

# ΑΣΚΛΗΠΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2021

Τόμος 09, Τεύχος 1 & 2

## ΠΕΡΙΟΔΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΤΟΥ Γ. Ν. "ΑΣΚΛΗΠΕΙΟΝ ΒΟΥΛΑΣ"

- Η σαρκοπενία ως προγνωστικός δείκτης έκβασης μετά από ριζική κυστεκτομή: Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας
- Η επίδραση της χρήσης διφωσφονικών στην πρόωση των καταγμάτων
- Σύνδρομο Apert
- Μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
- Σύγχρονες θεραπευτικές επιλογές στην αντιμετώπιση της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης. Ανασκόπηση βιβλιογραφίας
- Περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών με κάταγμα ισχίου
- Πρωτοπαθής καρκίνος σάλπιγγας: Ένα σπάνιο τυχαίο εύρημα κατά την εκτέλεση γυναικολογικής επέμβασης
- Εκτίμηση του ιατρικού κινδύνου στους οδοντιατρικούς ασθενείς



ISSN 1109-3587

ANNALS OF ASKLEPEION VOULA'S HOSPITAL



**ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ**

Επιστημονικό Συμβούλιο Γενικού Νοσοκομείου  
«Ασκληπιείον Βούλας»

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ****Πρόεδρος**

A. Παστρούδης

**Αναπλ. Πρόεδρος**

K. Ρούμπης

**Τακτικά μέλη**

Γ. Γεωργιάδης

Θ.Β. Λούφα

E. Χαμόδρακα

A. Σκύρλας

E. Μαρσέλλου

Χ. Δάρα

Γ. Κυρλιγκίτσης

A. Πανά

**Αναπληρωματικά μέλη**

A. Τσούκας

N. Τζανάκης

Δ. Βαρβιτσιώτης

Γ. Κρεμμύδας

Γ. Γάτος

Π. Σπηλιωτακοπούλου

B. Τασιοπούλου

**ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Διευθυντής Σύνταξης

Θ. Β. Λούφα

**Αναπλ. Διευθυντής Σύνταξης**

A. Γιαννοπούλου

**Μέλη**

E. Θεοχάρη

A. Μακρής

A. Μάρας

A. Πανά

E. Τσαλαμανιός

E. Τσεκούρα

Γ. Χαλμούκη

**ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΤΥΠΩΣΗΣ**

Μυτιληναίος ΑΕ

Παπαστράτου 73Α 18546 Πειραιάς

Τηλ.: 210 42 12 555, e-mail: info@Mytilinaios.com

Το περιοδικό εκδίδεται δις ετησίως

ΕΔΡΑ ΕΚΔΟΣΗΣ Βασ. Παύλου 1, Βούλα ΤΚ 16673

Τηλ. & Fax: 213 216 3760 e-mail: scientific@asklepieio.gr

Διανέμεται δωρεάν

**PROPRIETOR - PUBLISHER**

Scientific Committee of the General Hospital  
"Asklepieion Voula's"

**SCIENTIFIC COMMITTEE****President**

A. Pastroudis

**Ass. President**

K. Roumbis

**Members**

G. Georgiades

Th.V. Loufa

E. ChamodraKa

A. Skyrlas

E. Marsellou

C. Dara

G. Kyrlikitsis

A. Pana

**Ass. Members**

A. Tsoukas

N. Tzanakis

D. Varvitsiotis

G. Kremmidas

G. Gatos

P. Spiliotakopoulou

V. Tasiopoulou

**EDITORIAL BOARD**

Editor-in-Chief

Th. V. Loufa

**Ass. Editor-in-Chief**

A. Giannopoulou

**Members**

E. Theochari

A. Makris

A. Maras

A. Pana

E. Tsalamaniotis

E. Tsekoura

G. Chalmouki

**PRODUCTION - PROMOTION:**

Mytilinaios SA

73A, Papastratou str., 18546 Piraeus Greece

Tel.: +30 210 42 12 555, e-mail: info@mytilinaios.com

The journal is published biannually.

ADDRESS 1 Vas. Pavlou str., Voula, 16673

Phone & Fax: 213 216 3760, e-mail: scientific@asklepieio.gr

Free of charge



**I. M. ΚΥΡΙΑΚΙΔΗΣ Α.Ε.**

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΑΠΟ ΤΟ 1979

# Περιεχόμενα

Οδηγίες για τους Συγγραφείς .....	5
Σημείωμα Σύνταξης .....	8
<b>Η σαρκοπενία ως προγνωστικός δείκτης έκβασης μετά από ριζική κυστεκτομή: Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας</b> <i>Αναστασία Πανά, Εφραίμ Σεραφετινίδης, Κωνσταντίνος Γκάτσος, Αναστασία Δούλη, Μάργκιτ Κέμμιτζερ, Δημήτριος Δελακάς</i> .....	9
<b>Η επίδραση της χρήσης διφωσφονικών στην πώρωση των καταγμάτων - Βραχεία συστηματική ανασκόπηση</b> <i>Δημήτριος Μπέγκας, Σταμάτιος-Θεόδωρος Χατζόπουλος, Γεώργιος Γεωργιάδης, Ιφιγένεια Κώστογλου-Αθανασίου, Αλεξία Μπαλανίκα, Αλέξανδρος Παστρούδης</i> .....	17
<b>Σύνδρομο Apert</b> <i>Αγγελική Γιαννοπούλου, Νεκτάριος Κορρές, Φλώρα Ζερβού-Βάλβη</i> .....	23
<b>Μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2</b> <i>Θεοδώρα Β. Λούφα, Ειρήνη Θεοχάρη, Αγγελική Γιαννοπούλου, Γεώργιος Βαρσάμης, Βασίλειος Πλακιάς, Μαρία Παπαποστόλου, Φίλιππος-Γεώργιος Ράμφος, Απόστολος Μάρας</i> .....	31
<b>Σύγχρονες θεραπευτικές επιλογές στην αντιμετώπιση της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης.</b> <b>Ανασκόπηση βιβλιογραφίας</b> <i>Ευθυμία Ι. Θανασά1, Ιωάννης Κ. Θανασάς</i> .....	37
<b>Περιεχειρητική διαχείριση των ασθενών με κάταγμα ισχίου</b> <i>Αλέξανδρος Μακρής, Χριστίνα-Μαρία Δάρα, Ιωάννα Πικάση, Κωνσταντίνος Κωνσταντόπουλος</i> .....	44
<b>Πρωτοπαθής καρκίνος σάλπιγγας: Ένα σπάνιο τυχαίο εύρημα κατά την εκτέλεση γυναικολογικής επέμβασης</b> <i>Ευθυμία Θανασά, Έκτορας Γεροκώστας, Δήμητρα Σταμούλη, Κωνσταντίνα Μπαλάφα, Νικολέττα Κουταλιά, Μαρία Μούσια, Ιωάννης Θανασάς</i> .....	49
<b>Εκτίμηση του ιατρικού κινδύνου στους οδοντιατρικούς ασθενείς</b> <i>Φλώρα Ζερβού-Βάλβη</i> .....	54

# Οδηγίες για τους Συγγραφείς

**Τα ΑΣΚΛΗΠΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ είναι έκδοση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γενικού Νοσοκομείου «Ασκληπείον Βούλας» Σκοπός του είναι η ενημέρωση και η ανάδειξη του πραγματοποιούμενου επιστημονικού έργου.**

## Κατηγορίες κειμένων

Το περιοδικό δημοσιεύει κείμενα τα οποία αναφέρονται σε θέματα Επιστημών Υγείας των ακόλουθων κατηγοριών:

1. Άρθρα Σύνταξης: Σύντομα άρθρα ανασκόπησης και σχολιασμού επίκαιρων θεμάτων Υγείας, τα οποία γράφονται με προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά την σύνταξη του περιοδικού είναι ανυπόγραφα, άλλως υπογράφονται από τους συγγραφείς.
2. Κύρια άρθρα. Πρόκειται για επίκαιρα θέματα που γράφονται με προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής από επιστήμονα υγείας με ειδικές γνώσεις.
3. Θεματικές ενότητες
4. Ανασκοπήσεις
5. Ερευνητικές εργασίες
6. Πρακτικά θέματα
7. Παρουσιάσεις δραστηριοτήτων Τμημάτων του Νοσοκομείου
8. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις
9. Βραχείες δημοσιεύσεις που έχουν έκταση μέχρι 2.000-2.500 λέξεις. Αυτές θα δημοσιεύονται σύντομα και μετά από αξιολόγηση της Συντακτικής Επιτροπής.
10. Επαγγελματικά θέματα
11. Εκπαιδευτικά θέματα (Στρογγυλά Τραπέζια, Σεμινάρια, Ημερίδες, Διαλέξεις)
12. Γενικά θέματα

13. Βιβλιοπαρουσιάσεις

14. Περιλήψεις άρθρων επιστημόνων υγείας που έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα σε επιστημονικά έντυπα του εξωτερικού.

15. Επιστολές προς τη Συντακτική Επιτροπή, οι οποίες αφορούν σε α) κρίσεις για το περιοδικό, β) κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, γ) κριτικές βιβλίων κ.ά. Οι επιστολές δημοσιεύονται μετά από έγκριση της Συντακτικής Επιτροπής.

## Έκταση άρθρων

Τα άρθρα σύνταξης να μη υπερβαίνουν τις 1000 λέξεις. Οι ανασκοπήσεις να μη υπερβαίνουν τις 6000 λέξεις. Οι ερευνητικές εργασίες και τα πρακτικά θέματα να είναι συντομότερες και να μη υπερβαίνουν τις 3000 λέξεις. Τα γενικά θέματα και οι περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 1000 λέξεις και τα γράμματα προς την σύνταξη τις 400 λέξεις. Η σύνταξη έχει το δικαίωμα δημοσίευσης άρθρων μεγαλύτερης έκτασης.

## Προδιαγραφές κειμένων

1. Τα κείμενα υποβάλλονται για δημοσίευση αποκλειστικά ηλεκτρονικά στον Διευθυντή Σύνταξης στην ηλεκτρονική διεύθυνση [scientific@asklepieio.gr](mailto:scientific@asklepieio.gr)
2. Πρέπει να είναι γραμμένα στη νεοελληνική δημοτική γλώσσα, με μονοτονικό σύστημα ή στην αγγλική. Ο διορθωτής του περιοδικού έχει το δικαίωμα να τροποποιεί γλωσσικά το κείμενο, χωρίς όμως να αλλοιώνει το ύφος του συγγραφέα.
3. Τα κείμενα πρέπει να είναι πληκτρολογημένα σε πρόγραμμα Word 1997-2003, με χαρακτήρες 12 στιγμών. Επίσης να είναι μορφοποιημένα σε διπλό διάστημα, με γραμματοσειρές Arial ή Times New Roman.

4. Όλες οι κατηγορίες των εργασιών πρέπει να περιλαμβάνουν τις εξής ενότητες: i) Σελίδα τίτλου, ii) περίληψη στην ελληνική και λέξεις - κλειδιά, iii) κείμενο της εργασίας, iv) περίληψη στην αγγλική και λέξεις-κλειδιά στην αγγλική, v) βιβλιογραφικές παραπομπές, vi) λεζάντες, vii) πίνακες και viii) εικόνες. Κάθε ενότητα αρχίζει με ξεχωριστή σελίδα. Η αρίθμηση όλων των σελίδων ακολουθεί την προαναφερόμενη σειρά των εννοιών.

Σελίδα τίτλου Περιλαμβάνει: α) τον τίτλο της εργασίας, β) το ονοματεπώνυμο και τον τίτλο του συγγραφέα ή των συγγραφέων, γ) το ίδρυμα προέλευσης της εργασίας, δ) το συνέδριο στο οποίο έχει ενδεχομένως ανακοινωθεί η εργασία, ε) το όνομα, την διεύθυνση, το τηλέφωνο και το e-mail του συγγραφέα με τον οποίο θα γίνεται η αλληλογραφία, στ) την κατηγορία της εργασίας, ζ) την πηγή χρηματοδότησης της έρευνας, εάν υπάρχει.

Ελληνική περίληψη Περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, το κείμενο της περίληψης και 3-5 λέξεις-κλειδιά. Η περίληψη πρέπει να έχει έκταση περίπου 200 λέξεων. Στις ερευνητικές εργασίες, η περίληψη περιλαμβάνει τον σκοπό, το υλικό και την μέθοδο, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα. Στις ανασκοπήσεις περιλαμβάνει στοιχεία από όλα τα κεφάλαια της ανασκόπησης καθώς και τα συμπεράσματα. Στο τέλος αυτής της σελίδας γράφονται οι λέξεις-κλειδιά, οι οποίες είναι μεμονωμένοι όροι ή μικρές φράσεις που αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης και αναφέρονται στο Index Medicus και Dental Index.

Κείμενο Οι ανασκοπήσεις πρέπει να περιλαμβάνουν εισαγωγή για το θέμα, όλες τις σύγχρονες βιβλιογραφικά τεκμηριωμένες απόψεις, κριτική ανάλυση των απόψεων αυτών και τα συμπεράσματα. Οι ερευνητικές εργασίες πρέπει να αποτελούνται από τα κεφάλαια: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση και Συμπεράσματα. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις πρέπει να αποτελούνται από σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, εκτενή παρουσίαση της περίπτωσης και συζήτηση. Στις υπόλοιπες κατηγορίες των άρθρων το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις του θέματος.

Βιβλιογραφικές παραπομπές Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο, στους πίνακες και στις λεζάντες των εικόνων προσδιορίζονται με αραβικούς αριθμούς ως εκθέτη. Η αρίθμηση των βιβλιογραφικών παραπομπών γίνεται κατ' αύξοντα αριθμό με την σειρά που αυτές εμφανίζονται στο κείμενο. Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στο κείμενο, αναγράφονται στον βιβλιογραφικό κατάλογο, ο οποίος αρχίζει σε ξεχωριστή σελίδα μετά το κείμενο. Οι συντμήσεις των τίτλων περιοδικών πρέπει να γράφονται σύμφωνα με το Index Medicus και Dental Index. Για τις συντμήσεις των ελληνικών περιοδικών οι συγγρα-

φείς πρέπει να συμβουλευούνται τον σχετικό κατάλογο του ΙΑΤΡΟΤΕΚ.

Παραδείγματα γραφής των βιβλιογραφικών παραπομπών: Περιοδικό: Αναφέρονται με την σειρά τα ονόματα και τα επώνυμα των συγγραφέων μέχρι έξη (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη «et al» προκειμένου για ξενόγλωσσα άρθρα ή «και συν.» προκειμένου για ελληνικά άρθρα), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, το τεύχος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης. Π.χ. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM et al: Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. J Oral Maxillofac Surg 2012; 70(11): 2501-7.

Σημειώτεον ότι η συντομογραφία του περιοδικού Ασκληπειακά Χρονικά είναι Ασκληπ Χρον και η αγγλική του συντομογράφηση Annals Asklep Hosp (από το Annals of Asklepieion Hospital). Βιβλίο, εγχειρίδιο, μονογραφία: Αναφέρονται με την σειρά τα επώνυμα και αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων, ο τίτλος του βιβλίου, ο αριθμός έκδοσης, η πόλη έκδοσης, ο εκδότης, το έτος, άνω - κάτω τελεία και η σελίδα. Π.χ. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL: Dental Management. 5th ed. St. Louis. Mosby. 1997: 274. Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο ενός βιβλίου που έχει γραφεί από άλλο συγγραφέα, η αναφορά γίνεται ως εξής: Mitchell PF: Pain Management in the Hospital. In: Zambito RF, Black HA, Tesch LB, eds. Hospital Dentistry Practice and Education. St. Louis. Mosby. 1997: 223-242. Πρακτικά Συνεδρίου: Αναφέρονται με την σειρά τα επώνυμα και αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων, ο τίτλος της εργασίας, ο τίτλος του συνεδρίου, έτος έκδοσης των πρακτικών, σελίδες, οργανωτής, τόπος Π.χ. Welbury R: The role of the dental team in child protection. Τόμος Πρακτικών 27ου Πανελληνίου Οδοντιατρικού Συνεδρίου, 2007, σελ. 49, Ελληνική Οδοντιατρική Ομοσπονδία, Αθήνα. Ιστοσελίδες: <http://www.dentalcare.com/soap/intermed/conhea.htm>, όπως αυτό εμφανίζεται την ..... (ημερομηνία αναζήτησης).

Αγγλική περίληψη Περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, το ονοματεπώνυμο των συγγραφέων, το κείμενο της περίληψης και 3-5 λέξεις-κλειδιά. Η έκταση των περιλήψεων θα πρέπει να κυμαίνεται από 300 έως 350 λέξεις. Κατά τα άλλα ισχύουν τα αναφερόμενα στην ελληνική περίληψη.

Πίνακες Δακτυλογραφούνται σε χωριστή σελίδα που περιλαμβάνει και τη λεζάντα. Αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς που αναφέρονται στο κείμενο. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών και οι τυχόν απαιτούμενες διευκρινίσεις, αναγράφονται στο τέλος του πίνακα.

Εικόνες Τα σχήματα, τα διαγράμματα και οι φωτογραφίες

πρέπει να μην εμπεριέχονται στη ροή του κειμένου της εργασίας αλλά να κατατίθενται ηλεκτρονικά σε μορφή αρχείων JPG το καθένα αποθηκευμένο ξεχωριστά. Οι λεζάντες των εικόνων γράφονται σε ξεχωριστή σελίδα με τον αύξοντα αριθμό τους και υποβάλλονται επίσης ηλεκτρονικά. Επισημαίνεται ότι εάν στις εικόνες εμφανίζεται το πρόσωπο του ασθενούς, η Συντακτική Επιτροπή κατά τη δημοσίευση θα καλύπτει τους οφθαλμούς με μαύρη ταινία για λόγους σεβασμού των προσωπικών δεδομένων.

### **Κρίση εργασίας**

Η κρίση των εργασιών γίνεται από δύο κριτές που επιλέγονται από την Συντακτική Επιτροπή. Η Συντακτική Επιτροπή έχει το δικαίωμα να προτείνει τροποποιήσεις ή να απορρίπτει τα άρθρα που δεν ακολουθούν τις ανωτέρω οδηγίες.

### Ειδικές επισημάνσεις

Για την παραλαβή κάθε επιστημονικής εργασίας για δημοσίευση, επισυνάπτεται υποχρεωτικά ενυπόγραφη διαβεβαίωση των συγγραφέων ότι η εργασία δεν έχει κατατεθεί σε άλλο επιστημονικό περιοδικό, ότι δεν περιέχει αυτούσιες προτάσεις από άλλες επιστημονικές δημοσιεύσεις (εκτός από ορισμούς, νόμους, διατάξεις και κανόνες) καθώς και ότι στο φωτογραφικό υλικό αναφέρεται σαφώς η πηγή. Τα δημοσιευμένα άρθρα, των εικόνων συμπεριλαμβανομένων, αποτελούν ιδιοκτησία του περιοδικού. Προκειμένου να αναδημοσιευθούν απαιτείται η άδεια της Συντακτικής Επιτροπής και του συγγραφέα.

*Τα δημοσιευμένα άρθρα των Ασκληπειακών Χρονικών εκφράζουν τις απόψεις των συγγραφέων και όχι αναγκαστικά του Επιστημονικού Συμβουλίου ή/και της Συντακτικής Επιτροπής.*

# Σημείωμα Σύνταξης

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Παραδίδουμε στην κρίση σας με σημαντική καθυστέρηση, τον Τόμο 9, Τεύχος 1+2 των «Ασκληπειακών Χρονικών».

Οι ιδιαίτερες συνθήκες της πανδημίας του κορωνοϊού (covid 19) έστρεψαν όλες τις προσπάθειες των συναδέλφων στο κλινικό έργο με αποτέλεσμα να καθυστερήσει η καθιερωμένη έκδοση. Μετά την σχετική εξομάλυνση των συνθηκών επανερχόμαστε με την έκδοση ενός τόμου (τεύχη 1 και 2) για το 2021.

Το παρόν τεύχος εκδίδεται μετά τις αρχαιρεσίες του Επιστημονικού Συμβουλίου, με τα νέα μέλη και την νέα συντακτική επιτροπή.

Με ιδιαίτερη χαρά και συγκίνηση, σας ενημερώνουμε ότι τα «ΑΣΚΛΗΠΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ» εντάχθηκαν στα περιοδικά με «εθνική αναγνώριση» με την υπ' αρ. Γ5α/Γ.Π.οικ.8912/14.02.2022 υπουργική απόφαση που δημοσιεύθηκε στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως (Τεύχος Β' 744/18.02.2022). Ως εκ τούτου οι δημοσιευμένες εργασίες των ιατρών αποτελούν κριτήριο συγκριτικής αξιολόγησης για την κατάληψη θέσης του κλάδου ιατρών Ε.Σ.Υ. Η απόφαση αυτή αποτελεί σημαντική αναβάθμιση για το περιοδικό μας και δίνει προστιθέμενη αξία στο επιστημονικό έργο των συναδέλφων που συμμετέχουν στις δημοσιεύσεις.

Στο σημείο αυτό θεωρούμε υποχρέωσή μας να εκφράσουμε ευγνωμοσύνη στον προηγούμενο Πρόεδρο του Επιστημονικού Συμβουλίου Δρ. Μιχαήλ Διγαλάκη, ο οποίος οραματίστηκε και υποστήριξε ενεργά σε όλα τα επίπεδα την προσπάθεια έκδοσης και αναβάθμισης του περιοδικού.

Η επιτυχία της έκδοσης του περιοδικού είναι επίσης στενά συνυφασμένη με την μεθοδευμένη επίμονη προσπάθεια, επιμέλεια και επίπονη εργασία της προηγούμενης Διευθύντριας Σύνταξης Δρ. Φλώρας Ζερβού-Βάλβη, την οποία ευχαριστούμε από καρδιάς.

Με ιδιαίτερη ικανοποίηση δεχθήκαμε δύο άρθρα από την Γυναικολογική Κλινική του Νοσοκομείου Τρικάλων και ένα το οποίο εκπονήθηκε σε συνεργασία με συνάδελφο του Γ.Ν.Α. "ΚΑΤ", τα οποία και δημοσιεύουμε. Εκφράζουμε την πρόθεσή μας να ενημερώσουμε άμεσα όλα τα Επιστημονικά Συμβούλια των Νοσοκομείων ανά την επικράτεια σχετικά με την αναβάθμιση του περιοδικού μας, προσβλέποντας στην ενεργή παρουσία τους με το επιστημονικό έργο τους.

Ευχαριστούμε θερμά όλους τους συναδέλφους και τους υγειονομικούς του Νοσοκομείου μας, καθώς και όλου του Ε.Σ.Υ., για το σπουδαίο έργο, που με συνέπεια και αυταπάρνηση προσφέρουν κατά τη διάρκεια της πανδημίας.

Καλή δύναμη σε όλους.

Ο Πρόεδρος του Επιστημονικού Συμβουλίου  
**Αλέξανδρος Π. Παστρούδης**

Η Διευθύντρια Σύνταξης  
**Δρ. Θεοδώρα Β. Λούφα**





# Η σαρκοπενία ως προγνωστικός δείκτης έκβασης μετά από ριζική κυστεκτομή: Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Αναστασία Πανά, Εφραίμ Σεραφετινίδης, Κωνσταντίνος Γκάτσος, Αναστασία Δούλη,  
Μάργκιτ Κέμμιτζερ, Δημήτριος Δελακάς  
Ουρολογικό Τμήμα Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

*Sarcopenia as a prognostic predictor of outcomes after radical  
cystectomy: A comprehensive review of the literature*

A. Pana, Ef. Serafetinides, K. Gatsos, A. Douli, M. Kemmitzer, D. Delakas

Urological Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση  
Αλληλογραφία: Αναστασία Πανά  
e-mail: natasa\_pana@yahoo.com

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η γήρανση του πληθυσμού και η αύξηση στο προσδόκιμο επιβίωσης συντελούν στην εμφάνιση νόσων όπως η σαρκοπενία. Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης αποτελεί μία από τις συχνότερες κακοήθειες μετά τη μέση ηλικία. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή της βιβλιογραφίας που ερευνά τη σχέση προϋπάρχουσας σαρκοπενίας και των μετεγχειρητικών εκβάσεων μετά από ριζική κυστεκτομή. Μη συστηματική αναζήτηση σχετικών μελετών έγινε στο PubMed τον Δεκέμβριο του 2021. Η ημερομηνία δημοσίευσης και το είδος μελέτης δεν αποτέλεσαν κριτήρια αποκλεισμού. Συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα. Τέσσερις

ανασκοπήσεις ή μετα-αναλύσεις και 15 αναδρομικές μελέτες συμπεριλήφθηκαν. Από την παρούσα ανασκόπηση προκύπτει πως η σαρκοπενία είναι προγνωστικός δείκτης της επιβίωσης, της θνησιμότητας και των επιπλοκών μετά από ριζική κυστεκτομή ενώ τα αποτελέσματα σχετικά με τη διάρκεια νοσηλείας είναι αντιφατικά. Οι μελέτες που διερευνούν τη σχέση μεταξύ του ποσοστού επανεισαγωγής σε ασθενείς με σαρκοπενία και της ριζικής κυστεκτομής είναι περιορισμένες. Ο εντοπισμός ασθενών με σαρκοπενία ίσως οδηγήσει σε εξατομικευμένες προεγχειρητικές παρεμβάσεις με σκοπό την μείωση των δυσμενών μετεγχειρητικών εκβάσεων. Λέξεις κλειδιά: Σαρκοπενία, προγνωστικός δείκτης έκβασης, καρκίνος ουροδόχου κύστεως, ριζική κυστεκτομή.

## ABSTRACT

*The aging population and the consequent increase in survival expectancy contribute to the emergence of age-related diseases such as sarcopenia. At the same time, bladder cancer is one of the most common malignancies. The purpose of this review is to describe the exiting literature which investigates the relationship between pre-existing sarcopenia and postoperative outcomes after radical cystectomy. A non-systematic search for relevant studies was conducted at PubMed in December 2021. The date of publication and the study design did not constitute exclusion criteria. Only studies published in English were included. Four reviews or meta-analyses*

*and 15 retrospective studies were finally included.*

*From the findings of the present review, it seems that sarcopenia is a prognostic predictor of survival, mortality, and complications after radical cystectomy. The results regarding sarcopenia and associated length of stay are inconsistent. The studies investigating the relationship between readmission rate among patients with sarcopenia and radical cystectomy are limited. Identifying patients with sarcopenia may lead to individualized preoperative interventions aiming at reducing the adverse postoperative outcomes.*

*Key words: sarcopenia; postoperative outcomes; bladder cancer; radical cystectomy.*

## Introduction

Bladder cancer (BC) is the 10th most common malignancy in the world and accounts for 3% of global malignancy diagnoses<sup>1</sup> with a focus on geographic variability across 20 world regions. There will be an estimated 18.1 million new cancer cases (17.0 million excluding nonmelanoma skin cancer). BC is more prevalent in men than in women, with respective incidence and mortality rates of 9.6 and 3.2 per 100,000 in men: about 4 times those of women worldwide<sup>1</sup> with a focus on geographic variability across 20 world regions. There will be an estimated 18.1 million new cancer cases (17.0 million excluding nonmelanoma skin cancer). Incidence rates in both sexes are highest in Southern Europe (Greece, with the highest incidence rate in men globally; Spain; Italy), Western Europe (Belgium and the Netherlands), and Northern America, although the highest rates are met in Lebanon among women<sup>1</sup> with a focus on geographic variability across 20 world regions. There will be an estimated 18.1 million new cancer cases (17.0 million excluding nonmelanoma skin cancer). In Greece, in 2020, BC was the fifth most common cancer among both sexes, accounting for 8.7% of new cases. Among men, BC was the third most common cancer and accounted for 13.3% of all new cancer cases<sup>2</sup>. Although BC is a multifactorial disease, smoking remains the most common risk factor<sup>3</sup>.

The majority, approximately 75%, of BC cases are urothelial bladder cancer (UBC) confined to the mucosa (NMIBC—non-muscle bladder cancer). In the remaining 25–30% of identified tumors, BC has already invaded deeper layers of the bladder wall (MIBC—muscle-invasive bladder cancer) or formed metastases<sup>4</sup>. Radical removal of the bladder (RC—radical cystectomy) with extended lymphadenectomy remains the gold standard treatment of MIBC<sup>5–6</sup> (equivocal).

In 1989, Irwin Rosenberg first suggested the Greek term ‘sarcopenia’ (meaning ‘sarx’ for flesh and ‘penia’ for loss) to describe the loss of muscle mass or lean body mass among

older adults<sup>6</sup>. According to the updated operational definition by the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2), sarcopenia is a muscle disease and low muscle strength is suggested as a key characteristic of it. Detection of low muscle quantity and quality is used to confirm the sarcopenia diagnosis, and poor physical performance is indicative of severe sarcopenia<sup>7</sup>.

Sarcopenia is considered “primary” (or age-related) when no other evident cause is present except for aging, while sarcopenia is considered “secondary” when it can be attributable to other causes rather than aging, such as malignancy, organ failure, consequence of a cancer surgery or systemic antineoplastic therapies or due to bed rest because of chronic disease or hospitalization, endocrine disease, and “nutrition-related sarcopenia”, related to malnutrition, malabsorption, or gastrointestinal disorders<sup>8,9</sup>.

Muscle mass is evaluated either by anthropometry or imaging techniques or bioelectrical impedance analysis<sup>10</sup>. Body imaging techniques include the magnetic resonance imaging, the computed tomography (CT), the dual X-ray absorptiometry, and the ultrasonography<sup>10</sup>.

Sarcopenia has been related to worse overall survival (OS) and cancer-specific survival (CSS) in patients with melanoma as well as breast, pancreatic, colorectal, and hepatobiliary cancer<sup>11</sup>. Despite significant improvements in the perioperative care of patients suffering from BC, the morbidity after RC remains considerably increased. Therefore, preoperative risk assessment is required to better inform patients about the postoperative outcomes and to consider interventions for patients at high risk of postoperative complications<sup>12</sup>. Given that cystectomy is largely performed among older people, researchers have tried until now to understand the relationship between sarcopenia and postoperative morbidity in patients undergoing this complicated surgery<sup>13</sup>. The present review aims at summarizing the existing literature regarding the relationship between preoperative sarcopenia and adverse outcomes after RC.

## Methodologies

A non-systematic search of PubMed database during December 2021 was performed to identify all relevant studies using the following keywords: radical cystectomy, sarcopenia, morbidity, mortality, complications, survival, readmission, length of stay. Studies not written in English were excluded. Studies were included regardless of the publication date or the study design. A manual search of reference lists of retrieved articles was done to identify additional publications. The titles and the abstracts, of all retrieved articles, were screened for eligibility by two investigators and then the full-texts of the remaining articles were reviewed for inclusion separately by the same investigators. All disagreements on eligibility criteria were discussed within all authors and resolved by consensus.

## Results

Of 57 studies retrieved, 18 articles and one poster presentation were included in this review. The included studies are shown in Tables 1 and 2. Four reviews or meta-analyses and a total of 15 retrospective studies investigated the relationship between preoperative sarcopenia and adverse outcomes in patients undergoing RC for BC. All included studies were published between 2013 and 2021. Sarcopenia was evaluated through different indexes: skeletal muscle index (SMI) on CT scan of the abdomen/pelvis and dividing it by the patient's height squared, total psoas area (TPA), psoas muscle index (PMI), or psoas muscle volume (PMV).

In a meta-analysis by Guo et al including 17 retrospective studies with 3.948 patients surgically treated for urological

**Table 1. Reviews and Meta-analyses included in the present review**

Study	Aim	Design	Sarcopenia assessment	Outcomes
Guo et al (China, 2021) <sup>7</sup>	To investigate the association between sarcopenia and postoperative outcomes after urologic oncology surgery	A systematic review and meta-analysis	TPA or SMI or PMV	BC patients presenting with sarcopenia had a shorter OS than those without sarcopenia (HR= 1.46, 95% CI: 1.08–1.96; p= .013; I2= 79.8%). In four studies, BC patients with sarcopenia did not demonstrate a significant increase in complication risk (OR=1.07, 95% CI: 0.94–1.22; p= .305; I2= 73.5%) compared with those without sarcopenia. Sarcopenia was independently associated with increased CSM (HR= 1.50, 95% CI: 1.12–2.01; p= .006; I2= 0%) (including 2 BC studies).
Ibilbor et al (USA, 2021) <sup>22</sup>	To compare CSM and ACM between patients with and without sarcopenia who underwent RC for BC	A systematic review and meta-analysis	Cross-sectional area of skeletal muscle at the level of the third lumbar vertebrae or TPA	Sarcopenia is independently associated with increased risk of ACM and CSM after RC for BC (HR= 1.64, 95% CI: 1.30–2.08; p< .01 and HR= 1.41, 95% CI: 1.22–1.62, p< .01, respectively).
Ornaghi et al (Switzerland, Italy, 2021) <sup>21</sup>	To investigate the impact of preoperative nutritional factors on complication and mortality rates after RC for BC	A systematic review	SMI, TPA, PMI, PMV	Sarcopenic patients had a higher risk of 90day complications than non-sarcopenic ones (OR= 2.49, 95% CI: 1.22–5.04). Sarcopenia was significantly associated with unfavorable 5year CSS (HR= 1.73, 95% CI: 1.07–2.80), and OS (HR= 1.60, 95% CI: 1.13–2.25). SMI was more reliable in describing sarcopenia impact than other indicators of sarcopenia.
Razdan et al (USA, 2021) <sup>23</sup>	To determine the existing surgical predictive nomograms, calculators, and indices and their accuracy in predicting morbidity, mortality, and major complications after RC	A comprehensive review of the literature	SMI or TPA	Based on the results of every study included

BC: bladder cancer, RC: radical cystectomy, OR: odds ratio, HR: hazard ratio, CI: confidence interval, PMI: psoas muscle index, TPA: total psoas area, SMI: skeletal muscle index, PMV: psoas muscle volume, ACM: all-cause mortality, CSM: cancer-specific mortality, OS: overall survival, CSS: cancer-specific survival

**Table 2. Retrospectives studies included in the present review**

Study	Aim	Design	Sample	Sarcopenia assessment	Outcomes
Oliver et al (USA, 2013) <sup>26</sup> Poster	To explore the influence of sarcopenia on outcomes in patients undergoing RC	A retrospective study	79 patients, 63 men (79.7%) and 16 women (20.3%) Median age 69 years	Average PMA normalized for patient stature	Sarcopenia was associated with longer LOS and greater 90-day complication rates (OR= 7.06, 95% CI: 1.37-36.40), but not with readmission rates.
Smith et al (USA, 2014) <sup>13</sup>	To examine if sarcopenia would be associated with increased 30-day major complications and mortality after RC for BC	A retrospective study	200 patients, men (70%) and women (30%) Mean age 66.1 years (median 66.6)	PMA adjusted for height	Sarcopenia, in women, was a predictor of major complications after RC. Increased trends were noted for ICU stay and LOS greater than 5 days in men and women, although they did not attain statistical significance. There was a nonsignificant trend of sarcopenia with worse 2-year survival.
Psutka et al (USA, 2014) <sup>11</sup>	To evaluate sarcopenia as a predictor of CSS and OS among patients with urothelial cancer of the bladder undergoing RC	A retrospective study	205 patients, 178 men (86.8%) and 27 women (13.2%) Median age 71 years	SMI	Sarcopenic patients had significantly worse 5-year CSS (49% vs 72%; p= 5.003) and OS (39% vs 70%; p= 5.003) compared with patients without sarcopenia. Sarcopenia was found to be independently associated with a > 2-fold increased risk of death from BC (HR= 2.2, 95% CI: 1.2-3.6 [p= 5.003]) and ACM (HR= 1.93, p= 5.004) on multivariable analysis.
Wan et al (China, 2014) <sup>28</sup>	To evaluate the effect on the lower SMI of short-term postoperative complications of RC in patients with BC	A retrospective study	247 patients, 208 men (84.2%) and 204 age-matched population with no malignancy. Mean age 61 years	SMI	Sarcopenia is associated with short-term (90-day) severe complications (OR= .952 95% CI: 0.915 to 0.991; p= .017).
Ahmadi et al (USA, 2015) <sup>27</sup>	To predict 30- and 90-day complications after RC	A retrospective study	466 patients (no more data)	TPA at fourth lumbar vertebral level	30-day overall complication rate: HR= 0.95, 95% CI: 0.91–0.99; p= .008
					90-day overall complication rate: HR= 0.94, 95% CI: 0.90–0.97; p< .001. Every 1 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> increase in TPA decreased the odds of 30-day complications by 5%. For every 1 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> increase in TPA, a 6% decrease in odds of 90-day complications was seen. TPA was not an independent predictor of both survival and LOS.
Hirasawa et al (Japan, 2016) <sup>24</sup>	To investigate the prognostic significance of sarcopenia on long-term outcomes in patients with BC after RC	A retrospective study	136 patients, men (82.4%) Mean age 68.6 years	SMI	Sarcopenia predicts CSS (HR= 2.3 95% CI: 1.2–4.4; p= .015).
Saitoh-Maeda et al (Japan, 2017) <sup>14</sup>	To evaluate the association of the PMV with the LOS among patients undergoing RC	A retrospective study	63 men	PMI normalized to height	Those hospitalized longer showed a significantly smaller PMI than those normally discharged (377 ± 93.1 vs. 425 ± 83.4; p= .04). Similarly, patients with a small PMI had a significantly worse OS (p= .02) than those with a large PMI (≥400). In male patients, the low-PMI group showed a significantly higher rate of complications than the high-PMI group (82.9% vs 31.8%, p< .001).
Miyake et al (Japan, 2017) <sup>15</sup>	To perform an integrative and comparative study of pretreatment inflammation-, nutrition-, and muscle-based markers in a single cohort of patients with MIBC	A retrospective study	117 patients 95 men (78%) and 22 women (22%) Median age 72 years	PMI normalized to height	The baseline sarcopenia status was not an independent factor for DSS, but an independent factor for OS (HR= 2.6, 95% CI: 1.3–5.3; p= .007).

	who had undergone RC.				
Mayr et al (Germany, 2018) <sup>16</sup>	To investigate the impact of sarcopenia as a predictor for 90-day mortality and complications within 90 days after RC for BC	A retrospective study	327 patients, 262 men (80%) Median age 70 years	SMI	In a multivariable logistic regression model sarcopenia (OR= 2.59, 95% CI: 1.13–5.95; p= .025), was independent predictor of 90-day mortality. Sarcopenia was also a significant predictor of severe 90-day complications.
Mayr et al (Germany, 2018) <sup>25</sup>	To assess the prevalence of adequately assessed sarcopenia in a large multicentre study and to investigate its association with OS and CSS in patients undergoing RC for UCB	A retrospective study	500 patients, 401 men (80.2%) Median age 72 years	SMI	Sarcopenic patients had significantly worse 5year OS (38.3% vs. 50.5%; p= .002) and 5year CSS (49.5% vs. 62.3%; p= .016) rates compared with patients without sarcopenia. Moreover, sarcopenia was associated independently with both increased ACM (HR= 1.43, 95% CI: 1.09–1.87; p= .01) and increased CSM (HR= 1.42, 95% CI: 1.00–2.02; p= .048).
Mao et al (China, 2020) <sup>17</sup>	To evaluate the association between sarcopenia and outcomes after RC	A retrospective study	200 patients, 173 men (86.5%) and 27 (13.5%) Mean age 66 years	TPI adjusted for height	Compared with nonsarcopenic patients, patients in the sarcopenic group presented longer LOS (32.88 vs 29.19 days; p= .011), higher 3-year mortality (41.8% vs 24.8%; p= .044), higher 5-year mortality (44.8% vs 30.8%; p= .001). Sarcopenia can be used as an independent risk predictor of OS (HR= 0.47, 95% CI: 0.29–0.75; p= .002) and DFS (HR= 0.44, 95% CI: 0.26–0.73; p= .002).
Ying et al (Sweden, 2021) <sup>18</sup>	To assess if this fully automated analysis can be used to predict OS and complications in patients undergoing RC	A retrospective study	292 patients, 222 men (76%) and 70 women (24%) Median age 74 years	A fully automated artificial intelligence (AI)-based image analysis tool	The fully automated AI-based CT image analysis provides a low-cost and meaningful clinical measure that is an independent biomarker for OS (2- year) following RC (HR= 1.62, 95% CI: 1.07–2.44; p= .022). However, it is not associated with high-grade complications in the first 90 days following surgery.
Stangl-Kremser et al (USA, 2021) <sup>12</sup>	To evaluate the association between TPA and operative outcome after RC for BC	A retrospective study	441 patients, men (79.8%) and women Median age 68 years	TPA adjusted for height. The lean cross-sectional psoas area (LPA) was calculated as: $LPA = TPA * [(PD+85)/170]$	TPA remained independently associated with lower odds for complications within 30 days after RC in multivariable analysis (p=.02). No association between TPA and readmission. After adjustment for various variables, sarcopenic patients had greater hazard of death that was no longer statistically significant (HR= 1.59, 95%CI: 0.98–2.59; p= .06). In the multivariable model an increase in TPA was not significantly associated with OS (p=.05).
Wang et al (China, 2021) <sup>19</sup>	To evaluate the prognostic prediction of the TPI, albumin–globulin score (AGS), and the combination of TPI and AGS (CTA) in BC patients after RC	A retrospective study	112 patients, 97 men (86.6%) and 15 women (13.4%) Mean age 65.63 years	TPI standardized by the patients' height.	The patients with lower TPI or higher AGS grade (1/2) contained poorer overall survival OS and DFS.
Yamashita et al (Japan, 2021) <sup>20</sup>	To evaluate the prognostic impact of sarcopenia and myosteatosis on survival after RC for BC	A retrospective study	123 patients, 103 men (84%) Median age 74 years	SMI	Sarcopenia is associated with poor OS (HR= 2.02, 95% CI: 1.11–3.66; p= .02) and poor CSS (HR= 2.63, 95% CI: 1.30–5.28; p< .01) in patients undergoing RC for BC.

