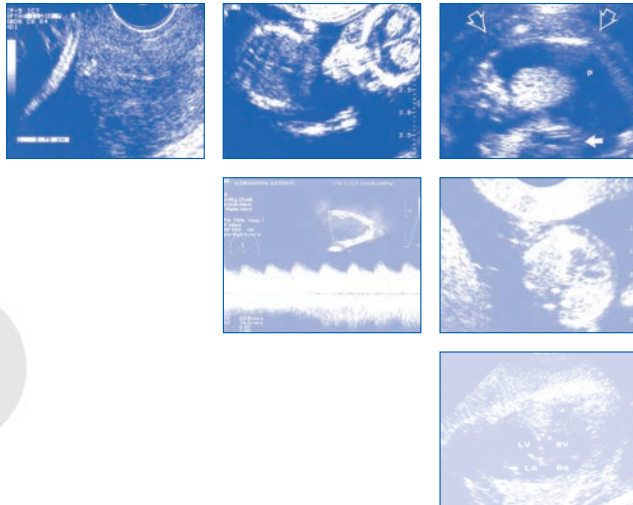


ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ



Περιεχόμενα

Μονήρης ομφαλική αρτηρία: Υπερηχογραφική διάγνωση, διερεύνηση και γενετική συμβουλευτική

Αξιολόγηση της απεικονιστικής αξίας των υπερήχων στη διάγνωση της ανώμαλης πλακουντοποίησης. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Ηπατική δυσλειτουργία σχετιζόμενη με την κύηση

Εμβρυϊκή Ταχυκαρδία

Διευθυντής Σύνταξης:

A. Αντσακλής

Αν. Διευθυντής Σύνταξης:

A. Αθανασιάδης



Iasis

Από το 2004 ως σήμερα, το εξειδικευμένο πρόγραμμα Ιατρικού Λογισμικού **IASIS** της **TMS**, καλύπτει αξιόπιστα, ολοκληρωμένα και με τρόπο απόλυτα προσαρμοσμένο στις απαιτήσεις και τις ιδιαιτερότητες της ελληνικής αγοράς, τις ανάγκες μηχανογράφησης και ολοκληρωμένης διαχείρισης:

- Ιατρείων και εργαστηρίων 16 ειδικοτήτων
- Κέντρων Εξωσωματικής Γονιμοποίησης
- Νοσοκομείων
- Κέντρων Αισθητικής Ιατρικής Κλινικών
- Διαγνωστικών Κέντρων

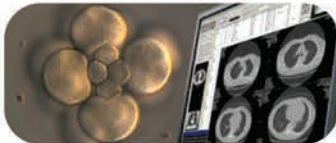


- Κορυφαία ποιότητα
- Εξαιρετική σχέση ποιότητας - τιμής
- Λειτουργική αξιοπιστία
- Άμεση και υπεύθυνη τεχνική υποστήριξη με την εγγύηση της TMS



Ειδικές εφαρμογές για:

- ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΥΣ / ΜΑΙΕΥΤΗΡΕΣ
- ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΥΣ
- ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΥΣ
- ΠΑΘΟΛΟΓΟΥΣ
- ΟΥΡΟΛΟΓΟΥΣ
- ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥΣ
- ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΟΥΣ
- ΑΓΓΕΙΟΛΟΓΟΥΣ
- ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΟΥΣ
- ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΟΥΣ
- ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΥΣ
- ΦΥΣΙΑΤΡΟΥΣ
- ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΟΥΣ
- ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΥΣ



Το IASIS μεταξύ άλλων προσφέρει δυνατότητες εισαγωγής, ταξινόμησης και παραμετροποιημένης διαχείρισης δημογραφικών ή άλλων στοιχείων διαμόρφωσης, ολοκληρωμένων ιατρικών και εργαστηριακών φακέλων, με συνημμένες εικόνες, video ή data και ενσωματωμένες δυνατότητες ταχείας αναζήτησης χαρακτηρισμού, εκτύπωσης και γρήγορης αναζήτησης αποθηκευμένου οπτικοακουστικού υλικού, αντιπαραβολή πριν/μετά διαμόρφωσης, διαχείρισης και παρακολούθησης σε πραγματικό χρόνο τραπεζών ιατρικών και βιολογικών δειγμάτων συνταγογράφησης και παραμετρικής εκτύπωσης συνταγών ευέλικτης γραμματειακής, οικονομικής και λογιστικής διαχείρισης εξαγωγής δεδομένων σε σύγχρονη, στατιστικά αξιοποιήσιμη μορφή.



- Διαχείριση λειτουργιών από απόσταση (remote control)
- Πρόσβαση από φορητές συσκευές PDA
- Δυνατότητα αυτόματης εξαγωγής δεδομένων



ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ :

Αντσακλής Αριστείδης

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ:

Μπότσης Δημήτριος

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ:

Αθανασιάδης Απόστολος

ΤΑΜΙΑΣ:

Δασκαλάκης Γεώργιος

ΜΕΛΟΣ:

Κοραντζής Αστέριος

ΣΥΝΤΑΞΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Αριστείδης Αντσακλής

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Απόστολος Αθανασιάδης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΥΛΗΣ

Αστέριος Κοραντζής

Σπυρίδων Μεσογίτης

Νικόλαος Παπαντωνίου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ασημακόπουλος Ευστράτιος

Γαλάζιος Γεώργιος

Γεωργαδάκης Γεώργιος

Δασκαλάκης Γεώργιος

Κασσάνος Δημήτριος

Μακροδήμας Γεώργιος

Μαλληγιάνης Παντελής

Μπότσης Δημήτριος

Σηφάκης Σταύρος

Σκέντου Χαρά

Σούκα Αθηνά

Τζιώτης Ιωάννης

Τσάπανος Βασίλειος

Χαριτάτος Γεώργιος

Ψαρούα Αναστασία

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΤΑΞΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΥΠΕΡΗΧΩΝ ΣΤΗΝ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ

ΕΚΔΟΤΗΣ

Αριστείδης Αντσακλής,

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Νοσοκομείο «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Βασ. Σοφίας 80, 11528 Αθήνα

Τηλ.: 210-7708749 Fax: 210-7787317

E-mail: aantsak@med.uoa.gr

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 αναγκαστικά 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,

Λαμπράκου 11, 11528 Αθήνα.

Τηλ/Fax: 210-7787317

e-mail: hellenicultrasound@yahoo.gr

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ



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

Korantzis Asterios

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Aristidis Antsaklis

ASSOCIATE EDITOR

Apostolos Athanasiadis

ASSISTANT EDITORS

Asterios Korantzis

Spiridon Messogitis

Nikolaos Papantoniou

MEMBERS

Asimakopoulos Efstratios

Galazios Georgios

Georgiadakis Georgios

Daskalakis Georgios

Kassanos Dimitrios

Makridimas Georgios

Malligianis Pantelis

Mpotsis Dimitris

Sifakis Stavros

Skentou Xara

Souka Athina

Tziotis Ioannis

Tsapanos Vasilios

Xaritatos Georgios

Psara Anastasia

PROPERTY AND EDITING

HELLENIC SOCIETY FOR ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY

PUBLISHER

Prof. Aristidis Antsaklis,

Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Athens

"ALEXANDRA" Hospital, Vas. Sofias 80, 11528 Athens

Tel. +30210.7708749 Fax. +30210.7787317

E-mail: aantsak@med.uoa.gr

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

SECRETARIAR

HELLENIC SOCIETY FOR ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY

Lampsakou 11, 11528 Athens

Tel/Fax: +30210.7787317

E-mail: hellenicultrasound@yahoo.gr

RESPONSIBLE FOR EDITION



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

Διαγνωστικός Εξοπλισμός Ιατρείου

ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΟΙ **esaote** (ΚΑΙΝΟΥΡΓΙΟΙ-ΜΕΤΑΧΕΙΡΙΣΜΕΝΟΙ)



MyLab GOLD
PLATFORM



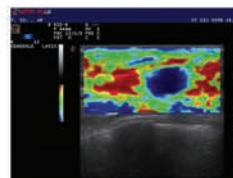
MyLab50 XVision



MyLab25Gold



MyLab40



elaXto

...και φορητός



MyLab20Plus



MyLabFive



X4D

ΛΟΙΠΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΙΑΤΡΕΙΟΥ

- **BOOM**
- **ΚΛΙΒΑΝΟΙ**
- **ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΕΙΑ**
- **ΚΑΡΔΙΟΤΟΚΟΓΡΑΦΟΙ**
- **ΠΛΑΓΙΟΣ ΦΩΤΙΣΜΟΣ**
- **ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΑ ΚΡΕΒΒΑΤΙΑ**
- **ΣΚΑΜΠΟ**



ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΙ ΤΗΣ ESAOTE ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:

EDOMED Ε.Π.Ε.

Λ. Μεσογείων 20, 11527 Αθήνα

Τηλ.: 210 7799288 Fax: 210 7718179

E-mail: sales@edomed.gr , www.edomed.gr

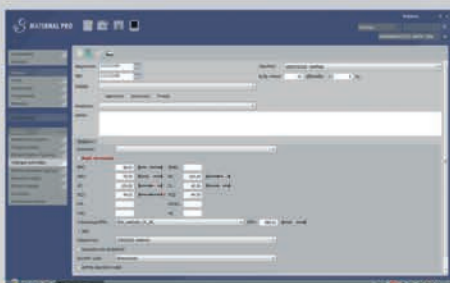
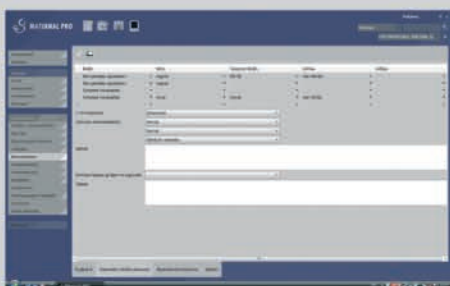




MATERNAL PRO

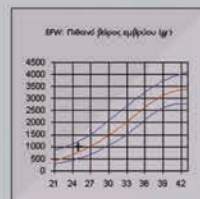
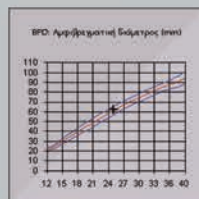
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ / ΜΑΙΕΥΤΙΚΟ Ολοκληρωμένο σύστημα αρχειοθέτησης

Πλήρως Ανανεωμένη & Εύχρηστη Παραμετρική Εφαρμογή
Νέα έκδοση 6.0



Το **Maternal Pro 6.0** είναι ένα σύγχρονο ειδικό πρόγραμμα Ηλεκτρονικών Υπολογιστών που δημιουργήθηκε μετά από μακροχρόνια προσπάθεια και μελέτη.

- Δυνατότητα παρακολούθησης τεχνητής Γονιμοποίησης (IVF)
- Δυνατότητα παρακολούθησης και Ελέγχου Μαστού
- Δυνατότητα σύνδεσης πολλαπλών Ιατρικών Μηχανημάτων
- Προσαρμοσμένες εκτυπώσεις στις ανάγκες του εργασιακού περιβάλλοντος
- Παραμετροποίηση Απαντήσεων-Γνωματεύσεων





Υπενθύμιση τοκετού... ... σε διαστάσεις κινητού

Εφαρμογή συμβατή με απλά κινητά, ειδικά
σχεδιασμένη για Γυναικολόγους/Μαιευτήρες



NOON

ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Με στόχο την παροχή ολοκληρωμένων υπηρεσιών και λύσεων, η **Noon Πληροφορική**, ξεκινώντας με αξιόπιστες εφαρμογές φτάνει έως τις πλέον αποδοτικές προτάσεις επικοινωνίας.

WEB

- Δημιουργία Ιστοσελίδων
- Φιλοξενία/e-mail
- Optimization Ιστοσελίδων
- Newsletter

CORPORATE

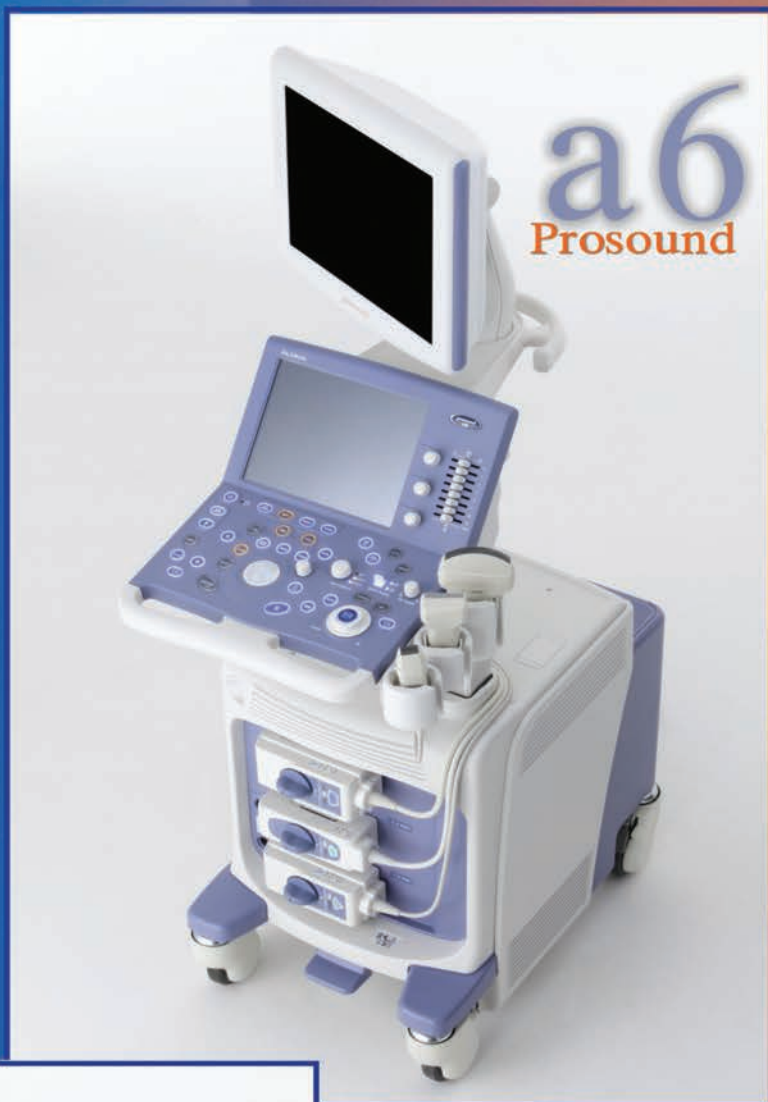
- Σχεδιασμός Λογοτύπου και Εμβλήματος
- Ανάπτυξη Εταιρικής Ταυτότητας (Επαγγελματικές Κάρτες, Επιστολόχαρτα, Φάκελοι, Folder κτλ)
- Σχεδιασμός Καταχωρίσεων
- Σχεδιασμός και Εκτύπωση Εντύπων
- Δημιουργία Εκθεσιακών Περιπτέρων

Αποκτήστε προβάδισμα μαζί μας

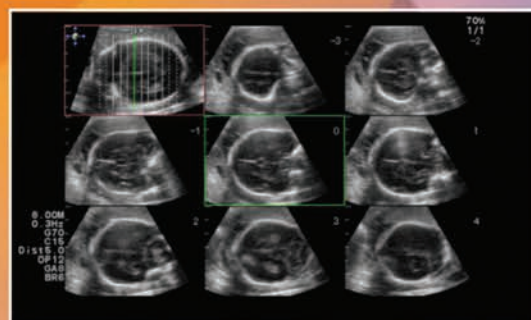
Δημιουργήστε τη δική σας εταιρική ταυτότητα, με τα προνομιακά πακέτα τιμών που προσφέρουμε στους πελάτες μας.



THE BRAND NEW



a6
Prosound



- Advanced 3D/4D functions
- FLOW 3D
- Multi Planar Reconstruction (MRP)
- Multi Slice Imaging (MSI)
- Automated Volume Measurement

ALOKA
Illustrate the Change

- Πρωτόκολλο φυσιολογικών τιμών όλων των μειωτικών παραμέτρων (2D & Doppler)
- 8 αρμονικές συχνότητες
- 12 συχνότητες εκπομπής
- Οθόνη αφής 10''

www.dormed.gr



Αθήνα : Μεσσηνιας & Αιγαίου Γωνία (Γουδι), T & F 2107473777 athens@dormed.gr

Θεσ/νίκη : Σόλωνος 10, T 2310851400 ,F 2310854155 thessaloniki@dormed.gr

177 *Μονήρης ομφαλική αρτηρία: υπερηχογραφική διάγνωση, διερεύνηση και γενετική συμβουλευτική*
Κάππου Δ., Μαντάς Ν., Σηφάκης Σ.

189 *Αξιολόγηση της απεικονιστικής αξίας των υπερήχων στη διάγνωση της ανώμαλης πλακουντοποίησης.*
Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας
Δασκαλάκης Γ., Αναστασάκης Ε., Παπαντωνίου Ν., Μεσογίτης Σ., Αντσακλής Α.

197 *Ηπατική δυσλειτουργία σχετιζόμενη με την κύηση*
Ελευσινιώτης Ι., Παπαδάκης Μ., Αντσακλής Α.

209 *Εμβρυϊκή Ταχυκαρδία*
Καλλιντέρη Χ., Χιντιπιάς Ι. Η., Γραμματικάκης Ε.Ι., Κασσάνος Δ.

219 *Προσεχή συνέδρια*

177 *Single umbilical artery: sonographic detection, diagnostic investigation, and genetic counseling*
Kappou D., Mantas N., Sifakis S.

189 *Evaluation of ultrasonography in the diagnosis of abnormal placentation. A literature review*
Daskalakis G., Anastasakis E., Papantoniou N., Mesogitis S., Antsaklis A.

197 *Hepatic malfunction related to pregnancy*
Elefsiniotis I., Papadakis M., Antsaklis A.

209 *Fetal tachycardia*
Kallinteri C., Hintipas E., Grammatikakis I., Kassanos D.

219 *Forthcoming congresses*

Δήμητρα Κάππου, Νικήτας Μαντάς,
Σταύρος Σηφάκης

Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική

Πανεπιστημίου Κρήτης

Μονήρης ομφαλική αρτηρία: υπερηχογραφική διάγνωση, διερεύνηση και γενετική συμβουλευτική

Περίληψη

Ο ομφάλιος λώρος αποτελείται από δυο ομφαλικές αρτηρίες και μια ομφαλική φλέβα, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις η μια ομφαλική αρτηρία απουσιάζει, κατάσταση η οποία περιγράφεται ως «μονήρης ομφαλική αρτηρία» (ΜΟΑ). Αποτελεί δε την πιο συχνή παθολογική οντότητα που σχετίζεται με τον ομφάλιο λώρο και ανευρίσκεται στο 0.8-1.9% του συνόλου των γεννήσεων, ή στο 0.5% των φυσιολογικών νεογνών. Συνήθως αποτελεί μεμονωμένο υπερηχογραφικό εύρημα σε ένα κατά τα άλλα φυσιολογικό έμβρυο, αλλά μπορεί να συνοδεύεται από ανατομικές ανωμαλίες που αφορούν κατά κύριο λόγο το ουροποιητικό και το καρδιαγγειακό σύστημα ή ακόμα και από παθολογικό καρυότυπο. Έχει επίσης συσχετισθεί με αυξημένη πιθανότητα ενδομήτριας υπολειπόμενης εμβρυικής ανάπτυξης, χαμηλό βάρος γέννησης και προωρότητα. Η ευαισθησία της υπερηχογραφικής διάγνωσης της ΜΟΑ, που πραγματοποιείται συνήθως στη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου, έχει σημαντικά βελτιωθεί με τη χρήση της Doppler υπερηχογραφίας. Αντικρουόμενες είναι οι θέσεις που έχουν διατυπωθεί στη βιβλιογραφία σχετικά με το διαγνωστικό έλεγχο που συνιστάται μετά τη διάγνωση ΜΟΑ καθώς και για την περαιτέρω παρακολούθηση της πορείας της εγκυμοσύνης. Ο αναλυτικός έλεγχος της ανατομίας του εμβρύου θεωρείται επιβεβλημένος, ενώ το υπερηχογράφημα εμβρυικής καρδιάς, η ανάγκη εκτέλεσης καρυοτύπου, η συχνότητα ελέγχου της εμβρυικής ανάπτυξης και το υπερηχογράφημα

Αλληλογραφία:

Σταύρος Σηφάκης

Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου

Κρήτης 71201, Ηράκλειο Κρήτης

Τηλ.: +30 2810 212915

e-mail:

stavros.sifakis@yahoo.com

Κατατέθηκε 5/1/09

Έγινε δεκτή 8/1/10

καρδιάς και νεφρών μετά τη γέννηση αποτελούν ζητήματα στα οποία έχουν διατυπωθεί διαφορετικές απόψεις τις οποίες η παρούσα ανασκόπηση συνοπτικά παρουσιάζει.

Λέξεις - κλειδιά: μονήρης ομφαλική αρτηρία, συγγενείς ανωμαλίες, ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη, εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα, ανευπλοειδία, τρισωμία 21, τρισωμία 18, καρυότυπος εμβρύου, γενετική συμβουλευτική

Εισαγωγή

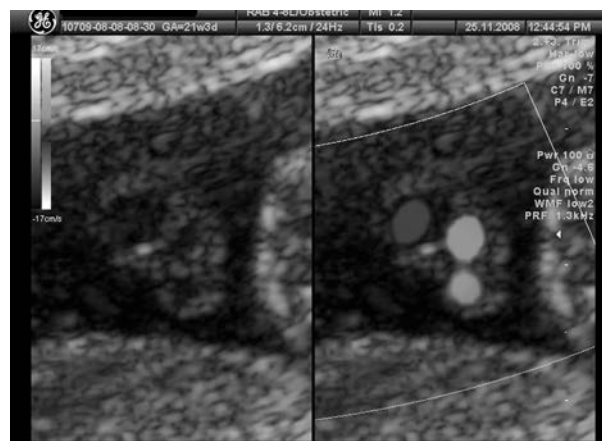
Ο ομφάλιος λώρος (ΟΛ) και τα ανατομικά στοιχεία που περιέχει σχηματίζονται μεταξύ της 13ης και 38ης μέρας¹ μετά τη σύλληψη και απαρτίζονται από δυο ομφαλικές αρτηρίες (ΟΑ) και μια ομφαλική φλέβα (ΟΦ). Ο ρόλος του ΟΛ στην ενδομήτρια ανάπτυξη είναι σημαντικός καθώς αποτελεί το σύνδεσμο ανάμεσα στον πλακούντα και στο έμβρυο. Ως «μονήρης ομφαλική αρτηρία» (ΜΟΑ) περιγράφεται η κατάσταση εκείνη στην οποία υπάρχει η μία μόνο εκ των δύο ΟΑ και εμφανίζεται με συχνότητα που ποικίλλει από 0,8% έως 1,9% στις γεννήσεις ζώντων νεογνών². Η συχνότητα αυτή είναι σημαντικά υψηλότερη (5,9%) σε κήσεις υψηλού κινδύνου που μετά τον υπερηχογραφικό έλεγχο 11ης-14ης εβδομάδας κύησης πρόκειται να υποβληθούν σε βιοψία τροφοβλάστης για έλεγχο του εμβρυϊκού καρυότυπου³. Η παρουσία ΜΟΑ είναι επίσης αυξημένη σε μελέτες που αφορούν έμβρυα με χρωμοσωματική ανωμαλία²⁻⁶ καθώς και σε κήσεις με επιπλοκές όπως πρόωρο τοκετό, χαμηλό βάρος γέννησης, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR) και περιγεννητικό θάνατο^{4,7-9}. Τέλος, αναφέρεται αυξημένη συχνότητα σε δίδυμες κήσεις (έως 3-4 φορές) συγκριτικά με τις μονήρεις κήσεις χωρίς όμως αυτό να συνοδεύεται από αυξημένη παρουσία συγγενών ανωμαλιών¹⁰. Τρεις παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την απουσία της μιας εκ των δύο ΟΑ: α) πρωτογενής αγενεσία, β) δευτερογενής ατροφία ή ατρησία μιας προηγούμενα φυσιολογικής ΟΑ, γ) παραμονή της πρωτογενούς αλλαντοειδούς αρτηρίας¹¹. Θεωρείται ότι ο δεύτερος μηχανισμός είναι ο

συχνότερα απαντώμενος¹². Η ΜΟΑ ταξινομείται σε 4 τύπους αλλά το 98% των περιπτώσεων αφορά τον τύπο I, όπου η ΟΑ είναι αλλαντοειδούς προέλευσης, ξεκινά είτε από τη δεξιά ή την αριστερή κοινή λαγόνιο αρτηρία, συνοδεύεται από την αριστερή ΟΦ και σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα για ανωμαλίες του ΚΝΣ, του ουροποιογεννητικού και του καρδιαγγειακού συστήματος καθώς και με ανευπλοειδία^{4,13}. Ακολουθεί με μεγάλη διαφορά ο τύπος II, όπου η ΟΑ είναι λεκιθικής προέλευσης, συνοδεύεται επίσης από την αριστερή ΟΦ, αφορά το 1,4% των περιπτώσεων και σχετίζεται ενίοτε με σειρηνομελία και σύνδρομο ραχιαίας υποστροφής (caudal regression syndrome). Οι τύποι III και IV που αφορούν αντίστοιχα τη συνύπαρξη μίας ΟΑ με δύο ΟΦ (τύπος III) ή με τη δεξιά ΟΦ (τύπος IV) απαντώνται πολύ σπάνια^{4,13}. Έχει παρατηρηθεί ότι η αριστερή ΟΑ απουσιάζει πιο συχνά συγκριτικά με τη δεξιά, χωρίς να υπάρχει σαφής αιτιολογία για αυτό. Η δεξιά ΟΑ έχει μεγαλύτερη διάμετρο από την αριστερή, αλλά δεν είναι γνωστό αν η ασυμμετρία αυτή και το γεγονός ότι ευνοείται η ανάπτυξη της αρτηρία της μιας πλευράς έναντι της άλλης σχετίζεται με την παθογένεση της ΜΟΑ¹. Οι Abuhamad και συν.² παρατήρησαν την ύπαρξη σημαντικής συσχέτισης ανάμεσα στην εμφάνιση ανευπλοειδιών και στην απουσία της αριστερής ΟΑ ενώ οι Fukada και συν.¹⁴ καθώς και οι Blazer και συν.¹⁵ δε κατέδειξαν αξιόλογη σχέση μεταξύ του τύπου και της σοβαρότητας των διαταραχών σε ένα έμβryo με ΜΟΑ με το ποια από τις δύο αρτηρίες απουσιάζει.

