Ελληνική Ιατρική

Helliniki Iatriki

ISSN 2241-8253

Τόμος 82, Τεύχος 3-4, Ιούλιος – Δεκέμβριος 2016 • Περιοδικό της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης
Volume 82, Issue 3-4, July – December 2016 • Official Journal of the Thessaloniki Medical Society

Helliniki Iatriki Ελληνικη Ιατρικη

Τριμηνιαία Ιατρική Έκδοση
Εκδίδεται από το 1927 - Ε΄ Περίοδος, Όργανο της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης
Έπαινος Ακαδημίας Αθηνών

Ιδιοκτήτης — Εκδότης
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
Δημοσθένους 4, 546 24 Θεσσαλονίκη
Ηλεκτρονική Έκδοση
UNIVERSITY STUDIO PRESS
Αρμενοπούλου 32, 546 35 Θεσσαλονίκη

Quarterly Publication
Official Journal of Thessaloniki Medical Society
First published in 1927 – Fith period
Correspondence should be addressed to the Medical Society of Thessaloniki,
4, Dimosthenous Street, 546 24 Thessaloniki, Greece

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Πρόεδρος Α. Καραγιάννης
Α΄ Αντιπρόεδρος Δ. Σωτηριάδης **Β΄ Αντιπρόεδρος** Αικ. Παπαγιάννη
Γεν. Γραμματέας Γ. Τσουλφάς
Ταμίας Δ. Καπουκρανίδου **Ειδ. Γραμματέας** Δ. Παπακώστα
Έφορος Στέγης Θ. Βασιλειάδης **Έφορος Βιβλιοθήκης** Κ. Καραπαναγιώτης
Μέλη Λ. Κοβάτση, Γ. Κούρτογλου, Β. Ταρλατζής
Αναπλ. Μέλη Θ. Δαρδαβέσης, Α. Καμπαρούδης, Ν. Μαλισιόβας

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης
Κ. Καλλαράς
Αναπλ. Διευθυντές Σύνταξης
Ε. Μανδαλά, Α. Καμπαρούδης
Μέλη
Μ. Αθανασίου-Μεταξά, Θ. Γερασιμίδης, Θ. Δαρδαβέσης, Δ. Δημητριάδης, Γ. Ηλονίδης, Δ. Καπουκρανίδου, Ν. Μαλισιόβας, Η. Ντεγιάννης, Π. Νικολαΐδης, Β. Παπανικολάου, Χ. Παπανικολάου, Α. Σαχινίδης, Π. Τέκκης, Μ. Χάιδιτς, Α. Χαριτάντη, Ε. Χολόγκιτας

Ιστοσελίδα: http://www.helliniki-iatriki.gr
Αλληλογραφία: info@helliniki-iatriki.gr

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ, στη νέα της εκδοτική περίοδο, θα δημοσιεύει εργασίες στα ελληνικά και στα αγγλικά όλων των ειδικοτήτων όπως επίσης και αυτές που προέρχονται από τις βασικές βιολογικές επιστήμες και την ιατρική εκπαίδευση, με κύριο σκοπό την καλλίτερη και πληρέστερη ενημέρωση του γιατρού.

Κάθε εργασία ακολουθεί μια αυστηρή δομή και ανήκει σ' ένα τύπο άρθρου. Μεικτές κατηγορίες εργασιών δε γίνονται δεκτές.

Αναλυτικότερα το περιοδικό δημοσιεύει:

Ανασκοπήσεις: Γράφονται από ένα συγγραφέα, κατ' εξαίρεση από δύο όταν το θέμα απαιτεί συγγραφείς δύο διαφορετικών ειδικοτήτων. Ο συγγραφέας πρέπει να είναι ιδιαίτερα εξοικειωμένος με το θέμα, ώστε η ενημέρωση του αναγνώστη να είναι πλήρης και ουσιαστική. Η ενημέρωση αυτή αφορά όλους τους σταθμούς που πέρασαν οι γνώσεις στο θέμα με κύρια έμφαση όμως στις σύγχρονες απόψεις, τεκμηριωμένες από τη διεθνή βιβλιογραφία.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15 έως 25 δακτυλογραφημένες σελίδες στις οποίες περιλαμβάνονται η εικονογράφηση, η βιβλιογραφία και η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

Επίκαιρα θέματα - Ενημερωτικά άρθρα: Το αντικείμενο των άρθρων της κατηγορίας αυτής μπορεί να είναι διαγνωστικού ή θεραπευτικού περιεχομένου ή και να αφορά οποιοδήποτε τομέα της ιατρικής επιστήμης. Γράφονται για να κάνουν ευρύτερα γνωστό ένα πρόσφατο επίτευγμα στον τομέα που έχουν επιλέξει οι συγγραφείς. Τα άρθρα αυτά υποβάλλονται στο περιοδικό κατόπιν συνεννοήσεως με την Επιτροπή Συντάξεως.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να περιορίζεται σε 5-10 περίπου δακτυλογραφημένες σελίδες με 8-10 βιβλιογραφικές παραπομπές και τον τίτλο στην αγγλική. Τα ενημερωτικά άρθρα πρέπει να συνοδεύονται από περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

Ερευνητικές εργασίες: Έχουν κλινικό-εργαστηριακό περιεχόμενο. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και των μεθόδων, έκθεση των αποτελεσμάτων, συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα καθώς και περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά και τη βιβλιογραφία. Η περίληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει το σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Σ' αυτές παρουσιάζονται σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που περιγράφονται για πρώτη φορά, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένειά τους.

Έχουν έκταση 2-4 δακτυλογραφημένες σελίδες και περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περιπτώσεως, πίνακες ή σχήματα (έως 4), τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα, βραχύ σχόλιο-συζήτηση, περιορισμένη βιβλιογραφία (5-10 παραπομπές) και περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά.

Γενικά θέματα: Εδώ υπάγονται ποικίλα θέματα που αφορούν την ιατρική εκπαίδευση και δεοντολογία, την οργάνωση και τον προγραμματισμό της υγείας σ' όλες τις βαθμίδες της καθώς και ιατρικά θέματα με ευρύτερο κοινωνικό ενδιαφέρον. Μπορούν να γραφούν κάτω από τον τίτλο "Ειδικό άρθρο", "Γενικά θέματα", "Πρόοδοι στην Ιατρική" κ.τ.λ.).

Το άρθρο της κατηγορίας αυτής δεν απαιτεί ειδική δομή κατά τη σύνταξή του.

Όλες οι εργασίες (μαζι με τις φωτογραφίες τους) που αποστέλλονται στο περιοδικό (ηλεκτρονικά μέσω της ιστοσελίδας http://www.helliniki-iatriki.gr) συνοδεύονται απαραίτητα από μια επιστολή προς τη Συντακτική Επιτροπή, όπου δηλώνεται ότι η εργασία δεν έχει δημοσιευτεί σε άλλο περιοδικό και επίσης ότι έχει την έγκριση για δημοσίευση όλων των συγγραφέων που συμμετέχουν. Μετά τον έλεγχο και εφόσον η εργασία εκπληρώνει τις οδηγίες για τους συγγραφείς, στέλνεται για διπλή κρίση σε δύο αρμόδιους επιστημονικούς συμβούλους του περιοδικού.

Όταν επιστρέψει (ο χρόνος δεν μπορεί να προκαθοριστεί) συμπληρώνεται από τους συγγραφείς (αν χρειαστεί) σύμφωνα με τις υποδείξεις των συμβούλων και τελικά παίρνει σειρά δημοσιεύσεως.

Όταν η εργασία σελιδοποιηθεί ηλεκτρονικά αποστέλλεται στους συγγραφείς, για έλεγχο, δοκίμιο της α΄ διορθώσεως. Στο δοκίμιο αυτό δεν είναι δυνατή καμιά απολύτως προσθήκη, αλλαγή, βελτίωση κ.λ.π., παρά μόνον η διόρθωση λαθών του τυπογραφείου.

Οι εργασίες που δημοσιεύονται στην ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η αναδημοσίευση μερική ή ολική επιτρέπεται μόνο ύστερα από έγγραφη άδεια του περιοδικού.

Η τήρηση των παραπάνω οδηγιών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημοσίευση της εργασίας.

Ανάτυπο με τις αναλυτικές οδηγίες προς τους συγγραφείς μπορείτε να αναζητήσετε στην ιστοσελίδα http://www.helliniki-iatriki.gr

Ελληνικη Ιατρικη

Τόμος 82 • Τεύχος 3-4
Ιούλιος – Δεκέμβριος 2016

Περιεχόμενα

Ενημερωτικά άρθρα

6 **Εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης: ο ρόλος της ηλικίας, του φύλου, της φυλής και της μάζας σώματος**
Κ. Σταυρόπουλος, Κ. Ιμπριάλος, Χ. Μπουτάρη, Π. Δελιγκάρης, Ι. Θεοδουλίδης, Α. Μπίνας, Ι. Λινάρδου, Κ. Πετίδης, Μ. Δούμας

15 **Παχυσαρκία: Μια πολυπαραγοντική νόσος ο ρόλος των γονιδίων**
Αρετή Ζορμπά, Καλή Μακέδου, Αναγνώστης Αργυρίου

23 **Συγγενείς ενδοκοιλιακές κήλες**
Ι. Πατουλιάς, Δ. Πατουλιάς, Ο. Μαγκώνη, Μ. Καλογήρου, Κ. Φαρμάκης

30 **Οι προγεννητικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της οσφυοπλευρικής διαφραγματοκήλης**
Ι. Πατουλιάς, Κ. Φαρμάκης, Δ. Πατουλιάς, Μ. Καλογήρου

42 **Παροδικό κοιλιακό άλγος με την άσκηση: Σύγχρονες απόψεις**
Ι. Βασιλειάδης, Ν. Ιωακειμίδης, Κ. Καλλαράς

Ερευνητική εργασία

48 **Μελέτη του ρόλου των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (ΑΤΑ) σε γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα και καθέξιν εκτρώσεις**
Κ. Βασιλάκος, Κ. Κυδωνοπούλου, Δ. Δέλκος, Κ. Κύρκα, Κ. Τσιώνη, Ε. Παπαδάκης, Δ. Ρούσσο, Ε. Μανδαλά

Ενδιαφέρουσα περίπτωση

56 **Σάρκωμα Ewing δεξιού επινεφριδίου σε γυναίκα 47 ετών: Παρουσίαση περίπτωσης**
Β. Παπαζιώγας, Σ. Καπούλας, Ι. Κουτελιδάκης, Γ. Χατζημαυρουδής Σ. Καλαϊτζής, Θ. Καλτσίκης, Σ. Λάσκου, Ν. Βολουδάκης, Π. Ευαγγελάτος, Α. Παπανικολάου, Ε. Χριστοφορίδης

Helliniki Iatriki

Volume 82 • No 3-4
July – December 2016

Contents

Brief reviews

6 **Individualized approach for the management of arterial hypertension: The efficiency of age, race, gender, and adiposity**
K. Stavropoulos, K. Imprialos, C. Boutari, P. Deligkaris, I. Theodoulidis, A. Binas, I. Linardou, K. Petidis, M. Doumas

15 **Obesity: A multifactorial disease**
A. Zorba, K. Makedou, A. Argirou

23 **Congenital intraabdominal hernias**
I. Patoulias, D. Patoulias, O. Magkoni, M. Kalogirou, K. Farmakis

30 **Prenatal procedures for congenital posterolateral diaphragmatic hernia management**
I. Patoulias, K. Farmakis, D. Patoulias, M. Kalogirou

42 **Exercise related transient abdominal pain**
I. Vasiliadis, N. Ioakimidis, K. Kallaras

Investigative paper

48 **Study of the role of antithyroid antibodies in women with unexplained infertility and recurrent pregnancy loss**
K. Vasilakos, K. Kydonopoulou, D. Delkos, K. Kyrka, K. Tsioni, E. Papadakis, D. Russo, E. Mandala

Case report

56 **Right adrenal gland Ewing's sarcoma in a 47 years old woman: Case report**
B. Papaziogas, S. Kapoulas, I. Koutelidakis, C. Chatzimafroudis, S. Kalaitzis, Th. Kaltsikis, S. Laskou, N. Voloudakis, P. Evangelatos, A. Papanikolaou, E. Christoforidis

Ελληνική Ιατρική 2016, 82, 3-4: 6-14

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

Εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης: ο ρόλος της ηλικίας, του φύλου, της φυλής και της μάζας σώματος

Κ. Σταυρόπουλος[1], Κ. Ιμπριάλος[1], Χ. Μπουτάρη[1], Π. Δελιγκάρης[1], Ι. Θεοδουλίδης[2], Α. Μπίνας[1], Ι. Λινάρδου[1], Κ. Πετίδης[1], Μ. Δούμας[1]

[1] Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
[2] Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Κομοτηνής Σισμανόγλειο, Κομοτηνή

Περίληψη. Η αρτηριακή υπέρταση είναι μια πολυπαραγοντική νόσος, στην οποία ένας μεγάλος αριθμός παθοφυσιολογικών μηχανισμών συμβάλλει στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Έχει αποδειχθεί ότι η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Επιπρόσθετα, η παρατεταμένη έκθεση των οργάνων-στόχων στην υψηλή αρτηριακή πίεση προκαλεί βλάβη εκτός από την καρδιά, στους νεφρός, τον εγκέφαλο, τους οφθαλμούς και τα περιφερικά αγγεία. Παρά τις σοβαρές μακροχρόνιες επιπτώσεις και τον υψηλό επιπολασμό της νόσου, μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών ρυθμίζουν επαρκώς την αρτηριακή πίεση. Η εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση έχει στόχο την αναγνώριση των παραγόντων που συμβάλλουν στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης στον συγκεκριμένο ασθενή, ώστε να κατευθυνθεί ανάλογα και η θεραπεία. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή και η μάζα σώματος του ασθενή μπορούν να παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την παθοφυσιολογία της νόσου και να προβλέψουν την ανταπόκριση σε μια αντιυπερτασική αγωγή. Στόχος της ανασκόπησης είναι α) η αξιολόγηση των πληροφοριών που μπορεί να αντλήσει ο κλινικός ιατρός από τα παραπάνω χαρακτηριστικά του ασθενή, β) να παρουσιάσει τα δεδομένα που υπάρχουν για τον ρόλο της ηλικίας, του φύλου, της φυλής και της σωματικής μάζας στην αποτελεσματικότητα των διαφόρων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Η αρτηριακή υπέρταση καταγράφει υψηλό επιπολασμό στον γενικό πληθυσμό, αποτελώντας μείζον πρόβλημα που καλείται να αντιμετωπίσει στην καθημερινή κλινική πράξη το ιατρικό προσωπικό όλων των βαθμίδων του συστήματος υγείας. Έχει αποδειχθεί ότι η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Επιπρόσθετα, η παρατεταμένη έκθεση των οργάνων-στόχων στην υψηλή αρτηριακή πίεση προκαλεί βλάβη εκτός από την καρδιά, στους νεφρός, τον εγκέφαλο, τους οφθαλμούς και τα περιφερικά αγγεία. Παρόλα αυτά, μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών ρυθμίζουν επαρκώς την αρτηριακή πίεση. Η εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση έχει στόχο την αναγνώριση των παραγόντων που συμβάλλουν στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης στον συγκεκριμένο ασθενή, ώστε να κατευθυνθεί ανάλογα και η θεραπεία. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή και η μάζα σώματος του ασθενή κατέχουν σημαντικό ρόλο στον σχεδιασμό και την εφαρμογή της συγκεκριμένης στρατηγικής. Στόχος της ανασκόπησης είναι α) η αξιολόγηση των πληροφοριών που μπορεί να αντλήσει ο κλινικός ιατρός από τα παραπάνω χαρακτηριστικά του ασθενή, β) η παρουσίαση των δεδομένων που υπάρχουν για τον ρόλο της ηλικίας, του φύλου, της φυλής και της σωματικής μάζας στην αποτελεσματικότητα των διαφόρων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Ελλην Ιατρ 2016, 82: 6 - 14.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι μια πολυπαραγοντική νόσος, στην οποία ένας μεγάλος αριθμός μηχανισμών, διαφορετικών σε κάθε ασθενή, συμβάλλει στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Όπως είναι γνωστό, κάθε κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων στοχεύει σε συγκεκριμένους παθογενετικούς μηχανισμούς, ενώ μπορεί να διεγείρει αντισταθμιστικά κάποιους άλλους. Επομένως, η ανεύρεση των υπεύθυνων μηχανισμών και η εκτίμηση της δυσλειτουργίας τους, αποτελούν καθοριστικό βήμα στην επιλογή της βέλτιστης θεραπείας και τη σωστή αντιμετώπιση του υπερτασικού ασθενή.

Ορισμένα δημογραφικά χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή και η παχυσαρκία μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες που θα βοηθήσουν αφενός στην εξακρίβωση των παθογενετικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεση της ΑΥ, αφετέρου στην εκτίμηση της ανταπόκρισης σε μια δεδομένη θεραπεία. Επιπλέον, τα παραπάνω χαρακτηριστικά καθορίζουν σε σημαντικό βαθμό τον καρδιαγγειακό κίνδυνο του ασθενή, γεγονός μείζονος σημασίας καθώς το καρδιαγγειακό αποτελεί το κυριότερο σύστημα-στόχο της ΑΥ και η προσβολή του την συχνότερη επιπλοκή της.

Πίνακας 1. Παράγοντες που καθορίζουν την επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής με βάση την εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση

1. Δημογραφικά στοιχεία
   Ηλικία, φύλο, φυλή, δείκτης μάζας σώματος
2. Καρδιακός ρυθμός
3. Τύπος ΑΥ
   Μεμονωμένη συστολική υπέρταση, non-dipping
4. Βλάβη οργάνων στόχων
   Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, αρτηριοσκλήρυνση, αλβουμινουρία, πάχος τοιχωμάτων καρωτίδων
5. Συνοδά νοσήματα
   Σακχαρώδης διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή, περιφερική αρτηριακή νόσος, χρόνια νεφρική νόσος
6. Συγχορηγούμενη αγωγή
   Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων
7. Χαρακτηριστικά αντιυπερτασικών φαρμάκων
   Ενδείξεις, αντενδείξεις, ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταβολικές επιδράσεις
8. Συμμόρφωση στη θεραπεία
9. Καθημερινές συνήθειες
   Πρόσληψη νατρίου, σωματική άσκηση
10. Ποιότητα ζωής
    Κυρίως σεξουαλική δραστηριότητα
11. Κόστος
    άμεσο και έμμεσο
12. Προτιμήσεις-δραστηριότητα ασθενή
13. Γενετικοί, γονιδιακοί

Η εξατομικευμένη αντιμετώπιση της ΑΥ αποτελεί την προτιμώμενη θεραπευτική στρατηγική σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΑΥ[1-4]. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την εξατομικευμένη επιλογή της αντιυπερτασικής θεραπείας είναι πολλαπλοί (Πίν. 1) και συμπεριλαμβάνουν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Παρακάτω θα γίνει λεπτομερής αναφορά στην επίδραση της ηλικίας, της φυλής, του φύλου και της παχυσαρκίας στην παθοφυσιολογία της ΑΥ και την επιλογή της αντιϋπερτασικής αγωγής, με σκοπό την εξαγωγή χρήσιμων πληροφοριών που θα οδηγήσουν τον κλινικό ιατρό στη βέλτιστη διαχείριση της ΑΥ.

Ηλικία

Η παθοφυσιολογία της ΑΥ εμφανίζει στενή συσχέτιση με την ηλικία. Αναλυτικότερα, σε νεότερους υπερτασικούς επισυμβαίνει διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, υπερδυναμική κυκλοφορία, αύξηση της καρδιακής παροχής και αύξηση του συμπαθητικού τόνου, ενώ οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις είναι συχνά φυσιολογικές. Με την πάροδο του χρόνου, οι περιφερικές αντιστάσεις προοδευτικά αυξάνουν, ενώ η καρδιακή παροχή τείνει να επανέλθει στα αρχικά επίπεδα[5-7]. Από την άλλη, οι ηλικιωμένοι υπερτασικοί εμφανίζουν αρτηριοσκλήρυνση, αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων, ελάττωση της καρδιακής παροχής[5], ενώ τα επίπεδα ρενίνης πλάσματος τείνουν να ελαττώνονται με την αύξηση της ηλικίας[7-11]. Βέβαια, το κατά πόσο αυτές οι παθοφυσιολογικές μεταβολές μπορούν να προβλέψουν την απάντηση στην αντιυπερτασική αγωγή, παραμένει υπό διερεύνηση.

Δεδομένα που προκύπτουν από αρκετές κλινικές μελέτες δείχνουν ότι οι διαφορετικές κατηγορίες αντιϋπερτασικών φαρμάκων ασκούν διαφορετική επίδραση στις διάφορες ηλικιακές ομάδες υπερτασικών ασθενών. Ειδικότερα, τα διουρητικά και οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στους ηλικιωμένους[10-14]. Οι β-αποκλειστές είναι ιδιαίτερα δραστικοί σε νεότερους υπερτασικούς[10,11,13,15,16], ενώ καταγράφουν πτωχή απάντηση σε μεγαλύτερες ηλικίες, καθώς επιτυγχάνουν ρύθμιση της ΑΠ μόλις στο 20% των ηλικιωμένων που λαμβάνουν μονοθε-

ραπεία με β-αποκλειστή[17]. Σε μελέτη 137 ατόμων με ΑΥ που έλαβαν θεραπεία με β-αποκλειστή, σημειώθηκε ρύθμιση της διαστολικής ΑΠ στο 80% των ασθενών ηλικίας < 40 ετών, στο 50% των ατόμων ηλικίας 40-60 ετών και μόλις στο 20% των ηλικιωμένων (> 60 ετών)[15]. Βέβαια, θα πρέπει να τονισθεί ότι τα δεδομένα των μελετών αυτών δεν αντικατοπτρίζονται στις Κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης, όπου δεν σημειώνεται ότι οι β-αποκλειστές είναι αποτελεσματικότεροι σε νεότερους ασθενείς. Ομοίως, οι αποκλειστές του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης είναι περισσότερο αποτελεσματικοί στις μικρότερες ηλικίες[10,16,18]. Την επαλήθευση των παραπάνω μικρών κλινικών μελετών πραγματοποίησε η post-hoc ανάλυση της μελέτης MRC, που κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα διουρητικά είναι περισσότερο αποτελεσματικά από τους β- αποκλειστές σε υπερτασικούς μεγαλύτερης ηλικίας (> 45 ετών)[16].

Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και σε σχετικά νεότερες, μικρές κλινικές δοκιμές στο Ηνωμένο Βασίλειο, από την ομάδα μελέτης του Κέιμπριτζ. Αρχικά, σε διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη όπου συμμετείχαν 56 νεαροί υπερτασικοί, καταγράφηκε η απάντηση στη θεραπεία με τις 4 κύριες αντιϋπερτασικές κατηγορίες φαρμάκων (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, διουρητικά, β-αποκλειστές)[18]. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν μεγάλη διακύμανση στην ελάττωση της ΑΠ μεταξύ των εξεταζόμενων φαρμάκων, ωστόσο σημειώθηκε σημαντική συσχέτιση της ελάττωσης της ΑΠ με τη λήψη αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) και β-αποκλειστών από τη μία (μεγαλύτερη ελάττωση), διουρητικών και ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου από την άλλη (μικρότερη ελάττωση). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα σε μελέτη ανάλογου σχεδιασμού 34 νεαρών υπερτασικών που έλαβαν διαδοχικά μονοθεραπεία με τις 5 κύριες κατηγορίες (αΜΕΑ, ανταγωνιστές ασβεστίου, διουρητικά, β-αποκλειστές, α-αποκλειστές) και εικονικό φάρμακο[19]. Το αξιομνημόνευτο της μελέτης είναι ότι περίπου στα 2/3 των ασθενών, η μεγαλύτερη ελάττωση της ΑΠ σημειώθηκε με φάρμακα που ανταγωνίζονται το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ, β-αποκλειστές).

Πιο πρόσφατα, στη μελέτη IDEAL εκτιμήθηκε η επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής με διουρητικό (ινδαπαμίδη) και αΜΕΑ (περινδοπρίλη) ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Σε αυτήν τη διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, διαδοχική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, συμμετείχαν 112 μεσήλικες υπερτασικοί ασθενείς, με μέση ηλικία τα 52 έτη[20]. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η ηλικία και το φύλο είναι καθοριστικοί παράγοντες στην ελάττωση της ΑΠ που προκαλούν τα δύο φάρμακα καθώς: α) η ινδαπαμίδη προκαλούσε περαιτέρω ελάττωση της συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) κατά 3 mm Hg, ανά 10 έτη αύξησης της ηλικίας των γυναικών, β) η περινδοπρίλη προκαλούσε μικρότερη ελάττωση της ΣΑΠ κατά 2 mm Hg, ανά 10 έτη αύξησης της ηλικίας, ανεξαρτήτως φίλου[20].

Η θεραπευτική στρατηγική αντιμετώπισης της ΑΥ με βάση τα επίπεδα της ρενίνης που διατύπωσε ο Caragh την δεκαετία του '70 (Πίν. 2), αποτέλεσε τη βάση για τη θεωρία επιλογής των αντιυπερτασικών φαρμάκων με βάση την ηλικία και τη φυλή που πρότεινε η ομάδα μελέτης του Morris Brown στο Κέιμπριτζ[21] και η οποία υιοθετήθηκε από τις Βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΑΥ[22]. Οι Βρετανοί εξέτασαν τις διαφορές στα επίπεδα δραστικότητας ρενίνης πλάσματος ανάμεσα στις διαφορετικές ηλικίες και φυλές, με σκοπό να αντικαταστήσουν τη ρενίνη με την ηλικία και/ή τη φυλή, ώστε να παρακάμψουν το κόστος και τις λοιπές δυσκολίες που εμπεριέχει ο προσδιορισμός της ρενίνης. Η βασική υπόθεση ήταν ότι τα επίπεδα ρενίνης είναι συνήθως πιο υψηλά σε ασθενείς κάτω των 55 ετών, ενώ είναι πιο χαμηλά σε ηλικιωμένους υπερτασικούς και ασθενείς της μαύρης φυλής. Επιπρόσθετα, όπως και στη βασιζόμενη στη ρενίνη θεραπευτική προσέγγιση, τα φάρμακα που ανταγωνίζονται τον άξονα ρενίνης-

Πίνακας 2. Θεραπευτικός αλγόριθμος της βασιζόμενης στη ρενίνη αντιυπερτασικής αγωγής

Χαμηλά επίπεδα ρενίνης	Φυσιολογικά ή υψηλά επίπεδα ρενίνης
PRA< 0.65 ngAI/ml/hr Αυξημένος ενδαγγειακός όγκος	PRA>0.65 ngAI/ml/hr Αυξημένη δραστηριότητα ΣΡΑΑ
Δραστικά φάρμακα	*Δραστικά φάρμακα*
Θειαζίδες Ανταγωνιστές ασβεστίου	α-ΜΕΑ Αποκλειστές υποδοχέων Αγγειοτενσίνης
Σπειρονολακτόνη	Β-αποκλειστές

αγγειοτενσίνης ενδείκνυνται για τους νεαρούς ασθενείς, ενώ οι ανταγωνιστές ασβεστίου και τα διουρητικά για τους μεγαλύτερους και τους μαύρους ασθενείς. Ο αλγόριθμος AB/CD (συντομογραφία για αΜΕΑ ή αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης και β-αποκλειστές/ανταγωνιστές ασβεστίου και διουρητικά) τροποποιήθηκε πρόσφατα σε A/CD και οι β-αποκλειστές δεν θεωρούνται πλέον πρώτης γραμμής αντιυπερτασικά φάρμακα[22]. Η τροποποίηση αυτή οφείλετε στα αποτελέσματα των μελετών LIFE και ASCOT. Ουσιαστικά, μια σειρά από μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι οι β-αποκλειστές (κυρίως η ατενολόλη) υστερούσαν έναντι των υπόλοιπων αντιυπερτασικών φαρμάκων πρώτης γραμμής στην προστασία του καρδιαγγειακού συστήματος[23-26].

Το πλεονέκτημα του παραπάνω μοντέλου είναι ο απλός αλγόριθμός του, ο οποίος επιτρέπει την απομνημόνευση από τον ιατρό και δίνει τη δυνατότητα για ευρεία εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη. Ουσιαστικά, ένα μεγάλο μέρος των υπερτασικών ασθενών αντιμετωπίζεται στην πρωτοβάθμια περίθαλψη από μη εξειδικευμένο προσωπικό. Με αυτόν τον απλό θεραπευτικό αλγόριθμο δίνεται η δυνατότητα ορθής αντιμετώπισης αυτού του σημαντικού πληθυσμού. Από την άλλη, η εφαρμογή του μοντέλου εμπεριέχει μια σειρά από μειονεκτήματα. Καταρχήν, οι μόνοι παράγοντες που λαμβάνονται υπ' όψιν για την επιλογή της θεραπείας, είναι η ηλικία και η φυλή. Επιπλέον, η Βρετανική προσέγγιση δεν συνυπολογίζει τη βλάβη των οργάνων στόχων και τη συνοσηρότητα στην ΑΥ, γεγονός που την κάνει να υστερεί σε σύγκριση με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες.

Ένα άλλο σημαντικό πρόβλημα που προκύπτει είναι τα σημεία διαχωρισμού των ηλικιακών ομάδων. Επιπρόσθετα, η ρενίνη είναι συνήθως ελαττωμένη στους ηλικιωμένους, ωστόσο δεν είναι πολύ σπάνιο να καταγραφούν υψηλές τιμές σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας. Από τα δεδομένα φαίνεται ότι τα διουρητικά ασκούν τη βέλτιστη δράση σε ηλικιωμένους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ρενίνης, ενώ οι β-αποκλειστές επιτυγχάνουν καλύτερα αποτελέσματα στους ηλικιωμένους με αυξημένη ρενίνη[27,28]. Σε κάθε περίπτωση όμως, όταν πρόκειται να ξεκινήσουμε θεραπεία με διουρητικά στους ηλικιωμένους, θα είναι ωφέλιμο η έναρξη της αγωγής να γίνεται με χαμηλές δόσεις, προκειμένου να περιοριστεί ο κίνδυνος αφυδάτωσης[7]. Βέβαια, παρόμοια προσοχή απαιτείται στην έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής με όλες τις κατηγορίες φαρμάκων στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Μεγάλες τυχαιοποιημένες, κλινικές μελέτες έχουν αναφέρει, ότι τα περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα έχουν ικανή δράση στους ηλικιωμένους. Τα δεδομένα δείχνουν ότι οι ευνοϊκές επιδράσεις από την ελάττωση της ΑΠ στους μεγαλύτερους ασθενείς, προκύπτουν τόσο με διουρητικά[29-33] και ανταγωνιστές ασβεστίου[34-36], όσο και με β-αποκλειστές[31,37], αΜΕΑ[36] και ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης[38]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζει μια μεγάλη μετα-ανάλυση, η οποία αξιολόγησε την επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων ανάλογα με την ηλικία. Από τα αποτελέσματα δεν τεκμηριώθηκε υπέρτερη επίδραση των διαφόρων αντιυπερτασικών κατηγοριών φαρμάκων στους νεότερους (<65 έτη) σε σύγκριση με τους μεγαλύτερους (>65 έτη) και αντιστρόφως[39]. Τέλος, η πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη SPRINT έδειξε ότι το μεγαλύτερο όφελος από την εντατικοποιημένη αντιυπερτασική αγωγή (τιμές-στόχοι ΣΑΠ < 120 mm Hg) είχαν οι υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας > 75ετών[40].

Φυλή

Η παθοφυσιολογία της ΑΥ παρουσιάζει διαφορές μεταξύ των Αφρο-Αμερικανών και των ατόμων της Καυκάσιας φυλής. Οι πρώτοι εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα ρενίνης είτε αυτή υπολογίζεται μετά από προσαρμογή της προς την απέκκριση νατρίου και τον κυκλοφορούντα όγκο, είτε μετά από διέγερση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης με έγερση και/ή διούρηση[41-44]. Επίσης, στους Αφρο-Αμερικανούς παρατηρείται σχετική αύξηση του ενδαγγειακού όγκου, σε σχέση με τα άτομα της Καυκάσιας φυλής[41-45], υποδεικνύοντας μεγαλύτερη νάτριο-ευαισθησία της μαύρης φυλής[41]. Συνολικά, σχεδόν το 50% των Αφρο-Αμερικανών υπερτασικών εμφανίζει όγκο-εξαρτώμενη ΑΥ και χαμηλά επίπεδα ρενίνης, ενώ μόλις το 10-15% των Καυκάσιων υπερτασικών εμφανίζει ανάλογα επίπεδα ρενίνης[46-49].

Στην περίπτωση της μαύρης φυλής, η παθοφυσιολογία της ΑΥ φαίνεται να καθορίζει την απάντηση στην αντιυπερτασική αγωγή, ιδιαίτερα με τους β-αποκλειστές. Η συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων εμφανίζει μειωμένη αποτελεσματικότητα στους Αφρο-Αμερικανούς, σε σύγκριση με τους Καυκάσιους[50-55]. Μάλιστα, μια σειρά μελετών

στη συγκεκριμένη φυλή έδειξε μικρότερη ελάττωση της ΑΠ με β-αποκλειστές, σε σύγκριση με διουρητικά ή άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα[56-62]. Μείζονος ενδιαφέροντος είναι τα αποτελέσματα δύο μελετών, που έδειξαν ότι στους Αφρο-Αμερικανούς η θεραπεία με β-αποκλειστή έχει το ίδιο ή οριακά υπέρτερο όφελος σε σύγκριση με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου[56,59]. Σε άλλη μελέτη, όπου έγινε κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση τη ρενίνη, οι β-αποκλειστές κατάφεραν να ρυθμίσουν μόλις το 2% των μαύρων ασθενών με χαμηλά και φυσιολογικά επίπεδα ρενίνης[63]. Στη μελέτη των βετεράνων παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερη ελάττωση της ΑΠ με τη χορήγηση ατενολόλης (8/9 mm Hg), σε σύγκριση με την υδροχλωροθειαζίδη (20/13 mm Hg), ανάμεσα στους 642 Αφρο-Αμερικανούς της μελέτης[60]. Επιπλέον, στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών η διαστολική ΑΠ ελαττώθηκε στα επιθυμητά επίπεδα κυρίως με τη χορήγηση διουρητικών (71%) και δευτερευόντως με την ατενολόλη (53%), ενώ οι β-αποκλειστές δεν κατάφεραν να ελαττώσουν την ΑΠ σε επίπεδα < 160/100 στο 18% των μαύρων υπερτασικών[60].

Αναλόγως, στους ίδιους ασθενείς παρατηρήθηκε περιορισμένη ανταπόκριση της ΑΠ σε θεραπεία με αΜΕΑ. Αναλυτικότερα, στη μαύρη φυλή τα διουρητικά είναι πιο αποτελεσματικά από τους αΜΕΑ, ενώ αντίστροφα στους Καυκάσιους υπερτερούν οι αΜΕΑ[64-66]. Από την πλευρά τους, οι ανταγωνιστές ασβεστίου υπερτερούν έναντι των β-αποκλειστών στους μαύρους ασθενείς, ενώ έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα διουρητικά[67-70]. Συνοψίζοντας, φαίνεται ότι στους Αφρο-Αμερικανούς τη μεγαλύτερη ελάττωση της ΑΠ πετυχαίνουν τα διουρητικά και οι ανταγωνιστές ασβεστίου, που είναι αποτελεσματικότερα σε σύγκριση με αΜΕΑ, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης και β-αποκλειστές[71].

Φύλο

Όπως είναι γνωστό, το προσδόκιμο επιβίωσης είναι μεγαλύτερο στις γυναίκες από ότι στους άντρες, καθώς και τα καρδιαγγειακά συμβάματα είναι σπανιότερα και επισυμβαίνουν σε μεγαλύτερη ηλικία στο θήλυ φύλο[72]. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στον επιπολασμό, τα χαρακτηριστικά, τη θεραπεία και τη ρύθμιση της ΑΥ. Μάλιστα, οι διαφορές αυτές εμφανίζουν συσχέτιση με την ηλικία του ατόμου[73]. Επιπρόσθετα, η παθοφυσιολογία της ΑΥ φαίνεται να είναι διαφορετική μεταξύ των δύο φύλων[74]. Προτείνεται ότι τα οιστρογόνα ασκούν ευνοϊκή επίδραση στα επίπεδα της ΑΠ και το καρδιαγγειακό σύστημα, μέσω μηχανισμών όπως η αγγειοχάλαση και η συμπαθητικολυτική δράση που επάγει καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης[75]. Εκτός από τις ορμονικές διαφορές, φαίνεται ότι υπάρχουν και αιμοδυναμικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών[76]. Ακόμη, έχουν καταγραφεί διαφορές στη βλάβη των οργάνων στόχων, τα συνοδά νοσήματα και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο[74].

Δεδομένα από μικρές κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η απάντηση της ΑΠ στην αντιυπερτασική αγωγή διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων[77-79]. Μείζονος σημασίας είναι τα αποτελέσματα από post-hoc αναλύσεις μεγάλων μελετών, όπως η ALLHAT και η VALUE, που κατέληξαν ότι είτε σε ορισμένα αντιυπερτασικά φάρμακα η απάντηση της ΑΠ διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων[80,81], είτε υπάρχει διαφορά στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα μεταξύ ανδρών και γυναικών[82-84].

Παρόλα αυτά, μέχρι σήμερα δεν έχει τεκμηριωθεί ότι κάποια κατηγορία φαρμάκων ασκεί μεγαλύτερη επίδραση σε κάποιο από τα δύο φύλα. Αντίθετα, πρόσφατη μετά-ανάλυση μεγάλων κλινικών μελετών που εξέτασε τη σχέση μεταξύ αντιυπερτασικής αγωγής και φύλου, διαπίστωσε ότι δεν υπάρχει σημαντικά διαφορετική επίδραση στην ελάττωση της ΑΥ και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μεταξύ ανδρών και γυναικών[85]. Στην ίδια μετα-ανάλυση δεν βρέθηκε διαφορά στη δραστικότητα των διαφόρων αντιυπερτασικών φαρμάκων ανάμεσα στα δύο φύλα[85].

Παχυσαρκία

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που αναπτύσσουν και συντηρούν την ΑΥ, διαφέρουν σημαντικά μεταξύ ασθενών φυσιολογικού βάρους και υπέρβαρων ατόμων[86,87]. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό να καταγράφεται διαφορετική απάντηση στην αντιυπερτασική αγωγή ανάλογα με το σωματικό βάρος του κάθε ασθενή.

