

# ΙΑΤΡΙΚΗ

ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



# iatriki

PUBLISHED MONTHLY BY THE  
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

## ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ

### ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Σεβαστουπόλεως 76,  
115 26 Αθήνα  
Τηλ. (210) 69 82 950 – 69 94 258  
FAX: (210) 69 94 258

## ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Ιωάννης Καραϊτιανός

## ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Διαφημίσεις  
Εγγραφές συνδρομητών-Επιταγές:

**ΕΒΗΤΑ**  
medical arts  
ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις  
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΠΕ  
ΑΔΡΙΑΝΕΙΟΥ 3 & ΚΑΤΕΧΑΚΗ  
115 25 ΑΘΗΝΑ (Ν. ΨΥΧΙΚΟ)  
☎ 210-67 14 371-67 14 340  
FAX: 210-67 15 015  
E-mail: BetaMedArts@hol.gr  
E-shop: www.betamedarts.gr

## EN ISO 9001:2000

### Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου  
Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα  
Τηλ. (210) 67 14 340

## Εργασίες

Επιστημονική αλληλογραφία  
Συνδρομές μελών

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Συνδρομή μελών 60 €

## ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ 2010

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 4,5%)

Γιατροί	60 €
Φοιτητές	40 €
Εταιρείες-Οργανισμοί-Βιβλιοθήκες	130 €
Ευρωπαϊκή Ένωση	90 €
Λοιπές Χώρες	120 €

## ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

### Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

### Αντιπρόεδρος

Δ. Ξυνόπουλος

### Γενικός Γραμματέας

Α. Γαλίνας

### Αν. Γενικός Γραμματέας

Κ. Μαυραντώνης

### Ταμίας

Ι. Κώστογλου-Αθανασίου

### Μέλη

Χρ. Καλαντζής

Γ. Κόκκαλης

Γ. Παπαδάκης

Κ. Τσαμακίδης

## ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

### Διευθυντής Σύνταξης

Α. Πεφάνης

### Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

### Μέλη

Α. Αδαμόπουλος

Π. Αθανασίου

Α. Αλεξοπούλου

Γ. Ανδρούτσος

Π. Καλοχαιρέτης

Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη

Ι. Καραϊτιανός

Α. Καραφουλίδου

Α. Κυρούδη-Βούλγαρη

Χ. Κώσταλος

Η. Μυγδάλης

Ν. Παπαντωνίου

Θ. Πέππας

Λ. Ραλλιδής

Γ. Σακοράφας

Κ. Συρίγος

Π. Τζαρδής

## EDITED BY THE

### SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

76, Sevastoupoleos str,  
GR-115 26 Athens, Greece  
Tel. +30210-69 82 950 – 69 94 258  
FAX: +30210-69 94 258

## PUBLISHER-DIRECTOR

I. Karaitianos

## EDITING

Subscription and  
Advertising Enquiries:

**ΕΒΗΤΑ**  
medical arts  
BETA Medical Publishers Ltd  
3, ADRIANIOU STR.  
GR-115 25 ATHENS - GREECE  
☎ +30210-67 14 371-67 14 340  
FAX: +30210-67 15 015  
E-mail: BetaMedArts@hol.gr  
E-shop: www.betamedarts.gr

## EN ISO 9001:2000

### Printing supervision

Α. Vassilakou  
3, Adrianou str. – GR-115 25 Athens  
Tel. +30210-67 14 340

## Papers' submission

### Scientific correspondence

### Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

## 2010 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 4,5% included)

Greece	
Personal edition	60 €
Student edition	40 €
Library edition	130 €
European Union	90 €
Other Countries	120 €

## ADVISORY BOARD

### President

I. Karaitianos

### Vice President

D. Xinopoulos

### Secretary General

A. Galinas

### Dep. Secretary General

K. Mavrandonis

### Treasurer

I. Kostoglou-Athanasios

### Members

Chr. Kalantzis

G. Kokkalis

K. Papadakis

G. Tsamakidis

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-Chief

A. Pefanis

### Dep. Editor in Chief

D. Tiniakos

### Members

A. Adamopoulos

A. Alexopoulou

G. Androutsos

P. Athanassiou

P. Kalocheritis

A. Karaitianou-Velonaki

I. Karaitianos

A. Karafoulidou

A. Kiroudi-Voulgari

Ch. Kostalos

H. Migdalis

N. Papantoniou

Th. Peppas

L. Rallidis

G. Sakorafas

K. Syrigos

P. Tzardis

## Περιοχόμενα

### Ανασκοπήσεις

**Ο ρόλος του φρουρού-λεμφαδένα στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Νέα δεδομένα-μελλοντικές προκλήσεις.** Μώρης ΔΝ, Καλλιανίδης ΚΕ, Αντσακλής ΑρΙ 267

**Ηπατίτιδα C και νεφρική νόσος.** Πιπιλή Χρ, Χολόγκιτας Ευ, Ηλιονίδης Γ 276

**Ηπατικές παθήσεις σχετιζόμενες με την εγκυμοσύνη - Μέρος Α.** Ντουράκης ΣΠ 289

**Χοριοκαρκίνωμα. Σύγχρονη αντιμετώπιση και μελλοντικές προοπτικές.** Πλιοαρχοπούλου Κ, Πεκτασίδης Δ 303

**Ιστορική εξέλιξη της χειρουργικής του θυρεοειδούς. Από την αρχαιότητα μέχρι τις αρχές του 21ου αιώνα.** Σακοράφας ΓΧ, Παππά Ειρ 310

### Ενδιαφέρουσα περίπτωση

**Συστροφή επιπλοϊκής απόφυσης: Κλινικά χαρακτηριστικά και αντιμετώπιση σε παιδιατρικούς ασθενείς. Περιγραφή δύο περιπτώσεων.** Σκόνδρας Ι, Βελαώρας Κ, Χριστιανάκης Ε 326

## Contents

### Reviews

**The role of sentinel node in the uterine cervical cancer. New data and future challenges.** Moris DN, Kallianidis KE, Antsaklis AI 267

**Hepatitis C and kidney disease.** Pipili Chr, Cholongitas Ev, Ilonidis G 276

**Liver diseases related to pregnancy - Part A.** Dourakis SP 289

**Choriocarcinoma. Current management and future perspectives.** Pliarchopoulou K, Pektasides D 303

**Historical evolution of thyroid surgery. From antiquity to the beginning of 21st century.** Sakorafas GH, Pappa I 310

### Case report

**Volvulus of epiploic appendix: Clinical presentation and management in pediatric patients. Two case reports.** Skondras I, Velaoras C, Christianakis E 326



## 1. Εισαγωγή

### 1.1. Φρουρός λεμφαδένας<sup>1-4</sup>

Ως φρουρός λεμφαδένας για το κάθε όργανο του σώματος ορίζεται ο πρώτος λεμφαδένας που δέχεται αποχέτευση λέμφου από το εν λόγω όργανο, οπότε είναι και αυτός που θα δεχθεί τις πρώιμες μεταστάσεις από κακοήθειες του οργάνου αυτού, όταν αυτές εμφανιστούν. Για τον προσδιορισμό του φρουρού λεμφαδένα γίνεται έγχυση ειδικών χρωστικών ουσιών ή ραδιοφαρμάκων. Η ανίχνευσή του γίνεται με τη βοήθεια του χρωματισμού, αλλά και ειδικής συσκευής που ανιχνεύει την ακτινοβολία του ραδιοφαρμάκου. Υπάρχουν διάφορες τεχνικές εντοπισμού του λεμφαδένα αυτού. Η κυριότερη γίνεται διά της έγχυσης πράσινης ινδοκυανίνης (Diagnogreen) ή blue dye (Blue Patente) εντός ή γύρω από τον όγκο, προ της χειρουργικής επέμβασης. Έτσι, η χρωστική αμέσως μετά τη διήθηση του όγκου ακολουθεί τα λεμφικά αγγεία και φτάνει ως τους λεμφαδένες. Ο πλησιέστερος προς τον όγκο λεμφαδένας είναι συνήθως ο φρουρός λεμφαδένας. Αυτός ο λεμφαδένας εκτέμνεται, κόβεται στη μέση και στρώνεται σε πλακάκι για κυτταρολογική εξέταση, επίσης γίνεται και ταχεία ιστολογική του λεμφαδένα. Ακόμη δεν είναι ξεκάθαρο εάν η κυτταρολογική ή η ταχεία βιοψία είναι πιο σίγουρη από την άποψη των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Πρέπει όμως να αναφερθεί ότι η ταχεία βιοψία του φρουρού-λεμφαδένα μπορεί να δυσχεράνει την ιστολογική εξέταση κάτι που αποτελεί σημαντικό πρόβλημα σε περιπτώσεις μικρομεταστάσεων. Η ανεύρεση καρκινικών κυττάρων σε αυτόν πιστοποιεί την ανάγκη εκτεταμένου λεμφαδενικού καθαρισμού, ενώ αν αυτός είναι αρνητικός, μπορούμε να αρκεστούμε σε πιο συντηρητικές τακτικές. Η τεχνική αυτή βρίσκει εφαρμογή σε πολλά νεοπλάσματα, όπως του μαστού, το μελάνωμα, καθώς και των ενδοκοιλιακών οργάνων. Η θεωρία και η τεχνική του φρουρού λεμφαδένα έχει εισέλθει στις οδηγίες για την αντιμετώπιση όλων των νεοπλασμάτων και για το λόγο αυτό πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα, με συγκεκριμένες ενδείξεις και προϋποθέσεις. Δεν πρέπει να καταστεί πρακτική ρουτίνας, προτού

απαντηθούν πολλά ερωτηματικά και τεθούν οι βάσεις εκτέλεσης της τεχνικής.

## 2. Ιστορικά στοιχεία

Ήδη πριν από εκατόν τριάντα χρόνια ο Sharpey δημοσίευσε τη μελέτη του για την «ανατομική, τη φυσιολογία και την παθολογία των λεμφαγγείων στον άνθρωπο και τα σπονδυλωτά», ενίοτε υδράργυρο στο δέρμα πτωμάτων και χαρτογραφώντας τις λεμφικές οδούς του δέρματος. Το 1953, οι Sherman και Ter-Pogossian, επιβεβαίωσαν με τη μέθοδο του λεμφαγγειοσπινθηρογραφήματος την υπόθεση του Sharpey, ότι η λεμφική απορροή των ιστών δεν είναι τυχαία, αλλά γίνεται με τακτικό και προβλέψιμο τρόπο. Ο Cabanas το 1977, εισήγαγε την έννοια του «λεμφαδένα-φρουρού», αναγνωρίζοντας τον πρώτο στη σειρά λεμφαδένα του συστήματος λεμφικής απορροής ενός νεοπλάσματος του πέους.

Η πρωτοπόρος εργασία του Cabanas ώθησε τους ερευνητές να μελετήσουν την εφαρμογή της μεθόδου και σε άλλου τύπου νεοπλάσματα.<sup>5</sup> Το 1992, οι Morton et al ανέφεραν τα πρώτα αποτελέσματα λεμφαδενικής χαρτογραφίσεως σε περιπτώσεις κακοήθους μελανώματος, με την ένεση χρωστικής στην περιοχή της βλάβης και την αναγνώριση του λεμφαδένα-φρουρού, σε 194 περιπτώσεις. Το ποσοστό των μεταστάσεων στους λεμφαδένες φρουρούς ήταν 21%, σε αντίθεση με τις μεταστάσεις σε άλλους λεμφαδένες, πέραν δηλαδή από το λεμφαδένα φρουρό, όπου το αντίστοιχο ποσοστό ήταν πολύ μικρό (2 διηθημένοι λεμφαδένες επί συνόλου 3000 εξετασθέντων).<sup>6</sup>

Το 1993, έγινε η πρώτη περιγραφή της λεμφαδενικής χαρτογραφίσεως στο μελάνωμα, με την ένεση ραδιοϊσοτόπων, συγκεκριμένα θείουχου κολλοειδούς του Τεχνητίου-99 και την ανίχνευση του σήματος με ανιχνευτή (γ-κάμερα) χειρός.<sup>7</sup> Η μέθοδος αυτή είναι ευκολότερη και είναι λιγότερο απαιτητική από άποψη εμπειρίας, η εντόπιση δε του λεμφαδένα γίνεται με λιγότερη ιστική παρασκευή και τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι λιγότερα. Τελικά, έχει επικρατήσει ο συνδυασμός των δύο μεθόδων, της ενέσεως

απλής χρωστικής και της ενέσεως ραδιενεργού ισοτόπου, έτσι ώστε οι δύο μέθοδοι να θεωρούνται πλέον συμπληρωματικές, ως προς την επίτευξη της μεγαλύτερης δυνατής ακρίβειας και με τα λιγότερα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Επιπλέον, με το συνδυασμό των μεθόδων αυτών, είναι δυνατή η επιτυχής (95–100%) και ακριβής ανίχνευση των λεμφαδένων φρουρών σε όλα τα νοσηλευτικά ιδρύματα και όχι μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα με αυξημένη εμπειρία.

### **3. Πλεονεκτήματα, μειονεκτήματα και προβληματισμοί για τη μέθοδο της χαρτογράφησης του φρουρού λεμφαδένα**

Σε αντίθεση με τους εκτεταμένους λεμφαδενικούς καθαρισμούς, οι οποίοι συνοδεύονται από σημαντική νοσηρότητα (λεμφοιδήματα, διαταραχές αισθητικότητας και κινητικότητας) η μέθοδος του φρουρού λεμφαδένα φαίνεται να υπερτερεί, αφού οι επιπλοκές είναι ελάχιστες. Οι ασθενείς δεν υποβάλλονται σε άσκοπες εκτεταμένες ιστικές αποκολλήσεις με μόνο σκοπό τη σταδιοποίηση της νόσου τους, αφού στις περισσότερες περιπτώσεις ο λεμφαδενικός καθαρισμός έχει περισσότερο προγνωστικό παρά θεραπευτικό χαρακτήρα. Δε συνδέεται, δηλαδή, η έκβαση της νόσου και η 5ετής επιβίωση με την αφαίρεση ή όχι των λεμφαδένων της περιοχής του όγκου. Η πληροφορία της καρκινικής διηθήσεως του λεμφαδένα φρουρού τροποποιεί τις αποφάσεις για συμπληρωματικές θεραπευτικές εφαρμογές. Επιπλέον, η απουσία μεταστάσεων στο φρουρό λεμφαδένα αποτρέπει την πραγματοποίηση αμφίβολης θεραπευτικής αξίας εκτεταμένων λεμφαδενικών καθαρισμών, με όλες τις πιθανές συνέπειες και επιπλοκές τους.

Οι λεμφαδένες όμως, δεν είναι απλά παθητικά φίλτρα, που συγκρατούν τα καρκινικά κύτταρα, αλλά όργανα με αντιγονικούς μηχανισμούς και διαρκώς τροποποιούμενη βιολογική συμπεριφορά. Είναι δυνατόν, επομένως, ο φρουρός λεμφαδένας να είναι ελεύθερος από εναποθέσεις καρκινικών κυττάρων, άλλοι όμως λεμφαδένες να μην είναι. Το φαινόμενο αυτό αναφέρεται ως «μεταστάσεις κατ' άλματα» (skip metastases) και

είναι η κυριότερη αδυναμία της μεθόδου, μαζί με τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματά της. Το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων είναι εκ των πραγμάτων αδιευκρίνιστο, διότι δεν υπάρχουν άλλοι μέθοδοι για να γίνει σύγκριση. Έχουν πάντως αναφερθεί περιπτώσεις όπου αναπτύχθηκαν λεμφαδενικές μεταστάσεις έπειτα από αρνητικούς λεμφαδένες-φρουρούς, σε ποσοστό 10–12%. Πιθανές αιτίες των λεμφαδενικών αυτών υποτροπών είναι:

1. Εσφαλμένη αναγνώριση του υποτιθέμενου φρουρού λεμφαδένα.
2. Αποτυχία των ιστοπαθολογικών τεχνικών για την αναγνώριση των κακοήθων κυττάρων, σε οριακές περιπτώσεις.
3. Μεταστάσεις in transit κατά τη στιγμή της βιοψίας του φρουρού λεμφαδένα (φαινόμενο γνωστό στο μελάνωμα).
4. Αιματογενής διασπορά των κακοήθων κυττάρων.

Η διακίνηση και ο χειρισμός των ραδιοϊσοτόπων είναι ένα μειονέκτημα, που δρα ως αποθαρρυντικός παράγοντας για την εφαρμογή της μεθόδου χαρτογράφησης του φρουρού λεμφαδένα. Τούτο ισχύει ακόμη και στον καρκίνο του μαστού ή το μελάνωμα, όπου η αποδοχή της μεθόδου είναι ευρεία, πολύ περισσότερο δε, στα νεοπλασμάτα του πεπτικού, όπου η μέθοδος αυτή είναι ακόμη πειραματική.

### **4. Αγγειογενετικοί παράγοντες και φρουρός λεμφαδένας**

Ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου A (VEGF-A) έχει βρεθεί να επάγει τη λεμφοαγγειογένεση. Σε μία μελέτη του βιολογικού του ρόλου στην πρόοδο της καρκινικής νόσου, σχεδιάστηκαν διαγονιδιακά ποντίκια που υπερέκφραζαν VEGF-A και μία πράσινη φθορίζουσα πρωτεΐνη, ειδικά στο δέρμα. Τα ποντίκια αυτά υπέστησαν χημική καρκινογένεση στο δέρμα. Τα αποτελέσματα ήταν ότι ο VEGF-A προήγε ισχυρά την πολυσταδιακή διαδικασία της καρκινογένεσης, όπως επίσης και τον ενεργό πολλαπλασιασμό λεμφοαγγείων του όγκου που εξέφραζαν τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα του

αγγειακού ενδοθηλίου 2 (VEGFR-2). Επίσης, βρέθηκε να προάγει τη μετάσταση στο φρουρό λεμφαδένα και σε απομακρυσμένους λεμφαδένες.<sup>8</sup> Η λεμφαγγειογενετική δραστηριότητα του VEGF-A διατηρήθηκε ακόμα και μετά τη μετάσταση στο λεμφαδένα φρουρό. Το πιο αξιοσημείωτο από όλα ήταν ότι ακόμα και πριν τη μετάσταση, οι VEGF-A εκφράζοντες όγκοι βρέθηκαν να επάγουν τη λεμφαγγειογένεση του φρουρού λεμφαδένα. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι οι πρωτοπαθείς εστίες προετοιμάζουν τις μελλοντικές μεταστατικές τους εστίες διά της παραγωγής λεμφαγγειογενετικών παραγόντων που διαμεσολαβούν τη μεταφορά των καρκινικών κυττάρων σε αυτές.<sup>9,10</sup>

#### 4.1. Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας και αγγειογενετικοί παράγοντες

Μελέτες που εξέτασαν δείγματα καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έδειξαν ότι τα επίπεδα mRNA του VEGF-C που μετρήθηκαν με RT-PCR αποτέλεσαν το μοναδικό ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη πυελικών λεμφαδενικών μεταστάσεων.<sup>11</sup> Επίσης, στον ίδιο τύπο καρκίνου, η λεμφαγγειογένεση βρέθηκε να συσχετίζεται με το βαθμό της φλεγμονής και με τον αριθμό των VEGF-C εκφραζόντων μακροφάγων.<sup>9,12</sup> Επιπρόσθετα, στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, θεωρείται ότι υπάρχει ένας λεμφαγγειογενετικός διακόπτης, ο οποίος συμπίπτει με την παραγωγή VEGF-C/D από προδιηθητικές βλάβες καρκινώματος *in situ* (CIN-3).<sup>13</sup> Η δέσμευση του VEGF-C/D στο VEGFR3 οδηγεί στη φωσφορυλίωσή του, και στην ενεργοποίηση μονοπατιών που διαμεσολαβούν τον πολλαπλασιασμό, μετανάστευση και επιβίωση των κυττάρων του λεμφαγγειακού ενδοθηλίου. Αντίθετα, έχει επίσης αναφερθεί ότι η αυξημένη λεμφαγγειακή πυκνότητα φαίνεται να αποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.<sup>14,15</sup>

Στον πίνακα 1 παρατίθεται σύνοψη των μελετών των κυκλοφορούντων επιπέδων VEGF-C/D στους ανθρώπινους συμπαγείς όγκους.<sup>16</sup>

### 5. Ιχνηθέτες και σύγκριση αυτών

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, υπάρχουν συγκεκριμένα είδη ιχνηθετών που χρησιμοποιούνται

**Πίνακας 1.** Σύνοψη των μελετών των κυκλοφορούντων επιπέδων VEGF-C/D στους ανθρώπινους συμπαγείς όγκους<sup>16</sup>

Όγκος	Δείκτης	Δείγμα	Περιπτώσεις	ΛΦΜ
Γαστρικό Ca	VEGF-C	Ορός	80	P=0,001
Οισοφαγικό Ca	VEGF-C	Ορός	70	P=0,022
Ca προστάτη	VEGF-D	Πλάσμα	30	P=0,0043
Ca μαστού	VEGF-C	Πλάσμα	122	-
Ca τραχήλου	VEGF-C	Ορός	78	P=0,0001
Ca παχέως εντέρου	VEGF-C	Πλάσμα	120	-
Ca πνεύμονα	VEGF-C	Ορός	78	P=0,0004

Ca πνεύμονα, μη μικροκυτταρικό, ΛΦΜ=λεμφαγγειακές μεταστάσεις

στην εν λόγω τεχνική. Όσον αφορά στο Blue dye παρουσιάζει μια σειρά από πλεονεκτήματα με σημαντικότερα αυτά της ευκολίας στη χρήση και εφαρμογή, το χαμηλό κόστος, τη μη χρήση ραδιενέργειας και την καλή ευαισθησία. Αντίθετα, φαίνεται να μειονεκτεί διότι ο διεγχειρητικός εντοπισμός απαιτεί σχετικά ευρεία χειρουργική εκτομή, καθώς επίσης δίδεται και μικρότερη δυνατότητα πλήρους εκτομής. Σπανιότερα, μπορεί να παρατηρηθεί και αναφυλακτικού τύπου αντίδραση.<sup>17</sup>

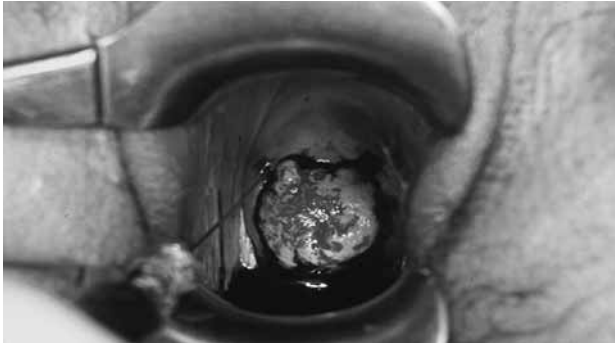
Όσον αφορά στην ισοτοπική μέθοδο αυτή φαίνεται να πλεονεκτεί στο ότι δίνει τη δυνατότητα προεγχειρητικού σπινθηρογράφηματος και ακριβούς εντοπισμού των λεμφαδένων και σε άλλες περιοχές εκτός από την πύελο, καθώς επίσης και στη δυνατότητα χρήσης ενδοσκοπικών στυλεών. Παρουσιάζει δε, μεγάλη επαναληψιμότητα. Μειονεκτεί λόγω του μεγάλου κόστους καθώς και λόγω των ερωτημάτων που εγείρονται και αφορούν στη χρήση και διαχείριση ισοτοπικών προϊόντων.

### 6. Τεχνική

Συνίσταται στην τραχηλική έγχυση (4 τεταρτημόρια) (εικ. 1) κατά την 3η, 6η, 9η και 12η ώρα σε δόση 55–74 MBq και όγκο 0,8 mL). Ο χρόνος μεταξύ έγχυσης και εντοπισμού του φρουρού λεμφαδένα ανέρχεται στα 10–20 min με το blue dye, ενώ με την ισοτοπική μέθοδο ποικίλει και εξαρτάται από το μέγεθος των σωματιδίων (2–18 ώρες).

#### 6.1. Ο εντοπισμός του φρουρού λεμφαδένα

Η συχνότερη εντόπιση του φρουρού-λεμφαδένα είναι κατά 86% στην έξω λαγόνια περιοχή



Εικόνα 1. Έγχυση του ιχνηθέτη στον τράχηλο<sup>36</sup>

(περιγράφηκε από τον Leveufand Godard). Το υπόλοιπο 14% καταλαμβάνουν η θυροειδική, κοινή λαγόνιος και προ-ιερά εντόπιση. Για τον προσδιορισμό του φρουρού-λεμφαδένα έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές τεχνικές. Η εφαρμογή προεγχειρητικής λεμφαγγειογραφίας με (99m)Tc-labeled παρουσίασε υψηλή ευαισθησία για τον προσδιορισμό του φρουρού λεμφαδένα (82,3%, με CI 95%=56,6–96,2 και αρνητική προγνωστική αξία 92,1% με CI 95%=78,6–98,3. Η ακρίβεια του φρουρού λεμφαδένα να προσδιορίσει το λεμφαδενικό status φθάνει το 94,2%. Έτσι, εντοπίζονται οι γυναίκες που μπορούν να αποφύγουν το λεμφαδενικό καθαρισμό.<sup>18</sup>

### 6.2. Ερμηνεία των ψευδώς αρνητικών ευρημάτων

Οι ερμηνείες των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων είναι πολλές και ποικίλλουν. Πιο συγκεκριμένα, μπορούν να αποδοθούν σε πιθανή μη χρήση ισοτοπικών μεθόδων και ιχνηθετών. Πρόβλημα μπορεί να αποτελέσει και η πολυπλοκότητα των αποχετευτικών καναλιών. Συχνά επίσης προκύπτει και απώλεια λεμφαδενικού ιστικού υλικού κατά τον καθαρισμό ή μεταστατική νόσος στο παραμήτριο. Η παρουσία νόσου στα λεμφαγγεία (LVSI=Lymph Vessel Space Invasion) καθώς και μέγεθος όγκου >2 cm επηρεάζουν αρνητικά τη διαγνωστική αξία της μεθόδου και αυξάνουν την επίπτωση των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.<sup>19</sup> Τα πολλά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα εγείρουν ερωτήματα για την εγκυρότητα της εφαρμογής του φρου-

ρού λεμφαδένα στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

### 6.3. Δεδομένα για την εφαρμογή της τεχνικής του φρουρού λεμφαδένα στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Η τεχνική του φρουρού λεμφαδένα αποτελεί πεδίο πολλών μελετών, διότι φαίνεται ότι μπορεί, πέραν των γνωστών εφαρμογών της (μαστός, πέος, κακώθες μελάνωμα), να εφαρμοστεί και σε άλλες κακοήθειες όπως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου, της περιοχής κεφαλής-τραχήλου, του στόμαχου και του κόλου.

Με την τεχνική του φρουρού λεμφαδένα στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας φαίνεται πως θα αποφεύγετο, στο 81% των ασθενών, η ριζική λεμφαδεκτομή και οι επιπλοκές της. Αυτό είναι ένα από τα συμπεράσματα πρόσφατης μελέτης που συνόψισε τα ενδιαφέροντα ευρήματά της στο “Targeted node sampling may be more relevant than full node dissection”, ήτοι ότι η στοχευμένη αφαίρεση λεμφαδένων μπορεί να είναι πιο επωφελής συγκριτικά με τον πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό.<sup>19</sup> Προγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό της επέκτασης της νόσου στις συνήθεις περιοχές της πυέλου. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε πως η μέθοδος βοηθά επίσης και στον προσδιορισμό μεταστατικής λεμφαδενικής νόσου και σε ασυνήθεις ή μη αναμενόμενες περιοχές, καθώς επίσης βοηθά και στον εντοπισμό μικρομεταστάσεων και μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων.<sup>20</sup> Περίπου 10–15% από τις ασθενείς με pN0 πρώιμο τραχηλικό καρκίνο θα υποτροπιάσουν, είτε σε λεμφαδένες που θα έχουν παραληφθεί κατά τη λεμφαδεκτομή είτε θα βρίσκονται εκτός πεδίου εκτομής ή ακόμη λόγω αδυναμίας αναγνώρισης της λεμφαδενικής μεταστατικής νόσου. Ανάμεσα στις ασθενείς με πρώιμη νόσο που υποβάλλονται σε χειρουργική θεραπεία, νόσος στους λεμφαδένες εντοπίζεται στο 10–20% μετά από καθαρισμό, χειρισμός που φυσικά δεν είναι ελεύθερος επιπλοκών, όπως το λεμφοίδημα. Με την τεχνική του λεμφαδένα

φρουρού αφαιρούνται λιγότεροι λεμφαδένες για την απόκτηση πληροφοριών για τη νόσο και έτσι μειώνονται οι επιπλοκές.

Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη<sup>20</sup> περιελάμβανε 128 ασθενείς με σταδίου Ia1 ή Ib1 επιδερμοειδές ή άδενο ή αδενοπλάκωδες καρκίνωμα και έλαβε χώρα σε 7 κέντρα στη Γαλλία από τον Ιανουάριο του 2005 μέχρι τον Ιούνιο του 2007. Όλες οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό ρουτίνας με ή χωρίς καθαρισμό των παρα-αορτικών λεμφαδένων. Ο φρουρός λεμφαδένας προσδιορίστηκε και αφαιρέθηκε με τη συνδυασμένη χρήση ραδιενεργού τεχνητίου και μπλε χρωστικής. Ως ασυνήθης εντόπιση ορίστηκε η παρουσία λεμφαδένων εκτός της λαγονοθυροειδικής περιοχής (ilio-obturator region). Ένας ή περισσότεροι αδένες βρέθηκαν στο 98,4% των ασθενών και στο 37,5% (48 γυναίκες), βρέθηκε τουλάχιστον ένας λεμφαδένας σε ασυνήθη περιοχή. Από τη μελέτη 26 θετικών λεμφαδένων σε 21 ασθενείς (16,4%), προέκυψαν 8 ασθενείς (38%) των οποίων οι λεμφαδένες είχαν μακρομεταστάσεις, 7 (33%) των οποίων είχαν μικρομεταστάσεις, και 6 (29%) των οποίων είχαν μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα. Από τους 26 αδένες, 7 (27%) εντοπίστηκαν μόνο με ανοσοϊστοχημεία. Δεν υπήρχαν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Λεμφαδενική μετάσταση δεν εντοπίστηκε στο 81,2% των ασθενών (n=104). Συνολικά η ευαισθησία ήταν 91,3% [95% confidence interval (CI), 71,9–99%] και η αρνητική προγνωστική αξία ήταν 98,1% (95% CI, 93,2–99,8%). Η τεχνική προσέδωσε επιπρόσθετες πληροφορίες για τη νόσο στο 39,8% των ασθενών, δείχνοντας την ασυνήθη λεμφική αποχέτευση ή εντοπίζοντας μεταστάσεις με τη χρήση ανοσοϊστοχημείας (κυτταροκερατίνη).<sup>19</sup>

Στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, η χρήση αιματοξυλίνης-ηωσίνης καθώς και ανοσοϊστοχημείας οδήγησε σε αύξηση των διεγνωσθεισών μακρομεταστάσεων σε ποσοστά από 7,1% μέχρι 36,3%, με μέση τιμή 25,8%. Το ίδιο παρατηρήθηκε και στις μικρομεταστάσεις με αντίστοιχα ποσοστά από 0–47,4% και μέση τιμή 28,3%.<sup>21</sup>

Το SCC-Ag (αντιγόνο έναντι του καρκίνου από πλακώδη κύτταρα) (>1,65 ng/mL) δρα προγνωστικά στην ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων με μεγαλύτερη ακρίβεια στο στάδιο Ib1 απ' ό,τι στα Ib+IIa. Όταν τα επίπεδα SCC-Ag υπερβαίνουν το 1,1 ng/mL που σχετίζεται ήδη με πτωχή πρόγνωση, ο δείκτης φαίνεται να προσδιορίζει την υποομάδα των ασθενών με αρνητικούς λεμφαδένες με λανθάνουσα νόσο, που μπορεί να ωφεληθούν από το ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό, μετά τη διενέργεια της τεχνικής του προσδιορισμού του λεμφαδένα φρουρού.<sup>22</sup>

Νέα δεδομένα στην αξιολόγηση των λεμφαδενικών μεταστάσεων φαίνεται να προσδίδει ο προσδιορισμός 5 ειδικών ανατομικών περιοχών: έξω λαγόνιοι, θυροειδικοί, έσω λαγόνιοι, κοινοί λαγόνιοι και προ-ιεροί. Σημαίνονται επίσης σημαντικές νευρικές δομές στις περιοχές του λεμφαδενικού καθαρισμού: μηρογεννητικό νεύρο, θυροειδές νεύρο, κεφαλικός κλάδος του οσφυοιερού πλέγματος και σπλαχνικά νεύρα. Τέλος, προτείνεται και ένα νέο σύστημα τεχνικών λεμφαδενικού καθαρισμού.<sup>23</sup>

Ο σκοπός της εφαρμογής της τεχνικής του προσδιορισμού και βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού δε συνίσταται μόνο στην αποφυγή των μη απαραίτητων λεμφαδενεκτομών αλλά και στην καλύτερη σταδιοποίηση της νόσου, ώστε με την προσαρμογή της ριζικότητας της χειρουργικής επέμβασης και της επικουρικής θεραπείας, να μειωθούν τα ποσοστά των υποτροπών. Έτσι, θα μειωθεί η νοσηρότητα μετά τη χειρουργική επέμβαση, διότι η επέμβαση δε θα εφαρμόζεται σε ασθενείς με καλή πρόγνωση, οι οποίες θα επωφελούνται από τη χημειοθεραπεία.<sup>24</sup>

Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι οι υψηλότερες τιμές S-100(+) και CD1a(+) δενδριτικών κυττάρων στο λεμφαδένα φρουρό (SLN) συγκρινόμενες με τις αντίστοιχες των μη SLN αποδεικνύει ότι ο λεμφαδένας φρουρός αποτελεί το πρώτο σημείο ανοσοδιέγερσης. Άρα, η ανοσολογική ευαλωτότητα αποτελεί τον υποκείμενο παράγοντα μεταστατικής SLN, πιθανώς οφειλόμενη στο σημαντικά μικρότερο αριθμό ώριμων δενδριτικών

κυττάρων στους μεταστατικούς SLNs, σε σχέση με αυτούς που είναι ελεύθεροι νόσου.<sup>25</sup>

Η τεχνική του φρουρού λεμφαδένα φρουρού φαίνεται να είναι πολύ υποσχόμενη τεχνική κυρίως σε όγκους σταδίου Ib1 και διαμέτρου μικρότερης των 2 cm.<sup>26</sup>

Η SPECT/CT απεικόνιση είναι ανώτερη στον ακριβή προσδιορισμό του SLN. Εντούτοις, ο συνδυασμός ισοτοπικής και χρωστικής μεθόδου επιτυγχάνει υψηλή ακρίβεια, η οποία εξασφαλίζει ακριβή πρόβλεψη του λεμφαδενικού status στα πρώιμα στάδια του τραχηλικού καρκίνου.<sup>27-29</sup>

Η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα βελτιώνει τη σταδιοποίηση του πρώιμου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, λόγω της υπεροχής της στον προσδιορισμό των πυελικών μεταστάσεων σε σχέση με τη ριζική λεμφαδεκτομή. Απόρροια αυτού είναι η υιοθέτηση θεραπείας με μικρότερη νοσηρότητα λόγω και μείωσης της εκτομής του παραμητρίου.<sup>29</sup>

Σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι ο προσδιορισμός του τύπου του HPV ιού φαίνεται να δρα υποστηρικτικά στη μείωση των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων κατά τη βιοψία του φρουρού λεμφαδένα. Επίσης, όλες οι ασθενείς που υποτροπίασαν είχαν προσβεβλημένους από τον HPV φρουρούς λεμφαδένες. Η απουσία του HPV στο φρουρό λεμφαδένα είχε μεγάλη αρνητική προγνωστική αξία για την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων και υποτροπών. Επίσης, η παρουσία του HR (high risk) HPV DNA σε φρουρό λεμφαδένα φαίνεται να έχει 100% θετική προγνωστική αξία για τη μεταστατική νόσο στους πυελικούς λεμφαδένες. Αυτό μπορεί να θεωρηθεί ως σημείο πρώιμης υποκλινικής μεταστατικής διασποράς. Εντούτοις, απαιτείται περαιτέρω τεκμηρίωση με ευρύτερο, χρονικά, follow-up.<sup>30,31</sup>

Συμπερασματικά, η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα φαίνεται να αποτελεί πια αξιόπιστη τεχνική για τη σταδιοποίηση των κακοηθειών του τραχήλου της μήτρας.<sup>32</sup>

#### 6.4. Είναι έτοιμη η τεχνική για ευρεία εφαρμογή;

Όπως σε κάθε πρόταση επιστημονική ή μη, υπάρχει και η altera pars (η άλλη πλευρά), ήτοι

η μερίδα των επιστημόνων που εγείρει ενστάσεις για την αξία της μεθόδου. Εν προκειμένω, εγείρονται εύλογες ανησυχίες για την εφαρμογή της τεχνικής, με κύριες ενστάσεις, την επαναληψιμότητα (reproducibility), την ασφάλεια καθώς και πιο τεχνικά θέματα όπως πόσο βαθιά θα γίνει η έγχυση του ισοτόπου και της χρωστικής, ποιοι ιχνηθέτες θα χρησιμοποιηθούν και ποιος θα κάνει την εξέταση. Πρέπει, επίσης, να προσδιοριστεί πλήρως η σημασία των μικρομεταστάσεων καθώς και των μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων. Γι' αυτό και προτείνεται η εφαρμογή της μεθόδου στα πλαίσια κλινικών δοκιμών.<sup>33-36</sup>

## 7. Συμπεράσματα

Η τεχνική του φρουρού λεμφαδένα αποτελεί πεδίο πολλών μελετών και αναμένεται να διαδραματίσει σπουδαίο ρόλο στη διαγνωστική προσέγγιση της λεμφαδενικής μεταστατικής νόσου κυρίως σε ασθενείς με ασυνήθεις ή μη αναμενόμενες περιοχές, καθώς επίσης βοηθά και στον εντοπισμό μικρομεταστάσεων και μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων. Η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα βελτιώνει τη σταδιοποίηση του πρώιμου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, λόγω της υπεροχής της στον προσδιορισμό των πυελικών μεταστάσεων σε σχέση με τη ριζική λεμφαδεκτομή. Απόρροια αυτού είναι η υιοθέτηση θεραπείας με μικρότερη νοσηρότητα. Νέα δεδομένα στην αξιολόγηση των λεμφαδενικών μεταστάσεων φαίνεται να προσδίδει ο προσδιορισμός 5 ειδικών ανατομικών περιοχών: έξω λαγόνιοι, θυροειδικοί, έσω λαγόνιοι, κοινοί λαγόνιοι και προ-ιεροί. Η παρουσία ή απουσία του HPV στο φρουρό λεμφαδένα επηρεάζει την αρνητική και θετική προγνωστική αξία για την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων και υποτροπών. Απαιτείται, όμως, περαιτέρω τεκμηρίωση με ευρύτερο, χρονικά, follow-up. Για την τεχνική εγείρονται εύλογες ανησυχίες για την εφαρμογή της, με κύριες ενστάσεις, την επαναληψιμότητα, την ασφάλεια καθώς και πιο τεχνικά θέματα. Πρέπει επίσης να προσδιοριστεί πλήρως η σημασία των μικρομεταστάσεων καθώς και των μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων. Γι' αυτό και προτείν-

νεται, από μέρος της επιστημονικής κοινότητας, η εφαρμογή της μεθόδου στα πλαίσια κλινικών δοκιμών. Οφείλει ο κάθε ιατρός να εφαρμόζει τη μέθοδο κάτω από συγκεκριμένα και αυστηρά πρωτόκολλα, περιλαμβάνοντα σαφή τεχνικό σχεδιασμό και παθολογοανατομικές εξετάσεις, ώστε να καταστεί δυνατός ο σαφής προσδιορισμός τυχόν αδυναμιών καθώς και η επίτευξη πιθανών βελτιώσεων της τεχνικής.