Η ΜΟΑ μπορεί να είναι μεμονωμένο εύρημα ή να συνοδεύεται από άλλες ανωμαλίες. Από το 1955 όταν οι Benirschke και Brown παρατήρησαν πρώτοι ένα υψηλό ποσοστό (49%) συγγενών ανωμαλιών σε 55 νεογνά με ΜΟΑ¹⁶, ακολούθησαν πολλές μελέτες που παρουσιάζουν το βαθμό συσχέτισης της ΜΟΑ με δομικές και χρωμοσωματικές ανωμαλίες του εμβρύου ή με την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Πολλές από τις μελέτες αυτές παρουσιάζουν επίσης τη διαγνωστική προσέγγιση, τα πρωτόκολλα παρακο-



Εικόνα 1. Εγκάρσια τομή ελεύθερου τμήματος του ΟΛ όπου αναγνωρίζεται η χαρακτηριστική εικόνα των τριών ομφαλικών αγγείων.



Εικόνα 2. Τα τρία ομφαλικά αγγεία σε εγκάρσια τομή ελεύθερου τμήματος του ΟΛ με τη χρήση και έγχρωμης Doppler υπερηχογραφίας.

λούθησης, την παρεχόμενη γενετική συμβουλευτική και την πρόγνωση της έκβασης της κύησης.

Υπερηχογραφική Διάγνωση

Η προγεννητική υπερηχογραφική διάγνωση της ΜΟΑ περιγράφηκε πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του '80¹⁷. Τα τελευταία χρόνια η αναγνώριση των αγγείων του ΟΛ αποτελεί απαραίτητο μέρος του πλήρους ελέγχου στα πλαίσια του υπερηχογραφήματος που πραγματοποιείται στο δεύτερο τρίμηνο για τον έλεγχο της ανατομίας του εμβρύου. Υποστηρίζεται ότι ο αριθμός των αγγείων πρέπει να εξετάζεται τόσο σε μια εγκάρσια τομή του ελεύθερου τμήματος του ΟΛ (Εικόνα 1, 2) όσο και κατά την πορεία τους ένθεν και ένθεν της ουροδόχου κύστεως με τη χρήση έγχρωμης Doppler υπερηχογραφίας (Εικόνα 3)⁷. Με τις παραπάνω τομές επιτυγχάνεται με ακρίβεια η απεικόνιση των δύο ΟΑ. Περιορισμοί στην ευκρίνεια ή και ενίοτε στην αναγνώριση των ομφαλικών αγγείων οφείλονται στην μικρή εβδομάδα κύησης, το oligάμνιο, την πολύδυμο εγκυμοσύνη και την παχυσαρκία της μητέρας. Οι Jones και συν. (1993) αναφέρουν ότι η ευαισθησία και η θετική προγνωστική αξία της υπερηχογραφικής διάγνωσης της ΜΟΑ είναι αμφότερα 65%¹⁸. Οι

Catanzarite και συν. (1995) μελετώντας 87 περιστατικά με ΜΟΑ υπολογίζουν ότι η θετική προγνωστική αξία του υπερηχογραφήματος όταν γίνεται από εξειδικευμένο υπερηχογραφοειστή είναι 94%⁸. Οι Hill και συν. (2001) αναφέρουν 85% ευαισθησία και 99.7% ειδικότητα στην υπερηχογραφική διάγνωση της ΜΟΑ σε μία μελέτη που αφορά 1027 έμβρυα και μάλιστα χωρίς τη χρησιμοποίηση έγχρωμου Doppler¹⁹. Τα τελευταία χρόνια με τη βελτίωση της ευκρίνειας των σύγχρονων υπερηχογράφων καθώς και με την προσθήκη του έγχρωμου Doppler πιθανά να έχει ακόμη περισσότερο βελτιωθεί η διαγνωστική ευαισθησία των υπερήχων στην ανίχνευση της ΜΟΑ. Έτσι σήμερα η φυσιολογική (ή παθολογική) απεικόνιση των αγγείων του λώρου μπορεί να γίνει με τρεις τομές: α) απεικόνιση των τριών (ή δύο) αγγείων ελεύθερου τμήματος του λώρου σε εγκάρσια τομή (Εικόνα 1, 2 και 4), β) απεικόνιση με έγχρωμο Doppler της πορείας των δύο ΟΑ εκατέρωθεν της ουροδόχου κύστεως (Εικόνα 3) ή της μία μόνο αρτηρίας σε ΜΟΑ (Εικόνα 5) και γ) ή η απεικόνιση και των τριών ομφαλικών αγγείων σε επιμήκη τομή του λώρου (Εικόνα 6 και 7). Δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία στη βιβλιογραφία σχετικά με το αν η αξιοπιστία στην ανίχνευση των αγγείων του ΟΛ βελτιώνεται ουσιαστικά αν χρησιμοποιη-



Εικόνα 3. Υπερηχογραφική απεικόνιση με έγχρωμο Doppler της φυσιολογικής πορείας των δύο ΟΑ εκατέρωθεν της ουροδόχου κύστεως.



Εικόνα 4. Εγκάρσια τομή ελεύθερου τμήματος του ΟΛ όπου αναγνωρίζεται η παρουσία μίας ΟΑ και της ΟΦ.

θούν η μία, οι δύο ή και οι τρεις από τις παραπάνω απεικονίσεις.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ΜΟΑ υπόκειται σε μια «αντιροπιστική» αύξηση της διαμέτρου της μέχρι και 1.5 φορές συγκρινόμενη με την «φυσιολογική» ΟΑ. Η αύξηση αυτή - που υπολογίζεται ότι είναι 1 χιλ. - είναι υπερηχογραφικά αναγνωρίσιμη και σε ορισμένες περιπτώσεις το μέγεθος του αγγείου πλησιάζει αυτό της ΟΦ^{4,20}. Η αιματική ροή μέσω της διευρυμένης αυτής μονήρους ΟΑ φαίνεται να είναι διπλάσια της κανονικής, ειδικά μετά την 20η εβδομάδα της κύησης²¹. Αυτή η μεταβολή συνοδεύεται από μείωση της αντίστασης στην αιματική ροή όπως φαίνεται από μελέτες με τη χρήση Doppler²². Ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ότι οι μεταβολές αυτές καθιστούν υψηλότερο το κίνδυνο τραυματισμού του ΟΛ κατά τη διάρκεια ομφαλιδοπαρακέντησης με εμφάνιση σοβαρότερης μορφής αιμορραγίας αλλά και περισσότερο πιθανή την εμφάνιση επιπλοκών όπως τη βραδυκαρδία που ακολουθεί τη βαγοτονία²³.

Διαγνωστική Αξία

Η ΜΟΑ παρουσιάζεται ως μεμονωμένο εύρημα περίπου στο 0.5% των νεογέννητων που θεωρούνται φυσιολογικά²⁴. Αντιθέτως σε έμβρυα με συγγενείς ανωμαλίες (κυρίως του

ουροποιογεννητικού και καρδιαγγειακού συστήματος, και λιγότερο του σκελετικού συστήματος και του ΚΝΣ) καθώς και σε έμβρυα με χρωμοσωματικές ανωμαλίες ή IUGR, το εύρημα αυτό απαντάται σε συχνότητα 2.5 έως 22.5%^{3, 24, 25}.

Σε μια ομάδα ευπλοειδικών εμβρύων με ΜΟΑ οι Catanzarite και συν. (1995) διέγνωσαν IUGR σε ποσοστό 18% κατά την 22η-32η εβδομάδα κύησης χωρίς να αναφέρεται επιβεβαίωση αυτής της παρατήρησης μετά τη γέννηση⁸. Άλλοι συγγραφείς ανέφεραν την ύπαρξη IUGR σε 15-26% των κυήσεων όπου η διάγνωση της ΜΟΑ έγινε μετά τη γέννηση^{9,10}. IUGR παρατηρείται πιο συχνά σε ανευπλοειδικά παρά σε ευπλοειδικά έμβρυα με ΜΟΑ - 28% και 15-20% αντίστοιχα¹². Επιπλέον οι Leung και Robson (1989) αναφέρουν χαμηλό βάρος γέννησης νεογνών στο 28% του συνόλου των κυήσεων με ΜΟΑ και στο 15-20% των κυήσεων εκείνων όπου δεν υπήρχαν συνοδές συγγενείς ανωμαλίες⁹. Παρόμοια, οι Bryan και Kohler (1974) αναφέρουν χαμηλό βάρος γέννησης στο 21.9% κατά τα λοιπά φυσιολογικών νεογνών²⁶. Σε ευπλοειδικά έμβρυα με μεμονωμένο εύρημα ΜΟΑ παρατηρήθηκε IUGR στο 15-18% των περιπτώσεων⁸, ενώ στο 25-29% το βάρος γέννησης ήταν μικρότερο από 2.500 γραμμάρια^{9,10}. Πιο προφανής είναι η διαφορά στο βάρος γέν-

Πίνακας 1. συσχέτιση της υπερηχογραφικής ανίχνευσης ΜΟΑ ως μεμονωμένο εύρημα με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη, παθολογικό καρύοτυπο, και συγγενείς ανωμαλίες των καρδιαγγειακού και ουροποιητικού συστήματος που διαγνώστηκαν μετά τη γέννηση.

Συγγραφείς & έτος	Κυήσεις με ΜΟΑ	IUGR	Παθολογικός καρύοτυπος	Ανωμαλίες καρδιαγγειακού συστήματος	Ανωμαλίες ουροποιητικού συστήματος
Janniaux et al, 1989 ³²	80	12 (15%)			
Catanzarite et al, 1995 ⁸	82	15 (18%)			
Gornall et al, 2003 ²⁴	107		1 (1%)*		
Granese et al, 2007 ³³	39		1 (2.5%)*		
Budorick et al, 2001 ²⁷	21			1 (5%)**	
Gossett et al, 2002 ²⁹	42			1 (2.4%)	
Leung & Robson, 1989 ⁹	27				5 (18.5%)
Bourke et al, 1993 ³⁴	112				19 (16.9%)
Thummala et al, 1998 ^{25***}	204				33 (16.2%)
Doornebal et al, 2007 ³⁵	48				5 (10.4%)

*Τρισωμία 21. **ανωμαλίες που διαγνώστηκαν μεταγενέστερα στη διάρκεια της κύησης με εξειδικευμένη υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση.
***Μετά-ανάλυση 7 μελετών.

νησης στις δίδυμες κυήσεις όπου το νεογνό με ΜΟΑ είναι κατά μέσο όρο 500 γραμ. μικρότερο από το άλλο. Ο μέσος όρος του βάρους γέννησης υπολογίζεται να είναι 1.730 γραμ. και 2.280 γραμ. αντίστοιχα⁹. Το χαμηλότερο αυτό σωματικό βάρος σε έμβρυα/νεογνά με ΜΟΑ πιθανόν να οφείλεται σε μείωση της κυτταροπλασματικής μάζας λόγω μειωμένης παροχής των απαραίτητων θρεπτικών στοιχείων και όχι στο μειωμένο αριθμό κυττάρων όπως παρατηρείται κυρίως σε πρόωμης έναρξης IUGR¹⁰.

Σημαντική είναι η συσχέτιση που έχει βρεθεί επίσης ανάμεσα στην ύπαρξη ΜΟΑ και στην αυξημένη συχνότητα χρωμοσωματικών νοσημάτων. Το 10% των εμβρύων με ΜΟΑ παρουσιάζει παθολογικό καρύοτυπο, συνήθως τρισωμία 18, αλλά στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων συνυπάρχουν άλλες μείζονες ανωμαλίες, υπερηχογραφικά ανιχνεύσιμες^{2,5,8,20,24}. Στο υπερηχογράφημα που πραγματοποιείται την 11η-14η εβδομάδα, η διάγνωση ΜΟΑ αφορά το 5.9% των κυήσεων³ και η συχνότητα αυτή είναι σημαντικά μεγαλύτερη από το 0.8-1.9% που απαντάται στη γέννηση^{10,18,24}. Σημειώνεται ακόμη ότι η συχνότητα των χρωμοσωματικών ανωμαλιών σε έμβρυα με ΜΟΑ σε αυτές τις εβδομάδες κύησης είναι σαφώς μεγαλύτερη από την αντίστοιχη που αναφέρεται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης - 50% ένα-

ντι 8%³. Σε κυήσεις υψηλού κινδύνου για ανευπλοειδία, η εμφάνιση ΜΟΑ είναι 9 φορές μεγαλύτερη - 31% έναντι 3.5%²⁷. Όμως στη συντριπτική τους πλειοψηφία τα έμβρυα αυτά παρουσίαζαν και άλλα υπερηχογραφικά ευρήματα ενδεικτικά ανευπλοειδίας. Οι πιο συνήθεις τρισωμίες που συνδυάζονται με ΜΟΑ είναι η τρισωμία 18 και 13 όπως φαίνεται τόσο από μελέτες βασιζόμενες σε μετά τη γέννηση αυτοψίες όσο και σε προγεννητικές σειρές^{2,17,18}. Ειδικότερα δε όσον αφορά την τρισωμία 21 η ανίχνευση ΜΟΑ σε υπερηχογραφικό έλεγχο κατά το 1ο τρίμηνο δεν αυξάνει τον κίνδυνο που προκύπτει από το συνδυασμό μητρικής ηλικίας, αυχενικής διαφάνειας και βιοχημικών δεικτών, αλλά αυξάνει κατά επτά φορές τον κίνδυνο για τρισωμία 18³. Όταν η ΜΟΑ ανιχνευθεί κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο δευτέρου τριμήνου και δε συνοδεύεται από άλλα ευρήματα δεν πρέπει να θεωρείται ότι ο κίνδυνος για τρισωμία 21 αυξάνεται και πολύ περισσότερο δεν κρίνεται απαραίτητη σε κάθε περίπτωση η εκτέλεση αμνιοπαρακέντησης³.

Παρότι σε έμβρυα με ΜΟΑ έχουν περιγραφεί δομικές ανωμαλίες σχεδόν σε όλα τα συστήματα του οργανισμού, αυτές κυρίως αφορούν το ουροποιογεννητικό και το καρδιαγγειακό σύστημα²⁴. Νεφρική αγενεσία δυσπλασία νεφρών, υδρονέφρωση, μεγαουρη-



Εικόνα 5. Με τη χρήση έγχρωμου Doppler αναγνωρίζεται η πορεία μονήρους ΟΑ στη μία πλευρά της ουροδόχου κύστεως.



Εικόνα 6. Η απεικόνιση και των τριών ομφαλικών αγγείων σε επιμήκη τομή του λώρου.

τήρας, νεφροασβέσωση ή μορφές υποσπαδία είναι οι συνηθέστερες συνοδές ανωμαλίες από το ουροποιογεννητικό σύστημα²⁸. Στοιχεία από μελέτες υποδεικνύουν ότι η συχνότητα λανθανουσών ανατομικών ή λειτουργικών ανωμαλιών στο ουροποιογεννητικό σύστημα νεογνών που είχαν ΜΟΑ ως μοναδικό εύρημα κατά τον προγεννητικό έλεγχο είναι τρεις και έξι φορές υψηλότερη για σοβαρές και για οποιοσδήποτε βαρύτητας διαταραχές αντίστοιχα - σε σχέση με το γενικό παιδιατρικό πληθυσμό²⁸. Όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα έχει αναφερθεί συσχέτιση της ΜΟΑ με δομικές ανωμαλίες όπως τετραλογία Fallot, υποπλαστική αριστερή κοιλία, δεξιοκαρδία, υπαορτική ή βαλβιδική στένωση και άλλες²⁷. Δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ερευνητών σχετικά με την περαιτέρω εξέταση του καρδιαγγειακού συστήματος μετά από προγεννητική διάγνωση ΜΟΑ. Η φυσιολογική υπερηχογραφική απεικόνιση της καρδιάς τεσσάρων κοιλιοτήτων καθώς και των χώρων εξόδου των δύο κοιλιών δε φαίνεται να επαρκεί²⁹. Έτσι από ορισμένους συγγραφείς έχει προταθεί ο λεπτομερής έλεγχος της ανατομίας της εμβρυϊκής καρδιάς από εξειδικευμένο ιατρό στην εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία²⁴.

Τέλος, η ΜΟΑ φαίνεται να σχετίζεται και με αυξημένη πιθανότητα για προωρότητα αφού

το 27% των νεογνών με ΜΟΑ γεννιούνται πριν από την 37η εβδομάδα κύησης σε σχέση με το 7% του γενικού πληθυσμού³⁰. Η παρατήρηση όμως αυτή δεν έχει επιβεβαιωθεί σε περισσότερες δημοσιεύσεις και επιπλέον δε συνεπάγεται πρακτικά αλλαγή στην παρακολούθηση της κύησης - αφού είναι γνωστό ότι δεν υπάρχουν καθιερωμένες στρατηγικές πρόληψης του πρόωρου τοκετού.

Η έκβαση των εμβρύων με ΜΟΑ σχετίζεται κυρίως με την παρουσία δομικών ανατομικών ή χρωμοσωματικών ανωμαλιών καθώς και με την εκδήλωση ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης. Ο κίνδυνος ενδομήτριου ή περιγεννητικού θανάτου σε έμβρυα με ΜΟΑ είναι γενικά 6 φορές μεγαλύτερος²⁴. Φαίνεται όμως - χωρίς να είναι σαφής η υποκείμενη αιτιολογία - ότι ο κίνδυνος αυτός παραμένει αυξημένος (κατά τρεις φορές) ακόμη και σε έμβρυα με ΜΟΑ και απουσία άλλων ευρημάτων²⁴. Οι Raio και συν. (1999) βρήκαν ότι η ποσότητα της βαρθώνειας πηκτής (Wharton's jelly) σε φυσιολογικά κατά τα άλλα έμβρυα με ΜΟΑ είναι μικρότερη από δύο σταθερές αποκλίσεις (2SD) για την αντίστοιχη εβδομάδα κύησης³¹. Διατυπώθηκε ή άποψη ότι η μειωμένη αυτή ποσότητα καθιστά τον ΟΛ περισσότερο «ευπαθή» ενώ η προστασία - που η ουσία αυτή παρέχει στα αγγεία του λώρου - είναι μειωμένη²⁷. Επιπλέον αυξημένη εμφανί-

ζεται και η περιγεννητική θνησιμότητα νεογνών με MOA και IUGR - 37% σύμφωνα με κάποιους ερευνητές - από ότι των νεογνών με IUGR χωρίς MOA¹⁰. Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει συνοπτικά τα στοιχεία από δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με τη συσχέτιση της υπερηχογραφικής ανίχνευσης MOA ως μεμονωμένο εύρημα με παθολογικές καταστάσεις όπως ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη, παθολογικό καρυότυπο, και συγγενείς ανωμαλίες των καρδιαγγειακού και ουροποιητικού συστήματος που διαγνώσθηκαν μετά τη γέννηση.

Γενετική συμβουλευτική, διαγνωστική διερεύνηση & παρακολούθηση της κύησης

Η γενετική συμβουλευτική αποτελεί αναπόσπαστο μέρος του προγεννητικού ελέγχου. Ειδικότερα στην περίπτωση διάγνωσης MOA η παροχή επαρκούς γενετικής συμβουλευτικής είναι καθοριστικής σημασίας αφού το εύρημα αυτό μπορεί να μην έχει καμία επίπτωση στην πορεία και την έκβαση της κύησης ή μπορεί να σχετίζεται με παθολογικά ευρήματα (ανευπλοειδία, συγγενείς ανωμαλίες), επιπλοκές στη διάρκεια της κύησης (ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, πρόωρο τοκετό) ή δυσμενή έκβαση (αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα). Κατά συνέπεια η γενετική συμβουλευτική καθίσταται δύσκολη αφού πρέπει να ληφθούν υπόψιν μια σειρά από κίνδυνοι όπως π.χ. ο ιατρός να παρασυρθεί σε ακραίες προσεγγίσεις όπως η εκτέλεση επεμβατικού ελέγχου σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις MOA ή η αδικαιολόγητη πρόκληση τοκετού λόγω της πιθανής εμφάνισης IUGR, το ζευγάρι να παρουσιάζει υπερβολικό άγχος και ανησυχία επηρεάζοντας έμμεσα τη λήψη αποφάσεων και τέλος η απόδοση ευθυνών για πλημμελή παρακολούθηση και αντιμετώπιση σε περιπτώσεις παρουσίας συγγενών ανωμαλιών, επιπλοκών στην κύηση ή δυσμενή έκβαση.

Εξαιρετικά χρήσιμο κριτήριο στην παροχή γενετικής συμβουλευτικής στο ζευγάρι αποτελεί η κατά το δυνατόν επιβεβαίωση ότι πρόκειται για μεμονωμένο εύρημα το οποίο δε συνοδεύεται από άλλα παθολογικά υπερη-



Εικόνα 7. Απεικόνιση των τριών ομφαλικών αγγείων με τη χρήση έγχρωμου Doppler.

χογραφικά ευρήματα (Πίνακας 1). Συνεπώς σε κάθε περίπτωση ανεύρεσης MOA πρέπει να επακολουθεί λεπτομερής υπερηχογραφικός έλεγχος από εξειδικευμένο ιατρό στην Εμβρυομητρική Ιατρική με στόχο την αναζήτηση/αποκλεισμό τυχόν συνυπαρχουσών ανωμαλιών στο έμβρυο^{4,8}. Ειδικότερα ο έλεγχος αυτός πρέπει να εστιάζεται: α) στην αναζήτηση δεικτών ανευπλοειδίας (τρισωμία 21, 18, 13) ώστε να επανεκτιμάται ο σχετικός κίνδυνος και να επανακαθορίζεται η απόφαση του ζευγαριού για τη διενέργεια ή όχι επεμβατικού ελέγχου. β) στην εξέταση όλων των συστημάτων του εμβρύου για ανεύρεση συγγενών ανωμαλιών με ιδιαίτερη έμφαση στον ενδελεχή έλεγχο του ουροποιητικού και του καρδιαγγειακού συστήματος.

Σχετικά με την ανάγκη εκτέλεσης επεμβατικού ελέγχου για την αναζήτηση του εμβρυικού καρυότυπου οι περισσότεροι συγγραφείς θεωρούν ότι εφόσον η ανεύρεση MOA δε συνοδεύεται από άλλα υπερηχογραφικά ευρήματα δευτέρου τριμήνου (συγγενείς ανωμαλίες ή δείκτες ανευπλοειδίας) αυτή δεν θεωρείται απαραίτητη. Ειδικότερα δε για την τρισωμία 21 δεν αυξάνεται ο σχετικός κίνδυνος³, ενώ για τις τρισωμία 18 και 13 είναι σχεδόν απίθανη η μη ανεύρεση παθολογικών υπερηχογραφικών ευρημάτων²⁷. Εντούτοις ορισμένοι συγγραφείς όπως οι Chow και συν. (1998) προτείνουν έλεγχο καρυότυπου

σε όλες τις κηήσεις με ΜΟΑ με βάση την παρατήρησή τους ότι το 7% των συνοδών ανωμαλιών δεν είχαν ανιχνευθεί προγεννητικά στο υπερηχογράφημα⁵. Οι Persutte & Hobbins (1995) συνιστούν αναλυτικό υπερηχογραφικό έλεγχο, εξέταση καρυτύπου, υπερηχοκαρδιογράφημα και παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου καθώς και ενδελική έλεγχο του νεογνού μετά τη γέννηση⁴. Πρέπει τέλος να σημειωθεί ότι έλεγχος του καρυτύπου προτείνεται από ορισμένους συγγραφείς να γίνεται όχι μόνο στα έμβρυα με υπερηχογραφική ανίχνευση συγγενών ανωμαλιών αλλά και στις κηήσεις εκείνες που επιπλέκονται περαιτέρω με IUGR - αφού όπως προαναφέρθηκε η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης είναι συχνότερη σε εκείνα τα έμβρυα με ΜΟΑ όπου συνυπάρχει χρωμοσωματική ανωμαλία¹². Είναι αυτονόητο ότι οι πληροφορίες που παρέχονται από τη βιβλιογραφία - και που συνοψίζονται παραπάνω - είναι χρήσιμες για τη σωστή και ολοκληρωμένη ενημέρωση του ζευγαριού εκ μέρους του θεράποντος ιατρού - αλλά το ζευγάρι θα πάρει τελικά την απόφαση για την εκτέλεση ή όχι επεμβατικού ελέγχου για την αναζήτηση χρωμοσωματικής ανωμαλίας.

Πολλοί συγγραφείς θεωρούν ότι η φυσιολογική απεικόνιση της καρδιάς των τεσσάρων κοιλοτήτων (four chambers view) καθώς και η ικανοποιητική εκτίμηση του χώρου εξόδου των μεγάλων αγγείων (left and right outflow view) είναι επαρκή στοιχεία εφησυχασμού. Άλλοι όμως συνιστούν το εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα ως απαραίτητο στοιχείο του ελέγχου στις κηήσεις με ΜΟΑ. Οι Abuhamad και συν. (1995) το προτείνουν σε όλες τις περιπτώσεις αφού στο 9% των κηήσεων με ΜΟΑ ανευρίσκεται συνοδός καρδιακή ανωμαλία². Οι Ulm και συν. (1997) προτείνουν αρχικά έλεγχο της ΟΑ με χρήση Doppler ταχυμετρίας και σε περίπτωση που ο λόγος συστολής/διαστολής (S/D) είναι αυξημένος να ακολουθεί αναλυτικός έλεγχος της εμβρυικής καρδιάς³⁶. Η αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων, ο μη επεμβατικός χαρακτήρας της εξέτασης, και τέλος το γεγονός ότι βλάβες όπως βαλβι-

δικές στενώσεις ή ελλείμματα των διαφραγμάτων της καρδιάς μπορεί να μην ανιχνευθούν στο βασικό υπερηχογράφημα ελέγχου της ανατομίας, ωθούν τους περισσότερους συγγραφείς να θεωρούν απαραίτητη την εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφία^{29,37}. Συνεπώς, σε κηήσεις με ΜΟΑ είναι αποδεκτή επιλογή η εκτέλεση εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας - και ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου ο έλεγχος της εμβρυικής καρδιάς είναι δυσχερής ή όταν υπάρχουν ενδεικτικά στοιχεία πιθανής συγγενούς καρδιοπάθειας ή τέλος όταν ο ιατρός που εκτελεί το βασικό αναλυτικό υπερηχογράφημα αισθάνεται την ανάγκη εκτέλεσης περαιτέρω ελέγχου.