BC: bladder cancer, RC: radical cystectomy, UCB: urothelial carcinoma of the bladder, OR: odds ratio, HR: hazard ratio, CI: confidence interval, PMA: psoas muscle area, PMI: psoas muscle index, TPA: total psoas area, SMI: skeletal muscle index, TPI: total psoas index, PMV: psoas muscle volume, ACM: all-cause mortality, CSM: cancer-specific mortality, OS: overall survival, CSS: cancer-specific survival, DFS: disease-free survival, CT: computed tomography



cancers (including BC) was found that sarcopenia had a negative impact on both CSS and OS<sup>7</sup>. Sarcopenia was also independently associated with increased all-cause mortality (ACM) and cancer-specific mortality (CSM)<sup>7</sup>. Surprisingly, in this meta-analysis, a relationship between sarcopenia and postoperative complication risk was not found<sup>7</sup>. However, in a systematic review by Ornaghi et al sarcopenic patients had a higher risk of complications than non-sarcopenic ones<sup>11,14–20</sup>. Moreover, sarcopenia had a negative impact on 5-year CSS, and OS<sup>21</sup>. In another recently published systematic review and meta-analysis, authors investigated especially the association between sarcopenia and mortality after RC. They found that CSM and ACM were increased in sarcopenic vs non-sarcopenic patients<sup>22</sup> of which five were included in the meta-analysis. These five studies represented 1447 patients of which 453 were classified as sarcopenic and 534 were non-sarcopenic. CSM and ACM were increased in sarcopenic vs non-sarcopenic patients (HR 1.64, 95% CI 1.30–2.08,  $P < 0.01$  and HR 1.41, 95% CI 1.22–1.62,  $P < 0.01$ , respectively. Razdan et al, reviewing comprehensively (not systematically) the literature, tried to determine the existing surgical predictive nomograms, calculators, and indices and their accuracy in predicting morbidity, mortality, and major complications after RC<sup>23</sup> varying between 30% and 70% and between 0.3% and 10.6%, respectively. Risk calculators have been extensively studied in the general surgery literature to predict 30- and 90-day postoperative morbidity and mortality but have not been widely accepted in the RC literature.

**Materials and methods**

We performed a search of MEDLINE and Embase databases during May 2020 to identify all relevant studies using the following keywords: radical cystectomy, surgical complication predictive model, surgical complication predictive equation, surgical complication predictive nomogram, surgical risk calculator, morbidity, and mortality. We determined the existing surgical predictive nomograms, calculators, and indices and their accuracy in predicting morbidity, mortality, and major complications after RC.

**Results**

National Surgical Quality Improvement Program had poor accuracy at predicting 30-day morbidity at mortality (AUC 0.5–0.6). They concluded that various frailty and sarcopenia indices have been proven to be most predictive of 30- and 90-day complications and mortality<sup>23</sup> varying between 30% and 70% and between 0.3% and 10.6%, respectively. Risk calculators have been extensively studied in the general surgery literature to predict 30- and 90-day postoperative morbidity and mortality but have not been widely accepted in the RC literature.

**Materials and methods**

We performed a search of MEDLINE and Embase databases during May 2020 to identify all relevant studies using the following keywords: radical cystectomy, surgical complication predictive model, surgical complication predictive equation, surgical complication predictive nomogram, surgical risk calculator, morbidity, and

mortality. We determined the existing surgical predictive nomograms, calculators, and indices and their accuracy in predicting morbidity, mortality, and major complications after RC.

**Results**

National Surgical Quality Improvement Program had poor accuracy at predicting 30-day morbidity at mortality (AUC 0.5–0.6).

Some of the 15 retrospective studies included in this review were also included in the above-published reviews. Most authors found that preoperative sarcopenia has a negative impact on both OS<sup>13,16–22</sup> and disease-specific survival or CSS<sup>11,16,17,19,20,24</sup>.

In most studies, preoperative sarcopenia was associated with mortality<sup>11,16,17,25</sup> or CSM<sup>11,25</sup>. Sarcopenia was also a significant predictor of complications<sup>12–14,25–27</sup> or severe complications in the first 90 days following surgery<sup>28</sup> and it is also a valid option for selected patients with high-risk non-muscle-invasive BC. The purpose of this study was to evaluate the effect on the lower skeletal muscle index (SMI). Smith et al found a relationship between sarcopenia and complications only in women<sup>13</sup>. The results regarding length of stay (LOS) and sarcopenia are inconsistent, showing however a positive trend for increased LOS after RC in sarcopenic patients<sup>14,17,26</sup>. Two only studies investigated the readmission rate after RC in patients with preoperative sarcopenia and found no association<sup>12,26</sup>.

## Discussion

Literature supports that sarcopenia has a predictive value for survival, mortality, and complications. Identifying patients at risk for prolonged or complicated recovery after RC may guide patient-tailored preoperative measures aiming at reducing postoperative adverse outcomes<sup>29</sup>.

Since CT is routinely performed as part of diagnosis and staging for BC, it could also be used for evaluating sarcopenia prior RC<sup>30</sup>. EWGSOP2 emphasizes that in clinical practice, sarcopenia could possibly be prevented, delayed, treated or even sometimes reversed<sup>8</sup>. Enhanced recovery after surgery (ERAS) pathways and optimizing nutritional status prior to surgery may improve outcomes and reduce complications after RC<sup>30</sup>. Some authors support that sarcopenic patients should offer alternative operative techniques including adoption of minimally-invasive approaches or total abandonment of diversion using bowel segments<sup>31</sup>.

Other risk calculators have been extensively studied to predict post-RC morbidity and mortality, but they present either poor ability to predict or cumbersome implementation<sup>23</sup> varying between 30% and 70% and between 0.3% and 10.6%, respectively. Risk calculators have been extensively studied in the general surgery literature to predict 30- and 90-day postoperative morbidity and mortality but have not been widely accepted in the RC literature.

**Materials and methods**

We performed a

search of MEDLINE and Embase databases during May 2020 to identify all relevant studies using the following keywords: radical cystectomy, surgical complication predictive model, surgical complication predictive equation, surgical complication predictive nomogram, surgical risk calculator, morbidity, and mortality. We determined the existing surgical predictive nomograms, calculators, and indices and their accuracy in predicting morbidity, mortality, and major complications after RC.

**Results**

National Surgical Quality Improvement Program had poor accuracy at predicting 30-day morbidity at mortality (AUC 0.5–0.6). There is a need for future researchers to develop an ideal risk predictive model which would be comprised of preoperative factors only and could assist in shared decision-making and effective counseling improving the patient outcomes<sup>23</sup> varying between 30% and 70% and between 0.3% and 10.6%, respectively. Risk calculators have been extensively studied in the general surgery literature to predict 30- and 90-day postoperative morbidity and mortality but have not been widely accepted in the RC literature.

**Materials and methods**

We performed a search of MEDLINE and Embase databases during May 2020 to identify all relevant studies using the following keywords: radical cystectomy, surgical complication predictive model, surgical complication predictive equation, surgical complication predictive nomogram, surgical risk calculator, morbidity, and mortality. We determined the existing surgical predictive nomograms, calculators, and indices and their accuracy in predicting morbidity, mortality, and major complications after RC.

**Results**

National Surgical Quality Improvement Program had poor accuracy at predicting 30-day morbidity at mortality (AUC 0.5–0.6).

## Conclusion

RC and urinary diversion remain the treatment of choice for MIBC and recurrent, high-grade BC. Postoperative outcomes are based on surgical technique, the nature/biology of the cancer, and patient-specific factors, such as age and co-morbidity status. It seems that the preoperative assessment of sarcopenia and its appropriate management could contribute to optimizing the postoperative outcomes.

## References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
- Cancer (IARC) TIA for Ron. Global Cancer Observatory. Accessed December 16, 2021. <https://gco.iarc.fr/>
- Mossanen M. The Epidemiology of Bladder Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(3):445-455.
- Dobrush J, Oszczudłowski M. Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions. *Med Kaunas Lith*. 2021;57(8):749.
- Horwich A, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins H.M, De Reijke T.M, De Santis M et al. EAU–ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer—an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees. *Ann Oncol*. 2019;30(11):1697-1727.
- Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(5):1231-1233.
- Zhenlang Guo, Chiming Gu, Shu Gan, Yuan Li, Songtao Xiang, Leiliang Gong et al. Sarcopenia as a predictor of postoperative outcomes after urologic oncology surgery: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol Semin Orig Invest*. 2020;38(6):560-573.
- Alfonso J Cruz-Jentoft, Gülistan Bahat, Jürgen Bauer, Yves Boirie, Olivier Bruyère, Tommy Cederholm et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
- Juergen Bauer, John E Morley, Annemie M W J Schols, Luigi Ferrucci, Alfonso J Cruz-Jentoft, Elsa Dentet et al. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(5):956-961.
- Matteo Tosato, Emanuele Marzetti, Matteo Cesari, Giulia Saveria, Ram R Miller, Roberto Bernabei et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(1):19-27.
- Sarah P Psutka 1, Alonso Carrasco, Grant D Schmit, Michael R Moynagh, Stephen A Boorjian, Igor Frank et al. Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: impact on cancer-specific and all-cause mortality. *Cancer*. 2014;120(18):2910-2918.
- Judith Stangl-Kremser, Hamed Ahmadi, Brian Derstine, Stewart C Wang, Michael J Englesbe, Stephanie Daignault-Newton, Anna S Chernin, Jeffrey S Montgomery et al. Psoas Muscle Mass can Predict Postsurgical Outcomes in Patients Who Undergo Radical Cystectomy and Urinary Diversion Reconstruction. *Urology*. 2021;158:142-149.
- Angela B Smith, Allison M Deal, Hyeon Yu, Brian Boyd, Jonathan Matthews, Eric M Wallen et al. Sarcopenia as a Predictor of Complications and Survival Following Radical Cystectomy. *J Urol*. 2014;191(6):1714-1720.
- Yoko Saitoh-Maeda, 1 Takashi Kawahara, Yasuhide Miyoshi, Sohgo Tsutsumi, Daiji Takamoto, Kota Shimokihara et al. A low psoas muscle volume correlates with a longer hospitalization after radical cystectomy. *BMC Urol*. 2017;17(1):87.
- Makito Miyake, Yosuke Morizawa, Shunta Hori, Nagaaki Marugami, Kota Iida, Kenta Ohnishi et al. Integrative Assessment of Pretreatment Inflammation-, Nutrition-, and Muscle-Based Prognostic Markers in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy. *Oncology*. 2017;93(4):259-269.
- Mayr R, Fritsche HM, Zeman F, Reiffen M, Siebertz L, Niessen C, Pycha A et al. Sarcopenia predicts 90-day mortality and postoperative complications after radical cystectomy for bladder cancer. *World J Urol*. 2018;36(8):1201-1207.
- Weipu Mao, Bingwei Ma, Keyi Wang, Jianping Wu, Bin Xu, Jiang Geng et al. Sarcopenia predicts prognosis of bladder cancer patients after radical cystectomy: A study based on the Chinese population. *Clin Transl Med*. 2020;10(2):e105.
- Thomas Ying, Pablo Borrelli, Lars Edenbrandt, Olof Enqvist,

Reza Kaboteh, Elin Trägårdh et al. Automated artificial intelligence-based analysis of skeletal muscle volume predicts overall survival after cystectomy for urinary bladder cancer. *Eur Radiol Exp*. 2021;5(1):50.

19. Keyi Wang, Yongzhe Gu, Jinliang Ni, Houliang Zhang, Jinbo Xie, Tianyuan Xu et al. Combination of Total Psoas Index and Albumin-Globulin Score for the Prognosis Prediction of Bladder Cancer Patients After Radical Cystectomy: A Population-Based Study. *Front Oncol*. 2021; 11:3648.

20. Shimpei Yamashita, Takashi Iguchi, Hiroyuki Koike, Takahito Wakamiya, Kazuro Kikkawa, Yasuo Kohjimoto et al. Impact of preoperative sarcopenia and myosteatosis on prognosis after radical cystectomy in patients with bladder cancer. *Int J Urol*. 2021;28(7):757-762.

21. Paola Irene Ornaghi, Luca Afferi, Alessandro Antonelli, Maria Angela Cerruto, Katia Odorizzi, Alessandra Gozzo et al. The impact of preoperative nutritional status on post-surgical complication and mortality rates in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review of the literature. *World J Urol*. 2021;39(4):1045-1081.

22. Christine Ibilibor, Sarah P. Psutka, Jesus Herrera, J. Ricardo Rivero, Hanzhang Wang, Ann M. Farrell et al. The association between sarcopenia and bladder cancer-specific mortality and all-cause mortality after radical cystectomy: A systematic review and meta-analysis. *Arab J Urol*. 2021;19(1):98-103.

23. Razdan S, Sljivich M, Pfail J, Wiklund PK, Sfakianos JP, Waingankar N. Predicting morbidity and mortality after radical cystectomy using risk calculators: A comprehensive review of the literature. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2021;39(2):109-120.

24. Yosuke Hirasawa, Jun Nakashima, Daisuke Yunaiyama, Toru Sugihara, Tatsuo Gondo, Yoshihiro Nakagami et al. Sarcopenia as a

Novel Preoperative Prognostic Predictor for Survival in Patients with Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(Suppl 5):1048-1054.

25. Roman Mayr, Michael Gierth, Florian Zeman, Marieke Reiffen, Philipp Seeger, Felix Wezel et al. Sarcopenia as a comorbidity-independent predictor of survival following radical cystectomy for bladder cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(3):505-513.

26. Janine Oliver, Goutham Vemana, Joel Vetter, Seth Strobe, Christine Menias, Tanya Wildes et al. Sarcopenia predicts post-operative complications and length of stay following radical cystectomy et al. Oliver J, Vemana G, Vetter J, et al. Sarcopenia predicts post-operative complications and length of stay following radical cystectomy. *Y. J Urol*. 2013;189(4S).

27. Ahmadi H, Montie JE, Weizer AZ, Morgan T, Montgomery JS, Lee CT. Patient Psoas Muscle Mass as a Predictor of Complications and Survival After Radical Cystectomy. *Curr Urol Rep*. 2015;16(11):79.

28. Fangning Wan, Yao Zhu, Chengyuan Gu, Xudong Yao, Yijun Shen, Bo Dai et al. Lower skeletal muscle index and early complications in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *World J Surg Oncol*. 2014; 12:14.

29. Kaag MG, Raman JD. Sarcopenia is a reliable predictor of outcomes following radical cystectomy for bladder cancer. *Transl Androl Urol*. 2018; 7: S732-S734.

30. Michel C, Robertson HL, Camargo J, Hamilton-Reeves JM. Nutrition risk and assessment process in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Urol Oncol*. 2020;38(9):719-724.

31. Pathak RA, Hemal AK. Frailty and sarcopenia impact surgical and oncologic outcomes after radical cystectomy in patients with bladder cancer. *Transl Androl Urol*. 2018; (Suppl 6): S763-S764.



# Η επίδραση της χρήσης διφωσφονικών στην πώρωση των καταγμάτων.

## Βραχεία συστηματική ανασκόπηση

Δημήτριος Μπέγκας, Σταμάτιος-Θεόδωρος Χατζόπουλος, Γεώργιος Γεωργιάδης,  
Ιφιγένεια Κώστογλου-Αθανασίου, Αλεξία Μπαλανίκα, Αλέξανδρος Παστρούδης

Τμήμα Οστεοπόρωσης, Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

*The effect of bisphosphonate use on fracture healing  
- A mini systematic review*

D. Begkas, S.T. Chatzopoulos, G. Georgiadis, I. Kostoglou-Athanasίου, A. Balanika, A. Pastroudis

Department of Osteoporosis, "Asklepieion Voula's" General Hospital

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

Αλληλογραφία: Δημήτριος Μπέγκας, Σαρωνικού 21, Ηλιούπολη Αττικής, Τ.Κ.: 16345, Κιν. τηλ: 6979852367, e-mail: drdbegkas@gmail.com

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Τα διφωσφονικά είναι τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα στους ασθενείς που πάσχουν από οστεοπόρωση. Ωστόσο, έχουν εκφραστεί ανησυχίες για το κατά πόσον επιδρούν αρνητικά στην πώρωση των καταγμάτων. Ο στόχος αυτής της συστηματικής ανασκόπησης είναι η περαιτέρω διερεύνηση αυτών των ανησυχιών.

**Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA. Εξετάστηκαν όλα τα σχετικά άρθρα που βρέθηκαν μέσω των MEDLINE, Cochrane, CINAHL, EMBASE και Google Scholar. Έγινε συστηματική ανασκόπηση και συμπεριλήφθηκαν μελέτες με πληροφορίες σχετικά με την επίδραση των διφωσφονικών στην πώρωση των καταγμάτων.

**Αποτελέσματα:** Σε ασθενείς με κατάγματα περιφερικής κερκίδας που λάμβαναν διφωσφονικά χρειαζόταν σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα επίτευξης πώρωσης σε σύγκριση με μάρτυρες που δεν λάμβαναν. Δεν συνέβαινε το ίδιο σε ασθενείς με κατάγματα του μηριαίου. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του χρόνου έναρξης των διφωσφονικών και του χρόνου πώρωσης των καταγμάτων. Αν και σε μια

μελέτη αναφέρθηκε υψηλότερο ποσοστό ψευδαρθρώσεων σε κατάγματα βραχιονίου που συσχετιζόταν με την έναρξη λήψης διφωσφονικών μετά το κάταγμα, δεν υπήρχαν ενδείξεις ότι ο χρόνος έναρξης ή η δόση των διφωσφονικών μπορούσαν να οδηγήσουν σε σημαντική καθυστέρηση της πώρωσης άλλων καταγμάτων.

**Συμπεράσματα:** Στη συστηματική αυτή ανασκόπηση φαίνεται ότι τα διφωσφονικά παρατείνουν σημαντικά τους χρόνους πώρωσης των καταγμάτων της περιφερικής κερκίδας. Ορισμένα κλινικά ευρήματα έρχονται σε αντίθεση με τις προκλινικές μελέτες που υπογραμμίζουν την ανάγκη ανάπτυξης καλύτερων ζωικών μοντέλων για τη μελέτη της οστεοπόρωσης, της θεραπείας και της πώρωσης των καταγμάτων. Υπάρχει επίσης ανάγκη για καλύτερα οργανωμένες μελέτες που θα εξετάζουν την κλινική επίδραση των διφωσφονικών στην πώρωση των καταγμάτων σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, δίνοντας έμφαση στο χρόνο επίτευξης της πώρωσης, αλλά και το ρυθμό εμφάνισης ψευδαρθρώσεων, σε συνάρτηση με τη χρονική διάρκεια λήψης και τη δοσολογία διαφορετικών διφωσφονικών, σε διαφορετικά κατάγματα των άνω και κάτω άκρων. Λέξεις κλειδιά: Διφωσφονικά, πώρωση κατάγματος, οστεοπόρωση.

## ABSTRACT

**Introduction:** Bisphosphonates are the most commonly prescribed drugs in patients suffering from osteoporosis. However, concerns have been raised as to whether these drugs have a negative effect on fracture healing. The aim of this systematic review is to explore further these concerns.

**Methods:** A literature review was performed in line with PRISMA guidelines. All relevant articles found via MEDLINE, Cochrane, CINAHL, EMBASE and Google Scholar were screened. Studies with information on bisphosphonates' effect on fracture healing were included and systematically reviewed.

**Results:** Patients with distal radius fractures on bisphosphonates had a significantly longer union time compared with controls, but not patients with femoral fractures. No correlation between timing of bisphosphonate introduction and union time for fractures

was found. Although one study reported a higher humeral non-union associated with bisphosphonate introduction following the fracture, there was no evidence that bisphosphonate introduction, timing or dose resulted in a significant delay in union following other fractures.

**Conclusions:** This systematic review has shown that bisphosphonates significantly prolong union times of distal radius fractures. Some clinical findings are in contrast with preclinical studies highlighting the need to develop better animal models to study osteoporosis, treatment and fracture healing. There is also a need for more well-constructed studies looking at the clinical effect of bisphosphonate on fracture healing in a large number of patients. These robust studies need to look at union time and non-union rates as a function of duration and dose of different bisphosphonates in different upper and lower limb fractures.

**Key words:** bisphosphonates; fracture healing; osteoporosis.

## Εισαγωγή

Τα διφωσφονικά αποτελούν τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Σπανιότερα χορηγούνται και σε άλλες παθήσεις του οστικού μεταβολισμού<sup>1,2</sup>. Δεσμεύονται από κρυστάλλους υδροξυαπατίτη και αναστέλλουν τη διάσπασή τους<sup>3</sup>. Δρουν εκλεκτικά σε οστά με υψηλό μεταβολισμό, σε σπογγώδεις περιοχές όπως οι επιφύσεις και οι μεταφύσεις των μακρών οστών. Αναστέλλουν την απόπτωση οστεοκυττάρων και οστεοβλαστών, καταστέλλουν την οστική απορρόφηση από τις οστεοκλάστες και βελτιώνουν την οστική αντοχή<sup>4,5</sup>. Από τα οστά απελευθερώνονται ξανά, μόνο σε περίπτωση επαναρρόφησης τους<sup>6</sup>. Παρόλο που ο χρόνος ημιζωής τους υπερβαίνει τα δέκα χρόνια, η πρώιμη διακοπή της θεραπείας οδηγεί σε μείωση του θεραπευτικού τους αποτελέσματος<sup>7</sup>.

Πρόκειται για ασφαλή φάρμακα με καλή ανταπόκριση από τους ασθενείς. Στις παρενέργειές τους περιλαμβάνονται οι γαστρεντερικές διαταραχές, ο μυοσκελετικός πόνος και σε μερικές περιπτώσεις η οστεονέκρωση της γνάθου. Έχουν αναφερθεί επίσης άτυπα κατάγματα χαμηλής ενέργειας του εγγύς μηριαίου, ιδιαίτερα μετά από λήψη αλενδρονάτης<sup>8</sup>.

Υπάρχουν ανησυχίες για το αν τα διφωσφονικά προκαλούν προβλήματα στην πώρωση των καταγμάτων<sup>9</sup>. Αυτός ήταν ο λόγος για τη διενέργεια της παρούσας μελέτης, η οποία αποτελεί μια συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, με κύριο σκοπό την απάντηση στα παρακάτω ερωτήματα:

Αυξάνουν τα διφωσφονικά το χρόνο πώρωσης των καταγμάτων και το ρυθμό εμφάνισης ψευδαρθρώσεων;

Αυξάνει η παρατεταμένη χρήση διφωσφονικών πριν από κατάγματα, το χρόνο πώρωσής τους και το ρυθμό εμφάνισης ψευδαρθρώσεων;

Μπορεί η χρήση διφωσφονικών μετά από κατάγματα, να καθυστερήσει την πώρωσή τους και να αυξήσει το ρυθμό εμφάνισης ψευδαρθρώσεων;

## Μέθοδος

Η μελέτη διενεργήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε από τις βάσεις δεδομένων των: MEDLINE, Google Scholar, CINAHL, EMBASE και Cochrane. Χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις κλειδιά: διφωσφονικά και πώρωση καταγμάτων, αλενδρονάτη και πώρωση καταγμάτων, ρισεδρονάτη και πώρωση καταγμάτων, διφωσφονικά και πώρος, αλενδρονάτη και πώρος, ρισεδρονάτη και πώρος. Όλες οι εργασίες με συναφείς με το θέμα περιλήψεις, συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Αποκλείστηκαν εργασίες που δεν ήταν γραμμένες στα αγγλικά, έρευνες σε πειραματόζωα, εργαστηριακές έρευνες, αναφορές περιπτώσεων σε ένα μόνο ασθενή, ανασκοπήσεις βιβλιογραφίας και μελέτες ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, οστικές μεταστάσεις και μεταβολικές παθήσεις των οστών. Η ποιοτική εκτίμηση όλων των μελετών έγινε με την κλίμακα βαθμολόγησης μεθοδολογίας του Coleman (CMS). Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη, αποτέλεσαν αναφορές για τη δράση των διφωσφονικών στο χρόνο πώρωσης των καταγμάτων και στο ρυθμό εμφάνισης ψευδαρθρώσεων. Επίσης απαραίτητη προϋπόθεση ήταν η παρακολούθηση των ασθενών για τουλάχιστον 9 μήνες μετά το κάταγμα, εκτός εάν υπήρχε πώρωση νωρίτερα.

## Αποτελέσματα

Με βάση τα παραπάνω βρέθηκαν 723 σχετικά άρθρα, εκ των οποίων μόνο 16 πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Από αυτά τρία ήταν επιπέδου τεκμηρίωσης 1, ένα ήταν επιπέδου 2, πέντε επιπέδου 3 και επτά επιπέδου 4. Η τιμή της CMS ήταν 51 (Τυπική απόκλιση-SD 15, εύρος 32-81). Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 84 εβδομάδες (SD 42, εύρος 24-143 εβδομάδες). Ο αριθμός των ασθενών κυμαινόταν από 2 έως 2127 και ο μέσος όρος του ήταν 222 (SD 552). Συνολικά 2863 ήταν γυναίκες (80,8 %) και 679 ήταν άνδρες (19,2 %). Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 68,0 έτη (SD 10,1, εύρος 49-80,6 έτη). Σε μια μελέτη όλοι οι ασθενείς ήταν μεγαλύτεροι από 50 ετών, χωρίς να διευκρινίζεται η ακριβής ηλικία τους<sup>10</sup>. Μόνο 2 μελέτες αναφερόταν στην εθνικότητα των ασθενών<sup>11,12</sup>. Στα 3/4 των μελετών αναφέρονταν συνυπάρχουσες ασθένειες όπως υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, οστεοπόρωση, ισχαιμική καρδιακή νόσος και κάπνισμα. Στη μελέτη των Gong και συν.<sup>10</sup>, εξαιρέθηκαν όλοι οι ασθενείς με παθήσεις που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό ή την οστική πυκνότητα ιχνοστοιχείων, όπως νεφρική ή επινεφριδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, παθήσεις θυρεοειδούς, ρευματοειδής αρθρίτιδα, νόσος Parkinson, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Τα διφωσφονικά που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται σε 14 από τις 16 μελέτες. Σε 12 από αυτές αναφέρονται λεπτομέρειες για τον αριθμό ασθενών που λάμβαναν το κάθε φάρμακο. Σε 10 μελέτες χορηγήθηκε αλενδρονάτη (148 ασθενείς), σε 7 ρισεδρονάτη (85 ασθενείς), ζολεδρονικό οξύ σε 1090 ασθενείς, παμιδρονάτη σε 3 ασθενείς και ιμπανδρονάτη σε 1 ασθενή. Δε διευκρινίστηκε ο αριθμός αυτών που έλαβαν ετιδρονάτη. Δέκα από τις 16 μελέτες εξέτασαν την έκθεση σε διφωσφονικά πριν από εμφάνιση κατάγματος. Η μέση χρονική διάρκεια έκθεσης ήταν 5,4 έτη (SD 1,8, εύρος 2,1-8,8 έτη). Τέσσερις μελέτες εξέτασαν την έκθεση σε διφωσφονικά μετά από εμφάνιση κατάγματος. Δύο μελέτες εξέτασαν την έκθεση σε διφωσφονικά πριν και μετά από κάταγμα και την επίδρασή τους στην πώρωση του.

Τα πιο συχνά κατάγματα ήταν αυτά του μηριαίου. Σε 12 από τις 16 μελέτες (2366 ασθενείς) τα κατάγματα αφορούσαν το εγγύς μηριαίο (κατάγματα αυχένα, δια-υποτροχαντήρια κατάγματα), σε 2 τη διάφυσή του και σε 1 το περιφερικό μηριαίο. Δύο μελέτες εξέτασαν την επίδραση των διφωσφονικών στην πώρωση των καταγμάτων της περιφερικής κερκίδας (246 ασθενείς). Από μια μελέτη ξεχωριστά έκανε την ίδια έρευνα για κατάγματα βραχιονίου (891 ασθενείς), πλευρών (4 ασθενείς), μεταταρσίων (4 ασθενείς), περόνης (1 ασθενής), ποδοκνημικής (1 ασθενής) και λεκάνης (1 ασθενής). Σε μια μελέτη, 46 ασθενείς υποβλήθηκαν σε κεντρική οστεοτομία κνήμης για θεραπεία οστεοαρθρίτιδας γόνατος<sup>13</sup>. Ως πώρωση του κατάγματος ορίστηκε η εμφάνιση πώρου γεφύρω-

σης σε 3 ή 4 φλοιούς στις πρόσθιο-οπίσθιες και πλάγιες ακτινογραφίες κάθε οστού.

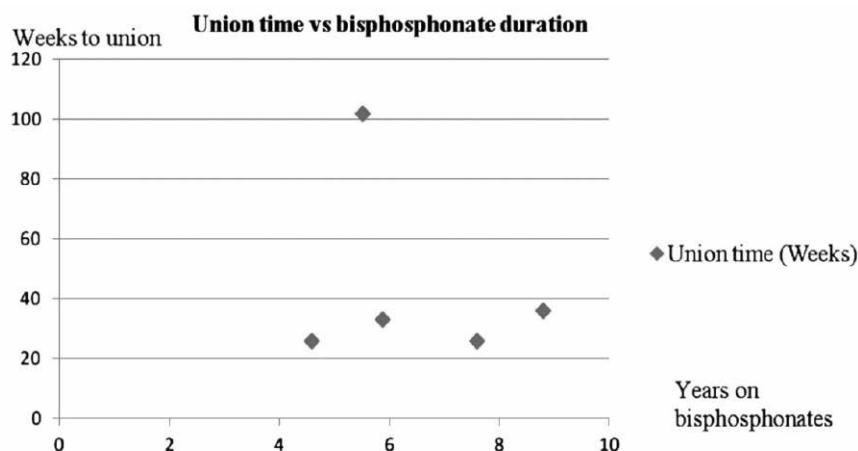
## 1. Αυξάνουν τα διφωσφονικά το χρόνο πώρωσης των καταγμάτων και το ρυθμό εμφάνισης ψευδαρθρώσεων;

Σε 5 μελέτες εξετάστηκε η πώρωση καταγμάτων του μηριαίου, της περιφερικής κερκίδας και της κνήμης, μεταξύ ασθενών που έλαβαν διφωσφονικά και μαρτύρων που δεν έλαβαν. Ο μέσος χρόνος πώρωσης όλων των καταγμάτων της ομάδας ασθενών ήταν 30,63 εβδομάδες (SD 40,53, εύρος 6,7-101,8 εβδομάδες), ενώ για τους μάρτυρες ήταν 12,54 εβδομάδες (SD 6,29, εύρος 6,9-19,5 εβδομάδες) ( $p=0,32$ ). Ο σταθμισμένος μέσος χρόνος πώρωσης κάθε ασθενή ήταν για την ομάδα ασθενών 14,37 και 8,59 για τους μάρτυρες ( $p<0,05$ ). Για τα κατάγματα της περιφερικής κερκίδας ήταν 7,45 εβδομάδες για την ομάδα ασθενών και 6,97 εβδομάδες για τους μάρτυρες. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ( $p<0,01$ )<sup>14</sup>. Στα κατάγματα μηριαίου, ο σταθμισμένος μέσος χρόνος πώρωσης μεταξύ ασθενών και μαρτύρων ήταν 38,2 και 19,08 εβδομάδες αντίστοιχα ( $p>0,05$ ), ενώ στα κατάγματα της κνήμης ήταν 10,8 και 10,38 εβδομάδες (αποτέλεσμα στατιστικά μη σημαντικό)<sup>15-19</sup>.

Στη μελέτη των Rozental και συν.<sup>14</sup> για κατάγματα χαμηλής ενέργειας της περιφερικής κερκίδας, διαπιστώθηκε συσχέτιση χρήσης διφωσφονικών και παράτασης του χρόνου πώρωσης σε όλους τους ασθενείς ( $p=0,03$ ) και κυρίως στις γυναίκες ( $p=0,01$ ). Στις μελέτες των Wang και συν.<sup>15</sup>, Egoi και συν.<sup>16</sup> και Thompson και συν.<sup>17</sup>, σε όλες τις ομάδες ασθενών υπό διφωσφονικά που υπέστησαν κατάγματα μηριαίου, ο σταθμισμένος χρόνος πώρωσης ήταν 20,97 εβδομάδες (εύρος 6,7-101,8 εβδομάδες), ενώ σε 5 από αυτές τις ομάδες ήταν 33,18 εβδομάδες (εύρος 26-101,8 εβδομάδες). Σε 6 μελέτες αναφέρθηκαν 16 περιπτώσεις ψευδαρθρώσεων μηριαίου, ενώ σε σύνολο 1275 ασθενών με κατάγματα μηριαίου που λάμβαναν διφωσφονικά, ο ρυθμός εμφάνισης ψευδαρθρώσεων ήταν 1,25%.

## 2. Αυξάνει η παρατεταμένη χρήση διφωσφονικών πριν από κατάγματα, το χρόνο πώρωσής τους και το ρυθμό εμφάνισης ψευδαρθρώσεων;

Βρέθηκαν 6 σχετικές μελέτες. Η μια αναφερόταν σε κατάγματα της περιφερικής κερκίδας<sup>14</sup>. Παρόλο που η χρήση διφωσφονικών σχετιζόταν με την παράταση του χρόνου πώρωσης των καταγμάτων, οι συγγραφείς απέφυγαν να κάνουν αυτό το συσχετισμό. Οι υπόλοιπες 5 μελέτες<sup>15-19</sup>, αναφερόταν σε κατάγματα μηριαίου και δε βρέθηκε να υπάρχει σχέση ανάμεσα στο χρόνο πώρωσης και στη διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με διφωσφονικά



**Εικόνα:** Διάγραμμα διασποράς χρόνου πώρωσης καταγμάτων μηριαίου έναντι διάρκειας θεραπείας με διφωσφονικά.

(εικ.)<sup>18</sup>. Σε 2 μελέτες, έγινε προσπάθεια συσχέτισης της διάρκειας θεραπείας με διφωσφονικά πριν από κατάγμα, με την αύξηση του ρυθμού εμφάνισης ψευδαρθρώσεων. Επειδή σε κάθε μια από αυτές υπήρξε μόνο μια περίπτωση ψευδάρθρωσης, ο παραπάνω συσχετισμός κατέστη αδύνατος<sup>19,20</sup>.

### 3. Μπορεί η χρήση διφωσφονικών μετά από κατάγματα, να καθυστερήσει την πώρωσή τους και να αυξήσει το ρυθμό εμφάνισης ψευδαρθρώσεων;

Σε 4 σχετικές μελέτες εξετάστηκε η παραπάνω υπόθεση και τελικά απορρίφθηκε<sup>10,11,13,18</sup>. Μόνο στην αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων των Solomon και συν.<sup>12</sup>, έγινε αναφορά στη χρήση διφωσφονικών μετά από κατάγματα βραχιονίου και βρέθηκε να υπάρχει σχέση με την αύξηση του ρυθμού εμφάνισης ψευδαρθρώσεων. Το σχετικό ρίσκο (RR) σε μοντέλα προσαρμοσμένα με βάση την ηλικία και το φύλο, ήταν 1,85 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0,94-3,60. Σε πλήρως προσαρμοσμένα μοντέλα τα αντίστοιχα αποτελέσματα ήταν RR=2,37 με 95% CI: 1,13-4,96.

