



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΟΚΡΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

HELLENIC REPUBLIC
UNIVERSITY OF CRETE
SCHOOL OF MEDICINE



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΩΝ ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**« ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ
ΝΕΟΥΣ ΜΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ »**



**«LIFE-THREATENING COMPLICATIONS OF CHILDREN AND
YOUNG PEOPLE WITH HEMATOLOGICAL ONCOLOGY DISEASES»**

Ρουσάκη Ελένη

ΤΕ Νοσηλεύτρια

ΑΜ 1130048

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2020

Μέλη Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

- **Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παιδων (επιβλέπουσα)**
- **Γεώργιος Μπριασούλης, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Παιδων**
- **Ευμορφία Κονδύλη, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΩΝ, ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης και πραγματοποιήθηκε υπό την επίβλεψη της κ. Ηλίας Σταυρίνα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης.

- Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά:
 - την κ Ηλία Σταυρίνα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων
 - τον κ. Μπριασούλη Γεώργιο, Ομότιμο Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας Παίδων
 - το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό της ΜΕΘΠ
 - την οικογένεια μου

για την αμέριστη υποστήριξη, κατανόηση και καθοδήγηση στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας.

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΝΕΟΥΣ	15
1) ΕΠΕΙΓΟΥΣΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (ΚΝΣ).....	17
1.1 ΟΞΕΙΑ ΣΥΜΠΙΕΣΗ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ	17
1.2 ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΠΙΕΣΗ-ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΣ ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟΣ	18
1.3 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	19
1.4 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΗΣ ΟΠΙΣΘΙΑΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑΣ (POSTERIOR REVER SIBLEENCE RHALOPATHY SYNDROME - PRES)	19
1.5 ΣΠΑΣΜΟΙ.....	21
2) ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	21
2.1 ΣΥΜΠΙΕΣΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΟΔΩΝ.....	21
2.2 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΩ ΚΟΙΛΗΣ ΦΛΕΒΑΣ.....	22
2.3 ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ – ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΕΠΙΠΩΜΑΤΙΣΜΟΣ	23
3) ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	25
3.1 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΛΥΣΗΣ ΟΓΚΟΥ.....	25
3.2 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΡΟΣΦΟΡΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΑΝΤΙΔΙΟΥΡΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ (SIADH).....	27
3.3 ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ.....	28
4) ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	28
4.1 ΥΠΕΡΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ	29
4.2 ΔΙΑΧΥΤΗ ΕΝΔΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΗΞΗ (ΔΕΠ).....	32
4.3 ΘΡΟΜΒΩΣΗ.....	32

5) ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ.....	33
6) ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	34
6.1 ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΞΗ – ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟΣ:	35
6.2 ΔΙΑΤΡΗΣΗ ΕΝΤΕΡΟΥ:.....	36
6.3 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΚΕΝΩΣΕΩΝ	36
6.4 ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ.....	36
6.5 ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ	37
7) ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ – ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	37
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	40
2.ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	41
3. ΜΕΘΟΔΟΣ.....	42
3.1 Ερευνητικός Σχεδιασμός	42
3.2 Δείγμα – Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη	42
3.3 Μέθοδος Συλλογής Δεδομένων.....	42
3.4 Ηθική και Δεοντολογία	43
3.5 Στατιστική Ανάλυση.....	43
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	45
4.1 Περιγραφικά Δεδομένα	45
4.2 Συγχρονικές Συγκρίσεις – Λογιστική Παλινδρόμηση	55
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	59
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ	61
ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ.....	61
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	63
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	64
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	69