Οι περισσότερες ανωμαλίες του ουροποιογεννητικού συστήματος που συνοδεύουν κηήσεις με ΜΟΑ μπορούν να ανιχνευθούν υπερηχογραφικά στη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου. Εντούτοις, οι Bourke και συν (1993) προτείνουν υπερηχογράφημα νεφρών σε όλα τα νεογνά στα οποία ανευρέθηκε προγεννητικά ΜΟΑ - ακόμη και ως μεμονωμένο εύρημα³⁴. Οι Thummula και συν (1998) προτείνουν υπερηχογράφημα μόνο όταν υποδειχθεί πιθανή βλάβη ή νεφρική δυσλειτουργία από την κλινική εξέταση ή/και τα εργαστηριακά ευρήματα - αφού σε μεταανάλυση που πραγματοποίησαν στο 16.2% των κηήσεων με ΜΟΑ υπήρχε κάποια μορφή ανωμαλία στη νεφρική ανατομία/λειτουργία αλλά μόνο στο 7.3% αυτή μπορούσε να έχει κλινικά σημαντικές ή μακροχρόνιες συνέπειες²⁵. Άλλοι πάντως συγγραφείς βασιζόμενοι στα ίδια στοιχεία θεωρούν απαραίτητη την εκτέλεση υπερηχογραφήματος νεφρών-κύστεως μετά τη γέννηση ή ακόμη και κυστεορηθρογραφίας - αφού σχετικά συχνά η ΜΟΑ συνυπάρχει με κυστεορηθρική παλινδρόμηση δευτέρου ή μεγαλύτερου βαθμού καθώς και αυξημένη συχνότητα ουρολοιμώξεων τους πρώτους πέντε μήνες ζωής²⁸. Γενικά, οι γονείς πρέπει να ενημερωθούν ότι η ΜΟΑ μπορεί να συνοδεύεται από ανωμαλίες του ουροποιογεννητικού συστήματος, ορισμένες δε εκ των οποίων (συνήθως ήπιας βαρύτητας) μπορεί να μην απεικονισθούν προγεννητικά, ενώ ο υπερηχογραφικός έλεγχος των νεφρών

και της κύστης μετά τη γέννηση αποτελεί μια εξέταση που συνιστάται.

Τέλος, η παροχή γενετικής συμβουλευτικής σε περιπτώσεις κήσεων με ΜΟΑ πρέπει να συμπεριλαμβάνει την ενημέρωση στο ζευγάρι για την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης ή τη γέννηση νεογνού με χαμηλότερο βάρος. Ο ιατρός - χωρίς να δημιουργήσει πανικό και αδικαιολόγητο άγχος στο ζευγάρι - πρέπει να αφιερώσει χρόνο παρουσιάζοντας το πρωτόκολλο παρακολούθησης, το οποίο θα περιλαμβάνει την τακτική εκτέλεση υπερηχογραφήματων ελέγχου της εμβρυικής ανάπτυξης, τη μελέτη με Doppler ή/και βιοφυσικές δοκιμασίες για την έγκαιρη ανίχνευση εμβρυικής δυσπραγίας και την καθημερινή παρακολούθηση των εμβρυικών κινήσεων από τη μητέρα. Το ενδεχόμενο πρόκλησης τοκετού ενωρίτερα σε περιπτώσεις σοβαρού IUGR πρέπει να συζητείται αλλά με την επισήμανση ότι το ενδεχόμενο αυτό είναι το λιγότερο πιθανό.

Single umbilical artery: sonographic detection, diagnostic investigation, and genetic counseling

D. Kappou, N. Mantas, S. Sifakis

Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Heraklion, Crete, Greece.

Correspondence: Sifakis Stavros, MD
Department of Obstetrics & Gynecology,
University Hospital of Heraklion,
71201, Crete, Greece.
Tel: +302810392609
E-mail: stavros.sifakis@yahoo.com

Summary

Although the umbilical cord usually contains two umbilical arteries and one umbilical vein, rarely one umbilical artery will either obliterate or simply not form. These phenomena have become known as the single umbilical

artery (SUA) syndrome. This is the most common umbilical pathology in humans and it is found in 0.08-1.90 % of deliveries. This may be an isolated finding in an otherwise normal fetus, but may also be associated with fetal structural abnormalities, abnormal karyotypes and increased risk for intrauterine fetal growth restriction (IUGR) and birth of small for gestational age (SGA) neonates. It is usually identified by the ultrasound scan, which is carried out at the second trimester of the pregnancy. Currently, the recognition of the normal umbilical vessels as well as the SUA has become easier due to the use of color Doppler imaging and the higher resolution of the equipments. The diagnostic attitude on finding a SUA may be controversial. There has been an agreement that a detailed ultrasonogram must be carried out in pregnancies presenting SUA in order to detect other associated fetal anomalies. The issues of further investigation for fetal karyotyping, the follow-up for possible IUGR development, as well as the indication of fetal echocardiography or postnatal cardiac and renal ultrasonographic examination remain controversial. The management approaches of pregnancies complicated with SUA are briefly reviewed.

Key words: single umbilical artery, congenital abnormalities, intrauterine fetal growth restriction (IUGR), fetal echocardiography, aneuploidy, trisomy 21, trisomy 18, fetal karyotyping, genetic counseling

Βιβλιογραφία

1. Moore KL, Persaud TVN. The placenta and fetal membranes. In: The Developing Human. W.B Saunders, Philadelphia, 1995: p. 123.
2. Abuhamad AZ, Shaffer W, Mari G, Copel JA, Hobbins JC, Evans AT. Single umbilical artery: does it matter which artery is missing? Am J Obstet Gynecol 1995;173:728-32.
3. Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single umbilical artery at 11-14 weeks' gestation: relation to chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;22:567-70.

4. Persutte WH, Hobbins J. Single umbilical artery: A clinical enigma in modern prenatal diagnosis *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:216-29.
5. Chow JS, Benson CB, Doubilet PM. Frequency and nature of structural anomalies in fetuses with single umbilical arteries. *J Ultrasound Med* 1998;17:765-8.
6. Byrne J, Blanc WA. Malformations and chromosome anomalies in spontaneously aborted fetuses with single umbilical artery. *Obstet Gynecol* 1985;151:340-42.
7. Jauniaux E, Campell S, Vyas S. The use of color Doppler imaging for prenatal diagnosis of umbilical cord anomalies: report of three cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1195-7.
8. Catanzarite VA, Hendricks SK, Maida C, Westbrook C, Cousins L, Schrimmer D. Prenatal diagnosis of the two-vessel cord: implication for patient counseling and obstetric management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:98-105.
9. Leung AKC, Robson WLM. Single umbilical artery: a report of 159 cases. *Am J Dis Child* 1989;143:108-11.
10. Heifitz SA. Single umbilical artery: a statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol* 1984;8:345-78.
11. Romero R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins JC. Single umbilical artery. In: *Prenatal Diagnosis of Congenital Anomalies*. Appleton & Lange, Norwalk, 1988: p. 387.
12. Monie IW. Genesis of single umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol* 1970;108:400-5
13. Blackburn W, Cooley W. Umbilical cord. In: *Stevenson Hall & Goodman (eds.). Human malformations and Related Anomalies*. Oxford University Press, New York, 1993: vol II, pp.1275-350.
14. Fukada Y, Yasumizu T, Hoshi K. Single umbilical artery: correlation of the prognosis and side of the missing artery. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61:67-8.
15. Blazer S, Sujov P, Escholi Z, Itai BH, Bronshtein M. Single umbilical artery - right or left? does it matter? *Prenat Diagn* 1997;17:5-8.
16. Benirschke K, Brown WH. A vascular anomaly of the umbilical cord; the absence of one umbilical artery in the umbilical cords of normal and abnormal fetuses. *Obstet Gynecol* 1995;6:399-404.
17. Nyberg DA, Mahony BS, Luthy D, Kapur R. Single umbilical artery: Prenatal detection of concurrent anomalies. *J Ultrasound Med* 1991;10:247-53.
18. Jones TB, Sorokyn Y, Bathia R, Zador IE, Bottoms SF. Single umbilical artery: accurate diagnosis? *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:538-40.
19. Hill LM, Wibner D, Gonzales P, Chenevy P. Validity of transabdominal sonography in the detection of a two-vessel umbilical cord. *Obstet Gynecol* 2001;98:837-42.
20. Sepulveda W, Peek MJ, Hassan J, Hollingsworth J. Umbilical vein to artery ratio in fetuses with single umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;8:23-6.
21. Goldkrand JW, Pettigrew C, Lentz SU, Clements SP, Bryant JL, Hodges J. Volumetric umbilical artery blood flow: comparison of the normal versus the single umbilical artery cord. *J Maternal Fetal Med* 2001;10:116-21.
22. De Catte L, Burrini D, Mares C, Waterschoot T. Single umbilical artery: analysis of Doppler flow indices and arterial diameters in normal and small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:27-30.
23. Abdel-Fattah SA, Bartha JL, Kyle PM, Denbow ML, Soothill PW. Safety of fetal blood sampling by cordocentesis in fetuses with single umbilical arteries. *Prenat Diagn* 2004;24:605-6.
24. Gornall AS, Kurinczuc JJ, Konje JC. Antenatal detection of a single umbilical artery: does it matter? *Prenat Diagn* 2003;23:117-23.
25. Thummula MR, Raju TH, Langerberg P. Isolated single umbilical artery anomaly and the risk for congenital malformations: a meta-analysis. *J Pediatr Surg* 1998;33:580-5.
26. Bryan EM, Kohler HG. The missing umbilical artery. Prospective study based on a maternity unit. *Arch Dis Child* 1974;49:844-52.
27. Budorick NE, Kelly TF, Dunn JA, Scioscia AL. The single umbilical artery in a high risk patient population: what should be offered? *J Ultrasound Med* 2001;20:619-27.
28. Srinivan R, Arora RS. Do well infants born with an isolated single umbilical artery need investigation? *Arch Dis Child* 2005;90:100-1.
29. Gossett DR, Lantz ME, Chisholm CA. Antenatal diagnosis of single umbilical artery: is fetal echocardiography warranted? *Obstet Gynecol* 2002;100(5):903-8
30. Stichting Perinatale Registratie Nederland. Perinatal care in the Netherlands 2002. Bilthoven, NL 2005.
31. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Bruhwiler H, Luscher KP. Prenatal assessment of Wharton's jelly in umbilical cords with single artery. *Ultrasound*

- Obstet Gynecol 1999;14:42-6.
32. Jauniaux E, De Munter C, Pardou A., Elkhazen N, Rodesch F, Wilkin P. Evaluation echographique du syndrome de l'artere ombilicale unique: une serie de 80 cas. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1989;18:341-8.
 33. Granese R, Coco C, Jeanty P. The value of single umbilical artery in the prediction of fetal aneuploidy (findings in 12,672 pregnant women). Ultrasound Q 2007;23:117-21.
 34. Bourke WG, Clarke TA, Mathews TG, O'Halpin D, Donoghue VB. Isolated umbilical artery - the case for routine renal screening. Arch Dis Child 1993;68:600-1.
 35. Doornebal N, de Vries TW, Bos AF, de Vries NK. Screening infants with an isolated single umbilical artery for renal anomalies: Nonsense? Early Hum Dev 2007;83:567-70.
 36. Ulm B, Ulm M, Deutinger J, Bernaschek G. Umbilical artery Doppler velocimetry in fetuses with a single umbilical artery. Obstet Gynecol 1997;90:205-9.
 37. Nyberg DA, Emerson DS. Cardiac malformations. In: Nyberg DA, Mahoney BS, Pretorius DH (eds); Diagnostic Ultrasound of Fetal Anomalies, 1st edition. Year Book Medical Publishers Inc, Chicago IL, 1990;330-41.

Γ. Δασκαλάκης, Ε. Αναστασάκης,
Ν. Παπαντωνίου, Σ. Μεσογίτης,
Α. Αντσακλής

Α' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο
«Αλεξάνδρα»

Αξιολόγηση της απεικονιστικής αξίας των υπερήχων στη διάγνωση της ανώμαλης πλακουντοποίησης. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Περίληψη

Η έγκαιρη διάγνωση της ανώμαλης πλακουντοποίησης είναι καθοριστική για την απρόσκοπτη εξέλιξη της κύησης, την υγεία της μητέρας και του εμβρύου. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προσφέρει πληθώρα μελετών που καταδεικνύουν τον ρόλο της διακολπικής υπερηχογραφίας και περιγράφουν τα υπερηχογραφικά σημεία που σχετίζονται με αυτές τις ανωμαλίες του πλακούντα. Τα ευρήματα αυτά θα βοηθήσουν καθοριστικά τον μαιευτήρα στην έγκαιρη και σωστή προετοιμασία της επιτόκου καθώς και στην επιλογή του χρόνου και τύπου του τοκετού.

Λέξεις - κλειδιά: πλακουντοποίηση, συμφυτικός πλακούντας, χαμηλή πρόσφυση πλακούντα, υπερηχογραφική διάγνωση

Αλληλογραφία:

Ε. Αναστασάκης
Κουντουριώτου 14, 15235,
Άνω Βριλήσσια, Αθήνα
Τηλ.: 211-4020481, 6944697762
Fax: 210-8054928

e-mail:

loufty28@yahoo.gr

Κατατέθηκε 4/01/10

Έγινε δεκτή 4/01/10

Εισαγωγή

Ο κίνδυνος ανώμαλης πρόσφυσης του πλακούντα σχετίζεται με την ηλικία της επιτόκου και με τον αριθμό των καισαρικών τομών που έχουν προηγηθεί.¹

Καθώς το ποσοστό των καισαρικών γεννήσεων αυξάνεται, η επίπτωση αυτής της παθολογικής κατάστασης αυξάνει. Οι επίτοκες με ανώμαλη πρόσφυση του πλακούντα συχνά απαιτούν μαιευτική υστερεκτομία και πολλαπλές μεταγγί-

σεις αίματος.¹ Θα ήταν λοιπόν ιδιαίτερα επωφελής η αναγνώριση αυτών των υψηλού κινδύνου κύησεων που επιπλέκονται από την παρουσία ανώμαλης πλακουντοποίησης.

Ο πλακούντας που εμφυτεύεται και αναπτύσσεται στο κατώτερο τμήμα της μήτρας ονομάζεται προδρομικός πλακούντας. Στο 3ο τρίμηνο της κύησης παρουσιάζεται σε συχνότητα 0.5%, ενώ στο 2ο τρίμηνο αποκαλύπτεται υπερηχογραφικά σε ποσοστό έως 5%.² Όμως στο 90% των περιπτώσεων αυτών ο πλακούντας μεταναστεύει σε φυσιολογική θέση στο τέλος της κύησης, χωρίς να δημιουργεί προβλήματα στην κάθοδο του εμβρύου κατά τον τοκετό.

Προδιαθεσικοί παράγοντες δημιουργίας προδρομικού πλακούντα είναι η πολυτοκία, η μεγάλη ηλικία της μητέρας, η πολύδυμη κύηση, η παρουσία ενδομητρίων συμφύσεων ή ινομυωμάτων στον πυθμένα της μήτρας και η προηγούμενη καισαρική τομή ή ινομυωματεκτομία.

Ανάλογα με τη θέση ανάπτυξης του προδρομικού πλακούντα διακρίνουμε τέσσερις βαθμούς της επιπλοκής αυτής.²

1. *Βαθμός I ή χαμηλή πρόσφυση:* ο πλακούντας επεκτείνεται στο κατώτερο τμήμα της μήτρας, αλλά δεν φθάνει στο έσω τραχηλικό στόμιο.

2. *Βαθμός II ή παραχείλιος:* ο πλακούντας φθάνει στο έσω τραχηλικό στόμιο, αλλά δεν το καλύπτει.

3. *Βαθμός III ή επιχείλιος:* ο πλακούντας καλύπτει το έσω τραχηλικό στόμιο, αλλά όταν ο τράχηλος αρχίζει να διαστέλλεται, δεν καλύπτεται πλήρως.

4. *Βαθμός IV ή επιπωματικός:* ο πλακούντας καλύπτει πλήρως το έσω τραχηλικό στόμιο και τη στιγμή της διαστολής του τραχήλου.

Ο προδρομικός πλακούντας εκδηλώνεται με κύριο σύμπτωμα την κολπική αιμορραγία, η οποία τις περισσότερες φορές είναι μικρής έντασης, ενώ σπάνια μπορεί να είναι μεγάλη και να προκαλέσει ολιγαμικό shock στην έγκυο. Σε ποσοστό 7% περίπου είναι ασυμπτω-

ματικός και διαγιγνώσκεται τυχαία στον υπερηχογραφικό έλεγχο ρουτίνας. Συχνά συνοδεύεται με ανώμαλες προβολές του εμβρύου, όπως είναι η ισχιακή προβολή και το εγκάρσιο σχήμα, ενώ στην κεφαλική προβολή παραμένει σε υψηλά επίπεδα εντός της πυέλου.

Ανάλογα με το βαθμό διείσδυσης του τροφοβλαστικού ιστού μέσα στο ενδομήτριο ταξινομείται ο συμφυτικός πλακούντας ή ανώμαλη πρόσφυση πλακούντα σε τρεις κατηγορίες:

1. *Συμφυτικός ή στερεάς πρόσφυσης πλακούντας,* με διείσδυση της τροφοβλάστης μόνο στο ενδομήτριο και επαφή με το μυομήτριο.

2. *Στιφρός πλακούντας,* με μικρού βαθμού διείσδυση αυτής μέσα στο μυομήτριο.

3. *Διεισδυτικός πλακούντας,* με διείσδυση της τροφοβλάστης σε όλο το πάχος του μυομητρίου, συχνά μέχρι και του ορογόνου της μήτρας και με πιθανή επέκταση και διήθηση παρακειμένων ιστών, όπως η ουροδόχος κύστη.

Ιστοπαθολογικά, ο ανώμαλης πρόσφυσης πλακούντας χαρακτηρίζεται από την μερική ή πλήρη απουσία του βασικού φθαρτού με ταυτόχρονη ελλιπή ανάπτυξη της μεμβράνης του Nitabush, του ινώδους στρώματος δηλαδή που διαχωρίζει τον βασικό φθαρτό από τις χοριακές λάχνες.

Το ποσοστό εμφάνισης των τριών αυτών κατηγοριών ανώμαλης πρόσφυσης του πλακούντα ποικίλει, με το συμφυτικό πλακούντα που είναι περισσότερος συχνός, να παρατηρείται στο 76%, τον στιφρό πλακούντα να παρατηρείται στο 18% και τον διεισδυτικό στο 6% των κύησεων με ανώμαλη πρόσφυση πλακούντα.³

Διάγνωση ανώμαλης πρόσφυσης του πλακούντα

Προγεννητικά η διάγνωση της ανώμαλης πρόσφυσης του πλακούντα πραγματοποιείται κυρίως με τη χρήση της διακολπικής υπερηχογραφίας και λιγότερο συχνά με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας.

Η αξία της έγκαιρης διάγνωσης της παθολογικής αυτής οντότητας στην κύηση, οφείλεται στη σχετιζόμενη μητρική νοσηρότητα και θνησιμότητα καθώς και στη σχετιζόμενη περιγεννητική θνησιμότητα, λόγω επιπλοκών όπως: ²

-
- i. Αιμορραγία της επιτόκου πριν τον τοκετό (RR 9.81, 95% CI 8.92-10.79)
 - ii. Αιμορραγία κατά τον τοκετό (RR 2.48, 95% CI 1.55-3.98),
 - iii. Αιμορραγία μετά τον τοκετό (RR 1.86, 95% CI 1.46-2.36),
 - iv. Μετάγγιση αίματος (RR 10.05, 95% CI 7.45-13.55),
 - v. Σηψαιμία (RR 5.5, 95% CI 1.31-23.54),
 - iv. Φλεβοθρόμβωση (RR 4.85, 95% CI 1.50-15.69).
-

Οι Finberg και Williams⁴ δημοσίευσαν ότι η χρήση της δυσδιάστατης υπερηχογραφίας μπορεί να διαγνώσει τον συμφυτικό πλακούντα με ειδικότητα 79% και ευαισθησία 93%. Η διάγνωση ήταν θετική σε 18 επίτοκες εκ των οποίων στις 14 υπήρξε ιστοπαθολογική επιβεβαίωση. Σε 16 επίτοκες η διάγνωση ήταν αρνητική αλλά μία (6%) εμφάνισε συμφυτικό πλακούντα κατά τον τοκετό.⁴ Αργότερα ο Levine και συν⁵ ανακοίνωσαν την εμπειρία τους σε 19 επίτοκες με υψηλό δείκτη υποψίας, από τις οποίες οι 7 εμφάνισαν συμφυτικό πλακούντα. Η υπερηχογραφία αναγνώρισε επιτυχώς 6 στις 7 επίτοκες και διέγνωσε φυσιολογική πλακουντοποίηση σε 11 από τις 12 περιπτώσεις.⁵ Σε μεγαλύτερη σειρά, ο Chou και συν⁶ παρακολούθησαν προοπτικά 80 επίτοκες από τις οποίες οι 16 είχαν υπερηχογραφικά ευρήματα ενδεικτικά συμφυτικού πλακούντα. Σε 14 επίτοκες υπήρξε παθολογοανατομική επιβεβαίωση της διάγνωσης. Από τις 64 επίτοκες που είχαν θεωρηθεί αρνητικές για την ύπαρξη συμφυτικού πλακούντα, ο συμφυτικός πλακούντας διεγνώσθη σε 3 περιπτώσεις. Η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα ήταν 82% και 96.8% αντίστοιχα.⁶ Αντίθετα, η μελέτη του Comstock και συν⁷ υποστήριξε ότι η υπερηχογραφική διάγνωση του συμφυτικού πλακούντα ήταν ακριβής σε 12 από 14 περιπτώσεις αλλά επίσης σημείωναν την ύπαρξη 18 ψευδώς θετικών περιπτώσεων.⁷ Η διαφορά στη διαγνωστική ακρίβεια

που παρατηρείται στην τελευταία μελέτη θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη χρήση ενός μόνο υπερηχογραφικού ευρήματος ενδεικτικού συμφυτικού πλακούντα ενώ όλες οι προηγούμενες μελέτες ελάμβαναν υπόψη τους περισσότερα υπερηχογραφικά ευρήματα.

Τέλος, η νεότερη δημοσιευμένη μελέτη, των Warshak και συν⁸, περιλάμβανε 453 επίτοκες. Η δυσδιάστατη υπερηχογραφία αναγνώρισε σωστά 30 από 39 ασθενείς με συμφυτικό πλακούντα και απέκλεισε τη διάγνωση σε 398 από 414 (ευαισθησία 0.77%, ειδικότητα 0.96%). Στην ίδια μελέτη 42 επίτοκες υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία εξαιτίας της αδυναμίας της υπερηχογραφίας να παρέχει ακριβή διάγνωση. Η MRI διέγνωσε 23 από τις 26 περιπτώσεις με συμφυτικό πλακούντα και με ακρίβεια απέκλεισε τη διάγνωση αυτή σε 14 από 14 επίτοκες (ευαισθησία 0.88%, ειδικότητα 100%). Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι απαιτείται πρωτόκολλο με δύο στάδια, όπου οι επίτοκες υψηλού κινδύνου για ύπαρξη συμφυτικού πλακούντα θα υποβάλλονται σε υπερηχογραφική εξέταση και εάν τα ευρήματα είναι ασαφή θα υποβάλλονται σε μαγνητική τομογραφία.⁸

Η μαγνητική τομογραφία φαίνεται ότι βοηθάει πρωτίστως στον προσδιορισμό του βαθμού διείδυσης του τροφοβλαστικού ιστού στους παρακείμενους ιστούς, παρά ως εξέταση της καθημερινής κλινικής πράξης για τη διάγνωση του συμφυτικού πλακούντα.

Υπερηχογραφικά ευρήματα ενδεικτικά της ανώμαλης πρόσφυσης του πλακούντα αποτελούν:

1. Η απώλεια της υποηχογενούς οπισθοπλακουντιακής παρυφής του μυομητρίου.
2. Η παρουσία πολλαπλών πλακουντιακών αιματολιμνών.
3. Η λέπτυνση της υπερηχογενούς περιοχής μεταξύ του ορογόνου της μήτρας και της ουροδόχου κύστεως.
4. Η παρουσία απεικονίσεων πέραν του ορογόνου της μήτρας με παρόμοια ηχογένεια με αυτή του πλακούντα.

Επιπρόσθετα, η έγχρωμη Doppler υπερηχογραφία συνεπικουρεί στη διάγνωση της ανώμαλης πλακουντοποίησης όταν απεικονίζο-

νται τα παρακάτω υπερηχογραφικά ευρήματα.^{6,9,10,11}

1. Διατεταμένα αγγειακά στελέχη σε μεγάλο μέρος του πλακούντα, του μυομητρίου και του τραχήλου.

2. Ροή αίματος με στροβιλώδη χαρακτήρα στις αγγειακές κρύπτες.

3. Αυξημένη αγγείωση αλλά και νέο-αγγείωση μεταξύ του πλακούντα και της ουροδόχου κύστεως.

4. Διατεταμένο αγγειακό δίκτυο οπισθοπλακουντιακά ενώ παρατηρείται αυξημένη παλμικότητα πάνω από τον τράχηλο της μήτρας.

Μέχρι πρόσφατα, η συμβολή της μαγνητικής τομογραφίας στη διάγνωση της ανώμαλης πλακουντοποίησης ήταν μικρή. Σε μία από τις προαναφερθείσες μελέτες,⁸ οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η MRI συμπληρώνει ελάχιστα την διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφίας. Ο Lam και συν¹² αξιολόγησαν αναδρομικά 13 επίτοκες με τη διάγνωση του συμφυτικού πλακούντα, εκ των οποίων οι εννέα είχαν υποβληθεί σε MRI. Μόνο στις τέσσερις επιβεβαιώθηκε η διάγνωση με παθολογοανατομικά κριτήρια. Στη μεγαλύτερη ερευνητική σειρά, αποτελούμενη από 300 επίτοκες με υπερηχογραφικά ευρήματα ενδεικτικά συμφυτικού πλακούντα ο Palacios και συν¹³ χρησιμοποίησαν MRI απεικόνιση με συνοδό χορήγηση του σκιαγραφικού gadolinium. Οι συγγραφείς όμως επικεντρώθηκαν στο βαθμό διεύθυνσης και χρησιμοποίησαν την κλινική συμπτωματολογία και όχι την παθολογοανατομική εξέταση για να ελέγξουν την ακρίβεια των διαγνώσεων τους. Συνεπώς είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί η ακρίβεια της MRI διάγνωσης.

