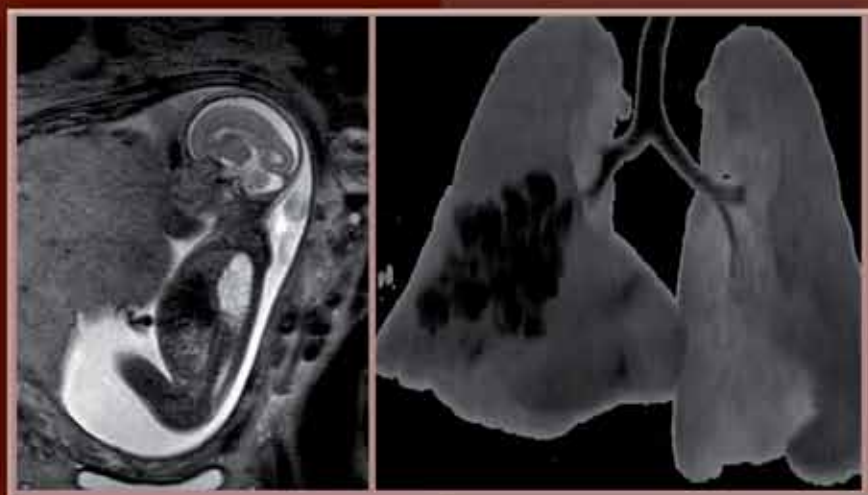


Κεφάλαια Παιδοπνευμονολογίας

Κληρονομούμενες και Συγγενείς
Πνευμονοπάθειες



Επιμέλεια Έκδοσης
Κ. Πρίφτης, Κ. Δούρος

Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
Διευθύντρια: Καθηγήτρια, Π. Νικολαΐδου-Καρπαθίου

ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΠΑΙΔΟΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ

***Κληρονομούμενες και Συγγενείς
Πνευμονοπάθειες***

ΤΟΜΟΣ 2

**Επιμέλεια έκδοσης:
Κώστας Πρίφτης, Κώστας Δούρος**

Αθήνα 2012

Copyright: © Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ^{med}

Λ. Μεσογείων 380, 153 41 Αγία Παρασκευή

Τηλ. 210 6000643, Fax: 210 6002295, E-mail: techn@hol.gr

ISBN: 978 960 6656 30 9

Φωτογραφία εξωφύλλου:

Προγεννητική διάγνωση συγγενούς κυστικής αδενωματοειδούς δυσπλασίας σε έμβρυο 24 εβδομάδων και επαλήθευση αμέσως μετά τη γέννηση με τρισδιάστατη αξονική τομογραφία θώρακα (ευγενική παραχώρηση από αρχείο κας Χ. Χλαπουτάκη)

Συμμετέχοντες

P. Aurora, Consultant in Paediatric Respiratory Medicine and Lung Transplantation, Great Ormond Street Hospital for Children, Honorary Senior Lecturer, UCL Institute of Child Health, London, U.K.

E. Αλεξοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Επεμβατικής Ακτινολογίας, Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Σ. Ανδρονίκου, Καθηγήτρια Νεογνολογίας, Διευθύντρια Νεογνολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Π.Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

M.B. Ανθρακόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδοπνευμονολογίας, Παιδοπνευμονολογική Μονάδα, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών, Π.Π.Γ.Ν. Πατρών

Π. Γιάλλουρος, Παιδοπνευμονολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής, Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο «Αρχ. Μακάριος III», Λευκωσία, Επισκέπτης Λέκτορας Διεθνούς Ινστιτούτου Harvard, Κύπρος

B. Γιάπρος, Επίκουρος Καθηγητής Νεογνολογίας, Νεογνολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Π.Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

A. Γούναρης, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεογνολογίας, Διευθυντής Νεογνολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Π.Π.Γ.Ν. Λάρισας

B. Γραμμενιάτης, Παιδίατρος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Κ. Δούρος, Παιδίατρος, Επιμελητής, Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Consultant Paediatrician, Department of Respiratory Medicine, Sheffield Children's Hospital, Sheffield, U.K.

M. Εμποριάδου, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδοπνευμονολογίας, Διευθύντρια Δ' Παιδιατρικής Κλινικής Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Γ.Ν.Θ. Παπαγεωργίου

Ν. Ζάβρας, Λέκτορας Παιδοχειρουργικής, Παιδοχειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Μ.Ι. Θεοδωράκη, Παιδίατρος-Νεογνολόγος, Επιμελήτρια, Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Π.Γ.Ν. Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»

Ε. Καναβάκης, Καθηγητής Γενετικής, Διευθυντής Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Α. Καραθανάση, Παιδίατρος - εξειδικευόμενη Νεογνολόγος, Νεογνολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Π.Π.Γ.Ν. Λάρισας

Σ. Κίτσιου-Τζέλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γενετικής, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Κ. Κοσμά, Παιδίατρος, Επιμελήτρια, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Κ. Κυριάκου, Βιολόγος, Τμήμα Ηλεκτρονικού Μικροσκοπίου/Μοριακής Παθολογίας, Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

Γ. Λιόσης, Παιδίατρος-Νεογνολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Β' ΜΕΝ Νεογνών, Μαιευτήριο «Έλενα Βενιζέλου»

Ι. Λούκου, Παιδίατρος, Επιμελήτρια, Τμήμα Κυστικής Ίνωσης, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», Clinical and Research fellow, Department of Respiratory Medicine, Sheffield Children's Hospital, Sheffield, U.K.

Α. Μαζιώτη, Ακτινοδιαγνώστρια, Επιμελήτρια, Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Ε. Μαντζουράνη, Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Διευθύντρια Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Κρήτης, Π.Π.Γ.Ν. Ηρακλείου

Δ.Τ. Μερμήρη, Παιδοπνευμονολόγος-Παιδοαλλεργιολόγος, Επιμελήτρια, Τμήμα Αλλεργικών και Αναπνευστικών Νοσημάτων, Γ.Ν. Παίδων Πεντέλης

Μ. Μουστάκη, Παιδίατρος, Επιστημονική Συνεργάτης, Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Μ. Νεάρχου, Βιολόγος, Τμήμα Ηλεκτρονικού Μικροσκοπίου/Μοριακής Παθολογίας, Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

Γ. Νύκταρη, Παιδίατρος-Νεογνολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Νεογνολογική Μονάδα Γ' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Κ. Παπαγαρουφάλης, Παιδίατρος-Νεογνολόγος, Διευθυντής Β' ΜΕΝ Νεογνών, Μαιευτήριο «Έλενα Βενιζέλου»

Γ. Παπαϊωάννου, Ακτινοδιαγνώστρια, Παιδοακτινολογικό Τμήμα Απεικόνισης Νοσοκομείου «ΜΗΤΕΡΑ»

Μ.Μ. Παπαδόπουλος, Παιδοπνευμονολόγος-Παιδοαλλεργιολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Ε. Παρασκάκης, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδοπνευμονολογίας, Παιδοπνευμονολογική Μονάδα Παιδιατρικής Κλινικής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης, Π.Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Α. Πετροχείλου, Παιδίατρος, Επιμελήτρια, Μονάδα Ενδιάμεσης Νοσηλείας Νεογνών Γ.Ν. Χανίων «Ο Άγιος Γεώργιος», Χανιά

Κ.Ν. Πρίφτης, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδοπνευμονολογίας, Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Χ.Κ. Σαλάκος, Επίκουρος Καθηγητής Παιδοχειρουργικής, Παιδοχειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Μ. Τζέτη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γενετικής, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Ι. Τσανάκας, Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδοπνευμονολογίας, Διευθυντής Γ' Παιδιατρικής Κλινικής Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

Ε. Τσεκούρα, Παιδίατρος-Νεογνολόγος, Επιμελήτρια, Νεογνολογική Μονάδα Γ' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»

Σ. Φούζας, Παιδίατρος, Επιμελητής, Παιδοπνευμονολογική Μονάδα, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών, Π.Π.Γ.Ν. Πατρών

Α. Φρετζάγιας, Καθηγητής Παιδιατρικής, Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Α. Χαϊδοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδοπνευμονολογίας, Δ' Παιδιατρική Κλινική Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Γ.Ν.Θ. Παπαγεωργίου

Φ.-Μ. Χαντζή, Παιδίατρος-Νεογνολόγος, Επιμελήτρια, Β' ΜΕΝ Νεογνών,
Μαιευτήριο «Έλενα Βενιζέλου»

Ε. Χατζηαγόρου, Λέκτορας Παιδιατρικής-Παιδοπνευμονολογίας, Γ' Παιδιατρική
Κλινική Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

Α. Χατζημιχαήλ, Καθηγητής Παιδιατρικής, Διευθυντής Παιδιατρικής Κλινικής
Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης, Π.Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Χ.Ε. Χλαπουτάκη, Ακτινοδιαγνώστρια, Διαγνωστικό και Επεμβατικό Τμήμα
Παιδοακτινολογίας Νοσοκομείου ΙΑΣΩ ΠΑΙΔΩΝ, Ρ.Η. Hôpital A. Trousseau,
Paris, France, Chef de Clinique CHUV, Lausanne, Suisse

Πρόλογος

Με χαρά συνεχίζουμε την εκδοτική σειρά «Κεφάλαια Παιδοπνευμονολογίας» με την έκδοση του δεύτερου τόμου. Στόχος της σειράς είναι η συμβολή στην ενημέρωση του γιατρού που ασχολείται με το αναπνευστικό σύστημα των παιδιών. Και ο δεύτερος τόμος απευθύνεται κατ' αρχήν στον παιδίατρο, τον παιδοπνευμονολόγο, αλλά και κάθε γιατρό ή άλλο επιστήμονα που έχει ειδικότερο ενδιαφέρον για το συγκεκριμένο αντικείμενο. Η γνώση που παρουσιάζεται είναι, δηλαδή, εξειδικευμένη.

Οι ρυθμοί που προστίθεται νέα γνώση είναι συνεχώς επιταχυνόμενοι, η τέχνη μακρά, ο βίος βραχύς. Αναζητάμε ευκαιρίες ενημέρωσης για τα σημαντικά και ουσιώδη. Ανεφοδιαζόμαστε σωστά αλληλοβοηθούμενοι.

Η Γ' Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών επέλεξε ως κεντρικό θέμα της 3ης Παιδοπνευμονολογικής Ημερίδας, που διεξάγεται στις 16 Μαρτίου 2012, τις «Κληρονομούμενες και Συγγενείς Πνευμονοπάθειες». Ο παρών τόμος περιλαμβάνει όχι μόνον αυτά που παρουσιάζονται στην Ημερίδα, αλλά για την πληρέστερη κάλυψη του θέματος, και άλλα, αφού πρακτικά δεν είναι εφικτή η παρουσίαση όλων όσα πραγματεύεται ο τόμος. Η θεματολογία επελέγη από κοινού με τη Διευθύντρια της Κλινικής καθηγήτρια κα Π. Νικολαΐδου-Καρπαθίου και τον καθηγητή κο Α. Φρετζάγια. Επιδίωξή μας είναι ο ισόρροπος συγκερασμός ερευνητικής και κλινικής εμπειρίας.

Ο παράγοντας της κληρονομικότητας εμπλέκεται σε πολλά από τα νοσήματα που προσβάλλουν το αναπνευστικό σύστημα. Τούτο οδήγησε σε συσσώρευση νέας γνώσης, ως συνέπεια της εκρηκτικής προόδου που σημειώθηκε στη γενετική, τόσο στο επίπεδο της κατανόησης και σύνδεσης του φαινοτύπου με το γονότυπο, αλλά και στο επίπεδο της πρόληψης. Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση της κυστικής ίνωσης που αποτελεί τυπικό μονογονιδιακό νόσημα. Άλλα πολυπαραγοντικά νοσήματα, όπως το άσθμα, αποτέλεσαν προσφιλή αντικείμενα έρευνας, με λιγότερο θεαματικά αποτελέσματα όμως, και περιορισμένα κλινικά οφέλη. Νέες έννοιες, όπως η επιγενετική, ήρθαν να φωτίσουν και να ερμηνεύσουν ευρήματα που είχαν ήδη προκύψει από μελέτες παρατήρησης.

Ο παρών τόμος καλύπτει ευρύ φάσμα επιμέρους θεμάτων για κληρονομούμενα νοσήματα, από το επίπεδο της πρόληψης μέχρι και της θεραπείας τελικού σταδίου, τη μεταμόσχευση πνεύμονα. Την εξαιρετική εμπειρία του κέντρου μεταμόσχευσης πνεύμονα του Hospital for Children της Great Ormond Street, UCL Institute of Child Health στο Λονδίνο μας παρουσιάζει ο καθηγητής Dr P. Aurora.

Τα συγγενή νοσήματα αποτελούν επίσης ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα ομάδα στην Παιδοπνευμονολογία. Η πρόοδος στην απεικόνιση, προγεννητικά και μετά τη γέννηση, όπως και η πρόοδος στην ελάχιστα επεμβατική χειρουργική, προήγαγαν τη γνώση μας, και όχι μόνο έδωσαν νέα βάση στην κατανόηση και επαναταξινόμηση των συγγενών πνευμονοπαθειών, αλλά επέτρεψαν την πολύ έγκαιρη πλέον εντόπιση και διάγνυσή τους. Τέλος, είμαστε μάρτυρες μιας εκπληκτικής επαναπροσέγγισης των διαδικασιών διάπλασης του φυσιολογικού, αλλά και του μη-φυσιολογικού πνεύμονα, μετακινούμενοι, ήδη από τις πειραματικές προς τις κλινικές μελέτες. Πολύ πρόσφατα αναγνωρίστηκε πλειάδα μεταγραφικών και αυξητικών παραγόντων της εμβρυογένεσης, που μόλις αρχίζουμε να κατανοούμε το ρόλο τους.

Ως ομιλητές-συγγραφείς στον παρόντα τόμο προσκλήθηκαν να συμμετάσχουν συνάδελφοι από το «Αττικόν» και από άλλα κέντρα της χώρας μας. Θεωρούμε μεγάλη τιμή και τύχη που δέχτηκαν και τελικά συμμετέχουν εξαιρετικοί επιστήμονες με εμπειρία και εξειδικευμένη γνώση. Τους ευχαριστούμε όλους για την προθυμία αλλά και για το χρόνο που διέθεσαν για τη συγγραφή των κειμένων.

Ως επιμελητές της έκδοσης ευχαριστούμε αληθινά όλους όσοι συνέβαλαν στην υλοποίηση αυτής της έκδοσης. Θεραπεύουμε τη διαδικασία προώθησης της γνώσης. Η αίσθηση ότι συμβάλλουμε σε μια αποτελεσματικότερη κλινική ορθοπραξία είναι δικαίωση για όλους.

Οι επιμελητές της Έκδοσης

Κώστας Πρίφτης

Κώστας Δούρος

Περιεχόμενα

Παράγοντες που τροποποιούν τον κλινικό φαινότυπο των μονογονιδιακών νοσημάτων:	
Το παράδειγμα της κυστικής ίνωσης.....	11
<i>Μαρία Τζέτη, Εμμανουήλ Καναβάκης</i>	
Επιγενετικοί μηχανισμοί και άσθμα	24
<i>Σοφία Κίτσιου-Τζέλη, Κωνσταντίνα Κοσμά</i>	
Μηχανισμοί διάπλασης φυσιολογικού και υποπλαστικού πνεύμονα	38
<i>Ευφροσύνη Τσεκούρα</i>	
Εμβρυογένεση συγγενών διαμαρτιών πνεύμονα	61
<i>Σωτήρης Φούζας, Μιχάλης Β. Ανθρακόπουλος</i>	
Προγεννητική διάγνωση συγγενών ανωμαλιών αναπνευστικού	78
<i>Χρυσάνθη Ε. Χλαπουτάκη</i>	
Δυσλειτουργία επιφανειοδραστικού παράγοντα ως αποτέλεσμα γενετικής βλάβης.....	91
<i>Γεωργία Νύκταρη</i>	
Ο αγγειακός δακτύλιος ως αίτιο απόφραξης του αεραγωγού.....	105
<i>Κατερίνα Χαϊδοπούλου, Μαρία Εμποριάδου</i>	
Συγγενής ατρησία οισοφάγου και τραχειο-οισοφαγικό συρίγγιο	121
<i>Βασίλειος Γιάπρος, Στυλιανή Ανδρονίκου</i>	
Συγγενής διαφραγματοκήλη	130
<i>Αναστασία Β. Καραθανάση, Αντώνιος Κ. Γούναρης</i>	
Πνευμονικό απόλυμα και σύνδρομο Scimitar	144
<i>Αργυρή Πετροχείλου, Ευαγγελία Μαντζουράνη</i>	
Συγγενές λοβώδες εμφύσημα	152
<i>Εμμανουήλ Παρασκάκης, Αθανάσιος Χατζημιχαήλ</i>	

Συγγενείς κυστικές βλάβες	158
<i>Μάριος Μ. Παπαδόπουλος</i>	
Απεικονιστική διάγνωση και παρακολούθηση συγγενών διαμαρτιών πνεύμονα.....	172
<i>Γεωργία Παπαϊωάννου</i>	
Χειρουργική διόρθωση συγγενών διαμαρτιών πνεύμονα	187
<i>Χρήστος Κ. Σαλάκος, Νικόλαος Ζάβρας</i>	
Απώτερες επιπλοκές συγγενούς διαφραγματοκήλης και τραχειοοισοφαγικού συριγγίου	199
<i>Ιωάννα Λούκου, Κώστας Δούρος</i>	
Lung transplantation in children	212
<i>Paul Aurora</i>	
Η βλάβη της πρωτεΐνης CFTR στην κυστική ίνωση	218
<i>Ιωάννα Λούκου, Κώστας Δούρος</i>	
Ανιχνευτικός έλεγχος νεογνών για την κυστική ίνωση	226
<i>Ελπίδα Χατζηαγόρου, Ιωάννης Τσανάκας</i>	
Διάγνωση κυστικής ίνωσης με άτυπη κλινική προβολή	235
<i>Δέσποινα Τ. Μερμίρη, Μάρθα Ι. Θεοδωράκη</i>	
Η απεικόνιση στην κυστική ίνωση	244
<i>Αργυρώ Μαζιώτη, Ευθυμία Αλεξοπούλου</i>	
Λειτουργικός και μορφολογικός έλεγχος κροσσών	253
<i>Παναγιώτης Γιάλλουρος, Μαριάννα Νεάρχου, Κυριάκος Κυριάκου</i>	
Η ανεπάρκεια της α1-αντιθρυψίνης ως αίτιο πνευμονικής νόσου στα παιδιά.....	264
<i>Μαρία Μουστάκη, Ανδρέας Φρετζάγιας</i>	
Συγγενής πνευμονία	272
<i>Φωτεινή-Μαρία Χαντζή, Γεώργιος Λιόσης, Κωνσταντίνος Παπαγαρουφάλης</i>	
Συγγενείς διάμεσες πνευμονοπάθειες	280
<i>Θεοφάνης Τσιλιγιάννης</i>	
Βρογχική υπερέκκριση	288
<i>Βασίλης Γραμμενιάτης, Κώστας Ν. Πρίφτης</i>	

Παράγοντες που τροποποιούν τον κλινικό φαινότυπο των μονογονιδιακών νοσημάτων: Το παράδειγμα της κυστικής ίνωσης

Μαρία Τζέτη, Εμμανουήλ Καναβάκης

Αποτελεί πλέον κοινή παραδοχή ότι το γενετικό υπόστρωμα, το περιβάλλον αλλά και άλλοι τυχαίοι (στοχαστικοί) παράγοντες συνεισφέρουν στη φαινοτυπική ετερογένεια των νοσημάτων. Το ποσοστό δράσης του κάθε παράγοντα χωριστά δεν μπορεί επακριβώς να προσδιοριστεί ιδιαίτερα για τα πολυπαραγοντικά/πολυγονιδιακά νοσήματα,¹ όπου ως επί το πλείστον το περιβάλλον παίζει σημαντικό ρόλο. Η επίδραση του περιβάλλοντος είναι δύσκολο να μετρηθεί καθότι οι ασθενείς πρέπει να διαχωριστούν σε πολλές ομάδες και αυτό επηρεάζει την στατιστική δυνατότητα μέτρησης των γενετικών αλλαγών. Παρά τις δυσκολίες τα τελευταία χρόνια έχει υπάρξει πρόοδος στον καθορισμό του ποσοστού της επίδρασης των γενετικών και μη γενετικών παραγόντων που επηρεάζουν την ποικιλομορφία στην έκφραση για αρκετά από τα κοινά μενδέλια νοσήματα. Τα μονογονιδιακά νοσήματα αποτελούν μοναδική ευκαιρία για την εύρεση γενετικών ή μη τροποποιητικών παραγόντων εφόσον η φαινοτυπική ετερογένεια οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις σε ένα γονίδιο και οι ασθενείς υποβάλλονται σε σχετικά ομοιόμορφη φαρμακευτική αγωγή.¹ Μερική από την φαινοτυπική ετερογένεια στα μονογονιδιακά νοσήματα οφείλεται στις διαφορές του γονοτύπου των ασθενών. Όμως, η φαινοτυπική ετερογένεια ακόμη και μεταξύ ασθενών με τον ίδιο γονότυπο, δίνει έμφαση στον ρόλο διαφορετικών γενετικών υποστρωμάτων και της επίδρασης του περιβάλλοντος και τελευταίες μελέτες έχουν αποδείξει ότι αυτό ισχύει για όλα τα μονογονιδιακά νοσήματα.²

Η πρόκληση για όλα τα μονογονιδιακά νοσήματα, είναι η εκτίμηση της σχετικής

συνεισφοράς των γενετικών τροποποιητικών παραγόντων, οι οποίοι είναι ξεχωριστοί από το κύριο γονίδιο που ευθύνεται για το νόσημα, ώστε να εντοπιστούν τα γονίδια τα οποία συμβάλλουν στην φαινοτυπική ποικιλομορφία του νοσήματος.³ Η αναγνώριση των τροποποιητικών γονιδίων θα συμβάλλει στην καλύτερη γνώση των στοιχείων που επηρεάζουν την κλινική ετερογένεια των μονογονιδιακών νοσημάτων και πιθανότατα και στην εύρεση νέων θεραπευτικών στόχων. Επίσης οι ίδιοι γενετικοί τροποποιητικοί παράγοντες μονογονιδιακών νοσημάτων πιθανόν να συνεισφέρουν και στην εμφάνιση ή και εξέλιξη κοινών πολυπαραγοντικών νοσημάτων. Τα γονίδια αυτά μπορεί να παρουσιάζουν μειωμένη διεισδυτικότητα στον υγιή πληθυσμό, όμως στους ασθενείς λόγω αλλαγών της ομοιόστασης, οι οποίες προκαλούνται από το μονογονιδιακό νόσημα, αποκαλύπτεται η δράση αυτών των τροποποιητικών γονιδίων. Επομένως η έρευνα για γενετικούς τροποποιητικούς παράγοντες βοηθά σε δύο τομείς: τους ασθενείς με συγκεκριμένο μονογονιδιακό νόσημα, αλλά και στην αποκάλυψη παθογενετικών μηχανισμών σε συναφή κοινά πολυπαραγοντικά νοσήματα. Από την ίδια τους την φύση τα μονογονιδιακά νοσήματα προέρχονται από μετάλλαξη(εις) με πλήρη διεισδυτικότητα σε ένα γονίδιο και αυτό μπορεί να αποτελέσει σημείο αναφοράς για την δημιουργία μοντέλου των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των γονιδίων, αλλά και μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος.⁴

ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Η Κυστική Ίνωση (ΚΙ)- Cystic Fibrosis (CF, OMIM 219700, CFTR; OMIM 602421) είναι το συχνότερο κληρονομικό νόσημα στη λευκή φυλή (1 σε 2500 γεννήσεις), κληρονομείται με υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα με συχνότητα φορέων ~4%.⁵ Ο μέσος χρόνος ηλικίας διάγνωσης είναι 7 μηνών και σε περίπου 60% των πασχόντων η διάγνωση τίθεται μέχρι τον πρώτο χρόνο ζωής. Χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση η ΚΙ καταλήγει σε θάνατο κατά τη βρεφική και παιδική περίοδο. Νέα θεραπευτικά πρωτόκολλα έχουν αυξήσει το προσδόκιμο επιβίωσης πάνω από τα 30 χρόνια, όμως οι ασθενείς εξακολουθούν να αντιμετωπίζουν σοβαρό πρόβλημα υγείας λόγω της δημιουργίας παχύρρευστης βλέννης και συχνών αναπνευστικών λοιμώξεων που οδηγούν σε αποφρακτική πνευμονοπάθεια.^{5,6} Οι άνδρες ασθενείς παρουσιάζουν στειρότητα σε ποσοστό >96% λόγω έλλειψης σπερματικού πόρου ενώ το 85% των ασθενών έχει παγκρεατική ανεπάρκεια. Υπάρχει σημαντική ετερογένεια στον κλινικό φαινότυπο της νόσου με μερικούς ασθενείς να μην παρουσιάζουν συμπτώματα μέχρι την ενήλικη ζωή. Άτυπες μορφές της νόσου περιλαμβάνουν την ανδρική στειρότητα λόγω αμφοτερόπλευρης έλλειψης σπερματικού πόρου, τη χρόνια παγκρεατίτιδα, ορισμένες μορφές βρογχεκτασιών, ασθματικής βρογχίτιδας και χρόνιες πνευμονοπάθειες αδιευκρίνιστης αιτιολογίας.⁷⁻¹³

Το γονίδιο το υπεύθυνο για τη νόσο εντοπίστηκε το 1986 σε τμήμα του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 7 (7q31.2). Η απομόνωση και λεπτομερής ανάλυση του γονιδίου, 3 χρόνια αργότερα (1989) απέδειξε ότι πρόκειται για γονίδιο σχετικά μεγάλου μεγέθους (230Kb) που περιλαμβάνει 27 κωδικοποιούσες περιοχές (εξόνια) και

παράγει mRNA μεγέθους 6.5Kb.⁶ Το πολυπεπτιδικό παράγωγο του γονιδίου ονομάζεται «ρυθμιστής διαμεμβρανικής διακίνησης ιόντων» (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator, CFTR) και αποτελείται από 1480 αμινοξέα. Η πρωτεΐνη η οποία βρίσκεται στο πάνω τμήμα της μεμβράνης των αναπνευστικών και εκκριτικών επιθηλιακών κυττάρων παρουσιάζει ποικίλες δραστηριότητες, η κυριότερη των οποίων είναι να αποτελεί κανάλι Cl⁻ που ενεργοποιείται με την παρουσία cAMP.^{6,14}

Με τη λεπτομερή ανάλυση DNA ασθενών με ΚΙ έχουν ανιχνευθεί μέχρι σήμερα περισσότερες από 1850 μεταλλάξεις [Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium- <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>], η πλειονότητα των οποίων θεωρούνται παθολογικές σε συχνότητα που διαφέρει γεωγραφικά και πληθυσμιακά.¹⁴ Η συχνότερη μετάλλαξη η p.F508del, παρουσιάζει ελάττωση της συχνότητας στην Ευρώπη από βορρά προς νότο (30–90%) με αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα άλλων μεταλλάξεων συνδεόμενων με τα παθολογικά αλληλία.^{6,10,14} Οι πιο κοινές μεταλλάξεις σε όλες τις πληθυσμιακές ομάδες με συχνότητα >1% είναι οι εξής: p.F508del, p.G542X, p.N1303K, p.G551D και p.W1282X. Άλλες 19 με συχνότητα 0,1–1% παρουσιάζουν σημαντική πληθυσμιακή ετερογένεια, με τις περισσότερες να περιορίζονται σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές. Η περιοχή της Μεσογείου παρουσιάζει την μεγαλύτερη ποικιλομορφία μεταλλάξεων της νόσου, δημιουργώντας ιδιαίτερα προβλήματα στην μοριακή γενετική διάγνωση των ασθενών.¹²

Μοριακή ανάλυση Ελλήνων ασθενών με ΚΙ απέδειξε την μεγάλη ετερογένεια σε μεταλλάξεις, με την κοινή μετάλλαξη p.F508del να παρουσιάζει συχνότητα 54% και με πάνω από 100 άλλες μεταλλάξεις να καλύπτουν >95% των παθολογικών αλληλομόρφων στον Ελληνικό πληθυσμό.^{12,15-18}

Παράγοντες που προκαλούν φαινοτυπική ετερογένεια

Η ΚΙ, το πιο συχνό μονογονιδιακό νόσημα στους Καυκάσιους, αποτελεί ιδανικό μοντέλο νοσήματος για την αναγνώριση και το χαρακτηρισμό των παραγόντων που προκαλούν φαινοτυπική ετερογένεια.^{4,19} Η μεγάλη συχνότητα της ΚΙ παρέχει: 1) μεγάλο αριθμό ασθενών για λεπτομερείς φαινοτυπικές μελέτες απαραίτητες για την αναγνώριση τροποποιητικών γονιδίων, 2) καθιστά δυνατές τις οικογενειακές μελέτες ώστε να διαχωριστεί ο ρόλος του γενετικού υποστρώματος από μη γενετικούς παράγοντες. Επιπλέον, ο συνδυασμός της αυξημένης συγκέντρωσης άλατος (NaCl) >60mEq/l στον ιδρώτα των ασθενών και η μοριακή ανάλυση, επιτρέπει την ασφαλή επιβεβαίωση της διάγνωσης.²⁰

Φαινοτυπική ποικιλομορφία και αλληλόμορφα γονιδίου CFTR

Η αναγνώριση του γονιδίου CFTR έγινε εφικτή με την μελέτη των οικογενειών με μεγάλο αριθμό ασθενών και αποτελεί παράδειγμα επιτυχίας της τεχνικής πληροφορίας θέσης μέσω κλωνοποίησης (positional cloning).⁶ Ο χαρακτηρισμός του γονιδίου CFTR προσέφερε σε βάθος κατανόηση της μοριακής παθοφυσιολογίας της ΚΙ. Οι ομοζυγώ-

τες για την p.F508del, αποτελούν την μεγαλύτερη ομάδα με κοινό γονότυπο (περίπου 50% των ασθενών σε πληθυσμούς όπου η p.F508del παρουσιάζει υψηλή συχνότητα) και αποτέλεσαν πληθυσμό αναφοράς για τη σε βάθος μελέτη συσχέτισης γονότυπου/φαινοτύπου.²¹ Υπάρχει επίσης και μία ομάδα 15-20 λιγότερο κοινών μεταλλάξεων, οι οποίες ευθύνονται για το 15% των αλληλομόρφων ΚΙ σε Καυκάσιους πληθυσμούς.²² Μελέτη της επίδρασης στον φαινότυπο των λιγότερο κοινών μεταλλάξεων απέδειξε ότι σε ένα ποσοστό η φαινοτυπική ποικιλομορφία οφείλεται στον γονότυπο.²² Ο γονότυπος ΚΙ συσχετίζεται με την παγκρεατική επάρκεια/ανεπάρκεια και αυτό οδήγησε στον χαρακτηρισμό δύο κατηγοριών μεταλλάξεων: τις “βαριές” και τις “ήπιες”.

Η παγκρεατική ανεπάρκεια συνδέεται κατά κανόνα με την παρουσία δύο βαριών μεταλλάξεων, που ανήκουν στις ομάδες I-III και επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την παραγωγή ενεργού CFTR πρωτεΐνης (έλλειψη φυσιολογικής ή παρουσία πρωτεΐνης σε ποσοστό μικρότερο του 3%). Οι ομοζυγώτες της μετάλλαξης p.F508del εμφανίζουν την κλασική κλινική συμπτωματολογία της νόσου με παγκρεατική ανεπάρκεια και αναπνευστική νόσο, η διάγνωση γίνεται τους πρώτους μήνες της ζωής και παρουσιάζουν υψηλές τιμές χλωριούχων στον ιδρώτα. Ίδια κλινική εικόνα εμφανίζει και ομάδα άλλων μεταλλάξεων όπως οι c.621+1G>T, p.G542X, p.N1303K, p.R553X, p.W1282X που χαρακτηρίζονται επίσης βαριές μεταλλάξεις.²³ Η παγκρεατική επάρκεια αντίθετα συνδέεται με την παρουσία μιας τουλάχιστον ήπιας μετάλλαξης (p.R347P, p.R334W, p.R117H, p.A455E, p.P547H, p.S549N, p.G85E), με αποτέλεσμα την παραγωγή φυσιολογικής CFTR πρωτεΐνης σε ποσοστό 3-8% και την ηπιότερη κλινική εικόνα. Η συσχέτιση της παγκρεατικής επάρκειας με την παρουσία μιας μόνο ήπιας μετάλλαξης, ανεξάρτητα από τη μετάλλαξη στο άλλο αλληλόμορφο, υποδηλώνει ότι οι μεταλλάξεις αυτές επικρατούν έναντι εκείνων που προκαλούν παγκρεατική ανεπάρκεια. Η παρατήρηση ερμηνεύεται από το γεγονός ότι όλες οι ήπιες μεταλλάξεις ανήκουν στις ομάδες IV και V και χαρακτηρίζονται από υπολειμματική δραστηριότητα των διαύλων Cl⁻ στην κορυφαία μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων. Μικρό ποσοστό ασθενών (2-3%) μεταπίπτει προοδευτικά από παγκρεατική επάρκεια σε ανεπάρκεια και φέρουν βαριές μεταλλάξεις. Ορισμένες παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις, όπως p.G85E μπορεί να σχετίζονται με διαφορετικού βαθμού παγκρεατική λειτουργία σε διάφορους ασθενείς. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι πιθανό να συνυπάρχουν άλλοι γενετικοί τροποποιητικοί παράγοντες που επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά την παγκρεατική λειτουργία.^{14,24}

Όσον αφορά την βαρύτητα της πνευμονικής νόσου δεν έχει βρεθεί συσχέτιση με τον τύπο των μεταλλάξεων του γονιδίου της ΚΙ.^{23,25}

Όλες αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν στην έρευνα γενετικών τροποποιητικών παραγόντων οι οποίοι επηρεάζουν την έκφραση του κλινικού φαινοτύπου.

Γενετικοί τροποποιητικοί παράγοντες φαινοτύπου ΚΙ – Μεθοδολογία εντοπισμού

Πριν γίνει αναφορά στην ανίχνευση γενετικών τροποποιητικών παραγόντων θα πρέπει να αναφερθεί ότι η εντυπωσιακή αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των

ασθενών με ΚΙ τα τελευταία χρόνια οφείλεται σε μεγάλο ποσοστό στις νέες θεραπευτικές πρακτικές (φαινοτυπική ποικιλομορφία λόγω περιβαλλοντικών παραγόντων). Η συμπληρωματική θεραπεία με παγκρεατικά ένζυμα, συμπληρώματα διατροφής και βιταμινών έχουν τροποποιήσει τον φαινότυπο της ΚΙ από νόσημα με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης λόγω «υποσιτισμού» σε νόσημα όπου οι ασθενείς καταλήγουν ενήλικοι λόγω προοδευτικής έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας.²¹ Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης τα τελευταία χρόνια έχει αποκαλύψει και άλλες συνέπειες της νόσου σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, παρά τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη που οφείλεται στην δυσλειτουργία της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος.²⁶ Αντίθετα, η φαρμακευτική αγωγή φαίνεται ότι δεν έχει τροποποιήσει την εμφάνιση επιπλοκών, όπως η απόφραξη εντέρου (DIOS) και η ηπατική κίρρωση.²⁷

Με σκοπό την ανάλυση/διαχωρισμό των γενετικών και μη γενετικών τροποποιητικών παραγόντων που επηρεάζουν την φαινοτυπική ποικιλομορφία στην ΚΙ χρησιμοποιήθηκαν μεγάλες οικογένειες με ασθενείς με ΚΙ. Η επανεμφάνιση συμπτωμάτων σε αδέλφια με ΚΙ με συχνότητα υψηλότερη από μη συγγενείς ασθενείς με τον ίδιο γονότυπο υποδηλώνει επίδραση γενετικού τροποποιητικού παράγοντα. Σε αυτήν την περίπτωση πρέπει να μελετηθεί προσεκτικά το «κοινό περιβάλλον» μεταξύ των αδελφών με ΚΙ. Μελέτες με μεγαλύτερη στατιστική δύναμη είναι αυτές στις οποίες γίνεται σύγκριση μεταξύ μονοζυγωτικών (MZ) και διζυγωτικών (DZ) δίδυμων για συνάφεια σε ποιοτικά και ποσοτικά γνωρίσματα. Ζεύγη διδύμων τα οποία μεγαλώνουν στο ίδιο οικογενειακό περιβάλλον, έχουν εκτεθεί και στους ίδιους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Γενικά, οι MZ δίδυμοι μοιράζονται 100% της γενετικής ποικιλομορφίας και οι DZ το 50%. Όταν ζεύγη MZ διδύμων επιδεικνύουν μεγαλύτερη συνάφεια για κάποιες κλινικές συνέπειες της νόσου από τους DZ διδύμους, τότε η υπόθεση είναι ότι ευθύνονται οι γενετικοί παράγοντες.²⁸ Οι κλασικές αυτές μελέτες διδύμων έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την εκτίμηση του ποσοστού της φαινοτυπικής ετερογένειας που οφείλεται σε γονίδια [κληρονομικότητα (heritability) h^2]. Η μέθοδος αυτή έχει τροποποιηθεί για την εκτίμηση του h^2 για την φαινοτυπική ποικιλομορφία στους ασθενείς με ΚΙ ως προς την αναπνευστική λειτουργία, τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις, και τις επιπλοκές, όπως εντερική απόφραξη και διαβήτη.

Πνευμονική λειτουργία

Οι πρώτες μελέτες διδύμων στην ΚΙ για την εκτίμηση της συμβολής των τροποποιητικών γονιδίων στη βαρύτητα της ΚΙ, χρησιμοποίησαν μια σύνθετη μέτρηση αναπνευστικής λειτουργίας και το δείκτη σωματικής μάζας (Body mass index, BMI). Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών έδειξαν ότι η κληρονομικότητα (h^2) αναπνευστικής λειτουργίας βασιζόμενη σε μετρήσεις του FEV₁ κυμαινόταν από 0,54-1,0.²⁹ Το γεγονός αυτό ενίσχυσε την άποψη ότι γενετικοί τροποποιητικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό του FEV₁, που αποτελεί την κύρια μέτρηση της αναπνευστικής λειτουργίας και συνδέεται με το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με ΚΙ.

Στον καθορισμό της βαρύτητας της πνευμονικής νόσου υπεισέρχονται και μη γενετικοί παράγοντες, όπως κοινωνικό-οικονομικοί (πρόσβαση σε κέντρα θεραπείας, οικογενειακό εισόδημα), αιωρούμενα σωματίδια, και κάπνισμα. Για την εκτίμηση της συμβολής του περιβάλλοντος, μετρήθηκε ο FEV_1 σε ΜΖ και ΔΖ διδύμους καθώς και σε ζεύγη αδελφών ενόσω ζούσαν στο ίδιο οικογενειακό περιβάλλον και αφού μετακόμισαν από αυτό. Το συμπέρασμα ήταν ότι όσον αφορά την φαινοτυπική ποικιλομορφία της πνευμονικής νόσου οι περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν κατά 40% και γονιδιακοί κατά 60%.⁴

Σακχαρώδης διαβήτης

Με τη βελτίωση της θεραπείας των ασθενών πολλοί ενηλικιώνονται πλέον, έχουν όμως εμφανιστεί επιπρόσθετες επιπλοκές. Η δυσλειτουργία της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος ως αποτέλεσμα της χρόνιας δυσλειτουργίας της εξωκρινούς μοίρας, οδηγεί στην απώλεια της λειτουργίας των βήτα παγκρεατικών κυττάρων και μειωμένη έκκριση ινσουλίνης. Το 2% των παιδιών με ΚΙ, το 19% των εφήβων και >40% των ενηλίκων εκδηλώνουν διαβήτη.³⁰ Ο σακχαρώδης διαβήτης στην ΚΙ δε συσχετίζεται με παχυσαρκία και γενικά αυτή η κατηγορία των ασθενών έχει χειρότερη πρόγνωση. Ο διαβήτης τύπου 1 και τύπου 2 στον γενικό πληθυσμό έχουν συσχετισθεί με αρκετούς γενετικούς τόπους και μεταλλάξεις σε αρκετά γονίδια. Η ανίχνευση γονιδίων που συσχετίζονται με την εμφάνιση διαβήτη στην ΚΙ έχει βασισθεί σε μελέτες διδύμων. Διαπιστώθηκε ότι οι ΜΖ εμφάνισαν αρκετά υψηλότερα ποσοστά συνάφειας από τους ΔΖ και ζεύγη αδελφών με τον ίδιο CFTR γονότυπο, με τον δείκτη h^2 να πλησιάζει το 1,0.³¹ Επομένως, ο σακχαρώδης διαβήτης στην ΚΙ προσδιορίζεται σχεδόν αποκλειστικά από γενετικούς τροποποιητικούς παράγοντες και φαίνεται να μοιράζεται παρόμοιο γενετικό υπόβαθρο με τον διαβήτη τύπου 2.

Ειλεός από μηκόνιο

Ο ειλεός από μηκόνιο αποτελεί χαρακτηριστικό της νεογνικής περιόδου στην ΚΙ και επηρεάζει περίπου το 15% των νεογνών.²¹ Ο CFTR γονότυπος φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνισή του με τους ομοζυγώτες της $p.F508del$ να έχουν περίπου 19% πιθανότητα ενώ οι ασθενείς με την $p.G551D$ μετάλλαξη, 6,4%.³² Όμως, στην εμφάνιση ειλεού από μηκόνιο θα πρέπει να παίζουν ρόλο και άλλοι γενετικοί τροποποιητικοί παράγοντες εφόσον η επανεμφάνιση σε αδέλφια με ΚΙ ανέρχεται στο 25%, αρκετά υψηλότερο ποσοστό από το 15% σε μη συγγενικούς ασθενείς με ΚΙ.³³

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ηπατική δυσλειτουργία αποτελεί κοινό πρόβλημα λόγω απόφραξης του χοληφόρου πόρου. Μικρό ποσοστό (~3-5%) των ασθενών αναπτύσσουν ηπατική κίρρωση και πυλαία υπέρταση.²¹ Η παρουσία ηπατικών επιπλοκών σε ασθενείς νεαρής ηλικίας υποδηλώνει ότι πρόκειται μόνο για επιπλοκή της χρόνιας ηπατικής βλάβης αλλά ίσως διακριτό φαινότυπο που εξαρτάται από γενετικούς τροποποιητικούς παράγοντες.³⁴

Οι ρυθμοί επανεμφάνισης ηπατικής νόσου σε αδέρφια δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, εκτός από μία μελέτη ασυμφωνίας για ηπατική νόσο σε πέντε ζεύγη αδελφών.³⁵ Η ηπατική κίρρωση είναι πολύ σπάνια επιπλοκή και δε μπορεί να εκτιμηθεί η κληρονομικότητα με τις αναλύσεις συνάφειας μεταξύ MZ και ΔZ διδύμων με ΚΙ.

Τροποποιητικά γονίδια φαινοτύπου ΚΙ

Η καλή γνώση της παθογένειας της ΚΙ και η γνώση της δομής και λειτουργίας του γονιδίου *CFTR* υπήρξε καθοριστική για την αποκάλυψη σηματοδοτικών μονοπατιών και γονιδίων που συμμετέχουν σε αυτά, και πιθανότατα επηρεάζουν τον φαινότυπο της νόσου. Ως εκ τούτου οι περισσότερες μελέτες για εύρεση τροποποιητικών γονιδίων επικεντρώθηκαν στη μεθοδολογία ανίχνευσης πιθανών υποψηφίων γονιδίων (candidate gene approach). Από τα πιθανά υποψήφια γονίδια ελάχιστα μελετήθηκαν σε ομάδες ασθενών ΚΙ που περιελάμβαναν περισσότερους από 1000 ασθενείς. Μέχρι στιγμής αναγνωρίζονται περίπου εννέα γονίδια τα οποία έχουν μελετηθεί με επαναληψιμότητα αποτελεσμάτων σε περισσότερους των 500 ασθενών (Πίνακας 1).

Μεθοδολογίες μελέτης ολόκληρου του γονιδιώματος (genome wide studies-GWAS) εντόπισαν περιοχή του χρωμοσώματος 19 ως υπεύθυνη τροποποίησης του

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Τροποποιητικά γονίδια διαφόρων χαρακτηριστικών της ΚΙ

Γονίδιο	Αναπνευστική λειτουργία (FEV ₁)	Αποικισμός με <i>P. aeruginosa</i>	Ειλεός από μηκώνιο	Σακχαρώδης διαβήτης	Ηπατική νόσος
<i>ADIPOR2</i>			αποδεδειγμένη επίδραση		
<i>EDNRA</i>	πιθανή επίδραση				
<i>IFRD1</i>	αποδεδειγμένη επίδραση				
<i>IL8</i>	αποδεδειγμένη επίδραση				
<i>MBL2</i>	πιθανή επίδραση	πιθανή επίδραση			
<i>MSRA</i>			πιθανή επίδραση		
<i>SERPINA1</i>	καμία επίδραση	μάλλον καμία επίδραση			αποδεδειγμένη επίδραση
<i>TCF7L2</i>				πιθανή επίδραση	
<i>TGFB1</i>	πιθανή επίδραση	καμία επίδραση			μάλλον καμία επίδραση

φαινοτύπου της απόφραξης του εντέρου.³⁶ Η σύνδεση όμως αυτής της περιοχής με το φαινότυπο απόφραξης του εντέρου δεν μπόρεσε τελικά να αποδειχθεί σε επόμενες μελέτες. Οι GWAS μελέτες είναι δομημένες να εντοπίσουν σε ολόκληρο το γονιδίωμα, γονιδιακούς πολυμορφισμούς με μικρή δράση στον τελικό φαινότυπο και κοινούς στον γενικό πληθυσμό. Το πρόβλημα είναι ότι για να καταλήξουν σε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα χρειάζονται μεγάλο αριθμό ατόμων (δεκάδες χιλιάδες), κάτι το οποίο δεν είναι εφικτό για μονογονιδιακά νοσήματα, ούτε και για ένα κοινό μονογονιδιακό νόσημα όπως η ΚΙ.

Γονίδια τροποποίησης αναπνευστικής λειτουργίας

Μία από τις αρχικές μελέτες εύρεσης υποψήφιων τροποποιητικών γονιδίων έδειξε ότι μη λειτουργικά αλληλόμορφα στο γονίδιο *MBL2*, που κωδικοποιεί την λεκτίνη σύνδεσης της μαννόζης, σχετίζονται με τις μετρήσεις αναπνευστικής λειτουργίας (FEV_1 , FVC).³⁷ Περίπου 12 δημοσιεύσεις έχουν εκτιμήσει την επίδραση των ανενεργών αλληλομόρφων στο *MBL2* γονίδιο («0» αλληλόμορφα), και 6 οι οποίες περιελάμβαναν πάνω από 2000 ασθενείς ΚΙ, πιστοποίησαν ότι οι γονότυποι «00» και «Α0» συνδέονται με μειωμένη αναπνευστική λειτουργία (Πίνακας 1), άλλες 6 (με 1900 ασθενείς) δεν βρήκαν συσχέτιση, ενώ μία (με 109 Δανούς ασθενείς) κατέληξε σε αντίθετο συμπέρασμα.^{38,39} Το γονίδιο *MBL2* επιλέχθηκε να μελετηθεί λόγω της δράσης του στη μη ειδική ανοσία και από το γεγονός ότι έλλειψη της *MBL2* πρωτεΐνης προδιαθέτει για βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις. Καθότι οι αναπνευστικές λοιμώξεις αποτελούν τον θεμελιώδη παράγοντα μείωσης της αναπνευστικής λειτουργίας σε ασθενείς ΚΙ, θεωρήθηκε ότι το *MBL2* ήταν ένα καλό υποψήφιο τροποποιητικό γονίδιο για μελέτη.

Τρεις μελέτες, με 2000 ασθενείς ΚΙ, συμπέραναν ότι ο ανενεργός γονότυπος «00» αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για πρώιμο αποικισμό των ασθενών με *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*). Μελέτη με 112 Σουηδούς ασθενείς έδειξε προδιάθεση ακόμη και με *MBL2* γονοτύπους με μερική λειτουργικότητα «Α0», ενώ πέντε μελέτες δεν βρήκαν συσχέτιση.^{39,40} Γενικά, οι γονότυποι του γονιδίου *MBL2* συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πρώιμου αποικισμού με *Pa*, το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε επιδείνωση της πνευμονικής νόσου σε σύγκριση με ασθενείς ίδιας ηλικίας και *CFTR* γονοτύπου, οι οποίοι δεν παρουσιάζουν έλλειψη πρωτεΐνης *MBL2*.

Το γονίδιο *TGFb1* (μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας), έχει διερευνηθεί σε αρκετές δημοσιεύσεις για πιθανή συμβολή του σαν τροποποιητικό γονίδιο του αναπνευστικού φαινοτύπου της ΚΙ. Διάφοροι γονότυποι του γονιδίου *TGFb1* είχαν συσχετισθεί με διαφοροποίηση του κινδύνου για άλλα πνευμονολογικά νοσήματα όπως το άσθμα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.⁴¹ Επιπλέον το *TGFb1* γονίδιο παίζει πρωταρχικό ρόλο στην αναπνευστική παθογένεια της ΚΙ ως ρυθμιστής της φλεγμονής και ανάπλασης του πνευμονικού ιστού.⁴¹ Μία από τις μεγαλύτερες μελέτες αναγνώρισης τροποποιητικών γονιδίων για την ΚΙ (Genetic Modifier Study-GMS)¹⁹ μελέτησε 808 ασθενείς ομοζυγώτες p.F508del γονοτύπου με ακραίους πνευμονολογικούς φαινότυπους (υψηλότερο και χαμηλότερο ποσοστό FEV_1) και ανακοίνωσαν ότι ο πολυμορφι-

σμός στη θέση -509 του υποκινητή του γονιδίου και στο κωδικόνιο 10 του πρώτου εξονίου του γονιδίου συσχετίστηκαν με χειρότερη αναπνευστική λειτουργία.¹⁹ Το εύρημα επαναλήφθηκε και σε άλλες μελέτες με ασθενείς με διαφορετικούς *CFTR* γονότυπους. Αθροιστικά βρέθηκε ότι γονότυποι οι οποίοι προκαλούν αύξηση της έκφρασης του γονιδίου *TGFb1* συσχετίζονται με χειρότερη αναπνευστική λειτουργία στην ΚΙ.

Μεθοδολογίες GWAS έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση γενετικών τόπων και γονιδίων οι οποίοι τροποποιούν την αναπνευστική λειτουργία στην ΚΙ. Μία τέτοια μελέτη με 160 ασθενείς p.F508del με ήπιο φαινότυπο και 160 με τον ίδιο γονότυπο αλλά βαρύ φαινότυπο, εντόπισε 6 υποψήφιες περιοχές συσχετιζόμενες με αναπνευστική λειτουργία.^{38,42} Το μεγαλύτερο ποσοστό συσχέτισης είχαν τρεις μονονουκλεοτιδικές αλλαγές στο γονίδιο *IFRD1* (γονίδιο 1 ρυθμιστής ανάπτυξης και συσχετιζόμενο με ιντερφερόνη). Το γονίδιο *IFRD1*, μέσω μεταγραφικών μηχανισμών, συντονίζει την λειτουργία των ουδετερόφιλων σε απάντηση βακτηριακών λοιμώξεων.

Φαίνεται ότι με τον ίδιο μηχανισμό, δηλαδή της διαμόρφωσης της απάντησης των ουδετερόφιλων σε βακτηριακές λοιμώξεις, λειτουργούν και πολυμορφισμοί στο γονίδιο *IL-8* (Ιντερλευκίνη 8), επηρεάζοντας την αναπνευστική λειτουργία.⁴³ Το γονίδιο *IL-8* δρα ως δια-μεσολαβητής του χημειοτακτισμού των ουδετερόφιλων. Συμπερασματικά τροποποιητικά γονίδια επηρεάζουν την βαρύτητα της αναπνευστικής λειτουργίας στην ΚΙ διαμορφώνοντας την ανεκτικότητα του ξενιστή σε λοιμώξεις.

Αλληλόμορφα του γονιδίου *EDNRA* (υποδοχέας της ενδοθηλίνης τύπου Α), έχουν αποδεδειγμένα συνδεθεί με βαρύ πνευμονολογικό φαινότυπο. Ένα συγκεκριμένο αλληλόμορφο στην 3' μη μεταφραζόμενη περιοχή (3'UTR) του γονιδίου βρέθηκε σε ομοζυγώτες p.F508del με βαρύ φαινότυπο. Το συγκεκριμένο αλληλόμορφο φαίνεται να επηρεάζει την μεταγραφή του γονιδίου και επομένως τα επίπεδα έκφρασης και το ποσό της πρωτεΐνης που παράγεται.⁴⁴ Ποικιλομορφία στα επίπεδα έκφρασης του *EDNRA* έχουν συσχετιστεί και με αγγειοσυσταλτικά νοσήματα λόγω επίδρασης του γονιδίου στην λειτουργικότητα των λείων μυών. Όσον αφορά την τροποποίηση του φαινοτύπου στην ΚΙ, η δράση του γονιδίου *EDNRA* μάλλον συνδέεται με μεταβολή του μυϊκού τόνου των λείων μυών στους πνεύμονες ή/και στο αγγειακό σύστημα.⁴⁴

Γονίδια τροποποίησης εντερικής απόφραξης/ειλεού από μηκόνιο

Η ανίχνευση γενετικών τόπων τροποποίησης της εντερικής απόφραξης στηρίχθηκαν κυρίως σε μεθοδολογίες μελέτης ολόκληρου του γονιδιώματος (genome wide studies-GWAS). Αρχικά εντοπίστηκε μία περιοχή του χρωμοσώματος 19 ως υπεύθυνη τροποποίησης του φαινοτύπου της απόφραξης του εντέρου,³⁶ η σύνδεση όμως αυτής της περιοχής με το φαινότυπο απόφραξης εντέρου δεν μπόρεσε τελικά να αποδειχθεί σε επόμενες μελέτες. Άλλη μελέτη με 26 ζεύγη αδελφών με ΚΙ και ειλεό από μηκόνιο³³ εντόπισε 2 γενομικές περιοχές στα χρωμοσώματα 8p23.1 και 11q25. Η πλέον ισχυρή συσχέτιση προέκυψε από την περιοχή 8p23.1 και με ένα απλότυπο αποτελούμενο από 3 μονονουκλεοτιδικές αλλαγές στο γονίδιο *MSRA* (αναγωγή του θειώδους οξειδίου της μεθειονίνης). Το *MSRA* ανάγει τα οξειδωμένα κατάλοιπα μεθειονίνης σε πρωτεΐνες

σημαντικές για τα εντερικά ένζυμα όπως η α1-αντιθρυψίνη. Οι πολυμορφισμοί στο *MSRA* ίσως τροποποιούν την πέψη του εντερικού περιεχομένου συμβάλλοντας έτσι στη δημιουργία παχύρρευστου μηκωνίου και τελικά στην απόφραξη του εντέρου στα έμβρυα και νεογνά με ΚΙ.

Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης σε ασθενείς με ΚΙ φαίνεται να μοιράζεται το ίδιο γενετικό υπόστρωμα με τον διαβήτη τύπου 2.³¹ Πράγματι βρέθηκε συσχέτιση με μονονουκλεοτιδικές αλλαγές στο μεταγραφικό παράγοντα *TCF7L2* ο οποίος είχε συσχετισθεί και με διαβήτη τύπου 2. Το συγκεκριμένο γονίδιο μάλλον διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό και την λειτουργία των βήτα παγκρεατικών κυττάρων. Η εμπλοκή του *TCF7L2* στον σακχαρώδη διαβήτη συνδεόμενο με ΚΙ υποδηλώνει ότι ενδογενείς παράγοντες των βήτα παγκρεατικών κυττάρων συμβάλλουν στην συγκεκριμένη επιπλοκή στην ΚΙ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο βασικός λόγος ανίχνευσης τροποποιητικών γενετικών παραγόντων στην ΚΙ είναι η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών πρωτοκόλλων και η ακριβέστερη πρόγνωση της πορείας της νόσου. Για την επίτευξη αυτών των στόχων απαιτείται χαρακτηρισμός του μηχανισμού τροποποίησης της νόσου. Για ασφαλή συμπεράσματα είναι πολύ σημαντικό να έχει καταγραφεί με ακρίβεια ο φαινότυπος των ασθενών. Οι μελέτες οικογενειών με περισσότερους του ενός πάσχοντες καθώς και οι μελέτες ΜΖ και ΔΖ διδύμων, βοηθούν στην εκτίμηση της συνεισφοράς γενετικών και μη γενετικών τροποποιητικών παραγόντων. Από τα αποτελέσματα των μελετών για τροποποιητικούς παράγοντες θα εκτιμηθεί εάν η καλύτερη έκβαση του νοσήματος θα εξαρτηθεί από την αύξηση ή ελάττωση της έκφρασης της πρωτεΐνης που παράγεται από τα τροποποιητικά γονίδια. Η ύπαρξη μοντέλων πειραματόζων (ποντίκι, χοίρος και κουνάβι) με ήπιο ή βαρύ φαινότυπο ΚΙ, έχει συνεισφέρει στις λειτουργικές μελέτες και στις μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ του γονιδίου *CFTR* και των τροποποιητικών γονιδίων. Ιδιαίτερα τα μοντέλα του χοίρου και του κουναβιού προσομοιάζουν περισσότερο στην παθοφυσιολογία της νόσου στον άνθρωπο και είναι χρήσιμα για την αξιολόγηση νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Τέλος, η εμπειρία που αποκτήθηκε από τη μελέτη τροποποιητικών γενετικών παραγόντων στην ΚΙ είναι χρήσιμη και για άλλα μονογονιδιακά νοσήματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Antonarakis SE, Beckmann JS. Mendelian disorders deserve more attention. *Nat Rev Genet* 2006; 7:277-282.
2. Scriver CR, Waters PJ. Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria. *Trends Genet* 1999; 15:267-272.

3. Nadeau JH. Modifier genes in mice and humans. *Nat Rev Genet* 2001; 2:165-174.
4. Cutting GR. Modifier genetics: cystic fibrosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005; 6:237-260.
5. Buchwald M, Tsui LC, Riordan JR. The search for the cystic fibrosis gene. *Am J Physiol* 1989; 257:L47-52.
6. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066-1073.
7. Tzetzis M, Kaliakatsos M, Fotoulaki M, Papatheodorou A, Doudounakis S, Tsezou A, et al. Contribution of the CFTR gene, the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) and the cationic trypsinogen gene (PRSS1) to the etiology of recurrent pancreatitis. *Clin Genet* 2007; 71:451-457.
8. Tzetzis M, Efthymiadou A, Strofalis S, Psychou P, Dimakou A, Pouliou E, et al. CFTR gene mutations—including three novel nucleotide substitutions—and haplotype background in patients with asthma, disseminated bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Genet* 2001; 108:216-221.
9. Pagani F, Stuardi C, Tzetzis M, Kanavakis E, Efthymiadou A, Doudounakis S, et al. New type of disease causing mutations: the example of the composite exonic regulatory elements of splicing in CFTR exon 12. *Hum Mol Genet* 2003; 12:1111-1120.
10. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros* 2011; 10 Suppl 2:S86-102.
11. Douros K, Loukou I, Doudounakis S, Tzetzis M, Priftis KN, Kanavakis E. Asthma and pulmonary function abnormalities in heterozygotes for cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations. *Int J Clin Exp Med* 2008; 1:345-349.
12. Kanavakis E, Efthymiadou A, Strofalis S, Doudounakis S, Traeger-Synodinos J, Tzetzis M. Cystic fibrosis in Greece: molecular diagnosis, haplotypes, prenatal diagnosis and carrier identification amongst high-risk individuals. *Clin Genet* 2003; 63:400-409.
13. Dinopoulos A, Karapanou O, Alexopoulou E, Tzetzis M, Attilakos A, Fretzayas A. VPA-induced recurrent pancreatitis in a cystic fibrosis carrier. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15:453-455.
14. Kerem B, Kerem E. The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet* 1996; 4:65-73.
15. Poulou M, Fylaktou I, Fotoulaki M, Kanavakis E, Tzetzis M. Cystic fibrosis genetic counseling difficulties due to the identification of novel mutations in the CFTR gene. *J Cyst Fibros* 2012 Feb 11. [Epub ahead of print].
16. Amaral MD, Pacheco P, Beck S, Farinha CM, Penque D, Nogueira P, et al. Cystic fibrosis patients with the 3272-26A>G splicing mutation have milder disease than F508del homozygotes: a large European study. *J Med Genet* 2001; 38:777-783.
17. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Jr., Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7:179-196.
18. Krasnov KV, Tzetzis M, Cheng J, Guggino WB, Cutting GR. Localization studies of rare missense mutations in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) facilitate interpretation of genotype-phenotype relationships. *Hum Mutat* 2008; 29:1364-1372.
19. Drumm ML. Modifier genes and variation in cystic fibrosis. *Respir Res* 2001; 2:125-128.
20. Mickle JE, Cutting GR. Clinical implications of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations. *Clin Chest Med* 1998; 19:443-458.

21. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Engl J Med* 1993; 329:1308-1313.
22. Bobadilla JL, Macek M, Jr., Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002; 19:575-606.
23. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67:117-133.
24. Zielenski J, Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet* 1995; 29:777-807.
25. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am* 2000; 84:597-607.
26. Stecenko AA, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16:611-615.
27. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr* 2005; 147:S57-63.
28. Mekus F, Ballmann M, Bronsveld I, Bijman J, Veeze H, Tummler B. Categories of deltaF508 homozygous cystic fibrosis twin and sibling pairs with distinct phenotypic characteristics. *Twin Res* 2000; 3:277-293.
29. Vanscoy LL, Blackman SM, Collaco JM, Bowers A, Lai T, Naughton K, et al. Heritability of lung disease severity in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1036-1043.
30. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009; 32:1626-1631.
31. Blackman SM, Hsu S, Vanscoy LL, Collaco JM, Ritter SE, Naughton K, et al. Genetic modifiers play a substantial role in diabetes complicating cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1302-1309.
32. Hamosh A, King TM, Rosenstein BJ, Corey M, Levison H, Durie P, et al. Cystic fibrosis patients bearing both the common missense mutation Gly----Asp at codon 551 and the delta F508 mutation are clinically indistinguishable from delta F508 homozygotes, except for decreased risk of meconium ileus. *Am J Hum Genet* 1992; 51:245-250.
33. Blackman SM, Deering-Brose R, McWilliams R, Naughton K, Coleman B, Lai T, et al. Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2006; 131:1030-1039.
34. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, Pace RG, Bell SC, Bourke B, et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA* 2009; 302:1076-1083.
35. Castaldo G, Fuccio A, Salvatore D, Raia V, Santostasi T, Leonardi S, et al. Liver expression in cystic fibrosis could be modulated by genetic factors different from the cystic fibrosis transmembrane regulator genotype. *Am J Med Genet* 2001; 98:294-297.
36. Zielenski J, Corey M, Rozmahel R, Markiewicz D, Aznarez I, Casals T, et al. Detection of a cystic fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome 19q13. *Nat Genet* 1999; 22:128-129.
37. Garred P, Pressler T, Madsen HO, Frederiksen B, Svejgaard A, Hoiby N, et al. Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1999; 104:431-437.
38. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, Zou F, et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353:1443-1453.
39. Olesen HV, Jensenius JC, Steffensen R, Thiel S, Schiøtz PO. The mannan-binding lectin path-

- way and lung disease in cystic fibrosis--disfunction of mannan-binding lectin-associated serine protease 2 (MASP-2) may be a major modifier. Clin Immunol 2006; 121:324-331.
40. Yarden J, Radojkovic D, De Boeck K, Macek M, Jr., Zemkova D, Vavrova V, et al. Polymorphisms in the mannose binding lectin gene affect the cystic fibrosis pulmonary phenotype. J Med Genet 2004; 41:629-633.
41. Akhurst RJ. TGF beta signaling in health and disease. Nat Genet 2004; 36:790-792
42. Gu Y, Harley IT, Henderson LB, Aronow BJ, Vietor I, Huber LA, et al. Identification of IFRD1 as a modifier gene for cystic fibrosis lung disease. Nature 2009; 458:1039-1042.
43. Hillian AD, Londono D, Dunn JM, Goddard KA, Pace RG, Knowles MR, et al. Modulation of cystic fibrosis lung disease by variants in interleukin-8. Genes Immun 2008; 9:501-508.
44. Darrah R, McKone E, O'Connor C, Rodgers C, Genatossio A, McNamara S, et al. EDNRA variants associate with smooth muscle mRNA levels, cell proliferation rates, and cystic fibrosis pulmonary disease severity. Physiol Genomics 2010; 41:71-77.

Επιγενετικοί μηχανισμοί και άσθμα

Σοφία Κίτσιου–Τζέλη, Κωνσταντίνα Κοσμά

Το παιδικό άσθμα αποτελεί σημαντική επιβάρυνση για τον πάσχοντα, την οικογένεια και το κοινωνικό σύνολο. Ο επιπολασμός του έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες 2-3 δεκαετίες, με το νόσημα να είναι συχνότερο στις πλέον ανεπτυγμένες χώρες.¹ Η παγκόσμια εκτίμηση του επιπολασμού του παιδικού άσθματος ποικίλλει από 1% έως 18% και υπολογίζεται ότι προσβάλλει περίπου 300 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως, ενώ αναμένεται αύξηση σε ~400 εκατομμύρια άτομα έως το 2025.²

Η ραγδαία αύξηση παγκοσμίως και οι τεράστιες διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ πληθυσμών με παρόμοιο φυλετικό/εθνικό υπόβαθρο, αλλά διαφορετική περιβαλλοντική έκθεση, αποτελούν παράγοντες που συνηγορούν υπέρ της συμμετοχής περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η διατροφή, η ατμοσφαιρική ρύπανση και οι συνθήκες εργασίας στην ανάπτυξη της νόσου.

Η αιτιολογία του άσθματος δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή, ενώ είναι προφανές ότι δεν πρόκειται για μία νόσο, αλλά για σύνδρομο με πολλούς φαινότυπους, με κάποιους γνωστούς και κάποιους απροσδιόριστους αιτιολογικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και την εκδήλωσή του. Ως εκ τούτου, η παθογένειά θεωρείται περίπλοκη και φαίνεται ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης της νόσου εξαρτάται από την αλληλεπίδραση πολλών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (Εικόνα 1).³

Η γενετική του άσθματος αποτελεί αντικείμενο συζήτησης και αντιπαράθεσης για πολλά χρόνια. Σύμφωνα με πρόσφατες εκτιμήσεις υπολογίζεται ότι το γενετικώς καθοριζόμενο στοιχείο του άσθματος (heritability: «κληρονομησιμότητα») κυμαίνεται από 37% έως 80%. Μελέτες σύνδεσης του γονιδιώματος [Genome Wide Association Studies (GWAS)] και μεταanalύσεις [GABRIEL & EVE Consortia meta-analyses], έχουν καταλήξει ότι τεκμηριωμένη ισχυρή συσχέτιση με το άσθμα έχουν αρκετά γονίδια, όπως τα *ORMDL3/GSDML*, *IL1RL1/IL18R1*, *TSLP*, *IL33*.^{2,4} Εν τούτοις, ποικιλομορφίες (SNPs variations) σε αυτά τα γονίδια «προδιάθεσης» στο άσθμα, δεν ανιχνεύονται σε

Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

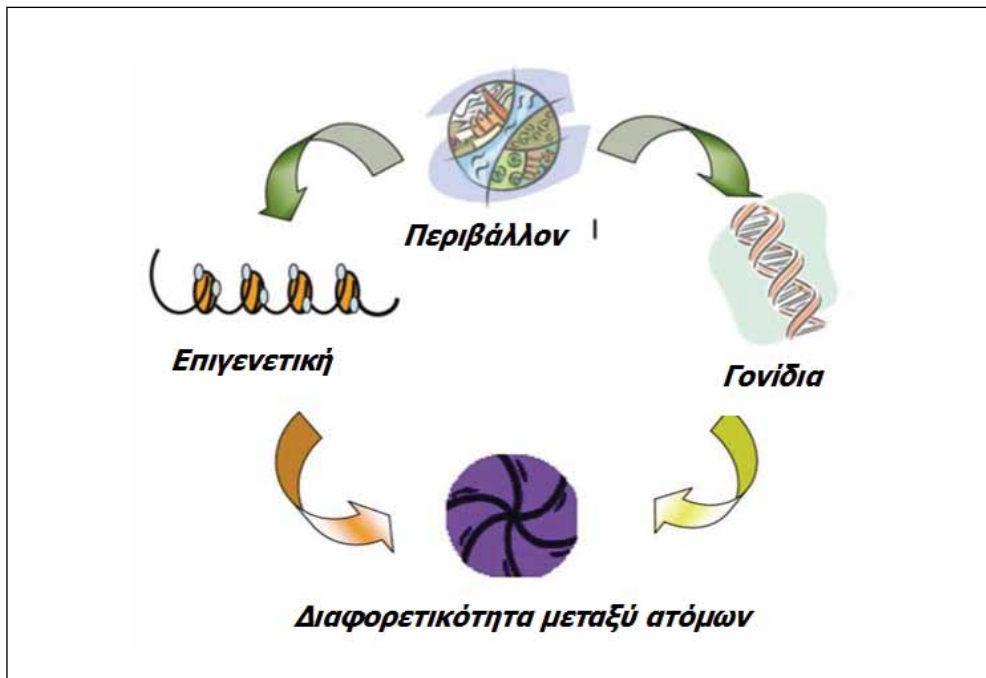
Αλληλογραφία: Σοφία Κίτσιου–Τζέλη, skitsiou@med.uoa.gr

περισσότερο από 35% των πασχόντων. Αυτή η αδυναμία εντόπισης των υπολοίπων γενετικών παραγόντων του άσθματος αναφέρεται ως «The Missing Heritability of Asthma»² και το κενό αυτό φαίνεται ότι καλύπτεται από επιγενετικούς παράγοντες.⁵⁻⁷

ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ – ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Επιγενετική είναι «η μελέτη των σταθερών χημικών τροποποιήσεων του DNA και της χρωματίνης που οδηγούν σε αλλαγές στην έκφραση και λειτουργία γονιδίων, χωρίς όμως αντίστοιχες μεταβολές στην αλληλουχία του κώδικα DNA» (<http://nihroadmap.nih.gov/roadmap15update.asp>).

Τον όρο Επιγενετική (Epigenetics), από την ελληνική λέξη επί-γένεση, επινόησε ο Conrad H. Waddington (1905-1975), πριν από το μέσο του προηγούμενου αιώνα και πριν ακόμα το DNA αποκτήσει σημαντική υπόσταση στη βιολογία, τονίζοντας ότι η γενετική συνδέεται με την αναπτυξιακή βιολογία.⁸ Διατύπωσε την υπόθεση ότι η δημιουργία του οργανισμού με νεοσχηματιζόμενα όργανα και ιστούς από μια αρχική αδιαφοροποίητη μάζα (φαινότυπος) αποτελεί το σταδιακό αποτέλεσμα ενός σύμπλοκου γενετικού διαδικτύου,⁸ όπου αλληλεπιδρούν το DNA και οι πρωτεΐνες με άλλα βιοχημικά μόρια, ενδογενή και εξωγενή.^{9,10}



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ο κίνδυνος ανάπτυξης άσθματος εξαρτάται από γενετικές και επιγενετικές αλληλεπιδράσεις με το περιβάλλον.

Η Επιγενετική δεν ασχολείται με τα γονίδια καθαυτά, αλλά με τους τρόπους που το κύτταρο και κατ' επέκταση ο οργανισμός, διαχειρίζονται το γονιδιακό δυναμικό τους. Βασικός στόχος της σύγχρονης Επιγενετικής είναι η διερεύνηση των παθογενετικών μηχανισμών μέσω των οποίων τροποποιούνται γονίδια από περιβαλλοντικούς παράγοντες, ενώ άλλες περιοχές έρευνας είναι η παθογένεση χρόνιων νοσημάτων και η ανάπτυξη φαρμακευτικής θεραπείας (αναγεννητική ιατρική).¹¹

Σήμερα αποδίδονται σε επιγενετικούς μηχανισμούς ορισμένα μονογονιδιακά σύνδρομα (Rett, Beckwith-Wiederman, Prader-Willi/Angelman), ενώ είναι πλέον γνωστό ότι η απορρύθμιση επιγενετικών μηχανισμών από περιβαλλοντικούς παράγοντες αποτελεί τη βάση για προδιάθεση σε καρκίνους, όπως πνευμόνων, προστάτου, μαστού, εντέρου, στομάχου, νεφρού, αλλά και σε πολυπαραγοντικά νοσήματα, όπως καρδιαγγειακά, ψυχώσεις, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, άσθμα.^{9,12}

Επιγενετικοί μηχανισμοί

Οι Επιγενετικοί μηχανισμοί αποτελούν βιολογικές διαδικασίες που χωρίς να αλλοιώνουν την αλληλουχία του DNA, δηλαδή χωρίς να επιφέρουν μεταλλάξεις στο γονιδίωμα, επεμβαίνουν ρυθμιστικά στην κληρονομήσιμη έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων σε συγκεκριμένα στάδια της ανάπτυξης, κατευθύνοντας την ομαλή διαφοροποίηση κυττάρων, την οργανογένεση, την ιστογένεση και σε συνάρτηση με συγκεκριμένους ενδο-εξωγενείς περιβαλλοντικούς παράγοντες.^{10,13} Μεμονωμένα ή σε συνδυασμό, οι επιγενετικοί μηχανισμοί καθορίζουν τη λειτουργία (όχι τη δομή) του γονιδιώματος, δηλαδή εάν, πότε, και σε ποιο βαθμό αναιρείται η δράση, ή αντίθετα ενεργοποιείται ένα γονίδιο, ή σύμπλεγμα γονιδίων («χημικοί διακόπτες»), με αποτέλεσμα τις μεταβολές σε λειτουργίες κυττάρων / οργάνων.

Οι βασικοί επιγενετικοί μηχανισμοί φαίνονται στην Εικόνα 2.¹²

1. Η χρωματίνη αποτελείται από DNA περιτυλιγμένο γύρω από 8 μονάδες πρωτεϊνών-ιστονών. Κάθε οκταμερές DNA συνδεδεμένο με ιστόνες αποτελεί ένα *νουκλεόσωμα*. Οι ουρές που προβάλλουν από τις πρωτεΐνες-ιστόνες υφίστανται τροποποιήσεις όπως: φωσφορυλίωση, μεθυλίωση, ακετυλίωση (*τροποποιήσεις ιστονών*).
2. Τα μόρια DNA μεθυλιώνονται με την προσθήκη μιας μεθυλομάδας (CH₃) στη θέση 5 της βάσης κυτοσίνης, όταν αυτή βρίσκεται δίπλα σε βάση γουανίνης (περιοχές CpG) με τη βοήθεια της DNA μεθυλοτρανσφεράσης (*μεθυλίωση του DNA*). Η μεθυλίωση του DNA διατηρεί κατεσταλμένη τη δράση του γονιδίου.
3. Η μεταγραφή περιλαμβάνει τη μετατροπή του DNA σε mRNA, το οποίο συνήθως καταστέλλεται από τα miRNAs (*αποσίωψη γονιδίων από miRNAs*). Η «διακόσμησή» του DNA και των ιστονών με χημικά μόρια (π.χ. ομάδες μεθυλίου) καθορίζει εάν / πότε / πού / σε ποιο βαθμό θα αξιοποιηθεί η πληροφορία του αντίστοιχου γονιδίου.

Έτσι, ενώ το γονιδίωμα (DNA) είναι στατικό, το επιγονιδίωμα είναι δυναμικό, δηλαδή πρόκειται για αναστρέψιμες πολλαπλές βιοχημικές αλλαγές στο DNA και στη χρωματίνη. Οπότε, ενώ το γονιδίωμα καθ' εαυτό είναι ένα, επιγονιδιώματα υπάρχουν

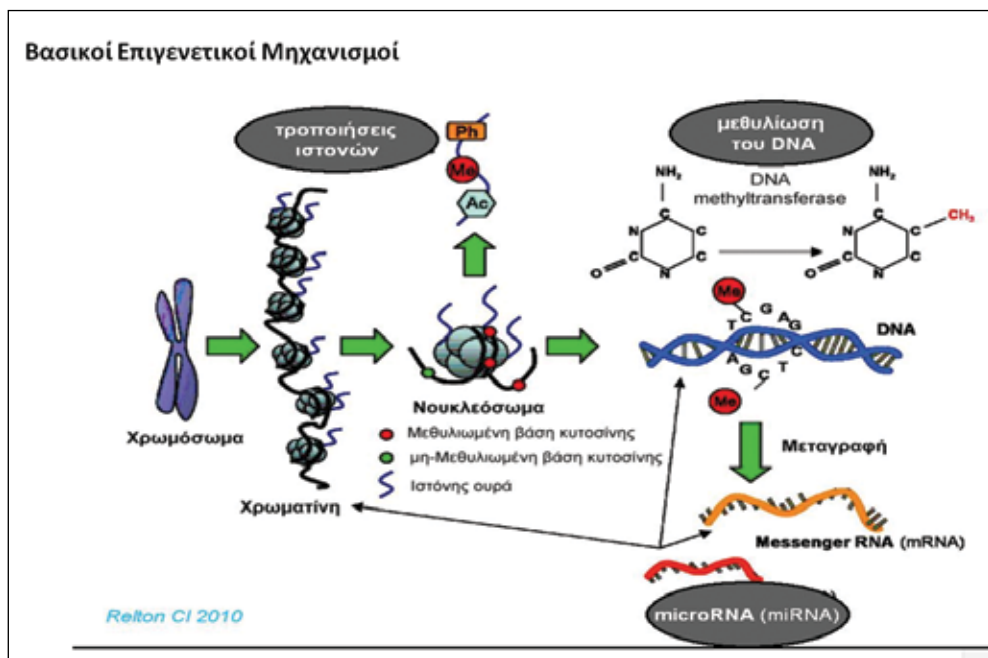
πολλά. Προσομοιάζεται μάλιστα το επιγονιδίωμα ως το λογισμικό ενός υπολογιστή (software), σε αντίθεση με το γονιδίωμα που προσομοιάζεται ως το μηχανικό μέρος ενός υπολογιστή (hardware).

Οι επιγενετικοί μηχανισμοί συνιστούν το επιγενετικό πρότυπο (epigenetic pattern). Το επιγενετικό πρότυπο διαφέρει από ιστό σε ιστό και υπόκειται σε συνεχείς μεταβολές, όπως όσες επέρχονται με την ηλικία ή από περιβαλλοντικούς παράγοντες.^{10,12,14-17}

Βασικοί Επιγενετικοί Μηχανισμοί

Τροποποιήσεις ιστονών στο άσθμα

Οι τροποποιήσεις των ιστονών περιλαμβάνουν την ακετυλίωση, τη μεθυλίωση, τη φωσφορυλίωση, την πρόσδεση ουβικουϊτίνης κ.ά. και επιτελούνται με τη δράση ειδικών ενζύμων: histone deacetylase (HDAC), histone acetyltransferase, και histone methyltransferase (HMT). Πρόκειται για προσθαφαιρέσεις μοριακών «σημάτων» (π.χ. στην ομάδα μεθυλίου) πάνω σε συγκεκριμένη θέση μιας ή περισσότερων ιστονών και αυτό αποτελεί έναν από τους μηχανισμούς ρύθμισης της ενεργότητας των γονιδίων δηλαδή, δίνουν το έναυσμα για να αρχίσει ή όχι να παράγεται το προϊόν, του οποίου η ταυτότητα υπαγορεύεται από τον κώδικα του DNA. Συγκεκριμένα οι τροποποιημένες ιστόνες δρουν ως σημεία σύνδεσης των DNA-τροποποιητικών πρωτεϊνών και



ΕΙΚΟΝΑ 2. Βασικοί επιγενετικοί μηχανισμοί

του μεθυλιωμένου DNA με πρωτεΐνες ανακατασκευής της χρωματίνης. Στο σύνολό τους αυτές οι τροποποιήσεις αποτελούν τον ιστονικό κώδικα, σύμφωνα με τον οποίο μετατρέπεται η φαινομενικά ομοιόμορφη βασική ίνα της χρωματίνης, σε υψηλά διαφοροποιημένες δομές. Από τη δομή της χρωματίνης καθορίζεται ποια σημεία του γονιδιώματος εκφράζονται τη δεδομένη στιγμή σε κάθε κύτταρο. Οποιαδήποτε διαταραχή της διαδικασίας τροποποίησης ιστονών μπορεί να επηρεάζει τη δομή της χρωματίνης, δηλαδή μπορεί να προκαλέσει την αποσιώπηση ενός ενεργού ή την ενεργοποίηση ενός αδρανούς γονιδίου.^{10,12}

Αυξημένη ακετυλίωση ιστονών έχει διαπιστωθεί σε βρογχικές βιοψίες και το περιφερικό αίμα ασθματικών ασθενών. Η ακετυλίωση οφείλεται σε αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου HAT (histone acetyltransferase) ή μειωμένη δραστηριότητα των ενζύμων HDACs (histone deacetylases), με αποτέλεσμα την υπερέκφραση αρκετών γονιδίων φλεγμονής, όπως *GM-CSF*, *IL4*, *IL5*, *IL13*, *Foxp3+*. Η έκφραση των γονιδίων φλεγμονής καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ της ακετυλίωσης των ιστονών, η οποία ενεργοποιεί την μεταγραφή, και της απο-ακετυλίωσης των ιστονών, η οποία την απενεργοποιεί.^{1,18}

Ο κύριος μηχανισμός δράσης των κορτικοστεροειδών περιλαμβάνει επίσης μεταβολές στην ακετυλίωση των ιστονών. Είναι ενδιαφέρον ότι το φαινόμενο της ακετυλίωσης των ιστονών, ανατρέπεται με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, καθώς διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς παρουσιάζουν αδρανοποίηση του ενζύμου HAT και στρατολόγηση των ενζύμων HDACs.¹⁹

Έχει φανεί, τέλος, από *in vivo* και *in vitro* μελέτες ότι ακόμα και η χορήγηση θεοφυλλίνης σε μικρές δόσεις, ή/και σε συνδυασμό με μικρές δόσεις κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα σε κορτικοανθεκτικούς ασθματικούς καπνιστές επάγει τη δραστηριότητα των ενζύμων HDACs με αποτέλεσμα τη μείωση της ακετυλίωσης των ιστονών. Φάνηκε έτσι ότι η θεοφυλλίνη δρα συνεργικά με τα κορτικοστεροειδή προς όφελος των ασθενών.^{18,20}

Με τα ανωτέρω γίνεται προφανές ότι τα κορτικοστεροειδή και η θεοφυλλίνη ελέγχουν το άσθμα διότι καταστέλλουν την φλεγμονή στους αεραγωγούς, τουλάχιστον εν μέρει, μέσω επιγενετικών μηχανισμών.

Μεθυλίωση DNA και άσθμα

Η μεθυλίωση του DNA αλληλεπιδρά με τις τροποποιήσεις των ιστονών.^{9,10} Στον άνθρωπο και σε άλλα ανώτερα θηλαστικά επιτυγχάνεται με την προσθήκη μεθυλομάδων (CH₃) από την S-αδενοσυλ-L-μεθειονίνη (SAM) στο 5' άκρο του δακτυλίου κυτταροκινών. Από την αντίδραση αυτή, που καταλύεται από το ένζυμο DNA-μεθυλτρανσφεράση, προκύπτει S-αδενοσυλ-L-ομοκυστεΐνης (SAH). Η μεθυλίωση του DNA περιορίζεται σχεδόν αποκλειστικά στις κυτοσίνες που βρίσκονται ακριβώς δίπλα σε γουανίνες, στα αποκαλούμενα CpG δινουκλεοτίδια, γνωστά και ως CpG νησίδια (το p απεικονίζει τη φωσφορική ομάδα που ενώνει τις δυο βάσεις). Τα CpG νησίδια αποτελούν τμήματα DNA μήκους συνήθως έως 1 kb και αναλογούν σε ~ 1-2% του γονιδιώ-

ματος, ενώ ~50% των γονιδίων του ανθρώπου έχουν ένα CpG νησίδιο μέσα ή κοντά στην περιοχή του εκκινητή του αντίστοιχου γονιδίου. Περίπου 90% της μεθυλίωσης του DNA συμβαίνει σε μη κωδικοποιούσες περιοχές του γονιδιώματος στα φυσιολογικά κύτταρα και η απώλεια της μεθυλίωσης αυτών των περιοχών συσχετίζεται με την διαδικασία γήρανσης, ενώ η καθολική μεθυλίωση του DNA θεωρείται ως η πρώτη γραμμή άμυνας του γονιδιώματος έναντι τοξικών περιβαλλοντικών παραγόντων.^{17,21}

Σε αρκετά νοσήματα, και υπό την επίδραση διαφόρων περιβαλλοντικών ερεθισμάτων, επέρχεται δραματική μείωση των μεθυλιωμένων κυτοσινών κατά τη διαδικασία μεταβολής του κυττάρου από υγιές σε παθολογικό. Η καθολική απώλεια της μεθυλίωσης οφείλεται κυρίως στην υπομεθυλίωση των επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών DNA και στην απομεθυλίωση των κωδικοποιουσών περιοχών και εσόνιων. Η καθολική αυτή απώλεια της μεθυλίωσης συνεχίζεται καθώς η νόσος εξελίσσεται, πολλές φορές ταυτόχρονα με μια αύξηση στη μεθυλίωση στους εκκινητές γονιδίων.

Η μεθυλίωση, που όπως και οι τροποποιήσεις ιστόνων είναι αναστρέψιμες διαδικασίες, συνοδεύεται συνήθως από πρόκληση ακετυλίωσης ιστονών, συμπίκνωση της χρωματίνης και γενικότερα καταστολή της γονιδιακής έκφρασης. Τα γονίδια δεν εκφράζονται (απενεργοποιούνται) όταν η χρωματίνη είναι συμπυκνωμένη (ετεροχρωματίνη), ενώ αντίθετα τα γονίδια εκφράζονται (ενεργοποιούνται) όταν η χρωματίνη είναι ανοιχτή (ευχρωματίνη). Γενικά, η μεθυλίωση του DNA κατευθύνει το κύτταρο να «αγνοήσει» το παρακείμενο γονίδιο, υπάρχουν όμως και παραδείγματα εξαιρέσεων. Περιοχές με διαφορετική μεθυλίωση (Methylation Variable Positions, MVPs) επικεντρώνονται μεταξύ γονιδίων που ελέγχουν την αύξηση, διαφοροποίηση, μεταβολισμό και ογκογένεση. Η ογκογένεση μπορεί να είναι το αποτέλεσμα απορρύθμισης της μεθυλίωσης του DNA, δηλαδή είτε υπο-μεθυλίωση (ενεργοποίηση ογκογονιδίων), είτε υπερ-μεθυλίωση (αποσιώπηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων). Η μεθυλίωση των CpG νησιδίων είναι επίσης βασικός και δυναμικός διαμεσολαβητής της αδρανοποίησης του χρωμοσώματος X και άλλων επιγενετικών διαδικασιών, όπως της γενετικής αποτύπωσης (Genetic Imprinting).

Κατά τη διάρκεια της πρώιμης εμβρυογένεσης, όταν η σύνθεση του DNA είναι ταχύτατη, παρατηρούνται κρίσιμες μεταβολές (στάδια) της μεθυλίωσης. Ο χρόνος και ο τόπος αυτών των σταδίων ποικίλλει από είδος σε είδος. Στον άνθρωπο, αμέσως μετά τη γονιμοποίηση διαγράφεται η μεθυλίωση σε μεγάλο βαθμό, τόσο του πατρικού γονιδιώματος (ενεργός από-μεθυλίωση), όσο και του μητρικού (παθητική απο-μεθυλίωση). Στο στάδιο της βλαστοκύστης επανεγκαθίσταται η μεθυλίωση (de novo), η οποία είναι ιστοειδική και μεταφέρεται στα θυγατρικά κύτταρα του εμβρύου με μιτωτικές διαιρέσεις. Στη συνέχεια κληρονομείται με μειωτικές διαιρέσεις στις επόμενες γενεές, ως «κυτταρική μνήμη». Οι επιγενετικοί φαινότυποι μεταφέρονται στις επόμενες γενεές υπό τον όρο ότι το περιβαλλοντικό εκλυτικό ερέθισμα συνεχίζει να υφίσταται και μάλιστα στα αναπτυξιακά στάδια που αντιστοιχούν σε εκείνα που υπάρχουν στην αρχική μεθυλίωση. Στην περίπτωση, όμως, που εκλείψει το ερέθισμα που πυροδότησε τη μεθυλίωση, ο επιγενετικός φαινότυπος απαλείφεται σε 2-3 γενεές.^{9,10}

Η μεθυλίωση του DNA έχει βασικό ρόλο στην παθολογία του άσθματος και κυρίως στη συσσώρευση των *T-βοηθητικών* λεμφοκυττάρων τύπου 2 στο βρογχικό βλεννογόνο, με αποτέλεσμα την διαμόρφωση Th2 φαινοτύπου που συσχετίζεται με την αλλεργική νόσο.^{1,5,6}

Συγκεκριμένα, η μεθυλίωση του DNA αποτελεί το έναυσμα για την απώλεια της πλαστικότητας των *T-βοηθητικών* κυττάρων και διαφοροποίησής τους σε Th1 που παρέχει προστασία από τις λοιμώξεις, έναντι του Th2 προτύπου που ευοδώνει την αλλεργία. Γονίδια που σχετίζονται με το άσθμα και ρυθμίζονται από τη μεθυλίωση του DNA είναι γονίδια των κυτταροκινών *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-9*, *IL-13* και της ιντερφερόνης γ (*IFN- γ*). Έχει διαπιστωθεί ότι τόσο η απομεθυλίωση του γονιδίου της *IL-4* που προκαλεί υπερέκφρασή του, όσο και η υπερμεθυλίωση του γονιδίου της *IFN- γ* που έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη έκφραση του, οδηγούν στην διαμόρφωση του Th2 φαινοτύπου.

Έτσι γίνεται σαφές ότι ο φαινότυπος Th2 μπορεί να προκύψει από αλλαγές στη μεθυλίωση γονιδίων-ρυθμιστών της διαφοροποίησης των *T-βοηθητικών* λεμφοκυττάρων.

microRNAs και άσθμα

Τα microRNAs είναι ρυθμιστικά RNAs με μονή έλικα και μήκος ~20-30 νουκλεοτίδια. Παρότι κωδικοποιούνται από γονίδια που μεταγράφονται από το DNA, αδυνατούν να μεταφραστούν σε πρωτεΐνες, αφού καταστέλλουν τη μετάφραση του mRNA. Προκαλούν δηλαδή, αποσιώπηση (απενεργοποίηση) του γονιδίου στο οποίο αντιστοιχούν. Συμμετέχουν στη διαφοροποίηση, ανάπτυξη και απόπτωση των κυττάρων. Τροποποιήσεις της λειτουργίας τους συμβάλλουν στην παθογένεση ογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων καθώς και στην παθογένεση πολυπαραγοντικών νοσημάτων.^{10,22}

Ο ρόλος των miRNAs στην παθογένεση ανοσολογικών νοσημάτων αρχίζει τελευταία να διαφαίνεται από αρκετές μελέτες.

Έχουν εντοπισθεί τα εξής γονίδια που συσχετίζονται με την παθογένεια άσθματος, και ρυθμίζονται με miRNAs: *HLA-G* (miRNA -148, -152), *IL 13* (miRNA -1, -21), *IL-12p35* (miRNA -21), *TGF- β* (miRNA -146).¹

Μελέτη με βιοψίες αεραγωγών σε ασθενείς με ήπιο άσθμα καταδεικνύει συγκεκριμένο προφίλ miRNA χωρίς αυτό όμως να επιβεβαιώνεται από άλλες.²³

Η έκθεση σε οικιακή σκόνη φαίνεται ότι προκαλεί στους αεραγωγούς υπερέκφραση ορισμένων miRNAs που σχετίζονται με την αντίδραση της άμυνας του ξενιστή.²⁴ Συγκεκριμένα η υπερέκφραση του miRNA-126 αυξάνει την έκφραση του γονιδίου *POU* και οδηγεί σε Th2 φαινότυπο. Αντίθετα, η εκλεκτική αδρανοποίηση του ίδιου miRNA-126 μετριάζει το φαινότυπο του άσθματος προκαλώντας μείωση των Th2 κυτταροκινών, της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, της συγκέντρωσης ηωσινοφίλων και της υπερέκκρισης βλέννης. Σύμφωνα με τα ανωτέρω, τα miRNAs προβάλλουν ως νέος στόχος αντιφλεγμονώδους στρατηγικής για τη θεραπεία του άσθματος.

ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΑΣΘΜΑ ΑΠΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Το επιγονιδίωμα αποτελεί τον ενδιάμεσο κρίκο μεταξύ του κληρονομικού γονιδιώματος και του περιβάλλοντος. Από πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι το περιβάλλον επιδρά στο επιγονιδίωμα από την εμβρυϊκή ζωή μέχρι το γήρας.^{9,10,15-17} Όταν το γονιδίωμα είναι φυσιολογικό, και εφόσον είναι ασφαλές το προγεννητικό περιβάλλον ως προς τη διατροφή της εγκύου, τη λήψη αλκοόλ, την ενδο- και εξωοικιακή ρύπανση, το κάπνισμα, δεν υπάρχουν ειδικοί φαινότυποι της μητέρας και ο πλακούντας είναι υγιής, η ανάπτυξη του εμβρύου είναι ομαλή. Σύμφωνα με αυτό το σενάριο, εάν υφίσταται και μετά τη γέννηση περιβάλλον ασφαλές (υγιεινή διατροφή, χωρίς τοξικούς παράγοντες, υγιεινός τόπος κατοικίας - εργασίας, φάρμακα), παρατείνεται η νεότητα με φυσιολογική εξελικτική οντογένεση. Εάν όμως το προγεννητικό περιβάλλον είναι δυσμενές, το παιδί που θα γεννηθεί θα είναι «ευαίσθητο» να αναπτύξει ως ενήλικο άτομο νοσήματα μεταβολικά, νευροψυχιατρικά και άλλα πολυπαραγοντικά. Σύμφωνα με το δεύτερο σενάριο, με την επίδραση δυσμενών περιβαλλοντικών παραγόντων μετά τη γέννηση αυξάνεται ο κίνδυνος για πρόωρο γήρας, ανάπτυξη καρκίνου και πολυπαραγοντικών νοσημάτων, όπως το άσθμα.

Όσον αφορά στο άσθμα, σειρά επιδημιολογικών αναφορών έχουν καταστήσει σαφές ότι οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν καταβολές στην πρώιμη ζωή. Αυτό που ακόμα μας διαφεύγει είναι πώς ακριβώς η έκθεση στην πρώιμη ζωή μπορεί να αλλάξει μόνιμα την επιρρέπεια ενός ατόμου στο άσθμα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του. Ένας μηχανισμός που προτείνεται είναι η υπόθεση του Barker,²⁵ σύμφωνα με την οποία ένα βλαπτικό περιβαλλοντικό ερέθισμα κατά τη διάρκεια της πρώιμης ζωής οδηγεί στην αποδιοργάνωση της αναπτυξιακής πλαστικότητας, όποτε τα περισσότερα όργανα του σώματος μπορεί να εδραιώσουν ένα διαφορετικό φαινότυπο προσαρμοσμένο σε εξίσου δυσμενείς ανάγκες της μετέπειτα ζωής. Αυτή η προσαρμογή των φαινοτύπων είναι συνήθως ευεργετική για τα άτομα. Ωστόσο, εξαιρέσεις προκύπτουν όταν οι συνθήκες στην πρώιμη ζωή δεν ταιριάζουν με απαιτήσεις της μετέπειτα ζωής. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο υψηλός βαθμός ασυμφωνίας μεταξύ του «προσαρμοστικού χαρακτήρα» που έχει εδραιωθεί στην πρώιμη ζωή και των απαιτήσεων της μετέπειτα ζωής, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου.

Στην περίπτωση του άσθματος, η έκθεση σε ορισμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της προγεννητικής ή μεταγεννητικής ζωής αναγκάζουν τους πρώιμους αεραγωγούς σε διαφορετική πορεία κατά την ανάπτυξή τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη φαινότυπου με αυξημένη ευαισθησία και υπερανταπόκριση σε αλλεργιογόνα ή ερεθιστικές ουσίες, με αλλαγή προς τον Th2 φαινότυπο, που δημιουργεί χρόνια ευπάθεια στο άσθμα στη μετέπειτα ζωή.¹

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί του περιβαλλοντικού επαναπρογραμματισμού των πρώιμων αεραγωγών και των φαινοτύπων των Th κυττάρων παραμένουν εν πολλοίς αδιευκρίνιστοι. Παρόλα αυτά, ένας αυξανόμενος αριθμός βιβλιογραφικών αναφορών προτείνει ότι η σύνδεση βρίσκεται στην επιγενετική, που ευθύνεται για την αναδιαμόρφωση του γονιδιώματος, δημιουργώντας αλλαγές μακράς διαρκείας σε μεταγρα-

φικά προγράμματα των αεραγωγών και των Τη κυττάρων που ευνοούν την παθογένεια του άσθματος.

Συμπληρώματα φυλλικού οξέος και υπερμεθυλίωση DNA στο άσθμα

Το φυλλικό οξύ και άλλες πηγές μεθυλομάδων είναι απαραίτητες για την ισορροπία της μεθυλίωσης.²⁶ Η πρώτη πειραματική απόδειξη της σημασίας του φυλλικού οξέος για την ισορροπία της μεθυλίωσης του DNA έγινε το 2002 από τους Cooney και συν²⁷ και επιβεβαιώθηκε ένα χρόνο αργότερα από τους Waterland και Jirtle²⁸ σε πειράματα με ποντίκια Agouti (A^{vy}). Διαπιστώθηκε ότι ενώ τα ποντίκια A^{vy} είναι γενετικά ταυτόσημα, μπορεί να διαφέρουν ως προς το χρώμα και την υγεία τους ανάλογα με το βαθμό μεθυλίωσης του γονιδίου A^{vy} (διαφορετικά επι-αλληλία A^{vy}). Συγκεκριμένα, όταν το γονίδιο A^{vy} απενεργοποιείται (μετά την προσθήκη μεθυλομάδων), το ποντίκι έχει χρώμα καστανό, είναι λεπτό και υγιές. Εάν όμως το γονίδιο A^{vy} είναι ενεργό (υπομεθυλιωμένο), το ποντίκι είναι χρώματος κίτρινου, παχύσαρκο και με προδιάθεση για καρκίνο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Άλλο πείραμα με το ίδιο είδος ποντικών Agouti, έδειξε ότι όταν ενισχύεται η διαίτα των εγκύων ζώων με φυλλικό οξύ, χολίνη, βηταΐνη και βιταμίνη B12, (πλούσιες πηγές μεθυλομάδων στη διαδικασία της μεθυλίωσης του DNA), τα ποντίκια που γεννιούνται έχουν χρώμα καστανό και είναι υγιή. Ενώ στην αντίθετη περίπτωση τα ποντίκια είναι κίτρινου χρώματος και γίνονται παχύσαρκα, αποδεικνύοντας ότι η υγεία μας δεν εξαρτάται μόνο από τη διατροφή μας, αλλά επίσης από τη διατροφή της μητέρας μας.

Για το άσθμα, αρχικά πειραματική μελέτη το 2008 σε ποντίκια από τους Hollingsworth και συν²⁹ έδειξε ότι η ενίσχυση της διατροφής κατά την εγκυμοσύνη με συμπληρώματα φυλλικού οξέος και άλλων πηγών μεθυλομάδων, προκαλεί στους απογόνους αυξήσεις στους δείκτες της φλεγμονής των αεροφόρων οδών με στρατολόγηση ηωσινοφίλων και συγκέντρωση IL-4, IL-13. Επίσης παρατηρήθηκε αύξηση της IgE του ορού, όπως και βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη αποκαλύφθηκαν 82 νησιδιά CpG σε όλο το γονιδίωμα, τα οποία είχαν διαφορετική μεθυλίωση, μετά την προγεννητική ενίσχυση με διαίτα των πειραματόζων πλούσια σε μεθυλομάδες. Αυτές οι αλλαγές μεθυλίωσης συσχετίστηκαν με μειωμένη μεταγραφική ικανότητα και αύξηση της σοβαρότητας του άσθματος. Μεταξύ των υπερμεθυλιωμένων CpG νησιδίων είναι και η περιοχή του υποκινητή του γονιδίου *Runx3*, γνωστού για τη ρύθμιση της αλλεργικής νόσου των αεραγωγών στα ποντίκια. Αποτέλεσμα αυτής της υπερμεθυλίωσης ήταν η αδρανοποίηση του γονιδίου και η ανάπτυξη φαινοτύπου άσθματος στα ποντίκια.

Στον άνθρωπο υπάρχουν δύο μόνο επιδημιολογικές δημοσιεύσεις που μελετούν την επίδραση του φυλλικού οξέος που χορηγείται κατά την κύηση στο άσθμα.^{30,31} Οι Håberg και συν³⁰ σε μελέτη από την Νορβηγία, σε περίπου 30.000 παιδιά, διαπίστωσαν ελαφριά αύξηση της επίπτωσης του συριγμού (RR: 1,06, 95% CI: 1,03 1,10) και των λοιμώξεων των κατώτερων αναπνευστικών οδών (RR: 1,09, 95% CI: 1,02 1,15) μέχρι την ηλικία των 18 μηνών, όταν οι μητέρες τους ελάμβαναν σκευάσματα φυλλικού

οξέος κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης. Την ίδια χρονιά (2009), σε προοπτική μελέτη οι Whitrow και συν³¹ στην Αυστραλία έδειξαν ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος (>400 μg/H) -και όχι τροφών- και μόνο κατά το 3^ο τρίμηνο της κύησης σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης άσθματος στην ηλικία των 3,5 ετών (RR: 1,26, 95% CI: 1,08 1,43). Οι ερευνητές επισημαίνουν ότι μετά τη χορήγηση μικρότερης δόσης φυλλικού οξέος ~400 μg/d) που περιορίζεται στο 1^ο τρίμηνο της κύησης, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με την ανάπτυξη άσθματος σε οποιαδήποτε ηλικία. Συγχρόνως τονίζουν ότι χρειάζονται περαιτέρω μελέτες, προκειμένου να διευκρινισθεί κατά πόσο ο περιορισμός πρόσληψης φυλλικού οξέος στο 3^ο τρίμηνο της κύησης θα συνεισφέρει στην πρόληψη του άσθματος, χωρίς να υποτιμάται συγχρόνως η αναμφισβήτητη αξία του φυλλικού οξέος κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης, για την ομαλή διάπλαση του εμβρύου.

Κάπνισμα και άσθμα: Επιγενετικοί μηχανισμοί

Η έκθεση στο καπνό τσιγάρων σε οποιαδήποτε ηλικία, είναι κοινή γνώση ότι αποτελεί σοβαρό παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη άσθματος.

Το κάπνισμα επιδρά σε επιγενετικούς μηχανισμούς όπως καταδεικνύεται από αρκετές μελέτες, τόσο σε ενηλίκους όσο και σε έμβρυα.^{6,7,32-34} Συγκεκριμένα, το κάπνισμα (ενεργητικό ή/και παθητικό) της εγκύου – κυρίως στο 3ο τρίμηνο – (ή/και μόνο της μητρικής γαλακίας κατά την διάρκεια της κύησης) σχετίζεται με σοβαρό άσθμα, παροδικό συριγμό ή/και αναπνευστικές λοιμώξεις σε βρέφη-παιδιά-ενηλίκους καθώς και με αντίσταση στην θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι οι επιπτώσεις αυτές παρατηρούνται ανεξαρτήτως της έκθεσης σε καπνό τσιγάρων μετά τη γέννηση.

Οι μεταβολές στους επιγενετικούς μηχανισμούς που δημιουργεί το κάπνισμα και που αποδίδονται κυρίως στο οξειδωτικό stress, αφορούν την μεθυλίωση του DNA, τις τροποποιήσεις των ιστονών και τα miRNAs.

Όσον αφορά τη μεθυλίωση DNA, έχει φανεί ότι το κάπνισμα προκαλεί απορρύθμιση των ενζύμων DNA μεθυλοτρανσφεράση με αποτέλεσμα την καθολική υπο-μεθυλίωση του DNA, αλλά συγχρόνως και την εκλεκτική υπερ-μεθυλίωση ορισμένων γονιδίων όπως: *AXL* και *PTPRO*.^{1,32,35} Το γονίδιο *AXL* είναι υποδοχέας της κινάσης της τυροσίνης, που υποκινεί την μιτογένεση και την επιβίωση του κυττάρου αντί της απόπτωσής του. Το γονίδιο *PTPRO* είναι υποδοχέας της πρωτεΐνης της φωσφατάσης της τυροσίνης και εμπλέκεται στην διαφοροποίηση των νευρώνων του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος. Οι ανωτέρω μελέτες έχουν γίνει τόσο σε επιθηλιακά κύτταρα στοματικού βλεννογόνου παιδιών ηλικίας έως 5 ετών, τα οποία είχαν εκτεθεί προγεννητικώς στο κάπνισμα, όσο και σε ομφαλοπλακουντικό αίμα νεογνών καπνιστριών.

Έχει διαπιστωθεί ότι ο καπνός προκαλεί απορρύθμιση της ακετυλίωσης των ιστονών μέσω μεταβολής της ισορροπίας των ενζύμων HDACs/HAT.⁶ Συνέπεια αυτής της απορρύθμισης είναι η υπερέκφραση γονιδίων - μεσολαβητών φλεγμονής (*GM-*

CSF, IL-8, IL 1β, TNF-α), που παρατηρήθηκε σε μελέτη με βιοψίες πνευμόνων και μακροφάγων βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος σε ασθματικούς καπνιστές.¹⁸

Το κάπνισμα τσιγάρου επίσης έχει φανεί ότι επιδρά σε σημαντικό βαθμό στην έκφραση των miRNAs. Συγκρίνοντας καπνιστές με υγιείς, διαπιστώθηκε διαφορετική έκφραση 28 miRNAs, τα περισσότερα από τα οποία είχαν μειωμένη έκφραση στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα καπνιστών. Ιδιαίτερα το miRNA-128, βρέθηκε ότι σχετίζεται με την έκθεση στο κάπνισμα τσιγάρου. Παρόμοια ευρήματα, σε άλλες δύο μελέτες σε θηλαστικά, επιβεβαιώνουν τις επιπτώσεις του καπνίσματος στα miRNAs.⁶

Εν τούτοις δεν έχουν ακόμα πλήρως διευκρινισθεί όλοι οι μηχανισμοί που συνδέουν το κάπνισμα τσιγάρου με τις επιγενετικές μεταβολές, εγείροντας ως ένα βαθμό αβεβαιότητα, σχετικά με τη συσχέτιση αίτιου και αιτιατού, δηλαδή μεταξύ του καπνίσματος του τσιγάρου και επιγενετικών βλαβών.

Η σχέση του καπνίσματος κατά την κύηση με το άσθμα, μπορεί να αποδοθεί άλλωστε εν μέρει και σε άλλους παράγοντες, όπως τον τρόπο ζωής των γυναικών που καπνίζουν (δίαιτα, κατάχρηση αλκοόλ ή άλλων εθιστικών ουσιών). Επίσης το κάπνισμα έχει σχετισθεί με μείωση του επιπέδου του φυλλικού οξέος και είναι γνωστό ότι διαίτες φτωχές σε φυλλικό οξύ σχετίζονται με υπομεθυλίωση του DNA και συγχρόνως υπερμεθυλίωση ειδικών γονιδίων.

Εισπνεόμενα σωματίδια πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων και άσθμα

Τα παιδιά που μεγαλώνουν σε αστικά κέντρα με υψηλή ατμοσφαιρική ρύπανση εκδηλώνουν σε μεγαλύτερη συχνότητα άσθμα, όπως έδειξαν μελέτες στην Πολιτεία της Νέας Υόρκης, όπου παρατηρείται ο μεγαλύτερος επιπολασμός στις Η.Π.Α (>25%).³⁶

Οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAHs) αποτελούν έναν από τους κύριους ρύπους του περιβάλλοντος και ιδιαίτερα σε αστικές περιοχές, καθώς είναι προϊόντα ατελούς καύσης ορυκτών καυσίμων, πετρελαίου, απορριμμάτων, και τσιγάρων. Σήμερα θεωρείται ότι συμβάλλουν κατά το μεγαλύτερο ποσοστό στη σύσταση των μικροσωματιδίων του ατμοσφαιρικού αέρα στις αστικές περιοχές.^{1,6}

Όσον αφορά στην ενδομήτρια έκθεση σε αυξημένη συγκέντρωση PAHs, διαπιστώθηκε ότι αποτελεί παράγοντα αυξημένου κινδύνου για την εκδήλωση άσθματος στα παιδιά, ιδιαίτερα αν μετά τη γέννηση εκτεθούν σε παθητικό κάπνισμα. Σε διαχρονική προοπτική μελέτη που έγινε σε λεμφοκύτταρα δειγμάτων ομφαλοπλακουντικού αίματος παιδιών που γεννήθηκαν από μητέρες με έκθεση σε υψηλά επίπεδα PAHs στη Νέα Υόρκη, διαπιστώθηκε υπερμεθυλίωση του γονιδίου *ACSL3*.³⁶ Το *ACSL3* ανήκει στην οικογένεια των γονιδίων της ακετυλο-CoA συνθετάσης (*ACSL*), που κωδικοποιεί καθοριστικά ένζυμα στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων μακράς αλυσού. Η υπερμεθυλίωση των γονιδίων αυτών αναμένεται να επιφέρει στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης, διαταραχές στα λιπαρά οξέα και στην παραγωγή ενέργειας μέσω β-οξειδωσης, όπως επίσης είναι πιθανό να επηρεάσει την σύνθεση φωσφολιπιδίων στη μεμβράνη. Κατά πόσον αυτές οι λειτουργικές βλάβες σχετίζονται άμεσα με το

άσθμα, δεν είναι γνωστό. Αποτελεί όμως ισχυρή ένδειξη το γεγονός ότι πριν την ηλικία των 5 ετών με γονική αναφορά συμπτωμάτων άσθματος ($OR=3,9$ $p<0,005$), διαπιστώθηκε υπερμεθυλίωση του γονιδίου *ACSL3*, μετά από μητρική έκθεση σε επίπεδα $PAHs >2,41$ ng/m^3 ($OR=13,8$, $p<0,001$, ευαισθησία ~75%, ειδικότητα ~82%). Σήμερα μάλιστα το γονίδιο *ACSL3* θεωρείται ως ο πρώτος υποψήφιος επιγενετικός βιοδείκτης διαπλακουντικής έκθεσης σε $PAHs$.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Είναι σαφές πλέον ότι η επιγενετική συμμετέχει στην παθογένεια του άσθματος, από κοινού με προδιαθεσικά γονίδια και το περιβάλλον. Στην έρευνα της επιγενετικής όμως, υπάρχουν ακόμα αρκετά αναπάντητα ερωτήματα, όπως επισημαίνεται από τον «πατέρα» της επιγενετικής Waddington CH σε πρόσφατο άρθρο.³⁷ Κατ' επέκταση, όσον αφορά στο άσθμα παραμένουν οι εξής προβληματισμοί:

- Ποιοί είναι οι μηχανισμοί για την επιλεκτική επιγενετική τροποποίηση ορισμένων μόνο από τα προδιαθεσικά και τροποποιητικά γονίδια του άσθματος;
- Ποιές είναι οι κρίσιμες χρονικές περίοδοι κατά την ανάπτυξη του εμβρύου και στη μετέπειτα ζωή, όπου τα έμβρυα - άτομα είναι πιο επιρρεπή στην επιγενετική τροποποίηση στις επιδράσεις του περιβάλλοντος (windows of epigenetic programming);
- Επί πόσο χρόνο διατηρείται η επιγενετική μνήμη μετά την απομάκρυνση του περιβαλλοντικού ερεθίσματος; Και πώς μπορεί να ανατραπεί με αλλαγή του τρόπου ζωής;
- Πώς μπορούν να προσδιοριστούν αξιόπιστοι επιγενετικοί βιοδείκτες που να σχετίζονται με συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες ή/και την πρόβλεψη νόσησης;
- Πώς τα ερευνητικά δεδομένα θα βοηθήσουν στην ανάπτυξη στρατηγικών για την αντιμετώπιση του άσθματος;

Η αλματώδης συγκέντρωση ερευνητικών δεδομένων επιτρέπει να είμαστε αισιόδοξοι ότι σύντομα θα κατανοηθεί πλήρως ο ρόλος των επιγενετικών μηχανισμών στην ανάπτυξη του άσθματος. Εκ παραλλήλου αναμένεται να διευκρινισθεί πώς μπορούν να τροποποιηθούν αυτοί οι επιγενετικοί μηχανισμοί θεραπευτικά, ώστε να μειωθεί το φορτίο των πνευμονοπαθειών και ιδιαίτερα του άσθματος στους ασθενείς μας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ho S-M. Environmental epigenetics of asthma: An update. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:453-465.
2. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immun Rev* 2011; 242:10-30.
3. Miller RL, Ho SM. Environment epigenetics and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:567-573.
4. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010; 363:1211-1221.
5. Pfeifferle PI, Pinkenburg O, Renz H. Fetal epigenetic mechanisms and innate immunity in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10:434-443.

6. Durham AL, Wiegman C, Adcock IM. Epigenetics of asthma. *Biochemica et Biophysica Acta* 2011; 1810:1103-1109.
7. Yang IV, Schwartz DA. Epigenetic control of gene expression in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1295-1301.
8. Waddington CH. The epigenotype. *Endeavour* 1942; 1:18-20.
9. Barros SP, Offenbacher S. Epigenetics: Connecting Environment and genotype to phenotype and disease. *J Dent Res* 2009; 88:400-408.
10. Aguilera O, Fernández A, Muñoz A, Fraga MF. Epigenetics and environment: a complex relationship. *J Appl Physiol* 2010; 109:243-251.
11. Hamilton JP. Epigenetics: principles and practice. *Dig Dis* 2011; 29:130-135.
12. Relton CL, Smith GD. Epigenetic epidemiology of common complex disease: prospects for prediction, prevention and treatment. *PloS Med* 2010; 7:1-8.
13. Portela A, Esteller M. Epigenetic modification and human disease. *Nat Biotechnol* 2010; 28:1057-1068.
14. Holiday R. Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics* 2006; 1:76-80.
15. Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and environmental chemicals. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21:243-251.
16. Bollati V, Baccarelli A. Environmental Epigenetics. *Heredity* 2010; 105:105-112.
17. Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications *Nat Rev Genet* 2012; 13:97-109.
18. Ito K, Lim S, Caramori G, Cosio B, Chung KF, Adcock IM, et al. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:8921-8926.
19. Schwartz DA. Epigenetics and the environment lung disease. *Am Thorac Soc* 2010; 7:123-125.
20. Barnes PJ. Targeting the epigenome in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6:693-696.
21. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early life conditions on the adult health and disease. *N Engl J Med* 2008; 359:61-73.
22. Chuang JC, Jones PA. Epigenetics and microRNAs. *Pediatr Res* 2007; 61:24R-29R.
23. Williams AE, Larner-Svensson H, Perry MM, Campbell GA, Herrick SE, Adcock IM, et al. MicroRNA expression profiling in mild asthmatic human airways and effect of corticosteroid therapy. *PLoS One* 2009; 4:e5889.
24. Mattes J, Collison A, Plank M, Phipps S, Foster PS. Antagonism of microRNA-126 suppresses the effector function of TH2 cells and the development of allergic airways disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:18704-18709.
25. Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002; 31:1235-1239.
26. Finnell RH, Shaw GM, Lammer EJ, Rosenquist TH. Gene – nutrient interactions: importance of folic acid and vitamin B12 during early embryogenesis. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (2 Suppl):S86-S98.
27. Cooney CA, Dave AA, Wolff GL. Maternal methyl supplements in mice affects epigenetic variation and DNA methylation of offspring. *J Nutr* 2002; 132(Suppl8): 2393S-2400S.
28. Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* 2003; 23:5293-5300.
29. Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, Garantziotis S, Li Z, Tomfohr J, et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest* 2008; 118:3462-3469.
30. Håberg S E, London S J, Stigum H, Nafstad P, Nystad W. Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health. *Arch Dis Child* 2009; 94:180-184.

31. Whitrow MJ, Moore VM, Rumbold AR, Davies MJ. Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol* 2009; 170:1486-1493.
32. Breton CV, Byun HM, Wenten M, Pan F, Yang A, Gilliland FD. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:462-467.
33. Hylkema MN, Blacqui re M J. Intrauterine effects of maternal smoking on sensitization, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Thorac Soc* 2009; 6:660-662.
34. Guerrero-Preston R, Goldman LR, Brebi- Mievill  P, Ili-Gangas C, Lebron C, Witter FR, et al. Global DNA hypomethylation is associated with in utero exposure to cotinine and perfluorinated alkyl compounds. *Epigenetics* 2010; 5:539-546.
35. Shaheen SO, Adcock IM. The Developmental origin of asthma. Does epigenetics hold the key? *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:690-691.
36. Perera F, Tang WY, Herbstman J, Tang D, Levin L, Miller R, et al. Relation of DNA methylation of 5'-CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. *PLoS One* 2009;4:e4488.
37. Waddington CH. The epigenotype. *Int J Epidemiol*. 2011 Dec 20. [Epub ahead of print].

Μηχανισμοί διάπλασης φυσιολογικού και υποπλαστικού πνεύμονα

Ευφροσύνη Τσεκούρα

ΜΟΡΦΟΓΕΝΕΣΗ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Εμβρυϊκές δομές

Οι πνεύμονες κατά την ενδομήτρια ζωή δεν έχουν καμιά χρησιμότητα ως όργανο αναπνοής. Εντούτοις πρέπει να αναπτυχθούν σε τέτοιο βαθμό ώστε να είναι έτοιμοι να λειτουργήσουν αμέσως μετά την γέννηση. Σημαντική λειτουργία του εμβρυϊκού πνεύμονα αποτελεί η παραγωγή αμνιακού υγρού (περίπου 15ml/kg ΒΣ ημερησίως) το οποίο ρέει από την τραχεία προς το στόμα ή καταπίνεται εκ νέου.

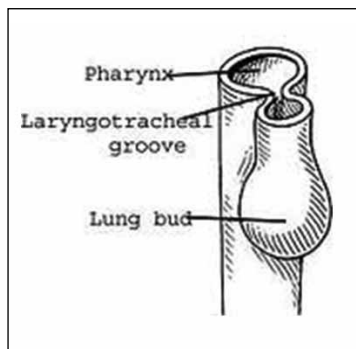
Η εμβρυογένεση του ανθρώπινου πνεύμονα αρχίζει από την λαρυγγοτραχειακή αύλακα (*laryngotracheal groove*) (Εικόνα 1).^{1,2} Η διάπλαση του λάρυγγα, της τραχείας και των βρόγχων ξεκινά την 4^η εβδομάδα κύησης.

Το ενδόδερμα του αρχέγονου εντέρου αρχικά διαιρείται στην κοιλιακή περιοχή (*ventral area*) που λέγεται *πνευμονική περιοχή* και μία ραχιαία (*dorsal area*) που λέγεται *οισοφαγική περιοχή* (Εικόνα 2). Η πνευμονική περιοχή αποτελείται από επιθήλιο το οποίο έχει 3-4 κυτταρικές σειρές ενώ η οισοφαγική έχει μόνο μια σειρά κυττάρων.³ Στο στάδιο αυτό το έμβρυο είναι 20-22 ημερών (μετά την ωορρηξία). Στο ουραίο άκρο της πνευμονικής περιοχής σχηματίζεται η *πνευμονική καταβολή* (*lung bud*) την 26^η ημέρα της κύησης ως επιθηλιακή προσεκβολή. Στο επόμενο στάδιο το αρχέγονο έντερο αλλάζει σχήμα. Ξεκινώντας ουραία από την περιοχή της πνευμονικής καταβολής τα πλάγια τοιχώματα αρχίζουν να πλησιάζουν και να συνενώνονται ώστε να σχηματισθεί ο αρχέγονος πνεύμονας. Κατά μήκος του σχηματιζόμενου αυλού εμφανίζονται αύλακες οι οποίες διαχωρίζουν σαφώς την κοιλιακή από την ραχιαία οισοφαγική περιοχή.

Η πνευμονική καταβολή στα ποντίκια εμφανίζεται ταυτόχρονα με την παγκρεατική καταβολή και έπεται της καταβολής του ήπατος και του θυρεοειδούς. Η θέση και η

Νεογνολογική Μονάδα, Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «Αττικόν»

Αλληλογραφία: Ευφροσύνη Τσεκούρα, efitsek@gmail.com



ΕΙΚΟΝΑ 1. Σχηματική αναπαράσταση της λaryγγoτραχειακής αύλακας και της πνευμονικής καταβολής

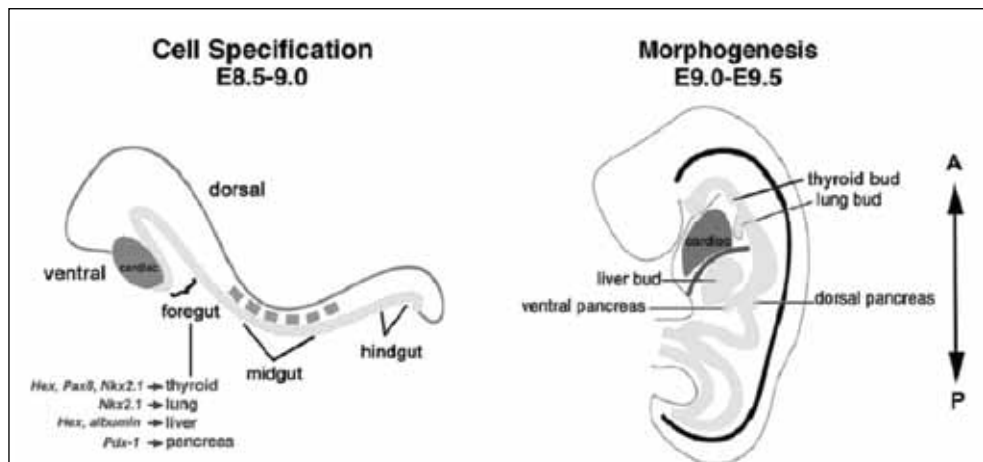
εξέλιξη της πνευμονικής καταβολής κατά μήκος του αρχέγονου εντερικού σωλήνα, καθορίζεται από διάφορους γονιδιακούς σηματοδότες, οι οποίοι προέρχονται από το σπλαχνικό μεσέγχυμα που το περιβάλλει. Ένα από τα πιο συναρπαστικά γεγονότα στην οργανογένεση είναι η εξέλιξη σύμπλοκων οργάνων με πολλαπλές διακλαδώσεις, όπως είναι ο πνεύμονας από μία φαινομενικά απλή προσεκβολή στο αρχέγονο έντερο. Οι πολλαπλά επαναλαμβανόμενες διακλαδώσεις των αρχέγονων σωλήνων ορίζουν έναν εγγύς-άπω άξονα και οδηγούν στον σχηματισμό του βρογχικού δένδρου και των μελλοντικών κυψελίδων. Τι όμως οδηγεί στην διακοπή του σχηματισμού περαιτέρω διακλαδώσεων στο εγγύς τμήμα ενώ επιτρέπει την ακολουθία γεγονότων στο

άπω; Το ερώτημα αυτό έγινε προσπάθεια να απαντηθεί τις τελευταίες δεκαετίες με πειράματα σε μοσχεύματα. Πρώτα αναδείχθηκε ο σημαντικός ρόλος της αλληλεπίδρασης μεταξύ επιθηλίου και μεσεγχύματος. Βασικό συμπέρασμα των πειραμάτων είναι ότι υπάρχει ένα καθορισμένο αναπτυξιακό παράθυρο μέσα στο οποίο το επιθήλιο μπορεί να απαντήσει σε μηνύματα από το μεσέγχυμα. Το μεσέγχυμα περιέχει παράγοντες οι οποίοι παρέχουν πληροφορίες σχετικές με τον μορφή του οργάνου (patterning information) και θα καθορίσουν πώς θα αυξηθεί το επιθήλιο και πώς θα διαφοροποιηθεί. Ως αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων θα προκύψουν οι εγγύς και άπω ειδικοί επιθηλιακοί φαινότυποι.⁴ Αν και όλη η διαδικασία δεν έχει ακόμη γίνει πλήρως κατανοητή εντούτοις έχουν καθορισθεί διάφοροι μοριακοί ρυθμιστές οι οποίοι θα συζητηθούν αργότερα.

Σε εμβρυογενετικό επίπεδο καθώς η πνευμονική καταβολή αυξάνει, το περιφερικό της τμήμα μεγαλώνει και σχηματίζεται η *καταβολή της τραχείας* (tracheal bud). Η μελλοντική τραχεία διαχωρίζεται από το αρχέγονο έντερο με το σχηματισμό των *τραχειοοισοφαγικών πτυχών* οι οποίες προχωρούν η μία προς την άλλη και ενώνονται για να σχηματίσουν το τραχειοοισοφαγικό διάφραγμα. Η καταβολή της τραχείας διαιρείται σε δύο αρχικές βρογχοπνευμονικές καταβολές (Εικόνα 3), που κατά την 5^η εβδομάδα μεγαλώνουν και σχηματίζουν τον δεξί και αριστερό κύριο βρόγχο. Καθώς η αύξηση συνεχίζεται σχηματίζονται οι δευτερογενείς και περιφερικοί βρόγχοι.

Στάδια ανάπτυξης

Η μορφογένεση των πνευμόνων αρχίζει προγεννητικά αλλά συνεχίζεται και μετά την γέννηση. Τυπικά διαιρείται σε πέντε φάσεις με την τελική φάση, την κυψελιδική, να εξελίσσεται σε μεγάλο βαθμό μετά την γέννηση (Εικόνα 4). Η κάθε αναπτυξιακή φάση χαρακτηρίζεται από ξεχωριστές κυτταρικές και δομικές διεργασίες και καθορίζεται από διαφορετικά μονοπάτια.¹⁻⁴ Εκτός από τα μονοπάτια τα οποία καθορίζουν την φυσιολογική ανάπτυξη του πνεύμονα, εξαιρετικά σημαντικές είναι και οι διαδικασίες ωρίμανσής

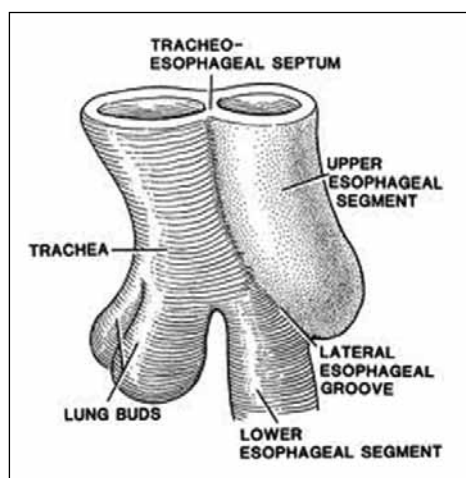


ΕΙΚΟΝΑ 2. Σχηματική αναπαράσταση καθορισμού περιοχής πνευμόνων, θυρεοειδούς, ήπατος, παγκρέατος στην κοιλιακή περιοχή του αρχέγονου εντέρου.²

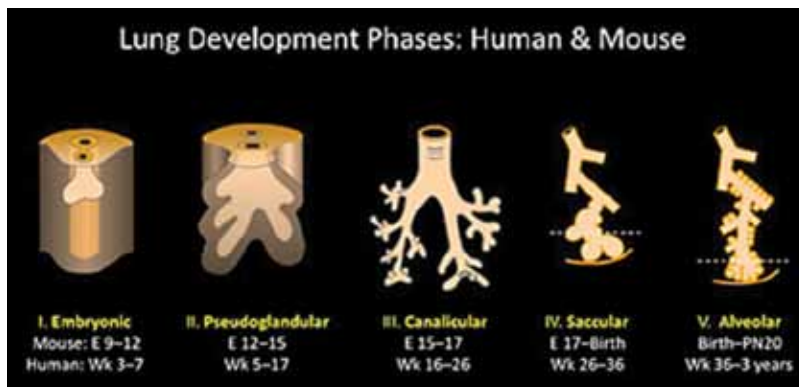
του, καθώς προετοιμάζουν τον πνεύμονα για την στιγμή της γέννησης, όταν θα πρέπει πολύ γρήγορα να λειτουργήσει ως όργανο ανταλλαγής αερίων.

Εμβρυονικό στάδιο

Εμφανίζεται τις πρώτες 8 εβδομάδες μετά την γονιμοποίηση. Οι πνεύμονες εμφανίζονται της 26^η ημέρα της κύησης ως κοιλιακή προσεκβολή από το αρχέγονο έντερο και σταδιακά με τον σχηματισμό της λαρυγγοτραχειακής αύλακας προβάλλουν και διαχωρίζονται από τον φάρυγγα. Ο σχηματισμός του τραχειοοισοφαγικού διαφράγματος χωρίζει το αρχέντερο της κρανιακής μοίρας σε λαρυγγοτραχειακό σωλήνα και οισοφάγο. Η καταβολή του πνεύμονα στο ουραίο άκρο του λαρυγγοτραχειακού σωλήνα γρήγορα διαιρείται σε δύο βρογχοπνευμονικές καταβολές οι οποίες περιβάλλονται από το σπλαχνικό μεσόδερμα. Η δεξιά καταβολή διαιρείται σε δύο δευτερογενείς και η αριστερή σε μία δευτερογενή καταβολή. Στη συνέχεια σχηματίζονται 5 σακκοειδείς σχηματισμοί (λοβοί): 2 αριστερά και 3 δεξιά. Την 37^η ημέρα σχηματίζονται οι λοβώδεις βρόγχοι και την 41^η οι τμηματικοί (Εικόνα 4).



ΕΙΚΟΝΑ 3. Σχηματική αναπαράσταση τραχειοοισοφαγικού διαφράγματος- τραχείας-βρογχοπνευμονικών καταβολών



ΕΙΚΟΝΑ 4. Σχηματική αναπαράσταση σταδίων ανάπτυξης πνευμόνων στον άνθρωπο και στα ποντίκια

- I) Εμβρυονικό στάδιο (στον άνθρωπο: εβδομάδα κύησης 3-7)
- II) Ψευδοαδενικό στάδιο (στον άνθρωπο: εβδομάδα κύησης 5-17)
- III) Σωληνώδες στάδιο (στον άνθρωπο: εβδομάδα κύησης 16-26)
- IV) Στάδιο τελικών σάκκων (στον άνθρωπο: εβδομάδα κύησης 26-36)
- V) Στάδιο κυψελίδων (στον άνθρωπο: εβδομάδα κύησης 36-3 ετών)

Ψευδοαδενικό στάδιο

Εμφανίζεται την 6^η-16^η εβδομάδα εμβρυογένεσης. Ο αναπτυσσόμενος πνεύμονας μοιάζει με ενδοκρινή αδένα. Κατά τη διάρκεια της περιόδου διαμορφώνεται το αεροφόρο σύστημα. Στο στάδιο αυτό ολοκληρώνεται σχεδόν η διακλάδωση του βρογχικού δένδρου μέχρι τα τελικά βρογχιόλια. Η επιθηλιοποίηση καλύπτει το μισό περίπου της επιφάνειάς του. Ξεκινά η κυτταρική διαφοροποίηση από το κέντρο προς την περιφέρεια, διαμορφώνεται το χόνδρινο τμήμα των αεραγωγών, υπάρχουν αδενικά κύτταρα ανενεργά, εμφανίζονται λείες μυϊκές ίνες και νεύρωση στο τοίχωμα. Στο τέλος της περιόδου έχουν σχηματισθεί σημαντικά πνευμονικά στοιχεία εκτός από εκείνα που είναι απαραίτητα για την ανταλλαγή των αερίων (π.χ. οι κυψελίδες). Η αναπνευστική λειτουργία δεν είναι δυνατή και το έμβρυο που θα γεννηθεί δεν μπορεί να επιβιώσει (Εικόνα 4).

