

ιατρική

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:

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
Α. Αλεξοπούλου
Π. Καλοχαιρέτης
Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη
Ι. Καραϊτιανός
Α. Καραφουλίδου
Α. Κυρούδη-Βούλγαρη
Χ. Κώσταλος
Η. Μυγδάλης
Ν. Παπαντωνίου
Θ. Πέππας
Λ. Ραλλίδης
Γ. Σακοράφας
Κ. Συρίγος
Π. Τζαρκής
Π. Αθανασίου
Γ. Ανδρούτσος

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:

BETA Medical Publishers Ltd
3, ADRIANIΟΥ 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
Κ. Mavrandonis

Treasurer
I. Kostoglou-Athanasios

Members
Chr. Kalantzis
G. Kokkalis
K. Papadakis
K. Tsamakidis

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief
Α. Pefanis

Dep. Editor in Chief

D. Tiniakos

Members

Α. Adamopoulos
Α. Alexopoulou
Π. Kalocheritis
Α. Karaitianou-Velonaki
Ι. Karaitianos
Α. Karafoulidou
Α. Kiroudi-Voulgari
Ch. Kostalos
Η. Migdalis
Ν. Papantoniou
Th. Peppas
L. Rallidis
G. Sakorafas
Κ. Syrigos
Π. Tzardis
Π. Athanassiou
G. Androutsos

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

- Προγνωστική αξία της Lp-PLA₂ στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.** Αντωνοπούλου Π, Παπασσωτηρίου Ι, Μαστοράκος Γ 187
- Επιδημιολογία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου.** Τσαμακίδης Κλ, Δημητρουλόπουλος Δ, Ξυνόπουλος Δ 194
- Νεανικό αγγειοίωμα. Νεότερες διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις.** Παπαδάς ΘΑ, Μωραΐτη ΑΜ 200
- Θυρεοειδεκτομή χωρίς ουλή στον τράχηλο.** Πούλιος Ε, Λινός Δ 216
- Δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, σακχαρώδης διαβήτης και καρδιοκυκλοφορικό σύστημα. Διαγνωστικές παρακλίνιες δοκιμασίες για την εκτίμησή της.** Αντωνόπουλος Αθ, Πιτταράς Εμ 224
- Υπάρχει θεραπεία στη νόσο με οσμή ούρων σαν σιρόπι σφενδάμου; Σύγχρονα δεδομένα και προοπτικές.** Μακρής ΝΣ, Μητσικώστας ΓΚ, Μώρης ΔΝ, Καφετζής ΔΑ 237
- Μοσχεύματα στην αγγειοχειρουργική. Ιστορική αναδρομή, ταξινόμηση και νέοι ορίζοντες.** Μώρης ΔΝ, Γεωργόπουλος ΣΗ, Μπράμης ΙΠ 245

Contents

Reviews

- Lipoprotein-associated phospholipase A₂ and cardiovascular risk.** Antonopoulou P, Papassotiriou J, Mastorakos G 187
- Epidemiology of hepatocellular carcinoma.** Tsamakidis Kl, Dimitroulopoulos D, Xinopoulos D 194
- Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. Recent diagnostic and therapeutic approaches.** Papadas ThA, Moraiti AM 200
- Thyroidectomy without scar in the neck.** Poullos E, Linos D 216
- Bedside approach to cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients. Evaluation of clinical tests and their usefulness.** Antonopoulos Ath, Pittaras Em 224
- Maple syrup urine disease, can be treated? Current knowledge and perspectives.** Makris NS, Mitsikostas PK, Moris DN, Kafetzis DA 237
- Grafts in vascular surgery. Flashback, classification and new perspectives.** Moris DN, Georgopoulos SE, Bramis IP 245

Programm III) των ΗΠΑ καθιστούν την Lp-PLA₂ κατάλληλη για τη λεπτομερέστερη εκτίμηση της επικινδυνότητας για καρδιαγγειακό νόσημα ή ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και την ανάγκη για εντατικοποίηση της θεραπευτικής παρέμβασης.

Λέξεις ευρετηρίου Καρδιαγγειακή νόσος, βιοδείκτες, Lp-PLA₂.

Αλληλογραφία: Γ. Μαστοράκος, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Σακχαρώδη Διαβήτη και Μεταβολισμού, «Αρεταίειον» Νοσοκομείο, Λεωφ. Βασ. Σοφίας 76, 115 28 Αθήνα
e-mail: mastorakg@ath.forthnet.gr

will benefit from intensification of lipid-modifying therapies.

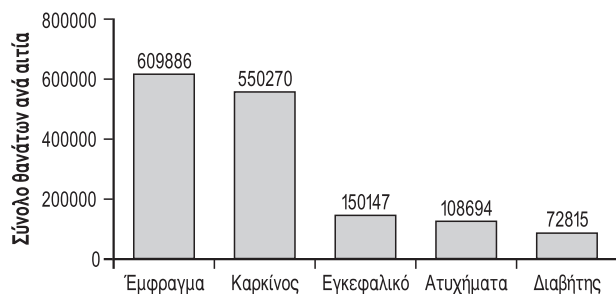
Key words Cardiovascular disease, biomarkers, Lp-PLA₂.

Corresponding author: G. Mastorakos, 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, University of Athens Endocrine Unit, Diabetes and Metabolism, "Aretaicion" Hospital, 76 Vas. Sophias Ave., GR-115 28 Athens, Greece
e-mail: mastorakg@ath.forthnet.gr

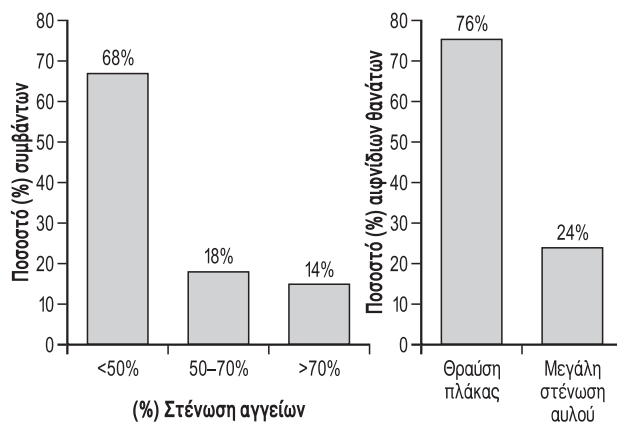
1. Εισαγωγή

Οι καρδιαγγειακές νόσοι είναι ο κύριος λόγος θανάτου στο δυτικό κόσμο, ενώ τα εγκεφαλικά επεισόδια είναι από τους κυρίαρχους λόγους αναπηρίας (εικ. 1). Η επιδημία της παχυσαρκίας σε συνδυασμό με τη γήρανση του πληθυσμού φαίνεται να αυξάνει το αθηρωματικό φορτίο.¹ Το 68% των καρδιαγγειακών επεισοδίων και τα περισσότερα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια οφείλονται στη θραύση της αθηρωματικής πλάκας και όχι στην υπέρχουσα στένωση¹ (εικ. 2).

Στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας και στην επακόλουθη θραύση της διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο η διαδικασία της φλεγμονής. Η αγγειακή φλεγμονή οδηγεί στην επιστράτευση



Εικόνα 1. Αιτίες θανάτου στις ΗΠΑ. Η κύρια αιτιολογία των καρδιακών επεισοδίων και των εγκεφαλικών είναι η αθηροσκλήρωση¹



Εικόνα 2. Τα περισσότερα εμφράγματα μυοκαρδίου παρουσιάζονται με στένωση <50% και το 76% των αιφνιδίων καρδιακών θανάτων σχετίζεται με τη θραύση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας και όχι με τη στένωση¹

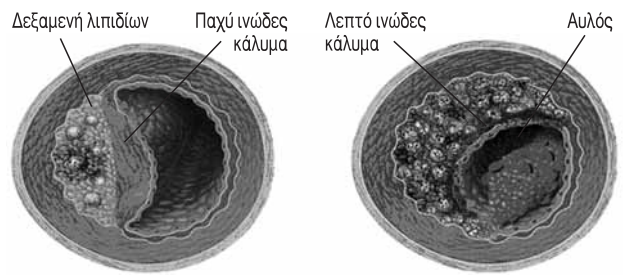
φλεγμονωδών κυττάρων, όπως τα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα.² Τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα και εισάγουν την έναρξη της φλεγμονώδους αντίδρασης. Οι κυτταροκίνες που απελευθερώνονται από τα φλεγμονώδη κύτταρα, προκαλούν το θάνατο των λείων μυϊκών κυττάρων και την αποδόμηση του κολλαγόνου, που αποτελούν και τα κύρια δομικά στοιχεία του αγγειακού τοιχώματος. Το ινώδες κάλυμμα του αθηρώματος γίνεται αδύναμο και ευάλωτο αυξάνοντας την πιθανότητα να σπάσει από την πίε-

ση του αίματος που διαρέει το αγγείο¹ (εικ. 3). Η θραύση αποκαλύπτει το ευάλωτο στη θρόμβωση υποκείμενο στρώμα του ενδοθηλίου με κίνδυνο να δημιουργηθεί θρόμβος και να προκληθεί απόφραξη της αρτηρίας^{2,3} (εικ. 4). Έτσι, επί παραδείγματι, προκύπτει η ασταθής στηθάγχη, που αν παραταθεί, οδηγεί σε έμφραγμα του μυοκαρδίου.

2. Φλεγμονή και μυοκάρδιο

Υπάρχουν αρκετοί δείκτες της ύπαρξης φλεγμονής και βλάβης του μυοκαρδίου (εικ. 5). Οι γνωστότεροι είναι αυτοί που συσχετίζονται με τη συστηματική φλεγμονή, δηλαδή η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), το ινωδογόνο και το αμυλοειδές A του ορού (SAA), όλοι δείκτες οξείας φάσης παραγόμενοι στο ήπαρ.² Στις φλεγμονώδεις διαδικασίες ενέχονται διάφορες ευοδωτικές της φλεγμονής κυτταροκίνες, όπως οι ιντερλευκίνες IL-1β και IL-6 και ο ογκονεκρωτικός παράγοντας α (tumor necrosis factor alpha, TNF-α). Όλοι αυτοί οι δείκτες φλεγμονής συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νόσων, αλλά δεν αποτελούν κριτήρια θεραπευτικής επιτυχίας.

Άλλοι γνωστοί δείκτες είναι αυτοί που συναντώνται σε πιο προχωρημένα στάδια της αθηρωμάτωσης, όταν ήδη έχει συμβεί βλάβη στο μυοκάρδιο και περιλαμβάνουν τις τροπονίνες και την κινάση της κρεατίνης MB, που απελευθερώνονται από τα χαλασμένα κύτταρα του μυοκαρδίου. Τυχόν αυξημένα επίπεδά τους είναι ενδεικτικά εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και καρδιακής ανεπάρκειας. Σε αυτές τις περιπτώσεις ομοίως αυξάνονται άλλοι δείκτες εντοπισμένοι στα τοιχώματα των αγγείων όπως τα μόρια προσκόλ-



- | | |
|---|---|
| <p>Σταθερή πλάκα</p> <ul style="list-style-type: none"> • Λίγη Lp-PLA₂ • Πιθανή σημαντική στένωση • Παχύ ινώδες κάλυμα/ υψηλή συγκέντρωση κολλαγόνου • Μικρή δεξαμενή λιπιδίων • Λίγα φλεγμονώδη κύτταρα | <p>Διερρηγμένη πλάκα</p> <ul style="list-style-type: none"> • Πολύ Lp-PLA₂ • Πιθανή ελάχιστη στένωση • Λεπτό ινώδες κάλυμα/ υψηλή συγκέντρωση κολλαγόνου • Μεγάλη δεξαμενή λιπιδίων • Πολλά φλεγμονώδη κύτταρα |
|---|---|

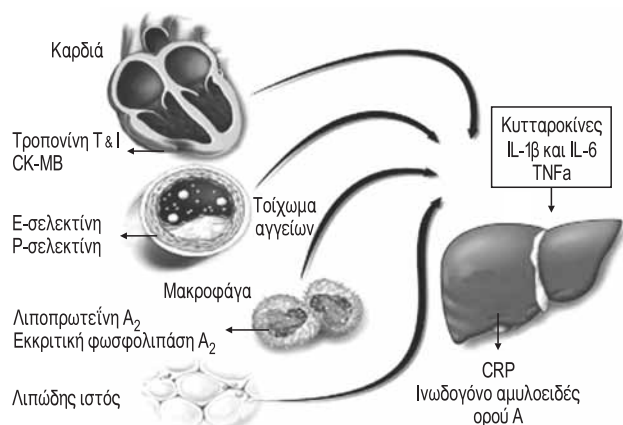
Εικόνα 4. Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά σταθερών και ευάλωτων αθηρωματικών πλακών³

λης ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1), VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1), και E-σελεκτίνη και P-σελεκτίνη.⁷

Πρόσφατα έχουν εντοπιστεί και άλλοι δείκτες που παράγονται από τα μακροφάγα και δρουν μέσα στο τοίχωμα των αγγείων, όπως το σύμπλοκο λιποπρωτεΐνη-φωσφολιπάση A₂ (Lp-PLA₂) και η εκκριτική φωσφολιπάση A₂.² Επιδημιολογική μελέτη των Nambi et al⁸ έδειξε ότι η ταυτόχρονη μέτρηση των επιπέδων της hs-CRP και της Lp-PLA₂ επανακαθορίζει το βαθμό κινδύνου των ατόμων για καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι Tsimikas et al⁹ μελέτησαν τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί η Lp-PLA₂ ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια και για



Εικόνα 3. Ευάλωτες και διερρηγμένες αθηρωματικές πλάκες¹



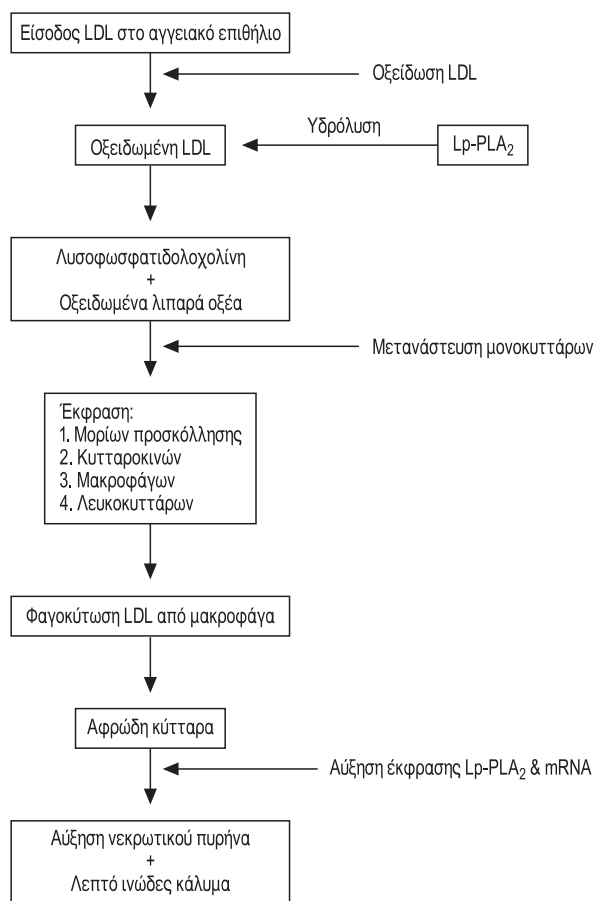
Εικόνα 5. Δείκτες φλεγμονής και μυοκαρδιακής νέκρωσης²

εμφράγματα του μυοκαρδίου και τη συσχέτισαν με τα επίπεδα LDL-C, HDL-C, Apo-B-100, αντι-οξειδωτικών και φερριτίνης.

2.1. Η Lp-PLA₂ και η φλεγμονή

Η Lp-PLA₂ είναι μια λιπάση της σερίνης που δεν εξαρτάται από το ασβέστιο και σχετίζεται με τη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL). Συναντάται στο πλάσμα και τον ορό και διαφέρει από άλλες φωσφολιπάσες, όπως η cPLA₂ (cytosolic phospholipase A₂) και η sPLA₂ (secretory phospholipase A₂). Η Lp-PLA₂ παράγεται από τα μακροφάγα και τα αφρώδη κύτταρα και εκφράζεται με υψηλές συγκεντρώσεις στις αθηρωματικές πλάκες. Οι Kolodgie et al¹⁰ μελέτησαν τις αθηρωματικές πλάκες από 25 αιφνιδίως θανόντες από στεφανιαία νόσο και κατέληξαν ότι ενώ η Lp-PLA₂ εκφράζεται έντονα στο νεκρωτικό πυρήνα και στα μακροφάγα που τον περιβάλλουν στις ευάλωτες για θραύση αθηρωματικές πλάκες, έχει πολύ μικρότερη παρουσία στις λιγότερο ανεπτυγμένες και ευάλωτες πλάκες.

Όταν διαρρέυσει στην κυκλοφορία προσδέεται στις λιποπρωτεΐνες. Περίπου 1 στα 500 σωματίδια LDL είναι προσδεμένα με το ένζυμο Lp-PLA₂. Όταν η LDL και ειδικότερα τα μικρά σωματίδια της μπουν στον αυλό του αγγείου μπορεί να οξειδωθούν² (εικ. 6). Η Lp-PLA₂ είναι το μόνο



Εικόνα 6. Η λιποπρωτεΐνη-φωσφολιπάση A₂ πυροδοτεί την αγγειακή φλεγμονή και το σχηματισμό της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας²

ένζυμο που υδρολύει τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια. Υπάρχουν αρκετές αποδείξεις ότι η οξειδωση της LDL παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Η Lp-PLA₂ συμμετέχει στην οξειδωτική τροποποίηση της LDL υδρολύοντας την οξειδωμένη φωσφατιδυλ-χολίνη σε λυσοφωσφατιδυλ-χολίνη και οξειδωμένα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Οι Iwase et al¹⁷ μελέτησαν τη συσχέτιση των επιπέδων της λυσοφωσφατιδυλ-χολίνης με τα επίπεδα της Lp-PLA₂ και προτείνουν ότι η προαθηρογόνος δράση της Lp-PLA₂ οφείλεται στην παραγωγή της λυσοφωσφατιδυλ-χολίνης. Τα προϊόντα της υδρόλυσης προκαλούν τον καταρράκτη της φλεγμονής, την έκφραση των μορίων προσκόλλησης και των φλεγμονωδών κυτταροκινών. Ακολουθως, επιστρατεύονται

περισσότερα λευκοκύτταρα στο σημείο με αποτέλεσμα την τροφοδότηση του φλεγμονώδους κύκλου. Συνεπώς, η δράση της Lp-PLA₂ συνεισφέρει δυνητικά στο σχηματισμό των αθηρωματικών πλακών.

Η Lp-PLA₂ έχει σχετικά σταθερά επίπεδα σε κάθε άτομο, όπως και άλλοι καρδιαγγειακοί λιπιδιακοί δείκτες. Η διακύμανσή της ανά άτομο είναι σαφώς μικρότερη από τη διακύμανση της CRP. Η Lp-PLA₂ δεν αυξάνει στη συστηματική φλεγμονή, και ίσως είναι πιο ειδικός δείκτης της αγγειακής φλεγμονής. Η σχετικά μικρή βιολογική διακύμανση της Lp-PLA₂ και η ειδικότητά της έχουν αξία για τον εντοπισμό και παρακολούθηση της καρδιαγγειακής επικινδυνότητας.

2.2. Η Lp-PLA₂ ως δείκτης της θεραπευτικής παρέμβασης

Υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι η Lp-PLA₂ ίσως δεν είναι μόνο ένας δείκτης πρόβλεψης επικινδυνότητας (risk prediction biomarker), αλλά μπορεί να αποτελέσει και δείκτη της θεραπευτικής παρέμβασης στην προσπάθεια επιβράδυνσης της αθηρωματικής νόσου. Οι Saougos et al¹² που μελέτησαν την επίδραση αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων (εξετιμίδη, ροσουβαστίνη και φενοφιμπράτες) στην ενεργότητα και μάζα της Lp-PLA₂ αναφέρουν ότι και οι τρεις ομάδες φαρμάκων μειώνουν και την ενεργότητα και τη μάζα της Lp-PLA₂, της ενωμένης με τις Apo-B λιποπρωτείνες. Άλλοι ερευνητές μελέτησαν την επίδραση του darapladid (SB-480848) στην ενεργότητα της Lp-PLA₂ και τη συσχέτισαν με το αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα. Σε άτομα που λάμβαναν 160 mg του φαρμάκου παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της hs-CRP (13%) και της IL-6 (12%),¹³ ενώ οι Wilinsky et al¹⁴ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αναστολή της ενεργότητας της Lp-PLA₂ οδηγεί σε μείωση της φλεγμονής και της έκφρασης σειράς γονιδίων σχετικών με την αθηρογένεση και σε φαινοτυπική βελτίωση της στεφανιαίας βλάβης.

Σχετικά πρόσφατα η Αμερικανική Ένωση Καρδιολόγων συνέστησε μια ομάδα ομοφωνίας (consensus panel) που κατέληξε να προτείνει τη χρήση αυτού του εξαιρετικά εξειδικευμένου δείκτη αγγειακής φλεγμονής για την κατηγοριοποίη-

ση ασθενών μετρίου ή υψηλού κινδύνου, βάσει της εκτίμησης επικινδυνότητας κατά Framingham, τοποθετώντας τους ασθενείς με αυξημένη Lp-PLA₂ σε ακόμα δυσμενέστερη θέση από αυτή που βρίσκονται, προτείνοντας την αντίστοιχη παρέμβαση στα επίπεδα της LDL.⁷

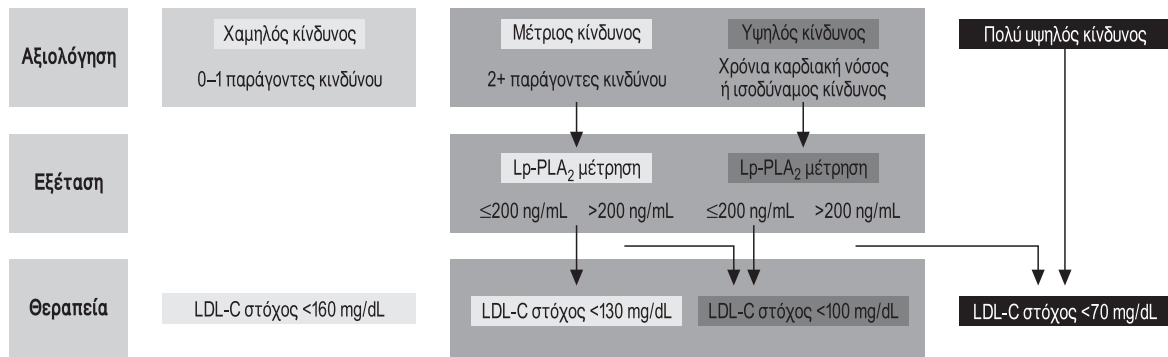
Οι παραδοσιακοί δείκτες μέτρησης παραγόντων επικινδυνότητας, η μέτρηση των λιπιδίων και οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν δίνουν πληροφορίες σχετικά με την πιθανότητα θραύσης μιας ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας. Αντίθετα, τα αυξημένα επίπεδα του ενζύμου Lp-PLA₂ στο αίμα υποδεικνύουν αγγειακή φλεγμονή και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και ανάγκη για εντατικοποίηση της θεραπευτικής παρέμβασης. Προτείνεται παράλληλα με τους γνωστούς δείκτες να χρησιμοποιείται και ένας αλγόριθμος που να εμπεριέχει την Lp-PLA₂ για τον απλό, γρήγορο και ακριβέστερο καθορισμό του επιπέδου του επικινδυνότητας⁷ (εικ. 7).

Αν και η αυξημένη Lp-PLA₂ δεν καθορίζει ποιο ακριβώς αγγείο έχει το πρόβλημα, σημαίνει συναγερμό για την ύπαρξη αθηροσκλήρωσης, που σχετίζεται με αγγειακή φλεγμονή, θραύση της αθηρωματικής πλάκας και συνεπακόλουθη θρόμβωση. Συνεπώς, η αναγκαία παρέμβαση θα πρέπει να είναι συνολική, να συμπεριλαμβάνει αλλαγές στον τρόπο ζωής (διατροφικές συνήθειες, κ.λπ.) και πιθανόν φαρμακολογικές παρεμβάσεις (στατίνες, φιμπράτες κ.λπ.) για τη μείωση των λιπιδίων.

Σε μια πολύ πρόσφατη μελέτη αναλύονται τα δεδομένα από 32 μελέτες με 79.036 ασθενείς.¹⁵ Σκοπός της μελέτης είναι η συσχέτιση της μάζας και της ενεργότητας της Lp-PLA₂ με τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, εγκεφαλικά επεισόδια και θνησιμότητα κάτω από διάφορες καταστάσεις. Οι ερευνητές αναγνωρίζουν ότι υπάρχει συνεχής συσχέτιση του ενζύμου με το βαθμό κινδύνου και αναλύουν τα σχετικά δεδομένα.

3. Συμπεράσματα

Τα αυξημένα επίπεδα Lp-PLA₂ υποδεικνύουν στους θεράποντες να εντοπίσουν στους ασθενείς τους την πιθανότητα για ισχαιμικά επεισόδια και να τους ευαισθητοποιήσουν. Η μέτρηση της Lp-



Εικόνα 7. Σύσταση για μέτρηση της λιποπρωτεΐνης-φωσφολιπάσης A₂. Το consensus panel υποστηρίζει τη μέτρηση του ενζύμου σε άτομα μετρίως επικινδυνότητας, δηλαδή άτομα με 2 επιβαρυντικούς παράγοντες²

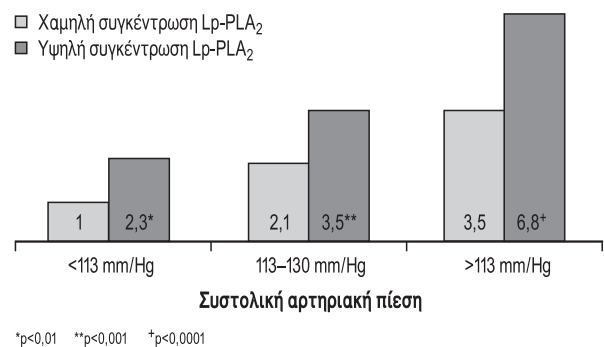
PLA₂ δεν συνιστάται για χαμηλής επικινδυνότητας άτομα, αλλά για άτομα μετρίως ή υψηλής επικινδυνότητας. Σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες σε μέτριο κίνδυνο βρίσκονται όσοι έχουν δύο παράγοντες κινδύνου, ενώ σε υψηλή επικινδυνότητα βρίσκονται όσοι έχουν περισσότερους από δύο επιβαρυντικούς παράγοντες. Σύμφωνα με την NCEP (National Cholesterol Education Program) και το ATP III (Adult Treatment Panel III) παράγοντες επικινδυνότητας είναι: η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, το κάπνισμα, η υπέρταση και η χαμηλή HDL χοληστερόλη. Ισοδύναμοι παράγοντες επικινδυνότητας για καρδιαγγειακή νόσο είναι: ο διαβήτης, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η περιφεριακή αρτηριακή νόσος, το ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής, η στένωση καρωτίδων >50%, το μεταβολικό σύνδρομο⁵ κ.λπ.

Βέβαια απαιτείται συνέχιση της μελέτης της Lp-PLA₂ σε διάφορα επίπεδα, όπως μελέτη αναστολέων της δράσης της, εκτίμηση της σημασίας της σε συνδυασμό με άλλους δείκτες, όπως χαμηλή HDL, υψηλή Lp(a), αυξημένα οξειδωμένα φωσφολιπίδια κ.λπ., συνδυασμός της με μη επεμβατικές απεικονιστικές μεθόδους π.χ. carotid intima-media thickness, coronary calcium scoring κ.λπ.

Μεγάλη προτεραιότητα πρέπει να δοθεί στην έρευνα για το χειρισμό ατόμων με αυξημένα επίπεδα Lp-PLA₂ και φυσιολογικά επίπεδα LDL, καθώς και για τη διαστρωμάτωση των ατόμων με κίνδυνο για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ει-

δικότερα επειδή η ολική LDL και η non-LDL χοληστερόλη δεν είναι χρήσιμοι δείκτες πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου. Πρέπει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση υγιών ατόμων με οριακή υπέρταση και αυξημένα επίπεδα Lp-PLA₂ η επικινδυνότητα για εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να είναι 3,5-6,8 φορές μεγαλύτερη από τον κίνδυνο που διατρέχουν όσοι έχουν χαμηλή πίεση και χαμηλή Lp-PLA₂⁶ (εικ. 8).

Επίσης σημαντικό είναι, ότι όπως και η hs-CRP, έτσι και τα επίπεδα της Lp-PLA₂ μειώνονται με την αντιλιπιδαιμική θεραπεία και η μείωση αυτή έχει συσχετιστεί με πολύ χαμηλή επικινδυνότητα για καρδιαγγειακό συμβάν και σε χαμηλής και σε υψηλής επικινδυνότητας πληθυσμούς.



Εικόνα 8. Συσχέτιση επικινδυνότητας για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο με τη λιποπρωτεΐνη-φωσφολιπάση A₂ και τη συστολική αρτηριακή πίεση⁶

Αναφορές

1. Weintraub HS. Identifying the vulnerable patient with rupture-prone plaque. *AJC* 2008, 101 (12A), 1F
2. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *N Eng J Med* 2000, 343:1179–1182
3. Corson MA, Jones PH, Davidson MH. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A₂ as a cardiovascular risk marker. *AJC* 2008, 101 (12A), 41F
4. Lerman A, McConnell JP. Lipoprotein-associated phospholipase A₂: A risk marker or a risk factor? *AJC* 2008, 101 (12A), 11F
5. Anderson JL. Lipoprotein-associated phospholipase A₂: An independent predictor of coronary Artery Disease events in primary and secondary prevention. *AJC* 2008, 101 (12A), 23F
6. Gorelick PB. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ and risk of stroke. *AJC* 2008, 101 (12A), 34F
7. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A₂ testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *AJC* 2008, 101 (12A), 51F
8. Nambi V, Hoogeveen RC, Chambliss L et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ and High-Sensitivity C-Reactive Protein Improve the Stratification of Ischemic Stroke Risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 2009, 40:376–381
9. Tsimikas S, Willeit J, Knoflach M et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity, ferritin levels, metabolic syndrome and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study. *Eur Heart J* 2008, 30:107–115
10. Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ Protein Expression in the Natural Progression of Human Coronary Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, 26:2523–2529
11. Iwase M, Sonoki K, Sasaki N et al. Lysophosphatidylcholine Contents in Plasma LDL in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Relation with Lp-PLA₂ and Effects of Simvastatin Treatment. *Atherosclerosis* 2008, 196:931–936
12. Saougos VG, Tambakis AP, Kalogirou M et al. Differential Effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated Phospholipase A₂. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007, 27: 2236–2243
13. Mohler ER, Ballantyne CM, Davidson MH et al. The effect of daraplabid on plasma lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2008, 17:1632–1641
14. Wilinsky RL, Mohler ER, Hamamdzc D et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A₂ reduces complex coronary atherosclerotic plaque development. *Nat Med* 2008, 14:1059–1066
15. The Lp-PLA₂ Studies Collaboration. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet* 2010, 375:1536–1544

Υποβλήθηκε 17.01.2010

Εγκρίθηκε 11.02.2010

Ιατρική 2010, 97(3):194–199

Iatriki 2010, 97(3):194–199

Εἰς τὴν ἐπίδησιν τῆς ἡπατοκυτταρικοῦ καρκίνου ἐπιδημιολογία

**Κλ. Τσαμακίδης, Δ. Δημητρούλου,
Δ. Ξινόπουλος**

*Γαστρεντερολογική Κλινική, ΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας»,
Αθήνα*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) είναι ο συχνότερος πρωτοπαθής κακοήθης όγκος του ήπατος. Αποτελεί τον πέμπτο κατά σειρά συχνότερο καρκίνο και την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Είναι νεόπλασμα υψηλής κακοήθειας με πτωχή επιβίωση. Η επίπτωση του ΗΚΚ χαρακτηρίζεται από ευρεία γεωγραφική ποικιλομορφία. Το υψηλότερο ποσοστό της κατανομής του απαντάται στην υποσαχάρια Αφρική και στη ΝΑ Ασία, με την Κίνα να εμφανίζει περισσότερες από το 50% των συνολικών περιπτώσεων. Ο κίνδυνος εμφάνισης του συγκεκριμένου νεοπλασματος στους άνδρες είναι μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο στις γυναίκες. Η επίπτωση του ΗΚΚ σχετίζεται με την ηλικία, μολονότι η ηλικιακή κατανομή του ποικίλλει στις διάφορες περιοχές του κόσμου. Μελέτες σε οικονομικούς μετανάστες, από περιοχές υψηλής επίπτωσης σε χαμηλής του ΗΚΚ, έδειξαν ότι η πρώτη γενεά των μεταναστών διατηρεί τον υψηλό κίνδυνο της χώρας προέλευσης. Ωστόσο, στη δεύτερη και τις επόμενες γενεές παρατηρείται φθίνουσα πορεία του κινδύνου. Το ΗΚΚ στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αναπτύσσεται σε κίρρωτικό έδαφος. Οι μείζονες παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΗΚΚ είναι η χρόνια ΗΒV και ΗCV λοίμωξη όπως και η χρόνια αλκοολική νόσος.

Λέξεις ευρετηρίου Ηπατοκυτταρικός καρκίνος, επιδημιολογία, παράγοντες κινδύνου.

Αλληλογραφία: Κλ. Τσαμακίδης, Δροσίνη 24, 143 43 Νέα Χαλκηδόνα, Αθήνα
e-mail: tsamdis@otenet.gr

Epidemiology of hepatocellular carcinoma

**Kl. Tsamakidis, D. Dimitroulopoulos,
D. Xinopoulos**

*Department of Gastroenterology, “Agios Savvas” Hos-
pital, Athens, Greece*

ABSTRACT Hepatocellular carcinoma (HCC) is the commonest primary malignant tumor of the liver. It is known to be the fifth commonest cancer in the world and the third most common cause of cancer mortality. HCC is a relentless tumor with a poor survival. There is wide geographic variability in its incidence. The great majority of liver cancer occurs in either sub-Saharan Africa or in Eastern Asia, with one country alone, China, accounting for over 50% of cases. Men are at higher risk than women. The incidence of HCC is age related, but the age distribution differs in different local regions of the world. Studies in migrant populations have clearly shown that first-generation immigrants carry with them the high incidence of HCC that is present in their native countries. However, in the second and subsequent generations the incidence decreases. The majority of cases occur as superimposed on pre-existing cirrhosis. The major well-established risk factors for HCC are chronic infection with HBV or HCV and consumption of alcohol.

Key words Hepatocellular carcinoma, epidemiology, risk factors.

Corresponding author: Kl. Tsamakidis, 24 Drossini street, GR-143 43 Nea Halkidona, Athens, Greece
e-mail: tsamdis@otenet.gr

1. Επιδημιολογία ΗΚΚ

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) είναι ο πέμπτος κατά σειρά καρκίνος στον κόσμο, ευθυνόμενο για το 5% του συνολικού ποσοστού καρκίνου, ενώ αποτελεί την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο στην υφήλιο μετά από εκείνον του πνεύμονος και του στομάχου.^{1,2} Στις περισσότερες χώρες αντιστοιχεί στο 75–90% των πρωτοπαθών κακοηθειών του ήπατος.³

Χαρακτηρίζεται από υψηλού βαθμού επιθετικότητα και το ότι είναι ένα από τα κακοηθέστερα νεοπλάσματα αποδεικνύεται από το γεγονός ότι ο δείκτης επίπτωσης/θνησιμότητα προσεγγίζει τη μονάδα αφού οι νέες περιπτώσεις που καταγράφονται είναι 560.000/έτος και ο αντίστοιχος αριθμός των θανάτων 550.000/έτος.³ Εκτιμάται ότι το ήμισυ σχεδόν των πασχόντων αποβιώνουν κατά το πρώτο έτος της διάγνωσης.

