όπως το trametinib, που είναι ενδοκυττάριος διαβιβαστής στο ίδιο ογκογενετικό μονοπάτι, μπορεί να έχει σημαντικό όφελος. Σε μια πολυκεντρική μελέτη ασθενών με ΑνΚΘ, που είχαν ήδη αντιμετωπιστεί με ακτινοθεραπεία ή και με χειρουργική επέμβαση και αρκετοί και με χημειοθεραπεία, η ομάδα με την ανωτέρω μετάλλαξη είχε σημαντικό κλινικό όφελος, με ανταπόκριση της νόσου σε ποσοστό 73%. Μάλιστα, η διάρκεια της ανταπόκρισης και η επιβίωση στους 12 μήνες ήταν 80%. Παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης και επιβίωσης έχουν αναφερθεί και σε άλλες κλινικές μελέτες ασθενών με τη μετάλλαξη BRAF. Η θεραπεία αυτή βέβαια έχει τοξικότητα με συχνή πυρεξία, κόπωση, ναυτία, ενώ αναφέρονται και σοβαρές παρενέργειες, όπως ηπατική τοξικότητα, καρδιοτοξικότητα και νεφροτοξικότητα. Η διαχείριση και έγκαιρη αναγνώριση των παρενεργειών αυτών είναι σημαντική για την ασφάλεια των ασθενών και υπάρχουν διεθνείς οδηγίες, καθώς τα φάρμακα αυτά έχουν αρκετά χρόνια χρησιμοποιηθεί στο μελάνωμα.

Σημαντικό ενδιαφέρον έχει και η μελέτη χορήγησης dabrafenib και trametinib σε ασθενείς με μετάλλαξη και τοπικά προχωρημένο ανεγχείρητο ΑνΚΘ. Όλοι οι ασθενείς μετά τη θεραπεία κατέστησαν χειρουργήσιμοι και έζησαν τουλάχιστον 12 μήνες. Οι μελέτες αυτές έχουν μικρό αριθμό ασθενών και δεν είναι τυχαίοποιημένες, αλλά σε μία νόσο με τόσο κακή πρόγνωση τα αποτελέσματα είναι τουλάχιστον ενθαρρυντικά και έτσι ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων έλαβε έγκριση από τον FDA. Βέβαια, οι περισσότεροι ασθενείς αναπτύσσουν ανοχή στη θεραπεία, καθώς άλλα συμπληρωματικά μονοπάτια ενδοκυττάριας σηματοδότησης ενεργοποιούνται και αναπληρώνουν την αναστολή του BRAF/MEK.

Μεταλλάξεις στο μονοπάτι PI3K/mTOR/Akt μπορεί να βρεθούν στον ΑνΚΘ και στην περίπτωση αυτή έχουν βι-

βλιογραφικά αναφερθεί ανταποκρίσεις με αναστολείς του μονοπατιού όπως το everolimus, που φτάνουν έως και άνω των 15 μηνών. Έτσι, περαιτέρω μελέτες γίνονται με φάρμακα αυτής της κατηγορίας που βέβαια έχουν παρενέργειες από το δέρμα, τους βλεννογόνους, αλλά και υπεργλυκαιμία και διάρροια.

Σπάνιες, αλλά κλινικά σημαντικές είναι και οι μεταλλάξεις σύντηξης (fusion) των γονιδίων NTRK 1-3, που αφορούν τους υποδοχείς νευροτροφίνης - neurotrophic tropomyosin receptor kinase. Υπάρχουν μάλιστα δύο γενιές φαρμάκων (Larotrectinib, entrectinib και LOXO-195) με δραστηριότητα στις μεταλλάξεις αυτές, που μπορεί να βρεθούν σε μια πλειάδα νεοπλασμάτων. Άλλη σχετικά σπάνια, αλλά στοχεύσιμη μετάλλαξη είναι η σύντηξη του γονιδίου RET με το προσφάτως εγκριθέν φάρμακο selpercatinib.

Αναστολείς της αγγειογένεσης έχουν μελετηθεί στον ΑνΚΘ, με το μεγαλύτερο ενδιαφέρον να συγκεντρώνουν μικρά μόρια που αναστέλλουν πολλά παράλληλα μονοπάτια, όπως το VEGF, FGFR, PDGFR, KIT, Ret, FLT3. Το φάρμακο που έχει περισσότερα θετικά δεδομένα είναι το lenvatinib, που έχει εγκριθεί για το διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδή, ανθεκτικό στο ραδιενεργό ιώδιο. Σε μικρές μελέτες ασθενών με ΑνΚΘ, το lenvatinib έδειξε ανταποκρίσεις σε 24%-44% ασθενών και σταθεροποίηση νόσου σε 76%-90% ασθενών και μέση επιβίωση 10,6 μήνες. Παρενέργειες είναι συχνές, όπως υπέρταση, πρωτεϊνουρία, κόπωση, ανορεξία, αλλά είναι διαχειρίσιμες και μπορεί να βελτιωθούν με μείωση της δόσολογίας. Στην Ιαπωνία το lenvatinib είναι εγκεκριμένο για τον ΑνΚΘ από το 2015. Όμως, το φάρμακο αυτό δεν έχει βιοδείκτη για την προ-επιλογή των ασθενών, που ενδέχεται να έχουν καλύτερη ανταπόκριση.

Επίσης, και το sorafenib έχει μελετηθεί στο ΑνΚΘ, με ανταποκρίσεις έως 10% και επιβίωση 5 μηνών σε αρκετά προθεραπευμένους ασθενείς. Το φάρμακο αυτό επίσης δεν έχει βιοδείκτη για την ανταπόκριση και έχει αρκετές παρενέργειες.

Σε κάποιες μελέτες έχει αναφερθεί διαμετάθεση του γονιδίου ALK, το οποίο είναι στοχεύσιμο με φάρμακα όπως το ceritinib, alectinib και brigatinib. Τέλος, μεταλλάξεις του γονιδίου KRAS είναι συχνές στο ΑνΚΘ και πρόσφατες μελέτες από αντίστοιχες μεταλλάξεις στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα αναδεικνύουν νέους αναστολείς με υψηλή δραστηριότητα.

Η ανοσοθεραπεία με αναστολείς των υποδοχέων CTLA-4 και PD-1, PDL-1 (check point inhibitors) έχει μελετηθεί τόσο προκλινικά όσο κλινικά σε ασθενείς με ΑνΚΘ. Αν βρεθεί υψηλό φορτίο μεταλλάξεων-tumor mutational burden >10 mut/Mb, τότε η χρήση του pembrolizumab είναι εγκεκριμένη από τον FDA. Ένας άλλος αναστολέας του PD-1, το spartalizumab, έδειξε σε μια μελέτη ανταποκρίσεις σε 29% των ασθενών και υψηλότερο ποσοστό σε όσους είχαν ανοσοϊστοχημικά υψηλή έκφραση της πρωτεΐνης PDL-1.

Σε κλινικές μελέτες γίνεται και διπλή αναστολή με ipilimumab-nivolumab και tremelimumab-durvalumab, ενώ μεγαλύτερο ενδιαφέρον έχει ο συνδυασμός ανοσοθεραπείας με στοχεύοντα φάρμακα που συζητήθηκαν πιο

πάνω, όπως το vemurafenib, το trametinib και το lenvatinib. Συνδυασμός ακτινοθεραπείας και ανοσοθεραπείας επίσης μπορεί να αυξήσει τις ανταποκρίσεις και είναι υπό διερεύνηση.

Συμπερασματικά, το αναπλαστικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς παραμένει ένα νεόπλασμα με φτωχή επιβίωση με τις κλασικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Για τον λόγο αυτό μόνο η κατανόηση της βιολογίας του και περαιτέρω μελέτες με ένα ή συνδυασμό φαρμάκων που αναστέλλουν κομβικά ογκογενετικά μονοπάτια του νεοπλασματος, επιδρούν σε αυξητικούς παράγοντες του μικροπεριβάλλοντος και ευοδώνουν την ανοσιακή απόκριση του οργανισμού, μπορεί να συμβάλουν στην καλύτερη αντιμετώπισή του.

Abstract

Lampropoulos S. Modern treatment of anaplastic thyroid cancer. Iatrika Analekta, 2021; 19: 924-926

Anaplastic thyroid cancer is a rare tumor with a dismal prognosis. Conventional treatment includes surgery, radiotherapy, chemotherapy and patients should be referred to a multidisciplinary team. Best supportive and palliative care is very important for optimal patient management. Due to poor outcome, patients may benefit from mutational analysis, ideally with NGS. Potential target agents and immunotherapy are promising treatment options. BRAF mutations confer an approved therapy with vemurafenib and trametinib. Recently quite rare NTRK and RET gene fusions have been described for which target agents are very promising. One more option is the multikinase inhibitor Lenvatinib, but there is no available biomarker to predict better response to this therapy. Further translational research and clinical trials are of great importance to our patients since treatment options for this disease are quite limited.

Βιβλιογραφία

1. NCCN guidelines version 2, 2020. *Thyroid carcinoma -Anaplastic carcinoma.*
2. De Leo, et al. *Recent advances in the management of anaplastic thyroid cancer.* Thyroid research 2020; 13: 17.
3. *Thyroid Cancer, ESMO Clinical Practice Guidelines.* Annals of Oncology 2019; 30: 1.856-1.883.

Τυχαίως ανευρεθέντα μορφώματα επινεφριδίων (τυχαιώματα επινεφριδίων)

Ευαγγελίνα Βασιλάτου

Ενδοκρινολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιστ. Συνεργάτις ΥΓΕΙΑ, ΜΗΤΕΡΑ, ΛΗΤΩ
EVassilatou@hygeia.gr

Τις τελευταίες δεκαετίες η συνεχώς αυξανόμενη χρήση απεικονιστικών μεθόδων για τον έλεγχο διαφόρων παθολογικών καταστάσεων που δεν σχετίζονται με νοσήματα επινεφριδίων, οδήγησε με προοδευτικές αυξανόμενες συχνότητες στην αποκάλυψη μορφωμάτων στα επινεφρίδια. Επειδή ακριβώς τα μορφώματα αυτά αποτελούν τυχαίο εύρημα, ονομάστηκαν επινεφριδικά τυχαιώματα (adrenal incidentalomas). Η παρουσία τους ήταν ήδη γνωστή από νεκροτομικές μελέτες, με πρώτη περιγραφή το 1904, ωστόσο ως απεικονιστικό εύρημα αποτελούν συχνό πρόβλημα στην καθημερινή κλινική πράξη, καθώς ανευρίσκονται σε ποσοστό ~4% των ασθενών που υποβάλλονται σε αξονική τομογραφία.

Τα επινεφριδικά μορφώματα είναι από τα συνηθέστερα νεοπλάσματα στον άνθρωπο και η πιθανότητα ανεύρεσής τους σε απεικονιστικό έλεγχο αυξάνεται όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία, καθώς διαπιστώνονται σε ποσοστό ~1% των ασθενών ηλικίας <30 ετών, ενώ αυξάνεται σε ~7% σε ασθενείς ηλικίας >70 ετών.

Στον ορισμό του επινεφριδικού τυχαιώματος δεν συμπεριλαμβάνονται τα μορφώματα που διαπιστώνονται σε ασθενείς με διαγνωσμένη κακοήθεια κατά τον έλεγχο για τη σταδιοποίηση της νόσου, όπως επίσης και τα μορ-

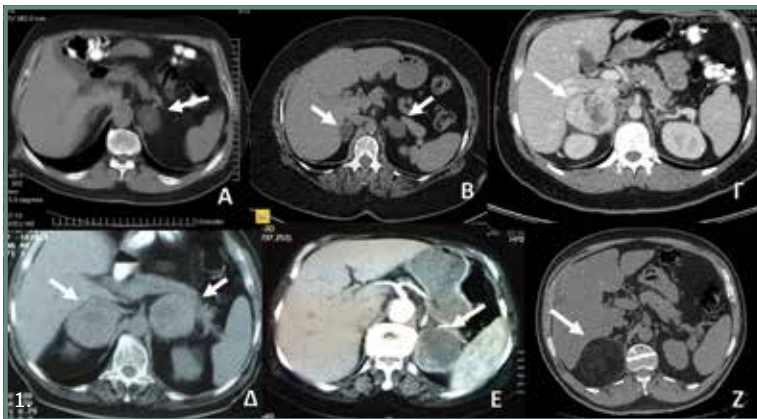
φώματα που διαπιστώνονται σε ασθενείς με κληρονομικά σύνδρομα που συμπεριλαμβάνουν επινεφριδικούς όγκους. Επιπλέον, στον ορισμό καθορίζεται και διάμετρος του τυχαιώματος ίση ή μεγαλύτερη από 1 cm, δεδομένου ότι μικρότεροι όγκοι στερούνται συνήθως κλινικής σημασίας.

Αιτιολογία

Τα περισσότερα επινεφριδικά τυχαιώματα αφορούν πρωτοπαθή νεοπλάσματα των επινεφριδίων που προέρχονται από τη φλοιώδη μοίρα, τα οποία στη συντριπτική τους πλειονότητα είναι καλοήθη (αδενώματα). Σπανιότερα, προέρχονται από τη μυελώδη μοίρα (φαιοχρωμοκύττωμα). Ακόμη πιο σπάνια είναι άλλα πρωτοπαθή νεοπλάσματα των επινεφριδίων όπως μυελολίπωμα, αιμαγγείωμα, γαγγλιονεύρωμα, νευρίνωμα, κύστη, λέμφωμα, καθώς επίσης μεταστάσεις ή εντοπίσεις κοκκιωματοδών νοσημάτων, λοιμώδους ή μη αιτιολογίας. Σε ασθενείς με γνωστή κακοήθεια ποσοστό $\leq 75\%$ των επινεφριδικών τυχαιωμάτων είναι μεταστάσεις, ενώ σπανίως η πρώτη εκδήλωση μιας κακοήθειας μπορεί να είναι η επινεφριδική μετάσταση.

Τα επινεφριδικά τυχαιώματα διακρίνονται σε ορμονοεκκριτικά και μη ορμονοεκκριτικά, όπως όμως έχει δειχθεί σε πληθώρα μελετών, τα περισσότερα είναι μη ορμονοεκκριτικά. Όταν ένα τυχαιώμα είναι ορμονοεκκριτικό υπάρχουν τα εξής ενδεχόμενα: να παράγει κορτιζόλη - επινεφριδικό σύνδρομο Cushing, να παράγει αλδοστερόνη - πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός (αλδοστερίνωμα) και να παράγει κατεχολαμίνες - φαιοχρωμοκύττωμα. Σπανίως, μπορεί να υπερεκκρίνονται επινεφριδικά ανδρογόνα ή οιστρογόνα, συνήθως στο πλαίσιο φλοιοεπινεφριδικού καρκινώματος.

Ανάλογα με τις ορμόνες που υπερεκκρίνονται, προκύπτουν και διαφορετικές εκδηλώσεις που συνθέτουν την κλινική εικόνα. Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις όπου, ενώ υπάρχει υπερέκκριση ορμονών, ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός, είτε γιατί πρόκειται για κλινικά «σιωπηλή» υπερλειτουργία είτε γιατί πρόκειται για υποκλινική υπερλειτουργία, δηλαδή υπερέκκριση σε ήπιο βαθμό



Εικ. 1. Α: αδένωμα ΑΡ επινεφριδίου, Β: αμφοτερόπλευρα αδενώματα, Γ: φαιοχρωμοκύττωμα ΔΕ επινεφριδίου, Δ: μεταστάσεις Ca-παχέος εντέρου, Ε: αιμορραγική κύστη ΑΡ επινεφριδίου, Ζ: μυελολίπωμα ΔΕ επινεφριδίου.

που δεν προκαλεί εμφανείς διαταραχές. Οι περισσότερες περιπτώσεις κλινικά σιωπηλής υπερλειτουργίας αφορούν φαιοχρωμοκύττωμα, ενώ οι περισσότερες περιπτώσεις υποκλινικής υπερλειτουργίας αφορούν υπερέκκριση κορτιζόλης (αυτόνομη υποκλινική υπερέκκριση κορτιζόλης ή υποκλινικό σύνδρομο Cushing).

Τα επινεφριδικά τυχαιώματα είναι αμφοτερόπλευρα σε ποσοστό 10%-15% στο πλαίσιο αμφοτερόπλευρης μακροζώδους υπερπλασίας των επινεφριδίων, αμφοτεροπλευρών μεταστάσεων, επινεφριδικής αιμορραγίας, ανεικονιστικής του ενζύμου 21-υδροξυλάσης, αμφοτεροπλευρών φαιοχρωμοκυττωμάτων, όπως επίσης αμφοτεροπλευρών μη ορμονοεκκριτικών φλοιοεπινεφριδικών αδενωμάτων, είτε ακόμη συνδυασμού ενός ορμονοεκκριτικού και ενός μη ορμονοεκκριτικού φλοιοεπινεφριδικού αδενώματος.

Διαγνωστική διερεύνηση

Σε κάθε περίπτωση επινεφριδικού τυχαιώματος πρέπει να γίνεται παράλληλη διερεύνηση για το ενδεχόμενο κακοήθειας και το ενδεχόμενο ορμονικής υπερέκκρισης.

Διερεύνηση ενδεχομένου κακοήθειας

Σημαντικό δεδομένο είναι η ύπαρξη γνωστής κακοήθειας στο ιστορικό του ασθενούς, καθώς θέτει πάντα το ενδεχόμενο μετάστασης στα επινεφρίδια. Η ηλικία του ασθενούς έχει επίσης σημασία, καθώς η πιθανότητα κακοήθειας είναι μεγαλύτερη σε παιδιά, εφήβους, έγκυες γυναίκες και σε ενήλικες <40 ετών.

Καθοριστικός, όμως, είναι ο απεικονιστικός έλεγχος. Η αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής στον αρχικό διαγνωστικό έλεγχο. Με την εξέταση αυτή εκτιμάται η πυκνότητα του μορφώματος, η οποία εξαρτάται από την περιεκτικότητά του σε ενδοκυττάριο λίπος και αξιολογείται ποσοτικά με την κλίμακα Hounsfield, στοιχείο καθοριστικό στη διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων τυχαιωμάτων. Η υψηλή περιεκτικότητα σε ενδοκυττάριο λίπος (<10 μονάδες Hounsfield) χαρακτηρίζει τα φλοιοεπινεφριδικά αδενώματα.