Σωληνώδες στάδιο

Την 16^η-26^η εβδομάδα αυξάνεται ο αυλός των βρόγχων και διαφοροποιούνται οι δύο γενιές των κλάδων του βρογχικού δένδρου. Κάθε τελικό βρογχιόλιο σχηματίζει δύο ή περισσότερα αναπνευστικά βρογχιόλια. Το κάθε ένα διαιρείται σε 3-6 σακκοειδείς σχηματισμούς που ονομάζονται *κυψελιδικοί πόροι*. Η αρχική καταβολή των κυψελίδων είναι διακριτή. Την 24^η εβδομάδα έχουν πια σχηματισθεί τα αναπνευστικά βρογχιόλια και οι κυψελιδικοί πόροι από τα τελικά βρογχιόλια. Προς το τέλος της περιόδου τα κύτταρα που καλύπτουν τους πόρους επεκτείνονται και επιτρέπουν στα τριχοειδικά αγγεία να σχηματίζουν τριχοειδικές αγκύλες στις μελλοντικές περιοχές που θα έχουν αέρα.

Ο πνευμονικός ιστός γίνεται πολύ αγγειοβριθής. Τα κυβοειδή κύτταρα που κάλυπταν ως τώρα τις κυψελίδες διαφοροποιούνται σε κυψελιδοκύτταρα τύπου 2 που αρχίζουν να παράγουν επιφανειοδραστικό παράγοντα και επιθηλιακά κύτταρα τύπου 1. Προς το τέλος της περιόδου είναι δυνατή η αναπνευστική λειτουργία αν και πολύ λίγα έμβρυα μπορούν να επιβιώσουν αν γεννηθούν σε αυτό το διάστημα (Εικόνα 4).

Στάδιο τελικών σάκκων

Από την 26^η εβδομάδα μέχρι την γέννηση οι κυψελιδοκύτταρα του προηγούμενου σταδίου σχηματίζουν αθροίσματα από πολύ λεπτούς τελικούς σάκκους που περιέχουν αέρα και ονομάζονται *πνευμονικές κυψελίδες*. Η κυψελιδοποίηση έχει ξεκινήσει. Το δίκτυο των τριχοειδικών αγγείων στο μεσέγχυμα που είναι γύρω από τις αναπτυσσόμενες κυψελίδες πολλαπλασιάζεται γρήγορα και ταυτόχρονα παρατηρείται έντονη ανάπτυξη τριχοειδικών λεμφικών αγγείων. Κατά την 26^η εβδομάδα αρκετοί μελλοντικοί αεροφόροι σάκκοι είναι έτοιμοι ώστε να επιτρέπουν να επιζήσει ένα νεογνό που θα γεννηθεί πρόωρα. Η ανάπτυξη της πνευμονικής τριχοειδικής κυκλοφορίας είναι πολύ κρίσιμη για να επιζήσει το πρόωρο νεογνό. Στο στάδιο αυτό αναπτύσσεται ο φραγμός μεταξύ αναπνευστικού επιθηλίου και αγγείων. Την περίοδο αυτή γίνεται εμφανέστερη η εμφάνιση εξειδικευμένων κύτταρων του αναπνευστικού επιθηλίου, των κυψελιδικών κυττάρων τύπου I, μέσω των οποίων γίνεται η ανταλλαγή των αερίων, και των κυψελιδικών κυττάρων τύπου II από τα οποία παράγεται ο επιφανειοδραστικός παράγοντας. Ο επιφανειοδραστικός παράγοντας συντελεί στην μείωση της επιφανειακής τάσης μεταξύ κυψελιδικής επιφάνειας και αέρα, επιτρέποντας έτσι την έκπτυξη των τελικών σάκκων. Την περίοδο αυτή οι πνεύμονες μοιάζουν με πέτρα που αν έπεφτε στο νερό θα βυθιζόνταν. Εντούτοις έχουν την ικανότητα να εκπυχθούν μετά την πρώτη αναπνοή (Εικόνα 4).

Κυψελιδικό στάδιο

Το στάδιο αυτό διαρκεί από την γέννηση μέχρι και την ηλικία των 8 ετών. Η επένδυση των τελικών σάκκων γίνεται πολύ λεπτή και σχηματίζεται η χαρακτηριστική πνευμονική κυψελίδα. Την περίοδο αυτή οι τελικοί σάκκοι, οι κυψελιδοκύτταρα και οι κυψελίδες αυξάνονται σε αριθμό. Μόλις ένα όγδοο έως ένα έκτο του αριθμού των ώριμων κυψελίδων στον ώριμο οργανισμό υπάρχουν στην γέννηση. Οι υπόλοιπες σχηματίζονται μέχρι την ηλικία των 8 ετών (Εικόνα 4).

Λειτουργικά το εμβρυονικό και το ψευδοαδενικό στάδιο οδηγούν στο σχηματισμό του συστήματος των αεραγωγών. Τα επόμενα στάδια (σωληνώδες, σάκων και κυψελιδικό) χαρακτηρίζονται από την αγγειογένεση και την κατάληξη του μεσεγχύματος στον σχηματισμό της λεπτής επιφάνειας ανταλλαγής των αερίων. Η αύξηση των πνευμόνων συνεχίζεται και μετά την γέννηση μέσα από πολύπλοκη διαδικασία με αποτέλεσμα την γρήγορη αύξηση της επιφάνειας ανταλλαγής αερίων.

Ταυτόχρονα με την μορφογένεση γίνεται και η κυτταρική διαφοροποίηση μέσα από τα αντίστοιχα ιστικά διαμερίσματα. Ο πνεύμονας καλύπτεται από επιθήλιο ενδο-

δερμικής προέλευσης το οποίο διαφοροποιείται σε αρκετές ειδικές σειρές κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των κροσσωτών, βασικών, κυττάρων Clara και κυττάρων τύπου I και II στις περιφερικές κυψελίδες.

Το μεσέγγυμα που προέρχεται από το σπλαχνικό μεσόδερμα δίνει γένεση στο αγγειακό δίκτυο, τις λείες μυϊκές ίνες, τα χόνδρινα τμήματα, και άλλα στοιχεία του συνδετικού ιστού τα οποία αναπτύσσονται παράλληλα και περιβάλλουν τους αεραγωγούς.

Γονιδιακά μονοπάτια ανάπτυξης και διαφοροποίησης

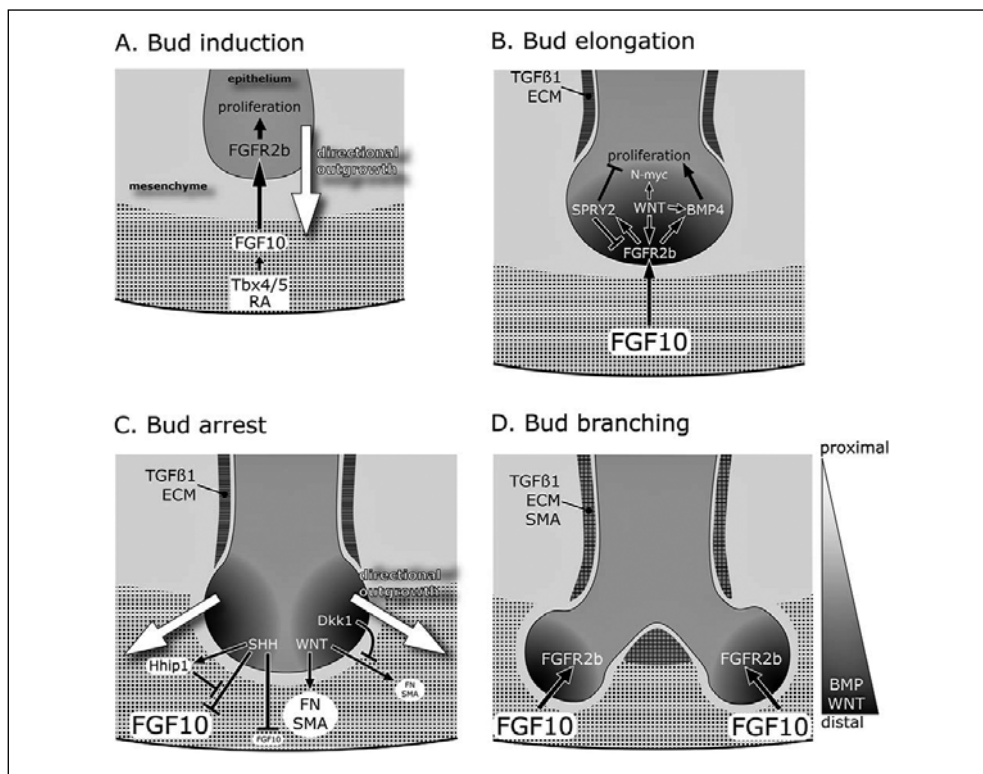
Η μορφογένεση του πνεύμονα απαιτεί την ολοκλήρωση πολλαπλών ρυθμιστικών παραγόντων με τελικό αποτέλεσμα τη λειτουργία της αναπνευστικής επιφάνειας ανταλλαγής αερίων στη γέννηση. αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο επιθήλιο του αρχέγονου εντέρου και του μεσεγγύματος που το περιβάλλει οδηγούν στο σχηματισμό του αναπνευστικού ενδοδέρματος.^{5,6}

Η αναπνευστική οδός αποτελείται από επιθηλιακά κύτταρα ενδοδερμικής προέλευσης τα οποία περιβάλλονται από μεσεγγυματικά κύτταρα που προέρχονται από το μεσόδερμα. Αμοιβαία σηματοδότηση μεταξύ των δύο κυτταρικών σειρών οδηγεί στο σχηματισμό και τη διαφοροποίηση των πνευμόνων.⁶ Αρχικά προκαθορίζονται τα κύτταρα προς ορισμένη κατάληξη. Υπάρχει όμως συγκεκριμένη χρονική περίοδος κατά την οποία τα κύτταρα μπορούν να αλλάξουν τον προορισμό τους σε απάντηση περιβαλλοντικών παραγόντων. Κατόπιν τα κύτταρα δεσμεύονται σε συγκεκριμένη εξέλιξη και δεν μπορούν πλέον να μεταβάλλουν τον προκαθορισμό τους σε απάντηση εξωτερικών παραγόντων. Τέλος, τα κύτταρα διαφοροποιούνται σε μορφολογικά και λειτουργικά ώριμα κύτταρα.⁵⁻⁸

Μεσολαβητές αυτής της διαδικασίας αποτελούν οικογένειες σηματοδοτών οι οποίες χρησιμοποιούνται κατ'επανάληψη κατά την διαδικασία σχηματισμού των πνευμόνων και περιλαμβάνουν τον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών (fibroblast growth factor, FBG), το ρετινοϊκό οξύ, την οστική μορφογενετική πρωτεΐνη, και το μονοπάτι Wnt. Τα κύτταρα συντονίζουν την απάντησή τους σε αυτές τις πρωτεΐνες σηματοδοτές, κυρίως μέσω μεταγραφικών παραγόντων, οι οποίοι καθορίζουν την κατάληξη των αναπνευστικών κυττάρων και τον σχηματισμό των πρότυπων δομών μέσω ενεργοποίησης και καταστολής γονιδίων-στόχων.

Ως εκ τούτου, η ανάπτυξη του αναπνευστικού δένδρου απαιτεί συντονισμένη διαδοχή διαδικασιών, οι οποίες αν μεταβληθούν μπορεί να διαταράξουν τις φάσεις κλειδιά της ανάπτυξης των πνευμόνων, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η προδιαγραφή (specification), η αύξηση και διαφοροποίηση κατά μήκος του εγγύς-άπω άξονα και η πλαστικότητα των αναπνευστικών κυττάρων. Η σηματοδότηση (signaling) από αυξητικούς παράγοντες και η επακόλουθη επαγωγή μεταγραφικών παραγόντων συντονίζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ του αναπτυσσόμενου επιθηλίου και των μεσεγγυματικών δομών που το περιβάλλουν επιδρώντας στην κυτταρική κατάληξη (cell fate), τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και τη διαφοροποίηση (Εικόνα 5).^{2,4-8}

Δοκιμασίες σε εμβρυονικά και πνευμονικά εκχυλίσματα μετά από αφαίρεση γο-



ΕΙΚΟΝΑ 5. Μοντέλα αλληλεπίδρασης μεταξύ μορίων κλειδιών κατά την αρχική πνευμονική καταβολή και τον σχηματισμό των βρογχικών διακλαδώσεων.

A. Επαγωγή της πνευμονικής καταβολής

B. Επιμήκυνση της πνευμονικής καταβολής

C. Παύση της επιμήκυνσης της πνευμονικής καταβολής

D. Σχηματισμός των βρογχικών διακλαδώσεων

Απεικόνιση του μεσεγχύματος με ανοιχτό γκρι χρώμα και του ενδοδερμικού επιθηλίου με σκούρο γκρι.

νιδίων σε ποντίκια επέτρεψαν την αναγνώριση τέτοιων παραγόντων. Η κατανόηση των γονιδιακών μονοπατιών που ρυθμίζουν την ανάπτυξη των πνευμόνων και την κυτταρική διαφοροποίηση οδηγεί στη βαθύτερη κατανόηση της παθογένειας των συγγενών ανωμαλιών και συντελεί στην ανάπτυξη πρωτοποριακών στρατηγικών για την αντιμετώπιση συγγενών και επίκτητων ασθενειών.

Καθορισμός πνευμονικής κυτταρικής σειράς

Αν και η πρώτη μορφολογική εμφάνιση του αρχέγονου πνεύμονα γίνεται την 9^η με 10^η εμβρυονική ημέρα με την μορφή των δύο πνευμονικών καταβολών στο σπλαχνικό

ενδόδερμα, ο τοπογραφικός καθορισμός των πνευμόνων γίνεται πολύ νωρίτερα.² Ο πιο γνωστός πρώιμος δείκτης της αναπνευστικής σειράς είναι ο μεταγραφικός παράγοντας *Nkx2.1* (γνωστός και ως θυρεοειδικός μεταγραφικός παράγοντας 1, *Thyroid Transcription Factor 1, Ttf1*) που ανιχνεύεται μέσω PCR πραγματικού χρόνου (Real-Time-PCR) στο κοιλιακό αρχέντερο από την 8^η με 9^η μέρα.⁹⁻¹¹ Αν και συχνότερα χρησιμοποιείται ως δείκτης της αναπνευστικής σειράς, εντούτοις ανιχνεύεται και σε άλλες θέσεις όπως του θυρεοειδούς και του εγκεφάλου.⁹ Σε έμβρυα με μηδενική μετάλλαξη *Nkx1.2*, αν και σχηματίζονται οι πνευμονικές καταβολές, εντούτοις απουσιάζει η τραχεία, δηλώνοντας την αναγκαιότητά του στην ανάπτυξη των φυσιολογικών πνευμονικών δομών.¹⁰

Ο χρόνος κατά τον οποίο επάγεται η αναπνευστική κυτταρική σειρά από το σπλαχνικό μεσόδερμα δεν έχει καθορισθεί με ακρίβεια. Εντούτοις, εργαστηριακές μελέτες δείχνουν ότι η σηματοδότηση της έναρξης γίνεται μέσω της διάχυσης του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών, (*Fibroblast Growth Factor, FGF*) από το γειτονικό καρδιακό μεσόδερμα που είναι απαραίτητος για να καθορισθεί η περιοχή των πνευμόνων.¹¹ Η εξέλιξη του κοιλιακού σπλαχνικού μεσοδέρματος επηρεάζεται από το καρδιακό μεσόδερμα και τον FGF μέσω δοσοεξαρτώμενου μηχανισμού. Σε μεμονωμένες καλλιέργειες ενδοδέρματος οδηγούμαστε σε κατάληξη παγκρέατος, ενώ όταν το ενδόδερμα εκτεθεί σε αυξημένη ποσότητα καρδιακού μεσοδέρματος ή FGF, επιτυγχάνεται επαγωγή ήπατος και κατόπιν πνευμόνων ή θυρεοειδούς.¹¹⁻¹³

Ο πνεύμονας έχει κοινή εμβρυολογική προέλευση από το σπλαχνικό μεσόδερμα με άλλα όργανα, όπως το ήπαρ, πάγκρεας, θυρεοειδής και γαστρεντερικό. Όλα τα παράγωγα του αρχέγονου εντέρου ορίζονται μέσα στους τομείς έκφρασης των γονιδίων *Foxa1* και *Foxa2*, τα οποία αποτελούν παράγοντες μεταγραφής με σημαντικό ρόλο στην διαφοροποίηση του αρχέγονου εντέρου και στη μορφογένεση.¹⁴ Μηδενική μετάλλαξη (null mutation) στον *Foxa2* έχει ως αποτέλεσμα την αποτυχία σύγκλισης του ενδοδέρματος με αποτέλεσμα τον μη σχηματισμό οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής καταβολής.¹⁵ Σε εργαστηριακές μελέτες ο *Foxa2* ενεργοποιεί την μεταγραφή του *Nkx2.1* και θεωρείται ότι δρα συνεργικά με τον *Nkx2.1* για τον καθορισμό της προγονικής σειράς των κυττάρων εντός του πνευμονικού επιθηλίου.^{10,16,17}

Στα αρχικά στάδια ο *Nkx2.1* εκφράζεται σε όλα τα κύτταρα του πνευμονικού επιθηλίου αλλά σταδιακά η έκφρασή του περιορίζεται στα κύτταρα Clara και στα περιφερικά κύτταρα τύπου II.¹⁸ Η αφαίρεση του γονιδίου *Nkx2.1* έδειξε ότι ενώ παίζει σημαντικό ρόλο στα διάφορα στάδια της ανάπτυξης των πνευμόνων, δεν είναι απαραίτητο για την έναρξη του προσδιορισμού των πνευμόνων. Σε πειραματικά ποντίκια με μηδενική *Nkx2.1* μετάλλαξη ο σχηματισμός των πνευμόνων διακόπτεται περιφερικά των κυρίων βρόγχων. Στον άνθρωπο, η ετερόζυγη απώλεια του γονιδίου *Nkx2.1* στο χρωμόσωμα 14q έχει περιγραφεί σε βρέφη και παιδιά με επανειλημμένα επεισόδια αναπνευστικής δυσχέρειας, δυσλειτουργία του θυρεοειδούς και του κεντρικού νευρικού συστήματος.¹⁹⁻²¹

Μέχρι σήμερα το μόνο γενετικό μοντέλο στο οποίο δεν μπορεί να σχηματισθεί τραχεία και πνεύμονες από το ενδόδερμα του αρχέγονου εντέρου είναι η συνδυασμένη μηδενική μετάλλαξη *Gli2*^{-/-} και *Gli3*^{-/-}. Ο θύμος, το ήπαρ και το πάγκρεας σχηματίζονται αλλά είναι υποπλαστικά. Η οικογένεια *Gli(1-3)* αποτελεί μεταγραφικούς παράγοντες, που

εμπλέκονται στην επαγωγή του σηματοδοτικού μονοπατιού *Sonic Hedgehog (Shh)*, στο ενδόδερμα. Οι *Gli1*, *Gli2* και *Gli3* εκφράζονται στο σπλαχνικό και αρχέγονο πνευμονικό μεσεγγύμα. Ο ρόλος της οικογένειας *Gli* φαίνεται πιο σημαντικός από αυτόν του *Shh* δεδομένου ότι ποντίκια με μηδενική μετάλλαξη *Shh* γεννιούνται με υποπλαστικούς πνεύμονες. Ποντίκια με μονήρη μετάλλαξη *Gli2* ή *Gli3* έχουν στένωση τραχείας και ελλείμματα στο σχηματισμό των πνευμονικών λοβών και των βρόγχων παρόμοια με εκείνα που συναντούμε στο σύνδρομο Pallister-Hall.²²⁻²⁵

Σχηματισμός της αρχέγονης πνευμονικής καταβολής

Στα ποντίκια η αρχέγονη πνευμονική καταβολή παρατηρείται την 9^η με 10^η εμβρυονική ημέρα. Όπως και ο πνευμονικός καθορισμός, η ανατολή της πνευμονικής καταβολής γίνεται από την δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ αρχέγονου επιθηλίου και μεσεγγύματος. Μελέτες στην *Drosophila* έδειξαν ότι η έναρξη της διακλάδωσης των πνευμόνων ρυθμίζεται από ένα γονίδιο το οποίο ενεργοποιεί τον υποδοχέα του FGF στο ενδόδερμα επάγοντας έτσι τον σχηματισμό της τραχείας.^{27,28} Το FGF μονοπάτι φαίνεται να έχει διατηρηθεί στην εξέλιξη των θηλαστικών καθώς ο *FGF10* και ο υποδοχέας του *FGFR2b* (ο οποίος εκφράζεται σε όλο το αναπνευστικό επιθήλιο) παίζουν κριτικό ρόλο στο σχηματισμό της πνευμονικής καταβολής. Ο *FGF10* βρίσκεται σε διάφορες θέσεις του μεσεγγύματος το οποίο περιβάλλει τις άπω πνευμονικές καταβολές. Επάγει τοπικά και καθοδηγεί την αύξηση της πνευμονικής καταβολής προάγοντας τον πολλαπλασιασμό του ενδοδέρματος και την χημειοταξία. Η έλλειψη του γονιδίου *FGF10* ή του *FGFR2b* παρεμβαίνει στην αρχέγονη πνευμονική καταβολή και την περιφερική κυτταρική διαφοροποίηση. Ο παρόμοιος φαινότυπος σε ποντίκια με έλλειψη των *FGF10* και *FGFR2b* πιθανολογεί ότι ο *FGF10* του μεσεγγύματος ενώνεται με τον *FGFR2b* στο επιθήλιο με σκοπό να ενεργοποιηθεί ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των επιθηλιακών κυττάρων, οδηγώντας προς την κατεύθυνση της πνευμονικής καταβολής.²⁹⁻³²

Αρκετές μελέτες εμπλέκουν την σηματοδότηση του ρετινοϊκού οξέος στη ρύθμιση της έκφρασης του *FGF10* και στο σχηματισμό της πνευμονικής καταβολής.³³ Ανεπάρκεια της βιταμίνης Α ή συνδυασμένη μηδενική μετάλλαξη του γονιδίου του υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος οδηγεί σε σοβαρές ανωμαλίες των πνευμόνων όπως τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο, πνευμονική υποπλασία, και αγενεσία αριστερού πνεύμονα. Στα αρχικά στάδια η σύνθεση και χρήση του ρετινοϊκού οξέος είναι περισσότερο εμφανής στην περιοχή του αρχέγονου εντέρου από όπου θα ανατείλουν οι καταβολές των αρχέγονων πνευμόνων.

Οι *T-box* (*Tbx*) μεταγραφικοί παράγοντες έχουν επίσης δειχθεί ως θετικοί ρυθμιστές της έκφρασης του *FGF10*. Σε έμβρυα νεοσσών οι *Tbx4* και *FGF10* εκφράζονται ταυτόχρονα στο σπλαχνικό μεσόδερμα πλησίον της περιοχής έκφρασης του *Nkx2.1* του ενδοδέρματος στην αρχέγονη πνευμονική περιοχή. Η λανθασμένη έκφραση του *Tbx4* επάγει την έκτοπη έκφραση *FGF10* και έκτοπων καταβολών όπου εκφράζεται ο *Nkx2.1*. Σε καλλιέργειες εμβρυονικών πνευμόνων ποντικών η καταστολή της έκφρασης των *Tbx4* και *Tbx5* καταστέλλει την έκφραση του *FGF10* του μεσεγγύματος και σταματάει το σχηματισμό νέων πνευμονικών διακλαδώσεων. Ως εκ τούτου, η έκφραση παραγόντων

στο αρχέγονο σπλαχνικό μεσόδερμα, όπως του ρετινοϊκού οξέος, του *FGF10* και των μεταγραφικών παραγόντων *Tbx* παίζουν κριτικό ρόλο στην επαγωγή της αρχέγονης πνευμονικής καταβολής.^{34,35}

Σχηματισμός της τραχείας

Η έναρξη του σχηματισμού της τραχείας και οι μηχανισμοί οι οποίοι εμπλέκονται στο διαχωρισμό της από το αρχέγονο έντερο είναι αντιφατικοί.⁴ Οι κλασσικές μελέτες των Spooner και Wessels (1970) δείχνουν ότι στα ποντίκια, η πνευμονική καταβολή εμφανίζεται πριν από το σχηματισμό της τραχείας. Ο σχηματισμός της τραχείας ξεκινά από το σημείο της ένωσης των αρχέγονων βρόγχων (καρίνα). Γενικά θεωρείται ότι ο διαχωρισμός του αναπνευστικού δένδρου από το αρχέγονο έντερο γίνεται δια μέσου της ανιούσας αύξησης του τραχειοοισοφαγικού διαφράγματος. Εντούτοις, η σημασία και παρουσία του διαφράγματος είναι υπό αμφισβήτηση. Υπάρχουν δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν ότι ταυτόχρονα με τον σχηματισμό της αρχέγονης πνευμονικής καταβολής γίνεται και ο διαχωρισμός της τραχείας από τον οισοφάγο. Η αρχική έκφραση του *Nkx2.1* την 9^η εμβρυονική ημέρα οριοθετεί το ραχιαίο-κοιλιακό όριο του ενδοδέρματος του αρχέγονου εντέρου διακρίνοντας τον πρωτογενή πνεύμονα από τον οισοφάγο. Ο τραχειοοισοφαγικός διαχωρισμός γίνεται με την συνένωση των ενδοδερμικών ακρολοφιών από τα πλάγια τοιχώματα του αρχέγονου εντέρου. Αυτός ο ραχιαίος-κοιλιακός διαχωρισμός απουσιάζει ή είναι ατελής σε έμβρυα ποντικίου με μηδενικές μεταλλάξεις στους *Nkx2.1* και *Shh* με αποτέλεσμα τη δημιουργία τραχειοοισοφαγικού συρίγγιου και πνευμονική υποπλασία.

Ο ατελής διαχωρισμός του οισοφάγου από το τραχειοπνευμονικό σύστημα αποτελεί σχετικά συχνή συγγενή ανωμαλία στα παιδιά και φαινότυπο ο οποίος αναφέρεται σε μεταλλαγμένα ποντίκια. Για παράδειγμα, κοινός τραχειοοισοφαγικός σωλήνας και υποπλαστικός πνεύμονας αναφέρεται σε ανεπάρκεια βιταμίνης Α. Σε ποντίκια με *Shh* και *Nkx2.1* μηδενικές μεταλλάξεις σχηματίζεται ιδιαίτερα παθολογικός σακκοειδής πνεύμονας απευθείας από το μη διαχωρισμένο τραχειοοισοφαγικό σωλήνα. Τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο με συγκόληση των πνευμόνων στη μέση γραμμή παρατηρείται σε μηδενική *Gli2* και *Gli3* μετάλλαξη. Διαταραχές στη διάπλαση από το αρχέγονο έντερο, όπως λαρυγγική σχισμή, τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο, ατρησία οισοφάγου και τραχείας συμβαίνουν μεμονωμένα ή ως μέρος πολύπλοκων συνδυασμών όπως το VACTERL, Smith-Lemli-Opitz και Pallister-Hall που παρατηρείται διαταραχή στο *Sonic Hedgehog-Shh*, μονοπάτι σηματοδότησης.^{36,37}

Τα παραπάνω ευρήματα δείχνουν ότι υπάρχουν κοινά μόρια σηματοδότες στο σχηματισμό της τραχείας και στην μορφογένεση των πνευμόνων. Αντίθετα, μια σημαντική παρατήρηση είναι ότι οι *FGF10* και *FGFR2* είναι απαραίτητοι σηματοδότες στην ανάπτυξη των πνευμόνων αλλά όχι στην αύξηση και στη διαφοροποίηση της τραχείας. Πρόκειται για ενδιαφέρουσα παρατήρηση δεδομένου ότι ο *FGFR2* εκφράζεται φυσιολογικά σε υψηλά επίπεδα στο επιθήλιο της τραχείας. Επιπλέον σε απουσία του *FGF10* δεν υπάρχουν δεδομένα ότι άλλα γονίδια με υψηλή συγγένεια με τον *FGFR2* όπως ο

FGF7 εκφράζονται στην αρχέγονη τραχεία. Ποντίκια με μηδενικές *FGF10* και *FGFR2* μεταλλάξεις έχουν φυσιολογικό διαχωρισμό από το αρχέγονο έντερο. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι ο σχηματισμός της τραχείας και η μορφογένεση των πνευμόνων είναι δύο συντονισμένα αλλά γενετικά ανεξάρτητα γεγονότα.⁴

Αριστερό-δεξιά ασυμμετρία

Στον άνθρωπο και στα ποντίκια οι πνεύμονες έχουν αριστερό-δεξιά ασυμμετρία.² Η ασυμμετρία των πνευμονικών λοβών εξαρτάται από τον πρώιμο καθορισμό του αριστερό-δεξιού άξονα. Αυτό ρυθμίζεται από γονίδια τα οποία σχετίζονται με την πρωτεΐνη *TGF-beta* (*Transforming Growth Factor- beta*) όπως ο υποδοχέας ακτιβίνης *II*, *LeftyI* και *LeftyII*, *Nodal* και *Pitx2*. Η πλειονότητα των γονιδίων τα οποία καθορίζουν την αριστερο-δεξιά ασυμμετρία εκφράζονται στον κόμβο ή στο πλάγιο πέταλο του μεσοδέρματος την 8-8^{1/2} εμβρυονική ημέρα, πολύ πριν την εμφάνιση της αρχέγονης πνευμονικής καταβολής την 9^η με 10^η ημέρα. Διαταραχή του υποδοχέα της ακτιβίνης *IIb*, *Foxj1*, *Pitx2*, *Pkd2* ή *Nodal* στα ποντίκια έχει ως αποτέλεσμα τον δεξιό πνευμονικό ισομερισμό (αμφοτερόπλευρα 4- πνευμονικούς λοβούς) ενώ ποντίκια με ανεπάρκεια στην *inversin* και *Lefty-1* έχουν αριστερό πνευμονικό ισομερισμό (αμφοτερόπλευρα μονήρη λοβό). Ταυτόχρονα υπάρχει συνολική ασυμμετρία με καρδιακές ανωμαλίες και αναστροφή των σπλάχνων.

Σχηματισμός των βρόγχων

Η μορφογένεση των βρόγχων έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό των αεραγωγών μέχρι τα τελικά βρογχόλια, διαδικασία η οποία περιλαμβάνει αύξηση της πνευμονικής καταβολής, επιμήκυνση, και σχηματισμό των τελικών μονάδων.^{2,38} Το μέγεθος και το σχήμα της πνευμονικής καταβολής εξαρτάται από θετικές και αρνητικές σηματοδοτήσεις μεταξύ επιθηλίου και μεσεγχύματος. Οι *FGF10* και *FGFR2b* μαζί με την επαγωγή της πνευμονικής καταβολής ελέγχουν και τον ακόλουθο σχηματισμό των πνευμόνων. Ο *FGF7* ο οποίος έχει ομόλογη ακολουθία με τον *FGF10* και κοινό υποδοχέα, επηρεάζει το σχηματισμό των βρόγχων προάγοντας τον πολλαπλασιασμό και την επέκταση του επιθηλίου. Η παθολογική έκφραση του *FGF7* στο ψευδοαδενικό στάδιο τροποποιεί τη διακλάδωση των βρόγχων με το σχηματισμό μεγάλων κυστικών χώρων περιφερικά.

Έχειδειχθεί ότι στον πολλαπλασιασμό του πνευμονικού επιθηλίου υπάρχουν διάφοροι αρνητικοί ρυθμιστές. Κατά την επιμήκυνση της καταβολής η σηματοδότηση από τους *FGF10* και *FGFR2b* επάγει τον *Spry2* καθώς και την οστική μορφογενετική πρωτεΐνη 4 (bone morphogenic protein, *BMP4*) στο άπω επιθήλιο. Τα μέλη της οικογένειας *SPRY* αποτελούν αρνητικούς ρυθμιστές του σηματοδοτικού μονοπατιού *FGF*. Η μείωση του *Spry2* έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της διακλάδωσης των βρόγχων, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την κυτταρική διαφοροποίηση. Αντίθετα, η αυξημένη έκφραση του *Spry2* στο περιφερικό επιθήλιο επηρεάζει το σχηματισμό των βρόγχων με μείωση του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων. Έτσι, η αναστολή της σηματοδότησης

των *FGF10* και *FGFR2b* από τον *SPRY2* φαίνεται να ελέγχει το μέγεθος της πνευμονικής καταβολής περιορίζοντας την αύξηση.

Ο σχηματισμός της καταβολής επίσης ελέγχεται με την σηματοδότηση της οδού *Shh*. Η *Shh* εκφράζεται έντονα στο επιθήλιο περιφερικά της πνευμονικής καταβολής, από όπου διαχέεται για να ενεργοποιήσει την σηματοδότηση στο παρακείμενο μεσέγχυμα. Μελέτες δείχνουν ότι ο ρόλος του σηματοδοτικού μονοπατιού *Shh* είναι να περιορίζει τοπικά τα επίπεδα του *FGF10* στο μεσέγχυμα που περιβάλλει την καταβολή εμποδίζοντας έτσι την περαιτέρω αύξηση. Σε ποντίκια με μηδενική *Shh* μετάλλαξη δεν παρατηρείται τοπικός περιορισμός του *FGF10*, αλλά ευρεία κατανομή στο περιφερικό μεσέγχυμα. Οι πνεύμονες είναι κυστικοί με διαταραχή στον σχηματισμό βρόγχων και στο μεσέγχυμα παρατηρείται αυξημένος κυτταρικός θάνατος και μειωμένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός. Αντίθετα σε ποντίκια με αυξημένη έκφραση του *Shh* στο επιθήλιο η έκφραση του *FGF10* στο πνευμονικό μεσέγχυμα μειώνεται. Η αυξημένη έκφραση του *Shh* οδηγεί επίσης στην αύξηση των κυττάρων των πνευμόνων με αύξηση του μεσεγχύματος μεταξύ των κυψελίδων. Έτσι ο *Shh* δεν ρυθμίζει μόνο την έκφραση του *FGF10* αλλά αποτελεί και τροφικό παράγοντα για το πνευμονικό μεσέγχυμα.

Η οικογένεια του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα βήτα (transforming growth factor beta, *TGF-β1*) εμπλέκεται επίσης στον σχηματισμό των βρόγχων, κυρίως μέσω της ρύθμισης του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων και την εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας. Ο *TGF-β1* εκφράζεται στο μεσέγχυμα και κατά προτίμηση συσσωρεύεται γύρω από τα βρογχιόλια και τα σημεία των αεραγωγών όπου υπάρχει κολλαγόνο, φιμπρονεκτίνη και πρωτεογλυκάνες. Η αυξημένη έκφραση του *TGF-β1* σε καλλιέργειες οργάνων και η παθολογική έκφρασή του στο άπω επιθήλιο έχει αρνητική ρυθμιστική δράση στο σχηματισμό βρόγχων, ενώ η κατάργηση του υποδοχέα *TGF-β* type II σηματοδοτεί το σχηματισμό τους με αύξηση του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων.

Οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (Bone Morphogenic Protein, *BMP*) είναι σηματοδοτικά μόρια τα οποία φαίνεται ότι παίζουν πολλαπλό ρόλο στην ανάπτυξη των πνευμόνων προάγοντας τον πολλαπλασιασμό και τη μορφογένεση στο επιθήλιο των περιφερικών αεραγωγών. Η *BMP4*, ενώ παρατηρείται στο πρώιμο μεσέγχυμα, δεν υπάρχει στο επιθήλιο μέχρι την E11-12, οπότε και εντοπίζεται στην άπω πνευμονική καταβολή.

Λειτουργικός είναι επίσης ο ρόλος της σηματοδοτικής οδού *WNT* στο σχηματισμό των βρόγχων. Οι πρωτεΐνες αυτές ανιχνεύονται στο άπω επιθήλιο σε περιοχές με έντονο σχηματισμό βρόγχων, καθώς και στο μεσέγχυμα των εγγύς αεραγωγών όπου σχηματίζονται οι λείες μυϊκές ίνες. Η έκφραση του *Dickkopf 1* (*Dkk1*), αναστολέα του *WNT*, εμποδίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των πνευμόνων περιφερικά. Αυτό έχει συνδεθεί με αποτυχία της επαγωγής του *FGFR2b*. Επιπρόσθετα η καλλιέργεια εκχυλισμάτων με *Dkk1* δείχνει μειωμένη έκφραση της φιμπρονεκτίνης και της α-ακτίνης των λείων μυϊκών ινών στα κύτταρα του πνευμονικού μεσεγχύματος καθώς και διαταραχή στην αγγειογένεση. Η εναπόθεση φιμπρονεκτίνης είναι σημαντική στον σχηματισμό των βρόγχων.

Εφαρμογή εγγύς-άπω προτύπου και κυτταρική διαφοροποίηση

Η διάταξη εντός των αεραγωγών των επιθηλιακών κυτταρικών σειρών βασίζεται στο εγγύς-άπω πρότυπο τοπογραφικής ταξινόμησης, δηλαδή φορά από το κέντρο προς την περιφέρεια (proximal-distal patterning).² Η διαδικασία γίνεται μορφολογικά ορατή στο ψευδοαδενικό στάδιο. Κροσσωτά, βασικά, εκκριτικά και νευροενδοκρινικά κύτταρα αποτελούν τους βασικούς τύπους κυττάρων του εγγύς επιθηλίου, ενώ τα κυψελιδικά κύτταρα τύπου I και II βρίσκονται στο άπω. Οι γενεαλογικές σχέσεις μεταξύ των διαφόρων κυτταρικών τύπων δεν έχουν καθορισθεί. Η ύπαρξη και η ταυτότητα των προγονικών μορφών κυττάρων, όπως και ο ρόλος τους στη διαδικασία βλάβης και επιδιόρθωσης των πνευμόνων είναι υπό μελέτη. Υπάρχουν στοιχεία από μοντέλα κυτταρικής βλάβης που υποδηλώνουν ότι τα βασικά κύτταρα, τα Clara και τα τύπου II κυψελιδικά κύτταρα λειτουργούν ως προγονικές μορφές επειδή έχουν την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται και να επανατροφοδοτούν με κυτταρικό πληθυσμό το σημείο βλάβης στο επιθήλιο μετά από οξεία βλάβη. Ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι κατά την πρώιμη εμβρυονική ανάπτυξη στο αδιαφοροποίητο επιθήλιο εκφράζονται διάφοροι γενεαλογικοί δείκτες όπως ο *Sftpa*, *CC10* και το σχετικό με την καλσιτονίνη πεπτίδιο το οποίο αποτελεί δείκτη των νευροενδοκρινικών κυττάρων. Κύτταρα με θετικούς δείκτες για Clara ή τύπου II κύτταρα έχουν επίσης ανιχνευθεί στο βρογχοκυψελιδικό δίκτυο ενηλίκων και αυξάνονται σε αριθμό μετά από βλάβη με μπλεομυκίνη ή ναφθαλίνη. Τα πιο πάνω αυτο-ανανεώσιμα κύτταρα στο εργαστήριο δείχνουν την παρουσία πολυδύναμων κυττάρων στον πνεύμονα τα οποία επανακαταχωρούνται κατά την επιδιόρθωση του επιθηλίου.

Αν και τα κροσσωτά κύτταρα θεωρούνται τελικά διαφοροποιημένα, τελευταία δεδομένα δηλώνουν ότι μπορούν ακόμη να πολλαπλασιάζονται και να συμπληρώσουν εκ νέου το επιθήλιο σε απάντηση βλάβης στην ναφθαλίνη ή σε μερική πνευμονεκτομή. Αντίθετα δεδομένα δείχνουν ότι τα κροσσωτά κύτταρα αλλάζουν την μορφολογία τους σε απάντηση της πνευμονικής βλάβης αλλά δεν πολλαπλασιάζονται, ανανεώνονται ή μετατρέπουν την διαφοροποίησή τους κατά την επιδιόρθωση του επιθηλίου. Ο παράγοντας μεταγραφής *Foxj1* είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη των κροσσωτών κυττάρων και το μοντέλο του αριστερό-δεξιού άξονα με μεταλλάξεις ποντικών να οδηγούν σε εικόνα όμοια με εκείνη του συνδρόμου Kartagener.

Σε πειράματα ανασυνδυασμένων ιστών φαίνεται ότι το εγγύς επιθήλιο μπορεί να διακριθεί από το άπω μέσω της αναγνώρισης διαλυτών παραγόντων από το γειτονικό μεσέγχυμα. Μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό παράθυρο το άπω μεσέγχυμα μπορεί να προγραμματίσει το επιθήλιο της τραχείας στη δημιουργία κυττάρων φαινότυπου τύπου I και II, και αντίθετα μεσέγχυμα τραχείας μπορεί να οδηγήσει τμήματα του άπω επιθηλίου σε διαφοροποίηση με εγγύς φαινότυπο, δηλαδή κροσσωτά και βλεννώδη κύτταρα. Αρχικές μελέτες έδειξαν ότι η ποσότητα του μεσεγγύματος αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα ο οποίος επηρεάζει την κυτταρική κατάληξη του επιθηλίου. Μικρή ποσότητα μεσεγγύματος μπορεί να οδηγήσει σε διαφοροποίηση φαινότυπου βρογχιολίων, ενώ αντίθετα, αυξημένη ποσότητα από το ίδιο μεσέγχυμα θα επάγει στα επιθηλιακά κύτταρα

διαφοροποίηση κυψελιδικού φαινότυπου. Έτσι η έκφραση στο μεσέγχυμα αυξημένης ποσότητας από τον ίδιο σηματοδότη ή το ίδιο μορφογόνο μπορεί να επάγει ταυτόσημα επιθηλιακά κύτταρα σε διαφορετική κυτταρική κατάληξη.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΟΠΛΑΣΙΑ

Η πνευμονική υποπλασία ή απλασία αποτελεί μέρος ενός φάσματος διαταραχών διάπλασης που χαρακτηρίζονται από ατελή ανάπτυξη του πνευμονικού ιστού (Εικόνα 6). Παθολογοανατομικά ο υποπλαστικός πνεύμονας έχει μειωμένο βάρος, αριθμό κυψελίδων και αεραγωγών με συνοδό υποπλασία των σύστοιχων πνευμονικών αρτηριών. Η διαφοροποίηση του επιθηλίου επιβραδύνεται και παρατηρείται ανεπάρκεια επιφανειοδραστικού παράγοντα.

Η βαρύτητα της βλάβης εξαρτάται από τη χρονική στιγμή κατά την οποία συνέβη, σε συνδυασμό με το στάδιο εξέλιξης των πνευμόνων, και την παρουσία άλλων ανατομικών ανωμαλιών. Ο υποπλαστικός πνεύμονας μπορεί να αποτελείται από τρόπιδα, ατελώς ανεπτυγμένο βρογχικό κολόβωμα χωρίς, ή ελάχιστα διαφοροποιημένο περιφερικό πνευμονικό ιστό.

Σε περισσότερες από 50% των περιπτώσεων η νόσος συνυπάρχει με ανωμαλίες από την καρδιά, το γαστρεντερικό, το ουροποιογεννητικό σύστημα καθώς και σκελετικές ανωμαλίες και ανωμαλίες διάπλαση αγγειακού δένδρου.³⁹

Για τον ορισμό της πνευμονικής υποπλασίας οι διάφοροι ερευνητές έχουν ορίσει ειδικά κριτήρια τα οποία βασίζονται στο μειωμένο βάρος και όγκο του πνεύμονα, στο περιεχόμενο DNA, και στον αριθμό των κυψελίδων.



ΕΙΚΟΝΑ 6. Ακτινογραφία θώρακα νεογνού με πρωτοπαθή πνευμονική υποπλασία δεξιού πνεύμονα με μετατόπιση του μεσοθωρακίου στο δεξιό ημιθώρακιο.

Αιτιοπαθογένεια

Για τη φυσιολογική ανάπτυξη του πνεύμονα απαιτείται φυσικά, κατάλληλος διαθέσιμος χώρος και αμνιακό υγρό το οποίο φέρεται εντός του πνεύμονα με τις εμβρυϊκές αναπνευστικές κινήσεις, οδηγώντας στην αύξηση και διάταση του αναπτυσσόμενου πνεύμονα.

Η πνευμονική υποπλασία μπορεί να είναι πρωτοπαθής, αλλά συνήθως είναι δευτεροπαθής εξαιτίας μικρού εμβρυϊκού θωρακικού όγκου, ως αποτέλεσμα κατάληψης του ημιθωρακίου από ανατομικά στοιχεία, όπως κοιλιακά σπλάχνα στην περίπτωση της συγγενούς διαφραγματικής

(ΣΔΚ) ή συγγενείς ανωμαλίες, όπως η συγγενής αδενωματοειδής δυσπλασία ή κύστεις.

Οι αιτίες της πρωτοπαθούς υποπλασίας δεν έχουν σαφώς καθορισθεί. Εντούτοις, πειραματικά μοντέλα δείχνουν ότι η ανεπάρκεια συγκεκριμένων μεταγραφικών παραγόντων, όπως οι *TTF1*, *GATA*, ηπατοκυτταρικός πυρηνικός παράγοντας 3b10 (Hepato-cyte Nuclear Factor3b10, *HNF3b10*) και αυξητικών παραγόντων, όπως ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας και οι υποδοχείς του (Epidermal Growth Factor *EGFR*), η κινάση της *MAP* (Mitogen-Activated Protein Kinase), ο αυξητικός παράγοντας του συνδετικού ιστού (Connective Tissue Growth Factor, *CTGF*), μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραχή στη φυσιολογική ανάπτυξη του πνεύμονα.

Ο ρόλος του ρετινοϊκού οξέος στην πνευμονική υποπλασία έχει εκτενώς μελετηθεί.⁴⁰ Αν και οι εργαστηριακές μελέτες ήταν αρχικά πολύ ενθαρρυντικές, η χορήγηση βιταμίνης Α δεν εμπόδισε την πνευμονική υποπλασία.

Επίσης, σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρυϊκού πνεύμονα φαίνεται να έχει η πίεση. Ειδικότερα η διάταση των αεραγωγών μπορεί να επηρεάζει διάφορα αναπτυξιακά και σηματοδοτικά μονοπάτια, όπως του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα της τυροσινικής κινάσης (Receptor Tyrosine Kinase Growth Factors), μεταγραφικούς παράγοντες, γονίδια *homeobox*, τη σήμανση του ρετινοϊκού οξέος και τη μείωση των μηχανισμών οξειδωσης. Μελετώντας πειραματικά μοντέλα, το κλείσιμο της τραχείας σε εμβρυϊκά ζώα φαίνεται ότι μειώνει την πνευμονική αύξηση. Οι ενθαρρυντικές παρατηρήσεις σε διάφορα πειραματικά μοντέλα οδήγησαν στην εφαρμογή τους σε ανθρώπινα έμβρυα με ΣΔΚ. Η επιβλαβής δράση της συμπίεσης του πνεύμονα από άλλους ιστούς, όπως στην πρόπτωση των κοιλιακών σπλάχνων εντός της θωρακικής κοιλότητας στη συγγενή διαφραγμακήλη ενισχύεται από την αναφορά περίπτωσης αμφοτερόπλευρης συγγενούς διαφραγματοκήλης σε συνδυασμό με γαστροσχιση χωρίς συνοδό πνευμονική υποπλασία.

Τα αίτια δευτεροπαθούς πνευμονικής υποπλασίας αναφέρονται στον Πίνακα 1. Μπορεί να προέρχεται από καταστάσεις που συσχετίζονται με τη μείωση του όγκου του θωρακικού κλωβού, παρατεταμένο ολυγοϋδράμνιο, καταστάσεις που συσχετίζονται με μειωμένη εμβρυϊκή αναπνοή και συγγενείς καρδιοπάθειες με φτωχή πνευμονική καρδιακή παροχή.

Ο ρόλος του αμνιακού υγρού

Ο όγκος του υγρού εντός των πνευμόνων καθορίζεται από το ρυθμό με τον οποίο εκκρίνεται από το πνευμονικό επιθήλιο (4-5 ml/kg/h) και το ρυθμό με τον οποίο κυκλοφορεί από την τραχεία στον εμβρυϊκό φάρυγγα. Η πίεση στην εμβρυϊκή τραχεία φυσιολογικά είναι κατά 2mm Hg υψηλότερη από αυτήν του αμνιακού υγρού εμποδίζοντας έτσι την ροή του υγρού έξω από τον εμβρυϊκό πνεύμονα. Κάθε διαφοροποίηση στον όγκο και την πίεση μεταξύ αμνιακού υγρού, τραχείας και πνεύμονα κατά τη φάση σχηματισμού των αυλών την 15^η-18^η εβδομάδα ηλικίας κύησης μπορεί να οδηγήσει σε υποπλασία.

Η παρουσία αυξητικών παραγόντων στο αμνιακό υγρό μας δείχνει ότι η διάπλαση των πνευμόνων δεν αποτελεί μόνο φαινόμενο πίεσης. Σηματοδοτήσεις από τους αυξητικούς παράγοντες αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς, όπως ο όγκος του πνευ-

Πίνακας 1. Αίτια δευτεροπαθούς πνευμονικής υποπλασίας**α) Μείωση όγκου θωρακικού κλωβού**

Συγγενής διαφραγματοκήλη
 Κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία
 Πνευμονικό απόλυμα
 Πλευρική διήθηση - εμβρυϊκός ύδρωπας
 Διαταραχές διάπλασης θώρακα (θωρακική δυστροφία)
 Αχονδροπλασία
 Θανατηφόρος νανισμός
 Ατελής οστεογένεση
 Θωρακικά νευροβλαστώματα
 Υδροθώρακας
 Διαταραχές κοιλιακών μαζών
 Ανύψωση ημιδιαφράγματος

β) Παρατεταμένο ολιγοϋδράμνιο

Αγενεσία νεφρών
 Απόφραξη ουροφόρων σωληναρίων
 Αμφοτερόπλευρη νεφρική δυσπλασία
 Αμφοτερόπλευροι κυστικοί νεφροί
 Παρατεταμένη ρήξη υμένων

γ) Καταστάσεις οι οποίες σχετίζονται με μειωμένη εμβρυϊκή αναπνοή

Βλάβες ΚΝΣ
 Βλάβες στελέχους, νωτιαίου μυελού, φρενικού νεύρου
 Νευρομυϊκές διαταραχές (π.χ. μυοτονική δυστροφία, νωτιαία μυϊκή ατροφία)
 Συγγενής αρθρογρύπωση
 Λήψη αντικαταθλιπτικών φαρμάκων από την μητέρα

δ) Συγγενείς καρδιοπάθειες με φτωχή πνευμονική καρδιακή παροχή

Τετραλογία Fallot
 Υποπλαστική δεξιά καρδιά
 Υποπλασία πνευμονικής αρτηρίας
 Τρισωμίες 18,13 και 21

μονικού υγρού και η υπεροξία, ώστε να προκαλέσουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση. Αυτό αποτελεί στοιχείο-κλειδί στη μορφογένεση των κλάδων (branching morphogenesis) ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης ενδοδερμικών και μεσεγχυματικών στοιχείων. Οι αυξητικοί παράγοντες παράγονται από τον μεσεγχυματικό ιστό και βρίσκονται στο αμνιακό υγρό. Ως εκ τούτου η έκφραση των αυξητικών παραγόντων και των υποδοχέων τους, που επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρυϊκού πνεύμονα ρυθμίζονται χρονικά και χωροταξικά.

Τα εμβρυϊκά ούρα αποτελούν σημαντικό στοιχείο του αμνιακού υγρού προς το τέλος της κύησης και συντελούν στην αύξηση των πνευμόνων. Κατά την εμβρυϊκή διάπλαση οι νεφροί αποτελούν σημαντική πηγή προλίνης. Η προλίνη βοηθάει στον σχηματισμό του κολλαγόνου και του μεσεγγύματος των πνευμόνων ερμηνεύοντας έτσι την σοβαρή πνευμονική υποπλασία που παρατηρείται σε νεφρική αγενεσία και δυσπλασία.

Πνευμονική υποπλασία στη συγγενή διαφραγματοκλήη

Αρχικά θεωρήθηκε ότι η πνευμονική υποπλασία η οποία συνοδεύει τη ΣΔΚ οφείλεται στη συμπίεση του αναπτυσσόμενου πνεύμονα από τα κοιλιακά σπλάχνα που διέρχονται στη θωρακική κοιλότητα λόγω αποτυχίας σύγκλεισης του πλευροπεριτοναϊκού καναλιού κατά την 8^η - 10^η εβδομάδα κύησης.

Η νιτροφένη είναι ζιζανιοκτόνο το οποίο χρησιμοποιήθηκε για αρκετά χρόνια στη δημιουργία τερατογόνου μοντέλου ΣΔΚ. Η χορήγηση της σε τρωκτικά την 8^η - 11^η ημέρα κύησης οδηγεί τα έμβρυα σε υψηλά ποσοστά ΣΔΚ σε συνδυασμό με πνευμονική υποπλασία και ανωμαλίες στο πνευμονικό αγγειακό δένδρο οι οποίες έχουν εντυπωσιακές ομοιότητες με εκείνες που παρατηρούνται στον άνθρωπο σε περιπτώσεις ΣΔΚ. Τα πλεονεκτήματα αυτού του μοντέλου είναι ότι το έλλειμμα επάγεται στο στάδιο διαχωρισμού του αρχεντέρου σε οισοφάγο και τραχεία δίνοντας έτσι την ευκαιρία να μελετηθεί η αναπτυξιακή ανατομία των πνευμόνων και του διαφράγματος στην ΣΔΚ. Το μοντέλο αυτό έδειξε ότι η υποπλασία των πνευμόνων συμβαίνει πολύ νωρίς στην κύηση, πριν ακόμη συμβεί η φυσιολογική σύγκλειση του διαφράγματος. Τα δεδομένα αυτά οδήγησαν στην «υπόθεση του διπλού χτυπήματος». Το αρχικό συμβάν γίνεται από την νιτροφένη και επηρεάζει και τους δύο πνεύμονες πριν την ανάπτυξη του διαφράγματος. Η δεύτερη βλάβη γίνεται στον ομόπλευρο πνεύμονα μετά την ελλειμματική ανάπτυξη του διαφράγματος εξαιτίας της συμπίεσης του πνεύμονα από την πρόπτωση των κοιλιακών οργάνων.⁴⁰⁻⁴⁴

Ο Babiuk και συν. σε άλλο μοντέλο ποντικού με μηδενική μετάλλαξη στον παράγοντα *FGF10* έδειξαν ότι ενώ υπάρχει αμφοτερόπλευρη πνευμονική αγενεσία, το διάφραγμα αναπτύσσεται φυσιολογικά ανεξάρτητα από την ανάπτυξη των πνευμόνων. Οι ίδιοι συγγραφείς έδειξαν ότι η έναρξη του ελλείμματος του διαφράγματος βρίσκεται στις προδρομικές μορφές των μη μυϊκών μεσεγγυματικών κυττάρων του διαφράγματος τα οποία προέρχονται από τις πλευροπεριτοναϊκές πτυχές. Σε περιπτώσεις ΣΔΚ με συνοδό πνευμονική υποπλασία, έχει παρατηρηθεί υπερτροφία του αντίθετου πνεύμονα σε συνδυασμό με πνευμονική υπέρταση.

Μελέτες έχουν δείξει το ρόλο της διαταραχής στο μονοπάτι του ρετινοϊκού στην ανάπτυξη του διαφράγματος και των πνευμόνων. Η χορήγηση προγεννητικά ρετινοϊκού στο μοντέλο νιτροφένης προκάλεσε κυψελιδογένεση στον υποπλαστικό πνεύμονα με αύξηση των κυψελιδικών κυττάρων τύπου 1. Άλλες μελέτες δείχνουν τον πιθανό ρόλο της ιντερλευκίνης-6 στην αύξηση. Επίσης έχει μελετηθεί ο ρόλος άλλων μεσεγγυματικών αυξητικών παραγόντων όπως η έκφραση του *FGF10* στην κυστική αδενωματοειδή δυσπλασία.

Τα ρετινοϊδή στη συγγενή διαφραγματοκλήη

Τα ρετινοϊδή αποτελούν οικογένεια μορίων που προέρχονται από τη βιταμίνη Α και είναι απαραίτητα στην αύξηση και τη διαφοροποίηση. Η βιταμίνη Α προσλαμβάνεται ως εστέρας ρετινόλης με τη βρώση κρέατος και ως β-καροτένιο με τα λαχανικά. Μετά την απορρόφηση από το έντερο οι εστέρες ρετινόλης μεταφέρονται ως χυλομικρά στο ήπαρ όπου αποθηκεύονται και κατόπιν μεταβολίζονται σε ρετινόλη. Στο πλάσμα η ρετινόλη μεταφέρεται ενωμένη με την πρωτεΐνη σύνδεσης (Retinol Binding Protein, RPB). Η κυκλοφορούσα ρετινόλη συνδέεται με επιφανειακούς κυτταρικούς υποδοχείς και κατόπιν εισέρχεται στα κύτταρα στόχους. Εντός του κυτταροπλάσματος η ρετινόλη εστεροποιείται από την ακετυλο-τρανσφεράση της λεκιθίνης-ρετινόλης (Lecithin Retinol Acetyl Transferase, LRAT) και αποθηκεύεται ή οξειδώνεται και τελικά μετατρέπεται σε ρετινοϊκό οξύ (Retinoic Acid, RA) χρησιμοποιώντας τις δεϋδρογενάσες RALDH1, RALDH2, RALDH3.⁴⁰

Το ρετινοϊκό οξύ είναι ο βιολογικός ενεργός μεταβολίτης των ρετινοϊδών. Εισέρχεται στον πυρήνα και συνδέεται με δύο μεταγραφικούς παράγοντες γνωστούς ως υποδοχείς του ρετινοϊκού οξέος (Retinoic Acid Receptors, RARs) και Χ ρετινοϊκούς υποδοχείς (Retinoic X Receptors, RXRs). Σε κάθε τάξη υποδοχέα υπάρχουν τρεις υποτάξεις (α,β,γ), οπότε έχουμε RARα, RARβ, RARγ, και RXRα, RXRβ, RXRγ. Για να δράσει ένα από τα RARs σε ένα γονίδιο ετεροδιμερίζεται με ένα από τα RXRs. Το RAR-RXR ετεροδιμερές είναι η λειτουργική μονάδα στην επαγωγή σηματοδότησης σε γονιδιακό επίπεδο.

Το ρετινοϊκό οξύ μεταβολίζεται περαιτέρω σε ανενεργείς ενώσεις με τη δράση του Cyp26 ένα νέο μέλος της οικογένειας του κυτοχρώματος P450.

Η πρώτη ένδειξη συσχέτισης των ρετινοϊδών με την ΣΔΚ είναι ότι σε απογόνους πειραματόζων με ανεπάρκεια βιταμίνης Α παρατηρείται ΣΔΚ κυρίως δεξιού ημιθωρακίου σε ποσοστό 25-70%. Το ποσοστό μειώνεται μετά από υποκατάσταση με βιταμίνη Α, ενώ εξαφανίζεται αν χορηγηθεί βιταμίνη Α την 10^η-11^η ημέρα κύησης. Οι απόγονοι ποντικών με διπλή μηδενική μετάλλαξη του υποδοχέα του ρετινοϊκού RARα,β έχουν ΣΔΚ.

Σε κλινική μελέτη στην οποία μετρήθηκε η ρετινόλη και η RBP στον ομφάλιο λώρο υγιών νεογνών και νεογνών με ΣΔΚ, και οι δύο δείκτες βρέθηκαν μειωμένοι κατά 50% στα νεογνά με ΣΔΚ, ενώ ήταν σημαντικά αυξημένοι στο αίμα των μητέρων τους, δεικνύοντας πιθανή διαταραχή της μεταφοράς ρετινόλης διαπλακουντιακά.

Τα ρετινοειδή παίζουν σημαντικό ρόλο σε κάθε στάδιο της ανάπτυξης των πνευμόνων. Σε συνθήκες οξείας ανεπάρκειας του ρετινοϊκού στην μητέρα τα έμβρυα εμφανίζουν αγενεσία πνευμονικών καταβολών. Η βιοσύνθεση του ρετινοϊκού οξέος και η έκφραση του RALDH2 ανιχνεύονται στα σημεία σχηματισμού της τραχείας και των αρχέγονων πνευμονικών καταβολών. Στα πρώτα στάδια του σχηματισμού των πνευμόνων εκφράζονται οι RBPs και οι υποδοχείς ρετινοϊδών (RARα, RARb, RARc). Σε έμβρυα ποντικών χρησιμοποιώντας ανταγωνιστή των υποδοχέων (BMS493) δεν ανιχνεύονται σημεία πνευμονικών καταβολών.

Φαίνεται ότι ο κύριος ρόλος του ρετινοϊκού οξέος στα πρώιμα στάδια της πνευμονικής μορφογένεσης είναι να διατηρεί τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό του μεσοδέρματος

και να επάγει την έκφραση του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών *FGF10* στην περιοχή εμφάνισης της πνευμονικής καταβολής στο αρχέντερο. Στο ψευδοαδενικό στάδιο εκφράζονται οι υποδοχείς RARs και RXRs. Οι RARα, RARγ, RXRa, RXRβ και RXRγ εκφράζονται σε όλο το επιθήλιο και μεσέγχυμα στις εγγύς και άπω περιοχές. Ο RARβ εκφράζεται στα εγγύς κύτταρα αλλά όχι στο άπω επιθήλιο. Ο *RALDH2* εκφράζεται στις εγγύς περιοχές των πνευμονικών λοβών και υφίσταται αρνητική ρύθμιση στις περιοχές των πνευμονικών καταβολών. Ο CYP26, ένα ένζυμο το οποίο καταβολίζει το ρετινοϊκό οξύ, βρίσκεται σε υψηλότερα επίπεδα στις άπω περιοχές. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι κατά το ψευδοαδενικό στάδιο το ρετινοϊκό οξύ αναστέλλει τον σχηματισμό βρόγχων περιφερικά ενώ κεντρικά προάγει την διαφοροποίηση. Κατά την 26^η-28^η εβδομάδα στο σωληνώδες στάδιο οι υποδοχείς RARβ, RXRa και RXRβ συσχετίζονται με τη διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων και τις δομικές αλλαγές. Μετά την 26^η εβδομάδα στο στάδιο των τελικών σάκκων το ρετινοϊκό οξύ φαίνεται ότι διεγείρει τη σύνθεση των φωσφολιπιδίων, αλλά τα δεδομένα για τη δράση του στην παραγωγή των πρωτεϊνών του επιφανειοδραστικού παράγοντα είναι αντιφατικά. Αυτή την περίοδο επάγεται σημαντικά η έκφραση των *RALDH1* και 2. Ο *RALDH1* mRNA εκφράζεται στο βρογχικό επιθήλιο και στο βρογχικό επιθήλιο και στον κυψελιδικό ενδιάμεσο ιστό. Ο *RALDH2* mRNA εκφράζεται στο βρογχικό επιθήλιο και στον υπεζωκότα, ενισχύοντας την άποψη ότι ο *RALDH2* μπορεί να δρα ως ένα τοπικό σήμα το οποίο επάγει τον σχηματισμό των περιφερικών κυψελίδων. Το κυψελιδικό στάδιο ξεκινά την 36^η εβδομάδα ηλικίας κύησης και τελειώνει περίπου στους 24 μήνες μετά την γέννηση. Δύο πληθυσμοί ινοβλαστών εμφανίζονται στο κυψελιδικό τοίχωμα. Στον ένα πληθυσμό ο οποίος είναι πλούσιος σε λιπίδια γίνεται η σύνθεση και έκκριση του ρετινοϊκού οξέος. Και οι δύο αυτοί πληθυσμοί συνεισφέρουν σημαντικά στην σύνθεση της εξωκυττάριας ουσίας η οποία δίνει ελαστικότητα και διατασιμότητα στην επιφάνεια ανταλλαγής αερίων.

Οι Massaro και συν. δείξαν 50% αύξηση στον αριθμό των κυψελίδων σε νεογέννητα ποντίκια στα οποία χορηγήθηκε ρετινοϊκό οξύ. Πιο πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι το ρετινοϊκό οξύ επάγει την αναγέννηση των κυψελίδων σε πνεύμονες ενήλικων ποντικών. Σε ποντίκια με μηδενική μετάλλαξη RARγ μετά την γέννηση οι πνεύμονες περιείχαν λιγότερη ελαστίνη, και παρατηρήθηκε μείωση στο πάχος του κυψελιδικού τοιχώματος, στην κυψελιδική επιφάνεια και στον αριθμό των κυψελίδων. Αντίθετα ποντίκια με μηδενική μετάλλαξη RARα είχαν φυσιολογικές κυψελίδες. Αλλά την 50^η ημέρα ζωής ο όγκος των κυψελίδων, ο αριθμός τους και η κυψελιδική επιφάνεια ήταν μειωμένα. Άρα ο RARα παίζει ρόλο στην συνεχή διαδικασία σχηματισμού των κυψελίδων. Ο ρόλος των RARβ είναι πιο εντυπωσιακός δεδομένου ότι σε μηδενικές μεταλλάξεις παρατηρείται αύξηση του αριθμού των κυψελίδων και της κυψελιδικής επιφάνειας. Αυτό πιθανώς δηλώνει ότι αποτελεί ενδογενή αναστολέα του διαχωρισμού των κυψελίδων. Οι *RALDH2* και *RBP* εκφράζονται έντονα στις πλευροπεριτοναϊκές πτυχές σχηματισμού του διαφράγματος τη 13^η ημέρα κύησης στα ποντίκια.

Τα περισσότερα δεδομένα για τον ρόλο των ρετινοϊδίων στην ΣΔΚ προέρχονται από το μοντέλο νιτροφένης. Οι Noble και συν. μελέτησαν τρεις υποθέσεις σχετικά με τους πιθανούς μηχανισμούς δράσεις της νιτροφένης:

α) την αλληλεπίδραση της νιτροφένης με το σηματοδοτικό μονοπάτι των ρετινοϊδών
β) την αλληλεπίδραση της νιτροφένης με τις βιταμίνες Α, C και Ε διερευνώντας την υπόθεση ότι η νιτροφένη λειτουργώντας ως αντιοξειδωτικός παράγοντας αλληλεπιδρά με το μονοπάτι των ρετινοϊδών

γ) την αλληλεπίδραση νιτροφένης και του μονοπατιού σηματοδότησης του θυρεοειδούς, εξετάζοντας την υπόθεση ότι η νιτροφένη θα μπορούσε να τροποποιεί την ορμόνη του θυρεοειδούς και τις λειτουργίες του υποδοχέα των θυρεοειδικών ορμονών δεδομένου ότι υπάρχουν στερεοχημικές ομοιότητες μεταξύ των δομών τους.

Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η νιτροφένη επάγει μια εξαιρετικά σημαντική μείωση των επιπέδων του ρετινοϊκού οξέος κυρίως μέσω της αναστολής λειτουργίας του RALDH παρά της έκφρασης αυτού, δεδομένου ότι τα επίπεδα του RALDH mRNA είναι φυσιολογικά.

Η σύνθεση του ρετινοϊκού οξέος δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την δράση οξειδωσης, ούτε από το σηματοδοτικό μονοπάτι του θυρεοειδούς. Τα ευρήματα αυτά συμβαδίζουν με προηγούμενα βιοχημικά δεδομένα τα οποία δείχνουν ότι η νιτροφένη μειώνει τη δραστηριότητα του RALDH2. Φαίνεται ότι η νιτροφένη δρα επιδρώντας στην πρόσληψη ρετινόλης από τα κύτταρα κατά την μορφογένεση των πνευμόνων με αποτέλεσμα την πνευμονική υποπλασία.

Ο Thebaud και συν. έδειξαν ότι η χορήγηση μεγάλων δόσεων βιταμίνης Α μαζί με νιτροφένη μπορεί να μειώσει την ΣΔΚ στους απογόνους από 84% σε 20-40%, ανάλογα με την ημέρα χορήγησης της βιταμίνης Α.

Οι ίδιοι ερευνητές έδειξαν ότι η βιταμίνη Α μπορεί να μειώσει και την πνευμονική υποπλασία. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από άλλους ερευνητές. Ο Babiuk και συν. έδειξαν ότι η επίπτωση της ΣΔΚ μειώθηκε σημαντικά από 54% σε 8% όταν το ρετινοϊκό οξύ χορηγήθηκε μαζί με την νιτροφένη.

Στο μοντέλο νιτροφένης τα ρετινοϊδή έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά. Σε εκχυλίσματα εμβρυϊκών πνευμόνων ποντικών φάνηκε ότι το ρετινοϊκό οξύ επάγει την αύξηση των υποπλαστικών πνευμόνων στο μοντέλο νιτροφένης. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι το μονοπάτι των ρετινοϊδών εμπλέκεται όχι μόνο στην παθογένεση των ελλειμμάτων του διαφράγματος αλλά και στη συνυπάρχουσα πνευμονική υποπλασία. Ο Sugimoto και συν. έδειξαν ότι στο μοντέλο νιτροφένης το ρετινοϊκό οξύ προωθεί τον κυψελιδικό σχηματισμό προς το τέλος της κύησης αυξάνοντας τον πολλαπλασιασμό των κυψελιδικών κυττάρων τύπου Ι στον υποπλαστικό πνεύμονα. Τα πειραματικά αυτά δεδομένα δείχνουν ότι στον άνθρωπο τα ρετινοϊδή θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική θεραπευτική οδό στην προγεννητική αύξηση των πνευμόνων.

Ο ρόλος της ιντερλευκίνης-6

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη των οργάνων στα οποία παρατηρούνται διακλαδώσεις όπως είναι οι εμβρυϊκοί πνεύμονες.⁴⁵ Διάφορες μελέτες δείχνουν την σημασία του σηματοδοτικού μονοπατιού της IL-6 στην ωρίμανση των πνευμόνων με την ενίσχυση των πρωτεϊνών του επιφανειοδραστικού παράγοντα.

Τελευταία έχει δειχθεί ότι η IL-6 εκφράζεται συνεχώς στο αρχέγονο πνευμονικό επιθήλιο κατά την μορφογένεση του φυσιολογικού πνεύμονα και ενισχύει τον σχηματισμό διακλαδώσεων. Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι οι υποπλαστικοί πνεύμονες έχουν την ικανότητα ανάκτησης του φυσιολογικού τους μεγέθους εφόσον απομακρυνθούν μηχανικοί παράγοντες πίεσης. Πρόσφατα η IL-6 συνδέθηκε με το φαινόμενο αύξησης του πνεύμονα στα παιδιά. Μπορούμε να υποθέσουμε ότι η IL-6 μπορεί να μεσολαβεί στο φαινόμενο αύξησης των υποπλαστικών πνευμόνων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moore K. Το αναπνευστικό σύστημα. Στο: Βασική εμβρυολογία και συγγενείς ανωμαλίες. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσα. 1978:125-130.
2. Kimura J, Deutsch GH. Key Mechanisms of Early Lung Development. *Pediatr Dev Pathol* 2007; 10:335-347.
3. Kluth D, Fiegel H. The embryology of the foregut. *Semin Pediatr Surg* 2003; 12:3-9.
4. Cardoso WV. Lung Morphogenesis Revisited: Old facts, Current Ideas. *Dev Dyn* 2000; 219:121-130.
5. Domyan ET, Sun X. Patterning and Plasticity in Development of the Respiratory Lineage. *Dev Dyn* 2011; 240:477-485.
6. Shannon JM, Hyatt BA. Epithelial-mesenchymal interactions in the developing lung. *Annu Rev Physiol* 2004; 66:625-645.
7. Cardoso WV, Lu J. Regulation of early lung morphogenesis: questions, facts and controversies. *Development* 2006; 133:1611-1624.
8. Morrissey EE, Hogan BL. Preparing for the first breath: genetic and cellular mechanisms in lung development. *Dev Cell* 2010; 18:8-23.
9. Lazzaro D, Price M, de Felice M, Di Lauro R. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development* 1991; 113:1093-1104.
10. Minoo P, Su G, Drum H, Bringas P, Kimura S. Defects in tracheoesophageal and lung morphogenesis in Nkx2.1(-/-) mouse embryos. *Dev Biol* 1999; 209:60-71.
11. Serls AE, Doherty S, Parvatiyar P, Wells JM, Deutsch GH. Different thresholds of fibroblast growth factors pattern the ventral foregut into liver and lung. *Development* 2005; 132:35-47.
12. Santibañez JF, Quintanilla M, Bernabeu C. TGF- β /TGF- β receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci Sep* 2011; 121:233-251.
13. Deutsch G, Jung J, Zheng M, Lora J, Zaret KS. A bipotential precursor population for pancreas and liver within the embryonic endoderm. *Development* 2001; 128:871-881.
14. Sasaki H, Hogan BL. Differential expression of multiple fork head related genes during gastrulation and axial pattern formation in the mouse embryo. *Development* 1993; 118:47-59.
15. Ang SL, Rossant J. HNF-3 beta is essential for node and notochord formation in mouse development. *Cell* 1994; 78:561-574.
16. Ikeda K, Shaw-White JR, Wert SE, Whitsett JA. Hepatocyte nuclear factor 3 activates transcription of thyroid transcription factor 1 in respiratory epithelial cells. *Mol Cell Biol* 1996; 16:3626-3636.
17. Guazzi S, Price M, De Felice M, Damante G, Mattei MG, Di Lauro R. Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains a homeodomain and displays a novel DNA binding specificity. *Embo J* 1990; 9:3631-3639.

18. Lazzaro D, Price M, de Felice M, Di Lauro R. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development* 1991; 113:1093-1104.
19. Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, de Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 338:1317-1318.
20. Iwatani N, Mabe H, Devriendt K, Kodama M, Miike T. Deletion of NKX2.1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure. *J Pediatr* 2000; 137:272-276.
21. Krude H, Schutz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, et al. Choreaethetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *J Clin Invest* 2002; 109:475-480.
22. Motoyama J, Liu J, Mo R, Ding Q, Post M, Hui CC. Essential function of Gli2 and Gli3 in the formation of lung, trachea and oesophagus. *Nat Genet* 1998; 20:54-57.
23. Hui CC, Slusarski D, Platt KA, Holmgren R, Joyner AL. Expression of three mouse homologs of the *Drosophila* segment polarity gene cubitus interruptus, Gli, Gli-2, and Gli-3, in ectoderm- and mesoderm-derived tissues suggests multiple roles during postimplantation development. *Dev Biol* 1994; 162:402-413.
24. Grindley JC, Bellusci S, Perkins D, Hogan BL. Evidence for the involvement of the Gli gene family in embryonic mouse lung development. *Dev Biol* 1997; 188:337-348.
25. Pepicelli CV, Lewis PM, McMahon AP. Sonic hedgehog regulates branching morphogenesis in the mammalian lung. *Curr Biol* 1998; 8:1083-1086.
26. Shannon JM, Hyatt BA. Epithelial-mesenchymal interactions in the developing lung. *Annu Rev Physiol* 2004; 66:625-645.
27. Sutherland D, Samakovlis C, Krasnow MA. Branchless encodes *Drosophila* FGF homolog that controls tracheal cell migration and the pattern of branching. *Cell* 1996;87:1091-1101.
28. Lee T, Hacohen N, Krasnow M, Montell DJ. Regulated Breathless receptor tyrosine kinase activity required to pattern cell migration and branching in the *Drosophila* tracheal system. *Genes Dev* 1996; 10:2912-2921.
29. Bellusci S, Grindley J, Emoto H, Itoh N, Hogan BL. Fibroblast growth factor 10 (FGF10) and branching morphogenesis in the embryonic mouse lung. *Development* 1997; 124:4867-4878.
30. Park WY, Miranda B, Lebeche D, Hashimoto G, Cardoso WV. FGF-10 is a chemotactic factor for distal epithelial buds during lung development. *Dev Biol* 1998; 201:125-134.
31. Weaver M, Dunn NR, Hogan BL. Bmp4 and Fgf10 play opposing roles during lung bud morphogenesis. *Development* 2000; 127:2695-2704.
32. Min H, Danilenko DM, Scully SA, et al. Fgf-10 is required for both limb and lung development and exhibits striking functional similarity to *Drosophila* branchless. *Genes Dev* 1998; 12:3156-3161.
33. Desai TJ, Malpel S, Flentke Desai TJ, Malpel S, Flentke GR, Smith SM, Cardoso WV. Retinoic acid selectively regulates Fgf10 expression and maintains cell identity in the prospective lung field of the developing foregut. *Dev Biol* 2004; 273:402-415.
34. Sakiyama J, Yamagishi A, Kuroiwa A. Tbx4-Fgf10 system controls lung bud formation during chicken embryonic development. *Development* 2003; 130:1225-1234.
35. Cebra-Thomas JA, Bromer J, Gardner R, Lam GK, Sheipe H, Gilbert SF. T-box gene products are required for mesenchymal induction of epithelial branching in the embryonic mouse lung. *Dev Dyn* 2003; 226:82-90.

36. Ming JE, Roessler E, Muenke M. Human developmental disorders and the Sonic hedgehog pathway. *Mol Med Today* 1998; 4:343-349.
37. Kim J, Kim P, Hui CC. The VACTERL association: lessons from the Sonic hedgehog pathway. *Clin Genet* 2001; 59:306-315.
38. Menshykau D, Kraemer C, Iber D. Branch mode selection during early lung development. *PLoS Comput Biol* 2012; 8:e1002377.
39. Laberge JM, Puligandla P. Congenital malformations of the lungs and airways. In: Taussig LM, Landau LI, LeSouëf PN, Martinez FD, Morgan WJ, Sly PD, eds. *Pediatric Respiratory Medicine*. Mosby – Elsevier, Philadelphia; 2008: 907-941.
40. Montedonico S, Nakazawa N, Puri P. Congenital diaphragmatic hernia and retinoids: searching for an etiology. *Prem Puri Pediatr Surg Int* 2008; 24:755-761.
41. Gosche JR, Islam S, Boulanger SC. Congenital diaphragmatic hernia: searching for answers. *Am J Surg* 2005;190:324-332.
42. Babiuk RP, Greer JJ. Diaphragm defects occur in a CDH herniamodel independently of myogenesis and lung formation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283:1310-1314.
43. Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D, Post M. Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol* 2000; 156:1299-1306.
44. Santos M, Moura RS, Gonzaga S, Nogueira-Silva C, Ohlmeier S, Correia-Pinto J. Embryonic essential myosin light chain regulates fetal lung development in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37:330-338.
45. Nogueira-Silva C, Moura RS, Esteves N, Gonzaga S, Correia-Pinto J. Intrinsic catch-up growth of hypoplastic fetal lungs is mediated by interleukin-6. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:680-689.

Εμβρυογένεση συγγενών διαμαρτιών πνεύμονα

Σωτήρης Φούζας, Μιχάλης Β. Ανθρακόπουλος

Οι συγγενείς διαμαρτίες του πνεύμονα προκύπτουν ως αποτέλεσμα ενός ευρέως φάσματος σφαλμάτων κατά την εμβρυϊκή εξέλιξη του αναπνευστικού συστήματος. Πρόκειται για σχετικά σπάνιες παθήσεις, οι οποίες έχουν συνήθως καλή πρόγνωση στα βιώσιμα έμβρυα.^{1,2} Η έρευνα των γενετικών και μοριακών μηχανισμών της φυσιολογικής εμβρυογένεσης σε πειραματόζωα έχει αναδείξει μία πλειάδα σηματοδοτικών οδών στον πνεύμονα και έχει γίνει φανερό ότι πολλές από αυτές έχουν διατηρηθεί σε ευρύ φάσμα της φυλογενετικής αλυσίδας.³⁻⁶ Ωστόσο, πολλά απομένουν να διευκρινισθούν, ενώ λίγα είναι προς το παρόν γνωστά σε γενετικό/μοριακό επίπεδο γύρω από τη μορφογένεση των συγγενών διαμαρτιών.

Στο προηγούμενο κεφάλαιο αυτού του τόμου περιγράφονται οι μηχανισμοί εμβρυογένεσης του φυσιολογικού και του υποπλαστικού πνεύμονα. Στο παρόν κεφάλαιο ανασκοπούνται τα νεώτερα δεδομένα και οι υποθέσεις για την εμβρυογένεση των συνηθέστερων συγγενών διαμαρτιών και μάλιστα εκείνων που θεωρούνται αποτέλεσμα ενός χωρικά και χρονικά περιορισμένου παθολογικού μορφογενετικού μηχανισμού. Οι συνηθέστερες τέτοιες διαμαρτίες είναι: η ατρησία του οισοφάγου (ΑΟ) με ή χωρίς τραχειο-οισοφαγικό συρίγγιο (ΤΟΣ), η συγγενής κυστική αδеноματοειδής δυσπλασία (ΣΚΑΔ), το πνευμονικό απόλυμα, η βρογχογενής κύστη, η συγγενής τραχειο(βρογχο)μαλάκυνση και το συγγενές λοβώδες εμφύσημα (ΣΛΕ). Οι συγγενείς διαμαρτίες που αφορούν σε διάχυτη παθολογία του πνεύμονα, όπως η πρωτοπαθής δυσκινησία των κροσσών, οι διαταραχές του επιφανειοδραστικού παράγοντα και η κυψελιδική τριχοειδική δυσπλασία καθώς και οι διάφορες μορφές αγγειακού δακτυλίου⁷ (βλ. και αντίστοιχο κεφάλαιο του παρόντος τόμου) δεν αποτελούν αντικείμενο πραγμάτευσης της παρούσας ανασκόπησης.

Οι συντμήσεις καθώς και βραχεία επεξήγηση (ονοματολογία, βασικά χαρακτηριστικά) των μεταγραφικών, μεταγωγικών και αυξητικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στο κείμενο παρατίθενται στον Πίνακα 1.

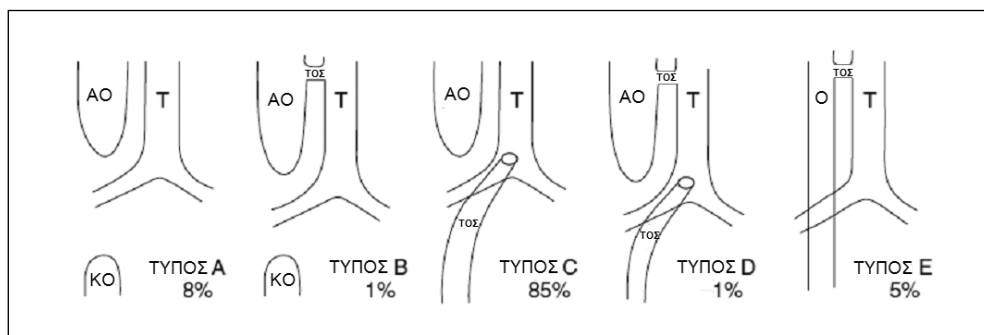
Ατρησία οισοφάγου – Τραχειο-οισοφαγικό συρίγγιο

Πρόκειται για σχετικά συχνές συγγενείς διαμαρτίες (περίπου 1:3500 ζώντα νεογνήνητα) που απαντώνται μόνες ή σε συνδυασμό. Στην Εικόνα 1 αναπαριστώνται σχηματικά οι διάφοροι τύποι ΑΟ με ή χωρίς ΤΟΣ καθώς και η συχνότητα του κάθε τύπου μεταξύ των βρεφών που εκδηλώνουν αυτή τη διαμαρτία. Περίπου στο 50% των περιπτώσεων συνυπάρχουν συγγενείς διαμαρτίες και σε άλλα οργανικά συστήματα, συχνότερα στο καρδιαγγειακό, ενώ η δυσπλασία εκδηλώνεται και στα πλαίσια διαφόρων συνδρόμων.²

Φυσιολογική εμβρυογένεση

Το επίπεδο στρώμα του ενδοδέρματος μετατρέπεται με μορφογενετική αλληλουχία αναδίπλωσης σε πρώιμο πεπτικό σωλήνα, ενώ η εμφάνιση της λαρυγγοτραχειακής αύλακας στην κοιλιακή περιοχή του πρώιμου αρχεντέρου καθορίζει τη μορφογένεση του αναπνευστικού συστήματος. Η πρώιμη αυτή εμβρυογενετική διαδικασία έχει διερευνηθεί πολύ λιγότερο από εκείνη της διακλάδωσης και διαφοροποίησης του βρογχικού δένδρου και των κυψελίδων, η οποία έπεται στην πορεία της εμβρυογένεσης του πνεύμονα.²⁻⁶ Το ίδιο ισχύει και για τη διαδικασία καθορισμού της τραχείας και του διαχωρισμού της από τον πεπτικό σωλήνα.

Υπάρχουν τρεις κυρίως θεωρίες για τη φυσιολογική εμβρυογένεση της τραχείας και του οισοφάγου που αναπαριστώνται στην Εικόνα 2:⁸ (α) Η παλαιότερη υποστηρίζει τον εξαρχής –ήδη από τη δημιουργία του αναπνευστικού εκκολπώματος– δια-



ΕΙΚΟΝΑ 1. Οι 5 κύριοι τύποι ατρησίας του οισοφάγου και τραχειο-οισοφαγικού συριγγίου και η σχετική συχνότητά τους.

ΑΟ: ατρησία οισοφάγου (εγγύς τυφλό τμήμα), ΚΟ: κατώτερος οισοφάγος, Ο: οισοφάγος, Τ: τραχεία, ΤΟΣ: τραχειο-οισοφαγικό συρίγγιο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Αλφαβητική παράθεση και βραχεία επεξήγηση (ονοματολογία, βασική λειτουργία) των σημαντικότερων μεταγραφικών και αυξητικών παραγόντων της εμβρυογένεσης που χρησιμοποιούνται στο κείμενο

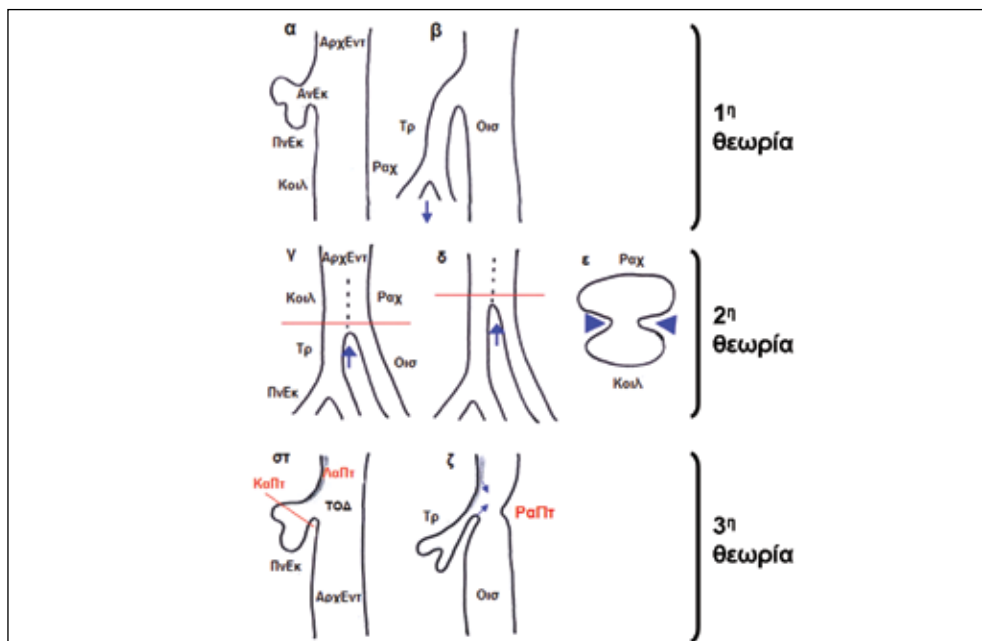
A2-integrin	Μόριο προσκόλλησης που μερικώς ελέγχεται από τα γονίδια του συμπλέγματος HOX και παίζει σημαντικό ρόλο στη μορφογένεση των αεραγωγών και στην ωρίμανση του πνεύμονα.
E-cadherin	Όπως η A2-integrin
Egf / Egfr	Epidermal growth factor / Epidermal growth factor receptor Εμπλέκεται στη διακλάδωση του βρογχικού δένδρου και στη μορφογένεση των κυψελίδων.
Fgf's / Fgfr2	Fibroblast growth factors / Fibroblast growth factor receptor 2 Οικογένεια αυξητικών παραγόντων (υποδιαιρούνται σε 23 κατηγορίες), των οποίων οι υποδοχείς εκφράζονται στο επιθήλιο και/ή στο μεσέγχυμα και παίζουν σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και τη διαφοροποίηση των κυττάρων. Ο Fgf10, που έχει μελετηθεί περισσότερο, εκφράζεται σε περιοχές του μεσεγχύματος όπου συμβαίνουν δυναμικές αλλαγές, όπως οι απολήξεις των σχηματιζόμενων βρόγχων (bud tips) και ασκεί χημειοτακτική δράση στο παρακείμενο επιθήλιο.
Fox1 (ή Hfh4)	Μεταγραφικός παράγον, μέλος της οικογένειας Forkhead box transcription factors, οι οποίοι ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων κατά την εμβρυογένεση.
Gli(-1,-2,-3)	Πρόκειται για μεταγραφικούς παράγοντες, μέλη της οικογένειας Gli zinc-finger transcription factors, που ενεργοποιούνται από τον Shh στο μεσόδερμα, ιδιαίτερα στην περιφέρεια του πνεύμονα. Η έλλειψή τους οδηγεί σε σοβαρότατες διαταραχές της μορφογένεσης του πνεύμονα.
Hox	Homeobox transcription factors Οι ομοιωτικοί μεταγραφικοί παράγοντες φαίνεται ότι ελέγχουν θεμελιώδεις κυτταρικές εμβρυογενετικές διεργασίες σε ολόκληρο το σώμα, ενώ η έκφρασή τους παρουσιάζει πόλωση κατά μήκος του εγγύς-άπω άξονα. Έτσι, οι Hoxa5, Hoxb2, Hoxb5 ανευρίσκονται μόνο στο περιφερικό πνευμονικό μεσέγχυμα, ενώ οι Hoxb3 και Hoxb4 εκφράζονται καθ' όλον τον άξονα. Ο Hoxa5 φαίνεται ότι είναι απαραίτητος για την αρτιότητα της τραχείας, τη μορφογένεση των διακλαδώσεων του βρογχικού δένδρου, την επαρκή παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα και την πλήρη ωρίμανση του τοιχώματος των κυψελίδων.
Nkx2.1 (ή TTF-1)	Thyroid transcription factor 1 Πρόκειται για τον πλέον πρώιμο δείκτη της περιοχής του προσθίου αρχεντέρου που καθορίζει την εμβρυογένεση του πνεύμονα. Ωστόσο, ο Nkx2.1 ανευρίσκεται και στο επιθήλιο του ενδοδέρματος του θυρεοειδούς, της υπόφυσης και ορισμένων περιοχών του εμβρυϊκού εγκεφάλου. Τα γεγονότα που προηγούνται της σύμπτωσης του αρχεντέρου με τον Nkx2.1 στην εμβρυογένεση του πνεύμονα δεν είναι γνωστά (ίσως εμπλέκονται παράγοντες της οικογένειας γονιδίων T-box).
Nog	Πρόκειται για τον παράγοντα Noggin που μαζί με τον Gremlin εκφράζονται στο μεσέγχυμα και αποτελούν ανταγωνιστές των Bmp.
Pdgf(-A, -B)	Platelet derived growth factor A και B Ο PdgfA είναι αυξητικός παράγων και ασκεί ρυθμιστική δράση στη σύνθεση του DNA και στη διαδικασία της διακλάδωσης (branching) κατά τη μορφογένεση του βρογχικού δένδρου. Η αναστολή της δράσης του PdgfB προκαλεί ελάττωση της επιθηλιακής συνιστώσας στον αναπτυσσόμενο πνεύμονα αλλά δε μεταβάλλει τον αριθμό των διακλαδώσεων.



ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Αλφαβητική παράθεση και βραχεία επεξήγηση (ονοματολογία, βασική λειτουργία) των σημαντικότερων μεταγραφικών, και αυξητικών παραγόντων της εμβρυογένεσης που χρησιμοποιούνται στο κείμενο (συνέχεια)

→ Shh	Πρόκειται για τον παράγοντα Sonic hedgehog που είναι η απαρχή της ομώνυμης σηματοδοτικής οδού που εκφράζεται στο επιθήλιο. Ο Shh δεσμεύεται από τη διαμεμβρανική πρωτεΐνη Ptc (patched) και ασκεί ανασταλτική δράση στον Smo (smoothened), ενεργοποιώντας τους μεταγραφικούς παράγοντες Gli. Προάγει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και την έκφραση του Bmp4 στο μεσέγχυμα, αναστέλλει την έκφραση του Fgf10 και προάγει την έκφραση του Hip1 (Hedgehog-interacting inhibitory protein-1). Επίσης, επηρεάζει την ενεργοποίηση μεταγωγικών και μεταγραφικών παραγόντων που ορίζουν την επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και τη διαφοροποίηση των κυττάρων κατά την εμβρυογένεση. Η έκφραση του Shh από το αναπνευστικό επιθήλιο παίζει σημαντικό ρόλο στην προτυποποίηση (patterning) του μεσεγχύματος κατά το σχηματισμό των χόνδρινων δακτυλίων των αεραγωγών. Επίσης, ρυθμίζει τη διαφοροποίηση του μεσεγχύματος κατά τη διακλάδωση του βρογχικού δένδρου στην περιφέρεια (branching morphogenesis) και στο σχηματισμό του λείου μυϊκού ιστού των βρόγχων και των αγγείων.
Sox2	Μέλος των Sex-determining Region Y related High-Mobility Group (SRY-HMG)-box-containing gene factors Φαίνεται ότι παίζει ρόλο στην πρώιμη διαμόρφωση της τραχείας και του οισοφάγου. Εκφράζεται κυρίως στη ραχιαία περιοχή του αρχεντέρου (εμβρυογένεση οισοφάγου), ενώ ο Nkx2.1 εκφράζεται πρωτίστως στην κοιλιακή περιοχή (εμβρυογένεση τραχείας). Η πόλωση αυτή φαίνεται ότι συμβάλλει στον καθορισμό της ανατομικής σχέσης τραχείας-οισοφάγου.
T-box	Μεταγραφικοί παράγοντες της ομώνυμης οικογένειας γονιδίων Ο Tbx4 αποτελεί μέλος της και εκφράζεται στην ίδια περιοχή με τον Nkx2.1, ενώ η έκφρασή του συμπίπτει χρονικά με την προσθιοπίσθια πόλωση του αρχέγονου αναπνευστικού συστήματος. Ίσως ο Tbx4 επάγει τον Nkx2.1 μέσω του Fgf10 στο μεσόδερμα, ενώ ο Tbx1 έχει συνδυασθεί με το σύνδρομο CATCH 22. Οι Tbx4 και Tbx5 διαμεσολαβούν (mediate) τη ρύθμιση του Fgf10 κατά τη διαδικασία της μορφογένεσης των διακλαδώσεων του αεραγωγού.
Tgfβ(-1,-2,-3) / Bmp's	Οι Tgfβ (Transforming growth factors) είναι αυξητικοί παράγοντες του μεσεγχύματος, καθένας με διακριτούς ρόλους στο εγγύς και το περιφερικό επιθήλιο, αναλόγως. Οι παράγοντες παίζουν ενεργό ρόλο στα σημεία διακλάδωσης του αναπτυσσόμενου βρογχικού δένδρου (lung buds). Οι αυξητικοί παράγοντες Bmp (Bone morphogenic proteins) περιλαμβάνουν περισσότερους από 20 προσδέτες (ligands). Ο Bmp4 ανταγωνίζεται τον Fgf10 και απαιτούνται ιδανικά επίπεδα για τη φυσιολογική μορφογένεση των αεραγωγών. Επίσης, ο Bmp4 παίζει σημαντικό ρόλο στην αγγειογένεση και τη νέο-αγγειογένεση.
Tmem16a	Transmembrane protein 16a Πρόκειται για μέλος της οικογένειας διαμεμβρανικών πρωτεϊνών Tmem16 που εκφράζονται στην αναπτυσσόμενη εμβρυϊκή τραχεία (στο επιθήλιο και τον τραχειακό μυ αλλά όχι στο χονδρογενετικό μεσέγχυμα). Η έλλειψη της Tmem16a προκαλεί ασυνέχειες στους τραχειακούς δακτυλίους και στον τραχειακό μυ.

χωρισμό της τραχείας από τον οισοφάγο ως αποτέλεσμα της ταχείας ουραίας επιμήκυνσής της (tap-and-water theory). (β) Η δεύτερη θεωρία προκρίνει το διαχωρισμό της τραχείας από το γαστρεντερικό σωλήνα ως αποτέλεσμα της δημιουργίας ενός διαχωριστικού διαφράγματος που προέρχεται από τη σύγκληση των πλάγιων μεσεγχυματικών ακρολοφιών του ενιαίου αρχεντερικού σωλήνα. Το διάφραγμα αυτό υπο-



ΕΙΚΟΝΑ 2. Σχηματική αναπαράσταση των τριών θεωριών για τη φυσιολογική εμβρυογένεση της τραχείας και του οισοφάγου, όπως περιγράφονται στο κείμενο. Οβελιαίες διατομές αρχεντερικού σωλήνα στα σχήματα α, β, γ, δ, στ, ζ και εγκάρσια διατομή στο ε. *Πρώτη θεωρία* (α, β): Το βέλος δείχνει την ταχεία ουραία επιμήκυνση της τραχείας, η οποία ξεχωρίζει εξ αρχής από τον οισοφάγο (water-and-tap theory). *Δεύτερη θεωρία* (γ, δ, ε): Η διακεκομμένη γραμμή στα σχήματα γ και δ ξεχωρίζει την κοιλιακή από τη ραχιαία συνιστώσα του ουραία επιμηκυνόμενου ενιαίου αρχεντέρου και τα βέλη σημειώνουν την αρχή του διαχωρισμού της τραχείας από τον οισοφάγο που ξεκινά στο επίπεδο των πνευμονικών εκβλαστήματων. Στο ε (εγκάρσια τομή) φαίνεται η ανάπτυξη στο στεφανιαίο επίπεδο των πλάγιων μεσεγχυματικών ακρολοφιών (κεφαλές βελών) που με την ένωση τους θα σχηματίσουν το υποτιθέμενο μεσεγχυματικό διάφραγμα, το οποίο αναπτυσσόμενο με κεφαλική φορά διαχωρίζει την τραχεία από τον οισοφάγο. *Τρίτη θεωρία* (στ, ζ): Το ζεύγος των λαρυγγικών αναδιπλώσεων (πτυχών) και η κατώτερη (τραχειο-οισοφαγική) πτυχή ορίζουν το τραχειο-οισοφαγικό διάστημα. Η σύγκληση των αναδιπλώσεων αυτών (βέλη) διαχωρίζει την τραχεία από τον οισοφάγο. Η ραχιαία (φαρυγγο-οισοφαγική) πτυχή αποτελεί το όριο μεταξύ φάρυγγα και οισοφάγου (από βιβλιογραφική παραπομπή αριθ. 8, τροποποιημένο).

ΑνΕκ: αναπνευστικό εκκόλπιγμα, *ΑρχΕντ:* αρχεντερικός σωλήνας, *ΚαΠτ:* κατώτερη πτυχή, *Κοιλ:* κοιλιακή επιφάνεια αρχεντέρου, *ΛαΠτ:* ζεύγος λαρυγγικών πτυχών, *Οισ:* οισοφάγος, *ΠνΕκ:* πνευμονικά εκβλαστήματα, *Ραχ:* ραχιαία επιφάνεια αρχεντέρου, *ΡαΠτ:* ραχιαία πτυχή, *ΤΟΔ:* τραχειο-οισοφαγικό διάστημα, *Τρ:* τραχεία.

τίθεται ότι ξεκινά από το επίπεδο των δύο βρογχοπνευμονικών εκβλαστημάτων (lung buds) και ακολουθεί ανιούσα πορεία. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές αμφιβολίες για την ύπαρξη τέτοιου διαφράγματος. (γ) Σύμφωνα με την τρίτη θεωρία ο διαχωρισμός τραχείας-οισοφάγου επιτυγχάνεται με την ανάπτυξη τριών πτυχών του αρχεντέρου: της προσθιο-κρανιακής (ή λαρυγγικής), της κατώτερης (ή τραχειο-οισοφαγικής) και της ραχιαίας (ή φαρυγγο-οισοφαγικής). Η εμβάθυνση των δύο πρώτων πτυχών, οι οποίες ορίζουν τον τραχειο-οισοφαγικό χώρο, οδηγεί στο διαχωρισμό του ενιαίου σωλήνα σε τραχεία και οισοφάγο. Η τρίτη εμφανίζεται ραχιαία, ως όριο μεταξύ του φάρυγγα και του οισοφάγου.

Σε μοριακό επίπεδο, ο πλέον πρώιμος δείκτης του αναπνευστικού συστήματος είναι ο μεταγραφικός παράγοντας Nkx2.1, ο οποίος εκφράζεται στην κοιλιακή περιοχή του αρχεντέρου. Επίσης, έχει βρεθεί ότι ο Tbx4 (μέλος της οικογένειας των μεταγραφικών παραγόντων T-box) εκφράζεται στην ίδια περιοχή με τον Nkx2.1 και ότι η έκφρασή του συμπίπτει χρονικά με την προσθιοπίσθια πόλωση του αρχέγονου αναπνευστικού συστήματος. Ίσως ο Tbx4 επάγει τον Nkx2.1 μέσω του Fgf10 που παράγεται στο μεσοδερμα. Άλλοι μεταγραφικοί (μεσοδερματικοί) παράγοντες που ενέχονται στον καθορισμό του αρχέγονου αναπνευστικού συστήματος είναι εκείνοι της οικογένειας Gli (Gli2, Gli3) αφού γονιδιακά τροποποιημένα ποντίκια Gli2^{-/-} / Gli3^{-/-} δεν αναπτύσσουν αναπνευστικές δομές.⁹ Οι μεταγραφικοί παράγοντες Gli1, -2, και -3 ενεργοποιούνται από τον παράγοντα Shh, ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία του αναπνευστικού συστήματος. Η έκφρασή του περιορίζεται στην περιοχή μεταξύ του φάρυγγα και των πνευμονικών εκβλαστημάτων. Η κοιλιακή-ραχιαία διακύμανση του Shh βρίσκεται υπό αυστηρή ρύθμιση, η οποία φαίνεται ότι είναι απαραίτητη για τον επιτυχημένο διαχωρισμό της τραχείας από τον οισοφάγο. Πράγματι, αρχικά υπάρχει αυξορρύθμιση (upregulation) στην κοιλιακή μοίρα από την οποία αργότερα θα προκύψει η τραχεία και μειορρύθμιση (downregulation) μετά το σχηματισμό της, ενώ το αντίθετο συμβαίνει στη ραχιαία περιοχή από την οποία θα προκύψει ο οισοφάγος.^{6,8} Άλλα πειράματα σε γονιδιακά τροποποιημένα ποντίκια πιθανολογούν (χωρίς να αποδεικνύουν) το ρόλο και άλλων παραγόντων, όπως ο Nkx2.1, ο Sox2 και η σηματοδοτική οδός Bmp/Nog (Πίνακας 1).¹⁰⁻¹² Ο αιτιολογικός ρόλος της κυτταρικής απόπτωσης στο διαχωρισμό της τραχείας από τον οισοφάγο δεν έχει επιβεβαιωθεί, όμως η ύπαρξη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου είναι αναμφισβήτητη.⁸

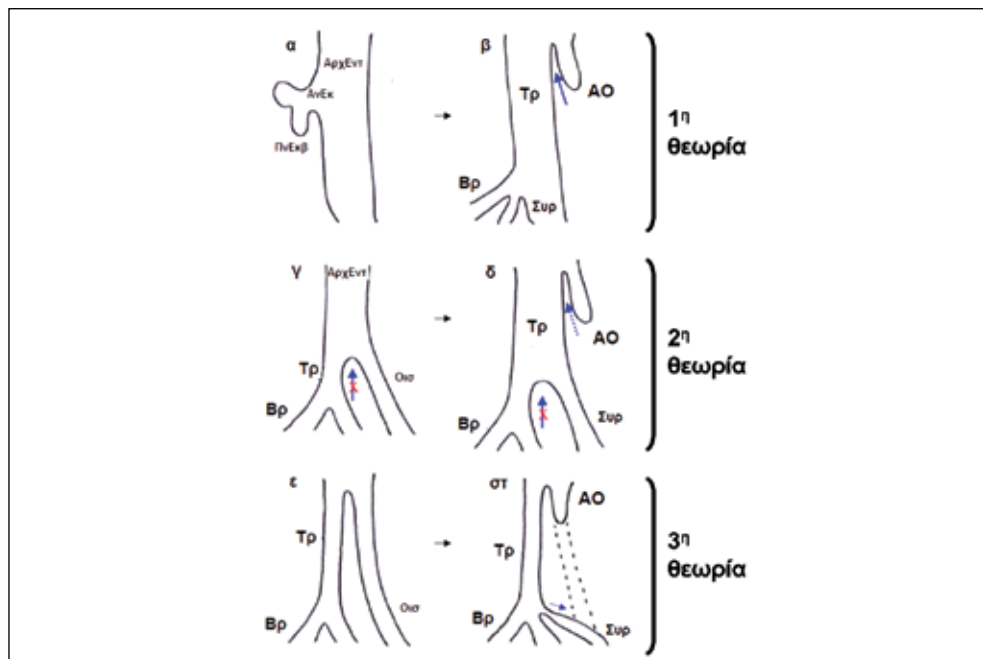
Παθολογική εμβρυογένεση

Η έλλειψη ικανού αριθμού ανθρώπινων εμβρύων με ΑΟ/ΤΟΣ σε στάδια «κλειδιά» για την κατανόηση του μηχανισμού της βλάβης, έχει στρέψει το ενδιαφέρον των ερευνητών στη μελέτη διαφόρων πειραματικών προτύπων σε πειραματόζωα. Αρχικά, δοκιμάστηκαν μηχανικές μέθοδοι πρόκλησης της βλάβης (π.χ. απολίνωση οισοφάγου ή υπέρμετρη κάμψη του εμβρύου). Όμως οι τεχνικές αυτές είναι μάλλον απλουστευτικές καθώς θεωρούν δεδομένο ότι η συγγενής διαμαρτία είναι μηχανικής αιτιολογίας, ενώ δεν παρέχουν πληροφορίες για τους εμπλεκόμενους κυτταρικούς και μοριακούς

παράγοντες. Η στέρηση της βιταμίνης Α ή της ριβοφλαβίνης από αρουραίους κατά την κύηση οδήγησε σε τραχειο-οισοφαγικές δυσπλασίες, όμως τα αποτελέσματα δεν ήταν αναπαραγώγιμα. Περισσότερο χρήσιμες αποδείχθηκαν οι μέθοδοι χορήγησης τερατογόνων ουσιών σε αρουραίους και ποντίκια, στα πλαίσια των οποίων αναπτύχθηκε το πρότυπο της αδριαμυκίνης (adriamycin model), που θεωρείται ιδιαίτερα αξιόπιστο στη μελέτη των τραχειο-οισοφαγικών διαμαρτιών.¹³ Τέλος, η δημιουργία γονιδιακά τροποποιημένων ποντικών, με επιλεκτική απώλεια γονιδίων που υποστηρίζουν συγκεκριμένες λειτουργίες, έχει συμβάλει σημαντικά στη μελέτη των γονιδιακών και μοριακών μηχανισμών που αποτελούν τη βάση των διαφόρων εμβρυογενετικών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων των τραχειο-οισοφαγικών δυσπλασιών.^{3-6,9,10}

Υπάρχουν τέσσερεις κυρίως θεωρίες για την ερμηνεία της παθολογικής τραχειο-οισοφαγικής μορφογένεσης (ΑΟ/ΤΟΣ), οι οποίες σε γενικές γραμμές απηχούν εκείνες της φυσιολογικής.⁸ (α) Σύμφωνα με την πρώτη οι τραχειο-οισοφαγικές δυσπλασίες αποτελούν συνέπεια αστοχίας στην ανάπτυξη της τραχείας με αποτέλεσμα την υπερανάπτυξη με έντονη αύξηση του ενιαίου αρχεντερικού σωλήνα. Στο πλαίσιο αυτής της θεωρίας, τα δύο βρογχοπνευμονικά εκβλαστήματα θεωρείται ότι εκφύονται απ' ευθείας από το πρόσθιο αρχέντερο. (β) Η δεύτερη θεωρία αποδίδει τη δυσπλασία (ΑΟ/ΤΟΣ) στην αναστολή της δημιουργίας διαχωριστικού διαφράγματος. Όπως και η προηγούμενη, θεωρεί ότι η ατρησία του οισοφάγου δεν αποτελεί συνιστώσα της αρχικής δυσπλασίας, αλλά ότι προκύπτει ως αποτέλεσμα της αναδιάταξης της κρανιακής μοίρας του προσθίου αρχεντέρου. Στη συνέχεια ο ενιαίος αρχεντερικός σωλήνας αποκτά ιστολογικά χαρακτηριστικά τραχείας, ενώ το τμήμα του οισοφάγου που ξεχώρισε αρχικά γίνεται τραχειο-οισοφαγικό συρίγγιο. (γ) Η τρίτη θεωρία, σε αντίθεση με τις δύο προηγούμενες, υποθέτει ότι ο οισοφάγος εξελίσσεται σε αυτόνομο σωλήνα εξαρχής και στη συνέχεια κάποιος βλαπτικός παράγων οδηγεί στην ατρησία. Το τραχειο-οισοφαγικό συρίγγιο εκφύεται από την τραχεία στο επίπεδο των δύο πνευμονικών εκβλατημάτων και ενώνεται με το γαστρεντερικό σωλήνα «αποκαθιστώντας» έτσι τη συνέχειά του. (δ) Τέλος, οι υποστηρικτές της θεωρίας της ανάπτυξης των τριών πτυχώσεων του αρχεντέρου για τη δημιουργία του φυσιολογικού τραχειο-οισοφαγικού διαχωρισμού (Εικόνα 2, σχήματα στ. και ζ.) θεωρούν ότι η δυσπλασία (ΑΟ/ΤΟΣ) οφείλεται σε ελαττωματική ανάπτυξη της φαρυγγιο-οισοφαγικής πτυχής, η οποία, μετατοπιζόμενη κοιλιακά, έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία διαχωρισμού του τραχειο-οισοφαγικού χώρου. Στη συνέχεια, ο ενιαίος σωλήνας αποκτά χαρακτηριστικά τραχείας. Οι τρεις πρώτες θεωρίες αναπαριστώνται σχηματικά στην Εικόνα 3.

Η έρευνα των γενετικών και μοριακών μηχανισμών τόσο με χρήση του προτύπου της αδριαμυκίνης, όσο και με την αναζήτηση μοριακών/γενετικών μηχανισμών σε γονιδιακά τροποποιημένα ποντίκια έχει αναδείξει σειρά μεταγραφικών και αυξητικών παραγόντων και γονιδίων που εμπλέκονται στην παθολογική μορφογένεση, όπως οι Shh, Gli2, -3, Fox1, Nkx2.1, Bmp, Nog και Sox2 (Πίνακας 1). Η νεώτερη τεχνική των μικροσυστοιχιών υψηλής ευκρίνειας (high-resolution microarrays) προσφέρει εντυπωσιακά μεγαλύτερη ευκρίνεια ανάλυσης των ιστών και αναμένεται να βοηθήσει σημαντικά στη διεκρίνιση των μοριακών μηχανισμών της εμβρυογένεσης.¹⁴



ΕΙΚΟΝΑ 3. Σχηματική αναπαράσταση των τριών πρώτων θεωριών για την εμβρυογένεση της ατρησίας οισοφάγου και του τραχειο-οισοφαγικού συριγγίου, όπως περιγράφονται στο κείμενο (οβελιαίες διατομές αρχεντερικού σωλήνα με την κοιλιακή επιφάνεια προς τα αριστερά). *Πρώτη θεωρία (α, β):* Το αναπνευστικό εκκόλπωμα δεν επιμηκύνεται με αποτέλεσμα την αγενεσία της τραχείας. Τα πνευμονικά εκβλαστήματα αναπτύσσονται φυσιολογικά. Η ανάπτυξη και επιμήκυνση του αρχεντερικού σωλήνα συνεχίζεται με τους κύριους βρόγχους να αναφύονται κατ' ευθείαν από το αρχέντερο. Σε δεύτερο χρόνο το εγγύς (κεφαλικό) ως προς την έκφυση των βρόγχων τμήμα του αρχεντέρου αποκτά ιστολογικά χαρακτηριστικά τραχείας, ενώ το περιφερικό (κατώτερο, ουραίο) συνδέεται με το στομάχι ως συρίγγιο. Το (άνωτερο) τυφλό τμήμα του οισοφάγου προκύπτει ως αποτέλεσμα αναδίπλωσης του ενιαίου αρχεντερικού σωλήνα (βέλος σχήματος β). *Δεύτερη θεωρία (γ, δ):* Η διαδικασία του διαχωρισμού της τραχείας από τον οισοφάγο διακόπτεται (ακυρωμένα βέλη σχημάτων γ και δ). Όταν η διαταραχή δεν είναι πλήρης, μικρό μέρος του οισοφάγου κατορθώνει να διαχωρισθεί από την τραχεία, διαφορετικά προκύπτει ενιαίος τραχειο-οισοφαγικός σωλήνας. Τό εγγύς (άνωτερο) τυφλό τμήμα του οισοφάγου προκύπτει, όπως και στην πρώτη θεωρία, ως αποτέλεσμα αναδίπλωσης του ενιαίου αρχεντερικού σωλήνα (διακεκομμένο βέλος σχήματος δ). *Τρίτη θεωρία (ε, στ):* Σε αντίθεση με τις δύο προηγούμενες, αυτή υποθέτει ότι ο τραχειο-οισοφαγικός διαχωρισμός συμβαίνει κανονικά, αλλά κάποιος μεταγενέστερος βλαπτικός παράγοντας (πιθανόν μέσω ισχαιμίας) οδηγεί σε απώλεια τμήματος του οισοφάγου (διακεκομμένες γραμμές σχήματος στ) με συνέπεια το τυφλό εγγύς (άνωτερο) τμήμα. Η δημιουργία συριγγίου που εκφύεται από την τραχεία αναπληρώνει την απώλεια του οισοφάγου αποκαθιστώντας τη σύνδεση (μέσω της τραχείας) με το στομάχι. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή το συρίγγιο προέρχεται από το αναπνευστικό σύστημα (από βιβλιογραφική παραπομπή αριθ. 8, τροποποιημένο).

ΑνΕκ: αναπνευστικό εκκόλπωμα, ΑΟ: ατρησία οισοφάγου, ΑρχΕντ: αρχεντερικός σωλήνας, Βρ: βρόγχος, ΚαΠτ: κατώτερη πτυχή, Οισ: οισοφάγος, ΠνΕκβ: πνευμονικά εκβλαστήματα, Συρ: συρίγγιο, Τρ: τραχεία.

Στην πλειονότητά τους οι περιπτώσεις ΑΟ/ΤΟΣ εκδηλώνονται σποραδικά και εμφανίζουν μικρή πιθανότητα νέας εκδήλωσης στην ίδια οικογένεια (1%) καθώς και χαμηλή συχνότητα σύγχρονης εμφάνισης στους διδύμους (2,5%).⁸ Αν και τα δεδομένα αυτά συνηγορούν υπέρ μη γενετικού –αλλά μάλλον περιβαλλοντικού– αιτίου, η πρόσφατη έρευνα αναδεικνύει το σημαντικό ρόλο του γενετικού παράγοντα στην εκδήλωση ΑΟ/ΤΟΣ.¹⁴⁻¹⁷ Υπάρχει συνεχής πρόοδος ως προς το γονιδιακό χαρακτηρισμό διαφόρων συνδρομικών φαινοτύπων που περιλαμβάνουν ΑΟ/ΤΟΣ. Η περισσότερη γνωστή εκδήλωση ΑΟ/ΤΟΣ υπό μορφή «συνδρόμου» είναι ο συνδυασμός συγγενών διαμαρτιών (association) VACTERL (Vertebral, Anorectal, Cardiac, Tracheo-Esophageal, Renal, Limb). Πρόσφατα δείχθηκε ότι μικροαπώλειες (microdeletions) στο γονιδιακό σύμπλεγμα (gene cluster) Fox στη θέση 16q24.1 (τέσσερα γονίδια: FOXF1, MTHFSD, FOXC2, FOXL1) προκαλούν φαινότυπο παρόμοιο με τον συνδυασμό VACTERL.¹⁴ Η εκδήλωση ΑΟ/ΤΟΣ αποτελεί συχνό εύρημα και σε σειρά άλλων σπανίων συνδρόμων στα οποία έχει επιβεβαιωθεί το γονιδιακό αίτιο (γονιδιακή μετάλλαξη ή απώλεια), όπως: το γονίδιο N-MYC στο σύνδρομο Feingold, το CHD7 στο σύνδρομο CHARGE (Coloboma, Heart anomaly, choanal Atresia, Retardation, Genital, Ear), το SOX2 στο σύνδρομο AEG (Anophthalmia, Esophageal, Genital), το MID1 στο σύνδρομο OptzB (X-linked), το GLI3 στο σύνδρομο Pallister-Hall, το FANCC/FANCA στην αναιμία Fanconi, το BPAX1 (epigenetic dysregulation) στο σύνδρομο Goldenhar ή OAVS (oculo-auriculo-vertebral sequence) και το TBX1 στο σύνδρομο CATCH 22 (απώλεια του 22q11.2).

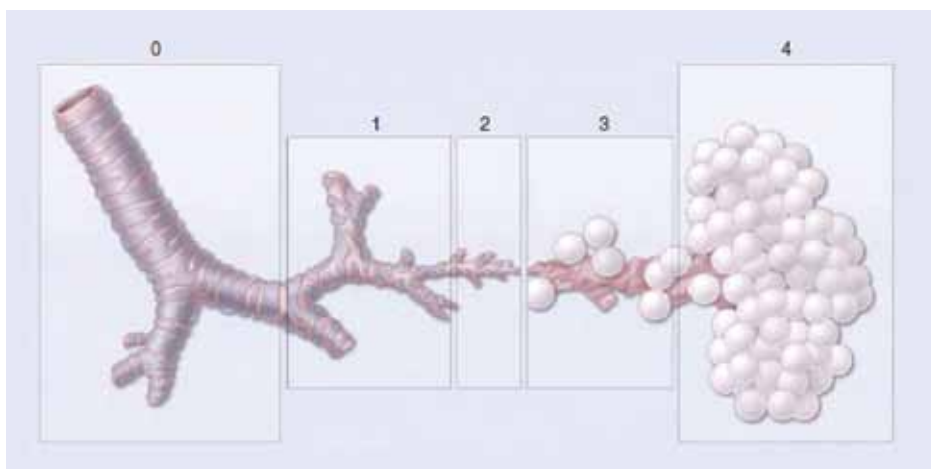
Συγγενής κυστική αδеноματοειδής δυσπλασία

Πρόκειται για σχετικά σπάνια δυσπλασία κατά την εμβρυογένεση του πνεύμονα που οι περισσότεροι την κατατάσσουν στα αμαρτώματα, δηλαδή στις βλάβες που αποτελούνται από φυσιολογικό πνευμονικό ιστό, ο οποίος όμως παρουσιάζεται χωρικά αποδιοργανωμένος. Έχει υποστηριχθεί ότι η ΣΚΑΔ (congenital cystic adenomatoid malformation – CCAM) είναι αποτέλεσμα διακοπής της φυσιολογικής εξέλιξης του εμβρυϊκού βρογχικού δένδρου.^{2,18,19} Ούτως ή άλλως, το αποτέλεσμα της διαταραχής είναι μια πολυκυστική μάζα που εκδηλώνεται συνήθως στον ένα πνεύμονα και σε ένα μόνο λοβό, και αντικαθιστά τη φυσιολογική δομή του παρεγχύματος. Η συχνότητά της εκτιμάται σε 1/25.000 έως 1/35.000 κυήσεις και, σε συνδυασμό με το πνευμονικό απόλυμα, είναι από τις πλέον μελετημένες εμβρυογενετικά συγγενείς ανωμαλίες.²⁰

Οι αρχικά περιγραφέντες 3 τύποι της βλάβης (I έως III)¹⁸ έχουν επεκταθεί σε 5 (0, I έως III και IV),²¹ ενώ έχει προταθεί και πλέον απλοποιημένη («κλινική») κατηγοριοποίηση (2 μόνον τύποι) με βάση την υπερηχογραφική εμφάνιση και τη μακροσκοπική ανατομία της βλάβης, που όμως δε σχετίζεται με τα παθολογοανατομικά ευρήματα.²² Η μεταγενέστερη κατηγοριοποίηση της Claire Langston με βάση τα παθολογοανατομικά ευρήματα κατατάσσει τη ΣΚΑΔ τύπου-I (μακροκυστική) και -II (μικροκυστική) στις δυσπλασίες του πνευμονικού παρεγχύματος και την τύπου-III (αδеноματοειδή) στην πνευμονική υπερπλασία.²³ Σήμερα πολλοί χρησιμοποιούν τον όρο συγγενής πνευμονική δυσπλασία των αεραγωγών (cystic pulmonary airway malformation, CPAM) θε-

ωρώντας τον ακριβέστερο, αφού μερικοί τύποι δεν είναι κυστικοί και μόνο ο τύπος-III έχει αδеноματοειδή μορφολογία.²

Η μορφογένεση της ΣΚΑΔ δεν έχει διευκρινισθεί. Πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι οι διάφοροι τύποι ΣΚΑΔ προκύπτουν από σφάλματα που συμβαίνουν σε διαφορετικά χρονικά σημεία της διαδικασίας της φυσιολογικής εμβρυογένεσης του πνεύμονα, ως εξής:^{2,24} (α) ο τύπος-0 (συνήθως θανατηφόρος) συνοδεύεται από δυσπλασίες του καρδιαγγειακού συστήματος και υποπλασία του δέρματος και συμβαίνει σε πρωιμότερο εξελικτικό στάδιο, (β) οι τύποι-I (μεγάλες κύστεις), -II (μικρές κύστεις) και -III (αδеноματοειδής εμφάνιση, υπερπλαστικός) αφορούν σε προοδευτικά περιφερικότερη μορφογενετική διαταραχή κατά το ψευδοαδενικό εμβρυογενετικό στάδιο (5-17 εβδομάδες κύησης) και (γ) ο τύπος-IV (μεγάλες κύστεις) αποδίδεται σε όψιμη προσβολή του βλαπτικού παράγοντα στο επίπεδο του βοτρυδίου (πρωτογενούς λοβιδίου) στο τέλος του σωληνώδους σταδίου (22-36 εβδομάδες) (Εικόνα 4). Κοινή παραδοχή των παρατηρήσεων αυτών είναι η υπόθεση της εστιακής διακοπής της φυσιολογικής εξέλιξης του βρογχικού δένδρου. Από την άλλη μεριά, η Langston θεωρεί ότι οι 5 τύποι της ΣΚΑΔ είναι πιθανό να αποτελούν αυτόνομες δυσπλασίες, δηλαδή κάθε μία να οφείλεται σε διαφορετικό εμβρυογενετικό μηχανισμό.²³ Σε πιο πρόσφατη ανάλυση παθολογοανατομικού υλικού ΣΚΑΔ, το οποίο λήφθηκε με χειρουργική εξαίρεση από 23 έμβρυα ηλικίας κύησης 21 έως 38 εβδομάδων, διαπιστώθηκε ότι οι προηγούμενες κατηγοριοποιήσεις –που βασίζονταν σε ευρήματα νεκροψιών και χειρουργικής εξαίρεσης μετά τη γέννηση– δεν ανταποκρίνονταν στην παθολογοανατομική εικόνα του εμβρυϊκού ιστού.²⁵ Στη μελέτη αυτή επιχειρήθηκε νέα κατηγοριοποίηση (3 ομάδες και 2 αταξινόμητα περιστατικά) που, σε αντίθεση με εκείνες του Stocker και της Langston,



ΕΙΚΟΝΑ 4. Νεότερη κατηγοριοποίηση κατά Stocker της κυστικής αδеноματοειδούς δυσπλασίας των πνευμόνων. Περιλαμβάνονται οι κλασικοί τύποι 1-3 (I-III) καθώς και οι τύποι 0 και 4 (IV) που προστέθηκαν αργότερα (από βιβλιογραφική παραπομπή αριθ. 2).

δε βασίζεται στο μέγεθος και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των κύστεων αλλά σε εκείνα του μεταξύ τους πνευμονικού παρεγχύματος. Επιπλέον, τα ευρήματα της μελέτης αυτής θέτουν υπό αμφισβήτηση την εστιακή απόφραξη των αεραγωγών^{18,23} ως ερμηνεία της εμβρυογενετικής προέλευσης της ΣΚΑΔ.²⁵

Σε σειρά μελετών έχει αξιοποιηθεί παθολογοανατομικό υλικό από χειρουργικά εξαιρεθείσες ΣΚΑΔ προκειμένου να διερευνηθεί σε μοριακό επίπεδο η παθογένεια της δυσπλασίας. Ο Volpe και συν.²⁶ έδειξαν ότι η έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα HOXB5, που είναι σημαντική για τον πολλαπλασιασμό και τη μορφοποίηση των τελευταίων 7 υποδιαίρέσεων των μικρών αεραγωγών, διατηρείται σε υψηλότερα επίπεδα στον (παθολογικό) ιστό της ΣΚΑΔ έναντι του περιβάλλοντος φυσιολογικού παρεγχύματος. Τέτοια επίπεδα χαρακτηρίζουν τα πρώιμα στάδια της φυσιολογικής εμβρυογένεσης του πνεύμονα. Σε άλλη, πιο πρόσφατη, μελέτη βρέθηκε ότι ορισμένοι δείκτες πρώιμων σταδίων της εμβρυογένεσης, όπως ο HOXB5 και ο Nkx2.1 εκφράζονται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε ΣΚΑΔ εμβρύων.²⁷ Το ίδιο ισχύει και για τον FGF9, ενώ ο FGF7 βρέθηκε ελαττωμένος και ο FGF10 καθώς και ο υποδοχέας του, ο FGFR2, δεν παρουσίαζαν μεταβολές.²⁶ Σε περιπτώσεις ΣΚΑΔ με ταχεία αύξηση κατά την εμβρυϊκή ζωή που οδήγησαν σε εμβρυϊκό ύδρωπα, καθιστώντας έτσι αναγκαία την ενδομήτρια εξαίρεση της δυσπλασίας, παρατηρήθηκε αύξηση της έκφρασης του γονιδίου PDGF-B και της παραγωγής της αντίστοιχης πρωτεΐνης στο παθολογοανατομικό παρασκεύασμα.²⁸ Ωστόσο, οι επαγόμενοι από τον PDGF-B μεσολαβητές FGF7 και TGFβ, οι οποίοι φαίνεται ότι ευθύνονται για την αύξηση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, δεν παρουσίασαν μεταβολή. Έτσι, η αιτιολογική σχέση του μεσεγχυματικού αυξητικού παράγοντα PDGF-B με την παθογένεια της ΣΚΑΔ δεν έχει προς το παρόν αποδειχθεί.²⁹

Έχει δείχθει ότι η λειτουργία των φυσιολογικά εκφραζόμενων μορίων προσκόλλησης A-2 integrin και E-cadherin, τα οποία μερικώς ελέγχονται από τα γονίδια του συμπλέγματος HOX και παίζουν σημαντικό ρόλο στη μορφογένεση των αεραγωγών και την ωρίμανση του πνεύμονα (Πίνακας 1), εμφανίζεται τροποποιημένη στη ΣΚΑΔ και στο πνευμονικό απόλυμα.³⁰ Επίσης, έχει βρεθεί σημαντική αύξηση της έκφρασης του νευροτροφικού παράγοντα των νευρογλοιακών κυττάρων (glial cell-derived neurotrophic factor) στο επιθήλιο που επαλείφει την εσωτερική επιφάνεια των κυστικών βλαβών της ΣΚΑΔ. Από την άλλη μεριά, ο παράγοντας αυτός απουσιάζει τόσο από τον περιβάλλοντα φυσιολογικό πνεύμονα, όσο και από τον πνεύμονα των φυσιολογικών νεογνώντων.³¹ Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν την υπόθεση πως η ΣΚΑΔ αποτελεί μια χωρικά περιορισμένη (εστιακή) διακοπή της ωρίμανσης του εμβρυϊκού πνεύμονα.

Η χρήση της τεχνικής των μικροσυστοιχιών οδήγησε στην εντόπιση και άλλων γονιδίων που είναι πολύ πιθανό να συμβάλλουν στον παθογενετικό μηχανισμό της ΣΚΑΔ, όπως ο ειδικός δείκτης των κυττάρων clara CC10, που είναι αυξημένος, και η πρωτεΐνη FABP-7 που δεσμεύει τα λιπαρά οξέα και ανευρίσκεται ελαττωμένη.³² Η χρήση μοριακών τεχνικών σε πειραματόζωα έχει αναδείξει και σειρά άλλων παραγόντων που η αυξημένη και/ή έκτοπη έκφρασή τους μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΣΚΑΔ. Τέτοιοι παράγοντες είναι οι FGF7, FGF9 και FGF10 στο ψευ-

δοαδενικό και πιθανόν στο σωληνώδες στάδιο εμβρυϊκής ανάπτυξης, το σύμπλεγμα HOXb και ο παράγοντας SOX2 (Πίνακας 1).³²

Τέλος, διάφοροι βιολογικοί δείκτες που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων καθώς και στην αύξηση των αγγείων έχουν μελετηθεί ως προς τη σχέση τους με την εμβρυογένεση της ΣΚΑΔ καθώς και ως προς την πιθανή σχέση της με κακοήγη εξαλλαγή. Πολύ λίγα είναι γνωστά για την προδιάθεση της ΣΚΑΔ, ιδίως εκείνης τύπου-I, για εξαλλαγή. Πιθανολογείται ότι αυτή είναι αποτέλεσμα ενδογενούς αστάθειας του παρακείμενου της συγγενούς κύστης κυψελιδικού ιστού. Εδικοί ιστικοί δείκτες, όπως ο EGFR και το ογκογονίδιο K-RAS, έχουν διερευνηθεί, αλλά προς το παρόν δεν μπορούν να συναχθούν βέβαια συμπεράσματα.³³

Βρογχοπνευμονικό απόλυμα

Το βρογχοπνευμονικό απόλυμα αποτελεί μικροκυστική μάζα μη λειτουργικού πνευμονικού ιστού που δε διαθέτει αναγνωρίσιμη επικοινωνία με το τραχειοβρογχικό δένδρο και στις τυπικές περιπτώσεις αρδεύεται εξολοκλήρου ή κατά το μεγαλύτερο μέρος της από τη συστηματική κυκλοφορία μέσω έκτοπης αρτηρίας. Αναγνωρίζονται δύο μορφές απολύματος: το ενδο λοβαίο (ενδοπνευμονικό – περιβάλλεται από φυσιολογικό πνευμονικό ιστό και δε διαθέτει ξεχωριστό υπεζωκοτικό περίβλημα) και το εξω λοβαίο (εξωπνευμονικό – αφορίζεται από τον υπόλοιπο πνεύμονα περιβαλλόμενο από δικό του υπεζωκότα). Σε σπάνιες περιπτώσεις οι δύο μορφές μπορεί να συνυπάρχουν.