Η χρήση του gadolinium πιστεύουμε ότι αυξάνει την ευαισθησία της μαγνητικής τομογραφίας στη διάγνωση του συμφυτικού πλακούντα καθώς απεικονίζει με μεγαλύτερη ευκρίνεια την εξωτερική επιφάνεια του πλακούντα που είναι σε επαφή με το μυομήτριο. Υπάρχει βέβαια δισταγμός στη χρήση του gadolinium λόγω των παρενεργειών στο έμβρυο. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν αναφορές παρενεργειών σε έμβρυα που έχουν εκτεθεί σε gadolinium, ενώ υπάρχει καθησυχαστική εμπειρία από τη χρήση του συγκεκριμένου

σκιαγραφικού σε νεογνά και παιδιά. Η οδηγία του Αμερικανικού Κολλεγίου της Ακτινολογίας αναφέρει ότι η χρήση του συγκεκριμένου σκιαγραφικού κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο έπειτα από «λεπτομερή καταγραφή των κινδύνων και του πιθανού οφέλους για την επίτοκο και το έμβρυο».¹⁴ Η κατευθυντήρια οδηγία της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Ουρογεννητικής Ακτινολογίας δηλώνει ότι «όταν η εξέταση της μαγνητικής τομογραφίας είναι απαραίτητη, το σκιαγραφικό μέσο gadolinium μπορεί να δοθεί στην επίτοκο χωρίς να απαιτούνται επιπρόσθετες νεογνολογικές εξετάσεις».¹⁵

Διάγνωση χαμηλής πρόσφυσης του πλακούντα

Την κλινική εικόνα της χαμηλής πρόσφυσης του πλακούντα αποτελεί η ανώδυνη αιμορραγία στο 2ο ή 3ο τρίμηνο της κύησης. Παρόλα αυτά, μερικές επίτοκες με χαμηλής πρόσφυσης πλακούντα εμφανίζουν επώδυνη αιμορραγία πιθανά λόγω των συστολών του μυομητρίου ή της αποκόλλησης του πλακούντα. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων προδρομικού πλακούντα θα διαγνωστούν σε ασυμπτωματικές επίτοκες κατά τη διάρκεια του 2ου τριμήνου σε έλεγχο ρουτίνας. Παρότι η διακοιλιακή υπερηχογραφία χρησιμοποιείται συχνά για τον εντοπισμό της θέσης το πλακούντα, η τεχνική αυτή έχει χαμηλή διαγνωστική ακρίβεια.^{16,17} Μελέτες έχουν δείξει ότι η διακολπική υπερηχογραφία έχει υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια.^{16,17} Τα ψευδώς θετικά και αρνητικά αποτελέσματα για την διάγνωση της χαμηλής πρόσφυσης πλακούντα με τη χρήση της διακοιλιακής υπερηχογραφίας κυμαίνονται από 2% έως 25%. Η μελέτη των Smith και συν¹⁶ σε 131 επίτοκες που είχε τεθεί η διάγνωση του προδρομικού πλακούντα με τη χρήση της διακοιλιακής υπερηχογραφίας, ανέδειξε ότι τα ανατομικά στοιχεία που απαιτούνται για την ακριβή διάγνωση είχαν αναγνωριστεί μόλις στο 50% των περιπτώσεων. Στο 26% των περιπτώσεων η αρχική διάγνωση αποδείχθηκε λανθασμένη μετά από διακολπική υπερηχογραφική εξέταση.¹⁶

Η υπεροχή της διακολπικής υπερηχογραφίας

έναντι της διακοιλιακής αποδίδεται στους παρακάτω παράγοντες:

1. Η διακοιλιακή τεχνική απαιτεί πλήρωση της ουροδόχου κύστης που έχει ως αποτέλεσμα την προσέγγιση του πρόσθιου και οπίσθιου τοιχώματος του κατώτερου τμήματος της μήτρας με αποτέλεσμα ο πλακούντας να απεικονίζεται ψευδώς σε χαμηλή θέση.

2. Ο διακολπικός ηχοβολέας φτάνει πλησιέστερα στην περιοχή του ενδιαφέροντος και η υψηλότερη συχνότητα του υπερηχογραφικού σήματος έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερη ευκρίνεια απεικόνισης σε σύγκριση με τον διακοιλιακό ηχοβολέα.

3. Το έσω τραχηλικό στόμιο και το κατώτερο όριο του πλακούντα συχνά δεν μπορούν να απεικονιστούν επαρκώς με την διακοιλιακή τεχνική. Η θέση του έσω τραχηλικού στομίου συνήθως «συμπεραίνεται» παρά απεικονίζεται.

4. Η κεφαλή του εμβρύου αρκετές φορές παρεμποδίζει την απεικόνιση του κατώτερου ορίου του πλακούντα όταν χρησιμοποιείται η διακοιλιακή τεχνική, ενώ σε οπίσθιο πλακούντα χαμηλής πρόσφυσης δεν είναι δυνατή η ακριβής απεικόνιση του κατώτερου άκρου.

Η αυξημένη ακρίβεια της διακολπικής υπερηχογραφίας έναντι της διακοιλιακής συνεπάγεται λιγότερες ψευδώς θετικές διαγνώσεις. Έτσι, το ποσοστό αναγνώρισης της χαμηλής πρόσφυσης πλακούντα είναι σημαντικά χαμηλότερο όταν χρησιμοποιείται η διακολπική έναντι της διακοιλιακής υπερηχογραφίας.^{16,18} Η Lauria και συν¹⁸ με τη χρήση της διακολπικής υπερηχογραφίας υπολόγισαν την επίπτωση του προδρομικού πλακούντα σε 1.1% μεταξύ των 15-20 εβδομάδων κύησης.¹⁸ Το ποσοστό αυτό είναι σημαντικά χαμηλότερο από το 15-20% που έχει αναφερθεί από άλλους ερευνητές με τη χρήση της διακοιλιακής υπερηχογραφίας.¹⁹

Μελέτες έχουν εξετάσει την ασφάλεια της διακολπικής υπερηχογραφίας κατά την διάγνωση του προδρομικού πλακούντα.^{17,20}

Η διακολπική τεχνική δεν αυξάνει την πιθανότητα κολπικής αιμόρροιας για δύο λόγους:²⁰

α) Ο κολπικός ηχοβολέας εισάγεται σε γωνία που τον τοποθετεί έναντι του πρόσθιου κολπικού θόλου και του πρόσθιου χείλους του

τραχήλου σε αντίθεση με την αμφίχειρη εξέταση όπου η άρθρωση του χεριού επιτρέπει την είσοδο του δακτύλου μέσω του τραχήλου.

β) Η ιδανική απόσταση για απεικόνιση του τραχήλου είναι 2-3εκ. μακριά από τον τράχηλο, έτσι συνήθως, ο ηχοβολέας δεν εισάγεται επαρκώς για να έρθει σε επαφή με τον πλακούντα. Παρόλα αυτά, η εξέταση θα πρέπει να πραγματοποιείται από εξειδικευμένο έμπειρο προσωπικό στην διακολπική υπερηχογραφία και ο ηχοβολέας θα πρέπει να εισάγεται προσεκτικά με τον εξεταστή να παρατηρεί συνεχώς την οθόνη ώστε να αποφευχθεί η είσοδος του ηχοβολέα στον τράχηλο.²⁰

Η διαπεριναϊκή υπερηχογραφία έχει αναφερθεί ως εναλλακτική απεικονιστική μέθοδος και υπάρχουν ενδείξεις ότι ίσως είναι ανώτερη της διακοιλιακής υπερηχογραφίας για την αναγνώριση της θέσης του πλακούντα.²¹ Παρόλο αυτά, καθώς η διακολπική υπερηχογραφία είναι ακριβής, ασφαλής και καλά ανεκτή, θα πρέπει να θεωρείται η απεικονιστική μέθοδος εκλογής.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι στη πλειοψηφία των περιπτώσεων που ο πλακούντας ήταν στο χαμηλότερο τμήμα της μήτρας στο 2ο τρίμηνο, δεν θα βρισκόταν στην περιοχή του τραχήλου κατά τον τοκετό.^{3,18} Παρότι ο όρος «μετανάστευση του πλακούντα» χρησιμοποιείται ευρέως, οι ειδικοί δεν πιστεύουν ότι ο πλακούντας μετακινείται. Μάλλον, ο πλακούντας αναπτύσσεται κατά προτίμηση προς τον πυθμένα της μήτρας όπου υπάρχει καλύτερη αιμάτωση (τροφοτροπισμός) ενώ ο πλακούντας που επικαλύπτει τον λιγότερα καλά αιματούμενο τράχηλο μπορεί να υποστεί ατροφία.²

Όσο αργότερα στην κύηση διαγιγνώσκεται προδρομικός πλακούντας τόσο αυξάνει η πιθανότητα χαμηλής πρόσφυσης πλακούντα κατά τον τοκετό. Οι επίτοκες που στο 2ο τρίμηνο της κύησης εμφανίζουν πλακούντα χαμηλής πρόσφυσης είναι σε κίνδυνο ανάπτυξης προδρομικών αγγείων και συνεπώς θα πρέπει να πραγματοποιείται υπερηχογραφική εξέταση αργότερα στην κύηση για να αποκλειστεί αυτή η παθολογική οντότητα.²

Συζήτηση

Η συμβολή των απεικονιστικών μεθόδων στην έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση της ανώμαλης πλακουντοποίησης είναι καθοριστική για την απρόσκοπτη εξέλιξη της κύησης, την υγεία της μητέρας και του εμβρύου. Βιβλιογραφικά αναδεικνύεται ο καθοριστικός ρόλος των υπερήχων στη διάγνωση της παθολογικής αυτής οντότητας της κύησης και λιγότερο ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος για την πιθανότητα επιπλοκών σχετιζόμενων με την πλακουντοποίηση πρέπει και μπορεί να αποτελεί εξέταση ρουτίνας σε όλες τις κύσεις.

Ιδιαίτερη όμως προσοχή πρέπει να δίδεται στον πληθυσμό υψηλού κινδύνου στον οποίο περιλαμβάνονται επίτοκες με ιστορικό επεμβάσεων στη μήτρα, πολύτοκες καθώς και επίτοκες προχωρημένης αναπαραγωγικής ηλικίας. Αν και ισχύουν διεθνώς οι παραπάνω προδιαθεσικοί παράγοντες, για τον ελληνικό πληθυσμό θα πρέπει να υπογραμμιστεί ιδιαίτερα ο αριθμός των καισαρικών τομών που έχουν προηγηθεί και που αποτελούν την κυρίαρχη αιτία για την διενέργεια μαιευτικής υστερεκτομίας.¹ Τα τελευταία 20 χρόνια στην Ελλάδα το ποσοστό καισαρικών γεννήσεων αυξάνεται στις τελειόμηνες χαμηλού κινδύνου πρωτοτόκες, χωρίς να καταγράφεται συνοδός βελτίωση των δεικτών περιγεννητικής θνησιμότητας σε αυτόν τον πληθυσμό.²² Αναμένεται λοιπόν αύξηση των επιπλοκών που σχετίζονται με τις ανωμαλίες του πλακούντα που περιγράφηκαν στην παρούσα ανασκόπηση. Την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος αποτελεί, πέρα από τη μείωση του ποσοστού των καισαρικών γεννήσεων, η έγκαιρη προγεννητική υπερηχογραφική διάγνωση. Τα υπερηχογραφικά ευρήματα θα βοηθήσουν τον μαιευτήρα στην αποτελεσματικότερη παρακολούθηση και αντιμετώπιση αυτής της υψηλού κινδύνου κύησης. Η έγκαιρη επιλογή του χρόνου και του τύπου διεκπεραίωσης του τοκετού ελαχιστοποιεί την πιθανότητα επιπλοκών και διασφαλίζει την υγεία της επιτόκου και του εμβρύου.

Evaluation of ultrasonography in the diagnosis of abnormal placentation. A literature review

G. Daskalakis, E. Anastasakis, N. Papantoniou, S. Mesogitis, A. Antsaklis

1st Department of Obstetrics and Gynaecology, "Alexandra" Maternity Hospital, University of Athens, Athens, Greece

Correspondence: Dr Eleftherios Anastasakis,
14, Kountouriotou street
152 35, Ano Vrilissia
Athens, Greece
Tel: +30 211 4020281
Fax: +30 210 8054928
E-mail: loufty28@yahoo.gr

Summary

The timely diagnosis of abnormal placentation is crucial for the uneventful progress of mother and fetus. The literature review offers a plethora of studies evaluating the role of transvaginal ultrasonography. The related ultrasound signs are described. These findings should alert the obstetrician in order to outline in advance the optimal management and delivery.

Key words: abnormal placentation, placenta accreta, low lying placenta, ultrasonography

Βιβλιογραφία

- 1.G. Daskalakis, E. Anastasakis, M. Papantoniou, S. Mesogitis, M. Theodora, A. Antsaklis. Emergency Obstetric Hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol.* 2007; 86:223-227.
- 2.Y. Olelese, J.C. Smulian. Placenta Previa, Placenta Accreta, and Vasa Previa. *Obstet Gynecol.* 2006; 107:927-941.
- 3.S. Wu, M. Kocherginsky, J. Hibbard. Abnormal placentation: Twenty-year analysis. *AJOG.* 2005; 192:1458-61.
- 4.Finberg HJ, Williams JW. Placenta accreta: prospective

- sonographic diagnosis in patients with placenta previa and prior cesarean section. *J Ultrasound Medicine* 1992;11:333-9.
5. Levine D, Hulka CA, Ludmir J, Li W, Edelman RR. Placenta accreta: evaluation with color Doppler US, power Doppler US and MR imaging. *Radiology* 1997;205:773-6.
 6. Chou MM, Ho ES, Lee YH. Prenatal diagnosis of placenta previa accreta with power amplitude ultrasonic angiography. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1523-5.
 7. Comstock CH, Love JJ, Bronsteen RA, Lee W, Vettrano IM, Huang RR, et al. Sonographic detection of placenta accrete in the second and third trimesters of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1135-40.
 8. Warshak C, Eskander R, Hull A, ScIoscia A, Mattrey R, Benirschke K, Resnik R. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accrete. *Obstet Gynecol*. 2006;108: 573-581.
 9. Pasto ME, Kurtz AB, Rifkin MD, et al. Ultrasonographic findings in placenta increta, J. *Ultrasound Med*. 1983;2:155-159.
 10. Hoffman-Tretin JC, Koeningsberg M, Rabin A, et al. Placenta accreta. Additional sonographic observations. *J. Ultrasound Med*. 1992; 11: 29-34.
 11. Placenta praevia and placenta praevia accreta: Diagnosis and management. Guideline No 27. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Revised October 2005.
 12. Lam G, Kuller J, McMahon M. Use of magnetic resonance imaging and ultrasound in the antenatal diagnosis of placenta accrete. *J Soc Gynecol Investig*. 2002;9:37-40.
 13. Palacios J, Bruno CM. Magnetic resonance imaging in 300 cases of placenta accreta: surgical correlation of new findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84716-24.
 14. Kanal E, Borgstede JP, Barkovitch AJ, Bradley WC, Etheridge S, et al. American College of Radiology White paper on MR safety. *AJR Am J Roentegenol*. 2004;182:1111-4
 15. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol*. 2005; 15:1234-40.
 16. Smith RS, Lauria MR, Comstock CH, Treadwell MC, Kirk JS, Lee W, et al. Transvaginal ultrasonography for all placentas that appear to be low-lying or over the internal cervical os. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997;9:22-4.
 17. Leerentveld RA, Gilbert EC, Arnold MJ, Wladimiroff JW. Accuracy and safety of transvaginal sonographic placental localization. *Obstet Gynecol*. 1990;76:759-62.
 18. Lauria MR, Smith RS, Treadwell MC, Comstock CH, Kirk JS, Lee W, et al. The use of second-trimester transvaginal sonography to predict placenta previa. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8:337-40.
 19. Varma TR. The implication of a low implantation of the placenta detected by ultrasonography in early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1981;60:265-8.
 20. Timor-Tritsch IE, Yunis RA. Confirming the safety of transvaginal sonography in patients suspected of placenta previa. *Obstet Gyncol*. 1993; 81:742-4.
 21. Hertzberg BS, Bowie JD, Carroll BA, Kliewer MA, Weber TM. Diagnosis of placenta previa during the third trimester: role of transperineal sonography. *AJR Am J Roentegenol*. 1992;159:83-7
 22. Anastasakis E, Antsaklis A. Maternity unit performance index. A novel approach for evaluation of the changing obstetric practice in a single maternity unit. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;277(2):121-6

Ιωάννης Ελευσινιώτης¹, Μιλτιάδης Παπαδάκης², Αριστείδης Αντσακλής²

¹Παθολογική Κλινική - Ηπατολογικό Ιατρείο
Νοσηλευτικού Τμήματος Παν/μίου Αθηνών,
Νοσοκομείο «Έλενα Βενιζέλου»

²Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του
Παν/μίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

Ηπατική δυσλειτουργία σχετιζόμενη με την κύηση

Περίληψη

Η κύηση ως επί το πλείστον αποτελεί ένα ευτυχές γεγονός με θετική έκβαση, κυρίως λόγω του νεαρού της ηλικίας και της καλής υγείας των μελλοντικών γονέων. Στις μέρες μας όμως, η αύξηση που παρατηρείται στην ηλικία που οι γυναίκες γίνονται μητέρες σε συνδυασμό με την ευρεία εφαρμογή των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, έχουν οδηγήσει σε σημαντική αύξηση των ποσοστών των παθολογικών προβλημάτων της εγκυμοσύνης καθώς και των «κνήσεων υψηλού κινδύνου» που οφείλονται είτε σε προϋπάρχοντα είτε σε αναδυόμενα κατά την κύηση παθολογικά προβλήματα της μητέρας. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται εκτενώς οι δυσλειτουργίες του ήπατος που ανακύπτουν αποκλειστικά στην εγκυμοσύνη ή την λοχεία και είναι η υπερέμεση της κύησης, η ενδοηπατική χολόσταση της κύησης, η προεκλαμψία, το σύνδρομο HELLP και το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης.

Λέξεις - κλειδιά: Υπερέμεση της κύησης, ενδοηπατική χολόσταση της κύησης, προεκλαμψία, σύνδρομο HELLP, οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης

Εισαγωγή

Η κύηση ως επί το πλείστον αποτελεί ένα ευτυχές γεγονός με συνήθως καλή έκβαση, τόσο λόγω του νεαρού της ηλικίας όσο και της καλής υγείας των μελλοντικών γονέων. Βέβαια στίς μέρες μας, η αύξηση που παρατηρείται στην ηλι-

Αλληλογραφία:
Μιλτιάδης Παπαδάκης,
Θεμιστοκλέους 48, 16674 Γλυφάδα
Τηλ.: 210-8949444 & 6977629996

e-mail:
miltospapadakis@yahoo.com

Κατατέθηκε 14/01/10
Έγινε δεκτή 16/01/10

κία των γυναικών που γίνονται μητέρες σε συνδυασμό με την ευρεία εφαρμογή των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στις βιομηχανικά ανεπτυγμένες κοινωνίες, αυξάνουν σημαντικά τα ποσοστά εμφάνισης παθολογικών προβλημάτων στην κύηση καθώς και τα ποσοστά των «κύσεων υψηλού κινδύνου» που οφείλονται σε προϋπάρχοντα ή αναδυόμενα κατά την κύηση παθολογικά προβλήματα της επιτόκου. Σε αυτό συντελούν κύρια οι ενδοκρινολογικές και ανοσολογικές μεταβολές που επέρχονται με την επίτευξη κύησης και οι οποίες τροποποιούν σε σημαντικό βαθμό την φυσιολογία της γυναίκας ενώ δυνητικά, σε αλληλεπίδραση με συγγενείς ή επίκτητους παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση κλινικώς έκδηλης νόσου καθώς και σε σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες, εάν δεν αναγνωρισθούν και αντιμετωπισθούν έγκαιρα, επιπλοκές της κύησης¹.

Κλινικές και εργαστηριακές μεταβολές που σχετίζονται με το ήπαρ και συμβαίνουν στην κύηση

Στις φυσιολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στην κύηση ανήκουν και κλινικές αλλά και εργαστηριακές διαφοροποιήσεις που σχετίζονται με το ήπαρ και πρέπει να αναγνωρίζονται και να διακρίνονται από άλλες που οφείλονται είτε σε προϋπάρχουσα ηπατοπάθεια είτε σε νεοεμφανιζόμενο στην κύηση νόσημα του ήπατος ή των χοληφόρων. Παλαμιαίο ερύθημα και αραχνοειδείς τηλαγγειεκτασίες (spiders) παρατηρούνται περίπου στο 60% των εγκύων συνεπεία της υπεροιστρογοναιμίας και της υπερδυναμικής κυκλοφορίας που χαρακτηρίζουν την εγκυμοσύνη, σημεία τα οποία αποδράμουν αυτόματα μετά τον τοκετό. Επίσης από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και μέχρι τον τοκετό το ήπαρ απωθείται εντός του δεξιού υποχονδρίου από την διογκωμένη εγκύμονο μήτρα, καθιστώντας δυσχερή την ψηλάφησή του. Το ψηλαφητό ήπαρ σε έγκυο γυναίκα εγείρει την υποψία ηπατομεγαλίας που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης¹. Η αύξηση του όγκου του πλάσματος που αρχίζει από την 6η κιάλας εβδομάδα της κύησης και κορυφώνεται στο τρίτο τρίμηνο αυτής (όπου η συνολική αύξηση ξεπερνά

το 50% του αρχικού όγκου) και η αιμοαραιώση που αυτή επιφέρει, τροποποιούν σε σημαντικό βαθμό τις αιματολογικές και βιοχημικές παραμέτρους στην εγκυμοσύνη. Με δεδομένη την σχετικά μικρότερη αύξηση της συνολικής μάζας των ερυθροκυττάρων (περίπου 20% της αρχικής) κάποιος βαθμός αναιμίας εξ' αραιώσεως θεωρείται αναμενόμενος, ενώ η κινητοποίηση της «δεξαμενής» των λευκοκυττάρων λόγω των ενδοκρινολογικών μεταβολών που συμβαίνουν στην κύηση οδηγεί σε λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνικό συνήθως τύπο, ιδίως κατά το τρίτο τρίμηνο, καθιστώντας δύσκολη την ανίχνευση λευκοπενίας στην εγκυμοσύνη ακόμη και στην περίπτωση σημαντικού υπερσπληνισμού. Παράλληλα, λόγω της αιμοαραιώσεως, μειώνονται σημαντικά οι συγκεντρώσεις της αλβουμίνης, της χολερυθρίνης και του νατρίου στον ορό, παράμετροι οι οποίες επηρεάζονται και σε σοβαρού βαθμού ηπατική νόσο ενώ αυξάνονται θεαματικά τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στον ορό που ομαλοποιούνται συνήθως μετά την περίοδο της λοχείας. Αξιοσημείωτη επίσης στην κύηση είναι η αύξηση των τιμών ινωδογόνου (συνήθως στα επίπεδα του 50% των αρχικών τιμών), της α-φαιτοπρωτεΐνης (ιδιαίτερα επί πολύδυμης κύησης) και της αλκαλικής φωσφατάσης (πλακουντιακής και οστικής προέλευσης) ενώ συνήθως ανεπηρέαστα παραμένουν τα επίπεδα των χολικών οξέων, της γGT, της 5-νουκλεοτιδάσης καθώς και οι χρόνοι προθρομβίνης (PT) και ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT). Με την πρόοδο της κύησης αυξάνονται τα επίπεδα των α και β-σφαιρινών και μειώνονται τα αντίστοιχα των γ-σφαιρινών, δεδομένα τα οποία είναι απαραίτητο να τα έχουμε υπαόψιν προκειμένου να εκτιμήσουμε την έγκυο γυναίκα με συνυπάρχουσα ή νεοεμφανιζόμενη ηπατική νόσο². Οι τιμές των αμινοτρανσφερασών δεν μεταβάλλονται σημαντικά στην ανεπίπλεκτη κύηση και κυμαίνονται πάντοτε εντός των προτεινόμενων φυσιολογικών ορίων ενώ προϋπάρχουσα τρανσαμινασαιμία η αιτιολογία της οποίας μπορεί να ποικίλλει (χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, αυτοάνοση ηπατίτιδα, στεατοηπατί-

τιδα κ.α), τις περισσότερες φορές ομαλοποιείται κατά την διάρκεια της κύησης λόγω τόσο της υφιστάμενης αιμοαραιώσης όσο και των ανοσολογικών-ενδοκρινολογικών μεταβολών που συντελούνται³. Τρανσαμινασαιμία κατά την διάρκεια της κύησης οφείλεται ως επί το πλείστον σε αίτια που συσχετίζονται με την κύηση αυτή καθ' εαυτή (υπερέμεση κύησης, ενδοηπατική χολόσταση κύησης, προεκλαμψία, σύνδρομο HELLP) και δευτερευόντως σε άλλα συνυπάρχοντα νοσήματα (χρόνια ηπατίτιδα Β, αυτοάνοση ηπατίτιδα, χοληδοχολιθίαση κ.α), η διάκριση μεταξύ των οποίων είναι επιβεβλημένη για τον καθορισμό τόσο της αντιμετώπισης όσο και της πρόγνωσης για την μητέρα και το κύημα⁴. Παθολογικές δοκιμασίες της ηπατικής βιοχημείας συναντώνται περίπου στο 3 έως 5% των κύησης και μπορούν να αποδοθούν σε ποικίλα αίτια και καταστάσεις που κατηγοριοποιούνται ως εξής: α) ηπατικά νοσήματα που σχετίζονται άμεσα με την κύηση και τις επιπλοκές της, β) νοσήματα ήπατος-χοληφόρων που εμφανίζονται κατά την διάρκεια της κύησης αλλά δεν σχετίζονται άμεσα με αυτήν και γ) προϋπάρχοντα χρόνια νοσήματα του ήπατος και των χοληφόρων της επιτόκου.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα παρουσιαστούν εκτενώς τα προβλήματα του ήπατος που ανακύπτουν αποκλειστικά στην εγκυμοσύνη ή στις επιπλοκές της.

Ηπατοπάθεια που σχετίζεται άμεσα με την κύηση και τις επιπλοκές της

Σε αυτή την ομάδα ανήκουν 5 νοσολογικές οντότητες που εμφανίζονται αποκλειστικά κατά την διάρκεια της κύησης ή της λοχείας, αποτελώντας πρακτικά επιπλοκές τους και οι οποίες αποδράμουν σχετικά γρήγορα μετά την περάτωση του τοκετού. Οι νοσολογικές αυτές οντότητες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο υποομάδες με βάση την συσχέτισή τους ή όχι με την εμφάνιση προεκλαμψίας, η οποία, όπως είναι γνωστό, τροποποιεί δυσμενώς την έκβαση της κύησης και την πρόγνωση για την μητέρα και το κύημα εάν δεν διαγνωσθεί και αντιμετωπισθεί έγκαιρα^{2,5}. Η υπερέμεση και η ενδοηπατική χολόσταση της

κύησης αποτελούν καταστάσεις που δεν σχετίζονται με την εμφάνιση προεκλαμψίας, ενώ η προεκλαμψία αυτή καθ' αυτή, το σύνδρομο HELLP και το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης αποτελούν καταστάσεις με βαριά κλινική εικόνα και ενίοτε δυσμενή έκβαση που σχετίζονται άμεσα με την παρουσία προεκλαμψίας ή και εκλαμψίας. Ναυτία ποικίλης εντάσεως, με ή χωρίς εμέτους παρατηρείται στο 50-90% των κύησης και εμφανίζεται συνήθως την 4η-6η εβδομάδα ενώ φυσιολογικά αποδράμει την 16η-18η εβδομάδα της κύησης. Σε σπάνιες περιπτώσεις η ναυτία και οι έμετοι παραμένουν σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μέχρι τον τοκετό, μετά το πέρας του οποίου υποχωρούν χωρίς περαιτέρω επιπλοκές.