Πολύ πρόσφατα, η Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration πραγματοποίησε μια παλίνδρομη μετα-ανάλυση, για να αξιολογήσει την καρδιαγγειακή επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής ανάλογα με την κατηγοριοποίηση με βάση το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ)[88]. Οι ερευνητές εξέτασαν 135.000 ασθενείς, που συμμε-

τείχαν σε 22 μελέτες και τους διαχωρίσουν σε παχύσαρκους, υπέρβαρους και φυσιολογικού σωματικού βάρους ανάλογα με το ΔΜΣ. Η ανάλυση των δεδομένων δεν αποκάλυψε ιδιαίτερο καρδιαγγειακό όφελος για κάποια από τις 3 κατηγορίες του ΔΜΣ, ωστόσο φάνηκε ότι η θεραπεία με φάρμακο που αναστέλλει τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης ελαττώνει σε μεγαλύτερο βαθμό τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, για κάθε 5 kg/m^2 αύξηση του ΔΜΣ, έναντι των υπόλοιπων αντιυπερτασικών φαρμάκων (ανταγωνιστές ασβεστίου και διουρητικά). Παρόλα αυτά, η περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων οδήγησε τους ερευνητές να καταλήξουν στο συμπέρασμα ότι η υπεροχή των αντιυπερτασικών με το συγκεκριμένο μηχανισμό δράσης είναι πιθανώς πλασματική[88].

Στη μελέτη ACCOMPLISH φάνηκε ότι ο συνδυασμός ανταγωνιστών ασβεστίου με αΜΕΑ έχει την ίδια επίδραση σε όλες τις κατηγορίες του ΔΜΣ (παχύσαρκοι, υπέρβαροι και φυσιολογικού βάρους). Αντίθετα, ο συνδυασμός διουρητικού με αΜΕΑ ή ΑΤ πέτυχε στατιστικά σημαντική, μεγαλύτερη ελάττωση της ΑΠ στους παχύσαρκους, έναντι των υπέρβαρων και ιδιαιτέρως των φυσιολογικού βάρους ασθενών. Με αυτά τα ευρήματα φαίνεται ότι η χρήση διουρητικού σε συνδυαστική αντιυπερτασική αγωγή είναι λιγότερο αποτελεσματική στην ελάττωση της ΑΠ, έναντι της χορήγησης ανταγωνιστή ασβεστίου στους φυσιολογικού βάρους υπερτασικούς[89].

Τα αποτελέσματα της μελέτης ACCOMPLISH βρίσκονται σε σύμπνοια με αυτά της μελέτης SHEP. Στην post-hoc ανάλυση της SHEP, η χλωροθαλιδόνη αποδείχθηκε ότι υστερεί στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και την ελάττωση της θνητότητας, σε φυσιολογικού βάρους ασθενείς και ιδιαίτερα στις γυναίκες[90]. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα καρδιαγγειακά συμβάματα και την ολική θνητότητα μεταξύ των φυσιολογικού βάρους και παχύσαρκων ασθενών, που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Μέχρι σήμερα, έχει γίνει ξεκάθαρο ότι δεν υπάρχει θεραπεία που να ταιριάζει σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς. Από την πλευρά της, η εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση της ΑΥ μοιάζει ιδιαίτερα ελκυστική, καθώς εστιάζει στους υπεύθυνους παθογενετικούς μηχανισμούς και τα συνοδά νοσήματα/συμπτώματα που εμφανίζει ο κάθε υπερτασικός ξεχωριστά. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά παρέχουν σημαντικές πληροφορίες τόσο για την κατάσταση των ρυθμιστικών μηχανισμών του οργανισμού που ενέχονται στην αύξηση της ΑΠ, όσο για την ανταπόκριση του ασθενή σε μια συγκεκριμένη αντιυπερτασική κατηγορία. Ωστόσο, το πρόβλημα της ΑΥ είναι αρκετά περίπλοκο και δεν μπορεί να στηριχθεί αποκλειστικά σε αυτά τα χαρακτηριστικά. Μια σειρά από παράγοντες όπως συνοδά νοσήματα, αιμοδυναμική κατάσταση, χαρακτηριστικά ΑΥ, βλάβη οργάνων στόχων, συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, βιοτικό επίπεδο και καθημερινές συνήθειες του ασθενή καθορίζουν σε σημαντικό βαθμό την έκβαση της νόσου και της θεραπείας της. Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να συνδυάσει την πλειάδα των δεδομένων αυτών, προκειμένου να επιλέξει την βέλτιστη αντιυπερτασική αγωγή. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να γνωρίζει ότι το κύριο όφελος της αντιυπερτασικής αγωγής προκύπτει από την ίδια την ελάττωση της ΑΠ και όχι από τις κατηγορίες των αντιυπερτασικών φαρμάκων που θα χορηγηθούν για το σκοπό αυτό.

ABSTRACT

***Stavropoulos K, Imprialos K, Boutari C, Deligkaris P, Theodoulidis I, Binas A, Linardou I, Petidis K, Doumas M*. Individualized approach for the management of arterial hypertension: The efficiency of age, race, gender, and adiposity.** *Hell Iatr 2016; 82: 6-14.*

Arterial hypertension is a multi-factorial disease, with increased prevalence worldwide. Moreover, hypertension has been proved to be a major risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Despite the severe long-term complications of the disease, only a small portion of patients achieve the desirable blood pressure levels. Current therapeutic approaches aim to unravel the pathogenetic pathways involved in the progress of the disease in order to individualize the management of arterial hypertension. Demographic factors, such as age, sex, race and adiposity may provide important information about the pathophysiology of hypertension and the response to antihypertensive therapy for the individual patient, and subsequently guide antihypertensive drug treatment.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
2. *Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
3. *Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al.* Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121-58.
4. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013; 31: 1281-1357.
5. *Conn JN, Limas CJ, Guiha NH*. Hypertension and the heart. Arch Intern Med 1974; 133: 969-79.
6. *Lund-Johansen P*. Hemodynamics of essential hypertension. Clin Sci 1980; 59: 343s-354s.
7. *Messerli FH, Ventura HO, Glaze LB, Sundgaard-Riise K, Dunn G, Frohlich ED*. Essential hypertension in the elderly: hemodynamics, intravascular volume, plasma renin activity and circulating catecholamine levels. Lancet 1983; 2: 983-8.
8. *Meade TW, Imerson JD, Gordon D, Peart WS*. The epidemiology of plasma renin. Clin Sci 1983; 64: 273-80.
9. *Woods JW, Pittman AW, Pulliam CG, Werk Jr EE, Waider W, Allen CA*. Renin profiling in hypertension and its use in treatment with propranolol and chlorthalidone. N Engl J Med 1976; 294: 1137-43.
10. *Buehler FR, Bolli P, Kiowski W, Erne P, Hulthen UL, Block LH*. Renin profiling to select antihypertensive drugs. Am J Med 1984; 77 (suppl 2A): 36-42.
11. *Kiowski W, Buehler FR, Fadayomi MO, et al*. Age, race, blood pressure and renin: predictors for antihypertensive treatment with calcium antagonists. Am J Cardiol 1985; 56: 81-5.
12. European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressure, and previous cardiovascular disease in patients over the age of sixty. Lancet 1986; 2: 589-92.
13. *Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Thompson SG*. Seasonal variation in arterial blood pressure. Br Med J 1982; 285: 919-23.
14. *Vaughan ED, Laragh JH, Gavras I, et al*. The volume factor in low and normal renin essential hypertension: its treatment with either spironolactone or chlorthalidone. Am J Cardiol 1973; 32: 523-32.
15. *Buehler FR, Burkart F, Luetold BE, Kueng M, Marbet G, Pfisterer M*. Antihypertensive beta-blocking action as related to renin and age: a pharmacological tool to identify pathogenic mechanisms in essential hypertension. Am J Cardiol 1975; 36: 653-69.
16. *Case DB, Atlas SA, Laragh JH, Sealy JE, Sullivan PA, Mckinstry DW*. Clinical experience with blockade of the renin-angiotensin aldosterone system by an oral converting enzyme inhibitor (SQ14, 225, captopril) in hypertensive patients. Prog Cardiovasc Dis 1978; 21: 195-206.
17. *Buhler FR, Burkart F, Lutold BE, Kung M, Marbet G, Pfisterer M*. Antihypertensive beta blocking action as related to renin and age: a pharmacologic tool to identify pathogenic mechanisms in essential hypertension. Am J Cardiol 1975; 36: 653-69.
18. *Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ*. Optimisation of antihypertensive treatment by cross-over rotation of four major classes. Lacet 1999; 353: 2008-13.
19. *Deary AJ, Schumann AL, Murfet H, et al.* Double-blind, placebo-controlled crossover comparison of five classes of antihypertensive drugs. J Hypertens 2002; 20: 771-7.
20. *Gueyffier F, Subtil F, Bejan-Angoulvant T, et al.* Can we identify response markers to antihypertensive drugs? First results from the IDEAL trial. J Hum Hypertens 2015; 29: 22-7.
21. *Brown MJ, Cruickshank JK, Dominczak AF, et al*. Better blood pressure control: how to combine drugs. J Hum Hypertens 2003; 17: 81-6.
22. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Hypertension: The clinical management of primary hypertension in adults, 2011.
23. *Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.* LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
24. *Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the ASCOT-BPLA: a multicenter randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.
25. *Messerli FH, Bangalore S, Julius S*. Risk/benefit assessment of beta blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. Circulation 2008; 117: 2706-15.
26. *Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O*. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545-53.
27. *Niarchos AP, Laragh JH*. Renin dependency of blood pressure in isolated systolic hypertension. Am J Med 1984; 77: 407-14.
28. *Niarchos AP, Weinstein DL, Laragh JH*. Comparison of the effects of diuretic therapy and low sodium intake in isolated systolic hypertension. Am J Med 1984; 77: 1061-8.
29. *Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al*. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887-98.
30. SHEP Co-operative Research GroupPrevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255-64.
31. *Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO*. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338: 1281-5.
32. *Amery A, Birkenhager W, Brixko P, et al.* Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. Lancet 1985; 1: 1349-54.

33. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. BMJ 1992; 304: 405-12.
34. *Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al.* Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet 1997; 350: 757-64.
35. *Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA*. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. J Hypertens 1998; 16: 1823-9.
36. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751-6.
37. *Coope J, Warrender TS*. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. BMJ 1986; 293: 1145-51.
38. *Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al*. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21: 875-86.
39. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2008; 336: 1121-3.
40. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. N Eng J Med 2015; 373: 2103-116.
41. *Chrysant SG, Danisa K, Kern DC, Dillard BL, Smith WJ, Frohlich ED*. Racial differences in pressure, volume and renin interrelationships in essential hypertension. Hypertension 1979; 1: 136-41.
42. *Luft FC, Rankin LI, Eloch R, et al.* Cardiovascular and humoral responses to extremes of sodium intake in normal responses to extremes of sodium intake in normal black and white men. Circulation 1979; 60: 697-706.
43. *Sever PS, Peart WS, Meade TW, Davies IB, Gordon D*. Ethnic differences in blood pressure with observations on noradrenaline and renin, 1. A Working Population. Clin Exp Hypertens 1979; 1: 733-44.
44. *Kaplan NM, Kern DC, Holland OB, Kramer NJ, Higgins J, Gomez-Sanchez C*. The intravenous furosemide test: a simple way to evaluate renin responsiveness. Ann Intern Med 1976; 84: 639-45.
45. *Lilley JJ, Hsu L, Stone RA*. Racial disparity of plasma volume in hypertension. Ann Intern Med 1976; 84: 707-8.
46. *Hollifield JW, Slaton PE, Liddle GW*. Some biochemical consequences of diuretic therapy of low renin essential hypertension. In MP Sambhi (Ed.), Systemic effects of antihypertensive agents, Florida, 1975 (3rd ed.), Stratton Intercontinential Medical Books Corp, New York 1979: 131-49.
47. *Chrysant DG, Danisa K, Kem DC, Dillard BL, Smith WJ, Frohlich ED*. Racial differences in pressure, volume and renin interrelationships in essential hypertension. Hypertension 1979; 1: 136-41.
48. *Mitas JA, Holle R, Levy SB, Stone RA*. Racial analysis of the volume-renin relationship in human hypertension. Arch Intern Med 1979; 139: 157-60.
49. *Messerli FH*. Using divergent pathophysiological aspects as clues to the initial antihypertensive agent in essential hypertension. Practical Cardiol 1984; 10: 55-67.
50. *Humphreys GS, Delvin DG*. Ineffectiveness of propranolol in hypertensive Jamacains. Br Med J 1968; 2: 601-3.
51. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. 1. Results of short-term titration with emphasis on racial differences in response. JAMA 1982; 248: 1996-2003.
52. *Holland OB, Fairchild C*. Renin classification for diuretic and beta-blocker for treatment of black hypertensive patients. J Chronic Dis 1982; 35: 179-82.
53. *Weber MA, Priest RT, Ricci BA, Eltorai MI, Brewer DD*. Low-dose diuretic and beta-adrenoreceptor blocker in essential hypertension. Clin Pharmacol Ther 1980; 28: 149-58.
54. *Seedat YK*. Trial of atenolol and chlorthalidone for hypertension in black South Africans. Br Med J 1980; 281: 1241-3.
55. *Grell GAC, Forrester TE, Alleyne GAO*. Comparison of the effectiveness of a beta-blocker (atenolol) and a diuretic (chlorthalidone) in black hypertensive patients. South Med J 1984; 77: 1524-9.
56. *Ganguly A, Weinberger MH*. Low renin hypertension. A current review of definitions and controversies. Am Heart J 1979; 98: 642-52.
57. *Moser M, Lunn J*. Comparative effects of pindolol and hydrochlorothiazide in black hypertensive patients. Angiology 1981; 32: 561-6.
58. *Douglas JG, Hollifield JW, Liddle GW.* Treatment of low-renin essential hypertension. Comparison of spironolactone and a hydrochlorothiazide-triamterene combination. JAMA 1974; 227: 518-21.
59. *Humphreys GS, Delvin DG*. Ineffectiveness of propranolol in hypertensive Jamaicans. Br Med J 1968; 1: 601-3.
60. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. I. Results of short-term titration with emphasis on racial differences in response. JAMA 1982; 248: 1996-2003.
61. *Seedat YK*. Trial of atenolol and chlorthalidone for hypertension in black south Africans. Br Med J 1980; 281: 1241-3.
62. *Freis EP*. Choice of initial treatment. J Cardiovasc Pharmacol 1985; 7 (Suppl 1): 112-6.
63 *Hollifield. JW, Slaton P*. Demographic approach to initiation of antihypertensive therapy: treatment strategies in hypertension. In Symposium Specialists Inc., Miami, Flo., 1981, 51-8.
64. *Goodman C, Rosendorff C, Coull A*. Comparison of the antihypertensive effect of enalapril and propranolol in black South Africans. S Afr Med J 1982; 67: 672-6.
65. *Moser M, Lunn J*. Responses to captopril and hydrochlorothiazide in black patients with hypertension. Clin Pharmacol Ther 1982; 32: 307-12.
66. *Weinberger MH*. Blood pressure and metabolic responses to hydrochlorothiazide, captopril and the combination in black and white mild-to-moderate hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 1985; 7: 52-5.

67. *Frishman WH, Zawada ET, Smith LK, et al.* Comparison of hydrochlorothiazide and sustained-release diltiazem for mild-to-moderate systemic hypertension. Am J Cardiol 1987; 59: 615-23.
68. *Massie BM, MacCarthy EP, Ramanathan KB, et al*. Diltiazem and propranolol in mild to moderate essential hypertension as monotherapy or with hydrochlorothiazide. Ann Intern Med 1987; 107: 150-7.
69. *Lilley JJ, Hsu L, Stone RA*. Racial disparity of plasma volume in hypertension. Ann Intern Med 1976; 84: 707-8.
70. *Moser M, Lunn J, Matterson BJ*. Comparative effects of diltiazem and hydrochlorothiazide in blacks with systemic hypertension. Am J Cardiol 1985; 56: 101-4.
71. *Bühler FR, Bolli P, Kiowski W, Erne P, Hulthén UL, Block LH*. Renin profiling to select antihypertensive baseline drugs. Renin inhibitors for high-renin and calcium entry blockers for low-renin patients. Am J Med 1984; 77: 36-42.
72. *Kannel WB, Schwartz MJ, McNamara PM*. Blood pressure and risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. Chest 1969; 56: 43-51.
73. *Go A, Mozaffarian D, Roger V, et al*. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2013; 127: 77-86.
74. *Doumas M, Papademetriou V, Faselis C, Kokkinos P*. Gender differences in hypertension: myths and reality. Curr Hypertens Rep 2013; 15: 321-30.
75. *Orshal JM, Khalil RA*. Gender, sex hormones, and vascular tone. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004; 286: 233-49.
76. *Cheng S, Xanthakis V, Sullivan L, Vasan R.* Blood pressure tracking over the adult life course. Hypertension 2012; 60: 1393-9.
77. *Kloner R, Sowers J, DiBona G, et al*. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. Am J Cardiol 1996; 77: 713-22.
78. *Saunders E, Cable G, Neutel J.* Predictors of blood pressure response to angiotensin receptor blocker/diuretic combination therapy: a secondary analysis of the irbesartan/hydrochlorothiazide blood pressure reductions in diverse patient populations (INCLUSIVE) study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10: 27-33.
79. *Everett BM, Glynn RJ, Danielson E, Ridker PM*. Combination therapy versus monotherapy as initial treatment for stage 2 hypertension: a prespecified subgroup analysis of a community-based, randomized, open-label trial. Clin Ther 2008; 30: 661-72.
80. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981-97.
81. *Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, et al*. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial. J Hypertens 2006; 24: 2163-8.
82. b-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. JAMA 1982; 247: 1707-14.
83. *Fletcher A, Beevers DG, Bulpitt C, et al*. Beta adrenoceptor blockade is associated with increased survival in male but not female hypertensive patients: a report from the DHSS Hypertension Care Computing Project (DHCCP). J Hum Hypertens 1988; 2: 219-27.
84. *Wing L, Reid C, Ryan P, et al.* A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348: 583-92.
85. *Turnbull F, Woodward M, Neal B, et al*. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Eur Heart J 2008; 29: 2669-80.
86. *Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al.* Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment. A position paper of the Obesity Society and the American Society of Hypertension. J Clin Hypertens 2013; 15: 14-33.
87. *Weber MA, Neutel JM, Smith DH*. Contrasting clinical properties and exercise responses in obese and lean hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 169-74.
88. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure lowering on cardiovascular risk according to baseline body-mass index: a meta-analysis of randomized trials. Lancet 2015; 385 (9971): 867-74.
89. *Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, et al*. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. Lancet 2013; 381: 537-45.
90. *Wassertheil-Smoller S, Fann C, Allman RM, et al.* Relation of low body mass to death and stroke in the systolic hypertension in the elderly program. Arch Intern Med 2000; 160: 494-500.

Αλληλογραφία:
Σταυρόπουλος Β. Κωνσταντίνος
Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο»,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Κωνσταντινουπόλεως 49
546 42 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 6949 443416
e-mail: konvstavropoulos@hotmail.com

Corresponding author:
Stavropoulos Konstantinos
2th Second Propedeutic Department of Internal Medicine, Hippokration Hospistal,
Aristotle University of Thessaloniki, Greece
49, Konstantinopoleos St.
546 42 Thessaloniki, Greece
Tel.: 6949 443416
e-mail: konvstavropoulos@hotmail.com

Ελληνική Ιατρική 2016, 82, 3-4: 15-22

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

Παχυσαρκία: Μια πολυπαραγοντική νόσος
Ο ρόλος των γονιδίων

Αρετή Ζορμπά[1], Καλή Μακέδου[2], Αναγνώστης Αργυρίου[3]

[1] Ιατρός, Υποψήφια Διδάκτορας
[2] Εργαστήριο Βιοχημείας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη
[3] Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, ΕΚΕΤΑ

Περίληψη. Η παχυσαρκία αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο και θεωρείται σήμερα ως η συχνότερη χρόνια νόσος του μεταβολισμού. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες ευθύνονται για την εμφάνισή της. Πολυκεντρικές πληθυσμιακές μελέτες έχουν υποδείξει το ρόλο γονιδίων, πολυμορφισμοί των οποίων σχετίζονται με την εμφάνιση της παχυσαρκίας. Για να καθοριστεί ένας παχύσαρκος φαινότυπος απαιτείται επιπλέον η ύπαρξη παχυσαρκογενούς περιβάλλοντος.
Ελλην Ιατρ 2016, 82: 15 - 22.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία είναι το αποτέλεσμα χρόνιας διαταραχής του ισοζυγίου ενέργειας. Όταν η προσλαμβανόμενη ενέργεια είναι μεγαλύτερη από την καταναλισκόμενη, το αποτέλεσμα είναι η παρουσία πλεονάσματος ενεργειακών αποθεμάτων και η αύξηση του λίπους. Το 2000 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) χαρακτήρισε την παχυσαρκία ως τη νέα επιδημία που εξαπλώνεται ταχύτατα τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες[1]. Από το 1980 έως το 2008, σε παγκόσμιο επίπεδο η εμφάνιση της παχυσαρκίας έχει σχεδόν διπλασιαστεί. Συγκεκριμένα, το 2008 το 10% των αντρών και το 14% των γυναικών θεωρείτο παχύσαρκοι, σε αντίθεση με τα ποσοστά του 1980 (5% άντρες και 8% γυναίκες). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το 2014 το 52% των ενηλίκων ηλικίας >18 ετών, παγκοσμίως, είχαν αυξημένο σωματικό βάρος (39% υπέρβαροι και 13% παχύσαρκοι)[2].

Στους ενήλικες αλλά και στα παιδιά ο πιο διαδεδομένος τρόπος μέτρησης του αποθηκευμένου λίπους είναι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ). Ο Π.Ο.Υ. έχει χρησιμοποιήσει το δείκτη μάζας σώματος για να κατηγοριοποιήσει τα υπέρβαρα και τα παχύσαρκα άτομα (υπέρβαρος για ΔΜΣ $\geq$25 kg/m^2, παχύσαρκος για ΔΜΣ $\geq$ 30 kg/m^2). Στα παιδιά, δεδομένης της συνεχούς ανάπτυξης μέχρι την ηλικία των 18 ετών, η εκτίμηση της παχυσαρκίας γίνεται βάση του ΔΜΣ για τη δεδομένη ηλικία[3]. Για τη χώρα μας, το 2014 ο μέσος ΔΜΣ για τις γυναίκες ανέρχονταν σε 27,2 ενώ η αντίστοιχη τιμή για τους άνδρες ήταν 27,4[4], ενώ για την παιδική παχυσαρκία η Ελλάδα κατέχει την πρώτη θέση, όχι μόνο της Ευρώπης αλλά παγκοσμίως[5].

Η παχυσαρκία αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο. Η παθογένεια της, έως σήμερα, δεν είναι πλήρως κατανοητή. Κατά καιρούς διατυπώθηκαν διάφορες θεωρίες, οι οποίες δεν εξηγούν από μόνες τους την παθογένεια της νόσου. Ο συνδυασμός διαφόρων παραγόντων θα μπορούσε να προσφέρει μια ικανοποιητική ερμηνεία. Η ομάδα των ειδικών του Π.Ο.Υ. επιμερίζει τις αιτίες της παχυσαρ-

κίας σε περιβαλλοντικά αίτια κατά 60% και σε γενετικούς παράγοντες κατά 40%. Φαίνεται ότι η παχυσαρκία προκύπτει ως αποτέλεσμα της δράσης ειδικών περιβαλλοντικών συνθηκών σε επιδεκτικούς γονότυπους.

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι γενετικοί παράγοντες που οδηγούν στην παχυσαρκία δεν έχουν ακόμη πλήρως κατανοηθεί. Παρόλα αυτά τα τελευταία χρόνια με τις σύγχρονες γονιδιωματικές τεχνολογίες έχουν γίνει σημαντικά βήματα προς αυτή την κατεύθυνση.

Οι μελέτες σε διδύμους διερεύνησαν και τεκμηρίωσαν τη γενετική βάση της παχυσαρκίας, βασισμένες στο γεγονός ότι οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι είναι γενετικά πανομοιότυποι, ενώ οι διζυγωτικοί δίδυμοι μοιράζονται μόνο το 50% του γενετικού τους υλικού[6]. Το 1977, οι Feinleib και συν.[7] μελέτησαν τις συσχετίσεις του βάρους σε 250 μονοζυγωτικούς και 264 διζυγωτικούς δίδυμους, άντρες βετεράνους, και αξίωσαν για πρώτη φορά ότι η ενδοοικογενειακή κατανομή της παχυσαρκίας προκύπτει κυρίως από τη γενετική επίδραση. Το 1986, οι Stunkard συν.[8] επιβεβαίωσαν αυτά τα αποτελέσματα σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε περισσότερους από 4000 μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς διδύμους και στην οποία παρατήρησαν υψηλή κληρονομικότητα για το ύψος, το βάρος και το ΔΜΣ, τόσο σε ηλικία 20 χρόνων όσο και σε ένα επανέλεγχο μετά από 25 χρόνια. Θεωρείται ότι η κληρονομικότητα της λιπώδους μάζας στους μονοζυγωτικούς διδύμους κυμαίνεται από 70-90%, ενώ για τους διζυγωτικούς δίδυμους κυμαίνεται από 35-45%[9]. Οι μελέτες σε υιοθετημένα παιδιά, ενισχύουν τα στοιχεία υπέρ μιας ισχυρής, γενετικής επίδρασης στο βάρος του ανθρωπίνου σώματος. Η σωματική διαμόρφωση των υιοθετημένων παιδιών συσχετίζεται πιο έντονα με το ΔΜΣ των βιολογικών τους γονιών σε σχέση με το ΔΜΣ των θετών τους γονιών[10]. Πρόσφατα, οι Silventoinen και συν.[11], πραγματοποίησαν μια ανασκόπηση των μελετών σε δίδυμα και σε υιοθετημένα παιδιά, και κατέληξαν ότι, σε παιδιά μέχρι την ηλικία των 18 ετών, οι γενετικοί παράγοντες πιθανόν να έχουν ισχυρότερη επίδραση στο ΔΜΣ από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Ένα ακόμη σημαντικό στοιχείο υπέρ της γενετικής συμβολής αποτελεί το γεγονός ότι η παχυσαρκία των γονιών είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την παιδική και εφηβική παχυσαρκία. Οι Whitaker και συν.[12] βρήκαν ότι όταν και οι δύο γονείς είναι παχύσαρκοι υπάρχει διπλάσιος κίνδυνος για εμφάνιση παιδικής παχυσαρκίας. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες διαπίστωσαν ότι η παχυσαρκία των γονέων παρουσιάζει μια μικρή έως μέτρια επίδραση στην εμφάνιση της παιδικής παχυσαρκίας[13], με την παχυσαρκία της μητέρας να εμφανίζει τη μεγαλύτερη συσχέτιση. Πιθανολογείται ότι εμπλέκονται προ- και μεταγεννητικοί παράγοντες[14]. Παρατηρήθηκε ότι η αύξηση του σωματικού βάρους της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη σχετίζεται θετικά με το ΔΜΣ των παιδιών στην ενηλικίωση[15].

Το ερώτημα δεν είναι εάν υπάρχει ή όχι γενετική συμμετοχή στην αιτιοπαθογένεια της παχυσαρκίας, αλλά πόσα και ποια γονίδια είναι υπεύθυνα για την παχυσαρκία. Σήμερα, με τη μεγαλύτερη μετα-ανάλυση που έχει ολοκληρωθεί και έχει γίνει για το ΔΜΣ (περιλαμβάνει δείγμα 340.000 ατόμων), έχουν παρατηρηθεί 97 γονιδιακές θέσεις[16].

Η παχυσαρκία, από γενετικής πλευράς, απαντάται με τρεις διακριτές μορφές: τη μονογονιδιακή, τη συνδρομική και την πολυγονιδιακή παχυσαρκία[9].

ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΗ, ΜΗ ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

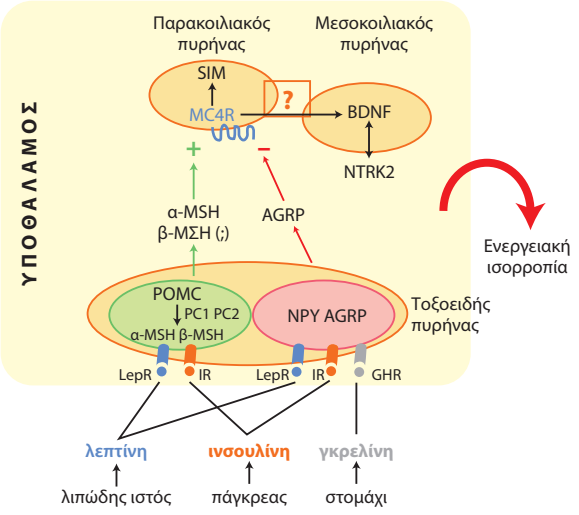
Τα τελευταία 15-20 χρόνια, αρκετές μεταλλάξεις γονιδίων έχουν αποδειχθεί ότι προκαλούν παχυσαρκία, τα οποία κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο ή επικρατούντα τρόπο. Περισσότερες από 200 μεταλλάξεις σε γονίδια έχουν βρεθεί ότι συνδέονται με παχυσαρκία[17]. Αξιοσημείωτο είναι ότι όλες αυτές οι μεταλλάξεις εντοπίζονται σε μόνο δέκα γονίδια[18]. Ωστόσο, οι μεταλλάξεις αυτές είναι σπάνιες και οδηγούν σε σοβαρού τύπου παχυσαρκία με πρώιμη έναρξη και με ενδοκρινικές διαταραχές[19]. Υπάρχουν οκτώ καλά μελετημένα γονίδια στη μονογονιδιακή, μη συνδρομική μορφή παχυσαρκίας, των οποίων οι μεταλλάξεις μπορούν να εξηγήσουν μέχρι το 10% των περιπτώσεων σοβαρού τύπου παχυσαρκίας με πρώιμη έναρξη. Τα εμπλεκόμενα γονίδια αφορούν:

- τη λεπτίνη (Leptin, LEP)
- τον υποδοχέα της λεπτίνης (Leptin receptor, LEPR)
- την προ-οπιομελανοκορτίνη (Pro-opiomelanocortin, POMC),
- την κονβερτάση 1 της προ-ορμόνης (Proconvertase 1, PCSK1)

- τον υποδοχέα 4 της μελανοκορτίνης (Melanocortin-4 receptor, MC4R)
- τον εγκεφαλικά προερχόμενο νευροτρόφο παράγοντα (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)
- τον νευροτροφικό υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης τύπου 2 (Neurotrophic tyrosine kynase receptor type 2, NTRK2)
- το γονίδιο SIM1 (single-minded homolog 1)[19,20].

Όλα αυτά τα γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες που παίζουν κεντρικό ρόλο στη σηματοδότηση του μονοπατιού της λεπτίνης-μελανοκορτίνης στον υποθαλάμο, επηρεάζοντας τη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου και την πρόσληψη τροφής[19]. Η μεταφορά των σημάτων από τους περιφερειακούς ιστούς στον υποθάλαμο είναι θεμελιώδης για την ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης. Διακριτοί νευρώνες μεταδίδουν τη σηματοδότηση διαφόρων μορίων με σκοπό τον έλεγχο της πρόσληψης τροφής και τον κορεσμό. Οι νευρώνες POMC του τοξοειδή πυρήνα ενεργοποιούνται από τη λεπτίνη και την ινσουλίνη και παράγουν α-MSH (α-melanocyte-stimulating hormone), η οποία στη συνέχεια ενεργοποιεί τον υποδοχέα MC4R στον παρακοιλιακό πυρήνα, προκαλώντας κορεσμό. Ο ρόλος των μορίων SIM1, BDNF και NTRK2 τελεί υπό διερεύνηση. Σε αντίθεση, οι νευρώνες που εκφράζουν το νευροπεπτίδιο Y (NPY) και την πρωτεΐνη agouti-related (AGRP) παράγουν μόρια, τα οποία δρουν ως αναστολείς της σηματοδότησης του MC4R. Δυσλειτουργία σε αυτά τα μονοπάτια θα διαταράξει την ενεργειακή ομοιόσταση[17] (Εικ. 1).

Αυτή η οδός ενεργοποιείται όταν η λεπτίνη, που εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό, συνδέεται με τον υποδοχέα της, που εντοπίζεται στους επιφανειακούς νευρώνες του τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου[21]. Στη συνέχεια το σήμα που ρυθμίζει το αίσθημα κορεσμού και το ενεργειακό ισοζύγιο μεταδίδεται μέσω των νευρώνων POMC/CART και του συστήματος της μελανοκορτίνης[19]. Ενώ οι νευρώνες POMC/CART συνθέτουν ανορεξιογόνα πεπτίδια, την ορμόνη α-MSH, μια ξεχωριστή ομάδα νευρώνων, συνθέτουν ορεξιογόνα πεπτίδια, το νευροπεπτίδιο Y (NPY) και την πρωτεΐνη agouti-related (AGRP), τα οποία δρουν ως αναστολείς των MC3 και MC4 υποδοχέων της μελανοκορτίνης 3 και 4 (MC3R και MC4R)[22]. Η POMC υφίσταται πρωτεολυτική διάσπαση από τα PCSK ένζυμα. Στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, το ένζυμο PCSK1, προκαλεί την παραγωγή της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) και β-λιποτροπίνης (β-LPH),



Εικ. 1. Μονοπάτι λεπτίνης-μελανοκορτίνης.
(LepR= Leptin receptor, IR= Insulin receptor, GHR= Ghrelin receptor, POMC= Pro-opiomelanocortin, PC1= Proprotein convertase 1, PC2= Proprotein convertase 2, α-MSH= α-Melanocyte-stimulating hormone, β-MSH= β-Melanocyte-stimulating hormone, NPY= Neuropeptide Y, AGRP= Agouti-related protein, MC4R= Melanocortin-4 receptor, SIM= Single-minded homolog, BDNF= Brain-derived neurotrophic factor, NTRK2= Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2.

ενώ η συνδυασμένη παρουσία των PCSK1 και PCSK2 στον υποθάλαμο ελέγχει την παραγωγή των α-, β-, γ-MSH και β-ενδορφινών[19].

Και άλλα, όμως, γονίδια που προκαλούν μονογονιδιακή παχυσαρκία, εμπλέκονται στο μονοπάτι λεπτίνης-μελανοκορτίνης. Συγκεκριμένα, το γονίδιο SIM, που εκφράζεται στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, κατέχει ένα ρόλο στο μονοπάτι σηματοδότησης της μελανοκορτίνης και φαίνεται να ρυθμίζει τη σίτιση και όχι τη δαπάνη ενέργειας[17]. Επίσης, τα γονίδια BDNF και ο NTRK2, που εκφράζονται και τα δύο στο μεσοκοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, θεωρείται ότι παίζουν ρόλο στην καθοδική πορεία της σηματοδότησης του MC4R[23]. Η μειωμένη έκφραση του γονίδιου BDNF βρέθηκε ότι ρυθμίζει τη διατροφική συμπεριφορά ενός ατόμου[24], ενώ μεταλλάξεις στο γονίδιο NTRK2 φαίνεται να προκαλούν εξασθένηση της διεργασίας της σηματοδότησης του υποθαλάμου[25].

ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η συνδρομική μορφή παχυσαρκίας χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη παχύσαρκου φαινοτύπου και

Πίνακας 1. Συνδρομικές μορφές παχυσαρκίας

Σύνδρομο	Γονίδιο	Τρόπος κληρονόμησης	Κλινικά χαρακτηριστικά	Φαινότυπος παχυσαρκίας
Prader-Willi	Αρκετά γονίδια στο χρωμόσωμα 15 (SNORD116 cluster, OCA2)	Μη κληρονομήσιμος. Αποτέλεσμα διαγραφής στο πατρικό χρωμόσωμα 15 ή μητρικής μονογονεϊκής δισωμίας	Υποτονία, αναπτυξιακή καθυστέρηση, νοητική αναπηρία, υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός, κοντό ανάστημα, μικρά χέρια και πόδια	Κεντρική παχυσαρκία
Bardet-Biedl	BBS1 BBS10	Αυτοσωμικός υπολειπόμενος	Δυστροφία του αμφιβληστροειδούς, νοητική αναπηρία, πολυδακτηλία, υπογοναδισμός, νεφρική ανεπάρκεια	Προοδευτική παιδική παχυσαρκία
Alström	ALMS1	Αυτοσωμικός υπολειπόμενος	Δυστροφία αμφιβληστροειδούς, νευροαισθητηριακή κώφωση, διατατική μυοκαρδιοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης και κοντό ανάστημα	Ήπια παχυσαρκία κορμού
WAGR	BDNF PAX6 WT1	Μη κληρονομήσιμος. Αποτέλεσμα χρωμοσωμικής διαγραφής	Όγκος Wilm's, ανιριδία, ανωμαλίες ουροποιογεννητικού και νοητική αναπηρία	Παχυσαρκία
Cohen	VPS13B	Αυτοσωμικός υπολειπόμενος	Μικροκεφαλία, χαρακτηριστικό προσωπείο, υποτονία, οφθαλμοπάθεια, αναπτυξιακή καθυστέρηση	Ήπια παχυσαρκία κορμού

συνοδών κλινικών ανωμαλιών, όπως πνευματική καθυστέρηση, διαταραχές στην ανάπτυξη διαφόρων οργάνων και δυσμορφικά χαρακτηριστικά[26]. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί πάνω από 30 σύνδρομα που συνδέονται με την παχυσαρκία[17]. Οι επιστήμονες έχουν αρχίσει να προσδιορίζουν τη γενετική βάση μερικών από αυτά τα σύνδρομα, διαλευκαίνοντας έτσι την παθογένεση του χρόνιου θετικού ισοζυγίου ενέργειας. Η γενετική βάση αυτών των διαταραχών είναι εξαιρετικά ετερογενής. Στις πιο κοινές μορφές συνδρομικής παχυσαρκίας πρώιμης έναρξης, για την οποία η γενετική βάση έχει μερικώς κατανοηθεί, περιλαμβάνονται τα σύνδρομα WAGR, Prader-Willi, Bardet-Bield, Alström και Cohen[9] (Πίν. 1).

ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΗ Ή ΚΟΙΝΗ ΜΟΡΦΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Αποτελεί την πιο συχνή μορφή παχυσαρκίας που συναντούμε στην πλειοψηφία των παχύσαρκων παιδιών και ενηλίκων. Προκύπτει όταν ένα συγκεκριμένο γενετικό προφίλ υποβληθεί σε περιβαλλοντικές συνθήκες που ευνοούν την κατανάλωση τροφής σε βάρος της κατανάλωσης ενέργειας. Οι γενετικοί και μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στη ρύθμιση του σωματικού βάρους είναι πολύπλοκοι. Στην πολυγονιδιακή μορφή παχυσαρκίας, το γενετικό υπόβαθρο περιλαμβάνει πολυμορφισμούς γονιδίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία και μπορούν να ποικίλλουν σημαντικά ή όχι μεταξύ των παχύσαρκων ατόμων[27]. Για το λόγο αυτό, η μελέτη αυτής της μορφής παχυσαρκίας είναι πιο πολύπλοκη. Παρόλα αυτά, νεότερες τεχνικές διευκολύνουν την μελέτη, επιτρέποντας την ανάλυση πολλών γονιδιακών τόπων ταυτόχρονα.

