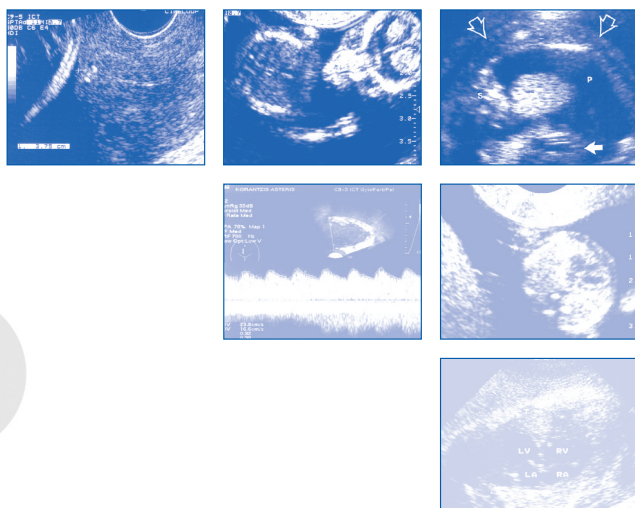


ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ



Περιεχόμενα

Νεότερα δεδομένα στον πληθυσμιακό έλεγχο (screening) χρωμοσωμικών ανωμαλιών στο πρώτο τρίμηνο της κύησης

Ρινικό οστό: Υπερηχογραφικός δείκτης ελέγχου ανευπλοϊδισμού

Συσχέτιση της διαφοράς βάρους ή του Κεφαλουραίου Μήκους μεταξύ διδύμων και δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος

Υπερηχογραφική εκτίμηση των μαιευτικών κακώσεων του σφιγκτήρα του πρωκτού

Κορτικοστεροειδή στην εγκυμοσύνη. Πότε και πώς;

Ovarian cancer: Can new markers make a difference?

Διευθυντής Σύνταξης:

A. Αντσακλής

Αν. Διευθυντής Σύνταξης:

A. Αθανασιάδης



MDcommunications

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 1672/02 ΚΔΑ
ΑΛ. ΠΑΝΑΓΟΥΛΗ 118, ΑΓ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 153 43

ΚΩΔΙΚΟΣ ΜΜΕ 7216



ΟΡΓΑΝΩΣΗ:
Α' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»



Σε συνεργασία με την:



Ελληνική Εταιρεία Περιγεννητικής Ιατρικής



ΣΑΒΒΑΤΟ 2 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2016
NJV ATHENS PLAZA

www.bleedingafterlabour2016.mdcongress.gr

Πληροφορίες - Εγγραφές **MD** congress

Αλ. Παναγούλη 118, Αγ. Παρασκευή 153 43, Τηλ.: 210.60.74.200, • e-mail: md@mdcongress.gr



ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ :

Αντσακλής Αριστείδης

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ:

Μπότσης Δημήτριος

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ:

Αθανασιάδης Απόστολος

ΤΑΜΙΑΣ:

Δασκαλάκης Γεώργιος

ΜΕΛΟΣ:

Σκέντου Χαρά

ΣΥΝΤΑΞΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Αντσακλής Αριστείδης

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Αθανασιάδης Απόστολος

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΥΛΗΣ

Παπαντωνίου Νικόλαος

Σκέντου Χαρά

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. Ασημακόπουλος

Γ. Δασκαλάκης

Κ. Καλμαντής

Δ. Μπότσης

Α. Ζαβλανός

Σ. Σηφάκης

Σ. Σωτηριάδης

Γ. Μακρυνήμας

Β. Τσάπανος

Μ. Θεοδωρά

Μ. Ελευθεριάδης

Γ. Δεκαβάλας

Σ. Σωτηρίου

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΤΑΞΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΥΠΕΡΗΧΩΝ ΣΤΗΝ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ

ΕΚΔΟΤΗΣ

Αριστείδης Αντσακλής,

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Copyright:

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΥΠΕΡΗΧΩΝ ΣΤΗΝ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ

ΣΥΝΤΟΜΟΣ ΤΙΤΛΟΣ:

Υπερηχ.

Η «ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ» είναι τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Υπερήχων στη Μαιευτική και Γυναικολογία. Αποτελεί επίσημο όργανο της Εταιρείας και έχει σκοπό την ενημέρωση των ιατρών Μαιευτήρων-Γυναικολόγων επί θεμάτων Υπερηχογραφίας.

Τα δημοσιευμένα άρθρα είναι ιδιοκτησία του περιοδικού «ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ» και απαγορεύεται η μερική ή/και ολική αναδημοσίευση τους, χωρίς την έγγραφη συγκατάθεση της Συντακτικής Επιτροπής.

Οι απόψεις των συντακτών των δημοσιευμάτων δεν αποτελούν αναγκαία τις απόψεις του εκδότη και του ιδιοκτήτη του περιοδικού (Ελληνική Εταιρεία Υπερήχων στη Μαιευτική & Γυναικολογία)

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Το περιοδικό διανέμεται δωρεάν στα μέλη της Εταιρείας.

Η ετήσια συνδρομή για μη μέλη ανέρχεται σε 40€.

Το ποσό αυτό καλύπτει και τα ταχυδρομικά έξοδα αποστολής των 4 ετησίων τευχών.

Συνδρομές βιβλιοθηκών : 60€ ετησίως

Συνδρομές εξωτερικού : 80€ ετησίως

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Ελληνική Εταιρεία Υπερήχων στην Μαιευτική και Γυναικολογία,

Μιχαλακοπούλου 85, 11528 ΑΘΗΝΑ

Τηλ./Fax: 210.7796310

e-mail: hellenicultrasound@yahoo.gr

site: www.yperixografia.gr

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

MD communications

Αλ. Παναγούλη 118, Αγ. Παρασκευή 153 43. Τηλ: 210-6835999, Fax: 210-6836077
e-mail: md@mdcom.gr



EXECUTIVE COMMITTEE

PRESIDENT

Antsaklis Aristidis

VICE PRESIDENT

Botsis Dimitrios

SECRETARY

Athnasiadis Apostolos

TREASURER

Daskalakis Georgios

MEMBER

Skentou Chara

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Antsaklis Aristidis

ASSOCIATE EDITOR

Athnasiadis Apostolos

ASSISTANT EDITORS

Papantoniou Nikolaos

Skentou Chara

MEMBERS

E. Asimakopoulos

G. Daskalakis

K. Kalmantis

D. Botsis

A. Zavlanos

S. Sifakis

S. Sotiriadis

G. Makridimas

V. Tsapanos

M. Theodora

M. Eleutheriadis

G. Dekavalas

S. Sotiriou

PROPERTY AND EDITING

HELLENIC SOCIETY FOR ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY

PUBLISHER

Aristidis Antsaklis,

Professor of Obstetrics and Gynaecology, University of Athens

Copyright:

HELLENIC SOCIETY FOR ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY

SHORT TITLE

Hel. Ultras.

The "ULTRASOUND" publishes four times each year by HELLENIC SOCIETY FOR ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY. It is an official implement of this society and its goal to inform Obstetricians and Gynecologists about Ultrasound topics.

The published articles is property of the "ULTRASOUND" journal and partial or total republishing is forbidden without written assent of the Editorial Board.

The opinions of the author's publications do not constitute necessarily the opinions of the publisher and owner of the journal
(Hellenic Society for Ultrasound in Obstetrics & Gynecology)

SUBSCRIPTIONS

The journal is distributed free to the members of the society.

The annual subscription for non-members is 40€.

The postage of the 4 annual issues are included to this amount.

Library subscriptions: 60€ annual

Abroad subscriptions: 80€ annual

SECRETARIAT

HELLENIC SOCIETY FOR ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY

85 Michalakopoulou str.

11528 ATHENS, GREECE

TEL/FAX No. +2107796310

E-mail: hellenicultrasound@yahoo.gr

site: www.yperixografia.gr

RESPONSIBLE FOR EDITION

MDcommunications

118 Al. Panagouli str., 153 43 Ag. Paraskevi, Athens, Greece
Tel. +30210.6835999, Fax: +30210.6836077, E-mail: md@mdcom.gr

-
- 41 *Νεότερα δεδομένα στον πληθυσμιακό έλεγχο (screening) χρωμοσωμικών ανωμαλιών στο πρώτο τρίμηνο της κύησης*
Ελευθεριάδης Ι. Μακάριος
-
- 48 *Ρινικό οστό: Υπερηχογραφικός δείκτης ελέγχου ανευπλοϊδισμού*
Ψαρρά Α.
-
- 56 *Συσχέτιση της διαφοράς βάρους ή του Κεφαλουραίου Μήκους μεταξύ διδύμων και δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος*
Δεκαβάλας Ο. Γεώργιος, Αθανασόπουλος Νικόλαος
-
- 65 *Υπερηχογραφική εκτίμηση των μαιευτικών κακώσεων του σφιγκτήρα του πρωκτού*
Γρηγοριάδης Θέμος, Γιαννούλης Γιώργος, Αθανασίου Σταύρος, Αντσακλής Πάνος, Αντσακλής Άρις
-
- 78 *Κορτικοστεροειδή στην εγκυμοσύνη. Πότε και πώς;*
Τσάπανος Βασίλειος, Κωτσόπουλος Ιωάννης
-
- 88 *Ωοθηκικός Καρκίνος: Μπορούν οι σύγχρονοι υπερηχογραφικοί δείκτες να κάνουν τη διαφορά;*
Καλμαντής Κ., Ροδολάκης Α., Δασκαλάκης Γ., Αντσακλής Α.
-

41 *Update on 1st trimester screening for chromosomal abnormalities*
Eleftheriadis M.

48 *Nasal Bone: Fact or Myth?*
Psarra A.

56 *Intertwin crl or weight discordance and adverse perinatal outcome*
Decavalas G., Athanasopoulos N.

65 *The role of ultrasound for the assessment of obstetric anal injuries*
Grigoriadis Th., Giannoulis G., Athanasiou S., Antsaklis P., Antsaklis A.

78 *Corticosteroids in Pregnancy. When and How*
Tsapanos V., Kotsopoulos I.

88 *Ovarian cancer: Can new markers make a difference?*
Kalmantis K., Rodolakis A., Daskalakis G., Antsaklis A.

Ελευθεριάδης Ι. Μακάριος

Diploma in Fetal Medicine

Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας / Εμβρυομητρικής Ιατρικής ΕΚΠΑ

Νεότερα δεδομένα στον πληθυσμιακό έλεγχο (screening) χρωμοσωμικών ανωμαλιών στο πρώτο τρίμηνο της κύησης

Εισήγηση στο Ian Donald Greek Branch:

6th Advanced Course of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 6-8/12/2013

Περίληψη

Ο έλεγχος των πιθανοτήτων για χρωμοσωμικές ανωμαλίες στο πρώτο τρίμηνο της κύησης (11^η-13⁺⁶ εβδομάδα) βασίζεται στο συνδυασμό της ηλικίας της μητέρας με εμβρυικούς υπερηχογραφικούς δείκτες και βιοχημικές παραμέτρους στο αίμα της μητέρας. Οι υπερηχογραφικοί δείκτες οι οποίοι χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη είναι η αυχενική διαφάνεια (ΑΔ), το ρινικό οστό (ΡΟ), η ροή στην τριγλώχινια βαλβίδα (ΤΒ) της καρδιάς και η ροή στο φλεβώδη πόρο (ΦΠ) του εμβρύου. Όσον αφορά στη συσχέτιση της ΑΔ και της Τρισωμίας 21 έχει φανεί πως για ένα 5% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων η ΑΔ μόνη της εμφανίζει ποσοστό ανίχνευσης 82% ενώ ο συνδυασμός της με την ηλικία της μητέρας και τη βιοχημεία του πρώτου τριμήνου (free β-hCG και PAPP-A) βελτιώνει το ποσοστό ανίχνευσης στο 93% (95% CI). Η προσθήκη στην παραπάνω συνδυασμένη εξέταση και άλλων υπερηχογραφικών δεικτών για δεδομένο ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων βελτιώνει περαιτέρω το ποσοστό ανίχνευσης Τρισωμίας 21.

Ένας νέος υπό μελέτη υπερηχογραφικός δείκτης πρώτου τριμήνου ο οποίος μπορεί να σχετίζεται τόσο με εμφάνιση βλαβών του νωτιαίου σωλήνα όσο και με χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι η ενδοκρανιακή διαφάνεια (ΕΔ).

Προκειμένου να μειωθεί ο αριθμός των κυήσεων που εκτίθενται σε κίνδυνο επιπλοκών που συνδέονται με τις διαγνωστικές επεμβατικές μεθόδους όπως η λήψη χοριακών λαχνών και η

Αλληλογραφία:

Βας. Σοφίας 82, 11528 Αθήνα

Τηλ. 210 7707977

e-mail: makarios@hotmail.co.uk

Κατατέθηκε 10.10.2014

Έγινε δεκτή 12.10.2014

αμνιοπαρακέντηση, η έρευνα κατευθύνθηκε σε μη επεμβατικές για την κύηση μεθόδους ανίχνευσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Σήμερα ο μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος (NIPT) χρωμοσωμικών ανωμαλιών βασίζεται στην ανίχνευση του ελεύθερου εμβρυϊκού DNA (cffDNA) στο αίμα της μητέρας.

Λέξεις - κλειδιά: αυχενική διαφάνεια, ρινικό οστό, τριγλώχυνα βαλβίδα, φλεβώδης πόρος, μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος χρωμοσωμικών ανωμαλιών.

Εισαγωγή

Ο ανιχνευτικός έλεγχος (screening) για χρωμοσωμικές ανωμαλίες στο πρώτο τρίμηνο της κύησης πραγματοποιείται σήμερα είτε με συνδυασμό υπερηχογραφικών δεικτών του εμβρύου με βιοχημικές παραμέτρους στο αίμα της μητέρας ή με ανίχνευση και εξέταση του cffDNA επίσης στο αίμα της μητέρας.

Σκοπός του υπερηχογραφικού ελέγχου στο πρώτο τρίμηνο της κύησης (11-13⁺⁶ εβδομάδες) είναι αρχικά ο έλεγχος της βιωσιμότητας της κύησης, ο προσδιορισμός του αριθμού των εμβρύων και ο ακριβής προσδιορισμός της χοριονικότητας σε περίπτωση πολύδυμης κύησης, ο προσδιορισμός της ηλικίας της κύησης, η αδρή εκτίμηση της ανατομίας του εμβρύου και τέλος ο έλεγχος των δεικτών για χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Από την άλλη πλευρά σκοπός του NIPT είναι να περιορίσει το άγχος που προκαλείται από την εφαρμογή διαφορετικών συνδυασμών υπερηχογραφικών δεικτών του εμβρύου με βιοχημικές παραμέτρους από το μητρικό αίμα με άλλοτε άλλα ποσοστά ανίχνευσης και ψευδώς θετικά αποτελέσματα μειώνοντας ταυτόχρονα τον αριθμό των περιστατικών που εκτίθενται σε κίνδυνο επιπλοκών που συνδέονται με τις επεμβατικές μεθόδους διάγνωσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών όπως η λήψη χοριακών λαχνών (CVS) και η αμνιοπαρακέντηση.

Υπερηχογραφικοί δείκτες χρωμοσωμικών ανωμαλιών πρώτου τριμήνου και συνδυασμός τους

με βιοχημικές παραμέτρους στο αίμα της μητέρας

Ο περισσότερο καθιερωμένος υπερηχογραφικός δείκτης χρωμοσωμικών ανωμαλιών στο πρώτο τρίμηνο της κύησης είναι η αυχενική διαφάνεια (ΑΔ). Η μέτρησή της γίνεται μεταξύ 11ης - 13⁺⁶ εβδομάδας με το έμβρυο σε ουδέτερη θέση και σε μέση επιμήκη τομή εστιασμένη στην κεφαλή και στο άνω τριτημόριο του θώρακα. Η ΑΔ είναι το υγρό μεταξύ του μαλακού ιστού πίσω από τον αυχένα και το δέρμα πίσω από τον αυχένα του εμβρύου (εικόνα 1). Αυξημένη θεωρείται η ΑΔ όταν βρίσκεται πάνω από την 95η εκατοστιαία θέση (εκ. θέση) για την ηλικία της κύησης¹.

Η αυξημένη ΑΔ σχετίζεται συχνότερα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες και η συσχέτιση της ΑΔ με παθολογικό καρυότυπο αυξάνει αυξανόμενη της τιμής της ΑΔ.

Ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις η ΑΔ > 95η εκ.θέση σχετίζεται με φυσιολογικό έμβρυο, εκτός από χρωμοσωμικές ανωμαλίες μπορεί να σχετίζεται με γενετικά σύνδρομα, συγγενείς καρδιοπάθειες ή ανωμαλίες της διάπλασης και ο κίνδυνος αυξάνει επίσης όσο αυξάνει η τιμή της ΑΔ².

Ειδικότερα για τις συγγενείς καρδιοπάθειες (ΣΚ) με συχνότητα εμφάνισης 5:1000 κύσεις έχει αποδειχθεί πως αυξημένη ΑΔ στο πρώτο τρίμηνο μπορεί να ανιχνεύσει το 40% των εμβρύων με ΣΚ και πως ΑΔ > 3,5 mm αποτελεί προγνωστικό δείκτη εμφάνισης ΣΚ ισχυρότερο από το οικογενειακό ιστορικό³.

Πολυκεντρική μελέτη η οποία διερεύνησε τη σχέση της κατανομής της ΑΔ με συγκεκριμένους τύπους ΣΚ και την ηλικία κύησης της διάγνωσης, η οποία συμπεριέλαβε 637 ΣΚ με γνωστό καρυότυπο και μέτρηση ΑΔ, και στην οποία αυξημένη ΑΔ > 3.5 mm μετρήθηκε στο 22.9% των φυσιολογικών χρωμοσωμικά εμβρύων (n = 397) και στο 58.8% των μη φυσιολογικών (n = 240), έδειξε πως δεν παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ αυξημένης ΑΔ και συγκεκριμένων τύπων ΣΚ. Η μέση ηλικία κύησης κατά τη διάγνωση των ΣΚ ήταν 22.1 εβδομάδες σε ΑΔ < 3.5 mm και 16.1 εβδομάδες σε ΑΔ > 3.5 mm. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρα-

σμα πως $AD > 3.5$ mm σχετίζεται με πρόωμη διάγνωση όλων των τύπων ΣΚ.⁴

Προοπτική μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 3774 έμβρυα έδειξε πως όλες οι συγγενείς καρδιοπάθειες που σχετίζονται με αυξημένη AD μπορούν ν'ανιχνευθούν από το πρώτο τρίμηνο της κύησης με την εξέταση της τομής των τεσσάρων κοιλοτήτων της καρδιάς του εμβρύου στις 11-13⁺⁶ εβδομάδες⁵.

Πρόσφατη μετανάλυση η οποία διερεύνησε την ευαισθησία και ειδικότητα της AD στη διάγνωση ΣΚ σε έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο και η οποία συμπεριέλαβε 20 μελέτες και 205232 έμβρυα με 537 μείζονες ΣΚ, έδειξε πως αυξημένη $AD > 95$ η εκ. θέση εμφανίζει ευαισθησία 44.4% και ειδικότητα 94.5% ενώ αυξημένη $AD > 99$ % εμφανίζει ευαισθησία 19.5% και ειδικότητα 99.1%. Συμπερασματικά, η αυξημένη τιμή AD ανιχνεύει το 44% των ΣΚ σε έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο ενώ $AD > 99$ η εκ. θέση το 20% των ΣΚ⁶.

Όσον αφορά στη συσχέτιση της AD και της Τρισωμίας 21 έχει φανεί πως για ένα 5% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων η AD μόνη της εμφανίζει ποσοστό ανίχνευσης 82% ενώ ο συνδυασμός της με την ηλικία της μητέρας και τη βιοχημεία του πρώτου τριμήνου (free β -hCG και PAPP-A) βελτιώνει το ποσοστό ανίχνευσης στο 93% (95% CI)⁷.

Ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος στην κλινική πράξη δείκτης χρωμοσωμικών ανωμαλιών πρώτου τριμήνου μετά την AD είναι το ρινικό οστό (PO) (εικόνα 1). Απουσιάζει στο 2,6% των ευπλοειδικών εμβρύων και στο 60 % των εμβρύων με Τρισωμία 21. Όσον αφορά στη συσχέτιση του PO και της Τρισωμίας 21 έχει φανεί πως για ένα 2,9% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ο συνδυασμός του PO με την AD , την ηλικία της μητέρας και τη βιοχημεία του πρώτου τριμήνου (free β -hCG και PAPP-A) βελτιώνει το ποσοστό ανίχνευσης στο 92% (95% CI)⁸.

Ένας άλλος υπερηχογραφικός δείκτης πρώτου τριμήνου ο οποίος σχετίζεται με Τρισωμία 21 είναι η ροή στην τριγλώχινα βαλβίδα της καρδιάς

του εμβρύου. Η ροή είναι παθολογική στο 1 % των ευπλοειδικών εμβρύων και στο 55,7 % των εμβρύων με Τρισωμία 21. Όσον αφορά στη συσχέτιση της ροής στην τριγλώχινα βαλβίδα με την Τρισωμία 21 έχει φανεί πως για ένα 3% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ο συνδυασμός της με την AD , τους εμβρυικούς καρδιακούς παλμούς (ΕΚΠ), την ηλικία της μητέρας και τη βιοχημεία του πρώτου τριμήνου (free β -hCG και PAPP-A) βελτιώνει το ποσοστό ανίχνευσης στο 96% (95% CI)⁹.

Ο επόμενος τέλος υπερηχογραφικός δείκτης πρώτου τριμήνου ο οποίος χρησιμοποιείται κλινικά και μπορεί να σχετίζεται τόσο με χρωμοσωμικές ανωμαλίες όσο και με ΣΚ, είναι η ροή στον φλεβώδη πόρο (ΦΠ) του εμβρύου (εικόνα 2). Αυξημένη αντίσταση στη ροή στο ΦΠ παρατηρείται στο 3 % των ευπλοειδικών εμβρύων, στο 65 % των εμβρύων με Τρισωμία 21, στο 58% με Τρισωμία 18 και στο 55% με Τρισωμία 18.

Ο δείκτης παλμικότητας του ΦΠ εμφανίζει δικόρρη κατανομή, μία εξαρτώμενη από το κεφαλουραίο μήκος του εμβρύου και μία ανεξάρτητη. Στα ευπλοειδικά έμβρυα κυριαρχεί η εξαρτώμενη από το κεφαλουραίο μήκος κατανομή (97% Λευκή Φυλή & 93% Μαύρη) ενώ στα ανευπλοειδικά έμβρυα κυριαρχεί η ανεξάρτητη (85% σε Τρισωμία 21 και 18 και 70% σε Τρισωμία 13).

Όσον αφορά στον προσδιορισμό των πιθανοτήτων για Τρισωμία 21 στο πρώτο τρίμηνο της κύησης έχει φανεί πως για όριο κινδύνου 1:200 και ένα 2,61% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ο συνδυασμός του δείκτη παλμικότητας του ΦΠ με την AD , την ηλικία της μητέρας και τη βιοχημεία του πρώτου τριμήνου (free β -hCG και PAPP-A) βελτιώνει το ποσοστό ανίχνευσης στο 96% (95% CI)¹⁰.

Επίσης έχει φανεί πως σε ευπλοειδικά έμβρυα με αυξημένη AD και παθολογικό α -κύμα στο ΦΠ, τριπλασιάζεται ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής συγγενούς καρδιοπάθειας¹¹.

Ένας νέος υπερηχογραφικός δείκτης πρώτου τριμήνου ο οποίος αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης βλαβών του νωτιαίου σωλήνα και μπορεί να



Εικόνα 1. Αυχενική διαφάνεια, ρινικό οστό

σχετίζεται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι η ενδοκρανιακή διαφάνεια (ΕΔ). Η μέτρησή της ακολουθεί τις ίδιες αρχές όπως και της ΑΔ μόνο που τα όριά της αποτελούνται από το κάτω όριο του εγκεφαλικού στελέχους (άνω όριο) και το χοριοειδές πλέγμα της 4ης κοιλίας του εγκεφάλου (κάτω όριο) (εικόνα 3). Έτσι σε περιπτώσεις δισχιδούς ράχης παρατηρείται οπίσθια μετατόπιση του εγκεφάλου με αποτέλεσμα να μην είναι ανιχνεύσιμη η ΕΔ¹².

Εκτός από τη συχέτισή της με δισχιδή ράχη έχει περιγραφεί και συσχέτιση παθολογικής μέτρησης ΕΔ με άλλες βλάβες νωτιαίου σωλήνα όπως διαστεματομυελία¹³ καθώς και ανίχνευση ανευπλοειδικών εμβρύων¹⁴.

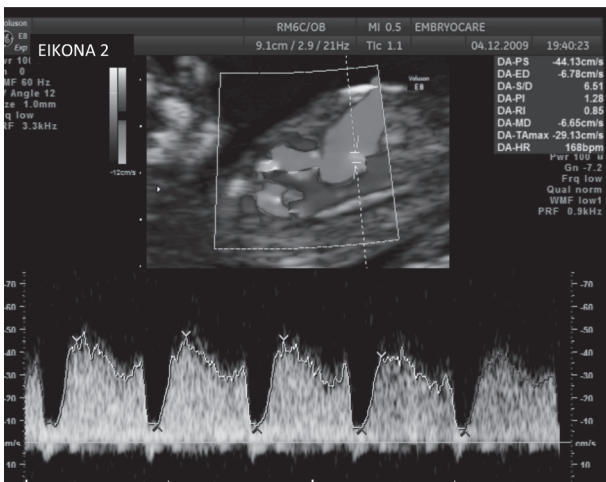
Ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών στο πρώτο τρίμηνο της κύησης με εξέταση cfDNA (NIPT)

Κατά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες ο προγεννητικός έλεγχος Τρισωμίας 21 μετατοπίστηκε από την ηλικία της μητέρας με βαθμό ανίχνευσης 30% για ψευδώς θετικό αποτέλεσμα 5% στο συνδυασμό της ηλικίας της μητέρας με υπερηχογραφικούς και βιοχημικούς δείκτες πρώτου τριμήνου με βαθμό ανίχνευσης έως 95% για ψευδώς θετικό αποτέλεσμα 5%. Η δε διάγνωση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών μετατοπίστηκε και αυτή από την

αμνιοπαρακέντηση στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης στη λήψη χοριακών λαχνών στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Οι παραπάνω επεμβατικές εξετάσεις προσφέρουν τη δυνατότητα ταχείας διάγνωσης ανευπλοειδιών (QF-PCR), συμβατικού καρυότυπου ή και μοριακού καρυότυπου (aCGH) με σχεδόν 100% αξιοπιστία αλλά με έναν μικρό κίνδυνο αποβολής (περίπου 0,5 %). Προκειμένου αφενός να περιοριστεί το άγχος και η ανασφάλεια που προκαλείται από την εφαρμογή πολλών εξετάσεων με ψευδώς θετικά αποτελέσματα και αφετέρου να μειωθεί ο αριθμός των κύσεων που εκτίθενται σε κίνδυνο επιπλοκών που συνδέονται με τις επεμβατικές μεθόδους η έρευνα κατευθύνθηκε σε μη επεμβατικές για την κύηση μεθόδους διάγνωσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Σήμερα ο μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος χρωμοσωμικών ανωμαλιών βασίζεται στην ανίχνευση του ελεύθερου εμβρυϊκού DNA στο αίμα της μητέρας. Το ελεύθερο αυτό εμβρυϊκό DNA είναι τροφοβλαστικής προέλευσης, αποτελεί το 5-10% του συνολικού ελεύθερου DNA στην κυκλοφορία της μητέρας, ανιχνεύεται ήδη από την 7η εβδομάδα της κύησης, η ποσότητά του αυξάνει με την πρόοδο της κύησης και παρουσιάζει μικρό χρόνο παραμονής στην κυκλοφορία της μητέρας (ταχεία κάθαρση μετά τον τοκετό σε λιγότερο από 24 ώρες). Κύριες μέθοδοι ανίχνευσης των εμβρυϊκών ανευπλοειδιών αποτελούν οι Next Generation Sequencing (NGS) και Massively Parallel Sequencing (MPS).

Η μέθοδος δύναται να ανιχνεύσει περίπου το 99,5 % των περιπτώσεων με σύνδρομο Down με ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων <0.5%. Χαμηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα παρουσιάζει για την ανίχνευση των τρισωμιών 18 και 13.

Ωστόσο επειδή οι μελέτες περιορίζονται κυρίως σε περιστατικά υψηλού κινδύνου, το ποσοστό ψευδώς θετικών αναμένεται να είναι μεγαλύτερο αν εφαρμοστεί σε εγκυμοσύνες μέσου και χαμηλού κινδύνου. Επίσης μειονέκτημα της συγκεκριμένης μεθόδου αποτελεί η πιθανότητα περίπου 4% αδυναμίας λήψης αποτελέσματος (κυρίως σε παχύσαρκες εγκύους). Λόγω της τροφοβλαστι-



Εικόνα 2. Φλεβώδης πόρος

κής προέλευσης του ελεύθερου εμβρυϊκού DNA δεν έχει αξιολογηθεί ακόμη η συχνότητα παρουσίας μωσαϊκισμού. Έχει επενδυθεί ερευνητική προσπάθεια ώστε να μπορούν να ελεγχθούν και οι δίδυμες κήσεις ενώ εκτός από τις συνηθείς χρωμοσωμικές ανωμαλίες ο μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος μπορεί πλέον να συμπεριλάβει και ανευπλοειδίες του φύλου καθώς και ορισμένα μικροελλειπτικά σύνδρομα (Di George, Prader-Willi, Angelman, Cri-du-chat)¹⁵.

Το κόστος της εξέτασης παραμένει ακόμη υψηλό ωστόσο είναι βέβαιο πως η ανάγκη για μαζική χρήση θα το μειώσει.

Τα έως τώρα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν πως η μη επεμβατική προγεννητική ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών δεν πληροί τις προϋποθέσεις ορισμού της διαγνωστικής εξέτασης και αποτελεί υψηλής ευαισθησίας δοκιμασία ανίχνευσης¹⁶.

Λόγω της ύπαρξης ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων απαιτείται λήψη χοριακών λαχνών ή αμνιοπαρακέντηση για να επιβεβαιωθεί ένα θετικό για Τρισωμία 21αποτέλεσμα ύστερα από μη επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο^{17,18,19}.

Προκειμένου να προσδιοριστεί ποιες γυναίκες θα πρέπει να υποβληθούν σε μη επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο, μία πρόσφατη μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 86.917 ευπλοειδικά έμβρυα και 324 περιπτώσεις Τρισωμίας 21 έδειξε πως μπορεί να επιτευχθεί ποσοστό ανίχνευσης συνδρόμου



Εικόνα 3. Ενδοκρανιακή διαφάνεια

Down 98% με ποσοστό επεμβατικών εξετάσεων < 0.5% εάν υποβληθεί σε μη επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο το 35.8% των περιπτώσεων που έχουν ανιχνευθεί ως υψηλού κινδύνου μετά από συνδυασμό ΑΔ, free β-hCG και PAPP-A, το 21.4% των περιπτώσεων που έχουν ανιχνευθεί ως υψηλού κινδύνου μετά από συνδυασμένο έλεγχο με ΑΔ, free β-hCG, PAPP-A, PIGF και AFP και το 11.2% των περιπτώσεων που έχουν ανιχνευθεί ως υψηλού κινδύνου μετά από συνδυασμένο έλεγχο με ΑΔ, free β-hCG, PAPP-A, PIGF, AFP και DV-PIV. Αύξηση του ποσοστού ανίχνευσης από 98% σε 99% θα απαιτούσε >10% αύξηση στον αριθμό των περιπτώσεων που θα χρειαζόνταν μη επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο²⁰.

Δεδομένων των σημερινών δυνατοτήτων, πλεονεκτημάτων αλλά και περιορισμών του NIPT και θεωρώντας τον ως μία συμπληρωματική και υποστηρικτική μέθοδο στις έως τώρα υπάρχουσες εξετάσεις, προτείνεται ο μη επεμβατικός έλεγχος να συστήνεται κυρίως σε γυναίκες «ενδιάμεσου κινδύνου» για χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Στις περιπτώσεις αυτές είναι ίσως αναγκαία η ενίσχυση και υποστήριξη του αποτελέσματος που προκύπτει από το screening 1ου τριμήνου (ΑΔ με ή χωρίς βιοχημεία) αλλά ταυτόχρονα δεν υπάρχουν τόσο ανησυχητικά ευρήματα ώστε να συστηθεί επεμβατική διάγνωση (CVS ή αμνιοπαρακέντηση) δεδομένου και του κινδύνου αποβολής. Οριοθετώντας την έννοια του «ενδιάμεσου κινδύνου»

μία πρόσφατη μελέτη από τη Δανία πρότεινε την εφαρμογή NIPT σ'εκείνες τις εγκύους όπου το screening 1ου τριμήνου δίνει πιθανότητα για Τρισωμία 21 μεταξύ 1:100 και 1:1000. Στις περιπτώσεις εκείνες όπου προέκυψε αυξημένη πιθανότητα για Τρισωμία 21 ύστερα από screening 1ου τριμήνου και πραγματοποιήθηκε διαγνωστικός επεμβατικός έλεγχος, περίπου στο 1/3 των περιπτώσεων ανευπλοειδίας η χρωμοσωμική ανωμαλία ήταν κάτι άλλο πέρα από το σύνδρομο Down, και επομένως οι περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις θα χάνονταν με τις σημερινές δυνατότητες του NIPT γεγονός το οποίο θα πρέπει να αναφέρεται στη συμβουλευτική που προηγείται του μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου²¹.

