

Ραδιονουκλιδικές τεχνικές διάγνωσης παθήσεων του πεπτικού συστήματος στην παιδοχειρουργική

Νιόβη Καραβίδα¹,
Γεώργιος Τσικόπουλος²

1. Πυρηνική Ιατρός,
2. Διευθυντής Παιδοχειρουργός,
ΓΝΘ Ιπποκράτειο

Λέξεις ευρετηρίου: Πεπτικό σύστημα
-Παιδοχειρουργική
-Απόφυση Meckel

Διεύθυνση αλληλογραφίας:
Καραβίδα Νιόβη,
Τ.Θ.60876, Τ.Κ.57001 Θέρμη,
E-mail: nkaravida@yahoo.com

Υποβλήθηκε:
28 Σεπτεμβρίου 2010
Εγκρίθηκε τροποποιημένη:
3 Νοεμβρίου 2010

Περίληψη

Υπάρχουν κάποιες σοβαρές παθολογικές καταστάσεις του πεπτικού συστήματος που εμφανίζονται κατά τη νεογνική, βρεφική και παιδική ηλικία στη διάγνωση και παρακολούθηση των οποίων η Πυρηνική Ιατρική συμβάλλει ουσιαστικά. Συγκεκριμένα, με τη μέθοδο της χολοσπινθηρογράφησης συντελεί στην πρώιμη διάγνωση και διαφοροδιάγνωση της ατρησίας των χοληφόρων αγγείων από τη νεογνική ηπατίτιδα με ακρίβεια της τάξεως του 95%. Με τη μέθοδο αυτή ακόμη ανιχνεύονται μετεγχειρητικές επιπλοκές, όπως διαφυγή χολής ή απόφραξη χοληφόρων μετά από μεταμόσχευση ήπατος σε παιδιά. Η απεικόνιση της Μεκελείου αποφύσεως με υπερτεχνητικό ανιόν αποτελεί για τους Παιδοχειρουργούς εξέταση αναφοράς προεγχειρητικά και χαρακτηρίζεται από 95% ειδικότητα και 85% ευαισθησία. Το σπινθηρογράφημα με γάλα επισημασμένο με κολλοειδές τεχνητό (milk scan) αποτελεί την πιο ευαίσθητη μη επεμβατική τεχνική για την ανίχνευση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ), λόγω της υψηλής χρονικής διακριτικής ικανότητάς της και αποκαλύπτει τραχειοοισοφαγικές επικοινωνίες σε νεογνά με επίμονο βήχα και υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις. Τέλος, ο προσδιορισμός δεικτών, όπως η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), το T-αντιγόνο των ερυθροκυττάρων, η δεσμευτική πρωτεΐνη των λιπαρών οξέων του γαστρεντερικού σωλήνα (I-FABP), η S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης και η β-γαλακτοσιδάση των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου με ραδιοανοσολογικές μεθόδους (RIA) χρησιμεύουν στη διάγνωση, παρακολούθηση και πρόγνωση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (NEK) των νεογνών.

Hell J Nucl Med 2010; 13(3):308-313 • Published on line: 25-11-2010

Εισαγωγή

Συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις διαταραχών του πεπτικού συστήματος σε νεογνά, βρέφη και παιδιά είναι ο ίκτερος, το κοιλιακό άλγος, οι μέλαινες ή αιμορραγικές κενώσεις και οι αναγωγές τροφής, οι οποίες μπορεί να υποκρύπτουν παθήσεις όπως η ατρησία των χοληφόρων αγγείων, η ύπαρξη Μεκελείου αποφύσεως, η ΓΟΠ και η NEK, τις οποίες μπορεί να διαγνώσει η Πυρηνική Ιατρική, όπως θα περιγράψουμε παρακάτω.

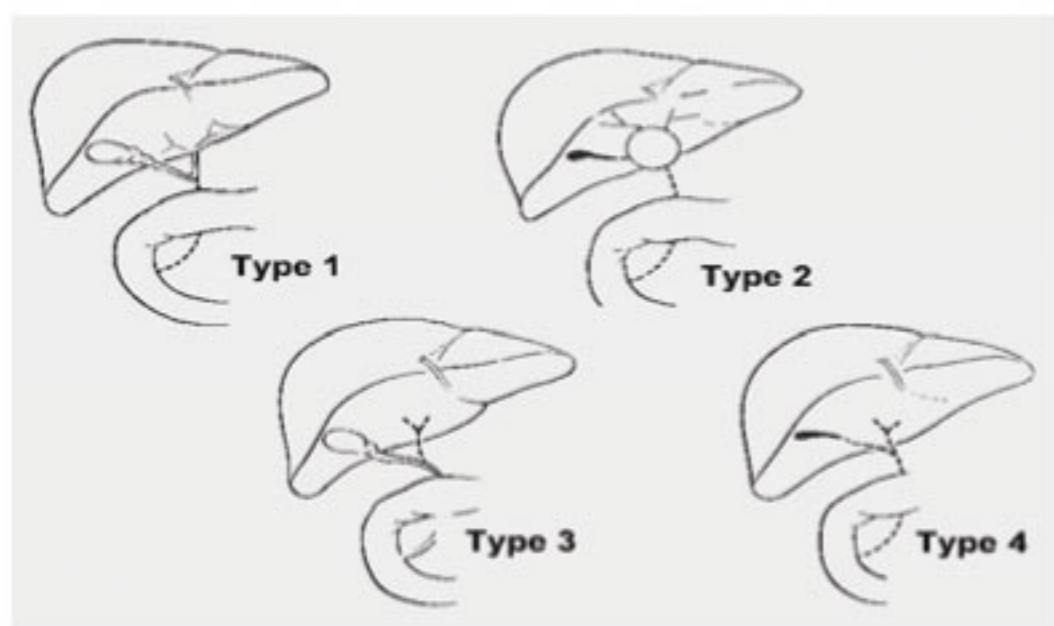
Παρατεινόμενος νεογνικός ίκτερος

Πρόκειται για ίκτερο διάρκειας μεγαλύτερης των 14ημερών στα τελειόμηνα νεογνά και μεγαλύτερης των 21ημερών στα πρόωρα [1]. Η μελέτη του ηπατοχολικού συστήματος με τα επισημασμένα με τεχνητό-99m (^{99m}Tc) παράγωγα του ιμινοδιοξεικού οξέος, όπως τα lidofenin, disofenin και mebrofenin, συμβάλλει ουσιαστικά στη διαφοροδιάγνωση. Τα παράγωγα του ιμινοδιοξεικού οξέος είναι αμφιλιουργικές χηλικές ενώσεις με σαφή διαχωρισμό του λιπόφιλου και του υδρόφιλου τμήματός τους, οι οποίες όταν ενίονται ενδοφλεβίως μεταφέρονται συνδεδεμένες με πρωτεΐνες του πλάσματος στο ήπαρ, όπου και προσλαμβάνονται από τα ηπατοκύτταρα με ανιοντικούς μηχανισμούς. Οι ενώσεις αυτές απεκκρίνονται στη χολή μη συνδεδεμένες με μηχανισμό ενεργητικής μεταφοράς και εμφανίζουν το πλεονέκτημα να μην επηρεάζεται η απεικόνιση της βιοκατανομής τους ακόμη και σε υψηλές τιμές χολερυθρίνης [2, 3].