Η επίπτωση του ΗΚΚ χαρακτηρίζεται από μεγάλη γεωγραφική ποικιλομορφία. Οι περιοχές με την υψηλότερη επίπτωση (>20 ασθενείς/100.000 πληθυσμού), στις οποίες απαντάται και το μεγαλύτερο μέρος του συνολικού ποσοστού της κατανομής αυτού του νεοπλάσματος (>80%), εντοπίζονται στη ΝΑ Ασία (Κίνα, Κορέα, Ταϊλάνδη, Σιγκαπούρη, Ιαπωνία κ.λπ.) και στην υποσαχάρια Αφρική (Σενεγάλη, Γουινέα, Μάλι, Καμερούν, Μοζαμβίκη κ.λπ.). Η Κίνα αποτελεί τη χώρα η οποία εμφανίζει το υψηλότερο ποσοστό των συνολικών περιπτώσεων, παγκοσμίως (>50%). Η Νότια Ευρώπη (Ιταλία, Ισπανία, Ελλάδα), τμήματα της Κεντρικής Ευρώπης (Γαλλία, Γερμανία) και της Νοτίου Αμερικής (Βραζιλία, Χιλή) ανήκουν στις περιοχές μέσης επίπτωσης με 11–20 ασθενείς/100.000 πληθυσμού. Τέλος, η ΒΔ Ευρώπη (Μ. Βρετανία, Σκανδιναβικές χώρες), η Βόρειος Αμερική (ΗΠΑ, Καναδάς), η Κεντρική Αμερική, τμήματα της Νοτίου Αμερικής, η Αυστραλία και η Νέα Ζηλανδία ανήκουν στις περιοχές χαμηλής επίπτωσης (<10 περιπτώσεων/100.000 πληθυσμού).^{2,4} Στην περιοχή Κουάγκ Τουνγκ

της Κίνας καταγράφεται η υψηλότερη επίπτωση του ΗΚΚ (95,7 ασθενείς/100.000 πληθυσμού στους άνδρες και 29,6 ασθενείς/100.000 πληθυσμού στις γυναίκες).⁴

Σε παγκόσμιο επίπεδο και αναφορικά με το φύλο, το ΗΚΚ αποτελεί την πέμπτη συχνότερη μορφή καρκίνου στους άνδρες και την όγδοη στις γυναίκες. Η αναλογία ανδρών/γυναικών ποικίλλει ευρέως ανά περιοχή και κυμαίνεται στις περισσότερες από αυτές μεταξύ 1,3:1 και 3,6:15. Οι μέγιστες διαφορές παρατηρούνται μεταξύ των πληθυσμών της Κεντρικής και Νοτίου Ευρώπης όπως Καλβαντός, Γαλλία (8,8:1), Γενεύη, Ελβετία (7:1) και Τεργέστη, Ιταλία (4,8:1).^{5,6} Αντίθετα, στους πληθυσμούς υψηλής επίπτωσης σημειώνονται ενδιάμεσοι δείκτες όπως Κουάγκ Τουνγκ, Κίνα (3,7:1) και Οζάκα, Ιαπωνία (4:1). Οι μόνες περιοχές του κόσμου που η αναλογία στα δύο φύλα προσεγγίζει το 1:1 εντοπίζονται στη Νότιο Αμερική (Κάλι-Κολομβία, Κίτο-Εκουαδόρ και Λίμα-Περού). Οι λόγοι για τους οποίους προσβάλλεται περισσότερο το ανδρικό φύλο δεν έχουν πλήρως αποσαφηνισθεί, αλλά μπορούν ίσως να εξηγηθούν λόγω των διαφορετικών παραγόντων κινδύνου στα δύο φύλα (οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα από τις λοιμώξεις των ιών της ηπατίτιδας Β και C, καταναλώνουν περισσότερο αλκοόλ και καπνό, ενώ πιθανώς να εμπλέκονται και γενετικοί παράγοντες).^{4,6}

Η ηλικιακή κατανομή του ΗΚΚ ποικίλλει ανάλογα με το φύλο, την επίπτωση και τους αιτιολογικούς παράγοντες που ενοχοποιούνται στην εμφάνιση του νεοπλάσματος. Έτσι, η ηλικία κορύφωσης της συχνότητας του ΗΚΚ στις γυναίκες συνήθως υπερέχει κατά πέντε περίπου έτη από την αντίστοιχη των ανδρών. Σε περιοχές χαμηλής επίπτωσης η μέγιστη συχνότητα του ΗΚΚ παρατηρείται κατά κανόνα σε προχωρημένη ηλικία, συνήθως 80 ετών και άνω. Στους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου της Ανατολικής Ασίας (Χονγκ Κονγκ, Σαγκάη, Σιγκαπούρη) η μέγιστη συχνότητα του ΗΚΚ εμ-

φρανίζεται σε παρεμφερείς ηλικίες. Εξαιρέσεις αποτελούν η Ιαπωνία, όπου η μεγαλύτερη συχνότητα του ΗΚΚ καταγράφεται στα 65 έτη στους άνδρες και στα 70 έτη στις γυναίκες και η Κουάνγκ Τουνγκ της Κίνας (στα 45 έτη οι άνδρες και στα 60 έτη οι γυναίκες). Στις περιοχές υψηλής επίπτωσης της Αφρικής (Γκάμπια, Μάλι, Γουινέα) η μεγαλύτερη συχνότητα αυτού του νεοπλάσματος παρατηρείται στην ηλικία 60–65 ετών στους άνδρες και 65–70 ετών στις γυναίκες.⁴

Πρωταγωνιστικό ρόλο στην ηλικιακή κατανομή του ΗΚΚ κατέχει η ιογενής λοίμωξη του ήπατος που επικρατεί στην περιοχή ως και η ηλικία έκθεσης στον ιό. Είναι προφανές ότι ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) σχετίζεται με νεότερες ηλικίες καθόσον συνήθως μεταδίδεται περιγεννητικά κατά τον τοκετό ή σε πρώιμη παιδική ηλικία και ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) σε προχωρημένες ηλικίες με παρεντερική έκθεση. Έτσι, στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου ενδημεί ο HBV, το ΗΚΚ μπορεί να εμφανισθεί και σε ηλικία μικρότερη των 15 ετών.⁴

Μεγάλες διαφορές στην επίπτωση του ΗΚΚ παρατηρούνται επίσης και μεταξύ των εθνικοτήτων που ζουν στην ίδια περιοχή. Στο Λος Άντζελες για παράδειγμα, άνδρες μετανάστες πρώτης γενεάς από την Κορέα εμφανίζουν 5πλάσια συχνότητα ΗΚΚ από τους λευκούς άνδρες της περιοχής, ενώ στη Σιγκαπούρη οι άντρες μετανάστες Κινέζοι σε σχέση με τους Ινδούς παρουσιάζουν 2,7 φορές υψηλότερη συχνότητα.^{3,6} Επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν σε οικονομικούς μετανάστες από περιοχές υψηλής επίπτωσης σε περιοχές χαμηλής επίπτωσης του ΗΚΚ έδειξαν σαφώς ότι η πρώτη γενεά των μεταναστών διατηρεί τον υψηλό κίνδυνο της χώρας προέλευσης. Ωστόσο, στη δεύτερη και τις επόμενες γενεές παρατηρείται φθίνουσα πορεία του κινδύνου που προφανώς οφείλεται στο χαμηλό επιπολασμό των HBV και HCV και στις καλύτερες συνθήκες ζωής της χώρας μετανάστευσης.^{6,7}

Σημαντικό είναι να επισημανθεί ότι τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σημαντική τάση μεταβολής της συχνότητας του ΗΚΚ μεταξύ των πληθυσμών. Έτσι, διαπιστώνεται αύξηση της επίπτωσης στους Ιάπωνες και των δύο φύλων, όπως επίσης και στους άνδρες της κεντρικής και της νοτίου Ευρώπης, των ΗΠΑ, του Καναδά, της Αυστραλίας, της Ινδίας και του Ισραήλ.⁸ Παράλληλα, παρατηρείται μείωση της συχνότητας στην Κίνα, στις Σκανδιναβικές χώρες και στους Ιάπωνες μετανάστες των ΗΠΑ.^{4,6,9}

Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με πρωτοπαθή καρκίνο του ήπατος είναι χαμηλά και δεν φαίνεται να αποκλίνουν σημαντικά μεταξύ των περιοχών υψηλής και χαμηλής επίπτωσης. Ο Διεθνής Οργανισμός Ερεύνης του Καρκίνου εκτιμά ότι η μέση ετήσια επίπτωση του ΗΚΚ στους άνδρες των αναπτυσσόμενων χωρών είναι 17,4 ασθενείς/100.000 πληθυσμού και η αντίστοιχη στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι 8,7/100.000 πληθυσμού, ενώ η ετήσια θνησιμότητα υπολογίζεται σε 16,8 θανάτους/100.000 και 8,1/100.000, αντίστοιχα. Τα παραπάνω στοιχεία επιβεβαιώνουν ότι η επιβίωση είναι παραπλήσια στις δύο περιοχές.¹⁰

Τα επιδημιολογικά δεδομένα που προέρχονται από μελέτες στον Ελλαδικό χώρο και σχετίζονται με τον ΗΚΚ δεν είναι επαρκή ώστε να αποτυπώσουν την ακριβή επίπτωση αυτού του νεοπλάσματος στη χώρα μας, στηρίζονται δε κυρίως σε κλινικά παρά σε ιστολογικά κριτήρια. Ο κύριος αιτιολογικός παράγων στην επικράτεια συνεχίζει να είναι η HBV λοίμωξη παρά τη δραματική αύξηση κατά 101,8% του ποσοστού του ΗΚΚ που οφείλεται στην HCV λοίμωξη. Εξαιρέση αποτελούν ορισμένες περιοχές της Ελλάδος και ιδιαίτερα η Κρήτη όπου ο ΗΚΚ που σχετίζεται με τον HCV αποτελεί το 54% των συνολικών περιπτώσεων.^{11,12}

2. Επιδημιολογία αιτιολογικών παραγόντων ΗΚΚ

2.1. HBV λοίμωξη

Ενοχοποιείται ως ο σημαντικότερος αιτιολογικός παράγων εμφάνισης ΗΚΚ παγκοσμίως.

Στις αναπτυσσόμενες χώρες της ΝΑ Ασίας και της υποσαχάριας Αφρικής ο HBV ευθύνεται για την ανάπτυξη του 80% και πλέον του ΗΚΚ. Αντίθετα, στις αναπτυγμένες χώρες όπου η επίπτωση του ΗΚΚ είναι χαμηλή το ποσοστό του νεοπλάσματος που σχετίζεται με τον HBV είναι μικρότερο του 15%.^{4,13}

Το πόσο σημαντικός είναι ο κίνδυνος που προκαλεί ο HBV στην ανάπτυξη του ηπατικού καρκίνου αποδεικνύεται από την κατά 51% μείωση της συχνότητας του ΗΚΚ στον εμβολιασμένο πληθυσμό της Ταϊβάν (από 0,7 σε 0,36/100.000), παράλληλα με την ελάττωση του επιπολασμού του HBV στην παιδική ηλικία από 15% σε 1%, μετά από το μαζικό εμβολιασμό κατά το χρονικό διάστημα 1984–1986.¹⁴ Όπως προαναφέρθηκε, ο κύριος αιτιολογικός παράγων στην Ελλάδα είναι η HBV λοίμωξη.^{11,12}

Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΗΚΚ στα άτομα με χρόνια HBV λοίμωξη είναι 5–103 φορές μεγαλύτερος από αυτόν σε άτομα αρνητικά στον ιό και αυξάνεται επιπλέον επί παρουσίας κίρρωσης.¹⁵ Υπολογίζεται ότι ο απόλυτος κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ σε φορείς της ηπατίτιδας Β ανέρχεται σε 0,5% ετησίως, το ποσοστό δε αυτό αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας και την παρουσία κίρρωσης.¹⁶ Στην περίπτωση συλλοίμωξης από HBV και HCV σημειώνεται σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΗΚΚ.¹⁷

2.2. HCV λοίμωξη

Αποτελεί τον κυριότερο αιτιολογικό παράγοντα ανάπτυξης ΗΚΚ στις αναπτυγμένες χώρες της Δύσης (Ευρώπη, ΗΠΑ) και στην Ιαπωνία. Το νεόπλασμα που σχετίζεται με τον HCV αναπτύσσεται κατά κανόνα σε κίρρωτικό έδαφος (97%).¹⁸ Το διάστημα που απαιτείται από την έκθεση στον ιό έως την εμφάνιση κίρρωσης εκτιμάται σε 20–25 έτη, ενώ της ανάπτυξης καρκίνου σε 30 περίπου έτη.¹⁹ Υπολογίζεται ότι ετησίως το 2–8% των κίρρωτικών με χρόνια HCV λοίμωξη θα εμφανίσει ΗΚΚ.⁵ Ο σχετικός

κίνδυνος για HCV (+) άτομα είναι 20πλάσιος από τον αντίστοιχο για HCV (–) άτομα.²⁰

Το συνολικό ποσοστό του ΗΚΚ που σχετίζεται με τον HCV είναι 25% σε παγκόσμιο επίπεδο και ανέρχεται στο 60% στις αναπτυγμένες χώρες. Έτσι, στις χώρες υψηλού επιπολασμού του HCV όπως Ιαπωνία, Ιταλία και Ισπανία το ποσοστό του ΗΚΚ που οφείλεται στον αναφερόμενο ιό κυμαίνεται από 58% έως 85%. Αντίθετα, στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου ενδημεί ο HBV όπως η Μοζαμβίκη, η Ταϊβάν και η Ν. Αφρική, το αντίστοιχο ποσοστό του ΗΚΚ είναι πολύ χαμηλό, από 8% έως 33%.^{21–23} Στην Ελλάδα το ποσοστό του ΗΚΚ που οφείλεται στον HCV κυμαίνεται από 13% έως 54%, στις διάφορες περιοχές.^{11,12,19,24}

2.3. Άλλα αίτια ΗΚΚ

Το αλκοόλ αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου στις χώρες χαμηλής επίπτωσης του ΗΚΚ μαζί με τον HCV (Βόρεια Ευρώπη, Μεγάλη Βρετανία, λευκοί των ΗΠΑ κ.λπ.). Τα άτομα που καταναλώνουν αλκοόλη έχουν διπλάσια πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ από εκείνα που δεν πίνουν.²⁵ Το αλκοόλ πιθανότατα δρα συνεργικά με τους ιούς HBV και HCV στην εμφάνιση του ΗΚΚ, καθόσον στους αλκοολικούς που πάσχουν από καρκίνο ήπατος ο HBV ανιχνεύεται σε ποσοστό 27% έως 81% και ο HCV σε 50% έως 77% των περιπτώσεων, αντίστοιχα.²⁶ Πιθανολογείται ότι όταν απουσιάζουν οι ιοί HBV και HCV, και από μόνη της η κατάχρηση αλκοόλης μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ΗΚΚ, αφού προηγουμένως έχει προκαλέσει κίρρωση. Υπολογίζεται ότι το 15–20% των ασθενών με αλκοολική κίρρωση θα αναπτύξουν ΗΚΚ.²⁷

Στο 30–60% των περιπτώσεων του ΗΚΚ, σε περιοχές με υψηλή έκθεση των τροφίμων σε αφλατοξίνη, παρατηρείται μετάλλαξη στο κωδικόνιο 249 του γονιδίου *p53*, στοιχείο που δε διαπιστώνεται στις περιοχές χαμηλής έκθεσης σε αυτή, όπως είναι η Μεγάλη Βρετανία.²⁸ Επίσης, παρατηρήθηκε σχέση αφλατοξίνης και ΗΚΚ σε

πληθυσμούς με υψηλό επιπολασμό του HBV. Τα προαναφερθέντα δεδομένα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η αφλατοξίνη μπορεί να δράσει και συνεργικά και ανεξάρτητα από τον HBV στην ανάπτυξη ΗΚΚ.²⁹

Τέλος, επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η χρόνια λήψη αντισυλληπτικών δισκίων, ο σακχαρώδης διαβήτης, η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, η κληρονομική αιμοχρωμάτωση, η όψιμη δερματική πορφυρία, η οξεία διαλεί-

πυρα πορφυρία, η ανεπάρκεια α1, αντιθρυψίνης, η κληρονομική τυροσιναιμία τύπου I, η αυτοάνοση ηπατίτιδα και η πρωτοπαθής χολική κίρρωση αποτελούν παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ, στην πλειονότητα των περιπτώσεων μέσω της πρόκλησης κίρρωσης. Αντίθετα, κάπνισμα και αναβολικά στεροειδή, νόσος Wilson και πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα αμφισβητούνται ως «ένοχοι» πρόκλησης ηπατοκυτταρικού καρκίνου.^{4,5}

Αναφορές βιβλιογραφίας

1. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001, 2:533–543
2. Gomaa A, Khan S, Toledano M et al. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2005, 14:4300–4308
3. Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part I: epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol* 2002, 17:1049–1055
4. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005, 19:3–23
5. Sherman M. Hepatocellular carcinoma, epidemiology risk factors, and screening. *Semin Liver Dis* 2005, 25:143–154
6. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW et al. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001, 94:290–296
7. Ronsenblatt KA, Weiss NS, Schwartz SM. Liver cancer in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control* 1996, 7:345–350
8. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010, 30:3–16
9. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999, 340:745–750
10. Ferlay J, Bray J, Pisani P et al. Globocan 2000. *Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC press, Lyon, 2001
11. Raptis I, Koskinas J, Emmanouil T et al. Changing relative roles of hepatitis B and C viruses in the aetiology of hepatocellular carcinoma in Greece. Epidemiological and clinical observations. *J Viral Hepat* 2003, 10:450–454
12. Kouroumalis EA, Skordilis PG, Moschandrea J et al. Natural history of advanced hepatocellular carcinoma in Crete. Association with hepatitis C virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997, 9:981–988
13. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999, 19:271–285
14. Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997, 336:1855–1859
15. Evans AA, Chen G, Ross EA et al. Eight-year follow-up of the 90000-person Haimen City Cohort: I. Hepatocellular carcinoma mortality, risk factors, and gender differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, 11:369–376
16. Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1982, 2(Suppl):21–26
17. Chiramonte M, Stroffolini T, Vian A et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 1999, 85:2132–2137
18. Yano M, Kumada H, Kage M et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996, 23:1334–1340
19. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003, 362:1907–1917
20. Sun CA, Wu DM, Lin CC et al. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol* 2003, 157:674–682
21. Brechot C. Hepatitis B and C viruses and primary liver cancer. *Bailliere's Clin Gastroenterol Viral Hepat* 1996, 10:335–373
22. Colombo M, Kuo G, Choo QL et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989, 2:1006–1008
23. Wan-Long Chuang, Wen-Yu Chang, Sheng-Nan Lu et al. The role of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma in a hepatitis B endemic area. *Cancer* 1992, 69:2052–2054

24. Γκορίτσας Κ, Αρβανίτη Α, Αθανασιάδου Α και συν. Κλινικά και ορολογικά χαρακτηριστικά του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στην Ελλάδα. *Ιατρική* 1995, 67:482–487
25. Adami H, Hsing A, McLaughlin J. Alcoholism and liver cirrhosis in the etiology of primary liver cancer. *Int J Cancer* 1992, 51:898–902
26. Nalpas B. Alcohol and hepatocellular carcinoma. In: Brecht CH (ed) *Primary liver cancer: etiological and progression factors*. Boca Raton, FL: CRC Press 1994, 231–245
27. Cluud C, Afroudakis A, Caballeria J et al. Diagnosis and treatment of alcoholic liver disease in Europe. *Gastroenterol Intern* 1993, 6:221–230
28. Bressac B, Kew M Wands J et al. Selective G to T mutations of *p53* gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 1991, 350:429–431
29. Qian GS, Ross RK, Yu MC et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994, 3:3–10

Υποβλήθηκε 11.01.2010

Εγκρίθηκε 19.02.2010

ΠΑΡΟΡΑΜΑ

Στο τεύχος 97(2) 141–147, ο σωστός ελληνικός τίτλος είναι: **Λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή με σκοπό τη χειρουργική αντιμετώπιση της νοσογόνου παχυσαρκίας: Προοπτική μελέτη 287 ασθενών**

Í ááí êêü áããáéí Áí ùì á Í áüôãñãò äéááí ùóôêêÿð éáé èãñáðãòôêêÿð ðñìí óáããßóáèò

Θ.Α. Παπαδάς, Α.Μ. Μωραΐτη

Ωτορινολαρυγγολογική Κλινική, ΠΠΓΝΠ, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Το νεανικό αγγειοϊνωμα είναι ένας σπάνιος, καλοήθης ιστολογικώς, εξαιρετικά αγγειοβριθής και τοπικά διαβρωτικός όγκος. Εντοπίζεται συνήθως στο οπίσθιο και πλάγιο τοίχωμα του ρινοφάρυγγα και στο σύστοιχο τμήμα της ρινικής θαλάμης. Χαρακτηριστικά προσβάλλει έφηβους άνδρες και συνήθως εμφανίζεται με υποτροπιάζουσα ρινορραγία και ρινική απόφραξη. Η παθογένειά του δεν είναι επακριβώς γνωστή. Εκφράζει ποικίλες ποσότητες κολλαγόνου τύπου I, III και VI, γεγονός που υποστηρίζει τη θεωρία προέλευσής του από υπολείμματα της αρτηρίας του Ιου βραγχιακού τόξου. Στην επιφάνεια των κυττάρων του εκφράζονται υποδοχείς προγεστερόνης και ανδρογόνων, ενώ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του παίζουν αυξητικοί και αγγειογενετικοί παράγοντες. Για τη σταδιοποίησή του χρησιμοποιούνται πολλά συστήματα όπως η κλίμακα Radkowski (1996) και το σύστημα σταδιοποίησης κατά Carrillo et al (2008). Η διάγνωση της παρουσίας του γίνεται με CT και MRI που συνοδεύονται πάντα από αγγειογραφία, με τη διεύρυνση του σφηνοϋπερώιου τρήματος στη CT να είναι παθογνωμονική. Επίσης, σημαντική είναι η άμεση ενδοσκοπηση, η βιοψία στο χειρουργείο και το σπινθηρογράφημα με ^{99m}Tc που επιβεβαιώνουν την ύπαρξη του όγκου. Λόγω των υψηλών ποσοστών υποτροπής μετά τη θεραπεία θα πρέπει να ακολουθείται συγκεκριμένο πρωτόκολλο για απεικονιστικό follow-up των ασθενών και αυτοί ν' αντιμετωπίζονται κατά περίπτωση. Ο προεγχειρητικός εμβολισμός χρησιμοποιείται για να διακοπεί η κυκλοφορία του αίματος στον όγκο. Θεραπεία εκλογής παραμένει η χειρουργική εκτομή του όγκου,

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma Recent diagnostic and therapeutic approaches

Th.A. Papadas, A.M. Moraiti

ENT Department, School, University of Patras, Patra, Greece

ABSTRACT Juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA) is a rare, histologically benign, extremely vascular and local invasive tumor. It is usually located in the posterior and lateral wall of the nasopharynx and the nasal tube on the same side. It is often observed in adolescent males. Recurrent severe epistaxes accompanied by nasal obstruction are the typical symptoms of the tumor at the time of presentation. The pathogenesis of the disease is not well defined. The expression of collagen type I, III and especially type VI provides evidence that tumorigenesis begun from plexus remnants of the first branchial arch artery. Progesterone and androgen receptors are expressed in cells' surface, while a good deal of growth and angiogenic growth factors play a predominant role in the tumor's development. Several staging systems have been proposed such as these of Radkowski (1996) and Carrillo et al (2008). The diagnosis is based on the CT and MRI appearances which are always confirmed by angiography, while the dilation of sphenopalatine foramen in CT is pathognomonic sign for the tumor's presence. Endoscopy, biopsy in the operating room and ^{99m}Tc-RBC scintigraphy can confirm the presence of JNA. Due to the high recurrent rates after treatment a specific protocol should be followed for image follow-up and the patients must be treated according to each one's case. The preoperative embolization is used to limit the blood supply of the tumor. Surgical resection remains the golden standard in JNA's treatment. The endoscopic techniques are being used more and more these days due to the numerous advantages they can offer. The choice between open and endoscopic approach is based on the tumor's stage. Less

με την ενδοσκοπική τεχνική να κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος λόγω των πλεονεκτημάτων που προσφέρει. Η επιλογή της χειρουργικής παρέμβασης εξαρτάται από το στάδιο της νόσου. Λιγότερο επεμβατικές τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί όπως η χημειοθεραπεία με φλουταμίδη, η κλασική ακτινοθεραπεία, η ακτινοχειρουργική με ακτίνες γ, η ρομποτική ακτινοχειρουργική και η θερμοθεραπεία με ραδιοσυχνότητες.

Λέξεις ευρετηρίου Νεανικό αγγειοϊνώμα, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία, χειρουργική αφαίρεση, απεικόνιση.

Αλληλογραφία: Θ.Α. Παπαδάς, Στεφάνου Γρανίτσα 24, 264 43 Πάτρα
e-mail: papadas@med.upatras.gr

interventional techniques have been used such as flutamide-chemotherapy, classical radiotherapy, cyberknife application, gamma knife application and radiofrequency-induced thermotherapy (RFITT).

Key words Juvenile nasopharyngeal angiofibroma, radiotherapy, chemotherapy, surgical resection, imaging.

Corresponding author: Th.A. Papadas, 24 Stefanou Granitsa street, GR-264 43 Patra, Greece
e-mail: papadas@med.upatras.gr

1. Εισαγωγή

Το νεανικό αγγειοϊνώμα περιγράφηκε για πρώτη φορά στην αρχαιότητα από τον Ιπποκράτη.¹ Πρόκειται για έναν σπάνιο, καλοήγη ιστολογικώς και εξαιρετικά αγγειοβριθή όγκο. Αναπτύσσεται βραδέως στο οπίσθιο και πλάγιο τοίχωμα του ρινοφάρυγγα και στο οπίσθιο και πλάγιο τοίχωμα της ρινικής κοιλότητας. Πάντοτε προσβάλλεται το σφηνοϋπερώιο τρήμα (σημείο συνένωσης κάτω επιφάνειας σώματος σφηνοειδούς οστού και σφηνοειδών αποφύσεων του υπερωίου οστού) απ' όπου και αναδύεται ο όγκος. Σπανιότερα, εμφανίζεται και σε άλλες περιοχές της ρινικής κοιλότητας και των παραρρινίων κόλπων, ενώ καθώς αναπτύσσεται, εισβάλλει στο ρινοφάρυγγα, τους παραρρινίους κόλπους, τον πτερυγοϋπερώιο βόθρο, τον υποκροτάφιο βόθρο, τον οφθαλμικό κόγχο, ακόμη και το σφηραγγώδη κόλπο.¹ Είναι τοπικά διηθητικός και διαβρωτικός όγκος, ενώ έχουν περιγραφεί και λίγοι όγκοι, οι οποίοι φαίνεται να έχουν πιο κακοήγη συμπεριφορά.¹

Χαρακτηριστικά, το νεανικό αγγειοϊνώμα προσβάλλει έφηβους άνδρες, αλλά έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις που εμφανίστηκε σε παιδιά, ηλικιωμένους, νεαρές και έγκυες γυναίκες.¹

Τα συνηθέστερα συμπτώματα με τα οποία παρουσιάζεται είναι η υποτροπιάζουσα ρινορραγία και η ρινική απόφραξη. Τα συμπτώματα ομοιάζουν κατά πολύ με αυτά του καρκίνου του ρινοφάρυγγα.² Η αιμορραγία μπορεί να είναι αυτόματη και σοβαρή. Το αίμα εξέρχεται από τη ρινική θάλαμη ή και από το στόμα. Προκαλεί απόφραξη της ευσταχιακής σάλπιγγας και της ρινικής οδού, κλειστή ρινολαλία, ανοσμία, ροχαλητό και αποφρακτική υπνική άπνοια. Η ρινική έκκριση καθίσταται πυώδης και ενίοτε αναπτύσσεται παραρρινοκολπίτιδα. Μπορεί να προκληθεί παραμόρφωση του προσώπου – πρόσωπο βατράχου– εξόφθαλμος, απώλεια οράσεως,² απώλεια ακοής, τρισμός και κεφαλαλγία.¹ Από την απώλεια αίματος αναπτύσσεται αναιμία.²

Η παθογένεια της νόσου, δεν είναι επακριβώς γνωστή. Μακροσκοπικά εμφανίζεται ως ένας καλά αφοριζόμενος, λοβωτός όγκος, η επιφάνεια του οποίου καλύπτεται από ρινοφαρυγγικό επιθήλιο. Μικροσκοπικά αποτελείται από πολλαπλασιαζόμενα, ανώμαλα αγγειακά κανάλια, τα οποία στερούνται λείου μυϊκού ιστού και ελαστικών ινών στο τοίχωμά τους.

Τα αγγεία αυτά βρίσκονται μέσα σε ένα ινώδες στρώμα συνδετικού ιστού, που αποτελείται από

ευμεγέθη ατρακτοειδή ή αστεροειδή κύτταρα, τα οποία παράγουν ποικίλες ποσότητες κολλαγόνου.¹ Είναι από παλαιότερα γνωστό ότι τα νεανικά αγγειοϊνώματα είναι πλούσια σε κολλαγόνο τύπου 1 και 3, ενώ χαρακτηριστικά απουσιάζει το κολλαγόνο τύπου 2. Σε νεότερη μάλιστα μελέτη, φαίνεται και η σημαντική παραγωγή κολλαγόνου τύπου 6 από τα ενδοθηλιακά και στρωματικά κύτταρα του όγκου σε συνδυασμό με την έκφραση των μορίων NG2 (υποδοχέας για το κολλαγόνο τύπου 6 και βρίσκεται σε αγγειακά και στρωματικά κύτταρα) και των $\alpha 1\beta 1$ -ιντεγκρινών και $\alpha 2\beta 2$ -ιντεγκρινών (υποδοχείς – πρωτεΐνες για το κολλαγόνο 6) πάνω στα οποία προσδένεται προάγοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του όγκου και την επαναδιαμόρφωση της μεσοκυττάριας ουσίας.³

Η πρόσδεση του κολλαγόνου τύπου 6 με NG2, ενεργοποιεί την ενδοκυττάρια κινάση Akt, η οποία με τη σειρά της σταθεροποιεί μια πρωτεΐνη – σύνδεσμο ανάμεσα σε διαμεμβρανικές πρωτεΐνες και στον ενδοκυττάριο σκελετό της ακτίνης, που ονομάζεται β-κατενίνη.³ Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να έχει σχέση με μεταλλάξεις στο μόριο της β-κατενίνης που έχουν βρεθεί σε σποραδικά και υποτροπιάζοντα αγγειοϊνώματα.¹ Έχει παρατηρηθεί δε, ότι το νεανικό αγγειοϊνώμα εμφανίζεται 25 φορές συχνότερα σε ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση, πράγμα που υποδηλώνει τη συσχέτισή του με μεταλλάξεις του γονιδίου APC (γονίδιο της αδενωματώδους πολυποδίασης του κόλου), που είναι ρυθμιστής του μονοπατιού της β-κατενίνης.¹

Αξίζει να σημειωθεί ότι η παραγωγή του κολλαγόνου τύπου 6 από τα στρωματικά κύτταρα, υποστηρίζει τη θεωρία της προέλευσης του όγκου από υπολείμματα της αρτηρίας του 1ου βραγχιακού τόξου. Επίσης, θα μπορούσε να εξηγήσει και την επιθετική συμπεριφορά του, καθώς γνωστοί επιθετικοί όγκοι όπως γλοιώματα και μελανώματα εκφράζουν τον ίδιο τύπο κολλαγόνου.³

Το γεγονός της εμφάνισης του όγκου σε νεαρά αγόρια, οδήγησε από νωρίς τους ερευνητές στο να μελετήσουν το ρόλο που μπορεί να παίζουν οι ορμόνες του φύλου και οι υποδοχείς τους στην ανάπτυξη του.¹ Δεν βρέθηκε να υπάρχει κάποια

ανωμαλία στον άξονα υπόφυση-ανδρογόνα/οιστρογόνα.⁴ Παρόλ' αυτά είναι αδιαμφισβήτητη η έκφραση υποδοχέων προγεστερόνης και ανδρογόνων, ενώ για τους υποδοχείς οιστρογόνων τα αποτελέσματα δεν συμφωνούν πάντα.^{1,4} Σε πρόσφατη μελέτη⁴ ανιχνεύθηκαν πολύ υψηλά ποσοστά υποδοχέων PC (33,3%) σε αντίθεση με τα πολύ χαμηλότερα ποσοστά υποδοχέων ER (7,4%), γεγονός που συμφωνεί με τη βιβλιογραφία. Πρόσφατες ανοσοϊστοχημικές τεχνικές, δε, αναδεικνύουν την ύπαρξη υποδοχέων ανδρογόνων στο 75% των όγκων που εξετάζονται τόσο σε ενδοθηλιακά όσο και σε στρωματικά κύτταρα.¹

Εκτός όμως των ορμονών του φύλου, σημαντικό ρόλο παίζουν αυξητικοί και αγγειογενετικοί παράγοντες. Η έκφραση του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου, VEGF, από ενδοθηλιακά και στρωματικά κύτταρα, καθώς και η συσχέτισή του με το δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67, αποδεικνύουν ότι το αγγειοϊνώμα είναι ένας αγγειοβριθής και πολλαπλασιαζόμενος όγκος.^{1,4} Η ανεύρεση δε, υποδοχέων του VEGF και κυρίως του υποδοχέα του, FLK-1 στα ενδοθηλιακά και στρωματικά κύτταρα του όγκου, θα μπορούσε να συνδυαστεί με την πυκνότητα των αγγείων στον όγκο.⁵

Επιπλέον, ο TGF- β (ο αυξητικός παράγοντας του όγκου) φαίνεται να έχει έμμεσο ρυθμιστικό ρόλο στην ανάπτυξη του νεανικού αγγειοϊνώματος και θα πρέπει να υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που τον επηρεάζουν, ενώ υπάρχουν δεδομένα που συσχετίζουν την ύπαρξή του με την ύπαρξη του VEGF.⁴

Η χρώση των κυττάρων για PCNA (δείκτης πολλαπλασιασμού των όγκων), σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις αγγειοϊνώματος δείχνει τον πολλαπλασιασμό του όγκου και την τάση του να υποστρέφει, χωρίς όμως να είναι σημαντικό προγνωστικό σημείο.⁴

Γνωρίζουμε ότι οι λαμινίνες είναι γλυκοπρωτεΐνες-συστατικά της βασικής μεμβράνης και ότι οι τύποι της $\alpha 4$ και $\alpha 5$ φυσιολογικά εκφράζονται στο αγγειακό ενδοθήλιο και ποικίλουν ανάλογα με το αναπτυξιακό στάδιο, τον τύπο των αγγείων και τη δραστηριότητα του ενδοθηλίου, ενώ οι

α2 και α3 φυσιολογικά απουσιάζουν από τη βασική μεμβράνη των αγγείων. Επομένως, η ισχυρή έκφραση λαμινίνης α4, α5 στη βασική μεμβράνη των αγγείων σε μια μελέτη, είναι πιθανόν να δείχνει το ώριμο αναπτυξιακό τους στάδιο στο αγγειοϊνώμα. Σίγουρα πάντως μαζί με την έκφραση της λαμινίνης α3 αποδεικνύουν την ανωμαλία της δομής των αγγείων, ενώ η λαμινίνη α2 είναι μία ακόμη ένδειξη της ύπαρξης αγγειακών εμβρυϊκών υπολειμμάτων στον όγκο.⁶ Σε μεγάλο ποσοστό αγγειοϊνωμάτων, πάντως, έχει παρατηρηθεί υπερέκφραση του insulin-like growth factor 2, που σχετίζεται με τάση υποτροπής και φτωχότερη πρόγνωση.¹

Για τη σταδιοποίηση του όγκου έχουν προταθεί πολλά συστήματα ταξινόμησης (πίνακες 1–4). Αυτά που χρησιμοποιούνται περισσότερο είναι η κλίμακα Radkowski (1996) (πίν. 1) και το σύστημα σταδιοποίησης κατά Fisch.¹

Ένα άλλο σύστημα είναι και το INCan Staging System⁷ (πίν. 3), το οποίο λαμβάνει υπόψη τόσο τις περιοχές διήθησης του όγκου, όσο και το μέγεθος του όγκου (οριακό σημείο τα 6 cm) στην προσπάθεια να υπολογιστούν παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση της νόσου.

Οι ίδιοι ερευνητές, μελετούν επίσης και άλλους παράγοντες όπως τη διάρκεια των συμπτωμάτων, τις θέσεις επέκτασης του όγκου, τον τύπο θεραπείας που εφαρμόζεται, τις χειρουργικές τεχνικές και τη κατάσταση των ορίων εκτομής του χειρουργικού παρασκευάσματος, ως πιθανούς παράγοντες πρόγνωσης.

2. Διαγνωστική προσέγγιση

Στο παρελθόν, η ακριβής φύση του νεανικού αγγειοϊνώματος μπορούσε να αναδειχθεί μόνο με απλή πλάγια ακτινογραφία του κρανίου, η οποία

ήταν δυνατόν να αναδείξει την πρόσθια κύρτωση του οπίσθιου τοιχώματος του γναθιαίου άντρου.¹

Σήμερα, η διάγνωση βασίζεται κυρίως στην απεικόνιση με υπολογιστική τομογραφία (CT) και μαγνητική τομογραφία (MRI), οι οποίες πάντα συνοδεύονται από αγγειογραφία. Σε αυτές τις δοκιμασίες μπορούν να προστεθούν η πρόσθια ρινοσκοπία και η ενδορρινική βιοψία. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η νέα τεχνική, ^{99m}Tc-RBCs SPECT. Η ακριβής έκταση, ή και το στάδιο του όγκου, παρόλ' αυτά, μπορούν να καθοριστούν μόνο με το συνδυασμό CT και MRI, που είναι απολύτως απαραίτητος για το σχεδιασμό της χειρουργικής εκτομής του όγκου.