Το μέγεθος του επινεφριδικού τυχαιώματος έχει επίσης σημασία, καθώς όσο μεγαλύτερο, τόσο πιο ύποπτο είναι για κακοήθεια, αφού έχει δειχθεί ότι σε μορφώματα με διάμετρο >6 cm το ποσοστό φλοιοεπινεφριδικού καρκινώματος είναι 25%, ενώ σε εκείνα με διάμετρο 4-6 cm το ποσοστό αυτό μειώνεται σε 6% και σε μορφώματα με διά-

μετρο <4 cm φτάνει στο 2%. Άλλα συνηγορητικά στοιχεία για κακοήθεια είναι η παρουσία αιμορραγιών ή νεκρώσεων στο εσωτερικό του μορφώματος και τα ανώμαλα όρια αυτού, όπως επίσης ευρήματα διήθησης γειτονικών δομών, διογκωμένων λεμφαδένων ή μεταστάσεων.

Εάν δεν αποσαφηνίζεται η καλοήθεια του μορφώματος με την αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό, υπάρχουν και άλλες απεικονιστικές επιλογές, όπως η αξιολόγηση του χρόνου έκπλυσης του σκιαγραφικού (contrast washout value) στην αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό. Όσο πιο αγγειοβριθές είναι ένα μόρφωμα, τόσο περισσότερο κατακρατείται το σκιαγραφικό, άρα καθυστερεί ο χρόνος έκπλυσης. Άλλη επιλογή είναι η μαγνητική τομογραφία με καταστολή του σήματος λίπους (chemical shift MRI), όπου εάν το επινεφριδικό μόρφωμα παρουσιάζει υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος, διαπιστώνεται απώλεια σήματος. Τρίτη επιλογή είναι η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με τη χρησιμοποίηση 18F διφθοροδεσοξυγλυκόζης (18F-FDG PET), όπου αξιολογείται η μεταβολική δραστηριότητα του μορφώματος. Η υπερμεταβολική δραστηριότητα είναι χαρακτηριστική σε κακοήθειες, αλλά παρατηρείται επίσης και σε λοιμώξεις και σε φλεγμονώδεις βλάβες.

Η κατευθυνόμενη υπό αξονική τομογραφία διαδερμική βιοψία (FNA) έχει κυρίως θέση στη διάγνωση μετάστασης στα επινεφρίδια σε ασθενείς με γνωστή κακοήθεια, όμως θα πρέπει να γίνεται μόνο εφόσον η τεκμηρίωση μετάστασης θα τροποποιήσει την αντιμετώπιση του ασθενούς, όπως τονίζεται και στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας του 2016. Επίσης, η βιοψία έχει ένδειξη επιλεκτικά όταν πιθανολογείται λέμφωμα, κοκκιωματώδης ή φλεγμονώδης μάζα. Επισημαίνεται ότι απαραίτητη προϋπόθεση για την διενέργεια βιοψίας είναι να έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο φαιοχρωμοκυττωμάτων.

Διερεύνηση της εκκριτικής δραστηριότητας

Η κλινική εξέταση του ασθενούς έχει μεγάλη σημασία στην εκτίμηση της εκκριτικής δραστηριότητας ενός επινεφριδικού τυχαιώματος με την αναζήτηση σημείων και συμπτωμάτων χαρακτηριστικών της περίσσειας επινεφριδικών ορμονών. Επίσης, κλινική υπόνοια για την περίσσεια επινεφριδικών ορμονών τίθεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν σακχαρώδη διαβήτη ή και υπέρταση ή και υπερλιπιδαιμία ή και οστεοπόρωση, ιδίως εάν αυτές οι νοσηρότητες χαρακτηρίζονται από πρόσφατη έναρξη, είτε είναι ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή είτε, τέλος, παρουσιάζουν

ταχεία επιδείνωση.

Καθοριστικός, όμως, είναι ο ορμονολογικός έλεγχος. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες 2016 πρέπει σε όλα τα επινεφριδικά τυχαιώματα να εξετάζεται το ενδεχόμενο υπερέκκρισης κορτιζόλης και κατεχολαμινών. Ωστόσο, γίνεται συζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία πόσο σκόπιμος είναι ο έλεγχος υπερέκκρισης κατεχολαμινών σε τυχαιώματα υπόπυκνα, απεικονιστικό εύρημα που χαρακτηρίζει τα φλοιοεπινεφριδικά αδενώματα. Έλεγχος για πιθανή υπερέκκριση αλδοστερόνης έχει ένδειξη μόνο σε ασθενείς με υπέρταση ή αδιευκρίνιστη υποκαλιαιμία. Έλεγχος για πιθανή υπερέκκριση στεροειδών του φύλου και προδρόμων στεροειδών έχει ένδειξη μόνο σε ασθενείς με πιθανό, βάσει απεικονιστικών ευρημάτων, φλοιοεπινεφριδικό καρκίνωμα. Επίσης, ορμονολογικός έλεγχος για το ενδεχόμενο φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας θα πρέπει να γίνεται στην περίπτωση ευμεγέθων αμφοτεροπλευρών επινεφριδικών τυχαιωμάτων όπου πιθανολογείται η ύπαρξη μεταστάσεων είτε αμφοτερόπλευρη επινεφριδική αιμορραγία.

Αντιμετώπιση

Τα επινεφριδικά τυχαιώματα με απεικονιστικά χαρακτηριστικά ύποπτα ή συμβατά με φλοιοεπινεφριδικό καρκίνωμα πρέπει να χειρουργούνται. Τα ορμονοεκκριτικά επινεφριδικά τυχαιώματα (επινεφριδικό σύνδρομο Cushing με κλινικά έκδηλη νόσο, αλδοστερίνωμα, φαιοχρωμοκύττωμα) πρέπει επίσης να χειρουργούνται.

Ιδιαίτερος προβληματισμός υπάρχει για την αντιμετώπιση των επινεφριδικών τυχαιωμάτων με αυτόνομη υποκλινική υπερέκκριση κορτιζόλης. Η διαταραχή αυτή έχει συσχετιστεί με παχυσαρκία, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, υπερλιπιδαιμία, νοσηρότητες που συνεπάγονται αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Προτείνεται χειρουργική αντιμετώπιση μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις μετά από απόφαση με συνεργασία πολλαπλών ειδικοτήτων και με εξατομικευμένη προσέγγιση, όταν υπάρχει κλινική επιδείνωση του ασθενούς ως προς τις συννοσηρότητες και αφού συνεκτιμηθούν άλλοι παράγοντες, όπως η ηλικία και η γενική του κατάσταση και η βαρύτητα υπερέκκρισης της κορτιζόλης.

Επομένως, η παρακολούθηση αποτελεί μέχρι σήμερα την αντιμετώπιση εκλογής, κυρίως για εκείνα με διάμετρο

≤ 4 cm και με καλοήθη απεικονιστικά χαρακτηριστικά. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες 2016, η παρακολούθηση γίνεται κυρίως κλινικά με την αναζήτηση, διάγνωση και αντιμετώπιση των νοσηροτήτων που δυνητικά σχετίζονται με την υπερέκκριση κορτιζόλης και επιλεκτικά με ορμονολογικό επανέλεγχο. Εάν κατά την παρακολούθηση διαπιστωθεί υπερκορτιζολαιμία με κλινικά έκδηλη νόσο, ενδεχόμενο εξαιρετικά σπάνιο σύμφωνα με την βιβλιογραφία, τότε θα πρέπει το μόρφωμα να αφαιρεθεί.

Η αντιμετώπιση των μη ορμονοεκκριτικών επινεφριδικών τυχαιωμάτων εξαρτάται κυρίως από τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά. Είναι γενικά αποδεκτό ότι μορφώματα με διάμετρο >6 cm έχουν ένδειξη χειρουργικής αντιμετώπισης, ενώ εκείνα με διάμετρο <4 cm και καλοήθη απεικονιστικά χαρακτηριστικά παρακολουθούνται μόνο κλινικά, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες 2016. Για όσα έχουν διάμετρο 4-6 cm θα πρέπει να συνεκτιμώνται και άλλοι παράγοντες, όπως ιστορικό κακοήθειας και απεικονιστικά χαρακτηριστικά ύποπτα κακοήθειας, προτού ληφθεί η απόφαση για χειρουργική αντιμετώπιση. Εφόσον αποφασιστεί παρακολούθηση, ο ασθενής υποβάλλεται σε απεικονιστικό επανέλεγχο σε διάστημα 6-12 μηνών και, εάν δεν υπάρχει μεταβολή στο μέγεθος, δεν απαιτείται άλλος επανέλεγχος. Σε περίπτωση αύξησης του μεγέθους, τίθεται η ένδειξη χειρουργικής επέμβασης.

Εφόσον αποφασιστεί χειρουργική αντιμετώπιση, αφαιρείται το πάσχον επινεφρίδιο, ενώ σε κακοήθεια η επέμβαση μπορεί να είναι πιο εκτεταμένη. Σε περίπτωση υπερέκκρισης κορτιζόλης ο ασθενής θα πρέπει να καλύπτεται με χορήγηση υδροκορτιζόνης από την ημέρα του χειρουργείου και μέχρι την ανάκαμψη του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδικού άξονα, προκειμένου να αποφευχθεί το ενδεχόμενο φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας μετά την αφαίρεση του όγκου, καθώς έχει ανασταλεί η λειτουργία του υγιούς επινεφριδικού ιστού.

Η λαπαροσκοπική τεχνική στην αφαίρεση των επινεφριδικών μορφωμάτων αποτελεί τον χρυσό κανόνα τα τελευταία χρόνια. Δεν προτείνεται όμως σε περίπτωση πιθανού φλοιοεπινεφριδικού καρκινώματος με διάμετρο >6 cm (παρότι υπάρχουν κέντρα που εφαρμόζουν τη λαπαροσκοπική τεχνική ακόμη και σε μεγαλύτερα με διάμετρο έως 10 cm) ή με ευρήματα διήθησης γειτονικών δομών, ανεξαρτήτως μεγέθους.

Abstract

Vassilatou E. **Incidentally discovered adrenal masses.** *Iatrika Analekta*, 2021; 19: 927-930

Incidentally discovered adrenal masses are a common clinical problem in everyday practice due to the widespread use and advanced technology of imaging evaluation performed for reasons unrelated to adrenal disease. Although the majority of adrenal incidentalomas are nonhypersecreting cortical adenomas, all patients with these lesions should be assessed for the risk of malignancy and hormonal hyperfunction. Surgery is the treatment of choice for adrenal masses with imaging findings suspicious of malignancy, for those with overt hyperfunction and for clinically silent pheochromocytomas. In all other cases, surgery is an option for large adrenal incidentalomas after taking into account imaging findings and hormonal activity of the mass and the age and health status of the patient. Follow-up is usually recommended for adrenal masses with autonomous cortisol secretion however surgery may be considered in cases presenting comorbidities potentially related to cortisol excess that are difficult to manage conservatively. Nonhypersecreting adrenal incidentalomas may be evaluated 6-12 months after diagnosis with imaging modalities to assess growth tendency, and if needed for a longer period.

Βιβλιογραφία

1. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. *Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentaloma.* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 520.
2. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. *Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features.* J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1.440.
3. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. *A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology.* J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 637.
4. Linos DA. *Management approaches to adrenal incidentalomas (adrenomas). A view from Athens, Greece.* Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 141.
5. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. *Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma").* Ann Intern Med 2003; 138: 424.
6. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, et al. *Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study.* Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70: 674.
7. Vassiliadi DA, Ntali G, Stratigou T. *Aberrant cortisol responses to physiological stimuli in patients presenting with bilateral adrenal incidentalomas.* Endocrine 2011; 40: 437.
8. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. *Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas.* J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 2004.
9. Zografos GN, Perysinakis I, Vassilatou E. *Subclinical Cushing's syndrome: Current concepts and trends.* Hormones 2014; 13: 323.
10. Di Dalmazi G, Berr CM, Fassnacht M, et al. *Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing's syndrome: a systematic review of the literature.* J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 2.637.
11. Vassilatou E, Vryonidou A, Ioannidis D, et al. *Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications.* Eur J Endocrinol 2014; 171: 37.
12. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. *Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors.* Eur J Endocrinol 2016; 175: G1.
13. Canu L, Van Hemert JAW, Kerstens MN, et al. *CT Characteristics of pheochromocytoma: relevance for the evaluation of adrenal incidentaloma.* J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 312.
14. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, et al. *Adrenal incidentaloma.* Endocr Rev. 2020; 41: 775.

Αρτηριακή υπέρταση και πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Δημοσθένης Γ. Κατρίτσας

Καρδιολόγος, Διευθυντής Γ' Καρδιολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

dkatritsis@hygeia.gr

Θεοφάνης Κοροβέσις

Ιατρός

faniskorovesis@gmail.com

Συγκεκριμένο αίτιο υπέρτασης διαγιγνώσκεται σε λιγότερο από το 10% των υπερτασικών ασθενών. Στοιχεία που υποδεικνύουν την ύπαρξη δευτερογενούς υπέρτασης είναι υπέρταση σε νεαρή ηλικία (<30 έτη), ανθεκτική ή εκσεσημασμένη υπέρταση, απουσία πτώσης της πίεσης τις νυκτερινές ώρες σε 24ωρη καταγραφή Holter και παρουσία βλάβης σε όργανο-στόχο. Το 35% των ηλικιωμένων ασθενών με δευτερογενή υπέρταση δεν ανταποκρίνονται στην ειδική θεραπεία. Η επίπτωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού σε ασθενείς με υπέρταση ποικίλλει στις διάφορες μελέτες εξαιτίας της δυσχέρειας στην ερμηνεία του τεστ αναλογίας ρενίνης/αλδοστερόνης (renin/aldosterone ratio ARR), ωστόσο εκτιμάται μεταξύ του 5% και 20%. Τα αδενώματα επινεφριδίων ενοχοποιούνται για το 30% των περιπτώσεων και συνήθως είναι μικρά (με διάμετρο μικρότερη από 2 εκατοστά) και καλοήθη. Το 70% αυτών προκαλείται από υπερπλασία των επινεφριδίων, η οποία θεωρείται από μερικούς ερευνητές ως πρωτοπαθής υπέρταση. Υπάρχουν επίσης σπάνιες περιπτώσεις καρκινώματος επινεφριδίων, καθώς και αλδοστερονισμού ανατάξιμου με γλυκοκορτικοειδή (glucocorticoid-remediable aldosteronism-GRA), μιας αυτοσωμικά επικρατούς νόσου. Σε πολλές περιπτώσεις, η παθογένεση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού οφείλεται σε σωματικές μεταλλάξεις αντλιών και διαύλων ιόντων στα επινεφριδιακά κύτταρα. Η γήρανση επίσης φέρεται να συσχετίζεται με κάποια υποκλινική μορφή περίσσειας αλδοστερόνης.

Διάγνωση

Ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, ιδίως εάν συνυπάρχει κοιλιακή μαρμαρυγή, πρέπει να εξετάζονται για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό. Επίσης η νόσος αυτή πρέπει να εκτιμάται σε ασθενείς με υπέρταση, μυϊκή αδυναμία ή κράμπες και υποκαλιαιμία δίχως εμφανές αίτιο. Ωστόσο λίγοι ασθενείς εμφανίζουν υποκαλιαιμία πρώιμα στην πορεία της νόσου (πίνακας 1). Η αυξημένη έκκριση καλίου στα ούρα (>30 mmol/ημέρα) με συνυπάρχουσα υποκαλιαιμία επί απουσίας πρόσληψης περαιτέρω καλίου συνάδει με αλδοστε-

ρονισμό. Αρχικά, οι πιθανοί ασθενείς μπορούν να αξιολογηθούν χωρίς διακοπή της φαρμακευτικής τους αγωγής. Η δραστητικότητα ρενίνης πλάσματος (plasma renin activity PRA) <1 ng/(ml-1 H h-1), η άμεση συγκέντρωση ρενίνης <10pg/ml σε συνδυασμό με τιμή αλδοστερόνης >20 ng/dl υποδεικνύουν πρωτοπαθή αλδοστερονισμό. Τιμές αλδοστερόνης από 10 έως 20 ng/dl είναι οριακές. Η αλδοστερόνη μπορεί να είναι αυξημένη και η ρενίνη μειωμένη σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς αφρικανικής καταγωγής. Σε περιπτώσεις υψηλής υποψίας, όπως όταν η ρενίνη παραμένει κατεσταλμένη πάρα τη θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέα αλατοκορτικοειδών (mineralocorticoid receptor antagonists MRA), ο ασθενής θα πρέπει να διερευνάται περαιτέρω. Για ακριβή μέτρηση ARR, η φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να τροποποιείται σε ουσίες που έχουν ελάχιστη επιρροή στο ARR (αναστολείς διαύλων ασβεστίου, υδραλαζίνη, δοξαζοίνη) για 4-6 εβδομάδες και η υποκαλιαιμία να αντιμετωπίζεται με συμπληρώματα καλίου. Η αιμοληψία πρέπει να λαμβάνει χώρα το πρωί, τουλάχιστον δύο ώρες μετά την αφύπνιση και με τον ασθενή καθιστό για 5-15 λεπτά. Το ελάχιστο θετικό όριο ARR είναι 30 (ng/dl/ng/[ml-1H h-1]) (830 pmol/l per ng/[ml-1H h-1]), μαζί με επίπεδα αλδοστερόνης >10 ng/dl. Υψηλός ARR συναντάται επίσης σε χρόνια νεφρική νόσο, όπου το υψηλό κάλιο επάγει την απελευθέρωση αλδοστερόνης και στην περίπτωση σπάνιας γενετικής μετάλλαξης οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης. Η δοκιμασία ενδοφλέβιας φόρτισης με φυσιολογικό ορό (2L ενδοφλέβιου φυσιολογικού ορού χορηγούνται σε 4 ώρες), ή η λιγότερο αξιόπιστη δοκιμασία καπτοπρίλης σε ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η οξεία αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου, μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν προς επιβεβαίωση. Αξονική, μαγνητική τομογραφία ή απεικονιστικές τεχνικές με χρήση χοληστερίνης που έχει σημαθεί με ραδιοϊσότοπο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την απεικόνιση των επινεφριδίων. Η λήψη αίματος από τις επινεφριδιακές φλέβες μπορεί να είναι απαραίτητη για να αποφευχθούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε περιττή επινεφριδεκτομή εξαιτί-

Πίνακας 1	ACC/AHA 2017 Guidelines on hypertension. Primary aldosteronism	
Screening for primary aldosteronism in the presence of any of the following conditions: resistant hypertension, hypokalemia (spontaneous or substantial, if diuretic induced), incidentally discovered adrenal mass, family history of early-onset hypertension, or stroke at a young age (<40 years).		I-C-EO
Use of the plasma aldosterone: renin activity ratio when adults are screened for primary aldosteronism.		I-C-LD
In positive screening test for primary aldosteronism, referral to a hypertension specialist or endocrinologist		I-C-EO

ας μη λειτουργικών όγκων. Πιθανοί εκκριτικοί ή κακοήθεις όγκοι επινεφριδίων πρέπει να διαχωρίζονται από «τυχαίωματα». Αυτά είναι επινεφριδιακοί όγκοι διαμέτρου ενός εκατοστού που ανακαλύπτονται τυχαία σε μια ακτινολογική εξέταση που διενεργείται επί άλλων ενδείξεων. Τα τυχαίωματα στην πλειονότητά τους είναι καλοήγη μη εκκριτικά φλοιοεπινεφριδιακά αδενώματα, τα οποία βρίσκονται στο 4%-6% του γενικού πληθυσμού και πλησιάζουν το 70% σε ασθενείς άνω των 70 ετών. Στη διαφορική διάγνωση των όγκων επινεφριδίου περιλαμβάνεται το φλοιοεπινεφριδιακό αδένωμα εκκρίνον κορτιζόλη (5%), φαιοχρωμοκύττωμα (5%), φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα (5%), μεταστατικό καρκίνωμα (2,5%) και αδένωμα εκκρίνον αλδοστερόνη (1%). Όταν οι όγκοι εντοπίζονται αμφοτερόπλευρα (15% των ασθενών με τυχαίωμα), οι πιο πιθανές διαγνώσεις είναι, συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων (congenital adrenal hyperplasia CAH), αμφοτερόπλευρα αδενώματα φλοιού και διπληθική νόσος των επινεφριδίων. Η παραγωγή ορμονών αξιολογείται με δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη, καθώς και με επίπεδα κλασματοποιημένων μετανεφρινών

και κατεχολαμινών εικοσιτετραώρου σε ορό και ούρα.