Αἰ=ἀϊεὶ ὁλοῦ

*Ευχαριστίες στον Επίκουρο Καθηγητή Γεώργιο Δ. Βλάχο για την πολύτιμη αρωγή του στην κατανόηση και ανάλυση της τεχνικής από χειρουργικής και ογκολογικής άποψης καθώς και στον Καθηγητή Δημήτριο Χ. Λουτράδη, για τις up-to-date υποδείξεις του για τη μοριακή συνιστώσα της μεταστατικής νόσου στους γυναικολογικούς καρκίνους.*

#### Αἰεὶ ἁπλοῦ

- Schein CJ, Hasson J. The sentinel lymph nodes of the abdomen. *Surg Gynecol Obstet* 1975, 141:922–923
- Tajima T, Tokuda Y, Yasuda S. The sentinel navigation surgery: current review and future perspective. *Nippon Rinsho* 2002, 60:197–205
- Siewert JR. Sentinel lymph node re-evaluation. *Chirurg* 2004, 75:749–750
- Kitagawa Y, Burian M, Kitajima M. Methods of sentinel lymph node mapping. *Chirurg* 2004, 75:751–755
- Bilchik AJ, Giuliano A, Essner R et al. Universal application of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms. *Cancer J Sci Am* 1998, 4:351–358
- Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992, 127:392–399
- Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993, 2:137–143
- Hirakawa S, Kodama S, Kunstfeld R et al. VEGF-A induces tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. *J Exp Med* 2005, 201:1089–1099
- Tobler N, Detmar M. Tumor and lymph node lymphangiogenesis-impact on Cancer metastasis. *J Leukoc Biol* 2006, 80:691–696
- Stacker S, Baldwin M, Achen M. The role of tumor Lymphangiogenesis in metastatic spread. *FASEB J* 2002, 16:922–934
- Hashimoto I, Kodama J, Seki N et al. Vascular endothelial growth factor-C expression and its relationship to pelvic lymph node status in invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 2001, 85:93–97
- Schoppmann SF, Birner P, Stöckl J et al. Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis. *Am J Pathol* 2002, 161:947–956
- Alitalo K, Mohla S, Ruoslahti E. Lymphangiogenesis and cancer: meeting report. *Can Res* 2004, 64:9225–9229
- Schoppmann SF, Schindl M, Breiteneder-Geleff S et al. Inflammatory stromal reaction correlates with lymphatic microvessel density in early-stage cervical cancer. *Anticancer Res* 2001, 21:3419–3423
- Birner P, Schindl M, Obermair A et al. Lymphatic microvessel density as a novel prognostic factor in early-stage invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 2001, 95:29–33
- Tsirlis T, Papastratis G, Masselou K et al. Circulating lymphangiogenic growth factors in Gastrointestinal solid tumors, could they be of any clinical significance? *World J Gastroenterol* 2008, 7:2691–2701
- Bricou A, Barranger E, Uzan S et al. Anaphylactic shock during the sentinel lymph node procedure for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009, 114:375–376
- Silva LB, Silva-Filho AL, Traiman P et al. Sentinel node detection in cervical cancer with (99m)Tc-phytate. *Gynecol Oncol* 2005, 97:588–595
- Zarganis P, Kondi-Pafiti A, Arapantoni-Dadioti P et al. The sentinel node in cervical cancer patients: role of tumor size and invasion of lymphatic vascular space. *In Vivo* 2009, 23:469–473
- Lecuru F, Bats A, Mathevet P et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on staging of early cervical cancer. Results of a prospective, multicenter study American Society of Clinical Oncology (ASCO). 45th Annual Meeting: Abstract CRA5506. Presented May 31, 2009
- Bezu C, Coutant C, Ballester M et al. Ultrastaging of lymph node in uterine cancers. *J Exp Clin Cancer Res* 2010, 29:5
- Van de Lande J, Davelaar EM, von Mensdorff-Pouilly S et al. SCC-Ag, lymph node metastases and sentinel node procedure in early stage squamous cell cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009, 112:119–125
- Vidal-Sicart S, Domenech B, Lujan B et al. Sentinel node in gynecological cancers. Our experience. *Rev Esp Med Nucl* 2009, 28:221–228
- Lousquy R, Delpech Y, Barranger E. Role of sentinel node biopsy in early-stage cervical cancer in the therapeutic strategy. *Gynecol Obstet Fertil* 2009, 37:827–833
- Kara PP, Ayhan A, Caner B et al. Analysis of dendritic cells in sentinel lymph nodes of patients with endometrial and patients with cervical cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2009, 19:1239–1243
- Yamashita T, Katayama H, Kato Y et al. Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treat-

- ment of invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009, 19:1113–1118
27. Zhang WJ, Zheng R, Wu LY et al. Clinical application of sentinel lymph node detection to early stage cervical cancer. *Ai Zheng* 2006, 25:224–228
28. Niikura H, Okamura C, Akahira J et al. Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination 99mTc phytate and patent blue. *Gynecol Oncol* 2004, 94:528–532
29. Pandit-Taskar N, Gemignani ML, Lyall A et al. Single photon emission computed tomography SPECT-CT improves sentinel node detection and localization in cervical and uterine malignancy. *Gynecol Oncol* 2010, 117:59–64
30. Bats AS, Clement D, Larousserie F et al. Sentinel lymph node biopsy improves staging in early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007, 105:189–193
31. Slama J, Drazdakova M, Dunder P et al. High-risk human papillomavirus DNA in the primary tumor, sentinel, and nonsentinel pelvic lymph nodes in patients with early-stage cervical cancer: a correlation with histopathology. *Int J Gynecol Cancer* 2009, 19:703–707
32. Lee YS, Rhim CC, Lee HN et al. HPV status in sentinel nodes might be a prognostic factor in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007, 105:351–357
33. Cibula D, Abu-Rustum NR. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer-surgical anatomy and proposal for a new classification system. *Gynecol Oncol* 2010, 116:33–37
34. Okamoto S, Niikura H, Yoshinaga K et al. Detection of micrometastases in cervical cancer with a system that evaluates both sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2009, 19:708–711
35. Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol* 2010, 116:28–32
36. Mathevet P. Surgical lymph-node evaluation in cervical cancer. *Cancer Radiother* 2009, 13:499–502

Υποβλήθηκε 15.02.2010

Εγκρίθηκε 11.03.2010

Iatriki 2010, 97(4):276–288

Iatriki 2010, 97(4):276–288

## Χρόνια ηπατίτιδα C και χρόνια νεφρική νόσος

Χρ. Πιπιλί,<sup>1</sup> Ευ. Χολόγκιτας<sup>2</sup>, Γ. Ηλονίδης<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Νεφρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΠΓΝΑ «Αρεταίειο», Αθήνα, <sup>2</sup>Δ' Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Η χρόνια ηπατίτιδα C εμπλέκεται στην παθογένεια της νεφρικής ανεπάρκειας με τη μεσολάβηση κρουοσφαιρινών που οδηγούν σε χρόνια νεφρική νόσο. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις αφορούν στο σπείρωμα με εμφάνιση πρωτεϊνουρίας και αιματοουρίας με ή χωρίς επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί για τη δημιουργία και εξέλιξη της νεφρικής βλάβης δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί και τα φαρμακευτικά σχήματα ποικίλλουν. Επιπλέον, η χρόνια ηπατίτιδα C είναι συχνή σε ασθενείς με υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας (ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που βρίσκονται υπό αιμοκάθαρση ή έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού) και ασκεί αρνητική επίδραση στη θνησιμότητά τους, αφού ασφαλή και αποτελεσματικά φαρμακευτικά δοσολογικά σχήματα δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί και η νοσοκομειακή μετάδοση συνεχίζει να υφίσταται. Η μονοθεραπεία με ιντερφερόνη φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική από ό,τι στους μη ουραιμικούς ασθενείς, ενώ η ριμπαβιρίνη σπάνια δίνεται λόγω της αιμολυτικής της δράσης. Λόγω της έλλειψης νεφρικών μοσχευμάτων και με δεδομένο ότι οι λήπτες HCV θετικών νεφρικών μοσχευμάτων έχουν καλύτερη επιβίωση από ό,τι ήταν αιμοκαθαιρόμενοι ή περιμέναν στη λίστα, η παγκόσμια κοινότητα προτείνει την αξιοποίηση των HCV θετικών νεφρικών μοσχευμάτων επιφέροντας προβληματισμούς και αντικρουόμενες απόψεις. Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφονται οι κυριότερες νεφρικές εκδηλώσεις της ΗΠC, τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά της στο πληθυσμό των νεφροπαθών και σχολιάζονται οι περιορισμοί και οι ανεπάρκειες των σύγχρονων θεραπευτικών σχημάτων.

**Λέξεις ευρετηρίου** Χρόνια ηπατίτιδα C, χρόνια νεφρική νόσος, αιμοκάθαρση, μεταμόσχευση νεφρού.

Αλληλογραφία: Χρ. Πιπιλί, Μεσολογίου 42, 122 42 Αιγάλεω, Αθήνα  
e-mail: chrisapi2001@yahoo.gr

## Chronic hepatitis C and kidney disease

Chr. Pipili,<sup>1</sup> Ev. Cholongitas,<sup>2</sup> G. Itonidis

<sup>1</sup>Department of Nephrology, Medical School, "Areteio" General Hospital of Athens, <sup>2</sup>4th Department of Internal Medicine, Medical School of Aristotle University, "Hippokratation" General Hospital of Thessaloniki, Greece

**ABSTRACT** The most frequent kidney disease associated with chronic hepatitis C virus (HCV) infection is membranoproliferative glomerulonephritis in patients (pts) with type II mixed cryoglobulinemia. The principal clinical manifestations of glomerular disease in HCV-infected pts are the presence of proteinuria and hematuria with or without impaired kidney function. Pharmaceutical regimens vary, because the main pathogenesis of renal dysfunction often mediated by cryoglobulins has not been fully elucidated. HCV infection remains common in pts on renal replacement therapy (pts on chronic hemodialysis as well as renal transplant pts) and has an adverse impact on their survival. Safe and effective pharmaceutical regimens have not been yet established and nosocomial spread within dialysis units continues to occur. Monotherapy with conventional interferon for HCV infection is probably more effective in dialysis than in non uremic pts, while experience with ribavirin is limited due to its adverse hemolytic effect. Based on shortage of cadaver kidneys and the fact that HCV renal transplant recipients have better survival than stay on maintenance haemodialysis or at list for transplantation. Health organization proposed the use of cadaver kidneys from anti-HCV-positive donors, bringing up concerns and conflicting views. This present review describes the main renal manifestations of HCV infection, the epidemiological and clinical characteristics of chronic kidney disease population and comment the limitations and the shortcomings of current therapeutic regimens.

**Key words** HCV infection, chronic kidney disease, hemodialysis, renal transplantation.

Corresponding author: Chr. Pipili, 42 Mesologiu street, GR-122 42 Egaleo, Athens, Greece  
e-mail: chrisapi2001@yahoo.gr

## 1. Εισαγωγή

Η χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΗC) αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή χρόνια ιογενή ηπατοπάθεια με καταγεγραμμένες πάνω από 170 εκατομμύρια περιπτώσεις παγκοσμίως.<sup>1</sup> Υπολογίζεται πως 5–20% των ασθενών με ΧΗC θα αναπτύξει κίρρωση και 1–4% ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Ως ομάδες υψηλού κινδύνου θεωρούνται οι χρήστες ναρκωτικών ουσιών, καθώς και οι ασθενείς που έλαβαν προϊόντα αίματος πριν το 1992 ή ασθενείς που βρίσκονται υπό αιμοκάθαρση. Σπανιότερα ο HCV μεταδίδεται με τη σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις και με κάθετη μετάδοση στο έμβρυο από τη μολυσμένη μητέρα.<sup>2,3</sup> Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η ΧΗC συχνά συνοδεύεται και από εκδηλώσεις από άλλα συστήματα εκτός του ήπατος. Η συμμετοχή των νεφρών αποτελεί μια από τις πιο χαρακτηριστικές εξωηπατικές εκδηλώσεις της ΧΗC και ποικίλλει σε συχνότητα από 10–20% στις Ηνωμένες Πολιτείες μέχρι και 60% στην Ιαπωνία.<sup>4,5</sup>

Η ΧΗC μπορεί να αποτελεί όχι μόνο αίτιο, αλλά και επιπλοκή της χρόνιας νεφρικής νόσου. Για παράδειγμα, αφενός η ΧΗC σχετίζεται με ιδιοπαθή μικτή κρουσφαιριναιμία που μπορεί να οδηγήσει σε μεμβρανοϋπερπλαστική νεφρίτιδα,<sup>6</sup> αφετέρου οι ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια έχουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό λόγω της παρατεταμένης χρήσης της αγγειακής προσπέλασης και της συχνής έκθεσης σε μολυσμένο ιατρικό εξοπλισμό. Ως αποτέλεσμα, η ΧΗC είναι η πιο συχνή χρόνια ηπατοπάθεια σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια<sup>7,8</sup> και ανάγεται σε σημαντικό αίτιο θνητότητας μεταξύ των νεφροπαθών υπό αιμοκάθαρση και των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.<sup>9</sup> Η παρούσα ανασκόπηση σκοπεύει στην παρουσίαση των κυριότερων δεδομένων σχετικά με τη ΧΗC και τη χρόνια νεφρική νόσο. Περιγράφονται οι πιο συχνές νεφρικές εκδηλώσεις της ΧΗC, τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά της στον πληθυσμό των νεφροπαθών με υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας (αιμοκάθαρση και μεταμόσχευση) και σχολιάζονται οι περιορισμοί και οι ανεπάρκειες των σύγχρονων θεραπευτικών σχημάτων.

## 2. Ηπατίτιδα C και εξωηπατικές νεφρικές εκδηλώσεις

Η συχνότερη νεφρική νόσος που σχετίζεται με ΧΗC είναι η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα σε ασθενείς με μικτή κρουσφαιριναιμία (ΜΚ) τύπου II.<sup>10</sup> Πάνω από 80% των ασθενών με ΜΚ πάσχουν από ΧΗC, ενώ κρουσφαιριναιμία ανευρίσκεται σε όλους τους ασθενείς με μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα σχετιζόμενη με ΧΗC. Αν και οι μηχανισμοί πρόκλησης της νεφρικής βλάβης από τον ιό δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί,<sup>11</sup> φαίνεται πως ο σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων [από HCV αντιγόνα, anti-HCV IgG αντίσωμα και ρευματοειδή παράγοντα (RF) IgM kappa] συμβάλλει στην *in situ* καταστροφή των ιστών, με την πυρηνική πρωτεΐνη ιού και τις ανοσοσφαιρίνες να κατανέμονται στα τοιχώματα των τριχοειδών του σπειράματος και στο διάμεσο σωληναριακό χώρο.<sup>12</sup>

Η ΜΚ αποτελεί μια συστηματική αγγειίτιδα των μικρού και μεσαίου μεγέθους αγγείων, όπου οι αγγειακές λύσεις προκαλούνται από την εναπόθεση μικτών κυκλοφορούντων κρουσφαιρινών που καθιζάνουν στους 4 °C.<sup>13</sup> Τα συχνότερα προσβαλλόμενα όργανα είναι το δέρμα, τα νεύρα και οι νεφροί. Οι κρουσφαιρίνες, που κατηγοριοποιούνται ως τύπου I (μόνο μονοκλωνική IgM), τύπου II [σύμπλεγμα μονοκλωνικής IgM (η οποία είναι αντισφαιρίνη και δρα ως IgM RF) και πολυκλωνικής ανοσοσφαιρίνης IgG] και τύπου III (σύμπλεγμα πολυκλωνικής IgM και πολυκλωνικής IgG), ανευρίσκονται στο 20–50% των ασθενών με ασυμπτωματική ΧΗC. Παρόλ' αυτά, η κλασική τριάδα συμπτωμάτων –ψηλαφητή πορφύρα, αρθραλγία και αδυναμία– εμφανίζεται σε λίγες περιπτώσεις. Η ΧΗC ΜΚ είναι μια Β λεμφοϋπερπλαστική κατάσταση<sup>14</sup> και το καλύτερα μελετημένο εξωηπατικό σύνδρομο, του οποίου η συχνότητα αυξάνει με τη διάρκεια της χρόνιας ηπατίτιδας και σχετίζεται με τη βαρύτητα της ηπατικής ίνωσης.<sup>15</sup> Οι παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης κρουσφαιρινικής αγγειίτιδας σε ασθενείς με ΧΗC παραμένουν ασαφείς, αν και έχουν ενοχοποιηθεί η μεγάλη ηλικία, η παρατεταμένη διάρκεια της ΧΗC λοίμωξης και ο αυξημένος αριθμός των Β λεμφοκυττάρων στο αίμα και στο ήπαρ των ασθενών.<sup>16</sup>

Η σπειραματονεφρίτιδα αναπτύσσεται αρκετά χρόνια, συνήθως δεκαετίες, μετά την αρχική λοίμωξη από τον HCV.<sup>17</sup> Είναι αξιοσημείωτο ότι η προσβολή των νεφρών σε ασθενείς με ΧΗC ΜΚ σημαίνει και δυσμενέστερη έκβαση της χρόνιας ηπατοπάθειας.<sup>18</sup> Οι συνήθεις νεφρικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν νεφρωσικού επιπέδου πρωτεϊνουρία και μικροσκοπική αιματουρία, ενώ 80% των ασθενών μπορεί να εμφανίσουν αρτηριακή υπέρταση, 50% ήπια νεφρική ανεπάρκεια<sup>19</sup> και 20% και 25% νεφρωσικό και οξύ νεφριτιδικό σύνδρομο αντιστοίχως, με ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Επίσης, η νεφρική νόσος μπορεί να είναι ασυμπτωματική, γι' αυτό συστήνεται σε ασθενείς με ΧΗC να ελέγχονται για την παρουσία πρωτεϊνουρίας, αιματουρίας, υπέρτασης, κρουσφαιριναιμίας, επίπεδα συμπληρώματος και ρευματοειδούς παράγοντα.<sup>20,21</sup> Ο εργαστηριακός έλεγχος μπορεί να αποκαλύψει κρουσφαιρίνες τύπου II, ρευματοειδή παράγοντα IgM και χαμηλές τιμές C3, C4, C1q.<sup>19</sup> Το πιο συνηθισμένο ιστολογικό εύρημα στη βιοψία νεφρού είναι η εστιακή πάχυνση του τοιχώματος των τριχοειδών και η υπερπλασία του μεσάγγειου. Επιπλέον, σε μερικά σπειράματα μπορεί να βρεθούν μηννοειδείς σχηματισμοί και ηωσινοφιλικές εναποθέσεις σε υπενδοθηλιακές θέσεις. Στον ανοσοφθορισμό το πλέον χαρακτηριστικό εύρημα είναι η καθήλωση του C3, IgM και IgG στην περιφέρεια των λοβίων του σπειράματος και στο μεσάγγειο υπό μορφή αδρών κοκκίων ή διακεκομμένης γραμμής.<sup>12</sup>

Άλλες νεφρικές εκδηλώσεις της ΧΗC είναι η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα χωρίς κρουσφαιριναιμία, η μεμβρανώδης νεφροπάθεια,<sup>22</sup> η υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα,<sup>23</sup> η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση<sup>24</sup> και η IgA νεφροπάθεια, ενώ έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις ινδιακής και ανοσοτακτοειδούς σπειραματοπάθειας,<sup>25-27</sup> καθώς και νεφρικής θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας σχετιζόμενης με αντισώματα κατά της καρδιολιπίνης.<sup>11,27</sup>

### 3. Θεραπεία της σπειραματονεφρίτιδας που σχετίζεται με ΧΗC

Για τη θεραπεία της σπειραματονεφρίτιδας που σχετίζεται με ΧΗC έχουν προταθεί διάφορες

θεραπευτικές προσεγγίσεις: ανοσοκατασταλτική θεραπεία (κορτικοειδή και κυτταροτοξικοί παράγοντες), πλασμαφαίρεση και αντι-ιϊκή αγωγή. Σε όλες τις περιπτώσεις εφαρμόζονται και τα γνωστά μέτρα νεφροπροστασίας (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου και αντιλιπιδαιμική αγωγή) με δεδομένο ότι οι βασικές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι η πρωτεϊνουρία, η αρτηριακή υπέρταση και η προσοδευτική έκπτωση νεφρικής λειτουργίας. Επιπλέον, λόγω της σχέσης μεταξύ του HCV και της ανοσολογικής αντίδρασης που προσβάλλει τα σπειράματα, δύο είναι οι σύγχρονες προσεγγίσεις για τη θεραπεία της σπειραματονεφρίτιδας που σχετίζεται με ΧΗC: (1) αντι-ιϊκή αγωγή συνδυασμού κλασικής ή πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη με στόχο την επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR)<sup>17</sup> και (2) ανοσοκατασταλτική αγωγή (συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης ριτουξιμάμπης) ακολουθούμενη από αντι-ιϊκή αγωγή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρωσικό ή οξύ νεφριτιδικό σύνδρομο.<sup>28</sup> Γενικά, με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη στοχεύουμε στη μείωση του ιϊκού φορτίου, ενώ με τη ριτουξιμάμπη στη μείωση των Β-λεμφοκυττάρων (μέσω της προσκόλλησης στο CD20 επιφανειακό κυτταρικό αντιγόνο). Η ριτουξιμάμπη φαίνεται ότι έχει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τα κλασικά ανοσοκατασταλτικά-κορτικοστεροειδή και κυκλοφωσφαμίδη, επιδρώντας κυρίως στην παραγωγή της μονοκλωνικής IgM, στην κρουσφαιρινική σύνθεση και τη νεφρική εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων βελτιώνοντας τα συμπτώματα της αγγειίτιδας.<sup>29,30</sup> Ωστόσο, οι ασθενείς με βαριά συμπτωματολογία πρέπει να θεραπεύονται πιο επιθετικά, όχι μόνο με ανοσοκατασταλτικά, αλλά και με πλασμαφαίρεση για 6 μήνες και κατόπιν, αφού επιτευχθεί ύφεση, να τεθούν σε αντι-ιϊκή αγωγή.<sup>31</sup> Έχει βρεθεί ότι η πλασμαφαίρεση έχει καλύτερα και πιο άμεσα αποτελέσματα σε καταστάσεις ταχέως εξελισσόμενης νεφρίτιδας με συμμετοχή του κεντρικού νευρικού, του γαστρεντερικού και του αναπνευστικού συστήματος, με την προϋπόθεση ότι πραγματοποιείται σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτική αγωγή για την αποφυγή επανασυσσώρευσης των κρουσφαιρίνων μετά την πλασμαφαίρεση.<sup>32</sup>

Ανάλογα με το βαθμό της πρωτεϊνουρίας και της νεφρικής βλάβης οι κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO (The kidney disease: Improving global outcomes)<sup>33</sup> και της Αμερικανικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος<sup>34</sup> διαμορφώνονται ως εξής: Όλοι οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου ή των AT<sub>2</sub> υποδοχέων. Σε ασθενείς με κρυσφαιριναιμία, ήπια πρωτεϊνουρία και αργή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας συνίσταται η θεραπεία με κλασική (IFN) ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (PEG-IFN) σε χαμηλές δόσεις σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (RBV) (πίν. 1). Όσοι ασθενείς έχουν κρυσφαιριναιμία και σημαντικού βαθμού πρωτεϊνουρία ή βρίσκονται σε οξεία φάση κρυσφαιριναιμίας μπορούν να λάβουν ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφamide με μεθυλπρεδνιζολόνη ή πλασμαφαίρεση ακολουθούμενη από την ανάλογη αντι-ϊική αγωγή μετά την ύφεση.

Η ακριβής διάρκεια θεραπείας, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια χρήζουν περαιτέρω αποσαφήνισης.<sup>32</sup> Η αντι-ϊική αγωγή συνήθως χορηγείται από 6 έως 12 μήνες (σε ασθενείς που ανταποκρίνονται τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας) παρόμοια δηλαδή με το χρόνο θεραπείας της ΧHC κρυσφαιριναιμίας, ανεξαρτήτως γονότυπου.<sup>35,36</sup> Η ανταπόκριση των ασθενών δεν εξαρτάται μόνο από το είδος και τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά και από τη συνοσηρότητα και

το είδος του ιϊκού γονότυπου. Για παράδειγμα, η SVR επιτυγχάνεται στο 65–90% των ασθενών με γονότυπο 2 και 3, έναντι 30–50% εκείνων με γονότυπο 1.<sup>17</sup> Στις περιπτώσεις που αποφασιστεί η χορήγηση ριτουξιμάμπης, δίνονται 4 εβδομαδιαία συνεχόμενα σχήματα των 375 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως<sup>12,32</sup> ακολουθούμενα από δύο επαναληπτικές δόσεις σε 1–4 μήνες.<sup>30</sup>

#### 4. Ηπατίτιδα C και αιμοκάθαρση

Οι χρόνιοι αιμοκαθαίρομενοι που πάσχουν από ΧHC έχουν μικρότερη επιβίωση σε σχέση με τους ΧHC ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, διότι πάσχουν συχνότερα από άλλα χρόνια νοσήματα, συμπεριλαμβανομένου συλλοίμωξης με άλλες ιογενείς λοιμώξεις (HBV, HIV).<sup>17</sup> Ο επιπολασμός της ΧHC σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση (AK) είναι μεγαλύτερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και κυμαίνεται από 1,9–84,6%,<sup>37</sup> με τα υψηλότερα ποσοστά να καταγράφονται στη Βραζιλία,<sup>38</sup> το Περού,<sup>39</sup> και τη Βοσνία-Ερζεγοβίνη.<sup>40</sup> Στην Ελλάδα τα αντίστοιχα ποσοστά κυμαίνονται από 9,9%<sup>41</sup> το 1999 έως 24% το 2005.<sup>42</sup> Ο μεγαλύτερος επιπολασμός οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς υπό AK εκτίθενται περισσότερο στον ιό λόγω των αγγειακών προσπελάσεων, των συχνών μεταγίσεων (παρόλο που τα τελευταία χρόνια έχουν

**Πίνακας 1.** Αντι-ϊική αγωγή σε ασθενείς με σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με ΧHC ανάλογα με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας<sup>33,34</sup>

Βαθμός νεφρικής δυσλειτουργίας	Σύσταση	Δοσολογία
GFR > 50 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	Όπως και στους ασθενείς με ΧHC χωρίς νεφρική νόσο	PEG-IFN a-2a180 μg/εβδομαδιαίως ή a-2b1,5 μg/kg/εβδομαδιαίως +RBV 800–1400 mg/ημερησίως
GFR: 15–50 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	Μονοθεραπεία με PEG-IFN σε μειωμένες δόσεις με προσεκτική χορήγηση ή αποφυγή της RBV λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως αιμολυτικής αναιμίας	PEG-IFN a-2a135 μg/εβδομαδιαίως ή a-2b1 μg/kg/εβδομαδιαίως ±RBV 200–800 mg/ημερησίως
GFR < 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> (συμπεριλαμβανομένων και των αιμοκαθαίρομενων)	Μονοθεραπεία μόνο με κλασική IFN ή PEG-IFN σε προσαρμοσμένη δόση	IFN 3 MU 3 φορές εβδομαδιαίως ή PEG-IFN a-2a135 μg/εβδομαδιαίως ή a-2b1 μg/kg/εβδομαδιαίως

μειωθεί δραματικά με τη χρήση ερυθροποιητίνης και του ελέγχου των προϊόντων αίματος), της νοσοκομειακής μετάδοσης και του ανεπαρκούς ελέγχου για ΧΗC.<sup>43</sup> Ως παράγοντες κινδύνου για τη λοίμωξη θεωρούνται ο χρόνος αιμοκάθαρσης,<sup>44-48</sup> ο σακχαρώδης διαβήτης, η μικρή ηλικία, η πραγματοποίηση ΑΚ σε διαφορετικά κέντρα, και η συλλοίμωξη από HBV και HIV.<sup>49-53</sup>

Όσον αφορά στη νοσοκομειακή μετάδοση του HCV μεταξύ ασθενών που αιμοκαθαίρονταν στον ίδιο χώρο, αυτή έχει πολλαπλώς τεκμηριωθεί,<sup>54,55</sup> ενώ ο επιπολασμός της ΧΗC είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς υπό κλασική ΑΚ από ό,τι στους ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση<sup>56</sup> και κατ' οίκον ΑΚ.<sup>57</sup> Τα αίτια φαίνεται ότι ποικίλλουν, ήταν εντονότερα τα προηγούμενα χρόνια και περιλαμβάνουν κυρίως τα ελλιπή μέτρα υγιεινής του νοσηλευτικού προσωπικού (π.χ. η χρήση βελόνων παρακέντησης μεταξύ διαδοχικών ασθενών χωρίς αλλαγή γαντιών ή πλύσιμο των χεριών, η χρήση του ίδιου διαλύματος ηπαρίνης για πολλούς ασθενείς<sup>58</sup>), την ΑΚ σε μηχανήματα χωρίς επαρκή αποστείρωση, καθώς και την επαναχρησιμοποίηση των φίλτρων και των διαλυμάτων αιμοκάθαρσης.<sup>59</sup> Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι η απομόνωση σε διαφορετικό θάλαμο των ασθενών με ΧΗC οδήγησε σε σημαντική μείωση της μετάδοσης του ιού.<sup>58</sup>

Να σημειωθεί επίσης ότι και η έλλειψη αξιοπιστίας μεθόδου για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου ευθύνεται εν μέρει για τον αυξημένο επιπολασμό της ΧΗC σε αυτή τη κατηγορία ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, η διάγνωση της ΧΗC βασίζεται στην ανίχνευση των αντισωμάτων κατά του ιού με ELISA και τον προσδιορισμό του HCV RNA με PCR. Είναι γνωστό ότι με την ELISA πρώτης και δεύτερης γενιάς, 2,6% των ανοσοκατασταλμένων ασθενών (ομάδα στην οποία ανήκουν οι αιμοκαθαιρόμενοι) έχουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα,<sup>60</sup> γι' αυτό και σήμερα συνιστάται η ELISA τρίτης γενιάς. Επίσης, για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, συνιστάται η αιμοληψία να πραγματοποιείται κατά την έναρξη της ΑΚ, πριν από τη χορήγηση ηπαρίνης (η οποία επηρεάζει την αξιοπιστία της μεθόδου) και πριν την επαφή του αίματος του ασθενούς με το φίλτρο της ΑΚ, που μπορεί να επηρεάσει τον ακριβή προσδιορισμό του

ϊικού φορτίου (καθώς μέρος του HCV RNA προσκολλάται στη διηθητική μεμβράνη).<sup>61</sup> Νεότερες και πιο ευαίσθητες μέθοδοι για την ποιοτική ανίχνευση του ιού, όπως η TMA, θεωρούνται καλύτερη επιλογή. Η μεγαλύτερη μελέτη αξιολόγησης της TMA έχει διεξαχθεί στην Ελλάδα, όπου σε 366 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, το ποσοστό ανίχνευσης του ιού ανήλθε σε 33,3%.<sup>42</sup> Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η δυνατότητα ανίχνευσης του πυρηνικού αντιγόνου του ιού (HCVcAg) πριν αρχίσει ακόμη η ανίχνευση αντισωμάτων με ELISA. Έτσι, μπορεί να ανιχνευτεί η HCV λοίμωξη 1,5 μήνα νωρίτερα από τον έλεγχο αντισωμάτων του ιού με ELISA και μόλις 2 μέρες αργότερα από την ανίχνευση του ιικού φορτίου.<sup>62,63</sup>

Επίσης, αξίζει να τονιστεί ότι σημαντικά εμπόδια στην έγκαιρη διάγνωση της HCV λοίμωξης αποτελούν η ασυμπτωματική πορεία της λοίμωξης και οι ήπιες αποκλίσεις από το φυσιολογικό της ηπατικής βιοχημείας.<sup>64,65</sup> Γενικά, οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς χωρίς χρόνια ηπατοπάθεια παρουσιάζουν τιμές ηπατικών ενζύμων χαμηλότερες των φυσιολογικών, με αποτέλεσμα στη ΧΗC οι τιμές των ηπατικών ενζύμων να μην αυξάνουν σημαντικά πάνω από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές. Γι' αυτό συνιστάται έλεγχος αλανινικής αμινοτρανσφεράσης ορού (ALT) μηνιαίως, έλεγχος αντισωμάτων του ιού ανά 6μήνο<sup>66,67</sup> και εμβολιασμός έναντι των ιών ηπατίτιδας Α και Β, αφού η συλλοίμωξη με άλλους ηπατοτρόπους ιούς μπορεί να επιβαρύνει την πρόγνωση.<sup>68-70</sup> Ουσιαστικά, ο ακριβής βαθμός της ηπατικής βλάβης μπορεί να εξακριβωθεί μόνο με τη βιοψία ήπατος, καθώς οι ασθενείς μπορεί να έχουν φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων.<sup>71-74</sup> Η διασφαγιτιδική προσπέλαση προτιμάται έναντι της διαδερμικής, λόγω των λειτουργικών διαταραχών των αιμοπεταλίων που χαρακτηρίζουν αυτούς τους ασθενείς.<sup>75,76</sup> Μη επεμβατικές μέθοδοι που έχουν αξιολογηθεί σε αυτούς τους ασθενείς είναι η ελαστογραφία (FibroScan), με την οποία υπερηχογραφικά μετρείται η ταχύτητα μετάδοσης και αναπαραγωγής των ελαστικών κυμάτων στο ήπαρ για τον προσδιορισμό της ηπατικής ίνωσης, και το Fibrotest όπου προσδιορίζονται 5 βιοχημικοί δείκτες (η α<sub>2</sub> μικροσφαιρίνη, η απολιποπρωτεΐνη α<sub>1</sub>, η απποσφαιρίνη, η γ-GT και η χολερυθρίνη).<sup>77</sup>

Έχει διαπιστωθεί ότι ο βαθμός της ηπατικής βλάβης είναι μικρότερος σε ασθενείς υπό ΑΚ συγκριτικά με ΧΗC ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια και χρόνιους νεφροπαθείς που δε βρίσκονται υπό ΑΚ<sup>65,78</sup> πιθανόν λόγω της διαφορετικής ανοσολογικής κατάστασης, του χαμηλότερου ιϊκού φορτίου,<sup>79</sup> της παρατεταμένης έκκρισης ηπατοκυτταρικού αυξητικού παράγοντα<sup>80</sup> και της ενδογενούς αύξησης της ιντερφερόνης μετά από κάθε συνεδρία ΑΚ.<sup>81</sup> Παρόμοια ευρήματα έχουν βρεθεί και σε ασθενείς με υποτροπή της ΧΗC μετά από μεταμόσχευση ήπατος, όπου η εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης ήταν βραδύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.<sup>82</sup> Αν και η εξέλιξη της ίνωσης των αιμοκαθαιρόμενων με ΧΗC ασθενών είναι πιο ήπια, η επίδραση της ΧΗC στην επιβίωση αυτών των ασθενών είναι σημαντική. Σε μια μετανάλυση, όπου συμπεριλήφθησαν 4 μελέτες με 2342 ασθενείς, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΧΗC είχαν 1,57 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου (κυρίως λόγω ανάπτυξης κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου), σε σχέση με τους αιμοκαθαιρόμενους χωρίς ΧΗC.<sup>83</sup>

#### 4.1. Θεραπεία ΧΗC θετικών αιμοκαθαιρόμενων

Η αντιμετώπιση της ΧΗC στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είναι σύνθετη και δύσκολη. Η συνεργασία νεφρολόγων και ηπατολόγων κρίνεται απαραίτητη, καθώς δεν υπάρχει βέλτιστο αντι-ι-

κό σχήμα θεραπείας. Τα πιο πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν ότι μπορεί να χορηγηθεί μονοθεραπεία με χαμηλές δόσεις κλασικής ιντερφερόνης ή PEG-IFN. Η PEG-IFN ως μονοθεραπεία δε φαίνεται να υπερέχει στην επίτευξη SVR σε σχέση με την κλασική IFN.<sup>84</sup> Χρειάζονται περισσότερες προοπτικές ελεγχόμενες μελέτες προκειμένου να τεκμηριωθεί αν η επίτευξη SVR βελτιώνει την επιβίωση αυτών των ασθενών (πίν. 2). Η χορήγηση RBV σε συνδυασμό με ιντερφερόνη μπορεί να δοκιμαστεί σε πολύ χαμηλές δόσεις, με την προϋπόθεση ότι τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης βρίσκονται κάτω από πολύ στενή παρακολούθηση, όμως η εμπειρία από τη διεθνή βιβλιογραφία είναι αρκετά περιορισμένη.<sup>34,84</sup>

Παραδόξως, οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς παρουσιάζουν καλύτερη ιολογική ανταπόκριση από τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, πιθανόν λόγω του συνήθως χαμηλότερου ιϊκού φορτίου,<sup>89</sup> καθώς και της απελευθέρωσης ενδογενούς ιντερφερόνης κατά τις συνεδρίες της αιμοκάθαρσης.<sup>90</sup> Δυστυχώς όμως οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν χαμηλότερη ανοχή στην αντι-ιϊκή θεραπεία, με υψηλά ποσοστά πρόωρης διακοπής λόγω παρενεργειών: νευρολογικών (21%), γαστρεντερικών (18%) και έντονης γριπώδους συνδρομής (17%).<sup>91</sup>

Λόγω του υψηλού κόστους της αντι-ιϊκής αγωγής και των προαναφερόμενων δυσκολιών (ανεπιθύμητες ενέργειες, έλλειψη μελετών κόστους-

**Πίνακας 2.** Αποτελέσματα αντι-ιϊκής θεραπείας σε HCV(+) αιμοκαθαιρόμενους (Στοιχεία από τις πιο πρόσφατες 5 τυχαίοποιημένες μελέτες)

Χρόνος διεξαγωγής μελέτης	Συγγραφέας	Αριθμός ασθενών (n)	Γονότυπος (%)		Ιντερφερόνη	Δοσολογία	SVR (%)
			1	2,3			
2006	Russo et al <sup>85</sup>	16	15	ΜΔ	PEG-IFN a-2b	0,5-1 mcg/kg/εβδομάδα για 24 εβδομάδες	12,5
2008	Liu et al <sup>86</sup>	25	20	5	PEG-IFN a-2a	135 mcg/εβδομάδα για 24 εβδομάδες	48
2008	Akhan et al <sup>87</sup>	12	12	0	PEG-IFN a-2a	135 mcg/εβδομάδα για 24 εβδομάδες	50
2008	Ayaz et al <sup>88</sup>	22	22	0	PEG-IFN a-2a	135 mcg/εβδομάδα για 24 εβδομάδες	50
2008	Ucmak et al <sup>89</sup>	12	12	0	PEG-IFN a-2a	135 mcg/εβδομάδα για 24 εβδομάδες	50

ΜΔ: Μη διαθέσιμα στοιχεία, PEG-IFN=πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη

οφέλους και επιβίωσης) δεν έχουν τεθεί ακόμα σαφή κριτήρια επιλογής έναρξης αντι-ϊϊκής αγωγής στους αιμοκαθαιρόμενους.<sup>17</sup> Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες επιλέγονται για θεραπεία οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ένταξης στη λίστα για μεταμόσχευση νεφρού (MN) και θεωρείται ότι έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης<sup>34</sup> (πίν. 3).

## 5. Ηπατίτιδα C και μεταμόσχευση νεφρού

Η ΧHC αποτελεί σημείο έντονου προβληματισμού στη μεταμόσχευση νεφρού (MN), καθώς 5–40% των ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων πάσχει από ΧHC.<sup>92</sup> Οι HCV (+) λήπτες παρουσιάζουν αυξημένη νοσηρότητα λόγω ηπατικής νόσου και εμφανίζουν συχνότερα σακχαρώδη διαβήτη, σήψη,<sup>17</sup> σπειραματονεφρίτιδα (μεμβρανοϋπερπλαστική, μεμβρανώδη<sup>93</sup> και *de novo*<sup>94</sup>), νεφροπάθεια του μοσχεύματος (οξεία και χρόνια)<sup>95</sup> και νεφρική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.<sup>55</sup>

### 5.1. Υποψήφιοι δότες νεφρικών μοσχευμάτων με ΧHC

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως η χρήση νεφρικών μοσχευμάτων από ΧHC θετικούς δότες σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα μετά τη μεταμόσχευση, καθώς οι λήπτες τέτοιων μοσχευμάτων έχουν ως και 55% πιθανότητα να αναπτύξουν ΧHC.<sup>96</sup> Εντούτοις, τα ευρήματα αυτά δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε όλες τις μελέτες, ενώ πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επιβίωση αυτών των ληπτών είναι καλύτερη σε σχέση με το αν παρέμεναν χωρίς μεταμόσχευση νεφρού.<sup>97,98</sup> Έτσι, καθώς η λίστα των υποψήφιων ληπτών διαρκώς αυξάνει χωρίς παράλληλη αύξηση των διαθέσιμων νεφρικών μοσχευμάτων, οι κατευθυ-

ντήριες οδηγίες (από την KIDGO), επιτρέπουν από το 2008 τη μεταμόσχευση νεφρού (MN) από ΧHC θετικό δότη σε ΧHC θετικό λήπτη,<sup>99</sup> ενώ για τους ΧHC αρνητικούς λήπτες κρίνεται ότι χρειάζονται περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα για την εξαγωγή τελικών συμπερασμάτων.