2.1. Ενδοσκοπηση

Η πρόσθια ρινοσκοπία είναι πολύ πιθανόν να αναδείξει την παρουσία άφθονων βλεννο-ορωδών εκκρίσεων στη ρινική κοιλότητα, που συνήθως επικαλύπτουν την επιφάνεια του όγκου και δεν είναι ορατός, χωρίς όμως να λείπουν και οι περιπτώσεις που ο όγκος προπίπτει μέσα στις ρινικές χαράνες. Η μαλακή υπερώα συνήθως έχει μετατοπιστεί προς τα κάτω από τον όγκο,¹ ο οποίος φαίνεται ως μία ομαλή ή με υβώσεις, κυανέρυθη μάζα στο ρινοφάρυγγα ή στο πλάγιο ρινικό τοίχωμα, πίσω από τη μέση ρινική κόγχη και πληρεί την κοιλότητα του ρινοφάρυγγα.²

2.2. Αξονική τομογραφία (CT)

και μαγνητική τομογραφία (MRI)

Η CT και MRI χρησιμοποιούνται για να αναδείξουν την περιοχή όπου βρίσκεται το αγγειοϊνώμα και την επέκτασή του στις γύρω δομές, δηλαδή στη βάση του κρανίου, την ενδοκρανιακή κοιλότητα καθώς και τη σχέση του με σημαντικές παρακείμενες αγγειακές και νευρικές δομές.⁸

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση κατά Radkowski (1996)

Στάδιο 1	1α	Όγκος περιορισμένος στη μύτη και στην περιοχή του ρινοφάρυγγα
	1β	Επέκταση μέσα σε έναν ή περισσότερους παραρρινίους κόλπους
Στάδιο 2	2α	Ελάχιστη επέκταση στον πτερυγοϋπερώιο βόθρο
	2β	Κατάληψη του πτερυγοϋπερώιου βόθρου χωρίς διάβρωση του οφθαλμικού κόγχου
	2γ	Επέκταση στον υποκροτάφιο βόθρο χωρίς ανάμειξη της παρειάς ή του πτερυγοειδούς πετάλου
Στάδιο 3	3α	Διάβρωση της βάσεως του κρανίου (μέσος κρανιακός βόθρος ή πτερυγοειδή)
	3β	Διάβρωση της βάσεως του κρανίου με ενδοκρανιακή επέκταση με ή χωρίς συμμετοχή του σφραγγώδους κόλπου

Πίνακας 2. Σύστημα σταδιοποίησης κατά Fisch (1989)

Στάδιο 1	Όγκος περιορισμένος στη ρινοφαρυγγική κοιλότητα – Αμελήτα οστική καταστροφή ή περιορισμένη στο σφηνοϋπερώιο τμήμα
Στάδιο 2	Όγκος που εισβάλλει στον πτερυγοϋπερώιο βόθρο ή στους γναθιαίους, ηθμοειδείς ή σφηνοειδείς κόλπους με οστική καταστροφή
Στάδιο 3	Όγκος που εισβάλλει στον υποκροτάφιο βόθρο ή στην περιοχή του οφθαλμικού κόγχου (α) Χωρίς ενδοκρανιακή επέκταση (β) Με ενδοκρανιακή εκτός της σκληράς μήνιγγας (παραεπιπιακή) επέκταση
Στάδιο 4	Ενδοκρανιακός εκτός της σκληράς μήνιγγας όγκος (α) Χωρίς διήθηση του σφραγγώδους κόλπου, του βόθρου της υπόφυσης ή του οπτικού χιάσματος (β) Με διήθηση του σφραγγώδους κόλπου, του βόθρου της υπόφυσης ή του οπτικού χιάσματος

Πίνακας 3. Σύστημα σταδιοποίησης κατά Fisch (1989)

Στάδιο I	Εντοπισμός στο ρινοφάρυγγα, τη ρινική κοιλότητα, το γναθιαίο άντρο, πρόσθιες ηθμοειδείς κυψέλες και σφηνοειδή κόλπο
Στάδιο II	A Εισβολή στον πτερυγοϋπερώιο ή στον υποκροτάφιο βόθρο μπροστά από τα πτερυγοειδή πέταλα, με μέγιστη διάμετρο <6 cm B Εισβολή στον πτερυγοϋπερώιο ή στον υποκροτάφιο βόθρο μπροστά από τα πτερυγοειδή πέταλα, με μέγιστη διάμετρο >6 cm
Στάδιο III	Εισβολή στον υποκροτάφιο βόθρο πίσω από τα πτερυγοειδή πέταλα ή στις οπίσθιες ηθμοειδείς κυψέλες
Στάδιο IV	Εκτεταμένη διείσδυση στη βάση του κρανίου >2 cm ή ενδοκρανιακή επέκταση

Πίνακας 4. Το 1981 οι Sessions et al καθιέρωσαν σύστημα σταδιοποίησης του αγγειοϊνώματος στηριζόμενοι στα ευρήματα του αξονικού τομογραφικού ελέγχου (CT)

Στάδιο I	A Ο όγκος περιορίζεται στις ρινικές χοάνες ή στα σαλπινγικά ογκώματα του ρινοφάρυγγα, χωρίς επέκταση στους παραρρινίους κόλπους B Όγκος όπως περιγράφηκε στο ΙΑ στάδιο με επέκταση όμως σε έναν ή περισσότερους παραρρινίους κόλπους
Στάδιο II	A Μικρή πλάγια επέκταση μέσω του σφηνοϋπερωίου τμήματος και κατάληψη του έσω τμήματος της πτερυγογναθιαίας σχισμής B Πλήρης κατάληψη της πτερυγογναθιαίας σχισμής και μετατόπιση του οπισθίου τοιχώματος του γναθιαίου άντρου προς τα πρόσω. Πλάγια ή πρόσθια μετάθεση των κλάδων της έσω γναθιαίας αρτηρίας. Δυνητική επέκταση προς τα άνω με διάβρωση των οστικών τοιχωμάτων του οφθαλμικού κόγχου Γ Επέκταση διαμέσου του σφηνοϋπερωίου τμήματος στην παρεία και στον κραταφικό βόθρο
Στάδιο III	Όγκος με ενδοκρανιακή επέκταση. Εκτεταμένη διείσδυση στη βάση του κρανίου >2 cm ή ενδοκρανιακή επέκταση

Χρησιμοποιούνται αξονικές λήψεις για να δείξουν πιθανή πρόσθια ή πλάγια επέκταση του όγκου και μετωπιαίες λήψεις για την επέκταση του όγκου προς τα άνω. Στην MRI δε, δεν πρέπει να παραλείπεται η χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας (γαδολίνιο), που εύκολα αναδεικνύει την ενδοκρανιακή συμμετοχή.

Με δεδομένο ότι το νεανικό αγγειοϊνώμα είναι ένας τοπικά επιθετικός όγκος, μοιράζεται ακτινολογικά ευρήματα με διάφορες κακοήθειες νεοπλασίες του ρινοφάρυγγα. Έχει, για παράδειγμα, την ικανότητα επέκτασης στη ρινική κοιλότητα, στον υποκροτάφιο βόθρο μέσα από σχισμές και τρήματα, στον οφθαλμικό κόγχο, στο μέσο κρανιακό βόθρο και στο σφραγγώδη κόλπο, όπως επίσης προκαλεί και αλλαγές στα οστά της βάσης του κρανίου και του προσωπικού κρανίου.⁹

Η αξονική τομογραφία (CT) καθορίζει με λεπτομέρεια τις οστικές αλλαγές.⁹ Η διάβρωση του έσω

πτερυγοειδούς πετάλου του σφηνοειδούς οστού και η διεύρυνση του σφηνοϋπερωίου τμήματος είναι από τα πρώιμα ευρήματα που αναδεικνύονται με τη CT. Η πρόσθια κύρτωση του οπισθίου τοιχώματος του γναθιαίου άντρου, που είναι γνωστή ως σημείο του Holman-Miller, είναι χαρακτηριστικό εύρημα σε αγγειοϊνώμα που εισβάλλει στον πτερυγοϋπερώιο βόθρο. Επίσης, μπορούμε να δούμε την καταστροφή του εδάφους του σφηνοειδούς κόλπου και την εισβολή του όγκου μέσα στον κόλπο. Μπορεί να παρατηρήσουμε και οστική καταστροφή του αποκλίματος (οστέινη κεκλιμένη επιφάνεια του οπίσθιου κρανιακού βόθρου, μεταξύ του μείζονος τμήματος και της ράχως του επιππίου) όπως και επέκταση του όγκου στην περιοχή του ρηγματώδους τμήματος.⁹ Πολύ πιο συχνή είναι η διασπορά του μέσα στον υποκροτάφιο βόθρο και τον πτερυγοϋπερώιο βόθρο. Η επέκτασή του ενδοκρανιακά φαι-

νεται μέσα από την οροφή του υποκροτάφιου βόθρου σε αυξημένης αντίθεσης μετωπιαία CT με ανασύνθεση. Συνήθως ο όγκος περιορίζεται έξω από τη σκληρά μήνιγγα, γεγονός που φαίνεται τόσο στη CT όσο και στην MRI. Μπορεί επίσης, σε εκτεταμένη προσβολή να επηρεαστεί η έσω καρωτίδα και ο σηραγγώδης κόλπος.

Από όλα τα σημεία που μπορούμε να παρατηρήσουμε σε μία CT, η διεύρυνση του σφηνοϋπερωίου τρήματος είναι παθολογική για το νεανικό αγγειοϊνώμα.⁹ Σε μετωπιαία μάλιστα CT δύο είναι τα διαγνωστικά ευρήματα ενός αγγειοϊνώματος: η ύπαρξη μάζας στον πτερυγοϋπερωίο βόθρο και η διάβρωση της ρίζας του έσω πτερυγοειδούς πετάλου του σφηνοειδούς οστού.

Η μαγνητική τομογραφία από την άλλη πλευρά, υπερτερεί στο να αποσαφηνίζει και να διαφοροποιεί τη νεοπλασία από το οίδημα του βλεννογόνου και να αναδεικνύει τη συσσώρευση υγρών στους παραρρινίους κόλπους. Αξιολογεί ακριβέστερα την ενδοκρανιακή επέκταση του όγκου,⁹ ενώ λόγω της μεγάλης αγγειοβρίθειας του όγκου και κατά συνέπεια της ροής μέσα σε αυτά, έχουμε το φαινόμενο της τοπικής διαφυγής του σήματος από την περιοχή του όγκου.⁹

Ένα πολύ σπάνιο ακτινολογικό εύρημα στο αγγειοϊνώμα είναι οι κυστικές αλλαγές στο παρέγχυμα του όγκου, που φαίνονται πολύ καθαρά σε MRI μετά τη χορήγηση Gd-DTPA.⁹ Οι αλλοιώσεις αυτές, θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως τοπική υποστροφή του όγκου, αφού έχουν παρατηρηθεί και μετά από χημειοθεραπεία ενός τεράστιου αγγειοϊνώματος.

Επίσης, η MRI, είναι πάρα πολύ χρήσιμη στην ανάδειξη της ενδοκογχικής επέκτασης του όγκου,¹⁰ που συχνά οδηγεί σε πρόπτωση του βολβού του οφθαλμού και σε διαταραχές της όρασης λόγω συμπίεσης του οπτικού νεύρου.⁹

Τέλος, τόσο στη CT όσο και στην MRI, το αγγειοϊνώμα μπορεί να διαφοροποιηθεί από κακοήθεις νεοπλασίες, αφού τυπικά παρατηρείται πολύ έντονη και ομοιογενής ενίσχυση.⁹

2.3. Αγγειογραφία

Η αγγειογραφία είναι πολύ χρήσιμη εξέταση, αφού αποκαλύπτει τα σπουδαία τροφοφόρα αγγεία του όγκου,² ενώ ταυτόχρονα μπορεί να γίνει και εμβολισμός τους προεγχειρητικά.^{2,10}

Στην καρωτιδική αγγειογραφία, η οποία θα πρέπει να γίνεται αμφοτερόπλευρα, τυπικά το αγγειοϊνώμα δείχνει έντονη αγγειακή χρώση, με συσσώρευση που επιμένει στην τριχοειδική φάση, χωρίς να φαίνονται οι αποχετευτικές του φλέβες. Το εξωκρανιακό αγγειοϊνώμα αρδεύεται κυρίως από την έσω γναθιαία αρτηρία και τις ανιούσες φαρυγγικές αρτηρίες (κλάδοι έξω καρωτίδας), ενώ ενδοκρανιακές περιοχές πιθανόν από κλάδους της έσω καρωτίδας.

Σε μελέτη 14 περιπτώσεων νεανικού αγγειοϊνώματος,¹⁰ όπου έγινε καρωτιδικό αγγειογράφημα με καθετηριασμό της έσω και της έξω καρωτίδας αμφοτερόπλευρα, φαίνεται ότι οι κύριοι τροφοφόροι κλάδοι του όγκου προέρχονται από την έσω γναθιαία με κυρίαρχο ρόλο αυτόν της σφηνοϋπερωίου αρτηρίας σε όλους τους ασθενείς. Σε επιμέρους περιπτώσεις, η αιμόπτυση προερχόταν από την ανιούσα φαρυγγική, την ομόπλευρη έσω καρωτίδα (κυρίως ενδοσηραγγώδεις κλάδοι), από την αντίπλευρη έξω καρωτίδα και λίγες από την αντίπλευρη έσω καρωτίδα.

2.4. Τομογραφικό σπινθηρογράφημα με χρήση σεσημασμένων ερυθρών με τεχνητό (^{99m}Tc-RBC SPECT) (^{99m}Tc-labelled red blood cell single-photon emission computed tomography)

Η σπινθηρογραφία που γίνεται με ερυθρά αιμοσφαίρια σημασμένα με ^{99m}Tc (τεχνητό), χρησιμοποιείται για να αναδείξει αγγειακές περιοχές, αφού απεικονίζει το βαθμό παροχής αίματος ή την πυκνότητα των αγγείων στη μάζα.¹¹

Στη μελέτη, στην οποία εφαρμόστηκε η μέθοδος αυτή, οι ασθενείς με αγγειοϊνώμα φάνηκε να έχουν αυξημένη δραστηριότητα στο σπινθηρογράφημα, που φαίνεται ως "hot" περιοχή στις εικόνες που λαμβάνουμε.

Πρόκειται για μια απλή και μη επεμβατική τεχνική, με μικρή έκθεση σε ακτινοβολία, η οποία εκτιμά την ποιότητα και ποσότητα της αγγείωσης στην περιοχή του όγκου· είναι δε πολύ χρήσιμη στην προεγχειρητική εκτίμηση, τον εντοπισμό και την παρακολούθηση της εξέλιξης του όγκου.

2.5. Βιοψία

Η διαρρινική βιοψία πρέπει να εκτελείται μετά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αιμορραγία.²

Προεγχειρητική βιοψία διενεργείται σε περιπτώσεις που υπάρχουν μόνο μικρές αλλοιώσεις που θέτουν την υποψία του όγκου, όταν οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν μπορούν να αναδείξουν τις απαραίτητες πληροφορίες και σε ασθενείς άνω των 30 ετών. Σε αυτές τις περιπτώσεις χρειάζεται μια πιο στενή ιστολογική διερεύνηση¹² για να τεθεί με βεβαιότητα η διάγνωση της νόσου.

Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μπορούμε να δούμε πυκνά περιχρωματικά κοκκία που είναι ανώμαλα διασκορπισμένα μέσα στον πυρήνα των ινοβλαστών.

Ιστοπαθολογικά, φαίνονται κύτταρα που συγκροτούν το ινοαγγειακό στρώμα, ινοβλάστες (στρωματικά κύτταρα) ποικίλης αλλά ευδιάκριτης μορφολογίας, φλεγμονώδη κύτταρα και διατεταμένα σηραγγώδη τμήματα που υπαλείφονται από ενδοθηλιακά κύτταρα και χωρίζονται από το ινώδες στρώμα με τους πυρήνες των στρωματικών κυττάρων.¹³

Επίσης, η βιοψία μπορεί να φανεί πάρα πολύ χρήσιμη στο να αποκλείσουμε άλλες καταστάσεις που μπαίνουν στον κατάλογο διαφοροδιάγνωσης του αγγειοϊνώματος και απαιτούν διαφορετική αντιμετώπιση όπως το ραβδομυοσάρκωμα, το σάρκωμα Karosi, νεοαγγειούμενοι φλεγμονώδεις πολύποδες, τερατώματα, αιμαγγειώματα και λεμφοϋπερπλαστικές περιοχές.¹³

2.6. Ανίχνευση υπολειμματικής νόσου και υποτροπής

Ανεξάρτητα από την εξαιρετική ανάπτυξη των χειρουργικών τεχνικών, τα ποσοστά υποτροπής του νεανικού αγγειοϊνώματος παραμένουν υψηλά, με ένα μέσο ποσοστό 32% που φτάνει στο 40–50% όταν έχουμε προσβολή της βάσης του κρανίου.¹⁴

Εξαιτίας, λοιπόν, αυτού του κινδύνου, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να επανελέγχονται με CT και MRI 6 μήνες μετά το χειρουργείο και 1 φορά το χρόνο για 2 χρόνια, ενώ αν υποψιαζόμαστε

υποτροπή θα πρέπει να διενεργείται αγγειογραφία.¹³

Η μαγνητική τομογραφία θεωρείται εξέταση εκλογής για τον επανέλεγχο των ασθενών. Προσφέρει τον καλύτερο προσδιορισμό των μαλακών μορίων, ενώ ταυτόχρονα αποφεύγουμε την ακτινοβολήση των νεαρών ασθενών.⁸

Κατά τη διαδικασία επούλωσης του χειρουργικού τραύματος, μπορεί να εμφανιστεί κοκκιωμάτωσης ιστός στην MRI, που είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστεί από έναν υπολειπόμενο όγκο, στην πρώτη εξέταση. Μετέπειτα απεικονίσεις, συγκρινόμενες με τις προηγούμενες θα δώσουν την απάντηση, αφού μια ίνωση θα είναι σταθερή και θα έχει μειωμένη ενίσχυση, σε αντίθεση με την υποτροπή του όγκου που όλο και θα ενισχύεται.⁹

Για να δούμε τις αλλαγές στα οστά μετά το χειρουργείο προτείνεται να γίνει CT 3 μήνες μετά την επέμβαση, ενώ υπάρχουν ερευνητές που προτείνουν τη χρήση ελικοειδούς CT για την ανίχνευση υπολειπόμενης νόσου στις ημέρες που ακολουθούν την επέμβαση, με σκοπό να αντιμετωπιστεί όσο πιο γρήγορα γίνεται.¹⁴ Η μέθοδος της ελικοειδούς CT έχει υψηλότερη ειδικότητα (83%) από ευαισθησία (75%) και υψηλότερη αρνητική προβλεπτική αξία (83%) απ' ό,τι θετική (75%). Αυτό σημαίνει ότι όταν η CT ανιχνεύσει υπολειπόμενη νόσο, ανταποκρίνεται σε αληθή υπολειπόμενη νόσο που ανευρίσκεται στο επαναληπτικό χειρουργείο.

Τέλος προτείνεται από ορισμένους ερευνητές, ένα πρωτόκολλο για απεικονιστικό follow-up ασθενών με νεανικό αγγειοϊνώμα που έχουν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά.¹⁵ Σύμφωνα λοιπόν με το πρωτόκολλο, για τους ασθενείς που είναι ασυμπτωματικοί, ή έχουν αρνητική ενδοσκόπηση και δεν φαίνεται υπολειπόμενη μάζα στην ακτινολογική εξέταση 3–4 μήνες μετά το χειρουργείο, προτείνεται μόνο κλινική εξέταση.

Εάν φαίνεται μάζα στην ενδοσκόπηση και η CT ή MRI σκιαγραφούν τα όρια υποτροπής ή υπολειπόμενης νόσου, θα πρέπει να σχεδιαστεί δεύτερο θεραπευτικό πλάνο.

Εάν ένας ασθενής είναι ασυμπτωματικός, με αρνητική ενδοσκόπηση και μια ενισχυόμενη μάζα

ζα εκτός του ρινοφάρυγγα στην 1η ακτινολογική εξέταση 3–4 μήνες μετά τη θεραπεία, θα πρέπει να γίνεται νέα ακτινολογική εξέταση 3–6 μήνες μετά:

- α. Εάν η μάζα είναι μικρότερη ή /και λιγότερο ενισχυόμενη, μια τρίτη εξέταση πρέπει να γίνει 6 μήνες μετά. Εάν δεν υπάρχει εξέλιξη στην τελευταία εξέταση, η μετέπειτα παρακολούθηση θα είναι κλινική.
- β. Εάν η μάζα είναι σταθερή, μια ακτινολογική επανεξέταση κάθε 6 μήνες είναι υποχρεωτική.
- γ. Εάν η μάζα αυξάνει σε μέγεθος, προτείνεται σχεδιασμός δεύτερης θεραπευτικής στρατηγικής με χειρουργείο ή ακτινοθεραπεία.

3. Θεραπευτική προσέγγιση

Από την εποχή του Ιπποκράτη (470–410 π.Χ.) του πρώτου που πρότεινε χειρουργική επέμβαση και του διάσημου χειρουργού Liston το 1841¹ που διενήργησε την πρώτη επιτυχή χειρουργική αφαίρεση του όγκου σε νεαρό άνδρα έως και σήμερα, η χειρουργική αφαίρεση είναι η θεραπεία εκλογής στις περιπτώσεις που ο όγκος δεν επεκτείνεται ενδοκρανιακά.² Νέες χειρουργικές τεχνικές ολοένα και εμφανίζονται, ενώ δεν είναι λίγες οι φορές που έχουν εφαρμοστεί λιγότερο επεμβατικές τεχνικές όπως η χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.

3.1. Χημειοθεραπεία

Η απόδειξη της παρουσίας ορμονικών υποδοχέων στον όγκο και ορισμένες ορμονικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν σε αυτούς τους ασθενείς, οδήγησαν τους ερευνητές από το 1948 στην υπόθεση ότι τα οιστρογόνα θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μείωση του μεγέθους και της αγγειοβρίθειας του όγκου. Επειδή όμως η προεγχειρητική θεραπεία με οιστρογόνα φαίνεται να έχει αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, η χρήση ενός ανταγωνιστή ανδρογόνων φαίνεται να είναι μια λογική εναλλακτική λύση.¹⁵

Η φλουταμίδη είναι ένα μη στεροειδές αντιανδρογόνο που χορηγείται από το στόμα και χρησιμοποιείται ευρύτατα για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Αλληλεπιδρά στην πρόσδεση της τεστοστερόνης στους ιστούς τόσο των ζώ-

ων όσο και των ανθρώπων, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες της είναι σχετικά ελαφρές. Οι πιο συνηθισμένες είναι η γυναικομαστία και μια ευαισθησία στο στήθος, οι οποίες όμως υποχωρούν μετά το τέλος της θεραπείας.^{16,17}

Το 1992, παρατηρήθηκε ότι προκαλεί υποστροφή του αγγειακού ρινοϊνώματος. Όλες οι μεταγενέστερες μελέτες για την ανταπόκριση του όγκου στη φλουταμίδη, αριθμούν λίγα εξεταζόμενα μέλη, επομένως δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Παρόλ' αυτά σε μελέτη που έγινε με άτομα σταδίου 4 κατά Chandler 1984, η φλουταμίδη δεν φάνηκε να έχει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα στη μείωση του μεγέθους του όγκου και δεν έδειξε να προσφέρει κανένα πλεονέκτημα, όσον αφορά στη διάρκεια της εγχείρησης.¹⁸

Αξίζει δε να σημειωθεί ότι σε νεότερη μελέτη με άτομα σταδίου 2C–3B κατά Radkowski, φαίνεται ασφαλής η προεγχειρητική χρήση της φλουταμίδης και οδηγεί σε μερική υποστροφή του όγκου μόνο στους μετεφηβικούς ασθενείς.^{16,17} Αυτή η μείωση του μεγέθους θα μπορούσε να διευκολύνει τη χειρουργική εκτομή της μάζας και να περιορίσει τις επιπλοκές.

3.2. Ακτινοθεραπεία^{18–20}

Η πιθανή νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζονται με τη χειρουργική εκτομή στις περιπτώσεις που έχουμε ενδοκρανιακή επέκταση του όγκου, οδήγησε τους ερευνητές στο να διερευνήσουν το ρόλο που θα μπορούσε να έχει η ακτινοθεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς.

Αποδεικνύεται, λοιπόν, ότι σε προχωρημένους όγκους που δεν μπορούν να εκτιμηθούν πλήρως και ιδιαίτερα σε αυτούς με ενδοκρανιακή επέκταση, η ακτινοθεραπεία αποτελεί μια εξαιρετική εναλλακτική λύση. Η ισχύουσα δόση που χρησιμοποιείται ανέρχεται στα 30–35 Gy, με 1,8 Gy ανά τμήμα.

Η υποστροφή του όγκου μετά την ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι πολύ αργή και μπορεί στον ακτινολογικό έλεγχο να είναι πιο βαθμιαία σε σχέση με τη φυσική εξέταση. Γι' αυτό και μια σταθερή υπολειπόμενη μάζα στον ακτινολογικό έλεγχο θα πρέπει να θεωρείται ελεγχόμενη, εκτός από

την περίπτωση που αυτή εξελίσσεται. Παρόλ' αυτά όταν μια υπολειπόμενη μάζα παραμένει στον ακτινολογικό έλεγχο για περισσότερο από 2 χρόνια, υπάρχει 50% πιθανότητα υποτροπής. Επομένως οι ασθενείς, αυτοί, θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά με στενό follow-up.

Η μεγάλη ανησυχία όσον αφορά στην εφαρμογή της ακτινοθεραπείας στους ασθενείς με αγγειοϊνώμα, έγκειται στη μακρόχρονη τοξικότητά της. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί δευτεροπαθείς κακοήθειες σε κεφαλή και τράχηλο, με Ca θυρεοειδούς, βασικοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος και ρινοφαρυγγικό ινοσάρκωμα σε 14, 13 και 20 χρόνια μετά την ακτινοβολήση αντίστοιχα.

Ανησυχητική είναι η πιθανή κακοήθης μεταστροφή του πρωτοπαθούς όγκου, τα ελλείμματα στο οπτικό σύστημα με πιο συχνό τον καταρράκτη, τις βλάβες του οπτικού νεύρου και τις θολερότητες του περιφακίου. Επίσης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης και οστεομυελίτιδας που αφορούν στη γνάθο και τη βάση του κρανίου. Υπήρχε ο φόβος ότι η ακτινοθεραπεία μπορεί να επηρεάσει τα κέντρα ανάπτυξης του προσώπου, οδηγώντας έτσι σε ανώμαλη ανάπτυξη του κρανιοπροσωπικού σκελετού, ιδιαίτερα σε εφήβους που ωριμάζουν. Κάτι τέτοιο όμως δεν έχει αναφερθεί μέχρι στιγμής στη βιβλιογραφία.

Αντίθετα, έχει αναφερθεί καθυστέρηση της ανάπτυξης με χαμηλό ανάστημα δευτεροπαθώς σε πανυποφυσισμό. Τα επιβλαβή αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας στην υπόφυση, πιθανότατα οφείλονται στις υψηλές δόσεις (>60 Gy) που χρησιμοποιήθηκαν και στο ότι στο πεδίο ακτινοβολήσης συμπεριλαμβανόταν η οπτική περιοχή ή η περιοχή του εφριππίου. Στις περιπτώσεις, λοιπόν, που ακτινοβολούνται παιδιά προεφηβικής ηλικίας σε υψηλές δόσεις, θα πρέπει να γίνεται τακτικό ενδοκρινολογικό follow-up για την πρώιμη διάγνωση και θεραπεία της υποφυσιακής διαταραχής.

Αν συγκρίνουμε τις επιπλοκές μιας μείζονος χειρουργικής επέμβασης, οι οποίες είναι άμεσες και δυνητικά θανατηφόρες, με τις μακροχρόνιες επιπλοκές της ακτινοθεραπείας, θα δούμε ότι ο σχετικός κίνδυνος δεν διαφέρει σημαντικά στις δύο διαδικασίες.

Βέβαια, η εισαγωγή νέων τεχνικών στην ακτινοθεραπεία έχει μειώσει κατά πολύ τις επιπλοκές που παρατηρούνταν στο παρελθόν. Ο σχεδιασμός του πλάνου θεραπείας βασισμένος σε CT με τρισδιάστατη εικόνα, επέτρεψε την ακριβή στόχευση του όγκου και μείωσε κατά πολύ την πιθανότητα μη ακτινοβόλησης του όγκου, ενώ επαύξησε την κατανομή των δόσεων. Τέλος, η ανάπτυξη της τεχνικής IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) επιτρέπει την απεικόνιση της κατανομής των δόσεων με χρώματα, καθιστώντας έτσι δυνατό να θεραπεύονται όγκοι με υψηλές δόσεις, με μικρή έκθεση των γύρω φυσιολογικών ιστών.

3.2.1. Ρομποτική ακτινοχειρουργική (Cyberknife).²¹
Το cyberknife είναι μια συσκευή ακτινοθεραπείας υπό απεικονιστική καθοδήγηση, χωρίς πλαίσια ακινητοποίησης, η οποία έχει πολλά πλεονεκτήματα σε σχέση με τα συστήματα που βασίζονται σε πλαίσια, στα οποία συμπεριλαμβάνονται η άνεση του ασθενούς, μεγαλύτερη ποικιλία θεραπευτικών επιλογών και η δυνατότητα στόχευσης εξωκρανιακών βλαβών. Βασίζεται σε έναν μαθηματικό αλγόριθμο που συσχετίζει τις αλληπάλληλες εικόνες για να στοχεύσει την περιοχή ενδιαφέροντος. Χρησιμοποιεί μια νέα ελαφρών βαρών και υψηλής ενέργειας πηγή ακτινοβολίας.

Η εφαρμογή του στην περίπτωση του νεανικού αγγειοϊνώματος είναι πολύ περιορισμένη με ένα μόνο κλινικό περιστατικό να υπάρχει στη βιβλιογραφία. Στο περιστατικό αυτό δεν εμφανίστηκε οξεία νοσηρότητα ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Συγκρινόμενο με την παραδοσιακή ακτινοθεραπεία είναι βέβαιο ότι το cyberknife επιτρέπει στο θεράποντα να ρυθμίσει τα πλαίσια και τις δόσεις ακτινοβολήσης και να τις προσαρμόσει κατάλληλα στον κάθε ασθενή.

Επίσης, χρειάζεται πολύ λιγότερο χρόνο για την ολοκλήρωση της θεραπείας, ενώ δεν υπάρχει ανώτατο όριο στους θεραπευτικούς χρόνους. Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε ήταν ο σχηματισμός εφελκίδων στους ρώθωνες του ασθενούς και καμία άλλη μετέπειτα σοβαρή επιπλοκή. Βέβαια, είναι δεδομένο ότι χρειάζεται μακροχρόνια παρακολούθηση του ασθενούς για την ανίχνευση πιθανών επιπλοκών.

Η θεραπεία με *cyberknife* φαίνεται να είναι πιο ασφαλής και αποτελεσματική σε σχέση με την ακτινοθεραπεία, με τους ερευνητές να προτείνουν ότι έχει τη δυνατότητα να αντικαταστήσει τη συντηρητική θεραπεία και τη χειρουργική στη θεραπεία του αγγειοϊνώματος.

3.2.2. Ακτινοχειρουργική με ακτίνες γ (*gamma knife*). Η ακτινοχειρουργική έχει πάρα πολλά πλεονεκτήματα σε σχέση με τη χειρουργική και την ακτινοθεραπεία. Δεν είναι τόσο επεμβατική και είναι σχεδόν ελεύθερη οξέων παρενεργειών, όπως η μαζική αιμορραγία που σχετίζεται με τη χειρουργική εκτομή. Επιπλέον, ολοκληρώνεται σε μία συνεδρία, σε μία μέρα και χωρίς την ανάγκη για παρατεταμένη ενδονοσοκομειακή νοσηλεία.²²

Στα περιστατικά που μέχρι τώρα έχει αναφερθεί, εφαρμόστηκε για την εξάλειψη υπολειπόμενου όγκου μετά από χειρουργική εκτομή. Σε όλες τις κλινικές περιπτώσεις η θεραπεία με *gamma knife* έγινε καλά ανεκτή από τους ασθενείς, χωρίς να καταγραφεί καμία οξεία ή μακροχρόνια τοξικότητα σε αυτούς,^{22,23} ενώ στον έναν ο όγκος είχε πλήρως εξαφανιστεί σε 4 χρόνια.

Θεωρητικά ο σχετικός κίνδυνος είναι μικρότερος σε σχέση με την παραδοσιακή ακτινοθεραπεία, διότι είναι δυνατόν να γίνει ένα πιο ακριβές δοσιμετρικό πλάνο με ελάχιστη έκθεση του φυσιολογικού ιστού του εγκεφάλου.²²

Παρόλ' αυτά πρέπει να σημειωθεί ότι η περίοδος του *follow-up* των μέχρι τώρα περιστατικών που αντιμετωπίστηκαν ακτινοχειρουργικά^{22,23} είναι πολύ μικρή για την ανίχνευση δευτερογενών νεοπλασιών, αν και πολύ σπάνια έχουν περιγραφεί μετά την ακτινοχειρουργική.

Η χειρουργική μειώνει τον όγκο που υπολείπεται σε μέγεθος ιδανικό για εκτομή με *gamma knife*. Σε περίπτωση όμως που έχουμε καθυστερημένη διάγνωση της υποτροπής ή ο ασθενής χαθεί από το *follow-up*, μια περιοχή που υποτροπίασε μπορεί να μην είναι πλέον αντιμετωπίσιμη με το *gamma knife*.²³

Από τα παραπάνω, λοιπόν, συμπεραίνουμε ότι χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να δούμε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ακτινοχειρουργικής όσον αφορά στα προχωρημένα

στάδια του αγγειοϊνώματος, σε σχέση με την παραδοσιακή ακτινοθεραπεία.

3.3. Θερμοθεραπεία προκαλούμενη με ραδιοσυχνότητες (RFITT)²⁴

Η RFITT (Radiofrequency – induced thermotherapy) είναι μια ελάχιστα επεμβατική χειρουργική τεχνική που προκαλεί θερμική εκρίζωση της νόσου μέσω διάλυσης του ιστού, ώστε να σχηματισθεί ένα άμορφο υπόλειμμα. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία νοσημάτων κεφαλής και τραχήλου.

Υπάρχουν μόνο ελάχιστες μεμονωμένες περιπτώσεις αγγειοϊνώματος στις οποίες έχει εφαρμοστεί, με χαρακτηριστική αυτή ενός άνδρα 52 ετών στον οποίο διαγιγνώσθηκε ο όγκος.

Ο σκοπός της εφαρμογής της RFITT ήταν να εμποδίσει την κυκλοφορία, να προάγει την πήξη και έτσι να μειώσει την ανάπτυξη του όγκου. Οι στόχοι επιτεύχθηκαν, προτείνοντας με αυτό τον τρόπο την εφαρμογή της RFITT ως προεγχειρητική επικουρική θεραπεία με αποτελέσματα ανάλογα αυτών του προεγχειρητικού εμβολισμού. Η ιστολογική εξέταση μετά τη θερμοπηξία, στην οποία ελέγχθηκε η έκφραση διαφόρων δεικτών πολλαπλασιασμού τόσο των ενδοθηλιακών κυττάρων όσο και των περικυττάρων, υποστηρίζει τη θεωρία ότι το αγγειοίωμα είναι μια ωριμάζουσα αγγειοδιαπλαστική οργανική βλάβη.

Ωστόσο, για να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα, χρειάζονται περαιτέρω κλινικές αναλύσεις σε ιστούς που αντιμετωπίζονται με θερμοπηξία.

3.4. Προεγχειρητικός εμβολισμός²⁵⁻²⁷

Η αγγείωση του ρινοϊνώματος εξαρτάται από το μέγεθος και την επέκταση του όγκου. Σκοπός του προεγχειρητικού ενδοαγγειακού εμβολισμού είναι να επιτευχθεί η διακοπή της κυκλοφορίας του αίματος στον όγκο, ενώ διατηρείται η φυσιολογική αιματική παροχή στους περιβάλλοντες ιστούς. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσω εκλεκτικής απόφραξης του αυλού μόνο του αγγειακού δικτύου που βρίσκεται μέσα στον όγκο.

Οι περισσότεροι χειρουργοί συμφωνούν ότι ο προεγχειρητικός εμβολισμός είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική διαδικασία που θα πρέπει να διενεργείται από έμπειρο ακτινολόγο. Μπορεί να

μειώσει τη διεγχειρητική απώλεια αίματος σε μεγάλο βαθμό. Ερευνητές αναφέρουν ακόμα και 60% μείωση της απώλειας αίματος, γεγονός που επαυξάνει την ασφάλεια του χειρουργείου.

Η αναγνώριση των τροφικών αρτηριών του όγκου μέσω της προεγχειρητικής αγγειογραφίας βοηθά να αναγνωριστούν, να απομονωθούν και να απολινωθούν η σφηνουπτερώσιος και η έσω γναθιαία αρτηρία. Ο κίνδυνος των νευρολογικών επιπλοκών εξαιτίας του εμβολισμού της έσω καρωτίδας είναι μεγάλος. Εκτός όμως της έσω καρωτίδας έχουν αναφερθεί πολλές παραλύσεις κraniaκών νεύρων εξαιτίας απόφραξης κλάδων της έξω καρωτίδας όπως της μέσης μηνιγγικής και της ανιούσας φαρυγγικής αρτηρίας. Ελάχιστον επιπλοκές αποτελούν η ζάλη και η κεφαλαλγία που είναι προσωρινές. Η ηλικία όμως των ασθενών με αγγειοίωμα είναι σοβαρός λόγος που ενισχύει τη διενέργεια εμβολισμού, καθώς τα παιδιά δεν ανέχονται μεγάλες απώλειες αίματος.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ο εμβολισμός φαίνεται να είναι καταλληλότερος και πιο αποτελεσματικός σε μικρούς και μεσαίου μεγέθους όγκους, αφού τα μικρά αγγειοιώματα έχουν περισσότερα αγγεία και λιγότερο ινώδη ιστό, ενώ μειώνοντας τη μάζα του όγκου η εξαγωγή του γίνεται πιο εύκολη.