Στα αίτια του παρατεινόμενου νεογνικού ίκτερου συμπεριλαμβάνονται η ατρησία των εξωηπατικών χοληφόρων, η υποπλασία των ενδοηπατικών χοληφόρων, η νεογνική ηπατίτιδα, το σύνδρομο παχύρρευστης χολής, ο συγγενής υποθυρεοειδισμός, η σηψαιμία, η ηπατοτοξικότητα από ουσίες που εισέρχονται με τη διατροφή, η αιμολυτική νόσος, ενζυμικές ανεπάρκειες, όπως είναι το σύνδρομο Gilbert, το σύνδρομο Crigler-Najjar και η ανεπάρκεια της α₁-αντιθρυψίνης, η κυστική νόσος των εξω- ή ενδο-ηπατικών χοληφόρων, γνωστή ως νόσος Caroli, η δυσπλασία κλάδων της ηπατικής αρτηρίας ή σύνδρομο Alagile και η προοδευτική οικογενής ενδοηπατική χολόσταση ή νόσος Byler [4, 5].

Ατρησία χοληφόρων

Αποτελεί τη συχνότερη αιτία νεογνικού χολοστατικού συνδρόμου και χαρακτηρίζεται από εξελισσόμενη σκλήρυνση των εξωηπατικών χολαγγείων και περιλαμβάνει τέσσερις διαφορετικούς ανατομικούς τύπους, όπως φαίνεται στην Εικ. 1.



Εικόνα 1. Ανατομικοί τύποι ατρησίας εξωηπατικών χοληφόρων: Τύπος 1 (3%): αφορά μόνο το χοληδόχο πόρο, Τύπος 2 (6%): Κύστη στις πύλες του ήπατος επικοινωνούσα με "hairy" ενδοηπατικά χοληφόρα, Τύπος 3 (19%): αφορά τον κοινό ηπατικό πόρο, Τύπος 4 (72%): πλήρης ατρησία εξωηπατικών χοληφόρων.

Παρατηρείται συνήθως σε τελειόμηνα νεογνά, τα οποία εμφανίζουν κλινικά εκτός από ίκτερο και ηπατομεγαλία, ενώ αντίθετα νεογνά με ιδιοπαθή ηπατίτιδα ή χολόσταση είναι συνήθως πρόωρα ή χαμηλού σωματικού βάρους [6, 7]. Η ατρησία των χοληφόρων οφείλεται στην επίδραση τοξικών, ιογενών και ανοσολογικών παραγόντων κατά την ενδομήτρια ή την περιγεννητική περίοδο [8]. Η συχνότητά της ανέρχεται σε 1:8000 έως 1:15000 γεννήσεις [9]. Η πρώιμη διάγνωση της ατρησίας είναι ζωτικής σημασίας, γιατί η χειρουργική παρέμβαση πρέπει να πραγματοποιηθεί εντός των πρώτων 60 ημερών της ζωής του νεογνού. Διαφορετικά θα επισυμβούν μη αναστρέψιμες βλάβες στο ήπαρ (κίρρωση και θάνατος εντός των πρώτων χρόνων της ζωής). Στο παρελθόν θεωρούνταν θανατηφόρα νόσος. Τα τελευταία όμως 30 χρόνια παρατηρήθηκε ουσιαστική μεταβολή στην πρόγνωση αυτής. Πραγματοποιείται θεραπευτικά η παρηγορική επέμβαση Kasai, η οποία χαρακτηρίζεται από αναστόμωση των πυλών του ήπατος στη νήστιδα, έτσι ώστε η χολή να εκτρέπεται προς το έντερο και σε δεύτερο χρόνο ακολουθεί μεταμόσχευση ήπατος [10].

Η χολοσπινθηρογράφηση διαφοροδιαγιγνώσκει την ατρησία των χοληφόρων από την νεογνική ηπατίτιδα με ακρίβεια της τάξεως του 95%. Απαιτείται προετοιμασία του νεογνού με φαινοβαρβιτάλη (5mg/kg/d για 5 ημέρες από το στόμα διαιρεμένα σε δυο δόσεις ημερησίως) πριν την εξέταση, έτσι ώστε να αυξηθεί η ευαισθησία της μεθόδου. Η φαινοβαρβιτάλη ενεργοποιεί τα ένζυμα ηπατικής απέκκρισης και συνεπώς και την απέκκριση της μεμπροφενίνης ($^{99m}\text{Tc-BrlDA}$). Το νεογνό πρέπει να είναι νηστικό από 4ώρου. Χορηγούνται συνήθως 7,4MBq/kg $^{99m}\text{Tc-BrlDA}$, ενώ η ελάχιστα χορηγούμενη ενεργότητα είναι 37MBq καθώς ενδέχεται να απαιτηθούν και λήψεις 24h. Το πρωτόκολλο απεικόνισης περιλαμβάνει εικόνες 1sec για 1min και στη συνέχεια εικόνες του 1min για 60min. Ακολουθούν στατικές λήψεις στις 2h, 4h και 24h. Μη απεικόνιση του εντέρου στη λήψη των 24h συνηγορεί υπέρ ατρησίας χοληφόρων. Ψευδώς θετική εξέταση για απόφραξη χοληφόρων (χωρίς απεικόνιση του εντέρου στις 24h) είναι δυνατό να παρατηρηθεί όταν υπάρχει σοβαρή ηπατοκυτταρική βλάβη ενώ επί κλινικών

διαγνωστικών αμφιβολιών, η εξέταση είναι δυνατό να επαναληφθεί [11].