### Συζήτηση

Η παρούσα ανασκόπηση επιβεβαιώνει την άποψη της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, ότι τα διφωσφονικά αυξάνουν το χρόνο πώρωσης των καταγμάτων της περιφερικής κερκίδας, κυρίως στις γυναίκες<sup>10,14</sup>. Δεν ισχύει το ίδιο για την πώρωση των καταγμάτων μηριαίου<sup>19,20</sup>. Η διχογνωμία αποτελεσμάτων ανάμεσα σε κλινικές και προκλινικές έρευνες σε ποντίκια, κάνει επιτακτική την ανάγκη διενέργειας περισσότερων και πιο εμπεριστατωμένων ερευνών<sup>21-23</sup>.

Όσον αφορά την επίδραση των διφωσφονικών σε κατάγματα μηριαίου και στο ρυθμό εμφάνισης ψευδαρθρώσεων, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης και της βιβλιογραφίας αντικρούονται<sup>24</sup>. Αυτό μάλλον οφείλεται στη διαφορά των τεχνικών αντιμετώπισης των καταγμάτων και των υλικών που χρησιμοποιούνται στην κάθε μελέτη.

Σε μια αναδρομική ιστολογική μελέτη κοορτής<sup>25</sup>, βρέθηκε ότι η μακροχρόνια χρήση διφωσφονικών από ασθενείς με διάφορους τύπους καταγμάτων χαμηλής ενέργειας, οδήγησε σε σημαντική καταστολή του οστικού μεταβολισμού. Στην παρούσα μελέτη, η χρονική διάρκεια χρήσης διφωσφονικών δε φαίνεται να σχετίζεται με την πώρωση των καταγμάτων του μηριαίου. Το γεγονός ότι σε καμία άλλη μελέτη δεν έχει διερευνηθεί η χρονική διάρκεια αγωγής με διφωσφονικά πριν από κατάγματα σε σχέση με την πώρωσή τους, σε συνδυασμό με την παραπάνω ιστολογική μελέτη, κρίνει απαραίτητη τη διενέργεια περαιτέρω ερευνών.

Σε αυτή τη μελέτη διαπιστώσαμε ότι η χρήση διφωσφονικών μετά από κατάγματα μηριαίου, κνήμης και περιφερικής κερκίδας, δε φαίνεται να επιβραδύνει σημαντικά το χρόνο πώρωσής τους. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα αντίστοιχων μελετών που διενεργήθηκαν σε ποντίκια<sup>21,26,27</sup>. Η ποικιλία διφωσφονικών που χρησιμοποιήθηκε στις τελευταίες, καθώς και η αμφισβήτηση της αξιοπιστίας τους, ίσως μπορούν να εξηγήσουν αυτή τη διαφορά.

Σε μια μελέτη βρέθηκε αυξημένος σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ψευδάρθρωσης του βραχιονίου, όταν τα διφωσφονικά χορηγούνται μετά από κατάγματα<sup>12</sup>. Από τη στιγμή όμως που δεν εξετάστηκε ο μέσος χρόνος πώρωσης τέτοιων καταγμάτων, δε μπορούμε να σχολιάσουμε αυτό το αποτέλεσμα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στην παρούσα ανασκόπηση, μόνο οι μελέτες που αφορούσαν την εφαρμογή διφωσφονικών



σε κατάγματα της κερκίδας και του βραχιονίου, παρουσίασαν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Το αντίθετο συνέβη στις μελέτες με κατάγματα μηριαίου<sup>28,29</sup>. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στην πρώιμη κινητοποίηση ασθενών με κατάγματα μηριαίου (ιδίως αν αντιμετωπίστηκαν με ενδομελική ήλωση), σε αντίθεση με την αποφυγή πρώιμης κινητοποίησης που εφαρμόζεται σε κατάγματα των άνω άκρων.

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει περιορισμούς και αυτό λόγω του σχετικά μικρού αριθμού δημοσιευμένων εργασιών που ασχολούνται με την επίδραση των διφωσφονικών στην πώρωση των καταγμάτων. Μόνο τρεις από αυτές ήταν επιπέδου τεκμηρίωσης 1 και είχαν CMS>70. Πολλές μελέτες δεν όριζαν την πώρωση των καταγμάτων με ακτινολογικά κριτήρια, ενώ άλλες χρησιμοποιούσαν ανεξάρτητες μεθόδους τεκμηρίωσης της. Αν και στις μελέτες υπήρχαν στοιχεία σχετικά με το φύλο των ασθενών, δεν υπήρχε περαιτέρω ανάλυση για το χρόνο πώρωσης των καταγμάτων και για το ρυθμό εμφάνισης ψευδαρθρώσεων. Επειδή η πλειοψηφία των ασθενών αφορούσε γυναίκες, ίσως μερικά ή όλα τα συμπεράσματα να μην ανταποκρίνονται στον ανδρικό πληθυσμό. Μόνο δυο μελέτες αναφέρονταν στην εθνικότητα των ασθενών<sup>11,12</sup>.

## Συμπεράσματα

Υπάρχει διχογνωμία για την επίδραση των διφωσφονικών στην εμφάνιση ψευδαρθρώσεων. Στα περιφερικά κατάγματα της κερκίδας, κυρίως στις γυναίκες, τα διφωσφονικά οδηγούν σε παράταση του χρόνου πώρωσης. Αυτό δεν ισχύει σε μελέτες καταγμάτων του μηριαίου, αν εξαιρεθούν βέβαια οι μελέτες σε πειραματόζωα. Μια ιστολογική μελέτη έδειξε ότι η μακροχρόνια χρήση διφωσφονικών, καταστέλλει τον οστικό μεταβολισμό. Η διάρκεια χρήσης τους δε φάνηκε να επηρεάζει την πώρωση καταγμάτων του μηριαίου. Αυτό ίσως χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Παρόλο που σε μια μελέτη η χρήση διφωσφονικών μετά από κατάγματα βραχιονίου, σχετίστηκε με αύξηση του ρυθμού εμφάνισης ψευδαρθρώσεων, δε συνέβη το ίδιο σε μελέτες για κατάγματα του μηριαίου, της εγγύς κνήμης και της περιφερικής κερκίδας. Αυτές οι μελέτες έρχονται σε αντίθεση με διάφορες προκλινικές μελέτες. Έτσι λοιπόν είναι επιτακτική η ανάγκη διενέργειας πιο οργανωμένων ερευνών σε πειραματόζωα, όπως επίσης και σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών, οι οποίες θα εστιάζουν στην επίδραση διφωσφονικών διαφορετικού τύπου, δοσολογίας και διάρκειας θεραπείας, στο χρόνο πώρωσης και στο ρυθμό εμφάνισης ψευδαρθρώσεων, σε πολλά διαφορετικά κατάγματα των οστών των άνω και κάτω άκρων.

## Βιβλιογραφία

1. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9):1032-45.

2. Russel RGG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone.* 2011;49(1):2-19.
3. Russel RGG, Muhlbauer RC, Bisaz S, Williams DA, Fleisch H. The influence of pyrophosphate, condensed phosphates, phosphonates and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxyapatite in vitro and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomised rats. *Calcif Tissue Res.* 1970; 6:183-96.
4. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas CS, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest.* 1999;104(10):1363-74.
5. Einhorn TA. The cell and molecular biology on fracture healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1998; 355:7-21.
6. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone.* 1996;2(18):75-85.
7. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Porras AG. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteoporos Int.* 1993; 3:13-16.
8. Abrahamsen B. Adverse effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(6):421-35.
9. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1294-1301.
10. Gong HS, Song CH, Lee YH, Rhee SH, Lee HJ, Baek GH. Early initiation of bisphosphonate does not affect healing and outcomes of volar plate fixation of osteoporotic distal radius fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94:1729-36.
11. Colon-Emeric C, Nordsletten L, Olson S, Major N, Boonen S, Haentjens P et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing. *Osteoporos Int.* 2011;22(8):2329-36.
12. Solomon DH, Hochberg MC, Mogun H, Schneeweiss S. The relation between bisphosphonate use and non-union of fractures of the humerus in older adults. *Osteoporos Int.* 2009;20(6):895-901.
13. Harding AK, Dahl A, Geijer M, Toskovic-Larsen S, Tagil M. A single bisphosphonate infusion does not accelerate fracture healing in high tibial osteotomies a randomized study of 46 patients. *Acta Orthop.* 2011;82(4):465-70.
14. Rozental TD, Vasquez MA, Chacko AT, Ayogu N, Boussein ML. Comparison of radiographic fracture healing in the distal radius for patients on and off bisphosphonate therapy. *J Hand Surg Am.* 2009;34(4):595-602.
15. Wang K, Moaveni A, Dowrick A, Liew S. Alendronate-associated femoral insufficiency fractures and femoral stress reactions. *J Orthop Surg.* 2011;19(1):89-92.
16. Egol KA, Park JH, Rosenberg ZS, Peck V, Tejwani NC. Healing delayed but generally reliable after bisphosphonate-associated complete femur fractures treated with IM nails. *Clin Orthop Relat Res, Symposium.* 2013;472(9):2728-34.
17. Thompson RN, Phillips JRA, McCauley SHJ, Elliott JRM, Moran CG. Atypical femoral fractures and bisphosphonate treatment: experience in two large United Kingdom teaching hospitals. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94(3):385-90.
18. Kim TY, Ha YC, Kang BJ, Lee YK, Koo KH. Does early administration of bisphosphonate affect fracture healing in patients with intertrochanteric fractures? *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94(7):956-60.
19. Prasarn ML, Ahn J, Helfet DL, Lane JM, Lorich DG. Bisphosphonate-associated femur fractures have high complication rates with operative fixation. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(8):2295-2301.
20. Lin TL, Wang SJ, Fong YC, Hsu CJ, Hsu HC, Tsai CH. Discontinuation of alendronate and administration of bone-forming agents after surgical nailing may promote union of atypical femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *BMC Res Notes.* 2013; 6:11.
21. Li CY, Mori S, Li JL, Kaji Y, Akiyama T, Kawamishi J, et al. Long-term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of

femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner Res.* 2001;16(3):429-36.

22. Manabe T, Mori S, Mashiba T, Kaji Y, Iwata K, Komatsubara S et al. Effect of dosing interval duration of intermittent ibandronate treatment on the healing process of femoral osteotomy in rat fracture model. *Calcif Tissue Int.* 2012;90(3):193-201.

23. Koivukangas A, Tuukkanen J, Kippo K, Jamsa T, Hannuniemi R, Pasanen I et al. Long-term administration of clodronate does not prevent fracture healing in rats. *Clin Orthop Relat Res.* 2003; 408:268-78.

24. Weil YA, Rivkin G, Safran O, Liebergall M, Foldes AJ. The outcome of surgically treated femur fractures associated with long-term bisphosphonate use. *J Trauma.* 2011;71(1):186-90.

25. Armamento-Villareal R, Napoli N, Diemer K, Watkins M, Civitelli R, Teitelbaum S, et al. Bone turnover in bone biopsies of patients with

low-energy cortical fractures receiving bisphosphonates: a case series. *Calcif Tissue Int.* 2009;85(1):37-44.

26. Chapman MW. The effect of reamed and nonreamed intramedullary nailing on fracture healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1998; 355:230-38.

27. Kidd LJ, Cowling NR, Wu ACK, Kelly WL, Forwood MR. Bisphosphonate treatment delays stress fracture remodeling in the rat ulna. *J Orthop Res.* 2011;29(12):1827-33.

28. Harris LJ, Tarr RR. Implant failures in orthopaedic surgery. *Biomater Med Devices Artif Organs.* 1979; 7:243-55.

29. Umer M, Niazi AK, Hussain D, Ahmad M. Treatment of acute fractures of the femoral shaft with reamed intramedullary interlocking AO nails. *J Pak Med Assoc.* 2004; 54:423-27.

# Σύνδρομο Apert

Αγγελική Γιαννοπούλου<sup>1</sup>, Νεκτάριος Κορρές<sup>2</sup>, Φλώρα Ζερβού-Βάλβη<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Οδοντιατρικό Τμήμα – Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ, Γ.Ν. “Ασκληπιείο Βούλας”

<sup>2</sup>Α΄ Ορθοπαιδική Κλινική Γ.Ν.Α. “ΚΑΤ”

## Apert syndrome

A. Giannopoulou<sup>1</sup>, N. Korres<sup>2</sup>, F. Zervou-Valvi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dental Department – Dental Unit for Adults with Special Needs, “Asklepieion Voula’s” General Hospital

<sup>2</sup>KAT First Department of Orthopaedics and Trauma

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

Αλληλογραφία: Αγγελική Γιαννοπούλου, Οδοντιατρικό Τμήμα – Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

Βούλας, Β. Παύλου 1, ΤΚ 16673, Βούλα, τηλ. 2132163320

e-mail: a.tsironi@yahoo.gr

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο Apert είναι μία αυτοσωματική επικρατούσα διαταραχή λόγω μετάλλαξης του γονιδίου του υποδοχέα-2 του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών (FGFR2) στο χρωμόσωμα 10q. Οι μεταλλάξεις μπορεί να κληρονομηθούν από τους γονείς ή να δημιουργηθούν χωρίς να προϋπάρχει οικογενειακό ιστορικό. Οι περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται σε νέες μεταλλάξεις. Χαρακτηρίζεται από κρανιοσυνωστέωση, κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και σοβαρή συμμετρική συνδακτυλία χεριών και ποδιών.

Οι στοματικές εκδηλώσεις συνήθως περιλαμβάνουν υποπλασία της άνω γνάθου, με εγκάρσια ρίκνωση του φατνιακού τόξου, ανύψωση του θόλου της υπερώας με σχιστία και δισχιδή σταφυλή. Καταγράφονται μεγάλα ποσοστά εμφάνισης ορθοδοντικών προβλημάτων, όπως πρόσθια και οπίσθια χασμοδοντία. Σε μεγάλο ποσοστό

συνυπάρχει ουλίτιδα και τερηδόνα. Η οδοντοφυΐα παρουσιάζει σοβαρές διαταραχές.

Η νοητική υστέρηση είναι συνήθως παρούσα, αλλά η πραγματική επίπτωσή της δεν είναι γνωστή.

Ο επιπολασμός του συνδρόμου κυμαίνεται μεταξύ 1/65.000 και 1/200.000 γεννήσεις, χωρίς ιδιαίτερη προτίμηση στο φύλο.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η παρουσίαση του συνδρόμου Apert με έμφαση στα κρανιοπροσωπικά και οδοντοστοματολογικά χαρακτηριστικά, καθώς και στη διεπιστημονική προσέγγιση για την αντιμετώπισή του και στον ρόλο του οδοντιάτρου.

Λέξεις κλειδιά: Σύνδρομο Apert, κρανιοσυνωστέωση, ακροσυνδακτυλία, κρανιοπροσωπικές δυσπλασίες, εκδηλώσεις στο στοματογναθικό σύστημα, οδοντιατρική αντιμετώπιση.

### ABSTRACT

Apert syndrome is an autosomal dominant inherited craniosynostosis syndrome. It is due to gain-of-function missense mutations of fibroblast growth factor receptor (FGFR2)-2 on chromosome 10q.

Apert syndrome (AS) is a rare type of congenital craniofacial deformity and severe syndactyly of the hands and feet.

Oral manifestations usually include bifid uvula, a byzantine arch palate associated with lateral swellings of the palatine processes, severe maxillary dental crowding associated with teeth malposition, severe open bite, dental caries, and gingival and periodontal disorders.

Mental retardation is usually present but its true incidence is not known.

Prevalence of the syndrome has been estimated to be between 1/65,000 and 1/200,000 newborns, without predilection by gender.

Purpose: In this report, we present Apert syndrome, focused on craniofacial and dental characteristics, as well as on multidisciplinary approach to its treatment, and on the role of the dentist.

Key words: Apert syndrome; acrocephalosyndactyly; craniosynostosis; syndactyly; dentofacial features.

## Εισαγωγή

Το σύνδρομο Apert είναι μία σπάνια διαταραχή που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας. Χαρακτηρίζεται από κρανιοσυνωστέωση, κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και σοβαρή συμμετρική συνδακτυλία χεριών και ποδιών<sup>1</sup>. Η νοητική υστέρηση είναι συνήθως παρούσα, αλλά η πραγματική επίπτωσή της δεν είναι γνωστή<sup>2</sup>.

Το σύνδρομο Apert περιγράφηκε για πρώτη φορά κλινικά από τον Baumgartner το 1842 και από τον Wheaton το 1894. Αργότερα, αναθεωρήθηκε εκτενώς από τον Eugene Charles Apert, έναν Γάλλο παιδίατρο, ο οποίος δημοσίευσε μια σειρά από εννέα περιπτώσεις το 1906 και τελικά το σύνδρομο πήρε το όνομά του<sup>3</sup>.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η παρουσίαση του συνδρόμου Apert με έμφαση στα κρανιοπροσωπικά χαρακτηριστικά, καθώς και στη διεπιστημονική προσέγγιση για την αντιμετώπισή του και στον ρόλο του οδοντιάτρου.

## Επιπολασμός – Αιτιολογία

Ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται περίπου 1/65.000 έως 200.000 νεογνά χωρίς να καταγράφεται διαφορά επίπτωσης μεταξύ των φύλων. Το σύνδρομο Apert αποτελεί το 4,5% του συνόλου των περιπτώσεων κρανιοσυνωστέωσης<sup>4</sup>.

Είναι μία αυτοσωματική επικρατούσα διαταραχή λόγω μετάλλαξης του γονιδίου του υποδοχέα-2 του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών (FGFR2) στο χρωμόσωμα 10 (q25-q26). Τα γονίδια φέρουν τις πληροφορίες για την παραγωγή πρωτεϊνών που καθορίζουν τις λειτουργίες του σώματος. Οι μεταλλάξεις μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργικότητα μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Το γονίδιο FGFR2 κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που ονομάζεται υποδοχέας 2 του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών. Καθώς το έμβρυο αναπτύσσεται εντός του πλακούντα, αυτή η πρωτεΐνη σηματοδοτεί το σχηματισμό των οστών. Μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο παρεμποδίζουν τη φυσιολογική σηματοδότηση, αυξάνοντας την ανάπτυξη των οστών και προκαλώντας πρόωρα τη σύμφυση των οστών του κρανίου. Οι μεταλλάξεις μπορεί να κληρονομηθούν από τους γονείς. Σε ορισμένες περιπτώσεις σχετίζονται με την προχωρημένη πατρική ηλικία, αν και συχνά είναι σποραδικές και αντιπροσωπεύουν πιθανώς νέες μεταλλάξεις<sup>5,6</sup>. Οι μεταλλάξεις S252W και P253R στο γονίδιο FGFR2 αντιπροσωπεύουν την πλειονότητα των περιπτώσεων του συνδρόμου Apert<sup>7,8</sup>.

## Διάγνωση

Η διάγνωση του συνδρόμου Apert περιλαμβάνει ένα συνδυασμό κλινικών και παρακλινικών στοιχείων που οδηγούν στην οριστική διάγνωση. Βασίζεται σε μεγάλο βαθμό σε κλινικά κριτήρια και στο οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς<sup>9</sup>. Αναζητούνται προβλήματα κατά την κύη-



**Εικόνα 1:** Σύνδρομο Apert κλινικά χαρακτηριστικά.

ση, κατά τον τοκετό και πιθανή έκθεση σε τερατογόνους παράγοντες.

Η κλινική εξέταση στοχεύει στην αναγνώριση δυσμορφικών στοιχείων του προσώπου, αξιολόγηση του σχήματος της κεφαλής καθώς και άλλων ειδικών κλινικών ευρημάτων όπως η ύπαρξη συνδακτυλίας (εικ.1).

Το σύνδρομο Apert παρουσιάζει διακριτά κλινικά χαρακτηριστικά, μαζί με συνήθεις στοματοπροσωπικές ανωμαλίες. Η γενίκευση των τυπικών χαρακτηριστικών που σχετίζονται με το σύνδρομο Apert μπορεί να έχει εφαρμογή σε κάποιο βαθμό, αλλά κάθε ασθενής είναι μία μοναδική περίπτωση, η οποία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αναπτύσσονται προληπτικές και θεραπευτικές στρατηγικές<sup>10</sup>.

Σε περιπτώσεις όπου τα κλινικά ευρήματα δεν επαρκούν για την ασφαλή διάγνωση του συνδρόμου, χρησιμοποιούνται απεικονιστικές μέθοδοι για να συνδράμουν σε αυτή. Οι απλές ακτινογραφίες κρανίου αδυνατούν να απεικονίσουν με την ίδια σαφήνεια τις ραφές του κρανίου και ως εκ τούτου δεν χρησιμοποιούνται ως απεικονιστικό εργαλείο. Οι προηγμένες απεικονιστικές μέθοδοι μπορούν να συμβάλλουν στη διάγνωση. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) και η αξονική τομογραφία (CT) του εγκεφάλου χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της κρανιοσυνωστέωσης ή άλλων σκελετικών ανωμαλιών<sup>11</sup>.

Η διάγνωση του συνδρόμου Apert επιβεβαιώνεται με τη διενέργεια γενετικών και μοριακών ελέγχων, που στοχεύουν στην ανίχνευση μεταλλάξεων των γονιδίων τα οποία είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση του συνδρόμου<sup>12</sup>.

Ο προγεννητικός γενετικός έλεγχος, η μαγνητική τομογραφία, η εμβρυοσκόπηση και οι υπέρηχοι μπορούν να



χρησιμοποιηθούν για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση πριν από τη γέννηση του παιδιού<sup>5,13</sup>. Στην προγεννητική περίοδο, είναι κρίσιμο να διευκρινισθούν οι μεμονωμένες μη συνδρομικές περιπτώσεις από τα σύνδρομα, ώστε να είναι δυνατή η επαρκής οικογενειακή συμβουλευτική<sup>14</sup>. Στην ίδια κατηγορία των μεγάλων κρανιοσυνοστεώσεων που συνδέονται με μία μετάλλαξη του υποδοχέα των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών (FGFR), όπως το σύνδρομο Apert, ανήκουν και άλλες σαφώς καθορισμένες κλινικές οντότητες: το σύνδρομο Antley-Bixler, το σύνδρομο Beare-Stevenson, το σύνδρομο Crouzon, το σύνδρομο Beare-Stevenson Gyrata, η αχονδροπλασία, το σύνδρομο Pfeiffer. Η διαφορική διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη λόγω της σημαντικής αλληλεπικάλυψης των χαρακτηριστικών των συνδρόμων<sup>15-17</sup>. Ως εκ τούτου, για την επιβεβαίωση της διάγνωσης συνιστάται η μοριακή γενετική χαρτογράφηση συγκεκριμένων μεταλλάξεων του γονιδίου FGFR<sup>18-20</sup>.

### **Κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Apert**

Τα τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Apert είναι συγκεκριμένες δυσπλασίες του κρανίου, του προσώπου, των χεριών και των ποδιών<sup>21</sup>. Εκτός αυτών μπορεί να εμφανισθούν και άλλες ανωμαλίες<sup>22</sup>.

### **Δυσπλασίες κρανίου**

Όπως ήδη αναφέρθηκε το σύνδρομο Apert είναι ένα από τα πολλά γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με την κρανιοσυνοστεώση, μία πάθηση που περιλαμβάνει πρόωρη σύντηξη μιας ή πολλαπλών κρανιακών ραφών. Οι αλλοιώσεις στο κρανιακό σχήμα λόγω της πολλαπλής κρανιοσυνοστεώσης μπορεί να περιορίσει την εγκεφαλική ανάπτυξη. Η πιο χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση είναι η πυργοβραχυκεφαλία, η πλάτυνση των κροταφικών οστών και η επιπέδωση του ινίου<sup>23,24</sup>.

Οι ενδοκρανιακές δυσπλασίες που συνήθως αναφέρονται σε αυτό το σύνδρομο μπορεί να είναι υποπλασία ή απουσία του διαφανούς διαφράγματος, υποπλασία ή δυσπλασία του ιππόκαμπου και δυσπλασία του εγκεφαλικού φλοιού<sup>25,26</sup>.

Η ενδοκρανιακή πίεση μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστό έως και 45% των ασθενών με σύνδρομο Apert με αποτέλεσμα υψηλότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα<sup>27</sup>. Η αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υδροκεφαλίας που οδηγεί σε κλινικές εκδηλώσεις όπως υπνηλία, ευερεθιστότητα, έμετο, πάρεση έκτου κρανιακού νεύρου και κεφαλαλγία<sup>28</sup>. Στις εγκεφαλικές δυσπλασίες και στην υψηλή ενδοκρανιακή πίεση είναι πιθανό να οφείλεται η νοητική υστέρηση που εμφανίζεται στους περισσότερους ασθενείς με σύνδρομο Apert<sup>25,29</sup>. Η επιληψία επίσης έχει αναφερθεί σε ασθενείς με σύνδρομο Apert<sup>30</sup>.

### **Υποπλασία του μέσου προσώπου**

Οι ασθενείς με το σύνδρομο έχουν χαρακτηριστικό προσωπείο, με προεξάρχουσα την υποπλασία του μέσου τριτημορίου του προσώπου. Παρατηρείται καθίζηση της βάσης ρινός, με χαρακτηριστικό αποστρογγυλεμένο ακρορύνιο και ανωμαλίες στα αυτιά που μπορεί να οδηγήσουν σε συχνές λοιμώξεις του αυτιού ή απώλεια ακοής<sup>31</sup>. Περίπου το 90% των ατόμων με σύνδρομο Apert έχουν απώλεια ακοής, η οποία είναι συνήθως αμφοτερόπλευρη<sup>32</sup>. Οι οφθαλμοί είναι προεξέχοντες και απομακρυσμένοι (υπερτελορισμός), με ρηχές κόγχες και οφθαλμική πρόπτωση (συχνά ασύμμετρη)<sup>33</sup>.

Ασθενείς με σοβαρή πρόπτωση, μπορεί να αδυνατούν να κλείσουν τα βλέφαρα, με συνέπεια να εμφανίσουν κερατίτιδα και έλκη κερατοειδούς. Επίσης μπορεί να εμφανίσουν οπτικές διαταραχές όπως στραβισμό, ατροφία οπτικού νεύρου, αμβλυωπία<sup>33,34</sup>. Όπως έδειξε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση οι πιο συχνά εντοπιζόμενες διαταραχές του μέσου προσώπου σε ασθενείς με σύνδρομο Apert είναι ο υπερτελορισμός, η οφθαλμική πρόπτωση και η επίπεδη ρινική γέφυρα<sup>24</sup>.

Επίσης τα ενδοστοματικά χαρακτηριστικά είναι πολύ ιδιαίτερα και σοβαρά. Η σοβαρότητα ορισμένων εξ αυτών φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία<sup>35</sup>.

Οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες σε συνδυασμό με τη διαφόρου βαθμού νοητική υστέρηση μπορεί να εμφανίσουν διαταραχές στην ομιλία. Τα ασυνήθιστα χαρακτηριστικά της ομιλίας, η υπανάπτυξη του μέσου προσώπου, η μικρή μύτη και η υπερβολικά μακριά μαλακή υπερώα μπορεί να οδηγήσουν σε υπορρινικό συντονισμό. Εάν όμως οι ασθενείς έχουν και υπερωϊοσχιστία, τότε θα παράγεται υπερρρινικός συντονισμός. Η ανάπτυξη του λόγου και της γλώσσας επηρεάζεται επίσης συχνά όταν η ακοή είναι μειωμένη<sup>36</sup>.

### **Οδοντογναθικές εκδηλώσεις**

Χαρακτηριστική είναι και η στοματική κοιλότητα των ασθενών με Apert. Τα κλινικά ευρήματα περιλαμβάνουν υποπλασία της άνω γνάθου, με εγκάρσια ρίκνωση φατνιακού τόξου. Στο 30% των ασθενών εμφανίζεται ανύψωση του θόλου της υπερώας με σχιστία και δισχιδή σταφυλή. Είναι πιθανό επίσης να παρατηρηθεί ψευδοσχιστία υπερώας και πλάγια διόγκωση των ούλων<sup>37,38</sup>.

Η παρουσία υπερωϊών πλευρικών διογκώσεων σε μία μελέτη αναφέρεται ότι εμφανίζεται σε ποσοστό 88,8%. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε λάθος διάγνωση λόγω της πτυχής που δημιουργείται από τις πλάγιες υπερπλασίες, χωρίς ωστόσο να συνδέεται με σχιστία υπερώας<sup>38</sup>. Η ψευδοσχιστία υπερώας οφείλεται σε συσσώρευση βλεννοπολυσακχαριτών (MPS) με πλέον αντιπροσωπευτική τη θειϊκή χονδροϊτίνη<sup>39</sup>. Οι εναποθέσεις των MPS δεν αναγνωρίζονται σε άλλες δομές αυτών των ασθενών, όπως στο δέρμα ή σε όργανα. Επίσης είναι σπάνιες οι εναποθέσεις των MPS σε άλλες υπερώιες αλλοιώσεις που δεν σχετίζονται με το σύνδρομο Apert<sup>40</sup>. Η κατακράτηση τροφής

είναι συχνή σε ασθενείς με ψευδοσχιστία υπερώας και πλάγια διόγκωση των ούλων.

Αυξημένα ποσοστά εμφάνισης ορθοδοντικών προβλημάτων (ανωμαλία τάξης III) καταγράφονται στους ασθενείς που φέρουν το σύνδρομο, πρόσθια και οπίσθια χασμοδοντία<sup>41</sup>. Το στόμα είναι τραπεζοειδούς σχήματος με χείλη υποτονικά. Η γλώσσα έχει σχήμα κώνου και είναι μεγάλη<sup>35</sup>.

Η οδοντοφυΐα παρουσιάζει σοβαρές διαταραχές, όπως οδοντική σύντηξη, αγενεσία δοντιών (συνήθως των κυνόδοντων της άνω γνάθου) και θολότητα της αδαμαντίνης, η οποία εμφανίζεται σε περισσότερο από το 40% των ασθενών με σύνδρομο Apert<sup>42</sup>. Η έκτοπη ανατολή κυρίως των πρώτων γομφίων της άνω γνάθου είναι επίσης συχνές<sup>38</sup>. Οι δεύτεροι μόνιμοι προγομφίοι συνήθως ανατέλλουν υπερώα και οι μόνιμοι κυνόδοντες προβάλλουν προστομιακά<sup>43</sup>. Παρατηρούνται επίσης υπεράριθμα και έγκλειστα δόντια, με έντονο συνωστισμό και καθυστέρηση της ανατολής<sup>31,44</sup>. Η κατάσταση αυτή μπορεί να σχετίζεται με την ασυμμετρία της κρανιακής βάσης και την υποπλασία της άνω γνάθου<sup>45</sup>. Οι τομείς συχνά έχουν σχήμα φτυαριού<sup>35</sup>. Στην κάτω γνάθο τα ευρήματα αυτά είναι λιγότερο έντονα. Οι διαταραχές αυτές μπορεί να αφορούν τόσο στα νεογλά όσο και στα μόνιμα δόντια<sup>38</sup>. Λόγω των στοματογναθικών εκδηλώσεων και των δυσκολιών στην ορθή τήρηση στοματικής υγιεινής, οι ασθενείς διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης τερηδονικών βλαβών και νόσων του περιοδοντίου<sup>18,46-48</sup>. Επιπλέον η στοματική αναπνοή η οποία σχετίζεται με τη διαταραχή της ανάπτυξης του μέσου προσώπου, συμβάλλει στην εμφάνιση εντοπισμένης φλεγμονής στα πρόσθια ούλα<sup>43</sup>.

## Ρινοφαρυγγικός χώρος

Η υποπλασία του μέσου τριτημορίου του προσώπου, που οδηγεί σε ένα κοίλο προφίλ προσώπου των ασθενών, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του μεγέθους του όγκου του ρινοφάρυγγα και του στοματοφάρυγγα. Αυτό, μαζί με πιθανή στένωση της οπίσθιας ρινικής κοάνης, μπορεί να προκαλέσει χρόνια στοματική αναπνοή, αναπνευστικά προβλήματα, αποφρακτική άπνοια ύπνου ή αιφνίδιο θάνατο<sup>49</sup>. Η ρινοφαρυγγική και στοματοφαρυγγική εξασθένηση σε συνδυασμό με ένα δυναμικά άκαμπτο λαιμό συνθέτουν έναν ήδη προβληματικό αεραγωγό<sup>50</sup>.

## Δερματικές εκδηλώσεις

Συχνά εμφανίζεται έντονη ακμή ακόμη και στα αντιβράχια κατά την εφηβεία. Η υπερβολική εφίδρωση επίσης είναι τυπικό χαρακτηριστικό<sup>51</sup>.

## Σπλαχνικές ανωμαλίες

Οι ασθενείς με σύνδρομο Apert έχουν συχνά διαρθρωτικές σπλαχνικές ανωμαλίες. Σύμφωνα με μελέτες οι καρδιακές ανωμαλίες είναι παρούσες στο 10% των πε-

ριπτώσεων (ανοικτός αρτηριακός πόρος (PDA), μεσοκολπική επικοινωνία (ASD), έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος (VSD), πνευμονική στένωση)<sup>52</sup>. Στο 9,6% των ασθενών εμφανίζονται ουρογεννητικές ανωμαλίες (όπως υδρονέφρωση, πολυκυστικοί νεφροί, δίκερη μήτρα, κρυπορχία)<sup>53,54</sup>.

## Μυοσκελετικές ανωμαλίες

Εκτός της χαρακτηριστικής κρανιοσυνοστέωσης που έχει περιγραφεί, παρατηρείται μία τάση προς προοδευτική σύντηξη των οστών σε πολλαπλά σημεία (όπως αυχενικές σπονδυλικές συντήξεις, στα οστά χεριών και ποδιών). Οι συντήξεις οστών (ειδικά του κρανίου) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά τη γέννηση. Ο ρυθμός ανάπτυξης είναι μειωμένος, γεγονός που οδηγεί σε χαμηλό ανάστημα, παρά το φυσιολογικό βάρος<sup>55</sup>. Η σύντηξη της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης εμφανίζεται έως και στο 71% των ασθενών με σύνδρομο Apert και πιο συχνά αφορά τον πέμπτο και τον έκτο σπόνδυλο<sup>56</sup>.

Το σύνδρομο περιλαμβάνει πάντα τη σύντηξη των δακτύλων των άνω και κάτω άκρων. Στο χέρι παρουσιάζεται σύντηξη των τριών μεσαίων δακτύλων και μερικές φορές εμπλέκονται επίσης ο αντίχειρας και το πέμπτο δάχτυλο. Οι αντίχειρες είναι φαρδείς όταν δεν εμπλέκονται στη συνδακτυλία<sup>17,57-59</sup>.

## Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η θεραπεία του συνδρόμου Apert ποικίλλει ανάλογα με τα συμπτώματα που εμφανίζονται στο άτομο. Μια τέτοια θεραπεία μπορεί να απαιτεί φροντίδα από μια ομάδα παρόχων υγειονομικής περίθαλψης. Αυτές οι ομάδες αποτελούνται από πολλούς διαφορετικούς ειδικούς, ο καθένας με τη δική του τεχνογνωσία, αλλά όλοι με κοινό στόχο την ολοκληρωμένη και ενδεδειγμένη φροντίδα. Συνεπώς η διεπιστημονική προσέγγιση είναι απαραίτητη με δεδομένο ότι το σύνδρομο επηρεάζει διάφορα συστήματα<sup>60-62</sup>.

Οι ειδικές θεραπείες για το σύνδρομο Apert είναι συμπτωματικές και υποστηρικτικές. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει αμέσως μετά τη γέννηση και αφού έχει τεθεί η ορθή διάγνωση<sup>62</sup>. Ωστόσο, αν το σύνδρομο διαγνωστεί σε μεταγενέστερες ηλικίες ή υπάρξει καθυστέρηση της θεραπείας, είναι πιθανό να προκύψουν πολλές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της υπάρχουσας ανώμαλης νευρολογικής ανάπτυξης αλλά και της ψυχικής επιβάρυνσης. Με την ηλικία, οι δυσπλασίες του προσώπου τείνουν να αυξηθούν. Επιπλέον, η κακή λειτουργία των δακτύλων επιδεινώνεται. Παρεμποδίζεται η ομαλή σκελετική ανάπτυξη και εμφανίζονται πρόσθετες παραμορφώσεις. Υπάρχει μια λογική και ορθολογική αλληλουχία του χειρουργικού σχεδίου όσον αφορά τη διόρθωση των κρανιοπροσωπικών δυσπλασιών αυτών των ασθενών, η οποία μπορεί να οργανωθεί σε διαφορετικά στάδια και περιλαμβάνει<sup>3,47,63-65</sup>:

1. Διόρθωση κρανιοπροσωπικών αλλαγών, που στοχεύει στη χειρουργική αποσυμπίεση για φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου
2. Διόρθωση της οπισθοδρόμησης του μεσαίου τρίτου του προσώπου (προώθηση) για τη βελτίωση της ροής αέρα-ρινικής ροής
3. Ορθογναθική χειρουργική, η οποία επιτρέπει τη λειτουργική και αισθητική διόρθωση

Η πρώιμη χειρουργική αντιμετώπιση των κρανιοπροσωπικών δυσπλασιών μειώνουν τις βλαβερές συνέπειες λόγω αύξησης της ενδοκρανιακής πίεσης με επακόλουθη βλάβη στις νευρικές δομές<sup>29</sup>. Η πρώιμη χειρουργική παρέμβαση είναι ζωτικής σημασίας προκειμένου να μεγιστοποιηθούν οι πιθανότητες για την καλύτερη ανάπτυξη του ασθενούς και του περιορισμού των επιπλοκών<sup>29,66,67</sup>.

Τα τελευταία χρόνια, η έρευνα έχει σημειώσει μεγάλη πρόοδο στη γονιδιακή θεραπεία των συνδρόμων κρανιοσυνωστώσεως και αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τις επιρροές της στην πρόληψη/μείωση των επιπλοκών του συνδρόμου Apert<sup>18,68</sup>. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η γονιδιακή θεραπεία με χρήση FGF στο σύνδρομο Apert είναι κρίσιμη για τη ρύθμιση της σύντηξης και της βατότητας των κρανιακών ραφών, που μπορεί να συμβεί μέσω αλλαγών στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό<sup>69</sup>. Συνιστώνται περισσότερες μελέτες στη μοριακή γενετική σχετικά με το σύνδρομο Apert.

Μελέτη αναφέρει ότι από την ηλικία μόλις των 3 μηνών και εφόσον έχει διαγνωσθεί το σύνδρομο, η συνδακτυλία των χεριών και των ποδιών συνήθως μπορεί να αντιμετωπισθεί χειρουργικά οδηγώντας σε σημαντική λειτουργική και αισθητική βελτίωση<sup>70</sup>. Άλλες μελέτες προτείνουν να γίνει η χειρουργική επέμβαση για την αποκατάσταση της συνδακτυλίας κατά προτίμηση μετά το 4ο-5ο έτος ζωής<sup>3</sup>. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχει περιορισμένη κινητικότητα ορισμένων δακτύλων λόγω προοδευτικής οστεοποίησης των μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων. Επιπλέον η πλαστική διαχωρισμού αντιμετωπίζει πάντοτε το πρόβλημα της δερματικής κάλυψης. Παρά το διαχωρισμό τα δάκτυλα συνήθως λειτουργούν κατά τη μετακαρποφαλαγγική άρθρωση, ενώ οι μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις είναι δύσκαμπτες<sup>71</sup>.