Η μελέτη της κοινής παχυσαρκίας βασίζεται στην ανάλυση γονιδιακών παραλλαγών του γενωμικού DNA (απλός νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός: SNP, επανάληψη βάσεων ή μικροδορυφόρων) που βρίσκονται μέσα ή κοντά σε υποψήφια γονίδια. Σε αντίθεση με τη μονογονιδιακή παχυσαρκία, στη πολυγονιδιακή μορφή κάθε πολυμορφισμός μπορεί να οδηγήσει σε μια γενετική παραλλαγή που προσδίδει ευαισθησία στην παχυσαρκία. Για να καθοριστεί, όμως, ένας παχύσαρκος φαινότυπος απαιτούνται επιπλέον η παρουσία και άλλων γονιδιακών παραλλαγών και η ύπαρξη ενός παχυσαρκογενούς περιβάλλοντος[28].

Οι τύποι μελετών που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση και την ανάλυση των υποψήφιων γονιδίων που εμπλέκονται στη ρύθμιση του σωματικού βάρους είναι: οι μελέτες σύνδεσης (linkage studies), οι μελέτες υποψήφιων γονιδίων (candidate gene association studies) και οι μελέτες σάρω-

σης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAs: genome wide association studies). Στόχος τους είναι να διαπιστωθεί αν όντως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ μιας γενετικής παραλλαγής και ενός χαρακτηριστικού που σχετίζεται με την παχυσαρκία. Μέχρι τώρα, οι μελέτες GWAs έχουν αναγνωρίσει περισσότερες από 52 γονιδιακές θέσεις που συνδέονται με γνωρίσματα της παχυσαρκίας.

Οι τελευταίες εξελίξεις στην τεχνολογία έχουν εισάγει μια νέα τεχνική που έχει ήδη φέρει επανάσταση στον τομέα της μοριακής βιολογίας. Πρόκειται για την τεχνολογία NGS (Next Generation Sequencing, αλληλούχιση επόμενης γενιάς) που επιτρέπει την αλληλούχιση ολόκληρου του γενώματος ή εξωνίων ή πολλαπλών γονιδίων ταυτόχρονα[29]. Η NGS υπόσχεται να αλλάξει το τοπίο του γενετικού ελέγχου με καινοτόμες, οικονομικά αποδοτικές μεθόδους για την ανίχνευση, ευαίσθητων για την παχυσαρκία, πολλαπλών γονιδίων. Έως σήμερα, λίγες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει την τεχνολογία NGS για να διερευνήσουν την παχυσαρκία. Η πλειοψηφία των πληροφοριών που έχουμε προέρχονται από μελέτες GWAs, για το λόγο αυτό περιγράφονται εκτενέστερα παρακάτω[9].

ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΑΡΩΣΗΣ ΟΛΟΚΛΗΡΟΥ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ (GWAS: GENOME WIDE ASSOCIATION STUDIES)

Η συγκεκριμένη μέθοδος αποτελεί την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη στρατηγική αφού επιτρέπει στους γενετιστές να ανιχνεύσουν πολλαπλούς πολυμορφισμούς (περίπου 0,1-5 εκατομμύρια πολυμορφισμούς) κατά μήκος του ολόκληρου του γενώματος και μπορούν να αναγνωρίσουν, χρησιμοποιώντας μεθόδους στατιστικής ανάλυσης, θέσεις που συνδέονται με συγκεκριμένο φαινότυπο. Από το 2005 που ξεκίνησαν οι μελέτες σάρωσης, έχουν υπάρξει πέντε κύματα GWAs σημαντικές για το ΔΜΣ. Η πρώτη γονιδιακή θέση που αναγνωρίστηκε με τις μελέτες σάρωσης ήταν στο γονίδιο FTO (Fat mass and Obesity associated gene), μια ανακάλυψη που αποτέλεσε σταθμό για την διερεύνηση της γενετικής προδιάθεσης της παχυσαρκίας. Σε έρευνα ανακαλύφθηκε ότι ο πολυμορφισμός rs9999609 του γονιδίου FTO σχετίζεται με στατιστική αύξηση του βάρους[30]. Η λειτουργία του φαίνεται να σχετίζεται με τον έλεγχο της όρεξης με μηχανισμούς που δεν έχουν εξακριβωθεί και σχετίζεται άμεσα και με την παιδική παχυσαρκία. Μέχρι σήμερα πάνω από 50 γονιδιακές θέσεις έχουν αναγνωριστεί για την παχυσαρκία και συνδέονται με τουλάχιστον ένα χαρακτηριστικό της[6,31,32].

Τα πέντε κύματα GWAs:

Έπειτα από την ανακάλυψη του FTO (πρώτο κύμα GWAs), οι ερευνητές ενίσχυσαν τις μελέτες GWAs, αυξάνοντας τον αριθμό του δείγματός τους με σκοπό να αυξηθεί η στατιστική ισχύς των μελετών και αποκαλυφθούν και άλλες γονιδιακές θέσεις σχετιζόμενες με την παχυσαρκία. Έτσι ιδρύθηκε η ομάδα GIANT (Genetic Investigation of Anthropometric Traits), που αποτελείται από ερευνητικές ομάδες της Ευρώπης και της Αμερικής και έχουν ως σκοπό τον εντοπισμό περιοχών του γενώματος που σχετίζονται με ανθρωπομετρικούς δείκτες. Το 2008 δημοσιεύτηκε μια μετα-ανάλυση που μελέτησε το ΔΜΣ σε 16.876 Καυκάσιους από επτά μελέτες GWAs[33]. Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε τη στενή συσχέτιση της παχυσαρκίας με πολυμορφισμούς του FTO γονιδίου και αναγνώρισε νέες γονιδιακές θέσεις κοντά στο γονίδιο MC4R. Το γονίδιο MC4R ήταν το δεύτερο σε βαθμό σημαντικότητας που σχετιζόταν με την παχυσαρκία[33,34]. Ο πολυμορφισμός rs 17782313 κοντά στο γονίδιο MC4R έχει σχετιστεί με την παχυσαρκία και σε παιδιά και σε ενήλικες[33].

Στο τρίτο κύμα ανακαλύψεων, πραγματοποιήθηκε από την ομάδα GIANT μια μετα-ανάλυση για το ΔΜΣ, που περιλάμβανε μελέτες GWAs και συνολικό δείγμα 59.082 Καυκάσιους[35]. Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε την συσχέτιση των γονιδίων FTO και MC4R με την παχυσαρκία και αναγνώρισε έξι νέα γονίδια: MTCH2, GNPDA2, KCTD15, SH2B1, NEGR1 και TMEM18.

Στο τέταρτο κύμα ανακαλύψεων, η ομάδα GIANT, επέκτεινε τις μελέτες GWAs και συγκέντρωσε δείγμα 249.796 Ευρωπαίων και κατέληξε να αναγνωρίσει 18 γονιδιακές θέσεις σχετιζόμενες με παχυσαρκία κοντά ή στα εξής γονίδια: PRKD1, SLC39A8, GPRC5B, MAP2K5, QPCTL, RBJ, LRRN6C, FLJ35779, CADM2, TMEM160, FANCL, LRP1B, TNNI3 K, MTIF3, TFAP2B, ZNF608, NRXN3, RPL27A, PTBP2 και NUDT3[36].

Στο πέμπτο και πιο πρόσφατο κύμα ανακαλύψεων, η ομάδα GIANT, πραγματοποίησε μετα-ανάλυση σε μελέτες GWAs με συνολικό δείγμα 249.796 Ευρωπαίων, και κατέληξε, εκτός του να αναγνωρίσει τις προαναφερθείσες γονιδιακές θέσεις σχετιζόμενες με παχυσαρκία, και σε επτά νέες στα γονί-

δια: *ZZZ3, RPTOR, ADCY9, GNAT2, MRPS33P4, HS6ST3 και HNF4G*[37].

ΤΟ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΓΕΝΕΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

Είναι βέβαιο ότι η γενετική από μόνη της δεν μπορεί να εξηγήσει την πρόσφατη επιδημία της παχυσαρκίας. Η άλλη συνιστώσα που θα πρέπει να εξετάσουμε είναι το "παχυσαρκογενές" περιβάλλον που ζει και εκτίθεται ο σύγχρονος άνθρωπος. Βασικά χαρακτηριστικά του αποτελούν η αυξημένη ευκαιρία για κατανάλωση ενεργειακά πυκνών τροφίμων, χαμηλού κόστους και η μειωμένη δυνατότητα για σωματική δραστηριότητα. Για την επιδημία της παχυσαρκίας κυρίως ευθύνεται η πρόσβαση στα ενεργειακά πυκνά τρόφιμα. Η αυξημένη κατανάλωση σιροπιού καλαμποκιού υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη (high-fructose corn syrup, HFCS) είναι ένας δυνητικός, ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας[38]. Αναψυκτικά και χυμοί αρωματισμένα με αυτόν τον τύπο του γλυκαντικού περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις φρουκτόζης και ελάχιστες άλλων θρεπτικών συστατικών. Η φρουκτόζη έχει συνδεθεί με κεντρική παχυσαρκία και με υπερλιπιδαιμία[39,40]. Η υψηλή πρόσληψη φρουκτόζης για 6 εβδομάδες έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων του ορού κατά 32%, σε σύγκριση με μια παρόμοια ισοθερμιδική διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε γλυκόζη[41]. Ανάλυση από τη βάση δεδομένων του Εθνικού Συστήματος Υγείας και Διατροφής των Η.Π.Α (NHANES) έδειξαν ότι η μέση εκτιμώμενη ημερήσια πρόσληψη φρουκτόζης είχε αυξηθεί από 37g (περίπου 8% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων) το 1977 σε 55g (περίπου 10% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων) το 1994[42].

Εκτός από το HFCS, στα ενεργειακά πυκνά τρόφιμα ανήκει και το γρήγορο φαγητό (fast food). Το συγκεκριμένο φαγητό περιέχει μεγάλη ποσότητα βιομηχανικών trans-λιπαρών οξέων (trans-fatty acids, TFAs). Τα TFAs έχουν καλύτερη γεύση και μεγαλύτερη διάρκεια ζωής σε σύγκριση με άλλους τύπους λιπαρών[43-46]. Μια μέση ημερήσια πρόσληψη 5g TFAs εκτιμάται ότι αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής νόσου έως 25%[47-50]. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Φινλανδία (σε 21.930 άνδρες) παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης TFAs και του κινδύνου θανάτου από καρδιακή νόσο[51]. Κατά συνέπεια, έχει ασκηθεί σημαντική πίεση για την απομάκρυνση ή τη μείωση των HFCS και TFAs από τα αναψυκτικά και το fast food.

Το άλλο βασικό στοιχείο του παχυσαρκογενούς περιβάλλοντος είναι η μειωμένη σωματική δραστηριότητα. Μελέτη συνέκρινε τα αυτο-αναφερόμενα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας και την αλλαγή του σωματικού βάρους έπειτα από 10 χρόνια[52]. Τα άτομα που ανέφεραν χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας κατά την επανεξέταση (σε 10 έτη) ήταν πιο πιθανό να παρουσιάζουν μια σημαντική αύξηση του σωματικού τους βάρους (> 13 kg) σε σχέση με τα άτομα που ανέφεραν μεσαία ή υψηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας[52]. Στο πλαίσιο μελέτης μετρήθηκε η εικοτετράωρη ενεργειακή δαπάνη και η επακόλουθη αύξηση του σωματικού βάρους σε 95 ενήλικες. Άτομα με χαμηλή εικοτετράωρη κατανάλωση ενέργειας (200 kcal κάτω από τις προβλεπόμενες τιμές) είχαν 4 φορές περισσότερες πιθανότητες να κερδίσουν σημαντικό βάρος (> 7,5 kg) σε σχέση με τα άτομα με υψηλή εικοτετράωρη ενεργειακή δαπάνη (200 kcal πάνω από τις προβλεπόμενες τιμές) σε μια περίοδο 2 ετών[53].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο ρόλος των γονιδίων είναι καθοριστικός για την εμφάνιση ή όχι ενός παχύσαρκου φαινοτύπου. Από μόνη της η γενετική ερμηνεία δεν αρκεί για να αιτιολογήσει την παγκόσμια εξάπλωση της παχυσαρκίας. Ο συνδυασμός ενός παχυσαρκογενούς περιβάλλοντος με την γενετική προδιάθεση είναι δυνατό να αποτελεί τη βάση της ερμηνείας του φαινομένου.

ABSTRACT

***Zorba A, Makedou K, Argirou A.* Obesity: A multifactorial disease.** *Hell Iatr 2016; 82: 15-22.*

Obesity is a multifactorial disease and is now considered as the most common chronic disease of metabolism. Genetic and environmental factors are responsible for the appearance of obesity. Large population studies have demonstrated the role of specific gene polymorphism in the onset of obesity. For an obese phenotype the existence of an obesogenic environment is required.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i - xii, 1-253.

2. WHO¦ Obesity and overweight. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
3. *Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH*. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320 (7244): 1240-3.
4. WHO ¦ Mean body mass index trends (age-standardized estimate) Data by country. http://apps.who.int/gho/data/node.main.A904?lang=en.
5. *Tambalis KD, Panagiotakos DB, Kavouras SA, et al*. Eleven-year prevalence trends of obesity in Greek children: first evidence that prevalence of obesity is leveling off. Obesity (Silver Spring) 2010; 18(1): 161-6.
6. *Xia Q, Grant SFA*. The genetics of human obesity. Ann N Y Acad Sci 2013; 1281: 178-90.
7. *Feinleib M, Garrison RJ, Fabsitz R, et al*. The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results. Am J Epidemiol 1977; 106(4): 284-5.
8. *Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z*. A twin study of human obesity. JAMA 1986; 256(1): 51-4.
9. *Albuquerque D, Stice E, Rodríguez-López R, Manco L, Nóbrega C*. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. Mol Genet Genomics 2015; 290(4): 1191-221.
10. *Stunkard AJ, S rensen TI, Hanis C, et al*. An adoption study of human obesity. N Engl J Med 1986; 314(4): 193-8.
11. *Silventoinen K, Rokholm B, Kaprio J, Sørensen TIA*. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. Int J Obes (Lond) 2010; 34(1): 29-40.
12. *Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH*. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. N Engl J Med 1997; 337(13): 869-73.
13. *Danielzik S, Langnäse K, Mast M, Spethmann C, Müller MJ*. Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5-7 year old children. Eur J Nutr 2002; 41(3): 132-8.
14. *Magnusson PKE, Rasmussen F*. Familial resemblance of body mass index and familial risk of high and low body mass index. A study of young men in Sweden. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26(9): 1225-31.
15. *Mamun AA, O'Callaghan M, Callaway L, Williams G, Najman J, Lawlor DA*. Associations of gestational weight gain with offspring body mass index and blood pressure at 21 years of age: evidence from a birth cohort study. Circulation 2009; 119(13): 1720-7.
16. *Locke A, Kahali B, Berndt S, Justice A, Pers T*. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature 2015; 518(7538): 197-206.
17. *Mutch DM, Clément K.* Unraveling the genetics of human obesity. PLoS Genet 2006; 2(12): e188.
18. *Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, et al*. The human obesity gene map: the 2005 update. Obesity (Silver Spring) 2006; 14(4): 529-644.
19. *González-Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, Padilla López CA, García García I*. Monogenic human obesity: role of the leptin-melanocortin system in the regulation of food intake and body weight in humans. An Sist Sanit Navar 2012; 35(2): 285-93.
20. *Farooqi IS, O'Rahilly S*. Monogenic obesity in humans. Annu Rev Med 2005; 56: 443-58.
21. *Dubern B, Clement K*. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. Biochimie 2012; 94(10): 2111-5.
22. *Harrold JA, Williams G*. Melanocortin-4 receptors, beta-MSH and leptin: key elements in the satiety pathway. Peptides 2006; 27(2): 365-71.
23. *Xu B, Goulding EH, Zang K, et al.* Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. Nat Neurosci 2003; 6(7): 736-42.
24. *Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF*. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. EMBO J 2000; 19(6): 1290-1300.
25. *Gray J, Yeo G, Hung C, et al*. Functional characterization of human NTRK2 mutations identified in patients with severe early-onset obesity. Int J Obes (Lond) 2007; 31(2): 359-64.
26. *Yamada Y, Kato K, Kameyama T, et al*. Genetic factors for obesity. Int J Mol Med 2006; 18(5): 843-51.
27. *Hinney A, Vogel CIG, Hebebrand J*. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. Eur Child Adolesc Psychiatry 2010; 19(3): 297-310.
28. *Razquin C, Marti A, Martinez JA*. Evidences on three relevant obesogenes: MC4R, FTO and PPARγ. Approaches for personalized nutrition. Mol Nutr Food Res 2011; 55(1): 136-49.
29. *Marian AJ.* Molecular genetic studies of complex phenotypes. Transl Res 2012; 159(2): 64-79.
30. *Dina C, Meyre D, Gallina S, et al*. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. Nat Genet 2007; 39(6): 724-6.
31. *Loos RJF*. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012; 26(2): 211-226.
32. *Sandholt CH, Hansen T, Pedersen O*. Beyond the fourth wave of genome-wide obesity association studies. Nutr Diabetes 2012; 2: 37.
33. *Loos RJF, Lindgren CM, Li S, et al*. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. Nat Genet 2008; 40(6): 768-75.
34. *Chambers JC, Elliott P, Zabaneh D, et al.* Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance. Nat Genet 2008; 40(6): 716-18.
35. *Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJF, et al*. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. Nat Genet 2009; 41(1): 25-34.
36. *Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et a*l. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. Nat Genet 2010; 42(11): 937-48.
37. *Berndt SI, Gustafsson S, Mägi R, et al*. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. Nat Genet 2013; 45(5): 501-12.
38. *Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM*. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the

epidemic of obesity. Am J Clin Nutr 2004; 79(4): 537-43.

39. *Bantle JP*. Dietary fructose and metabolic syndrome and diabetes. J Nutr 2009; 139(6): 1263-8.

40. *Choi HK, Curhan G*. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. BMJ 2008; 336(7639): 309-12.

41. *Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A*. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. Am J Clin Nutr 2000; 72(5): 1128-34.

42. *Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM*. Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Medscape J Med 2008; 10(7): 160.

43. *Stender S, Astrup A, Dyerberg J*. Ruminant and industrially produced trans fatty acids: health aspects. Food Nutr Res 2008; 52.

44. *Stender S, Dyerberg J*. Influence of trans fatty acids on health. Ann Nutr Metab 2004; 48(2): 61-6.

45. *Stender S, Dyerberg J, Astrup A*. High levels of industrially produced trans fat in popular fast foods. N Engl J Med 2006; 354(15): 1650-2.

46. *Stender S, Dyerberg J, Astrup A*. Fast food: unfriendly and unhealthy. Int J Obes (Lond) 2007; 31(6): 887-90.

47. *Dansinger M*. Ban trans fats in 2007. MedGenMed 2006; 8(4): 58.

48. *Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, et al*. Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. Lancet (London, England) 1993; 341(8845): 581-5.

49. *Mozaffarian D, Abdollahi M, Campos H, Houshiarrad A, Willett WC*. Consumption of trans fats and estimated effects on coronary heart disease in Iran. Eur J Clin Nutr 2007; 61(8): 1004-10.

50. *Mozaffarian D, Willett WC*. Trans fatty acids and cardiovascular risk: a unique cardiometabolic imprint? Curr Atheroscler Rep 2007; 9(6): 486-93.

51. *Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, et al.* Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. Am J Epidemiol 1997; 145(10): 876-87.

52. *Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Kahn HS, Byers T*. Recreational physical activity and ten-year weight change in a US national cohort. Int J Obes Relat Metab Disord 1993; 17(5): 279-86.

53. *Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, et al*. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. N Engl J Med 1988; 318(8): 467-72.

Αλληλογραφία:
Αρετή Ζορμπά
Τηλ: 6934 221771
e-mail: aezormpa@gmail.com

Corresponding author:
Areti Zormpa
Tel.: 6934 221771
e-mail: aezormpa@gmail.com
Greece

Ελληνική Ιατρική 2016, 82, 3-4: 23-29

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

Συγγενείς ενδοκοιλιακές κήλες

Ι. Πατουλιάς[1], Δ. Πατουλιάς[1], Ο. Μαγκώνη[2], Μ. Καλογήρου[1], Κ. Φαρμάκης[1]

[1] Α΄ Κλινική Χειρουργικής Παίδων Α.Π.Θ.
[2] Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς»

Περίληψη. Κάθε ενδοκοιλιακή ή εσωτερική κήλη χαρακτηρίζεται από την πρόπτωση ενδοπεριτοναϊκού σπλάχνου –ενός ή περισσότερων - μέσα σε συγγενή ή επίκτητη κοιλότητα η οποία σχηματίζεται από πτυχές και από ανακάμψεις του περιτοναίου ή ακόμη και από χάσματα του μεσεντερίου και του επιπλόου. Πρόκειται για σπανιότατες κήλες καθώς η συχνότητα τους –με βάση νεκροτομικά ευρήματα –κυμαίνεται από 0,2-2% με την πλειονότητα από αυτές να παραμένουν ασυμπτωματικές σε όλη τη ζωή. Από το σύνολο των εντερικών αποφράξεων της παιδικής ηλικίας το 0,5-5,8% οφείλεται σε εσωτερική κήλη. Η παραδωδεκαδακτυλική και η μεσεντερική εσωτερική κήλη αποτελούν τους τύπους που εκδηλώνονται συχνότερα κατά την παιδική ηλικία. Το 85% των νεογνών και των βρεφών με περίσφιξη εσωτερικής κοιλιοκήλης αφορά συγγενή μεσεντερική κήλη ενώ στο 82% των παιδιών μεγαλύτερης ηλικίας πρόκειται για παραδωδεκαδακτυλική κήλη. Στην παρούσα ανασκοπική μελέτη επιχειρείται με διεξοδικότητα η παράθεση των βιβλιογραφικών δεδομένων των εσωτερικών κοιλιοκηλών συγγενούς αιτιολογίας, με έμφαση στην πρώιμη διαγνωστική τεκμηρίωση και την εγχειρητική στρατηγική.
Ελλην Ιατρ 2016, 82: 23 - 29.

ΓΕΝΙΚΑ

Ως ενδοκοιλιακή ή εσωτερική κήλη (ΕΚ) χαρακτηρίζεται η πρόπτωση ενδοπεριτοναϊκού σπλάχνου –ενός ή περισσότερων– μέσα σε συγγενή ή επίκτητη κοιλότητα η οποία σχηματίζεται από πτυχές και από ανακάμψεις του περιτοναίου ή ακόμη και από χάσματα του μεσεντερίου και του επιπλόου. Τα χάσματα αυτά μπορεί να είναι επίκτητα και να προκύψουν μετά από εντεροαναστομώσεις, όταν δεν αποκατασταθεί επιτυχώς το μεσεντερικό έλλειμμα. Τα χάσματα μπορεί να αφορούν επίσης φυσιολογικά ανοίγματα με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα το τρήμα του Winslow. Τα υπόλοιπα χάσματα είναι το παραδωδεκαδακτυλικό, το διαμεσεντερικό, το περιτυφλικό, το διασιγμοειδικό και τέλος το πυελικό ή παρακυστικό.

Στον πίνακα 1 παρατίθεται η ταξινόμηση των ΕΚ από τον Ghahremani[1] και τον Welch[2].

Πρόκειται για σπανιότατες κήλες καθώς η συχνότητα τους – με βάση νεκροτομικά ευρήματα –

Πίνακας 1. Οι συχνότερες μορφές εσωτερικών κοιλιοκηλών με την αντίστοιχη συχνότητα εμφάνισης

Τύπος	Συχνότητα επί τοις % (Ghahremani)	Συχνότητα επί τοις % (Welch)
Παραδωδεκαδακτυλική (ΑΡ ή ΔΕ)	50-55	53
Δια του τρήματος Winslow	6-10	8
Διαμεσεντερική	8-10	8
Μεσοεπιπλοική	3	1-4
Περιτυφλική	10-15	13
Διασιγμοειδική-μεσοσιγμοειδική	5-7	6
Πυελική (πρόσθια της ουροδόχου κύστης, διά του πλατέως συνδέσμου)	6	10-11

κυμαίνεται από 0,2-2%, με την πλειονότητα από αυτές να παραμένουν ασυμπτωματικές σε όλη τη ζωή[3]. Από το σύνολο των εντερικών αποφράξεων της παιδικής ηλικίας το 0,5-5,8% οφείλεται σε ΕΚ[2,4]. Η παραδωδεκαδακτυλική και η μεσεντερική κήλη είναι οι τύποι που εκδηλώνονται συχνότερα κατά την παιδική ηλικία[5]. Στο 85% των νεογνών και των βρεφών με περίσφιξη ΕΚ πρόκειται για συγγενή μεσεντερική κήλη ενώ στο 82% των παιδιών μεγαλύτερης ηλικίας πρόκειται για παραδωδεκαδακτυλική κήλη[5].

Η ΕΚ μπορεί να διαδράμει ασυμπτωματικά εφόσον το προσπίπτον περιεχόμενο – συνήθως έλικα λεπτού εντέρου – ανατάσσεται ευχερώς μέχρι την ενδεχόμενη εκδήλωση επείγουσας συμπτωματολογίας. Η οξεία και βαρύτατη εκδήλωση συνήθως οφείλεται σε περίσφιξη τύπου κλειστής έλικας ελίκων λεπτού εντέρου (closedloopobstruction). Αυτή όμως η κλασική αναφορά δεν ισχύει απόλυτα διότι σε πολλές περιπτώσεις οι μικροί ασθενείς παραπονούνται για ακαθόριστα ενοχλήματα όπως επιγαστραλγία, περιομφαλικό άλγος ή μετεωρισμό[4,6].

ΚΗΛΗ ΔΙΑ ΤΟΥ ΤΡΗΜΑΤΟΣ WINSLOW

Αποτελεί το 8% του συνόλου των ΕΚ της παιδικής ηλικίας. Το τρήμα του Winsloweίναι σχισμοειδές άνοιγμα μήκους μέχρι 3 εκατοστά, αποτελώντας την πύλη εισόδου στον ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο. Αφορίζεται μπροστά από τον ηπατοδωδεκαδακτυλικό σύνδεσμο, πίσω από την κάτω κοίλη φλέβα, πάνω από τον τετράπλευρο λοβό του ήπατος και τη πυλαία φλέβα και κάτω από τη 1η μοίρα του δωδεκαδακτύλου. Το προσπίπτον περιεχόμενο στο 60-70% των περιπτώσεων είναι έλικα λεπτού εντέρου. Στο υπόλοιπο 30% μπορεί να προσπέσει ο τελικός ειλεός, το τυφλό ή το ανιόν κόλον ενώ ακόμη πιο σπάνια το επίπλουν, το εγκάρσιο κόλον και η χοληδόχος κύστη[1,7]. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι το ευρύ χάσμα του τρήματος, το επίμηκες μεσεντέριο που επιτρέπει μεγάλο εύρος κινήσεων του λεπτού εντέρου και τέλος το κινητό τυφλό και ανιόν κόλο. Η κλινική εκδήλωση χαρακτηρίζεται από την σημειολογία του αποφρακτικού ειλεού.

Στην απλή ακτινογραφία κοιλίας παρατηρείται συρροή ελίκων λεπτού εντέρου στην άνω κοιλία και προς την μέση γραμμή. Το τυφλό και το ανιόν κόλο μπορεί να απουσιάζουν από την τυπική τους θέση. Στο βαριούχο γεύμα μπορεί να αποδειχθεί η υψηλή εντερική απόφραξη και η απώθηση του στομάχου προς τα εμπρός και πλάγια αριστερά ενώ στον βαριούχο υποκλυσμό μπορεί να αναδειχθεί η απόφραξη στο ύψος της δεξιάς κολικής καμπής. Η αξονική τομογραφία κοιλίας με την χορήγηση σκιαγραφικού peros και ενδοφλέβια, αποτελεί την εξέταση εκλογής. Τα παθογνωμονικά ευρήματα είναι: α) η παρουσία ελίκων λεπτού εντέρου –τουλάχιστον 2– στην υφηπατική χώρα, β) η απουσία του τυφλού και του ανιόντος κόλου από την δεξιά και πλάγια κοιλία, γ) η παρουσία ελίκων λεπτού εντέρου εντός του ελάσσονα επιπλοικού θυλάκου και δ) η μετακίνηση της ρίζας του μεσεντερίου προς τα δεξιά ώστε να απεικονίζεται μεταξύ της κάτω κοίλης φλέβας και του στελέχους της πυλαίας φλέβας[7,8,9].

ΠΑΡΑΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΙΚΗ ΚΗΛΗ (ΠΔΚ)

Αποτελεί το 50-55% (ΜΟ 53%) του συνόλου των ΕΚ. Αποτελεί συνέπεια αποτυχίας συνένωσης του μεσεντερίου με το περίτονο πέταλο του περιτοναίου (τοιχωματικό περιτόναιο). Μπορεί να προκύψει λόγω εγκλωβισμού έλικας λεπτού εντέρου πίσω από το αναπτυσσόμενο κόλον. Υπό φυσιολογικές συνθήκες το μεσεντέριο στο ύψος του δωδεκαδακτύλου, καθηλώνεται στο τοιχωματικό περιτόναιο με 9 πτυχές από τις οποίες οι σημαντικότερες είναι οι 5: η άνω δωδεκαδακτυλική, η κάτωδωδεκαδακτυλική (fossa of Treitz), η παραδωδεκαδακτυλική (fossa of Landzert), η διαμεσοκολική (fossa of Broesike)και τέλος η ευρισκόμενη μεταξύ του μεσεντερίου και του τοιχωματικού περιτοναίου (mesenteric parietal fossa). Τα συχνότερα ευένδοτα σημεία είναι το δεξιό και το αριστερό παραδωδεκαδακτυλικό κόλπωμα και έτσι προκύπτουν η αριστερά (75%) και η δεξιά (25%) παραδωδεκαδακτυλική κήλη. Παρατηρούνται συχνότερα στα αγόρια έναντι των κοριτσιών με τριπλάσια επίπτωση[4,7]. Στον πίνακα 2 φαίνεται το ποσοστό ανεύρεσης σε νεκροτομικά ευρήματα κάθε μιας από τις 5 πτυχές[13,14].

Η δεξιά παραδωδεκαδακτυλική κήλη (ΔΠΚ) βρίσκεται στο κόλπωμα του Waldeyer, μπροστά από την άνω μεσεντέρια αρτηρία, πίσω από το εγκάρσιο κόλον και κάτω από την οριζόντια μοίρα του δωδεκαδακτύλου. Η ΔΠΚ συνυπάρχει πιο συχνά με nonrotationτης εγγύς μοίρας του μέσου εντέρου και φυσιολογική ή ατελής περιστροφή της άπω μοίρας του. Ανάλογα με την έκταση του mal-

Πίνακας 2. Συχνότητα ανεύρεσης των επί μέρους χασμάτων που ευθύνονται για την ανάπτυξη παραδωδεκαδακτυλικής κήλης με βάση νεκροτομικά ευρήματα

Α/α	Τύπος	Συχνότητα ανεύρεσης (επί τοις %)
1	άνω δωδεκαδακτυλική	50 ή στο 1% των νεκροτομηθέντων
2	κάτω δωδεκαδακτυλική	75 ή στο 2% των νεκροτομηθέντων
3	παραδωδεκαδακτυλική	2
4	διαμεσοκολική	1
5	μεταξύ του μεσεντερίου και του τοιχωματικού περιτοναίου	1

rotation η ΔΠΚ μπορεί να εντοπίζεται εντός του μεσοκόλου του ανιόντος κόλου και πίσω από τη δεξιά κολική αρτηρία. Στη μεσότητα του κηλικού σάκου και μπροστά από αυτόν βρίσκεται η άνω μεσεντέρια αρτηρία και η δεξιά κολική φλέβα[15].

Η αριστερά παραδωδεκαδακτυλική κήλη (ΑΠΚ) αναπτύσσεται δια του κολπώματος του Landzert, λόγω αποτυχίας συνένωσης της κάτω μοίρας του μεσοκόλου με το τοιχωματικό περιτόναιο. Ανατομικά αντιστοιχεί στο ύψος της δωδεκαδακτυλονηστιδικής καμπής. Εντοπίζεται πίσω από την άνω μεσεντέρια φλέβα και την αριστερά κολική αρτηρία και εκτείνεται πίσω από το αριστερό μεσόκολο- το οποίο έχει χάσμα πιθανόν συγγενούς προέλευσης - και κάτω από την οριζόντια μοίρα του δωδεκαδάκτυλου. Ο αυχένας του χάσματος σχηματίζεται από την κάτω μεσεντέρια φλέβα και από τις περιτοναϊκές προσφύσεις που κατευθύνονται προς το περίτονο πέταλο του οπισθοπεριτοναίου.

Η κλινική εικόνα με την οποία εκδηλώνονται τόσο η ΔΠΚ όσο η ΑΠΚ είναι η ίδια. Μπορεί να διαδράμουν ασυμπτωματικά, να προκαλούν σημειολογία ατελούς εντερικής απόφραξης ή να ευθύνονται για πρόκληση οξείας εντερικής απόφραξης. Επομένως, όταν ο εξετάζων βρίσκεται ενώπιον παιδιού με υποτροπιάζοντα επεισόδια ατελούς ή οξείας εντερικής απόφραξης, χωρίς να διαπιστώσει την ύπαρξη εξωτερικών ουλών ή εξωτερικής κήλης πρέπει να συμπεριλαμβάνει στο διαφορο-διαγνωστικό πλάνο την παρουσία ΕΚ. Σε αυτήν την κατεύθυνση μπορεί να βοηθήσει η διαπίστωση εντοπισμένης ευαισθησίας ή ακόμη και ψηλαφητής επώδυνης μάζας που προκύπτει από τις αποφραγμένες εντερικές έλικες .

Η διάγνωση τεκμηριώνεται με τη διενέργεια απεικονιστικών μεθόδων όπως βαριούχο γεύμα και αξονική τομογραφία - με χορήγηση σκιαγραφικών ενδοφλέβια και per os - λαμβάνοντας οπισθοπεριτοναϊκές λήψεις. Κατά την ακτινογραφία της κοιλίας σε όρθια και σε πλάγια θέση μπορεί να διαπιστωθούν η παρουσία σταθερής και διατεταμένης εντερικής έλικας, η ανεύρεση εντερικών ελίκων σε απίθανη θέση (κυρίως στη πλάγια λήψη) και η αδυναμία προώθησης της σκιαγραφικής ουσίας που χορηγήθηκε per os.

Στην ΔΠΚ παρατηρείται ένα σύμπλεγμα από διατεταμένες εντερικές έλικες πλαγιότερα και προς τα πίσω από τη δεύτερη μοίρα του δωδεκαδακτύλου εντός της περιτονίας του Waldeyer. Μπορεί να διαπιστωθεί η μετατόπιση προσθίως της άνω μεσεντέριας αρτηρίας.

Στην ΑΠΚ οι προσπίπτουσες εντερικές έλικες βρίσκονται πίσω από την αριστερή κολική αρτηρία, λίγο ψηλότερα και προς τα έξω του συνδέσμου Treitz. Μπορεί επίσης να απεικονισθούν οι διατεταμένες εντερικές έλικες ανάμεσα στον στόμαχο και την ουρά του παγκρέατος ή ανάμεσα στο εγκάρσιο κόλο και το αριστερό επινεφρίδιο. Χαρακτηριστικό εύρημα συνιστά η ανάδειξη στένωσης και επιμήκυνσης των τροφοφόρων μεσεντερικών κλάδων των προσπιπτουσών εντερικών ελίκων, στο ύψος του αυχένα του κηλικού σάκκου. Η άνω μεσεντέρια φλέβα που αποτελεί δομή του αυχένα του κηλικού σάκκου, μετατοπίζεται πρόσθια και επάνω[13].

ΠΕΡΙΤΥΦΛΙΚΗ ΚΗΛΗ (ΠΤΚ)

Αποτελεί το 10-15% του συνόλου των ΕΚ. Μετά την ολοκλήρωση της περιστροφής και καθήλωσης του μέσου εντέρου το τυφλό καθηλώνεται στο οπίσθιο περιτόναιο, γύρω στην 20η εμβρυική εβδομάδα, με 4 περιτοναϊκές προσεκβολές. Τελική συνέπεια αυτής της καθήλωσης του τυφλού είναι η δημιουργία 4 περιτυφλικών κοιλοτήτων: της άνω ειλεοτυφλικής ή ειλεοκολικής, της κάτω ειλεοτυφλικής, της οπισθοτυφλικής και της παρατυφλικής[14,15]. Παρά το γεγονός ότι έχει επικρατήσει η χρήση του γενικού όρου περιτυφλική κήλη ανάλογα με την ακριβή θέση του χάσματος μπορεί να αξιοποιηθεί η ενδεικτική τοπογραφική ονοματολογία (ειλεοκολική, οπισθοτυφλική, ειλεοτυφλική

και παρατυφλική). Ο συχνότερος τύπος είναι η παρατυφλική κήλη στο χώρο του Treves που αφορίζεται από την ειλεοκολική αρτηρία και την τελευταία ειλεική αρτηρία. Συνήθως υπάρχει έλλειμμα συγγενούς προέλευσης στη περιοχή του μεσεντερίου του τυφλού. Εντοπίζεται γύρω από το τυφλό και τον τελικό ειλεό όπου σχηματίζονται κολπώματα ενώ συνήθως προσπίπτει έλικα ειλεού.

Η κλινική εικόνα της ΠΤΚ περιλαμβάνει επεισόδια άλγους στο δεξιό λαγόνιο βόθρο, πολλές φορές με δυσδιάκριτα χαρακτηριστικά από αυτά είτε της φλεγμονής της σκωληκοειδούς απόφυσης είτε της τελικής ειλείτιδας[16,17]. Επίσης, μπορεί να υπάρχουν ενδείξεις ατελούς εντερικής απόφραξης. Στην απεικονιστική μελέτη αυτών των παιδιών με υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία θα αναδειχθεί η παρουσία συμπλέγματος διατεταμένων εντερικών ελίκων οπισθοπλάγια του τυφλού και του ανιόντος κόλου. Αυτές οι διατεταμένες εντερικές έλικες μπορεί να φθάνουν μέχρι την δεξιά παρακολική αύλακα. Η φυσιολογική απεικόνιση του τυφλού και του ανιόντος κόλου μπορεί να διατηρηθεί.