Υπερέμεση της κύησης

Η υπερέμεση επιπλέκει το 0.3-2% του συνόλου των κύησης. Τα συμπτώματα που εμφανίζουν οι επίτοκες με υπερέμεση κύησης είναι σοβαρά, διαρκούν μεγάλο χρονικό διάστημα και οδηγούν συχνά σε διαταραχές του ύδατος και των ηλεκτρολυτών που χρήζουν παρεντερικής αποκατάστασής τους και σπανιότερα σε ανεπάρκεια βιταμινών και ιχνοστοιχείων που μπορεί με την σειρά της να οδηγήσει σε αναπηρία ή απειλητικές για την ζωή της επιτόκου καταστάσεις (όπως π.χ η εγκεφαλοπάθεια Wernicke συνεπεία ανεπάρκειας θειαμίνης) καθώς και άλλες σοβαρές επιπλοκές (όπως ρήξη οισοφάγου, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, παγκρεατίτιδα). Τρανσαμινασαιμία (έως και 20 φορές πολλαπλασια των ανώτερων φυσιολογικών τιμών) παρατηρείται στο 50-60% των περιπτώσεων υπερεμέσεως κύησης, αποτελώντας το συχνότερο αίτιο τρανσαμινασαιμίας στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και ελαφρά υπερχοληρυθριναιμία παρατηρείται περίπου στο ένα τρίτο των περιπτώσεων. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση υπερέμεσης αποτελούν το νεαρό της ηλικίας της επιτόκου, η πρωτοτοκία, η πολύδυμη κύηση, η παχυσαρκία, ο διαβήτης, ο υπερθυρεοειδισμός, το ιστορικό ψυχιατρικής νόσου και η τροφοβλαστική νόσος^{1,2,5}. Ψυχολογικοί, ενδοκρινολογικοί, ανοσολογικοί και γενετικοί παράγοντες έχουν

ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση του συνδρόμου ενώ κεντρικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν τα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης. Η θυρεοειδική λειτουργία πρέπει να εκτιμάται σε κάθε γυναίκα με υπερέμεση κνήσεως αφού υπερθυρεοειδισμός απαντάται περίπου στο 60% των περιπτώσεων ενώ κατά την αντιμετώπιση, εκτός από την ενδοφλέβια αποκατάσταση του ελλείματος ύδατος και ηλεκτρολυτών, πρέπει να χορηγείται απαραίτητα θειαμίνη (100 mg iv) και φυλλικό οξύ σε περιπτώσεις που το σύνδρομο παρατείνεται πάνω από 3 εβδομάδες.

Αντιεμετικά όπως προμεθαζίνη, μετοκλοπραμίδη ή οι νεότεροι αναστολείς των υποδοχέων 5-HT₃ (ondansetron) μπορούν να χορηγηθούν σε βαριές περιπτώσεις ενώ και βραχυχρόνια σχήματα κορτικοστεροειδών (υδροκορτιζόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη) φαίνεται να αποδίδουν σε ανθεκτικές περιπτώσεις, παρά το επισφαλές της χορηγήσεώς τους κατά το 1ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης^{1,2,5}. Ενώ η νοσηρότητα της επιτόκου με υπερέμεση είναι καλά τεκμηριωμένη στη διεθνή βιβλιογραφία, τα δεδομένα που αφορούν την επίπτωση της υπερέμεσης στο κύημα παρουσιάζονται αμφιλεγόμενα αφού κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι η υπερέμεση της επιτόκου δεν επιδρά σε αυτό και άλλες υποστηρίζουν ότι τα ποσοστά συγγενών ανωμαλιών ή ολιγοβαρών κυημάτων είναι αυξημένα στις επιπλεγμένες από υπερέμεση κνήσεις^{1,5}.

Ενδοηπατική χολόσταση της κύησης

Ως ενδοηπατική χολόσταση της κύησης ορίζεται η παρουσία επίμονου κνησμού που συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων χολικών οξέων στον ορό. Εμφανίζεται συνήθως κατά το 2ο ήμισυ της εγκυμοσύνης και αποδράμει ανεπίπλεκτα για την μητέρα μετά το πέρας του τοκετού, ενώ χαρακτηριστικά υποτροπιάζει σε επόμενη κύηση ή όταν χορηγούνται αντισυλληπτικά. Αποτελεί τη συχνότερη χολοστατική νόσο και την δεύτερη σε συχνότητα αιτία ικτέρου (μετά τις ιογενείς ηπατίτιδες) της επιτόκου. Η νόσος χαρακτηρίζεται από κνησμό λόγω χολόστασης και αύξηση των χολικών οξέων και των τρανσαμινασών

του ορού. Εμφανίζεται συνήθως μετά την 20η εβδομάδα της κύησης και συχνότερα στο 3ο τρίμηνο αυτής με επίμονο και βασανιστικό κνησμό, ιδιαίτερα κατά τις νυκτερινές ώρες, που αρχικά εντοπίζεται στις παλάμες και τα πέλματα και στη συνέχεια επεκτείνεται σε όλο τον κορμό και τα άκρα. Ανορεξία, ναυτία και στεατόρροια καθώς και ένδεια των λιποδιαλυτών βιταμινών που είναι δυνατόν να συνυπάρχει και πρέπει να αντιμετωπίζεται, αποτελούν επίσης κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου. Ίκτερος (τιμές χολερυθρίνης συνήθως μικρότερες των 6 mg/dl, συνεξυγμένη ως επί το πλείστον) εμφανίζεται στο 10-20% των περιπτώσεων, συνηθέστερα σε αψότερα στάδια (4-6 εβδομάδες μετά την έναρξη του κνησμού) και εξαιρετικά σπάνια κατά την εμφάνιση του συνδρόμου, εκτός αν πρόκειται για κάποια σπάνια οικογενή περίπτωση. Αξίζει να τονιστεί πως χαρακτηριστικά οι επίτοκες με ενδοηπατική χολόσταση δεν αναπτύσσουν εγκεφαλοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια και διαταραχές πήκτικότητας (εξαιρέση αποτελεί η υποπροθρομβιναιμία που οφείλεται σε υποβιταμίνωση K), γεγονότα που την διαφοροποιούν από τις συσχετιζόμενες με προεκλαμψία μορφές ηπατικής δυσπραγίας που εμφανίζονται στο 3ο τρίμηνο της κύησης και έχουν εντελώς διαφορετική κλινική έκβαση και πρόγνωση εάν δεν αντιμετωπισθούν έγκαιρα^{1,2,5}. Αιτιοπαθογενετικά, η διαταραχή της διακίνησης της χολής (και ειδικότερα των χολικών οξέων) δια των μεμβρανών των χοληφόρων που χαρακτηρίζει το σύνδρομο, φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική με ορμονικούς, γενετικούς και εξωγενείς-περιβαλλοντικούς παράγοντες να επιδρούν ποικιλοτρόπως και εξατομικευμένα στην ηπατοκυτταρική μεμβράνη ή την μεμβράνη των μικρών χοληφόρων^{2,5,6}. Η χολοστατική επίδραση των ορμονών του φύλου είναι γνωστή (αναστολή αντλίας απέκκρισης χολικών αλάτων) και επιβεβαιώνεται με την εμφάνιση του συνδρόμου στο 3ο τρίμηνο της κύησης και με την επίτασή του στις πολύδυμες κνήσεις ή όταν χορηγείται εξωγενώς προγεστερόνη για μαιευτικούς σκοπούς. Παράλληλα η αναγνώριση οικογενών περιπτώσεων του συνδρόμου και η

υψηλή επίπτωσή του σε συγκεκριμένες χώρες (Φινλανδία, Σουηδία, Χιλή, Πορτογαλία) έχουν οδηγήσει την έρευνα στην αναζήτηση μεταλλαγών σε συγκεκριμένα γονίδια που ευθύνονται ή που προδιαθέτουν για την εμφάνιση του στη βάση των ορμονικών και ανοσολογικών μεταβολών που συντελούνται στην κύηση. Μεταλλαγές στο γονίδιο MDR3 (ABCB4), που εκφράζει την πρωτεΐνη-μεταφορέα των φωσφολιπιδίων δια της μεμβράνης των σωληνίσκων των χοληφόρων, έχουν ανιχνευθεί περισσότερες από 10 έως σήμερα και σε αυτές αποδίδεται το 15% περίπου των περιπτώσεων ενδοηπατικής χολόστασης της κύησης⁶. Ανάλογες μεταλλαγές φαίνεται να συσχετίζονται με περιπτώσεις προοδευτικής οικογενούς ενδοηπατικής χολόστασης και χολολιθίασης, αναδεικνύοντας κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς μεταξύ τους^{2,5,6}. Έχουν μελετηθεί πολυμορφισμοί πολλών γονιδίων που συσχετίζονται με την διακίνηση των χολικών αλάτων (BSEP/ABCB11) και άλλων οργανικών ανιόντων συμπεριλαμβανομένης της χολερυθρίνης (MRP-2/ABCC2) σε ποικίλους πληθυσμούς, αλλά τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα για να τεκμηριώσουν αιτιολογική συσχέτιση των πολυμορφισμών αυτών με το σύνδρομο^{6,7}. Η επίδραση των ορμονικών μεταβολών της κύησης σε γενετικά προδιαθετειμένα άτομα, θεωρείται ότι κατέχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου αφού η παρουσία πολυμορφισμών συγκεκριμένων γονιδίων που έχουν μελετηθεί εκτενώς (όπως του MRP-2/ABCC2) έχουν συσχετισθεί τόσο με χολόσταση από φάρμακα και οιστρογόνα, όσο και με διαταραχές διακίνησης μεταβολιτών των οιστρογόνων^{7,8}. Ο ρόλος της φαρμακευτικής υπεροιστρογοναιμίας στην διαταραχή της χολικής έκκρισης [όπως αυτή εκτιμάται με την ηπατική κάθαρση της βρωμοσουλφοθαλίνης (BSP) και την αύξηση της συγκέντρωσης των χολικών οξέων του ορού] είναι γνωστός και επιστημονικά τεκμηριωμένος από αρκετές κλινικές και in vitro μελέτες, ενώ ακόμα σημαντικότερο ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου φαίνεται να διαδραματίζει η προγεστερόνη⁶. Έτσι οι περισσότεροι ερευνητές

συμφωνούν ότι η ήπια δυσλειτουργία των μεταφορέων των χοληφόρων σωληνίσκων στα πλαίσια συγκεκριμένων ή και αγνώστων επί του παρόντος γενετικών πολυμορφισμών, η οποία είναι συνήθως υποκλινική, μπορεί να οδηγήσει σε κλινική χολόσταση όταν η ικανότητα των μεταφορέων προς απέκκριση συγκεκριμένων ουσιών (όπως οιστρογόνων και προγεστερόνης) υπερκερασθεί, όπως χαρακτηριστικά συμβαίνει στην κύηση. Παράγοντες που επίσης έχουν ενοχοποιηθεί ότι συμβάλλουν στην εμφάνιση του συνδρόμου είναι συνυπάρχουσες λοιμώξεις (αυξημένη επίπτωση και πρωιμότερη εμφάνιση σε επίτοκες με ηπατίτιδα C, λοιμώξεις ουροποιητικού), κλιματικές μεταβολές (αυξημένη επίπτωση κατά τους χειμερινούς μήνες) και διαιτητικά αίτια (ανεπάρκεια αντιοξειδωτικών παραγόντων και συγκεκριμένα σελήνιου, σύμφωνα με μελέτες προερχόμενες από τη Χιλή)⁶. Η πορεία της ενδοηπατικής χολοστάσεως της κύησης αν και βασανιστική για την μητέρα λόγω του επίμονου και δύσκολα αντιμετωπίσιμου κνησμού δεν εγκυμονεί κινδύνους για την γενικότερη υγεία της, σε αντίθεση με τον υψηλό κίνδυνο που διατρέχει το έμβρυο (πρόωρος τοκέτος, καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης, κεγχρωσμένο αμνιακό υγρό, σύνδρομο αναπνευστικής ανεπάρκειας, καρδιοτοκογραφικές ανωμαλίες, αιφνίδιος ενδομήτριος θάνατος). Τα επίπεδα χολικών οξέων του ορού της επιτόκου που αποτελούν τον πλέον ειδικό και ευαίσθητο δείκτη για την διάγνωση του συνδρόμου, φαίνεται να συσχετίζονται ισχυρά με την παρουσία επιπλοκών στο έμβρυο (επίπεδα χολικών οξέων > 40 μmol/l), σύμφωνα με μεγάλη Σουηδική μελέτη 693 περιπτώσεων ενδοηπατικής χολόστασης επί συνόλου 45000 κυήσεων⁹, ενώ αυξημένος καταγράφεται και ο κίνδυνος επιπλοκών στα έμβρυα επιτόκων που εμφανίζουν ίκτερο συγκρινόμενες με τις ανικτερικές μορφές χολόστασης⁶. Ως εκ τούτου, στενή παρακολούθηση του εμβρύου και περάτωση του τοκετού όταν οι μαιευτικές παράμετροι και η αναπνευστική ωριμότητα του εμβρύου το επιτρέπουν, αποτελούν την οριστική λύση του προβλήματος τόσο για την μητέρα όσο και για το

νεογνό. Χορήγηση ουρσοδεοξυχολικού οξέως (10-15 mg/kg) στην επίτοκο φαίνεται να αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική λύση, μειώνοντας τα υψηλά επίπεδα χολικών οξέων μητέρας και του κνήματος και βελτιώνοντας σημαντικά την κλινική εικόνα, τις εργαστηριακές παραμέτρους και τα ποσοστά επίτευξης τελειόμηνων κνήσεων¹⁰. Πλεονεκτεί σαφώς σε αποτελεσματικότητα και σε έλλειψη παρενεργειών της χολεστυραμίνης καθώς και της χορήγησης κορτικοειδών που όμως συχνά συνχορηγούνται με στόχο την επίσπευση επίτευξης πνευμονικής ωριμότητας του εμβρύου. Έχει επίσης δοκιμασθεί η χορήγηση ριφαμπικίνης, βιταμίνης K και s-adenosyl-L-methionine σε ανθεκτικές περιπτώσεις με αποτελεσματικότητα μόνο όταν συνχορηγείται και ουρσοδεοξυχολικό οξύ^{6,11}. Αποτελεσματική για την αντιμετώπιση του επίμονου κνησμού φαίνεται να είναι και η χορήγηση του ανταγωνιστή των υποδοχέων 5HT-3 (ondansetron), ο οποίος είναι γνωστός από την χρήση του ως αντιεμετικό σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπευτική αγωγή. Η χορήγησή του δεν έχει σημαντική επίδραση στις βιοχημικές παραμέτρους των επιτόκων, γεγονός που υποδηλώνει πιθανή συμμετοχή και της σεροτονίνης στους μηχανισμούς πρόκλησης του κνησμού των χολοστατικών νοσημάτων¹². Η ενδοηπατική χολόσταση της κύησης υποτροπιάζει σε ποσοστό 45-70% σε επόμενη κύηση και ενίοτε όταν χορηγούνται από τό στόμα αντισυλληπτικά δισκία, γεγονός το οποίο δεν αποτελεί αντένδειξη χορήγησής τους όταν αυτή κρίνεται απαραίτητη με προϋπόθεση τον συχνό κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο της ασθενούς. Μερικές σπάνιες οικογενείς μορφές εμμένουν και μετά τον τοκετό και εξελίσσονται σε σοβαρή ίνωση ή και κίρρωση, αλλά αυτές συνήθως αφορούν προϋπάρχουσες χρόνιες χολοστατικές νόσους του ήπατος που αποκαλύφθηκαν στην περίοδο της εγκυμοσύνης^{1,2,6}. Γυναίκες που εμφάνισαν ενδοηπατική χολόσταση της κύησης φαίνεται ότι εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα μελλοντικής εμφάνισης χολολιθίασης ή και χολοκυστίτιδας, μη-αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και μη-αλκοολικής παγκρεα-

τίτιδας, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μεγάλης Φινλανδικής μελέτης¹³.

Προεκλαμψία

Ως προεκλαμψία ορίζεται η παρουσία οιδήματος, πρωτεϊνουρίας και υπέρτασης (ΑΠ>140/90 mmHg) σε μία προηγούμενα νορμοτασική γυναίκα ή η ταχεία επιδείνωση και αδυναμία ελέγχου προϋπάρχουσας υπέρτασης, που επιπλέκει περίπου το 5-10% των κνήσεων, συνήθως στο τέλος του 2ου και στο 3ο τρίμηνο της κύησης. Αν και οι περισσότερες γυναίκες με προεκλαμψία δεν παρουσιάζουν ηπατική νόσο, τουλάχιστον το 10% αυτών με σημαντικού βαθμού προεκλαμψία και ποσοστό μεγαλύτερο του 70% αυτών που τελικά καταλήγουν λόγω εκλαμψίας, παρουσιάζουν ηπατική συμμετοχή¹⁴. Γίνεται αντιληπτό πως η παρουσία ηπατικής συμμετοχής σε επίτοκο στην οποία πληρούνται κριτήρια προεκλαμψίας, υποδηλώνει σοβαρή μορφή της νόσου που απαιτεί άμεση αντιμετώπιση για να αποφευχθούν δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές πρωτίστως για την επίτοκο (εκλαμψία, ηπατική ρήξη ή και νέκρωση) και δευτερευόντως για το έμβρυο.

Σύνδρομο HELLP

Η ηπατική συμμετοχή σε σοβαρές μορφές προεκλαμψίας παρουσιάζεται στα πλαίσια του συνδρόμου HELLP, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτικής αναιμίας, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και θρομβοπενία. Το σύνδρομο αυτό περιγράφεται στη βιβλιογραφία συνήθως μαζί με την παρουσία συμπτωματολογίας και σημειολογίας προεκλαμψίας ωστόσο σε ποσοστό 15-20% των περιπτώσεων συνδρόμου HELLP δεν συνυπάρχει προεκλαμψία. Η επίπτωση του συνδρόμου είναι σχετικά μικρή (περίπου 0.6% του συνόλου των κνήσεων εμφανίζουν το σύνδρομο) αλλά πολλαπλασιάζεται όταν προϋπάρχει σοβαρή προεκλαμψία (3.1-12% των περιπτώσεων προεκλαμψίας εμφανίζουν το σύνδρομο), γεγονός το οποίο καθιστά πολύ δύσκολο τον διαχωρισμό των δύο αυτών κλινικών οντοτήτων. Η σχετιζόμενη με το σύνδρομο ηπατική νόσος είναι ενίο-

τε πολύ σοβαρή και μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο της επιτόκου ή στην αναγκαιότητα άμεσης μεταμόσχευσης ήπατος^{1,2}. Η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων του συνδρόμου HELLP εμφανίζεται στο 3ο τρίμηνο της κύησης (70-92%) συνήθως μεταξύ της 27ης και της 37ης εβδομάδας, ωστόσο υπάρχουν και αρκετές περιπτώσεις που εμφανίζεται στην λοχεία, συνήθως εντός του πρώτου 48ωρου μετά τον τοκετό. Η εμφάνιση του συνδρόμου κατά το 1ο τρίμηνο της κύησης, αν και υφίσταται βιβλιογραφικά, αποτελεί γεγονός εξαιρετικά σπάνιο. Παθογενετικά το σύνδρομο αποδίδεται σε λειτουργικές και δομικές μεταβολές του αγγειακού ενδοθηλίου που οδηγούν σε συσσώρευση ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων και εναπόθεση ινικής στο αγγειακό τοίχωμα, ενώ το γενεσιουργό αίτιο των διαταραχών αυτών παραμένει αδιευκρίνιστο^{1,2,15}. Οι επίτοκες αρχικά παρουσιάζουν μη-ειδικά συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος με ιδιαίτερη εντόπιση στο δεξιό υποχόνδριο, ναυτία και έμετο ενώ ίκτερος (5%) ή αιμορραγία λόγω θρομβοπενίας αποτελούν σπάνιες αρχικές εκδηλώσεις. Χαρακτηριστικά η αντανάκλαση του κοιλιακού άλγους στον αυχένα ή τον δεξιό ώμο παραπέμπει σε επιπλοκή του συνδρόμου (αιμάτωμα ή ρήξη ήπατος). Η έγκαιρη διάγνωση βασίζεται στην σωστή αξιολόγηση των εργαστηριακών ευρημάτων της εγκύου και ειδικότερα στην μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτική αναιμία (με την παρουσία των χαρακτηριστικών κατακερματισμένων ερυθρών στο επίχρισμα περιφερικού αίματος), την θρομβοπενία και τις αυξημένες τιμές τρανσαμινασών, χολερυθρίνης και LDH ορού. Μάλιστα με βάση αυτά τα εργαστηριακά ευρήματα έχει πραγματοποιηθεί σύστημα ταξινόμησης του συνδρόμου (Mississippi classification system) που αντανακλά την βαρύτητα της νόσου και την πρόγνωση των επιτόκων. Ιδιαίτερη σημασία δίδεται στον αριθμό των αιμοπεταλίων, αφού επίτοκες με βαριά θρομβοπενία (<50.000 κκχ) παρουσιάζουν την δυσμενέστερη πρόγνωση ενώ και επί θετικής κλινικής έκβασης συνήθως απαιτείται μακρύ χρονικό διάστημα ενδοσκομοειδικής νοσηλείας για να επιτευ-

χθεί πλήρης κλινική και εργαστηριακή αποκατάσταση¹⁵. Η παρουσία του συνδρόμου αποτελεί απόλυτη ένδειξη πρόκλησης τοκετού, ιδιαίτερα όταν η κύηση είναι μεγαλύτερη των 34 εβδομάδων, η οποία αποτελεί και την έναρξη της διαδικασίας αναστροφής και λήξης των παθοφυσιολογικών διαταραχών του συνδρόμου στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Άμεση πρόκληση τοκετού επίσης επιχειρείται και ανεξαρτήτως της ηλικίας κύησης ή του βαθμού πνευμονικής ωριμότητας του κνήματος, εφόσον η μητέρα παρουσιάζει ενδείξεις πολυοργανικής δυσλειτουργίας, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, νεφρική ανεπάρκεια ή κάποια άλλη σοβαρή επιπλοκή του συνδρόμου. Στις περιπτώσεις που συνυπάρχει προεκλαμψία προηγείται ταχεία σταθεροποίηση της κατάστασής της εγκύου (έλεγχος της υπέρτασης με χορήγηση υδραλαζίνης, ανταγωνιστών ασβεστίου ή και νιτροδών και νιτροπροσωσικού νατρίου επί υπερτασικής κρίσης, προφύλαξη από σπασμούς με χορήγηση θειικού μαγνησίου) και στη συνέχεια γίνεται πρόκληση τοκετού. Ο κολπικός τοκετός προτιμάται όταν δεν υπάρχουν μαιευτικές αντενδείξεις ή επιπλοκές, όμως η καισαρική τομή είναι αναγκαία σε ποσοστό μεγαλύτερο του 60% των περιπτώσεων. Επισκληρίδιος αναισθησία προτείνεται όταν δεν υπάρχει σημαντική θρομβοπενία (<100.000 κκχ) ή άλλη αιμορραγική διαταραχή και όταν ο χρόνος ροής είναι φυσιολογικός^{15,16}. Χορήγηση κορτικοστεροειδών (βηταμεθαζόνης ή δεξαμεθαζόνης, που διέρχονται τον ομφαλοπλακουντιακό φραγμό), 24-48 ώρες πριν τον τοκετό, φαίνεται να είναι εξαιρετικά επωφελής κυρίως σε ότι αφορά την επίσπευση της αναπνευστικής ωριμότητας και την κλινική έκβαση του νεογνού, ιδιαίτερα όταν η ηλικία κύησης είναι μικρότερη των 34 εβδομάδων καθώς και σε σοβαρές περιπτώσεις συνδρόμου HELLP (class I). Αντίθετα, η χορήγηση αιμοπεταλίων δεν συνιστάται πλην των περιπτώσεων βαριάς και απειλητικής για την ζωή της επιτόκου αιμορραγίας ή σοβαρής θρομβοπενίας (<20.000 κκχ) με συνοδές αιμορραγικές εκδηλώσεις από το δέρμα ή τους βλεννογόνους. Πλασμαφαίρεση με

συνοδό χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος προτείνεται για περιπτώσεις με προϊούσα εγκατάσταση υπερχολερουθριναιμίας και νεφρικής ανεπαρκείας καθώς και σε περιπτώσεις όπου δεν παρατηρείται βελτίωση μετά την παρέλευση 72 ωρών από τον τοκετό. Επισημαίνεται όμως πως αρχική επιδείνωση των εργαστηριακών παραμέτρων με αυτόματη βελτίωση αυτών αποτελεί σύνηθες φαινόμενο στις ασθενείς αυτές^{15,16}. Με την έγκαιρη διάγνωση και τη σωστή αντιμετώπιση τόσο η μητρική όσο και η περιγεννητική θνησιμότητα έχουν μειωθεί σημαντικά, ωστόσο η νοσηρότητα συνεπεία του συνδρόμου συνεχίζει να κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα. Η περιγεννητική θνησιμότητα κυμαίνεται μεταξύ 7-22.6% και οφείλεται κυρίως σε αποκόλληση και ανεπάρκεια του πλακούντα, ενδομήτρια ασφυξία ή επιπλοκές προωρότητας και συσχετίζεται με την βαρύτητα του συνδρόμου (συχνότερα σε class I) και την εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών στη μητέρα. Η μητρική θνησιμότητα κυμαίνεται γύρω στο 1% στο σύνολο των περιπτώσεων του συνδρόμου HELLP αλλά είναι πολύ υψηλότερη, ξεπερνώντας ενίοτε και το 50%, μεταξύ των περιπτώσεων που εμφανίζουν επιπλοκές. Σοβαρές και απειλητικές για την ζωή της μητέρας επιπλοκές παρατηρούνται συνήθως σε επίτοκες με class I HELLP σύνδρομο (85%), με συχνότερα εμφανιζόμενες την διάχυτη ενδαγγειακή πήξη που αρκετά συχνά επιπλέκεται με αποκόλληση και ανεπάρκεια του πλακούντα και εγκατάσταση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, πνευμονικό οίδημα, ARDS, πνευμονία από εισρόφηση, εγκεφαλική αιμορραγία καθώς και σοβαρές επιπλοκές από το ήπαρ^{1,2,15,16}. Η δημιουργία υποκαψίου αιματώματος με ή χωρίς ηπατική ρήξη αποτελεί μια ευτυχώς σπάνια επιπλοκή του συνδρόμου (εμφανίζεται σε ποσοστό μικρότερο του 1% των περιπτώσεων συνδρόμου HELLP) αφού οδηγεί σε δυσμενή κλινική έκβαση σημαντικό ποσοστό των επιτόκων. Αυτόματη ρήξη του ήπατος παρατηρείται συνήθως σε συνδυασμό με προεκλαμψία ή εκλαμψία ή και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ενώ έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις συνύπαρξης ρήξης του ήπατος

και της σπληνός καθώς και περιπτώσεις με συνύπαρξη νεφρικών ή άλλων αιματωμάτων. Η ενδοπαρεγχυματική ηπατική αιμορραγία ή το μικρό υποκάψιο αιμάτωμα χωρίς ρήξη του ήπατος σε αιμοδυναμικά σταθερή ασθενή, δύναται να αντιμετωπισθούν συντηρητικά ενώ όταν το αιμάτωμα επεκτείνεται χωρίς να ρυγνυται, δύναται να επιχειρηθεί ενδαρτηριακός εμβολισμός. Δυστυχώς όμως η πλειονότητα των περιπτώσεων παρουσιάζει ταχεία εξέλιξη και απαιτεί άμεση χειρουργική αντιμετώπιση (παροχέτευση αιματώματος, απολίνωση ηπατικής αρτηρίας, ευρεία ηπατεκτομή ή συνδυασμό αυτών αναλόγως των διεγχειρητικών ευρημάτων και της βαρύτητας της κλινικής εικόνας της ασθενούς σε συνδυασμό με χολοκυστεκτομή για αποφυγή νέκρωσης του τοιχώματος της χοληδόχου συνεπεία της αγγειακής νόσου) ενώ ενίοτε απαιτείται επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος. Η δημιουργία ηπατικού εμφράκτου αποτελεί μια άλλη σοβαρή επιπλοκή που είναι δυνατόν να εμφανισθεί σε ασθενείς με προεκλαμψία ή και άλλα νοσήματα που προδιαθέτουν σε θρομβώσεις (αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, SLE, θρομβωτική θρομβοκυτοπενική πορφύρα κ.α) και χαρακτηρίζεται από την παρουσία πυρετού και δεξιάς υποχονδραλγίας σε επίτοκο 3ου τριμήνου. Χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα επί ηπατικού εμφράκτου αποτελούν η αναιμία, η λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνικό συνήθως τύπο, η παράταση του χρόνου προθρομβίνης, τα αυξημένα επίπεδα LDH του ορού και τα πολύ υψηλά επίπεδα τρανσαμινασών (συνά >3000 IU/L) τα οποία συνήθως δεν συναντώνται σε ανεπίπλεκτο σύνδρομο HELLP^{1,2,15,16}.

Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης

Το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης είναι μια κατάσταση που εγκαθίσταται αιφνίδια και εξελίσσεται ταχύτατα και εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στο 3ο τρίμηνο της κύησης, κατά την οποία η παρουσία εκτεταμένης μικροφουσαλιδώδους λιπώδους διήθησης οδηγεί σε εγκεφαλοπάθεια και ηπατική ανεπάρκεια. Η συσχέτιση του συνδρόμου με την προεκλαμψία δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί αλλά αρκετοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι περισσό-

τερες επίτοκες με οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης εμφανίζουν ένα ή και περισσότερα κριτήρια προεκλαμψίας^{1,2,17,18}. Αποτελέσματα επισταμένων μελετών υποστηρίζουν ότι κεντρικό ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου παίζει η διαταραχή της ενδομιτοχονδριακής διακίνησης των ελεύθερων λιπαρών οξέων, σε συνδυασμό με τις δεδομένες αλλαγές στον μεταβολισμό των λιπιδίων που απαντώνται φυσιολογικά στην κύηση και πιθανώς άλλες διατροφικές (ανεπάρκεια καρνιτίνης) ή άλλες μεταβολές. Σε αυτό συνάδει η αυξημένη επίπτωση του συνδρόμου σε επίτοκες που κυφορούν έμβρυα με ανεπάρκεια ενζύμων που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των ελεύθερων λιπαρών οξέων (όπως του LCHAD-Long Chain 3 Hydroxyacyl CoA Dextrogenase και ειδικότερα την μεταλλαγή G1548C του LCHAD)^{17,18}. Το σύνδρομο εμφανίζεται συχνότερα σε πρωτοτόκες και σε πολύδυμες κύσεις ενώ έχει παρατηρηθεί και συσχέτιση του με την κυφορία άρρενος εμβρύου. Εμφανίζεται μεταξύ της 28ης και 40ης εβδομάδας και σπάνια περί το τέλος του 2ου τριμήνου. Η αναφερόμενη επίπτωσή του κυμαίνεται μεταξύ του 1/7000 έως 1/13000 κύσεις ωστόσο σήμερα πιστεύεται πως η επίπτωσή του είναι αρκετά υψηλότερη αφού υπάρχουν και περιπτώσεις με ήπια συμπτωματολογία ή υποκλινική πορεία που δεν διαγιγνώσκονται πάντοτε. Η επίτοκος με οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης συνήθως παρουσιάζει πρόδρομα, μη ειδικά συμπτώματα για 1-2 εβδομάδες (ανορεξία, κακουχία, ναυτία, έμετο, κεφαλαλγία, αίσθημα βάρους-τάσης στο δεξιό υποχόνδριο ή τυπική δεξιά υποχονδραλγία) και ακολουθούν ίκτερος (τιμές χολερυθρίνης συνήθως μικρότερες των 5 mg/dl ή υψηλότερες σε σοβαρή ή επιπλακείσα νόσο), εγκεφαλοπάθεια και υπέρταση, οίδημα-ασκίτης, πρωτεινουρία στα πλαίσια προεκλαμψίας (που συνυπάρχει στο 50% των περιπτώσεων). Μερικές ασθενείς μπορεί να προσέλθουν με συμπτωματολογία ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας ή με αιμορραγία (κολπική-βλεννογονική αιμορραγία ή αιματέμεση-μέλαινες κενώσεις). Πρώιμες επιπλοκές που είναι δυνατόν να προκύψουν είναι η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η

οξεία παγκρεατίτιδα, η υπογλυκαιμία και λοιμώξεις, ενώ ίκτερος, ασκίτης και εγκεφαλοπάθεια αναπτύσσονται σε αψότερα στάδια βαριάς νόσου, οδηγώντας σε πολύ υψηλά ποσοστά τόσο μητρικής (3-12.5%) όσο και περιγεννητικής (66%) θνησιμότητας^{1,2,17,18}. Το ύψος των τρανσαμινασών κυμαίνεται από ελαφρώς παθολογικές τιμές μέχρι επιπέδων οξείας ηπατίτιδας, ξεπερνώντας όμως σπανίως τις 1000 IU/L (συνήθως μεταξύ 300-500 IU/L), ενώ συχνά συνυπάρχουν ορθόχρωμη-ορθοκυτταρική αναιμία, λευκοκυττάρωση, θρομβοπενία, διαταραχές παραγόντων πήξεως με ή χωρίς στοιχεία διάχυτης ενδαγγειακής πήξης, ουραιμία, υπεραμμωναιμία, υπογλυκαιμία και υπεραμυλασαιμία. Αν και η τελική διάγνωση τίθεται με την ιστολογική επιβεβαίωση της μικροφουσαλιδώδους λιπώδους διηθήσεως του ήπατος (με ιδιαίτερη εντόπιση στην ζώνη 3 και ήπια περιτυλαία φλεγμονή και χολόσταση), εντούτοις βιοψία ήπατος δύσκολα επιχειρείται σε αυτές τις βαρέως πάσχουσες επίτοκες και έτσι η διάγνωση βασίζεται μόνο σε κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Η άμεση πρόκληση τοκετού μετά την ταχεία σταθεροποίηση της εγκύου, αποτελεί το ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης του προβλήματος, αφού περιπτώσεις αποκατάστασης πριν τον τοκετό δεν έχουν αναφερθεί. Αξιοσημείωτα είναι τα υψηλά καταγραφόμενα ποσοστά επιλόχειας αιμορραγίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης (INR>1.5) και σημαντική θρομβοπενία (αιμοπετάλια<50000 κκχ), καθώς και επιλόχειων ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων για την αντιμετώπιση των οποίων συνιστάται προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών^{1,2,17,18}. Η νοσηλεία των γυναικών με οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης απαιτεί Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας αφού μπορεί να χρειαστούν για ικανό χρονικό διάστημα, υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας, αιμοκάθαρση ή και πολλαπλές μεταγγίσεις αίματος ή παραγώγων αυτού. Λόγω του μικρού χρόνου ημιζωής των παραγόντων πήξεως, η βελτίωση της παρατάσεως του χρόνου προθρομβίνης αποτελεί το πρώτο σημείο ανακάμψεως της ηπατικής λειτουργίας, ενώ ιδιαίτερη προ-

σοχή πρέπει να δίδεται και στα επίπεδα γλυκόζης του ορού λόγω βαριάς υπογλυκαιμίας που συχνά επιπλέκει τις ασθενείς αυτές. Απουσία κλινικής ή εργαστηριακής βελτίωσης και προϋούσα ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια μετά την πάροδο 48 ωρών από τον τοκετό, θέτουν το ζήτημα της μεταμόσχευσης ήπατος η οποία ευτυχώς σπάνια απαιτείται αφού η πλειονότητα των ασθενών ανακάμπτουν πλήρως και χωρίς περαιτέρω προβλήματα από το ήπαρ. Πρέπει να τονιστεί ότι υποτροπή τόσο των περιπτώσεων οξέος λιπώδους ήπατος της κύησης όσο και αυτών του συνδρόμου HELLP είναι δυνατόν να συμβεί σε επόμενες κυήσεις ενώ οι γυναίκες αυτές παρουσιάζουν επίσης σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας, προωρότητας, καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης, αποκόλλησης και ανεπάρκειας του πλακούντα καθώς και αιφνίδιου ενδομήτριου θανάτου^{17,18}.

Επίλογος-Συμπεράσματα

Οι δυσλειτουργίες του ήπατος που σχετίζονται άμεσα με την κύηση αποτελούν δυνητικά σοβαρή απειλή ακόμα και για τη ζωή της επιτόκου ή και του εμβρύου, καθιστώντας τις κυήσεις αυτές πολύ υψηλού κινδύνου. Για την επίτευξη θετικής έκβασης των κυήσεων που επιπλέκονται από ηπατική δυσλειτουργία, απαιτείται καλή γνώση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού των επιπλοκών τους από τους θεράποντες Μαιευτήρες, ειδική και στενή παρακολούθηση των επιτόκων, αντιμετώπιση των επιπλοκών σε οργανωμένα κέντρα καθώς και η συνδρομή πολλών ιατρικών ειδικοτήτων.

Hepatic malfunction related to pregnancy

Ioannis Elefsiniotis¹, Miltiadis Papadakis²,
Aris Antsaklis²

¹Department of Internal Medicine-Hepatology and Infectious Diseases Unit, 'Elena Venizelou' Hospital, University of Athens, Athens, Greece and

²First Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, 'Alexandra' Hospital, Athens, Greece

Correspondence: Miltiadis Papadakis

48 Themistokleous str., 16674 Glyfada,
Athens, Greece

Tel.: +302108949444, +306977629996

E-mail: miltospapadakis@yahoo.com

Summary

Pregnancy is a happy event which most of the times leads to a positive end, mainly due to young age and good health of the future parents. Nevertheless, today, the fact that women get pregnant at older ages along with a widespread application of methods of assisted reproduction treatment, have led to a significant increase of pathological problems concerning pregnancy and to "high risk pregnancies" due to mothers' pathological problems which are either prior or appear during pregnancy. The present study comprehensively presents the malfunctions of liver which appear exclusively at pregnancy or childbed and are the following: Hyperemesis gravidarum, intrahepatic cholestasis of pregnancy, preeclampsia, HELLP syndrome and acute fatty liver of pregnancy.

Key words: Hyperemesis gravidarum, intrahepatic cholestasis of pregnancy, preeclampsia, HELLP syndrome, acute fatty liver of pregnancy

Βιβλιογραφία

1. Hepburn I. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci* 2008;53:2334-2358.
2. Hay EJ. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008;47:1067-1076.
3. Bacq Y, Zarka O, Brechot JF et al. Liver Function Tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996;23:1030-1034.
4. Wong HY, Tan JYL, Lim CC. Abnormal Liver Function Tests in the symptomatic pregnant patient: the local experience in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33:204-208.
5. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15(8):897-906.
6. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15(17):2049-2066.

7. Sookoian S, Castano G, Burgueno A et al. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2008;48:125-132.
8. Gerk PM, Vore M. Regulation of expression of the multidrug resistance-associated protein 2 (MRP-2) and its role in drug disposition. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:407-415.
9. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationship between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40: 467-474.
10. Zapata R, Sandoval L, Palma J et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver International* 2005;25:548-554.
11. Glantz A, Marschall HU, Lammert F et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized-controlled trial comparing dexamethazone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42:1399-1405.
12. Schummann R, Hudcova J. Cholestasis of pregnancy, pruritus and 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:861-862.
13. Ropponen A, Sund R, Riikonen S et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006;43:723-728.
14. Sibai BM. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105:402-410.
15. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009;9(8):1-15.
16. Mihiu D, Costin N, Mihiu CM et al. HELLP syndrome : a multisystemic disorder. *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16(4):419-424.
17. Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007;109:956-966.
18. Ibdah JA. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2006;46:7397-7404.

Χριστίνα Καλλιντέρη, Ηλίας Ι. Χιντιπάς,

Ιωάννης Ε. Γραμματικάκης,

Δημήτριος Κασσάνος

Μονάδα Υπερήχων και Εμβρυομητρικής
Ιατρικής, Γ^ο Μαιευτική και Γυναικολογική
Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο
«Αττικόν»

Εμβρυϊκή Ταχυκαρδία

Περίληψη

Η εμβρυϊκή ταχυκαρδία είναι μία κατάσταση που συμβαίνει περίπου σε 0.4-0.6% όλων των κνήσεων. Η επιλογή ειδικών φαρμακευτικών παραγόντων και οι πιθανότητες επιτυχίας της θεραπείας εξαρτώνται από τον τύπο της ταχυκαρδίας. Επομένως ο καθορισμός του τύπου της ταχυκαρδίας είναι υψίστης σημασίας. Η πλέον διαδεδομένη μέθοδος διάγνωσης της εμβρυϊκής ταχυκαρδίας είναι η υπερηχοκαρδιογραφία M-mode, η οποία παρέχει μια χρονοεξαρτώμενη καταγραφή της λειτουργίας διαφόρων καρδιακών δομών. Νέες τεχνικές καταγραφής των ηλεκτροφυσιολογικών γεγονότων βρίσκονται σε εξέλιξη, όπως η εμβρυϊκή ηλεκτροκαρδιογραφία. Παρουσιάζουμε τους κυριότερους τύπους εμβρυϊκής ταχυκαρδίας, περιγράφουμε παραδείγματα από M-mode υπερηχογραφία και εμβρυϊκή ηλεκτροκαρδιογραφία, και παραθέτουμε τις σημαντικότερες αρχές της θεραπευτικής παρέμβασης.

Αλληλογραφία:

Ηλίας Ι. Χιντιπάς

Αγίου Αλεξάνδρου 29, 175 61 Π. Φάληρο

Τηλ.: 210 9827162, 210 5832244

e-mail:

eliashintipas@yahoo.gr

Κατατέθηκε 12/08/09

Έγινε δεκτή 04/01/10

Λέξεις - κλειδιά: Εμβρυϊκή ταχυκαρδία, M-mode υπερηχογραφία, εμβρυϊκή ηλεκτροκαρδιογραφία

Εισαγωγή

Η εμβρυϊκή ταχυκαρδία περιγράφηκε από τους Hymen και συνεργάτες το 1930¹, και αποτελεί μία κατάσταση που συμβαίνει περίπου σε 0.4-0.6% των κνήσεων². Η αναγκαιότητα θεραπευτικής παρέμβασης στην περίπτωση αυτή αποτελεί θέμα συζήτησης που εστιάζει στη φυσική ιστορία της πάθη-

σης. Οι γνώμες ποικίλουν από τους υποστηρικτές της μη παρέμβασης³⁻⁵ που βασίζονται στον αριθμό των περιστατικών που υφέθησαν αυτόματα⁶ και από τους υποστηρικτές της επιθετικής φαρμακευτικής αγωγής^{7,8} που βασίζονται σε μελέτες στις οποίες φάνηκε ότι υπήρξε αυξημένη νευρολογική νοσηρότητα⁹⁻¹¹ ή και θάνατος του εμβρύου.

Η προγεννητική θεραπεία μέσω χορήγησης φαρμάκων στη μητέρα φαίνεται να είναι η προτιμώμενη τακτική στα περισσότερα κέντρα¹²⁻²⁰. Η επιλογή ειδικών φαρμακευτικών παραγόντων και οι πιθανότητες επιτυχίας της θεραπείας εξαρτώνται από τον τύπο της ταχυκαρδίας. Μολονότι ο καθορισμός του τύπου της ταχυκαρδίας είναι υψίστης σημασίας^{21,22}, οι δυνατότητες των διαγνωστικών τεχνικών είναι περιορισμένες. Η πλέον διαδεδομένη μέθοδος διάγνωσης της εμβρυϊκής ταχυκαρδίας είναι η υπερηχοκαρδιογραφία M-mode, η οποία καταγράφει τη λειτουργία των καρδιακών δομών με χρονοεξαρτώμενο τρόπο. Αυτή η τεχνική βασίζεται στη σχέση στο χρόνο ανάμεσα στα κολπικά και κοιλιακά τοιχώματα και το μοντέλο ροής στις κολποκοιλιακές βαλβίδες και άνωθεν των μηνοειδών βαλβίδων.

Η σύγχρονη διάκριση της πάθησης σε υπερκοιλιακή ταχυκαρδία (Supraventricular Tachycardia - SVT), κολπικό περυσισμό (Atrial Fibrillation - AF) και κοιλιακή ταχυκαρδία (Ventricular Tachycardia - VT) που διαπιστώνονται από τη M-mode υπερηχοκαρδιογραφία δεν αρκεί για την διαφορική τους διάγνωση με κριτήριο τον ηλεκτροφυσιολογικό μηχανισμό τους. Διάφορες προσπάθειες έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια για να αυξηθεί η ακρίβεια και η αξιοπιστία της M-mode υπερηχοκαρδιογραφίας, με την μέτρηση των κολποκοιλιακών (Atrioventricular - AV) και κοιλιοκολπικών (Ventriculoatrial - VA) διαστημάτων^{23,24} και την προσθήκη της Doppler υπερηχοκαρδιογραφίας. Νέες τεχνικές καταγραφής των ηλεκτροφυσιολογικών γεγονότων βρίσκονται σε εξέλιξη, όπως η εμβρυϊκή ηλεκτροκαρδιογραφία²⁵⁻²⁷.

Ορισμός της ταχυκαρδίας

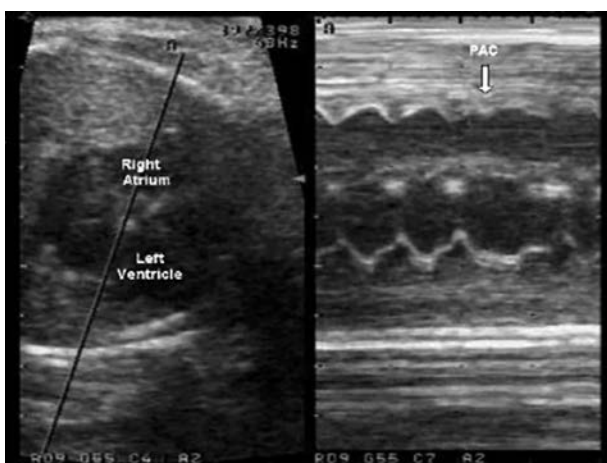
Ο φυσιολογικός εμβρυϊκός καρδιακός ρυθ-

μός κυμαίνεται μεταξύ 120-160 παλμών ανά λεπτό (beats per minute - bpm)^{28,29}. Συχνότητες μέχρι και 170 bpm θεωρούνται ήπιες διαταραχές του ρυθμού και ταχυκαρδία καθορίζεται ως καρδιακός ρυθμός που ξεπερνά τους 170 bpm ή τους 180 bpm²⁸. Αυτές οι ανωμαλίες του ρυθμού διαγιγνώσκονται εύκολα στις συνήθεις προγεννητικές επισκέψεις. Η εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία χρησιμοποιείται για τον αποκλεισμό καρδιολογικών βλαβών και η M-mode απεικόνιση που διασχίζει και τα κολπικά και κοιλιακά τοιχώματα, παρέχει πληροφορίες για τυχόν δομικές καρδιολογικές διαταραχές. Η σχέση ανάμεσα στην κορυφαία κολπική και κοιλιακή συστολική διάταση διευκολύνει τη διάκριση μεταξύ των SVT, AF και VT.

Η καταγραφή του εμβρυϊκού ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) ξεκίνησε να εφαρμόζεται με την προοπτική της έγκαιρης διάγνωσης και πρόγνωσης της εμβρυϊκής υποξίας. Το σύστημα STAN S31 (STAN S31 Fetal Heart Monitor) βασίζεται στην μέτρηση των RR διαστημάτων και στον προσδιορισμό των μεταβολών στα ST διαστήματα. Απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί η αυτόματη ή τεχνητή ρήξη των υμένων, δεδομένου ότι το εμβρυϊκό ΗΚΓ καταγράφεται από ηλεκτρόδιο που τοποθετείται στο τριχωτό της κεφαλής του εμβρύου, γεγονός που καθιστά τη μέθοδο επεμβατική και περιορίζει τη χρήση της μόνο στη διάρκεια του τοκετού³⁰. Τελευταία στην Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Νοσοκομείο Αττικόν, εφαρμόζεται η συνεχής πραγματικού χρόνου καταγραφή του εμβρυϊκού ΗΚΓ, παράλληλα με την καταγραφή της μυομητρικής δραστηριότητας, με ηλεκτρόδια που τοποθετούνται στα κοιλιακά τοιχώματα της εγκύου (σύστημα Monica AN24)³¹. Η μέθοδος αυτή είναι μη επεμβατική και εξασφαλίζει τη συνεχή επιτήρηση του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης.

Πρώορες Κολπικές Συστολές (Premature Atrial Contractions - PAC)

Οι PAC δεν συμπεριλαμβάνονται στις μορφές της εμβρυϊκής ταχυκαρδίας και δε συνοδεύονται από δυσμενείς συνέπειες για το έμ-

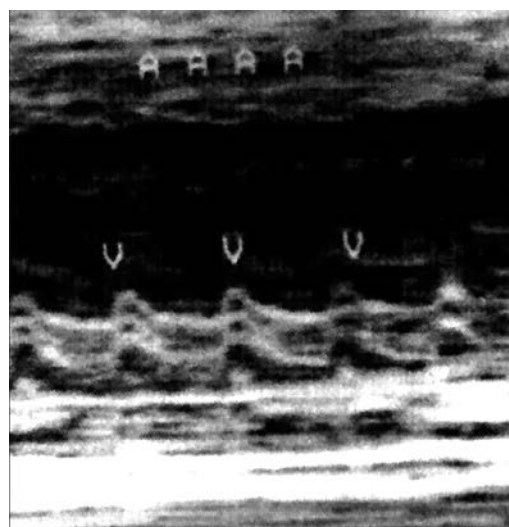


Εικόνα 1: M-mode υπερηχοκαρδιογραφία που αναδεικνύει πρόωρες κοιλιακές συστολές (PAC) που δεν ακολουθούνται από κοιλιακή συστολή και ακόλουθη πτώση του καρδιακού ρυθμού.

βρου. Σε περίπου 0,4% των περιπτώσεων μπορεί να οδηγήσουν σε παροδική ή και μόνιμη ταχυκαρδία. Συνιστάται εβδομαδιαία παρακολούθηση με Doppler για να αποκλειστεί η ταχυκαρδία. Η M-mode υπερηχοκαρδιογραφία θα αναδείξει πρόωρες κοιλιακές συστολές που δεν ακολουθούνται από κοιλιακή συστολή και ακόλουθη πτώση του καρδιακού ρυθμού (εικόνα 1).

Κολπικός Πτερυγισμός (Atrial Fibrillation - AF)

Ο AF αφορά το 21-50% της εμβρυϊκής ταχυκαρδίας και μπορεί να συνοδεύεται από δομικές ανωμαλίες της καρδιάς³². Καθορίζεται από κολπικό ρυθμό που κυμαίνεται από 250 έως 500 bpm με σταθερό ή ποικίλο κολποκοιλιακό αποκλεισμό (AV block), καθώς ο κολποκοιλιακός κόμβος δεν μπορεί να άγει κάθε συστολή του κόλπου και οδηγείται σε 2:1 ή 3:1 αγωγιμότητα στις κοιλίες. Σε κάποιες σπάνιες παροξυσμικές μορφές υπάρχει 1:1 κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Μπορεί να είναι παροξυσμική ή συνεχής και συνοδεύεται από εμβρυϊκό ύδρωπα στο 7-43% των περιπτώσεων. Ο πιο κοινός ηλεκτροφυσιολογικός μηχανισμός στον AF είναι το κύκλωμα επανεισόδου. Η M-mode υπερηχοκαρδιογραφία



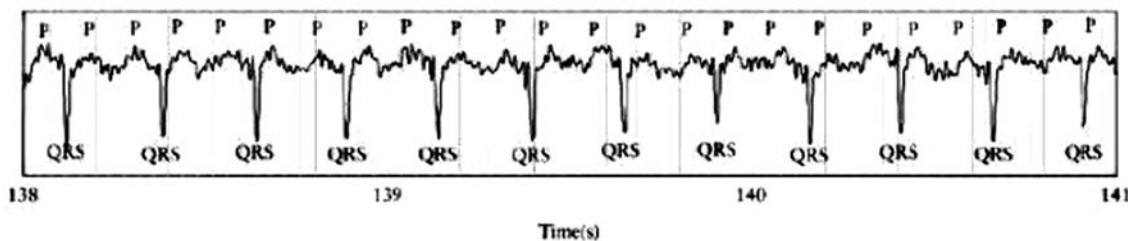
Εικόνα 2: Κολπικός πτερυγισμός. M-mode υπερηχοκαρδιογραφία που αναδεικνύει τυπικές κοιλιακές συστολές που ακολουθούνται από μία κοιλιακή συστολή για κάθε 2 ή 3 κολπικές συστολές (A: κόλπος, V: κοιλία).

θα δείξει μία κοιλιακή συστολή για κάθε 2 ή 3 τυπικές κολπικές συστολές (εικόνα 2). Η εμβρυϊκή ΗΚΓ θα δείξει τυπικά πτερυγικά p κύματα που ακολουθούνται από QRS επάρματα για κάθε 2-3 p κύματα (εικόνα 3).

Υπερκοιλιακή Ταχυκαρδία (Supra Ventricular Tachycardia - SVT)

Η SVT ευθύνεται για το 47-68% των περιπτώσεων εμβρυϊκής ταχυκαρδίας^{13,14,23} και συνοδεύεται από χαμηλό ποσοστό δομικών ανωμαλιών της καρδιάς (μόλις 2%). Καθορίζεται από 1:1 κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Ο καρδιακός ρυθμός στην SVT κυμαίνεται μεταξύ 200-300 bpm, είναι παροξυσμικής ή συνεχούς φύσεως και συνοδεύεται από εμβρυϊκό ύδρωπα στο 36-64% των περιπτώσεων^{14,33}. Η πάθηση έχει διάφορους υποκείμενους ηλεκτροφυσιολογικούς μηχανισμούς, όπως κύκλωμα επανεισόδου που χρησιμοποιεί παράπλευρο κολποκοιλιακό δεμάτιο, το οποίο μπορεί να είναι εμφανές ή συγκαλυμμένο. Άλλοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν πρόωρες κολπικές συστολές και επανεισόδο μέσα στον AV κόμβο³⁴.