Για τα άτομα που πάσχουν και τις οικογένειές τους συνιστάται η γενετική συμβουλευτική. Ένας γενετικός σύμβουλος μπορεί να εξηγήσει τα αίτια του συνδρόμου Apert και τις πιθανότητες απόκτησης και άλλων παιδιών με το σύνδρομο. Η ψυχοκοινωνική υποστήριξη για όλη την οικογένεια είναι επίσης απαραίτητη.

## **Θεραπευτική αντιμετώπιση των οδοντογναθικών εκδηλώσεων. Ο ρόλος του οδοντίατρου**

Ο ρόλος του οδοντίατρου στη συνολική αντιμετώπιση των ασθενών με σύνδρομο Apert είναι πολύ σημαντικός. Δεδομένου ότι οι ασθενείς με σύνδρομο Apert έχουν

πολλές στοματικές διαταραχές, οι σχετιζόμενες ανάγκες θεραπείας τους είναι υψηλές. Συνεπώς ο οδοντίατρος αποτελεί ένα σημαντικό μέλος της ομάδας υγειονομικής περίθαλψης των ασθενών με το σύνδρομο<sup>72</sup>.

Για να ανταποκριθεί στον ρόλο του ο οδοντίατρος πρέπει να γνωρίζει τις οδοντογναθικές εκδηλώσεις του συνδρόμου, προκειμένου να καταρτίσει ένα σχέδιο θεραπείας κατάλληλο για τον ασθενή. Επομένως, θα πρέπει να έχει ειδική εκπαίδευση προκειμένου να είναι σε θέση να διαχειρίζεται τέτοιες περίπλοκες καταστάσεις<sup>73</sup>.

Ο πρωταρχικός στόχος είναι η βελτίωση των κρανιοπροσωπικών προβλημάτων με χειρουργικές και ορθοδοντικές παρεμβάσεις. Σύμφωνα με τους Khan et al (2012) οι διορθώσεις του μέσου προσώπου και της υπερώας με ορθογναθική χειρουργική και ορθοδοντική πραγματοποιούν κατά το στάδιο της μόνιμης οδοντοφυΐας ή μετά την ολοκλήρωση της ανάπτυξης. Ωστόσο, αρκετές αναχαιτιστικές ή διορθωτικές ορθοδοντικές συσκευές μπορούν να τοποθετηθούν κατά την περίοδο της νεογιλής και της μικτής οδοντοφυΐας<sup>68,74</sup>.

Οι χειρουργικές τεχνικές που εφαρμόζονται είναι η οστεοτομία Le Fort I και η χειρουργικά υποβοηθούμενη ταχεία διεύρυνση της υπερώας. Ο στόχος είναι να εξαλειφθούν οι οστικές αντιστάσεις των ραφών που έχουν συγκλεισθεί, καθώς και η εκτέλεση της οβελιαίας οστεοτομίας της κάτω γνάθου. Επιπλέον, λαμβάνεται μέριμνα για την επίλυση προβλημάτων που σχετίζονται με την ανώμαλη ανατολή των δοντιών<sup>3</sup>. Η ορθογναθική χειρουργική στοχεύει στη βελτίωση των δυσπλασιών του προσώπου, προκειμένου να δημιουργηθεί ένα ευνοϊκό περιβάλλον για τη μασητική και αισθητική λειτουργία του ασθενούς<sup>3,63,64</sup>. Μελέτες υποστηρίζουν την ανάγκη για ορθοδοντική αξιολόγηση και θεραπεία πριν από την ορθογναθική χειρουργική<sup>75</sup>. Το σύνολο των παρεμβάσεων μακροπρόθεσμα και σε συνεργασία με τις αντίστοιχες ειδικότητες θα συμβάλλει στην περαιτέρω βελτίωση της μάσησης, της κατάποσης, της ομιλίας, της αναπνοής και της αισθητικής αυτών των ασθενών<sup>47,63,65</sup>.

Το έλλειμμα συνεργασίας αυτών των ασθενών, οι ιδιαιτερότητες της ανατομίας και ένα μικρό άνοιγμα του στόματος, είναι μία πρόκληση για την οδοντοθεραπευτική αντιμετώπισή τους.

Το πρωτόκολλο οδοντοθεραπείας περιλαμβάνει:

- Προληπτική φροντίδα στοματικής υγείας
- Αποκαταστασιακή θεραπεία
- Συνεργασία με άλλες ειδικότητες

Η προληπτική καθοδήγηση, συμπεριλαμβανομένης της στοματικής υγιεινής, της διατροφικής συμβουλευτικής και της αξιολόγησης του κινδύνου τερηδόνας, είναι ένα κρίσιμο συστατικό της πρώιμης οδοντιατρικής παρέμβασης<sup>73</sup>. Η εκτέλεση και η διατήρηση της στοματικής υγιεινής είναι δύσκολη σε αυτούς τους ασθενείς λόγω των παραμορφώσεων και της περιορισμένης κινητικότητας των χεριών αλλά και της ανατομικότητας της στοματικής κοιλότητας. Η διδασκαλία της στοματικής υγιεινής ακολουθεί μία σει-

ρά εξατομικευμένων σταδίων. Χρειάζεται υπομονή, επιμονή, καθοδήγηση, επιτήρηση. Οι εργοθεραπευτές και οι φυσιοθεραπευτές μπορούν να βοηθήσουν τους ασθενείς στην αντιμετώπιση των προβλημάτων κινητικότητας και του ελλείμματος συντονισμού που παρατηρούνται.

Συστήνονται οδοντόβουρτσες προσαρμοσμένες στις ανάγκες του ασθενούς, ή χρήση ηλεκτρικής οδοντόβουρτσας, χρήση φθοριούχων σκευασμάτων, εφόσον ο ασθενής είναι άνω των 7 ετών και δεν διατρέχει τον κίνδυνο κατάποσης<sup>76</sup>.

Η βιβλιογραφία σχετικά με το σύνδρομο Apert επί του παρόντος αναφέρεται κατά κύριο λόγο στην ορθοδοντική ή χειρουργική αντιμετώπιση της διαταραχής και στις γενικές ανάγκες στοματικής υγείας<sup>77</sup>. Η εμφάνιση τερηδόνας μπορεί να οδηγήσει σε δύσκολη και δαπανηρή θεραπεία και να μειώσει τη συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών. Επιπλέον, τα υγιή δόντια και οι υγιείς περιοδοντικοί ιστοί είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την απαιτούμενη ορθοδοντική θεραπεία<sup>73</sup>. Ελάχιστες μελέτες αναφέρονται στην προσθετική αποκατάσταση λόγω απουσίας δοντιών στην άνω πρόσθια περιοχή<sup>77</sup>.

Η οδοντοθεραπεία υπό γενική αναισθησία ή καταστολή σε ένα περιβάλλον χειρουργείου, είναι μία θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με πολλαπλές και περίπλοκες θεραπευτικές ανάγκες. Θεωρείται όμως σκόπιμη μόνο σε ασθενείς των οποίων η οδοντιατρική αντιμετώπιση δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί με άλλη μέθοδο<sup>78,79</sup>. Όσον αφορά τους ασθενείς με σύνδρομο Apert η αξιολόγηση της δυνατότητας χορήγησης γενικής αναισθησίας απαιτεί εξειδικευμένες γνώσεις και διεπιστημονική προσέγγιση, λόγω της πιθανής παρουσίας ανωμαλιών στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στους αεραγωγούς<sup>43,80</sup>. Μια ενδελεχής αξιολόγηση είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη ενός ασφαλούς σχεδίου αναισθησίας για αυτή την κατηγορία ασθενών<sup>81</sup>. Είναι σημαντικό να υπάρχει ένας συντονισμός όσον αφορά στις χειρουργικές επεμβάσεις από τις διάφορες ειδικότητες, προκειμένου να μειώνεται το βάρος από τις διαδικασίες περίθαλψης<sup>73</sup>.

Τα χαρακτηριστικά της αναπηρίας των ασθενών με σύνδρομο Apert μπορεί να επηρεάσουν μακροπρόθεσμα όχι μόνο τη στοματική υγεία αλλά και τη συστηματική<sup>47</sup>. Συνεπώς κρίνεται επιβεβλημένη η τακτική προληπτική και θεραπευτική οδοντιατρική παρέμβαση.

## Συμπεράσματα

Το σύνδρομο Apert είναι ένα από τα πολλά σύνδρομα που σχετίζονται με την κρανιοσυνωστέωση. Η κρανιοσυνωστέωση είναι ένα σημαντικό ιατρικό πρόβλημα που σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα. Η έγκαιρη διάγνωση και η χειρουργική επέμβαση είναι ζωτικής σημασίας. Επιπλέον θεωρείται απαραίτητη η μακροχρόνια παρακολούθηση, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών που σχετίζονται με κρανιοσυνωστεώσεις. Λόγω της πολυπλοκότητας των προβλημάτων που αντι-

μετωπίζουν οι ασθενείς με σύνδρομο Apert είναι επιβεβλημένη η διεπιστημονική προσέγγιση. Η εφαρμογή ενός ολοκληρωμένου σχεδίου θεραπείας σε ασθενείς με το σύνδρομο απαιτεί αξιολόγηση, προγραμματισμό, συνδυασμό και συντονισμό των ενεργειών, στοχεύοντας στη λειτουργική, αισθητική και ψυχολογική αντιμετώπιση αυτών.

Ο οδοντίατρος θα πρέπει να είναι σε θέση να κάνει μια έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου Apert με την αναγνώριση των κύριων κλινικών χαρακτηριστικών και να παρέχει την κατάλληλη θεραπεία στον ασθενή, συμβάλλοντας στην αναβάθμιση της ποιότητας ζωής του.

## Βιβλιογραφία

1. Kumar GR, Jyothsna M, Ahmed SB, Lakshmi KRS: Apert's Syndrome. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2014;7(1): 69–72.
2. Silverman RA: Pediatric disease. In: Scher RK., Daniel CR., editors. *Nails: therapy, diagnosis, surgery*. 2th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997:108.
3. Fadda MT, Gaetano I, Ladniak B, Di Giorgio G, Caporlingua A, Raponi I: Treatment timing and multidisciplinary approach in Apert syndrome. *Ann Stomatol (Roma)*. 2015;28;6(2):58–63.
4. Cohen MM Jr, Kreiborg S: New indirect method for estimating the birth prevalence of the Apert syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992;21:107–9.
5. Chang CC, Tsai FJ, Tsai HD, Tsai CH, Hsieh YY, Lee CC et al: Prenatal diagnosis of Apert syndrome. *Prenat Diagn*. 1998;18(6):621–5.
6. Herman TE, Siegel MJ: Apert syndrome with omphalocele. *J Perinatol*. 2010;30:695–7.
7. Poot M: Structural genome variations related to craniosynostosis. *Mol Syndromol*. 2019;10(1–2): 24–39.
8. Katsianou MA, Adamopoulos C, Vastardis H, Basdra EK: Signaling mechanisms implicated in cranial sutures pathophysiology: craniosynostosis. *BBA Clin*. 2016; 6:165–176.
9. Johnson D, Wilkie A: Craniosynostosis. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(4): 369–376.
10. Surman TL, Logan RM, Townsend GC, Anderson PJ: Oral features in Apert syndrome: A histological examination. *Orthod Craniofac Res*. 2010;13:61–67.
11. Kim HJ, Roh HG, Lee W: Craniosynostosis: Updates in Radiologic Diagnosis. *J Korean Neurosurg*. 2016;59(3): 219–226.
12. Twigg SR, W. A: A Genetic-Pathophysiological Framework for Craniosynostosis. *Am J Hum Genet*. 2015;97(3):359–77.
13. Azoury SC, Reddy S, Shukla V, Deng CX: Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) Mutation Related Syndromic Craniosynostosis. *Int J Biol Sci*. 2017;13(12):1479–1488.
14. Rubio EI, Blask A, Bulas DI: Ultrasound and MR imaging findings in prenatal diagnosis of craniosynostosis syndromes. *Pediatr Radiol*. 2016;46(5):709–18.
15. Kan SH, Elanko N, Johnson D, Cornejo-Roldan L, Cook J, Reich EW, et al: Genomic screening of fibroblast growth-factor receptor 2 reveals a wide spectrum of mutations in patients with syndromic craniosynostosis. *Am J Hum Genet*. 2002;70(2):472–86.
16. Cunningham ML, Seto ML, Ratisson-Torn C, Heike CL, Hing AV: Syndromic craniosynostosis: from history to hydrogen bounds. *Orthod Craniofac Res*. 2007;10(2):67–81.
17. Degiovanni CV, Jong C, Woollons A: What syndrome is this? *Pediatr Dermatol*. 2007;24(2):186–188.
18. Soancă A, Duda D, Gocan H, Roman A, Culic B: Oral manifestations in Apert syndrome: Case presentation and a brief review of the literature. *Rom J Morphol Embryol*. 2010;51:581–584.



19. Wery MF, Nada RM, van der Meulen JJ, Wolvius EB, Ongkosuwo EM: Three-dimensional computed tomographic evaluation of Le Fort III distraction osteogenesis with an external device in syndromic craniosynostosis. *Brit J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53:285–291.
20. Das S, Munshi A: Research advances in Apert syndrome. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2018; 8(3): 194–199.
21. Kaplan C.L: Multispecialty Management of Apert Syndrome. *Clin Plast Surg.* 1991;18:217–25.
22. Ramu P, Bhavani Shankar R, Deepak Kumar A: Apert Syndrome (Acrocephalo Syndactyly): A Rare but Recognizable Human Malformation Syndrome. *JEMDS.* 2015;4(12):2072–2075.
23. Derderian C, Seaward J: Syndromic Craniosynostosis. *Semin Plast Surg.* 2012;26(2):64–75.
25. Cohen MM Jr, Kreiborg S: The central nervous system in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 35:36–45.
26. Yacubian-Fernandes A, Palhares A, Giglio A, Zanini S, Portela L, Plese J: Apert syndrome: analysis of associated brain malformations and conformational changes determined by surgical treatment. *J Neuroradiol* 2004; 31:116–22.
27. Gosain AK, McCarthy JG, Wisoff JH: Morbidity associated with increased intracranial pressure in Apert and Pfeiffer syndromes: the need for long-term evaluation. *Plast Reconstr Surg* 1996; 97:292–301.
28. Cinalli G, Renier D, Sebag G, Sainte-Rose C, Arnaud E, Pierre-Kahn A: Chronic tonsillar herniation in Crouzon's and Apert's syndromes: the role of premature synostosis of the lambdoid suture. *J Neurosurg.* 1995;83(4):575–82.
29. Renier D, Arnaud E, Cinalli G, Sebag G, Zerah M, Marchac D: Prognosis for mental function in Apert's syndrome. *J Neurosurg.* 1996;85(1):66–72.
30. Ridgway E, Wu KJ, Sullivan RS, Vasudavan S, Padwa LB, Rogers FG et al: Craniofacial growth in patients with FGFR3Pro250Arg mutation after fronto-orbital advancement in infancy. *J Craniofac Surg.* 2011;22(2):455–61.
31. Varoli FP, Santos KCP, Costa C, Oliveira JX: Apert syndrome: clinical and radiographic features and case report. *Rev Odonto Cienc* 2011;26:96–99.
32. Huang F, Sweet R, Tewfik T: Apert syndrome and hearing loss with ear anomalies: a case report and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68(4):495–501.
33. Ruggiero F, Wilson L, James G, Glass G, Jeelani O, Ong J, et al: Syndromic craniosynostosis: Complexities of clinical care. *Mol Syndromol.* 2019;10(1–2):83–97.
34. Governale L. S: Craniosynostosis. *Pediatr Neurol.* 2015;53(5):394–401.
35. Letra A, de Almeida AL, Kaizer R, Esper LA, Sgarbosa S, Granjeiro JM: Intraoral features of Apert's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:38–41.
36. Cohen MM Jr, Kreiborg S: Upper and lower airway compromise in the Apert syndrome. *Am J Med Genet.* 1992;44:90–93.
37. Avantiaggiato A, Carinci F, Curioni C: Apert's syndrome: cephalometric evaluation and considerations on pathogenesis. *J Craniofac Surg* 1996;7:23–31.
38. Dalben GS, Neves LT, Gomide MR: Oral findings in patients with Apert syndrome. *J Appl Oral Sci.* 2006;14:465–9.
40. Solomon LM, Medenica M, Pruzansky S, Kreiborg S: Apert syndrome and palatal mucopolysaccharides. *Teratology.* 1973; 8(3):287–91.
41. Kreiborg S, Cohen MM Jr: Characteristics of the infant Apert skull and its subsequent development. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1990;10:399–410.
42. Nurko C, Quinones R: Dental and orthodontic management of patients with Apert and Crouzon syndromes. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2004;16:541–53.
43. Kumar I. G, Raghunath N, Ravi S, Jyothikiran H, Pradeep S: The apert and crouzon syndromes: general and dental aspects and management in orthodontics and dentofacial orthopaedics: A review article. *Int J Appl Dent Sci* 2020;6(3):243–252.
44. Khelkar P. C, Kadam A. N, Karjodkar F. R, Sansare K. P: Apert's syndrome: A rare craniofacial disorder. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2020;38(4):430–433.
45. Kreiborg S, Pruzansky S: Craniofacial growth in patients with premature craniosynostosis. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1981;15:171–86.
46. Tiwari A, Agrawal A, Pratap A, Lakshmi R, Narad R: Apert syndrome with septum pellucidum agenesis. *Singapore Med J.* 2007;48:e62–65.
47. Oberoi S, Hoffman WY, Vargervik K: Craniofacial team management in Apert syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012;141:S82–7.
48. Tosun G, Sener Y: Apert syndrome with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A case report. *Int J Paediatric Dent.* 2006;16:218–221.
49. Mathijssen IM: Guideline for care of patients with the diagnoses of craniosynostosis: Working group on craniosynostosis. *J Craniofac Surg.* 2015; 26(6): 1735–1807.
50. Kreiborg S, Barr M Jr, Cohen MM Jr: Cervical spine in the Apert syndrome. *Am J Med Genet.* 1992;43(4):704–8.
51. Cohen MM Jr, Kreiborg S: Cutaneous manifestations of Apert syndrome. *Am J Med Genet.* 1995;58:94–6.
53. Cohen MM Jr, Kreiborg S: Visceral anomalies in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1993;45:758–60.
54. Chonka ZK, Beall DP, Jennings BT, Wu DH, Wolff J: Apert's syndrome. *Appl Radiol.* 2004;33(9):42–45.
56. Hemmer KM, McAlister WH, Marsh JL: Cervical spine anomalies in the craniosynostosis syndromes. *Cleft Palate J.* 1987; 24(4):328–33.
57. Benmiloud S, Chaouki S, Atmani S, Hida M: Apert syndrome. *Pan Afr Med J.* 2013;14:66.
58. Denis D, Conrath J, Gentori L: Exophtalmie, astigmatisme et strabisme dans les crânio-facio-sténoses: syndrome d'Apert et syndrome de Crouzon. *Ophtalmologie.* 1997;11:28–33.
60. Hersh D, Hughes C: Syndromic Craniosynostosis: Unique Management Considerations. *Neurosurg Clin N Am.* 2022;33(1):105–112.
61. Buchanan EP, Xue Y, Xue A, Olshinka A, Lam S: Multidisciplinary care of craniosynostosis. *J Multidiscip Healthc.* 2017;10: 263–270.
62. Jose B, Emmatty TB, Methippara JJ, Kumar K, Thampi NM: Apert Syndrome: An Insight Into Dentofacial Features. *Cureus.* 2021;13(9):e17735.
63. Carpentier S, Schoenaers J, Carels C, Verdonck A: Cranio-maxillofacial, orthodontic and dental treatment in three patients with Apert syndrome. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2014;15(4):281–9.
64. Susami T, Fukawa T, Miyazaki H, Sakamoto T, Morishita T, Yoshiaki Sato Y et al: A survey of orthodontic treatment in team care for patients with syndromic craniosynostosis in Japan. *Cleft Palate Craniofac J.* 2018;55(4):479–486.
65. Nout E, Natalja Bannink N, J Koudstaal JM, Veenland FJ, Joosten K, Poulblon R et al: Upper airway changes in syndromic craniosynostosis patients following midface or monobloc advancement: correlation between volume changes and respiratory outcome. *J Craniofac Surg.* 2012;40(3):209–14.
66. Verma S, Draznin M: Apert syndrome. *Dermatol Online J.* 2005;11:15.
67. Işık E, Tahir Atik T, Onay H, Özkınay F: Two patients with Apert syndrome with different mutations: the importance of early diagnosis. *Türk Pediatri Ars.* 2017;52(4):231–235.
68. Khan S, Chatra L, Shenai P, Veena KM: Apert syndrome: A case report. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2012;5:203–206.
69. Al-Namnam NM, Jayash SN, Hariri F, Rahman ZA, Alshawsh MA: Insights and future directions of potential genetic therapy for

Apert syndrome: A systematic review. *Gene Ther.* 2021;28(10-11):620-633.

70. Dixit S, Singh A, Gs M, S Desai R, Jaju P: Apert's syndrome: Report of a new case and its management. *Int J Clin Paediatr Dent.* 2008;1:48-53.

71. Stauffer A, Farr S: Is the Apert foot an overlooked aspect of this rare genetic disease? Clinical findings and treatment options for foot deformities in Apert syndrome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):788.

72. López-Estudillo AS, Rosales-Bérber MÁ, Ruiz-Rodríguez S, Pozos-Guillén A, Noyola-Frías A, Garrocho-Rangel A: Dental approach for Apert syndrome in children: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017; 22(6):e660-e668.

73. Vargervik K, Rubin MS, Grayson BH, Figueroa AA, Kreiborg S, Shirley JC et al: Parameters of care for craniosynostosis: dental and orthodontic perspectives. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012;141(4 Suppl):S68-73.

74. Bhatia PV, Patel PS, Jani YV, Soni NC: Apert's syndrome: Report of a rare case. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2013;17(2):294-7.

75. Mustafa D, Lucas VS, Junod P, Evans R, Mason C, Roberts G J: The dental health and caries-related microflora in children with

craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac J.* 2001;38(6):629-35.

76. Γιαννοπούλου Α, Ζερβού-Βάλβη Φ, Δημητρίου Α, Φανδρίδης Ι: Ατομα με Αναπηρία: Στοματική Υγεία και Οδοντιατρική Πρόληψη. *Ασκλ Χρον* 2019;7(1):20-29.

77. Madapathi S, Babu MJ, Babu NS, Chalapurath S: Prosthetic Rehabilitation of a Patient with Apert Syndrome: A Case Report. *IOSR-JDMS.* 2019;18(1):59-61.

78. American Academy of Pediatric Dentistry. Use of anesthesia providers in the administration of office-based deep sedation/ general anesthesia to the Pediatric Dental Patient. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry.* Chicago, Ill.:American Academy of Pediatric Dentistry; 2021:372-6.

79. Γιαννοπούλου Α, Ζερβού-Βάλβη Φ: Οδοντιατρική Αντιμετώπιση των Ατόμων με Αναπηρία υπό Γενική Αναισθησία. *Ελλ Νοσ Οδοντ.* 2020;13:35-53.

80. Basar H, Buyukkocak U, Kaymak C, Akpınar S, Sert O, Vargel I: An intraoperative unexpected respiratory problem in a patient with Apert syndrome. *Minerva Anesthesiol.* 2007;73(11):603-606.

81. Kumar N, Arora S, Bindra A, Goyal K: Anesthetic management of craniosynostosis repair in patient with Apert syndrome. *Saudi J Anaesth.* 2014; 8(3):399-401.

# Μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Θεοδώρα Β. Λούφα<sup>1</sup>, Ειρήνη Θεοχάρη<sup>2</sup>, Αγγελική Γιαννοπούλου<sup>3</sup>, Γεώργιος Βαρσάμης<sup>4</sup>, Βασίλειος Πλακιάς<sup>1</sup>, Μαρία Παπαποστόλου<sup>1</sup>, Φίλιππος-Γεώργιος Ράμφος<sup>1</sup>, Απόστολος Μάρας<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Β' Παθολογική Κλινική & Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο, Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

<sup>2</sup>Ψυχιατρικό Τμήμα, «Ασκληπιείο Βούλας»

<sup>3</sup>Οδοντιατρικό Τμήμα – Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ, Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

<sup>4</sup>Κέντρο Υγείας Βάρης

## Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes

Th. V. Loufa<sup>1</sup>, E. Theochari<sup>2</sup>, A. Giannopoulou<sup>3</sup>, G. Varsamis<sup>4</sup>, V. Plakias<sup>1</sup>, M. Papapostolou<sup>1</sup>, F-G. Ramfos<sup>1</sup>, A. Maras<sup>1</sup>

<sup>1</sup>2nd Department of Internal Medicine & Outpatient diabetes Clinic of "Asklepieion Voula's" General Hospital

<sup>2</sup>Psychiatric Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

<sup>3</sup>Dental Department – Dental Unit for Adults with Special Needs, "Asklepieion Voula's" General Hospital

<sup>4</sup>Health Centre Vari

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση  
Αλληλογραφία: Θεοδώρα Β. Λούφα  
e-mail: atloufa@yahoo.gr

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) είναι μια από τις πιο κοινές αιτίες ηπατικής νόσου παγκοσμίως προσβάλλοντας σχεδόν το ένα τρίτο των ενηλίκων στην Δύση. Αποτελεί μια σειρά ηπατικών διαταραχών που περιλαμβάνει ηπατική στεάτωση χωρίς φλεγμονή (NAFL) και στεάτωση με φλεγμονή ή στεατοηπατίτιδα (Non-alcoholic Steatohepatitis- NASH). Εξέλιξή της είναι η ηπατική ίνωση, η οποία δύναται μελλοντικά να μεταβληθεί σε κίρρωση και τελικό στάδιο ηπατικής ανεπάρκειας με ανάγκη για μεταμόσχευση ήπατος. Οι πιο σοβαρές περιπτώσεις επιπλέκονται με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Παρά τη σημασία της η NASH είναι υποαναγνωρισμένη στην κλινική πράξη. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, παρατηρήθηκε ότι τα υψηλά ποσοστά επιπολασμού της NAFLD ήταν παράλληλα με την ταχέως εξελισσόμενη επιδημία της παχυσαρκίας και του

διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Το ήπαρ κατέχει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία, αφού οδηγεί σε ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη (insulin resistance- IR), η οποία με τη σειρά της δημιουργεί NAFLD και ΣΔτ2 η σχέση των οποίων έχει χαρακτηριστεί αμφίδρομη.

Αυτή η ανασκόπηση, παρέχει μια ενημέρωση σχετικά με την περίπλοκη σχέση μεταξύ NAFLD και ΣΔτ2 και πώς η αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) συνδέει τις δύο ασθένειες. Επίσης σκοπό έχει, να ευαισθητοποιήσει τους κλινικούς γιατρούς σχετικά με αυτή τη σχέση και πώς η παρουσία της μιας ασθένειας θα πρέπει να προκαλέσει υψηλό δείκτη υποψίας για την ύπαρξη και της άλλης. Τέλος θα αναφερθούμε στη θεραπευτική προσέγγιση.

Λέξεις κλειδιά: μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, παθοφυσιολογία, διάγνωση, θεραπεία.

## ABSTRACT

*Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common causes of liver disease worldwide, affecting almost one third of adults in the West. It is a series of liver disorders that includes non-alcoholic steatosis (NAFL) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Its development is hepatic fibrosis, which may in the future develop into cirrhosis and end-stage liver failure with the need for liver transplantation and the most severe cases are complicated by hepatocellular carcinoma. Despite its importance, NASH is under-recognized in clinical practice. Over the past two decades, NAFLD high prevalence rates have been observed in conjunction with the rapidly evolving obesity and type 2 diabetes*

*mellitus (T2DM). The liver plays an important role in pathophysiology, as it leads to the development of insulin resistance (IR), which in turn creates NAFLD and T2DM2 whose relationship has been characterized as reciprocal.*

*This review provides an insight into the complex relationship between NAFLD and SDT2 and how insulin resistance (IR) links the two diseases. It also aims to raise the awareness of clinicians about this relationship and how the presence of one disease should cause a high rate of suspicion of the existence of the other. Finally, we will refer to the therapeutic approach.*

*Key words: non-alcoholic fatty liver disease; non-alcoholic steatohepatitis; type 2 diabetes; pathophysiology; diagnosis; treatment.*

## Μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

Η NAFLD είναι μια δυνητικά σοβαρή ασθένεια του ήπατος που προσβάλλει το ένα τέταρτο των ενηλίκων παγκοσμίως, προκαλώντας σημαντική επιβάρυνση στα συστήματα υγείας με ευρείες κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις<sup>1,2,3</sup>.

Παρά το γεγονός ότι είναι η πιο διαδεδομένη ηπατική νόσος, η NAFLD παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη μεταξύ των γιατρών, εκτός των ηπατολόγων και γαστρεντερολόγων και η αίσθηση της κλίμακας της πρόκλησης ή της βαρύτητας της ασθένειας είναι γενικά πτωχή<sup>4,5</sup>.

Η πρώτη περιγραφή έγινε το 1980 σε 20 ασθενείς στους οποίους έγινε βιοψία ήπατος, όπου φάνηκαν αλλαγές ίδιες με την αλκοολική ηπατίτιδα<sup>6</sup>. Οι Caldwell και συν. αναγνώρισαν ότι οι παράγοντες κινδύνου για κρυπτογενή κίρρωση ήταν παράλληλοι με αυτούς για την NAFLD και την NASH<sup>7</sup>. Νεότερες μελέτες διαπίστωσαν ότι κίρρωση τείνει να εμφανίζεται σε παχύσαρκους μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, υποδηλώνοντας ως περαιτέρω μεταγενέστερη εξέλιξη των NASH και NAFLD<sup>8</sup>.

Η μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) αναγνωρίζεται πλέον ως η πιο διαδεδομένη χρόνια ηπατική νόσος παγκοσμίως. Ο ΣΔτ2 είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για NAFLD και φαίνεται να επιταχύνει την εξέλιξη της ηπατικής νόσου. Παρά τον υψηλό επιπολασμό και τις σοβαρές κλινικές επιπτώσεις της NAFLD σε ασθενείς με ΣΔτ2, συνήθως παραβλέπεται στην κλινική πράξη. Η συνολική επίπτωση της NAFLD είναι >70% σε ένα σύνολο >18.000.000 ασθενών με ΣΔτ2<sup>9,10,11</sup>.

Η NAFLD είναι πολυσυστημικό νόσημα και θεωρείται

η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο περιλαμβάνει δυσλιπιδαιμία, κοιλιακή παχυσαρκία, υπέρταση, υπεργλυκαιμία και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Παρ' όλα αυτά NAFLD εμφανίζεται και σε άτομα με φυσιολογικό βάρος κυρίως σε Ασιάτες<sup>12</sup>. Το ήπαρ λαμβάνει μια χρόνια αυξημένη παροχή θερμίδων με αποτέλεσμα συσσώρευση τριγλυκεριδίων και μετέπειτα φλεγμονή που προκύπτει από αυτή την υπερπροσφορά. Η τεκμηρίωση της NAFLD απαιτεί: 1) απόδειξη ηπατικής στεάτωσης είτε από απεικόνιση ή ιστολογία και 2) απουσία δευτερογενών αιτιολογιών συσσώρευσης ηπατικού λίπους όπως η σημαντική κατανάλωση αλκοόλ, μακροχρόνια χρήση στεατογόνων φαρμάκων (π.χ. κορτικοστεροειδή, μεθοτρεξάτη, αμιωδαρόνη, ταμοξιφαίνη), λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C, (ιδιαίτερα γονότυπος 3), μονογονιδιακές κληρονομικές διαταραχές, σοβαρός υποσιτισμός και νόσος Wilson. Η στεατοηπατίτιδα εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της διόγκωσης-φλεγμονής των ηπατοκυττάρων που οδηγεί σε εκφυλισμό και ηπατική ίνωση<sup>13,14</sup>.

## Παθοφυσιολογία NAFLD

Η παθογένεια της NAFLD είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική, αφορά κυρίως γενετικούς, μεταβολικούς, περιβαλλοντικούς και διατροφικούς παράγοντες. Αν και η παθογένεση της NAFLD έχει διερευνηθεί ευρέως στο παρελθόν, δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή. Οι μηχανισμοί της στεάτωσης είναι πολλαπλοί: Περιλαμβάνουν, αύξηση στην de novo λιπογένεση, πρόσληψη με τη διατροφή ελευθέρων λιπαρών οξέων, μείωση της οξειδωσης των ελευθέρων λιπαρών οξέων και αυξημένη λιπόλυση στον λιπώδη ιστό. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στον μυϊκό και λιπώδη ιστό, όπως και μεταλλάξεις γενετικές, παίζουν σημαντικό ρόλο



στην ηπατική συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων και στην παθογένεση της NAFLD. Οι διαταραχές στον μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων εκφράζονται με το φαινότυπο της προ-αθηρωματικής δυσλιπιδαιμίας που χαρακτηρίζεται από υψηλή τιμή τριγλυκεριδίων, χαμηλή HDL και χαμηλών των μικρών πυκνών σωματιδίων LDL<sup>15,16</sup>.

## NALFD και ΣΔτ2

Οι αιτίες που η NAFLD αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2 είναι ασαφείς. Έχει αποδειχθεί ότι στοχεύοντας στην μείωση του ηπατικού λίπους, μειώνεται και ο κίνδυνος για την εμφάνιση του ΣΔτ2, λόγω της βελτίωσης της αντίστασης της ινσουλίνης και της χρόνιας φλεγμονής<sup>9</sup>.

Η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι βασικοί παθογόνοι παράγοντες τόσο για NAFLD όσο και για ΣΔτ2<sup>17</sup> και συνήθως, αυτές οι δύο παθολογικές καταστάσεις συνυπάρχουν<sup>18</sup>. Μελέτη παρατήρησης η οποία παρακολούθησε τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2 σε ασθενείς χωρίς ΣΔτ2, έδειξε ότι η NAFLD είναι ένας καλά τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για ΣΔτ2 σε περίοδο πέντε ετών με βάση την ύπαρξη της NAFLD<sup>19</sup>.

Τρεις προηγούμενες δημοσιευμένες μελέτες μετα-ανάλυσης έχουν δείξει τον αυξημένο κίνδυνο ΣΔτ2 σε ασθενείς με NAFLD που διαγιγνώσκεται με διαφορετικές διαγνωστικές μεθόδους, συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών ενζύμων και των απεικονιστικών μελετών<sup>20,21,22</sup>.

Επομένως η NALFD δυνητικά προάγει την εμφάνιση του ΣΔτ2 και ο επιπολασμός της NAFLD είναι σημαντικά αυξημένος σε άτομα με ΣΔτ2. Η σχέση μεταξύ NAFLD και ΣΔτ2, ωστόσο, είναι πολύπλοκη και αμφίδρομη. Ο παρατηρητικός σχεδιασμός των επιλέξιμων μελετών δεν επιτρέπει την απόδειξη της αιτιότητας. Ειδικά συστήνεται να γίνεται έλεγχος ασθενών με NAFLD για ΣΔτ2<sup>23</sup>.

## NALFD και κίνδυνος διαβητικών επιπλοκών

Διάφορες μελέτες καταδεικνύουν ότι η NALFD συμβάλλει τα μέγιστα στον κίνδυνο εμφάνισης μακροαγγειακών (κυρίως καρδιαγγειακής νόσου) και μικροαγγειακών επιπλοκών (κυρίως νεφρικής νόσου) στους ασθενείς πάσχοντες από ΣΔτ2. Παρ' όλα αυτά χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να καθορίσουν την σχέση μεταξύ NALFD και επιπλοκών στους διαβητικούς ασθενείς με μεγαλύτερη ακρίβεια<sup>23,24</sup>.

## Επιδημιολογικά στοιχεία και επιπολασμός NALFD

Ο επιπολασμός της NALFD βαίνει παράλληλα αυξανόμενος με τη διάδοση της παχυσαρκίας και του ΣΔτ2<sup>25</sup>. Ανασκόπηση του έτους 2013, ανέφερε ότι περίπου ένα δισεκατομμύριο άνθρωποι ανά την υφήλιο είχε NAFLD

εκείνη την εποχή. Μέχρι το 2018, η παγκόσμια επίπτωση NAFLD είχε φτάσει περίπου στο 25% και αυτό της NASH περίπου στο 3-5%. Σύμφωνα με μετα-ανάλυση, η NASH εξελίχθηκε σε ίνωση στο 41% των ασθενών, σε κίρρωση στο 25%. ενώ το 7% των ασθενών ανέπτυξε ηπατική νόσο τελικού σταδίου<sup>25,26</sup>.

Οι περισσότεροι ασθενείς με NASH είναι ασυμπτωματικοί και ανακαλύπτουν τη νόσο με την εύρεση αυξημένων τρανσαμινασών ορού σε μια εξέταση ρουτίνας ή κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο για άλλες ασθένειες, ή με μη φυσιολογικά αποτελέσματα απεικόνισης της κοιλίας. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να αναφέρουν αίσθημα κόπωσης, δυσδιάκριτη ευαισθησία στο άνω δεξί τεταρτημόριο, ναυτία και απώλεια όρεξης. Σε σοβαρές περιπτώσεις όταν η νόσος εξελιχθεί σε κίρρωση, οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν περισσότερο έκδηλα σημεία και συμπτώματα όπως ασκίτης, οίδημα, ίκτερος και πυλαία υπέρταση<sup>25,27</sup>.

## Διάγνωση NALFD

Η NAFLD είναι μια διάγνωση αποκλεισμού και υπάρχουν δύο διαγνωστικές προσεγγίσεις, μη επεμβατικές και επεμβατικές.

Οι μη επεμβατικές τεχνικές μπορούν να ποσοτικοποιήσουν αποτελεσματικά τη σύνθεση του λίπους στον ηπατικό ιστό. Οι απεικονιστικές μελέτες που έχουν αποδείξει την αξιοπιστία στην ανίχνευση ηπατικής στεάτωσης περιλαμβάνουν υπερηχογράφημα κοιλίας, που είναι ένα εύκολα διαθέσιμο εργαλείο, φθηνό και αποτελεσματικό. Επιπλέον, ελαστογραφία με υπερήχους δείχνει ακρίβεια περίπου 90% στην ανίχνευση προχωρημένης ίνωσης και κίρρωσης. Υπολογιστική τομογραφία (CT) παρέχει υψηλή απόδοση στη διάγνωση της στεάτωσης μόνο εάν η λιπώδης διήθηση είναι >30%. Η Φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Spectroscopy -MRS) και η επιλεκτική μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance- MRI), είναι αποδεκτές μέθοδοι για την αναγνώριση NAFLD και έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από το υπερηχογράφημα<sup>28</sup>.