### 5.2. Υποψήφιοι λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων με ΧHC

Οι ασθενείς με ΧHC που λαμβάνουν νεφρικό μόσχευμα φαίνεται ότι έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ταχύτερης εξέλιξης της ηπατοπάθειας λόγω της ανοσοκατασταλτικής αγωγής μετά τη μεταμόσχευση. Έχει βρεθεί ότι μετά τη MN παρατηρείται αύξηση του ιϊκού φορτίου από 1,8 έως και 30,3 φορές σε σχέση με το ιϊκό φορτίο πριν τη μεταμόσχευση.<sup>100</sup> Ωστόσο, το υψηλότερο ιϊκό φορτίο δε φαίνεται να συσχετίζεται απόλυτα με ταχύτερη εξέλιξη των ιστολογικών βλαβών στο ήπαρ μετά τη MN.<sup>101,102</sup> Οι ασθενείς αυτοί συνήθως εκδηλώνουν χρόνια ηπατίτιδα, καθώς και επιπλοκές αυτής και πολύ σπάνια ινώδη χολοστατική ηπατίτιδα, ένα ιδιαίτερο τύπο που περιλαμβάνει σοβαρού βαθμού χολόσταση και ταχέως εξελισσόμενη ηπατική ανεπάρκεια.<sup>102</sup> Αν και η νοσηρότητα λόγω επιπλοκών της χρόνιας ηπατοπάθειας είναι αυξημένη, η επιβίωση αυτών των ασθενών ενδέχεται να μη διαφέρει σημαντικά σε σχέση με τους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων χωρίς ΧHC.<sup>103–105</sup> Οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν αναδείξει σημαντική διαφορά στην 5ετή επιβίωση, όμως ενδέχεται η μακροχρόνια (10ετής) επιβίωση του λήπτη και του νεφρικού μοσχεύματος να είναι μειωμένες.<sup>106</sup> Επίσης, να τονιστεί πάλι ότι παρά τις επιπλοκές, η επιβίωση είναι καλύτερη σε σχέση με το αν παρέμεναν χωρίς μεταμόσχευση νεφρού.<sup>107–109</sup> Συμπερασματικά, η MN δεν πρέπει να θεωρείται αντένδειξη σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου και ΧHC.

Κατά τον προμεταμοσχευτικό έλεγχο σε κάθε υποψήφιο λήπτη με ΧHC είναι απαραίτητη η διενέργεια βιοψίας ήπατος για να τεκμηριωθεί ο βαθμός της ηπατικής ίνωσης, καθώς είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας εξέλιξης της ηπατοπάθειας μετά τη MN.<sup>110</sup> Η ελαστογραφία αποτελεί έναν μη επεμβατικό τρόπο εκτίμησης του βαθμού ίνωσης και αποκλεισμού της κίρρωσης, και πιθανόν στο μέλλον να διαδραματίσει

**Πίνακας 3.** Αντι-ϊϊκή αγωγή ΧHC θετικών αιμοκαθαιρόμενων υποψήφιων για ένταξη στη λίστα για μεταμόσχευση νεφρού<sup>34</sup>

IFN: 3MU 3 φορές/εβδομαδιαίως ή

PEG-IFN: α-2a 135 μg/εβδομαδιαίως ή α-2b 1 μg/kg/εβδομαδιαίως

± RBV αρχική δόση 200 mg/ημερησίως

Μετέπειτα προσαρμοσμένη ανάλογα με τα επίπεδα RBV στο πλάσμα (δυστυχώς στη χώρα μας δε μετριοούνται)

RBV=ριμπαβιρίνη, PEG-IFN=πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη, IFN=κλασική ιντερφερόνη

σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση των νεφροπαθών με ΧΗC.<sup>111</sup> Γενικά, η ύπαρξη σοβαρής ηπατικής ίνωσης είναι σύνηθες ιστολογικό εύρημα και δεν πρέπει να αποκλείει αυτούς τους ασθενείς από τη λίστα για ΜΝ. Σε μια μελέτη των Sterling et al, στο 22% των ΧΗC θετικών υποψηφίων ληπτών νεφρικού μοσχεύματος διαπιστώθηκε ιστολογικά σοβαρή ηπατική ίνωση, ποσοστό που δε διέφερε από το ποσοστό των ΧΗC ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ηπατική βιοχημεία εντός των φυσιολογικών ορίων.<sup>112</sup> Αντίθετα, η κίρρωση αποτελεί αντένδειξη για ΜΝ, καθώς θεωρείται σημαντικός παράγοντας θνητότητας και δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος μετά τη ΜΝ. Γι' αυτό η συνδυασμένη μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος θεωρείται η καλύτερη λύση για αυτούς τους ασθενείς, ακόμη και αν δεν έχουν εκδηλώσει άρση της ηπατικής αντιρρόπησης. Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO αφήνουν ανοιχτό το ενδεχόμενο ένταξης στη λίστα για ΜΝ και των νεφροπαθών με καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση.<sup>113</sup>

### 5.3. Θεραπεία πριν και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

Τελευταία έχει υπάρξει έντονο ενδιαφέρον θεραπείας της ΧΗC προ της ΜΝ, καθώς έχει φανεί ότι περιορίζονται τόσο η ηπατική νόσος, όσο και οι εξωηπατικές εκδηλώσεις της ΧΗC μετά τη ΜΝ.<sup>114,115</sup> Η θεραπεία που συστήνεται στους ασθενείς που βρίσκονται στη λίστα για ΜΝ είναι ο συνδυασμός PEG-IFN και RBV στις κατάλληλα τροποποιημένες δόσεις για αιμοκαθαίρετους.<sup>116</sup> Να επισημανθεί ότι οι ασθενείς που δεν καταφέρνουν να ανταποκριθούν πλήρως στη θεραπεία δεν αποκλείονται από τη λίστα, αφού όπως έχει ήδη αναφερθεί παρουσιάζουν καλύτερη επιβίωση μετά τη ΜΝ σε σχέση με το αν παρέμεναν σε αιμοκάθαρση. Με ιδιαίτερο ενδιαφέρον αναμένονται τα νέα αντι-ϊικά φάρμακα έναντι της ΧΗC, ειδικά στους χρόνιους νεφροπαθείς με ΧΗC, καθώς η τρέχουσα αντι-ϊική αγωγή είναι συχνά αναποτελεσματική ή σχετίζεται με μεγάλο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών.<sup>17</sup>

Μετά τη ΜΝ δεν υπάρχει ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για τη ΧΗC.<sup>117</sup> Η IFN έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα, υψηλό κόστος και αυξάνει τον κίνδυνο απόρριψης του νεφρικού μο-

σχεύματος,<sup>118</sup> καθώς προάγει την παραγωγή κυτταροκινών, αυξάνει τη παραγωγή ΗΛΑ αντιγόνων και τη δράση των φυσικών κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων.<sup>119</sup> Τα επεισόδια οξείας απόρριψης που περιγράφονται συχνά είναι μη αναστρέψιμα στο 15–64% των περιπτώσεων.<sup>120,121</sup> Αντίθετα, η ριμπαβιρίνη δεν προκαλεί απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος και μπορεί να δοθεί ως μονοθεραπεία, όμως φαίνεται ότι βελτιώνει μόνο την ηπατική βιοχημεία, χωρίς επίδραση στην ηπατική ίνωση. Επιπλέον, η κάθαρση της ριμπαβιρίνης επηρεάζεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια διότι δεν αποβάλλεται με την αιμοκάθαρση, ενώ η χρήση της σε ΧΗC λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων δεν έχει μελετηθεί.<sup>122,123</sup> Ουσιαστικά, αντι-ϊική θεραπεία συστήνεται μόνο σε περιπτώσεις ινώδους χολοστατικής ηπατίτιδας ή *de novo* σπειραματονεφρίτιδας<sup>33,34</sup> (πίν. 4).

Όσον αφορά στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία συντήρησης μετά τη ΜΝ, η κυκλοσπορίνη και το μυκοφαινολικό οξύ φαίνεται ότι καταστέλλουν τον ιικό πολλαπλασιασμό, σε αντίθεση με τα στεροειδή και τα αντι-CD3 αντισώματα (ΟΚΤ3) που φαίνεται ότι έχουν αρνητική επίδραση.

**Πίνακας 4.** Αντι-ϊική αγωγή μόνο ανάλογα με το βαθμό ηπατικής βλάβης αγωγή ΧΗC θετικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος σε περιπτώσεις ινώδους χολοστατικής ηπατίτιδας ή *de novo* σπειραματονεφρίτιδας<sup>33,34</sup>

Ινώδης χολοστατική ηπατίτιδα	– IFN (3 MU 3 φορές εβδομαδιαίως) ή – PEG-IFN (α-2b 1 μg/kg/εβδομαδιαίως ή α-2a 180 μg/εβδομαδιαίως) + RBV σε μικρή δόση με ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή απόρριψης του μοσχεύματος (καλύτερο σχήμα)	
<i>De novo</i> σπειραματονεφρίτιδα	<i>De novo</i> σπειρ/νεφρίτιδα με χαμηλή πρωτεϊνουρία, σταθερή νεφρική λειτουργία και μετρίου βαθμού ιστολογικές αλλοιώσεις	Αντι-ϊική αγωγή μόνο ανάλογα με το βαθμό ηπατικής βλάβης
	Σοβαρή <i>de novo</i> σπειρ/νεφρίτιδα με κίνδυνο χρόνιας δυσλειτουργίας του μοσχεύματος	– IFNα ή – PEG-IFN+RBV για 24 εβδομάδες στους γονότυπους 2 και 3 ή 48 εβδομάδες στους γονότυπους 1 και 4

RBV=ριμπαβιρίνη, PEG-IFN=πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη, IFN=κλασική ιντερφερόνη

## 6. Συμπέρασμα και προτάσεις

Αν και είναι ξεκάθαρη η σχέση της κρυσφαιριναιμίας και της μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας με τη ΧΗC, αρκετοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί χρήζουν περαιτέρω διερεύνηση όπως: (α) η αιτία εμφάνισης συμπτωματικής κρυσφαιριναιμίας μόνο σε ορισμένους ασθενείς με ΧΗC, (β) ποια διαδικασία οδηγεί στον πολλαπλασιασμό των Β λεμφοκυττάρων με τη συμμετοχή του ρευματοειδούς παράγοντα και (γ) ποια είναι η ακριβής διαδικασία πρόκλησης ενδοθηλιακής βλάβης από τα ανοσοσυμπλέγματα.<sup>6</sup> Επιπλέον ερωτηματικά που χρήζουν αποσαφήνισης αφορούν στη θεραπεία της σπειραματονεφρίτιδας που σχετίζεται με ΧΗC. Για το λόγο αυτό πρέπει να διεξαχθούν καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες, προκειμένου να απο-

σαφηνιστεί καλύτερα η βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση ανάλογα με το βαθμό της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Σχετικά με τον πληθυσμό των αιμοκαθαιρόμενων, η νοσοκομειακή μετάδοση της ΧΗC συνεχίζει να υφίσταται στις μονάδες αιμοκάθαρσης, αν και έχει μειωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Ως προς την πρώτη διαγνωστική προσέγγιση πρέπει να χρησιμοποιείται η ELISA τρίτης γενιάς, ενώ η ανίχνευση του HCV RNA με PCR ίσως είναι δύσκολο να καθιερωθεί λόγω ελλείψεως χρόνου και υψηλού κόστους. Αν και η θεραπεία αυτών των ασθενών είναι αρκετά δύσκολη, αποτελεί ιατρική πρόκληση, καθώς η επίτευξη SVR μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, να μειώσει τις εξωηπατικές εκδηλώσεις της νόσου και να προφυλάξει από επιπλοκές μετά τη ΜΝ.

## Αναφορές

- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001, 345:41–52
- Yen T, Keeffe EB, Ahmed A. The epidemiology of hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2003, 36:47–53
- Strader DB, Wright T, Thomas DL et al. American Association for the study of liver diseases: diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004, 39:1147–1171
- Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993, 328:465–470
- Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR et al. Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 1995, 6:220–223
- Dammacco F, Lauletta G, Montrone M et al. Mixed cryoglobulinemia: a model of virus-related disease in internal medicine. *Dig Liver Dis* 2007, 39(Suppl 1):S8–S12
- Hardy NM, Sandroni S, Danielson S et al. Antibody to hepatitis C virus increases with on hemodialysis. *Clin Nephrol* 1992, 38:44–48
- Mitwalli A, Al-Mohaya S, al Wakeel J et al. Hepatitis C in chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 1992, 12:288–291
- Petre SA, Sachdev MS, Noble BN et al. Increased Prevalence of reduced estimated glomerular filtration rate in chronic hepatitis C patients. *Dig Dis Sci* 2010, Mar 19 (Epub ahead of print)
- Garcia-Valdecasas J, Bernal C, Garcia F et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1994, 5:186–192
- Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006, 69: 436–439
- Fabrizi F, Lunghi G, Messa P et al. Therapy of hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: current approaches. *J Nephrol* 2008, 21:813–825
- Sansonno D, De Vita S, Iacobelli AR et al. Clonal analysis of intrahepatic B cells from HCV-infected patients with and without mixed cryoglobulinemia. *J Immunol* 1998, 160: 3594–3601
- Charles ED, Dustin LB. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Kidney Int* 2009, 76:818–824
- Vassilopoulos D, Manolakopoulos S. Rheumatic manifestations of hepatitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010, 22:91–96
- Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P et al. Increased risks of lymphoma and death among patients with non hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med* 2006, 166:2101–2108
- Perico N, Cattaneo D, Bikbov B et al. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, 4: 207–220
- Cacoub P, Poynard T, Ghillani P et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multi-department Virus C. *Arthritis Rheum* 1999, 42:2204–2212
- Tarantino A, Campise M, Banfi C et al. Long term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995, 47:618–623

20. McGuire BM, Julian BA, Bynon JS et al. Brief communication: glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med* 2006, 144:735
21. Arase Y, Ikeda K, Murashima N et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Intern Med* 1998, 37:836
22. Morales J, Morales E, Andres A et al. Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999, 8:205–222
23. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int* 1994, 46:1700
24. Stehman-Breen C, Alpers CE, Fleet WP et al. Focal segmental sclerosis among patients infected with hepatitis C virus. *Nephron* 1999, 81:37–40
25. Horikoshi S, Okada T, Shirato I et al. Diffuse proliferative glomerulonephritis with hepatitis C virus-like particles in paramesangial dense deposits in a patient with chronic hepatitis C virus hepatitis. *Nephron* 1993, 64:462
26. Coroneos E, Truong L, Olivero J. Fibrillary glomerulonephritis associated with hepatitis C viral infection. *Am J Kidney Dis* 1997, 29:132
27. Markowitz GS, Cheng JT, Colvin RB et al. Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 1998, 9:2244
28. Fabrizi F, Bruchfeld A, Mangano S et al. Interferon Therapy for HCV-associated glomerulonephritis: meta-analysis of controlled trials. *Int J Artif Organs* 2007, 30:212–219
29. Quartuccio L, Soardo G, Romano G et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinemia: efficacy and safety in absence of steroids. *Rheumatology* 2006, 45:842–846
30. Cacoub P, Delluc A, Saadoun D et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis* 2008, 67:283–287
31. Pipitone N, Salvarani C. The role of infectious agents in the pathogenesis of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008, 22:897–911
32. Saadoun D, Delluc A, Piette JC et al. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2008, 20:23–28
33. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008, 73(Suppl 109):S1
34. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL et al. American Association for the study of liver diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009, 49:1335–1374
35. Cacoub P, Lidove O, Maisonobe T et al. Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2002, 46:3317–3326
36. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term follow up study. *Arthritis Rheum* 2006, 54:3696–3706
37. Rahnavardi M, Hosseini Moghaddam SM, Alavian SM. Hepatitis C in hemodialysis patients: current global magnitude, natural history, diagnostic difficulties and preventive measures. *Am J Nephrol* 2008, 28:628–640
38. Carneiro MA, Martins RM, Teles SA et al. Hepatitis C prevalence and risk factors in hemodialysis patients in central Brazil: a survey by polymerase chain reaction and serological methods. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001, 96:765–769
39. Sanchez JL, Sjogren MH, Callahan JD et al. Hepatitis C in Peru: risk factors for infection, potential iatrogenic transmission, and genotype distribution. *Am J Trop Med Hyg* 2000, 63:242–248
40. Ahmetagic S, Muminhodzic K, Cickusic E et al. Hepatitis C infection in risk groups. *Bosn J Basic Med Sci* 2006, 6:13–17
41. Sypsa V, Psychogiou M, Katsoulidou A et al. Incidence and patterns of hepatitis C virus seroconversion in a cohort of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005, 45:334–343
42. Rigopoulou EI, Stefanidis I, Liaskos C et al. HCV-RNA qualitative assay based on transcription mediated amplification improves the detection of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis: results from five hemodialysis units in central Greece. *J Clin Virol* 2005, 34:81–85
43. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002, 36:3–10
44. Ansar MM, Kooloobandi A. Prevalence of hepatitis C virus infection in thalassemia and haemodialysis patients in north Iran-Rasht. *J Viral Hepat* 2002, 9:390–392
45. Bdour S. Hepatitis C virus infection in Jordanian haemodialysis units: serological diagnosis and genotyping. *J Med Microbiol* 2002, 51:700–704
46. Hussein MM, Mooij JM, Hegazy MS et al. The impact of polymerase chain reaction assays for the detection of hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007, 18:107–113
47. Al-Shohaib SS, Abd-Elaal MA, Zawawi TH et al. The prevalence of hepatitis C virus antibodies among hemodialysis patients in Jeddah area, Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2003, 2: S125
48. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ et al. Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007, 18:1584–1593
49. Sivapalasingam S, Malak SF, Sullivan JF et al. High prevalence of hepatitis C infection among patients receiving hemodialysis at an urban dialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002, 23:319–324
50. El-Amin HH, Osman EM, Mekki MO et al. Hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in Sudan: two centers' report. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007, 18:101–106
51. Ben Othman S, Bouzgarrou N, Achour A et al. High prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the East-Centre of Tunisia. *Pathol Biol (Paris)* 2004, 52:323–327

52. Albuquerque AC, Coelho MR, Lopes EP et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients from one center in Recife, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005, 100:467–470
53. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004, 65:2335–2342
54. Petrosilo N, Gilli P, Serraino D et al. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001, 37:104–1010
55. Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol* 2008, 49:613–624
56. Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP. Hepatitis C infection among dialysis patients: a comparison between patients on maintenance hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1991, 6:844–947
57. Gilli P, Moretti M, Soffritti S et al. Non-A, non-B hepatitis and anti-HCV antibodies in dialysis patients. *Int J Artif Organs* 1990, 13:737–741
58. Arenas DJ, Paya S, Gonzalez C et al. Isolation of HCV patients in efficient in reducing the annual incidence of HCV infection, but is it necessary? *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14:1337–1339
59. Simon N, Courouse AM, Lemarrec N et al. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialysed patients. *Kidney Int* 1994, 46:504–511
60. Bukh J, Wantzin P, Kroghsgaard K et al. High prevalence of hepatitis C virus (HCV) DNA in dialysis patients: failure of commercially available antibody tests to identify a significant number of patients with HCV infection. *J Infect Dis* 1993, 168:1343–1348
61. Okuda K, Hayashij, Yokozeki K et al. Destruction of hepatitis C virus particles by hemodialysis. *Lancet* 1999, 347:909–910
62. Fabrizi F, Messa P, Martin P. Current status of renal transplantation from HCV-positive donors. *Int J Artif Organs* 2009 May, 32:251–261
63. Courouse AM, Le Marrec N, Bouchardeau F et al. Efficacy of HCV core antigen detection during the pre-seroconversion period. *Transfusion* 2000, 40:1198–1202
64. Martin P, Carter D, Fabrizi F et al. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. *Transplantation* 2000, 69:1479–1484
65. Furusyo N, Hayashij, Kanamoto-Tanaka Y et al. Liver damage in hemodialysis patients with hepatitis C virus viremia: a prospective 10-year study. *Dig Dis Sci* 2000, 45: 2221–2228
66. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep* 1998, 47:1–39
67. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep* 2001, 50:1–43
68. Vento S, Garofano T, Renzini C et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998, 338:286–290
69. Pouteil-Noble C, Tardy JC, Chossegros P et al. Co-infection by hepatitis B virus and hepatitis C virus in renal transplantation: morbidity and mortality in 1098 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10(Suppl 6): 122–124
70. Zylberberg H, Landau A, Carnot F et al. Impact of co-infection by hepatitis B virus and hepatitis C virus in renal transplantation. *Transplant Proc* 1998, 30:2820–2822
71. Fabrizi F, Messa P, Martin P. Impact of hemodialysis therapy on hepatitis C virus infection: a deeper insight. *Int J Artif Organs* 2009, 32:1–11
72. Glicklich D, Thung SN, Kapoian T et al. Comparison of clinical features and liver histology in hepatitis C-positive dialysis patients and renal transplant recipients. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:159–163
73. Cotler SJ, Diaz G, Gundlapalli S et al. Characteristics of hepatitis C in renal transplant candidates. *J Clin Gastroenterol* 2002, 35:191–195
74. Hu KQ, Lee SM, Hu SX et al. Clinical presentation of chronic hepatitis C in patients with end-stage renal disease and on hemodialysis versus those with normal renal function. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:2010–2018
75. Ahmad A, Hasan F, Abdeen S et al. Transjugular liver biopsy in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Interv Radiol* 2004, 15:257–260
76. Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D et al. Hepatitis C virus infection in haemodialysis and kidney transplant patients. *Rev Med Virol* 2008, 18:97–115
77. Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol* 2007, 102:1–12
78. Lemos LB, Perez RM, Lemos MM et al. Hepatitis C in chronic kidney disease: predialysis patients present more severe histological liver injury than hemodialysis patients? *Am J Nephrol* 2007, 27:191–196
79. Fabrizi F, Martin P, Dixit V et al. Quantitative assessment of HCV load in chronic hemodialysis patients: a cross-sectional survey. *Nephron* 1998, 80:428–433
80. Rampino T, Arbustini E, Gregorini M et al. Hemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis C virus: role of hepatocyte growth factor. *Kidney Int* 1999, 56:2286–2291
81. Badalamenti S, Catania A, Lunghi G et al. Changes in viremia and circulating interferon-alpha during hemodialysis in hepatitis C virus-positive patients: only coincidental phenomena? *Am J Kidney Dis* 2003, 42:143–150
82. Cholongitas E, Manousou P, Samonakis D et al. Progression of HCV infection in patients with chronic kidney disease. *J Hepatol* 2009, 50:621–622, author reply 622. Epub 2008 Dec 16
83. Fabrizi F, Martin P, Dixit V et al. Meta-analysis: effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 20:1271–1277

84. Fabrizi F, Dixit V, Messa P et al. Pegylated interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: Meta-analysis of clinical trials. *J Med Virol* 2010, 82:768–775
85. Russo MW, Ghalib R, Sigal S et al. Randomized trial of pegylated interferon alpha-2b monotherapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21:437–443
86. Liu CH, Liang CC, Liu CJ et al. Pegylated interferon alpha-2a plus low-dose ribavirin for the retreatment of dialysis chronic hepatitis C patients who relapsed from prior interferon monotherapy. *Gut* 2009, 58:314–316
87. Akhan SC, Kalender B, Ruzgar M. The response to pegylated interferon alpha 2a in haemodialysis patients with hepatitis C virus infection. *Infection* 2008, 36:341–344
88. Ayaz C, Celen MK, Yuce UN et al. Efficacy and safety of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2008, 14:255–259
89. Ucmak H, Kokoglu OF, Hosoglu S et al. Long-term efficacy of pegylated interferon alpha-2a in HCV-positive hemodialysis patients. *Ren Fail* 2008, 30:227–232
90. Uchiyama M, Izumi N, Sakai Y et al. Interferon therapy for chronic hepatitis C in hemodialysis patients, increased serum levels of interferon. *Nephron* 1998, 80:51–56
91. Fabrizi F, Dixit V, Messa P et al. Interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepat* 2008, 15:79–88
92. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997, 51: 981–999
93. Mahmoud IM, Sobh MA, El-Habashani AF et al. Interferon therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C: study of tolerance, efficacy and post transplantation course. *Nephron Clin Prac* 2005, 100:c133–c139
94. Ozdemir BH, Ozdemir FN, Sezer S et al. De novo glomerulonephritis in renal allografts with hepatitis C virus infection. *Transplant Proc* 2006, 38:492–495
95. Fontaine H, Vallet-Pichard A, Equi-Andrade C et al. Histopathologic efficacy of ribavirin monotherapy in kidney allograft recipients with chronic hepatitis C. *Transplantation* 2004, 78: 853–857
96. Bucci JR, Matsumoto CS, Swanson SJ et al. Donor hepatitis C seropositivity: clinical correlates and effect on early graft and patient survival in adult cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13:2974–2982
97. Mendez R, El-Shahawy M, Obispo E et al. Four years follow up of hepatitis C positive kidneys into hepatitis C negative recipients. Prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1995, 6:1105
98. Abbott, KC, Lentine, KL, Bucci, JR et al. The impact of transplantation with deceased donor hepatitis C-positive kidneys on survival in wait-listed long-term dialysis patients. *Am J Transplant* 2004, 4:2032
99. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008, 73(Suppl 109):S1
100. Pereira BJG, Wright TL, Schmid CH et al, for the New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. The impact of pre-transplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. *Transplantation* 1995, 60:799
101. Roth D, Zucker K, Cirocco R et al. A prospective study of hepatitis C virus infection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1996, 61:886
102. Toth CM, Pascual M, Chung RT et al. Hepatitis C virus-associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation: response to interferon-alpha therapy. *Transplantation* 1998, 66: 1254–1258
103. Cosio G, Sedmak DD, Henry ML et al. The high prevalence of severe early posttransplant renal allograft pathology in hepatitis C positive recipients. *Transplantation* 1996, 62:1054–1059
104. Roth D, Zucker K, Cirocco R et al. The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney Int* 1994, 45:238
105. Ynares C, Johnson HK, Kerlin T et al. Impact of pretransplant hepatitis C antibody status upon long-term patient and renal allograft survival. A 5- and 10-year follow-up. *Transplantation Proc* 1993, 25:1466
106. Fabrizzi F, Martin P, Dixit V et al. Hepatitis virus infection antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005, 5:1452–1461
107. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA et al. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998, 53:1374
108. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY et al. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1997, 29:608
109. Maluf DG, Fisher RA, King AL et al. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation: predictors of patient and graft survival. *Transplantation* 2007, 83:853
110. Zylberberg H, Nalpas B, Carnot F et al. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17:129
111. Cross TJ, Calvaruso V, Maimone S et al. Harrison PM. Prospective comparison of Fibroscan, King's score and liver biopsy for the assessment of cirrhosis in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat* 2010, 17:546–554
112. Ganne-Garrie N, Ziou M, de Ledinghen V et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006, 44:1511–1517
113. Kidney disease improving global outcomes (KIDGO): clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008, 109, S1–S99
114. Cruzado JM, Casanovas-Taltavull T, Torras J et al. Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV RNA clearance. *Am J Transplant* 2003, 3:357–360
115. GURSOY M, GUVENER N, KOKSAL R et al. Impact of HCV infection on development of posttransplant diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2006, 32: 561–562

116. Calanca LN, Fehr T, Jochum W et al. Combination therapy with ribavirin and amantadine in renal transplant patients with chronic hepatitis C virus infection is not superior to ribavirin alone. *J Clin Virol* 2007, 39:54–58
117. Schmitz V, Kiessing A, Bahra M et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of hepatitis C recurrence following combined liver and kidney transplantation. *Ann Transplant* 2007, 12:22–27
118. Kamar N, Ribes D, Izopet J et al. Treatment of hepatitis C virus infection (HCV) after renal transplantation: implications for HCV-positive dialysis patients awaiting a kidney transplant. *Transplantation* 2006, 82:853
119. Black M, Peters M. Alpha-interferon treatment of chronic hepatitis C: need for accurate diagnosis in selecting patients. *Ann Intern Med* 1992, 116:86
120. Baid S, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N et al. Renal disease associated with hepatitis C infection after kidney and liver transplantation. *Transplantation* 2000, 70:255–261
121. Baid S, Tolkoff-Rubin N, Saidman S et al. Acute humoral rejection in hepatitis C-infected renal transplant recipients receiving antiviral therapy. *Am J Transplant* 2003, 3:74–78
122. Kamar N, Izopet J, Alric L et al. Lack of evidence for ribavirin monotherapy efficacy on liver fibrosis in hepatitis C virus positive renal transplant patients. *Transplantation* 2005, 79: 1770–1771
123. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005, 436: 967–972

Υποβλήθηκε 11.02.2010

Εγκρίθηκε 30.02.2010

---

Ιατρική 2010, 97(4):289 – 302

## ΨῶδᾶοἰἔΥὸ δᾶἔΡῶᾶἔ ὀ÷ᾶῶἔἔἔἔἔἔἔἔἔ ἰ ᾶ ὀσί ᾶἔἔἔἔἔἔἔἔἔἔἔ Ἰ ὸἔἔἔἔἔἔἔἔἔἔἔ

**Σ.Π. Ντουράκης**

*Β' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΠΝΑ «Ιπποκράτειο», Αθήνα*

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Μέχρι το 5% των κύσεων επιπλέκεται από κάποια ηπατοπάθεια. Τα ηπατικά προβλήματα της εγκυμοσύνης είτε είναι μοναδικά οφειλόμενα σε αυτήν, είτε αποδίδονται σε μη σχετιζόμενη με την κύηση ηπατική νόσο. Οι ηπατοπάθειες που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη (Υπερεμεσία, Ενδοηπατική χολόσταση, Προεκλαμψία-εκλαμψία, Σύνδρομο HELLP, Έμφρακτο/Αιμάτωμα/Ρήξη, Οξύ λιπώδες ήπαρ) είναι οι συχνότερες και απειλούν την επιβίωση της μητέρας και του παιδιού. Οι ηπατικές αυτές νόσοι αποτελούν επιπλοκές της κύησης και κατατάσσονται αναλόγως της συνύπαρξης προεκλαμψίας. Με την προεκλαμψία συνυπάρχουν η ηπατική προσβολή από την ίδια, το σύνδρομο HELLP και το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης. Δε συσχετίζονται με την προεκλαμψία η υπερεμεσία και η ενδοηπατική χολόσταση. Αυτές οι διαταραχές συμβαίνουν σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των παραπάνω νοσημάτων γίνεται με την πρόκληση τοκετού και τη συμπτωματική αντιμετώπιση. Η επιβίωση της μητέρας και του εμβρύου βελτιώθηκαν σημαντικά με την κατανόηση της παθογένειας των νοσημάτων και τη σωστή κλινική αντιμετώπιση από εξειδικευμένους ιατρούς σε ειδικά κέντρα. Στην ανασκόπηση αυτή αναφέρονται η επιδημιολογία, η παθοφυσιολογία, η διάγνωση και η θεραπευτική αντιμετώπιση των ηπατοπαθειών που οφείλονται στην εγκυμοσύνη.

**Λέξεις ευρετηρίου** Υπερεμεσία κύησης, ενδοηπατική χολόσταση κύησης, προεκλαμψία-εκλαμψία, σύνδρομο HELLP, αιμάτωμα ήπατος, έμφρακτο ήπατος, ρήξη ήπατος, οξύ λιπώδες ήπαρ κύησης, εγκυμοσύνη.

*Αλληλογραφία:* Σ.Π. Ντουράκης, Αχαΐας 28, 115 23 Αθήνα  
e-mail: spdour@med.uoa.gr

Iatriki 2010, 97(4):289 – 302

## Liver diseases related to pregnancy - Part A

**S.P. Dourakis**

*2nd Department of Medicine, Medical School, University of Athens, "Hippokration" General Hospital of Athens, Athens, Greece*

**ABSTRACT** Up to 5% of all pregnancies are complicated by someone liver disorder. Liver disease in pregnancy can be related or unrelated to pregnancy. Pregnancy-related liver diseases (Hyperemesis gravidarum, intrahepatic cholestasis, proeclampsia/eclampsia, hemolysis (H), elevated liver tests (EL), and low platelet count (LP) HELLP syndrome, hepatic hemorrhage/infarction/rupture, acute fatty liver) are the most frequent cause of liver dysfunction in pregnancy and provides a real threat to fetal and maternal survival. These liver diseases unique to the pregnant state fall into 2 main categories depending on their association with or without preeclampsia. The preeclampsia-associated liver diseases are pre-eclampsia itself, the HELLP syndrome, and acute fatty liver of pregnancy. Hyperemesis gravidarum and intrahepatic cholestasis of pregnancy have no relationship to pre-eclampsia. These disorders typically occur at specific times during the course of pregnancy. Treatment of pregnancy-specific liver disorders usually involves delivery of the fetus and supportive care. Maternal and fetal survival has improved because of better understanding of the pathogenesis of these disorders and higher standards of clinical care by experienced physicians in specialised centres. This article reviews the epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of liver diseases related to pregnancy.

**Key words** Hyperemesis graviduram, intrahepatic cholestasis of pregnancy, proclampsia/eclampsia, HELLP syndrome, hepatic hemorrhage, hepatic infarction, hepatic rupture, acute fatty liver of pregnancy, pregnancy.

*Corresponding author:* S.P. Dourakis, 28 Achaïas street, GR-115 23 Athens, Greece  
e-mail: spdour@med.uoa.gr

## 1. Εισαγωγή

Κατά την εγκυμοσύνη, κλινικώς, το ήπαρ είναι αψηλάφητο. Από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και μέχρι τον τοκετό, το ήπαρ απωθείται εντός του δεξιού υποχονδρίου από τη διογκωμένη εγκύμωνα μήτρα, καθιστώντας αδύνατη την ψηλάφησή του. Έτσι, η ανεύρεση ψηλαφητού ήπατος σε έγκυο γυναίκα υποδηλώνει ηπατομεγαλία και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Επίσης, φυσιολογικώς, παρατηρούνται παλαμιαίο ερύθημα «ηπατικές παλάμες» και αραχνοειδείς τηλαγγειεκτασίες (spiders) περίπου στο 60% των εγκύων γυναικών, ως συνέπεια της υπεροιστρογοναιμίας και της υπερδυναμικής κυκλοφορίας (αυξημένη καρδιακή συχνότητα και καρδιακή παροχή που συνοδεύονται από μείωση της αρτηριακής πίεσης και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης λόγω αγγειοδιαστολής) που χαρακτηρίζουν την εγκυμοσύνη. Τα σημεία αυτά υποχωρούν αυτόματα μετά τον τοκετό.

Μεταβολές των βιοχημικών εξετάσεων του ήπατος είναι φυσιολογικές κατά την εγκυμοσύνη και αποδίδονται στις ορμονικές διαφοροποιήσεις που τη συνοδεύουν. Η λευκωματίνη μειώνεται λόγω της αύξησης του όγκου του πλάσματος (κατά τουλάχιστον 50%), ενώ η αλκαλική φωσφατάση αυξάνεται λόγω της παραγωγής του πλακουντιακού και οστικού κλασμάτων. Οι τρανσαμινάσες (αμινοτρανσφεράσες-alanine aminotransferase-ALT και aspartate aminotransferase, AST), η χολερυθρίνη και η γ-γλουταμινική τρανσπεπτιδάση (γ-glutamyl transpeptidase-γ-GT) παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα καθόλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (πίν. 1). Οι αυξήσεις των τιμών τους είναι παθολογικές και πρέπει να διερευνώνται για την αιτιολογία τους. Επιπλέον, προϋπάρχουσα τρανσαμινασαιμία ποικίλης αιτιολογίας (χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, αυτοάνοση ηπατίτιδα, στεατοηπατίτιδα κ.ά.) αρκετά συχνά ομαλοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης λόγω της υφιστάμενης αιμοαραίωσης και των ανοσολογικών-ενδοκρινολογικών μεταβολών που συντελούνται.

Σε ιστολογικό επίπεδο, κατά την κύηση, το ήπαρ είναι φυσιολογικό.<sup>1</sup> Η ασφαλέστερη απεικόνιση του ήπατος, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι με υπερήχους. Εάν απαιτηθεί ανάγκη

**Πίνακας 1.** Μεταβολές των εργαστηριακών εξετάσεων στην εγκυμοσύνη

Αιμοσφαιρίνη (118–148 g/L)	↓ από το 2ο τρίμηνο
Λευκά αιμοσφαίρια	↑
Αιμοπετάλια	κφ
ΤΚΕ	↑
Χρόνος προθρομβίνης	κφ
Ινωδογόνο	↑
Αλκαλική φωσφατάση	↑ (πλακουντιακό, οστικό) κλάσμα
Λευκωματίνη	↓
ALT	κφ
γ-GT	κφ
χολερυθρίνη	κφ
α1-εμβρυική πρωτεΐνη	↑
Χοληστερίνη	↑
Ουρικό	↓

↓ μείωση, ↑ αύξηση

για περαιτέρω απεικόνιση μπορεί να γίνει μαγνητική τομογραφία χωρίς τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, αφού το Gadolinium μετακινείται διά του πλακούντος στο έμβρυο με άγνωστες συνέπειες.<sup>2–6</sup>

Το 3–5% των κύσεων επιπλέκεται από ηπατική διαταραχή.<sup>7</sup> Τα ηπατικά προβλήματα της εγκυμοσύνης είτε είναι μοναδικά οφειλόμενα σε αυτήν, είτε οφείλονται σε προϋπάρχουσα ηπατική νόσο, είτε οφείλονται σε οξεία ηπατοπάθεια ανεξάρτητη από την εγκυμοσύνη (πίν. 2).<sup>8–12</sup> Η διάκριση μεταξύ των νοσημάτων αυτών είναι επιβεβλημένη για τον καθορισμό της αντιμετώπισης και της πρόγνωσης για τη μητέρα και και το έμβρυο.

Οι σχετιζόμενες με την κύηση ηπατικές παθήσεις, εμφανίζονται αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της κύησης ή/και της λοχείας, αποτελούν πρακτικά επιπλοκές της κύησης και αποδράμουν σχετικά γρήγορα μετά τον τοκετό. Τα νοσήματα αυτά μάλιστα δύναται να κατηγοριοποιηθούν σε 2 άλλες υποομάδες με βάση την παρουσία (προεκλαμψία, σύνδρομο HELLP, οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης) ή απουσία (υπερεμεσία και ενδοηπατική χολόσταση) συσχέτισής τους με την εμφάνιση υπέρτασης.