Τα εξω λοβαία απολύματα σε ποσοστό περίπου 40% συνοδεύονται από άλλες συγγενείς δυσπλασίες (θωρακικού τοιχώματος, σπονδύλων, εντερικός αναδιπλασιασμός, συγγενής καρδιοπάθεια), ενώ 5-15% των βρεφών με συγγενή διαφραγματοκοίλη έχουν εξω λοβαίο απόλυμα. Μάλιστα, η συχνή συνύπαρξη και άλλων συγγενών διαμαρτιών παραπέμπει σε πρώιμη διαταραχή της εμβρυογένεσης του πνεύμονα (πριν από την 6^η εβδομάδα κύησης). Τα εξω λοβαία απολύματα συνδέονται στενά με το γαστρεντερικό σύστημα και στην πλειονότητα των περιπτώσεων υπάρχει φλεβική παροχέτευση στη συστηματική φλεβική κυκλοφορία. Η συνύπαρξη χαρακτηριστικών ΣΚΑΔ τύπου-II στα εξω λοβαία απολύματα ενισχύει τη θεωρία ότι αυτά αποτελούν εστιακή διαταραχή της διάπλασης του βρογχικού δένδρου παρόμοια με εκείνη της ΣΚΑΔ (παλαιότερα είχε αποκληθεί και «υβριδική» βλάβη).^{2,32}

Τα ενδο λοβαία απολύματα δε συνοδεύονται συνήθως από άλλες συγγενείς δυσπλασίες. Επικοινωνία με τον οισοφάγο ή το στομάχι υπάρχει μόνο στο 10% των περιπτώσεων και η φλεβική παροχέτευση γίνεται και με τις πνευμονικές φλέβες. Παρά τον ισχυρισμό πολλών ότι τα ενδο λοβαία απολύματα είναι επίκτητα (πιθανόν λόγω υποτροπιάζουσας φλεγμονής), μάλλον δεν υπάρχουν, πλέον, ιδιαίτερες αμφιβολίες ότι πρόκειται για συγγενείς δυσπλασίες.^{2,32}

Η μορφογένεση των βρογχοπνευμονικών απολυμάτων έχει αποτελέσει ζήτημα μακρόχρονης αντιπαράθεσης. Κλασικά, ως προϋπόθεση για την κατάταξη της βλάβης στα βρογχοπνευμονικά απολύματα θεωρείται η άρδευση του παθολογικού ιστού από

τη συστηματική κυκλοφορία. Ωστόσο, η Langston θεωρεί ότι η παθολογοανατομική εικόνα της βλάβης είναι εκείνη που πρέπει να καθορίζει και την παθολογοανατομική κατάταξή της (π.χ. βρογχογενής κύστη, βρογχική ατρησία, ΣΚΑΔ), ενώ η αγγείωσή της από συστηματική αρτηρία συνιστά απλή παραλλαγή.^{2,23}

Τα γενεσιουργά αίτια του βρογχοπνευμονικού απολύματος μπορούν να ομαδοποιηθούν σε 5 κατηγορίες, ως εξής: (α) αγγειακή έλξη, (β) αγγειακή ανεπάρκεια, (γ) τυχαίο σύμβαμα, (δ) επίκτητη βλάβη λόγω επανειλημμένων λοιμώξεων και (ε) διαταραχή της φυσιολογικής εξέλιξης.³⁴ Η ευρύτερα αποδεκτή υπόθεση, η οποία εξηγεί με ενιαίο μηχανισμό τα παθολογοανατομικά ευρήματα της διαμαρτίας είναι η ύπαρξη υπεράριθμου πνευμονικού εκβλαστήματος το οποίο δημιουργείται ουραία των δύο φυσιολογικών πνευμονικών εκβλαστημάτων και αναπτύσσεται, με ουραία φορά, παράλληλα με τον οισοφάγο. Υπενθυμίζεται ότι το αρχέγονο βρογχικό δένδρο αναφύεται ως κοιλιακό εκκόλπωμα του πρόσθιου αρχεντέρου την τρίτη εβδομάδα της κύησης και το δεξί και αριστερό πνευμονικό εκβλάστημα σχηματίζονται μεταξύ της 5^{ης} και της 8^{ης} εβδομάδας. Επομένως, το βρογχοπνευμονικό απόλυμα πιθανότατα αναφύεται μεταξύ της 4^{ης} και της 8^{ης} εβδομάδας κύησης.³⁵ Η δημιουργία εξωλοβαίου ή ενδολοβαίου απολύματος υποτίθεται ότι καθορίζεται από το εάν η δημιουργία του αρχικού έκτοπου εκβλαστήματος έγινε πριν (ενδολοβαίο) ή μετά (εξωλοβαίο) την εμβρυογένεση του υπεζωκότα. Όπως και στην περίπτωση της ΣΚΑΔ, για τις εξελικτικές διαταραχές που παρατηρούνται στα βρογχοπνευμονικά απόλυμα έχει ενοχοποιηθεί η παθολογική έκφραση των γονιδίων της σηματοδοτικής οδού Homeobox.²⁶

Βρογχογενής κύστη

Οι βρογχογενείς κύστεις είναι μονήρεις μονόχωροι κυστικές δομές που περιέχουν υγρό ή βλέννη και συνήθως δεν επικοινωνούν με τον αεραγωγό. Το τοίχωμά τους προσομοιάζει με εκείνο των βρόγχων, και καλύπτεται από ψευδοπολύστοιβο κυλινδρικό κροσσωτό επιθήλιο με καλυκοειδή κύτταρα, υποκείμενο συνδετικό ιστό, υποβλεννογόνιους αδένες, αγγεία και λείες μυϊκές ίνες. Η ύπαρξη χόνδρινων πλακών αποτελεί προϋπόθεση προκειμένου να τεθεί η διάγνωση (και να διαφοροδιαγνωσθεί από τον αναδιπλασιασμό του οισοφάγου). Ωστόσο, υπάρχει επικάλυψη με άλλες διαμαρτίες που ανήκουν στην ομάδα των αναδιπλασιασμών του αρχεντέρου (foregut duplications).^{2,23,35} Οι βρογχογενείς κύστεις συνήθως ανιχνεύονται στο μεσοθωράκιο, αλλά μπορεί να συναντώνται στις πύλες ή ενδοπαραεγχυματικά στον πνεύμονα καθώς και σε πλείστες άλλες θέσεις μακριά από τους βρόγχους, ακόμη και έξω από το θώρακα. Ορισμένοι παθολογοανατόμοι τις κατατάσσουν στη ΣΚΑΔ τύπου-I,^{18,21} όμως άλλοι διαφωνούν.^{2,23} Υπάρχουν ορισμένα πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η παθολογική έκφραση των γονιδίων που ελέγχουν τη σηματοδοτική οδό του Shh-Gli πιθανά διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην έκφραση των βρογχοπνευμονικών, γαστρεντερικών και άλλων συναφών δυσπλασιών (ατρησία οισοφάγου, βρογχοπνευμονικό απόλυμα, ημισπόνδυλοι αυχενικής μοίρας σπονδυλικής στήλης).^{16,36}

Συγγενής τραχειομαλάκυνση – βρογχομαλάκυνση

Η αυξημένη ευενδοτότητα των δομικών στοιχείων του τοιχώματος της τραχείας (περισσότερο «ανοικτοί» χόνδρινοι δακτύλιοι, αντί του φυσιολογικού σχήματος «C», με ευρύ οπίσθιο μυο-ελαστικό τοίχωμα) και ενίοτε των βρόγχων οδηγεί σε εύκολη σύγκληση του αεραγωγού, η οποία ονομάζεται τραχειο(βρογχο)μαλάκυνση. Συνήθως κατηγοριοποιείται σε συγγενή ή πρωτοπαθή και επίκτητη ή δευτεροπαθή. Έχουν καταγραφεί περισσότερα από 30 διαφορετικά αίτια πρωτοπαθούς τραχειοβρογχομαλάκυνσης. Η συνηθέστερη συνυπάρχουσα συγγενής διαμαρτία είναι το τραχειο-οισοφαγικό συρίγγιο. Έχει βρεθεί ότι σε 75% των παθολογοανατομικών παρασκευασμάτων ΑΟ/ΤΟΣ υπάρχει διεύρυνση του ανοίγματος των χόνδρινων δακτυλίων με σύγχρονη διεύρυνση της οπίσθιας μεμβρανώδους μοίρας της τραχείας. Θεωρείται ότι η τραχειομαλάκυνση σε περιπτώσεις ΑΟ/ΤΟΣ οφείλεται σε διαταραχή της διαίρεσης του αρχεντέρου σε τραχεία και οισοφάγο κατά την εμβρυογένεση. Αυτή έχει ως αποτέλεσμα την πρόσληψη από την τραχεία υπερβολικής ποσότητας ελαστικού (μη χόνδρινου) ιστού. Υποστηρίζεται μάλιστα ότι η συγγενής τραχειομαλάκυνση (χωρίς ΑΟ/ΤΟΣ) αποτελεί παραλλαγή του ίδιου εμβρυογενετικού μηχανισμού χωρίς, όμως, τη δημιουργία συριγγίου καθώς τα παθολογοανατομικά και βρογχοσκοπικά χαρακτηριστικά της τραχείας είναι παρόμοια και στις δύο περιπτώσεις.^{37,38}

Κατά τη φυσιολογική εμβρυογένεση της τραχείας παρατηρείται περιοδικότητα στο σχηματισμό των χόνδρινων δακτυλίων που εκπορεύονται από το κοιλιακό μεσέγχυμα, ενώ διατηρείται η συνέχεια της δομής του τραχειακού λείου μυός που προέρχεται από το ραχιαίο μεσέγχυμα. Η δομή αυτή εξασφαλίζει τη σταθερότητα της γεωμετρίας των μεγαλύτερων αεραγωγών και επομένως απρόσκοπτη αναπνοή. Με πειραματικές μεθόδους σε ποντίκια δείχθηκε πρόσφατα ότι η συντονισμένη ενεργοποίηση και απενεργοποίηση του αυξητικού μεσεγχυματικού παράγοντα Fgf10 και του Shh, με δοσοεξαρτώμενο μηχανισμό, επιτυγχάνει ακριβή πρότυπα στο χώρο/χρόνο, εξασφαλίζοντας την ανατομική περιοδικότητα των χόνδρινων δακτυλίων.³⁹ Από την άλλη μεριά, έχειδειχθεί ότι η πρωτεΐνη Tmem16a –μέλος της οικογένειας Tmem16 που ανευρίσκεται σε μεγάλο εύρος του φάσματος της φυλογενετικής αλυσίδας, επίσης γνωστή σαν DOG1 ή TAOS2– εκφράζεται στο επιθήλιο της αναπτυσσόμενης τραχείας και στον εμβρυϊκό τραχειακό μυ. Γενετικά τροποποιημένα ποντίκια που δεν εκφράζουν την Tmem16a παρουσιάζουν ασυνέχειες των χόνδρινων τραχειακών δακτυλίων και του τραχειακού μυός.⁴⁰ Καθώς η Tmem16a δεν εκφράζεται στο χονδρογενετικό μεσέγχυμα καθ' όλη τη διάρκεια της εμβρυογένεσης, συνάγεται ότι η τραχειομαλάκυνση μάλλον οφείλεται σε παθολογική επέκταση του τραχειακού επιθηλίου και του τραχειακού μυός. Η επέκταση αυτή φαίνεται ότι προκαλεί την παρεκτόπιση των κοιλιακών χονδροκυττάρων ή τη μεταβολή τους σε μη χονδρογενετικά κύτταρα, με αποτέλεσμα την έκφραση κλινικής εικόνας τραχειομαλάκυνσης.⁴⁰

Συγγενές λοβώδες εμφύσημα

Ο όρος ΣΛΕ χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα διατεταμένο υπερδιαυγαστικό λοβό του πνεύμονα (συνήθως αριστερό άνω, μέσο, ή δεξιό άνω) στην απλή ακτινογραφία θώρακα. Τις περισσότερες φορές πρόκειται για εντυπωσιακά διατεταμένες αλλά φυσιολογικές σε αριθμό κυψελίδες, γι' αυτό και συχνά προτιμάται ο όρος «συγγενής λοβώδης υπερδιάταση του πνεύμονα». Η κατά πολύ συνηθέστερη αυτή μορφή διακρίνεται παθολογοανατομικά από τον σπάνιο «πολυκυψελιδικό λοβό», ο οποίος παρουσιάζει αύξηση του αριθμού των κυψελίδων και κατατάσσεται στις πνευμονικές υπερπλασίες.²³ Επομένως, η εστιακή υπερδιάταση φαίνεται ότι συνιστά δευτερογενές φαινόμενο, που είναι αποτέλεσμα δυναμικής ενδο- ή εξω-αυλικής απόφραξης αεραγωγού (συνήθως λοβαίου βρόγχου). Πιο συγκεκριμένα, τα αίτια περιλαμβάνουν τη βρογχομαλάκυνση (είναι το συνηθέστερο), την εξωγενή συμπίεση από αγγειακές δομές (αγγειακός δακτύλιος), τη βρογχογενή κύστη καθώς και τα διαφραγμάτια ή τις πτυχώσεις του βλεννογόνου του αυλού και τις μεταφλεγμονώδεις βλάβες του αεραγωγού. Πάντως, σε πολλές περιπτώσεις το αίτιο είναι αδύνατο να προσδιορισθεί.^{2,23,32}

Επίκριση

Πριν από μία περίπου δεκαετία, στην «έκκλησή» του για διαυγή σκέψη και σαφή ονοματοθεσία, ο Andy Bush, πρότεινε τέσσερις «αρχές» για την κατηγοριοποίηση των συγγενών διαμαρτιών του πνεύμονα:⁴¹ (α) Να περιγράφονται τα ευρήματα της βλάβης χωρίς εντρύφηση σε εμβρυογενετικές θεωρίες, αφού αργά ή γρήγορα αυτές «αναμφίβολα θα αποδειχθούν λανθασμένες». (β) Να χρησιμοποιείται απλή γλώσσα για την περιγραφή των βλαβών. (γ) Να προσεγγίζονται με συστηματικό τρόπο ο πνεύμονας και τα άλλα όργανα που είναι πιθανό να σχετίζονται με τη διαμαρτία (καθώς συχνά υπάρχουν και άλλες δυσπλασίες που μπορεί να αγνοηθούν εάν δεν αναζητηθούν προσεκτικά). (δ) Να γίνεται διαχωρισμός της κλινικής από την παθολογοανατομική περιγραφή, αφού ο κλινικός φαινότυπος (π.χ. πολυκυστική μάζα) μπορεί να οφείλεται σε ποικίλες παθολογικές διεργασίες. Μάλιστα, στην πρότασή του ο συγγραφέας επιχείρησε νέα ονοματοθεσία για τις συγγενείς διαμαρτίες. Σήμερα, είναι φανερό ότι η προταθείσα τότε ονοματολογία δεν έγινε ευρύτερα αποδεκτή. Ωστόσο, παρά τη γνώση που έχει συσσωρευθεί από τη γενικευμένη χρήση του προγεννητικού υπερηχογραφήματος και τις σημαντικές εξελίξεις στους γονιδιακούς και μοριακούς μηχανισμούς της εμβρυογένεσης του φυσιολογικού, κυρίως, πνεύμονα, οι προτάσεις του συγγραφέα διατηρούν την επικαιρότητά τους. Από την άλλη μεριά, η διατήρηση των σηματοδοτικών οδών της εμβρυογένεσης του πνεύμονα σε ευρύτατο φάσμα της φυλογενετικής αλυσίδας προσδίδει ιδιαίτερη σημασία στα ευρήματα που προέρχονται από την έρευνα των πειραματοζώων και δικαιολογεί την αισιοδοξία για κατανόηση των οδών αυτών και στον άνθρωπο. Ο «θαυμαστός καινούργιος κόσμος» της γενετικής/μοριακής ερμηνείας της εμβρυογένεσης των συγγενών διαμαρτιών μόλις αρχίζει να οικοδομείται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ανθρακόπουλος Μ, Πρίφτης Κ, επιμελητές έκδοσης. Συγγενείς διαμαρτίες αναπνευστικού συστήματος. 13^η Διημερίδα Αναπνευστικών Παθήσεων, Αθήνα, 2004.
2. Laberge JM, Puligandla P. Congenital malformations of the lungs and airways. In: Taussig LM, Landau LI, LeSouëf PN, Martinez FD, Morgan WJ, Sly PD, eds. *Pediatric Respiratory Medicine*. Mosby – Elsevier, Philadelphia; 2008: 907-941.
3. Cardoso WV, Lü J. Regulation of early lung morphogenesis: questions, facts and controversies. *Development* 2006; 133:1611-1624.
4. Maeda Y, Davé V, Whitsett JA. Transcriptional control of lung morphogenesis. *Physiol Rev* 2007; 87:219-244.
5. Matzger RJ, Klein OD, Martin GR, Krasnow MA. The branching programme of mouse lung development. *Nature* 2008; 453:745-750.
6. Warburton D, El-Hashash A, Carraro G, Tiozzo C, Sala F, Rogers O, et al. Lung organogenesis. *Curr Top Dev Biol* 2010; 90:73-158.
7. Ανθρακόπουλος Μ. Αγγειακός δακτύλιος. Από: Ανθρακόπουλος Μ, Πρίφτης Κ, επιμελητές έκδοσης. Συγγενείς διαμαρτίες αναπνευστικού συστήματος. 13^η Διημερίδα Αναπνευστικών Παθήσεων, Αθήνα, 2004: 98-108.
8. Ioannides AS, Copp AJ. Embryology of oesophageal atresia. *Sem Pediatr Surg* 2009; 18:2-11.
9. Motoyama J, Liu J, Mo R, Ding Q, Post M, Hui CC. Essential function of Gli2 and Gli3 in the formation of lung, trachea and oesophagus. *Nat Genet* 1998; 20:54-57.
10. Minoo P, Su G, Drum H, Bringas P, Kimura S. Defects in tracheoesophageal and lung morphogenesis in Nkx2.1(-/-) mouse embryos. *Dev Biol* 1999; 209:60-71.
11. Que J, Okubo T, Goldenring JR. Multiple dose-dependent roles for Sox2 in the patterning and differentiation of anterior foregut endoderm. *Development* 2007; 134:2521-2531.
12. Li Y, Litingtung Y, Ten Dijke P, Chiang C. Aberrant Bmp signalling and notochord delamination in the pathogenesis of esophageal atresia. *Dev Dyn* 2007; 236:746-754.
13. Gillick J, Mortell A, Dawrant M, Giles S, Bannigan J, Puri P. The adriamycin rat/mouse model and its importance to the paediatric surgeon. *Pediatr Surg Int* 2008; 24:113-118.
14. Shaw-Smith C. Genetic factors in esophageal atresia, tracheo-esophageal fistula and the VACTERL association: roles for FOXP1 and the 16q24.1 FOX transcription factor gene cluster, and review of the literature. *Eur J Med Genet* 2010; 53:6-13.
15. Shaw-Smith C. Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula, and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology. *J Med Genet* 2006; 43:545-554.
16. Felix JF, de Jong EM, Torfs CP, de Klein A, Rottier RJ, Tibboel D. Genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula: an overview of the current concepts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85:747-754.
17. Faure S, de Santa Barbara P. Molecular embryology of the foregut. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(Suppl 1):S2-S3.
18. Stocker JT. The respiratory tract. In: Stocker JT, Dehner LP, eds. *Pediatric pathology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2001: 445-517.
19. Morotti RA, Cangiarella J, Gutierrez MC, Jagirdar J, Askin F, Singh G, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung (CCAM): evaluation of the cellular components. *Hum Pathol* 1999; 30:618-625.
20. Laberge JM, Flageole H, Pugash D, Khalife S, Blair G, Filiatrault D, et al. Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformation: a Canadian experience. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16:178-186.

21. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol* 1977; 8:155-171.
22. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, Globus MS, Anderson RS, Mahony BS, et al. Fetal cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 1985; 20:483-488.
23. Langston C. New concepts in the pathology of congenital lung malformations. *Sem Pediatr Surg* 2003; 12:17-37.
24. Gilbert-Barness E. Respiratory system. In: Optiz J, Gilbert-Barness E, Kapur R, Oligny LL, Siebert J, eds. *Potter's pathology of the fetus and infant*. Mosby, St. Louis; 2007: 741-769.
25. Kreiger PA, Ruchelli ED, Mahboubi S, Hedrick H, Adzick NS, Russo PA. Fetal pulmonary malformations: defining histopathology. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:643-649.
26. Volpe MV, Pham L, Lessin M, Ralston SJ, Bhan I, Cutz E, et al. Expression of Hoxb-5 during human lung development and in congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67:550-556.
27. Jancelewicz T, Nobuhara K, Hawgood S. Laser microdissection allows detection of abnormal gene expression in cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 2008; 43:1044-1051.
28. Azizkhan RG, Crombleholme TM. Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management. *Pediatr Surg Int* 2008; 24:643-657.
29. Cass DL, Quinn TM, Yang EY. Increased cell proliferation and decreased apoptosis characterize congenital cystic adenomatoid malformation of the lung (CCAM). *J Pediatr Surg* 1998; 33:1043-1046.
30. Volpe MV, Chung E, Ulm JP, Gilchrist BF, Ralston S, Wang KT, et al. Aberrant cell adhesion molecule expression in human bronchopulmonary sequestration and congenital cystic adenomatoid malformation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 297:L143-152.
31. Formont-Hankard G, Philippe-Chomette P, Delezoide AL. Glial cell-derived neurotrophic factor expression in normal human lung and congenital cystic adenomatoid malformation. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:432-436.
32. Correia-Pinto J, Gonzaga S, Huang Y, Rottier R. Congenital lung lesions – underlying molecular mechanisms. *Sem Pediatr Surg* 2010; 19:171-179.
33. Guo H, Cajaiba MM, Borys D. Expression of epidermal growth factor receptor, but not K-RAS mutations, is present in congenital cystic airway malformation/congenital pulmonary airway malformation. *Hum Pathol* 2007; 38:1772-1778.
34. Corbett HJ, Humphrey GM. Pulmonary sequestration. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5:59-68.
35. Azizkhan RG, Crombleholme TM. Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management. *Pediatr Surg Int* 2008; 24:643-657.
36. Azzie G, Beasley S. Diagnosis and treatment of foregut duplications. *Sem Pediatr Surg* 2003; 12:46-54.
37. Carden KA, Boisselle P, Waltz DA, Ernst A. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults. An in-depth review. *Chest* 2005; 127:984-1005.
38. Boogard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MW, Tiddens HA, de Jongste JC, Merkus PJ. Tracheomalacia and bronchomalacia in children. Incidence and patient characteristics. *Chest* 2005; 128:3391-3397.
39. Sala F, Del Moral PD, Tiozzo C, Al Alam D, Warburton D, Grikscheit T, et al. FGF10 controls the patterning of the tracheal cartilage rings via Shh. *Development* 2011; 138:273-282.
40. Rock RR, Futtner R, Harfe BD. The transmembrane protein TMEM16A is required for normal development of the murine trachea. *Dev Biol* 2008; 321:141-149.
41. Bush A. Congenital lung disease: a plea for clear thinking and clear nomenclature. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:328-337.

Προγεννητική διάγνωση συγγενών ανωμαλιών του αναπνευστικού

Χρυσάνθη Ε. Χλαπουτάκη

Οι συγγενείς ανωμαλίες του θώρακα συνιστούν σπάνιες οντότητες, περίπου το 5-18,7% του συνόλου των συγγενών ανωμαλιών.¹ Το φάσμα τους εκτείνεται από μικρού μεγέθους ασυμπτωματικές βλάβες, έως ευμεγέθεις χωροκατακτητικές εξεργασίες, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή και απαιτούν άμεση παρέμβαση μετά τη γέννηση.

Μπορούν να προσβάλουν τις δομές που προέρχονται εμβρυολογικά από το πρόσθιο αρχέγονο έντερο, το πνευμονικό παρέγχυμα, τους βρόγχους καθώς και την πνευμονική αγγείωση.

Προκειμένου να αναλυθεί η φύση και να ανευρεθεί η προέλευση των συγγενών ανωμαλιών, είναι σημαντική η συστηματική και λεπτομερής επισκόπηση όλων των δομών του θώρακα.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Η διάγνωση και παρακολούθηση των συγγενών ανωμαλιών του θώρακα κατά την ενδομήτριο ζωή γίνεται υπερηχογραφικά καθώς το υπερηχογράφημα παραμένει η εξέταση επιλογής. Στις περιπτώσεις που το υπερηχογράφημα δεν είναι πλήρως διαγνωστικό χρησιμοποιείται η μαγνητική τομογραφία του εμβρύου, η οποία είναι πλέον μία διεθνώς αναγνωρισμένη συμπληρωματική μέθοδος.

Περιορισμοί του υπερηχογραφήματος για την προγεννητική διάγνωση των συγγενών ανωμαλιών του αναπνευστικού είναι οι ακόλουθοι:^{2,3}

- Η δύσκολη απεικόνιση της τραχείας, καθώς και η δυσκολία εντοπισμού βλάβης σε

¹Διαγνωστικό και Επεμβατικό Τμήμα Παιδοακτινολογίας Νοσοκομείου ΙΑΣΩ ΠΑΙΔΩΝ

²P.H. Hôpital A. Trousseau, Paris, France

³Chef de Clinique CHUV, Lausanne, Suisse

Αλληλογραφία: Χρυσάνθη Χλαπουτάκη, schlapoutaki@yahoo.com

σχέση με την τραχεία (Εικόνα 1)

- Παρόμοια ηχογένεια πνεύμονα και ενδοκοιλιακών οργάνων, ιδίως του ήπατος (Εικόνα 2)
- Δυσχερής εκτίμηση του συνολικού πνευμονικού όγκου
- Δυσκολία εντοπισμού βλαβών του οπίσθιου μεσοθωρακίου
- Δυσχερής απεικόνιση του πρόσθιου ορίου της σπονδυλικής στήλης και του νωτιαίου σωλήνα.

Στα πλεονεκτήματα ωστόσο της υπερηχογραφικής μεθόδου συμπεριλαμβάνονται η αναλυτικότερη απεικόνιση του θύμου και η δυναμική απεικόνιση των πνευμονικών αγγείων.

Η μαγνητική τομογραφία των πνευμόνων παρέχει αναλυτικότερη απεικόνιση των ανατομικών δομών του θώρακα σε τρία επίπεδα, καθώς και ευκρινή διαχωρισμό των ορίων μεταξύ των πνευμόνων, της τραχείας και των βρόγχων, του οισοφάγου, του στομάχου και του εντερικού σωλήνα (Εικόνα 3).

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ

Το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα αρχίζει να αναπτύσσεται νωρίς, ήδη από την 4η εβδομάδα, από την επιμήκη λαρυγγοτραχειακή αύλακα στο έδαφος του πρωτογενούς φάρυγγα (Εικόνα 4). Την 5^η εβδομάδα ο λαρυγγοτραχειακός σωλήνας διαιρείται στο άκρο του σε δύο βρογχοπνευμονικές καταβολές. Η αριστερή υποδιαιρείται σε δύο και η δεξιά σε τρεις καταβολές, και από αυτές θα αναπτυχθούν οι λοβοί του πνεύμονα στον ώριμο οργανισμό.

Η διάπλαση του πνεύμονα μπορεί να διαιρεθεί σε 5 βασικά στάδια (Εικόνα 5):

- Το *εμβρυονικό*, που εμφανίζεται τις πρώτες 7 εβδομάδες μετά την γονιμοποίηση. Οι πνεύμονες εμφανίζονται την 26η ημέρα της κύησης.
- Το *ψευδοαδενικό*, μέχρι τη 17^η εβδομάδα. Ο αναπτυσσόμενος πνεύμονας μοιάζει με ενδοκρινή αδένα. Κατά τη διάρκεια της περιόδου διαμορφώνεται το αεροφόρο σύστημα.



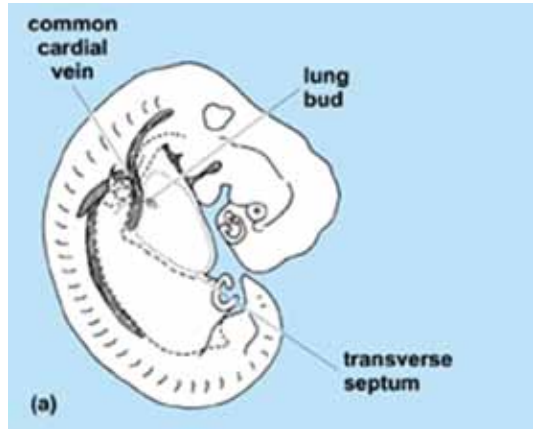
ΕΙΚΟΝΑ 1. Δύσκολη απεικόνιση της τραχείας υπερηχογραφικά



ΕΙΚΟΝΑ 2. Παρόμοια ηχογένεια πνεύμονα και ενδοκοιλιακών οργάνων, ιδίως με το ήπαρ



ΕΙΚΟΝΑ 3. Αναλυτικότερη απεικόνιση ανατομικών δομών θώρακα



ΕΙΚΟΝΑ 4. Το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα αρχίζει να αναπτύσσεται νωρίς την 4η εβδομάδα από την επιμήκη λαρυγγοτραχειακή αύλακα στο έδαφος του πρωτογενούς φάρυγγα.

- Το *σωληνώδες*, από τη 17^η -25^η εβδομάδα, που χαρακτηρίζεται από τη διάπλαση των βρογχιολίων και των κυψελιδικών πόρων. Ωριμάζει η αγγείωση του πνεύμονα.
- Των *τελικών σάκων*, από την 26^η εβδομάδα μέχρι τη γέννηση. Οι κυψελιδικοί πόροι του προηγούμενου σταδίου σχηματίζουν αθροίσματα από πολύ λεπτούς τελικούς σάκους, τις κυψελίδες.
- Το *κυψελιδικό*, που εκτείνεται από τη γέννηση έως τα 7-8 έτη και χαρακτηρίζεται από την πλήρη ανάπτυξη των πνευμονικών κυψελίδων.

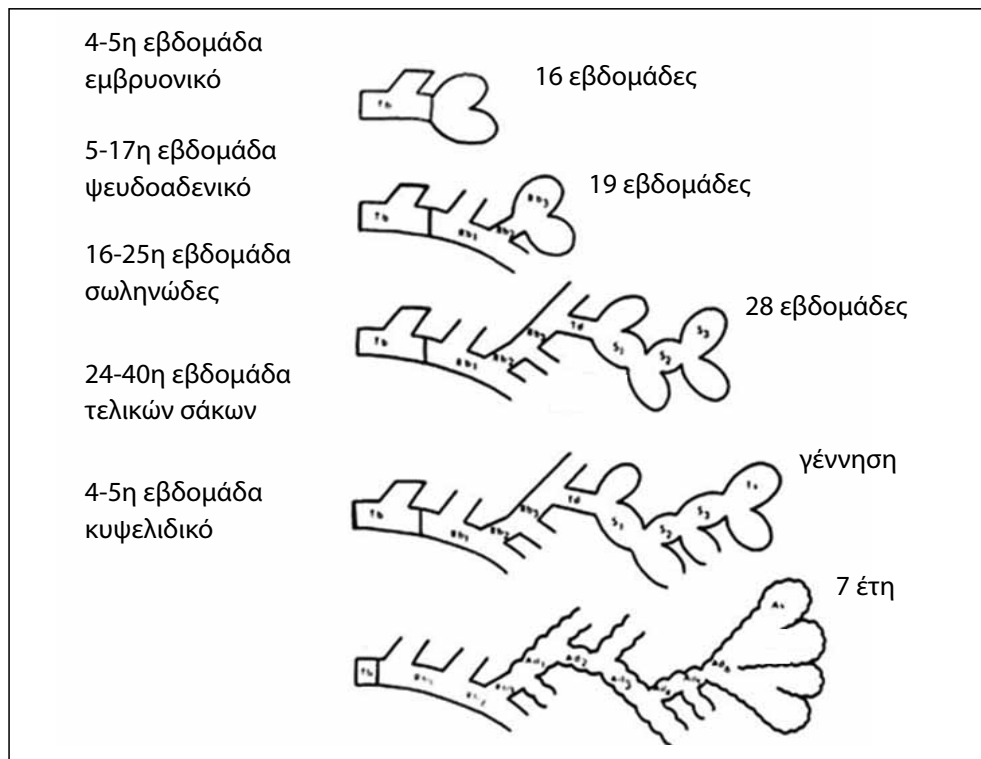
ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Οι συνηθέστερες συγγενείς διαμαρρίες των πνευμονων είναι οι κυστικές αδενωματοειδείς δυσπλασίες (CCAM), η συγγενής διαφραγματοκήλη, το βρογχοπνευμονικό απόλυμα, ο συγγενής υδροθώρακας και το συγγενές λοβώδες εμφύσημα.

Λιγότερο συχνές οντότητες αποτελούν: η συγγενής απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών (CHAOS), η συγγενής βρογχογενής κύστη, η ατρησία βρόγχου, η πνευμονική αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία, η συγγενής πνευμονική λεμφαγγειεκτασία, η πνευμονική υποπλασία- απλασία, το τεράτωμα και το λεμφαγγείωμα του μεσοθωρακίου.^{2,3,5}

Συγγενής κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία

Αποτελεί τη συχνότερη συγγενή ανωμαλία που διαγιγνώσκεται προγεννητικά.^{2,3,5} Απαρτίζει το 30-40% του συνόλου των συγγενών ανωμαλιών του θώρακα. Επειδή επικοινωνεί συχνά με το φυσιολογικό τραχειοβρογχικό δέντρο, η βλάβη μπορεί να περιέχει τόσο κυστικά όσο και συμπαγή στοιχεία, οδηγώντας σε διαφορετικές απεικονιστικές εκφάνσεις.



ΕΙΚΟΝΑ 5. Η διάπλαση του πνεύμονα διαιρείται σε 5 στάδια

Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να βοηθήσει όχι μόνο στο χαρακτηρισμό της CCAM αλλά και στην εκτίμηση της εξέλιξης του υπολοίπου πνευμονικού παρεγχύματος.² Βάσει των ιστολογικών χαρακτήρων και του μεγέθους τους, οι CCAM κατατάσσονται σε τρεις κυρίως ιστοπαθολογικούς τύπους:

Τύπου I: Αποτελείται από μια ή περισσότερες κύστες μεγάλου μεγέθους (διαμέτρου 3-10 cm), οι οποίες μπορεί να περιβάλλονται από μικρότερες και παρεκτοπισμένο φυσιολογικό παρέγχυμα.

Τύπου II: Αποτελείται από κύστες μικρότερου μεγέθους (0,5-2 cm) οι οποίες καλύπτονται από κυβοειδές επιθήλιο και υπόστρωμα ινομυϊκού χιτώνα.

Τύπου III: Αποτελείται από μικροκύστες, ομοιογενούς μορφολογίας και μεγέθους το οποίο συνήθως δεν ξεπερνά τα 2 mm σε διάμετρο.

Τα απεικονιστικά ευρήματα εξαρτώνται από τον ιστολογικό υπότυπο.

Οι CCAM τύπου I απεικονίζονται ως μονόχωρες ή πολύχωρες μακροκύστες (Εικόνα 6). Οι CCAM τύπου II δεν έχουν τυπικά απεικονιστικά χαρακτηριστικά, ενώ τα απεικονιστικά ευρήματα εξαρτώνται από το ποσοστό συμπαγών και κυστικών στοιχείων (Εικόνα 7). Οι τύπου III απεικονίζονται ως περιοχές αυξημένης ηχογένειας υπερηχογρα-



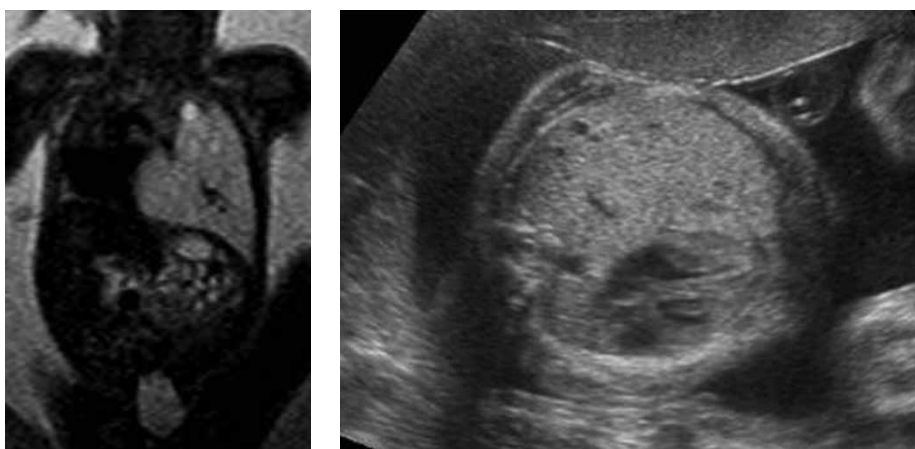
ΕΙΚΟΝΑ 6. Συγγενής κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία πνεύμονα τύπου I, 30^η εβδομάδα κύησης

φικά και αυξημένης πυκνότητας στις ακολουθίες προσανατολισμού T2 στη μαγνητική τομογραφία (Εικόνα 8). Οι περιοχές αυτές δίνουν την εντύπωση συμπαγούς βλάβης η οποία περιβάλλεται από φυσιολογικό παρέγχυμα.

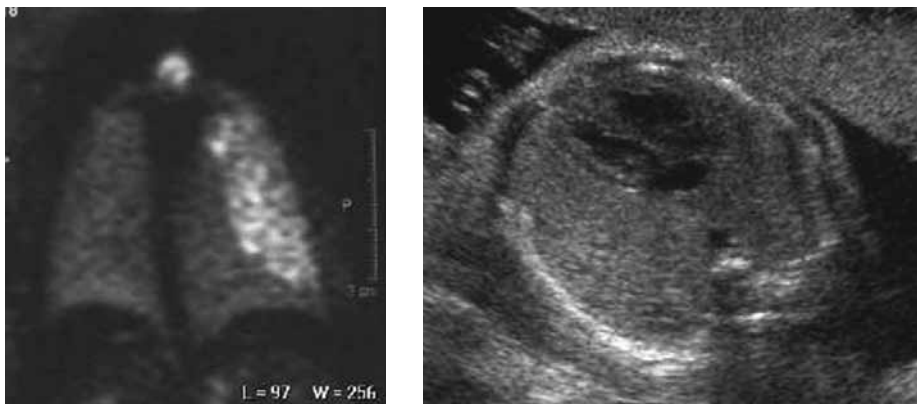
Η βασική διαφορική διάγνωση τίθεται ανάμεσα στις CCAM τύπου I και τις βρογχογενείς κύστες, καθώς και ανάμεσα στις CCAM τύπου III και το πνευμονικό απόλυμα.

Παρά το γεγονός ότι οι βρογχογενείς κύστες αναπτύσσονται συνήθως στις περιοχές γύρω από το διχασμό της τραχείας, σε 15% των περιπτώσεων μπορεί να εντοπίζονται ενδοπαρεγχυματικά δημιουργώντας διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα προγεννητικά.^{1,16}

Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ CCAM τύπου I και απολύματος βασίζεται στην εκτίμηση



ΕΙΚΟΝΑ 7. Συγγενής κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία πνεύμονα τύπου II, 26^η εβδομάδα κύησης



ΕΙΚΟΝΑ 8. Συγγενής κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία πνεύμονα τύπου III, 25^η εβδομάδα κύησης

της αγγείωσης, αφού η αγγείωση της CCAM γίνεται μέσω των πνευμονικών αρτηριών και φλεβών σε αντίθεση με το απόλυμα που αγγειώνεται απευθείας με κλάδο από την κατιούσα αορτή.

Δυσμενή προγνωστικό παράγοντα αποτελεί η συνύπαρξη εμβρυικού ύδρωπα.^{1,3,16}

Σε πολλές περιπτώσεις η βλάβη μειώνεται σε μέγεθος κατά το 3^ο τρίμηνο και το μεσοθωράκιο επιστρέφει στη φυσιολογική του θέση.¹

Πνευμονικό απόλυμα

Το απόλυμα περιέχει παθολογικό πνευμονικό ιστό ο οποίος δεν επικοινωνεί με το τραχειοβρογχικό δέντρο και αιματώνεται απευθείας από τη συστηματική κυκλοφορία. Οφείλεται στη δημιουργία μιας επιπλέον βρογχοπνευμονικής καταβολής κοιλιακά του πρόσθιου αρχέγονου εντέρου.

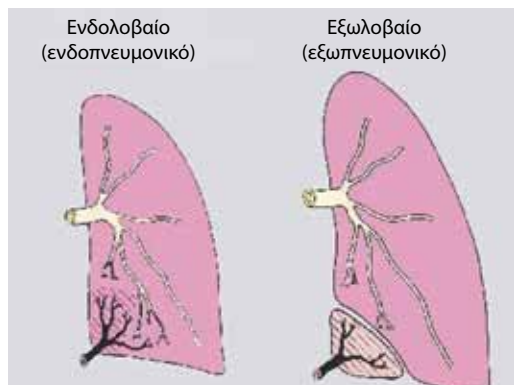
Τα απολύματα μπορεί να είναι είτε ενδολοβαία (ενδοπνευμονικά) είτε εξωλοβαία (εξωπνευμονικά) (Εικόνα 9).

Ο ενδολοβαίος τύπος είναι ο συνηθέστερος (75%) και περικλείεται σε σπλαχνικό υπεζωκότα.^{1,16}

Ο εξωλοβαίος τύπος μπορεί να βρίσκεται άνωθεν ή κάτωθεν του διαφράγματος και περιβάλλεται από ξεχωριστό περισπλάχνιο υπεζωκότα. Μόνο το εξωλοβαίο απόλυμα θεωρείται αμιγώς συγγενούς αιτιολογίας.^{1,16}

Και οι δύο τύποι συναντώνται συχνότερα στους κάτω λοβούς, με συχνότερη εντόπιση στον αριστερό κάτω λοβό.

Απεικονιστικά η βλάβη αντιστοιχεί σε συμπαγή, καλά περιγεγραμμένη περιοχή αυξημένης ηχογένειας υπερηχογραφικά, και εντάσεως σήματος στις ακολουθίες προσανατολισμού T2 στη μαγνητική τομογραφία. Η διάγνωση βασίζεται στην αναγνώριση της συστηματικής αιμάτωσης υπερηχογραφικά.



ΕΙΚΟΝΑ 9. Τύποι πνευμονικού απολύματος

τίζονται με υδράμνιο και εμβρυικό ύδρωπα λόγω των πιεστικών φαινομένων στον οισοφάγο, καθώς και της δυσχερούς φλεβικής επαναφοράς.^{2,5}

Ωστόσο, περιγράφονται περιπτώσεις απολυμάτων που υποστρέφουν αυτόματα κατά την κύηση, ενώ μετά τη γέννηση μπορεί να είναι απολύτως ασυμπτωματικά μέχρι να γίνουν αίτιο πνευμονικής λοίμωξης ή εξαλλαγής.^{1,2,7}

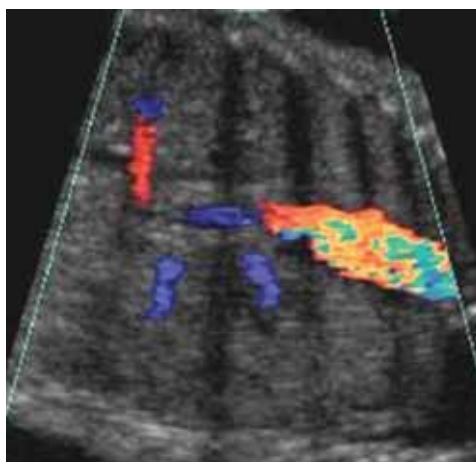
Συγγενής διαφραγματοκήλη

Οφείλεται σε έλλειμμα του μυϊκού χιτώνα των διαφραγμάτων με συνοδή εισχώρηση ενδοκοιλιακών δομών εντός του θωρακικού κλωβού, οδηγώντας σε υποπλασία του πνεύμονα.^{7,16}

Στην περίπτωση εξω λοβαίου τύπου η διαφορική διάγνωση περιέχει το συγγενές νευροβλάστωμα και την αιμορραγία του επινεφριδίου.

Τα εξω λοβαία πνευμονικά απολύματα εμφανίζονται συνήθως στο 2^ο τρίμηνο ως συμπαγείς βλάβες, συνηθέστερα του αριστερού πνεύμονα, ενώ τα νευροβλαστώματα εμφανίζονται αργότερα, κατά το 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και έχουν συχνότερη δεξιά εντόπιση (¹⁵).

Αμφότεροι οι τύποι των πνευμονικών απολυμάτων μπορεί να σχε-



ΕΙΚΟΝΑ 10. Πνευμονικό απόλυμα, 26^η εβδομάδα κύησης

Το 92% των συγγενών διαφραγματοκηλών οφείλονται σε οπίσθια και πλάγια ελλείμματα, το 97% των οποίων είναι ετερόπλευρα και το 80% εντοπιζόμενο στο αριστερό ημιθώρακιο.⁷ Διακρίνονται δύο μορφές:

1. *Η πρώιμη*, κατά την οποία τα κοιλιακά όργανα αναπτύσσονται ενδοθωρακικά
2. *Η όψιμη*, που εμφανίζεται αργότερα στην κύηση με δευτεροπαθή μετακίνηση των κοιλιακών οργάνων προς το ημιθώρακιο.^{4,6,17}

Το περιεχόμενο της κήλης μπορεί να είναι έντερο, τμήμα του στομάχου και του ήπατος ή συνδυασμός των ανωτέρω (Εικόνα 11).^{7,16}

Όσο νωρίτερα συμβεί η μετακίνηση των σπλάχνων εντός του θώρακα, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να προκαλέσει υποπλασία του σύστοιχου πνεύμονα, χωρίς ωστόσο να αποκλείεται η προσβολή του ετερόπλευρου πνεύμονα, κυρίως λόγω της μετατόπισης του μεσοθωρακίου και των πιεστικών φαινομένων.^{1,11}

Κακοί προγνωστικοί παράγοντες θεωρούνται η πρώιμη διάγνωση, πριν την 25η εβδομάδα κύησης, η μεγάλη στροφή του μεσοθωρακίου, η συνύπαρξη σημαντικού βαθμού υποπλασίας του πνεύμονα, η ενδοθωρακική θέση του ήπατος και του στομάχου, καθώς και οι συνυπάρχουσες συγγενείς καρδιακές δυσπλασίες.^{16,18}

Οι απεικονιστικές μέθοδοι χρησιμεύουν στην πρόβλεψη της πνευμονικής υποπλασίας και της πνευμονικής επάρκειας χρησιμοποιώντας ογκομετρικές μεθόδους του πνεύμονα. Προς αυτή την κατεύθυνση βοηθά ιδιαίτερα η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία, που αποτελεί και το μοναδικό τρόπο αληθούς και ακριβούς ογκομέτρησης των πνευμόνων.^{1,18} Οι τιμές που προκύπτουν συγκρινόμενες με πίνακες των αναμενόμενων για την ηλικία τιμών. Βοηθούν στην πρόγνωση της βιωσιμότητας των εμβρύων μετά τη γέννηση, με κατώφλι επιβίωσης να θεωρείται το 33% του συνολικού αναμενόμενου όγκου.¹⁸



ΕΙΚΟΝΑ 11. Διάγνωση δεξιάς διαφραγματοκήλης 24^η εβδομάδα κύησης

Συγγενής υδροθώρακας – χυλοθώρακας

Οι πλευριτικές συλλογές, ετερόπλευρες ή αμφοτερόπλευρες θεωρούνται παθολογικές σε οποιαδήποτε ηλικία κύησης και αν εμφανισθούν και υποδηλώνουν ανωμαλία του ισοζυγίου μεταξύ των φύλων του υπεζωκότα.^{1,16} Η συχνότητά τους εκτιμάται περίπου σε 1 ανά 15.000 γεννήσεις.

Το κυριότερο αίτιο αποτελεί η συγκέντρωση λέμφου (χυλοθώρακας) εξαιτίας στένωσης ή απόφραξης του λεμφικού πόρου. Τα υπόλοιπα αίτια είναι συνήθως δευτεροπαθή και περιλαμβάνουν γενετικά και λοιμώδη που οδηγούν σε γενικευμένη κατακράτηση υγρών και εμβρυικό ύδρωπα.

Οι συλλογές εντοπίζονται τόσο υπερηχογραφικά, όσο και με τη βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας, η οποία, ωστόσο, επιτρέπει καλύτερη ανάλυση του περιεχομένου ανάλογα με το σήμα στις ακολουθίες T1 και T2 και την ακριβέστερη διάγνωση.^{1,7,16} Προσφέρει, επίσης, την αναλυτικότερη απεικόνιση των δομών του θώρακα για την ανεύρεση συνοδών ανωμαλιών που είναι παρούσες στο 40% των περιπτώσεων και περιλαμβάνουν τις CCAM, το απόλυμα και τη συγγενή διαφραγματοκήλη. Πρέπει να αναζητείται τυχόν συνυπάρχουσα καρδιακή ανωμαλία, γενετικό σύνδρομο, όπως το Down και Turner, κυστική λεμφαγγειεκτασία, και τέλος, συγγενής λοίμωξη (Εικόνα 12).

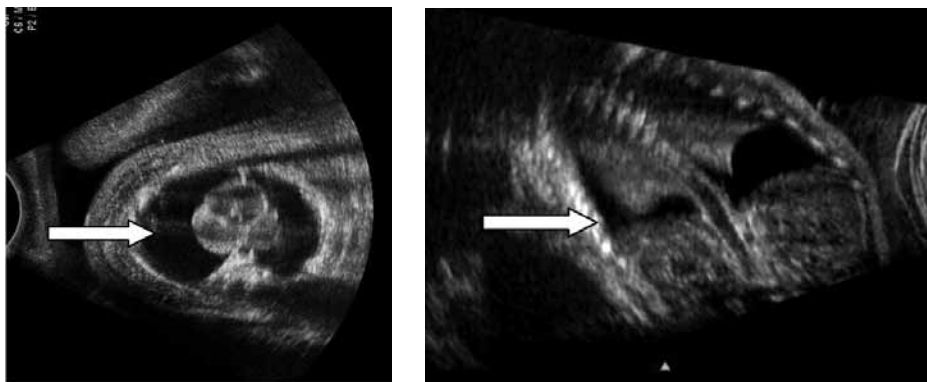
Ο πρωτοπαθής υδροθώρακας μπορεί να υποστρέψει ή να εξελιχθεί σε γενικευμένο ύδρωπα. Σπανιότερα, όταν η πλευριτική συλλογή είναι εκτεταμένη, μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική υποπλασία, ασύμβατη με τη ζωή.⁷

Πρόσφατα επιχειρούνται ενδομήτριες θωρακοκεντήσεις στις περιπτώσεις εκτεταμένης πλευριτικής συλλογής που συνοδεύονται από παρεκτόπιση του μεσοθωρακίου.⁷

Συγγενής απόφραξη αεραγωγών

Όταν η απόφραξη αφορά του ανώτερους αεραγωγούς αναφερόμαστε στο σύνδρομο συγγενούς απόφραξης ανώτερου αεραγωγού, γνωστό ως CHAOS (Congenital High Airway Obstruction Syndrome), που συνοδεύεται από κακή πρόγνωση. Οφείλεται σε πλήρη ή σχεδόν πλήρη απόφραξη των αεραγωγών και οδηγεί σε παγίδευση των πνευμονικών υγρών, υπερπλασία των πνευμονικών κυψελίδων και διάταση της υποκείμενης τραχείας.^{4,8,10}

Απεικονιστικά και ιδίως υπερηχογραφικά, μπορεί να μην αναδεικνύεται το κώλυμα, εντυπωσιάζει, ωστόσο, η παρουσία εκτεταμένης ασκητικής και πλευριτικής συλλογής.



ΕΙΚΟΝΑ 12. Συγγενής πλευριτική συλλογή, υπερηχογραφική εικόνα

Η μαγνητική τομογραφία βοηθάει στην ανάδειξη της διατεταμένης τραχείας και της υπερκείμενης απόφραξης (Εικόνα 13). Αν η στένωση βρίσκεται χαμηλότερα στο ύψος της τραχείας, το τμήμα της τραχείας άνωθεν της στένωσης απεικονίζεται διατεταμένο και οι στελεχιαίοι βρόγχοι μικρότερης διαμέτρου από την αναμενόμενη, χωρίς, ωστόσο, τη συνύπαρξη άλλων ευρημάτων, εφόσον η στένωση δεν είναι μεγάλου βαθμού.

Στο άλλο άκρο του φάσματος βρίσκεται η συγγενής ατρησία βρόγχου, η οποία συνοδεύεται από δυσπλαστικές αλλοιώσεις του περιφερικού πνευμονικού παρεγχύματος.²

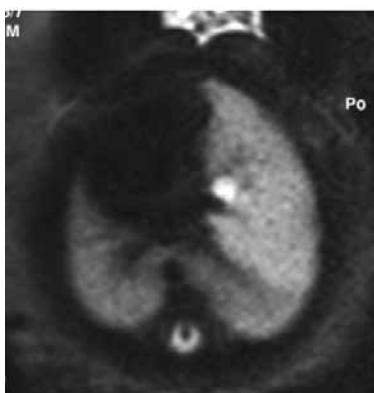
Στην προγεννητική απεικόνιση η συγγενής ατρησία βρόγχου χαρακτηρίζεται ως τμηματική αύξηση της ηχογένειας του πνευμονικού παρεγχύματος ή αύξηση της εντάσεως σήματος στις ακολουθίες προσανατολισμού T2 παρόμοια με αυτή του συγγενούς λοβώδους εμφυσηματος, με τη διαφορά ότι στην περίπτωση της ατρησίας, ορισμένες φορές είναι δυνατή η εντόπιση του άτρητου βρόγχου.^{9,11}

Αφορά συνήθως τα κορυφαία και οπίσθια τμήματα του αριστερού άνω λοβού.¹⁹

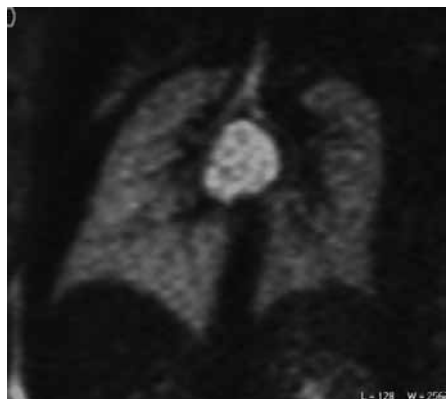
Από τη διαφορική διάγνωση πρέπει να αποκλείονται οι CCAM τύπου III και τα απολύματα. Οι βρογχικές ατρησίες αφορούν τμηματικούς ή λοβαίους βρόγχους και μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικές στη γέννηση (Εικόνα 14).^{19,20}



ΕΙΚΟΝΑ 13. Σύνδρομο συγγενούς απόφραξης ανώτερου αεραγωγού, γνωστό ως CHAOS (Congenital High Airway Obstruction Syndrome) με συγγενή πλήρη ή σχεδόν πλήρη απόφραξη του λάρυγγα, διόγκωση πνευμόνων και διάταση περιφερικού τμήματος τραχείας.



ΕΙΚΟΝΑ 14. Διάγνωση ατρησίας βρόγχου με μαγνητική τομογραφία εμβρύου



ΕΙΚΟΝΑ 15. Τυπική θέση της βρογχογενούς κύστης σε σχέση με τους βρόγχους, κοντά στο διχασμό της τραχείας

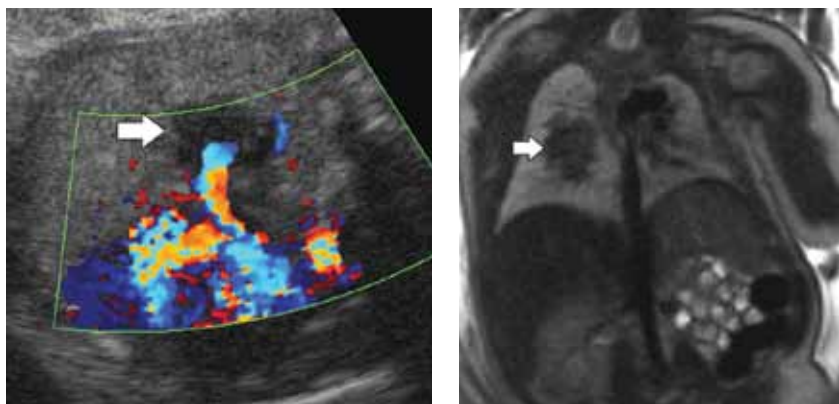
Συγγενής βρογχογενής κύστη

Οφείλεται σε ανώμαλη βρογχοπνευμονική καταβολή που δε συνδέεται με το υπόλοιπο τραχειοβρογχικό δέντρο και καταλήγει σε τυφλό άκρο, που λαμβάνει κυστική μορφή λόγω των εκκρίσεων του αναπνευστικού επιθηλίου. Βρίσκεται, συνήθως, κοντά στο διχασμό της τραχείας, αλλά σπανιότερα μπορεί να εντοπιστεί εντός του πνευμονικού παρεγχύματος, του υπεζωκότα ή του διαφράγματος.¹

Οι τεχνικές προγεννητικής απεικόνισης βοηθούν στην αναλυτική ανατομική διερεύνηση και τον αποκλεισμό άλλων συγγενών ανωμαλιών με παρόμοια χαρακτηριστικά, όπως οι CCAM τύπου I (Εικόνα 15).^{1,2}

Συγγενείς αγγειακές και λεμφαγγειακές δυσπλασίες

Οι πνευμονικές αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες χαρακτηρίζονται από απευθείας επικοινωνία κλάδου ή κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας με τις πνευμονικές φλέβες. Οι βλάβες ανάλογα με το μέγεθος τους, διακρίνονται σε μεγάλες και εντοπισμένες ή πολλαπλές μικροσκοπικές και διάσπαρτες. Στο 60% συμβαίνουν στους κάτω λοβούς. Τα 2/3 των ασθενών έχουν πολλαπλές βλάβες.²¹ Σκοπός της προγεννητικής απεικόνισης είναι ακριβώς ο εντοπισμός και η ανατομική καταγραφή των βλαβών ώστε να μπορεί να προβλεφθούν οι συνέπειες στην κυκλοφορία και την αναπνευστική λειτουργία μετά τη γέννηση (Εικόνα 16).²¹



ΕΙΚΟΝΑ 16. Πνευμονική αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία 28^η εβδομάδα κύησης



ΕΙΚΟΝΑ 17. Συγγενής λεμφαγγειεκτασία πνεύμονα. Διάταση πνευμονικών και υπουπεζωκοτικών λεμφαγγείων

Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν συμπτώματα υποκλοπής, όπως κυάνωση, ταχύπνοια και ακροαστικό φύσημα στο σημείο της επικοινωνίας.

Οι συγγενείς λεμφαγγεκτασίες είναι σπανιότητες και μπορεί να είναι πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς. Απεικονιστικά, προγεννητικά αναγνωρίζονται δύσκολα με μαγνητική τομογραφία, η οποία αναδεικνύει διάταση των ενδολόβιων, περιαγγειακών ή υποϋπεζωκοτικών λεμφαγγείων με/ή χωρίς πλευριτική συλλογή. Η συγγενής μορφή συνοδεύεται συνήθως από ανώμαλη πνευμονική επιστροφή ή υποπλασία των αριστερών κοιλοτήτων της καρδιάς^{22,24,25} και σε μεγάλο ποσοστό έχει κακή πρόγνωση (Εικόνα 17).²²⁻²⁵

Γενετικά νοσήματα που σχετίζονται με τη συγγενή λεμφαγγειεκτασία είναι τα σύνδρομα

Noonan, Turner, Ehler-Danlos, καθώς και το σύνδρομο Down.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η πρόοδος της τεχνολογίας και ιδιαίτερα η εφαρμογή της μαγνητικής τομογραφίας εμβρύου έδωσε μεγάλη ώθηση στον τομέα της προγεννητικής διάγνωσης.

Η προγεννητική διάγνωση υπολείπεται ωστόσο, αν δε συνυπάρχει και δε συμπορεύεται με την κλινική εκτίμηση και συμβουλευτική προγεννητική παρέμβαση του ειδικού κλινικού γιατρού.

Πρωταρχικός στόχος της προγεννητικής διάγνωσης, επομένως, είναι πάντοτε η προετοιμασία των μελλοντικών γονέων αλλά και της ομάδας των γιατρών για μια όσο το δυνατόν ασφαλέστερη υποδοχή της νέας ζωής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Johnson AM, Hubbard AM. Congenital anomalies of the fetal/neonatal chest. *Semin Roentgenol* 2004; 39:197-214.
2. Cannie M, Jani J, De Keyzer F, De Keyzer, Van Kerkhove F, Meersschaert L, et al. Magnetic resonance imaging of the fetal lung: a pictorial essay. *Eur Radiol* 2008; 18:1364-1374.
3. Newman B. Congenital bronchopulmonary foregut malformations: concepts and controversies. *Pediatr Radiol* 2006; 36:773-791.
4. Hubbard AM, Crombleholme TM. Anomalies and malformations affecting the fetal/neonatal chest. *Semin Roentgenol* 1998; 33:117-125.
5. Breysem L, Bosmans H, Dymarkowski S, Van Schoebroek I, Witters J, Deprest P, et al. The value of fast MR imaging as an adjunct to ultrasound in prenatal diagnosis. *Eur Radiol* 2003; 13:1538-1548.

6. Azizkhan RG, Crombleholme TM Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management. *Pediatr Surg Int* 2008; 24:643-657.
7. Hubbard AM, Harty MP, States LJ. A new tool for prenatal diagnosis: ultrafast fetal MRI. *Semin Perinatol* 1999; 23:437-447.
8. Okazaki T, Kohno S, Hasegawa S, Urushihara N, Yoshida A, Kawano S. Congenital diaphragmatic hernia: efficacy of ultrasound examination in its management. *Pediatr Surg Int* 2003; 19:176-179.
9. Hedrick HL, Crombleholme TM, Flake AW, Nance ML, Von Allmen D. Right congenital diaphragmatic hernia: prenatal assessment and outcome. *J Pediatr Surg* 2004; 39:319-323.
10. Bedoyan JK, Blackwell SC, Treadwell MC, Johnson A, Klein MD. Congenital diaphragmatic hernia: associated anomalies and antenatal diagnosis—outcome-related variables at two Detroit hospitals. *Pediatr Surg Int* 2004; 20:170-176.
11. Kilian AK, Schaible T, Hofmann V, Brade J, Neff KW, Büsing KA. Congenital diaphragmatic hernia: predictive value of MRI relative lung-to-head ratio compared with MRI fetal lung volume and sonographic lung-to-head ratio. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:153-158.
12. Guimaraes CV, Linam LE, Kline-Fath BM, Rubio EI, Lim FY. Prenatal MRI findings of fetuses with congenital high airway obstruction sequence. *Korean J Radiol* 2009; 10:129-134.
13. Lim FY, Crombleholme TM, Hedrick HL, Flake AW, Johnson MP. Congenital high airway obstruction syndrome: natural history and management. *J Pediatr Surg* 2003; 38:940-945.
14. Kunisaki SM, Fauza DO, Nemes LP, Barnewolt CE, Estroff JA. Bronchial atresia: the hidden pathology within a spectrum of prenatally diagnosed lung masses. *J Pediatr Surg* 2006; 41:61-65.
15. Hubbard AM, Adzick NS, Crombleholme TM, Haselgrove JC. Congenital chest lesions: diagnosis and characterization with prenatal MR imaging. *Radiology* 1999; 212:43-48.
16. Daltro P, Fricke BL, Kline-Fath BM, Werner H, Rodrigues L, Fazecas T, et al. Prenatal MRI of congenital abdominal and chest wall defects. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1010-1016.
17. Huisman TA. Fetal magnetic resonance imaging. *Semin Roentgenol* 2008; 43:314-336.
18. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol* 1977; 8:155-171.
19. Cáceres J, Mata J, Palmer J, Zidan A, Donoso L. Congenital bronchial atresia. *RadioGraphics* 1991; 11:1143-1145.
20. McAlister WH, Wright JR Jr, Crane JP. Main-stem bronchial atresia: intrauterine sonographic diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148:364-366.
21. Bütter A, Emran M, al-Jazaeri A, Bouron-Dal Soglio D, Bouchard S. Pulmonary arteriovenous malformation mimicking congenital cystic adenomatoid malformation in a newborn. *J Pediatr Surg* 2006; 41:e9-e11.
22. Faul JL, Berry GJ, Colby TV, Ruoss SJ, Walter MB, Rosen GD, et al. Thoracic lymphangiomas, lymphangiectasis, lymphangiomatosis, and lymphatic dysplasia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 pt 1):1037-1046.
23. Bellini C, Boccardo F, Campisi C, Bonioli E. Congenital pulmonary lymphangiectasia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:43.
24. Barker PM, Esther CR Jr, Fordham LA, Maygarden SJ, Funkhouser WK. Primary pulmonary lymphangiectasia in infancy and childhood. *Eur Respir J* 2004; 24:413-419.
25. Xiao ZY, Tao Y, Tang XY, Chen GJ, Guo L. Congenital pulmonary lymphangiectasis. *World J Pediatr* 2009; 5:68-70.

Δυσλειτουργία επιφανειοδραστικού παράγοντα ως αποτέλεσμα γενετικής βλάβης

Γεωργία Νύκταρη

Ο επιφανειοδραστικός παράγοντας (ΕΔΠ) είναι ένα σύμπλεγμα φωσφολιπιδίων και πρωτεϊνών το οποίο συντίθεται, δομείται και απεκκρίνεται από τα τύπου II κυψελιδικά πνευμονοκύτταρα. Καλύπτει την επιφάνεια του αναπνευστικού επιθηλίου και είναι απολύτως απαραίτητος για την ελάττωση της επιφανειακής τάσης του πνεύμονα και την αποφυγή σύμπτωσης των κυψελίδων.

Η παρουσία του ΕΔΠ αποδείχθηκε από την Mary Avery το 1959,¹ αν και από πολύ νωρίτερα υπήρχαν ενδείξεις για την ύπαρξη ουσίας που ελαττώνει την επιφανειακή τάση στους πνεύμονες.² Η ανεπάρκεια ΕΔΠ προκαλεί το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) σε πρόωρα βρέφη. Κατά τη διάρκεια της προηγούμενης δεκαετίας, πολυάριθμες μελέτες οδήγησαν στην ανίχνευση μεταλλάξεων στα γονίδια κωδικοποίησης των πρωτεϊνών *SP-B* και *SP-C* του ΕΔΠ, καθώς και της πρωτεΐνης μεταφοράς λιπιδίων (*ABCA3*), οι οποίες οδηγούν σε δυσλειτουργία του ΕΔΠ με αποτέλεσμα την εμφάνιση οξέων και χρόνιων πνευμονικών νοσημάτων σε παιδιά και ενήλικους.^{3,4}

ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΔΠ

Η πνευμονική κυψελιδική επιφάνεια καλύπτεται από πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα (πνευμονοκύτταρα τύπου I) και από κυβοειδή κύτταρα (πνευμονοκύτταρα τύπου II), τα οποία βρίσκονται διάσπαρτα κατά μήκος του κυψελιδικού επιθηλίου. Οι κυψελίδες είναι ασταθείς δομές, γεγονός που οφείλεται κατά μεγάλο μέρος στην επένδυσή τους με λεπτή στιβάδα υγρού (hyalophase) στην οποία αναπτύσσονται μεγάλες δυνάμεις επιφανειακής τάσης, ιδιαίτερα κατά την εκπνοή, καθώς η κυψελιδική διάμετρος

Νεογνολογική Μονάδα, Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «Αττικόν»

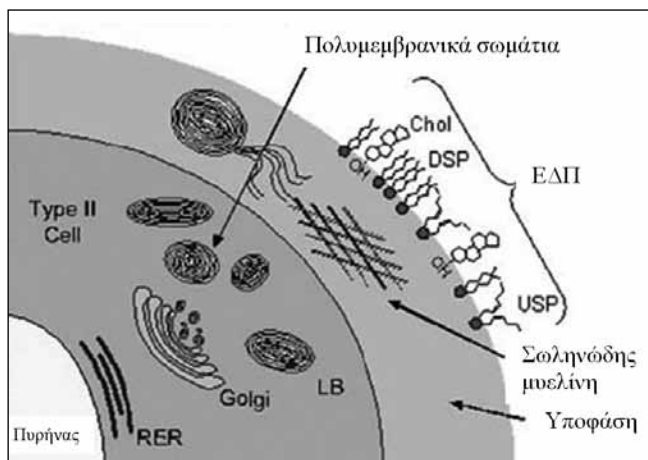
Αλληλογραφία: Γεωργία Νύκταρη, gniktari@yahoo.com

ελαττώνεται. Η αυξημένη επιφανειακή τάση μπορεί να οδηγήσει σε σύμπτωση των κυψελίδων κατά την εκπνοή, γεγονός που καθιστά πολύ δύσκολη την επανέκπτυξη των κυψελίδων κατά την εισπνοή. Τη σύμπτωση των κυψελίδων εμποδίζει μια στιβάδα φωσφολιπιδίων στη διεπιφάνεια (interface) αέρα-υγρού, η οποία μειώνει δραματικά την επιφανειακή τάση, καθώς η διεπιφανειακή στιβάδα συμπιέζεται κατά την εκπνοή. Η στιβάδα αυτή συνίσταται αποκλειστικά από τον ΕΔΠ.⁵

Ο ΕΔΠ αποτελείται από φωσφολιπίδια (70-80%), πρωτεΐνες (10%) και ουδέτερα λίπη, κυρίως χοληστερόλη (10%). Το 70-80% των φωσφολιπιδίων αποτελείται από φωσφατιδυλοχολίνη (PC). Οι πρωτεΐνες κατά το ήμισυ αποτελούνται από τις σχετιζόμενες με τον ΕΔΠ πρωτεΐνες (surfactant-associated proteins) τις υδρόφοβες *SP-B* και *SP-C* και τις υδρόφιλες *SP-A* και *SP-D*.⁶ Μοναδικό χαρακτηριστικό της σύνθεσής του ΕΔΠ αποτελεί η διπαλμιτοϊκή PC (DPPC), η οποία σε συνδυασμό με τις πρωτεΐνες *SP-B* και *SP-C* ελαττώνει τις δυνάμεις επιφανειακής τάσης και αποτρέπει τη δημιουργία ατελεκτασίας του πνεύμονα κατά την εκπνοή.⁷ Οι πρωτεΐνες *SP-A* και *SP-D* συμμετέχουν στους μηχανισμούς ανοσίας του πνεύμονα.⁸

Ο ΕΔΠ συντίθεται στα πολυμεμβρανικά σωμάτια των τύπου II πνευμονοκυττάρων, τα οποία είναι μέλη υποομάδας λυσοσωμάτων, που αναφέρονται ως εκκριτικά και διαφοροποιούνται μεταξύ της 24ης και 34ης εβδομάδας κύησης (Εικόνα 1).⁵ Τα κύρια συστατικά των πολυμεμβρανικών σωμάτων, τα τασιενεργά φωσφολιπίδια, είναι οργανωμένα σε σφικτά δομημένες μεμβράνες διπλής στιβάδας με διαδικασία που εξαρτάται κυρίως από την ειδική για τον πνεύμονα υδρόφοβη πρωτεΐνη Β (*SP-B*). Η *SP-B* μεταφέρεται από τη συσκευή Golgi στα πολυμεμβρανικά σωμάτια μέσω πολυκυκλικών σωμάτων. Αντίθετα, τα επιφανειοδραστικά φωσφολιπίδια μεταφέρονται από το ενδοπλασματικό δίκτυο και ενσωματώνονται στις εσωτερικές μεμβράνες των πολυμεμβρανικών σωμάτων.⁹ Για τη μεταφορά των φωσφολιπιδίων εντός των πολυμεμβρανικών σωμάτων θεωρείται υπεύθυνη η συνδεδεμένη με ATP πρωτεΐνη μεταφοράς A3 binding cassette member (*ABCA3*). Η βιοχημική σύνθεση των πολυμεμβρανικών σωμάτων είναι άγνωστη, αν και τα πέταλλα (lamellae) αντιπροσωπεύουν κατά πάσα πιθανότητα τα λιπίδια, ενώ το υλικό του πυρήνα τις πρωτεΐνες. Ο κανονικός σχηματισμός των πολυμεμβρανικών σωμάτων προϋποθέτει την παρουσία και την φυσιολογική λειτουργία των πρωτεϊνών *SP-B* και *ABCA3*.¹⁰ Η πρωτεΐνη *SP-A* έχει εντοπιστεί με ανοσολογικές μεθόδους στα πολυμεμβρανικά σωμάτια. Όμως, η ακριβής ποσότητα ή η θέση των μορίων των πρωτεϊνών μέσα στα πολυμεμβρανικά σωμάτια δεν είναι γνωστή.

Τη σύνθεση ακολουθεί η εξωκυττάρωση κατά την οποία, η μεμβράνη των πολυμεμβρανικών σωμάτων ενώνεται με την κυτταροπλασματική μεμβράνη των τύπου II κυττάρων. Το πολυμεμβρανικό σωμάτιο εισέρχεται στον κυψελιδικό χώρο. Ακολουθεί ταχεία σειρά μορφολογικών μετασχηματισμών με άγνωστους ακόμα μηχανισμούς, που οδηγεί στο σχηματισμό μιας ειδικής δομής για τον πνεύμονα (σωληνοειδής μυελίνη), η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε μία πλούσια σε λιπίδια στιβάδα που απλώνεται στην κυψελιδική διεπιφάνεια.¹¹ Η σωληνοειδής μυελίνη είναι ασταθής μορφή ΕΔΠ και ίσως η λειτουργία της είναι η επαγωγή της εισαγωγής των λιπιδίων εντός της κυψελιδικής διεπιφανειακής στιβάδας. Η προσρόφηση λιπιδίων καθιστά τον ΕΔΠ σταθερό (Εικόνα 2).



ΕΙΚΟΝΑ 1. Σύνθεση ΕΔΠ

Ο ΕΔΠ υφίσταται ένα κύκλο σύνθεσης, έκκρισης και επαναχρησιμοποίησης ο οποίος αφορά και τα δύο βασικά συστατικά του (φωσφολιπίδια και πρωτεΐνες). Στον καταβολισμό και την επαναχρησιμοποίησή του σημαντικό ρόλο παίζουν η πρωτεΐνη SP-A και ο παράγοντας ενεργοποίησης των αποικιών των μακροφάγων (macrophage colony stimulating factor, GM-CSF).¹²

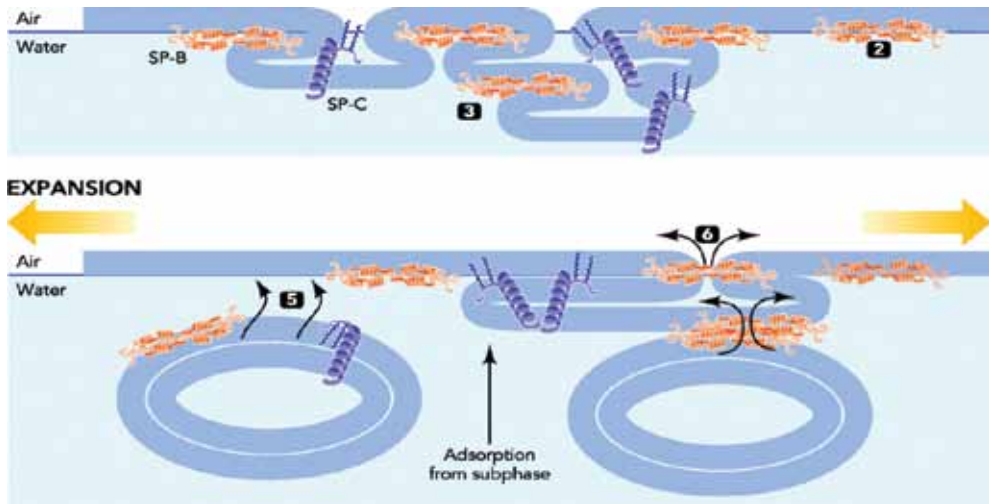
Στη σύνθεση του ΕΔΠ συμμετέχει και ο θυρεοειδικός παράγων μεταγραφής 1 (TTF-1), που κωδικοποιείται από το γονίδιο NKX2.1 και ρυθμίζει την έκφραση σειράς γονιδίων αναγκαίων για την παραγωγή και τη λειτουργία του ΕΔΠ, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων SFTPB και SFTPC που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες SP-B και SP-C αντίστοιχα.¹³ Η έκφραση των πρωτεϊνών SP-B, SP-C και ABCA3 ρυθμίζεται συνδυαστικά κατά τη διάρκεια της όψιμης κύησης από τον θυρεοειδικό μεταγραφικό παράγοντα 1 και τον παράγοντα forkhead box a2 (FOXA2).¹⁴

Οι πρωτεΐνες SP-A και SP-D μπορούν να δεσμεύσουν αρκετούς υποδοχείς στους οποίους συμπεριλαμβάνονται οι SP-R210, οι Toll-like υποδοχείς (TLR) 2, οι TLR4, ανασταλτικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες (SIRP) και η CD91-calreticulin. Η SP-A συνδέεται με την SIRP και αναστέλλει την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών. Αντίθετα, όταν η SP-A είναι δεσμευμένη σε ένα παθογόνο ή σε κυτταρικά υπολείμματα, η παρόμοια με κολλαγόνο περιοχή που διαθέτει συνδέεται με την CD91-calreticulin και προκαλείται παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής.¹⁴

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΕΔΠ

Οι γενετικές διαταραχές που συνδέονται με τη σύνθεση και τη λειτουργία του ΕΔΠ αφορούν κυρίως μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες SP-B, SP-C και ABCA3 αλλά και τον GM-CSF, καθώς και το γονίδιο NKX2.1.^{3,15}

Μεταλλάξεις στα γονίδια SFTPB, SFTPC, ABCA3 και NKX2.1 διαταράσσουν τη λει-



ΕΙΚΟΝΑ 2. Η συμμετοχή των πρωτεϊνών SP-B και SP-C στη δυναμική του ΕΔΠ κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου. Κατά τη διάρκεια της εκπνοής, η αναπνευστική διεπιφάνεια αναδιπλώνεται σε μια περίπλοκη δομή που διατηρεί τη μέγιστη πίεση. Η πρωτεΐνη SP-C διευκολύνει την αναδίπλωση της επιφανειοδραστικής διεπιφάνειας (1), την αποβολή των συμπλεγμάτων λιπιδίων/πρωτεϊνών από τη διεπιφάνεια και προάγει τη διασύνδεση πολλών στρωμάτων (4). Η SP-B σταθεροποιεί τη διεπιφάνεια (2), προωθεί τη δημιουργία επαφών μεταξύ των μεμβρανών, οδηγώντας στο σχηματισμό πολλαπλών συστοιχιών μεμβράνης (3). Τέλος, και οι δύο (SP-B και SP-C) φαίνεται να προωθούν την είσοδο (5) και την εκ νέου διασπορά (6) των φωσφολιπιδίων κάτω από τη διεπιφάνεια κατά τη διάρκεια της έκπτυξης.

τουργία των τύπου II κυψελιδικών πνευμονοκυττάρων και προκαλούν ανωμαλίες στην ομοιοστάση του ΕΔΠ. Οι μεταλλάξεις των γονιδίων SFTPB, SFTPC και ABCA3 ευθύνονται για μικρό μέρος των περιπτώσεων σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας σε νεογνά. Οδηγούν σε πνευμονικά νοσήματα που συχνά αλληλοεπικαλύπτονται σε ότι αφορά τα κλινικά, τα ακτινολογικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά (Πίνακας 1).^{4,16}

Κλινική εικόνα

Οι διαταραχές του ΕΔΠ προβάλλουν στη βρεφική και παιδική ηλικία με δύο μορφές:

Στην πρώτη, το νεογνό παρουσιάζει σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια νωρίς μετά τη γέννηση, χρειάζεται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, ανταποκρίνεται ελάχιστα και παροδικά στη χορήγηση εξωγενούς ΕΔΠ, μπορεί να χρειαστεί εξωσωματική οξυγόνωση μέσω μεμβράνης (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) και δεν παρουσιάζει βελτίωση μετά την 1^η εβδομάδα ζωής.^{3,4} Μπορεί να συνοδεύεται από δευτεροπαθή ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης, η οποία ανταποκρίνεται μερικώς στη χορήγηση μοναξειδίου του αζώτου (NO). Η ακτινολογική εικόνα μιμείται την ακτινολογική εικόνα του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των προώρων και χαρακτηρίζεται από διάχυτη ασάφεια και αεροβρογχόγραμμα. Η οξεία κλι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

	Ανεπάρκεια SP-B	Ανεπάρκεια ABCA3	Διαταραχές SP-C	NKX2.1
		Οξεία	Χρόνια	
Συχνότητα	1:1.000.000	Άγνωστη	Άγνωστη	Άγνωστη
Κλινική εικόνα	Οξεία στη νεογνική ηλικία	Οξεία στη νεογνική ηλικία	Διάμεση νόσος (βρεφική και παιδική ηλικία)	Διάμεση νόσος (βρεφική και παιδική ηλικία)
Κληρονομικότητα	Υπολειπόμενη	Υπολειπόμενη	Επικρατούσα Σποραδική και Κληρονομούμενη	Επικρατούσα Σποραδική και Κληρονομούμενη
Διάγνωση	Γενετική ανάλυση	Γενετική ανάλυση	Γενετική ανάλυση	Γενετική ανάλυση
Πρόγνωση	Θάνατος στη νεογνική ηλικία	Θάνατος στη νεογνική ηλικία	Ποικίλει	Ποικίλει, συνδυασμός με υποθυρεοειδισμό και χορεία

νική προβολή είναι τυπική για τα νεογνά με μεταλλάξεις του SFTPB ή της ABCA3.^{4,15} Παρόμοια κλινική εικόνα έχει παρατηρηθεί σε μικρό αριθμό νεογνών με μεταλλάξεις στα γονίδια SFTPC και NKX2.1.

Η άλλη κλινική προβολή συνοδεύει μεταλλάξεις των γονιδίων SFTPC, ABCA3 και NKX2.1 και χαρακτηρίζεται από ηπιότερες εκδηλώσεις και κλινική πορεία που ποικίλει. Μπορεί να προβάλλει στη νεογνική ηλικία με αναπνευστική δυσχέρεια που αποδίδεται σε παροδική ταχύπνοια ή σε συγγενή πνευμονία ή αργότερα, μετά τη νεογνική περίοδο, το βρέφος αναπτύσσει βαθμιαία αναπνευστική ανεπάρκεια, υποξαιμία, ανεπαρκή πρόσληψη βάρους και ακτινολογική εικόνα διάμεσης πνευμονοπάθειας. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να υπάρχει ιστορικό πρόσφατης ιογενούς λοίμωξης του αναπνευστικού ή χρόνιων εισροφήσεων.^{4,15} Θεωρείται πιθανή η παρουσία άλλων γενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν την κλινική προβολή της νόσου, οι οποίοι όμως δεν έχουν διευκρινισθεί. Η ποικιλομορφία στην κλινική εικόνα δε σχετίζεται με τον τύπο της μετάλλαξης με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατό να προσδιοριστεί με ασφάλεια η κλινική πορεία και η πρόγνωση του ασθενούς.^{3,15}

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ SB-B

Η SP-B είναι μία εξαιρετικά υδρόφοβη πρωτεΐνη, που αποτελείται από δύο υπομονάδες με 79 αμινοξέα η κάθε μία. Κωδικοποιείται από γονίδιο που βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 2, αποτελείται από 10 εξόνια, η μεταγραφή του ρυθμίζεται από τον TTF-1 και κατευθύνει την παραγωγή μιας μεγαλύτερης προ-πρωτεΐνης, από την οποία δημιουργείται η ώριμη SP-B που βρίσκεται στους αναπνευστικούς χώρους, μέσω μετα-μεταγραφικής πρωτεολυτικής επεξεργασίας που αφορά τόσο το αμινικό όσο και το καρβοξυλικό άκρο της. Η SP-B συνδέεται στενά με τα φωσφολιπίδια και σχηματίζει τη σωληναριακή μυελίνη με την παρουσία της SP-A και ασβεστίου.

Γενετική

Η κληρονομική ανεπάρκεια της SP-B ήταν η πρώτη γενετική διαταραχή του ΕΔΠ που αναγνωρίστηκε.^{17,18} Είναι σπάνια (1:1.000.000), κληρονομούμενη με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Έχουν προσδιοστεί περισσότερες από 40 μεταλλάξεις του γονιδίου SFTB οι οποίες οδηγούν σε ολική ή μερική έλλειψη τη πρωτεΐνης SP-B. Η συχνότερη μετάλλαξη είναι η "121ins2", η οποία ευθύνεται για το 70% των περιπτώσεων ανεπάρκειας της SP-B.^{3,4} Η συχνότητα φορείας της μετάλλαξης είναι 1:1000-3000 στο γενικό πληθυσμό. Η ανεπάρκεια τη SP-B έχει αναζητηθεί αλλά δεν έχει βρεθεί σε πρόωρα νεογνά ηλικίας κύησης <30 εβδομάδων με ΣΑΔ.

Παθογένεση

Οι μεταλλάξεις του SFTB έχουν ως αποτέλεσμα την πλήρη απουσία ή απώλεια της λειτουργίας της SP-B. Διαταράσσεται επίσης η κανονική δόμηση και μεταφορά της SP-C με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανώριμης SP-C στην κυψελιδική επιφάνεια.¹⁹

Κλινική εικόνα

Η νόσος προβάλλει με οξεία, προοδευτικά επιδεινούμενη αναπνευστική δυσχέρεια κατά τη γέννηση. Τα κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα είναι παρόμοια με εκείνα των πρόωρων νεογνών με ΣΑΔ.^{4,5}

Στον πνευμονικό ιστό και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ο λόγος φωσφολιπιδίων/πρωτεΐνη είναι αυξημένος, η φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη αυξημένη και η PG ελαττωμένη. Ο ΕΔΠ που απομονώνεται από τους πνεύμονες βρεφών με SP-B-ανεπάρκεια είναι λιγότερο αποτελεσματικός στη μείωση της επιφανειακής τάσης.^{3,4}

Θεραπεία-πορεία νόσου

Αν και η υποκατάσταση με χορήγηση εξωγενούς ΕΔΠ και η χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί να βελτιώσουν παροδικά την κλινική εικόνα, η νόσος οδηγεί στο θάνατο μέχρι τον 3ο-6ο μήνα. Η μεταμόσχευση πνεύμονα είναι σήμερα η μόνη αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή.⁴ Αναφέρονται σπάνιες περιπτώσεις μερικής έλλειψης SP-B σε παιδιά που έχουν επιζήσει μετά τη νεογνική περίοδο, αλλά παρουσιάζουν σοβαρή χρόνια πνευμονοπάθεια στη βρεφική ηλικία.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ SP-C

Η SP-C είναι επίσης εξαιρετικά υδρόφοβη ειδική πρωτεΐνη που βρίσκεται στον πνευμονικό ιστό και η λειτουργία της, όπως και της SP-B συνίσταται στην ενίσχυση της ικανότητας του ΕΔΠ να ελαττώνει την επιφανειακή τάση. Αποτελείται από 35 αμινοξέα και κωδικοποιείται από ένα γονίδιο, (το SFTPC) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8 και το οποίο καθορίζει της σύνθεση της pro-SP-C, μιας προ-πρωτεΐνης με 191 ή 197

αμινοξέα. Μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις οδηγούν στη δημιουργία της ώριμης SP-C.³

ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η πρώτη μετάλλαξη του SFTPC περιγράφηκε από τον Lawrence Nogee το 2001²⁰ σε τελειόμηνο κορίτσι που γεννήθηκε από μητέρα που είχε παρουσιάσει διάμεση πνευμονία σε ηλικία ενός έτους. Ο μητρικός παππούς είχε πεθάνει από άγνωστη πνευμονική νόσο. Το βρέφος παρουσίασε αναπνευστική δυσχέρεια στην ηλικία των 6 εβδομάδων και η χειρουργική βιοψία πνεύμονα έδειξε μη ειδική διάμεση πνευμονία (NSIP). Τόσο το βρέφος όσο και η μητέρα, στην ανοσοϊστοχημική χρώση και την ανοσοαποτύπωση του πνευμονικού ιστού, είχαν ελάχιστη SP-C. Η ανάλυση αλληλουχίας DNA του SP-C γονιδίου έδειξε ετερόζυγη αντικατάσταση της A από G, κατά την πρώτη βάση του ιντρονίου 4.

Έκτοτε έχουν βρεθεί περισσότερες από 40 διαφορετικές μεταλλάξεις που σχετίζονται με οικογενείς αλλά και σποραδικές μορφές οξέων ή χρόνιων πνευμονοπαθειών, σε ασθενείς με μεγάλο ηλικιακό εύρος (από τη νεογνική ηλικία μέχρι την ενήλικη ζωή). Συχνότερη είναι η υποκατάσταση της ισολευκίνης από θρεονίνη στο κωδικόνιο 73 (c.218T>C, p.I73T), η οποία σχετίζεται με το 25-35% των περιπτώσεων πνευμονικής νόσου, σποραδικής ή κληρονομούμενης, που οφείλεται σε διαταραχές της SP-C. Οι περισσότερες σποραδικές μεταλλάξεις της SFTPC βρίσκονται στο πατρικό αλληλίο.³ Η αυξημένη συχνότητα νέων αυτόματων μεταλλάξεων αποδίδεται στην αυξημένη συχνότητα ανασυνδυασμού του SFTPC. Δεν υπάρχει σαφής σχέση μεταξύ γονοτύπου κλινικής σοβαρότητας της νόσου. Σε αντίθεση με τη ανεπάρκεια SP-B, η πνευμονοπάθεια που προκαλείται από μεταλλάξεις στο SFTPC κληρονομείται είτε με αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα ποικίλης διεισδυτικότητας και βαρύτητας (45%), είτε ως σποραδική νόσος που προκαλείται από de novo μετάλλαξη σε ένα αλληλόμορφο (55%). Παρότι SFTPC μεταλλάξεις έχουν βρεθεί σε διαφορετικές φυλετικές και εθνοτικές ομάδες, η συχνότητα εμφάνισης και ο επιπολασμός της νόσου των πνευμόνων που προκαλείται από αυτές τις μεταλλάξεις, καθώς και η συχνότητα των παθογόνων μεταλλάξεων του SFTPC στον πληθυσμό είναι προς το παρόν άγνωστες.⁵ Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι μεταλλάξεις του SFTPC αποτελούν σπάνια αιτία διάμεσης πνευμονοπάθειας στους ενήλικους.

Παθογένεση

Η παθογένεση της νόσου που οφείλεται σε μεταλλάξεις του SFTPC δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Είναι δυνατόν να οφείλεται είτε σε έλλειψη ώριμης SP-C, είτε σε τοξική δράση της pro-SP-C. Γενετικά τροποποιημένα ποντίκια που δεν έχουν την ικανότητα παραγωγής SP-C δεν αναπτύσσουν πνευμονική νόσο, αλλά παρουσιάζουν σταδιακή αύξηση του μεγέθους των μικρών αεραγωγών και διάμεση φλεγμονή. Ο ΕΔΠ που έχει απομονωθεί από ποντίκια με ανεπάρκεια SP-C είναι ασταθής. Θεωρείται πιθανό ότι η

ανεπάρκεια SP-C μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπιάζουσες ατελεκτασίες με αποτέλεσμα την ανάπτυξη χρόνιας πνευμονοπάθειας. Οι διαταραχές του SFTPC οδηγούν σε διαταραχές της σύνθεσης και της αναδίπλωσης της pro-SP-C, η οποία συσσωρεύεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και τη συσκευή Golgi των τύπου II πνευμονοκυττάρων, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των κυτταρικών μηχανισμών stress και τελικά στην απόπτωση των κυττάρων.²¹ Η SP-C συμμετέχει επίσης στην επαναπρόσληψη και τον καταβολισμό του ΕΔΠ, και στην ενεργοποίηση των κυψελιδικών μακροφάγων ως απάντηση σε λοίμωξη. Ως εκ τούτου, η ανεπάρκεια ώριμης SP-C μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση της νόσου όταν οι ασθενείς εκτίθενται σε εισπνεόμενα παθογόνα. Το μέγας ηλικιακό εύρος της κλινικής προβολής της νόσου αποδίδεται από μερικούς ερευνητές σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. λοίμωξη από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό), οι οποίοι επιδρούν και τελικά ανατρέπουν την ασταθή ομοιοστασία του κυττάρου που οφείλεται στη συσσώρευση της pro-SP-C.²²

Κλινική εικόνα

Οι μεταλλάξεις του SFTPC σχετίζονται κυρίως με χρόνια διάμεση πνευμονοπάθεια σε βρέφη και παιδιά. Ο χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων ποικίλει ευρέως. Περίπου 10%-15% των ασθενών αναπτύσσουν συμπτώματα εντός του 1ου μήνα της ζωής, ενώ στο 40% προβάλλει μεταξύ 1ου και 6ου μήνα, με τη μέση ηλικία έναρξης της νόσου να είναι 2 με 3 μήνες. Στη νεογνική περίοδο η νόσος προβάλλει με τα σημεία και συμπτώματα που χαρακτηρίζουν το ΣΑΔ, ενώ σε μεγαλύτερα βρέφη με συμπτώματα διάχυτης πνευμονικής νόσου (ταχύπνοια, εισολκές, υποξαιμία, πληκτροδακτυλία και καθυστέρηση της αύξησης).⁴ Σε μια πολυκεντρική μελέτη παιδιών ≤ 2 ετών με διάχυτη πνευμονική νόσο, η μέση ηλικία κατά την βιοψία για τα παιδιά με μεταλλάξεις του SFTPC ήταν $8,9 \pm 3$ μήνες (εύρος 2-22 μήνες). Σε άλλη μελέτη η μέση ηλικία έναρξης της νόσου ήταν 1 μήνας, με διακύμανση από τη γέννηση έως τους 14 μήνες. Έναρξη των αναπνευστικών συμπτωμάτων έχει σπάνια αναφερθεί σε ενηλίκους, στους οποίους συνδέεται με τις διαγνώσεις της μη ειδικής διάμεσης πνευμονοπάθειας (NSIP) και της συνήθους διάμεσης πνευμονίτιδας. Έχουν επίσης εντοπιστεί ασυμπτωματικά άτομα με SFTPC μεταλλάξεις. Σε αρκετές περιπτώσεις αναφέρεται λοίμωξη του αναπνευστικού (RSV, γρίπη Α και Β) πριν από την έναρξη της πνευμονικής νόσου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ιογενής λοίμωξη μπορεί να επιταχύνει την εμφάνιση των αναπνευστικών συμπτωμάτων. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται και από *in vitro* μελέτες, στις οποίες λοίμωξη από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό κυττάρων που έφεραν SFTPC μετάλλαξη, είχε ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση μεταλλαγμένης pro-SP-C και εκτεταμένο θάνατο των κυττάρων.^{23,24}

Μη ειδική διάμεση πνευμονοπάθεια

Πρόκειται για μορφή ιδιοπαθούς διάμεσης πνευμονοπάθειας που χαρακτηρίζεται από ομοιόμορφη συμμετοχή των κυψελιδικών διαφραγμάτων και από διάμεση φλεγμονή με ποικίλου βαθμού ίνωση. Τα ιστολογικά ευρήματα διαφοροποιούν τη μη ειδική διάμεση πνευμονοπάθεια από τις συνηθισμένες διάμεσες πνευμονοπάθειες, και

κλινικά, οι ασθενείς με μη ειδική διάμεση πνευμονοπάθεια έχουν καλύτερη πρόγνωση από εκείνους με τις συνήθεις.

Αναλύσεις αλληλουχίας του DNA του γονιδίου της SP-C σε παιδιά με μη ειδική διάμεση πνευμονοπάθεια και σε ενηλίκους με τη συνήθη διάμεση πνευμονία παρουσιάζουν κοινή ετερόζυγη μετάλλαξη που βρίσκεται στο εξόνιο 5. Η μετάλλαξη προκαλεί αλλαγή της Leu188 σε Gln188 στο καρβοξυλικό άκρο της pro-SP-C που ενδεχομένως επηρεάζει την επεξεργασία του πεπτιδίου. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι τα άτομα που φέρουν τη συγκεκριμένη μετάλλαξη μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη διαφορετικών τύπων διάμεσης πνευμονοπάθειας.²³

Θεραπεία

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών και υδροξυχλωροκίνης καθώς και η βρογχοπνευμονική έκπλυση αναφέρεται ότι οδήγησαν σε βελτίωση ορισμένων ασθενών. Σε εκείνους με προοδευτική επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας έχει επιχειρηθεί μεταμόσχευση πνεύμονα.^{3,4}

Πορεία νόσου

Η κλινική πορεία της νόσου ποικίλει σημαντικά. Μερικοί ασθενείς απαιτούν μεταμόσχευση, ενώ άλλοι επιβιώνουν με επιμένουσα οξυγονοεξαρτώμενη αναπνευστική ανεπάρκεια ή βελτιώνονται. Η ποικιλομορφία υποδηλώνει ότι μπορεί να υπάρχουν πρόσθετοι γενετικοί ή/και περιβαλλοντικοί παράγοντες που τροποποιούν την έναρξη και την πορεία της πνευμονικής νόσου.^{3,4} Αυτό υποστηρίζεται από πειραματικές μελέτες σε ποντίκια με ανεπάρκεια SP-C, που αναπτύσσουν διαφορετικό φαινότυπο ανάλογα με το γενετικό υπόβαθρο, την ηλικία και την έκθεση σε παθογόνους οργανισμούς ή σε περιβαλλοντικές τοξίνες.

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ABCA3

Το γονίδιο της πρωτεΐνης μεταφοράς ABCA3 βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 16 (16p13.3), περιλαμβάνει 30 εξόνια και κωδικοποιεί πρωτεΐνη με 1704 αμινοξέα, την ABCA3, η οποία είναι απαραίτητη για το σχηματισμό των πολυμεμβρανικών σωματίων και την ενδοκυττάρια ομοιοστάση των λιπιδίων. Εκφράζεται κυρίως στον πνευμονικό ιστό και συγκεκριμένα στην εξωτερική μεμβράνη των πολυμεμβρανικών σωματίων των κυψελιδικών πνευμονικών κυττάρων τύπου II. Σε μικρότερο βαθμό εκφράζεται στον καρδιακό ιστό, τον εγκέφαλο, το πάγκρεας, τους νεφρούς και τα αιμοπετάλια.

Γενετική

Είναι η πιο πρόσφατα περιγραφείσα γενετική διαταραχή του ΕΔΠ και πιθανόν η συχνότερη. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 2004 σε μια ομάδα τελειόμηνων νεο-

γνών διαφορετικής φυλετικής και εθνικής προέλευσης, με κλινική και ακτινολογική εικόνα ΣΑΔ και ιστολογική εικόνα διάμεσης πνευμονίτιδας ή πνευμονικής κυψελιδικής πρωτεϊνώσης. Έκτοτε έχουν προσδιοριστεί πάνω από 180 διαφορετικές μεταλλάξεις του γονιδίου της ABCA3, που κληρονομούνται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και φαινοτυπική ετερογένεια από θανατηφόρο ΣΑΔ, έως χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια σε βρέφη και παιδιά.^{15,25} Συγκεκριμένη παραλλαγή, η αντικατάσταση βαλίνης από γλουταμικό οξύ στο κωδικόνιο 292 (E292V), απαντάται στο 0,4% του γενικού πληθυσμού, βρέθηκε στο 4% των νεογνών με ΣΑΔ υποδηλώνοντας ότι η συγκεκριμένη παραλλαγή συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΑΔ σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου.¹⁵ Η ίδια μετάλλαξη έχει βρεθεί και σε παιδιά με διάμεση πνευμονοπάθεια. Μεταλλάξεις της ABCA3 έχουν βρεθεί επίσης σε πρόωρα νεογνά με ΣΑΔ μεγαλύτερης βαρύτητας από την αναμενόμενη για την ηλικία κύησης. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην υπόθεση ότι οι μεταλλάξεις της ABCA3 δημιουργούν γενετική ευαισθησία και αυξάνουν τον κίνδυνο για ΣΑΔ, αλλά και τη βαρύτητα της κλινικής του πορείας.

Η συχνότητα των νοσημάτων που οφείλονται σε μεταλλάξεις της ABCA3 δεν έχει προσδιοριστεί. Πρόσφατες προκαταρκτικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η ανεπάρκεια ABCA3 είναι το συχνότερο από τα νοσήματα που προκαλούν οι γενετικές διαταραχές του ΕΔΠ.¹⁵

Παθογένεση

Ο ακριβής ρόλος της ABCA3 στο μεταβολισμό του ΕΔΠ δεν έχει διευκρινισθεί. Μελέτες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η ABCA3 επάγει τη μεταφορά της PC και της φωσφατιδυλογλυκερόλης στα πολυμεμβρανικά σωματίδια. Η διαταραχή της μεταφοράς των φωσφολιπιδίων φαίνεται ότι οδηγεί σε διαταραχή του μεταβολισμού του ΕΔΠ.²⁵ Παρατηρείται ελαττωματική κατασκευή των πολυμεμβρικών σωματίων, ανώμαλη χρώση των τύπου II πνευμονοκυττάρων και έλλειψη ΕΔΠ.²⁶ Ο ρόλος της ABCA3 σε άλλους ιστούς πλην του πνευμονικού είναι άγνωστος.

Κλινική εικόνα

Τα νεογνά παρουσιάζουν γογγυσμό, εισολκές και κυάνωση, που ακολουθείται από ταχέως εξελισσόμενη αναπνευστική ανεπάρκεια μη ανταποκρινόμενη στο μηχανικό αερισμό ή την εξωσωματική οξυγόνωση. Μπορεί να συνοδεύεται από επιμένουσα πνευμονική υπέρταση. Στην ακτινογραφία θώρακος παρατηρούνται δικτυοκοκκώδεις ή εκτεταμένες διηθήσεις και αεροβρογχόγραμμα. Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ηπιότερη νεογνική νόσος με εμφάνιση μη ειδικών συμπτωμάτων όπως βήχας, ταχύπνοια, υποξαιμία πληκτροδακτυλία και ανεπαρκή αύξηση.⁴

Άλλα παιδιά είναι ασυμπτωματικά μέχρι αργότερα στην παιδική ηλικία, οπότε αναπτύσσουν κλινική εικόνα διάμεσης πνευμονοπάθειας. Μεταλλάξεις της ABCA3 έχουν βρεθεί και σε εφήβους και ενήλικες με εικόνα συνήθους διάμεσης πνευμονοπάθειας.¹⁵

Θεραπεία

Για τη νεογνική μορφή της νόσου δεν υπάρχει γνωστή θεραπευτική αντιμετώπιση και τα βρέφη πεθαίνουν μέσα στον πρώτο μήνα της ζωής παρά τη μέγιστη ιατρική υποστήριξη. Οι ηπιότερες μορφές της νόσου αντιμετωπίζονται συμπτωματικά.⁴ Σε ασθενείς με προϊούσα σοβαρή νόσο μπορεί να προταθεί μεταμόσχευση πνεύμονα.

ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ NKX2.1

Ο θυρεοειδικός μεταγραφικός παράγοντας εκφράζεται στο εγκέφαλο, το θυρεοειδή και τον πνεύμονα. Η έκφρασή του παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των οργάνων αυτών. Μεταλλάξεις του NKX1.2 οδηγούν στο σύνδρομο «εγκεφάλου-θυρεοειδούς-πνεύμονα» που αποτελείται από την τριάδα: υποθυρεοειδισμός, χορειοαθέτωση και πνευμονική νόσος.²⁷ Η πνευμονική νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με κλινική εικόνα ΣΑΔ στη νεογνική ηλικία ή ως υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού ή διάμεση πνευμονική νόσος αργότερα στην παιδική ηλικία. Η συχνότητα των μεταλλάξεων και της νόσου δεν είναι γνωστή. Αναφέρονται περισσότερες από 20 διαφορετικές μεταλλάξεις. Όπως και στην περίπτωση του SFTPC, το 50% των μεταλλάξεων είναι αυτόματες.²⁸

ΆΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την α-υποομάδα του υποδοχέα του παράγοντα ενεργοποίησης των αποικιών των κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (CSF2RA) έχουν συσχετιστεί με την πνευμονική κυψελιδική πρωτεΐνωση στα παιδιά.

Μεταλλάξεις του γονιδίου της SP-A (SFTPA2) έχουν συσχετιστεί με πνευμονική ίνωση και καρκίνο του πνεύμονα σε ενηλίκους.²⁹ Πολυμορφισμοί των SFTPA και SFTPD έχουν συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα ΣΑΔ και χρόνιας πνευμονικής νόσου σε πρόωρα νεογνά, αλλά και αυξημένη ευαισθησία στην RSV λοίμωξη σε βρέφη.¹⁵

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Γενετική μελέτη

Η διάγνωση των κληρονομικών διαταραχών του μεταβολισμού του ΕΔΠ θα πρέπει να γίνεται έγκαιρα, προκειμένου να επιλέγεται τεκμηριωμένα θεραπευτική παρέμβαση, ειδικά στις περιπτώσεις της οξείας νεογνικής μορφής. Αμεσότερα μπορεί να τεθεί η διάγνωση με την ανάλυση DNA των σχετικών γονιδίων (FTPB και ABCA3 για την οξεία νεογνική, SFTPC και ABCA3 για την όψιμη). Η παρουσία υποθυρεοειδισμού υπαγορεύει την ανάλυση του γονιδίου NKX1.2. Το σχετικά μικρό μέγεθος των SFTPB και SFTPC επιτρέπει την ταχεία διάγνωση. Αντίθετα, το σημαντικά μεγαλύτερο του ABCA3 κάνει την ανάλυση πιο χρονοβόρα.³ Τη γενετική ανάλυση περιπλέκει περαιτέρω το γεγονός, ότι σε όλα τα σχετικά γονίδια, οι περισσότερες μεταλλάξεις είναι ειδικές για την οικογένεια και επομένως η διάκριση μεταξύ μεταλλάξεων που

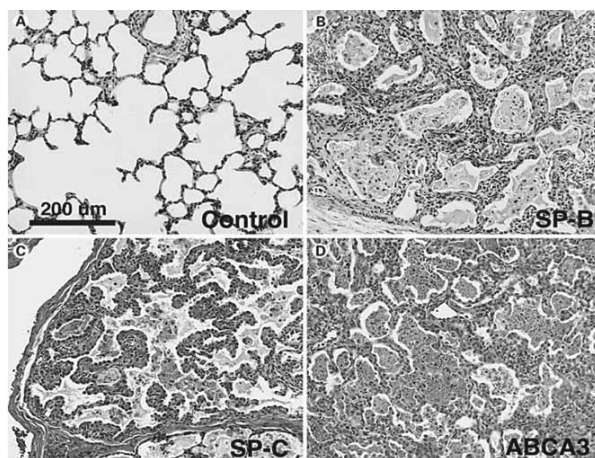
προκαλούν νόσο και τυχαίων καλοήθων παραλλαγών της DNA ακολουθίας μπορεί να είναι δύσκολη.⁴

Ιστολογική εξέταση

Παρά τη σοβαρότητα της νόσου, η ιστολογική εξέταση των πνευμόνων μπορεί να αποτελέσει πολύτιμο συμπλήρωμα της γενετικής διάγνωσης. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα περιλαμβάνουν τη διάχυτη κυψελιδική υπερπλασία των πνευμονοκυττάρων τύπου II, την πάχυνση των κυψελιδικών διαφραγμάτων και την κυψελιδική πρωτεΐνωση (Εικόνα 3). Η εξέταση των πολυμεμβρανικών σωματίων με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μπορεί δώσει πρόσθετες πληροφορίες με τα αποδιοργανωμένα πολυμεμβρανικά σωματίδια να υποδηλώνουν ανεπάρκεια SP-B, ενώ τα πυκνά πολυμεμβρανικά σωματίδια ή η παρούσα έκκεντρων πυκνών εγκλείστων την ανεπάρκεια ABCA3.^{18,30}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι γενετικές διαταραχές του μεταβολισμού του ΕΔΠ μπορεί να προβάλουν κλινικά ως οξεία, σοβαρή αναπνευστική νόσος στη νεογνική περίοδο ή ως χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια στη νηπιακή και παιδική ηλικία, με χρόνο έναρξης, βαρύτητα και κλινική πορεία που ποικίλουν. Η διάγνωση τίθεται με τον προσδιορισμό της αλληλουχίας του DNA των γονιδίων που σχετίζονται με την παραγωγή και λειτουργία του ΕΔΠ. Η βιοψία πνεύμονα και η εξέταση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μπορεί να βοηθήσουν



ΕΙΚΟΝΑ 3. Α: Φυσιολογικός πνεύμονας. Β, Γ, και Δ: Κοινά ιστολογικά ευρήματα σε βρέφη με μεταλλάξεις στα γονίδια SFTPΒ, SFTPC, ή ABCA3. Περιλαμβάνουν διάφορους βαθμούς διάμεσης πάχυνσης των κυψελιδικών διαφραγμάτων, αναδιαμόρφωση του κυψελιδικού επιθηλίου με υπερπλασία των κυττάρων τύπου II, καθώς και συσσώρευση ηωσινόφιλου, κοκκώδους υλικού και κυψελιδικών μακροφάγων στα αναπνευστικά διαστήματα.

στη διάγνωση. Οι θεραπευτικές επιλογές για τις διαταραχές των SP-B και ABCA3 που προβάλλουν με κλινική εικόνα οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας στη νεογνική ηλικία περιορίζονται σε μεταμόσχευση πνευμόνων ή σε παρηγορητική φροντίδα. Στις πιο χρόνιες κλινικά μορφές των διαταραχών των SP-C, ABCA3, και NKX2.1 νόσου, στις οποίες η φυσική πορεία της νόσου ποικίλει, συνιστάται εξατομικευμένη, υποστηρικτική θεραπεία.

Οι ασθένειες που οφείλονται σε γενετικές διαταραχές του μεταβολισμού του ΕΔΠ είναι σπάνιες, αλλά ταυτόχρονα, παρέχουν μοναδικές ευκαιρίες για την κατανόηση των μηχανισμών των αναπνευστικών νοσημάτων σε νεογνά και παιδιά.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959; 97:517.
2. Von Neergard K. Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. Die Refraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung in den Alveolen. *Z Gesamt Exp Med* 1929; 66:373-394.
3. Wert S, Whitsett JA, Noguee LM. Genetic Disorders of Surfactant Dysfunction. *Pediatr Dev Pathol* 2009; 12:253-274.
4. Hamvas A. Evaluation and management of inherited disorders of surfactant metabolism. *Chin Med J* 2010; 123:2943-2947.
5. Nkadi P, Allen Merritt T, Pillers De-Ann. An Overview of Pulmonary Surfactant in the Neonate: Genetics, Metabolism, and the Role of Surfactant in Health and Disease. *Mol Genet Metab* 2009; 97: 95-101.
6. Jobe AH, Ikegami M. Biology of surfactant. *Clin Perinatol* 2001; 28:655-669.
7. Kuroki Y, Voelker DR. Pulmonary surfactant proteins. *J Biol Chem* 1994; 269:25943-25946.
8. Crouch E, Wright JR. Surfactant proteins a and d and pulmonary host defense. *Annu Rev Physiol* 2001; 63:521-554.
9. Weaver TE, Na CL, Stahlman M. Biogenesis of lamellar bodies, lysosome-related organelles involved in storage and secretion of pulmonary surfactant. *Semin Cell Dev Biol* 2002; 13:263-270.
10. Voorhout WF, Weaver TE, Haagsman HP, Geuze HJ, Van Golde LM. Biosynthetic routing of pulmonary surfactant proteins in alveolar type II cells. *Microsc Res Tech* 1993; 26:366-373.
11. Andreeva AV, Kutuzov MA, Voyno-Yasenetskaya TA. Regulation of surfactant secretion in alveolar type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293:L259-L271.
12. Velduizen R, Possmayer F. Phospholipid metabolism in lung surfactant. *Subcell Biochem* 2004; 37:359-388.
13. Kimura S, Hara Y, Pineau T, Fernandez-Salguero P, Fox CH, Ward JM, et al. The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev* 1996; 10:60-69.
14. Andreeva AV, Kutuzov MA, Voyno-Yasenetskaya TA. Regulation of surfactant secretion in alveolar type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293:L259-L271.
15. Garmany TH, Wambach JA, Heins HB, Watkins-Torrey JM, Wegner DJ, Bennet K, et al. Population and disease-based prevalence of the common mutations associated with surfactant deficiency. *Pediatr Res* 2008; 63:645-649.
16. Shulenin S, Noguee L, Annilo T, Wert S, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med* 2004; 350:1296-1303.

17. Nogee LM, Garnier G, Dietz HC, Singer L, Murphy AM, deMello DE, et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest*. 1994; 93:1860-1863.
18. deMello DE HS, Phelps DS, Hamvas A, Nogee L, Cole S, Colten HR. Ultrastructure of lung in surfactant protein B (SP-B) deficiency suggests a disorder of surfactant metabolism. *Am Rev Cell Mol Biol* 1994; 11:230-239.
19. Beers MF, Hamvas A, Moxley MA, Gonzales LW, Guttentag SH, Solarin KO. Pulmonary surfactant metabolism in infants lacking surfactant protein B. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22:380-391.
20. Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001; 344:573-579.
21. Maguire JA, Mulugeta S, Beers MF. Multiple ways to die: Delineation of the unfolded protein response and apoptosis induced by Surfactant Protein C BRICHOS mutants. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44:101-112.
22. Bridges JP, Xu Y, Na CL, Wong HR, Weaver TE. Adaptation and increased susceptibility to infection associated with constitutive expression of misfolded SP-C. *J Cell Biol* 2006; 172:395-407.
23. Cameron HS, Somaschini M, Carrera P, Hamvas A, Whitsett JA, Wert SE, et al. A common mutation in the surfactant protein C gene associated with lung disease. *J Pediatr* 2005; 146:370-375.
24. McBee AD, Wegner DJ, Carlson CS, Wambach JA, Yang P, Heins HB, et al. Recombination as a mechanism for sporadic mutation in the surfactant protein-C gene. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:443-450.
25. Garmany TH, Moxley MA, White FV, Dean M, Hull WM, Whitsett JA, et al. Surfactant composition and function in patients with ABCA3 mutations. *Pediatr Res* 2006; 59:801-805.
26. Fitzgerald ML, Xavier R, Haley KJ, Welti R, Goss JL, Brown CE, et al. ABCA3 inactivation in mice causes respiratory failure, loss of pulmonary surfactant, and depletion of lung phosphatidylglycerol. *J Lipid Res* 2007; 48:621-632.
27. Carré A, Szinnai G, Castanet M, Sura-Trueba S, Tron E, Broutin-L'Hermite I, et al. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case. *Hum Mol Genet* 2009; 18:2266-2276.
28. Guillot L, Carré A, Szinnai G, Castanet M, Tron E, Jaubert F, et al. NKX2-1 mutations leading to surfactant protein promoter dysregulation cause interstitial lung disease in "Brain-Lung-Thyroid Syndrome". *Hum Mutat* 2010; 31:E1146-E1162.
29. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, Cronkhite JT, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet* 2009; 84:52-59.
30. Tryka A, Wert SE, Mazursky JE, Arrington RW, Nogee LM. Absence of lamellar bodies with accumulation of dense bodies characterizes a novel form of congenital surfactant defect. *Pediatr Dev Pathol* 2000; 3:335-345.

Ο αγγειακός δακτύλιος ως αίτιο απόφραξης του αεραγωγού

Κατερίνα Χαϊδοπούλου, Μαρία Εμποριάδου

Ο όρος αγγειακός δακτύλιος (vascular ring, ΑΔ) χρησιμοποιείται για την περιγραφή ομάδας σπάνιων ανατομικών ανωμαλιών του αορτικού τόξου που περιβάλλουν την τραχεία και τον οισοφάγο. Μαζί τους περιγράφεται και η αγκύλη της πνευμονικής αρτηρίας (pulmonary artery sling) που περιβάλλει όμως μόνο την τραχεία. Αντιπροσωπεύουν το 1% των συγγενών ανατομικών ανωμαλιών του καρδιαγγειακού συστήματος και οφείλονται συνήθως σε παραμονή τμημάτων του πρωταρχικού αγγειακού συστήματος του εμβρύου που φυσιολογικά υποστρέφουν. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από την παρουσία φαινομένων συμπίεσης της τραχείας ή/και του οισοφάγου με αποτέλεσμα την εκδήλωση συμπτωμάτων απόφραξης ανώτερου αεραγωγού ή δυσφαγίας. Συχνά συνυπάρχουν ανατομικές ανωμαλίες της τραχείας και των μεγάλων βρόγχων με ανάλογη συνοδό κλινική συμπτωματολογία ή/και συγγενής καρδιοπάθεια. Έχουν περιγραφεί διάφορες συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες σε συνδυασμό με ΑΔ: τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο, συγγενής διαφραγματοκήλη, ατρησία πρωκτού, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, πεταλοειδής νεφρός και ανωμαλίες σπονδύλων.^{1,2}

Η πρώτη περιγραφή ΑΔ έγινε σε νεκροτομή το 1735,^{3,4} ενώ ο Bayford ήταν ο πρώτος που συσχέτισε ΑΔ και κλινική συμπτωματολογία (δυσφαγία οφειλόμενη σε ανώμαλη υποκλείδιο αρτηρία) το 1787.⁵ Το 1945 έγινε η πρώτη χειρουργική διόρθωση ΑΔ στο νοσοκομείο Chlidren's Hospital της Βοστώνης από τον Gross.⁶ Οι σημερινές τεχνολογικές εξελίξεις προσφέρουν σημαντικές δυνατότητες ακριβούς αναίμακτης διάγνωσης^{7,8} και αποκατάστασης με λιγότερο παρεμβατικές χειρουργικές μεθόδους.^{9,10} Ωστόσο, δεδομένου ότι συμπτώματα όπως βήχας, σιγμός και αναγωγές είναι ιδιαίτερα συχνά στη βρεφική ηλικία, ενώ αντίθετα ο ΑΔ είναι σπάνια ανατομική ανωμαλία, η διάγνωσή του παραμένει κλινική πρόκληση στην καθημερινή κλινική πράξη.

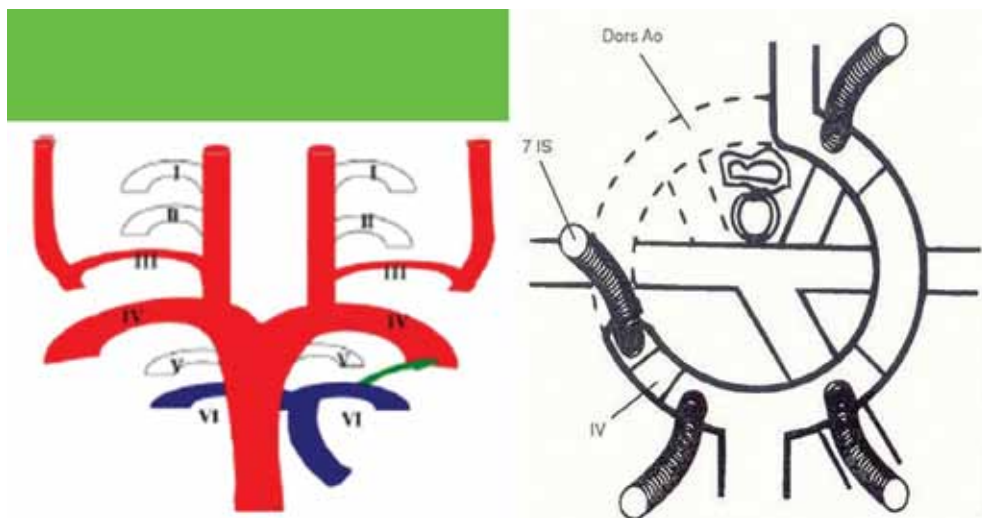
Δ' Παιδιατρική Κλινική Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, ΓΝΘ Παπαγεωργίου

Αλληλογραφία: Κατερίνα Χαϊδοπούλου, haidoka@gmail.com

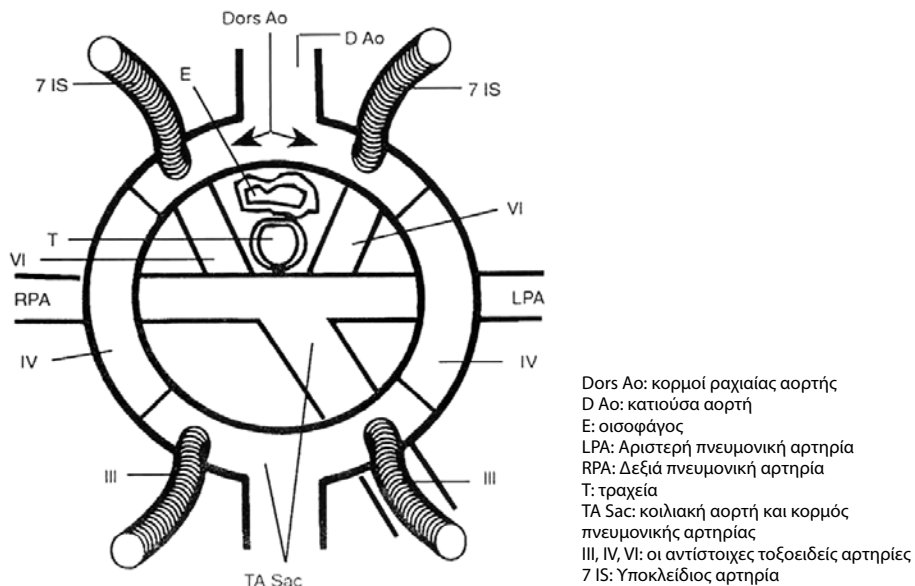
ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Οι διάφορες μορφές ΑΔ εμφανίζονται νωρίς στην εμβρυϊκή ανάπτυξη (4^η-6^η εβδομάδα ζωής). Κατά τη διάπλαση του αορτικού τόξου εμφανίζονται αρχικά έξι ζεύγη αγγείων (τοξοειδείς αρτηρίες) που συνδέουν την κοιλιακή αορτή του εμβρυϊκού καρδιακού σωλήνα με τους δύο κορμούς της ραχιαίας αορτής. Η πρώτη, δεύτερη, πέμπτη τοξοειδής αρτηρία καθώς και τμήμα της τέταρτης υποστρέφουν ώστε να διαμορφωθεί το «σύνηθες» αριστερό αορτικό τόξο με την «κλασσική» έκφυση των μεγάλων αγγείων: ανώνυμη αρτηρία (δεξιά υποκλείδια, δεξιά καρωτίδα), αριστερή καρωτίδα, αριστερή υποκλείδια. Η τρίτη τοξοειδής αρτηρία σχηματίζει τις καρωτίδες, από το μη υποστράφέν τμήμα της τέταρτης δεξιάς τοξοειδούς αρτηρίας σχηματίζεται η δεξιά υποκλείδια αρτηρία και από την έκτη τοξοειδή αρτηρία ο βοτάλλειος (αρτηριακός) πόρος και τα εγγύς τμήματα της δεξιάς και αριστερής πνευμονικής αρτηρίας (Εικόνα 1).¹¹ Διαταραχή της ανάπτυξης (επιμονή ή υποστροφή) τμημάτων του αρχέγονου αγγειακού αυτού συστήματος οδηγεί στις περισσότερες μορφές ΑΔ (Εικόνα 2).

Οι ακριβείς μηχανισμοί που διέπουν την παραμονή ή υποστροφή των τμημάτων του αορτικού τόξου δεν είναι απόλυτα γνωστοί, ωστόσο εικάζεται ότι ελέγχεται από σηματοδοτικά μόρια που καθορίζουν την αριστερή/δεξιά συμμετρία. Η συσχέτιση των ανωμαλιών του αορτικού τόξου με χρωματοσωμικά ελλείμματα στη θέση 22q11, όπως στο Σύνδρομο DiGeorge, υποδηλώνει πως υπάρχει γενετικό υπόστρωμα, τουλάχιστον για ορισμένες, μορφές ΑΔ.^{12,13} Το διπλό αορτικό τόξο σε 15-20% των περιπτώσεων συνυπάρχει με καρδιακές ανωμαλίες, όπως η τετραλογία Fallot, η ατρησία της πνευμονικής και η μετάθεση των μεγάλων αγγείων.^{14,15}



ΕΙΚΟΝΑ 1 α. Εμβρυολογική ανάπτυξη του αορτικού τόξου.³² β. Εμβρυολογική ανάπτυξη του αορτικού τόξου με βάση το θεωρητικό μοντέλο του Edwards.⁵³



ΕΙΚΟΝΑ 2. Σχηματική εμβρυολογική εξήγηση της δημιουργίας των διαφόρων τύπων ΑΔ λόγω παθολογικής υποστροφής περιοχών του εμβρυϊκού αορτικού τόξου.⁵³

ΣΥΝΗΘΕΣΤΕΡΟΙ ΑΝΑΤΟΜΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

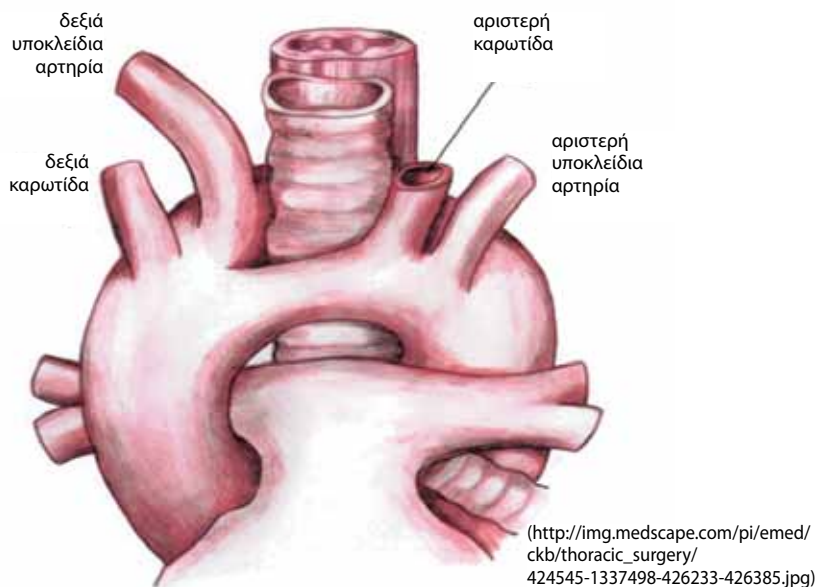
Διπλό αορτικό τόξο

Αποτελεί τη συχνότερη μορφή ΑΔ (40-50%).^{11,16} Οφείλεται στην αμφοτερόπλευρη παραμονή της τέταρτης εμβρυϊκής τοξοειδούς αρτηρίας με παραλλαγές, όπου και τα δύο τόξα μπορεί να είναι εξίσου βατά, να υπάρχει υποπλασία του ενός τόξου (συνήθως του αριστερού, σπανιότερα του δεξιού) ή ατρησία του ενός (συνήθως του αριστερού) (Εικόνα 3).

Οι κλινικές εκδηλώσεις εξαρτώνται από το βαθμό περίσφιξης που προκαλεί ο ΑΔ. Στις περιπτώσεις που και τα δύο τόξα είναι βατά, ο ΑΔ που σχηματίζεται είναι πλήρης και συμπιέζει έντονα την τραχεία και τον οισοφάγο οδηγώντας στην εκδήλωση σιγμού και δυσκολία σίτισης χαρακτηριστικά από τις πρώτες ημέρες-εβδομάδες της ζωής. Όταν το αριστερό τόξο δεν έχει αιματική ροή (άτρητο) ο ΑΔ που σχηματίζεται -αν και πλήρης- είναι πιο χαλαρός με αποτέλεσμα τα συμπτώματα να εκδηλώνονται στην ηλικία των 3-6 μηνών ή αργότερα.^{1,17} Μπορεί να συνυπάρχει τραχειομαλάκυνση, ενώ σπάνια συνδυάζεται με συγγενή καρδιοπάθεια (συχνότερη η τετραλογία Fallot).

Αγγειακοί δακτύλιοι και δεξιό αορτικό τόξο

Η συχνότητα του δεξιού αορτικού τόξου (ΔΑΤ) στο γενικό πληθυσμό είναι <0,1%, αυξάνεται όμως -έως 30%- σε ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες, όπως η τε-

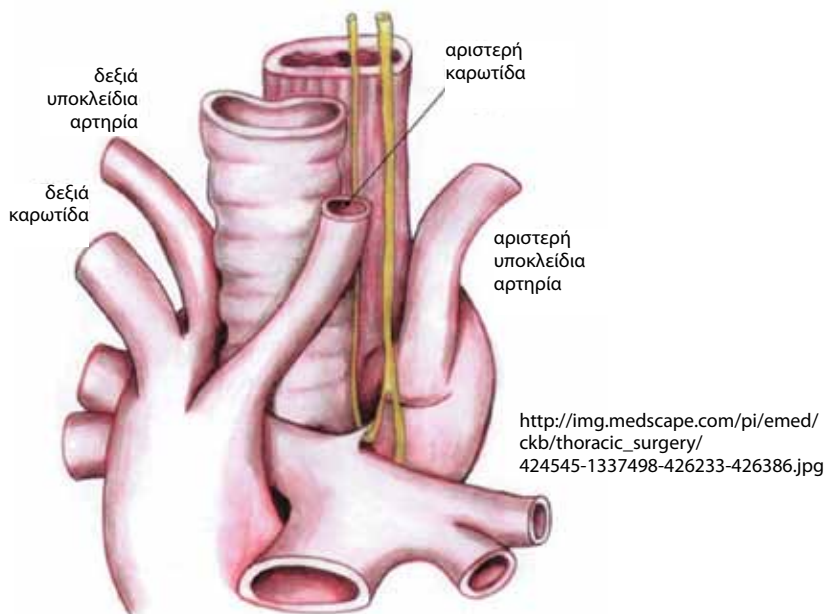


ΕΙΚΟΝΑ 3. Διπλό αορτικό τόξο

τραλογία Fallot και η μετάθεση των μεγάλων αγγείων.¹⁶ Οφείλεται σε παραμονή της τέταρτης δεξιάς εμβρυϊκής τοξοειδούς αρτηρίας και υποστροφή της αριστερής. Η ανιούσα αορτή πορεύεται δεξιά της τραχείας και υπάρχει ένα –δεξιό– αορτικό τόξο που αναδιπλώνεται πάνω από το δεξιό κύριο βρόγχο για να καταδυθεί προς τα πίσω. Η έκφυση της αριστερής υποκλείδιας αρτηρίας και του αρτηριακού πόρου ποικίλλει με αποτέλεσμα, σε ορισμένες περιπτώσεις, τη δημιουργία πλήρους ΑΔ. Αρκετά συχνά συνυπάρχει τραχειομαλάκυνση.

Ανώμαλη αριστερή υποκλείδιος αρτηρία με αριστερό αρτηριακό πόρο

Αποτελεί το δεύτερο σε σειρά συχνότητας τύπο ΑΔ (25-30%).¹⁶ Στην περίπτωση αυτή από το αορτικό τόξο εκφύονται με τη σειρά η δεξιά καρωτίδα, η αριστερή καρωτίδα, η δεξιά υποκλείδια αρτηρία, και τελευταία, η ανώμαλη αριστερή υποκλείδια αρτηρία, η οποία πορεύεται πίσω από τον οισοφάγο. Σε ορισμένες περιπτώσεις εκφύεται από ανεύρυσμα (εκκόλπωμα Kommerell) που αποτελεί υπόλειμμα της αριστερής τοξοειδούς αρτηρίας και μπορεί να δημιουργεί εντύπωμα στο οπίσθιο ή αριστερό τοίχωμα του οισοφάγου. Ο δακτύλιος γίνεται πλήρης όταν συνυπάρχει αρτηριακός πόρος που συνδέει την αριστερή πνευμονική αρτηρία με την ανώμαλη αριστερή υποκλείδιο αρτηρία (Εικόνα 4). Συνήθως δε συνοδεύεται από έντονα πιεστικά φαινόμενα της τραχείας και του οισοφάγου και εκδηλώνεται αργότερα (3-9 μηνών) από το διπλό αορτικό τόξο, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις παραμένει ασυμπτωματική.



ΕΙΚΟΝΑ 4. Δεξιό αορτικό τόξο, ανώμαλη αριστερή υποκλείδια αρτηρία και αριστερός αρτηριακός πόρος

Κατοπτρική εικόνα έκφυσης μεγάλων αγγείων

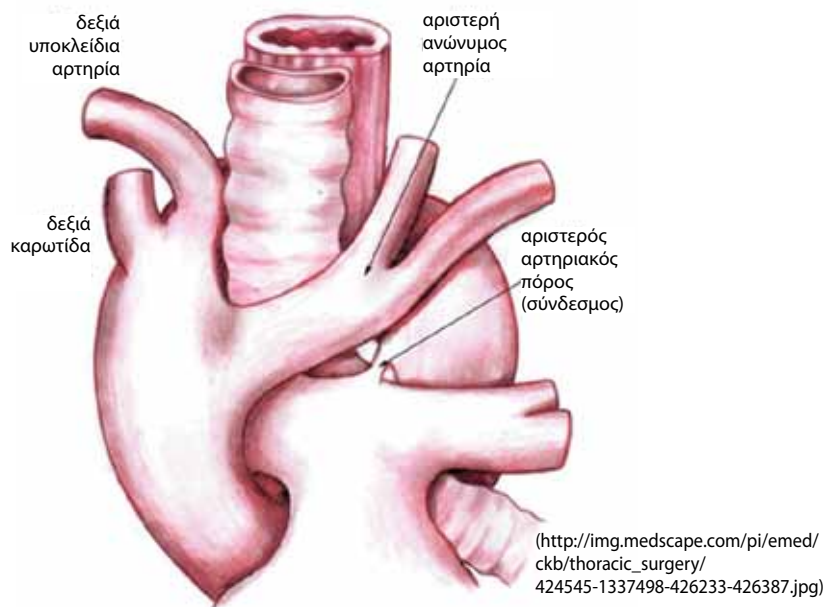
Από το δεξιό αορτικό τόξο εκφύονται κατά σειράν η αριστερή ανώνυμος αρτηρία (χωρίζεται σε αριστερή καρωτίδα και αριστερή υποκλείδια αρτηρία που πορεύονται μπροστά από την τραχεία), η δεξιή καρωτίδα και η δεξιή υποκλείδια αρτηρία (εικόνα κατόπτρου του αριστερού αορτικού τόξου). Η συμμετρία συνήθως τελειώνει εδώ καθώς ο αρτηριακός πόρος εκφύεται από τη βάση της ανώνυμης αρτηρίας ή την αριστερή υποκλείδιο αρτηρία αντί για το αορτικό τόξο, οπότε δε δημιουργείται ΑΔ. Σπανιότερα, ο αρτηριακός πόρος εκφύεται από την κατιούσα αορτή μετά τη δεξιή υποκλείδια αρτηρία, πορεύεται αριστερά και πίσω από τον οισοφάγο για να ενωθεί τελικά με την αριστερή πνευμονική αρτηρία σχηματίζοντας πλήρη ΑΔ. (Εικόνα 5). Στην περίπτωση αυτή και εφόσον η αορτή ακολουθεί δεξιή κατιούσα πορεία, δημιουργείται εντύπωμα στο αριστερό-οπίσθιο τοίχωμα του οισοφάγου. Σχεδόν πάντα συνυπάρχει συγγενής καρδιοπάθεια.