ΔΙΑΜΕΣΕΝΤΕΡΙΚΗ ΚΗΛΗ (ΔΜΚ)

Συνιστά το 8-10% του συνόλου των εσωτερικών κοιλιοκηλών[4,7]. Είναι ο συχνότερος τύπος κατά τη νεογνική και τη βρεφική ηλικία καθώς συνήθως αποτελεί συνοδό εκδήλωση της ατρησίας του εντέρου τύπου ΙΙΙ. Το λεπτό έντερο καθηλώνεται στο οπίσθιο περιτόναιο από την δωδεκαδακτυλονηστιδική καμπή μέχρι την ειλεοτυφλική βαλβίδα με τις 2 περιτοναϊκές προσεκβολές - τη ραχιαία και την κοιλιακή - που εξορμώνται από το περισπλάχνιο περιτοναίου του. Η κήλη η οποία δεν διαθέτει κηλικό σάκκο προκύπτει συνέπεια παραμονής χάσματος διαμέτρου 2-5 εκατοστών της μιας ή και των δυο περιτοναικών προσεκβολών. Το χάσμα αυτό εντοπίζεται συχνότερα είτε στην δωδεκαδακτυλονηστιδική καμπή είτε στο ύψος της ειλεοτυφλικής βαλβίδας. Το 1885 οTreves ήταν ο πρώτος που περιέγραψε το μεσεντερικό χάσμα στο ύψος της ειλεοτυφλικής βαλβίδας και μέχρι 15 εκατοστά περιφερικότερα[18].

Για την πρόκληση τους είναι πιθανό να ευθύνονται: α) επεισόδια ισχαιμίας που συνέβησαν ενδομήτρια, με συνέπεια την δημιουργία του χάσματος, β) μερική υποστροφή της ραχιαίας μοίρας του μεσεντερίου ή τέλος γ) συνέπεια ταχύτερης ανάπτυξης της ειλεοτυφλικής μοίρας του μεσεντερίου ενδομήτρια[19,20]. Επιγενώς το χάσμα μπορεί να προκύψει συνέπεια επέμβασης ή τραύματος ή φλεγμονής. Η κλασσική κλινική εικόνα αφορά σημειολογία οξείας εντερικής απόφραξης. Σε αρκετές μελέτες αναφέρεται ότι στο 17,6% των περιπτώσεων προηγούνται του οξέος επεισοδίου ενοχλήματα ενδεικτικά ατελούς εντερικής απόφραξης [20,21,22]. Τα απεικονιστικά ευρήματα συνήθως αφορούν την ανάδειξη κλειστής έλικας αλλά λόγω της μεγάλης χωρητικότητας του κηλικού σάκου είναι δύσκολη η προεγχειρητική διαφορική διάγνωση από τον συμφυτικό ειλεό. Η συστροφή του προσπίπτοντος εντέρου μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση του και να επιδεινώσει περισσότερο την κατάσταση[4,7]. Η πρόγνωση γίνεται δυσμενής όταν καθυστερήσει η διάγνωση και η αντιμετώπιση, καθώς αναφέρεται θνητότητα στο 45% των περιπτώσεων[4]. Στην αξονική τομογραφία με την χορήγηση σκιαστικού per os και ενδοφλέβια, χαρακτηριστικά ευρήματα είναι η στάση του σκιαγραφικού προ του αυχένα της κήλης, με διάταση του υπερκείμενου εντέρου, η διάταση και η επιμήκυνση των μεσεντερικών κλάδων του προσπίπτοντος εντέρου και η μετατόπιση του στελέχους των άνω μεσεντέριων αγγείων[23].

ΔΙΑΜΕΣΟΕΠΙΠΛΟΙΚΗ (ΔΕΚ) ΚΑΙ ΔΙΑΜΕΣΟΚΟΛΙΚΗ (ΔΜΚ) ΚΗΛΗ

Αποτελεί το 1-4% του συνόλου των ΕΚ. Συνήθως προσπίπτοντα σπλάχνα είναι το λεπτό έντερο, το τυφλό και το σιγμοειδές κόλο. Διακρίνεται σε 2 τύπους με βάση την ανατομική θέση του χάσματος και τον αντίστοιχο χώρο της πρόπτωσης. Στον πρώτο (ΔΕΚ) το χάσμα εντοπίζεται στο ελεύθερο επίπλουν και τα προσπίπτοντα σπλάχνα βρίσκονται ουσιαστικά στον μείζονα επιπλοικό θύλακο. Το σχισμοειδές χάσμα 2-10 εκατοστών είναι συνήθως στο περιφερικό τμήμα του επιπλόου[24]. Στον δεύτερο τύπο (ΔΜΚ) το χάσμα εντοπίζεται στον γαστροκολικό σύνδεσμο (εγκάρσιο μεσόκολο) και το προσπίπτον σπλάχνο εντοπίζεται μέσα στον ελάσσονα επιπλοικό θύλακο[24,25]. Τα ανατομικά όρια του χάσματος οριοθετούνται από τα άνω και κάτω μεσεντέρια αγγεία και συνήθως βρίσκονται αριστερά της μέσης κολικής αρτηρίας.

ΜΕΣΟΣΙΓΜΟΕΙΔΙΚΗ (ΜΣΚ) ΚΑΙ ΔΙΑΜΕΣΟΣΙΓΜΟΕΙΔΙΚΗ (ΔΜΣΚ) ΚΗΛΗ

Αφορά το 4-8% του συνόλου των ΕΚ. Προκύπτει δια ενός συγγενούς ή επίκτητου χάσματος του μεσοσιγμοειδούς. Το μεσοσιγμοειδές είναι πρόσφυση του περιτοναίου από το σιγμοειδές στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα και έχει τριγωνικό σχήμα με την βάση προς το μεσεντερικό χείλος του σιγμοειδούς. Η κορυφή του μεσοσιγμοειδούς διαχωρίζεται σε 2 πτυχές στο ύψος της αριστεράς κοινής λαγόνιας αρτηρίας, αφήνοντας ένα μικρό χάσμα μερικών χιλιοστών ανάμεσα τους[4,7,10]. Αυτή η ανατομική οντότητα είναι αρκετά συχνή καθώς εντοπίζεται στο 65% των αυτοψιών[4,7,19]. Εφόσον το χάσμα αφορά μόνο το ένα πέταλο του περιτοναίου τότε το προσπίπτον περιεχόμενο βρίσκεται μέσα στο μεσοσιγμοειδικό κόλπωμα (ΜΣΚ). Εφόσον όμως αφορά και τα 2 πέταλα του περιτοναίου (πλήρες χάσμα με συνήθη διάμετρο 2-4 εκατοστών), τότε το προσπίπτον περιεχόμενο βρίσκεται στην αριστερά παρακολική αύλακα, χωρίς όμως την ύπαρξη τυπικού κηλικού σάκου (ΔΜΣΚ). Τα χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα περιλαμβάνουν τη παρουσία συρρεουσών εντερικών ελίκων που μπορεί να σχηματίζουν V ή C οπισθοπλάγια του σιγμοειδούς. Αυτές οι έλικες μπορεί να μετατοπίζουν το σιγμοειδές προς τα δεξιά και πρόσθια[26].

ΚΗΛΕΣ ΤΗΣ ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ ΠΥΕΛΟΥ

Προκύπτουν λόγω πρόπτωσης σπλάχνων σε κολπώματα που σχηματίζονται από τις περιτοναικές προσφύσεις στις δομές της ελάσσονος πυέλου[27]. Πρόκειται για σπανιότατες κήλες που εκδηλώνονται στην ενήλικο ζωή. Η περιγραφή τους στην παρούσα μελέτη έχει ουσιαστικά θεωρητικό ενδιαφέρον για το γνωστικό πεδίο της χειρουργικής παίδων. Τα κολπώματα αυτά καταγράφονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Κολπώματα και αντίστοιχες κήλες της ελάσσονος πυέλου

Α/α	Όνομα	Ανατομική θέση
Αγόρια		
1.	Οπισθοκυστικός θύλακος	Ανάμεσα στην ουροδόχο κύστη και το ορθό
2.	ΑΡ και ΔΕ περιορθικός θύλακος	Ανάμεσα στην περιτοναϊκή πρόσφυση και τα πλάγια τοιχώματα του ορθού
3.	Προκυστικός θύλακος	Ανάμεσα στην περιτοναϊκή πρόσφυση και το πρόσθιο κυστικό τοίχωμα
Κορίτσια	ΑΡ και ΔΕ περιορθικός θύλακος	Ανάμεσα στην περιτοναϊκή πρόσφυση και τα πλάγια τοιχώματα του ορθού
1.	Κυστεομητρικός θύλακος	Ανάκαμψη του περιτοναίου ανάμεσα στην ουροδόχο κύστη και την μήτρα
2.	Παρακυστικός θύλακος	Στο ύψος της μεσοσάλπιγγας, του στρόγγυλου συνδέσμου και του πλατέως συνδέσμου
3.	Ορθομητρικός θύλακος (θύλακος Douglas)	Ανάκαμψη του περιτοναίου ανάμεσα στο ορθό και στη μήτρα, ιδιαίτερα όταν ο θύλακος Douglas έχει μεγάλο βάθος
3.	Ορθομητρικός θύλακος (θύλακος Douglas)	Ανάκαμψη του περιτοναίου ανάμεσα στο ορθό και στη μήτρα, ιδιαίτερα όταν ο θύλακος Douglas έχει μεγάλο βάθος

ΠΑΡΑΚΥΣΤΙΚΗ ΚΗΛΗ (ΠΚΚ)

Επειδή δεν πρόκειται για αληθείς ΕΚ, ο Meyers δεν τις συμπεριέλαβε στην ταξινόμηση του, αν και εκτίμησε ότι αφορούν το 7% του συνόλου[28]. Έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα λιγότερες από 60 περιπτώσεις κυρίως σε νεαρούς ενήλικες. Αφορά 4 θυλάκους τον πρόσθιο (anterior) που είναι ο συχνότερος, τους πλάγιους (lateral) που βρίσκονται δεξιά και αριστερά των πλαγίων τοιχωμάτων της ουροδόχου κύστης και, τέλος, ο οπίσθιος (posterior) θύλακος[29]. Η πρόπτωση των εντερικών ελίκων (συνήθως ειλεού) γίνεται στη προκυστική περιτονία ανάμεσα στους τρεις ομφαλοκυστικούς συνδέσμους (μέσος και πλάγιοι). Να υπενθυμίσουμε ότι ο μέσος αποτελεί υπόλειμμα του ουραχού και οι 2 πλάγιοι αποτελούν υπόλειμμα των 2 ομφαλικών αρτηριών. Η διάγνωση τίθεται με τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας.

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ

1. ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗΣ

1. Παρά την σπανιότητά τους, οι ΕΚ, όταν αναπτύσσεται περίσφιξη του προσπίπτοντος εντέρου οι επιπτώσεις είναι δραματικές καθώς η θνητότητα μπορεί να ξεπεράσει το 50% των περιπτώσεων[30].
2. Οι ΕΚ μπορεί είτε να παραμείνουν ασυμπτωματικές σε όλη τη ζωή, είτε να εκδηλωθούν οξέως με περίσφιξη. Συχνά όμως αναφέρονται ακαθόριστα ενοχλήματα τα οποία πρέπει να εγείρουν την υποψία του εξετάζοντα προκειμένου να αποφευχθούν οι δραματικές συνέπειες μιας περίσφιξης. Τα ενοχλήματα που έχουν περιγραφεί είναι το συνεχές επιγαστρικό άλγος, το διαλείπον περιομφαλικό άλγος, η ναυτία και ο τροφώδης εμετός, ιδιαίτερα μετά από ένα πλούσιο γεύμα. Εφόσον το χάσμα είναι τόσο ευρύ που να επιτρέπει την ευχερή και γρήγορη ανάταξη των προσπιπτουσών ελίκων, τόσο πιο πιθανή είναι ***η εκδήλωση άτυπης συμπτωματολογίας, η οποία μπορεί να μεταβάλλεται με την αλλαγή της θέσης του μικρού ασθενή***.
3. Εφόσον έχει παρέλθει η συμπτωματολογία -άρα οι προσπίπτουσες έλικες έχουν αναταχθεί- η απεικόνιση μπορεί να είναι φυσιολογική. Άρα ***οι απεικονιστικές εξετάσεις πρέπει να διενεργούνται κατά την εκδήλωση της συμπτωματολογίας***[28,31].
4. Σε κάθε μικρό ασθενή με κλινική σημειολογία ενδεικτική εντερικής απόφραξης, χωρίς περισφιγμένη εξωτερική κήλη, χωρίς ιστορικό χειρουργικής επέμβασης ή φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, στα πλαίσια της διαφορικής διάγνωσης πρέπει να συμπεριλαμβάνεται η περίπτωση περίσφιξης μιας ΕΚ[32].
5. ***Η αξονική τομογραφία κοιλίας με τη χρήση σκιαγραφικού μέσου τόσο ενδοφλέβια όσο από το στόμα, αποτελεί την ενδεικνυόμενη εξέταση πρώτης γραμμής***, καθώς τίθεται η διάγνωση στο 77% των περιστατικών[13,33]. Παθογνωμονικά σημεία για το σύνολο των ΕΚ αποτελούν το σημείο Whirlpool, η συρροή ελίκων λεπτού εντέρου στην άνω κοιλία, η απουσία του τυφλού από το δεξιό κάτω τεταρτημόριο της κοιλίας καθώς και η μεταβολή της ανατομίας των αγγειακών κλάδων του προσπίπτοντος λεπτού εντέρου.
6. Η διαγνωστική προσπέλαση πρέπει να επιχειρείται παράλληλα με την υποστήριξη του μικρού ασθενή (αποκατάσταση ενδαγγειακού όγκου και της ομοιόστασης, έναρξη ενδοφλέβιας αντιβίωσης), ώστε να μην χάνεται πολύτιμος χρόνος και να διασφαλίζεται η βιωσιμότητα των προσπιπτουσών ελίκων.

2. ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

1. Κατά την εγχειρητική αποκατάσταση αυτών των χασμάτων, εφόσον διαθέτουν στενό στόμιο και απαιτηθεί διεύρυνσή του, απαιτείται μεγάλη προσοχή γιατί μπορεί να προκληθούν κακώσεις σε μεγάλα αγγεία ή σε άλλες δομές, όπως π.χ. του χοληδόχου πόρου στο τρήμα του Winslow.
2. Η ανάταξη και ακολούθως ο έλεγχος της αιμάτωσης των προσπιπτουσών ελίκων πρέπει να γίνεται εκλεπτυσμένα και με την δέουσα προσοχή.
3. Εφόσον πρόκειται για μεγάλο μήκος εντέρου που χαρακτηρίζεται μακροσκοπικά από οριακή βιωσιμότητα, προτείνεται η παραμονή του σε πρώτη φάση και ακολούθως η επανεπέμβαση (second look) μετά την πάροδο 24-48 ωρών.
4. Σύγκλειση του χάσματος με χωριστές ραφές από απορροφήσιμο για την αποφυγή υποτροπής και με την δέουσα προσοχή για την αποφυγή κακώσεων σε αγγειακές δομές που βρίσκονται κοντά στον αυχένα του χάσματος, όπως π.χ. των κάτω μεσεντέριων αγγείων και της αριστεράς κολικής αρτηρίας στην αριστερά παραδωδεκαδακτυλική κήλη, της άνω μεσεντέριας αρτηρίας στην δεξιά παραδωδεκαδακτυλική κήλη ή της πυλαίας τριάδας σε κήλη δια του τρήματος του Winslow.

ABSTRACT

Patoulias I, Patoulias D, Magkoni O, Kalogirou M, Farmakis K. **Congenital intraabdominal hernias.** *Hell Iatr 2016; 82: 23-29.*

The term "intra-abdominal or internal hernias" (IAH or IH) refers to the prolapse of one or more intraperitoneal viscera through a congenital or acquired aperture formed by peritoneal folds or recesses or even by mesenteric or omental gaps. These hernias are rare, as their incidence ranges from 0.2 to 2%, based on autopsy findings, while the majority of them remain asymptomatic throughout lifetime. An internal hernia is the underlying cause in 0.5-5.8 % of all intestinal obstruction cases in childhood. Paraduodenal and mesenteric hernias are the most common types manifested in children. In 85% of newborns and infants suffering from an IH incarceration there is an underlying con-

genital mesenteric hernia, while in 82% of such cases in older children a paraduodenal hernia underlies. In this review article we attempt to quote the recent literature data referring to congenital internal hernias, emphasizing on timely diagnosis and surgical strategy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Ghahremani GG*. Internal abdominal hernias. Surg Clin North Am 1984; 64: 393-406.
2. *Welch CE*. Hernia: intestinal obstruction. Chicago, Ill: Year Book Medical 1958; 239-68.
3. *Zissin R, Hertz M, Gayer G, et al*. Congenital internal hernia as a cause of small bowel obstruction: CT findings in 11 adult patients. Br J Radiol 2005; 78: 796-802.
4. *Ghahremani GG*. Abdominal and pelvic hernias. In: Gore RM, Levine MS, eds. Textbook of gastrointestinal radiology. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders 2000; 1993-2009.
5. *Tang V, Daneman A, Navarro OM, Miller SF, Gerstle JT*. Internal hernias in children: spectrum of clinical and imaging findings. Pediatr Radiol 2011; 41: 1559-68.
6. *Zarvan NP, Lee FT Jr, Yandow DR, Unger JS*. Abdominal hernias: CT findings. Am J Roentgenol 1995; 164: 1391-5.
7. *Mayers MA*. Internal abdominal hernias. In: Mayers Ma, ed. Dynamic radiology of the abdomen. 5th ed. New York, NY: Springer-Verlag, 2000; 711-48.
8. *Vint WA*. Herniation of the gallbladder through the epiploic foramen into the lesser sac: radiologic diagnosis. Radiology 1966; 86: 1035-40.
9. *Wojtasek DA, Codner MA, Nowak EJ*. CT diagnosis of cecal herniation through the foramen of Winslow. Gastrointest Radiol 1991; 16: 77-9.
10. *Bannister LH*. Alimentary system. In: Williams PL, ed. Gray's anatomy. 38th ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1995; 1683-812.
11. *Brigham RA*. Paraduodenal hernia. In: Nyhus LM, Conden RE, eds. Hernia. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, 1995; 485-90.
12. *Okino Y, Kiyosue H, Mori H, et al*. Root of the small-bowel mesentery: correlative anatomy and CT features of pathologic conditions. Radio-Graphics 2001; 21: 1475-90.
13. *Lucie C. Martin, Elmar M. Merkle and William M. Thompson*. Review of Internal Hernias: Radiographic and Clinical Findings. A J Roentgenol 2006; 186: 703-17.
14. *Lu Hc, Wang J, Tsang YM, Tseng HS, Li YW*. Pericecal hernia: a report of two cases and survey of the literature. Clin Radiol 2002; 57: 855-8.
15. *Bass J Jr, Longley BJ.* Paracecal hernia: case report and review of the literature. Am Surg 1976; 42: 285-8.
16. *Newsom BD, Kukora JS*. Congenital and acquired internal hernias: unusual causes of small bowel obstruction. Am J Surg 1986; 152: 279-85.
17. *Hanssmann GH, Morton SA*. Intraabdominal hernia. Arch Surg 1939; 39: 973-86.
18. *Saka R, Sasaki T, Nara K, et al*. Congenital Treves' field trans mesenteric hernia in children: A case series and literature review. J Pediatric Sur Case Rep 3(8) 351-5.
19. *Stone AM, Janin Y, Wise L*. Mesenteric hernia. In: Nyhus LM, Coden RE, eds. Hernia. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott 1995; 467-74.
20. *Page MP, Ricca RL, Resnick AS, Puder M, Fishman SJ*. Newborn and toddler intestinal obstruction owing to congeniatl mesenteric defects. J Pediatr Surg 2008; 43: 755-8.
21. *Garignon C, Paparel P, Liloku R, Lansiaux S, Basset T*. Mesenteric hernia: a rare cause of intestinal obstruction in children. J Pediatr Surg 2002; 37: 1493-4.
22. *Vallumsetla R, Govind Rao N*. Congenital transmesenteric internal hernia-A case report with literature review. Indian J Surg 2010; 72: 268-70.
23. *Blachar A, Federle MP, Brancatelli G, Peterson MS, Oliver JH, Li W*. Radiologist performance in the diagnosis of internal hernia by using specific CT findings with emphasis n trans mesenteric hernia. Radiology 2001; 221: 422-8.
24. *Takagi Y, Yasuda K, Nakada T, Abe T, Matsuura H, Saji S*. A case of strangulated trans omental hernia diagnosed preoperatively. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1659-60.
25. *Masuda H, Nakayama H, Nakamura Y, Aoki N*. A rare type of lesser sac hernia, Hepatogastroenterol 2001; 48: 741-2.
26. *Yu C-Y, Lin C-C, Yu J-C, Liu C-H, Shyu R-Y, Chen C-Y*. Strangulated transmesosigmoid hernia: CT diagnosis. Abdom Imaging 2004; 29: 158-160.
27. *Blachar A, Federle MP, Dodson SF*. Internal hernia: clinical and imaging findings in 17 patients with emphasis on CT criteria. Radiology 2001; 218; 68-74.
28. *Meyers MA*. Dynamic radiology of the abdomen: normal and pathologic anatomy, 4th ed. New York, NY: Springer-Verlag, 1994.
29. *Skandalakis PN, Skandalakis LJ, Gray SW, Skandalakis JE*. Supravesical hernia. In: Nyhus LM, Conden RE, eds. Hernia. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, 1995; 400-11.
30. *Cazejust J, Lafont C, Raynal M, Azizi L, Tourabi AC, Menu Y*. Internal hernia through the omental foramen. Answer to the e-quid "Epigastric pain with sudden onset". Diagn Interv Imaging 2013; 94: 663-6.
31. *Blachar A, Federle MP, Dodson SF*. Internal hernia: clinical and imaging findings in 17 patients with emphasis on CT criteria. Radiology 2001; 218: 68-74.
32. *Moudgil A, Pandove PK, Singh A, Pandove M, Sharda D, Sharda VK*. An unusual case of transverse mesocolic internal hernia with abnormality of both hands and high arched feet. Int J Surg Case Rep 2015; 6C: 226-9.
33. *Tauro LF, Vijaya G, D'Souza CR, Ramesh HC, Shetty SR, Hedge BR*. Mesocolic hernia: an unusual internal hernia. Saudi J Gastroenterol 2007; 13(3): 141-3.

Αλληλογραφία:
Ι. Πατουλιάς
Μ. Αλεξάνδρου 3-Β, Πεύκα
570 10 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 225083, 6977 342118
e-mail: patouliasjohn@gmail.com

Corresponding author:
I. Patoulias
M. Alexandrou 3-B Str.
570 10 Pefka, Thessaloniki
Greece

Ελληνική Ιατρική 2016, 82, 3-4: 30-41

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

Οι προγεννητικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της οσφυοπλευρικής διαφραγματοκήλης

Ι. Πατουλιάς, Κ. Φαρμάκης, Δ. Πατουλιάς, Μ. Καλογήρου

Α΄ Κλινική Χειρουργικής Παίδων Α.Π.Θ.

Περίληψη. Η συγγενής οσφυοπλευρική διαφραγματοκήλη (ΣΟΔ) είναι ο συχνότερος τύπος κήλης του διαφράγματος κατά την νεογνική ηλικία. Καθοριστικές παράμετροι για την επιβίωση ενός νεογνού με ΣΟΔ είναι οι συνυπάρχουσες ανωμαλίες και η πνευμονική υποπλασία. Κατά την τελευταία εικοσαετία έχουν επιχειρηθεί διάφορες παρεμβάσεις σε εξειδικευμένα κέντρα εμβρυομητρικής χειρουργικής, σε έμβρυα με ΣΟΔ. Στόχευση αυτών των παρεμβάσεων είναι η επιβίωση εκείνων των εμβρύων που πάσχουν από αμιγή ΣΟΔ με δυσμενή όμως προγνωστική εκτίμηση. Η εξέλιξη των μεθόδων προγεννητικής διάγνωσης, η κατανόηση και η αξιοποίηση των δυναμικών μεταβολών που προκύπτουν σαν συνέπεια της απόφραξης της αεροφόρου οδού του εμβρύου, προάγοντας την ανάπτυξη των πνευμόνων, η τεχνολογική εξέλιξη του εμβρυοσκοπικού εξοπλισμού και τέλος η εξοικείωση των εξειδικευμένων χειρουργών σεεμβρυοσκοπικές παρεμβάσεις, αποτέλεσαν τους άξονες αυτής της προσέγγισης. Στην παρούσα ανασκοπική μελέτη επιχειρείται με διεξοδικότητα η παράθεση των πλέον σύγχρονων βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με την παθοφυσιολογία της πνευμονικής υποπλασίας, τον καθορισμό των προγνωστικών κριτηρίων, τις ενδείξεις, τη μεθοδολογία και τα αποτελέσματα της εμβρυομητρικής παρέμβασης σε έμβρυα με αμιγή ΣΟΔ.
Ελλην Ιατρ 2016, 82: 30 - 41.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συγγενής οσφυοπλευρική διαφραγματοκήλη (ΣΟΔ) είναι ο συχνότερος τύπος κήλης του διαφράγματος, καθώς αφορά το 85-90% των διαφραγματοκηλών της νεογνικής ηλικίας. Η διάμετρος του χάσματος ποικίλει από μερικά εκατοστά έως τη πλήρη έλλειψη του ημιδιαφράγματος ενώ με βάση αυτό το κριτήριο ταξινομείται σε 4 στάδια. Στο πρώτο στάδιο το έλλειμα δεν ξεπερνά το 25% του ημιδιαφράγματος, στο δεύτερο το έλλειμα φθάνει μέχρι το 50% του ημιδιαφράγματος, στο τρίτο στάδιο υπολογίζεται στο 75% ενώ τέλος στο τέταρτο στάδιο παρατηρείται πλήρης έλλειψη του ημιδιαφράγματος[1].

Στο 85% των περιπτώσεων εντοπίζεται στην αριστερή πλευρά, στο 13% στην δεξιά ενώ στο 2% εντοπίζεται αμφοτερόπλευρα[2]. Στο 20% των περιπτώσεων διαθέτει κηλικό σάκο.

Η επίπτωση της διαφραγματοκήλης είναι μεταξύ 1/2.000-1/5.000 γεννήσεις με τη συχνότητα στα κορίτσια να είναι διπλάσια από αυτή των αγοριών[2,3]. Γενικά, η συνολική επίπτωση της ΣΟΔ μάλλον έχει υποτιμηθεί λόγω του γεγονότος ότι οι βαρύτερες περιπτώσεις με συνυπάρχουσες ανωμαλίες καταλήγουν ενδομήτρια, οπότε δεν συνυπολογίζονται[4]. Οι Mc Givern MR και συν διαπίστωσαν 3373 περιπτώσεις ΣΟΔ σε σύνολο 12.155.491 γεννήσεων. Στο 38,6% των περιπτώσεων επρόκειτο για αμιγή ΣΟΔ (isolated). Στο 10,4% των περιπτώσεων συνυπήρχε είτε χρωμοσωμική είτε γενετική ανωμαλία είτε γονιδιακή μετάλλαξη. Τέλος, στο 28,2 % των περιπτώσεων συνυπήρχε τουλάχιστον μια συνοδός συγγενής ανωμαλία. Επομένως, στο 38,6% των περιπτώσεων επρόκειτο για αμιγή ή μεμονωμένη ΣΟΔ ενώ στο 61,4% επρόκειτο για σύμπλοκη ή μη μεμονωμένη ή συνδρομική ΣΟΔ[3].

Από το σύνολο των συγγενών ανωμαλιών το 27,5% αφορά τις καρδιοαγγειακές, το 17,7% τις ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος, το 15,7% αυτές του μυοσκελετικού συστήματος και τέλος το 9,8% του νευρικού συστήματος[5,6]. Οι συχνότερες συγγενείς καρδιοπάθειες είναι η μεσοκολπική επικοινωνία, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, η μετάθεση των μεγάλων αγγείων, η τετραλογία Fallot, η παρουσία μιας κοιλίας και η στένωση του ισθμού της αορτής. Να τονισθεί ότι πέραν των αναφερθεισών συνοδών παθήσεων, στα πλαίσια της ΣΟΔ προκύπτει δευτεροπαθής παθολογία που περιλαμβάνει την πνευμονική υποπλασία, την πνευμονική υπέρταση, την παραμονή της εμβρυικής κυκλοφορίας, τις διαταραχές στροφής και καθήλωσης του μέσου εντέρου κ.τ.λ.

Η επιβίωση των νεογέννητων με συγγενή οσφυοπλευρική διαφραγματοκήλη έχει φθάσει στο 50-90% (67%) με βάση πρόσφατα στατιστικά δεδομένα, ενώ προ εικοσαετίας ήταν 63%. Το 30% των νεογέννητων με συγγενή διαφραγματοκήλη είναι θνησιγενή καθώς το 95% αυτών πάσχει από σοβαρή συγγενή ή χρωμοσωμική ανωμαλία. Το 30-50% από αυτά τα θνησιγενή νεογέννητα αποβιώνουν πριν τη μεταφορά τους σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών. Αντίθετα, από το σύνολο των νεογέννητων με ΣΟΔ στα οποία επιτυγχάνεται η προεγχειρητική σταθεροποίηση, μόνο το 10% πάσχει από σοβαρή χρωμοσωμική ή συγγενή ανωμαλία. Γενικά, από το σύνολο των νεογνών με αμιγή ΣΟΔ επιβιώνει το 43,7% έναντι του 7,1% αυτών, στα οποία συνυπάρχει σοβαρή συνοδός ανωμαλία[7].

Σε μελέτη των Menon SC και συν. επί 4268 νεογνών με ΣΟΔ αποδείχθηκε ότι το 18% έπασχε από συγγενή καρδιοπάθεια. Διαπίστωσαν δε ότι επιβίωσε μόνο το 8% αυτών που έπασχε από σοβαρή καρδιοπάθεια, το 36% αυτών που έπασχε από μέτριου βαθμού συγγενή καρδιοπάθεια και το 67% αυτών που η συγγενής καρδιοπάθεια δεν προκαλούσε αιμοδυναμική επίπτωση[6]. Από τα υπόλοιπα νεογνά με ΣΟΔ χωρίς καρδιοπάθεια επιβίωσε το 73%. Εφόσον συνυπήρχε πολυυδράμνιο, η θνητότητα του νεογνού κυμαίνονταν μεταξύ 72-89%, ενώ σε απουσία του η θνητότητα περιορίζονταν κάτω από το 50%[8].

Αν επικεντρώσουμε λοιπόν τη στατιστική ανάλυση μόνο στα νεογέννητα τα οποία δεν είναι θνησιγενή, τότε το ποσοστό επιβίωσης για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο ή ίσο των 90 ημερών μπορεί να ανέλθει στο 77%. Η αυξημένη θνητότητα αυτών των νεογέννητων επιβαρύνεται από τη συνύπαρξη προωρότητας και χαμηλού βάρους για την ηλικία κύησης (Small Gestational Age).

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ

Το διάφραγμα αποτελείται κατά 35% από τενόντια μοίρα και κατά 65% από μύες που προέρχονται από την ξιφοειδή απόφυση, τις 6 κατώτερες θωρακικές πλευρές, τους 3 πρώτους οσφυϊκούς σπονδύλους και τέλος από το μέσο ή πλάγιο τοξοειδή σύνδεσμο οι οποίοι καλύπτουν τον ψοίτη και τον τετράγωνο οσφυϊκό μυ.

Το αρχέγονο διάφραγμα σχηματίζεται από τις καταβολές του εγκάρσιου διαφράγματος, των 2 πλευροπεριτοναικών πτυχών, του μεσεγχύματος του οισοφάγου καθώς και αυτού που εντοπίζεται οπισθοηπατικά και τέλος από τους μύες του σωματικού τοιχώματος[9]. Οι μύες αυτοί προέρχονται από αποχωρισμό του έσω στρώματος των μυών του προσθιοπλάγιου κοιλιακού τοιχώματος, από δεσμίδες των αυχενικών μυών που κατέρχονται ακολουθώντας την πορεία του φρενικού νεύρου και τέλος μπορεί να δημιουργούνται insitu[9].

Η κατασκευή των πνευμόνων παραδοσιακά διακρίνεται σε 5 στάδια[9,10]:

- το πρώτο στάδιο (embryonicstage) αρχίζει γύρω στην 3η εμβρυική εβδομάδα με την ανάπτυξη της λαρυγγοτραχειακής καταβολής δηλαδή ενός επάρματος από την κοιλιακή μοίρα του αρχικού εντέρου. Αυτό το κόλπωμα αρχίζει να διακλαδίζεται σχηματίζοντας τις κύριες υποδιαιρέσεις των 2 βρόγχων από την 4η μέχρι την 6η εμβρυική εβδομάδα.
- το δεύτερο στάδιο ή ψευδοαδενική φάση (pseudoglandular stage) διαρκεί από την 5η μέχρι την 17η εμβρυϊκή εβδομάδα και χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό των υποδιαιρέσεων του βρογχικού δένδρου.
- στο τρίτο στάδιο ή στάδιο της σωληνοποίησης (canalicular stage) διαμορφώνονται τα τελικά βρογχιόλια, οι πνευμονικές κυψελίδες και τα τριχοειδή αγγεία, της μετέπειτα πνευμονικής ή μικρής κυκλοφορίας. Διαρκεί από τη 17η μέχρι την 25η εμβρυική εβδομάδα.
- στο τέταρτο στάδιο (terminal sac period ή saccular stage) σχημαίζονται οι λειτουργικές δομές του πνεύμονα δηλαδή των κυψελίδων που περιβάλλονται από τα πνευμονικά τριχοειδή αγγεία.

Αρχίζει την 25η εμβρυική εβδομάδα και διαρκεί μέχρι τη γέννηση και

– στο πέμπτο στάδιο (alveolar stage) το οποίο αρχίζει από την γέννηση και συνεχίζεται μέχρι τα 8 έτη της ζωής του παιδιού. Κατά τη γέννηση ο αριθμός των κυψελίδων είναι περίπου 24.000.000. Αυτός ο αριθμός αυξάνεται ταχύτατα κατά τα 3 πρώτα χρόνια της ζωής του παιδιού για να ολοκληρωθεί στα 8 χρόνια όπου ο αριθμός των κυψελίδων είναι 200.000.000.000. μέχρι 600.000.000.000. Επομένως, σε αυτήν τη φάση ολοκληρώνεται η ανάπτυξη των πνευμόνων με την τελική ωρίμανση και την αύξηση του αριθμού των κυψελίδων. Μετά τα 8 έτη της ζωής η ανάπτυξη των πνευμόνων εξελίσσεται καθώς αυξάνεται ο κυψελιδικός όγκος και όχι ο αριθμός των κυψελίδων (υπερτροφία).

Με τη σύγκλειση των πλευροπεριτοναικών πτυχών - μέχρι την 8η εμβρυϊκή εβδομάδα - ολοκληρώνεται η κατασκευή του αρχέγονου διαφράγματος που διαχωρίζει την κοιλιά από το θώρακα, χωρίς να είναι πλήρως κατανοητός ο συγκεκριμένος μηχανισμός. Η διαφραγματοκήλη προκαλείται σαν συνέπεια ανεπαρκούς διαμόρφωσης της πλευροπεριτοναικής πτυχής. Σε μια πρόσφατη θεώρηση εκτιμάται σαν βασική διαταραχή η ανεπαρκής συνεισφορά του οπισθοηπατικού μεσεγχύματος ώστε να συγκλεισθεί η πλευροπεριτοναική πτυχή. Συνέπεια λοιπόν της παραμονής του οσφυοπλευρικού χάσματος μετά την 10η εμβρυική εβδομάδα είναι δυνατή η πρόπτωση ενδοκοιλιακού σπλάχνου ή σπλάχνων εντός της θωρακικής κοιλότητας[9,10].

Εφόσον η πρόπτωση των ενδοκοιλιακών σπλάχνων επισυμβεί κατά την διάρκεια της ψευδοαδενικής φάσης τότε θα επηρεασθεί η ανάπτυξη και διακλάδωση τόσο των βρόγχων όσο αντίστοιχα των πνευμονικών αγγείων. Η ανάπτυξη της πευμονικής υποπλασίας αφορά ουσιαστικά τον σύστοιχο με την ΣΟΔ πνεύμονα. Ο ετερόπλευρος πνεύμονας είναι δυνατό να επηρεασθεί σε αυτή τη φάση όταν είναι πολύ μεγάλος ο όγκος του κηλικού περιεχομένου, ώστε να προκαλέσει μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς την αντίθετη πλευρά, με επακόλουθο την άσκηση πιεστικών φαινομένων. Βέβαια η εξήγηση αυτή σήμερα δεν θεωρείται ολοκληρωμένη καθώς εμπλέκονται μεταβολές στη δράση αυξητικών παραγόντων υπεύθυνων, όπως του Fibroblast Growth Factor, για την ανάπτυξη των πνευμόνων (pulmonary growth factors) αλλά είναι πιθανό να υπεισέρχονται και άλλοι –άγνωστοι προς το παρόν– μηχανισμοί[11].

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Ένδειξη πολυπαραγοντιακής κληρονομικής επίπτωσηςέχει τεκμηριωθεί με βάση αποτελέσματα μελετών 40 οικογενειών που απέκτησαν μονοωογενή δίδυμα στα οποία παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ΣΟΔ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Η κληρονομική επίπτωση μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Η επίπτωση της οικογενούς προδιάθεσης είναι μικρότερη ή ίση του 2% και χαρακτηρίζεται συχνά από αμφοτερόπλευρα ελλείμματα της οσφυοπλευρικής μοίρας του διαφράγματος. Αυτή η άποψη ενισχύεται από το γεγονός ότι στα παιδιά με ΣΟΔ συνυπάρχουν τρισωμίες όπως η τρισωμία 18, η 21 και η 23. Γενικά το 10% των νεογνών με ΣΟΔ εμπίπτει σε συνδρομικές διαταραχές. Οι συνυπάρχουσες χρωμοσωμικές διαταραχές είναι το σύνδρομο Turner, η τρισωμία 21, μερικές τρισωμίες 22q, 11q και τέλος οι απώλειες χρωμοσωμικού υλικού όπως στις 1q42.11, 1q42.3, 15q26.1, 15q26.2. Στην εκδήλωση της ΣΟΔ μπορεί να υπεισέρχεται διαταραχή του υπεύθυνου γονιδίου για τη κατασκευή του διαφράγματος που εντοπίζεται στο μακρό σκέλος του γονιδίου 15 (γονίδιο15q21)[12,13,14].

Για αυτό το λόγο σε κάθε νεογέννητο στο οποίο διαπιστώνονται συνοδές διαταραχές μη σχετιζόμενες άμεσα με την ανάπτυξη συγγενούς διαφραγματοκήλης, προτείνεται η διενέργεια καρυότυπου. Το ίδιο φυσικά ισχύει και στην περίπτωση που η ΣΟΔ διαγιγνώσκεται προγεννητικά.