## 2. Υπερεμεσία της κύησης

Η Υπερεμεσία της κύησης (Hyperemesis gravidarum) συμβαίνει στο 0,3–2% των κύσεων, συνηθέστερα κατά το 1ο τρίμηνο.<sup>13,14</sup> Η ναυ-

**Πίνακας 2.** Κατάταξη των ηπατικών νοσημάτων κατά την εγκυμοσύνη*Σχεπτιζόμενα*

- Υπερεμεσία
- Ενδοηπατική χολόσταση
- Προεκλαμψία-εκλαμψία
- Σύνδρομο HELLP
- Αιμάτωμα-Έμφρακτο-Ρήξη ήπατος
- Οξύ λιπώδες ήπαρ

*Συνοπάρχοντα*

- Οξεία ιογενής ηπατίτιδα
- Νόσος χοληφόρων-χολολιθίαση
- Σύνδρομο Budd-Chiari
- Φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα

*Προϋπάρχοντα*

- Κίρρωση και πυλαία υπέρταση
- Ηπατίτιδα Β και C
- Αυτοάνοση ηπατοπάθεια
- Νόσος του Wilson
- Μεταμόσχευση ήπατος

τία και οι έμετοι είναι συχνά (στο 50–90%) στην εγκυμοσύνη. Η υπερεμεσία αφορά σε περιπτώσεις συνεχών εμέτων που οδηγούν σε αφυδάτωση, υποογκαιμία, οξέωση και απώλεια βάρους τουλάχιστον κατά 5%. Εκδηλώνεται συνήθως κατά το 1ο τρίμηνο (4η–10η εβδομάδα). Εάν οι έμετοι συνεχισθούν πέραν της 20ής εβδομάδας, συνιστάται έλεγχος για μηχανική απόφραξη του χώρου εξόδου του στομάχου. Στο 10% των περιπτώσεων, η ναυτία και οι έμετοι παραμένουν καθόλη τη διάρκεια της κύησης μέχρι τον τοκετό, μετά τον οποίο η κατάσταση λύεται άνευ επιπλοκών.<sup>15</sup> Μπορεί να συνοπάρχουν εκδηλώσεις από ανεπάρκεια βιταμινών και ιχνοστοιχείων (π.χ. εγκεφαλοπάθεια Wernicke από ανεπάρκεια θειαμίνης), καθώς και άλλες σοβαρές επιπλοκές (ρήξη οισοφάγου, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, παγκρεατίτιδα). Η υπερεμεσία αποδίδεται σε διαταραχή της γαστρικής κινητικότητας, ορμονικούς, ανοσολογικούς και γενετικούς παράγοντες και διαταραχές του αυτονόμου νευρικού συστήματος. Έχουν διαπιστωθεί αυξημένα επίπεδα χοριακής γοναδοτροπίνης που αυξάνουν την εκκριτική ικανότητα του ανωτέρου πεπτικού σωλήνα διεγείροντας και την έκκριση θυροειδικών ορμονών.<sup>16–18</sup> Επίσης, αποδίδεται σε αύξηση των οιστρογόνων με μείωση της προλακτίνης, και σε υπερδραστηριότητα του άξονα υποθάλαμος-

υπόφυση-επινεφρίδια.<sup>19</sup> Η πιθανή συμμετοχή ανοσολογικών και φλεγμονωδών παραγόντων υποδηλώνεται από την παρουσία αυξημένων επιπέδων παράγοντα νέκρωσης του όγκου,<sup>20</sup> ανοσοσφαιρινών IgG, IgM και παραγόντων του συμπληρώματος C3, C4 και λεμφοκυττάρων (φυσικών φονέων).<sup>21,22</sup> Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βιοψία ήπατος (αν και δε συνιστάται συνήθως), διαπιστώθηκε ιστολογικώς ήπια στεάτωση και χολόσταση. Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της υπερεμεσίας είναι η νεαρή ηλικία της μητέρας, η πρώτη κύηση, η παχυσαρκία της μητέρας, η προϋπάρχουσα ψυχική νόσος, η τροφοβλαστική νόσος (μύλη κύηση), ο προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτης και η πολύδυμη κύηση.<sup>23,24</sup> Συνοπάρχει υπερθυρεοειδισμός στο 60% των περιπτώσεων,<sup>25,26</sup> που αποδίδεται συχνά σε αυξημένα επίπεδα χοριακής γοναδοτροπίνης που έχει θυρεοτροπική δράση. Οι τρανσαμινάσες αυξάνονται στο 50–60% των περιπτώσεων υπερεμεσίας, συνήθως ελαφρώς, αλλά μέχρι και στο 20πλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής. Ελαφρά υπερχοληρυθριναιμία παρατηρείται περίπου στο ένα τρίτο των περιπτώσεων, αλλά ο ίκτερος είναι σπάνιος.<sup>27</sup> Σε γυναίκες με σύνδρομο Gilbert, η έμμεση υπερχοληρυθριναιμία επιδεινώνεται χωρίς όμως κλινικές επιπτώσεις. Εάν δεν υποχωρήσουν οι τιμές των ηπατικών ενζύμων με τη διακοπή των εμέτων, συνιστάται έλεγχος για ηπατική νόσο άλλης αιτιολογίας (π.χ. ιογενής ηπατίτιδα). Μπορεί να συνοπάρχουν αυξήσεις της ουρίας και της κρεατινίνης, υποφωσφαταιμία, υπομαγνησισαιμία ή/και υποκαλιαιμία.

Θεραπευτικώς, χορηγούνται για 5–8 ημέρες υγρά και ηλεκτρολύτες ενδοφλεβίως, θειαμίνη (100 mg/ημ) και φυλλικό σε περιπτώσεις διάρκειας μεγαλύτερης των 3 εβδομάδων, αντιεμετικά (προμεθαζίνη, μετοκλοπραμιδη ή οι νεότεροι αναστολείς των υποδοχέων 5-HT<sub>3</sub>-ondansetron) και προοδευτική επανασίτηση. Τα βραχυχρόνια σχήματα κορτικοστεροειδών (υδροκορτιζόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη) δε βοηθούν σημαντικά.<sup>28</sup> Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν τους εκλυτικούς παράγοντες της ναυτίας και να τρώνε μικρά συχνά γεύματα με χαμηλά λιπαρά. Σε ανθεκτικές

περιπτώσεις επιχειρείται εντερική (με σωλήνα) ή ολική παρεντερική σίτιση.

Η πρόγνωση των εμβρύων είναι καλή. Η υποτροπή της υπερεμεσίας σε επόμενες κύσεις είναι συχνή.

### 3. Χολόσταση της κύησης

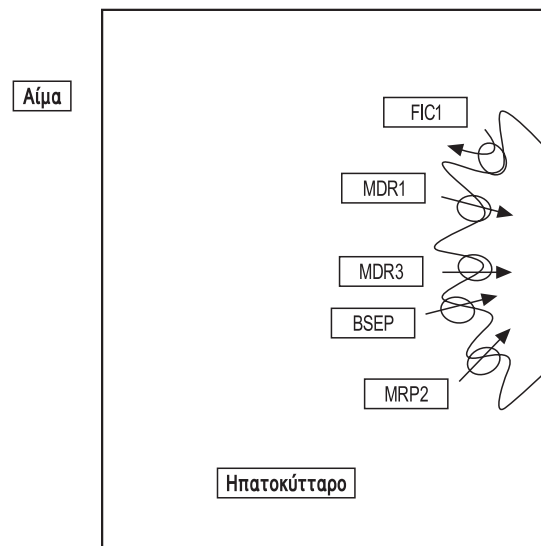
Η ενδοηπατική χολόσταση της κύησης (Intrahepatic cholestasis of pregnancy) ή αλλιώς μαιευτική χολόσταση, χαρακτηρίζεται από κνησμό και αυξημένα χολικά οξέα στον ορό.<sup>29</sup> Συμβαίνει κατά το τέλος του 2ου (μετά την 20ή εβδομάδα) και στο 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και υποχωρεί ταχέως μετά τον τοκετό. Αποτελεί τη συχνότερα απαντώμενη χολοστατική νόσο και τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία ικτέρου (μετά τις ιογενείς ηπατίτιδες) εγκύου γυναίκας. Είναι καλοήθους πρόγνωσης για τη μητέρα, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρο τοκετό, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, σύνδρομο αναπνευστικής ανεπάρκειας, καρδιακές ανωμαλίες ή σε αιφνίδιο θάνατο του εμβρύου (σε ποσοστό 1–2%) που αποδίδονται σε χρόνια ανεπάρκεια του πλακούντα.<sup>30</sup> Έτσι, η παρουσία της χολόστασης καθορίζει την κύηση ως μεγάλου κινδύνου.<sup>31</sup>

Ο επιπολασμός της νόσου ποικίλλει αναλόγως της χώρας και της εθνικότητας (στην Ευρώπη 0,1–1,5%). Είναι συχνότερη στις Σκανδιναβικές χώρες, Νότια Ασία, στη Βολιβία και στη Χιλή (μέχρι το 4% του γενικού πληθυσμού).<sup>32</sup> Είναι συχνότερη στη δίδυμη κύηση, πιθανότατα λόγω της παρουσίας υψηλότερων επιπέδων οιστρογόνων. Παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης της χολόστασης είναι η μεγάλη ηλικία της μητέρας, οι πολλαπλές εγκυμοσύνες, η προηγηθείσα χολόσταση από λήψη αντισυλληπτικών και το οικογενειακό ιστορικό της νόσου.<sup>33</sup>

Η συγκέντρωση των χολικών αλάτων στα μικρά χολαγγεία είναι έως και 1000 φορές υψηλότερη από αυτή μέσα στα ηπατοκύτταρα. Το γεγονός αυτό προϋποθέτει την ύπαρξη μηχανισμού ενεργητικής μεταφοράς κατά μήκος της χολαγγειακής μεμβράνης του ηπατοκυττάρου. Η ενεργητική αυτή μεταφορά πραγματοποιείται με τη βοήθεια πρωτεϊνικών συστημάτων, που βρίσκονται στη χολαγγειακή επιφάνεια

της μεμβράνης των ηπατοκυττάρων και η λειτουργία των οποίων καθορίζεται από την παρουσία τριφωσφορικής αδενοσίνης (ABC-ATP-Binding Cassette Transporters-εικ. 1).<sup>34,35</sup> Η δράση των συστημάτων αυτών ευρίσκεται υπό τον έλεγχο των πυρηνικών υποδοχέων.<sup>36</sup> Η διαταραχή της μετακίνησης χολικών αλάτων λόγω μεταβολών των συστημάτων μεταφοράς αποτελεί σημαντική αιτία επίκτητων και συγγενών ηπατικών χολοστατικών νοσημάτων.<sup>37–40</sup> Πρωτεΐνες-μέλη της οικογένειας ABC-ATP-Binding Cassette Transporters, τα οποία έχουν ταυτοποιηθεί σε μοριακό επίπεδο στην επιφάνεια της χολαγγειακής μεμβράνης του ηπατοκυττάρου είναι: Familial Intrahepatic Cholestasis-FIC1, η Multi Drug Resistant1-MDR1, η Multi Drug Resistant3-MDR3, η Multi Drug Resistant protein2-MRP2/ABCC2, η Bile Salt Export Pump-BSEP/ABCB11. Οι BSEP και MDR3 είναι ατελώς εκφρασμένα στο 15–20% του πληθυσμού λόγω μεταλλαγών και πολυμορφισμού στα γονίδια *ABCB11* και *ABCB4*. Σε αυτά τα άτομα δημιουργείται κίνδυνος για πρόκληση χολόστασης σε έκθεση σε φάρμακα ή ορμόνες (π.χ. αντισυλληπτικά, χολόσταση της κύησης).

Παθογενετικώς, η χολόσταση της κύησης οφείλεται σε γενετικούς, ορμονικούς και εξωγενείς πε-



**Εικόνα 1.** Έκφραση συστημάτων μεταφοράς στα χοληφόρα τριχοειδή. Από τα<sup>36,37</sup> τροποποιημένο. FIC1: Πρωτεΐνη Familial Intrahepatic Cholestasis 1, MDR1,3: Πρωτεΐνη Multi Drug Resistant 1,3, BSEP: Bile Salt Export Pump, MRP2: Multi Drug Resistant protein2

ριβαλλοντικούς παράγοντες που διαταράσσουν τη λειτουργία της αντλίας εξόδου των φωσφολιπιδίων προς τους χοληφόρους σωληνίσκους μέσω περισσότερων από 10 ετερόζυγων μεταλλαγών της πρωτεΐνης-μεταφορέα (multidrug resistance protein 3-MDR3) (ABCB4) στο chromosome 7q21.<sup>41-45</sup> Στις μεταλλαγές στο γονίδιο *MDR3*, αποδίδονται περίπου 15% των περιπτώσεων ενδοηπατικής χολόστασης της κύησης και περιπτώσεις προοδευτικής οικογενούς ενδοηπατικής χολόστασης.<sup>46-48</sup> Έτσι, ήπια υποκλινική δυσλειτουργία των μεταφορέων των χοληφόρων σωληνίσκων στα πλαίσια γενετικών πολυμορφισμών, μπορεί να οδηγήσει σε κλινική χολόσταση όταν η ικανότητα των μεταφορέων προς απέκκριση οιστρογόνων ή/και προγεστερόνης υπερκορεσθεί, όπως χαρακτηριστικά συμβαίνει στην κύηση.<sup>49</sup> Έτσι, τα χολικά οξέα δεν προσλαμβάνονται από το ήπαρ και διαπερνώντας τον πλακούντα δρουν τοξικώς στο έμβρυο,<sup>50</sup> ενώ προκαλούν αγγειοσυσπασση στις φλέβες του πλακούντα και διαταραχή της σύσπασης της μήτρας.<sup>51,52</sup> Περιβαλλοντικοί παράγοντες που επίσης έχουν ενοχοποιηθεί στην εμφάνιση του συνδρόμου είναι συνυπάρχουσες λοιμώξεις (αυξημένη επίπτωση και πρωιμότερη εμφάνιση σε ασθενείς με ηπατίτιδα C και σε λοιμώξεις ουροποιητικού), κλιματικές μεταβολές (αυξημένη επίπτωση κατά τους χειμερινούς μήνες) και διαιτητικά αίτια (ανεπάρκεια αντιοξειδωτικών παραγόντων και συγκεκριμένα σελήνιου, σύμφωνα με μελέτες προερχόμενες από τη Χιλή).

Ο επίμονος και βασιανιστικός κνησμός στα πέλματα και τις παλάμες που αργότερα γενικεύεται από την 25η εβδομάδα είναι η πρώτη κλινική εκδήλωση. Ο κνησμός επιδεινώνεται τη νύκτα. Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώνονται δρυφάδες χωρίς άλλα ευρήματα που να προσανατολίζουν σε δερματολογική νόσο.<sup>53</sup> Μπορεί να συνυπάρχουν καταβολή, ανορεξία, ήπια επιγαστραλγία και στεατόρροια από δυσασπορρόφηση του λίπους.

Εργαστηριακώς, διαπιστώνεται αύξηση των τρανσαμινασών (2-3πλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής-2-3ΧΑΦΤ). Σε ασθενείς με μεγάλη αύξηση (>10 ΑΦΤ) απαιτείται αποκλεισμός της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας με τις κατάλληλες ορολογικές εξετάσεις. Η ολική χολερυθρίνη και το

συνδεδεμένο κλάσμα, συνήθως <6 mg/dL, είναι αυξημένη στο 10-20% των περιπτώσεων, συνήθως 4-6 εβδομάδες μετά την έναρξη του κνησμού και εξαιρετικά σπάνια κατά την εμφάνισή του.<sup>54</sup> Ο ίκτερος δε συνοδεύεται από σοβαρό κοιλιακό πόνο ή εγκεφαλοπάθεια. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με ανεύρεση στον ορό νηστείας χολικών οξέων >10 μmol/L. Η γGT είναι φυσιολογική και η αλκαλική φωσφατάση αυξημένη από το πλακουντιακό και το οστικό κλάσματά της. Ο χρόνος προθρομβίνης είναι φυσιολογικός. Αξίζει να αναφερθεί πως χαρακτηριστικά οι ασθενείς με ενδοηπατική χολόσταση κύησης δεν αναπτύσσουν εγκεφαλοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια και διαταραχές πήκτικότητας (πλην των περιπτώσεων υποπροθρομβιναιμίας συνεπεία υποβιταμίνωσης K), γεγονότα που τη διαφοροποιούν από τις συσχετιζόμενες με προεκλαμψία μορφές ηπατικής δυσπραγίας που απαντώνται κατά το 3ο τρίμηνο της κύησης και έχουν εντελώς διαφορετική κλινική έκβαση και πρόγνωση, εάν δεν αντιμετωπισθούν έγκαιρα. Σε ιστολογική εξέταση του ηπατικού παρεγχύματος, που δε χρειάζεται να γίνεται στην καθημερινή κλινική πράξη, διαπιστώνεται χολόσταση χωρίς φλεγμονή ή νέκρωση και με φυσιολογικά πυλαία διαστήματα.<sup>55</sup> Σε εγκυμονούσα με κνησμό, απαιτείται διαφορική διάγνωση από τον κνησμό της κύησης (*pruritus gravidarum*), ο οποίος δε συνοδεύεται από ίκτερο ή από διαταραχές του βιοχημικού ελέγχου του ήπατος. Το υπερηχογράφημα είναι φυσιολογικό, ενώ συχνά δείχνει χολολιθίαση που όμως δε συμμετέχει στην πρόκληση της χολόστασης.<sup>56</sup> Τα επίπεδα χολικών οξέων (>40 μmol/L) και η χολερυθρίνη στον ορό συσχετίζονται ισχυρά με την παρουσία επιπλοκών στο έμβρυο.

Θεραπευτικώς, φάρμακο εκλογής είναι το αρκτοδεοξυχολικό οξύ σε δόση 15 mg/kg, που αυξάνει την έκφραση των αντλιών αποβολής των χολικών αλάτων (BSEP/ABCB11, MDR3, MRP2) στο ήπαρ<sup>57-59</sup> και στον πλακούντα.<sup>60</sup> Το αρκτοδεοξυχολικό οξύ βοηθά με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στον κνησμό, μειώνει τις τρανσαμινάσες, τα χολικά οξέα και τους μεταβολίτες της προγεστερόνης στο πλάσμα, χωρίς να δημιουργεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε μητέρα και έμβρυο.<sup>61-63</sup> Η Αμερικανική Food and Drug Administration (FDA)

το κατατάσσει στα φάρμακα κατηγορίας Β (χαμηλός κίνδυνος). Για τον κνησμό μπορεί να χορηγηθούν αντι-ισταμινικά από το στόμα (υδροξυζίνη 25–50 mg ημερησίως) ή/και χολεστυραμίνη 8–16 g που δεσμεύει τα χολικά άλατα που έτσι δεν απορροφούνται από τον ειλεό, αλλά αποβάλλονται στα κόπρανα (δε μειώνει ιδιαίτερα τα χολικά οξέα του ορού). Σε ασθενή που λαμβάνουν χολεστυραμίνη προκαλείται δυσαπορρόφηση της βιταμίνης Κ και παράταση του χρόνου προθρομβίνης που διορθώνεται με την παρεντερική χορήγησή της. Αποτελεσματική είναι και η χορήγηση του ανταγωνιστού των υποδοχέων σεροτονίνης 5HT-3 ondansetron, το οποίο χορηγείται ως αντιεμετικό σε ασθενείς υπό χημειοθεραπευτική αγωγή. Το ondansetron βοηθά στην αντιμετώπιση του επίμονου κνησμού, δίχως σημαντική επίδραση στις βιοχημικές παραμέτρους.<sup>64</sup> Το αρκτοδοξυχολικό οξύ ενδείκνυται ιδιαίτερα σε ασθενείς με χολικά οξέα ορού >40 μmol/L, ενώ είναι δραστικότερο έναντι του κνησμού, από τη δεξαμεθαζόνη,<sup>65</sup> χολεστυραμίνη και αδενουσυλ-μεθειονίνη.<sup>66,67</sup> Όμως, η δεξαμεθαζόνη βοηθά στην ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου, όταν λόγω του κνησμού, πρέπει να επισπευθεί ο τοκετός.

Λόγω της χολόστασης μπορεί να εκδηλωθεί στεατόρροια που μπορεί να απαιτήσει χορήγηση λιποδιαλυτών βιταμινών. Συχνά, συνυπάρχει ουρολοίμωξη που πρέπει να αντιμετωπίζεται θεραπευτικώς.

Η ενεργός και έγκαιρη επέμβαση του μαιευτήρα γυναικολόγου μειώνει τους κινδύνους των επιπλοκών. Η κύηση τελειώνει προώρως, εφόσον ωριμάσουν οι πνεύμονες του εμβρύου. Ο ίκτερος και ο κνησμός υποχωρούν από το 2ο 24ωρο μέχρι τη 2η εβδομάδα μετά τον τοκετό, ενώ οι τρανσαμινάσες υποχωρούν σε 3 μήνες (αλλιώς αποδίδονται σε άλλη αιτία). Σε σπάνιες οικογενείς περιπτώσεις, η χολόσταση επιμένει και οδηγεί σε ίνωση/κίρρωση. Πρόκειται για προϋπάρχουσες χρόνιες χολοστατικές νόσους του ήπατος που απεκαλύφθησαν κατά την περίοδο της κύησης. Γυναίκες με ενδοηπατική χολόσταση της κύησης παρουσιάζουν σε αυξημένη συχνότητα μελλοντικά, σε σχέση με άλλες γυναίκες, χολολιθίαση-χολοκυστίτιδα, μη-αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και μη-αλκοολική παγκρεατίτιδα.

Η νόσος χαρακτηριστικά υποτροπιάζει στις επόμενες εγκυμοσύνες στο 45–70% των περιπτώσεων (η κλινική εκδήλωση μπορεί να διαφέρει) ή με τη χορήγηση αντισυλληπτικών. Όμως, η εκδήλωση της νόσου δεν αποτελεί αντένδειξη χορήγησης αντισυλληπτικών δισκίων, υπό τακτικό κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο. Ο θηλασμός επιτρέπεται.

#### 4. Προεκλαμψία-εκλαμψία

Ως προεκλαμψία ορίζεται η παρουσία οιδήματος (δεν είναι απαραίτητο), πρωτεϊνουρίας (>300 mg στο 24ωρο) και υπέρτασης (ΑΠ>140/90 mmHg) σε προηγούμενα νορμοτασική γυναίκα ή με ταχεία επιδείνωση και αδυναμία ελέγχου προϋπάρχουσας υπέρτασης.<sup>68,69</sup> Η εκλαμψία παρουσιάζει επιπλέον και εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα (κεφαλαλγία, διαταραχές της όρασης, επιληπτικούς σπασμούς, κώμα). Η άτυπη προεκλαμψία αναφέρεται στην εκδήλωση σημείων, συμπτωμάτων και εργαστηριακών εκδηλώσεων χωρίς υπέρταση ή λευκωματουρία. Η προεκλαμψία επιπλέκει το 5–10% των κυήσεων, συνήθως στο τέλος του 2ου (μετά την 20ή εβδομάδα) και στο 3ο τρίμηνο της κύησης. Παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση προεκλαμψίας είναι η πολύ μικρή ή μεγάλη ηλικία της μητέρας (<16 ή >45 χρονών), η πρώτη εγκυμοσύνη, η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η προϋπάρχουσα υπέρταση ή επεισόδιο προεκλαμψίας, το οικογενειακό ιστορικό και οι λοιμώξεις.<sup>70</sup> Παθογενετικώς, αποδίδεται σε θρομβοφιλική και προφλεγμονώδη κατάσταση που προκαλούν ενδοθηλίωση του σπειράματος, διαταραχή του ισοζυγίου μεταξύ παραγωγής προστακυκλίνης και θρομβοξάνης, αυξημένη αγγειακή διαβατότητα, και συστηματική φλεγμονώδη απάντηση με υποάρδευση και βλάβη των οργάνων (ισχαιμία του πλακούντα κ.λπ.).<sup>71</sup> Έχουν προταθεί δείκτες αγγειογένεσης (μειωμένος αυξητικός παράγοντας του πλακούντα-decreased placental growth factor, αυξημένη διαλυτή endoglin ή διαλυτός υποδοχέας τυροσινικής κινάσης tyrosine kinase-1-receptor) στον ορό, για τη διάγνωση της προεκλαμψίας σε γυναίκες που δεν έχουν υπέρταση ή λευκωματουρία.<sup>72–76</sup>

Το 20–30% των γυναικών με προεκλαμψία και το 70% με εκλαμψία, παρουσιάζουν ηπατική συμμετοχή, που αποδίδεται σε αγγειοσύσπασση του ηπατικού αγγειακού δικτύου και υποδηλώνει σοβαρή μορφή της νόσου απαιτώντας άμεση αντιμετώπιση για την αποφυγή επιπλοκών στη μητέρα και στο έμβρυο. Οι τρανσαμινάσες αυξάνονται μέχρι το 10ΧΑΦΤ, ενώ η χολερυθρίνη είναι συνήθως <6 mg/dL. Ιστολογικώς διαπιστώνονται στις περιπουλαίες περιοχές θρομβώσεις των κολποειδών, αιμορραγίες και ηπατοκυτταρικές νεκρώσεις. Η ιστολογική εξέταση απαιτεί διά βελόνης βιοψία του ήπατος που όμως δεν είναι συχνά δυνατή. Εάν κριθεί απαραίτητο, μπορεί να διενεργηθεί διασφαγητιδική βιοψία παρά τη διαταραχή της πήξεως.

Επιπλοκές μπορεί να παρατηρηθούν στο έμβρυο (αποκόλληση του πλακούντα, προωρότητα, ελλιπής ανάπτυξη) και στη μητέρα (νεφρική ανεπάρκεια, πνευμονικό οίδημα, ρήξη του ήπατος ή ηπατικό έμφρακτο, επιληπτικοί σπασμοί, εγκεφαλικό επεισόδιο). Η μητρική θνησιμότητα είναι 0 (στις αναπτυγμένες) –24% (στις αναπτυσσόμενες χώρες) και η βρεφική 1–2%.<sup>77</sup>

Θεραπευτικώς, είναι πολύ σημαντική η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, με χορήγηση λαβεταλόλης, υδραλαζίνης, ανταγωνιστών ασβεστίου (νιφεδιπίνη) ή/και νιτρογλυκερίνης ή/και νιτροπρωσσικού νατρίου, χαμηλής δόσης ασπιρίνης και προφύλαξης από επιληπτικούς σπασμούς με χορήγηση θειικού μαγνησίου. Τα διουρητικά αποφεύγονται για τον κίνδυνο πρόκλησης υποάρδευσης του πλακούντα. Ακολουθεί η διαδικασία έναρξης του τοκετού. Σε κύσεις <36 εβδομάδων, μπορεί να καθυστερήσει ο τοκετός, υπό πολύ στενή παρακολούθηση σε μονάδα εντατικής νοσηλείας.

Οι βιοχημικές εξετάσεις του ήπατος γίνονται φυσιολογικές σε 2 περίπου εβδομάδες. Η νόσος υποτροπιάζει στις επόμενες κύσεις στο 2,5% των περιπτώσεων.

## 5. Σύνδρομο HELLP

Το σύνδρομο HELLP (Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low Platelets) περιγράφηκε το 1982 από τον Weinstein.<sup>78</sup> Χαρακτηρίζεται από μικρο-

αγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, αύξηση των ηπατικών ενζύμων και θρομβοπενία.

Η επίπτωση του συνδρόμου που είναι σχετικά μικρή (περίπου 0,6% του συνόλου των κύσεων) αυξάνεται επί παρουσίας προεκλαμψίας (5–10% των περιπτώσεων), οπότε την ορίζει ως βαριά.<sup>79–81</sup> Όμως, στο 15–20% των περιπτώσεων συνδρόμου HELLP δε συνυπάρχει προεκλαμψία. Παράγοντες κινδύνου εκδήλωσής του είναι η προχωρημένη ηλικία της μητέρας, η πολυτοκία και η λευκή φυλή. Η περιγεννητική θνητότητα του εμβρύου είναι 6–70% που αποδίδεται σε προωρότητα ή σε επιπλοκές της μητέρας.<sup>82</sup>

Η πλειονότητα (70–92%) των περιπτώσεων του συνδρόμου HELLP εμφανίζεται στο 2ο–3ο τρίμηνο της κύησης, συνήθως μεταξύ της 27ης και της 37ης εβδομάδας κύησης. Το 70% προ του τοκετού και κατά το 3ο τρίμηνο της κύησης.<sup>83</sup> Το 30% εμφανίζονται κατά την επιλόχειο περίοδο, συνήθως εντός του πρώτου 48ώρου μετά τον τοκετό. Η εμφάνιση του συνδρόμου κατά το 1ο τρίμηνο της κύησης είναι εξαιρετικά σπάνια. Παθογενετικώς, το σύνδρομο αποδίδεται σε λειτουργικές και δομικές μεταβολές του αγγειακού ενδοθηλίου, έκκριση κυτταροκινών που οδηγούν σε συσσώρευση ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων και εναπόθεση ινικής στο αγγειακό τοίχωμα. Το γενεσιουργό αίτιο των διαταραχών αυτών παραμένει αδιευκρίνιστο.

Οι ασθενείς με HELLP μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να έχουν άλγος δεξιού υποχονδρίου ή επιγαστρίου, κεφαλαλγία, ναυτία, εμέτους ή καταβολή. Το 85% των ασθενών έχουν υπέρταση, οίδημα, μεγάλη αύξηση βάρους ή/και λευκωματουρία, ενώ το 20% είναι νορμοτασικές. Ο ίκτερος (5%) και η αιμορραγία συνεπεία θρομβοπενίας αποτελούν σπάνιες αρχικές εκδηλώσεις. Σπανιότερα διαπιστώνονται νεφρική ανεπάρκεια (με μεγάλη αύξηση του ουρικού οξέος), άποιος διαβήτης και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Καθυστερημένες εκδηλώσεις αποτελούν η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, το πνευμονικό οίδημα, η αποκόλληση του πλακούντα και του αμφιβληστροειδούς. Χαρακτηριστικά, η αντανάκλαση του κοιλιακού άλγους στον αυχένα ή στο δεξιό ώμο υποδηλώνει επιπλοκή του συνδρόμου (αιμάτωμα ή ρήξη ήπατος). Η ηπατική συμμετοχή απο-

δίδεται σε εναπόθεση ινώδους και απόφραξη των κολποειδών, που οδηγεί σε αιμορραγίες και έμφρακτα. Ιστολογικώς, διαπιστώνονται ηπατοκυτταρική νέκρωση, περιπυλαίες αιμορραγίες και εναπόθεση ινώδους.

Η έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου βασίζεται στη σωστή αξιολόγηση των εργαστηριακών ευρημάτων της εγκύου και ειδικότερα στη μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτική αναιμία (με την παρουσία των χαρακτηριστικών κατακερματισμένων ερυθρών –σχιστοκύτταρα– στο επίχρισμα αίματος), στη θρομβοπενία (λόγω της ενδοθηλιακής βλάβης και της εναπόθεσης ινικής στα τοιχώματα των αγγείων) και στις αυξημένες τιμές τρανσαμινασών 200–700 IU/L, έμμεσης χολερυθρίνης 5 mg/dL, και γαλακτικής αφυδρογονάσης (lactate dehydrogenase, LDH) >600 IU/L. Οι απτοσφαιρίνες είναι μειωμένες και τα δικτυοερυθροκύτταρα αυξημένα. Οι ασθενείς που έχουν εκδηλώσει Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ) παρουσιάζουν υποϊνωδογοναιμία, αύξηση των προϊόντων αποδόμησης ινώδους και παράταση των χρόνων προθρομβίνης και ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης. Η σχετιζόμενη με το σύνδρομο ηπατική νόσος μπορεί να είναι πολύ σοβαρή και δύναται να οδηγήσει σε θανατηφόρα έκβαση ή αναγκαιότητα άμεσης ηπατικής μεταμόσχευσης. Έχουν περιγραφεί συστήματα ταξινόμησης του συνδρόμου HELLP (του Tennessee και του Mississippi, πίν. 3)<sup>84</sup> που αντανακλούν τη βαρύτητα της νόσου. Ιδιαίτερη σημασία δίδεται στον αριθμό των αιμοπεταλίων, αφού ασθενείς με βαριά θρομβοπενία (<50.000 κκx) παρουσιάζουν τη δυσμενέστερη πρόγνωση. Στη σταδιοποίηση του Tennessee, το σύνδρομο μπορεί να είναι πλήρες ή μερικό (με 1 ή 2 στοιχεία του). Ο χρόνος προθρομβίνης παραμένει φυσιολογικός, εκτός εάν αναπτυχθεί βαριά ηπατική βλάβη ή διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Τιμές ουρικού οξέος >464 μmol/L συσχετίζονται με αυξημένη μητρική και εμβρυική νοσηρότητα και θνητότητα. Βιοψία ήπατος δεν μπορεί να γίνει συχνά λόγω της θρομβοπενίας και των διαταραχών της πήξης. Τα ιστολογικά ευρήματα ομοιάζουν με τα παρατηρούμενα στην προεκλαμψία.

**Πίνακας 3.** Συστήματα ταξινόμησης του συνδρόμου HELLP. Από το<sup>8</sup> τροποποιημένο

*Του Tennessee*

- AST>70 IU/L
- LDH>600 IU/L
- Αιμοπετάλια <100×10<sup>9</sup>/L

*Του Mississippi*

- AST>40 IU/L και LDH>600 IU/L και:
- Κατηγορία I: Αιμοπετάλια <50×10<sup>9</sup>/L
- Κατηγορία II: Αιμοπετάλια 50–100×10<sup>9</sup>/L
- Κατηγορία III: Αιμοπετάλια 100–150×10<sup>9</sup>/L

Με αξονική ή μαγνητική τομογραφία του ήπατος μπορεί να διαπιστωθούν έμφρακτο, ρήξη, αιμορραγία ή υποκάψιο αιμάτωμα.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης, τη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο.

Η περιγεννητική θνησιμότητα που κυμαίνεται μεταξύ 7–22%, οφείλεται κυρίως σε αποκόλληση-ανεπάρκεια πλακούντα, ενδομήτρια ασφυξία ή επιπλοκές προωρότητας και συσχετίζεται με τη βαρύτητα του συνδρόμου (συχνότερα στην κατηγορία I) και την εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών στη μητέρα. Η μητρική θνησιμότητα κυμαίνεται στο 1% στο σύνολο των περιπτώσεων του συνδρόμου HELLP, άλλα είναι πολύ υψηλότερη, όταν εκδηλωθούν επιπλοκές (διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, αποκόλληση πλακούντα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, πνευμονικό οίδημα, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων, πνευμονία εξ εισροφήσεως, καθώς και σοβαρές επιπλοκές εκ του ήπατος (κατηγορία I).<sup>85–88</sup>

Με την έγκαιρη διάγνωση και τη δέουσα αντιμετώπιση, τόσο η μητρική όσο και η περιγεννητική θνησιμότητα έχουν μειωθεί αισθητά. Οι γυναίκες με HELLP καλό είναι να νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας λόγω του κινδύνου εκδήλωσης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, οξείας νεφρικής βλάβης, ρήξης του ήπατος ή αιμορραγίας.

Η παρουσία του συνδρόμου αποτελεί μία από τις απόλυτες ενδείξεις άμεσης έναρξης διαδικασίας τοκετού, ιδιαίτερα για κύηση μεγαλύτερη των 34 εβδομάδων. Άμεση πρόκληση τοκετού επιχειρείται ανεξαρτήτως της ηλικίας κύησης ή

του βαθμού πνευμονικής ωριμότητας του κυήματος, εφόσον το έμβρυο βρίσκεται σε δυσχέρεια ή/και η μητέρα παρουσιάζει ενδείξεις πολυοργανικής δυσλειτουργίας, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, νεφρική ανεπάρκεια, εγκεφαλική αιμορραγία ή αποκόλληση του πλακούντα. Σε κυήσεις <34 εβδομάδων, χορηγούνται κορτικοειδή (βηταμεθαζόνης ή δεξαμεθαζόνης, που διέρχονται τον πλακούντα), 24–48 ώρες πριν τον τοκετό, για την ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου.<sup>89</sup> Επί απουσίας μαιευτικών αντενδείξεων ή επιπλοκών, προτιμάται ο φυσιολογικός τοκετός. Όμως, ο τοκετός διά καισαρικής τομής είναι αναγκαίος σε ποσοστό >60% των περιπτώσεων. Επί απουσίας σημαντικής θρομβοπενίας (<100.000 κκχ) ή άλλων αιμορραγικών διαταραχών και επί παρουσίας φυσιολογικού χρόνου ροής συνιστάται επισκληρίδιος αναισθησία. Το σύνδρομο HELLP υποχωρεί ταχέως (εντός 48 ωρών) μετά τον τοκετό. Όμως, οι εργαστηριακές τιμές μπορεί αρχικώς να επιδεινώνονται πριν αρχίσουν να διορθώνονται αυτομάτως. Εάν επιμένουν μετά την 4η ημέρα, υποδηλώνουν επιπλοκή στη μητέρα.<sup>90</sup> Χορήγηση αιμοπεταλίων δε συνιστάται πλην των περιπτώσεων βαριάς-απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας ή σοβαρής θρομβοπενίας (<20.000 κκχ) με συνοδές αιμορραγικές εκδηλώσεις από το δέρμα ή τους βλεννογόνους. Σε περιπτώσεις με προϊούσα εγκατάσταση υπερχοληρυθριναιμίας και νεφρικής ανεπάρκειας, καθώς και σε περιπτώσεις όπου δεν παρατηρείται βελτίωση μετά την παρέλευση 72 ωρών από τον τοκετό, συνιστάται πλασμαφαίρεση με συνοδό χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος.<sup>91</sup>

Ο κίνδυνος για εκδήλωση συνδρόμου HELLP σε επόμενες εγκυμοσύνες είναι αυξημένος.<sup>92</sup>

## 6. Ηπατικό αιμάτωμα, έμφρακτο ή/και ρήξη

Έμφρακτο, ρήξη, αιμορραγία ή υποκάψιο αιμάτωμα συμβαίνουν ασυνήθως σε γυναίκες με προεκλαμψία ή σύνδρομο HELLP. Παρουσιάζουν μητρική και εμβρυική θνητότητα (αποκόλληση πλακούντα, προωρότητα, ασφυξία) 50%.<sup>92</sup> Σπανίως, στην κύηση είναι δυνατόν να συμβεί ρήξη αδενώματος, αιμαγγειώματος ή ηπατοκυτταρικού καρ-

κίνου (ΗΚΚ). Παράγοντες κινδύνου για ρήξη σε γυναίκες με προεκλαμψία ή σύνδρομο HELLP είναι η προχωρημένη ηλικία της μητέρας, η πολυτοκία και η προεκλαμψία.

Σε ασθενείς με αιμορραγία από ρήξη ήπατος, εκδηλώνεται, στο 3ο τρίμηνο ή λίγο μετά τον τοκετό, πυρετός, έντονο άλγος δεξιού υποχονδρίου τρανσαμινάσες >3000 U/L, λευκοκυττάρωση και αναιμία. Επιπλοκές της ρήξης είναι το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων, η οξεία νεφρική βλάβη και η υποογκαιμική καταπληξία. Η διάγνωση της ρήξης γίνεται με εγκάρσια απεικόνιση με CT ή MRI. Τα ενδοηπατικά αιματώματα αντιμετωπίζονται συντηρητικώς, με μεταγγίσεις. Η αιμοδυναμική αστάθεια υποδηλώνει ενεργό αιμορραγία, και συνιστά διενέργεια αγγειογραφίας για εμβολισμό του κλάδου της ηπατικής αρτηρίας ή χειρουργική αντιμετώπιση για επιπωματισμό, απολίνωση του αγγείου ή τμηματεκτομή. Τα ηπατικά έμφρακτα μπορεί να επιπλακούν από λοιμώξεις. Ενδείξεις ηπατικής μεταμόσχευσης (με 5ετή επιβίωση 88%<sup>93</sup>) αποτελούν η αιμορραγία από αιμάτωμα, η ρήξη του ήπατος και η ηπατική ανεπάρκεια.<sup>94</sup> Δεν αναφέρονται μακροχρόνιες επιπλοκές στη μητέρα.

## 7. Το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης

Το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης (Acute fatty liver of pregnancy) περιγράφηκε το 1934 από τους Stander και Cadden ως οξεία κίτρινη ατροφία του ήπατος στην κύηση. Πρόκειται για οξεία ηπατική ανεπάρκεια με εγκεφαλοπάθεια τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης. Οφείλεται σε μικροφουσαλιδώδη εκφύλιση του ηπατικού λόβιου κατά το δεύτερο ήμισυ της κύησης (συνήθως το 3ο τρίμηνο) μεταξύ της 28ης και 40ής εβδομάδας κύησης. Εμφανίζεται περί το τέλος του 2ου τριμήνου. Ανήκει στις μιτοχονδριακές ηπατοπάθειες που περιλαμβάνουν το σύνδρομο του Reye και τη φαρμακευτική τοξικότητα (από βαλπροϊκό οξύ κ.λπ.). Η επίπτωση είναι 1/7–16000 εγκυμοσύνες<sup>95</sup> αν και μπορεί να μην περιλαμβάνονται περιπτώσεις με ήπια συμπτωματολογία ή υποκλινική πορεία.<sup>96</sup> Οι περισσότερες γυναίκες με οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης εμφανίζουν ένα ή και περισσότερα κριτήρια προεκλαμψίας.<sup>97</sup> Το σύνδρομο

απαντάται συχνότερα σε πρωτοτόκους γυναίκες και σε πολύδυμες κυήσεις, ενώ έχει παρατηρηθεί και συσχέτιση με την παρουσία άρρενος κυήματος. Συσχετίζεται αρνητικώς με το σωματικό βάρος, σε αντίθεση με την προεκλαμψία.<sup>98,99</sup>

Οφείλεται σε διαταραχή της πολύπλοκης β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια που αποτελεί σημαντική πηγή παραγωγής ενέργειας για τους σκελετικούς μύες και το μυοκάρδιο. Αποδίδεται σε διαταραχή της ενδομιτοχονδριακής διακίνησης των ελεύθερων λιπαρών οξέων, σε συνδυασμό με μεταβολές του μεταβολισμού των λιπιδίων που απαντώνται φυσιολογικά επί κύησης και πιθανώς διαιτητικές (ανεπάρκεια καρνιτίνης) ή άλλες μεταβολές. Συμβαίνει συνήθως (29 πλάσιος κίνδυνος) σε γυναίκες που κυοφορούν έμβρυα με ανεπάρκεια του ενζύμου long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) που αποτελεί μέλος της mitochondrial trifunctional protein (MTP<sup>100</sup>). Η MTP ευρίσκεται στην έσω μεμβράνη των μιτοχονδρίων<sup>101</sup> και κατέχει σημαντική θέση στο μεταβολισμό των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Πρόκειται συνήθως για τη μεταλλαγή Glu47G1n ή G1528C ή E474Q σε 1 ή 2 αλληλίες της α υποομάδας της.<sup>102</sup> Έτσι, όταν ετεροζυγώτης μητέρα κυοφορεί ομοζυγώτες έμβρυο, συσσωρεύονται τα μακράς αλυσίδας λιπαρά οξέα που παράγονται από το έμβρυο και δρουν τοξικώς στο μητρικό ήπαρ. Η έλλειψη LCHAD μπορεί να προκαλέσει στο έμβρυο υπογλυκαιμία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, καρδιομυοπάθεια, μυοπάθεια και αιφνίδιο θάνατο.<sup>103</sup>

Κλινικώς εκδηλώνεται με ναυτία και εμέτους, κοιλιακό πόνο, ίκτερο και εγκεφαλοπάθεια. Μπορεί να παρουσιασθούν πρόδρομα, μη-ειδικά, συμπτώματα για 1–2 εβδομάδες (ανορεξία, κακουχία, ναυτία, έμετο, κεφαλαλγία, αίσθημα βάρους στο δεξιό υποχόνδριο). Ακολουθούν ίκτερος (τιμές χολερυθρίνης συνήθως μικρότερες των 5 mg/dL ή υψηλότερες σε σοβαρή ή επιπλακείσα νόσο), εγκεφαλοπάθεια, υπέρταση, οίδημα, ασκίτης ή/και πρωτεϊνουρία στα πλαίσια προεκλαμψίας (που συνυπάρχει στο 50% των περιπτώσεων). Μερικές ασθενείς μπορεί να προσέλθουν με συμπτωματολογία ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας ή με αιμορραγία (κολπική-βλεννογονική αιμορραγία ή αιματέμεση-μέλαινες κενώσεις). Πρώιμες επι-

πλοκές είναι η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η οξεία παγκρεατίτιδα, η υπογλυκαιμία και οι λοιμώξεις. Ίκτερος, ασκίτης και εγκεφαλοπάθεια συσχετίζονται με υψηλά ποσοστά μητρικής (3–12,5%) και περιγεννητικής (66%) θνησιμότητας.