Αγγειακοί δακτύλιοι και αριστερό αορτικό τόξο

Σπάνιοι τύποι ΑΔ μπορεί να παρατηρηθούν όταν υπάρχει αριστερό αορτικό τόξο (ΑΑΤ) αλλά η κατιούσα αορτή πορεύεται δεξιά.

Ανώμαλη δεξιή υποκλείδιο αρτηρία με δεξιό αρτηριακό πόρο

Στην περίπτωση αυτή από το αορτικό τόξο εκφύονται στη σειρά η δεξιή καρωτίδα,



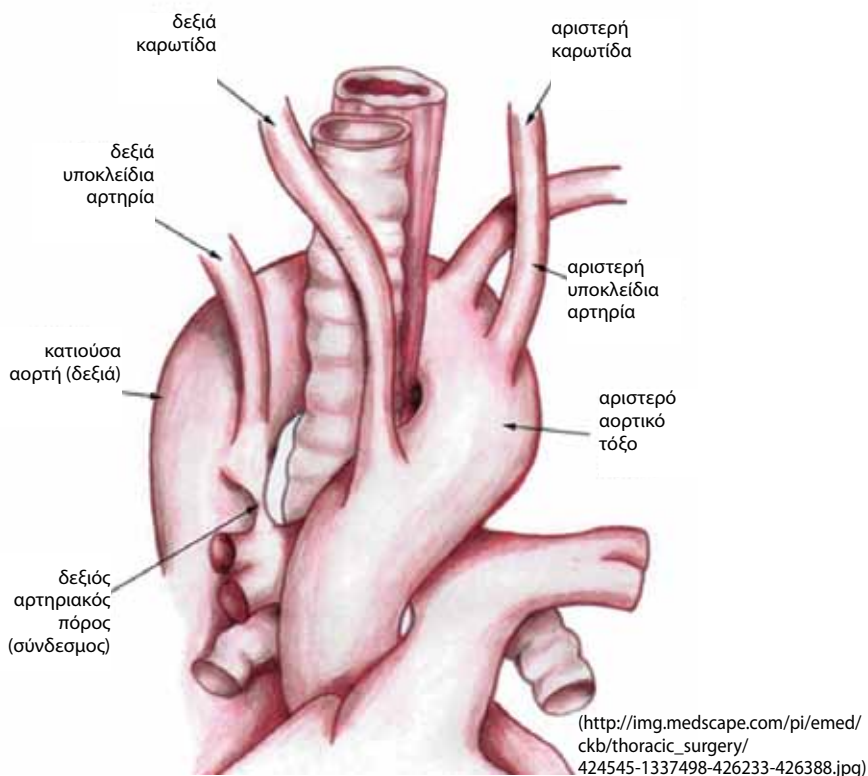
ΕΙΚΟΝΑ 5. ΔΑΤ, κατοπτρική εικόνα μεγάλων αγγείων και αριστερός αρτηριακός πόρος

η αριστερή καρωτίδα, η αριστερή υποκλείδια αρτηρία και τελευταία η ανώμαλη δεξιά υποκλείδιος αρτηρία που πορεύεται συνήθως πίσω από τον οισοφάγο, σπανιότερα μπροστά από την τραχεία ή ανάμεσα στον οισοφάγο και την τραχεία. Πλήρης ΑΔ δημιουργείται όταν ο αρτηριακός πόρος εκφύεται από τη βάση της ανώμαλης δεξιάς υποκλείδιας αρτηρίας ή την κατιούσα αορτή και καταλήγει στη δεξιά πνευμονική αρτηρία (Εικόνα 6).

Ανωμαλίες αγγείων αορτικού τόξου με ατελή δακτύλιο

Ανώμαλη δεξιά υποκλείδιος αρτηρία με αριστερό αρτηριακό πόρο

Πρόκειται για την πρώτη ανατομική περιγραφή ΑΔ από τον Hunuald το 1735, ενώ ο Bayford ήταν ο πρώτος που τη συνέδεσε με την κλινική εικόνα της δυσφαγίας. Είναι η συχνότερη ανωμαλία των αγγείων του αορτικού τόξου και παρατηρείται στο 0,5% του γενικού πληθυσμού.¹⁶ Στην περίπτωση αυτή, όπως και στην προηγούμενη (ανώμαλη δεξιά υποκλείδιος με δεξιό αρτηριακό πόρο) η δεξιά υποκλείδια αρτηρία δεν εκφύεται από την ανώνυμη αρτηρία αλλά αποτελεί ξεχωριστό αγγείο που ξεκινά από την αρχική μοίρα της κατιούσας αορτής και πορεύεται πίσω από τον οισοφάγο. Ο αρτηριακός πόρος βρίσκεται σε φυσιολογική θέση αριστερά, συνεπώς δεν διαμορφώνεται πλήρης ΑΔ (Εικόνα 7). Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι ασυμπτωματικές και αποτελούν τυχαίο εύρημα απεικονιστικών εξετάσεων ή νεκροτομής. Το συνηθέστερο σύμπτωμα είναι η δυσφαγία. Μπορεί να συνυπάρχει συγγενής καρδιοπάθεια.



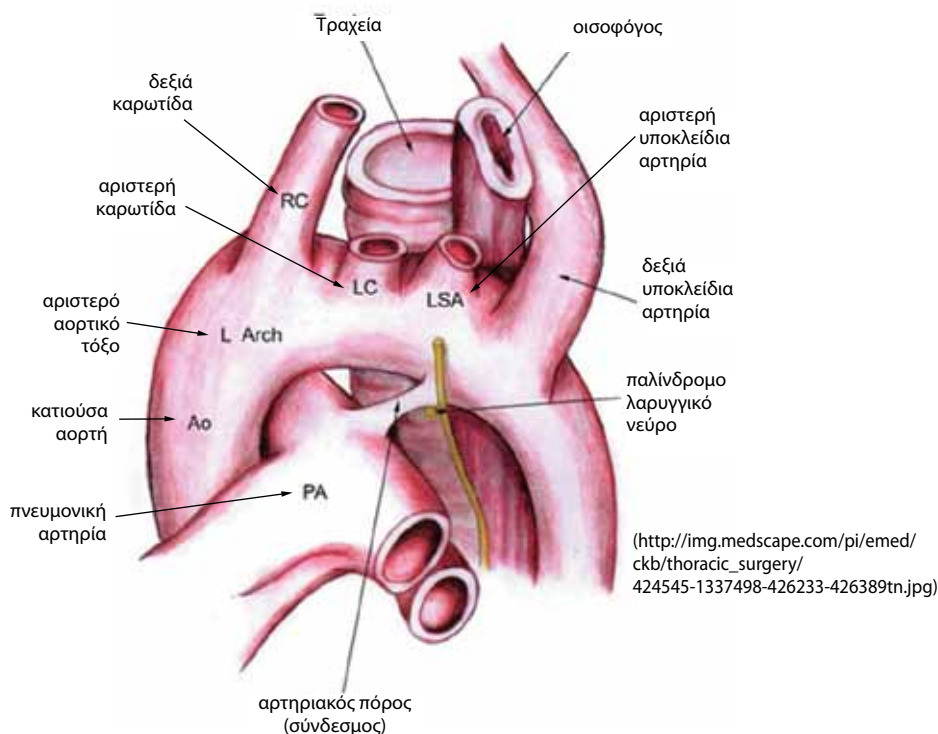
ΕΙΚΟΝΑ 6. Ανώμαλη δεξιά υποκλείδιος αρτηρία με δεξιό αρτηριακό πόρο

Ανώμαλη ανώνυμος αρτηρία

Πρόκειται για συχνή ανατομική παραλλαγή της οποίας η κλινική σημασία αποτελεί πεδίο αντιπαράθεσης απόψεων αν και στο παρελθόν θεωρήθηκε πολύ συχνή αιτία σιγμού και άπνοιας σε βρέφη.¹⁸ Θεωρητικά, η «ανώμαλη» ανώνυμη αρτηρία εκφύεται από το αορτικό τόξο πολύ αριστερότερα από το φυσιολογικό με συνέπεια η πορεία του αγγείου προς τα δεξιά να πιέζει το πρόσθιο τοίχωμα της τραχείας (Εικόνα 8). Ωστόσο, στο 90% των περιπτώσεων που πιθανολογείται η διάγνωση, η μαγνητική αγγειογραφία δείχνει φυσιολογική μορφολογία των αγγείων του αορτικού τόξου.¹⁹ Θεωρείται πιθανό να συνυπάρχει τραχειομαλάκυνση -ιδιοπαθής ή σε συνδυασμό με τραχειοοισοφανικό συρίγγιο- και ότι η ανώνυμη αρτηρία απλά πορεύεται σε γειννίαση με το προσβεβλημένο τμήμα της τραχείας.¹⁶ Συνήθως εκδηλώνεται με σιγμό ή/και άπνοια σε βρέφη 2-6 μηνών. Στις περισσότερες περιπτώσεις η τραχειομαλάκυνση και τα συμπτώματα υποχωρούν μέχρι την ηλικία των 2 χρόνων.

Αγκύλη πνευμονικής αρτηρίας

Αποτελεί την τρίτη κατά σειρά συχνότητας μορφή ΑΔ (15-20%). Οφείλεται σε διατα-

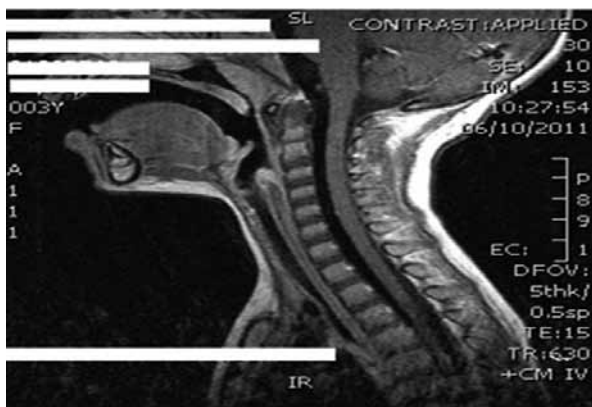


ΕΙΚΟΝΑ 7. Ανώμαλη δεξιά υποκλείδιος αρτηρία με αριστερό αρτηριακό πόρο

ραχές ανάπτυξης της έκτης εμβρυϊκής τοξοειδούς αρτηρίας. Διαφέρει σημαντικά από τους άλλους τύπους γιατί: α) περιβάλλει μόνο την τραχεία και όχι τον οισοφάγο και β) στις περισσότερες περιπτώσεις (50-67%) συνυπάρχει σοβαρού βαθμού βρογχομαλάκυνση ή στένωση (άλλοτε άλλου βαθμού και έκτασης) της τραχείας με πλήρεις χόνδρινους δακτυλίους (ring-sling anomaly) ή οποία χαρακτηριστικά βαίνει επιδεινούμενη κατά την πορεία της τραχείας μέχρι την τρόπιδα (funnel- ή carrot-shaped trachea). Τα στόμια των κύριων βρόγχων είναι φυσιολογικά.²⁰ Η ανώμαλη αριστερή πνευμονική αρτηρία εκφύεται από τη δεξιά πνευμονική αρτηρία, στρέφεται ραχιαία περνώντας πάνω από το δεξιό κύριο βρόγχο και ανάμεσα στην τραχεία και τον οισοφάγο και πορευόμενη προς την πύλη του αριστερού πνεύμονα προκαλεί σοβαρή στένωση του δεξιού κύριου βρόγχου και της τραχείας αμέσως πριν το διχασμό της. (Εικόνα 9). Χαρακτηριστικό εύρημα στο οισοφαγογράφημα αποτελεί η ανεύρεση εντυπώματος στην πρόσθια επιφάνεια του οισοφάγου. Συνήθως οι ασθενείς εκδηλώνουν σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια και σιγμό από τις πρώτες ημέρες της ζωής. Συχνά συνυπάρχει συγγενής καρδιοπάθεια.

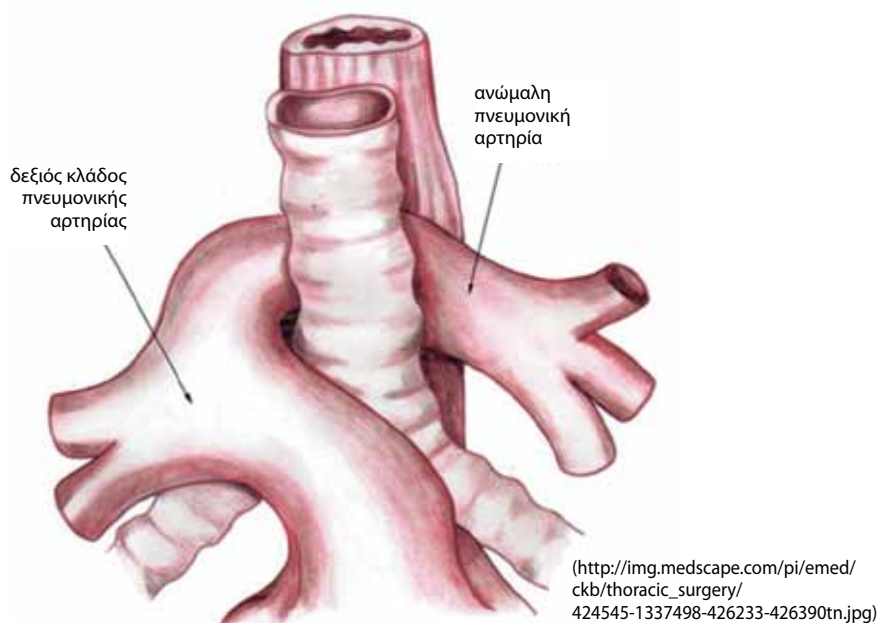
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η πρώτη εκδήλωση του ΑΔ είναι συνήθως τα συμπτώματα από το αναπνευστικό.



ΕΙΚΟΝΑ 8. Ανώμαλη ανώνυμος αρτηρία

Στο 50-75% των ασθενών με συμπτωματικό ΑΔ η εκδήλωση γίνεται μέσα στον πρώτο χρόνο της ζωής και όσο περισσότερο «πιεστικός» είναι ο δακτύλιος τόσο νωρίτερα εμφανίζονται.²¹ Λιγότερο συχνά τα συμπτώματα εκδηλώνονται σε μεγαλύτερη ηλικία, ενώ ακόμη σπανιότερα ο ΑΔ μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματικός. Συχνότερη κλινική εκδήλωση είναι ο σιγμός με εισολκή σφαγής και μεσοπλευρίων διαστημάτων. Παρουσία διφασικού σιγμού (εισπνευστικός και εκπνευστικός) υποδηλώνει απόφραξη



ΕΙΚΟΝΑ 9. Αγκύλη πνευμονικής αρτηρίας

σοβαρού βαθμού. Επεισόδια άπνοιας και κυάνωσης κατά τη σίτιση παρατηρούνται στα μικρά βρέφη που μπορεί να παίρνουν χαρακτηριστική θέση υπερέκτασης του αυχένα (οπισθότονος) προσπαθώντας να βελτιώσουν την είσοδο αέρα.²² Ο βήχας, ιδιαίτερα στα μικρά παιδιά, έχει χαρακτηριστική μεταλλική/υλακώδη χροιά (seal-bark), ενώ στα μεγαλύτερα είναι επίμονος, μη παραγωγικός και οφείλεται σε ερεθισμό της τραχείας. Μπορεί να συνυπάρχει συριγμός, υγροί ρόγχοι, υπερδιάταση πνευμόνων, μεταναστευτική ατελεκτασία ή υποτροπιάζουσες πνευμονίες. Λόγω των αποφρακτικών συμπτωμάτων η εικόνα μπορεί να εκληφθεί ως άσθμα.²³

Στις μισές περίπου περιπτώσεις συνυπάρχουν συμπτώματα από την πίεση του οισοφάγου.²⁴ Τα βρέφη παρουσιάζουν δυσκολία στη σίτιση, εμέτους και καθυστέρηση σωματικής αύξησης. Μεγαλύτερα παιδιά εμφανίζουν δυσκαταποσία στις στερεές τροφές.

Αγγειακοί δακτύλιοι που δημιουργούν ελάχιστα πιεστικά φαινόμενα μπορεί να διαγνωστούν στην ενήλικη ζωή σε ασθενείς με δυσφαγία ή ήπια αναπνευστικά συμπτώματα. Η εμφάνιση αθηρωματικών αλλοιώσεων στην ενήλικη ζωή μειώνει την ευενδοτότητα του ΑΔ με αποτέλεσμα εντονότερα πιεστικά φαινόμενα στις γειτονικές ανατομικές δομές (τραχεία/οισοφάγος) και εκδήλωση συμπτωματολογίας (συχνότερα δυσφαγία).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Απλή ακτινογραφία θώρακα

Αποτελεί την πρώτη και πιο συχνή εξέταση. Απαιτούνται προσθιοπίσθια και πλάγια λήψη με χρήση υψηλών kV για καλύτερη απεικόνιση των αεραγωγών. Ελέγχεται προσεκτικά η πορεία της τραχείας και της ανατομίας του μεσοθωρακίου. Η ακτινογραφία θώρακα μπορεί να αποκαλύψει διπλό ή δεξιό αορτικό τόξο, υπερδιάταση του δεξιού (ανώμαλη αριστερή πνευμονική αρτηρία) ή και των δύο πνευμόνων, πρόσθιο έλλειμμα της τραχείας σε πλάγια λήψη (ανώμαλη ανώνυμος αρτηρία). Είναι θετική σε 90-95% των περιπτώσεων.²⁵

Οισοφαγογράφημα (βαριούχο γεύμα)

Είναι η πιο χρήσιμη εξέταση πρώτης γραμμής με την προϋπόθεση να επιτευχθεί ικανοποιητική πλήρωση του οισοφάγου και να περιλαμβάνονται πρόσθιες, πλάγιες και λοξές λήψεις, προκειμένου να αναδειχθούν ελλείμματα πλήρωσης συμβατά με τους διάφορους τύπους ΑΔ.²⁶

Υπερηχοκαρδιογράφημα με έγχρωμο Doppler

Αποτελεί εξέταση που πρέπει να συμπληρώνει τον έλεγχο ασθενούς με ΑΔ προκειμένου να διευκρινισθεί τυχόν συνύπαρξη συνοδού συγγενούς καρδιοπάθειας (Εικόνα 10) Παρόλα αυτά, τόσο η αναγνώριση, όσο και ο ακριβής καθορισμός της ανατομίας του ΑΔ εξαρτώνται και από το είδος της ανωμαλίας -ανατομικά στοιχεία χωρίς αιματική



ΕΙΚΟΝΑ 10. Νεογνό με διπλό αορτικό τόξο, επικράτηση του δεξιού αορτικού τόξου.
RAA: δεξιό αορτικό τόξο LAA: αριστερό αορτικό τόξο

ροή, όπως ο αρτηριακός σύνδεσμος αναγνωρίζονται δύσκολα- και από την εμπειρία του εξεταστή. Η ευαισθησία κυμαίνεται από 30-100%.^{27,28}

Αγγειογραφία

Ήταν η εξέταση επιλογής για τη διάγνωση και την προεγχειρητική εκτίμηση στο παρελθόν, καθώς προσδιορίζει με ακρίβεια την ανατομία των αγγείων και τυχόν συνυπάρχουσα καρδιοπάθεια. Έχει εγκαταληφθεί επειδή είναι αιματηρή, εκθέτει τον ασθενή σε μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας. Η εφαρμογή της ενδείκνυται μόνο προεγχειρητικά επί αμφιβολιών ως προς την αιμοδυναμική των αγγείων του ΑΔ.¹⁶

Αξονική και μαγνητική αγγειογραφία

Πρόκειται για μη επεμβατικές μεθόδους με υψηλή ευαισθησία (100%) που αποτελούν σήμερα μέθοδο επιλογής για τη διάγνωση ΑΔ και το σχεδιασμό της χειρουργικής αντιμετώπισης.^{9,30} Προσφέρουν εξαιρετική τρισδιάστατη εικόνα της ακριβούς ανατομίας των αγγείων καθώς και των σχέσεών τους με τις δομές της τραχείας και του οισοφάγου, με δυνατότητα δυναμικής απεικόνισης (εικονική βρογχοσκόπηση).^{7,31} Υπάρχει διάσταση απόψεων ως προς τη μέθοδο επιλογής.³² Σημαντικότερο μειονέκτημα της αξονικής τομογραφίας (CT) είναι η έκθεση σε ακτινοβολία, ενώ της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) η μεγαλύτερη διάρκεια εξέτασης με ανάγκη χορήγησης αναισθησίας σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου.^{19,33,34} Και οι δύο διαγνωστικές μέθοδοι μπορούν να αντικαταστήσουν επιτυχώς την κλασική αγγειογραφία (CT angiography – CTA, MR angiography – MRA). Οι τρισδιάστατες ανασυθέσεις, που είναι δυνατές και με τις δύο μεθόδους μπορούν να διευκολύνουν την απεικόνιση της βλάβης.⁷ Σε κάθε περίπτωση, η επιλογή της μεθόδου

θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις υποδομές κάθε κέντρου, τις ιδιαιτερότητες του ασθενή και τα ειδικότερα ερωτήματα.

Δομές χωρίς αυλό και σύνδεσμοι που αποτελούν στοιχεία ΑΔ δεν απεικονίζονται με τις πιο πάνω μεθόδους. Η θέση τους πιθανολογείται από τους χαρακτήρες του ΑΔ.

Βρογχοσκόπηση

Η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση μπορεί να θέσει πρώτη τη διάγνωση του ΑΔ καθώς συχνά προηγείται των άλλων εξετάσεων κατά τη διερεύνηση παιδιών με εικόνα σιγμού χωρίς ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακα. Οι περισσότεροι τύποι ΑΔ χαρακτηρίζονται από σφύζον εντύπωμα στο πρόσθιο ή προσθιοπλάγιο τοίχωμα της τραχείας ενώ σε αγκύλη της πνευμονικής αρτηρίας το εντύπωμα είναι ορατό στο οπίσθιο ή το δεξιό τοίχωμα. Για τη διάγνωση της ανώμαλης ανώνυμης αρτηρίας μέθοδος επιλογής είναι η βρογχοσκόπηση με άκαμπτο βρογχοσκόπιο.

Σε περιπτώσεις διαγνωσμένου ΑΔ η βρογχοσκόπηση μπορεί να προσφέρει πληροφορίες για τυχόν συνυπάρχουσες ανωμαλίες της τραχείας (τραχειομαλάκυνση, στένωση).^{35,36} Επιβάλλεται προεγχειρητικά σε διάγνωση αγκύλης πνευμονικής αρτηρίας λόγω της υψηλής συχνότητας συνύπαρξης σοβαρού βαθμού στένωσης της τραχείας.³⁷

Δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας

Εικόνα μη μεταβαλλόμενης απόφραξης κεντρικού αεραγωγού (central airway fixed obstruction) με μείωση της μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEF) και επιπέδωση της εισπνευστικής και εκπνευστικής καμπύλης ροής – όγκου θέτουν την υπόνοια ΑΔ.^{38,39} Ο έλεγχος της πνευμονικής λειτουργίας μπορεί επίσης να βοηθήσει στην επιλογή συντηρητικής ή χειρουργικής αντιμετώπισης αναγνωρίζοντας τα παιδιά με εικόνα μέτριας απόφραξης που ίσως βελτιωθεί με την πάροδο του χρόνου.⁴⁰

ΠΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η υπερηχογραφική προγενετική διάγνωση ΑΔ είναι εφικτή με προσεκτική παρατήρηση των μεγάλων αγγείων του αορτικού τόξου και της τραχείας.^{41,42} Η αναγνώριση των ανωμαλιών (μεμονωμένων ή σε συνδυασμό με καρδιοπάθεια) χρειάζεται συνήθως περαιτέρω έλεγχο με καρυότυπο και γενετική καθοδήγηση. Μετά τη γέννηση επιβάλλεται προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν συμπτώματα απόφραξης αεραγωγών ή δυσφαγία.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Εξαρτάται από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Ασυμπτωματικοί ΑΔ δε χρειάζονται θεραπεία. ΑΔ με ήπια συμπτωματολογία αντιμετωπίζονται κατ' αρχήν συντηρητικά με σίτιση με ρινογαστρικό καθετήρα και χορήγηση αντιβιοτικών σε περίπτωση λοίμωξης.

ΑΔ που εκδηλώνονται με σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια, επανειλημμένα επεισόδια άπνοιας, υποτροπιάζουσες πνευμονίες και σοβαρά προβλήματα σίτισης που οδηγούν σε εισροφήσεις ή καθυστέρηση της αύξησης, έχουν ένδειξη χειρουργικής αντιμετώπισης. Η χειρουργική αντιμετώπιση περιλαμβάνει διατομή του ΑΔ με ή χωρίς αορτοπλαστική και τραχειοπλαστική, ανάλογα με το βαθμό της συνυπάρχουσας τραχειακής στένωσης, ενώ η προσέγγιση εξαρτάται από το είδος του ΑΔ.^{1,16,21,43-45}

Τα τελευταία χρόνια εφαρμόζονται θωρακοσκοπικές μέθοδοι (VATS) και στην αντιμετώπιση των ΑΔ ως λιγότερο παρεμβατικές. Σε αρκετά κέντρα χρησιμοποιούνται για τη διατομή αρτηριακών συνδέσμων, δεδομένου ότι για αγγειακές δομές που αιματώνονται θεωρείται ασφαλέστερη η θωρακοτομή. Στην πρόσφατη βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις αντιμετώπισης παιδιών με διπλό αορτικό τόξο με VATS.^{46,47}

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η χειρουργική αντιμετώπιση είναι ασφαλής και η χειρουργική θνητότητα μηδενική όταν δεν συνυπάρχει συγγενής καρδιοπάθεια. Η μετεγχειρητική περίοδος απαιτεί προσεκτική φροντίδα με γενική θνητότητα χαμηλή (1-2%) που όμως αλλάζει σημαντικά (10-15%) όταν απαιτείται παράλληλα εκτεταμένη χειρουργική διόρθωση της τραχείας.^{48,49} Στα περισσότερα παιδιά τα σιτιστικά προβλήματα υποχωρούν σημαντικά αμέσως μετά την επέμβαση, ενώ ο σιγμός μπορεί να επιμένει για μήνες.

Τα δεδομένα από μελέτες μακροχρόνιας μετεγχειρητικής παρακολούθησης εισηγούνται ότι 70-75% των παιδιών είναι τελείως ελεύθερα αναπνευστικών συμπτωμάτων 1 χρόνο μετά την επέμβαση. Στο 8-10% των παιδιών τα συμπτώματα επιμένουν παρά τη χειρουργική διόρθωση και οφείλονται στη συνύπαρξη και παραμονή ποικίλλου βαθμού τραχειομαλάκυνσης. Μεγαλύτερες πιθανότητες επιμονής αναπνευστικών συμπτωμάτων εμφανίζουν παιδιά που χειρουργήθηκαν πριν την ηλικία των 6 μηνών (ενδεικτικό ιδιαίτερα σοβαρής υποκείμενης ανατομικής ανωμαλίας) και όσα χειρουργούνται σε ηλικία μεγαλύτερη των 3 ετών (δεν αναμένεται ιδιαίτερη περαιτέρω βελτίωση της συνοδού τραχειομαλάκυνσης). Παιδιά που χειρουργούνται για αγκύλη πνευμονικής αρτηρίας έχουν κατά κανόνα σοβαρή υποκείμενη ανατομική βλάβη της τραχείας και κατά συνέπεια αναμενόμενη υπολειμματική συμπτωματολογία.^{1,2,37,43,44,50}

Παρά την υποχώρηση των συμπτωμάτων, αρκετοί ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα σε συνθήκες έντονης άσκησης / ανησυχίας και στοιχεία απόφραξης κατά τον επανέλεγχο της πνευμονικής λειτουργίας ενώ σημαντικός αριθμός εκδηλώνει βρογχική υπεραπαντητικότητα.^{51,52}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπτώματα όπως ο βήχας, ο σιγμός και οι έμετοι είναι συνηθισμένα στα βρέφη και αθώα, αλλά σε ελάχιστες περιπτώσεις ευθύνεται ένας ΑΔ. Η διάγνωση απαιτεί υψηλό βαθμό υποψίας και αρκετές φορές επιβεβαιώνεται με απλή ακτινογραφία θώρακα και οισοφαγογράφημα. Η βρογχοσκόπηση μπορεί να θέσει πρώτη την υποψία ΑΔ καθώς

προηγείται συχνά των άλλων εξετάσεων κατά τη διερεύνηση παιδιών με σιγμό και αρνητική α/α θώρακα. Η αξονική και η μαγνητική αγγειογραφία αποτελούν μεθόδους επιλογής για τη διάγνωση και το σχεδιασμό χειρουργικής αντιμετώπισης. Ο προεγχειρητικός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει υπερηχοκαρδιογράφημα και βρογχοσκόπηση. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων αποτελεί το κριτήριο επιλογής συντηρητικής ή χειρουργικής αντιμετώπισης. Η χειρουργική προσέγγιση διαφοροποιείται ανάλογα με τον ανατομικό τύπο του ΑΔ και έχει άριστη πρόγνωση εκτός από τις περιπτώσεις που συνυπάρχει συγγενής καρδιοπάθεια ή σοβαρή στένωση της τραχείας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε την κα Κυριακή Παπαδοπούλου – Λεγμπέλου, Λέκτορα Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Καρδιολογίας Α.Π.Θ., για την ευγενική παραχώρηση της Εικόνας 10.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Humphrey C, Duncan K, Fletcher S. Decade of experience with vascular rings at a single institution. *Pediatrics* 2006; 117:e903-e908.
2. Woods RK, Sharp RJ, Holcomb GW, III, Snyder CL, Lofland GK, Ashcraft KW et al. Vascular anomalies and tracheoesophageal compression: a single institution's 25-year experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:434-438.
3. Hommel. *Commercium literarium norimbergae*. Hebdom 1737;21:162.
4. Hunauld. Examen de quelques parties d'un singe. *Hist Acad Roy Sci* 1735; 2:516-523.
5. Bayford D. An account of a singular case of obstructed deglutition. *Mem Med Soc Lond* 1794; 2:275-280.
6. Gross RE. Surgical relief for tracheal obstruction from a vascular ring. *N Engl J Med* 1945; 233:586-590.
7. Anthracopoulos MB, Alexopoulou E, Kagadis GC. Virtual bronchoscopy and other three-dimensional imaging methods. *Progress in Respiratory Research* 2010; 38:95-112.
8. Lee EY, Greenberg SB, Boisselle PM. Multidetector computed tomography of pediatric large airway diseases: State-of-the-Art. *Radiol Clin North Am* 2011; 49:869-893.
9. Kogon BE, Forbess JM, Wulkan ML, Kirshbom PM, Kanter KR. Video-assisted thoracoscopic surgery: Is it a superior technique for the division of vascular rings in children? *Congenital Heart Dis* 2007; 2:130-133.
10. Robinson BL, Nathan M, Brown DW, Baird C, del Nido PJ. Robotic Division of an Unusual Variant of a Right Aortic Arch. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:670-673.
11. Stewart JR, Kincaid OW, Edwards JE. An atlas of vascular rings and related malformations of the aortic arch system. Springfield: Thomas, 1964.
12. McElhinney DB, Clark BJ, III, Weinberg PM et al. Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:2114-2119.
13. Lee ML, Chen M, Tsao LY, Chiu HY, Chiu IS, Yang AD et al. Congenital stridor and wheezing as harbingers of the del22q11.2 syndrome presenting cardiovascular malformations of right aortic arch, aberrant left subclavian artery, Kommerell's diverticulum, and left ligamentum arteriosum. *Cardiovasc Pathol* 2011; 20:124-129.

14. Kupferschmid JP, Burns SA, Jonas RA, Keane JF, Spevak PJ, Wernovsky G. Repair of double aortic arch associated with D-transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:570-572.
15. Viridi IS, Keeton BR, Shore DF, Monro JL. Surgical management in tetralogy of Fallot and vascular ring. *Pediatr Cardiol* 1987; 8:131-134.
16. Weinberg PM. Aortic Arch Anomalies. In: Allen H, Driscoll D, Shaddy R, Feltes T, eds. *Moss and Adam's Heart Diseases*. Philadelphia: Lippincott & Wilkins 2008: 730-760.
17. Tucker BL, Meyer BW, Lindesmith GG, Stiles QR, Jones JC. Congenital aortic vascular ring. *Arch Surg* 1969; 99:521-523.
18. Filston HC, Ferguson TB, Oldham HN. Airway obstruction by vascular anomalies. Importance of telescopic bronchoscopy. *Ann Surg* 1987; 205:541-549.
19. Kastler B. Aortic arch anomalies, tracheal compression and stenosis. *MRI of Cardiovascular Malformations*. Berlin: Springer-Verlag 2011: 103-145.
20. Laberge J, Puligandla P. Congenital malformations of the Lungs and Airways. In: Taussig L, Landau L, eds. *Pediatric Respiratory Medicine*. Philadelphia: Mosby 2008: 907-941.
21. Bonnard A, Auber F, Fourcade L, Marchac V, Emond S, Revillon Y. Vascular ring abnormalities: a retrospective study of 62 cases. *J Pediatr Surg* 2003; 38:539-543.
22. Iida C, Shiota M, Hata D. Dying spell caused by vascular ring. *Emerg Med J* 2011; 28:628.
23. Linna O, Hyrynkangas K, Lanning P, Nieminen P. Central airways stenosis in school-aged children: differential diagnosis from asthma. *Acta Paediatr* 2002; 91:399-402.
24. Valletta EA, Pregarz M, Bergamo-Andreis IA, Boner AL. Tracheoesophageal compression due to congenital vascular anomalies (vascular rings). *Pediatr Pulmonol* 1997; 24:93-105.
25. Pickhardt PJ, Siegel MJ, Gutierrez FR. Vascular rings in symptomatic children: frequency of chest radiographic findings. *Radiology* 1997; 203:423-426.
26. Neuhauser EB. Roentgen changes associated with pancreatic insufficiency in early life. *Radiology* 1946; 46:319-328.
27. Lillehei CW, Colan S. Echocardiography in the preoperative evaluation of vascular rings. *J Pediatr Surg* 1992; 27:1118-1120.
28. van Son JA, Julsrud PR, Hagler DJ, Sim EK, Puga FJ, Schaff HV et al. Imaging strategies for vascular rings. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:604-610.
29. Malik TH, Bruce IA, Kaushik V, Willatt DJ, Wright NB, Rothera MP. The role of magnetic resonance imaging in the assessment of suspected extrinsic tracheobronchial compression due to vascular anomalies. *Arch Dis Child* 2006; 91:52-55.
30. Turner A, Gavel G, Coutts J. Vascular rings--presentation, investigation and outcome. *Eur J Pediatr* 2005; 164:266-270.
31. Kagadis GC, Panagiotopoulou EC, Priftis KN, Vaos G, Nikiforidis GC, Anthracopoulos MB. Pre-operative evaluation of the trachea in a child with pulmonary artery sling using 3-dimensional computed tomographic imaging and virtual bronchoscopy. *J Pediatr Surg* 2007; 42:e9-e13.
32. Browne LP. What is the optimal imaging for vascular rings and slings? *Pediatr Radiol* 2009; 39(Suppl 2):S191-S195.
33. Fogel MA, Pawlowski TW, Harris MA, Whitehead KK, Keller MS, Wilson J, et al. Comparison and usefulness of cardiac magnetic resonance versus computed tomography in infants six months of age or younger with aortic arch anomalies without deep sedation or anesthesia. *Am J Cardiol* 2011; 108:120-125.
34. Dillman JR, Attali AK, Agarwal PP, Dorfman AL, Hernandez RJ, Strouse PJ. Common and uncommon vascular rings and slings: a multi-modality review. *Pediatr Radiol* 2011; 41:1440-1454.

35. Phelan E, Ryan S, Rowley H. Vascular rings and slings: interesting vascular anomalies. *J Laryngol Otol* 2011; 125:1158-1163.
36. Gaafar AH, El-Noueam KI. Bronchoscopy versus multi-detector computed tomography in the diagnosis of congenital vascular ring. *J Laryngol Otol* 2011; 125:301-308.
37. Backer CL, Russell HM, Kaushal S, Rastatter JC, Rigsby CK, Holinger LD. Pulmonary artery sling: Current results with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143:144-151.
38. Tepper RS, Eigen H, Brown J, Hurwitz R. Use of maximal expiratory flows to evaluate central airways obstruction in infants. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6:272-274.
39. Thomson AH, Beardsmore CS, Firmin R, Leanage R, Simpson H. Airway function in infants with vascular rings: preoperative and postoperative assessment. *Arch Dis Child* 1990; 65:171-174.
40. Amirav I, Rotschild M, Bar-Yishay E. Pulmonary function tests leading to the diagnosis of vascular ring in an infant. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:62-66.
41. Li S, Luo G, Norwitz ER, Ouyang S, Yao Y, Chen C et al. Prenatal diagnosis of congenital vascular rings and slings: sonographic features and perinatal outcome in 81 consecutive cases. *Prenat Diagn* 2011; 31:334-346.
42. Tuo G, Volpe P, Bava GL, Bondanza S, De Robertis V, Pongiglione G, et al. Prenatal diagnosis and outcome of isolated vascular rings. *Am J Cardiol* 2009; 103: 416-419.
43. Alsenaidi K, Gurofsky R, Karamlou T, Williams WG, McCrindle BW. Management and outcomes of double aortic arch in 81 patients. *Pediatrics* 2006; 118:e1336-e1341.
44. Backer CL, Mavroudis C, Rigsby CK, Holinger LD. Trends in vascular ring surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:1339-1347.
45. Baroon D, Brawn W. Vascular Rings. In: Parish DH, ed. *Pediatric Thoracic Surgery*. London: Springer-Verlag 2009: 373-381.
46. Al-Bassam A, Saquib MM, Al-Qahtani A, Al-Tokhais T, Gado A, Al-Boukai A, et al. Thoracoscopic division of vascular rings in infants and children. *J Pediatr Surg* 2007; 42:1357-1361.
47. Burke RP, Rosenfeld HM, Wernovsky G, Jonas RA. Video-assisted thoracoscopic vascular ring division in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:943-947.
48. Anton-Pacheco JL, Cano I, Comas J, Galletti L, Polo L, García A et al. Management of congenital tracheal stenosis in infancy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:991-996.
49. Speggorin S, Torre M, Roebuck DJ, McLaren CA, Elliott MJ. Surgical outcome of slide tracheoplasty in patients with long congenital segment tracheal stenosis and single lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39:e170-e174.
50. Ruzmetov M, Vijay P, Rodefeld MD, Turrentine MW, Brown JW. Follow-up of surgical correction of aortic arch anomalies causing tracheoesophageal compression: a 38-year single institution experience. *J Pediatr Surg* 2009; 44:1328-1332.
51. Bertrand JM, Chartrand C, Lamarre A, Lapierre JG. Vascular ring: Clinical and physiological assessment of pulmonary function following surgical correction. *Pediatr Pulmonol* 1986; 2:378-383.
52. Marmon LM, Bye MR, Haas JM, Balsara RK, Dunn JM. Vascular rings and slings: long-term follow-up of pulmonary function. *J Pediatr Surg* 1984; 19:683-692.
53. Edwards JE. Anomalies of the derivatives of the aortic arch system. *Med Clin North Am* 1948; 32:925-949.

Συγγενής ατρησία οισοφάγου και τραχειο-οισοφαγικό συρίγγιο

Βασίλειος Γιάπρος, Στυλιανή Ανδρονίκου

Η συγγενής ατρησία του οισοφάγου (ΑΟ) είναι σοβαρή διαμαρτία διάπλασης που απαιτεί άμεση διόρθωση. Προσβάλλει 1 στα 2.400 έως 4.500 άτομα.¹ Δε φαίνεται να υπάρχει γεωγραφική ή πληθυσμιακή κατανομή. Σε δημοσίευση που παρουσιάζει την επιδημιολογία της ΑΟ σε διάφορες χώρες κατά τη χρονική περίοδο 1970-79, αναφέρεται μικρότερος επιπολασμός στη Νορβηγία (1,82/10.000 γεννήσεις) και τη Σουηδία 2,67/10.000, μεγαλύτερος στην Ιταλία 3,88/10.000, αλλά και τη Φινλανδία 4,1/10.000.^{2,3} Οι ίδιοι συγγραφείς² αναφέρουν ότι τα νεογνά με ΑΟ παρουσιάζουν συχνότερα χαμηλό βάρος γέννησης και προωρότητα. Συγκεκριμένα διαπίστωσαν ότι το βάρος γέννησης ήταν 500-1000 g μικρότερο από τα φυσιολογικά νεογνά για αντίστοιχη ηλικία κύησης.² Οι Deraere και συν⁴ παρατήρησαν μείωση της συχνότητας των γεννήσεων με ΑΟ και τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο (ΤΟΣ) μεταξύ 1980-1988 σε διάφορες χώρες της Ευρώπης. Εάν αποκλειστούν οι περιπτώσεις χρωμοσωμικών ανωμαλιών, δεν υπάρχει απόδειξη για σύνδεση της ΑΟ/ΤΟΣ με την ηλικία της μητέρας. Ωστόσο, φαίνεται να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για ΑΟ, ο μικρός αριθμός τόκων.²

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ

Την 22^η ημέρα κύησης στη ραχιαία πλευρά του αρχέγονου εντέρου παρατηρείται η μέση φαρυγγική αύλακα, που εξελίσσεται στον αναπνευστικό και τον πεπτικό σωλήνα. Οι δύο σωλήνες αναπτύσσονται ανεξάρτητα μέσω της ανάπτυξης μεσεγγύματος. Σύμφωνα με την επικρατέστερη θεωρία,¹ μεταξύ των δύο σωλήνων αναπτύσσεται μια σύνδεση που οδηγεί στο ΤΟΣ. Η υπερβολική ανάπτυξη ιστού μπορεί να οδηγήσει στην ενσωμάτωση του οισοφάγου στο οπίσθιο τοίχωμα της τραχείας.⁵ Υπερβολική ανάπτυξη μεσεγγύματος δημιουργεί τάση και ρήξη του οισοφάγου, δημιουργώντας ατρησία.¹ Ταυτόχρονα

Νεογνολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ΠΠΓΝ Ιωαννίνων

Αλληλογραφία: Στυλιανή Ανδρονίκου, sandroni@cc.uoi.gr

με αυτήν τη συγγενή ανωμαλία υπάρχουν δομικές και λειτουργικές διαταραχές, τόσο στην τραχεία όσο και τον οισοφάγο, που ευθύνονται για τις μακροχρόνιες διαταραχές που εμφανίζονται μετά τη χειρουργική διόρθωση. Η τραχεία και μετά το χειρουργείο διατηρεί σχήμα U και εκτεταμένο μεμβρανώδες οπίσθιο τμήμα, σε σύγκριση με το φυσιολογικό C-σχήμα και το βραχύ μεμβρανώδες. Αυτό οδηγεί σε τραχειομαλάκυνση ποικίλης βαρύτητας που μπορεί να συνυπάρχει με απώλεια του κροσσώτου επιθηλίου και του πλακώδους που στερείται κροσσωτών και καλυκοειδών κυττάρων, κυρίως στο οπίσθιο μυώδες τοίχωμα της περιοχής γύρω από το στόμιο του ΤΟΣ, αν και μπορεί να μην είναι εντοπισμένο αλλά γενικευμένο.⁶ Η ιδιαιτερότητα που παρατηρείται στο επιθήλιο μπορεί να αποτελεί δομική ανωμαλία αλλά δημιουργείται επίσης δευτεροπαθώς λόγω των εισροφίσεων και της επακόλουθης χρόνιας ενδοβρογχικής λοίμωξης.⁵

Έχει αναφερθεί διαταραχή του μυεντερικού πλέγματος στον οισοφάγο με διαταραχή του περισταλτισμού και μείωση της λειτουργικότητας του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα. Ιστοπαθολογική μελέτη έδειξε μείωση του πλέγματος Auerbach και του γαστρικού πλέγματος και δομικές διαταραχές στον οισοφάγο,⁷ που περιλαμβάνουν παθολογικά μυϊκά τμήματα και τραχειοβρογχικά υπολείμματα τα οποία μπορεί να συμβάλλουν σε διαταραχή της λειτουργίας του οισοφάγου.⁸ Επίσης, έχει αναφερθεί συνύπαρξη ΑΟ με συγγενή στένωση του οισοφάγου.⁹ Άλλες συγγενείς ανωμαλίες συνυπάρχουν στο 25% των ασθενών με ΑΟ/ΤΟΣ. Αυξημένη συχνότητα (50-70%) συνοδών συγγενών ανωμαλιών έχει αναφερθεί στους ασθενείς με μεμονωμένη ατρησία οισοφάγου (ΑΟ). Οι πιο συχνές συγγενείς ανωμαλίες που συνδέονται με ΑΟ/ΤΟΣ είναι στην καρδιά (35%), το ουροποιητικό-γεννητικό σύστημα (24%), το πεπτικό (24%), το σκελετικό (13%) και το κεντρικό νευρικό σύστημα (10%) (Πίνακας 1).¹ Ταυτόχρονη παρουσία αυτών των ανωμαλιών οδηγεί στο *συνδυασμό VACTERL* [Vertebral (σπόνδυλοι), Anal (ορθό), Cardiac (καρδιά), Tracheoesophageal fistula (ΤΟΣ), Renal (νεφροί), Limbs (άκρα)], που πιθανόν οφείλεται σε διαταραχή κατά την βλαστογένεση της μέσης γραμμής και μπορεί να συνδέεται με άλλες διαταραχές ανάπτυξης του αναπνευστικού δένδρου.¹⁰

Συχνό εύρημα σε βρογχοσκοπήσεις νεογνών αποτελεί ο *τραχειακός βρόγχος* (έκτοπος βρόγχος που εκφύεται απευθείας από το πλάγιο τοίχωμα της τραχείας) και η απουσία λοβαίου βρόγχου για τον άνω δεξιό λοβό.⁶ Διάφορες συγγενείς ανωμαλίες των πνευμόνων (πεταλοειδής πνεύμονας, συγγενής αδеноματοειδής δυσπλασία) δύνανται να συνυπάρχουν με ΑΟ/άπω ΤΟΣ, οισοφαγοβρογχικό συρίγγιο και προ-δωδεκαδακτυλικό πάγκρεας, που έχουν ονομαστεί *δυσπλασίες αρχέγονου εντέρου*.¹¹ Ο πεταλοειδής πνεύμονας αποτελεί σπάνια συγγενή ανωμαλία που έχει περιγραφεί με το συνδυασμό VACTERL, και το ΤΟΣ ως στοιχείο του συνδυασμού.¹¹ Το οισοφαγοβρογχικό συρίγγιο είναι μέρος ομάδας ανωμαλιών που αναφέρονται ως *βρογχοπνευμονικές δυσπλασίες αρχέγονου εντέρου* στις οποίες επίσης περιλαμβάνονται η συγγενής αδеноματοειδής δυσπλασία, το πνευμονικό απόλυμα, ο επικουρικός πνεύμονας και οι κύστες διπλασιασμού του λεπτού εντέρου. Σύμφωνα με τη θεωρία που προτείνεται αναφορικά με την παθογένεια των δυσπλασιών του αρχέγονου εντέρου, υπάρχει υπεράριθμη πνευμονική καταβολή που μεταναστεύει ραχιαία και μπορεί να οδηγήσει στις αναφερόμενες δυσπλασίες με/ή χωρίς επικοινωνία με τον άπω οισοφάγο.¹²

Στον Πίνακα 1 παρατίθενται συνοπτικά τα αποτελέσματα από 3 μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες που προσέγγισαν επιδημιολογικά την ΑΟ/ΤΟΣ κατά τη δεκαετία του 1980 ή και νωρίτερα.^{2,4,13}

Η αιτιολογία της ΑΟ και του ΤΟΣ δεν έχει διευκρινισθεί. Εάν ένα νεογνό γεννηθεί με ΑΟ/ΤΟΣ χωρίς ιστορικό προηγούμενου ΑΟ/ΤΟΣ ο κίνδυνος υποτροπής σε επόμενη κύηση είναι 1%.¹³ Η συχνότητα σε δίδυμα δεν υπερβαίνει το 2,5%, που είναι ενδεικτικό ότι οι γενετικοί παράγοντες δεν παίζουν σημαντικό ρόλο. Εντούτοις, ειδικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες (18 και 21) φαίνεται να προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΑΟ/ΤΟΣ.¹⁴

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Επιδημιολογικά στοιχεία ΑΟ/ΤΟΣ

	Depaere et al ⁴	Robert et al ²	Torfs et al ¹⁴
Γεωγραφική Θέση	Ευρώπη	Παγκόσμια	Καλιφόρνια
Σύνολο γεννήσεων	1.546.989	10.541.994	1.035.384
Χρονική περίοδος	1980-88	1965-75	1983-88
Τύπος πληθυσμού	Ζώντα νεογνά, εμβρυϊκοί θάνατοι με αποβολές	Ζώντα νεογνά Νεκρά έμβρυα με ηλικία κύησης συμπληρωμένες 28 εβδομάδες ή μεγα- λύτερα	Ζώντα νεογνά και νεκρά έμβρυα
Αριθμός	442	2.693	292
Συχνότητα /10.000	2,86	2,55	2,82
Μεμονωμένες περιπτώσεις ΑΟ/ΤΟΣ (% του συνόλου των περιπτώσεων)	45,0%	57,3%	38,7%
Φύλο (μεμονωμένες περιπτώσεις ΑΟ/ ΤΟΣ)	62% άρρεν	56.5% άρρεν	52.2% άρρεν
Χρωμοσωμικές ανωμαλίες			
Τρισωμία 13	1	2	1
Τρισωμία 18	21	87	19
Τρισωμία 21	22	72	8
άλλες	0	3	1
Σύνολο	44 (10.0%)	170 (63%)	29 (9.6%)
Συνοδά σύνδρομα / άλλες δυσπλασίες			
Καρδιακές	20,4%	13,2%	34%
Νεφρικές	14,0%	4,9%	--
ΚΝΣ	--	1,4%	--
Σκελετικές ανωμαλίες (σπονδυλική στήλη)	21,2%	5,6%	--
Δυσπλασίες άκρων	19,2%	4,7%	--
Ατρησία ορθού/στένωση	11,6%	10,4%	16,4%
Ανωμαλίες γεννητικού σωλήνα	3,0%	2,9%	--
Οφθαλμικές διαταραχές	--	1,2%	--
Λαγώχειλος / λυκόστομα	3,4%	2,9%	--

Μπορεί επίσης να συνυπάρχει με διάφορα σύνδρομα, όπως το DiGeorge, Down, Pierre Robin, CHARGE, κολόβωμα ίριδας, καρδιακά ελλείμματα, ατρησία ρινικών χοανών, αναπτυξιακή καθυστέρηση, γενετική υποπλασία ή με δυσπλασίες ωτός.¹³ Πρόσφατα ταυτοποιήθηκαν τρία διαφορετικά γονίδια (N-MYC, SOX2, CHD7) σε 3 σύνδρομα [Finegold, AEG (anophthalmia-oesophageal-genital) και CHARGE] που εμπλέκονται αιτιολογικά με την ΑΟ και το ΤΟΣ.¹⁴ Σε μοριακό επίπεδο το γονίδιο Shh (sonic hedgehog) φαίνεται να είναι σημαντικό για την ανάπτυξη του αρχέγονου εντέρου και τη διαφοροποίησή του. Οι Ιωαννίδης και συνεργάτες παρατήρησαν αναστροφή στην έκφραση του Shh κατά το στάδιο διαχωρισμού στο τραχειο-οισοφαγικό επίπεδο, με εκδήλωση ΑΟ/ΤΟΣ.¹⁵ Μεταλλάξεις ή ελλείμματα στην οδό σηματοδότησης Shh οδηγούν σε φαινότυπο VACTERL.¹⁶ Επίσης, πιθανός μηχανισμός για την παθογένεια ΑΟ/ΤΟΣ θεωρείται το έλλειμμα στην έκφραση της σηματοδότησης της οστικής μορφοποιητικής πρωτεΐνης.¹⁷

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΟ/ΤΟΣ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα συστήματα ταξινόμησης της ΑΟ. Ωστόσο, για αποφυγή σύγχυσης φαίνεται να είναι προτιμότερο ο κλινικός να δίνει περιγραφική εικόνα της ανατομικής βλάβης. Το σύστημα ταξινόμησης που χρησιμοποιείται συχνότερα είναι αυτό του Gross¹⁸ το οποίο περιλαμβάνει τους παρακάτω 6 τύπους.

Τύπος Α: ΑΟ χωρίς συρίγγιο ή καθαρή οισοφαγική ατρησία

Τύπος Β: ΑΟ με εγγύς ΤΟΣ

Τύπος C: ΑΟ με άπω ΤΟΣ

Τύπος D: ΑΟ με εγγύς και άπω ΤΟΣ

Τύπος E: ΤΟΣ χωρίς ΑΟ ή συρίγγιο τύπου Η

Τύπος F: συγγενής στένωση οισοφάγου

Συχνά χρησιμοποιείται και η ταξινόμηση κατά Vogt (Εικόνα 1).¹⁹ Το έμβρυο με ΑΟ δεν μπορεί να καταπιεί αποτελεσματικά αμνιακό υγρό, ειδικά σε απουσία ΤΟΣ. Σε περίπτωση ΑΟ με περιφερικό ΤΟΣ κάποια ποσότητα αμνιακού υγρού πιθανά διέρχεται την τραχεία και μέσω του συριγγίου περνάει στο έντερο. Ως αποτέλεσμα αυτών των αλλαγών στην ανακύκλωση του αμνιακού υγρού μπορεί να εμφανιστεί πολυυδράμνιο που μπορεί να είναι αίτιο προώρου τοκετού.

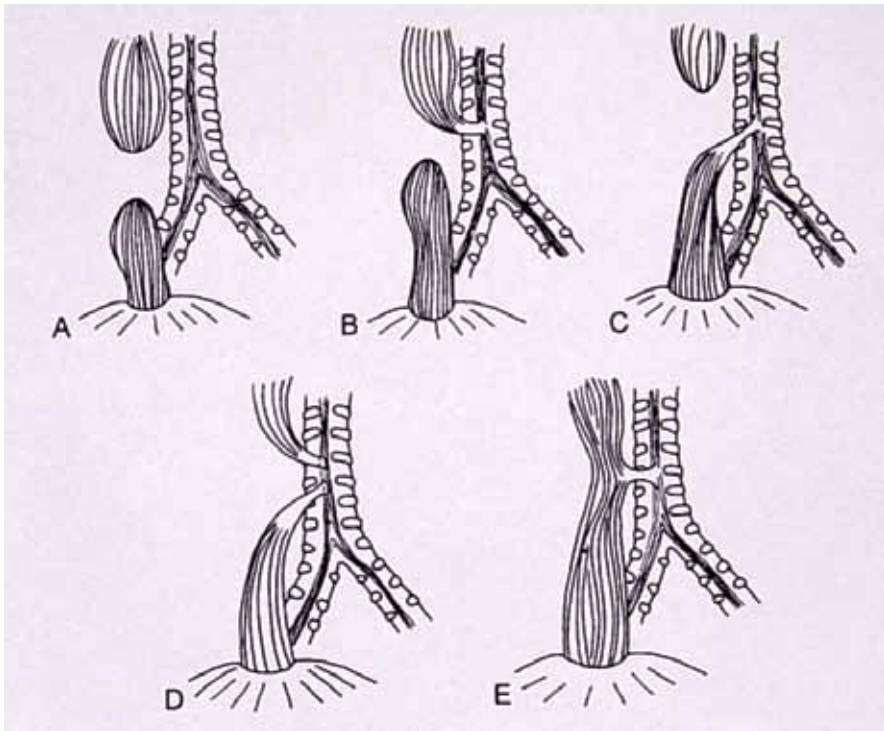
Το νεογνό με την ΑΟ λόγω αδυναμίας κατάποσης εμφανίζει πολλά αφρώδη σάλια στο στόμα. Εισρόφηση σάλιου ή γάλακτος μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονία από εισρόφηση. Ωστόσο, οι πνεύμονες του νεογνού με ΑΟ και περιφερικό ΤΟΣ είναι επίσης εκτιθέμενοι σε γαστρικές εκκρίσεις. Επιπλέον, αέρας από την τραχεία μπορεί να περάσει στο στομάχι όταν το νεογνό κλαίει ή βρίσκεται σε μηχανικό αερισμό, που μπορεί να οδηγήσει σε γαστρική διάτρηση, ενίοτε θανατηφόρο.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση μπορεί να γίνει προγεννητικά ή μετά τη γέννηση.²⁰ Η προγεννητική

διάγνωση τίθεται με υπερήχους και πρέπει να οδηγήσει σε τοκετό σε ειδικό κέντρο με κατάλληλη χειρουργική υποδομή. Η ενημέρωση των γονέων πρέπει να γίνεται μετά από ενδελεχή έλεγχο για συνοδούς συγγενείς ανωμαλίες. Η προγεννητική διάγνωση βοηθά στην αποφυγή σίτισης και των επακόλουθων εισροφήσεων. Στις περισσότερες περιπτώσεις ΑΟ όμως, η διάγνωση δεν τίθεται προγεννητικά. Άλλωστε, μόνο το 50% των εμβρύων με υπερηχογραφικά ευρήματα ενδεικτικά ΑΟ, επιβεβαιώνονται μετά τη γέννηση.²¹

Η υποψία για ΑΟ τίθεται αμέσως μετά τη γέννηση όταν υπάρχει σιελόρροια, ή επανειλημμένα επεισόδια βήχα με πνιγμονή, παροδική κυάνωση και αναπνευστική δυσχέρεια στην προσπάθεια σίτισης σύντομα μετά τη γέννηση.²⁰ Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την αδυναμία προώθησης ρινογαστρικού καθετήρα με την αίσθηση αντίστασης στο τυφλό άνω οισοφαγικό κολόβωμα, έλεγχος που πρέπει να γίνεται σε όλα τα νεογνά αμέσως μετά τη γέννηση. Η απλή ακτινογραφία θώρακα και κοιλίας μπορεί να δείξει τη σπειροειδή θέση του ρινογαστρικού καθετήρα στο άνω τυφλό τμήμα του οισοφάγου.



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ταξινόμηση ΑΟ/ΤΟΣ. Επάνω αριστερά Α: ΑΟ (Gross ταξινόμηση Α, Vogt ταξινόμηση 2) συχνότητα 8%. Επάνω κέντρο Β: Εγγύς ΤΟΣ, άπω ΑΟ (κατά Gross Β, κατά Vogt 3Α), συχνότητα 0.8%. Επάνω δεξιά, C: Άπω ΤΟΣ, εγγύς ΑΟ (κατά Gross C, κατά Vogt 3Β), συχνότητα 88.5%. Κάτω αριστερά D: Εγγύς και άπω ΤΟΣ (κατά Gross D, κατά Vogt BC), συχνότητα 1.4%. Κάτω δεξιά: ΤΟΣ χωρίς ΑΟ ή Η τύπο (κατά Gross E), συχνότητα 4%.

Πίνακας 2. Επιπλοκές του ΑΟ/ΤΟΣ²⁹⁻³⁸

Αύξηση	Μείωση βάρους και ύψους ανάλογα με τη χειρουργική τεχνική, βάρος <25η.θ., ύψος <5η.θ. στο 50% τα πρώτα 5 χρόνια ζωής.
Αναστομωτική διαρροή	17% πρώιμη επιπλοκή. Το 95% υποχωρεί αυτόματα ή με πλευρική παροχέτευση, το 50% περίσφιξη ή υποτροπή ΤΟΣ.
Δυσφαγία	Ανώμαλη οισοφαγική περίσταλη στο 75-100%. Συχνά παρουσία ακίνητου τμήματος με ασύγχρονες συσπάσεις.
Οισοφαγική περίσφιξη	Παρατηρείται στο 6-40% των ασθενών με ΑΟ/ΤΟΣ, διαφοροδιαγιγνώσκεται από τη στένωση. Η οισοφαγική στένωση οφείλεται σε έκτοπο ιστό στο απώτερο τμήμα του οισοφάγου (συνήθως ενδοτοιχωματικός χόνδρος). Ακτινολογικά η αναστόμωση φαίνεται στενότερη, αλλά δε θεωρείται περίσφιξη, εκτός αν προκαλεί λειτουργική απόφραξη. Η αναστομωτική περίσφιξη είναι συχνή όταν το διάστημα μεταξύ των δύο οισοφαγικών τμημάτων είναι >2,5 cm. Πιο συχνή στους τύπους Α, C, D.
ΓΟΠ	Διαπιστώνεται στο 35-58% των παιδιών. Καύσος περιστασιακά. Αίτιο η ιδιοπαθής κινητική δυσλειτουργία του οισοφάγου και το βραχύ ενδοκοιλιακό τμήμα του. Προκαλεί περισφίξεις, εισρόφηση που οδηγεί σε πνευμονία, βρογχική υπεραπαντητικότητα. Ίσως άπνοια και κυανωτικά επεισόδια σε βρέφη, αδυναμία πρόσληψης βάρους.
Αναπνευστικές επιπλοκές	Το 46% των ασθενών (95% τύπος C) με επιπλοκές αναπνευστικού, 19% υποτροπιάζουσα πνευμονία, 10% εισρόφηση, 13% πνιγμό, τάση για έμετο, ή κυάνωση με τη σίτιση. Υποκείμενα αίτια: ΓΟΠ (74%), τραχειομαλάκυνση (13%), υποτροπιάζον ΤΟΣ (13%) και περίσφιξη (10%).
Τραχειομαλάκυνση	Είναι παρούσα στο 75% των ασθενών, κλινικά σημαντική στο 10-20%, βελτιώνεται με την ηλικία. Σε σοβαρή τραχειομαλάκυνση επεισόδια θανάτου, μετά το 2ο – 3ο μήνα ζωής. Τραχειακό εκκόλπωμα, στο οπίσθιο τοίχωμα της τραχείας, στη θέση διόρθωσης του συριγγίου, παρεμποδίζει την κάθαρση των αεραγωγών
Υποτροπιάζον ΤΟΣ	Αναφέρεται στο 9%, 2-18 μήνες μετά τη χειρουργική διόρθωση. Διαφοροδιάγνωση από 2ο συρίγγιο που πρέπει να διαγιγνώσκεται βρογχοσκοπικά πριν τη διόρθωση. Σπανιότερο σε ασθενείς με ελάχιστη κινητοποίηση του οισοφάγου, και τελικό-τελική αναστόμωση με διακεκομμένα ράμματα. Συχνότερο όταν συνυπάρχει συγγενής οισοφαγική στένωση.
Υποτροπιάζουσες αναπνευστικές λοιμώξεις	Είναι συχνές μετεγχειρητικά, μειώνονται με την πάροδο του χρόνου. Το 85% των παιδιών έχει νοσηλευτεί για πνευμονία με συμπτώματα παρατεταμένου βήχα στη βρεφική ηλικία και 25% μετά την ηλικία των 8 ετών.
Συριγγμός	Εκδηλώνεται σε συχνότητα 0-26%, το αίτιο δεν είναι σαφές. Το 14% των ενηλίκων με ιστορικό ΑΟ/ΤΟΣ έχουν άσθμα.
Αναπνευστική λειτουργία	Διαταραχές πνευμονικής λειτουργίας είναι συχνές σε παιδιά και ενήλικους με διορθωμένο ΑΟ/ΤΟΣ, ιδίως όταν υπάρχει ιστορικό εισρόφησης.
Ανωμαλία στο θώρακα	Μεμονωμένη ασυμμετρία θώρακα διαπιστώθηκε στο 16%, σκολίωση 6% και συνδυασμό των δύο 4%. Ανωμαλίες των σπονδύλων στο 19%, εξ αυτών θωρακικές ανωμαλίες το 42%. Ήταν πιο συχνές σε ασθενείς με προηγηθείσα θωρακοτομή, αφαίρεση πλευράς και διαχωρισμό των μυών πρόσθιου οδοντωτού και πλατύ ραχιαίου καθώς και του νευρικού δικτύου. Η σκολίωση επηρεάζει την πνευμονική λειτουργία, μειώνοντας την ολική χωρητικότητα του πνεύμονα στο 88%. Προοδευτική σκολίωση που απαιτεί χειρουργική διόρθωση περιορίζεται σε ασθενείς με συγγενείς ανωμαλίες σπονδύλων.
Θνητότητα	Η θνητότητα σε 240 ασθενείς (1990-1997) ήταν 9,2%. Το 79% σε πρώιμους νοσοκομειακούς θανάτους, το υπόλοιπο σε συγγενείς ανωμαλίες, κυρίως καρδιακές.

Εφόσον η ΑΟ συνδυάζεται με ΤΟΣ θα υπάρχει αέρας στο στομάχι και στο έντερο. Η απουσία αέρα στην κοιλιά υποδηλώνει την απουσία ΤΟΣ. Επιβάλλεται η διερεύνηση για συνοδές συγγενείς ανωμαλίες, ιδίως στο καρδιαγγειακό σύστημα, που η αντιμετώπιση τους μπορεί να έχει προτεραιότητα και από την αντιμετώπιση του ίδιου του ΑΟ/ΤΟΣ.²⁰

Τις μεγαλύτερες διαγνωστικές δυσκολίες παρουσιάζει το συρίγγιο τύπου Η.^{22,23} Οι διάφορες διαγνωστικές τεχνικές δεν είναι αξιόπιστες και ο εντοπισμός του συριγγίου είναι δυσχερής. Η διάγνωση μετά την εμφάνιση του πρώτου συμπτώματος συνήθως γίνεται με καθυστέρηση, το ίδιο και η χειρουργική επέμβαση. Ως καταλληλότερη διαγνωστική εξέταση θεωρείται η ινοβρογχοσκόπηση, αν και η χρήση του άκαμπτου βρογχοσκοπίου προσφέρει καλύτερη εικόνα με τη δυνατότητα διερεύνησης του οπίσθιου τοιχώματος της τραχείας με την άκρη του καθετήρα αναρρόφησης.²⁴ Πρόσφατα έχει χρησιμοποιηθεί σε νεογνά η τρισδιάστατη αξονική τομογραφία,²⁵ όπως και η υψηλής ευκρίνειας,²⁶ με επιτυχία, σε συμπληρωματικό διαγνωστικό ρόλο. Η διάγνωση ΤΟΣ τύπου Η συχνά διαφεύγει και γίνεται αργότερα (μέσος χρόνος διάγνωσης η χρονολογική ηλικία των 8 μηνών). Σε ορισμένες περιπτώσεις η διάγνωση του ΤΟΣ τύπου Η καθυστερεί πολύ. Αναφέρεται πρωτοδιάγνωση σε ενηλίκους.²⁷ Τυχόν βρογχογαστρικά ή βρογχοοισοφαγικά συρίγγια μπορεί να διαγνωστούν κατά τη διάρκεια της επέμβασης.²⁸

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση της ΑΟ/ΤΟΣ είναι χειρουργική.²⁹ Τα περισσότερα νεογνά χειρουργούνται νωρίς, τις πρώτες μέρες ζωής με διαχωρισμό της ΑΟ και οισοφαγική αναδόμηση. Είναι απαραίτητη η προεγχειρητική καρδιολογική εκτίμηση διότι σε περίπτωση που υπάρχει δεξιό αορτικό τόξο (2,5% των περιπτώσεων) η προσέγγιση είναι καλύτερη μέσω αριστερής θωρακοτομής.³⁰

Η αντιμετώπιση ασθενών με ΑΟ και μεγάλο διάστημα μεταξύ των οισοφαγικών άκρων εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση για τον παιδοχειρουργό. Φαίνεται ότι οι έλξεις των οισοφαγικών άκρων στη νεογνική ηλικία επιτρέπουν την αναστόμωση, ακόμη και όταν το μεταξύ τους διάστημα είναι μεγάλο. Τραχειακή οισοφαγοστομία γίνεται σε σοβαρές περιπτώσεις μέχρις ότου καταστεί δυνατή η αναστόμωση σε δεύτερο χρόνο. Σε περίπτωση που η αναστόμωση είναι αδύνατη, ο οισοφάγος αντικαθίσταται με γαστρικό, νηστιδικό ή κολονικό ιστό, αλλά με αναπνευστικές και οισοφαγικές επιπλοκές μακροπρόθεσμα (Πίνακας 2).¹

Διόρθωση μέσω θωρακοσκόπησης έγινε για πρώτη φορά το 1998 σε βρέφος 2 μηνών και 1 χρόνο αργότερα σε νεογνό.³⁹ Στη διάρκεια της 10ετίας που ακολούθησε, ανασκόπηση 49 ασθενών (43 με ΤΟΣ και 6 με μεμονωμένη ΑΟ, βάρος σώματος 1,2-3,8 kg) έδειξε ότι η διόρθωση θωρακοσκοπικά είναι ασφαλής και αποτελεσματική, με διάρκεια επέμβασης 50-120 min.⁴⁰ Δύο ασθενείς με διαρροή στη θέση της αναστόμωσης αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά και σε ένα μόνο νεογνό χρειάστηκε να προχωρήσουν σε θωρακοτομή. Διαστολές χρειάστηκε αρχικά το 30% των ασθενών αλλά με την πάροδο του χρόνου εφαρμογής της μεθόδου σε ποσοστό κάτω του 10%.⁴⁰

Δεν υπάρχουν πρόσφατες πληθυσμιακές μελέτες για την συχνότητα του συγγενούς ΑΟ/ΤΟΣ και η μακροπρόθεσμη έκβαση ίσως να είναι διαφορετική τα επόμενα χρόνια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Harmon CM, Coran AG. Congenital anomalies of the oesophagus. In: O'Neill JA Jr, Rowe MI, Grosfeld JL, eds. *Pediatric Surgery*. Mosby, St Louis; 1998: 941-967.
2. Robert E, Mutchinick O, Mastroiacovo P, Knudsen LB, Daltveit AK, Castilla EE, et al. An international collaborative study of the epidemiology of esophageal atresia or stenosis. *Reprod Toxicol* 1993; 7:405-421.
3. Kyyronen P, Hemminki K. Gastro-intestinal atresias in Finland in 1970-79, indicating time-place clustering. *J Epidemiol Community Health* 1988; 42:257-265.
4. Depaepe A, Dolk H, Lechat MF. EUROCAT Working Group. The epidemiology of trachea-oesophageal fistula and oesophageal atresia in Europe. *Arch Dis Child* 1993; 68:743-748.
5. Emery JL, Haddadin AJ. Squamous epithelium in respiratory tract of children with trachea-oesophageal fistula. *Arch Dis Child* 1971; 46:236-242.
6. Usui N, Kamata S, Ishikawa S, Sowai T, Okuyama H, Limura K, et al. Anomalies of the tracheo-bronchial tree in patients with esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1996; 31:258-262.
7. Nakazato Y, Landin BH, Wells TR. Abnormal Auerbach plexus in the oesophagus and stomach of patients with oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 1986; 21:831-837.
8. Dutta HK, Mathur M, Bhatnagar V. A histopathological study of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2000; 35:438-441.
9. Kawahara H, Imura K, Yagi M, Kubota A. Clinical characteristics of congenital oesophageal stenosis distal to associated oesophageal atresia. *Surgery* 2001; 129:29-38.
10. Kallen K, Mastroiacovo P, Castilla E, Robert E, Kallen B. Vater non random association of congenital malformations: study based on data from four malformation registers. *Am J Med Genet* 2001; 101:26-32.
11. Wales PW, Drab SA, Connolly B, Kim PCW. Horseshoe lung in association with other foregut anomalies: what is the significance? *J Pediatr Surg* 2002; 37:1205-1207.
12. Heithoff KB, Sane SM, Williams HJ, Jarvis SJ, Carter J, Kane P, et al. Bronchopulmonary foregut malformations. A unifying etiological concept *AJR* 1976; 126:46-55.
13. Torfs CP, Curry CJ, Bateson TF. Population-based study of tracheo oesophageal fistula and oesophageal atresia. *Teratology* 1995; 52:220-232.
14. Shaw-Smith C. Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula, and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology. *J Med Genet* 2006; 43:545-554.
15. Ioannides AS, Henderson DJ, Spitz L, Copp AJ. Role of Sonic hedgehog in the development of the trachea and oesophagus. *J Pediatr Surg* 2003; 36:381-384.
16. Litingtung Y, Lei L, Westphal H, Chiang C. Sonic hedgehog is essential to foregut development. *Nat Genet* 1998; 20:58-61.
17. Crowley AR, Mehta SS, Hembree MJ, Prenett BL, Prasad KL, Sharo SW, et al. Bone morphogenetic protein expression patterns in human oesophageal atresia with trachea-oesophageal fistula. *Pediatr Surg Int* 2006; 22:154-157.
18. Gross RE. *The surgery of infancy and childhood*. Saunders, Philadelphia; 1957.
19. Vogt EC. Congenital atresia of the oesophagus. *Am J Roentgenol* 1929; 92:463-465.
20. Al-Rawi O, Booker PD. Oesophageal atresia and trachea-oesophageal fistula. *Crit Care Pain* 2007; 7:15-19.
21. Sparey C, Jawaheer G, Barrett AM, Robson SG. Esophageal atresia in the Northern Region Congenital Anomaly Survey, 1985-1997: prenatal diagnosis and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:427-431.

22. Ng J, Antao B, Bartram J, Raghavan A, Shawis R. Diagnostic difficulties in the management of H-type tracheoesophageal fistula. *Acta Radiologica* 2006; 47:801-805.
23. Karnak I, Senocak ME, Hiçsönmez A, Büyükpamukçu N. The diagnosis and treatment of H type tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 1997; 32:1670-1674.
24. Grabbe DCG. Isolated tracheo-oesophageal fistula. *Pediatr Respir Rev* 2003; 4:74-78.
25. Fitoz S, Atasoy F, Yagmurlu A, Akyar S, Erden A, Dindar H. Three dimensional CT of congenital oesophageal atresia and distal tracheoesophageal fistula in neonates: preliminary results. *AJR* 2000; 175:1403-1407.
26. Ou P, Seror E, Layouss W, Révillon Y, Brunelle F. Definitive diagnosis and surgical planning of H-type tracheoesophageal fistula in a critically ill neonate: First experience using our distention of the oesophagus during high resolution computed tomography acquisition. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:1116-1117.
27. Azoulay D, Regnard JF, Magdeleinat P, Diamond T, Rojas-Miranda A, Levasseur P. Congenital respiratory esophageal fistula in the adult. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:381-384.
28. Srikanth MS, Ford EG, Stanley P, Mahour GK. Communicating bronchopulmonary foregut malformations: classification and embryogenesis. *J Pediatr Surg* 1992; 27:732-736.
29. Kovesi T, Rubin S. Long-term complications of congenital esophageal atresia and for tracheoesophageal fistula. *Chest* 2004; 126:915-925.
30. Babu R, Pierro A, Spitz L, Drake DP, Kiely EM. The management of oesophageal atresia in neonates with right sided aortic arch. *J Pediatr Surg* 2000; 35:56-58.
31. Konkin DE, O' Hali WA, Webber EM, Blair GK. Outcomes in oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Ped Surg* 2003; 38:1276-1279.
32. Goyal A, Jones MO, Couriel JM, Losty PD. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal atresia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:F381-F384.
33. Tsai JY, Berker L, Wesson DE, Redo SF, Spigland LA. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: surgical experience over 2 decades. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:778-783.
34. Puntis JWL, Ritson DG, Holden CE, Buick RG. Growth and feeding problems after repair of oesophageal atresia. *Arch Dis Child* 1990; 65:84-88.
35. Little DC, Rescorla FJ, Grosfeld JL, West KW, Scerier LR, Engum SA. Longterm analysis of children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Ped Surg* 2003; 38:852-856.
36. Shah AR, Lazar EL, Atals AB. Tracheal diverticula after tracheoesophageal fistula repair: case series and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2009; 44:2011-2017.
37. Choudhury SR, Ashcraft KW, Sharp RJ, Murphy JP, Snyder CL, Sigalet DL. Survival of patients with oesophageal atresia: influence of birth weight, cardiac anomaly, and late respiratory complications. *J Ped Surg* 1999; 34:70-74.
38. Lopez PJ, Keys C, Pierro A, Drake DP, Kiely EM, Curry JI, et al. Oesophageal atresia: improved outcome in high risk groups? *J Pediatr Surg* 2006; 41:331-334.
39. Lobe TE, Rothenberg SS, Waldschmidt J. Thoracoscopic repair of oesophageal atresia in an infant. A surgical first. *Ped Endosurg Innov Tech* 1999; 3:141-148.
40. Rothenberg SS. Thoracoscopic repair of esophageal atresia and trachea-esophageal fistula in neonates: evolution of a technique. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011 Nov 1. [Epub ahead of print].

Συγγενής διαφραγματοκήλη

Αναστασία Β. Καραθανάση, Αντώνιος Κ. Γούναρης

Η συγγενής διαφραγματοκήλη (ΣΔΚ) οφείλεται σε συγγενή έλλειψη τμήματος του διαφράγματος, που επιτρέπει την είσοδο των κοιλιακών οργάνων στη θωρακική κοιλότητα. Αποτέλεσμα αυτού είναι η σύστοιχη ή αμφοτερόπλευρη πνευμονική υποπλασία και η πνευμονική υπέρταση, που συχνά είναι θανατηφόρες. Η κήλη μπορεί να είναι μικρή ή μεγάλη και να περιέχει έντερο, ήπαρ ή σπλήνα.

Η ΣΔΚ εκτιμάται ότι συμβαίνει 1 στις 2.200 γεννήσεις.¹ Οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν παρατηρήσει διαφορά στα δύο φύλα, αν και ορισμένοι ανέφεραν ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα στο άρρεν φύλο. Εμφανίζεται συνήθως σε ποσοστό 80-85% στην αριστερή πλευρά, 10-15% δεξιά² και 2% αμφοτερόπλευρα.³

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η αιτιολογία της ΣΔΚ παραμένει άγνωστη. Εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της κρίσιμης περιόδου της οργανογένεσης και διάπλασης του πνεύμονα, στη φάση που λαμβάνουν χώρα η δημιουργία του βρογχικού δένδρου και των πνευμονικών αρτηριών (3^η με 16^η εβδομάδα ενδομήτριας ζωής).

Η παθογένεια δεν έχει τεκμηριωθεί απόλυτα. Μπορεί να οφείλεται στην ελαττωματική διάπλαση ή στη συνένωση της υπεζωκοτο-περιτοναϊκής μεμβράνης του διαφράγματος. Το διάφραγμα διαχωρίζει την θωρακική από την κοιλιακή κοιλότητα, καταφύεται στην κατώτερη επιφάνεια του στέρνου, στα πλευρικά τόξα και στους πρώτους οσφυϊκούς σπονδύλους. Αποτελεί μυοτενοντώδη θολωτό ιστό στον οποίο υπάρχουν τρία φυσιολογικά ανοίγματα που είναι το *αορτικό τρήμα* από το οποίο διέρχεται η αορτή, η *άζυγος φλέβα* και ο *θωρακικός πόρος*, το *οισοφαγικό τρήμα* από το οποίο διέρχονται ο οισοφάγος, τα πνευμονογαστρικά νεύρα, φλέβες, λεμφαγγεία και το *τρήμα της κάτω κοίλης φλέβας*. Το κεντρικό τμήμα, που είναι το μεγαλύτερο, διαχωρίζει την περικαρδιακή από την περιτοναϊκή κοιλότητα.

Νεογνολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Περιφερειακό Νοσοκομείο Λάρισας

Αλληλογραφία: Αντώνιος Γούναρης, agounaris@hotmail.com

Κάθε εμπόδιο στη φυσιολογική διάπλαση των πνευμόνων έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη διακλάδωση του βρογχικού δένδρου, την απώλεια της πνευμονικής μάζας (πνευμονική υποπλασία),⁴ που οδηγούν στη διαταραχή του μηχανισμού παραγωγής και απελευθέρωσης του επιφανειοδραστικού παράγοντα,⁵ καθώς και τη μυϊκή υπερπλασία της πνευμονικής αρτηρίας.⁶

Υπάρχουν θεωρίες που υποστηρίζουν ότι γενετικοί ή περιβαλλοντικοί παράγοντες διαταράσσουν τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων κατά τη διάρκεια του σχηματισμού του διαφράγματος και των άλλων ανατομικών δομών.^{7,8} Η πλειονότητα των ΣΔΚ εμφανίζεται σποραδικά. Παρόλα αυτά, έχουν αναφερθεί οικογενείς περιπτώσεις που μεταδίδονται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο, αυτοσωματικό επικρατούντα και φυλοσύνδετο χαρακτήρα.⁹⁻¹¹ Σε μελέτη καταγραφής μεταξύ πέντε μονοζυγωτικών διδύμων των οποίων το ένα δίδυμο είχε ΣΔΚ, δεν παρατηρήθηκε και στο άλλο.¹² Μεταξύ των σποραδικών περιπτώσεων έχουν εντοπιστεί πολλές διαφορετικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες (π.χ. διαγραφή, επικάλυψη, μετάθεση) και γονιδιακές μεταλλάξεις.¹³ Οι περιπτώσεις αυτές μπορεί να αντιπροσωπεύουν *de novo* μεταλλάξεις σε γονίδια της φυσιολογικής διάπλασης του διαφράγματος, να οφείλονται σε πολυγονιδιακή ή σε πολυπαραγοντική κληρονομικότητα ή και στα δύο. Υπάρχουν περιπτώσεις ΣΔΚ μετά από έλλειψη βιταμίνης Α,^{14,15} μετά από έκθεση σε θαλιδομίδη, αντιεπιληπτικά και κινίνη.¹⁶

ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η ΣΔΚ είναι συνήθως οπισθοπλάγια (κήλη *Bochdalek*) λόγω παραμονής του ανοιχτού τρήματος του *Bochdalek* που κλείνει τελευταίο. Μπορεί να βρίσκεται μπροστά και πλάγια και να περιβάλλεται από σάκο (κήλη *Morgagni*) ή σπάνια να είναι κεντρική. Η πνευμονική υποπλασία είναι πιο έντονη στη σύστοιχη πλευρά, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και στην αντίστοιχη που σχεδόν πάντα επηρεάζεται από την ΣΔΚ. Η διαφορετικού βαθμού αμφοτερόπλευρη πνευμονική υποπλασία μπορεί να εξηγήσει το ευρύ φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων μεταξύ των νεογνών που παρουσιάζουν αναπνευστική δυσχέρεια από ΣΔΚ. Συνήθως, η κήλη *Morgagni* δεν συνοδεύεται από πνευμονική υποπλασία. Στη ΣΔΚ το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο χαρακτηρίζεται από παθολογική διάπλαση και λειτουργία, με μειωμένο μέγεθος στους υποπλαστικούς πνεύμονες, ενώ υπάρχει υπερπλασία του μέσου και του έξω χιτώνα της πνευμονικής αρτηρίας.¹⁷

Μορφές συγγενούς διαφραγματοκήλης

Άνωση διαφράγματος

Λόγω εκλέπτυνσης του διαφράγματος από μυϊκή διαταραχή σημειώνεται άνωση. Το ημιδιάφραγμα είναι λεπτό και μεμβρανώδες ώστε να σχηματίζεται ένας «σάκος» που περιέχει το κοιλιακό περιεχόμενο και είναι εκτοπισμένο στο θώρακα. Η άνωση του διαφράγματος συνδέεται γενικά με καλύτερη πρόγνωση από την κλασική ΣΔΚ.^{18,19} Η συγκεκριμένη μορφή ΣΔΚ μπορεί να παρουσιαστεί αργότερα με γαστρεντερικά, ήπια αναπνευστικά συμπτώματα ή ακόμα χωρίς συμπτώματα, έτσι ώστε η διάγνωση να γίνεται τυχαία σε ακτινογραφία θώρακα.

Μεμονωμένη συγγενής διαφραγματοκήλη

Αφορά περίπου το 50-60% των περιπτώσεων. Οι συνοδές βλάβες, στο βαθμό που αυτές εμφανίζονται, όπως πνευμονική υποπλασία, συστροφή εντέρου και δεξιά θέση της καρδιάς, οφείλονται στην αιμοδυναμική ή τις μηχανικές συνέπειες της ΣΔΚ.

Σύμπλοκη συγγενής διαφραγματοκήλη

Το υπόλοιπο 40 έως 50% των περιπτώσεων έχουν σχέση με συνοδές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένων των σημαντικών ανατομικών δυσπλασιών, των χρωμοσωμικών ανωμαλιών και των γονιδιακών διαταραχών (Πίνακας 1). Οι δυσπλασίες συμβαίνουν σε όλα τα συστήματα, χωρίς συγκεκριμένο πρότυπο. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες εντοπίζονται στο 10-20 % των προγεννητικά διαγνωσμένων περιπτώσεων.^{20,21} Επίσης, έχουν αναφερθεί και άλλες ανωμαλίες στον καρύοτυπο,^{22,23} ενώ στο 10% των περιπτώσεων, η ΣΔΚ εκδηλώνεται στα πλαίσια συνδρόμου.²⁴ Τέτοιο σύνδρομο δημοσιεύτηκε πρόσφατα είναι με μικροδιαγραφές στο χρωμόσωμα 15q24. Η ΣΔΚ αποτελεί βασικό εύρημα στο φαινότυπο Fryns, που περιλαμβάνει κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες, υποπλασία άπω φαλάγγων και ανωμαλίες από την καρδιά, τα νεφρά και τον εγκέφαλο. Οι συνοδές ανωμαλίες είναι πιο συχνές όταν η ΣΔΚ είναι αμφοτερόπλευρη, όπως συμβαίνει στα θνησιγενή βρέφη με ΣΔΚ.²⁵

Αγενεσία διαφράγματος

Αποτελεί την πιο σοβαρή μορφή ΣΔΚ. Το 1959, ο Bingham περιέγραφε την απουσία του ημιδιαφράγματος (διαφραγματική αγενεσία) με σημαντική διαφορά στην απώτερη επιβίωση των ασθενών σε σχέση με την κλασική ΣΔΚ (29% έναντι 70%).^{26,27} Οι ασθενείς με απουσία ημιδιαφράγματος είχαν επίσης χαμηλότερη βαθμολογία Apgar, μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για προεγχειρητική σταθεροποίηση, μετεγχειρητική αναπνευστική υποστήριξη και μεγάλο ποσοστό επιπλοκών.

Πίνακας 1. Σύμπλοκη συγγενής διαφραγματοκήλη

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες	τρισωμίες 13, 18 και 21
Ανωμαλίες καρύοτυπου	μονοσωμία Χ, τετρασωμία 12 Ρ (ισοχρωμόσωμα 12Ρ), μερική τρισωμία 5, μερική τρισωμία 20 και πολυπλοϊδίες
Σύνδρομα	Σύνδρομο Apert, Σύνδρομο Killian /Teschler-Nicola (Pallister-Killian), Σύνδρομο CHARGE, Σύνδρομο Coffin-Siris, Σύνδρομο Goltz, Σύνδρομο Perlman, Σύνδρομο Swyer, Σύνδρομο Brachmann-Cornelia De Lange, ακολουθία Goldenhar, Σύνδρομο Beckwith Wiedemann, Σύνδρομο Simpson-Golabi-Behmel, Σύνδρομο Donnai-Barrow, Σύνδρομο Mathew-Wood, Σύνδρομο Jarcho-Levin

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Τα βρέφη με ΣΔΚ παρουσιάζονται με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων (Πίνακας 2) που ποικίλλει από βαριά αναπνευστική δυσχέρεια κατά τις πρώτες ώρες ή ημέρες της ζωής, έως ελάχιστα ή καθόλου συμπτώματα σε πολύ μικρό ποσοστό ασθενών. Η αναπνευστική δυσχέρεια χαρακτηρίζεται από ταχύπνοια, γογγυσμό, χρήση των επικουρικών μυών και κυάνωση. Μπορεί να εμφανιστεί αμέσως μετά τη γέννηση ή μετά από περίοδο μέχρι 48 ωρών, που το νεογνό παρέμενε σχετικά σταθερό. Η κλινική εξέταση δείχνει σκαφοειδή κοιλιά, λόγω της μετατόπισης κοιλιακού περιεχομένου στο θώρακα και μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος στη σύστοιχη πλευρά.

Όταν η ΣΔΚ είναι αριστερά υπάρχει μετατόπιση της καρδιακής ώσης προς τα δεξιά, λόγω της μετατόπισης του μεσοθωρακίου. Επίσης, μπορεί να ακροώνται εντερικοί ήχοι στο στήθος με μειωμένους τους αναπνευστικούς ήχους αμφοτερόπλευρα.

Στο 50% των περιπτώσεων συνυπάρχουν συγγενείς ανωμαλίες. Περιλαμβάνουν τις ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα (π.χ. ανεγκεφαλία, μυελομηνιγγοκήλη, υδροκέφαλος, εγκεφαλοκήλη), καρδιακές ανωμαλίες (π.χ. μεσοκοιλιακή επικοινωνία, αγγειακός δαχτύλιος, στένωση ισθμού αορτής). Τέλος, μπορεί να συνοδεύεται από ανωμαλίες της μέσης γραμμής, (π.χ. ατρησία οισοφάγου, ομφαλοκήλη, λυκόστομα).

Τα νεογνά, και τα βρέφη αργότερα, με ΣΔΚ παρουσιάζουν παραμένουσα πνευμονική υπέρταση (ΠΠΥ) πιο συχνά λόγω της προϋπάρχουσας μυϊκής αρτηριακής υπερπλάσις. Προκαλείται αντιδραστική αγγειοσύσπαση με αποτέλεσμα την υποξαιμία, την οξέωση και την υπόταση, καταστάσεις που ευοδώνουν ακόμα περισσότερο την πνευμονική αγγειοσύσπαση. Ο βαθμός αναπνευστικής δυσχέρειας εξαρτάται από τη σοβαρότητα της πνευμονικής υποπλάσις και της ΠΠΥ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η υποπλάσις του πνεύμονα είναι τόσο σοβαρή ώστε να είναι ασύμβατη με τη ζωή.

Στο νεογνό δεν υπάρχει δοκιμασία που να προσδιορίζει το βαθμό πνευμονικής υποπλάσις. Η σοβαρότητα της αναπνευστικής δυσχέρειας και η ανταπόκριση του βρέφους στη θεραπεία είναι το καλύτερο μέτρο του βαθμού της πνευμονικής υποπλάσις. Στην εμβρυϊκή ζωή, η υποπλάσις του πνεύμονα μπορεί να εκτιμηθεί με τη χρήση υπερήχων- ανάλογα εάν η κήλη περιέχει το ήπαρ και από τη σύγκριση της διαμέτρου του θωρακικού κλωβού με την περίμετρο της κεφαλής.

Συχνό εύρημα στα βρέφη με ΣΔΚ αποτελεί η ανεπάρκεια των επινεφριδίων. Σε ανα-

δρομική μελέτη 58 ασθενών με ΣΔΚ που εισήχθησαν σε τριτοβάθμιο Νοσοκομείο την περίοδο 2002-2008, οι 34 ασθενείς εμφάνισαν επινεφριδιακή ανεπάρκεια (επίπεδο κορτιζόλης $\leq 15 \mu\text{g/dL}$ [415 nmol/L]).²⁸ Τα βρέφη με επινεφριδιακή ανεπάρκεια είχαν αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάζουν κήλη ήπατος, σοβαρότερη νόσο και χρειάζονταν θεραπεία για μεγαλύτερο χρόνο.

Βρέφη στα οποία δεν έχει διαγνωσθεί η ΣΔΚ μπορεί να παρουσιάσουν σύνδρομο αιφνιδίου θανάτου.

Πίνακας 2. Κλινικές εκδηλώσεις συγγενούς διαφραγματοκήλης

- ταχύπνοια
- γογγυσμός
- χρήση επικουρικών μυών
- κυάνωση
- παραμένουσα πνευμονική υπέρταση
- συγγενείς ανωμαλίες
- ανεπάρκεια επινεφριδίων
- σύνδρομο αιφνιδίου θανάτου

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Συνήθως η διαγνώση τίθεται προγεννητικά. Το φάσμα ευαισθησίας του εμβρυϊκού υπέρηχου στην ανίχνευση της ΣΔΚ είναι ευρύ. Η ευαισθησία είναι μεγαλύτερη όταν υπάρχουν συνοδές ανωμαλίες, η κύηση είναι προχωρημένη και ο υπερηχογραφιστής είναι εξειδικευμένος στον εμβρυϊκό υπέρηχο.²⁹ Η μέση ηλικία κύησης κατά τη διάγνωση είναι περίπου οι 24 εβδομάδες. Κατά την υπερηχογραφική απεικόνιση, οι περισταλτικές κινήσεις του εντέρου στο στήθος βοηθούν στη διάκριση της ΣΔΚ από ενδοθωρακική μάζα, όπως η κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία. Σημαντικό υπερηχογραφικό εύρημα είναι η αριστερή στροφή της καρδιάς, αφού το ήπαρ έχει παρόμοια εμφάνιση με τον εμβρυϊκό πνεύμονα και μπορεί να μην παρατηρηθεί ο περισταλτισμός του εντέρου. Επίσης, μπορεί να συνυπάρχει πολυυδράμνιο λόγω της συμπίεσης του οισοφάγου ή εμβρυϊκός ύδρωπας από την μετατόπιση του μεσοθωρακίου και την συμπίεση των μεγάλων αγγείων.

Μετά τον τοκετό, σε κάθε περίπτωση αναπνευστικής δυσχέρειας και ετερόπλευρης μείωσης του αναπνευστικού ψιθυρίσματος, θα πρέπει να τίθεται και η υποψία ΣΔΚ. Η διάγνωση γίνεται με την ακτινογραφία θώρακα που δείχνει το περιεχόμενο της κήλης (συνήθως τον αέρα ή το υγρό που περιέχουν οι εντερικές έλικες) στο ημιθωράκιο (Εικόνα 1). Υπάρχει περιορισμένος αερισμός στο σύστοιχο πνεύμονα. Άλλα ακτινολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν την αντίθετη μετατόπιση της καρδιακής σκιάς και των άλλων δομών του μεσοθωρακίου, τη συμπίεση του αντίθετου πνεύμονα, τη μείωση του μεγέθους της κοιλίας. Αν η ΣΔΚ είναι δεξιά, το ήπαρ μπορεί να είναι το μόνο όργανο της κήλης που θα εμφανιστεί ως μεγάλη θωρακική μάζα μαλακών μορίων με απουσία της ενδοκοιλιακής σκιάς του ήπατος στην ακτινογραφία θώρακα. Η τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα σίτισης μπορεί να διευκολύνει τη διάγνωση καθώς δείχνει τον καθετήρα στο εσωτερικό της θωρακικής κοιλότητας ή την απόκλιση του από την αναμενόμενη ανατομική πορεία.



ΕΙΚΟΝΑ 1. Στην εικόνα παρουσιάζονται οι εντερικές έλικες (αέρας) στο αριστερό ημιθωράκιο και η μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς τα δεξιά. Ο ρινογαστρικός σωλήνας καταλήγει στον στόμαχο που βρίσκεται στο αριστερό ημιθωράκιο. Ο καθετήρας της ομφαλικής φλέβας έχει άτυπη θέση εξαιτίας της αριστερής κήλης που εμπεριέχει μερικώς το ήπαρ.

Πολλές φορές η διάγνωση γίνεται καθυστερημένα μετά τη νεογνική περίοδο και οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν εμέτους ως αποτέλεσμα της εντερικής απόφραξης και ήπια αναπνευστικά συμπτώματα. Σε μελέτη 15 ασθενών με καθυστερημένη διάγνωση ΣΔΚ, 6 ασθενείς παρουσίασαν συμπτώματα από το αναπνευστικό, 6 από το γαστρεντερικό και 3 από τα δύο συστήματα, με μέση ηλικία 1,5 έτη (3,8 ημέρες έως 9,9 έτη).³⁰

Αριστερή ΣΔΚ οδηγεί σε δεξιά μετατόπιση του μεσοθωρακίου και ο θόλος του στομάχου μπορεί να εντοπίζεται στη θωρακική κοιλότητα δίπλα ή ακριβώς πίσω από την καρδιά και να απουσιάζει από την κοιλιά. Τα υγραερικά επίπεδα του λεπτού εντέρου συμβάλλουν στη διαφορική διάγνωση του εντέρου από τον πνεύμονα ή τη νεόπλασματική μάζα. Το ήπαρ μπορεί να αποτελεί το περιεχόμενο της κήλης και να εμφανίζεται ως ομοιογενής μάζα στο στήθος σε συνέχεια του ενδοκοιλιακού ήπατος.

Η δεξιά ΣΔΚ χαρακτηρίζεται από την παρουσία ομοιογενούς μάζας (ήπαρ) στο δεξιό ημιθώρακιο που συχνά οδηγεί σε μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς τα αριστερά. Συχνά είναι παρούσα πλευριτική συλλογή. Το περιεχόμενο της κήλης μπορεί να αποτελούν και εντερικές έλικες. Εύρημα δεξιάς ΣΔΚ μπορεί να αποτελεί η χοληδόχος κύστη στο θώρακα. Το υπερηχοκαρδιογράφημα γίνεται νωρίς για να εκτιμηθούν τυχόν καρδιακές ανωμαλίες που σχετίζονται με την ΣΔΚ, για τον αποκλεισμό πιθανής πνευμονικής υπέρτασης ή τυχόν διαφυγής (shunt).

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση μπορεί να περιλαμβάνει τις κυστικές βλάβες του πνεύμονα, όπως τη συγγενή κυστική αδενωματοειδή δυσπλασία, το πνευμονικό απόλυμα, τις βρογχογενείς κύστες, τον πνευμοθώρακα, την ατρησία βρόγχων και τα τερατώματα του πνεύμονα.

Στα νεογνά με σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια, η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει και άλλα αίτια πνευμονικής υποπλασίας, πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή, όπως το ολιγοϋδράμνιο από συνεχή απώλεια αμνιακού υγρού ή από νεφρική υποπλασία/δυσπλασία, καθώς και την ΠΠΥ από άλλα αίτια.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία περιλαμβάνει την προεγχειρητική σταθεροποίηση και τη χειρουργική αποκατάσταση. Τα τελευταία χρόνια δίνεται προτεραιότητα στην προεγχειρητική φροντίδα και σταθεροποίηση του ασθενή, με ιδιαίτερη έμφαση στη σταθεροποίηση της οξυγόνωσης του νεογνού, της αρτηριακής πίεσης και της οξεοβασικής κατάστασης, αφού έχει αναγνωριστεί ότι βασικοί παράγοντες θνητότητας είναι η πνευμονική υποπλασία και η πνευμονική υπέρταση.

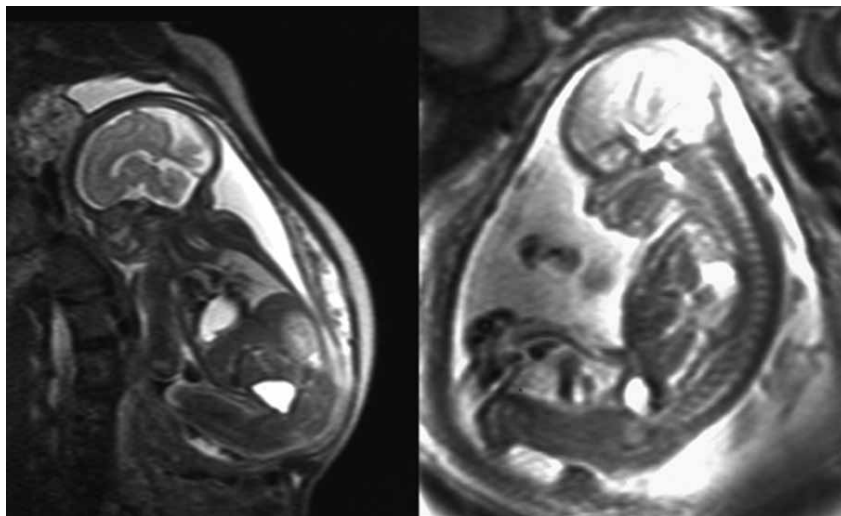
Αν και δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, η καρδιαγγειακή υποστήριξη με υγρά και ινóτροπα, και η αναπνευστική υποστήριξη, ελαχιστοποιούν την πνευμονική βλάβη που ακολουθείται από τη χειρουργική διόρθωση και φαίνεται να σχετίζεται με τη βελτίωση των ποσοστών επιβίωσης.³¹⁻³⁴ Στρατηγικές που αποσκοπούν στην ελαχι-

στοποίηση του τραυματισμού των πνευμόνων, όπως η επιτρεπτή υπερκαπνία, φαίνεται να σχετίζονται με τη βελτίωση της θνητότητας.³⁵ Υπάρχει δυσκολία για προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες διαχείρισης, λόγω της χαμηλής συχνότητας εμφάνισης της ΣΔΚ, το ευρύ κλινικό φάσμα και την πολυπλοκότητα της θεραπείας.

Αρχική θεραπεία

Στην αίθουσα τοκετών, τα νεογνά με προγεννητικά διαγνωσμένη ΣΔΚ και αναπνευστική δυσχέρεια θα πρέπει να διασωληνωθούν αμέσως. Οποιαδήποτε καθυστέρηση στη διάνοιξη των αεραγωγών μπορεί να επιδεινώσει την υποκείμενη οξέωση και υποξία, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πνευμονικής υπέρτασης. Η επιδείνωση της υποξίας, της υπερκαπνίας και της οξέωσης είναι δύσκολο να αναστραφεί στα νεογνά με ΣΔΚ.

Η τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα με συνεχή αναρρόφηση, εκτός από διαγνωστική, έχει και θεραπευτική αξία, αφού βοηθά στην αποσυμπίεση του κοιλιακού περιεχομένου. Η αποσυμπίεση μπορεί να βοηθήσει στην έκπτυξη του υπάρχοντος πνευμονικού ιστού. Θα πρέπει να τοποθετηθούν καθετήρες στα ομφαλικά αγγεία και συγκεκριμένα στην ομφαλική αρτηρία για τη συχνή παρακολούθηση των αερίων του αίματος και της αρτηριακής πίεσης, και την ομφαλική φλέβα για τη χορήγηση υγρών και φαρμάκων. Επίσης, θα πρέπει η μέση αρτηριακή πίεση να διατηρείται σε τιμές ≥ 50 mm Hg για την ελαχιστοποίηση τυχόν δεξιοαριστεράς διαφυγής (shunting). Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιούνται ισοτονικά υγρά και ινότροπα, όπως η ντοπαμίνη ή η δοβουταμίνη. Η χρήση του επιφανειοδραστικού παράγοντα στα νεογνά με ΣΔΚ δε



ΕΙΚΟΝΑ 2. MRI εμβρύου με την τεχνική HASTE όπου καταδεικνύεται το ήπαρ εντός της κοιλιακής κοιλότητας (αριστερά) και η κήλη στο αριστερό ημιθώρακιο που περιέχει το ήπαρ (δεξιά).

φαίνεται να συνεισφέρει.³⁶ Έτσι, η χρήση του περιορίζεται στα νεογνά ≤ 34 εβδομάδες κύησης με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, επιβεβαιωμένο ακτινολογικά.

Αναπνευστική υποστήριξη

Γενικά, θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του αερισμού με ασκό και μάσκα, ο οποίος διατείνει το στομάχι και το λεπτό έντερο και καθιστά δυσκολότερη την οξυγόνωση. Το βρέφος θα πρέπει να αερίζεται με χαμηλή μέγιστη εισπνευστική πίεση ($PIP < 25$ cm H₂O) για την ελαχιστοποίηση της βλάβης των πνευμόνων. Η επιτρεπτή υπερκαπνία με PaCO₂ 45-60 είναι χρήσιμη, εφόσον το pH διατηρείται $\geq 7,3$. Στόχος είναι ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης, πριν τον βοτάλλειο, να κυμαίνεται περίπου στο 80% ή η PaO₂ > 60 mm Hg. Η οξυγόνωση μπορεί να επιδιωχθεί με τους ακόλουθους τρόπους:

Συμβατικός μηχανικός αερισμός

Στόχος είναι να μην προκληθεί βαρότραυμα στους υποπλαστικούς πνεύμονες που είναι υπεύθυνο σε μεγάλο βαθμό για την υψηλή (έως 25%) θνητότητα.³⁷ Η έναρξη της οξυγόνωσης γίνεται με PIP 20-25 cm H₂O και 30-100 αναπνοές ανά λεπτό. Η θετική τελικο-εκπνευστική πίεση (PEEP) θα πρέπει να διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα (3-5 cm H₂O). Η επιτρεπτή υπερκαπνία που έχει χρησιμοποιηθεί σε νεογνά με ΣΔΚ συνοδεύεται με αύξηση της επιβίωσης σε σύγκριση με τον υπεραερισμό και την υποκαπνία.³⁸

Υψίσυχνος αερισμός με ταλαντώσεις

Ο αερισμός υψηλής συχνότητας με ταλαντώσεις (HFOV) βασίζεται σε μικρούς αναπνεόμενους όγκους με υψηλή συχνότητα. Σε σύγκριση με το συμβατικό αερισμό τραυματίζει λιγότερο τους πνεύμονες. Χρησιμοποιείται συνήθως για νεογνά που συνεχίζουν να έχουν υποξία και υπερκαπνία ανθεκτική στον συμβατικό μηχανικό αερισμό. Αν και δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για HFOV, υπάρχουν αναδρομικές μελέτες που δείχνουν αύξηση της επιβίωσης στα νεογνά με ΣΔΚ.³⁹ Σε μεγάλη μελέτη με 82 ασθενείς με ΣΔΚ από το 2000 έως το 2005, η θεραπεία με HFOV, με μονοξείδιο του αζώτου για την πνευμονική υπέρταση και η καθυστερημένη χειρουργική επέμβαση μετά από την αναπνευστική και αιμοδυναμική σταθεροποίηση, αύξησαν το ποσοστό επιβίωσης στο μήνα στο 66% χωρίς να έχει χρησιμοποιηθεί ECMO.³⁸

Εξωσωματική οξυγόνωση μέσω μεμβράνης

Εάν αποτύχουν τα παραπάνω μέτρα και η PIP υπερβαίνει τις 28 cm H₂O, τότε θα πρέπει να χρησιμοποιείται ECMO. Η έκθεση του φλεβικού αίματος στην εξωσωματική κυκλοφορία επιτρέπει την διόρθωση της PaO₂ και της PaCO₂. Η κύρια ένδειξη για ECMO είναι η αποτυχία του αερισμού.⁴⁰ Χρησιμοποιούνται τα ακόλουθα κριτήρια:

- Αδυναμία να διατηρήσει κορεσμό πριν τον βοτάλλειο ($SaO_2 > 85\%$ ή μετά το βοτάλλειο $PaO_2 > 30$ mmHg)
- $PIP > 28$ cm H₂O ή μέση πίεση των αεραγωγών > 15 cm H₂O
- Υπόταση που είναι ανθεκτική στα υγρά και στη χρήση ινóτροπων

- Η ανεπαρκής παροχή οξυγόνου με επίμονη μεταβολική οξέωση
Επίσης, όλα τα παρακάτω:⁴¹
- Βάρος γέννησης >2 kg
- Ηλικία κύησης >34 εβδομάδες
- Απουσία ενδοκράνιας αιμορραγίας μεγαλύτερης από βαθμό I
- Απουσία άλλων συγγενών ή χρωμοσωμικών ανωμαλιών

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας, λόγω της απαραίτητης υποστήριξης με ηπαρίνη των ασθενών σε ECMO. Στην πράξη, πραγματοποιείται υπερηχογράφημα εγκεφάλου πριν από την έναρξη της ECMO, καθημερινά για τις πρώτες πέντε ημέρες και στη συνέχεια κάθε δεύτερη ημέρα, επί σπασμών, σε κάθε αλλαγή της νευρολογικής κατάστασης και μετά από οποιοδήποτε σημαντικό κλινικό συμβάν (π.χ. υπόταση ή υπέρταση).

Εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου

Αποτελεί εκλεκτικό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα των πνευμονικών αγγείων. Στην κυκλοφορία, μεταβολίζεται σε μεθαιμοσφαιρίνη, και έτσι επιδρά ελάχιστα στη συστηματική αρτηριακή πίεση. Το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (iNO) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με την επιτρεπτή υπερκαπνία. Η ιδανική δόση και διάρκεια της θεραπείας είναι άγνωστη. Η τοξικότητα -λόγω της μεθαιμοσφαιριναιμίας- ελαχιστοποιείται εάν η δόση είναι ≤ 20 ppm. Η διακοπή της θεραπείας με iNO μπορεί να επαναπροκαλέσει πνευμονική υπέρταση (rebound).

Αναστολείς φωσφοδιεστερασών

Αποτελούν σκευάσματα για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης. Η σιλντεναφίλη αποτελεί εκλεκτικό αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης 5, ενός ενζύμου που συμμετέχει στον καταβολισμό του cGMP των λείων μυϊκών ινών. Προκαλεί αγγειοδιαστολή των πνευμονικών αγγείων. Παρενέργεια αποτελεί η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, λόγω της αλληλεπίδρασης με άλλες φωσφοδιεστεράσες του αμφιβληστροειδή.

Χειρουργική

Ο ιδανικός χρόνος για χειρουργική διόρθωση είναι υπό συζήτηση. Τα περισσότερα κέντρα συμφωνούν στις 48 ώρες μετά τη σταθεροποίηση και την υποχώρηση της πνευμονικής υπέρτασης. Η χειρουργική θεραπεία περιλαμβάνει την προώθηση των σπλάχνων στην κοιλιακή κοιλότητα και την πρωτοπαθή σύγκλειση του διαφραγματικού ελείμματος με ράμματα ή με την χρήση προθεμάτων Gore-tex.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η επίμονη πνευμονική υπέρταση είναι η πιο σοβαρή μετεγχειρητική επιπλοκή μετά από χειρουργική αποκατάσταση της ΣΔΚ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να απαιτηθεί η χρήση υψίσυχνου αερισμού με ταλαντώσεις, ECMO ή iNO.^{42,43}

Άμεσες μετεγχειρητικές επιπλοκές αποτελούν η αιμορραγία, ο χυλοθώρακας και η λοίμωξη των προθεμάτων.

Οι πιο κοινές μακροπρόθεσμες επιπλοκές της ΣΔΚ είναι οι νευροαναπτυξιακές, οι πνευμονικές και οι γαστρεντερικές. Λοιπές μακροπρόθεσμες επιπλοκές περιλαμβάνουν την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, το μειωμένο ρυθμό αύξησης, την πνευματική καθυστέρηση και σπάνια την εντερική απόφραξη λόγω συμφύσεων. Σε βρέφη που απαιτείται ECMO, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για χρόνιες πνευμονικές επιπλοκές και απώλεια ακοής. Σε μελέτη παρακολούθησης αξιολόγησης περιστατικών ΣΔΚ στην ηλικία των 8 ετών αναφέρθηκαν τα παρακάτω προβλήματα: μαθησιακές δυσκολίες (32%), μειωμένη γαστρεντερική (25%) και πνευμονική λειτουργία (18%), μυϊκή αδυναμία (23%), διαταραχές λόγου (23%), ακοής (16%) και όρασης (14%).⁴⁴

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η μεταγεννητική επιβίωση σε τριτοβάθμια κέντρα έχει βελτιωθεί με τις προαναφερόμενες θεραπευτικές πρακτικές σε ποσοστά 70-92%.³⁴ Σε αυτά τα ποσοστά δεν λαμβάνονται υπόψη περιπτώσεις εμβρύων με ΣΔΚ με αυτόματη ή θεραπευτική έκτρωση,⁴⁵ περιπτώσεις ΣΔΚ θνησιγενών νεογνών και νεογνών που κατέληξαν πριν την μεταφορά τους στο τριτοβάθμιο κέντρο. Τα παραπάνω αποτελούν περίπου το 35 % όλων των περιπτώσεων ΣΔΚ.⁴⁵ Ως εκ τούτου, η συνολική επιβίωση όλων των περιπτώσεων ΣΔΚ είναι χαμηλότερη.

Χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης αναφέρονται για πρόωρα νεογνά σε σύγκριση με τα τελειόμνηνα (54% έναντι 73 %).⁴⁶ Τα πρόωρα παρουσίαζαν πιο συχνά χρωμοσωμικές ανωμαλίες (8% έναντι 4 %) και συγγενείς καρδιοπάθειες (12% έναντι 6%). Σε άλλη μελέτη, το αναφερόμενο ποσοστό επιβίωσης των ασθενών με ΣΔΚ και συγγενή καρδιακή νόσο ήταν 24% και εξαρτιώνταν από την σοβαρότητα της πνευμονικής υποπλασίας.⁴⁷

Μέγεθος ελλείμματος

Τα βρέφη με πολύ μεγάλα ελλείμματα έχουν χειρότερη έκβαση. Αυτό φάνηκε σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που περιλάμβανε 3.062 γεννηθέντα ζώντα βρέφη με ΣΔΚ μεταξύ 1995 και 2004.⁴⁸

Δεξιά – αριστερή ΣΔΚ

Η νόσος φαίνεται να είναι σοβαρότερη σε ασθενείς με δεξιά ΣΔΚ, με αποτέλεσμα υψηλότερο ποσοστό θνητότητας. Σε σειρά από 267 βρέφη με ΣΔΚ που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αποκατάσταση κατά την περίοδο 1990 έως 2006, τα 40 με δεξιά ΣΔΚ είχαν χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης σε σύγκριση με εκείνα με αριστερή ΣΔΚ (50% έναντι 75 %).⁴⁹

Το 2008, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής στο τμήμα Χειρουργικής των Έμβρυων και Νεογνών, δημοσίευσε συνολικό σχέδιο για την ανίχνευση και τη διαχείριση της νοσηρότητας για χρήση από τους κλινικούς γιατρούς που παρέχουν φροντίδα σε αυτούς τους ασθενείς.⁵⁰ Το συνιστώμενο πρόγραμμα παρατίθεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Προτεινόμενο πρόγραμμα παρακολούθησης βρεφών με Συγγενή Διαφραγματοκήλη.

	Πρίν το εξιτήριο	1-3 μηνών	4-6 μηνών	9-12 μηνών	15-18 μηνών	Ετησίως μέχρι 16 ετών
ΒΣ,ΜΣ,ΠΚ	x	x	x	x	x	x
ΑΑ θώρακος	x	Μετεγχειρη- τικά	Μετεγχειρη- τικά	Μετεγχειρη- τικά	Μετεγχειρη- τικά	Μετεγχειρη- τικά
Έλεγχος πνευμονι- κής λειτουργίας			Επί συμπτω- μάτων	Επί συμπτω- μάτων	Επί συμπτω- μάτων	Επί συμπτω- μάτων
Εμβολιασμοί	Τακτικός παιδιατρικός εμβολιασμός	x	x	x	x	x
Προφύλαξη για RSV	Σε χρόνια πνευμονική νόσο για τα πρώτα 2 έτη	x	x	x	x	x
ΗΚΓ-Καρδιολογική εξέταση	x	Εάν υπήρχε διαταραχή ή εάν βρισκε- ται υπό O2	Εάν υπήρχε διαταραχή ή εάν βρισκε- ται υπό O2	Εάν υπήρχε διαταραχή ή εάν βρισκε- ται υπό O2	Εάν υπήρχε διαταραχή ή εάν βρισκε- ται υπό O2	Εάν υπήρχε διαταραχή ή εάν βρισκε- ται υπό O2
CT ή MRI εγκε- φάλου	*1,2,3	Επί ενδεί- ξεων	Επί ενδείξεων	Επί ενδείξεων	Επί ενδείξεων	Επί ενδείξεων
Έλεγχος ακοής	Ωτοακουστι- κές εκπομπές	x	x	x	x	Κάθε 6 μήνες μέχρι 3 ετών και μετά ετησίως μέχρι 5 ετών
Εκτίμηση ανά- πτυξης	x	x	x	x	x	ετησίως μέχρι 5 ετών
Ψυχοκινητική ανάπτυξη	x	x	x	x		ετησίως μέχρι 5 ετών
Έλεγχος για προ- βλήματα σίτισης	x	x	Εάν υπάρχει πρόβλημα	Εάν υπάρχει πρόβλημα	Εάν υπάρχει πρόβλημα	Εάν υπάρχει πρόβλημα
Εξέταση ανώτερου πεπτικού συστή- ματος	Εκτίμηση σε όλους τους ασθενείς	Επί συμπτω- μάτων	Επί συμπτωμά- των	Εκτίμηση σε όλους τους ασθενείς	Επί συμπτω- μάτων	Επί συμπτω- μάτων
Οισοφαγογρά- φημα		Επί συμπτωμά- των	Επί συμπτωμά- των	Επί συμπτωμά- των	Επί συμπτωμά- των	Επί συμπτωμάτων
Σκολίωση, εκτί- μηση θωρακικού κλωβού, έλεγχος με Α/α, και/ ή αξο- νική τομογραφία θώρακα				x		x

1. εάν το Υπερηχογράφημα του εγκεφάλου είναι παθολογικό

*2. εάν υπάρχουν νευρολογικές εκδηλώσεις

*3. εάν έχει χρησιμοποιηθεί ECMO ή εάν έχει χειρουργηθεί

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tazuke Y, Kawahara H, Soh H, Yoneda A, Yagi M, Imura K, et al. Congenital diaphragmatic hernia in identical twins. *Pediatr Surg Int* 2000; 16:512-514.
2. Torfs CP, Curry CJ, Bateson TF, Honoré LH. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia. *Teratology* 1992; 46:555-565.
3. DiFiore JW, Fauza DO, Slavin R, Wilson JM. Experimental fetal tracheal ligation and congenital diaphragmatic hernia: a pulmonary vascular morphometric analysis. *J Pediatr Surg* 1995; 30:917-923.
4. Bloss RS, Aranda JV, Beardmore HE. Congenital diaphragmatic hernia: pathophysiology and pharmacologic support. *Surgery* 1981; 89:518-524.
5. Wilcox DT, Glick PL, Karamanoukian HL, Azizkhan RG, Holm BA. Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia. XII: Amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio and phosphatidylglycerol concentrations do not predict surfactant status in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1995; 30:410-412.
6. Karamanoukian HL, Glick PL, Wilcox DT, Rossman JE, Azizkhan RG. Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia. X: Localization of nitric oxide synthase in the intima of pulmonary artery trunks of lambs with surgically created congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1995; 30:5-9.
7. Bielinska M, Jay PY, Erlich JM, Mannisto S, Urban Z, Heikinheimo M, et al. Molecular genetics of congenital diaphragmatic defects. *Ann Med* 2007; 39:261-274.
8. Holder AM, Klaassens M, Tibboel D, de Klein A, Lee B, Scott DA. Genetic factors in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Hum Genet* 2007; 80:825-845.
9. Gibbs DL, Rice HE, Farrell JA, Adzick NS, Harrison MR. Familial diaphragmatic agenesis: an autosomal-recessive syndrome with a poor prognosis. *J Pediatr Surg* 1997; 32:366-368.
10. Mishalany H, Gordo J. Congenital diaphragmatic hernia in monozygotic twins. *J Pediatr Surg* 1986; 21:372-374.
11. Pober BR, Lin A, Russell M, Ackerman KG, Chakravorty S, Strauss B, et al. Infants with Bochdalek diaphragmatic hernia: sibling precurrence and monozygotic twin discordance in a hospital-based malformation surveillance program. *Am J Med Genet A* 2005; 138A:81-88.
12. Dott MM, Wong LY, Rasmussen SA. Population-based study of congenital diaphragmatic hernia: risk factors and survival in Metropolitan Atlanta, 1968-1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67:261-267.
13. Lurie IW. Where to look for the genes related to diaphragmatic hernia? *Genet Couns* 2003; 14:75-93.
14. Kling DE, Schnitzer JJ. Vitamin A deficiency (VAD), teratogenic, and surgical models of congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; 145C:139-157.
15. Yang W, Shaw GM, Carmichael SL, Rasmussen SA, Waller DK, Pober BR, et al. Nutrient intakes in women and congenital diaphragmatic hernia in their offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82:131-138.
16. Enns GM, Cox VA, Goldstein RB, Gibbs DL, Harrison MR, Golabi M. Congenital diaphragmatic defects and associated syndromes, malformations, and chromosome anomalies: a retrospective study of 60 patients and literature review. *Am J Med Genet* 1998; 79:215-225.
17. Pober, BR, Russell, MK, Ackerman, KG. Congenital diaphragmatic hernia overview. *GeneReviews* 2006. available at www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=cdh-ov (accessed February 2, 2010).
18. Yazici M, Karaca I, Arikan A, Erikçi V, Etensel B, Temir G, et al. Congenital eventration of the

- diaphragm in children: 25 years' experience in three pediatric surgery centers. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13:298-301.
19. Harrison MR, Bjordal RI, Langmark F, Knutrud O. Congenital diaphragmatic hernia: the hidden mortality. *J Pediatr Surg* 1978; 13:227-230.
 20. Pober BR, Lin A, Russell M, Ackerman KG, Chakravorty S, Strauss B, et al. Infants with Bochdalek diaphragmatic hernia: sibling precurrence and monozygotic twin discordance in a hospital-based malformation surveillance program. *Am J Med Genet A* 2005; 138A:81-88.
 21. Taylor GA, Atalabi OM, Estroff JA. Imaging of congenital diaphragmatic hernias. *Pediatr Radiol* 2009; 39:1-16.
 22. Graham G, Devine PC. Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 2005; 29:69-76.
 23. Pober BR. Genetic aspects of human congenital diaphragmatic hernia. *Clin Genet* 2008; 74:1-15.
 24. Enns GM, Cox VA, Goldstein RB, Gibbs DL, Harrison MR, Golabi M. Congenital diaphragmatic defects and associated syndromes, malformations, and chromosome anomalies: a retrospective study of 60 patients and literature review. *Am J Med Genet* 1998; 79:215-225.
 25. Witters I, Legius E, Moerman P, Deprest J, Van Schoubroeck D, Fryns JP, et al. Associated malformations and chromosomal anomalies in 42 cases of prenatally diagnosed diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet* 2001; 103:278-282.
 26. Bingham JA. Herniation through congenital diaphragmatic defects. *Br J Surg* 1959; 47:1-15.
 27. Tsang TM, Tam PK, Dudley NE, Stevens J. Diaphragmatic agenesis as a distinct clinical entity. *J Pediatr Surg* 1995; 30:16-18.
 28. Kamath BD, Fashaw L, Kinsella JP. Adrenal insufficiency in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 2010; 156:495-497.
 29. Graham G, Devine PC. Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 2005; 29:69-76.
 30. Chao PH, Chuang JH, Lee SY, Huang HC. Late-presenting congenital diaphragmatic hernia in childhood. *Acta Paediatr* 2011; 100:425-428.
 31. Frenckner B, Ehrén H, Granholm T, Lindén V, Palmér K. Improved results in patients who have congenital diaphragmatic hernia using preoperative stabilization, extracorporeal membrane oxygenation, and delayed surgery. *J Pediatr Surg* 1997; 32:1185-1189.
 32. Reickert CA, Hirschl RB, Schumacher R, Geiger JD, Cox C, Teitelbaum DH, et al. Effect of very delayed repair of congenital diaphragmatic hernia on survival and extracorporeal life support use. *Surgery* 1996; 120:766-772.
 33. Kays DW, Langham MR Jr, Ledbetter DJ, Talbert JL. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg* 1999; 230:340-348.
 34. Downard CD, Jaksic T, Garza JJ, Dzakovic A, Nemes L, Jennings RW, et al. Analysis of an improved survival rate for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2003; 38:729-732.
 35. Logan JW, Rice HE, Goldberg RN, Cotten CM. Congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and summary of best-evidence practice strategies. *J Perinatol* 2007; 27:535-549.
 36. Van Meurs K, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr* 2004; 145:312-316.
 37. Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, Vacanti JP. Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Boston experience. *J Pediatr Surg* 1997; 32:401-405.
 38. Chiu PP, Sauer C, Mihailovic A, Adatia I, Bohn D, Coates AL, et al. The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity? *J Pediatr Surg* 2006; 41:888-892.

39. Datin-Dorriere V, Walter-Nicolet E, Rousseau V, Benachi A, Parat S, et al. Experience in the management of eighty-two newborns with congenital diaphragmatic hernia treated with high-frequency oscillatory ventilation and delayed surgery without the use of extracorporeal membrane oxygenation. *J Intensive Care Med* 2008; 23:128-135.
40. Downard CD, Wilson JM. Current therapy of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Neonatol* 2003; 8:215-221.
41. Lally KP. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg* 1996; 5:249-255.
42. Dillon PW, Cilley RE, Mauger D, Zachary C, Meier A. The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2004; 39:307-312.
43. Iocono JA, Cilley RE, Mauger DT, Krummel TM, Dillon PW. Postnatal pulmonary hypertension after repair of congenital diaphragmatic hernia: predicting risk and outcome. *J Pediatr Surg* 1999; 34:349-353.
44. Chen C, Jeruss S, Chapman JS, Terrin N, Tighiouart H, Glassman E, et al. Long-term functional impact of congenital diaphragmatic hernia repair on children. *J Pediatr Surg* 2007; 42:657-665.
45. Mah VK, Zamakhshary M, Mah DY, Cameron B, Bass J, Bohn D, et al. Absolute vs relative improvements in congenital diaphragmatic hernia survival: what happened to "hidden mortality". *J Pediatr Surg* 2009; 44:877-882.
46. Mah VK, Zamakhshary M, Mah DY, Cameron B, Bass J, Bohn D, et al. Absolute vs relative improvements in congenital diaphragmatic hernia survival: what happened to "hidden mortality". *J Pediatr Surg* 2009; 44:877-882.
47. Tsao K, Allison ND, Harting MT, Lally PA, Lally KP. Congenital diaphragmatic hernia in the pre-term infant. *Surgery* 2010; 148:404-410.
48. Cohen MS, Rychik J, Bush DM, Tian ZY, Howell LJ, Adzick NS, et al. Influence of congenital heart disease on survival in children with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 2002; 141:25-30.
49. Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group, Lally KP, Lally PA, Lasky RE, Tibboel D, Wilson JM, et al. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2007; 120:e651-657.
50. Fisher JC, Jefferson RA, Arkovitz MS, Stolar CJ. Redefining outcomes in right congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2008; 43:373-379.
51. American Academy of Pediatrics Section on Surgery, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Lally KP, Engle W. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2008; 121:627-632.

Πνευμονικό απόλυμα και Σύνδρομο Scimitar

Αργυρή Πετροχείλου,¹ Ευαγγελία Μαντζουράνη²

Ως πνευμονικό απόλυμα (pulmonary sequestration) ορίζεται ο έκτοπος, μη λειτουργικός εμβρυϊκός, κυστικός πνευμονικός ιστός, που διαθέτει ξεχωριστή αγγείωση από τον υπόλοιπο φυσιολογικό πνεύμονα.¹ Η αιμάτωσή του προέρχεται κατά κανόνα από την αορτή και σπανιότερα από άλλη αρτηρία της συστηματικής κυκλοφορίας (βλέπε σελίδα 84, Εικόνες 9, 10 και σελίδα 182, Εικόνες 11, 12)²

Σύμφωνα με τη νέα κατηγοριοποίηση των συγγενών πνευμονικών ανωμαλιών, τα πνευμονικά απολύματα, όπως και η κυστική αδενοματοειδής ανωμαλία, η βρογχογενής κύστη και η κύστη αναδιπλασιασμού, ανήκουν στην κατηγορία των Συγγενών Ανωμαλιών του Θώρακα.³

Τα απολύματα χωρίζονται σε *ενδοπνευμονικά* ή *ενδολοβαία*, δηλαδή αυτά τα οποία εμπεριέχονται στο φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα, και σε *εξωπνευμονικά* ή *εξωλοβαία*, τα οποία βρίσκονται εκτός του πνεύμονα και περιβάλλονται από ξεχωριστό υπεζωκότα. Και οι δύο τύποι έχουν παρόμοια αλλά και διαφορετικά χαρακτηριστικά. Ο παθολογικός ιστός είναι κυρίως εμβρυϊκός και κυστικός και περιέχει ανοργάνωτες, χωρίς αέρα κυψελίδες, βρόγχους, χόνδρο, αναπνευστικό επιθήλιο και αρτηρία της συστηματικής κυκλοφορίας.² Οι έκτοπες αρτηρίες μπορεί να προέρχονται από τη θωρακική ή κοιλιακή αορτή. Συχνά υπάρχει δευτεροπαθής λοίμωξη, βρογχεκτασία ή ατελεκτασία, που συνήθως εντοπίζεται σε τμήμα των κάτω λοβών.

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ

Το απόλυμα οφείλεται σε διαταραχή της ανάπτυξης του αρχέγονου αναπνευστικού

¹Επιμελήτρια, Μονάδα Ενδιάμεσης Νοσηλείας Νεογνών, Γενικό Νοσοκομείο Χανίων «Ο Άγιος Γεώργιος» Χανιά Κρήτης

²Καθηγήτρια Παιδιατρικής Παν/μίου Κρήτης, Διευθύντρια Παιδιατρικής Κλινικής, Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης

Αλληλογραφία: Ευαγγελία Μαντζουράνη, mantzourani@med.uoc.gr

και αγγειακού συστήματος, κατά την οποία εμβρυϊκός πνευμονικός ιστός αποχωρίζεται από την κύρια τραχειοβρογχική συσκευή και έχει τη δική του αγγείωση. Η διαταραχή γίνεται σε πρώιμο στάδιο της εμβρυϊκής ζωής. Έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες για την προέλευση των απολυμάτων που υποστηρίζουν ότι: 1^η) Ένα τμήμα του πνεύμονα αιματώνεται από υπεράριθμο εμβρυϊκό κλάδο της αορτής ο οποίος, καθώς το έμβρυο επιμηκύνεται, βρίσκεται υπό τάση, με αποτέλεσμα τον αποχωρισμό του τμήματος αυτού του πνεύμονα από το φυσιολογικό. Το αρτηριακό τραύμα κατά και μετά τον αποχωρισμό, πιστεύεται ότι οδηγεί σε κυστική εκφύλιση.⁴ 2^η) Το απόλυμα είναι ένας υπεράριθμος πνεύμονας που είτε είναι ενσωματωμένος μέσα στο φυσιολογικό πνεύμονα είτε βρίσκεται εκτός πνεύμονα περιβαλλόμενος από υπεζωκότα.⁵ 3^η) Τα απολύματα προκύπτουν από το άθροισμα βρογχογενών κύστεων που αιματώνονται από τη συστηματική κυκλοφορία.⁶

Πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι το απόλυμα και άλλες συγγενείς κυστικές ανωμαλίες του πνεύμονα έχουν κοινή εμβρυολογική προέλευση καθόσον έχουν περιγραφεί ασθενείς που έχουν ενδοπνευμονικό ή εξωπνευμονικό απόλυμα και ταυτόχρονα συγγενή αδеноματοειδή κυστική διαμαρτία.⁷

Σε σειρά έξι περιστατικών με πνευμονικό απόλυμα, τα ιστολογικά τους ευρήματα ήταν παρόμοια με εκείνα της συγγενούς αδеноματοειδούς δυσπλασίας.⁸

Κατά μία θεωρία, τα ενδοπνευμονικά απολύματα είναι συγγενείς αδеноματοειδείς διαμαρτίες ή ίσως και φυσιολογικός πνευμονικός ιστός που, όμως, έχει ανώμαλη αγγείωση. Θεωρείται ότι με την πάροδο του χρόνου, υποτροπιάζουσες φλεγμονές του απολύματος καταστρέφουν τη σύνδεση του με την τραχεία, τους βρόγχους και το επιθήλιο της περιοχής του απολύματος, με αποτέλεσμα την ιστολογική του διαφοροποίηση.⁹

Κατά άλλη θεωρία, ως κοινός παθογενετικός μηχανισμός, για τη δημιουργία κυστικών συγγενών ανωμαλιών, προτείνεται η απόφραξη των αεροφόρων οδών κατά την ανάπτυξη, με αποτέλεσμα την εμφάνιση πολλών διαφορετικών διαμαρτιών με κοινά ιστολογικά χαρακτηριστικά.¹⁰

Παρά τις διάφορες θεωρίες η ακριβής εμβρυολογική προέλευση των απολυμάτων δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί.