Παρόλο που έχει αναφερθεί μικρότερο ποσοστό υποτροπών μετά τον εμβολισμό, υπάρχουν ερευνητές που αποδεικνύουν το αντίθετο ακριβώς, γεγονός το οποίο αποδίδουν στη φτωχή οριοθέτηση του όγκου και την ανεπαρκή εκτομή του από τις σηραγγώδεις περιοχές του σφηνοειδούς οστού, αφού τα όρια της μάζας μετά τον εμβολισμό δεν διακρίνονται ικανοποιητικά.³³ Οι Mc Combe et al απέδειξαν ότι ο ισχυρότερος παράγοντας πρόγνωσης μιας υποτροπής ήταν ο εμβολισμός, καθώς συρρικνώνει τον όγκο και κάνει την πλήρη εκτομή του αδύνατη.

Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι παρά τη νοσηρότητα που συνδέεται με τον εμβολισμό όπως τύφλωση, παράλυση προσώπου, εγκεφαλικό επεισόδιο, νέκρωση μαλακών ιστών, αυτή είναι ανάλογη ή και μικρότερη από τη νοσηρότητα που οφείλεται στον οπίσθιο επιπωματισμό ή την απολίνωση της έσω γναθιαίας αρτηρίας. Κάθε

φορά οι κίνδυνοι πρέπει να συγκρίνονται με το επικείμενο όφελος.

Ακόμα και αυτές οι μελέτες που οι υποτροπές υπερτερούν στις ομάδες των ασθενών με εμβολισμό, η διαφορά (χωρίς να είναι στατιστικώς σημαντική) αποδίδεται στο ότι ο απόλυτος εμβολισμός δεν είναι πάντα δυνατός. Ο υπερεκλεκτικός καθετηριασμός είναι μεγίστης σημασίας στην επίτευξη του ιδανικού εμβολισμού. Άλλοι παράγοντες όπως η λειτουργική επικοινωνία έσω-έξω καρωτίδας ή της σπονδυλικής αρτηρίας, δημιουργούν τεχνικές δυσκολίες και επαυξάνουν τους κινδύνους για τους ασθενείς.

Στις περιπτώσεις εκείνες που δεν έχει εφαρμοστεί προεγχειρητικός εμβολισμός, αποδεικνύεται ότι σε όγκους που τροφοδοτούνται και από τις δύο έσω γναθιαίες αρτηρίες, η απώλεια αίματος στο χειρουργείο και η διάρκεια του χειρουργείου είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τους όγκους που αιματώνονται μόνο από τη σύστοιχη έσω γναθιαία.

Μια εναλλακτική λύση στη μείωση της απώλειας αίματος θα μπορούσε να είναι και η διεγχειρητική προσωρινή απολίνωση της έξω καρωτίδας. Το μόνο της μειονέκτημα είναι ο μεγαλύτερος χειρουργικός χρόνος για τη διερεύνηση των κλάδων της έξω καρωτίδας. Είναι ιδιαίτερα επιβοηθητική μέθοδος σε περιπτώσεις νοσοκομείων με έλλειψη στον τομέα της επεμβατικής ακτινολογίας.

Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις που η στόχευση των τροφικών αρτηριών είναι αδύνατη, όπως για παράδειγμα σε πολύ μικρό μέγεθος όγκου, σε ιδιαίτερη θέση του όγκου, σε εκτεταμένη στροφή ή προηγούμενη χειρουργική απολίνωση της εγγύς οδού της έξω καρωτίδας. Επίσης, σε παρουσία πολύ επικίνδυνων έξω-ενδο κraniaκών αναστομώσεων και σε μεγάλο κίνδυνο διάχυσης στην ενδοκρανιακή κυκλοφορία, η κατάλληλη θέση του ασθενούς, η χρήση υποτασικής αναισθησίας και η πρώιμη απολίνωση των τροφικών αιμοφόρων αγγείων μπορούν να μειώσουν την απώλεια αίματος.

3.5. Χειρουργική προσέγγιση²⁸⁻³⁸

Η επιλογή της χειρουργικής προσέγγισης γενικά εξαρτάται από το στάδιο του όγκου· οι όγκοι

σταδίου 1 και 2 κατά Fisch με μικρή συμμετοχή των παραρρινίων αντιμετωπίζονται με την ενδοσκοπική τεχνική, ενώ οι όγκοι σταδίου 2 που εισδύουν στον πτερυγογναθιαίο βόθρο καθώς και οι 3 και 4 μπορούν να αφαιρεθούν με ανοιχτή προσπέλαση.

Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί πάνω από 55 τύποι χειρουργικής προσέγγισης για την εκτομή του νεανικού αγγειοϊνώματος. Οι συχνότερα επιχειρούμενες είναι η γναθοτομία τύπου Le Fort 1, η μέση γναθοτομία, η προσπέλαση μέσω του υποκροτάφιου βόθρου, η προσέγγιση μέσω προσωπικής μετάθεσης και η MMFD (Modified Midfacial Degloving). Επίσης, η διϋπερώιος προσέγγιση χρησιμοποιείται συχνά αλλά ενέχει τον κίνδυνο δημιουργίας υπερωΐου συριγγίου, ενώ σε πιο πλάγιες εντοπίσεις του όγκου περιορίζει την έκθεσή του και είναι πολύ πιθανό να αφήσει υπολειμματική νόσο. Η καθεμιά από τις παραπάνω τεχνικές έχει τις δικές της ενδείξεις και αντενδείξεις, με την προσωπική μετάθεση να επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την ανάπτυξη του προσωπικού κρανίου λόγω των εκτεταμένων διαχωρισμών των μαλακών ιστών και των πολλαπλών οστεοτομιών.

Η MMFD αποτελεί αγαπημένη τεχνική των ερευνητών. Η κλασική midfacial degloving έχει το πλεονέκτημα ότι διασφαλίζει εξαιρετική έκθεση της περιοχής με άμεση δυνατότητα ελέγχου της έσω γναθιαίας αρτηρίας στον πτερυγογναθιαίο βόθρο με πολύ καλό κοσμητικό αποτέλεσμα, ενώ αποτελεί εξαιρετική εναλλακτική της πλάγιας ρινοτομίας για περιορισμένους σε έκταση όγκους.

Οι πιθανές άμεσες επιπλοκές της είναι η αιμορραγία και η παραισθησία του υπερκείμενου δέρματος. Επίσης, συχνή είναι και η εφελκιδοποίηση της κοιλότητας αλλά συνήθως λύεται μέσα σε 3 μήνες. Άλλες επιπλοκές αποτελούν το συρίγγιο στόματος-γναθιαίου άντρου, επιφορά και στένωση του προδόμου. Το βασικό μειονέκτημα της τεχνικής είναι η πτωχή πρόσβαση στην περιοχή της βάσεως του κρανίου με τη μετεγχειρητική κλινική εκτίμηση και την πιθανή εγχειρητική επανάληψη σε περίπτωση υποτροπής να μην είναι εύκολη γιατί τα χειρουργικά ορόσημα δεν είναι εύκολα αναγνωρίσιμα.

Τροποποιήσεις της κλασικής τεχνικής χρησιμοποιούνται για να αποφευχθεί η στένωση του προδόμου όπως η τεχνική με ημιπροσωπική αποκάλυψη της κάτω γνάθου που μπορεί να συνδυαστεί με προσωπική μετάθεση και διακρανιακές τεχνικές σε περίπτωση ενδοκρανιακής επέκτασης. Η τεχνική αυτή μειώνει το χρόνο της χειρουργικής επέμβασης και εξασφαλίζει καλή μετεγχειρητική επούλωση.

Ακόμα και σήμερα, ο έμπειρος χειρουργός θα πρέπει να είναι προετοιμασμένος να αντιμετωπίσει πολλές πιθανές επιπλοκές στο ανοιχτό χειρουργείο συμπεριλαμβανομένων και των εξής: διάνοιξη υπερώας, βελοφαρυγγική ανεπάρκεια, παραισθησίες προσώπου, αιμορραγία, διαταραγμένη ανάπτυξη του προσωπικού κρανίου, επιφορά, ανάγκη για περιεγχειρητική τραχειοτομία ή και καθήλωση άνω-κάτω γνάθου, δημιουργία ουλών, απώλεια της οδοντοφυΐας, μηνιγγίτιδα, ημιπληγία, τύφλωση, ακόμη και θάνατο. Μια επιπλοκή που συχνά δεν λαμβάνεται εξ αρχής σοβαρά υπόψη είναι η μείωση της παραγωγής δακρύων που ενέχει τον κίνδυνο ανάπτυξης νευροτροφικής κερατοπάθειας· συνήθως το πτερυγοϋπερώιο γάγγλιο και το τρίδυμο νεύρο που δίνουν νεύρωση στο δακρυϊκό αδέν, δεν αναγνωρίζονται στο χειρουργείο διότι έχουν συμπιεστεί και μετατοπιστεί πλάγια βαθιά μέσα στο διαβρωμένο πτερυγοϋπερώιο βόθρο, με αποτέλεσμα να τραυματίζονται ή και ίνες τους να αφαιρούνται μαζί με το υπόλοιπο παρασκευάσμα. Το μεγαλύτερο ποσό δε, της απώλειας αίματος στις ανοιχτές επεμβάσεις οφείλεται στις τομές και τις οστεοτομίες που γίνονται για τη χειρουργική προσπέλαση.

Τις τελευταίες δεκαετίες, τα τεχνολογικά πλεονεκτήματα των ενδοσκοπικών εργαλείων, έδωσαν ώθηση στην ενδοσκοπική χειρουργική για την αντιμετώπιση επιλεγμένων αγγειοϊνωμάτων. Πρώτος ο Kamel το 1996 περιέγραψε μια ενδοσκοπική διαρρινική διαδικασία για την αφαίρεση του όγκου.³⁹

Η ενδοσκοπική διαρρινική εκτομή είναι ιδανική για όγκους περιορισμένους στο ρινοφάρυγγα, την ηθμοειδή και τη ρινική κοιλότητα. Η μεγέθυνση και η παρατήρηση υπό διαφορετικές γωνίες, που προσφέρουν τα ενδοσκόπια, πιθανόν να διευκολύ-

νουν την εξαίρεση του αγγειοϊνώματος με ελάχιστη νοσηρότητα και μικρό ποσοστό υποτροπών.

Τα πλεονεκτήματα της ενδοσκοπικής κολπικής χειρουργικής είναι ξεκάθαρα και περιλαμβάνουν τη μικρή μετεγχειρητική νοσηρότητα και την αποφυγή οστεοτομιών που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την πνευμάτωση και την ανάπτυξη του προσώπου. Εξασφαλίζει, δε, την εξαιρετική διατήρηση τόσο της ανατομίας όσο και της φυσιολογίας της ρινός. Σε περίπτωση υποτροπής μπορεί να επαναληφθεί, μειώνει τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, ενώ μικρά ποσοστά υποτροπών έχουν σημειωθεί.

Παρόλ' αυτά υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στη χρήση της ενδοσκοπικής μεθόδου· ένας περιορισμός είναι η ικανότητα να εγχειρίζεται κανείς όταν υπάρχει σφοδρή αιμορραγία από το χειρουργικό πεδίο, ενώ ακόμα και μικρές ποσότητες αίματος μπορούν να περιορίσουν την ορατότητα του χειρουργού, γι' αυτό και πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην αιμόσταση. Μελέτες πάντως δείχνουν ότι το ποσοστό περιεγχειρητικής απώλειας αίματος με την ενδοσκοπική προσέγγιση έχει χαρακτηριστικά μειωθεί σε σχέση με τις ανοιχτές τεχνικές.

Μια επιπλέον δυσκολία που παρουσιάζεται είναι το να καταφέρει ο χειρουργός να χειριστεί επιδέξια τον όγκο στο χειρουργικό πεδίο κατά τη διάρκεια της διατομής του. Οι παραπάνω περιορισμοί ξεπερνώνται με την τεχνική των δύο χειρουργών όπως περιγράφεται από τους Robinson και Warmald, κατά την οποία ένας δεύτερος χειρουργός εισέρχεται στο πεδίο διαμέσου του άλλου ρώθωνα. Η αιμορραγία, δε μπορεί να ελεγχθεί με ενδοσκοπικό καυτηριασμό μέσω υψηλής συχνότητας ηλεκτροδίου, ενώ η απεικονιστική καθοδήγηση επιτρέπει την ασφαλέστερη πρόσβαση σε επικίνδυνες περιοχές.

Η επέκταση του όγκου πλάγια στον υποκροτάφιο βόθρο, στην περιοχή γύρω από το εφίππιο και γύρω από το οπτικό νεύρο, αποτελεί μεγάλη πρόκληση στην ενδοσκοπική προσέγγιση. Όταν το ανατομικό όριο της δυνατότητας εκτομής έχει επιτευχθεί, καλύτερα να παραμείνουν υπολείμματα όγκου, παρά να διακινδυνεύουμε σοβαρή νοσηρότητα.

Γεγονός είναι ότι οι ερευνητές γενικά υποστηρίζουν την ενδοσκοπική τεχνική μόνο σε ασθενείς με εξαιρετικά περιορισμένο όγκο σταδίου 3α ή 3β κατά Radkowski, ενώ προτιμάται για μικρούς όγκους περιορισμένους στο ρινοφάρυγγα, τη ρινική κοιλότητα, τους ηθμοειδείς και το σφηνοειδή κόλπο, το σφηνουΐπερώιο τρήμα, τον πτερυγογναθιαίο βόθρο και με περιορισμένη επέκταση στον υποκροτάφιο βόθρο. Σε περίπτωση που επιχειρηθεί αποκλειστικά ενδοσκοπική αφαίρεση σε αγγειοίωμα με μικρή επέκταση στον υποκροτάφιο βόθρο, ο ασθενής πρέπει να ενημερωθεί ότι πιθανόν να χρειαστεί να καταφύγουν σε ανοιχτή χειρουργική.

Σύμφωνα με τους Mannet et al αντένδειξη για την εφαρμογή της ενδοσκοπικής τεχνικής είναι τα αγγειοϊνώματα σταδίου 4 και αυτά σταδίου 3 με μεγάλη επέκταση στο μέσο κρανιακό βόθρο χωρίς διήθηση του σφραγώδους κόλπου.

Οι ενδοσκοπικές τεχνικές μας οδηγούν στο να εστιάσουμε στη σχέση του όγκου με τη μέση ρινική κόγχη και το διάφραγμα στην περίπτωση πρόσθιας διήθησής του. Γι' αυτό και σχεδόν πάντα το χειρουργείο ξεκινά με την αφαίρεση τμήματος της μέσης ρινικής κόγχης προκειμένου να επιτύχουμε καλύτερη έκθεση του όγκου, αλλά και γιατί ο όγκος αυτός καθ' αυτός σχετίζεται στενά με την κόγχη. Είναι εκπληκτικό το ότι η κάτω ρινική κόγχη δεν διηθείται, ενώ η άνω σπάνια μπορεί να διηθηθεί. Η ολική εκτομή της μέσης ρινικής κόγχης δεν ενδείκνυται διότι είναι πολύ πιθανό να διαταράξει τη δυναμική της ρινός και να καταστρέψει έναν πολύ σημαντικό δείκτη σε χειρουργείο υποτροπής.

Όσον αφορά στα ποσοστά υποτροπής των ασθενών μετά την εφαρμογή της μεθόδου, υπάρχουν μελέτες στις οποίες φαίνεται να υπάρχει μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπής στις ανοιχτές επεμβάσεις σε σχέση με τις ενδοσκοπικές. Πρέπει όμως να λάβουμε υπόψη ότι τα ποσοστά υποτροπής εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την ενδοκρανιακή επέκταση του όγκου· στις ανωτέρω μελέτες κανένας από τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν ενδοσκοπικά δεν είχε επέκταση στην κρανιακή κοιλότητα.

Μία νέα ενδοσκοπική τεχνική αποτελεί η ενδοσκοπική εκτομή υποβοηθούμενη με LASER υπό

απεικονιστική καθοδήγηση.³⁹ Προσφέρει εξαιρετική έκθεση του όγκου, ενώ ταυτόχρονα είναι ελάχιστα επεμβατική. Τα βασικά της πλεονεκτήματα είναι η μειωμένη απώλεια αίματος που επιτυγχάνεται με τη χρήση Nd: YAG LASER, εξαιρετικό κοσμητικό αποτέλεσμα, χωρίς διαταραχή της ανάπτυξης του προσωπικού κρανίου αφού αποφεύγονται οι τομές του προσώπου, καθώς διασφαλίζει και πρόσβαση στη βάση του κρανίου με ελάχιστη νοσηρότητα κι εύκολο follow-up. Η πρόσβαση στη βάση του κρανίου διασφαλίζεται με τα ενδοσκοπία που παρέχουν καλά φωτισμένες, μεγεθυμένες, πανοραμικές εικόνες της βάσεως. Οι οπίσθιες-μέσες δομές του, όπως η παρασαλπινγική περιοχή και το ωοειδές τρήμα είναι άμεσα ορατές. Οι προσθιοπλάγιες δομές όπως τα πλάγια του πτερυγογναθιαίου χώρου και του υποκροτάφιου βόθρου προσεγγίζονται μέσω υποχειλεϊκών Goldwell-Luc και ουλοχειλεϊκών τομών. Η καθοδήγηση γίνεται με CT ή MRI σε περιπτώσεις που ο όγκος εφάπτεται στη σκληρά μήνιγγα ή στο σφραγγώδη κόλπο. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση είναι ευκολότερη γιατί τα εγχειρητικά ορόσημα είναι εύκολα αναγνωρίσιμα και η παραμονή στο νοσοκομείο ελαχιστοποιείται.³⁹ Σε περίπτωση υποτροπής ή λοίμωξης μπορεί να εξεταστεί η περιοχή στο ιατρείο με τοπική αναισθησία. Γενικά, η συγκεκριμένη τεχνική αποτελεί μια ελάχιστη επεμβατική προσέγγιση για εκτομή υποτροπής του αγγειοϊνώματος και μπορεί να αποφύγει τη νοσηρότητα που σχετίζεται με την ακτινοθεραπεία και τις ανοιχτές χειρουργικές τεχνικές.³⁹

Μια τεχνική αυστηρά ενδοσκοπική είναι αυτή με τη χρήση αρμονικού γλυφάνου η οποία πιστεύεται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική μέθοδος σε προχωρημένους όγκους: θα πρέπει πάντα όμως ο χειρουργός να είναι προετοιμασμένος να καταφύγει σε ανοιχτή προσπέλαση εάν η πρόσβαση ή η ορατότητά του περιοριστούν. Η εμπειρία των ερευνητών δείχνει ότι είναι σχετικά εύκολο να αναγνωριστεί ο μίσχος του όγκου στο σφηνούπερωιο τρήμα μετά από εκτομή του κατώτερου τμήματος της μέσης ρινικής κόγχης. Το αρμονικό γλύφανο, δε, χαρίζει λιγότερη θερμική καταστροφή των γύρω ιστών αφού κόβει και θρομβώνει μέσω υπερηχητικών δονήσεων και όχι με ηλεκτρική ενέργεια, μετουσιώνει τις πρωτε-

ΐνες και δημιουργεί ένα πήγμα που φράσσει τα αγγεία. Είναι επομένως ιδανική τεχνική σε περιπτώσεις που χρειαζόμαστε έλεγχο της απώλειας αίματος σε περιορισμένο χειρουργικό πεδίο και όταν η διατήρηση της νευρικής λειτουργίας μας ανησυχεί.

Το ερώτημα που ανακύπτει είναι εάν μπορούμε να εφαρμόσουμε μια αυστηρά ενδοσκοπική μέθοδο σε στάδιο 3 αγγειοϊνώματος με επέκταση στον υποκροτάφιο βόθρο. Σε απάντηση αυτού του ερωτήματος, χειρουργοί προτείνουν τη δημιουργία ενός παραθύρου στο γναθιαίο άντρο, τεχνική η οποία είναι ελάχιστη επεμβατική και επιτρέπει στα ενδοσκοπία να εισάγονται διαρρινικά και διαμέσου του άντρου, εκμεταλλευόμενα τις γωνίες τους για την τέλεια εκτομή του όγκου. Ακόμα και σε πολύ μεγάλα αγγειοϊνώματα, ο όγκος μπορεί να διαχωριστεί στο σφηνούπερωιο τρήμα, με το υποκροτάφιο τμήμα του να μεταφέρεται διαμέσου μιας υποχειλεϊκής τομής και το ρινικό διάμεσου της ρινικής οδού.

4. Συμπέρασμα

Το νεανικό αγγειοϊνώμα είναι ένας καλοήθης, αγγειοβριθέστατος όγκος που εμφανίζεται σε αγόρια εφηβικής ηλικίας. Η CT και η MRI αποτελούν τις μεθόδους εκλογής για τη διάγνωση και σταδιοποίηση του όγκου, με τη CT να υπερέχει στην απεικόνιση της λεπτομέρειας των οστικών αλλαγών, ενώ η MRI στο να διαφοροποιεί τη νεοπλασία από το οίδημα του βλεννογόνου και να αναδεικνύει τις κυστικές αλλαγές στην επιφάνεια του όγκου. Οι υπόλοιπες διαγνωστικές μέθοδοι: άμεση επισκόπηση, αγγειογραφία και σπινθηρογράφημα χρησιμοποιούνται επικουρικά, ενώ η βιοψία που γίνεται μόνο μετά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο ταυτοποιεί τη διάγνωση.

Ο προεγχειρητικός εμβολισμός κατά γενική ομολογία είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική διαδικασία σε έμπειρα χέρια, η οποία μπορεί να μειώσει σε μεγάλο βαθμό τη διεγχειρητική απώλεια αίματος, που αποτελεί μείζον αίτιο νοσηρότητας στους ασθενείς αυτούς.

Η θεραπεία εκλογής είναι και παραμένει η χειρουργική εκτομή του όγκου, είτε ανοιχτά είτε ενδοσκοπικά σε όγκους περιορισμένης έκτασης. Η

χημειοθεραπεία με φλουταμίδη φάνηκε να έχει κάποια επίδραση στη μείωση του μεγέθους του όγκου μόνο σε μεμονωμένες περιπτώσεις μετεφηβικών ασθενών. Η ακτινοχειρουργική με ακτίνες γ, η ρομποτική ακτινοχειρουργική και η θερ-

μοπηξία με ραδιοσυχνότητες αποτελούν πολλά υποσχόμενες τεχνικές, που όμως θέλουν περαιτέρω μελέτη σε περισσότερα περιστατικά για να μπορούμε να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα για τη χρήση τους.

Αναφορές

- Gleeson M. Juvenile angiofibroma. In: Gleeson M (ed) *Scott-Brown's Otorhinolaryngology. Head and neck surgery*. Hodder-Arnold, 2008:2437-2444
- Αδαμόπουλος ΓΚ. Όγκοι ρινοφάρυγγος. Στο: *Ωτορινολαρυγγολογία και χειρουργική κεφαλής και τραχήλου*. Π.Χ. Πασχαλίδης, 2001:1304-1306
- Gramann M, Wendler O, Haeberle L et al. Prominent collagen type VI expression in juvenile angiofibroma. *Histochem Cell Biol* 2009, 131:155-164
- Saylam G, Taskin Yucel O, Sungur A et al. Proliferation, angiogenesis and hormonal markers in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Int J Pediatr Otolaryng* 2006, 70:227-234
- Schuon R, Brieger J, Heinrich UR et al. Immunohistochemical analysis of growth mechanisms in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007, 264:389-394
- Starlinger V, Wendler O, Gramann M et al. Laminin expression in juvenile nasopharyngeal angiofibroma indicates vessel's early development stage. *Acta Oto-Laryngologica* 2007, 127:1310-1315
- Carrillo LF, Maldonado F, Albores O et al. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: clinical factor associated with recurrence and proposal of a staging system. *J Surg Oncol* 2008, 98:75-80
- Schick B, Kahle G. Radiological findings in angiofibroma. *Acta Radiol* 2000, 41:585-593
- Ng BK, Chong CL, Tan AM et al. Clinics in diagnostic imaging. *Singapore Med J* 2003, 44:542-549
- Roche PH, Paris J, Regis J et al. Management of invasive JNAs: The role of a multimodality approach. *Neurosurgery* 2007, 61:768-777
- Oslu C, Yildirim M, Oslu H et al. ^{99m}Tc-labelled red blood cell single-photon emission computed tomography for the diagnosis and follow-up of JNA. *Nucl Med Communic* 2006, 27:489-494
- Paris J, Guelfucci B, Moulin G et al. Diagnosis and treatment of JNA. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001, 258:120-124
- Scholtz AW, Appenroth E, Kammen-Jolly K et al. JNA: Management and therapy. *Laryngoscope* 2001, 111:681-687
- Kania RE, Sauvaget E, Guichard JP et al. Early postoperative CT Scanning for JNA: Detection of residual disease. *AJNR* 2005, 26:82-88
- Marshall AH, Bradley PJ Management dilemmas in the treatment and follow-up of advanced JNA. *ORL* 2006, 68:273-278
- Thakor A, Gupta G, Seith A et al. Efficacy of flutamide in nasopharyngeal angiofibroma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008, 139:P36
- Labra A, Chavolla-Magana R, Lopez-Ugalde A et al. Flutamide as preoperative treatment in JA with intracranial invasion: report of 7 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, 130:466-469
- McAfee WJ, Morris CG, Amdur RJ et al. Definite Radiotherapy for JNA. *Am J Clin Oncol* 2006, 29:168-170
- Lee JT, Chen P, Safa A et al. The role of radiation in the treatment of advanced JA. *Laryngoscope* 2002, 112:1213-1230
- Reddy KA, Mendenhall WM, Amdur RJ et al. Long-term results of radiation therapy for JNA. *Am J Otolaryngol* 2001, 22:172-175
- Deguchi K, Fukuiwa T, Saito K et al. Application of cyberknife for the treatment of JNA: a case report. *Aur Nas Larynx* 2002, 29:395-400
- Park CK, Kim DG, Paek SH et al. Recurrent JNA treated with gamma knife surgery. *J Korean Med Sci* 2006, 21:773-777
- Dare AO, Gibbons KJ, Proulx GM et al. Resection followed by radiosurgery for advanced JNA: report of two cases. *Neurosurgery* 2003, 52:1207-1211
- Krstulija M, Kujundzic M, Halaj A et al. Radiofrequency-induced thermotherapy of JNA and immunohistochemical analysis of vessel proliferation: a case report. *J Med Case Reports* 2008, 2:278
- Petruson K, Rodriguez-Catarino M, Petruson B et al. JNA: Long-term results in preoperative embolized and non-embolized patients. *Acta Otolaryngol*, 2002, 122:96-100
- Ahmad R, Ishlah W, Azilah N et al. Surgical management of JNA without angiographic embolization. *Asian J Surg* 2008, 31:174-178
- Santaolalla F. Efficacy of selective percutaneous embolization for the treatment of intractable posterior epistaxis and JNA. *Acta Oto-Laryngolog* 2009, 19:1-7
- Gansiz H, Gunenc MG, Sekercioglu N. Surgical approaches to JNA. *J Cranio - Maxillofac Surg* 2006, 34:3-8
- Enepekides DJ. Recent advances in the treatment of JA. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, 12:495-499
- Tang IP, Shanshinder S, Gopala Krishnan G et al. JNA in a tertiary centre: 10 years experience. *Singapore Med J* 2009, 50:263

31. Yiotakis I, Eleftheriadou A, Davilis D et al. JNA stages I and II: A comparative study of surgical approaches. *Int J Paediatr Otorhinolaryngol* 2008, 72:793–800
32. Rong Z, Zixiang Y, Chang L et al. Lacrimal hyposecretion: a surgical complication of JNA. *Am J Otorhin-Head Neck Med Surg* 2008, 29:367–371
33. Douglas R, Warmald PJ. Endoscopic surgery for JNA: where are the limits ? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006, 14:1–5
34. Chen MK, Tsai Y, Lee K et al. Strictly endoscopic and harmonic scalpel-assisted surgery of JNA; eligible for advanced stage tumors. *Acto Oto-Laryngologica* 2006, 126:1321–1325
35. Khalifa MA, Ragab SM. Endoscopic assisted antral window approach for type III JNA with infratemporal fossa extension. *Int J of Ped Otorhinola* 2008, 72:1855–1860
36. El-Banhay OA, Ragab A, El-Sharnoby MM. Surgical resection of type III JA without preoperative embolization. *Int J of Ped Otorhin* 2006, 70:1715–1723
37. Pryor SG, Moore EL, Kasperbauer JL. Endoscopic vs Traditional approaches for excision of JNA. *Laryngoscope* 2005, 115:1201–1207
38. Midilli R, Korci B, Akyildiz S. JNA: Analysis of 42 cases and important aspects of endoscopic approach. *Int J Ped Otorhin* 2009, 72:401–408
39. Mair EA, Battiata A, Casler JD. Endoscopic lasser-assisted excision of JNA. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, 129:454–459

Υποβλήθηκε 9.01.2010
Εγκρίθηκε 4.02.2010

Ἐὐὸἵἰ ἁἑἑἑἑἑἑ ἰ ἰ ἰ ÷ ù ñ ð ò ἰ ò ἑ ἰ ὀἑ ἰ ἰ ὀ ñ ð ÷ ç ἑ ἑ ἑ

Ε. Πούλιος, Δ. Λινός

Α' Χειρουργική Κλινική, Τμήμα ΔΘΚΑ «Υγεία», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Στη μελέτη αυτή γίνεται αναφορά και ανάλυση των υπαρχόντων τεχνικών, με τις οποίες επιτυγχάνεται θυρεοειδεκτομή χωρίς ουλή στον τράχηλο, με αναδρομή στη βιβλιογραφία καθώς και παρουσίαση της δικής μας εμπειρίας, που αφορά σε 8 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ρομποτικά υποβοηθούμενη θυρεοειδεκτομή διά της μασχάλης, χωρίς εμφύσηση CO₂. Έχουν περιγραφεί ρομποτικές και ενδοσκοπικές τεχνικές και έχουν παρουσιαστεί τα αποτελέσματά τους. Η θυρεοειδεκτομή χωρίς ουλή στο λαιμό είναι εφικτή και πραγματοποιείται με ασφάλεια. Είναι, τουλάχιστον στην αρχή, πιο χρονοβόρος μέθοδος που απαιτεί καμπύλη εκμάθησης και μπορεί να επιπλέκεται με μεγαλύτερο πόνο. Το αισθητικό επακόλουθο είναι άριστο και τα αποτελέσματα εφάμιλλα της κλασικής θυρεοειδεκτομής.

Λέξεις ευρετηρίου Ελάχιστη επεμβατική θυρεοειδεκτομή, ενδοσκοπική θυρεοειδεκτομή, ρομποτική θυρεοειδεκτομή, θυρεοειδεκτομή χωρίς ουλή στον τράχηλο, θυρεοειδεκτομή με προσπέλαση από τη μασχάλη, θυρεοειδεκτομή με προσπέλαση από τους μαστούς.

1. Εισαγωγή

Το 1909 ο Theodor Kocher έλαβε βραβείο Nobel εξελίσσοντας τη χειρουργική αφαίρεση του θυρεοειδούς σε μια ασφαλή επέμβαση. Από τότε η θυρεοειδεκτομή μέσω μιας τομής στην

Αλληλογραφία: Δ. Λινός, Φραγκοκκλησιάς 7, 151 25 Μαρούσι
e-mail: dlinos@hms.harvard.edu

Thyroidectomy without scar in the neck

E. Poullos, D. Linos

1st Surgical Clinic, Department of Surgery, "Hygeia" Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT *In this study we assess the techniques of scarless thyroidectomy by reviewing the literature and our preliminary experience in robotic-assisted thyroidectomy using a gasless transaxillary approach. There are several techniques as robotic and endoscopic approaches and their results have been published and analyzed. Thyroidectomy without scar in the neck seems to be feasible and safe with benefits in terms of cosmesis. The short and long-term results are similar to the open approach although they are not minimally invasive procedures but maximally invasive and there is a steep learning curve.*

Key words Minimal invasive thyroidectomy, endoscopic thyroidectomy, robotic thyroidectomy, scarless thyroidectomy, thyroidectomy via breast approach, thyroidectomy via transaxillary approach.

πρόσθια τραχηλική χώρα είναι μια γρήγορη και ασφαλής τεχνική, με χαμηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Σε όλους όμως αυτούς τους ασθενείς υπάρχει εμφανής τομή και υπαρκτό το ενδεχόμενο, σε

Corresponding author: D. Linos, 7 Fragoklissias street, GR-151 25 Marousi, Athens, Greece
e-mail: dlinos@hms.harvard.edu

μικρό μεν ποσοστό, για τη δημιουργία υπερτροφικής ουλής και χηλοειδών.¹ Η πλειονότητα των ασθενών είναι γυναίκες και μάλιστα νέες που ανησυχούν ιδιαίτερα για την εμφάνιση και το αισθητικό αποτέλεσμα στην περιοχή της τομής. Η απαίτηση από τη μια για το βέλτιστο δυνατό αισθητικό αποτέλεσμα καθώς και η εξέλιξη της ιατρικής τεχνολογίας, επέτρεψαν στους χειρουργούς να επιτύχουν θυρεοειδεκτομή χωρίς τομή στο τράχηλο, αλλά από σημεία απομακρυσμένα, με ασφάλεια και συγχρόνως με ικανοποιητικά αποτελέσματα, συγκρίσιμα με αυτά της κλασικής προσπέλασης.²

Η παρούσα μελέτη αφορά σε μια αναφορά στη βιβλιογραφία για τις υπάρχουσες τεχνικές, με τις οποίες πραγματοποιείται θυρεοειδεκτομή χωρίς τομή στο τράχηλο.

2. Μέθοδοι

Έγινε έρευνα στα αρχεία της βάσης του Medline με χρήση συνδυασμού λέξεων κλειδιών: ελάχιστα επεμβατική θυρεοειδεκτομή, ενδοσκοπική θυρεοειδεκτομή, ρομποτική θυρεοειδεκτομή, θυρεοειδεκτομή χωρίς ουλή στον τράχηλο, θυρεοειδεκτομή με προσπέλαση από τη μασχάλη, θυρεοειδεκτομή με προσπέλαση από τους μαστούς.

3. Χειρουργικές τεχνικές

Οι μέχρι σήμερα τεχνικές που υπάρχουν ταξινομήθηκαν στις εξής κατηγορίες:

- α. Ενδοσκοπικές μέθοδοι με προσπέλαση από τη μασχάλη, από το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, από την περιοχή των θηλών και σε συνδυασμό αυτών.
- β. Ρομποτικές μέθοδοι οι οποίες διακρίνονται στην τεχνική με προσπέλαση από τη μασχάλη χωρίς την εμφύσηση αέρα και στην αμιγώς ενδοσκοπική τεχνική, με συνεχή χορήγηση CO₂ ώστε να διατηρείται ο χώρος εργασίας μεταξύ των μασχαλών και των θηλών από όπου γίνεται η προσπέλαση.
- γ. Πειραματικές, στο εργαστήριο μόνο εφαρμοσμένες, όπως η τεχνική με προσπέλαση διά του στόματος.

3.1. Ενδοσκοπικές

Το ξεκίνημα αφορούσε στις ενδοσκοπικές μεθόδους και η φιλοσοφία ήταν η εφαρμογή της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής στην περιοχή του τραχήλου.

3.1.1. Προσπέλαση από τη μασχάλη

α. *Με εμφύσηση CO₂*. Ο ασθενής αρχικά τοποθετείται σε ύπτια θέση, με μικρή υπερέκταση της κεφαλής και με έκταση του σύστοιχου με τη βλάβη άνω άκρου. Τρεις μικρές τομές γίνονται στην πρόσθια μασχαλαία γραμμή για τοποθέτηση των trocar. Το μεσαίο των 10 mm αφορά στο ενδοσκόπιο και τα άλλα δύο είναι εργασίας (από όπου εισέρχονται εργαλεία όπως το Maryland dissector, η διαθερμία υπερήχων, ενδοσκοπικά ψαλίδια). Ακολουθεί η δημιουργία ενός πλάνου εργασίας μεταξύ του μυώδους πλατύσματος και του μείζονος θωρακικού μυός. Η εμφύσηση CO₂ σε πίεση 5–9 mmHg επιτρέπει τη δημιουργία ικανοποιητικού χώρου εργασίας.² Κάποιοι χειρουργοί τοποθετούν και ένα τέταρτο trocar εργασίας στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα για καλύτερη έλξη.³ Οι χρόνοι της επέμβασης ακολουθούν αυτούς της κλασικής θυρεοειδεκτομής και η απολίνωση των αγγείων γίνεται με clips ή με τη διαθερμία υπερήχων. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν επτά μελέτες που περιλαμβάνουν 186 ασθενείς.²

β. *Χωρίς εμφύσηση αερίου*. Ο ασθενής υπό γενική αναισθησία τοποθετείται στην προβλεπόμενη θέση με υπερέκταση του σύστοιχου με την παθολογία άκρου, με στόχο να μειωθεί η απόσταση από τη μασχάλη έως την πρόσθια τραχηλική χώρα. Μέσω μιας μικρής τομής περίπου 3,5 cm στην πρόσθια μασχαλαία γραμμή, γίνεται η είσοδος του ενδοσκοπίου και των ενδοσκοπικών χειρουργικών εργαλείων, με τα οποία γίνεται η παρασκευή του χώρου μεταξύ του μυώδους πλατύσματος και του μείζονος θωρακικού μυός. Μετά την προσπέλαση ανάμεσα από τη στερνική και κλειδική κεφαλή του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός, γίνεται παρασκευή του θυρεοειδούς από τους μύς.