Συχνότερα σύνδρομα είναι το σύνδρομο Fryns και το σύνδρομο Donnai-Barrow[15,16]. Το σύνδρομο Fryns αφορά κληρονομήσιμη διαταραχή που μεταβιβάζεται με το σωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από συγγενή διαφραγματοκήλη, πνευμονική υποπλασία, κρανιοπροσωπικές διαμαρτίες, υποπλασία περιφερικών άκρων και άλλες σπλαχνικές ανωμαλίες όπως πνευμονικό απόλυμμα, ελλείμματα του νευρικού σωλήνα, συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού ή του γεννητικού συστήματος. Το σύνδρομο Donnai-Barrow είναι κληρονομήσιμη χρωμοσωμική ανωμαλία που μεταβιβάζεται με τον σωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε ακρωτηριασμό του βραχέος σκέλους του χρωματοσώματος 2(LRP2 gene). Χαρακτηρίζεται από ιδιάζοντα

χαρακτηριστικά του προσώπου, σοβαρού βαθμού νευροαισθητηριακή βαρηκοία, προβλήματα όρασης, ΣΟΔ, εξόμφαλο, ανωμαλίες του πεπτικού σωλήνα, συγγενή καρδιοπάθεια. Επίσης, χαρακτηρίζεται από την μη ύπαρξη ή μη ανάπτυξη των διασυνδέσεων ανάμεσα στα 2 εγκεφαλικά ημισφαίρια (corpus callosum).

Σε πειραματικές μελέτες αποδείχθηκε ότι η ΣΟΔ μπορεί να είναι συνέπεια τερατογόνου επίδρασης ουσιών, όπως η νιτροφένη (nitrofen), καθώς και αυτών που παρεμποδίζουν είτε τη μετατροπή του ρετινοικού οξέος σε ρετιναλδεΰδη, μέσω αναστολής της δευδρογονάσης ΙΙ της ρετινόλης, είτε την στοχευμένη δράση του ρετινοικού οξέος στους ειδικούς κυτταρικούς υποδοχείς[17,18]. Η νιτροφένη είναι γνωστό τερατογόνο το οποίο ευθύνεται για την πρόκληση πνευμονικών, σκελετικών, καρδιακών, καθώς και διαφραγματικών ανωμαλιών. Τέλος πρέπει να αναφερθεί η πιθανή βλαπτική επίπτωση της έλλειψης βιταμίνης Α, της έκθεσης σε θαλιδομίδη, σε αντισπασμωδικά, καθώς και σε κουϊνίνη[19].

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΟΠΛΑΣΙΑ

Η πνευμονική υποπλασία χαρακτηρίζεται από[20]:

- τη **μείωση της πνευμονικής μάζας**
- τη **μείωση του αριθμού των διακλαδώσεων του βρογχικού δένδρου** (φυσιολογικά ο κάθε κύριος βρόγχος διακλαδίζεται από 15 μέχρι 25 φορές)
- τη **μείωση του αριθμού των βρογχιολίων και των αντίστοιχων κυψελίδων**. Οι κυψελίδες παραμένουν ανώριμες, έχουν παχύ τοίχωμα, μεγάλη περιεκτικότητα σε γλυκογόνο και ενδοκυψελιδικά διαφράγματα και τέλος,
- τα **τριχοειδή της πνευμονικής κυκλοφορίας είναι λιγότερα σε αριθμό ανά μονάδα επιφάνειας του πνευμονικού παρεγχύματος και έχουν παχύ μυϊκό τοίχωμα**.

Σε μελέτη τους οι Casaccia G και συν. επιχείρησαν να προσδιορίσουν επακριβώς την πνευμονική υπέρταση και να την συσχετίσουν με την επιβίωση των υπό εξέταση εμβρύων που έπασχαν από ΣΟΔ, αξιοποιώντας τα ευρήματα του Doppler έγχρωμης ροής δηλαδή του λόγου της διαμέτρου της εγγύς μοίρας των πνευμονικών αρτηριών προς την διάμετρο της θωρακικής αορτής (τροποποιημένος δείκτης McGoon)[21]. Σε τιμή του δείκτη <1,3, η εκτιμηθείσα ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου είναι 85% και 100%, αντίστοιχα. Με τιμή McGoonδείκτη <1,25 και με βάρος γέννησης <2755 γραμμάρια, η αναμενόμενη θνητότητα εκτιμάται ότι ξεπερνά το 80% (ευαισθησία 73% και ειδικότητα 78%).

- Η **έλλειψη του επιφανειοδραστικού παράγοντα** (surfactant). Αυτές οι μεταβολές έχουν καταλυτική επίπτωση στην ανάπτυξη της πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης (pulmonary hypertension). Η έλλειψη του επιφανειοδραστικού παράγοντα έχει διαπιστωθεί σε πειραματικές εργασίες. Στα νεογέννητα έχει αποδειχθεί αυτό έμμεσα με τη βελτίωση της πνευμονικής κυκλοφορίας (μείωση της αγγειακής αντίστασης), όταν τους χορηγήθηκε εξωγενώς επιφανειοδραστικός παράγοντας.

Από τη σκοπιά της παθοφυσιολογίας υπεισέρχονται τόσο τοπικοί όσο και συστηματικοί παράγοντες για να διαμορφώσουν έναν αρνητικά ανατροφοδοτούμενο φαύλο κύκλο δια μέσου της υποξίας, της υπερκαπνίας και της μικτής οξέωσης. **Είναι άξιο λόγου να τονισθεί ότι ευρήματα που αντιστοιχούν σε αυτά της πνευμονικής υποπλασίας έχουν παρατηρηθεί και στον ετερόπλευρο-υγιή-πνεύμονα.** Όπως αναφέρθηκε προηγούμενα στην ενότητα της εμβρυολογίας εφόσον η πρόπτωση των ενδοκοιλιακών σπλάχνων συμβεί κατά την ψευδοαδενική φάσης, ο ετερόπλευρος πνεύμονας είναι δυνατό να επηρεασθεί όταν είναι πολύ μεγάλος ο όγκος του κηλικού περιεχομένου, ώστε να προκαλέσει μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς την αντίθετη πλευρά, με επακόλουθο την άσκηση πιεστικών φαινομένων. Παράλληλα, μπορεί να ευθύνεται ενδεχόμενη μεταβολή της δράσης αυξητικών παραγόντων που είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη των πνευμόνων (pulmonary growth factors)[22]. Ιδιαίτερα του αγγειακού αυξητικού ενδοθηλιακού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor) καθώς αποδείχθηκε, με βάση συμπεράσματα πειραματικών μελετών, ότι προάγει την ανάπτυξη ενδοθηλιακών κυττάρων in vitro, της αγγειογένεσης in vivo καθώς επίσης τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων[22].

Η ΣΟΔ έχει ως συνέπεια τη πνευμονική υποπλασία, την έλλειψη επιφανειοδραστικού παράγοντα και την καρδιακή υποπλασία. Καρδιακές ανωμαλίες όπως η μεσοκολπική και η μεσοκοιλιακή επικοινωνία ευθύνονται για την ανάμειξη του αίματος της πνευμονικής και της συστηματικής κυκλοφορίας με φορά από την δεξιά προς την αρι-

στερά κυκλοφορία (right to left hunting). Οι 3 αυτοί παράγοντες προκαλούν υποξία, υπερκαπνία και οξέωση. Αυτές οι αλλαγές πυροδοτούν με τη σειρά τους: α) την ανάπτυξη shunting από δεξιά προς τα αριστερά (με την παραμονή ανοικτού του βοτάλλειου πόρου και του ωοειδούς τρήματος ή με την ανάπτυξη ενδοπνευμονικού shunting), και β) την αύξηση των ενδοπνευμονικών αντιστάσεων (πνευμονική υπέρταση). Για τη διατήρηση της πνευμονικής υπέρτασης συμβάλλουν με τη δράση τους διάφορα αγγειοδραστικά πεπτίδια, όπως η ενδοθηλίνη Ι, οι αγγειοτενσίνες, οι θρομβοξάνες και οι προσταγλανδίνες.

Σε μελέτη των Dillon και συν., επιχειρήθηκε η συσχέτιση της πρόγνωσης με την εξέλιξη της πνευμονικής υπέρτασης. Διαπίστωσαν λοιπόν ότι επιβίωσε το 100% των νεογέννητων με ΣΟΔ, στα οποία η πνευμονική υπέρταση υποχώρησε εντός των 3 πρώτων εβδομάδων της ζωής. Στις περιπτώσεις μερικής υποχώρησης της πνευμονικής υπέρτασης η θνητότητα έφθασε στο 75%[23]. Τέλος, στις περιπτώσεις που δεν υπήρξε μεταβολή της – παρά τα θεραπευτικά μέτρα – η θνητότητα αυτών των νεογέννητων ήταν 100%.

ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Σε εξειδικευμένα κέντρα η διάγνωση της ΣΟΔ τεκμηριώνεται προγεννητικά στο 93% των περιπτώσεων, με τη διενέργεια του προγεννητικού υπερηχογραφικού ελέγχου. Αντίθετα, στα μη εξειδικευμένα κέντρα, η ακριβής προγεννητική διάγνωση της ΣΟΔ γίνεται στο 50-70% των περιπτώσεων[24].

Με βάση τα συμπεράσματα που ανακύπτουν από την μελέτη των Jeanty και συν., η διάγνωση της ΣΟΔ μπορεί να τεθεί –με βάση τα υπερηχογραφικά ευρήματα –από την 11η εμβρυική εβδομάδα[25]. Συνήθως όμως τίθεται κατά την 16η εμβρυική εβδομάδα. Το διάφραγμα μπορεί να απεικονισθεί σε υπερηχογραφικό έλεγχο κατά το 1ο τρίμηνο της κύησης, ως υπερηχοϊκή γραμμή σε οβελιαίες τομές. Χαρακτηριστικά ευρήματα είναι το πολυυδράμνιο, η μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς την αντίθετη της διαφραγματοκήλης πλευρά και, τέλος, ο εμβρυϊκός ύδρωπας. Η αριστερά ΣΟΔ χαρακτηρίζεται από την παρουσία εντερικών ελίκων στο θώρακα, τη μη ανεύρεση στη κοιλιά της γαστρικής «φυσαλίδας» ή την ανεύρεση της στο θώρακα, την πρόπτωση του σπλήνα και του αριστερού λοβού του ήπατος. Είναι δύσκολη η διάκριση του ήπατος από τους πνεύμονες σε αυτή την χρονική φάση λόγω της ίδιας ηχογένειας. Σε δεξιά εντόπιση της ΣΟΔ το σύνηθες όργανο που προσπίπτει είναι ο δεξιός λοβός του ήπατος. Παράλληλα, μπορεί να διαπιστωθεί η μετατόπιση του μεσοπνευμονίου προς της αριστερή πλευρά.

Για τον υπολογισμό του λόγου διαστάσεις πνευμόνων/διαστάσεις κεφαλής (Lung /HeadRatio-LHR) οι διαστάσεις των πνευμόνων υπολογίζονται με μετρήσεις στο ύψος που απεικονίζονται και οι 4 καρδιακές κοιλότητες. Ο λόγος διαστάσεις της καρδιάς/διαστάσεις του θώρακα (heart/thorax ratio) δεν έχει σταθερή τιμή κατά το 1ο τρίμηνο της κύησης. Στην συνέχεια όμως αυτή η σχέση σταθεροποιείται (heart/thorax ratio =1/3)[26].

Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί απεικονιστική μέθοδο που αξιοποιείται στα πλαίσια της προγεννητικής διάγνωσης της ΣΟΔ ολοένα και συχνότερα[27,28]. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου αυτής είναι:

1) οι πνεύμονες του εμβρύου απεικονίζονται ευχερώς και διακρίνονται σαφέστατα από τα άλλα όργανα και ιδιαίτερα το ήπαρ, λόγω της μεγάλης περιεκτικότητας τους σε νερό,

2) έχουν μεγάλη απεικονιστική ακρίβεια σε κυοφορούσες παχύσαρκες καθώς επίσης σε έμβρυα με ολιγουδράμνιο.

Στα πλαίσια της διαφορικής διάγνωσης της ΣΟΔ πρέπει να αποκλεισθούν καταστάσεις όπως βρογχογενείς κύστες, ατρησία βρόγχων, πνευμονικό απόλυμμα, χάλαση του διαφράγματος, παθήσεις του μεσοπνευμονίου, όπως οι εντερικές ή νευρεντερικές κύστες, καθώς επίσης οι προερχόμενες από τον θύμο αδένα. Πολύ σημαντικές πληροφορίες στα πλαίσια αυτής της διαγνωστικής προσπέλασης λαμβάνονται με την απεικόνιση των ενδοκοιλιακών οργάνων.

Με την προγεννητική διαγνωστική τεκμηρίωση της ΣΟΔ τα επόμενα βήματα είναι η ανάδειξη των συνυπαρχουσών συγγενών ανωμαλιών καθώς και η αντικειμενικότερη δυνατή εκτίμηση της πρόγνωσης. Με την αξιολόγηση αυτών των πληροφοριών θα καθορισθεί και η στρατηγική αντιμετώπισης της ΣΟΔ στην συνέχεια.

Οι βασικές πληροφορίες θα αντληθούν τόσο από τον διενεργούμενο απεικονιστικό έλεγχο (υπερηχογράφημα β′ επιπέδου, μαγνητική τομογραφία), όσο από τη διενέργεια καρυότυπου. Αυτές οι πληροφορίες θα συμβάλουν καταλυτικά στο

να οργανωθεί ασφαλώς η προγεννητική και η μετά τη γέννηση φροντίδα, τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου. Επιπρόσθετα ο υπάρχων χρόνος πρέπει να αξιοποιηθεί για την ολοκληρωμένη παροχή προγεννητικής συμβουλευτικής στους μελλοντικούς γονείς, στον καθορισμό των ενδείξεων σχετικά με ενδεχόμενη εμβρυομητρική επέμβαση, στον καθορισμό τόσο του χρόνου ολοκλήρωσης της κύησης, και, τέλος, στην επιλογή του εξειδικευμένου κέντρου που θα διενεργηθεί ο τοκετός.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ

Σήμερα, ως αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες της ΣΟΔ θεωρούνται η πρόπτωση του ήπατος, η τιμή LHR<1, η μετακίνηση του μεσαυλίου προς την υγιή πλευρά και ο εμβρυικός ύδρωπας. Στην κλινική πράξη από αυτές τις 4 παραμέτρους, στα πλαίσια καθορισμού του προγνωστικού κινδύνου, αξιοποιούνται η πρόπτωση του ήπατος και η τιμή LHR. Για τον ακριβή υπολογισμό του όγκου των πνευμόνων απαιτούνται τρισδιάστατες υπερηχογραφικές μετρήσεις. Προσδιορίζονται αρχικά οι 2 μεγαλύτερες -σε μήκος- διαστάσεις (μήκος 1 και μήκος 2) του ετερόπλευρου –υγιή πνεύμονα στο εγκάρσιο επίπεδο στο οποίο αναγνωρίζονται και οι 4 καρδιακές κοιλότητες[42]. Η επιφάνεια των πνευμόνων (Lungarea) είναι το γινόμενο των 2 παραπάνω διαστάσεων. Ο λόγος LHR προκύπτει από την σχέση επιφάνεια υγιούς πνεύμονα (Lung area) προς την μέγιστη περίμετρο της κεφαλής του εμβρύου (Head circumference). Στην ιστοσελίδα www.totaltrial.eu υπάρχει διαθέσιμη μια εύχρηστη μέθοδος υπολογισμού που μπορεί να ανατρέξει ο κλινικός γιατρός[29]. Ο δείκτης αυτός lung /head ratio (LHR) αποτελεί σήμερα τον πλέον αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη των νεογνών με ΣΟΔ[1]. Εάν η τιμή του είναι <1,0 τότε η θνητότητα είναι 100%. Εάν η τιμή είναι >1,4 τότε η επιβίωση του νεογέννητου είναι 100%. Τέλος, αν η τιμή του δείκτη είναι μεταξύ 1,0 και 1,4 τότε η πιθανότητα επιβίωσης του νεογέννητου κυμαίνεται από 38%-61%. Οι Deprest και συν., ταξινόμησαν την LHR σε ήπιας βαρύτητας (τιμή >46), μέτριας βαρύτητας (36-45), σοβαρή (15-25) και, τέλος, βαρύτατη (<15)[29].

Οι Metkus και συν., διαπίστωσαν ότι με τιμή LHR>1,35 επιβίωσαν όλα τα νεογέννητα με ΣΟΔ. Αντίθετα, με τιμές LHR μεταξύ 0,6 και 1,35 επιβίωσε το 61% και με LHR<0,6 δεν επιβίωσε κανένα νεογέννητο με ΣΟΔ[24]. Σε μελέτη των Harrison MR και συν εκτιμήθηκε ο κίνδυνος της πρόπτωσης ήπατος στην θωρακική κοιλότητα, δια του χάσματος της ΣΟΔ[31]. Στα νεογέννητα με ΣΟΔ χωρίς πρόπτωση ήπατος η επιβίωση ήταν καθολική (100%). Αντίθετα, από τα νεογέννητα με ΣΟΔ και πρόπτωση ήπατος επιβίωσε το 56% του συνόλου. Στις περιπτώσεις ΣΟΔ με πρόπτωση ήπατος και παράλληλα με LHR<1 η επιβίωση δεν ξεπερνούσε το 40% των νεογέννητων.

Μια μεταβλητή παράμετρος που πρέπει να εκτιμηθεί διεξοδικά κατά τον υπολογισμό του λόγου LHR είναι η δυναμική των μεταβολών που συμβαίνουν στις διαστάσεις του θώρακα και της κεφαλής του εμβρύου, προϊόντος του χρόνου. Καταρχάς πρέπει να τονισθεί ότι μέχρι και το τέλος του 1ου τριμήνου αυτές οι διαστάσεις μεταβάλλονται με τον ίδιο ρυθμό. Επομένως, η σχέση διαστάσεις κεφαλής/διαστάσεις θώρακα είναι σταθερή κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες της κύησης. Στην συνέχεια, μεταξύ της 12ης και της 2ης εμβρυικής βδομάδας, οι διαστάσεις των πνευμόνων (του θώρακα) αυξάνουν κατά 16 φορές σταδιακά ενώ οι αντίστοιχες διαστάσεις της κεφαλής τετραπλασιάζονται.

Για την εκτίμηση λοιπόν αυτής της δυναμικής χρησιμοποιείται η τιμή του LHRτου ομόπλευρου με την ΣΟΔ πνεύμονα, με την παρατηρούμενη-μετρούμενη διάσταση αλλά και την αναμενόμενη διάσταση (Observed/Measured = O/E LHR). Αυτές οι διαστάσεις μπορούν να ληφθούν τόσο με το υπερηχογράφημα όσο με την μαγνητική τομογραφία. Εφόσον η τιμή του O/E LHR είναι μικρότερη του 25% τότε η πρόγνωση είναι δυσμενής.

Σε μελέτη των Deprest και συν., εκτιμήθηκε ότι με O/E LHR<25% και πρόπτωση ήπατος ταυτόχρονα η επιβίωση των νεογέννητων με ΣΟΔ δεν ξεπερνούσε το 10% του συνόλου[32]. Με O/E LHR<15% και πρόπτωση ήπατος ταυτόχρονα η επιβίωση ήταν μηδενική[32].

ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΖΩΗ

Το ιστορικό των προγεννητικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της ΣΟΔ άρχισε πριν από μια εικοσιπενταετία.

Οι Harrison και συν., επιχείρησαν την προγεννητική αντιμετώπιση διενεργώντας ανοικτή επέμβαση για την πρωτογενή σύγκλειση του διαφραγματικού χάσματος σε έμβρυο με αριστερά ΣΟΔ, χωρίς όμως πρόπτωση του ήπατος και του στομάχου[31]. Η πρόπτωση ήπατος θεωρήθηκε ουσιώδης αντένδει-

ξη, λόγω του κινδύνου παρακώλυσης της αιματικής ροής στην ομφαλική φλέβα, μετά την ανάταξη του, γεγονός που θα προκαλούσε τον θάνατο του εμβρύου. Σε προοπτική μελέτη που διενεργήθηκε από τον ίδιο και τους συνεργάτες του καταγράφεται μια συνολική αξιολόγηση αυτού του τύπου της προγεννητικής παρέμβασης, σε έμβρυα με διάρκεια κύησης 32 εβδομάδες και αριστερά ΣΟΔ[33]. Λόγω των συχνών επιπλοκών και ιδιαίτερα του πρόωρου τοκετού αλλά και του κινδύνου στον οποίο εκτίθονταν τόσο το έμβρυο όσο και η μητέρα, αυτή η παρέμβαση δεν συνεχίσθηκε. Άλλωστε, κατά το ίδιο χρονικό διάστημα υπήρξε σημαντική εξέλιξη αναφορικά με την αντιμετώπιση των νεογέννητων με ΣΟΔ, οπότε προέκυψε ένα επιπλέον αντικίνητρο σχετικά με το σκεπτικό της ενδομήτριας παρέμβασης.

Σε πειραματική μελέτη επί αλόγων που διενεργήθηκε από τους Lipsett και συν., διαπιστώθηκε πως η ενδομήτρια απόφραξη της τραχείας ευθύνεται για την δημιουργία υπερπλαστικών πνευμόνων[34].

Οι άξονες λοιπόν πάνω στους οποίους υπήρξε αυτή η εξέλιξη ήταν:

- η κατανόηση αλλά και η **αξιοποίηση** των δυναμικών μεταβολών που προκύπτουν από την απόφραξη της αεροφόρου οδού του εμβρύου στα πλαίσια της «υπερτροφικής» ανάπτυξης των αντίστοιχων πνευμόνων (Congenital High Airway Obstruction Syndrome –**CHAOS**).
- η δυνατότητα αποφυγής μιας ανοικτής εμβρυομητρικής επέμβασης τόσο διότι εξελίχθηκε τεχνολογικά ο ενδοσκοπικός εξοπλισμός όσο διότι εξοικειώθηκαν περισσότερο οι ειδικοί χειρουργοί στις εμβρυοσκοπικές παρεμβάσεις.

Το επόμενο ερώτημα που απασχόλησε την επιστημονική κοινότητα είναι ο καθορισμός των κριτηρίων με βάση τα οποία θα γινόταν η επιλογή των υποψήφιων για προγεννητική παρέμβαση εμβρύων. Η φιλοσοφία αυτών των ενδείξεων εμπίπτει ουσιαστικά στην δημιουργία μιας ομάδας εμβρύων τα οποία έχουν δυσμενή προγνωστικά κριτήρια, εφόσον η ΣΟΔ αντιμετωπισθεί μετά την γέννηση. Οι κρίσιμες πληροφορίες συλλέγονται με βάση τα ευρήματα του υπερηχογραφήματος Β′ επιπέδου, του καρυότυπου και – επί ενδείξεων – της μαγνητικής τομογραφίας. Καταρχάς, πρέπει να αποκλεισθούν οι περιπτώσεις εμβρύων με συγγενή καρδιοπάθεια και συγγενείς ανωμαλίες.

Στο δια ταύτα, για τον καθορισμό της ομάδας των υποψήφιων για προγεννητική παρέμβαση εμβρύων αξιοποιούνται 2 κριτήρια και συγκεκριμένα η πρόπτωση του ήπατος και η μικρότερη του ενός τιμή στον λόγο περίμετρος πνευμόνων/περίμετρος κεφαλής του εμβρύου (lungarea/headcircumference-LHR<1).

Οι Lazar και συν., διαφωνούν σχετικά με την αρνητική σημασία της πρόπτωσης του ήπατος ως γενική διαπίστωση. Θεωρούν δε ότιη πρόπτωση του ήπατος σε αριστερά οσφυοπλευρική διαφραγματοκήλη πρέπει να αποδίδεται με κριτήριο την ποσοστιαία συμμετοχή του οργάνου, ως περιεχομένου του κηλικού σάκου. Διαπίστωσαν ότι εφόσον προσέπιπτε περισσότερο από το 1/5 του όγκου του ήπατος στην θωρακική κοιλότητα τότε, είτε αυξάνονταν η θνησιμότητα (P< 0,001 και ευαισθησία 87%), είτε αυξάνονταν η πιθανότητα εφαρμογής ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) στο νεογέννητο (P< 0,001 και ευαισθησία 79%). Συμπέραναν λοιπόν ότι εφόσον η επί τοις % σχέση όγκος προσπίπτοντος ήπατος/όγκος θωρακικής κοιλότητας (Liver/Thoracicvolumeratio) είναι μεγαλύτερη από 14 αυτό συνεπάγεται, είτε μεγαλύτερη θνησιμότητα (P< 0,001 και ευαισθησία 85%), είτε αναγκαιότητα εφαρμογής ECMO μετά τη γέννηση (P =0,01 και ευαισθησία 72%)[35].

Σε μελέτη των Mayer και συν., επιχειρήθηκε μετα-ανάλυση 19 επιστημονικών εργασιών, που περιελάμβαναν 602 περιπτώσεις ΣΟΔ προκειμένου να συσχετισθεί η πρόπτωση του ήπατος και ο όγκος του σύστοιχου πνεύμονα με την επιβίωση των εμβρύων[36]. Διαπίστωσαν λοιπόν ότι η ευμενής πρόγνωση σχετίζονταν με την αριστερά εντόπιση (OR:2,52 και P=0,01), με την μη πρόπτωση του ήπατος (OR:0,18 και p<0,00001), με την τιμή του συνολικού όγκου των πνευμόνων (Total Fetal Lung Volume){MD 9,63 και p=0,00001}, καθώς και την επί τοις % τιμή του λόγου παρατηρούμενος/αναμενόμενος όγκος πνευμόνων (observed/estimated Total Fetal Lung Volume-O/ETFLV){SMD 0,98 p<0,00001}.

Οι Mullassery και συν., μελέτησαν 327 επιστημονικές μελέτες που αφορούσαν συνολικά 710 περιπτώσεις εμβρύων με ΣΟΔ[37]. Σε 407 περιπτώσεις το ήπαρ αποτελούσε περιεχόμενο της ΣΟΔ (ομάδα Α) και σε 303 δεν αποτελούσε (ομάδα Β). Από την ομάδα Α επιβίωσε το 73,9% των εμβρύων ενώ από την ομάδα Β επιβίωσε μόνο το 45,4%. Η δια-

φορά αυτή αξιολογήθηκε ως σημαντική, ανεξάρτητα από την αντιμετώπιση των νεογέννητων δηλαδή είτε με βάση τις συμβατικές μεθόδους (FET =56,4 και P<0,005), είτε με βάση τις πλέον εξελιγμένες μεθόδους, όπως π.χ. εφαρμογή ECMO (FET=52,8 και P<0,005).

Σε μελέτη των Victoria και συν., επί 85 εμβρύων με αμιγή αριστερά ΣΟΔ από τα οποία επιβίωσαν τα 55, επιχειρήθηκε η αξιολόγηση ορισμένων δεικτών ως προς την προγνωστική τους ακρίβεια, όπως η πρόπτωση του ήπατος και ο επί τοις % όγκος του προσπίπτοντος οργάνου, η LHR, η O/E LHR, ο TFLV, ο όγκος του δεξιού πνεύμονα (RLV) και με βάση τα ευρήματα της MRIο O/E FLV, η πρόπτωση ή όχι του στομάχου και, τέλος, αν απαιτήθηκε η τοποθέτηση του νεογέννητου σε συσκευή ECMO. Κατέληξαν λοιπόν στο συμπέρασμα ότι οι σημαντικότεροι δείκτες είναι η πρόπτωση του ήπατος, ο παρατηρούμενος/αναμενόμενος όγκος των πνευμόνων του εμβρύου και ο επί τοις % όγκος του προσπίπτοντος ήπατος ως προς τον συνολικό όγκο του οργάνου[38].

Οι Deprest και De Coppi σε επιστολή τους στον εκδότη του περιοδικού Journal of Pediatric Surgery αναφέρονται στις μελλοντικές ενδείξεις μιας εμβρυομητρικής παρέμβασης σε έμβρυα με ΣΟΔ. Θεωρούν λοιπόν ότι αυτή η παρέμβαση έχει θέση σε εκείνες τις περιπτώσεις οι οποίες με βάση τα συλλεγόμενα προγνωστικά κριτήρια θα έχουν αρνητική έκβαση μετά τον τοκετό. Στο μέλλον ίσως προστεθούν νέα προγνωστικά κριτήρια ώστε αυτή η εκτίμηση να καταστεί ακριβέστερη. Τέτοια κριτήρια θα μπορούσαν να είναι ένας αλγοριθμικός συνδυασμός των ήδη γνωστών κριτηρίων καθώς και το profile της γονιδιακής έκφρασης του εμβρύου, ώστε να εκτιμάται εκ των προτέρων η ανταπόκριση των πνευμόνων στην παροδική απόφραξη της τραχείας[39].

Οι **ενδείξεις για την διενέργεια της απόφραξης της τραχείας εμβρυοσκοπικά** σε έμβρυο με συγγενή οσφυοπλευρική διαφραγματοκήλη είναι:

1) από την πλευρά του εμβρύου
- φυσιολογικό υπερηχοκαρδιογράφημμα
- φυσιολογικός καρυότυπος
- η πρόπτωση του ήπατος και
- LHR<1 σε έμβρυο 24-26 εβδομάδων

2) από την πλευρά της μητέρας
- πολύτιμη κύηση
- ηλικία >18 ετών

Οι **αντενδείξεις** από την πλευρά της κυοφορούσας συνίστανται στις σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών, στα πλαίσια της αναισθησίας ή της κοιλιακής παρέμβασης, ιστορικό αποβολών ή πρόωρου τοκετού, προεκλαμψία, ανατομική ανωμαλία μήτρας όπως η παρουσία ευμεγέθους ινομυώματος. Σημαντική παράμετρος είναι επίσης η αδυναμία διαμονής της μελλοντικής μητέρας κοντά στο κέντρο εμβρυικής χειρουργικής για το κρίσιμο χρονικό διάστημα.

Για την οριοθέτηση, αλλά και την συγκεκριμενοποίηση αυτών των ενδείξεων, απαιτήθηκε η συμβολή συμπερασμάτων από σημαντικές μελέτες σε βάθος δεκαπενταετίας.

Σε μελέτη των Harrison, Keller και συν., γίνεται αναφορά σε 24 περιπτώσεις εμβρυοσκοπικής απόφραξης της τραχείας[40]. Κατέληξαν ότι η εμβρυοσκοπική παρέμβαση δεν πλεονεκτεί - ως προς την πρόγνωση - από την αντιμετώπιση της συγγενούς οσφυοπλευρικής διαφραγματοκήλης μετά την γέννηση (73% έναντι 77%). Το μειονέκτημα όμως αυτής της μελέτης είναι η ελαστικότητα στο κριτήριο της παραμέτρου LHR δηλαδή έθεσαν ως cut-off όριο το 1,4 και όχι το 1,0, άρα με μικρότερης βαρύτητας πνευμονική υποπλασία, άρα με ευνοϊκότερη πρόγνωση.

Το 2004 οι Deprest και συν., διενήργησαν εμβρυοσκοπικά απόφραξη της τραχείας σε 21 έμβρυα. Οι προϋποθέσεις που πληρούσαν αυτά τα έμβρυα ήταν η πρόπτωση του ήπατος και η μικρότερη του ενός τιμή LHR. Από τα πρώτα 10 έμβρυα που διενήργησαν επιβίωσαν τα 3 ενώ από τα επόμενα 11 επιβίωσαν τα 7. Απέδωσαν δε αυτή την «πρόοδο» στην αποκτούμενη εμπειρία της εμβρυοσκοπικής ομάδας προϊόντος του χρόνου[41].

Από την ίδια ερευνητική ομάδα που ουσιαστικά οργάνωσε την ευρωπαϊκή ομάδα εμβρυοσκοπικής απόφραξης της τραχείας (European Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion Task Group - FETO) προέρχεται και η επόμενη πολυκεντρική μελέτη των Jani, Nikolaides και συν., οι οποίοι συνέλεξαν το υλικό τριών ευρωπαϊκών κέντρων εμβρυομητρικής χειρουργικής που αφορούσε συνολικά 210 έμβρυα με μέση ηλικία 27 εβδομάδες εμβρυικής ζωής, LHR<1,0 και πρόπτωση ήπατος (liver up)[42]. Σε 176 επρόκειτο για ΑΡ οσφυοπλευρική διαφραγματοκήλη και σε 34 για ΔΕ. Για πρώτη φορά η εμβρυοσκοπική επέμβαση διενεργήθηκε χωρίς να

υποβληθεί η κυοφορούσα σε γενική αναισθησία. Η διαδικασία απόφραξης της τραχείας διήρκησε 10 λεπτά ενώ ήταν επιτυχής σε 204/210 έμβρυα (97% των περιπτώσεων). Ο τοκετός διενεργήθηκε προγραμματισμένα κατά την 35η εβδομάδα κύησης ενώ επιβίωσαν 97 νεογέννητα (48% του συνόλου). Τα συμπεράσματα στα οποία κατέληξαν είναι: 1) στην ομάδα των εμβρύων με αριστερά οσφυοπλευρική διαφραγματοκήλη, πρόπτωση ήπατος και LHR<1 εφόσον αντιμετωπισθούν προγεννητικά η πιθανότητα επιβίωσης ανέρχεται στο 49,1% έναντι του 24,1% εφόσον αντιμετωπισθούν μετά την γέννηση, και 2) στην ομάδα των εμβρύων με δεξιά οσφυοπλευρική διαφραγματοκήλη , πρόπτωση ήπατος και LHR<1 εφόσον αντιμετωπισθούν προγεννητικά έχουν πιθανότητα επιβίωσης 35% έναντι της μηδενικής πιθανότητας εφόσον αφεθούν για αντιμετώπιση μετά την γέννηση .

Οι Ruano και συν., αναφέρονται σε 19/41 έμβρυα στα οποία πληρούνταν τα κριτήρια για την διενέργεια εμβρυοσκοπικής απόφραξης της τραχείας (LHR<1,0)[43]. Δεν αναφέρεται κάποια τεχνική δυσκολία κατά την παρέμβαση αυτή ενώ ο τοκετός διενεργήθηκε προγραμματισμένα κατά την 35η με 36η εβδομάδα κύησης. Από τα 19 νεογέννητα τα 10 (52,6%) ήταν εν ζωή μετά την παρέλευση ενός εξαμήνου από την γέννηση τους. Αντίθετα, από τα υπόλοιπα 21 έμβρυα που αποφασίσθηκε η αντιμετώπιση τους μετά τον τοκετό που πραγματοποιήθηκε την 36η με 37η εβδομάδα της κύησης, επιβίωσε μόνο το ένα (5,3%). Συμπέραναν ως εκ τούτου ότι με την εμβρυομητρική παρέμβαση όταν ενδείκνυται εξασφαλίζεται 10πλάσια πιθανότητα επιβίωσης.

Η σημαντικότερη λοιπόν παρέμβαση που επιχειρήθηκε είναι η τεχνητή απόφραξη της τραχείας (fetal endoscoping tracheal occlusion-FETO) περίπου στο τέλος της φάσης της σωληνοποίησης, δηλαδή γύρω στην 26ημε 28η εμβρυική εβδομάδα. Τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν κατά καιρούς για την απόφραξη της τραχείας ήταν μεταλλικό clip, cuff, αφρώδες πολυμερές υλικό, ομπρέλα και τέλος μπαλόνι. Πρώτα επιχειρήθηκε εξωαυλική απόφραξη της τραχείας ,έπειτα από ανοικτή επέμβαση, αλλά λόγω των δυσμενών επιπτώσεων στο τοίχωμα της τραχείας αυτή η τακτική εγκαταλείφθηκε.

Η τραχεία αποφράσσεται με μπαλόνι που τοποθετείται σε αυτή δια του εμβρυοσκοπίου, υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση. Καθώς το εμβρυοσκόπιο εισέρχεται εντός της τραχείας του εμβρύου αφήνεται σε αυτή ένα μπαλόνι το οποίο πληρούται με αέρα. Έχει αποδειχθεί ότι σε παρέμβαση πριν τις 26 εβδομάδες είναι αυξημένος ο κίνδυνος μη αναστρέψιμης βλάβης στην τραχεία. Ο σκοπός αυτής της παρέμβασης είναι να εμποδίσει την έξοδο του πνευμονικού υγρού που παράγεται από το αναπνευστικό επιθήλιο των βρόγχων. Αυτό το υγρό, με τη σταθερή άσκηση πίεσης, προάγει τη διακλάδωση του βρογχικού δένδρου, ως ένας μηχανισμός ενεργοποίησης (triggering)[44,45]. Με βάση λοιπόν αποτελέσματα πειραματικών μελετών εκτιμάται ως καταλυτική η διατήρηση της δυνατότητας έκφρασης του ενδοθηλιακού αγγειακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor - VEGF). Είναι λοιπόν προφανές ότι μέσα από της αναφερθείσα διαδικασία προάγεται η ανάπτυξη της πνευμονικής κυκλοφορίας[44,45].

Παράλληλα με την σταδιακή ανάπτυξη του σύστοιχου με την ΣΟΔ πνεύμονα, τα προσπέσαντα ενδοκοιλιακά σπλάχνα απωθούνται προς την περιτοναϊκή κοιλότητα. Οι αναφερθείσες επιπτώσεις του μπαλονιού στο τοίχωμα της τραχείας είναι ήπιες και παροδικές. Περιλαμβάνουν την απώλεια του πολύστοιβου κροσσωτού επιθηλίου και την πλακώδη μεταπλασία αυτού[46].

Η επιστημονική ομάδα του κέντρου προγεννητικής διάγνωσης και θεραπείας (Fetal Diagnosis and Treatment Center) του Πανεπιστημίου του Michigan αντί να αποφράξει την τραχεία του εμβρύου –εμβρυοσκοπικά-χρησιμοποιεί ένα ειδικό υγρό το Perflubronto οποίο παραμένει στο βρογχικό δένδρο του εμβρύου ασκώντας σταθερή πίεση προάγοντας ουσιαστικά την σταδιακή ανάπτυξη του ομόπλευρου με την ΣΟΔ πνεύμονα.