Ωστόσο, βιοψία ήπατος απαιτείται για την επίτευξη οριστικής διάγνωσης της NAFLD καθώς και για τη διαβάθμιση και τη σταδιοποίηση της νόσου. Η βιοψία αντιπροσωπεύει το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση και απαιτεί την παρουσία στεάτωσης που επηρεάζει >5% των ηπατοκυττάρων. Συνιστάται για να επιβεβαιωθεί ή αποκλεισθεί η διάγνωση, να καταδειχθούν άλλες ασθένειες και να εκτιμηθεί η έκταση της ηπατικής βλάβης αλλά είναι επεμβατική, φέρει κάποιο εγγενή κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας, μπορεί να αποτύχει η σταδιοποίηση της νόσου υπόκειται σε δειγματοληπτικό σφάλμα και έχει μεταβλητότητα ανάγνωσης. Ο κίνδυνος για την ηπατική νοσηρότητα και θνησιμότητα εξαρτάται από την ιστολογική εικόνα της ασθένειας. Η παρουσία της ίνωσης

έχει σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικής κίρρωσης<sup>28,29</sup>.

## Θεραπεία

Παρά την αυξανόμενη παγκόσμια επιβάρυνση των NAFLD και NASH και την αυξανόμενη επικράτηση, δεν υπάρχουν ακόμα φάρμακα εγκεκριμένα από τον FDA που ενδείκνυνται. Όμως το φαρμακευτικό δυναμικό για έγκριση από FDA πλησιάζει για τις αναδυόμενες θεραπείες της NASH<sup>25,30</sup>.

Μελέτες έχουν καταδείξει ως γνωστόν μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ ΣΔτ2 και NAFLD, που σημαίνει πως η μια μπορεί να επηρεάσει την εμφάνιση της άλλης<sup>9</sup>. Επιπλέον, ο ΣΔτ2 και η NAFLD μοιράζονται τους ίδιους παράγοντες κινδύνου, (παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη) οι οποίοι σχετίζονται κυρίως με τις συνήθειες του τρόπου ζωής και οι ασθενείς που εμφανίζουν ΣΔτ2 και NAFLD φαίνεται να έχουν σημαντικό αυξημένο κίνδυνο από καρδιαγγειακή νόσο.

Ως αποτέλεσμα, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής θεωρούνται ως το πρώτο βήμα της πρόληψης και θεραπείας της NAFLD και ΣΔτ2. Αυτές οι αλλαγές στον τρόπο ζωής περιλαμβάνουν την απώλεια βάρους και την τροποποίηση των παραγόντων του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η απώλεια βάρους είναι η πρώτη βασική οδηγία για τα υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα με NAFLD και ΣΔτ2 αλλά μέσω του τρόπου ζωής είναι συχνά δύσκολο να επιτευχθεί και χρειάζεται μια πολυεπιστημονική προσέγγιση και παρέμβαση. Η χειρουργική βariatρική έδειξε ότι μειώνει το σωματικό βάρος, την αντίσταση στην ινσουλίνη και συνιστάται από τρέχοντες μικρές και αναδρομικές μελέτες. Χρειάζονται όμως μακροπρόθεσμες μελέτες για την αποτελεσματικότητά της στην NAFLD<sup>15</sup>.

Δεδομένης της στενής σχέσης μεταξύ ΣΔτ2 και NAFLD, πολλά αντιδιαβητικά φάρμακα έχουν δοκιμαστεί σαν θεραπευτικοί παράγοντες οπότε θα επισημάνουμε τα διαθέσιμα στοιχεία, τονίζοντας ότι η διαχείριση της NASH βασίζεται κυρίως στη χρήση ηπατοπροστατευτικών φαρμάκων και στην πρόληψη της εξέλιξης της νόσου στοχεύοντας τους παράγοντες κινδύνου της, ιδιαίτερα στην αντίσταση στην ινσουλίνη και την παχυσαρκία<sup>31</sup>.

## Μεταφορμίνη

Τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες αναφέρουν ότι η μετφορμίνη που είναι η πρώτη γραμμή θεραπείας του ΣΔτ2 δεν βελτιώνει την ιστολογική εικόνα της NAFLD, όμως επιφέρει βελτίωση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα, της γλυκόζης πλάσματος νηστείας και της αιμοσφαιρίνης<sup>32,33</sup>. Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες που να συστήνουν την μετφορμίνη ως φάρμακο με τεκμηρίωση για την αντιμετώπιση της NAFLD<sup>15</sup>.

## Πιογλιταζόνη

Σε αντίθεση, υπάρχουν τώρα RCT όπου η πιογλιταζόνη έχει βελτιώσει σταθερά τη στεατοηπατίτιδα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και συνιστάται επί του παρόντος θεραπεία επιλογής για NASH. Αυτό έχει αποδειχθεί με βιοψία, γιατί έχει επιδείξει ιστολογική βελτίωση<sup>34,35</sup>. Παρ' όλα αυτά υπάρχει επιφύλαξη σχετικά με την αύξηση του σωματικού βάρους και του οιδήματος που προκαλούν, επίσης με τον κίνδυνο των οστεοπορωτικών καταγμάτων και την αύξηση της καρδιακής ανεπάρκειας<sup>15</sup>. Σε ασθενείς με NAFLD, ανεξάρτητα από την παρουσία ΣΔτ2, συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο προχωρημένης ίνωσης και η χρήση του συνιστάται πλέον από εθνικές και διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές<sup>34</sup>.

## Αναστολείς της διπεπτυλ- πεπτιδάσης 4. (dipeptidyl-peptidase-4, DPP-4)

Επί του παρόντος ο ρόλος των αναστολέων της διπεπτυλ-πεπτιδάσης- 4 (DPP-4) στη διαχείριση του ΣΔτ2 που περιπλέκεται με NASH παραμένει αβέβαιος και δεν συνιστάται<sup>36,37</sup>.

## Αγωνιστές υποδοχέων GLP-1. (Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists- GLP-1Ras)

Οι GLP-1 RAs βοηθούν στο μεταβολισμό της γλυκόζης βελτιώνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη, καταστέλλοντας την όρεξη, επιφέροντας απώλεια βάρους και επιδεικνύουν επίσης καρδιαγγειακό όφελος, με αποτέλεσμα μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς με NAFLD. Έχει αναφερθεί ότι ομαλοποιούν τις τρανσμινάσες πλάσματος και καλυτερεύουν την ηπατική στεάτωση<sup>38</sup>. Οι περισσότερες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει λιραγλουτίδη και το όφελος ήταν συνήθως ανάλογο του βαθμού της απώλειας του βάρους αν και άλλοι μηχανισμοί πρέπει να συντρέχουν<sup>15</sup>. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες που να περιλαμβάνουν την χρήση των GLP-1 RA για τη θεραπεία και παρακολούθηση της NAFLD<sup>39</sup>.

## Αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης. (Sodium- glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT2)

Εκφράζονται κυρίως στο επιθήλιο του εγγύς σωληναρίου και είναι υπεύθυνοι για την πλειοψηφία (>90%) της φιλτραρισμένης επαναρρόφησης γλυκόζης. Αναστολείς SGLT2 (καναγλιφλοζίνη, δαπαγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη και ερτουγλιφλοζίνη) οδηγούν σε αυξημένη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα και είναι εγκεκριμένοι αντιυπεργλυκαιμικοί παράγοντες για ΣΔτ2. Επιπλέον, επάγουν απώλεια βάρους σε πολλούς ασθενείς και μείωση του κινδύνου σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων που είναι ιδιαίτερα σημαντικός σε ασθενείς με NAFLD<sup>40</sup>. Ελά-

χιστα δεδομένα υπάρχουν για την δράση των SGLT2 στην ιστολογική αλλαγή του ήπατος αυτών των ασθενών και απαιτούνται μελλοντικές μελέτες. Με την χορήγηση τους επιτυγχάνεται μείωση του ηπατικού λίπους χωρίς βελτίωση της νεκρώδους φλεγμονή ή της ίνωσης όπως προτείνεται για την πιο γλιταζόνη. Μελέτες σε real-world καταδεικνύουν μείωση των ηπατικών ενζύμων<sup>37</sup>.

## Συνοπτικά

Η υψηλότερη θνησιμότητα σε NAFLD δεν αποδίδεται σε ηπατική νόσο τελικού σταδίου ή κίνδυνο HCC, αλλά σε κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου που πιθανώς οφείλεται στη συννοσηρότητα ΣΔτ2 και άλλους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου<sup>41</sup>. Είναι καιρός πλέον να συμπεριληφθεί η NASH στο πλαίσιο διαχείρισης των διαβητικών ασθενών, όπως συμβαίνει με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και τη διαβητική νεφροπάθεια. Το 2019 η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία στις κατευθυντήριες οδηγίες της συνιστά ότι «οι ασθενείς με ΣΔτ2 και αυξημένες τιμές τρανσαμινασών ή με λιπώδες ήπαρ που ανευρίσκεται στον έλεγχο με υπερηχογράφημα, θα πρέπει να ελέγχονται για την ύπαρξη NASH και ηπατικής ίνωσης»<sup>42</sup>.

## Συμπέρασμα

Οι περισσότερες περιπτώσεις χρόνιας ηπατικής νόσου προκαλούνται από NAFLD. Η NAFLD και ο ΣΔτ2 θεωρούνται ως δύο διαφορετικές εκδηλώσεις της ίδιας παθολογίας που είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Παρά τον υψηλό επιπολασμό και τις σοβαρές κλινικές επιπτώσεις της NAFLD σε ασθενείς με ΣΔτ2, συνήθως παραβλέπεται στην κλινική πράξη. Λόγω της ισχυρής σχέσης τους προκύπτει ένα ενδιαφέρον ερευνητικό πεδίο για την περαιτέρω διερεύνηση αυτής της αλληλεξάρτησης και των μελλοντικών κλινικών επιπτώσεών της. Όλοι οι πάροχοι υγείας που φροντίζουν ασθενείς με διαβήτη οφείλουν να στηρίξουν την εξελισσόμενη κλινική πρόκληση που τίθεται από την NAFLD, πρέπει να τους εκπαιδεύουν και να είναι διορατικοί στη διάγνωση και παρακολούθηση των νοσούντων με αυτή τη «νέα επιπλοκή».

Σε αυτό το πλαίσιο, πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στην αύξηση της ευαισθητοποίησης σχετικά με τη σημασία της NAFLD σε ασθενείς με ΣΔτ2 μεταξύ όλων των σημαντικών ενδιαφερομένων (γιατροί πρωτοβάθμιας περίθαλψης, ενδοκρινολόγοι, παθολόγοι-διαβητολόγοι και υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής για την υγεία).

Πιστεύουμε ότι χρειάζεται μια διεπιστημονική προσέγγιση για τη φροντίδα ασθενών με ΣΔτ2 και NAFLD ξεκινώντας από την έγκαιρη αναγνώριση μέσω μη επεμβατικών βιοδεικτών και μεθόδων απεικόνισης στα Ιατρεία Διαβήτη, συνιστώντας τροποποίηση του τρόπου ζωής

και παραπέμποντας για ειδική θεραπεία της NASH σε ηπατολογική κλινική.

## Βιβλιογραφία

1. Younossi, Z. M. Non-alcoholic fatty liver disease — a global public health perspective. *J. Hepatol.* 2019; 70 :531–544.
2. Adam C. Sheka, Oyedele Adeyi, Julie Thompson, Bilal Hameed, Peter A. Crawford, Sayeed Ikramuddin. Nonalcoholic Steatohepatitis. A Review. *JAMA.* 2020; 323(12):1175–1183.
3. Pegah Golabi, Munkhzul Otgonsuren, Rebecca Cable, Sean Felix, Aaron Koenig, Mehmet Sayiner. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with impairment of health-related quality of life (HRQOL). *Health Qual. Life Outcomes* 2016; 14, 18.
4. Jeffrey V. Lazarus, Henry E. Mark, Quentin M. Anstee, Juan Pablo Arab, Rachel L. Batterham, Laurent Castera et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nature Reviews. | Gastroenterology & Hepatology* 2022; 19: 61-71.
5. Sanyal, A. J. Putting non-alcoholic fatty liver disease on the radar for primary care physicians: how well are we doing? *BMC Med.* 2018; 16:148
6. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434–438.
7. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29:664–669.
8. Vlad Ratziu, Luminita Bonyhay, Vincent Di Martino, Frederic Charlotte, Lucas Cavallaro, Marie-Hélène Sayegh-Tainturier et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology.* 2002; 35(6):1485–93.
9. Giovanni Targher, Kathleen E. Corey, Christopher D. Byrne, and Michael Roden. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus — mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(9):599–612.
10. Padda J, Khalid K, Khedr A, Tasnim F, Al- Ewaida O.A, Cooper A.C et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Association with Diabetes Mellitus. *Cureus* 2021;13(8): e17321.
11. Zobair M Younossi, Pegah Golabi, Leyla de Avila, James Minhui Paik, Manirath Srishord, Natsu Fukui et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2019;71: 793–801.
12. Albhaisi, S., Chowdhury, A. & Sanyal, A. J. Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. *JHEP Rep.: Innov. Hepatol.* 2019;1: 329–341.
13. Naga Chalasani, Zobair Younossi, Joel E Lavine, Michael Charlton, Kenneth Cusi, Mary Rinella, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67:328–357.
14. Thomas G. Cotter, Mary Rinella. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology* 2020;158(7): 1851–1864.
15. Elizabeth M Lamos, Megan Kristan, Maka Siamashvili, Stephen N Davis. Effects of anti-diabetic treatments in type 2 diabetes and fatty

liver disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(7):837-852.

16. Haas JT, Francque S, Staels B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Physiol*. 2016;78(1):181-205.

17. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126:460-468.

18. Zobair M Younossi, Pegah Golabi, Leyla de Avila, James Minhui Paik, Manirath Srishord, Natsu Fuku et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol*. 2019;71(4):793-801.

19. Rhee EJ: Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: an epidemiological perspective. *Endocrine Metab (Seoul)*. 2019, 34:226-33.

20. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G: Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011; 43:617-49.

21. Stefano Ballestri, Stefano Zona, Giovanni Targher, Dante Romagnoli, Enrica Baldelli, Fabio Nascimbeni et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31:936-44.

22. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G: Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018;41(2):372-382.

23. Quentin M. Anstee, Giovanni Targher and Christopher P. Day Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* 2013; 10: 331-334.

24. Giovanni Targher, Amedeo Lonardo, Christopher D Byrne. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):99-114.

25. Samar H. Gerges, Sara A. Wahdan, Doaa A. Elsherbiny, Ebtehal El-Demerdash. Non-alcoholic fatty liver disease: An overview of risk factors, pathophysiological mechanisms, diagnostic procedures, and therapeutic interventions. *Life Sciences* 2021;(271) 119220.

26. Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdellatif, Y. Fazel, L. Henry, M. Wymer, Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes, *Hepatology* 2016; 64 (1):73–84.

27. S. Caldwell, C. Argo, The natural history of non-alcoholic fatty liver disease, *Dig. Dis*. 2010;28 (1): 162–168.

28. Simona Marchisello, Antonino Di Pino, Roberto Scicali, Francesca Urbano, Salvatore Piro, Francesco Purrello and Agata Maria Rabuazzo Pathophysiological, Molecular and Therapeutic Issues of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20 (8): 1948

29. (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO): EASL-EASD-EASO Clinical Practice. Guidelines for the management

of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64:1388-402.

30. Monica Stonehil. Potential for FDA approval nears for emerging NASH therapies. *GUILD Conference. Healio Gastroenterology* 2022; February 22.

31. P. Puri, V.A. Arun. NAFLD therapy and monitoring disease progression, *Trop. Gastroenterol*. 2017; 38 (1) :1–15.

32. Kenneth Cusi. Time to Include Nonalcoholic Steatohepatitis in the Management of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43:275–279.

33. Naga Chalasani, Zobair Younossi, Joel E. Lavine, Michael Charlton, Kenneth Cusi, Mary Rinella. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases \Hepatology 2018; 67 (1): 328-357.

34. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016; 59:1121–1140.

35. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018; 24:3361-3373.

36. Alam S, Ghosh J, Mustafa K, Ahmad N. Effect of sitagliptin on hepatic histological activity and fibrosis of nonalcoholic steatohepatitis patients: a 1-year randomized control trial. *Hepat Med*. 2018; 10:23-31.

37. Kenneth Cusi. Time to Include Nonalcoholic Steatohepatitis in the Management of Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43:275-279.

38. John A. Dougherty, Erenie Guirguis and Krisy-Ann Thornby. A Systematic Review of Newer Antidiabetic Agents in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease *Annals of Pharmacotherapy* 2021; 55(1): 65–79.

39. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64(6):1388–1402.

40. Yuyuan Zhang, Xiaobo Liu, Huazhu Zhang, Xuechang Wang. Efficacy and Safety of Empagliflozin on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 24(13):836455.

41. Shaheen Tomah, Naim Alkhouri and Osama Hamdy. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: where do Diabetologists stand? *Clinical Diabetes and Endocrinology*. 2020;6:9.

42. American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl.1): S34–S45.



# Σύγχρονες θεραπευτικές επιλογές στην αντιμετώπιση της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης.

## Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Ευθυμία Ι. Θανασά<sup>1</sup>, Ιωάννης Κ. Θανασάς<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

<sup>2</sup>Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων, Τρίκαλα, Ελλάδα

*Modern treatment options in the management of cervical ectopic pregnancy. Review of literature*

*Ef. I. Thanasa,<sup>1</sup> J.K. Thanasas<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

<sup>2</sup>Department Obstetric and Gynecology, General Hospital of Trikala, Trikala, Greece

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

Αλληλογραφία: Ιωάννης Κ. Θανασάς, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων, Ευκλή 33, 42100 Τρίκαλα, Θεσσαλία.

τηλ.: 2431029103 / 6944766469

e-mail: thanasasg@hotmail.com

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η έκτοπη τραχηλική κύηση είναι μια εξαιρετικά σπάνια μορφή έκτοπης εγκυμοσύνης, με σημαντικά αυξημένα ποσοστά μητρικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Καθολικά αποδεκτό θεραπευτικό πρωτόκολλο για την αντιμετώπιση της τραχηλικής κύησης μέχρι σήμερα δεν υπάρχει. Η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της έκτοπης τραχηλικής

εγκυμοσύνης περιλαμβάνει χειρουργικές επεμβάσεις, συντηρητικές μεθόδους αντιμετώπισης ή συνδυασμό των δύο. Στο παρόν άρθρο με βάση τη βιβλιογραφία παραθέτουμε τις βασικές αρχές αντιμετώπισης της σπάνιας αυτής μορφής έκτοπης εγκυμοσύνης. Λέξεις κλειδιά: Έκτοπη τραχηλική κύηση, αιμορραγία, μεθοτρεξάτη, θεραπευτική απόξεση, υστεροσκόπηση, εμβολισμός μητριάων αρτηριών, υστερεκτομία.

## ABSTRACT

Ectopic cervical pregnancy is an extremely rare form of ectopic pregnancy, with significantly increased rates of maternal morbidity and mortality. There is currently no universally accepted treatment protocol for treating cervical pregnancy. The modern therapeutic approach to ectopic cervical pregnancy includes surgeries,

conservative methods of treatment or a combination of both. In this article, based on the literature, we present the basic principles of dealing with this rare form of ectopic pregnancy.

Keywords: ectopic cervical pregnancy; bleeding; methotrexate; therapeutic abrasion; hysteroscopy; uterine artery embolism; hysterectomy.

## Εισαγωγή

Έκτοπη εγκυμοσύνη είναι εκείνη που συμβαίνει έξω από την κοιλότητα της μήτρας. Η πιο συχνή μορφή έκτοπης κύησης είναι η σαλπιγγική, με συχνότερη εντόπιση στη λήκυθο<sup>1</sup>. Σε σπάνιες περιπτώσεις η εμφύτευση μπορεί να γίνει σε ασυνήθιστες περιοχές, όπως είναι το διάμεσο τμήμα της σάλπιγγας, η ωθήκη, ο τράχηλος της μήτρας, η περιτοναϊκή κοιλότητα<sup>2</sup>. Στην έκτοπη τραχηλική κύηση η εγκατάσταση του γονιμοποιημένου ωαρίου αφορά στο επιθήλιο της κοιλότητας του ενδοτραχήλου<sup>3</sup>. Πρόκειται για μια εξαιρετικά σπάνια μορφή έκτοπης εγκυμοσύνης που αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 1% του συνόλου των έκτοπων κυήσεων, με συχνότητα η οποία εκτιμάται ότι αφορά περίπου σε μία περίπτωση ανά 1000 έως 18000 κυήσεις<sup>4</sup>. Ο ακριβής αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός δεν έχει ακόμη απόλυτα διευκρινισθεί. Η διαστολή και η απόξεση του ενδοτραχήλου αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την τραχηλική κύηση<sup>5</sup>. Οι εξελίξεις που έχουν επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια στην τεχνολογία των υπερήχων έχουν συμβάλλει σημαντικά στην έγκαιρη διάγνωση των μη σαλπιγγικών έκτοπων κυήσεων η οποία με τη σειρά της έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων ελάχιστα επεμβατικών θεραπευτικών τεχνικών για τη διαχείρισή τους<sup>6</sup>.

Στο παρόν άρθρο με βάση την πρόσφατη βιβλιογραφία επιχειρείται η ανασκόπηση της σπάνιας αυτής μαιευτικής επιπλοκής, αναφορικά κυρίως με τις βασικές αρχές

αντιμετώπισης, η έγκαιρη και ορθή εφαρμογή των οποίων μπορεί να αποφέρει το καλύτερο δυνατό προγνωστικό αποτέλεσμα αναφορικά με την υγεία της μητέρας.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Καθολικά αποδεκτό θεραπευτικό πρωτόκολλο για την αντιμετώπιση της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης μέχρι σήμερα δεν υπάρχει. Γενικά, η διαχείριση των έκτοπων μη σαλπιγγικών κυήσεων παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις<sup>7</sup>. Η επιθυμία της γυναίκας για τη διατήρηση της γονιμότητας και ο κλινικό – εργαστηριακός έλεγχος (αιμοσφαιρίνη, επίπεδα β – hCG) είναι οι κύριοι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον προγραμματισμό της κατάλληλης θεραπείας<sup>8</sup>. Οι ελάχιστα επεμβατικές προσεγγίσεις αποτελούν την πιο ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία για γυναίκες που επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητα<sup>9</sup>. Πιο συγκεκριμένα, η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης (Πίν 1) περιλαμβάνει συντηρητικές μεθόδους αντιμετώπισης, χειρουργικές επεμβάσεις ή συνδυασμό των δύο.

## Α. Φαρμακευτική Θεραπεία

### 1. Μεθοτρεξάτη

Για σχεδόν τέσσερις δεκαετίες η μεθοτρεξάτη έχει αναγνωριστεί ως ένα αποτελεσματικό φάρμακο για την αντιμετώπιση των έκτοπων κυήσεων και έχει

A. Φαρμακευτική Θεραπεία	B. Επεμβατική Θεραπεία
1. Χορήγηση μεθοτρεξάτης	1. Θεραπευτική απόξεση
2. Χορήγηση KCl	2. Υστεροσκοπική εξαίρεση του κυήματος
3. Χορήγηση αιθανόλης	3. Εμβολισμός μητριάων αρτηριών
	4. Υστερεκτομία

**Πίνακας 1:** Θεραπευτικές επιλογές αντιμετώπισης της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης.

χρησιμοποιηθεί ως μη χειρουργική ιατρική θεραπεία σε διάφορα πρωτόκολλα, συμπεριλαμβανομένων τόσο της τοπικής, όσο και της συστηματικής χορήγησης<sup>10,11</sup>. Σήμερα η μεθοτρεξάτη αποτελεί ίσως την καλύτερη θεραπευτική επιλογή για τις εγκυμοσύνες άγνωστης θέσης που επιμένουν περισσότερο από 10 ημέρες ασυμπτωματικές με επίπεδα hCG > 2000 IU/l, αλλά και για τη θεραπεία της έκτοπης εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένων της διάμεσης κύησης, της κύησης στην ουλή της καισαρικής τομής και της τραχηλικής εγκυμοσύνης<sup>12,13</sup>.

Το 2017, ο Uludag και συν. του επιβεβαίωσαν προγενέστερες μελέτες ότι η συντηρητική θεραπεία της έκτοπης τραχηλικής κύησης με συστηματική και τοπική χορήγηση μεθοτρεξάτης είναι γενικά αποτελεσματική, επισημαίνοντας ταυτόχρονα την αναγκαιότητα παρακολούθησης των ασθενών για μεγάλο χρονικό διάστημα, λόγω του υπαρκτού κινδύνου καθυστερημένης αιμορραγίας<sup>14</sup>. Πρόσφατα ο Gilbert και συν. αναλύοντας τα αποτελέσματα της δικής τους μελέτης, στόχος της οποίας ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της διαχείρισης της έκτοπης μη σαλπινγικής εγκυμοσύνης με απευθείας χορήγηση μεθοτρεξάτης στον σάκο της κύησης έδειξαν ότι η τοπική υπό υπερηχογραφικό έλεγχο χορήγηση μεθοτρεξάτης στον εμβρυϊκό πόλο σε συνδυασμό με μία δόση συστηματικής χορήγησης μεθοτρεξάτης με ή χωρίς ενδοαμνιακή χορήγηση χλωριούχου καλίου είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της μη σαλπινγικής έκτοπης εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης και της τραχηλικής κύησης. Το ποσοστό αποτυχίας του 7% εκτιμάται ότι είναι στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο από εκείνο της συστηματικής χορήγησης μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία<sup>15,16</sup>.

Παρόμοια το 2018, ο Koch και συν. αναλύοντας τα αποτελέσματα της μελέτης τους, σκοπός της οποίας ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της τοπικής υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση χορήγησης μεθοτρεξάτης έναντι της συστηματικής χορήγησης του φαρμάκου για την αντιμετώπιση της έκτοπης εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης και της τραχηλικής κύησης έδειξαν ότι στους ασθενείς με έκτοπη κύηση η μέση εκτιμώμενη διάρκεια κάθαρσης των επιπέδων της β – hCG ήταν μεγαλύτερη κατά 29.2 ημέρες όταν εφαρμόστηκε τοπική θεραπεία με μεθοτρεξάτη σε σύγκριση με τη συστηματική χορήγηση μεθοτρεξάτης. Οι ίδιοι συγγραφείς στην ίδια μελέτη έδειξαν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της τοπικής και της συστηματικής μεθοτρεξάτης αναφορικά με ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι η αιμορραγία, ο πόνος ή η δευτερογενής χειρουργική επέμβαση<sup>17</sup>.

Τα τελευταία χρόνια με την έκθεση μεμονωμένων περιπτώσεων υπογραμμίζεται ότι η τοπική χορήγηση μεθοτρεξάτης ακόμη και στις μοναδικές εκείνες περιπτώσεις που αφορούν σε προχωρημένη ηλικία κύησης μπορεί να αποτελέσει τη θεραπεία επιλογής

για την έκτοπη τραχηλική εγκυμοσύνη στο εγγύς μέλλον<sup>18,19</sup>. Ο Yamaguchi και συν. αναλύοντας τα αποτελέσματα της μελέτης τους, στόχος της οποίας ήταν να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της μιας μεμονωμένης τοπικής ένεσης μεθοτρεξάτης υπό την καθοδήγηση των υπερήχων για την αντιμετώπιση της έκτοπης τραχηλικής κύησης έδειξαν ότι η τοπική υπό τον υπερηχογραφικό έλεγχο ενδοαμνιακή χορήγηση μιας δόσης μεθοτρεξάτης εκτιμάται ότι είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης, χωρίς να υπάρχει η ανάγκη ταυτόχρονης συντηρητικής ή χειρουργικής παρέμβασης, επιτρέποντας παράλληλα τη διατήρηση της γονιμότητας και την πιθανότητα επίτευξης μελλοντικής επιθυμητής εγκυμοσύνης<sup>20</sup>.

## 2. Χλωριούχο Κάλιο

Η υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση ενδοαμνιακή χορήγηση KCL σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη έχουν χρησιμοποιηθεί με καλά θεραπευτικά αποτελέσματα. Έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία περιπτώσεις επιτυχούς αντιμετώπισης ασθενών με έκτοπη τραχηλική εγκυμοσύνη μετά από την ενδοαμνιακή χορήγηση χλωριούχου καλίου σε συνδυασμό με χορήγηση μεθοτρεξάτης. Προγενέστερα, ο Polak και συν. αναφέρουν περίπτωση τραχηλικής έκτοπης εγκυμοσύνης 6 εβδομάδων που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με συστηματική χορήγηση μεθοτρεξάτης και ενδοαμνιακή χορήγηση διαλύματος χλωριούχου καλίου 15%. Η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτρόπου ορμόνης σε συνδυασμό με τον διακολλικό υπερηχογραφικό έλεγχο επιβεβαίωσαν την αυτόματη κένωση της ενδοτραχηλικής κοιλότητας. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι με την εφαρμοσμένη θεραπεία μπορεί να αποφευχθεί η υστερεκτομή και να διατηρηθεί η γονιμότητα της ασθενούς<sup>21</sup>.

Παρόμοια περιγράφονται και τα αποτελέσματα της ενδομυϊκής χορήγησης μεθοτρεξάτης σε συνδυασμό με ενδοαμνιακή χορήγηση χλωριούχου καλίου. Το 2015, ο Petousis και συν. περιέγραψαν περίπτωση έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης η οποία αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με ενδομυϊκή ένεση μεθοτρεξάτης και ενδοαμνιακή χορήγηση χλωριούχου καλίου. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η τοπική στον σάκο της κύησης χορήγηση χλωριούχου καλίου σε συνδυασμό με ενδομυϊκή χορήγηση μεθοτρεξάτης μπορεί να είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της τραχηλικής εγκυμοσύνης, χωρίς την ανάγκη χρήσης πρόσθετων επεμβατικών μέτρων. Ωστόσο, όπως επισημαίνεται και από τους συγγραφείς κρίνεται αναγκαία και επιβεβλημένη η ανάγκη διεξαγωγής περαιτέρω πολυκεντρικών μελετών ή και τυχαιοποιημένων μελετών για να εκτιμηθεί η συγκριτική αποτελεσματικότητα των διαφόρων θεραπευτικών πρωτοκόλλων<sup>22</sup>.

### 3. Αιθανόλη

Η τοπική χορήγηση αιθανόλης στην αντιμετώπιση της έκτοπης μη σαλπινγικής εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης και της τραχηλικής κύησης έχει χρησιμοποιηθεί με καλά θεραπευτικά αποτελέσματα. Η τοπική χορήγηση αιθανόλης φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι της συμβατικής τοπικής ή συστηματικής θεραπείας με μεθοτρεξάτη. Η αιθανόλη, σε αντίθεση με την μεθοτρεξάτη δεν είναι τοξική και μπορεί να χορηγείται επανειλημμένα όπως απαιτείται από το χορηγούμενο θεραπευτικό πρωτόκολλο. Επιπλέον, δεν δεσμεύεται από κανέναν από τους περιορισμούς ένδειξης που περιγράφονται στις οδηγίες χρήσης της μεθοτρεξάτης, ενώ η φαρμακολογική της επίδραση είναι άμεση, καθιστώντας την ιδανική για τη θεραπεία καταστάσεων υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι εκτοπικές κυήσεις<sup>23,24</sup>.

Με πρόσφατες μελέτες περιπτώσεων εκτιμάται ότι η διαδερμική υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση τοπική στον υπερηχητικό δακτύλιο γύρω από τον σάκο κύησης έγχυση αιθανόλης θα μπορούσε να αποτελέσει μια αποτελεσματική εναλλακτική θεραπεία στην αντιμετώπιση της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης αντί των συμβατικών χειρουργικών επεμβάσεων και της φαρμακευτικής θεραπείας με τοπική ή συστηματική χρήση μεθοτρεξάτης. Οι συγγραφείς καταλήγουν συμπερασματικά ότι η τοπική χορήγηση αιθανόλης αποτελεί μια εύκολη, μη τοξική, επαναλαμβανόμενη θεραπεία για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της τραχηλικής εγκυμοσύνης, η οποία μπορεί να εφαρμοστεί ακόμη και σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα β – ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης και/ή θετική καρδιακή λειτουργία του εμβρύου<sup>25,26</sup>. Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί ο περιγραφόμενος στην πρόσφατη βιβλιογραφία κίνδυνος ανάπτυξης αρτηριοφλεβικής δυσπλασίας μετά από προσπάθεια συντηρητικής αντιμετώπισης τραχηλικής κύησης<sup>27</sup>.

### B. Επεμβατική Θεραπεία

#### 1. Θεραπευτική απόξεση

Οι αξιοσημείωτες βελτιώσεις που έχουν επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια στις τεχνικές υπερηχογραφικής απεικόνισης, επιτρέποντας την έγκαιρη διάγνωση της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης παρέχουν ταυτόχρονα σήμερα και τη δυνατότητα για μια πιο συντηρητική αντιμετώπιση της νόσου. Η εκτέλεση θεραπευτικής κένωσης της ενδομήτριας και ενδοτραχηλικής κοιλότητας με ή χωρίς χρήση ταμποναρίσματος της περιοχής σε περιπτώσεις αρχόμενης ή προχωρημένης εγκυμοσύνης στο ενδοτραχηλικό κανάλι είναι δυνατόν να ελέγξει την αιμορραγία, ιδιαίτερα σε ασθενείς που επιθυμούν τη διατήρηση της μήτρας και την επίτευξη επιθυμητής μελλοντικής τεκνοποίησης<sup>28,29</sup>.

Επίσης, έχει περιγραφεί στην πρόσφατη διεθνή βιβλιογραφία η επιτυχής έκβαση συντηρητικής θεραπείας

ασθενούς με έκτοπη τραχηλική κύηση, μετά από την εκτέλεση διαστολής και απόξεσης του ενδοτραχήλου, ακολουθούμενη από τη συστηματική χορήγηση μεθοτρεξάτης<sup>30</sup>. Παρόμοια, προκειμένου να διασωθεί η μήτρα για την επίτευξη μελλοντικής επιθυμητής εγκυμοσύνης έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία η περίδεση του τραχήλου της μήτρας πριν από την κένωση της ενδοτραχηλικής κοιλότητας στο χειρουργείο με καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα<sup>31</sup>. Παρόμοια, η κένωση της ενδοτραχηλικής κοιλότητας της μήτρας υπό τον υψηλής διαγνωστικής ευκρίνειας υπερηχογραφικό έλεγχο αποτελεί σύγχρονη θεραπευτική επιλογή στη συντηρητική αντιμετώπιση των γυναικών με έκτοπη τραχηλική εγκυμοσύνη που επιθυμούν τη διατήρηση της μήτρας<sup>32</sup>.

#### 2. Υστεροσκοπική εξαίρεση του κυήματος

Η υστεροσκοπική εξαίρεση του κυήματος με τη χρήση ρεσεκτοσκοπίου αποτελεί μέθοδο συντηρητικής αντιμετώπισης της τραχηλικής κύησης με καλά περιγραφόμενα θεραπευτικά αποτελέσματα. Η επεμβατική υστεροσκόπηση εκτιμάται ότι θα μπορούσε να αποτελέσει την ασφαλέστερη και καταλληλότερη θεραπευτική επιλογή σε τραχηλικές κυήσεις ηλικίας μικρότερης των 8 εβδομάδων, ενώ σε περιπτώσεις αποτυχίας της μεθόδου, επιλέγεται η συνέχιση της θεραπείας συμπληρωματικά με μεθοτρεξάτη ή με εμβολισμό των μητριάων αρτηριών<sup>33</sup>. Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα της μελέτης του Mangino και συν. Οι συγγραφείς αξιολογώντας την αποτελεσματικότητα της υστεροσκόπησης στην αντιμετώπιση της έκτοπης τραχηλικής κύησης έδειξαν ότι η υστεροσκοπική προσέγγιση της νόσου αποτελεί σήμερα μια αποτελεσματική, ασφαλή και ελάχιστα επεμβατική χειρουργική θεραπεία η οποία μπορεί μοναδικά να εφαρμοσθεί χωρίς συνδυαστική υποστηρικτική φαρμακευτική αγωγή<sup>34</sup>.

Πιο πρόσφατα το 2020, προς την ίδια κατεύθυνση έρευνας και μελέτης ο Stabile και συν. αναλύοντας τα αποτελέσματα της δικής τους μελέτης, σκοπός της οποίας ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της υστεροσκοπικής αντιμετώπισης της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης έδειξαν ότι η υστεροσκοπική εξαίρεση κυήματος πρώιμης εγκυμοσύνης από τον ενδοτράχηλο από μόνη της ή σε συνδυασμό με τοπική ή συστηματική χορήγηση μεθοτρεξάτης μπορεί να προσφέρει σημαντικά στην αναμενόμενη πτώση των τιμών της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτρόπου ορμόνης, με αποτέλεσμα να μειωθεί σημαντικά ο χρόνος παραμονής της ασθενούς στο νοσοκομείο και το κόστος νοσηλείας. Οι συγγραφείς σε κάθε περίπτωση τονίζουν βέβαια ότι οι περαιτέρω προοπτικές ή και τυχαίοποιημένες μελέτες με μεγαλύτερα δείγματα ασθενών είναι απαραίτητες για τον καθορισμό θεραπευτικών πρωτοκόλλων διαχείρισης της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης<sup>35</sup>.