Τοποθετείται ένα trocar 5 mm στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα από όπου μπορούμε να επιτύχουμε καλύτερη έλξη.⁴ Επίσης, με χρήση ειδικού αγκίστρου από τη μασχάλη έχουμε έναν ικανο-

ποιητικό χώρο εργασίας. Ακολουθως, η θυρεοειδεκτομή πραγματοποιείται με τους κλασικούς χρόνους. Δύο εργασίες με 600 ασθενείς αναφέρονται στη βιβλιογραφία.^{4,5} Ο μέσος χειρουργικός χρόνος ήταν $126,8 \pm 32,4$ min.

3.1.2. Προσπέλαση από το μαστό ή το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα. Υπό γενική αναισθησία ο ασθενής τοποθετείται στην κλασική θέση της θυρεοειδεκτομής με ελαφρά υπερέκταση της κεφαλής. Οι τομές γίνονται στο άνω μέρος της περιφέρειας των θηλαίων άνω και στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα (εικ. 1). Παρασκευάζεται το διάστημα μεταξύ πλατύσματος, της περιοχής των μαστών και του πρόσθιου θωρακικού τοιχώματος. Ο χώρος διατηρείται ανοικτός με συνεχή έγχυση CO₂ με πίεση 6 mmHg. Το ενδοσκόπιο τοποθετείται στο trocar που βρίσκεται προς τη μεριά του λοβού που αφαιρείται. Μετά την προσπέλαση από τη μέση γραμμή ακολουθούν οι χρόνοι της κλασικής θυρεοειδεκτομής. Έχουν ανακοινωθεί πέντε μελέτες με 169 ασθενείς με αυτή τη μέθοδο.^{2,3}

3.1.3. Υβριδική. Ακολουθείται συνδυασμός της πρόσθιας προσπέλασης και της προσπέλασης από τη μασχάλη (εικ. 1). Έχουν δημοσιευθεί τέσσερις μελέτες που αφορούν σε 180 ασθενείς.²

Στην υβριδική αξίζει να σημειωθεί ο συνδυασμός οπισθοωτιαίας και μασχάλιας προσπέλασης για την οποία υπάρχει μια μελέτη που αφορά σε 10 ασθενείς. Ο χώρος εργασίας δημιουργείται

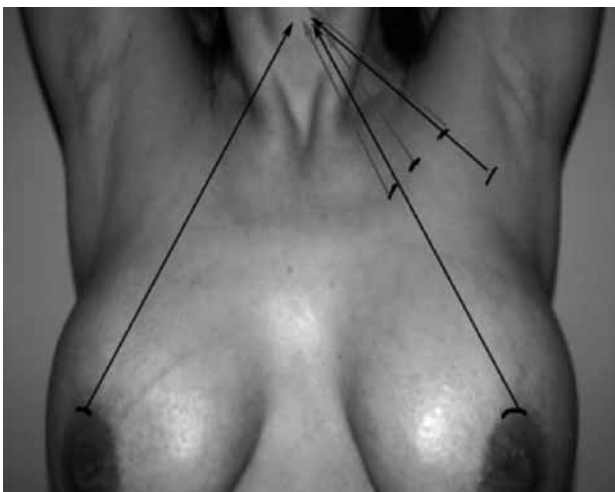
μετά τη διήθηση με διάλυμα επινεφρίνης και παρασκευή με διαθερμία υπερήχων και η διατήρησή του γίνεται με συνεχή έγχυση CO₂ σε πίεση 5–6 mmHg. Οι χρόνοι επέμβασης είναι αυτοί της κλασικής θυρεοειδεκτομής. Ο μέσος χειρουργικός χρόνος ήταν $210 \pm 43,7$ min.⁶

3.2. Ρομποτικές

Οι 7 βαθμοί ελευθερίας του συστήματος Da Vinci (Intuitive SI), η υψηλής ευκρίνειας εικόνα για την ανατομία της περιοχής και η σταθερότητα των κινήσεων αποτελούν πλεονεκτήματα που επιτρέπουν στο χειρουργό να πραγματοποιήσει μια ασφαλή επέμβαση από τομή μακριά από τον τράχηλο (εικ. 2).

3.2.1. Ρομποτικά υποβοηθούμενη θυρεοειδεκτομή από τη μασχάλη χωρίς εμφύσηση αέρα. Ο ασθενής υπό γενική αναισθησία τοποθετείται σε ύπτια θέση, με υπερέκταση της κεφαλής. Το σύστοιχο, με την παθολογία του θυρεοειδούς, χέρι βρίσκεται ανυψωμένο σε έκταση με στόχο να μειωθεί η απόσταση από τη μασχάλη έως την πρόσθια τραχηλική χώρα (εικ. 3).

Μια κάθετη τομή 5–6 cm πραγματοποιείται στη μασχάλη και παρασκευάζεται ο κρημνός, υπό το μυώδες πλάτυσμα και άνωθεν του μείζονος θωρακικού μυός και της κλειδας μέχρι την πρόσθια τραχηλική χώρα με χρήση διαθερμίας υπό άμεση όραση. Αφού αναγνωρισθεί και παρασκευαστεί το



Εικόνα 1. Προσπελάσεις από τους μαστούς, το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, υβριδική



Εικόνα 2. Σύστημα Da Vinci σε θυρεοειδεκτομή



Εικόνα 3. Θέση ασθενούς

διάστημα μεταξύ στερνικής και κλειδικής κεφαλής του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός προχωράμε έως ότου παρασκευαστεί και μέρος του αντίθετου λοβού. Ακολούθως, ένα ειδικό άγκιστρο διά της τομής χρησιμοποιείται για να έχουμε επαρκή χώρο εργασίας⁷ (εικ. 4). Μια δεύτερη τομή (0,8 cm) γίνεται σε απόσταση 2 cm άνωθεν και 6–8 cm έσω της θηλής.

Χρησιμοποιούνται τέσσερις ρομποτικοί βραχίονες. Οι τρεις εισέρχονται από την τομή της μασχάλης. Ο μεσαίος χρησιμοποιείται για την κάμερα και οι άλλοι δύο για τη διαθερμία υπερήχων και το Maryland dissector (εικ. 5). Ο τέταρτος βραχίονας τοποθετείται από την τομή στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα και από εκεί γίνεται χειρισμός της λαβίδας σύλληψης. Ακολούθως, οι



Εικόνα 4. Άγκιστρο έλξης κρημνού



Εικόνα 5. Θέση εργαλείων και κάμερας

χειρουργικοί χρόνοι είναι ίδιοι με την κλασική θυρεοειδεκτομή.

Στη βιβλιογραφία περιγράφονται τρεις μελέτες που αφορούν σε συνολικά 338 ασθενείς.^{8,9}

3.2.2. *Ρομποτική θυρεοειδεκτομή με προσπέλαση από τη μασχάλη και τους μαστούς (Bilateral Breast Axillary Approach, BABA)*. Ο ασθενής τοποθετείται στην προβλεπόμενη θέση. Ακολουθεί έγχυση διαλύματος επινεφρίνης (1:200.000) στην περιοχή παρασκευής του υποδορίου. Μικρές τομές γίνονται αμφότερα στους μαστούς και στις μασχάλες για την τοποθέτηση των 8 και 12 mm trocar. Ο χώρος εργασίας διατηρείται με συνεχή έγχυση CO₂ σε πίεση 5–6 mmHg. Η επέμβαση ακολουθεί τους χρόνους της κλασικής χειρουργικής. Η διατομή των αγγείων γίνεται με χρήση της διαθερμίας υπερήχων. Ο μέσος χρόνος για την επέμβαση είναι 218 min. Η αναγνώριση των λαρυγγικών νεύρων και των παραθυρεοειδών αδένων γίνεται με λεπτομέρεια. Αναφέρεται μια μελέτη που περιλαμβάνει 15 ασθενείς.¹⁰

3.3. Πειραματικές

Στο εργαστήριο με προσπέλαση από το έδαφος του στόματος τοποθετούνται τρία trocar, ένα 5 mm και δύο 3 mm. Ο χώρος εργασίας διατηρείται με εμφύσηση CO₂ σε πίεση 4–6 mmHg. Ακολουθεί διαχωρισμός του μυώδους πλατύσματος από τους υπόλοιπους μυς, διατομή κατά τη μέση γραμμή και διαχωρισμός των μυών κάτωθεν του υοειδούς από το θυρεοειδή. Εκτέλεση θυρεοειδεκτομής με τους χρόνους της κλασικής επέμ-

βασης. Η αναγνώριση των ανατομικών δομών γίνεται χωρίς δυσκολία, η προσέγγιση στο θυρεοειδή μπορεί να γίνει σε μικρό χρονικό διάστημα. Στο εργαστήριο ο χρόνος για να επιτευχθεί λοβεκτομή ήταν περίπου 60 min.¹¹

4. Η εμπειρία μας

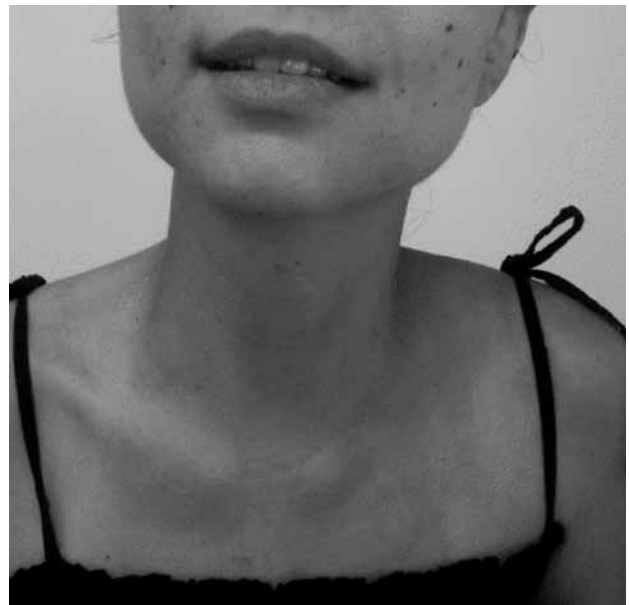
Από το Σεπτέμβριο έως τον Ιανουάριο του 2010 πραγματοποιήσαμε 8 επεμβάσεις με ρομποτικά υποβοηθούμενη διά της μασχάλης προσπέλαση, χωρίς εμφύσηση αερίου, με τη χρήση του ρομποτικού συστήματος Da Vinci S (Intuitive SI). Η μέση ηλικία ήταν τα 40,1 έτη και η μέση τιμή δείκτη μάζας σώματος ήταν 23,4 (18–30). Η παθολογία του θυρεοειδούς είχε αξιολογηθεί σε όλους τους ασθενείς με προεγχειρητικό υπερηχογράφημα και FNA. Η λειτουργικότητα των φωνητικών χορδών αξιολογήθηκε τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά.

Πέντε ασθενείς είχαν πολυοζώδη νόσο, μία τοξικό αδένωμα και δύο θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Η μέση διάμετρος των μεγαλύτερων όζων ήταν 26,5 (18–60) mm. Πραγματοποιήσαμε τρεις ολικές θυρεοειδεκτομές, η μια συνοδεύτηκε και από τροποποιημένο ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό της σύστοιχης πλάγιας τραχηλικής χώρας, τρεις σχεδόν ολικές και δύο λοβεκτομές. Ο μέσος χειρουργικός χρόνος ήταν 185 min (165–250) και οι επιμέρους χρόνοι είχαν ως εξής: ο χρόνος παρασκευής του υποδορίου κρημνού ήταν 32 min (20–40), της τοποθέτησης του ρομποτικού συστήματος 20 min (10–30) και της κονσόλας 125 min (70–210).

Ιδιαίτερες δυσκολίες δεν παρατηρήθηκαν και δεν είχαμε μετατροπή σε κλασική προσπέλαση σε καμία περίπτωση. Χρησιμοποιήσαμε παροχέτευση σε όλους τους ασθενείς με μέση διάρκεια παραμονής τις 2,4 ημέρες. Δύο ασθενείς εμφάνισαν παροδική συμπτωματική υπασβεστιαμία, ένας παροδική παράλυση του παλίνδρομου λαρυγγικού με προσοδευτική βελτίωση. Πέντε ασθενείς ανέφεραν υπαισθησία στην πρόσθια θωρακική χώρα και δύο παρουσίασαν οίδημα. Ο μέσος χρόνος νοσηλείας ήταν 1,5 ημέρες, το αισθητικό αποτέλεσμα άριστο (εικόνες 6, 7) και ο μετεγχειρητικός πόνος ελάχιστος και καλά ελεγχόμενος με παυσίπονα.



Εικόνα 6. Η τομή στη μασχάλη



Εικόνα 7. Ο τράχηλος χωρίς ουλή

5. Συζήτηση

Η πρώτη εφαρμογή της ενδοσκοπικής χειρουργικής στο τράχηλο γίνεται στα τέλη της δεκαετίας του 1990, με πρωτοπόρους τον Gagner¹² που το 1996 πραγματοποίησε μια πλήρως ενδο-

σκοπική παραθυρεοειδεκτομή και τον Huscher¹³ που το 1997 επέτυχε ενδοσκοπική λοβεκτομή. Η απαίτηση για άριστο αισθητικό αποτέλεσμα, η οποία φαίνεται να είναι πιο έντονη στις Ασιατικές χώρες, και η εντυπωσιακή εξέλιξη της ιατρικής τεχνολογίας οδήγησαν το 2000 τους Ikeda¹⁴ και Ohgami¹⁵ να πραγματοποιήσουν τις πρώτες θυρεοειδεκτομές χωρίς τομή στον τράχηλο, ο πρώτος μέσω της μασχάλης και ο δεύτερος μέσω του προσθίου θωρακικού τοιχώματος. Η εφαρμογή της ρομποτικής τεχνολογίας στη θυρεοειδεκτομή ξεκινά το 2005¹⁶ δίνοντας μια νέα προοπτική.

Το ποσοστό δημιουργίας υπερτροφικής ουλής και χηλοειδών είναι μικρό αλλά υπαρκτό. Μέσα στη δεκαετία η αποδοχή αυτών των τεχνικών δεν ήταν ευρεία. Οι λόγοι που συνετέλεσαν σε αυτό ήταν, κυρίως, το γεγονός ότι οι επεμβάσεις αυτές δεν ήταν ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής, αλλά βαρύτερες και σχετιζόνταν με περισσότερο μετεγχειρητικό πόνο, μεγαλύτερο διάστημα νοσηλείας και, στην αρχή τουλάχιστον, με περισσότερο χειρουργικό χρόνο. Άρα, δεν είχαν τα πλεονεκτήματα των άλλων καθιερωμένων ενδοσκοπικών επεμβάσεων όπως της χολοκυστεκτομής, της επινεφριδεκτομής² κ.ά.

Η καμπύλη εκμάθησης έχει μια σχετική δυσκολία και απαιτεί χρόνο,^{5,9} όταν στον αντίποδα οι περισσότεροι χειρουργοί είναι εξοικειωμένοι με την ανατομία στην πρόσθια προσπέλαση. Η εφαρμογή της ρομποτικής τεχνολογίας βέβαια μίκρυνε το χρόνο της καμπύλης και η εκμάθησή της δεν φαίνεται να προϋποθέτει κάποια προηγούμενη εμπειρία στην ενδοσκοπική χειρουργική του τραχήλου.^{7,8}

Η χρήση λαπαροσκοπικών εργαλείων καθώς και η εισαγωγή των ρομποτικών εφαρμογών βοήθησε στο να γίνει πραγματικότητα η θυρεοειδεκτομή χωρίς τομή στον τράχηλο. Τα εργαλεία αυτά έχουν το μειονέκτημα ότι είναι σχεδιασμένα για τη χειρουργική της κοιλίας και σίγουρα μικρότερα και λεπτότερα θα ήταν ιδανικά για τέτοιου είδους επεμβάσεις. Κάποιοι χειρουργοί έχουν περιγράψει τη χρήση παιδιατρικών εργαλείων.²

Η χρήση του ρομποτικού συστήματος Da Vinci S έχει προσφέρει τρισδιάστατη εικόνα, εξάλειψη του τρόμου στις κινήσεις του ενδοσκοπίου και

των εργαλείων και 7 βαθμούς ελευθερίας στις κινήσεις του χειρουργού.

Η χρήση της διαθερμίας υπερήχων έχει βοηθήσει σημαντικά στο να μειωθεί ο χειρουργικός χρόνος. Οι Owaki et al¹⁷ έδειξαν ότι μπορεί με ασφάλεια να χρησιμοποιηθεί η διαθερμία υπερήχων σε απόσταση μέχρι 3 mm από το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, για χρονικό διάστημα έως 20 sec, στο επίπεδο 3.

Στις τεχνικές που εφαρμόζεται εμφύσηση CO₂ οι Brunt et al¹⁸ έδειξαν ότι με πίεση μικρότερη των 8 mmHg μπορούμε να αποφύγουμε επιπλοκές που οφείλονται στο CO₂ όπως η υπερκαπνία, η αναπνευστική οξέωση, η ταχυκαρδία και ο αυτόματος πνευμοθώρακας.

Οι Kitano et al¹⁹ περιέγραψαν την επίτευξη πίεσης έως 6 mmHg και επικουρικά χρησιμοποίησαν δερματικά άγκιστρα για να έχουν ικανοποιητικό χώρο εργασίας. Οι Yoon⁴ και Kang et al⁷ περιγράφουν τη χρήση ενός ειδικού αυτόματου αγκίστρου, που εισάγεται από τη μασχάλη και με αυτό εξασφαλίζουν επαρκή έλξη του κρημού που παρασκευάζεται, ώστε να υπάρχει ικανοποιητικό χειρουργικό πεδίο.

Η υποδόριος έγχυση διαλυμάτων επινεφρίνης (1:200.000) και μείγματος ξυλοκαΐνης και αδρεναλίνης έχουν περιγραφεί από τους Lee¹⁰ και Dunkan,²⁰ αντίστοιχα, με στόχο την ευκολία στην παρασκευή, τη μικρότερη πιθανότητα σχηματισμού αιματωμάτων καθώς και την καλύτερη μετεγχειρητική αναλγησία.

Παρότι η θυρεοειδεκτομή με διάφορες προσπελάσεις από απομακρυσμένες από τον τράχηλο περιοχές αποτελεί μια νέα μέθοδο σε σχέση με την απόλυτα καθιερωμένη κλασική θυρεοειδεκτομή, τα αποτελέσματα που έχουμε ως προς τον τραυματισμό των παραθυρεοειδών αδένων και των παλίνδρομων λαρυγγικών νεύρων είναι ικανοποιητικά.

Στις ενδοσκοπικές τεχνικές τα ποσοστά παροδικής υπασβεστιαϊμίας φτάνουν μέχρι και 25,2%, ενώ μόνιμη υπασβεστιαϊμία παρατηρήθηκε σε ποσοστό μέχρι 1% όπως ανέφεραν οι Kang et al.²

Η παροδική παράλυση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου ήταν 2,1%, 3,6% και 2,8% για την προσπέλαση από τη μασχάλη, την πρόσθια

και την υβριδική αντίστοιχα, ενώ δεν υπάρχουν αναφορές για μόνιμη κάκωση των λαρυγγικών νεύρων.²

Στη ρομποτικά υποβοηθούμενη μέθοδο ΒΑΒΑ, οι Lee et al¹⁰ δεν αναφέρουν σημαντικές επιπλοκές, η απώλεια αίματος ήταν ελάχιστη και ο μέσος χρόνος νοσηλείας 3,5 ημέρες. Στη χωρίς εμφύσηση αερίου θυρεοειδεκτομή από τη μασχάλη σύμφωνα με τους Kang et al⁸ περιγράφεται παροδική υπασβεστιαϊμία σε ποσοστό 26,7%, παροδικό βράχος φωνής σε ποσοστό 4% και μόνιμη παράλυση λαρυγγικών νεύρων σε ποσοστό 0,5%.

Αιμορραγία, λοίμωξη και οίδημα, όπως και στην κλασική προσπέλαση έτσι και σε αυτού του είδους τις προσπελάσεις εμφανίζονται σε πολύ μικρά ποσοστά κάτω του 1%.

Ενδιαφέρον έχει η περιγραφή νέων επιπλοκών όπως η αναφορά ενός ασθενούς με διάτρηση οισοφάγου, ασθενούς με τραυματισμό της τραχείας⁴ και ασθενούς με πνευμοθώρακα.²¹ Η μεγάλη περιοχή παρασκευής προδιαθέτει τη δημιουργία οιδήματος που εμφανίζεται σε ποσοστό 2,2%⁴ στους ασθενείς με προσπέλαση από τη μασχάλη. Εμμένων πόνος που έχει διαρκέσει έως τρεις μήνες έχει περιγραφεί σε ασθενή με προσπέλαση από το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα.²²

Οι Henry et al³ αναφέρουν ποσοστό 1–3% μετατροπής των ενδοσκοπικών τεχνικών σε κλασική ανοικτή προσπέλαση. Τα αίτια είναι αιμορραγία, μεγάλο μέγεθος όζου, διήθηση παρακείμενων δομών και έντονη θυρεοειδίτιδα.

Η διάγνωση καλώς διαφοροποιημένου καρκινώματος δεν αποτελεί πάντα αντένδειξη. Ο Park et al^{7,8} περιγράφουν ασφαλή και εφικτή θυρεοειδεκτομή με ρομποτικά υποβοηθούμενη τεχνική από τη μασχάλη εφόσον ο όγκος είναι μικρότερος των 2 cm και δεν υπάρχει εκτεταμένη το-

πικά ή με απομακρυσμένες μεταστάσεις νόσος. Οι Chung et al²³ αναφέρουν παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά στη μετεγχειρητική τιμή της θυρεοσφαιρίνης και ανάλογα ποσοστά επιπλοκών, με κυριότερα την προσωρινή κάκωση του λαρυγγικού νεύρου στην ομάδα της υβριδικής, στη σύγκριση κλασικής και ενδοσκοπικής θυρεοειδεκτομής. Έτσι, σε επιλεγμένους ασθενείς μπορούμε να θεωρήσουμε αυτή την προσπέλαση ασφαλή και εφικτή. Ο κεντρικός λεμφαδενικός καθαρισμός στις ανωτέρω περιπτώσεις είναι εφικτός χωρίς δυσκολία.²

Η βελτίωση του αισθητικού αποτελέσματος αλλάζοντας τη θέση της τομής έχει μια υποκειμενικότητα και αξιολογείται από τους ίδιους τους ασθενείς με ερωτηματολόγια. Οι μελέτες³ που έχουμε δείχνουν υψηλό δείκτη ικανοποίησης, αλλά δεν υπάρχει προς το παρόν σύγκριση ως προς την ικανοποίηση των ασθενών με το κοσμητικό αποτέλεσμα μεταξύ ανοικτής κλασικής προσπέλασης και των τεχνικών αυτών. Στην περιορισμένη εμπειρία μας, πράγματι το αισθητικό αποτέλεσμα είναι εντυπωσιακό μιας και δεν υπάρχει καμία ουλή στο τράχηλο. Οι επιπλοκές που παρατηρήσαμε ήταν παρόμοιες με εκείνες της κλασικής θυρεοειδεκτομής.

6. Συμπέρασμα

Η επίτευξη θυρεοειδεκτομής χωρίς τομή στην πρόσθια τραχηλική χώρα έχει περιγραφεί και επιτευχθεί με ασφάλεια. Πρόκειται για μια όχι ελάχιστα επεμβατική χειρουργική που επιπλέκεται με περισσότερο χειρουργικό χρόνο, μεγαλύτερο μετεγχειρητικό πόνο και απαιτεί μεγαλύτερη καμπύλη εκμάθησης. Επιτυγχάνει ένα άριστο αισθητικό αποτέλεσμα και με την απόκτηση εμπειρίας, καθώς και με τη δημιουργία νέων πιο κατάλληλων εργαλείων, οι όποιες δυσκολίες μπορεί να ξεπεραστούν.

Αναφορές

1. Wolfram D, Tzankov A, Pulz P et al. Hypertrophic scars and keloids. A review of their pathophysiology, risk factors and therapeutic management. *Dermatol Surg* 2009, 35:171–179
2. Tan CT, Cheah WK, Delbridge L. "Scarless" (in the neck) endoscopic thyroidectomy (SET): an evidence-based review of published techniques. *World J Surg* 2008, 32:1349–1357
3. Slotema ET, Sebag F, Henry JF. What is the evidence for endoscopic thyroidectomy in the management of benign thyroid disease? *World J Surg* 2008, 32:1325–1332 (Review)
4. Yoon JH, Park CH, Chung WY. Gasless endoscopic thyroidectomy via an axillary approach: experience of 30 cases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006, 16:226–231

5. Kang SW, Jeong JJ, Yun JS et al. Gasless endoscopic thyroidectomy using trans-axillary approach; surgical outcome of 581 patients. *Endocr J* 2009, 56:361–369
6. Lee KE, Kim HY, Park WS et al. Postauricular and axillary approach endoscopic neck surgery: a new technique. *World J Surg* 2009, 33:767–772
7. Kang SW, Jeong JJ, Yun JS et al. Robot-assisted endoscopic surgery for thyroid cancer: experience with the first 100 patients. *Surg Endosc* 2009, 23:2399–2406
8. Sang-Wook Kang, Jong Ju Jeong, Kee-Hyun Nam et al. Robot-assisted endoscopic thyroidectomy for thyroid malignancies using a gasless transaxillary approach. *J Am Coll Surg* 2009, 209:e1–e7
9. Kang SW, Lee SC, Lee SH et al. Robotic thyroid surgery using a gasless, transaxillary approach and the da Vinci S system: The operative outcomes of 338 consecutive patients. *Surgery* 2009, 146:1048–1055
10. Lee KE, Rao J, Youn YK. Endoscopic thyroidectomy with the da Vinci robot system using the bilateral axillary breast approach (BABA) technique: our initial experience. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009, 19:e71–75
11. Benhidjeb T, Wilhelm T, Harlaar J et al. Natural orifice surgery on thyroid gland: totally transoral video-assisted thyroidectomy (TOVAT): report of first experimental results of a new surgical method. *Surg Endosc* 2009, 23:1119–1120
12. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1996, 83:875
13. Hóschler CS, Chiodini S, Napolitano C et al. Endoscopic right thyroid lobectomy. *Surg Endosc* 1997, 11:877
14. Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y et al. Endoscopic neck surgery by the axillary approach. *J Am Coll Surg* 2000, 191:336–340
15. Ohgami M, Ishii S, Arisawa Y et al. Scarless endoscopic thyroidectomy: breast approach for better cosmesis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000, 10:1–4
16. Lobe TE, Wright SK, Irish MS. Novel uses of surgical robotics in head and neck surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005, 15:647–652
17. Owaki T, Nakano S, Arimura K et al. The ultrasonic coagulating and cutting system injures nerve function. *Endoscopy* 2002, 34:575–579
18. Brunt LM, Jones DB, Wu JS et al. Experimental development of an endoscopic approach to neck exploration and parathyroidectomy. *Surgery* 1997, 122:893–901
19. Kitano H, Fujimura M, Kinoshita T et al. Endoscopic thyroid resection using cutaneous elevation in lieu of insufflation. *Surg Endosc* 2002, 16:88–91
20. Duncan TD, Rashid Q, Speights F et al. Transaxillary endoscopic thyroidectomy: an alternative to traditional open thyroidectomy. *J Natl Med Assoc* 2009, 101:783–787
21. Choe JH, Kim SW, Chung KW et al. Endoscopic thyroidectomy using a new bilateral axillo-breast approach. *World J Surg* 2007, 31:601–606
22. Park YL, Han WK, Bae WG. 100 cases of endoscopic thyroidectomy: breast approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003, 13:20–25
23. Chung YS, Choe JH, Kang KH et al. Endoscopic thyroidectomy for thyroid malignancies: comparison with conventional open thyroidectomy. *World J Surg* 2007, 31:2302–2308

Υποβλήθηκε 15.01.2010
Εγκρίθηκε 11.02.2010

ρουν να βοηθήσουν στην καλύτερη διαστρωμάτωση κινδύνου στους διαβητικούς ασθενείς. Επειδή η ταξινόμησή τους και ο τρόπος εκτέλεσής τους δεν έχει περιγραφεί ικανοποιητικά και με σαφήνεια, στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται προσπάθεια ορθολογικής ταξινόμησης ανά ομάδες, η οποία θα βοηθήσει τον κλινικό ιατρό ώστε να γίνει κατανοητή η σημασία και ο τρόπος εφαρμογής τους στην καθημερινή κλινική πράξη. Επίσης, περιγράφονται με σαφήνεια οι κλινικές εκδηλώσεις της συγκεκριμένης διαταραχής και το πώς αυτές επηρεάζουν το καρδιο-αγγειακό σύστημα.

Λέξεις ευρετηρίου Σακχαρώδης διαβήτης, δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, καρδιοκυκλοφορικό σύστημα, παρακλίνιες δοκιμασίες.

Αλληλογραφία: Αθ. Αντωνόπουλος, Καρδιολογική Κλινική, 7ο Νοσοκομείο ΙΚΑ, Καυτατζόγλου 11, 111 44 Αθήνα
e-mail: athadon@gmail.com

cardiovascular system. It is also important to underline that the presence of autonomic dysfunction should alert the health care professional to search for associated risk factors of cardiovascular disease and implementation of an intense program to reduce these factors and thereby reduce the risk of mortality. In the present review we emphasized, apart from the clinical manifestations, the particular bedside tests which can perform to evaluate the above patients.

Key words Diabetes, cardiovascular autonomic neuropathy, cardiovascular system, bedside evaluation tests.

Corresponding author: Ath. Antonopoulos, Department of Cardiology, 7th IKA Hospital, 11 Kaftatzoglou street, GR-111 44 Athens, Greece
e-mail: athadon@gmail.com

1. Εισαγωγή

Η εμφάνιση της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΔΑΝΣ) και κυρίως εκείνη που αφορά στο καρδιο-αγγειακό σύστημα φαίνεται ότι επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής του διαβητικού ασθενούς. Είναι επίσης γνωστό ότι η ΔΑΝΣ συνδέεται με κακή πρόγνωση των ασθενών αυτών,¹⁻³ με μειωμένη καρδιοκυκλοφορική επίδοση,⁴ με αυξημένο αναισθησιολογικό κίνδυνο,^{5,6} καθώς επίσης και με αυξημένη καρδιοαγγειακή θνησιμότητα.⁷

Από παλαιότερες μελέτες αναφέρεται ότι η ΔΑΝΣ στους διαβητικούς ασθενείς εμφανίζεται μετά πάροδο 10 ετών, ενώ μετά την πάροδο 15 ετών αυτή καταγράφεται στο 30% των ασθενών αυτών.⁸ Η ανωτέρω διαπίστωση φαίνεται ότι μάλλον είναι περισσότερο αισιόδοξη παρά πραγματική. Νεότερη μελέτη η οποία στόχευε στη μελέτη της επίπτωσης της ΔΑΝΣ αναφέρει ότι σε παρακολούθηση 10 ετών η δυσλειτουργία του πνευμονογαστρικού καταγράφεται στο 65% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2.⁹ Παρόλ' αυ-

τά μάλλον είναι δύσκολη η μελέτη της επίπτωσης της ΔΑΝΣ και τούτο πιθανόν να οφείλεται τόσο στην ετερογένεια των χρησιμοποιούμενων κριτηρίων για τη διάγνωση όσο και στην ανομοιογένεια των δοκιμασιών για τη διερεύνησή της. Επειδή στις δυτικές κοινωνίες παρατηρείται σημαντική αύξηση του σακχαρώδους διαβήτη στο γενικό πληθυσμό, γίνεται κατανοητό, ότι η αναγκαιότητα της διερεύνησης της ΔΑΝΣ στους διαβητικούς ασθενείς κρίνεται απαραίτητη.

2. Διαγνωστικές δοκιμασίες

Είναι γνωστό ότι πρώτος στα τέλη του 19ου αιώνα ο Eichorst¹⁰ περιέγραψε τη βλάβη του πνευμονογαστρικού σε ένα διαβητικό ασθενή, ενώ στη συνέχεια μόνο με τις παρατηρήσεις των Woltman,¹¹ Rundles,¹² Fagerberg,¹³ Sharpey-Schafer και Taylor¹⁴ σχηματίστηκε το πρώτο σύνολο ολοκληρωμένων γνώσεων που αφορούσαν (νευροπαθολογικές, μικροαγγειακές, οργανικές και κλινικές εκδηλώσεις) στην καρδιοαγγειακή νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Από

τη μελέτη της διαβητικής νευροπάθειας έχουν περιγραφεί πολυάριθμες αλλοιώσεις, όμως ακόμη δεν έχει καθοριστεί ποια είναι η θέση της πρώτης βλάβης. Είναι όμως σαφές από την παρατήρηση πολλών ερευνητών, ότι τα κύτταρα του Schwann παρουσιάζουν τις πρώτες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις (φαινόμενα σχηματισμού κενοτοπίων) με παραοζώδεις ανωμαλίες του νευρώνα ακολουθούμενες από φαινόμενα απομυελινοποίησης και επαναμυελινοποίησης.¹⁵ Στη συνέχεια περιγράφηκαν άλλες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις της διαβητικής νευροπάθειας όπως είναι ο διαχωρισμός των τελικών μυελινικών ινών από τη πλασματική μεμβράνη του νευρώνα, η εκφύλιση και ατροφία του νευρώνα,¹⁶ η απομυελινοποίηση των μυελινικών ινών,¹⁷ καθώς επίσης και η ζωηρή αναγέννηση (sprouting) των αμυελινικών ινών η οποία διαρκεί ακόμα και όταν οι μυελινικές ίνες δεν είναι πλέον ικανές για αναγέννηση.^{18,19} Σε ό,τι αφορά στις κλινικές εκδηλώσεις της ΔΑΝΣ της καρδιάς είναι δυνατόν να παρατηρηθούν: μείωση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (heart rate variability, HRV), αύξηση της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας, διαταραχή του κερκαδιανού ρυθμού της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) και της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) (non-dipping), σιωπηλό οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ορθοστατική υπόταση, κακή ανοχή στην κόπωση, συμμετοχή στη δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, διεγχειρητική αστάθεια και παράταση του διορθωμένου QT διαστήματος.

Η εξέλιξη των γνώσεων καθώς και οι νέες πιο αναλυτικές και εξειδικευμένες τεχνικές έκαναν πιο πρώιμη τη διάγνωση της ΔΑΝΣ των διαβητικών και ειδικότερα των εκδηλώσεων εκείνων οι οποίες είναι συναφείς με το καρδιαγγειακό σύστημα. Για την καλύτερη προσέγγιση αυτής της νοσολογικής οντότητας το Consensus Conference του San Antonio²⁰ σύστησε την υιοθέτηση μερικών κριτηρίων, ήτοι: (α) τα συμπτώματα που σχετίζονται με την αυτόνομη νευροπάθεια δεν πρέπει να θεωρούνται κατ' ανάγκην και συνώνυμο νευροπάθειας, (β) για τη διάγνωση πρέπει να χρησιμοποιούνται καθορισμένες αναίμακτες δοκιμασίες και ειδικοί δείκτες της αυτόνομης νευροπάθειας, (γ) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προσεκτικά άλλοι παράγοντες όπως π.χ. τα φάρμακα, καθώς επίσης και άλλες αυτόνομες μη-διαβητικές μεταβολικές νευροπάθειες, (δ) πρέπει να ορίζονται φυσιολογικά

standard ανάλογα με την ηλικία και το φύλο, (ε) να χρησιμοποιούνται ανεξάρτητες δοκιμασίες για την εκτίμηση της λειτουργίας του παρασυμπαθητικού και του συμπαθητικού, (στ) να χρησιμοποιείται ένα set ποσοτικών τιμών των αυτόνομων αντανακλαστικών για την εκτίμηση των μεταβολών στο χρόνο (δηλαδή βελτίωση ή επιδείνωση).

Απ' ό,τι φαίνεται όμως οι προτεινόμενες και διαθέσιμες δοκιμασίες δεν πληρούν όλες τις προϋποθέσεις της ιδανικής διαγνωστικής δοκιμασίας. Οι κύριες προϋποθέσεις τις οποίες πρέπει να πληρούν οι ανωτέρω δοκιμασίες είναι οι ακόλουθες: (α) να είναι αναίμακτες, (β) να έχουν ικανοποιητική αναπαραγωγιμότητα, (γ) να έχουν καλή ευαισθησία και (δ) να έχουν καλή ειδικότητα.²¹ Επιπλέον, πρέπει να σημειώσουμε ότι μπορεί να υπάρχουν και κάποιες αντικειμενικές δυσκολίες στην εκτέλεση, στη διαθεσιμότητα ειδικής μονάδας για την εκτίμηση της ΔΑΝΣ, όπως επίσης το κόστος/όφελος, η δυσκολία στην ερμηνεία, η διαφοροποίηση στην επεξεργασία και την έκφραση των αποτελεσμάτων, καθώς επίσης και η έλλειψη standards σχετικών με την ηλικία και το φύλο ειδικό για κάθε εργαστήριο.

2.1. Καρδιαγγειακές δοκιμασίες

Μέχρι σήμερα έχουν προταθεί πέντε εύκολες, αναίμακτες, σχεδόν «ιδανικές» δοκιμασίες, οι οποίες εισήχθησαν στην κλινική πράξη τη δεκαετία του '70, είναι πολύ καλά τυποποιημένες και αποτελούν αξιόπιστους δείκτες της πλήρους λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος.²² Εν συντομία, αυτές οι δοκιμασίες εκτιμούν την καρδιαγγειακή απάντηση στην ενεργοποίηση ενός νευρικού αντανακλαστικού τόξου αποτελούμενο από περιφερικούς υποδοχείς, προσαγωγές ίνες, νευρικό κέντρο για την επεξεργασία του μηνύματος, απαγωγές ίνες, νευροαπαγωγές συνάψεις, καθώς επίσης και όργανα στόχους. Αυτό που μετράται είναι η τελική απάντηση, εν προκειμένω της καρδιάς, αλλά είναι σαφές ότι η απάντηση μπορεί να εκφράζει και μια βλάβη σε οποιοδήποτε σημείο του αντανακλαστικού τόξου.