Συμπεράσματα

Έως σήμερα η ΑΔ αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα δοκιμασιών ανίχνευσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών με η χωρίς τη χρήση cffDNA, δεδομένου πως αποτελεί επίσης δείκτη και άλλων χρωμοσωμικών ανωμαλιών, ΣΚ και γενετικών συνδρόμων. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος στις 11-13 εβδομάδες δεν περιλαμβάνει μόνο μέτρηση δεικτών για προσδιορισμό πιθανοτήτων για χρωμοσωμικές ανωμαλίες αλλά αποτελεί την πρώτη ευκαιρία για έλεγχο της ανατομίας του εμβρύου και πρώιμη διάγνωση σοβαρών ανωμαλιών της διάπλασης.

Ο σταδιακός έλεγχος Τρισωμίας 21 με ελεύθερο εμβρυικό DNA βασισμένος στα αποτελέσματα συνδυασμού υπερηχογραφικών και βιοχημικών δεικτών πρώτου τριμήνου διατηρεί τα πλεονεκτήματα των σύγχρονων μεθόδων ελέγχου χρωμοσωμικών ανωμαλιών αλλά με ταυτόχρονη αύξηση του ποσοστού ανίχνευσης και μείωση του ποσοστού των επεμβατικών εξετάσεων.

Σε κάθε περίπτωση ο μη επεμβατικός έλεγχος χρωμοσωμικών ανωμαλιών με ανίχνευση ελεύθερου εμβρυικού DNA στο αίμα της εγκύου θα πρέπει να ακολουθεί συμβουλευτική στην οποία θα εξηγείται πως δεν πρόκειται για διαγνωστική εξέταση αλλά αποτελεί δοκιμασία ανίχνευσης με την υψηλότερη μέχρι σήμερα ευαισθησία.

Ο μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος ο οποί-

ος βασίζεται στη ανίχνευση ελεύθερου εμβρυικού DNA στο αίμα της μητέρας αποτελεί μία εξαιρετικά σημαντική νέα εξέταση με εντυπωσιακές δυνατότητες και προοπτική. Θα πρέπει να προσφέρεται σαν επιλογή η οποία υποστηρίζει και ενισχύει τις υπάρχουσες εξετάσεις και σε καμία περίπτωση δεν θα πρέπει να θεωρηθεί πως καταργεί τις διαγνωστικές δυνατότητες του υπερηχογραφικού ελέγχου.

Update on 1st trimester screening for chromosomal abnormalities

Eleftheriadis M.

Diploma in Fetal Medicine

Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology / Maternal-fetal medicine EKPA

Correspondence: 82 Vas. Sofias str., 11528 Athens

Tel.: +30 210 7707977

E-mail: makarios@hotmail.co.uk

Summary

1st trimester (11th - 13⁺⁶ weeks) screening for chromosomal abnormalities is mainly based on combination of maternal age with fetal ultrasound markers and biochemical indices in maternal blood. Ultrasound markers that are used in clinical practice are nuchal translucency (NT), nasal bone (NB), tricuspid regurgitation (TR), and ductus venosus (DV) PIV. For a false positive rate of 5% NT is associated with a detection rate of 82% for Trisomy 21 whereas the combination of NT with maternal age and first trimester biochemistry (free β -hCG and PAPP-A) can increase the detection rate to 93% (95% CI). Combination with additional ultrasound markers can further increase the detection rate for Down's. Furthermore, a novel 1st trimester fetal ultrasound marker associated with neural

tube defects as well as with chromosomal abnormalities is intracranial translucency (IT). In order to decrease the number of cases that undergo invasive prenatal diagnosis (chorionic villus sampling and/or amniocentesis) and the consequent risk for miscarriage, research has focused on non-invasive methods of prenatal diagnosis for chromosomal abnormalities. Nowadays, non-invasive prenatal testing (NIPT) for chromosomal abnormalities, is based on detection of cell free fetal DNA (cffDNA) in maternal blood.

Key words: nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation, ductus venosus, non-invasive prenatal testing.

Βιβλιογραφία

1. Wright D, Kagan KO, Molina FS, et al. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:376-83.
2. Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, et al. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11:391-400.
3. Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, et al. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:154-7.
4. Makrydimas G, Sotiriadis A, Huggon IC, et al. Nuchal translucency and fetal cardiac defects: a pooled analysis of major fetal echocardiography centers. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:89-95.
5. Eleftheriades M, Tsapakis E, Sotiriadis A, et al. Detection of congenital heart defects throughout pregnancy; impact of first trimester ultrasound screening for cardiac abnormalities. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:2546-50.
6. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Eleftheriades M, et al. Nuchal translucency and major congenital heart defects in fetuses with normal karyotype: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42:383-9.
7. Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, et al. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:14-8.
8. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, et al. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:259-64.
9. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, et al. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:18-22.
10. Maiz N, Wright D, Ferreira AF, et al. A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31:221-9.
11. Maiz N, Nicolaides KH. Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monochorionic twin complications. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28:65-71.
12. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, et al. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:249-52.
13. Eleftheriades M, Grigoriadis C, Sotiriadis A, et al. Intracranial translucency and spinal cord defects: early prenatal diagnosis of diastematomyelia. *J Ultrasound Med.* 2013;32:1676-7.
14. Papastefanou I, Souka AP, Pilalis A, et al. Fetal intracranial translucency and cisterna magna at 11 to 14 weeks : reference ranges and correlation with chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn.* 2011;31:1189-92.
15. MATERNIT21TMPLUS. Sequenom, San Diego, CA, USA.
16. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med.* 2011;13:913-20.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Committee Opinion No. 545. Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2012;120:1532-4.
18. National Society of Genetic Counselors (NSGC). Position statement. Noninvasive prenatal testing/noninvasive prenatal diagnosis. February 2012. Available at: <http://www.nsgc.org/Portals/0/Advocacy/NSGC%20Noninvasive%20Prenatal%20Testing%204-17-012.pdf>. Accessed December 31, 2012.
19. Chitty LS. Cell-free DNA testing: An aid to prenatal sonographic diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:453-66.
20. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. First-Trimester Contingent Screening for Trisomies 21, 18 and 13 by Biomarkers and Maternal Blood Cell-Free DNA Testing. *Fetal Diagn Ther.* 2013 Oct 26. (Epub ahead of print)
21. Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, et al. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43:265-71.

Ψαρά Α.

Επιστημονική Συνεργάτις Γ'Μαιευτικής
Γυναικολογικής Κλινικής ΑΠΘ -
Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Ρινικό οστό: Υπερηχογραφικός δείκτης ελέγχου ανευπλοϊδισμού

Εισήγηση στο Ian Donald Greek Branch:

6th Advanced Course of Ultrasound in Obstetrics &Gynecology, 6-8/12/2013

Περίληψη

Απουσία ρινικού οστού στις 11-13 εβδομάδες παρατηρείται σε 1-2% των ευπλοειδικών εμβρύων, στο 60% των εμβρύων με σύνδρομο Down και στις μισές περίπου περιπτώσεις τρισωμίας 18 και 13. Η απουσία ρινικού οστού εξαρτάται όχι μόνο από τον εμβρυϊκό καρυότυπο, αλλά και από την εθνικότητα της μητέρας, συνδέεται αντιστρόφως ανάλογα με το κεφαλοουραίο μήκος και το PAPP-A, και αυξάνει με την αυχενική διαφάνεια. Η προσθήκη του ρινικού οστού στο συνδυασμένο screening του πρώτου τριμήνου -με όριο κινδύνου 1: 100- μπορεί να ελαττώσει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα της τάξης του 3% σε 2.5% διατηρώντας ποσοστό ανίχνευσης 91% για τρισωμία 21, και 100% για τρισωμίες 18, 13 και σύνδρομο Turner.

Η ακριβής μέση οβελιαία τομή του προσώπου είναι απαραίτητη για την εκτίμηση του ακριβούς μήκους του ρινικού οστού στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Το μήκος του ρινικού οστού υπερεκτιμάται σε παρα-οβελιαίες και εγκάρσιες τομές καθώς τα 2/3 των εμβρύων με τρισωμία 21 έχουν αποκλίνοντα ρινικά οστά ενώ το 97% των ευπλοειδικών εμβρύων εμφανίζουν πλήρη σύνεωση των ρινικών οστών στη μέση γραμμή. Μετα-ανάλυση μελετών σχετικών με τους δείκτες υπερηχογραφικών ανωμαλιών στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης έδειξε ότι η θετική και αρνητική προγνωστική αξία της απουσίας ή υποπλασίας του ρινικού οστού είναι 23.3 και 0.46 αντίστοιχα. Σαν μεμονωμένος δείκτης η υποπλασία του ρινικού οστού συνδέεται με 6-7πλάσιο κίνδυνο

Αγίας Σοφίας 5
54623 Θεσσαλονίκη

E-mail: nat@kie.gr

Κατατέθηκε 01.10.2014
Έγινε δεκτή 01.11.2014

για σύνδρομο Down στις 14-24 εβδομάδες. Πρέπει να τονισθεί η σημασία της κατάλληλης εξέτασης και πιστοποίησης των εξεταστών για την ανίχνευση δεικτών υπερηχογραφικών ανωμαλιών τόσο στο πρώτο όσο και στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης καθώς και ο έλεγχος των αποτελεσμάτων τους.

Λέξεις - κλειδιά: ρινικό οστό, σύνδρομο DOWN, screening

Εισαγωγή

Το σύνδρομο Down συνδέεται με συγκεκριμένα μορφολογικά χαρακτηριστικά όπως αυξημένη αυχενική διαφάνεια στο πρώτο τρίμηνο, αυξημένη αυχενική πτυχή και προ-ρινικό οίδημα στο δεύτερο τρίμηνο, και υποπλαστικό ρινικό οστό, υποπλαστική άνω γνάθο και αυξημένη μετωπο-άνω γναθική γωνία τόσο στο πρώτο όσο και στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Τα ρινικά οστά είναι δύο μικρά επιμήκη οστά στο άνω-μέσο τμήμα του προσώπου που σχηματίζουν με τη συνένωσή τους τη γέφυρα της ρινός. Η οστεοποίηση των ρινικών οστών αρχίζει μετά την 10η εβδομάδα της κύησης από μεσεγγυματικό κέντρο το οποίο καλύπτει τη χονδρογενή ρινική κάψα. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός που οδηγεί σε ανωμαλίες της μύτης στην τρισωμία 21 δεν είναι γνωστός, είναι πιθανό διαταραχές του συνδετικού ιστού να ενέχονται στη διαφορά στο μέγεθος ή στο βαθμό οστεοποίησης του ρινικού οστού που παρατηρούνται σε αυτήν την ανευπλοειδία.

Σκελετικές ανωμαλίες σε τρισωμίες

Το 1994 δημοσιεύθηκε η πρώτη μελέτη που αφορούσε ακτινολογική και ιστολογική εξέταση των ρινικών οστών και της ύνιδας σε 62 έμβρυα χωρίς ανωμαλίες¹. Το ρινικό οστό πρωτοεμφανιζόταν σε έμβρυα με κεφαλο-ουραίο μήκος 42 mm αρχικά σαν ένα λεπτό επίμηκες οστέινο περίγραμμα για να μεταβληθεί σταδιακά σε οστό σφηνοειδούς σχήματος. Ακολούθησαν ακτινολογικές περιγραφές σκελετικών δυσπλασιών σε έμβρυα με χρωματοσωμικές ανωμαλίες: 19 από 31 έμβρυα

με τρισωμία 21 παρουσίαζαν δυσγενεσία ή αγενεσία ρινικού οστού² ενώ τα ρινικά οστά απουσίαζαν ή ήταν παθολογικά σε 8 από 10 έμβρυα με τρισωμία 18³ και σε 7 από 9 έμβρυα με τρισωμία 13⁴. Το 1999 ανακοινώνονται τα συμπεράσματα ακτινολογικών μελετών σε 60 έμβρυα με σύνδρομο Down στις 15-40 εβδομάδες της κύησης σε σύγκριση με 82 φυσιολογικά έμβρυα⁵. Τα χαρακτηριστικά ευρήματα στην τρισωμία 21 αφορούσαν σε βραχυκεφαλία, απουσία οστεοποίησης ρινικού οστού ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης στο 1/4 των περιπτώσεων, και υποπλασία της μέσης φάλαγγας του 5ου δακτύλου του χεριού.

Εκτίμηση του ρινικού οστού στο πρώτο τρίμηνο της κύησης

Το πρωτόκολλο για την εκτίμηση του ρινικού οστού επιβάλλει η εξέταση να γίνεται από την 11η-14η εβδομάδα όταν το κεφαλο-ουραίο μήκος του εμβρύου είναι 45-84 mm. Χρησιμοποιείται μέση οβελιαία τομή του προσώπου με οδηγία σημεία την ηχογενή άκρη της μύτης και το ορθογώνιο σχήμα της υπερώας μπροστά, τον διαφανή διεγκέφαλο στο κέντρο και την αυχενική μεμβράνη πίσω. Στο εμβρυϊκό προφίλ θα πρέπει να διακρίνονται τρεις γραμμές: μια ηχογενής γραμμή πάνω από τη ράχη της μύτης που αντιπροσωπεύει το ρινικό δέρμα, μια περισσότερο παχιά γραμμή παράλληλη προς την προηγούμενη που αντιστοιχεί στο ρινικό οστό και τέλος μια γραμμή μπροστά και πάνω από το ρινικό οστό που αντιστοιχεί στο δέρμα που καλύπτει την άκρη της μύτης. Για να απεικονισθούν αυτά τα ανατομικά στοιχεία και να διαχωριστεί το ρινικό οστό σαν ξεχωριστή δομή από το δέρμα πρέπει η μεγέθυνση της εικόνας να είναι τέτοια ώστε η κεφαλή και ο άνω θώρακας του εμβρύου να καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος της οθόνης.

Η γωνία πρόπτωσης της δέσμης των υπερήχων έχει εξαιρετικά μεγάλη σημασία στην εκτίμηση του ρινικού οστού. Το μέτωπο του ηχοβολέα δεν πρέπει να είναι παράλληλο με το εμβρυϊκό προφίλ αλλά να σχηματίζει γωνία 45ο ενώ η εξέταση πρέπει να γίνεται με το έμβρυο να αντικρίζει τη δέ-

ση των υπερήχων.

Το ρινικό οστό στις 11-14 εβδομάδες της κύησης.

Το 2001 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μελέτης της 701 εμβρυϊκών προφίλ στις 11-14 εβδομάδες λίγο πριν τη διενέργεια βιοψίας τροφοβλάστης για έλεγχο του καρυότυπου⁶. Η μέση ηλικία των γυναικών ήταν 38 χρονών, το μέσο CRL ήταν 65 mm και η μέση ηλικία κύησης ήταν 12 εβδομάδες. Το εμβρυϊκό προφίλ εξετάστηκε επιτυχώς σε όλες τις περιπτώσεις ενώ το ρινικό οστό ήταν απών σε 43 από 59 έμβρυα με τρισωμία 21 και σε 3 από τα 603 έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο. Η απουσία του ρινικού οστού αύξησε τον κίνδυνο χρωματοσωμικών ανωμαλιών κατά 140 φορές ενώ η παρουσία του τον ελάττωνε κατά 3 φορές. Η ενσωμάτωση του ρινικού οστού στο screening με συνδυασμό ηλικίας μητέρας και αυχενικής διαφάνειας μπορούσε να αυξήσει το ποσοστό ανίχνευσης χρωματοσωμικών ανωμαλιών σε 85% και παράλληλα να ελαττώσει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε 1%.

Το 2004 ακολούθησε μελέτη 5918 εμβρύων στην 11-14η εβδομάδα της κύησης, που εξέταζε την επίδραση της εθνικότητας της μητέρας, του κεφαλοουραίου μήκους και της αυχενικής διαφάνειας στην συχνότητα απουσίας ρινικού οστού τόσο στα ευπλοειδικά όσο και στα έμβρυα με τρισωμία 21⁷. Το ρινικό οστό απουσίαζε στο 69% των εμβρύων με τρισωμία 21 και στο 32% των εμβρύων με χρωματοσωμικές ανωμαλίες. Η θετική και αρνητική προγνωστική αξία για τρισωμία 21 με βάση το ρινικό οστό υπολογίστηκε σε 28 και 0.3 αντίστοιχα. Αφού λαμβανόταν υπόψη η εθνικότητα της μητέρας, ο υπολογιζόμενος με βάση την μητρική ηλικία και την αυχενική διαφάνεια κίνδυνος για χρωματοσωμικές ανωμαλίες αυξανόταν 28 φορές εάν το ρινικό οστό απουσίαζε και μειωνόταν κατά 3 φορές εάν το ρινικό οστό ήταν παρών.

Το μήκος ρινικού οστού στις 11-14 εβδομάδες της κύησης

Η σχέση μεταξύ υποπλασίας της μύτης και χρω-

ματοσωμικών ανωμαλιών εξετάστηκε μετρώντας αυτό καθαυτό το μήκος του ρινικού οστού⁸. Σε 1092 έμβρυα ηλικίας 11-14 εβδομάδων ο καρυότυπος ήταν φυσιολογικός σε 955 και παθολογικός σε 137 περιπτώσεις. Στα φυσιολογικά έμβρυα το μήκος του ρινικού οστού αυξανόταν γραμμικά με την αύξηση του κεφαλοουραίου μήκους από μία διάμεση τιμή 1.3 mm για CRL 45 mm σε 2.1 mm για CRL 84 mm. Στα έμβρυα με σύνδρομο Down η απεικόνιση του ρινικού οστού ήταν δυνατή μόνο στο 1/3 των περιπτώσεων ενώ εκεί όπου υπήρχε ρινικό οστό το μήκος του δεν ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερο από ότι στα φυσιολογικά έμβρυα. Το ίδιο ίσχυε και για τις υπόλοιπες χρωματοσωμικές ανωμαλίες. Έτσι θεωρήθηκε ότι η μέτρηση αυτού καθαυτού του μήκους του ρινικού οστού δεν ήταν χρήσιμη στο screening.

Το ρινικό οστό σαν μέθοδος screening στο πρώτο τρίμηνο.

Αντίθετα με την μελέτη των Cicero και συν.⁷ όπου το εμβρυϊκό προφίλ εξετάστηκε επιτυχώς στο 98.9% και η ανίχνευση του συνδρόμου Down έφθανε στο 69%, τα αποτελέσματα της FASTER μελέτης στις ΗΠΑ ήταν απογοητευτικά⁹. Από 38.189 ασθενείς που έκαναν screening πρώτου τριμήνου με συνδυασμό μητρικής ηλικίας και αυχενικής διαφάνειας, το εμβρυϊκό προφίλ εξετάστηκε σε 6324 περιπτώσεις ενώ μία αποδεκτή εικόνα του ρινικού οστού ήταν δυνατή μόνο σε 4801 από αυτές. Υπήρχαν 11 περιπτώσεις συνδρόμου Down και στις 9 από αυτές το ρινικό οστό περιγράφηκε ως παρόν ενώ στις άλλες 2 οι εξεταστές δεν ήταν σε θέση να το κατατάξουν ως παρών ή απών. Το χαμηλό ποσοστό επιτυχούς εξέτασης (76%) υπήρξε σημαντικό σημείο κριτικής για αυτό το τμήμα της μελέτης FASTER η οποία υπογράμμιζε τη δυσκολία της εξέτασης και αμφισβητούσε το ρόλο του ρινικού στο screening πρώτου τριμήνου. Το 2006 μελέτη σε πληθυσμό χαμηλού κινδύνου στην Ισπανία προσδιόριζε την ευαισθησία του ρινικού οστού στο 29%¹⁰ ενώ την ίδια χρονιά δημοσιεύεται μία πολλή ενδιαφέρουσα προοπτική μελέτη από το St George's του Λονδί-

νου η οποία διαχώριζε τους πληθυσμούς των γυναικών σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου καταδεικνύοντας ότι το ποσοστό ανίχνευσης του συνδρόμου Down με βάση το ρινικό οστό ήταν 48% και μόλις 17% αντίστοιχα¹¹. Ακολουθεί μεγάλη μελέτη πληθυσμού υψηλού κινδύνου με ποσοστό απουσίας ρινικού 1.2% στο γενικό πληθυσμό και 68% στο σύνδρομο Down¹² ενώ οι Sepulveda και συν¹³ σε μικτό πληθυσμό αναφέρουν ξανά ποσοστό ανίχνευσης 42%. Η μεγαλύτερη πάντως και πιο πρόσφατη μελέτη από το King's College του Λονδίνου κατέγραψε απουσία ρινικού οστού σε 73 από 122 έμβρυα με τρισωμία 21 ανεβάζοντας το ποσοστό ανίχνευσης στο 60% για 2.6% ψευδώς θετικά αποτελέσματα¹⁴.

Η σημασία της εμπειρίας του εξεταστή και οι περιορισμοί της μεθόδου

Υπολογίζεται ότι απαιτούνται κατά μέσο όρο τουλάχιστον 80 υπερηχογραφήματα από έμπειρους υπερηχογραφιστές έτσι ώστε να μπορούν να εκτιμήσουν το ρινικό οστό ενώ η συμφωνία ανάμεσα σε 2 ανεξάρτητους υπερηχογραφιστές για την παρουσία ή απουσία του ρινικού οστού φθάνει το 98% και το ποσοστό επιτυχούς απεικόνισης το 94-97%¹⁵. Ιδιαίτερη σημασία έχει η αναγνώριση ότι η απουσία ρινικού οστού στα ευπλοειδικά έμβρυα συνδέεται με την εθνικότητα της μητέρας καθώς απαντάται σε 1.2%, 9% και 5% στην Καυκάσια, στην Αφρικανική και στην Ασιατική φυλή αντίστοιχα. Το κεφαλοουραίο μήκος του εμβρύου και η αυχενική διαφάνεια συνδέονται επίσης με την απουσία ρινικού οστού: 4.6% για CRL 45-64 mm και 1.4% για CRL από 65-84 mm, 1.8% για αυχενική διαφάνεια <95η ε.α. και 12% για αυχενική διαφάνεια >4.5mm¹⁶.

Το πλεονέκτημα της μεθόδου (αναφερόμενο ποσοστό ανίχνευσης τρισωμίας 21 48% για κάτω από 1% ψευδώς θετικά αποτελέσματα) επισκιαζεται από παράγοντες που δυσχεραίνουν την καθολική κλινική εφαρμογή της¹⁷. Πρόκειται για ενδογενείς παράγοντες όπως το μικρό μήκος του οστού που εμποδίζει την απεικόνιση, την παρουσία κενού ανάμεσα στα δύο οστά που θεωρητικά

τουλάχιστον μπορεί να εμποδίσει την απεικόνισή τους στην ακριβή μέση οβελιαία τομή, την ελατωμένη ηχογένεια των ρινικών οστών σε πρώιμες ηλικίες κύησης, την καθυστέρηση στην ωρίμανση που επηρεάζει το ένα αλλά όχι το άλλο οστό και τις διαφορές ανάλογα με την εθνικότητα. Οι τεχνικοί παράγοντες αφορούν πλημμελή τεχνική υπερηχογραφίας, δυσμενή θέση του εμβρύου, δυσκολία στο να επιτευχθεί καλή γωνία λήψης, το βάρος της μητέρας και η παρουσία ουλών όπως επίσης και η γειτνίαση του ρινικού με την μετωπιαία απόφυση της άνω γνάθου που μπορεί να εκληφθεί λανθασμένα σαν ρινικό οστό.

Ο κυριότερος όμως παράγοντας που αναχαιτίζει την καθολική εφαρμογή της μεθόδου έγκειται στο γεγονός ότι η ερώτηση «υπάρχει» ή «δεν υπάρχει» ρινικό οστό είναι μία κατηγορική μεταβλητή που -σε αντίθεση με την αυχενική διαφάνεια που είναι μία συνεχής μεταβλητή- δεν μπορεί να υποβληθεί σε ικανοποιητικό εξωτερικό ποιοτικό έλεγχο. Έτσι ενώ είναι σχετικά απλό να καθοριστεί εάν ένας εξεταστής μπορεί να αναγνωρίσει τα οδηγία σημεία για το ρινικό οστό, επειδή η απουσία του ρινικού οστού είναι σχετικά σπάνια, η συχνότητα με την οποία ένας εξεταστής κρίνει λανθασμένα ένα ρινικό οστό ως παρόν ενώ απουσιάζει ή το αντίστροφο δεν μπορεί εύκολα να καθοριστεί. Σε γυναίκες υψηλού κινδύνου με βάση την αυχενική διαφάνεια και τον βιοχημικό έλεγχο, η απουσία του ρινικού θα αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο και το ίδιο θα συμβεί και σε γυναίκες μέσου ή οριακού κινδύνου. Εδώ το κόστος ενός λάθους δεν είναι τραγικό καθώς κάποιος θα υποστήριζαν ότι και μόνο η απουσία του ρινικού αποτελεί ένδειξη επεμβατικού ελέγχου. Το πρόβλημα προκύπτει όταν το τεστ σε γυναίκες υψηλού κινδύνου που έχουν έμβρυα με φαινομενικά ορατό ρινικό οστό, θεωρηθεί ψευδώς αρνητικό και τις μεταβάλλει έτσι λανθασμένα σε χαμηλού κινδύνου χωρίς ανάγκη για περαιτέρω έλεγχο.

Ακτινολογικές και ιστοπαθολογικές μελέτες Αυτές οι ανησυχίες υπογραμμίζονται από ακτινολογικές και ιστοπαθολογικές μελέτες του ρινικού οστού στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης

όπου βρέθηκε αναντιστοιχία με τα υπερηχογραφικά ευρήματα¹⁸⁻²⁰. Σε προοπτική μελέτη 11-14 εβδομάδων βρέθηκε απουσία ρινικού στις μισές περιπτώσεις συνδρόμου Down αλλά υπήρχε αναντιστοιχία υπερηχογραφικών και ακτινολογικών ευρημάτων στο 43% των περιπτώσεων¹⁸. Σε άλλη μελέτη στις 14-25 εβδομάδες, 8 από 33 έμβρυα με σύνδρομο Down είχαν αμφοτερόπλευρη απουσία ρινικού οστού και 2 από 33 μονόπλευρη (οι φαινοτυπικές διαφορές στο ρινικό οστό μπορεί να αντανακλούν γενετικές διαφορές στην ομάδα του συνδρόμου Down). Τέλος, 17 έμβρυα με σύνδρομο Down στο πρώτο τρίμηνο εξετάθηκαν παθολογοανατομικά για να καθορισθεί εάν το ρινικό οστό όντως απουσιάζει. Από τις 17 περιπτώσεις, το ρινικό οστό ήταν υπερηχογραφικά ορατό αλλά υποπλαστικό στις 10, απών στις 6, και σε μία δεν καθορίστηκε. Ιστοπαθολογοανατομικά όμως στις 16 από τις 17 περιπτώσεις υπήρχε ρινικό οστό, ανιχνεύσιμο από την παρουσία οστεοποιητικού κέντρου. Το ρινικό οστό δεν θα πρέπει λοιπόν να κατατάσσεται ως παρών ή απών αλλά ως φυσιολογικό ή υποπλαστικό. Καθώς η δυσκολία μιας τέτοιας κατάταξης για μεγέθη της τάξης του 1-2 mm (που είναι το μήκος του ρινικού οστού στο πρώτο τρίμηνο) είναι προφανής, οδηγούμαστε στην εξέταση του ρινικού οστού στο 2ο πλέον τρίμηνο της κύησης.

Το ρινικό οστό στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης.

Το 2002 οι Sonek και Nikolaides ανακοίνωσαν την προγεννητική διάγνωση τριών περιπτώσεων συνδρόμου Down με βάση την εκτίμηση του ρινικού οστού στις 19-22 εβδομάδες της κύησης²¹. 2 από τα 3 έμβρυα με σύνδρομο Down είχαν πλήρη απουσία ρινικών οστών ενώ στο τρίτο έμβρυο το μήκος του ρινικού ήταν μόλις 4.2 mm. Η σημασία της εξέτασης του ρινικού οστού επιβεβαιώνεται στη συνέχεια σε μελέτη 239 εμβρύων στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης όπου το ρινικό οστό δεν απεικονίστηκε σε 6 από τα 16 έμβρυα με τρισωμία 21 (37%) σε σύγκριση με 1 από τα φυσιολογικά (0.5%)²². Ακολούθησαν εντυπωσιακές απεικονίσεις των ρινικών οστών με τρισδιάστατη υπερηχο-

χογραφία όπου ήταν δυνατή η διάκριση μεταξύ απουσίας, υποπλασίας αλλά και μονόπλευρης απουσίας ή υποπλασίας ρινικού οστού²³⁻²⁴. Έτσι 9 από 20 έμβρυα με σύνδρομο Down είχαν υποπλασία ή απουσία ρινικού οστού ενώ σε 3 από τις 9 περιπτώσεις υπήρχε αναντιστοιχία μεταξύ δεξιάς και αριστερής πλευράς που θα μπορούσε να εξηγήσει και την αναντιστοιχία δισδιάστατων υπερηχογραφικών και παθολογοανατομικών ευρημάτων²³. Οι Gonçaves και συν²⁴ αφού εξέτασαν με τρισδιάστατη υπερηχογραφία 37 φυσιολογικά και 37 έμβρυα με σύνδρομο Down μπόρεσαν τελικά να αναλύσουν 53 και διαπίστωσαν απουσία ρινικών οστών σε 10 έμβρυα 9 από τα οποία είχαν σύνδρομο Down. Αναγνωρίστηκαν τρεις τύποι οστεοποίησης: 1) φυσιολογική, 2) καθυστερημένη οστεοποίηση, (3) απουσία ρινικού οστού. Η απουσία ρινικού οστού είχε 35% ευαισθησία ενώ η υποπλασία 42% για ανίχνευση συνδρόμου Down ενώ τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα ήταν 3.7% και 22% και η θετική προγνωστική αξία 9 και 1.8 αντιστοίχως.

Λόγος αμφιβρεγματικής διαμέτρου και μήκους ρινικού οστού

Το ρινικό οστό μετρήθηκε από τη βάση της μύτης κοντά στο μετωπιαίο οστό μέχρι το απώτερο άκρο οστεοποίησής του και υπολογίστηκε η σχέση μεταξύ BPD/μήκους ρινικού οστού 2. Η διάμεση τιμή του ρινικού οστού ήταν 3.5 mm σε έμβρυα με σύνδρομο Down και 4.6 mm στα φυσιολογικά έμβρυα. Ο λόγος αμφιβρεγματικής διαμέτρου/μήκους ρινικού οστού στο σύνδρομο Down ήταν 11.3 ενώ στα φυσιολογικά έμβρυα 8.1. Ο λόγος BPD/ρινικό οστό > 9 είχε 100% ευαισθησία για το σύνδρομο Down με 22% ψευδώς θετικά αποτελέσματα ενώ ο λόγος >11 είχε 69% ευαισθησία με ψευδώς θετικά αποτελέσματα της τάξης του 5%. Εάν χρησιμοποιηθεί σαν όριο ο λόγος=10 τότε η ευαισθησία της μεθόδου είναι 80% με 10% ψευδώς θετικά αποτελέσματά. Προοπτική μελέτη η οποία μέτρησε το ρινικό οστό σε 1046 έμβρυα χρησιμοποιώντας σαν όριο υποπλασίας τα 2.5 mm, ανίχνευσε τα 21 από 34 έμβρυα με σύνδρομο

Down (62%) ενώ εντόπισε υποπλασία ρινικού οστού στο 1.2% των χρωματοσωμικά φυσιολογικών εμβρύων – 0.5% σε λευκές γυναίκες και 8.8% σε γυναίκες μαύρη φυλής²⁵. Είναι ενδιαφέρον πάντως ότι σε 3 από τα 21 έμβρυα με σύνδρομο Down (14%) δεν υπήρχε κανένας άλλος δείκτης χρωματοσωμικών ανωμαλιών.