Μεταμόσχευση ήπατος

Το 50%-60% των παιδιών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος πάσχουν από ατρησία εξωηπατικών χοληφόρων. Σπανιότερες αιτίες για μεταμόσχευση ήπατος αποτελούν μεταβολικά νοσήματα, όπως η νόσος Wilson, η ανεπάρκεια α_1 -αντιθρυψίνης, η νόσος Gaucher και η τυροσιναιμία, η ιδιοπαθής οξεία ηπατική ανεπάρκεια, το ενδοηπατικό χολοστατικό σύνδρομο λόγω δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και οι πρωτοπαθείς όγκοι του ήπατος όπως το ηπάτωμα που δεν επεκτείνονται εξωηπατικά [12]. Παιδιά τα οποία έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος ελέγχονται με χολοσπινθηρογράφηση με τα επισημασμένα με ^{99m}Tc παράγωγα του ιμινοδιοξεικού οξέος, τόσο πρώιμα, όσο και απώτερα επί υποψίας επιπλοκών όπως η διαφυγή χολής ή η απόφραξη των χολοπεπτικών αναστομώσεων [13]. Το πλεονέκτημα της μεθόδου έγκειται στην παροχή πληροφοριών για την αιμάτωση του μοσχεύματος, τη λειτουργικότητα των ηπατοκυττάρων και την απέκκριση της χολής, ενώ δε συνοδεύεται από αλλεργικές αντιδράσεις και δεν αυξάνει η πίεση στο χοληφόρο δέντρο, όπως με την έγχυση σκιαστικού. Η εξέταση με τα επισημασμένα με ^{99m}Tc παράγωγα του ιμινοδιοξεικού οξέος θεωρείται μέθοδος εκλογής στην παρακολούθηση του ηπατικού μοσχεύματος μαζί με το σπινθηρογράφημα με επισημασμένο με τεχνητό κασσιτερούχο κολλοειδές ($^{99m}\text{Tc-Sn-colloid}$), το οποίο παρέχει και πληροφορίες σχετικές με την αιμάτωση του ήπατος από την ηπατική αρτηρία και την πυλαία φλέβα.

Ετερότοπος γαστρικός βλεννογόνο

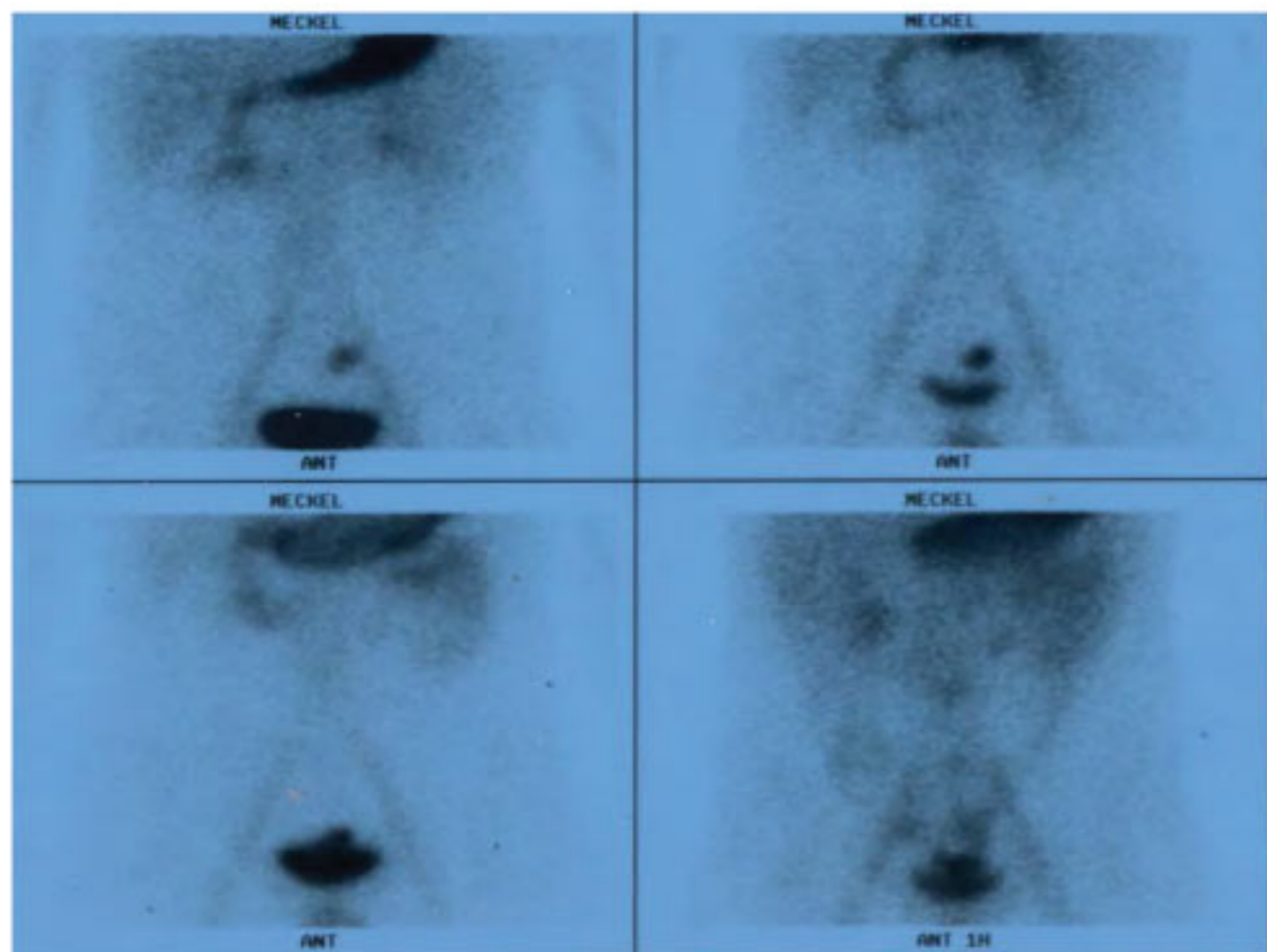
Η παρουσία ετερότοπου γαστρικού βλεννογόνου επί υπάρξεως Μεκέλειου αποφύσεως είναι μια ιστοπαθολογική οντότητα, η οποία ταλαιπωρεί το μικρό ασθενή με υποτροπιάζον κοιλιακό άλγος, εντερική απόφραξη ή/και αιμορραγικές ή μέλαινες κενώσεις.

Η Μεκέλιος απόφυση αποτελεί υπόλειμμα του ομφαλομεσεντέριου πόρου και εντοπίζεται στο αντιμεσεντερικό χείλος του λεπτού εντέρου, συνήθως 80-90cm εγγύτερα από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Το μήκος της κυμαίνεται μεταξύ 1-10cm. Η συχνότητα εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό είναι 1%-3%, ενώ συνηθέστερα αφορά αγόρια <10 ετών. Συμπτωματολογία παρατηρείται στο 25%-40% και από αυτούς το 60% είναι ηλικίας <2 ετών. Το 60% των συμπτωματικών ασθενών έχει έκτοπο γαστρικό βλεννογόνο και το 98% αυτών θα αιμορραγήσει [14].