Εργαστηριακώς διαπιστώνονται λευκοκυττάρωση-πολυμορφοπυρήνωση (98%), τρανσαμινάσες <1000 IU/L (συνήθως μεταξύ 300–500 IU/L), υπερουριχαιμία (ουρικό 10–20 mg/dL), υπογλυκαιμία (κακός προγνωστικός παράγοντας), γαλακτική οξέωση, ορθόχρωμη-ορθοκυτταρική αναιμία, θρομβοπενία, υπολευκωματιναιμία, διαταραχές παραγόντων πήξεως (υποπροθρομβιναιμία) με ή χωρίς στοιχεία ΔΕΠ, αζωθαιμία, υπεραμμωναιμία, και υπεραμυλασαιμία. Με ΗΧΟ ή αξονική διαπιστώνεται στεάτωση ήπατος.<sup>104</sup> Η ιστολογική εξέταση είναι διαγνωστική, αν και σπανίως απαιτείται σε αυτές τις βαρέως πάσχουσες ασθενείς. Διαπιστώνονται εκτεταμένη μικροφουσαλιδώδης λίπωση (με ιδιαίτερη εντόπιση στη ζώνη 3, γύρω από την κεντρική φλέβα), χολόσταση και νέκρωση ηπατοκυττάρων. Οι ιστολογικές βλάβες εξαφανίζονται χωρίς μακροχρόνιες συνέπειες σε ημέρες έως λίγες εβδομάδες μετά τον τοκετό.

Η διάγνωση βασίζεται σε κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα, όπως τα διαγνωστικά κριτήρια του Swansea (πίν. 4). Διαφορική διάγνωση απαιτείται από την ιογενή ή φαρμακευτική ηπατίτιδα και τη χοληδοχολιθίαση. Η διαφορική διάγνωση από το σύνδρομο HELLP μπορεί να είναι δύσκολη κλινικώς και εργαστηριακώς (πίν. 5). Η παρουσία

**Πίνακας 4.** Τα διαγνωστικά κριτήρια του Swansea. Έξι ή περισσότερα που δεν αιτιολογούνται με άλλο τρόπο. Από το<sup>8</sup> τροποποιημένο

- 
- Έμετοι
  - Κοιλιακό άλγος
  - Πολυδιψία/πολυουρία
  - Εγκεφαλοπάθεια
  - Χολερυθρίνη >14 μmol/L
  - Υπογλυκαιμία <4 mmol/L
  - Υπερουριχαιμία (>340 μmol/L)
  - Λευκοκυττάρωση (>11×10<sup>6</sup>/L)
  - Ασκίτης ή λάμπων ήπαρ στο ΗΧΟ
  - AST/ALT (>42 IU/L)
  - Αμμωνία (>47 μmol/L)
  - Νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη >150 μmol/L)
  - Διαταραχή πήκτικότητας (PT>14 s or APTT>34 s)
  - Μικροφουσαλιδώδης στεάτωση ιστολογικώς
-

**Πίνακας 5.** Διαφορική διάγνωση οξέως λιπώδους ήπατος της κύησης και συνδρόμου HELLP

	Οξύ λιπώδες	HELLP
Αιμοπετάλια	Χαμηλά ή ΚΦ	Χαμηλά
Ινωδογόνο	Χαμηλό	Αυξημένο ή ΚΦ
Χρόνος προθρομβίνης	Παρατεταμένος	ΚΦ
Χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης	Παρατεταμένος	ΚΦ
Γλυκόζη	Χαμηλή	ΚΦ
Ουρικό οξύ	Αυξημένο	Αυξημένο
Κρεατινίνη	Αυξημένη	Αυξημένη
Αμμωνία	Αυξημένη	Αυξημένη

ασκίτη ή υπέρτασης και ο ορολογικός έλεγχος βοηθούν στη διαφορική διάγνωση από τις ιογενείς ηπατίτιδες.<sup>105</sup>

Η μητρική και εμβρυική θνητότητα κυμαίνεται από 1–20%.<sup>106</sup> Στο Ηνωμένο Βασίλειο παρουσιάζονται 5 περιπτώσεις ανά 100.000 κύσεις, το 74% στις 36 εβδομάδες, με το 60% να υποβάλλονται σε πρόκληση τοκετού στις 24 ώρες μετά τη διάγνωση, με καισαρική τομή στο 74% των περιπτώσεων.<sup>107</sup>

Η άμεση έναρξη διαδικασίας τοκετού μετά την ταχεία σταθεροποίηση της εγκύου, αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης της νόσου. Χορηγούνται στεροειδή για ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου. Η νοσηλεία των γυναικών με οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης απαιτεί Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας σε οργανωμένο κέντρο με τη συμμετοχή πολλών ιατρικών ειδικοτήτων, αφού δύναται να απαιτηθούν, για ενίοτε ικανό χρονικό διάστημα, υποστήριξη της αναπνευστι-

κής λειτουργίας, αιμοκάθαρση ή/και πολλαπλές μεταγγίσεις με αίμα ή παράγωγά του. Ο κίνδυνος της επιλόχειας αιμορραγίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης (INR>1,5) και σημαντική θρομβοπενία (αιμοπετάλια<50000 κκχ), και των λοιμώξεων είναι αυξημένος. Συνίσταται προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών.

Λόγω του βραχέος χρόνου ημιζωής των παραγόντων πήξεως, η βελτίωση της παράτασης του χρόνου προθρομβίνης αποτελεί το πρώτο σημείο ανάκαμψης της ηπατικής λειτουργίας. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται και στα επίπεδα γλυκόζης ορού. Απουσία κλινικής-εργαστηριακής βελτίωσης και προϊούσα ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια (ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ρήξη ήπατος) μετά την παρέλευση 48 ωρών από τον τοκετό, θέτουν το ερώτημα της μεταμόσχευσης ήπατος.<sup>108</sup> Μετά τον τοκετό μπορεί να ακολουθήσει χολοστατική φάση διάρκειας μέχρι 4 εβδομάδων.

Η νόσος δε μεταπίπτει σε χρονιότητα. Τα νεογνά και οι σύζυγοι μητέρων με οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης πρέπει να ελέγχονται για ενζυμικές διαταραχές στην οξειδωση των λιπαρών οξέων (μεταλλαγές της LCHAD). Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υποτροπής (25%), σε επόμενες κύσεις.<sup>109</sup> Επιπλέον, οι γυναίκες αυτές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σε επόμενες κύσεις προεκλαμψίας, προωρότητας, ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης, αποκόλλησης-ανεπάρκειας πλακούντα και αιφνίδιου ενδομήτριου θανάτου του εμβρύου.

#### Αναφορές

- Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in pregnancy. *Histopathology* 1986,10: 555–570
- Ντουράκης ΣΠ. Στο: *Κλινική ηπατολογία*. Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 2005:341–348
- Shellock FG, Kanal E. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 1999, 10:477–484
- Hay JE, Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008, 47: 1067–1076
- Hepburn I. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci* 2008, 53:2334–2358
- Bacq Y, Zarka O, Brechot JF et al. Liver Function Tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996, 23:1030–1034
- Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I et al. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002, 51:876–880
- Joshi D, James A, Quaglia A et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010, 375:594–605
- Mackillop L, Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2010, 86:160–164
- Cappell MS. Hepatic disorders mildly to moderately affected by pregnancy: medical and obstetric management. *Med Clin North Am* 2008, 92:717–737
- Cappell MS. Hepatic disorders severely affected by pregnancy: medical and obstetric management. *Med Clin North Am* 2008, 92:739–760

12. Eapen CE, Ramakrishna B, Jose R et al. Liver failure during pregnancy. *Gut* 2008, 57:83 doi:10.1136/gut.2007.143305
13. Fairweather DV. Nausea and vomiting during pregnancy. *Obstet Gynecol Annu* 1978, 7:91–105
14. Kallen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987, 26:291–302
15. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract* 1993, 43:245–248
16. Goodwin TM, Hershman JM, Cole L. Increased concentration of the free beta-subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994, 73:770–772
17. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Are thyroid hormones or hCG responsible for hyperemesis gravidarum? A matched paired study in pregnant Chinese women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001, 80:519–524
18. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N et al. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005, 11:527–539
19. Taskin S, Taskin EA, Seval MM et al. Serum levels of adenosine deaminase and pregnancy-related hormones in hyperemesis gravidarum. *J Perinat Med* 2009, 37:32–35
20. Kaplan PB, Gucer F, Sayin NC et al. Maternal serum cytokine levels in women with hyperemesis gravidarum in the first trimester of pregnancy. *Fertil Steril* 2003, 79:498–502
21. Leylek OA, Toyaksi M, Erselcan T et al. Immunologic and biochemical factors in hyperemesis gravidarum with or without hyperthyroxinemia. *Gynecol Obstet Invest* 1999, 47:229–234
22. Minagawa M, Narita J, Tada T et al. Mechanisms underlying immunologic states during pregnancy: possible association of the sympathetic nervous system. *Cell Immunol* 1999, 196:1–13
23. Kuscu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgrad Med J* 2002, 78:76–79
24. Fell DB, Dodds L, Joseph KS et al. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006, 107:277–284
25. Colin JF, Mathurin P, Durand F et al. Hyperthyroidism: a possible factor of cholestasis associated with hyperemesis gravidarum of prolonged evolution. *Gastroenterol Clin Biol* 1994, 18:378–380
26. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167:648–652
27. Conchillo JM, Pijnenborg JM, Peeters P et al. Liver enzyme elevation induced by hyperemesis gravidarum: aetiology, diagnosis and treatment. *Neth J Med* 2002, 60:374–378
28. Yost NP, McIntire DD, Wians Jr FH et al. A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003, 102:1250–1254
29. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 170:890–895
30. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004, 40:467–474
31. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 175:957–960
32. Schneider G, Paus TC, Kullak-Ublick GA et al. Linkage between a new splicing site mutation in the MDR3 alias ABCB4 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 2007, 45:150–158
33. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997, 12:211–216
34. Meier Y, Pauli-Magnus C, Zanger UM et al. Interindividual variability of canalicular ATP-binding-cassette (ABC)-transporter expression in human liver. *Hepatology* 2006, 44:62–74
35. Jansen PLM, Groen AK. Mechanisms of bile secretion. Liver function tests and the objective evaluation of the patient with liver disease. In: Zakim D, Boyer TD, Boyer TD, Wright TL, Manns MP (eds). *Hepatology-A textbook of liver disease*. 5th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2006:67–85
36. Berk PD, Jansen PLM. Hepatic transporters, hepatic transport and its diseases. *Semin Liv Dis* 2000, 20:247–408
37. Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatobiliary transporters and drug induced cholestasis. *Hepatology* 2006, 44:778–787
38. Oude Elferink RPJ, Paulusma CC, Groen AK. Hepatocanalicular transport defects: Pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology* 2006, 130:908–925
39. Lee J, Boyer JL. Molecular alterations in hepatocyte transport mechanisms in acquired cholestatic liver disorders. *Semin Liv Dis* 2000, 20:373–384
40. Boyer JL. Advancing the biology of cholestatic liver disease. *Hepatology* 2001, 33:758–759
41. Eloranta ML, Hakli T, Hiltunen M et al. Association of single nucleotide polymorphisms of the bile salt export pump gene with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2003, 38:648–652
42. Dixon PH, van Mil SW, Chambers J et al. Contribution of variant alleles of ABCB11 to susceptibility to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2009, 58:537–544
43. Keitel V, Vogt C, Haussinger D et al. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2006, 131:624–629
44. Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 2007, 27:77–98
45. Floreani A, Carderi I, Paternoster D et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 23:1649–1653
46. Sookoian S, Castano G, Burgueno A et al. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2008, 48:125–132
47. Gerk PM, Vore M. Regulation of expression of the multidrug resistance-associated protein 2 (MRP-2) and its role in drug disposition. *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 302:407–415
48. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S et al. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999, 353:210–211

49. Lammert F, Marschall HU, Glantz A et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000, 33:1012–1021
50. Rodrigues CM, Marin JJ, Brites D. Bile acid patterns in meconium are influenced by cholestasis of pregnancy and not altered by ursodeoxycholic acid treatment. *Gut* 1999, 45:446–452
51. Sepulveda WH, Gonzalez C, Cruz MA et al. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991, 42:211–215
52. Germain AM, Kato S, Carvajal JA et al. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 189:577–582
53. Roger D, Vaillant L, Fignon A et al. Specific pruritic diseases of pregnancy. A prospective study of 3192 pregnant women. *Arch Dermatol* 1994, 130:734–739
54. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol* 2008, 14:5781–5788
55. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996, 335:569–576
56. Ropponen A, Sund R, Riikonen S et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006, 43:723–728
57. Marschall HU, Wagner M, Zollner G et al. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology* 2005, 129:476–485
58. Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001, 33:504–508
59. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006, 3:318–328
60. Serrano MA, Brites D, Larena MG et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol* 1998, 28:829–839
61. Davies MH, Da Silva RCMA, Jones SR et al. Fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy and the potential benefit of therapy with ursodeoxycholic acid. *Gut* 1995, 37:580–584
62. Glantz A, Reilly SJ, Benthin L et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology* 2008, 47:544–551
63. Zapata R, Sandoval L, Palma J et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Intern* 2005, 25:548–554
64. Schummann R, Hudcova J. Cholestasis of pregnancy, pruritus and 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004, 83:861–862
65. Glantz A, Marschall HU, Lammert F et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005, 42:1399–1405
66. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005, 129:894–901
67. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004, 111:17–21
68. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Obstet Gynaecol* 2003, 102:181–192
69. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005, 365:785–799
70. Thadhani R, Solomon CG. Pre-eclampsia-a glimpse into the future? *N Engl J Med* 2008, 359:858–860
71. Caniggia I, Winter J, Lye SJ et al. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta* 2000, 21(Suppl A):S25–S30
72. Masuyama H, Suwaki N, Nakatsukasa H et al. Circulating angiogenic factors in pre-eclampsia superimposed on chronic glomerulonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 194:551–556
73. Levine RJ, Lam C, Qian C. Soluble endoglin and other circulating angiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006, 355:992–1005
74. Levine RJ, Maynard SE, Qian C et al. Circulating angiogenic factors and the risk for preeclampsia. *N Engl J Med* 2004, 350:672–683
75. Salahuddin S, Lee Y, Vadnais M. Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 197:28.e1–28.e6
76. Robinson CJ, Johnson DJ. Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 197:174.e1–174.e6
77. Sullivan CA, Magann EF, Perry KG Jr et al. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 171:940–943
78. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982, 142:159–167
79. Martin Jr JN, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 195:914–934
80. Halliday J, Lokan J, Angus PW, Gow P. A case of fulminant hepatic failure in pregnancy. *Hepatology* 2010, 51:341–342
81. Devarbhavi H, Kremers WK, Dierkhsing R et al. Pregnancy-associated acute liver disease and acute viral hepatitis: differentiation, course and outcome. *J Hepatol* 2008, 49:930–935
82. Mihu D, Costin N, Mihu CM et al. HELLP syndrome – a multisystemic disorder. *J Gastrointest Liver Dis* 2007, 16:419–424
83. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993, 169:1000–1006

84. Magann EF, JN Martin Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999, 42:532–550
85. Sibai BM. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005, 105:402–410
86. Mihiu D, Costin N, Mihiu CM et al. HELLP syndrome: a multisystemic disorder. *J Gastrointest Liver Dis* 2007, 16: 419–424
87. Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 2007, 109:956–966
88. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A review. *BMC Pregn Childbirth* 2009, 9:1–15
89. Fonseca J, Mendez F, Catono C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005, 193: 1591–1598
90. Hupuczi P, Nagy B, Sziller I et al. Characteristic laboratory changes in pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Hypert Pregn* 2007, 26:389–401
91. Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG Jr et al. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 164:1500–1513
92. Sibai BM, Ramadan, MK, Chari RS et al. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172: 125–129
93. Zarrinpar A, Farmer DG, Ghobrial RM et al. Liver transplantation for HELLP syndrome. *Am Surg* 2007, 73:1013–1016
94. Shames BD, Fernandez LA, Sollinger HW et al. Liver transplantation for HELLP syndrome. *Liver Transpl* 2005, 11: 224–228
95. Reyes H, Sandoval L, Wainstein A et al. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut* 1994, 35:101–106
96. Castro, MA Fassett MJ, Reynolds TB et al. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 181: 389–395
97. Dani R, Mendes GS, Medeiros J de L et al. Study of the liver changes occurring in pre-eclampsia and their possible pathogenetic connection with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1996, 91:292–294
98. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE et al. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006, 107:115–120
99. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001, 25:1175–1182
100. Ibdah JA. Role of genetic screening in identifying susceptibility to acute fatty liver of pregnancy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005, 2:494–495
101. Uchida Y, Izai K, Orii T et al. Novel fatty acid beta-oxidation enzymes in rat liver mitochondria. II. Purification and properties of enoyl-coenzyme A (CoA) hydratase/3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase trifunctional protein. *J Biol Chem* 1992, 267:1034–1041
102. Ibdah JA. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2006, 12:7397–7404
103. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999, 340:1723–1731
104. Castro MA, Ouzounian JG, Colletti PM et al. Radiologic studies in acute fatty liver of pregnancy. A review of the literature and 19 new cases. *J Reprod Med* 1996, 41:839–843
105. Devarbhavi H, Kremers WK, Dierkhising R et al. Pregnancy - associated acute liver disease and acute viral hepatitis: differentiation, course and outcome. *J Hepatol* 2008, 49: 930–935
106. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS et al. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005, 192:1416–1419
107. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ et al. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut* 2008, 57:951–956
108. Ockner SA, Brunt EM, Cohn SM et al. Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1990, 11:59–64
109. Bacq Y, Assor P, Gendrot C et al. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Gastroenterol Clin Biol* 2007, 31:1135–1138

Υποβλήθηκε 13.02.2010

Εγκρίθηκε 17.03.2010

# ×i ñéi éáñêßí ùì á Óýã÷ñì í ç áí ôêì áòβδέός éáé ì äëëì í ôêêÝð ðñì ì ðòêêÝð

**Κ. Πλιορχοπούλου, Δ. Πεκτασίδης**

Ογκολογική Μονάδα, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΑ «Αττικόν», Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Το χοριοκαρκίνωμα αποτελεί δυνητικά *ιάσιμη νόσο που πρέπει να αντιμετωπίζεται από εξειδικευμένες ομάδες ιατρών. Η συνήθης κλινική εικόνα του είναι η μητρορραγία, το κοιλιακό άλγος και η ψηλαφητή μάζα, ενώ σε μικρό ποσοστό ασθενών τα ευρήματα σχετίζονται με την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η διάγνωσή του βασίζεται σε κλινικά δεδομένα και σε μετρήσεις της β-χοριακής γοναδοτροπίνης (b-HCG) ορού και ούρων, καθώς έχει φανεί ότι τα επίπεδά της είναι ενδεικτικά του φορτίου της νόσου, ενώ οι τιμές της επιτρέπουν την παρακολούθηση και την ανταπόκριση της νόσου στη θεραπεία. Τα δραστικότερα φάρμακα στο χοριοκαρκίνωμα είναι η ετοποσίδη, η υδροξυουρία, η 6-μερκαπτοπουρίνη, η μεθοτρεξάτη, η λευκοβορίνη, η ακτινομυκίνη-D, η βινκριστίνη και η κυκλοφωσφαμίδη. Τέλος, η αποτελεσματικότητα παραγόντων που αναστέλλουν μοριακές οδούς έχει φανεί σε πειραματικά μοντέλα και κυτταρικές σειρές, αλλά η χρησιμότητά τους στον άνθρωπο παραμένει να διερευνηθεί.*

**Λέξεις ευρετηρίου** Τροφοβλαστική νόσος, χοριοκαρκίνωμα, β-χοριακή γοναδοτροπίνη, χημειοθεραπεία, στοχεύουσα θεραπεία.

## 1. Εισαγωγή

Η τροφοβλαστική νόσος αποτελείται από όγκους της κύησης, προερχόμενους από τον πλακούντα, και περιλαμβάνει την πλήρη μύλη, τη μερική μύλη, τον τροφοβλαστικό όγκο πλακου-

*Αλληλογραφία:* Κ. Πλιορχοπούλου, Ρίμινι 1, 124 61 Χαϊδάρι, Αθήνα  
e-mail: kpliarch@otenet.gr

# Choriocarcinoma Current management and future perspectives

**K. Pliarchopoulou, D. Pectasides**

Oncology Unit, 2nd Propedeutic Clinic of Internal Medicine, "Attikon" General Hospital, Athens, Greece

**ABSTRACT** Choriocarcinoma is a potentially curable disease which should be managed by multidisciplinary medical teams. It usually presents with uterine bleeding, abdominal pain or a palpable mass but, in a minority of the patients, the clinical findings may be associated with metastatic disease. The diagnosis is based on clinical examination and β-chorionic gonadotrophin (b-HCG) levels, which are indicative of the tumor burden and the response to treatment and are useful in the follow-up of the disease. The treatment consists of chemotherapeutic agents, such as, methotrexate, leucovorin, actinomycinD, vincristine, cyclophosphamide, etoposide and 6-mercaptopurine. Lastly, the efficacy of targeted agents inhibiting molecular pathways has been demonstrated in cell lines and experimental models, but their role in clinical practice remains to be further explored.

**Key words** Trophoblastic disease, choriocarcinoma, β-chorionic gonadotrophin, chemotherapy, targeted therapy.

ντιακής θέσης και το χοριοκαρκίνωμα. Οι όγκοι αυτοί συνήθως αναπτύσσονται μετά από μια μύλη κύηση, αν και μπορεί να αναπτυχθούν μετά από οποιονδήποτε τύπο κύησης, τελειόμηνης, έκτοπης ή αποβολής. Χαρακτηριστικά παράγουν β-χοριονική γοναδοτροπίνη (β-HCG), ένα σημα-

*Corresponding author:* K. Pliarchopoulou, 1 Rimini street, GR-124 61 Haidari, Athens, Greece  
e-mail: kpliarch@otenet.gr

ντικό δείκτη για τη διάγνωση, τη θεραπεία και την παρακολούθησή τους. Αποτελούν δυνητικά ιάσιμους όγκους και η αντιμετώπισή τους γίνεται από ομάδα ιατρών σε εξειδικευμένα κέντρα.<sup>1,2</sup>

Η ανασκόπηση αυτή θα αναφερθεί στα χαρακτηριστικά, την κλινική εικόνα, διάγνωση και αντιμετώπιση του χοριοκαρκινώματος.

## 2. Επιδημιολογία

Η συχνότητα του χοριοκαρκινώματος είναι 1:50.000 κυήσεις στην Ευρώπη και Βόρεια Αμερική, ενώ η συχνότητά του στην Ασία, Αφρική και Νότια Αμερική είναι 35 περιπτώσεις ανά 50.000 κυήσεις.<sup>3</sup> Ο κίνδυνος εμφάνισής του μετά από μια πλήρη μύλη είναι περίπου 3% και είναι 1000 φορές μεγαλύτερος σε γυναίκες με προηγούμενη μύλη κύηση σε σχέση με αυτές που είχαν φυσιολογική τελειόμηνη κύηση.<sup>4</sup> Ιστορικό προηγούμενης μύλης κύησης αναφέρεται σε ποσοστό 29–83% των γυναικών με χοριοκαρκίνωμα, 11–42% των γυναικών έχει ιστορικό αποβολής ή έκτοπης κύησης και 5–34% έχουν φυσιολογική γέννα.<sup>5</sup> Το χρονικό διάστημα μεταξύ προηγηθείσας κύησης και χοριοκαρκινώματος ποικίλλει από εβδομάδες έως 15 και περισσότερα χρόνια. Εντούτοις, το μεγαλύτερο ποσοστό χοριοκαρκινωμάτων μετά από φυσιολογική κύηση εκδηλώνεται τους πρώτους 6 μήνες. Υποστηρίζεται επίσης ότι ο κίνδυνος της νόσου είναι μεγαλύτερος σε γυναίκες μεγαλύτερης αναπαραγωγικής ηλικίας, ιδιαίτερα άνω των 40 ετών.<sup>6</sup> Τέλος, φαίνεται ότι είναι μικρός αλλά υπαρκτός ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής μερικής μύλης σε χοριοκαρκίνωμα.

## 3. Παθολογική ανατομική

Το χοριοκαρκίνωμα περιλαμβάνει στοιχεία τόσο της κυτταροτροφοβλάστης, όσο και της συγκυτιοτροφοβλάστης και σχεδόν πάντα υπάρχει διήθηση του μυομητρίου. Το χοριοκαρκίνωμα χαρακτηρίζεται από την απουσία λαχνών και την παρουσία εκτεταμένων αιμορραγικών και νεκρωτικών περιοχών, στοιχεία που το διακρίνουν από τη διηθητική μύλη που είναι η διήθηση του μυομητρίου από πλήρη και μερική μύλη. Η διάγνωση του χοριοκαρκινώματος βασίζεται σε κλινικά δεδομένα καθώς και μετρήσεις των επιπέδων

b-HCG ορού και ούρων, και όχι τόσο σε βιοπτικό υλικό ξεσμάτων μήτρας.<sup>7</sup>

## 4. Κλινική εικόνα

Οι πιο συχνές εκδηλώσεις του χοριοκαρκινώματος είναι η μητρορραγία, το κοιλιακό άλγος και η ψηλαφητή μάζα, ενώ στο 1/3 των ασθενών τα ευρήματα σχετίζονται με την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων.<sup>8</sup> Οι πιο συχνές θέσεις μεταστάσεων είναι οι πνεύμονες, το ήπαρ και ο εγκέφαλος.<sup>9</sup> Οι πνευμονικές μεταστάσεις εκδηλώνονται με δύσπνοια και αιμόπτυση και οι εγκεφαλικές μεταστάσεις με εστιακά νευρολογικά σημεία, σπασμούς, σημεία αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης και αιμορραγία.<sup>10</sup> Επίσης, μεταστάσεις μπορεί να εμφανιστούν στους νεφρούς, το σπλήνα και το έντερο, ενώ αργά κατά την πορεία της νόσου εμφανίζονται δερματικές μεταστάσεις. Οι οστικές και λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι σπάνιες. Τέλος, σε υψηλά επίπεδα b-HCG παρουσιάζεται θυρεοτοξίκωση.<sup>8</sup>

## 5. Εργαστηριακή διερεύνηση

Η διερεύνηση της νόσου γίνεται με μετρήσεις της b-HCG που αποτελεί ευαίσθητο δείκτη καθώς και από μια σειρά απεικονιστικών εξετάσεων.

### 5.1. Χοριακή γοναδοτροπίνη

Η χοριακή γοναδοτροπίνη είναι ένα πολυπεπτιδίο 37 kD που παράγεται από τη φυσιολογική και νεοπλασματική συγκυτιοτροφοβλάστη και αποτελείται από δύο υπομονάδες, την α υπομονάδα (14,5 kD) και τη β υπομονάδα (22 kD). Αποβάλλεται στα ούρα και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 24–36 ώρες. Οι μέθοδοι προσδιορισμού της β υπομονάδας είναι πολύ ευαίσθητες και ανιχνεύουν επίπεδα ορού έως 1 IU/L.<sup>11</sup> Ωστόσο, δεν μπορούν να διακρίνουν τη φυσιολογική κύηση από την τροφοβλαστική νόσο, εκτός εάν τα επίπεδα της b-HCG είναι πολύ υψηλά και αποκλεισθεί το ενδεχόμενο δίδυμης κύησης. Επίσης, έχει φανεί ότι τα επίπεδα της b-HCG είναι ενδεικτικά του φορτίου της νόσου, ενώ οι τιμές της επιτρέπουν την παρακολούθηση και την ανταπόκριση της νόσου στη θεραπεία.<sup>12</sup> Όγκοι ωοθηκών που περιέχουν τροφοβλαστικά στοι-

χεία παράγουν επίσης χοριακή γοναδοτροπίνη σε επίπεδα παρόμοια της τροφοβλαστικής νόσου, καθώς και το 15% των επιθηλιακών όγκων των ωοθηκών, σε χαμηλά επίπεδα που σπάνια ξεπερνούν το επίπεδο των 100 IU/L, στην πλειονότητα των περιπτώσεων.<sup>13</sup>

Γενικά, η ανεύρεση b-HCG σε βιολογικά υγρά μετά από τοκετό, λαμβάνοντας φυσικά υπόψη το χρόνο ημίσειας ζωής της, αποτελεί ισχυρή ένδειξη παρουσίας τροφοβλαστικού όγκου. Επίσης, στις ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία είναι συχνή η άνοδος της τιμής της μετά την αρχική χορήγηση της χημειοθεραπείας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η τιμή της b-HCG προσδιορίζεται δύο φορές την εβδομάδα.

### 5.2. Ακτινογραφία θώρακα

Οι πνευμονικές μεταστάσεις στο χοριοκαρκίνωμα είναι πολλαπλές ή μονήρεις ή έχουν τον τύπο της κεγχροειδούς διασποράς. Οι πνευμονικές βλάβες μπορεί να παραμείνουν ακόμα και όταν τα επίπεδα της b-HCG είναι φυσιολογικά, και όταν αφαιρούνται χειρουργικά αποδεικνύεται ότι πρόκειται για νεκρωτικό ιστό.<sup>12</sup>

### 5.3. Υπερηχογράφημα κοιλίας

Το υπερηχογράφημα είναι χρήσιμο για τη διάκριση της μύλης από τη φυσιολογική κύηση και δίνει πληροφορίες για το μέγεθος της μήτρας, την επέκταση του όγκου και τις ενδοκοιλιακές δευτεροπαθείς εντοπίσεις. Επίσης, είναι χρήσιμο για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου και επιβάλλεται η επανάληψή του στο τέλος της θεραπείας.<sup>14</sup>

### 5.4. Αξονική τομογραφία

Η αξονική τομογραφία αναδεικνύει την ενδοπνευμονική νόσο, καθώς έχει μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα ανάδειξης πνευμονικών εντοπίσεων συγκριτικά με την ακτινογραφία θώρακος. Επίσης, αναδεικνύει τις εγκεφαλικές και ενδοκοιλιακές μεταστάσεις, κυρίως στο ήπαρ και την πύελο.<sup>10</sup>

## 6. Προγνωστικοί παράγοντες-ομάδες κινδύνου

Βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών της WHO οι ασθενείς με χοριοκαρκίνωμα διακρίνονται σε ομάδες υψηλού, μέσου και χαμηλού κινδύνου ανάλογα με την παρουσία προγνωστικών παραγόντων. Οι παράγοντες αυτοί καθώς και το σύστημα βαθμολογίας τους περιγράφονται στον πίνακα 1.<sup>15</sup> Ως ομάδα χαμηλού κινδύνου θεωρούνται οι ασθενείς με συνολική βαθμολογία <4, ως μέσου κινδύνου από 5–7 και >7 κατατάσσονται στην ομάδα υψηλού κινδύνου.

## 7. Θεραπεία

Στις ασθενείς χαμηλού κινδύνου η θεραπεία εκλογής αποτελείται από χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης με ανάνηψη λευκοβορίνης.<sup>16,17</sup> Η τοξικότητα της θεραπείας δεν είναι σημαντική, καθώς δεν παρατηρείται αλωπεκία, η μυελοτοξικότητα είναι ασυνήθιστη και η βλεννογονίτιδα του στόματος παρουσιάζεται σε μικρό ποσοστό. Επίσης, η ηπατική και νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχονται κάθε εβδομάδα. Η άνοδος των ηπατικών ενζύμων αποτελεί ένδειξη για αλλαγή θεραπείας.

**Πίνακας 1.** Προγνωστικοί παράγοντες και σύστημα βαθμολογίας<sup>15</sup>

Προγνωστικοί παράγοντες	0	1	2	4
Ηλικία	<39	>39		
Προηγούμενη κύηση	Μύλη	Αποβολή	Τελειόμηνη	
Διάστημα μεταξύ κύησης και ΧΜΘ	<4 μήνες	4–6 μήνες	7–12 μήνες	>12 μήνες
Τιμή b-HCG (IU/L)	<10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> –10 <sup>5</sup>	>10 <sup>5</sup>
Ομάδα αίματος (γυναίκα × άνδρα)		O × A	B	
Μέγεθος όγκου (cm)		3–5	>5	
Θέσεις μεταστάσεων		Σπλήνας-νεφροί	ΓΕΣ-ήπαρ	Εγκέφαλος
Αριθμός μεταστάσεων		1–4	4–8	>8
Χημειοθεραπεία			Μονοθεραπεία	Πολυ-ΧΜΘ

ΧΜΘ: Χημειοθεραπεία, ΓΕΣ: Γαστρεντερικό σύστημα

ας σε ακτινομυκίνη D. Έχει, επίσης, παρατηρηθεί ανθεκτικότητα στη μεθοτρεξάτη σε 20% των ασθενών.<sup>18</sup> Η θεραπεία συνεχίζεται 6–8 εβδομάδες μετά την επάνοδο της b-HCG σε φυσιολογικά επίπεδα, με ποσοστό πλήρους ύφεσης 100%.<sup>19</sup> Ο πίνακας 2 περιλαμβάνει το σχήμα για την ομάδα χαμηλού κινδύνου.

Στην ομάδα μέσου κινδύνου χρησιμοποιείται αλληλουχία σχημάτων που περιλαμβάνουν ετοποσιδη, υδροξουρία, 6-μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη, λευκοβορίνη, ακτινομυκίνη-D, βινκριστίνη και κυκλοφωσφαμίδη (πίν. 3). Τα διαστήματα μεταξύ των σχημάτων δε θα πρέπει να είναι μικρότερα από 7 ημέρες ή μεγαλύτερα από 10 ημέρες, και συνεχίζονται 8–10 εβδομάδες μετά την πτώση της b-HCG σε φυσιολογικά επίπεδα.

Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου χρειάζονται επιθετική χημειοθεραπεία που αποτελείται από συνδυασμούς φαρμάκων στις μεγαλύτερες δόσεις και στα μικρότερα χρονικά διαστήματα, καθώς η ανθεκτικότητα στα φάρμακα είναι σημαντική. Το

**Πίνακας 2.** Σχήμα θεραπείας για ασθενείς χαμηλού κινδύνου

Ημέρα 1: Μεθοτρεξάτη 50 mg
Ημέρα 2: Λευκοβορίνη 6 mg
Ημέρα 3: Μεθοτρεξάτη 50 mg
Ημέρα 4: Λευκοβορίνη 6 mg
Ημέρα 5: Μεθοτρεξάτη 50 mg
Ημέρα 6: Λευκοβορίνη 6 mg
Ημέρα 7: Μεθοτρεξάτη 50 mg
Ημέρα 8: Λευκοβορίνη 6 mg

Η θεραπεία γίνεται πάντα την ίδια ημέρα της εβδομάδας και μετά από ελεύθερο διάστημα 6 ημερών

**Πίνακας 3.** Σχήμα θεραπείας για ασθενείς μέσου κινδύνου

A. Ημέρα 1–3: Ετοποσιδη 100 mg/m <sup>2</sup>
B. Ημέρα 1: Υδροξουρία 500 mg ανά 12ωρο για δύο δόσεις
Ημέρα 2: Μεθοτρεξάτη 50 mg
Ημέρα 3: Λευκοβορίνη 6 mg, 6-μερκαπτοπουρίνη 75 mg
Ημέρα 4: Μεθοτρεξάτη 50 mg
Ημέρα 5: Λευκοβορίνη 6 mg, 6-μερκαπτοπουρίνη 75 mg
Ημέρα 6: Μεθοτρεξάτη 50 mg
Ημέρα 7: Λευκοβορίνη 6 mg, 6-μερκαπτοπουρίνη 75 mg
Ημέρα 8: Μεθοτρεξάτη 50 mg
Ημέρα 9: Λευκοβορίνη 6 mg, 6-μερκαπτοπουρίνη 75 mg
Γ. Ημέρα 1–5: Ακτινομυκίνη-D 0,5 mg
Δ. Ημέρα 1 και 3: Βινκριστίνη 1 mg/m <sup>2</sup>
Ημέρα 1 και 3: Κυκλοφωσφαμίδη 400 mg/m <sup>2</sup>

σχήμα CHAMOCA (υδροξουρία, μεθοτρεξάτη, βινκριστίνη, κυκλοφωσφαμίδη, ακτινομυκίνη-D) (πίν. 4) επιτύχανε 50% πλήρεις ύφεσεις, αλλά προκαλούσε σοβαρή μυελοκαταστολή, ναυτία, έμετο, βλεννογονίτιδα και αλωπεκία.<sup>9,12</sup> Στην προσπάθεια για την ελάττωση της τοξικότητας αναπτύχθηκε το σχήμα EMA/CO (πίν. 5) (ετοποσιδη, μεθοτρεξάτη, ακτινομυκίνη-D, βινκριστίνη και κυκλοφωσφαμίδη) με ποσοστό ανταποκρίσεων γύρω στο 70–75%. Η θεραπεία αυτή δίνεται κάθε εβδομάδα και δε διακόπτεται παρά μόνο όταν τα λευκά αιμοσφαίρια είναι <1.500/mm<sup>3</sup>, τα αιμοπετάλια είναι <50.000/mm<sup>3</sup> και έχει αναπτυχθεί βλεννογονίτιδα. Η θεραπεία συνεχίζεται για 12–16 εβδομάδες μετά την αποκατάσταση της τιμής της b-HCG σε φυσιολογικά επίπεδα.<sup>20–22</sup> Τέλος, οι Goldstein et al ανέπτυξαν το σχήμα MAC III (πίν. 6) (μεθοτρεξάτη, ακτινομυκίνη-D και κυκλοφωσφαμίδη) με 70% ποσοστό πλήρους ύφεσης και μικρή τοξικότητα.<sup>23</sup>

Όταν ο ρυθμός πτώσης της b-HCG δεν είναι ικανοποιητικός, πρέπει να γίνει αλλαγή της θεραπείας γιατί υπάρχει αντίσταση στα φάρμακα. Μετά την αποτυχία του EMA/CO ή του MAC III μπορεί να χορηγηθεί EP (ετοποσιδη,

**Πίνακας 4.** Σχήμα CHAMOCA

Ημέρα 1: Υδροξουρία 1 g (4 φορές ημερησίως)
Ημέρα 2: Βινκριστίνη 1 mg/m <sup>2</sup> , μεθοτρεξάτη 100 mg/m <sup>2</sup> και 200 mg/m <sup>2</sup> σε 12ωρη έγχυση
Ημέρα 3: Λευκοβορίνη 15 mg
Ημέρα 4: Λευκοβορίνη 15 mg, κυκλοφωσφαμίδη 600 mg/m <sup>2</sup> , ακτινομυκίνη D 0,5 mg
Ημέρα 5: Λευκοβορίνη 15 mg, ακτινομυκίνη D 0,5 mg
Ημέρα 6: Ακτινομυκίνη D 0,5 mg
Ημέρα 9: Αδριαμυκίνη 30 mg/m <sup>2</sup> , κυκλοφωσφαμίδη 400 mg/m <sup>2</sup>

**Πίνακας 5.** Σχήμα EMA/CO

Ημέρα 1: Ετοποσιδη 100 mg/m <sup>2</sup>
Ακτινομυκίνη D 0,5 mg
Μεθοτρεξάτη 100 mg/m <sup>2</sup> σε έγχυση 12 ωρών
Μεθοτρεξάτη 200 mg/m <sup>2</sup> σε έγχυση 12 ωρών
Ημέρα 2: Ετοποσιδη 100 mg/m <sup>2</sup>
Ακτινομυκίνη D 0,5 mg
Λευκοβορίνη 15 mg για 4 δόσεις κάθε 12 ώρες, 24 ώρες μετά την έναρξη της μεθοτρεξάτης
Ημέρα 8: Βινκριστίνη 1 mg/m <sup>2</sup>
Κυκλοφωσφαμίδη 600 mg/m <sup>2</sup>

**Πίνακας 6.** Σχήμα MAC III

Ημέρα 1:	Μεθοτρεξάτη 1 mg/kg Ακτινομυκίνη D: 12 ng/kg Κυκλοφωσφαμίδη 3 mg/kg
Ημέρα 2:	Λευκοβορίνη 0,1 mg/kg Ακτινομυκίνη D: 12 ng/kg Κυκλοφωσφαμίδη 3 mg/kg
Ημέρα 3:	Μεθοτρεξάτη 1 mg/kg Ακτινομυκίνη D: 12 ng/kg Κυκλοφωσφαμίδη 3 mg/kg
Ημέρα 4:	Λευκοβορίνη 0,1 mg/kg Ακτινομυκίνη D: 12 ng/kg Κυκλοφωσφαμίδη 3 mg/kg
Ημέρα 5:	Μεθοτρεξάτη 1 mg/kg Ακτινομυκίνη D: 12 ng/kg Κυκλοφωσφαμίδη 3mg/kg
Ημέρα 6:	Λευκοβορίνη 0,1 mg/kg
Ημέρα 7:	Μεθοτρεξάτη 1 mg/kg
Ημέρα 8:	Λευκοβορίνη 0,1 mg/kg

σισπλατίνη) με ανταποκρίσεις 80%,<sup>20</sup> το BVC (σισπλατίνη, βινμπλαστίνη και μπλεομυκίνη)<sup>24</sup> ή το PEC (σισπλατίνη, ετοποσίδη και κυκλοφωσφαμίδη). Η χορήγηση μεγαθεραπείας με αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων δεν είναι καθιερωμένη θεραπεία, αν και έχουν αναφερθεί ανταποκρίσεις, συνήθως βραχείας διάρκειας.<sup>11</sup> Τέλος, το σχήμα CHAMOCA μπορεί να δώσει ανταποκρίσεις μετά από αποτυχία του EMA/CO.