2.1.1. Απάντηση της καρδιακής συχνότητας στη βαθιά αναπνοή (Deep Breathing). Αυτή η απλή δοκιμασία εκτιμά τη φυσιολογική αναπνευστική αρρυθμία. Είναι μια δοκιμασία της λειτουργικότητας του παρασυμπαθητικού. Φυσιολογικά η καρδιακή συ-

χνότητα αυξάνεται με την εισπνοή και μειώνεται με την εκπνοή (φλεβοκομβική αναπνευστική αρρυθμία). Κατά τη διάρκεια της εισπνοής εκπνύσσεται ο θώρακας και ενεργοποιεί τους υποδοχείς που βρίσκονται στον πνεύμονα, στο θωρακικό τοίχωμα και στο επίπεδο των κόλπων, απ' όπου ξεκινούν ερεθίσματα που μέσω των προσαγωγών ινών του πνευμονογαστρικού νεύρου φτάνουν στο tractus solitarius και στο καρδιο-ανασταλτικό κέντρο του προμήκη μυελού. Ακολουθεί η αναστολή του παρασυμπαθητικού και επομένως η αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Κατά την εκπνοή συμβαίνει η αντίθετη διαδικασία, με συνέπεια τη μείωση της καρδιακής συχνότητας. Η ατροπίνη προκαλεί κατάργηση της ανωτέρω μεταβολής της ΚΣ, ενώ οι β-αναστολείς επιφέρουν μέτρια αναστολή της παραπάνω μεταβολής. Η ιστοπροτερενόλη καταργεί αυτή τη μεταβολή και προκαλεί ταχυκαρδία. Η αναπνευστική αρρυθμία επομένως αντικατοπτρίζει κατά μεγάλο μέρος την επικράτηση του παρασυμπαθητικού συστήματος.²³ Κατά συνέπεια, η ΔΑΝΣ μειώνει, μέχρι καταργήσεως, τη μεταβολή της καρδιακής συχνότητας, η οποία σχετίζεται με την αναπνοή.

Εκτέλεση. Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση και αναπνέει με το ρυθμό των 6 αναπνοών το λεπτό (5 sec εισπνοή και 5 sec εκπνοή). Υπολογίζεται ο μέσος όρος των διαφορών μεταξύ μεγίστης συχνότητας στην εισπνοή και ελαχίστης στην εκπνοή (φυσιολογικές τιμές: >15 παλμοί/min, το όριο βρίσκεται μεταξύ 11–15 παλμών/min, ενώ ως παθολογικές τιμές ορίζονται εκείνες <10 παλμών/min). Ως εναλλακτική μέθοδος υπολογισμού ορίζεται η σχέση E/I (respiration/inspiration). Η παραπάνω σχέση ορίζεται ως ο μέσος όρος των πιο μακρών RR διαστημάτων στην εκπνοή (E) προς το μέσο όρο των πιο βραχέων RR διαστημάτων στην εισπνοή (I). Έτσι, μια διαφορά της ΚΣ μεταξύ της εισπνοής και εκπνοής κατά 10 παλμούς/min ή λιγότερο θεωρείται παθολογική.²⁴

2.1.2. Απάντηση της καρδιακής συχνότητας στη δοκιμασία Valsalva. Υπολογίζει την αντανεκλαστική καρδιαγγειακή απάντηση στη δυναμική εκπνοή με κλειστή την επιγλωττίδα. Είναι μια δοκιμασία που υπολογίζει σύνθετες αντανεκλαστικές αντιδράσεις και επιτρέπει τον υπολογισμό της λειτουργίας του παρασυμπαθητικού, συμπαθητικού και των τασεοϋποδοχέων. Συνήθως, η αναφερόμενη

valsava ratio χρησιμοποιείται ως δοκιμασία για τη λειτουργία του παρασυμπαθητικού (μεταβολή της ΚΣ στη δεύτερη και τέταρτη φάση). Η δυναμική εκπνοή με κλειστή την επιγλωττίδα προκαλεί αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης με συμπίεση της αορτής, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και αντανεκλαστική βραδυκαρδία (πρώτη φάση), η πλήρωση της αριστερής κοιλίας μειώνεται με συνέπεια την πτώση της ΑΠ και την αύξηση της ΚΣ (δεύτερη φάση). Εν συνεχεία, η διακοπή της δυναμικής εκπνοής μειώνει τη συμπίεση της αορτής με συνακόλουθη μείωση της ΑΠ και αύξηση της ΚΣ (τρίτη φάση), η οποία ακολουθείται από παρατεταμένη αγγειοσύσπαση με αύξηση της αρτηριακής πίεσης πάνω από την τιμή εκκίνησης με συνοδό βραδυκαρδία (τέταρτη φάση).²⁵ Η ύπαρξη ανατομικής βλάβης του αυτόνομου νευρικού συστήματος μειώνει τη μεταβολή της ΚΣ, και καθυστερεί την ανάκτηση της ΑΠ.

Εκτέλεση της δοκιμασίας. Η δοκιμασία πραγματοποιείται με τον ασθενή σε καθιστή θέση. Καλείται ο ασθενής να φυσήξει μέσα σε ένα σωλήνα συνδεδεμένο με πιεσόμετρο μέχρι να φτάσει και να διατηρηθεί η πίεση, σταθερά, στα 40 mmHg με την επιγλωττίδα κλειστή για 15 sec. Καταγράφεται η ΚΣ με ΗΚΓ καθόλη τη διάρκεια της εκπνοής (δηλαδή 15 sec) και για ακόμα 40 sec. Υπολογίζεται ο Valsalva ratio, δηλαδή η σχέση μεταξύ του πιο μακρού RR διαστήματος μετά το τέλος της δοκιμασίας με το πιο στενό RR που έχει καταγραφεί κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας. Οι φυσιολογικές τιμές είναι >1,2, οι οριακές τιμές κυμαίνονται από 1,1 έως 1,2 και οι παθολογικές τιμές είναι <1,1. Είναι μία δοκιμασία που πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους διαβητικούς με βαρεία αμφιβληστροειδοπάθεια διότι υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς.

2.1.3. Απάντηση της καρδιακής συχνότητας στον ορθοστατισμό (lying to standing). Η ανωτέρω δοκιμασία εκτιμά την αντανεκλαστική καρδιαγγειακή απάντηση στην ταχεία αλλαγή θέσεως. Είναι μια δοκιμασία για τον έλεγχο της λειτουργικότητας του παρασυμπαθητικού. Κατά τη μετάβαση από την ύπτια στην όρθια θέση ο έλεγχος της ΑΠ και της ΚΣ γίνεται από ένα αντανεκλαστικό τόξο, που ξεκινά από τους τασεοϋποδοχείς του αορτικού τόξου, των καρωτιδικών βολβών και των καρδιακών κοιλοτήτων. Από εκεί ξεκινούν προσα-

γωγά ερεθίσματα τα οποία μέσω του πνευμονογαστρικού και του γλωσσοφαρυγγικού οδού προς το tractus solitarius του πνευμονογαστρικού και το αγγειοκινητικό κέντρο. Από εκεί ξεκινούν απαγωγά ερεθίσματα που ακολουθούν τις οδούς του παρασυμπαθητικού προς την καρδιά και του συμπαθητικού προς τη καρδιά και τα περιφερικά αγγεία. Η αλλαγή της θέσεως του ασθενούς προκαλεί τη μείωση του ενδοθωρακικού όγκου αίματος (300–800 mL), η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί τις αγγειοσυσπαστικές και ταχυκαρδιακές οδούς του συμπαθητικού αναστέλλοντας παράλληλα αυτές του παρασυμπαθητικού. Φυσιολογικά πραγματοποιείται μια διφασική απάντηση με μέγιστη συχνότητα στη 15η ώση λόγω αναστολής του παρασυμπαθητικού και ενεργοποίηση του συμπαθητικού, η οποία ακολουθείται από μέγιστη επιβράδυνση στην 30ή ώση λόγω ενεργοποίησης του παρασυμπαθητικού. Η βλάβη του ΑΝΣ εκφράζεται με ελάχιστη ή καμία μεταβολή της ΚΣ.

Εκτέλεση. Ο ασθενής παραμένει σε ύπτια θέση για 5 min. Κατά τη δοκιμασία ζητείται από τον ασθενή να σηκωθεί μόνος του, γρήγορα. Η καρδιακή απάντηση υπολογίζεται μετρώντας το πηλίκο 30/15, τη σχέση δηλαδή μεταξύ του διαστήματος RR στη 30ή ώση (γενικά το πιο μεγάλο διάστημα) με εκείνο της 15ης (το πιο βραχύ), μετά το πέρασμα στην όρθια θέση. Οι φυσιολογικές τιμές είναι >1,03, οι οριακές μεταξύ 1,01 και 1,03 και οι παθολογικές <1,0.

2.1.4. Απάντηση της αρτηριακής πίεσης στον ορθοστατισμό. Εκτιμά την καρδιοαγγειακή αντανακλαστική απάντηση στη γρήγορη μεταβολή της θέσεως, υπολογίζοντας τις μεταβολές της ΑΠ. Είναι μια δοκιμασία της λειτουργίας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος το οποίο είναι υπεύθυνο για τη λεγόμενη ομοιόσταση της πίεσης και την αιμάτωση του εγκεφάλου στην όρθια θέση. Η βλάβη του αυτόνομου νευρικού συστήματος τροποποιεί το συγκεκριμένο αντανακλαστικό, με συνέπεια υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Εκτέλεση. Η δοκιμασία εκτελείται με τον ασθενή ήρεμο και σε ύπτια θέση. Μετράται η ΑΠ στο αριστερό βραχίονα επανειλημμένα μέχρι τη σταθεροποίησή της και ακολούθως του ζητείται να σηκωθεί γρήγορα (μέσα σε 3sec) και να παραμείνει όρθιος. Ακολούθως η ΑΠ μετράται μετά από 30, 60, 90, και 120 sec. Ορίζεται ως ορθοστατική

υπόταση η καταγραφή πτώσης της συστολικής πίεσης, μεγαλύτερης από 20 mmHg και/ή της διαστολικής πάνω από 10 mmHg.

2.1.5. Απάντηση της αρτηριακής πίεσης στην ισομετρική μυϊκή άσκηση (sustained handgrip). Η συγκεκριμένη δοκιμασία υπολογίζει την αιμοδυναμική αντανακλαστική απάντηση, η οποία προκαλείται από τη μυϊκή σύσπαση. Είναι μια δοκιμασία για την εκτίμηση της λειτουργίας του συμπαθητικού. Φυσιολογικά, κατά τη διάρκεια της ισομετρικής άσκησης παρατηρείται αύξηση της καρδιακής παροχής, χωρίς όμως μεταβολή των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Ακολουθεί έτσι μια αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η βλάβη του ΑΝΣ μειώνει την ανωτέρω αντανακλαστική απάντηση.

Εκτέλεση. Η ανωτέρω δοκιμασία εκτελείται με τον ασθενή σε καθιστή θέση όπου του ζητείται να σφίξει τη λαβή ενός δυναμόμετρου με όλη του τη δύναμη και μετά να διατηρήσει μία σταθερή αρτηριακή πίεση ίση με το 30% της μέγιστης η οποία είχε μετρηθεί στην αρχή. Το δυναμόμετρο, που είναι ένα ειδικό πιεσόμετρο, βρίσκεται μπροστά στον ασθενή, ούτως ώστε αυτός να μπορεί να ελέγχει τότε επιτυχάνει την προκαθορισμένη πίεση την οποία του λέμε εμείς ότι πρέπει να φτάσει για να έχει αύξηση κατά 30%, σφίγγοντας τη φούσκα του μανομέτρου.

Στο ελεύθερο χέρι μετρώνται οι τιμές της διαστολικής πίεσης ανά min. Ως φυσιολογική θεωρείται η αύξηση της πίεσης κατά 15 mmHg, ως οριακή μεταξύ 11 mmHg και 15 mmHg και ως παθολογική κάτω από 10 mmHg. Η δοκιμασία πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, ενώ αντενδείκνυται σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή σοβαρή υπέρταση.

3. Κλινικές εκδηλώσεις της ΔΑΝΣ

3.1. ΔΑΝΣ στο διαβήτη τύπου 1

Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι στο διαβήτη τύπου 1 είναι πλέον αποδεδειγμένη η παρουσία της ΔΑΝΣ. Τα αρχικά συμπτώματα μπορεί να είναι πρώιμα, οφειλόμενα κυρίως στη δυσλειτουργία του παρασυμπαθητικού, σταθερά στο χρόνο και μη αναστρέψιμα. Είναι αμφίβολος ο ρόλος του μεταβολικού ελέγχου και της διάρκειας του διαβήτη. Η ΔΑΝΣ παίζει παθογενετικό ρόλο στην ανάπτυξη των επιπλοκών όπως νεφρικών, οφθαλμι-

κών, καρδιακών και επομένως αποτελεί προγνωστικό δείκτη των επιπλοκών αυτών. Παρόλ' αυτά δεν υπάρχουν συγκεκριμένες μελέτες οι οποίες να ερευνούν τα ανωτέρω, με αποτέλεσμα την έλλειψη κατευθυντηρίων οδηγιών για την πρόληψη της ΔΑΝΣ.

3.2. Διαταραχές της καρδιακής συχνότητας

Η προοδευτική απορρυθμίσση της ισορροπίας μεταξύ συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού μεταφράζεται σε ανικανότητα ρύθμισης της ΚΣ μετά από φυσιολογικά ερεθίσματα. Αυτή η απορρυθμίσση προκαλεί την εμφάνιση δύο ανωμαλιών: (α) ταχυκαρδία στην ηρεμία, (β) σταθερή καρδιακή συχνότητα.

α. ΚΣ σε ηρεμία, σταθερά πάνω από 90 bpm εκφράζει την πιο πρώιμη βλάβη του αυτόνομου νευρικού συστήματος, δηλαδή εκείνη του παρασυμπαθητικού.²⁶ Οι διαβητικοί παρουσιάζουν ΚΣ μεγαλύτερη από τους μη διαβητικούς, περίπου κατά 10 bpm²⁷ παρά το ότι διατηρούν στις περισσότερες περιπτώσεις τη νυχθημέρια μεταβλητότητα.²⁸

β. Η προοδευτική καρδιακή «απονεύρωση» προκαλεί σταθερή ΚΣ (80–90 bpm), λόγω της βλάβης και του συμπαθητικού. Αυτή είναι μια επιπλοκή ως επί το πλείστον σπάνια (2%).²⁸ Η νυχτερινή μεταβλητότητα μπορεί να είναι πολύ μειωμένη λόγω της ανισορροπίας μεταξύ συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού (νυχτερινή επικράτηση του συμπαθητικού). Μία άλλη λειτουργική ανωμαλία αποτελεί η «βραδεία» αύξηση του καρδιακού ρυθμού,²⁷ η μικρότερη επιτάχυνση κατά τη διάρκεια φυσικής άσκησης,^{29,30} αλλά και η βραδεία αποκατάσταση της ΚΣ μετά την άσκηση λόγω της δυσλειτουργίας του παρασυμπαθητικού.

4. Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις στη ΔΑΝΣ

4.1. Μεταβολές του διαστήματος Q-T

Το διάστημα Q-T στο ΗΚΓ αντικατοπτρίζει το χρόνο κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης, με άλλα λόγια ουσιαστικά είναι το άθροισμα της διάρκειας των δυναμικών ενεργείας των κοιλιών. Το διάστημα αυτό μεταβάλλεται με την ΚΣ και ως εκ τούτου για την καλύτερη εκτίμηση αυτού χρησι-

μοποιείται ο τύπος του Bazett³¹: $Q-Tc = QT \times (1/RR)$. Φυσιολογικά το Qtc είναι <440 ms. Το διάστημα QT εκτός απ' την ΚΣ επηρεάζεται κυρίως απ' τον τόνο του ΑΝΣ, το οποίο δικαιολογεί ευρέως το συσχετισμό των μεταβολών του QT με τη ΔΑΝΣ.

4.2. Μακρύ Q-T διάστημα:

Σημασία και συσχετίσεις σε ασθενείς με ΣΔ

Η μεγαλύτερη συχνότητα ανάπτυξης συμπλόκων αρρυθμιών στους διαβητικούς συνδέθηκε με την αυτόνομη νευροπάθεια (δυσλειτουργία του παρασυμπαθητικού) και τη σχετικά αυξημένη αδρενεργική δραστηριότητα, η οποία είναι υπεύθυνη κατά κύριο λόγο για την κοιλιακή επαναπόλωση. Η επιμήκυνση του QT είναι συχνή στους διαβητικούς ασθενείς με ΔΑΝΣ^{32–34} και συνδέεται συνήθως με αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο^{32,35,36} λόγω αυξημένης αρρυθμογένεσης.³⁷ Η σχετική επικράτηση του συμπαθητικού (λόγω δυσλειτουργίας του παρασυμπαθητικού) κατά τη διάρκεια της νύχτας αυξάνει τη διάρκεια του QTc , εξηγώντας με αυτό τον τρόπο ικανοποιητικά το φαινόμενο “found dead in bed” που είχε περιγραφεί παλαιότερα και είχε αποδοθεί στις βραδινές υπογλυκαιμίες.^{38,39} Τελικώς φαίνεται ότι υπάρχουν αποδείξεις με βάση τις οποίες η επιμήκυνση του QTc οφειλόμενη στη ΔΑΝΣ μπορεί να συμμετέχει στην αυξημένη θνητότητα στους διαβητικούς ασθενείς. Η σχετική επικράτηση του συμπαθητικού φαίνεται ότι ευνοεί την προαρρυθμική δράση η οποία συνδέεται με καρδιοαγγειακά συμβάματα.^{40,41} Η ανωτέρω διαπίστωση επιβεβαιώνεται και από δύο παρατηρήσεις: (α) τη θετική επίδραση της χρήσης των β-αναστολέων οι οποίοι μειώνουν τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο στους διαβητικούς και στους μη διαβητικούς^{42–44} και (β) από τις υψηλές συγκεντρώσεις στο αίμα νοραδρεναλίνης στους διαβητικούς οι οποίοι δεν ελέγχουν καλά το μεταβολικό τους προφίλ.⁴⁵ Καλό όμως είναι να υπογραμμίσουμε ότι οι μεταβολές του QTc παρά το ότι είναι ειδικές δεν αποτελούν πολύ ευαίσθητο δείκτη της ΔΑΝΣ.⁴⁶

4.3. Διασπορά του τμήματος Q-T:

Σημασία και συσχετίσεις σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Το διάστημα QT διαφέρει σημαντικά και στις 12 ΗΚΓφικές απαγωγές. Η διαφορετική διάρκεια του QT θα μπορούσε να είναι ενδεικτική της

ανομοιογένειας (διασποράς) της κοιλιακής επαναπόλωσης, απ' όπου και ο όρος «διασπορά του QT» (Q-Td).⁴⁷ Πρακτικά, το QTd αντικατοπτρίζει τη διασπορά των θέσεων κοιλιακής ανερεθιστότητας και ως εκ τούτου, κατά κάποιο τρόπο, την κοιλιακή αρρυθμιογένεση. Το QTd υπολογίζεται από τη διαφορά μεταξύ του μεγίστου και του ελαχίστου διαστήματος QT σε κάθε μια από τις 12 απαγωγές; ή μπορεί επίσης να εκφραστεί ως QT DS (standard deviation) στις ίδιες απαγωγές. Η αύξηση του QTd συνδυάζεται με μεγαλύτερη ηλεκτρική κοιλιακή αστάθεια και με κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών και αιφνιδίου θανάτου.⁴⁸ Έχει μελετηθεί περισσότερο στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου,⁴⁹ με καρδιακή ανεπάρκεια⁵⁰ και στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.⁵¹ Στους διαβητικούς ασθενείς με ΔΑΝΣ το QTd παρατηρείται σημαντικά αυξημένο, αλλά δεν φαίνεται να παρουσιάζει καμία συσχέτιση με τη μείωση του uptake του I^{123} MIBG στο σπινθηρογραφικό έλεγχο. Επομένως, το QTd πιθανότατα εκφράζει μια τοπική οργανική μυοκαρδιακή βλάβη η οποία είναι ανεξάρτητη από τη συμπαθητική μυοκαρδιακή νευρώση. Εν κατακλείδι, στους διαβητικούς ασθενείς φαίνεται ότι η ανωτέρω δοκιμασία μάλλον δεν προσφέρει πολλά όσον αφορά στην πρόγνωση και τούτο διότι αυτή συνδέεται περισσότερο με οργανική μυοκαρδιακή βλάβη παρά με διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος.^{52,53}

5. ΔΑΝΣ και διαταραχές της αρτηριακής πίεσης

Στο ΣΔ η απορρύθμιση της ΑΠ εκφράζεται με τις ακόλουθες κλινικές καταστάσεις: ορθοστατική υπόταση, απώλεια της νυχθημέριας μεταβολής της ΑΠ, κλινοστατική υπέρταση, διαταραχή της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων.

Όλες οι παραπάνω παθολογικές καταστάσεις ουσιαστικά αντικατοπτρίζουν μια ανατομο-λειτουργική διαταραχή της ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού).

5.1. Ορθοστατική υπόταση

Ορίζεται από την πτώση της ΣΑΠ ίση ή μεγαλύτερη των 20 mmHg ή της διαστολικής ίση ή με-

γαλύτερη των 10 mmHg στην αλλαγή θέσης απ' την ύπτια στην όρθια θέση (standing 1 min).⁵⁴ Με την αλλαγή θέσης από την ύπτια στην όρθια περίπου 300–800 mL (6–8 mL/kg) μεταφέρονται από το θώρακα στα σπλαχνικά αγγεία και στα κάτω άκρα. Αυτό έχει ως συνέπεια τη μείωση της φλεβικής επαναφοράς, της κεντρικής φλεβικής πίεσης και επομένως της ΑΠ με μείωση της εγκεφαλικής αιμάτωσης. Για την αποφυγή αυτής της αλληλουχίας των συμβάντων ενεργοποιούνται διάφορα αντιρροπιστικά νευρο-καρδιοαγγειακά αντανακλαστικά που προκαλούν: (α) αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων λόγω έντονης περιφερικής αγγειοσύσπασης (εξαιτίας ενεργοποίησης του συμπαθητικού στα σπλαχνικά αγγεία), (β) απελευθέρωση κατεχολαμινών στην κυκλοφορία με συνοδό αύξηση της ΚΣ (και μείωση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού), πολλαπλή ορμονική προσαρμογή με στόχο την αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου (δηλαδή μείωση της έκκρισης του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου, αύξηση της ρενίνης και της αντιδιουρητικής ορμόνης). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η διατήρηση της καρδιακής παροχής και η αύξηση της ΚΣ με ελάχιστες μεταβολές της ΣΑΠ (δηλαδή μείωση <20 mmHg) και χωρίς μεταβολές της ΔΑΠ. Από παλαιότερες μελέτες φαίνεται ότι στους διαβητικούς με ΔΑΝΣ η νοραδρενεργική απάντηση στην όρθια θέση είναι μειωμένη,⁵⁵ ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 παρουσιάζει μειωμένη αδρενεργική έκκριση λόγω μετασυναπτικής βλάβης του συμπαθητικού.⁵⁶ Η ανωτέρω παθολογία έχει ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του συμπαθητικού, όπως αυτή εκφράζεται με την απώλεια της κατάλληλης αγγειοσυσπαστικής περιφερικής απάντησης,⁵⁵ που με τη σειρά της εκδηλώνεται με περιφερική αγγειοδιαστολή^{57,58} αύξηση του περιφερικού όγκου αίματος και συνακόλουθο πτώση του ενδαγγειακού όγκου (λόγω εξαγγείωσης υγρών στο διάμεσο εξωαγγειακό χώρο) και τελική μείωση της ΑΠ.⁵⁹ Η ΑΠ μετράται στην ύπτια θέση 3 φορές κρατώντας τις πιο χαμηλές τιμές τόσο της ΣΑΠ όσο και της ΔΑΠ και ακολούθως στην όρθια θέση αμέσως, μετά από ένα και τρία λεπτά. Γίνεται συνεπώς κατανοητό ότι είναι πολύ χρήσιμο να καθοριστεί το λεγόμενο “standing time”, δηλαδή το χρονικό διάστημα κατά το οποίο ο ασθενής

είναι ελεύθερος συμπτωμάτων μετά την αλλαγή θέσης: χρονικό διάστημα <30 sec καταδεικνύει σοβαρή ορθοστατική υπόταση; Χρονικό διάστημα >60 sec καταδεικνύει λιγότερο σοβαρή ορθοστατική υπόταση.

5.2. *Νυχθημέρια (circadian) μεταβολή της αρτηριακής πίεσης (dipping – non dipping)*

Μία από τις πιθανές και προβλεπόμενες συνέπειες της ΔΑΝΣ φαίνεται ότι αποτελεί η απορρύθμιση της νυχθημερίας μεταβολής της ΑΠ, η απώλεια δηλαδή του βιορυθμού με ανεπαρκή νυχτερινή μείωση της ΑΠ (non-dipping). Το φαινόμενο αυτό εκφράζει τη σχετική επικράτηση του συμπαθητικού κατά τη διάρκεια της νύχτας.⁶⁰ Είναι γνωστό, ότι φυσιολογικά κατά τις πρώτες πρωινές ώρες έχουμε αύξηση του συμπαθητικού τόνου και μείωση του παρασυμπαθητικού⁶¹⁻⁶³ ενώ το αντίθετο συμβαίνει τις νυχτερινές ώρες. Η αιμοδυναμική σταθερότητα αποδίδεται κυρίως στο αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων το οποίο επιδρά στην ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (συμπαθητικό-παρασυμπαθητικό) τροποποιώντας την ΚΣ, τη συστατικότητα του μυοκαρδίου και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις. Η ευαισθησία επομένως των τασεοϋποδοχέων αποτελεί ένα βιολογικό δείκτη (marker) της ικανότητας της καρδιαγγειακής απάντησης στις μεταβολές της ΑΠ. Έτσι θεωρείται ως παθολογική, η μείωση της νυχτερινής πίεσης <10% (non-dipping) σε σχέση με τις ημερήσιες τιμές αυτής. Οι ασθενείς με βάση αυτή τη συμπεριφορά μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες: *dippers* και *non-dippers*. Από παλαιότερες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι οι διαβητικοί *non-dippers* έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων: δηλαδή, μεγαλύτερη συχνότητα ΟΕΜ κατά τη διάρκεια της νύχτας,⁶⁴ αύξηση των επεισοδίων σιωπηρής ισχαιμίας, εμφάνιση επεισοδίων αγγειόσπασμου των στεφανιαίων αγγείων,⁶⁵ μεγαλύτερη θρομβογενετική δράση⁶⁶ και αυξημένη συχνότητα ΑΕΕ.⁶⁷ Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι η διαταραχή της ΑΠ στους διαβητικούς ασθενείς εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση ή την επιδείνωση της διαβητικής νεφροπάθειας.

5.3. *Υπέρταση στον κλινοστατισμό*

Ορίζεται από την παθολογική αύξηση της ΑΠ στον κλινοστατισμό κατά τη διάρκεια της νύχτας. Αυτή μπορεί να φτάσει σε πολύ υψηλές τιμές (>200/120 mmHg). Από φυσιοπαθολογικής άποψης η παραπάνω διαταραχή φαίνεται ότι αποτελεί την πιο έντονη εκδήλωση της ΔΑΝΣ η οποία ενίοτε συνοδεύεται και από ορθοστατική υπόταση. Άρα, η υπέρταση στον κλινοστατισμό εκφράζει την απώλεια, σε μικρή ή μεγαλύτερη έκταση, της αυτόνομης αντανακλαστικής λειτουργίας, υπεύθυνης για τον έλεγχο της ΑΠ. Σε αυτή την περίπτωση, η ρύθμιση της ΑΠ γίνεται κυρίως μέσω των μηχανισμών ελέγχου του όγκου του αίματος. Κατ' αυτό τον τρόπο η ΔΑΝΣ επεμβαίνει σε μερικές παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας, για παράδειγμα τροποποιώντας την ημερήσια απορρόφηση ύδατος και νατρίου,^{68,69} προκαλώντας λανθάνουσα, νυχτερινή κατακράτηση ύδατος.⁷⁰ Το ανωτέρω φαινόμενο μπορεί να είναι υπεύθυνο για τις διάφορες εκδηλώσεις της οξείας υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας, όπως αυτή εκφράζεται π.χ. με την εκτεταμένη εγκεφαλική ισχαιμία με συνοδό συγχυτική κατάσταση ή την παροδική αμνησία, την εγκεφαλική αιμορραγία, το οίδημα της οπτικής θηλής κ.ο.κ. Παρά το ότι η ανωτέρω κλινική κατάσταση δεν έχει μελετηθεί και διατυπωθεί επαρκώς και επειδή σπανίως εκτιμάται κατά την καθημερινή κλινική πρακτική, φαίνεται ότι μακροπρόθεσμα αποτελεί αρνητικό προγνωστικό δείκτη για καρδιαγγειακά συμβάματα και τις επιπλοκές τους στους διαβητικούς ασθενείς.

5.4. *Ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων*

Μολονότι η μεταβλητότητα της ΚΣ, συνήθως, παρέχει πληροφορίες για τη συνεχή βασική ισορροπία του ΑΝΣ, η ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων (baroreflex sensitivity, BRS) σκοπεύει κυρίως στην ποσοτική αξιολόγηση της ικανότητας του ΑΝΣ να αντιδρά στα οξέα ερεθίσματα που αφορούν, αρχικά, σε αντανακλαστικά του παρασυμπαθητικού. Η αξιολόγηση του BRS προτάθηκε αρχικά από τους Smyth et al⁷¹ το 1969 για κλινικές μελέτες που αφορούσαν στην υπέρταση. Μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη διερεύνηση του BRS περιλαμβάνουν το χειρισμό Valsava, το neck cuff, τη μάλαξη των καρωτίδων, την εν-

δοφλέβια χορήγηση αγγειοσυσπαστικών (φαινολεφρίνη) ή αγγειοδιασταλτικών (νιτρογλυκερίνη, νιτροπρωσσικό) ουσιών και το squatting test.⁷² Υπάρχει μια αποδεδειγμένη σύνδεση μεταξύ του αυτόνομου νευρικού συστήματος και των κακοήθων αρρυθμιών και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Στους διαβητικούς ασθενείς η ΔΑΝΣ πρέπει να αναγνωριστεί νωρίς, επειδή είναι στενά συνδεδεμένη με υψηλή καρδιακή θνητότητα.^{73,74} Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, το BRS είναι ένας ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιακού θανάτου.⁷⁵⁻⁷⁶

6. Σιωπηρά ισχαιμία

Η επίπτωση της σιωπηρής ισχαιμίας στους διαβητικούς κυμαίνεται από 10–40%, και είναι σαφώς μεγαλύτερη από εκείνη των μη διαβητικών όπου αυτή συναντάται στο 2–4%.⁷⁷ Αυτή συνήθως οφείλεται στην αυτόνομη νευροπάθεια που εκδηλώνουν οι διαβητικοί ασθενείς και συνήθως αφορά στις προσαγωγές καρδιακές ίνες που μεταβιβάζουν τον πόνο.⁷⁸ Η ισχαιμία παρουσιάζεται με ελάχιστα συμπτώματα ή με άτυπα συμπτώματα όπως, πόνο στα δόντια, στην κάτω γνάθο, στο επιγάστριο, ενώ μερικές φορές αυτή εκδηλώνεται με κάποιες υποκειμενικές διαταραχές του ρυθμού (ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, αρρυθμία). Πιο σπάνια η κλινική εικόνα μπορεί να είναι πιο θορυβώδης και να εκδηλωθεί πιο αιφνίδια με δύσπνοια, ή οξύ πνευμονικό οίδημα, ή καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Σε ό,τι αφορά στην πρόγνωση, η σιωπηρή ισχαιμία στους διαβητικούς ασθενείς συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα στα 9 χρόνια (31%).⁷⁹ Επίσης, η ανωτέρω κλινική εικόνα συνδέεται με την εμφάνιση νέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανεξάρτητα της συνύπαρξης της ΔΑΝΣ.⁸⁰

7. Διαβητική μυοκαρδιοπάθεια

Η ύπαρξη της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Rubler⁸¹ από παθολογοανατομικά παρασκευάσματα το 1972. Ο σακχαρώδης διαβήτης, και κυρίως ο νεανικός ινσουλινοεξαρτώμενος (τύπου 1), παρουσιάζει μεγαλύτερη τάση να αναπτύξει συμφορητική ΚΑ,^{82,83} μερικές δε φορές χωρίς την ικανότητα να αναγνωριστεί μια σαφής ειδική αιτία.⁸⁴

Επίσης, έχει περιγραφεί ότι η ανωτέρω παθολογία συχνά συνδέεται με την ιδιοπαθή μυοκαρδιοπάθεια.⁸⁵ Οι πιθανές αιτίες είναι: η ενδοτοξωματική αθηροσκλήρυνση,⁸⁶ η ανευρυσματική μικροαγγειοπάθεια,⁸⁷ η διάμεση ίνωση λόγω της συσσώρευσης κολλαγόνου και των γλυκοπρωτεϊνών,⁸⁸ η μεταβολική διαταραχή που συνδέεται με τη δράση της ΑΤΡασης⁸⁹ και η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος.⁹⁰ Απ' ό,τι φαίνεται από τις μέχρι σήμερα γνώσεις επί του θέματος, με κάποιες ελάχιστες εξαιρέσεις⁹¹ υποστηρίζεται σθεναρά η υπόθεση ότι η συστολική και/ή διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας συνδέεται με την παρουσία της ΔΑΝΣ και κυρίως με εκείνη που αφορά στις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις. Παρά το ότι μέχρι σήμερα δεν υπάρχει σαφής ειδική κλινική εικόνα της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας φαίνεται ότι μάλλον αυτή πρέπει να αναζητηθεί στην κατηγορία της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας με διάχυτη υποκινησία, όπου η καρδιακή απονεύρωση διευκολύνει, σε μερικά άτομα, την ανάπτυξη της, καθιστώντας το ίδιο το μυοκάρδιο πιο ευπαθές στη δράση πρόσθετων επιβλαβών καταστάσεων, όπως η μικροαγγειοπάθεια και η αρτηριακή υπέρταση.⁹²

8. Αναισθησιολογικός κίνδυνος

Οι ασθενείς με ΣΔ αποτελούν κλινική πρόκληση για τον αναισθησιολόγο, επειδή μπορούν να παρουσιάσουν αιμοδυναμική αστάθεια, όπως αυτή εκφράζεται από τη χρονότροπη ανεπάρκεια, δυσπραγία στην αντανακλαστική αύξηση της ΑΠ και την εμφάνιση αρρυθμιών κατά τη διάρκεια τόσο της διασωλήνωσης όσο και της αποσωλήνωσης.^{93,94} Η ανωτέρω κατάσταση είναι κλινικά επικίνδυνη λόγω του ότι για την αντιμετώπιση της χρήζει εύστοχης φαρμακευτικής αντιμετώπισης με ινότροπα. Από παλαιότερες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι το 35% των διαβητικών ασθενών έχει ανάγκη χορήγησης φαρμάκων κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης, σε σχέση με το 5% των μη διαβητικών,⁹³ λόγω της δυσλειτουργίας του συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού που τροποποιεί την καρδιαγγειακή αντανακλαστική απάντηση.^{95,96}

9. Πρόγνωση

Από την εκτεταμένη αναδίφηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προκύπτει, όπως καταδεικνύεται και στην ανασκόπηση τους Vinik et al,²⁵ ότι υπάρχουν πλέον αρκετές αποδείξεις σύμφωνα με τις οποίες επισημαίνεται ότι οι διαβητικοί ασθενείς με ΔΑΝΣ εμφανίζουν αυξημένη θνησιμότητα σε σχέση με εκείνους χωρίς ΔΑΝΣ. Παρόλ' αυτά όμως, τα τελικά καταληκτικά σημεία στόχοι των διαφόρων μελετών διαφέρουν από μελέτη σε μελέτη, καθώς επίσης και στις διαγνωστικές δοκιμασίες οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για τη διερεύνηση της ΔΑΝΣ. Αποτέλεσμα των ανωτέρω παρατηρήσεων είναι ότι η θνησιμότητα παρουσιάζει ευρείες διακυμάνσεις ανάλογα με το ποια δοκιμασία χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της ΔΑΝΣ. Επίσης, όπως αναδεικνύεται και από τους Vinik et al, η κατάληξη των ασθενών με ΔΑΝΣ οφείλεται σε διαφορετικές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη όπως νεφρική ανεπάρκεια, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ή στεφανιαία νόσο. Σημαντική

όμως αποδεικνύεται η παρατήρηση των O'Brien et al,⁹⁶ χρησιμοποιώντας διαχωριστική ανάλυση κατά Rao's stepwise επιλογή, συγκρίνοντας τους διαφόρους παράγοντες με σχετική επίπτωση στη θνησιμότητα σε διαβητικούς ασθενείς που απεβίωσαν ή δεν απεβίωσαν, η οποία αποκάλυψε ότι η ΔΑΝΣ αποτελεί περισσότερο από ένα ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη από ό,τι η συστολική αρτηριακή πίεση, το διαβητικό πόδι, το δείκτη μάζας σώματος, την αισθητήρια νευροπάθεια, την πρωτεινουρία και τη μακροαγγειακή αγγειοπάθεια. Εν κατακλείδι, είναι πλέον πασιφανές ότι η προσπάθεια διερεύνησης της ΔΑΝΣ στους διαβητικούς ασθενείς αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τη σωστότερη παρακολούθηση των ανωτέρω ασθενών.