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Τα παιδιά με κακοήθεια σε μεγάλο βαθμό κατά τη διάρκεια που νοσούν θα χρειαστεί να νοσηλευτούν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων (ΜΕΘΠ) είτε σε επείγουσα βάση είτε προγραμματισμένα. Οι απειλητικές για τη ζωή επείγουσες καταστάσεις οφείλονται είτε στην ίδια τη νόσο είτε στην θεραπεία και έχουν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας. Οι προγραμματισμένες εισαγωγές αυτών των παιδιών αφορούν κυρίως μετεγχειρητική παρακολούθηση και χορήγηση καταστολής (procedural sedation) για απαραίτητες για τη διάγνωση ή θεραπεία ιατρικές πράξεις.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η καταγραφή των χαρακτηριστικών των παιδιών, εφήβων και νέων με κακοήθη αιματολογικά ή ογκολογικά νοσήματα που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘΠ ΠαΓΝΗ σε επείγουσα ή προγραμματισμένη βάση. Μελετήθηκαν οι αιτίες εισόδου, οι επικίνδυνες για τη ζωή εκδηλώσεις της νόσου, οι κύριες επιπλοκές τους, οι σύγχρονες μέθοδοι αντιμετώπισής τους στη ΜΕΘ καθώς και οι δείκτες έκβασης ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών που εισήχθησαν στη ΜΕΘ προγραμματισμένα έναντι εκείνων που εισήχθησαν επειγόντως, καθώς και των ασθενών με επαναλαμβανόμενες εισαγωγές έναντι αυτών που νοσηλεύτηκαν μόνο μία φορά. Τα δεδομένα αυτά συγκρίθηκαν με τις νέες συστάσεις διεθνών οργανισμών και επιστημονικών εταιριών που ζητούν σήμερα να επανεξεταστούν οι στρατηγικές υποστήριξης και αντιμετώπισης ασθενών με αιματολογικά – ογκολογικά νοσήματα.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά, το είδος της κακοήθειας και το στάδιο νόσου, προηγούμενες νοσηλείες, αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘΠ, βαρύτητα νόσου (PRISM, PELOD), οργανική ανεπάρκεια, θεραπεία και μηχανική υποστήριξη συστημάτων, πιθανή λοίμωξη, επιπλοκές, ψυχολογική/ψυχιατρική υποστήριξη στη νοσηλεία και τελική έκβαση στη ΜΕΘΠ και μετά την έξοδο από τη ΜΕΘΠ. Για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ως ελάχιστο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας το $\alpha=0,005$ (λογισμικό πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences (SPSS v. 24.0)).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Κατά το χρονικό διάστημα 2009 – 2019 εισήχθησαν στη ΜΕΘ 103 παιδιά (αγόρια N=59, 57,3%) με αιματολογικά-ογκολογικά νοσήματα (συμπαγής όγκος N=57, 55,3%). Συνολικά, πραγματοποιήθηκαν 151 εισαγωγές, εκ των οποίων οι 53 (35.1%) ήταν επείγουσες και οι 98 (64.9%) ήταν προγραμματισμένες. Συνολική θνητότητα 9,7%.

Επείγουσα εισαγωγή στη ΜΕΘ Παίδων (N=53, 35,1%) απαιτήθηκε συχνότερα κατά τη φάση διάγνωσης της νόσου και λιγότερο συχνά σε τελικού σταδίου νόσο ($p<0.001$). Μηχανική υποστήριξη αναπνοής έλαβαν 34 ασθενείς (22,5%) και εξωνεφρική κάθαρση 5 ασθενείς (9.4%).

Νοσοκομειακή λοίμωξη καταγράφηκε στο 35.8% των ασθενών εκ των οποίων το 50% ήταν η αιτία εισαγωγής.

Τα παιδιά που απεβίωσαν είχαν: 11,5 φορές (95% ΔΕ 2.281 – 57.972) μεγαλύτερη πιθανότητα επείγουσας 1ης εισαγωγής στη ΜΕΘΠ ($p=0.003$), μεγαλύτερη πιθανότητα πολυοργανικής ανεπάρκειας (22,4% $p<0,001$), μεγαλύτερα score βαρύτητας ανά μονάδα αύξησης PRISM (9.2% $p=0.012$) ή PELOD (9.5% $p=0.007$) και μεγαλύτερη συχνότητα χρήσης αγγειοσυσπαστικών (70% vs 25.6%, $p=0.008$) σε σχέση με τα παιδιά που επιβίωσαν. Ψυχολογική/Ψυχιατρική υποστήριξη έλαβε το 9,4% των ασθενών και 5,7% του οικογενειακού περιβάλλοντος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: 7.12% των εισαγωγών στη ΜΕΘΠ αφορούσε παιδιατρικούς ασθενείς με αιματολογικά-ογκολογικά νοσήματα με κύριες αιτίες επείγουσας εισαγωγής την οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και τη σήψη.