Έχει βρεθεί ότι το γονίδιο του homeobox Hoxb-5 είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική διακλάδωση των αεροφόρων οδών, ενώ σε μελέτη φάνηκε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ βρογχοπνευμονικού απολύματος και ανώμαλης έκφρασης του γονιδίου της πρωτεΐνης του Hoxb-5.¹¹

Τα ενδοπνευμονικά απολύματα είναι συχνότερα. Θεωρούνται ότι προέρχονται από πρώιμη προσεκβολή του αρχέγονου εντέρου και εξελίσσονται κατά παρόμοιο τρόπο με τις βρογχογενείς κύστες του μεσοθωρακίου.² Τα ενδοπνευμονικά απολύματα δε διαχωρίζονται από το φυσιολογικό πνεύμονα μέσω υπεζωκότα. Ο πνεύμονας, εκτός της περιοχής του απολύματος είναι φυσιολογικός. Σπάνια, είναι δυνατόν το απόλυμα να επικοινωνεί με την τραχεία, τους βρόγχους, το γαστρεντερικό σωλήνα ή να συνυπάρχει με άλλες συγγενείς διαμαρτίες. Οι συστηματικές αρτηρίες είναι μεγάλες και οι φλέβες παροχετεύουν το αίμα στην πνευμονική κυκλοφορία.² Σε πολλές περιπτώσεις η διάγνωση του ενδοπνευμονικού απολύματος μπορεί να γίνει στην εφηβική ηλικία.¹²

Τα εξωπνευμονικά απολύματα θεωρείται ότι προέρχονται από τα κατώτερα τμήματα του αρχέγονου βρόγχου, οπότε, εμβρυογενετικά, δημιουργούνται αργότερα από τα ενδοπνευμονικά. Σε περισσότερες του 90% των περιπτώσεων εμφανίζονται ως μάζα, αριστερά, μεταξύ του διαφράγματος και του αριστερού λοβού, έξω από το σπλαγγικό υπεζωκότα. Δεν επικοινωνούν με την τραχεία και τους βρόγχους, αλλά συχνά επικοινωνούν με τον γαστρεντερικό σωλήνα (οισοφάγο, στομάχι, λεπτό έντερο).² Οι συστηματικές αρτηρίες είναι μικρές και η φλεβική παροχέτευση γίνεται στη συστηματική κυκλοφορία μέσω της αζύγου φλέβας.² Τα αγόρια προσβάλλονται 3-4 φορές περισσότερο από τα κορίτσια.¹² Σε 50% των περιπτώσεων συνυπάρχουν και άλλες συγγενείς ανωμαλίες.² Οι συχνότερες από αυτές είναι η ατρησία των βρόγχων του δεξιού άνω λοβού με ανώμαλη πνευμονική φλεβική ροή, ο διπλασιασμός του εντέρου, η επικοινωνία με τον οισοφάγο, συγγενείς ανωμαλίες της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και αγγειακές ανωμαλίες του πνεύμονα, όπως η πνευμονική υποπλασία με απουσία πνευμονικής αρτηρίας.^{13,14}

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Τα συμπτώματα των πνευμονικών απολυμάτων, πριν και μετά τη γέννηση, εξαρτώνται από το μέγεθος και την εντόπιση της βλάβης, μπορεί όμως και να απουσιάζουν τελείως και τα απολύματα να ανευρεθούν ως τυχαίο ακτινολογικό εύρημα, ακόμα και στην ενήλικη ζωή. Τα ενδοπνευμονικά απολύματα είναι πιθανότερο να είναι ασυμπτωματικά ή να εμφανιστούν με εικόνα υποτροπιάζουσών λοιμώξεων του αναπνευστικού, λόγω επικοινωνίας του απολύματος με τους αεραγωγούς ή το γαστρικό σωλήνα. Ο συγγενής παθολογικός ιστός μπορεί να μολυνθεί κατά συνέχεια ιστού με τη μορφή πνευμονίτιδας ή αποστήματος και εκδηλώνεται με πυρετό, ρίγος, βήχα, αιμόπτυση ή πυόπτυση. Η μόλυνση μπορεί να γίνει και αιματογενώς με σχηματισμό συριγγίων. Στην αντικειμενική εξέταση του ασθενούς, μπορεί να υπάρχουν παθολογικά ευρήματα στις βάσεις του πνεύμονα και παρασπονδυλικά. Τα εξωπνευμονικά απολύματα είναι πιθανότερο να προκαλέσουν συμπτώματα προγεννητικά, λόγω πίεσης των ενδοθωρακικών οργάνων. Όταν είναι ευμεγέθη, εμφανίζονται με πολυυδράμνιο, παρεκτόπιση μεσοθωρακίου και εμβρυικό ύδρωπα,³ αλλά και με αναπνευστική δυσχέρεια και καρδιακή ανεπάρκεια στη νεογνική ηλικία, λόγω διαφυγής αίματος (shunting).¹⁵ Τα μικρότερα εξωπνευμονικά απολύματα μπορούν να εκδηλώνονται ως υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού ή ως αποστήματα και συνήθως διαγιγνώσκονται αργότερα.

Στη βιβλιογραφία, ως επιπλοκές των απολυμάτων, έχουν περιγραφεί μυκητιασική λοίμωξη του απολύματος, επιμόλυνση από φυματίωση, αιμοθώρακας, θανατηφόρος αιμόπτυση, καλοήθεις όγκοι, αλλά και κακοήθης εξαλλαγή του όγκου.¹⁵⁻²²

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα πνευμονικά απολύματα, όπως και άλλες συγγενείς κυστικές ανωμαλίες του πνεύμονα μπορούν να διαγνωστούν προγεννητικά με τη βοήθεια των υπερήχων.

Η διάγνωση είναι εφικτή αρκετά νωρίς, με τη χρήση Doppler που μπορεί να αναδείξει τόσο την κυστική βλάβη όσο και την ανώμαλη αγγείωση, ακόμη και κατά τη 18^η εβδομάδα της κύησης.²³ Δύο ομάδες ερευνητών, διέγνωσαν προγεννητικά την παρουσία εξωπνευμονικών απολυμάτων κατά τη 20^η εβδομάδα της κύησης.^{24,25} Τα ευρήματα όμως δεν επιβεβαιώθηκαν σε επανέλεγχο, γεγονός το οποίο αποδόθηκε στη μη απεικόνιση του τροφοφόρου αγγείου, πιθανόν λόγω αύξησης του μεγέθους της βλάβης.^{24,25}

Συχνά, οι πνευμονικές βλάβες που έχουν χαρακτηριστεί ως απολύματα προγεννητικά, δεν επιβεβαιώνονται σε επόμενους υπερηχογραφικούς ελέγχους. Όμως μετά την γέννηση, τα απολύματα επανεμφανίζονται ακτινολογικά σε ποσοστό 68%.²⁶

Στην αγγλική βιβλιογραφία, σε 38 περιπτώσεις απολυμάτων που διαγιγνώστηκαν προγεννητικά, αλλά δεν επιβεβαιώθηκαν σε επόμενο υπερηχογραφικό έλεγχο, 13 (34%) φάνηκαν να υποστρέφουν και 2 (5%) να εξαφανίζονται εντελώς. Ως εκ τούτου, αν διαγνωσθεί απόλυμα προγεννητικά, συνιστάται τακτικός επανέλεγχος, ώστε να γίνει έγκαιρα θεραπευτική εμβρυϊκή παρέμβαση, αν υπάρχει ένδειξη.²³

Για τη διάγνωση μετά τη γέννηση, απαιτούνται διαδοχικά η απλή ακτινογραφία, το υπερηχογράφημα με Doppler, η αξονική τομογραφία και η μαγνητική - όχι η κλασική αγγειογραφία. Το σπινθηρογράφημα μπορεί επίσης να βοηθήσει στη διάγνωση.

Στην απλή ακτινογραφία, το εξωπνευμονικό απόλυμα απεικονίζεται ως μια συμπαγής μάζα, ενώ το ενδοπνευμονικό ως πολλαπλές κύστεις που περιέχουν αέρα, αν επικοινωνούν με τον πνεύμονα.^{2,12,27-29}

Το υπερηχογράφημα αναδεικνύει τη βλάβη, αν δεν υπάρχει σημαντική επικάλυψη με τον πνεύμονα και το Doppler δείχνει την αγγείωση της βλάβης. Στο σπινθηρογράφημα το απόλυμα προσλαμβάνει τη ραδιενεργό ουσία και φθορίζει σε άλλη φάση από ό,τι ο φυσιολογικός πνεύμονας, καθόσον το απόλυμα αιματώνεται από τη συστηματική κυκλοφορία, ενώ ο φυσιολογικός πνεύμονας από την πνευμονική.²⁷⁻²⁹

Η αξονική και μαγνητική τομογραφία απεικονίζουν τη βλάβη και την αγγείωσή της. Στη βρογχοσκόπηση δεν ανευρίσκονται πυώδεις εκκρίσεις από το στελεχιαίο βρόγχο, ακόμα και αν υπάρχει πνευμονική διαπύηση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η οριστική θεραπεία των απολυμάτων είναι η χειρουργική εκτομή.

Τα εξωπνευμονικά απολύματα αφαιρούνται ευκολότερα χειρουργικά, αφού περιβάλλονται από δικό τους υπεζωκότα και δεν θίγεται υγιής πνεύμονας.

Τα ενδοπνευμονικά αντιμετωπίζονται με λοβεκτομή, καθόσον δεν είναι δυνατόν να διαχωριστεί η βλάβη από τον υγιή πνευμονικό ιστό.^{12,27} Μετά τη λοβεκτομή, οι επανειλημμένες λοιμώξεις των ενδοπνευμονικών απολυμάτων παύουν. Το μόνο τεχνικό πρόβλημα με τη χειρουργική επέμβαση και για τους δύο τύπους απολυμάτων είναι η πιθανότητα σημαντικής απώλειας αίματος λόγω της έκφυσης της ανώμαλης αρτηρίας. Η νοσηρότητα και η θνητότητα είναι μικρή, αν η χειρουργική αφαίρεση γίνει πριν την εκδήλωση επανειλημμένων λοιμώξεων. Τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα είναι ικανοποιητικά.^{12,27}

Ο κατάλληλος χρόνος για τη χειρουργική αντιμετώπιση, αλλά και η αναγκαιότητα της χειρουργικής εκτομής ασυμπτωματικών βλαβών αποτελούν σημείο αμφισβήτησης. Αν και έχει προταθεί να αντιμετωπίζονται χειρουργικά μόνο οι ασθενείς που είναι συμπτωματικοί, στα περισσότερα κέντρα χειουργούνται όλα τα απολύματα, ανεξαρτήτως συμπτωμάτων, για να διασαφηνιστεί η διάγνωση ιστολογικά και για να αποφευχθούν επιπλοκές.¹⁵

Ο καταλληλότερος χρόνος για εξαίρεση του απολύματος δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος και κυμαίνεται από την ηλικία 1 μήνα έως 2 ετών. Οι περισσότεροι ειδικοί προτείνουν την εκτομή μεταξύ 6 μηνών και 1 έτους.³⁰

Σε περίπτωση που απειλείται η κύηση και η βιωσιμότητα του εμβρύου, αφαιρείται υγρό από την αμνιακή κοιλότητα ή γίνεται άλλη ενδεδειγμένη επέμβαση, που όμως δεν είναι η οριστική θεραπεία η οποία επιτυγχάνεται μετά τη γέννηση, με χειρουργική αφαίρεση της βλάβης. Σπάνια, απαιτείται αφαίρεση του απολύματος προγεννητικά και αυτό γίνεται, σχεδόν αποκλειστικά, σε περιπτώσεις που συνυπάρχει με συνοδό εμβρυικό ύδρωπα και καρδιακή ανεπάρκεια με πιθανότητα επιτυχίας άνω του 50%.³¹

Όταν το απόλυμα καταλαμβάνει πάνω από το μισό ημιθωράκιο, πρέπει να γίνεται εκτομή αμέσως μετά τη γέννηση, ακόμη και αν δεν υπάρχει αναπνευστική δυσχέρεια. Απολύματα μεσαίου μεγέθους αφαιρούνται χειρουργικά, ενώ για τα μικρά και ασυμπτωματικά ενδείκνυται χειρουργική εξαίρεση σε περίπτωση που εντοπίζονται ενδοπνευμονικά ή αρδεύονται από μεγάλη έκτοπη αρτηρία η οποία μπορεί να δημιουργήσει ανευρύσμα ή αιμοπύση.^{23,26}

ΣΥΝΔΡΟΜΟ SCIMITAR

Το σύνδρομο Scimitar είναι μια πολύ σπάνια συγγενής ανωμαλία της πνευμονικής φλεβικής επιστροφής (αγγειώσης). Το αίμα από το δεξιό πνεύμονα καταλήγει είτε ολικώς είτε μερικώς στην κάτω κοίλη φλέβα, αντί να καταλήγει στον αριστερό κόλπο. Το σύνδρομο αυτό, στην πλήρη του μορφή, περιλαμβάνει υποπλασία του δεξιού πνεύμονα, δεξιοκαρδία και αιμάτωση του δεξιού πνεύμονα από τη συστηματική κυκλοφορία.³² Μπορεί να συνδυάζεται με άλλες συγγενείς ανωμαλίες, όπως το πνευμονικό απόλυμα,³³ αλλά έχει παρατηρηθεί και με ανωμαλίες της περιοχής του κρανίου και του προσώπου, όπως το κολόβωμα της ίριδος ή η μεγάλη παρεγκεφαλική δεξαμενή (cisterna magna).³⁴ Το σύνδρομο μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματικό, όμως μπορεί να εκδηλωθεί με πνευμονική υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια ή με επανειλημμένες λοιμώξεις του δεξιού πνεύμονα. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν συμπτώματα έχουν σημαντικού βαθμού διαφυγή από αριστερά στα δεξιά (left to right shunt), παρουσιάζουν συνήθως δύσπνοια και υπολείπονται στην αύξηση.³⁵

Η διάγνωση γίνεται ακτινολογικά. Στην ακτινογραφία θώρακα, το πνευμονικό αγγείο που καταλήγει στην κάτω κοίλη φλέβα απεικονίζεται ως μια κυρτή σκιά παρακαρδιακά δεξιά που μοιάζει με γιαταγάνι. Το εύρημα αυτό μπορεί να μην αποκαλύπτεται στην απλή ακτινογραφία, αν επιπροβάλλεται η καρδιακή σκιά, οπότε χρειάζεται να γίνει αξονική ή/και μαγνητική τομογραφία.³⁶ Οριστική διάγνωση τίθεται με την αγγειογραφία ή με τον καρδιακό καθετηριασμό (Βλέπε σελίδα 185, Εικόνα 16).

Η τρισδιάστατη μαγνητική τομογραφία με τη χρήση σκιαγραφικού (gadolinium) μπορεί να απεικονίσει ανατομικά και λειτουργικά τη βλάβη μέσω υπολογισμού της αριστεροδεξιάς διαφυγής.³⁷ Το σύνδρομο Scimitar μπορεί να διαγνωσθεί με τη βοήθεια του έγχρωμου υπερήχου Doppler προγεννητικά κατά μέσο όρο από την $27^{\text{η}} \pm 7$ εβδομάδες.³⁸ Η προγεννητική διάγνωση του συνδρόμου, όπως και των άλλων καρδιαγγειακών ανωμαλιών που τυχόν συνυπάρχουν είναι σημαντική, ώστε να ενημερωθούν οι γονείς έγκαιρα για τη βλάβη και τις πιθανές συνέπειες.

Θεραπεία συνήθως δεν χρειάζεται. Όταν όμως οι επανειλημμένες λοιμώξεις είναι συχνές, μπορεί να χρειασθεί λοβεκτομή ή και πνευμονεκτομή.³⁹ Η οριστική θεραπεία επιτυγχάνεται αγγειοχειρουργικά, με την εμφύτευση της έκτοπης πνευμονικής φλέβας στον αριστερό κόλπο.⁴⁰ Σε περιπτώσεις που η φλεβική αγγείωση του δεξιού πνεύμονα είναι διπλή με το ένα αγγείο καταλήγει στον αριστερό κόλπο και το άλλο στην κάτω κοίλη φλέβα, συνιστάται η απολίνωση της έκτοπης φλέβας προς την κάτω κοίλη, ώστε να παραμένει μόνο αυτή που καταλήγει στον αριστερό κόλπο.¹²

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Laberge JM, Puligandla P. Congenital malformations of the lungs and airways. In: Taussig LM, Landau LI, LeSouëf PN, Martinez FD, Morgan WJ, Sly PD, eds. *Pediatric Respiratory Medicine*. Mosby – Elsevier, Philadelphia; 2008: 907-941.
2. Savic B, Birtel FJ, Tholen W, Funke HD, Knoche R. Lung sequestration: Report of seven cases and review of 540 published cases. *Thorax* 1979; 34:96-101.
3. Krummel TK. Congenital malformations of the lower respiratory tract. In: Chernick V, Boat TF, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 6th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia; 2006: 281-283.
4. Pryce DM. Lower accessory pulmonary artery with intralobar sequestration of lung: a report of seven cases. *J Pathol Bacteriol* 1946; 58:457-467.
5. Gerle RD, Jaretzki A, Ashley CA, Berne AS. Congenital bronchopulmonary-foregut malformation: Pulmonary sequestration communicating with the gastrointestinal tract. *N Engl J Med* 1968; 278:1413-1419.
6. Moscarella AA, Wylie RH. Congenital communication between the esophagus and isolated ectopic pulmonary tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1968; 55:672-676.
7. McKenzie TC, Guttenberg ME, Nisselbaum HL, Johnson MP, Adzick NS. A fetal lung lesion consisting of bronchogenic cyst, bronchopulmonary sequestration, and congenital cystic adenomatoid malformation: the missing link? *Fetal Diagn Ther* 2001; 16:193-195.
8. Cass DL, Crombleholme TM, Howell LJ, Stafford PW, Ruchelli ED, Adzick NS. Cystic lung lesions with systemic arterial blood supply: a hybrid of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration. *J Paediatr Surg* 1997; 32:986-990.
9. Holder PD, Langston C. Pulmonary sequestration (a nonentity?). *Pediatr Pulmonol* 1986; 2:145-153.
10. Langston C. New concepts in the pathology of congenital lung malformations. *Semin Pediatr Surg* 2003; 12:17-37.
11. Volpe MV, Archavachotikul K, Bhan I, Lessin MS, Nielsen HC. Association of bronchopulmonary sequestration with expression of the homebox protein Hoxb-5. *J Pediatr Surg* 2000; 35:1817-1819.

12. Piccione W, Burt ME. Pulmonary sequestration in the newborn. *Chest* 1990; 97: 244-246.
13. Shanji FM, Sachs HJ, Perkins DG. Cystic diseases of the lungs. *Surg Clin North Am* 1988; 68:581-620.
14. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 36-1999. A 32-day-old girl with a retroperitoneal mass. *N Engl J Med* 1999; 341:1680-1685.
15. Shanmugam G, MacArthur K, Pollock JC. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:45-52.
16. Freixinet J, de Cos J, Rodriguez de Castro F, Julia G, Romero T. Colonisation with *Aspergillus* of an intralobar pulmonary sequestration. *Thorax* 1995; 50:80-81.
17. Elia S, Alifano M, Gentile M. et al. Infection with mycobacterium tuberculosis complicating a pulmonary sequestration. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:566-567.
18. Rubin EM, Garcia H, Horowitz MD et al. Fatal massive hemoptysis secondary to intralobar sequestration. *Chest* 1994; 106: 954-955.
19. Avishai V, Dolev E, Weissberg D. et al. Extralobar sequestration presenting as massive hemothorax. *Chest* 1996; 109: 843-845.
20. Fabre OH, Porte HL, Godart FR, Rey C, Wurtz AJ. Longterm cardiothoracic consequences of undiagnosed intralobar pulmonary sequestration. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1144-1146.
21. Paksoy N, Demircan A, Altınar M, Artvinli M. Localised fibrous mesothelioma arising in intralobar pulmonary sequestration. *Thorax* 1992; 47:837-838.
22. Gatzinsky P, Olling S. A case of carcinoma in intralobar pulmonary sequestration. *Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 36:290-291.
23. Samuel M, Burge D. Management of antenatally diagnosed pulmonary sequestration associated with congenital cystic adenomatoid malformation. *Thorax*. 1999; 54:701-706.
24. MacGillivray TE, Harrison MR, Goldstein, Adzick NS. Disappearing fetal lung lesions. *J Paediatr Surg* 1993; 28:1321-1324.
25. Daneman A, Baunin C, Lobo E, Pracros JP, Avni F, Toi A, et al. Disappearing suprarenal masses in fetuses and infants. *Paediatr Radiol* 1997; 27:675-681.
26. Becmeur F, Horta-Geraud P, Donato L, Sauvage P. Pulmonary sequestrations: prenatal ultrasound diagnosis, treatment and outcome. *J Paediatr Surg* 1998; 33:492-496.
27. Kravitz R. Congenital malformations of the lung. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41:453-472.
28. Haddon MJ, Bowen A. Bronchopulmonary and neurenteric forms of foregut anomalies: Imaging for diagnosis and management. *Radiol Clin North Am* 1991; 29:241-254.
29. Lee EY, Dorkin H, Vargas SO. Congenital pulmonary malformations in pediatric patients: review and update on etiology, classification, and imaging findings. *Radiol Clin North Am* 2011; 49:921-948.
30. Eber E. Antenatal diagnosis of congenital thoracic malformations: early surgery, late surgery, or no surgery? *Semin Crt Care Med* 2007; 28:355-366.
31. Witlox RS, Lopriore E, Oepkes D. Prenatal interventions for fetal lung lesions. *Prenat Diagn* 2011; 3:628-636.
32. Kamiyama M, Kamata S, Usui N Scimitar syndrome treated with pneumonectomy: a case associated with bronchospastic attack. *Pediatr Surg Int* 2004; 20:65-66.
33. Bratu I, Flageole H, Chen MF, Di Lorenzo M, Yazbeck S, Laberge JM. The multiple facets of pulmonary sequestration. *J Pediatr Surg*. 2001; 36:784-790.
34. Ruggieri M, Abbate M, Parano E, Distefano A, Guarnera S, Pavone L. Scimitar vein anomaly with multiple cardiac malformations, craniofacial, and central nervous system abnormalities in a brother and sister: familial scimitar anomaly or a new syndrome? *Am J Med Genet* 2003; 15:170-175.

35. Bigay-Game L, Lacassagne L, Doussau-Thuron S, Giron J, Didier A. [an unusual opacity of the right base] *Rev Mal Respir* 2001; 18:75-77.
36. Zylak CJ, Eyler WR, Spizarny DL, Stone CH. Developmental lung anomalies in the adult: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22:25-43.
37. de Lucas ME, Canga A, Sadaba P, Martin-Duran R, Otero M, Cerezal L. Scimitar syndrome: complete anatomical and functional diagnosis with gadolinium-enhanced and velocity-encoded cine MRI. *Pediatr Radiol*. 2003; 33:716-718.
38. Valsangiacomo ER, Hornberger LK, Barrea C, Smallhorn JF, Yoo SJ. Partial and total anomalous venous connection in the fetus: two-dimensional Doppler echocardiographic findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:257-263.
39. Brown JW, Ruzmetov M, Minnich DJ, Vijay P, Edwards CA, Uhlig Pn, et al. Surgical management of scimitar syndrome: an alternative approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:238-245.
40. Mas C, Goh TH, Wilkinson JL. New interventional therapeutic approach for dual drainage of the scimitar vein. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 51:192-195.

Συγγενές λοβώδες Εμφύσημα

Εμμανουήλ Παρασκάκης, Αθανάσιος Χατζημιχαήλ

Το Συγγενές Λοβώδες Εμφύσημα (ΣΛΕ) εκδηλώνεται συνήθως (50% των περιπτώσεων) από τις πρώτες ημέρες της ζωής, κάποιες φορές με δραματική εικόνα αναπνευστικής ανεπάρκειας που χρειάζεται άμεση διάγνωση και αντιμετώπιση.^{1,2} Μπορεί ακόμα η νόσος να παραμείνει ασυμπτωματική για χρόνια και η διάγνωση να τεθεί μετά από τυχαίο ακτινολογικό έλεγχο σε μεγαλύτερα παιδιά ή νεαρούς ενήλικους.^{1,2} Το ΣΛΕ χαρακτηρίζεται συνήθως από υπερδιάταση του πάσχοντος λοβού του πνεύμονα που ασκεί πιεστικά φαινόμενα επί του υγιούς πνευμονικού παρεγχύματος και μπορεί να προβάλλει με αναπνευστική δυσχέρεια.¹ Συνήθως προσβάλλεται ένας λοβός, που με σειρά συχνότητας είναι: αριστερός άνω λοβός 42%, δεξιός μέσος 35%, δεξιός άνω 21%, κάτω λοβοί 2%.¹ Σπάνια παρατηρείται προσβολή και των δύο λοβών.

Η νόσος εμφανίζεται σε 1:20.000 έως 30.000 γεννήσεις και προσβάλλει συχνότερα τα αγόρια (αγόρια/κορίτσια 3:1).^{3,4} Παρότι η νόσος έχει περιγραφεί από το 1932 δεν υπάρχει κοινή στρατηγική αντιμετώπισης και ειδικά των ασυμπτωματικών ή ολιγοσυμπτωματικών παιδιών. Επίσης, τα τελευταία χρόνια είναι δυνατή και η προγεννητική διάγνωση ή και διόρθωση των συγγενών πνευμονικών ανωμαλιών θέτοντας νέα ερωτήματα για τον κατάλληλο χρόνο και τρόπο αντιμετώπισης του ΣΛΕ.^{1,5}

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η αιτιολογία του ΣΛΕ είναι πολυπαραγοντική και πιθανότατα η νόσος είναι αποτέλεσμα πολλαπλών διαφορετικών παθογενετικών μηχανισμών. Η υπερδιάταση του πάσχοντος λοβού μπορεί να είναι αποτέλεσμα ποικίλων διαταραχών που αφορούν στη βρογχοπνευμονική διάπλαση. Αυτές οι διαταραχές μπορεί να επηρεάσουν τον αριθμό των αεραγωγών και των λειτουργικών μονάδων, αλλά και το μέγεθος των κυψελίδων του ασθενούς.^{5,6}

Παιδοπνευμονολογική Μονάδα, Παιδιατρική Κλινική Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

Αλληλογραφία: Εμμανουήλ Παρασκάκης, eparaska@med.duth.gr

Συχνότερη (25-48%) αιτία του ΣΛΕ αναφέρεται η απόφραξη του αεραγωγού, που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μηχανισμού βαλβίδας, επιτρέπει την είσοδο όχι όμως και την έξοδο αέρα προκαλώντας την παγίδευσή του στον πάσχοντα λοβό και τη δημιουργία της χαρακτηριστικής υπερδιάτασης.^{1,4,5} Συχνότερα αίτια απόφραξης και δημιουργίας μηχανισμού βαλβίδας είναι η δυσπλασία των χόνδρων των βρόγχων (βρογχομαλάκυνση), η υπερπλασία ή πτύχωση του βρογχικού βλεννογόνου, οι διάχυτες διαταραχές του βρογχικού βλεννογόνου ως αποτέλεσμα ιογενών λοιμώξεων ή σπανιότερα εξωτερική πίεση του βρόγχου και μείωση του αυλού.^{1,5,7} Να σημειωθεί ότι στις μισές περίπου περιπτώσεις συγγενούς λοβώδους εμφυσήματος δεν ανευρίσκεται συγκεκριμένη ανωμαλία των βρόγχων και η αιτιοπαθογένεια παραμένει άγνωστη.⁵

Ιστολογικά, στην περιοχή του πάσχοντος λοβού συχνότερα ανιχνεύονται φυσιολογικού αριθμού για την ηλικία του ασθενούς κυψελίδες, οι οποίες δεν παρουσιάζουν την ανάλογη ωρίμανση με την πρόοδο της ηλικίας, γεγονός που υποδηλώνει αναστολή της ανάπτυξης των κυψελίδων στην πάσχουσα περιοχή μετά τη γέννηση.^{1,8} Σπανιότερα μπορεί να εμφανίζεται ο πολυκυψελιδικός τύπος που περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Hislop και Reid και χαρακτηρίζεται από αύξηση του αριθμού των κυψελίδων χωρίς ιστολογική βλάβη στους αεραγωγούς ή την αγγείωση.^{1,3,8}

Ο πάσχων λοβός περιφερικά της απόφραξης διατείνεται και προκαλεί πιεστικά φαινόμενα ή και ατελεκτασίες στους παρακείμενους λοβούς, ενώ επί μεγάλης διάτασης προκαλείται μετατόπιση του μεσοθωρακίου ή/και διολίσθηση του υπερδιαυγάζοντος λοβού στο έτερο ημιθωράκιο μέσω του μεσοθωρακίου.

Τα πιεστικά φαινόμενα είναι υπεύθυνα για την αναπνευστική δυσχέρεια που παρουσιάζει ο ασθενής όταν διατείνεται ο πάσχων λοβός.¹

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ-ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι κλινικές εκδηλώσεις του ΣΛΕ ποικίλουν. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα τους πρώτους έξι μήνες της ζωής με κύρια εκδήλωση αυτήν της αναπνευστικής δυσχέρειας που χρήζει άμεσης αντιμετώπισης.^{2,9} Οι μισοί περίπου ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί τις πρώτες ημέρες της ζωής. Η πλειονότητα των βρεφών θα παρουσιάσει σταδιακά επιδεινούμενη αναπνευστική δυσχέρεια μέχρι την ηλικία των τεσσάρων μηνών.⁵ Οξεία εμφάνιση αναπνευστικής δυσχέρειας μπορεί να εμφανισθεί σε 12% των ασθενών και συχνά σχετίζεται με οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού.⁵ Μικρότερος αριθμός ασθενών μπορεί να παραμείνει για αρκετά χρόνια χωρίς συμπτώματα.⁵ Η κλινική εικόνα στη νεογνική ηλικία περιλαμβάνει κυρίως ευρήματα χαρακτηριστικά πνευμοθώρακα υπό τάση, δηλαδή υπερδιάταση του προσβεβλημένου ημιθωρακίου, με μειωμένο σύστοιχα αναπνευστικό ψιθύρισμα, απώθηση του μεσοθωρακίου προς την αντίθετη πλευρά με ταχύπνοια και αναπνευστική δυσχέρεια.^{1,7}

Συνήθως η ακτινογραφία θώρακος, που αποτελεί και την εξέταση επιλογής για την αρχική διάγνωση, θα αναδείξει υπερδιαυγαστικό λοβό με πιεστικά φαινόμενα στο πάσχον ημιθωράκιο και κατάσπαση του σύστοιχου ημιθωρακίου (Εικόνα 1).^{1,7} Μπορεί να συνυπάρχει μεγάλου βαθμού παρεκτόπιση του μεσοθωρακίου με αποτέλεσμα τη συμπίεση και



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ακτινογραφία νεογνού αμέσως μετά τη γέννηση όπου αναδεικνύεται το ΣΛΕ δεξιού μέσου λοβού με συνοδό επέκταση προς το μεσοθωράκιο (βέλη).¹⁵

ματική ροή στον πάσχοντα λοβό.¹ Η τελευταία εξέταση είναι ιδιαίτερα βοηθητική στο διαχωρισμό του παθολογικά διατεταμένου υπερδιαυγάζοντος λοβού που εντοπίζεται στο ένα ημιθωράκιο από τον συγγενή υποπλαστικό πνεύμονα του απέναντι ημιθωρακίου με συνοδό δευτερογενή υπερδιάταση του υγιούς ημιθωρακίου.¹

Από τις λοιπές διαγνωστικές εξετάσεις η βρογχοσκόπηση είναι σε θέση να αναδείξει τα ενδοαυλικά κυρίως αίτια απόφραξης του πάσχοντος λοβού. Με τη βρογχοσκόπηση μπορεί ακόμα να διαγνωσθεί η ύπαρξη ενδοαυλικού ξένου σώματος που συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση της ενδοαυλικής στένωσης που συνοδεύει το ΣΛΕ.^{1,5}

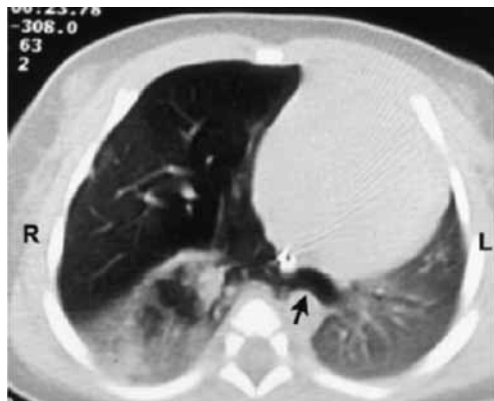
Το υπερηχογράφημα καρδιάς αγγείων μπορεί να αναδείξει τις συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς και των αγγείων που παρατηρούνται σε 14% των περιπτώσεων ΣΛΕ.

Σημαντική εξέταση που συμβάλει ουσιαστικά στην ακριβή απεικόνιση του εμφυσηματικού λοβού, στον προσδιορισμό του μεγέθους και της ακριβούς θέσης του στο ημιθωράκιο, όπως και στον έλεγχο των άλλων λοβών του πνεύμονος είναι η αξονική τομογραφία θώρακος (Εικόνα 2).^{1,5,7} Μπορεί επίσης να διαφοροδιαγνώσει το ΣΛΕ από τη συγγενή υποπλασία και τη συνοδό υπερδιάταση χωρίς παρουσία εμφυσηματος. Η ακτινογραφία θώρακος, το σπινθηρογράφημα αερισμού αιμάτωσης, η αξονική θώρακος και ενίοτε η βρογχοσκόπηση αποτελούν τις κύριες εξετάσεις που διενεργούνται συνήθως προεγχειρητικά στα πάσχοντα παιδιά αφού είναι σε θέση να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση, να αποκλείσουν τα περισσότερα νοσήματα που περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση του ΣΛΕ και να δώσουν ακριβείς πληροφορίες για τη θέση και αιμάτωση της βλάβης.⁹

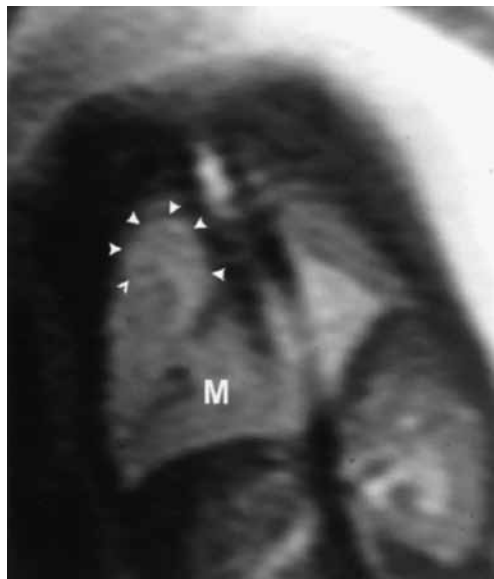
Η πρόοδος των μεθόδων προγεννητικής διάγνωσης παρέχει πλέον τη δυνατότητα της διάγνωσης του ΣΛΕ από το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης με τη βοήθεια του υπερηχογραφήματος.^{7,10,11,12} Η δυνατότητα λεπτομερέστερης απεικόνισης της βλάβης παρέχεται από τη μαγνητική τομογραφία της εγκύου (Εικόνα 3).⁷ Ωστόσο να σημειωθεί

του άλλου πνεύμονα. Υπάρχουν περιπτώσεις ΣΛΕ όπου αρχικά η ακτινογραφία θώρακα παρουσιάζει ακτινοσκιερή βλάβη η οποία οφείλεται σε πλήρωση της πάσχουσας περιοχής με πνευμονικό υγρό. Όταν το υγρό απορροφηθεί σε δεύτερο χρόνο, εμφανίζεται η χαρακτηριστική εικόνα με την υπερδιάταση και την αυξημένη διαυγαστικότητα του πάσχοντος λοβού.

Το σπινθηρογράφημα αερισμού / αιμάτωσης συνήθως εμφανίζει μειωμένη πρόσληψη του ισότοπου και μειωμένη αι-



ΕΙΚΟΝΑ 2. Αξονική τομογραφία θώρακος του νεογνού της Εικόνας 1 όπου αναδεικνύεται το ΣΛΕ δεξιού μέσου λοβού με συνοδό ατελεκτασία του δεξιού άνω λοβού, παρεκτόπιση του μεσοθωρακίου προς τα αριστερά και επέκταση του εμφυσηματικού λοβού προς το μεσοθωράκιο πίσω από την καρδιά (βέλος).¹⁵



ΕΙΚΟΝΑ 3. Μαγνητική τομογραφία θώρακος του νεογνού της Εικόνας 1, την 20 εβδομάδα κύησης, όπου αναδεικνύεται ΣΛΕ δεξιού μέσου λοβού (Μ) με συνοδό παρεκτόπιση του μεσοθωρακίου και απώθηση προς την κορυφή του υγιούς πνευμονικού ιστού (βέλη).¹⁵

ότι ένας μεγάλος αριθμός από τις περιπτώσεις ΣΛΕ που διαγιγνώσκονται προγεννητικά υποχωρούν αυτόματα πριν τη γέννηση, άλλα μειώνονται σε μέγεθος και τα νεογνά είναι ασυμπτωματικά κατά τη γέννηση, και τελικά, αυτά που προκαλούν συμπτώματα και απαιτούν άμεση χειρουργική παρέμβαση αμέσως μετά τη γέννηση είναι τα λιγότερα.⁴ Τα δεδομένα αυτά έχουν οδηγήσει τους περισσότερους ειδικούς να μη συνιστούν την προγεννητική παρέμβαση για την αντιμετώπιση του ΣΛΕ.¹² Το ΣΛΕ μπορεί να συνυπάρχει (14-40%) με άλλες συγγενείς ανωμαλίες όπως, καρδιαγγειακές, διαφραγματοκήλη, χονδροεκτοδερμική δυσπλασία, χονδροδυστροφία, απλασία νεφρού, σχιστίες.^{3,13}

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση του ΣΛΕ περιλαμβάνει ουσιαστικά όλα τα αίτια ενδοαυλικής μερικής απόφραξης όπως, τα ξένα σώματα, την εισρόφηση βλήννης ή τα ενδοαυλικά κοκκιώματα.^{1,7} Στη διαφορική διάγνωση του ΣΛΕ περιλαμβάνεται επίσης η βρογχική ατρησία στην οποία ο πάσχων λοβός αερίζεται μέσω των πόρων του Κοην από του γειτονικούς υγιείς λοβούς.¹ Με την παρουσία εμφυσημάτος εμφανίζονται επίσης εξωαυλικά αίτια απόφραξης, όπως η εξωτερική πίεση από συγγενείς ανωμαλίες των μεγάλων αγγείων ή της καρδιάς, που όμως, εμφανίζεται μετά τη νεογνική περίοδο και επιδεινώνεται με την ηλικία. Άλλο αίτιο εξωαυλικής απόφραξης είναι η πίεση από συγγενή βρογχογενή κύστη.^{1,7}

Στη διαφορική διάγνωση του ΣΛΕ περιλαμβάνεται επίσης η υποπλασία ή απουσία λοβού που προκαλεί υπερδι-

άταση και υπερδιαύγαση του υγιούς ημιθωρακίου της αντίθετης πλευράς. Θα πρέπει τέλος να σημειώσουμε ότι η μετατόπιση του μεσοθωρακίου με συνοδό ακτινοσκοπικό ημιθωράκιο, όπως συμβαίνει ενίοτε στο ΣΛΕ κατά τη νεογνική περίοδο, μπορεί να παρατηρηθεί και σε περίπτωση χυλοθώρακα, συγγενούς κυστικής αδеноματοειδούς δυσπλασίας πνεύμονα και συγγενούς διαφραγματοκήλης.^{1,7}

ΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η συντηρητική αντιμετώπιση για τα παιδιά που δεν εμφανίζουν συμπτώματα είναι ο κανόνας, αφού από αρκετές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν παρόμοια πρόγνωση με τους ασθενείς στους οποίους αφαιρέθηκε νωρίς ο εμφυσηματικός λοβός.^{2,4,10,12,14,15} Παρά ταύτα όμως, χρειάζονται ακόμα μελέτες για την εκτίμηση της μακροχρόνιας πρόγνωσης των ασυμπτωματικών παιδιών που δεν αντιμετωπίζονται χειρουργικά.² Αντίθετα, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία όλα τα συμπτωματικά βρέφη κάτω των 2 μηνών ή αυτά άνω των 2 μηνών με μέτρια έως σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα με χειρουργική επέμβαση.^{5,4} Ο χρόνος στον οποίο θα πρέπει να γίνει το χειρουργείο στα βρέφη με μέτρια συμπτωματολογία δεν είναι καλά καθορισμένος, αν και τα περισσότερα κέντρα προτείνουν τη χειρουργική εξαίρεση σε ηλικία 1-6 μηνών στα συμπτωματικά παιδιά, θεωρώντας ότι η έγκαιρη εξαίρεση μεγιστοποιεί την ανάπτυξη του υγιούς πνευμονικού παρεγχύματος.⁴

Κλασική μέθοδος αντιμετώπισης είναι η θωρακοτομή και λοβεκτομή του πάσχοντος λοβού.⁵ Μετά την αφαίρεση του πάσχοντος λοβού ο υγιής πνεύμονας εκπνύσσεται και πληροί το ημιθωράκιο.⁵ Πρόσφατες μελέτες σε βρέφη και παιδιά ηλικίας δύο ημερών έως δεκαοκτώ ετών αξιολόγησαν την υποβοηθούμενη με εποπτικά μέσα θωρακοσκοπική λοβεκτομή (Video Assisted Thoracoscopy Surgery, VATS) όπου αποδείχθηκε ότι αποτελεί ασφαλή τεχνική με παρόμοια αποτελεσματικότητα με τη θωρακοτομή.¹⁵⁻¹⁸ Η θωρακοσκοπική λοβεκτομή απαιτεί μικρότερο χρόνο νοσηλείας (μέσος όρος διάρκειας νοσηλείας 2,8 ημέρες), είναι λιγότερο επεμβατική και επώδυνη για τους μικρούς ασθενείς, ενώ σπάνιες είναι οι διεγχειρητικές επιπλοκές της, καθιστώντας την ως μέθοδο επιλογής για την αντιμετώπιση του ανεπίπλεκτου ΣΛΕ με λοβεκτομή.¹⁵⁻¹⁸

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abel RM, Bush A, Chity LS, Harcourt J, Nicolson A. Congenital lung diseases. Lobar emphysema. In: Chernick V, Boat Th. Kending's Disorders of the Respiratory tract in Children. 7th ed. WB Saud Co. Philadelphia; 2006: 301-303.
2. Ayed AK, Owayed A. Pulmonary resection in infants for congenital pulmonary malformation. Chest 2003; 124:98-101.
3. Παναγιωτοπούλου-Γαρταγάνη Π, Μηλίγκος Β. Συγγενές λοβώδες εμφύσημα. Στο: Συγγενείς διαμαρτίες αναπνευστικού συστήματος. 13η Διημερίδα Παιδιατρικών αναπνευστικών παθήσεων. Μονογραφία Παιδιατρικής Πνευμονολογίας, Αθήνα 2004; 3: 109-115.
4. Mei-Zahav M, Konen O, Manson D, Langer JC. Is congenital lobar emphysema a surgical disease? J Pediatr Surg 2006; 41:1058-1061.

5. Horak E, Bodner J, Gassner I, Schmid T, Simma B, Grässl G, Sawyer SM. Congenital cystic lung disease: Diagnostic and therapeutic considerations. *Clin Pediatr* 2003; 42:251-261.
6. Tander B, Yalcin M, Yilmaz B. Congenital Lobar emphysema: a clinicopathologic evaluation of 14 cases. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13:108-111.
7. Olutoye OO, Coleman BG, Hubbard AM, Adzick NS. Prenatal diagnosis and management of congenital lobar emphysema. *J Pediatr Surg* 2000; 35:792-795.
8. Mani H, Suarez E, Stocker JT. The morphologic spectrum of infantile lobar emphysema: a study of 33 cases. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5:S313-S320.
9. Karnak I., Senocak ME., Ciftci AO, Büyükpamukçu N. Congenital lobar emphysema: Diagnostic and therapeutic considerations. *J Pediatr Surg* 1999; 34:1347-1351.
10. Correia-Pinto J, Gonzaga S, Huang Y, Rottier R. Congenital lung lesions--underlying molecular mechanisms. *Semin Pediatr Surg* 2010; 19:171-179.
11. Eber E. Antenatal diagnosis of congenital thoracic malformations: early surgery, late surgery, or no surgery? *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28:355-366.
12. Bush A. Prenatal presentation and postnatal management of congenital thoracic malformations. *Early Hum Dev* 2009; 85:679-684.
13. Mendeloff E. Sequestrations, congenital cystic adenomatoid malformations, and congenital lobar emphysema. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16:209-214.
14. Stanton M, Davenport M. Management of congenital lung lesions. *Early Human Development* 2006; 82:289-295.
15. Colon N, Schlegel C, Pietsch J, Chung DH, Jackson GP. Congenital lung anomalies: can we postpone resection? *J Pediatr Surg* 2012; 47:87-92.
16. Albanese CT, Rothenberg SS. 100 Experience with 144 consecutive pediatric thoroscopic lobectomies. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007; 17:339-341.
17. Rothenberg SS. Experience with thoroscopic lobectomy in infants and children. *J pediatric Surg* 2003; 38:102-104.
18. Rahman N, Lakhoo K. Comparison between open and thoracoscopic resection of congenital lung lesions. *J Pediatr Surg* 2009; 44:333-336.

Συγγενείς κυστικές βλάβες

Μάριος Μ. Παπαδόπουλος^{1,2}

*«ασκείν περί τα νουσήματα δύο,
ωφελέειν ή μη βλάπτειν»,*

Ιπποκράτης

Οι συγγενείς κυστικές βλάβες του αναπνευστικού συστήματος αντιπροσωπεύουν μία ετερογενή ομάδα διαταραχών περί την διάπλαση. Η κυστική ανωμαλία δυνητικά αφορά στους αεραγωγούς και το πνευμονικό παρέγχυμα ή και το αγγειακό δίκτυο του αναπνευστικού συστήματος (αρτηριακό, φλεβικό, λεμφικό). Συχνά πρόκειται για υβριδική βλάβη που συνδυάζει ιστολογικά χαρακτηριστικά διαφορετικών μεταξύ τους συγγενών ανωμαλιών.

Η συχνότητα ανεύρεσης συγγενούς κυστικής βλάβης του αναπνευστικού είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, ωστόσο θεωρείται ότι ξεπερνά τα 4-6 περιστατικά /10.000 πληθυσμού. Αποτελούν τον συχνότερο τύπο στο σύνολο των συγγενών ανωμαλιών του αναπνευστικού. Η αυξημένη επίπτωση των κυστικών βλαβών που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια οφείλεται κατά κύριο λόγο στην καθολική εφαρμογή του προγεννητικού υπερηχογραφικού ελέγχου στο 2^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης στις χώρες του δυτικού κόσμου. Η αλλαγή αυτή μας ωθεί σταδιακά σε μία καθολικά διαφορετική θεώρηση. Οι παλαιοί αλγόριθμοι ταξινόμησης, διάγνωσης και αντιμετώπισης των συγγενών κυστικών βλαβών θεωρούνται πλέον ανεπαρκείς γιατί βασίζονταν σε ιστολογικά παρασκευάσματα από θνησιγενή βρέφη και υλικό λοβεκτομής από μεγαλύτερα παιδιά ή και ενήλικους, εφόσον η διάγνωση γινόταν αποκλειστικά μετά την γέννηση. Σήμερα, η πλειονότητα των συγγενών κυστικών βλαβών διαγιγνώσκεται πριν από τη γέννηση. Η προσπάθεια αντιστοίχισης υπερηχογραφικών εικόνων του αναπνευστικού από έμβρυα ηλικίας 20-40 εβδομάδων με περιγραφείσες (μακροσκοπικά, ιστολογικά, ακτινολογικά) νοσολογικές οντότητες νεογνών, παιδιών ή και ενηλίκων είναι προβληματική. Η αναγκαιότητα μιας νέας θεώρησης και διαχείρισης γίνεται πιο επιτακτική αν αναλογιστούμε το γεγονός

Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Παιδοπνευμονολογικό ΕΙ, Παιδιατρικό Κέντρο Αθηνών

Αλληλογραφία: Μάριος Μ. Παπαδόπουλος, mpapadopoulos@hotmail.com

ότι ένα ποσοστό των ανωμαλιών που ανευρίσκονται προγεννητικά υποστρέφουν ήδη πριν από τη γέννηση.^{1,2}

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η προσέγγιση των συγγενών ανωμαλιών του αναπνευστικού συστήματος παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες που πηγάζουν από την ελλιπή γνώση των υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών. Για την καλύτερη κατανόηση των διαφόρων θεωριών που έχουν διατυπωθεί είναι απαραίτητη η υπενθύμιση συγκεκριμένων στοιχείων από την εμβρυογένεση του αναπνευστικού συστήματος.

Η ανάπτυξη των διαδοχικών γενεών των βρόγχων και η διαδικασία διχοτόμησης έως το επίπεδο των τελικών βρογχιολίων ολοκληρώνεται την 16^η εβδομάδα κύησης. Η ανάπτυξη των κυψελίδων ακολουθεί την ανάπτυξη των αναπνευστικών βρογχιολίων και σάκκων και αποτελεί μία διαδικασία που ξεκινά την 24^η εβδομάδα κύησης για να συνεχιστεί για έτη μετά την γέννηση. Η ανάπτυξη του πνευμονικού αγγειακού δικτύου ακολουθεί με μικρή καθυστέρηση την ανάπτυξη των βρόγχων. Τα επιμέρους δίκτυα επιπλέον του βρογχοπνευμονικού που απαρτίζουν τους πνεύμονες είναι το αρτηριακό, φλεβικό και το λεμφικό δίκτυο της συστηματικής ή πνευμονικής κυκλοφορίας. Τα δίκτυα αυτά βρίσκονται σε διαφορετικό στάδιο διάπλασης και ωρίμανσης στη διάρκεια της κύησης.^{3,4}

Μεταξύ των θεωριών που έχουν αναπτυχθεί για την ερμηνεία των ανωμαλιών του αναπνευστικού ξεχωρίζει το μοντέλο της δυσαναστόμωσης του Clement.⁵ Σύμφωνα με τον Clement ένα «γεγονός» ανάλογα με την εντόπιση, την έκταση, και το χρόνο που λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης του αναπνευστικού μπορεί να οδηγήσει σε ξεχωριστές συγγενείς ανωμαλίες με συμμετοχή ενός ή περισσοτέρων από τα δίκτυα (δέντρα) που απαρτίζουν το αναπνευστικό σύστημα (βρογχοπνευμονικό, αρτηριακό, φλεβικό, λεμφικό). Το γενεσιουργό αίτιο που οδηγεί σε συγγενή ανωμαλία του αναπνευστικού κατά την εμβρυογένεση μπορεί να αφορά σε φλεγμονή / λοίμωξη, απόφραξη αεραγωγού ή άλλο. Αν το «γεγονός» είναι περιορισμένης έκτασης, λάβει χώρα κατά το εμβρυονικό στάδιο και αφορά μόνο στον αεραγωγό, θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη μιας βρογχογενούς κύστης, ενώ αν το ίδιο γεγονός συμβεί κατά το ψευδοαδενικό στάδιο, η βλάβη θα έχει χαρακτηριστικές τύπου συγγενούς αδενωματοειδούς δυσπλασίας (CCAM).

Η απόφραξη αεραγωγού κατά την εμβρυογένεση υιοθετείται από τη Langston ως ευρύτερος παθογενετικός μηχανισμός που ερμηνεύει πέρα από τη βρογχική ατρησία και τη βρογχογενή κύστη, υβριδικές βλάβες με χαρακτηριστικές απολύματος και κυστικής αδενωματοειδούς δυσπλασίας. Η ατρησία αεραγωγού θεωρείται ότι αποτελεί ουσιαστικά την απαρχή μίας αλληλουχίας διαταραχών περί τη διάπλαση. Συνοδεύεται από: i) συσσώρευση βλέννης (βλεννοκήλη), ii) αλλαγές στο παρέγχυμα, όπως στην τύπου II CCAM, και iii) διάταση μικρών αεραγωγών περιφερικά.⁶

Πέρα από τα προηγούμενα, τα τελευταία χρόνια μέσα από πειραματικά μοντέλα έχει δειχθεί ο σημαίνων ρόλος των ρυθμιστικών πρωτεϊνικών μορίων στον έλεγχο της ανάπτυξης των επιμέρους δικτύων που απαρτίζουν το αναπνευστικό σύστημα κατά

την εμβρυογένεση. Παθολογικό σήμα συγκεκριμένου μορίου –αυξητικού παράγοντα ή τροποποιημένη απάντηση του αντίστοιχου υποδοχέα– που λαμβάνει χώρα σε συγκεκριμένο ανατομικό και χρονικό επίπεδο στην εμβρυογένεση, οδηγεί σε διαφορετικό τύπο δυσπλασίας με συμμετοχή ενός ή περισσότερων δικτύων του αναπνευστικού.²

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Τα διάφορα συστήματα ταξινόμησης των συγγενών ανωμαλιών του αναπνευστικού συστήματος έχουν κατά καιρούς υιοθετήσει εμβρυολογικά, απεικονιστικά, παθολογοανατομικά και κλινικά κριτήρια. Η ταξινόμηση που έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα είναι της Langston, με κριτήρια ιστολογικά και ένα κοινό υποκείμενο παθογενετικό μηχανισμό που για τις κυστικές βλάβες είναι η απόφραξη του αεραγωγού (Πίνακας 1).⁶

Έχοντας ως αρχή την προαναφερθείσα γνώση, ότι το αναπνευστικό σύστημα αποτελείται από επιμέρους δίκτυα θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι οι συγγενείς βλάβες απλώνονται σε ένα φάσμα όπου στο ένα άκρο βρίσκονται οι βλάβες με παθολογία που αφορά αμιγώς τους αεραγωγούς ή και το παρέγχυμα και στο άλλο άκρο οι ανωμαλίες που αφορούν αμιγώς στο αγγειακό δίκτυο. Ενδιάμεσα αυτών τοποθετούνται οι βλάβες όπου διαπιστώνεται ιστολογικά βρογχοπνευμονική και ταυτόχρονα αγγειακή παθολογία.⁷

Από πρακτική όμως άποψη γνωρίζουμε ότι κατά τη διαχείριση ενός εμβρύου, βρέφους ή παιδιού με συγγενή κυστική βλάβη δεν έχουμε στη διάθεση μας την ιστολογική εικόνα. Το πλέον συχνό κλινικό σενάριο περιλαμβάνει την προγεννητική ανεύρεση μιας συγγενούς ανωμαλίας του θώρακα ή την διαπίστωση μιας κυστικής μάζας ή υπερδιαύγησης στον απεικονιστικό έλεγχο ενός συμπτωματικού ή ασυμπτωματικού ασθενούς.

Γνωρίζουμε πλέον, ότι διαφορετικές μεταξύ τους βλάβες μπορεί να έχουν την ίδια υπερηχογραφική εικόνα προγεννητικά. Εξάλλου, διαφορετικές συγγενείς ανωμαλίες μοιράζονται ανάλογα ιστολογικά πρότυπα αντανακλώντας κοινό παθογενετικό μονοπάτι. Η ίδια βλάβη θα έχει άλλη ιστολογική εικόνα αν εξαιρεθεί σε άλλοτε άλλο χρόνο (βρεφική ή όψιμη παιδική ηλικία), λόγω της συνεχιζόμενης ωρίμανσης του αναπνευστικού και των αλλαγών που παρατηρούνται σε μικροσκοπικό επίπεδο στα πλαίσια της χρόνιας φλεγμονής που χαρακτηρίζει συχνά τα τμήματα αυτά του πνευμονικού παρεγχύματος.

Επιπρόσθετα, η καθημερινή διαχείριση των συγγενών κυστικών βλαβών απαιτεί τον διάλογο και τη συνεργασία ανάμεσα σε γιατρούς πολλών ειδικοτήτων και εξειδικεύσεων: γυναικολόγους, εμβρυολόγους, νεογνολόγους, παιδοπνευμονολόγους, ακτινολόγους, παιδοχειρουργούς και φυσικά παιδιάτρους.

Ως εκ τούτου, κρίνεται απαραίτητη η υιοθέτηση μιας κοινής, ουσιαστικά περιγραφικής γλώσσας / ταξινόμησης για την καλύτερη συνεννόηση μεταξύ όλων των επιμέρους ειδικοτήτων. Αυτό σημαίνει ότι οι κυστικές βλάβες προγεννητικά θα πρέπει να περιγράφονται ως περιοχές αυξημένης ηχογένειας με μικρές, μεγάλες ή πολλαπλές κύστεις. Σημαντική πληροφορία αποτελεί η τροφοδοσία μίας βλάβης από αγγείο της συστηματικής κυκλοφορίας. Η διαπίστωση μετατόπισης των δομών του μεσοθωρακίου, η παρουσία ύδρωπα ή παθολογικής ποσότητας αμνιακού υγρού καταγράφονται με προσοχή γιατί αποτελούν προγνωστικούς δείκτες βαρύτητας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ταξινόμηση κατά Langston των συγγενών ανωμαλιών του αναπνευστικού⁶**Βρογχοπνευμονικές ανωμαλίες**

Βρογχογενείς κύστεις (μη επικοινωνούσα βρογχοπνευμονική ανωμαλία του αρχέγονου εντέρου)

Ατρησία βρόγχου

- μεμονωμένη
- με σύνδεση με τη συστηματική κυκλοφορία, αρτηριακή ή φλεβική (ενδολοβαίο απόλυμα)
- τμήμα φυσιολογικού πνεύμονα με αρτηριακή παροχή από συστηματική κυκλοφορία

Κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία (μεγάλες κύστεις, Stocker τύπου I)

- μεμονωμένη
- με σύνδεση με συστηματική κυκλοφορία (υβριδική βλάβη: ενδολοβαίο απόλυμα)

Κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία (μικρές κύστεις Stocker τύπου II)

- μεμονωμένη
- με σύνδεση με συστηματική κυκλοφορία (υβριδική βλάβη: ενδολοβαίο απόλυμα)

Εξωλοβαίο απόλυμα

- χωρίς επικοινωνία με γαστρεντερικό σωλήνα (με/ή χωρίς συνυπάρχουσα κυστική αδενωματοειδή δυσπλασία, μικρές κύστεις)
- με επικοινωνία με γαστρεντερικό σωλήνα (σύμπλοκη βλάβη: επικοινωνούσα βρογχοπνευμονική ανωμαλία αρχέγονου εντέρου)

Υπερπλασία πνεύμονα και συναφείς βλάβες

Ατρησία λάρυγγα

Κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία (κατά Stocker τύπος III)

Πολυκυψελιδικός λοβός

Συγγενής υπερδιαυγαστικός λοβός**Άλλες κυστικές βλάβες**

Εντερικές κύστεις

Παρεγχυματικές κύστεις

Λεμφαγγειακές κύστεις

Χαμηλής κακοήθειας κυστικού τύπου πνευμονοβλάστωμα

Η περιγραφή των συγγενών κυστικών ανωμαλιών μετά τη γέννηση περιλαμβάνει επιπλέον πληροφορίες για το τοίχωμα και το περιεχόμενο της βλάβης (υγρό, αέρας). Έχοντας τα απεικονιστικά δεδομένα προχωράμε σε διαφορική διάγνωση μεταξύ πιθανών συγγενών ανωμαλιών. Η τελική διάγνωση ωστόσο θα τεθεί μόνο μετά από εξαίρεση της βλάβης. Αντίστοιχα περιγραφική γλώσσα θα πρέπει να χρησιμοποιεί και ο παθολογοανατόμος για την καταγραφή της μικροσκοπικής εικόνας της βλάβης. Ακολουθώντας την περιγραφική προσέγγιση, η ταξινόμηση των συγγενών κυστικών ανωμαλιών προγεννητικά γίνεται με κριτήριο το μέγεθος της βλάβης στον υπερηχογραφικό έλεγχο. Μακροκυστικές θεωρούνται οι βλάβες με μέγεθος >5 mm και μικροκυστικές όταν είναι <5 mm.^{1,2,7-9}

ΜΑΚΡΟΚΥΣΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Η συχνότερη ιστολογική διάγνωση μετά την εξαίρεση μιας βλάβης που στον προγεννητικό έλεγχο είχε μακροκυστική εμφάνιση είναι η κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία.

Ωστόσο, υπάρχουν εναλλακτικές διαγνώσεις με μακροκυστική υπερηχογραφική απεικόνιση. Η διαφορική διάγνωση μετά την προγεννητική ανεύρεση μιας μακροκυστικής ανωμαλίας περιλαμβάνει την αριστερή συγγενή διαφραγματοκήλη, τις κύστεις (βρογχογενείς, εντερικές ή αναδιπλασιασμού), την ατρησία βρόγχου με περιφερική κυστική εκφύλιση και τον συγγενή υπερδιαυγαστικό λοβό (ή συγγενές λοβώδες εμφύσημα) (Πίνακας 2).

Συγγενής αριστερή διαφραγματοκήλη

Η απεικονιζόμενη κυστική βλάβη αποτελεί ουσιαστικά τον στόμαχο που βρίσκεται σε έκτοπη θέση στο θώρακα (βλέπε αντίστοιχο κεφάλαιο). Η πιθανότητα ενισχύεται από την παρατήρηση περισταλτικών κινήσεων στο θώρακα και την αποτυχία απεικόνισης του σύστοιχου διαφράγματος. Η πιθανότητα ύπαρξης διαφραγματοκήλης αποτελεί πολύτιμη πληροφορία γιατί έχει απόλυτα διαφορετική προσέγγιση και πρόγνωση από εκείνη της συγγενούς αδενωματοειδούς δυσπλασίας λόγω της συνοδού υποπλασίας των πνευμόνων. Η υποπλασία εδώ οφείλεται στα πιεστικά φαινόμενα που προκαλεί η παρουσία των ενδοκοιλιακών οργάνων στον εμβρυικό θώρακα.^{1,2,7}

Κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία

Πρόκειται για ετερογενή ομάδα κυστικών βλαβών διαφόρου μεγέθους και ποικίλης ιστολογικής εικόνας που κλασικά αναφέρεται ως congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM), ή τελευταία, και ως congenital pulmonary airways malformation (CPAM). Ιστολογικά, μετά την αναθεώρηση της κατά Stocker κατάταξης, διακρίνονται 5 επιμέρους τύποι (0-4), οι οποίοι υποτίθεται ότι αποτυπώνουν συμβάματα κατά την εμβρυογένεση σε διαφορετικό χρόνο, άρα σε διαφορετικό επίπεδο ανάπτυξης και ωρίμανσης των αεραγωγών. Μακροκυστικές βλάβες έχουν οι τύποι 1 και 4.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Περιγραφική ταξινόμηση συγγενών ανωμαλιών πνεύμονα (υπερηχογραφικός έλεγχος εμβρύου)

Συμπαγείς βλάβες (κύστεις <0,5 mm)	Κυστικές βλάβες (κύστεις >0,5 mm)
Μικροκυστική αδενωματοειδής δυσπλασία	Μακροκυστική αδενωματοειδής δυσπλασία
Πνευμονικό απόλυμα	Συγγενής διαφραγματοκήλη
Δεξιά διαφραγματοκήλη	Βρογχογενής κύστη
Ατρησία λάρυγγα / τραχείας	Εγκεφαλοκήλη του μεσοθωρακίου
Ραβδομύωμα	Πλευριτική / Περικαρδιακή συλλογή
Τεράτωμα μεσοθωρακίου	

Ο τύπος 0 (βρογχικός) είναι σπάνιος, ασύμβατος με τη ζωή με τους πνεύμονες να είναι μικρού μεγέθους και συμπαγείς.

Ο τύπος 1 (βρογχικός – βρογχιολικός) είναι ο συχνότερος και έχει την καλύτερη πρόγνωση γιατί η βλάβη είναι περιορισμένης έκτασης και αφορά σε τμήμα ενός λοβού συνήθως. Αποτελεί το 60-70% των περιπτώσεων CCAM με συνήθη ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων την περιγεννητική περίοδο αν και αρκετά νεογνά και βρέφη παραμένουν ασυμπτωματικά. Η ανωμαλία έχει συνήθως εικόνα μιας ή περισσότερων μεγάλων κύστεων που είναι συνήθως πολύχωρες με διάμετρο μεγαλύτερη των 2 cm, συχνά ξεπερνά και τα 10 cm. Υπάρχει σαφές όριο μεταξύ της βλάβης και του υγιούς παρακείμενου πνεύμονα, αν και χωρίς κάψα. Δεν πρόκειται για αληθείς κύστες εφόσον υπάρχει επικοινωνία μεταξύ της βλάβης, των κεντρικών αεραγωγών και του πνευμονικού παρεγχύματος περιφερικά. Οι κυστικές βλάβες καλύπτονται από ψευδοπολύστοιβο κροσσώτο κυλινδρικό επιθήλιο με υπερπλασία των βλεννοπαραγωγών κυττάρων έως και στο 50% των περιπτώσεων. Η επέκταση της υπερπλασίας εκτός της βλάβης στο κυψελιδικό παρέγχυμα χαρακτηρίζει την οντότητα του βρογχοκυψελιδικού καρκινώματος που θεωρείται ότι αναπτύσσεται μετά από εξαλλαγή των κυττάρων του βλεννοπαραγωγού επιθηλίου. Σε ποσοστό που φτάνει το 25% των περιπτώσεων CCAM τύπου Ι ανευρίσκεται τροφοδότηση της βλάβης από αγγείο της συστηματικής κυκλοφορίας.

Εικόνα μακροκυστικής βλάβης δίνει επίσης ο τύπος 4 της CCAM με χαρακτηριστικά μονήρους μονόχωρης κύστης μεγάλου μεγέθους με προσβολή ενός λοβού. Το τοίχωμα καλύπτεται από πεπλατυσμένο αναπνευστικό επιθήλιο. Η συγγενής βλάβη θεωρείται ότι λαμβάνει χώρα στο επίπεδο του αναπνευστικού λοβίου. Έχει χαρακτηριστική κλινική έκφραση εφόσον συχνά σχετίζεται με εκδήλωση αυτόματου πνευμοθώρακα.^{2,7, 10,11}

Βρογχογενείς κύστες

Στη διαφορική διάγνωση μιας μακροκυστικής βλάβης περιλαμβάνονται οι συγγενείς κύστες που προέρχονται από το πρόσθιο αρχέγονο έντερο. Αποτελούν κλειστές κοιλότητες που το εσωτερικό τοίχωμα καλύπτεται από αναπνευστικό επιθήλιο. Όταν διαφοροποιούνται προς βρόγχο περιέχουν χόνδρο στο τοίχωμα και ονομάζονται βρογχογενείς κύστες. Είναι μονήρεις, μονόχωρες κυστικές δομές πλήρεις βλέννης ή υγρού. Η παρουσία χόνδρου αποτελεί ουσιαστικό χαρακτηριστικό για την παθολογοανατομική διαφοροδιάγνωση των βρογχογενών από τις εντερογενείς κύστες. Ανευρίσκονται συνήθως, αλλά όχι αποκλειστικά, στο ανώτερο μεσοθωράκιο, αντίστοιχα προς τον διχασμό της τραχείας ή παρακείμενα στον οισοφάγο ή κατά μήκος του τραχειοβρογχικού δέντρου, χωρίς να αποκλείονται και άλλες ανατομικές εντοπίσεις εντός και εκτός της θωρακικής κοιλότητας. Όταν η διαταραχή λάβει χώρα αργότερα κατά την εμβρυογένεση, η κύστη μπορεί να εντοπιστεί περιφερικά εντός του πνευμονικού παρεγχύματος. Δεν επικοινωνούν συνήθως με τον αυλό παρακείμενων δομών (αεραγωγοί, οισοφάγος, στόμαχος) αν και βιβλιογραφικά υπάρχουν αναφορές επικοινωνίας με γειτονικές δομές. Το μέγεθος της κύστης ποικίλλει αλλά δυνητικά ξεπερνά τα 10 cm. Η διάσταση, η εντόπιση της κύστης, όπως και ενδεχόμενη επικοινωνία της με άλλη δομή καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την κλινική εικόνα.

Αντίστοιχης εντόπισης και ακτινολογικής εικόνας με τις βρογχογενείς, είναι οι κύστες με βλεννογόνο εντερικού τύπου (οισοφάγου ή στομάχου) που διακρίνονται από τις βρογχογενείς από την απουσία χόνδρου στο τοίχωμα τους. Οι νευροεντερικές κύστες έχουν επίσης επιθήλιο εντερικού τύπου και εντοπίζονται στο οπίσθιο μεσοθωράκιο και συχνά παρουσιάζουν χαρακτηριστικό μίσχο που εκτείνεται στον σπονδυλικό σωλήνα και σχεδόν πάντα συνοδεύονται από ελλείμματα των σωμάτων των σπονδύλων που βρίσκονται στο ύψος της επικοινωνίας.^{2,7,10}

Συγγενής υπερδιαυγαστικός λοβός (συγγενές λοβώδες εμφύσημα)

Η διαφορική διάγνωση μιας βλάβης με μακροκυστικούς χαρακτήρες περιλαμβάνει τον συγγενή υπερδιαυγαστικό λοβό (συγγενές λοβώδες εμφύσημα) που αφορά συχνότερα στον αριστερό άνω λοβό. Σπάνια διαγιγνώσκεται προγεννητικά δίνοντας τότε την υπερηχογραφική εικόνα μιας ομοιογενούς ηχογενούς ή κυστικής περιοχής με τάσεις υποστροφής σε επόμενα στάδια της κύησης. Συνήθως η διάγνωση τίθεται μετά τη γέννηση όταν η πάσχουσα περιοχή μετά την απομάκρυνση του αμνιακού υγρού σταδιακά υπεραερίζεται. Ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός αφορά σε μερική ή πλήρη, παροδική ή μόνιμη απόφραξη αεραγωγού από ενδοαυλικό ή εξωαυλικό αίτιο.

Στην περίπτωση υποκείμενης *ατρησίας βρόγχου* με ή χωρίς συγγενή υπερδιαυγαστικό λοβό παρατηρείται ήδη από την εμβρυϊκή ζωή κυστική διάταση του λοβού περιφερικά της ατρησίας λόγω της συνεχιζόμενης παραγωγής υγρού που δεν παροχετεύεται προς την αμνιακή κοιλότητα. Η περιφερική αυτή ζώνη είναι πλήρης βλέννης ενώ περιφερικά της συσσωρεύσης βλέννης (βλεννοκήλης) υπάρχει συχνά περιοχή υπερδιάτασης. Η διάταση του παρεγχύματος περιφερικά οφείλονται στον παραπλευρο αερισμό μέσω των πόρων του Kohn με αδυναμία όμως απομάκρυνσης του αέρα.^{1,2,6,7}

ΜΙΚΡΟΚΥΣΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία

Η πλέον συχνή υποκείμενη συγγενής ανωμαλία στις μικροκυστικές βλάβες είναι η *κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία τύπου II*. Αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα τύπο ανάμεσα στα περιστατικά αδενωματοειδούς δυσπλασίας (15-20%). Μακροσκοπικά η βλάβη έχει σπογγώδη εμφάνιση αποτελούμενη από πολλαπλές μικρές κύστες. Μικροσκοπικά παρατηρούνται διατεταμένα βρογχιόλια με παράλληλη αναστολή της ανάπτυξης των κυψελίδων. Το ιστολογικό πρότυπο αυτής της βλάβης ανευρίσκεται σε διαφορετικές συγγενείς ανωμαλίες με κοινό παθογενετικό υπόβαθρο την απόφραξη αεραγωγού. Άλλωστε, συνυπάρχει σε υβριδικές βλάβες με χαρακτηριστικά απολύματος και μικροκυστικής αδενωματοειδούς δυσπλασίας. Συνδυάζεται με άλλες συγγενείς ανωμαλίες, όπως η αγενεσία νεφρού, οι συγγενείς καρδιοπάθειες και η συγγενής διαφραγματοκήλη, που σε μεγάλο βαθμό επηρεάζουν τη πρόγνωση του εμβρύου και του βρέφους.

Απόλυμα

Το πνευμονικό απόλυμα διακρίνεται σε ενδο λοβαίο (ενδοπνευμονικό) και εξω λοβαίο (εξωπνευμονικό). Αποτελείται από μη λειτουργικό πνευμονικό ιστό με μικροκυστική υφή και απουσία κατά κανόνα επικοινωνίας με το παρακείμενο φυσιολογικό τραχειοβρογχικό δέντρο. Η κύρια τροφοδοσία του δυσπλαστικού ιστού γίνεται από τη συστηματική κυκλοφορία. Η χρονική συσχέτιση ανάμεσα στην εμβρυολογική εμφάνιση του απολύματος και την ανάπτυξη του υπεζωκότα (πριν ή ταυτόχρονα) καθορίζει το ενδοπνευμονικό ή εξωπνευμονικό χαρακτήρα του απολύματος.

Το *ενδο λοβαίο απόλυμα* εντοπίζεται συνήθως στο οπίσθιο βασικό τμήμα του αριστερού κάτω λοβού και σε αντίθεση με το εξω λοβαίο σπάνια συνυπάρχει με άλλες συγγενείς βλάβες του πνεύμονα. Το μη λειτουργικό τμήμα περιβάλλεται από φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα και μοιράζεται κοινό υπεζωκότα. Υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός κατά τη Langston είναι και εδώ η ατρησία αεραγωγού με παραμένουσα τροφοδοσία από τη συστηματική κυκλοφορία. Τα βρέφη είναι συνήθως ασυμπτωματικά. Η διάγνωση γίνεται συχνότερα σε μεγαλύτερα παιδιά, όπου προβάλλει σαν λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού με την ίδια εντόπιση. Η επικοινωνία με το γαστερντερικό σύστημα, αν και αναφέρεται, δεν είναι συχνή (<10% των περιπτώσεων).

Το *εξω λοβαίο απόλυμα* που διαθέτει διακριτό δικό του υπεζωκότα εντοπίζεται συνήθως κάτωθεν του αριστερού κάτω λοβού. Σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων η βλάβη είναι υβριδική και μοιράζεται χαρακτηριστικά του τύπου II της CCAM. Διαγιγνώσκεται συχνά, αλλά όχι πάντα, στη βρεφική ηλικία και υπάρχει αυξημένη επίπτωση συγκριτικά στα αγόρια. Σε σημαντικό ποσοστό των περιστατικών συνυπάρχει με άλλες συγγενείς βλάβες. Ως εκ τούτου αναζητάται πάντα σε βρέφη με διαγνωσμένες ανωμαλίες όπως η συγγενής διαφραγματοκήλη λόγω της συχνής συνύπαρξης που έχει καταγραφεί μεταξύ τους οπότε και αποτελεί τυχαίο εύρημα. Χαρακτηριστική, αλλά όχι συχνότερη, κλινική προβολή του απολύματος αποτελεί η καρδιακή ανεπάρκεια του βρέφους στα πλαίσια της υψηλής καρδιακής παροχής που οφείλεται στη διαφυγή (shunt) από τη συστηματική προς την πνευμονική κυκλοφορία.

Εναλλακτικές διαγνώσεις μιας παθολογικής εικόνας στο υπερηχογράφημα με μικροκυστικούς χαρακτήρες αποτελούν η ετερόπλευρη ατρησία πνεύμονα και η ατρησία του ανώτερου αναπνευστικού (διάχυτα υπερηχογενείς διογκωμένοι αμφοτεροι πνεύμονες).^{2,7,11}

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΒΟΛΗ

Οι συγγενείς κυστικές βλάβες του θώρακα διαγιγνώσκονται συνήθως, αλλά όχι αποκλειστικά, προ του τοκετού (περί την 20^η εβδομάδα κύησης) μετά την καθολική εφαρμογή του εμβρυικού υπερηχογραφήματος στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου. Ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός, όπως και η έκταση της συγγενούς ανωμαλίας, καθορίζουν την κλινική προβολή πριν και μετά τη γέννηση.

Προγεννητικά, η συνήθης προβολή είναι η ανεύρεση υπερηχογραφικά μιας υπερηχογενούς μάζας στο θώρακα με κυστικές (μακροκυστικές) ή χωρίς κυστικές περιοχές

(μικροκυστική βλάβη με συμπαγή εμφάνιση). Η μάζα μπορεί να έχει τροφοδοσία από την πνευμονική ή τη συστηματική κυκλοφορία. Η υπερηχογραφική εικόνα της βλάβης δεν συσχετίζεται ικανοποιητικά με την ιστολογική διάγνωση μετά την εξαίρεση.

Ευρήματα που εγείρουν υποψία για την ύπαρξη συγγενούς ανωμαλίας του θώρακα αποτελούν η παρεκτόπιση του μεσοθωρακίου, η πλευριτική συλλογή, ο εμβρυικός ύδρωπας και οι μεταβολές στην ποσότητα του αμνιακού υγρού. Το πολυυδράμνιο μπορεί να συνδέεται με υποκείμενη πνευμονική δυσπλασία μέσω των πιεστικών φαινομένων που ασκεί η μάζα στον οισοφάγο περιορίζοντας την κατάποση του υγρού από το εμβρυικό πεπτικό σύστημα, είτε στα πλαίσια ύδρωπα.^{2,7,11,12}

Προγνωστικοί δείκτες για την έκβαση της κύησης και την κλινική προβολή κατά τη γέννηση αποτελούν το μέγεθος της βλάβης και η παρουσία ύδρωπα. Οι διαστάσεις της υπερηχογενούς βλάβης συνήθως φτάνουν στο υψηλότερο επίπεδο κατά την 28^η εβδομάδα κύησης ή και νωρίτερα με τάσεις υποστροφής στη συνέχεια σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων. Ως δείκτης βαρύτητας και δυσμενούς πρόγνωσης χρησιμοποιείται ο λόγος του όγκου της μάζας (μήκος x πλάτος x ύψος x 0,52) προς την εκτιμώμενη περίμετρο κεφαλής του εμβρύου στη συγκεκριμένη εξέταση που υπολογίζεται με την εξέταση του κυήματος μέσω μαγνητικού συντονισμού. Τα έμβρυα με λόγο $\geq 1,6$ θα εμφανίσουν ύδρωπα σε ποσοστό 75%.¹³

Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί συμπληρωματική εξέταση που δεν υποκαθιστά το εμβρυικό υπερηχογράφημα ως εξέταση εκλογής για την παρακολούθηση των εμβρύων αυτών. Η βλάβη απεικονίζεται ως περιοχή αυξημένου σήματος συγκριτικά με τον φυσιολογικό πνεύμονα, ενώ το σήμα είναι πλέον αυξημένο επί μακροκυστικής βλάβης. Η παρακείμενη περιοχή πνεύμονα που απωθείται στα πλαίσια πιεστικών φαινομένων εμφανίζει σήμα ενδιάμεσης έντασης.

Η κλινική προβολή στη νεογνική περίοδο μιας ήδη διαγνωσμένης ή όχι συγγενούς ανωμαλίας αφορά στην εμφάνιση αναπνευστικής δυσχέρειας με ή χωρίς θορυβώδη αναπνοή (σιγμός ή συριγμός), αδυναμία προώθησης ενδοτραχειακού σωλήνα ή εγκατάστασης επιτυχούς αερισμού. Η αναπνευστική δυσχέρεια ερμηνεύεται λόγω πίεσης ή πλήρους απόφραξης κεντρικού αεραγωγού ή από παθολογία του πνευμονικού παρεγχύματος. Τα πιεστικά φαινόμενα σε άλλες δομές του μεσοθωρακίου μπορεί να ερμηνεύσουν την εμφάνιση δυσφαγίας, αρρυθμιών ή συνδρόμου άνω κοίλης φλέβας.^{2,6,7}

Η ακτινολογική εικόνα έχει χαρακτηριστική - πυκνωτικής περιοχής σε συμπαγείς βλάβες. Αντίθετα χαρακτηριστική είναι η υπερδιαύγηση σε βλάβες που συνοδεύονται από παγίδευση αέρα, οπότε η εικόνα προσομοιάζει προς το συγγενές λοβώδες εμφύσημα. Στις περισσότερες περιπτώσεις κυστικής αδενωματοειδούς δυσπλασίας, η βλάβη στην απλή ακτινογραφία έχει την ίδια πυκνότητα με τον παρακείμενο φυσιολογικό πνεύμονα και εγείρει υποψία η παρουσία κυστικών περιοχών που αντικαθιστούν την αναμενόμενη δοκιδώδη απεικόνιση του φυσιολογικού πνεύμονα. Οι βλάβες που είναι συμπαγείς ή οι κυστικές πλήρεις υγρού ή βλέννης, εμφανίζουν αυξημένη πυκνότητα στην αξονική τομογραφία αντίθετα από τις περιοχές με αυξημένο αερισμό. Η αξονική τομογραφία, με δεδομένο μειονέκτημα την ακτινοβόληση του ασθενούς, μπορεί να δώσει πολύτιμες πληροφορίες για την αγγείωση της βλάβης όσο

και την ανατομική σχέση με παρακείμενες δομές με την δυνατότητα τρισδιάστατης ανασύνθεσης της περιοχής.^{14,15}

Η κλινική προβολή μετά τη νεογνική ηλικία περιλαμβάνει την υποτροπιάζουσα πνευμονία με ίδια εντόπιση, την επίμονη ή υποτροπιάζουσα ατελεκτασία, ή τη βρογχεκτασία. Η υποτροπιάζουσα θορυβώδης αναπνοή και ειδικά το επίμονο άσθμα που ανθίσταται στην αγωγή, θα πρέπει να διερευνάται προς την κατεύθυνση υποκείμενης συγγενούς ανωμαλίας που πιέζει αεραγωγό. Οι συγγενείς κυστικές βλάβες μπορούν εξάλλου να προβάλλουν ως πνευμοθώρακας, αιμόπτυση ή ως κακοήθεια λόγω εξαλλαγής. Στην περίπτωση της βρογχογενούς κύστης τα συμπτώματα από την πίεση των παρακείμενων δομών μπορούν να εμφανιστούν όψιμα καθώς το μέγεθος της κύστης αυξάνεται με την αύξηση των διαστάσεων του σώματος του ασθενούς φτάνοντας στους μεγαλύτερους ασθενείς τα 10 cm σε διάμετρο. Σε σημαντικό ποσοστό ασυμπτωματικών ασθενών, η διάγνωση τίθεται όταν σε τυχαίο ακτινολογικό έλεγχο θώρακα ανευρεθεί κυστική ή συμπαγής βλάβη ή υπερδιαύγαση.⁷

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΥΣΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ

Συσχέτιση των συγγενών κυστικών βλαβών με νεοπλάσματα του πνεύμονα αναφέρεται βιβλιογραφικά. Αφορά στη συσχέτιση του *πνευμονοβλάστωματος* με τους τύπους I και IV κυστικής αδενωματοειδούς δυσπλασίας και ακόμα σπανιότερα ανάμεσα στο *βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα* και την τύπου I κυστική αδενωματοειδή δυσπλασία. Πρόκειται για σπάνιες οντότητες με 0,35-0,65 περιστατικά πνευμονοβλαστώματος ανά 100.000 γεννήσεις όταν η επίπτωση των μεγάλων κυστικών βλαβών φτάνει τις 2-8 περιπτώσεις ανά 10.000 γεννήσεις.

Το πνευμονοβλάστωμα διακρίνεται σε 3 τύπους με τον πρώτο να αφορά σε αμιγώς κυστική βλάβη μεγάλης διαμέτρου που μπορεί να είναι μονόχωρη ή πολύχωρη ή σύμπλεγμα κύστεων με εντόπιση σε ένα ή περισσότερους λοβούς ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα. Η μέση ηλικία διάγνωσης του πνευμονοβλαστώματος είναι οι 9, 36 και 41 μήνες ζωής για τους τύπους I, II και III αντίστοιχα.

Ο τύπος I στο πνευμονοβλάστωμα παρουσιάζει σημαντική επικάλυψη με την τύπου IV κυστική αδενωματοειδή δυσπλασία κλινικά, ακτινολογικά και παθολογοανατομικά σε βαθμό που να θεωρείται ότι πρόκειται ουσιαστικά για μία οντότητα. Η συνήθης προβολή αφορά σε μια μεγάλη κύστη >10 cm που προβάλλει με πνευμοθώρακα και μάλιστα υπό τάση. Υποβοηθητικό στοιχείο για τη διαφοροδιάγνωση μιας κυστικής βλάβης αποτελεί η αμφοτερόπλευρη εντόπιση ή η προσβολή περισσότερων από ένα λοβών που δεν συνάδει με την CCAM.

Φαίνεται ότι σε ποσοστό που φτάνει το 38% υπάρχει γενετική προδιάθεση σε ασθενείς με πνευμονοβλάστωμα (θετικό οικογενειακό ιστορικό ή θετικό ατομικό ιστορικό άλλων όγκων εμβρυολογικής προέλευσης) που μπορεί να βοηθήσει στην διαχείριση του ασθενούς με κυστική βλάβη με μεγαλύτερη ασφάλεια. Θεωρείται πλέον ότι το πνευμονοβλάστωμα είναι αυτόνομη οντότητα και όχι εξαλλαγή προϋπάρχουσας κυστικής βλάβης. Άλλωστε, υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές διάγνωσης νεοπλασίας πνεύμονα σε απομακρυσμένη

θέση από χειρουργικά εξαιρεθείσα κυστική βλάβη. Ως εκ τούτου η ανεύρεση συγγενούς κυστικής ανωμαλίας θα μπορούσε να λειτουργήσει ως προδιαθεσικός δείκτης για εμφάνιση κακοήθειας πνευμόνων ακόμα και μετά την χειρουργική εξαίρεση.¹⁶

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΑ

Η πρόγνωση ενός εμβρύου με υπερηχογραφική διάγνωση συγγενούς κυστικής βλάβης θώρακα είναι καλή. Οι βλάβες μεγαλώνουν συνήθως σε διαστάσεις έως και την 25^η εβδομάδα κύησης και μετά υποστρέφουν. Σημαντικό ποσοστό των ανωμαλιών εξαφανίζεται απεικονιστικά πριν από τη γέννηση. Σε σειρά 48 εμβρύων με προγεννητική διάγνωση κυστικής ανωμαλίας του αναπνευστικού, 22 εξ αυτών εξαφανίστηκαν.^{2,9} Στην σειρά που δημοσίευσαν οι Davenport και συν. τα 64 από τα 67 έμβρυα με προγεννητική διάγνωση συγγενούς κυστικής βλάβης πνεύμονα γεννήθηκαν ζωντανά και 42 υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση της βλάβης.¹⁷

Μετά τη διάγνωση απαιτείται ιδιαίτερα προσεκτικός υπερηχογραφικός έλεγχος για την ανεύρεση τυχόν άλλων ανωμαλιών, αν και γνωρίζουμε ότι δεν παρατηρούνται συχνά συνοδές συγγενείς ανωμαλίες. Ωστόσο, βλάβες, όπως το εξωλοβαίο απόλυμα μπορεί να συνδυάζονται με ανωμαλίες από την καρδιά και τους νεφρούς. Ο καρυότυπος έχει νόημα σε έμβρυα που διαπιστώνονται και άλλες ανωμαλίες γιατί οι συγγενείς κυστικές βλάβες κατά κανόνα δεν παρατηρούνται σε έδαφος ανευπλοειδίας.

Μία υπερηχογραφική εικόνα δεν είναι αρκετή ώστε να αποφασιστεί η προγεννητική διαχείριση ενός εμβρύου. Απαιτείται συνήθως επανάληψη του ελέγχου με υπερηχογράφημα ανά μήνα ή και συχνότερα, ειδικά στις βλάβες μεγάλου μεγέθους με ή χωρίς συνοδό παρεκτόπιση του μεσοθωρακίου ή με αναστροφή του συστοίχου διαφράγματος, χαρακτηριστικά που έχουν χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικοί δείκτες δυσμενούς έκβασης. Με την εξέταση της βλάβης με μαγνητικό συντονισμό υπολογίζεται η αναλογία CVR (βλέπε παραπάνω). Τιμές <1,6 αποτελούν ασφαλές κατώφλι, εφόσον μόνο το 2% των νεογνών με CVR 1,6 θα αναπτύξουν ύδρωπα.^{7,17,18}

Η αντιμετώπιση των σπανιότερων περιπτώσεων, όπου τα χαρακτηριστικά της βλάβης ή οι συνοδές καταστάσεις (ύδρωπας) καθιστούν απαραίτητη την προγεννητική παρέμβαση, γίνεται εξατομικευμένα. Υπάρχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές χωρίς επαρκή βιβλιογραφική τεκμηρίωση. Επιγραμματικά αναφέρονται η αποσυμπίεση της κύστης, η πλευροπεριτοναϊκή παροχέτευση (σε πλευριτική συλλογή ή ύδρωπα), η σκληροθεραπεία ή εκλεκτικός εμβολισμός τροφοφόρου αγγείου και τέλος η χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών στη μητέρα. Η ανταπόκριση του ύδρωπα στη χορήγηση δεξαμεθαζόνης φτάνει το 50%.^{10,17-19}

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ

Ο μεγαλύτερος αριθμός νεογνών που έχουν προγεννητική διάγνωση συγγενούς κυστικής ανωμαλίας των πνευμόνων παραμένουν ασυμπτωματικά μετά τη γέννηση ανεξάρτητα με την υποστροφή ή όχι της συγγενούς ανωμαλίας. Ανεξάρτητα από την

άριστη κλινική τους εικόνα θα πρέπει να παρακολουθηθούν στενά και να ελεγχθούν ακτινολογικά. Η ακτινογραφία αποτελεί χρήσιμη εξέταση που στερείται όμως ευαισθησίας (δεν ξεπερνά το 61%) εφόσον ένας σημαντικός αριθμός παιδιών με φυσιολογική ακτινογραφία έχει παθολογική αξονική τομογραφία (ευαισθησία 100%).²⁰ Σε σειρά νεογνών 64% των περιπτώσεων όπου η ανωμαλία είχε υποστραφεί υπερηχογραφικά πριν από τη γέννηση είχαν παθολογική αξονική τομογραφία θώρακα.⁹

Η αντιμετώπιση του νεογνού που έχει συμπτωματολογία από το καρδιοαναπνευστικό σύστημα στα πλαίσια υποκείμενης συγγενούς ανωμαλίας των πνευμόνων, εξαρτάται από τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας του ασθενούς. Εφόσον ικανοποιούνται οι απαιτούμενες συνθήκες γίνεται χειρουργική εξαίρεση ή όποια άλλη παρέμβαση κριθεί καταλληλότερη (π.χ. εμβολισμός αγγείου) σε επείγουσα βάση ή στο αμέσως επόμενο διάστημα. Η λοβεκτομή αντίστοιχα προς την βλάβη αποτελεί τη συνηθέστερη, αλλά όχι τη μοναδική επιλογή (τμηματεκτομή ή πνευμονεκτομή σπανιότερα).

Ο προβληματισμός υπάρχει για την αντιμετώπιση εκείνων των βρεφών και παιδιών με συγγενή κυστική βλάβη που είναι ασυμπτωματικά με φυσιολογικό ρυθμό αύξησης. Οι δημοσιευμένες σειρές ασθενών αντανakλούν τις αντικρουόμενες προσεγγίσεις, από την επιθετικότερη να χειρουργούνται άμεσα όλα τα βρέφη, έως το άλλο άκρο της συντηρητικής αντιμετώπισης όλων έως την εμφάνιση συμπτωματολογίας. Τα βρέφη και παιδιά με συγγενή κυστική βλάβη έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού, χρόνια φλεγμονή –λοιμώξη στη περιοχή, αιμορραγία και πνευμοθώρακα. Η επίδραση της βλάβης στην αύξηση του παρακείμενου φυσιολογικού πνεύμονα είναι λιγότερο σαφής ως μελλοντικός κίνδυνος. Επιπλέον επιχείρημα για την εξαίρεση της βλάβης πριν την εμφάνιση κάποιας επιπλοκής, αποτελεί ο μικρότερος κίνδυνος διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών. Τέλος, πάντα τίθεται ως θέμα ο κίνδυνος εξαλλαγής μιας προϋπάρχουσας συγγενούς ανωμαλίας.^{11,17-19,21}

Η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη καθημερινή πρακτική για την ομάδα των ασυμπτωματικών παιδιών είναι να γίνεται αξονική τομογραφία θώρακα λίγες εβδομάδες μετά τη γέννηση. Αν ο έλεγχος είναι αρνητικός ή υπάρχει ασήμαντη παθολογία, δε χρειάζεται περαιτέρω αντιμετώπιση. Εφόσον η βλάβη είναι σημαντικού μεγέθους προγραμματίζεται η εξαίρεση της βλάβης μέσα στα πρώτα 2 έτη του παιδιού περιμένοντας να φτάσει σε ικανοποιητικό επίπεδο το βάρος του ασθενούς. Στην ηλικία των 9-12 μηνών, εφόσον το βρέφος είναι ασυμπτωματικό, και πριν την όποια χειρουργική επέμβαση, επαναλαμβάνουμε την αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό ώστε να μην υποστούν επέμβαση παιδιά που έχει υποστραφεί η βλάβη (αν και σπάνιο).^{2,14} Υπάρχει βέβαια, μέσα στη σπανιότητα, η οντότητα του κυστικού πνευμονοβλαστώματος με μέση ηλικία διάγνωσης τους 9 μήνες ζωής, όπως προαναφέρθηκε, που θέτει προβληματισμό στην επιλογή του κατάλληλου χρόνου για την χειρουργική εξαίρεση της βλάβης.¹⁶

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αυξημένη συχνότητα διάγνωσης των συγγενών κυστικών βλαβών του πνεύμονα τις τελευταίες δεκαετίες με τη βοήθεια του προγεννητικού υπερηχογραφήματος μας έχει

φέρει αντιμέτωπους με εικόνες και οντότητες που δύσκολα κατανοούμε. Οι θεωρίες που αφορούν στην παθογένεση των κυστικών βλαβών στηρίζονται σε εμβρυολογικές εικασίες. Η διαγνωστική προσέγγιση πάσχει, την στιγμή μάλιστα που υπάρχουν διαγνωστικά διλήμματα ακόμα και σε παθολογοανατομικό επίπεδο. Η διαχείριση τέλος, στηρίζεται σε υποθέσεις (όπως η συσχέτιση των κυστικών βλαβών με την εμφάνιση κακοήθειας του πνεύμονα) που είναι πολύ δύσκολο να ελεγχθούν μέσα από αξιόπιστες μελέτες. Φως στο σκοτάδι έρχεται να δώσει και πάλι η γενετική μέσα από την ανακάλυψη σειράς γονιδιακών τόπων (HOXB5, Fgf7, PDGF-7) που φαίνεται να εμπλέκονται στη διαδικασία διχοτόμησης των βρόγχων, την αύξηση και ωρίμανση του μεσεγχύματος όπως και την αλληλεπίδραση με το επιθήλιο. Κατανοώντας καλύτερα το πώς και το γιατί θα μπορέσουμε με μεγαλύτερη ασφάλεια να καθορίσουμε το πλάνο αντιμετώπισης. Γνωρίζοντας ότι η έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων συνδυάζεται με δυσμενή έκβαση (PDGF-7 και ύδρωπας) μπορεί μελλοντικά να γίνεται στοχευμένη παρέμβαση. Η παρέμβαση μπορεί να αφορά σε ενδομήτρια αντιμετώπιση βλαβών υψηλού κινδύνου ή έχοντας κατακτήσει την τεχνογνωσία διακόπτοντας τον μεταβολικό δρόμο που ενεργοποιεί το υπεύθυνο γονίδιο. Ως τότε και με κοινωνούς των δυσκολιών που αντιμετωπίζουμε τους γονείς, θα πρέπει να συνεχίσουμε με πολύ προσοχή να ισορροπούμε σε μέση οδό, με οδηγό την ίδια την κατάσταση του παιδιού και τους γνωστούς κινδύνους και τις επιπλοκές που αναφέρονται.²²⁻²⁴

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bush A. Congenital lung disease: a plea for clear thinking and clear nomenclature. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:328-337.
2. Abel R, Bush A, Chitty L, Harcourt J, Nicholson A. Congenital lung disease. In: Chernick V, Boat T, Wilmott R, Bush A. (eds) *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. 7th edition. Elsevier, St Louis; 2006: 280-316.
3. Kotecha S. Lung growth and development. *Early Hum Dev* 2007; 83:789-794.
4. Kotecha S. Lung growth for beginners. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1:308-313.
5. Clements BS, Warner JO. Pulmonary sequestration and related congenital bronchopulmonary-vascular malformations: nomenclature and classification based on anatomical and embryological considerations. *Thorax* 1987; 42:401-408.
6. Langston C. New concepts in the pathology of congenital lung malformations. *Semin Pediatr Surg* 2003; 12:17-37.
7. Lee EY, Dorkin H, Vargas SO. Congenital pulmonary malformations in pediatric patients: review and update on etiology, classification, and imaging findings. *Radiol Clin North Am* 2011; 49:921-948.
8. Cavoretto P, Molina F, Poggi S, Davenport M, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32:769-783.
9. Illanes S, Hunter A, Evans M, Cusick E, Soothill P. Prenatal diagnosis of echogenic lung: evolution and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26:145-149.
10. Lakhoo K. Management of congenital cystic adenomatous malformations of the lung. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2009; 94:F73-76.
11. Laje P, Liechty KW. Postnatal management and outcome of prenatally diagnosed lung lesions. *Prenat Diagn* 2008; 28:612-618.

12. Laberge JM, Flageole H, Pugash D, Khalife S, Blair G, Filiatrault D, et al. Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformation: a Canadian experience. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16:178-186.
13. Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick HL, Liechty K, Howell L, Flake AW, et al. Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Ped Surg* 2002; 37:331-338.
14. Azizkhan RG, Crombleholme TM. Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management. *Pediatr Surg Int* 2008; 24:643-657.
15. Griffin N, Devaraj A, Goldstraw P, Bush A, Nicholson AG, Padley S. CT and histopathological correlation of congenital cystic pulmonary lesions: a common pathogenesis? *Clin Radiol* 2008; 63:995-1005.
16. Priest JR, Williams GM, Hill DA, Dehner LP, Jaffé A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:14-30.
17. Davenport M, Warne SA, Cacciaguerra S, Patel S, Greenough A, Nicolaides K. Current outcome of antenatally diagnosed cystic lung disease. *J Pediatr Surg* 2004; 39:549-556.
18. Liechty KW, Johnson MP, Bebbington MW, Hedrick HL, Flake AW, Adzick NS. Effect of maternal betamethasone administration on prenatal congenital cystic adenomatoid malformation growth and fetal survival. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22:365-371.
19. Shanmugam G, MacArthur K, Pollock JC. Congenital lung malformations—antenatal and postnatal evaluation and management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:45-52.
20. Calvert JK, Lakhoo K. Antenatally suspected congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: postnatal investigation and timing of surgery. *J Pediatr Surg* 2007; 42:411-414.
21. Peranteau WH, Wilson RD, Tsai AY, Liechty KW, Hedrick HL, Bebbington M, et al. Outcomes after postnatal resection of prenatally diagnosed asymptomatic cystic lung lesions. *J Pediatr Surg* Mar 2008; 43:513-517.
22. Volpe MV, Pham L, Lessin M, Ralston RJ, Bhan I, Cutz E, et al. Expression of Hoxb-5 during human lung development and in congenital lung malformation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67:550-556.
23. Simonet WS, DeRose MI, Bucay N, Nguyen HQ, Wert SE, Zhou L, et al. Pulmonary malformation in transgenic mice expressing human keratinocyte growth factor in the lungs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:12461-12465.
24. Liechty KW, Crombleholme TM, Quinn TM, Cass DC, Flake AW, Adzick NS, et al. Elevated platelet-derived growth factor-B in congenital cystic adenomatoid malformations requiring fetal resection. *J Pediatr Surg* 1999; 34:805-810.

Απεικονιστική διάγνωση και παρακολούθηση συγγενών διαμαρτιών πνεύμονα

Γεωργία Παπαϊωάννου

Οι συγγενείς διαμαρτίες του πνεύμονα στα νεογνά, βρέφη και παιδιά είναι δυνατό να αφορούν στο πνευμονικό παρέγχυμα, το τραχειοβρογχικό δέντρο, την αρτηριακή παροχή και τη φλεβική απορροή. Κλινικά τέτοιες αλλοιώσεις μπορεί να εκδηλωθούν με αναπνευστικά συμπτώματα στη γέννηση ή να ανακαλυφθούν αργότερα ως τυχαίο εύρημα. Η εκτενής αναφορά στις συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων ξεπερνά το σκοπό του παρόντος άρθρου.

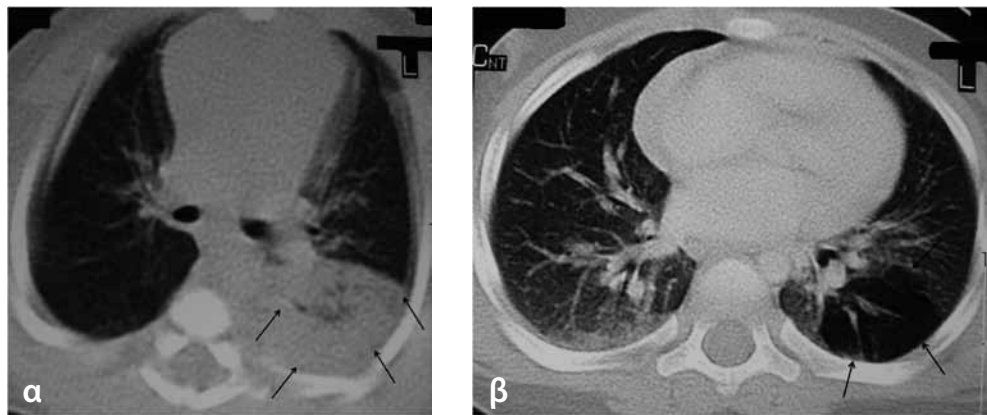
Η απεικόνιση των συγγενών διαμαρτιών του πνεύμονα περιλαμβάνει την απλή ακτινογραφία, την αξονική τομογραφία και τη μαγνητική τομογραφία θώρακα. Η αξονική τομογραφία επιβεβαιώνει την ύπαρξη και αξιολογεί λεπτομερώς την έκταση και τη φύση των αλλοιώσεων που έχουν συνήθως αναδειχθεί από την απλή ακτινογραφία, προσφέροντας ανατομική χαρτογράφηση και αναδεικνύοντας πιθανές άλλες σχετιζόμενες ανωμαλίες. Η μαγνητική τομογραφία βρίσκει ειδική εφαρμογή για λόγους ακτινοπροστασίας, κυρίως στις ανωμαλίες που σχετίζονται με μεμονωμένες αγγειακές παραλλαγές χωρίς συμμετοχή του πνευμονικού παρεγχύματος. Ιδιαίτερα οι πολυεπίπεδες και τρισδιάστατες ανασυνθέσεις, τόσο από την αξονική τομογραφία πολυτομικής τεχνικής, όσο και από τις σύγχρονες ακολουθίες της μαγνητικής τομογραφίας, προσφέρουν σημαντική βοήθεια στην ανάδειξη κυρίως ανωμαλιών του τραχειοβρογχικού δέντρου και των συνοδών αγγειακών δομών και χαίρουν ιδιαίτερης αναγνώρισης από τους κλινικούς γιατρούς στην κατανόηση της απεικόνισης.¹ Ειδικά η αξονική τομογραφία κατέχει σημαντικό ρόλο στην επιβεβαίωση της φύσης της ανωμαλίας και τον προεγχειρητικό σχεδιασμό με παραγωγή, εκτός των άλλων, εικόνων εικονικής βρογχοσκόπησης, οι οποίες αποκτούν μεγαλύτερη αξία

Παιδοακτινολογικό Τμήμα Απεικόνισης Νοσοκομείου «ΜΗΤΕΡΑ»

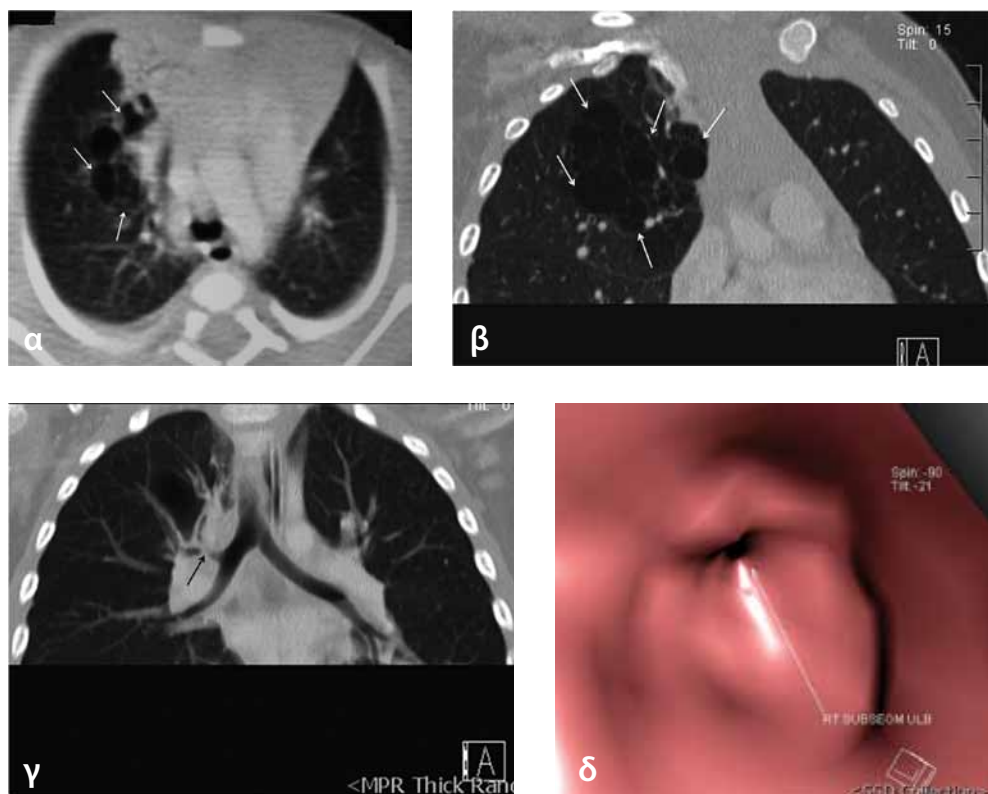
Αλληλογραφία: Γεωργία Παπαϊωάννου, grapaio@hotmail.com

όταν η κλασσική βρογχοσκόπηση δεν μπορεί να εφαρμοστεί.¹ Λόγω της εξέλιξης της προγεννητικής απεικόνισης οι περισσότερες από τις συγγενείς ανωμαλίες του θώρακα είναι γνωστές και ταυτοποιημένες προγεννητικά και η τακτική απεικόνισης και αντιμετώπισής τους έχει σχεδιαστεί αμέσως μετά τη γέννηση, προκειμένου να καθοριστεί η τελική έκταση και φύση τους. Σε κάποιες από αυτές, απώτερος επανέλεγχος βρίσκει εφαρμογή σε μεγαλύτερη ηλικία του βρέφους για την καλύτερη κατανόηση της πιθανής εξέλιξής τους (υποχώρηση, αλλαγή χαρακτηριστικών) και τη λεπτομερέστερη, τεχνικά ευκολότερη, ανάδειξη των ανατομικών σχέσεων με τις υπόλοιπες δομές (Εικόνες 1, 2).

Οι συγγενείς ανωμαλίες του πνεύμονα εκδηλώνονται κλινικά και απεικονιστικά ποικιλοτρόπως και μπορούν αδρά να ταξινομηθούν σε παρεγχυματικές, αγγειακές και αλλοιώσεις που συνδυάζουν και τις δύο οντότητες. Η απεικόνιση με πολυτομική αξονική τομογραφία αποτελεί την πιο αξιόπιστη τεχνική και απαιτεί επιλογή σωστής τεχνικής, συχνά δε, με συνδυασμό αξονικής αγγειογραφίας για την καλύτερη αξιολόγηση της αγγειακής συνιστώσας των συγγενών ανωμαλιών του πνεύμονα. Σε σύμπλοκες ανωμαλίες, οι πολυεπίπεδες και τρισδιάστατες ανασυνθέσεις αυξάνουν τη διαγνωστική ακρίβεια και διευκολύνουν την προεγχειρητική αξιολόγηση βελτιώνοντας την επικοινωνία των κλινικών γιατρών και των ασθενών.



ΕΙΚΟΝΑ 1. α. Εγκάρσια διατομή αξονικής τομογραφίας θώρακα σε νεογνό 1 ημέρας με προγεννητική διάγνωση αδενωματοειδούς δυσπλασίας του αριστερού πνεύμονα. Αναγνωρίζεται ανομοιογενής περιοχή με συμπαγείς χαρακτήρες στον αριστερό κάτω πνευμονικό λοβό (βέλη) που θέτει την υπόνοια συμπαγούς μορφής βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (CPAM 3). Στον επανέλεγχο με εντοπιστική αξονική τομογραφία 9 μήνες αργότερα (**β.**) ευκρινώς αναγνωρίζεται διαυγαστική αλλοίωση στη συγκεκριμένη ανατομική περιοχή (βέλη) με χαρακτήρες συγγενούς τμηματικής υπερδιαύγασης (συγγενούς λοβώδους εμφυσηματος). Η αρχική εντύπωση συμπαγούς αλλοίωσης στην πρώτη (πρώιμη) αξονική αποδόθηκε σε κατακράτηση εμβρυικού υγρού εντός της αλλοίωσης.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Αξονική τομογραφία θώρακα σε νεογνό 1 ημέρας αναδεικνύει τόσο στις εγκάρσιες (**α.**) όσο και στις στεφανιαίες ανασυνθέσεις (**β.**) πολυκυστική αλλοίωση στο πρόσθιο βρογχοπνευμονικό τμήμα του δεξιού άνω πνευμονικού λοβού με χαρακτηρισ CPAM 2 (βέλη). Ωστόσο σε λοξή στεφανιαία ανασύνθεση κατά τον άξονα του δεξιού κύριου βρόγχου (**γ.**) αναγνωρίζεται ως πρόσθετο εύρημα εικόνα στένωσης του βρόγχου για το δεξιό άνω λοβό στο επίπεδο έκφυσης του υποτμηματικού βρόγχου για το πρόσθιο βρογχοπνευμονικό τμήμα (βέλος), που επιβεβαιώνεται και στις εικόνες εικονικής βρογχοσκόπησης (**δ.**).

ΤΕΧΝΙΚΗ

Στις ειδικές εξετάσεις εγκάρσιας απεικόνισης, απαιτείται αναισθησία με μορφή ύπνωσης για τις μικρότερες ηλικίες, που η συνεργασία σχετικά με τις αναπνευστικές κινήσεις ή την ακινησία κατά τη διάρκεια της εξέτασης δεν μπορεί να εξασφαλιστεί. Με την ανάπτυξη της πολυτομικής τεχνικής στον αξονικό τομογράφο, οι χρόνοι και η ένταση της αναισθησίας έχουν σημαντικά μειωθεί, καθώς αυτά τα σύγχρονα μηχανήματα επιτρέπουν την ογκομετρική ανάκτηση ισοτροπικών δεδομένων με σημαντική μείωση των κινητικών τεχνικών λαθών (artifacts) και σημαντική βελτίωση της ποιότητας της εικόνας.¹ Σχεδόν αναγκαία στο σύνολο των εξετάσεων θεωρείται η χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού (μη ιονικού χαμηλής ωσμωτικότητας για τον αξονικό τομογράφο, και πα-

ραμαγνητικής ουσίας για το μαγνητικό τομογράφο) καθώς η αξιολόγηση των αγγειακών δομών είναι απαραίτητη στις περισσότερες συγγενείς ανωμαλίες του πνεύμονα. Στους παιδιατρικούς ασθενείς, οι δόσεις του σκιαγραφικού καθώς και οι τεχνικές παράμετροι της εξέτασης αναπροσαρμόζονται με σκοπό τη βέλτιστη ποιότητα απεικόνισης με την ελάχιστη βιολογική επιβάρυνση του παιδιού.¹ Ειδικά στην περίπτωση αξονικής τομογραφίας η επιλογή παραμέτρων γίνεται πριν την εξέταση με σκοπό την ελάχιστη δυνατή έκθεση του παιδιού στην ακτινοβολία και με βάση τις διεθνώς προτεινόμενες τιμές για το πρωτόκολλο της εξέτασης, αλλά και τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του παιδιού.² Η ανατομική περιοχή που καλύπτεται απεικονιστικά καθορίζεται κάθε φορά από τις ενδείξεις της εξέτασης και από πιθανούς προηγούμενους απεικονιστικούς ελέγχους. Σε υποψία απολύματος για παράδειγμα, είναι αναγκαία η κάλυψη και του ανώτερου τμήματος της κοιλίας για αποκλεισμό ανώμαλης έκφυσης τροφοφόρου αρτηρίας από την κοιλιακή αορτή,¹ ή σε περίπτωση επανελέγχου γνωστής και υπό παρακολούθηση βλάβης, είναι δυνατό η αξονική τομογραφία να καλύψει εντοπιστικά τη γνωστή περιοχή της αλλοίωσης για τη μικρότερη επιβάρυνση του παιδιού από ακτινοβολία.

Το φάσμα των συγγενών ανωμαλιών του πνεύμονα

Τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά των συγγενών διαμαρτιών του πνεύμονα ποικίλουν ευρέως.¹⁻⁴ Η κατανόηση της παθογένεσης των βρογχοπνευμονικών ανωμαλιών είναι δύσκολη και ενδεχομένως σχετίζεται με ανωμαλία στην κατάτμηση και διαφοροποίηση του αρχέγονου εντέρου.⁴

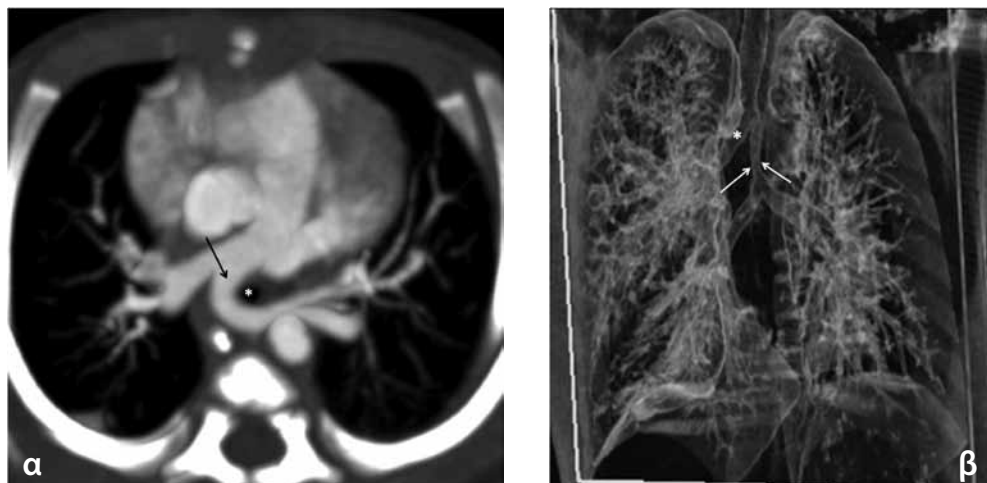
Μη αγγειακές βλάβες

Τραχειακός βρόγχος

Αποτελεί σπάνια ανατομική παραλλαγή κατά την οποία ο έκτοπος βρόγχος εκφύεται συνήθως από το δεξιό τραχειακό τοίχωμα υψηλότερα του επιπέδου της τρόπιδας και αερίζει το κορυφαίο βρογχοπνευμονικό τμήμα του άνω λοβού (Εικόνα 3).¹ Αναφορές αριστερού τραχειακού βρόχου έχουν σχετιστεί με το φάσμα VACTERL (συνδυασμός ανωμαλιών σπονδυλικής στήλης, ατρησίας ορθού, καρδιάς, τραχειοβρογχικού δέντρου, νεφρών, οισοφάγου, άκρων). Ο τραχειακός βρόγχος αποκτά κλινική σημασία σε περιπτώσεις διασωληνωμένων παιδιών με υποτροπιάζουσα παθολογία του άνω λοβού.

Συγγενής βρογχική ατρησία

Χαρακτηρίζεται από την ασαφopoίηση και βλεννώδη απόφραξη του περιφερικού αυλού τμηματικού ή υποτμηματικού βρόγχου με διατήρηση και φυσιολογική διαμόρφωση των άπω κλάδων και ποικιλία απεικονιστικών ευρημάτων ανάλογα με την ηλικία του παιδιού.¹⁻⁴ Η παθογένεση είναι ακόμη ασαφής και κυριαρχούν δύο πιθανές θεωρίες, της διακοπής της συνέχειας κατά την εμβρυική ανάπτυξη, και της ενδομήτριας, ισχαιμικής αρχής, διακοπής της βρογχικής αρτηριακής παροχής.¹ Εκτός από την κατα-



ΕΙΚΟΝΑ 3. α. Εγκάρσια ανασύνθεση αξονικής τομογραφίας θώρακα σε βρέφος με συριγμό. Αναγνωρίζεται έκτοπη έκφυση της αριστερής πνευμονικής αρτηρίας από το στέλεχος της δεξιάς (βέλος) με δημιουργία ατελούς δακτυλίου γύρω από την τραχεία (αστερίσκος). Ως αποτέλεσμα δημιουργείται επιμήκης στένωση στο περιφερικό τμήμα της τραχείας που είναι εμφανής στην τρισδιάστατη ανασύνθεση του τραχειοβρογχικού δέντρου (βέλη στη β.). Παρεμπιπτόντως, αναγνωρίζεται εικόνα τραχειακού βρόγχου (αστερίσκος στη β.).

κράτηση βλεννώδους υλικού στο περιφερικό βατό τμήμα του βρόγχου, κάποιες φορές διαπιστώνεται υπερέκπτυξη του συγκεκριμένου τμήματος του πνεύμονα περιφερικά της απόφραξης λόγω παγίδευσης αέρα ή ανάπτυξης του παράπλευρου δικτύου αέρα μέσω των πόρων του Kohn (Εικόνα 4).¹ Συχνότερα αφορά σε ένα μόνο τμήμα, κυρίως το κορυφαιοπίσθιο του αριστερού άνω λοβού. Τα περισσότερα παιδιά είναι ασυμπτωματικά ώστε να μην απαιτείται χειρουργική αποκατάσταση.

Συγγενής τραχειακή στένωση

Οφείλεται σε πλήρεις ή ατελείς χόνδρινους τραχειακούς δακτυλίους^{1,4} που προκαλούν επιμήκη στένωση, τμηματική στένωση με μορφολογία «καρότου» ή «χοάνης» ή εστιακή στένωση (Εικόνα 5). Οι δύο τελευταίοι τύποι παρατηρούνται στο περιφερικό τμήμα της τραχείας.⁴

Το συγγενές τραχειακό διάφραγμα είναι σπάνια οντότητα που δε συνδυάζεται με παθολογική διαμόρφωση της τραχείας αλλά διακρίνεται στην αξονική τομογραφία ως γραμμοειδής σχηματισμός με εγκάρσιο προσανατολισμό που προκαλεί μείωση του εύρους του τραχειακού αυλού.⁴

Αγενεσία – Υποπλασία πνεύμονα

Αποτελούν φάσμα συγγενών ανωμαλιών που κυμαίνεται από ετερόπλευρη πλήρη



ΕΙΚΟΝΑ 4. Εγκάρσια διατομή σε αξονική τομογραφία θώρακα σε αγόρι 1 έτους με οζώδη αλλοίωση δεξιού πνεύμονα γνωστή από την ακτινογραφία θώρακα. Εικόνα βρογχικής ατρησίας με χαρακτηριστικό εύρημα στην αξονική τομογραφία την κεντρική αλλοίωση με σωληνώδη μορφολογία (βέλος) που αντιστοιχεί στον αποφραγμένο, διατεταμένο και γεμάτο βλέννα υποτμηματικό βρόγχο, που τυπικά εντοπίζεται στο κορυφαίο ή κορυφαιοπίσθιο τμήμα των άνω λοβών με συνοδό εικόνα υπερδιαύγασης του παρακείμενου περιβάλλοντος παρεγχύματος (μαύρα βέλη).



ΕΙΚΟΝΑ 5. Εγκάρσια διατομή σε μαγνητική τομογραφία θώρακα αναδεικνύει συγκεντρική στένωση της τραχείας η οποία έχει σχήμα – Ο αντί για ανεστραμμένο U που αναμένεται φυσιολογικά.

απουσία πνευμονικού παρεγχύματος με συνοδό απουσία βρογχοαγγειακού δέντρου συστοίχως (αγενεσία), μέχρι την ετερόπλευρη παρουσία υποπλαστικού πνεύμονα με μειωμένο αριθμό κυψελίδων, αεραγωγών και αγγείων (υποπλασία) (Εικόνα 6).^{1-3,5} Παρουσιάζει ίδια συχνότητα εμφάνισης ανά ημιθωράκιο, που αν και αποτελεί παθολογία συμβατή με τη ζωή, συχνά συνδυάζεται με άλλες ανωμαλίες που επιβαρύνουν την πρόγνωση. Στην περίπτωση της αγενεσίας, τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν σκίαση ημιθωρακίου και σημαντική μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς την πλευρά της παθολογίας, ενώ η αξονική τομογραφία αποσαφηνίζει την απουσία πνεύμονα και βρογχοαγγειακής παροχής.

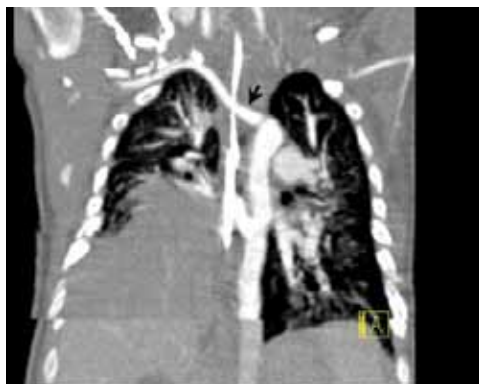
Βρογχογενής κύστη

Αποτελούν διαμαρτίες διάπλασης λόγω διαταραχής της κατάτμησης του αρχέγονου εντέρου και του τραχειοβρογχικού δέντρου κατά την 26^η-40^η ημέρα κύησης^{1,2} και από τις συχνότερες κυστικές αλλοιώσεις του μεσοθωρακίου με περιπυλαία συνήθως εντόπιση και με κλινική εκδήλωση, αναλόγως του μεγέθους τους, τις υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ή την αποφρακτική συμπίεση των αεραγωγών με αποτέλεσμα το συριγμό, την ατελεκτασία ή την παγίδευση αέρα.¹⁻³ Στο φάσμα περιλαμβάνονται κύστεις αναδιπλασιασμού μεμονωμένου τμήματος πνευμονικού ιστού που επικοινωνεί με το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα ή το ΚΝΣ, όπως οι βρογχογενείς κύστεις (ιστολογική επιβεβαίωση παρουσίας αναπνευστικού επιθηλίου), οι εντερικές και νευροεντερικές κύστεις.^{1,2} Οι θεραπευτικές επιλογές καθορίζονται από την

παρουσία συμπτωμάτων, ώστε στα συμπτωματικά παιδιά να προτιμάται η χειρουργική εξαίρεση. Απεικονιστικά αποτελούν σαφώς αφοριζόμενα υποστρόγγυλα μορφώματα με ομοιογενές κυστικό περιεχόμενο, η πυκνότητα του οποίου καθορίζεται από την αναλογία πρωτεϊνικού περιεχομένου (Εικόνα 7).² Προκειμένου να απεικονιστεί το ομαλό, λεπτό τοίχωμα που χαρακτηρίζει τις μη επιπλακείες κύστες είναι απαραίτητη η χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού. Την πιθανότητα της διάγνωσης εγείρει η στενή ανατομική σχέση των κύστεων με το βρογχικό δέντρο.

Συγγενές λοβώδες εμφύσημα

Η σύγχρονη ταξινόμηση περιλαμβάνει τον όρο «συγγενής τμηματική υπερδιαύγηση – congenital segmental overinflation» για να χαρακτηρίσει περιπτώσεις του φάσματος του συγγενούς λοβώδους εμφυσήματος.^{1,2,5} Συνήθως αφορά σε ένα λοβό, ωστόσο περιγράφονται και περιστατικά με συμμετοχή περισσότερων λοβών (αριστερός άνω > μέσος > δεξιός άνω > κάτω).^{1,5} Ως αιτιολογικοί παράγοντες πιθανολογούνται περιοχές βρογχομαλάκυνσης ή στένωσης των βρογχικών χόνδρων με αποτέλεσμα τη δημιουργία μηχανισμού βαλβίδας με σταδιακή υπερέκπτυξη συγκεκριμένου τμήματος.^{1,5} Αν και οι κυψελίδες υπερεκπύσσονται, το τοίχωμά τους παραμένει ακέραιο, ώστε ιστολογικά ο όρος «εμφύσημα» να είναι ανακριβής.⁵ Σε εκτεταμένη αλλοίωση που συνδυάζεται με μετατόπιση του μεσοθωρακίου, παρατηρείται αναπνευστική δυσχέρεια στο νεογνό.^{2,3} Αν η απεικόνιση γίνει κοντά στη γέννηση μπορεί να έχει πυκνότητα μαλακών μορίων λόγω



ΕΙΚΟΝΑ 6. Στεφανιαία λοξή ανασύνθεση αξονικής τομογραφίας θώρακα σε αγόρι 4,5 μηνών με τρισωμία 21. Αναγνωρίζεται υποπλασία του δεξιού πνεύμονα και ήβωση του δεξιού ημιδιαφράγματος. Ως τυχαίο εύρημα διακρίνεται έκτοπη έκφυση δεξιάς υποκλειδίου αρτηρίας (βέλος).



ΕΙΚΟΝΑ 7. Εγκάρσια ανασύνθεση αξονικής τομογραφίας θώρακα σε βρέφος 3 μηνών με συριγμό. Αναγνωρίζεται σαφώς αφοριζόμενη υποστρόγγυλη αλλοίωση με πυκνότητα ύδατος στο αριστερό μέσο μεσοθωράκιο (αστερίσκος). Το τοίχωμα της κύστης είναι ομαλό, χωρίς σημεία πάχυνσης ή σκιαγραφικής ενίσχυσης που θα συνηγορούσαν υπέρ φλεγμονής. Η ιστολογική μελέτη μετά τη χειρουργική εξαίρεση επιβεβαίωσε την αρχική διάγνωση βρογχογενούς κύστης.

κατακράτησης εμβρυικού υγρού (Εικόνα 1).^{2,3} Η αξονική τομογραφία πλεονεκτεί στην επιβεβαίωση της υπερδιαύγασης χωρίς καταστροφή των κυψελιδικών τοιχωμάτων,^{1,2} ενώ έχει ιδιαίτερη αξία στην ανάδειξη της πολυλοβώδους συμμετοχής.² Η χειρουργική εξαίρεση αποτελεί την ενδεδειγμένη αντιμετώπιση με άριστη πρόγνωση, ιδιαίτερα σε παιδιά με προϊούσα επέκταση της υπερδιαύγασης.²

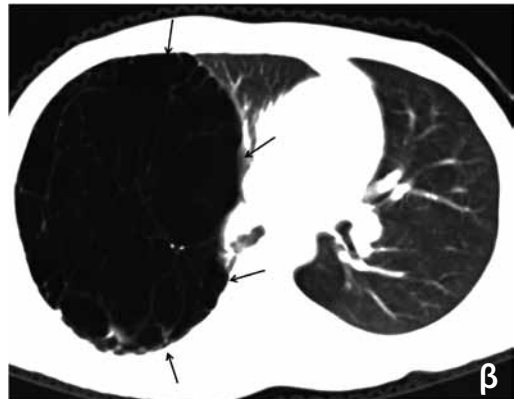
Πνευμονικό απόλυμα / Συγγενής κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία

Περιλαμβάνει τις συγγενείς βρογχοπνευμονικές ανωμαλίες (CPAMs – Congenital Pulmonary Airway Malformations) με τη μέχρι πρόσφατα ιστολογική ταξινόμηση της Συγγενούς Κυστικής Αδενωματοειδούς Δυσπλασίας (CCAMs – Congenital Cystic Adenomatoid Malformations), τα πνευμονικά απολύματα και τις υβριδικές βλάβες που συνδυάζουν και τις δύο ιστολογικές οντότητες.¹ Ο όρος CPAM θεωρείται πλέον πιο δόκιμος από τον όρο CCAM καθώς με τη σύγχρονη ιστολογική ταξινόμηση οι βλάβες είναι κυστικές μόνο στους τρεις από τους πέντε τύπους και αδενωματοειδείς μόνο στον ένα τύπο (τύπος 3).⁵

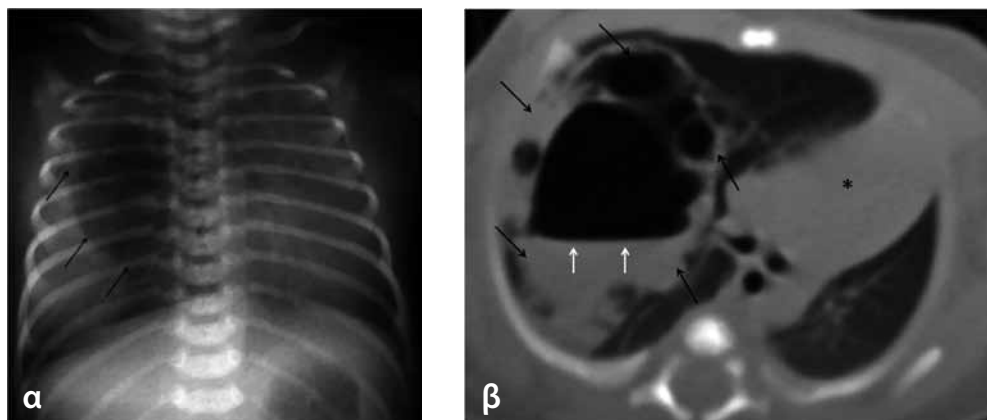
Η ιστολογική ταξινόμηση κατά Stocker⁶ γίνεται με βάση το μέγεθος της κύστης και την ιστολογική ομοιότητα με τα τμήματα του αναπτυσσόμενου βρογχικού δέντρου και των αεραγωγών. Σύμφωνα με την πρόσφατη ιστολογική ταξινόμηση, διακρίνονται, ως επέκταση της προηγούμενης ταξινόμησης, πέντε τύποι δυσπλασιών.

Τύπος 0: έχει τραχειακή ή βρογχική αρχή και αποτελεί ουσιαστικά βοτρυοειδή δυσγενεσία ή δυσπλασία

Τύπος 1: έχει βρογχική ή βρογχιολική αρχή (μακροκυστική βλάβη διαμέτρου 2-10 cm) (Εικόνες 8, 9)



ΕΙΚΟΝΑ 8. α. Ακτινογραφία θώρακα σε παιδί 7 ετών αναδεικνύει ως τυχαίο εύρημα εικόνα υπερδιαύγασης στο δεξιό μέσο – κάτω πνευμονικό πεδίο (βέλη) με απεικονιστικούς χαρακτηριστές στην αξονική τομογραφία θώρακος (**β.**) συμβατούς με CPAM 1 (βέλη) και όχι με συγγενή τμηματική υπερδιαύγαση.