Η διάγνωση αυτών των ειδικών τύπων εμβρυϊκής ταχυκαρδίας είναι δύσκολη αν όχι αδύνατη με τη συνήθη σύγχρονη τεχνολογία. Όπως



Εικόνα 3: Κολπικός περηνγισμός. Εμβρυϊκό ΗΚΓ που αναδεικνύει τυπικά περηνγικά P κύματα που ακολουθούνται από επάρματα QRS για κάθε 2-3 P κύματα.

έχει ήδη αναφερθεί διάφορες τεχνικές εφαρμόζονται για να επιτρέψουν την ασφαλέστερη διάγνωση, με τη χρήση του Doppler και της M-mode υπερηχοκαρδιογραφίας. Στις περισσότερες ταχυκαρδίες του μηχανισμού επανεισόδου η αγωγιμότητα μέσω του βοηθητικού δεματίου μπορεί να είναι πολύ γρήγορη όπως στο σύνδρομο Wolff Parkinson White. Αυτό οδηγεί σε βραχύ P-R διάστημα στο ΗΚΓ μετά τη γέννηση, συγκρινόμενο με το βραχύ VA διάστημα στη M-mode (εικόνα 4). Σε μερικές περιπτώσεις παρατηρείται αργή αγωγιμότητα στο βοηθητικό δεμάτιο, όπως στην επίμονη κομβική παλίνδρομη ταχυκαρδία (Permanent Junctional Reciprocating Tachycardia - PJRT) και στην κολπική έκτοπη ταχυκαρδία (Atrial Ectopic Tachycardia - AET) που οδηγεί σε μακρύ PR διάστημα στο ΗΚΓ συγκρινόμενο με το μακρύ VA διάστημα στη M-mode υπερηχοκαρδιογραφία³⁵. Στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί μία περίπτωση διάγνωσης κομβικής έκτοπης ταχυκαρδίας (Junctional Ectopic Tachycardia - JET) με τη χρήση Doppler υπερηχοκαρδιογραφίας³⁶.

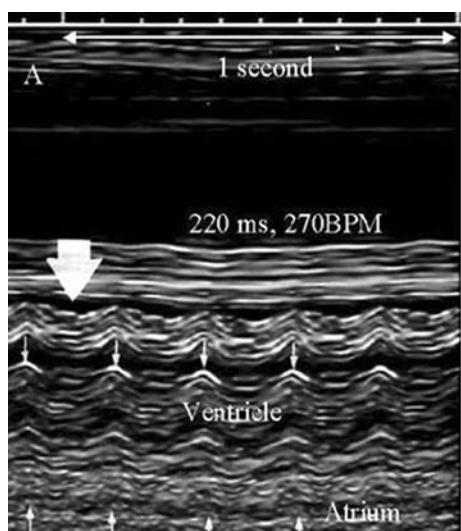
Κοιλιακή Ταχυκαρδία (Ventricular Tachycardia - VT)

Η VT είναι σπάνια εμβρυϊκή κατάσταση και έχει αναφερθεί σποραδικά στη διεθνή βιβλιογραφία^{5,16}. Είναι συνήθως παροξυσμικής φύσεως και η έκβασή της εξαρτάται από τον υποκείμενο ηλεκτροφυσιολογικό μηχανισμό. Υψίστης σημασίας είναι η διάγνωση του συνδρόμου μακρού QT (Long QT Syndrome - LQTS). Ο μηχανισμός αυτής της αρρυθμίας βασίζεται στη λειτουργία μυοκαρδιακών ιο-

νικών διαύλων σαν αποτέλεσμα μεταλλάξεων γονιδίων που κωδικοποιούν αυτούς τους διαύλους^{37,38}. Χαρακτηρίζεται από επιμήκυνση του QT διαστήματος και την παρουσία πολύμορφων κοιλιακών ταχυκαρδιών. Οι ασθενείς με LQTS έχουν αυξημένη προδιάθεση για την εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής και αιφνίδιου θανάτου^{39,40}. Η προγεννητική διάγνωση εστιάζεται στα έμβρυα μητέρων με παρατεταμένο QT διάστημα για να διαπιστωθεί η πιθανή παρουσία αυτού του συνδρόμου και στο έμβryo. Επιπλέον, έμβρυα που παρουσιάζουν οριακή βραδυκαρδία ή διακεκομμένη κοιλιακή ταχυκαρδία, η διάγνωση του LQTS πρέπει να θεωρηθεί σαν αυτόματη μετάθεση. Η υποψία εμβρυϊκού LQTS μπορεί να εγερθεί με τη χρήση M-mode υπερηχοκαρδιογραφίας στην οποία αναδεικνύεται οριακή βραδυκαρδία από 60-100 bpm και διακεκομμένη κοιλιακή ταχυκαρδία με κολποκοιλιακό διαχωρισμό. Η εμβρυϊκή ΗΚΓ δείχνει ένα παρατεταμένο QT διάστημα (εικόνα 5) και πιθανώς παρουσία διακεκομμένης VT^{41,42}.

Αντιμετώπιση

Η απόφαση για έναρξη φαρμακευτικής παρέμβασης στις περιπτώσεις εμβρυϊκής ταχυκαρδίας βασίζεται σε πολλούς παράγοντες, και πρέπει να σταθμίζεται σε σχέση με πιθανές παρενέργειες των αντιαρρυθμικών φαρμάκων, τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβryo. Αρχικά πρέπει να αναγνωριστεί η σοβαρότητα της κατάστασης του εμβρύου. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι στις περιπτώσεις εμβρυϊκής ταχυκαρδίας, υπάρχει σημαντική προδιάθεση για την εμφάνιση συμφορητικής



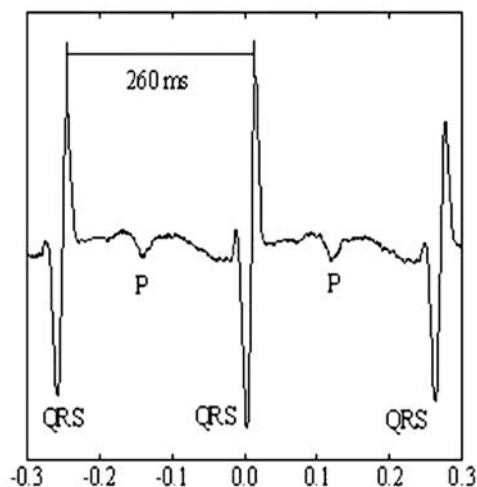
Εικόνα 4: M-mode υπερηχοκαρδιογραφία που αναδεικνύει υπερκοιλιακή ταχυκαρδία εμβρύου.

καρδιακής ανεπάρκειας με επακόλουθο την ανάπτυξη εμβρυϊκού ύδρωπα ή ακόμη και ενδομητρίου θανάτου^{13,14,43}.

Προγνωστικοί δείκτες της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας έχουν προταθεί σε διάφορες μελέτες, όπως το ποσοστό του χρόνου που η ταχυκαρδία είναι παρούσα, η ηλικία κύησης κατά την οποία παρουσιάζεται η ταχυκαρδία⁴⁴, του κοιλιακού ρυθμού⁴ και η εστία προέλευσης της ταχυκαρδίας⁴⁵. Ωστόσο η ευαισθησία των δεικτών αυτών είναι χαμηλή και ως εκ τούτου δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη. Επιπλέον, καρδιακός επιπωματισμός μπορεί να εμφανιστεί σε λιγότερο από 24 - 48 ώρες όπως έχει αποδειχθεί πειραματικά στα έμβρυα προβάτων⁴⁶ και σε ταχυκαρδικά έμβρυα^{14,47}. Από την άλλη πλευρά, έχει αποδειχθεί και η αυτόματη ύφεση της ταχυκαρδίας⁶.

Η διαπλακουντική διαχείριση των εμβρύων με ανεπάρκεια τριγλώχινας, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή ύδρωπα, είναι δύσκολη^{7,48}, πιθανώς λόγω της περιορισμένης διαπλακουντικής μεταφοράς των αντιαρρυθμικών φαρμάκων.

Η θεραπεία του εμβρύου με εμμένουσα ταχυαρρυθμία πρέπει να προτιμάται έναντι της πολιτικής αναμονής, μολονότι ορισμένα κέντρα υποστηρίζουν ότι σε περιπτώσεις διαλείπουσας SVT που δεν επιπλέκεται από



Εικόνα 5: Κοιλιακή ταχυκαρδία. Εμβρυϊκό ΗΚΓ που δείχνει παρατεταμένα QT διαστήματα.

συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή εμβρυϊκό ύδρωπα, η συντηρητική διαχείριση και η στενή παρακολούθηση θα μπορούσε να είναι μια λογική εναλλακτική³⁻⁵. Ο πιο σημαντικός στόχος για την έναρξη της θεραπείας είναι η πρόληψη ή η αντιμετώπιση του επιπωματισμού και ως εκ τούτου η πρόληψη του εμβρυϊκού ύδρωπα. Στην περίπτωση της θεραπείας παραμένει το ερώτημα αν πρέπει να γίνει πριν ή μετά τη γέννηση, και στην τελευταία περίπτωση μετά από ιατρογενή πρόωρο τοκετό. Στις περιπτώσεις διαπλακουντικής θεραπείας, το έμβρυο εξακολουθεί να αναπτύσσεται ενδομήτρια, και αποφεύγονται οι κίνδυνοι του πρόωρου τοκετού. Από την άλλη μεριά, η παρακολούθηση του νεογνού μετά την έναρξη της θεραπείας, είναι ευκολότερη στις περιπτώσεις του πρόωρου τοκετού. Εξάλλου σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης, όπως σε κοιλιακή μαρμαρυγή, υπάρχει η δυνατότητα της άμεσης παρέμβασης στο νεογνό. Αλλά δεν υπάρχει καμία εγγύηση για την ευνοϊκή έκβαση αυτής της κατάστασης μετά τη γέννηση. Η άποψη αυτή φαίνεται να οδηγεί σε έναν αναπροσανατολισμό του προβλήματος στα πλαίσια της ευθύνης μεταξύ των διαφόρων ειδικοτήτων και προδιαθέτει το νεογνό σε πρόσθετες επιπλοκές της προωρότητας^{49,50}. Επιπλέον, η πρόκληση πρόωρου τοκετού είναι πιθανό να οδηγήσει σε καισαρική τομή με αύξηση των

κινδύνων για τη μητέρα και πιθανές επιπτώσεις στις επόμενες κηύσεις⁵¹⁻⁵³. Η απόφαση για προγεννητική ή μεταγεννητική έναρξη της θεραπείας εξαρτάται κυρίως από την ηλικία κύησης και είναι προφανές ότι στα αρχικά στάδια της κύησης η προγεννητική θεραπεία είναι η μόνη λογική εναλλακτική λύση. Σε τελειόμηνες κηύσεις υπάρχει διχογνωμία για το αν η θεραπεία ενδείκνυται για πριν ή μετά τη γέννηση. Ωστόσο η διαπλακουντική θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική, και σοβαρές παρενέργειες στη μητέρα, αν και θεωρητικά είναι πιθανές, δεν έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία. Φαίνεται επομένως λογικό να αντιμετωπίζεται το έμβρυο στο φυσικό περιβάλλον του μέσω διαπλακουντικής θεραπείας.

Άμεση Εμβρυϊκή Θεραπεία

Η διαπλακουντική θεραπεία αποτελεί την θεραπεία εκλογής σε μη υδρωπικό έμβρυο, ή θεραπεία πρώτης γραμμής σε υδρωπικό έμβρυο. Ωστόσο, αν δεν επιτυγχάνεται ο επιθυμητός φλεβοκομβικός ρυθμός με τη χορήγηση διαφόρων αντιαρρυθμικών παραγόντων στη μητέρα, πρέπει να σκεφτεί κανείς την επιλογή της άμεσης θεραπείας στο έμβρυο, που παρακάμπτει τον μητρικό οργανισμό. Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν προταθεί διάφορες οδοί άμεσης χορήγησης αντιαρρυθμικού παράγοντα στο έμβρυο, όπως η διομφαλική, η ενδοαμνιακή, η διαπεριτοναϊκή, η ενδομυϊκή και η ενδοκαρδιακή, με διαφορετικά χαρακτηριστικά, οι οποίες ωστόσο είναι επεμβατικές και παρουσιάζουν κινδύνους για το έμβρυο. Αν αποφασιστεί η άμεση εμβρυϊκή θεραπεία, πρέπει να γνωρίζουμε ότι η εμβρυϊκή θνησιμότητα είναι σημαντική, αλλά είναι ασαφές αν αυτό οφείλεται στην επεμβατική θεραπεία ή στη βαρύτητα της υποκείμενης πάθησης^{7,8}. Έτσι η άμεση εμβρυϊκή θεραπεία πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε περιπτώσεις εμβρυϊκής ταχυκαρδίας συνοδευόμενης από εμβρυϊκό ύδρωπα, που ανθίσταται στην διαπλακουντική θεραπεία με συνδυασμό φαρμάκων.

Διαπλακουντική Θεραπεία

Πολυάριθμοι αντιαρρυθμικοί παράγοντες

έχουν προταθεί στη διεθνή βιβλιογραφία για τη θεραπεία της εμβρυϊκής ταχυκαρδίας. Τα περισσότερο δημοφιλή και επιτυχημένα φάρμακα είναι η διγοξίνη, η φλεκαϊνίδη, η αμιοδαρόνη και η σοταλόλη.

• Διγοξίνη

Η διγοξίνη έχει θετική ινότροπη και αρνητική χρονότροπη δράση στο μυοκάρδιο, με αποτέλεσμα την αύξηση της καρδιακής παροχής και παράλληλη μείωση του καρδιακού ρυθμού. Αποτελεί το φάρμακο εκλογής σε πολλά κέντρα και είναι πιθανώς το πιο δημοφιλές φάρμακο στην αντιμετώπιση της εμβρυϊκής ταχυκαρδίας. Μετατροπή σε φλεβοκομβικό ρυθμό επιτυγχάνεται στο 50% των περιπτώσεων μη υδρωπικής SVT και στο 45% των περιπτώσεων AF^{18,19,32,34}. Σε περιπτώσεις που η ταχυκαρδία επιπλέκεται με ύδρωπα τα ποσοστά μετατροπής σε φλεβοκομβικό ρυθμό είναι μόλις 15-25%^{20,54}. Συχνά απαιτείται η χορήγηση φαρμάκων δεύτερης γραμμής. Η διγοξίνη έχει περιορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες και ως εκ τούτου η χρήση της θεωρείται σχετικώς ασφαλής. Οι παρενέργειες που περιγράφονται περιλαμβάνουν ναυτία, εμέτους και κεφαλαλγία, και από την καρδιά κοιλιακές έκτακτες συστολές και κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Μερικές μελέτες συστήνουν την ενδοφλέβια χορήγηση της διγοξίνης, για καλύτερα αποτελέσματα⁵⁵.

• Φλεκαϊνίδη

Αποτελεί αντιαρρυθμικό φάρμακο κατηγορίας Ic, με επαρκή διαπλακουντική μεταφορά, που ελαττώνει την αγωγιμότητα του μυοκαρδίου. Έχει προταθεί για την αντιμετώπιση της SVT, ειδικά αυτής που επιπλέκεται με ύδρωπα, είτε ως φάρμακο πρώτης γραμμής, είτε σε συνδυασμό με διγοξίνη. Πολλές μελέτες αναφέρουν εξαιρετικά ποσοστά μετατροπής σε φλεβοκομβικό ρυθμό, που ποικίλουν από 75-92%^{15,17,56}. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της φλεκαϊνίδης είναι αισθημα ζάλης, κεφαλαλγία, οπτικές διαταραχές, παραισθησία, τρόμος, εξάψεις και έμετοι. Όπως φάνηκε στη μελέτη CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), υπήρχε αυξημένο ποσοστό

θνησιμότητας σε ασθενείς που έλαβαν φλεκαϊνίδη σε περιπτώσεις αρρυθμιών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, έναντι αυτών που έλαβαν placebo⁵⁷. Ως εκ τούτου η φλεκαϊνίδη συνιστάται να χορηγείται μόνο σε επικίνδυνες για τη ζωή αρρυθμίες και σε περιπτώσεις εμβρυϊκής ταχυκαρδίας, κυρίως σε SVT που επιπλέκεται με ύδρωπα.

• Αμιοδαρόνη

Η αμιοδαρόνη, αντιαρρυθμικός παράγοντας κατηγορίας III, επιμηκύνει το χρόνο επαναπόλωσης του μυοκαρδίου. Η διαπλακουντική μεταφορά του φαρμάκου είναι σχετικώς χαμηλή. Τα δεδομένα για τη χρήση της αμιοδαρόνης μέχρι πρόσφατα περιορίζονταν σε περιγραφές περιστατικών και μικρές μελέτες, με ποσοστό επιτυχίας περίπου 50%, λαμβάνοντας ωστόσο υπόψη ότι αφορούσαν κυρίως περιπτώσεις στις οποίες άλλες θεραπείες απέτυχαν. Πρόσφατα μια μεγάλη μελέτη έδειξε ποσοστό ανταπόκρισης της αμιοδαρόνης σε SVT περίπου 93% και περίπου 33% σε περιπτώσεις AF. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αμιοδαρόνης που περιγράφονται στη βιβλιογραφία είναι σποραδικές και περιλαμβάνουν ήπιο παροδικό βιοχημικό υποθυρεοειδισμό στα νεογνά, φωτοευαισθησία και θρομβοκυτοπενία⁵⁸. Σε γενικές γραμμές, η αμιοδαρόνη αποτελεί φάρμακο δεύτερης γραμμής που μπορεί να χρησιμοποιηθεί με επιτυχία, ειδικά σε περιπτώσεις SVT που επιπλέκονται με ύδρωπα.

• Σοταλόλη

Η σοταλόλη είναι β-αναστολέας με πρόσθετη αντιαρρυθμική δράση κατηγορίας III. Πολλές μελέτες στο παρελθόν τεκμηρίωσαν την αποτελεσματικότητά της και έχει ενσωματωθεί σε πολλά πρωτόκολλα θεραπείας. Η διαπλακουντική της μεταφορά είναι εξαιρετική⁵⁹. Το ποσοστό επιτυχίας της σοταλόλης ως μονοθεραπείας σε περιπτώσεις AF είναι περίπου 65% και φτάνει στο 80% με την προσθήκη διγοξίνης⁶⁰. Σε περιπτώσεις SVT, το ποσοστό επιτυχίας της μονοθεραπείας είναι περίπου 55% και με την προσθήκη διγοξίνης, ανέρχεται στο 75%. Οι παρενέργειες της σοταλόλης εί-

ναι ασυνήθεις και σχετίζονται ως επί το πλείστον με τις ιδιότητές της ως β-αναστολέα. Ωστόσο η χρήση της έχει σχετιστεί με ενδομήτριο θάνατο, κυρίως σε περιπτώσεις υδρωπικής SVT²¹. Συμπερασματικά, η σοταλόλη αποτελεί φάρμακο πρώτης γραμμής σε περιπτώσεις AF με ή χωρίς ύδρωπα. Σε περιπτώσεις SVT η χρήση της απαιτεί σύνεση, με χαμηλές δόσεις εφόδου και μικρές αυξήσεις στις δόσεις, καθώς και στενή παρακολούθηση. Η χρήση της φαίνεται να αντενδείκνυται σε περιπτώσεις SVT που επιπλέκονται με ύδρωπα.

Συμπεράσματα

Η εμβρυϊκή ταχυκαρδία είναι σπάνια διαταραχή στην οποία παρουσιάζονται δυσκολίες για τη διαπίστωση του ακριβούς υποκείμενου ηλεκτροφυσιολογικού μηχανισμού και επομένως είναι πιθανώς υποεκτιμώμενη. Το εύρος της συμπτωματολογίας ποικίλει από σπάνια παροξυσμική ταχυκαρδία μέχρι μία επιμένουσα μορφή που μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυϊκό ύδρωπα, νευρολογική βλάβη ακόμη και ενδομήτριο θάνατο. Η παρουσία εμβρυϊκής ταχυκαρδίας χρήζει περισσότερης προσοχής και απαιτεί ειδική εκτίμηση για να καθοριστεί η ηλεκτροφυσιολογική της διάγνωση. Ο κολπικός περφυγισμός είναι συνήθης μορφή εμβρυϊκής ταχυκαρδίας και μπορεί να διαπιστωθεί είτε με M-mode υπερηχοκαρδιογραφία ή εμβρυϊκή ΗΚΓ. Η εμβρυϊκή SVT παραμένει η πλέον επιπλεγμένη μορφή της εμβρυϊκής ταχυκαρδίας τόσο στη διάγνωση όσο και στην αντιμετώπιση. Η δυσκολία στην ακριβή διάγνωση αυτής της ειδικής μορφής και η σχετική αντοχή στη θεραπεία διαφόρων υποτύπων αυτής της ταχυκαρδίας όπως η PJRT, κάνει την εφαρμογή βελτιωμένων πρωτοκόλλων δυσχερή. Η πλέον ασυνήθης μορφή ταχυκαρδίας είναι η εμβρυϊκή VT η οποία είναι πολύ σοβαρή επιπλοκή για το έμβryo. Η ενδομήτρια αντιμετώπιση έχει περιορισμένη επιτυχία και έχει αβέβαιη πρόγνωση. Βελτιωμένες προγεννητικές διαγνωστικές τεχνικές μπορεί να υποστηρίξουν καλύτερα την κατανόηση της παθοφυσιολογίας αλλά δεν βελτιώνουν απαραίτητα την εμβρυϊκή έκβαση. Η εξέλιξη των νέων αυτών τεχνικών θα οδηγήσει σε μειωμένη θνησι-

μότητα και νοσηρότητα στο πεδίο της εμβρυϊκής ταχυκαρδίας.

Η εμβρυϊκή ταχυκαρδία αποτελεί σοβαρή κατάσταση στην οποία το έμβρυο βρίσκεται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ύδρωπα, νευρολογικής βλάβης και ενδομητρίου θανάτου. Σε περιπτώσεις διαλείπουσας ταχυκαρδίας και απουσίας αιμοδυναμικής διαταραχής, μπορούμε να ακολουθήσουμε πολιτική αναμονής (με επιβεβλημένη παρόλα ταύτα στενή παρακολούθηση), ενώ σε περιπτώσεις εμμένουσας ταχυκαρδίας θεωρείται αναγκαία η έναρξη διαπλακουντικής θεραπείας με τους προαναφερθέντες παράγοντες. Η θεραπεία πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα που διαθέτουν δυνατότητα εμβρουμητρικής διάγνωσης και παρακολούθησης. Η υπερηχογραφική παρακολούθηση του εμβρύου, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας είναι επιβεβλημένη. Πριν την έναρξη της θεραπείας καθίσταται αναγκαίος ο καρδιολογικός έλεγχος της εγκύου, ο οποίος πρέπει να επαναλαμβάνεται και σε περιπτώσεις αύξησης της δόσης, ή προσθήκης δευτέρου αντιαρρυθμικού παράγοντα.

Fetal tachycardia

C. Kallinteri, E. Hintipas, I. Grammatikakis, D. Kassanos

Maternal - Fetal Medicine Department, 3rd Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, "Attikon" Hospital.

Correspondence: E. Hintipas

29 Ag. Alexandrou str., 175 61 P. Faliro
Tel.: +30 210 9827162, +30 210 5832244
E-mail: eliashintipas@yahoo.gr

Summary

Fetal tachycardia is a condition that occurs in approximately 0.4 to 0.6% of all pregnancies. The use of specific pharmaceutical agents, as well as the success rate of the treatment, depend on the type of tachycardia. Therefore, accurate determination of the type of tachy-

cardia is essential. Currently, the most accepted diagnostic method for this purpose is M-mode ultrasonography that provides a time-dependent imaging of the function of various cardiac structures. New recording techniques of the electrophysiological events, like magnetocardiography, are currently under development. We present the most common types of fetal tachycardia, examples of M-mode ultrasonography and fetal electrocardiography, and the basic management principles.

Key words: Fetal tachycardia, M-mode ultrasonography, fetal electrocardiography.

Βιβλιογραφία

1. Hyman AS. Irregularities of the fetal heart: a phonocardiographic study of the fetal heart sounds from eighth months of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1930; 20: 332-47.
2. Bergmans MG, Jonker GJ, Kock HC. Fetal supraventricular tachycardia: Review of the literature. *Gynecol Surv.* 1985; 40: 61-8.
3. Simpson LL, Marx GR, D'Alton ME. Supraventricular tachycardia in the fetus: conservative management absence of hemodynamic compromise. *J Ultrasound Med.* 1997; 16: 459-64.
4. Gunteroth WG, Cyr DR, Shields LE et al. Rate based management of fetal supraventricular tachycardia. *J Ultrasound Med.* 1996; 15: 453-8.
5. Cuneo BF, Strasburger JF. Management strategy for fetal tachycardia. *Obstet Gynecol.* 2000; 96(4): 575-81.
6. Wladimiroff JW, Stewart PA. Treatment of fetal cardiac arrhythmias. *Br J Hosp Med.* 1985; 34(3): 134-40.
7. Hansmann M, Gembruch U, Bald R, et al. Fetal tachyarrhythmias: transplacental and direct treatment of the fetus - a report of 60 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991; 1(3): 162-8.
8. Kohl T, Tercanli S, Kececioglu D, et al. Direct fetal administration of adenosine for the termination of incessant supraventricular tachycardia. *Obstet Gynecol.* 1995; 85: 873-4.
9. Schade RP, Stoutenbeek P, de Vries LS, et al. Neurological morbidity after fetal supraventricular tachyarrhythmia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13(1): 43-7.