Η σπινθηρογραφική ανίχνευση του ετερότοπου γαστρικού βλεννογόνου στα παιδιά πραγματοποιείται με ενδοφλέβια χορήγηση υπερτεχνητικού ανιόντος ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) ενεργότητας 1,11-3,7MBq/kg (ελάχιστη 7,4MBq) και η απεικόνιση πραγματοποιείται σε ύπτια θέση με πρόσθιες λήψεις από την περιοχή της ξιφοειδούς αποφύσεως έως την ηβική σύμφυση. Λαμβάνονται εικόνες του 1sec για 1min και στη συνέχεια εικόνες του 1min για 30-60min. Συμπληρωματικές λήψεις σε όρθια θέση, δεξιά πλάγια, οπίσθια ή λοξές είναι δυνατό να ληφθούν διαφοροδιαγνωστικά.

Σπινθηρογραφικά, η Μεκέλιος απόφυση εμφανίζεται συνήθως μέσα στα πρώτα 5-10min, ως μια θερμή εστία προοδευτικά αυξανόμενης ενεργότητας ενδοπεριτοναϊκά, όπως απεικονίζεται στην Εικ. 2, συνηθέστερα στο δεξιό κάτω τεταρτημόριο της κοιλιακής χώρας. Η ενεργότητά της αυξάνει παράλληλα με την ενεργότητα του στομάχου, ωστόσο είναι δυνατό να παρατηρηθούν διακυμάνσεις λόγω γαστρεντερικών εκκρίσεων, τοπικής διάβρωσης ή

αυξημένης έκπλυσης του $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Η ειδικότητα της μεθόδου στα παιδιά είναι 95% και η ευαισθησία 85%. Θεωρείται η εξέταση αναφοράς προεγχειρητικά. Η απορροφηθείσα δόση από 185Mq $^{99m}\text{TcO}_4^-$ είναι 1,250cGy στο όργανο στόχο που είναι ο στόμαχος και 0,070cGy ολοσωματικά [15]. Η ακτινολογική μέθοδος διάγνωσης της Μεκελείου αποφύσεως είναι η εντερόκλιση του λεπτού εντέρου με βάριο, η οποία ωστόσο υπολείπεται της ραδιονουκλιδικής τεχνικής [16] και επιβαρύνει τον ασθενή με απορροφηθείσα δόση 0,900-2,600 cGy [17].



Εικόνα 2. Μεκέλειος απόφυση

Αγόρι ηλικίας 6 ετών με υποτροπιάζον κοιλιακό άλγος και 2 επεισόδια μέλαινας κένωσης. Απεικονίζεται εστιακή συγκέντρωση στην κατώτερη κοιλιακή χώρα προς τα αριστερά της μέσης γραμμής, άνωθεν της ουροδόχου κύστεως, συμβατή με ύπαρξη Μεκελείου αποφύσεως, η οποία επιβεβαιώθηκε χειρουργικά.

Για τη βέλτιστη πραγματοποίηση της εξέτασης, απαιτείται κάποια προετοιμασία του μικρού ασθενούς. Δεν θα πρέπει να έχει λάβει γεύμα τις τελευταίες 4-6 ώρες, ώστε το μέγεθος του στομάχου να είναι όσο το δυνατό πιο μικρό. Να μην έχει προηγηθεί για 3-4 ημέρες βαρουόχος υποκλυσμός, ούτε και χειρισμοί στο έντερο όπως κολονοσκόπηση ή λήψη καθαρικών που μπορεί να διεγείρουν τη μη ειδική πρόσληψη του $^{99m}\text{TcO}_4^-$ [18]. Καλό είναι να έχει γίνει διακοπή αντιεπιληπτικών φαρμάκων, όπως η αιθοσουξιμίδη που λαμβάνεται σε περιπτώσεις *petit-mal* επιληψίας. Δεν χορηγείται υπερχλωρικό κάλιο ή νάτριο για προστασία του θυρεοειδούς του μικρού ασθενούς πριν από την εξέταση, αλλά με το πέρας αυτής σε δοσολογία 6mg/kg, γιατί θα μπλοκαρισθεί και η πρόσληψη του $^{99m}\text{TcO}_4^-$ από το γαστρικό βλεννογόνο. Η απεικόνιση τόσο του ετερότοπου όσο και του ορθότοπου γαστρικού βλεννογόνου στηρίζεται πρωτευόντως στην πρόσληψη του $^{99m}\text{TcO}_4^-$ από τα βλεννοεκκριτικά κύτταρα του βλεννογόνου. Η πρόσληψη αυτή είναι ειδική και καταστέλλεται από τη χορήγηση υπερχλωρικού ανιόντος. Δευτερευόντως το $^{99m}\text{TcO}_4^-$ προσλαμβάνεται και από τα τοιχωματικά κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου. Η πρόσληψη αυτή είναι μη ειδική και δεν καταστέλλεται από το υπερχλωρικό ανιόν [15]. Απαιτείται, επίσης, προετοιμασία με χορήγηση σιμετιδίνης (tagamet) 20-30mg/kg/24h διαιρεμένη σε δυο δόσεις ή ρανιτιδίνης (epadoren, zantac) 2-4mg/kg 2 φορές ημερησίως για τα βρέφη ή 5-10mg/kg ημερησίως για τα παιδιά, από το στόμα, 2 ημέρες πριν την εξέταση και εφ'άπαξ λήψη 1h πριν από την εξέταση [19, 20]. Οι H₂ ανταγωνιστές της ισταμίνης αναστέλλουν την έκκριση βλάννης, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη πρόσληψη του

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ στο εσωτερικό των βλεννοεκκριτικών κυττάρων [21].

Φαρμακολογικοί χειρισμοί με χορήγηση πενταγαστρίνης ή και γλουκαγόνου, το οποίο χορηγούνταν για εξουδετέρωση του αυξημένου περισταλτισμού που προκαλούσε η πενταγαστρίνη και που έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν προκειμένου να αυξηθεί η ευαισθησία της μεθόδου, σπανίως χρησιμοποιούνται στις μέρες μας. Η πενταγαστρίνη λόγω σημαντικών παρενεργειών δεν διατίθεται πλέον εμπορικά στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής [15].