Επίσης συνιστάται και η αξονική τομογραφία. Λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή ενδείκνυται σε περιπτώσεις που ο όγκος είναι >4 εκ. σε διάμετρο, εάν διογκώνεται κατά τουλάχιστον 1 εκ. σε διάστημα 4 ετών με εξάμηνες εξετάσεις ή εάν εμφανίζονται στοιχεία αυτόνομης έκκρισης ορμονών.

Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει φαρμακευτική αγωγή με ανταγωνιστές υποδοχέα αλατοκορτικοειδών (MRA) και λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή για ασθενείς με μονόπλευρα αδενώματα. Επίσης μελετώνται οι αναστολείς συνθάσης της αλδοστερονίς.

Γενετικός έλεγχος

Γενετικός έλεγχος για οικογενείς μορφές ενδείκνυται σε ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό που διαγιγνώσκονται σε νεαρή ηλικία (<30 έτη), ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ασθενών με οικογενειακό ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε νεαρή ηλικία.

Abstract

Katritsis D, Korovesis T. Hypertension and Primary Aldosteronism. Iatrika Analekta, 2021; 19: 931-933

Specific causes of hypertension can be diagnosed in less than 10% of patients with established hypertension. One such cause is primary aldosteronism. Its prevalence varies among studies but is approximately 5%-20%. Adrenal hyperplasia accounts for almost 70% of cases while adrenal adenomas account for 30%. Rarer causes include adrenal carcinoma and glucocorticoid remediable aldosteronism. To establish diagnosis in patients with drug resistant hypertension and lone AF or hypokalemia, Plasma Renin Activity <1 ng/ (ml-1 H h-1) or direct renin concentration <10 pg/ml, together with an aldosterone <20 ng/dl indicate primary aldosteronism. Aldosterone-to-Renin Ratio (ARR) can be measured as a means of further evaluation. The cutoff level considered to be positive is 30 (ng/dl/ng/ [ml-1H h-1]) (830 pmol/l per ng/ [ml-1 H h -1]), together with an aldosterone level >10 ng/dl. Other methods of confirmation include the intravenous saline loading test and the less reliable captopril challenge test. CT, MRI or isotopic techniques using radio labelled cholesterol can be used for imaging of the adrenals. However venous sampling should be used to rule out non-functional tumors. Therapy includes mineralocorticoid receptor antagonists and laparoscopic adrenalectomy of unilateral adenomas. Genetic testing is indicated in patients diagnosed at a young age.

Βιβλιογραφία

1. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. *Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentaloma*. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 520.
2. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. *Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features*. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1.440.
3. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. *A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology*. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 637.
4. Linos DA. *Management approaches to adrenal incidentalomas (adrenomas). A view from Athens, Greece*. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 141.
5. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. *Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma")*. Ann Intern Med 2003; 138: 424.
6. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, et al. *Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study*. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70: 674.
7. Vassiliadi DA, Ntali G, Stratigou T. *Aberrant cortisol responses to physiological stimuli in patients presenting with bilateral adrenal incidentalomas*. Endocrine 2011; 40: 437.
8. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. *Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas*. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 2004.
9. Zografos GN, Perysinakis I, Vassilatou E. *Subclinical Cushing's syndrome: Current concepts and trends*. Hormones 2014; 13: 323.
10. Di Dalmazi G, Berr CM, Fassnacht M, et al. *Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing's syndrome: a systematic review of the literature*. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 2.637.
11. Vassilatou E, Vryonidou A, Ioannidis D, et al. *Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications*. Eur J Endocrinol 2014; 171: 37.
12. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. *Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors*. Eur J Endocrinol 2016; 175: G1.
13. Canu L, Van Hemert JAW, Kerstens MN, et al. *CT Characteristics of pheochromocytoma: relevance for the evaluation of adrenal incidentaloma*. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 312.
14. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, et al. *Adrenal incidentaloma*. Endocr Rev. 2020; 41: 775.

Φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα: σπάνιοι όγκοι υψηλής κλινικής σημασίας

Νεκταρία Παπαδοπούλου

Ενδοκρινολόγος - Διαβητολόγος MD, PhD

nekrpap@med.uoa.gr & nektariapapadopoulou@yahoo.gr

Τα φαιοχρωμοκυττώματα είναι σπάνιοι όγκοι του μυελού των επινεφριδίων που εκκρίνουν κατεχολαμίνες και προέρχονται από τα χρωμαφινικά κύτταρα. Ο όρος φαιοχρωμοκύττωμα προέρχεται από τη σύνθεση των ελληνικών λέξεων «φαιός», που σημαίνει σκούρος, και το «κύττωμα», που σημαίνει όγκος, και αναφέρεται στο χρώμα που αποκτούν τα κύτταρα του όγκου όταν χρωματίζονται με άλατα χρωμίου. Το φαιοχρωμοκύττωμα μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ακόμα και στην παιδική, αλλά συνήθως επηρεάζει άτομα ηλικίας 20 έως 50 ετών. Εκτιμάται ότι υπάρχουν περίπου 4-5 νέες περιπτώσεις ετησίως ανά εκατομμύριο κατοίκων. Τα φαιοχρωμοκυττώματα μπορεί να ποικίλλουν σε μέγεθος, από μερικά χιλιοστά έως πάνω από 4 εκατοστά σε διάμετρο και από μερικές δεκάδες γραμμάρια έως και περισσότερο από ένα κιλό σε βάρος. Περίπου το 85% των φαιοχρωμοκυττωμάτων βρίσκεται εντός των επινεφριδίων και το 98% βρίσκεται ενδοκοιλιακά. Όταν οι όγκοι αυτοί δεν εντοπίζονται στα επινεφρίδια, ονομάζονται παραγαγγλίωματα. Τα παραγαγγλίωματα μπορούν να εμφανιστούν οπουδήποτε, από τη βάση του εγκεφάλου έως την ουροδόχο κύστη.

Περίπου το 30% των φαιοχρωμοκυττωμάτων εμφανίζονται στο πλαίσιο γενετικών συνδρόμων, όπως π.χ. το σύνδρομο von Hippel-Lindau (VHL), το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινούς νεοπλασίας τύπου 2 (MEN 2) και τη νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1). Επιπλέον, περισσότερα από 12 γονίδια έχουν αναγνωριστεί για μεταλλάξεις που οδηγούν σε εμφάνιση φαιοχρωμοκυττωματος.

Λόγω της υπερέκκρισης κατεχολαμινών, τα φαιοχρωμοκυττώματα μπορεί να προκαλέσουν απειλητική για τη ζωή αρτηριακή υπέρταση, αρρυθμίες ή άλλα καρδιαγγειακά συμβλήματα, όπως π.χ. μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo. Εάν καθυστερήσει η διάγνωση ενός φαιοχρωμοκυττωματος, οι συνέπειες μπορεί να είναι καταστροφικές, ακόμη και θανατηφόρες. Ωστόσο, εάν το φαιοχρωμοκύττωμα διαγνωσθεί εγκαίρως, είναι δυνατικό θεραπεύσιμο. Οι κλινικές εκδηλώσεις οφείλονται σε υπερβολική έκκριση κατεχολαμινών από τον όγκο. Η έκκριση μπορεί να εμφανίζεται κατά

διαστήματα ή συνεχώς. Η συχνότητα και η διάρκεια των συμπτωμάτων διαφέρει πολύ ανάμεσα σε ασθενείς, αλλά με την πάροδο του χρόνου τα συμπτώματα τείνουν να εμφανίζονται συχνότερα και γίνονται πιο σοβαρά καθώς ο όγκος μεγαλώνει.

Οι κατεχολαμίνες που εκκρίνονται συνήθως, είναι η νορεπινεφρίνη ή και επινεφρίνη. Τα περισσότερα φαιοχρωμοκυττώματα εκκρίνουν κυρίως τη νορεπινεφρίνη, ενώ οι εκκρίσεις από τον φυσιολογικό μυελό των επινεφριδίων είναι περίπου 85% επινεφρίνη. Μερικοί όγκοι παράγουν ντοπαμίνη. Στις κληρονομικές μορφές φαιοχρωμοκυττωματος, τα εκκριτικά προφίλ ποικίλλουν ανάλογα με το υποκείμενο σύνδρομο. Μελέτες έδειξαν ότι οι όγκοι που σχετίζονται με VHL παράγουν συνήθως μόνο νορεπινεφρίνη, ενώ εκείνα που σχετίζονται με MEN 2 και NF1 παράγουν συνήθως επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη. Όγκοι σε ασθενείς με γενετικές μεταλλάξεις γονιδίων υπομονάδος σουκινικής αφυδρογονάσης (SDHB και SDHD), που σχετίζονται με οικογενές παραγαγγλίωμα, παράγουν κυρίως ντοπαμίνη.

Κλινική συμπτωματολογία

Η έκκριση κατεχολαμινών στα φαιοχρωμοκυττώματα δεν ρυθμίζεται με τον ίδιο τρόπο όπως στο υγιές επινεφρίδιο. Σε αντίθεση με τον υγιή μυελό των επινεφριδίων, η απελευθέρωση κατεχολαμινών στα φαιοχρωμοκυττώματα δεν προκαλείται από νευρική διέγερση. Τα αίτια για την απελευθέρωση κατεχολαμινών είναι ασαφή, αλλά κάποιοι μηχανισμοί έχουν τεκμηριωθεί, όπως η άμεση πίεση του όγκου, τα φάρμακα (ουσίες που επάγουν αναισθησία, οπιοειδή, ανταγωνιστές ντοπαμίνης όπως μετοκλοπραμίδη, β-αποκλειστές, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, κοκαΐνη κ.λπ.).

Σπάνιας, η κλινική εκδήλωση του όγκου εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της αναισθησίας σε χειρουργική επέμβαση, με σοβαρού βαθμού υπερτασική κρίση ή και καρδιακές αρρυθμίες. Συνήθως η κλινική συμπτωματολογία των φαιοχρωμοκυττωμάτων εκδηλώνεται με κεφαλαλγίες, αίσθημα παλμών, εφίδρωση και σοβαρού βαθμού αρτηρι-

ακή υπέρταση. Παράλληλα, ενδεχομένως να εμφανιστούν τρόμος, ταχυαρρυθμίες, ναυτία, αδυναμία, άγχος, επιγαστρικό άλγος, πλευριτικού τύπου άλγος, δυσκοιλιότητα, απώλεια βάρους, υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια και Café au lait κηλίδες στο δέρμα. Η υπέρταση συνήθως είναι παροξυσμική (50% των περιπτώσεων), ενώ στα μεσοδιαστήματα εμφανίζονται επεισόδια ορθοστατικής υπότασης λόγω συστολής του όγκου του αίματος.

Περίπου το 10% των φαιοχρωμοκυττωμάτων και το 35% των παραγαγγλιωμάτων είναι κακοήθη. Η παρουσία μεταστάσεων είναι η μόνη που καθορίζει την κακοήθεια. Ωστόσο, συγκεκριμένα ιστολογικά χαρακτηριστικά βοηθούν στη διαφοροποίηση των φαιοχρωμοκυττωμάτων, με βάση την πιθανότητα ανάπτυξης βιολογικά επιθετικής συμπεριφοράς. Συνήθως, οι μεταστατικές εστίες περιλαμβάνουν τα οστά, το ήπαρ και τους λεμφαδένες. Ο κίνδυνος του μεταστατικού όγκου αυξάνεται όταν η διάμετρός του υπερβαίνει τα 5 εκατοστά, καθώς και όταν σχετίζεται με μετάλλαξη του γονιδίου SDHB.

Διάγνωση

Οι διαγνωστικές εξετάσεις για τα φαιοχρωμοκυττώματα και παραγαγγλιώματα περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- ▶ Μετανεφρίνες πλάσματος (μεθοξυαδρεναλίνη, μεθοξυνοραδρεναλίνη, μεθοξυτυραμίνη): 96% ευαισθησία, 85% ειδικότητα.
- ▶ 24ωρη συλλογή ούρων για κλασματικές μετανεφρίνες: 87,5% ευαισθησία, 99,7% ειδικότητα.

Οι ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ενδεχομένως να εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα μετανεφρινών. Επίσης, πολλά φάρμακα επηρεάζουν με ψευδώς υψηλές τιμές τα αποτελέσματα των τεστ (tricyclic antidepressants, antipsychotics, buspirone, MAO inhibitors, sympathomimetics, cocaine, levodopa, phenoxybenzamine, acetaminophen, alpha-methyl dopa, sulphasalazine, labetalol και sotalol), γι' αυτό συνιστάται η αποφυγή λήψης φαρμακευτικών ουσιών για δύο 24ωρα πριν από την αιμοληψία ή τη συλλογή των ούρων. Συγκεκριμένα τρόφιμα που συμβάλλουν στην παραγωγή βιογενών αμινών συνιστάται να αποφεύγονται για δύο 24ωρα προ της συλλογής ούρων 24ωρου. Όσον αφορά την αιμοληψία, δεν χρειάζεται να προηγηθεί ειδική διαίτα, ο ασθενής όμως πρέπει να είναι νηστικός για 10 ώρες. Οι μετανεφρίνες πλάσματος προτιμώνται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (δηλαδή σε ασθενείς με γενετικά σύνδρομα ή με ιστορικό φαιοχρωμοκυττώματος). Η 24ωρη συλλογή ούρων προτιμάται σε ασθενείς χαμηλότερου κινδύνου.

Οι απεικονιστικές μελέτες πρέπει να πραγματοποιούνται μόνο εφόσον οι βιοχημικές μελέτες επιβεβαιώσουν τη διάγνωση του φαιοχρωμοκυττώματος, με στόχο την ανίχνευση

επινεφριδιακών όγκων μεγέθους >1 cm.

MRI: Προτιμάται σε σχέση με την αξονική τομογραφία σε παιδιά και σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες. Αναφέρεται ευαισθησία έως και 100% στην ανίχνευση φαιοχρωμοκυττωμάτων των επινεφριδίων.

123I-MIBG Σπινθηρογράφημα: Διενεργείται σε επιλεγμένους ασθενείς, λόγω της επίδρασης φαρμάκων (π.χ. αναστολείς ασβεστίου ή αντιψυχωσικά) στην απεικόνιση. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Endocrine Society το 2014, το σπινθηρογράφημα έχει κυρίως ένδειξη για τους ασθενείς με μεταστατική νόσο που πρόκειται να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία.

▶ 18F-FDG PET: Μία πολλά υποσχόμενη τεχνική για τον εντοπισμό των φαιοχρωμοκυττωμάτων, αλλά χρησιμοποιείται κυρίως για την ανίχνευση μεταστάσεων.

▶ 111In-octreotide: Καλή ευαισθησία στην ανίχνευση των όγκων.

▶ 68Ga-labeled 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-octreotate (DOTATATE): Νεότερη μέθοδος και πολλά υποσχόμενη λόγω της άριστης ευκρίνειας στην ανίχνευση των όγκων.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν τη σημασία τη διερεύνησης για οικογενή σύνδρομα σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο φαιοχρωμοκύττωμα με τη διενέργεια των παρακάτω:

- ▶ Παραθορμόνη και ασβέστιο ορού προκειμένου να αποκλειστεί συννοσηρότητα με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (MEN 2A).
- ▶ Καλσιτονίνη ορού και υπερηχογράφημα θυρεοειδούς.
- ▶ Γονιδιακός έλεγχος.
- ▶ Εκτίμηση από οφθαλμίατρο για τον αποκλεισμό αγγειωμάτων του αμφιβληστροειδούς (νόσος VHL).

Θεραπεία

Η χειρουργική εκτομή του όγκου είναι η θεραπεία επιλογής και συνήθως θεραπεύει άμεσα και την υπέρταση. Η επέμβαση συνιστάται να γίνεται από έμπειρους χειρουργούς ενδοκρινών αδένων, αλλά και έμπειρους αναισθησιολόγους, ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος διεγχειρητικών ή περιεγχειρητικών επιπλοκών. Απαιτείται προσεκτική προεγχειρητική θεραπεία με άλφα και βήτα αναστολείς για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και την πρόληψη διεγχειρητικών υπερτασικών κρίσεων.

Προεγχειρητική σταθεροποίηση

Αρχικά, η αγωγή ξεκινά με τη χορήγηση ενός άλφα αποκλειστή, όπως π.χ. φαινοξυβενζαμίνη 7-10 ημέρες προ της χειρουργικής επέμβασης με στενή παρακολούθηση του ασθενούς όσον αφορά στις τιμές της αρτηριακής πίεσης, αλλά και την αποφυγή ορθοστατικών επεισοδίων. Σε κάποιους ασθενείς χορηγείται επιπλέον θεραπεία με β-αποκλειστή,

με έναρξη αυτού τουλάχιστον κάποιες ημέρες μετά την έναρξη του α-αποκλειστή. Ενθαρρύνεται η ελεύθερη πρόσληψη αλατιού. Ένα με δύο 24ωρα προ της επέμβασης χορηγείται ισότονο διάλυμα κλωριούχου νατρίου.