Επίσης, η υστεροσκοπική αφαίρεση του κυήματος από το ενδοτραχηλικό κανάλι σε συνδυασμό με την λαπαροσκοπική προσωρινή απολίνωση των μητριάων αρτηριών για την αντιμετώπιση της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης εκτιμάται σήμερα ότι είναι μια αποτελεσματική ελάχιστα επεμβατική θεραπεία για τη διαχείριση της νόσου και τη διατήρηση τη γονιμότητας<sup>36</sup>. Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα της μελέτης του Kwon και συν. Οι συγγραφείς έδειξαν ότι η λαπαροσκοπική απολίνωση των μητριάων αρτηριών θα μπορούσε να αποτελέσει μια θεραπευτική επιλογή για τη διαχείριση της βαριάς ενδοεγχειρητικής αιμορραγίας κατά τη διάρκεια συντηρητικών χειρουργικών επεμβάσεων στη μήτρα, συμπεριλαμβανομένης και της τραχηλικής κύησης, με σκοπό την ασφαλή διατήρηση της μήτρας και της γονιμότητας της γυναίκας<sup>37</sup>. Τέλος έχει περιγραφεί πρόσφατα στη διεθνή βιβλιογραφία η επιτυχής αντιμετώπιση ετεροτοπικών τραχηλικών κυήσεων πρώτου τριμήνου με τη βοήθεια του υπερηχογραφικά καθοδηγούμενου Laser Ablation και του Microwave Ablation διακολπικά, επιτυγχάνοντας επαρκή ομοιόσταση στο σημείο εμφύτευσης της βλαστοκύστης στο ενδοτραχηλικό κανάλι και διατηρώντας ταυτόχρονα την ενδομήτρια εγκυμοσύνη<sup>38,39</sup>.

### 3. Εμβολισμός μητριάων αρτηριών

Ο εμβολισμός των μητριάων αρτηριών σε συνδυασμό με την ενδοαρτηριακή έγχυση μεθοτρεξάτης εκτιμάται ότι είναι μια αποτελεσματική συντηρητική θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση της τραχηλικής κύησης. Ο εμβολισμός των μητριάων αρτηριών θα πρέπει να αποτελεί μέρος της επείγουσας ελάχιστα επεμβατικής θεραπείας της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης στις περιπτώσεις εκείνες που ο παρεμβατικός ακτινολογικός εξοπλισμός και οι εξειδικευμένοι επεμβατικοί ακτινολόγοι είναι διαθέσιμοι και μπορούν σε συνεργασία με τους μαιευτήρες να εξετάσουν τη νέα αυτή ελάχιστα επεμβατική θεραπευτική προσέγγιση της τραχηλικής κύησης<sup>40,41</sup>. Πρόσφατα το 2019, ο Elmokadem και συν. αναλύοντας τα αποτελέσματα της μελέτης τους, σκοπός της οποίας ήταν η εκτίμηση των αποτελεσμάτων της μεθόδου για την αντιμετώπιση της τραχηλικής εγκυμοσύνης έδειξαν ότι ο εμβολισμός των μητριάων αρτηριών σε συνδυασμό με την ενδοαρτηριακή έγχυση μεθοτρεξάτης είχαν ως αποτέλεσμα την εξάλειψη της νόσου με έλεγχο της αιμορραγίας και χωρίς υστερεκτομή σε αυτή τη μικρή ομάδα ασθενών<sup>42</sup>.

Ο εμβολισμός των μητριάων αρτηριών ως μονοθεραπεία έχει ένδειξη και μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματικός στις περιπτώσεις εκείνες ασθενών, στις οποίες υπάρχει αντένδειξη θεραπείας με μεθοτρεξάτη, όπως για παράδειγμα συμβαίνει σε ασθενείς με συνυπάρχουσα ηπατική νόσο<sup>43</sup>. Εκτιμάται ότι η ταυτόχρονη θεραπεία με μεθοτρεξάτη έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική αναφορικά με τη μόλυνση της μήτρας. Μετά τη χορήγηση

μεθοτρεξάτης εκτιμάται ότι η συμπληρωματική θεραπεία με εμβολισμό των μητριάων αρτηριών έχει μειώσει σημαντικά τη διάρκεια της παραμονής των ασθενών στο νοσοκομείο συγκριτικά με τη χορήγηση μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία. Ιδανικά, η χορήγηση της μεθοτρεξάτης πρέπει να γίνεται πριν από την εκτέλεση του εμβολισμού των αγγείων για να βοηθήσει στην προληπτική μείωση της αγγειακής ροής στο επίπεδο της μήτρας, αυξάνοντας έτσι τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της μεθόδου<sup>44</sup>.

### 4. Υστερεκτομία

Η αποτυχία συντηρητικής αντιμετώπισης της τραχηλικής εγκυμοσύνης μπορεί να απαιτήσει μια πιο επιθετική χειρουργική επέμβαση ή ακόμη και ολική υστερεκτομή για τον έλεγχο της αιμορραγίας<sup>45</sup>. Ακόμη και σήμερα η υστερεκτομία, η οποία παραδοσιακά εκτελείται με διακοιλιακή προσπέλαση εξακολουθεί να αποτελεί μέθοδο εκλογής στην αντιμετώπιση της έκτοπης τραχηλικής κύησης, ιδιαίτερα όταν αυτή αφορά σε προχωρημένη εγκυμοσύνη συνοδευόμενη από μεγάλη αιμορραγία, μη ελεγχόμενη και απειλητική για τη ζωή της εγκύου<sup>46</sup>. Παρόλα αυτά όμως, έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία η επιτυχής συντηρητική αντιμετώπιση προχωρημένης έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης και η διατήρηση της γονιμότητας της ασθενούς. Στηριζόμενοι σε περιγραφές περιπτώσεων εκτιμάται σήμερα ότι με τη διαπεπιστημονική συνεννόηση και συνεργασία η ελάχιστα επεμβατική αντιμετώπιση της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης με εμβολισμό των μητριάων αρτηριών, ενδοαμνιακή χορήγηση χλωριούχου καλίου και υπό υπερηχογραφικό έλεγχο κένωση της ενδοτραχηλικής κοιλότητας με χρήση αγγειοπλεξίνης μπορεί να αντικαταστήσει την εκτέλεση της «ιστορικής» υστερεκτομίας για την αντιμετώπιση της νόσου στο δεύτερο τρίμηνο<sup>47,48</sup>. Τέλος, έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία η επιτυχής αντιμετώπιση τραχηλικής εγκυμοσύνης με κοιλική υστερεκτομή, μια νέα προσέγγιση για ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει την τεκνοποίηση και στις οποίες έχει αποτύχει η συντηρητική θεραπεία<sup>49</sup>.

### Συμπεράσματα

Η έκτοπη τραχηλική εγκυμοσύνη είναι μια σπάνια και ταυτόχρονα επικίνδυνη για τη ζωή της εγκύου μαιευτική επιπλοκή. Οι διαφορετικές επιτυχημένες θεραπευτικές παρεμβάσεις διαχείρισης της τραχηλικής κύησης οι οποίες ποικίλουν από απλές έως πολύπλοκες, ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς, την εμπειρία του μαιευτήρα και τη διαθεσιμότητα των υπηρεσιών υγείας, μέχρι σήμερα δεν μπόρεσαν να καθορίσουν με σαφήνεια τη βέλτιστη διαχείριση της νόσου<sup>50</sup>. Οι αναμενόμενες μελλοντικά μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ενδέχεται να μπορέσουν να αναπτύξουν ένα τυποποιημένο σύστημα βαθμολόγησης το οποίο θα βοηθήσει αποτελεσματικά στη διάγνωση των ασθενών

υψηλού κινδύνου και στην προσέγγιση της ταχέως μεταβαλλόμενης διαχείρισης της τραχηλικής κύησης, προκειμένου να εξασφαλισθεί η ορθότερη ιατρική περίθαλψη αυτών των ασθενών<sup>51,52</sup>.

## Βιβλιογραφία

1. Mummert T, Gnugnoli DM. Ectopic Pregnancy. 2020 Nov 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–.
2. Long Y, Zhu H, Hu Y, Shen L, Fu J, Huang W. Interventions for non – tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 7(7): CD011174.
3. Panelli DM, Phillips CH, Brady PC. Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. *Fertil Res Pract*. 2015; 1: 15.
4. Tsakos E, Tsagias N, Dafopoulos K. Suggested Method for the Management of Heterotopic Cervical Pregnancy Leading to Term Delivery of the Intrauterine Pregnancy: Case Report and Literature Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015; 22(5): 896 – 901.
5. Matorras R, Zallo A, Hernandez – Pailos R, Ferrando M, Quintana F, Remohi J et al. Cervical pregnancy in assisted reproduction: an analysis of risk factors in 91,067 ongoing pregnancies. *Reprod Biomed Online*. 2020; 40(3): 355 – 361.
6. Stabile G, Zinicola G, Romano F, Buonomo F, Mangino FP, Ricci G. Management of Non – Tubal Ectopic Pregnancies: A Single Center Experience. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(9): 652.
7. Shah JS, Nasab S, Papanna R, Chen HY, Promecene P, Berens P et al. Management and reproductive counseling in cervical, caesarean scar and interstitial ectopic pregnancies over 11 years: identifying the need for a modern management algorithm. *Hum Reprod Open*. 2019; 2019(4): hoz028.
8. Kömürcü Karuserci Ö, Sucu S. Retrospective Evaluation of Patients Treated for Ectopic Pregnancy: Experience of a Tertiary Center. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020; 42(12): 800 – 804.
9. Ramkrishna J, Kan GR, Reidy KL, Ang WC, Palma – Dias R. Comparison of management regimens following ultrasound diagnosis of nontubal ectopic pregnancies: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2018; 125(5): 567 – 575.
10. Ash A, Smith A, Maxwell D. Caesarean scar pregnancy. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol*. 2007; 114: 253 – 263.
11. Yamaguchi M, Honda R, Uchino K, Tashiro H, Ohba T, Katabuchi H. Transvaginal Methotrexate Injection for the Treatment of Cesarean Scar Pregnancy: Efficacy and Subsequent Fecundity. *J. Minim. Invasive Gynecol*. 2014; 21: 877 – 883.
12. Marret H, Fauconnier A, Dubernard G, Misme H, Lagarde L, Lesavre M et al. Overview and guidelines of off – label use of methotrexate in ectopic pregnancy: report by CNGOF. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 205: 105 – 109.
13. Ozyuncu O, Tanacan A, Duru SA, Beksac MS. Methotrexate Therapy for Ectopic Pregnancies: A Tertiary Center Experience. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018; 40(11): 680 – 685.
14. Uludag SZ, Kutuk MS, Aygen EM, Sahin Y. Conservative management of cervical ectopic pregnancy: Single – center experience. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017; 43(8): 1299 – 1304.
15. Gilbert SB, Alvero RJ, Roth L, Polotsky AJ. Direct Methotrexate Injection into the Gestational Sac for Nontubal Ectopic Pregnancy: A Review of Efficacy and Outcomes from a Single Institution. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020; 27(1): 166 – 172.
16. Hunt SP, Talmor A, Vollenhoven B. Management of non – tubal ectopic pregnancies at a large tertiary hospital. *Reprod Biomed Online*. 2016; 33(1): 79 – 84.
17. Koch M, Schwab S, Meyer E, Montanari E, Bader Y, Ott J et al. Management of uterine ectopic pregnancy - local vs. systemic methotrexate. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018; 97(7): 824 – 829.
18. Naem A, Al – Kurdy B. Letter to the editor RE: Conservative management of 11 weeks old cervical ectopic pregnancy with transvaginal ultrasound – guided combined methotrexate injection: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2020; 70: 221 – 222.
19. Ozcivit IB, Cepni I, Hamzaoglu K, Erenel H, Madazlı R. Response to «Letter to the editor RE: «Conservative management of 11 weeks old cervical ectopic pregnancy with transvaginal ultrasound – guided combined methotrexate injection: Case report and literature review»». *Int J Surg Case Rep*. 2020; 75: 458 – 459.
20. Yamaguchi M, Honda R, Erdenebaatar C, Monsur M, Honda T, Sakaguchi I et al. Treatment of cervical pregnancy with ultrasound – guided local methotrexate injection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 50(6): 781 – 787.
21. Polak G, Stachowicz N, Morawska D, Kotarski J. Treatment of cervical pregnancy with systemic methotrexate and KCl solution injection into the gestational sac – case report and review of literature. *Ginekol Pol*. 2011; 82(5): 386 – 389.
22. Petousis S, Margioulas – Siarkou C, Kalogiannidis I, Karavas G, Palapelas V, Prapas N et al. Conservative management of cervical pregnancy with intramuscular administration of methotrexate and KCl injection: Case report and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2015; 3(1): 81 – 84.
23. Kaijima H, Osada H, Kato K, Segawa T, Takehara Y, Teramoto S et al. The efficacy and safety of managing ectopic pregnancies with transvaginal ultrasound – guided local injections of absolute ethanol. *J. Assist. Reprod. Genet*. 2006; 23: 293 – 298.
24. Osada H. Ishosei – Ninshin (Shikyugai – Ninshin) [Ectopic Pregnancy] Medical View; Tokyo, Japan: 2009. Jissen fujinka fukukokyoka – shujutsu. *Laparoscopy for Gynecology: A Comprehensive Manual and Procedure with DVD*; pp. 310 – 342.
25. Osada H, Teramoto S, Kaijima H, Segawa T, Miyauchi O, Nagaishi M et al. A Novel Treatment for Cervical and Cesarean Section Scar Pregnancies by Transvaginal Injection of Absolute Ethanol to Trophoblasts: Efficacy in 19 Cases. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019; 26(1): 129 – 134.
26. Osada H, Teramoto S, Kaijima H, Segawa T, Nagaishi M, Shozu M et al. Managing Ectopic Pregnancies by Targeting Chorionic Villi with a Transvaginal Injection of Ethanol into the Lacunar Space. *Biomedicines*. 2020; 8(7): 202.
27. Tang J, Sobel ML, Murji A. Arteriovenous Malformation Following Conservative Management of Cervical Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018; 40(9): 1186 – 1189.
28. De La Vega GA, Avery C, Nemiroff R, Marchiano D. Treatment of early cervical pregnancy with cerclage, carboprost, curettage, and balloon tamponade. *Obstet Gynecol*. 2007; 109(2 Pt2): 505 – 507.

29. Pereira N, Grias I, Foster SE, Della Badia CR. Acute hemorrhage related to a residual cervical pregnancy: management with curettage, tamponade, and cerclage. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013; 20(6): 907 – 911.
30. Kadija S, Stefanovic A, Jeremic K, Radojevic M, Cerovic – Popovic R, Srbinovic M et al. Successful conservative treatment of a cervical ectopic pregnancy at 13 weeks. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2016; 43(2): 291 – 293.
31. Mahdavi A, Aleyasin A, Sheibani N. Pre – curettage cerclage in a viable triplet cervical pregnancy: A case report and review of literature. *Int J Reprod Biomed.* 2019; 17(7): 521 – 524.
32. Jiang J, Xue M. The treatment of cervical pregnancy with high – intensity focused ultrasound followed by suction curettage: report of three cases. *Int J Hyperthermia.* 2019; 36(1): 273 – 276.
33. Tanos V, El Akhras S, Kaya B. Hysteroscopic management of cervical pregnancy: Case series and review of the literature. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019; 48(4): 247 – 253.
34. Mangino FP, Romano F, Di Lorenzo G, Buonomo F, De Santo D, Scrimin F et al. Total Hysteroscopic Treatment of Cervical Pregnancy: The 2 – step Technique. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019; 26(6): 1011 – 1012.
35. Stabile G, Mangino FP, Romano F, Zinicola G, Ricci G. Ectopic Cervical Pregnancy: Treatment Route. *Medicina (Kaunas).* 2020; 56(6): 293.
36. Imai K, Fukushi Y, Nishimura M, Ohara Y, Suzuki Y, Ota H et al. Combination of conservative treatment and temporary bilateral laparoscopic uterine artery clipping with hysteroscopic transcervical resection for cervical pregnancy: A retrospective study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020; 101735.
37. Kwon YS, Cho YM, Im KS, Yoo SB, Hyung SW. Transient Occlusion of Uterine Arteries in Procedures with High Risk of Uterine Bleeding. *JSLs.* 2019; 23(1): e2018.00072.
38. Sepúlveda González G, Villagómez Martínez GE, Basurto Díaz D, Guerra de la Garza Evia ÁR, Rosales de León JC, Arroyo Lemarroy T et al. Successful Management of Heterotopic Cervical Pregnancy with Ultrasonographic – guided Laser Ablation. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020; 27(4): 977 – 980.
39. Schivardi G, Angileri SA, Esposito G, Di Meglio L, Brusati V, Ierardi AM et al. Successful Transvaginal Microwave Ablation of a Heterotopic Cervical Pregnancy. A Case Report. *Reprod Sci.* 2021; 28(1): 27 – 30.
40. Zhang S, Yan H, Ji WT. Uterine artery embolization combined with intra – arterial MTX infusion: its application in treatment of cervical pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293(5): 1043 – 1047.
41. Takeda K, Mackay J, Watts S. Successful Management of Cervical Ectopic Pregnancy with Bilateral Uterine Artery Embolization and Methotrexate. *Case Rep Emerg Med.* 2018; 2018: 9593824.
42. Elmokadem AH, Abdel – Wahab RM, El – Zayadi AA, Elrakhaw MM. Uterine Artery Embolization and Methotrexate Infusion as Sole Management for Caesarean Scar and Cervical Ectopic Pregnancies: A Single – Center Experience and Literature Review. *Can Assoc Radiol J.* 2019; 70(3): 307 – 316.
43. Takano M., Hasegawa Y., Matsuda H., Kikuchi Y. Successful management of cervical pregnancy by selective uterine artery embolization: a case report. *J Reprod Med.* 2004; 49(12): 986 – 988.
44. Xiaolin Z., Ling L., Chengxin Y., Yiqing T. Transcatheter intraarterial methotrexate infusion combined with selective uterine artery embolization as a treatment option for cervical pregnancy. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21(6): 836 – 841.
45. Tariq A, O'Rourke M, Carstens SJ, Totten VY. Intra – abdominal Rupture of a Live Cervical Pregnancy with Placenta Accreta but Without Vaginal Bleeding. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2018; 2(2): 116 – 120.
46. Hu J, Tao X, Yin L, Shi Y. Successful conservative treatment of cervical pregnancy with uterine artery embolization followed by curettage: a report of 19 cases. *BJOG.* 2016; 123 Suppl 3: 97 – 102.
47. Munoz JL, Kalan A, Singh K. Second Trimester Cervical Ectopic Pregnancy and Hemorrhage: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018; 2018: 3860274.
48. Handley KF, Bergeron LM, Biggio JR Jr. Conservative Management of a Second – Trimester Cervical Ectopic Pregnancy. *Ochsner J.* 2020; 20(4): 459 – 462.
49. Alammari R, Thibodeau R, Harmanli O. Vaginal Hysterectomy for Treatment of Cervical Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2017; 129(1): 63–65.
50. Dziedzic JM, Patel PV. Cervical Ectopic Pregnancy: A Rare Site of Implantation. *J Emerg Med.* 2019; 56(6): e123 – e125.
51. Bolaños – Bravo HH, Ricaurte – Fajardo A, Zarama – Márquez F, Ricaurte – Sossa A, Fajardo – Rivera R, Chicaiza – Maya R et al. Conservative Management in a Patient with Cervical Ectopic Pregnancy in Narino, Colombia: Case Report and Review of the Literature. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2019; 70(4): 277 – 292.
52. Albahlol IA. Cervical pregnancy management: An updated stepwise approach and algorithm.

# Περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών με κάταγμα ισχίου

Αλέξανδρος Μακρής, Χριστίνα-Μαρία Δάρα, Ιωάννα Πικάση, Κωνσταντίνος Κωνσταντόπουλος

Αναισθησιολογικό Τμήμα, Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

## Perioperative management of hip fracture patients

A. Makris, Ch.-M. Dara, I. Pikasi, K. Konstadopoulos

Anesthesia Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

Αλληλογραφία: Αλέξανδρος Μακρής, Περγάμου 35, 16675, Τηλ. 6947076446, e-mail: makrisalexandros@hotmail.com

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην Ελλάδα ο ετήσιος αριθμός των ηλικιωμένων με κάταγμα ισχίου κυμαίνεται μεταξύ 15.000 με 20.000. Με μέση ηλικία των ασθενών τα 84 έτη, μετεγχειρητική θνητότητα της τάξης του 8%, θνητότητα στον ένα χρόνο 30%, 20% των ασθενών να εμφανίζει τουλάχιστον μία σοβαρή επιπλοκή μετεγχειρητικά και μόνο 1/3 των ασθενών να επιστρέφουν στην προεγχειρητική τους λειτουργική κατάσταση μετά την επέμβαση, τα περιστατικά αυτά απαιτούν ιδιαίτερη διαχείριση καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας τους πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την επέμβαση.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με κάταγμα ισχίου πρέπει να χειρουργείται εντός 48 ωρών και να κινητοποιείται 24 με 48 ώρες μετά την επέμβαση. Η προεγχειρητική καθυστέρηση, σχετίζεται με πτωχή

έκβαση. Ιδανικά, η βελτιστοποίηση και το χειρουργείο είναι διαδικασίες που θα πρέπει να λαμβάνουν χρόνο ταυτόχρονα και όχι η μία μετά την άλλη.

Η επιλογή γενικής ή περιοχικής αναισθησίας στις επεμβάσεις αποκατάστασης κατάγματος ισχίου δεν επηρεάζει την έκβαση και η εμφάνιση ή όχι σοβαρών μετεγχειρητικών επιπλοκών εξαρτάται κυρίως από τη φύση της επέμβασης και τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο μετεγχειρητικά όσο και προεγχειρητικά, ακόμη και στο τμήμα επειγόντων. Σχετίζονται με καλύτερο έλεγχο του πόνου σε σχέση με όλες τις άλλες μεθόδους, καθώς και με ταχύτερη κινητοποίηση και λιγότερες αναπνευστικές επιπλοκές. Λέξεις κλειδιά: Περιεγχειρητική διαχείριση, ασθενείς, κάταγμα ισχίου.

### ABSTRACT

About 15,000 to 20,000 hip fractures occur each year in Greece. Mean age of patients is 84 years, postoperative mortality is 8%, 1 year mortality is 30%, 20% of patients suffers at least one severe postoperative complication and only one third of patients are able to return to their previous functional status after hospital discharge. All these facts mean that hip fracture patients demand special care throughout their hospitalization. Most of the patients have to be operated within 48 hours and be mobilized within 24 to 48 hours after the operation. Ideally, patient optimization and surgery have to be

performed simultaneously and not the one after the other.

Choosing between general and regional anesthesia in hip fracture fixation surgery does not influence the outcome. Incidence of severe postoperative complications mostly depends on the type of surgery and patients' clinical condition. Peripheral nerve blocks can be used postoperatively and/or preoperatively even in the emergency department. They are related to better pain control, compared to all other analgesia methods, faster mobilization and decreased respiratory complications.

Keywords: Perioperative management; hip fracture patients.



## Εισαγωγή

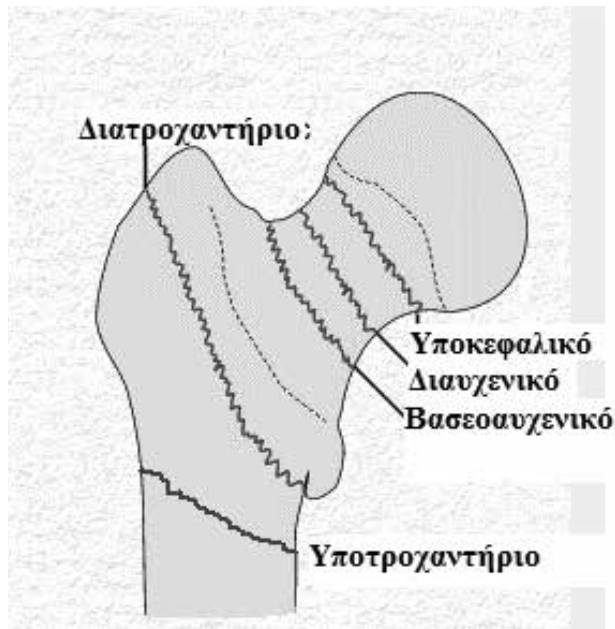
Τα κατάγματα ισχίου σε παγκόσμιο επίπεδο αφορούν 1.5 με 1.7 εκατομμύρια ασθενείς ετησίως και ο αριθμός αυτός φαίνεται πως συνεχώς θα αυξάνεται, εφόσον αυξάνεται η αναμενόμενη διάρκεια ζωής. Στην Ευρώπη, περισσότερα από 450.000 ηλικιωμένα άτομα υπόκεινται σε κατάγματα ισχίου ετησίως. Στην Ελλάδα ο ετήσιος αριθμός των ηλικιωμένων (70 και πλέον ετών) με κάταγμα ισχίου κυμαίνεται μεταξύ 15.000 με 20.000. Πρόκειται δηλαδή για μεγάλο κομμάτι της καθημερινής μας αναισθησιολογικής πρακτικής. Πάνω από το 90% των καταγμάτων ισχίου προκαλούνται από πτώσεις<sup>1,2</sup>.

### Προεγχειρητικές σκέψεις:

**Τι προκαλεί τις πτώσεις;** Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η προχωρημένη ηλικία, η διαμονή σε ιδρύματα ή χωρίς συγγάτοικο στο σπίτι, το προηγούμενο ιστορικό πτώσεων, το θήλυ φύλο, η λήψη ορισμένων φαρμάκων (βενζοδιαζεπίνες: 44% αύξηση, ψυχοτρόπα φάρμακα όπως αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, η γκαμπαπεντίνη, αντιαρρυθμικά, διουρητικά), η πολυφαρμακία, οι συννοσηρότητες (καρδιαγγειακά νοσήματα, ΧΑΠ, κατάθλιψη, αρθρίτιδα: αύξηση του κινδύνου κατά 32% για το κάθε ένα νόσημα από αυτά), οι περιφερικές αισθητηριακές διαταραχές (λόγω ΣΔ, θυρεοειδοπαθειών), η ακράτεια, η υποθρεψία, η έλλειψη βιταμίνης D, οι γνωσιακές διαταραχές και οι διαταραχές όρασης. Όσο πιο πολλοί είναι οι παράγοντες κινδύνου, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος<sup>3</sup>. Άρα ο πιο πιθανός υποψήφιος για πτώση οπότε και για κάταγμα ισχίου, αφού το 90% των καταγμάτων προέρχονται από πτώση, είναι ο ηλικιωμένος με πολλαπλές συννοσηρότητες και λήψη πολλών φαρμάκων. Και όσο πιο επιβαρυνμένος είναι ο ασθενής, τόσο μεγαλύτεροι οι κίνδυνοι που προκύπτουν από το χειρουργείο. Μια ματιά στους παράγοντες κινδύνου που αναφέραμε, μας διαφωτίζει σχετικά με τους πολλαπλούς ρόλους που οφείλουμε ως αναισθησιολόγοι να αναλάβουμε, όχι μόνο χορηγώντας αναισθησία στους ασθενείς αυτούς, αλλά επεκτείνοντας τη δράση μας σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο, αφού πρόκειται για ιδιαίτερα περιστατικά που παρουσιάζουν πολλές προκλήσεις.

Με μέση ηλικία των ασθενών τα 84 έτη, 70% αυτών να κατατάσσονται κατά ASA 3 και 4, μετεγχειρητική θνητότητα της τάξης του 8%, θνητότητα στον ένα χρόνο 30%, 20% των ασθενών να εμφανίζει τουλάχιστον μία σοβαρή επιπλοκή μετεγχειρητικά και μόνο 1/3 των ασθενών να επιστρέφουν στην προεγχειρητική τους λειτουργική κατάσταση μετά την επέμβαση, τα περιστατικά αυτά απαιτούν διαχείριση από αναισθησιολόγους έμπειρους και καταρτισμένους.

**Μήπως να προτείνουμε την αποφυγή της επέμβασης;** Ένα μικρό ποσοστό καταγμάτων ισχίου μπορεί



Εικόνα 1: Κάταγμα ισχίου.

να αντιμετωπιστεί συντηρητικά (εικ.1). Αυτό ισχύει για τα υποκεφαλικά अपαρεκτόπισα, ενσφηνωμένα κατάγματα, τύπου Garden I. Όσον αφορά τα διατροχαντήρια κατάγματα, μια τέτοια απόφαση θα μπορούσε να ληφθεί μόνο για ασθενείς ASA 5. Εντούτοις μελέτες σωστά σχεδιασμένες, που σημαίνει τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) δεν μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν. Σε μια ανασκόπηση του 2008, στην Cochrane library, με βάση ένα μικρό αριθμό μελετών σε σύνολο 428 ασθενών, αναφέρεται ότι ακόμη και απαρεκτόπισα ενδαρθρικά κατάγματα επουλώθηκαν καλύτερα όταν χειρουργήθηκαν. Για τα εξωαρθρικά κατάγματα δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ χειρουργικής και συντηρητικής αντιμετώπισης όσον αφορά την επούλωση, δηλαδή τη δημιουργία πόρου, όμως το ανατομικό αποτέλεσμα ήταν σαφώς καλύτερο μετά από τη χειρουργική αντιμετώπιση, ενώ οι ασθενείς βγήκαν από το νοσοκομείο και κινητοποιήθηκαν νωρίτερα. Μετά το 2008 δε βρέθηκε καμία RCT που να ασχολείται με το θέμα. Ο van de Ree και συν. του, χρησιμοποιώντας μελέτες παρατήρησης και αναδρομικές, σε ένα σύνολο 1189 ασθενών άνω των 65 ετών, κατέληξαν στο ότι όσοι δε χειρουργήθηκαν, εμφάνισαν υψηλότερη θνητότητα στον ένα μήνα και τον ένα χρόνο μετά τον τραυματισμό τους. Εμφάνισαν μάλιστα θνητότητα 4 φορές μεγαλύτερη<sup>4-6</sup>. Βέβαια, οι ίδιοι οι συγγραφείς, δεν διευκρινίζουν πόσοι από τους ασθενείς με κακή έκβαση είχαν πολυπαθολογία ή η απόφαση να μη χειρουργηθούν οφειλόταν ξεκάθαρα στο ότι δεν θα επιβίωναν της επέμβασης ούτως ή άλλως. Επιπλέον, καμία μελέτη δεν ασχολήθηκε με την ποιότητα ζωής μετά την επέμβαση και τη λειτουργικότητα της άρθρωσης.



Μπορεί το χειρουργείο να περιμένει; Τα χειρουργεία αποκατάστασης κατάγματος ισχίου πλέον θεωρούνται αν όχι επείγοντα, έκτακτα. Έκτακτο περιστατικό σημαίνει πως χρειάζεται να δράσουμε άμεσα για να υποστηρίξουμε τον ασθενή, αλλιώς η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα επιδεινωθεί και η έκβαση θα επηρεαστεί αρνητικά.

Σε μετα-ανάλυση 35 μελετών από τον Moja και συν. αναφέρεται ότι σε επέμβαση σε χρόνο λιγότερο από 48 ώρες, η θνητότητα ήταν μειωμένη (pooled odds ratio, 0.74; 95% CI, 0.67 to 0.81). Πρόκειται για εντυπωσιακά δεδομένα όμως οι μελέτες περιέχουν πολλούς συγχυτικούς παράγοντες και δεν ξεκαθαρίζεται αν η καθυστέρηση του χειρουργείου στους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες, οφειλόταν σε ιατρικούς λόγους με άμεση συσχέτιση με χειρότερη έκβαση ούτως ή άλλως<sup>7</sup>. Όμως πλέον, υπάρχει παγκοσμίως η τάση τα περιστατικά αυτά να χειρουργούνται το συντομότερο δυνατό, σε λιγότερο από 48 ώρες, με τάση το χρονικό διάστημα να μειωθεί περαιτέρω.

Με βάση αυτά και μιλώντας για ασθενείς δύσκολους στη διαχείριση και εύθραυστους (frailty: ασθενικότητα / ευθραυστότητα / ευπάθεια - φαινότυπος που εκδηλώνεται σε άτομα με μειωμένες φυσιολογικές και νοητικές εφεδρείες και συνδέεται μετεγχειρητικά με εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών όπως εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, λοιμώξεις, παρατεταμένη νοσηλεία και αυξημένη πιθανότητα μετάβασης σε κέντρο αποκατάστασης) θα πρέπει να τροποποιούμε την πρακτική μας κατάλληλα. Πρέπει να σταθμίζουμε σε κάθε περίπτωση τα οφέλη της προσπάθειας βελτιστοποίησης των ασθενών, με τους κινδύνους που ελλοχεύουν πίσω από την καθυστέρηση ή ακόμη χειρότερα την αναβολή του χειρουργείου (Optimization # Risk of delay). Στόχος είναι η ανεύρεση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου και η αντιμετώπιση κυρίως αυτών.

Σύμφωνα με τη Βρετανική Αναισθησιολογική Εταιρεία (AAGBI), η αξιολόγηση και αντιμετώπιση του ασθενούς ξεκινούν, αν είναι δυνατό, και προνοσοκομειακά (ήδη από το ΕΚΑΒ) με μια πρώτη αντιμετώπιση του πόνου, αξιολόγηση της αιμορραγίας, χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών και θέρμανση του ασθενή. Στο νοσοκομείο ακολουθεί διεπιστημονική αξιολόγηση και αντιμετώπιση του ασθενούς στο τμήμα επειγόντων και ταχεία μεταφορά του στο τμήμα όπου θα δοθεί η οριστική λύση, δηλαδή στην ορθοπαιδική κλινική. Η προεγχειρητική εκτίμηση έχει στόχο να μας βοηθήσει να ποσοτικοποιήσουμε, όσο είναι δυνατό, τον κίνδυνο που διατρέχει ο ασθενής από την επέμβαση ώστε να ενημερώσουμε τους υπόλοιπους ιατρούς που ασχολούνται με τον ασθενή, τον ίδιο τον ασθενή και το περιβάλλον του και να αναγνωρίσουμε το νωρίτερο δυνατό τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου που θα βελτιώσουν την έκβαση.

**Πώς ποσοτικοποιείται ο κίνδυνος;** Στη βιβλιογραφία υπάρχουν διάφορες προτάσεις. Η περιεκτική γηριατρική εκτίμηση (Comprehensive geriatric assessment - CGA) περιγράφει την αξιολόγηση και βελτιστοποίηση της φυσικής, ψυχολογικής, λειτουργικής και κοινωνικής κατάστασης των ηλικιωμένων με στόχο τη βελτιστοποίηση της έκβασης. Αυτό απαιτεί τη σύμπραξη πολλών ειδικοτήτων και όχι μόνο αναισθησιολόγων, ήτοι: αναισθησιολόγων, χειρουργών, γηριάτρων, νοσηλευτών, κοινωνικής υπηρεσίας/ψυχολόγων και διαιτολόγων. Υπάρχουν πολλά προτεινόμενα CGA μοντέλα, όμως κανένα δεν έχει αποδειχθεί ότι υπερέχει και κανένα δεν έχει καθιερωθεί πέρα από το ίδρυμα ή το πολύ την υγειονομική περιφέρεια που το κατασκεύασε. Κι αυτό γιατί εξαρτάται από τα μέσα και τις δυνατότητες του κάθε κέντρου. Ενδεικτικά είναι δύο παραδείγματα από το NHS της Αγγλίας, ένα που είναι καθοδηγούμενο από γηριάτρους που συντονίζει τη συνεργασία των λοιπών ειδικοτήτων: Pro-active care of Older People undergoing Surgery service - Guy's and St Thomas' NHS και ένα που είναι καθοδηγούμενο από αναισθησιολόγους: Torbay Pre-operative Preparation Clinic, South Devon Healthcare NHS. Η CGA έχει μελετηθεί στους ασθενείς με κατάγματα ισχίου και έχει φανεί όχι μόνο να ποσοτικοποιεί τον κίνδυνο, αλλά μέσω εξειδικευμένων παρεμβάσεων να βελτιώνει και την έκβαση<sup>8-11</sup>. Το Nottingham Hip Fracture Score model (NHF), λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως ηλικία, φύλο, Hb, συννοσηρότητες, προβλέπει τη θνητότητα στον ένα μήνα και τον ένα χρόνο. Ο ασθενής λαμβάνει ένα σκορ μεταξύ 0 έως 10 που σχετίζεται με θνητότητα 0.4% έως 38%. Υπάρχει και σχετικό app στο διαδίκτυο που διευκολύνει τον υπολογισμό του<sup>12,13</sup>.

Ο Stoneham και συν. σε άρθρο τους καταλήγουν στο ότι η προεγχειρητική καθυστέρηση σε επεμβάσεις όπως οι επείγουσες λαπαροτομίες και τα κατάγματα ισχίου, σχετίζεται με πτωχή έκβαση. Ιδανικά, η βελτιστοποίηση και το χειρουργείο είναι διαδικασίες που θα πρέπει να λαμβάνουν χρόνο ταυτόχρονα και όχι η μία μετά την άλλη<sup>14</sup>.

Πριν λοιπόν το έκτακτο χειρουργείο για την αποκατάσταση κατάγματος ισχίου, θα πρέπει να ασχοληθούμε εντατικά με καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών. Υπάρχουν αρκετές κατευθυντήριες οδηγίες για την περιεγχειρητική διαχείριση συννοσηροτήτων όπως ο διαβήτης (περίπου 9% των ασθενών με κάταγμα ισχίου είναι διαβητικοί – η υπεργλυκαιμία εντούτοις δεν είναι λόγος αναβολής της επέμβασης εκτός αν ο ασθενής έχει κετοξέωση ή είναι αφυδατωμένος), διάφορα καρδιαγγειακά προβλήματα και η αναιμία (40% των ασθενών εμφανίζουν αναιμία – η οποία μπορεί να επιδεινωθεί μετεγχειρητικά – δεν αποτελεί λόγο καθυστέρησης). Αυτές πρέπει να προσαρμοστούν στον ηλικιωμένο ασθενή και συχνά περισσότεροι από ένας αλγόριθμοι πρέπει να χρησιμοποιηθούν<sup>10,15</sup>.

### **Διεγχειρητικές σκέψεις:**

**Να χορηγήσω περιοχική ή γενική αναισθησία;** Η κλασική απάντηση είναι ότι η περιοχική αναισθησία, όταν η επέμβαση το επιτρέπει, υπερέχει. Η άποψη αυτή στηρίζεται στο γεγονός ότι στο γενικό πληθυσμό η περιοχική αναισθησία συνοδεύεται από λιγότερες θρομβοεμβολικές επιπλοκές, μικρότερη απώλεια αίματος, αποτελεσματικότερη μετεγχειρητική αναλγησία και αποφυγή ανάγκης εξασφάλισης του αεραγωγού που έχει κάποια σημασία μια που οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν ιδιαιτερότητες όπως μικρότερη κινητικότητα αυχένα και κροταφογναθικής άρθρωσης, μικρότερο άνοιγμα στόματος, δυσκολία αερισμού με μάσκα και ασκό, αυξημένο κίνδυνο αναγωγής και εισρόφησης. Όμως και η περιοχική αναισθησία μπορεί να παρουσιάσει ιδιαιτερότητες αφού, ενδεικτικά, αρθρίτιδα, σκληρυντικές αλλοιώσεις και αλλαγές της στάσης του κορμού, οδηγούν σε στενά μεσοσπονδύλια διαστήματα και δυσκολεύουν τη διενέργεια των κεντρικών νευρικών αποκλεισμών (KNA).