Μέση οβελιαία τομή και ύνιδα

Εξαιρετικά μεγάλη σημασία για την ακριβή μέτρηση του μήκους του ρινικού οστού είναι η ακριβής μέση οβελιαία τομή του προσώπου που εξασφαλίζεται από τα οδηγία ανατομικά στοιχεία της μύτης, του άνω κάτω χείλους, της άνω γνάθου (πρωτογενούς υπερώας) και του σαγονιού μπροστά και της δευτερογενούς υπερώας με την υπερκείμενη ύνιδα προς τα πίσω. Η ύνιδα είναι ένα από τα μονήρη προσωπικά οστά του κρανίου που βρίσκεται στη μέση γραμμή και σχηματίζει το οπίσθιο τμήμα του ρινικού διαφράγματος. Έχει τραπεζοειδές σχήμα και συναρτάται προς τα πάνω με το ηθμοειδές οστό ενώ προς τα κάτω με την υπερώα. Ενώ στο πρώτο τρίμηνο η ύνιδα δεν μπορεί να διακριθεί από την υπερώα στο δεύτερο τρίμηνο είναι το σημείο κλειδί για μία επιτυχή ακριβή μέση οβελιαία τομή. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι καθώς η μύτη, το άνω-κάτω χείλος, η άνω γνάθος και το σαγόι είναι ορατά τόσο σε παραοβελιαίες όσο και σε λοξές τομές, η μόνη σημαντική διαφορά στο εμβρυϊκό προφίλ όταν η τομή είναι παραοβελιαία ή λοξή είναι η μη απεικόνιση του οστού της ύνιδας. Η ύνιδα εξακολουθεί να είναι ορατή σε παραοβελιαία τομή απόστασης 1 mm από τη μέση γραμμή που οφείλεται σε απόκλιση 10 μοιρών ενώ σε μεγαλύτερες αποκλίσεις το οστό δεν απεικονίζεται²⁶.

Η απόκλιση από τη μέση οβελιαία τομή συνδέεται με σημαντική υπερεκτίμηση ή υποτίμηση του μήκους του ρινικού οστού και θα μπορούσε να εξηγήσει τις διαφορές στο φυσιολογικό εύρος του ρινικού οστού όπως αυτό καταγράφεται σε διάφορες δισδιάστατες μελέτες στο δεύτερο τρίμηνο (π.χ. η 5η ε.α στις 20 εβδομάδες κυμαινόταν από 4.4 έως 6 χλ.). Σε παρόμοια συμπεράσματα κατα-

λήγει και πρόσφατη μελέτη από την Ολλανδία²⁷ όπου το μήκος του ρινικού οστού στην τριδιάστατη υπερηχογραφία που διασφάλιζε την ακριβή μέση οβελιαία τομή, είναι μικρότερο από το εύρος που αναφέρεται από τη μεγαλύτερη μελέτη των Sonek και συν το 2006²⁸. Σε έμβρυα με σύνδρομο Down το μήκος του ρινικού οστού μπορεί να υπερεκτιμηθεί εάν χρησιμοποιηθούν παραοβελιαίες τομές. Έτσι ενώ το μήκος ρινικού οστού < 5η ε.α. ανιχνεύει το 76% της τρισωμίας 21, εάν η τομή απέχει 2 mm από τη μέση γραμμή το ποσοστό πέφτει σε 69% και σε 35% εάν η τομή έχει κλίση 20ο και 10ο προς τον z και y άξονα αντίστοιχα²⁹. Σε μελέτη 41 εμβρύων με σύνδρομο Down στις 16-24 βρέθηκε αμφοτερόπλευρη απλασία σε 11 (26.8%) και μονόπλευρη απλασία σε 1 (2.4%). Στο στεφανιαίο επίπεδο 18 από τα 29 (62%) εμβρύων με σύνδρομο Down είχαν αποκλίνοντα μικρά οστά ενώ σε 131 από 135 (97%) από τα ευπλοειδικά έμβρυα τα οστά ήταν πλήρης ενωμένα στη μέση γραμμή (γεγονός που εξηγεί την υπερεκτίμηση του μήκους τους σε λοξές τομές).

Μετα-αναλύσεις της εκτίμησης του ρινικού οστού και των υπερηχογραφικών δεικτών στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης

Σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 18 μελετών που αφορούν το ρινικό οστό στο δεύ-



Εικόνα: Μέση οβελιαία τομή για τη φυσιολογική απεικόνιση του ρινικού οστού στις 22 εβδομάδες της κύησης.

τερο τρίμηνο της κύησης βρέθηκε ότι η θετική προγνωστική αξία απουσίας και υποπλασίας ρινικού οστού ήταν 40 και 15 αντίστοιχα ενώ η αρνητική προγνωστική αξία 0.7 και 0.4730. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στους διάφορους τρόπους με τους οποίους οριζόταν η υποπλασία (σε MoM ή σε εκατοστιαίες αναλογίες) ενώ η σχέση BPD/μήκους ρινικού οστού είχε μεγαλύτερη ευαισθησία αλλά χαμηλότερη ειδικότητα. Συμπερασματικά 1 στα 13 έμβρυα με σύνδρομο Down έχουν απουσία και 40% υποπλασία ρινικού οστού στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης.

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 48 μελετών για τους δείκτες χρωματοσωμικών ανωμαλιών στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης υπολογίστηκε το ποσοστό ανίχνευσης, τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα και η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία για τις υπερηχογενείς καρδιακές εστίες, την κοιλιομεγαλία, την αυξημένη αυχενική πτυχή, την ήπια υδροπέφρωση, το κοντό μηριαίο και βραχιόνιο, την έκτοπη αριστερή υποκλείδια αρτηρία και την απουσία ή υποπλασία του ρινικού οστού. Σαν μεμονωμένοι δείκτες μόνο η διάταση των εγκεφαλικών κοιλιών, η αυξημένη αυχενική πτυχή και η έκτοπη αριστερή υποκλείδια αρτηρία αυξάνουν τον κίνδυνο κατά 3-4 φορές ενώ η υποπλασία του ρινικού οστού σήμαινε 6-7πλάσια αύξηση του κινδύνου³¹.

Nasal Bone: Fact or Myth?

Psarra A.

3rd Dept. Obstetrics & Gynecology Aristotle University of Thessaloniki

Correspondence: 5th A. Sofias str., 54623 Thessaloniki

E-mail: nat@kie.gr

Summary

Down syndrome is associated with certain morphological features, including increased nuchal translucency thickness in the first trimester, increased nuchal fold thickness and prenatal skin thickness in the second trimester, and hypoplastic nasal bone, hypoplastic maxilla and increased frontomaxil-

lary facial angle in both the first and second trimesters. The nasal bones are two small oblong bones in the middle and upper part of the face that form, by their junction, “the bridge” of the nose. Each bone is ossified from one center, which appears at the beginning of the 10th week in the membrane overlying the front part of the cartilaginous nasal capsule. Even though the exact mechanism leading to the nasal bone abnormalities in trisomy 21 remains unknown, it is possible that connective tissue disturbances contribute to the difference in the size and in the degree of ossification of the nasal bone associated with this aneuploidy.

At 11–13 weeks there is absence of the nasal bone in 1–2% of euploid fetuses, in 60% of fetuses with trisomy 21 and in about half of fetuses with trisomies 18 and 13. The prevalence of absent nasal bone is affected not only by the fetal karyotype but also by maternal ethnicity, is inversely related to fetal CRL and serum PAPP-A and increases with fetal nuchal translucency. The addition of nasal bone evaluation to the combined screening of the first trimester for a fixed cut-off risk of 1:100 can reduce the false positive rate from 3% to 2.5% without changing the standardized detection rates of 91% for trisomy 21 and 100% for trisomies 18,13, and Turner syndrome.

The exact mid-sagittal plane of the fetal face is essential for accurate measurement of the fetal nasal bone in the second trimester of pregnancy. Over-estimation of nasal bone length occurs in parasagittal and oblique views as in 62% of fetuses with trisomy 21 the nasal bones are divergent, whereas in 97.0% of euploid fetuses, the bones are entirely fused in the midline. Meta-analysis of studies on the screening performance of second-trimester markers for trisomy 21 showed that the positive and negative likelihood ratio for absence or hypoplasia of the fetal nasal bone are 23.3 and 0.46 respectively. As an isolated

sonographic marker, hypoplasia of the nasal bone is associated with a 6-7fold increase in the estimated risk for Down syndrome at 14-24 weeks of gestation. It is essential, as in the case of the first trimester, that those performing the second-trimester scan receive appropriate training, certification of competence and subject their results to audit.

Key words: nasal bone, trisomy 21, screening.

Βιβλιογραφία

- Sandkicoglou M, Molsted K, Kjaer I. The prenatal development of the human nasal and vomeral bones. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1994; 124-34.
- Keeling JW, Hansen BF, Kjaer I. Pattern of malformation in the axial skeleton in human trisomy 21 fetuses. *Am J Med Genet* 1997;68:466-71.
- Kjaer I, Keeling JW, Hansen BF. Pattern of malformations in the axial skeleton in human trisomy 18 fetuses. *Am J Med Genet* 1996; 332-6.
- Kjaer I, Keeling JW, Fischer Hansen B. Pattern of malformations in the axial skeleton in human trisomy 13 fetuses. *Am J Med Genet* 1997; 421-6.
- Stempfle N, Hutten Y, Fredouille C, et al. Skeletal abnormalities in fetuses with Down's syndrome: A radiologic postmortem study. *Pediatr Radiol* 1999;29:682-88.
- Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, et al. Absence of nasal bone in fetuses with Trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: An observational study. *Lancet* 2001;358:1665-67.
- Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, et al. Likelihood ratio for Trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:218-23.
- Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, et al. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:400-02.
- Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Berkowitz RL, Dugoff L, Craigo SD, Carr SR, Wolfe HM, Tripp T, D'Alton ME; FASTER Research Consortium. *Obstet Gynecol* 2004; 1222-8.
- Ramos Corpas D, Santiago JC, Montoya F. Ultrasonographic evaluation of fetal nasal bone in a low-risk population at 11-13+6 gestational weeks. *Prenat Diagn* 2006; 112-7.
- Prefumo F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester nuchal translucency, nasal bones, and trisomy 21 in selected and unselected populations. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 828-33.
- Sonek J, Cicero S, Neiger R, Nicolaides KH. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1219-30.
- Sepulveda W, Wong AE, Dezerega V. First-trimester ultrasonographic screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency and nasal bone. *Obstet Gynecol* 2007; 1040-5.
- Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright d, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 259-64.
- Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaides KH. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 135-7.
- Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for Trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:218-23.
- Borrell A. Promises and pitfalls of first trimester sonographic markers in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2009; 62-8.
- Larose C, Massoc P, Hillion Y, Bernard JP, Ville Y. Comparison of fetal nasal bone assessment by ultrasound at 11-14 weeks and by postmortem X-ray in trisomy 21: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 27-30.
- Tuxen A, Keeling JW, Reintoft I, Fischer Hansen B, Nolting D, Kjaer I. A histological and radiological investigation of the nasal bone in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22-6.
- Minderer S, Gloning KP, Henrich W, Stoger H. The nasal bone in fetuses with trisomy 21: sonographic versus pathomorphological findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 16-21.
- Sonek JD, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 139-41.
- Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 1387-94.
- Benoit B and Chaoui R. Three-dimensional ultrasound with maximal mode rendering: a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence or hypoplasia of nasal bones in second-trimester screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 19-24.
- Gonçalves F, Espinoza J, Lee W, Schoen ML, Devers P, Mazor M, Chaiworapongsa T, DeVore GR, Romero R. Phenotypic Characteristics of Absent and Hypoplastic Nasal Bones in Fetuses With Down Syndrome. Description by 3-Dimensional Ultrasonography and Clinical Significance. *J Ultrasound Med* 2004; 1619-27.
- Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 15-18.
- Persico N, Molina F, Borenstein M, Azumendi G, Nicolaides KH. Nasal-bone length in euploid fetuses at 16-24 weeks' gestation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 285-90.
- Vos FI, De Jong-Pleij EAP, Ribbert LSM, Tromp E, Bilardo CM. Three-dimensional ultrasound imaging and measurement of nasal bone length, prenasal thickness and frontomaxillary facial angle in normal second- and third-trimester fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 636-41.
- Sonek JD, McKenna D, Webb D, Croom C, Nicolaides KH. Nasal bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 152-155.
- Persico N, Molina F, Azumendi G, Fedele L, Nicolaides KH. Nasal bone assessment in fetuses with trisomy 21 at 16-24 weeks of gestation by tree-dimensional ultrasound. *Prenat Diagn* 2012; 240-4.
- Moreno-Cid M, Rubio-Lorente A, Rodriguez MJ, Bueno-Pacheco G, Ten as JM, Rom n-Ortiz C, Arias A. Systematic review and meta-analysis of performance of second-trimester nasal bone assessment in detection of fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 247-53.
- Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, Kosinski, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 247-61.

Δεκαβάλας Ο. Γεώργιος, Αθανασόπου-
λος Νικόλαος

Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, Ιατρι-
κή Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

Συσχέτιση της διαφοράς βάρους ή του Κεφαλουραίου Μήκους μεταξύ διδύμων και δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος

Εισήγηση στο Ian Donald Greek Branch:

6th Advanced Course of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 6-8/12/2013

Περίληψη

Η συχνότητα των διδύμων κήσεων αυξάνεται, συμβάλλοντας στην αύξηση της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Αρκετές μελέτες έχουν αναγνωρίσει την διαφορά στην ανάπτυξη μεταξύ των εμβρύων δίδυμων κήσεων ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για δυσμενή περιγεννητική έκβαση. Ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό, δίδυμα με σημαντική διαφορά στο βάρος γέννησης έχουν χειρότερη περιγεννητική έκβαση. Επίσης πολλές μελέτες συμφωνούν ότι διαφορά στο κεφαλοουριαίο μήκος (CRL) στο πρώτο τρίμηνο επίσης συνοδεύεται με δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα. Στην παρούσα μελέτη ανασκόπησης συλλέξαμε τα τελευταία δεδομένα που υπάρχουν προκειμένου να βρούμε αν πράγματι αυτές οι διαφορές στη μέτρηση του βάρους ή του CRL συνοδεύονται με άσχημη πρόγνωση. Φαίνεται ότι μία διαφορά στο εκτιμώμενο εμβρυϊκό βάρος $\geq 25\%$ συνοδεύεται και με τις μεγαλύτερες πιθανότητες πρόβλεψης δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος, ενώ η διαφορά στο CRL έχει φτωχή προγνωστική αξία για δυσμενή περιγεννητική έκβαση. Η κλινική αντιμετώπιση τέτοιων κήσεων επικεντρώνεται στην στενή υπερηχογραφική παρακολούθηση (εκτίμηση αμνιακού υγρού, Doppler), στην προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών και στην κατάλληλη χρονική στιγμή περάτωσης του τοκετού. Μια πολιτική αυξημένης παρακολούθησης του εμβρύου που ξεκινά από την 26η εβδομάδα μπορεί να είναι λογική για κήσεις με διαφορά στο εκτιμώμενο βάρος

Αλληλογραφία:

Γεώργιος Ο. Δεκαβάλας
Καθηγητής Μαιευτικής & Γυναικολογίας
Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική
Παν/μο Νοσοκομείο Πατρών
Ρίο, 26 111
Τηλ. +30-261-3603893; 6972233270

e-mail: decavalas@hotmail.com

Κατατέθηκε 05.10.2014

Έγινε δεκτή 05.11.2014

≥ 25 % , αλλά αυτό απαιτεί επιβεβαίωση από μεγάλες προοπτικές μελέτες.

Λέξεις - κλειδιά: κεφαλουραίο μήκος, διαφορές βάρους εμβρύων, διχοριακές κήσεις, δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα

Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση στο ποσοστό των πολυδύμων κήσεων. Η αύξηση της ηλικίας της μητέρας ευθύνεται για το 30-40% των πολυδύμων κήσεων. Η πρόκληση πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας και οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι η αιτία για το 30 με 50% των διδύμων και περίπου για το 75% των τριδύμων κήσεων¹.

Λόγω του ότι τα νεογνά πολυδύμων κήσεων παρουσιάζουν υψηλότερη περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα, πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί για να προσδιορίσουν τους παράγοντες που επηρεάζουν την περιγεννητική έκβαση αυτών των νεογνών. Στην παρούσα ανασκόπηση θα διερευνηθεί αν η διαφορά στην ανάπτυξη των εμβρύων διδύμων κήσεων ή του κεφαλουραίου μήκους (CRL) μπορεί να επηρεάσει το περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Επίπτωση

Πόσο συχνή είναι η διαφορά στην ανάπτυξη μεταξύ διδύμων; Η διαφορά στην ανάπτυξη και το βάρος γέννησης των διδύμων νεογνών εμφανίζεται αρκετά συχνά στις πολύδυμες κήσεις. Συγκεκριμένα στο 18% των διδύμων κήσεων το βάρος γέννησης διαφέρει από 500 έως 999 gr ενώ στο 3 % η διαφορά είναι >1000 gr². Στο 15 έως 30% των διδύμων παρουσιάζεται διαφορά στο βάρος γέννησης περίπου 20%. Επιπλέον σε τριδυμη κήση η διαφορά μεταξύ του μεγαλύτερου και του μικρότερου εμβρύου είναι 20% σε ποσοστό περισσότερο από το 40% των τριδυμων κήσεων, ενώ στο 7% η διαφορά αυτή υπερβαίνει το 40%².

Αιτιολογία

Πολλοί παράγοντες έχουν σχετιστεί αιτιολογικά με την διαφορά στην ανάπτυξη και την επακόλου-

θη διαφορά στο βάρος γέννησης μεταξύ των νεογνών πολυδύμων κήσεων. Οι αιτιολογικοί παράγοντες διαχωρίζονται σε δύο κατηγορίες: τους εγγενείς, ιδιοσυστασιακούς παράγοντες (γενετική ανομοιομορφία των διδύμων) και τους τοπικούς πλακουντιακούς παράγοντες, όπως τέτοιοι είναι τα έμφρακτα του πλακούντα, τα οπισθοπλακουντιακά αιματώματα και το χοριοαγγείωμα.

Σε μια πολυκεντρική, προοπτική μελέτη (ES-PRIT) εκτιμήθηκε η σχέση μεταξύ ιστολογικών βλαβών του πλακούντα και της διαφοράς του βάρους γέννησης μεταξύ των νεογνών αλλά και της ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης (IUGR). Η μελέτη αυτή έδειξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των ιστολογικών ανωμαλιών του πλακούντα και της διαφοράς στο βάρος γέννησης διχοριοικών διδύμων και της ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης (IUGR). Αυτή η συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε σε μονοχοριακά δίδυμα.³

Διαφορά βάρους διδύμων και περιγεννητικό αποτέλεσμα

Ένα από τα κρίσιμα ερωτήματα που θέτονται είναι αν η διαφορά στην ανάπτυξη των διδύμων είναι εκείνη που αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τα επακόλουθα δυσμενή περιγεννητικά αποτελέσματα ή απλά συνιστά μια υπερηχογραφική παρατήρηση που μπορεί να οδηγήσει σε αρνητικά περιγεννητικά αποτελέσματα. Η αναγνώριση της διαφοράς στην ανάπτυξη των διδύμων στον προγεννητικό έλεγχο μπορεί να οδηγήσει σε ιατρογενή πρόωρο τοκετό που έχει το επακόλουθο της προωρότητας, όχι μόνο στο υπολειπόμενο αλλά και στο φυσιολογικά αναπτυσσόμενο έμβρυο.

Έχει βρεθεί ότι η διαφορά στην ανάπτυξη μεταξύ διδύμων αυξάνει κατά 10 φορές την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα και έχει μακροπρόθεσμες σωματικές και διανοητικές βλάβες κατά την ανάπτυξη. Ορισμένες μελέτες θεωρούν τη διαφορά στην ανάπτυξη μεταξύ διδύμων ως ανεξάρτητο αιτιολογικό παράγοντα για πτωχό περιγεννητικό αποτέλεσμα^{4,7}, ενώ άλλες συσχετίζουν την αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα που

παρατηρείται σε δίδυμα με διαφορά στην ανάπτυξη σε συνυπάρχοντες παράγοντες όπως είναι η ηλικία κύησης στον τοκετό, το ακριβές βάρος γέννησης, διαφορά στο φύλο, επιλεκτική ενδομήτρια καθυστέρηση στην ανάπτυξη και σε μονοχοριακά δίδυμα στο σύνδρομο μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο.⁸⁻¹⁰

Δεν υπάρχει συμφωνία ποιο είναι το όριο της διαφοράς βάρους γέννησης πάνω από το οποίο η ασυμμετρία στην ανάπτυξη των διδύμων οδηγεί σε δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα. Σε ανα-

δρομικές μελέτες αυτό κυμαίνεται από 10 έως 30%.^{4, 11-18} (πίνακας 1). Σε μεγάλη πολυκεντρική προοπτική μελέτη σε 1001 δίδυμες κύσεις το όριο αυτό βρέθηκε στο 18% για τα διχοριακά δίδυμα και στο 15% για τα μονοχοριακά δίδυμα, πάνω από το οποίο διπλασιαζόταν ο κίνδυνος για δυσμενή περιγεννητική έκβαση.¹⁹ Στην ίδια μελέτη ο απόλυτος κίνδυνος θνησιμότητας ήταν μεγαλύτερος για τα μονοχοριονικά δίδυμα με διαφορές στην ανάπτυξη σε σύγκριση με τα διχοριονικά ανεξάρτητα του βάρους γέννησης τους.¹⁹ Άλλη

Πίνακες

Πίνακας 1. Μελέτες που διερευνούν τη κλινική σημασία της διαφοράς βάρους μεταξύ διδύμων

Συγγραφείς	Χρόνος	Σχεδιασμός	Ανάλυση χοριονικότητας	Προσδιορισμός cut-off της διαφοράς
F.D' Antonio et al	2013	Αναδρομική	Ναι	25%
Breathnach et al	2011	Προοπτική	Ναι	18%
Amaru et al	2004	Αναδρομική	Ναι	20%
Hartley et al	2002	Αναδρομική ανάλυση συγκεκριμένου πληθυσμού	Όχι	25%
Demissie et al	2002	Αναδρομική	Όχι	10% μικρότερο δίδυμο 20% μεγαλύτερο δίδυμο
Redman et al	2002	Αναδρομική	Όχι	30%
Victoria et al	2001	Αναδρομική	Ναι	>25% ("σοβαρή") 5%-25% ("ήπια")
Hollier et al	1999	Αναδρομική	Όχι	25%
Lanni et al	1998	Αναδρομική	Όχι	24% (90 th εκατοστιαία) 29% (95 th εκατοστιαία)
Erkkola et al	1985	Αναδρομική	Όχι	25%

Πίνακας 2. Μελέτες με που εξετάζουν τη συσχέτιση της διαφοράς στο κεφαλουραίο μήκος των διδύμων και δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος

Μελέτη	Χοριονικότ ητα	Περιπτώσ εις (n)	Διαφορά CRL cut-off	Απόλε ια κλήση ς	Πρώιμ ος θάνατο ς	Περιγεννητ ική θνησιμότητ α	Διαφορά βάρους γέννησης	Πρόωρ ος τοκετό ς
<i>Structural</i>	<i>or</i>	<i>chromo</i>	<i>abnormalities</i>	<i>included</i>				
Dickey 1992	-	126	3mm	-	FL: 18 (14.3%)	-	-	-
Kol 1993	-	46	60.7	-	FL: 2 (4.7%)	-	-	-
Sebire 1998	MC, DC	539	Not stated	36 (6.7)	Assoc	-	Not assoc	-
Kalish 2004	DC only	159	10	9 (5.7)	Assoc	-	Assoc with BW disc>20%	-
Bartha 2005	MC, DC	57	Not reported	5 (8.8)	-	-	Assoc with BW disc>20% & sIUGR	-
Salomon 2005	MC, DC	182	11.4 – 14.3	14 (7.7)	Not assoc	Not assoc	Not assoc	Not assoc
Bhide 2009	MC, DC	507	12.2 – 19.3	39 (7.7)	Assoc (MC only)	-	Assoc (DC only)	-
Bora 2009	MC, DC	77	17	-	FL: 9 (12%)	-	-	-
Fajardo- Exposito 2011	MC, DC	46	-	-	-	-	Not predictive	-
Papaioan nou 2011	DC only	231	18.2	-	FL: 24 (10.4%)	-	-	-
Harper 2012	DC only	610	11	28 (4.6)	Assoc (<20 weeks)	Not assoc	Not assoc	Not assoc
<i>Structural</i>	<i>or</i>	<i>chromo</i>	<i>abnormalities</i>	<i>not</i>	<i>included</i>			
Kalish 2003	DC only	130	10	-	Assoc	-	Assoc	-
Banks 2008	DC only	108	5	-	-	-	Not assoc	-
Tai 2007	MC, DC	178	11.1	19 (10.7)	-	Not assoc	Predictive of BW disc>20%	Not assoc
El Kateb 2007	MC only	239	10	16 (15.5)	-	Assoc	Not assoc	-
Kagan 2007	MC only	512	Not reported	42 (8.2)	Assoc with FL (<18w)	Not assoc	-	Not assoc
Fareedud	DC only	78	9	-	-	-	Not assoc	Assoc

din 2010									
Fratelli 2011	MC only	135	5 - 20	4 (3.0)	-	-	Predictive	-	
Matias 2011	MC only	237	-	-	-	-	Not assoc	-	
Shahshah an 2011	DC only	118	11	10 (8.5)	-	Assoc	Assoc with BW disc>20% & sIUGR	Not assoc	
Memmo 2012	MC only	242	7.1	-	-	-	Predictive of sIUGR<2 6w	-	
F. D' Antonio 2013	MC, DC	1356	>19	-	FL: 111 (8.2%)	-	-	-	-
F. D' Antonio 2013	MC, DC	2155	Not found	65 (3.0)	Not assoc	Not assoc	Not assoc	Not assoc	Not assoc

Only the first author of each study is given. Assoc, associated; BW, birth weight; Chorion, chorionicity; DC, dichorionic; disc, discordance; FL, fetal loss; sIUGR, selective intrauterine growth restriction; MC, monochorionic; Not assoc, not associated; w, weeks.

μεγάλη μεταγενέστερη, αναδρομική μελέτη (STORK) περιέλαβε ένα σύνολο από 2161 διδυμες κήσεις και έδειξε ότι διαφορά στο βάρος γέννησης ή στο εκτιμώμενο εμβρυικό βάρος >25 % σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής θνησιμότητας.²⁰ Αυτό το όριο κατά τους συγγραφείς πρέπει να θεωρείται ανεξάρτητα της χοριονικότητας ή του εξατομικευμένου μεγέθους του εμβρύου. Οι συγγραφείς προτείνουν αυξημένη παρακολούθηση των διδύμων αυτών κήσεων μετά την 26η εβδομάδα και μέχρι τη γέννηση, αλλά αυτό πρέπει να αποδειχτεί από μεγάλες προοπτικές μελέτες.²⁰ Βλέπουμε ότι ακόμα και σήμερα μεγάλες μελέτες δεν μπορούν να συμφωνήσουν για το ποιο πρέπει να είναι το όριο στη διαφορά ανάπτυξης μεταξύ διδύμων το οποίο επηρεάζει αρνητικά το περιγεννητικό αποτέλεσμα. Η ESPRIT θέτει ως όριο το 18% για διχοριακές διδυμες κήσεις και η STORK το 25% ανεξάρτητα της χοριονικότητας. Οι διαφορές στο σχεδιασμό μεταξύ των δύο μελετών μπορεί να ευθύνονται για αυτό καθώς η ESPRIT είναι προοπτική μελέτη 1028 διχοριακών διδύμων κήσεων, όπου ο προσδιορισμός του εκτιμώμενου βάρους έγινε την 24η εβδομάδα, ενώ η STORK είναι αναδρομική

μελέτη 2161 διδύμων κήσεων ανεξάρτητα χοριονικότητας, όπου ο προσδιορισμός του εκτιμώμενου βάρους έγινε την 26η εβδομάδα.

Παλαιότερα έγινε προσπάθεια σύγκρισης της διαφοράς της περιμέτρου της κοιλίας μεταξύ των διδύμων με σκοπό να προβλέψουν δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα.²¹ Μια διαφορά >20mm στην περίμετρο της κοιλίας είχε ευαισθησία 83% να προβλέψει μια διαφορά 20% στο βάρος γέννησης μεταξύ διδύμων. Το εκτιμώμενο εμβρυικό βάρος είχε ευαισθησία και θετική προγνωστική αξία 92 και 72%, αντίστοιχα. Το εκτιμώμενο εμβρυικό βάρος είχε μεγαλύτερη ευαισθησία αλλά χαμηλότερη θετική προγνωστική αξία από την μέτρηση της περιμέτρου της κοιλίας στην πρόβλεψη διδύμων με διαφορά στην ανάπτυξη.²¹

Η εκτίμηση του ορίου της διαφοράς ανάπτυξης μεταξύ διδύμων πάνω από το οποίο υπάρχει άσχημο περιγεννητικό αποτέλεσμα είναι δύσκολο να γίνει αν συμπεριληφθούν επίσης οι περιπτώσεις όπου υπάρχει ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR) ή το ένα από τα δύο έμβρυα είναι μικρό για την ηλικία κήσης (SGA). Η διαφορά στο βάρος γέννησης και η παρουσία IUGR είναι αλληλένδετα. Όταν η διαφορά βάρους γέν-

νησης είναι >20% μεταξύ των διδύμων τότε ένα από τα έμβρυα θα είναι IUGR σε ποσοστό >50%.²² Σύμφωνα με την ESPRIT μελέτη, όταν το ένα δίδυμο είναι SGA (< 5η εκατοστιαία θέση), τότε το όριο του 18% στη διαφορά ανάπτυξης μεταξύ των διδύμων τετραπλασιάζει τον κίνδυνο δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος για το SGA έμβρυο.¹⁹ Όμως ακόμα και τα έμβρυα που έχουν το κατάλληλο βάρος για την ηλικία κύησης εμφανίζουν δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα αν παρουσιάζουν μεταξύ τους διαφορές στην ανάπτυξη (2πλάσιος κίνδυνος).¹⁹

Διαφορά στο κεφαλουραίο μήκος μεταξύ διδύμων και περιγεννητικό αποτέλεσμα

Λόγω των περιορισμών που υπάρχουν στον υπολογισμό του βάρους των διδύμων έγιναν προσπάθειες να βρεθεί άλλος τρόπος πρόγνωσης δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος στα δίδυμα. Η προσοχή στράφηκε στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και στη μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους των διδύμων. Η πρώτη μελέτη για το θέμα αυτό έδειξε ότι δίδυμα που έχουν διαφορά στο βάρος γέννησης είναι πιθανό να παρουσιάζουν διαφορές στην εμβρυική ανάπτυξη στις 11 έως 14 εβδομάδες κύησης, ενώ δίδυμα με ίδιες μετρήσεις CRL έχουν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για επακόλουθη διαφορά στην εμβρυική ανάπτυξη.²³ Οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι παρ' όλο που οι μετρήσεις του CRL δεν αποδεικνύεται ότι είναι ο ιδανικός πληθυσμιακός έλεγχος (screening) για την πρόβλεψη της διαφοράς στο βάρος γέννησης, είναι δυνατό να αναγνωρισουν ένα τμήμα ασθενών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για άσχημο περιγεννητικό αποτέλεσμα. Όταν η διαφορά στις μετρήσεις του CRL στο πρώτο τρίμηνο της κύησης είναι >90η εκατοστιαία θέση, ο κίνδυνος για διαφορά στο βάρος γέννησης και σχετιζόμενη υπολειπόμενη ανάπτυξη είναι αυξημένος.²³

Αρκετές αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι διαφορά στο CRL μεταξύ διδύμων που αναγνωρίζεται νωρίς στο πρώτο τρίμηνο της κύησης μπορεί να είναι προγνωστική για δυσμενές περιγεννητικό

αποτέλεσμα ή ακόμη και για εμβρυικό θάνατο.²⁴

²⁷ Τα προβλήματα αυτών των μελετών είναι ότι περιέλαβαν σχετικά μικρό αριθμό ασθενών (από 77 έως 245) και ορισμένες απέκλεισαν τις μονοχοριακές κύησεις. Για αυτό το λόγο σχεδιάστηκε η μελέτη STORK με στόχο να προσδιορίσει με αντικειμενικό τρόπο την συσχέτιση της διαφοράς στην εμβρυική ανάπτυξη μεταξύ διδύμων που ανιχνεύεται σε ηλικία κύησης 7-9+6 εβδομάδων με τη πιθανότητα εμβρυικής απώλειας στις 11-14 εβδομάδες της κύησης.²⁸ Για το σκοπό αυτό συγκεντρώθηκαν όλες οι δίδυμες κύησεις με γνωστή χοριονικότητα (288 μονοχοριακές και 1068 διχοριακές) που προσήρθαν για εκτίμηση νωρίς στο πρώτο τρίμηνο και έγινε επίσης συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Σύμφωνα με τους συγγραφείς η διαφορά στο CRL που ανιχνεύεται μεταξύ 7-10 εβδομάδων είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμβρυική απώλεια στις 11-14 εβδομάδες.²⁸ Όταν η διαφορά αυτή έφτανε το 19% η ευαισθησία και η ειδικότητα ήταν 87,4 και 95,2%, αντίστοιχα. Επίσης, όσο μεγαλύτερη ήταν η διαφορά στο CRL μεταξύ των εμβρύων, τόσο μεγάλωνε και ο κίνδυνος εμβρυικής απώλειας στις 11-14 εβδομάδες της κύησης.²⁸ Σε αντίθεση ούτε η ηλικία της μητέρας ούτε η χοριονικότητα δεν αποτελούσαν παράγοντες κινδύνου για εμβρυική απώλεια στις 11-14 εβδομάδες.²⁸