Συζήτηση

Τα φαιοχρωμοκυτώματα και τα παραγαγγλιώματα αποτε-

λούν όγκους οι οποίοι είναι ως επί το πλείστον καλοήθεις, αλλά συχνά χαρακτηρίζονται από κακοήθη βιολογική συμπεριφορά λόγω της υπερέκκρισης κατεχολαμινών και της σχετιζόμενης με αυτήν κλινικής συμπτωματολογίας, που συχνά οδηγεί σε απειλητικά για τη ζωή καρδιαγγειακά συμβάματα. Η έγκαιρη διάγνωση και η αντιμετώπιση της νόσου είναι μείζονος σημασίας για τον ασθενή.

Abstract

Papadopoulou N. Pheochromocytomas and Paragangliomas: rare tumors with high clinical importance. *Iatrika Analekta*, 2021; 19: 934-936

A pheochromocytoma is a rare, usually benign adrenal tumor that develops in the medulla of the adrenal gland. Paragangliomas are neuroendocrine tumors of the autonomic or sympathetic nervous system. Both pheochromocytomas and paragangliomas can present either as sporadic or in the context of hereditary syndromes, such as multiple endocrine neoplasia 2A or 2B, Von Hippel Lindau, Neurofibromatosis type 1 or mutations in associated genes such as SDHD (expand). Both pheochromocytomas and paragangliomas are diagnosed in people between 20 and 50 years of age, but they can also develop at any age. The tumor releases specific hormones that may cause arterial hypertension, headache, sweating and palpitations as well as other symptoms. If a pheochromocytoma is not treated, severe or life-threatening damage to other tissues may occur. The diagnosis is made when increased plasma or 24-hour urinary fractionated metanephrine levels are detected. Computed tomography or magnetic resonance imaging may confirm the tumor location. Surgery to remove the pheochromocytoma is an effective treatment and must be performed by expert endocrine surgeons. Presurgical treatment with α -blockers for 7-10 days ahead of surgery is crucial for minimizing the risk of hypertensive crisis and life-threatening arrhythmias or cardiovascular events during surgery. Pheochromocytomas and paragangliomas are rare tumors associated with increased cardiovascular morbidity, which can be reversible if diagnosed and treated promptly.

Βιβλιογραφία

1. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. *Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99: 1.915-1.942.
2. Koch CA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP. *Overview of Endocrine Hypertension. Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905214.
3. Fishbein L. *Pheochromocytoma/Paraganglioma: Is This a Genetic Disorder?* *Curr. Cardiol. Rep.* 2019; 21.
4. Patel D, Phay JE, Yen TWF, et al. *Update on Pheochromocytoma and Paraganglioma from the SSO Endocrine/Head and Neck Disease-Site Work Group. Part 1 of 2: Advances in Pathogenesis and Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. Ann. Surg. Oncol.* 2020; 27: 1.329-1.337, doi:10.1245/s10434-020-08220-3.
5. Prejbisz A, Lenders JWM, Eisenhofer G, et al. *Cardiovascular manifestations of phaeochromocytoma. J. Hypertens.* 2011; 29: 2.049-2.060.
6. Eisenhofer G, Lenders JWM, Timmers H, et al. *Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. Clin. Chem.* 2011; 57: 411-420, doi:10.1373/clinchem.2010.153320.
7. Timmers HJLM, Gimenez-Roqueplo AP, Mannelli M, et al. *Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. Endocr. Relat. Cancer* 2009; 16: 391-400, doi:10.1677/ERC-08-0284.
8. Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, et al. *Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best?* *J. Am. Med. Assoc.* 2002; 287: 1.427-1.434, doi:10.1001/jama.287.11.1427.
9. De Jong WHA, Eisenhofer G, Post WJ, et al. *Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: Implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 2.841-2.849, doi:10.1210/jc.2009-0303.
10. Koopmans KP, Jager PL, Kema IP, et al. *111In-octreotide is superior to 123I-metaiodobenzylguanidine for scintigraphic detection of head and neck paragangliomas. J. Nucl. Med.* 2008; 49: 1.232-1.237, doi:10.2967/jnumed.107.047738.

Επεμβατική ακτινολογία επινεφριδίων

Μιχαήλ Γλυνός

Επεμβατικός Ακτινολόγος, Διευθυντής Τμήματος Επεμβατικής Ακτινολογίας ΥΓΕΙΑ
mglynos@hygeia.gr

Όγκοι επινεφριδίων εμφανίζονται ως τυχαία ευρήματα σε απεικονιστικές μεθόδους κοιλίας σε ποσοστό 4%-5%, ενώ η συχνότητά τους αυξάνεται με την ηλικία. Οι απεικονιστικές μέθοδοι είναι δυνατό να συμβάλουν στη διάκριση μεταξύ αδενωμάτων και κακοήθων όγκων σε βαθμό που σε λίγες περιπτώσεις αμφιβολίας συνιστάται η διαδερμική βιοψία.

Η συμβολή της Επεμβατικής Ακτινολογίας στη διερεύνηση των επινεφριδίων περιλαμβάνει διαγνωστικές και θεραπευτικές πράξεις. Η διαδερμική βιοψία, η δειγματοληψία αίματος από τις επινεφριδιακές φλέβες, η διαδερμική θερμική κατάλυση και ο ενδαρτηριακός εμβολισμός αποτελούν τις κύριες μεθόδους.

Διαδερμική βιοψία

Η πρόσδος των απεικονιστικών μεθόδων έχει σημαντικά περιορίσει τις ενδείξεις της διαδερμικής βιοψίας των επινεφριδίων. Οι κύριες ενδείξεις της βιοψίας σήμερα είναι η παρουσία μάζας επινεφριδίου σε ασθενή με γνωστή κακοήθη νόσο και η δυσχέρεια διάκρισης μεταξύ καλοήθους και κακοήθους νόσου επί τη βάση μόνο των απεικονιστικών και κλινικών δεδομένων. Αντιθέτως, σε υποψία καρκινώματος του φλοιού των επινεφριδίων η βιοψία δεν συνιστάται λόγω χαμηλής διαγνωστικής αξίας, ενώ σε υποψία φαιοχρωμοκυτώματος η βιοψία θα πρέπει να γίνεται με διαρκή παρακολούθηση (monitoring) και ετοιμότητα χορήγησης αγγειοδιασταλτικών ή β-αναστολέων.

Η προσπέλαση του επινεφριδίου μπορεί να γίνει υπό υπερήχους, CT, MRI ή με τεχνικές fusion, δηλαδή με επι-

προβολή CT συγχρονισμένου με την real-time υπερηχογραφική εικόνα.

Στις επιπλοκές της βιοψίας (4%-13%) περιλαμβάνονται αιμορραγία, παγκρεατίτις, πνευμοθώραξ και υπερτασικές κρίσεις, καθώς και ελάσσονες, όπως τοπικό άλγος και δυσφορία, αιμάτωμα, υπερτασικά ή υποτασικά επεισόδια και βραδυκαρδία.

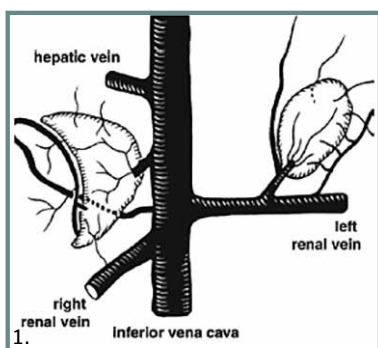
Δειγματοληψία επινεφριδιακών φλεβών (Adrenal Venous Sampling)

Η δειγματοληψία επινεφριδιακών φλεβών (ΔΕΦ) συνιστάται στη λήψη φλεβικού αίματος από τις επινεφριδιακές φλέβες και σύγκριση της ποσότητας των εκλυόμενων ορμονών μεταξύ των δύο επινεφριδίων.

Η κυριότερη ένδειξη για λήψη φλεβικού αίματος από τα επινεφρίδια είναι ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός. Με τη μέθοδο αυτή αναδεικνύεται το επινεφρίδιο το οποίο παράγει την περισσότερη αλδοστερόνη, πιθανότατα λόγω ενός «αλδοστερονοπαραγωγού» αδενώματος (APA). Η θεραπεία εν προκειμένω είναι η εκτομή του σχετικού επινεφριδίου. Αντιθέτως, εάν και τα δύο επινεφρίδια παράγουν υψηλή ποσότητα αλδοστερόνης, τότε πιθανώς πρόκειται περί ιδιοπαθούς υπεραλδοστερονισμού και υπερπλασίας των επινεφριδίων, η οποία συνήθως αντιμετωπίζεται φαρμακευτικά.

Στην Νόσο του Cushing η διάγνωση κορτιζονοπαραγωγού αδενώματος γίνεται κυρίως με την απεικόνιση (CT, MRI), καθώς πρόκειται συνήθως περί ευμεγέθων όγκων. Η φλεβική δειγματοληψία δεν συνιστάται, λαμβανομένης υπόψη και της πιθανότητας το stress λόγω της επεμβατικής πράξης να αυξήσει την παραγωγή κορτιζόνης.

Η προετοιμασία του ασθενούς, πλην των συνήθων μέτρων (διακοπή αντιπηκτικής αγωγής, νήστις το πρωί της επέμβασης, αιμοπετάλια >90.000, INR <1,5), περιλαμβάνει διακοπή των αντιυπερτασικών φαρμάκων ή αντικατάστασή τους με αναστολείς αντλίας ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη), διόρθωση πιθανής υποκαλιαιμίας και ανάπαυση του ασθενούς σε κατακεκλιμένη θέση τουλάχιστον μία ώρα πριν από την επέμβαση, ώστε να περιοριστεί κατά το δυνατόν η περίπτωση stress.



Εικ. 1.
Φλεβική ανατομία επινεφριδίων.



Εικ. 2. α. Όγκος δεξιού επινεφριδίου, β. Μετά από εμβολισμό με NBCA.

Η λήψη φλεβικού αίματος από τα επινεφρίδια έχει ορισμένες ιδιαιτερότητες. Λόγω της ημερήσιας διακύμανσης της έκκρισης αλδοστερόνης έχει σημασία ο χρόνος λήψεως. Συνήθως προτιμάται η πρωινή λήψη, με την κατά το δυνατόν μικρότερη χρονική απόσταση μεταξύ των δύο επινεφριδίων.

Παρόμοια με τις σπερματικές φλέβες, η δεξιά επινεφριδιακή φλέβα εκβάλλει απευθείας στην κάτω κοίλη φλέβα οπισθοπλάγια, συνηθέστατα με ένα στέλεχος, ενώ σπανίως εμφανίζονται δύο ή τρία στελέχη, εκ των οποίων μόνο ένα εκβάλλει στην ΚΚΦ, ενώ τα υπόλοιπα μπορεί να εκβάλλουν στη φρενική ή τη δεξιά νεφρική φλέβα. Οι περιπτώσεις

όμως αυτές είναι εξαιρετικά σπάνιες. Η αριστερή επινεφριδιακή φλέβα εκβάλλει στην αριστερή νεφρική, αφού προηγουμένως έχει συμβληθεί με τη σύστοιχη φρενική φλέβα. Σε περιπτώσεις διπλής (προ- και οπισθο- αορτικής αριστερής νεφρικής φλέβας) και οι δύο είναι δυνατόν να δέχονται κλάδους του επινεφριδίου.

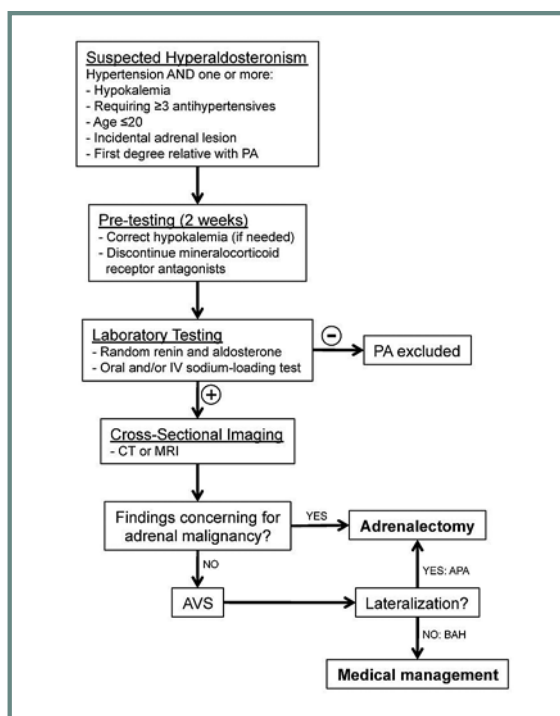
Η πρόσβαση στις επινεφριδιακές φλέβες γίνεται με μηριαία ή σφαγιτιδική παρακέντηση. Ορισμένοι συιστούν ταυτόχρονη (δεξιά και αριστερή μηριαία ή σφαγιτιδική) παρακέντηση, με σκοπό την ελαχιστοποίηση της χρονικής διαφοράς λήψεως μεταξύ των δύο επινεφριδίων.

Αφού εντοπιστεί με τη βοήθεια προσχηματισμένων καθετήρων (C2, Mikaelson) η εκβολή της φλέβας, γίνεται σκιαγράφηση με μικρή (όχι περισσότερο από 3cc) ποσότητα σκιαγραφικού, ώστε να αποφευχθεί η εξαγγείωση σκιαγραφικού εντός του αδενικού παρεγχύματος.

Η αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό σε αρτηριακή και φλεβική φάση είναι εξαιρετικά χρήσιμη στον καθορισμό του ύψους εκβολής των επινεφριδιακών φλεβών και στην εξοικονόμηση έτσι χρόνου ακτινοσκόπησης.

Στις περιπτώσεις όπου ο καθετηριασμός της εκβολής των φλεβών δεν είναι δυνατός, το δείγμα μπορεί να ληφθεί από την ΚΚΦ με το άκρο του καθετήρα αμέσως κεντρικότερα της αναμενόμενης εκβολής.

Αρχικά μετρώνται τα επίπεδα κορτιζόλης. Δείγμα λαμβάνεται και από τις δύο φλέβες. Τα επίπεδα κορτιζόλης στο δείγμα είναι συνήθως δεκαπλάσια των αντίστοιχων στο περιφερικό αίμα (θηκάρι). Ακόμα όμως και τουλάχιστον 2-3 φορές αυξημένα σε σχέση με το περιφερικό αίμα, πιστοποιούν την ορθή τοποθέτηση του καθετήρα. Αρκετοί συγγραφείς προτείνουν τη διέγερση των επινεφριδίων με τετρακοσασκίδη (cosyntropin), χωρίς όμως η τεχνική αυτή να βρίσκει ευρεία αποδοχή. Η μέτρηση της κορτιζόλης



Γράφημα 1. Διαχείριση υπεραλδοστερονισμού.

γίνεται με σκοπό την επιβεβαίωση της θέσης λήψης του δείγματος με τον λεγόμενο Selectivity Index (SI). Ο δείκτης αυτός ορίζεται ως το πηλίκο της τιμής κορτιζόλης του δείγματος προς το περιφερικό αίμα. Αποδεκτή είναι μία τιμή SI > 2 για περιπτώσεις χωρίς διέγερση και SI > 5 για περιπτώσεις μετά από διέγερση των επινεφριδίων..

Αφού επιβεβαιωθεί η σωστή θέση του καθετήρα και αφαιρεθούν περίπου 5cc αίματος ώστε να μην υπάρχει πρόσμιξη σκιαγραφικού, γίνεται η αιμοληψία με σύριγγα κατά προτίμηση 5cc με αργή αναρρόφηση, καθώς η άσκηση μεγάλης αρνητικής πίεσης μπορεί να προκαλέσει σύμπτωση των τοιχωμάτων της φλέβας (collapse). Άλλος τρόπος είναι η ελεύθερη διοχέτευση προς το δοκιμαστικό σωληνάριο.

Ακολουθεί η μέτρηση της αλδοστερόνης από κάθε επινεφρίδιο, με τον ίδιο τρόπο. Υπολογίζεται, βάσει των ληφθεισών τιμών αλδοστερόνης (Plasma Aldosterone Concentration, PAC) και κορτιζόλης (PCC), ο «δείκτης πλευράς» (Lateralization Index - LI), ο οποίος υπολογίζεται ως η σύγκριση των πηλίκων PAC/PCC μεταξύ των δύο επινεφριδίων. Σε μελέτη επί 377 ασθενών με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε δειγματοληψία με διέγερση με cosyntropin και επαναξιολόγηση 6 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση, εκτιμήθηκε ότι η θεραπεία απέδωσε όταν εφαρμόστηκε σε τιμές LI > 4. Χωρίς διέγερση με cosyntropin, ο αντίστοιχος δείκτης αξιολογείται LI > 2.

Οι επιπλοκές της μεθόδου είναι αρκετά σπάνιες (0,5%-1%). Οι περισσότερες (ρήξη επινεφριδιακής φλέβας, ενδοαδενικό αιμάτωμα, διαχωρισμός φλέβας, θρόμβωση) προκαλούνται από τους χειρισμούς κατά την προσέγγιση, αλλά και κατά τη σκιαγράφιση των επινεφριδίων και συνήθως αυτοπεριορίζονται με συντηρητική αγωγή. Ενίστη, όταν επισυμβαίνουν στην παθολογική πλευρά, έχουν (παραδόξως) θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Εμβολισμός και θερμική κατάλυση επινεφριδίων

Ο ενδοαρτηριακός εμβολισμός επινεφριδίων έχει ένδειξη κυρίως σε οξεία, τραυματική ή όχι, αιμορραγία, όμως έχει περιγραφεί σε σειρές ασθενών με νεοπλασματική νόσο, τόσο ως παρηγορητική μέθοδος για τον περιορισμό του τοπικού άλγους όσο και ως προεγχειρητικό μέσο ελάττωσης της αγγειοβρίθειας του προς εξαίρεση αδένου.

Προ της επέμβασης θα πρέπει να αποκλειστεί βιοχημικά η περίπτωση ορμονικά ενεργού όγκου, ιδίως επί φαιοχρωμοκυτώματος.

Η διαδικασία δεν διαφέρει από τη συνήθη των εμβολισμών, ενώ ως εμβολικά υλικά χρησιμοποιούνται μικροσπειράματα, μικροσφαιρίδια 100-300 μ και κυανοακρυλική κόλλα (NBCA). Η θερμική κατάλυση (ablation) των επινεφριδίων περιλαμβάνει RFA (radiofrequency ablation), MWA (microwave ablation) και κρυοκατάλυση (cryoablation). Οι ενδείξεις περιλαμβάνουν ανεγχείρητες περιπτώσεις όγκων, πρωτοπαθών ή μεταστατικών. Η απόφαση θα πρέπει να λαμβάνεται από πολυσυμμετοχικό ογκολογικό συμβούλιο και αφού προηγουμένως έχει μελετηθεί το βιοχημικό και ηκτολογικό προφίλ του ασθενούς (INR <1,5, αιμοπετάλια >70.000). Η επέμβαση μπορεί να γίνει κατά περίπτωση δι-αδερμικά, λαπαροσκοπικά ή διεγχειρητικά υπό CT, MRI ή υπερήχους. Σε περίπτωση αγγειοβριθίων όγκων, μπορεί να προηγηθεί εμβολισμός ώστε να μειωθεί τόσο η πιθανότητα αιμορραγίας όσο και η διάχυση της θερμικής ενέργειας (heat-sink effect) από την αιματική ροή.

Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν αιμορραγία, υπερτασική κρίση, θερμικό τραυματισμό γειτονικών οργάνων (π.χ. πνευμοθώρακα), απόστημα και διασπορά όγκου (tumor seeding), η οποία είναι σπάνια λόγω της νέκρωσης της διαδρομής εισόδου (track ablation).

Abstract

Glynos M. Interventional Radiology of the Adrenal Glands. Iatrika Analekta, 2021; 19: 937-940

Adrenal Gland interventions are not quite a common case in the everyday IR practice. However, due to increasing frequency of adrenal neoplasms found incidentally, interventional procedures are expanding. IR of adrenal glands mostly comprises percutaneous biopsy, adrenal vein sampling and percutaneous ablation and embolization techniques. The main indication for the adrenal vein sampling (AVS) is the comparison of aldosterone excretion of the two adrenal glands in order to evaluate the benefit of the adrenalectomy of the affected gland in case of primary aldosteronism. It takes several steps as it needs to be as simultaneous as possible at both sides and with the catheters in the proper position. Ablation and embolization techniques are mainly palliative in cases of inoperable tumors or severe hemorrhage.

Βιβλιογραφία

1. Seccia TM, Miotto D, De Toni R, et al. *Adrenocorticotropic hormone stimulation during adrenal vein sampling for identifying surgically curable subtypes of primary aldosteronism comparison of three different protocols*. Hypertension 2009; 53: 761-766.
2. Rossi GP, Ganzaroli C, Miotto D, et al. *Dynamic testing with high dose adrenocorticotropic hormone does not improve lateralization of aldosterone oversecretion in primary aldosteronism patients*. J Hypertens 2006; 24: 371-379.
3. Ierardi AM, Petrillo M, Patella F, et al. *Interventional Radiology of the Adrenal Glands : current status*. Gland Surg 2018; 7: 147-165.
4. Daunt N. *Adrenal Vein Sampling: How to Make It Quick, Easy and Successful*. Radiographics 2005; 25: S143-S158.
5. Umakoshi H, Tsuiki M, Yokomoto M, et al. *Correlation Between Lateralization Index of Adrenal Venous Sampling and Standardized Outcome in Primary Aldosteronism*. Journal of the Endocrine Society 2018; 2: 893-902.
6. Rossi GP, Barisa M, Allolio B, et al. *The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism*. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1.606-1.614.
7. England RW, Geer EB, Deipolyi A. *Role of Venous Sampling in the Diagnosis of Endocrine Disorders*. J. Clin. Med. 2018; 7: 114.
8. Timmers HJLM, Gimenez-Roqueplo AP, Mannelli M, et al. *Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma*. Endocr. Relat. Cancer 2009; 16: 391-400, doi:10.1677/ERC-08-0284.
9. Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, et al. *Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best?* J. Am. Med. Assoc. 2002; 287: 1.427-1.434, doi:10.1001/jama.287.11.1427.
10. De Jong WHA, Eisenhofer G, Post WJ, et al. *Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: Implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94: 2.841-2.849, doi:10.1210/jc.2009-0303.
11. Koopmans KP, Jager PL, Kema IP, et al. *¹¹¹In-octreotide is superior to ¹²³I-metaiodobenzylguanidine for scintigraphic detection of head and neck paragangliomas*. J. Nucl. Med. 2008; 49: 1.232-1.237, doi:10.2967/jnumed.107.047738.

Όγκοι καρδιάς και το Σύνδρομο Carney

Γρηγόρης Παττάκος

Καρδιοχειρουργός MD, Β' Καρδιοχειρουργική Κλινική, Αν. Διευθυντής, Τμήμα Δισθερμικών Βαλβίδων ΥΓΕΙΑ
G.Pattakos@hygeia.gr / www.pattakos.com

Στην καρδιά, όπως σε όλα τα όργανα του σώματος, μπορεί να διαγνωστούν διάφοροι όγκοι. Στην πλειονότητά τους αυτοί οι όγκοι είναι καλοήθεις, ενώ σε ένα μικρότερο ποσοστό μπορεί να δημιουργηθούν και κακοήθειες. Οι συχνότεροι καλοήθεις όγκοι είναι τα μυξώματα, τα ινωελαστώματα, τα λιπώματα και τα αιμαγγείωματα. Περίπου ο ένας στους 1.000 με έναν στους 100.000 ανθρώπους θα εμφανίσει κάποιον όγκο στην καρδιά. Η επέμβαση για αφαίρεση του όγκου συνήθως επιβάλλεται για να μη δημιουργηθούν τυχόν επιπλοκές όπως εμβολισμός (με πρόκληση εγκεφαλικού), αρρυθμίες, και επιπωματισμός.

Το Σύνδρομο Carney

Στις περισσότερες περιπτώσεις οι όγκοι αυτοί θα έχουν δημιουργηθεί τυχαία και δεν υπάρχει κάποιος κληρονομικός παράγοντας που έπαιξε ρόλο στην ανάπτυξή του. Σε ένα μι-

κρότερο ποσοστό των ασθενών μπορεί να συνυπάρχει ένα γενετικό σύνδρομο. Το Σύνδρομο Carney είναι ένα σπάνιο σύνδρομο, με το οποίο έχουν διαγνωστεί περίπου 750 άνθρωποι συνολικά ανά τον κόσμο. Παλαιότερα το σύνδρομο είχε ονομαστεί και ως NAME syndrome (Nevi, Atrial Myxoma, Erythelides) και ως LAMB syndrome (Lentiginos, Atrial Myxoma, Blue nevi). Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από την παρουσία όγκων καρδιάς (μυξώματα), όγκους ενδοκρινών αδένων και χαρακτηριστικούς σπίλους στο δέρμα.

Πού οφείλεται

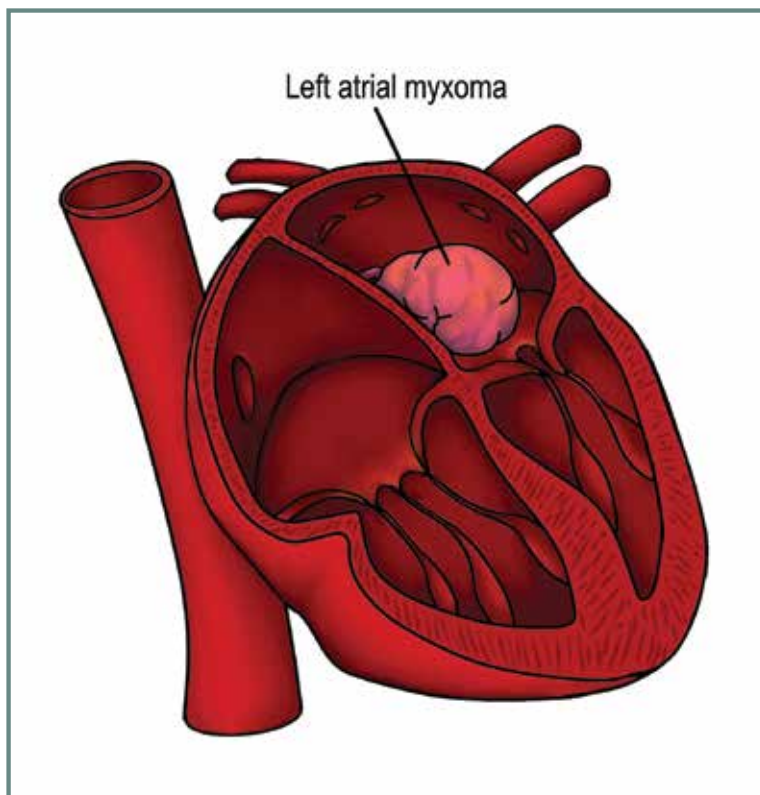
Το Σύνδρομο Carney οφείλεται σε δύο γονιδιακές μεταλλάξεις (αλλαγές στο DNA μας) που μπορεί να κληρονομηθούν από γονείς (στο 75% των περιπτώσεων) ή να εμφανιστούν από τυχαίες μεταλλάξεις στο DNA μας (το 25% των περιπτώσεων). Οι μεταλλάξεις αυτές τροποποιούν πρωτεΐνες στα κύτταρά μας, που κατευθύνουν την ανάπτυξη του κυττάρου.

Η διάγνωση

Υποψία για τη διάγνωση μπορεί να υπάρξει από τους χαρακτηριστικούς σπίλους του Συνδρόμου, που μπορεί να περιέχουν και μπλε χρώμα σε κάποιες περιπτώσεις. Οι σπίλοι αυτοί βρίσκονται γύρω από τα χείλη ή τα μάτια. Τη διάγνωση επίσης υποπτευόμαστε σε ασθενείς με μυξώματα σε νεαρή ηλικία, ιδιαίτερα αν τα μυξώματα είναι πολλαπλά ή αν συνυπάρχει ταυτόχρονη εύρεση όγκου ενδοκρινών αδένων. Σε κάποιους ασθενείς θα γίνει και γονιδιακός έλεγχος για μετάλλαξη στο γονίδιο PRKAR1A.

Απεικόνιση των καρδιακών μυξωμάτων

Τα μυξώματα στο Σύνδρομο Carney βρίσκονται στον αριστερό κόλπο της καρδιάς και μπορεί να υπάρχουν και πολλαπλά μυξώματα. Ο υπέρηχος καρδιάς (είτε διαθωρακικός είτε διοισοφάγιος) είναι η προτιμώμενη και πιο συνηθισμένη εξέταση για την εύρεση αυτών των όγκων. Ταυτόχρονα, όμως, μπορεί πολλές φορές ο όγκος να απεικονιστεί με μαγνητική τομογραφία καρδιάς, η οποία πιθανώς να μας βοηθήσει να βρούμε και άλλους όγκους



Εικ. 1. Μύξωμα.

που συνυπάρχουν στο σύνδρομο.

Μπορεί να αφαιρεθούν αυτοί οι όγκοι χωρίς διάνοιξη του στήνους;

Η κλασική τομή της καρδιοχειρουργικής είναι η μέση στερνοτομή, με την οποία μπορούν να διενεργηθούν οι περισσότερες επεμβάσεις καρδιάς. Εξελίξεις στην ελάχιστη επεμβατική καρδιοχειρουργική, όμως, μας επιτρέπουν να διενεργήσουμε πλέον αυτές τις επεμβάσεις χωρίς τη διάνοιξη του στήνους. Η νεότερη αυτή μέθοδος ονομάζε-

ται θωρακοσκοπική καρδιοχειρουργική και επιτρέπει, με την χρήση κάμερας και ειδικών εργαλείων, την αποφυγή της κλασικής στερνοτομής. Η θωρακοσκοπική μέθοδος χρησιμοποιείται για την αφαίρεση όγκων της καρδιάς, χειρουργεία βαλβίδων (όπως η επιδιόρθωση της μιτροειδούς και τριγλώχινας βαλβίδας) και επιδιόρθωση συγκεκριμένων συγγενών καρδιοπαθειών όπως το μεσοκολπικό έλλειμμα. Με τη θωρακοσκοπική επέμβαση ο ασθενής έχει μικρότερη απώλεια αίματος, λιγότερο μετεγχειρητικό πόνο, γρηγορότερη ανάρρωση και άριστο αισθητικό αποτέλεσμα.

Abstract

Pattakos G. Cardiac tumors and Carney complex. Iatrika Analekta, 2021; 19: 941-942

The majority of cardiac tumors are benign growths. Common benign cardiac tumors include myxomas, fibroelastomas, hemangiomas, and lipomas. Surgery is required for removal of these tumors to prevent embolization (which may cause stroke), arrhythmias, and cardiac compression or tamponade. Most of these tumors occur by chance but a small percentage may be inherited due to a genetic syndrome. Carney complex is one of these syndromes and is characterized by certain skin findings of macules (especially around the lips and eyes) as well as cardiac myxomas and other endocrine tumors. Patients with Carney syndrome have a mutation in a certain protein that is involved in cell growth which leads to the growth of these tumors. These heart tumors are usually seen with echocardiography and are most frequently located in the left atrium of the heart. These heart tumors can now be removed without opening the sternum (breastbone) using thoracoscopic surgery techniques. This method uses a three-dimensional camera and special instruments through extremely small incisions in the right side of the chest. Thoracoscopic surgery facilitates minimally invasive heart operations such as those used to remove heart tumors, repair the mitral or tricuspid valve, and repair certain congenital defects such as the atrial septal defect. Patients undergoing thoracoscopic heart operations have less blood loss, less pain, faster recovery and an aesthetically excellent result.

Βιβλιογραφία

1. Yu S, Xu X, Zhao B, et al. *Totally thoracoscopic surgical resection of cardiac myxoma in 12 patients*. Ann Thorac Surg. 2010; 90: 674-676.
2. Tang Y, Li J, Zhao F, et al. *Total thoracoscopic surgery for biatrial cardiac myxoma: a case report*. Ann Transl Med. 2020; 8: 1.608.
3. Modi P, Hassan A, Chitwood WR Jr. *Minimally invasive transaortic thoracoscopic resection of an apical left ventricular myxoma*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009; 138: 510-512.
4. Kamilaris CDC, Faucz FR, Voutetakis A, et al. *Carney Complex*. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019; 127: 156-164.
5. Stratakis CA. *Carney complex: A familial lentiginosis predisposing to a variety of tumors*. Rev Endocr Metab Disord. 2016; 17: 367-371.
6. Pitsava G, Zhu C, Sundaram R, et al. *Predicting the risk of cardiac myxoma in Carney complex*. Genet Med. 2021; 23: 80-85.

Οστική νόσος στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό

Σάββας Γεώργιος Σουρμελής

Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Διευθυντής Α' Ορθοπαιδικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

s.sourmelis@hygeia.gr

Σημαντικό στοιχείο του υπερπαραθυρεοειδισμού είναι η διαταραχή της παραθορμόνης, η οποία προκαλεί διέγερση των οστεοκλαστών και διακρίνεται σε πρωτοπαθή, δευτεροπαθή και τριτοπαθή.

Η μεγάλη αύξηση της παραθορμόνης προκαλεί υπερδιέγερση της οστικής απορρόφησης, όπου το φλοιώδες οστό προσβάλλεται περισσότερο από το σπογγώδες. Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός συνδυάζεται με αύξηση της τιμής του Ca, για την ακριβή μέτρηση του οποίου πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι το 40% του κυκλοφορούντος ασβεστίου είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνη.

Όταν η νόσος αναγνωριστεί έγκαιρα, οι σκελετικές επιπτώσεις συνήθως περιορίζονται σε διάχυτη απομετάλλωση. Σπάνια μπορεί οι αλλοιώσεις τοπικά να είναι έντονες και να δημιουργήσουν την κλασική εικόνα της κυστικής ινώδους οστεΐτιδας (Osteitis Fibrosa Cystica - OFC). Λόγω του υψηλού δείκτη οστικής εναλλαγής, προκαλείται μείωση της οστικής μάζας και αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων σε όλο το σκελετό.

Κλινική συμπτωματολογία

Οι περισσότερες περιπτώσεις του υπερπαραθυρεοειδισμού διατρέχουν ασυμπτωματικά και ανακαλύπτονται τυχαία στο πλαίσιο επίσιου βιοχημικού ελέγχου. Αποτέλεσμα της έγκαιρης διάγνωσης είναι η μετάπτωση των σοβαρών προβολών του σκελετού σε ηπιότερες μορφές. Οι ασθενείς προσέρχονται πολλές φορές με μη ειδικά συμπτώματα αδυναμίας, κατάθλιψης και δυσκοιλιότητας, όμως η κυρία εικόνα είναι αυτή των σοβαρών οστικών ανωμαλιών η καταγμάτων του σκελετού.

Από τον βιοχημικό έλεγχο, εκτός από τις διαταραχές του ασβεστίου, φωσφόρου και παραθορμόνης, υπάρχει αύξηση της οστεοκαλσίνης, της αλκαλικής φωσφατάσης και όλων των δεικτών της οστικής απορρόφησης. Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός είναι πάθηση υψηλής οστικής παραγωγής και απορρόφησης και η αναβολική ή καταβολική δράση σχετίζεται με τα επίπεδα της παραθορμόνης, που είναι αυξημένα είτε χρονίως είτε παροδικά. Χρόνια αύξηση των επιπέδων της παραθορμόνης συνοδεύεται από αύξηση

του οστικού μεταβολισμού με υπερχρή της οστικής απορρόφησης. Φαίνεται ότι η επίπτωση των μη φυσιολογικών τιμών της παραθορμόνης στο οστικό επίπεδο συμβαίνει στο οστεοκύτταρο.

Τα συμπτώματα στη σοβαρή οστική προσβολή περιλαμβάνουν οστικό πόνο, παθολογικά κατάγματα και μυϊκή αδυναμία. Η DXA (διπλή ενεργειακή απορρόφηση) και ιστομορφομετρικά δεδομένα δείχνουν διατήρηση του σπογγώδους οστού στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, σε αντίθεση με την HRpQCT (High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography), που έδειξε μη φυσιολογική μικροδοκίδωση του σπογγώδους οστού και μειωμένη οστική σκληρότητα.

Διαγνωστικές μέθοδοι

Ο ακτινολογικός έλεγχος δείχνει χαρακτηριστική υποπερισστική οστική απορρόφηση της κερκιδικής πλευράς της μέσης φάλαγγος και του περιφερικού άκρου της κλείδας, που αποτελούν χαρακτηριστικές εικόνες της οστικής ινώδους δυσπλασίας, όπως οι οστικές κύστες και οι όγκοι των μακρών αυλοειδών οστών (καφέ όγκοι) κυρίως στην πύελο, στη γνάθο, τις πλευρές και τα μακρά αυλοειδή οστά. Το χρώμα των όγκων αυτών οφείλεται στην εναπόθεση της αιμοσιδηρίνης. Χαρακτηριστική είναι επίσης η ακτινολογική εικόνα του κρανίου σαν «αλάτι και πιπέρι» λόγω της τοπικής απομετάλλωσης. Εικόνα του σοβαρού υπερπαραθυρεοειδισμού είναι το σύνδρομο του πεινασμένου οστού (hungry bone syndrome), που έχει σαν αποτέλεσμα μεγάλη και απότομη συσσώρευση αλάτων ασβεστίου στον σκελετό από το αίμα λόγω της ανισορροπίας οστικής απορρόφησης και κατασκευής. Χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη σοβαρή υποασβεστιαϊμία και υποφωσφαταιμία και έχει άμεση ανάγκη ενδοφλέβιας χορήγησης ασβεστίου.