10. Sonesson SE, Winberg P, Lidegran M, et al. Foetal supraventricular tachycardia and cerebral complications. *Acta Paediatr.* 1996; 85(10): 1249-52.
11. Donn SM, Bowerman RA. Association of paroxysmal supraventricular tachycardia and periventricular Am J Perinatol. 1993; 10: 212-4.
12. Strasburger JF. Radiofrequency catheterablation of ventricular tachycardia in patients without structural disease. *Prog Pediatr Cardiol.* 2000; 11: 1-17.
13. Allan LD, Anderson RH, Sullivan ID, et al. Evaluation of fetal arrhythmias by echocardiography. 1983; 50: 240-5.
14. Kleinman CS, Copel JA, Weinstein EM et al. Treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias. *Ultrasound.* 1985; 13: 265-73.
15. Allan LD, Chita SK, Sharland GK, et al. Flecainide in the treatment of fetal tachycardias. *Br Heart J.* 1991; 65(1): 46-8.
16. Copel JA, Friedman AH, Kleinman CS, et al. Management of fetal cardiac arrhythmias. *Fetal diagn.* 1997; 24: 201-11.
17. Krapp M, Baschat AA, Gembruch U, et al. Flecainide in the intrauterine treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19: 158-64.
18. Van Engelen DA, Weijtens O, Brenner JL, et al. Management, outcome and follow up of fetal tachycardia. *Coll Cardiol.* 1994; 24: 1371-5.
19. Frohn Mulder IM, Stewart PA, Witseburg M et al. The efficacy of flecainide versus digoxin in the fetal supraventricular tachycardia. *Pren Diagn.* 1995; 15: 1297-302.
20. Oudijk MA, Ruskamp JM, Ambachtshher EB, et al. Drug treatment of fetal tachycardias. *Pediatr Drugs.* 2002; 4(1): 49-63.
21. Oudijk MA, Michon MM, Kleinman CS, et al. Sotalol in the treatment of fetal dysrhythmias. *Circulation.* 2000; 101: 2721-6.
22. Kleinman CS, Nehgme R, Copel JA, et al. Fetal cardiac arrhythmias: diagnosis and therapy. In: CR., editors. *Matern-fetal medicine.* Philadelphia PA: Saunders; 1998. pp 301-18.
23. Jaeggi E, Fouron JC, Fournier A, et al. Ventriculoatrial time interval measured on M-mode echo determining element in diagnosis, treatment and prognosis of fetal supraventricular tachycardia. *Heart.* 1998; 79(6): 582-7.
24. Oudijk MA Stoutenbeek Ph, Sreeram N, et al. Persistent junctional reciprocating tachycardia in the fetus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003; 13: 191-6.
25. Fouron JC, Proulx F, Miro J, et al. Doppler and M-mode ultrasonography to time fetal atrial and ventricular contraction. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 732-6.
26. Fouron JC, Fournier A, Proulx F et al. Management of fetal tachyarrhythmia based on superior vena Doppler recordings. *Heart* 2003; 89: 1211-6.
27. Quartero HWP, Stinstra JG, Golbach EGM, et al. Clinical implications of fetal magnetocardiography. *Obstet Gynecol.* 2002; 20: 142-53.
28. Rooth G, Huch A, Huch R. Guidelines for the use of fetal monitoring. *Int J Gynecol.* 1987; 25: 159.
29. Nijhuis IJ, Ten Hof J, Mudler EJ, et al. Antenatal fetal heart rate monitoring; normograms and of recordings. *Pren Neonat Med.* 1998; 3: 3145-322.
30. Amer-Wahlin I, Arulkumaran S, Hagberg H, et al. Fetal electrocardiogram: ST waveform analysis in intrapartum surveillance. *BJOG.* 2007; 114(10): 1191-3.
31. Graatsma EM, Mulder EJH, Visser GHA. Antenatal transabdominal fetal ECG for heart rate monitoring: Quality assessment of a renewed monitoring technique. *AJOG.* 2007; 197(6) Supp 1: S181.
32. Jaeggi E, Foyron JC, Drblik SP, et al. Fetal atrial flutter: diagnosis, clinical features, treatment and outcome. *J Pediatr.* 1998; 132: 335-9.
33. Lisowski LA, Verheijen PM, Benatar AA, et al. Atrial flutter in the perinatal age group: diagnosis, management and outcome. *JA Coll Cardiol.* 2000; 35: 771-7.
34. Simpson JM, Sharland GK. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart.* 1998; 79: 576-81.
35. Ko JK, Deal BJ, Strasburger JF, et al. Supraventricular tachycardia mechanisms and their age distribution in pediatric patients. *Am J Cardiol.* 1992; 69(12): 1028-32.
36. Villazon E, Fouron JC, Fournier A, et al. Prenatal diagnosis of junctional ectopic tachycardia. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 160-2.
37. Hosoto T, Chiba Y, Shinto M, et al. Fetal Wolff Parkinson White syndrome diagnosed prenatally by magnetocardiography. *Fetal Diagn Ther.* 2001; 16: 215-7.
38. Menendez T, Achenbach S, Beinder, et al. Usefulness of magnetocardiography for the investigation of fetal arrhythmias. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 334-6.
39. Schwartz PJ, Stramba Badiale M, Segantini A, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant

- death syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1709-14.
40. Garson A, Dick M, Fournier A, et al. The long QT syndrome in children. *Circulation* 1993; 87: 1866-72.
 41. Hamada H, Horigome H, Asaka M, et al. Prenatal diagnosis of long QT syndrome using fetal magnetocardiography. *Prenat Diagn.* 1999; 19: 677-80.
 42. Cuneo BF, Ovadia M, Strasburger JF, et al. Prenatal diagnosis and in utero treatment of torsades de pointes associated with congenital long QT syndrome. *Am J Cardiol.* 2003; 91(11): 1395-8.
 43. Strasburger JF. Fetal arrhythmias. *Prog Pediatr Cardiol* 2000; 11(1): 1-17.
 44. Naheed ZJ, Strasburger JF, Deal BJ, et al. Fetal tachycardia: mechanisms and predictors of hydrops fetalis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1736-40.
 45. Kleinman CS, Nehgme R, Copel JA, et al. Fetal cardiac arrhythmias: diagnosis and therapy. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Maternal-fetal medicine*. Philadelphia (PA): Saunders, 1998: 301-18.
 46. Gest AL, Hansen TN, Moise AA, Hartley CJ. Atrial tachycardia causes hydrops in fetal lambs. *Am J Physiol* 1990; 258: H1159-63.
 47. Allan LD. Cardiac ultrasound of the fetus. *Arch Dis Childhood.* 1984; 59: 603-4.
 48. Parilla BV, Strasburger JF, Socol ML. Fetal supraventricular tachycardia complicated by hydrops fetalis: a role for direct fetal intramuscular therapy. *Am J Perinatol* 1996; 13: 483-6.
 49. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985; 312: 82-90.
 50. Berkowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 414-43.
 51. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling, et al. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2001; 345(1): 3-8.
 52. Gielchinsky Y, Rojansky N, Fasouliotis SJ, et al. Placenta accreta-summary of 10 years: a survey of 310 cases. *Placenta* 2002; 23(2-3): 210-4.
 53. Webb JC, Gilson G, Gordon L. Late second stage rupture of the uterus and bladder with vaginal birth after cesarean section: a case report and review of the literature. *Matern Fetal Med* 2000; 9(6): 362-5.
 54. Krapp M, Kohl T, Simpson JM, et al. Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart.* 2003; 89(8): 913-7.
 55. Azancot-Benisty A, Jacqz-Aigrain, Guirgis NM, et al. Clinical and pharmacologic study of fetal supraventricular tachyarrhythmias. *J Pediatr* 1992; 121: 608-13.
 56. Ebenroth ES, Cordes TM, Darragh RK. Second-line treatment of fetal supraventricular tachycardia using flecainide acetate. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 483-7.
 57. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo, the cardiac arrhythmia suppression trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-8.
 58. Strasburger JF, Cuneo BF, Michon MM, et al. Amiodarone therapy for drug-refractory fetal tachycardia. *Circulation.* 2004; 109(3): 375-9.
 59. Oudijk MA, Ruskamp JM, Ververs FF, et al. Treatment of fetal tachycardia with sotalol: transplacental pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(4): 765-70.
 60. Oudijk MA. Fetal tachycardia, diagnosis and treatment and the fetal QT interval in hypoxia. Thesis Utrecht 2003. ISBN 90-393-3301-7.

6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Οικογενειακού Προγραμματισμού, "Υπογεννητικότητα - Δημογραφικό - Αντισύλληψη"
26-28 Φεβρουαρίου 2010 Ελληνικός Σύνδεσμος Οικογενειακού Προγραμματισμού, Αλεξ/πολη, First Conferences & Events τηλ. 210-7787016

1ο Συνέδριο: Ο ρόλος της Ρομποτικής Χειρουργικής στη Γυναικολογία, 12 Μαρτίου 2010, Ελληνική Εταιρεία Γυναικολογικής Ρομποτικής Χειρουργικής. Νοσοκομείο ΙΑΣΩ. Οργάνωση: MDcongress, Αλ. Παναγούλη 118, 153 43 Αγ. Παρασκευή, Τηλ.: 210.6074200, e-mail: md@mdcongress.gr, www.robotgyn.mdcongress.gr

Ian Donald

Bari, 12-13 Μαρτίου 2010-02-01, www.cicsud.it

Επιστημονικό Συμπόσιο με θέμα: «Ψυχοσεξουαλικά και ψυχοσωματικά προβλήματα στη Μαιευτική και Γυναικολογία»
13-14 Μαρτίου 2010: Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Λάρισας, 2410 682795, 2410 617000

«3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ουρογυναικολογίας και Αποκατάστασης Διαταραχών Πνευλικού Εδάφους»
19-21 Μαρτίου 2010: Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Τηλ.: 210 7217835

European Breast Cancer Conference

24-27 Μαρτίου 2010, www.ecco-org.eu

ISUOG

25-28/3/10, info@iusog2010.com

«Εξελίξεις στη Μαιευτική - Γυναικολογία».

16-18 Απριλίου 2010: Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα. Τηλ.: 2610 999563 - 2610 999681

3ο Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής - Γυναικολογίας με θέμα: «Παθολογία Πνευλικού Εδάφους - Φλεγμονές Ουροποιητικογεννητικού Συστήματος», 24-25 Απριλίου 2010: Ηράκλειο Κρήτης, MIKA TRAVEL, 2810 228226

Fetus as a Patient

25-28 Απριλίου 2010. San Diego, California, www.fetus2010.com

EBCOG

5-8 Μαΐου 2010, Antwerp, Belgium

Συμπόσιο Κλινικής Ογκολογίας. Ορμόνες και καρκίνος Μαστού, 7-8 Μαΐου 2010, Ξενοδοχείο Dívani Caravel, Αθήνα. Οργάνωση: MDcongress, Αλ. Παναγούλη 118, 153 43 Αγ. Παρασκευή, Τηλ.: 210.6074200, e-mail: md@mdcongress.gr, www.mastos.mdcongress.gr

Αντιμετώπιση κλινικών προβλημάτων στην Μαιευτική & Γυναικολογία βασιμμένες στην Ιατρική των ενδείξεων, 07-08 Μαΐου 2010, Νοσοκομείο Ιασώ. Ένωση Μαιευτήρων-Γυναικολόγων Ελλάδος, Οργάνωση: MDcongress, Αλ. Παναγούλη 118, 153 43 Αγ. Παρασκευή, Τηλ.: 210.6074200, e-mail: md@mdcongress.gr, www.evidence2010.mdcongress.gr

6ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Εμβρυομητρικής Ιατρικής

14-16 Μαΐου 2010: Μέτσοβο, Συνεδριακό Κέντρο Διάσελο. Erasmus A.E., 210 7257693

3rd International Meeting Laparoscopic Complications: Prevention and if things go wrong what next?

14-16 Μαΐου 2010: Athens Centre of Endoscopic Training (A.C.E.T.), Μέγαρο Μουσικής Αθηνών, Οργάνωση: MDcongress, Αλ. Παναγούλη 118, 153 43 Αγ. Παρασκευή, Τηλ.: 210.6074200, Fax: 210.6074222, e-mail: md@mdcongress.gr, www.complications2010athens.com

11th CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CONTRACEPTION AND REPRODUCTIVE HEALTH

19-22 Μαΐου 2010, Tih Haque, Netherlands, www.contraception-esc.com/thehaque.htm

20 χρόνια Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση, 29-30 Μαΐου 2010, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών & Α' Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ASTIR PALACE, Οργάνωση: MDcongress, Αλ. Παναγούλη 118, 153 43 Αγ. Παρασκευή, Τηλ.: 210.6074200, e-mail: md@mdcongress.gr, www.preimplantation2010.mdcongress.gr

ECPM

26-29 Μαΐου 2010, Granada - Spain, www.ecpm2010.org

Ετήσια Ειδική Σύνοδος

4-5 Ιουνίου 2010: Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογική Εταιρεία, Αθήνα

2nd Athens Obstetrical Forum: Αντιπαραθέσεις στην Εμβρυομητρική Ιατρική, 12-13 Ιουνίου 2010, Ξενοδοχείο King George, Αθήνα, Οργάνωση: MDcongress, Αλ. Παναγούλη 118, 153 43 Αγ. Παρασκευή, Τηλ.: 210.6074200, e-mail: md@mdcongress.gr, www.forumperinatal2010.mdcongress.gr

8ο Ευρωπαϊκό Σεμινάριο Κολποσκόπησης & Παθολογίας Τραχήλου, 25-26 Ιουνίου 2010, Ξενοδοχείο Hilton, Αθήνα. Οργάνωση: MDcongress, Αλ. Παναγούλη 118, 153 43 Αγ. Παρασκευή, Τηλ.: 210.6074200, Fax: 210.6074222, e-mail: md@mdcongress.gr, www.athensefc2010.mdcongress.gr

15th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy

11-14 Ιουλίου 2010-02-01, Amsterdam, Netherlands, www.ispdhome.org

Global Congress of Maternal and Infant Health

21-26/9/2010, Barcelona2010@matres-mundi.org

20th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

10-14 Οκτωβρίου 2010-02-01, Prague, Czech Republic, www.isuog.org

4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδομητρίωσης, Ελληνική Εταιρεία Ενδομητρίωσης, 15-17 Οκτωβρίου 2010, Ξενοδοχείο Μοενεπρίκ- Ηράκλειο Κρήτης, Ελληνική Εταιρεία Ενδομητρίωσης. Οργάνωση: MDcongress, Αλ. Παναγούλη 118, 153 43 Αγ. Παρασκευή, Τηλ.: 210.6074200, e-mail: md@mdcongress.gr, www.4endometriosis.mdcongress.gr

IAPM

22-24 Οκτωβρίου 2010, Osaka, www.fetal-medicine-pooh.jp

16th International Congress of the international society of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology

28-30 Οκτωβρίου 2010-02-01, Venezia, Italy

3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπερήχων, 10-12 Δεκεμβρίου 2010 (δεν έχει ορισθεί ακόμη ο Συνεδριακός Χώρος).

Οργάνωση: MDcongress, Αλ. Παναγούλη 118, 153 43 Αγ. Παρασκευή, Τηλ.: 210.6074200, e-mail: md@mdcongress.gr, www.3ultrasound.mdcongress.gr

Controversies in Obstetrics and Gynecology & Infertility

4-7 Νοεμβρίου 2010-02-01. Berlin, Germany, www.comtecmed.com/cogil/berlin

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ 2010

19th Annual Congress of the Egyptian Society of Gynaecology and Obstetrics (ESGO) with the theme "Advances and Debates in Clinical Obstetrics and Gynecology".

March 3-5, 2010, Hurghada, Egypt, www.esgo2010.com

14th World Congress of Gynaecological Endocrinology

March 4-7, 2010, International Society of Gynaecological Endocrinology, Firenze, Italy, Tel, +39 050 503985 - Fax: +39 050 2207028

Annual Meeting on Women's Cancer,

March 14 - 17, 2010, Moscone West Convention Center, San Francisco, California

7th Annual Advances in Surgical Gynecology & Female Sexuality,

March 24-27, 2010, Sedona, Arizona, e mail: SedonaInfo@gmail.com

European Congress of Obstetrics & Gynaecology, EBCOG,

May 5-8, 2010, Antwerp, Belgium. Tel: +32-9-233.86.60, Fax: +32-9-233.85.97, E-mail: EBCOG2010@semico.be, www.ebcog2010.be

Eleventh Annual Advanced Workshop on Gynecologic Laparoscopic Anatomy,

May 15-16, 2010, Louisville, Kentucky, www.aagl.org

11th ESC Congress: 'Culture, Communication and Contraception',

May 19, 2010 - May 22, 2010, The Hague, Netherlands. www.contraception-esc.com

16th World Congress on Pediatric and Adolescent Gynecology,

May 23-26, 2010, Montpellier-Le Corum, France, email: c-sultan@chu-montpellier.fr

22th European Congress of Prenatal Medicine,

May 26-29, 2010, Granada, Spain, ecpm.europerinatal.com

The British International Congress of Obstetrics and Gynecology,

June 20, 2010 - June 23, 2010, Psychiatric Problems in Pregnancy Pre Congress Study Day - 20 June 2010, Belfast Waterfront, Belfast, Tel: +44 (0)20 7772 6228, www.rcog.org.uk

37th European Symposium on Calcified Tissues,

June 26, 2010 - June 30, 2010, Glasgow, Scotland, United Kingdom, Tel: +44 (0)1454 610255, Fax: +44 (0)1454 610255

7th Conference of the European Society For Infectious Diseases In Obstetrics And Gynaecology,

September 18-21, 2010, Trieste - Italy, gaia@ekipeventi.it, Tel, +39 333 4014910, Fax, +39 040 9870136

Global Congress Of Maternal And Infant Health,

September 22-26, 2010, Barcelona - Spain, www.globalcongress2010.com

Σημείωση: Παρακαλούνται οι οργανωτές συνεδρίων να ενημερώνουν έγκαιρα την Εταιρεία για τα προσεχή συνέδριά τους προς αποφυγή επικάλυψης

Fifth Annual Meeting of International Academy of Perinatal Medicine

Dubrovnik 31. X. – 1. XI. 2009

THE DECLARATION OF DUBROVNIK

The Prediction and Prevention of Preterm Birth and its Consequences: An Unmet Challenge to Perinatal Medicine, Science and Society

Preterm birth is the defining challenge to obstetrics and neonatology at the beginning of the XXI century. The advances in care of preterm neonates in the last decades has improved survival dramatically in developed and in developing countries, so that the definition of viability has been reframed. Yet, survival of the extreme premature neonate has come with high risk of long term disability. Therefore, besides improved survival, the quality of life of these vulnerable infants should be emphasized by careful and lifelong evaluation of their progress. A legitimate question is whether neonatal medicine has approached the limit of intact extra-uterine life.

The success of neonatal medicine in treating the consequences of preterm birth has not been matched by the prevention of spontaneous or indicated preterm birth. The essential problem has been an incomplete understanding of the mechanisms of disease responsible for spontaneous preterm labor with intact or ruptured membranes or maternal and fetal disorders which result in indicated preterm delivery (e.g. preeclampsia and intra-uterine growth restriction).

The taxonomy of obstetrical disorders responsible for preterm birth is in an early phase in which pathology is recognized by symptoms and signs rather the underlying mechanism of disease leading to these clinical manifestations. The time has come to use the tools of »discovery science« to indentify such mechanisms, as well as to find early biomarkers of risk and interventions aimed the prevention of preterm birth.

It is now clear that preterm birth is not caused by only one pathologic process – but many. The naïve view that a single test and single intervention will prevent all cases of preterm birth should be recognized as an obstacle to progress. While infection/inflammation, vascular pathology and other mechanisms of disease have been identified, others remain to de discovered. A unique feature of pregnancy is the co-existence of two hosts in intimate contact with different genomes and environments. Moreover, while cooperation of the hosts should be expected, the biological interests of fetus and mother may not always coincide. Environmental exposures may

have different effects on a mature host than in a developing organism. Viviparity has created conditions which allow for the potential development of unique pathologic process absent when there is not a symbiotic relationship and there yet unrecognized in medicine.

The identification of known (in other disciplines) and unknown mechanisms of diseases responsible for preterm birth represent the major challenge of perinatal medicine. Our discipline must commit itself to the use of the tools of »discovery science« and computational biology to meet this urgent need. This needs to be followed by rigorous translational science and ethically designed clinical trials.

At the same time, advances in understanding gained to date and the knowledge of promising clinically simple strategies to identify the patient at risk (e.g. vaginal pH testing to identify dysbiosis) and specific interventions to prevent preterm birth, deserve systematic and urgent rigorous testing because of their promise to achieve a dramatic and rapid reduction in the rate of this adverse pregnancy outcome.

The importance of behavioral, social and economic issues predisposing to prematurity need to be recognized and addressed. We advocate adequate support and protection for pregnant women as an integral health promoting activity to prevent preterm birth in all cultures. Pregnant women should be protected form heard work, mistreatment and any kind of exploitation in order to save their and the life of their offspring. Governments should encourage multidisciplinary approach in delivering care to pregnant mother and the newborn. This approach should be aimed to reduce perinatal and maternal mortality by up to 50 percent during the next ten years.

Governments, scientific societies, funding bodies and charitable organizations which fund clinical and basic research need to realize the importance for society of the consequences of preterm birth. We believe that the prevention of preterm birth is possible if perinatal medicine, science and society give the necessary priority to this most urgent problem of mothers, fetal and neonatal patients.

-
- 9 **Μήκος τραχήλου μήτρας και πρόωρος τοκετός: ανασκόπηση βιβλιογραφίας**
Αντσακλής Π., Παπαντωνίου Ν., Αντσακλής Α.
-
- 27 **Εμβρυϊκά κύτταρα κι ελεύθερο εμβρυϊκό DNA. Τι γνωρίζουμε σήμερα και πώς εφαρμόζονται στο μη - επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο;**
Μαρίτσα Β., Καλλιανίδης Κ., Αντσακλής Α.
-
- 43 **Εμβρυϊκή γαστρική ψευδομάζα. Ένα τυχαίο υπερηχογραφικό εύρημα**
Ξηρομερίτης Ν. Π.
-
- 47 **18f-fdg pet scan και καρκίνος ωοθηκών: νεότερα δεδομένα**
Κωτσόπουλος Χ. Ι., Τσάπανος Σ. Β.
-
- 69 **Ραιβοποδία: Πρέπει να γίνεται αμνιοπαρακέντηση;**
Αθάνατος Δ., Ταμπακούδης Π.Γ., Τσακαλίδης Χ., Παπαστεργίου Ν.Μ., Τζεβελέκης Φ., Πάντος Γ., Ασημακόπουλος Α. Ε.
-
- 75 **Doppler μητριάων αρτηριών στο πρότοτορίμνο και έκβαση της κύησης**
Ψαρρά Α., Σωτηριάδης Α., Σεβαστοπούλου Ε., Μαμόπουλος Α., Καραγιάννης Β.
-
- 89 **Προγεννητική διάγνωση συγγενούς εμβρυϊκού αιμαγγειώματος κοιλιακού τοιχώματος**
Αρναούτογλου Χ., Τζιούφα Β., Σταματόπουλος Χ., Σόρτσης Α., Ασημακόπουλος Ε.
-
- 97 **Prune-belly syndrome: Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση βιβλιογραφίας**
Παπουτσής Δ., Παπαντωνίου Ν., Χατζηπαπάς Ι., Σύνδος Μ., Δασκαλάκης Γ., Μεσογίτης Σ., Αντσακλής Α.
-
- 121 **Τετραλογία του Fallot**
Καλλιντέρη Χ., Χιντιπιάς Ι. Η., Γραμματικάκης Ε.Ι., Κασσάνος Δ.
-
- 129 **Ομφαλοκήλη. Υπερηχογραφική διάγνωση, παρακολούθηση και αντιμετώπιση της ανώμαλης σύγκλεισης του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος**
Αραμπατζής Ι., Θεοδωρά Μ., Παπαντωνίου Ν., Δασκαλάκης Γ., Μεσογίτης Σ., Αντσακλής Α.
-

145 **Συγγενής Διαφραγματοκήλη. Υπερηχογραφική Διάγνωση και Σύγχρονες Απόψεις για την Αντιμετώπισή της**
Μπλάνας Κ., Θεοδωρά Μ., Αντσακλής Α.

159 **Προγεννητική διάγνωση συγγενούς καταράκτη σε έμβρυο με Σύνδρομο Lowe**
Δασκαλάκης Γ., Μπάριπας Μ., Αναστασάκης Ε., Λυμπερόπουλος Η., Καλμαντής Κ., Παπαντωνίου Ν., Μεσογίτης Σ., Αντσακλής Α.

177 **Μονήρης ομφαλική αρτηρία: υπερηχογραφική διάγνωση, διερεύνηση και γενετική συμβουλευτική**
Κάππου Δ., Μαντάς Ν., Σηφάκης Σ.

189 **Αξιολόγηση της απεικονιστικής αξίας των υπερήχων στη διάγνωση της ανώμαλης πλακουντοποίησης.**
Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας
Δασκαλάκης Γ., Αναστασάκης Ε., Παπαντωνίου Ν., Μεσογίτης Σ., Αντσακλής Α.

197 **Ηπατική δυσλειτουργία σχετιζόμενη με την κύηση**
Ελενσινιώτης Ι., Παπαδάκης Μ., Αντσακλής Α.

209 **Εμβρυϊκή Ταχυκαρδία**
Καλλιντέρη Χ., Χιντιπιάς Ι. Η., Γραμματικάκης Ε.Ι., Κασσάνος Δ.

Κορυφαία
Επιλογή!

LG10/09

Product marketed under license of Italfarmaco SpA-Italy

Legofer

Πρωτεϊνοηλεκτρικός σίδηρος

Δοκιμασμένα πρώτο!



ELPEN Α.Ε. Φαρμακευτική Βιομηχανία

Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης, Σεβαστείας 11, 115 28 Αθήνα, Τηλ.: 210 74 88 711
Εθνικής Αντιστάσεως 114, 551 34 Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310 459 920-1

www.elpen.gr





8th pregnancy week



10th pregnancy week



12th pregnancy week



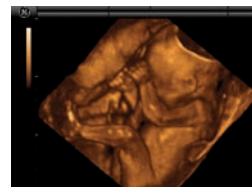
14th pregnancy week



16th pregnancy week



18th pregnancy week



21st pregnancy week



26th pregnancy week



32nd pregnancy week



34th pregnancy week

Look, it's me!

Αγαπημένη μου Μαμά,

Το μεγαλύτερο θαύμα της ανθρώπινης φύσης συμβαίνει εδώ, ακριβώς κάτω από την καρδιά σου. Είμαι εγώ, το μωρό σου, που μεγαλώνω μέσα σου. Όπως βλέπεις με μοναδικό τρόπο στις τρισδιάστατες υπερηχογραφικές εικόνες, από την αρχή είμαι ένα πολύ μικρό ανθρωπάκι. Τόσο μικρό που μόνο η δική σου συνεχής φροντίδα και προστασία είναι η εγγύηση για μένα και για την ασφάλειά μας. Τώρα μαζί με τον ιατρό σου μπορείς να με βλέπεις σε πραγματικό χρόνο σε κάθε υπερηχογραφική σου εξέταση και να βεβαιώνεσαι για την καλή μου υγεία. Το αισθάνεσαι, πόσο μεγαλώνει ο δεσμός μας κάθε φορά που με βλέπεις στο υπερηχογράφημα 3D;



**Σ'ευχαριστώ για την αγάπη σου.
Ανυπομονώ τόσο πολύ να σε δω !!!**



GE imagination at work

GE Medical Systems Ελλάς Α.Ε.Ε.

Λ. Κύπρου 156 & Κωνσταντινουπόλεως 91

164 51 Αργυρούπολη, Αθήνα

Τηλ.: 210 9690 990, 210 9690980 • Fax: 210 9625 931

www.gehealthcare.com/grel