Η μεγάλη ανομοιογένεια των διαθέσιμων δεδομένων καθιστά πολύ αβέβαιη τη σχέση μεταξύ ΔΑΝΣ και αρνητικών προγνωστικών γεγονότων. Είναι πιο λογικό η αρνητική πρόγνωση να συνδέεται όχι μόνο με τη ΔΑΝΣ αλλά και με τη σοβαρότητα της όλης κλινικής εικόνας.

Αναφορές

- Ewing PJ, Campbell LW, Clark BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980, 92:308–311
- Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1993, 10:820–824
- Sampson MJ, Wilson S, Karagiannis P et al. Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin dependent diabetes. *Q J Med* 1990, 75:635–46
- Pfeifer MA, Peterson H, Snider H et al. Relationship of diabetic autonomic neuropathy to cardiac performance. *Clin Re* 1985, 33:851–854
- Burgos LG, Ebert JJ et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetic with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989, 70:591–597
- Knuttgen D, Weidemann D, Doehn M. Diabetic autonomic neuropathy. Abnormal cardiovascular reactions under general anesthesia. *Klin Wochenschr* 1990, 68:1168–1172
- Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis diagnosis and treatment. *Diab Metab Res* 1994, 10:339–383
- Histed J, Low PA. Diabetic autonomic neuropathy. In: Low PA (ed) *Clinical autonomic disorders: evaluation and management*. Boston, Little Brown, 1993:423–444
- Toyry JP, Niskanen KL, Mantysaari MJ et al. Occurrence predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten year follow-up from the diagnosis. *Diabetes* 1996, 45:308–315
- Eichorst H. Beitrage zur pathologie der nerven und muskel. *Archiv Pathol Anat Physiol Klin Med* 1892, 127:1–17
- Woltman HW, Wilder RM. Diabetes mellitus: pathologic changes in spinal cord and peripheral nerves. *Arch Intern Med* 1929, 44:576–603
- Rundles RW. Diabetic neuropathy. General review with report of 125 cases. *Medicine* 1945, 24:111–160
- Fagerberg SE. Diabetic neuropathy. A clinical and histological study on the significance of vascular affections. *Acta Med Scan* 1959, 345:1–109
- Sharpey-Schafer ER, Taylor P. Absent circulatory reflexes in diabetic neuritis. *Lancet i* 1960:559–562
- Dyck PJ, Giannini CG. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996, 55:1181–1193

16. Sima AAF, Nathaniel V, Bril V et al. Histopathological heterogeneity of neuropathy in insulin-dependent diabetes and non-insulin-dependent diabetes, and demonstration of axoglial dysfunction in human diabetic neuropathy. *J Clin Invest* 1988, 81:349–364
17. Malik RA. The pathology of human diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997, 46(Suppl 2):550–553
18. Llewellyn JG, Gilbey SG, Thomas PK et al. Sural nerve morphometry in diabetic autonomic and painful sensory neuropathy. *Brain* 1991, 114:867–892
19. Britland ST, Young RJ, Sharma AK et al. Association of painful and painless diabetic polyneuropathy with different patterns of nerve fibre degeneration and regeneration. *Diabetes* 1990, 39:898–908
20. ADA/AAN: Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabet Care* 1988, 11:592–597
21. Ducher M, Cerutti C, Gustin MP et al. Non-invasive exploration of cardiac autonomic neuropathy. Four reliable methods for diabetes. *Diabetes Care* 1999, 22:389–393
22. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetics. *Diabet Care* 1985, 8:491–498
23. Genovely H, Pfeifer MA. R-R variation: the autonomic test of choice in diabetes. *Diabet Metab Rev* 1988, 4:255–271
24. Sundkvist G, Almer LO, Lilja B. Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *BMJ* 1979, 1:924–925
25. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BR et al. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabet Care* 2003, 26:1553–1579
26. Ewing DJ, Campbell IW, Clark BF. Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet* 1981, 1:183–186
27. Ewing DJ. Cardiac autonomic neuropathy. In: Jarret RJ (ed) *Diabetes and heart disease*. Elsevier Science Publications BV, 1984:99–132
28. Ewing DJ, Borse DQ, Travis O et al. Abnormalities of ambulatory 24 hour heart rate in diabetes mellitus. *Diabetes* 1983, 32, 102–105
29. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow JF et al. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999, 341:1351–1357
30. Hilsted J, Galbo H, Christensen NJ et al. Haemodynamic changes during graded exercise in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1982, 22:318–323
31. Bazett HC. An analysis of time relations of the electrocardiogram. *Heart* 1920, 7:353–370
32. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI. Q-T interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol* 1987, 64:751–754
33. Johnson N, Maison-Blanche P, Badilini F et al. Modulation autonomic de la repolarisation ventriculaire chez les patients diabetiques. *Diabet Metab*, 1996, 22:XXVII
34. Veglio M, Chinaglia A, Borra M et al. Does abnormal QT interval prolongation reflect autonomic dysfunction in diabetic patients? Qtc interval measure versus standardised tests in diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1995, 12:302–306
35. Ewing DJ, Boland GI, Neilson JMN et al. Autonomic neuropathy, Q-T interval lengthening, and unexpected death in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991, 34:182–185
36. Vlay SC, Mallis GI, Brown EJ et al. Augmented sudden cardiac death in prolonged Q-T syndrome. *Arch Intern Med* 1984, 144:833–835
37. Hinkle LE, Thaler HT. The clinical classification of cardiac deaths. *Circulation*, 1982, 65:457–464
38. Tattersal RB, Gil GV. Unexplained sudden death of type I diabetic patients. *Diabetic Med* 1991, 8:49–58
39. Heller SR, Marques JLB, George E et al. Q-Tc interval prolongation during hypoglycaemia in patients with IDDM: a possible mechanism of sudden death. *Diabetologia* 1995, 38(Suppl 1): A18
40. Roy TM, Peterson HR, Snider HL et al. Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am J Med* 1989, 87:382–388
41. Rathman W, Ziegler D, Jahnke M et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1993, 10:820–824
42. The Norwegian Multicenter Study Group: Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981, 304:801–807
43. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I et al. Metoprolol-induced reduction in post-infarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 1992, 13:28–32
44. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G et al. Diabetic patients and beta-blockers after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990, 11:43–50
45. Eckberg DL, Harkins SW, Fritsch JM et al. Baroreflex control of plasma norepinephrine and heart period in healthy subjects and diabetic patients. *J Clin Invest* 1986, 78:366–374
46. Whitsel EA, Boiko EJ, Siscouik DS. Reassessing the role of Qtc in the diagnosis of the autonomic failure among patients with diabetes. A meta-analysis. *Diabet Care* 2000, 23:241–247
47. Day CP, McComb JM, Campbell RWF. Q-T dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long Q-T intervals. *Br Heart J* 1990, 63:342–344
48. Kuo CS, Munakata K, Reddy CP et al. Characteristics and possible mechanism ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential duration. *Circulation* 1983, 67:1356–1357
49. Spargias KS, Lindsay SJ, Kawar GI et al. QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure. *Eur Heart J* 1999, 20:1158–1165
50. Barr Cs, Naas A, Freeman M et al. Q-T dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994, 343:327–329
51. Buja G, Miorelli M, Turrini P et al. Comparison of Q-T dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993, 72:973–976

52. Wei K, Dorian P, Newman Det al. Association between Q-T dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Card* 1995, 26:859–863
53. Lo SS, Mathias JC, StJohn Sutton M. Q-T interval and dispersion in primary autonomic failure. *Heart* 1996, 75:498–501
54. Schatz IJ, Bannister R, Freeman RL et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 1996, 6:125–126
55. Hilsted J, Parving HH, Galbo H et al. Haemodynamic in diabetic orthostatic hypotension. *J Clin Invest* 1981, 68:1427–1434
56. Cryer PE, Silverberg AB, Santiago JV et al. Plasma catecholamines in diabetes. The syndromes of hypoadrenergic and hyperadrenergic postural hypotension. *Am J Med* 1978, 64:407–416
57. Boulton AJM, Scarpello JHB, Ward JD. Venous oxygenation in the diabetic neuropathic foot: evidence of arteriovenous shunting? *Diabetologia* 1982, 22:6–8
58. Edmonds M, Roberts V, Watkins PJ. Blood flow in the diabetic neuropathic foot. *Diabetologia* 1982, 22:9–15
59. Rowell LB, Derty JMR, Blackmon JR et al. Importance of the splanchnic vasular bed in human blood pressure regulation. *J Appl Physiol* 1972, 32:213–220
60. Horrocks PM, Fitzgerald MG, Wright AD et al. The time course and diurnal variation of postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1987, 4:307–310
61. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986, 59:178–193
62. Pagani M, Furlan R, Dell'Orto S et al. Simultaneous analysis of beat by beat systemic arterial pressure and heart rate variability in ambulatory patients. *J Hypertens* 1985, 3:583–585
63. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990, 81:537–547
64. Hjalmarson A, Gilpin EA, Nicod P et al. Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1989, 80:267–275
65. Zipes DP. Sympathetic stimulation and arrhythmias. *N Engl J Med* 1991, 325:656–657
66. Brezinski DA, Tofler GH, Muller JE et al. Morning increase in platelet aggregability: association with assumption of the upright position. *Circulation* 1988, 78:35–40
67. O'Brien E, Sheridan J, O'Mallery K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988, ii:397
68. Bell GM, Reid W, Ewing DJ et al. Abnormal diurnal urinary sodium and water excretion in diabetic autonomic neuropathy. *Clin Sci* 1987, 73:259–265
69. Winocour PH, Dhar H, Anderson DC. The relationship between autonomic neuropathy and urinary sodium and albumin excretion in insulin treated diabetics. *Diabet Med* 1986, 3:436–440
70. Mulec H, Biohme' G, Kullengurg G et al. Latent overhydration and nocturnal hypertension in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1995, 38:216–220
71. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method of assessing of baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969, 24:109–121
72. Nakagawa M, Shinohara T, Anan F et al. New squatting test indices are useful for assessing baroreflex sensitivity in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2008, 25:1309–1315
73. Ewing DJ, Campbell IM, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980, 49:95–108
74. Rathmann W, Zeigler D, Jahnke M et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1993, 10:820–824
75. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the hoorn Study. *Diabet Care* 2001, 24:1793–1798
76. Lawrence IG, Weston PJ, Bennet MA et al. Is impaired baroreflex sensitivity a predictor or cause of sudden death in insulin-dependent diabetes mellitus? *Diabet Med* 1997, 14:82–89
77. Cohn PF. Silent myocardial ischemia in patients with defective anginal warning system. *Am J Cardiol* 1980, 45:697–702
78. Faerman L, Faccio E, Milei J et al. Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients: histologic evidence of their relationship. *Diabetes* 1977, 26:1147–1158
79. Persson G. Exercise tests in male diabetics. A nine years follow-up study with special reference to ECG changes and cardiovascular morbidity. *Acta Med Scand Suppl* 1977, 605:7–23
80. Hume L, Oakley GD, Boulton AJM et al. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes and its relationship to diabetic neuropathy: an exercise electrocardiographic study in middle-aged diabetic men. *Diabet Care* 1986, 9:384–388
81. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972, 30:595–602
82. Kannel WB, Hjortland M, Casteli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974, 34:29–34
83. McGee PA, Castelli WP, McNamara PM et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971, 285:1441–1446
84. Zarich SW, Nesto R. Diabetic Cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989, 118:1000–1012
85. Hamby RI, Zonerach S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* 1974, 229:1749–1754
86. Crall Jr, Roberts WC. The extramural and intramural coronary arteries in juvenile diabetes mellitus: analysis of nine necropsy patients aged 19 to 38 years with onset of diabetes before age 15 years. *Am J Med* 1978, 64:221–230
87. Factor SM, Okun EM, Minase T. Capillary aneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med* 1980, 302:384–388
88. Reagan TJ, Ettinger PO, Khan MI et al. Altered myocardial function and metabolism in chronic diabetes mellitus without ischemia in dog. *Circ Res* 1974, 35:222–237

89. Rodriguez B, McNeil JH. The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1992, 26:913–922
90. Kahn JK, Zola B, Juni JE et al. Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1986, 7:1303–1309
91. Lumbreras Vega L, Fernandez Soto M, Nevado Jimenez A et al. Evaluation of cardiac sympathetic innervation with 123–metaiodobenzylguanidine in patients with diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 1998, 51(Suppl 1):60–66
92. Coughlin SS, Pearle DL, Baughman K et al. Diabetes mellitus and risk of idiopathic dilated cardiomyopathy: the Washington, DC dilated cardiomyopathy study. *Ann Epidemiol* 1994, 4:67–74
93. Burgos LG, Ebert JJ, Assiddao C et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetic with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989, 70:591–597
94. Knuttgen D, Weidemann D, Doehn M. Diabetic autonomic neuropathy. Abnormal cardiovascular reactions under general anesthesia. *Klin Wochenschr* 1990, 68:1168–1172
95. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007, 115:387–397
96. O’Brian IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin dependent diabetes. *Q J Med* 1991, 79:495–502

Υποβλήθηκε 21.01.2010

Εγκρίθηκε 13.02.2010

ÕðÛñ÷áé èãñáðáßá
 óçs í úoí ì á ì oí Þ ì ýñùí
 óáí óéñüðé óóáí äÛì ì õ;
 Óýã÷ñì í á äääì ì Ýí á
 êáé ðñì ì ððêéÝð

**Ν.Σ. Μακρής, Π.Κ. Μητσικώστας,
 Δ.Ν. Μώρης, Δ.Α. Καφετζής**

Β' Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η νόσος με οσμή ούρων σαν σιρόπι σφενδάμου (MSUD) αποτελεί μια γενετική διαταραχή του μεταβολισμού η οποία προκύπτει από την ανεπάρκεια του συμπλέγματος της αφυδρογονάσης των διακλαδισμένων αμινοξέων (BCKDH). Μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας και στο γενικό πληθυσμό είναι σπάνια. Ο μεταβολισμός των διακλαδισμένων αμινοξέων διακόπτεται στο επίπεδο των α-κετοξέων τα οποία συσσωρεύονται και προκαλούν την κλινική εικόνα της νόσου. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της MSUD περιλαμβάνει διάφορες στρατηγικές οι οποίες έχουν ως γενικό στόχο την αποκατάσταση και διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αυτό επιτυγχάνεται με τη διατήρηση της συγκέντρωσης της λευκίνης, της ισολευκίνης, της βαλίνης και των παραγώγων τους εντός φυσιολογικών ορίων. Μέσω διατροφικής αγωγής επιχειρείται περιορισμός της πρόσληψης των συγκεκριμένων αμινοξέων, ο μεταβολισμός των οποίων είναι διαταραγμένος. Επιπλέον, έχουν γίνει προσπάθειες να χορηγηθεί Ν-καρβαμυλο-γλουταμινικό οξύ. Τέλος, τα τελευταία χρόνια η προσοχή επικεντρώνεται στη μεταμόσχευση ήπατος, θεραπευτική προσέγγιση η οποία αναμένεται να ανοίξει νέους ορίζοντες στη θεραπεία και πρόγνωση της νόσου.

Λέξεις ευρετηρίου Νόσος με οσμή ούρων σαν σιρόπι σφενδάμου, διακλαδισμένα αμινοξέα, λευκίνη, μεταμόσχευση ήπατος.

Αλληλογραφία: Ν.Σ. Μακρής, Λουΐζης Ριανκούρ 32, 115 23 Athens, Greece
 e-mail: nikolasmak@yahoo.com

Maple syrup urine disease,
 can be treated?
 Current knowledge
 and perspectives

**N.S. Makris, P.K. Mitsikostas,
 D.N. Moris, D.A. Kafetzis**

2nd Department of Pediatrics, "P. & A. Kyriakou" Children's Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Maple syrup urine disease (MSUD) is a genetic metabolic disorder that is caused by branched-chain α-ketoacid dehydrogenase complex (BCKDH) deficiency. It is an autosomal recessive disease and is rare in the general population. Branched-chain amino acids (BCAA) metabolism stops at the level of α-ketoacids (BCKA). BCAAs and BCKAs are accumulated and cause the clinical phenotype of the disease. MSUD treatment includes different strategies, which have the general aim to restore and maintain the normal functioning of the central nervous system. This is achieved by maintaining the concentration of leucine, isoleucine, valine and their derivatives within normal limits. Through dietary management we try to limit the intake of specific amino acids, whose metabolism is disturbed. Efforts have also been made to use N-carbamylglutamate. Finally, in recent years we have focused on liver transplantation, a therapeutic approach which should open new horizons in the treatment and prognosis.

Key words Maple syrup urine disease, branched-chain amino acids, leucine, liver transplantation.

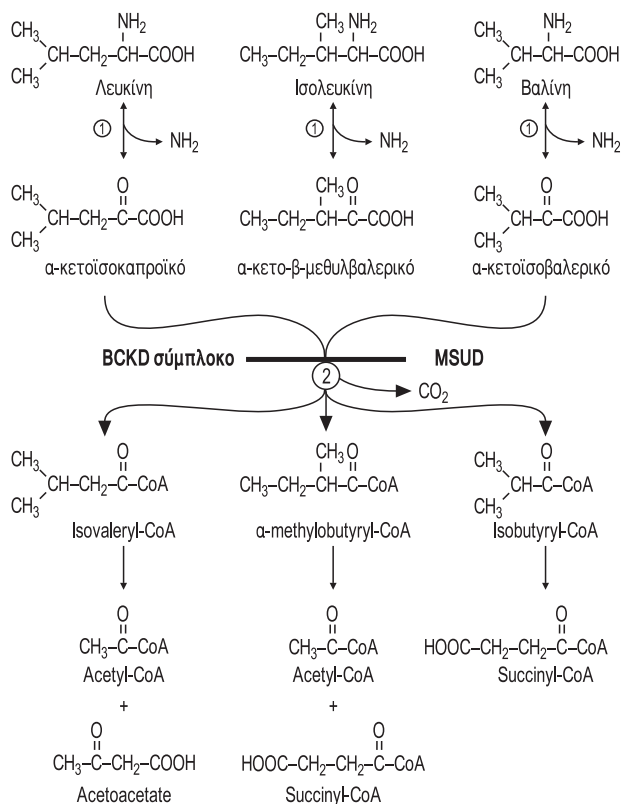
Corresponding author: N.S. Makris, 32 Louizis Riankour street, GR-115 23 Athens, Greece
 e-mail: nikolasmak@yahoo.com

1. Γενικό μέρος – Ορισμός

Η νόσος με οσμή ούρων σαν σιρόπι σφενδάμου (MSUD) αποτελεί μια γενετική διαταραχή του μεταβολισμού, η οποία προκύπτει από την ελλιπή δραστηριότητα μιας από τις υπομονάδες του συμπλέγματος της α-κετοξυ- αφυδρογονάσης των διακλαδισμένων αμινοξέων (BCKDH). Πρόκειται για ένα μιτοχονδριακό, μακρομοριακό, πολυενζυμικό σύμπλοκο που καταλύει την οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση των α-κετοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας (BCKA), τα οποία προέρχονται από την τρυσάμινωση των αμινοξέων: βαλίνη, λευκίνη, ισολευκίνη (BCAAs) (εικ. 1).

2. Επιδημιολογία

Πρόκειται για ένα πολύ σπάνιο νόσημα με συχνότητα 1/185.000 γεννήσεις. Στην Καυκάσια φυλή παρατηρείται σε συχνότητα 1/290.000, ενώ στην Ιαπωνία σε ακόμη μικρότερη 1/560.000



Εικόνα 1. Η διακοπή του φυσιολογικού μεταβολισμού των διακλαδισμένων αμινοξέων στην MSUD

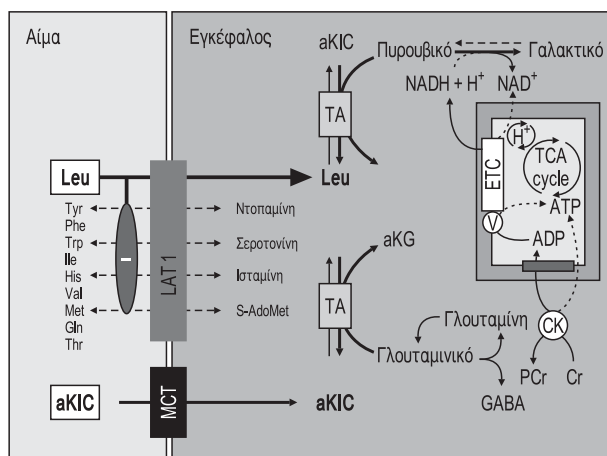
γεννήσεις. Εντούτοις, σε ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες παρατηρείται εντελώς διαφορετική κατανομή. Τέτοιες ομάδες είναι οι Μεννονίτες της Αμερικής (Mennonites, θρησκευτική ομάδα), καθώς και κάτοικοι περιοχών του Καναδά γαλλικής καταγωγής στις οποίες η νόσος απαντάται σε συχνότητα περίπου 1/180 γεννήσεις. Η ιδιαιτερότητα αυτή οφείλεται τόσο στον τρόπο με τον οποίο η ασθένεια κληρονομείται όσο και στα ήθη και έθιμα των πληθυσμών αυτών που επιβάλλουν γάμους μεταξύ ατόμων της ίδιας οικογένειας.

3. Νευροπαθολογία

Έχουν πραγματοποιηθεί πολυάριθμες και εκτεταμένες μελέτες σχετικά με τη νευροπαθολογία της MSUD. Μια λοίμωξη ή καταστάσεις stress ποικίλης αιτιολογίας, μπορεί να προκαλέσουν οξεία μεταβολική απορρύθμιση η οποία οδηγεί σε εγκεφαλικό οίδημα, που αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου.¹ Ωστόσο, η ακριβής διαταραχή σε κυτταρικό επίπεδο που έχει ως αποτέλεσμα το εγκεφαλικό οίδημα δεν είναι επιβεβαιωμένη.

Οι σπογγώδεις αλλαγές στη λευκή ουσία και η απομυελίνωση πιστεύεται ότι οφείλονται στη χρόνια έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις λευκίνης, χωρίς βέβαια αυτό να είναι ειδικό για την MSUD.² Σύμφωνα με έρευνα που έγινε στην Αυστραλία, μετά από μελέτη του φλοιού του εγκεφάλου νεογέννητων μόσχων με MSUD, φάνηκε ότι τα επίπεδα αμινοξέων που δρουν ως νευροδιαβιβαστές (γλουταμινικό οξύ, αλανίνη, ασπαρτικό οξύ και γ-αμινοβουτυρικό οξύ) εμφανίζουν ισότιμη μείωση, ενώ τα άλλα αμινοξέα δεν επηρεάζονται.³ Τα μειωμένα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών είναι πιθανότατα υπεύθυνα για την εκδήλωση οξείας εγκεφαλοπάθειας και κώματος. Τα μειωμένα επίπεδα του γλουταμινικού οξέος στον εγκέφαλο μπορεί να εξηγηθούν από τον κύκλο λευκίνης-γλουταμινικού που προτείνουν οι Yudkoff et al.⁴ Ο κύκλος αυτός περιγράφεται ως εξής: η λευκίνη εισέρχεται στα αστροκύτταρα του εγκεφάλου μέσω των τριχοειδών ή του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού και με τη διαδικασία της τρυσάμινωσης δίνει την αμινο-ομάδα της στο α-κετογλουταρικό ώστε να παραχθεί γλου-

ταμινικό οξύ. Το γλουταμινικό μετατρέπεται σε γλουταμίνη και διανέμεται στους νευρώνες, όπου η γλουταμίνη μετατρέπεται σε γλουταμινικό και στη συνέχεια σε λευκίνη μέσω αντίστροφης τρانشαμίνωσης. Τέλος, η λευκίνη επιστρέφει στα αστροκύτταρα για να ολοκληρώσει τον κύκλο της. Τα αστροκύτταρα είναι το κυριότερο σημείο παραγωγής γλουταμινικού. Κατά την οξεία μεταβολική απορρύθμιση της MSUD, τα επίπεδα του αντίστοιχου α-κετοξέος της λευκίνης αυξάνονται μέσα στα αστροκύτταρα και ευοδώνεται, μέσω της ανάστροφης τρانشαμίνωσης, η μετατροπή του γλουταμινικού σε α-κετογλουταρικό. Με τον τρόπο αυτό διαταράσσεται η ομοιόσταση του γλουταμινικού, με αποτέλεσμα την παρουσία μειωμένης ποσότητας νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο και, ως εκ τούτου, την εμφάνιση οξείας εγκεφαλοπάθειας^{5,6} (εικ. 2).



Εικόνα 2. Βιοχημικές μεταβολές σε κυτταρικό επίπεδο στον νευρικό ιστό

4. Κλινική εικόνα

Οι κλινικοί φαινότυποι της MSUD είναι οι εξής: η κλασική, η μέτριας βαρύτητας, η διαλείπουσα, η ανταποκρινόμενη στη θειαμίνη και η MSUD με βλάβη στην E₃ υπομονάδα. Σε όλες αυτές τις μορφές κυρίαρχες κλινικές εκδηλώσεις είναι αυτές που προέρχονται από το ΚΝΣ με άλλοτε διαφορετική βαρύτητα. Στην κλασική MSUD εκτός από τα συμπτώματα που οφείλονται σε βλάβη του ΚΝΣ (πίν. 1) εμφανίζονται συχνά εκδηλώσεις από άλλα συστήματα. Αυτές μπορεί να είναι:

- *Οστεοπόρωση.* Σε 90% των εφήβων με κλασική MSUD, η οστική πυκνότητα της κερκίδας και του μηριαίου, αλλά όχι της οσφυϊκής μοίρας της ΣΣ, ήταν χαμηλή συγκρινόμενη με υγιή άτομα ίδιας ηλικίας. Τα κατάγματα προκαλούσαν παροδική αύξηση της λευκίνης στο αίμα
- *Οξεία παγκρεατίτιδα.* Κατά τη διάρκεια θεραπείας για την τοξικότητα από λευκίνη, οξεία παγκρεατίτιδα μπορεί να αναπτυχθεί τη δεύτερη ή τρίτη μέρα της νοσηλείας καθώς τα επίπεδα λευκίνης επανέρχονται στο φυσιολογικό.

4.1. Ιατρογενείς εκδηλώσεις

- Ιατρογενής ανεπάρκεια των απαραίτητων αμινοξέων. Επιπλοκές της χρόνιας ανεπάρκειας λευκίνης, βαλίνης και ισολευκίνης είναι: αναιμία, ακροδερματίτιδα, τριχόπτωση, αναστολή της ανάπτυξης και της αύξησης της περιμέτρου κεφαλής, ανορεξία και καταβολή δυνάμεων⁷
- Ιατρογενής ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών. Παρά τα θρεπτικά συστατικά που περι-

Πίνακας 1. Σύνοψη των κλινικών μορφών της MSUD

Τύπος	Ηλικία έναρξης	Κλινικά χαρακτηριστικά	Λειτουργικότητα BCKDH (% του φυσιολογικού)
Κλασική MSUD	Νεογέννητο	Οσμή σφενδάμου, κακή θρέψη, ευερεθιστότητα, λήθαργος, οπισθότονος, δυστονία	0-2
Μέτριας βαρύτητας MSUD	Ποικίλλει	Οσμή σφενδάμου, ανεπαρκής πρόσληψη βάρους, ευερεθιστότητα, καθυστέρηση ψυχοκινητικής εξέλιξης, εγκεφαλοπάθεια	3-30
Διαλείπουσα MSUD	Ποικίλλει	Αρχικά φυσιολογική ανάπτυξη, επεισοδικές απορρυθμίσεις	5-20
MSUD ανταποκρινόμενη στη θειαμίνη	Ποικίλλει	Οσμή σφενδάμου, ανεπαρκής πρόσληψη βάρους, ευερεθιστότητα, καθυστέρηση ψυχοκινητικής εξέλιξης, εγκεφαλοπάθεια	2-40

έχονται στα διαιτητικά προϊόντα για ασθενείς με MSUD, οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν ανεπάρκεια σεληνίου, ψευδαργύρου και ω3 λιπαρών οξέων.⁸ Άλλες μελέτες δείχνουν έλλειψη και φυλλικού οξέος. Σε πρόσφατη έρευνα μάλιστα στην οποία συμμετείχαν γυναίκες με MSUD έγινε σύγκριση με ομάδα ελέγχου αντίστοιχης ηλικίας, και ανευρέθηκαν χαμηλά επίπεδα DHA (docosahexaenoic acid) στο πλάσμα και στα ερυθροκύτταρα των ασθενών με MSUD.⁹ Το DHA έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς έχει βρεθεί ότι η έλλειψή του σε έγκυες γυναίκες προκαλεί κακή ανάπτυξη του αμφιβληστροειδούς, χαμηλή οπτική οξύτητα και νοητική υστέρηση στο παιδί που θα γεννηθεί¹⁰

– Υποτροπιάζουσα στοματική και οισοφαγική καντιντίαση. Οι λοιμώξεις από *Candida spp* είναι συχνές στους νοσηλευόμενους με MSUD και μπορεί να είναι αποτέλεσμα της ανασταλτικής επίδρασης της αυξημένης λευκίνης στα T-λεμφοκύτταρα¹¹ ή ανοσοανεπάρκειας προκαλούμενης από την ανεπαρκή πρόσληψη διακλαδισμένων αμινοξέων.

5. Θεραπεία

Η έγκαιρη διάγνωση εξασφαλίζει την έγκαιρη έναρξη της θεραπείας. Με τα νέα τεχνολογικά δεδομένα η διάγνωση είναι σε πολλές χώρες εφικτή προσυμπτωματικά και σε προγεννητικό επίπεδο. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του MSUD περιλαμβάνει διάφορες στρατηγικές που ως γενικό στόχο έχουν την αποκατάσταση και διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αυτό επιτυγχάνεται με τη διατήρηση της συγκέντρωσης της λευκίνης, της ισολευκίνης, της βαλίνης και των παραγώγων τους εντός φυσιολογικών ορίων. Μέσω διαιτητικής αγωγής επιχειρείται περιορισμός της πρόσληψης των συγκεκριμένων αμινοξέων, ο μεταβολισμός των οποίων είναι διαταραγμένος. Επιπλέον, έχουν γίνει προσπάθειες να χορηγηθεί N-καρβαμυλο-γλουταμινικό οξύ. Τέλος, τα τελευταία χρόνια η προσοχή επικεντρώνεται στη μεταμόσχευση ήπατος, πρακτική η οποία προσδοκούμε να φέρει οριστική θεραπεία για τη νόσο με οσμή ούρων σαν σιρόπι σφενδάμου.

5.1. Αντιμετώπιση κρίσεων

Σε περίπτωση που ο μεταβολισμός των BCAAs απορυθμιστεί και εμφανιστεί μεταβολική κρίση, επιβάλλεται η εντατική παρακολούθηση και η άμεση θεραπεία των ασθενών. Οι πρωταρχικοί στόχοι της θεραπείας στο νοσοκομείο είναι: η μείωση της συγκέντρωσης της λευκίνης πλάσματος με ρυθμό μεγαλύτερο από 750 μmol/L ανά 24 ώρες, η παροχή συμπληρωματικών ποσοτήτων ισολευκίνης και βαλίνης, αρκετών ώστε να διατηρείται η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα περίπου 400–600 μmol/L κατά την οξεία φάση της νόσου, η διατήρηση της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού μεταξύ 138 και 145 mEq/L, η αποφυγή μεγάλων αλλαγών στην ωσμωτικότητα (όχι μεγαλύτερες από 5 mOsm/L, ανά ημέρα ή 0,25 mOsm/L, ανά ώρα), η διατήρηση της παραγωγής των ούρων 2–4 mL/kg/ώρα και της ωσμωτικότητας των ούρων 300–400 mOsm/L, η ελαχιστοποίηση της έκθεσης σε υπότονο υγρό και η αποφυγή επεμβατικών ή επώδυνων επεμβάσεων.

Είναι απαραίτητος ο εντοπισμός και η θεραπευτική αντιμετώπιση της λοίμωξης που πιθανότατα οδήγησε στη μεταβολική κρίση, η διαχείριση με αντιεμετικά της ναυτίας και του εμέτου και η υψηλή θερμιδική κάλυψη των αναγκών των ασθενών (χορηγούνται ως και 3 φορές περισσότερες θερμίδες από τις φυσιολογικές τους ανάγκες, δηλαδή περίπου 6000 kcal/ημέρα) ανάλογα πάντα με την ηλικία. Η υπερθερμιδική δίαιτα τυπικά απαιτεί την υψηλή παροχή γλυκόζης (10–15 mg/kg/min) και για την αποφυγή της υπεργλυκαιμίας προστίθενται 10 μονάδες ινσουλίνης regular για κάθε 12,5 g γλυκόζης. Απαιτείται επίσης η παροχή των μη διακλαδισμένων αμινοξέων (2,5–3,5 g/kg/ημέρα) και η παροχή ισολευκίνης και βαλίνης (20–120 mg/kg/ημέρα). Για την αντιμετώπιση του εγκεφαλικού οιδήματος χορηγείται φουροσεμίδη, μαννιτόλη και υπέρτονα διαλύματα.^{12,13}

5.2. Μείωση της συγκέντρωσης των BCAAs

Στη νόσο με οσμή ούρων σαν σιρόπι σφενδάμου, λόγω του πλημμελούς μεταβολισμού των αμινοξέων βαλίνη, λευκίνη και ισολευκίνη, παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις των αμινοξέων και των α-κετοξέων στο αίμα των ασθενών.

Οι πρώτες προσπάθειες που έγιναν για τη μείωση των τοξικά υψηλών επιπέδων των α-κετοξέων βασιζόταν στην απομάκρυνσή τους. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει αιμοκάθαρση και αιμοδιήθηση.¹⁴ Η τακτική αυτή προσφέρει τη δυνατότητα για ταχεία απομάκρυνση ωστόσο αποτελεί μια ιδιαίτερα δαπανηρή, επίπονη και επικίνδυνη μέθοδο δεδομένου ότι απαιτεί εντατική φροντίδα και παρατεταμένη νοσηλεία. Για τους παραπάνω λόγους χρησιμοποιείται μόνο σε περιπτώσεις που απαιτείται επείγουσα θεραπευτική παρέμβαση όπως κατά τη διάρκεια μεταβολικής κρίσης της MSUD, κατά κανόνα τις πρώτες ημέρες της ζωής.

Η θεραπεία της MSUD περιλαμβάνει τη διάβιου δίαιτα με περιορισμό της πρόσληψης των τριών BCAAs (βαλίνη, λευκίνη, ισολευκίνη) προκειμένου να διατηρηθούν οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών τους στο αίμα στα φυσιολογικά επίπεδα. Στόχος είναι η φυσιολογική αύξηση του σωματικού βάρους και της περιμέτρου κεφαλής, και η σύμφωνη με την ηλικία ψυχοκινητική εξέλιξη του παιδιού. Εκτός από τον έλεγχο των επιπέδων της βαλίνης, της λευκίνης και της ισολευκίνης απαιτείται και η αποφυγή ελλείψεων σε άλλα βασικά αμινοξέα, λιπαρά οξέα και ιχνοστοιχεία. Με την πρόοδο της βιοτεχνολογίας τέθηκε στη διάθεση των ασθενών αυτών μια ειδική φόρμουλα υψηλής θερμιδικής αξίας από την οποία έχουν αφαιρεθεί τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας. Τα σκευάσματα αυτά αποτελούν μέρος της διατροφής η οποία καθορίζει την πρόσληψη επαρκών θερμίδων. Ο κυριότερος λόγος αποτυχίας της θεραπείας αυτής είναι οι έμετοι, όμως αρκετά μεγάλο ποσοστό των ασθενών δεν ακολουθεί αυστηρά την αγωγή. Όταν η δίαιτα εφαρμοστεί προσεκτικά, τότε οι ασθενείς με MSUD μπορούν να έχουν φυσιολογική σωματική και ψυχοκινητική ανάπτυξη.

Το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς με κλασική MSUD έχουν κακή πρόγνωση μπορεί να αποδοθεί στην προοδευτική εγκεφαλική βλάβη που προκαλείται εξαιτίας καθυστερημένης διάγνωσης και/ή καθυστερημένης έναρξης της θεραπείας μετά από τις 10 πρώτες ημέρες της ζωής.¹⁵⁻¹⁷ Η εφαρμογή της ειδικής διατροφής μπορεί να εμφανίσει

δυσκολίες ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της εφηβείας και σε περιόδους έντονου καταβολισμού.