Ένα ζητούμενο που απασχόλησε την επιστημονική κοινότητα είναι μέχρι πότε θα παραμείνει η τεχνητή απόφραξη της τραχείας. Εάν παραμείνει δηλαδή ως το τέλος της εγκυμοσύνης αυτό θα έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ωρίμανση των κυψελίδων με συνέπεια την έλλειψη επιφανειοδραστικού παράγοντα. Σε μελέτη των Bin Saddiq W και συν. επισημαίνονται οι επιπτώσεις της επί μακρόν απόφραξης της τραχείας στην μείωση του πληθυσμού των πνευμονοκυττάρων τύπου ΙΙ, με συνέπεια την μειωμένη παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα[47]. Σε εφαρμογή στην κλινική πράξη αυτής της διαπίστωσης η άρση της τεχνητής απόφραξης της τραχείας μετά την 34η εμβρυϊκή εβδομάδα θα

ήταν ωφέλιμη αν δεν συνυπολογίζονταν ο κίνδυνος ενός πρόωρου τοκετού. Σε μελέτη των Cannie και συν., αναλύονται τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας εμβρύων που υποβλήθηκαν σε παροδική απόφραξη της τραχείας. Επισημαίνεται η προοδευτική ανάπτυξη των πνευμόνων αυτών των εμβρύων[48].

Αξιοποιώντας τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις σημαντικότερες μελέτες, η ευρωπαϊκή ομάδα εμβρυοσκοπικής απόφραξης της τραχείας (European Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion Task Group - FETO) οριοθέτησε τις ενδείξεις και την μεθοδολογία αυτής της εμβρυοσκοπικής παρέμβασης. Η εμβρυοσκοπική παροδική απόφραξη της τραχείας ενδείκνυται στα έμβρυα με αμιγή ΣΟΔ, με πρόπτωση ήπατος και O/ELHR<25%. Η επέμβαση πρέπει να γίνεται ανάμεσα στην 27η και στην 30η εμβρυική εβδομάδα η δε άρση της απόφραξης της τραχείας να γίνεται την 34η εμβρυική εβδομάδα. Η άρση της απόφραξης της τραχείας (EXIT) μπορεί να γίνει είτε με 2η εμβρυοσκοπική παρέμβαση είτε με διαδερμική παρακέντηση του μπαλονιού υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση[2,49].

Οι αναφερθείσες επιπλοκές της εμβρυοσκοπικής παρέμβασης είναι ο θάνατος της μητέρας (0-2%), ο θάνατος του εμβρύου (0-2%), η πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων (35-100%), καθώς και ο πρόωρος τοκετός, προ των 31 εβδομάδων, (50-73%)[2]. Η τραχεομεγαλία ή η βρογχοτραχεομεγαλία αποτελούν επίσης συχνότατη επιπλοκή αλλά ευτυχώς τα επιβιώσαντα νεογνά εκδηλώνουν ήπια συμπτωματολογία, όπως χρόνιο βήχα ενώ σπανιότατα μπορεί να απαιτηθεί χειρουργική παρέμβαση σμίκρυνσης του εύρους της τραχείας ή και των κύριων βρόγχων.

Οι Deprest και συν., αναφέρονται στους επιδιωκόμενους στόχους στα πλαίσια της τρέχουσας πολυκεντρικής ερευνητικής μελέτης (The Tracheal Occlusion To Accelerate Lung Growth - TOTAL), η οποία διενεργείται με συνεργασία ομάδας ειδικών επιστημόνων από την Ευρώπη και την Βόρειο Αμερική. Στόχευση αυτής της προσπάθειας είναι η βελτιστοποίηση της πρόγνωσης αυτών των νεογνών μέσα από την διαμόρφωση τόσο μιας αλγοριθμικής προσέγγισης για περίπλοκα περιστατικά (complexcases), όσο και εναλλακτικών προσεγγίσεων. Αυτή η παράμετρος καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική καθώς παρατηρείται παρά την αποκτηθείσα εμπειρία και την βελτίωδη του ενδοσκοπικού εξοπλισμού σταθερότητα όσον αφορά στην συχνότητα των επιπλοκών. Επιπρόσθετα, με την αξιοποίηση του profile της γονιδιακής έκφρασης του εμβρύου εκτιμάται ότι μπορεί να δοθεί απάντηση σχετικά με την αποτελεσματικότητα της παροδικής απόφραξης της τραχείας - προ της εφαρμογής όμως της μεθόδου - προκειμένου να γίνεται ασφαλέστερη επιλογή των υποψήφιων για παρέμβαση εμβρύων[29,39].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Μέχρι σήμερα η διενέργεια δια του εμβρυοσκοπίου απόφραξη της τραχείας του εμβρύου συνεχίζει να αποτελεί πειραματική μέθοδο αντιμετώπισης της αμιγούς ΣΟΔ, η οποία έχει τον γεωγραφικούς περιορισμούς για την εφαρμογή της καθώς διενεργείται σε ορισμένα ερευνητικά κέντρα εμβρυομητρικής χειρουργικής. Με τη μέθοδο αυτή δεν διορθώνεται η ΣΟΔ αλλά προλαμβάνονται οι δραματικές συνέπειες της πνευμονικής υποπλασίας ώστε να επιβιώσει η ομάδα εκείνων των εμβρύων που είχε δυσμενή προγνωστικά κριτήρια εφόσον γεννιόντουσαν χωρίς προγεννητική παρέμβαση. Μετά την γέννηση η ΣΟΔ θα αντιμετωπισθεί κατά τα γνωστά. Με απλά λόγια ο στόχος της παρέμβασης είναι η ΕΠΙΒΙΩΣΗ των εμβρύων με βαρύτερη νόσο.
2. Οι εφικτοί στόχοι μιας εμβρυομητρικής παρέμβασης σε έμβρυο με αμιγή (isolated) ΣΟΔ είναι: α) η παρεμπόδιση της ανάπτυξης της πνευμονικής υποπλασίας και β) η λήψη πολυδύναμων κυττάρων από το αμνιακό υγρό ώστε - με την in vitro καλλιέργειά τους - να κατασκευασθεί ένα νέο διάφραγμα (βιομηχανική ιστών) που θα αξιοποιηθεί κατά την αποκατάσταση του χάσματος της διαφραγματοκήλης μετά τη γέννηση.
3. Συνεχίζεται η έρευνα προκειμένου τόσο οι εμβρυοσκοπικές παρεμβάσεις να γίνονται όσο το δυνατό λιγότερο επεμβατικές όσο σχετικά με την ασφαλέστερη οριοθέτηση των ενδείξεων για ένταξη ενός εμβρύου με αμιγή (isolated) ΣΟΔ στην ομάδα των υποψήφιων για εμβρυοσκοπική παρέμβαση.
4. Για την ορθότερη επιλογή των υποψήφιων για εμβρυοσκοπική παρέμβαση εμβρύων θα μπορούσε να αξιοποιηθεί μελλοντικά το profile της γονιδιακής έκφρασης του εμβρύου ώστε να συνεκτιμάται εκ των προτέρων η προσδοκώμενη ανταπόκριση των πνευμόνων στην παροδική απόφραξη της τραχείας.

ABSTRACT

***Patoulias I, Farmakis K, Patoulias D, Kalogirou M.* Prenatal procedures for congenital posterolateral diaphragmatic hernia management.** *Hell Iatr 2016; 82: 30-41.*

Congenital posterolateral diaphragmatic hernia (CDH) or Bochdalec hernia is the most common type of diaphragmatic hernia in neonates. The most important parameters for the survival of a neonate with CPDH are co-existing anomalies and pulmonary hypoplasia. During the last 20 years, various interventions in fetuses with CDH have been performed in specialized centers for fetal surgery. Aim of these interventions is the survival of fetuses with CDH and bad prognostic criteria. The basis of this approach was the evolution of prenatal diagnostic methods, the understanding of dynamic variations which occur as a result of the obstruction of the respiratory airway route, which permitted the pulmonary development, the technological evolution of embryoscopic equipment and, finally, the increased experience of fetal surgeons over specific interventions. In this retrospective study we present the data from the most recent literature concerning the pathophysiology of pulmonary hypoplasia, the definition of prognostic criteria, and the surgical indications, methodology and results of intervention in fetuses with CDH.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Holcomb GW, Murphy P, Ostlie DJ*. Ashcraft's Pediatric Surgery, 6th edition, Saunders Elsevier, 2014, ch24: 315-40.
2. *Deprest JA, Nicolaides K, Gratacós E*. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia is back from never gone. Fetal Diagn Ther 2011; 29: 6-17.
3. *Mc Givern MR, Best KE, Rankin J, et al*. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study. J Arch Dis Child Fetal Neonatal, Ed. 2015; 100(2): 137-44.
4. *Dott MM, Wong LY, Rasmussen SA*. Population-based study of congenital diaphragmatic hernia: Risk factors and survival in Metropolitan Atlanta, 1968-1999. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2003; 67: 261-7.
5. *Bollmann R, Kalache K, Mau H, et al*. Associated malformations and chromosomal defects in congenital diaphragmatic hernia. Fetal Diagn Ther 1995; 10: 52-9.
6. *Pober BR.* Genetic aspects of human congenital diaphragmatic hernia. Clin Genet 2008; 74: 1-15.
7. *van Loenhout RB, Tibboel D, Post M, et al*. Congenital diaphragmatic hernia: Comparison of animal models and relevance to the human situation. Neonatology 2009; 96: 137-49.
8. *Menon SC, Tani LY, Weng HY, et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients with cardiac defects and congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr 2013; 162: 114-9.
9. *Skandalakis JE, Gray SE, Ricketts RR*. The Diaphragm. In: Skandalakis JE, Gray SE, editors. Embryology for Surgeons. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1994; 491-539.
10. *Babiuk RP, Zhang W, Clugston R, et al*. Embryological origins and development of the rat diaphragm. J Comp Neurol 2003; 455: 477-87.
11. *Jesudason EC, Connell MG, Fernig DG, Lloyd DA, Losty PD*. In vitro effects of growth factors on lung hypoplasia in a model of congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg 2000; 35(6): 914-22.
12. *Schlembach D, Zenker M, Trautmann U, et al.* Deletion 15q24-26 in prenatally detected diaphragmatic hernia: Increasing evidence of a candidate region for diaphragmatic development. Prenat Diagn 2001; 21: 289-92.
13. *Aviram-Goldring A, Daniely M, Frydman M, et al*. Congenital diaphragmatic hernia in a family segregating a reciprocal translocation t(5;15)(p15.3;q24). Am J Med Genet 2000; 90: 120-2.
14. *Neville HL, Jaksic T, Wilson JM, et al*. Fryns syndrome in children with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2002; 37: 1685-7.
15. *Langer JC, Winthrop AL, Whelan D*. Fryns syndrome: A rare familial cause of congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 1994; 29: 1266-7.
16. *Scott DA*. Genetics of congenital diaphragmatic hernia. Semin Pediatr Surg 2007; 16: 88-9.
17. *Noble BR, Babiuk RP, Clugston RD, et al*. Mechanisms of action of the congenital diaphragmatic hernia-inducing teratogen nitrofen. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007; 293: 1079-87.
18. *Mey J, Babiuk RP, Clugston R, et al.* Retinal dehydrogenase-2 is inhibited by compounds that induce congenital diaphragmatic hernias in rodents. Am J Pathol 2003; 162: 673-9.
19. *Kling DE, Schnitzer JJ*. Vitamin A deficiency (VAD), teratogenic and surgical models of congenital diaphragmatic hernia. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2007; 145C (2): 139.
20. *Dibbins AW*. Congenital diaphragmatic hernia: Hypoplastic lung and pulmonary vasoconstriction. Clin Perinatol 1978; 5: 93-104.
21. *Casaccia G, Crescenzi F, Dotta A, et al*. Birth weight and McGoon: Index predict mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2006; 41: 25-8.
22. *Chang R, Andreoli S, Ng YS, et al.* "VEGF expression is down regulated in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia". J Pediatr Surg 2004; 39(6): 825-8.
23. *Dillon PW, Cilley RE, Mauger D, et al*. The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia. J Ped Surg 2004; 39: 307-12.
24. *Holcomb GW, Murhy JP, Ostlie DJ*. Ashcraft's Pediatric Surgery, 6th edition, New York: Elsevier Saunders, Co 2014, Chapter 24: 315-40.
25. *Jeanty C, Nien JK, Espinoza J, et al*. Pleural and pericardial effusion: A potential ultrasonographic marker

for the prenatal differential diagnosis between congenital diaphragmatic eventration and congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29: 378-87.

26. *DeVore GR, Horenstein J, Platt LD*. Fetal echocardiography. VI. Assessment of cardiothoracic disproportion - a new technique for the diagnosis of thoracic hypoplasia. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 1066-71.
27. *Gorincour G, Bouvenot J, Mourot MG, et al*. Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonanceimaging measurement of fetal lung volume. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 26: 738-44.
28. *Sandaite I, Claus F, De Keyzer F, et al.* Examining the relationship between the lung-to-head ratio measured on ultrasound and lung volumetry by magnetic resonance in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia. Fetal Diagn Ther 2011; 29: 80-7.
29. *Deprest J, Brady P, Nicolaides K, et al*. Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial. Semin Fetal Neonatal Med 2014; 19(6): 338-48.
30. *Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, et al*. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 1996; 31: 148-51.
31. *Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, et al*. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero: VI. Hard-earned lessons. J Pediatr Surg 1993; 28: 1411-7.
32. *Deprest JA, Flemmer AW, Gratacos E, et al*. Antenatal prediction of lung volume and in-utero treatment by fetal endoscopic tracheal occlusion in severe isolated congenital diaphragmatic hernia. Semin Fetal Neonatal Med 2009; 14: 8-13.
33. *Harrison MR, Adzick NS, Bullard KM, et al*. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: A prospective trial. J Pediatr Surg 1997; 32: 1637-42.
34. *Lipsett J, Cool JC, Runciman SI, et al*. Effect of antenatal tracheal occlusion on lung development in the sheep model of congenital diaphragmatic hernia: A morphometric analysis of pulmonary structure and maturity. Pediatr Pulmonol 1998; 25: 257-69.
35. *Lazar DA, Ruano R, Cass DL, et al.* Defining "liver-up": does the volume of liver herniation predict outcome for fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia? J Pediatr Surg 2012; 47(6): 1058-62.
36. *Mayer S, Klaritsch P, Petersen S, et al*. Prenat Diagn 2011; 31(11): 1086-95.
37. *Mullassery D, Baath ME, Jesudason EC, Losty PD.* Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 35(5): 609-14.
38. *Victoria T, Bebbington MW, Danzer E, et al*. Use of magnetic resonance imaging in prenatal prognosis of the fetus with isolated left congenital diaphragmatic hernia. Prenat Diagn 2012; 32(8): 715-21.
39. *Deprest J, De Coppi P.* Antenatal management of isolated congenital diaphragmatic hernia today and tomorrow: ongoing collaborative research and development. J Pediatr Surg 2012; 47(2): 282-90.
40. *Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, et al.* A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. N Engl J Med 2003; 349: 1916-24.
41. *Deprest J, Gratacos E, Nicolaides KH*. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: Evolution of a technique and preliminary results. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24: 121-6.
42. *Jani JC, Nicolaides KH, Gratacos E, et al*. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. Ultrasound ObstetGynecol 2009; 34: 304-10.
43. *Ruano R, Yoshisaki CT, Da Silva MM*. A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol 2012; 39: 20-7.
44. *Schmidt AF, Gonçalves FL, et al*. Antenatal steroid and tracheal occlusion restore vascular endothelial growth factor receptors in congenital diaphragmatic hernia rat model. Am J Obstet Gynecol 2010; 203(2): 184.e13-20.
45. *Sanz-López CE, Maderuelo E, Peláez D, et al.* Changes in the expression of vascular endothelial growth factor after fetal tracheal occlusion in an experimental model of congenital diaphragmatic hernia critical care research and practice. 2013 Volume 2013, Article ID 958078, 6 pages.
46. *Deprest JA, Deprest JA, Evrard VA, et al.* Tracheal side effects on endoscopic ballon tracheal occlusion in the fetal lamb model. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 92: 119-26.
47. *Bin Saddiq W, Piedboeuf B, Laberge JM, et al.* The effects of tracheal occlusion and release on type II pneumocytes in fetal lambs. J Pediatr Surg 1997; 32: 834-8.
48. *Cannie MM, Jani JC, De Keyzer F, et al.* Evidence and patterns in lung response after fetal tracheal occlusion. Clinical controlled study. Radiol 2009; 252: 526-33.
49. *Flageole H, Evrard VA, Piedboeuf B, et al.* The plug-unplug sequence: An important step to achieve type II pneumonocyte maturation in the fetal lamb model. J Pediatr Surg 1998; 33: 299-303.

Αλληλογραφία:
Ι. Πατουλιάς
Μ. Αλεξάνδρου 3-Β, Πεύκα
570 10 Θεσσαλονίκη
e-mail: patouliasjohn@gmail.com

Corresponding author:
I. Patoulias
M. Alexandrou 3-B Str.
570 10 Pefka, Thessaloniki
Greece

Ελληνική Ιατρική 2016, 82, 3-4: 42-47

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

Παροδικό κοιλιακό άλγος με την άσκηση: Σύγχρονες απόψεις

Ι. Βασιλειάδης[1], Ν. Ιωακειμίδης[2], Κ. Καλλαράς[2]

[1] Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού
[2] Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ

Περίληψη. Το παροδικό κοιλιακό άλγος με την κόπωση (Exercise Related Transient Abdominal Pain, - ETAP) είναι ένα αρκετά συνηθισμένο, καλόηθες κλινικό σύνδρομο, διαχρονικά οικείο στον χώρο του αθλητισμού. Η σημασία του έγκειται αφενός στο γεγονός ότι μπορεί να αποτελέσει σοβαρό ανασχετικό παράγοντα στις επιδόσεις των αθλητών και αφετέρου στο ότι υπεισέρχεται στη διαφορική διάγνωση του κοιλιακού άλγους. Αν και την τελευταία 15ετία έχουν γίνει σημαντικά βήματα για την κατανόηση του, μέχρι σήμερα δεν έχει ξεκαθαρίσει πλήρως τόσο η αιτιολογία όσο και η αντιμετώπιση του. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται μια αναλυτική προσέγγιση του φαινομένου με έμφαση στις σύγχρονες απόψεις.
Ελλην Ιατρ 2016, 82: 42 - 47.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος Παροδικό Κοιλιακό Άλγος με την Κόπωση είναι η απόδοση στα Ελληνικά του σύγχρονου επιστημονικού Αγγλικού όρου Exercise Related Transient Abdominal Pain (εν συντομία ETAP), ο οποίος αντικατέστησε επίσημα τους παλαιότερα αναφερόμενους στην Αγγλόφωνη επιστημονική βιβλιογραφία όρους Stitch ή side stitch ή side ache ή side cramp[1]. Οι τελευταίοι αυτοί όροι παραμένουν εν χρήσει στην καθομιλουμένη όπως και ο αντίστοιχος ελληνικός όρος «σφάχτης».

Η εμφάνιση οξέος άλγους στην κοιλιακή χώρα των αθλητών κατά την διάρκεια της άσκησης σε μια σειρά από αθλήματα, είναι ένα γνωστό λίγο πολύ σε όλους μας καλόηθες νοσηρό φαινόμενο (κυρίως από το τρέξιμο σε νεότερες ηλικίες). Με την αναζωπύρωση του αθλητισμού και την βαθμιαία ανάπτυξη -μαζικοποίηση του τον 20ο αιώνα, το ETAP αποκτά σημασία γι αυτόν αλλά και για την Ιατρική: Για μεν τον αθλητισμό επειδή μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την απόδοση των αθλουμένων ιδίως σε ανταγωνιστικό επίπεδο για δε την ιατρική επειδή καλείται να δώσει λύση στο ως άνω πρόβλημα μέσω της αθλητιατρικής αλλά και επειδή μπορεί να υπεισέλθει στη διαφορική διάγνωση του κοιλιακού άλγους. Οι πρώτες αναφορές στην ιατρική βιβλιογραφία εμφανίζονται στο πρώτο μισό του 20ου αιώνα με τη μορφή μελετών παρατήρησης κοόρτης (cohort studies) και/η επιδημιολογικές[2-5]. Σε κάθε μία απο τις μελέτες αυτές παρατηρούνται αρκετές διαφοροποιήσεις ως προς τα περιγραφόμενα επιμέρους χαρακτηριστικά (εκλυτικοί παράγοντες, εντόπιση του άλγους), και προτείνονται διαφορετικές θεωρίες ως προς τους αιτιολογικούς παράγοντες. Οι διαφοροποιήσεις αυτές εξασθενίζουν την δυνατότητα πρόσληψης της κατάστασης ως ενιαίου συνδρόμου και παρεμποδίζουν την αποτελεσματική αντιμετώπιση του. Ακολουθεί ένα διάστημα "σιωπής", 50 περίπου ετών και στη συνέχεια το ενδιαφέρον για το θέμα αναζωπυρώνεται με την εμφάνιση μιας συστηματικής ερευνητικής προσπάθειας την τελευταία

15ετία. Στο διάστημα αυτό επισημαίνονται, με αναφορές σε τεκμηριωμένες περιπτώσεις (case reports), κάποια σπάνια οργανικά αίτια του ETAP όπως το σύνδρομο του διάμεσου τοξοειδούς συνδέσμου, η παρουσία συγγενώς υπεράριθμων συνδέσμων μεταξύ χοληδόχου κύστεως-κοιλιακού τοιχώματος και η παρουσία συμφύσεων μεταξύ ανιόντος κόλου-κοιλιακού τοιχώματος[6-10]. Κύριο χαρακτηριστικό όμως της δεύτερης αυτής ερευνητικής περιόδου είναι η συστηματική προσπάθεια να αποκρυσταλλωθούν η επίπτωση του ETAP στα διάφορα αθλήματα, τα αίτια και τα χαρακτηριστικά του γνωρίσματα. Τέλος, προτείνεται για πρώτη φορά ως ενιαίος μηχανισμός πρόκλησης του ETAP: ο ερεθισμός του τοιχωματικού περιτοναίου με βάση νέες επιδημιολογικές μελέτες και σειρά πειραματικών δεδομένων.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΓΝΩΡΙΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ETAP

Ως ETAP ορίζεται ως ένα σαφώς εντοπιζόμενο κοιλιακό άλγος, με συνηθέστερη εντόπιση στην πλάγια κοιλιακή χώρα κατά μήκος του πλευρικού τόξου (λιγότερο συχνά και σε άλλες περιοχές της κοιλίας), το οποίο εκλύεται χαρακτηριστικά με την άσκηση, υποχωρεί με την διακοπή της και προσβάλλει αθλούμενους σε συγκεκριμένες κατηγορίες αθλημάτων όπως το τρέξιμο, η κολύμβηση, η ιππασία, η καλαθοσφαίριση, η ομαδική αεροβική γυμναστική ή το τρίαθλο[11].

Εντόπιση: Η συνηθέστερη εντόπιση του συγκεκριμένου πόνου είναι συνήθως στη μέση και άνω κοιλιακή χώρα, ιδίως κατά μήκος του πλευρικού τόξου (Συχνότητα δεξιάς προς αριστερή πλευρά 2:1). Ωστόσο, δεν μιλάμε για ένα πόνο του οποίου η εμφάνιση αναμένεται μόνο στα συγκεκριμένα σημεία. Το ETAP μπορεί να εντοπιστεί και σε οποιαδήποτε άλλη περιοχή της κοιλίας (μεμονωμένα η σε συνδυασμό), ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει συνύπαρξη σύστοιχου άλγους και στο ακρώμιο.

Πίνακας 1. Συχνότητα κατανομής του ETAP[12]

Δ. Υποχόνδριο	**Επιγάστριο**	**Αρ. Υποχόνδριο**
12%	11%	10%
Δ. πλάγια κοιλιακή χώρα	**Περιομφαλική χώρα**	**Αρ. πλάγια κοιλιακή χώρα**
55%	20%	37%
Δ. λαγόνιος	**Υπογάστριο**	**Αρ. λαγόνιος**
11%	5%	9%

Ποιότητα: Αναφορικά με την ποιότητα του άλγους αυτό μπορεί να είναι ήπιο ή και έντονο. Στην πρώτη περίπτωση είναι τύπου κράμπας, αμβλύ και πιεστικό, ενώ στη δεύτερη είναι οξύ και διαξιφιστικό.

Εκλυτικοί παράγοντες: Καθοριστικό ρόλο στην έκλυση του έχει παρατηρηθεί ότι παίζουν[11]:

- Οι επαναλαμβανόμενες παλίνδρομες κινήσεις του σώματος με τον κορμό σε θέση έκτασης ανεξάρτητα απο τη στάση του σώματος. Όλα τα αθλήματα στα οποία παρουσιάζεται το ETAP έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό την κινητικότητα αυτού του τύπου.
- Η νεαρή ηλικία.
- Η κατανάλωση τροφής και η λήψη υπέρτονων ποτών προαγωνιστικά και αγωνιστικά.

ΑΙΤΙΑ ΤΟΥ ETAP: ΘΕΩΡΙΕΣ

Όπως προαναφέρθηκε η ακριβής αιτιολογία δεν έχει βρεθεί ακόμα. Ωστόσο έχει αναπτυχθεί ένα σύνολο θεωριών. Κάθε θεωρία τείνει να έχει στοιχεία που τάσσονται υπέρ και κατά της επιβεβαίωσης της. Οι θεωρίες αυτές, τις οποίες θα αναπτύξουμε στη συνέχεια, φαίνονται στον πίνακα 2:

Πίνακας 2. Θεωρίες για τα αίτια του ETAP

1. Η διαφραγματική ισχαιμία
2. Το μηχανικό stress στους σπλαχνικούς συνδέσμους (η ιστορικά επικρατέστερη θεωρία)
3. Οι γαστρεντερικές διαταραχές
4. Ο μυϊκός σπασμός
5. Το σύνδρομο του διάμεσου τοξοειδούς συνδέσμου
6. Το νευρογενές άλγος
7. Ο ερεθισμός του τοιχωματικού περιτοναίου (η νεότερη και σχετικά πληρέστερη θεωρία).

1. Το ETAP ως αποτέλεσμα διαφραγματικής ισχαιμίας

Η θεωρία αυτή πρωτοδιατυπώθηκε το 1941. Αποδίδει την εκδήλωση του άλγους σε ερεθισμό των αισθητικών νευρώνων του διαφράγματος λόγω ισχαιμίας, που θεωρείται αποτέλεσμα της έντονης κινητικότητας του αναπνευστικού αυτού μυός κατά την άσκηση[2].

Στα υπέρ της θεωρίας αυτής είναι το ότι μπορεί μέσω της νεύρωσης του διαφράγματος να εξηγήσει τις υποπλεύριες εντοπίσεις του άλγους στην

κοιλιακή χώρα καθώς και τον πόνο στο ακρώμιο. Ως γνωστόν, η νεύρωση του διαφράγματος στο μεν κεντρικό του τμήμα γίνεται από το φρενικό νεύρο στο δε περιφερικό του τμήμα από τα 6 κατώτερα μεσοπλεύρια νεύρα. Συνεπώς, ο ερεθισμός των αισθητικών απολήξεων των ως άνω νεύρων λόγω της ισχαιμίας του διαφράγματος προβάλλεται ως άλγος και στις περιοχές της κοινής κατανομής τους στα δερματόμια της κοιλιακής χώρας υποπλευρίως (για τα μεσοπλεύρια νεύρα) και στο ακρώμιο (για το φρενικό νεύρο)[13,14]. Παρόλα αυτά η θεωρία αυτή παρουσιάζει σημαντικές αδυναμίες που την καθιστούν τελικά ατελή αφού: α) δεν μπορεί να προσφέρει εξήγηση για όλες τις άλλες εντοπίσεις του άλγους, β) το ΕΤΑΡ μπορεί να εκλυθεί ακόμα και απο σωματική δραστηριότητα με χαμηλές αναπνευστικές απαιτήσεις, όπου δεν τίθεται θέμα διαφραγματικής ισχαιμίας, όπως η ιππασία η οι αγώνες μοτοσυκλέτας γ) σε υγιή άτομα δεν μπορεί κατά την άθληση η ισχαιμία του διαφράγματος να προηγηθεί της ισχαιμίας των μυών των άκρων.

2. Το ΕΤΑΡ είναι αποτέλεσμα Μηχανικού Stress των Σπλαχνικών Συνδέσμων

Αυτή είναι ιστορικά η πιο ευρέως παραδεκτή θεωρία. Εδώ, η έκλυση του άλγους αποδίδεται στο μηχανικό stress που ασκείται στους συνδέσμους που υποστηρίζουν τα κοιλιακά σπλάχνα, συνδέοντας τα μεταξύ τους και με το διάφραγμα[3,4]. Εξηγεί την εμφάνιση του ΕΤΑΡ κατά την αναπήδηση και την εσφαλμένη προαγωνιστική διατροφική πρόσληψη, τον πόνο στο ακρώμιο, καθώς και την υποχώρηση του πόνου με αναστροφή του σώματος. Δεν εξηγεί όμως το άλγος στην κατώτερη κοιλιακή χώρα, την εμφάνιση του σε αθλήματα δίχως αναπήδηση η σε ύπτια θέση (κατά την οποία δεν ασκείται stress στους συνδέσμους λόγω ανάρτησης των σπλάχνων), τη σχέση ΕΤΑΡ-ΒΜΙ καθώς και γιατί ο πόνος δεν είναι σπλαχνικού τύπου όπως θα αναμενόταν αν προκαλούνταν από σπλαχνικούς συνδέσμους.

3. Το ΕΤΑΡ ως εκδήλωση γαστρεντερικών διαταραχών

Η θεωρία αυτή υποστηρίζει ότι η εμφάνιση του ΕΤΑΡ είναι αποτέλεσμα της μείωσης της σπλαχνικής ροής του αίματος λόγω εκτροπής του αίματος σε άλλες περιοχές του σώματος που εξυπηρετούν τις ανάγκες της άσκησης (μύες, κ.λ.π.). Η δραστική αυτή μείωση της σπλαχνικής ροής οδηγεί σε εντερική ισχαιμία και έκλυση κοιλακού άλγους[15]. Αλλά και η μεταγευματική κατάσταση σε συνδυασμό με την ως άνω μείωση της σπλαχνικής ροής οδηγεί σε έκλυση κοιλιακού άλγους κατά την άσκηση γιατί αυξάνει τις ενεργειακές απαιτήσεις των κοιλιακών σπλάχνων.

Υπέρ της θεωρίας αυτής είναι το γεγονός ότι πράγματι η αιματική ροή προς τα σπλάχνα μπορεί να μειωθεί έως και 80% κατά την άσκηση[16] καθώς και ότι έχει παρατηρηθεί σε μεταγευματικές καταστάσεις[17]

Κατά της θεωρίας αυτής είναι μια σειρά από αποφασιστικής σημασίας παρατηρήσεις:

α) Η ισχαιμία του εντέρου παρατηρήθηκε μόνο κατά τη μεγίστη άσκηση ενώ το ΕΤΑΡ μπορεί να επισυμβεί σε χαμηλής έντασης άσκηση[18].

β) Το ΕΤΑΡ παρατηρείται και χωρίς να έχει προηγηθεί κατανάλωση τροφής ή ποτών[16].

γ) Τα χαρακτηριστικά του άλγους στο ΕΤΑΡ δεν είναι σπλαχνικού τύπου, αφού το σπλαχνικού τύπου άλγος ειναι διάχυτο, κεντρικό και κολικοειδές σε αντίθεση με το ΕΤΑΡ που είναι εντοπισμένο, ετερόπλευρο και οξύ[19].

4. Μυϊκός σπασμός

Η θεωρία αυτή έχεις ως υπόβαθρο δύο μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, σύμφωνα με τις οποίες το 1/4 των προσβληθέντων από ΕΤΑΡ περιέγραφε τον πόνο ως "κράμπα"[11,20]. Η θεωρία αυτή καταρρίφθηκε από την ίδια ομάδα ερευνητών που την εισήγαγαν όταν σε μεταγενέστερη πειραματική τους μελέτη απέδειξαν ότι: ενώ ο μυϊκός σπασμός σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ηλεκτομυογραφικής δραστηριότητας τοπικά, δεν καταγράφηκε καμμία αύξηση ηλεκτρομυογραφικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια επεισοδίων ΕΤΑΡ[21,22].

5. Το ΕΤΑΡ ως εκδήλωση του συνδρόμου του διάμεσου τοξοειδούς συνδέσμου (median arcuate ligament)

Ο διάμεσος τοξοειδής σύνδεσμος είναι μέρος του αορτικού στομίου του διαφράγματος πάνω από την έκφυση της κοιλιακής αρτηρίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις προσφύεται χαμηλότερα αμέσως πάνω από την κοιλιακή αρτηρία την οποία μπορεί να συμπιέσει προκαλώντας ισχαιμικού τύπου επιγαστρικό άλγος ιδίως μεταγευματικά και κατά την εκπνοή[6]. Η πάθηση θεραπεύεται χειρουργικά. Η θε-

ωρία αυτή μπορεί ίσως να επαληθεύσει μόνο ένα πολύ μικρό μέρος των περιπτώσεων του ΕΤΑΡ δηλαδή εκείνες στις οποίες υπάρχει αυτή η σπάνια υποκείμενη παθολογία. Επιπλέον εξηγεί την επιγαστρική εντόπιση αλλά δεν εξηγεί την εκδήλωση του άλγους σε άλλες περιοχές της κοιλίας επί ΕΤΑΡ.

6. Το ΕΤΑΡ είναι νευρογενές από πίεση μεσοπλεύριων νεύρων που νευρώνουν την κοιλιακή χώρα

Όπως είναι γνωστό τα μεσοπλεύρια νεύρα που εκπορεύονται από την περιοχή Θ8 έως Ο1 κατανέμονται σε όλο το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα νευρώνοντας αντίστοιχες περιοχές του τοιχωματικού περιτόναιου και του υπερκείμενου κοιλιακού τοιχώματος-δέρματος. Υπέρ της θεωρίας συνηγορούν: α) πειραματικά δεδομένα και κλινικές παρατηρήσεις από τα οποία προκύπτει ότι τοπικός ερεθισμός των μεσοπλεύριων νεύρων από εξωτερική πίεση, κυρίως στο ύψος της σπονδυλικής (περιοχή Θ8 έως Ο1) αλλά και περιφερικότερα (επί συνδρόμου ολισθαίνουσας πλευράς ή ακόμα και στο ύψος που ο πρόσθιος δερματικός του κλάδος διαπερνά το κοιλιακό τοίχωμα επί συνδρόμου του ορθού κοιλιακού μυός), μπορεί να προκαλέσει πόνο με χαρακτήρες ΕΤΑΡ[7,8,23] και β) Η επαναλαμβανόμενη αναπήδηση του κορμού κατά την άσκηση (π.χ. τρέξιμο) προκαλεί αυξομείωση του ύψους των μεσοσπονδυλίων δίσκων η οποία σε συνδυασμό με την λανθασμένη στάση της ΣΣ ασκεί πίεση στα ως άνω μεσοπλεύρια νεύρα στο ύψος των σπονδύλων[24]. Αδύνατο σημείο της θεωρίας αυτής είναι το ότι δεν εξηγεί όλα τα χαρακτηριστικά του άλγους (π.χ. την έκλυση κατα την μεταγευματική περίοδο).

7. Το ΕΤΑΡ είναι αποτέλεσμα ερεθισμού του τοιχωματικού περιτόναιου

Η θεωρία αυτή υποστηρίζει ότι το άλγος είναι αποτέλεσμα αυξημένης τριβής μεταξύ τοιχωματικού & σπλαχνικού περιτόναιου και ως εκ τούτου ερεθισμού του πρώτου στα συγκεκριμένα αθλήματα στα οποία εμφανίζεται το ΕΤΑΡ[11]. Οι μηχανισμοί που μπορούν να προκαλέσουν την τριβή αυτή είναι: α) Διάταση του στομάχου (μεταγευματικά) η άλλων κοιλιακών οργάνων. β) Μεταβολές στη σύσταση (αυξημένη γλοιότητα) και ποσότητα (μείωση) του περιτοναϊκού υγρού κατά την άσκηση ως αποτέλεσμα της μειωμένης σπλαχνικής αιματικής ροής. γ) Μείωση της ποσότητας του περιτοναϊκού υγρού λόγω ώσμωσης από την περιτοναϊκή κοιλότητα προς την υπερωσμωτική σπλαχνική κυκλοφορία επί λήψεως υπέρτονων αναψυκτικών[11]. δ) Παρουσία λεπτότερων κοιλιακών τοιχωμάτων (εγκάρσιος κοιλιακός μύς) κατάσταση που οδηγεί σε ασθενέστερη συγκράτηση και αυξημένη κινητικότητα των κοιλιακών σπλάχνων κατά την άσκηση[25].

Η θεωρία αυτή είναι η πληρέστερη, αφού δίνει εξήγηση πρακτικά για το σύνολο των χαρακτήρων του ΕΤΑΡ, βασιζόμενη σε ανατομικά δεδομένα και παρατηρήσεις:

- Σε πειραματικές συνθήκες έχει αποδειχθεί ότι το άλγος που προκαλείται από ερεθισμό του τοιχωματικού περιτόναιου είναι οξύ, με σαφή εντόπιση και υποχωρεί γρήγορα με τη διακοπή του ερεθίσματος όπως επί ΕΤΑΡ[26].
- Η νεύρωση του τοιχωματικού περιτοναίου, η οποία γίνεται από τα ίδια νωτιαία νεύρα που καλύπτουν και το αντίστοιχο υπερκείμενο κοιλιακό τοίχωμα, εξηγεί τη μη σπλαχνικού τύπου ποιότητα του άλγους[13].
- Το γεγονός ότι το τοιχωματικό περιτόναιο επικαλύπτει από μέσα το σύνολο του κοιλιακού τοιχώματος εξηγεί την ευρεία κατανομή του ΕΤΑΡ. Ακόμα και το εκλυόμενο ακρωμιακό άλγος εξηγείται ως αποτέλεσμα ερεθισμού του τοιχωματικού περιτόναιου που επαλείφει το διάφραγμα και νευρώνεται από το φρενικό νεύρο[21].
- Το τοιχωματικό περιτόναιο προσφύεται στερρά στο κέντρο κατά μήκος της λευκής γραμμής και χαλαρώτερα στα πλάγια του κοιλιακού τοιχώματος κάτι που το κάνει εν δυνάμει πιο ευκίνητο και εξηγεί την σχετικά αυξημένη συχνότητα του ΕΤΑΡ στην πλάγια κοιλιακή χώρα[13].
- Η τάση που ασκείται στο τοιχωματικό περιτόναιο αυξάνεται με την έκταση του κορμού όπως παρατηρείται χαρακτηριστικά στο ΕΤΑΡ.
- Η μεγαλύτερη επιφάνεια περιτοναίου την οποία διαθέτουν τα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες εξηγεί την μεγαλύτερη συχνότητα του ΕΤΑΡ στην παιδική ηλικία[27].
- Έχει διαπιστωθεί ότι το άλγος που προέρχεται από το τοιχωματικό περιτόναιο επιτείνεται με την κίνηση[24].
- Τέλος, στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιστατικά ΕΤΑΡ σε αθλητές με παθολογικό υπόστρωμα το οποίο προκαλούσε εμφανώς ερεθισμό του τοιχωματικού περιτοναίου[9,10,28,29]. Η σχέση του ΕΤΑΡ με τις παθολογικές αυτές καταστάσεις

αποδεικνύονταν και από το γεγονός ότι το ETAP υποχωρούσε πλήρως μετά από θεραπευτική αντιμετώπισή τους[9-10].