## 8. Στοχεύουσα θεραπεία

Οι στοχεύουσες μοριακές θεραπείες έχουν σκοπό την αντιμετώπιση της ανθεκτικής νόσου στη χημειοθεραπεία, αναστέλλοντας μοριακές οδούς που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Στο χοριοκαρκίνωμα, η αποτελεσματικότητα παραγόντων που αναστέλλουν μοριακές οδούς έχει φανεί σε πειραματικά μοντέλα και κυτταρικές σειρές, αλλά η χρησιμότητά τους στον άνθρωπο παραμένει να διερευνηθεί.

Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας που υπερεκφράζεται σε επιθηλιακούς όγκους καθώς και στο χοριοκαρκίνωμα. Το μονοκλωνικό

αντίσωμα cetuximab αναστέλλει, μέσω της σύνδεσής του, τον υποδοχέα και σε συνδυασμό με άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες πιθανά να συμβάλει στην αντιμετώπιση του χοριοκαρκινώματος. Άλλοι αντι-EGFR παράγοντες είναι επίσης οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης, gefitinib και erlotinib.<sup>25</sup>

Το c-myc είναι ένα πρωτο-ογκογονίδιο, του οποίου η απενεργοποίηση στο χοριοκαρκίνωμα συνοδεύεται από αναστολή του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων και την υποχώρηση του όγκου.<sup>26</sup>

Ο παράγοντας m-TOR (mammalian target of rapamycin) αποτελεί βασικό παράγοντα της οδού που προάγει την ογκογένεση, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διήθηση και τη μετάσταση. Αναστολείς m-TOR, όπως everolimus, temsirolimus και zotarolimus έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στο χοριοκαρκίνωμα.<sup>27</sup>

Τέλος, η αναστολή των μεταλλοπρωτεϊνών εμποδίζει την ανάπτυξη του χοριοκαρκινώματος. Το marimastat είναι αναστολέας των μεταλλοπρωτεϊνών και σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, όπως πακλιταξέλη και καρμποπλατίνη, περιορίζει τη διηθητική και μεταστατική ικανότητα του όγκου.<sup>28</sup>

## 9. Χειρουργική εξαίρεση ανθεκτικής νόσου

Η χειρουργική αφαίρεση μεταστάσεων σε ανθεκτική νόσο έχει σε αρκετές περιπτώσεις οδηγήσει σε πλήρη ύφεση. Η μήτρα αποτελεί την πιο συχνή θέση υπολειμματικής νόσου και πολλές φορές η υστερεκτομή έχει ως αποτέλεσμα την πτώση της b-HCG σε φυσιολογικά επίπεδα. Οι πνεύμονες αποτελούν την πιο ευνοϊκή θέση για την αφαίρεση υπολειμματικής νόσου.<sup>9</sup> Ορισμένες φορές, παρατηρείται εμφάνιση πολλαπλών μεταστάσεων μερικές εβδομάδες μετά την αφαίρεση της υπολειμματικής νόσου και η διασπορά φαίνεται ότι γίνεται κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Γι' αυτό σε ορισμένα κέντρα συνηθίζεται η χορήγηση ενδοφλέβιας μεθοτρεξάτης κατά τη χειρουργική επέμβαση με σκοπό τη μείωση του κινδύνου διασποράς.<sup>16</sup>

## 10. Παρακολούθηση

Ο ρόλος του προσδιορισμού των επιπέδων της b-HCG είναι πολύ σημαντικός για την παρακολούθηση των ασθενών αφού ολοκληρωθεί η θεραπεία. Στους πρώτους 6 μήνες ο προσδιορισμός της b-HCG γίνεται κάθε 2 εβδομάδες, κάθε μήνα στα 2 πρώτα χρόνια, κάθε 3 μήνες στα επόμενα 2 χρόνια και στη συνέχεια κάθε 6 μήνες διά βίου, καθώς έχουν περιγραφεί υποτροπές και μετά πάροδο πολλών ετών.<sup>5,29</sup>

## 11. Μελλοντική κύηση

Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για χοριοκαρκίνωμα συμβουλεύονται να αποφύγουν νέα κύηση τον πρώτο χρόνο μετά το τέλος της χημειοθεραπείας με σκοπό την

αποφυγή σύγχυσης μεταξύ νέας κύησης και υποτροπής.

Η πλειοψηφία των ασθενών διατηρούν τη γονιμότητά τους, ενώ τα κυτταροστατικά δε φαίνεται να επιδρούν αρνητικά στις μελλοντικές κύσεις και την υγεία των παιδιών.<sup>30,31</sup>

## 12. Δεύτερο πρωτοπαθές νεόπλασμα

Ερευνητές έχουν αναφέρει αυξημένο κίνδυνο λευχαιμίας, καρκίνου του παχέος εντέρου, μαστού και μελανώματος σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία για χοριοκαρκίνωμα, ο οποίος φαίνεται ότι οφείλεται στην ετοπσίδη. Ο αυξημένος κίνδυνος για τους συμπαγείς όγκους γίνεται εμφανής μετά από 5 έως 25 χρόνια.<sup>32,33</sup>

### Αναφορές

1. Bagshawe KD. Risks and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer* 1976, 38:1373–85
2. Jones WB. Gestational trophoblastic disease: what we have learned in the past decade. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162:1286–1295
3. Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1994, 39:155–162
4. Bagshawe K, Wilson H, Dublon P. Follow-up after hydatidiform mole. Studies using radioimmunoassay for urinary chorionic gonadotrophin. *J Obstet Gynecol* 1973, 80:461
5. Creasman WT. Revision in classification by international Federation of Gynecology and Obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167:857
6. Silverberg SG. Tumors in the Uterine Corpus and Gestational Trophoblastic Disease. In: *Atlas of tumor pathology*. Washington DC, 1991:219–282
7. Bergowitz R, Goldstein D. Pathogenesis of gestational trophoblastic neoplasms. In: *Pathobiology*. Annual, Raven Press, New York 1981, 11:391
8. McGrath I, Golding P, Bagshawe K. Medical presentation of choriocarcinoma. *Semin Oncol* 1982, 9:1982
9. Begent R, Bagshawe K. The management of high risk choriocarcinoma. *Semin Oncol* 1982, 9:198
10. Athanassiou A, Begent R, Newlands E et al. Central nervous system metastases of choriocarcinoma. *Cancer* 1983, 52:1728
11. Fisher PM, Hancock BW. Gestational trophoblastic diseases and their treatment. *Cancer Treat Rev* 1997, 3: 1–16
12. Begent R. *Treatment of advanced trophoblastic disease*. In: *Gynecologic Clinic*, Griffiths C, Boston 1983:155
13. Vaitukaitis J. Human chorionic gonadotrophin-a hormone secreted for many reasons. *N Engl J Med* 1979, 301:324
14. Munyer TP, Callen PW, Filly RA et al. Further observations on the sonographic spectrum of gestational trophoblastic diseases. *J Clin Ultrasound* 1981, 9:349–358
15. Rustin GJS. Trophoblastic diseases. In: Shaw RW, Soutter WP, Stanton SL (eds) *Gynaecology*. 2nd ed. Churchill Livingstone, United Kingdom, 1997:605–614
16. Rustin G, Bagshawe KD. Gestational trophoblastic tumors. In: *Critical reviews in oncology*, CRC Press inc, USA, 1984
17. Ratnam S, Teoh E, Dawood M. Methotrexate for prophylaxis of choriocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1968, 111:1021
18. Bagshawe K, Dent J, Newlands ES et al. The role of low-dose methotrexate and folinic acid in gestational trophoblastic tumors. *Br J Obstet Gynecol* 1989, 96:795–802
19. Bergowitz R, Goldstein D, Bernstein M. Management of non metastatic trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 1981, 26:219
20. Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RHJ et al. Results with the EMA/CO regimen in high risk gestational trophoblastic tumors. *Br J Obstet Gynecol* 1991, 98:550–557
21. Schink JC, Singh DK, Rademaker AW et al. Etoposide, methotrexate, actinomycin-D, cyclophosphamide and vincristine for the treatment of metastatic high-risk gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1992, 80:817–820
22. Soper JT, Evans AC, Clark-Pearson DL et al. Alternating weekly chemotherapy with etoposide, methotrexate, dactinomycin/cyclophosphamide, vincristine for high-risk gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1984, 64:1829–1832
23. Goldstein D, Bergowitz R, Bernstein M. *Modified triple chemotherapy in the management of high risk metastatic gestational trophoblastic tumors*. Second world congress on trophoblastic neoplasms, Singapore, 1984
24. Arab M, Droz J, Theodore C et al. Cisplatin, vincristine and bleomycin combination in the treatment of resistant high risk

- gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1994, 64: 1829–1832
25. Milano G, Spano JP, Leyland-Jones B. EGFR-targeting drugs in combination with cytotoxic agents: from bench to bedside, a contrasted reality. *Br J Cancer* 2008, 99:1–5
26. Larsen CJ. The inhibition of the *c-myc* gene: a step toward an almost universal therapy of cancer? *Bull Cancer* 2008, 95:797–798
27. Smolewski P. Recent developments in targeting the mammalian target of rapamycin kinase pathway. *Anticancer Drugs* 2006, 17:487–494
28. Tu G, Xu W, Huang H et al. Progress in the development of matrix metalloproteinase inhibitors. *Curr Med Chem* 2008, 15:1388–1395
29. Bergowitz RS, Bernstein MR, Laborde O et al. Subsequent pregnancy experience in patients with gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1994, 39:228–232
30. Rustin G, Booth M, Dent J et al. Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumors. *BMJ* 1984, 288:103–106
31. Pectasides D, Rustin GJS, Newlands ES et al. Fertility after chemotherapy for ovarian germ cell tumors. *Br Obstet Gynecol* 1987, 94:477–479
32. Rustin GJS, Newlands ES, Lutz JM et al. Combination of non-single agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *J Clin Oncol* 1996, 14:2769–2773
33. Rustin GJS, Rustin F, Dent J et al. No increase in second tumors after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumors. *N Engl J Med* 1983, 308:473–476

Υποβλήθηκε 17.01.2010

Εγκρίθηκε 11.03.2010

---

Ἰόοι ἢ ἐπ' αἰῶνι  
 ὄσοι ÷ ἀεὶ ὁ ἄνθρωπος  
 οἱ ὅ ἐοῦναι ἀεὶ ὅσοι  
 Ἄδῦ ὄσοι ἀνθρώπου  
 ἰ ὄσοι ὄσοι ἀνθρώπου  
 οἱ ὅ 21ῆ ὅ ἀεὶ ἄ

**Γ.Χ. Σακοράφας, Εἰρ. Παππά**

4η Χειρουργική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο  
 Αθηνών, ΠΓΝΑ «Αττικόν», Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Οι νόσοι του θυρεοειδούς (κυρίως η βρογχοκήλη) είναι γνωστές εδώ και 3500 έτη. Φυσικά, οι γνώσεις σχετικά με τη φυσιολογία των νόσων ήταν περιορισμένες εκείνη την εποχή. Η ιδέα της χειρουργικής του θυρεοειδούς γεννήθηκε στην αρχαιότητα αλλά περιορίστηκε σε σπάνιες απόπειρες αφαίρεσης τμημάτων από διογκωμένους θυρεοειδείς αδένες, σε περιπτώσεις επικείμενου θανάτου από ασφυξία ή σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις διαπύησης του αδένα. Όπως και σε άλλους τομείς της χειρουργικής, έτσι και η χειρουργική του θυρεοειδούς περιορίστηκε από πολλά προβλήματα, όπως έλλειψη αναισθησίας, αντισηψίας και κατάλληλων οργάνων, όπως οι αγγειολαβίδες (πολλοί θάνατοι μετά από επεμβάσεις θυρεοειδούς οφείλονταν σε μετεγχειρητική αιμορραγία ή λοίμωξη). Μεγάλη πρόοδος στη χειρουργική του θυρεοειδούς σημειώθηκε στην Ευρώπη κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού του 19ου αιώνα. Κατά το πρώτο μισό του 20ού αιώνα, η πρόοδος επιταχύνθηκε, με τη συμβολή πρωτοπόρων Ευρωπαίων και Αμερικανών χειρουργών. Η σύγχρονη αντίληψη στη χειρουργική του θυρεοειδούς καθιερώθηκε το τελευταίο τέταρτο του 20ού αιώνα, όπου νέες απεικονιστικές μέθοδοι και τεχνολογικές εξελίξεις (συμπεριλαμβανομένων και των εξελίξεων στη μοριακή βιολογία), οδήγησαν τη χειρουργική του θυρεοειδούς στη νέα χιλιετία.

**Λέξεις ευρετηρίου** Θυρεοειδής, καρκίνος, χειρουργική, αντισηψία, αιμορραγία, μόλυνση.

Αλληλογραφία: Γ.Χ. Σακοράφας, Αρκαδίας 19–21, 115 26  
 Αθήνα  
 e-mail: georgesakorafas@yahoo.com

Historical evolution  
 of thyroid surgery  
 From antiquity  
 to the beginning  
 of 21st century

**G.H. Sakorafas, I. Pappa**

4th Department of Surgery, Medical School, Athens  
 University, "Attikon" General Hospital of Athens, Athens,  
 Greece

**ABSTRACT** Thyroid diseases (mainly goiter) were known for more than 3500 years. Knowledge about the exact nature of these diseases was of course limited at that time. Thyroid surgery was conceived by the ancients but was limited to rare attempts to remove part of enlarged thyroid glands in cases of impending death from suffocation or in very rare cases of suppurating thyroids. Like other fields of surgery, thyroid surgery was limited due to many problems, like the lack of anesthesia, antiseptics, appropriate instruments and mainly artery forceps (many deaths following thyroid surgery were due to severe postoperative hemorrhage or infection). Much of the progress in thyroid surgery occurred in Europe during the second half of the 19th century. During the first half of the 20th century, the evolution of thyroid surgery accelerated significantly due to the contribution of pioneer European and American surgeons. Current status of thyroid surgery was formulated during the last quarter of the 20th century, when modern imaging methods and technological advances (including progress in applied molecular biology) have brought thyroid surgery into the new millennium.

**Keywords** Thyroid, cancer, surgery, antiseptics, hemorrhage, infection.

Corresponding author: G.H. Sakorafas, 19–21 Arkadias  
 street, GR-115 26 Athens, Greece  
 e-mail: georgesakorafas@yahoo.com

«Μόνο αυτός που γνωρίζει την τέχνη και την επιστήμη του παρελθόντος μπορεί να προσφέρει στη μελλοντική τους πρόοδο»

Theodore Billroth

«Η κύρια κληρονομιά που μπορεί να αφήσει πίσω του ένας χειρουργός είναι το χάρισμα της προσωπικότητάς του... ώστε να εμπνεύσει τους επόμενους με μία απόλυτη βεβαιότητα για το καθήκον τους και με σίγουρη και ακλόνητη πρόθεση τόσο να ψάξουν τα βαθύτερα μυστικά της επιστήμης, αλλά και να εφαρμόσουν τη γνώση που απόκτησαν για υψηλούς σκοπούς, για σπουδαία ιδανικά και με γενναιόδωρη καρδιά, για το καλό της ανθρωπότητας, αυτό είναι η μεγαλύτερη κληρονομιά»

Sir Berkeley Moynihan

## 1. Εισαγωγή

Η χειρουργική αντιμετώπιση των παθήσεων του θυρεοειδούς εξελίχθηκε αργά μέσα στα χρόνια. Παρόλο που οι θυρεοειδοπάθειες ήταν γνωστές από την αρχαιότητα, η χειρουργική του θυρεοειδούς (όπως και όλες οι άλλες χειρουργικές επιμέρους ειδικότητες/εξειδικεύσεις), περιορίστηκε από πολλά προβλήματα. Μεγάλη πρόοδος στη χειρουργική του θυρεοειδούς σημειώθηκε κατά το δεύτερο μισό του 19ου αιώνα. Κατά το πρώτο μισό του 20ού αιώνα, οι εξελίξεις στη χειρουργική του θυρεοειδούς ήταν εντυπωσιακές, κυρίως λόγω της συνεισφοράς πρωτοπόρων Ευρωπαίων και Αμερικανών χειρουργών. Η εισαγωγή και χρήση νέων απεικονιστικών μεθόδων, της προεγχειρητικής κυτταρολογικής εξέτασης μετά από αναρρόφηση με λεπτή βελόνη, η καθιέρωση νέων χειρουργικών τεχνικών (όπως ο λεμφαδενικός καθαρισμός στη χειρουργική του καρκίνου του θυρεοειδούς), αλλά και η κατανόηση των μοριακών μηχανισμών των παθήσεων του θυρεοειδούς (συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του θυρεοειδούς) χαρακτήρισαν την εξέλιξη της χειρουργικής του θυρεοειδούς τις τελευταίες δεκαετίες.<sup>1</sup>

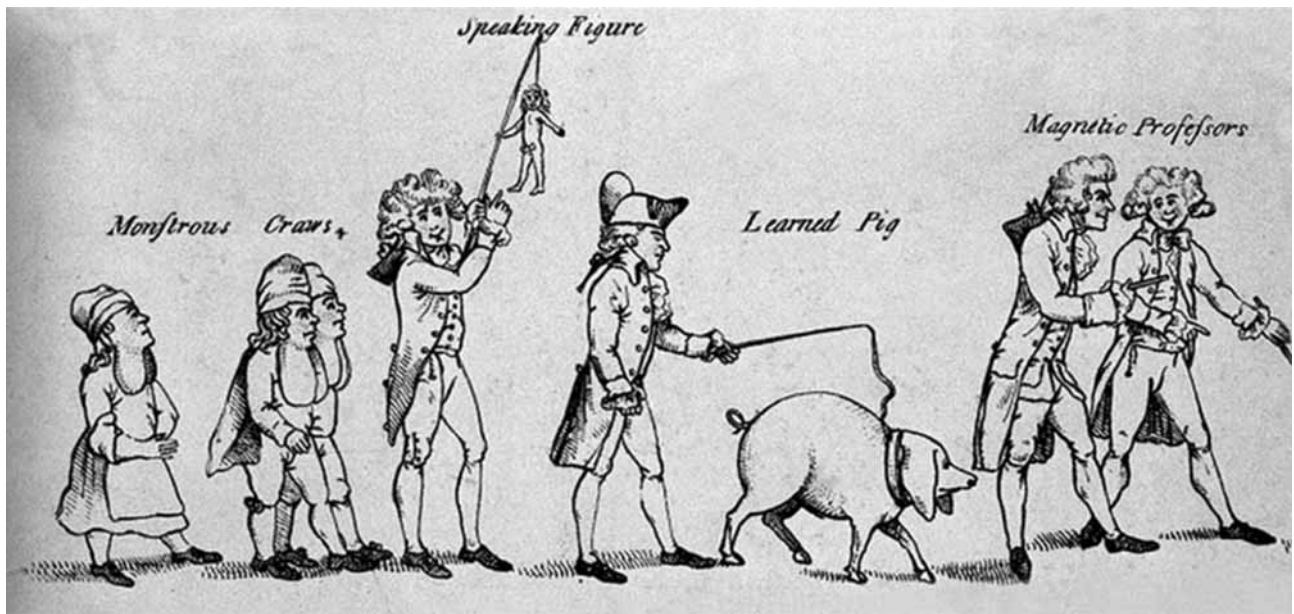
Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει την ιστορική εξέλιξη της χειρουργικής του θυρεοειδούς μέχρι τις αρχές του 21ου

αιώνα. Ο αναγνώστης θα αντιληφθεί τις μεγάλες δυσκολίες και τους περιορισμούς που αντιμετώπισαν οι χειρουργοί των παλαιότερων εποχών. Θα τονιστεί, επίσης, η σημαντική προσφορά των μεγάλων χειρουργών του 19ου και 20ού αιώνα.

## 2. Από την αρχαιότητα στο 19ο αιώνα

Υπάρχουν ιστορικές αναφορές για παθήσεις του θυρεοειδούς εδώ και 3500 έτη. Οι Κινέζοι κατέγραψαν βρογχοκήλες (η συνηθέστερη πάθηση του θυρεοειδούς, που εμφανίζεται ως τραχηλική μάζα) από το 2700 π.Χ. Πολλοί θεωρούσαν ότι αυτή η μάζα ήταν ελκυστική για τις γυναίκες, αλλά συνηθέστερα, οι βρογχοκήλες θεωρούνταν ως κάτι το περίεργο, γελοίο και αλλόκοτο, όπως φαίνεται και από την καλλιτεχνική αναπαράσταση πριν από αρκετούς αιώνες (εικ. 1). Παρόλ' αυτά, οι γνώσεις σχετικά με τις παθήσεις του θυρεοειδούς ήταν περιορισμένες εκείνη την εποχή. Κινεζικά γραπτά προτείνουν τη χρήση θαλάσσιων φυκιών και σπόγγων, σημαντική πηγή ιωδίου, στη θεραπεία των «διογκώσεων του θυρεοειδούς».<sup>2</sup> Η συσχέτιση βρογχοκήλης και οφθαλμοπάθειας (παρόλο που αποδίδεται στους Graves & Breslow) περιγράφηκε για πρώτη φορά μεταξύ 1000 και 1100 μ.Χ. από δύο Πέρσες ιατρούς και φιλόσοφους, τους Avicenna και Aj-Jurjani.<sup>3</sup> Οι Ρωμαίοι επίσης χρησιμοποιούσαν φυσικές πηγές ιωδίου για τη θεραπεία των παθήσεων του θυρεοειδούς που χαρακτηρίζονταν από διόγκωση και επιπλέον κατέγραψαν περιστασιακές επεμβάσεις για τη θεραπεία τους.

Παρά τη σχετική συχνότητα των νόσων του θυρεοειδούς, ο αδένας πήρε το όνομά του για πρώτη φορά το 16ο αιώνα, όταν ο Bartholomaeus Eustachius από τη Ρώμη χαρακτήρισε τον αδένα ως "glandulam thyroideam" και τον περιέγραψε ως «αδένα με δύο λοβούς που συνδέονται μεταξύ τους με ισθμό».<sup>4</sup> Ο όρος «θυρεοειδής αδένας» (προηγούμενως γνωστός ως "laryngeal gland") αποδίδεται στον Warton (στο έργο του "Adenographia") (1646). Ο Warton έδωσε αυτό το όνομα είτε γιατί ο ίδιος ο αδένας είχε το σχήμα θυρεού (ασπίδας) ή από το σχήμα του ομώ-νυμου χόνδρου. Η ακριβής ανατομική περιγραφή του αδένου (με καταγραφή της δίομβης και λοβια-



Εικόνα 1. Παρατηρείστε τις βρογχοκήλες που απεικονίζονται στο σκίτσο του 1780

κής φύσης του) έγινε από τον Leonardo da Vinci (πρωτοπόρο στη σύγχρονη ανατομική σκίτσο-γραφία) το 1500 περίπου και από τον Andreas Vesalius το 1543.<sup>5</sup> Όμως ο Leonardo da Vinci, παρά τα ανατομικώς σωστά σκίτσα του, θεώρησε εσφαλμένα ότι ο ρόλος του θυρεοειδή είναι απλώς «να γεμίζει τον τράχηλο»(!). Ο Frederich Ruysch από το Leyden, πρότεινε ότι ο αδένας απελευθερώνει υγρά μέσα στις φλέβες. Στο τέλος του 18ου αιώνα, και συγκεκριμένα το 1786, ο Caleb Hillier Parry από το Bath, παρατήρησε εξόφθαλμο σε βρογχοκήλη, προτού ο Graves παρουσιάσει το φαινόμενο το 1835, και περιέγραψε το θυρεοειδή ως «αγγειακή αποθήκη που αποτρέπει τη διόγκωση του εγκεφάλου».<sup>6</sup>

Έχει ενδιαφέρον ότι –ενώ η ιδέα της χειρουργικής αντιμετώπισης της βρογχοκήλης γεννήθηκε στην αρχαιότητα– σπάνια έγιναν απόπειρες αφαίρεσης διογκωμένων θυρεοειδών αδένων τους προηγούμενους αιώνες, και αυτό κυρίως σε περιπτώσεις επικείμενου θανάτου από ασφυξία (λόγω της μεγάλης διόγκωσης του αδένου, που προκαλούσε πιεστικά φαινόμενα στην τραχεία), αλλά και σε περιπτώσεις διαπύησης του αδένου. Προφανώς, εκείνη την περίοδο, η χειρουργική του θυρεοειδούς γινόταν χωρίς σαφή κατανόη-

ση της φυσιολογίας του αδένου. Αναφορές από αυτές τις «επεμβάσεις» έχουμε από τον Roger Frugardi το 1170. Οι αρχικές αυτές «επεμβάσεις» έγιναν στο Salerno το 12ο και 13ο αιώνα, χρησιμοποιώντας χοντρά ράμματα, καυτά σίδηρα και καυστικές σκόνες, συχνά με θανατηφόρα αποτελέσματα.<sup>5</sup> Αυτές οι προσπάθειες αποτελούσαν τρομακτικές εμπειρίες, τόσο για τον ασθενή (κυρίως) όσο και για τον ιατρό, σπανίως είχαν επιτυχία και παρουσίαζαν μεγάλη και μη αποδεκτή θνητότητα καθώς και σημαντική νοσηρότητα λόγω μαζικής αιμορραγίας, ασφυξίας, λοίμωξης, γάγγραινας και εμβολισμού αέρα.<sup>7</sup> Στις παραπάνω επεμβάσεις, ο χειρουργός χρησιμοποιούσε ουσιαστικά τα χέρια του (δάχτυλα-νύχια) για τη διάνοιξη και την αφαίρεση των ιστών. Τα μη αποδεκτά αποτελέσματα των επεμβάσεων οδήγησαν το 1646 στη φυλάκιση ενός χειρουργού και στην ολική απαγόρευση των επεμβάσεων αυτών από τη Γαλλική Ακαδημία Ιατρικής το 1850.<sup>4</sup> Είναι πολύ πιθανό ότι η πρώτη επιτυχημένη μερική θυρεοειδεκτομή πραγματοποιήθηκε το 1791 από το διάσημο Γάλλο χειρουργό Pierre Joseph Desault.<sup>8</sup> Τελικά, οι τεχνικές εξελίξεις, που βοήθησαν στη βελτίωση της χειρουργικής πρακτικής, άργησαν ως τα μισά το 19ο αιώνα (βλ. παρακάτω).

### 3. 19ος αιώνας

Κατά τις πρώτες δεκαετίες του 19ου αιώνα, η χειρουργική του θυρεοειδούς παρέμεινε πρωτόγονη. Βασική ένδειξη για τις «επεμβάσεις» θυρεοειδούς την εποχή εκείνη ήταν η βρογχοκήλη. Αρχικά επιχειρήθηκε εκρίζωση (εκπυρήνιση) της μάζας του θυρεοειδούς, οι τεχνικές όμως αυτές εγκαταλείφθηκαν ως αναποτελεσματικές και επικίνδυνες. Οι προσπάθειες να μειωθεί η ανάπτυξη του αδένα μετά από απολίνωση της άνω θυρεοειδικής αρτηρίας πραγματοποιήθηκαν από τον William Blizard το 1811. Παρόλο που ήταν σχετικά εύκολη πρακτική εξαιτίας της απλής σχετικά προσπέλασης, σύντομα εγκαταλείφθηκε λόγω του μικρού οφέλους που εμφάνιζε μακροπρόθεσμα.

Η ανάπτυξη που οδήγησε στη σύγχρονη εποχή για τη χειρουργική του θυρεοειδούς ξεκίνησε μόλις 1,5 αιώνα πριν (περίπου από το μισό του 19ου αιώνα) και ήταν αποτέλεσμα των σημαντικών τεχνικών εξελίξεων, αλλά και των πρωτοβουλιών πρωτοπόρων χειρουργών της εποχής εκείνης (βλ. παρακάτω). Ως το 1849, οι επεμβάσεις αφορούσαν στις πιο σοβαρές περιπτώσεις βρογχοκήλης και συνοδεύονταν από πολύ υψηλή θνητότητα (40% ή και περισσότερο).<sup>9</sup>

#### 3.1. Σημαντικές εξελίξεις στο 19ο αιώνα

Από τα μέσα του 19ου αιώνα πραγματοποιήθηκαν σημαντικές εξελίξεις στη χειρουργική, όπως η εισαγωγή της αναισθησίας, της αντισηψίας, η ανάπτυξη της μικροσκοπησης και του βιοχημικού ελέγχου, η χρήση αποτελεσματικών χειρουργικών εργαλείων (κυρίως αγγειολαβίδες) και η καλύτερη κατανόηση της φυσιολογίας του θυρεοειδούς αδένα.

*Αντισηψία:* Οι σηπτικές επιπλοκές, με θανατηφόρο συνήθως αποτέλεσμα, ήταν πολύ συχνές στη χειρουργική πριν από την περιγραφή και χρήση των μεθόδων αντισηψίας από τον Joseph Lister το 1867. Ειδικότερα στη θυρεοειδεκτομή, πολλοί χειρουργοί (συμπεριλαμβανομένων των πιο πρωτοπόρων στον τομέα, όπως ο Theodore Billroth) ήταν απρόθυμοι να πραγματοποιήσουν μη επείγουσες επεμβάσεις, λόγω των υψηλών

ποσοστών μετεγχειρητικών λοιμώξεων, που ήταν συχνά θανατηφόρες.

*Αναισθησία:* Πριν της εφαρμογή της αναισθησίας, οι επεμβάσεις ήταν μια τρομακτική και φρικτή εμπειρία. Η αναισθησία είχε σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη της χειρουργικής του θυρεοειδούς. Πριν από τη διάδοση της γενικής αναισθησίας, δεν υπήρχαν πολλοί τρόποι προετοιμασίας του ασθενούς για την επέμβαση. Οι ασθενείς συμβουλευόνταν να μείνουν ακίνητοι και δένονταν πάνω στο χειρουργικό τραπέζι. Χημικές ουσίες, όπως ο αιθέρας, χρησιμοποιήθηκαν για χρόνια, αλλά όχι απαραίτητα με ελεγχόμενο τρόπο και καλά αποτελέσματα. Ο χειρισμός του αεραγωγού του ασθενούς ήταν πολύ σημαντικός, κυρίως για εκείνους τους ασθενείς με βρογχοκήλη που πίεζε και προκαλούσε απόφραξη της τραχείας. Υπό αυτές τις συνθήκες, θεωρούνταν ότι η τοπική αναισθησία είναι ο καταλληλότερος τρόπος αναισθησίας του ασθενούς.<sup>1</sup>

*Ανάπτυξη της μικροσκοπησης και κατανόηση της φυσιολογίας του θυρεοειδούς:* Η ανάπτυξη της μικροσκοπησης και του βιοχημικού ελέγχου πραγματοποιήθηκε επίσης στο 19ο αιώνα. Αυτές οι εξελίξεις επέτρεψαν την παρατήρηση του θυρεοειδικού ιστού (φυσιολογικού και παθολογικού) σε μικροσκοπικό επίπεδο. Η μικρο-αρχιτεκτονική του αδένα έγινε κατανοητή, όπως και η λειτουργία του. Πριν το 19ο αιώνα, πολλοί ιατροί θεωρούσαν ότι ο θυρεοειδής αδένας δεν είχε κάποια ζωτική λειτουργία. Η ανακάλυψη του ιωδίου σε καμένα θαλάσσια φύκη το 1811 οδήγησε στην επιτυχημένη αντιμετώπιση μερικών βρογχοκηλών το 1820 (οι Κινέζοι χρησιμοποιούσαν τα φύκη ως πηγή ιωδίου για να θεραπεύουν τις βρογχοκήλες, χωρίς να γνωρίζουν το μηχανισμό δράσης τους, βλ. παραπάνω). Οι εμπειρικές αυτές παρατηρήσεις έδειξαν ότι οι μεγάλες διογκώσεις του θυρεοειδούς (βρογχοκήλες) μπορούν να αντιμετωπισθούν με το ιώδιο, ο αδένας μπορεί να συρρικνωθεί και να πιέζει λιγότερο την τραχεία, μειώνοντας με τον τρόπο αυτό την πιθανότητα επείγουσας χειρουργικής επέμβασης. Παρόλ' αυτά, η τοξικότητα από τα σκευάσματα και η χρήση του ιωδίου για τις μικρές βρογχοκήλες, αν και αναγνωρίστηκε από

τον Theodor Billroth στη Βιέννη το 1877, δεν έτυχε ευρείας εφαρμογής.<sup>5</sup> Ο Billroth προειδοποίησε για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του «ιωδισμού». Όπως είναι φυσικό, η θεραπεία με ιώδιο δεν αποδείχθηκε αποτελεσματική σε όλες τις μεγάλες βρογχοκήλες. Σταδιακά, οι επιστήμονες άρχισαν να αντιλαμβάνονται ότι ο θυρεοειδής αδένας χρειάζεται το ιώδιο για να παράγει και να αποθηκεύει το «θυρεοειδικό χυμό». Τα κλασικά σημεία του υπερθυρεοειδισμού (όπως ο εξόφθαλμος) παρουσιάστηκαν από τους Parry (1825), Graves (1835) και von Basedow (1840).<sup>4,9</sup>

Η ιογενής θυρεοτοξίκωση ευθυνόταν για το θάνατο πολλών νέων της εποχής και αντιμετωπιζόταν με κατάκλιση στο κρεβάτι για 6 μήνες, με χρήση διαφόρων φαρμάκων, όπως το γάλα από κατσίκες που είχαν υποστεί θυρεοειδεκτομή, ορό από ζώα μετά από θυρεοειδεκτομή, εκχυλίσματα όλων σχεδόν των ιστών, ένεση ατμού και βραστού νερού, περίσφιξη (και κατά την πρώτη δεκαετία του 20ού αιώνα ακτινοβολία, ακόμη και ινσουλινοθεραπεία). Ο υποθυρεοειδισμός (μυξοίδημα) περιγράφηκε από τους Curling (1850) και Gull (1875).<sup>6</sup> Ο Shiff, στα μέσα του 19ου αιώνα, διεξήγαγε πειράματα που αποδείκνυαν τη σημασία του θυρεοειδούς αδένου. Η αφαίρεσή του σε σκύλους κατέληγε σε θάνατο, που μπορούσε να αποτραπεί με τη χρήση μωσχεύματος του αδένου. Το 1882, ο Reverdin, προκάλεσε πειραματικώς μυξοίδημα μετά από μερική ή ολική θυρεοειδεκτομή. Το 1884, ο Ludwig Rehn από τη Γερμανία, παρατήρησε ότι οι επιδράσεις της θυρεοτοξίκωσης μειώνονταν μετά την αφαίρεση του θυρεοειδούς. Με αυτά τα στοιχεία, πρότεινε ότι η υπερλειτουργία του αδένου μπορεί να προκαλεί τα συμπτώματα της τοξίκωσης. Το 1888 ο William Griegengield παρατήρησε ότι τα συμπτώματα του θυρεοειδούς σχετίζονται με την υπερπλασία του αδένου. Παρόμοιες παρατηρήσεις αναφέρθηκαν και από άλλους ερευνητές.<sup>7</sup> Στα 1890, οι Murray και Howitz θεράπευσαν ασθενείς με ληθαργική συμπεριφορά, αυξημένο βάρος σώματος, αλωπεκία και άλλα συμπτώματα υποθυρεοειδισμού (μυξοίδημα) με εκχύλισμα από θυρεοειδή.<sup>6</sup>

*Αποτελεσματικά χειρουργικά εργαλεία:* Οι αγγειολαβίδες εμφανίστηκαν στη χειρουργική πρα-

κτική το 1879 και συνέβαλαν πολύ στην εκτέλεση των επεμβάσεων του θυρεοειδούς με ασφάλεια και χωρίς την πίεση του χρόνου. Παρά το γεγονός ότι μέχρι τα μέσα του 19ου αιώνα οι λοιμώξεις ήταν η κύρια αιτία θανάτου μετά από επεμβάσεις θυρεοειδούς, η μαζική αιμορραγία ήταν ο μεγαλύτερος φόβος για τους χειρουργούς (λόγω της πλούσιας αιμάτωσης του αδένου). Ως αποτέλεσμα, πολλοί χειρουργοί (ακόμη και με εμπειρία στη χειρουργική του θυρεοειδούς, όπως ο Theodore Billroth) υποστήριζαν ότι οι επεμβάσεις του θυρεοειδούς πρέπει να γίνονται μόνο σε επείγουσες για τη ζωή του ασθενούς περιπτώσεις.<sup>7</sup> Είναι πολύ ενδιαφέρουσες οι σημειώσεις του θρυλικού Robert Liston (1846), ο οποίος ήταν ένας ικανός, ταλαντούχος και τολμηρός χειρουργός:<sup>10</sup>

*«...Έχει προταθεί ξανά να εξαιρούνται αυτοί οι όγκοι, και πολλοί χειρουργοί υποστηρίζουν αυτή την άποψη, αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι ικανοποιητικά. Δεν μπορεί να κόψεις το θυρεοειδή αδένου από ένα ζωντανό σώμα, χωρίς να ρισκάρεις το θάνατο του ασθενή από αιμορραγία... Δεν είναι μια επέμβαση που μπορούμε να τη σκεπτόμαστε...».*

Παρόμοια ήταν και η στάση του διάσημου Αμερικανού χειρουργού Samouel D. Gross (από τη Φιλαδέλφεια) ο οποίος 20 χρόνια μετά (1886) έγραψε:<sup>11</sup>

*«...Είναι δυνατόν να αφαιρεθεί ο διογκωμένος θυρεοειδής αδένος με μια λογική πιθανότητα επιβίωσης του ασθενούς; Η εμπειρία μας απαντά emphaticά, όχι!... Αν ένας χειρουργός είναι τόσο ανόητος ώστε να το επιχειρήσει... κάθε στάδιο της επέμβασης θα συνοδεύεται από ένα πίδακα αίματος και θα είναι τυχερός αν το θύμα του ζήσει τόσο ώστε να ολοκληρώσει τη φρικτή σφαγή. Κανένας τίμιος και ειλικρινής χειρουργός δε θα επιχειρούσε κάτι τέτοιο...».*

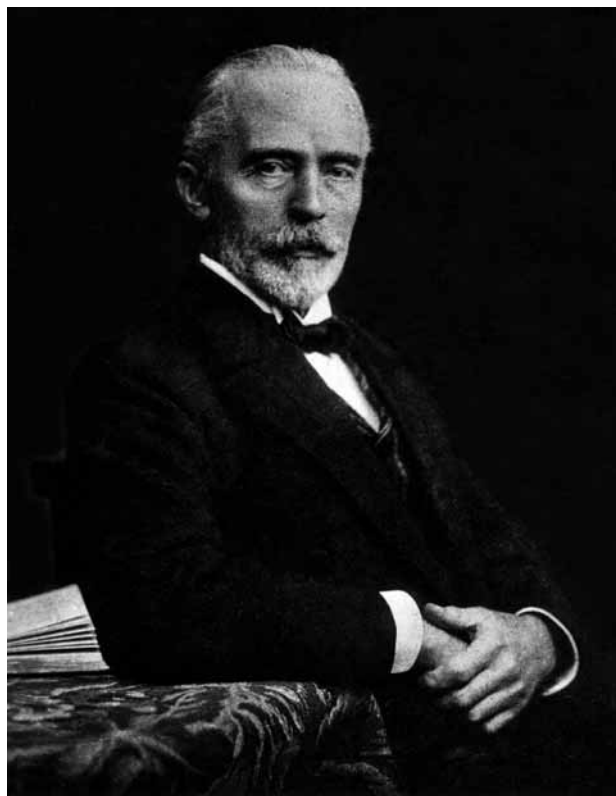
Είναι επομένως σαφές ότι η εισαγωγή των αγγειολαβίδων στη χειρουργική πρακτική, αρχικά στην Ευρώπη (γύρω στα 1870) και ακολούθως στην Αμερική, απετέλεσε ένα σημαντικό βήμα στην εξέλιξη της χειρουργικής του θυρεοειδούς, αφού στάθηκε πλέον δυνατή η ασφαλής παρασκευή και η προσεκτική απολίνωση των αγγείων,

μειώνοντας με τον τρόπο αυτό τη νοσηρότητα και θνητότητα των επεμβάσεων θυρεοειδούς.