Σε άλλη πρόσφατη μελέτη με παρόμοιο σχεδιασμό (αναδρομική μελέτη, ο πρώτος υπέρηχος έγινε μεταξύ 7-14 εβδομάδων, εξετάστηκε η απώλεια ενός εμβρύου πριν την 20η εβδομάδα της κύησης) συμπεριλήφθησαν 805 διχοριακές κύησεις και βρέθηκε ότι όταν παρατηρείται διαφορά στην μέτρηση του CRL >11% τα έμβρυα αυτά παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για εμβρυικές ανωμαλίες και εμβρυική απώλεια πριν τις 20 εβδομάδες κύησης.²⁹ Οι συγγραφείς πάντως τονίζουν, ότι όταν η κύηση προχωρά πέραν των 20 εβδομάδων με ανατομικά φυσιολογικά έμβρυα δε φαίνεται αυτή η διαφορά του CRL να σχετίζεται με άλλες συνέπειες (διαταραχές ανάπτυξης ή πρόκληση πρόωρα τοκετού).²⁹

Πολλές άλλες μελέτες παλαιότερα έχουν συσχετίσει τη διαφορά στην ανάπτυξη μεταξύ διδύμων στο πρώτο τρίμηνο με άσχημο αποτέλεσμα (ενδομήτριο θάνατο, περιγεννητική θνησιμότητα, πρόωρο τοκετό).^{23, 29-44} (πίνακας 2). Η πλειονότητα αυτών των μελετών απέτυχε να δείξει την προγνωστική αξία της διαφοράς στη μέτρηση του CRL με το άσχημο περιγεννητικό αποτέλεσμα. Επιπλέον αρκετές από τις μελέτες αυτές περιλαμβάνουν κήσεις με δομικές ανωμαλίες των εμβρύων και περιπτώσεις με ανευπλοιδίες.²⁹⁻³⁵ Προκειμένου να αποφευχθούν αυτοί οι περιορισμοί, μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη συμπεριέλαβε 2155 δίδυμες κήσεις (420 μονοχοριακές και 1735 διχοριακές), αποκλείοντας περιπτώσεις με χρωμοσομικές ανωμαλίες και μονοαμνιακές δίδυμες κήσεις.⁴⁵ Η διαφορά στο CRL συσχετίστηκε με ενδομήτριο θάνατο, νεογνική θνησιμότητα, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, πρόωρο τοκετό, βάρος γέννησης και εκτιμώμενο βάρος εμβρύων. Βρέθηκε ότι σε απουσία ανευπλοιδίας ή δομικών εμβρυικών ανωμαλιών, η διαφορά στο CRL έχει πτωχή προγνωστική αξία στην πρόβλεψη αυτών των παραμέτρων τόσο σε μονοχοριακές όσο και σε διχοριακές κήσεις.⁴⁵ Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η μέτρηση του CRL δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως εξέταση ρουτίνας για να αναγνωρίσει δίδυμες κήσεις που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης δυσμενών περιγεννητικών αποτελεσμάτων.⁴⁵

Στα δεδομένα αυτά προστίθενται και αυτά μιας άλλης πρόσφατης αναδρομικής μελέτης από τη Δανία, με 1993 δίδυμες κήσεις (1733 διχοριακές, 260 μονοχοριακές).⁴⁶ Διαφορά στο CRL >10% είχε πολύ πτωχή ευαισθησία να προβλέψει ενδομήτριο θάνατο. Ασθενή συσχέτιση βρέθηκε με διαφορά στο βάρος γέννησης, πρόωρο τοκετό στις διχοριακές κήσεις, και στο μέσο βάρος γέννησης. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η διαφορά στο CRL δεν αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα στην πρόβλεψη του περιγεννητικού αποτελέσματος.⁴⁶ Τέλος, συμπεριλαμβάνοντας μόνο μονοχοριακές δίδυμες κήσεις, οι Fratelli και συνεργάτες, απέτυχαν να δείξουν συσχέτιση μεταξύ της διαφοράς

στο CRL και στην αυχενική διαφάνεια μεταξύ διδύμων και στην πρόβλεψη της εμφάνισης του συνδρόμου μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο.⁴³

Κλινική αντιμετώπιση

Η διαχείριση δίδυμων κήσεων στις οποίες τα έμβρυα παρουσιάζουν διαφορά στην ανάπτυξη αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό Μαιευτήρα – Γυναικολόγο. Τα κύρια σημεία στα οποία θα πρέπει να επικεντρώνεται η κλινική αντιμετώπιση τέτοιων κήσεων είναι στο πόσο στενή θα πρέπει να είναι η παρακολούθηση, στη προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών και στην απόφαση του χρόνου περάτωσης του τοκετού. Συστήνεται η εβδομαδιαία υπερηχογραφική παρακολούθηση τέτοιων κήσεων η οποία πρέπει να περιλαμβάνει την εκτίμηση του όγκου του αμνιακού υγρού και τις μετρήσεις Doppler των αγγείων του εμβρύου. Κάθε 2-3 εβδομάδες πρέπει να εκτιμάται η εμβρυική ανάπτυξη των διδύμων. Όψιμες αλλοιώσεις στα Doppler της ομφαλικής αρτηρίας ή των Doppler του φλεβικού δικτύου του εμβρύου μετά τις 28 εβδομάδες κύησης σε συνδυασμό με πιθανά βιώσιμο εμβρυικό βάρος συνιστούν ένδειξη για περάτωση του τοκετού.⁴⁷

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά η διαφορά στην εμβρυική ανάπτυξη μεταξύ διδύμων μπορεί να θεωρηθεί ως μια παθολογική οντότητα η οποία συνήθως είναι απόρροια βλαβών στον πλακούντα. Είναι αρκετά δύσκολο να προσδιοριστεί με ακρίβεια το όριο της διαφοράς πάνω από το οποίο τα έμβρυα διδύμων κήσεων έχουν δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα, ιδιαίτερα αν συμπεριλάβουμε και τα μικρά για την ηλικία κύησης έμβρυα. Φαίνεται από πολλές μελέτες ότι μια διαφορά στο εκτιμώμενο βάρος >25% αυξάνει τον κίνδυνο ενδομητρίου θανάτου και περιγεννητικής θνησιμότητας, ανεξάρτητα της χοριονικότητας και του εξατομικευμένου μεγέθους του εμβρύου. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται η στενή υπερηχογραφική παρακολούθηση με εκτίμηση του όγκου του αμνιακού υγρού και μέτρηση των Doppler των εμβρυϊ-

κών αγγείων. Με βάση τις πιο πρόσφατες μελέτες, φαίνεται ότι η διαφορά στο CRL στο πρώτο τρίμηνο της κύησης μεταξύ διδύμων αποτελεί πτωχό προγνωστικό παράγοντα της επακόλουθης περιγεννητικής έκβασης και θα πρέπει να συνεκτιμάται με άλλες παραμέτρους που καθορίζουν το 'καλώς έχειν' των εμβρύων (ποσότητα αμνιακού υγρού, Doppler εκτιμήσεις).

Intertwin crl or weight discordance and adverse perinatal outcome

Decavalas G., Athanasopoulos N.

Department of Obstetrics & Gynecology, Medical School of Patras, Greece

Correspondence: Decavalas G., Department of Obstetrics & Gynecology, Medical School of Patras, Greece 26 111,
Tel.: +30-261-3603893; 6972233270
e-mail: decavalas@hotmail.com

Summary

Rates of twin pregnancies are rising due to the increased performance of assisted reproductive techniques. Twin gestations are consistently overrepresented in all facets of perinatal morbidity and mortality. Many studies have identified discordant twin growth as an independent risk factor for adverse perinatal outcome. It has also been suggested that twins with discordance in crown-rump length (CRL) have poor prognosis. In the current study we present recent data regarding the importance of inter-twin weight and CRL discordance for the prediction of adverse perinatal outcome. It seems that, independently of gestational age at delivery, twins with significant birthweight discordance have poorer perinatal outcomes. Estimated fetal weight discordance $\geq 25\%$ represents the optimal cut-off for the prediction of stillbirth and neonatal mortality. On the other hand, CRL discordance has a poor predictive

value for adverse perinatal outcome. In clinical practice, management decisions relating to level of fetal surveillance, antenatal corticosteroid therapy, and timing of delivery are frequently driven by the weekly fetal surveillance (amniotic fluid volume assessment, multivessel Doppler assessment). A policy of increased fetal surveillance commencing from 26 weeks' gestation might be reasonable for pregnancies with discordance $\geq 25\%$, but this would require confirmation in large-scale prospective trials.

Key words: adverse perinatal outcome; crown-rump length; dichorionic pregnancy; weight discordance

Βιβλιογραφία

1. Blondel B, Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births. *Semin Perinatol* 2002; 26: 239-49.
2. Miller J, Chauhan SP, Abuhamad AZ. Discordant twins: diagnosis, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 10-20.
3. Kent EM, Breathnach FM, Gillan JE, et al. Placental pathology, birthweight discordance, and growth restriction in twin pregnancy: results of the ESPRiT Study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:220.e1-5.
4. Hartley RS, Hitti J, Emanuel I. Size-discordant twin pairs have higher perinatal mortality rates than nondiscordant pairs. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1173-8.
5. Yinon Y, Mazkereth R, Rosentzweig N, et al. Growth restriction as a determinant of outcome in preterm discordant twins. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 80-4.
6. Wen SW, Fung KF, Huang I, et al. Fetal and neonatal morbidity among twin gestations in a Canadian population: the effect of in utero birthweight discordance. *Am J Perinatol* 2005; 22: 279-86.
7. Blickstein I, Mincha S, Goldman DR, et al. The Northwestern twin chorionicity study: testing the "placental crowding" hypothesis. *J Perinat Med* 2006; 34: 158-61.
8. Bronsteen R, Goyert G, Bottoms S. Classification of twins and neonatal morbidity. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 98-101.
9. Patterson RM, Wood RC. What is birthweight discordance? *Am J Perinatol* 1990; 7: 217-9.
10. Fraser D, Picard R, Picard E, et al. Birth weight discordance, intrauterine growth retardation and perinatal outcomes in twins. *J Reprod Med* 1994; 39: 504-8.
11. Blickstein I, Shoham-Schwartz Z, Lancet M, et al. Characterization of the growth-discordant twin. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 11-5.
12. Erkkola R, Ala-Mello S, Piironen O, et al. Growth discordancy in twin pregnancies: a risk factor not detected by

- measurement of biparietal diameter. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 203–6.
13. Demissie K, Ananth CV, Martin J, et al. Fetal and neonatal mortality among twin gestations in the United States: the role of intrapair birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 474–80.
 14. Victoria A, Mora G, Arias F. Perinatal outcome, placental pathology, and severity of discordance in monochorionic and dichorionic twins. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 310–5.
 15. Lanni R, Fusco D, Marinacci C, et al. Birth weight discordancy in twins: new definition and standard. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76: 37–40.
 16. Amaru RC, Bush MC, Berkowitz RL, et al. Is discordant growth in twins an independent risk factor for adverse neonatal outcome? *Obstet Gynecol* 2004; 103: 71–6.
 17. Redman ME, Blackwell SC, Refuerzo JS, et al. The ninety-fifth percentile for growth discordance predicts complications of twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 667–71.
 18. Hollier LM, McIntire DD, Leveno KJ. Outcome of twin pregnancies according to intrapair birth weight differences. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 1006–10.
 19. Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary M, et al. Definition of intertwin birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 94–103.
 20. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, et al. (STORK). Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 621–6.
 21. Hill LM, Guzik D, Chenevey P, et al. The sonographic assessment of twin growth discordancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 501–4.
 22. Finnuala M, Breathnach MD, Malone FD. Fetal growth disorders in twin gestations. *Semin Perinatol* 2012; 36: 175–81.
 23. Kalish RB, Chasen ST, Gupta M, et al. First trimester prediction of growth discordance in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 706–9.
 24. Dickey RP, Olar TT, Curole DN, et al. Incidence and significance of unequal gestational sac diameter or embryo crown-rump length in twin pregnancy. *Hum Reprod* 1992; 7: 1170–2.
 25. Kol S, Levron J, Drugan A, et al. The natural history of multiple pregnancies after assisted reproduction: is spontaneous fetal demise a clinically significant phenomenon? *Fertil Steril* 1993; 60: 127–30.
 26. Bora SA, Boume T, Bottomley C, et al. Twin growth discrepancy in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 38–42.
 27. Papaioannou GI, Syngelaki A, Maiz N, et al. Prediction of outcome in dichorionic twin pregnancies at 6–10 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 348.e1–5.
 28. D'Antonio F, Khalil A, Mantovani E, et al. on Behalf of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Embryonic growth discordance and early fetal loss: the STORK multiple pregnancy cohort and systematic review. *Hum Reprod* 2013; 28: 2621–7.
 29. Harper LM, Roehl KA, Odibo AO, et al. First-trimester growth discordance and adverse pregnancy outcome in dichorionic twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 627–31.
 30. Sebire NJ, D'Ercole C, Soares W, et al. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 82–5.
 31. Salomon LJ, Cavicchioni O, Bernard JP, et al. Growth discrepancy in twins in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 512–6.
 32. Kalish RB, Gupta M, Perni SC, et al. Clinical significance of first trimester crown-rump length disparity in dichorionic twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1437–40.
 33. Barth JL, Ling Y, Kyle P, et al. Clinical consequences of first-trimester growth discordance in twins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119: 56–9.
 34. Fajardo-Exposito MA, Hervtas B, Gonzalez FB, et al. First trimester fetal head and trunk volume predict growth disturbance in twin pregnancy. *Prenat Diagn* 2011; 31: 543–7.
 35. Bhide A, Sankaran S, Sairam S, et al. Relationship of intertwin crown-rump length discrepancy to chorionicity, fetal demise and birth-weight discordance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 131–5.
 36. Tai J, Grobman WA. The association of crown-rump length discordance in twin gestations with adverse perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 369.e1–4.
 37. Banks CL, Nelson SM, Owen P. First and third trimester ultrasound in the prediction of birthweight discordance in dichorionic twins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138: 34–8.
 38. Fareeduddin R, Williams J 3rd, Solt I, et al. Discordance of first-trimester crown-rump length is a predictor of adverse outcomes in structurally normal euploid dichorionic twins. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1439–43.
 39. Shahshahan Z, Hashemi M. Crown-rump length discordance in twins in the first trimester and its correlation with perinatal complications. *J Res Med Sci* 2011; 16: 1224–7.
 40. Memmo A, Dias T, Mahsud-Dornan S, et al. Prediction of selective fetal growth restriction and twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twins. *BJOG* 2012; 119: 417–21.
 41. El Kateb A, Nasr B, Nassar M, et al. First-trimester ultrasound examination and the outcome of monochorionic twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2007; 27: 922–5.
 42. Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, et al. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 527–32.
 43. Fratelli N, Prefumo F, Fichera A, et al. Nuchal translucency thickness and crown rump length discordance for the prediction of outcome in monochorionic diamniotic pregnancies. *Early Hum Dev* 2011; 87: 27–30.
 44. Matias A, Maiz N, Montenegro N, et al. Ductus venosus flow at 11–13 weeks in the prediction of birth weight discordance in monochorionic twins. *J Perinat Med* 2011; 39: 467–70.
 45. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, et al. Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetrics Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 621–6.
 46. Johansen ML, Oldenburg A, Rosthoh S, et al. Crown-rump length discordance in the first trimester: a predictor of adverse outcome in twin pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 277–83.
 47. Breathnach FM, Malone FD. Fetal growth disorders in twin gestations. *Semin Perinatol* 2012; 36: 175–81.

Γρηγοριάδης Θέμος, Γιαννούλης Γιώργος, Αθανασίου Σταύρος, Αντσακλής Πάνος, Αντσακλής Άρις

Α' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική,
Εθνικό Και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

Υπερηχογραφική εκτίμηση των μαιευτικών κακώσεων του σφιγκτήρα του πρωκτού

Εισήγηση στο Ian Donald Greek Branch:
6th Advanced Course of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 6-8/12/2013

Περίληψη

Οι μαιευτικές κακώσεις του σφιγκτήρα του πρωκτού (obstetric anal sphincter injuries / OASIS) αντιπροσωπεύουν ένα φάσμα κακώσεων του περινέου κατά τον κολπικό τοκετό και περιλαμβάνουν από επιφανειακές ρήξεις του σφιγκτήρα του πρωκτού μέχρι ρήξεις που εκτείνονται μέχρι και τον ορθοπρωκτικό βλεννογόνο. Η εισαγωγή της ενδοπρωκτικής υπερηχογραφίας (endoanal ultrasonography / EAUS) επέτρεψε την εκτίμηση του ανατομικού συμπλέγματος του σφιγκτήρα του πρωκτού και έφερε επανάσταση τόσο στην κατανόηση της φυσιολογίας της ακράτειας του πρωκτού όσο και στην απεικόνιση και εκτίμηση των OASIS. Μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση της EAUS προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των κακώσεων αυτών, της αποτελεσματικότητας της χειρουργικής αποκατάστασής τους, ενώ έχει ερευνηθεί και η χρήση της ως προγνωστικό εργαλείο των συμπτωμάτων ακράτειας πρωκτού σε γυναίκες οι οποίες υπέστησαν σοβαρή κάκωση του σφιγκτήρα του πρωκτού κατά τον τοκετό. Αν και το EAUS θεωρείται η μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση του συμπλέγματος του σφιγκτήρα του πρωκτού, η περιορισμένη διαθεσιμότητα τόσο του απαιτούμενου εξοπλισμού όσο και του κατάλληλα εξειδικευμένου προσωπικού δεν επιτρέπει την ευρεία χρήση της στην καθημερινή πρακτική. Για το λόγο αυτό, η χρήση των ευρέως διαθέσιμων ηχοβολέων σε γενικές μαιευτικές-γυναικολογικές κλινικές οδήγησε στην ανάπτυξη και άλλων τεχνικών όπως την Ενδοκολπική Υπερηχογραφία (Endovaginal Ultrasonography / EVUS) και την Διαπερινεϊκή

Αλληλογραφία:

Θέμος Γρηγοριάδης

Λέκτορας Ουρογυναικολογίας ΕΚΠΑ

Α' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική
ΕΚΠΑ

Τηλ: +302103381632

e-mail: tgregos@yahoo.com

Κατατέθηκε 03.10.2014

Έγινε δεκτή 03.11.2014

Υπερηχογραφία (Transperineal ultrasonography / TPUS) του πρωκτού. Οι τεχνικές αυτές αποτελούν πεδίο έρευνας για την αξιολόγησή τους τόσο στην κλινική τους εφαρμογή όσο και στη σύγκρισή τους σε σχέση με την EAUS.

Τα τελευταία χρόνια σε αρκετά κέντρα του εξωτερικού και από τον Ιούνιο του 2013 και στην Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», έχουν συσταθεί εξειδικευμένα «Ιατρεία Περινέου». Στα ιατρεία αυτά παρακολουθούνται γυναίκες που έχουν υποστεί OASIS ή που παρουσιάζουν συμπτώματα που μπορεί να αποδοθεί σε σοβαρή κάκωση περινέου. Στόχος των ιατρείων περινέου είναι η προσφορά συστηματικής φροντίδας των γυναικών αυτών η οποία περιλαμβάνει εξειδικευμένη κλινική αξιολόγηση σε συνδυασμό με την υπερηχογραφική εκτίμησή με EAUS αλλά και με άλλες δυναμικές εξετάσεις όπως η μανομετρία πρωκτού.

Λέξεις - κλειδιά: Μαιευτικές κακώσεις περινέου, Σφιγκτήρας του πρωκτού, Ενδοπρωκτική Υπερηχογραφία, Ακράτεια πρωκτού

Εισαγωγή

Οι μαιευτικές κακώσεις του σφιγκτήρα του πρωκτού (obstetric anal sphincter injuries / OASIS) αντιπροσωπεύουν μια ομάδα κακώσεων του περινέου κατά τον κολπικό τοκετό με συχνότητα που κυμαίνεται από 1% έως 18%¹⁻⁷. Οι OASIS περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα κακώσεων, που κυμαίνονται από μια επιφανειακή συμμετοχή του σφιγκτήρα του πρωκτού μέχρι ρήξεις που εκτείνονται από τον σφιγκτήρα του πρωκτού μέχρι και το ορθοπρωκτικό επιθήλιο⁸. Οι OASIS σχετίζονται τόσο με άμεσες επιπλοκές, όπως αιμορραγία, διάσπαση του τραύματος, σχηματισμό αποστήματος, περινεϊκό πόνο, όσο και με μακροπρόθεσμες επιπλοκές που μπορεί να περιλαμβάνουν κολπικά συρίγγια ή ανεπάρκεια του πρωκτού^{9, 10}.

Η κάκωση του σφιγκτήρα του πρωκτού κατά τον τοκετό θεωρείται ο πιο σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας παθογένεσης της ανεπάρκειας του πρωκτού στις γυναίκες¹¹. Έως και το 53 % των νέων υγείων γυναικών που υφίστανται OASIS, μπορεί να αναπτύξουν ανεπάρκεια του πρωκτού, παρά την έγκαιρη διάγνωση και αποκατάσταση των

βλαβών κατά τον τοκετό¹²⁻¹⁵. Η κατάσταση αυτή μπορεί να διαταράξει το συναισθηματικό «καλώς έχουν» της γυναίκας, να την οδηγήσει σε κοινωνικό αποκλεισμό, σε απώλεια αυτοπεποίθησης και τελικά σε επιδείνωση της ποιότητας ζωής της¹⁶. Εκτός των παραπάνω, τα τελευταία χρόνια είναι όλο και πιο συχνές οι ιατρονομικές υποθέσεις που σχετίζονται με κακώσεις OASIS και αφορούν κυρίως περιπτώσεις γυναικών που υπέστησαν OASIS και παρουσιάζουν ακράτεια κοπράνων¹⁷. Ο φόβος αυτών των κακώσεων και των συνεπειών τους θεωρείται ότι έχει συνεισφέρει σημαντικά στην κατά 60% περίπου αύξηση των καισαρικών τομών στις ΗΠΑ¹⁸. Για τους προαναφερόμενους λόγους, η άμεση μετά τον κολπικό τοκετό διάγνωση των OASIS είναι αποφασιστικής σημασίας για την παροχή της κατάλληλης αντιμετώπισης, την κατάλληλη διαχείριση του περιστατικού και τον προγραμματισμό του απαιτούμενου follow-up.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες η εισαγωγή της ενδοπρωκτικής υπερηχογραφίας (endoanal ultrasonography / EAUS) επέτρεψε την ακριβέστερη εκτίμηση του ανατομικού συμπλέγματος του σφιγκτήρα του πρωκτού και έφερε επανάσταση στην κατανόηση της φυσιολογίας της ακράτειας του πρωκτού. Στόχος αυτού του άρθρου είναι η ανασκόπηση των σύγχρονων δεδομένων στη μεθοδολογία της υπερηχογραφικής εξέτασης του σφιγκτήρα του πρωκτού, στην απεικόνιση των OASIS και των κλινικών συμπερασμάτων που προκύπτουν από την υπερηχογραφική εκτίμηση.

Ανατομία του Σφιγκτήρα του Πρωκτού

Ο σφιγκτήρας του πρωκτού αποτελείται από μια σειρά αλληλο-επικαλυπτόμενων κυλινδρικών στρωμάτων. Το εσωτέρο στρώμα, που αποτελείται από το βλεννογόνο και την υποβλεννογόνια στιβάδα, «σφραγίζει» τον πρωκτικό σωλήνα (πρωκτικά μαξιλάρια) συνεισφέροντας στην εγκράτεια αερίων και υγρών κοπράνων¹⁹. Το επόμενο στρώμα είναι ο έσω σφιγκτήρας του πρωκτού (internal anal sphincter / IAS), ο οποίος αποτελεί μια πάχυνση του κυκλοτερούς μυϊκού χιτώνα του ορθού²⁰. Το εξώτερο στρώμα αποτελείται από έναν εκούσιο γραμμωτό μυ, τον έξω σφιγκτήρα του πρωκτού (external anal sphincter/ EAS), ο οποίος σχηματίζεται από μυϊκές ίνες που προέρ-

Πίνακας 1: Κατηγοριοποίηση του περινεϊκού τραύματος²³

Τύπος Ρήξης	Ορισμός
Πρώτου βαθμού	Τραυματισμός του δέρματος του περινέου.
Δευτέρου βαθμού	Τραυματισμός του περινέου στον οποίο συμμετέχουν οι περινεϊκοί μύες αλλά όχι ο σφιγκτήρας του πρωκτού.
Τρίτου βαθμού	Τραυματισμός του περινέου στον οποίο συμμετέχει και το σύμπλεγμα του σφιγκτήρα του πρωκτού. <ul style="list-style-type: none"> • 3a: Ρήξη <50% του πάχους του EAS • 3b: Ρήξη >50% του πάχους του EAS • 3c: Ρήξη τόσο του EAS όσο και του IAS
Τετάρτου βαθμού	Τραυματισμός του περινέου στον οποίο συμμετέχει και το σύμπλεγμα του σφιγκτήρα του πρωκτού (ο EAS και ο IAS) και το ορθοπρωκτικό επιθήλιο.

χονται από τον ανελκτήρα του πρωκτού και τον ηβοορθικό μυ²¹. Αν και ο EAS σχηματίζει έναν μυϊκό κύλινδρο που περιβάλλει τον IAS, ο EAS και ο IAS αποτελούν διακριτές δομές που διαχωρίζονται από μια λεπτή μεσοσφιγκτηριακή «συνεκτική» στιβάδα. Αυτή η μεσοσφιγκτηριακή στιβάδα αποτελεί τη συνέχεια του επιμήκη ή διαμήκη μυός του εντέρου²². Συνολικά, περιγράφονται πέντε διακριτά ανατομικά στρώματα: ο βλεννογόνος, το υποβλεννογόνο στρώμα, ο IAS, το μεσοσφιγκτηριακό επίπεδο και ο EAS.

Κατηγοριοποίηση των Ρήξεων του Περινέου και Παράγοντες Κινδύνου

Το 1995 ο Sultan εισήγαγε μια περιγραφική κατηγοριοποίηση των περινεϊκών τραυμάτων που βασίζεται στην κλινική εξέταση του περινέου και του σφιγκτήρα του πρωκτού μετά τον τοκετό²³. Οι ρήξεις πρώτου βαθμού περιλαμβάνουν αποκλειστικά βλάβες του κολπικού επιθηλίου ή του δέρματος του περινέου, ενώ οι ρήξεις δευτέρου βαθμού περιλαμβάνουν τραυματισμούς στους οποίους συμμετέχουν οι μύες του περινέου αλλά όχι ο σφιγκτήρας του πρωκτού. Οι ρήξεις τρίτου βαθμού αφορούν τραυματισμούς του σφιγκτήρα του πρωκτού, ενώ στις τετάρτου βαθμού ρήξεις συμμετέχουν τόσο ο σφιγκτήρας του πρωκτού όσο και το ορθοπρωκτικό επιθήλιο. Η κατηγοριοποίη-

ση που πρότεινε ο Sultan είναι στις μέρες μας ευρέως αποδεκτή και χρησιμοποιείται τόσο από εθνικές όσο και διεθνείς επιστημονικές εταιρίες όπως το Royal College of Obstetricians and Gynaecologists²⁴ και την International Consultation on Incontinence²⁵ (Πίνακας 1). Διάφορες μελέτες αναγνώρισαν και ανέδειξαν έναν αριθμό παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης OASIS^{6,26-43} (Πίνακας 2).

Υπερηχογραφική απεικόνιση του Σφιγκτήρα του Πρωκτού

Η Ενδοπρωκτική υπερηχογραφία (EAUS) περιγράφηκε πρώτη φορά από τους Law και Bartram⁴⁴, το 1989, οι οποίοι χρησιμοποίησαν ένα B&K type 1846 (Brueel & Kjaer, Naerum, Denmark) υπερηχογραφικό μηχάνημα με μια περιστρεφόμενη κεφαλή 7MHz. Ακολούθως, οι Sultan et al⁴⁵ καθόρισαν αρχικά την ενδοϋπερηχογραφική ανατομική απεικόνιση του σφιγκτήρα του πρωκτού συσχετίζοντας τις in vivo και in vitro παρατηρήσεις τους με ανατομικά πρωκτο-ορθικά παρασκευάσματα και σε δεύτερο χρόνο περιέγραψαν τη φυσιολογική υπερηχογραφική ανατομία του σφιγκτήρα και τις διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ άρρενος και θήλεος⁴⁶.

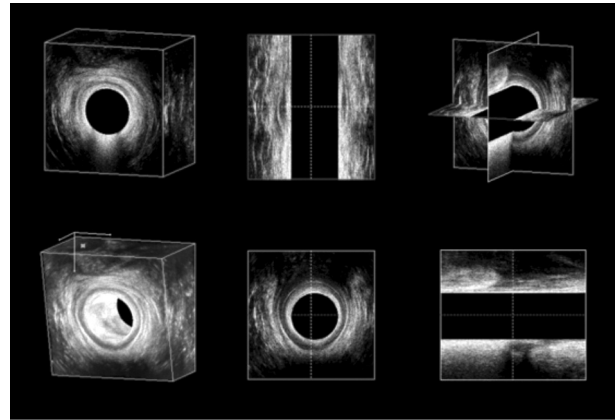
Ο κλασικός τρόπος εκτέλεσης του EAUS περιλαμβάνει τη χρήση δισδιάστατου (2D) ηχοβολέα

Πίνακας 2: Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με αυξημένη εμφάνιση OASIS^{6,26-43}

Βάρος γέννησης πάνω από 4 kg	Διάρκεια δευτέρου σταδίου >1 ώρα
Εμμένουσα οπίσθια ινιακή θέση	Δυστοκία ώμων
Ατοκία	Μέση περινεοτομή
Πρόκληση τοκετού	Χρήση εμβρουολικών

με περιστρεφόμενη κεφαλή 7-10MHz (εύρος εστίασης 5–45 mm), 12-17mm σε διάμετρο, η οποία πληρείται με νερό, από το οποίο έχει αφαιρεθεί ο αέρας, επιτρέποντας την περιστροφική 360ο απεικόνιση του πρωκτικού σωλήνα. Η ασθενής τοποθετείται σε αριστερή πλάγια θέση ή σε θέση λιθοτομής^{47,48}, με προτιμότερη την τελευταία καθώς επιτρέπει αφενός την βέλτιστη απεικόνιση και αφετέρου την αποφυγή της παραμόρφωσης των πρόσθιων ανατομικών στοιχείων⁴⁸. Πριν από την υπερηχογραφική εξέταση συστήνεται η δακτυλική εξέταση του πρωκτού για την διαπίστωση της ανατομίας του πρωκτικού σωλήνα και τον αποκλεισμό παρουσίας ουλών ή στενωτικών βλαβών⁴⁸. Η ενδοσκοπική κεφαλή, καλυπτόμενη με προφυλακτικό με λιπαντικό, εισάγεται σε βάθος περίπου 6 εκατοστών στο ορθό και καθώς αποσύρεται προοδευτικά προς την έξοδο του πρωκτικού σωλήνα αναδεικνύονται και απεικονίζονται ο ηβσορθικός μυς, το πρωκτικό επιθήλιο και υποεπιθήλιο, ο IAS, η μεσοσφιγκτηριακή σιβάδα και ο EAS.