Πολλές μελέτες που συγκρίνουν τη γενική με την περιοχική αναισθησία στους ηλικιωμένους, είτε δεν βρίσκουν καμία διαφορά στην έκβαση όσον αφορά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα, είτε εάν βρίσκουν, είναι χαμηλής ισχύος στατιστικά. Το ίδιο ισχύει και για τους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς. Φαίνεται ότι η εμφάνιση ή όχι σοβαρών μετεγχειρητικών επιπλοκών εξαρτάται κυρίως από τη φύση της επέμβασης και τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Φυσικά χρειάζονται μεγάλες RCTs για να καταλήξουμε σε σαφή συμπεράσματα<sup>16-19</sup>.

**Υπάρχουν Guidelines;** Οι διάφορες εταιρείες έχουν εκδώσει κάποιες γενικές οδηγίες όπως για παράδειγμα η AAGBI και πιο πρόσφατα το FFN (Fragility Fracture Network). Συνοπτικά και πάντα με επιφύλαξη και προτροπή για την εξατομίκευση (individualization) των αποφάσεων, προτείνονται: Η επέμβαση να γίνεται από έμπειρο χειρουργό και αναισθησιολόγο, να προτιμάται η περιοχική αναισθησία (KNA), να μη συνδυάζεται περιοχική με γενική αναισθησία και να αποφεύγεται εντατικά η διεγχειρητική υπόταση. Παρόλα αυτά, το 2016 έγινε ένα μεγάλο audit στην Αγγλία σχετικά με το αν ακολουθούνται κάποια standards – κανόνες στη χώρα για την αντιμετώπιση των καταγμάτων ισχίου. Συμπερασματικά, το αποτέλεσμα ήταν πως δεν ακολουθούνται. Κάποια διακύμανση στην αναισθησιολογική πρακτική ήταν λογική και αναπόφευκτη λόγω των παθοφυσιολογικών διαφορών μεταξύ των ασθενών. Όμως σε γενικές γραμμές φαίνεται ότι ο πληθυσμός των συγκεκριμένων ασθενών είναι αρκετά ομοιογενής. Περίπλοκοι (complex) σύμφωνα με τους συγγραφείς, δηλαδή ανομοιογενείς από το λοιπό πληθυσμό των καταγματιών είναι μόνο το 2.9% αυτών. Που σημαίνει ότι έχουν ένα Nottingham Hip Fracture Score άνω του 8/10. Άρα θα μπορούσαμε να ακολουθούμε μία standard πρακτική για

όλους τους ασθενείς εκτός από αυτό το μικρό ποσοστό<sup>20-23</sup>. Όμως και πάλι στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει συγκεκριμένη πρόταση για αυτόν τον πληθυσμό του 2.9%. Έμμεσα, η νεότερη βιβλιογραφία προτείνει: “βελτιστοποίησε γρήγορα”, “ενημέρωσε τον ίδιο τον ασθενή και το περιβάλλον του” και “προχώρησε στην επέμβαση το συντομότερο δυνατό για να βελτιωθεί η πρόγνωση”.

### **Μετεγχειρητικές σκέψεις:**

Η διατήρηση της ομοιόστασης, η αναλγησία και η πρώιμη κινητοποίηση είναι οι ακρογωνιαίοι λίθοι της μετεγχειρητικής διαχείρισης των ασθενών με κατάγμα ισχίου. Σε συνεργασία με τους ορθοπαιδικούς αλλά και τους καρδιολόγους θα πρέπει να ρυθμίζεται η σωστή θρομβοπροφύλαξη, η ρύθμιση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών, ενώ ιδανικά σε ασθενής “περίπλοκος” θα πρέπει να υπάρχει θέση σε μονάδα αυξημένης φροντίδας και όχι απλός θάλαμος νοσηλείας.

**Επιλογές αναλγησίας:** Η αποτελεσματικότερη αναλγησία είναι η χειρουργική επέμβαση. Περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί (ΠΝΑ) μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο μετεγχειρητικά όσο και προεγχειρητικά, ακόμη και στο τμήμα επειγόντων. Σχετίζονται σύμφωνα με ανασκόπηση στην Cochrane library με καλύτερο έλεγχο του πόνου σε σχέση με όλες τις άλλες μεθόδους, καθώς και με ταχύτερη κινητοποίηση και λιγότερες αναπνευστικές επιπλοκές<sup>19</sup>. Προεγχειρητική χρήση τους μάλιστα, σχετίζεται και με μικρότερες δόσεις αναισθητικών φαρμάκων εάν χορηγηθεί γενική αναισθησία και τοπικών αναισθητικών εάν χορηγηθεί περιοχική αναισθησία. Επιπλέον σχετίζεται και με λιγότερο πόνο και ανάγκες σε οπιοειδή κατά την τοποθέτηση σε θέση για τη διενέργεια κεντρικών νευρικών αποκλεισμών<sup>24</sup>. Έχουν χρησιμοποιηθεί ο αποκλεισμός του διαμερίσματος της λαγονίας περιτονίας (FICB), το PENG μπλοκ, αποκλεισμοί συγκεκριμένων νεύρων (μηνιαίου, έξω μηροδερματικού, θυροειδούς), ο αποκλεισμός του ψοίτη. Το FICB και το μηνιαίο μπλοκ είναι τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα. Οι ΠΝΑ προσφέρουν βέβαια ατελή αναλγησία εκτός αν πρόκειται για πλήρη αποκλεισμό του ιερού και του οσφυϊκού πλέγματος. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής (multimodal) αναλγησίας σε συνδυασμό με παρακεταμόλη και/ή κωδεΐνη και/ή άλλα οπιοειδή σε μικρές δόσεις<sup>25</sup>. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) δεν προτείνονται σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Η κινητοποίηση των ασθενών θα πρέπει να γίνεται ιδανικά εντός 24 – 48 ωρών μετά την επέμβαση<sup>26,27</sup>.

### **Συμπερασματικά**

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με κατάγμα

ισχίου πρέπει να χειρουργείται εντός 48 ωρών και να κινητοποιείται ιδανικά 24 με 48 ώρες μετά την επέμβαση. Η επιλογή γενικής ή περιοχικής αναισθησίας στις επεμβάσεις αποκατάστασης κατάγματος ισχίου δεν επηρεάζει σύμφωνα με τη βιβλιογραφία μακροπρόθεσμους και βραχυπρόθεσμους παράγοντες έκβασης και η εμφάνιση ή όχι σοβαρών μετεγχειρητικών επιπλοκών εξαρτάται κυρίως από τη φύση της επέμβασης και τη γενική κατάσταση του ασθενούς.

## Βιβλιογραφία

1. Dhanwal DK, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation. *Indian J Orthop.* 2011;45:15-22
2. Rapp, K., Büchele, G., Dreinhöfer, K. Bücking B., Becker C., Benzinger P., Epidemiology of hip fractures. *Z Gerontol Geriatr* 2019; 52:10-16
3. Todd C, Skelton D. (2004) What are the main risk factors for falls among older people and what are the most effective interventions to prevent these falls? Copenhagen, WHO Regional Office for Europe (Health Evidence Network report)
4. Wendt K, Heim D, Josten C, Kdolsky R, Oestern HJ, Palm H et al. Recommendations on hip fractures. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016; 42:425-431.
5. Handoll HH, Parker MJ. Conservative versus operative treatment for hip fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;Issue 3.
6. van de Ree CLP, De Jongh MAC, Peeters CMM, de Munter L, Roukema JA, Gosens T. Hip Fractures in Elderly People: Surgery or No Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2017;8:173-180
7. Moja L, Piatti A, Pecoraro V, Ricci C, Virgili G, Salanti G et al. Timing matters in hip fracture surgery: patients operated within 48 hours have better outcomes. A meta-analysis and meta-regression of over 190,000 patients. *PLoS One.* 2012;7: e46175.
8. Schippinger W. Comprehensive geriatric assessment. *Wien Med Wochenschr.* 2022; Jan 18. English
9. Partridge JS, Harari D, Martin FC, Dhesei JK. The impact of pre-operative comprehensive geriatric assessment on postoperative outcomes in older patients undergoing scheduled surgery: a systematic review. *Anaesthesia.* 2014;69 Suppl 1:8-16.
10. Griffiths R, Beech F, Brown A, Dhesei J, Foo I, Goodall J et al. Peri-operative care of the elderly 2014: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia.* 2014;69 Suppl 1:81-98.
11. Englesbe MJ, Grenda DR, Sullivan JA, Derstine BA, Kenney BN, Sheetz KH et al. The Michigan Surgical Home and Optimization Program is a scalable model to improve care and reduce costs. *Surgery.* 2017; 161:1659-1666.
12. Tilkeridis K, Ververidis A, Kiziridis G, Kotzamitelos D, Galiatsatos D, Mavropoulos R et al. Validity of Nottingham Hip Fracture Score in Different Health Systems and a New Modified

Version Validated to the Greek Population. *Med Sci Monit.* 2018; 24:7665-7672.

13. Wiles MD, Moran CG, Sahota O, Moppett IK. Nottingham Hip Fracture Score as a predictor of one year mortality in patients undergoing surgical repair of fractured neck of femur. *Br J Anaesth.* 2011;106 (4):501-4.
14. Stoneham M, Murray D, Foss N. Emergency surgery: the big three--abdominal aortic aneurysm, laparotomy and hip fracture. *Anaesthesia.* 2014;69 Suppl. 1: 70-80.
15. Griffiths R, Alper J, Beckingsale A, Goldhill D, Heyburn G, Holloway J et al. Management of proximal femoral fractures 2011: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia.* 2012; 67:85-98.
16. Mark D. Neuman, Rui Feng, Jeffrey L. Carson, Lakisha J Gaskins, Derek Dillane, Daniel I Sessler et al. Spinal Anesthesia or General Anesthesia for Hip Surgery in Older Adults. *N Engl J Med* 2021;385(22) :2025-2035
17. Li T, Li J, Yuan L, Wu J, Jiang C, Daniels J et al. RAGA Study Investigators. Effect of Regional vs General Anesthesia on Incidence of Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Hip Fracture Surgery: The RAGA Randomized Trial. *JAMA.* 2022 ;327:50-58.
18. Weitz HH, Merli GJ, Neuman M. Web Exclusive. *Annals Consult Guys - Hip Fracture Surgery: Any Gain With Spinal Versus General Anesthesia?* *Ann Intern Med.* 2022;175 (1):CG1
19. Guay J, Parker MJ, Gajendragadkar PR, Kopp S. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 22 February.
20. Griffiths R, Babu S, Dixon P, Freeman N, Hurford D, Kelleher E et al. Guideline for the management of hip fractures 2020: Guideline by the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia.* 2021; 76:225-237
21. White, S.M., Altermatt, F., Barry, J., Ben-David, B., Coburn, M., Coluzzi, F et al. (2018), International Fragility Fracture Network Delphi consensus statement on the principles of anaesthesia for patients with hip fracture. *Anaesthesia* 2018; 73: 863-874.
22. White SM, Griffiths R, Moppett IK. Standardizing anaesthesia for hip fracture surgery. *Anaesthesia.* 2016;71:1391-1395.
23. Yeoh CJ, Fazal MA. ASA Grade and Elderly Patients With Femoral Neck Fracture. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2014;5:195-199.
24. Diakomi M, Papaioannou M, Mela A, Kouskouni E, Makris A. Preoperative fascia iliaca compartment block for positioning patients with hip fractures for central nervous blockade: a randomized trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2014;39:394-8.
25. Fabi DW. Multimodal Analgesia in the Hip Fracture Patient. *J Orthop Trauma.* 2016;30 Suppl 1: S6-S11.
26. Voeten SC, Krijnen P, Voeten DM, Hegeman JH, Wouters MWJM, Schipper IB. Quality indicators for hip fracture care, a systematic review. *Osteoporos Int.* 2018; 29:1963-1985.
27. Folbert EC, Hegeman JH, Vermeer M, Regtuijt EM, van der Velde D, Ten Duis HJ et al. Improved 1-year mortality in elderly patients with a hip fracture following integrated orthogeriatric treatment.

# Πρωτοπαθής καρκίνος σάλπιγγας: Ένα σπάνιο τυχαίο εύρημα κατά την εκτέλεση γυναικολογικής επέμβασης

Ευθυμία Θανασά,<sup>1</sup> Έκτορας Γεροκώστας,<sup>2</sup> Δήμητρα Σταμούλη,<sup>2</sup> Κωνσταντίνα Μπαλάφα,<sup>2</sup>  
Νικολέττα Κουταλιά,<sup>2</sup> Μαρία Μούσια,<sup>3</sup> Ιωάννης Θανασάς<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

<sup>2</sup>Μαιευτική-Γυναικολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων, Τρίκαλα, Ελλάδα

<sup>3</sup>Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων, Τρίκαλα, Ελλάδα

*Primary fallopian tube carcinoma:  
A rare accidental finding during gynecological surgery*

*E. Thanasa,<sup>1</sup> H. Georokostas,<sup>2</sup> D. Stamouli,<sup>2</sup>  
K. Balafa,<sup>2</sup> N. Koutalia,<sup>2</sup> M. Mousia,<sup>3</sup> I. K. Thanasas<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital of Trikala, Trikala, Greece

<sup>3</sup>Department of Pathology, General Hospital of Trikala, Trikala, Greece

Κατηγορία εργασίας: Ενδιαφέρουσα περίπτωση

Αλληλογραφία: Ιωάννης Κ. Θανασάς

Διευθυντής Μαιευτικής & Γυναικολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων, Τρίκαλα  
Ευκλή 33, 42100 Τρίκαλα, Τηλ.: 2431029103/6944766469, e-mail: thanasas@hotmail.com

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο πρωτοπαθής καρκίνος της σάλπιγγας είναι πολύ σπάνιος. Η απουσία ειδικών συμπτωμάτων κάνει την προεγχειρητική διάγνωση εξαιρετικά δύσκολη. Αναφέρουμε ένα περιστατικό ορώδους καρκινώματος της σάλπιγγας υψηλόβαθμης κακοήθειας το οποίο διαγνώσθηκε τυχαία σε ασθενή 71 ετών μετά από κοιλιακή ολική υστερεκτομή για την αντιμετώπιση εξαρτηματικής

μάζας. Η μετεγχειρητική πορεία ήταν ομαλή. Ακολούθησε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Στην παρούσα εργασία επιχειρείται μια σύντομη ανασκόπηση αναφορικά με τα επιδημιολογικά δεδομένα, τη διαγνωστική και τη θεραπευτική προσέγγιση της σπάνιας αυτής νοσολογικής οντότητας.

Λέξεις κλειδιά: Σάλπιγγα, πρωτοπαθής καρκίνος, χειρουργείο, χημειοθεραπεία, πρόγνωση.



## ABSTRACT

Primary fallopian tube cancer is very rare. The absence of specific symptoms makes preoperative diagnosis extremely difficult. We report a case of serous carcinoma of the fallopian tube that was accidentally diagnosed in a 71-year-old patient after total abdominal hysterectomy

to treat component mass. The postoperative course was smooth. Platinum-based chemotherapy followed. In the present work, a brief review is attempted regarding the epidemiological data, the diagnostic and therapeutic approach of this rare nosological entity.

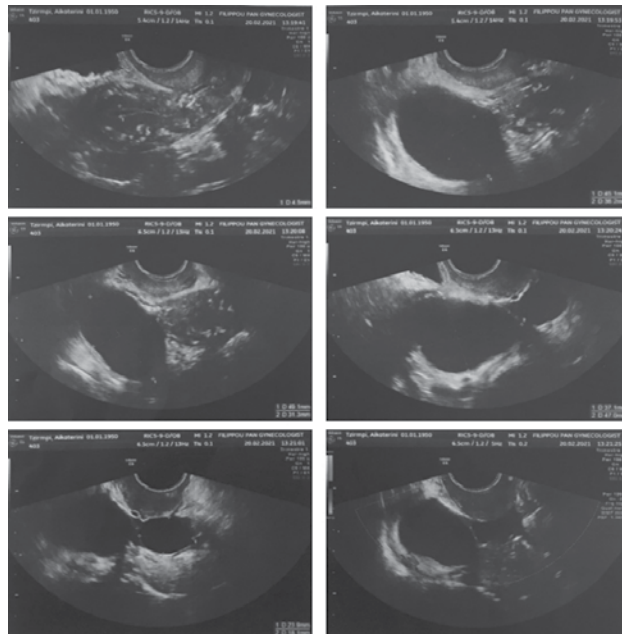
Key words: Fallopian tube; primary cancer; surgery; chemotherapy; prognosis.

## Εισαγωγή

Ο πρωτοπαθής καρκίνος της σάλπιγγας είναι εξαιρετικά σπάνιος. Η βιολογική συμπεριφορά και πιθανότατα και η προέλευση του σαλπιγγικού καρκίνου είναι παρόμοια με εκείνη του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών. Η θεωρία της σαλπιγγικής προέλευσης του ωοθηκικού καρκινώματος έχει υποστηριχθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Σειρά από κλινικές και μοριακές μελέτες, αναλύοντας τα χαρακτηριστικά των ενδοεπιθηλιακών καρκινωμάτων της σάλπιγγας και των κακοήθων ωοθηκικών επιθηλιακών όγκων υποστηρίζουν την κοινή προέλευση του καρκίνου της σάλπιγγας και του επιθηλιακού καρκίνου της ωοθήκης<sup>1,2</sup>.

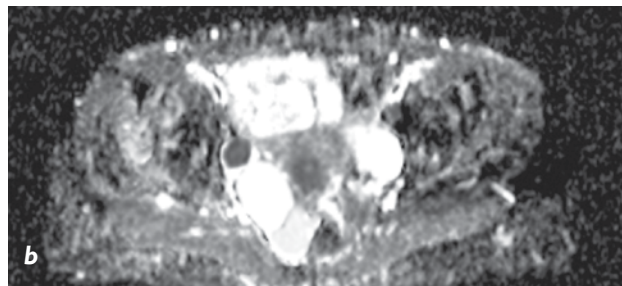
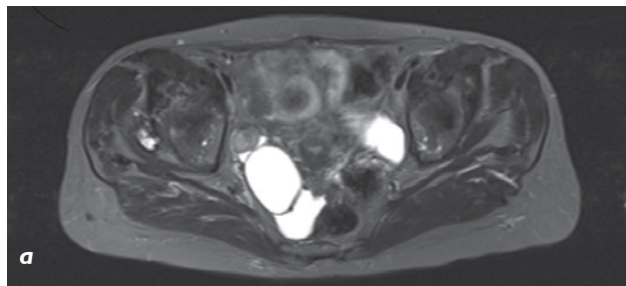
## Περιγραφή περίπτωσης

Η περιγραφή της περίπτωσης αφορά σε ασθενή 71 ετών η οποία προσήλθε στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο για γυναικολογικό έλεγχο και συμβουλευτική αναφορικά με μια ωοθηκική κύστη που πρωτοδιαγνώσθηκε περίπου προ τετραετίας. Η ασθενής ήταν ασυμπτωματική. Από το ατομικό αναμνηστικό, πλην της αρτηριακής υπέρταση δεν αναφέρθηκε άλλο πρόβλημα υγείας. Τονίσθηκε από την ίδια και το οικείο περιβάλλον της το κληρονομικό ιστορικό γυναικολογικού καρκίνου: η μητέρα της, όπως και η αδελφή της απεβίωσαν από καρκίνο του ενδομητρίου. Κατά το διακολπικό υπερηχογράφημα η μήτρα ήταν φυσιολογικών διαστάσεων. Επιβεβαιώθηκε η παρουσία δίκωρου κυστικού μορφώματος στην ανατομική θέση της δεξιάς ωοθήκης μεγίστης διαμέτρου περίπου 6 εκατοστά (εικ. 1). Η μαγνητική τομογραφία επιβεβαίωσε τα υπερηχογραφικά ευρήματα. Στον χώρο του δεξιού εξα-



**Εικόνα 1:** Διακολπική υπερηχογραφική απεικόνιση: η κακοήθεια της σάλπιγγας λανθασμένα διαγνώσθηκε ως δίκωρη κυστόμορφη αλλοίωση της ωοθήκης (δική μας περίπτωση).

τήματος αναγνωρίσθηκε δίκωρος σχηματισμός αυξημένης έντασης στις T2 ακολουθίες. Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικού σκιαστικού μέσου δεν αναγνωρίσθηκε εικόνα εμπλουτισμού από την αλλοίωση η οποία αναγνωρίσθηκε να φέρει κυστικούς χαρακτήρες (εικ. 2a,b). Οι δείκτες κακοήθειας (CEA, Ca125, Ca15-3,



**Εικόνα 2a,b:** MRI απεικόνιση: α) η βλάβη αντιστοιχεί σε οροβλεννώδες κυσταδένωμα της ωοθήκης β) η κυστόμορφη αλλοίωση αφορά σε πρωτοπαθές καρκίνωμα της σάλπιγγας (δική μας περίπτωση).



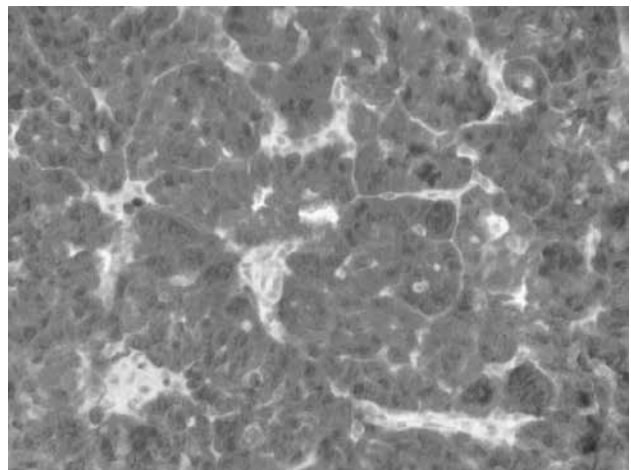
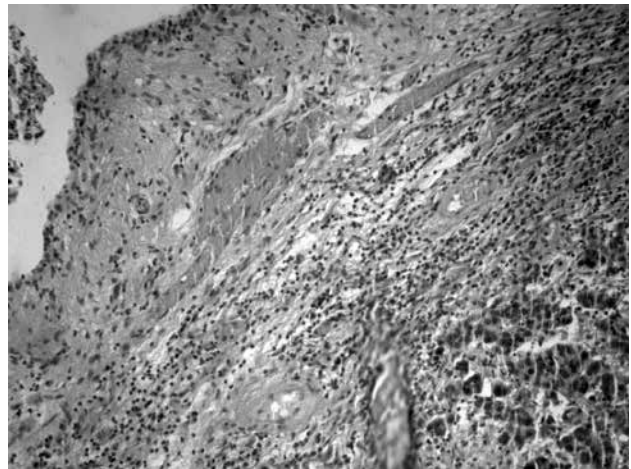
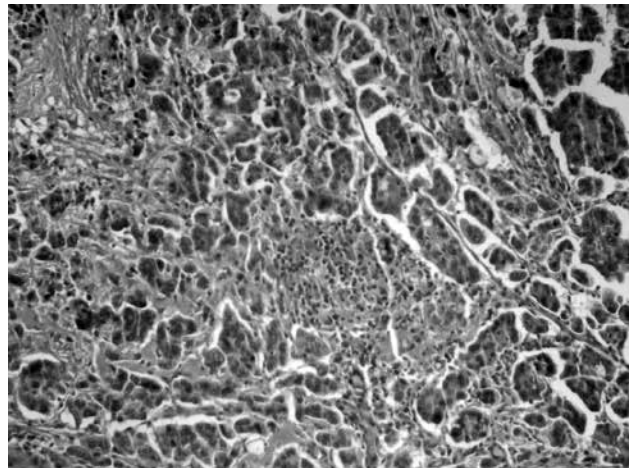
Ca19-9) ήταν αρνητικοί. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Μετά από συζήτηση στο ογκολογικό συμβούλιο αποφασίσθηκε η χειρουργική αντιμετώπιση κυρίως βάσει του θετικού οικογενειακού ιστορικού.

Εκτελέσθηκε κοιλιακή ολική υστερεκτομία με αμφοτερόπλευρη εξαρτημετεκτομία. Η κυτταρολογική εξέταση του εκπλύματος της περιτοναϊκής κοιλότητας ήταν αρνητική για κακοήθεια. Με την ιστολογική εξέταση του εγχειρητικού παρασκευάσματος τέθηκε η διάγνωση του ορώδους καρκινώματος της σάλπιγγας. Η μακροσκοπική εξέταση έδειξε στη δεξιά σάλπιγγα περίγραπτο μόρφωμα μεγίστης διαμέτρου 2.5 εκατοστών να συνεχεται προς το κωδωνικό άκρο. Σύστοιχα διαπιστώθηκε οροβλεννώδες κυσταδένωμα της ωθήκης μεγίστης διαμέτρου 7 εκατοστών με παρουσία απωθημένου ωθηκικού ιστού στην περιφέρεια. Κατά τη μικροσκοπική εξέταση το μακροσκοπικά περιγραφέν ογκίδιο διαπιστώθηκε ότι αφορά σε ορώδες καρκίνωμα της σάλπιγγας υψηλόβαθμης κακοήθειας με ικανή πολυμορφία, άτυπες μιτώσεις και νεκρώσεις (εικ. 3a) το οποίο αναπτύσσεται στο σαλπιγγικό επιθήλιο σε συνέχεια με το επιθήλιο ενός κροσσού (εικ. 3b). Η ανοσοιστοχημική μελέτη (εικ. 3c) ανέδειξε: WT1+++ , ER+++ , CK7+++ , p16+++ , ki=45%. Η μετεγχειρητική πορεία ήταν ομαλή. Η ασθενής εξήλθε από την κλινική την πέμπτη ημέρα νοσηλείας. Ακολούθησε μετεγχειρητική χημειοθεραπεία βασιζόμενη στην πλατίνα και στις ταξάνες. Έξι μήνες αργότερα η γενική κατάσταση της ασθενούς είναι καλή και παρακολουθείται τακτικά σε ογκολογικό κέντρο.

## Συζήτηση

Ο πρωτοπαθής καρκίνος της σάλπιγγας είναι πολύ σπάνιος γυναικολογικός καρκίνος που συνήθως εμφανίζεται σε ηλικιωμένους ασθενείς<sup>3</sup>. Εκτιμάται ότι αφορά στο 0.14% – 0.18% του συνόλου των καρκίνων του γεννητικού συστήματος<sup>4</sup> αν και πολλοί είναι εκείνοι σήμερα που υποστηρίζουν ότι η συχνότητα του καρκίνου της σάλπιγγας υποτιμάται σημαντικά<sup>5</sup>. Ορμονικοί, αναπαραγωγικοί και πιθανοί γενετικοί παράγοντες που πιστεύεται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για τον επιθηλιακό καρκίνο των ωθηκών, έχουν επίσης συμπεριληφθεί στον αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό του πρωτοπαθούς σαλπιγγικού καρκίνου<sup>6</sup>. Μελέτες έχουν δείξει ότι υψηλού βαθμού καρκινώματα της ωθήκης ή του περιτοναίου ήταν σαλπιγγικής προέλευσης<sup>7,8</sup>. Οι γυναίκες με καρκίνο της σάλπιγγας εκτιμάται ότι έχουν υψηλότερη συχνότητα κληρονομικών μεταλλάξεων BRCA συγκριτικά με εκείνες που φέρουν καρκίνο ωθηκών ή πρωτοπαθές περιτοναϊκό καρκίνωμα<sup>9</sup>.

Η προεγχειρητική διάγνωση του πρωτοπαθούς καρκίνου της σάλπιγγας είναι πολύ σπάνια. Παρόμοια, λόγω της σπανιότητάς του ο σαλπιγγικός καρκίνος δεν διαγιγνώσκεται σχεδόν ποτέ διεγχειρητικά<sup>10</sup>. Τα κλινικά σημεία



**Εικόνα 3 a,b,c:** Παθολογοανατομική εξέταση του εγχειρητικού παρασκευάσματος (δική μας περίπτωση): a) πρωτοπαθές σαλπιγγικό νεόπλασμα υψηλής κακοήθειας με ικανή πολυμορφία, άτυπες μιτώσεις και νεκρώσεις, b) το νεόπλασμα αναπτύσσεται στο σαλπιγγικό επιθήλιο σε συνέχεια με το επιθήλιο ενός κροσσού στο κωδωνικό άκρο της σάλπιγγας, c) ανοσοιστοχημεία.

και συμπτώματα είναι ασαφή. Σε πολλές περιπτώσεις, όπως και στη δική μας περίπτωση, η νόσος είναι αυπωματική και η διάγνωση τίθεται μετεγχειρητικά σε γυναίκες που χειρουργούνται για εξαρτηματική μάζα<sup>11</sup>. Τα συνηθέστερα συμπτώματα (τριάδα του Latzko) είναι το κοιλιακό άλγος και η μη φυσιολογική διαλείπουσα οροαιματηρή κολπική έκκριση/αιμορραγία συνοδευόμενα από την παρουσία πυελικής/εξαρτηματικής μάζας που παρατηρείται στο 5% των περιπτώσεων<sup>12,13</sup>. Αν και στη βιβλιογραφία έχει περιγραφεί μοναδική περίπτωση σαλπινγικής κακοήθειας που για πρώτη φορά εντοπίστηκε με απόξεση του ενδομητρίου<sup>14</sup>, σε γενικές γραμμές η μετεμνηνοπαυσιακή αιμορραγία με αρνητική διαγνωστική απόξεση, η ανεξήγητη ή επίμονη κολπική έκκριση και το Τεστ Παπανικολάου που δείχνει μη φυσιολογικά ύποπτα κύτταρα ή αδένες που εναλλάσσονται με αρνητικό επίχρισμα θα πρέπει να εγείρουν έντονες υποψίες παρουσίας πρωτοπαθούς καρκίνου της σάλπιγγας<sup>15</sup>. Ασκίτης, όπως και στον καρκίνο των ωοθηκών μπορεί να υπάρξει μόνο σε περίπτωση προχωρημένης νόσου<sup>16</sup>.

Η προεγχειρητική διάγνωση με τη χρήση απεικονιστικού ελέγχου δεν είναι παθολογική (δική μας περίπτωση). Το υπερηχογράφημα είναι μη ειδικό στη διάγνωση του σαλπινγικού καρκίνου. Οι υπερηχογραφικά απεικονιζόμενες κυστώδεις αλλοιώσεις αλλαντοειδούς σχήματος με θηλώδεις προσεκβολές και η νεοαγγείωση με χαμηλούς δείκτες αντίστασης πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από την υδροσάλπιγγα, το σαλπινγοωθηκικό απόστημα ή τον καρκίνο στις ωοθήκες. Η τριδιάστατη Doppler υπερηχογραφία θα μπορούσε να βελτιώσει τη διαγνωστική ακρίβεια και να επιτρέψει ταυτόχρονα την καλύτερη αξιολόγηση του τοιχώματος των σαλπίγγων και της χαστικής αρχιτεκτονικής των αγγείων που χαρακτηρίζει την κακοήθεια στις σάλπιγγες<sup>17,18</sup>. Ευρήματα από την αξονική τομογραφία, όπως είναι η παρουσία σταθερής θηλοειδούς ενδοσωληνιακής μάζας συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης<sup>19</sup>. Παρόμοια είναι τα ευρήματα από τη μαγνητική τομογραφία η οποία επιπλέον μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροποίηση του πρωτοπαθούς καρκίνου της σάλπιγγας από τον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών<sup>20</sup>.

Η οριστική διάγνωση σε κάθε περίπτωση, όπως και στη δική μας περίπτωση επιβεβαιώνεται με την ιστολογική εξέταση του εγχειρητικού παρασκευάσματος. Το ορώδες θηλώδες καρκίνωμα της σάλπιγγας είναι ο πιο κοινός ιστολογικός τύπος και ακολουθεί το ενδομητρώειδες καρκίνωμα. Αναπτύσσεται σε θηλώδη, αδενικά και συμπαγή σχήματα με πυρηνική ατυπία υψηλού βαθμού<sup>2</sup>. Τα απαραίτητα για την ορθή διάγνωση παθολογοανατομικά κριτήρια, όπως αυτά καθορίστηκαν αρχικά από τον Hu και τους συνεργάτες του το 1950<sup>22</sup> και αναθεωρήθηκαν αργότερα από τον Sedlis το 1961<sup>23</sup> και το 1978<sup>24</sup> περιλαμβάνουν: 1. Παρουσία κύριου ανιχνεύσιμου όγκου στον ενδοσαλπινγικό αυλό, 2. Ιστολογικό πρότυπο αναπαράγει το επιθήλιο του βλεννογόνου των σαλπίγγων, 3. Απο-

δεδειγμένη ιστολογικά μετάβαση από καλοήγη σε κακοήγη σαλπινγικό επιθήλιο και 4. παρουσία φυσιολογικών ωοθηκών ή ενδομήτριας κοιλότητας ή περιέχουν όγκο ο οποίος είναι μικρότερος από τον όγκο του ενδοσαλπινγικού αυλού<sup>16,26</sup>.

Η βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο των σαλπίγγων είναι αβέβαιη. Σε ασθενείς πρώιμου σταδίου η νόσος μπορεί να είναι θεραπεύσιμη<sup>25</sup>. Σε γενικές γραμμές η θεραπεία του καρκίνου των σαλπίγγων βασίζεται στις ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες με εκείνες που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών<sup>26</sup>. Η ολοκληρωμένη χειρουργική εκτομή της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της πυελικής λεμφαδεκτομής ακολουθούμενη από επαρκείς κύκλους μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας, βασισμένη στον συνδυασμό πλατίνης και ταξανίου αποτελεί μια σημαντική στρατηγική για τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών<sup>27</sup>. Αντίθετα, η χρήση των σύγχρονων συμπληρωματικών χειρουργικών τεχνικών (ablation, ultrasonic aspiration) που μπορεί να ενσωματωθεί στη διάρκεια της πρωτογενούς χειρουργικής επέμβασης δε φαίνεται να βελτιώνει το ρυθμό της βέλτιστης κυτταρομείωσης<sup>28</sup>.

Η πρόγνωση δεν είναι καλή. Το πρωτοπαθές καρκίνωμα της σάλπιγγας είναι ένας εξαιρετικά επιθετικός κακοήγης όγκος. Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης είναι χαμηλά και εκτιμάται ότι αφορούν περίπου στο 35%<sup>29</sup>. Πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν καλύτερη πενταετή επιβίωση η οποία έχει αποδοθεί στην πολυεπιστημονική διάγνωση της νόσου, στην βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών και στην τυποποιημένη εξατομικευμένη θεραπεία του καρκίνου βάσει των οδηγιών. Η αξία της λεμφαδεκτομής στη συνολική πενταετή επιβίωση της κακοήθειας των σαλπίγγων αμφισβητείται και πρέπει να επανεξετασθεί<sup>30,31</sup>.

## Συμπεράσματα

Ο πρωτοπαθής καρκίνος των σαλπίγγων είναι ένας σπάνιος, άγνωστης αιτιολογίας και εξαιρετικά επιθετικός κακοήγης όγκος. Η προεγχειρητική διάγνωση δεν είναι εύκολη. Η χρήση απεικονιστικού ελέγχου δεν είναι παθολογική και η νόσος συχνά εκλαμβάνεται εσφαλμένα ως παθολογία της μήτρας ή των ωοθηκών. Η θεραπευτική στρατηγική βασίζεται στις κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών.

## Βιβλιογραφία

1. Lin SF, Gerry E, Shih IM. Tubal origin of ovarian cancer – the double – edged sword of haemoglobin. *J Pathol*. 2017;242(1):3–6.
2. Stasenko M, Fillipova O, Tew WP. Fallopian Tube Carcinoma. *J Oncol Pract*. 2019;15(7):375–382.
3. Eken M, Temizkan O, Kaygusuz EI, Herkiloğlu D, Çöğendez E, Karateke A. Primary carcinoma of the fallopian tubes: Analysis of sixteen patients. *Turk J Obstet Gynecol*. 2015;12(2):83–88.
4. Riska A, Leminen A, Pukkala E. Sociodemographic determinants of incidence of primary fallopian tube carcinoma,

Finland 1953-97. *Int J Cancer*. 2003;104:643-645.

5. Shaaban AM, Rezvani M. Imaging of primary fallopian tube carcinoma. *Abdom Imaging*. 2013;38(3):608-618.

6. Nanaiah SP, Rathod PS, Rajkumar NN, Kundargi R, Subbian A, Ramachandra PV, et al. Primary carcinoma of the fallopian tube: a review of a single institution experience of 8 cases. *Scientific World Journal*. 2014:630731.

7. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, Parast MM, Hirsch MS, Lee Y, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4160-4165.

8. Gungorduk K, Ertas IE, Ozdemir A, Akkaya E, Telli E, Taskin S, et al. Prognostic significance of retroperitoneal lymphadenectomy, preoperative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in primary fallopian tube carcinoma: a multicenter study. *Canc Res Treat*. 2014;47:480-488.

9. Weiss AS, Swisher E, Pennington KP, Radke M, Khasnavis N, Garcia RL, Kilgore MR, Lee MK, Norquist BM. Inherited mutations in fallopian tube, ovarian and primary peritoneal carcinoma: Changes in diagnoses and mutational frequency over 20 years. *Gynecol Oncol*. 2020;159(1):214-220.

10. Koo YJ, Im KS, Kwon YS, Lee IH, Kim TJ, Lim KT et al. Primary fallopian tube carcinoma: a clinicopathological analysis of a rare entity. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(1):45-49.

11. Rai S, Maheshwari A. Management of Fallopian Tube Cancer. *Rev Recent Clin Trials*. 2015;10(4):276-281.

12. Mladenović-Segedi L. Primary fallopian tube carcinoma. *Med Pregl*. 2009;62(1-2):31-36.

13. Pectasides D, Pectasides E, Economopoulos T. Fallopian tube carcinoma: a review. *Oncologist*. 2006;11(8):902-912.

14. Nishith N, Monappa V, Kudva R. Fallopian Tube Carcinoma In-situ in Endometrial Curettage. *Iran J Pathol*. 2018;13(3):363-367.

15. Ajithkumar TV, Minimole AL, John MM, Ashokkumar OS. Primary fallopian tube carcinoma. *Obstet Gynecol Surv*. 2005;60(4):247-252.

16. Kalampokas E, Kalampokas T, Tourountos I. Primary fallopian tube carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;169:155-161.

17. Ludovisi M, De Blasis I, Virgilio B, Fischerova D, Franchi D, Pascual MA et al. Imaging in gynecological disease (9): clinical and ultrasound characteristics of tubal cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(3):328-335.

18. Balaya V, Metzger U, Lecuru F. Ultrasonographic features in

the preoperative diagnosis of primitive fallopian tube carcinoma. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(1):11-20.