### 3.2. Πρωτοπόροι χειρουργοί θυρεοειδούς το 19ο αιώνα

*Theodor Kocher* (1841–1917): θεωρείται ο πατέρας της χειρουργικής του θυρεοειδούς (εικόνες 2, 3). Έγινε διευθυντής χειρουργικής στη Βέρνη το 1872. Εφάρμοζε αντισηψία στο χειρουργικό πεδίο, απολίνωνε προσεκτικά τα αγγεία (αποφεύγοντας την αιμορραγία) και παρασκευάζε το θυρεοειδή αδένα στα όρια της κάψας του. Αρχικά, για τις επεμβάσεις στο θυρεοειδή χρησιμοποιούσε μια λοξή τομή κατά μήκος του πρόσθιου χείλους του στερνοκλειδομαστοειδούς ή μία κάθετη μέση τομή. Αργότερα, χρησιμοποιούσε εγκάρσια τομή. Ο Kocher έδινε επίσης μεγάλη σημασία στις τεχνικές αναισθησίας. Ένας από τους θανάτους ασθενούς του Kocher οφείλονταν στην αναισθησία με χλωροφόρμιο. Μετά το συμβάν αυτό, χρησιμοποιούσε μόνο τοπική αναισθησία με κοκαΐνη. Κατά τα πρώτα 10 χρόνια στη θέση του στη Βέρνη, ο Kocher πραγματοποίησε 101 επεμβάσεις για βρογχοκήλη, με θνητότητα 12,8%. Το 1889, καταγράφηκαν 250 επιπλέον περιπτώσεις, με θνητότητα 2,4%. Μέχρι το 1895, η περιεγχειρητική του θνητότητα για καλοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς περιορίστηκε λίγο πάνω από 1%, και σε μια νέα σειρά 560 ασθενών με μη κακοήθεις νόσους του θυρεοειδή, το 1898, η θνητότητα ήταν μικρότερη του 0,2%. Το 1917, λίγες εβδομάδες πριν από το θάνατό του σε ηλικία 76 ετών, έκανε την τελευταία του εμφάνιση στο Σουηδικό Συνέδριο Χειρουργικής, ανασκοπώντας τη χειρουργική του εμπειρία με τις βρογχοκήλες, αναφέροντας περίπου 5000 επεμβάσεις με θνητότητα γύρω στο 0,5%.<sup>7</sup>

Ήταν το 1883 όταν ο Kocher δημοσίευσε το ιστορικό άρθρο του<sup>12</sup> όπου κατέγραφε τις επιπλοκές της ολικής θυρεοειδεκτομής και βοήθησε στην κατανόηση της φυσιολογίας του αδένα, τονίζοντας ότι είναι απαραίτητος για την υγεία του ανθρώπου. Σε ομιλία του στο 12ο Γερμανικό Συνέδριο Χειρουργικής, παρουσίασε τη διάσημη περίπτωση της ασθενούς Marie Richesel, ενός 11χρονου κοριτσιού, στην οποία έκανε την πρώτη πλήρη εκτομή του θυρεοειδούς:



Εικόνα 2. Emil Theodor Kocher, MD (1841–1917)



Εικόνα 3. Γυναίκα ασθενής από την Ελβετία που χειρουργήθηκε από τον Theodor Kocher

«...σχετικά με μία ασθενή που χειρουργήσα στις 8 Ιανουάριου 1874, ο ιατρός της είχε τυχαία καταγράψει κάποια αλλαγή στη συμπεριφορά της. Πράγματι, μου ανέφερε ότι έγινε κρετινική. Αυτό ήταν τόσο σημαντικό για μένα που κατέβαλα κάθε προσπάθεια να εξετάσω το κορίτσι, κάτι

που δεν ήταν εύκολο γιατί ο ιατρός της πέθανε λίγο αργότερα. Ήμασταν όλοι πολύ πρόθυμοι να το διερευνήσουμε, καθώς ο συνάδελφός μας, ο Reverdin της Γένοβας, μας ενημέρωσε ότι παρατήρησε 2 ασθενείς που παρουσίασαν έκπτωση των νοητικών λειτουργιών τους μετά από επεμβάσεις βρογχοκήλης. Εντυπωσιάστηκα από την εμφάνιση της ασθενούς μου. Για να σχηματιστώ τις εντυπώσεις σας, θα σας παρουσιάσω φωτογραφίες του κοριτσιού και της νεότερης αδελφής της, πριν και μετά την επέμβαση. Κατά την περίοδο της επέμβασης, οι δύο κοπέλες, σύμφωνα με τη μητέρα τους, έμοιαζαν τόσο πολύ που συχνά τις μπερδευε. Αν και μέσα στα επόμενα 9 χρόνια η νεότερη αδερφή έγινε μια ωραία νεαρή κοπέλα, το κορίτσι που χειρουργήθηκε παρέμενε μικρόσωμη και έγινε μια άσχημη γυναίκα με σχεδόν ιδιωτική εμφάνιση. Όταν αυτό επαληθεύθηκε, ζήτησα αμέσως από όλους τους χειρουργημένους ασθενείς μου να έρθουν για εξετάσεις».

Από τους 34 ασθενείς του Kocher με ολική θυρεοειδεκτομή, ήρθαν 18 για εξετάσεις. Από τους 18 αυτούς, οι 16 είχαν κλινικές εκδηλώσεις υποθυρεοειδισμού. Ο Kocher περιέγραψε με ακρίβεια την κλινική εικόνα, υπέθεσε τα πιθανά αίτια για τις ψυχικές και φυσιολογικές αλλαγές του μυξοιδήματος, παρατήρησε τους κοινούς χαρακτήρες με τον κρετινισμό και έδωσε στο σύνδρομο το όνομα "cachexia strumipriva". Αυτή η σοβαρή και πιθανά θανατηφόρος επιπλοκή ακολουθούσε πάντα την ολική θυρεοειδεκτομή και ο Kocher ξαφνιάστηκε και ένιωσε θλίψη γι' αυτό, τόσο που αποφάσισε να μην ξανακάνει ολική θυρεοειδεκτομή για καλοήγη νόσο. Αργότερα, έκανε επεμβάσεις λοβεκτομής, περιορίζοντας την ολική αφαίρεση σε περιπτώσεις κακοήθειας ή στην ασυνήθιστη περίπτωση που χρειάζονταν ολική αφαίρεση για την αποσυμπίεση της τραχείας.

Το 1909, στην ομιλία του κατά την απονομή του βραβείου Nobel ως αναγνώριση της εργασίας του «στη φυσιολογία, παθολογία και χειρουργική του θυρεοειδούς αδένου», ο Kocher ανέφερε τις δυσκολίες διάγνωσης των νόσων του αδένου, που είναι λιγότερο εμφανείς από ό,τι η βρογχοκήλη, όπως ο υπο- και ο υπερ-θυρεοειδισμός.

Ανέφερε ότι σχεδόν κάθε όργανο του σώματος μπορεί να επηρεασθεί από τη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς και ότι τα συμπτώματα ήταν συχνά μη ειδικά. Η αναγνώριση της σημασίας της επαρκούς λειτουργίας του θυρεοειδή αδένου για την ομοιοστάση του οργανισμού ήταν σε μεγάλη αντίθεση με τις υπάρχουσες ως τότε απόψεις, δηλαδή ότι ο θυρεοειδής μπορεί να μην έχει κάποια ζωτική λειτουργία.

Ο Kocher αναγνώρισε επίσης τη βλάβη του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου και τη τετανία ως μετεγχειρητικές επιπλοκές, τονίζοντας την ανάγκη για πιο ακριβείς και προσεκτικές τεχνικές στην εξωκαψική παρασκευή του αδένου. Έχει ενδιαφέρον ότι μόνο μία περίπτωση τετανίας εμφανίσθηκε στη σειρά ασθενών του Kocher (N=18) μετά από ολική θυρεοειδεκτομή, σε αντίθεση με τα υψηλά ποσοστά εμφάνισής της στις σειρές του Billroth (βλ. παρακάτω). Ο Halsted πρότεινε την παρακάτω εξήγηση για τις διαφορές στα ποσοστά τετανίας μεταξύ των δύο μεγάλων αυτών χειρουργών:<sup>7,9</sup>

«...Είχα αυτό το ερώτημα για πολλά χρόνια και κατέληξα ότι η πιθανή εξήγηση στηρίζεται στις διαφορετικές χειρουργικές τεχνικές των δύο αναφερόμενων χειρουργών. Ο Kocher, ακριβής και λεπτομερής, χειρουργούσε με μικρές απώλειες αίματος, αφαιρώντας προσεκτικά τον αδένου και προκαλώντας μικρές βλάβες έξω από την κάψα του. Ο Billroth, χειρουργούσε πιο γρήγορα και με λιγότερη προσοχή στους γειτονικούς ιστούς, με λιγότερο έλεγχο της αιμορραγίας, μπορεί επομένως εύκολα να αφαιρούσε τους παραθυρεοειδείς ή τουλάχιστον να διέκοπτε την αιμάτωση τους και να άφηνε υπολείμματα από το θυρεοειδή...».

Σύμφωνα με τον Halsted,<sup>9</sup> η σημαντικότερη συμβολή του Kocher στη χειρουργική του θυρεοειδούς περιλάμβανε: (α) Τη συνειδητοποίηση ότι η ολική θυρεοειδεκτομή σχετίζεται με πολλαπλές επιπλοκές από διάφορα συστήματα ("cachexia thyreopriva ή cachexia strumipriva"). (β) Τη μελέτη των κακοήθων όγκων του θυρεοειδούς αδένου. (γ) Την τελειοποίηση της τεχνικής της θυρεοειδεκτομής. (δ) Τη χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου του Grave's και τη μελέτη ήπιων μορφών υπερθυρεοειδισμού. (ε) Την απολίνωση των αρ-

τηριών ως αρχικό βήμα κατά την εκτέλεση των λοβεκτομών, σε ιδιαίτερα τοξικές περιπτώσεις. (στ) Την κατανόηση του κινδύνου χορήγησης ιωδίου αδιακρίτως σε όλους τους ασθενείς με βρογχοκήλη

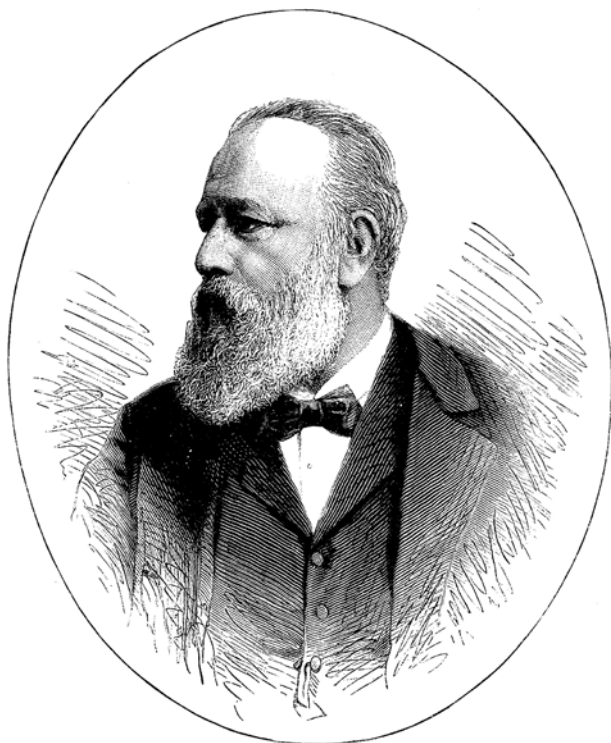
*Theodor Billroth* (1829 – 1894): Ο Theodor Billroth (εικ. 4) θεωρείται από πολλούς ως ο πιο σημαντικός χειρουργός του 19ου αιώνα. Αποφοίτησε το 1852 από το Πανεπιστήμιο του Βερολίνου και έγινε το 1860 (σε ηλικία 31 ετών) διευθυντής του τμήματος Χειρουργικής στο Πανεπιστήμιο της Ζυρίχης. Εκεί εδραζόταν ένα καταπληκτικό, νέο πανεπιστημιακό νοσοκομείο, σε μια περιοχή με υψηλά ποσοστά βρογχοκήλης. Υπό αυτές τις συνθήκες, ξεκίνησε να αντιμετωπίζει χειρουργικά τους ασθενείς με μεγάλες βρογχοκήλες που προκαλούσαν πειστικά φαινόμενα. Κατά τα πρώτα 6,5 έτη στη Ζυρίχη, πραγματοποίησε 20 θυρεοειδεκτομές, με θνητότητα 40%. Επτά ασθενείς απεβίωσαν από σήψη και ένας από αιμορραγία. Τα τραγικά αποτελέσματα, αποθάρρυναν τον Billroth, ο οποίος σταμά-

τησε τις επεμβάσεις για βρογχοκήλη για σχεδόν μία δεκαετία.<sup>7</sup> Ο ίδιος έγραψε:<sup>13</sup>

*«Εξετάζοντας προσεκτικά τα αποτελέσματα της εμπειρίας μου, κατέληξα στα εξής συμπεράσματα... λιγότερα ευνοϊκά αποτελέσματα έχουν οι ολικές επεμβάσεις αφαίρεσης εν τω βάθει, οπισθοστερνικών βρογχοκηλών ή αυτές που αφορούν και στους δύο λοβούς, που συνοδεύονται από μεγάλο βαθμό δύσπνοιας. Ακόμη και αν η επέμβαση είναι αρχικά επιτυχής, τα τελικά αποτελέσματα είναι πολλές φορές δυσάρεστα...».*

Εμείς –ως χειρουργοί του σήμερα– πρέπει παρόλ' αυτά να έχουμε υπόψη ότι από τους θανάτους αυτούς μόνον ένας οφειλόταν σε αιμορραγία και αυτό σε μια εποχή όπου δεν υπήρχαν και δε χρησιμοποιούνταν αγγειολαβίδες για την απολίνωση των αγγείων. Εκείνη την περίοδο, οι χειρουργοί έπρεπε να βασίζονται σε βελόνες ανευρυσμάτων, ράμματα, θηλιές και την πίεση των δακτύλων ή σπόγγων για τον έλεγχο της αιμορραγίας. Αργότερα, στη Βιέννη, έχοντας ήδη εμπειρία και διαθέτοντας τα νεότερα «εφόδια» στην άσκηση της χειρουργικής (αναισθησία, αντισηψία, λαβίδες κ.λπ.), ο Billroth ξεκίνησε και πάλι να χειρουργεί ασθενείς με βρογχοκήλες. Από την εποχή εκείνη καθιερώθηκε ως ένας μεγάλος χειρουργός των παθήσεων του θυρεοειδούς και η συνεισφορά του στη χειρουργική του θυρεοειδούς υπήρξε πολύ σημαντική.

Οι δύο φάσεις στη χειρουργική εμπειρία του Billroth φαίνονται ξεκάθαρα όταν αναλύονται 2 σειρές περιστατικών. Σε μια συνολική περίοδο 21 ετών (1860–1881), πραγματοποίησε 84 θυρεοειδεκτομές. Στην προ της αντισηψίας εποχή (1860–1876) χειρουργήσε 36 ασθενείς (στη Ζυρίχη 20 και στη Βιέννη 16) με 16 θανάτους (θνητότητα 36%). Από το 1877 ως το 1881 (την περίοδο της αντισηψίας), πραγματοποίησε 48 θυρεοειδεκτομές, με 4 θανάτους (θνητότητα 8,3%).<sup>7</sup> Στις αρχές του 1880, ο Billroth ήταν γνωστός ως ο πιο έμπειρος χειρουργός θυρεοειδούς στον κόσμο. Η συνεισφορά του είναι μεγάλη και σε άλλους τομείς της χειρουργικής [για παράδειγμα στην ολική λαρυγγεκτομή (1873) κ.λπ.]. Η εμπειρία του μεταδόθηκε και στους βοηθούς του, οι οποίοι έγιναν επίσης διάσημοι χειρουργοί.



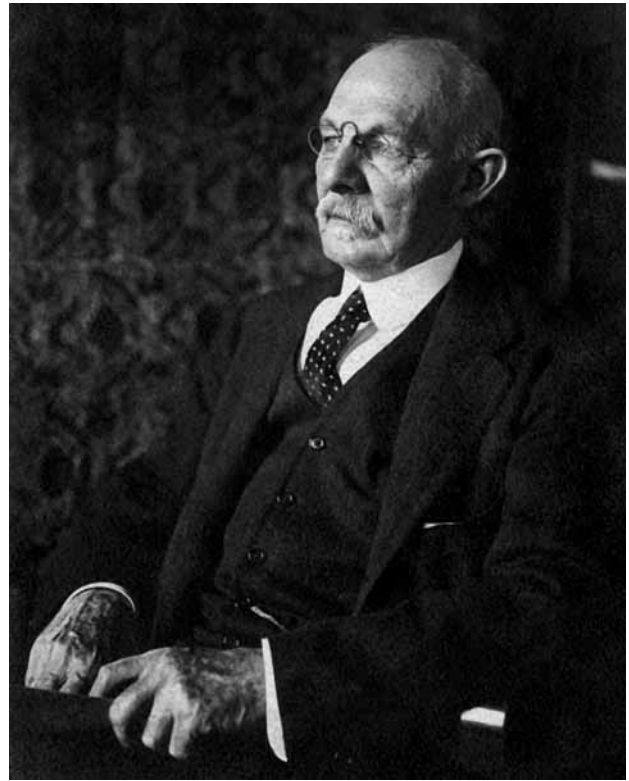
Εικόνα 4. Theodor Billroth, MD (1829–1894)

γοί (βλ. παρακάτω). Ο Billroth ήταν επίσης πολύ καλός δάσκαλος. Για τους παραπάνω λόγους, η κλινική της Βιέννης έγινε σύντομα μια «Μέκκα» της χειρουργικής, που προσέλκυσε χειρουργούς από όλο τον κόσμο. Αυτή η εποχή σηματοδοτεί την κυριαρχία των Γερμανών στη χειρουργική. Ο George Crile (βλ. παρακάτω) επισκέφθηκε την κλινική του Billroth το 1892 και αργότερα, στην αυτοβιογραφία του, κατέγραψε τις εντυπώσεις του:<sup>14</sup>

«...Ο Albert Christian Theodor Billroth ήταν ο πιο ξακουστός χειρουργός της εποχής του, με τον von Bergmand από το Βερολίνο και τον Kocher από τη Βέρνη να ακολουθούν. Με την επιτυχημένη εκτομή του στομάχου για γαστρικό καρκίνο 10 χρόνια νωρίτερα, έθεσε τη βάση της μοντέρνας χειρουργικής κοιλίας. Ήταν επίσης διάσημος για τις επεμβάσεις του στον καρκίνο του λάρυγγα. Εκείνη την εποχή, ένας καθηγητής χειρουργικής ήταν μια μεγάλη προσωπικότητα και ο Billroth ήταν ο πιο εντυπωσιακός από όλους. Όχι μόνο φορούσε ένα μακρύ παλτό Prince Albert, που ήταν κατάλληλο για τη θέση του αλλά εκτελούσε όλες τις δουλειές του με μεγάλη τυπικότητα. Καθημερινά, στις 9:00, οι μεγάλες πόρτες της κλινικής άνοιγαν και ο Billroth με τους 20 βοηθούς του έκανε τη “μεγάλη είσοδο”. Όλα ήταν οργανωμένα, κάθε περιστατικό είχε μελετηθεί. Ο Billroth ήξερε κάθε λεπτομέρεια. Δεν υπήρχε περιθώριο για κάποιο σφάλμα, όχι περισσότερο από ό,τι σε μια μεγάλη θεατρική παράσταση. Αυτό ήταν το γερμανικό σύστημα...».

### 3.3. Η χειρουργική του θυρεοειδούς στην Αμερική του 19ου αιώνα: Η μεγάλη συνεισφορά του Halsted

Ο William Stewart Halsted (1852–1922) ήταν ένας από τους πιο ξακουστούς χειρουργούς του 19ου και αρχών του 20ού αιώνα (εικ. 5). Μετά την αποφοίτηση από τα Πανεπιστήμια Yale και Columbia και την ειδικότητά του σε νοσοκομεία των Bellevue και New York, ταξίδεψε στην Ευρώπη το φθινόπωρο του 1878, για 2 χρόνια εντατικής μετεκπαίδευσης στην ιατρική, χειρουργική και σε εξειδικεύσεις σε διάσημες κλινικές της Γερμανίας και Αυστρίας. Το ενδιαφέρον του για τη χειρουργική του θυρεοειδούς



Εικόνα 5. William Stewart Halsted (1852–1922)

ξεκίνησε το 1879 όταν μελέτησε με τον Wolfler (τον πρώτο βοηθό του Billroth) την ανάπτυξη και δομή του θυρεοειδούς αδένου στα ψάρια. Ο Wolfler του έδωσε ελεύθερη πρόσβαση στις χειρουργικές αίθουσες του Billroth. Από το 1880 ως το 1886, την περίοδο που ήταν στη Ν. Υόρκη, δεν άκουσε ούτε είδε επέμβαση για βρογχοκήλη, εκτός από μια περίπτωση που βοήθησε τον Dr Henry Sands στην αφαίρεση ενός μικρού ογκιδίου από το δεξιό λοβό του θυρεοειδούς. Ο ασθενής ήταν καθιστός σε καρέκλα οδοντιάτρου, με μια πλαστική σακούλα τυλιγμένη γύρω από το λαιμό του για να «μαζεύει» τα αίματά.<sup>7</sup> Εκείνη την εποχή, κανείς στην Αμερική δεν ενδιαφερόταν για τις νόσους του θυρεοειδούς ή για τις εξελίξεις στη χειρουργική του αδένου. Ο Halsted βρήκε αναφορές για μόνο 45 επεμβάσεις για βρογχοκήλη στην Αμερική, μέχρι το 1883. Ο Billroth αντίθετως, είχε ήδη πραγματοποιήσει μόνος του 124 επεμβάσεις. Αντιλήφθηκε την καθυστέρηση στη χειρουργική του θυρεοειδούς στην Αμερική και προώθησε την αποδοχή της αντισηψίας και των

κατάλληλων χειρουργικών εργαλείων. Ενώ οι περισσότεροι μεγάλοι χειρουργοί στην Αυστρία, Γερμανία και Ελβετία δέχθηκαν πρόθυμα τις διδασχές του Lister, λίγοι χειρουργοί στην Αμερική έκαναν το ίδιο και με καθυστέρηση περίπου 25 ετών. Πράγματι, υπάρχουν αναφορές που δείχνουν ότι από τις θυρεοειδεκτομές που έγιναν στην Αμερική πριν το 1890, καμία δεν έγινε υπό άσηπτες συνθήκες.<sup>7</sup> Το νοσοκομείο John Hopkins άνοιξε το 1889 και στα επόμενα 10 έτη πραγματοποιήθηκαν εκεί μόνο 7 θυρεοειδεκτομές, 6 από τον Halsted και μία από τον Harvey Cushing.

Η έλλειψη κατάλληλων εργαλείων (κυρίως αγγειολαβίδων) αποτέλεσε σημαντικό εμπόδιο στην ανάπτυξη της χειρουργικής του θυρεοειδούς στην Αμερική μέχρι την τελευταία δεκαετία του 19ου αιώνα. Η αξία αυτών των εργαλείων τονίστηκε από τον ίδιο τον Halsted:<sup>9</sup>

«...Μετά την επιστροφή μου από τη Γερμανία το 1881, εντυπωσιάσθηκα από το γεγονός ότι οι δικοί μας χειρουργοί ήταν ανίκανοι να πραγματοποιήσουν πολλές επεμβάσεις εξαιτίας της έλλειψης κατάλληλων εργαλείων, κυρίως αγγειολαβίδων... ήταν ανεπαρκείς σε αριθμό και σε σχεδιασμό. Πριν την επίσκεψή μου στην Ευρώπη (1879) σπανίως είχα δει στη χώρα μας παραπάνω από μία αγγειολαβίδα να κρέμεται σε ένα τραύμα. Οι λαβίδες ήταν περιορισμένες στον αριθμό-4 ή 3 ή ακόμη και 2 θεωρούνταν αρκετές για μια επέμβαση. Λίγα νοσοκομεία, στη Νέα Υόρκη τουλάχιστον, διέθεταν 6 λαβίδες στα 1880. Θυμάμαι έντονα μια επέμβαση στη Βιέννη, από τον Mikulicz το 1879, στην κλινική του Billroth. Οι Αμερικανοί, μόλις είχαμε έρθει στην Αυστρία, εντυπωσιασθήκαμε όταν είδαμε τουλάχιστον 12 αγγειολαβίδες (Schieber) να κρέμονται στον τράχηλο ενώ ταυτόχρονα ο χειρουργός συνέχιζε την επέμβαση και μπήκαμε στον πειρασμό να υποτιμήσουμε την επέμβαση ως άτσαλη ή ανεπαρκή. Σταδιακά διαπιστώσαμε ότι εμείς στην Αμερική είμαστε “νέοι” στην τέχνη και επιστήμη της χειρουργικής. Η αξία της αγγειολαβίδας είναι μεγάλη. Καθορίζουν μεθόδους και αποτελέσματα που διαφορετικά θα ήταν αδύνατο να επιτευχθούν. Ηρεμούν το χειρουργό. Σε ένα τραύμα όπου είναι απόλυτα στεγνό και που οι ιστοί δε λερώνονται καν από αίμα, ο χειρουργός μπορεί να δου-

λέψει για ώρες χωρίς κούραση. Η ικανότητα του χειρουργού να ελέγχει την αιμορραγία, του προσφέρει ηρεμία, η οποία είναι πολύ σημαντική για την καθαρή σκέψη και την τάξη στο χειρουργικό τραπέζι...».

Το καλοκαίρι του 1889, ο Halsted συνάντησε για πρώτη φορά τον Kocher. Μετά από αυτό επισκεπτόταν συχνά την κλινική στη Βέρνη και ήταν συχνά καλεσμένος στο σπίτι του Kocher. Παρόλο που εκπαιδεύθηκε δίπλα στον Langenbeck και Billroth, ήταν η τεχνική του Kocher που κέρδισε το θαυμασμό του. Το 1920 έγραψε:<sup>9</sup>

«...Πολλές φορές τα τελευταία 20 έτη, στάθηκα δίπλα στον καθηγητή Kocher στο χειρουργικό τραπέζι και απόλαυσα το μοναδικό προνόμιο να παρατηρώ την απόλυτη αρμονία στις μεθόδους του χειρουργού. Με μεγάλη μου ευχαρίστηση εκφράζω τη μεγάλη υποχρέωση που νιώθω προς αυτόν τον ταλαντούχο πρωτοπόρο για την τέχνη και την επιστήμη του...».

Ως το 1907, ο Halsted πραγματοποίησε 90 επεμβάσεις για νόσο Grave's με θνητότητα λίγο πάνω από 2%. Κανένας άλλος χειρουργός δεν έχει καλύτερα αποτελέσματα σε συγκρίσιμες σειρές ασθενών. Το 1914, ανέφερε ότι είχε εγχειρήσει πάνω από 500 περιπτώσεις νόσου Grave's.

Η συνεισφορά του Halsted στην εξέλιξη της χειρουργικής του θυρεοειδούς περιλαμβάνει: (α) Την ανάπτυξη μιας τυποποιημένης και ακριβούς τεχνικής θυρεοειδεκτομής, βασισμένης σε ανατομικές και φυσιολογικές αρχές. (β) Τη σημαντική πειραματική εργασία του με μοσχεύματα θυρεοειδούς και παραθυρεοειδών αδένων. (γ) Την εφαρμογή και διάδοση της χρήσης αιμοστατικών λαβίδων και άλλων χειρουργικών εργαλείων (άγγιστρα, βελονοκάτοχα, νυστέρια, dissecteurs κ.λπ.). (δ) Την εισαγωγή και ευρεία χρήση τοπικής αναισθησίας (με διήθηση των ιστών), που μείωσε σημαντικά τη νοσηρότητα και θνητότητα μετά από επεμβάσεις θυρεοειδούς. (ε) Τη δημοσίευση το 1920 της κλασικής μονογραφίας του με τον τίτλο “The Operative Story of Goiter” (166 σελίδες), όπου έκανε αναφορά σε 375 πηγές και στην οποία διακρίνεται η μεγάλη εμπειρία του Halsted. Ο ίδιος αναφέρει:<sup>9</sup>

«Η τεχνική των Billroth-Kocher και της σχολής τους για τις επεμβάσεις βρογχοκήλης έχει σχεδόν τελειοποιηθεί, μόνο μικρά προβλήματα πρέπει ακόμη να λυθούν... Οι μεγαλύτερες εξελίξεις στη χειρουργική του θυρεοειδούς έγιναν από το 1873 ως 1883 σε σύγκριση με τα προηγούμενα χρόνια αλλά και αυτά που ακολούθησαν».

#### 3.4. Άλλοι πρωτοπόροι στη χειρουργική του θυρεοειδούς το 19ο αιώνα

Ο Anton Wolfler υπήρξε πρώτος βοηθός του Billroth για 10 χρόνια. Ήταν ο πρώτος που περιέγραψε αναλυτικά το φαινόμενο της μετεγχειρητικής τετανίας και δημοσίευσε μια αναλυτική περιγραφή του κινδύνου τραυματισμού των παλίνδρομων λαρυγγικών νεύρων, καθώς και τους ανατομικούς και τεχνικούς λόγους που σχετίζονται με την επιπλοκή αυτή. Οι δύο κλασικές μονογραφές του σχετικά με την ανάπτυξη και τη δομή του θυρεοειδούς αδένου και της βρογχοκήλης, στηρίζονται σε μελέτες πάνω σε υλικό από τις επεμβάσεις του Billroth.<sup>15,16</sup> Αυτές ήταν οι πιο αξιόπιστες απόψεις και εμπειρίες από το μεγαλύτερο κέντρο χειρουργικής θυρεοειδούς της εποχής.<sup>7</sup>

Ο Anton von Eiselsburg έκανε σημαντική πειραματική εργασία πάνω στη μεταμόσχευση θυρεοειδικού ιστού και παραθυρεοειδών αδένων. Συνέχισε τις μελέτες του Wolfler για την τετανία στην κλινική του Billroth. Το 1890 βρήκε ότι σε 30 ασθενείς με μετεγχειρητική τετανία, η επιπλοκή ήταν προσωρινή σε 7 από αυτούς, μόνιμη σε 3 και θανατηφόρα σε 13. Μέχρι εκείνη την εποχή, η αιτιολογία της τετανίας ήταν ασαφής. Το επόμενο έτος (1891), ο Gley ανέφερε ότι η μετεγχειρητική τετανία οφείλεται είτε στην αφαίρεση των παραθυρεοειδών αδένων ή στη διακοπή της αιμάτωσής τους.<sup>7</sup> Ο Miculicz το 1886 ανέφερε ότι στα πρώτα 3 έτη ως διευθυντής χειρουργικής κλινικής στην Κρακοβία (Πολωνία), πραγματοποίησε 25 θυρεοειδεκτομές με μηδενική θνητότητα. Επτά από αυτές ήταν ολικές θυρεοειδεκτομές, 8 ήταν ετερόπλευρες λοβεκτομές και σε 2 είχε αφαιρεθεί μόνο ο ισθμός. Σε 8 περιπτώσεις έκανε εκτομή σύμφωνα με μια δική του μέθοδο, την οποία περιγράφει για πρώτη φορά σε άρθρο που δημοσίευσε.<sup>17</sup> Σε αυτό το άρθρο,

ο Miculicz αναφέρει πως συνέλαβε την ιδέα της επέμβασης, με σκοπό να αποφύγει υποτροπή της βρογχοκήλης και το τραυματισμό του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, ονόμασε αυτή την επέμβαση «μερική εκτομή» για να τη διακρίνει από την τυπική ολική εκτομή του ενός ή των δύο λοβών.

«...Αλλά όχι σπάνια συμβαίνει, αφού ξεκινήσει η επέμβαση με σκοπό την αφαίρεση του ενός λοβού, ο χειρουργός να θεωρεί απαραίτητη την αφαίρεση και του άλλου λοβού. Βρέθηκα αρκετές φορές σε αυτή την κατάσταση. Αφού αποκαλυφθεί ένας μεγάλος λοβός θα εμφανισθεί για πρώτη φορά ο δεύτερος λοβός, που κρυβόταν πίσω από την τραχεία, που περιβάλλεται ή καλύπτεται σε μεγάλο βαθμό από το στέρνο. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο χειρουργός αναλαμβάνει το ρίσκο να περιμένει να ατροφήσει σταδιακά ο λοβός. Σε μια τέτοια περίπτωση πραγματοποίησα τη μέθοδο που ελπίζω να υπερισχύσει των επιπλοκών της ολικής εκτομής. Αφαιρώ το δεύτερο λοβό μόνο μερικώς, με τέτοιο τρόπο ώστε ο ιστός που θα παραμείνει να βρίσκεται εγγύς της άνω θυρεοειδικής αρτηρίας. Το υπόλοιπο τμήμα του αδένου περιορίζεται στο μέγεθος φιστικιού και βρίσκεται στη γωνία μεταξύ της τραχείας και οισοφάγου. Ούτε η κάτω θυρεοειδική αρτηρία αλλά ούτε και το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο δεν ήταν εμφανή στην επέμβαση...

...επιχείρησα να πραγματοποιήσω αυτή την επέμβαση γιατί παρατήρησα ότι η εκτομή και απολίνωση ενός διογκωμένου ισθμού μπορεί να γίνει χωρίς επιπλοκές... το παρέγχυμα πρέπει για αυτό το λόγο να μην υποστεί βλάβες από τη μαζική απολίνωση των αγγείων. Επομένως, δε χρειάζεται να ανησυχώ για βλάβη του παρεγχύματος της βρογχοκήλης μετά τη μαζική απολίνωση των αγγείων».

Έτσι, ο Miculicz, παρουσίασε πρώτος τις δυνατότητες της μερικής εκτομής του θυρεοειδούς, επίσης έδειξε ότι το παρέγχυμα του αδένου μπορεί να πιεσθεί, να διαιρεθεί και να απολινωθεί χωρίς το φόβο μαζικής αιμορραγίας ή διαταραχής της επούλωσης, θέτοντας επομένως τις βάσεις της μοντέρνας ετερόπλευρης και αμφοτερόπλευρης υφολικής λοβεκτομής.<sup>7</sup>

Πρέπει πάντως να τονιστεί, ότι παρά τη σημαντική συνεισφορά αυτών των χειρουργών στον τομέα της χειρουργικής του θυρεοειδούς, δεν ήταν όλοι οι χειρουργοί εξοικειωμένοι με αυτές τις εξελίξεις. Για παράδειγμα, το 1892, ο Mathieu Jaboulay από τη Lyon εκτελούσε ακόμη επεμβάσεις εξωτερικής μετάθεσης του αδένου, και το 1896 τραχηλική συμπαθεκτομή για τοξικούς ασθενείς.<sup>5</sup>

#### 4. 20ός αιώνας

##### 4.1. Πρωτοπόροι στη χειρουργική

*του θυρεοειδούς τις αρχές του 20ού αιώνα*

Ο Thomas Peel Dunhill (1876–1957) ξεκίνησε τις μελέτες του σχετικά με τη βρογχοκήλη και τη θυρεοτοξίκωση στη Μελβούρνη στις αρχές του 20ού αιώνα, και το 1910 είχε πραγματοποιήσει 312 επεμβάσεις, από τις οποίες 200 αφορούσαν σε βρογχοκήλη με συνοδό εξόφθαλμο. Εκείνη την εποχή οι επεμβάσεις αυτού του είδους παρουσίαζαν υψηλή θνητότητα (για παράδειγμα, την εποχή εκείνη, η μετεγχειρητική θνητότητα στο νοσοκομείο St. Thomas του Λονδίνου ήταν 33%).<sup>5</sup> Ο Dunhill εφάρμοσε την τεχνική της ολικής λοβεκτομής στη μία πλευρά και της υφολικής εκτομής στην άλλη πλευρά, για τους τοξικούς ασθενείς. Χρησιμοποίησε με προσοχή και ακρίβεια την τοπική αναισθησία αρχικά και εν συνεχεία την ελαφρά γενική αναισθησία. Εφάρμοσε ολική λοβεκτομή με περι-καψική εκτομή, μια τεχνική που θεωρείται σήμερα ως η βέλτιστη μέθοδος εκτομής. Παρόλο που δεχόταν τους πιο σοβαρά πάσχοντες ασθενείς (πολλοί από αυτούς έπασχαν από αρρυθμιστή κολπική μαρμαρυγή) είχε θνητότητα μικρότερη από 3%, κάτι που επισημάνθηκε με επιφυλακτικότητα και κριτική διάθεση από τη Royal Society of Medicine,<sup>18</sup> όταν η θνητότητα στα νοσοκομεία του Λονδίνου άγγιζε το 30%. Αργότερα, ο Dunhill περιέγραψε επεμβάσεις οπισθοστερνικής βρογχοκήλης μετά από στερνοτομή. Ο Dunhill υπηρέτησε στη Γαλλία κατά τη διάρκεια του Πρώτου Παγκοσμίου Πολέμου και εν συνεχεία ανέλαβε θέση στο νοσοκομείο St. Bartholemew, όπου το 1920 δημοσίευσε το καταπληκτικό άρθρο του στο περιοδικό *British Journal of Surgery*.<sup>19</sup> Οι εικόνες ήταν από τον A. Maxwell, ο οποίος ταξίδεψε από τη

Γλασκόβη για να σχεδιάσει στη χειρουργική αίθουσα και να παρουσιάσει με χάρη την ακριβή τεχνική της εκτομής γύρω από την κάψα του αδένου, με σκοπό την αποφυγή της κάκωσης των παρακείμενων ανατομικών στοιχείων.

Ο Cecil Joll (1885–1945) ήταν επίσης καθηγητής χειρουργικής στο Λονδίνο και περιέγραψε την αντιμετώπιση της θυρεοτοξίκωσης με υφολική θυρεοειδεκτομή. Δημοσίευσε ένα βιβλίο πάνω στη χειρουργική του θυρεοειδούς το 1932 με τίτλο “Diseases of the Thyroid Gland with Special Reference to Thyrotoxicosis”.<sup>20</sup> Ανέφερε πάνω από 2000 ασθενείς με βρογχοκήλη, συμπεριλαμβανομένων μόνο 2 με αποστήματα.<sup>20</sup> Έχει ενδιαφέρον ότι σε αυτό το βιβλίο τα υπολείμματα από την υφολική εκτομή παρουσιάζονται αρκετά μεγάλα. Χρησιμοποίησε μια μάλλον οπισθοδρομική τεχνική. Κατέγραψε σχετικά υψηλά ποσοστά τραυματισμού νεύρων αλλά χαμηλά ποσοστά τετανίας. Το βιβλίο του Joll περιγράφει επιπλέον τη θυρεοτοξική κρίση, γεγονός όχι ασυνήθιστο εκείνη την εποχή.