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ETAP

Με βάση τα παραπάνω εκτεθέντα ως προς τα αίτια και τους μηχανισμούς πρόκλησης του άλγους, έχουν δοκιμασθεί κατά καιρούς διάφορες τεχνικές πρόληψης και αντιμετώπισης χωρίς σταθερά αποτελέσματα. Χαρακτηριστικό της ανεπάρκειας των τεχνικών αυτών είναι το ότι για μεν την πρόληψη η πιο σίγουρη διέξοδος θεωρείται η πρόοδος της ηλικίας, για δε την υποχώρηση του άλγους η διακοπή της άσκησης (και τα δύο συνήθως χωρίς ουσιαστική χρησιμότητα, ιδίως για τον ανταγωνιστικό αθλητισμό)[12,30]. Τα μέτρα αντιμετώπισης που αποδείχθηκαν ως τα πιο χρήσιμα στην πράξη συνοψίζονται ως εξής:

Α. Μέτρα για την πρόληψη

- Αποφυγή κατανάλωσης μεγάλου όγκου τροφής και ποτών 2 ώρες πριν από την άσκηση (πιθανόν 2-4 ώρες πριν για τους πιο ευάλωτους)
- Λήψη μικρών ποσοτήτων κατά τη διάρκεια της άσκησης με σκοπό την αποφυγή της αφυδάτωσης
- Πλήρης αποφυγή υπέρτονων αναψυκτικών
- Χρήση τεχνικών που υποστηρίζουν τα κοιλιακά όργανα και περιορίζουν την κίνηση τους κατά την άσκηση (ενδυνάμωση των κοιλιακών μυών, χρήση φαρδιάς υποστηρικτικής ζώνης γύρω από την μέση)
- Τεχνικές βελτιωτικές της στάσης του σώματος ιδίως της περιοχής του θώρακα, ευθυγράμισης και λειτουργικότητας της σπονδυλικής στήλης
- Βελτίωση της φυσικής κατάστασης

Β. Μέτρα για την ανακούφιση επί εκλύσεως του άλγους

- Διακοπή της άσκησης
- Βαθιές αναπνοές
- Άσκηση πίεσης πάνω από την προσβληθείσα περιοχή
- Έκταση της προσβληθείσας περιοχής
- Βαθύ σκύψιμο

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ακριβής αιτιολογία του ETAP με την κόπωση δεν έχει ξεκαθαριστεί, παρά τη μεθοδικότητα και τις προόδους της σχετικής έρευνας την τελευταία δεκαπενταετία, με αποτέλεσμα η αντιμετώπισή της να μην είναι ακόμα ικανοποιητική. Ο προτεινόμενος μηχανισμός έκλυσης του άλγους μέσω ερεθισμού του τοιχωματικού περιτοναίου φαίνεται να είναι ο πληρέστερος αλλά χρειάζεται περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιωθεί. Αιτιολογία και αντιμετώπιση παραμένουν μια ανοιχτή πρόκληση για περαιτέρω συστηματική ιατρική έρευνα.

ABSTRACT

Vasiliadis I, Ioakimidis N, Kallaras K. **Exercise related transient abdominal pain.** *Hell Iatr 2016; 82: 42-47.*

Exercise related transient abdominal pain-ETAP, is a common and benign clinical syndrome affecting athletes. It is equally interesting both to athletes and doctors, as it may negatively affect athletic performance and may interfere in the differential diagnosis of abdominal pain. It's exact etiology has not been fully elucidated and this in turn affects adversely the efficiency of the proposed preventive and therapeutic measures. In the past many theories concerning its causes have been proposed but they are largely incomplete. During the last 15 years research has become more systematic. A new theory attributing ETAP to irritation of the parietal peritoneum has emerged as a most convincing one but it needs further confirmation.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Morton DP.* Exercise related transient abdominal pain. Br J Sports Med 2003; 37(4): 287-8.
2. Capps RB. Causes of the so-called side ache in normal persons. Arch Intern Med 1941; 68: 94-101.
3. *Herxheimer H*. Ueber das "Seitenstechen". Deutsche Med Wehnschr 1927; 54: 1130.
4. *Sinclair JD*. Stich: the side pain of the athletes. N Z Med J 1951; 50(280): 607-12.
5. *Stich ETC*. Guys Hospital Gazette 1932;46: 165-6.
6. *Desmond CP, Roberts SK.* Exercise related abdominal pain as a manifestation of the median arcuate ligament syndrome. Scand J Gastroenterol 2004; 39: 1310-13.
7. *Lopes NM, Aesse FF, Lopes DK.* Compression of thoracic nerve root by a facet joint synovial cyst:case report. Surg Neurol 1992; 38(5): 338-40.
8. *Lum-Hee N, Abdulla AJ*. Slipping rib syndrome an overlooked cause of chest and abdominal pain. Int J Clin Pract 1997; 51(4): 252-3.
9. *Dimeo FC, Peters J, Guderian H*. Abdominal pain in long distance runners: Case report and analysis of the literature. Br J Sports Med 2004; 38: 24.

10. *Lauder TD, Moses FM*. Recurrent abdominal painfrom abdominal adhesions in an endurance triathlete. Med Sci Sports Exerc 1995; 27(5): 623-5.
11. *Morton DP, Callister R*. Characteristics and etiology of exercise related transient abdominal pain. Med Sci Sports Exerc 2000; 32 (2): 432-8.
12. *Morton D, Callister R*. Exercise related transient abdominal pain. Sports Med 2015; 45: 23-35.
13. *Snell RS*. Clinical Anatomy by Region. 9th edition Baltimore, W. Kluwer/Lippincot Williams & Wilkins. 2012.
14. *Campell SM*. Referred shoulder pain. Postrad Med 1983; 73(5): 193-203.
15. *Koistinen PO, JauhonenP, Lehtola J, Takala T, Salokannel J*. Gastrointestinal symptoms during endurance running. Scand J Med Sci Sport 1991; 1(4): 232-4.
16. *ter Steege RW, Kolkman JJ*. Review article: the pathophysiology and management of gastrointenstinal symptoms during physical exercise and the role of splachnic blood flow. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35(5): 516-28.
17. *Plunkett BT, Hopkins WG*. Investigation of the side pain "stitch" induced by running after fluid ingestion. Med Sci Sports Exerc 1999; 31(8): 1169-75.
18. *Otte JA, Oostveen E, Geelkerken RA, Groeneveld AB, Kolkman JJ*. Exercise induces gastric ischemia in healthy volunteers: A tonometry study. J Appl Physiol 2001; 91(2): 866-71.
19. *Silen W*. Cope's early diagnosis of the acute abdomen, 22nd ed. London: Oxford University Press: 2010.
20. *Morton DP, Richards D, Callister R*. Epidemiology of exercise-related transient abdominal pain at the Sydney city to surf community run. J Sci Med Sport 2005; 8(2): 152-62.
21. *Morton DP, Callister R.* EMG activity is not elevated during exercise-related transient abdominal pain. J Sci Med Sport 2008; 11(6): 569-74.
22. *Helin P*. Physiotherapy and electromyography in muscle cramp. Br. J Sports Med 1985; 19(4): 230-1.
23. *Morton DP, Aune T*. Runners stitch and the thoracic spine. Br J Sports Med 2004; (2): 240.
24. *Leatt P, ReillyT, Troop JG*. Spinal loading during circuit weight training and running. Br J Sports Med 1986; 20(3): 119-24.
25. *Mole JL, Bird ML, Fell JW*. The effect of transversus abdominis activation on exercise- related transient abdominal pain. J Sci Med Sport 2013; 17(3): 261-5.
26. *Capps J, Coleman J*. Experimental observations on the localization of pain sense in the parietal and diaphragmatic peritoneum. Arch Intern Med 1922; 30: 778-89.
27. *Esperanca M, Collins D.* Peritoneal dialysis efficiency in relation to body weight. J Paediatr Surg 1966; 1(2): 162-9.
28. *Leslie BR*. Exercise induced abdominal pain. JAMA 1983; 250(24): 3283.
29. *Porter AM*. Marathon running and the caecal slap syndrome. Br J Sports Med 1982; 16(3): 178.
30. *McCrory P*. A stitch in time. Br J Sports Med 2007; 41: 125.

Αλληλογραφία:
Ι. Βασιλειάδης
Διγενή Ακρίτα 13
570 13 Ωραιόκαστρο
Θεσσαλονίκης

Corresponding author:
I. Vasiliadis
Digeni Akrita 13
570 10 Oreokastro,Thessaloniki
Greece

Ελληνική Ιατρική 2016, 82, 3-4: 48-55

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μελέτη του ρόλου των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (ATA) σε γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα και καθέξιν εκτρώσεις

Κ. Βασιλάκος[1], Κ. Κυδωνοπούλου[1], Δ. Δέλκος[2], Κ. Κύρκα[1], Κ. Τσιώνη[1], Ε. Παπαδάκης[2], Δ. Ρούσσο[2], Ε. Μανδαλά[1]

[1] Δ΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
[2] Γ΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ

Περίληψη. Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα ιατρικά προβλήματα με ποικίλες προεκτάσεις. Ένα ποσοστό 15-20% περίπου των περιπτώσεων υπογονιμότητας είναι ανεξήγητης αιτιολογίας. Επίσης, περίπου το 15% των κλινικά διαγνωσμένων κυήσεων αποβάλλεται, ενώ η πιθανότητα να καταλήξει μια κύηση σε αποτυχία αυξάνεται μετά από κάθε επόμενη αποβολή. Στα πλαίσια της διερεύνησης αυτών των περιπτώσεων έχει προταθεί, μεταξύ των άλλων, και η μελέτη των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (ATAs). Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να διερευνηθεί ο ρόλος των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στη γυναικεία υπογονιμότητα και τις καθέξιν εκτρώσεις. Μελετήθηκαν 169 γυναίκες, 96 με ανεξήγητη υπογονιμότητα (ομάδα Α) και 73 με καθέξιν εκτρώσεις (ομάδα Β), οι οποίες εξετάστηκαν στο Αιματολογικό Ιατρείο της Δ' Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ., κατά το χρονικό διάστημα από το Νοέμβριο 2009 μέχρι τον Ιανουάριο 2015 (ομάδα μελέτης), καθώς και 61 γόνιμες γυναίκες, που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Μετρήθηκαν τα επίπεδα των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων έναντι της θυρεοσφαιρίνης (ATA-TG) και έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (ATA-TPO) με ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA. Αυξημένες τιμές ATA-TG βρέθηκαν στην ομάδα Α σε 13 από τις 77 γυναίκες που μελετήθηκαν (ποσοστό 16,9 %) και σε 9 από τις 54 (ποσοστό 16,7%) στην ομάδα Β, ενώ ήταν φυσιολογικές στις γυναίκες της ομάδας ελέγχου (p=0,004 και για τις δύο ομάδες μελέτης, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου). Επίσης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στα ποσοστά παθολογικών επιπέδων ATA-TPO μεταξύ της ομάδας Α (13 από τις 76 γυναίκες, ποσοστό 17,1%) και της ομάδας ελέγχου (1 από τις 43, ποσοστό 2,3%), p=0,017, OR=8,67 με 95% CI από 1,09-68,76), καθώς και μεταξύ της ομάδας Β (12 από τις 52, ποσοστό 23,1%) και της ομάδας ελέγχου (1 από τις 43, ποσοστό 2,3%), p=0,005, OR=12,60 με 95% CI από 1,57-101,4, αντίστοιχα. Από τα παραπάνω προκύπτει συσχέτιση των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων με την ανεξήγητη γυναικεία υπογονιμότητα και τις καθέξιν εκτρώσεις, ευρήματα που συμφωνούν και με τα περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα.
Ελλην Ιατρ 2016, 82: 48 - 55.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) υπογόνιμο θεωρείται ένα ζευγάρι όταν δεν επιτυγχάνει σύλληψη μετά από ένα χρόνο συστηματικών (1-2 φορές την εβδομάδα) και ελεύθερων σεξουαλικών επαφών. Δεδομένου ότι περίπου ένας στους πέντε κύκλους είναι γόνιμος, το πιθανότερο είναι ότι η γυναίκα θα συλλάβει με την τρίτη, την τέταρτη ή ακόμη και την πέμπτη προσπάθεια, επειδή φυσιολογικά η γονιμότητα ενός ζευγαριού ανέρχεται στο 20% ανά κύκλο κατά μέσο όρο[1,2]. Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα ιδιαίτερα κοινό ιατρικό πρόβλημα στις μέρες μας, αν ληφθεί υπόψη ότι περίπου 15 έως 20% των ζευγαριών δεν είναι σε θέση να επιτύχουν μία εγκυμοσύνη ή να τη φέρουν σε αίσιο πέρας[1,2,3,4]. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, περίπου 50.000.000 ζευγάρια παγκοσμίως υποφέρουν από προβλήματα υπογονιμότη-

τας ύστερα από πέντε έτη προσπαθειών[5,6,7], ενώ το ποσοστό στην Ελλάδα ανέρχεται στο 17%. Τα μεγαλύτερα ποσοστά υπογονιμότητας εμφανίζονται στην Ανατολική Ευρώπη, τη Βόρειο Αφρική, τη Μέση Ανατολή και την Ωκεανία, ενώ τα μικρότερα στη Λατινική Αμερική, κυρίως σε Περού, Βολιβία, Εκουαδόρ, την Κένυα και την Κορέα[7,8,9,10,11]. Η υπογονιμότητα αναλογικά οφείλεται κατά το 1/3 στη γυναίκα, κατά το 1/3 στον άνδρα και κατά το 1/3 και στους δύο συντρόφους.

Στην αιτιολογία της γυναικείας υπογονιμότητας εμπλέκονται διάφοροι γενικοί παράγοντες (όπως η ηλικία, συνοδά νοσήματα, η ανεπαρκής θρέψη και σπανιότερα το ψυχολογικό ή το συγκινησιακό stress). Στον Δυτικό Κόσμο τα αίτια εντοπίζονται κυρίως στον ενδοκρινικό παράγοντα (ορμονικές διαταραχές ή διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας) ή στο σαλπιγγικό παράγοντα (παθήσεις των σαλπίγγων) και σε μικρότερο βαθμό στον τραχηλικό παράγοντα (εχθρική συμπεριφορά της τραχηλικής βλέννας έναντι των σπερματοζωαρίων). Τα ποσοστά ευθύνης των παραγόντων αυτών αναλύονται ως εξής: το 20-30% περίπου των περιπτώσεων ενοχοποιείται ο σαλπιγγικός παράγοντας, στο 15% υπάρχουν προβλήματα ωοθυλακιορρηξίας και στο 5% αναφέρεται ο τραχηλικός παράγοντας, ενώ σε 10-20% των περιπτώσεων τα αίτια σχετίζονται με το σώμα της μήτρας, με μεταβολικούς παράγοντες, ανοσολογικά προβλήματα, κ.ά.[1]

Ανεξήγητη υπογονιμότητα αποκαλείται η αποτυχία να εντοπισθεί μια σαφής αιτία για την πρόκληση υπογονιμότητας ύστερα από έναν πλήρη έλεγχο και των δύο συντρόφων. Η διάγνωση τίθεται όταν τα αποτελέσματα του σπερμοδιαγράμματος είναι φυσιολογικά, οι ορμονικές εξετάσεις της γυναίκας είναι συμβατές με ωοθυλακιορρηξία, οι σάλπιγγες απεικονίζονται φυσιολογικές και ανοιχτές και το ενδομήτριο είναι φυσιολογικό. Κατά προσέγγιση, περίπου το 15-20% των περιπτώσεων υπογονιμότητας είναι ανεξήγητης αιτιολογίας. Έχει διαπιστωθεί ότι γυναίκες 34 ετών αντιμετωπίζουν προβλήματα υπογονιμότητας σε ποσοστό 11%, ενώ το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 33% σε γυναίκες ηλικίας 40 ετών και στο 87% σε γυναίκες ηλικίας 44 ετών. Η ταχεία αυτή μείωση της γονιμότητας σε συνάρτηση με την πάροδο της ηλικίας, επιβάλλει στο υπογόνιμο ζευγάρι και στον ιατρό την επιλογή και άμεση έναρξη της κατάλληλης θεραπείας[1,3,4,12].

Η αυτόματη έκτρωση αποτελεί τη συνηθέστερη επιπλοκή της κύησης. Ορίζεται ως η ξαφνική απώλεια του κυήματος από τη σύλληψη έως την 20η εβδομάδα ή η απώλεια εμβρύου βάρους μικρότερου των 500 g. Περίπου το 15% των κλινικά διαγνωσμένων κυήσεων αποβάλλεται, αλλά το συνολικό ποσοστό φθάνει περίπου στο 50%, αφού σημαντικό ποσοστό κυήσεων αποβάλλονται πριν γίνουν κλινικά αναγνωρίσιμες[13]. Η πιθανότητα να καταλήξει μια κύηση σε αποτυχία αυξάνεται μετά από κάθε επόμενη αποβολή. Δεδομένα από διάφορες μελέτες καταδεικνύουν ότι μετά από μια αυτόματη αποβολή, ο συνολικός κίνδυνος να επισυμβεί άλλη μια αποβολή είναι 16%. Μετά όμως από δύο, τρεις και τέσσερις συνεχόμενες αποβολές το ποσοστό αυτό αυξάνει στο 25%, 45% και 54%, αντίστοιχα. Ο κίνδυνος δε αποβολής, είναι ακόμα μεγαλύτερος σε γυναίκες που δεν είχαν στο παρελθόν καμιά επιτυχή κύηση[14].

Ως καθέξιν ή επανειλημμένες εκτρώσεις ορίζεται η αυτόματη διαδοχική απώλεια τριών ή περισσοτέρων κυημάτων πριν από την 20η εβδομάδα της κύησης. Σύμφωνα με κάποιες μελέτες μία αυτόματη έκτρωση παρατηρείται στο 20% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, δύο διαδοχικές εκτρώσεις στο 4%, και τρεις διαδοχικές στο 0,8[15,16,17]. Οι καθέξιν εκτρώσεις αποτελούν ετερογενή ομάδα που οφείλεται σε διάφορα αίτια. Έτσι, εμπλέκονται ανατομικοί παράγοντες (διαφραγματοφόρος, μονόκερως, δίδελφυς, δίκερως μήτρα, κ.ά.), γενετικοί παράγοντες (δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ανευπλοειδία σπερματοζωαρίων, κ.ά.), ενδοκρινικοί παράγοντες (σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, υπερπρολακτιναιμία, ανεπάρκεια της ωχρικής φάσεως), λοιμώξεις, μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ, κάπνισμα, χρήση ναρκωτικών ουσιών, ενώ στο 50% των περιπτώσεων τα αίτια είναι άγνωστα, γεγονός που καθιστά τη διερεύνηση τους ακόμη δυσκολότερη[16,17,18].

Οι επανειλημμένες αποβολές έχουν συνδεθεί σε διάφορες μελέτες με θρομβοφιλική διάθεση της εγκύου. Επίσης, στα πλαίσια της διερεύνησης της ανεξήγητης υπογονιμότητας μελετάται η συσχέτιση της με τους παράγοντες θρομβοφιλίας, τα αποτελέσματα όμως είναι πολλές φορές αντικρουόμενα. Ο μηχανισμός της αιμόστασης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία εμφύτευσης του γονιμοποιημένου ωαρίου, στην ανάπτυξη του πλακούντα και μητρικής κυκλοφορίας και, τελικά,

στην επιτυχή έκβαση της κύησης. Τα κύτταρα του πλακούντα εκφράζουν το σύστημα θρομβομοντουλίνης- πρωτεΐνης C-ενδοθηλιακού υποδοχέα της πρωτεΐνης C, ο οποίος έχει ανασταλτικό ρόλο στη διαδικασία της πήξης καθώς και τον κυτταρικό υποδοχέα του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor, TF) που ενεργοποιεί το μηχανισμό της πήξης. Ταυτόχρονα, το σύστημα της πρωτεΐνης C δρα έμμεσα ως αυξητικός παράγοντας των κυττάρων της τροφοβλάστης και τα προστατεύει από την απόπτωση. Σε θρομβοφιλικές καταστάσεις παρατηρείται αυξημένη εναπόθεση ινικής στον πλακούντα και θρόμβωση των αγγείων του πλακούντα[19].

Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι η κύηση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για θρόμβωση[20]. Η φυσιολογική κύηση συνοδεύεται από μεταβολές σε όλες τις παραμέτρους που αυξάνουν τον κίνδυνο για θρόμβωση οι οποίοι περιγράφονται στην κλασσική τριάδα του Virchow: φλεβική στάση, ενδοθηλιακή βλάβη, υπερπηκτικότητα, μετατοπίζοντας την ισορροπία προς την κατεύθυνση της θρομβωτικής διάθεσης[21]. Οι μεταβολές αυτές οφείλονται κατά μείζονα λόγο στην αύξηση των οιστρογόνων και αποτελούν μέρος του μηχανισμού προσαρμογής του γυναικείου οργανισμού στην κύηση. Έτσι, η φλεβική στάση ευνοείται από τη μείωση της φλεβικής επιστροφής λόγω πίεσης της κάτω κοίλης φλέβας και των λαγονομηριαίων φλεβών (ιδίως ΑΡ) από την εγκύμονα μήτρα, αλλά και από τη φλεβική διάταση (ατονία) που προκαλούν τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων. Βλάβη του ενδοθηλίου συμβαίνει τόσο κατά τους πρώτους μήνες της κύησης κατά τη διείσδυση της τροφοβλάστης και το σχηματισμό του πλακούντα, όσο και κατά τον τοκετό και την υστεροτοκία. Τέλος, η αύξηση αρκετών προπηκτικών παραγόντων, η μείωση φυσικών ανασταλτών της πήξης και η μείωση της ινωδολυτικής δραστηριότητας κατά την κύηση, ως αποτέλεσμα της οιστρογονικής δράσης και της αύξησης πρωτεϊνών οξείας φάσης, οδηγούν σε υπερπηκτικότητα[22].

Σκοπός των φυσιολογικών αυτών μεταβολών είναι η εξασφάλιση της αιμόστασης από την περιοχή του πλακούντα και η προφύλαξη της εγκύου από θανατηφόρο αιμορραγία κατά τη διάρκεια του τοκετού και της λοχείας. Ο αποχωρισμός του πλακούντα κατά την υστεροτοκία αποτελεί σοβαρή και οξεία πρόκληση για την αιμόσταση[23]. Η υπερίσχυση των ευοδωτικών για θρόμβωση μηχανισμών που παρατηρείται στην κύηση μπορεί να εκφρασθεί κλινικά ως φλεβοθρόμβωση της μητέρας, αλλά και ως θρομβωτική βλάβη στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, με αποτέλεσμα μαιευτικές επιπλοκές όπως προεκλαμψία-εκλαμψία, σύνδρομο HELLP, αποκόλληση πλακούντα, καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου, πρόωρο τοκετό, ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο και καθ έξιν εκτρώσεις[24,25,26,27].

Θρομβοφιλία ή θρομβοφιλική διάθεση είναι η κληρονομική ή επίκτητη προδιάθεση για θρόμβωση. Η θρομβοφιλία δεν αποτελεί νόσο από μόνη της και αναφέρεται σε άτομα με «εν δυνάμει» θρόμβωση, άτομα δηλαδή που δεν έχουν εκδηλώσει ακόμη θρόμβωση. Οι παράγοντες θρομβοφιλίας διακρίνονται σε κληρονομικούς, επίκτητους και μικτούς[18,19,20]. Στους κληρονομικούς παράγοντες συγκαταλέγονται η ανεπάρκεια των φυσικών ανασταλτών της πήξης: Αντιθρομβίνη (ΑΤ), Πρωτεΐνη C (PC) και Πρωτεΐνη S (PS), η σημειακή μετάλλαξη G1691A ή R506Q του γονιδίου του παράγοντα V στο χρωμόσωμα 1 (FV Leiden) και η μετάλλαξη G20210A του γονιδίου της προθρομβίνης (Fll) στο χρωμόσωμα 11. Οι μικτοί θρομβοφιλικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την υπερομοκυστεϊναιμία καθώς και πολυμορφισμούς στο γονίδιο MTHFR (αναγωγάση του μεθυλενοτετραϋδροφολικού οξέος), που μαζί με τη β-συνθετάση της κυσταθειονίνης αποτελούν τα κυριότερα από τα ένζυμα του κύκλου της μεθειονίνης - ομοκυστεΐνης. Οι συχνότεροι από αυτούς τους πολυμορφισμούς είναι οι C677T και A1289C.

Οι επίκτητοι παράγοντες θρομβοφιλίας αφορούν στα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (ΑΦΑ) τα οποία, όπως είναι γνωστό, δεν στρέφονται άμεσα κατά των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης των αιμοπεταλίων, αλλά κατά πρωτεϊνών που συνδέονται με τα φωσφολιπίδια, οι σπουδαιότερες από τις οποίες είναι η β2-γλυκοπρωτεΐνη 1 (β2-GP1) και η προθρομβίνη. Τα συνηθέστερα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα είναι το αντιπηκτικό του λύκου (LA) και τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (ACA). Το αντιπηκτικό του λύκου θεωρείται ισχυρότερος θρομβωτικός παράγοντας σε σύγκριση με τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα. Τα λιγότερο συχνά αντισώματα είναι τα αντισώματα κατά της φωσφατιδυλοσερίνης, κατά της φωσφατιδυλινοσιτόλης, κατά της φωσφατιδυλαιθανολαμίνης, κατά της φωσφατιδυλοχολίνης και κατά της φωσφατιδυ-

λογλυκερόλης, ο έλεγχος των οποίων συνιστά το φωσφολιπιδικό προφίλ του εξεταζόμενου.

Άλλα αυτοαντισώματα τα οποία έχουν ενοχοποιηθεί στις καθέξιν εκτρώσεις και τη γυναικεία υπογονιμότητα είναι τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα (ATA). Αυτά είναι κυρίως τα αντισώματα που στρέφονται έναντι των μικροσωμίων (TPO) του θυρεοειδούς (ATA -TPO) και λιγότερο τα αντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης, TG (ATA-TG), τα οποία και έχουν προταθεί ως ανεξάρτητοι δείκτες υψηλού κινδύνου της κύησης. Ευθυρεοειδικές γυναίκες με καθέξιν εκτρώσεις έχουν αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων έναντι της θυρεοσφαιρίνης (22%) και της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (37%), σε σύγκριση με 7% και 19%, αντίστοιχα, σε γόνιμες γυναίκες, όπως φαίνεται σε διάφορες μελέτες[21,22].

Ο τρόπος με τον οποίο τα ATA επηρεάζουν την κύηση δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος. Έχει προταθεί ότι το υψηλό ποσοστό σχετίζεται με μια ήπια θυρεοειδική υπολειτουργία, όπου ο θυρεοειδής αδένας ανεπαρκεί να ανταποκριθεί στις αυξημένες ανάγκες της κύησης[23]. Είναι επίσης ενδεχόμενο τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα να αποτελούν δείκτες μειωμένης εφεδρείας ωοθυλακίων στις ωοθήκες. Έτσι, το ένα τρίτο περίπου των γυναικών με πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια βρέθηκε θετικό για αντιθυρεοειδικά αντισώματα[22].

Μια άλλη ενδιαφέρουσα παρατήρηση αφορά στο ενδομήτριο των γυναικών με αντιθυρεοειδικά αντισώματα. Σύμφωνα με αυτή, η αποτυχία της εμφύτευσης των εμβρύων δεν βελτιώνεται σημαντικά στις γυναίκες με αντιθυρεοειδικά αντισώματα, όταν δανείζονται ωάρια από δότριες (αποτυχία εμφύτευσης μετά από εμβρυομεταφορά, ανεξήγητη υπογονιμότητα). Η εμφύτευση στις γυναίκες αυτές μπορεί να αναστέλλεται από κυτταροκίνες που εκκρίνονται από ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα στο ενδομήτριο. Έτσι, ο πληθυσμός των Τ-λεμφοκυττάρων σε γυναίκες με αντιθυρεοειδικά αντισώματα ήταν σημαντικά υψηλότερος σε σύγκριση με εκείνον της ομάδας ελέγχου[24]. Τα επίπεδα της Ιντερλευκίνης 4 και της Ιντερλευκίνης 10 βρέθηκαν μειωμένα σε γυναίκες με αντιθυρεοειδικά αντισώματα, σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ενώ η Ιντερφερόνη-γ βρέθηκε αυξημένη. Στην ίδια μελέτη των Stewart-Akers και συνεργατών, διαπιστώθηκε ότι εστία παραγωγής των IL-4,IL-10, IFN-γ ήταν τα λεμφοκύτταρα του ενδομητρίου. Δόθηκε λοιπόν μια τελεολογική ερμηνεία, σύμφωνα με την οποία οι καθέξιν εκτρώσεις σε γυναίκες με υψηλούς τίτλους αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων συνιστούν προσπάθεια ελαχιστοποίησης της μετάδοσης αυτοάνοσων γονιδίων στο έμβρυο[25].

Αντίστοιχα, όσον αφορά στις περιπτώσεις ανεξήγητης υπογονιμότητας και επαναλαμβανόμενων εμβρυομεταφορών που οδηγούν όμως είτε σε συνεχείς αποτυχίες εμφύτευσης είτε επιτυχή σύλληψη που οδηγεί σε αποβολή του εμβρύου, έχει προταθεί ότι ο μηχανισμός μέσω του οποίου τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα μπορεί να δρουν, συνίσταται στη μεταλλαγή του ενδομητρίου μέσω μιας γενικής ανοσολογικής δυσλειτουργίας που επηρεάζει το εμβρυικό αλλομόσχευμα και μέσω της θυρεοειδικής πτώσης κατά τη διάρκεια της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και της κύησης. Επίσης, η βιταμίνη D, έλλειψη της οποίας έχει προταθεί σε διάφορες μελέτες ως παράγοντας που προδιαθέτει σε αυτοάνοσες διαταραχές, έχει βρεθεί ελαττωμένη σε ασθενείς με αυτοάνοσες διαταραχές του θυρεοειδούς[26].

Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί ο ρόλος των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στην ανεξήγητη γυναικεία υπογονιμότητα και τις καθέξιν εκτρώσεις.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Υλικό για τη μελέτη αποτέλεσαν 169 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες προσήλθαν στο Αιματολογικό Ιατρείο της Δ΄ Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ, στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, κατά το χρονικό διάστημα Νοέμβριος 2009-Ιανουάριος 2015. Οι γυναίκες προέρχονταν από τον πληθυσμό της Βόρειας Ελλάδας και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, Α και Β με βάση το μαιευτικό τους ιστορικό: **Ομάδα Α**, 96 γυναίκες, με διάμεση ηλικία τα 36 έτη (εύρος 25-50), με ανεξήγητη υπογονιμότητα οι οποίες είχαν ελεγχθεί για όλους τους γνωστούς παράγοντες υπογονιμότητας με καλλιέργειες κολπικού επιχρίσματος, ορμονολογικές εξετάσεις, υστεροσαλπιγγογραφία, καρυότυπο ζεύγους κ.ά., χωρίς όμως να έχει βρεθεί κάποια παθολογική αιτία. Πολλές δε από αυτές είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε σπερματεγχύσεις ή σε προσπάθειες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (IVF) χωρίς επιτυχή σύλληψη. **Ομάδα Β**, 73 γυναίκες με διάμεση ηλικία τα 34 έτη (εύρος 25-46) που είχαν συλλάβει φυσιολογικά και είχαν ≥3 αυτόματες εκτρώσεις πρώτου, δευτέρου ή τρίτου τριμήνου (καθέξιν εκτρώσεις). Επίσης, μελετήθηκε ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από 61 γυναίκες με διάμεση ηλικία τα 34 έτη (εύρος 23-44), με τουλάχιστον μία φυσιολογική κύη-

ση και χωρίς ιστορικό καθέξιν εκτρώσεων ή άλλων διαταραχών της γονιμότητας.

Σε όλες τις γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη έγιναν αιμοληψίες για τον προσδιορισμό στον ορό των επιπέδων των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων ATA-TG και ATA-TPO. Οι φλεβοκεντήσεις γινόταν κατά τις πρωινές ώρες, με παρακέντηση φλεβών των άνω άκρων με πεταλούδα 18 gauge, μετά από ελαφρά περίδεση. Η συλλογή των δειγμάτων αίματος γινόταν σε φιαλίδιο χωρίς αντιπηκτικό. Ο προσδιορισμός έγινε με ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA, με φυσιολογικές τιμές αναφοράς στον ορό <60 IU/ml τόσο για τα ATA-TG, όσο και για τα ATA-TPO.

Η στατιστική επεξεργασία περιλάμβανε τον υπολογισμό της διάμεσης τιμής και του εύρους για ποσοτικές μεταβλητές, καθώς και τις απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Επίσης, υπολογίστηκε ο σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio). Για τον έλεγχο της συσχέτισης δυο μεταβλητών, εφαρμόστηκε ο χ^2 έλεγχος ανεξαρτησίας. Το επίπεδο σημαντικότητας ήταν το 5% ($p<0,05$) και οι επεξεργασία έγινε με το στατιστικό λογισμικό SPSS version 17.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όσον αφορά στα αντιθυρεοειδικά αντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης (ATA-TG) βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στα ποσοστά παθολογικών επιπέδων ATA-TG μεταξύ της ομάδας Α (13 από τις 77 γυναίκες, ποσοστό 16,9%) και της ομάδας ελέγχου (0 από 43, ποσοστό 0,0%), ($p=0,004$). Ο σχετικός λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) δεν μπορεί να υπολογιστεί λόγω μηδενικού ποσοστού παθολογικών τιμών στην ομάδα ελέγχου (Πίνακας 1). Ομοίως, βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των παθολογικών ποσοστών παθολογικών τιμών ATA-TG μεταξύ της ομάδας Β (9 από τις 54, ποσοστό 16,7%) και της ομάδας ελέγχου (0,0%) ($p=0,004$), (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Ομάδα Β. Ευρήματα για τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα ATA-TG

	ΟΜΑΔΕΣ		
ATA-TG	**Ομάδα Β**	**Ομάδα ελέγχου**	**Σύνολο**
Φυσιολογικά	45	43	88
	83,3%	100,0%	90,7%
Αυξημένα	9	0	9
	16,7%	0,0%	9,3%
Σύνολο	54	43	97
	100,0%	100,0%	100,0%

x^2 (1) = 7,900, p=0,004

Σχετικά με τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (ATA-TPO), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στα ποσοστά παθολογικών επιπέδων ATA-TPO μεταξύ της ομάδας Α (13 από τις 76 γυναίκες, ποσοστό 17,1%) και της ομάδας ελέγχου (1 από τις 43, ποσοστό 2,3%), ($p=0,017$). Ο σχετικός λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) είναι 8,67 με 95% CI από 1,09-68,76, που σημαίνει ότι η πιθανότητα να βρεθεί παθολογική τιμή ATA-TPO στον πληθυσμό της ομάδας Α είναι 8,67 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 3). Ομοίως, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στα ποσοστά παθολογικών τιμών ATA-TPO μεταξύ της ομάδας Β (12 από τις 52, ποσοστό 23,1%) και της ομάδας ελέγχου (1 από τις 43, ποσοστό 2,3%), ($p=0,005$). Ο σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (oddsratio) είναι 12,60 με 95% CI από 1,57-101,4 που σημαίνει ότι η πιθανότητα να βρεθεί παθολογική τιμή ATA-TPO στον πληθυσμό της ομάδας Β είναι 12,60 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 4).

Πίνακας 1. Ομάδα Α. Ευρήματα για τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα ATA-TG

	ΟΜΑΔΕΣ		
ATA-TG	**Ομάδα Α**	**Ομάδα ελέγχου**	**Σύνολο**
Φυσιολογικά	64	43	107
	83,1%	100,0%	89,2%
Αυξημένα	13	0	13
	16,9%	0,0%	10,8%
Σύνολο	77	43	120
	100,0%	100,0%	100,0%

x^2 (1) = 8,142, p=0,0

Πίνακας 3. Ομάδα Α. Ευρήματα για τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα ATA-TPO

	ΟΜΑΔΕΣ		
ATA-TPO	**Ομάδα Α**	**Ομάδα ελέγχου**	**Σύνολο**
Φυσιολογικά	63	42	105
	82,9%	97,7%	88,2%
Αυξημένα	13	1	14
	17,1%	2,3%	11,8%
Σύνολο	76	43	119
	100,0%	100,0%	100,0%

x^2 (1) = 5,779, p=0,017

Πίνακας 4. Ομάδα Β. Ευρήματα για τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα ΑΤΑ-ΤΡΟ

	ΟΜΑΔΕΣ		
ΑΤΑ-ΤΡΟ	**Ομάδα Β**	**Ομάδα ελέγχου**	**Σύνολο**
Φυσιολογικά	40	42	82
	76,9%	97,7%	86,3%
Αυξημένα	12	1	13
	23,1%	2,3%	13,7%
Σύνολο	52	43	95
	100,0%	100,0%	100,0%

x^2 (1) = 8,581, p=0,005

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τα παραπάνω αποτελέσματα συμπεραίνεται συσχέτιση μεταξύ των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (ΑΤΑ-TG και ΑΤΑ-ΤΡΟ) με την ανεξήγητη γυναικεία υπογονιμότητα και τις καθέξιν εκτρώσεις. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τις περισσότερες αντίστοιχες μελέτες, όπως φαίνεται από τη βιβλιογραφία. Έτσι, στη μελέτη των Prummel και συνεργατών, βρέθηκε μία ξεκάθαρη σχέση μεταξύ των ΑΤΑ και των καθέξιν εκτρώσεων[27]. Επίσης, σε μελέτη των Lata και συν., τα ΑΤΑ-ΤΡΟ βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα σε γυναίκες με καθέξιν εκτρώσεις σε σύγκριση με αυτές με μία τουλάχιστον φυσιολογική κύηση (ομάδα ελέγχου)[28]. Βέβαια, σε ανασκόπηση των μελετών και των θεραπευτικών σχημάτων των καθέξιν εκτρώσεων από τους Christiansen και συν., αναφέρεται ότι η σχέση μεταξύ αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων και καθέξιν εκτρώσεων είναι αμφίβολη[29].