ΕΙΚΟΝΑ 9. α. Ακτινογραφία θώρακα σε νεογνό 1 ημέρας με προγεννητική διάγνωση αδενοματοειδούς δυσπλασίας του δεξιού πνεύμονα αναδεικνύει διαυγαστική αλλοίωση με σχετικά σαφή όρια στο δεξιό μέσο πνευμονικό πεδίο (βέλη) ενώ το λοιπό πνευμονικό παρέγχυμα έχει εικόνα διάχυτης ήπιας θολερότητας που παρατηρείται συχνά σε παροδική αναπνευστική δυσχέρεια των νεογνών. Στη αξονική τομογραφία θώρακα που ακολούθησε (**β.**) αναγνωρίζονται συρρέοντα μακροκυστικά στοιχεία στο δεξιό πνεύμονα (μαύρα βέλη) με εικόνα υδραερικού επιπέδου στο μεγαλύτερο από αυτά (λευκά βέλη). Η όλη εικόνα αποδόθηκε σε παρουσία CPAM 1 με κατακράτηση εμβρυϊκού υγρού στη μεγαλύτερη κύστη και συνοδό μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς τα αριστερά (αστερίσκος).

Τύπος 2: έχει βρογχιολική αρχή (μικροκυστική βλάβη διαμέτρου 0,5-2 cm) (Εικόνα 2)

Τύπος 3: έχει βρογχιολική – κυψελιδική αρχή (αδενοματοειδής τύπος), και

Τύπος 4: έχει άπω βοτρυοειδή αρχή.

Απεικονιστικά, αναγνωρίζονται μόνο οι τρεις τύποι των CPAMs: δύο μακροκυστικοί με μεγάλες ή μικρές κύστες (1 και 2 αντίστοιχα) και ένας μικροκυστικός ή συμπαγής (τύπος 3) (Εικόνα 10).^{5,7} Ο τύπος 4 κατά Stocker συνήθως απεικονίζεται ως μία μεγάλη



ΕΙΚΟΝΑ 10. Στεφανιαία ανασύνθεση σε αλγόριθμο μαλακών μορίων αξονικής τομογραφίας θώρακα σε νεογνό 15 ημερών με προγεννητική διάγνωση αλλοίωσης δεξιού πνεύμονα. Συμπαγής, ελαφρώς ανομοιογενής αλλοίωση αναγνωρίζεται στο μεγαλύτερο τμήμα του δεξιού κάτω πνευμονικού λοβού (βέλη) χωρίς να διακρίνεται τροφοφόρος αρτηριακός κλάδος που θα υπονοούσε την ύπαρξη απολύματος. Η ιστολογική διάγνωση CPAM 3 τέθηκε μετά χειρουργική εξαίρεση της αλλοίωσης.

κύστη και δεν διαφοροποιείται από τη σπάνια αλλά σοβαρή κυστική μορφή του πνευροπνευμονοβλαστώματος.⁵⁻⁸ Το τελευταίο ενδεχόμενο αποτελεί την ουσιαστική ένδειξη χειρουργικής αφαίρεσης κυστικών μορφωμάτων του πνεύμονα σε παιδιά, ιδιαίτερα σε παιδιά με επιβαρυνμένη οικογενή προδιάθεση.⁹

Ανώμαλη αρτηριακή παροχή μπορεί να αναδειχθεί με την αξονική τομογραφία στο μακροκυστικό, συνήθως με μικρού μεγέθους κύστες, CPAM.^{5,7} Τέτοιες βλάβες χαρακτηρίζονται συνήθως «υβριδικές» και ιστολογικά εμφανίζουν ανάμικτα χαρακτηριστικά CPAM και απολύματος (Εικόνες 11, 12).^{1,5} Συχνά προκαλούν αναπνευστική δυσχέρεια στο νεογνό και αποτελούν συνήθως προγεννητικό εύρημα, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες μπορεί να προκαλέσουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ή αιμόπτυση και να περιπλέξουν την ακτινολογική εικόνα.⁷ Στη διαφορική διάγνωση θα πρέπει να έχουμε υπόψη μας την πολύ σπάνια μορφή του *κυστικού πνευροπνευμονικού βλαστώματος* που απεικονιστικά θυμίζει το μακροκυστικό CPAM καθώς και την περίπτωση της συγγενούς διαφραγματοκήλης, ιδιαίτερα όταν η δυσπλασία εντοπίζεται στους κάτω λοβούς.^{2,8,9}

Το απόλυμα αποτελεί μη λειτουργικό τμήμα του πνευμονικού παρεγχύματος που δεν επικοινωνεί με το τραχειοβρογχικό δέντρο και έχει ανώμαλη συστηματική αρτηριακή παροχή. Είναι είτε *ενδο λοβαίο* (οπότε περιβάλλεται από σπλαχνικό υπεζωκότα) ή *εξω λοβαίο* (οπότε περιβάλλεται από ξεχωριστό υπεζωκοτικό πέταλο).³ Συχνότερα εντοπίζεται στον αριστερό κάτω πνευμονικό λοβό. Η ανάδειξη και χαρτογράφηση από τις ανασυνθέσεις του τροφοφόρου αρτηριακού κλάδου και η διευκρίνιση της φλεβικής απορροής στη συστηματική (άζυγος φλέβα, ή/και πυλαία, υποκλείδιος ή έσω μαστική φλέβα) ή την πνευμονική κυκλοφορία μπορούν να διαχωρίσουν το εξω λοβαίο (25%) από το ενδο λοβαίο απόλυμα (75%).^{1,2} Το εξω λοβαίο απόλυμα συνήθως (60%) σχετίζεται και με άλλες ανωμαλίες, όπως καρδιακές και διαφραγματικές ανωμαλίες.² Στα συμπτωματικά παιδιά η τελική θεραπεία είναι η χειρουργική εξαίρεση, ενώ ο ακριβής προεγχειρητικός σχεδιασμός βασίζεται στην πολυτομική αξονική τομογραφία.²

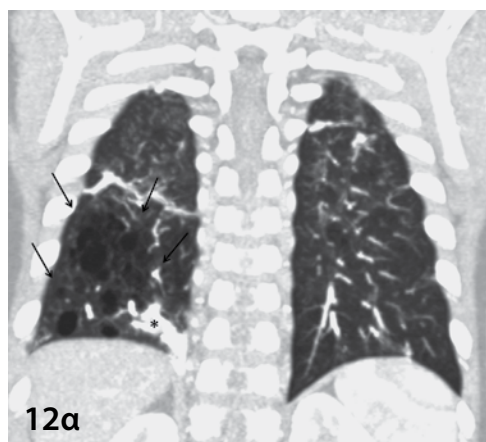
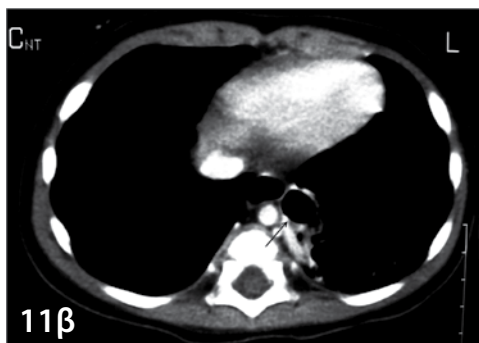
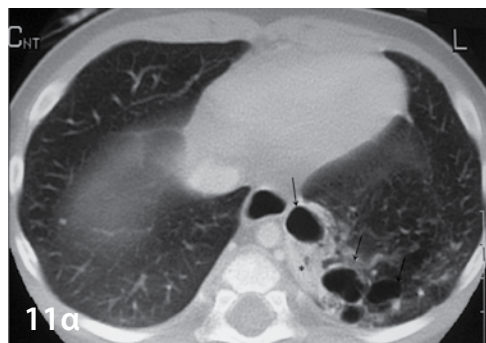
Αγγειακές ανωμαλίες

Αγενεσία πνευμονικής αρτηρίας

Εδώ απουσιάζει πλήρως η δεξιά ή η αριστερή πνευμονική αρτηρία, ενώ συχνά συνυπάρχουν και άλλες καρδιακές ανωμαλίες.^{2,3} Η βρογχική και πνευμονική ανατομία είναι φυσιολογική αν και ο επηρεασμένος πνεύμονας είναι συνήθως υποπλαστικός.² Η αγγείωση του επηρεασμένου πνεύμονα γίνεται μέσω παράπλευρου δικτύου από τη συστηματική κυκλοφορία. Αντίθετα, τα πνευμονικά αγγεία του ετερόπλευρου πνεύμονα είναι διογκωμένα. Απεικονιστικά σημειώνεται απότομη διακοπή της σύστοιχης πνευμονικής αρτηρίας λίγο μετά την έκφυσή της από το στέλεχος, ο σύστοιχος πνεύμονας είναι υποπλαστικός, υπάρχει μετατόπιση μεσοθωρακίου, και διάταση της ετερόπλευρης πνευμονικής αρτηρίας (Εικόνα 13).²

Ατρησία πνευμονικής φλέβας

Κλινικά τα βρέφη και τα παιδιά με ατρησία πνευμονικής φλέβας εμφανίζουν υπο-



ΕΙΚΟΝΕΣ 11-12. Αξονική τομογραφία θώρακα σε δύο βρέφη με υβριδικές αλλοιώσεις (βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας και απολύματος) του αριστερού (**11**) και του δεξιού (**12**) κάτω πνευμονικού λοβού. Και στις δύο περιπτώσεις διακρίνονται συρρεόντα μικροκυστικά στοιχεία (βέλη στις **α.**) με συνοδό παρουσία συμπαγούς συνιστώσας (αστερίσκοι στις **α.**). Στη μελέτη σε αλγόριθμο μαλακών μορίων και στις δύο περιπτώσεις αναγνωρίζεται τροφοφόρος αρτηριακός κλάδος (βέλη στις **β.** και στην αγγειογραφική ανασύνθεση **12γ.**) που επιβεβαιώνει τη συνύπαρξη στοιχείου απολύματος.

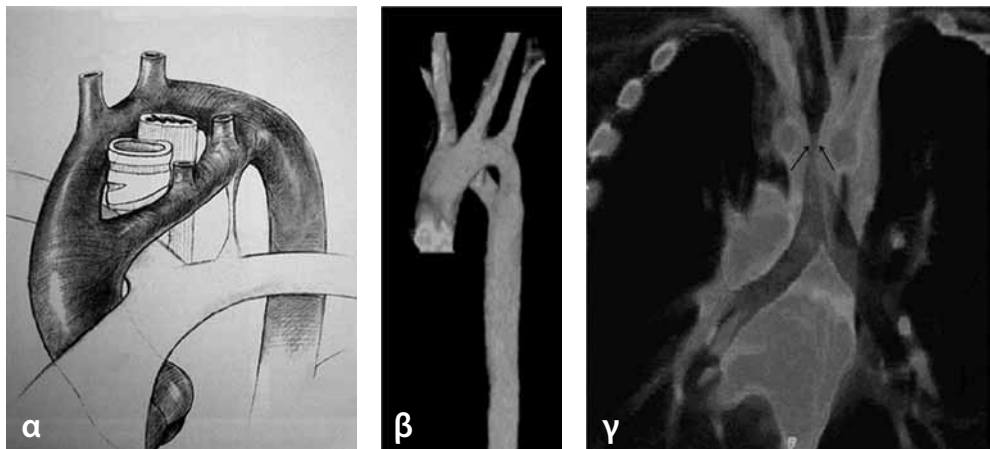


ΕΙΚΟΝΑ 13. Αξονική τομογραφία θώρακα σε αγόρι 12 ετών αναδεικνύει ασύμμετρη έκπτυξη των πνευμόνων με μειωμένο όγκο του δεξιού, μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς τα δεξιά και απότομη διακοπή της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας (βέλος) λίγο μετά την έκφυσή της από το στέλεχος (αστερίσκος). Αντίθετα η αριστερή πνευμονική αρτηρία (διπλός αστερίσκος) απεικονίζεται ελαφρώς διατεταμένη. Ευρήματα συμβατά με αγενεσία της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας.

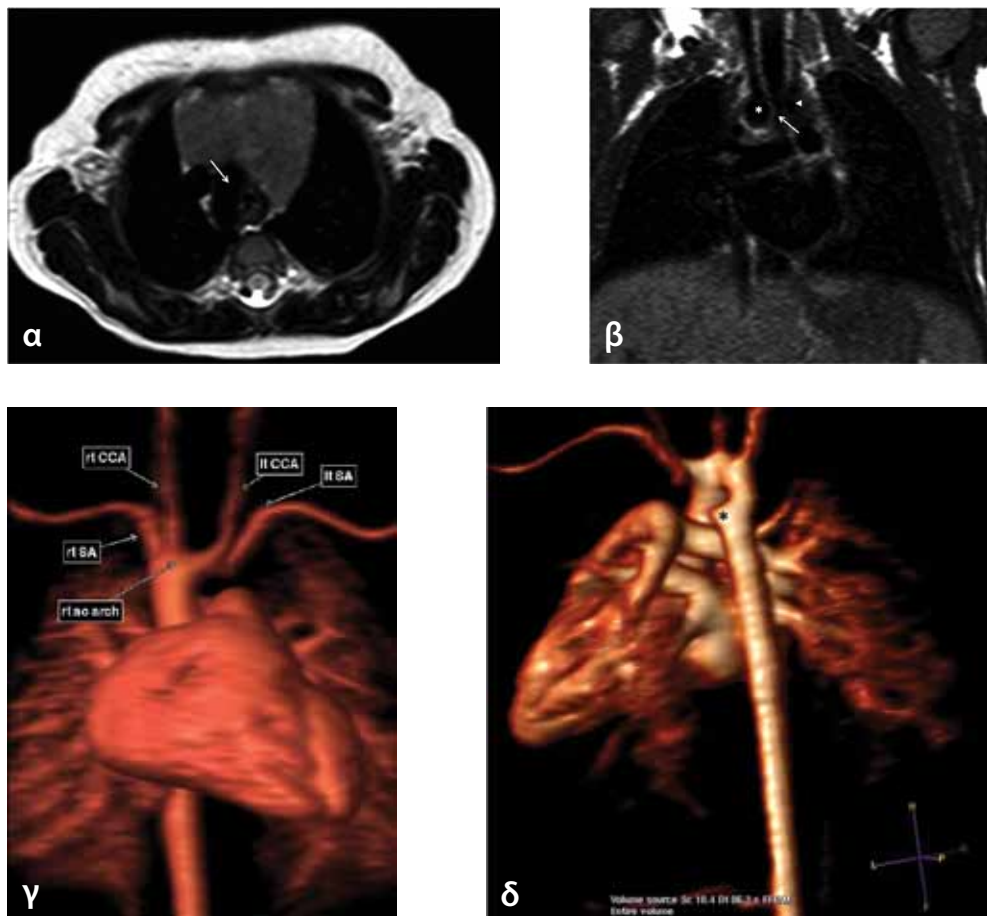
τροπιάζουσες λοιμώξεις και αιμόπτυση.^{2,3} Η θεραπεία καθορίζεται από τη βαρύτητα των εκδηλώσεων και περιλαμβάνει συντηρητική αντιμετώπιση, εμβολισμό του παράπλευρου δικτύου με coil ή χειρουργική εκτομή.^{2,3} Απεικονιστικά, στη μελέτη με αξονική αγγειογραφία, προσλαμβάνει μορφή μονήρους όζου ή μεσοθωρακικής μάζας κοντά στον αριστερό καρδιακό κόλπο λόγω κίρσοειδούς διάταξης της φλέβας χωρίς να αναγνωρίζεται τροφοφόρος αρτηρία ή φωλεά δυσπλασίας.²

Αγγειακοί δακτύλιοι

Σχετίζονται με ανωμαλίες στις ανατομικές σχέσεις του τραχειοβρογχικού δέντρου και των αγγειακών δομών, π.χ. διπλό αορτικό τόξο ή με εξωγενείς πιέσεις από διατετα-



ΕΙΚΟΝΑ 14. Διαγραμματική απεικόνιση διπλού αορτικού τόξου (α.) με την αντίστοιχη τρισδιάστατη ανασύνθεση της αξονικής αγγειογραφίας θώρακα (β.) και τη συνοδό στένωση της τραχείας στη στεφανιαία ανασύνθεση (βέλη στη γ.) λόγω δημιουργίας πλήρους αγγειακού δακτυλίου.



ΕΙΚΟΝΑ 15. Μαγνητική τομογραφία θώρακα σε βρέφος 2 μηνών με δυσφαγία και συριγμό. Σε ακολουθία Black Blood αναγνωρίζεται δεξιό αορτικό τόξο (βέλος στην **α.**) στο εγκάρσιο επίπεδο ενώ σε στεφανιαίο επίπεδο (**β.**) διακρίνεται το δεξιό αορτικό τόξο (αστερίσκος), η έκφυση της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας (κεφαλή βέλους) και η συνοδός στένωση της τραχείας (βέλος) λόγω της δημιουργίας αγγειακού δακτυλίου. Σε τρισδιάστατες ανασυνθέσεις της αγγειογραφίας αποσαφηνίζεται η ανατομία του αορτικού τόξου (**γ.**) καθώς και η παρουσία εκκολπώματος (αστερίσκος) στο οπίσθιο έσω όριο του αορτικού τόξου (**δ.**) που συνηγορεί υπέρ παρουσίας ινώδους ταινίας μεταξύ εκκολπώματος και αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας και ολοκληρώνει τη δημιουργία αγγειακού δακτυλίου. rt ao arch: δεξιό αορτικό τόξο, rt SA: δεξιά υποκλειδίου αρτηρία, rt CCA: δεξιά κοινή καρωτίδα, lt CCA: αριστερή κοινή καρωτίδα, lt SA: αριστερή υποκλειδίου αρτηρία.

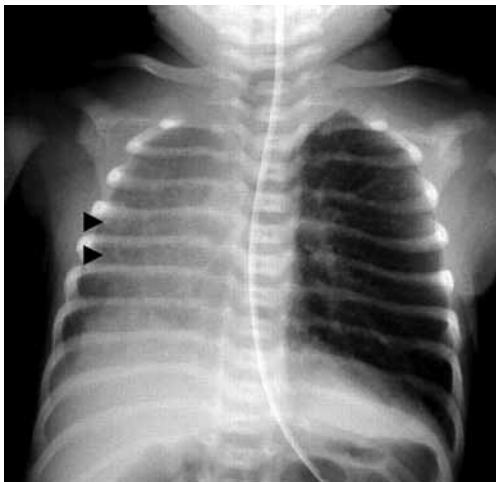
μένες αγγειακές δομές, π.χ. σε συγγενείς καρδιοπάθειες ή διατεταμένες πνευμονικές αρτηρίες.^{1,4} Κλινικά τα βρέφη εμφανίζουν σύνδρομο υψηλής απόφραξης αεραγωγού με ανεξήγητη αναπνευστική δυσχέρεια, συριγμό, δυσφαγία και άπνοια.^{1,2,4,5} Στον πλήρη

αγγειακό δακτύλιο, η τραχεία και ο οισοφάγος περιβάλλονται πλήρως από τις αγγειακές δομές που δημιουργούνται λόγω ανώμαλης υποχώρησης ή εμμόνης των εμβρυικών τμημάτων του αορτικού τόξου.^{1,2} Υπάρχουν και οι ατελείς αγγειακοί δακτύλιοι όταν ο αεραγωγός δεν περιβάλλεται πλήρως. Η συχνότερη και σοβαρότερη κατάσταση είναι το διπλό αορτικό τόξο το οποίο αποτελεί εμμόνη τόσο του δεξιού όσο και του αριστερού 4^{ου} εμβρυικού τόξου, και περιβάλλει πλήρως την τραχεία και τον οισοφάγο (Εικόνα 14). Έχουν περιγραφεί πολλές παραλλαγές (Εικόνα 15).^{1,2} Μορφή αγγειακού δακτυλίου δημιουργείται και από την έκτοπη έκφυση της αριστερής πνευμονικής αρτηρίας από το στέλεχος της δεξιάς, με πίεση επί του δεξιού κύριου βρόγχου και της τραχείας, καθώς πορεύεται προς τα αριστερά (Εικόνα 3).¹

Συνδυαστικές ανωμαλίες πνευμονικού παρεγχύματος και αγγείωσης

Σύνδρομο υπογενετικού πνεύμονα (*Scimitar Syndrome*)

Αποτελεί σπάνια συγγενή καρδιαγγειακή ανωμαλία που αφορά στο δεξιό πνεύμονα. Σχετίζεται με υποπλαστικό πνεύμονα και μερική ανώμαλη σύστοιχη φλεβική επιστροφή του δεξιού πνεύμονα στην κάτω κοίλη φλέβα, δεξιά στροφή της καρδιάς, υποπλασία της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας και ανώμαλη συστηματική αρτηριακή παροχή στο δεξιό κάτω πνευμονικό λοβό από την υποδιαφραγματική μοίρα της αορτής ή τους κύριους κλάδους της.^{1-3,5} Συχνά σχετίζεται με καρδιαγγειακές και άλλες ανωμαλίες (ανώμαλη



ΕΙΚΟΝΑ 16. α. Ακτινογραφία θώρακα σε νεογνό με σύνδρομο υπογενετικού πνεύμονα (*scimitar syndrome*): διακρίνεται υποπλασία του δεξιού πνεύμονα με μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς τα δεξιά, ενώ η ανώμαλη φλέβα (δίκην γιαταγανιού) είναι οριακά εμφανής (κεφαλές βελών) και απεικονίζεται ευκρινέστερα στην τρισδιάστατη αγγειογραφική ανασύνθεση της αξονικής τομογραφίας θώρακα που ακολούθησε (βέλος στη β.)

ανατομία βρογχικού δέντρου, διαφράγματος, σπονδύλων και ουροποιογεννητικού συστήματος).^{1,2} Η συμπτωματολογία οφείλεται συνήθως στις συνοδές ανωμαλίες ενώ συχνά αποτελεί προγεννητικό εύρημα.² Η αξονική τομογραφία και κυρίως οι πολυεπίπεδες ανασυνθέσεις αναδεικνύουν το μέγεθος του δεξιού ημιθωρακίου, τις ανωμαλίες των βρόγχων, τη δεξιά στροφή της καρδιάς και την ανώμαλη πνευμονική φλέβα με μορφολογία γιαταγανιού (Εικόνα 16).^{1,2}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Αν και οι συγγενείς διαμαρτίες του πνεύμονα ανιχνεύονται πλέον με τον υψηλής ευκρίνειας προγεννητικό έλεγχο, η εξέλιξη της τεχνολογίας με εφαρμογή των πολυτομικών αξονικών τομογράφων έχει ανοίξει νέους ορίζοντες στην αξιολόγηση, ταυτοποίηση και χαρτογράφηση τους μετά τη γέννηση με την ελάχιστη βιολογική επιβάρυνση του παιδιού που επιτυγχάνει στοχευόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, ιδιαίτερα σε περίπλοκες καταστάσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Papaioannou G, Young C, Owens CM. Multidetector row CT for imaging the paediatric tracheobronchial tree. *Pediatr Radiol* 2007; 37:515-529.
2. Lee EY, Boisselle PM, Cleveland RH. Multidetector CT evaluation of congenital lung anomalies. *Radiology* 2008; 247:632-648.
3. Daltro P, Fricke BL, Kuroki I, Domingues R, Donnelly LF. CT of congenital lung lesions in pediatric patients. *AJR* 2004; 183:1497-1506.
4. Yedururi S, Guillerman R, Chung T, Braverman RM, Dishop MK, Giannoni CM, et al. Multimodality Imaging of tracheobronchial disorders in children. *Radiographics* 2008; 28:1-75.
5. Biyyam DR, Chapman T, Ferguson MR, Deutsch G, Dighe MK. Congenital lung abnormalities: Embryologic Features, Prenatal Diagnosis and Postnatal Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics* 2010; 30:1721-1738.
6. Stocker JT. Congenital pulmonary airway malformation: a new name for and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Symposium 24: non-neoplastic lung disease. *Histopathology* 2002; 41(suppl 2):424-430.
7. Yikilmaz A, Lee EY. CT imaging of mass-like nonvascular pulmonary lesions in children. *Pediatr Radiol* 2007; 37:1253-1263.
8. Papaioannou G, Sebire NJ, McHugh K. Imaging of the unusual pediatric 'blastomas'. *Cancer Imaging* 2009; 9:1-11.
9. Priest JR, Williams GM, Hill DA, Dehner LP, Jaffé A. Pulmonary Cysts in Early Childhood and the Risk of Malignancy. *Pediatric Pulmonology* 2009; 44:14-30.

Χειρουργική διόρθωση συγγενών διαμαρτιών πνεύμονα

Χρήστος Κ. Σαλάκος, Νικόλαος Ζάβρας

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Οι χειρουργικές επεμβάσεις του θώρακα στη νεογνική, βρεφική και παιδική ηλικία αποτελούν πρόκληση για τον αναισθησιολόγο. Οι ιδιαιτερότητες που παρουσιάζουν οι συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες σε σχέση με τους ενηλίκους χρειάζονται εξειδικευμένη γνώση και εμπειρία.

Η γενική αναισθησία για τις θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις στην παιδική ηλικία, περιλαμβάνει τη χρήση πτητικού αναισθητικού παράγοντα, οπιοειδών, μυοχαλαρωτικών, ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και θετικής τελοδιαστολικής πίεσης (PEEP). Το πρωτοξείδιο του αζώτου θα πρέπει να αποφεύγεται κατά το δυνατόν, όπως επίσης και η υψηλή συγκέντρωση πτητικών αναισθητικών. Αυτό συνήθως επιτυγχάνεται με την παράλληλη χρήση οπιοειδών, όπως είναι η φαιντανύλη (fentanyl) και η ρεμιφαιντανύλη (remifentanyl). Η πλειονότητα των θωρακοχειρουργικών επεμβάσεων γίνεται σε πλάγια κατακεκλιμένη θέση (lateral decubitus). Η διεγχειρητική αναλγησία είναι πολύ σημαντική, τα χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά σκευάσματα όμως, θα πρέπει να επιτρέπουν την ταχεία αναστροφή της αναισθησίας στο τέλος της επέμβασης.¹

Συνήθως η κλασική ενδοτραχειακή διασωλήνωση με αερισμό και των δύο πνευμόνων επιτρέπει την πραγματοποίηση θωρακοχειρουργικών και θωρακοσκοπικών επεμβάσεων με καλή έκθεση του χειρουργικού πεδίου, σε μερικές περιπτώσεις όμως, για την καλύτερη απεικόνιση είναι απαραίτητος ο αποκλεισμός του σύστοιχου πνεύμονα. Στις μεγαλύτερες ηλικίες αυτό επιτυγχάνεται με τραχειοσωλήνες διπλού αυλού που επιτρέπουν τον επιλεκτικό αερισμό ενός εκάστου των πνευμόνων ξεχωριστά με εκλεκτική διασωλήνωση του δεξιού ή αριστερού στελεχιαίου βρόγχου. Εναλλακτικά

Παιδοχειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Αλληλογραφία: Χρήστος Σαλάκος, csalakos@otenet.gr

μπορεί να χρησιμοποιηθεί τραχειοσωλήνας που περιλαμβάνει σύστημα βρογχικού αποκλεισμού, ή απλός τραχειοσωλήνας με εκλεκτική διασωλήνωση των βρόγχων, ή παράλληλη χρήση λεπτών καθετήρων ενδαρτηριεκτομής.

Η μετεγχειρητική αναλγησία είναι πολύ σημαντική στις θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις, γιατί επιτρέπει το βήχα και τις βαθιές αναπνευστικές κινήσεις, απαραίτητα για την ταχεία ικανοποιητική έκπτυξη του πνευμονικού παρεγχύματος. Μπορεί να επιτευχθεί με την τοποθέτηση επισκληρίδιου καθετήρα με το άκρο του να βρίσκεται τουλάχιστον στο ύψος του νευροτόμιου της θωρακοτομής.² Για την έγχυση χρησιμοποιείται συνήθως συνδυασμός οπιοειδών και τοπικών αναισθητικών. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενδοϋπεζωκοτική ή παρασπονδυλική έγχυση του μείγματος.³ Εάν υπάρχει αντένδειξη για τη χρήση περιοχικής αναισθησίας, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ενδοφλέβια οπιοειδή.

ΘΩΡΑΚΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η θωρακοσκόπηση- θωρακοσκοπική χειρουργική αποτελεί τεχνική που χρησιμοποιείται από τις αρχές του προηγούμενου αιώνα,⁴ γνώρισε όμως ευρεία εφαρμογή, ιδιαίτερα στην παιδική ηλικία, μετά τη δεκαετία του 1990. Σε αυτό συνέβαλε η ραγδαία τεχνολογική εξέλιξη που παρατηρήθηκε με την ανάπτυξη της λαπαροσκοπικής χειρουργικής, καταρχήν στους ενήλικες, αλλά αργότερα και στα παιδιά.

Με τη θωρακοσκοπική τεχνική πραγματοποιούνται βίντεο-υποβοηθούμενες διαγνωστικές και θεραπευτικές επεμβάσεις μέσα στη θωρακική κοιλότητα χωρίς θωρακοτομή (video-assisted thoracoscopic surgery, VATS).^{5,6}

Η εκρηκτική εξέλιξη στην κατασκευή τόσο των χειρουργικών εργαλείων όσο και των μεθόδων βίντεο-απεικόνισης, επιτρέπει σήμερα την πραγματοποίηση πρακτικά όλων των θωρακοχειρουργικών επεμβάσεων στα παιδιά με τη θωρακοσκοπική τεχνική (Πίνακας 1).

Ιδιαίτερες ενδείξεις για τη χρήση της θωρακοσκοπικής χειρουργικής στην παιδική ηλικία αποτελούν οι βιοψίες και σφηνοειδείς εκτομές του πνευμονικού παρεγχύματος σε περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας ή μεταστατικής νόσου των πνευμόνων, αλλά και οι πιο εκτεταμένες λοβεκτομές ή τμηματεκτομές σε περιπτώσεις βρογχεκτασίας, αεριοδών κυστικών βλαβών, σπηλαιωδών βλαβών, κυστικής αδενωματοειδούς δυσπλασίας, πνευμονικού απολύματος και νεοπλασιών.^{7,8}

Η θωρακοσκόπηση είναι επίσης πολύ χρήσιμη για την διάγνωση και αντιμετώπιση των παθήσεων του μεσοθωρακίου. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την βιοψία λεμφαδένων και την αφαίρεση κυστικών και συμπαγών βλαβών.⁹

Ο αποκλεισμός του σύστοιχου πνεύμονα δεν είναι πάντοτε απαραίτητος και όταν χρειάζεται συνήθως είναι καλά ανεκτός από τους μικρούς ασθενείς.

Η θωρακοσκοπική χειρουργική παρέχει καλύτερη, πιο λεπτομερή έκθεση του χειρουργικού πεδίου, μεγαλύτερη μεγένθυση της εικόνας και μικρότερη μετεγχειρητική νοσηρότητα. Προοδευτικά, λοιπόν, τείνει να αντικαταστήσει τη θωρακοτομή στην αντιμετώπιση των χειρουργικών θωρακικών παθήσεων της παιδικής ηλικίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Θωρακοσκοπικές επεμβάσεις στα παιδιά

Βιοψία πνεύμονα	Σύγκλιση βοταλείου πόρου
Λοβεκτομή	Απολίνωση θωρακικού πόρου
Εκτομή πνευμονικού απολύματος	Διόρθωση ατρησίας οισοφάγου
Εκτομή κυστικών βλαβών	Απολίνωση τραχειο-οισοφαγικού συριγγίου
Πλευροδεσία	Αορτοπηξία
Εκτομή κυστικών διπλασιασμών	Εκτομή μάζας μεσοθωρακίου
Μυστομή οισοφάγου	Θυμεκτομή
Πρόσθια σπονδυλοδεσία	Συμπαθεκτομή
Διαφραγματοκήλη	Περικαρδιακό παράθυρο

ΑΤΡΗΣΙΑ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ – ΤΡΑΧΕΙΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΟ ΣΥΡΙΓΓΙΟ

Η χειρουργική αντιμετώπιση της ατρησίας του οισοφάγου γίνεται τις πρώτες μέρες της ζωής μετά από λεπτομερή προεγχειρητικό έλεγχο για την αναζήτηση συνοδών συγγενών ανωμαλιών που μπορεί να συνυπάρχουν μέχρι και σε ποσοστό 50% (V.A.C.T.E.R.L.). Κυρίως ενδιαφέρει η αναζήτηση τυχόν καρδιακών συνοδών συγγενών ανωμαλιών γιατί αυτές σε συνδυασμό με το χαμηλό βάρος γέννησης επηρεάζουν την επιβίωση (Πίνακας 2).¹⁰ Επίσης, όταν αυτό είναι εφικτό, πρέπει να αναζητείται η θέση του αορτικού τόξου για την επιλογή της πλευράς της θωρακοτομής. Επί παρουσίας δεξιού αορτικού τόξου η επέμβαση γίνεται με αριστερή θωρακοτομή.

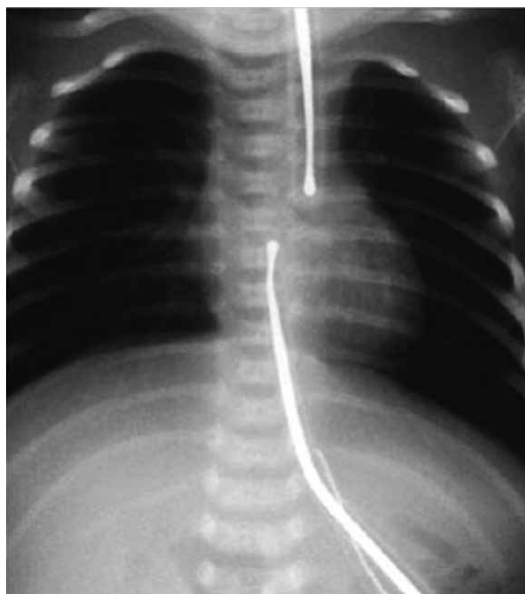
Στην διάρκεια του χειρουργείου είναι χρήσιμη η ενδοσκόπηση του κεντρικού οισοφάγου και της τραχείας για τον εντοπισμό του ύψους του συριγγίου και τον αποκλεισμό ύπαρξης λάρυγγο-τράχειο-οισοφαγικής σχισμής.¹¹

Η παρουσία αέρα στον πεπτικό σωλήνα υποδηλώνει την παρουσία τραχειοοισοφαγικού συριγγίου του περιφερικού κολοβώματος του οισοφάγου, που αποτελεί το συχνότερο τύπο ατρησίας (80-85%). Σε αυτόν τον τύπο, συνήθως, τα δύο κολοβώματα έχουν μικρή απόσταση μεταξύ τους και η αναστόμωσή τους μετά την απολίνωση του συριγγίου είναι ευχερής.

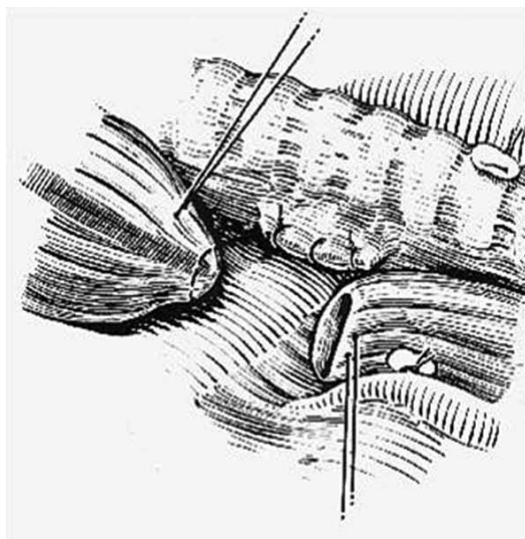
Η απουσία αέρα από τον πεπτικό σωλήνα υποδηλώνει την ύπαρξη αμιγούς ατρη-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης νεογνών με ατρησίας οισοφάγου

Προγνωστικοί παράγοντες	Επιβίωση
Ομάδα 1	
BΓ >1500 g χωρίς μείζονες συνοδές καρδιακές ανωμαλίες	97%
Ομάδα 2	
BΓ <1500 g ή μείζονες συνοδές καρδιακές ανωμαλίες	59%
Ομάδα 3	
BΓ <1500 g και μείζονες συνοδές καρδιακές ανωμαλίες	22%



ΕΙΚΟΝΑ 1. Μέτρηση απόστασης μεταξύ κεντρικού και περιφερικού οισοφάγου με τη βοήθεια ακτινοσκοπιών κηρίων.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Ατρησία οισοφάγου: Απολίνωση του τραχειο-οισοφαγικού συριγγίου. Η απόσταση μεταξύ κεντρικού και περιφερικού οισοφάγου επιτρέπει την τελικοτελική αναστόμωση

σίας, χωρίς συρίγγιο, ή με συρίγγιο του κεντρικού κολοβώματος του οισοφάγου. Και στις δύο αυτές περιπτώσεις, ιδιαίτερα την πρώτη, συνήθως υπάρχει μεγάλη απόσταση μεταξύ των κολοβωμάτων και δεν είναι δυνατή η καταρχήν τελικοτελική αναστόμωση. Τότε γίνεται γαστροστομία σίτισης, εκτιμάται διεγχειρητικά η απόσταση μεταξύ των κολοβωμάτων (Εικόνα 1), και αν είναι μεγάλη, μετατίθεται η αναστόμωση για μεταγενέστερο χρόνο, όταν η απόσταση μεταξύ των δύο κολοβωμάτων μικρύνει σε ικανοποιητικό βαθμό, συνήθως περί το δεύτερο μήνα της ζωής. Σε όλο αυτό το διάστημα είναι σημαντική η σχολαστική αναρρόφηση του κεντρικού κολοβώματος με διαρινικό καθετήρα, κατά προτίμηση διπλού αυλού, για την αποφυγή εισρόφησης σιέλου. Σημαντική είναι επίσης η διατήρηση του αντανεκλαστικού του θηλασμού στο νεογνό σε όλη την περίοδο της αναμονής.

Στον πιο συχνό τύπο ατρησίας με συρίγγιο του περιφερικού κολοβώματος η διόρθωση γίνεται με δεξιά οπίσθιο-πλάγια θωρακοτομή στο 4^ο μεσοπλεύριο διάστημα, ταχεία απολίνωση και εκτομή του συριγγίου και τελικό-τελική αναστόμωση των δύο κολοβωμάτων (Εικόνα 2). Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, γίνεται απολίνωση του συριγγίου και γαστροστομία σίτισης και μεταφέρεται η αναστόμωση σε μεταγενέστερο χρόνο, όπως στην περίπτωση της αμιγούς ατρησίας, πάλι με συνεχή αναρρόφηση του κεντρικού κολοβώματος και διατή-

ρηση του αντανακλαστικού του θηλασμού. Σε εξειδικευμένα κέντρα, με μεγάλη εμπειρία στη ενδοσκοπική χειρουργική, η επέμβαση της διόρθωσης της ατρησίας μπορεί να γίνει με θωρακοσκοπική προσέγγιση.¹²

Η αναστομωτική διαφυγή είναι η πιο συχνή άμεση μετεγχειρητική επιπλοκή και αντιμετωπίζεται συνήθως συντηρητικά με παροχέτευση του ημιθωρακίου και παρεντερική διατροφή. Η μέθοδος αυτή αντιμετώπισης της αναστομωτικής διαφυγής διευκολύνεται από την εξω-υπεζωκοτική προσπέλαση κατά το πρώτο χειρουργείο. Μετεγχειρητική στένωση της αναστόμωσης μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστό μέχρι 50% και είναι πιο συχνή όταν αυτή γίνεται με τάση ή όταν παρατηρηθεί αναστομωτική διαφυγή.¹³ Αντιμετωπίζεται με διαστολές και σύγχρονη διόρθωση της πιθανά συνυπάρχουσας γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.^{14,15} Η υποτροπή του τραχειοοισοφαγικού συριγγίου μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστό 2%, είτε άμεσα μετεγχειρητικά είτε σε απόσταση από την αρχική επέμβαση. Η συμπτωματολογία ποικίλει και περιλαμβάνει βήχα, κυάνωση, επεισόδια πνιγμονής κατά τη σίτιση, υποτροπιάζουσες αναπνευστικές λοιμώξεις και έντονη απόχρεμψη. Η διόρθωση είναι χειρουργική, συνήθως με την ίδια προσπέλαση της αρχικής επέμβασης.

Η πρόγνωση της χειρουργικής αντιμετώπισης της πιο συχνής μορφής της ατρησίας του οισοφάγου είναι εξαιρετική όταν το βάρος γέννησης είναι πάνω από 1500 γραμμάρια και δεν συνυπάρχουν συνοδές καρδιακές ανωμαλίες (Πίνακας 2). Οι πιο σπάνιες μορφές καθυστερημένης αποκατάστασης της συνέχειας του οισοφάγου, παρουσιάζουν αυξημένο ποσοστό απώτερης νοσηρότητας, τόσο από το πεπτικό, όσο και από το αναπνευστικό σύστημα, με συχνά χαμηλούς ρυθμούς αύξησης μέχρι την προεφηβική ηλικία και επηρεασμένη ποιότητα ζωής.¹⁶⁻¹⁸

Οι επεμβάσεις αντικατάστασης του οισοφάγου που έχουν περιγραφεί πρέπει να περιορίζονται σε εκείνες τις εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, όπου κάθε άλλη προσπάθεια αποκατάστασης της συνέχειας και διατήρησης του ίδιου του οισοφάγου του ασθενούς έχει αποτύχει.¹⁹

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΚΗΛΗ

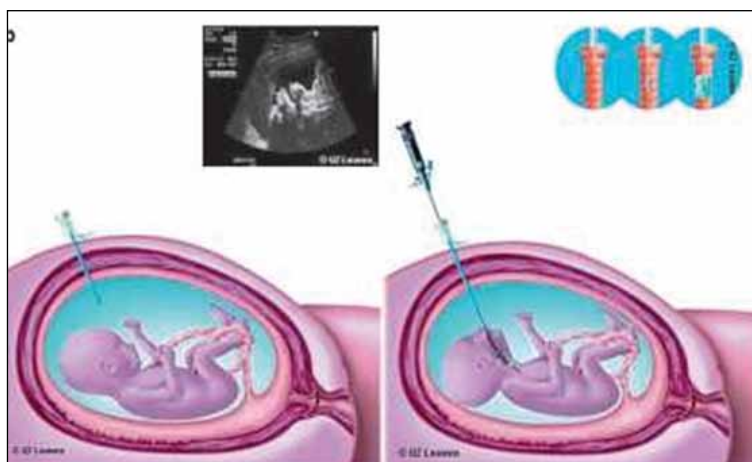
Η αντιμετώπιση της συγγενούς διαφραγματοκήλης αποτελεί άλλη μια πρόκληση για τους νεογνολόγους και για τους παιδοχειρουργούς. Η συνολική θνητότητα παραμένει υψηλή (60%), όταν λαμβάνονται υπόψη οι ενδομήτριοι θάνατοι και οι διακοπές της κύησης. Οι υποπλασία του πνεύμονα και η συνυπάρχουσα πνευμονική υπέρταση αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου στις περιπτώσεις μεμονωμένης συγγενούς διαφραγματοκήλης. Οι συνοδές ανωμαλίες που απαντώνται σε ποσοστό 30%-40% μειώνουν το ποσοστό επιβίωσης σε λιγότερο από 10%. Εκτός από τις συνοδές συγγενείς ανωμαλίες, άλλοι δυσμενείς ενδομήτριοι προγνωστικοί παράγοντες είναι η παρουσία του ήπατος εντός του ημιθωρακίου, το πολύ-υδράμνιο και η σχέση διαμέτρου του σύστοιχου πνεύμονα προς την κεφαλή του εμβρύου με λόγο <1.²⁰

Η ενδομήτρια χειρουργική διόρθωση έχει δώσει απογοητευτικά αποτελέσματα και έχει πρακτικά εγκαταλειφθεί. Αντίθετα, η ενδομήτρια απόφραξη της τραχείας φαίνεται

να έχει καλά αποτελέσματα στην πρόληψη της υποπλασίας του πνεύμονα. Η μέθοδος που έχει επικρατήσει για την πραγματοποίηση της είναι η αμνιοσκοπική τοποθέτηση ενδοτραχειακού βύσματος μεταξύ 24^{ης} και 28^{ης} εβδομάδος και η αφαίρεση του πριν από τον τοκετό, περί την 34^η εβδομάδα (Εικόνα 3).

Ο τοκετός των εμβρύων με συγγενή διαφραγματοκήλη πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα που διαθέτουν τριτοβάθμια ή τεταρτοβάθμια μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών (MENN), καθώς και εξειδικευμένη παιδοχειρουργική ομάδα. Η χειρουργική διόρθωση της διαφραγματοκήλης δεν είναι επείγουσα και πρέπει πραγματοποιείται μετά την σταθεροποίηση των νεογνών και την ανάταξη της πνευμονικής υπέρτασης.²¹ Η προσπάθεια σταθεροποίησης των νεογνών και αποφυγής του βαροτραύματος από την επιθετική συμβατική υποστήριξη της αναπνοής επιτυγχάνεται με τη χρήση αναπνευστήρων υψηλής συχνότητας, NO και επιτρεπόμενης υπερκαπνίας. Το νεογνό θεωρείται ότι έχει σταθεροποιηθεί όταν το PaO₂ είναι >100 torr και η διαφορά πίεσης μεταξύ αρτηριδίων –κυψελίδων <600 torr. Τότε είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί η χειρουργική επέμβαση, κατά προτίμηση στη MENN σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο.

Η καλύτερη προσπέλαση είναι η κοιλιακή με τομή στο σύστοιχο υποχόνδριο για την ευχερέστερη ανάταξη των σπλάχνων και τη διόρθωση της συνυπάρχουσας ανωμαλίας στροφής και καθήλωσης του εντέρου. Όταν το χάσμα είναι μεγάλο (30%), μπορεί να χρειαστεί να καλυφθεί με χρήση ενδοπρόθεσης (Gore-Tex), γεγονός που αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο σηπτικών επιπλοκών. Ενδοπρόθεση μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη σύγκλιση της περιτοναϊκής κοιλότητας όταν αυτή είναι μικρή και δε χωράει ευχερώς την ανάταξη των σπλάχνων. Η χρήση παροχέτευσης θώρακος δεν είναι απαραίτητη και όταν αυτή τοποθετείται δεν θα πρέπει να είναι σε αρνητική πίεση για την αποφυγή βαροτραύματος στον υποπλαστικό σύστοιχο πνεύμονα.



ΕΙΚΟΝΑ 3. Αμνιοσκοπική τοποθέτηση ενδοτραχειακού βήσματος.

Τα ποσοστά επιβίωσης των νεογνών με συγγενή διαφραγματοκήλη δε φαίνεται να παρουσιάζουν ιδιαίτερη βελτίωση, παρά τις σημαντικές προόδους που σημειώθηκαν τα τελευταία χρόνια, συμπεριλαμβανόμενης και της χρήσης εξωσωματικής οξυγόνωσης (ECMO). Η ευρεία χρήση της προγεννητικής απεικόνισης απλώς επιτρέπει την έγκαιρη εντόπιση του προβλήματος και τη μεταφορά της μητέρας σε εξειδικευμένο κέντρο για τον τοκετό. Τα νεογνά που έχουν επιβιώσει μετά από χειρουργική διόρθωση διαφραγματοκήλης, παρουσιάζουν σημαντική απώτερη νοσηρότητα και άλλοτε άλλου βαθμού υπολειπόμενους ρυθμούς ανάπτυξης και χρειάζονται στενή παρακολούθηση μέχρι την εφηβική ηλικία.

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΥΣΤΙΚΕΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ

Οι πιο συχνές συγγενείς κυστικές δυσπλασίες του πνευμονικού παρεγχύματος είναι η συγγενής κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία, το πνευμονικό απόλυμα και οι ενδιάμεσες μορφές που συχνά περιέχουν στοιχεία και των δύο. Σπανιότερες βλάβες είναι το συγγενές λοβώδες εμφύσημα, οι βρογχογενείς κύστεις, οι εντερογενείς κύστεις, η ατρησία των βρόγχων και η σπανιότατη βρογχοπνευμονική εκτοπλασία.

Η αρχική κατάταξη των συγγενών κυστικών δυσπλασιών λάμβανε υπόψη το μέγεθος των κύστεων. Στη συνέχεια, με βάση τα στοιχεία από το προγεννητικό υπερηχογράφημα, κατατάχθηκαν σε μακροκυστικές, μικροκυστικές και συμπαγείς μορφές. Επειδή όμως η ιστολογική μορφή αυτών των βλαβών δεν είναι απόλυτα διακριτή και συχνά συνυπάρχουν περισσότερες από μια μορφές στον ίδιο ασθενή, σήμερα προτιμάται πιο περιγραφική κατάταξη αυτού που θεωρείται ευρύτερο φάσμα συγγενών διαμαρτιών του πνευμονικού παρεγχύματος και εμφανίζεται με αναφερόμενη συχνότητα μια στους 10.000 έως 35.000 τοκετούς.²⁰

Η κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία

Το ποσοστό της προγεννητικής διάγνωσης της βλάβης στο υπερηχογράφημα β' επιπέδου είναι πολύ υψηλό και πλησιάζει το 100%. Επιτρέπει την έγκαιρη ανίχνευση ασυμπτωματικών βλαβών. Κακοί προγνωστικοί παράγοντες στο προγεννητικό υπερηχογράφημα είναι η παρουσία ύδρωπα και αμφοτερόπλευρων βλαβών, και μπορεί να οδηγήσουν σε ενδομήτρια παρέμβαση σε ποσοστό 10%.

Η ενδομήτρια παρέμβαση μπορεί να περιλαμβάνει απλή παροχέτευση αμνιακού υγρού ή σε σοβαρότερες περιπτώσεις τοποθέτηση θωρακοαμνιακής παροχέτευσης.^{22,23} Στη διάρκεια της κύησης μπορεί να παρατηρηθεί ελάττωση του μεγέθους της βλάβης, όμως η πλήρης υποστροφή είναι εξαιρετικά σπάνια. Οι ευμεγέθεις κυστικές βλάβες μπορεί να γίνουν άμεσα συμπτωματικές μετά τον τοκετό σε ποσοστό 10%. Ο τοκετός, λοιπόν, πρέπει να προβλέπεται σε εξειδικευμένο κέντρο με δυνατότητα άμεσης παιδοχειρουργικής παρέμβασης. Για τις μικρότερες βλάβες χρειάζεται λεπτομερής απεικονιστική εκτίμηση τις πρώτες 6-8 εβδομάδες και προγραμματισμένη χειρουργική εξαίρεση στον 1ο χρόνο της ζωής, με θωρακοσκόπηση ή θωρακοτομή (Εικόνα 4).²⁴

Η λοβεκτομή είναι προτιμότερη της τμηματεκτομής λόγω της μικρότερης μετεγχειρητικής νοσηρότητας και της πιθανότητας, στην περίπτωση της τμηματεκτομής, παραμονής μικροσκοπικής υπολειμματικής βλάβης. Εάν η βλάβη είναι αμφοτερόπλευρη, ή επεκτείνεται σε περισσότερους από έναν λοβό, τότε, γίνεται προσπάθεια με την τμηματεκτομή, να διατηρηθεί όσο το δυνατόν περισσότερος υγιής πνευμονικός ιστός.

Η χειρουργική αφαίρεση της βλάβης επιβάλλεται από τον υπαρκτό κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής.^{25,26}

Η πρόγνωση εξαρτάται από το μέγεθος του υπολειπόμενου πνευμονικού παρεγχύματος και είναι εξαιρετική όταν η βλάβη εντοπίζεται σε ένα λοβό.

Πνευμονικό απόλυμα

Η μορφή αυτή δυσπλασίας αποτελείται από μη λειτουργικό πνευμονικό παρέγχυμα το οποίο δεν επικοινωνεί με το φυσιολογικό βρογχικό δένδρο και έχει, συνήθως, κεντρικό τροφοφόρο αγγείο που προέρχεται κατευθείαν από την αορτή (Εικόνα 5). Διακρίνεται στην ενδολόβια (ενδοπνευμονική) μορφή που βρίσκεται μέσα στο φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα και τον περισπλάχνιο υπεζωκότα και συνδέεται με τις πνευμονικές φλέβες, και την εξωλόβια (εξωπνευμονική) μορφή που δεν περιλαμβάνεται στο πνευμονικό παρέγχυμα και επικοινωνεί με το σύστημα της άζυγου φλέβας.

Είναι δυνατό να δώσει συμπτώματα νωρίς, κατά την νεογνική περίοδο με υποτροπιάζουσες αναπνευστικές λοιμώξεις ή και αργότερα, στη βρεφική ηλικία, ή ακόμη και



ΕΙΚΟΝΑ 4. Κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία αριστερού κάτω λοβού.



ΕΙΚΟΝΑ 5. Πνευμονικό απόλυμα με αγγείωση από την υποδιαφραγματική μοίρα της αορτής.

να παραμείνει τελείως ασυμπτωματική. Η προεγχειρητική απεικόνιση του τροφοφόρου αγγείου είναι σημαντική για τον σχεδιασμό της επέμβασης και μπορεί να γίνει με αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία.

Η αντιμετώπιση είναι χειρουργική, είτε με θωρακοτομή είτε με θωρακοσκοπηση. Στην εξωλόβια μορφή συνήθως είναι εφικτή η αφαίρεση μόνο της βλάβης, ενώ στην ενδολόβια προτιμάται η λοβεκτομή από την τμηματεκτομή γιατί έχει μικρότερη μετεγχειρητική νοσηρότητα. Στις ασυμπτωματικές μορφές με προγεννητική διάγνωση η αφαίρεση γίνεται στο πρώτο έτος ζωής. Εναλλακτική μέθοδος αντιμετώπισης είναι η υποστροφή με καθετηριασμό και εμβολισμό του τροφοφόρου αγγείου.^{27,28} Η μέθοδος αυτή ενέχει τον κίνδυνο της απώτερης κακοήθους εξαλλαγής, κυρίως λόγω πιθανής συνύπαρξης στοιχείων κυστικής αδενωματοειδούς δυσπλασίας, για αυτό δεν τυγχάνει ευρείας αποδοχής.

Το πνευμονικό απόλυμα και η κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία μπορεί να συνυπάρχουν στην ίδια μορφή κυστικής δυσπλασίας σε ποσοστό 20-30% για αυτό θεωρούνται πλέον διαφορετικές μορφές του ίδιου φάσματος κυστικών δυσπλαστικών βλαβών του πνεύμονα με κοινή αντιμετώπιση και πρόγνωση.

Συγγενές λοβώδες εμφύσημα

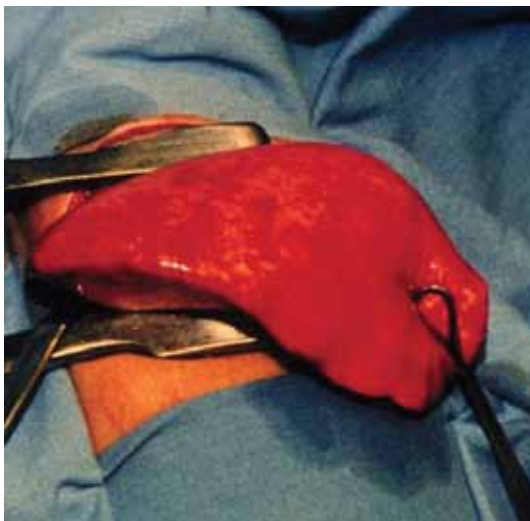
Εκδηλώνεται κλινικά, συνήθως άμεσα μετά τον τοκετό με αναπνευστική δυσχέρεια, ή αργότερα, περί τον 4-5ο μήνα της ζωής, με υπερέκπτυξη ενός ή περισωτέρων λοβών του πνεύμονα, συνήθως του δεξιού άνω ή μέσου λοβού, ο οποίος πιέζει το υπόλοιπο, φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα και δημιουργεί ατελεκτασίες και παρεκτόπιση του μεσοθωρακίου.

Η αντιμετώπιση είναι χειρουργική με λοβεκτομή του πάσχοντος λοβού (Εικόνα 6). Η θωρακοσκοπική προσπέλαση είναι ιδιαίτερα δυσχερής λόγω του μεγάλου όγκου του εμφυσηματικού λοβού και δεν ενδείκνυται.

Η πρόγνωση μετά τη χειρουργική διόρθωση είναι πολύ καλή, όταν η βλάβη είναι περιορισμένη

Βρογχογενείς κύστεις

Εντοπίζονται κατά προτίμηση στο μεσοθωράκιο σε ποσοστό 75% (Εικόνα 7). Στο υπόλοιπο 25% ανευρίσκονται μέσα στο πνευμονικό παρέγχυμα και εκδηλώνονται με



ΕΙΚΟΝΑ 6. Συγγενές λοβώδες εμφύσημα.

αναπνευστική λοίμωξη, ή μπορεί να παραμένουν ασυμπτωματικές και να αποτελέσουν τυχαίο εύρημα.

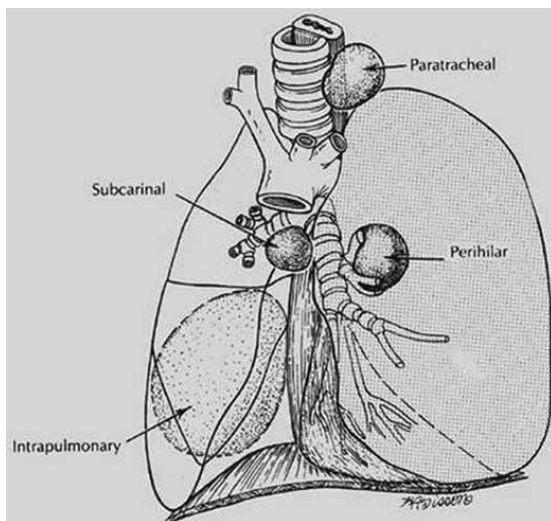
Η αντιμετώπιση είναι χειρουργική, με θωρακοσκόπηση ή με θωρακοτομή,^{29,30} συνήθως όταν διαγνωστούν, ακόμη και όταν είναι ασυμπτωματικές. Η ενδοπαρεγχυματική εντόπιση πρέπει να αντιμετωπίζεται με λοβεκτομή, οι άλλες εντοπίσεις με απλή κυστεκτομή. Η πρόγνωση μετά τη χειρουργική αφαίρεση είναι εξαιρετική.

Εντερογενείς κύστεις

Προέρχονται από τον οισοφάγο, μπορεί να δημιουργήσουν πιεστικά φαινόμενα στην τραχεία ή τους βρόγχους και ενίοτε μπορεί να επικοινωνούν με το τραχειοβρογχικό δένδρο, τον πνεύμονα ή τον νωτιαίο σωλήνα (νευροεντερικές κύστεις). Σπάνια μπορεί να προκαλέσουν αιμόπτυση από έλκος που δημιουργείται από έκτοπο γαστρικό βλεννογόνο μέσα στην κύστη. Μερικές εντερογενείς κύστεις μπορεί να επεκτείνονται κάτω από το διάφραγμα και να επικοινωνούν με το δωδεκαδάκτυλο ή τη νήστιδα.

Οι επιπλεγμένες, πολύπλοκες μορφές εντερογενών κύστεων και κυστικών διπλασιασμών χρειάζονται λεπτομερή προεγχειρητική εκτίμηση και αφαίρεση, με διατήρηση κατά το δυνατόν της ακεραιότητας του οισοφάγου. Για τις απλούστερες μορφές η έξω-βλεννογονική αφαίρεση είναι αρκετή.³¹

Ιδιαίτερη, σπάνια μορφή επικοινωνίας του πεπτικού με το αναπνευστικό σύστημα αποτελεί η βροχοπνευμονική εκτοπλασία ή "οισοφαγικός βρόγχος" Κατ' αυτήν ολόκληρος



ΕΙΚΟΝΑ 7. Συνήθεις εντοπίσεις βρογχογενών κύστεων.



ΕΙΚΟΝΑ 8. Οισοφαγογράφημα όπου σκιαγραφείται η έκφυση του δεξιού στελεχιαίου βρόγχου από το κάτω τρίτημόριο του οισοφάγου.

ο πνεύμονας ή ένα μέρος του εκφύεται κατ' ευθείαν από τον οισοφάγο. Το πνευμονικό παρέγχυμα και το βρογχικό δένδρο μπορεί να είναι φυσιολογικό ή μπορεί να έχει τη μορφή πνευμονικού απολύματος. Η διάγνωση γίνεται με του οισοφαγογράφημα (Εικόνα 8). Επιπλέον απεικονιστική διερεύνηση είναι απαραίτητη για τον προσδιορισμό της αγγείωσης της βλάβης. Όταν η αιμάτωση του παρεγχύματος είναι φυσιολογική είναι δυνατή η διατήρηση του και η αναστόμωσή του με το υπόλοιπο βρογχικό δένδρο, με πολύ καλά αποτελέσματα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and infant. *N Eng J Med* 1987; 317:1321-1329.
2. Gunter JB, Eng C. Thoracic epidural anesthesia via the caudal approach in children. *Anesthesiology* 1992; 76:935-938.
3. Shah R, Sabanathan S, Richardson J, Mearns A, Bembridge J. Continuous paravertebral block for post thoracotomy analgesia in children. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1997; 38:543-546.
4. Jacobus HC. The practical importance of thoracoscopy in surgery of the chest. *Surg Gynecol Obstetr* 1921; 4:289-296.
5. Langenburg SE, Lelli JL. Minimally invasive surgery of the lung: lung biopsy, treatment of spontaneous pneumothorax, and pulmonary resection. *Semin Ped Surg* 2008; 17:30-33.
6. Rothenberg S. Thoracoscopic Surgery. In: Parikh D, Crabbe D, Auldist AW, Rothenberg S (eds.), *Pediatric Thoracic Surgery*, Springer-Verlag, London; 2009:75-80.
7. Rothenberg SS. Thoracoscopic pulmonary surgery. *Semin Pediatr Surg* 2007; 3:231-237.
8. Engum S. Minimal access thoracic surgery in the pediatric populations. *Semin Pediatr Surg* 2007; 16:14-24.
9. Smith TJ, Rothenberg SS, Brooks M, Smith TJ, Rothenberg SS, Brooks M, et al. Thoracoscopic surgery in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24:429-435.
10. Mee RBB, Beasley SW, Auldist AW, Myers NA. Influence of congenital heart disease on the management of esophageal atresia. *Pediatr Surg Int* 1992; 7:90-93.
11. Atzori P, Lacobelli BD, Bottero S, Spiridakis J, Laviani R, Trucchi A, et al. Preoperative tracheobronchoscopy in newborn with esophageal atresia: does it matter? *J Pediatr Surg* 2006; 41:1054-1057.
12. Holcomb GW, Rothenberg SS, Bax KM, Martinez-Ferro M, Albanese CT, Ostlie DJ, et al. Thoracoscopic repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: a multi-institutional analysis. *Ann Surg* 2005; 242:422-428.
13. Rodriguez-Baez N, Anderson JM. Management of esophageal strictures in children. *Curr Treat Op Gastroenterol* 2003; 6:414-425.
14. Wheatley MJ, Coran AG, Wesley JR. Efficacy of the Nissen fundoplication in the management of gastroesophageal reflux following esophageal atresia repair. *J Pediatr Surg* 1993; 28:53-55.
15. Lan LC, Wong KK, Lin SC, Sprigg A, Clarke S, Johnson PR, et al. Endoscopic balloon dilatation of esophageal strictures in infants and children; 17 years experience and a literature review. *J Pediatr Surg* 2003; 38:1712-1715.
16. Rickham PP. Infants with esophageal atresia weighing under three pounds. *J Pediatr Surg* 1981; 16:595-598.
17. Beasley SW, Myers NA. Trends in mortality in oesophageal atresia. *Pediatr Surg Int* 1992; 7:86-89.
18. Konkin DE, O'Hali WA, Webber EM, Blair GK. Outcomes in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 2003; 38:1726-1729.

19. Spitz L. Gastric replacement of the oesophagus. In: Rob and Smith's Operative Surgery: Paediatric Surgery, 4th ed. Spitz LV, Nixon HH (eds). Butterworths, London; 1998:142-145.
20. Lakhoo K. Neonatal surgical problems of the chest. Symposium: Surgery and Orthopaedics. *Paediatr Child Health* 2010; 20:201-206.
21. Ostrea EM, Villanueva-Uy ET, Natarajan G, Uy HG. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Pathogenesis, etiology, and management. *Paediatr Drugs* 2006; 8:179-188.
22. Azizkhan RG, Crombleholme TM. Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management. *Pediatr Surg Int* 2008; 24:643-657.
23. Cass DL, Olutoye OO, Cassady CI, Moise KJ, Johnson A, Papanna R, et al. Prenatal diagnosis and outcome of fetal lung masses. *J Pediatr Surg* 2011; 46:292-298.
24. Rothenberg SS. First decades experience with thoracoscopic lobectomy in infants and children. *J Pediatr Surg* 2008; 43:40-44.
25. Granata C, Gambini C, Balducci T, Toma P, Michelazzi A, Conte M, et al. Bronchioalveolar carcinoma arising in congenital adenomatoid malformation in a child: a case report and review of malignancies originating in congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25:62-65.
26. Ozcam C, Celik A, Ural Z, Veral A, Kandiloğlu G, Balik E. Primary pulmonary rhabdomyosarcoma arising within cystic adenomatoid malformation: a case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2001; 36:1062-1064.
27. Tokel K, Buyvant F, Varan B. Coil embolization of pulmonary sequestration in two infants: a safe alternative to surgery. *Am J Roentgenol* 2000; 175:993-996.
28. Lee KH, Sung KB, Yoon HK, Ko GY, Yoon CH, Goo HW, et al. Trans-catheter arterial embolization of pulmonary sequestration in neonates: long-term follow-up results. *J Vasc Intervent Radiol* 2003; 14:363-367.
29. Bratu I, Laberge JM, Flageole H, Bouchard S. Foregut duplications: is there an advantage to thoracoscopic resection? *J Pediatr Surg* 2005; 40:138-141.
30. Hirose S, Clifton MS, Bratton B, Harrison MR, Farmer DL, Nobuhara KK, et al. Thoracoscopic resection of foregut duplications cysts. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2006; 16:526-529.
31. Nobuhara K, Gorski Y, La Quaglia M, Shamberger R. Bronchogenic cysts and esophageal duplications: common origins and treatment. *J Pediatr Surg* 1997; 32:1408-1413.

Απώτερες επιπλοκές συγγενούς διαφραγματοκήλης και τραχειοοισοφαγικού συριγγίου

Ιωάννα Λούκου,^{1,2} Κώστας Δούρος^{2,3}

Μια από τις σημαντικές αιτίες νεογνικής και βρεφικής θνησιμότητας και νοσηρότητας είναι οι συγγενείς ανωμαλίες του αναπνευστικού συστήματος, που ακολουθούν σε συχνότητα εκείνες του καρδιο-αγγειακού συστήματος.¹ Μεταξύ αυτών, σημαντική θέση καταλαμβάνουν η συγγενής διαφραγματοκήλη (ΣΔ) και το τραχειο-οισοφαγικό συρίγγιο (ΤΟΣ), το οποίο στην πλειονότητα των περιπτώσεων συνυπάρχει με ατρησία του οισοφάγου (ΑΟ). Στο κείμενο που ακολουθεί θα γίνει εκτενής αναφορά στις απώτερες επιπλοκές των δύο καταστάσεων που όμως, δεν είναι τόσο μελετημένες όσο η άμεση αντιμετώπιση τους.

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΚΗΛΗ

Η επίπτωση της ΣΔ κυμαίνεται περίπου στις 1:2.500 γεννήσεις ζώντων νεογνών.² Παρά τις προόδους στην προγεννητική διάγνωση και τη μεταγεννητική αντιμετώπιση της, η θνητότητα της νόσου εξακολουθεί να παραμένει υψηλή και κυμαίνεται μεταξύ 40–50%.²⁻⁴ Η θνητότητα εξαρτάται κυρίως από τον βαθμό της προωρότητας, τη συνύπαρξη και άλλων συγγενών ανωμαλιών, καθώς και τη σοβαρότητα της πνευμονικής υποπλασίας και της πνευμονικής υπέρτασης.^{2,5,6} Οι ποικίλες βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με τη βελτίωση της επιβίωσης με τη χρήση νέων τεχνικών αντιμετώπισης, όπως η χρήση εξωσωματικής οξυγόνωσης δια μεμβράνης (extracorporeal membrane oxygenation - ECMO) για την επίτευξη της απαιτούμενης προ-εγχειρητικής σταθεροποίησης ή του μετ-εγχειρητικού ελέγχου,⁷⁻⁹ θα πρέπει να γίνονται δεκτές με επιφύλα-

¹Τμήμα Κυστικής Ίνωσης, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

²Dept. of Respiratory Medicine, Sheffield Children's Hospital, Sheffield, UK

³Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Αλληλογραφία: Κώστας Δούρος: costasdouros@gmail.com

ξη, δεδομένου ότι οι όποιες διαφορές έχουν παρατηρηθεί θα μπορούσαν ενδεχομένως να ερμηνευθούν με την ύπαρξη συστηματικού λάθους (bias) κατά την επιλογή των περιστατικών.¹⁰

Ωστόσο, αν τελικά αποδειχθεί ότι η χρήση των νέων τεχνικών αυξάνει την επιβίωση, θα πρέπει να αναμένεται πως μεγαλύτερος αριθμός σοβαρά προσβεβλημένων παιδιών θα μπορεί να επιβιώνει, αλλά με σοβαρότερου βαθμού πνευμονική υποπλασία και πνευμονική υπέρταση. Κατ' αυτόν τον τρόπο, το ποσοστό των παιδιών με σοβαρή μακροχρόνια νοσηρότητα αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά.¹¹

Η επίπτωση άλλων συνοδών συγγενών ανωμαλιών ανέρχεται στο 33–50%.^{10,12,13} Οι σοβαρότερες από αυτές, αφορούν σε ανωμαλίες του καρδιο-αγγειακού συστήματος, ατρησίες του εντέρου και χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ενώ συχνά απαντώνται και άλλες λιγότερο σοβαρές όπως είναι η μεκέλειος απόφυση και οι ανωμαλίες από το ουρογεννητικό.

Νοσηρότητα από το αναπνευστικό σύστημα

Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της ΣΔ είναι η πνευμονική υποπλασία με αλλαγή της αρχιτεκτονικής των πνευμόνων, που συνίσταται σε ελαττωμένο αριθμό βρόγχων και κυψελίδων, καθώς και σε δομικές ανωμαλίες του πνευμονικού αγγειακού δικτύου. Ο αριθμός των βρόγχων είναι ελαττωμένος κυρίως ομόπλευρα της βλάβης και σε μικρότερο βαθμό στον ετερόπλευρο πνεύμονα^{14,15} και δεν παρουσιάζει αύξηση με την ηλικία καθότι, όπως είναι γνωστό, ο πολλαπλασιασμός τους ολοκληρώνεται κατά την 16^η εβδομάδα της εμβρυικής ζωής.¹⁴ Όσον αφορά στις κυψελίδες, επέρχεται υπερδιάταση τους, ως αντιρροπιστική προσπάθεια πλήρωσης του ημιθωρακίου μετά την επιδιόρθωση της βλάβης (Εικόνα 1), παράλληλα όμως, με την πάροδο του χρόνου παρατηρείται και αύξηση του αριθμού τους.^{14,16}

Πέρα από τις δομικές ανωμαλίες των πνευμόνων και η ίδια η θεραπευτική προσπάθεια μπορεί να συμβάλλει στην πνευμονική νοσηρότητα. Η παλαιότερα εφαρμοζόμενη θεραπευτική στρατηγική του υπεραερισμού, στηριζόταν στη λογική της ελάττωσης των πνευμονικών αντιστάσεων και την αναστροφή της ροής του αίματος μέσω του βοττάλειου πόρου. Όπως αποδείχθηκε όμως, οι υψηλές πιέσεις που απαιτούνταν οδηγούσαν σε τραυματισμό του πνευμονικού παρεγχύματος και πνευμονικό οίδημα.¹⁷ Έτσι, τα τελευταία χρόνια η τακτική αυτή έχει εγκαταλειφθεί και έχει αντικατασταθεί από την τεχνική της επιτρεπόμενης υπερκαπνίας (permissive hypercapnia) που επιτρέπει υψηλότερες συγκεντρώσεις CO₂ προκειμένου να αποφευχθεί το βαρότραυμα. Παρόλο που η τακτική αυτή συνδέεται με υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης,^{18,19} το βαρότραυμα εξακολουθεί να παραμένει σημαντικός παράγοντας παρεγχυματικής βλάβης, που θα μπορούσε θεωρητικά να αποφευχθεί με τη χρήση εξωσωματικής οξυγόνωσης δια μεμβράνης (Extracorporeal Membrane Oxygenation - ECMO).²⁰ Ωστόσο, η αξία της ECMO δεν έχει αποτυπωθεί ακόμη σε μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες.

Συμπτώματα όπως ο βήχας ή οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού έχουν αναφερθεί στο 25–50% των παιδιών, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ακτινογραφία θώρακα σε βρέφος ηλικίας 6 μηνών με χειρουργηθείσα ΣΔ. Είναι εμφανής η διαύγαση του αριστερού κάτω πνευμονικού πεδίου ως αποτέλεσμα της αντιρροπιστικής υπερδιάτασης των κυψελίδων.

του πρώτου χρόνου της ζωής τους.²¹⁻²³ Ωστόσο, υπάρχουν και κάποιες άλλες μελέτες που αμφισβητούν την αξία αυτών των ευρημάτων υποστηρίζοντας πως οι ασθενείς με συγγενή διαφραγματοκήλη ουσιαστικά, δε διαφέρουν από τα φυσιολογικά παιδιά στην εκδήλωση συμπτωματολογίας από το αναπνευστικό.^{24,25} Παρά τη γενικότερη αίσθηση πάντως, πως τα παιδιά μετά τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής δεν αντιμετωπίζουν ουσιαστικά προβλήματα,²⁶ δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών που περιλαμβάνεται στις διάφορες μελέτες.^{27,28}

Σε σπироμετρικά δεδομένα ασθενών με ΣΔ, μετά από σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες, έχει παρατηρηθεί εικόνα αποφρακτικής κυρίως πνευμονικής νόσου. Συγκεκριμένα, το 1/3 περίπου των παιδιών με ΣΔ βρέθηκε να έχει ελαττωμένες τις τιμές των FEV₁ και FVC.²⁹⁻³¹ Αξίζει να σημειωθεί, πως αν και ο FEV₁ βελτιωνόταν με τη χρήση βρογχοδιασταλτικών στο 50% περίπου των ασθενών, εξακολουθούσε να παραμένει χαμηλότερος από ότι στους φυσιολογικούς μάρτυρες.^{30,31} Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις περιφερικότερης απόφραξης στους ασθενείς, πιθανότατα λόγω δομικών αλλαγών στη δομή των απώτερων αεραγωγών,³⁰ ενώ θεωρείται πως πρέπει να υπάρχει και βαθμός εμφυσήματος, αφού ο λόγος RV/TLC (δείκτης κατακρατούμενου αέρα μετά από πλήρη εκπνοή) εμφανίζεται υψηλότερος του αναμενόμενου. Έχει υποστηριχθεί πως ο ελαττωμένος πνευμονικός ιστός και η επακόλουθη διάταση των κυψελίδων μπορεί να οδηγήσουν σε πρόωμη δυναμική συμπίεση των αεραγωγών, όπως συμβαίνει με τους ηλικιωμένους εμφυσηματικούς ασθενείς.³² Ωστόσο, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν πως ο υψηλός λόγος RV/TLC σχετίζεται με την παραμόρφωση του θωρακικού τοιχώματος που συχνά παρατηρείται στα παιδιά με ΣΔ.³¹

Νοσηρότητα από το καρδιο-αγγειακό σύστημα

Εκτός από τις δομικές ανωμαλίες των κυψελίδων και των αεραγωγών, στα βρέφη με ΣΔ συνυπάρχουν ανωμαλίες και στο αγγειακό πνευμονικό δίκτυο. Όπως έχειδειχθεί, η φυσιολογική προοδευτική ελάττωση του πάχους των πνευμονικών αρτηριών που παρατηρείται στα έμβρυα όσο πλησιάζουμε στον τοκετό, δεν συμβαίνει στους πνεύμονες που πάσχουν από ΣΔ.³³⁻³⁵ Σε παθολογοανατομικές μελέτες έχει βρεθεί ελαττωμένος αριθμός πνευμονικών αρτηριών ανά μονάδα πνευμονικού όγκου καθώς και αύξηση του πάχους του τοιχώματος των αρτηριών.³³⁻³⁸ Οι απώτερες συνέπειες ωστόσο των πνευμονικών αγγειακών ανωμαλιών παραμένουν, σε μεγάλο βαθμό, άγνωστες.³⁹ Στις πρώτες 3 εβδομάδες της ζωής, η πνευμονική υπέρταση αποκαθίσταται αυτόματα στους μισούς περίπου ασθενείς χωρίς να απαιτηθεί η χρήση ECMO.⁴⁰ Όσον αφορά στον αριθμό των μελετών που περιγράφουν την πορεία της πνευμονικής υπέρτασης μετά τη νεογνική ηλικία, είναι πολύ μικρός. Οι Iosono και συν διέγνωσαν πνευμονική υπέρταση κατά την έξοδο από τη MEN σε 7 από τα 40 παιδιά που είχαν νοσηλευθεί με ΣΔ.⁴¹ Ένα από αυτά κατέληξε, ενώ στα υπόλοιπα 6 παιδιά που επιβίωσαν, οι πνευμονικές πιέσεις, κατά μέσο όρο, αποκαταστάθηκαν στην ηλικία των 400 ημερών περίπου. Ο Schwartz και συν βρήκαν πως 8 από τους 21 ασθενείς της ομάδας μελέτης τους με ΣΔ, ηλικίας $3,2 \pm 1,4$ ετών, πληρούσαν τα κριτήρια της πνευμονικής υπέρτασης, όπως η δεξιά μετατόπιση του άξονα και η δεξιά κοιλιακή υπερτροφία. Από αυτούς, μόνο 2 εμφάνιζαν ήπιο αποκορεσμό κατά τη διάρκεια της άσκησης, ενώ ένας άλλος έπασχε από σοβαρού βαθμού πνευμονική υπέρταση για την οποία απαιτήθηκε τελικά μεταμόσχευση πνεύμονα.⁴²

Σχετικά πρόσφατα αναφέρθηκε σχεδόν φυσιολογική καρδιοαναπνευστική λειτουργία σε επιβίωσαντες ασθενείς με ΣΔ ηλικίας 10-16 ετών στους οποίους δεν διαπιστώθηκε πνευμονική υπέρταση κατά την άσκηση.⁴³ Έως τώρα υπάρχει μόνο μία μελέτη που ερευνά τις δυνητικές συνέπειες στους ενηλίκους. Η ικανότητα άσκησης και η ανταλλαγή των αερίων ήταν φυσιολογική και στους 12 που εξετάστηκαν, εύρημα που υποδηλώνει φυσιολογικές πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις.⁴⁴

Πάντως, πρέπει να σημειωθεί, πως αν και η πνευμονική υπέρταση αδιαμφισβήτητα αποτελεί πρόβλημα στη ΣΔ, όλες οι παραπάνω μελέτες περιλαμβάνουν μικρούς και ετερογενείς, ως προς τη βαρύτητα της νόσου, πληθυσμούς, ώστε να μην είναι δυνατή η εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.

Νοσηρότητα από το γαστρεντερικό σύστημα

Η γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) παραμένει μια από τις πλέον κοινές συνέπειες της ΣΔ. Ως υπεύθυνοι μηχανισμοί θεωρούνται η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση που προκύπτει από την επανατοποθέτηση των σπλάχνων στην κοιλιά καθώς και η ανώμαλη ανατομία της γαστρο-οισογαγικής συμβολής.⁴⁵⁻⁴⁷ Η επίπτωση της ΓΟΠ κυμαίνεται από 20% έως 70%, ανάλογα με τα κριτήρια των διαφόρων μελετών.^{26,48,49} Οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να ποικίλουν και περιλαμβάνουν αναγωγές, εμέτους,

υποτροπιάζοντα επεισόδια βραδυκαρδίας και άπνοιας, κακή θρέψη και υποτροπιάζουσες πνευμονίες. Πάντως, πολλά παιδιά παραμένουν ασυμπτωματικά παρά την ύπαρξη ΓΟΠ.⁵⁰ Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Fasching και συν, όπου κατά την τακτική παρακολούθηση 25 παιδιών με ΣΔ, για μια περίοδο που κυμαινόταν από 1 έως 17 χρόνια, συμπτώματα ΓΟΠ εμφάνιζαν μόνο τα 5 από αυτά. Ωστόσο, με τον συνδυασμό pH-μετρίας και απεικονιστικού ελέγχου του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, διαπιστώθηκε πως τα 8 από τα 20 ασυμπτωματικά παιδιά έπασχαν από ΓΟΠ, ενώ αντίθετα η ΓΟΠ επιβεβαιώθηκε μόνο στα 2 από τα 5 συμπτωματικά.⁴⁵

Τα δεδομένα που αφορούν στην ύπαρξη ΓΟΠ στους ενηλίκους είναι ελάχιστα. Οι Vanamo και συν εξέτασαν 60 ενηλίκους με διορθωμένη ΣΔ, ηλικίας 14-49 ετών. Οι 38 από αυτούς ανέφεραν συμπτώματα συμβατά με ΓΟΠ, στην ενδοσκόπηση όμως επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη οισοφαγίτιδας μόνο στους 22 (54%) από αυτούς. Οι ερευνητές θεωρούν ως περισσότερο ανησυχητικό το γεγονός πως οι 4 είχαν ήδη αναπτύξει αλλοιώσεις οισοφάγου Barrett.⁵¹

Άλλες επιπλοκές

Κοινό χαρακτηριστικό των παιδιών με διορθωμένη ΣΔ είναι η ανεπαρκής αύξηση. Κάποιοι συγγραφείς αναφέρουν πως το 20–30% των ασθενών παραμένουν, ως προς το βάρος, κάτω από την 5^η εκατοστιαία θέση, παρά τη βελτιστοποίηση της θερμιδικής κάλυψης,^{52,53} ενώ άλλοι διαπιστώνουν πως προβλήματα διατροφής και αύξησης παρατηρούνται περίπου στους μισούς από τους ασθενείς.⁵⁴ Το φαινόμενο φαίνεται πως είναι σύνθετο και προκύπτει από το υψηλό καταβολικό στρες κατά τη νεογνική περίοδο, την πολύ συχνά παρατηρούμενη άρνηση για λήψη τροφής, τη ΓΟΠ και τις αυξημένες θερμιδικές ανάγκες που προκύπτουν από την πνευμονική νοσηρότητα.⁵²⁻⁵⁴

Τα νεογνά με ΣΔ έχουν αυξημένο κίνδυνο υποξαιμίας, λόγω του συνδυασμού πνευμονικής υποπλασίας και πνευμονικής υπέρτασης. Η παρατεταμένη υποξαιμία μπορεί να έχει σημαντικές αρνητικές συνέπειες στη νευρολογική τους ανάπτυξη λόγω των ισχαιμικών βλαβών του εγκεφάλου που μπορεί να επιφέρει.^{54,55}

Παραμορφώσεις του θωρακικού τοιχώματος είναι εμφανείς στο 16-48% των παιδιών, με την πλειότητα να εμφανίζει σκαφοειδή θώρακα.^{54,56-58} Ως αιτία θεωρείται η διαταραχή της στενής σχέσης μεταξύ της ανάπτυξης των πνευμόνων, του διαφράγματος και του θωρακικού κλωβού. Επιπλέον, ήπια σκολίωση έχει αναφερθεί στο 5-10% των ασθενών με ΣΔ. Έχει διατυπωθεί η άποψη πως ασθενείς με διορθωμένη ΣΔ και παραμορφώσεις του θώρακα ή/και σκολίωση εμφανίζουν συχνότερα ελαττωμένη πνευμονική λειτουργία.^{28,57} Γενικά πάντως, οι μυοσκελετικές ανωμαλίες είναι ήπιες, χωρίς θεραπευτικές συνέπειες ή άλλη επίδραση στην καθημερινή ζωή.

ΑΤΡΗΣΙΑ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΚΑΙ ΤΡΑΧΕΙΟ-ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΟ ΣΥΡΙΓΓΙΟ

Η ΑΟ και το ΤΟΣ είναι συγγενείς ανωμαλίες που χαρακτηρίζονται από την ανατομική διακοπή της συνέχειας του οισοφαγικού σωλήνα και την παθολογική επικοινωνία

της τραχείας με τον οισοφάγο υπό μορφή συριγγίου, αντίστοιχα. Στο 88% περίπου των περιπτώσεων η ΑΟ συνοδεύεται από ΤΟΣ, στο 8% η παθολογική επικοινωνία δεν υφίσταται, ενώ στο υπόλοιπο 4% υπάρχει μόνο το συρίγγιο χωρίς την ύπαρξη πραγματικής ατρησίας.^{59,60} Τα διάφορα είδη της συγγενούς ΑΟ/ΤΟΣ έχουν ταξινομηθεί σε 5 τύπους από τους Gross και Vogt.^{61,62}

Η επίπτωση της ΑΟ είναι σχετικά σταθερή στους διάφορους πληθυσμούς και ανέρχεται περίπου 1/2.500 – 4.500 γεννήσεις, στην πλειονότητα δε των περιπτώσεων συμβαίνει ως σποραδικό φαινόμενο.^{59,60} Ιδιαίτερη κλινική σημασία έχει η πολύ συχνή συνύπαρξη (>50%) και άλλων συγγενών ανωμαλιών που μπορεί να είναι καθοριστικής σημασίας για τη θεραπεία και την έκβαση της νόσου.^{63,64} Οι συγγενείς ανωμαλίες δεν παρατηρούνται με την ίδια συχνότητα σε όλες της μορφές της ΑΟ/ΤΟΣ. Έτσι, σε ασθενείς με ΑΟ χωρίς ΤΟΣ η επίπτωση τους ανέρχεται σε 65%, ενώ σε περιπτώσεις μεμονωμένου ΤΟΣ χωρίς ΑΟ παρατηρούνται σχετικά σπάνια. Οι καρδιακές συγγενείς ανωμαλίες αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό των συνοδών ανωμαλιών και μπορεί μαζί με την ΑΟ/ΤΟΣ να είναι μέρος της συσχέτισης VACTERL (vertebral, anal, cardiac, tracheoesophageal, renal, limb) ή σπανιότερα της συσχέτισης CHARGE (coloboma, heart anomalies, atresia choanae, retardation, genital, ear).^{59,60,64,65}

Η πρόοδος στις χειρουργικές τεχνικές και την αναισθησία καθώς και η ύπαρξη μονάδων εντατικής νοσηλείας έχει ουσιαστικά μηδενίσει τη θνητότητα μετά την επέμβαση, ακόμη και για νεογνά με μεγάλο χάσμα μεταξύ των δύο κολοβωμάτων. Αυτό που κυρίως τώρα απασχολεί, είναι η νοσηρότητα και γενικότερα η ποιότητα ζωής μετά τη χειρουργική αποκατάσταση της βλάβης.

Νοσηρότητα από το αναπνευστικό σύστημα

Η τραχειομαλάκυνση (Εικόνα 2) είναι σταθερό εύρημα στην πλειονότητα των παιδιών με ΑΟ,^{59,60,66} αν και αναφέρεται πως είναι κλινικά σημαντική μόνο στο 10-20% των ασθενών.⁶⁷ Παντός, εμφανίζεται λιγότερο συχνά (17%) σε ασθενείς με μεμονωμένη ΑΟ χωρίς ΤΟΣ.⁶⁸ Η σοβαρή τραχειομαλάκυνση μπορεί να συνοδεύεται από σοβαρά επεισόδια κυάνωσης (blue spells) τα οποία συνήθως αντιμετωπίζονται χειρουργικά με αορτοπηξία, κατά την οποία η ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο καθλώνονται στο οπίσθιο τμήμα του στέρνου. Με τον τρόπο αυτό ασκείται έλξη στο πρόσθιο κάτω τοίχωμα της τραχείας, που βρίσκεται προσκολλημένο στο οπίσθιο τοίχωμα της αορτής και αυξάνεται η διάμετρος του τραχειακού αυλού.⁶⁹ Επιπλέον, σε αρκετές περιπτώσεις τα τελευταία χρόνια, έχει επιχειρηθεί η τοποθέτηση ενδοπροθέσεων (stents) με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Αν και η επέμβαση αυτή καθ' εαυτή είναι σχετικά απλή, τείνει να εγκαταλειφτεί λόγω των πολύ σοβαρών επιπλοκών που μπορούν να συμβούν κατά την αφαίρεση της ενδοπρόθεσης.⁷⁰

Στους περισσότερους ασθενείς οι εκδηλώσεις της τραχειομαλάκυνσης περιορίζονται στον χαρακτηριστικό μεταλλικό/υλακώδη βήχα που μπορεί να είναι παρόμοιος με αυτόν της λαρυγγίτιδας και συνήθως επιμένει ακόμη και στην ενήλικη ζωή.⁷¹ Οι ασθενείς με σοβαρή τραχειομαλάκυνση μπορεί επιπλέον να εμφανίζουν σιγμό (ει-



ΕΙΚΟΝΑ 2. Βρογχοσκοπική εικόνα τραχείας σε παιδί με τραχειομαλάκυνση ως συνέπεια ΑΟ/ΤΟΣ. Το εντύπωμα του κολοβώματος του ΤΟΣ είναι εμφανές στο οπίσθιο τοίχωμα της τραχείας

σπνευστικό ή εκπνευστικό), δύσπνοια κατά τη σίτιση ή συριγγμό (εκπνευστικό) κατά τη διάρκεια λοιμώξεων του αναπνευστικού. Η μαλάκυνση έχει ως συνέπεια την κατακράτηση εκκρίσεων λόγω δυσλειτουργίας του μηχανισμού κάθαρσης και του μη αποτελεσματικού βήχα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μεταπλασία του τραχειακού επιθηλίου με ελάττωση του αριθμού των κροσσών, χρόνια ενδοβρογχική λοίμωξη, ατελεκτασία, βρογχεκτασία ή/και υποτροπιάζουσες πνευμονίες.⁶⁰

Σε μελέτη που διεξήχθη σε βρέφη κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους από τη χειρουργική διόρθωση της βλάβης, οι πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες ήταν σε μεγάλο βαθμό παθολογικές, δείχνοντας αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών στο 38% και παγίδευση αέρα στο 19%.⁷² Σε σειρά άλλων μελετών σε μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους φάνηκε πως οι μέσες τιμές των FEV₁ και FVC ήταν ή ελαττωμένες^{73,74} ή εντός των φυσιολογικών ορίων.^{75,76} Πρόσφατα, οι Malstrom και συν⁷⁷ έδειξαν πως σε 31 ασθενείς που μελέτησαν διαχρονικά, μπορούσε να γίνει διάκριση, με βάση τα σπυρομετρικά ευρήματα, σε 3 περίπου ίσου μεγέθους ομάδες, δηλαδή αυτούς με κυρίως αποφρακτικού τύπου ευρήματα, αυτούς με κυρίως περιοριστικού τύπου ευρήματα και αυτούς που εμφάνιζαν φυσιολογικές τιμές. Στην ίδια μελέτη, η αυξημένη βρογχική απαντητικότητα βρέθηκε να συσχετίζεται με τα συμπτώματα από το αναπνευστικό χωρίς όμως αυτά τα παιδιά να εμφανίζουν αυξημένες συγκεντρώσεις εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου, ενώ και οι βιοψίες βρογχικού βλεννογόνου δεν ήταν συμβατές με άσθμα. Στη μεγαλύτερη πάντως σειρά ασθενών που έχει μελετηθεί έως σήμερα και περιελάμβανε 155 ασθενείς, εκ των οποίων οι 74 ήταν ενήλικες, τα αποτελέσματα ήταν καθυστερημένα με μόνο το 10% των ασθενών να εμφανίζει ενδείξεις σημαντικής διαταραχής της πνευμονικής λειτουργίας.⁷⁸

Διαταραχές από το γαστρεντερικό σύστημα

Στις άμεσες επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα περιλαμβάνονται η διαφυγή από την αναστόμωση (anastomotic leak) και η σπηλαιμία, που συνήθως αντιμετωπίζονται συντηρητικά και αντανakλούν τη δυσκολία και την πολυπλοκότητα της διορθωτικής χειρουργικής επέμβασης. Άλλες, απώτερες επιπλοκές, είναι οι δυσκολίες διατροφής, η υποτροπή του συρίγγιου, οι στενώσεις του οισοφάγου και η ΓΟΠ, οι συνέπειες των οποίων μπορεί να εκτείνονται έως και την ενήλικο ζωή.^{59,60}

Οι δυσκολίες στη διατροφή είναι πολύ συχνό εύρημα και μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπαρκή πρόσληψη βάρους. Σχετίζονται με τη διαταραχή της ομαλής κινητικότητας του οισοφάγου και τον κακό συντονισμό της κατάποσης.⁶⁰

Η επίπτωση της υποτροπής του ΤΟΣ ανέρχεται στο 5-14%^{79,80} και συμβαίνει συνήθως μέσα στους πρώτους 18 μήνες από την επέμβαση. Τα ποσοστά αυτά ενδέχεται να είναι χαμηλότερα, δεδομένου ότι αναφέρονται σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν περισσότερο από 20 χρόνια πριν, και έκτοτε, οι χειρουργικές τεχνικές έχουν βελτιωθεί σημαντικά. Η υποτροπή του ΤΟΣ είναι πιθανότερη αν τα δύο κολοβώματα του οισοφάγου απέχουν πολύ μεταξύ τους ή εαν στο συρίγγιο είχε γίνει μόνο απολίνωση χωρίς εκτομή.^{79,81} Η κλινική υποψία της υποτροπής του ΤΟΣ τίθεται από τις υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, ενώ η οριστική διάγνωση τεκμηριώνεται είτε με το οισοφαγογράφημα, το οποίο όμως έχει χαμηλή ευαισθησία, ή με την βρογχοσκόπηση. Στην τελευταία αυτή περίπτωση, μπορεί να τοποθετηθεί ένας καθετήρας μέσα στο συρίγγιο, με το άκρο του να είναι ορατό από τον οισοφάγο, έτσι ώστε να διευκολυνθεί η διορθωτική επέμβαση.

Οι στενώσεις του οισοφάγου παρατηρούνται στο 6-40% των περιπτώσεων ΑΟ/ΤΟΣ.⁸² Είναι συχνότερες όταν έχει επέλθει διαφυγή από την αναστόμωση, όταν συνυπάρχει ΓΟΠ και όταν το αναστομωτικό χάσμα είναι μεγάλο.^{83,84} Η αντιμετώπιση τους περιλαμβάνει σειρά διαστολών καθώς και αντιμετώπιση της ΓΟΠ.⁸²

Περισσότερα από τα μισά βρέφη με ΑΟ/ΤΟΣ αναμένεται να πάσχουν από ΓΟΠ.⁸² Τα μισά από αυτά θα αντιμετωπισθούν επιτυχώς με φαρμακευτική αγωγή, ενώ για τα υπόλοιπα θα απαιτηθεί χειρουργική αντιμετώπιση με θολοπλαστική (fundoplication).^{85,86} Η ΓΟΠ φαίνεται να οφείλεται σε ενδογενή διαταραχή της κινητικότητας του οισοφάγου καθώς και στο πολύ μικρό μήκος του ενδοκοιλιακού τμήματος του οργάνου λόγω της τάσης που δημιουργείται από την αναστόμωση. Η ΓΟΠ, εκτός από τις στενώσεις, μπορεί να οδηγήσει σε εισροφές, πνευμονίες, καθώς και υπεραντιδραστικότητα ή/και χρόνια ενδοβρογχική λοίμωξη. Επιπλέον, ευθύνεται για επεισόδια άπνοιας και κυάνωσης στα βρέφη, καθώς και ανεπαρκή πρόσληψη βάρους.^{82,87}

Συμπερασματικά, η αντιμετώπιση τόσο της ΣΔ όσο και της ΑΟ/ΤΟΣ δεν τελειώνει μετά τη χειρουργική διόρθωση. Οι απώτερες επιπλοκές που συνοδεύουν τις δύο καταστάσεις είναι πολλές και σημαντικές, αφορούν δε παραπάνω του ενός συστήματα έτσι ώστε να απαιτείται συστηματική παρακολούθηση των παιδιών από εξειδικευμένες δι-επιστημονικές ομάδες (multi-disciplinary clinics). Η προσέγγιση αυτή θα μπορούσε να συμβάλλει, μεταξύ άλλων, και στη συστηματική αποτύπωση της συλλογικής

εμπειρίας έτσι ώστε να μπορέσουν να απαντηθούν κάποια από τα μέχρι στιγμής απάντητα ερωτήματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Synnes AR, Berry M, Jones H, et al. Infants with congenital anomalies admitted to neonatal intensive care units. *Am J Perinatol* 2004; 21:199-207.
2. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics* 2005; 116:e356–e363.
3. Vanamo K. A 45-year perspective of congenital diaphragmatic hernia. *Br J Surg* 1996; 83:1758-1762.
4. Azarow K, Messineo A, Pearl R, Filler R, Barker G, Bohn D. Congenital diaphragmatic hernia—a tale of two cities: the Toronto experience. *J Pediatr Surg* 1997; 32:395-400.
5. Bos AP, Tibboel D, Koot VC, Hazebroek FW, Molenaar JC. Persistent pulmonary hypertension in high-risk congenital diaphragmatic hernia patients: incidence and vasodilator therapy. *J Pediatr Surg* 1993; 28:1463–1465.
6. Bohn D, Tamura M, Perrin D, Barker G, Rabinovitch M. Ventilatory predictors of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia, confirmed by morphologic assessment. *J Pediatr* 1987; 111:423-431.
7. Breaux CW Jr, Rouse TM, Cain WS, Georgeson KE. Improvement in survival of patients with congenital diaphragmatic hernia utilizing a strategy of delayed repair after medical and/or extracorporeal membrane oxygenation stabilization. *J Pediatr Surg* 1991; 26:333-336.
8. West KW, Bengston K, Rescorla FJ, Engle WA, Grosfeld JL. Delayed surgical repair and ECMO improves survival in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg* 1992; 216:454-460.
9. Johnston PW, Bashner B, Liberman R, Gangitano E, Vogt J. Clinical use of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of persistent pulmonary hypertension following surgical repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1988; 23:908-912.
10. Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2003; 112(3 Pt 1):532-535.
11. Schoeman L, Pierro A, Macrae D, Spitz L, Kiely EM, Drake DP. Late death after extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1999; 34:357-359.
12. Vanamo K. A 45-year perspective of congenital diaphragmatic hernia. *Br J Surg* 1996; 83:1758-1762.
13. Huddy CL, Boyd PA, Wilkinson AR, Chamberlain P. Congenital diaphragmatic hernia: pre-natal diagnosis, outcome and continuing morbidity in survivors. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(11):1192–1196
14. Beals DA, Schloo BL, Vacanti JP, Reid LM, Wilson JM. Pulmonary growth and remodeling in infants with high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1992; 27:997-1001.
15. Hislop A, Reid L. Persistent hypoplasia of the lung after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Thorax* 1976; 31:450-455.
16. Falconer AR, Brown RA, Helms P, Gordon I, Baron JA. Pulmonary sequelae in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Thorax* 1990; 45:126-129.
17. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:880-884.

18. Boloker J, Bateman DA, Wung JT, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. *J Pediatr Surg* 2002; 37:357-366.
19. Sakurai Y, Azarow K, Cutz E, Messineo A, Pearl R, Bohn D. Pulmonary barotrauma in congenital diaphragmatic hernia: a clinicopathological correlation. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1813-1817.
20. West KW, Bengston K, Rescorla FJ, Engle WA, Grosfeld JL. Delayed surgical repair and ECMO improves survival in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg* 1992; 216:454-460.
21. Wischermann A, Holschneider AM, Hubner U. Longterm follow-up of children with diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5:13-18.
22. Kamata S, Usui N, Kamiyama M, Tazuke Y, Nose K, Sawai T, et al. Long-term follow-up of patients with high risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2005; 40:1833-1838.
23. Crankson SJ, Al Jadaan SA, Namshan MA, Al Rabeeah AA, Oda O. The immediate and long-term outcomes of newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2006; 22:335-340.
24. Stefanutti G, Filippone M, Tommasoni N, Midrio P, Zucchetta P, Moreolo GS, et al. Cardiopulmonary anatomy and function in long-term survivors of mild to moderate congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2004; 39:526-531.
25. Arena F, Baldari S, Centorrino A, Calabro MP, Pajino G, Arena S, et al. Mid- and long-term effects on pulmonary perfusion, anatomy and diaphragmatic motility in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2005; 21:954-959.
26. Peetsold MG, Heij HA, Kneepkens CM, Nagelkerke AF, Huisman J, Gemke RJ. The long-term follow-up of patients with a congenital diaphragmatic hernia: a broad spectrum of morbidity. *Pediatr Surg Int* 2009; 25:1-17.
27. Muratore CS, Kharasch V, Lund DP, Sheils C, Friedman S, Brown C, et al. Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic. *J Pediatr Surg* 2001; 36:133-140.
28. Vanamo K, Rintala R, Sovijarvi A, Jaaskelainen J, Turpeinen M, Lindahl H, et al. Long-term pulmonary sequelae in survivors of congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1096-1099.
29. Muratore CS, Kharasch V, Lund DP, Sheils C, Friedman S, Brown C, et al. Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic. *J Pediatr Surg* 2001; 36:133-140.
30. Ijsselstijn H, Tibboel D, Hop WJ, Molenaar JC, de Jongste JC. Long-term pulmonary sequelae in children with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:174-180.
31. Trachsel D, Selvadurai H, Bohn D, Langer JC, Coates AL. Long-term pulmonary morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39:433-439.
32. Marven SS, Smith CM, Claxton D, Chapman J, Davies HA, Primhak RA, et al. Pulmonary function, exercise performance, and growth in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child* 1998; 78:137-142.
33. Shehata SM, Tibboel D, Sharma HS, Mooi WJ. Impaired structural remodelling of pulmonary arteries in newborns with congenital diaphragmatic hernia: a histological study of 29 cases. *J Pathol* 1999; 189:112-118.
34. Shehata SM, Sharma HS, van der Staak FH, van de Kaa-Hulsbergen C, Mooi WJ, Tibboel D. Remodeling of pulmonary arteries in human congenital diaphragmatic hernia with or without extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 2000; 35:208-215.
35. Roubliova X, Verbeken E, Wu J, Yamamoto H, Lerut T, Tibboel D, et al. Pulmonary vascular morphology in a fetal rabbit model for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2004; 39:1066-1072.

36. Yamataka T, Puri P. Pulmonary artery structural changes in pulmonary hypertension complicating congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1997; 32:387-390.
37. Taira Y, Yamataka T, Miyazaki E, Puri P. Adventitial changes in pulmonary vasculature in congenital diaphragmatic hernia complicated by pulmonary hypertension. *J Pediatr Surg* 1998; 33:382-387.
38. Tenbrinck R, Gaillard JL, Tibboel D, Kluth D, Lachmann B, Molenaar JC. Pulmonary vascular abnormalities in experimentally induced congenital diaphragmatic hernia in rats. *J Pediatr Surg* 1992; 27:862-865.
39. Zaccara A, Turchetta A, Calzolari A, Iacobelli B, Nahom A, Lucchetti MC, et al. Maximal oxygen consumption and stress performance in children operated on for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1092-1094.
40. Dillon PW, Cilley RE, Mauger D, Zachary C, Meier A. The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2004; 39:307-312.
41. Iacono JA, Cilley RE, Mauger DT, Krummel TM, Dillon PW. Postnatal pulmonary hypertension after repair of congenital diaphragmatic hernia: predicting risk and outcome. *J Pediatr Surg* 1999; 34:349-353.
42. Schwartz IP, Bernbaum JC, Rychik J, Grunstein M, D'Agostino J, Polin RA. Pulmonary hypertension in children following extracorporeal membrane oxygenation therapy and repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol* 1999; 19:220-226.
43. Trachsel D, Selvadurai H, Adatia I, Bohn D, Schneiderman-Walker J, Wilkes D, et al. Resting and exercise cardiorespiratory function in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:522-529.
44. Peetsold MG, Vonk-Noordegraaf A, Heij HH, Gemke RJ. Pulmonary function and exercise testing in adult survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:325-331.
45. Fasching G, Huber A, Uray E, Sorantin E, Lindbichler F, Mayr J. Gastro esophageal reflux and diaphragmatic motility after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg* 2000; 10:360-364.
46. Nagaya M, Akatsuka H, Kato J. Gastro esophageal reflux occurring after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1994; 29(11):1447-1451.
47. Sigalet DL, Nguyen LT, Adolph V, Laberge JM, Hong AR, Guttman FM. Gastro esophageal reflux associated with large diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg* 1994; 29:1262-1265.
48. Muratore CS, Utter S, Jaksic T, Lund DP, Wilson JM. Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2001; 36:1171-1176.
49. Su W, Berry M, Puligandla PS, Aspirot A, Flageole H, Laberge JM. Predictors of gastro esophageal reflux in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2007; 42:1639-1643.
50. Kieffer J, Sapin E, Berg A, Beaudoin S, Bargey F, Helardot PG. Gastro esophageal reflux after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1995; 30:1330-1333.
51. Vanamo K, Rintala RJ, Lindahl H, Louhimo I. Long-term gastrointestinal morbidity in patients with congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr Surg* 1996; 31:551-554.
52. Jaillard SM, Pierrat V, Dubois A, Truffert P, Lequien P, Wurtz AJ, et al. Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population-based study. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:250-256.
53. Nobuhara KK, Lund DP, Mitchell J, Kharasch V, Wilson JM. Long-term outlook for survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinatol* 1996; 23:873-887.
54. Lund DP, Mitchell J, Kharasch V, Quigley S, Kuehn M, Wilson JM. Congenital diaphragmatic hernia: the hidden morbidity. *J Pediatr Surg* 1994; 29:258-262.

55. Bifano EM, Pfannenstiel A. Duration of hyperventilation and outcome in infants with persistent pulmonary hypertension. *Pediatrics* 1988; 81:657-661.
56. Arena F, Baldari S, Centorrino A, Calabro MP, Pajino G, Arena S, et al. Mid- and long-term effects on pulmonary perfusion, anatomy and diaphragmatic motility in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2005; 21:954-959.
57. Trachsel D, Selvadurai H, Bohn D, Langer JC, Coates AL. Long-term pulmonary morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39:433-439.
58. Vanamo K, Peltonen J, Rintala R, Lindahl H, Jaaskelainen J, Louhimo I. Chest wall and spinal deformities in adults with congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr Surg* 1996; 31:851-854.
59. Holland AJ, Fitzgerald DA. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula: current management strategies and complications. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11:100-106.
60. Kovesi T, Rubin S. Long-term complications of congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula. *Chest* 2004; 126:915-925.
61. Vogt EC. Congenital atresia of the esophagus. *AJR Am J Roentgenol* 1929; 22:463-465.
62. Gross RE. The surgery of infancy and childhood. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1957.
63. Ioannides AS, Copp AJ. Embryology of oesophageal atresia. *Semin Pediatr Surg* 2009; 18:2-11.
64. Chittmittrapap S, Spitz L, Kiely EM, Brereton RJ. Oesophageal atresia and associated anomalies. *Arch Dis Child* 1989; 64:364-368.
65. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:24.
66. Wailoo MP, Emery JL. The trachea in children with tracheo-oesophageal fistula. *Histopathology* 1979; 3:329-338.
67. Spitz L. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in children. *Curr Opin Pediatr* 1993; 5:347-352.
68. Rideout DT, Hayashi AH, Gillis DA, et al. The absence of significant tracheomalacia in patients having oesophagela atresia without tracheoesophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1991;26:1303-1305.
69. Filler RM, Messineo A, Vinograd I. Severe tracheomalacia associated with esophageal atresia: results of surgical treatment. *J Pediatr Surg* 1992; 27:1136-1141.
70. Nicolai T. Airway stents in children. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:330-344.
71. Chetcuti P, Myers NA, Phelan PD, Beasley SW. Adults who survived repair of congenital oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *BMJ* 1988; 297:344-346.
72. Beardsmore CS, MacFadyen UM, Johnstone MS, Williams A, Simpson H. Clinical findings and respiratory function in infants following repair of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Eur Respir J* 1994; 7:1039-1047.
73. Agrawal L, Beardsmore CS, MacFadyen UM. Respiratory function in childhood following repair of tracheoesophageal fistula. *Arch Dis Child* 1999; 81:404-408.
74. Van Gysel D, De Boeck Lerut T. Pulmonary status during childhood after corrected oesophageal atresia [abstract]. *Eur Respir J* 1992; 15(Supp):103s.
75. Couriel JM, Hibbert M, Olinsky A, Phelan PD.. Long term pulmonary consequences of oesophageal atresia with tracheo-oesophageal fistula. *Acta paediatr Scand* 1982; 71:973-978.
76. Robertson DF, Mobaareek K, Davis GM, Coates AL. Late pulmonary function following repair of tracheoesophageal fistula or oesophageal atresia. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20:21-26.
77. Malmstrom K, Lohi J, Lindahl H, Pelkonen A, Kajsoaari M, Sarna S, et al. Longitudinal Follow-up of Bronchial Inflammation. Respiratory Symptoms and Pulmonary Function in Adolescents after Repair of Esophageal Atresia with Tracheoesophageal Fistula. *J Pediatr* 2008; 153:396-401.
78. Chetcuti P, Dickens DRV, Phelan PD. Spinal deformity in patients born with oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Arch Dis Child* 1989; 64:1427-1430.

79. Ghandour KE, Spitz L, Brereton RJ, Kiely EM. Recurrent tracheo-esophageal fistula: experience with 24 patients. *J Paediatr Child Health* 1990; 26:89-91.
80. Benjamin B. Endoscopy in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90:376-382.
81. Vos A, Ekkelkamp S. Congenital tracheo-esophageal fistula: preventing recurrence. *J Pediatr Surg* 1996; 31:936-938.
82. Engun SA, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR 3rd. Analysis of morbidity and mortality in 227 cases of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula over two decades. *Arch Surg* 1995; 130:502-508.
83. McKinnon LJ, Kosloske AM. Prediction and prevention of anastomotic complications of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 1990; 25:778-781.
84. Chittmittrapap S, Spitz L, Kiely EM, Brereton RJ. Anastomotic stricture following repair of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1990; 25:508-511.
85. Wheatley MJ, Coran AG, Wesley JR. Efficacy of the Nissen fundoplication in the management of gastroesophageal reflux following esophageal atresia repair. *J Pediatr Surg* 1993; 28:53-55.
86. Kubiak R, Spitz L, Kiely EM, Drake D, Pierro A. Effectiveness of fundoplication in early infancy. *J Pediatr Surg* 1999; 34:295-299.
87. Chetcuti P, Phelan PD. Respiratory morbidity after repair of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Arch Dis Child* 1993; 68:167-170.

Lung transplantation in children

Paul Aurora

Lung transplantation has now been available as a therapeutic option for children with end stage lung disease for 40 years. Post-transplant outcomes were initially poorer than expected, and are still poorer than for other solid organ transplants, with a median post-transplant survival of around 5 years.¹ Choice between lung or heart-lung transplantation was dependent on surgical and logistical considerations, with some surgeons believing that the latter procedure results in fewer post-operative problems in younger children. However, long-term results for the two procedures are very similar, and heart-lung transplantation is now only performed in children with both pulmonary and cardiac disease. Living donor bilateral lobar transplantation was first described in 1994, and involves the removal of a left and right lower lobe from two volunteer donors and sequential transplant into the recipient. This technique overcomes problems of donor shortage. However there are difficult ethical issues involved, as the procedure is not without risk to the donors, and true informed consent in such emotionally charged situations may be difficult to establish. This procedure is now rarely performed.¹

REFERRAL, TIMING AND DONOR-RECIPIENT MATCHING

The relatively poor post-transplant outcome is related to the susceptibility of the transplanted lung to graft rejection, with the majority of the early deaths related to acute rejection or to overwhelming infection as the patient is heavily immunosuppressed. Those patients who survive the early post-transplant period are still at high risk of developing bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). This condition is incompletely understood, and although it may be a form of chronic lung rejection, it is also related to episodes of acute rejection and lower respiratory infection in the early post-transplant period. Once developed, it is irreversible, and is the major contributor to morbidity

Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK

Αλληλογραφία: Paul Aurora, p.aurora@ucl.ac.uk

and mortality in patients surviving the first 3 months. Up to 50% of early survivors will develop BOS by 3 years post-transplantation.¹

With such limited post-transplant survival, the timing of transplantation has become an important clinical decision. The aim is to give the child the maximum possible survival benefit from the procedure, whilst ensuring that they have a realistic chance of receiving a donor offer.² The decision to recommend transplantation in children in the UK therefore depends on three factors: life expectancy of two years or less; poor quality of life; and no contraindications to transplantation. Assessment of these three factors together determines whether lung transplantation is an acceptable risk for the child. Children with CF should normally be referred for transplantation assessment when their FEV₁ falls to 30% or lower, whilst younger children, girls, patients who desaturate easily, and patients deteriorating rapidly should be considered for referral sooner. These guidelines are based on a good volume of survival data.³⁻⁵ The guidelines for referral of children with other respiratory diseases are very similar, but they are based upon extrapolation from CF survival rather than upon separate analyses. Models for predicting prognosis in adults with interstitial lung disease, primary pulmonary hypertension and sarcoidosis are available, but it should not be assumed that these prediction equations can be extrapolated to the paediatric population.

Since 2004, transplant centres in the United States have participated in the Lung Allocation Score scheme, where donor lungs are matched to adolescent and adult recipients according to the likely benefit from transplantation. At present children are excluded from this scheme. Early audit data suggest a reduction in waiting list deaths following adoption of the scheme. Furthermore, participation in the scheme is likely to ensure that recipients obtain a survival benefit from the procedure.^{2,6,7} A number of European countries are considering similar schemes for matching donors to recipients.

Good results following lung transplantation in children are dependent upon close monitoring for complications, which allows early intervention, and prevention of irreversible damage. There are number of small but important differences between how monitoring is performed in children compared to adults.

MONITORING OF THE GRAFT

One of the most important points in graft monitoring is to ensure that the child and their family are aware of the importance of mild adverse symptoms. Early graft rejection can manifest as a minor drop in lung function, a minor change in exercise tolerance or respiratory rate, cough, intermittent low-grade fever, or malaise. The family should have a very low threshold for seeking medical advice in the presence of such symptoms. Identification of rejection or infection can be assisted by lung function testing, radiology, or transbronchial biopsy.

Lung function testing

Most children over the age of four years are able to perform spirometry successfully,

provided they are given adequate training. It may be necessary to modify the outcome measures that are used (for example, by reporting $FEV_{0.75}$ rather than FEV_1).⁸ As well as performing spirometry on every clinic visit, most transplant centres provide the family with a portable spirometer which the child should use daily at home. A drop in FEV_1 (or $FEV_{0.75}$) of greater than 10%, which lasts for more than 24 hours, should be referred for medical advice. Exhaled nitric oxide (eNO) measurement may provide a non-invasive means for detecting airway inflammation post-transplant. Data are limited in adults and non-existent in children, but it is known that eNO measurement can be successfully performed in young children.⁹ There are intriguing data from Estenne and colleagues suggesting that gas mixing techniques may provide earlier indication of airway dysfunction than spirometry.¹⁰ A modified version of the multiple-breath wash out technique can be used in children, including those in the infant and preschool age groups.¹¹ There are as yet no published data on gas mixing studies following lung transplantation in children.

Transbronchial biopsy

If a child is suspected of having rejection or lower respiratory infection then bronchoscopy and transbronchial biopsy should nearly always be performed. Preferably this should be done as early as possible, prior to starting treatment. The technique employed varies between centres, with some preferring general anaesthesia, and others using sedation.¹² General anaesthesia with a laryngeal mask airway allows the use of adult size (e.g. 4.9 mm) bronchoscopes even in preschool children. This allows adequate samples to be obtained. There is continuing controversy over the importance of routine surveillance biopsy in asymptomatic children (and adults). The majority of centres will perform routine biopsies repeatedly during the first year post transplant, but rarely after that.¹²

Radiology

Plain chest radiographs are performed at regular intervals post-transplantation, but not necessarily at each clinic visit. It should be noted that plain radiograph is a poor method of distinguishing rejection from infection, and that neither of these processes can be excluded simply by existence of a normal radiograph.¹³ The new generation of multi-slice CT scanners allows rapid acquisition of high-resolution images with relatively little radiation exposure. General anaesthesia is rarely necessary for this investigation, even in the youngest children. If a HRCT is to be used for monitoring of graft structure in asymptomatic children, then it is essential that the protocol be modified from the normal adult settings so that the radiation dose is minimised.

Infections

This is one area where paediatric practice differs from adult practice. Many children

will not have had previous exposure to common viruses, and the incidence of primary infection is much higher than for adults. It is therefore essential that immunisation status is optimised prior to listing for transplantation.¹⁴ Following transplantation the family should be given advice to keep their child away from outbreaks of measles, varicella etc, and to seek advice if their child has been in contact with other children who may be infectious. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) is far more common in children than in adults, and in most cases is related to reactivation of EBV infection.¹⁵ Although there are many centres that now monitor quantitative EBV load post-transplantation, there is little evidence that viral load is related subsequent development of PTLD.¹⁶

Non allogeneic causes of BOS

There is some evidence that gastrooesophageal reflux and bacterial respiratory infections both have a major role in cause permanent graft dysfunction¹⁷. Monitoring for these conditions should be performed in the same way as for adults.

SIDE EFFECTS OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

One consequence of this improved lung graft health is that greater numbers of long term post-transplant survivors are developing cardiovascular, renal, and other long-term complications.^{18,19} The approach to this is similar as for adult patients. The most important points are to monitor renal function, as Ciclosporin and Tacrolimus are both nephro-toxic; to monitor for bone marrow suppression from Azathioprine and MMF; to monitor for hyperglycaemia, particularly in children with CF; and to monitor bone mineral density. Related to this, it should also be remembered that all children with CF may still get non-respiratory complications, such as fat soluble vitamin deficiency, salt depletion in hot weather, nasal polyps, distal ileal obstruction etc.

GROWTH AND DEVELOPMENT

Many children who are referred for lung transplantation have growth failure secondary to chronic illness. Even if a transplant is successful, the use of maintenance corticosteroids post-transplantation also affects linear growth.²⁰ If the child has had no episodes of rejection it is important to reduce the steroid dose to the lowest dose possible to allow catch-up growth. The use of growth hormone in these situations is controversial, as there is some laboratory evidence that it may trigger acute rejection.²¹⁻²³ The transplanted lungs themselves grow as the child grows. There is some evidence from lung function testing and from CT that the airways of transplanted lungs grow with the child,²⁴ but it is still unclear as to whether graft alveoli continue to multiply post-transplantation, or whether they simply distend.

PSYCHOSOCIAL ISSUES

As mentioned above, many children coming to transplant are physically and emotionally immature because of their chronic illness. A successful transplant allows a child to transform their life and to catch up on many of the activities that were previously denied to them. Some children find this change in lifestyle difficult, particularly if it coincides with puberty.^{25,26}

Anecdotal reports from a number of centres suggest that survival rates post-transplantation are steadily improving. Non-adherence to therapy is therefore becoming a proportionately greater cause of poor outcomes. This problem is particularly seen in teenage patients, and appears worst in those who have a chronic illness like cystic fibrosis. There is limited evidence as to the best approach for assisting children in this position. However, most centres stress that adolescents should steadily take more responsibility for their own care and are given practical assistance to boost adherence to therapy. In addition, it is important to encourage adolescents to develop long-term goals and ambitions, so that they have positive aims for the future.

In conclusion, monitoring of children post-transplantation is broadly similar to that performed for adults. Techniques for some investigations need to be modified, and particular attention needs to be paid to viral infections, growth, and psychological development.

Although pooled international data suggest that post-transplant outcome has not changed significantly in the last decade, recent results at some centres, including our own, have been very encouraging. It is likely that newer, better targeted immunosuppressants, and a better understanding of the non-allogenic triggers of rejection, will allow future results to steadily improve.

REFERENCE

1. Benden C. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fourteenth Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2011.
2. Aurora P. Lung transplantation in children with cystic fibrosis: a view from Europe. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:935-936.
3. Aurora P, Wade A, Whitmore P, Whitehead B. A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2000; 16:1056-1060.
4. Aurora P. When should children be referred for lung or heart-lung transplantation? *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004; 26:116-118.
5. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326:1187-1191.
6. Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2143-2152.
7. Sweet SC, Benden C, Elidemir O. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis: solid statistics--flawed interpretation. *N Engl J Med* 2008; 358:1754.
8. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, Bush A; London Cystic Fibrosis Collaboration. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1152-1159.

9. Baraldi E, de Jongste JC; European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) Task Force. Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001. *Eur Respir J* 2002; 20:223-237.
10. Estenne M, Van Muylem A, Knoop C, Antoine M. Detection of obliterative bronchiolitis after lung transplantation by indexes of ventilation distribution. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(3 Pt 1):1047-1051.
11. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2003; 22:972-979.
12. Faro A, Visner G. The use of multiple transbronchial biopsies as the standard approach to evaluate lung allograft rejection. *Pediatr Transplant* 2004; 8:322-328.
13. Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO (eds). *Caffey's pediatric diagnostic imaging*. 10th ed. Mosby, Philadelphia, 2004.
14. Stark K, Günther M, Schönfeld C, Tullius SG, Bienzle U. Immunisations in solid-organ transplant recipients. *Lancet* 2002; 359(9310):957-965.
15. Green M, Webber S. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50:1471-1491.
16. Benden C, Aurora P, Burch M, Cubitt D, Lloyd C, Whitmore P et al. Monitoring of Epstein-Barr viral load in pediatric heart and lung transplant recipients by real-time polymerase chain reaction. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:2103-2108.
17. Benden C, Aurora P, Curry J, Whitmore P, Priestley L, Elliott MJ. High prevalence of gastroesophageal reflux in children after lung transplantation. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40:68-71.
18. Hmiel SP, Beck AM, de la Morena MT, Sweet S. Progressive chronic kidney disease after pediatric lung transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5:1739-1747.
19. Saland JM. Osseous complications of pediatric transplantation. Saland JM. Osseous complications of pediatric transplantation. *Pediatr Transplant* 2004; 8:400-415.
20. Fine RN. Growth following solid-organ transplantation. *Pediatr Transplant* 2002; 6:47-52.
21. Friedman AL. Growth hormone is not safe for children with renal transplants. *J Pediatr* 1997; 131(1 Pt 2):S25-S27.
22. Benfield MR, Kohaut EC. Growth hormone is safe in children after renal transplantation. *J Pediatr* 1997; 131(1 Pt 2):S28-S31.
23. Acott PD, Pernica JM. Growth hormone therapy before and after pediatric renal transplant. *Pediatr Transplant* 2003; 7:426-440.
24. Cohen AH, Mallory GB Jr, Ross K, White DK, Mendeloff E, Huddleston CB, et al. Growth of lungs after transplantation in infants and in children younger than 3 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1747-1751.
25. Durst CL, Horn MV, MacLaughlin EF, Bowman CM, Starnes VA, Woo MS. Psychosocial responses of adolescent cystic fibrosis patients to lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2001; 5:27-31.
26. Wray J. Beyond the first year after pediatric heart or heart-lung transplantation: Changes in cognitive function and behaviour. *Pediatr Transplant* 2005; 9:170-177.

Η βλάβη της πρωτεΐνης CFTR στην κυστική ίνωση

Ιωάννα Λούκου,^{1,2} Κώστας Δούρος^{2,3}

Η Κυστική Ίνωση (ΚΙ) είναι η συχνότερη αυτοσωματική υπολειπόμενη, θανατηφόρα νόσος, σε άτομα Ευρωπαϊκής καταγωγής και ο επιπολασμός της φορείας των μεταλλάξεων σε αυτούς τους πληθυσμούς, εκτιμάται σε 1:25 περίπου, κατά μέσο όρο. Είναι λιγότερο συχνή σε άτομα Αφρικανικής και Ασιατικής καταγωγής.¹

Η νόσος χαρακτηρίζεται από αυξημένες συγκεντρώσεις χλωρίου (Cl^-) στον ιδρώτα, παθολογική μεταφορά χλωριούχων δια μέσου του επιθηλίου, παγκρεατική ανεπάρκεια, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, χρόνια ενδοβρογχική λοίμωξη και βρογχεκτασίες και τελικά θάνατο από αναπνευστική ανεπάρκεια.² Οφείλεται σε μεταλλάξεις του CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) γονιδίου που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1989.³ Από τότε έως σήμερα, η έρευνα έχει φέρει στο φως πληθώρα λεπτομερειών σχετικά με τις λειτουργίες του CFTR γονιδίου και της αντίστοιχης πρωτεΐνης, καθώς και με τις δυσλειτουργίες της τελευταίας σε περιπτώσεις μεταλλάξεων του γονιδίου. Η γνώση αυτή έχει ωθήσει στην έρευνα διαφόρων φαρμακολογικών παραγόντων, κάποιοι από τους οποίους δείχνουν, σε προκαταρκτικές τουλάχιστον μελέτες, να αυξάνουν την έκφραση ή/και τη λειτουργικότητα της παθολογικής CFTR πρωτεΐνης.⁴

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ CFTR ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ

Η CFTR πρωτεΐνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης που αποτελείται από 1480 αμινοξέα και όταν είναι πλήρως γλυκοζυλιωμένη το μοριακό της βάρος ανέρχεται σε 180 kDa. Λειτουργεί ως κανάλι Cl^- και ελέγχεται από το cAMP. Αποτελείται

¹Τμήμα Κυστικής Ίνωσης, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

²Dept. of Respiratory Medicine, Sheffield Children's Hospital, Sheffield, UK

³Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Αλληλογραφία: Ιωάννα Λούκου, ioannaloukou@gmail.com

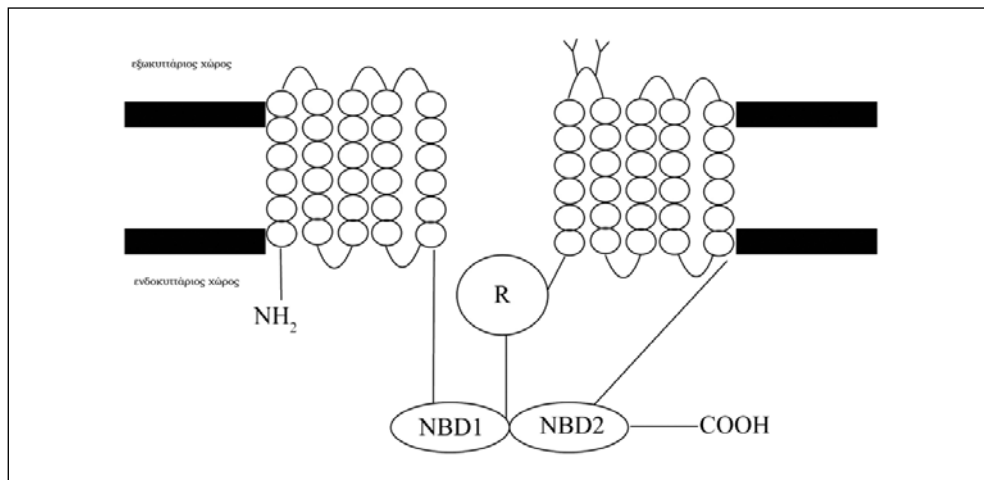
από δύο μεμβρανικές περιοχές (membrane-spanning domains), τις 1 και 2, καθεμία από τις οποίες σχηματίζεται από 6 διαμεμβρανικά τμήματα που σχηματίζουν ένα δίαυλο. Επιπλέον υπάρχουν δύο ενδοκυτταρικές περιοχές σύνδεσης νουκλεοτιδίων (NBD1 και 2), καθεμία από τις οποίες είναι ικανή να συνδέεται με ATP, καθώς και μια κεντρική ενδοκυτταρική ρυθμιστική περιοχή με θέσεις φωσφορυλίωσης (Εικόνα 1). Ο έλεγχος του διαύλου Cl^- της CFTR πρωτεΐνης πραγματοποιείται με την αλληλεπίδραση του ATP με τις δύο NBD περιοχές. Ωστόσο, δεν έχει διευκρινισθεί ακόμη πλήρως εάν για τον συγκεκριμένο έλεγχο αρκεί απλώς η σύνδεση με ATP ή εάν επιπλέον απαιτείται και υδρόλυση του τελευταίου, καθώς και πόσο συμβάλλει η κάθε NBD περιοχή στον έλεγχο. Οι ενδείξεις πάντως συγκλίνουν, πως και οι δύο NBD περιοχές συμβάλλουν στον έλεγχο του διαύλου και πως στην NBD1 το ATP υφίσταται μικρού μόνο βαθμού υδρόλυση, ενώ στην NBD2 η υδρόλυση του ATP είναι πλήρης. Η τελευταία φαίνεται πως συνιστά τον κεντρικό μηχανισμό ελέγχου.⁵ Περαιτέρω παρατηρήσεις υποδεικνύουν πως το άνοιγμα του διαύλου Cl^- σχετίζεται με τον σχηματισμό ενός NBD1 - NBD2 ενδομοριακού διμερούς. Η διάσπαση του διμερούς αυτού επισπεύδεται από την υδρόλυση στην NBD2 περιοχή με αποτέλεσμα το κλείσιμο του διαύλου.⁶ Η φωσφορυλίωση και η αποφωσφορυλίωση της CFTR πρωτεΐνης που επιτυγχάνονται με διαφόρων τύπων κινάσες και φωσφατάσες, κατέχουν κεντρική σημασία στον έλεγχο της λειτουργίας του διαύλου. Να σημειωθεί, πως η πλέον κοινή μετάλλαξη, η ΔF508 εντοπίζεται στην NBD1 περιοχή της CFTR πρωτεΐνης.

Η CFTR πρωτεΐνη είναι υπεύθυνη για πολλές και σύνθετες λειτουργίες στους πνεύμονες, παραρρίνιους κόλπους, ιδρωτοποιούς αδένες, καθώς και στα αναπαραγωγικά, ηπατικά, εντερικά και νεφρικά επιθήλια.⁷ Όταν η λειτουργία της CFTR πρωτεΐνης διακόπτεται, επέρχονται σημαντικές παθολογικές δυσλειτουργίες σε όλα τα παραπάνω όργανα, πλην των νεφρών.¹

Η CFTR πρωτεΐνη εντοπίζεται στην κορυφαία μεμβράνη (apical membrane) των επιθηλιακών κυττάρων, όπου ρυθμίζει τη μεταφορά ιόντων Cl^- μέσα και έξω από τα κύτταρα. Στα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα, όπως είναι αυτά των πνευμόνων, η προς τα έξω ροή των ιόντων Cl^- μέσω της πρωτεΐνης, εμποδίζει την επαναρρόφηση των ιόντων νατρίου (Na^+) του εξωκυτταρίου χώρου, επιτυγχάνοντας έτσι τη ρύθμιση της ευαίσθητης ισορροπίας νερού στον αυλό και τη διατήρηση στο βέλτιστο ύψος της στιβάδας του περικροσσωτού υγρού που είναι απαραίτητη για τις άριστες ρεολογικές ιδιότητες της βλέννης.¹

Μία δεύτερη λειτουργία της CFTR πρωτεΐνης, αφορά στην ενεργοποίηση μεμβρανικών διαύλων και άλλων ιόντων, πλην του Cl^- . Είναι γνωστό ότι κύτταρα με παθολογική CFTR εκδηλώνουν αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ μέσω των επιθηλιακών διαύλων Na^+ . Αυτό είναι πιθανό να συμβάλλει στην αύξηση της γλοιότητας της στιβάδας της βλέννης και στη διαταραχή της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης.^{8,9}

Μία τρίτη τέλος λειτουργία φαίνεται πως αφορά στην αναγνώριση βακτηρίων. Στα φυσιολογικά κύτταρα, οι λιποπολυσακχαρίτες της *Pseudomonas aeruginosa* αναγνωρίζονται από την CFTR και συνδέονται μαζί της, διευκολύνοντας με αυτό τον τρόπο την ενδοκυττάρωση του βακτηρίου από τα κύτταρα.¹⁰ Η λειτουργία αυτή θεωρείται



ΕΙΚΟΝΑ 1: Δομή πρωτεΐνης CFTR.¹¹

κομβικής σημασίας στην αποτελεσματικότητα της ανοσιακής απάντησης στη λοίμωξη από *P. aeruginosa* που αποτελεί και τη συχνότερη χρόνια βακτηριακή λοίμωξη στην ΚΙ.