Ο Charles Mayo (εικ. 6) ήταν ένας ιδιαίτερα διάσημος και αξιοσέβαστος Αμερικανός χειρουργός και πιθανώς ο πιο έμπειρος χειρουργός θυρεοειδούς της εποχής του. Πραγματοποίησε την πρώτη επέμβαση βρογχοκήλης το 1889. Η περιεγχειρητική θνητότητα για τα πρώτα 16 περιστατικά βρογχοκήλης με συνοδό εξόφθαλμο ήταν 25%. Μέχρι το 1908 είχε χειρουργήσει 234 ασθενείς με θυρεοτοξίκωση και με θνητότητα 6%. Σε μια προσπάθεια να βελτιώσει τα αποτελέσματά του, ο Mayo το 1908 ξεκίνησε να εφαρμόζει ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη απολίνωση των αγγείων στους πόλους του θυρεοειδούς, ως το πρώτο στάδιο στη θυρεοειδεκτομή, σε ασθενείς με σοβαρή θυρεοτοξίκωση. Παρόλο που ο Kocher χρησιμοποίησε αυτή την τεχνική για βρογχοκήλη με συνοδό εξόφθαλμο, η πατρότητά της αποδίδεται στον Mayo γιατί προώθησε την τεχνική, εφαρμόζοντάς την σε ένα μεγάλο δείγμα ασθενών και μείωσε τα ποσοστά θνητότητας από τη νόσο του Grave’s. Μέχρι το 1912 είχε χειρουργήσει 278 ασθενείς με βρογχοκήλη και συνοδό εξόφθαλμο, χωρίς να έχει απώλειες και μόνο με ένα περιστατικό παροδικής τετανίας. Το 1918 ολοκλήρωσε τη μεγά-



Εικόνα 6. Charles H. Mayo, MD (1865–1939)

λη σειρά του που περιλάμβανε 5000 θυρεοειδεκτομές. Ο Charles Mayo χρησιμοποίησε το 1907 τον όρο «υπερθυρεοειδισμός», για να περιγράψει την καχεκτική φύση της νόσου του υπερθυρεοειδισμού, αν και θα χρειαζόταν αρκετός καιρός ακόμη μέχρι να γίνει κατανοητή η υπερπαραγωγή θυρεοειδικών ορμονών και η δράση τους στη λειτουργία των κυττάρων και των οργάνων. Ο Charles Mayo αντιμετώπιζε τον υπερθυρεοειδισμό με θυρεοειδεκτομή.<sup>1</sup> Για τη συνεισφορά του ονομάστηκε ως «ο πατέρας της χειρουργικής του θυρεοειδούς στην Αμερική». Σε συνεργασία με τον Henry Plummer, το συνάδελφό του στην αντιμετώπιση των παθήσεων του θυρεοειδούς, ξεκίνησε να χορηγεί ιώδιο προεγχειρητικά, σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό. Αυτή η πρακτική μείωσε την περιεγχειρητική θνητότητα από το 3–4% σε λιγότερο από 1%, καθώς και την ανάγκη για πολλαπλές επεμβάσεις από 50% σε 2%.<sup>7</sup>

Ο George W. Crile από το Cleveland ήταν διάσημος και ταλαντούχος χειρουργός του θυ-

ρεοειδούς, πολύ γνωστός επίσης για τις ερευνητικές εργασίες του.<sup>7</sup> Ενδιαφερόταν ιδιαίτερα για τον υπερθυρεοειδισμό και παρατήρησε ότι ο θυρεοτοξικός ασθενής μπορεί να «καταρρεύσει» κατά τη διάρκεια μιας κρίσης, εξαιτίας της υπερδραστηριότητας του κεντρικού νευρικού συστήματος. Θεώρησε ότι αυτή η κατάσταση μπορεί να αποφευχθεί αν αποτραπούν τα βλαβερά ερεθίσματα από το χειρουργικό πεδίο με τοπική αναισθησία, μια διαδικασία που την ονόμασε “apoci-association”. Η ιδέα της «κλοπής» της τοξικής βρογχοκήλης ξεκίνησε από τον Crile. Αυτή η ιδέα βασιζόταν στο γεγονός ότι δεν υπήρχε τρόπος να ελεγχθεί η θυρεοτοξίκωση. Οι χειρουργοί επίσης γνώριζαν ότι η νευρική δραστηριότητα θα χειροτέρευε την κατάσταση. Για το λόγο αυτό δεν ενημέρωναν τον ασθενή για το πότε θα έκαναν την επέμβαση. Καθημερινά, για αρκετές μέρες πριν την επέμβαση, ο αναισθησιολόγος έκανε ενδοφλέβια ένεση φυσιολογικού ορού στον ασθενή και τελικά την τελευταία μέρα, ο αναισθησιολόγος έκανε την ένεση του αναισθητικού και ο ασθενής χειρουργούνταν. Αυτή η προσέγγιση ήταν θεωρητικά ασφαλέστερη για τον ασθενή. Ο Crile πίστευε ότι ο χειρουργός δεν πρέπει να αποκαλύπτει το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο κατά την επέμβαση, καθώς οι προσπάθειες να παρασκευασθεί το νεύρο οδηγούσαν τελικά σε κάκωση και παράλυση του. Δυστυχώς, αυτή η πρακτική οδήγησε σε πολλούς τραυματισμούς του νεύρου, από μη έμπειρους χειρουργούς. Ο Crile το 1906 περιέγραψε την επέμβαση ριζικού λεμφαδενικού καθαρισμού του τραχήλου, για την αντιμετώπιση του καρκίνου κεφαλής-τραχήλου σε 132 ασθενείς.<sup>21</sup> Θεωρείται ο πατέρας της χειρουργικής όγκων κεφαλής-τραχήλου.

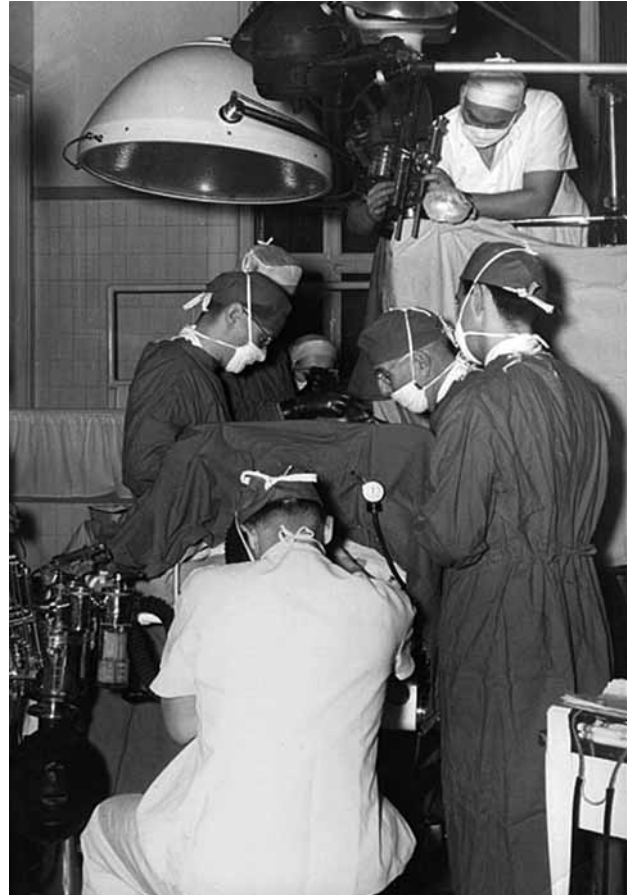
Frank Lahey. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου τετάρτου του 20ού αιώνα, ο Frank Lahey (1880–1953) έκανε περισσότερα από οποιοδήποτε άλλο χειρουργό, ώστε να συγκεντρώσει και να επεξεργασθεί πολύτιμες κλινικές πληροφορίες για τις παθήσεις του θυρεοειδούς αδένου. Δημοσίευσε πάνω από 150 άρθρα σχετικά με τις παθήσεις του θυρεοειδούς. Πρότεινε το διαχωρισμό των μυϊκών ινών, την εκτεταμένη παρασκευή των άνω πόλων και την παρασκευή του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου και των παραθυρεοει-

δών.<sup>7</sup> Επομένως, ήταν ο Lahey αυτός που τόνισε τη σημασία αποκάλυψης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου χωρίς να προκληθεί βλάβη σε αυτό και υπέδειξε ότι αυτός ήταν ο ασφαλέστερος τρόπος επεμβάσεων στο θυρεοειδή. Το 1938 πρότεινε την ετερόπλευρη απολίνωση της άνω θυρεοειδικής αρτηρίας ώστε να αποφύγει τον τραυματισμό του νεύρου και κατέγραψε ποσοστό παράλυσης του νεύρου μόνο 0,3%.<sup>2</sup> Μέχρι το θάνατό του το 1953 είχε πραγματοποιήσει ο ίδιος περίπου 10.000 θυρεοειδεκτομές.

Ο Harold Foss, που εργάστηκε στην κλινική Geisenger στην κεντρική Pennsylvania, έγινε γνωστός για την ισορροπία του μεταξύ προσεκτικής χειρουργικής τεχνικής και ταχύτητας. Το προσωπικό του σύνθημα ήταν «ταχύτητα και ακρίβεια» και συχνά πραγματοποιούσε 10 επεμβάσεις σε ένα πρωινό, συμπεριλαμβανομένων 3–4 θυρεοειδεκτομών.<sup>23</sup> Ενθάρρυνε τους συνεργάτες και ειδικευόμενους του να δημοσιεύουν (υποχρέωση κάθε μέλους της ομάδας) και ο ίδιος δημοσίευσε πάνω από 100 άρθρα, εκ των οποίων τα 25 ήταν σχετικά με το θυρεοειδή, κυρίως σχετικά με βρογχοκήλες.<sup>24,25</sup> Ο Foss υιοθέτησε τη χρήση κινούμενων εικόνων για να διδάξει τη χειρουργική πρακτική (εικ. 7) και ήταν από τους πρώτους που παρουσίασαν με έγχρωμη ταινία (Kodachrome) μια επέμβαση θυρεοειδεκτομής το 1935 σε διεθνές συνέδριο.<sup>23</sup>

## 5. Εξελιξεις κατά τον 20ό αιώνα

Ο 20ός αιώνας σηματοδεύτηκε από σημαντικές εξελίξεις σχετικά με την αντιμετώπιση των παθήσεων του θυρεοειδούς. Μια λεπτομερής ανάλυση αυτών των εξελίξεων ξεφεύγει από τους σκοπούς αυτής της ανασκόπησης. Οι εξελίξεις πάντως περιλαμβάνουν τη μετάγγιση αίματος (κατά την πρώτη δεκαετία του 20ού αιώνα), τη μετεγχειρητική παρακολούθηση του ασθενούς και τη στατιστική ανάλυση (μια πρακτική που επέτρεψε την πιο αποτελεσματική εκτίμηση των διαφόρων θεραπειών), τη σταδιοποίηση για όλους τους τύπους καρκίνου (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του θυρεοειδούς), προσφέροντας τη δυνατότητα επιλογής της πιο αποτελεσματικής μεθόδου αναλόγως του ιστολογικού τύπου και του σταδίου της νόσου, η χρήση της



Εικόνα 7. Ο Foss ήταν μεταξύ των πρώτων χειρουργών που χρησιμοποίησε κινούμενες εικόνες για να διδάξει χειρουργικές τεχνικές

ταχείας βιοψίας που μπορεί να βοηθήσει στη λήψη αποφάσεων κατά τη διάρκεια της επέμβασης κ.λπ. Η πρώτη πετυχημένη μεταμόσχευση θυρεοειδούς αναφέρθηκε από τον Payr το 1906, ο οποίος μετέφερε τμήμα από το θυρεοειδή αδένια μιας γυναίκας στο σπλήνα της μυξοιδηματικής κόρης της με «αποτελεσματικό» τρόπο. Σταδιακά, έγινε κατανοητό ότι τα μετεγχειρητικά συμπτώματα της ολικής θυρεοειδεκτομής μπορούν να αποφευχθούν με τη μεταμόσχευση θυρεοειδικού ιστού στον ασθενή. Με τον καιρό, χρησιμοποιήθηκαν εκχυλίσματα από θυρεοειδή αδένια διαφόρων ζώων που αντικατέστησαν τις μεταμοσχεύσεις. Η απομόνωση της T4 ορμόνης έγινε το 1914 από τον Kendall.<sup>26</sup> Τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα και η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο αναπτύχθηκαν στις αρχές του 1940 και

χρησιμοποιήθηκαν ως εναλλακτική της χειρουργικής, στην αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού. Η προπρανολόνη χρησιμοποιήθηκε στην περιεγχειρητική αντιμετώπιση των ασθενών με θυρεοτοξίκωση το 1965.<sup>27</sup> Το σπινθηρογράφημα απέκτησε σημαντικό ρόλο στη διάγνωση των ασθενών με θυρεοειδικές νόσους κατά το τελευταίο τέταρτο του 20ού αιώνα, αλλά ο ρόλος του περιορίστηκε μετά την εισαγωγή των υπερήχων στην κλινική πράξη (το 1980). Οι υπέρηχοι μπορούν να ανιχνεύσουν πολύ μικρούς όζους (~3 mm), που είναι αδύνατον να ανιχνευθούν μόνο με την κλινική εξέταση. Η κυτταρολογική εξέταση με λεπτή βελόνη (FNAC) για το θυρεοειδή περιγράφηκε από τον Soderstrom το 1952<sup>28</sup> και διαδόθηκε ευρέως από το 1970 και μετά. Σήμερα, η χρήση υπερήχων μαζί με FNAC (συχνά υπό την καθοδήγηση των υπερήχων) θεωρείται ο κανόνας στη διαγνωστική διερεύνηση των ασθενών με όζους θυρεοειδούς. Με τη χρήση FNAC μπορεί να τεθεί προεγχειρητικά η ακριβής διάγνωση και επομένως να σχεδιασθεί κατάλληλα η χειρουργική αντιμετώπιση. Η αποτελεσματική αναισθησία και ο καλύτερος εξοπλισμός (όπως μοντέρνες συσκευές αιμόστασης, όπως το LigaSure ή το Harmonic Scalpel) βοηθούν το χειρουργό κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Η χρήση ειδικών συσκευών για τη διέγερση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου κατά τη διάρκεια της επέμβασης έχει προταθεί εδώ και 40 χρόνια σε

μία προσπάθεια διευκόλυνσης της αναγνώρισής του διεγχειρητικά, σε μια προσπάθεια να ελαττωθεί ο κίνδυνος τραυματισμού του.<sup>29</sup> Η χρήση της μεθόδου αυτής ως ρουτίνα στη χειρουργική του θυρεοειδούς παραμένει εντούτοις αμφιλεγόμενη. Σε επιλεγμένους ασθενείς με παθήσεις θυρεοειδούς (π.χ. σε μεγάλες οπισθοστερικές «καταδυσόμενες» βρογχοκήλες) η χρήση των νεότερων απεικονιστικών μεθόδων (CT, MRI) επιτρέπει την ακριβή προεγχειρητική σταδιοποίηση και βοηθά το χειρουργό. Η τελευταία δεκαετία του 20ού και η πρώτη δεκαετία του 21ου αιώνα σηματοδεύτηκαν από την εξέλιξη και χρήση μοριακών τεχνικών και της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής του θυρεοειδούς αδένα. Συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις χρησιμεύουν ως κριτήριο για τη σωστή αντιμετώπιση ασυμπτωματικών ασθενών.<sup>30</sup> Για παράδειγμα, παιδιά με γονείς που έχουν MEN-2 σύνδρομο πρέπει να ελέγχονται για μεταλλάξεις του ογκογονιδίου *RET*. Συγκεκριμένες μεταλλάξεις θεωρούνται ένδειξη ολικής (προφυλακτικής) θυρεοειδεκτομής σε πολύ μικρές ηλικίες (κάτω των 5 ετών ή και ακόμη και κάτω του ενός έτους), όταν υπάρχει μόνο υπερπλασία των C κυττάρων και πριν αναπτυχθεί μυελοειδής καρκίνος του θυρεοειδούς. Η ενδοσκοπική ή ελάχιστα επεμβατική υποβοηθούμενη (με video) θυρεοειδεκτομή χρησιμοποιείται από ορισμένες ομάδες, με καλύτερα αισθητικά αποτελέσματα.<sup>31</sup>

#### Αναφορές

1. Rogers-Stevane J, Kauffman GL. A historical perspective on surgery of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin N Am* 2008, 41:1059–1067
2. Lyons AS, Petrucelli RJ. Ancient China. In: Lyons AS, Petrucelli RJ (eds) *Medicine, an illustrated history*. Abradale Press (Publisher), New York, 1988:120 – 149
3. Nabipour I, Burger A, Moharreri MR et al. Avicenna, the first to describe thyroid-related orbitopathy. *Thyroid* 2009, 19:7–8
4. Welbourn RB. The thyroid. In: *The history of endocrine surgery*. New York, Praeger, 1990:19–27
5. Gibbins AEB. The history of thyroidectomy. *J R Soc Med* 1998, 33:53–56
6. Ahmed AM, Ahmed NH. History of disorders of thyroid dysfunction. *East Mediter Hlth J* 2005, 11:459–469
7. Becker WF. Pioneers in thyroid surgery. *Ann Surg* 1977, 185: 493–504
8. Olivier C. *Pierre-Joseph Desault Chirurgie* (Paris) 1970, 96: S26–S36
9. Halsted WS. The operative story of goiter. *Johns Hopkins Hosp Rev* 1920, 19:71–257
10. Liston R. *Lectures on the operations of surgery and on diseases and accidents requiring operations*. Philadelphia, 1846:318–326
11. Gross SD. *A system of surgery*. 4th ed. vol. II. Lea HC, Philadelphia, 1886:394 – 395
12. Kocher T. Uber kropfextirpation und ihre folgen. *Arch fur Klinische Chirurg* 1883, 29:254–265
13. Billroth TH. *Clinical surgery: extracts from the reports of surgical practice between the years of 1860–1876*. London, The New Sydenham, 1881
14. Crile GW. *An autobiography*. Grace Crile. Vol 2, Philadelphia, JB Lipincott Company, 1947

15. Wolfler A. Über die entwickelung und den ban des Kropfes. *Arch f Klein Chir Berlin* 1883, XXIX, 1
16. Wolfler A. *Ueber die entwicklung und den ban des schild-druse mit ruchsicht auf die entwicklung der kropfe*. Berlin, G. Reimer, 1880
17. Mikulicz J. Beitrag zur operation des kropfes. *Wein Med Wochenschr* 1886, XXXVI:1–100
18. Dunhill TP. Partial thyroidectomy under local anesthesia, with spezial reference to exomphalmic goitre. Joint Meeting with the Medical Section and Section of Anesthetics. 13th February 1912. *Proc R Soc Med* 1912, 5:70–130
19. Dunhill TP. Operation for exophthalmic goiter. *Br J Surg* 1919, 7:195–210
20. Joll CA. *Diseases of the thyroid gland with special reference to thyrotoxicosis*. Heinemann, London, 1932:78
21. Crile G. Excision of cancer of the head and neck. *J Am Med Assoc (JAMA)* 1906, 47:1780–1789
22. Lahey FH. Exposure of recurrent laryngeal nerve in thyroid operations. *Surg Gynecol Obstet* 1944, 78:293–244
23. Katlic MR. Geisinger's remarkable first surgeon. Dr Harold Foss. *J Am Coll Surg* 2008, 207:443–448
24. Foss HL. Goiter, its classification and diagnosis. *Pa Med J* 1916, 20:207–210
25. Foss HL. Carcinoma of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1938, 66:556–560
26. Kendall EC, Ostererberg AE. The chemical identification of thyroxin. *J Biol Chem* 1919, 40:265–334
27. Turner P, Granville-Grossman KL, Smart JV. Effect of adrenergic receptor blockade on the tachycardia of thyrotoxicosis. *Lancet* 1965, ii:1316–1318
28. Soderstrom N. Puncture of goitres for aspiration biopsy. *Acta Med Scand* 1952, 144:237–244
29. Flisberg K, Lindholm T. Electrical stimulation of the human recurrent laryngeal nerve during thyroid operation. *Acta Otolaryngol* 1969, 263(Suppl):63–67
30. Sakorafas GH, Friess H, Peros G. The genetic basis of hereditary medullary thyroid cancer: clinical implications with a particular emphasis on the role of prophylactic thyroidectomy. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15:871 – 884
31. Miccoli P, Berti P, Materazzi G et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: five years of experience. *J Am Coll Surg* 2004, 199:243–248

Υποβλήθηκε 12.02.2010

Εγκρίθηκε 28.03.2010



## Περιγραφή περιπτώσεων

### 1η περίπτωση

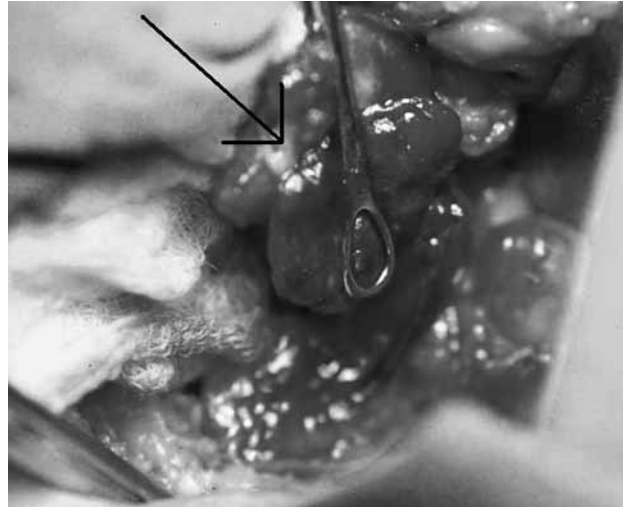
Κορίτσι ηλικίας 7 ετών εισήχθη στο νοσοκομείο σε ημέρα γενικής εφημερίας λόγω κοιλιακού άλγους από 2 ημερών εντοπιζόμενο στο δεξιό κάτω τεταρτημόριο της κοιλίας. Το κοιλιακό άλγος άλλοτε ήταν ήπιας έντασης και άλλοτε μεγαλύτερης. Την ημέρα της εισαγωγής της ασθενούς στο νοσοκομείο το άλγος έγινε εντονότερο, έκανε έναν εμετό και παρουσίασε θερμοκρασία 37,5 °C.

Ο αιματολογικός έλεγχος έδειξε αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων (17.000/μL, 66% ουδετερόφιλα). Ο γενόμενος ακτινολογικός έλεγχος της κοιλίας σε όρθια και ύπτια θέση δεν αποκάλυψε κάτι το παθολογικό. Η ασθενής με τα ανωτέρω κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα και με την πιθανή προεγχειρητική διάγνωση της οξείας σκωληκοειδίτιδας χειρουργήθηκε.

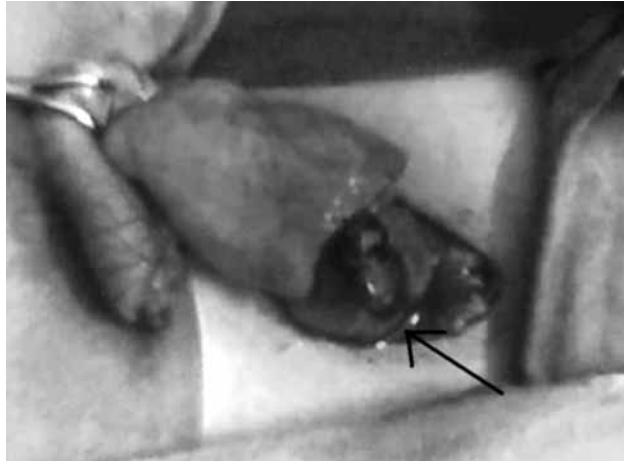
Διεγχειρητικά η σκωληκοειδής απόφυση ανευρέθη σε λαγονοπυελική θέση χωρίς σημεία φλεγμονής. Σε τμήμα του σιγμοειδούς ανευρέθη νεκρωμένη επιπλοϊκή απόφυση, συμφυόμενη στο οπίσθιο τοίχωμα της μήτρας (εικ. 1). Κατά τον έλεγχο της ελάσσονος πυέλου ανευρέθη ένα αποσπασθέν τμήμα από το σώμα της νεκρωμένης επιπλοϊκής απόφυσης. Η ασθενής εξήλθε του νοσοκομείου την 4η μετεγχειρητική ημέρα.

### 2η περίπτωση

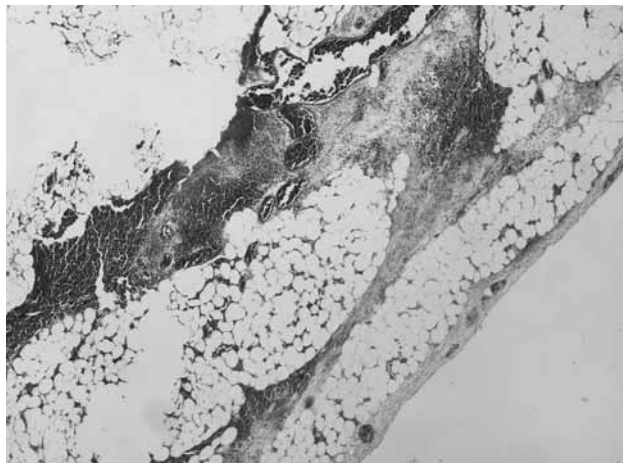
Κορίτσι ηλικίας 8 ετών εισήχθη στο νοσοκομείο παραπονούμενο για οξύ κοιλιακό άλγος εντοπιζόμενο στο δεξιό λαγόνιο βόθρο από 10ώρου. Η ασθενής είχε δυσφορία και ναυτία χωρίς εμέτους. Κατά την κλινική εξέταση παρουσίαζε ευαισθησία στο δεξιό κάτω τεταρτημόριο της κοιλίας. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων (13.000/μL, 61% ουδετερόφιλα), ενώ το υπερηχογράφημα εκτός από την παρουσία μικρής ποσότητας ελεύθερου υγρού στο Δουγλάσειο χώρο δεν έδειξε φλεγμονή της σκωληκοειδούς απόφυσης. Κατά την παρακολούθηση το κοιλιακό άλγος έγινε εντονότερο και η κλινική εικόνα επιδεινώθηκε. Η ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο με εικόνα οξείας κοιλίας. Στην ανατομική θέση του τυφλού υπήρχε διπλή σειρά επιπλοϊκών αποφύσεων, μία από τις οποίες ήταν έντονα ισχαιμική λόγω συστρώφης (εικ. 2). Η σκωληκοειδής απόφυση ήταν φυσιολογική, αλλά ολόκληρο το παχύ έντερο είχε υπερβολικό λιπώδη ιστό και πολλές ευμεγέθεις επιπλοϊκές αποφύσεις. Έγινε απολίνωση και αφαίρεση της συστρωφείας επιπλοϊκής απόφυσης. Η ιστολογική εξέταση απέκλυψε ισχαιμικό έμφρακτο της επιπλοϊκής απόφυσης, ενώ η εξέταση της σκωληκοειδούς απόφυσης ήταν φυσιολογική (εικ. 3). Η ασθενής εξήλθε του νοσοκομείου την 3η μετεγχειρητική ημέρα.



Εικόνα 1. Συστραφείσα επιπλοϊκή απόφυση σιγμοειδούς κόλου



Εικόνα 2. Συστραφείσα επιπλοϊκή απόφυση τυφλού, παρακείμενη της σκωληκοειδούς αποφύσεως



Εικόνα 3. Ιστολογική εικόνα σκωλδούς αποφύσεως χωρίς φλεγμονώδεις αλλοιώσεις

## Συζήτηση

Η πρώτη ανατομική περιγραφή των επιπλοϊκών αποφύσεων (EA) έγινε από τον Vesarius το 1543, αλλά η χειρουργική τους σημασία δεν αξιολογήθηκε μέχρι το 1843. Τότε ο Virchow, θεώρησε ότι οι EA δύνανται να αποπύπτουν και να βρίσκονται τυχαία κατά τη διάρκεια λαπαροτομιών ως ελεύθερα ενδοπεριτοναϊκά σώματα στην πύελο.<sup>1-3</sup> Οι EA έχουν μήκος περίπου από 0,8 cm έως 5 cm και πάχος από 2 cm έως 7 cm. Ενώ δεν είναι γνωστή η ακριβής λειτουργία τους, μερικές φορές χρησιμοποιούνται για την προστασία μιας επισφαλούς συρραφής εντερικής διάτρησης.<sup>4</sup> Κάποιοι συγγραφείς θεωρούν ότι οι EA χρησιμεύουν ως αποθήκες αίματος, όταν το κόλον και τα ενδομυϊκά αγγεία τους είναι συνεσπασμένα.<sup>5,6</sup>

Η συστροφή των EA απαντάται σε οποιαδήποτε ηλικία (12–82 ετών), με τη μεγαλύτερη συχνότητα στην 4η και 5η δεκαετία της ζωής και με ελαφρά υπεροχή στους άνδρες από τις γυναίκες.<sup>7,8</sup> Στην παρούσα εργασία, όσον αφορά στο φύλο, επρόκειτο για δύο κορίτσια με ηλικίες μικρότερες αυτών που έχουν περιγραφεί διεθνώς. Η συστροφή των EA αναφέρεται συχνότερα σε παχύσαρκα άτομα και ειδικότερα σε αυτά που έχασαν πολύ γρήγορα βάρος και στη συνέχεια είχαν εντατικές δραστηριότητες.<sup>9</sup>

Ο συνολικός αριθμός των EA είναι περίπου 100 και ανευρίσκονται κατά μήκος του προσθίου και οπισθοπλαγίου τοιχώματος του σιγμοειδούς κόλου (57%), στην ειλεοτυφλική περιοχή (26%), το ανιόν κόλον (9%), το εγκάρσιο κόλο (6%) και το κατιόν κόλο (2%).<sup>10,11</sup> Στις τελευταίες ανακοινώσεις από την ακτινολογική βιβλιογραφία δεν έχουν παρατηρηθεί EA στο τυφλό.<sup>12</sup> Σύμφωνα με στοιχεία από την ανατομική και χειρουργική παθολογία EA δεν ανευρίσκονται στο τυφλό ή είναι εξαιρετικά σπάνιες (<1%).<sup>13-15</sup> Στις περιπτώσεις μας, η μια συστραφείσα EA εντοπιζόταν στο σιγμοειδές και η άλλη στο τυφλό.

Επίσης, μπορεί να εντοπιστούν EA και στο λεπτό έντερο σε ποσοστό 3–7%.<sup>16</sup> Από πλευράς σχήματος, οι EA εμφανίζονται άλλοτε ως σωληνώδεις, πολύλοβες, κυλινδρικές και άλλοτε ως κροσσωτές και οδοντωτές. Είναι πλήρεις λίπους

και συνδετικού ιστού, εντός των οποίων πορεύονται δυο αρτηρίδια και ένα φλεβίδιο.<sup>17</sup>

Η συστροφή των EA φαίνεται να είναι η πιο συχνή επιπλοκή (73%) και συμβαίνει όταν ο μήσχος των αγγείων είναι λεπτός και μικρός.<sup>18</sup> Η θρόμβωση και το έμφρακτο των EA ακολουθούν σε συχνότητα μετά τη συστροφή και οφείλονται στην επιμόλυνση αυτών από γειτονικές φλεγμονές άλλων οργάνων όπως η εκκολπωματίτιδα σε μεγαλύτερες ηλικίες, η χολοκυστίτιδα, η οξεία σκωληκοειδίτιδα κ.ά.<sup>2,9,19</sup> Η αυξημένη αιμάτωση των EA, η πολυποειδής μισχωτή μορφολογία τους καθώς και η αυξημένη κινητικότητά τους αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για συστροφή ή έμφρακτο.<sup>20,19</sup>

Η συστροφή ή το έμφρακτο των EA αποτελούν ασυνήθη αιτία κεντρικού αλλά όχι ειδικού κοιλιακού άλγους με επίπτωση που δεν είναι ακριβώς γνωστή.<sup>21</sup> Ο πόνος είναι παρόμοιος με αυτόν της εκκολπωματίτιδας στους ενήλικες και μπορεί εύκολα να γίνει διαγνωστικό λάθος. Στα παιδιά, όταν ο πόνος εντοπίζεται στο κάτω δεξιό τεταρτημόριο της κοιλίας μιμείται αυτόν της οξείας σκωληκοειδίτιδας. Γι' αυτό το λόγο, η διάγνωση της συστραφείσας EA μπορεί να καθυστερήσει, να είναι λανθασμένη ή να γίνει τυχαία κατά τη χειρουργική επέμβαση.<sup>22,18</sup>

Η διάγνωση μπορεί να γίνει προεγχειρητικά με υπερηχογράφημα, αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα των παθολογικών EA με το υπερηχογράφημα απεικονίζονται ως συμπαγείς υπερηχογενείς μάζες, προσκολλημένες στο τοίχωμα του εντέρου, που περιβάλλονται από υπόηχο δακτύλιο. Επίσης, παρατηρείται απουσία ροής αίματος στις EA με το Doppler. Παρόμοια γνωρίσματα των παθολογικών EA απεικονίζονται και στην αξονική τομογραφία ως μικρά ωοειδή περικολικά οζίδια, τα οποία περιβάλλονται από υπόπυκνες δακτυλιοειδείς περιοχές. Μερικές φορές τα ευρήματα αυτά συνοδεύονται από πάχυνση του τοιχωματικού περιτοναίου και του παρακείμενου εντερικού τοιχώματος.<sup>22,9</sup> Στη μαγνητική τομογραφία περιγράφονται ως μικρές σφαιρικές ή ωοειδείς λιπώδεις μάζες, που περιβάλλονται από φλεγμονώδεις αλλοιώσεις.

Οι φλεγμονώδεις παθήσεις των ΕΑ προκαλούνται από συστροφή ή ισχαιμία αυτών και εκδηλώνονται με ήπιο κοιλιακό άλγος, πυρετό και λευκοκυττάρωση. Εφόσον υπάρχει διάγνωση οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίζονται συντηρητικά.<sup>23,24</sup> Εισαγωγή των ασθενών αυτών στο νοσοκομείο χρειάζεται μόνο για τον έλεγχο του άλγους και φυσικά όταν η διάγνωση είναι αβέβαιη.

Η συντηρητική αγωγή των ασθενών με παθήσεις των ΕΑ συνίσταται στη χορήγηση αναλγητικών και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για 5–7 ημέρες.<sup>25</sup> Εάν η συντηρητική θεραπεία της συστραφείσας ΕΑ αποτύχει, απαιτείται χειρουργική αφαίρεση με λαπαροτομή ή λαπαροσκοπικά.<sup>26,27</sup>

Η διάγνωση και η θεραπεία των παθήσεων των ΕΑ στα παιδιά αποτελεί πρόκληση για τον παιδοχειρουργό, καθότι δεν υπάρχουν κλινικά παθογνωμικά σημεία και συμπτώματα. Η απει-

κονιστική διάγνωση μιας νεκρωμένης ΕΑ από συστροφή ή έμφρακτο, όπως και μιας φλεγμονώδους ΕΑ είναι δύσκολη λόγω σπανιότητας των παθήσεων αυτών και απαιτείται μεγάλη εμπειρία των εξεταστών.

## Συμπεράσματα

Η συστροφή επιπλοϊκής απόφυσης του παχέος εντέρου συμβαίνει σπάνια στα παιδιά και μπορεί να αποτελεί διαγνωστικό και θεραπευτικό δίλημμα. Η διάγνωση είναι δύσκολη, αφού μιμείται σε συμπτωματολογία την οξεία σκωληκοειδίτιδα και απαιτεί έμπειρους ακτινολόγους. Εάν υπάρξει διάγνωση, η αρχική θεραπεία είναι συντηρητική, αλλά πιθανόν να απαιτηθεί η περαιτέρω χειρουργική αντιμετώπιση. Συνήθως όμως η διάγνωση μιας συστραφείσας επιπλοϊκής απόφυσης στα παιδιά γίνεται διεγχειρητικά.

## Αναφορές

- De Vesalius A. *Humanis corporis fabrica libri septem*. In: Basileae (ed) Andreae vesalii bruxellensis, scholae medicorum patauiniae professoris de humani corporis fabrica libri septem. Basel, Switzerland: *Ex officinal Joannis Oporini*: 1543
- Vinson DR. Epiploic appendagitis: a new diagnosis for the emergency physician. Two case reports and a review. *J Emerg Med* 1999, 17:827–832
- Schein M, Rosen A, Decker GA. Acute conditions affecting epiploic appendages. A report of 4 cases. *S Afr Med J* 1987, 71:397–398
- Christine M, Jennings MB et al. The radiological findings in torsion of an appendix epiploica. *Br J Radiol* 1987, 60:508–509
- Torres GM, Abbitt PL, Weeks M. CT manifestations of infracted epiploic appendages of the colon. *Abdom Imaging* 1994, 19:449–450
- Pines B, Rabinovitch J, Biller SB. Primary torsion and infarction of the appendices epiploica. *Arch Surg* 1941, 42:775–787
- Sand M, Gelos M, Bechara FG et al. Epiploic appendagitis: clinical characteristics of an uncommon surgical diagnosis. *BMC Surg* 2007, 7:11
- Jain TP, Shah T, Juneja S et al. Case of the season: primary epiploic appendagitis: radiological diagnosis can avoid surgery. *Semin Roentgenol* 2008, 43:4–6
- Molla E, Ripolles T, Martinez MZ et al. Primary epiploic appendagitis: US and CT findings. *Eur Radiol* 1998, 8:435–438
- Danielson K, Chermin MM, Amberg JR et al. Epiploic appendagitis: CT characteristics. *J Comput Assist Tomogr* 1986, 10:142–143
- Thomas JH, Rosato FE, Patterson LT. Epiploic appendagitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974, 138:23–25
- Ng KS, Tan AGS, Chen KKW et al. CT features of primary epiploic appendagitis. *Eur J Radiol* 2006, 59:284–288
- Splanchnology. The large intestine. In: Williams PL, Warwick R (eds) *Grays anatomy*. 36th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1980:1350
- Lester SC, French CA, Curtis G. Gastrointestinal specimens. Colon. In: *Manual of surgical pathology*. 2nd ed. Elsevier Churchill Livingstone, 2006:323–343
- Vlahakis E. Torsion of an appendix epiploica of the ascending colon. *Med J Aust* 1973, 2:1148–1149
- Σκλαβούνος Τ. (1934–1938): Ανατομική του ανθρώπου Τόμος Β' σελ. 105–205
- Singh AK, Gervais DA, Hahn PF et al. Acute epiploic appendagitis and its mimics. *Radiographics* 2005, 25:1521–1534
- Marinis TP, Cheek JH. Primary inflammation of the appendices epiploicae: with review of the literature and report of six additional cases. *Ann Surg* 1949, 129:533–537
- Rioux M, Langis P. Primary epiploic appendagitis: clinical, US, and CT findings in 14 cases. *Radiology* 1994, 191:523–526
- Sirvanci M, Tekelioglu TH, Duran C et al. Primary epiploic appendagitis: CT manifestations. *Clin Imaging* 2000, 24:357–361

21. Van Breda Vriesman AC, de Mol van Otterloo AJ, Puylaert JB. Epiploic appendagitis and omental infarction. *Eur J Surg* 2001, 167:723–727
22. Danse EM, Van Beers BE, Baudrez V et al. Epiploic appendagitis: color Doppler sonographic findings. *Eur Radiol* 2001, 11:183–186
23. Singh AK, Gervais DA, Hahn PF et al. CT appearance of acute appendagitis. *AJR Am J Roentgenol* 2004, 183:1303–1307
24. Ng KS, Tan AGS, Chen KKW et al. CT features of primary epiploic appendagitis. *Eur J Radiol* 2006, 29:184–188
25. Van Breda Vriesman AC, Lohle PN, Coerkamp EG et al. Infarction of omentum and epiploic appendage: diagnosis, epidemiology and natural history. *Eur Radiol* 1999, 9:1886–1892
26. Bastidas JG, Danzy LE, Blackwell L et al. Epiploic appendagitis in a 24-year-old woman. *Am J Emerg Med* 2008, 26:838.e1-2
27. Silva PD, Ripple J. Laparoscopic diagnosis and treatment of an infarcted epiploic appendage. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996, 3:325–327

Υποβλήθηκε 22.02.2010

Εγκρίθηκε 28.03.2010