19. Haratz – Rubinstein N, Russell B, Gal D. Sonographic diagnosis of Fallopian tube carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24:86-88.

20. Yang Y, Xiao Z, Liu Z, Lu F. MRI can be used to differentiate between primary fallopian tube carcinoma and epithelial ovarian cancer. *Clin Radiol*. 2020;75(6):457-465.

21. Veloso Gomes F, Dias JL, Lucas R, Cunha TM. Primary fallopian tube carcinoma: review of MR imaging findings. *Insights Imaging*. 2015;6(4):431-4399.

22. Hu CY, Taymor ML, Hertig AT. Primary carcinoma of the fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol*. 1950;59:58-67.

23. Sedlis A. Primary carcinoma of the fallopian tube. *Obstet Gynecol Surv*. 1961;16:209-222.

24. Sedlis A. Carcinoma of the fallopian tube. *Surg Clin North Am*. 1978;58:121-129.

25. Jereczek B, Jassem J, Kobierska A. Primary cancer of the fallopian tube. Report of 26 patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;75(3):281-286.

26. Horng HC, Teng SW, Huang BS, Sun HD, Yen MS, Wang PH et al. Primary fallopian tube cancer: domestic data and up-to-date review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53(3):287-292.

27. Bao L, Ding Y, Cai Q, Ning Y, Hu W, Xue X et al. Primary Fallopian Tube Carcinoma: A Single – Institution Experience of 101 Cases: A Retrospective Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(3):424-430.

28. Li S, Manning – Geist B, Gockley A, Ramos A, Sisodia RC, Del Carmen M et al. Use of ablation and ultrasonic aspiration at primary debulking surgery in advanced stage ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(7):1052-1057.

29. Klein M, Graf AH, Rosen A, Lahousen M, Hacker GW. Tumor progression, histologic grading and DNA – ploidy as predictive factors of lymphogenous metastasis in primary carcinoma of the Fallopian tube. *Cancer Lett*. 2002;177:209-214.

30. Horng HC, Teng SW, Lai CR, Chang WH, Chang YH, Yen MS, et al. Prognostic factors of primary fallopian tube cancer in a single institute in Taiwan. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;127(1):77-81.

31. Sun M, Bao L, Shen H, Ji M, Yao L, Yi X et al. Unexpected primary fallopian tube carcinoma during gynecological operations: Clinicopathological and prognostic factors analyses of 67 cases. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(5):626-632



# Εκτίμηση του ιατρικού κινδύνου στους οδοντιατρικούς ασθενείς

Φλώρα Ζερβού-Βάλβη

Οδοντιατρικό Τμήμα – Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ, Γ.Ν. “Ασκληπιείο Βούλας”

## Medical risk assessment in dental patients

F. Zervou-Valvi

Dental Department – Dental Unit for Adults with Special Needs, “Asklepieion Voula’s” General Hospital

Κατηγορία εργασίας: Εκπαιδευτικό θέμα

Αλληλογραφία: Φλώρα Ζερβού-Βάλβη

e-mail: florazervouvalvi@hotmail.com

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ιατρικός κίνδυνος, δηλ. κίνδυνος για την ασφάλεια, την υγεία ή ακόμα και την ζωή του ασθενούς μπορεί να προκύψει κατά την τέλεση διαφόρων ιατρικών πράξεων. Σκοπός του παρόντος είναι η με σύντομο και περιεκτικό τρόπο παρουσίαση του τρόπου εκτίμησης του ιατρικού κινδύνου στους ασθενείς που χρειάζεται να περιθαλφθούν οδοντιατρικά.

Η εκτίμηση του ιατρικού κινδύνου είναι απαραίτητη για την ασφάλεια του ασθενούς προκειμένου να εκτιμηθεί η συνολική κατάσταση και τα πιθανά προβλήματα που θα προκαλέσει η σχεδιαζόμενη οδοντιατρική παρέμβαση, προκειμένου να καθορίσει ο οδοντίατρος τις ενέργειες στις οποίες πρέπει να προβεί για να εξαφανίσει ή να ελαχιστοποιήσει αυτά τα προβλήματα και προκειμένου να προβεί στη λήψη της απόφασης περί τυχόν απαιτούμενης παραπομπής του ασθενούς προς θεραπεία στο Νοσοκομείο.

Η πορεία προς την εκτίμηση του ιατρικού κινδύνου αποτελεί μία διαδικασία διαδοχικών βημάτων που περιλαμβάνει τη διερεύνηση του ασθενούς, την εκτίμηση της φυσικής του κατάστασης και την εκτίμηση της

οδοντοστοματολογικής του κατάστασης και οδηγεί στην τελική εκτίμηση του ιατρικού κινδύνου.

Η εκτίμηση του ιατρικού κινδύνου που προκύπτει από την τέλεση οδοντιατρικών πράξεων σε ασθενείς γίνεται κυρίως με βάση τον συνδυασμό της φυσικής τους κατάστασης κατά ASA με τη βαρύτητα των σχεδιαζόμενων οδοντιατρικών πράξεων. Ο συνδυασμός αυτός καθορίζει εάν ο οδοντίατρος μπορεί να εργασθεί με ασφάλεια, προσοχή ή κίνδυνο για τον ασθενή του.

Με βάση αυτή την τελική εκτίμηση γίνεται επιλογή του τόπου (ιατρείο ή νοσοκομείο), της μεθόδου αναισθησίας (τοπική, καταστολή, γενική αναισθησία), των απαραίτητων τροποποιήσεων στην αντιμετώπιση, καθώς και του είδους και της έκτασης της οδοντιατρικής θεραπείας. Επί μεγάλου κινδύνου, ο ασθενής οπωσδήποτε πρέπει να παραπέμπεται στο Νοσοκομείο διότι εκεί υπάρχει η δυνατότητα της αξιοποίησης διαφόρων εξειδικευμένων υποδομών αλλά και της άμεσης συνεργασίας με ιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων, έτσι ώστε η παροχή οδοντιατρικής περίθαλψης να γίνεται με πολύ μεγαλύτερη ασφάλεια.

Λέξεις κλειδιά: Εκτίμηση ιατρικού κινδύνου, εκτίμηση κινδύνου οδοντιατρικών πράξεων, Νοσοκομειακή Οδοντιατρική, Οδοντιατρική Ειδικής Φροντίδας.

## ABSTRACT

*The aim of medical risk assessment in dental practice is to assess the overall situation of the patient (physical status and required dental procedures) and to evaluate hazards, afterwards to determine what advice or actions should be taken by the dentist in order to remove these hazards or to minimize the level of the risk and to decide whether referral to Hospital is necessary.*

*The aim of this study is to present the way of medical risk assessment in dental patients in order to create a safer workplace for the protection of human health.*

*This assessment is a step-by-step procedure including investigation of the patient, assessment of physical status (ASA-PS), assessment of oral status and oral risk (ORA),*

*which lead to the final assessment of medical risk.*

*This final assessment resulting mainly from the combination of ASA-PS and ORA indicates that the dental intervention will be done with safety, caution or danger. If the dental intervention is going to be done within the “danger” area, then the patient should be referred to a Hospital Dental Department.*

*Hospital Dentistry, ensuring the cooperation of doctors of various specialties and the use of specialized infrastructure, offers a safe and effective management to the patients with serious medical risk who should be referred to the Hospital.*

*Key words: Medical risk assessment; oral risk assessment; Hospital Dentistry; Special Care Dentistry.*

## Εισαγωγή

Ιατρικός κίνδυνος, δηλ. κίνδυνος για την ασφάλεια, την υγεία ή ακόμα και την ζωή του ασθενούς μπορεί να προκύψει κατά την τέλεση διαφόρων ιατρικών πράξεων. Στην Οδοντιατρική, εννοούμε ότι υπάρχει ιατρικός κίνδυνος από την παρέμβαση του οδοντιάτρου (κυρίως την χειρουργική) όταν:

- Ο ασθενής δεν είναι ικανός να ανθέξει με σχετική ασφάλεια το στρες που προκαλείται κατά την προτεινόμενη θεραπεία.
- Ο ασθενής έχει υψηλότερο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας από τον συνήθη κίνδυνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Τροποποιήσεις της συνήθους θεραπείας είναι απαραίτητες για να ελαχιστοποιήσουν τον κίνδυνο.
- Η διαχείριση του ασθενούς στο οδοντιατρείο δεν είναι ασφαλής.

Σκοπός του παρόντος είναι η με σύντομο και περιεκτικό τρόπο παρουσίαση του τρόπου εκτίμησης του ιατρικού κινδύνου στους ασθενείς που χρειάζεται να περιθαλφθούν οδοντιατρικά.

## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η εκτίμηση του ιατρικού κινδύνου είναι απαραίτητη για την ασφάλεια του ασθενούς προκειμένου να εκτιμήσουμε τη συνολική κατάσταση και τα πιθανά προβλήματα που θα προκαλέσει η σχεδιαζόμενη παρέμβασή μας, προκειμένου να καθορίσουμε σε τι ενέργειες πρέπει να προβούμε για να εξαφανίσουμε ή να ελαχιστοποιήσουμε αυτά τα προβλήματα και προκειμένου να προβούμε στη λήψη της απόφασης περί τυχόν απαι-

τούμενης παραπομπής του ασθενούς προς θεραπεία στο Νοσοκομείο.

Η εκτίμηση αυτή είναι απαραίτητη για όλους τους ασθενείς, ιδιαίτερα δε για τους έχοντες συννοσηρότητες. Σημειωτέον ότι τα άτομα με βεβαρημένη υγεία αποτελούν σημαντικό τμήμα του πληθυσμού. Στην Ελλάδα π.χ. οι υπερτασικοί αποτελούν ποσοστό περί το 20% του πληθυσμού, οι διαβητικοί περί το 12%, οι δε ηλικιωμένοι αποτελούν περί το 20% (με εύλογη μερική αλληλεπικάλυψη μεταξύ των διαφόρων ομάδων). Το ποσοστό μάλιστα των ηλικιωμένων εμφανίζει συνεχή αυξητική τάση, ιδιαίτερα δε εκείνο των υπερηλίκων (άνω των 75 ετών), με την πλειονότητα των ατόμων της τρίτης ηλικίας να εμφανίζει πολλαπλή παθολογία.

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ

Ο κίνδυνος από την οδοντιατρική χειρουργική παρέμβαση εξαρτάται από:

- Την φυσική κατάσταση του ασθενούς
- Την ηλικία του ασθενούς
- Τις συννοσηρότητες και τα λαμβανόμενα φάρμακα
- Την ευπάθεια
- Τον τύπο, την έκταση και τη διάρκεια της επέμβασης
- Τον βαθμό τραύματος και στρες
- Τον βαθμό του επείγοντος της επέμβασης
- Τις δεξιότητες και την εμπειρία των επεμβαίνοντων
- Την αναισθητική τεχνική
- Την ανάγκη τοποθέτησης προθέσεων
- Την ανάγκη ή μη μετάγγισης
- Την υλικοτεχνική υποδομή
- Την εκτιμώμενη μετεγχειρητική φροντίδα



## ΑΡΧΙΚΑ ΣΤΑΔΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΠΡΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Τα αρχικά στάδια οδοντιατρικής αντιμετώπισης του ασθενούς περιλαμβάνουν τη διερεύνηση του ασθενούς, την εκτίμηση της φυσικής του κατάστασης και την εκτίμηση της οδοντοστοματολογικής του κατάστασης, οι οποίες οδηγούν στην τελική εκτίμηση του ιατρικού κινδύνου (Πίν 1).

### Διερεύνηση του ασθενούς

Η διερεύνηση του ασθενούς περιλαμβάνει τις ενέργειες που εμφανίζονται στον Πίνακα 2.

### Εκτίμηση της φυσικής κατάστασης

Η εκτίμηση της φυσικής κατάστασης του ασθενούς μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους.

Ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο σύστημα για την εκτίμηση και την ταξινόμηση της φυσικής προεγχειρητικής κατάστασης είναι το “American Society of Anesthesiologists (ASA) Physical Status (PS) Classification System”. Προτάθηκε το 1941 αρχικά για την εκτίμηση των χειρουργικών ασθενών που πρόκειται να λάβουν γενική αναισθησία αλλά η χρήση του βαθμωδόν επεκτάθηκε και στην εκτίμηση άλλων ασθενών. Από το 1941 και εντεύθεν οι ορισμοί των διαφόρων κατηγοριών του (τάξεων) έχουν αλλάξει πολλές φορές. Προς ελαχιστοποίηση της υποκειμενικότητας της εκτίμησης, το 2014 η ASA έχει προσθέσει έναν κατάλογο παραδειγμάτων.

Στον Πίνακα 3 εμφανίζεται η ταξινόμηση της φυσικής κατάστασης του ασθενούς κατά ASA.

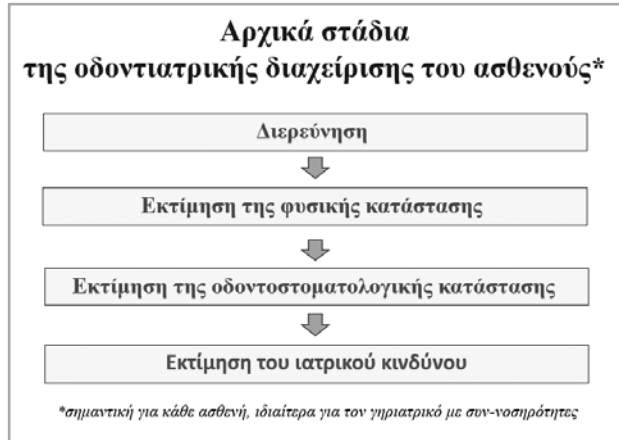
Μεγάλη είναι δε η σημασία της λήψης λεπτομερούς ιστορικού από τον οδοντίατρο για την κατηγοριοποίηση της φυσικής κατάστασης κατά ASA.

Πολλοί οδοντίατροι εκφράζουν την άποψη ότι η ταξινόμηση της φυσικής κατάστασης κατά ASA δεν είναι βοηθητική. Ωστόσο η σύγχρονη έρευνα δείχνει ότι όλοι πρέπει να εκπαιδευτούν στην εφαρμογή του για την εκτίμηση του ιατρικού κινδύνου, ιδιαίτερα σε όσους πρόκειται να υποβληθούν σε οδοντιατρική θεραπεία υπό ενσυνείδητη καταστολή και, ασφαλώς, υπό γενική αναισθησία.

Ο μη νοσοκομειακός οδοντίατρος ουσιαστικά καλείται να περιθάλψει ασθενείς των τεσσάρων πρώτων τάξεων κατά ASA.

Σημειωτέον ότι ασθενείς με μεγάλη φοβία έχουν ως βάση εκκίνησης την ταξινόμηση στην τάξη ASA II ήδη πριν την αξιολόγηση του ιατρικού ιστορικού. Η ύπαρξη φοβίας μπορεί να κατατάξει τον συγκεκριμένο ασθενή σε μεγαλύτερη τάξη αυτής που θα κατατασσόταν με βάση μόνο το ιατρικό ιστορικό.

Επίσης, στις τάξεις ASA III και ASA IV κατατάσσεται περίπου το ένα τέταρτο των ατόμων 65-74 ετών και πλέον του ενός τρίτου των ατόμων 75 ετών και άνω. Κύριες νόσοι οι καρδιαγγειακές, της υπέρτασης συμπεριλαμβανόμενης.



**Πίνακας 1:** Αρχικά στάδια οδοντιατρικής αντιμετώπισης.

Διερεύνηση του ασθενούς
<ul style="list-style-type: none"> <li>Μελέτη του ιατρικού, οδοντιατρικού, οικογενειακού και κοινωνικού ιστορικού</li> <li>Κλινική εξέταση στόματος και τραχήλου</li> <li>Επισκόπηση των εκτεθειμένων περιοχών του σώματος (πρόσωπο, τράχηλο, χέρια)</li> <li>Παρατήρηση της εμφάνισης του ασθενούς, της συμπεριφοράς, της ομιλίας και της γλώσσας του σώματος. Διερεύνηση ύπαρξης άγχους, κινήσεων, τρόμου, δύσπνοιας, συριγμού, κόπωσης κ.ά.</li> <li>Λήψη πληροφοριών από ζωτικά σημεία (αρτηριακή πίεση, σφυγμός, αναπνοή, θερμοκρασία σώματος) και βασικές εργαστηριακές εξετάσεις αίματος (π.χ. γενική, PT, INR, νάτριο, κάλιο, ουρία, γλυκόζη)</li> <li>Λήψη πληροφοριών από ιατρικά σημειώματα και επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό του ασθενούς</li> </ul>
<i>Η διερεύνηση του υγιούς ασθενούς σκοπεύει στην αποκάλυψη αδιάγνωστων ασθενειών / παραγόντων κινδύνου.</i>

**Πίνακας 2:** Ενέργειες για τη διερεύνηση του ασθενούς.

American Society of Anesthesiologists	Σύστημα ταξινόμησης φυσικής κατάστασης ASA
Class I	Υγιής, μη καπνιστής, χωρίς ή με ελάχιστη χρήση αλκοόλ.
Class II	Ήπια συστηματική νόσος χωρίς λειτουργικούς περιορισμούς
Class III	Σοβαρή συστηματική νόσος με λειτουργικούς περιορισμούς
Class IV	Σοβαρή συστηματική νόσος που αποτελεί συνεχή απειλή για την ζωή
Class V	Ετοιμοθάνατος ασθενής που δεν αναμένεται να επιβιώσει χωρίς χειρουργική
Class VI	Δηλωμένος εγκεφαλικά νεκρός ασθενής του οποίου τα όργανα αφαιρούνται για σκοπούς δωρεάς

ASA House of Delegates / Executive Committee (τροποποίηση 2019). Σκοπός η αξιολόγηση και γνωστοποίηση των συν-νοσηρότητων πριν από την αναισθησία. Σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, χρήσιμο στην πρόβλεψη περιεγχειρητικών κινδύνων.  
\*Πηγή <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>

**Πίνακας 3:** Ταξινόμηση της φυσικής κατάστασης κατά ASA.

βανομένης. Η αρτηριακή πίεση μάλιστα αυξάνεται κατά την οδοντιατρική θεραπεία. Επιπλέον, όταν η ηλικία του ασθενούς είναι άνω των 70 ετών, τότε αυτός αυτόματα κατατάσσεται στην αμέσως επόμενη τάξη εκείνης που θα κατατασσόταν με βάση μόνο τη βαρύτητα της νόσου.

Κατάταξη κατά ASA συνήθων νόσων ανάλογα με τη δραστηριότητά τους		
Νόσος	ASA II	ASA III
ΧΑΠ	Βήχας ή «λαχάνιασμα», καλά ελεγχόμενη.	Δύσπνοια μετά από μικρή προσπάθεια.
Στηθάγχη	Περιστασιακή χρήση νιτροδών.	Τακτική χρήση νιτροδών.
Υπέρταση	Καλά ελεγχόμενη με ένα σκεύασμα.	Μη καλά ελεγχόμενη. Λήψη πολλών σκευασμάτων.
Σακχαρώδης διαβήτης	Καλά ελεγχόμενος και χωρίς επιπλοκές.	Μη καλά ελεγχόμενος χωρίς επιπλοκές ή ελεγχόμενος που έχει προκαλέσει επιπλοκές.
Ασθμα	Καλά ελεγχόμενο με εισπνεόμενα.	Μη καλά ελεγχόμενο. Περιοριστικό των συνήθων δραστηριοτήτων.

**Πίνακας 4:** Κατάταξη κατά ASA νόσων με βάση τη δραστηριότητά τους.

Φυσική κατάσταση	Κίνδυνος
<b>ASA I</b>	<b>Καθόλου/Ελάχιστος</b>
Συνήθως δεν χρειάζεται ιατρική γνωμοδότηση πριν από την οδοντιατρική θεραπεία, ούτε μείωση του άγχους	
<b>ASA II</b>	<b>Μικρός</b>
Συνήθως δεν χρειάζεται ιατρική γνωμοδότηση πριν από την οδοντιατρική θεραπεία, ούτε μείωση του άγχους	
<b>ASA III</b>	<b>Μέτριος</b>
Ανάγκη ιατρικής γνωμοδότησης πριν από οποιαδήποτε οδοντιατρική θεραπεία, μεγάλη προσοχή κατά τη διάρκεια της, μείωση του άγχους, τροποποιήσεις θεραπείας	
<b>ASA IV</b>	<b>Σοβαρός</b>
Αναβολή της οδοντιατρικής θεραπείας έως ότου η φυσική κατάσταση γίνει ASA III, παροχή μόνο επείγουσας θεραπείας, ανάγκη προηγουμένης ιατρικής γνωμοδότησης, παροχή επιλεκτικής ιατρικής φροντίδας μόνο σε νοσοκομειακό περιβάλλον	
<b>ASA V</b>	<b>Πολύ σοβαρός</b>
Ισχυρή αντένδειξη της οδοντιατρικής θεραπείας, παροχή μόνο επείγουσας ανακουφιστικής φροντίδας και μόνο σε νοσοκομειακό περιβάλλον	

**Πίνακας 5:** Αναμενόμενος κίνδυνος με βάση την φυσική κατάσταση και γενικές οδηγίες διαχείρισης.

Νοσοκομείο ή Οδοντιατρείο;		
Φυσική κατάσταση	Κίνδυνος	Τόπος αντιμετώπισης
ASA II	Μικρός	Οδοντιατρείο
ASA III	Μέτριος	Οδοντιατρείο υπό όρους ή Νοσοκομείο
ASA IV	Σοβαρός	Νοσοκομείο

**Πίνακας 6:** Συνιστώμενος τόπος περίθαλψης με βάση την φυσική κατάσταση.

#### Παραδείγματα ταξινόμησης της φυσικής κατάστασης κατά ASA:

**ASA I:** Μη καπνιστής, μη χρήση αλκοόλ ή ελάχιστη χρήση, με μείζονα όργανα ή συστήματα καλής υγείας, με ελάχιστη ή καθόλου φοβία.

**ASA II:** Καπνιστής, κοινωνικός χρήστης αλκοόλ, εγκυμοσύνη, παχυσαρκία ( $30 < \text{BMI} < 40$ ), σταθερή στηθάγχη με αραιά επεισόδια, καλά ρυθμισμένος σακχαρώδης διαβήτης, επιληψία, άσθμα, νόσοι θυρεοειδούς, καλά ρυθμισμένη υπέρταση, ήπια πνευμονοπάθεια.

**ASA III:** Ιστορικό τοποθέτησης stents  $>3$  μηνών, εμφυτευμένος βηματοδότης  $>3$  μηνών, έμφραγμα μυοκαρδίου  $>3$  μηνών, μέτρια μείωση του κλάσματος εξώθησης, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο  $>3$  μηνών, σταθερή στηθάγχη με συχνά επεισόδια, κατάχρηση ή εξάρτηση από το αλκοόλ, νοσηρή παχυσαρκία ( $\text{BMI} \geq 40$ ), αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, αρρυθμιστή υπέρταση, ήπια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ενεργός ηπατίτιδα, τελικό στάδιο νεφρικής νόσου (υποβαλλόμενος σε αιμοκάθαρση).

**ASA IV:** Ιστορικό τοποθέτησης stents  $<3$  μηνών, εμφυτευμένος βηματοδότης  $<3$  μηνών, έμφραγμα μυοκαρδίου  $<3$  μηνών, μεγάλη μείωση του κλάσματος εξώθησης, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο  $<3$  μηνών, ασταθής στηθάγχη, σοβαρή δυσλειτουργία βαλβίδας, σοβαρή μείωση του κλάσματος εξώθησης, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, σοβαρή αποφρακτική πνευμονοπάθεια, σήψη, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, τελικό στάδιο νεφρικής νόσου (μη υποβαλλόμενος σε αιμοκάθαρση).

**ASA V:** Ρήξη κοιλιακού/θωρακικού ανeurύσματος, εκτεταμένο τραύμα, μαζική ενδοκρανιακή αιμορραγία, ισχαιμικό έντερο με σημαντικό καρδιολογικό πρόβλημα ή πολυοργανική δυσλειτουργία.

Παρατηρούμε ότι ανάλογα με τη δραστηριότητα του υπάρχοντος νοσήματος, ο ασθενής μπορεί να ταξινομηθεί σε μία ή σε άλλη τάξη. Παραδείγματα εμφανίζονται στον Πίνακα 4.

Στον Πίνακα 5 εμφανίζεται ο ιατρικός κίνδυνος με βάση την φυσική κατάσταση καθώς και γενικές οδηγίες διαχείρισης των ασθενών των διαφόρων τάξεων.

Στον Πίνακα 6 εμφανίζεται ο συνιστώμενος τόπος περίθαλψης του ασθενούς (ενδο- ή εξωνοσοκομειακά), ανάλογα με την τάξη της φυσικής του κατάστασης.

#### Εκτίμηση της οδοντοστοματολογικής κατάστασης

Γίνεται προσεκτική κλινική και ακτινολογική εξέταση. Τα χαρακτηριστικά του οδοντοστοματολογικού προβλήματος που εκτιμώνται ιδιαίτερος είναι η βαρύτητα, η έκταση και το επείγον (εικ. 1, 2, 3).

Μετά την προσεκτική εξέταση, προσδιορίζονται οι απαιτούμενες οδοντιατρικές πράξεις και εκτιμάται ο κίνδυνος που αντιστοιχεί στις συγκεκριμένες αυτές πράξεις (Oral Risk Assessment – ORA), σύμφωνα με τα εμφανιζόμενα στον Πίνακα 7.

#### Τελική εκτίμηση του ιατρικού κινδύνου

Η τελική εκτίμηση του ιατρικού κινδύνου γίνεται κυρίως με βάση τον συνδυασμό της φυσικής κατάστασης κατά ASA με τη βαρύτητα των σχεδιαζόμενων οδοντιατρικών πράξεων. Αυτός ο συνδυασμός καθορίζει την περιοχή εντός της οποίας ο οδοντίατρος μπορεί να εργασθεί με ασφάλεια, προσοχή ή κίνδυνο για τον ασθενή του (Πίν 8).

Με βάση αυτή την τελική εκτίμηση του ιατρικού κινδύνου



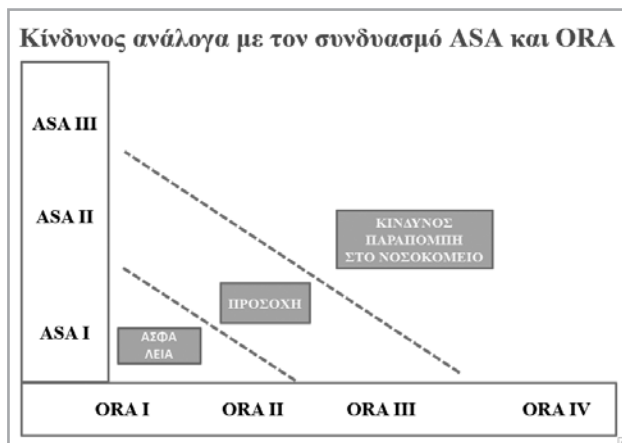
**Εικόνα 1:** Βαρύτητα.

**Εικόνα 2:** Έκταση.

**Εικόνα 3:** Επείγον.

Εκτίμηση κινδύνου οδοντιατρικών πράξεων Oral Risk Assessment – ORA	
Οδοντιατρική πράξη	Κίνδυνος
1. Εξέταση, οδηγίες στομ. υγιεινής, λήψη αποτυπωμάτων, χωρίς τοπική αναισθησία	Πολύ μικρός - ORA I
2. Απλές πράξεις ρουτίνας π.χ. έμφραξη, χρήση τοπικής αναισθησίας	Μικρός - ORA II
3. Περίπλοκες πράξεις π.χ. εξαγωγές, χρήση καταστολής	Μέτριος - ORA III
4. Σύνθετες πράξεις και χειρουργική, ύπαρξη λοιμώξεων, χρήση καταστολής	Σοβαρός - ORA IV
5. Σοβαρές λοιμώξεις, τραύμα, χειρ. θεραπείες, χρήση καταστολής ή γενικής αναισθησίας	Πολύ σοβαρός - ORA V

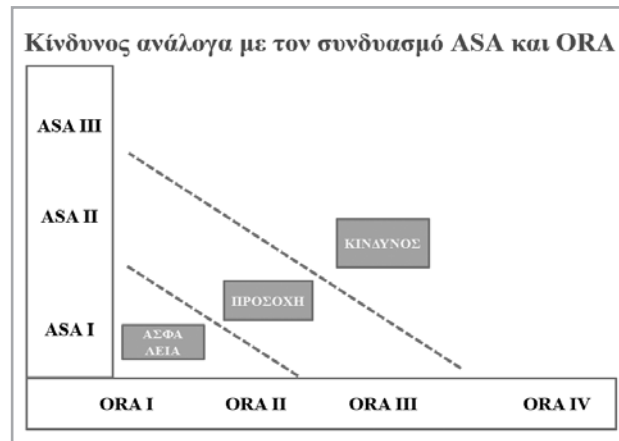
**Πίνακας 7:** Εκτίμηση κινδύνου οδοντιατρικών πράξεων.



**Πίνακας 9:** Κίνδυνος ανάλογα με τον συνδυασμό ASA και ORA – Παραπομπή στο Νοσοκομείο.

ναι γίνεται τελική επιλογή: του τόπου (ιατρείο ή νοσοκομείο), της μεθόδου αναισθησίας (τοπική, καταστολή, γενική αναισθησία), των απαραίτητων τροποποιήσεων στην αντιμετώπιση, καθώς και του είδους και της έκτασης της οδοντιατρικής θεραπείας. Τονίζεται ότι επί μεγάλου κινδύνου - και μόνο τότε - ο ασθενής οπωσδήποτε πρέπει να παραπέμπεται στο Νοσοκομείο (Πίν 9) διότι εκεί υπάρχει η δυνατότητα της αξιοποίησης διαφόρων εξειδικευμένων υποδομών αλλά και της άμεσης συνεργασίας με ιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων, έτσι ώστε η παροχή οδοντιατρικής περίθαλψης να γίνεται με πολύ μεγαλύτερη ασφάλεια.

Τονίζεται, επίσης, μόνο επί τέτοιων πολύ βεβαρημένων



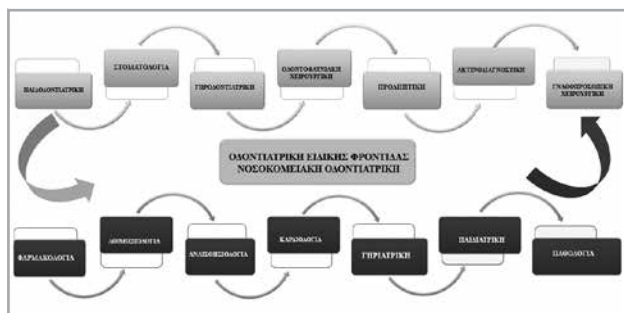
**Πίνακας 8:** Κίνδυνος ανάλογα με τον συνδυασμό ASA και ORA.

περιπτώσεων πρέπει να γίνεται παραπομπή (εγγράφως μάλιστα και ενυπογράφως) διότι οι άσκοπες παραπομπές δυσχεραίνουν το σύστημα της δευτεροβάθμιας περίθαλψης, δυσχεραίνουν εξαιρετικά την εξυπηρέτηση των ασθενών που δεν μπορούν να περιθαλφθούν εξωνοσοκομειακά και μειώνουν τον αριθμό των ασθενών που περιθάλπονται στην πρωτοβάθμια.

Σημειωτέον ότι μείζον κλινικό αντικείμενο της Νοσοκομειακής Οδοντιατρικής αποτελεί η περίθαλψη του ασθενούς με βεβαρημένο ιατρικό ιστορικό. Στα Νοσοκομεία του ΕΣΥ, σύμφωνα με την Υπουργική Απόφαση Α3β/3984/26-3-1990 που καθόρισε το πλαίσιο της Δευτεροβάθμιας / Νοσοκομειακής Οδοντιατρικής Περίθαλψης στο ΕΣΥ, παρέχεται, με τοπική ή γενική αναισθησία, κάθε είδους οδοντιατρική θεραπευτική πράξη, συντηρητική ή χειρουργική (εκτός της ορθοδοντικής και των προσθετικών αποκαταστάσεων, οι οποίες μπορούν να παρασχεθούν σε ψυχιατρικούς ασθενείς στα Ψυχιατρικά Νοσοκομεία).

Η Νοσοκομειακή Οδοντιατρική αποτελεί μέρος της Οδοντιατρικής Ειδικής Φροντίδας και αντικείμενό της αποτελεί η παροχή ειδικής φροντίδας στους πιο βεβαρημένους ειδικούς ασθενείς, οι οποίοι δεν μπορούν και δεν πρέπει να περιθαλφθούν εξωνοσοκομειακά. Η Οδοντιατρική Ειδικής Φροντίδας και ο κλάδος της η Νοσοκομειακή Οδοντιατρική διατρέχουν οριζόντια και χρησιμοποιούν προς όφελος των ειδικών ασθενών γνώσεις από πολλά αντικείμενα της Ιατρικής και Οδοντιατρικής Επιστήμης (Πίν 10).





**Πίνακας 10:** Η Οδοντιατρική Ειδική Φροντίδα ως συνθετική πολύκλαδη ειδικότητα.

## Συμπέρασμα

Η εκτίμηση του ιατρικού κινδύνου που προκύπτει από την τέλεση οδοντιατρικών πράξεων σε ασθενείς γίνεται με βάση τον συνδυασμό της φυσικής τους κατάστασης κατά ASA με τη βαρύτητα της οδοντιατρικής πράξης. Ο συνδυασμός αυτός καθορίζει εάν ο οδοντίατρος μπορεί να εργασθεί με ασφάλεια, προσοχή ή κίνδυνο για τον ασθενή του. Με βάση αυτή την τελική εκτίμηση του ιατρικού κινδύνου γίνεται επιλογή του τόπου (ιατρείο ή νοσοκομείο), της μεθόδου αναισθησίας (τοπική, καταστολή, γενική αναισθησία), των απαραίτητων τροποποιήσεων στην αντιμετώπιση, καθώς και του είδους και της έκτασης της οδοντιατρικής θεραπείας. Επί μεγάλου κινδύνου, ο ασθενής οπωσδήποτε πρέπει να παραπέμπεται στο Νοσοκομείο διότι εκεί υπάρχει η δυνατότητα της αξιοποίησης διαφόρων εξειδικευμένων υποδομών αλλά και της άμεσης συνεργασίας με ιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων, έτσι ώστε η παροχή οδοντιατρικής περίθαλψης να γίνεται με πολύ μεγαλύτερη ασφάλεια.

## Ευχαριστίες:

Η συγγραφέας εκφράζει τις θερμές ευχαριστίες της στη συνεργάτιδά της κ. Αγγελική Γιαννοπούλου, Επιμελήτρια Α' του Οδοντιατρικού Τμήματος – Ειδικής Μονάδας ΑΜΕΑ του ΓΝ «Ασκληπιείο Βούλας» για την πολύτιμη βοήθειά της στη διάρθρωση πινάκων και σχημάτων.

## ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. The American Society of Anesthesiologists classification (ASA classification). Available at <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
2. Bricker SL, Langlais RP, Miller CS. Oral diagnosis, oral medicine, and treatment planning. Lea and Febiger, 1994.
3. Clough S, Shehabi Z, Morgan C. Medical risk assessment in dentistry use of the American society of anesthesiologists physical status classification. Br Dent J 2016; 220:103-108.
4. Δημητριάδης Δ, Κωνσταντινίδης Ρ, Ζερβού-Βάλβη Φ. Η Νοσοκομειακή Οδοντιατρική στο Εθνικό Σύστημα Υγείας της Ελλάδας: καταγραφές και προβληματισμοί. Ελλ Νοσ Οδοντ 2009;2:9-14.
5. Ελληνική Εταιρεία Νοσοκομειακής Οδοντιατρικής: Ειδικά Θέματα της Νοσοκομειακής Οδοντιατρικής. Ειδική έκδοση. Αθήνα, 2006.

6. Zambito R, Black H, Tesch L (eds). Hospital Dentistry. St Louis: Mosby, 1997.
7. Ζερβού-Βάλβη Φ. Ο επιβαρυνμένος ηλικιωμένος ασθενής στο Νοσοκομείο. Στο: Κοσιώνη ΑΕ. (Εκδ). Γηροδοντιατρική. 1η έκδοση. Αθήνα, 2018. Διαθέσιμο στην ιστοσελίδα: <http://www.gerodontology.gr/gerodontology.php> (1/4/2022)
8. Κοσιώνη Α. Η διαχείριση του ηλικιωμένου οδοντιατρικού ασθενή: Μία πρόκληση για τις πολιτικές δημόσιας υγείας. Ελλ Νοσ Οδοντ 2008;1:87-92.
9. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Dental Management of the Medically Compromised Patients. 7th ed. St Louis. Mosby. 2015.
10. Malamed SF: Knowing your patients. JADA 2010; 141:35-75.
11. Malamed SF: Medical Emergencies in the Dental Office. 7th ed. St Louis. Mosby. 2015.
12. Mupparapu M, Singer S: The American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification system and its utilization for dental patient evaluation. Quintessence International 2018; 49(4):255-256.
13. Scully C. Scully's Medical Problems in Dentistry. 7th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier Ltd, 2014.
14. Υπουργείο Υγείας, Ομάδα Εργασίας για την Αναδιάρθρωση και Λειτουργία των Δημόσιων οδοντιατρικών Υπηρεσιών (Συντονιστής Δ. Δημητριάδης), Σεπτέμβριος 2016. Εισήγηση Προτάσεων για την Αναδιάρθρωση και Λειτουργία των Δημόσιων Οδοντιατρικών Υπηρεσιών. Ελλ Νοσ Οδοντ 2016;9:9-38.
15. Υπουργική Απόφαση με θέμα «Παροχή Δευτεροβάθμιας και Τριτοβάθμιας Οδοντιατρικής Περίθαλψης από τα Οδοντιατρικά και Γναθοχειρουργικά Τμήματα των Νοσοκομείων». Αρ. Πρωτ. Α3β/3984, ΦΕΚ: 239/Β/06.04.1990.
16. Τσουνίας Β, Ζερβού-Βάλβη Φ. Νοσοκομειακή Οδοντιατρική και τρίτη ηλικία. Ελλ Στομ Χρον 2004; 28:265-73.
17. Φραγκάκης Μ. Εκτίμηση της φυσικής κατάστασης και σχεδιασμός της οδοντιατρικής θεραπείας. Στο: Στοιχεία Νοσοκομειακής Οδοντιατρικής. Εγχειρίδιο για φοιτητές στα πλαίσια του μαθήματος της Γηροδοντιατρικής (Συντονιστής: Η. Καρκαζής, Υπεύθυνη Νοσοκομειακής Οδοντιατρικής: Φ. Ζερβού-Βάλβη), Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, 2014,12-18.