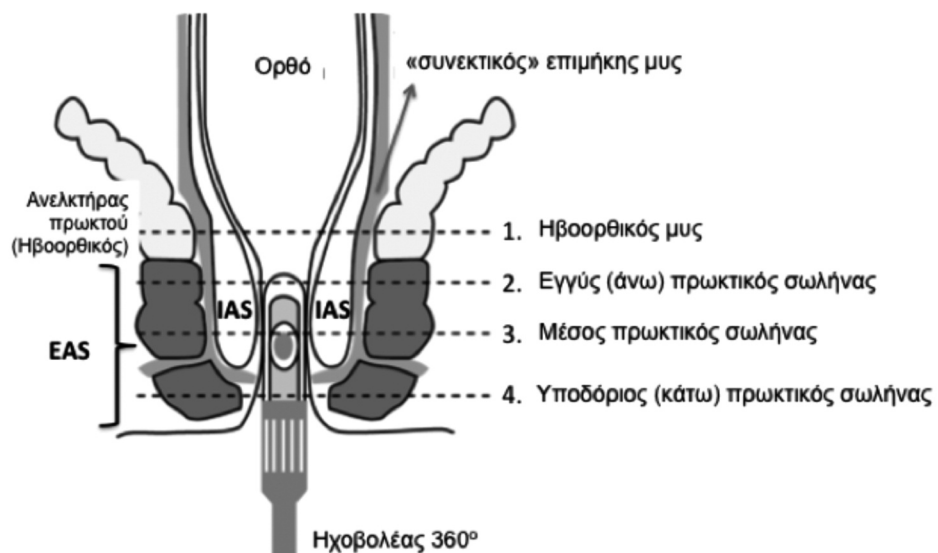
Πρόσφατα, περιγράφηκε το τρισδιάστατο (3D)-EAUS. Οι εικόνες λαμβάνονται χρησιμοποιώντας την ίδια κεφαλή που χρησιμοποιείται και στην 2D απεικόνιση. Στην περίπτωση αυτή η κεφαλή τοποθετείται σε ένα μηχανικό εξάρτημα το οποίο επιτρέπει στην κεφαλή να κινείται με σταθερή ταχύτητα με ουραία κατεύθυνση, αναπαράγοντας εικόνες τριών διαστάσεων⁴⁹. Το 3D-EAUS δημι-



Σχήμα 1. Πολυεπίπεδη απεικόνιση με 3D-EAUS του συμπλέγματος του σφιγκτήρα του πρωκτού.

ουργεί ογκομετρικές εικόνες που μπορούν να αναλυθούν σε πολυεπίπεδες (μετωπιαίες, εγκάρσιες και οβελιαίες) ή τομογραφικές εικόνες⁵⁰⁻⁵² (Σχήμα 1). Η χρήση κατάλληλου λογισμικού επιτρέπει την ανάλυση των αποθηκευμένων τρισδιάστατων όγκων σε δεύτερο χρόνο για ανασκόπηση, μειώνοντας τον χρόνο της αρχικής εξέτασης⁵³. Το 1999, οι Gold et al⁵⁴ καθόρισαν τέσσερα υπερηχογραφικά διακριτά επίπεδα για την εκτίμηση του πρωκτικού σωλήνα κατά μήκος του άξονά του (Σχήμα 2).

1. Επίπεδο Ηβσορθικού: αναγνωρίζεται ως μια υπερηχογενής δέσμη σχήματος “U” που εντοπίζεται σε στενή σχέση με το σχηματισμό του EAS (σχήμα 3).



Σχήμα 2. Επίπεδα υπερηχογραφικής εκτίμησης του πρωκτικού σωλήνα^{54, 55}.

Πίνακας 3: Σύστημα βαθμολόγησης των Ενδοϋπερηχογραφικών Βλαβών του Σφιγκτήρα του πρωκτού κατά Starck⁵⁸.

Score	0	1	2	3
Έξω Σφιγκτήρας				
Μήκος βλάβης	Καθόλου	Μικρότερο ίσο του μισού	Περισσότερο του μισού	Εξ' ολοκλήρου
Βάθος βλάβης	Καθόλου	Μερικό	Πήρες	-
Έκταση βλάβης	Καθόλου	>90ο	91-180ο	>180ο
Έσω Σφιγκτήρας				
Μήκος βλάβης	Καθόλου	Μικρότερο ίσο του μισού	Περισσότερο του μισού	Εξ' ολοκλήρου
Βάθος βλάβης	Καθόλου	Μερικό	Πλήρες	-
Έκταση βλάβης	Καθόλου	>90ο	91-180ο	>180ο

2. Εγγύς (Άνω) πρωκτικός σωλήνας: στο πλέον κεφαλικό επίπεδο του EAS στο σημείο που ο EAS, ο επιμήκης μυς και ο IAS είναι ορατοί.

3. Μέσος πρωκτικός σωλήνας: Το επίπεδο όπου ο EAS σχηματίζει έναν πλήρη κύκλο (δαχτυλίδι) γύρω από τον IAS. Το χαμηλότερο σημείο του επιπέδου συμπίπτει με το περιφερικό (ουραίο) πέρας του IAS.

4. Υποδόριος (Κάτω) πρωκτικός σωλήνας: Το επίπεδο αμέσως κάτωθεν του τέλους του IAS, όπου μόνο ο EAS είναι πλέον ορατός.

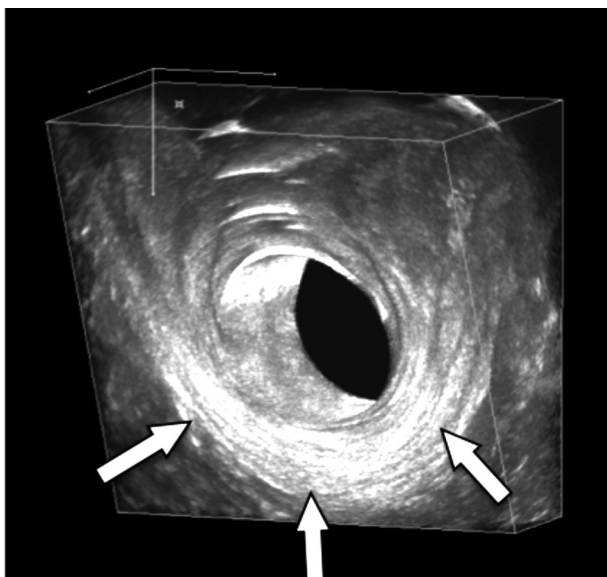
Οι υπερηχογραφικές στιβάδες ενός φυσιολογικού πρωκτικού σωλήνα εμφανίζονται σαν υπερηχογενή ή υποηχογενή στοιχεία (Σχήμα 4). Ξεκινώντας από τα έσω και προχωρώντας προς τα έξω το πρώτο επίπεδο είναι υπερηχογενές και αντιστοιχεί στο σημείο επαφής της κεφαλής του ηχοβολέα με την επιφάνεια του πρωκτικού βλεννογόνου. Το δεύτερο στρώμα είναι μετρίως ανακλαστικό και αντιπροσωπεύει το υποβλεννογόνιο που αποτελείται από συνδετικό ιστό και λείο μυ. Το τρίτο επίπεδο αντιστοιχεί στον IAS που είναι υποηχογενής, δίνοντας την εντύπωση ενός υπόηχου δακτυλιοειδούς σχηματισμού που περιβάλλει το υποβλεννογόνιο. Σε ουραία κατεύθυνση ο IAS δεν επεκτείνεται πέραν του έξω σφιγκτήρα. Το τέταρτο στρώμα είναι υπερηχογενές και αντιπροσωπεύει τον επιμήκη μυ. Το επίπεδο του επιμήκους μυός είναι ορατό μόνο στο 40% των γυναικών, καθώς έχει παρόμοια ηχογένεια με τις εφάπτομενες στιβάδες. Το πέμπτο επίπεδο αντιστοιχεί στον EAS που συνήθως εμφανίζεται υπερηχογενής με ετερογενή απεικόνιση η οποία οφείλε-

ται στη διαφορετική κατεύθυνση ορισμένων ινών του EAS.

EAUS απεικόνιση των OASIS

Οι μαιευτικές κακώσεις του σφιγκτήρα του πρωκτού, όταν αξιολογούνται με το EAUS, έχουν συγκεκριμένη υπερηχογραφική απεικόνιση. Μια βλάβη του IAS απεικονίζεται σαν μια διακοπή της συνέχειας του ομόκεντρου υποηχογενούς δαχτυλιδιού στη μεσότητα του εγγύς (άνω) πρωκτικού σωλήνα⁵³. Αντίστοιχα, η διακοπή της συνέχειας του πρόσθιου τμήματος του υπερηχογενούς δαχτυλιδιού του EAS στο μέσο πρωκτικό επίπεδο, και πριν από το πέρας του IAS, αντιπροσωπεύει κάκωση του EAS⁵³ (σχήμα 5). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στο εγγύς (άνω) επίπεδο στο 98% των γυναικών ο EAS είναι κοντύτερος προσθίως σε σχέση με το οπίσθιο τμήμα. Για αυτό όποια πρόσθια ασυνέχεια του EAS σε αυτό το επίπεδο δε θα πρέπει να συγχέεται με τραυματισμό του⁵⁶. Πιο συγκεκριμένα, οι Starck et al⁵⁷ έδειξαν ότι το μήκος του πρόσθιου τμήματος του EAS σε άτοκες γυναίκες είναι κατά μέσο όρο 7mm μικρότερο από ότι το οπίσθιο τμήμα. Στο επίπεδο του υποδορίου (κάτω) πρωκτικού επιπέδου, οποιαδήποτε διακοπή της συνέχειας του ομόκεντρου δαχτυλιδιού που αντιπροσωπεύει τον EAS, επίσης περιγράφει μια βλάβη του EAS⁵³.

Οι Starck et al⁵⁸ εισήγαγαν ένα σύστημα βαθμολόγησης των OASIS που στηρίζεται στη λήψη εικόνων 2D-EAUS ανά 5mm, από το επίπεδο του ηβοορθικού μυός μέχρι το κάτω άκρο του πρωκτικού σωλήνα. Το σύστημα αυτό βασίζεται στην



Σχήμα 3. Το 3D-EAUS αναδεικνύει τον σχήματος “U” ηβιοορθικό μυ (βέλη).

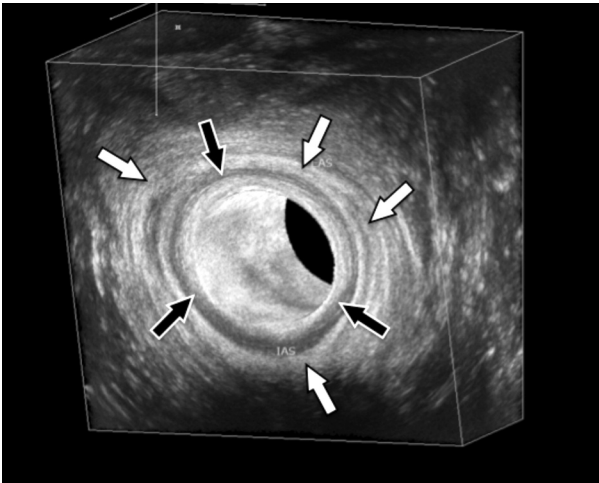
εκτίμηση του μήκους, του βάθους και του πάχους των ελλειμμαίων των IAS και EAS (Πίνακας 3). Το συνολικό score μπορεί να κυμαίνεται από 0 (απουσία βλάβης) έως 16 (μέγιστη βλάβη). Πρόσφατα, οι Noderval et al⁵⁹ ανακοίνωσαν ένα απλοποιημένο σύστημα για την ανάλυση των κακώσεων (με τιμές από 0 έως 7), χωρίς να περιλαμβάνει τις μερικές ρήξεις του IAS. Στο σύστημα αυτό η μέγιστη τιμή 7 υποδηλώνει βλάβες τόσο στον EAS όσο και στον IAS που ξεπερνούν τις 90ο στο επίπεδο του άξονα και περιλαμβάνουν περισσότερο από το μισό του μήκους του κάθε σφιγκτήρα. Και τα δύο συστήματα βαθμολόγησης εμφανίζουν την ίδια αναπαραγωγικότητα με καλή συμφωνία τόσο μεταξύ διαφορετικών παρατηρήσεων του ίδιου παρατηρητή όσο και μεταξύ παρατηρήσεων διαφορετικών παρατηρητών στην ταξινόμηση⁵⁹.

Ο ρόλος του EAUS στην εκτίμηση των OASIS

Το 1993 οι Sultan et al⁶⁰ διαπίστωσαν ότι μέχρι και το 35% των πρωτοτόκων γυναικών είχαν υπερηχογραφικά σημεία κακώσεων των μυών των σφιγκτήρων, σε αντίθεση με την κλινική διάγνωση των OASIS που περιοριζόταν στο 3%. Επακόλουθες προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι η εκτέλεση EAUS ανίχνευε υψηλότερα ποσοστά ρήξεων του σφιγκτήρα του πρωκτού, σε σχέση με την κλινική εξέταση, με ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 20 και 41%⁶¹. Τέτοιες βλάβες που δεν είναι

ορατές κατά τον τοκετό αλλά μπορούν να ανιχνευθούν με την υπερηχογραφική απεικόνιση του σφιγκτήρα του πρωκτού θεωρούνται «κεκαλυμμένες» κακώσεις του σφιγκτήρα του πρωκτού⁵³. Οι «κεκαλυμμένες» OASIS θεωρείται ότι έχουν κλινική σημασία καθώς ορισμένες ασυμπτωματικές γυναίκες με αδιάγνωστη κλινικά κάκωση του σφιγκτήρα του πρωκτού αναπτύσσουν συμπτώματα ακράτειας κοπράνων μετά από έναν δεύτερο κολπικό τοκετό⁶². Οι Faltin et al⁶³ παρατήρησαν ότι γυναίκες που βρέθηκαν να έχουν «κεκαλυμμένες» κακώσεις του σφιγκτήρα του πρωκτού είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πρωκτικής ακράτειας 3 μήνες μετά τον τοκετό (odds ratio [OR] 8.8; 95% CI 2.9, 26.5).

Ωστόσο, πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι περισσότερες κακώσεις του σφιγκτήρα που είχαν πρωτύτερα ταξινομηθεί ως «κεκαλυμμένες» αντιπροσωπεύουν περιπτώσεις OASIS που είχαν διαφύγει της κλινικής διάγνωσης και οι πραγματικές «κεκαλυμμένες» κακώσεις του σφιγκτήρα του πρωκτού είναι σπάνιες⁶¹. Σε μια προοπτική μελέτη⁶⁴ στην οποία γυναίκες μετά τον τοκετό επανεξετάζονταν από έναν κατάλληλα εκπαιδευμένο ερευνητή πριν τη συρραφή του περινέου, το ποσοστό ανίχνευσης των OASIS αυξήθηκε σημαντικά από το 11% στο 24.5%, υποδηλώνοντας ότι τα «κεκαλυμμένα» τραύματα του σφιγκτήρα είναι σπάνια. Βασισμένοι στα ευρήματα αυτά οι ερευνητές συμπέραναν ότι υπάρχει ανάγκη για καλύτερη και πιο εστιασμένη εκπαίδευση του προσωπικού της αίθουσας τοκετών στην αναγνώριση των OASIS. Ανάλογα αποτελέσματα είχε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης⁵³ 107 πρωτοτόκων γυναικών με κολπικό τοκετό, στην οποία μετά από 3-D ενδοϋπερηχογραφία το 12% των γυναικών διαγνώθηκε με κάκωση του σφιγκτήρα σε σύγκριση με το μόλις 6.5% που διαγνώθηκε κλινικά. Οι ερευνητές της μελέτης αυτής σχολιάζουν ότι τα ευρήματά αυτά δε δικαιολογούν τη διενέργεια EAUS σε όλους τους τοκετούς αλλά δίδουν έμφαση στη σημασία της επιμελούς εξέτασης του περινέου σε όλες τις γυναίκες μετά τον τοκετό. Τέλος, άλλες μελέτες βρήκαν ότι η ακρίβεια της κλινικής διάγνωσης των OASIS εξαρτάται από την εκπαίδευση και την εμπειρία του εξεταστή^{61,64} ενισχύοντας την άποψη ότι η κατάλληλη εκπαίδευση των παρόχων υγείας είναι βασική για τη μείωση της πιθανότητας μιας κλινι-



Σχήμα 4. Εξέταση με 3D-EAUS του πρωκτικού σωλήνα. Διακρίνεται ο υποηχογενής IAS (μαύρα βέλη) και ο υπερηχογενής EAS (λευκά βέλη).

κής αστοχίας στη διάγνωση των OASIS^{64, 65}.

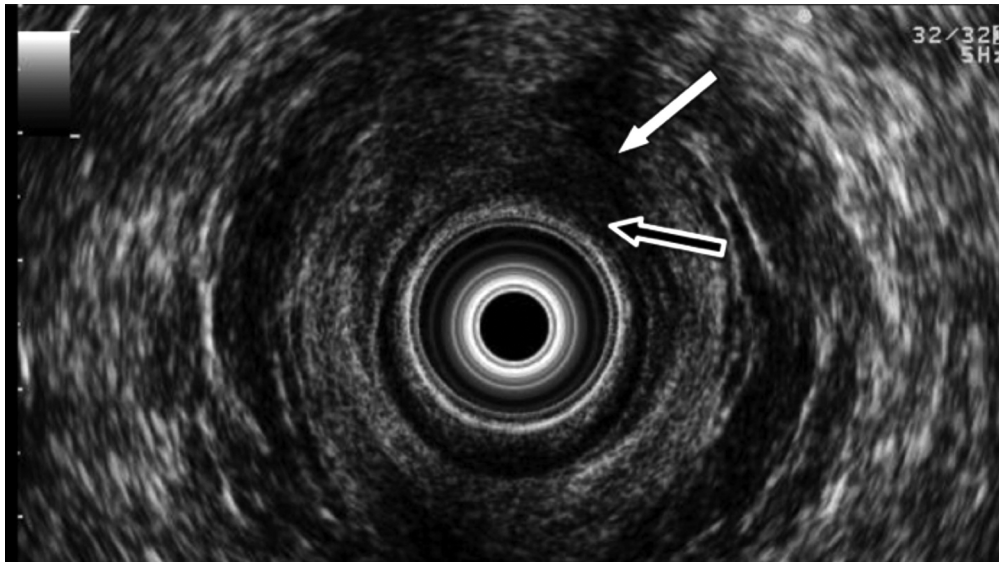
Κλινική εφαρμογή χρήσης της EAUS

Η χρήση της EAUS έχει μελετηθεί για την εκτίμηση του αποτελέσματος της χειρουργικής αποκατάστασης των OASIS σε πρώτο χρόνο (αμέσως μετά τον τοκετό). Μελέτες της δεκαετίας του '90 έδειξαν ότι η εξέταση γυναικών με EAUS \geq 3 μήνες μετά την αποκατάσταση ρήξεων του σφιγκτήρα σε πρώτο χρόνο, παρουσίαζαν ελλείμματα του σφιγκτήρα μεταξύ του 54% και 91%⁵⁸. Το 2003 σε μελέτη 48 γυναικών όπου η EAUS έγινε 2-7 ημέρες μετά την αποκατάσταση των OASIS η συχνότητα ελλειμμάτων ήταν 90%⁵⁸, αντικατοπτρίζοντας πιθανώς την πτωχή χειρουργική τεχνική. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η έκταση των ενδοϋπερηχογραφικών ελλειμμάτων που εντοπίζονται 2-7 ημέρες μετά την χειρουργική αποκατάσταση, φαίνεται να καθορίζεται κυρίως από τη χειρουργική εμπειρία του ιατρού και όχι από τον βαθμό της ρήξης και για το λόγο αυτό οι ερευνητές καταλήγουν στο ότι τέτοιες κακώσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται από ειδικά εκπαιδευμένους ιατρούς.

Η προγνωστική αξία της EAUS σε περιπτώσεις συρραφής OASIS σε πρώτο χρόνο μελετήθηκε από τους Starck et al σε προοπτική μελέτη 41 γυναικών⁶⁶. Σε αυτή τη προοπτική μελέτη μελετήθηκαν τα ενδοϋπερηχογραφικά ελλείμματα και οι μανομετρικές ενδοπρωκτικές πιέσεις 1 εβδομάδα, 3 μήνες και 1 χρόνο μετά τη συρραφή σε πρώ-

το χρόνο, αλλά και η συσχέτισή τους με συμπτώματα ακράτειας πρωκτού 1 με 4 χρόνια μετά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 54% των γυναικών ανέφεραν ακράτεια πρωκτού στον 1 χρόνο και 61% στα 4 χρόνια. Μάλιστα παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση του βαθμού της σοβαρότητας των ενδοϋπερηχογραφικών ελλειμμάτων 1 εβδομάδα μετά την αποκατάσταση, με τον κίνδυνο πρωκτικής ακράτειας στα 4 χρόνια. Οι ερευνητές συμπεράναν ότι πιθανά να είναι πολύτιμος ο άμεσος υπερηχογραφικός έλεγχος με EAUS των περιπτώσεων χειρουργικής αποκατάστασης των OASIS, και προτείνουν την επανασυρραφή του σφιγκτήρα στην περίπτωση που εντοπίζεται μεγάλο έλλειμμα κατά τον EAUS έλεγχο.

Η κλινική εφαρμογή του EAUS έχει μελετηθεί και για τον καθορισμό του τρόπου τοκετού σε γυναίκες με ιστορικό OASIS, ένα θέμα το οποίο παραμένει ακόμα αμφιλεγόμενο. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα κυριότερα ζητήματα που ενδιαφέρουν τη γυναίκα είναι ο κίνδυνος υποτροπής των OASIS και ο κίνδυνος εμφάνισης ή επιδείνωσης της πρωκτικής ακράτειας. Στη βιβλιογραφία δυστυχώς δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα αντικειμενικής ή υποκειμενικής αξιολόγησης για τη μελέτη της επίδρασης των μελλοντικών τοκετών στην συμπτωματολογία και ποιότητα ζωής γυναικών που έχουν υποστεί OASIS⁶⁷. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα το 17- 25% των γυναικών που έχουν υποστεί έναν 3ου βαθμού OASIS και έχουν ακολούθως κολπικό τοκετό, παρουσιάζουν επιδείνωση των συμπτωμάτων πρωκτικής ακράτειας⁶⁸⁻⁷². Σε προοπτική μελέτη οι Scheer et al⁶⁷ εξέτασαν με EAUS, ενδοπρωκτική μανομετρία και ερωτηματολόγια συμπτωμάτων ακράτειας πρωκτού 56 εγκυμονούσες γυναίκες με ιστορικό προηγούμενου τοκετού που είχε επιπλακεί με ρήξη OASIS. Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε στο τρίτο τρίμηνο της νέας εγκυμοσύνης και 13 εβδομάδες μετά τον τοκετό⁶⁷. Το 60% των γυναικών παρουσίαζαν ενδοϋπερηχογραφικά ελλείμματα κατά το τρίτο τρίμηνο εγκυμοσύνης, ενώ για τις γυναίκες που είχαν τελικά κολπικό τοκετό (38/56, 70%) το ποσοστό υποτροπής OASIS έφτασε το 6.8%. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κλινικής οι επίτοκες που δεν παρουσιάζουν σοβαρού βαθμού ενδοϋπερηχογραφική και μανομετρική διαταραχή της λειτουργίας του σφιγκτήρα του πρωκτού μπορούν να γεν-



Σχήμα 5. 2D-EAUS: Κάκωση έξω σφιγκτήρα (λευκό βέλος), και έσω σφιγκτήρα (μαύρο βέλος) στο επίπεδο του μέσου πρωκτικού σωλήνα

νήσουν κολπικά χωρίς σημαντικό κίνδυνο για τη διαταραχή της μορφολογίας του σφιγκτήρα του πρωκτού, της λειτουργικότητάς του ή της ποιότητας της ζωής τους.

Πιο πρόσφατα οι Daly et al⁷³ εκτίμησαν προοπτικά 381 γυναίκες με ιστορικό OASIS (38.4 +/-22 μήνες μετά το επεισόδιο OASIS) κατά τη διάρκεια της επόμενης κήσής τους και για τρεις μήνες μετά τον τοκετό. Όλες οι γυναίκες συμπλήρωναν το ερωτηματολόγιο ακράτειας κοπράνων StMark's Incontinence Score (SMIS) και υποβάλονταν σε EAUS και ενδοπρωκτική μανομετρία. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης, κολπικός τοκετός συστήθηκε σε όσες επίτοκες γυναίκες είχαν: α) ελάχιστα συμπτώματα, β) έναν υπερηχογραφικά ακέραιο σφιγκτήρα ή ουλή του έξω σφιγκτήρα μικρότερη των 30 μοιρών και γ) αύξηση της μανομετρικής πίεσης συγκράτησης του σφιγκτήρα του πρωκτού μεγαλύτερη των 20 mmHg. Σε όλες τις υπόλοιπες γυναίκες συστήθηκε καισαρική τομή. Χρησιμοποιώντας αυτά τα κριτήρια σε 321 (84.3%) γυναίκες συνεστήθη ο κολπικός τοκετός, με υποτροπή OASIS στις 19 (7.6%). Στην πλειοψηφία των γυναικών στις οποίες συνεστήθη κολπικός τοκετός και γέννησαν τελικά με φυσιολογικό τοκετό, δεν καταγράφηκε σημαντική κλινική επιδείνωση των συμπτωμάτων και του τρόπου ζωής τουλάχιστον για τους τρεις πρώτους μήνες μετά τον τοκετό.

Συμπερασματικά, οι κακώσεις OASIS έχουν σχε-

τιστεί με σοβαρή νοσηρότητα και σημαντική επίδραση στη ποιότητα ζωής της γυναίκας. Το 30-50% των γυναικών με OASIS παρουσιάζουν συμπτώματα όπως ακράτεια πρωκτού, επιτακτική αφόδευση, δυσπαρεύνια και περινεϊκό πόνο¹⁰. Η χρήση της EAUS μπορεί να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των κακώσεων αυτών, την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής αποκατάστασης τους και ως προγνωστικό εργαλείο των συμπτωμάτων ακράτειας πρωκτού. Επιπλέον μπορεί να συνεισφέρει στη προγεννητική συμβουλευτική γυναικών με ιστορικό OASIS και στον καθορισμό του τρόπου τοκετού⁷⁴. Σε αρκετά κέντρα του εξωτερικού έχουν συσταθεί εξειδικευμένα «Ιατρεία περινέου» τα οποία προσφέρουν συστηματική παρακολούθηση σε γυναίκες που έχουν υποστεί OASIS ή που παρουσιάζουν συμπτωματολογία που μπορεί να αποδοθεί σε περινεϊκή κάκωση. Στην Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα» από τον Ιούνιο του 2013 λειτουργεί το πρώτο στην Ελλάδα «Ιατρείο Περινέου». Οι στόχοι του ιατρείου αυτού είναι κυρίως ερευνητικοί και αποσκοπούν στην αξιολόγηση των γυναικών με ρήξη περινέου 3ου ή 4ου βαθμού, στη μακροπρόθεσμη παρακολούθησή τους και στην παροχή συμβουλευτικής σε μελλοντικές κήσεις. Μέχρι τον Ιούνιο του 2014 έχουν εξεταστεί 72 γυναίκες και τα αποτελέσματα του ερευνητικού πρωτοκόλλου ευ-

ελπιτούμε ότι θα παρουσιαστούν σε μελλοντικές μελέτες.

Εναλλακτικές τεχνικές για την απεικόνιση του σφιγκτήρα του πρωκτού

Αν και το EAUS θεωρείται ο χρυσός κανόνας των τεχνικών για την εκτίμηση του συμπλέγματος του σφιγκτήρα του πρωκτού⁷⁵, η διαθεσιμότητα τόσο του απαιτούμενου εξοπλισμού όσο και του κατάλληλα εκπαιδευμένου προσωπικού είναι περιορισμένη. Επιπλέον, το EAUS είναι μια τεχνική που μπορεί να προκαλέσει δυσφορία στην ασθενή ιδιαίτερα όταν εκτελείται άμεσα μετά τον τοκετό. Επιπρόσθετα, η εισαγωγή της κεφαλής του ηχοβολέα στον πρωκτικό σωλήνα μπορεί να παραμορφώσει τη φυσιολογική ανατομία δυσχεραίνοντας τη δυναμική εκτίμηση του σφιγκτήρα κατά τη δοκιμασία σύσπασης-συγκράτησης η οποία φαίνεται να διευκολύνει την αναγνώριση ελλειμμάτων του σφιγκτήρα⁷⁶.

Ενδοκολπική Υπερηχογραφία πρωκτού (Endovaginal Ultrasonography / EVUS)

Το 1994 οι Sultan et al⁷⁷ περιέγραψαν μια διακολπική τεχνική για την εκτίμηση του πρωκτικού σωλήνα με μία B&K περιστρεφόμενη κεφαλή 7MHz. Σύμφωνα με αυτή η ηχοβολέας εισέρχεται 3 εκατοστά μέσα στον κόλπο και αποσύρεται βαθμικώς έτσι ώστε να απεικονίζονται προοδευτικά ο ηβοορθικός μυς, ο EAS, ο IAS, ο πρωκτικός υποβλεννογόνο και τα πρωκτικά μαξιλάρια. Αργότερα οι Kammerer-Doak et al⁷⁸ περιέγραψαν μια απλή τεχνική χρησιμοποιώντας μια διακολπική κεφαλή υπερήχου για την απεικόνιση του σφιγκτήρα του πρωκτού εντοπίζοντας OASIS στο 40% των γυναικών με μαιευτικές κακώσεις. Οι Timor-Tritsch et al⁷⁹ περιέγραψαν μια παρόμοια τεχνική χρησιμοποιώντας διακολπική κεφαλή 5-8 MHz, η οποία τοποθετείται στον πρόδομο του κόλπου, στον σκαφοειδή βόθρο, αρχικά κατά τον εγκάρσιο τρόπο και στη συνέχεια κατά τον επιμήκη τρόπο. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι οι εικόνες που λαμβάνονται με τον τρόπο αυτό αναδεικνύουν τόσο τη ανατομία των μυών του σφιγκτήρα όσο και την παρουσία κακώσεων. Με αυτήν την τεχνική ένα νέο υπερηχογραφικό σημείο κακώσεων OASIS περιγράφηκε: το «βλεννογονικό άστρο» ('mucosal star') που εντοπίζεται στις

εγκάρσιες λήψεις, δημιουργημένο από τις φυσιολογικές, κενές κατώτερες βλεννογονικές αναδιπλώσεις του ορθού και τον συσπασμένο πρωκτό. Στην έρευνα τους συμπεραίνουν ότι λόγω της απλότητας και της διαθεσιμότητας του, το EVUS θα πρέπει να χρησιμοποιείται κάθε φορά που η ανατομική ακεραιότητα του μηχανισμού του σφιγκτήρα του πρωκτού τίθεται εν αμφιβόλω.

Πιο πρόσφατα, οι Olsen et al⁸⁰ αναφέρουν ότι η χρήση του 3D-EVUS επιτρέπει την απεικόνιση του πρωκτικού σωλήνα και των γειτονικών δομών χωρίς την παραμόρφωση που προκαλείται από την είσοδο της κεφαλής στον πρωκτικό σωλήνα κατά την εκτέλεση EAUS. Επιπρόσθετα, ο 3D-EVUS επιτρέπει τη λειτουργική εκτίμηση του πρωκτικού σωλήνα σε πραγματικό χρόνο κατά τη δοκιμασία εκούσιας σύσφιξη-συγκράτησης, ενισχύοντας έτσι την κατανόηση των μηχανισμών εγκράτειας και των διαταραχών τους. Ωστόσο, ανάμεσα στους περιορισμούς αυτής της τεχνικής είναι τόσο η δυσχερής ερμηνεία των απεικονίσεων που έχουν αναφερθεί μέχρι και στο 24% των περιπτώσεων, όσο και η αυξημένη πιθανότητα αποτυχίας στη λήψη καθαρών εικόνων καθ' όλο το μήκος του πρωκτικού σωλήνα, κυρίως λόγω της ανεπαρκούς ακουστικής επαφής με τον κόλπο^{81,82}. Επιπλέον το TVUS επιδεικνύει περιορισμένη ακρίβεια στην αποκάλυψη πλευρικών ρήξεων του σφιγκτήρα του πρωκτού. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στην απουσία της διαστολής του πρωκτού που επιτυγχάνεται με τον EAUS. Έτσι οι μυϊκές ίνες παραμένουν σε χάλαση αποκρύπτοντας τη βλάβη μέσω αλληλοεπικάλυψής τους⁸².

Διαπερινεϊκή Υπερηχογραφία πρωκτού (Transperineal ultrasonography/TPUS)

Η τεχνική της διαπερινεϊκής υπερηχογραφίας (TPUS) του πρωκτικού σωλήνα περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1997 από τους Peschers et al⁸³, με τη χρήση μιας 5 MHz convex κεφαλής σε μια ομάδα 68 γυναικών (25 με ακράτεια κοπράνων, 11 ασυμπτωματικές άτοκες και 32 ασυμπτωματικές που είχαν γεννήσει κολπικά). Σε αυτή την μελέτη τα στρώματα του συμπλέγματος του σφιγκτήρα του πρωκτού αναδείχθηκαν όπως με το EAUS και οι κακώσεις του σφιγκτήρα που ανιχνεύθηκαν επιβεβαιώθηκαν κατά την χειρουργική αποκατάσταση του σφιγκτήρα. Το TPUS πραγματοποιείται συνήθως με την ασθενή σε θέση λιθοτο-

μής τοποθετώντας εξωτερικά έναν convexηχοβολέα στο περίνεο μεταξύ του όρους της Αφροδίτης και του σφιγκτήρα του πρωκτού⁸⁴. Αν και παραλλαγές της τεχνικής έχουν περιγραφεί⁸⁵, η αρχική προσέγγιση των Peschers et al⁸³ βρίσκει ευρεία και διαρκώς αυξανόμενη εφαρμογή στην εκτίμηση των κακώσεων του σφιγκτήρα του πρωκτού⁸⁶.