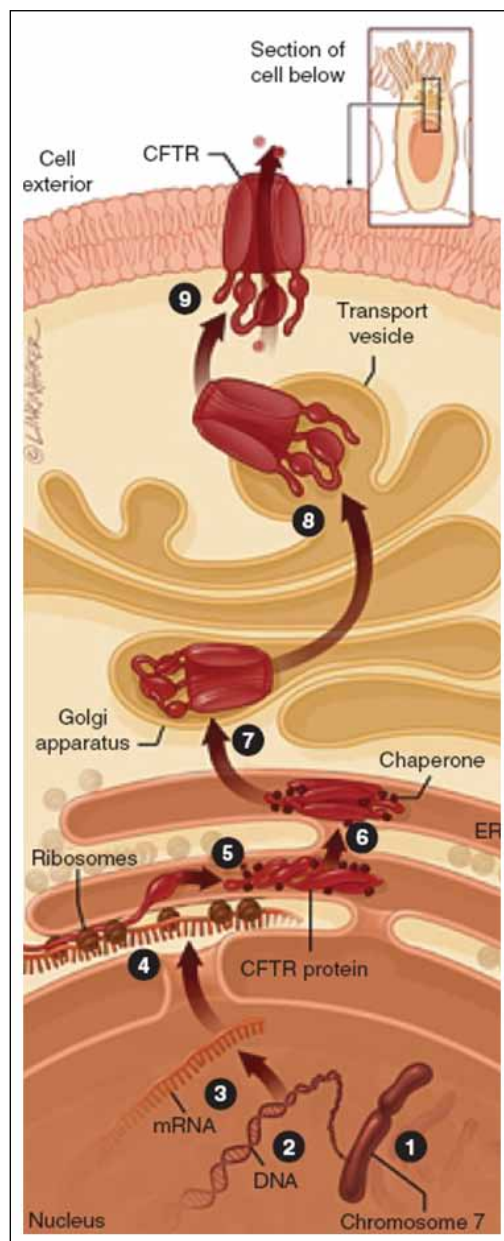
ΠΑΡΑΓΩΓΗ CFTR ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ

Παραγωγή φυσιολογικής CFTR πρωτεΐνης

Η φυσιολογική παραγωγή της CFTR ξεκινά με τη μεταγραφή και παραγωγή του mRNA και συνεχίζεται, μέσα από πολλά στάδια, ως την τελική εμφάνιση του φυσιολογικού μορίου στην κυτταρική μεμβράνη. Συγκεκριμένα, μετά την παραγωγή του mRNA, ακολουθεί η επεξεργασία και η αναδίπλωση της πρωτεΐνης στο ενδοπλασματικό δίκτυο και κατόπιν, η διαδικασία συνεχίζεται με την περαιτέρω ωρίμανση και τη συσκευασία (packaging) του μορίου στη συσκευή Golgi. Τέλος, η πρωτεΐνη μεταφέρεται στην κορυφαία μεμβράνη. Η ανακύκλωση της CFTR λαμβάνει χώρα στα ενδοκυτταρικά κυστίδια (Εικόνα 2).

Παραγωγή μεταλλαγμένης CFTR πρωτεΐνης

Μεταλλάξεις έχουν βρεθεί σε όλα τα τμήματα της πρωτεΐνης και επηρεάζουν ένα ή περισσότερα στάδια από την παραγωγή μέχρι την τελική της ωρίμανση (Εικόνα 3). Οι μεταλλάξεις της ΚΙ κατατάσσονται σε 5 τάξεις με βάση τη διαταραχή της παραγωγής και της λειτουργίας της πρωτεΐνης.¹¹ Ωστόσο, μόνο οι περισσότερο κοινές από τις >1.500 μεταλλάξεις που έχουν ταυτοποιηθεί έχουν ταξινομηθεί. Αξίζει να σημειωθεί πως, παρά τον πολύ μεγάλο αριθμό των μεταλλάξεων, μόνο περίπου 20 μεταλλάξεις εμφανίζουν συχνότητα >0,1%.¹²

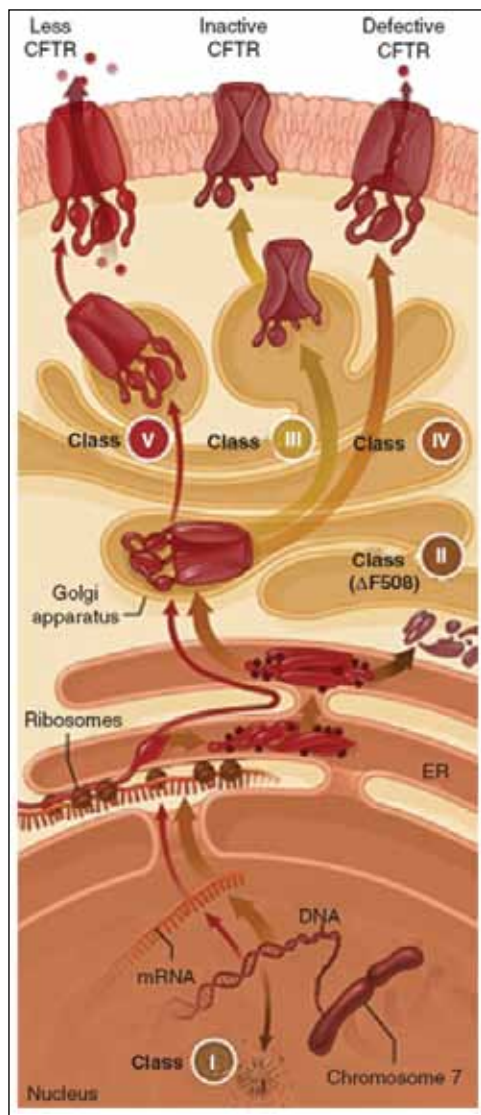


Μεταλλάξεις τάξης Ι: πρόωρο κωδικόνιο λήξης

Στην περίπτωση αυτών των μη ερμηνεύσιμων μεταλλάξεων (nonsense mutations), που συνιστούν το 5-10% του συνόλου, υπάρχει πρόωρη παρουσία ενός κωδικονίου λήξης στην αλληλουχία του DNA που οδηγεί στην παραγωγή ασταθούς mRNA ή στην απελευθέρωση από τα ριβοσώματα μιας μικρού μεγέθους, μη λειτουργικής πρωτεΐνης που αποσυντίθεται πριν καταφέρει να φθάσει στην κορυφαία μεμβράνη. Στους ασθενείς που φέρουν τέτοιου είδους μεταλλάξεις δεν ανιχνεύεται πρωτεΐνη στις μεμβράνες των επιθηλιακών κυττάρων. Στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων, ο φαινότυπος που συνοδεύει αυτού του είδους τις μεταλλάξεις είναι σοβαρός.

Φαίνεται πάντως, πως το ανώμαλο κωδικόνιο λήξης, επειδή δεν περισιτοιχίζεται από το κατάλληλο γενετικό περιβάλλον (genetic milieu), δεν είναι πάντα τόσο αποτελεσματικό στον τερματισμό της μετάφρασης της πολυπεπτιδικής αλυσίδας όσο θα ήταν ένα κατάλληλα τοποθετημένο κωδικόνιο λήξης. Σε περίπτωση που το ριβόσωμα καταφέρει να «ξεπεράσει» το κωδικόνιο λήξης, η πρωτεΐνη ενδέχεται να διατηρήσει την φυσιολογική της λειτουργία.¹³ Την ιδιότητα αυτή έχουν προσπαθήσει να ενισχύσουν διάφοροι ερευνητές, χορηγώντας φαρμακολογικούς παράγοντες,

ΕΙΚΟΝΑ 2: Στάδια παραγωγής και ωρίμανσης της φυσιολογικής CFTR πρωτεΐνης.¹ Ανάγνωση του DNA και μεταγραφή σε mRNA (1,2,3). Μετακίνηση του mRNA στα ριβοσώματα και μετάφραση σε tRNA (4,5). Σχηματισμός προδρόμου πρωτεΐνης από τα συμπλέγματα tRNA-αμινοξέων (6). Επεξεργασία, αναδίπλωση και συσκευασία της πρωτεΐνης με τη βοήθεια των συνοδών πρωτεϊνών στο ενδοπλασματικό δίκτυο και μεταφορά της στη συσκευή Golgi (7). Κυστίδια μεταφοράς της πρωτεΐνης και εναπόθεσή της στην κυτταρική μεμβράνη (8,9).



ΕΙΚΟΝΑ 3: Τάξεις (classes) μεταλλάξεων ΚΙ.¹ Τάξη Ι: λανθασμένη μεταγραφή του mRNA. Τάξη ΙΙ: παθολογική επεξεργασία της πρωτεΐνης στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Τάξη ΙΙΙ: παθολογική φωσφορυλίωση ή αποφωσφορυλίωση της εγκατεστημένης στην κυτταρική μεμβράνη πρωτεΐνης. Τάξη ΙV: ελαττωμένη λειτουργικότητα του διαύλου Cl^- . Τάξη V: ελαττωμένος αριθμός CFTR συμπλεγμάτων στην κυτταρική μεμβράνη

όπως είναι κάποιες από τις αμινογλυκοσίδες. Δυστυχώς, τα αποτελέσματα με τις αμινογλυκοσίδες και ειδικότερα με τη γενταμικίνη, ήταν αμφιλεγόμενα, ενώ και η τοξικότητα που συνοδεύει τη χρόνια χρήση τους δεν είναι παραβλέψιμη, έτσι ώστε οι προσπάθειες αυτές να έχουν πλέον εγκαταλειφθεί.¹³ Σε εξέλιξη πάντως βρίσκονται οι δοκιμές με ένα σχετικά νέο μόριο, το PTC124, με τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα να είναι ενθαρρυντικά.¹⁴

Μεταλλάξεις τάξης ΙΙ: παθολογική επεξεργασία της πρωτεΐνης

Αφού ολοκληρωθεί η μετάφραση μέσα στα ριβοσώματα, η πρωτεΐνη υφίσταται, όπως προαναφέρθηκε, μια σειρά επεξεργασιών που θα την καταστήσουν ικανή να μεταφερθεί στην κυτταρική μεμβράνη. Οι μεταλλάξεις τάξης ΙΙ εμποδίζουν την ομαλή εξέλιξη αυτής της διαδικασίας. Η πλέον συχνά απαντώμενη μετάλλαξη στην ΚΙ, η ΔF508, έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση CFTR πρωτεΐνης που δεν είναι ικανή να αναδιπλωθεί σωστά και να αποκτήσει την κατάλληλη τεταρτοταγή δομή.¹⁵ Οι μηχανισμοί ελέγχου του ενδοπλασματικού δικτύου αναγνωρίζουν την ανώμαλη δομή και εμποδίζουν την απελευθέρωσή της. Περίπου 25% των πρωτεϊνών άγριου τύπου και 99% των πρωτεϊνών ΔF508 κατακρατούνται στο ενδοπλασματικό δίκτυο όπου και τελικά αποδομούνται.¹⁶

Οι συνοδές πρωτεΐνες (chaperons) και εν γένει ο κυτταρικός μηχανισμός που ενέχεται στην αποδόμηση της ΔF508, είναι αντικείμενο εξαιρετικά σημαντικών ερευνητικών προσπαθειών αφού η παθολογική πρωτεΐνη διατηρεί σε ένα βαθμό την ιδιότητά της ως διάυλος Cl^- .¹⁷ Έτσι, εάν βρισκόταν ένας τρόπος να εμποδιστεί η

αποδόμησή της και να συνεχιστεί η πορεία της προς την κυτταρική μεμβράνη, θα επιτυγχάνονταν ένα μεγάλο θεραπευτικό βήμα, που θα αφορούσε μάλιστα την πλειοψηφία των ασθενών. Εάν επιπλέον, το παραπάνω μπορούσε να συνδυαστεί και με κάποιου είδους ενίσχυση της λειτουργίας του διαύλου Cl^- , το όφελος ενδεχομένως να ήταν μεγάλο. Στη μελέτη φαρμακευτικών ουσιών με τις παραπάνω ιδιότητες έχει ήδη στραφεί σημαντικό τμήμα της έρευνας στην ΚΙ. Οι δύο αυτές κατηγορίες των φαρμακευτικών ουσιών καλούνται «διορθωτές» (correctors) και «ενισχυτές» (potentiators), αντίστοιχα.

Έχουν προσδιορισθεί και μελετηθεί αρκετοί «διορθωτές» που δρουν σε διαφορετικά επίπεδα της διαδικασίας ωρίμανσης της πρωτεΐνης. Ο παράγοντας που φαίνεται πως είναι ο περισσότερα υποσχόμενος φέρει την κωδική ονομασία VX-809 και τα μέχρι στιγμής δημοσιευμένα αποτελέσματα από την φάση II των κλινικών ερευνών, φαίνονται να είναι ενθαρρυντικά.¹⁸

Όσον αφορά στους «ενισχυτές» έχει επίσης μελετηθεί μεγάλος αριθμός από αυτούς. Ο μηχανισμός δράσης τους, χωρίς να είναι ακόμη τελείως εξακριβωμένος, θεωρείται πως είναι σε μεγάλο βαθμό κοινός και έγκειται στην αύξηση του χρόνου που παραμένει ανοιχτός ο δίαυλος Cl^- .¹⁹ Το περισσότερο μελετημένο μόριο αυτού του τύπου φέρει την κωδική ονομασία VX-770 και βρίσκεται ήδη στο στάδιο των κλινικών μελετών, με ενθαρρυντικά μέχρι στιγμής αποτελέσματα.²⁰

Μεταλλάξεις τάξης III: ελαττωματική ρύθμιση του CFTR

Η φωσφορυλίωση του CFTR από τις πρωτεϊνικές κινάσες και η αποφωσφορυλίωσή του από τις πρωτεϊνικές φωσφατάσες θεωρείται η κύρια οδός με την οποία ρυθμίζεται η φυσιολογική δραστηριότητα του διαύλου Cl^- . Στην τάξη III των μεταλλάξεων, η CFTR πρωτεΐνη είναι τοποθετημένη κανονικά στην πρωτεϊνική μεμβράνη, ωστόσο παραμένει ανθεκτική στη φωσφορυλίωση ή στη δέσμευση του ATP, με αποτέλεσμα να είναι πολύ περιορισμένες οι δυνατότητες του διαύλου Cl^- . Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η μετάλλαξη G551D, που είναι η τρίτη σε συχνότητα παγκοσμίως με ποσοστό 3,1%. Παρά την ύπαρξη αρκετών φαρμακευτικών παραγόντων που θα μπορούσαν θεωρητικά να βοηθήσουν στην παράκαμψη των συγκεκριμένων δυσλειτουργιών, τα αποτελέσματα των αρχικών ερευνών δεν έχουν καταλήξει σε ικανοποιητικά αποτελέσματα.²¹

Μεταλλάξεις τάξης IV: μειωμένη λειτουργικότητα διαύλου Cl^-

Στην κατηγορία αυτή των μεταλλάξεων, η φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης γίνεται κανονικά, για λόγους όμως που αγνοούμε η ικανότητα μεταφοράς Cl^- μέσω του διαύλου είναι ελαττωμένη, χωρίς όμως να είναι και μηδενική. Οι ασθενείς που φέρουν μία ή δύο μεταλλάξεις αυτού του τύπου τείνουν να έχουν ηπιότερο κλινικό φαινότυπο από τους πνεύμονες, ενώ συνήθως διατηρούν φυσιολογική παγκρεατική λειτουργία.²² Έχει προταθεί πως οι αναστολείς των φωσφατασών θα μπορούσαν να έχουν θεραπευτικό ρόλο στην κατηγορία αυτή των ασθενών, μέχρι στιγμής όμως η έρευνα δεν έχει καταλήξει σε κάποια ουσιαστικά αποτελέσματα.²³

Μεταλλάξεις τάξης V: ελαττωμένος αριθμός ενεργών CFTR πρωτεϊνών

Στην κατηγορία αυτή η γενετική βλάβη συνίσταται σε λάθη της διαδικασίας ματίσματος (splicing errors), η οποία αναφέρεται στην απομάκρυνση των εσονίων και την ένωση των εξωνίων του RNA πριν τη μετάφρασή του. Η κλινική βαρύτητα της νόσου ποικίλει και είναι αντιστρόφως ανάλογη με τον αριθμό των ορθώς ματισμένων αντιγράφων (transcripts).²⁴ Στην κατηγορία αυτή συνήθως ανήκουν οι ασθενείς που έχουν φυσιολογικές τιμές χλωριούχων ιδρώτα.²⁵

Ορισμένοι συγγραφείς προσθέτουν και μια έκτη τάξη μεταλλάξεων κατά την οποία η CFTR πρωτεΐνη έχει φυσιολογική λειτουργία, ο χρόνος παραμονής της όμως στην κορυφαία μεμβράνη είναι ελαττωμένος.²⁶

Συμπερασματικά, η κατανόηση της μοριακής βιολογίας των μεταλλάξεων του CFTR γονιδίου και της προκύπτουσας βλάβης της πρωτεΐνης έχει ανοίξει νέους ορίζοντες στην κατανόηση της φύσης της νόσου και τις προοπτικές θεραπείας της. Πολλά ερωτήματα μένει να απαντηθούν ακόμη, προκειμένου να υπάρξουν απτά αποτελέσματα στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. MacDonald KD, McKenzie KR, Zeitlin PL. Cystic fibrosis transmembrane regulator protein mutations: 'class' opportunity for novel drug innovation. *Paediatr Drugs* 2007; 9:1-10.
2. Rogan MP, Stoltz DA, Hornick DB. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator intracellular processing, trafficking, and opportunities for mutation-specific treatment. *Chest*. 2011; 139:1480-1490.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245(4922):1066-1073.
4. Kerem E. Mutation specific therapy in CF. *Paediatr Respir Rev* 2006;7 Suppl 1:S166-S169.
5. Berger AL, Ikuma M, Welsh MJ. Normal gating of CFTR requires ATP binding to both nucleotide-binding domains and hydrolysis at the second nucleotide-domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:455-460.
6. Vergani P, Basso C, Mense M, Nairn AC, Gadsby DC. Control of the CFTR channel's gates. *Biochem Soc Trans* 2005; 33 (Pt 5):1003-1007.
7. Mehta A. CFTR: more than just a chloride channel. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39:292-298.
8. Kunzelmann K, Schreiber R, Nitschke R, Mall M. Control of epithelial Na⁺ conductance by the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Pflugers Arch* 2000; 440:193-201.
9. Huang P, Gilmore E, Kultgen P, Barnes P, Milgram S, Stutts MJ. Local regulation of cystic fibrosis transmembrane regulator and epithelial sodium channel in airway epithelium. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1:33-37.
10. Schroeder TH, Lee MM, Yacono PW, Cannon CL, Gerçeker AA, Golan DE, et al. CFTR is a pattern recognition molecule that extracts *Pseudomonas aeruginosa* LPS from the outer membrane into epithelial cells and activates NF-kappa B translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:6907-6912.
11. Zielenski J, Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet* 1995; 29:777-807.

12. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium database, www.genet.sickkids.on.ca/cftr
13. Kreindler JL. Cystic fibrosis: exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies. *Pharmacol Ther.* 2010; 125:219-229.
14. Wilschanski M, Miller LL, Shoseyov D, Blau H, Rivlin J, Aviram M, et al. Chronic ataluren (PTC124) treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2011; 38:59-69.
15. Cheng SH, Gregory RJ, Marshall J, Paul S, Souza DW, White GA, et al. Defective intracellular transport and processing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis. *Cell* 1990; 63:827-834.
16. Amaral MD. CFTR and chaperones: processing and degradation. *J Mol Neurosci* 2004; 23:41-48.
17. Drumm ML, Wilkinson DJ, Smit LS, Worrell RT, Strong TV, Frizzell RA, et al. Chloride conductance expressed by delta F508 and other mutant CFTRs in *Xenopus* oocytes. *Science* 1991b; 254(5039):1797-1799.
18. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, Aitken ML, Amin RS, Ashlock MA, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax* 2012;67:12-18.
19. Kim Chiaw P, Eckford PD, Bear CE. Insights into the mechanisms underlying CFTR channel activity, the molecular basis for cystic fibrosis and strategies for therapy. *Essays Biochem* 2011; 50:233-248.
20. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med* 2010; 363:1991-2003.
21. Randak C, Auerswald EA, Assfalg-Machleidt I, Reenstra WW, Machleidt W. Inhibition of ATPase, GTPase and adenylate kinase activities of the second nucleotide-binding fold of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by genistein. *Biochem J* 1999; 340:227-235.
22. Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms H, Hodson M, et al. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:1-12.
23. Grubb B, Lazarowski E, Knowles M, Boucher R. Isobutylmethylxanthine fails to stimulate chloride secretion in cystic fibrosis airway epithelia. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1993; 8:454-460.
24. Chiba-Falek O, Kerem E, Shoshani T, Aviram M, Augarten A, Bentur L, et al. The molecular basis of disease variability among cystic fibrosis patients carrying the 3849+10 kb C-->T mutation. *Genomics.* 1998; 53:276-283.
25. Highsmith WE, Burch LH, Zhou Z, Olsen JC, Boat TE, Spock A, et al. A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. *N Engl J Med* 1994; 331:974-980.
26. Haardt M, Benharouga M, Lechardeur D, Kartner N, Lukacs GL. C-terminal Truncations Destabilize the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator without Impairing Its Biogenesis. *J Biol Chem* 1999; 274:21873-21877.

Ανιχνευτικός έλεγχος νεογνών για την κυστική ίνωση

Ελπίδα Χατζηαγόρου, Ιωάννης Τσανάκας

Η Κυστική Ίνωση (ΚΙ) είναι το συχνότερο κληρονομούμενο νόσημα στη λευκή φυλή (1 σε 2.500 γεννήσεις) και κληρονομείται με τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα, με συχνότητα φορέων περίπου 5%. Η συχνότητα του νοσήματος είναι 8 φορές μεγαλύτερη από αυτή της φαινυλκετονουρίας (1:20.000 γεννήσεις) και συγκρίσιμη με αυτή του συγγενούς υποθυρεοειδισμού (1:3.000 γεννήσεις), νοσήματα για τα οποία ήδη εφαρμόζεται ευρέως ανιχνευτικός έλεγχος νεογνών.^{1,2}

Χωρίς την κατάλληλη αντιμετώπιση, η ΚΙ καταλήγει σε θάνατο κατά την παιδική αλλά ακόμη και κατά τη βρεφική ηλικία. Νέα θεραπευτικά πρωτόκολλα έχουν αυξήσει το προσδόκιμο επιβίωσης στα 40 χρόνια, όμως οι ασθενείς εξακολουθούν να αντιμετωπίζουν σοβαρό πρόβλημα υγείας λόγω της δημιουργίας παχύρρευστης βλέννης και συχνών αναπνευστικών λοιμώξεων που οδηγούν σε αποφρακτική πνευμονοπάθεια.¹⁻³

Τα νεογνά και τα βρέφη με ΚΙ έχουν αυξημένα επίπεδα θρυψινογόνου στον ορό που θεωρείται πως προκύπτουν από διαφυγή της συγκεκριμένης πρωτεΐνης στην κυκλοφορία λόγω βλάβης της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Η μέτρησή της με ανοσοπροσδιορισμό (immunoreactive trypsinogen - IRT) κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής των νεογνών, έχει δώσει τη δυνατότητα ενσωμάτωσης της ΚΙ στα υπάρχοντα ανιχνευτικά προγράμματα νεογνών (newborn screening) με αποξηραμένες σταγόνες αίματος.⁴ Με το μαζικό ανιχνευτικό έλεγχο νεογνών για την ΚΙ η διάγνωση της νόσου τίθεται πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων και παρέχεται η δυνατότητα εφαρμογής θεραπευτικών προγραμμάτων που στοχεύουν κυρίως στη διατήρηση της υγείας των ασθενών παρά στη θεραπεία των συμπτωμάτων. Προγράμματα μαζικού ανιχνευτικού ελέγχου νεογνών για την ΚΙ εφαρμόστηκαν αρχικά στην Αυστραλία-Ν. Ζηλανδία (1979) και αμέσως μετά, σε πολιτείες των ΗΠΑ και στην Ευρώπη.⁵

Παιδοπνευμονολογική Μονάδα, Γ' Παιδιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Αλληλογραφία: Ελπίδα Χατζηαγόρου, elpcon@otenet.gr

Σήμερα, περισσότερα από 3,5 εκατομμύρια νεογέννητων βρεφών ελέγχονται με μαζικά ανιχνευτικά προγράμματα για την ΚΙ στην Ευρώπη.⁶ Ανιχνευτικά προγράμματα νεογνών στην Ευρώπη εφαρμόζονται στη Γαλλία, την Ιταλία, την Ισπανία, την Αυστρία, τη Μεγάλη Βρετανία και τη Ρωσία. Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί ραγδαία αύξηση του ρυθμού ανάπτυξης ανιχνευτικών προγραμμάτων, τόσο σε Ευρωπαϊκό, όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο τα τελευταία 5 χρόνια.⁶

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται τα διάφορα πρωτόκολλα ανιχνευτικού ελέγχου για ΚΙ, τα πλεονεκτήματα, τα μειονεκτήματα, όπως και οι κίνδυνοι που προκύπτουν από αυτόν. Τέλος, συζητούνται οι ιδιαιτερότητες του Ελληνικού χώρου αλλά και η ανάγκη εφαρμογής του ανιχνευτικού ελέγχου για ΚΙ στην Ελλάδα.

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΝΙΧΝΕΥΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΝΕΟΓΝΩΝ

Το θρυψινογόνο του ορού είναι δυνατό να μετρηθεί σε αποξηραμένες σταγόνες αίματος φυσιολογικών νεογνών την πρώτη εβδομάδα της ζωής, στα πλαίσια του ανιχνευτικού προγράμματος νεογνών.⁷ Τα βρέφη με ΚΙ έχουν σχεδόν πάντα αυξημένα επίπεδα θρυψινογόνου, καθιστώντας τη μέτρηση αυτή ένα ευαίσθητο εργαλείο ανίχνευσης ΚΙ. Ωστόσο, η μέτρησή του δεν αποτελεί ειδική εξέταση για την ΚΙ και για το λόγο αυτό απαιτείται σειρά από επιπρόσθετες εξετάσεις, ώστε να αποφευχθούν περιττές παραπομπές και επιπλέον έλεγχος σε κέντρα ΚΙ. Τα πρωτόκολλα και οι αλγόριθμοι των ανιχνευτικών προγραμμάτων νεογνών για την ΚΙ ποικίλλουν ευρέως,⁸ όμως όλα τα πρωτόκολλα περιλαμβάνουν αρχικά τον προσδιορισμό των επιπέδων θρυψινογόνου σε σταγόνες ξηρού αίματος κάρτας Guthrie που λαμβάνεται από τα νεογνά κατά τις πρώτες ημέρες ζωής και χρησιμοποιείται για τον ανιχνευτικό έλεγχο και άλλων νοσημάτων, όπως της φαινυλκετονουρίας και του συγγενούς υποθυρεοειδισμού.

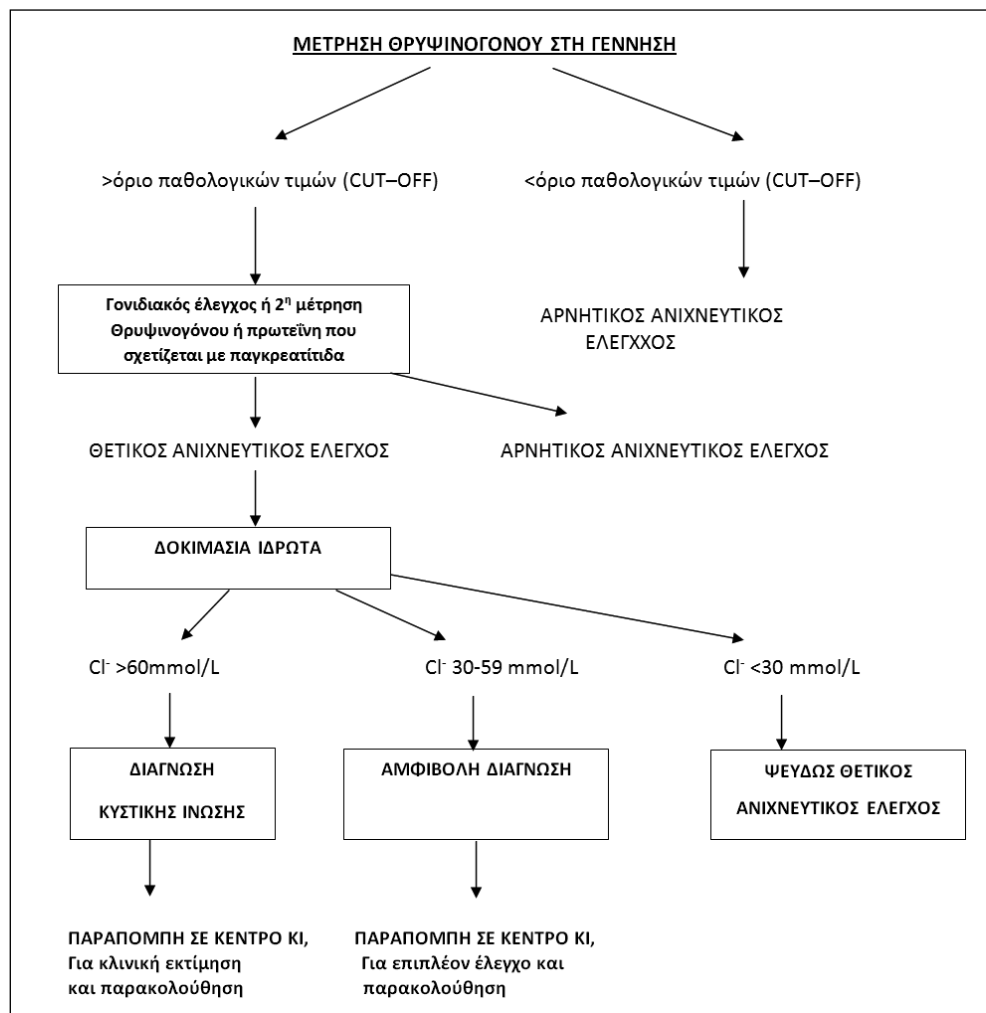
Αν τα επίπεδα θρυψινογόνου είναι αυξημένα, προχωρούμε στην εξέταση δεύτερης επιλογής που μπορεί να είναι ο γονιδιακός έλεγχος, ή η δεύτερη μέτρηση του θρυψινογόνου, ή τέλος, η μέτρηση της πρωτεΐνης που σχετίζεται με παγκρεατίτιδα (pancreatitis-associated protein). Η τελευταία απουσιάζει από το υγιές πάγκρεας και συντίθεται μόνο κάτω από συνθήκες παγκρεατικού στρες.⁹ Επί θετικού αποτελέσματος η διάγνωση της ΚΙ επιβεβαιώνεται με δοκιμασία ιδρώτα (Εικόνα 1).⁶

Η δοκιμασία ιδρώτα εξακολουθεί να αποτελεί βασική συνιστώσα στην οριστική διάγνωση της ΚΙ σε βρέφη με θετικό αποτέλεσμα μετά από ανιχνευτικό πρόγραμμα. Η συλλογή ιδρώτα στα βρέφη είναι πρόκληση, και πρέπει να εκτελείται σύμφωνα με συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες και σε εξειδικευμένα κέντρα με την ανάλογη εμπειρία.¹⁰

Έχουν αναπτυχθεί πανευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των βρεφών με αμφίβολη διάγνωση ΚΙ μετά από ανιχνευτικό έλεγχο.¹¹

Μετά την ανακάλυψη του γονιδίου του «ρυθμιστή διαμεμβρανικής διακίνησης ιόντων» (cystic fibrosis transmembrane regulator, CFTR), η ανάλυση του DNA για τις κοινές μεταλλάξεις που σχετίζονται με την ΚΙ, έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό ως η εξέταση δεύτερης επιλογής.

Το υπεύθυνο για τη νόσο γονίδιο εντοπίστηκε το 1986 σε τμήμα του μακρού σκέ-



ΕΙΚΟΝΑ 1. Βασικός αλγόριθμος ανιχνευτικού ελέγχου για την ΚΙ

λους του χρωμοσώματος 7. Το πολυπεπτιδικό παράγωγο του γονιδίου είναι ο CFTR. Με τη λεπτομερή ανάλυση του DNA ασθενών με ΚΙ έχουν ανιχνευτεί περισσότερες από 1.500 μεταλλάξεις, οι οποίες παρουσιάζουν συχνότητα που διαφέρει γεωγραφικά και πληθυσμιακά.¹² Η μετάλλαξη ΔF508 παρουσιάζει μεγαλύτερη συχνότητα στη Βόρεια, σε σύγκριση με τη Νότια Ευρώπη, όπου αυξάνεται η συχνότητα άλλων παθολογικών μεταλλάξεων. Επειδή η συχνότητα και το είδος των μεταλλάξεων παρουσιάζει γεωγραφική και εθνική κατανομή, είναι απαραίτητη η γνώση της κατανομής των παθολογικών αλληλομόρφων σε κάθε εθνική ομάδα πριν την εφαρμογή προγραμμάτων πρόληψης.¹³

Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα ανιχνευτικά πρωτόκολλα ελέγχου ΚΙ που εφαρ-

μόζονται στα διάφορα Ευρωπαϊκά κράτη, με εμφανή αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα του κάθε προγράμματος.⁴ Η ποικιλία των πρωτοκόλλων αντανάκλα την αντίστοιχη διαφορά στη γεωγραφική κατανομή των μεταλλάξεων. Για παράδειγμα, περιοχές με χαμηλή συχνότητα της ΔF508, όπως η νότια Ιταλία, χρειάζεται να ενσωματώσουν μεγαλύτερο αριθμό μεταλλάξεων στο ανιχνευτικό πρόγραμμα. Επίσης, περιοχές με πληθυσμό διασκορπισμένο σε μεγάλες αποστάσεις, μπορούν να συμπεριλάβουν και δεύτερη μέτρηση θρυψινογόνου. Αυτό θα μειώσει τον αριθμό των μετακινήσεων των νεογνών που υποβάλλονται σε δοκιμασία ιδρώτα, όπως το πρόγραμμα της Μεγάλης Βρετανίας.¹⁴⁻¹⁶

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ

Η επίδραση του νεογνικού ανιχνευτικού ελέγχου στην ΚΙ έχει μελετηθεί εκτενώς.¹⁷ Δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που έχουν ολοκληρωθεί, μια στις ΗΠΑ,^{18,19} και μία στο Ηνωμένο Βασίλειο,^{20,21} εξέτασαν τα παιδιά που γεννήθηκαν στο χρονικό διάστημα 1985-1994 και 1985-1989 αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών έχουν αποδείξει σημαντικά οφέλη από το ανιχνευτικό πρόγραμμα νεογνών για την ΚΙ, αλλά παράλληλα βοήθησαν ώστε να εντοπιστούν και διάφοροι ιατρογενείς κίνδυνοι. Άλλη πηγή στοιχείων για την αποτελεσματικότητα του ανιχνευτικού προγράμματος νεογνών είναι η ανάλυση δεδομένων από μεγάλες βάσεις κλινικών δεδομένων,^{22,23} καθώς και μελέτες παρατήρησης.^{24,25} Τα αποτελέσματα συνηγορούν υπέρ της εφαρμογής του ανιχνευτικού προγράμματος των νεογνών, τόσο με κριτήριο την απώτερη κλινική έκβαση, όσο και τα οικονομικά της υγείας.

Τα πλεονεκτήματα από τον ανιχνευτικό έλεγχο νεογνών, όπως αυτά έχουν μέχρι σήμερα αναγνωρισθεί, είναι τα ακόλουθα:

Αύξηση

Οφέλη από το ανιχνευτικό πρόγραμμα νεογνών για ΚΙ παρατηρήθηκαν ως προς τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά (ύψος και βάρος) στην τυχαιοποιημένη μελέτη των ΗΠΑ και σε 4 από τις 5 ταυτοχρονικές μελέτες.²⁶⁻²⁹

Παγκρεατική ανεπάρκεια - Δυσασπορρόφηση

Ο προσδιορισμός του βαθμού της δυσασπορρόφησης βοηθά να αντιμετωπίζεται σωστά με θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, ενώ παράλληλα αποτρέπει την περιττή θεραπεία σε ασθενείς με παγκρεατική επάρκεια.^{30,31} Η έγκαιρη διάγνωση της ΚΙ, με τη βοήθεια του ανιχνευτικού προγράμματος νεογνών βοηθά στην αποφυγή καταστάσεων με υποπρωτεϊναιμία και ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών, λόγω δυσασπορρόφησης.³²

Πνευμονοπάθεια

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη του Wisconsin, η ομάδα των παιδιών που διαγνώστηκαν με ανιχνευτικό πρόγραμμα, είχε λιγότερες βλάβες στην ακτινογραφία θώρακα κατά τη

διάγνωση, χωρίς αυτό να διατηρείται σε μεγαλύτερες ηλικίες. Αποδόθηκε στο γεγονός ότι μεγάλος αριθμός παιδιών σε ένα από τα δύο κέντρα που συμμετείχαν αποικίστηκε σε μικρή ηλικία από *Pseudomonas aeruginosa*, επειδή δεν τηρούνταν ικανοποιητικά οι κανόνες πρόληψης και περιορισμού των λοιμώξεων, με αποτέλεσμα τη μόλυνσή τους από ήδη αποικισμένους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας που παρακολουθούνταν στο ίδιο κέντρο.³²

Σε όλες τις μελέτες παρατήρησης, διαπιστώθηκαν καλύτερα αποτελέσματα στις ακτινογραφίες θώρακα στις ομάδες του ανιχνευτικού προγράμματος. Ταυτοχρονικές μελέτες με δεδομένα από τις ΗΠΑ έδειξαν καλύτερη πνευμονική λειτουργία στην ομάδα του ανιχνευτικού προγράμματος, τόσο στις ηλικιακές ομάδες 6-10 ετών, όσο και στην ομάδα 11-20 ετών.³² Μελέτη που χρησιμοποίησε βάση δεδομένων του Ηνωμένου Βασιλείου δεν έδειξε διαφορές στην πνευμονική λειτουργία, αλλά αυτό επιτεύχθηκε με σημαντικά λιγότερη θεραπεία της ομάδας του ανιχνευτικού ελέγχου.³³ Αντίθετα, Ολλανδική μελέτη παρατήρησης έδειξε καλύτερη πνευμονική λειτουργία για την ομάδα του ανιχνευτικού προγράμματος μέχρι την ηλικία των 12 ετών,²⁴ και άλλη Αυστραλιανή, έδειξε καλύτερη πνευμονική λειτουργία που διάρκεσε μέχρι τα 15 χρόνια ζωής.²⁶

Ανάγκη θεραπευτικής παρέμβασης

Τόσο η τυχαιοποιημένη μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο,²⁰ όσο και άλλες δύο μελέτες παρατήρησης,^{30,33} έδειξαν ότι οι ασθενείς της ομάδας του ανιχνευτικού προγράμματος είχαν 2-3 φορές λιγότερες εισαγωγές στα Νοσοκομεία από τους ασθενείς που διαγνώστηκαν κλινικά. Επιπλέον, είχαν λιγότερες ανάγκες για ενδοφλέβια θεραπεία, και θεραπεία με εισπνεόμενα αντιβιοτικά. Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι πως η ανάγκη για περίθαλψη και θεραπεία είναι μικρότερη για τα παιδιά που διαγνώστηκαν μέσω του νεογνικού ελέγχου.^{29,33}

Ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις

Η καθυστέρηση να τεθεί η διάγνωση της ΚΙ σε ένα παιδί που παρουσιάζει συμπτώματα μπορεί να επιφέρει μακροχρόνιες δυσμενείς ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις, που επηρεάζουν τη σχέση γονέα-παιδιού και μειώνει την εμπιστοσύνη προς τους θεράποντες γιατρούς. Οι περισσότεροι γονείς των κλινικά διαγνωσμένων ασθενών με ΚΙ υπενθυμίζουν τη μακρά περίοδο αβεβαιότητας και άγχους που προηγείται της διάγνωσης και τονίζουν ότι θα προτιμούσαν να είχε τεθεί πιο έγκαιρη η διάγνωση.³⁴

Επιβίωση

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη του Ηνωμένου Βασιλείου βρέθηκε μικρότερος κίνδυνος πρόωρου θανάτου στους ασθενείς του ανιχνευτικού προγράμματος, αν και ο μικρός αριθμός των θανάτων δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.²¹ Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη θνητότητα ανέφερε χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου στις ομάδες όπου η διάγνωση τέθηκε με το ανιχνευτικό πρόγραμμα.²³

Κατά την εφαρμογή του ανιχνευτικού προγράμματος, μπορεί να προκύπτουν όμως και αρνητικές συνέπειες.

Ψευδώς θετικό αποτέλεσμα

Ένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα, μπορεί να οδηγήσει σε συναισθηματική δυσφορία και άγχος στους γονείς. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα, ώστε με το εφαρμοζόμενο πρωτόκολλο να περιορίζεται στο ελάχιστο ο αριθμός των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και η διεκπεραίωση του ελέγχου να ολοκληρώνεται σε σύντομο χρονικό διάστημα. Επίσης, θα πρέπει να υπάρχει σαφής αλγόριθμος για την αξιολόγηση και την διαχείριση των βρεφών με αμφίβολα αποτελέσματα μετά το ανιχνευτικό πρόγραμμα.¹¹

Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα έχουν σχέση με την ευαισθησία της μεθόδου που εφαρμόζεται. Η ευαισθησία του ανιχνευτικού προγράμματος των νεογνών για την ΚΙ ποικίλει ανάλογα με το εφαρμοζόμενο πρωτόκολλο. Σε ανιχνευτικό έλεγχο που βασίζεται στον προσδιορισμό του θρυψινογόνου σε κάρτα Guthrie, η ευαισθησία εξαρτάται από το όριο των τιμών που καθορίζονται ως παθολογικές (cut-off) (όσο υψηλότερο το όριο, τόσο χαμηλότερη η ευαισθησία). Σε ανιχνευτικό πρόγραμμα νεογνών που περιλαμβάνει την ανίχνευση μεταλλάξεων του γονιδίου της νόσου, η ευαισθησία σχετίζεται με τη συχνότητα των μεταλλάξεων στον ελεγχόμενο πληθυσμό και ποικίλλει ανάλογα με τη φυλή και την εθνικότητα.^{35,36} Η ευαισθησία του ανιχνευτικού προγράμματος των νεογνών για την ΚΙ είναι πολύ υψηλή (>99%), αλλά η θετική προγνωστική αξία είναι χαμηλή, περίπου 10%.³⁶ Επομένως, μόνο 1 στα 10 περίπου νεογνά με θετικό ανιχνευτικό έλεγχο νοσεί από ΚΙ, ενώ τα υπόλοιπα 9 νεογνά, όταν ο έλεγχος βασίζεται στην ανίχνευση μεταλλάξεων, είναι φορείς της νόσου. Το ψυχολογικό stress που μπορεί να εμφανίσουν οι γονείς των νεογνών με θετικό ανιχνευτικό έλεγχο, μέχρις ότου η νόσος αποκλεισθεί με δοκιμασία ιδρώτα, συνυπολογίζεται στους κινδύνους που απορρέουν από την εφαρμογή ενός προγράμματος.³⁷

Κόστος

Για να εξασφαλιστεί η αποτελεσματική απόδοση ενός νέου μαζικού ανιχνευτικού προγράμματος για την ΚΙ, απαιτούνται επαρκείς πόροι για την εκπαίδευση του προσωπικού και την οργάνωση και εφαρμογή του πρωτοκόλλου. Ωστόσο, είναι πλέον σαφές πως η συνολική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας είναι μικρότερη όταν η διάγνωση τίθεται κατά τη νεογνική ηλικία λόγω της καλύτερης κλινικής πορείας των παιδιών αυτών, που έχει ως συνέπεια την κατανάλωση λιγότερων υγειονομικών πόρων.^{6,38}

ΑΝΙΧΝΕΥΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΙ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Μοριακή γενετική ανάλυση στον Ελληνικό πληθυσμό αποκάλυψε την παρουσία 83 διαφορετικών μεταλλάξεων, καλύπτοντας ποσοστό 92% των αλληλίων ΚΙ, αποδεικνύοντας ότι ο ελληνικός πληθυσμός παρουσιάζει μια από τις μεγαλύτερες γενετικές ποικιλομορφίες, ως προς το γονίδιο της ΚΙ.³⁹

Η συχνότητα της μετάλλαξης ΔF508 σε χρωμοσώματα Ελλήνων πασχόντων είναι 53,4%,³⁹ ενώ σε πληθυσμούς της Β. Ευρώπης και Β. Αμερικής είναι >70%.⁴⁰ Επομένως, η ευαισθησία ενός προγράμματος ανιχνευτικού ελέγχου που περιλαμβάνει μόνο την ανίχνευση της μετάλλαξης ΔF508 θα ήταν μικρότερη από 90% στη χώρα μας (περίπου 80%) και χαμηλότερη από αυτή που παρατηρείται στη Β. Ευρώπη και Β. Αμερική (94%).^{39,41} Το πρόβλημα θα μπορούσε να λυθεί με τη χρησιμοποίηση ενός φάσματος ανίχνευσης πολλών μεταλλάξεων, αυτών που απαντώνται συχνότερα στον Ελληνικό πληθυσμό. Σήμερα, η εξέλιξη της τεχνολογίας δίνει τη δυνατότητα ανίχνευσης περισσότερων από 200 μεταλλάξεων ΚΙ με σχετικά χαμηλό κόστος.^{42,43}

Στόχος ανιχνευτικού προγράμματος

Στόχος του μαζικού ανιχνευτικού προγράμματος είναι η εύρεση του μεγαλύτερου δυνατού ποσοστού ασθενών με ΚΙ, με το λιγότερο δυνατό αριθμό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και με το μικρότερο δυνατό κόστος. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση διαφορετικών κάθε φορά πρωτοκόλλων ανιχνευτικού ελέγχου που μπορεί να διαφέρουν από περιοχή σε περιοχή, ανάλογα με τη χρηματοδότηση, την ευκολία λήψης του δείγματος αίματος, την ευκολία πρόσβασης ασθενών-οικογενειών σε κλινικές υπηρεσίες, και τη γεωγραφική κατανομή των μεταλλάξεων της CFTR. Η πλήρης εναρμόνιση των πρωτοκόλλων δεν είναι ούτε επιθυμητή ούτε δυνατή. Η επιλογή λοιπόν του εκάστοτε πρωτοκόλλου που θα εφαρμοστεί, θα εξαρτηθεί από τις παρακάτω παραμέτρους στον υπό μελέτη πληθυσμό: την κατανομή των μεταλλάξεων της CFTR, την οικονομική δυνατότητα κάλυψης του αντίστοιχου κόστους, την ευκολία δεύτερης αιμοληψίας των βρεφών, την ευκολία διενέργειας δοκιμασίας ιδρώτα των βρεφών.⁶

Απαραίτητες προϋποθέσεις πριν από την εισαγωγή ανιχνευτικών προγραμμάτων για ΚΙ είναι τα οργανωμένα κέντρα ΚΙ και η αποτελεσματική επικοινωνία μεταξύ των γιατρών και των γονέων. Στα πλαίσια της ορθής επικοινωνίας θα πρέπει να λαμβάνονται προκαταρκτικές πληροφορίες για τις οικογένειες πριν τον ανιχνευτικό έλεγχο, καθώς και επαρκείς πληροφορίες για τους γονείς νεογνών με κατ' αρχήν θετικό αποτέλεσμα από τον ανιχνευτικό έλεγχο, γονείς νεογνών με ΚΙ, και υγιείς φορείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Campbell PW 3rd, White TB. Newborn screening for cystic fibrosis: an opportunity to improve care and outcomes. *J Pediatr* 2005; 147(3 Suppl):S2-5.
2. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245(4922):1073-1080.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245(4922):1066-1073.
4. Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2007; 6:57-65.
5. Castellani C, Massie J. Emerging issues in cystic fibrosis newborn screening. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16:584-590.

6. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009; 8:153-173.
7. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 1(8114):472-474.
8. Therrell BL, Lloyd-Puryear MA, Mann MY. Understanding newborn screening system issues with emphasis on cystic fibrosis screening. *J Pediatr* 2005; 147(3 Suppl):S6-S10.
9. Sarles J, Berthéze P, Le Louarn C, Somma C, Perini JM, Catheline M, et al. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr* 2005;147:302-305.
10. Parad RB, Comeau AM, Dorkin HL, Dovey M, Gerstle R, Martin T, et al. Sweat testing infants detected by cystic fibrosis newborn screening. *J Pediatr* 2005; 147(Suppl):S69-S72.
11. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8:71-78.
12. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245(4922):1059-1065.
13. Population variation of common cystic fibrosis mutations. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. *Hum Mutat* 1994; 4:167-177.
14. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al, Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7:179-196.
15. Castellani C, Macek M Jr, Cassiman JJ, Duff A, Massie J, ten Kate LP, et al. Benchmarks for cystic fibrosis carrier screening: a European consensus document. *J Cyst Fibros* 2010; 9:165-178.
16. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009; 17:51-65.
17. Wilcken B, Gaskin K. More evidence to favour newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet* 2007; 369(9568):1146-1147.
18. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 2001; 107:1-13.
19. Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J, et al. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1100-1108.
20. Chatfield S, Owen G, Ryley HC, Williams J, Alfaham M, Goodchild MC et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Arch Dis Child* 1991; 66(1 Spec No):29-33.
21. Doull IJ, Ryley HC, Weller P, Goodchild MC. Cystic fibrosis-related deaths in infancy and the effect of newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:363-366.
22. Wang SS, O'Leary LA, Fitzsimmons SC, Khoury MJ. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J Pediatr* 2002; 141:804-810.
23. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr* 2006; 149:362-366.
24. Merelle ME, Schouten JP, Gerritsen J, Dankert-Roelse JE. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Respir J* 2001; 18:306-315.
25. Waters DL, Wilcken B, Irwing L, Van Asperen P, Mellis C, Simpson JM, et al. Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80:F1-F7.

26. McKay KO, Waters DL, Gaskin KJ. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in new South Wales. *J Pediatr* 2005; 147(3 Suppl):S47-S50.
27. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:342-349.
28. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A; UK CF Database Steering Committee. Newborn screening for cystic fibrosis is associated with reduced treatment intensity. *J Pediatr* 2005; 147:306-311.
29. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A; United Kingdom Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 2007; 119:19-28.
30. McCormick J, Ogston SA, Sims EJ, Mehta A. Asians with cystic fibrosis in the UK have worse disease outcomes than clinic matched white homozygous delta F508 controls. *J Cyst Fibros* 2005; 4:53-58.
31. Cipolli M, Castellani C, Wilcken B, Massie J, McKay K, Gruca M, et al. Pancreatic phenotype in infants with cystic fibrosis identified by mutation screening. *Arch Dis Child* 2007; 92:842-846.
32. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147(3 Suppl):S37-S41.
33. Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G, et al., Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *Lancet* 2007; 369(9568):1187-1195.
34. Merelle ME, Huisman J, Alderden-van der Vecht A, Taat F, Bezemer D, Griffioen RW, et al. Early versus late diagnosis: psychological impact on parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003; 111:346-350.
35. Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL, Dovey M, Gerstle R, Haver K, et al. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics* 2004; 113:1573-1581.
36. Rock MJ, Hoffman G, Laessig RH, Kopish GJ, Litsheim TJ, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: nine-year experience with routine trypsinogen/DNA testing. *J Pediatr* 2005; 147(Suppl):S73-S77.
37. Tluczek A, Kosciak RL, Farrell PM, Rock MJ. Psychosocial risk associated with newborn screening for cystic fibrosis: parents' experience while awaiting the sweat-test appointment. *Pediatrics* 2005; 115:1692-1703.
38. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008; 153:S4-S14.
39. Kanavakis E, Efthymiadou A, Strofalis S, Doudounakis S, Traeger-Synodinos J, Tzetis M. Cystic fibrosis in Greece: molecular diagnosis, haplotypes, prenatal diagnosis and carrier identification amongst high-risk individuals. *Clin Genet* 2003; 63:400-409.
40. Beaudet AL. Genetic testing for cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39:213-228.
41. Tzetis M, Kanavakis E, Antoniadis T, Doudounakis S, Adam G, Kattamis C. Characterization of more than 85% of cystic fibrosis alleles in the Greek population, including five novel mutations. *Hum Genet* 1997; 99:121-125.
42. Schrijver I. Mutation distribution in expanded screening for cystic fibrosis: making up the balance in a context of ethnic diversity. *Clin Chem* 2011; 57:799-801.
43. Sharp JK, Rock MJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy Pulmunol* 2008; 35:107-115.

Διάγνωση κυστικής ίνωσης με άτυπη κλινική προβολή

Δέσποινα Τ. Μερμίρη,¹ Μάρθα Ι. Θεοδωράκη²

Η κυστική ίνωση (ΚΙ) είναι η συχνότερη, σοβαρή, αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή στη Καυκάσια φυλή με συχνότητα περίπου 1 /2500 γεννήσεις.¹ Το υπεύθυνο γονίδιο για τη νόσο, ανακαλύφθηκε το 1989 στο χρωμόσωμα 7 και κωδικοποιεί την παραγωγή της πρωτεΐνης CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, Ρυθμιστής Διαμεμβρανικής Διακίνησης Ιόντων). Η συγκεκριμένη πρωτεΐνη λειτουργεί ως κανάλι ιόντων χλωρίου διαμεμβρανικά προς το περιβάλλον και ενδοκυττάρια, και είναι σημαντική για την παραγωγή του ιδρώτα και της βλέννης (Εικόνες 1, 2).

Η επίδραση της μοριακής διαταραχής του γονιδίου που εκφράζεται με την παθολογική πρωτεΐνη στο φαινότυπο της ΚΙ εξαρτάται και από άλλους παράγοντες πέραν του είδους της μετάλλαξης.

Έχουν αναγνωριστεί πολυμορφισμοί οι οποίοι δεν καταλήγουν απαραίτητα σε κλινικό φαινότυπο, ενώ σπανιότερα ο συνδυασμός δύο ήπιων ή φυσιολογικών πολυμορφισμών μπορεί να προκαλέσει νόσο. Επίσης σημασία έχουν τροποποιητικά γονίδια, η επίδραση της δεύτερης μετάλλαξης στο γονότυπο και περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με την παθογένεια του προσβεβλημένου οργάνου.³

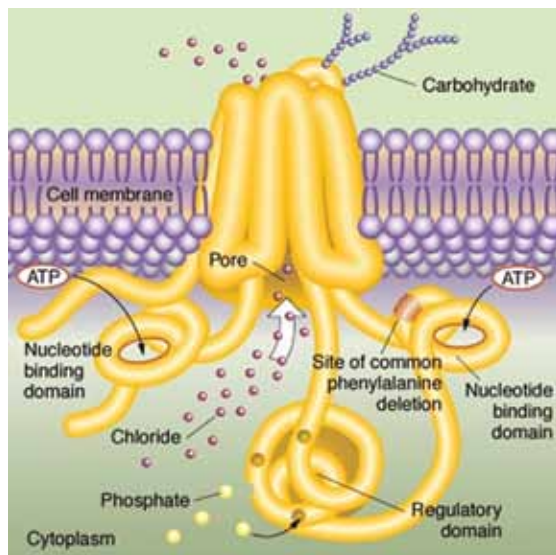
Η κλινική έκφραση της νόσου παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια. Μερικοί ασθενείς έχουν όλες τις κλασσικές κλινικές εκδηλώσεις ήδη από τη γέννηση με σχετικά δυσμενή πρόγνωση, ενώ άλλοι έχουν ηπιότερες ή και άτυπες εκδηλώσεις αν και ομοζυγώτες μεταλλάξεων του CFTR γονιδίου.

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή ομάδα διάγνωσης της ΚΙ προτείνεται ο διαχωρισμός σε κλασσική ή τυπική μορφή και σε μη κλασσική ή άτυπη.⁴

Οι ασθενείς με την τυπική μορφή ΚΙ παρουσιάζουν ένα ή περισσότερα από τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά (Πίνακας 1), παθολογική δοκιμασία ιδρώτα και συνήθως μια καθορισμένη μετάλλαξη σε κάθε CFTR γονίδιο.

¹Τμήμα Αλλεργικών και Αναπνευστικών Νοσημάτων, Γ.Ν. Παίδων Πεντέλης

²Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Π.Γ.Ν. Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»



ΕΙΚΟΝΑ 1. Τριδιάστατη αναπαράσταση της CFTR πρωτεΐνης στην τελική της θέση εντός της κυτταρικής μεμβράνης

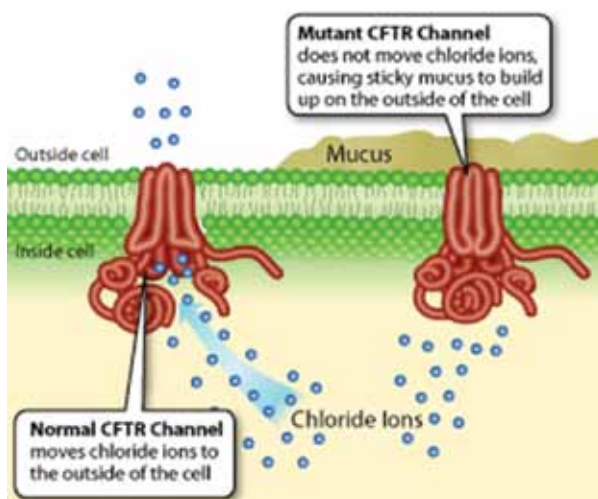
Η σοβαρότερη κλινική εκδήλωση του πεπτικού συστήματος στην ΚΙ είναι η παγκρεατική ανεπάρκεια και μόνο 15% των ασθενών διατηρούν ικανοποιητικού βαθμού παγκρεατική λειτουργία χωρίς να χρειάζονται ειδική ενζυμική υποκατάσταση. Από τους ασθενείς με τυπική μορφή, μόνο 10% έχουν παγκρεατική επάρκεια.⁵

Πριν από τον προσδιορισμό του γονιδίου οι κλινικοί είχαν εντοπίσει μικρή αλλά διαγνωστικά προβληματική ομάδα παιδιών που προέβλεπαν με κλινικά χαρακτηριστικά ΚΙ στα οποία όμως η δοκιμασία ιδρώτα δεν ήταν σαφώς θετική. Για την παραπάνω ομάδα υπήρχε η ελπίδα ότι ο γονιδιακός προσδιορισμός θα επέφερε διαγνωστική επιβεβαίωση με την υπόθεση ότι η παρουσία δύο μεταλλάξεων στο γονίδιο θα σήμαινε ΚΙ, ενώ φυσιολογικά γονίδια θα την απέκλειαν. Ωστόσο, τα πράγματα δεν ήταν τόσο απλά.

Στις δεκαετίες που ακολούθησαν την ανακάλυψη του γονιδίου, ο αριθμός των άτυπων ή ασυνήθιστων περιπτώσεων εξακολουθεί να αυξάνεται. Το ποσοστό των άτυπων περιπτώσεων ανέρχεται σε 1-2% των διαγνωσθέντων ασθενών με ΚΙ, αλλά αυξάνεται διαρκώς λόγω της μεγαλύτερης ευαισθητοποίησης, της χρήσης νέων, ιδιαίτερα ευαίσθητων διαγνωστικών μεθόδων, και του αυξημένου ποσοστού μεταλλάξεων ΚΙ του CFTR γονιδίου που έχει βρεθεί τα τελευταία χρόνια σε ευρύ φάσμα μονοσυμπτωματικών ασθενειών που προσομοιάζουν φαινοτυπικά με την ΚΙ.⁶

Κλινική προβολή άτυπης ΚΙ

Η άτυπη ΚΙ περιλαμβάνει ασθενείς με προσβολή ενός ή περισσότερων οργάνων. Οι μονοσυμπτωματικές νόσοι που συσχετίζονται με το φαινότυπο της ΚΙ παρατίθενται στον Πίνακα 2.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Η φυσιολογική CFTR πρωτεΐνη λειτουργεί ως διάυλος ιόντων χλωρίου τα οποία κατευθύνει στο εξωτερικό του κυττάρου. Αντίθετα, η μεταλλαγμένη CFTR πρωτεΐνη στερείται αυτής της δυνατότητας με απώτερο αποτέλεσμα τη συσσώρευση παχύρρευστης βλέννης στο εξωτερικό του κυττάρου.

Οι περισσότεροι ασθενείς με άτυπη ΚΙ έχουν παγκρεατική επάρκεια και ηπιότερη πνευμονική νόσο. Συνήθως οι κλινικές εκδηλώσεις γίνονται εμφανείς στην εφηβεία ή την ενήλικη ζωή. Σημειώνεται ότι υπάρχουν ασθενείς που αρχικά διατηρούν ικανοποιητική λειτουργία των διάφορων οργάνων η οποία όμως με την πάροδο του χρόνου εκπίπτει.

Διαγνωστική προσέγγιση

Η διάγνωση της ΚΙ είναι κατ' αρχήν κλινική, βασίζεται στη λήψη λεπτομερούς ιστορικού, τη σωστή αξιολόγηση των συμπτωμάτων και επιβεβαιώνεται εργαστηριακά με βιοχημικές και γενετικές δοκιμασίες.

Πίνακας 1. Οι ασθενείς με την τυπική μορφή ΚΙ παρουσιάζουν ένα ή περισσότερα από τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της νόσου.

- Ανδρική στειρότητα (αμφοτερόπλευρη έλλειψη σπερματικού πόρου - Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens, CBAVD)
- Χρόνια ρινοκολπίτιδα
- Χρόνια αναπνευστική νόσος
- Διαταραχές πεπτικού και θρέψης
- Αφυδάτωση με απώλεια νατρίου
- Αποφρακτική αζωοσπερμία

Πίνακας 2. Μονοσυμπτωματικές νόσοι που συσχετίζονται με το φαινότυπο της άτυπης ΚΙ.

-
- Ανδρική στειρότητα (αμφοτερόπλευρη έλλειψη σπερματικού πόρου - Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens, CBAVD)
 - Ρινικοί πολύποδες
 - Χρόνια ρινοκολπίτιδα
 - Ιδιοπαθής χρόνια, οξεία, ή υποτροπιάζουσα παγκρεατίτις
 - Εστιακή χολική κίρρωση με πυλαία υπέρταση
 - Αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση
 - Διάχυτες ιδιοπαθείς βρογχεκτασίες
 - Χρόνια πνευμονοπάθεια
-

Δοκιμασία ιδρώτα

Η δοκιμασία-κλειδί για τη διάγνωση της νόσου παραμένει ο ποσοτικός προσδιορισμός των χλωριούχων στον ιδρώτα μετά από ιοντοφόρηση με πιλοκαρπίνη (μέθοδος Gibson-Cooke).⁷ Εφόσον η δοκιμασία είναι παθολογική, πρέπει να επαναληφθεί τουλάχιστον 2 φορές σε διαφορετικές ημέρες.

Στην πλειονότητα των ασθενών με την κλασσική ή τυπική μορφή της ΚΙ η διάγνωση είναι αδιαμφισβήτητη. Η κλινική υποψία υποστηρίζεται με την ανίχνευση παθολογικής τιμής ιόντων χλωρίου στον ιδρώτα (>60 mmol/L) και επιβεβαιώνεται με τον προσδιορισμό της μετάλλαξης στα δυο γονίδια του CFTR.

Επίπεδα χλωρίου <40 mmol/L είναι φυσιολογικά, με εξαίρεση τα νεογνά και τα πρόωρα που χρειάζεται ξεχωριστή προσοχή για την ερμηνεία του αποτελέσματος. Σημειώνεται ότι στις πρώτες 48 ώρες της ζωής οι συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών στον ιδρώτα μπορεί να είναι πολύ υψηλές. Μειώνονται στη συνέχεια και ελαχιστοποιούνται στις 2-3 εβδομάδες ζωής. Συνεπώς συνιστάται η συλλογή ιδρώτα να γίνεται σε νεογνά μεγαλύτερα των 15 ημερών, με βάρος σώματος μεγαλύτερο από 3 kg, που δεν πάσχουν και είναι επαρκώς ενυδατωμένα.⁸

Ωστόσο η δοκιμασία ιδρώτα έχει και τα αδύναμα σημεία της. Μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών τιμών υπάρχει μια περιοχή «γκρίζας ζώνης» (40-60 mmol/L). Οι ασθενείς με άτυπη ΚΙ έχουν οριακό ή ακόμα και φυσιολογικό τεστ ιδρώτα.

Πίνακας 3. Διαγνωστικός κατάλογος του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας νοσημάτων σχετιζόμενων με μια τουλάχιστον CFTR μετάλλαξη⁷

-
- Χρόνια παγκρεατίτις
 - Μεμονωμένη αποφρακτική αζωοσπερμία
 - Αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση
 - Διάχυτες βρογχεκτασίες
 - Διάχυτη παν-βρογχιολίτιδα
 - Σκληρυντική χολαγγειίτις
 - Νεογνική υπερθρυψινογοναιμία
-

Γονιδιακός έλεγχος

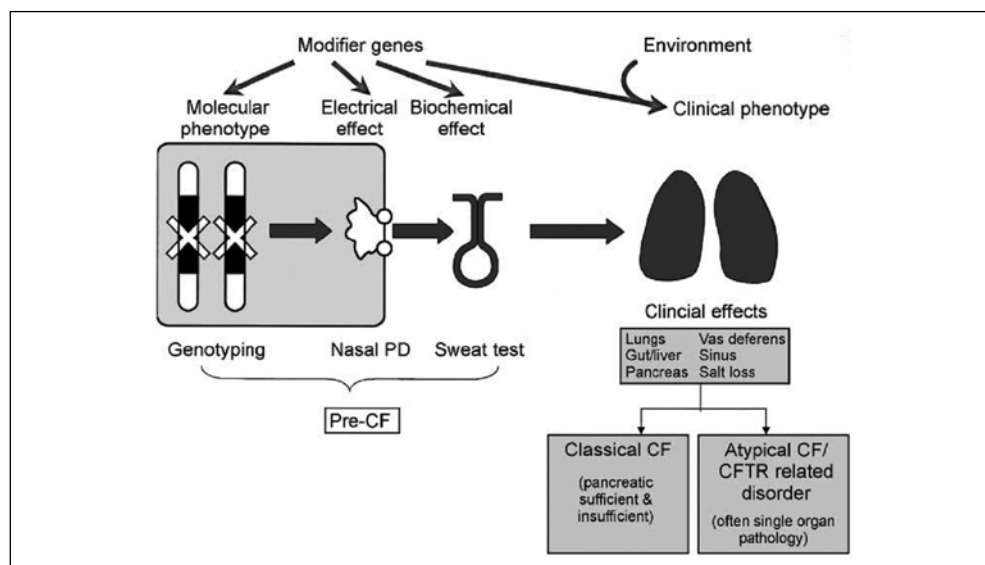
Στην ΚΙ η συσχέτιση γονότυπου και φαινότυπου επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες (Εικόνα 3).

Η ύπαρξη δυο μεταλλάξεων στο γονίδιο δεν σημαίνει απαραίτητα κλινική νόσο ή τυπική μορφή νόσου. Κάθε ορισμός που βασίζεται αποκλειστικά σε γενετικά κριτήρια είναι επισφαλής έτσι ώστε κάποιος κλινικά υγιής να μπορεί να χαρακτηριστεί ως ασθενής και αντίθετα, χωρίς ανιχνεύσιμη μετάλλαξη ή με την ανίχνευση μιας μετάλλαξης σε ασθενή με φαινότυπο ΚΙ να μη χαρακτηρίζεται ως πάσχων από ΚΙ (Πίνακας 3). Η κλινικά σημαντική συνέπεια θα είναι η καθυστέρηση έναρξης της κατάλληλης αγωγής που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την κλινική πορεία και την πρόγνωση της νόσου.

Οι ασθενείς με άτυπη νόσο συνήθως φέρουν σπάνιες CFTR μεταλλάξεις, που δεν έχουν ακόμα προσδιοριστεί ή μεταλλάξεις στα ιντρόνια.⁹ Η ανίχνευση των σπανιότερων ή μη καθορισμένων μεταλλάξεων είναι σύνθετη, χρονοβόρος και ακριβή, συνεπώς η χρήση της ανάλυσης των μεταλλάξεων για τη διάγνωση της άτυπης νόσου δεν είναι πάντοτε ευχερής.¹⁰

Μέτρηση ρινικών δυναμικών

Η ενεργητική μεταφορά ιόντων μέσω του ρινικού επιθηλίου προκαλεί διαφορά δυναμικού η οποία μπορεί να μετρηθεί με βολτόμετρο ανάμεσα σε δύο ηλεκτρόδια. Το ένα ηλεκτρόδιο τοποθετείται στην επιφάνεια του επιθηλίου ενώ το ηλεκτρόδιο αναφοράς (υποδόρια βελόνα που αντικατοπτρίζει το εσωτερικό περιβάλλον) τοποθετείται στο αντιβράχιο (Εικόνα 4).



ΕΙΚΟΝΑ 3. Σχηματική απεικόνιση παραγόντων συσχέτισης γονότυπου/φαινότυπου



ΕΙΚΟΝΑ 4. Μέτρηση ρινικών δυναμικών

Η διαφορά ρινικού δυναμικού εκφράζει τη διαφορά δυναμικού στο αναπνευστικό επιθήλιο. Στον υγιή πληθυσμό οι τιμές κυμαίνονται από -15 έως -25 mV. Η αύξηση της τιμής των ρινικών δυναμικών είναι ενδεικτική νόσου.¹¹

Η βασική διαφορά ρινικού δυναμικού αποτελεί ένδειξη της μεταφοράς Νατρίου δια μέσου του ευαίσθητου καναλιού μεταφοράς Νατρίου στην αμιλορίδη. Εκείνο όμως που θέτει τη διάγνωση είναι ο τρόπος μεταβολής του ρινικού δυναμικού μετά την έκπλυση του βλεννογόνου με διάφορα διαλύματα. Η τοπική εφαρμογή αμιλορίδης θα αναστείλει την μεταφορά Νατρίου και θα προκαλέσει ελάττωση του μεγέθους του αρνητικού δυναμικού.

Η προσθήκη διαλύματος που είναι ελεύθερο ιόντων χλωρίου και στη συνέχεια προσθήκη ισοπροτερενόλης θα αυξήσει την εξαρτώμενη από CFTR έκκριση ιόντων χλωρίου προκαλώντας υπερπόλωση (Εικόνα 4).

Τα ρινικά δυναμικά σε ασθενείς με κλασσική ΚΙ έχουν σημαντική διαφορά από τους μάρτυρες. Τα βασικά ρινικά δυναμικά είναι περισσότερο αρνητικά, η απάντηση στην αμιλορίδη είναι έντονη και δεν ανταποκρίνονται σχεδόν καθόλου στο ελεύθερο χλωριούχων διάλυμα και την προσθήκη ισοπροτερενόλης.¹²

Στους ασθενείς με άτυπη ΚΙ η διαφορά ρινικού δυναμικού μπορεί να είναι οριακή και δεν υπάρχει γενική ομοφωνία ως προς τα ακριβή όρια που συνιστούν το παθολογικό αποτέλεσμα.

Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται σήμερα έχουν βελτιωθεί και προσαρμοστεί στις ανάγκες του παιδιατρικού πληθυσμού ωστόσο η χρήση τους σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών παραμένει δυσχερής.

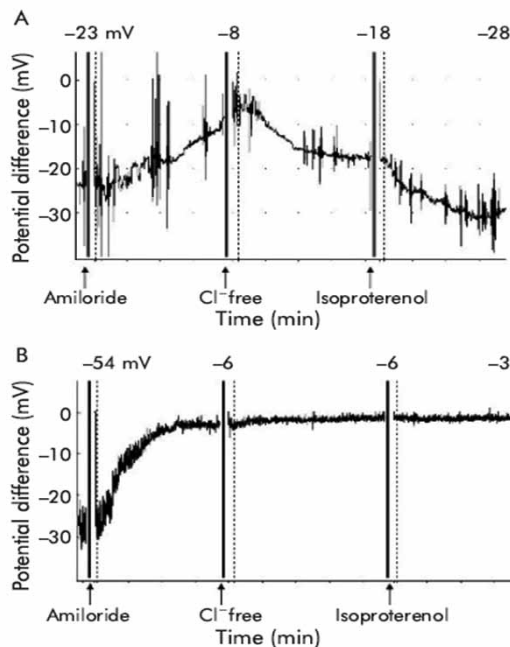
Εσφαλμένα αποτελέσματα προκύπτουν σε αλλεργία ή φλεγμονή του βλεννογόνου καθώς επίσης σε ύπαρξη ή πρόσφατη αφαίρεση ρινικών πολυπόδων που μεταβάλλουν τις ηλεκτρικές ιδιότητες του επιθηλίου.

Τα ρινικά δυναμικά αποτελούν τη μόνη *in vivo* μέθοδο εκτίμησης της πρωτεΐνης CFTR στο αναπνευστικό σύστημα και βοηθούν στη διάγνωση της άτυπης ΚΙ. Η μέτρηση ρινικών δυναμικών χρησιμοποιείται επικουρικά στις περιπτώσεις που ο προσδιορισμός χλωριούχων στον ιδρώτα και ο έλεγχος του γονότυπου αδυνατούν να θέσουν την διάγνωση.

Διαγνωστικός Αλγόριθμος

Η μεγάλη ετερογένεια της νόσου επιβάλλει την ευαισθητοποίηση του κλινικού γιατρού στις ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις και την κατάλληλη διερεύνηση στις περιπτώσεις πιθανής άτυπης μορφής ΚΙ. Η Ευρωπαϊκή ομάδα εργασίας προτείνει ένα διαγνωστικό αλγόριθμο με στόχο τη σωστή διάγνωση με τον αποτελεσματικότερο και οικονομικότερο τρόπο (Εικόνα 5).^{13,14}

Συμπερασματικά η άτυπη μορφή ΚΙ στα παιδιά και στους ενήλικους αποτελεί αληθινή πρόκληση στην κλινική πράξη. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο γονιδιακός έλεγχος και τα ρινικά δυναμικά υποστηρίζουν ή αποκλείουν τη διάγνωση, αλλά ακόμα και στις περιπτώσεις που δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η διάγνωση όταν «ύποπτα» συμπτώματα επιμένουν, οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε συστηματική παρακολούθηση και ενίοτε θεραπευτική αγωγή προκειμένου να αποφευχθούν ή να καθυστερήσουν μόνιμες βλάβες στα διάφορα συστήματα.



ΕΙΚΟΝΑ 5. Διαφορά ρινικού δυναμικού σε υγιή (Α) και σε ασθενή (Β) με ΚΙ.

4. Rosenstein BJ, Cutting GR, The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic fibrosis foundation consensus panel. J Pediatr 1998; 132:589-595.
5. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dogge J, et al. on behalf of the Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: Terminology and diagnostic algorithms. Thorax 2006; 61:627-635.
6. Wallis C. Atypical cystic fibrosis - diagnostic and management dilemmas. JR Soc Med 2003; 96 (Supl.43):2-10.
7. World Health Organization. Classification of cystic fibrosis and related disorders, WHO/ICF (M) A/ECFS/ECFTN. Geneva: WHO, 2000.
8. Littlewood JM. The sweat test. Arch Dis Child 1986; 61:1041-1043.
9. Alghizi F, Angioni A, Tomaiuolo AC, D'Apice MR, Bella S, Lucidi V, et al. Diagnosis of atypical CF: A case report to reflect. J Cyst Fibros 2008; 7:292-294.
10. Hoorenbeeck, KV Storm K, van den Ende J, Biervliet M, Desager KN. N1303K and IVS28-5T, clinical presentation within a family with atypical cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2007; 6:220-222.
11. Wilschanski M, Famini H, Strauss-Liviatan N, Rivlin J, Blau H, Bibi H, et al. Nasal potential difference measurements in patients with atypical cystic fibrosis. Eur Resp J 2001; 17:1208-1215.
12. Taylor CJ, Hardcastle J, Southern KW. Physiological measurements confirming the diagnosis of cystic fibrosis: the sweat test and measurements of transepithelial potential difference. Paediatr Respir Rev 2009; 10:220-226.
13. Goubau C, Wilschanski M, Skalická V, Lebecque P, Southern KW, Sermet I, et al. Phenotypic characterisation of patients with intermediate sweat chloride values: towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis. Thorax 2009; 64:683-691.
14. Anupama C, Turcotte FG, Usmani K, Kanu AC. When to suspect atypical CF. J Fam Pract 2010; 59:509-513.

Η απεικόνιση στην κυστική ίνωση

Αργυρώ Μαζιώτη, Ευθυμία Αλεξοπούλου

Η Κυστική Ίνωση (ΚΙ) είναι νόσος των πνευμόνων που προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, ρυθμιστής διαμεμβρανικής διακίνησης ιόντων) και παραμένει ένα από τα πιο συχνά θανατηφόρα κληρονομούμενα νοσήματα της Καυκάσιας φυλής. Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, λόγω της προόδου των θεραπευτικών επιλογών, το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών έχει αυξηθεί σημαντικά, με τρέχουσα μέση επιβίωση περί τα 40 έτη, η οποία αναμένεται να αυξηθεί ακόμη περαιτέρω.^{1,2} Κατά συνέπεια, η παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων διαδραματίζει ολοένα σημαντικότερο ρόλο στη φροντίδα των ασθενών. Οι κλινικές παράμετροι και οι λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων, όπως η σπιρομέτρηση, πάσχουν από περιορισμένη ευαισθησία.³ Γι' αυτό το λόγο, η περιοδική απεικόνιση του πνεύμονα καθίσταται αναγκαία.

Μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του '90, η ακτινογραφία θώρακα ήταν η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος απεικόνισης για την παρακολούθηση των μορφολογικών αλλαγών των πνευμόνων στην ΚΙ. Ακόμα και σήμερα σε πολλά κέντρα, η παρακολούθηση της νόσου σε ετήσια βάση περιλαμβάνει και τη διενέργεια απλής ακτινογραφίας θώρακα. Απλή ακτινογραφία θώρακα γίνεται επιπλέον σε περιπτώσεις οξείας κλινικής επιδείνωσης. Ωστόσο, μελέτες έδειξαν ότι αν και τα ευρήματα της ακτινογραφίας θώρακα συσχετίζονται σημαντικά με αυτά των λειτουργικών δοκιμασιών των πνευμόνων, ως μέθοδος έχει επίσης χαμηλή ευαισθησία στην ανίχνευση πρώιμων αλλοιώσεων.^{4,5}

Η Υπολογιστική Τομογραφία αναγνωρίζεται ως η μέθοδος εκλογής για την αξιολόγηση των μορφολογικών αλλαγών των αεραγωγών και του πνευμονικού παρεγχύματος στην ΚΙ,^{6,7} και είναι μέχρι στιγμής η μόνη αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδος για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της πρώιμης νόσου.^{8,9} Ωστόσο, καθώς εκθέτει τους ασθενείς σε πολύ υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας σε σύγκριση με την ακτινογραφία θώρακα, η χρήση της περιορίζεται, ιδιαίτερα για τη συχνή παρακολούθηση.¹⁰⁻¹³

Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Αλληλογραφία: Ευθυμία Αλεξοπούλου, ealex64@hotmail.com

Για τους παραπάνω λόγους, τα τελευταία χρόνια ο ρόλος της Μαγνητικής Τομογραφίας διευρύνεται.

Στο κείμενο που ακολουθεί παρουσιάζονται τα βασικά απεικονιστικά ευρήματα στην ΚΙ στο θώρακα.

ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΑ

Τα ευρήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακα στην ΚΙ είναι τα ακόλουθα.

1. Επιπέδωση των ημιδιαφραγμάτων, μικρή καρδιά, κύρτωση του στέρνου και αύξηση του αέρα οπισθοστερνικά, λόγω παγίδευσης αέρα.
2. Γραμμοειδείς σκιάσεις λόγω πάχυνσης του τοιχώματος των βρόγχων.
3. Μικρές (συχνά οζώδεις) ή μεγαλύτερες σκιάσεις, που αντιστοιχούν σε πυκνώσεις και μπορεί να λάβουν ακόμα και τη μορφή τμηματικής ή λοβώδους πνευμονίας. Η λοίμωξη με Ασπέργιλλο μπορεί να παρουσιάζεται επίσης ως πύκνωση, χωρίς ειδική ακτινολογική εικόνα. Θα πρέπει να την υποψιαστούμε εάν υπάρχει πύκνωση στην ακτινογραφία που φαίνεται δυσανάλογη σε σχέση με τις άλλες ακτινολογικές ενδείξεις της νόσου. Το μυκήτωμα είναι σπάνιο διότι, συνήθως, οι βρογχεκτασικές κοιλότητες δεν είναι αρκετά μεγάλες.
4. Προπέτεια των πυλών, που μπορεί να οφείλεται είτε σε διατεταμένα πνευμονικά αγγεία λόγω πνευμονικής υπέρτασης, είτε /και σε παρουσία διογκωμένων λεμφαδένων λόγω χρόνιας φλεγμονής (Εικόνα 1).
5. Παράλληλες γραμμές (δίκην γραμμών τραμ), δακτυλιοειδείς σκιάσεις ή κύστες με/ή χωρίς υγραερικό επίπεδο, εικόνα μελικηρύθρας, ευρήματα συνηγορητικά βρογχεκτασιών (Εικόνες 2,3). Όταν οι διατεταμένοι βρόγχοι περιέχουν βύσματα βλέννας (σε οξεία λοίμωξη) απεικονίζονται ως γαντοφορεμένα δάκτυλα.
6. Σε ορισμένες περιπτώσεις η απλή ακτινογραφία αναδεικνύει μόνο εικόνα παγίδευσης αέρα με επίταση της βρογχαγγειακής σκιαγράφησης, ευρήματα ανάλογα του άσθματος.
7. Πνευμοθώρακας, πνευμομεσοθωράκιο, που μπορούν κάποιες φορές, να εξηγήσουν ξαφνική επιδείνωση του παιδιού.¹⁴

Κατά την εκτίμηση των απλών ακτινο-



ΕΙΚΟΝΑ 1: Ακτινογραφία θώρακα σε παιδί με κυστική ίνωση σε αρχικό στάδιο της νόσου: υπερέκπτυξη πνευμόνων, διόγκωση πυλών και περιορισμένης έκτασης μικρές οζώδεις σκιάσεις στο δεξιό μέσο πνευμονικό πεδίο.



ΕΙΚΟΝΑ 2: Ανάδειξη σε ακτινογραφία θώρακα εκτεταμένων βρογχεκτατικών αλλοιώσεων στο δεξιό πνεύμονα με εικόνα δίκην «μελικηρύθρας» σε παιδί με κυστική ίνωση.



ΕΙΚΟΝΑ 3: Ακτινογραφία θώρακα σε παιδί με κυστική ίνωση σε πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου: υπερέκπτυξη πνευμόνων, εκτεταμένες βρογχεκτασίες (εικόνα δίκην «μελικηρύθρας»), μεγαλύτερες και περισσότερες οζώδεις σκιάσεις σε αμφοτέρους τους πνεύμονες.

γραφιών θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται το ορατό τμήμα της κοιλιάς, προκειμένου να εκτιμηθούν το μέγεθος του ήπατος και του σπληνός, πιθανή υποξεία εντερική απόφραξη, ασβεστώσεις παγκρέατος ή διάταση της κοιλιάς με ανύψωση των ημιδιαφραγμάτων. Θα πρέπει επίσης να εκτιμάται η παρουσία οστεοπόρωσης.¹⁴ Τέλος, να σημειωθεί ότι η εκτίμηση των απλών ακτινογραφιών πρέπει να γίνεται από έμπειρο ακτινολόγο, με γνώση των ιδιαίτερων κλινικών προβλημάτων των παιδιών με ΚΙ.

Υπάρχουν διάφορα συστήματα βαθμολόγησης των ευρημάτων στην απλή ακτινογραφία. Μερικά από τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα είναι αυτά των Brasfield,¹⁵ των Shwachman και Kulczyki¹⁶ και το Northern Score.¹⁷ Σύμφωνα με το Northern Score οι πνεύμονες χωρίζονται σε 4 τμήματα, καθένα από τα οποία βαθμολογείται από 0-4 ως εξής:

0= απουσία ακτινολογικών σημείων προσβολής από τη νόσο

1= μικρής έκτασης γραμμοειδείς σκιάσεις και/ή οζώδεις ή κυστικές αλλοιώσεις διαμέτρου 0-5 cm

2= μεγαλύτερης έκτασης γραμμοειδείς σκιάσεις και/ή οζώδεις ή κυστικές αλλοιώσεις

3= εξέχουσα αύξηση των γραμμοειδών σκιάσεων, πολλαπλές οζώδεις ή κυστικές αλλοιώσεις, εκτεταμένες περιοχές πύκνωσης ή ατελεκτασίας

4= πολλαπλά διηθήματα με ελάχιστο ή καθόλου φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα.

Επιπλέον δίδονται άλλοι 0-4 βαθμοί ανάλογα με τη συνολική εκτίμηση του ακτινο-

λόγου, με βάση την παρουσία ευρημάτων, όπως η διόγκωση των πυλών ή η παρουσία πνευμοθώρακα. Έτσι, προκύπτει μια βαθμολογία με μέγιστο το 20. Έχει διαπιστωθεί ότι η εκτίμηση με το σύστημα αυτό σχετίζεται ικανοποιητικά με κλινικές παραμέτρους, όπως ο FEV₁ και η FVC.

ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Τα απεικονιστικά ευρήματα σε ασθενείς με ΚΙ στην Υπολογιστική Τομογραφία περιλαμβάνουν τα παρακάτω:

1. Βρογχεκτασίες, συνεπεία της χρόνιας φλεγμονής. Οι βρογχεκτασίες εμφανίζονται νωρίς στην πορεία της νόσου, αποτελούν ένα από τα κυριότερα χαρακτηριστικά της και σχετίζονται με την εξέλιξή της (Εικόνα 4).^{3,8} Η σοβαρότητα των βρογχεκτασιών συσχετίζεται επίσης με το ποσοστό των παροξύνσεων.¹⁸
2. Πάχυνση του βρογχικού τοιχώματος, αποτελεί επίσης ένδειξη φλεγμονής των αεραγωγών.
3. Πλήρης ή μερική απόφραξη των διατεταμένων βρόγχων από βύσματα βλέννας.
4. Σημεία συμμετοχής των μικρών αεραγωγών, όπως κεντρολοβιακά οζίδια δίκην θολής υάλου και εικόνα παγίδευσης αέρα. Η παγίδευση αέρα αναγνωρίζεται ως μια περιοχή που δεν αυξάνει την πυκνότητά της στις εκπνευστικές τομές, ως θα όφειλε φυσιολογικά. Συχνά βέβαια αυτές οι περιοχές υποαιματούνται, με αποτέλεσμα να απεικονίζονται και στις εισπνευστικές τομές ως υπόπυκνες. Τελικά, λόγω της εναλλαγής φυσιολογικών και παθολογικών περιοχών παγίδευσης αέρα, αυτή η εικόνα περιγράφεται ως αιμάτωση μωσαϊκού. Η κλινική σημασία της παγίδευσης αέρα και της υποαιμάτωσης είναι λιγότερο καλά καθορισμένες σε σχέση με εκείνη των βρογχεκτασιών, αλλά παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον. Παρουσιάζεται νωρίς στη ζωή και μπορεί να καταλαμβάνει έως και το μισό του συνολικού όγκου των πνευμόνων σε ασθενείς με πνευμονική νόσο τελικού σταδίου.^{8,19}
5. Ευρήματα από το πνευμονικό πα-



ΕΙΚΟΝΑ 4: Αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας σε παιδί με κυστική ίνωση. Ανάδειξη βρογχεκτασιών ως: (1) παρουσία διατεταμένων βρόγχων στην περιφέρεια των πνευμόνων, (2) εξάλειψη του κωνοειδούς σχήματος στην περιφέρεια του βρόγχου και (3) απεικόνιση της εγκάρσιας διαμέτρου του βρόγχου να είναι μεγαλύτερη από την εγκάρσια διάμετρο του επιχώριου κλάδου της πνευμονικής αρτηρίας.

ρέγχυμα, όπως εμφυσηματικές κύστεις, εμφύσημα, πάχυνση των μεσολοβιδιακών διαφραγμάτων, ατελεκτασία, πύκνωση και σκιάσεις δίκην θολής υάλου.²⁰ Τα περισσότερα από αυτά τα ευρήματα αντιπροσωπεύουν παρεγχυματική καταστροφή και άλλα οξεία ή υποξεία φλεγμονή και συχνά σχετίζονται με παροξύνσεις της νόσου. Όπως στην απλή ακτινογραφία έτσι και στην Υπολογιστική Τομογραφία έχουν αναπτυχθεί διάφορα συστήματα βαθμολόγησης και ποσοτικοποίησης των μορφολογικών εκδηλώσεων της νόσου, όπως των Bhalla, Helbich και Brody.²¹⁻²⁴ Τα συστήματα αυτά είναι χρήσιμα στην κλινική διαχείριση και την παρακολούθηση της εξέλιξης της,^{3,25} ενώ έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί σε ορισμένες κλινικές μελέτες.^{28,29} Μια συγκριτική μελέτη έδειξε ότι τα περισσότερα συστήματα βαθμολόγησης μπορούν να ποσοτικοποιήσουν επαρκώς τις σημαντικότερες συνιστώσες της νόσου.^{29,30} Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η Υπολογιστική Τομογραφία είναι πιο ευαίσθητη μέθοδος για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου σε σύγκριση με τη σπироμέτρηση.³ Συνοπτικά, όλα τα συστήματα βαθμολόγησης περιλαμβάνουν την εκτίμηση της έκτασης των βρογχεκτασιών, του βαθμού διάτασης των παθολογικών βρόγχων, της περιβρογχικής πάχυνσης, της παρουσίας ενσφηνωμένης βλέννας, της γενεάς των προσβεβλημένων βρόγχων, της έκτασης των σακοειδών διατάσεων ή των αποστημάτων, της παρουσίας εμφυσήματος, εμφυσηματικών κύστεων, πύκνωσης ή ατελεκτασίας. Πρόσφατα, οι Οίκοπομου και συν.,²⁰ πρότειναν την απλοποίηση των συστημάτων βαθμολόγησης στην κλινική πράξη, περιλαμβάνοντας τη βαθμολόγηση μόνο των παρακάτω παραμέτρων: α) έκταση των βρογχεκτασιών, β) πάχυνση βρογχικού τοιχώματος και γ) παρουσία πύκνωσης ή ατελεκτασίας. Επιπλέον, γίνονται προσπάθειες αυτοματοποιημένης ανάλυσης των απεικονιστικών ευρημάτων (για παράδειγμα του πάχους του βρογχικού τοιχώματος και της παγίδευσης αέρα), για μια ακόμα πιο γρήγορη και αποτελεσματική ποσοτικοποίηση της νόσου.

Επιπλέον, η ΥΤ με τους σύγχρονους πολυτομικούς τομογράφους μπορεί να παρέχει δεδομένα σχετικά με τη λειτουργία των πνευμόνων (ογκομετρία- CT perfusion), ενώ μπορεί να μελετήσει και δυναμικές διαδικασίες, όπως η τραχειοβρογχομαλάκυνση.³¹ Δυστυχώς, η χρήση της για την απόκτηση λειτουργικών πληροφοριών προσθέτει ένα ακόμα ποσό ακτινοβολίας, γι' αυτό είναι μάλλον απίθανο ότι θα χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος ρουτίνας για την απόκτηση λειτουργικών πληροφοριών.

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Ο ρόλος της Μαγνητικής Τομογραφίας διευρύνεται τα τελευταία χρόνια. Χρησιμοποιώντας κοινές ακολουθίες πρωτονίων μπορούν να απεικονιστούν βρογχεκτασίες, πάχυνση του βρογχικού τοιχώματος, ενσφηνωση βλέννας, υγραερικά επίπεδα, πύκνωση, καθώς και τμηματική ή λοβώδης καταστροφή του παρεγχύματος.³²

Η απεικόνιση των βρογχεκτασιών στη Μαγνητική Τομογραφία εξαρτάται από τη γενιά των παθολογικών βρόγχων, τη διάμετρό τους, το πάχος και την ένταση σήματος του τοιχώματος, καθώς και την ένταση σήματος του βρογχικού αυλού. Οι κεντρικές βρογχεκτασίες απεικονίζονται ευκρινώς, ενώ οι περιφερικοί βρόγχοι μετά την 3^η-4^η

γενιά απεικονίζονται μόνο όταν είναι έντονα παθολογικοί (Εικόνες 5 α,β).

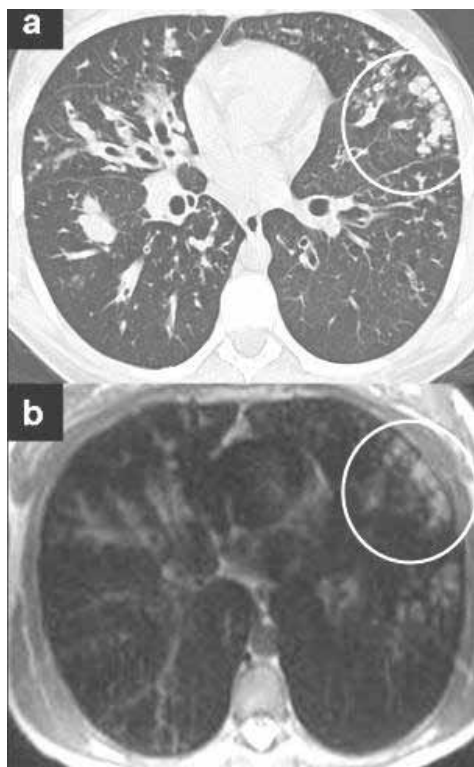
Η απεικόνιση της πάχυνσης του βρογχικού τοιχώματος εξαρτάται επίσης από το επίπεδο διακλάδωσης, το πάχος και την ένταση σήματος του τοιχώματος του υπό εξέταση βρόγχου. Έτσι, ενώ στο φυσιολογικό πνεύμονα απεικονίζονται ευκρινώς μόνο οι λοβαίοι και ίσως και κάποιοι τμηματικοί βρόγχοι, στην ΚΙ, λόγω πάχυνσης του τοιχώματος αναγνωρίζονται και περιφερικότεροι βρόγχοι. Επιπλέον, η ένταση σήματος του βρογχικού τοιχώματος σε T2 ακολουθία ποικίλλει. Υψηλή ένταση σήματος σε T2 ακολουθίες αντιπροσωπεύει οίδημα, εύρημα που πιθανώς αποδίδεται σε ενεργό φλεγμονή. Επιπρόσθετα, ενίσχυση του παχυσμένου βρογχικού τοιχώματος μετά την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας πιστεύεται ότι σχετίζεται επίσης με τη φλεγμονώδη

δραστηριότητα της νόσου. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα φαινόμενα αυτά δεν απεικονίζονται με την Υπολογιστική Τομογραφία.³²

Η ενσφήνωση βλέννας είναι καλά ορατή με τη Μαγνητική Τομογραφία, ακόμη και στους μικρούς αεραγωγούς, λόγω του υψηλού T2 σήματος του περιεχομένου υγρού. Καθώς τα βύσματα βλέννης δεν ενισχύονται, είναι εύκολο να διακριθούν από την πάχυνση του βρογχικού τοιχώματος.³² Επίσης, με τη Μαγνητική Τομογραφία μπορεί να υποβοηθηθεί η εντόπιση της αιμορραγίας σε περιπτώσεις αιμόπτυσης: η βλέννα παρουσιάζει υψηλή ένταση σήματος σε T2 ακολουθίες και χαμηλή σε T1 ακολουθίες, ενώ το φρέσκο αίμα έχει υψηλή ένταση σήματος τόσο σε T2 όσο και σε T1 ακολουθίες.

Τα υγραερικά επίπεδα απεικονίζονται με υψηλή ένταση σήματος σε T2 ακολουθίες εντός βρογχεκτασιών (κιρσοειδών ή σακοειδών). Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις, η διαφοροδιάγνωση μεταξύ ενός βρόγχου με υγραερικό επίπεδο ή ενός βρόγχου με μερική ενσφήνωση βλέννας ή σημαντική τοιχωματική πάχυνση, μπορεί να είναι δύσκολη.

Η πύκνωση στην ΚΙ οφείλεται κυρίως στην πλήρωση των κυψελίδων με φλεγμονώδες υλικό, γεγονός που οδηγεί σε υψηλή ένταση σήματος σε T2 ακολουθίες.



ΕΙΚΟΝΕΣ 5 α, β: Σύγκριση παθολογικών ευρημάτων στο ΔΜΛ, στη γλωσσίδα και στους κάτω λοβούς με απεικόνιση (α) με ΑΤ και (β) με ΜΤ για τυχόν ομοιότητες σε παιδί με κυστική ίνωση. Μεταξύ των άλλων στο τμήμα 4 του αριστερού πνεύμονα παρατηρούνται βρογχεκτασίες με ενσφήνωση βλέννας (η περιοχή περιγράφεται από κύκλο).

Συγκρίσιμη με την Υπολογιστική Τομογραφία, η Μαγνητική Τομογραφία είναι σε θέση να απεικονίσει αεροβρογχόγραμμα ως περιοχές χαμηλού σήματος που ακολουθούν την πορεία των βρόγχων εντός της πύκνωσης.^{33,34}

Με την εξέλιξη της νόσου προκαλείται ολοσχερής καταστροφή τμημάτων του πνεύμονα ή λοβών, με μία παρόμοια εμφάνιση στη Μαγνητική Τομογραφία με την Υπολογιστική Τομογραφία.

Το πλεονέκτημα της Μαγνητικής Τομογραφίας είναι η επιπρόσθετη αξιολόγηση της πνευμονικής λειτουργίας, χωρίς ακτινική επιβάρυνση. Χρησιμοποιώντας τρισδιάστατες T1 ακολουθίες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, τα ελλείμματα αιμάτωσης που αναγνωρίστηκαν σε 11 παιδιά με κυστική ίνωση συσχετίστηκαν καλά με το βαθμό της καταστροφής των ιστών.³⁵ Επιπλέον, κατά την ηλικία των 0-6 ετών αλλαγές αιμάτωσης των πνευμόνων θα μπορούσαν να παρατηρηθούν απουσία σαφών μορφολογικών αλλαγών στη Μαγνητική Τομογραφία.³⁶ Αυτό ταιριάζει με την παρατήρηση στην Υπολογιστική Τομογραφία ότι περιοχές παγίδευσης αέρα είναι παρούσες σε σχεδόν τα δύο τρίτα των ασθενών με ΚΙ.⁸

Ειδικό σύστημα βαθμολόγησης των ευρημάτων στη Μαγνητική Τομογραφία δεν υπάρχει. Μέχρι τώρα, δημοσιευμένες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει είτε ένα τροποποιημένο Brody³⁷ ή ένα προσαρμοσμένο Bhalla / Helbich-score,³⁸ χωρίς ωστόσο κάποιο από αυτά τα συστήματα να έχει επικυρωθεί.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995-2006. *Eur Respir J* 2008; 31:29-35.
2. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:918-951.
3. de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WC, de Jonste JC, Brink M, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61:80-85.
4. Terheggen-Lagro S, Truijens N, van Poppel N, Gulmans V, van der Laag J, van der Ent C. Correlation of six different cystic fibrosis chest radiograph scoring systems with clinical parameters. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:441-445.
5. Terheggen -Lagro S, Arets HG, van der Laag J, van der Ent C. Radiological and functional changes over 3 years in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2007; 30:279-285.
6. Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noath TL, Retsch-Bogart GZ, Qaqish BF, et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:943-950.
7. Davis SD, Brody AS, Emond MJ, Brumback LC, Rosenfeld M. Endpoints for clinical trials in young children with cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:418-430.
8. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:146-152.
9. Tiddens HAWM. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Pediatr Respir Rev* 2006; 7:202-208.

10. Brenner DJ, Hall EJ, Phil D. Computed tomography — an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357:2277-2284.
11. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Tiddens HA. Dose reduction for CT in children with cystic fibrosis: is it feasible to reduce the number of images per scan? *Pediatr Radiol* 2006; 36:50-53.
12. Huda W. Radiation doses and risks in chest computed tomography examinations. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:316-320.
13. de Jong PA, Mayo JR, Golmohammadi K, Nakano Y, Lequin MH, Tiddens HA, et al. Estimation of cancer mortality associated with repetitive computed tomography scanning. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:199-203.
14. Carty H. The chest radiograph in cystic fibrosis in children and the role of other radiological techniques. *J R Soc Med* 1987; 80(Suppl 15):38-46.
15. Brasfield D, Hicks G, Song S, Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics* 1979; 63:24-29.
16. Shwachman H, Kulczyki LL. Long term study of one hundred and five patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1958; 96:6-15.
17. Conway SP, Pond MN, Bowler I, Smith DL, Simmonds EJ, Joanes DN, et al. The chest radiograph in cystic fibrosis: a new scoring system compared with the Chrispine Norman and Brasfield scores. *Thorax* 1994; 49:860-862.
18. Brody AS, Tiddens HA, Castile RG, Coxson HO, de Jong PA, Goldin J, et al. Computed tomography in the evaluation of cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1246-1252.
19. Loeve M, van Hal PT, Robinson P, de Jong PA, Lequin MH, Hop WC, et al. The spectrum of structural abnormalities on CT scans from CF patients with severe advanced lung disease. *Thorax* 2009; 64:876-882.
20. Oikonomou A, Tsanakas J, Hatziagorou E, Kirvassilis F, Efremidis S, Prassopoulos P. High resolution computed tomography of the chest in cystic fibrosis (CF): is simplification of scoring systems feasible? *Eur Radiol* 2008; 18:538-547.
21. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179:783-788.
22. Helbich TH, Heinz-Peer G, Eichler I, Wunderbaldinger P, Gotz M, Wojnarowski C, et al. Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. *Radiology* 1999; 213:537-544.
23. Brody AS, Kosorok MR, Li Z, Broderick LS, Foster JL, Laxova A, et al. Reproducibility of a scoring system for computed tomography scanning in cystic fibrosis. *J Thorac Imaging* 2006; 21:14-21.
24. Santamaria F, Grillo G, Guidi G, Rotondo A, Raia V, de Ritis G, et al. Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? *Pediatrics* 1998; 101:908-913.
25. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr* 2009; 155:623-628.
26. Robinson TE, Leung AN, Northway WH, Blankenberg FG, Chan FP, Bloch DA, et al. Composite spirometric- CT outcome measure in early cystic fibrosis (CF) lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:588-593.
27. Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, Hurwitz ME, Sanders GM, Strouse PJ. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:377-382.

28. Brody AS, Sucharew H, Campbell JD, Millard SP, Molina PL, Klein JS, et al. Computed tomography correlates with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1128-1132.
29. de Jong PA, Ottink MD, Robben SG, Lequin MH, Hop WC, Hendriks JJ, et al. Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. *Radiology* 2004; 231:434-439.
30. de Jong PA, Tiddens HA. Cystic fibrosis specific computed tomography scoring. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:338-342.
31. McDermott S, Barry SC, Judge EE, Collins S, de Jong PA, Tiddens HA, et al. Tracheomalacia in adults with cystic fibrosis: determination of prevalence and severity with dynamic cine CT. *Radiology* 2009; 252:577-586.
32. Puderbach M, Eichinger M, Gahr J, Ley S, Tuengerthal S, Schmähle A, et al. Proton MRI appearance of cystic fibrosis: comparison to CT. *Eur Radiol* 2007; 17:716-724.
33. Eibel R, Herzog P, Dietrich O, Rieger CT, Ostermann H, Reiser MF, et al. Pulmonary abnormalities in immunocompromised patients: comparative detection with parallel acquisition MR imaging and thin-section helical CT. *Radiology* 2006; 241:880-891.
34. Rupperecht T, Bowing B, Kuth R, Deimling M, Rascher W, Wagner M, et al. Steady-state free precession projection MRI as a potential alternative to the conventional chest X-ray in pediatric patients with suspected pneumonia. *Eur Radiol* 2002; 12:2752-2756.
35. Eichinger M, Puderbach M, Fink C, Gahr J, Ley S, Plathow C, et al. Contrast-enhanced 3D MRI of lung perfusion in children with cystic fibrosis—initial results. *Eur Radiol* 2006; 16:2147-2152.
36. Puderbach M, Eichinger M, Haeselbarth J, Niemann A, Mall M, Kauczor HU. MRI for early diagnosis of lung changes in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:224.
37. Failo R, Wielopolski PA, Tiddens HA, Hop WC, Mucelli RP, Lequin MH, et al. Lung morphology assessment using MRI: a robust ultra-short TR/TE 2D steady state free precession sequence used in cystic fibrosis patients. *Magn Reson Med* 2009; 61: 299-306.
38. Puderbach M, Eichinger M, Haeselbarth J, Ley S, Kopp-Schneider A, Tuengerthal S, et al. Assessment of morphological MRI for pulmonary changes in cystic fibrosis (CF) patients: comparison to thin-section CT and chest x-ray. *Invest Radiol* 2007; 42:715-725.

Λειτουργικός και μορφολογικός έλεγχος κροσσών

Παναγιώτης Γιάλλουρος,^{1,2} Μαριάννα Νεάρχου,³
Κυριάκος Κυριάκου³

Οι κροσσοί και τα μαστίγια είναι μικροσκοπικά οργανύλλια τα οποία προεξέχουν από την επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης ως τρίχες και εμπλέκονται σε ποικίλες βιολογικές λειτουργίες στα ευκαρυωτικά κύτταρα. Οι κροσσοί ανευρίσκονται σε ευρύ φάσμα κυττάρων του ανθρώπου που περιλαμβάνει τα επιθηλιακά κύτταρα της ανώτερης και κατώτερης αναπνευστικής οδού, τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρών, των χοληφόρων και παγκρεατικών πόρων, τον εμβρυικό κόμβο (embryonic node), τα επενδυματικά κύτταρα των κοιλιών του εγκεφάλου και το επιθήλιο των σαλπίνγων. Τα μαστίγια είναι δομές όμοιες με τους κροσσούς και σχηματίζουν την ουρά των σπερματοζωαρίων.¹ Ως συνέπεια της παρουσίας τους σε πολλά και διαφορετικά κύτταρα, οι κροσσοί εμπλέκονται σε ποικίλες και σημαντικές λειτουργίες με πιο γνωστές τη απομάκρυνση της βλέννας και άλλων υγρών και την κινητικότητα των κυττάρων. Λιγότερο γνωστός είναι ο ρόλος των κροσσών στην αλληλεπίδραση και επικοινωνία των κυττάρων με το εξωκυτταρικό περιβάλλον.²

Οι κροσσοί διακρίνονται σε δύο τύπους με βάση τη λειτουργία και τη δομή τους, σε α) κινητικούς κροσσούς (motile cilia) και β) πρωτογενείς, αισθητικούς κροσσούς (primary, sensory, cilia).³ Αμφότεροι οι τύποι αποτελούνται από το βασικό σώμα (basal body) που ανευρίσκεται κάτω από την επιφάνεια των κυττάρων και από τον κυτταροσκελετό ή αξόνημα (axoneme) που προεξέχει από το κύτταρο και αποτελείται από πάνω από 250 πρωτεΐνες, οι οποίες συναρμολογούνται και σχηματίζουν μία ειδική διάταξη από

¹Παιδοπνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Αρχιεπίσκοπος Μακάριος III», Λευκωσία, Κύπρος

²Διεθνές Ινστιτούτο Κύπρου σε συνεργασία με Σχολή Δημόσιας Υγείας Πανεπιστημίου Harvard, Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο, Λεμεσός, Κύπρος

³Τμήμα Ηλεκτρονικού Μικροσκοπίου/Μοριακής Παθολογίας, Ινστιτούτο Νευρολογίας & Γενετικής Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

Αλληλογραφία: Παναγιώτης Γιάλλουρος, p.yiallouros@cut.ac.cy

μικροσωληνίσκους, εξωτερικούς και εσωτερικούς βραχιόνες δυνεΐνης και τον ακτινωτό σχηματισμό. Στους κινητικούς κροσσούς (και τα μαστίγια) οι μικροσωληνίσκοι στο αξόνημα έχουν διάταξη 9+2, ενώ στους αισθητικούς κροσσούς, οι οποίοι είναι ακίνητοι, οι μικροσωληνίσκοι έχουν διάταξη 9+0. Οι αισθητικοί κροσσοί προεξέχουν από την επιφάνεια πολλών τύπων κυττάρων και ανωμαλίες στη δομή ή και τη λειτουργία τους ορίζουν σειρά παθήσεων, όπως οι πολυκυστικοί νεφροί, το σύνδρομο Bardet - Biedl, το σύνδρομο Meikel Graber και άλλα.⁴ Δυσλειτουργία των κροσσών του εμβρυικού κόμβου διαταράσσει τη συνήθη δεξιά/αριστερή ασυμμετρία στη θέση των σπλάχνων, η οποία σε αυτή την περίπτωση εξελίσσεται τυχαία με αποτέλεσμα το 50% περίπου των ασθενών με πρωτοπαθή δυσκινησία κροσσών (ΠΔΚ) να έχουν αναστροφή των σπλάχνων (situs inversus). Σκοπός αυτού του άρθρου είναι η παρουσίαση του σημαντικού ρόλου που έχουν ο μορφολογικός και λειτουργικός έλεγχος των κροσσών στη διάγνωση της ΠΔΚ.

ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΓΙΑ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΠΔΚ

Μεταλλάξεις σε γονίδια τα οποία εμπλέκονται στη δομή, τη λειτουργία ή τη συναρμογή των κινητικών και αισθητικών κροσσών προκαλούν ευρύ φάσμα παθήσεων (ciliopathies). Ως εκ τούτου, οι διαταραχές των κροσσών ορίζουν μια ετερογενή ομάδα παθήσεων με ποικίλους φαινότυπους οι οποίοι κληρονομούνται με σωματικό υπολειπόμενο ή σπάνια με φυλοσύνδετο τρόπο. Ανάμεσα στις παθήσεις των κροσσών, η πιο σημαντική είναι η ΠΔΚ, η οποία αφορά στη δυσλειτουργία των κινητικών κροσσών και κληρονομείται με σωματικό υπολειπόμενο τρόπο.³ Η ΠΔΚ, MIM no 242650, είναι σπάνια, αφού ο εκτιμώμενος επιπολασμός της σε διάφορους πληθυσμούς κυμαίνεται από 1:10.000 έως 1:30.000.⁵ Η πάθηση περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1900 σε ασθενείς με βρογχεκτασίες και αναστροφή των σπλάχνων. Οι εκδηλώσεις αυτές, δηλαδή οι βρογχεκτασίες, οι ρινοκολπίτιδες και η αναστροφή σπλάχνων, περιγράφηκαν ως χαρακτηριστική τριάδα από τον Kartagener σε τέσσερις ασθενείς, και στη συνέχεια αναγνωρίστηκαν ως κλινικό σύνδρομο που πήρε το όνομα του.⁶ Στη δεκαετία του 1970, ο Afzelius και συνεργάτες περιέγραψε για πρώτη φορά τη συσχέτιση των βρογχεκτασιών, των ρινοκολπίτιδων και της αναστροφής των σπλάχνων με την απουσία βραχιόνων δυνεΐνης στις ουρές ακίνητων σπερματοζωαρίων στείρων ανδρών.⁷ Στη συνέχεια ο Eliasson R και συνεργάτες⁸ πρότεινε τον όρο «*σύνδρομο ακίνητων κροσσών*» για να περιγράψει όλες τις συγγενείς ανωμαλίες των κροσσών που προκαλούσαν διαταραχή της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης και ανδρική στειρότητα. Ο όρος *πρωτοπαθής δυσκινησία των κροσσών (ΠΔΚ)* προτάθηκε από τον Sleight⁹ (1981) για να περιγράψει τις συγγενείς διαταραχές στη μικροδομή και την κινητικότητα των κροσσών οι οποίες αποτελούσαν το κύριο χαρακτηριστικό αυτών των παθήσεων. Η πρωτοπόρα ανακάλυψη του Afzelius, ακολουθήθηκε από σειρά δημοσιεύσεων που ανέδειξαν τον κύριο ρόλο του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου και πρότειναν την μελέτη της μικροδομής των κροσσών ως δοκιμασία αναφοράς (gold standard) για την ακριβή διάγνωση της ΠΔΚ.¹⁰⁻¹³

Στις μέρες μας η ακριβής διάγνωση της ΠΔΚ εξακολουθεί ακόμη να αποτελεί πρόκληση και απαιτεί καλή κλινική αξιολόγηση και αριθμό εργαστηριακών εξετάσεων

που περιλαμβάνουν τον έλεγχο της μικροδομής, αξιολόγηση της συχνότητας και του τρόπου δόνησης των κροσσών, μέτρηση του ρινικού μονοξειδίου του αζώτου (NO) και όπου χρειάζεται μικροσκόπηση μετά από χρώση με ανοσοφθορισμό καθώς και μοριακό γενετικό έλεγχο. Ο έλεγχος με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο δε φαίνεται πλέον να αποτελεί τη δοκιμασία αναφοράς (gold standard), αφού αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι τουλάχιστον 30% των ασθενών με ΠΔΚ παρουσιάζουν φυσιολογική μικροδομή των κροσσών στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.¹⁴ Τα τελευταία χρόνια σημαντική εξέλιξη στην κατανόηση της παθογένειας των παθήσεων των κροσσών αποτελεί η ταυτοποίηση γονιδίων που κωδικοποιούν δομικές ή και λειτουργικές ιδιότητες των κροσσών.¹⁵ Η αναζήτηση μεταλλάξεων έχει δείξει ότι περίπου 40% των ασθενών με ΠΔΚ φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες των βραχιόνων δυνεΐνης DNAI1 και DNAH5, ενώ φαίνεται ότι ο κατάλογος με τα εμπλεκόμενα γονίδια διευρύνεται πολύ γρήγορα.¹ Πρόσφατες μοριακές μελέτες αποκάλυψαν μεταλλάξεις στο γονίδιο της πρωτεΐνης DNAH11 οι οποίες ευθύνονται για το 22% των ασθενών με ΠΔΚ με φυσιολογική μικροδομή των κροσσών.^{16,17}

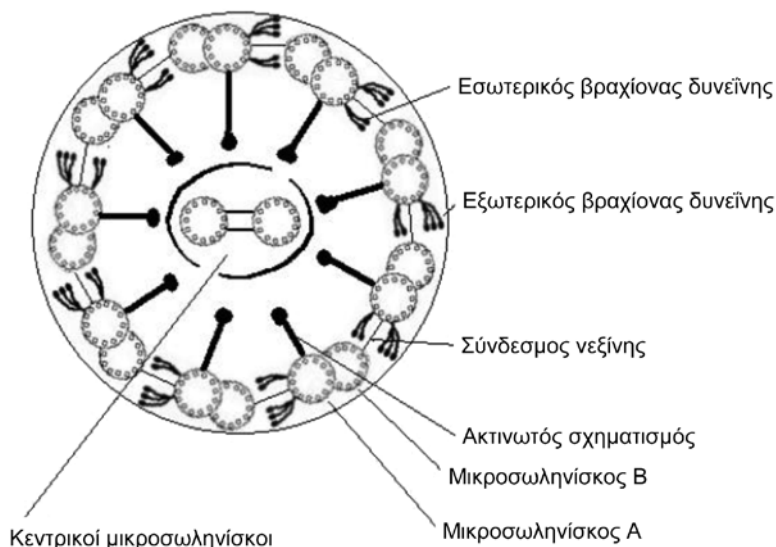
ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΔΚ

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΠΔΚ περιλαμβάνουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, χρόνια ρινίτιδα και ρινοκολπίτιδα, βρογχεκτασίες και υπογονιμότητα. Συχνά οι ασθενείς δε διαγιγνώσκονται σωστά, δεν τυγχάνουν κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης και υποφέρουν από σημαντική μακροχρόνια νοσηρότητα και αυξημένη θνητότητα. Ο επιπολασμός της ΠΔΚ υπολογίζεται ότι κυμαίνεται από 1:10.000 έως 1:30.000, ενώ σε πρόσφατη έρευνα στην Κύπρο ο επιπολασμός των διαγνωσμένων περιπτώσεων ήταν 1:10.000, η οποία είναι η ψηλότερη στην Ευρώπη.⁵ Το εύρημα αυτό οφείλεται τουλάχιστον κατά ένα μέρος στο εξαιρετικό εθνικό δίκτυο ανίχνευσης και αναφοράς ύποπτων περιπτώσεων, και στην ανάπτυξη των δοκιμασιών ελέγχου ως αποτέλεσμα εθνικού προγράμματος για τη διάγνωση της πάθησης που χρηματοδοτήθηκε από το Ίδρυμα Προώθησης Έρευνας Κύπρου. Οι ασθενείς με ΠΔΚ συνήθως διαγιγνώσκονται σε προχωρημένη ηλικία, μετά από πολλά χρόνια επίμονων αναπνευστικών εκδηλώσεων, με εγκατεστημένη και πολλές φορές σοβαρή, χρόνια πνευμονοπάθεια.¹⁸ Οι ασθενείς, πριν την επίτευξη της διάγνωσης, συνήθως υποβάλλονται σε σειρά επεμβατικών, μη αναγκαίων διαγνωστικών εξετάσεων, στην προσπάθεια διευκρίνισης του υποκείμενου αιτίου για την κατάστασή τους.¹⁹ Η καθυστέρηση στη διάγνωση οφείλεται κατά κύριο λόγο στην απουσία των κατάλληλων διαγνωστικών μεθόδων και τη δυσκολία πρόσβασης στα εξειδικευμένα διαγνωστικά κέντρα.

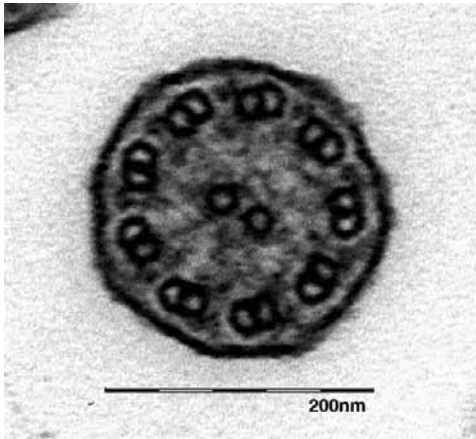
ΜΙΚΡΟΔΟΜΗ ΤΩΝ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΚΡΟΣΣΩΝ

Παρότι η ακριβής διάγνωση των παθήσεων των κροσσών απαιτεί σήμερα συνδυασμό διαγνωστικών δοκιμασιών, αφού καμιά εξέταση δεν αποτελεί δοκιμασία αναφοράς,²⁰ η αξιολόγηση της μικροδομής των κροσσών με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εξακολουθεί να

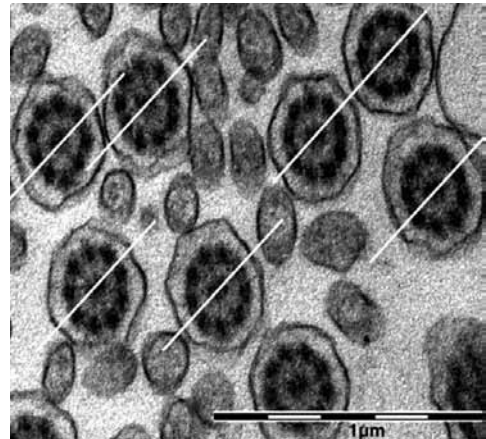
θεωρείται βασική εξέταση για την επίτευξη της διάγνωσης. Οι κροσσοί και τα μαστίγια είναι αρχέγονα οργανύλλια των οποίων η δομή και λειτουργία έχει εξελικτικά διατηρηθεί πιστά. Κάθε φυσιολογικός κροσσός περιέχει επιμήκεις μικροσωληνίσκους που διατάσσονται σε εννέα ζεύγη στην εξωτερική περιφέρεια και ένα ζεύγος στο κέντρο για να σχηματίσουν τη γνωστή διάταξη 9+2. Οι βραχίονες δυνεΐνης είναι μεγάλα πρωτεϊνικά συμπλέγματα τα οποία αποτελούνται από βαριές, ενδιάμεσες και ελαφρές αλυσίδες. Οι πρωτεΐνες αυτές είναι συνδεδεμένες με τα εννέα περιφερικά ζεύγη μικροσωληνίσκων όπου σχηματίζουν τους εσωτερικούς και εξωτερικούς βραχίονες δυνεΐνης και μπορούν να απεικονισθούν κατά την εξέταση εγκάρσιων διατομών των κροσσών στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Η διάταξη 9+2 των μικροσωληνίσκων διατηρείται με την υποστήριξη δικτύου συνδέσμων και βοηθητικών πρωτεϊνών οι οποίες είναι και πάλι ορατές με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ως ακτινωτός σχηματισμός (radial spokes) και σύνδεσμοι νεξίνης (nexin links) (Εικόνες 1, 2). Οι φυσιολογικοί κροσσοί δονούνται με συχνότητα 10-30Hz με συγχρονισμένο τρόπο ο οποίος αντικατοπτρίζεται στον προσανατολισμό τους, όπως φαίνεται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (Εικόνα 3). Έχουν περιγραφεί διάφορες ανωμαλίες στην μικροδομή των κροσσών, κύρια σε ασθενείς με ΠΔΚ. Οι πιο συχνές ανωμαλίες αφορούν στην απουσία ή σμίκρυνση των εξωτερικών ή και των εσωτερικών βραχίωνων δυνεΐνης (Πίνακας 1, Εικόνες 4, 5), απουσία του ακτινωτού σχηματισμού, απουσία του κεντρικού ζεύγους μικροσωληνίσκων (Εικόνα 6) με μετάθεση ενός περιφερικού ζεύγους μικροσωληνίσκων στο κέντρο.¹⁰ Αυτές οι παθολογικές ανωμαλίες μπορεί να απεικονισθούν μόνο με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, το οποίο μπορεί να διακρίνει μορφολογικούς φαινότυπους και να κατευθύνει τη αναζήτηση των αντίστοιχων γονότυπων.



ΕΙΚΟΝΑ 1. Εγκάρσια διατομή του αξονήματος κινητικών κροσσών με τη χαρακτηριστική διάταξη 9+2 των μικροσωληνίσκων Α, Β και C1, C2.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Φυσιολογική δομή κινητικού κροσσού στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο με διάταξη των μικροσωληνίσκων 9+2 και παρουσία ΕΞΒΔ και ΕΣΒΔ.



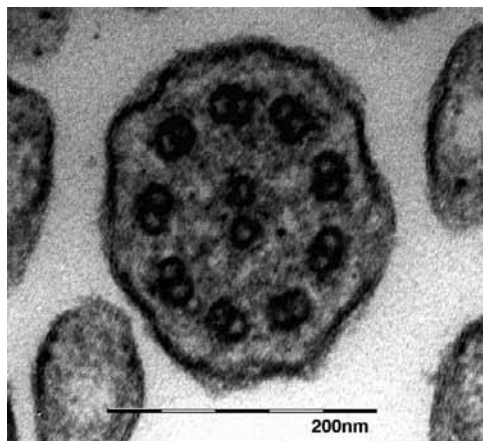
ΕΙΚΟΝΑ 3. Φυσιολογικοί κροσσοί με καλό προσανατολισμό, όπως φαίνεται από τις λευκές παράλληλες γραμμές που διέρχονται από το κεντρικό ζεύγος μικροσωληνίσκων κάθε κροσσού.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΡΟΣΣΩΝ

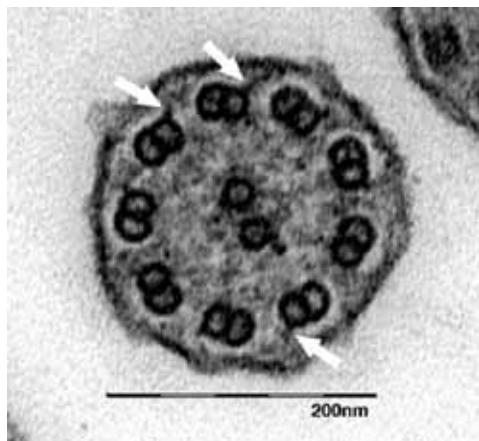
Η επίτευξη της διάγνωσης της ΠΔΚ απαιτεί την τεκμηρίωση χαρακτηριστικών φαινοτυπικών ευρημάτων από τον έλεγχο του κροσσώτου αναπνευστικού επιθηλίου που δείχνουν διαταραχή της συχνότητας και τρόπου δόνησης των κροσσών, και στις περισσότερες των περιπτώσεων και μορφολογικές ανωμαλίες των κροσσών. Ο έλεγχος της δόνησης των κροσσών με ψηφιακή υπερταχεία βίντεο κάμερα (digital high speed video, DHSV), επιτρέπει την ακριβή αξιολόγηση του τρόπου δόνησης των κροσσών. Οι κροσσοί δονούνται σε ένα επίπεδο προς τα μπροστά και πίσω, χωρίς απόκλιση προς τα πλάγια κατά την κίνηση επαναφοράς, και ο έλεγχος του τρόπου δόνησης τους είναι σημαντικός, αφού διαταραχές του σχετίζονται με συγκεκριμένες ανωμαλίες στη μικροδομή των κροσσών ή μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια που εμπλέκονται στη παθογένεια της ΠΔΚ.²¹

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Δομικές ανωμαλίες που συνήθως ανευρίσκονται στην ΠΔΚ

Εξωτερικοί βραχίονες δυνεΐνης	Απουσία ή βράχυνση
Εσωτερικοί βραχίονες δυνεΐνης	Απουσία ή βράχυνση
Εξωτερικοί και εσωτερικοί βραχίονες δυνεΐνης	Απουσία ή βράχυνση
Ακτινωτός σχηματισμός	Απουσία ακτίνων του σχηματισμού
Κεντρικό ζεύγος σωληνίσκων	Απουσία κεντρικού ζεύγους
	Ανώμαλη 9+2 διάταξη σωληνίσκων



ΕΙΚΟΝΑ 4. Απουσία ΕΞΒΔ και ΕΣΒΔ.

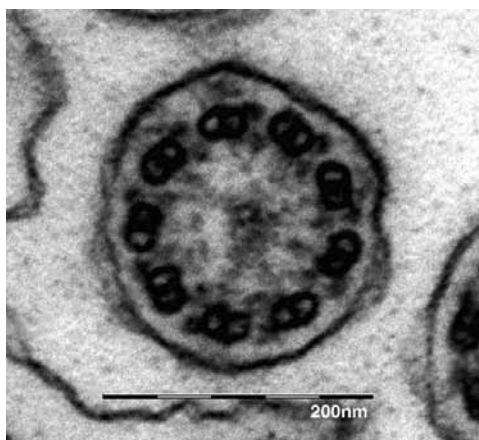


ΕΙΚΟΝΑ 5. Απουσία ΕΣΒΔ και παρουσία βραχέων ΕΞΒΔ (τόξα).

Στην αξιολόγηση του τρόπου δόνησης των κροσσών μπορεί να χρησιμοποιηθούν και οι εικόνες από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο όπου μπορούν να εντοπιστούν ανωμαλίες στον προσανατολισμό των κροσσών, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 3.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΠΔΚ

Η ΠΔΚ κληρονομείται με υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα, αν και σπάνια έχουν τεκμηριωθεί περιπτώσεις με επικρατούντα σωματικό ή φυλοσύνδετο τρόπο μετάδο-



ΕΙΚΟΝΑ 6. Απουσία κεντρικού ζεύγους μικροσωληνίσκων και ακέραιους ΕΞΒΔ και ΕΣΒΔ.

σης. Η ΠΔΚ είναι γενετικά ετερογενής και προκαλείται από μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια.^{22,23} Υπολογίζεται ότι τουλάχιστον 250 πρωτεΐνες αποτελούν το αξονέμιο, η κάθε μία από τις οποίες κωδικοποιείται από ξεχωριστό γονίδιο και πολλά άλλα γονίδια εμπλέκονται στη συναρμολόγηση και ρύθμιση της λειτουργίας των κροσσών. Παρά το ότι η πλειοψηφία αυτών των γονιδίων εξακολουθεί να είναι άγνωστη τα τελευταία χρόνια έχει ανακαλυφθεί σημαντικός αριθμός υποψήφιων γονιδίων.²⁰ Το πρώτο γονίδιο στο οποίο βρέθηκε μετάλλαξη υπεύθυνη για πρόκληση ΠΔΚ είναι το DNAI1 το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη ενδιάμεσης αλυσίδας των εξωτερικών βραχιόνων δυνεΐνης.²⁴ Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί μεταλλάξεις σε αρκετά γονίδια οι οποίες έχουν τεκμηριωθεί ότι προκαλούν ΠΔΚ. Στα γονίδια περιλαμβάνονται τα DNAH5 και DNAH11 που κωδικοποιούν βαριές αλυσίδες των εξωτερικών βραχιόνων δυνεΐνης.^{25,26} Ο αριθμός των γονιδίων που εμπλέκονται στην παθογένεια της ΠΔΚ αυξάνεται¹ και σήμερα περισσότερα από 20 διαφορετικά γονίδια έχουν συσχετισθεί με τη ΠΔΚ σε ανθρώπους (Πίνακας 2) και μοντέλα της νόσου σε ποντίκια.

ΛΗΨΗ, ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Στο κέντρο μας, τα δείγματα κροσσώτου αναπνευστικού επιθηλίου λαμβάνονται με κυτταρολογική βούρτσα από την κατώτερη ρινική χοάνη, χωρίς τοπικό αναισθητικό. Ο ρινικός ιστός που λαμβάνεται με την κυτταρολογική βούρτσα μεταφέρεται σε καλλιεργητικό υλικό 199, το οποίο περιέχει 100 μονάδες ανά ml αντιβιοτικού διαλύματος (στρεπτομυκίνη και πενικιλίνη, Gibco, UK).

Κάθε δείγμα αξιολογείται με μέτρηση της συχνότητας δόνησης των κροσσών (ciliary beat frequency, CBF) και με παρατήρηση του τρόπου δόνησης τους.²⁷ Σε περίληψη, τα τμήματα κροσσώτου επιθηλίου παρατηρούνται σε 37°C με τη βοήθεια αντικειμενικού

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Κύρια γονίδια που εμπλέκονται στην ΠΔΚ

Γονίδιο/Πρωτεΐνη	Χρωμόσωμα	Εξόνια	Εντόπιση	Ανωμαλία
DNAI1	9p13-21	20	Βραχίονες δυνεΐνης	Απουσία ΕΞΒΔ
DNAI2	17q25	14	Βραχίονες δυνεΐνης	Απουσία ΕΞΒΔ
DNAH5	5p15-p14	80	Βραχίονες δυνεΐνης	Απουσία ΕΞΒΔ
DNAH11	7p15	82	Βραχίονες δυνεΐνης	Καμία
RSPH4A	6q22.1	6	Ακτινωτός σχηματισμός	Απουσία ΚΖ
RSPH9	6p21.1	5	Ακτινωτός σχηματισμός	Απουσία ΚΖ
KTU	14q21.3	3	Κυτταρόπλασμα (συναρμολόγηση βραχιόνων δυνεΐνης)	Απουσία ΕΣΒΔ
TXNDC3	7p14.1	18	Άγνωστη λειτουργία κροσσών	Απουσία ΕΣΒΔ

ΕΞΒΔ: εξωτερικοί βραχίονες δυνεΐνης, ΕΣΒΔ: εσωτερικοί βραχίονες δυνεΐνης, ΚΖ: κεντρικό ζεύγος

φακού x100, μικροσκοπίου φωτός ZEISS. Επιλέγονται τμήματα κροσσώτου επιθηλίου, χωρίς βλέννη, και βιντεογραφούνται με υπερταχεία βιντεοκάμερα (FASTCAM, Super 10k, Photron, UK) με ρυθμό 500 λήψεις (frames) ανά sec σε βιντεοκασσέτα Sony. Γίνονται 15-25 καταγραφές, διάρκειας 5,4 sec η κάθε μία, από τουλάχιστον 10 διαφορετικά νησίδα κροσσώτου επιθηλίου σε κάθε βιοψία. Στη συνέχεια, οι βιντεογραφημένες λήψεις επανεξετάζονται σε αργή κίνηση, με στόχο να καταμετρηθεί ο αριθμός των λήψεων που απαιτούνται για να συμπληρωθούν 10 κύκλοι δόνησης των κροσσών στο συγκεκριμένο τμήμα του ιστικού νησιδίου. Ο αριθμός των λήψεων για τη συμπλήρωση 10 κύκλων δόνησης μετατρέπεται σε συχνότητα δόνησης (CBF) χρησιμοποιώντας την εξίσωση:

$$CBF = (500/\text{αριθμός λήψεων για 10 δονήσεις}) \times 10$$

Λαμβάνονται μετρήσεις CBF από 50 διαφορετικά τμήματα των ιστικών νησιδίων και υπολογίζεται η μέση CBF και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95%. Εκτός από τον υπολογισμό της CBF, σε κάθε δείγμα παρατηρείται και ο τρόπος δόνησης των κροσσών.