Πρόσφατα, έχει δοκιμαστεί η χορήγηση N-καρβα-γλουταμινικού οξέος (NCG) σε συνδυασμό με την προαναφερθείσα θεραπεία. Τα πρώτα αποτελέσματα δείχνουν μείωση των επιπέδων αμμωνίας και καλύτερη αντιμετώπιση των οξέων μεταβολικών κρίσεων στους ασθενείς.¹⁸

Μία υποομάδα των ασθενών είναι γνωστό ότι ανταποκρίνεται στη θειαμίνη (βιταμίνη B1) και αποτελεί ξεχωριστή κλινική μορφή της MSUD. Η περιεχόμενη θειαμίνη στα διαιτητικά προϊόντα για το MSUD (10–1000 mg/dL), ανεξάρτητα από τον κλινικό φαινότυπο, έχει απασχολήσει τους παιδίατρος φαίνεται, όμως, ότι η υπερβολική πρόσληψη θειαμίνης δεν προκαλεί κάποια ζημιά και απεκκρίνεται στα ούρα. Η πρώτη φορά που βρέθηκε μορφή MSUD που να ανταποκρίνεται στη θειαμίνη ήταν το 1971 σε ένα γαλλοκαναδό κορίτσι.¹⁹ Η χορήγηση από του στόματος υδροχλωρικής θειαμίνης σε δόση 10 mg/dL μείωσε δραματικά τα επίπεδα των διακλαδισμένων αμινοξέων στο αίμα στα επίπεδα του φυσιολογικού χωρίς περιορισμό στην πρόσληψή τους. Η διακοπή της χορήγησης της θειαμίνης προκάλεσε άνοδο των επιπέδων των διακλαδισμένων αμινοξέων στα προηγούμενα επίπεδα. Έτσι, για κάθε ασθενή στον οποίο οι λειτουργικές συνέπειες της μετάλλαξης του είναι άγνωστες, εφαρμόζεται δοκιμαστική χορήγηση θειαμίνης (50–100 mg/ημέρα σε δύο δόσεις) για 4 εβδομάδες. Πρέπει, βέβαια, να σημειωθεί ότι αλλαγές στη διατροφή κατά τη διάρκεια της δοκιμαστικής θεραπείας μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση όσον αφορά στα αποτελέσματα της θειαμίνης.

5.3. Μεταμόσχευση ήπατος

Μια πολύ αποτελεσματική μορφή θεραπείας ιδιαίτερα για ασθενείς που πάσχουν από την κλασική μορφή του MSUD είναι η ορθότοπη μεταμόσχευση του ήπατος (orthotopic liver transplantation, OLT) η οποία εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1991 σε ένα κορίτσι 7,5 ετών από τη Γαλλία, αθιγγανικής καταγωγής, το οποίο έπασχε από την κλασική μορφή της νόσου.^{20,21} Η λειτουργικότητα του BCKDH *in vivo* εκτιμήθη-

κε μετά τη μεταμόσχευση μετρώντας διάφορες παραμέτρους οι οποίες συγκρίθηκαν με τα ευρήματα ασθενή που έπασχε από ελαφρά μορφή της νόσου (mild variant, με 19% υπολειπόμενη λειτουργία του BCKDH). Προσδιορίστηκαν τα επίπεδα των διακλαδισμένων αμινοξέων στο πλάσμα, μετά από φυσιολογική πρωτεϊνική διαίτα, τα οποία ήταν αυξημένα 2 με 3 φορές σε σχέση με το φυσιολογικό και στα ίδια επίπεδα με τον ελαφρά πάσχοντα. Μια άλλη παράμετρος ήταν το κλάσμα L-αλλοϊσολευκίνης/L-λευκίνης το οποίο αντιπροσωπεύει την ολική σωματική δραστηριότητα του BCKDH.²² Το κλάσμα αυτό ήταν ελαφρά αυξημένο σε σχέση με το φυσιολογικό και στα ίδια επίπεδα με τον ελαφρά πάσχοντα. Μια τελευταία παράμετρος που εξετάστηκε ήταν ο ρυθμός μεταβολικής κάθαρσης μετά από δοκιμασία φόρτισης με L-αλλοϊσολευκίνη. Ο χρόνος ημιζωής ήταν στα φυσιολογικά όρια και σημαντικά μικρότερος από τον ελαφρά πάσχοντα. Τα ευρήματα αυτά έδειξαν ότι η μεταμόσχευση ήπατος δεν οδηγεί σε απόλυτη διόρθωση του μεταβολισμού των διακλαδισμένων αμινοξέων. Εντούτοις, η μεταμόσχευση προκάλεσε μια αύξηση στη δραστηριότητα του BCKDH τουλάχιστον στα επίπεδα ενός ασθενούς με ελαφρά μορφή MSUD. Η πλήρης μεταβολική διόρθωση δεν είναι δυνατή επειδή ο μεταβολισμός των διακλαδισμένων αμινοξέων σε υγιή άτομα δεν γίνεται μόνο στο ήπαρ αλλά και στους σκελετικούς μύες, στα νεφρά και σε άλλα όργανα, η ανεπάρκεια των οποίων σε αυτόν τον τομέα δεν διορθώνεται από τη μεταμόσχευση ήπατος. Νευρολογική βελτίωση όμως επιτυγχάνεται παρά την παραμένουσα ανεπάρκεια του BCKDH στον εγκεφαλικό ιστό.

Μετά τη μεταμόσχευση τα επίπεδα λευκίνης, ισολευκίνης και βαλίνης στο πλάσμα επανέρχονται περίπου στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 6 ώρες και παραμένουν έτσι με ελεύθερη διαίτα. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι το μεταμοσχευμένο ήπαρ μόνο του είναι ικανό να μεταβολίσει 90% των διακλαδισμένων αμινοξέων και ότι περίπου 10% της φυσιολογικής ποσότητας του BCKDH σε όλο το σώμα είναι επαρκές για να διατηρηθεί η περιφερική ομοιόσταση των αμινοξέων στα πλαίσια

μιας ελεύθερης πρωτεϊνικής διαίτας.²³ Η ταχεία αποκατάσταση των διακλαδισμένων αμινοξέων είναι αξιοσημείωτη αν ληφθεί υπόψη η μεταβολική αποδιοργάνωση που θα προκαλούσε μια σοβαρή επέμβαση όπως η μεταμόσχευση ήπατος στους ασθενείς. Η «μεταβολική θεραπεία» επιβεβαιώνεται από τα εξής: αυξάνεται σημαντικά η ανοχή στη λευκίνη από 10–40 mg/kg/ημέρα σε περισσότερο από 140 mg/kg/ημέρα, ομαλοποιούνται οι σχέσεις των συγκεντρώσεων στο πλάσμα ανάμεσα στα διακλαδισμένα αμινοξέα και τα άλλα απαραίτητα και μη αμινοξέα και εγκαθίσταται μεταβολική και κλινική σταθερότητα σε φόρτιση με αμινοξέα και σε λοιμώξεις.²⁴ Αρχικές παρατηρήσεις δείχνουν βελτίωση στην ικανότητα συγκέντρωσης, στην προσοχή και στη σταθερότητα του συναισθήματος μετά τη μεταμόσχευση, χωρίς όμως αυτά τα δεδομένα να έχουν τεκμηριωθεί επισήμως. Η μεταμόσχευση ήπατος φαίνεται ότι προστατεύει τα παιδιά από τις ανεπάρκειες των απαραίτητων αμινοξέων, παράγοντας που είναι εξίσου σημαντικός για τη φυσιολογική σωματική και ψυχοκινητική τους ανάπτυξη.^{25–28} Τα ανοσοκατασταλτικά που χρησιμοποιούνται είναι αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (rATG) πριν και τακρόλιμους μετά τη μεταμόσχευση.²⁹

Όπως κάθε ιατρική παρέμβαση έτσι και η μεταμόσχευση ήπατος έχει ορισμένα μειονεκτήματα. Οι ασθενείς ακολουθούν μεν ελεύθερη διαίτα, όμως ευρίσκονται σε σοβαρή ανοσοκαταστολή. Η μεταμόσχευση δεν μειώνει το ψυχολογικό stress που συνοδεύει κάθε χρόνο νόσημα ιδίως όταν υπάρχουν συγκεκριμένες κοινωνικοθηραπευτικές πεποιθήσεις. Ένας ακόμα ανασταλτικός παράγοντας είναι η σχετική έλλειψη δοτών ήπατος. Μόνο 32% από τους 18.000 ασθενείς της λίστας μεταμοσχεύσεων στις ΗΠΑ λαμβάνουν ετησίως μόσχευμα, και η χρήση του μοσχεύματος από ασθενείς χωρίς πρωτοπαθή ηπατική ανεπάρκεια προσκρούει σε ηθικούς δισταγμούς. Νεαροί ασθενείς με την κλασική μορφή MSUD έχουν υψηλή προτεραιότητα λόγω της νευρολογικής επιπτώσεως της νόσου τους. Υπολογίζεται ότι το ετήσιο κόστος της διατροφικής και ιατρικής φροντίδας ασθενών με MSUD ανέρχεται σε 7000–9000 \$ ανά ασθενή. Με βάση αυτά τα δεδομένα το κό-

στος για ολόκληρο το βίο ξεπερνάει κατά πολύ το κόστος της μεταμόσχευσης χωρίς να συνυπολογιστούν τα έξοδα περίθαλψης σε έκτακτες μεταβολικές αποσταθεροποιήσεις.

Στις επιπλοκές που παρουσιάζονται στους μεταμοσχευμένους ασθενείς περιλαμβάνονται: επιπλοκές που αφορούν στην ηπατική αρτηρία του δέκτη και την αρτηρία του μοσχεύματος, η οξεία απόρριψη, η ασυμπτωματική ιαιμία από EBV και CMV, η λεμφοϋπερπλαστική νόσος μετά από μεταμόσχευση που σχετίζεται με τον EBV (Post-transplant lymphoproliferative disease, PTLN) και οι

ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησισαιμία.²⁴

Η απόφαση υπέρ ή κατά της χειρουργικής αντιμετώπισης είναι δύσκολη και περίπλοκη και εξατομικεύεται ανάλογα με την περίπτωση. Οι γονείς πρέπει να είναι κατάλληλα πληροφορημένοι σχετικά με την ποιότητα της ζωής, τους κινδύνους και το οικονομικό βάρος της κάθε θεραπευτικής επιλογής.³⁰

Τελευταία έχει δοκιμαστεί σε ποντίκια με ενδιάμεσου βαρύτητας MSUD η μεταμόσχευση ηπατοκυττάρων με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα.³¹

Αναφορές

- Riviello JJ JR, Rezvani I, DiGeorge AM et al. Cerebral edema causing death in children with maple syrup urine disease. *J Pediatr* 1991, 119:42–45
- Muller K, Kahn T, Wendel U. Is demyelination a feature of maple syrup urine disease? *Pediatr Neurol* 1993, 9:375–382
- Dodd PR, Williams SH, Gundlach AL et al. Glutamate and g-aminobutyric acid neurotransmitter systems in the acute phase of maple syrup urine disease and citrullinemia encephalopathies in newborn calves. *J Neurochem* 1992, 59:582–590
- Yudkoff M. Brain metabolism of branched-chain amino acids. *Glia* 1997, 21:92–98
- Huang Y, Zielke HR, Tildon JT et al. Elevation of amino acids in the interstitial space of the rat brain following infusion of large neutral amino and keto acids by microdialysis: leucine infusion. *Dev Neurosci* 1996, 18:415–419
- Zielke HR, Tildon JT, Zielke CL. Use of intracellular versus extracellular specific activities in calculation of glutamine metabolism in astrocytes: effect of dibutyryl cyclic AMP. *Dev Neurosci* 1996, 18:224–230
- Puzenat E, Durbise E, Fromentin C et al. Iatrogenic acrodermatitis enteropathica-like syndrome in leucinoses. *Ann Dermatol Venereol* 2004, 131:801–804
- Strauss KA, Morton DH. Branched-chain Ketoacyl Dehydrogenase Deficiency: Maple Syrup Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2003, 5:329–341
- Mazer LM, Yi SH, Singh RH. Docosahexaenoic acid status in females of reproductive age with maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* 2010, 33:121–127
- Denome J, Stark KD, Holub BJ. Directly quantitated dietary (n-3) fatty acid intakes of pregnant Canadian women are lower than current dietary recommendations. *J Nutr* 2005, 135:206–211
- Hidayat S, Yoshino K, Tokunaga C et al. Inhibition of amino acid-mTOR signaling by a leucine derivative induces G1 arrest in Jurkat cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003, 301:417–423
- Morton DH, Strauss KA, Robinson DL et al. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics* 2002, 109:999–1008
- Nyhan WL, Rice-Kelts M, Klein J et al. Treatment of the acute crisis in maple syrup urine disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998, 152:593–598
- Jouvet P, Poggi F, Rabier D et al. Continuous venovenous haemodiafiltration in the acute phase of neonatal maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* 1997, 20:463–472
- Hilliges C, Awiszus D, Wendel U. Intellectual performance of children with maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr* 1993, 152:144–147
- Kaplan P, Mazur A, Field M et al. Intellectual outcome in children with maple syrup urine disease. *J Pediatr* 1991, 119:46–50
- Snyderman S. Treatment outcome of maple syrup urine disease. *Acta Paediatr Jpn* 1988, 30:417–424
- Kalkan Ucar S, Coker M, Habib S et al. The first use of N-carbamylglutamate in a patient with decompensated maple syrup urine disease. *Metabolic Brain Diseases* 2009, 24:409–414
- Scriver CR, Mackenzie S, Clow CL et al. Thiamine-responsive maple-syrup-urine disease. *Lancet* 1971, 1:310–312
- Netter JC, Cossarizza G, Nancy C et al. Devenir a moyen terme de deux cas de leucinoses: place de la transplantation hépatique dans le traitement. *Arch Pediatr* 1994, 1:730–734
- Rabier D, Nancy C, Revillon Y et al. Normalization of plasma branched-chain amino acids (BCAAs) after liver transplantation in maple syrup urine disease (MSUD) (abstract). 29th Annual Symposium Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, London, 1991, 10–13 September, P129
- Wendel U, Langenbeck U, Seakins JWT. Interrelationship between the metabolism of L-isoleucine and L-alloisoleucine in patients with maple syrup urine disease. *Pediatr Res* 1989, 25:11–14

23. Suryawan A, Hawes JW, Harris RA et al. A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism. *Am J Clin Nutr* 1998, 68:72–81
24. Strauss KA, Mazariegos GV, Sindhi R et al. Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease. *Am J Transplant* 2006, 6:557–564
25. Dorner G, Bewer G, Lubs H. Changes of the plasma tryptophan to neutral amino acids ratio in formula-fed infants: possible effects on brain development. *Exp Clin Endocrinol* 1983, 82:368–371
26. Hutchison SN, Zarghami NS, Cusick PK et al. The effect of valine deficiency on neutral amino acid patterns in plasma and brain of the rat. *J Nutr* 1983, 113:2164–2170
27. Roach MK, Corbin J, Pennington W. Effect of undernutrition on amino acid compartmentation in the developing rat brain. *J Neurochem* 1974, 22: 521–528
28. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I et al. Brain amino acid requirements and toxicity: the example of leucine. *J Nutr* 2005, 135: 1531S–1538S
29. Mazariegos GV, Sindhi R, Soltys K et al. Rabbit anti-thymocyte globulin (rATG) induction therapy in pediatric steroid-free liver transplantation: one-two year follow-up. *Am J Transplant* 2005, 5: 392–393
30. Himmelstein BP, Hilden JM, Boldt AM et al. Pediatric palliative care. *N Engl J Med* 2004, 350:1752–1762
31. Skvorak KJ, Hager EJ, Arning E et al. Hepatocyte transplantation (HTx) corrects selected neurometabolic abnormalities in murine intermediate maple syrup urine disease (iMSUD). *Biochim Biophys Acta* 2009, 1792:1004–1010

Υποβλήθηκε 6.01.2010

Εγκρίθηκε 9.02.2010

Ιατρική 2010, 97(3):245 – 250

Ἰ ἰ ὄ ÷ áýì áôá
 ὀόçí áããáéí ÷ áēñī òñãēēρ
 έόοι ñēēρ áí áäñī ì ρ,
 ôáîéí ùì çόç êáé í Ýì é ì ñæëí í ôãð

Δ.Ν. Μώρης,¹ Σ.Η. Γεωργόπουλος,²
 Ι.Π. Μπράμις¹

¹Αγγειοχειρουργική Μονάδα, Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΠΓΝΑ «Ιπποκράτειο», ²Α΄ Χειρουργική Κλινική, ΠΓΝΑ «Λαϊκό», Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η εκρηκτική ανάπτυξη που παρουσιάζει η αγγειοχειρουργική από τα μέσα του εικοστού αιώνα, συνδέεται αρρήκτως με την εξέλιξη και την ευρεία διαθεσιμότητα των αγγειακών μοσχευμάτων, που χρησιμοποιήθηκαν με επιτυχία για την αντικατάσταση ή την παράκαμψη των νοσούντων αρτηριακών τμημάτων. Τα μοσχεύματα ταξινομούνται ανάλογα με την προέλευσή τους σε βιολογικά και συνθετικά υποκατάστατα. Τα βιολογικά, αρτηριακά ή φλεβικά, διακρίνονται σε αυτόλογα (ταύτιση δότη-δέκτη), αλλομοσχεύματα (ο δότης με το δέκτη διαφέρουν, αλλά ανήκουν στο ίδιο είδος) και ξενομοσχεύματα όπου ο δότης με το δέκτη ανήκουν σε άλλο είδος. Τα συνθετικά μοσχεύματα κατασκευάζονται από υλικό Dacron και PTFE. Τέλος, τα νέα μοσχεύματα αναμένεται να μειώσουν την επαναστένωση, διατηρώντας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ικανοποιητική βατότητα στο αγγείο. Τα νέα βιοσυνθετικά μοσχεύματα αναμένεται να βελτιώσουν τη θεραπευτική προσέγγιση των αγγειακών παθήσεων λόγω των πλεονεκτημάτων που παρουσιάζουν. Οι micro-RNAs αλληλουχίες είναι πολλά υποσχόμενες, ως ερευνητικό πεδίο της αθηρωματικής νόσου.

Λέξεις ευρετηρίου Φλεβικό και αρτηριακό μόσχευμα, συνθετικά μοσχεύματα, ιστική βιοτεχνολογία, microRNAs, stem cells.

Αλληλογραφία: Δ.Ν. Μώρης, Αγγειοχειρουργική Μονάδα, Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, ΠΓΝΑ «Ιπποκράτειο», Αναστασίου Γενναδίου 56, 114 74 Αθήνα
 e-mail: dimmoris@yahoo.com

Iatriki 2010, 97(3):245 – 250

Grafts in vascular surgery
 Flashback, classification
 and new perspectives

D.N. Moris,¹ S.E. Georgopoulos,²
 I.P. Bramis¹

¹Vascular Surgery Unit, 1st Propedeutic Surgical Department, School of Medicine National & Kapodistrian University of Athens, “Hippokrateion” Hospital, ²1st Surgical Department, General Hospital “Laikon”, of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT The explosive growth presented by vascular surgery since the middle of the twentieth century, is strongly associated with the development and the widespread availability of vascular grafts, which have been used successfully for replacement or to circumvent the sick arterial sections. The implants are classified according to their origin in biological and synthetic substitutes. The biological, arterial or venous, distinguished in autologous grafts (correlation among donor and receiver), allografts (the donor with the receiver differ, but belong in the same species) and xenografts where the donor with the receptor belong in different species. The synthetic grafts are manufactured by material Dacron and PTFE. Finally, the new grafts are expected to decrease the restenosis, maintaining for long time a satisfactory patency in the vessel. The new biosynthetic grafts are expected to play an important role to the future therapeutic approaches due to its advantages. Micro-RNA assays are promising especially as a field of research to approach the pathophysiology of vascular diseases.

Key words Venous and arterial graft, artificial grafts, tissue engineering, microRNAs, stem cells.

Corresponding author: D.N. Moris, Vascular Surgery Unit 1st Propedeutic Surgical Department, School of Medicine, National & Kapodistrian University of Athens, “Hippokrateion” 56 An. Gennadiou street, GR-114 74 Athens, Greece
 e-mail: dimmoris@yahoo.com

1. Εισαγωγή

Η εκρηκτική ανάπτυξη που παρουσιάζει η αγγειοχειρουργική από τα μέσα του εικοστού αιώνα, συνδέεται αρρήκτως με την εξέλιξη και την ευρεία διαθεσιμότητα των αγγειακών μοσχευμάτων, που χρησιμοποιήθηκαν με επιτυχία για την αντικατάσταση ή την παράκαμψη των νοσούντων αρτηριακών τμημάτων. Από τη μελέτη του Carrel⁷ στα ομόλογα μοσχεύματα, στις αρχές του αιώνα, μέχρι την επινόηση και παραγωγή συνθετικών μοσχευμάτων στις αρχές της δεκαετίας του 1960, η ερευνητική προσπάθεια στοχεύει στη δημιουργία υποκατάστατων με ιδιότητες όμοιες ή παραπλήσιες εκείνων που διαθέτουν οι αρτηρίες του ανθρώπινου οργανισμού (πίν. 1).

2. Οι ιδιότητες των χρησιμοποιούμενων μοσχευμάτων

Οι επιθυμητές ιδιότητες των μοσχευμάτων είναι οι εξής:

- Μικροβιακή στειρότητα και καθαρότητα. Τα μοσχεύματα πρέπει να είναι πλήρως αποστειρωμένα και απαλλαγμένα από χημικές ή τοξικές ουσίες
- Χαμηλό κόστος
- Προσαρμογή σε συγκεκριμένη και εγκεκριμένη διαδικασία παραγωγής
- Διαπερατότητα, η οποία σχετίζεται με την ύπαρξη πόρων και μειώνεται με διαδικασίες πρόπηξης και ζελατινοποίησης
- Ευκολία στους χειρισμούς, ήτοι εύκαμπτα μοσχεύματα, με ευκολία στις ραφές χωρίς όμως να είναι ιδιαίτερα εύθραυστα
- Αντοχή στη χρόνια διάταση
- Επιφάνεια ροής με αντίσταση στη θρόμβωση
- Ελαστικότητα
- Αντίσταση στην επιμόλυνση
- Διάρκεια. Το ιδανικό μόσχευμα πρέπει να διατηρεί 100% βατότητα και να μην παρουσιάζει επιπλοκές για το υπόλοιπο της ζωής του ασθενούς.

3. Κριτήρια κατά την περίοδο εμφύτευσης

Εκτός από τα παραπάνω, κριτήρια για την αξιολόγηση των μοσχευμάτων κατά την περίοδο εμφύτευσής τους, είναι και οι παρακάτω παράμετροι:

3.1. Κατά την άμεση περίοδο εμφύτευσης

- Στεγανότητα και ασφάλεια πρόπηξης
- Ευκαμπτότητα
- Ευχέρεια τοποθέτησης ραφών και ασφαλής στήριξη.

3.2. Κατά τη μεσοπρόθεσμη (1 έτος) και μακροπρόθεσμη (5 έτη) περίοδο εμφύτευσης

- Διάταση και επιμήκυνση του μοσχεύματος· να μην ξεπερνά το 15% των αρχικών διατάσεων
- Δομική σταθερότητα· το κατώτερο αποδεκτό όριο είναι 0,1% σε 5 έτη για συνθετικά μοσχεύματα και 5% για ιστικά

Πίνακας 1. Ιστορικά ορόσημα στην εξέλιξη των αρτηριακών υποκατάστατων

Όνομα ερευνητή	Μόσχευμα	Χρονολογία
Carrel	Εμφύτευση ομόλογων και ετερόλογων μοσχευμάτων σε σκυλιά	1903
Goyanes	Εμφύτευση φλεβικού μοσχεύματος στο ανθρώπινο αρτηριακό σύστημα	1906
Gross	Αρτηριακά αλλομοσχεύματα	1948
Voorhees	Πρώτο συνθετικό μόσχευμα: Vinyon-N	1952
Edwards	Teflon	1958
DeBaakey	Dacron	1958
Rosenberg	Χοίρειο ξενομόσχευμα	1969
Soyer	PTFE	1973
DeLaurentis και Friedmann	Σύνθετο μόσχευμα	1972
Dardik	Ομφαλική φλέβα	1973

- Σχηματισμός αναστομωτικών ανευρυσμάτων, αποδεκτή συχνότητα είναι έως 2% σε 5 έτη
- Μόλυνση αποδεκτή συχνότητα έως 3% σε 5 έτη
- Βατότητα, η οποία κρίνεται συγκριτικά με άλλα μοσχεύματα με βάση επιδημιολογικά στοιχεία
- Σταθερότητα και φυσιολογική απορρόφηση των υλικών επένδυσης.

4. Ταξινόμηση των μοσχευμάτων με βάση την προέλευση και το μέγεθος

4.1. Ταξινόμηση με βάση την προέλευση

Τα μοσχεύματα ταξινομούνται ανάλογα με την προέλευσή τους σε βιολογικά και συνθετικά υποκατάστατα. Τα βιολογικά, αρτηριακά ή φλεβικά, διακρίνονται σε αυτόλογα (ταύτιση δότη-δέκτη), αλλομοσχεύματα (ο δότης με το δέκτη διαφέρουν, αλλά ανήκουν στο ίδιο είδος) και ξενομοσχεύματα όπου ο δότης με το δέκτη ανήκουν σε άλλο είδος. Τα συνθετικά μοσχεύματα κατασκευάζονται από υλικό Dacron και PTFE (εικ. 1).

4.1.1. *Αρτηριακά μοσχεύματα.* Τα αρτηριακά αλλομοσχεύματα και ξενομοσχεύματα χρησιμοποι-



Εικόνα 1. Μόσχευμα Dacron μετά τη χειρουργική τοποθέτησή του. Από το αρχείο της Αγγειοχειρουργικής Μονάδας, Α΄ Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών

ήθηκαν ευρέως στη δεκαετία του 1950 και 1960, αλλά λόγω επιπλοκών και χαμηλών ποσοστών βατότητας στην 5ετία έπαψαν να χρησιμοποιούνται.² Το 1980 χρησιμοποιήθηκε η πρώτη βόειος καρωτίδα, και αυτή όμως με επιπλοκές.³ Τα αρτηριακά αυτόλογα μοσχεύματα θεωρούνται ιδανικά μοσχεύματα καθώς λειτουργούν σαν αρτηρίες, παρά την εμφύτευσή τους σε άλλη ανατομική θέση. Έχουν τη δυνατότητα να αναπτύσσονται με την πάροδο της ηλικίας, έτσι καθίσταται αδήριτη η ανάγκη χρησιμοποίησής τους σε επεμβάσεις που γίνονται σε μικρά παιδιά (νεφρική αρτηρία, έσω λαγόνια).

4.1.2. *Φλεβικά μοσχεύματα.* Τα φλεβικά αυτόλογα μοσχεύματα είναι τα πιο δημοφιλή μοσχεύματα για την παράκαμψη αρτηριών μικρού και μέσου μεγέθους.⁴ Εμφυτεύονται είτε αντεστραμμένα, είτε *in situ* (αναστομώνονται παραμένοντας στην ανατομική τους θέση). Η δεύτερη περίπτωση λαμβάνει χώρα κυρίως σε επεμβάσεις κάτω από το βουβωνικό σύνδεσμο. Ως δότης χρησιμοποιείται η μείζων σαφηνής φλέβα. Η ελάχιστη αποδεκτή εσωτερική διάμετρος της σαφηνούς είναι 4 mm, αν και πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι 3 mm ή 3,5 mm δεν είναι απαγορευτικά ως προς τη βατότητα. Ωστόσο, το 20–30% των ασθενών δεν διαθέτουν ικανοποιητικού μήκους σαφηνή φλέβα, 5–10% είναι μικρής διαμέτρου και σε 10–20% των ασθενών έχει αφαιρεθεί ή δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί λόγω φλεβικής ανεπάρκειας ή κισμών. Τότε χρησιμοποιείται η ελάσσων σαφηνής, η κεφαλική και η βασιλική, με υποδεέστερα αποτελέσματα. Τα φλεβικά αλλομοσχεύματα δεν χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα. Το πιο γνωστό από αυτά είναι η ομφαλική φλέβα και, δευτερευόντως, η μείζων σαφηνής φλέβα (εικ. 2). Τα φλεβικά μοσχεύματα υπερέχουν, διότι το ενδοθηλίό τους αποτελεί πρότυπο αντιθρομβωτικής επιφάνειας στην αιματική ροή, διαθέτοντας πλήθος βιολογικών λειτουργιών αντιθρομβωτικής δράσης (έκκριση προστακυκλίνης).

Επίσης, οι φλέβες έχουν παρόμοιες ιδιότητες με αυτές των αρτηριών, με σημαντικότερη την



Εικόνα 2. Μόσχευμα μείζονος σαφηνούς φλέβας. Από το αρχείο της Αγγειοχειρουργικής Μονάδας, Α' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών

ενδοτικότητα αυτών. Οι ιδιότητες διατηρούνται και μετά την εμφύτευση, οπότε επέρχονται ιστολογικές μεταβολές γνωστές ως «αρτηριοποίηση» των φλεβών.

4.1.3. Συνθετικά μοσχεύματα. Τα συνθετικά μοσχεύματα χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατα μέσης και μικρής διαμέτρου αρτηριών. Έχουν χαρακτηριστική οζώδη δομή, η οποία συνάπτεται από οζίδια και λεπτές ίνες. Το μήκος των ινών καθορίζει το μέγεθος των πόρων και τη στεγανότητα⁵ (εικ. 3).

4.2. Ταξινόμηση με βάση το μέγεθος

Ανάλογα με το μέγεθός τους, τα μοσχεύματα διακρίνονται σε μεγάλης διαμέτρου ($\delta > 6$ mm) τα οποία χρησιμοποιούνται για την παράκαμψη της αορτής και της λαγονίου αρτηρίας, σε μέσης διαμέτρου ($\delta = 4-6$ mm) που χρησιμοποιούνται για την αντικατάσταση ή παράκαμψη της μηριαίας και ιγνυακής αρτηρίας και σε μικρής διαμέτρου ($\delta < 4$ mm) τα οποία χρησιμο-



Εικόνα 3. Συνθετικό μόσχευμα Dacron για την αντικατάσταση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής και λαγονίων. Από το αρχείο της Αγγειοχειρουργικής Μονάδας, Α' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών

ποιούνται στην παράκαμψη των κνημιαίων αρτηριών (περιφερικά τμήματα), των στεφανιαίων και των ενδοκράνιων αρτηριών.

5. Προοπτικές-νέα γνώση

Εξαιρετικό ενδιαφέρον αποκτά η εξέλιξη των μοσχευμάτων και κατ' επέκταση της Αγγειοχειρουργικής λόγω των εφαρμογών της βιοτεχνολογίας και της βιομηχανικής. Δεν έχει καταστεί δυνατό μέχρι στιγμής να παραχθεί ένα μόσχευμα εφάμιλλο των αυτόλογων για την αντιμετώπιση της περιφερικής αγγειοπάθειας και της στεφανιαίας νόσου. Τα μοσχεύματα που αναμένεται να προκύψουν και να πρωταγωνιστήσουν προέρχονται από πολυμερή⁶ και από μήτρες κυττάρων. Οι νέες τεχνικές θα δίνουν τη δυνατότητα της στοχευμένης σχεδίασης τεχνητών αγγείων, προερχόμενων από ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτό αναμένεται να μειώσει το κίνδυνο επαναστένωσης, διατηρώντας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ικανοποιητική βατότητα στο αγγείο. Στον τομέα της αγγειακής ανακατασκευής αναμένεται να συνεισφέρει και η γονιδιακή θεραπεία. Η εξέλιξη της Αγγειοχειρουργικής συνίσταται στην εισαγωγή νεότερων τεχνικών παρασκευής στο χειρουργικό πεδίο καθώς και μεθόδων λήψης και συντήρησης των μοσχευ-

μάτων.⁷⁻⁹ Η χρήση των προαναφερθέντων ζωτανών ενδοθηλιακών κυττάρων δίνει τη δυνατότητα ανάπτυξης, αυτοεπιδιόρθωσης και αυτοαναμόρφωσης στα νέα αγγεία. Πηγή αυτών των κυττάρων αναμένεται να αποτελέσουν τα αρχέγονα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα. Ήδη έχουν παρασκευαστεί μικρής διαμέτρου και ροής αγγεία. Οι τεχνικές λαμβάνουν χώρα τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*.¹⁰⁻¹²

Ένα άλλο επίπεδο άξιο αναφοράς, αποτελεί η χρήση και η μελέτη των microRNAs (miRNAs), τα οποία αποτελούν ενδογενή, μικρά, μη κωδικά μόρια RNA, που ρυθμίζουν περίπου το 30% των πρωτεϊνών του ανθρώπινου γονιδιώματος. Φαίνεται ότι διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στις λοιμώξεις (κυρίως τις ιογενείς), την καρκινογένεση και στις παθήσεις του καρδιαγγειακού.¹³ Τα miRNAs ενοχοποιούνται για υπερπλαστική δράση στα αγγεία, όπως τη δημιουργία νέων αγγείων και νέας έσω επιμήκους μεμβράνης, επάγοντας την αθηρωμάτωση. Ίσως η δημιουργία μορίων μίμησης ή ανταγωνισμού της δράσης των miRNAs να αποτελέσει θεραπευτική πρόταση για τις παθήσεις των αγγείων.¹³⁻¹⁶ Νέα διάσταση στη μελέτη των παθήσεων των στεφανιαίων αγγείων αναμένεται να δώσει η μελέτη φυσικών χαρακτηριστικών και ιδιοτήτων των αγγείων όπως η χαμηλή διατμητική τάση (shear stress), η αυξημένη μηχανική τοιχωματική πίεση, η αγγει-

ακή γεωμετρία, η αγγειακή κίνηση και η ύπαρξη αντανάκλαστικών στη ροή κυμάτων. Το σύγχρονο μόσχευμα οφείλει να μην φέρει κυρτά μέρη, διότι αυτά ευνοούν τη χαμηλή διατμητική τάση, η οποία επάγει την αθηρωμάτωση. Επίσης, επιβάλλεται η μειωμένη ικανότητα κίνησης του μοσχεύματος, ιδίως η ελαστικότητα και η ικανότητα κάμψης, διότι αυξάνει τη μηχανική τοιχωματική πίεση. Στόχος πρέπει να είναι και η μείωση των αντανακλούμενων κυμάτων διότι οδηγούν σε αυξημένη ενδοαυλική πίεση.¹⁷

6. Συμπεράσματα

Νέα διάσταση στη μελέτη των παθήσεων των στεφανιαίων αγγείων αναμένεται να δώσει η μελέτη φυσικών χαρακτηριστικών και ιδιοτήτων των αγγείων. Το σύγχρονο μόσχευμα οφείλει να μην φέρει κυρτά μέρη, διότι αυτά ευνοούν τη χαμηλή διατμητική τάση, η οποία επάγει την αθηρωμάτωση. Τέλος, τα νέα βιοσυνθετικά μοσχεύματα αναμένεται να μειώσουν την επαναστένωση, διατηρώντας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ικανοποιητική βατότητα στο αγγείο. Ενδιαφέρον είναι επίσης και το πεδίο της πρωτεωμικής, όπου περισσότερη έρευνα θα δώσει απαντήσεις για το ρόλο των micro-RNAs στην παθοφυσιολογία της αγγειακής νόσου.

Αναφορές

1. Carrel A, Guthrie CG. Uniterminal and biterminal venus transplantations. *Surg Gynecol Obstet* 1906, 2:266
2. Stoney RJ, Connolly DP. The arterial autograft. In: Rutherford RB (ed). *Vascular Surgery*. Philadelphia, 1989:408
3. Dale WA, Lewis MR. Further experience with bovine arterial grafts. *Surgery* 1976, 80:711
4. Wengerter KR, Veith FJ, Gupta SK et al. Influence of vein size (diameter) in infrapopliteal reversed vein graft patency. *J Vasc Surg* 1990, 11:525-531
5. DeBakey ME, Cooley DA, Crawford ES et al. Clinical application of a new flexible knitted Dacron arterial substitute. *Am J Surg* 1958, 24:862
6. Ravi S, Qu Z, Chaikof EL. Polymeric materials for tissue engineering of arterial substitutes. *Vascular* 2009, 17(Suppl 1):S45-54
7. Leon L, Greisler HP. Vascular grafts. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003, 1:581-594
8. Vara DS, Salacinski HJ, Kannan RY et al. Cardiovascular tissue engineering: state of the art. *Pathol Biol (Paris)* 2005, 53: 599-612
9. Zhu C, Ying D, Mi J et al. Development of anti-atherosclerotic tissue-engineered blood vessel by A20-regulated endothelial progenitor cells seeding decellularized vascular matrix. *Biomaterials* 2008, 29:2628-2636

10. Campbell GR, Campbell JH. Development of tissue engineered vascular grafts. *Curr Pharm Biotechnol* 2007, 8:43–50
11. DiMuzio P, Fischer L, McIlhenny S et al. Development of a tissue-engineered bypass graft seeded with stem cells. *Vascular* 2006, 14:338–342
12. Punshon G, Sales KM, Vara DS et al. Assessment of the potential of progenitor stem cells extracted from human peripheral blood for seeding a novel vascular graft material. *Cell Prolif* 2008, 41:321–335
13. Scalbert E, Bril A. Implication of microRNAs in the cardiovascular system. *Curr Opin Pharmacol* 2008, 8:181–188
14. Kuehbach A, Urbich C, Dimmeler S. Targeting microRNA expression to regulate angiogenesis. *Trends Pharmacol Sci* 2008, 29:12–15
15. Urbich C, Kuehbach A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis. *Cardiovasc Res* 2008, 79:581–588
16. Wu F, Yang Z, Li G. Role of specific microRNAs for endothelial function and angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2009, 386:549–553
17. John LC. Biomechanics of coronary artery and bypass graft disease: potential new approaches. *Ann Thorac Surg* 2009, 87:331–338

Υποβλήθηκε 17.02.2010

Εγκρίθηκε 11.03.2010