Οι Yagel and Valsky⁸⁷ πρώτοι εισήγαγαν το 3D-TPUS για την εκτίμηση του σφιγκτήρα του πρωκτού, χρησιμοποιώντας μια 5-9MHz 3D-κολπική κεφαλή, τοποθετημένη στην περιοχή του σκαφοειδούς βόθρου. Ωστόσο οι ερευνητές δεν καθόρισαν έναν συγκεκριμένο ορισμό των κακώσεων του σφιγκτήρα του πρωκτού κατά την τομογραφική απεικόνιση. Σε ομάδα 139 πρωτοτόκων γυναικών, οι Valsky et al⁸⁷ διαπίστωσαν ότι χρησιμοποιώντας το 3D-TPUS το 7.9% των γυναικών παρουσίαζε «κεκαλυμμένες» βλάβες στο σφιγκτήρα του πρωκτού. Οι ερευνητές αυτοί περιέγραψαν το «σημείο του μισοφέγγαρου» (“half moon sign”) σαν μια λέπτυνση του IAS στην περιοχή της βλάβης και πάχυνση στην αντίθετη πλευρά, καθώς και μια μη φυσιολογική εμφάνιση του «σημείου του αστεριού» (‘star sign’) των βλεννογονικών αναδιπλώσεων στις μισές περίπου ασθενείς. Τα σημεία αυτά θεωρήθηκαν ενδεικτικά βλάβης του σφιγκτήρα. Πιο πρόσφατα οι Guzman Rojas et al.⁸⁶ μελέτησαν αναδρομικά γυναίκες στην 35η – 37η εβδομάδα της κύησης και 3-6 μήνες μετά τον τοκετό. Σε αυτή τη μελέτη πραγματοποιήθηκε διαπερινεϊκή 4D εξέταση χρησιμοποιώντας έναν 8-4 MHz καμπυλωτής συστοιχίας ηχοβολέα όγκου. Το 28% των γυναικών που γέννησαν κολπικά είχαν υπερηχογραφικές ενδείξεις σημαντικής βλάβης του EAS οι οποίες στην πλειοψηφία τους (87%) δεν είχαν αναγνωριστεί κλινικά. Η επίπτωση των κλινικά αδιάγνωστων OASIS ήταν συγκρίσιμη με αυτή που αναφέρεται στη βιβλιογραφία με τη χρήση του EAUS.

Γενικά το TPUS θεωρείται πιο προσβάσιμο στους μαιευτήρες από το EAUS λόγω της ευρύτερης διαθεσιμότητας των συμβατικών κοιλιακών convex ηχοβολέων και είναι καλά ανεκτό από τις ασθενείς, αφού η κεφαλή που χρησιμοποιείται στην εξέταση τοποθετείται εξωτερικά⁸⁴. Πάντως, στην περίπτωση του TPUS, η εφαρμογή υπερβολικής πίεσης μέσω του ηχοβολέα στο περίνεο ή η χρήση λανθασμένης γωνίας πρόπτωσης της υπερηχητικής ακτίνας στο πρωκτικό σωλήνα μπορεί να οδηγήσει

σε εσφαλμένα αποτελέσματα⁸⁸. Σε σύγκριση με το 3D-EAUS, τα πλεονεκτήματα του 3D-TPUS είναι ότι αναδεικνύει όχι μόνο τον IAS και τον EAS, αλλά και το περινεϊκό σώμα και την πλήρη «αιώρα» του ηβοορθικού μυός⁸⁸.

Συμπέρασμα

Στις μέρες μας το EAUS θεωρείται ο χρυσός κανόνας για την διερεύνηση και εκτίμηση της ακεραιότητας του σφιγκτήρα του πρωκτού, παρέχοντας μια υψηλής ακρίβειας εκτίμηση^{55,75}. Επιπλέον, το EAUS έχει αποδειχθεί ισάξιο της μαγνητικής τομογραφίας και ανώτερο της ηλεκτρομυογραφικής χαρτογράφησης του σφιγκτήρα στην ανίχνευση κακώσεων του σφιγκτήρα του πρωκτού⁷⁵. Οι περιορισμοί του EAUS, είναι η ανάγκη παρουσίας εξειδικευμένου προσωπικού στις αίθουσες τοκετών και του κατάλληλου, καθώς και ακριβούς εξοπλισμού. Επιπλέον, η τεχνική αυτή μπορεί να αποβεί ενοχλητική σε γυναίκες οι οποίες έχουν υποστεί σοβαρές κακώσεις περινέου. Η προσπάθεια χρήσης πιο κοινών ηχοβολέων, ευρέως διαθέσιμων στις γενικές μαιευτικές-γυναικολογικές κλινικές για την εκτίμηση των OASIS οδήγησε στην ανάπτυξη και άλλων τεχνικών όπως το EVUS και το TPUS. Τα πλεονεκτήματα αυτών των εναλλακτικών μεθόδων περιλαμβάνουν τη διαθεσιμότητα χαμηλού κόστους ηχοβολέων, την απουσία παραμόρφωσης του πρωκτικού σωλήνα που προκαλείται από το EAUS και τη λειτουργική μελέτη σε πραγματικό χρόνο. Μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να εστιάσουν στην σύγκριση της προγνωστικής αξίας των EVUS όσο και του TPUS σε σχέση με το σημερινό χρυσό κανόνα της EAUS⁵⁵.

The role of ultrasound for the assessment of obstetric anal injuries

Grigoriadis Th., Giannoulis G., Athanasiou S., Antsaklis P., Antsaklis A.

1st Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Medical School, Alexandra Hospital

Correspondence: Grigoriadis Th.

1st Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Medical School

Tel.: +302103381632
E-mail: tgregos@yahoo.com

Summary

Obstetric anal sphincter injuries (OASIS) represent a group of perineal tears occurring during vaginal deliveries and range from a superficial involvement of the anal sphincter to tears that extend to both the anal sphincter and the anorectal epithelium. The advent of endoanal ultrasonography (EAUS) allowed an accurate evaluation of the anal sphincter complex and has revolutionized the understanding of the pathophysiology of anal incontinence and the imaging and the sonographic evaluation of OASIS. EAUS can provide useful information on the extent of the tear, the efficacy of the repair and can be a useful tool for the prognosis of incontinence symptoms. Although EAUS is considered the gold standard technique for the assessment of the anal sphincter complex, there is limited availability of both the required equipment and the trained personnel. The need to use more common transducers which are widely available to the gynecological wards led to the introduction and development of other techniques such as the Endovaginal Ultrasonography (EVUS) and the Transperineal ultrasonography (TPUS). Since June 2013 in the First University Department of Obstetrics and Gynecology of Athens, at “Alexandra Hospital”, a specialized “Perineal Clinic” has been inaugurated offering care for women who sustained OASIS. The “Perineal clinic” provides a systematic evaluation comprising specialized clinical examination and an assessment with EAUS and various anorectal physiology tests.

Key words: Obstetric Anal sphincter injuries, anal sphincter, Endoanal Ultrasonography, Anal incontinence

Βιβλιογραφία

1. Räisänen S, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M, et al. Up to seven-fold inter-hospital differences in obstetric anal sphincter injury rates—a birth register-based study in Finland. *BMC Res Notes* 2010;3:345.
2. Laine K, Gissler M, Pirhonen J. Changing incidence of anal sphincter tears in four Nordic countries through the last decades. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:71–5.
3. Pirhonen JP, Grenman SE, Haadem K, et al. Frequency of anal sphincter rupture at delivery in Sweden and Finland—result of difference in manual help to the baby’s head. *Acta*

Obstet Gynecol Scand 1998;77:974–7.

4. Prager M, Andersson KL, Stephansson O, et al. The incidence of obstetric anal sphincter rupture in primiparous women: a comparison between two European delivery settings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:209–15.
5. Baghestan E, Irgens LM, Bordahl PE, et al. Trends in risk factors for obstetric anal sphincter injuries in Norway. *Obstet Gynecol* 2010;116:25–34
6. Handa VL, Danielsen BH, Gilbert WM. Obstetric anal sphincter lacerations. *Obstet Gynecol* 2001; 98(2):225–230
7. Fenner DE, Genberg B, Brahma P, Marek L, DeLancey JO. Fecal and urinary incontinence after vaginal delivery with anal sphincter disruption in an obstetrics unit in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1543–1550
8. Roos AM, Thakar R, Sultan AH. Outcome of primary repair of obstetric anal sphincter injuries (OASIS): does the grade of tear matter? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 36(3):368–74.
9. Thach TS. Methods of repair for obstetric anal sphincter injury: RHL commentary (last revised: 15 December 2006). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization.
10. Sultan A. H., Kamm M. A., Hudson C. N. & Bartram C. Third degree obstetric anal sphincter tears: risk factors and outcome of primary repair. *British Medical Journal* 1994;308 (6933), 887–891.
11. Swash M. Faecal incontinence. *BMJ* 1993;11; 307(6905):636–637
12. Haadem K, Ohrlander S, Lingman G. Long-term ailments due to anal sphincter rupture caused by delivery—a hidden problem. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 27:27–32
13. Haadem K, Dahlström JA, Lingman G. Anal sphincter function after delivery: a prospective study in women with sphincter rupture and controls. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 35:7–13
14. Fitzpatrick M, Behan M, O’Connell PR, O’Herlihy C. A randomized clinical trial comparing primary overlap with approximation repair of third-degree obstetric tears. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1220–1224
15. Zetterström J, López A, Holmström B, Nilsson BY, Tisell A, Anzén B et al. Obstetric sphincter tears and anal incontinence :an observational follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:921–928
16. Perry S, Shaw C, McGrother C, Matthews RJ, Assassa RP, Dallosso H, Williams K, Brittain KR, Azam U, Clarke M, Jagger C, Mayne C, Castleden CM, Prevalence of faecal incontinence in adults aged 40 years or more living in the community. *Gut* 2002; 50: 480-484.
17. Vaizey CJ, Phillips RKS. A twisted tale. *Clin Risk* 2005;11:53–56.
18. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ (2010) Births: preliminary data for 2009 (online). National vital statistics report; vol 59 no 3. National Center for Health Statistics.
19. Gibbons CP, Read NW, Trowbridge EA. Anal cushions. *Lancet* 1986;5;2(8497):42.
20. Raizada V, Mittal RK. Pelvic floor anatomy and applied physiology. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37(3):493-509.
21. Santoro G.A., Di Falco G. *Benign Anorectal Diseases: Diagnosis with Endoanal and Endorectal Ultrasound and New Treatment Options.* (2006) First edition, Springer, Italy.

22. Lunniss PJ, Phillips RKS. Anatomy and function of the anal longitudinal muscle. *Br J Surg* 1992;79:882-4.
23. Sultan AH. Editorial: Obstetric perineal injury and anal incontinence. *Clinical Risk* 1999;5: 193-196.
24. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Management of Third- and Fourth- Degree Perineal Tears Following Vaginal Delivery. (2007) RCOG Guideline No. 29. RCOG Press, London.
25. Norton C., Christiansen J., Butler U., et al. Anal incontinence. In: *Incontinence: 2nd International Consultation on Incontinence*, 2nd edn (eds P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury & A. Wein), (2002) pp. 985-1043. Health Books, Plymouth.
26. Buekens P, Lagasse R, Dramaix M, Wollast E. Episiotomy and third degree tears. *BJOG* 1985;92:820-3.
27. Anthony S, Buitendijk SE, Zondervan KT, van Rijssel EJ, Verkerk PH. Episiotomies and the occurrence of severe perineal lacerations. *BJOG* 1994;101:1064-7.
28. Poen AC, Felt-Bersma RJ, Dekker GA, Deville W, Cuesta MA, Meuwissen SG. Third degree obstetric perineal tears: risk factors and the preventative role of mediolateral episiotomy. *BJOG* 1997;104:563-6.
29. Donnelly V, Fynes M, Campbell D, Johnson H, O'Connell R, O'Herlihy C. Obstetric events leading to anal sphincter damage. *Obstet Gynecol* 1998;92:955-61.
30. Poen AC, Felt-Bersma RJF, Strijers RL, Dekker GA, Cuesta MA, Meuwissen SG. Third degree obstetric perineal tear: long-term clinical and functional results after primary repair. *Br J Surg* 1998;85:1433-8.
31. Gjessing H, Backe B, Sahlin Y. Third degree obstetric tears: outcome after primary repair. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:736-40.
32. Wood J, Amos L, Rieger N. Third degree anal sphincter tears: risk factors and outcome. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1998;38:414-7.
33. Sultan AH, Monga AK, Kumar D, Stanton SL. Primary repair of obstetric anal sphincter rupture using the overlap technique. *BJOG* 1999;106:318-23.
34. Samuelsson E, Ladfors L, Wennerholm UB, Gareberg B, Nyberg K, Hagberg H. Anal sphincter tears: prospective study of obstetric risk factors. *BJOG* 2000;107:926-31.
35. Eason E, Labrecque M, Wells G, Feldman P. Preventing perineal trauma during childbirth: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2000;95:464-71.
36. Jander C, Lyrenas S. Third & fourth degree perineal tears: predictor factors in a referral hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:229-34.
37. de Leeuw JW, Sruijk PC, Vierhout ME, Wallenburg HC. Risk factors for third degree perineal ruptures during delivery. *BJOG* 2001;108:383-7.
38. Fitzpatrick M, McQuillan K, O'Herlihy C. Influence of persistent occiput posterior position on delivery outcome. *Obstet Gynecol* 2001;98:1027-31.
39. Bodner-Adler B, Bodner K, Kaider A, Wagenbichler P, Leodolter S, Husslein P, et al. Risk factors for third degree perineal tears in a vaginal delivery with an analysis of episiotomy types. *J Reprod Med* 2001;46:752-6.
40. Richter HE, Brumfield CG, Cliver SP, Burgio KL, Neely CL, Varner RE. Risk factors associated with anal sphincter tear: a comparison of primiparous vaginal births after caesarean deliveries, and patients with previous vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1194-8.
41. Fitzpatrick M, Harkin R, McQuillan K, O'Brien C, O'Connell PR, O'Herlihy C. A randomised controlled trial comparing the effects of delayed versus immediate pushing with epidural on mode of delivery and faecal continence. *BJOG* 2002;109:1359-65.
42. Christiansen LM, Bovbjerg VE, McDavitt EC, Hullfish KL. Risk factors for perineal injury during delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:255-60.
43. McLeod NL, Gilmour DT, Joseph KS, Farrell SA, Luther ER. Trends in major risk factors for anal sphincter lacerations: a 10 year study. *J Obstet Gynecol Can* 2003;25:586-93.
44. Law PJ, Bartram CI. Anal endosonography: technique and normal anatomy. *Gastrointest Radiol.* 1989;14(4):349-53.
45. Sultan AH, Nicholls RJ, Kamm MA, Hudson CN, Beynon J, Bartram CI. Anal endosonography and correlation with in vitro and in vivo anatomy. *Br J Surg.* 1993;80(4):508-11.
46. Sultan AH, Kamm MA, Talbot IC, et al. Anal endosonography for identifying external sphincter defects confirmed histologically. *Br J Surg* 1994;81:463.
47. Frudinger A, Bartram CI, Halligan S, Kamm M. Examination techniques for endosonography of the anal canal. *Abdom Imaging* 1998;23:301-3
48. Barisic G, Krivokapic Z, Markovic V, Saranovic D, Kalezic V, Sekulic A. Endorectal ultrasound (ERUS) in pelvic disorders. *Acta Chir Iugos* 2006;53(2):117-20.
49. Thakar R, Sultan AH. Anal endosonography and its role in assessing the incontinent patient. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004 Feb;18(1):157-73.
50. Gold DM, Bartram CI, Halligan S, Humphries KN, Kamm MA, Kmiot WA. Three-dimensional endoanal sonography in assessing anal canal injury. *Br J Surg* 1999;86:365-70.
51. Williams AB, Bartram CI, Halligan S, Spencer JA, Nicholls RJ, Kmiot WA. Anal sphincter damage after vaginal delivery using three-dimensional endosonography. *Obstet Gynecol* 2001;97:770-5.
52. Williams AB, Bartram CI, Halligan S, Marshall MM, Spencer JA, Nicholls RJ, et al. Alteration of anal sphincter morphology following vaginal delivery revealed by multiplanar anal endosonography. *BJOG* 2002;109:942-6.
53. Corton MM, McIntire DD, Twickler DM, Atnip S, Schaffer JI, Leveno KJ. Endoanal ultrasound for detection of sphincter defects following childbirth. *Int Urogynecol J.* 2013 Apr;24(4):627-35.
54. Gold DM, Halligan S, Kmiot WA, Bartram CI. Intraobserver and interobserver agreement in anal endosonography. *Br J Surg* 1999;86:371-5.
55. Abdool Z, Sultan AH, Thakar R. Ultrasound imaging of the anal sphincter complex: a review. *Br J Radiol.* 2012 Jul;85(1015):865-75.
56. Bollard RC, Gardiner A, Lindow S, Phillips K, Duthie GS. Normal female anal sphincter: difficulties in interpretation explained. *2002 Dis Colon Rectum* 45:171-175
57. Starck M, Bohe M, Fortling B, Valentin L. Endosonography of the anal sphincter in women of different ages and parity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(2):169-76.
58. Starck M, Bohe M, Valentin L. Results of endosonographic imaging of the anal sphincter 2-7 days after primary repair of third- or fourth-degree obstetric sphincter tears. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(6):609-15.
59. Norderval S, Dehli T, Vonen B. Three-dimensional endoanal ultrasonography: intraobserver and interobserver

- agreement using scoring systems for classification of anal sphincter defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 337–343.
60. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Thomas JM, Bartram CI. Anal-sphincter disruption during vaginal delivery. *N Engl J Med*. 1993 Dec 23;329(26):1905-11.
61. Andrews V, Sultan AH, Thakar R, Jones P. Occult anal sphincter injuries – myth or reality? *Br J Obstet Gynaecol* 2006;113:195–200.
62. Fynes M, Donnelly V, Behan M, O’Connell P, O’Herlihy C. Effect of second vaginal delivery on anorectal physiology and faecal continence: a prospective study. *The Lancet* 1999; 345: 983–986.
63. Faltin DL, Boulvain M, Irion O, Bretones S, Stan C, Weil A. Diagnosis of anal sphincter tears by postpartum endosonography to predict fecal incontinence. *Obstet Gynecol*. 2000;95(5):643-7.
64. Groom KM, Paterson-Brown S. Can we improve the diagnosis of third degree tears? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:19–21.
65. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN. Obstetric perineal trauma: an audit of training. *J Obstet Gynaecol* 1995;15:19–23.
66. Starck M, Bohe M, Valentin L. The extent of endosonographic anal sphincter defects after primary repair of obstetric sphincter tears increases over time and is related to anal incontinence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(2):188-97.
67. Scheer I, Thakar R, Sultan AH. Mode of delivery after previous obstetric anal sphincter injuries (OASIS) – a reappraisal? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009;20:1095–1101.
68. Bek KM, Laurberg S. Risks of anal incontinence from subsequent vaginal delivery after a complete obstetric anal sphincter tear. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(9):724-6.
69. Tetzschner T, Sørensen M, Lose G, Christiansen J. Anal and urinary incontinence in women with obstetric anal sphincter rupture. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(10):1034-40.
70. Fynes M, Donnelly V, Behan M, O’Connell PR, O’Herlihy C (1999) The effect of second vaginal delivery on anal sphincter function and faecal incontinence: a prospective study. *Lancet* 354:983–986
71. Poen AC, Felt-Bersma RJ, Strijers RL, Dekker GA, Cuesta MA, Meuwissen SG. Third-degree obstetric perineal tear: long-term clinical and functional results after primary repair. *Br J Surg*. 1998;85(10):1433-8.
72. Mahony R, Behan M, O’Connell PR, O’Herlihy C. Effect of second vaginal delivery on anal function in patients at risk of occult anal sphincter injury after first forceps delivery. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1361–1366.
73. Daly J, Sultan A, Van Delft K, Thakar R. Outcome of childbirth after previous obstetric anal sphincter injury. *Int Urogynecol J* (2013) 24 (Suppl 1):S69–S70
74. Valsky DV, Cohen SM, Lipschuetz M, Hochner-Celnikier D, Yagel S. Three-dimensional transperineal ultrasound findings associated with anal incontinence after intrapartum sphincter tears in primiparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Jan;39(1):83-90.
75. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Bergmans B, Lee J, Monga A, Petri E, Rizk DE, Sand PK, Schaer GN, International Urogynecological Association, International Continence Society. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):4-20.
76. Steensma A, Burger C, Schouten W. Is dynamic investigation of the anal sphincter complex useful for assessment of the anal sphincter complex? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 397.
77. Sultan AH, Loder PB, Bartram C et al. Vaginal endosonography: a new technique to image the undisturbed anal sphincter. *Diseases of the Colon and Rectum* 1994; 37: 1296–1299.
78. Kammerer-Doak DN, Wesol AB, Rogers RG, Dominguez CE, Dorin MH. A prospective cohort study of women after primary repair of obstetric anal sphincter laceration. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1317–1323
79. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Smilen SW, Porges RF, Avizova E. Simple ultrasound evaluation of the anal sphincter in female patients using a transvaginal transducer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(2):177-83.
80. Olsen IP, Wilsgaard T, Kiserud T. Transvaginal three-dimensional ultrasound: a method of studying anal anatomy and function. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(3):353-60.
81. Poen AC, Felt-Bersma RJ, Cuesta MA, Meuwissen GM. Vaginal endosonography of the anal sphincter complex is important in the assessment of faecal incontinence and perianal sepsis. *Br J Surg* 1998;85:359–63.
82. Ramírez JM, Aguilera V, Martínez M, et al. The utility of endovaginal sonography in the evaluation of fecal incontinence. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97:317.
83. Peschers UM, DeLancey JO, Schaer GN, Schuessler B. Exoanal ultrasound of the anal sphincter: normal anatomy and sphincter defects. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(9):999-1003.
84. Abdool Z, Sultan AH, Thakar R. Ultrasound imaging of the anal sphincter complex: a review. *Br J Radiol*. 2012;85(1015):865-75.
85. Valsky DV, Messing B, Petkova R, Savchev S, Rosenak D, Hochner-Celnikier D, et al. Postpartum evaluation of the anal sphincter by transperineal three-dimensional ultrasound in primiparous females after vaginal delivery and following surgical repair of third-degree tears by the overlapping technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:195–204.
86. Guzmán Rojas RA, Shek KL, Langer SM, Dietz HP. The prevalence of anal sphincter injury in primiparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 42(4):461-6
87. Yagel S, Valsky DV. Three-dimensional transperineal ultrasonography for evaluation of the anal sphincter complex: another dimension in understanding peripartum sphincter trauma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 119–123.
88. State of the art: an integrated approach to pelvic floor ultrasonography. Santoro GA, Wiecek AP, Dietz HP, Mellgren A, Sultan AH, Shobeiri SA, Stankiewicz A, Bartram C. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(4):381-96.

**Τσάπανος Βασίλειος, Κωτσόπουλος
Ιωάννης**

Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπι-
στημίου Πατρών

Κορτικοστεροειδή στην εγκυμοσύνη. Πότε και πώς;

Εισήγηση στο 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπερήχων
στη Μαιευτική και Γυναικολογία
Θεσσαλονίκη, 1-3 Μαρτίου 2013

Περίληψη

Παρουσιάζονται οι τελευταίες απόψεις για τη χρήση των κορτικοστεροειδών στην εγκυμοσύνη. Ελέγχεται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτών των φαρμάκων τόσο σε διάφορες παθήσεις της εγκύου γυναίκας όσο και στην επιτάχυνση της ωρίμανσης των πνευμόνων του εμβρύου κατά την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος, του ερυθθηματώδους λύκου, της κατά πλάκας σκλήρυνσης, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της κνησμώδους ουρτικάριας, και εν μέρει και του συνδρόμου HELLP, έχει δείχθει όχι μόνο ακίνδυνη στη διάρκεια της εγκυμοσύνης για όλες τις μορφές αυτών (από του στόματος, παρεντερικά, τοπικά), αλλά και άκρως απαραίτητη ή ακόμη και σωτήρια. Ανεγνωρισμένο είναι το όφελος μιας μονήρους δόσεως προγεννητικών κορτικοστεροειδών σε απειλή πρόωρου τοκετού μεταξύ 24ης και 34ης εβδομάδας κύησης, ενώ συζητούνται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους σε ειδικούς πληθυσμούς εγκύων γυναικών, το βέλτιστο σκεύασμα, η ιδανική δόση, και η ανάγκη για επαναλαμβανόμενες δόσεις. Τέλος, παρουσιάζονται τα τελευταία πρωτόκολλα και οδηγίες των μεγάλων οργανισμών και μαιευτικών εταιρειών και κολλεγίων.

Αλληλογραφία:
Βασίλειος Τσάπανος
Μ/Γ Κλινική Παν/μίου Πατρών
Π.Γ.Ν. Πατρών
Πάτρα 26504
Κιν. +30.6944.907707
Τηλ./φάξ. +30.2610.999684

E-mail: tsapanos@med.upatras.gr
vtsapanos@yahoo.com

Κατατέθηκε 01.11.2014
Έγινε δεκτή 02.12.2014

Λέξεις - κλειδιά: κορτικοστεροειδή στην κύηση, προγεννητικά κορτικοστεροειδή, πνευμονική ωρίμανση εμβρύου

Εισαγωγή

Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις

της μητέρας ή του εμβρύου αποσκοπώντας στη μείωση της ανοσολογικής απάντησης σε αλλεργικές ή φλεγμονώδεις νόσους, αλλά κυρίως χορηγούνται στη μητέρα για την επιτάχυνση της ωρίμανσης των πνευμόνων του εμβρύου στα πλαίσια της ευρύτερης αντιμετώπισης του πρόωρου τοκετού.

Τα κορτικοστεροειδή που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση νοσημάτων της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης είναι η Πρεδνιζόνη (Chrocort), η Πρεδνιζολόνη (Prezolon) και η Μεθυλπρεδνιζολόνη (Medrol) επειδή δεν περνούν τον πλακουντιακό φραγμό και μεταβολίζονται στον πλακούντα, ενώ για τη θεραπεία του εμβρύου προτιμώνται η Βητα-μεθαζόνη (Celestone), η Δεξαμεθαζόνη (Decadron) και η Υδροκορτιζόνη (Solucortef) επειδή εισέρχονται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία.

ΤΑ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΗΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ.

Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να χορηγηθούν στη μητέρα είτε ως εισπνεόμενα νεφελώματα (ρινικά ή στοματικά σπρέι) π.χ. για το βρογχικό άσθμα, είτε ως τοπικά παρασκευάσματα (κρέμες, αλοιφές, τζέλ, διαλύματα, λοσιόν, μαλακτικά, σταγόνες) που απορροφώνται από το δέρμα, το μάτι και τους βλεννογόνους, π.χ. στις κνησιμώδεις βλατίδες και πλάκες της ουρική αρθρίτιδας της κύησης, είτε τέλος δια της συστηματικής οδού (από το στόμα, ενδομυϊκά, ενδοφλέβια) για διάφορα νοσήματα, κυρίως αλλεργικού ή ανοσολογικού υπόβαθρου. Η οδός χορήγησης επηρεάζει την προσλαμβανόμενη από την μητέρα δόση και επομένως την αποτελεσματικότητα, για το έμβryo, δυναμική του φαρμάκου.

Ι. Εισπνεόμενα Γλυκοκορτικοειδή στη διάρκεια της κύησης - Άσθμα

Αναφορικά με τα εισπνεόμενα ΓΚ στη διάρκεια της εγκυμοσύνης υπάρχουν δύο πρόσφατες εργασίες με ελαφρώς αντικρουόμενα συμπεράσματα. Η πρώτη δείχνει ότι η εισπνοή ΓΚ στη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να συνιστά παράγοντα κινδύνου για ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές του νεογνού¹, ενώ η δεύτερη δείχνει ότι ακόμη και υψηλές δόσεις εισπνεόμενων ΓΚ στη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν φαίνεται να επηρεάζουν την ενδοκρινική λειτουργία του εμβρύου². Να σημειωθεί ότι η πρώτη εργασία αφορά σε σειρά δεδομένων με ζώα και επομένως θα πρέπει να

ελεγχθεί περαιτέρω. Έτσι, τα δεδομένα για την ασφάλεια των εισπνεόμενων ΓΚ στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι καθησυχαστικά και υποστηρίζουν αυτή τη χρήση τους.

Άλλωστε, σύμφωνα και με το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (ACOG practice bulletin; no. 90; 2008 Feb 1, 8 p.,) τα ΓΚ πρέπει να αποτελούν θεραπεία πρώτης εκλογής στις ήπιες, μεσαίες και βαριές μορφές του επιμένου ασθματος. Θεωρείται ασφαλέστερο μία έγκυος με άσθμα να λαμβάνει την φαρμακευτική της αγωγή παρά να εμφανίζει συμπτώματα και εξάρσεις. Επιπλέον, η χρήση της πρεδνιζόνης, της θεοφυλλίνης, των αντιισταμινικών, των εισπνεόμενων ΚΣ, των β2-αγωνιστών και της χρωμολύνης, δεν αντενδείκνυται ούτε και κατά τον θηλασμό.

2. Τοπικά Κορτικοστεροειδή στη διάρκεια της κύησης.

Η ασφάλεια της χρήσης τοπικών ΚΣ στη διάρκεια της κύησης ελέγχθηκε συγκρίνοντας την εμβρυοτοξικότητα που προκλήθηκε από διαφορετικής δυναμικής τοπικά ΚΣ στα οποία εκτέθηκαν έγκυες γυναίκες. Έτσι, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση των ισχυρών έως πολύ ισχυρών τοπικών ΚΣ με υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου (IUGR), ενώ τέτοια συσχέτιση δεν βρέθηκε για τα μέσης έως ήπιες ισχύος τοπικά ΚΣ. Επίσης δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ τοπικών ΚΣ οιασδήποτε δυναμικής με πρόωρους τοκετούς, σχιστίες προσώπου και ενδομήτριους θανάτους^{3,4}.

Στον πίνακα 1 συγκρίνονται οι γλυκοκορτικοειδικές και αλατοκορτικοειδικές δραστηριότητες (ισχύς) διαφόρων στεροειδών ενώ στον πίνακα 2 ταξινομούνται διάφορα τοπικά στεροειδή (κρέμες, αλοιφές, τζέλ, διαλύματα, λοσιόν, μαλακτικά, σταγόνες) ανάλογα με τη δραστηριότητά τους (ισχύ).

Γενικά, κατά τη διάρκεια της κύησης συστήνεται να προτιμώνται τα ήπιες έως μέσης ισχύος τοπικά ΚΣ αντί των ισχυρότερων, τα οποία, μαζί με τα πολύ ισχυρά θα πρέπει να χορηγούνται σαν δεύτερης προτίμησης φάρμακα και για όσο το δυνατόν μικρότερο χρονικό διάστημα. Επίσης θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση των τοπικών ΚΣ σε επιφάνειες υψηλής απορρόφησης (βλέφαρα, γεννητικά όργανα, βλεννογόνοι) καθότι ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών είναι αυξημένος.

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν στοιχεία για να εκτιμηθεί η εμβρυϊκή ασφάλεια των νεότερων

ισχυρών λιπόφιλων τοπικών κορτικοστεροειδών (μομεταζόνη, φλουτικαζόνης, μεθυλπρεδνιζολόνη) και να ελεγχθεί εάν αυτά συνδέονται με μικρότερο κίνδυνο υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης.

3. Συστηματικά Κορτικοστεροειδή στη διάρκεια της κύησης.

Τα ΚΣ όταν χορηγούνται συστηματικά (από το στόμα, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια) έχουν τις ίδιες παρενέργειες και οφέλη τόσο στις έγκυες όσο και στις μη έγκυες γυναίκες. Πολύ μικρές ποσότητες από αυτές που λαμβάνει η μητέρα από το στόμα διέρχονται στο μητρικό γάλα. Δεν είναι τερατογόνα (σε συνήθεις δόσεις πρεδνιζόνης και μεθυλπρεδνιζολόνης). Όταν όμως συγκρίνονται με τα τοπικά ΚΣ, έχουν μεγαλύτερη δυναμική εμβρυοτοξικότητας καθώς έχουν μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από τα τοπικά. Η βλαπτική τους δράση συνίσταται στην αυξημένη επίπτωση πρόωρης ρήξης εμβρυϊκών υμένων και πρόωρου τοκετού, καθώς και στη γέννηση νεογνών μειωμένου βάρους^{5,6,7}.