Μετά τις μετρήσεις της CBF, το υπόλοιπο υλικό του δείγματος φυγοκεντρείται, το υπερκείμενο καλλιεργητικό μέσο απομακρύνεται και αντικαθίσταται με διάλυμα γλουταραδεϋδης 2,5% (glutaraldehyde) σε 0,1M phosphate buffer, για πρωτογενή μονιμοποίηση και εξέταση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Στη συνέχεια τα μονιμοποιημένα δείγματα σταθεροποιούνται με agar, και μετα-μονιμοποιούνται (post fixed) με osmium, αφυδατώνονται και εμποτίζονται (embedded) σε μίγμα ρεζίνης Epon/Araldite. Τα πολυμερισμένα μπλοκ κόβονται σε ημίλεπτες τομές αναζήτησης κροσσώτου επιθηλίου και τα τμήματα που περιέχουν ιστό επιλέγονται για κόψιμο πολύ λεπτών (ultrathin) τομών αργυρού με χρυσού χρώματος. Η αντίθεση (contrast) των τομών στη συνέχεια ενισχύεται με κορεσμένο οξικό ουρανύλιο (uranyl acetate) και κιτρικός μόλυβδος (lead citrate) και εξετάζονται με JEOL JEM 1010 ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Σε κάθε δείγμα εξετάζονται τουλάχιστον 50 εγκάρσιες τομές κροσσών και καταγράφονται οι ανωμαλίες στη μικροδομή (Πίνακας 1) και υπολογίζονται η μέση συχνότητα τους και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95%. Δείγματα κροσσώτου επιθηλίου με ανωμαλίες στη μικροδομή σε περισσότερους από 10% των κροσσών που εξετάζονται θεωρούνται παθολογικά δείγματα.

ΕΠΙΚΡΙΣΗ - ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

Η πρώτη και ακριβής διάγνωση της ΠΔΚ είναι αναγκαία, δεδομένου ότι η μεγάλη πλειονότητα των ασθενών έχουν συμπτώματα από τη γέννηση²⁸ ή τα πρώτα χρόνια της ζωής. Εντούτοις, η διάγνωση συχνά καθυστερεί και πιθανόν αυτό συμβάλλει σε σοβαρή νοσηρότητα και μειώνει το προσδόκιμο επιβίωσης. Παρά τις μεγάλες προόδους των τελευταίων χρόνων, η διάγνωση της ΠΔΚ είναι ακόμη δύσκολη και αποτελεί πρόκληση για την ιατρική πρακτική αφού απαιτεί ειδική εμπειρία και εργαστηριακές μεθόδους, οι οποίες είναι διαθέσιμες σε λίγα εξειδικευμένα κέντρα.

Οι ανωμαλίες στη μικροδομή των κροσσών, που κλασικά θεωρούνται διαγνωστικές, περιλαμβάνουν απουσία ή δομική αλλοίωση των εξωτερικών βραχιόνων ή των εσωτερικών βραχιόνων δυνεϊνης ξεχωριστά ή και των δύο μαζί. Η ανεύρεση κροσσών με

ανωμαλία στον ακτινωτό σχηματισμό και μετάθεση ενός περιφερικού ζεύγους μικροσωληνίσκων στο κέντρο έχει επίσης συσχετισθεί με ΠΔΚ, αλλά αυτές οι περιπτώσεις είναι σπάνιες. Βέβαια, υπάρχουν ανωμαλίες στη μικροδομή των κροσσών που μπορεί να είναι δευτεροπαθείς και να οφείλονται σε πρόσφατη λοίμωξη ή φλεγμονή. Αυτές οι δευτεροπαθείς αλλοιώσεις μπορεί να διακριθούν από τις παθογνωμονικές ανωμαλίες της ΠΔΚ, αφού τυπικά δεν ανευρίσκονται σε όλους τους κροσσούς που εξετάζονται. Για αυτό το λόγο είναι σημαντικό να ακολουθείται ημι-ποσοτική προσέγγιση στην αξιολόγηση των ανωμαλιών των κροσσών, εξετάζοντας τουλάχιστον 50 εγκάρσιες διατομές ανά περίπτωση και καταγράφοντας το είδος των ανωμαλιών στη μικροδομή του κάθε κροσσού. Σημειώνεται ότι ακόμη και σε υγιή άτομα, μέχρι 5% των κροσσών φέρουν ανωμαλίες, για αυτό οι όποιες ανωμαλίες πρέπει να ανευρίσκονται σε τουλάχιστον 10% των κροσσών που εξετάζονται για να θεωρηθούν σημαντικές. Επαναλαμβάνεται ότι παρόλο που η εξέταση των κροσσών στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο είναι ιδιαίτερα σημαντική για να τεθεί η διάγνωση, πρόσφατες αναφορές δείχνουν ότι 30% και πλέον των περιπτώσεων με ΠΔΚ, μπορεί να φέρουν μεταλλάξεις σε γονίδια που εμπλέκονται στη δομή και λειτουργία των κροσσών, να έχουν επηρεασμένη κινητικότητα, αλλά παρά ταύτα, να έχουν φυσιολογική μικροδομή.^{16,17}

Επιπλέον, νέες τεχνικές έχουν εμφανισθεί που μπορούν να συμβάλουν σε πιο ακριβή διάγνωση της ΠΔΚ και των διαταραχών των κροσσών, όπως η μέτρηση του ρινικού μονοξειδίου του αζώτου, ο ανοσοφθορισμός και ο γενετικός έλεγχος. Το ρινικό μονοξείδιο του αζώτου επηρεάζεται σε αρκετές παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος. Στην ΠΔΚ είναι σχεδόν πάντοτε πολύ χαμηλό και έχει αποδειχθεί ότι έχει καλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της ΠΔΚ,²⁹ έτσι που να χρησιμοποιείται πλέον ως δοκιμασία ανίχνευσης (screening) ασθενών σε διάφορα εξειδικευμένα κέντρα. Η χρώση με ανοσοφθορισμό, με τη χρήση ειδικών αντισωμάτων σε δομικές πρωτεΐνες του αξονήματος, αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια για την ΠΔΚ, αλλά δεν χρησιμοποιείται ευρέως. Η μοριακή γενετική είναι σημαντική για την ακριβή διάγνωση, αλλά επί του παρόντος, η εφαρμογή της είναι περιορισμένη καθώς οι μέθοδοι αυτές έχουν ψηλό κόστος και είναι χρονοβόρες, διότι πολλά από τα γονίδια που εμπλέκονται στην παθογένεια της ΠΔΚ είναι πολύ μεγάλα, με έκταση πάνω από 80 εξόνια.

Συμπερασματικά, τα τελευταία χρόνια σημειώνεται εκθετική αύξηση των γνώσεων για τη δομή και τη λειτουργία των κροσσών. Παρά την εφαρμογή αυξανόμενου αριθμού συμπληρωματικών εργαστηριακών μεθόδων για τη διάγνωση των διαταραχών των κροσσών παραμένει αναγκαίος ο έλεγχος της δομής και της λειτουργικότητας για την επίτευξη της ακριβούς διάγνωσης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lee L. Mechanisms of mammalian ciliary motility: Insights from primary ciliary dyskinesia genetics. *Gene* 2011; 473:57-66.
2. Pan J, Wang Q, Snell WJ. Cilium-generated signaling and cilia-related disorders. *Lab Invest* 2005; 85:452-463.

3. Chodhari R, Mitchison HM, Meeks M. Cilia, primary ciliary dyskinesia and molecular genetics. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5:69-76.
4. Bisgrove BW, Yost HJ. The roles of cilia in developmental disorders and disease. *Development* 2006; 133:4131-4143.
5. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, Maurer E, Bush A, Nielsen KG, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J* 2010; 36:1248-1258.
6. Kartagener M. Zur Pathogenese der Bronchiektasien: Bronchiektasien bei Situs viscerum inversus. *Beitr Klin Tuberk* 1933; 83:489-501.
7. Afzelius BA, Eliasson R, Johnsen O, Lindholmer C. Lack of dynein arms in immotile human spermatozoa. *J Cell Biol* 1975; 66:225-232.
8. Eliasson R, Mossberg B, Camner P, Afzelius BA. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med* 1977; 297:1-6.
9. Sleight MA. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet* 1981; 2(8244):476.
10. Bush A, Cole P, Hariri M, Mackay I, Phillips G, O'Callaghan C, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J* 1998; 12:982-988.
11. Sturgess JM, Turner JA. Ultrastructural pathology of cilia in the immotile cilia syndrome. *Perspect Pediatr Pathol* 1984; 8:133-161.
12. Roomans GM, Ivanovs A, Shebani EB, Johannesson M. Transmission electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Ups J Med Sci* 2006; 111:155-168.
13. Papon JF, Coste A, Roudot-Thoraval F, Boucherat M, Roger G, Tamalet A, et al. A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2010; 35:1057-1063.
14. Zariwala MA, Knowles MR, Omran H. Genetic defects in ciliary structure and function. *Annu Rev Physiol* 2007; 69:423-450.
15. Gherman A, Davis E, Katsanis N. The ciliary proteome database: an integrated community resource for the genetic and functional dissection of cilia. *Nat Genet* 2006; 38:961-962.
16. Schwabe GC, Hoffmann K, Loges NT, Birker D, Rossier C, de Santi MM, et al. Primary ciliary dyskinesia associated with normal axoneme ultrastructure is caused by DNAH11 mutations. *Hum Mutat* 2008; 29:289-298.
17. Knowles MR, Leigh MW, Carson JL, Davis SD, Dell SD, Ferkol TW, et al; for the Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Mutations of DNAH11 in patients with primary ciliary dyskinesia with normal ciliary ultrastructure. *Thorax* 2011 Dec 18. [Epub ahead of print]
18. Ellerman A, Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1997; 10:2376-2379.
19. Bush A, O'Callaghan C. Primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child* 2002; 87:363-365.
20. Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, Ferkol TW, Dell SD, Davis SD, et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. *Genet Med* 2009; 11:473-487.
21. Chilvers M, Rutman A, O'Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:518-524.
22. Geremek M, Witt M. Primary ciliary dyskinesia: genes, candidate genes and chromosomal regions. *J Appl Genet* 2004; 45:347-361.
23. Blouin JL, Meeks M, Radhakrishna U, Sainsbury A, Gehring C, Sail GD, et al. Primary ciliary dyskinesia: a genome-wide linkage analysis reveals extensive locus heterogeneity. *Eur J Hum Genet* 2000; 8:109-118.
24. Pennarun G, Escudier E, Chapelin C, Bridoux AM, Cacheux V, Roger G, et al. Loss-of-function

- mutations in a human gene related to *Chlamydomonas reinhardtii* dynein IC78 result in primary ciliary dyskinesia. *Am J Hum Genet* 1999; 65:1508-1519.
25. Bartoloni L, Blouin JL, Pan Y, Gehrig C, Maiti AK, Scamuffa N, et al. Mutations in the DNAH11 (axonemal heavy chain dynein type 11) gene cause one form of situs inversus totalis and most likely primary ciliary dyskinesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:10282-10286.
 26. Olbrich H, Häffner K, Kispert A, Völkel A, Volz A, Sasmaz G, et al. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry. *Nat Genet* 2002; 30:143-144.
 27. Chilvers M., O'Callaghan C. Analysis of ciliary beat pattern and beat frequency using digital high-speed imaging: comparison with the photomultiplier and photodiode methods, *Thorax* 2000; 55: 314-317.
 28. Greenstone M, Rutman A, Dewar A, Mackay I, Cole PJ. Primary ciliary dyskinesia: cytological and clinical features. *Q J Med* 1988; 67(253):405-423.
 29. Stehling F, Roll C, Ratjen F, Grasemann H. Nasal nitric oxide to diagnose primary ciliary dyskinesia in newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006 ;91:F233.

Η ανεπάρκεια της α1-αντιθρυψίνης ως αίτιο πνευμονικής νόσου στα παιδιά

Μαρία Μουστάκη, Ανδρέας Φρετζάγιας

Ο αναστολέας της α1-πρωτεάσης (protease inhibitor, Pi) ονομάζεται και α1-αντιθρυψίνη (α1-AT). Είναι πρωτεΐνη του ορού, ανήκει στις α1-σφαιρίνες από την άποψη της ηλεκτροφορητικής κινητικότητας, των οποίων αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος. Είναι ο κύριος εκπρόσωπος του συστήματος των αντιπρωτεασών και μπορεί να αναστείλει τη δράση διαφόρων πρωτεολυτικών ενζύμων. Η ανεπάρκεια της α1-AT περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1963 από τους Laurell και Eriksson,¹ οι οποίοι παρατήρησαν συσχέτιση μεταξύ της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και των πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων της α1 σφαιρίνης κατά την ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών του ορού. Έκτοτε έχουν γίνει πολλές παρατηρήσεις που συνετέλεσαν στην κατανόηση των εμπλεκόμενων βιοχημικών μηχανισμών και γενετικών διαταραχών και σήμερα θεωρείται από τις πιο συχνά κληρονομούμενες διαταραχές, σε συχνότητα σχεδόν ανάλογη με αυτήν της κυστικής ίνωσης.

Η ανεπάρκεια της α1-AT συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση πνευμονικού εμφυσήματος στην τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής, ηπατικής νόσου κατά τα πρώτα έτη της ζωής, νεκρωτικής φλεγμονής του υποδορίου ιστού, βρογχεκτασιών κ.ά.²

ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ Α1-ΑΝΤΙΘΡΥΨΙΝΗΣ

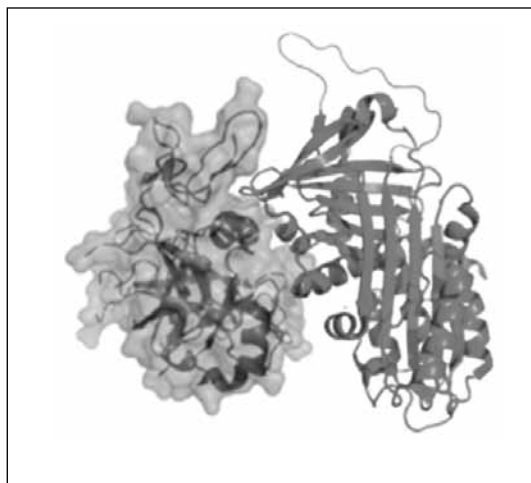
Η α1-AT είναι ένα μόριο γλυκοζυλιωμένης πρωτεΐνης, με μέγεθος μορίου 52 kDa. Παράγεται κυρίως από τα ηπατοκύτταρα και απελευθερώνεται στη συνέχεια στη συστηματική κυκλοφορία.³ Σε μικρότερο βαθμό παράγεται από τα μονοκύτταρα και από τα επιθηλιακά κύτταρα των πνευμόνων.^{4,5} Η α1-AT ανευρίσκεται σε όλους τους ιστούς του σώματος και στα ιστολογικά παρασκευάσματα ηπατικής βιοψίας αναγνωρίζεται με τη μορφή κοκκίων ορατών με το κοινό μικροσκόπιο μετά από χρώση PAS.

Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «Αττικόν»
Αλληλογραφία: Μαρία Μουστάκη, mar.moustaki@gmail.com

Η λειτουργία της έχει ιδιαίτερη σημασία για τους πνεύμονες όπου ο ρόλος της είναι η προστασία του κυψελιδικού ιστού από την πρωτεολυτική βλάβη που προκαλούν ένζυμα, όπως η ελαστάση των πολυμορφοπυρήνων.⁶

Το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της α1-AT ανευρίσκεται στο χρωμόσωμα 14 στην περιοχή q31-32.3 και ονομάζεται SERPIN.² Αρκετές κληρονομούμενες ποικιλομορφίες του γονιδίου αυτού είναι γνωστές. Ο φυσιολογικός φαινότυπος χαρακτηρίζεται ως PiMM. Επειδή δε και τα δύο αλλήλια (πατρικό και μητρικό) συμβάλλουν στην παραγωγή της, ο τρόπος κληρονομικότητας χαρακτηρίζεται ως συν-επικρατητικός. Τα αλλήλια με την κλινικά μεγαλύτερη σημασία που συχνότερα οδηγούν στην ανεπάρκεια της α1-AT είναι τα αλλήλια Z και S.² Κλινικά σημαντικό αλλά σπάνιο είναι και το null γονίδιο (μη παραγωγή α1-AT),² το οποίο σημειώνεται ως Pi⁻ (Εικόνα 1).

Μονήρης μετάλλαξη στο εξόνιο 5 του Z αλληλίου έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση του αμινοξέος γλουταμίνη στη θέση 342 της πρωτεΐνης με το αμινοξύ λυσίνη.⁷ Το S αλλήλιο αφορά την αντικατάσταση της γλουταμίνης στη θέση 264 της πρωτεΐνης με το αμινοξύ βαλίνη.⁸ Οι ομοζυγώτες για το αλλήλιο Z εμφανίζουν πρωτεΐνη που σχηματίζει πολυμερή τα οποία συσσωρεύονται και καθιζάνουν εντός των ηπατοκυττάρων με αποτέλεσμα μειωμένη συγκέντρωση της α1-AT στην περιφέρεια.^{2,7} Οι ομοζυγώτες για το αλλήλιο S παράγουν ασταθή πρωτεΐνη που αποδομείται εύκολα εκτός των ηπατοκυττάρων με αποτέλεσμα να μειώνεται η ημίσεια ζωή της πρωτεΐνης αυτής.^{2,8} Η μετάλλαξη Null της μη παραγωγής α1-AT, ανευρίσκεται σπάνια.² Στη Βόρεια Ευρώπη απαντάται συχνότερα το Z αλλήλιο ενώ η συχνότητα του S αλληλίου είναι υψηλότερη στην Ιβηρική χερσόνησο.



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ο αναστολέας της πρωτεΐνης Z (■) σε σύμπλεγμα με την πρωτεΐνη Z (■)
([HTTP://EN.WIKIPEDIA.ORG/WIKI/SERPIN.](http://en.wikipedia.org/wiki/SERPIN))

Τα επίπεδα της ανεπαρκούς α1-AT ποικίλουν ανάλογα με τη μετάλλαξη² και οι τιμές αναφέρονται στον Πίνακα 1.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις αφορούν το ήπαρ και τους πνεύμονες.^{2,5} Οι εκδηλώσεις από το ήπαρ παρατηρούνται ήδη από το πρώτο έτος της ζωής. Υπολογίζεται ότι 10% των νεογνών με φαινότυπο Pi ZZ θα εμφανίσουν ηπατίτιδα και χολόσταση.² Η χολόσταση συνήθως εμφανίζεται από το 2^ο μήνα της ζωής και σε ορισμένους ασθενείς επιμένει για διάστημα μέχρι και 8 μήνες.^{9,10} Η διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Συσχέτιση επιπέδων α1-ΑΤ ορού και φαινοτύπων

Φαινότυπος	Επίπεδα σε μM
MM	20-53
MS	18-52
SS	20-48
MZ	15-42
SZ	10-23
ZZ	3-7

μM : micro Mol

στη βρεφική ηλικία είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη αν και είναι δυνατόν να επιμένει μέχρι και την εφηβική ηλικία.^{9,10} Στην ενήλικη ζωή, κατά την 6^η δεκαετία, 5-10% των ασθενών με Pi ZZ φαινότυπο εμφανίζουν κίρρωση η οποία πιθανόν να εξελιχθεί σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα,⁹ ιδιαίτερα στους άνδρες. Σημειώνεται ότι η συνύπαρξη κλινικών εκδηλώσεων από το ήπαρ και τους πνεύμονες στο ίδιο άτομο είναι ασυνήθης.⁵

Εκδηλώσεις από το αναπνευστικό

Τα άτομα με ανεπάρκεια α1-ΑΤ εμφανίζουν εκδηλώσεις από το αναπνευστικό στην τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής με τη μορφή εμφυσήματος.¹² Υπολογίζεται ότι 75-85% των ασθενών⁵ με σημαντική ανεπάρκεια α1-ΑΤ θα εμφανίσουν χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Η πλειονότητα αυτών των ασθενών είναι ή υπήρξαν καπνιστές.¹³ Τα συνήθη συμπτώματα είναι δύσπνοια κατά την προσπάθεια, συριγμός και χρόνιος βήχας.⁵ Στην τυπική του μορφή το εμφύσημα αφορά τα κατώτερα πνευμονικά πεδία (Εικόνα 2) εξαιτίας της βραδείας πνευμονικής κυκλοφορίας και της συσσώρευσης των πλούσιων σε ελασάση πολυμορφοπυρήνων στις βάσεις. Ιστολογικά πρόκειται για διάχυτο εμφύσημα⁵ σε αντίθεση με το εμφύσημα των καπνιστών που έχει ιστολογικά χαρακτηριστικά κεντροlobιδούς εμφυσήματος.

Οι λειτουργικές δοκιμασίες της αναπνοής στους πάσχοντες αναδεικνύουν μείωση του FEV_1 ενώ το FVC είναι φυσιολογικό ή ελαφρά μειωμένο. Ο υπολειπόμενος όγκος (RV) και η ολική χωρητικότητα (TLC) είναι αυξημένοι, ενώ η διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα με CO είναι μειωμένη. Η καμπύλη ροής όγκου δείχνει περιορισμό της εκπνευστικής ροής η οποία όμως είναι δυνατόν να είναι αναστρέψιμη, μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού,



ΕΙΚΟΝΑ 2. Εμφύσημα των κάτω λοβών σε ενήλικο με φαινότυπο Pi ZZ. (Orphanet J Rare Dis 2008)¹⁷

και η συμπτωματολογία του ασθενούς να προσομοιάζει με άσθμα.^{5,14,15} Αρκετοί ασθενείς με ανεπάρκεια α1-AT διαγιγνώσκονται ως πάσχοντες από άσθμα στην παιδική ηλικία ή στη νεαρή ενήλικη ζωή.¹⁶ Στη διαπίστωση αυτή οδηγεί μελέτη¹⁶ 124 νεαρών ατόμων με φαινότυπο PiZZ που διαγνώστηκαν από τη νεογνική ηλικία κατά την περίοδο 1972-1974, στα πλαίσια ανιχνευτικού ελέγχου που έγινε στη Σουηδία. Σε ηλικία 20 ετών περίπου, 29% αυτών ανέφερε ιστορικό υποτροπιάζοντα συριγμού, 16% απόχρεμψη και 17% δύσπνοια προσπάθειας. Η διάγνωση του άσθματος είχε τεθεί από το θεράποντα ιατρό σε 15% των ατόμων της μελέτης. Σημειώνεται ότι το ιστορικό υποτροπιάζοντα συριγμού και δύσπνοιας προσπάθειας ανιχνεύθηκε σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό στα άτομα που ήταν καπνιστές ή πρώην καπνιστές. Η πνευμονική λειτουργία των συμμετεχόντων στη μελέτη ήταν κατ' ουσία φυσιολογική ανεξάρτητα από τον παράγοντα του καπνίσματος. Η πνευμονική λειτουργία γενικά διατηρείται εντός των φυσιολογικών για την ηλικία του ατόμου ορίων μέχρι την 5^η ή 6^η δεκαετία της ζωής αν πρόκειται για μη καπνιστές και μέχρι την 3^η ή 4^η δεκαετία στους υπολοίπους.¹⁷

Ορισμένοι ασθενείς με ανεπάρκεια α1-AT εμφανίζουν χρόνια βρογχίτιδα ή βρογχεκτασίες.⁵ Οι ασθενείς αυτοί συνήθως έχουν πιο εκτεταμένο εμφύσημα και σοβαρότερου βαθμού απόφραξη.

Από τα ανωτέρω είναι εμφανές ότι η συμπτωματολογία από το αναπνευστικό σε άτομα με ανεπάρκεια α1-AT αφορά τους ενήλικους και μάλιστα μετά την 3^η δεκαετία της ζωής.

Κλινικές μελέτες όμως έχουν δείξει ότι στην παιδική ηλικία οι ετεροζυγώτες είναι πιο ευπαθείς στο παθητικό κάπνισμα ή παρουσιάζουν αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Αναλυτικότερα οι Corbo και συν.¹⁸ διαπίστωσαν, μελετώντας 997 παιδιά ηλικίας 11-13 ετών, ότι οι δείκτες αναπνευστικής λειτουργίας τους δεν συσχετιζόνταν με τις μεταλλάξεις της α1-AT. Στην ομάδα όμως των παιδιών που εκτίθεντο στο κάπνισμα των γονέων τους διαπιστώθηκε μείωση του λόγου FEV₁/FVC, και των μεσοεκπνευστικών ροών (FEF₂₅₋₇₅). Όταν εξετάστηκε τυχόν αλληλεπίδραση αυτής της μείωσης της αναπνευστικής λειτουργίας στους παθητικούς καπνιστές σε σχέση με τις μεταλλάξεις τις υπεύθυνες για την ανεπάρκεια της α1-AT, διαπιστώθηκε ότι η μείωση ήταν μεγαλύτερη στους ετεροζυγώτες για κάποιο αλλήλιο και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική για το λόγο FEV₁/FVC ($p=0,035$) και για το FEF₅₀ ($p=0,023$). Παρόμοια ήταν τα ευρήματα των Ehrenstein και συν.¹⁹ οι οποίοι προσδιόρισαν τα επίπεδα της α1-AT στον ορό 3526 παιδιών σχολικής ηλικίας. Τα παιδιά με επίπεδα α1-AT <116 mg/dl (5^η ΕΘ του υπό εξέταση πληθυσμού) παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική, αν και μικρή ελάττωση, των δεικτών της αναπνευστικής λειτουργίας. Στον υποπληθυσμό όμως των παιδιών που ήταν εκτεθειμένα σε παθητικό κάπνισμα οι δείκτες της αναπνευστικής λειτουργίας ήταν αρκετά μειωμένοι σε εκείνα με χαμηλά επίπεδα α1-AT και η διαφορά αυτή ήταν επίσης στατιστικά σημαντική. Ανάλογα χαμηλότεροι ήταν οι δείκτες της αναπνευστικής λειτουργίας στα παιδιά με χαμηλά επίπεδα α1-AT που ήταν εκτεθειμένα σε υψηλά επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ωστόσο στη μελέτη αυτή ούτε τα άτομα με χαμηλά επίπεδα α1-AT ούτε οι ετεροζυγώτες για τα αλλήλια Z ή S

δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο άσθματος ή βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, βρογχίτιδας ή αλλεργικής ρινίτιδας.

Αντίθετα, ο Townley και συν²⁰ μελετώντας ανάλογα με το φαινότυπο της α1-AT την βρογχική υπεραντιδραστικότητα στη μεταχολίνη διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικά αυξημένη τη βρογχική αντιδραστικότητα των ετεροζυγωτών για το αλλήλιο S σε σχέση με αυτούς που ήταν M ομοζυγώτες ή ετεροζυγώτες για το αλλήλιο Z. Αυτή η διαφορά παρέμεινε ακόμη και όταν από το δείγμα εξαιρέθηκαν τα άτομα με κλινική συμπτωματολογία άσθματος. Έχει επίσηςδειχθεί, σε μικρό δείγμα παιδιατρικών ασθενών,²¹ ότι οι ετεροζυγώτες για κάποιο αλλήλιο που έπασχαν από άσθμα είχαν ανάγκη υψηλότερες δόσεις φαρμάκων σε σχέση με συνομήλικα ασθματικά παιδιά με φυσιολογικό φαινότυπο α1-AT.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα ευρήματα ιαπωνικής μελέτης²² όπου τα επίπεδα α1-AT στον ορό προσδιορίστηκαν σε 483 παιδιά σχολικής ηλικίας, χωρίς να προσδιοριστεί ο φαινότυπος. Σε 2,9% του δείγματος (14 παιδιά) διαπιστώθηκαν χαμηλά επίπεδα α1-AT (<160mg/dl). Το σύνολο των παιδιών αυτής της ομάδας είχε ιστορικό αλλεργικής νόσου, άσθματος ή/και συμπτωμάτων συριγμού.

Επίσης σε κλινική μελέτη του Wadsworth και συν²³ στη Μ. Βρετανία διαπιστώθηκε ότι οι ετεροζυγώτες για το Z αλλήλιο είχαν υπερδιπλάσιο κίνδυνο (OR 2,32, 95%CI 1,37-3,92) εμφάνισης λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού σε σχέση με τους μη ετεροζυγώτες, ενώ ο κίνδυνος ήταν αυξημένος κατά 58% (OR 1,58, 95% CI 1,10-2,28) για τους S ετεροζυγώτες που δεν ήταν και Z ετεροζυγώτες.

Επειδή η α1-AT είναι πρωτεΐνη οξείας φάσεως, τα επίπεδα της έχουν προσδιοριστεί σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα σε νεογνά με βρογχοπνευμονική δυσπλασία. Οι Merritt και συν²⁴ (1983) διαπίστωσαν διπλασιασμό των επιπέδων της σε νεογνά που τελικά ανέπτυξαν βρογχοπνευμονική δυσπλασία. Ανάλογα ήταν τα ευρήματα και των Davies και συν²⁵ σε πιο πρόσφατη μελέτη (2009). Επομένως δεν πρέπει να συνδέεται η ανεπάρκεια α1-AT με τη βρογχοπνευμονική δυσπλασία σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει με την ηπατική νόσο στη νεογνική ηλικία.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Διαγνωστικά ποσοτικός προσδιορισμός της α1-AT και επί ανεπαρκείας, προσδιορισμός του φαινότυπου για τυχόν μεταλλάξεις συνιστάται¹² να γίνεται σε α) ενηλίκους με εμφύσημα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή με άσθμα που η απόφραξη δεν αντιστρέφεται ικανοποιητικά μετά από επαρκή δόση βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου, β) σε ασυμπτωματικούς ενηλίκους με απόφραξη των αεραγωγών στις λειτουργικές αναπνευστικές δοκιμασίες εφόσον είναι καπνιστές ή έχουν επαγγελματική έκθεση σε τοξικές ουσίες, γ) σε νεογνά, παιδιά ή ενηλίκους με ηπατική νόσο αγνώστου αιτιολογίας δ) σε ενηλίκους με νεκρωτική φλεγμονή του υποδόριου ιστού. Σημειώνεται ότι σε περίπτωση αδυναμίας μέτρησης της α1-AT αδρή εκτίμηση της ποσοτικής της ανεπάρκειας μπορεί να γίνει από την κοινή ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών του ορού αξιολογώντας την παρουσία της α1-σφαιρίνης.

Για διαγνωστικούς επίσης λόγους θα πρέπει να συζητάται, και εφόσον τον αποδέχονται, να γίνεται προσδιορισμός των μεταλλάξεων των υπεύθυνων για έλλειψη α1-ΑΤ στις ακόλουθες ομάδες ασθενών:¹² α) σε ενηλίκους με βρογχεκτασίες αγνώστου αιτιολογίας· β) σε εφήβους με επίμονη απόφραξη αεραγωγών στις λειτουργικές αναπνευστικές δοκιμασίες και σε ενηλίκους μη καπνιστές με ανάλογα ευρήματα· και γ) σε ενηλίκους με πολυσυστηματική αγγειίτιδα (anti PR-3 αντισώματα θετικά).

Για έλεγχο της προδιάθεσης, προσδιορισμός των μεταλλάξεων συνιστάται να γίνεται σε αδέρφια παιδιών με διαγνωσμένη ανεπάρκεια α1-ΑΤ.¹² Ο έλεγχος αυτός, σε εθελοντική βάση, μπορεί να επεκταθεί στους γονείς, στους απογόνους και στους απομακρυσμένους συγγενείς. Παρόμοιος έλεγχος μπορεί να συζητηθεί και σε συγγενείς¹² (αδέρφια, γονείς, απογόνους, άλλους συγγενείς) όταν κάποιο μέλος της οικογένειας είναι γνωστός ετεροζυγώτης μετάλλαξης υπεύθυνης για ανεπάρκεια α1-ΑΤ ή υπάρχει οικογενειακό ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ή ηπατικής νόσου. Επίσης, ο έλεγχος μπορεί να συζητηθεί και με άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας που έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης νοσημάτων που σχετίζονται με ανεπάρκεια α1-ΑΤ ή όταν ο σύντροφος είναι γνωστό ότι είναι ετεροζυγώτης.

Σε ορισμένες χώρες²⁶ όπως η Σουηδία και οι ΗΠΑ έχει προσδιοριστεί ότι η συχνότητα της ανεπάρκειας της α1-ΑΤ κυμαίνεται από 1/1575 άτομα (Σουηδία)²⁷ σε 1/2857-1/5095 άτομα (ΗΠΑ).²⁸⁻³⁰ Με βάση τον πληθυσμό των ΗΠΑ υπολογίζεται ότι υπάρχουν 80.000-100.000 άτομα με ανεπάρκεια α1-ΑΤ. Η συχνότητα δηλαδή είναι η ίδια με αυτή της κυστικής ίνωσης στις ΗΠΑ και διπλάσια στη Σουηδία. Τα δεδομένα αυτά σύμφωνα με την American Thoracic Society/European Respiratory Society¹² δικαιολογούν τον προληπτικό γενετικό έλεγχο σε εθελοντική βάση στο γενικό πληθυσμό στην εφηβική ηλικία σε χώρες με συχνότητα α1-ΑΤ >1/1500 άτομα και υψηλό ποσοστό καπνιστών.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Οι θεραπευτικές δυνατότητες είναι ιδιαίτερα περιορισμένες. Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες δοκιμής φαρμάκου σε σχέση με εικονικό φάρμακο για έλεγχο της αποτελεσματικότητας της αγωγής. Πνευμονοπάθεια ή ηπατοπάθεια τελικού σταδίου μπορεί να αντιμετωπιστούν με μεταμόσχευση.

Ωστόσο, η American Thoracic Society και η European Respiratory Society¹² συνιστούν τη χορήγηση α1-ΑΤ ενδοφλεβίως με σκοπό την αύξηση των επιπέδων της σε άτομα Ρi ZZ με FEV₁ 35-65% της προβλεπόμενης τιμής.

Ιδιαίτερη σημασία βέβαια έχει, για τα παιδιά που είναι ετεροζυγώτες ή ομοζυγώτες κάποιας μετάλλαξης υπεύθυνης για ανεπάρκεια α1-ΑΤ, να μην αρχίσουν το κάπνισμα αργότερα στην εφηβεία ή στη νεαρή ενήλικη ζωή, ενώ αν πρόκειται για καπνιστές ενηλίκους να το διακόψουν εγκαίρως.

Συμπερασματικά στη νεογνική, βρεφική και παιδική ηλικία η ανεπάρκεια α1-ΑΤ εκδηλώνεται ως ηπατική νόσος και όχι ως πνευμονική. Ωστόσο είναι ιδιαίτερα σημαντική η αποφυγή της έκθεσης σε παθητικό κάπνισμα των παιδιών με ανεπάρκεια α1-ΑΤ καθώς και η μη έναρξη καπνίσματος των ιδίων κατά την εφηβεία ή την ενήλικη ζωή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic pattern alpha 1-globulin pattern of serum in a1-antitrypsin deficiency. *Scan J Clin Lab Invest* 196; 15:132-140.
2. Mulgrew AT, Taggart CC, McElvaney NG Alpha-1-antitrypsin deficiency: Current Concepts. *Lung* 2007; 185:191-201.
3. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med* 1988; 84:13-31.
4. Cichy J, Potempa J, Travis J. Biosynthesis of alpha1-proteinase inhibitor by human lung-derived epithelial cells. *J Biol Chem* 1997; 272:8250-8255.
5. Greene CM, Miller SD, Carroll T, McLean C, O'Mahony M, Lawless MW, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: A conformational disease associated with lung and liver manifestations. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31:21-34.
6. Gadek JE, Fells GA, Zimmerman RL, Rennard SI, Crystal RG. Antielastases of the human alveolar structures. Implications for the protease-antiprotease theory of emphysema. *J Clin Invest* 1981; 68:889-898.
7. Lomas DA, Evans DL, Finch JT, Carrell RW. The mechanism of Z alpha-1 antitrypsin accumulation in the liver. *Nature* 1992; 357: 605-607.
8. Curiel DT, Chytil A, Courtney M, Crystal RG.. Serum alpha-1- antitrypsin deficiency associated with the common S-type (glu264-to-val) mutation results from intracellular degradation of alpha-1-antitrypsin prior to secretion. *J Biol Chem* 1989; 264:10477-10486.
9. Sveger T. The natural history of liver disease in alpha 1- antitrypsin deficient children. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:847-851.
10. Birrer P, McElvaney NG, Chang-Stroman LM, Crystal RG. Alpha 1-antitrypsin deficiency and liver disease. *J Inherit Metab Dis* 1991; 14:512-525.
11. Cox DW, Smyth S. Risk for liver disease in adults with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Med* 1983; 74:221-227.
12. [ATS] American Thoracic Society, European Respiratory Society: American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:818-900.
13. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UB, Brantly ML, Schluchter MD, et al Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest* 1997; 111:394-403.
14. Brantly ML, Paul LD, Miller BH, Falk RT, Wu M, Crystal RG. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:327-336.
15. Wall M, Moe E, Eisenberg J, Powers M, Buist N, Buist AS. Long term follow up of a cohort of children with alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Pediatr* 1990; 116:248-251.
16. Piitulainen E, Sveger T. Respiratory symptoms and lung function in young adults with severe alpha(1)-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 2002; 57:705-708.
17. Fregonese L, Stol J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:16.
18. Corbo GM, Forastiere F, Agabiti N, Dell'Orco V, Pistelli R, Massi G. Passive smoking and lung function in alpha(1)-antitrypsin heterozygote schoolchildren. *Thorax* 2003; 58:237-241.
19. von Ehrenstein OS, von Mutius E, Maier E, Hirsch T, Carr D, Schaal W, et al. Lung function of school children with low levels of alpha1-antitrypsin and tobacco smoke exposure. *Eur Respir J* 2002; 19:1099-1106.

20. Townley RG, Southard JG, Radford P, Hopp RJ, Bewtra AK, Ford L. Association of MS Pi phenotype with airway hyperresponsiveness. *Chest* 1990; 98:594-599.
21. Hyde JS, Werner P, Kumar CM, Moore BS. Protease inhibitor variants in children and young adults with chronic asthma. *Ann Allergy* 1979; 43:8-13.
22. Shima M, Adachi M. Association of respiratory symptoms with serum protease inhibitors and albumin levels in Japanese children. *Int J Epidemiol* 1996; 25:1213-1219.
23. Wadsworth ME, Vinall LE, Jones AL, Hardy RJ, Whitehouse DB, Butterworth SL, et al. Alpha1-antitrypsin as a risk for infant and adult respiratory outcomes in a national birth cohort. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31:559-564.
24. Merritt TA, Cochrane CG, Hallman M, Holcomb KE, Strayer D, Mannino F, et al. Reduction of lung injury by human surfactant treatment in respiratory distress syndrome. *Chest* 1983; 83(5 S):275-315.
25. Davies PL, Spiller OB, Beeton ML, Maxwell NC, Remold-O'Donnell E, Kotecha S. Relationship of proteinases and proteinase inhibitors with microbial presence in chronic lung disease of prematurity. *Thorax* 2010; 65:246-251.
26. de Serres F. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha 1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest* 2002; 122:1-12.
27. Sveger T. Alpha-1-antitrypsin deficiency in early childhood. *Pediatrics* 1978; 62:22-25.
28. O'Brien ML, Buist NR, Murphey WH. Neonatal screening for alpha1- antitrypsin deficiency. *J Pediatr* 1978; 92:1006-1010.
29. Silverman EK, Miletich SP, Pierce JH, Sherman LA, Endicott SK, Broze GJ Jr, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency: high prevalence in the St. Louis area determined by direct population screening. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:961-966.
30. Colp C, Pappas J, Moran D, Lieberman J. Variants of α-1 antitrypsin in Puerto Rican children with asthma. *Chest* 1993; 103:812-815.

Συγγενής Πνευμονία

Φωτεινή-Μαρία Χαντζή, Γεώργιος Λιόσης,
Κωνσταντίνος Παπαγαρουφάλης

Η φλεγμονή των πνευμόνων που εμφανίζεται ενδομήτρια ή τις πρώτες ώρες μετά την γέννηση συνιστά ξεχωριστή νοσολογική οντότητα. Ονομάζεται συγγενής πνευμονία και συνοδεύεται από πολύ μεγάλη θνητότητα και νοσηρότητα.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επίπτωση της συγγενούς πνευμονίας εξαρτάται από τα κριτήρια που έχουν τεθεί για τη διάγνωση, αλλά και από τον πληθυσμό της κάθε μελέτης. Σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες, η επίπτωση της νεογνικής πνευμονίας κυμαίνεται από 5-50 περιπτώσεις ανά 1.000 ζώντα νεογνά, αυξάνεται όμως σημαντικά όταν υπάρχει φλεγμονή των υμένων της μητέρας, προωρότητα ή εισρόφηση μηχανίου.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Ανάλογα με τον χρόνο και τον τρόπο που προκλήθηκε η πνευμονία, μπορεί να ταξινομηθεί σε τέσσερις κατηγορίες:¹

1. Συγγενής πνευμονία, στην οποία η λοίμωξη με τον παθογόνο παράγοντα έχει γίνει *δια μέσου του πλακούντα*. Η λοίμωξη γίνεται είτε από ιούς, όπως ο ιός της ερυθράς, ο μεγαλοκυτταροϊός και ο ιός του απλού έρπητα, είτε από βακτήρια, όπως το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Συγγενής πνευμονία μπορεί να προκληθεί ακόμα και από παράσιτα, όπως το *Toxoplasma gondii*. Η συγγενής πνευμονία που προκλήθηκε μέσω της λοίμωξης του πλακούντα είναι συνήθως μέρος γενικευμένης συγγενούς λοίμωξης του εμβρύου, που μπορεί να έλαβε χώρα ακόμα και αρκετό χρόνο πριν την γέννηση.²

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Νεογνών, Π.Γ.Ν. Μαιευτήριο «Ελενα Βενιζέλου»

Αλληλογραφία: Παπαγαρουφάλης Κων/νος, neonatal-cl@hospital-elena.gr

2. *Ενδομήτρια φλεγμονή των πνευμόνων*, που διαπιστώνεται με βιοψία των πνευμόνων σε ενδομήτριους θανάτους ή σε νεογννήτα που πέθαναν τις πρώτες ημέρες της ζωής με ιστορικό ενδομήτριας ασφυξίας.
3. Πνευμονία που *έλαβε χώρα κατά τη διάρκεια του τοκετού*. Τα συμπτώματα εμφανίζονται τις πρώτες ημέρες ζωής. Η λοίμωξη οφείλεται σε παθογόνους μικροοργανισμούς που αποικίζουν το γεννητικό σωλήνα της μητέρας. Το συχνότερο υπεύθυνο μικρόβιο είναι ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος, ενώ λιγότερο συχνά μικρόβια είναι το κολοβακτηρίδιο και η λιστέρια η μονοκυτογόνος. Πολύ σύγχρονες μελέτες δείχνουν ότι παθογόνοι μικροοργανισμοί, όπως το *Mycoplasma Hominis* και *Ureoplasma Urealiticum*, που μέχρι σήμερα δε συμπεριλαμβάνονταν στους αιτιολογικούς παράγοντες που προκαλούν λοίμωξη στο νεογνό, παίζουν σημαντικό ρόλο στις συγγενείς λοιμώξεις.³ Η λοίμωξη των πνευμόνων μπορεί να γίνει κατά τη διάρκεια του τοκετού, μετά από άμεση επιμόλυνση του γεννητικού σωλήνα κατά τη διάρκεια διενέργειας διαγνωστικών χειρισμών, όπως η ψηλάφηση του τραχήλου.
4. Πνευμονία που προκλήθηκε *μετά την έξοδο του παιδιού από τον γεννητικό σωλήνα*. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί είναι παρόμοιοι με αυτούς που περιγράφηκαν και στις άλλες μορφές πνευμονίας. Στη μορφή αυτή, η είσοδος του λοιμογόνου παράγοντα στο νεογνικό οργανισμό γίνεται κατά τη διάρκεια χειρισμών στα πλαίσια της ανάνηψης, όπου συνυπάρχει τοπική βλάβη των βλεννογόνων.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί με την είσοδο τους στους πνεύμονες παράγουν βλαπτικές ουσίες, όπως τοξίνες, ένζυμα και τοξικά λιπίδια, που ασκούν άμεση δράση στον πνευμονικό ιστό. Επίσης, προσελκύουν σημαντικό αριθμό φαγοκυττάρων. Τα φαγοκύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες και ενεργοποιούν την οδό του συμπληρώματος, αλλά και τους παράγοντες πήξης. Οι παράγοντες που προαναφέρθηκαν, επιδρώντας στα βρογχιόλια αυξάνουν τη διαπερατότητα των πνευμονικών τριχοειδών και των κυψελίδων και απενεργοποιούν τον επιφανειοδραστικό παράγοντα. Επιπλέον, η φλεγμονή έχει ως αποτέλεσμα την πλήρωση ορισμένων αεραγωγών με φλεγμονώδη στοιχεία ώστε να αποφράσσονται και να δημιουργείται περιφερική ατελεκτασία. Αντίθετα, συνυπάρχει υπερδιάταση στους παρακείμενους αεραγωγούς με δυνητικό αποτέλεσμα τη διαφυγή αέρα στο διάμεσο ιστό. Η διαδικασία που περιγράφηκε, προκαλεί μεγάλες διαταραχές στην εν γένει λειτουργικότητα των πνευμόνων και στην ανταλλαγή των αερίων. Οι διαταραχές αυτές προκαλούν μεγάλη αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων και αναγκών σε οξυγόνο.²

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η θνητότητα κυμαίνεται στο 5-10%. Στα πρόωρα νεογνά, όμως, αυξάνεται στο 30%. Παρά τη σχετικά μεγάλη θνητότητα που παρουσιάζει η συγγενής πνευμονία, ιδιαίτερα

στα μικρά πρόωρα, η πρόγνωση στα νεογνήνητα, που θα καταφέρουν να επιβιώσουν, είναι αρκετά καλή.⁴ Είναι, όμως, αποδεκτό από όλους τους ερευνητές, ότι τα παιδιά που επιβίωσαν από συγγενή πνευμονία έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν επιπλοκές από το αναπνευστικό. Οι επιπλοκές αυτές εμφανίζονται είτε στην πρώτη βρεφική ηλικία, όπως η ανάγκη για μακροχρόνια χορήγηση οξυγόνου (βρογχοπνευμονική δυσπλασία), είτε αργότερα, όπως η βρογχική υπεραντιδραστικότητα.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα διαγνωστικά κριτήρια της συγγενούς πνευμονίας παραμένουν αμφισβητούμενα εάν δεν υπάρχει ιστολογική εικόνα.⁴ Η διάγνωση στηρίζεται στην κλινική εικόνα, σε συνδυασμό με την παρουσία παραγόντων κινδύνου, ακτινολογικών σημείων, καλλιέργειών τραχειακών εκκρινμάτων και αιματολογικών εξετάσεων (δεικτών λοίμωξης).¹

Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με την εμφάνιση περιγεννητικής λοίμωξης και συγγενούς πνευμονίας παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Επισημαίνεται ότι η απουσία των παραπάνω παραγόντων δεν αποκλείει τη διάγνωση της συγγενούς πνευμονίας. Η προγεννητική, επίσης, χορήγηση αντιβιοτικών στη μητέρα ελαττώνει μεν τον κίνδυνο λοίμωξης στο έμβρυο, αλλά δεν τον μηδενίζει.⁵

Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα περιλαμβάνουν την ταχύπνοια (αναπνευστική συχνότητα >60 αναπνοές/min), το γογγυσμό, την αναπνευστική δυσχέρεια και την κυάνωση. Ως προς τα στηθακουστικά ευρήματα μπορεί να ακροώνται παχείς ή λεπτοί τρίζοντες και ρεγχάζοντες.

Τα νεογνά, επίσης, συνήθως χρειάζονται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με την εμφάνιση περιγεννητικής λοίμωξης και συγγενούς πνευμονίας

- Πρόωρος τοκετός
- Πρόωρη ρήξη θηλακίου, χωρίς έναρξη τοκετού
- Ρήξη θηλακίου περισσότερες από 18 ώρες
- Ουρολοίμωξη μητέρας
- Πυρετός μητέρας >38°C
- Ευαισθησία μήτρας
- Εμβρυϊκή ταχυκαρδία
- Μηκώνιο στο αμνιακό υγρό
- Δύσσομο αμνιακό υγρό

Σε βαρύτερες περιπτώσεις συνυπάρχει Παραμένουσα Πνευμονική Υπέρταση του Νεογνού (ΠΠΥΝ).¹

Εκτός των ευρημάτων από το αναπνευστικό σύστημα, συνυπάρχουν και συμπτώματα από άλλα συστήματα, όπως υπεργλυκαιμία, μετεωρισμός της κοιλιάς, υπόταση, κακή περιφερική κυκλοφορία, ολιγουρία, ταχυκαρδία, ίκτερος, εξάνθημα και οξέωση.⁴

Νεογνά που εισροφούν κατά τη γέννησή τους φλεγμονώδη υγρά πα-

ρουσιάζουν συμπτώματα αμέσως ή σε ελάχιστες ώρες μετά τη γέννησή τους, ενώ σε άλλες περιπτώσεις τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν μετά από πολλές ώρες.⁴

Επιπλοκές

Οι πιθανές επιπλοκές της συγγενούς πνευμονίας παρατίθενται στον Πίνακα 2.

Διαφορική διάγνωση

Στη διαφορική διάγνωση της συγγενούς πνευμονίας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι διαγνώσεις που παρατίθενται στον Πίνακα 3.

Απεικονιστικός και Εργαστηριακός έλεγχος

Βασική απεικονιστική εξέταση παραμένει η ακτινογραφία θώρακα, αν και δεν υπάρχει τυπική εικόνα στα νεογνά. Επειδή η ακτινολογική εικόνα απεικονίζει τα ευρήματα της συγκεκριμένης στιγμής και οι νεογνικές παθήσεις έχουν δυναμική εξέλιξη, είναι απαραίτητες οι επαναληπτικές λήψεις για την ορθή αξιολόγηση των ευρημάτων.⁴ Η πιο τυπική εικόνα είναι εκείνη της πύκνωσης με ανώμαλα όρια που απέχει από τις πύλες. Μερικές φορές η ακτινολογική εικόνα είναι πανομοιότυπη με εκείνη του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ).¹ Η εικόνα της λοβώδους πνευμονίας είναι εξαιρετικά σπάνια στα νεογνά.

Το υπερηχογράφημα μπορεί να χρησιμεύσει στην ανίχνευση πλευριτικού υγρού.

Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία χρησιμεύουν στη διάγνωση πιθανού όγκου, πνευμονικού απολύματος ή άλλων συγγενών διαμαρτιών περί την διάπλαση.

Οι πιο χρήσιμες εργαστηριακές εξετάσεις είναι οι καλλιέργειες διότι έτσι μπορεί να απομονωθεί ο λοιμογόνος μικροοργανισμός και να καθοριστεί με ακρίβεια η θεραπευτική αγωγή.¹ Εκτός των κλασσικών καλλιεργειών μπορεί να χρειαστούν και ειδικές καλλιέργειες για μύκητες, *Ureaplasma ureolyticum*, *Mycoplasma genitalium* κ.α. Δυστυχώς, σε πολλές περιπτώσεις η ανάπτυξη των βακτηρίων στις καλλιέργειες εμποδίζεται από τα αντιβιοτικά που χορηγούνται στις μητέρες πριν από τον τοκετό.⁴ Το πρόβλημα αυτό μπορεί να αντιμετωπιστεί, σε μερικές περιπτώσεις, με την ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων ή με τη μέθοδο της PCR.⁴ Τα πιο χρήσιμα βιολογικά υλικά που αποστέλλονται

για καλλιέργεια είναι τα τραχει-
ακά εκκρίματα, αίμα και ΕΝΥ.
Η καλλιέργεια ενδοτραχειακών
εκκρίσεων, αν και υπό ομαλές
συνθήκες δεν αναμένεται να εί-
ναι στείρα, μπορεί να αποκαλύ-
ψει την παρουσία παθογόνων
και διεισδυτικών βακτηρίων,
ιδίως αν οι υπόλοιπες καλλι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Πιθανές επιπλοκές συγγενούς πνευμονίας

- Συλλογή πλευριτικού υγρού
- Πνευμονικό εμπύημα
- Πολυοργανική ανεπάρκεια
- Παραμένουσα Πνευμονική Υπέρταση Νεογνού (ΠΠΥΝ)
- Πνευμονική διαφυγή αέρα
- Αυξημένες πνευμονικές εκκρίσεις
- Χρόνια πνευμονοπάθεια

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Διαφορική διάγνωση συγγενούς πνευμονίας

- Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) νεογνού
- Γενετικές μεταλλάξεις επιφανειοδραστικού παράγοντα
- Πνευμονική αιμορραγία
- Συγγενής πνευμονική λεμφαγγειεκτασία
- Κυψελιδο-τριχοειδική δυσπλασία
- Χυλοθώραξ
- Πνευμονικό οίδημα
- Διαμαρτίες διάπλασης πνευμόνων
- Παράλυση-πάρηση (ανύψωση) ημιδιαφράγματος

έργειες δεν αποκαλύψουν άλλη αιτιολογία.

Οι ορολογικές εξετάσεις είναι χρήσιμες για τη διάγνωση της σύφιλης, του κυτταρομεγαλοϊού και της τοξοπλάσμωσης. Επιπλέον, η μέτρηση της CRP, της προκαλσιτονίνης και των κυτταροκινών (IL-6) στο αίμα, όπως και ο προσδιορισμός των πολυμορφοπυρήνων και των αιμοπεταλίων, μπορεί να

βοηθήσουν στη διάγνωση και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης αγωγής.⁴

Τέλος, ο έλεγχος του πλακούντα μπορεί να συνεισφέρει στη προσπάθεια εντοπισμού του αιτιολογικού παράγοντα π.χ. περίπτωση χοριοαμνιονίτιδας λόγω συγγενούς τοξοπλάσμωσης ή συγγενούς σύφιλης.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ο σκοπός της θεραπευτικής αγωγής στη συγγενή πνευμονία δεν είναι μόνο η εξάλειψη του λοιμογόνου παράγοντα αλλά και η αποφυγή τυχόν μακροχρόνιων επιπλοκών, που επηρεάζουν την επιβίωση και την ποιότητα ζωής του μικρού ασθενούς. Έχει διαπιστωθεί ότι, ακόμα και αν αντιμετωπιστεί επιτυχώς η λοίμωξη, είναι δυνατό να εμφανιστούν μακροχρόνιες ή και μόνιμες διαταραχές στο πνευμονικό παρέγχυμα, επηρεάζοντας την πνευμονική λειτουργία και προδιαθέτοντας σε μελλοντικές λοιμώξεις.⁶ Συνεπώς, εκτός από την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή, συχνά είναι ανάγκη να χορηγηθεί επιπλέον υποστηρικτική ή/και αντιφλεγμονώδης αγωγή.

Αναπνευστική υποστήριξη

Στην πρώτη γραμμή αντιμετώπισης της συγγενούς πνευμονίας βρίσκεται η αναπνευστική υποστήριξη με χορήγηση οξυγόνου ή/και μηχανικό αερισμό. Τα κριτήρια χορήγησης επιφανειοδραστικού παράγοντα,⁷ εφαρμογής και σταδιακής μείωσης της αναπνευστικής υποστήριξης δε διαφέρουν από αυτά που ισχύουν για τις υπόλοιπες περιπτώσεις αναπνευστικής δυσχέρειας του νεογνού. Ωστόσο, στη συγγενή πνευμονία η βλάβη στο πνευμονικό παρέγχυμα είναι ανομοιόμορφη, με περιοχές φυσιολογικού αερισμού και περιοχές οι οποίες υπεραερίζονται ή είναι ατελεκτασικές ή με κυψελιδική πλήρωση με υγρό. Κατά συνέπεια, η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής απαιτεί ποικίλες προσαρμογές, προκειμένου να επιτευχθεί ικανοποιητικός αερισμός και οξυγόνωση, χωρίς να επηρεάζεται η μυοκαρδιακή λειτουργία, η φλεβική επιστροφή και η κυψελιδική αιμάτωση.

Όσον αφορά στην αντιμετώπιση των άφθονων και δυνητικά αποφρακτικών εκκρίσεων εφαρμόζεται συχνή αναρρόφησή τους, αποφεύγοντας την αναρρόφηση των εκκρίσεων από περιφερικότερους βρόγχους που είναι δυνατό να προκαλέσει τραυματισμό και οίδημα του αναπνευστικού βλεννογόνου και κατά συνέπεια στένωση ή και απόφραξη των αναπνευστικών οδών. Σε πολλές Μονάδες, επίσης, γίνεται αναπνευστική φυσικοθεραπεία με πλήξεις και δονήσεις στην πλάτη και το θώρακα του νεογνού. Προσοχή, εντούτοις, πρέπει δίνεται στην ομάδα των πολύ χαμηλού βάρους νεογνών, όπου η παρατεταμένη πλήξη του θωρακικού κλωβού έχει συσχετιστεί, αλλά δεν έχει αποδειχθεί, με την εμφάνιση εγκεφαλικής αιμορραγίας.⁸

Η αντιμετώπιση της δευτεροπαθούς παραμένουσας πνευμονικής υπέρτασης δεν διαφέρει από τις άλλες περιπτώσεις παραμένουσας πνευμονικής υπέρτασης στα νεογνά. Σημαντική είναι η υποστήριξη της συστηματικής κυκλοφορίας σε περίπτωση υποογκαιμίας με χορήγηση υγρών και ινότροπων, καθώς η αύξηση της συστηματικής πίεσης επιτρέπει την καλύτερη αιμάτωση των πνευμόνων και κατά συνέπεια την ανταλλαγή αερίων. Η διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε φυσιολογικά επίπεδα (13-16g/dl) είναι σημαντική για την ικανοποιητική οξυγόνωση των ιστών και η επαρκής θρέψη είναι απαραίτητη για την ενίσχυση της άμυνας και της πνευμονικής λειτουργίας. Η εξωσωματική οξυγόνωση μέσω μεμβράνης (ECMO) αποτελεί την τελευταία γραμμή αντιμετώπισης στη συγγενή πνευμονία, καθώς έχει σχετιστεί με μακροχρόνιες επιπλοκές.⁹

Αντιβιοτική αγωγή

Η αρχική εμπειρική αντιβιοτική αγωγή επιλέγεται με βάση τη θεωρητική ευαισθησία του πιθανού υπεύθυνου βακτηριακού παράγοντα, τη δυνατότητα του αντιβιοτικού να επιτύχει επαρκή συγκέντρωση στα σημεία της λοίμωξης και τη χλωρίδα κάθε Μονάδας.

Καθώς η βακτηριαιμία αποτελεί τόσο αιτία όσο και συνέπεια της συγγενούς βακτηριακής πνευμονίας, είναι απαραίτητη η επαρκής συγκέντρωση του αντιβιοτικού στο πλάσμα μέσω της παρεντερικής οδού. Η συγκέντρωσή του στις κυψελίδες, που γίνεται μέσω διάχυσης, εξαρτάται επιπλέον από την επαρκή αιμάτωση των κυψελίδων.

Στις περισσότερες Μονάδες, ο συνδυασμός αμπικιλλίνης και γενταμικίνης ή κεφοταξίμης αποτελεί την αρχική εμπειρική αγωγή. Η γενταμικίνη κοστίζει λιγότερο, με μικρότερα ποσοστά αντοχής στις Μονάδες και θεωρητικά ευρύτερη αντιμικροβιακή δράση έναντι των gram-αρνητικών βακτηρίων σε σχέση με την κεφοταξίμη. Ωστόσο, η γενταμικίνη δεν περνάει ικανοποιητικά τον αιμοτοεγκεφαλικό φραγμό και είναι περισσότερο ωτοτοξική και νεφροτοξική από την κεφοταξίμη και τις άλλες κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, με αποτέλεσμα η κεφοταξίμη να προτιμάται ως αντιβιοτικό πρώτης γραμμής σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπως επί νεφρικής δυσλειτουργίας, διαταραχών της ακοής ή ανατομικών διαταραχών του ωτός, λοίμωξης κεντρικού νευρικού συστήματος ή υψηλής αντοχής των βακτηρίων της Μονάδας στη γενταμικίνη. Επίσης, προτιμάται σε περιπτώσεις που η μητέρα πάσχει από μυασθένεια Gravis, κα-

θώς φαίνεται ότι είναι λιγότερο πιθανό να επηρεάσει τη λειτουργία της νευρομυϊκής σύναψης στο νεογνό.¹⁰

Αξίζει ακόμα να σημειωθεί ότι η κεφοταξίμη φαίνεται να επιτυγχάνει ικανοποιητική συγκέντρωση στο βρογχικό ιστό, ενώ η ενδοφλέβια γενταμυκίνη φτάνει οριακά στους βρόγχους αλλά ικανοποιητικά στις κυψελίδες. Επιπλέον, περιορισμένες *in vitro* και πειραματικές μελέτες υποδεικνύουν την μεγαλύτερη δραστικότητα της κεφοταξίμης σε κλειστές κοιλότητες, όπως αποστήματα ή εμπυήματα, έναντι της γενταμυκίνη.⁴ Ωστόσο, η παροχέτευση των συλλογών αυτών, αν είναι δυνατόν, αποτελεί την καλύτερη αντιμετώπιση, καθώς βοηθάει στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της λοίμωξης αλλά και στη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας.

Η απομόνωση συγκεκριμένου παθογόνου μικροοργανισμού επιτρέπει την τροποποίηση της αντιβιοτικής αγωγή, ούτως ώστε να χρησιμοποιηθεί η κατάλληλη και περιορισμένου εύρους αντιβιοτική αγωγή, μειώνοντας την πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών βακτηρίων και μειώνοντας το κόστος της αγωγής.

Η ανταπόκριση στην αντιβιοτική αγωγή επιβεβαιώνεται από την κλινική, εργαστηριακή και ακτινολογική βελτίωση και την αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών μετά από 24-48 ώρες θεραπείας. Η επανακαλλιέργεια των τραχειακών εκκρίσεων δεν ενδείκνυται, όταν έχει διαπιστωθεί βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και των ακτινολογικών ευρημάτων, καθώς ο αποικισμός με το συγκεκριμένο μικροοργανισμό μπορεί να επιμείνει για μεγάλο χρονικό διάστημα.⁴

Η διάρκεια της επειρικής θεραπείας είναι 7-10 ημέρες ή μία εβδομάδα μετά την αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών. Σε περιπτώσεις συλλογών, όπως εμπύημα ή απόστημα, η αγωγή παρατείνεται πέραν των 4 εβδομάδων.

Επίσης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η περίπτωση ιογενούς, άτυπου ή μη λοιμογόνου παράγοντα και η αντιμετώπιση να προσανατολίζεται σε πιο ειδικές θεραπείες ή και σε αποτελεσματική και ασφαλή αντιφλεγμονώδη αγωγή. Τέλος, αν και σπάνια, πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση και να αντιμετωπίζεται έγκαιρα με συστηματική αγωγή τυχόν μυκητιασική λοίμωξη.

Ειδικές περιπτώσεις

Η χρήση των μακρολιδών, αζιθρομυκίνης και ερυθρομυκίνης, συνιστάται όταν υπάρχει αποδεδειγμένη λοίμωξη από χλαμύδια ή ουρεόπλασμα και το νεογνό είναι συμπτωματικό. Ωστόσο, ορισμένοι κλινικοί χορηγούν αζιθρομυκίνη εμπειρικά για πιθανή λοίμωξη από ουρεόπλασμα, όταν το νεογνό με συγγενή πνευμονία είναι σε βαρεία κλινική κατάσταση, χωρίς να έχει βρεθεί άλλος αιτιοπαθογόνος μικροοργανισμός. Η αζιθρομυκίνη προτιμάται της ερυθρομυκίνης λόγω της συσχέτισης της δεύτερης με εμφάνιση πυλωρικής στένωσης, όταν χορηγείται σε βρέφη μικρότερα του ενός μηνός. Μελέτες των τελευταίων ετών δείχνουν ότι η πρώιμη χορήγηση αζιθρομυκίνης στα πρόωρα νεογνά με ενεργό λοίμωξη με ουρεόπλασμα ή χλαμύδια μπορεί να είναι χρήσιμη στην πρόληψη της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας και λοιπών χρόνιων αναπνευστικών επιπλοκών. Επιπλέον, η χορήγηση αζιθρομυκίνης στα πρόωρα δε φαίνεται να προκαλεί αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες.¹¹⁻¹³

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barnett ED, Klein JO. Bacterial Infections of the Respiratory Tract. In: Remington J, Klein JO, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and the Newborn*. 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia; 2011: 276-296.
2. Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57:245-256.
3. Reilly SD, Faye-Petersen OM. Chorioamnionitis and Funisitis: Their Implications for the Neonate. *NeoReviews* [serial online]. September 2008; 9:e411-e417. Available from: American Academy of Pediatrics. Accessed January 23, 2012. Available at <http://neoreviews.aappublications.org/cgi/content/full/neoreviews;9/9/e411>.
4. Faix R. Congenital Pneumonia. Medscape Reference; Updated: Mar 29, 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/978865>.
5. Nissen MD. Congenital and neonatal pneumonia. *Paediatr Resp Rev* 2007; 8:195-203.
6. Bekler C, Kultursay N, Ozacar T, Sayiner A, Yalaz M, Akisu M. Chlamydial infections in term and preterm neonates. *Jpn J Infect Dis* 2012; 65:1-6.
7. Sweet DG, Halliday HL. The use of surfactants in 2009. *Archives of disease in childhood* 2009; 94:78-83.
8. Hough JL, Flenady V, Johnston L, Woodgate PG. Chest physiotherapy for reducing respiratory morbidity in infants requiring ventilatory support. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(3):CD006445.
9. Hamutcu R, Nield TA, Garg M, Keens TG, Platzker AC. Long-term pulmonary sequelae in children who were treated with extracorporeal membrane oxygenation for neonatal respiratory failure. *Pediatrics* 2004; 114:1292-1296.
10. Liu C, Hu F. Investigation on the mechanism of exacerbation of myasthenia gravis by aminoglycoside antibiotics in mouse model. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2005; 25:294-296.
11. Ballard HO, Shook LA, Bernard P, Anstead MI, Kuhn R, Whitehead V, et al. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmon* 2011; 46:111-118.
12. Hassan HE, Othman AA, Eddington ND, Duffy L, Xiao L, Waites KB, et al. Pharmacokinetics, safety, and biologic effects of azithromycin in extremely preterm infants at risk for ureaplasma colonization and bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Pharmacol* 2011; 51:1264-1275.
13. Jupelli M, Murthy AK, Chaganty BK, Guentzel MN, Selby DM, Vasquez MM, et al. Neonatal chlamydial pneumonia induces altered respiratory structure and function lasting into adult life. *Lab Invest* 2011; 91:1530-1539.

Συγγενείς Διάμεσες Πνευμονοπάθειες

Θεοφάνης Τσιλιγιάννης

Οι διάμεσες πνευμονοπάθειες αποτελούν ετερογενή ομάδα σπάνιων νοσημάτων με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Πρόκειται για νοσήματα που έχουν ως κοινό στοιχείο τη βλάβη του κυψελιδικού τοιχώματος και της λειτουργικής κυψελιδοτριχοειδικής μονάδας, με τελική συνέπεια την περιοριστική πνευμονική νόσο και τη διαταραχή της ανταλλαγής των αερίων.^{1,2}

Λόγω της μεγάλης ετερογένειας και της σπανιότητας των νοσημάτων έχουν επιχειρηθεί διάφορες μορφές ταξινόμησης στο παρελθόν.^{3,4} Οι πιο πρόσφατες είναι από την Ομάδα Εργασίας της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας (ERS Task Force) το 2004, και από την ειδική ομάδα εργασίας που συγκροτήθηκε για τον ίδιο σκοπό στις ΗΠΑ το 2005 και αποτελεί σταθμό στην κατανόηση και τη συστηματική ταξινόμηση των παθήσεων αυτών.^{5,6}

Αν και στις πρόσφατες ταξινομήσεις δεν υπάρχει διαχωρισμός μεταξύ συγγενών και επίκτητων διάμεσων πνευμονοπαθειών, ως *συγγενείς διάμεσες πνευμονοπάθειες* θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν αυτές που υπάρχουν εκ γενετής, δεν είναι απότοκες επίκτητων παραγόντων, και κατά κανόνα οφείλονται σε παθολογικούς παράγοντες που έχουν προσβάλλει το έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης (π.χ. λοιμώδεις παράγοντες, συγγενείς καρδιοαγγειακές παθήσεις, γενετικά νοσήματα).⁷ Οι συνηθέστερες συγγενείς διάμεσες πνευμονοπάθειες αναφέρονται στον Πίνακα 1. Μπορούν να εκδηλωθούν αμέσως μετά τη γέννηση, αργότερα στην παιδική ηλικία ή μετά την ενηλικίωση.⁸ Για λόγους πρακτικούς θα επιχειρηθεί συνοπτική περιγραφή των καταστάσεων αυτών με έμφαση κυρίως στα νοσήματα που εκδηλώνονται στη νεογνική και βρεφική ηλικία.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι συγγενείς διάμεσες πνευμονοπάθειες εκδηλώνονται με δύο μορφές:

Παιδο-Πνευμονολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παιδων ΜΗΤΕΡΑ

Αλληλογραφία: Θεοφάνης Τσιλιγιάννης, theofanis.tsiligiannis@gmail.com

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Συγγενείς Διάμεσες Πνευμονοπάθειες

Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας νεογνών
Παροδική ταχύπνοια νεογνών
Λοιμώδεις πνευμονοπάθειες
Συγγενείς πνευμονίες (διαπλακουντιακή λοίμωξη)
Νεογνική πνευμονία (μόλυνση κατά τη δίοδο από το γενετικό σωλήνα)
Διάχυτες διαταραχές διάπλασης
Λοβιδιακή δυσπλασία
Συγγενής κυψελιδική δυσπλασία
Κυψελιδική δυσπλασία με ανώμαλη διάταξη πνευμονικών φλεβών
Διαταραχές αύξησης με ανεπαρκή κυψελιδοποίηση
Πνευμονική υποπλασία
Χρόνια πνευμονοπάθεια των νεογνών (προωρότητας)
Απότοκες χρωμοσωμικών ανωμαλιών
Απότοκες συγγενούς καρδιοπάθειας.
Ειδικές καταστάσεις αγνώστου αιτιολογίας
Υπερπλασία νευροενδοκρινικών κυττάρων της βρεφικής ηλικίας
Διάμεση πνευμονική γλυκογόνωση
Διαταραχές των πρωτεϊνών του επιφανειοδραστικού παράγοντα
Μεταλλάξεις της surfactant protein B (SFTPB)
Μεταλλάξεις της surfactant protein C (SFTPC)
Μεταλλάξεις της ABCA3
Σχετιζόμενες με συστηματικά νοσήματα
Θησαυρώσεις
Νεογνική μορφή Ιστιοκύττωσης Langerhans
Λυσινουρική πρωτεϊνουρία
Καταστάσεις μιμούμενες διάμεση πνευμονοπάθεια
Πνευμονική υπέρταση
Ανώμαλη εκβολή πνευμονικών φλεβών
Φλεβοποφρακτική νόσος
Λεμφαγγειακές δυσπλασίες

- 1) Σε τελειόμηνα ή και πρόωρα νεογνά με κλινική και ακτινολογική εικόνα διάχυτης, διάμεσου τύπου πνευμονοπάθειας και αναπνευστική ανεπάρκεια που δεν ανταποκρίνεται στο μηχανικό αερισμό ή δεν είναι δυνατή η αποσύνδεση από αυτόν, ή με την εμφάνιση επίμονης ταχύπνοιας αμέσως μετά τη γέννηση και πιθανώς επίμονη υποξαιμία.
- 2) Σε βρέφη ή μεγαλύτερα παιδιά με κλινική εικόνα ταχύπνοιας, σε συνδυασμό με εισολκές ευένδοτων σημείων ποικίλης έντασης, υποξαιμία, ίσως κυάνωση, δυσκολία σίτισης, ανεπαρκή πρόσληψη βάρους, και διάσπαρτες διηθήσεις των πνευμόνων

ακτινολογικά. Ο βήχας ή απουσιάζει, ή εκδηλώνεται σπάνια, μετά από αρκετές ημέρες ή εβδομάδες.

Στη φυσική εξέταση τα ευρήματα ποικίλουν από ήπια και μη ειδικά, έως έντονα. Το κύριο κλινικό εύρημα είναι η ταχύπνοια, η τεκμηρίωση της οποίας είναι απαραίτητη, με μέτρηση των αναπνοών στην ηρεμία και τον ύπνο. Χαρακτηριστικοί είναι οι λεπτοί τρίζοντες που περιγράφονται ως «τύπου Velcro» εξαιτίας του ήχου τους που μοιάζει με αυτόν που παράγεται κατά το άνοιγμα της ομώνυμης αυτοκόλλητης ταινίας.^{4,9} Στα συνήθη ευρήματα περιλαμβάνονται επίσης ο χαμηλός κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο στην ηρεμία, τη σίτιση, την άσκηση ή τον ύπνο, και η κυάνωση στις βαρύτερες περιπτώσεις.^{5,10,11}

Η απλή ακτινογραφία θώρακος στις βαρύτερες περιπτώσεις εμφανίζει διάχυτη προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος, όπως στο σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας του νεογνού, διάχυτες δικτυώδεις ή δικτυοοζώδεις σκιάσεις ή φυσιολογική απεικόνιση. Η αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας εμφανίζει εικόνα θολής υάλου ή χαρακτήρες μωσαϊκού.

Συνοπτική περιγραφή και διαφορική διάγνωση

Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας του νεογνού ή νόσος της υαλοειδούς μεβράνης (RDS)

Εμφανίζεται συνήθως στα πρόωρα νεογνά με συχνότητα αντιστρόφως ανάλογη με την ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης. Η μειωμένη παραγωγή και έκκριση επιφανειοδραστικού παράγοντα έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία απόκτησης επαρκούς λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας και την τάση των προσβεβλημένων πνευμόνων να γίνονται ατελεκτασικοί. Η ατελεκτασία των κυψελίδων, ο σχηματισμός «υαλώδους μεβράνης» και το οίδημα του διάμεσου ιστού οδηγούν σε μειωμένη ενδοτικότητα των πνευμόνων και αναπνευστική δυσχέρεια.

Παροδική ταχύπνοια του νεογνού

Η νόσος εκδηλώνεται σε τελειόμηνα ή σε πρόωρα νεογνά χωρίς άλλο πρόβλημα, με πρώιμη έναρξη ταχύπνοιας μερικές φορές με γογγυσμό ή και κυάνωση, και βελτιώνεται με ελάχιστη χορήγηση οξυγόνου συνήθως εντός 3 ημερών. Θεωρείται ότι το σύνδρομο οφείλεται στη βραδεία απορρόφηση υγρού από τους πνεύμονες του νεογνού που έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ενδοτικότητα των πνευμόνων, τον ελλειπόμενο αναπνεόμενο όγκο αέρα και τον αυξημένο νεκρό χώρο.¹²

Πνευμονοπάθειες λοιμώδους αιτιολογίας

Μεγάλος αριθμός από λοιμογόνους παράγοντες που διέρχονται τον πλακούντα (κυτταρομεγαλοϊός, εντεροϊοί, ερπητοϊοί, ιός ερυθράς, ιός ιλαράς, τοξόπλασμα, ιός ανεμευλογιάς, *ωχρά σπειροχαίτη*) μπορεί να προσβάλλει το έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης και εκδηλώνεται με τη μορφή της διάχυτης πνευμονοπάθειας διάμεσου

τύπου, με ταυτόχρονη ή μη παρουσία επιπλέον εκδηλώσεων από άλλα συστήματα ή όργανα. Η μόλυνση του νεογνού από βακτήρια κατά τη δίοδό του από το γεννητικό σωλήνα μπορεί επίσης να προκαλέσει διάχυτη πνευμονία κατά τη νεογνική ηλικία. Χαρακτηριστική είναι η πνευμονία από αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Β, η οποία εμφανίζει κλινική και ακτινολογική εικόνα παρόμοια με το σύνδρομο της υαλοειδούς μεβράνης.

Διάχυτες διαμαρτίες διάπλασης

Οι διάχυτες διαμαρτίες διάπλασης αποτελούν ομάδα πρωτογενών διαταραχών της διάπλασης των πνευμόνων αγνώστου αιτιολογίας. Θεωρείται ότι οφείλονται σε διαταραχές σε έναν ή περισσότερους μοριακούς παράγοντες που ευθύνονται για την διάπλαση των πνευμόνων ή και της πνευμονικής κυκλοφορίας. Η *λοβιδιακή δυσπλασία* χαρακτηρίζεται από στάση της ανάπτυξης των πνευμόνων στο ψευδοσωληνώδες ή το πρώιμο σωληνώδες στάδιο. Η *συγγενής κυψελιδική δυσπλασία* χαρακτηρίζεται από στάση της διάπλασης στο στάδιο των κυψελιδικών ασκών. Η *κυψελιδοτριχοειδική δυσπλασία*, με (ή χωρίς) παθολογική διάταξη των πνευμονικών φλεβών εκδηλώνεται σε τελειόμνη ή σχεδόν τελειόμνη νεογνά με αναπνευστική ανεπάρκεια και πνευμονική υπέρταση στα οποία ενδέχεται να υπάρχει και οικογενειακό ιστορικό.¹³⁻¹⁵

Η ακτινολογική εικόνα είναι φυσιολογική ή υπάρχουν διάχυτες ακτινολογικές ανωμαλίες.¹⁵

Η βιοψία πνεύμονος χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες τόσο στην πνευμονική κυκλοφορία, όσο και στο κυψελιδικό παρέγχυμα, με εντυπωσιακή πάχυνση του μέσου χιτώνα των πνευμονικών αρτηριών και επέκταση των λείων μυϊκών ινών των αρτηριολίων στα ενδολοβιδιακά αγγεία, με διάταση των φλεβών που συνοδεύουν τις υπερπλαστικές αρτηρίες σε όλη την πορεία τους και με ανεπαρκή αρτηριοποίηση του κυψελιδικού παρεγχύματος.¹⁵ Έχουν περιγραφεί αρκετές περιπτώσεις με όψιμη εμφάνιση στη βρεφική ηλικία, καθώς και συνδυασμός με ανωμαλίες του πεπτικού, του καρδιαγγειακού συστήματος, του ουροποιητικού και των οφθαλμών.¹⁶⁻²¹ Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών έχουν λεμφαγγειεκτασίες. Η νόσος έχει γενετικό υπόβαθρο.²²⁻²⁵ Η πρόγνωση των ασθενών αυτών είναι πολύ βαριά με τη θνητότητα να εγγίζει το 100%.⁶

Διαταραχές διάπλασης με ανεπαρκή κυψελιδοποίηση

Πρόκειται για οντότητες που αντανakλούν ελλαττωμένη κυψελιδοποίηση των πνευμόνων προγεννητικά ή μετά τη γέννηση. Είναι συνήθως δευτερογενείς και ανευρίσκονται σε ποικιλία καταστάσεων. Συχνότερη είναι η πνευμονική υποπλασία στην οποία παράγοντες που επιδρούν κατά τη διάρκεια της κύησης (περιορισμός της θωρακικής κοιλότητας του εμβρύου, διαταραχές αμνιακού υγρού, νευρομυϊκές παθήσεις με μειωμένες ή απούσες αναπνευστικές κινήσεις, ανωμαλίες του κοιλιακού τοιχώματος, σκελετικές, καρδιαγγειακές ή χρωμοσωμιακές διαταραχές) έχουν ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή διάπλαση των πνευμόνων.^{26,27}

Ειδικές καταστάσεις αγνώστου αιτιολογίας

Η υπερπλασία νευροενδοκρινικών κυττάρων της βρεφικής ηλικίας, χαρακτηρίζεται από σημαντική συμπτωματολογία, δυσανάλογη των ευρημάτων της στη βιοψία πνεύμονος που είναι ελάχιστα και μη ειδικά, με υπερπλασία των νευροενδοκρινικών κυττάρων των βρογχιολίων και αναδεικνύεται στην ανοσοϊστοχημική χρώση μπομπεσίνης.^{28,29} Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από ταχύπνοια, υποξαιμία και καθυστέρηση σωματικής αύξησης. Τα ακτινολογικά ευρήματα με εικόνα μωσαϊκού και παγίδευση αέρα κυρίως στο δεξιό μέσο λοβό και τη γλωσσίδα, θεωρούνται χαρακτηριστικά της νόσου.^{30,31} Η πρόγνωση είναι πολύ καλή με σταδιακή βελτίωση κατά τη σχολική ηλικία.

Η βρεφική πνευμονική γλυκογόνωση

Χαρακτηρίζεται από διάχυτη συνάθροιση μεσεγγυματικών κυττάρων στο διάμεσο κυψελιδικό ιστό με παρουσία μεμονωμένων σωματιών γλυκογόνου στο κυτταρόπλασμα των μεσεγγυματικών κυττάρων του διαμέσου ιστού. Εκδηλώνεται με ταχύπνοια και υποξαιμία άμέσως μετά η γέννηση ή λίγο αργότερα στη νεογνική ή βρεφική ηλικία. Δεν έχει αναφερθεί θνητότητα, και η έκβαση των περισσότερων ασθενών είναι πολύ καλή.^{32,33}

Διαταραχές πρωτεϊνών επιφανειοδραστικού παράγοντα

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι διάμεσες πνευμονοπάθειες που είναι απότοκες μεταλλάξεων των γονιδίων που καθορίζουν την παραγωγή των πρωτεϊνών SFTPB, και SFTPC του επιφανειοδραστικού παράγοντα, όπως και γονιδιακές μεταλλάξεις της ABCA3, (μέλους της οικογένειας των πρωτεϊνών ATB-binding cassette, που διαμεσολαβούν την μετακίνηση μιας μεγάλης ποικιλίας ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των λιπιδίων, διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης). Το φάσμα της επακόλουθης πνευμονικής νόσου είναι ιδιαίτερα ευρύ από οξεία θανατηφόρο αναπνευστική ανεπάρκεια στη νεογνική ηλικία μέχρι διάμεση πνευμονοπάθεια στην ενήλικη ζωή.³⁴ Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι για την κατάλληλη έκφραση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή των πρωτεϊνών του επιφανειοδραστικού παράγοντα είναι απαραίτητη η σύνδεσή τους με τον μεταγραφικό παράγοντα TTF-1, επίσης γνωστό και ως NKX2, ο ρόλος του οποίου είναι καθοριστικός στη συνολική διαδικασία. Ελλείμματα ή μεταλλάξεις που έχουν σαν αποτέλεσμα την απώλεια λειτουργίας σε ένα από τα αντίγραφα του γονιδίου NKX2.1 οδηγούν σε φαινότυπο RDS ή διάμεσης πνευμονοπάθειας.³⁵ Επειδή το γονίδιο αυτό εκφράζεται επίσης στον θυρεοειδή αδένα και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενδέχεται οι ασθενείς να εκδηλώνουν συμπτώματα από τα αντίστοιχα όργανα και γι' αυτό έχει ονομασθεί «σύνδρομο εγκεφάλου-θυρεοειδούς-πνεύμονος» (Brain-Thyroid-Lung syndrome).³⁶

Η λεπτομερής ανάλυση των καταστάσεων αυτών αποτελεί θέμα ειδικού επιμέρους κεφαλαίου.

Διάμεσες πνευμονοπάθειες σχετιζόμενες με συστηματικά νοσήματα

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται οι *θησαυρισμώσεις* (Νόσος Niemann-Pick), η *λυσινουρική πρωτεϊνουρία* με πνευμονοπάθεια τύπου κυψελιδικής πρωτεΐνωσης, και η *συγγενής μορφή της ιστιοκύτωσης του Langerhans*, που είναι σπάνια και συνοδεύεται από προσβολή πολλών οργάνων με ιδιαίτερα υψηλή θνητότητα στην ενδομήτρια ή νεογνική ηλικία. Η διάχυτη διήθηση των πνευμόνων από τα ιστιοκύτταρα οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια.³⁷⁻⁴¹

Καταστάσεις μιμούμενες διάμεση πνευμονοπάθεια

Καρδιοπάθειες που χαρακτηρίζονται από αυξημένη ροή αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία, όπως η ευρεία μεσοκοιλιακή ή η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ο ανοιχτός βοτάλειος πόρος και οι αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες με μεγάλη διαφυγή από τη συστηματική προς την πνευμονική κυκλοφορία, είναι δυνατόν να εκδηλωθούν πολύ ενωρίς, με προέχουσα την εικόνα της διάμεσης πνευμονοπάθειας, ακόμη και επί απουσίας εμφανούς καρδιακής ανεπάρκειας. Μερικές από τις παθήσεις που εμποδίζουν τη φυσιολογική επιστροφή του αίματος στις αριστερές κοιλότητες ή προσβάλλουν τα αγγεία της πνευμονικής κυκλοφορίας, όπως η ιδιοπαθής πνευμονική υπέρταση, η φλεβοαποφρακτική νόσος των πνευμόνων, και η ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών, προβάλλουν κλινικά και ακτινολογικά ως διάμεσες πνευμονοπάθειες⁶. Ακόμη σπανιότερα με εικόνα χρόνιας πνευμονοπάθειας εκδηλώνονται οι δυσπλασίες των λεμφαγγείων του πνευμονικού παρεγχύματος.⁴²

Συμπερασματικά, οι συγγενείς διάμεσες πνευμονοπάθειες αποτελούν πολύ μεγάλη κατηγορία σπάνιων παθήσεων με σημαντική ανομοιογένεια στον τρόπο εκδήλωσης και τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας. Αυτό που πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερα είναι πως όταν κυρίως ο νεογνολόγος, αλλά και ο παιδίατρος αντιμετωπίζει νεογνά με ανθεκτική μορφή RDS, επίμονα κλινικά ευρήματα ηπιότερης, έστω, αναπνευστικής δυσχέρειας, ή βρέφη με επίμονη ταχύπνοια που δεν εξηγούνται από άλλη υποκείμενη πάθηση, θα πρέπει να βάλει στη διαφορική του διάγνωση την κατηγορία αυτών των νοσημάτων. Η τεκμηρίωση της ακριβούς διάγνωσης είναι απαραίτητη, τόσο για την πρόγνωση όσο και για την λήψη ή μη ιδιαίτερα δύσκολων αποφάσεων, όπως η διακοπή της αναπνευστικής υποστήριξης ή η μεταμόσχευση πνευμόνων. Για να γίνει εφικτή απαιτείται η συνεργασία με εξειδικευμένο παιδοπνευμονολόγο και η σταδιακή και μεθοδική διαγνωστική προσέγγιση με τη χρήση του απαραίτητου αιματολογικού ελέγχου, τις απεικονιστικές εξετάσεις, τον γονιδιακό έλεγχο, τη διενέργεια βρογχοσκόπησης με λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπύματος και τη λήψη βιοψίας πνεύμονος με αποστολή της σε εξειδικευμένο κέντρο για γνωμάτευση.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fan LL, Langston C. Interstitial lung disease. In: Chernick V, Boat TF, editors. Kendig's disorders of the respiratory tract in children. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1998.
2. Avital A, Spriner C, Godfrey S. Interstitial lung diseases in childhood. European Respiratory Monograph 2002; 7:213-224.

3. Bokulic RE, Hilman BC. Interstitial lung disease in children. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41:543-567.
4. Fan LL, Langston C. Chronic interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16:184-196.
5. Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J* 2004; 24:686-697.
6. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1120-1128.
7. Langston C, Fan LL. The spectrum of interstitial lung disease in childhood. *Pediatr Pulmonol* 2001; Suppl 23:70-71.
8. van Moorsel CH, van Oosterhout MF, Barlo NP, de Jong PA, van der Vis JJ, Ruven HJ, et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a dutch cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:1419-1425.
9. Hopkins R. Part 2: Lung sounds in interstitial lung disease. In: Laraya-Cuasay L, Hughes W, editors. *Interstitial Lung Disease in Children. Volume 1*. Boca Raton: CRC Press; 1988:17-21.
10. Fan LL, Kozinetz CA, Deterding RR, Brugman SM. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease. *Pediatrics* 1998; 101(1 Pt 1):82-85.
11. Vece TJ, Fan LL. Diagnosis and management of diffuse lung disease in children. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12:238-242.
12. Avery ME, Gatewood OB, Brumley G. Transient tachypnea of newborn. Possible delayed re-sorption of fluid at birth. *Am J Dis Child* 1966; 111:380-385.
13. Boggs S, Harris MC, Hoffman DJ, Goel R, McDonald-McGinn D, Langston C, et al. Misalignment of pulmonary veins with alveolar capillary dysplasia: affected siblings and variable phenotypic expression. *J Pediatr* 1994; 124:125-128.
14. Bishop NB, Stankiewicz P, Steinhorn RH. Alveolar capillary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:172-179.
15. Langston C. Misalignment of pulmonary veins and alveolar capillary dysplasia. *Pediatr Pathol* 1991; 11:163-170.
16. Abdallah HI, Karmazin N, Marks LA. Late presentation of misalignment of lung vessels with alveolar capillary dysplasia. *Crit Care Med* 1993; 21:628-630.
17. Ahmed S, Ackerman V, Faught P, Langston C. Profound hypoxemia and pulmonary hypertension in a 7-month-old infant: late presentation of alveolar capillary dysplasia. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:e43-46.
18. Al-Hathlol K, Phillips S, Seshia MK, Casiro O, Alvaro RE, Rigatto H. Alveolar capillary dysplasia. Report of a case of prolonged life without extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and review of the literature. *Early Hum Dev* 2000; 57:85-94.
19. Antao B, Samuel M, Kiely E, Spitz L, Malone M. Congenital alveolar capillary dysplasia and associated gastrointestinal anomalies. *Fetal Pediatr Pathol* 2006; 25:137-145.
20. Garola RE, Thibeault DW. Alveolar capillary dysplasia, with and without misalignment of pulmonary veins: an association of congenital anomalies. *Am J Perinatol* 1998; 15:103-107.
21. Merchak A, Lueder GT, White FV, Cole FS. Alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins and anterior segment dysgenesis of the eye: a report of a new association and review of the literature. *J Perinatol* 2001; 21:327-330.
22. McLin VA. Summary of «Genomic and genetic deletions of the FOX gene cluster on 16q24.1 and inactivating mutations of FOXF1 cause alveolar capillary dysplasia and other malformations». *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:350-351.
23. Agochukwu NB, Pineda-Alvarez DE, Keaton AA, Warren-Mora N, Raam MS, Kamat A, et al.

- Analysis of FOXF1 and the FOX gene cluster in patients with VACTERL association. *Eur J Med Genet* 2011; 54:323-328.
24. Pasutto F, Sticht H, Hammersen G, Gillessen-Kaesbach G, Fitzpatrick DR, Nurnberg G, et al. Mutations in STRA6 cause a broad spectrum of malformations including anophthalmia, congenital heart defects, diaphragmatic hernia, alveolar capillary dysplasia, lung hypoplasia, and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2007; 80:550-560.
 25. Nogee LM. Genetic Basis of Children's Interstitial Lung Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2010; 23:15-24.
 26. Sherer DM, Davis JM, Woods JR, Jr. Pulmonary hypoplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45:792-803.
 27. Cooney TP, Thurlbeck WM. Pulmonary hypoplasia in Down's syndrome. *N Engl J Med* 1982; 307:1170-1173.
 28. Deterding RR, Pye C, Fan LL, Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40:157-165.
 29. Glasser SW, Hardie WD, Hagood JS. Pathogenesis of Interstitial Lung Disease in Children and Adults. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2010; 23:9-14.
 30. Brody AS, Guillerman RP, Hay TC, Wagner BD, Young LR, Deutsch GH, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 194:238-244.
 31. Young LR, Brody AS, Inge TH, Acton JD, Bokulic RE, Langston C, et al. Neuroendocrine cell distribution and frequency distinguish neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from other pulmonary disorders. *Chest* 2010; 139:1060-1071.
 32. Canakis AM, Cutz E, Manson D, O'Brodovich H. Pulmonary interstitial glycogenosis: a new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1557-1565.
 33. Schroeder SA, Shannon DC, Mark EJ. Cellular interstitial pneumonitis in infants. A clinico-pathologic study. *Chest* 1992; 101:1065-1069.
 34. Gower WA, Nogee LM. Surfactant dysfunction. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12:223-229.
 35. Kleinlein B, Griesse M, Liebisch G, Krude H, Lohse P, Aslanidis C, et al. Fatal neonatal respiratory failure in an infant with congenital hypothyroidism due to haploinsufficiency of the NKX2-1 gene: alteration of pulmonary surfactant homeostasis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 96:F453-456.
 36. Galambos C, Levy H, Cannon CL, Vargas SO, Reid LM, Cleveland R, et al. Pulmonary pathology in thyroid transcription factor-1 deficiency syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:549-554.
 37. Lin CH, Lin WC, Chiang IP, Ho YJ, Peng CT, Wu KH. Langerhans cell histiocytosis with thyroid and lung involvement in a child: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32:309-311.
 38. Ceruti M, Rodi G, Stella GM, Adami A, Bolongaro A, Baritussio A, et al. Successful whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis secondary to lysinuric protein intolerance: a case report. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:14.
 39. Griesse M, Brasch F, Aldana VR, Cabrera MM, Goelnitz U, Ikonen E, et al. Respiratory disease in Niemann-Pick type C2 is caused by pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Genet* 2009; 77:119-130.
 40. Guillemot N, Troadec C, de Villemeur TB, Clement A, Fauroux B. Lung disease in Niemann-Pick disease. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:1207-1214.
 41. Uyan ZS, Karadag B, Ersu R, Kiyan G, Kotiloglu E, Sirvanci S, et al. Early pulmonary involvement in Niemann-Pick type B disease: lung lavage is not useful. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40:169-172.
 42. Bellini C, Boccardo F, Campisi C, Bonioli E. Congenital pulmonary lymphangiectasia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:43.

Βρογχική υπερέκκριση

Βασίλης Γραμμενιάτης, Κώστας Ν. Πρίφτης

Οι πνεύμονες παρά τη συνεχή έκθεσή τους σε παθογόνους μικροοργανισμούς, σωματίδια και τοξικές χημικές ουσίες, είναι εξαιρετικά ανθεκτικοί στους εισπνεόμενους περιβαλλοντικούς βλαπτικούς παράγοντες. Με την εισπνοή μεγάλου όγκου αέρα την ημέρα, το αναπνευστικό επιθήλιο βομβαρδίζεται με εκατομμύρια σωματιδίων την ώρα.¹ Αυτή η ανθεκτικότητα του αναπνευστικού συστήματος στηρίζεται στην αποτελεσματική, πρώτης γραμμής άμυνα, που παρέχεται από τη βλέννη που επικαλύπτει το τοίχωμα των αεραγωγών.

Η έκκριση λεπτού στρώματος βλέννης, λειτουργεί ως ομοιοστατικός μηχανισμός με ποικιλία λειτουργιών και παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία των αεραγωγών.

Στο κείμενο που ακολουθεί παρουσιάζεται σε συντομία ο μηχανισμός έκκρισης και υπερέκκρισης βλέννης στο κατώτερο αναπνευστικό, οι συνήθεις κλινικές οντότητες που χαρακτηρίζονται από υπερέκκριση βλέννης και ο ρόλος του γενετικού παράγοντα στην παραγωγή της βλέννης.

ΣΥΣΤΑΣΗ - ΕΚΚΡΙΣΗ ΒΛΕΝΝΗΣ

Η βλέννη έχει ζελατινώδη υφή και αποτελείται φυσιολογικά από 97% νερό και 3% στερεά ουσία (βλεννίνη, πρωτεΐνες, λιπίδια, κυτταρικά συγκρίματα).² Το βασικό στοιχείο-κλειδί της βλέννης αποτελούν οι βλεννίνες που είναι υψηλού μοριακού βάρους γλυκοπρωτεΐνες, πλούσιες σε υδατάνθρακες.³ Οι βλεννίνες παράγονται ενδοκυττάρια και στοιβάζονται σε κοκκία. Κατά τη διάρκεια της εξωκυττάρωσης (έκκρισης) τα κύτταρα εκκρίνουν το περιεχόμενο των κοκκίων και οι εκκρινόμενες βλεννίνες ενυδατώνονται ταχέως για να σχηματίσουν ζελατινώδες υλικό με ασυνήθιστες ελαστικές και κολλώδεις ιδιότητες. Το υλικό αλληλεπιδρά με τους κροσσούς συμβάλλοντας ουσιαστικά στη λειτουργία του μηχανισμού της βλεννο-κροσσωτής κάθαρσης, συμμετέχει στην

Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Αλληλογραφία: Βασίλης Γραμμενιάτης, bilgramm@yahoo.gr

αποτελεσματικότητα του βήχα και φαίνεται ότι έχει επίσης, σημαντικές αντιμικροβιακές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.

Οι κύριες βλεννίνες που παράγονται στο αναπνευστικό επιθήλιο είναι η MUC5AC και η MUC5B.

Φυσιολογική έκκριση βλέννης

Κύριοι υπεύθυνοι για την παραγωγή της βλέννης στο αναπνευστικό επιθήλιο είναι τα καλυκοειδή κύτταρα και οι υποβλενογόνιοι αδένες.

Τα καλυκοειδή κύτταρα σχηματίζονται ήδη από νωρίς στη διαδικασία διάπλασης των πνευμόνων, από το ψευδοαδενικό στάδιο, περίπου τη 13^η εβδομάδα της εμβρυικής ζωής.⁴ Είναι διάσπαρτα σε όλη την επιφάνεια των μικρών και μεγάλων αεραγωγών μέχρι το επίπεδο των τελικών βρογχολίων, μειούμενα αριθμητικά κατά τη διαδρομή προς την περιφέρεια. Τούτο ίσως αντανakλά τη μικρότερη επαφή των περιφερικών αεραγωγών με τα περιβαλλοντικά σωματίδια.¹

Οι υποβλενογόνιοι αδένες αναπτύσσονται από τη 15^η εβδομάδα της εμβρυικής ζωής και για τις επόμενες 10 εβδομάδες.⁵ Είναι μικρού μεγέθους και βρίσκονται στην τραχεία και τους βρόγχους με διάμετρο μεγαλύτερη των 2 mm. Στην τραχεία υπάρχουν τελικά περίπου 4.000 τέτοιοι αδένες, αλλά είναι αναλογικά πολυπληθέστεροι στους βρόγχους μεσαίου μεγέθους.⁶

Η ικανότητα των αεραγωγών να εκκρίνουν βλέννη ως απάντηση σε κάποιο ερέθισμα οφείλεται κυρίως στους υποβλενογόνιους αδένες. Σε κατάσταση ηρεμίας σημαντικό μέρος της συνολικής ποσότητας της παραγόμενης βλέννης συνεισφέρεται από τα καλυκοειδή κύτταρα, αφού η συμβολή των υποβλενογόνιων αδένων των άνω αεραγωγών, είναι περιορισμένη.⁶

Η έκκριση από τα καλυκοειδή κύτταρα γίνεται μέσα από δύο μονοπάτια.¹ Τη *βασική έκκριση*, η οποία είναι συνεχής, με χαμηλό ρυθμό και στηρίζεται στην κυτταροσκελετική κίνηση των εκκριτικών κοκκίων και την *έκκριση μέσω χυμικών ερεθισμάτων*, όπου η εξωκυττάρωση των κοκκίων ρυθμίζεται σε απάντηση εξωκυττάρων διεγέρσεων. Στην έκκριση βλέννης από τα καλυκοειδή κύτταρα φαίνεται να συμμετέχει και η παρασυμπαθητική νεύρωση.

Στους υποβλενογόνιους αδένες η έκκριση ακολουθεί κερκαδικό ρυθμό, κυρίως μέσω των παρασυμπαθητικών νευρών. Τόσο η σύνθεση του ενδοκυττάριου τμήματος όσο και η απέκκριση επηρεάζονται από παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες αλλά και συμπαθητικές, αν και η ανάπτυξη των τελευταίων φαίνεται ότι είναι περιορισμένη.⁷ Η ποσότητα και η ποιότητα της επακόλουθης έκκρισης διαφέρουν ανάλογα με το ερέθισμα.

Υπερέκκριση βλέννης

Η ποσότητα της ημερήσιας παραγωγής βλέννης στους βρόγχους είναι φυσιολογικά <10 ml.⁸ Με την επίδραση κάποιου περιβαλλοντικού παράγοντα ο εκκρινόμενος όγκος βλέννης μπορεί ακαριαία να αυξηθεί, μέχρι 500-πλάσιος μέσα σε περίοδο μερικών

δεκάδων msec.⁹ Η αύξηση αυτή στην παραγωγή της βλέννης επιτρέπει την παγίδευση και την απομάκρυνση των παθογόνων παραγόντων που προκάλεσαν το ερέθισμα από τους πνεύμονες. Ωστόσο, η υπερπαραγωγή βλεννίνης, ως συνέπεια της υπερβολικής έκκρισης βλέννης, μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη των αεραγωγών, μετατρέποντας το δραστικό αυτόματο αμυντικό σύστημα σε δυνητικά επιβλαβή μηχανισμό. Ποικίλα παθογόνα, μεσολαβητές ή τοξίνες (Πίνακας 1) μπορεί να επάγουν άμεσες (οξείες) ή χρόνιες απαντήσεις, όπου ο ρυθμός βασικής έκκρισης των αεραγωγών αυξάνεται εκθετικά.

Οξείες προκλήσεις του αναπνευστικού συστήματος ενεργοποιούν φλεγμονώδεις / ανοσολογικούς μεσολαβητές που ενεργοποιούν την υπερέκκριση βλέννης, δίνοντας το έναυσμα για έναν εκκριτικό καταρράκτη με αποτέλεσμα την άμεση απελευθέρωση βλεννίνης από τα κοκκία των καλυκοειδών κυττάρων και/ή των εκκριτικών κυττάρων των υποβλεννογόνιων αδένων (Εικόνα 1).¹¹ Η έκκριση βλέννης τυπικά επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε λίγες ημέρες απαντώντας σε αντι-φλεγμονώδεις μηχανισμούς που ανταγωνίζονται μεσολαβητές που ευοδώνουν τη φλεγμονώδη διεργασία και αποκαθιστούν την ομοιόσταση στους αναπνευστικούς αεραγωγούς.

Ποικίλα χρόνια φλεγμονώδη αναπνευστικά νοσήματα σχετίζονται με υπερέκκριση βλέννης, αλλά με διαφορετικά ερεθίσματα. Για παράδειγμα, αλλεργικοί παράγοντες μπορούν να εμπλέκονται στο άσθμα, γενετικές διαταραχές κυριαρχούν στην κυστική ίνωση, ενώ η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) συνδέεται στενά με την εισπνοή τοξικών συστατικών του καπνού του τσιγάρου. Ανεξάρτητα από την ποικιλία

Πίνακας 1. Παραδείγματα ερεθιστικών παραγόντων που επάγουν την αύξηση έκκρισης βλέννης στους βρόγχους¹⁰

Βακτηριακά προϊόντα (π.χ. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, άτυπα στελέχη *Haemophilus influenza* και *Mycoplasma pneumonia*)

- Λιποπολυσακχαρίδη (LPS)
- Λιποτεχοϊκό οξύ (LTA)

Ιικά προϊόντα π.χ. ρινοϊοί, παραμυξοϊοί, RSV)

- Νιτρικό οξύ
- Κυκλικό AMP

Φλεγμονώδη κύτταρα

- Ουδετερόφιλα
- Ηωσινόφιλα

Κυταροκίνες

- TNF-α, IL-1b, IL-13, IL-6, IL-17, IL-8

Μηχανική βλάβη επιθηλίου

- Καπνός τσιγάρου
- Λευκοτριένια

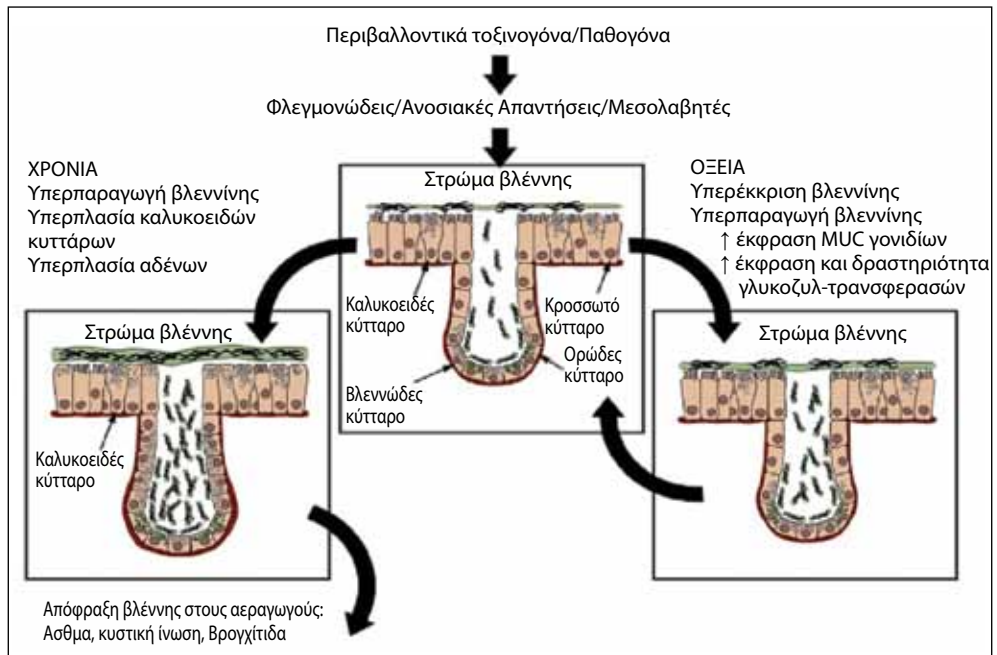
Πρωτεάσες

- Ανθρώπινη ουδετεροφιλική ελαστάση

Πουρίνες

- ATP, ADP, AMP

Αντιγόνα (π.χ. οβαλβουμίνη)



ΕΙΚΟΝΑ 1. Απάντηση των εκκριτικών κυττάρων των αεραγωγών σε οξεία ή χρόνια ερεθίσματα. Φλεγμονώδεις μεσολαβητές παράγονται στον πνεύμονα σε απάντηση της έκθεσης του αναπνευστικού επιθηλίου σε περιβαλλοντικούς ερεθιστικούς παράγοντες (άνω εικόνα). Στη διάρκεια μια οξείας απάντησης (κάτω δεξιά εικόνα) μερικοί μεσολαβητές λειτουργούν ως εκκριτογόνοι, ενεργοποιώντας την έκκριση βλεννίνης από τα καλυκοειδή κύτταρα και/ή τα αδενικά εκκριτικά κύτταρα. Συγκεκριμένοι μεσολαβητές μπορούν να αυξο-ρυθμίσουν τη μεταγραφή του MUC γονιδίου, διαδικασία απαραίτητη για τη συνέχιση της βιοσύνθεσης της βλεννίνης και επομένως της υπερέκκρισης. Η παραγωγή της βλεννίνης επανέρχεται στα βασικά επίπεδα μετά την αποκατάσταση της ομοιότητας στους αεραγωγούς από αντιφλεγμονώδεις μεσολαβητές και μηχανισμούς. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν χρόνια νοσήματα αεραγωγών (κάτω αριστερά) τυπικά αναπτύσσουν υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων και υπερτροφία/υπερπλασία των αδένων λόγω της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών, με αποτέλεσμα την αύξηση της βασικής παραγωγής της βλεννίνης, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με άσθμα, ΧΑΠ ή κυστική ίνωση. Οξείες προσβολές των αεραγωγών ή εξάρσεις σε τέτοιους ασθενείς συνεισφέρουν στην απόφραξη τους από βλέννη.

των αιτίων, οι ομοιότητες που υπάρχουν στις κυτταρικές απαντήσεις (υπερέκκριση βλεννίνης) υποδηλώνουν την ύπαρξη κοινών υποκείμενων μηχανισμών.

Εκκριτική υπεραπαντητικότητα

Πρόκειται για πιθανό κοινό μηχανισμό που οι αεραγωγοί παράγουν αυξημένη ποσότητα βλεννίνης ως απάντηση σε γνωστό εκκριτογόνο παράγοντα. Η εκκριτική

υπεραπαντητικότα είναι ανάλογη της βρογχικής υπεραπαντητικότητας, ιδιότητα των βρόγχων χαρακτηριστική του άσθματος. Αποτελεί ίσως προστατευτική απάντηση με στόχο να περιορίσει τη διείσδυση ερεθιστικών παραγόντων βαθύτερα στους αεραγωγούς. Πολλοί από τους διεγέρτες που προκαλούν τη λεία μυϊκή σύσπαση είναι επίσης εκκριτογόνοι, δείχνοντας ότι και οι δύο αμυντικοί μηχανισμοί είναι μέρος ενός γενικότερου συστήματος άμυνας των αεραγωγών. Η εκκριτική υπεραπαντητικότητα έχει παρατηρηθεί σταθερά σε ασθενείς με άσθμα και σύνδρομο μέσου λοβού,¹² ενώ παλαιότερα διαπιστώθηκε σε πειραματόζωα εξαιρετικά αυξημένη ευαισθησία των αεραγωγών σε εκκριτογόνους φλεγμονώδεις παράγοντες.¹³ Ίσως τελικά να πρόκειται για συνδυασμό μηχανισμών που ενεργοποιούνται ως απάντηση σε χρόνια φλεγμονώδη ερεθίσματα, όπως παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΑΠ που σχετίζεται με το κάπνισμα.¹⁴

Άλλος μηχανισμός που ενοχοποιείται είναι η υπερπαραγωγή βλεννίνης, όπως φαίνεται σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, όπως π.χ. το άσθμα, η χρόνια βρογχίτιδα ή η κυστική ίνωση, επάγοντας άφθονες ποσότητες βλέννης. Σε αυτούς τους ασθενείς η αυξημένη παραγωγή βλεννίνης, ακόμα και στην απουσία εξάρσεων, αντανακλά πιθανά την υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων και/ή των υποβλεννογόνιων αδένων, που αυξάνουν το βασικό επίπεδο έκκρισης βλέννης (Εικόνα 1).¹¹ Φλεγμονώδεις και άλλοι μεσολαβητές έχουν αναγνωριστεί σε εκκρίσεις ή σε πτύελα ασθενών με χρόνια αναπνευστικά νοσήματα και έχουν εμπλακεί στο μηχανισμό υπερπλασίας των καλυκοειδών κυττάρων ή ακόμα και των υποβλεννογόνιων αδένων, χαρακτηριστικό άλλωστε εύρημα σε αυτά τα νοσήματα.

Η υπερέκκριση βλέννης σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα των αεραγωγών φαίνεται ότι σχετίζεται με την υπερτροφία των υποβλεννογόνιων αδένων στο βάθος του τοιχώματος των βρόγχων και την υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων στο επιφανειακό επιθήλιο των βρόγχων.¹⁶ Οι υποβλεννογόνοι αδένες φυσιολογικά καταλαμβάνουν περίπου το 1/3 του εσωτερικού του τοιχώματος των αεραγωγών μεταξύ της έσω πλευράς του χόνδρου και της βάσης του επιθηλίου (δείκτης Reid). Σε καταστάσεις υπερέκκρισης βλέννης η υπερτροφία των υποβλεννογόνιων αδένων αναλογεί σε αύξηση του δείκτη Reid έως 0,5 ή περισσότερο, έτσι ώστε η περιοχή του τοιχώματος που καταλαμβάνεται από τους υποβλεννογόνιους αδένες να αυξάνεται μέχρι 50% ή και περισσότερο.⁷

Επιπλέον τα καλυκοειδή κύτταρα εμφανίζονται στα βρογχίδια, που είναι συνήθως σποραδικά ή απόντα.⁸ Σε ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα τα καλυκοειδή κύτταρα αυξάνονται 2-3 φορές,¹⁶ ενώ σε ασθενείς με θανατηφόρο άσθμα ο αριθμός τους πολλαπλασιάζεται μέχρι 40 φορές. Η υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων οφείλεται εν μέρει στη διαίρεση τους. Το μεγαλύτερο μέρος της δημιουργίας νέων καλυκοειδών κυττάρων όμως, οφείλεται στη διαφοροποίηση επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών που δεν περιέχουν κοκκία, και πιο συγκεκριμένα σε βάρος κυρίως των κυττάρων Clara του επιθηλίου, συμπεριφερόμενα ουσιαστικά ως αρχέγονα κύτταρα, αλλά και των ορώδων κυττάρων, τα οποία βρίσκονται στα φυσιολογικά βρογχίδια.¹ Σε πειραματόζωα έχει σημειωθεί μέχρι 75% μείωση των κυττάρων Clara αντίστοιχα, υποδεικνύοντας ότι ο κύριος μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για την αύξηση του αριθμού των καλυκοειδών κυττάρων είναι η μεταπλασία.

Στο επιθήλιο των αεραγωγών η υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων αλλά και η μεταπλασία άλλων επιθηλιακών, φαίνεται να παίζει σημαντικό προστατευτικό ρόλο σε απάντηση τυχόν επισυμβαίνουσας βλάβης του επιθηλίου. Η υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης της βλέννης, αυξάνοντας την κάθαρση των νεκρών κυττάρων και παθογόνων σε μια προσπάθεια αποκατάστασης του αναπνευστικού συστήματος. Όταν το βλαπτικό ερέθισμα παύει, τα καλυκοειδή κύτταρα αποπίπτουν και αντικαθίστανται από το φυσιολογικό επιθήλιο. Σε χρόνια αναπνευστικά νοσήματα τα επιζήμια ερεθίσματα επιμένουν, προάγοντας τη συνεχιζόμενη υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων, τη μεταπλασία των επιθηλιακών κυττάρων ή την υπερτροφία των υποβλεννογόνιων αδένων, και τελικά την υπερέκκριση της βλέννης.

Κλινικές συνέπειες της βρογχικής υπερέκκρισης

Η βρογχική υπερέκκριση αποτελεί διακριτό στοιχείο σε πλειάδα χρόνιων φλεγμονωδών και όχι μόνο νοσημάτων του πνεύμονα (Πίνακας 2). Η βρογχική υπερέκκριση οδηγεί σε διαταραχή της βλεννο-κροσσωτής κάθαρσης, σε ανώμαλο βακτηριακό αποικισμό, σε βλεννόσταση και σχηματισμό βυσμάτων βλέννης στους αεραγωγούς καθώς και σε δυσλειτουργία στην ανταλλαγή των αερίων.¹⁸ Η υπερέκκριση βλέννης στους μεγάλους αεραγωγούς σχετίζεται με την παρουσία βήχα και αυξημένη παραγωγή πτυέλων, ενώ στους περιφερικούς αεραγωγούς η υπερέκκριση είναι ασυμπτωματική γενικά στα αρχικά στάδια, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε βλεννόσταση, εκτεταμένο σχηματισμό βυσμάτων, δύσπνοια ή ακόμα και σε αναπνευστική ανακοπή.¹⁹

Πίνακας 2. Νοσήματα του πνεύμονα που σχετίζονται με βρογχική υπερέκκριση

Άσθμα
Σύνδρομο μέσου λοβού
Υποτροπιάζουσα/επίμονη ατελεκτασία
Χρόνια πυώδης βρογχίτιδα
Πλαστική βρογχίτιδα
Κυστική ίνωση
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)
Όγκοι

Εξαιρετικού ενδιαφέροντος νόσημα, ως μοντέλο υπερέκκρισης βλέννης, είναι η *πλαστική βρογχίτιδα*, μια σπάνια αλλά δυνητικά απειλητική νόσος, που χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία εκτεταμένων ινοβλεννωδών ενδοβρογχικών εκμαγείων.¹² Η πλαστική βρογχίτιδα μπορεί να σχετίζεται με καταστάσεις βρογχικής υπερέκκρισης με πιο χαρακτηριστική το άσθμα αλλά και με νοσήματα που δεν σχετίζονται άμεσα με τους πνεύμονες, όπως για παράδειγμα κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες και ιδιαίτερα μετά από

χειρουργική διόρθωση, συνηθέστερα μετά από επέμβαση με την τεχνική Fontan.^{12,20-22} Το τελευταίο υποδηλώνει την πολυπλοκότητα της παθοφυσιολογίας της βρογχικής υπερέκκρισης καθώς και ότι πιθανώς αδιευκρίνιστοι ακόμα γενετικοί παράγοντες επιδρούν στη φαινοτυπική έκφραση της υπερέκκρισης βλέννης.

Η αυξημένη παραγωγή της βλέννης σε μερικά νοσήματα του αναπνευστικού και τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά της παρουσιάζονται στην Εικόνα 2.²³

	Υγιής κατάσταση	Άσθμα	ΧΑΠ	Κυστική ίνωση
Δομή αεραγωγών				
Καλυκοειδές κύτταρο				
Βλέννη				
Πρωτεΐνες πλάσματος				
Αιμοφόρα αγγεία				
Αδένας				
Συστατικά βλέννης				
Βλεννίνη	XX	XXXXX	XXXX	XXXX
Φλεγμονώδη κύτταρα	X	XXX	XXX	XXXXX
Βακτήρια			XX	XXXXX

ΕΙΚΟΝΑ 2. Αναπνευστικά νοσήματα και χαρακτηριστικά της βλέννης. Χαρακτηριστική είναι η αύξηση των αποθηκών της βλεννίνης λόγω της μεταπλασίας των καλυκοειδών κυττάρων στο άσθμα. Οι αλλαγές στους υποβλεννογόνιους αδένες δεν είναι εμφανείς παρά μόνο σε σοβαρή νόσο. Στη ΧΑΠ οι αυξημένες αποθήκες βλεννίνης παρουσιάζονται λόγω μεταπλασίας του επιφανειακού επιθηλίου μαζί με αύξηση στον αριθμό και τον όγκο των υποβλεννογόνιων αδένων. Στην κυστική ίνωση οι αποθήκες βλεννίνης είναι παρόμοιες με τα φυσιολογικά επίπεδα, πιθανώς λόγω αυξημένης έκκρισης, αλλά προεξέχει η υπερπλευρογία των υποβλεννογόνιων αδένων. Ο αριθμός των Χ υποδεικνύει τη σχετική αφθονία των συστατικών σε κάθε νόσημα.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΝΔΕΣΗ

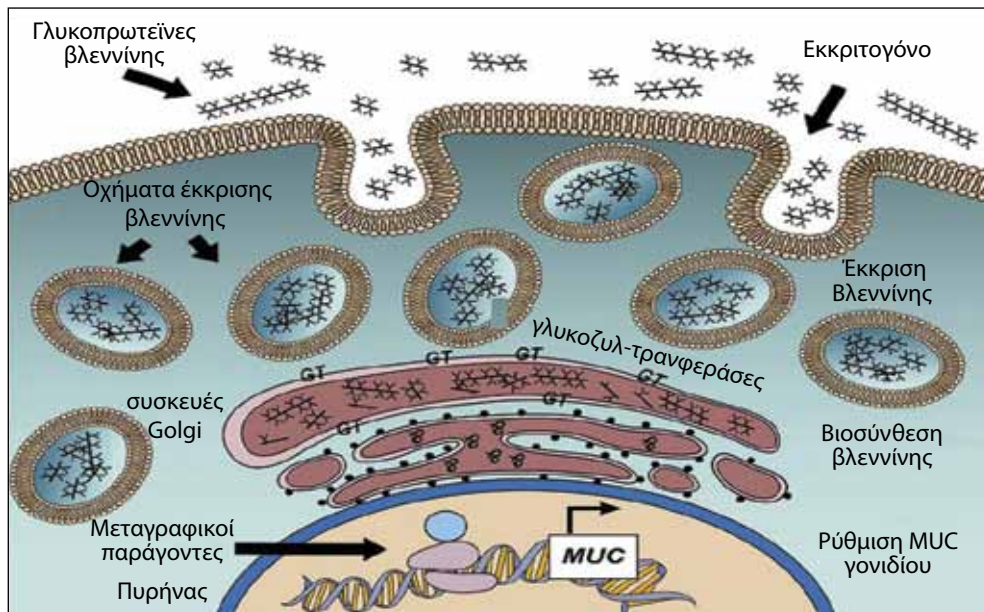
Γονίδια βλεννίνης

Από την πρώτη ανακάλυψη των γονιδίων που κωδικοποιούν τη βλεννίνη (MUC1) στις αρχές της δεκαετίας του '90, ο αριθμός των MUC γονιδίων έχει αυξηθεί σε περισσότερα από είκοσι (Εικόνα 3).¹¹ Από αυτά, μόνο τα έντεκα εκφράζονται στο αναπνευστικό σύστημα.

Τα γονίδια MUC1, 2, και 8 εκφράζονται τόσο στο επιθήλιο όσο και στους υποβλεννογόνιους αδένες. Τα MUC4, 5AC και 13 γονίδια εκφράζονται κυρίως στο επιθήλιο, ενώ αντίθετα τα MUC5B και MUC7 γονίδια εκφράζονται κυρίως στους αδένες.

Η MUC5AC βλεννίνη και η MUC2 είναι προϊόν των καλυκοειδών κυττάρων, λιγότερο η MUC5B, ενώ η MUC5B, όχι τόσο οι MUC8 και MUC19 βλεννίνες, κυριαρχούν στους αδένες.¹

Οι βλεννίνες MUC1 και MUC4 επικάθηνται στα κροσσωτά κύτταρα. Οι MUC5AC και MUC5B βλεννίνες θεωρούνται οι κύριες βλεννίνες στις φυσιολογικές εκκρίσεις των αεραγωγών, αλλά και στις εκκρίσεις ασθενών με αναπνευστικά νοσήματα.²³



ΕΙΚΟΝΑ 3. Μοντέλο βιοσύνθεσης και έκκρισης της βλεννίνης σε ένα καλυκοειδές ή βλεννώδες κύτταρο. Παράγοντες ενεργοποίησης της μεταγραφής αυξάνουν την έκφραση των MUC γονιδίων στον πυρήνα. MUC πρωτεΐνες μεταφράζονται στα ριβοσώματα και εισέρχονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Ωριμες (πλήρως γλυκοζυλιωμένες) βλεννίνες συσκευάζονται και αποθηκεύονται στα εκκριτικά κοκκία, μέχρις ότου ένα εκκριτογόνο ερέθισμα πυροδοτήσει την έκκριση της βλεννίνης στην κορυφαία επιφάνεια του επιθηλίου.

Οι βλεννίνες αυξο-ρυθμίζονται από παθογόνα, φλεγμονώδεις μεσολαβητές και τοξίνες. Μικροβιακοί παράγοντες αυξάνουν τη μεταγραφή της MUC2 και της MUC5AC βλεννίνης, ενώ αναπνευστικοί ιοί επάγουν την αύξηση της έκκρισης της MUC5AC και της MUC5B βλεννίνης.²⁴ Η βλεννίνη MUC5AC έχει αναφερθεί ως δείκτης της μεταπλασίας των καλυκοειδών κυττάρων.³

Οι κύριες εκκρινόμενες βλεννίνες στο άσθμα είναι οι MUC5AC και MUC5B, με τη MUC5AC βλεννίνη να είναι δυσανάλογα αυξημένη (40-200 φορές σε σχέση με τα φυσιολογικά επίπεδα).²⁴ Η MUC2 βλεννίνη είναι επίσης αυξημένη.

Στην κυστική ίνωση οι MUC5AC και MUC5B είναι και οι δύο παρούσες με τη βλεννίνη MUC5B να είναι αυξημένη σε σχέση με τη MUC5AC. Η τελευταία είναι παρούσα στους αδένες, κάτι που δε παρατηρείται τυπικά.²⁵

Στη ΧΑΠ αυξημένες βρίσκονται οι MUC5AC και MUC5B βλεννίνες (περισσότερο η δεύτερη). Η MUC5B εκφράζεται στα καλυκοειδή κύτταρα αντίθετα με ότι παρατηρείται σε φυσιολογικά άτομα.²⁶ Στη χρόνια βρογχίτιδα οι βλεννίνες MUC5AC και MUC5B είναι αυξημένες (MUC5B>MUC5AC) και η MUC5B διαφέρει σε φορτίο σε σχέση με τους φυσιολογικούς αεραγωγούς.¹¹ Ακόμα η MUC19 βλεννίνη έχει συσχετισθεί με το

βλεννο-επιδερμικό καρκίνωμα²⁷ και η αυξημένη έκφραση της MUC1 βλεννίνης με το κυστικό αδеноκαρκίνωμα στους πνεύμονες.²⁸

Επιγενετικοί μηχανισμοί

Επιγενετικοί μηχανισμοί πιθανά παίζουν ρόλο στη ρύθμιση των MUC γονιδίων σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος. Πολυμορφισμοί των γονιδίων MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC και MUC5B έχουν αναγνωριστεί στο άσθμα,¹¹ ενώ πολυμορφισμός του MUC5AC γονιδίου έχει προσδιοριστεί στην κυστική ίνωση.²⁹ Κοινός πολυμορφισμός στο MUC5AC γονίδιο έχει συσχετιστεί με τη ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και την οικογενή διάμεση πνευμονία.³⁰

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η έκκριση της βλέννης στους αεραγωγούς συνιστά ζωτικό ομοιοστατικό μηχανισμό που προστατεύει το αναπνευστικό σύστημα σχηματίζοντας φραγμό σε εισπνεόμενα παθογόνα ερεθίσματα. Παραδόξως, αν και ένας ελαττωματικός «φραγμός βλέννης» αφήνει τους αεραγωγούς εκτεθειμένους σε βλαπτικούς παράγοντες, η υπερβολική έκκριση βλέννης μπορεί να συνεισφέρει στην παθογένεση πολλών κοινών νοσημάτων των αεραγωγών. Μέχρις ενός βαθμού, κάθε νόσημα έχει συγκεκριμένο φαινότυπο υπερέκκρισης, αλλά συγκεκριμένα παθοφυσιολογικά στοιχεία είναι κοινά, όπως η εκκριτική υπεραπαντητικότητα, η υπερτροφία των υποβλεννογόνιων αδένων, η υπερπλασία καλυκοειδών κυττάρων και η μεταπλασία άλλων επιθηλιακών κυττάρων.

Η αναγνώριση των MUC γονιδίων στους αεραγωγούς και της βλεννίνης που παράγεται σε διάφορα αναπνευστικά νοσήματα είναι το πρώτο βήμα στη γενετική χαρτογράφηση της παθολογικής υπερέκκρισης βλέννης, αλλά προφανώς, απαιτείται εκτενέστερη και εντονότερη μελέτη προς αυτήν την κατεύθυνση. Περαιτέρω εμβάθυνση και γνώση των γονιδίων που εμπλέκονται στην υπερέκκριση βλέννης θα μπορούσε να οδηγήσει σε μία ελπιδοφόρα θεραπευτική οδό, που θα λειτουργούσε ως κοινή συνιστώσα για μια πλειάδα αναπνευστικών νοσημάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rogers DF. Physiology of airway mucus secretion and pathophysiology of hypersecretion. *Respir Care* 2007; 52:1134-1146.
2. Bansil R, Turner BS. Mucin structure, aggregation, physiological functions and biomedical applications. *Curr Opin Colloid Interface Sci* 2006; 11:164-170.
3. Voynow JA, Rubin BK. Mucins, Mucus, and Sputum. *Chest* 2009; 135:505-512.
4. Rogers DF. Airway goblet cells: responsive and adaptable front-line defenders. *Eur Respir J* 1997; 7:1690-1706.
5. Engelhardt JF, Schlossberg H, Yankaskas JR, Dudus L. Progenitor cells of the adult human airway involved in submucosal gland development. *Development* 1995; 121:2031-2046.
6. Jeffery PK. Airway mucosa: secretory cells, mucus and mucin genes. *Eur Respir J* 1997; 10:1655-1662.

7. Jeffery P, Zhu J. Mucin-producing elements and inflammatory cells. In: Mucus hypersecretion in respiratory disease: Novartis Foundation Symposium 248. Chadwick DJ, Goode JA (eds), John Wiley & Sons, Chichester; 2008:51-75.
8. Curran DR, Cohn L. Advances in mucous cell metaplasia a plug for mucus as a therapeutic focus in chronic airway disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 42:268-275.
9. Hess DR. Airway clearance: physiology, pharmacology, techniques, and practice. *Respiratory Care* 2007; 52:1392-1395.
10. Nadel JA. Airway epithelial mucins and mucus hypersecretion. In: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th edition. Edited by Robert J. Mason et al. Saunders/Elsevier, Philadelphia; 2010:226-235.
11. Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev* 2006; 86:245-278.
12. Priftis KN, Rubin BK. Atelectasis, middle lobe syndrome, plastic bronchitis. In: Priftis KN, Anthracopoulos MB, Koumbourlis AC, Eber E, Wood RE. eds. *Progress in Respiratory Research: Pediatric Bronchoscopy*. Karger, Basel 2010; 38:149-155.
13. Okamoto K, Kim J-S, Rubin BK. Secretory phospholipases A2 stimulate mucus secretion, induce airway inflammation, and produce secretory hyperresponsiveness to neutrophil elastase in ferret trachea. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292:62-67.
14. Hsu TH, Lai YL, Kou YR. Smoke-induced airway hyperresponsiveness to inhaled wood smoke in guinea pigs: tachykinergic and cholinergic mechanisms. *Life Sci* 1998; 63:1513-1524.
15. Williams OW, Sharafkhaneh A, Kim V, Dickey BF, Evans CM. Airway mucus: from production to secretion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34:527-536.
16. Aikawa T, Shimura S, Sasaki H, Ebina M, Takishima T. Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. *Chest* 1992; 101:916-921.
17. Ordonez CL, Khashayar R, Wong HH, Ferrando R, Wu R, Hyde DM, et. Mild and moderate asthma is associated with airway goblet cell hyperplasia and abnormalities in mucin gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:517-523.
18. Finkbeiner WE. Physiology and pathology of tracheobronchial glands. *Respir Physiol* 1999; 118:77-83.
19. Verdugo P. Goblet cells secretion and mucogenesis. *Annu Rev Physiol* 1990; 52:157-176.
20. Deng J, Zheng Y, Li C, Ma Z, Wang H, Rubin BK. Plastic bronchitis in three children associated with 2009 influenza A(H1N1) virus infection. *Chest* 2010; 138:1486-1488.
21. Eberlein MH, Drummond MB, Haponik EF. Plastic bronchitis: a management challenge. *Am J Med Sci* 2008; 335:163-169.
22. Quysner A, Surani S, Roberts D. Plastic Bronchitis. *West J Emerg Med* 2011; 12:118-119.
23. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010; 363:2233-2247.
24. Evans CM, Kim K, Tuvim MJ, Dickey BF. Mucus hypersecretion in asthma: causes and effects. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15:4-11.
25. Henke MO, Renner A, Huber RM, Seeds MC, Rubin BK. MUC5AC and MUC5B mucins are decreased in cystic fibrosis airway secretions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31:86-90.
26. Kirkham S, Sheehan JK, Knight D, Richardson PS, Thornton DJ. Heterogeneity of airway mucus: variations in the amounts and glycoforms of the major oligomeric mucins MUC5AC and MUC5B. *Biochem J* 2002; 361:537-546.
27. Shemirani N, Osipov V, Kolker A, Khampang P, Kerschner JE. Expression of mucin (MUC) genes in mucoepidermoid carcinoma. *Laryngoscope* 2011; 121:167-170.

28. Wang T, Liang YM, Hu P, Cheng YF. Mucins differently expressed in various ampullary adenocarcinomas. *Diagn Pathol* 2011; 6:102-109.
29. Guo X, Pace RG, Stonebraker JR, Commander CW, Dang AT, Drumm ML, et al. Mucin variable number tandem repeat polymorphisms and severity of cystic fibrosis lung disease: Significant association with MUC5AC. *PLoS ONE* 2011; 6:e25452.
30. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 364:1503-1512.