Αντίστοιχα, όσον αφορά στις περιπτώσεις ανεξήγητης υπογονιμότητας, οι πρώτοι ερευνητές που παρατήρησαν τη σχέση μεταξύ αυξημένων τίτλων ΑΤΑ και αποτυχίας εμφύτευσης ήταν οι Geva και συνεργάτες το 1996, οι οποίοι βρήκαν ότι το ποσοστό θετικών ΑΤΑ σε γυναίκες με αποτυχημένες προσπάθειες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ήταν 20,5% σημαντικά υψηλότερο από ότι σε γόνιμες γυναίκες[30]. Ακολούθησαν οι Kim και συν. το 1998[31] όπως και οι Poppe και συν., οι οποίοι σε μελέτη του 2003 έδειξαν ότι γυναίκες με αυξημένο τίτλο αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για αποβολή[32]. Επίσης, σε μελέτη των Bellver και συν. που διήρκεσε από το 2004 ως το 2007 και δημοσιεύθηκε το 2008, βρέθηκε ότι υπάρχει μια τάση προς αύξηση των τίτλων των ΑΤΑ στις γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα (32,3%), και σε αυτές με αποτυχία εμβρυομεταφοράς (23,1%), σε σχέση με τους μάρτυρες (15,6%). Είδαν επίσης ότι οι τιμές των TSH και FT3 ήταν παρόμοιες στις ομάδες των γυναικών που μελετήθηκαν. Κατέληξαν έτσι στο συμπέρασμα ότι τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα σχετίζονται με ανεξήγητη υπογονιμότητα καθώς και με αποτυχία εμφύτευσης μετά από εμβρυομεταφορά[33].

Βέβαια, οι Kutteh και συν. κατέληξαν ότι υπάρχει αύξηση των τίτλων των ΑΤΑ και συσχέτιση σε καθέξιν εκτρώσεις όχι όμως και σε περιπτώσεις ανεξήγητης υπογονιμότητας, ενώ σε δεύτερη μελέτη της ίδιας περιόδου, όπου ελέγχθηκαν τα επίπεδα των ΑΤΑ σε 873 γυναίκες υπό εμβρυομεταφορά και 200 γυναίκες με φυσιολογική κύηση, βρέθηκαν ποσοστά 16,4% και 14,5% αντίστοιχα, μη στατιστικά σημαντική διαφορά, οπότε και συστήθηκε να μη γίνεται έλεγχος των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σε αυτές[34,35]. Από την άλλη, σε μεγάλη ανασκόπηση του 2010 που έγινε στην Ελλάδα από τους Τούλη και συν. φάνηκε ότι ο αυξημένος τίτλος αντιθυροειδικών αντισωμάτων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αποβολών σε γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Παρόλα αυτά όμως λόγω έλλειψης αρκετών στοιχείων και υψηλού κόστους, συστήνουν ο έλεγχος για ΑΤΑ να γίνεται μόνο σε ερευνητικό επίπεδο[36].

Βέβαια, σε πρόσφατη ανασκόπηση 31 σχετικών μελετών που έγινε το 2011 από τους Thangratinam και συν., οι 28 από τις 31 έδειξαν συσχέτιση μεταξύ ΑΤΑ και καθέξιν εκτρώσεων[37]. Έτσι βρέθηκε πως ο κίνδυνος αποβολής σε γυναίκες με θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα που κάνουν τον πρώτο κύκλο εμβρυομεταφοράς είναι μεγαλύτερος του 50%, ενώ σε γυναίκες χωρίς ΑΤΑ είναι 23%, ποσοστό συγκρίσιμο με αυτό σε γυναίκες με φυσιολογική σύλληψη και κύηση καθώς και με το συνολικά αναμενόμενο ποσοστό αποβολών σε μία εξωσωματική γονίμοποίηση.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τη μελέτη μας αλλά και τα περισσότερα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, τα επίπεδα των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στον ορό ευθυρεοειδικών γυναικών επηρεάζουν τόσο τη δυνατότητα σύλληψης, όσο και την επιτυχή έκβαση της κύησης, οπότε και θα πρέπει να ελέγχονται.

ABSTRACT

***Vasilakos K, Kydonopoulou K, Delkos D, Kyrka K, Tsioni K, Papadakis E, Russo D, Mandala E*. Study**

of the role of antithyroid antibodies in women with unexplained infertility and recurrent pregnancy loss. *Hell Iatr 2016; 82: 48-55.*

Unexplained infertility represents one of the most common diagnoses in fertility care. Approximately 15% to 20% of couples will be diagnosed with unexplained infertility (UI) after their diagnostic workup fails to reveal any abnormality. Furthermore, spontaneous pregnancy loss occurs in approximately 15% of clinically recognized pregnancies in reproductive-aged women. Many studies evaluating a possible relationship between antithyroid antibodies and the etiology of infertility or the recurrent pregnancy loss have been performed recently. The objective of this study was to determine the relationship among the antithyroid antibodies and unexplained female infertility or recurrent pregnancy loss. From November 2009 to January 2015 antithyroid antibodies (ATA-TG and ATA-TPO) were studied in 77 infertile women (study group A), in 54 women with recurrent miscarriage in pregnancy (study group B) and in 54 fertile women who have conceived naturally (control group). ATA-TG were identified in 16,9% (13/77) of women in the study group A and in 16,7% (9/54) of women in the study group B, compared with 0,0% (0/43) in the control group (p=0,004). ATA-TPO were found in 17,1% (13/76) of women in the study group A, compared with 2,3% (1/43) in the control group (p=0,017, O.R.=8,67, 95% CI between 1,09-68,76) and in 12,5% (12/52) of women in the study group B, compared with 2,3% (1/43) in the control group (p=0,005, O.R.=12,60, 95% CI between 1,57-101,4). This study demonstrates a strong association between the presence of thyroid autoantibodies (ATA-TG and ATA-TPO) and unexplained infertility or recurrent pregnancy loss.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al*. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology. Human Reproduction 2009; 11: 2683-7.
2. *Cui W*. Mother or nothing: the agony of infertility. Bull World Health Organ 2010; 88: 881-2.
3. *Larsen U*. Research on infertility: which definition should we use? Fertil Steril 2005; 83: 846-52.
4. *Chachamovich JR, Chachamovich E, Ezer H, Fleck MP, Knauth D*. Investigating quality of life and health-related quality of life in infertility: a systematic review. J Psychosom Obstet Gynaecol 2012; 31: 101-10.
5. Cousens S, Blencowe H, Stanton C, Chou D, Ahmed S. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. Lancet 2011; 377: 1319-30.
6. *Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG*. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum Reprod 2007; 22: 1506-12.
7. *Gurunath S, Pandian Z, Anderson RA, Bhattacharya S.* Defining infertility,a systematic review of prevalence studies. Hum Reprod 2011; 17: 575-88.
8. *Greil AL, McQuillan J, Johnson K, Slauson-Blevins K, Shreffler KM*. The hidden infertile: infertile women without pregnancy intent in the United States. Fertil Steril 2010; 93: 2080-83.
9. *Dyer SJ.* International estimates on infertility prevalence and treatment seeking: potential need and demand for medical care. Hum Reprod 2009; 24: 2379-80.
10. *Ericksen K, Brunette T*. Patterns and predictors of infertility among African women: a cross-national survey of twenty-seven nations. Soc Sci Med 1996; 42: 209-20.
11. *Larsen U*. Primary and secondary infertility in sub-Saharan Africa. Int J Epidemiol 2000; 29: 285-91.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine-American Society for Reproductive Medicine. Birmingham, Alabama. Fertil Steril 2008; 89: 1603.
13. *Rai R, Regan L*. Reccurent Miscarriage. Lancet 2006; 368: 601-11.
14. *Knudsen UB, Hansen V, Juui S, Scher NJ.* Prognosis of a new pregnancy following previus spontaneous abortions. Eur J Obstet Gynecol Repr Biol 1991; 39: 31-6.
15. *Lee RM, Silver RM*. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations. Semin Reprod Med 2000; 18: 433-40.
16. *Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S*. Recurrent miscarriage: etiology, management and prognosis. Hum Reprod Update 2002; 8: 463-81.
17. *Δρακάκης ΠΕ*. Επανειλημμένες εκτρώσεις Επίτομη Μαιευτική και Γυναικολογία. Μιχαλάς 2000: 197-208.
18. *Heit JA*. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. Hematology Am Soc Hematol Educational Program 2007; 1: 127-35.
19. *Bertina RM*. Genetic approach to thrombophilia. Thromb Haemost 2001; 86: 91.
20. *Bovil EG.* Hereditary thrombophilia as a model for multigenic disease. Thromb Haemost 1999; 82: 662.
21. *Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C, et al*. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach. Am J Reprod Immunol 2000; 43: 204-8.
22. *Marai I, Carp H, Shai S, et al*. Autoantibody panel screening in recurrent miscarriages. Am J Reprod Immunol 2004; 51: 235-40.
23. *Sauer R, Roussev R, Jeyendran RS, Coulam CB*. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. Fertil Steril 2010; 93: 2441-3.
24. *Stewart-Akers AM, Krasnow JS, Brekosky J, et al*. Endometrial leukocytes are altered numerically and

functionally in women with implantation defects. Am J Reprod Immunol 1998; 39: 1-11.

25. *Matalon ST, Blank M, Ornoy A, et al*. The association between antibodies and pregnancy loss. Am J Reprod Immunol 2001; 45: 72-7.
26. *Twing G, Shina A, Amital H, Shienfeld Y*. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. J Autoimmun 2012; 38: 275-81.
27. *Prummel MF, Wiersigna WM*. Thyroid autoimmunity and miscarriage. Eur J Endocrine 2004; 150: 751-55.
28. *Lata K, Dutta P, Stridhar S, et al*. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with reccurent miscarriage: a case control study. Endocrin Connect 2013; 2: 118-24.
29. *Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, et al.* Evidence-Based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2005; 83: 821-39.
30. *Geva E, Vardman N, Lessing JB, Azem F, Yoven I, Ami A*. Organ-specific autoantibodies are possible matters for reproductive failure: prospective study in an in-vitro fertilization embryo transfer programme. 1996 Hum Reprod, 11: 1627-31.
31. *Kim CH, Chae HD, Kong BM, Chang YS*. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in fertilization-embryo transfer outcome. Aim J Reprod Immune 1998; 40: 2-8.
32. *Poppe K, Glinoir D, Tournaye H, et al.* Endocrine Connect 2003; 9: 4149.
33. *Bellver J, Soares SR, Alvarez C, et al*. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation faillure and recurrent spontaneous abortion. Hum Reprod 2008; 23: 278-84.
34. *Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT*. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss, but not in women undergoing assisted reproduction. Fertil Steril 1999; 97: 843-8.
35. *Kutteh WH, Schoolcraft WWB, Scott RT Jr*. Antithyroid antibodies do not affect pregnancy outcome in women undergoing assisted reproduction. Oxford J Hum Reprod 1999; 614: 2886-90.
36. *Toulis K, Goulis DF, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis V, Papadimas I*. Risk of spontaneous miscarriage in eythyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF, a meta-analysis. Eur Endocrinol 2010; 162; 4: 643-52.
37. *Thangratinam S, Tan A, Knox E, Kilby M, Franklin J.* Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. BMJ 2011; 342: 2616.

Αλληλογραφία:
Κ. Βασιλάκος
Δ΄ Παθολογική Κλινική
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο»
Κωνσταντινουπόλεως 49
546 42 Θεσσαλονίκη
e-mail: kvasilakos23@yahoo.com

Corresponding author:
K. Vasilakos
4th Department of Internal Medicine,
Hippokration Hospistal,
Aristotle University of Thessaloniki, Greece
49, Konstantinopoleos St.
546 42 Thessaloniki, Greece
e-mail: kvasilakos23@yahoo.com

Ελληνική Ιατρική 2016, 82, 3-4: 56-60

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Σάρκωμα Ewing δεξιού επινεφριδίου σε γυναίκα 47 ετών: Παρουσίαση περίπτωσης

Β. Παπαζιώγας, Σ. Καπούλας, Ι. Κουτελιδάκης, Γ. Χατζημαυρουδής, Σ. Καλαϊτζής, Θ. Καλτσίκης, Σ. Λάσκου, Ν. Βολουδάκης, Π. Ευαγγελάτος, Α. Παπανικολάου, Ε. Χριστοφορίδης

Β΄ Χειρουργική Κλινική Α.Π.Θ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γεώργιος Γεννηματάς»

Περίληψη. Το σάρκωμα Ewing ανήκει στην ομάδα των πρωτογενών νευροεξωδερμικών όγκων (primitive neuroectodermal tumors/PNETs) και αποτελεί ένα ασύνηθες κακόηθες νεόπλασμα των οστών και των μαλακών μορίων, που παρατηρείται συχνότερα σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Η εμφάνιση του σε παρεγχυματικά όργανα είναι πολύ σπάνια ενώ ελάχιστα περιστατικά με εντόπιση στα επινεφρίδια αναφέρονται στην διεθνή βιβλιογραφία. Η βιολογική συμπεριφορά του όγκου είναι κακοηθέστατη, η εξέλιξη ταχεία και η πρόγνωση φτωχή. Παρουσιάζουμε την περίπτωση μιας γυναίκας 47 ετών η οποία υποβλήθηκε σε ερευνητική λαπαροτομία λόγω ευμεγέθους ογκόμορφης εξεργασίας που διαπιστώθηκε στον δεξιό ηπατονεφρικό χώρο, ως τυχαίο υπερηχοτομογραφικό εύρημα. Διεγχειρητικά διαπιστώθηκε η ύπαρξη ευμεγέθους όγκου στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, μεταξύ του ήπατος και του δεξιού νεφρού. Ο όγκος επεκτεινόταν πίσω από την κάτω κοίλη φλέβα, διηθώντας ολόκληρο το οπίσθιο τοίχωμά της από το ύψος της εισόδου των ηπατικών φλεβών ως το ύψος της δεξιάς νεφρικής φλέβας. Επίσης, το νεόπλασμα δεν μπορούσε να διαχωριστεί από την κάτω επιφάνεια του ήπατος καθώς και την άνω επιφάνεια του δεξιού νεφρού, ενώ επεκτεινόταν μέχρι τον ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο, αντίστοιχα προς τις πύλες του σπληνός. Η διεγχειρητική ταχεία βιοψία έδειξε την ύπαρξη κακοήθους νεοπλάσματος. Με βάση τα εγχειρητικά ευρήματα, ο όγκος κρίθηκε μη εξαιρέσιμος. Για βιοψία ελήφθησαν επίσης διογκωμένοι λεμφαδένες αντίστοιχα προς τη ρίζα της κοιλιακής αρτηρίας. Η οριστική ιστολογική και ανοσοϊστοχημική εξέταση ανέδειξε ευρήματα συμβατά με σάρκωμα Ewing/PNET του δεξιού επινεφριδίου, καθώς και μεταστάσεις από το ίδιο νεόπλασμα στους συναφαιρεθέντες λεμφαδένες. Η ασθενής παραπέμφθηκε για παρηγορική χημειοθεραπεία.

Ελλην Ιατρ 2016, 82: 56 - 60.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΕΤο σάρκωμα Ewing είναι ένας σπάνιος κακοήθης όγκος που απαντάται συχνότερα σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Ανήκει στην ίδια ομάδα με τους πρωτογενείς νευροεξωδερμικούς όγκους (primitive neuroectodermal tumors/PNETs)[1]. Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 70% εξορμάται από οστά και ιδιαίτερα την διάφυση των μακρών οστών όπως το μηραίο ενώ περίπου 25% αφορά στα μαλακά μόρια[2]. Εξαιρετικά σπάνια εντοπίζεται σε παρεγχυματικά όργανα. Η εμφάνιση του όγκου στα επινεφρίδια αριθμεί 20 περιπτώσεις ασθενών στην διεθνή βιβλιογραφία, συμπεραλαμβανομένης και της παρούσης, σύμφωνα με την έρευνα των συγγραφέων[3-19]. Τα νεοπλάσματα αυτής της κατηγορίας μικροσκοπικά φαίνεται να αποτελούνται από μικρά στρογγυλά μπλε κύτταρα τα οποία χαρακτηριστικά εκφράζουν τον δείκτη CD-99 (cluster of differentiation-99) και το παθογνωμονικό εύρημα είναι η μετάθεση t(11;22)(q24;q12) στο EWSR1 γονίδιο του χρωμοσώματος 22 και του FLI1 γονιδίου του χρωμοσώματος 11[1]. Η αναγνώριση της μετάθεσης αυτής πραγματοποιείται με τεχνικές κυτταρογενετικής (Fluorescence in-situ hybridization-FISH, Reverse Transcription-PCR).

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

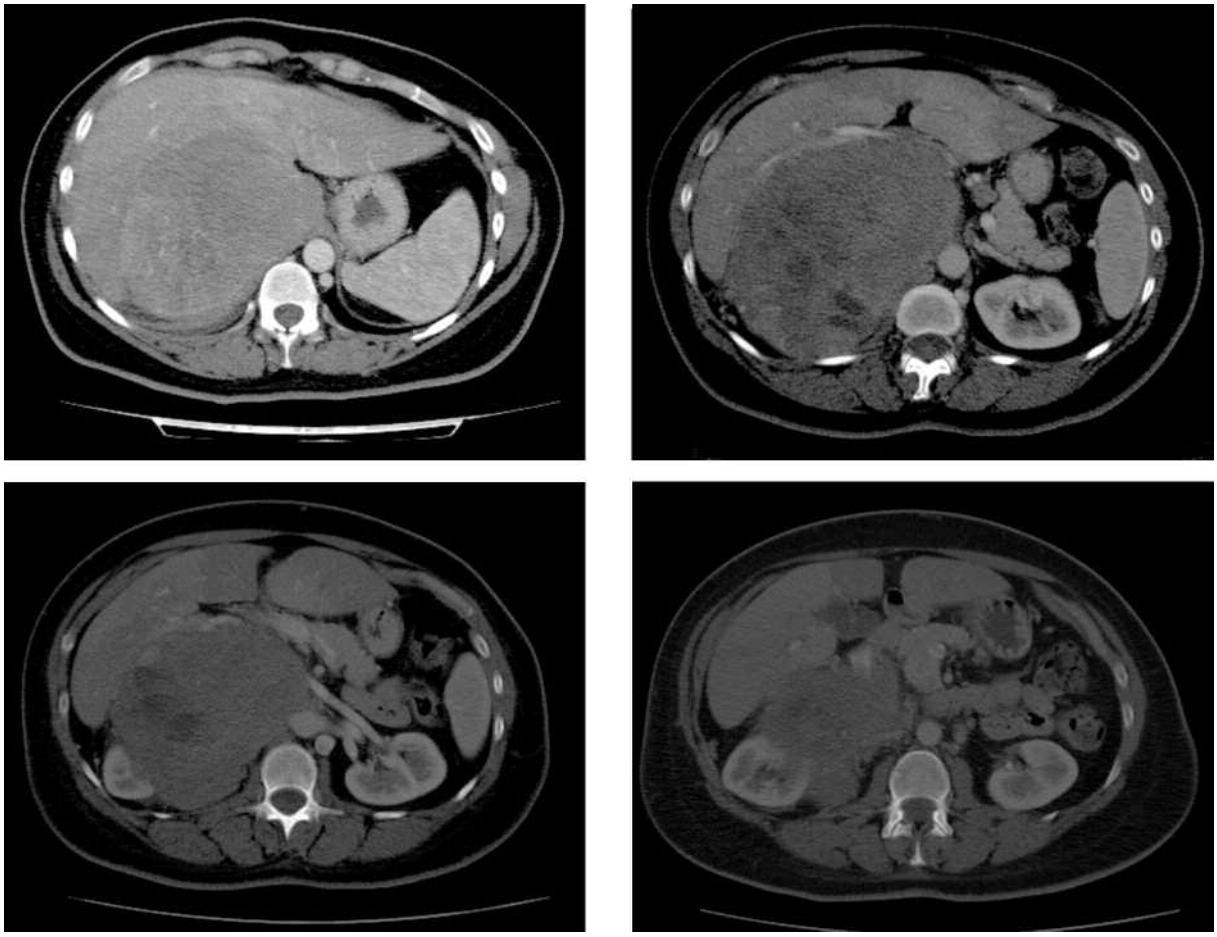
Γυναίκα ασθενής ηλικίας 47 ετών εισήχθη προγραμματισμένα στην κλινική προς διερεύνηση εξεργασίας δεξιάς κοιλίας. Η εξεργασία αναγνωρίστηκε σε υπερηχοτομογραφημα κοιλίας στα πλαίσια τυχαίου ελέγχου. Μετά λεπτομερή λήψη ιστορικού η ασθενής ανέφερε άτυπο αίσθημα βάρους στην δεξιά κοιλία από μερικές εμβομάδες. Το υπερηχογράφημα αναφερόταν σε ευμεγέθη εξεργασία δεξιάς κοιλίας διαστάσεων 12×15 cm, σαφώς αφοριζόμενης με ανηχοϊκές περιοχές, η οποία καταλάμβανε τον ηπατονεφρικό χώρο συμπιέζοντας τον δεξιό λοβό του ήπατος. Κατά την κλινική εξέταση η μάζα ήταν ψηλαφητή, ομαλού περιγράμματος, σκληρή και ανώδυνη ενώ φαινόταν να καταλαμβάνει μεγάλο μέρος του δεξιού υποχονδρίου και της δεξιάς κοιλίας.

Το ατομικό ιστορικό ασθενούς ήταν ελέυθερο ενώ το χειρουργικό της ιστορικό περιελάμβανε σκωληκοειδεκτομή και μερική θυρεοειδεκτομή για οζώδη βρογχοκήλη προ πολλών ετών. Το οικογενειακό αναμνηστικό ήταν άνευ σημασίας.

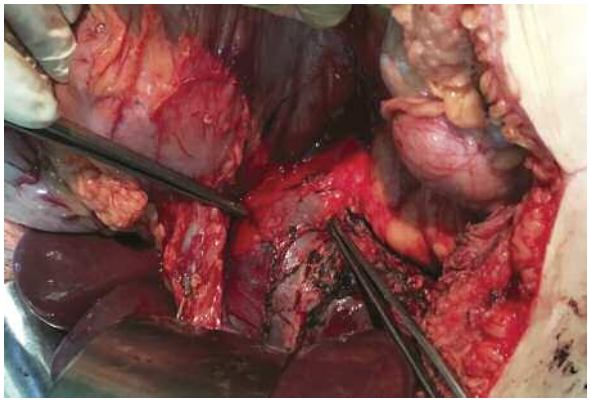
Η ασθενής υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία κοιλίας όπου και επιβεβαιώθηκε η παρουσία εξεργασίας διαστάσεων 15×15×10 cm, που εξορμάται από το δεξιό επινεφρίδιο και χαρακτηρίζεται από ανομοιγενή εμπλουτισμό και πολλαπλές εστίες νεκρώσεων. Η εξεργασία φάνηκε να έρχεται σε επαφή με τον δεξιό νεφρό, την κάτω κοίλη και την αριστερή νεφρική φλέβα, την δεξιά νεφρική αρτηρία και φλέβα, την αορτή κατά το ½ του τοιχώματος της, την ηπατική αρτηρία και ,τέλος, την πυλαία και την σπληνική φλέβα τις οποίες και απωθούσε περιφερικά (Εικ. 1). Σημειώνονται διαταραχές αιμάτωσης του ήπατος με γεωγραφική κατανομή λόγω της πίεσης των ηπατικών αγγείων όπως και μικρή υπεζωκοτική συλλογή δεξιά στις κατώτερες τομές του θώρακα.

Ακολούθησε έλεγχος με μαγνητική τομογραφία άνω κοιλίας και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου στην οποία η εξεργασία του δεξιού επινεφριδίου φάνηκε να χαρακτηρίζεται από σαφή, λοβωτά όρια και εστίες κυστικής και αιμορραγικής εκφύλισης όπως και νεκρώσεις στο εσωτερικό της. Μετά την χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας διαπιστώθηκε ανομοιογενής ενίσχυση.

Η ασθενής ακολούθως υποβλήθηκε σε λειτουργικό έλεγχο των επινεφριδίων τα αποτελέσματα του οποίου ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.



Εικ. 1. *Προεγχειρητική απεικόνιση σαρκώματος Ewing δεξιού επινεφριδίου.*



Εικ. 2. *Διεγχειρητική απεικόνιση σαρκώματος Ewing δεξιού επινεφριδίου.*

Λόγω του μεγέθους της εξεργασίας και των ενοχλημάτων της ασθενούς αποφασίστηκε να ακολουθήσει ερευνητική λαπαροτομία για πιθανή εκτομή της βλάβης παρά λήψη βιοψίας διαδερμικά. Ο βασικός προεγχειρητικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός ενώ στην απλή ακτινογραφία θώρακα παρατηρήθηκε άμβλυνση της δεξιάς πλευροδιαφραγματικής γωνίας από μικρή υπεζωκοτική συλλογή.

Η ασθενής υποβλήθηκε προγραμματισμένα σε ερευνητική λαπαροτομία μέσω δεξιάς υποπλεύριας τομής υπό γενική αναισθησία. Διεγχειρητικά διαπιστώθηκε η ύπαρξη ευμεγέθους όγκου, ο οποίος επεκτεινόταν στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, μεταξύ του ήπατος και του δεξιού νεφρού, διηθώντας ολόκληρη την οπίσθια επιφάνεια της κάτω κοίλης φλέβας καθώς και τη δεξιά νεφρική φλέβα. Επίσης, ο όγκος φαινόταν να διηθεί τις ηπατικές φλέβες κατά το σημείο εξόδου τους από το ήπαρ. Τέλος, επεκτεινόταν κατά μήκος του ελάσσονος επιπλοϊκού θυλάκου έως τις πύλες του σπληνός. Το νεόπλασμα δεν μπορούσε να διαχωριστεί από την κάτω επιφάνεια του ήπατος καθώς και την άνω επιφάνεια του δεξιού νεφρού ενώ η διεγχειρητική ταχεία βιοψία έδειξε την ύπαρξη κακοήθους νεοπλάσματος. Με βάση τα ευρήματα αυτά, ο όγκος κρίθηκε μη εξαιρέσιμος (Εικ. 2). Ελήφθησαν πολλαπλές βιοψίες από την μάζα όπως και από παθολογικούς λεμφαδένες της περιοχής του τρίποδα του Haller και του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου. Η μετεγχειρητική πορεία της ασθενους εξελίχθηκε ομαλά.

Η ιστολογική εξέταση των βιοψιών τόσο της μάζας όσο και των λεμφαδένων ανέδειξε κακόηθες νεόπλσμα του επινεφριδίου τα κύτταρα του οποίου ήταν μικρά με ασαφή όρια, ελάχιστο κυτταρόπλασμα, ομοιόμορφους στρογγυλούς πυρήνες και πολλές μιτώσεις. Τα κύτταρα διατάσσονταν κατά ομάδες διαχωριζόμενες από λεπτά ινώδη διαφραγμάτια. Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος έξειδε έντονη θετικότητα στον δείκτη CD-99 (cluster of differentiation-99) ενώ ήταν αρνητικός στους δείκτες LCA, S100, Inhibin A, Melan A, AE1/AE3, Calretinin, Desmin, Synaptophysin και Chromogranin A. Τόσο τα ιστολογικά, όσο και τα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα ήταν συμβατά με σάρκωμα Ewing/PNET. Η διάγνωση δεν επιβεβαιώθηκε με κυτταρογενετικές μεθόδους, οι οποίες ωστόσο δεν αποτελούν μέθοδο ρουτίνας στην διερεύνηση.

Μετεγχειρητικά πραγματοποιήθηκε αξονική τομογραφία θώρακα για σταδιοποίηση του όγκου η οποία δεν ανέδειξε παρουσία μεταστάσεων στον θώρακα. Η ασθενής παραπέμφθηκε σε ογκολογικό τμήμα για συμπληρωματική χημειοθεραπεία και ενδεχόμενα ακτινοθεραπεία.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το σάρκωμα Ewing/PNET είναι μια κακοήθης πάθηση που εμφανίζεται σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες με μεγαλύτερη επίπτωση κατά την δεύτερη δεκαετία της ζωής με ελαφρά αυξημένη συχνότητα σε άντρες[20]. Συνηθέστερη εντόπιση είναι στα οστά των άκρων και του κορμού ενώ λιγότερο συχνή είναι η εντόπιση στα μαλακά μόρια. Σπανιότατη είναι η εμφάνιση σε παρεγχυματικά όργανα[2]. Η εμφάνιση του σαρκώματος Ewing σε επινεφρίδιο αριθμεί περί τα 20 περιστατικά στην διεθνή βιβλιογραφία μέχρι σήμερα[3-19]. Συνήθως προκαλεί αίσθημα βάρους και βύθιο άλγος στην πάσχουσα πλευρά ενώ οι ασθενείς τυπικά δεν έχουν λειτουργικές διαταραχές των επινεφριδίων.

Στην διαφορική διάγνωση μιας εξεργασίας στο επινεφρίδιο υπεισέρχονται οι λειτουργικοί και μη όγκοι του φλοιού των επινεφριδίων, οι όγκοι του μυελού των επινεφριδίων (κυρίως το νευροβλάστωμα), το καρκίνωμα του φλοιού των επινεφριδίων, μεταστατικοί όγκοι (κυρίως μελάνωμα και όγκοι λεπτού εντέρου), η υπερπλασία των επινεφριδίων και η αμυλοείδωση. Στην συνήθη διαφορική διάγνωση των μορφωμάτων των επινεφριδίων δεν συμπεριλαμβάνεται το σάρκωμα Ewing λόγω της σπανίοτητας της πάθησης. Για τον ίδιο όμως λόγο κρίνεται σημαντική και η παρουσίαση του παρόντος περιστατικού.

Η αντιμετώπιση των σαρκωμάτων Ewing/PNETs περιλαμβάνει την χειρουργική εκτομή σε συνδυασμό με συμπληρωματική χημειοθεραπεία και ίσως ακτινοθεραπεία. Περίπου 25% των ασθενών με όγκους της οικογένειας των σαρκωμάτων Ewing εμφανίζουν απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά την διάγνωση. Ωστόσο, το ποσοστό υποτροπής είναι ιδιαίτερα υψηλό σε ασθενείς που υποβάλλο-

νται μόνο σε τοπική εκτομή (80-90%) και για τον λόγο αυτόν η πλειονότητα υποβάλλεται σε προεγχειρητική και μετεγχειρητική χημειοθεραπεία[20].

Αναφορικά με την αντιμετώπιση του νεοπλάσματος όταν αυτό εντοπίζεται στο επινεφρίδιο, τα δεδομένα είναι ανεπαρκή και δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες. Παραδοσιακά, η προσπέλαση για την εξαίρεση κακοήθων εξεργασιών των επινεφριδίων πραγματοποιείται με τις μεθόδους της ανοικτής χειρουργικής ωστόσο νεότερες μελέτες υποστηρίζουν την λαπαροσκοπική προσπέλαση[21]. Μετεγχειρητικά, συνήθως χρησιμοποιούνται χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα αντιμετώπισης παρόμοια με αυτά για το Ewing των οστών και περιλαμβάνουν σχήματα με κυκλοφωσφαμίδη, αδριαμυκίνη, και βινκριστίνη που εναλλάσσονται με ιφοσφαμίδη και ετοποσίδη ανά δύο εβδομάδες. Η συμπληρωματική χημειοθεραπεία φαίνεται να είναι αποτελεσματική περισσότερο στους πρώτους κύκλους της και ο όγκος αποκτά γρήγορα ανοχή[3]. Η ακτινοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί στις υποτροπές και σε μη εξαιρέσιμους όγκους. Παρότι τα στοιχεία είναι περιορίμενα, οι ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας επισημαίνουν ότι ο όγκος είναι ιδιαίτερα επιθετικός και η πρόγνωση φτωχότατη[6,7,19].

Το σάρκωμα Ewing του επινεφριδίου είναι μια κακοηθέστατη και πολύ σπάνια κλινική οντότητα η οποία όμως θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην διαφορική διάγνωση των εξεργασιών του επινεφριδίου. Το περιστατικό που αντιμετωπίστηκε στην κλινική μας είναι από τα ελάχιστα που εμφανίστηκε σε ασθενή μετά την τέταρτη δεκαετία της ζωής και ένα από τα μεγαλύτερα σε μέγεθος σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία[3-19]. Ατυχώς, η τοπική επέκταση του όγκου δεν επέτρεπε την εκτομή του. Η ασθενής δύο μήνες μετά την διάγνωση συνεχίζει να υποβάλλεται σε σχήματα χημειοθεραπείας.

ABSTRACT

***Papaziogas B, Kapoulas S, Koutelidakis I, Chatzimafroudis C, Kalaitzis S, Kaltsikis Th, Laskou S, Voloudakis N, Evangelatos P, Papanikolaou A, Christoforidis E.* Right adrenal gland Ewing's sarcoma in a 47 years old woman: Case report.** *Hell Iatr 2016; 82: 56-60.*

Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumors (PNETs) comprise a family of rare malignant tumors that most commonly arise in the bones and soft tissue of children and young adults. Ewing sarcoma/PNET in parenchymal organs is an uncommon entity and very few cases have been reported to arise in the adrenal gland. Those tumors seem to evolve quickly and their prognosis is poor.

We present the case of a 47 year old woman that presented with a large tumor located in the right subhepatic space. The mass was accidentally discovered during ultrasonographic scanning. The patient underwent exploratory laparotomy during which a large mass was recognized between the right liver lobe and the right kidney in the retroperitoneal space. The mass extended behind the inferior vena cava invading its posterior wall throughout the distance between the hepatic veins and the right renal vein. The tumor also invaded the lesser sac reaching the splenic hilum and it could not be dissected from the bottom of the liver or the right kidney. Hence, it was judged unresectable and multiple biopsy specimens were acquired from the main mass and from pathological celiac artery lymph nodes. Intraoperative frozen section analysis revealed a malignant neoplasm while the final pathology examination revealed a Ewing sarcoma/PNET of the right adrenal gland. The patient was referred to an oncology department for adjuvant treatment.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *de Alava E, Gerald WL*. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2000; 18(1): 204-13.
2. *Zagar TM, Triche TJ, Kinsella TJ*. Extraosseous Ewing's sarcoma: 25 years later. Journal of clinical oncology: official J Am Soc Clin Oncol 2008; 26(26): 4230-2.
3. *Zhang Y, Li H*. Primitive neuroectodermal tumors of adrenal gland. Japanese J Clin Oncol 2010; 40(8): 800-4.
4. *Zahir MN, Ansari TZ, Moatter T, Memon W, Pervez S*. Ewing's sarcoma arising from the adrenal gland in a young male: a case report. BMC research notes 2013; 6: 533.
5. *Yoon JH, Kim H, Lee JW, et al*. Ewing sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor in the adrenal gland of an adolescent: a case report and review of the literature. J Ped Hematol/Oncol 2014; 36(7): 456-9.
6. *Yamamoto T, Takasu K, Emoto Y, et al*. Latent adrenal Ewing sarcoma family of tumors: A case report. Legal medicine (Tokyo, Japan) 2013; 15(2): 96-8.
7. *Tsang YP, Lang BH, Tam SC, Wong KP*. Primitive neuroectodermal adrenal gland tumour. Hong Kong Medical Journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine 2014; 20(5): 444-6.
8. *Stephenson J, Gow KW, Meehan J, Hawkins DS, Avansino J*. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor

arising from the adrenal gland in an adolescent. Pediatric Blood & Cancer 2011; 57(4): 691-2.

9. *Sasaki T, Onishi T, Yabana T, Hoshina A*. Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor arising from the adrenal gland: a case report and literature review. Tumori 2013; 99(3): e104-6.

10. *Pirani JF, Woolums CS, Dishop MK, Herman JR*. Primitive neuroectodermal tumor of the adrenal gland. J Urol 2000; 163(6): 1855-6.

11. *Phukan C, Nirmal TJ, Kumar RM, Kekre NS*. Peripheral primitive neuroectodermal tumor of the adrenal gland: A rare entity. Indian J Urol: IJU: J Urol Soc India 2013; 29(4): 357-9.

12. *Matsuoka Y, Fujii Y, Akashi T, Gosehi N, Kihara K*. Primitive neuroectodermal tumour of the adrenal gland. BJU International 1999; 83(4): 515-6.

13. *Lim SH, Lee JY, Lee JY, et al*. Unusual presentation of Ewing sarcoma in the adrenal gland: a secondary malignancy from a survivor of Burkitt lymphoma. Japanese J Clin Oncol 2013; 43(6): 676-80.

14. *Kato K, Kato Y, Ijiri R, et al*. Ewing's sarcoma family of tumor arising in the adrenal gland, possible diagnostic pitfall in pediatric pathology: histologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular study. Human Pathol 2001; 32(9): 1012-6.

15. *Gonin J, Larousserie F, Dousset B, Rousseau J, Delattre O, Waintrop C, et al*. An unusual adrenal tumor: Ewing tumor. Annales de Pathologie 2011; 31(1): 28-31.

16. *Girot V, Johann M, Sahyoun A, Platini C, Fery N, Khalife K*. Primitive Ewing sarcoma presenting as a left adrenal mass associated with a vena cava thrombus. Progress en urologie: Journal de l'Association Francaise d'Urologie et de la Societe Francaise d'Urologie 2002; 12(4): 668-71.

17. *Dutta D, Shivaprasad KS, Das RN, Ghosh S, Chowdhury S*. Primitive neuroectodermal tumor of adrenal: clinical presentation and outcomes. J Cancer Research and Therapeutics 2013; 9(4): 709-11.

18. *Blas JV, Smith ML, Wasif N, Cook CB, Schlinkert RT*. Ewing sarcoma of the adrenal gland: a rare entity. BMJ case reports 2013; 2013.

19. *Abi-Raad R, Manetti GJ, Colberg JW, Hornick JL, Shah JG, Prasad ML*. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor arising in the adrenal gland. Pathol Intern 2013; 63(5): 283-6.

20. *Balamuth NJ, Womer RB*. Ewing's sarcoma. The Lancet Oncol 2010; 11(2): 184-92.

21. *Zografos GN, Vasiliadis G, Farfaras AN, Aggeli C, Digalakis M*. Laparoscopic surgery for malignant adrenal tumors. JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons. 2009; 13(2): 196-202.

Αλληλογραφία:
Β. Παπαζιώγας
Β΄ Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ
Γεν. Νοσοκομείο «Γεώργιος Γεννηματάς»
Εθνικής Αμύνης 41
546 35 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:
B. Papaziogas
2nd Surgical Clinic of
Aristotle University of Thessaloniki
«G. Gennimatas» General Hospital
Ethnikis Aminis 41
546 35 Thessaloniki
Greece

Ευχαριστίες

Στην επιλογή των εργασιών που δημοσιεύθηκαν στα τεύχη του 2016 βοήθησαν ουσιαστικά οι ακόλουθοι κριτές:

Γ. Γαρύφαλλος
Α. Γούλας
Α. Διονυσόπουλος
Α. Καμπαρούδης
Π. Καραγιάννη
Δ. Κουτσονικόλας
Α. Κωνσταντινίδου
Β. Κώτσης
Α. Χατζησωτηρίου

Η Επιτροπή Συντάξεως τους ευχαριστεί θερμά.