Στη **Ρευματοειδή Αρθρίτιδα** τα ΚΣ μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε όλη τη διάρκεια της κύησης στις ελάχιστες αποτελεσματικές δόσεις^{8,9}.

Γυναίκες οι οποίες λαμβάνουν ΚΣ για οξείες εξάρσεις της **Σκλήρυνσης κατά Πλάκας**, μπορούν να συνεχίσουν τη χρήση αυτών των φαρμάκων και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η λήψη όμως πρεδνιζόνης σε γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά.

Για την αντιμετώπιση του **Ερυθρηματώδους Λύκου** κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης χορηγούνται η Πρεδνιζόνη, η Πρεδνιζολόνη και η Μεθυλπρεδνιζολόνη. Εάν τα ΚΣ αντενδείκνυνται για κάποιο λόγο ή η θεραπεία έχει αποτύχει, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η Αζαθειοπρίνη.

Όσον αφορά στην προγεννητική χορήγηση των ΚΣ στο **σύνδρομο HELLP** (= Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets), οι ενδείξεις που υποστηρίζουν τη συστηματική τους χρήση είναι ανεπαρκείς. Επίσης δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για την επίδρασή τους στην ουσιαστική κλινική έκβαση για τη μητέρα και το έμβρυο. Έχουν όμως ευνοϊκή επίδραση σε δευτερεύουσες παραμέτρους, όπως π.χ. στον αριθμό των αιμοπεταλίων (περισσότερο η δεξαμεθαζόνη από τη βηταμεθαζόνη), στην ασπαραγική τρανσαμινάση, την τρανσαμινάση της αλανίνης, την γαλακτική αφυδρογονάση και στην αποβολή ούρων. Έτσι, η

χρήση ΚΣ στο σύνδρομο HELLP μπορεί να δικαιολογείται σε καταστάσεις όπου κλινικά είναι πολύ επιθυμητός ένας αυξημένος ρυθμός αποκατάστασης του αριθμού των αιμοπεταλίων^{10,11}.

ΤΑ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΤΑΧΥΝΣΗ ΤΗΣ ΩΡΙΜΑΝΣΗΣ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ

1. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Η αποτελεσματικότητα της προγεννητικής χορήγησης ΚΣ για την επιτάχυνση της ωρίμανσης των πνευμόνων του εμβρύου έχει τεκμηριωθεί απόλυτα με την μεγάλη συστηματική αναθεώρηση των Roberts και Dalziel για την Cochrane¹² που εξέτασε 21 μελέτες, 3885 ασθενείς και 4269 βρέφη. Η εργασία ήλεγξε τη δράση της Βηταμεθαζόνης, Δεξαμεθαζόνης και Υδροκορτιζόνης έναντι λήψης placebo και έναντι καμίας θεραπείας. Βρέθηκε ότι ένα μονήρες σχήμα προγεννητικών ΚΣ μείωνε τον κίνδυνο για νεογνικούς θανάτους κατά 31%, για ΙΣΑΔ κατά 34%, για ενδοκοιλιακές αιμορραγίες κατά 46%, και για μολύνσεις στο πρώτο 48ωρο κατά 44%. Επίσης μείωνε τις ανάγκες για αναπνευστική υποστήριξη του νεογνού, τη συχνότητα εισαγωγής στη μονάδα εντατικής νοσηλείας, τις πιθανότητες καθυστέρησης της ανάπτυξης στην παιδική ηλικία, και την γέννηση παιδιών με εγκεφαλική παράλυση. Η συσχέτιση μάλιστα αυτή ήταν τόσο ισχυρή ώστε διατυπώνεται πως δεν υπάρχει ανάγκη περαιτέρω μελετών. Έτσι, η χορήγηση ενός μονήρους σχήματος προγεννητικών ΚΣ θα πρέπει να θεωρείται σαν ρουτίνα για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού.

2. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε ειδικούς πληθυσμούς.

Αποτελεσματικότητα στις πολύδυμες κήσεις.

Ο Blickstein το 2005 έδειξε ότι η επίδραση των ΚΣ μειώνονταν με την αύξηση του αριθμού των κυοφορούμενων εμβρύων. Έδειξε όμως επίσης ότι ο κίνδυνος για ΙΣΑΔ μειώνονταν όταν προηγείτο ένα πλήρες σχήμα προγεννητικών ΚΣ σε σύγκριση με αντιμετώπιση χωρίς θεραπεία, τόσο στις δίδυμες όσο και στις τρίδυμες κήσεις¹³. Επίσης η προαναφερθείσα Cochrane Database Syst Rev. του 2006¹² έδειξε ότι οι ενδείξεις δεν επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα των ΚΣ στις πολύδυμες κήσεις, αλλά αυτό οφείλεται στο ότι δεν υπάρχουν μεγάλες προοπτικές μελέτες που να

συγκρίνουν αποτελέσματα μετά από χορήγηση ΚΣ έναντι μη χορήγησης. Επειδή όμως η βαρύτητα των ενδείξεων στις μονήρεις κήσεις είναι τόσο μεγάλη, οι οδηγίες τελικά συνιστούν τη χορήγηση ΚΣ ακόμη και στις πολύδυμες κήσεις. Την άποψη αυτή ενισχύει και μία νεότερη μελέτη του 2013¹⁴ σύμφωνα με την οποία έκθεση διδύμων που γεννήθηκαν πριν την 34η εβδομάδα κύησης σε κορτικοστεροειδή με σχήμα διάσωσης, μπορεί να συνδέεται με βελτιωμένη νεογνική έκβαση.

Αποτελεσματικότητα σε παχύσαρκες γυναίκες.

Σχετικά με τη δράση των ΚΣ σε παχύσαρκες γυναίκες υπάρχει το θεωρητικό ερώτημα κατά πόσον η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου επηρεάζεται από αλλαγές της κατανομής στους ιστούς και την εξάλειψη του φαρμάκου. Ο Hashima το 2010¹⁵ έδειξε ότι το BMI γυναικών που είχαν πάρει ένα μονήρες σχήμα προγεννητικών ΚΣ, δεν επηρέασε την έκβαση των νεογνών τους. Επομένως, παρά τις θεωρητικές ανησυχίες, δεν υπάρχει προς το παρόν κάποια ένδειξη που να υποστηρίζει ένα εναλλακτικό σχήμα προγεννητικών ΚΣ βασιζόμενο στο BMI της γυναίκας.

Αποτελεσματικότητα στην Υπολειπόμενη Ενδομήτριά Ανάπτυξη του Εμβρύου.

Ως προς την αποτελεσματικότητα των ΚΣ στην IU-GR/IUGR, υπάρχει κάποιος βαθμός αβεβαιότητας που προέρχεται από αντικρουόμενη βιβλιογραφία, από έλλειψη τυχαιοποιημένων μελετών, από στοιχεία αναδρομικά και από αναφορές παρατηρήσεων. Επιπλέον υπάρχει και κάποιος βαθμός ανησυχίας για την ασφάλεια του εμβρύου από τη χρήση των ΚΣ, δεδομένου ότι η IUGR συνοδεύεται από αλλαγές της καρδιαγγειακής λειτουργίας που έχουν σκοπό να διατηρήσουν επαρκή αιματική ροή στα ζωτικά όργανα. Τα γλυκοκορτικοστεροειδή, σαν ρυθμιστές του αγγειακού τόνου, μπορεί να έχουν κάποια επίπτωση στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και την μακροπρόθεσμη λειτουργία του, δυσμενείς επιπτώσεις στη λειτουργία του πλακούντα και την εμβρυοπλακουντιακή δυναμική, και δυσμενείς νευρολογικές επιπτώσεις.

Αποτελεσματικότητα στα πολύ μικρά πρόωρα.

Με τα σημερινά δεδομένα είναι εξαιρετικά δύσκολο να ορισθεί με ακρίβεια το «κατώφλι της βιωσιμότητας». Παρόλη όμως την έλλειψη τυχαι-

οποιημένων μελετών για την αποτελεσματικότητα των ΚΣ σε αυτή την πολύ πρόωμη περίοδο, η αίτηση του οφέλους στα πολύ μικρά πρόωρα φαίνεται ικανή ώστε να συστήνεται η χρήση των ΚΣ ακόμη και σε αυτά τα έμβρυα¹⁶.

Αποτελεσματικότητα στα μεγάλα πρόωρα.

Μεγάλα πρόωρα είναι αυτά που βρίσκονται μεταξύ της 34⁰⁷ – 36⁶⁷ εβδομάδας κύησης. Σε αυτές τις ηλικίες κύησης είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος είναι μικρός και η θνησιμότητα σπάνια. Παρόλα αυτά, τα ΚΣ μπορούν να είναι αποτελεσματικά ακόμη και σε αυτή τη περίοδο, όχι επειδή αυξάνουν την παραγωγή του επιφανειακού παράγοντα από τα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II ή επιταχύνουν τη δομική ανάπτυξη των πνευμόνων, αλλά επειδή αυξάνουν την έκφραση των επιθηλιακών διαύλων Νατρίου (ENaCs) που επιτρέπουν στις κυψελίδες να μετατρέπουν τη λειτουργία τους από ενεργό έκκριση υγρών, σε απορρόφηση νατρίου και επομένως και υγρών, με αποτέλεσμα τη μείωση του υγρού στους εμβρυϊκούς πνεύμονες που είχε συσσωρευτεί μετά από μία βλάβη των πνευμόνων¹⁷.

Ο μηχανισμός είναι ο ακόλουθος: Στα επιθηλιακά κύτταρα τύπου II των κυψελίδων του πνεύμονα υπάρχει μία ποικιλία διαφορετικών διαύλων νατρίου (ENaC – Epithelial Sodium Channels), ευαίσθητων στην αμιλορίδη, οι οποίοι παίζουν ένα ενδιαφέροντα ρόλο στην ισορροπία του πνευμονικού υγρού και τη ρύθμιση ενός κατάλληλου στρώματος υγρού στην επιφάνεια των κυψελίδων. Οι διάυλοι αυτοί σχηματίζονται από συνδυασμούς τριών πρωτεϊνικών υπομονάδων, της α-ENaC, β-ENaC και γ-ENaC. Συναρμολογώντας διαφορετικούς συνδυασμούς από αυτές τις υπομονάδες, προκύπτουν διάυλοι με διαφορετικές βιοφυσικές ιδιότητες και διαφορετικούς μηχανισμούς ρύθμισης. Οι διάυλοι HSC (highly selective channels) αποτελούνται και από τα τρία είδη υπομονάδων και είναι υδατοδιαπερατοί ενώ οι διάυλοι NSC (nonselective channels) αποτελούνται μόνο από υπομονάδες-α και είναι στεγανοί (Σχήμα 1). Σε φυσιολογικές καταστάσεις, επάρκεια οξυγόνου ή στεροειδών, υπερτερούν οι υδατο-διαπερατοί διάυλοι HSC. Σε μία όμως οξεία βλάβη του πνεύμονα συσσωρεύεται υγρό στις κυψελίδες οπότε μειώνεται το οξυγόνο που προμηθεύουν τα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II και προκαλείται υποξία (έλλειψη στεροειδών), που ευθύ-

Ταξινόμηση Τοπικών Στεροειδών (κρέμες, αλοιφές, τζέλ, διαλύματα, λοσιόν, μαλακτικά, σταγόνες) ανάλογα με τη δραστηκότητά τους (ισχύ).	
Σκεύασμα ανά κατηγορία δραστηκότητας (ισχύος)	Σύγκριση με:
I. Πολύ Υψηλή Ισχύς	
Betamethasone Dipropionate Gel & Ointment USP (Augmented 0.05%)	Diprolene®
Diflorasone Diacetate Ointment USP 0.05%	Psorcon®
Clobetasol Propionate Cream, Oint., Sol., Emollient & Gel USP 0.05%	Temovate®
Halobetasol Propionate Cream/Ointment 0.05%	Ultravate®
II. Υψηλή Ισχύς	
Amcinonide Cream and Ointment USP 0.1%	Cyclocort®
Betamethasone Dipropionate Ointment USP 0.1%	Diprosone®
Desoximetasone Cream & Ointment USP 0.25%, Gel 0.05%	Topicort®
Diflorasone Diacetate Cream & Ointment USP 0.05%	Florone®
Fluocinonide Cream, Ointment, Gel & Solution USP 0.05%	Lidex®
Halcinonide Cream 0.1%	Halog®
III. Μέση Ισχύς	
Amcinonide Lotion 0.1%	Cyclocort®
Betamethasone Valerate Ointment USP 0.01%	Valisone®
Diflorasone Diacetate Cream USP 0.05% (Florone®)	Maxiflor®
Mometasone Furoate Ointment USP 0.1%	Elocon®
Triamcinolone Acetonide Cream USP 0.5%	Aristocort®
IV. Μέση Ισχύς	
Desoximetasone Cream USP 0.05%	Topicort® LP
Fluocinolone Acetonide Cream USP 0.2%	Synalar® HP
Fluocinolone Acetonide Ointment USP 0.025%	Synalar®
Flurandrenolide Ointment USP 0.05%	Cordran®
Triamcinolone Acetonide Ointment USP 0.1% (Aristocort®)	Kenalog®
V. Μέση Ισχύς	
Betamethasone Dipropionate Lotion USP 0.05%	Diprosone®
Betamethasone Valerate Cream USP 0.1%	Valisone®
Fluocinolone Acetonide Cream USP 0.025%	Synalar®
Flurandrenolide Cream USP 0.05%	Cordran®
Hydrocortisone Butyrate Cream USP 0.1%	Locoid®
Hydrocortisone Valerate Cream USP 0.2%	Westcort®
Prednicarbate Emollient Cream USP 0.1%	Dermatop®
Triamcinolone Acetonide Cream/Lotion USP 0.1%	Kenalog®
VI. Χαμηλή Ισχύς	
Alclometasone Dipropionate Cream/Oint. USP 0.05%	Aclovate®
Triamcinolone Acetonide Cream USP 0.1%	Aristocort®
Desonide Lotion USP 0.05%	DesOwen®
Fluocinolone Acetonide Cream & Topical Solution USP 0.01%	Synalar®
Desonide Cream USP 0.05%	Tridesilon®
Betamethasone Valerate Lotion USP 0.1%	Valisone®
VII. Χαμηλή Ισχύς	
Hydrocortisone Cream, Ointment & Lot. USP 1% & 2.5%	Hytone®

Πίνακας 1. Συγκριτικός πίνακας των γλυκοκορτικοειδικών και αλατοκορτικοειδικών δραστηκότητων (ισχύων) διαφόρων στεροειδών.

Συγκριτικός Πίνακας των Δραστικότητων των Στεροειδών			
Παράγων	Γλυκοκορτικοειδική Δραστικότητα	Αλατοκορτικοειδική Δραστικότητα	Διάρκεια Δράσης (t _{1/2} σε ώρες)
Hydrocortisone (cortisol)	1	1	8
Cortisone	0.8	0.8	oral 8, intramuscular 18+
Prednisone	3.5-5	0.8	16-36
Prednisolone	4	0.8	16-36
Methylprednisolone	5-7.5	0.5	18-40
Dexamethasone	25-80	0	36-54
Betamethasone	25-30	0	36-54
Triamcinolone	5	0	12-36
Beclometasone	8 νέφη × 4 φορές ημερησίως ισοδυναμούν με 14 mg Πρεδνιζόνης από το στόμα άπαξ ημερησίως [απααιτείται ταξινόμηση]	-	-
Fludrocortisone acetate	15	200	24
Deoxycorticosterone acetate (DOCA)	0	20	-
Aldosterone	0.3	200-1000	-

Πίνακας 2. Ταξινόμηση Τοπικών Στεροειδών (κρέμες, αλοιφές, τζέλ, διαλύματα, λοσιόν, μαλακτικά, σταγόνες) ανάλογα με τη δραστικότητά τους (ισχύ).

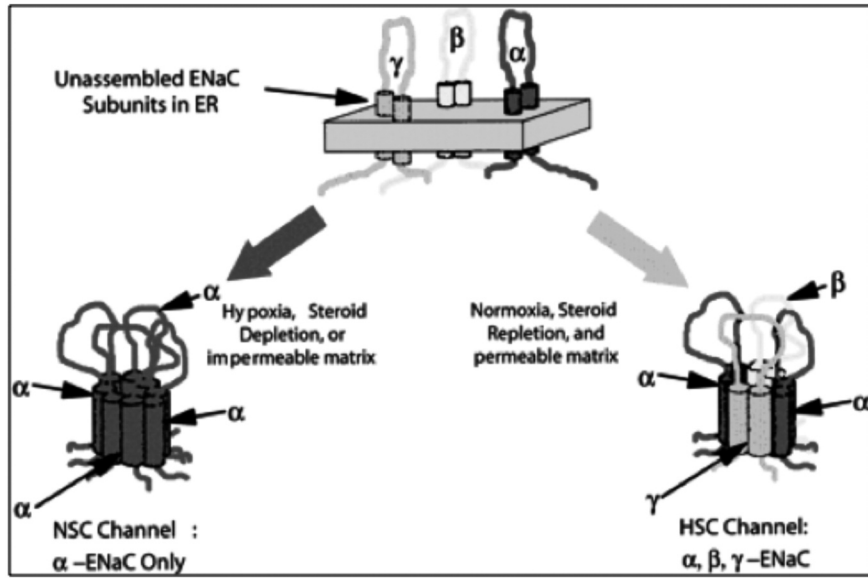
νεται για τη μετατροπή των διαύλων από υδατοδιαπερατών HSC σε στεγανούς NSC. Έτσι μειώνεται η επαναρρόφηση των υγρών και προκαλείται οίδημα, διάταση των κυψελίδων και οξύ ΙΣΑΔ. Η εξωγενής χορήγηση κορτικοστεροειδών αποκαθιστά τα επίπεδά τους και προάγει τον σχηματισμό υδατο-διαπερατών διαύλων HSC με αυξημένη έκφραση (δραστηριότητα). Έτσι οι κυψελίδες μετατρέπονται από ενεργά εκκριτικές υγρού σε απορροφητικές νατρίου και υγρού. Οι διάυλοι HSC απορροφούν αχόρταγα νάτριο και άρα υγρό το οποίο με αυτόν τον τρόπο μειώνεται στους εμβρυϊκούς πνεύμονες.

3. Η ασφάλεια της προγεννητικής θεραπείας με ένα μονήρες σχήμα ΚΣ.

Όταν οι εμβρυϊκοί υμένες ήταν άρρηκτοι δεν υπήρξε συσχέτιση με κάποια σημαντική βραχυπρόθεσμη ανεπιθύμητη δράση στο έμβryo ή το νεογνό, και συγκεκριμένα με εμβρυϊκό θάνατο, χαμηλό βάρος γέννησης, δυσλειτουργία του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα, αύξηση των λοιμώξεων στη MENN, και νευρολογικές ή γνωστικές

διαταραχές στην παιδική ηλικία. Ούτε στη μητέρα παρατηρήθηκαν σοβαρές επιπλοκές. Δεν υπήρξε διαφορά στη συχνότητα της χοριοαμνιονίτιδας, παρά μόνο μια αύξηση της υπεργλυκαιμίας στους διαβήτες κύησης και προ-κύησης. Έτσι, δεν υπάρχουν και αντενδείξεις στη χορήγηση του σχήματος. Διατηρείται μία επιφύλαξη για τη φυματίωση, καθότι από τα ΚΣ μπορεί να προκύψει ανοσοκαταστολή που μπορεί να οδηγήσει σε αναζωπύρωση μιας συστηματικής λοίμωξης ή ενεργοποίηση της λανθάνουσας φάσης.

Στην πρώιμη πρόωση ρήξη των εμβρυϊκών υμένων (ptPROM), η προγεννητική χορήγηση ενός μονήρους σχήματος ΚΣ είχε θετική επίδραση, καθότι έδειξε ότι αφενός μεν μειώθηκαν οι νεογνικοί θάνατοι, το ιδιοπαθές σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και οι ενδοκοιλιακές αιμορραγίες, αφετέρου δε δεν αυξήθηκαν οι μητρικές ή νεογνικές μολύνσεις¹². Αυξήθηκε όμως ο κίνδυνος της χοριοαμνιονίτιδας που όπως είναι γνωστό, όταν πλέον είναι κλινικά εμφανής, σχετίζεται έντονα με την Κυστική Περικοιλιακή Λευκομαλακία και με εγκεφαλική παράλυση. Γι' αυτό,



Σχήμα 1. Δημιουργία των Επιθηλιακών Διαύλων Νατρίου (ENaCs - Epithelial Sodium Channels) στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων τύπου II των κυψελίδων του πνεύμονα. Οι διάλυτοι HSC (Highly Selective Channels) σχηματίζονται από τον συνδυασμό και των τριών υπομονάδων των ENaCs (α-, β-, γ-) και είναι νατριο-διαπερατοί, άρα υδατο-διαπερατοί. Οι διάλυτοι NSC (Nonselective Channels) σχηματίζονται μόνο από υπομονάδες α-ENaC, δεν επιτρέπουν τη διέλευση του νατρίου και άρα είναι υδατο-στεγανοί.

(Eaton DC, Chen J, Ramosevac S, Matalon S, Jain L. Regulation of Na⁺ Channels in Lung Alveolar Type II Epithelial Cells. Department of Physiology, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA. Proc Am Thorac Soc. 2004;1(1):10-6)

στην κλινική χοριοαμνιονίτιδα, ο τοκετός δεν θα πρέπει να καθυστερεί με τη δικαιολογία χορήγησης προγεννητικών ΚΣ¹⁸.

4. Επιλογή Κορτικοστεροειδούς.

Για την επιτάχυνση της ωρίμανσης των πνευμόνων του εμβρύου όταν απειλείται πρόωρος τοκετός, μπορούν να χορηγηθούν προγεννητικά τόσο η Βηταμεθαζόνη ως sodium phosphate + acetate (Chelestone Chronodose) με το δοσολογικό σχήμα 12 mg/d × 2d, IM, όσο και η Δεξαμεθαζόνη ως sodium phosphate (Decadron) με το δοσολογικό σχήμα 6 mg × 2/d x 2d, IM.

Οι δύο ουσίες έχουν αρκετές ομοιότητες καθώς έχουν παρεμφερή δομή, μικρή αλατοκορτικοειδή δράση, ασθενή ανοσοκατασταλτική δράση, παρόμοια υψηλή συνάφεια στους υποδοχείς των ΓΚ, και συγκρίσιμες γενομικές δυναμικές. Έχουν όμως και διαφορές, καθώς η Βηταμεθαζόνη έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής ενώ η Δεξαμεθαζόνη έχει ισχυρότερες μη γενομικές επιδράσεις. Έτσι, συγκριτικά, έχουν διαφορετικές επιδράσεις, επομένως είναι διαφορετικά φάρμακα.

Υπάρχουν δημοσιευμένες εργασίες που ευνοούν τη χορήγηση είτε της μιας είτε της άλλης ουσίας. Υπέρ της χορήγησης Βηταμεθαζόνης συνηγορούν τα ευρήματα ότι αυτή μειώνει τον κίνδυνο νεογνικών θανάτων και ότι υπάρχει τάση για μείωση και άλλων επιπλοκών του νεογνού¹⁹, καθώς και ευρήματα ότι μειώνει περισσότερο το ΙΣΑΔ από ό,τι η Δεξαμεθαζόνη, η οποία επιπλέον αυξάνει τον κίνδυνο επιλόχειας σήψης²⁰. Υπέρ της χορήγησης Δεξαμεθαζόνης συνηγορούν τα ευρήματα ότι με τη χρήση Βηταμεθαζόνης η συχνότητα των ενδοκοιλιακών αιμορραγιών είναι μεγαλύτερη από ό,τι με την Δεξαμεθαζόνη^{21,22}. Τα εξαγόμενα συμπεράσματα από τις διάφορες εργασίες είναι ασυνεπή. Απαιτούνται περαιτέρω τυχαίοποιημένες μελέτες για να καθορισθεί η προτιμώμενη ουσία και το ιδανικό θεραπευτικό σχήμα. Σύμφωνα πάντως με τις οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων-Γυναικολόγων (ACOG), και τα δύο σκευάσματα είναι αποδεκτά.

5. Χρονοδιάγραμμα της αποτελεσματικότητας

Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ (NIH consensus panel) του 1994 διευκρινίζει ότι το ιδανικό

όφελος των προγεννητικών ΚΣ εμφανίζεται μετά το πρώτο 24ωρο και διαρκεί επτά ημέρες από την έναρξη της θεραπείας. Περαιτέρω μελέτες έχουν δείξει ότι μετά τις επτά ημέρες η αποτελεσματικότητά αυτή μειώνεται. Όμως η ανάλυση των υποομάδων αυτών των δεδομένων υποβλήθηκε σε αυστηρή κριτική από άλλες εργασίες. Η μείωση της αποτελεσματικότητας μπορεί να μην είναι στατική για όλες τις ηλικίες κύησης ή τα βάρη γέννησης.

6. Χρονοδιάγραμμα της χορήγησης των ΚΣ.

Πολλαπλά σχήματα - Επαναλαμβανόμενες δόσεις (Multiple Courses – Repeat Doses).

Σε μια πρόσφατη ευρεία συστηματική ανάλυση της Cochrane²³ ελέγχθηκαν 10 τυχαιοποιημένες μελέτες, 4730 γυναίκες, και 5650 νεογνά. Μελετήθηκε η βρεφική θνησιμότητα (θάνατοι, ΙΣΑΔ, ενδοκοιλιακές αιμορραγίες, περικοιλιακές λευκομαλακίες, νεκρωτική εντεροκολίτις) και η πρώιμη παιδική ηλικία (θάνατοι, επιβίωση χωρίς καμία αναπηρία, σύνθετη σοβαρή έκβαση). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρξαν βραχυπρόθεσμα οφέλη που υποστηρίζουν τη χρήση επαναληπτικών δόσεων μετά από επτά ημέρες. Δεν υπήρξαν όμως αποδείξεις μακροπρόθεσμου οφέλους. Επιπλέον δεν υπάρχουν δεδομένα για τη συνολική υγεία, την νευροανάπτυξη, και την καρδιαγγειακή και μεταβολική λειτουργία αργότερα στην παιδική ηλικία ή στην ενήλικη ζωή μετά από έκθεση σε επαναλαμβανόμενη ή επαναλαμβανόμενες δόσεις. Επιπλέον, σε άλλη εργασία (MFMU Network Trial) παρατηρήθηκαν εγκεφαλικές παθολύσεις μετά από τέσσερα ή περισσότερα σχήματα ΚΣ (έξι στην ομάδα των επαναλαμβανόμενων καισαρικών τομών και μία στην ομάδα ελέγχου). Όλα αυτά δείχνουν ότι η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων προγεννητικών ΚΣ θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη περίσκεψη.

Σχήμα διάσωσης (Rescue Course).

Υπάρχουν αυξανόμενα δεδομένα που δείχνουν ότι η προσέγγιση με επαναληπτικό σχήμα (διάσωσης) μπορεί να είναι αποτελεσματική και ασφαλής. Δεν υπάρχουν όμως δεδομένα για το εάν το σχήμα διάσωσης θα πρέπει να χορηγείται μετά από επτά ή δεκατέσσερες ημέρες ή περισσότερο. Επίσης δεν είναι γνωστό εάν αυτό το διάλειμμα αλλάζει ανάλογα με τον χρόνο του αρχικού σχήματος. Ερωτηματικά επίσης εγείρονται για το εάν θα πρέπει να χορηγείται σαν ρουτίνα ή κάθε φο-

ρά που επίκειται ξανά πρόωρος τοκετός.

7. Οδηγίες των μεγάλων Οργανισμών

Το Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων της Αγγλίας (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) εξέδωσε το 2010 τις ακόλουθες Οδηγίες για τη προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών με σκοπό τη μείωση της νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας²⁴. Η χορήγηση συνιστάται: 1) Σε όλες τις γυναίκες που κινδυνεύουν από πρόωρο τοκετό και βρίσκονται μεταξύ 24⁰⁷ and 34⁶⁷ εβδομάδες κύησης. 2) Εάν κινδυνεύουν από πρόωρο τοκετό και βρίσκονται μεταξύ 23⁰⁷ και 23⁶⁷ εβδομάδες κύησης, η απόφαση θα πρέπει να λαμβάνεται σε ανώτερο επίπεδο, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα κλινικά δεδομένα. 3) Σε όσες προγραμματίζεται επιλεκτική καισαρική τομή πριν τις 38⁶⁷ εβδομάδες (τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει μείωση της συχνότητας εισαγωγής για ΙΣΑΔ). 4) Το σχήμα διάσωσης θα πρέπει να ελέγχεται με προσοχή σε εκείνες τις κήσεις όπου το πρώτο σχήμα είχε δοθεί πριν τις 26⁰⁷ εβδομάδες και κάποια άλλη μαιευτική επιπλοκή εμφανίστηκε αργότερα στην κύηση.

Το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο και Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (European Board and College of the Obstetrics and Gynaecology) δεν έχει εκδώσει μέχρι τώρα κάποια οδηγία.

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (The American College of Obstetricians and Gynecologists) εξέδωσε το 2011 τις ακόλουθες Οδηγίες για την προγεννητική θεραπεία με κορτικοστεροειδή για την ωρίμανση του εμβρύου²⁵. 1) Ένα μονήρες σχήμα χορηγείται σε όσες έγκυες κινδυνεύουν από πρόωρο τοκετό εντός επτά ημερών και βρίσκονται μεταξύ 24 και 34 εβδομάδες κύησης. Δεν συνιστάται πριν την 24η εβδομάδα, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για αυτές τις ηλικίες κύησης. 2) Ένα σχήμα διάσωσης χορηγείται εάν η θεραπεία που προηγήθηκε είχε δοθεί περισσότερο από δύο εβδομάδες νωρίτερα, η ηλικία κύησης είναι μικρότερη των 32⁶⁷ εβδομάδων και η ασθενής είναι πολύ πιθανό ότι θα γεννήσει εντός της προσεχούς εβδομάδος. Επιπλέον, το ACOG εξέδωσε το 2012 και το Practice Bulletin Number 127 περί αντιμετώπισης του πρόωρου τοκετού, σύμφωνα με το οποίο στις έγκυες γυναίκες μεταξύ 24ης και 34ης εβδομάδας κύησης που κινδυνεύουν να γεννήσουν πρόωρα εν-

τός 7 ημερών, συνιστάται ένα σχήμα κορτικοστεροειδών (συμπεράσματα και συστάσεις βασισμένες σε καλά και συνεπή επιστημονικά αποδεικτικά στοιχεία- Επιπέδου Α), ενώ οι γυναίκες στις οποίες το προηγούμενο σχήμα προγεννητικών κορτικοστεροειδών είχε χορηγηθεί τουλάχιστον 7 ημέρες νωρίτερα και οι οποίες ακόμη κινδυνεύουν να γεννήσουν πρόωρα πριν τις 34 εβδομάδες, πρέπει να λάβουν ένα επαναληπτικό σχήμα (συμπεράσματα και συστάσεις βασισμένες σε περιορισμένα και ασυνεπή επιστημονικά αποδεικτικά στοιχεία-Επιπέδου Β)²⁵. Η Ελληνική Εταιρεία Περιγεννητικής Ιατρικής (Hellenic Society of Perinatal Medicine) έχει εκδώσει σχετικά πρωτόκολλα το 2009²⁶, τα οποία υπόκεινται ήδη σε αναθεώρηση.

Τα πρωτόκολλα των διαφόρων Οργανισμών είναι παρεμφερή, με μικρές διαφορές, οι οποίες δεν οφείλονται σε διαφορετικές πηγές ή διαφορετικό αριθμό εργασιών και μελετών που συγκεντρώθηκαν ή λήφθηκαν υπόψη, αλλά σε διαφορετική προσέγγιση και ερμηνεία των δεδομένων και διαφορετική βαθμονόμηση των αποδείξεων.

8. Σύνοψη

Σαφής είναι η γνώση ότι υπάρχει όφελος από ένα μονήρες σχήμα προγεννητικών κορτικοστεροειδών που χορηγείται σε γυναίκες που κινδυνεύουν από πρόωρο τοκετό και βρίσκονται μεταξύ 24ης και 34ης εβδομάδας κύησης.

Υπάρχουν όμως περιορισμοί στις τρέχουσες ενδείξεις, που αφορούν αφενός μεν στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των προγεννητικών ΚΣ, και αφετέρου στο σύνολο του πληθυσμού των ειδικών ομάδων

Παραμένουν ερωτήματα που σχετίζονται με την ιδανική δόση, το καταλληλότερο σκεύασμα, τη διάρκεια της αποτελεσματικότητας, και την ανάγκη ή το χρονοδιάγραμμα για επαναληπτική δόση¹⁶.

Corticosteroids in Pregnancy. When and How

Tsapanos V., Kotsopoulos I.