Οι επείγουσες εισαγωγές ήταν κυρίως στην πρωτοδιάγνωση, απαιτούσαν μηχανική υποστήριξη οργανικών λειτουργιών και είχαν χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης από τη μέση επιβίωση ασθενών στη ΜΕΘΠ.

Οι προγραμματισμένες εισαγωγές ήταν συχνότερες, με λιγότερες επιπλοκές και καλή έκβαση.

Τα παιδιά που απεβίωσαν είχαν κυρίως εισαχθεί μη προγραμματισμένα, είχαν υψηλό δείκτη βαρύτητας νόσου και εμφάνισαν συχνότερα πολυοργανική ανεπάρκεια.

ABSTRACT

BACKGROUND: Children with malignant neoplasms are admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) at least once during the course of their illness, either on an urgent or a scheduled basis. Life-threatening emergencies are due either to the disease itself or to treatment, and have an increased risk of mortality. The scheduled admissions of these children mainly concern post-operative monitoring and procedural sedation for medical operations necessary for the diagnosis or treatment.

OBJECTIVES: To identify the characteristics of children, adolescents and young people with malignant haematological or oncological diseases hospitalized at PAGNI hospital on an urgent or scheduled basis. Have been studied causes of admission, life-threatening manifestations of the disease, their main complications, their modern methods of treatment in the PICU, and the outcome prognostic factors between the groups of patients admitted to the PICU scheduled versus those who were urgently admitted, patients with recurrent admissions versus those admitted only once.

These data were compared to the new recommendations of international scientific organizations who are calling today for a review of strategies for the support and treatment of patients with hematologic-oncological diseases.

METHODS: We performed a retrospective observational study. Demographics, type of malignancy and stage of disease, previous hospitalizations, causes of admission to PICU, disease severity (PRSIM, PELOD), organ failure, treatment and mechanical support systems, possible infections, complications, psychological support and outcome to the PICU and after leaving the PICU were registered. Statistical analyses of data was used as the minimum level of statistical significance at $\alpha = 0.05$ (Statistical Package for Social Sciences software (SPSS v. 24.0)).

RESULTS: During the period 2009 – 2019, 103 children (boys N = 59, 57.3%) with hematological-oncological diseases (solid tumors N = 57, 55.3%) were

admitted to PICU. In total, 151 admissions were made, of which 53 (35.1%) were emergency and 98 (64.9%) were scheduled. Overall mortality was 9.7%.

Urgent admissions to the PICU (N = 53, 35.1%) were required more frequently at the time of diagnosis of oncologic disease and less frequently in end-stage disease ($p < 0.001$). Mechanical ventilation was required in 34 patients (22.5%) and renal replacement therapy in 5 patients (9.4%).

Nosocomial infections were reported in 35.8% of patients, of which 50% were the cause of admission.

The deceased children had: 11.5 times (95% DO 2.281 - 57.972) greater probability of urgent 1st admission to PICU ($p = 0.003$), greater probability of multiorgan failure (22.4% $p < 0.001$), higher severity score PRISM (9.2% $p = 0.012$) or PELOD (9.5% $p = 0.007$) and higher frequency of use of inotropic support (70% vs 25.6%, $p = 0.008$) than surviving children. 9.4% of patients and 5.7% of the patient family received psychological support.

CONCLUSIONS: Overall, children with haematological-oncological diseases accounted for 7.12% of all PICU admissions. The main causes of urgent admission were acute respiratory failure and sepsis. Emergency admissions were primarily at diagnosis of the disease, requiring more supportive treatments, and had a lower survival rate than the median survival of PICU patients.

Scheduled admissions were more frequent, with fewer complications and a good outcome.