Η αρχική εκτίμηση του υπερπαραθυρεοειδισμού συμπεριλαμβάνει τον υπέρηχο θυρεοειδούς, καθώς επίσης και το σπινθηρογράφημα, αφού η συνδυαστική αξία τους αυξάνει τη διαγνωστική ικανότητα.

Χαμηλή μέτρηση οστικής μάζας αναγνωρίζεται κυρίως στις περιοχές του φλοιώδους οστού. Οι χαμηλές αυτές με-

τρήσεις της οστικής μάζας είναι μικρή σε μέγεθος, καθώς η οστική μάζα παραμένει σταθερή για αρκετά χρόνια, τουλάχιστον στους ασθενείς που είναι ασυμπτωματικοί. Στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό προσβάλλεται κυρίως το φλοιώδες και λιγότερο το σπογγώδες οστό, προκαλώντας μειωμένη ογκομετρική πυκνότητα, λεπτότερους φλοιούς και πιο αραιά κατανομημένες στον χώρο οστικές δοκίδες. Στην οστεοπόρωση επικρατεί η απώλεια των οστικών δοκίδων του σπογγώδους οστού.

Για τον λόγο αυτό, ο συνδυασμός της μέτρησης οστικής μάζας της σπονδυλικής στήλης (LS BMD) και του οστικού βαθμού σπογγώδους οστού (TBS) δείχνουν πιο ακριβή μέτρηση της οστικής αντοχής του αξονικού σκελετού από τη μέτρηση μόνο της οστικής μάζας της σπονδυλικής στήλης. Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός είναι συχνός και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, που μπορεί να έχουν και την τυπική μετεμμηνοπαυσιακή οστική απώλεια ώστε να εμφανίζεται μια μεικτή εικόνα οστικής μάζας.

Στις περιπτώσεις αυτές ενδείκνυται η μέτρηση της οστικής μάζας να γίνεται σε όλες τις οστικές περιοχές (σπονδυλική στήλη, ισχίο και περιφερικό άκρο κερκίδας).

Η κυστική ινώδης οστεΐτις (OFC), λόγω της έγκαιρης διάγνωσης του υπερπαραθυρεοειδισμού, είναι αρκετά σπάνια. Συνήθως απαντάται και είναι σημαντικό πρόβλημα υγείας στον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, που συνοδεύεται από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η πλειονότητα των αναδρομικών μελετών αναφέρει ότι η αύξηση του κινδύνου κατάγματος στον υπερπαραθυρεοειδισμό αφορά τόσο τα φλοιώδη οστά (μη σπονδυλικά κατάγματα) όσο και στα σπονδυλικά σώματα (σπογγώδες οστό). Η μεγάλη ηλικία και το γυναικείο φύλο έχουν αναφερθεί ως σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες.

Η παραθυρεοειδεκτομή έχει μακράς διάρκειας ευεργετική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό. Η οστική μάζα αυξάνεται μετά τα πρώτα χρόνια της παραθυρεοειδεκτομής κατά 12% στη σπονδυλική στήλη και στον αυχένα του μηριαίου. Συνεχίζει να αυξάνεται μέσα στη δεκαεπταετία,

αν και ποτέ δεν φτάνει τις φυσιολογικές τιμές αντίστοιχης ηλικίας ασθενών.

Φαρμακευτική αγωγή

Η αρχή της χρήσης των διφωσφονικών στον υπερπαραθυρεοειδισμό βασίζεται στην κυρία φαρμακευτική του δράση, που είναι η αναστολή της οστεοκλαστικής τους δραστηριότητας.

Τα διφωσφονικά έχουν χρησιμοποιηθεί προεγχειρητικά στους ασθενείς με σοβαρό υπερπαραθυρεοειδισμό προκειμένου να μειωθεί η οστική εναλλαγή (οστική απορρόφηση και οστική κατασκευή) και να αποφευχθεί η μετεγχειρητική σοβαρή υπασβεστιαμία και οι επιπλοκές της, όπως κόμα και επιληπτικές κρίσεις. Η αλενδρονάτη έχει χρησιμοποιηθεί στις περισσότερες μελέτες στον υπερπαραθυρεοειδισμό και είναι σταθερό εύρημα η αύξηση της οστικής μάζας σε όλες σχεδόν τις μελέτες. Η προεγχειρητική χρήση των διφωσφονικών δεν έδειξε ότι μείωνε την επάνοδο της οστικής πυκνότητας μετά την παραθυρεοειδεκτομή. Επιπρόσθετα συνιστάται η χρήση ασβεστίου και βιταμίνης D, με συχνή παρακολούθηση των επιπέδων του ασβεστίου στο αίμα και στα ούρα.

Σε μελέτη μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με υπερπαραθυρεοειδισμό, η παραθυρεοειδεκτομή ήταν καλύτερη της χορήγησης 35 mg rισεδρονάτης σε σχέση με την αύξηση της επαναμετάλλωσης του σπογγώδους οστού και την ογκομετρική αύξηση του φλοιού της κνήμης.

Είναι χαρακτηριστικό ότι σε όλες τις μακράς χρονικής διάρκειας παρακολούθησης μελέτες, η αλενδρονάτη αντήρτησε την αναμενόμενη λόγω ηλικίας απώλεια οστικής μάζας.

Συμπερασματικά, οι βλάβες του σκελετού στον υπερπαραθυρεοειδισμό είναι σπάνιες λόγω της έγκαιρης διάγνωσης του. Είναι πιο συχνές στον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό οφειλόμενο σε βαριά νεφρική ανεπάρκεια. Η παραθυρεοειδεκτομή βελτιώνει σταδιακά σε βάθος χρόνου την οστική μάζα στους ασθενείς αυτούς.

Abstract**Sourmelis SG. Skeletal disease of hyperparathyroidism. Iatrika Analekta, 2021; 19: 943-945**

Hyperparathyroidism (HPT) is an endocrine disorder defined by a state of inappropriately increased levels of parathyroid hormone (PTH) activity from one or more parathyroid glands. Bone is a major target organ of PTH, and inappropriately elevated PTH levels in PHPT (primary hyperparathyroidism) can lead to changes in the appearances of bones. Bone disease in severe PHPT is described classically as osteitis fibrosa cystica (OFC). Bone involvement is typically characterized by bone resorption of the phalanges, brown tumors and cysts, bone erosions, hungry bone disease and salt-and-pepper appearance in the skull. Parathyroidectomy has a long-term beneficial effect on the skeleton. Bisphosphonates (BPs), mainly alendronate, have been proved as reasonable choices for BMD improvement.

Βιβλιογραφία

1. *Other Non-neoplastic Lesions. Hyperparathyroidism.* Campbell's Operative Orthopaedics, 12th edition; 880-882.
2. Tournis S, Fakidari E, Dontas I, et al. *Effect of parathyroidectomy versus risedronate on volumetric bone mineral density and bone geometry at the tibia in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism.* J Bone Miner Metab. 2014; 32: 151-158.
3. Bandeira F, Cusano N, Silva B, et al. *Bone disease in primary hyperparathyroidism.* Endocrinol. Metabol. 2014; 58: 553-561.
4. Makras P, Anastasilakis AD. *Bone Disease in Primary Hyperparathyroidism.* Metabolism. 2018; 80: 57-65.
5. Bennett J, Suliburk JW, Moron FE. *Osseous Manifestations of Primary Hyperparathyroidism: Imaging Findings.* Int J Endocrinol. 2020; 2020: 3146535.
6. Pushpasekaran N, Vasudevan G, Khaleel VM, et al. *Overt metabolic bone failure as the initial manifestation of neglected primary hyperparathyroidism: An unusual presentation and review of current practice guidelines.* J Clin Orthop Trauma 2020; 11: S671-S674.

Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Αγγελική Παναγιώτου

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Κέντρου Διάγνωσης, Θεραπείας & Έρευνας Νεφρικών Νοσημάτων ΥΓΕΙΑ

apanagioutou@hygeia.gr

Χρήστος Ιατρού

Νεφρολόγος, Διευθυντής Κέντρου Διάγνωσης Θεραπείας & Έρευνας Νεφρικών Νοσημάτων, ΥΓΕΙΑ, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, ΜΗΤΕΡΑ

chiatrou@hygeia.gr

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) αποτελεί ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας διεθνώς, καθώς υπολογίζεται ότι πάσχει από αυτήν το 8%-16% του παγκόσμιου πληθυσμού. Η ΧΝΝ κατηγοριοποιείται σε πέντε στάδια με ΧΝΝ βάσει του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) ανεξάρτητα από την αιτία. Στο πρώτο στάδιο, η GFR είναι ≥ 90 ml/min/1,73m² (φυσιολογική νεφρική λειτουργία), στο δεύτερο στάδιο είναι από 60-89 ml/min/1,73m (μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας), στο τρίτο 30-59 ml/min/1,73m (μέτρια έως σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας), στο τέταρτο ή προτελικό είναι 15-29 ml/min/1,73m (σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας) και στο πέμπτο και τελικό <15 ml/min/1,73m, στάδιο στο οποίο ο ασθενής αντιμετωπίζεται με εξωνεφρική κάθαρση (αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση). Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΔΥΠ), ο οποίος προκαλείται δευτεροπαθώς λόγω της αύξησης της παραθορμόνης του ορού (iPTH) αποτελεί μια συχνή επιπλοκή της ΧΝΝ και μπορεί να εμφανιστεί στα πρώιμα σχετικά στάδια της νεφρικής νόσου (στάδιο 2 προς 3). Η διαταραχή αυτή της PTH μαζί με τις διαταραχές του φωσφόρου, του ασβεστίου και της καλσιτριόλης (βιταμίνη D) που παρατηρούνται στη ΧΝΝ, συνιστούν μια κλινική και εργαστηριακή οντότητα που ονομάζεται νόσος των οστών και των μετάλλων (CKD-MBD, Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder). Ο όρος περιλαμβάνει τις οστικές (παθολογικά κατάγματα), καθώς και τις εξωοστικές επιπλοκές (όπως η ασβεστοποίηση των αγγείων) που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΧΝΝ και οδηγεί σε αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας και θνησιμότητας.

Ο ΔΥΠ μπορεί να παρουσιαστεί σε ένα μικρό ποσοστό (10%-12%) ακόμα και σε ασθενείς με στάδιο 1 ΧΝΝ, ενώ παρατηρείται στο 17% των ασθενών σταδίου 2 ΧΝΝ, 21% σε ασθενείς σταδίου 3 ΧΝΝ και 56% περίπου σε ασθενείς σταδίου 4 και 5 ΧΝΝ. Κατά τη μετάβαση μάλιστα από το στάδιο 4 της νεφρικής νόσου στη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, σχεδόν όλοι οι ασθενείς έχουν δευτεροπαθή

υπερπαραθυρεοειδισμό. Η ανεπάρκεια δε της βιταμίνης D, η οποία παίζει ρόλο-κλειδί στην παθογένεια του ΔΥΠ, παρουσιάζεται στο 71%-89% των ασθενών σταδίου ΧΝΝ 3-5 έναντι 30% του γενικού πληθυσμού.

Παθογένεια

Κεντρικό ρόλο στην εμφάνιση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού παίζει η PTH, η οποία παράγεται στους παραθυρεοειδείς αδένες (4 αδένες σε σχήμα φακίς που βρίσκονται πίσω από τον θυρεοειδή αδέν) ως απάντηση στην υποασβεστιαμία (προκαλείται λόγω της αδυναμίας απέκκρισης του φωσφόρου στα ούρα λόγω επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και της δέσμευσης με το ασβέστιο μέσω υποδοχέων). Ο κύριος ρόλος της είναι η διατήρηση του ασβεστίου σε φυσιολογικά όρια. Θα πρέπει να επισημανθεί, όμως, πως καθώς επιδεινώνεται η νεφρική λειτουργία και αυξάνεται ο φώσφορος του αίματος, η αύξηση του φωσφόρου αυτή καθ'εαυτή αποτελεί επίσης και το ερέθισμα για τη σύνθεση και έκκριση PTH. Τέλος, σημαντικό ρόλο στη σύνθεση και έκκριση της PTH, παίζει και η παρατηρούμενη στη ΧΝΝ ανεπάρκεια της βιταμίνης D (καλσιτριόλης) εξαιτίας της μειωμένης έκφρασης των υποδοχέων βιταμίνης D (VDR, vitamin D receptors) που βρίσκονται στους παραθυρεοειδείς αδένες και όπου ασκεί τη δράση της. Η βιταμίνη D είναι μια ορμόνη που συντίθεται στον οργανισμό σε μια διαδικασία που περιλαμβάνει 3 στάδια.

Ο ΔΥΠ είναι ουσιαστικά ένας προσαρμοστικός μηχανισμός στην προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας. Εκείνο που δηλαδή συμβαίνει είναι ότι στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ, τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου είναι εντός φυσιολογικών ορίων και αρχίζουν να εκτρέπονται στα στάδια 4 και 5 της ΧΝΝ. Τα επίπεδα της καλσιτριόλης αρχίζουν να μειώνονται ήδη από το στάδιο 2 της ΧΝΝ και συνεχίζουν να μειώνονται περαιτέρω καθώς μειώνεται η νεφρική μάζα, ενώ στο ίδιο στάδιο ξεκινά η αύξηση των επιπέδων της PTH. Στο στάδιο 3, αυξάνονται τα επίπεδα φωσφόρου και

μειώνονται τα επίπεδα ασβεστίου και έτσι διεγείρεται η σύνθεση και έκκριση της PTH. Καθώς η νεφρική λειτουργία μειώνεται κι άλλο, ο χρόνος ημίσειας ζωής της PTH παρατείνεται και η PTH συσσωρεύεται στους ιστούς. Η παρατεταμένη διέγερση για την παραγωγή και έκκριση της PTH, οδηγεί σε υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων.

Διάγνωση

Η διάγνωση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού τίθεται με την απόλυτη ή σχετική αύξηση των επιπέδων PTH στο αίμα. Εκτός της αύξησης της PTH, παρατηρείται επίσης η τιμή του διορθωμένου ασβεστίου αίματος να είναι χαμηλή (<8,4mg/dl) και η τιμή του φωσφόρου να είναι υψηλή (>4,6 mg/dl). Βάσει των πρόσφατων οδηγιών KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5, συνιστάται οι θεραπευτικές αποφάσεις να λαμβάνονται σύμφωνα με την τάση αύξησης ή μείωσης και όχι σύμφωνα με μια μόνο εργαστηριακή τιμή (PTH, ασβέστιο, φώσφορος) και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλες οι εργαστηριακές παράμετροι. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι τα θεραπευτικά επίπεδα-στόχος της PTH στους ασθενείς αυτούς δεν είναι καθορισμένα, ενώ στους ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με αιμοκάθαρση, τα επίπεδα της PTH συνιστάται να διατηρούνται σε 2-9 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο.

Από την άλλη πλευρά, για τη διάγνωση της οστικής νόσου των ασθενών με ΧΝΝ, γνωστή και ως νεφρική οστεοδυστροφία (ορίζεται από τις μορφολογικές αλλαγές της οστικής δομής που υπάρχουν δευτεροπαθώς λόγω των χρονίως υψηλών επιπέδων PTH και συχνά συσχετίζεται και με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D), η χρυσή σταθερά είναι η οστική βιοψία.

Η εξέταση αυτή συνιστά μια επεμβατική και εξειδικευμένη μέθοδο και είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική. Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3a-5 με οστική νόσο, μπορεί να γίνει βιοψία οστού εφόσον ο τύπος της νεφρικής οστεοδυστροφίας θα αλλάξει τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η παθολογοανατομική ταξινόμηση της οστικής νόσου αφορά σε τρία σημεία: στον οστικό μεταβολισμό (bone turnover), στην οστική επιμετάλλωση (bone mineralization) και στον όγκο των οστών (bone volume). Εκτείνεται σε ένα φάσμα που περιλαμβάνει την ινώδη οστεΐτιδα, την οστεοπόρωση, την οστεομαλακία και την αδυναμική νόσο (PTH<100 pg/ml). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3a-5 και με παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση, μπορεί να πραγματοποιηθεί μέτρηση οστικής πυκνότητας για τον προσδιορισμό του κινδύνου πιθανού κατάγματος εάν τα αποτελέσματα ενδέχεται να αλλάξουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση (2B).

Τέλος, στη διαγνωστική προσέγγιση του ΔΥΠ, μπορεί να απαιτηθεί να γίνει υπερηχογράφημα παραθυρεοειδών αδένων για την εκτίμηση της υπερτροφίας. Το υπερηχογράφημα γίνεται κυρίως για να εκτιμηθεί το στάδιο του ΔΥΠ αλλά και για να προγραμματιστεί τυχόν χειρουργική αφαίρεσή τους). Για το τελευταίο μπορεί να απαιτηθεί και σπινθηρογράφημα παραθυρεοειδών αδένων με ^{99m}Tc-MIBI.

Κλινικές εκδηλώσεις

Οι εκδηλώσεις του ΔΥΠ συνιστούν ένα ευρύ φάσμα που περιλαμβάνει τις οστικές, αλλά και τις εξωοστικές εκδηλώσεις. Τα κύρια συμπτώματα της οστικής νόσου είναι τα οστικά άλγη, τα παθολογικά κατάγματα, αλλά και οι αλλοιώσεις των αρθρώσεων. Το πιο συχνό απ' όλα είναι τα κατάγματα των οστών και μάλιστα είναι συχνότερα 2 έως 4 φορές σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Ο ΔΥΠ έχει αποδειχθεί πως σχετίζεται με την εμφάνιση αγγειακών επασβεστώσεων οδηγώντας σε καρδιαγγειακά συμβάματα και αυξάνοντας τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα PTH συντελούν στην ανάπτυξη της αναιμίας. Μάλιστα, ο σοβαρός ΔΥΠ οδηγεί στην αντίσταση στους ερυθροποιητικούς παράγοντες και μπορεί να αναστραφεί με θεραπευτική αγωγή ή χειρουργικά. Σε πολύ υψηλές τιμές PTH, μπορεί να παρουσιαστεί κνησμός, ενώ σε μη ελεγχόμενο ΔΥΠ ενδέχεται να παρουσιαστούν δερματικές βλάβες (καλσιφύλαξη).

Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΔΥΠ εξαρτάται από τα επίπεδα της PTH και από τα επίπεδα του ασβεστίου και του φωσφόρου και μπορεί να είναι φαρμακευτική ή χειρουργική. Σε ασθενείς με αυξημένη PTH ή με εμμένοντα επίπεδα αυτής στο ανώτερο φυσιολογικό όριο, συνιστάται να διορθώνονται οι τροποποιησιμοί παράγοντες όπως η υπερφωσφαταιμία, η υπασβεσταιμία, η ανεπάρκεια βιταμίνης D και να περιορίζεται η διαιτητική πρόσληψη φωσφόρου.

Δύο κατηγορίες φαρμάκων που συχνά χορηγούνται για την αντιμετώπιση του ΔΥΠ, είναι η ενεργός βιταμίνη D και τα καλσιμιμπτικά.

Η ενεργός βιταμίνη D (καλσιτριόλη) και οι αγωνιστές των υποδοχέων της (VDR), όπως η παρικαλσιπόλη, καταστέλλουν την παραγωγή και έκκριση PTH. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3a-5 που δεν βρίσκονται σε θεραπεία με αιμοκάθαρση, τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής δεν συνιστάται να χορηγούνται υπό μορφή ρουτίνας. Συνιστάται η χορήγησή τους σε ασθενείς με στάδιο 4-5 με σοβαρό και προοδευτικό ΔΥΠ.

Τα καλσιμιμπτικά φάρμακα (σινκαλασέτη, ετλκαλασετίδη) έχουν ένδειξη χορήγησης μόνο για ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου (δηλαδή οι υποβαλλόμενοι σε αιμοκάθαρση).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO συνιστούν για τους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, τον συνδυασμό καλσιμ-μπτικών και αναλόγων βιταμίνης D ή καλσιτριόλης.

Τέλος, η παραθυροειδεκτομή αποτελεί θεραπεία εκλογής σε ΔΥΠ που ανθίσταται στη φαρμακευτική αγωγή. Συνήθως απαιτείται στο 15% των ασθενών μετά από 10 έτη σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης. Η σοβαρή οστική νόσος που δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή, τα υψηλά επίπεδα PTH (συνήθως >6 μήνες σε συνδυασμό με μια κλινική εκδήλωση όπως έντονος κνησμός, σοβαρή υπερασβεσταιμία, καλσιφύλαξη, αρθρίτιδα, περιαρθρίτιδα και αυτόματες ρήξεις τενόντων), αποτελούν ενδείξεις για τη χειρουργική εξαίρεση των παραθυροειδών αδένων. Η παραθυροειδεκτομή μπορεί να γίνει ολική ή υφολική α-

νάλογα με τις ενδείξεις και την πρακτική της χειρουργικής ομάδας.

Συμπεράσματα

Ο ΔΥΠ αποτελεί μια συχνή επιπλοκή της ΧΝΝ, η οποία ξεκινά νωρίς στην πορεία της νεφρικής νόσου. Εάν αφαιρεθεί χωρίς θεραπεία, προοδευτικά οδηγεί σε οστική νόσο, ασβεστοποίηση των μαλακών ιστών και των αγγείων, με αποτέλεσμα την αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας και περιορίζει σημαντικά την ποιότητα ζωής. Η θεραπευτική αντιμετώπιση συνίσταται στη φαρμακευτική αγωγή, ενώ η παραθυροειδεκτομή αποτελεί θεραπεία εκλογής σε ορισμένες περιπτώσεις από εξειδικευμένο χειρουργό.

Abstract

Panagiotou A, Iatrou C. Secondary hyperparathyroidism (SHPT). *Iatrika Analekta*, 2021; 19: 946-948

Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a frequent complication of Chronic Kidney Disease (CKD) and may appear early in the course of kidney diseases. The classic pathogenesis is based on parathyroid hormone (PTH) hypersecretion that happens in CKD resulting from a physiological response to correct metabolic disorder of calcium, phosphorus, and vitamin D. The clinical consequences of SHPT in CKD patients are manifold, encompassing not only bone and mineral disorders, but also vascular calcification resulting to increased cardiovascular morbidity and mortality. Diagnosis includes the assessment of PTH blood levels. The cornerstone of the treatment of SHPT is the use of active Vitamin D analogues and calcimimetics. Parathyroidectomy remains an option when PTH levels are uncontrolled despite medical approach.

Βιβλιογραφία

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. *Prevalence of chronic kidney disease in the United States*. JAMA. 2007; 298: 2.038-2.047. doi:10.1001/jama.298.17. 2038
2. Levin A, Bakris GL, Molitsh M, et al. *Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease*. Kidney Int 2007; 71: 31-38.
3. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. *Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Kidney Int. 2006; 69: 1.945-1.953.
4. Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. *Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*. Kidney Int 2005; 67: 1.179-1.187.
5. Doorenbos CR, van den Born J, Navis G, et al. *Possible renoprotection by vitamin D in chronic renal disease: beyond mineral metabolism*. Nat Rev Nephrol. 2009; 5: 691-700.
6. Brown AJ, Dusso A, Lopez-Hilker S, et al. *1,25(OH) 2d receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs*. Kidney Int 1989; 35: 19-23.
7. Wolf M. *Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease*. J Am Soc Nephrol. 2010; 21: 1.427-1.435.
8. Fraser WD. *Hyperparathyroidism*. The Lancet, 2009; 374:145-158.
9. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. *Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options*. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6: 913-921.
10. Goodman WG, Quarles LD. *Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics*. Kidney Int. 2008; 74: 276-288.
11. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. Kidney Int Suppl (2011). 2017; 7:1-59.
12. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, et al. *High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients*. Kidney Int. 2014; 85: 166-173.
13. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, et al. *Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults*. J Am Coll Cardiol. 2011; 58: 1.433-1.441.
14. Selamet U, Tighiouart H, Sarnak MJ, et al. *Relationship of dietary phosphate intake with risk of end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease stages 3-5: The Modification of Diet in Renal Disease Study*. Kidney Int. 2016; 89: 176-184.
15. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. *Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism*. Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13: 952-961.

Καρκινοειδή (νευροενδοκρινείς όγκοι)

Απόστολος Νταϊλιάνας

Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής Α΄ Γαστρεντερολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

apntailianas@yahoo.gr

Παντελής Καρατζάς

Γαστρεντερολόγος, Επιστ. Συνεργάτης Α΄ Γαστρεντερολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

pkaratzas@hygeia.gr

Με τον όρο καρκινοειδή αναφερόμαστε σε καλώς διαφοροποιημένους νευροενδοκρινείς όγκους (NET), οι οποίοι προέρχονται κυρίως από τον γαστρεντερικό σωλήνα και σπανιότερα από άλλα όργανα, όπως πνεύμονες, νεφροί και ωθήκες. Εξαιρέση αποτελούν τα NET παγκρεατικής εντόπισης, τα οποία αποτελούν ξεχωριστή οντότητα και αναφέρονται ως PNET. Ο όρος καρκινοειδή έχει σχεδόν εγκαταλειφθεί και πλέον αναφέρονται ως NET προερχόμενα από τον γαστρεντερικό σωλήνα.

Επιδημιολογία

Τα NETs είναι σπάνιοι όγκοι. Η ακριβής αιτιολογία των NET είναι άγνωστη. Ως παράγοντας κινδύνου αναγνωρίζεται το θετικό οικογενειακό ιστορικό για NET ή για ενδοκρινική νεοπλασία. Η επίπτωση των εντερικών NET, που ανέρχεται σε μόλις 2/100.000 ετησίως, αυξάνεται, γεγονός που ίσως όμως σχετίζεται με τις βελτιωμένες τεχνικές εντοπισμού τους. Τα NET εντοπίζονται συνθέστερα στο γαστρεντερικό (55%) και στο αναπνευστικό (30%). Στον γαστρεντερικό σωλήνα τα περισσότερα ανευρίσκονται στο λεπτό έντερο (45%), στο παχύ έντερο (31%), στη σκωληκοειδή απόφυση (16%) και στον στόμαχο (7%). Τα NET λεπτού εντέρου εντοπίζονται κατά κανόνα εντός 60 εκ. από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Τα NET του παχέος εντέρου αφορούν κατά κύριο λόγο ηλικιωμένους ασθενείς και εντοπίζονται συχνότερα στο δεξιό κόλον και ειδικά στο τυφλό. Στον ευρωπαϊκό χώρο τα πιο συχνά NET είναι του στομάχου και του λεπτού εντέρου. Η μέση ηλικία εμφάνισης των NET του γαστρεντερικού σωλήνα είναι τα 63 έτη.

Ειδικά τα NET του στομάχου διακρίνονται σε 4 επιμέρους κατηγορίες:

1. Τύπου I (70%-80%), τα οποία αναπτύσσονται σε έδαφος αυτοάνοσης χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας και θεωρούνται χαμηλής κακοήθειας. Συνήθως είναι μικρά (<1 εκ.) και πολλαπλά.
2. Τύπου II (7%), τα οποία αναπτύσσονται στο πλαίσιο Συνδρόμου Zollinger-Ellison. Είναι όπως και του τύπου I, μι-

κρά, πολλαπλά και έχουν χαμηλή πιθανότητα μετάστασης. 3. Τύπου III, τα οποία είναι σποραδικά και έχουν υψηλή πιθανότητα μετάστασης και συνεπώς τη χειρότερη πρόγνωση. Συνήθως είναι μονήρη και μεγέθους >1 εκ.

4. Τύπου IV, ο οποίος έχει περιγραφεί πρόσφατα. Ενδοσκοπικά εμφανίζεται με την εικόνα μικρών, πολλαπλών οζιδίων, τα οποία κατά την ιστολογική εξέταση αναδεικνύουν υπερτροφία και υπερπλασία των τοιχωματικών κυττάρων με κενό κυτταρόπλασμα.

Παθοφυσιολογία

Τα NET εκκρίνουν κατά κύριο λόγο σεροτονίνη, ισταμίνη, ταχυκινίνες, καλλικρεΐνη και προσταγλαδίνες. Η είσοδος αυτών των ουσιών στη συστηματική κυκλοφορία προκαλεί πλειάδα συμπτωμάτων, γνωστά ως καρκινοειδές σύνδρομο. Δεν προκαλούν, όμως, όλα τα NET καρκινοειδές σύνδρομο. Απαραίτητη προϋπόθεση εμφάνισης του καρκινοειδούς συνδρόμου είναι η παρουσία ηπατικών μεταστάσεων ή η εντόπιση του NET σε σημείο από το οποίο παρακάμπεται η πυλαία κυκλοφορία (οπισθοπεριτοναϊκός χώρος ή ωθήκες).

Ιστολογία

Τα NET προέρχονται από τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα, τα οποία εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στις κρύπτες του Lieberkühn. Αναλόγως της ιστοπαθολογικής τους επιθετικότητας κατατάσσονται ως εξής: Grade 1 (Low grade), Grade 2 (intermediate grade) και Grade 3 (high grade). Η ταξινόμηση αυτή βασίζεται στην εμφάνιση, το μιτωτικό δείκτη, τη συμπεριφορά (διήθηση άλλων οργάνων, διήθηση αγγείων) και τον δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67. Η διάκριση μεταξύ υψηλής και χαμηλής διαφοροποίησης είναι καθοριστική, καθώς όγκοι G1 και G2 θεωρούνται καλής πρόγνωσης, ενώ οι όγκοι G3 δυσμενέστερης πρόγνωσης.

Κλινική εικόνα

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων τα καρκινοειδή δια-

λάθουν της προσοχής, καθώς δεν προκαλούν ειδικά συμπτώματα. Συνήθως αποτελούν τυχαίο εύρημα κατά την ενδοσκόπηση. Επίσης τα NET λεπτού εντέρου προκαλούν υποτροπιάζον ή χρόνιο κοιλιακό άλγος ή ακόμη και εντερική απόφραξη.

Στην περίπτωση των ηπατικών μεταστάσεων εκδηλώνονται τα συμπτώματα του καρκινοειδούς συνδρόμου, ήτοι: flushing, ταχυκαρδία, δύσπνοια, διάρροια. Επίσης μπορεί να παρουσιαστούν ηπαγγειεκτασίες στο δέρμα. Στην περίπτωση που το NET εκκρίνει άλλες ορμόνες όπως ινσουλίνη, γλουκαγόνη, αγγειοδραστικό εντερικό πεπτιδίο (VIP), σεκρετίνη ή γαστρίνη, προκαλούνται και οι ανάλογες κλινικές εκδηλώσεις.

Διαγνωστική προσέλαση

Εργαστηριακές εξετάσεις

Η πιο χρήσιμη διαγνωστική εξέταση είναι η 24ωρη έκκριση στα ούρα του 5-υδροξυ-ινδολοξικού οξέος (5-HIAA). Έχει 90% ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση του εντερικού NET. Μπορεί να είναι ψευδώς θετικό σε περίπτωση κατανάλωσης τροφών πλούσιων σε σεροτονίνη ή συγκεκριμένων φαρμάκων, εξ ου και συνιστάται ειδικό διαιτολόγιο πριν από τη διενέργεια της μέτρησης. Λιγότερο συχνά χρησιμοποιούμενες εξετάσεις είναι η συγκέντρωση της χρωμογρανίνης A και η μέτρηση σεροτονίνης ούρων. Η χρωμογρανίνη A εκκρίνεται από τα νευροενδοκρινή κύτταρα, όπως σε μικρότερο βαθμό εκκρίνονται και οι χρωμογρανίνες B και C, οι οποίες όμως δεν χρησιμοποιούνται διαγνωστικά.

Απεικονιστικές τεχνικές

Η αξονική τομογραφία τριπλής φάσης με σκιαγραφικό μέσο είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη εξέταση για τον εντοπισμό των NET. Παρ' όλα αυτά, η ευαισθησία της είναι χαμηλή (50%), ενώ επίσης δεν μπορεί να εντοπίσει όγκους μικρότερους του 1 εκ. Αντίθετα, είναι πολύ χρήσιμη στην αναγνώριση ηπατικών μεταστάσεων. Η μαγνητική τομογραφία έχει υψηλότερη ευαισθησία και είναι προτιμότερη της αξονικής. Το σπινθηρογράφημα με οκτρεοτίδη έχει διαγνωστική ευαισθησία περίπου 80%-90%, ενώ έχει και το πλεονέκτημα ότι αναγνωρίζει μεταστάσεις και εκτός της κοιλίας. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την Positron emission tomography (PET) ώστε να αυξηθεί η ευαισθησία αναγνώρισης περιοχών με παθολογική πρόσληψη.

Τέλος, για την εντόπιση του όγκου χρησιμοποιείται η εν-

δοσκόπηση ανώτερου και κατώτερου πεπτικού. Η κάψουλα λεπτού εντέρου συνήθως αποφεύγεται λόγω κινδύνου ενοσφίνωσης και απόφραξης.

Θεραπεία

Στόχος της θεραπείας είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων και της περαιτέρω ανάπτυξης του όγκου. Σε περίπτωση εντοπισμένης νόσου η θεραπεία είναι χειρουργική, με στόχο την αφαίρεση του όγκου σε καθαρά όρια. Σε περίπτωση μεταστατικής νόσου (τα NET έχουν τάση να μεθίστανται στο ήπαρ), η θεραπεία μπορεί να είναι ένας συνδυασμός χειρουργείου με κυτταρομειωτική τεχνική.

Εφόσον η νόσος είναι ανεγχείρητη, τότε προτιμάται η φαρμακευτική αντιμετώπιση.

Οι φαρμακευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τα εξής:

▶ Ανάλογα σωματοστατίνης (οκτρεοτίδη, λαντρεοτίδη): Αποτελούν πρώτη γραμμή θεραπείας για τα συμπτωματικά NET.

▶ Ιντερφερόνη: Αποτελεί εναλλακτική για όσους δεν ανταποκρίνονται στα ανάλογα σωματοστατίνης ή εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτά.

▶ Molecular-directed therapy: mTor αναστολείς όπως το everolimus αποτελούν δεύτερη γραμμή θεραπείας, σε όσους παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου παρά τη χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης.

Όσον αφορά τις ηπατικές μεταστάσεις, η χειρουργική εκτομή τους έχει ρόλο στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, αλλά και τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης.

Παρακολούθηση

Υπάρχουν λίγα δεδομένα για την παρακολούθηση των NET μετά τη χειρουργική τους εκτομή. Σίγουρα η παρακολούθηση πρέπει να είναι μακροχρόνια, καθώς υπάρχει κίνδυνος υποτροπής ακόμα και 5 έτη μετά την αφαίρεση του όγκου. Τα NET του λεπτού εντέρου παρακολουθούνται με αξονική τομογραφία τριπλής φάσης ή μαγνητική τομογραφία. Η 5-HIAA στα ούρα και η χρωμογρανίνη A ελέγχονται κάθε 6 μήνες τα πρώτα 2 χρόνια, μετά ετησίως για 4 έτη και εν συνεχεία κάθε 2 έτη έως και για 10 χρόνια μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Πρόγνωση

Η πρόγνωση των NET γενικά είναι καλή, ακόμα και για περιπτώσεις με μεταστάσεις. Η πενταετής επιβίωση κυμαίνεται από 40% έως 85%.

Abstract

Ntailianas A, Karatzas P. Carcinoid (Neuroendocrine tumors). Iatrika Analekta, 2021; 19: 949-951

Carcinoid is an old term for neuroendocrine tumors. They are rare tumors of unknown origin, which most commonly present in the gastrointestinal tract, but they can also be found in the respiratory tract. There are no specific symptoms of carcinoid tumors and they are usually found incidentally during endoscopy. In cases of liver metastases, the full spectrum of carcinoid syndrome (flushing, diarrhea, dyspnea, tachycardia) may arise. Specific blood tests, like Chromogranin A and serotonin, and imaging techniques, such as computed tomography and positron emission tomography, are required in order to detect carcinoid tumors. Therapy aims primarily at removal of the tumor (in cases of non-metastatic disease) and subsequently at the medical management with somatostatin analogues or molecular-directed therapies, which inhibit any further development of the tumor. The overall prognosis of carcinoid tumors is good.