Πριν την απεικόνιση, αλλά και κατά τη διάρκεια της μελέτης εάν χρειαστεί, η ουροδόχος κύστη κενώνεται, διότι τα συχνότερα αίτια ψευδώς θετικών ευρημάτων προέρχονται από το ουροποιητικό σύστημα, και αφορούν περιπτώσεις υδρονέφρωσης, εξωνεφρικής πυέλου, τα σημεία εκβολής των ουρητήρων στην ουροδόχο κύστη ή κάποια ουρητηροκήλη. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα παρατηρούνται επίσης και σε περιοχική εντερίτιδα, απόφραξη, εγκολεασμό, πεπτικά έλκη, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αιμαγγειώματα. Αντιθέτως, τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι δυνατό να οφείλονται σε μη σωστή προετοιμασία, γρήγορη έκπλυση του $^{99m}\text{TcO}_4^-$, επικάλυψη του εκκολπώματος από την ουροδόχο κύστη, ανεπαρκή μάζα γαστρικού βλεννογόνου (<2cm²) ή ανεπαρκή αιμάτωση του εκκολπώματος [18]. Εάν η μελέτη δεν αναδείξει ετερότοπο γαστρικό βλεννογόνο, μπορεί να ακολουθήσει μελέτη με επισημασμένα με τεχνητό ερυθρά αιμοσφαίρια-red blood cells ($^{99m}\text{Tc-RBC}$) είτε με την *in vitro*, είτε με την *in vivo*, είτε συνηθέστερα με την τροποποιημένη *in vivo* μέθοδο για τον έλεγχο τυχόν αιμορραγίας. Η τελευταία τεχνική πραγματοποιείται με την ενδοφλέβια χορήγηση πυροφωσφορικού κασσιτέρου (Sn⁺²-PYP) 10-20μg/kg, αναμονή 10-20 min, λήψη 5mL αίματος σε ηπαρινισμένη σύριγγα και προσθήκη $^{99m}\text{TcO}_4^-$ με βάση το σωματικό βάρος ή την επιφάνεια σώματος του παιδιού, ανάδευση του περιεχομένου για 10 min σε θερμοκρασία δωματίου και επαναχορήγηση του ραδιοφαρμάκου. Η απόδοση αυτής της τεχνικής φτάνει το 85%-90% [18]. Η εξέταση με τα $^{99m}\text{Tc-RBC}$ πρέπει πάντα να έπεται, διότι ο κασσίτερος που χορηγούμε προπαρασκευαστικά παραμένει για περίπου 2-3 μήνες στο σώμα, με αποτέλεσμα να ανάγεται το $^{99m}\text{TcO}_4^-$ και να παγιδεύεται στους ιστούς, ενώ ελαττώνεται η πρόσληψή του από τα βλεννοεκκριτικά κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου [22]. Η μελέτη με $^{99m}\text{Tc-RBC}$ δίνει τη δυνατότητα συνεχούς παρακολούθησης του ασθενούς μέχρι 24h, χαρακτηρίζεται από 90% ευαισθησία και 95% ειδικότητα στην ανίχνευση αιμορραγιών του κατώτερου πεπτικού συστήματος, ενώ μπορεί να αναδείξει διαλείπουσα αιμορραγία με ρυθμό 10 φορές μικρότερο από εκείνον που αναδεικνύει η αγγειογραφία [18]. Η απορροφηθείσα δόση από 925Mq $^{99m}\text{Tc-RBC}$ είναι 1,2cGy στο όργανο στόχο που είναι η καρδιά και 0,4cGy ολοσωματικά [15]. Η ενεργός δόση από την αγγειογραφία στα παιδιά κυμαίνεται μεταξύ 0,5-2,5mSv [23].

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Αφορά κυρίως νεογνά και βρέφη, λόγω ανωριμότητας της λειτουργίας του οισοφάγου και του στομάχου, αλλά και λόγω προδιαθεσικών παραγόντων, όπως είναι η πρόσληψη μεγάλου όγκου υγρών, η προωρότητα [24] και η αλλεργία στο γάλα της αγελάδας [25]. Επεισόδια παλινδρόμησης συμβαίνουν φυσιολογικά σε όλα τα παιδιά. Στη βρεφική ηλικία, η ΓΟΠ είναι συχνή και θεωρείται φυσιολογικό φαινόμενο. Συνήθως παρατηρείται στους 3 πρώτους μήνες της ζωής, όπου τα μισά βρέφη έχουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο ΓΟΠ την ημέρα. Η

μεγαλύτερη συχνότητα παρατηρείται στην ηλικία των 4 μηνών, όπου περίπου το 70% των βρεφών εμφανίζουν ΓΟΠ, ενώ μέχρι την ηλικία των 12-18 μηνών τα συμπτώματα υποχωρούν στην πλειονότητα των περιπτώσεων [26]. Το συνηθέστερο σύμπτωμα είναι ο βήχας, ενώ ενδέχεται να εμφανιστούν υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν μετά την ηλικία των 18 μηνών, τότε στο 1/3 τα συμπτώματα εμφανίζονται έως και την ηλικία των 4 ετών και σε ένα 5%-10% αυτών είναι δυνατό να παρατηρηθούν σιδηροπενική αναιμία, καθυστέρηση της ανάπτυξης, στενώσεις του πεπτικού και εξάντληση από υποσιτισμό [27, 28]. Επί στενώσεων, υποτροπιάζουσας οισοφαγίτιδας, άπνοιας ή εισροφήσεως, όπως και επί αποτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής απαιτείται χειρουργική επέμβαση [29].