Department of Obstetrics and Gynecology
Faculty of Medicine – University of Patras-Greece

Αλληλογραφία: Vasileios Tsapanos, Ph.D.
Ob/Gyn Dept., Medical School
University Hospital of Patras

Patras-Greece, 26504
Mob. +30.6944.907707
Tel./Fax. +30.2610.999684
E-mail: tsapanos@med.upatras.gr
vtsapanos@yahoo.com

Summary

The latest estimations on the use of corticosteroids in pregnancy are presented. The effectiveness and safety of these drugs is examined in various conditions of the pregnant woman as well as in promoting fetal lung maturity during management of preterm birth. The administration of corticosteroids for the treatment of bronchial asthma, lupus erythematosus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, pruritic urticaria, and partly also of the HELLP syndrome, has been shown not only harmless during pregnancy for all these formats (oral, parenteral, topical), but highly necessary or even lifesaving. Clear is the benefit of a single course of antenatal CSs for women at risk of preterm birth between 24 and 34 weeks of gestation, while discussed the safety and efficacy in special populations of pregnant women, the optimal preparation, the ideal dose, and the need for and timing of repeat CSs. Finally, the latest protocols and guidelines by major Societies are presented.

Key words: corticosteroids in pregnancy, antenatal corticosteroids, fetal lung maturation

Βιβλιογραφία

1. Tegethoff M, Greene N, Olsen J, Schaffner E, Meinschmidt G. Inhaled glucocorticoids during pregnancy and offspring pediatric diseases: a national cohort study (Danish National Birth Cohort). *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Mar 1;185(5):557-63. doi: 10.1164/rccm.201108-1482OC. Epub 2011 Dec 28. Source; Division of Clinical Psychology and Psychiatry, Department of Psychology, University of Basel, Switzerland.
2. Ernst P, Suissa S. Systemic effects of inhaled corticosteroids. *Curr Opin Pulm Med.* 2012 Jan;18(1):85-9. Source: Centre for Clinical Epidemiology, Lady Davis Research Institute, Jewish General Hospital, 3755 Côte-St.-Catherine, Montreal, Quebec, Canada. pierre.ernst@mcgill.ca.
3. C.-C. Chi et.al. Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *British Journal of Derma-*

- tology. Volume 165, Issue 5, pages 943–952, November 2011 [European Dermatology Forum (guideline subcommittee). Cohort study on 84 133 pregnant women from the U.K. General Practice Research Database.].
4. Fatoumah Alabdulrazzaq and Gideon Koren. Topical corticosteroid use during pregnancy. *Canadian Family Physician* June 2012 vol. 58 no. 6 643-644.
 5. Lockshin MD, Sammaritano LR. Corticosteroids during pregnancy. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1998;107:136-8. Source: Cornell University Medical College, Barbara Volcker Center for Women and Rheumatic Disease, Hospital for Special Surgery, New York, NY 10021, USA.
 6. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and metaanalysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62:385–92.
 7. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004; 18:93–101.
 8. Makol A, Wright K, Amin S. Rheumatoid arthritis and pregnancy: safety considerations in pharmacological management. *Drugs.* 2011 Oct 22;71(15):1973-87. doi: 10.2165/11596240-000000000-00000. Source: Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA.
 9. Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int.* 2011 Apr;31(4):445-9. doi: 10.1007/s00296-010-1643-7. Epub 2010 Dec 1. Source: Bart's and The London School of Medicine and Dentistry, University of London, London, UK.
 10. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: D008148. DOI: 10.1002/14651858. CD008148.pub2.
 11. Amorim M, Katz L. Corticosteroids for HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy: RHL commentary (last revised: 1 May 2011). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization.
 12. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;(3):CD004454. Review.
 13. Blickstein I, Shinwell ES, Lusk A, Reichman B; Plurality-dependent risk of respiratory distress syndrome among very-low-birth-weight infants and antepartum corticosteroid treatment. Israel Neonatal Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Feb;192(2):360-4.
 14. Bibbo C, Deluca L, Gibbs KA, Saltzman DH, Rebarber A, Green RS, Fox NS. Rescue corticosteroids in twin pregnancies and short-term neonatal outcomes. *BJOG.* 2013 Jan;120(1):58-63. doi: 10.1111/1471-0528.12021. Epub 2012 Nov 2. Source: Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Science, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA.
 15. Hashima and coll. The effect of maternal body mass index on neonatal outcome in women receiving a single course of antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Mar;202(3):263.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2009.10.859. Epub 2009 Dec 22.
 16. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroids in the management of preterm birth: are we back where we started? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 Mar;39(1):47-63. doi: 10.1016/j.ogc.2011.12.006. Source: Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, 161 West 168th Street, New York, NY 10032, USA. cab90@columbia.edu.
 17. Eaton DC, Chen J, Ramosevac S, Matalon S, Jain L. Regulation of Na⁺ Channels in Lung Alveolar Type II Epithelial Cells. Department of Physiology, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(1):10-6.
 18. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. ACOG Committee Opinion 475. *Obstet Gynecol* 2011;117:422-4.
 19. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics.* 2006 May;117(5):1503-10.
 20. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;(3):CD004454. Review.
 21. Elimian A, Garry D, Figueroa R, Spitzer A, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (betacode trial): a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007 Jul;110(1):26-30.
 22. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):
 23. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jun 15;(6):CD003935. doi: 10.1002/14651858. CD003935.pub3. Review.
 24. Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality. RCOG Green-top Guideline No. 7, 2010.
 25. Management of Preterm Labor. ACOG Practice Bulletin Number 127, June 2012 (Replaces Practice Bulletin Number 43, May 2003). *Obstetrics and Gynecology* Vol. 119, No. 6, June 2012.
 26. Περιγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών - Πρωτόκολλα Περιγεννητικής Ιατρικής. Ελληνική Εταιρεία Περιγεννητικής Ιατρικής. Θεσσαλονίκη, 2009.

**Kalmantis K., Rodolakis A.,
Daskalakis G., Antsaklis A.**

1st Department of Obstetrics and Gynecology,
University of Athens, Alexandra Hospital

Ovarian cancer: Can new markers make a difference?

Εισήγηση στο Ian Donald Greek Branch:
6th Advanced Course of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 6-8/12/2013

Summary

Ovarian cancer is the most frequent cause of death from gynecologic cancer. Despite advances in treatment, there has been little change in the mortality rate of ovarian cancer. Although a critical evaluation of published screening trials has led to the conclusion that routine screening for ovarian cancer is not recommended at present, many efforts continue to identify new screening modalities in high risk population. The use of a combination of biomarker candidates (HE4, proteomics – OVA1 test) and application of new ultrasonographic technology (3-Dimensional Power Doppler Ultrasound) might represent an effective strategy for early detection of ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, tumor markers, screening test

Correspondence: Kalmantis Konstantinos

3rd Septemvriou street, Athens 10433

Tel.: +302108252505

E-mail: kalmantis@hotmail.com

Κατατέθηκε 01.11.2014
Έγινε δεκτή 02.12.2014

Introduction

Ovarian cancer is the most frequent cause of death from gynecological malignancy¹. According to the American Cancer Society in 2012, ovarian cancer was expected to account for 3% (22.200) of all new cases and 6% (15.500) at all female deaths in the United States. Ovarian cancer is characterized by early widespread metastasis and high grade malignancy at diagnosis. The 5-year survival rate is about 80% to 90% for patients with stage I disease and only 30% to patients with stage III or IV. Despite advances in treat-

ment (with the use of maximal cytoreductive surgery along with platinum and taxol based chemotherapy there has been little change in the mortality rate of ovarian cancer².

Given the burden of suffering associated with the development of ovarian cancer and the clear survival gradient related to the stage of disease at diagnosis early detection through screening has become an attractive approach to decreasing mortality from this disease.

Participants for ovarian cancer screening trials have been recruited from general and high risk populations on the basis of risk factors for the disease. Clinical trials of ovarian cancer screening have involved women from general population (50 – 74 years) and women at higher risk having two or more first degree relatives diagnosed with breast or ovarian cancer at a young age or they were having BRCA1 and BRCA2 mutation carriers in their families.

Screening tests

Screening for ovarian cancer has been based on strategies using pelvic examination, serum tumor markers or transvaginal ultrasound images at the ovaries with color or Power Doppler facilities. 1) Pelvic examination has no importance since ovarian malignancies have disseminated by the time they are palpable. 2) In epithelial ovarian cancer, a number of tumor markers have been identified. Tumor markers are substances, normally proteins that are produced by the body in response to cancer growth or by the cancer tissue itself and may be detected in blood, urine or tissue samples. Serum tumor marker Ca125 is commonly used to predict the presence of a malignancy in women³. Serum Ca125 is a low cost, non-invasive technique and it is not subjected to operator variability. It is also used to monitor response to therapy and in early detection of ovarian cancer after treatment but the value of preoperative Ca125 is not associated with prognosis of patients with epithelial ovarian cancer.

Although the Ca125 is elevated (>35 u/ml) in

more than 80% of patients with epithelial ovarian cancer, it is only 25% sensitivity for early stage disease. Indeed, its value as an initial screening tool is limited since picking up stage III disease at an earlier time may not alter outcome⁶. However, as Ca125 is associated with a high false – positive rate among benign gynecologic conditions such as endometriosis, uterine fibroids, pelvic inflammatory disease, that affect mainly in premenopause, its use for ovarian cancer detection is almost exclusively reserved for postmenopausal cases⁷.

In the majority of studies, Human Epididymal Protein 4 (HE4) has emerged as one of the most promising new serum biomarker in ovarian cancer diagnosis. The HE4 protein is expressed in ovarian cancer and especially in serous and endometrial histology⁸. Equally important, HE4 has been shown to have better sensitivity and specificity in distinguishing malignant from benign pelvic masses especially in premenopause women⁹. Molina et al. support that HE4 has a better utility in the differential diagnosis of ovarian cancer and abnormal levels were found in only one third of the patients with endometrial or endocervical cancer. By contrast, Ca125 is frequently abnormal in all these malignancies¹⁰. However, the main problem to use HE4 alone as a help in the diagnosis of pelvic mass is that sensitivity in ovarian cancer is not enough, with 20,7% of false negative results. It is of note that HE4 showed a higher sensitivity than Ca125 in early stages. By contrast Ca125 was the most sensitive tumor in an advance stage^{6, 10, 11}.

A major impact on the mortality from ovarian cancer and increase in survival rates could be gained by translating recent insights at the molecular and cellular level to improve early detection and to personalize treatment strategies. Proteomic technology has emerged in the last decade as a powerful tool to exploring the molecular mechanisms of malignant cells and tumor microenvironment in patients with cancer. In 2009, the FDA cleared the OVA1 test to assess preoperatively the risk of ovarian cancer among women with known pelvic masses. The test represents a useful tool to

assist physicians in determining which patient would benefit from referral to a specialist surgeon, who would be able to perform debulking and staging surgeries that form the basis of optimal care for ovarian cancer. The OVA1 test is an in vitro Diagnostic Multivariate Index Assay (IVDMIA) of the following 5 proteomic biomarkers: Ca125, transthyretin, apolipoprotein A1, B2 microglobulin and transferrin^{12,13}. Use of OVA1 provides 96% sensitivity at 88% specificity in postmenopausal women and 85% sensitivity at 40% specificity for premenopausal women. The negative predictive value for women at low risk is expected to be about 94% - 96%. Bast et al. reported in a study of 576 women that multimarker assay can detect 76% of the malignancies than have been missed by Ca125. The OVA1 algorithm has been shown greater sensitivity (98%) but lower specificity (26%). A high negative predictive value of 98% was however obtained with OVA1¹⁴. A new biomarker, folate-receptor 1 (FOLR1) in

the serum of ovarian cancer, patients were discovered recently by Leung and his colleagues¹⁵. Furthermore FOLR1 was strangely correlated with Ca125 as both were elevated in the serous histotype and in late – stage disease.

The role of FOLR1 in the pathogenesis of ovarian cancer warrants further investigation.

3) Clinical trials of ovarian cancer screening have involved strategies using ultrasound alone, and a multimodal approach with Ca125 as a primary test and ultrasound as a secondary test. Transvaginal sonography (TVS) with color or Power Doppler facilities is a safe method, well accepted by patients, easy to perform and associated with minimal intraobserver variability. But TVS had some limitations such as: false positive results, no generally accepted cut-off values of resistance and pulsatility index and there was lack of sensitivity to slow flow. Moreover, there was angle dependency, an overlap in blood flow parameters between malignant and benign pelvic tumors and results var-

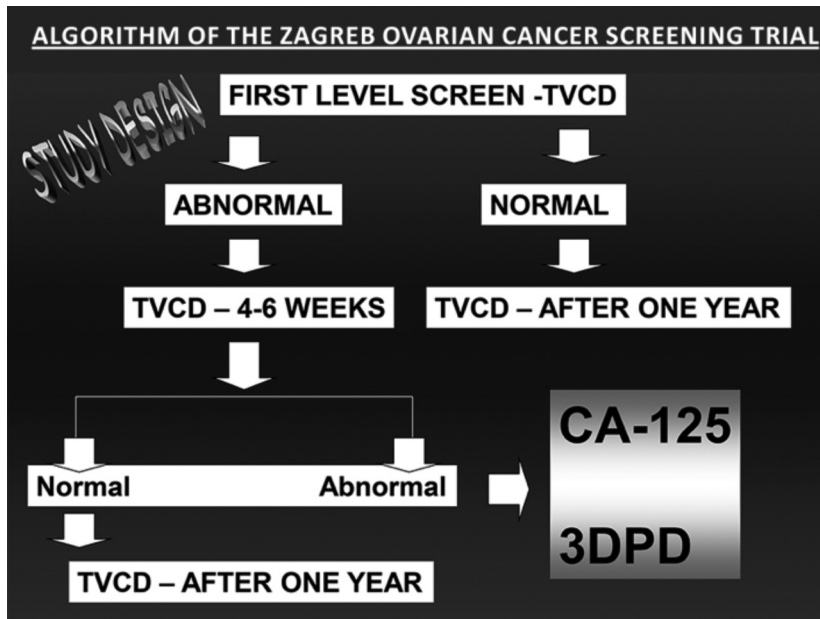


Table 1. Algorithm of the Zagreb Ovarian Cancer Screening trial.

TVCD = Transvaginal Color Doppler

3DPD = 3-dimensional Power Doppler

CA = Cancer antigen 125

CUT-OFF SCORE GREATER TO 7 IS ASSOCIATED WITH HIGH RISK OF OVARIAN MALIGNANCY

Volume	< 10 cm ³	0
	> 10 cm ³	2
Cyst wall thickness/structure	smooth < 3 mm	0
	smooth > 3 mm	1
	papillarities < 3 mm	1
	papillarities > 3 mm	2
Septa	no septa	0
	thin septa < 3 mm	1
	thick septa > 3 mm	2
Solid parts	solid area < 1 cm	1
	solid area > 1 cm	2
Echogenicity	sonolucency/low level echo	0
	mixed/high level echo	2
Relationship with surrounding structures	normal	0
	disturbed	1
Vessels' architecture	linear	0
	chaotic	2
Branching pattern	simple	0
	complex	2

Table 2. Cut-off score greater to 7 is associated with high risk of ovarian malignancy

ied according to operator’s experience and system’s sensitivity^{16, 17}.

Discussion

Despite a number of trials examining Ca125 – with or without the use of sonographs in women with a pelvic mass, it has become increasingly clear that no one modality will be sufficient to predict accurately the presence of an ovarian malignancy. So there was a need for: A) multicenter clinical trials with multimodal approach to ovarian cancer screening and B) introduction of new technology.

A) Multimodal approach


The combination of two tumor markers, Ca125 and HE4 achieved greater sensitivities than either marker alone. This dual marker combination has been shown that can differentiate endometriosis from ovarian malignancy with a sensitivity of 79% and achieve a sensitivity of 93% in diagnosing ovarian cancer. Also, it is correlated with an increased rate of mortality. The use of this combination allows to increase the tumor marker utility in

the diagnosis of pelvic masses with a sensitivity of 90,1% and a specificity of 82,1%^{18, 19}.

Jacobs et al. have used the combination of ultrasound, Ca125 and menopausal status to create a risk of malignancy index (RMI), achieving a sensitivity at 85% with a specificity of 97% for predicting the presence of ovarian cancer in women with pelvic masses.

The contribution of Ca125 to RMI was critical for assigning masses to the malignant category whereas sonography was particularly important in identifying benign disease. One of the advantages of the RMI is simplicity, making it appropriate for everyday clinical use.

Another approach in assessing the risk for malignancy is to identify many independent variables associated with malignancy and to create an algorithm that uses each independent variable. In a prior article, Timmerman et al. reported data collected by the International Ovarian Tumor Analysis Group (IOTAG). A statistical analysis identified 12 independent risk factors for malignancy (age, personal history of ovarian cancer, maximum



Patients	Technique 3-DPDA	Author
76	3-D morphologic criteria	Bonilla-Mustales F (1995)
45	3-D morphologic criteria	Weber G (1995)
180	3-D morphologic criteria and 3-DPD imaging	Kurjak A (1999)
20	3-D morphologic criteria	Matz (1999)
120	3-D morphologic criteria and 3-DPD imaging	Kurjak et al ¹³ (2000)
71	3-D morphologic criteria and 3-DPD imaging	Cohen LS (2001)
292	3-D morphologic criteria and 3-DPD imaging	Kurjak et al ¹⁴ (2001)
128	3-D morphologic criteria and 3-DPD imaging	Czekierdowski (2002)
69	3-D morphologic criteria and 3-DPD imaging	Alcazar JZ (2005)
45	3-DPDA indices	Alcazar JZ (2005)
106	3-DPDA indices	Jokuciemie Z (2007)
50	3-D morphologic criteria and 3-DPD imaging	Laban M (2007)
181	3-D morphologic criteria and 3-DPD imaging	Geomini PM (2007)
104	3-D morphologic criteria and 3-DPD imaging	Shadkevicius P (2007)
143	3-DPDA indices	Alcazar JZ (2009)
66	3-DPDA imaging	Chase DM (2009)
17	3-DPDA indices	Obel et al ²⁰ (2010)
138	3-DPDA indices	Kodla and Alcazar ²⁵ (2010)
318	3-D morphologic criteria and 3-DPD imaging	Kalmanis K (2012)

FI, Flow index; VFI, vascular flow index.

Table 3. Studies and techniques of 3-DPDA in detection of ovarian malignancy

diameter of the lesion, maximal diameter of the solid component, presence of ascites, Doppler blood flow, a purely solid lesion, irregular internal cyst-wall, increased color score, hormone therapy and pain with ultrasound). A logistic regression model was created using each of these variables achieving a sensitivity of 93% and specificity of 77% in distinguishing malignant from benign ovarian tumors. The disadvantage of this is that the measurements are often not routinely reported in everyday clinical practice. As of those obtained with Doppler, they can vary from operator to operator, permitting the introduction of subjective data^{20,21}.

To improve sensitivity and specificity, an algorithm, R.O.M.A. (Risk of Ovarian Malignancy Index) has been suggested to discriminate ovarian cancer from benign pelvic masses by Moore et al.²².

This algorithm, which takes into account the levels of Ca125 and HE4 together with menopausal status, could be used to evaluate ovarian masses using objective and quantitative parameters. The use

of this algorithm in cohorts of pre- and post-menopausal women resulted in a sensitivity of 88, 7% and a specificity of 74, 7%. The R.O.M.A. achieved a higher sensitivity at a set specificity without the utilization of imaging in cases of ovarian cancer and borderline tumors. Also, R.O.M.A. achieved a significantly higher sensitivity for patients with stage I and II invasive ovarian cancer and for patients with tumors grossly confined to the pelvis²³.

B) Introduction of new technologies

Improvements in ultrasound technology such as 3D volume acquisition and 3D Power Doppler imaging may have clinical utility in a more reliable identification of an abnormal ovarian vascularity and architecture. Three-dimensional volume acquisition allows the careful evaluation of the internal surfaces of cyst walls for protrusions, otherwise not appeared by 2Dimensional Ultrasound²⁴. As 3d Power Doppler provides a new tool for measuring the quality of ovarian tumor angiogenesis, accurate diagnosis of ovarian malignancies

has been improved²⁵. In 2001, Kurjak and his colleagues proposed an ovarian cancer screening trial based on criteria of 3-D Power Doppler sonography and the tumor marker Ca125 (table 1).

This study was used some criteria for the diagnosis of ovarian malignancy²⁶ (table 2). Many studies have supported the role of 3-DPD sonography in detection of ovarian malignancy (table 3). A recent study by Kalmantis et al. that makes use of the larger number of patients ever, not only shows the diagnostic accuracy of 3-DPD imaging in detecting ovarian malignancy, but also depicts a correlation between the high score with the grade and the stage of the disease²⁷.

Conclusions

There is no existing evidence that any screening test, including laser, ultrasound or pelvic examination reduces mortality from ovarian cancer. All the clinical trials agree with US Task Force recommendations that routine screening for women at average risk of ovarian cancer has no benefit and increases unnecessary surgical procedures²⁸.

Since ovarian cancer represents a complex and heterogeneous disorder, it is unlikely that a single biomarker could be able to discriminate between healthy women and patients with ovarian cancer. The use of a combination of biomarker candidates could provide higher specificity and sensitivity for early detection of ovarian cancer. The elevated HE4 and R.O.M.A. levels, in association with the traditional prognostic factors, could be clinically useful in identifying patients with high risk of epithelial ovarian cancer. Proteomic technology, such as OVA1 test can provide more information about different histological types of ovarian cancer. Proteomic markers can preoperatively assess the risk of ovarian cancer among women with known pelvic masses.

Although new tumor markers are promising, ultrasonography remains superior in discriminating malignant from benign ovarian masses²⁹. More realistically, the employments of multiple biomarker arrays for the stratification of patients into low –

moderate and high risk groups will enable the use of imaging technology. The most reliable model for the prediction of malignancy will be one that is easily reproducible and combines the use of objective results, such as multiple marker analysis combined with new generation ultrasonographic equipment.

Suggestion

The authors recommend the combination of HE4, OVA1 test and application of 3-DPD imaging in the development of an effective strategy for early detection of ovarian cancer. Further studies are essential in order to establish the role of the combination recommended above.

Ωθηκικός Καρκίνος: Μπορούν οι σύγχρονοι υπερηχογραφικοί δείκτες να κάνουν τη διαφορά

Καλμαντής Κ., Ροδολάκης Α., Δασκαλάκης Γ., Αντσακλής Α.
Α' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Correspondence: Kalmantis Konstantinos
3rd Septemvriou street, Athens 10433
Tel.: +302108252505
E-mail: kkalman@hotmai.com

Summary

Ovarian cancer is the most frequent cause of death from gynecologic cancer. Despite advances in treatment, there has been little change in the mortality rate of ovarian cancer. Although a critical evaluation of published screening trials has led to the conclusion that routine screening for ovarian cancer is not recommended at present, many efforts continue to identify new screening modalities in high risk population. The use of a combination of biomarker candidates (HE4, proteomics – OVA1 test) and application of new ultrasonographic technology (3-Dimensional Power Doppler Ultrasound) might represent an effective

strategy for early detection of ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, tumor markers, screening test

References

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al., Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008, *Int J Cancer*. 2010; 127: 2893 – 2917.
2. Holschneider Ch, Berek Js, Ovarian cancer, epidemiology, biology and prognostic factors, *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 3 – 10
3. Meyer T., Rustin GJS, Role of tumor markers in monitoring epithelial ovarian cancer, *Br J Cancer* 2000; 82: 1535 – 38
4. Aebi S, Castiglione M, Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol* 2009; 20 suppl 4: 21 – 3
5. Markmann S, Gerber B, Briese V, Prognostic value of Ca125 levels during primary therapy. *Anticancer res.* 2007; 27: 1837 – 9
6. Bast RC Jr, Badgwell D, Lu Z. et al., New tumor markers: Ca125 and beyond, *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 suppl 3: 273-81
7. Bordin L, Fiore C, Dona G, et al., Evaluation of erythrocyte band 3 phosphotyrosine, glutathione content, Ca125 and HE4 as combined parameters in endometriosis, *Fertil Steril* 2010; 94: 1616 – 21
8. Hellstrom J, Ravcraft J, Hayden – Ledbetter M et al., The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma, *Cancer Res* 2003; Jul 1; 63 (13): 3695 – 3700
9. Moore RG, McMeekin DS, Brown Ak et al., A novel multiple bioassay utilizing HE4 and Ca125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass, *Gynecol Oncol* 2009; Jan, 112(1): 40 – 46
10. Molina R, Escudero J, Auge J et al., HE4, a novel tumor marker for ovarian cancer comparison with Ca125 and R.O.M.A. algorithm in patients with gynecological diseases, *Tumour Biol* 2011 Dec; 32(6): 1087 – 1098
11. Montagnano M, Lippi G, Ruzzenente O et al., The utility of HE4 in patients with a pelvic mass, *J Clin Lab Anal* 2009; 23 – 331 – 335
12. Kai Aj, Zhang Z, Rosenzweig J et al, Proteomic approaches to tumor marker discovery – Identification of biomarkers for ovarian cancer, *Arch Pathol Med* 2002; 126: 1518 – 1526
13. Toss A, De Matteis E, Rossi E et al, Ovarian cancer: can proteomics give new insights for therapy and diagnosis?
14. Bast R, Skates S, Lockshin A et al., Differential diagnosis of a pelvic mass: improved algorithms and novel biomarkers, *Int J Gynecol Cancer* 2012 May; 22(1): 5 – 8
15. Leung F, Dimitromanolakis A, Komyayashi H et al, Folate-receptor 1 (FOLR1) protein is elevated in the serum of ovarian cancer patients, *Clin Biochem* 2013, Oct; 46(15): 1462 – 8
16. Sato S, Yokoyama Y, Sakamoto T et al, Usefulness of mass screening for ovarian carcinoma using transvaginal ultrasonography, *Cancer*. 2000 Aug 1;89(3):582-8.
17. Van Nagell JR Jr, DePriest PD, Reedy MB et al, Gallion HH, Ueland FR, Pavlik EJ, Kryscio RJ, *Gynecol Oncol*. 2000 Jun;77(3):350-6.
18. Kadija S, Stefanovic A, Jeremic K, Radojevic MM et al, The utility of HE4, Ca125, and risk for malignancy algorithm in ovarian cancer and endometriosis, *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Feb;22(2):238-44.
19. Macuks R, Baidekalna I, Donina S, An ovarian cancer malignancy risk index composed of HE4, CA125, ultrasonographic score, and menopausal status: use in differentiation of ovarian cancers and benign lesions, *Tumour Biol*. 2012 Oct;33(5):1811-7
20. Moore RG, Bast RC Jr, How do you distinguish a malignant pelvic mass from a benign pelvic mass? Imaging, biomarkers, or none of the above, *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4159-61
21. Timmerman D, Testa AC, Bourne T et al, Logistic regression model to distinguish the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group, *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23 (34):8794-801
22. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK et al, A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass, *Gynecol Oncol*. 2009 Jan;112(1):40-6
23. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK et al, Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass, *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Sep;203(3):228.e1-6
24. Chan L, Lin WM, Uerpaiojkit B et al, Evaluation of adnexal masses using three-dimensional ultrasonographic technology: preliminary report, *J Ultrasound Med*. 1997 May;16(5):349-54
25. Kurjak A, Kupesic S, Sparac V et al, Three-dimensional ultrasonographic and power Doppler characterization of ovarian lesions, *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Sep;16(4):365-71
26. Kurjak A, Kupesic S, Sparac V et al, Preoperative evaluation of pelvic tumors by Doppler and three-dimensional sonography, *J Ultrasound Med*. 2001 Aug;20(8):829-40
27. Kalmantis K1, Rodolakis A, Daskalakis G, Characterization of ovarian tumors and staging ovarian cancer with 3-dimensional power Doppler angiography: correlation with pathologic findings, *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Mar;23(3):469-74
28. U.S. Preventive services Task Force, Guide to Clinical Preventive services. Ended Washington 1996
29. Van Gorp T1, Veldman J, Van Calster B, Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses, *Eur J Cancer*. 2012 Jul;48(11):1649-56

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ 11^{ΟΥ} ΤΟΜΟΥ

01 ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

του 5ου Πανελληνίου Συνεδρίου Υπερήχων στη Μαιευτική & Γυναικολογία

11 ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

του 5ου Πανελληνίου Συνεδρίου Υπερήχων στη Μαιευτική & Γυναικολογία

41 *Νεότερα δεδομένα στον πληθυσμιακό έλεγχο (screening) χρωμοσωμικών ανωμαλιών στο πρώτο τρίμηνο της κύησης*
Ελευθεριάδης Ι. Μακάριος

48 *Ρινικό οστό: Υπερηχογραφικός δείκτης ελέγχου ανευπλοϊδισμού*
Ψαρρά Α.

56 *Συσχέτιση της διαφοράς βάρους ή του Κεφαλουραίου Μήκους μεταξύ διδύμων και δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος*
Δεκαβάλας Ο. Γεώργιος, Αθανασόπουλος Νικόλαος

65 *Υπερηχογραφική εκτίμηση των μαιευτικών κακώσεων του σφιγκτήρα του πρωκτού*
Γρηγοριάδης Θέμος, Γιαννούλης Γιώργος, Αθανασίου Σταύρος, Αντσακλής Πάνος, Αντσακλής Άρις

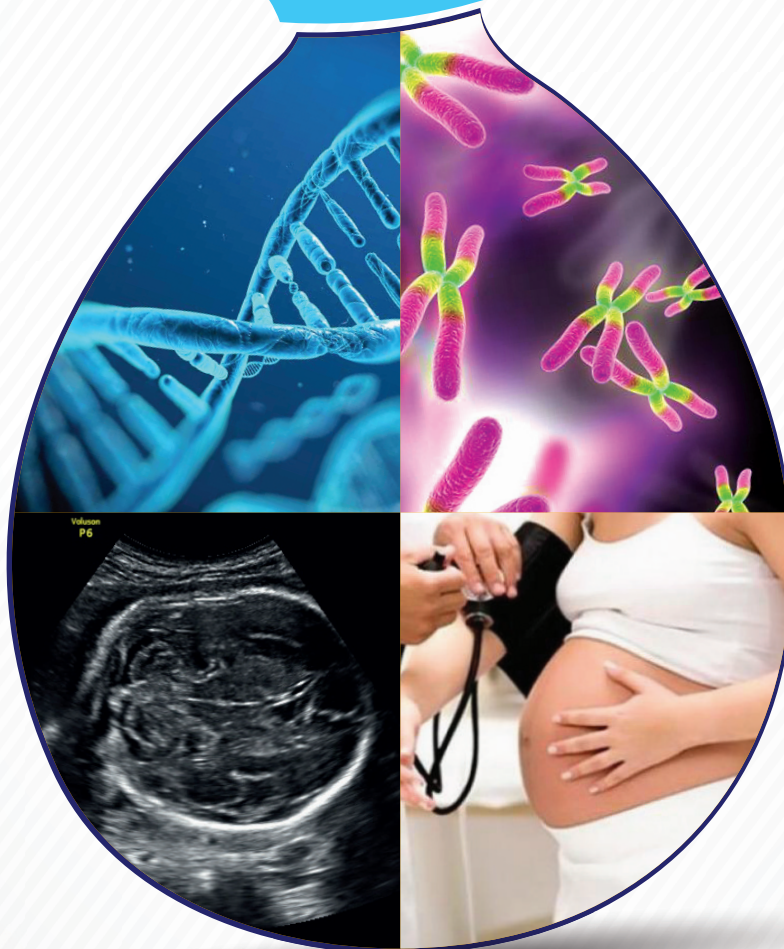
78 *Κορτιζοστεροειδή στην εγκυμοσύνη. Πότε και πώς;*
Τσάπανος Βασίλειος, Κωτσόπουλος Ιωάννης

88 *Ωθηγικός Καρκίνος: Μπορούν οι σύγχρονοι υπερηχογραφικοί δείκτες να κάνουν τη διαφορά;*
Καλμαντής Κ., Ροδολάκης Α., Δασκαλάκης Γ., Αντσακλής Α.



SCREENING

στην
κύηση



19-20/3/2016

Αμφιθέατρο Νοσοκομείου "ΑΤΤΙΚΟΝ"

Πληροφορίες - Εγγραφές **MD** congress

Αλ. Παναγούλη 118, Αγ. Παρασκευή 153 43, Τηλ.: 210.60.74.200, • e-mail: md@mdcongress.gr

GE Healthcare

Voluson P6



Extraordinary vision

Your first Voluson...

Clear 2D images help create stunning 3D/4D studies

...A system designed for ease of use and comfort

GE Healthcare AE.

Σωρού 8-10, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα
T 210 8930600, F 210 9625 931

Αγ. Γεωργίου 5, "COSMOS Offices" Πατριαρχικό Πυλαίας
570 01, Θέρμη Θεσσαλονίκη
T 2310 365118, 2310 844081, F 2310 847654