Βιβλιογραφία

1. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. *The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. Pancreas.* 2017; 46: 707-714. [PMC free article] [PubMed]
2. Kim JY, Hong SM, Ro JY. *Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. Ann Diagn Pathol.* 2017; 29: 11-16. [PubMed]
3. Alexandraki KI, Karapanagioti A, Karoumpalis I, et al. *Advances and Current Concepts in the Medical Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. Biomed Res Int.* 2017; 2017: 9856140. [PMC free article] [PubMed]
4. Zhang M, Zhao P, Shi X, et al. *Clinicopathological features and prognosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in a Chinese population: a large, retrospective single-centre study. BMC Endocr Disord.* 2017; 17: 39. [PMC free article] [PubMed]
5. Strosberg J. *Neuroendocrine tumours of the small intestine. Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26: 755-73. [PubMed]
6. Boutzios G, Kaltsas G. *Clinical Syndromes Related to Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. Front Horm Res.* 2015; 44: 40-57. [PubMed]
7. Pinchot SN, Holen K, Sippel RS, et al. *Carcinoid tumors. Oncologist.* 2008; 13: 1.255-1.269. [PMC free article] [PubMed]
8. Raphael MJ, Chan DL, Law C, et al. *Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours. CMAJ.* 2017; 189: E398-E404. [PMC free article] [PubMed]
9. van Essen M, Sundin A, Krenning EP, et al. *Neuroendocrine tumours: the role of imaging for diagnosis and therapy. Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10: 102-114. [PubMed]
10. Pasricha G, Padhi P, Daboul N, et al. *Management of Well-differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEPNETs): A Review. Clin Ther.* 2017; 39: 2.146-2.157. [PubMed]
11. Liu EH, Solorzano CC, Katznelson L, et al. *AAE/ACE disease state clinical review: diagnosis and management of midgut carcinoids. Endocr Pract.* 2015; 21: 534-545. [PMC free article] [PubMed]
12. Oberg K, Lamberts SW. *Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: past, present and future. Endocr Relat Cancer.* 2016; 23: R551-R566. [PubMed]

Χειρουργική θεραπεία νευροενδοκρινών όγκων παγκρέατος

Νικηφόρος Μπαλλιάν

Γενικός Χειρουργός, Αναπλ. Διευθυντής, Α' Χειρουργικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

nballian@hygeia.gr

Γρηγόριος Τσιώτος

Χειρουργός, Διευθυντής Α' Χειρουργικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

gregtsiotos@gmail.com

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος (ΝΟΠ) είναι σπάνια νεοπλασμάτα, με ετήσια συχνότητα 2,2 ανά εκατομμύριο του γενικού πληθυσμού, αποτελώντας περίπου 1% όλων των νεοπλασμάτων του παγκρέατος. Η διάμεση ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση είναι 60 έτη και περίπου 20% των όγκων είναι ορμονικά ενεργά. Οι ΝΟΠ είναι σποραδικοί ή συνέπεια διαφόρων γενετικών συνδρόμων, όπως η πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία ή η νόσος von Hippel Lindau.

Εξαιτίας της αυξανόμενης χρήσης απεικονιστικών εξετάσεων, περίπου 80% των όγκων αυτών διαγιγνώσκονται τυχαία, ενώ στο υπόλοιπο 20% η διάγνωση γίνεται από τα συμπτώματα που προκαλούν λόγω ορμονικής λειτουργίας, αποφρακτικού ίκτερου, πόνου κ.λπ.

Η βιολογική συμπεριφορά των ΝΟΠ κυμαίνεται από σαφώς καλοήθεις όγκους με αργή τοπική εξέλιξη και χωρίς εξωπαγκρεατική επέκταση, μέχρι επιθετικά νευροενδοκρινή καρκινώματα που διηθούν περιπαγκρεατικά αγγεία και έχουν λεμφαδενική και αιματογενή διασπορά. Οι καλά διαφοροποιημένοι ΝΟΠ έχουν βαθμό (grade) κακοήθειας από G1 ως G3, που ορίζεται από το σύστημα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας ανάλογα με τον αριθμό μίτωσης ανά μικροσκοπικό πεδίο και τον δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67.

Διάγνωση και σταδιοποίηση

Η απεικόνιση του πρωτοπαθούς όγκου και του ήπατος, που είναι η συνθηθέστερη θέση μεταστάσεων, απαιτεί αξονική τομογραφία (CT) με παγκρεατικό πρωτόκολλο ή μαγνητική τομογραφία (MRI). Το MRI χρησιμοποιεί και στη διερεύνηση της σχέσης ΝΟΠ-παγκρεατικού πόρου σε ασθενείς υποψήφιους για εκφυρνήση, όπως επίσης και το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS), ιδίως σε ενδοκρινικά ενεργούς ΝΟΠ και CT ή MRI χωρίς παθολογικά ευρήματα ή/και για βιοψία του πρωτοπαθούς όγκου. Τέλος, το σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης με γάλλιο-68 έχει ευαισθησία και ειδικότητα άνω του 95% σε

ΝΟΠ, αυξημένη σε σχέση με το παλαιότερο Octreoscan.

Πέραν της απεικόνισης, και μόνο σε ασθενείς με συμπτώματα, απαραίτητη είναι η διερεύνηση της ορμονικής λειτουργίας του όγκου, που μπορεί να παράγει ινσουλίνη, γλυκαγόνη ή σπανιότερα VIP και σωματοστατίνη. Επίσης, η χρωμογρανίνη εκκρίνεται από περίπου 60% όλων των ΝΟΠ και αποτελεί χρήσιμο δείκτη στην παρακολούθηση του ασθενή.

Η βιοψία των ΝΟΠ συνήθως γίνεται δια λεπτής βελόνης (FNA) υπό καθοδήγηση EUS και είναι απαραίτητη μόνο σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε παρακολούθηση, νεοεπικουρική θεραπεία ή παρηγορητική θεραπεία, δηλαδή όχι σε ασθενείς με εξαρχής αφαιρέσιμους ΝΟΠ.

Θεραπεία

Η αξιολόγηση και θεραπευτική αντιμετώπιση των ΝΟΠ απαιτεί συνεργασία μεταξύ ιατρών πολλών ειδικοτήτων, ιδανικά στα πλαίσια ογκολογικού συμβουλίου, όπως συμβαίνει στο νοσοκομείο μας.

Σύμφωνα με τις πλέον σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες, οι ασθενείς με χαμηλόβαθμους, μη λειτουργικούς ΝΟΠ, που είναι μικρότεροι από 2 cm και διαγιγνώσκονται ως τυχαίο εύρημα και χωρίς ύποπτα απεικονιστικά χαρακτηριστικά (π.χ. διάταση παγκρεατικού ή χοληδόχου πόρου, διήθηση περιπαγκρεατικών αγγείων, παθολογικοί περιπαγκρεατικοί λεμφαδένες), δεν χρειάζονται θεραπεία και μπορούν με ασφάλεια να παρακολουθούνται με αξονική ή μαγνητική τομογραφία κάθε χρόνο μήπως αλλάξουν οι διαστάσεις ή τα χαρακτηριστικά του όγκου.

Ασθενείς με μεταστάσεις που δεν μπορούν αρχικά να αφαιρεθούν ή με τοπικά εκτεταμένα παγκρεατικά νόσο (διήθηση περιπαγκρεατικών αγγείων) υποβάλλονται πρώτα σε νεοεπικουρική χημειοθεραπεία ή και θεραπεία με αναστολείς υποδοχέων σωματοστατίνης («ορμονοθεραπεία») με σκοπό τη συρρίκνωση του όγκου και των μεταστάσεων, ώστε μετά να γίνει παγκρεατεκτομή ή και μεταστασεκτομή.

Χειρουργική θεραπεία

Προεγχειρητική προετοιμασία

Η θεραπεία των ΝΟΠ χωρίς μεταστάσεις και χωρίς τοπική επέκταση είναι πρωτίστως χειρουργική και έχει άριστα αποτελέσματα. Πάντοτε, όμως, σε ασθενείς με λειτουργικούς (ορμονοπαραγωγούς) ΝΟΠ απαιτείται προεγχειρητική αντιμετώπιση συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ορμονική λειτουργία, π.χ. διόρθωση υπεργλυκαιμίας/ υπογλυκαιμίας.

Εκπαρύνιση ή παγκρεατεκτομή;

Στόχος της χειρουργικής θεραπείας των ΝΟΠ είναι η αφαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου με μικροσκοπικά υγιή όρια (R0 εκτομή), ώστε να μηδενιστεί ή να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα υποτροπής (επανεμφάνισης). Έτσι, η εκπαρύνιση (τοπική εκτομή του όγκου) ενδείκνυται μόνο σε επιφανειακούς, χαμηλόβαθμης κακοήθειας ΝΟΠ, μικρότερους από 2 cm, χωρίς άλλα ύποπτα απεικονιστικά χαρακτηριστικά. Τέτοιοι όγκοι είναι συνήθως γαστρινώματα και ινσουλινώματα.

Σε ασθενείς στους οποίους δεν είναι ασφαλές να γίνει εκπαρύνιση, πρέπει να διενεργείται, ανάλογα με την ακριβή θέση του όγκου, παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (Whipple) ή περιφερική παγκρεατεκτομή με ή χωρίς σπληνεκτομή. Σήμερα, πολύ συχνά η ομάδα μας διενεργεί αυτή την εγχείρηση λαπαροσκοπικά ή ρομποτικά.

Σημαντική προγνωστική αξία σε ασθενείς με ΝΟΠ έχουν οι λεμφαδενικές μεταστάσεις. Έτσι, για να είναι πλήρης, θεραπευτική και ριζική η παγκρεατεκτομή, πρέπει να συνοδεύεται απαραίτητα από εκτομή τουλάχιστον 12 λεμφαδένων ως μέρος του παρασκευάσματος. Ασθενείς με μικρούς, πολύ χαμηλής κακοήθειας ΝΟΠ που υποβάλλονται σε εκπαρύνιση (τοπική εκτομή που δεν περιλαμβάνει λεμφαδένες) έχουν μικρή (<10%) πιθανότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων, αλλά και σε αυτούς συνιστάται δειγματοληπτική λεμφαδενεκτομή (cherry-picking).

Χειρουργική θεραπεία μεταστατικής νόσου

Η μεταστατική νόσος σε ασθενείς με ΝΟΠ δεν αποκλείει την ίαση (αντίθετα δηλαδή από την περίπτωση συνήθους καρκίνου του παγκρέατος με μεταστάσεις) και πρέπει να

αντιμετωπίζεται επιθετικά. Το ήπαρ είναι η συνηθέστερη μεταστατική εστία, με σύγχρονες ή μετάχρονες μεταστάσεις σε 40% των ασθενών.

Σε περιπτώσεις αφαιρέσιμων, αποκλειστικά ηπατικών μεταστάσεων, ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί σε ταυτόχρονη παγκρεατεκτομή και ηπατεκτομή χωρίς προηγούμενη νεοεπικουρική θεραπεία. Όταν όμως αυτό δεν είναι εφικτό, και σε ασθενείς με εξωηπατική μεταστατική νόσο, ενδείκνυται νεοεπικουρική θεραπεία και, επί ανταπόκρισης, παγκρεατεκτομή και μεταστασεκτομή, ταυτόχρονα ή σε δύο χρόνους, ανάλογα με την τεχνική δυσκολία και τη γενική κατάσταση του ασθενή.

Όταν οι μεταστάσεις στο ήπαρ είναι τόσο πολλές και διάχυτες και στους δύο λοβούς και δεν μπορούν να αφαιρεθούν όλες διότι δεν θα έμνε αρκετό λειτουργικό ήπαρ, αφαιρούνται όσες περισσότερες μεταστάσεις είναι ασφαλές να αφαιρεθούν και οι εναπομένουσες υποβάλλονται σε τοπική καταστροφή (ablation) με χρήση ραδιοκυμάτων (radiofrequency ablation - RFA) ή μικροκυμάτων (microwave ablation - MWA) κατά τη διάρκεια της εγχείρησης και με υπερηχογραφική καθοδήγηση από ειδικό επεμβατικό ακτινολόγο του νοσοκομείου μας.

Επίσης, η παρηγορητική αφαίρεση των μεταστάσεων (μεταστασεκτομή) με ή χωρίς εκτομή του πρωτοπαθούς ΝΟΠ μπορεί να επιμκύνει την επιβίωση και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής ασθενών με καρκινοειδές σύνδρομο που δεν ανταποκρίνεται σε άλλη θεραπεία.

Αποτελέσματα

Σήμερα, η πενταετής μετεγχειρητική επιβίωση είναι 93% και 77% σε ασθενείς με ΝΟΠ χωρίς και με λεμφαδενικές μεταστάσεις αντίστοιχα. Αντίθετα, σε ασθενείς με διάχυτες αιματογενείς μεταστάσεις, η συνολική επιβίωση είναι 27% ανεξαρτήτως θεραπείας. Όμως, σε εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αφαίρεση των ηπατικών μεταστάσεων, η πενταετής επιβίωση ανέρχεται σε 41%-100%. Σε ασθενείς με R0 εκτομή (δηλαδή πλήρη, ριζική και με μικροσκοπικά υγιή όρια), το ποσοστό πενταετούς υποτροπής είναι χαμηλό και κυμαίνεται σε 12%-25%. Για τον λόγο αυτό απαιτείται μετεγχειρητική παρακολούθηση εφ' όρου ζωής με απεικονιστικό και βιοχημικό έλεγχο.

Abstract

Tsiotos G, Ballian N. Surgical treatment of Pancreatic neuroendocrine tumors (PNET). *Iatrika Analekta*, 2021; 19: 952-954

Pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) are rare neoplasms, which can produce hormonal hypersecretion syndromes and are usually benign as defined by cell proliferation indices. Staging requires imaging studies including computed tomography, magnetic resonance imaging, endoscopic ultrasound and gallium-68 scintigraphy. Tumor biopsy is indicated in patients who are not immediate surgical candidates. Highly selected PNET patients with benign tumor characteristics may not require any treatment and can be safely followed with serial cross-sectional imaging. However, the majority will require surgical resection, which has excellent oncologic outcomes. Patients with diffuse metastases or locally advanced disease are initially treated with neoadjuvant chemotherapy and/or somatostatin analogue therapy. Responders can then undergo resection of the primary tumor and metastases, which can be curative or improve survival and quality of life.

Βιβλιογραφία

1. Yao JC, Eisner MP, Leary C, et al. *Population-based study of islet cell carcinoma*. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3.492-3.500.
2. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, et al. *Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival*. *Ann Oncol* 2008; 19: 1.727-1.733.
3. Souche R, Hobeika C, Hain E, et al. *Surgical Management of Neuroendocrine Tumours of the Pancreas*. *J Clin Med*. 2020; 9: 2.993.
4. Choti MA, Bobiak S, Strosberg JR, et al. *Prevalence of functional tumors in neuroendocrine carcinoma: An analysis from the NCCN NET database [abstract]*. *ASCO Meeting Abstracts* 2012; 30: 4.126.
5. James PD, Tsolakis AV, Zhang M, et al. *Incremental benefit of preoperative EUS for the detection of pancreatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis*. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 848-856 e841.
6. NCCN Guidelines Version 2.2020. *Neuroendocrine and Adrenal Tumors*. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine_blocks.pdf
7. Campana D, Nori F, Piscitelli L, et al. *Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors?* *J Clin Oncol* 2007; 25: 1.967-1.973.
8. Pavel M, Berg K, Falconi M, et al. *Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2020; 31: 844-860.
9. Nickel F, Haney CM, Kowalewski KF, et al. *Laparoscopic Versus Open Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. *Ann Surg*. 2020; 271: 54-66.
10. Ausania F, Landi F, Martínez-Pirez A, et al. *A meta-analysis of randomized controlled trials comparing laparoscopic vs open pancreaticoduodenectomy*. *HPB (Oxford)*. 2019; 21: 1.613-1.620.
11. Guarnieri G, de Mestier L, Landoni L, et al. *Prognostic role of examined and positive lymph nodes after distal pancreatectomy for non-functioning neuroendocrine neoplasms*. *Neuroendocrinology* 2020. Online ahead of print.
12. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. *Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases*. *Lancet Oncol*. 2014; 15: e8•e21.
13. Ilesurtel M, Nagorney DM, Mazzaferro V, et al. *When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practice recommendations*. *HPB (Oxford)*. 2015; 17: 17-22.



Παιδών ΜΗΤΕΡΑ
Μετεκπαιδευτική Ημερίδα Παιδιατρικής
 5/12/2020

Με ιδιαίτερα μεγάλη συμμετοχή διοργανώθηκε για ακόμα μία φορά η Μετεκπαιδευτική Ημερίδα Παιδιατρικής που πραγματοποιήθηκε διαδικτυακά στις 5/12/2020. Η ημερίδα οργανώθηκε από την Επιστημονική Διευθύντρια του Παιδών ΜΗΤΕΡΑ, κ. Ευαγγελία Λαγκώνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Παρουσιάστηκαν ιδιαίτερα ενδιαφέροντα και σύγχρονα παιδιατρικά θέματα από τους ιατρούς της Κλινικής, οι οποίοι διαθέτουν εμπειρισταωμένη γνώση και πολυετή πείρα του αντικειμένου τους.

Παιδών ΜΗΤΕΡΑ
7η Συνάντηση Παιδιατρικής Ογκολογίας
 13/2/2021

Ιδιαίτερα μεγάλη συμμετοχή είχε φέτος η 7η Συνάντηση Παιδιατρικής Ογκολογίας που πραγματοποιήθηκε διαδικτυακά στις 13/2/2021. Η ημερίδα οργανώθηκε από τη Διευθύντρια Ογκολογικής Κλινικής Παιδιών και Εφήβων, Παιδών ΜΗΤΕΡΑ κ. Ελένη Βασιλάτου-Κοσμίδη. Ομιλητές ήταν ιατροί του Παιδών ΜΗΤΕΡΑ και ειδικοί με βαθιά γνώση και πολυετή πείρα στο αντικείμενό τους.



Κέντρο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας Υγεία



Κέντρο Ακτινοθεραπείας

Στο **Κέντρο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας του ΥΓΕΙΑ** βλέπουμε κάθε νέα μέρα ως μια νέα ελπίδα στη μάχη της αντιμετώπισης του καρκίνου. Για τον λόγο αυτό είμαστε οι μοναδικοί στην Ελλάδα οι οποίοι διαθέτουμε τον **πληρέστερο και καλύτερο συνδυασμό μηχανημάτων τελευταίας γενιάς** (4 γραμμικοί επιταχυντές, μονάδα βραχυθεραπείας, Gamma Knife). Παράλληλα και σύμφωνα με τα **διεθνή πρότυπα** των ογκολογικών τμημάτων, παρέχουμε και μια ολιστική προσέγγιση στη θεραπεία του ασθενούς που περιλαμβάνει

Νοσηλευτική φροντίδα του ασθενούς | Ιατρείο Πόνου | Τμήμα Κλινικής Ψυχολογίας
Τμήμα Κλινικής Διαιτολογίας | Φυσική & Ιατρική Αποκατάσταση



Οργανισμός Διεπιστημονικός
από το Joint Commission International
Organization Accredited by Joint
Commission International



υγεία

Με ευθύνη για τη ζωή

ΜΕΛΟΣ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ HHG

ΥΓΕΙΑ Ερυθρού Σταυρού 4 & Κηφισίας, 151 23 Μαρούσι www.hygeia.gr