Η διερεύνηση της πάθησης πραγματοποιείται με τις ακόλουθες διαγνωστικές εξετάσεις: Η βαρυούχος οισοφαγογράφιση με τη μέθοδο water siphon test (WST) αποτελεί μια απλή και φθηνή εξέταση, η οποία όταν σε υποψία ΓΟΠ είναι θετική θέτει την ένδειξη για ενδοσκόπηση και βιοψία. Χαρακτηρίζεται από μέτρια ευαισθησία (70%), χαμηλή ειδικότητα (30%) [30] και επιπλέον δίνει μεγάλη απορροφούμενη δόση στον ασθενή. Με την ενδοσκόπηση ελέγχεται η κατάσταση του βλεννογόνου οπτικά και μπορούν να ληφθούν βιοψίες, ωστόσο η ιστολογική επιβεβαίωση της οισοφαγίτιδας δεν είναι απόδειξη για να τεθεί η διάγνωση της ΓΟΠ [31]. Η δοκιμασία ενστάλαξης οξέος κατά Bernstein (υδροχλωρικού οξέος 0,1N) στο περιφερικό τμήμα του οισοφάγου αναπαράγει συμπτώματα ΓΟΠ και επιβεβαιώνει την προέλευση τους από τον οισοφάγο, ωστόσο για τεχνικούς λόγους είναι δύσκολο να εφαρμοστεί στα παιδιά [32]. Η δοκιμασία μέτρησης του pH κατά Tuttle θεωρείται εξέταση αναφοράς. Υπάρχουν όμως και εδώ τεχνικές δυσκολίες [33]. Τοποθετείται ηλεκτρόδιο pHμετρίας στον απώτερο οισοφάγο και πραγματοποιείται 24ωρη καταγραφή. Πτώση του pH <4 είναι διαγνωστική επεισοδίου ΓΟΠ. Για να καταγραφεί όμως δεύτερο επεισόδιο ΓΟΠ πρέπει το ηλεκτρόδιο να καθαριστεί από την παρουσία οξέος, που σημαίνει χαμηλή χρονική διακριτική ικανότητα του συστήματος. Και ενώ ο παλινδρομούν όγκος καθαίρεται εντός λίγων sec, η εξουδετέρωση των οξέων, χάρη στη δράση του σιάλου που καταπίνεται, απαιτεί μερικά min [33]. Τα τελευταία χρόνια δοκιμάζεται και η μέθοδος της Doppler υπερηχοτομογραφίας με τη βοήθεια σκιαστικού contrast-enhanced colour-Doppler ultrasound στην παρακολούθηση παιδιών που πάσχουν από ΓΟΠ και που εμφανίζουν επιπλοκές μετά από χειρουργική ή συντηρητική αντιμετώπιση. Σύμφωνα με κάποιους μελετητές η μέθοδος αυτή συγκρινόμενη με την pHμετρία εμφανίζει ευαισθησία 98% στην ανίχνευση της ΓΟΠ [34].

Κατά τη ραδιονουκλιδική μέθοδο (milk scan) χορηγείται γάλα επισημασμένο με ^{99m}Tc- SN-colloid (185Bq/mL), το οποίο δεν προσροφάται και δεν απορροφάται από τα τοιχώματα του οισοφάγου και του στομάχου. Το βρέφος ή το νήπιο πρέπει να είναι τουλάχιστον νηστικό από 3ωρου. Σημαίνεται η μισή ποσότητα γάλακτος και η υπόλοιπη λαμβάνεται από το στόμα αμέσως μετά από την πρώτη, έτσι ώστε να εκπλυθεί ο στοματοφάρυγγας και να ελαχιστοποιηθούν τα υπολείμματα ενεργότητας στην περιοχή. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί χυμός πορτοκαλιού σε μεγαλύτερα παιδιά ή επισημασμένο γιαούρτι, όταν παρατηρείται άρνηση λήψης υγρών γευμάτων. Αφού το βρέφος ρευτεί, τοποθετείται σε ύπτια θέση και λαμβάνονται οπίσθιες εικόνες σε μονοκέφαλη γ-κάμερα ή πρόσθιες και οπίσθιες σε δικάφαλη γ-κάμερα [35]. Στην αρχή της μελέτης

μπορεί να τοποθετηθεί σημειωτής με ασφαλισμένη εντός αυτού ραδιενεργό ουσία, ώστε να δείχνει την περιοχή του στόματος. Λαμβάνονται εικόνες των 5-10sec για 60min και στη συνέχεια στατικές εικόνες στη 1h και στις 2h για προσδιορισμό και της κένωσης του στομάχου, εάν αυτό είναι επιθυμητό [36]. Λαμβάνεται η καμπύλη ενεργότητας-χρόνου και τοποθετούνται περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) στο στοματοφάρυγγα, τον οισοφάγο και το στομάχο. Η ΓΟΠ εκφράζεται ως το ποσοστό επί τοις εκατό της αρχικής ενεργότητας του στομάχου, που παλινδρομεί στον οισοφάγο και όταν αυτή είναι <4% η μελέτη θεωρείται φυσιολογική. Το αποτέλεσμα επηρεάζεται από τον όγκο του γεύματος και το ρυθμό γαστρικής κένωσης, ενώ με την πάροδο του χρόνου, καθώς ο στόμαχος κενώνεται, ελαττώνεται η ευαισθησία της μεθόδου [35]. Σε μια απλή προσπάθεια ημιποσοτικοποίησης εξετάζει κανείς τον αριθμό των επεισοδίων ΓΟΠ, τη διάρκειά τους εάν είναι <10sec ή >10sec, το επίπεδο σε σχέση με τη μεσότητα του οισοφάγου (high level ή low level) και τον όγκο του περιεχομένου του στομάχου. Δεν υπάρχουν φυσιολογικές τιμές. Όσο πιο πολλά τα επεισόδια ΓΟΠ, υψηλού επιπέδου και μεγαλύτερης διάρκειας, τόσο χειρότερη η πρόγνωση. Επίσης, θεωρείται σημαντικότερη κλινικά η ύπαρξη ΓΟΠ σε μικρό γαστρικό όγκο, όπου εκλείπει το φαινόμενο της υψηλής γαστρικής πίεσης. Από τις μη επεμβατικές εξετάσεις η ραδιονουκλιδική μέθοδος έχει μεγάλη ευαισθησία (75%-100%) στην ανίχνευση ΓΟΠ, λόγω της γρήγορης καταγραφής σε συνάρτηση με το χρόνο (frame 5-10sec). Είναι καλά ανεκτή και εύκολη στην εφαρμογή της.

Υποψία τραχειοοισοφαγικής επικοινωνίας και διαταραχών γαστρικής κένωσης

Εκτός από τη διερεύνηση της ΓΟΠ, η προαναφερθείσα ραδιοϊσοτοπική μέθοδος (milk scan) είναι χρήσιμη σε περίπτωση υποψίας τραχειοοισοφαγικής επικοινωνίας σε νεογνά με βήχα και υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις καθώς και για τον υπολογισμό του χρόνου γαστρικής κένωσης σε νήπια υποσιτιζόμενα, με δυσπεπτικά ενοχλήματα λόγω πυλωρικής στένωσης, νόσο Crohn, σακχαρώδη διαβήτη, υποθυρεοειδισμό ή νευρολογικές διαταραχές. Φυσιολογική θεωρείται η κένωση του στομάχου όταν στη 1h έχει κενωθεί το 40%-50% και στις 2h το 60%-75%. Ο έλεγχος των 2h θεωρείται πιο αξιόπιστος. Τελευταία αναφέρονται προσπάθειες καταγραφής της κένωσης του στομάχου στα νεογνά με τη μέθοδο του προσδιορισμού της βιοαγωγιμότητας στο επιγάστριο ή εμπεδησιομετρία, η οποία σύμφωνα με κάποιες μελέτες εμφανίζει καλή συσχέτιση ($r = 0.86 \pm 0.08$ κατά Pearson; $P < 0.05$) με το milk scan, ωστόσο τα αποτελέσματα είναι ακόμη πολύ πρώιμα [37]. Σε ότι αφορά την ανίχνευση εισρόφησης το milk scan έχει πολύ μικρή ευαισθησία. Αντιθέτως, ως η πλέον κατάλληλη εξέταση θεωρείται το σιαλόγραμμα, το οποίο πραγματοποιείται με ενστάλαξη μικρού όγκου ραδιοεπισημασμένου υγρού στον οπισθοφάρυγγα του νεογνού [38].

Νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Τέλος, μια άλλη σοβαρή πάθηση που εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση για τους νεογνολόγους και τους παιδοχειρουργούς είναι και η NEK. Είναι η συχνότερη γαστρεντερική επείγουσα κατάσταση στα νεογνά και συνοδεύεται από υψηλή περιγεννητική θνητότητα (15%) [39]. Παρατηρείται στο 1% των γεννήσεων και στο 15%-28% των πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών [40]. Αφορά κυρίως τα πρόωρα νεογνά, ενώ τα συμπτώματα εμφανίζονται μετά την έναρξη της σίτισης από το στόμα.

Πιθανότητα, η ανεπαρκής δομική και λειτουργική προσαρμογή της νεογνικής εντερικής μικροκυκλοφορίας στην έναρξη της σίτισης και η μη ελεγχόμενη φλεγμονώδης απάντηση σε βακτηριακές αποικίες, προκαλούν βλάβη στον εντερικό βλεννογόνο που οδηγεί στην είσοδο μικροοργανισμών και ενδοτοξινών στην κυκλοφορία του αίματος [41-43]. Η έγκαιρη διάγνωση της NEK είναι καθοριστικής σημασίας. Η παρακολούθηση γίνεται με πλάγιες ακτινογραφίες κοιλίας (για διαπίστωση τυχόν διάτρησης), με προσδιορισμό του αιματοκρίτη, των αιμοπεταλίων, του pH και των ηλεκτρολυτών. Επιπλέον το υπερηχογράφημα ήπατος μπορεί να αναδείξει την παρουσία αέρα στην πυλαία φλέβα, ακόμα και επί φυσιολογικής ακτινογραφίας κοιλίας. Προς την κατεύθυνση της πρώιμης διάγνωσης η Πυρηνική Ιατρική έχει να προσφέρει τον προσδιορισμό δεικτών με μεθόδους ραδιοανοσολογικές. Στους δείκτες αυτούς ανήκουν η IL-6 [44], η δεσμευτική πρωτεΐνη των λιπαρών οξέων του γαστρεντερικού σωλήνα (I-FABP) [45, 46], η τρανσφεράση της γλουταθειόνης [47], η β-γαλακτοσιδάση των εντεροκυττάρων [48] καθώς και το αντιγόνο Thomsen-Friedenreich των ερυθροκυττάρων [49, 50]. Η σημαντικότητα του προσδιορισμού των δεικτών αυτών έγκειται στη χρησιμότητα τους για την παρακολούθηση αλλά και την πρόγνωση της NEK, μιας και η επιβίωση των πρώων νεογνών, τα οποία είναι επιρρεπή στην εμφάνιση NEK, συνεχώς αυξάνει.

Συμπερασματικά, η διερεύνηση των παθήσεων του πεπτικού συστήματος στα παιδιά, με τις μεθόδους της Πυρηνικής Ιατρικής συντελεί: α) Στη διαφοροδιάγνωση της ατρησίας των χοληφόρων από την νεογνική ηπατίτιδα με ακρίβεια της τάξεως του 95%. β) Στην έγκαιρη ανίχνευση πρώιμων και απώτερων επιπλοκών μετά από μεταμόσχευση ήπατος. γ) Στη διάγνωση της Μεκελείου αποφύσεως με ειδικότητα 95% και ευαισθησία 85%, έτσι ώστε να θεωρείται η εξέταση αναφοράς προεγχειρητικά. δ) Στην ανίχνευση ΓΟΠ με ευαισθησία 75%-100%, λόγω της γρήγορης καταγραφής της παθοφυσιολογίας σε συνάρτηση με το χρόνο. ε) Στην ανίχνευση τραχειοοισοφαγικής επικοινωνίας σε νεογνά με επίμονο βήχα και υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις και στ) Στην πρώιμη διάγνωση, παρακολούθηση αλλά και πρόγνωση της NEK.

Βιβλιογραφία

- Venigalla S, Gourley CR. Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol* 2004; 28: 348-55.
- Ziessman H, O'Malley J, Thrall J. Nuclear Medicine. *The Requisites in Radiology, 3rd edn, Mosby, Philadelphia* 2006; 7: 160-3.
- Krishnamurthy GT, Turner FE. Pharmacokinetics and clinical application of technetium 99m-labeled hepatobiliary agents. *Semin Nucl Med* 1990; 20: 130-49.
- Maisels MJ. Neonatal Jaundice. *Pediatrics in Review* 2006; 27: 443-54.
- UCSF Children's Hospital. The Regents of the University of California. Neonatal jaundice. *Intensive Care Nursery House Staff Manual* 2004; 118-120.
- American Academy of Pediatrics (AAP). Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
- Cohen SM. Jaundice in the full-term newborn. *Ped Nurs* 2006; 32: 202.
- Balisteri WF, Grand R, Hoofnagle JH et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. *Hepatology* 1996; 23: 1682-92.
- Sokol JR, Mack C. Etiopathogenesis of biliary atresia. *Sem Liver Dis* 2001; 21: 517-24.
- Hartley J, Davenport M, Kelly D. Biliary Atresia. *The Lancet* 2009; 374: 1704-13.
- Ziessman H, O'Malley J, Thrall J. Nuclear Medicine. *The Requisites in Radiology, 3rd edn, Mosby, Philadelphia* 2006; 7: 180-2.
- Busuttill R, Sen P, Millis M et al. Liver transplantation in children. *Ann Surg* 1991; 213: 48-57.
- Pascher A, Neuhaus P. Biliary complications after deceased-donor orthotopic liver transplantation. *J Hepatobil Pancr Surg* 2006; 13: 487-96.
- Sfakianakis GN, Conway JJ. Detection of ectopic gastric mucosa in Meckel's diverticulum and in other aberrations by scintigraphy: I. Pathophysiology and 10-year clinical experience. *J Nucl Med* 1981; 22: 647-54.
- Ziessman H, O'Malley J, Thrall J. Nuclear Medicine. *The Requisites in Radiology, 3rd edn, Mosby, Philadelphia* 2006; 11: 373-80.
- Elsayes KM, Menias CO, Harvin HJ et al. Imaging manifestations of Meckel's diverticulum. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 81-8.
- Hirofujii Y, Aoyama T, Koyama S et al. Evaluation of patient dose for barium enemas and CT colonography in Japan. *Br J Radiol* 2009; 82: 219-27.
- Σταθάκη Μ., Καρκαβίτσας Ν. Η διάγνωση των αιμορραγικών παθήσεων του εντέρου με μεθόδους της Πυρηνικής Ιατρικής. *Hell J Nucl Med* 2007; 10: 197-204.
- Information about tagamet. www.rx.com/tagamet-drug.htm
- Information about ranitidine. <http://digestive-system.emedtv.com/ranitidine/ranitidine-dosing-p2.html>
- Βουρλιώτη Π. Το σπινθηρογράφημα με υπερτεχνητικό νάτριο στη διάγνωση της απόφυσης Meckel. *Hell J Nucl Med* 2001; 2: 66-70.
- Howarth DM. The role of nuclear medicine in the detection of acute gastrointestinal bleeding. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 133-46.
- Conolly B, Racadio J, Towbin R. Practice of ALARA in the pediatric interventional suite. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 163-7.
- Morigeri C, Bhattacharya A, Mukhopadhyay K et al. Radionuclide scintigraphy in the evaluation of gastroesophageal reflux in symptomatic and asymptomatic pre-term infants. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1659-65.
- Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002; 110: 972-84.
- Campanozzi A, Boccia G, Pensabene L et al. Prevalence and Natural History of Gastroesophageal Reflux: Pediatric Prospective Survey. *Pediatr* 2009; 123: 779-83.
- Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 Suppl 2: S1-31.
- Henry SM. Discerning differences: gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease in infants. *Adv Neonatal Care* 2004; 4: 235-47.
- Shepherd RW, Wren J, Evans S et al. Gastroesophageal Reflux in Children Clinical Profile, Course and Outcome with Active Therapy in 126 Cases. *Clin Pediatr* 1987; 26: 55-60.
- Fiorentino E, Barbiera F, Cabibi D et al. Barium study associated with water siphon test in gastroesophageal reflux disease and its complications. *Radiol Med* 2007; 112: 777-86.
- Hoffman I, De Greef T, Haesendonck N et al. Esophageal Motility in Children With Suspected Gastroesophageal Reflux Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 Apr 14 [Epub ahead of print].
- Orenstein S, Kochosis S, Orenstein D et al. Stridor and gastroesophageal reflux: diagnostic use of intraluminal esophageal acid perfusion (Bernstein test). *Ped Pulm* 1987; 3: 420-4.
- Euler A, Ament M. Detection of gastroesophageal reflux in the pediatric-age patient by esophageal intraluminal pH probe measurement (Tuttle Test). *Pediatrics* 1977; 60: 65-8.
- Farina R, Pennisi F, La Rosa M et al. Contrast-enhanced colour-Doppler sonography versus pH-metry in the diagnosis of gastro-esophageal reflux in children. *Radiol Med* 2008; 113: 591-8.
- Ziessman H, O'Malley J, Thrall J. Nuclear Medicine. *The Requisites in Radiology, 3rd edn, Mosby, Philadelphia* 2006; 11: 350-5.
- Argon M, Duygun U, Daglitz G et al. Relationship between gastric emptying and gastroesophageal reflux in infants and

children. *Clin Nucl Med* 2006; 31: 262-5.

37. Savino F, Cresi F, Ferrigno M et al. Gastric emptying in infants: epigastric impedance versus scintigraphy. *Acta Paediatr* 2004; 93: 608-12.

38. Berger D, Bischof-Delaloye A, Landry M et al. Bronchopulmonary aspiration syndrome and gastroesophageal reflux in infants and children. *Ped Surg Int* 1986; 1: 168-71.

39. Minino AM, Heron MP, Murphy SL et al. Deaths: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 2007; 55: 111-9.

40. Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 111-5.

41. Grave GD, Nelson SA, Walker WA et al. New therapies and preventive approaches for necrotizing enterocolitis: report of a research planning workshop. *Pediatr Res* 2007; 62: 510-4.

42. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR et al. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatr Res* 2008; 63: 117-23.

43. Brook I. Microbiology and management of neonatal necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol* 2008; 25: 111-8.

44. Morecroft JA, Spitz L, Hamilton PA et al. Plasma cytokine levels in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 396: 18-20.

45. Gollin G, Marks WH. Elevation of circulating intestinal fatty acid binding protein in a luminal contents-initiated model of NEC. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 367-70.

46. Edelson MB, Sonnino RE, Bagwell CE et al. Plasma intestinal fatty acid binding protein in neonates with necrotizing enterocolitis: a pilot study. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1453-7.

47. Khurana S, Corbally MT, Manning F et al. Glutathione S-transferase: a potential new marker of intestinal ischemia. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1543-8.

48. Dimmitt RA, Glew R, Colby C et al. Serum cytosolic beta-glucosidase activity in a rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2003; 54: 462-5.

49. Grant HW, Hadley GP, Adhikari M et al. T-cryptantigen (TCA) activation in surgical neonates: a hidden problem. *Pediatr Surg Int* 1998; 14: 204-7.

50. Hall N, Ong EG, Ade-Ajayi N et al. T cryptantigen activation is associated with advanced necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 791-3.

Review Article

Nuclear Medicine applications of the gastrointestinal tract in Pediatric Surgery

Niovi Karavida, Georgios Tsikopoulos

There are pathological entities of the gastrointestinal tract whose investigation and follow-up remain quite challenging for pediatric surgeons. Although there are many new diagnostic techniques, radionuclide applications still remain important. Nuclear medicine plays a crucial role in diagnosis of biliary atresia and contributes to its differential diagnosis from neonatal hepatitis with an accuracy of 95% through cholescintigraphy. This method also detects postoperative complications, such as bile leaks and obstruction after liver transplantation in children. Technetium-99m pertechnetate scan is considered the standard method for preoperative diagnosis of a Meckel's diverticulum, characterized by a specificity of 95% and a sensitivity of 85%. Milk scan is the most sensitive noninvasive method for detecting gastroesophageal reflux, due to its high temporal acquisition rate and reveals tracheoesophageal communications in neonates suffering from persistent cough and recurrent pulmonary infections. Finally, in case of necrotizing enterocolitis, Nuclear Medicine has to offer the measurement by radioimmunological methods of markers such as IL-6, T-antigen, I-FABP, glutathione S-transferase and β -galactosidase of intestinal mucosa cells, which are useful in the diagnosis, follow-up and prognosis of the disease. *In conclusion*, radionuclide techniques in the investigation of the gastrointestinal tract in neonates and children are useful functional methods, with lower radiation exposure compared to radiological techniques that are usually applied.