The deceased children were mostly urgent admitted, had a high incidence of disease severity, and were more likely to have multiorgan failure.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

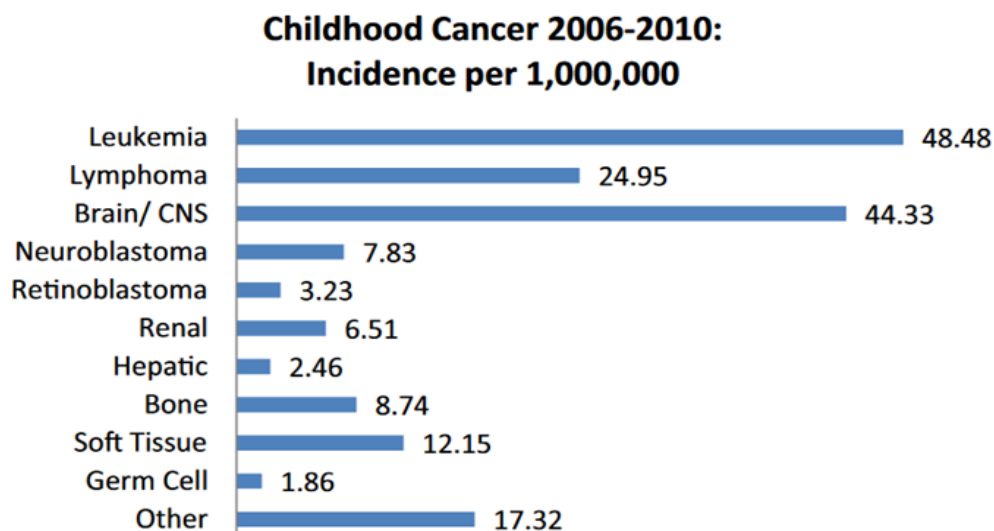
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Περίπου 12.000 νέοι καρκίνοι διαγιγνώσκονται ετησίως σε παιδιά και εφήβους(1). Τα κακοήθη νοσήματα αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου στην παιδική ηλικία μετά τα ατυχήματα(2). Πρώτη σε συχνότητα είναι η λευχαιμία, ενώ από τους όγκους πρώτοι έρχονται αυτοί του εγκεφάλου(2).

Το 40% των παιδιών που θα προσβληθούν από κακοήθη νεοπλασμάτα είναι μικρότερα των 5 ετών και η σχέση αγοριών/κοριτσιών είναι 2/1(3).

Στα παιδιά δεν είναι εφικτή η πρόληψη του καρκίνου γι' αυτό και στόχος είναι η έγκαιρη διάγνωση η οποία βασίζεται στην αναγνώριση των συμπτωμάτων αλλά και των προδιαθεσικών παραγόντων για την ανάπτυξη του(4).

Εντούτοις, η συνολική πρόγνωση στο μεγαλύτερο ποσοστό των επιμέρους κακοηθειών στα παιδιά είναι καλή. Η θνησιμότητα για όλους συνολικά τους καρκίνους στην παιδική ηλικία έχει μειωθεί περίπου στο μισό τα τελευταία 25 χρόνια, ενώ τα ποσοστά επιβίωσης πολλών κακοηθειών συνεχίζουν να βελτιώνονται με την έγκαιρη διάγνωση και την εξέλιξη των θεραπειών(4). Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης του παιδικού καρκίνου είναι σημαντική (Εικόνα 1)(5), και οι σχετιζόμενες επείγουσες καταστάσεις που αναπτύσσονται συνήθως έχουν σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.



Εικόνα 1. Η συχνότητα του παιδικού καρκίνου. (Data from Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editors, SEER cancer review, 1975-2010 Bethesda (MD):National Cancer Institute [1])

Ένα στα τρία ή τέσσερα παιδιά με καρκίνο εισάγεται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων (ΜΕΘΠ), τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της ασθένειάς

τους ως αποτέλεσμα της ίδιας της νόσου ή της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής, είτε σε επείγουσα είτε σε προγραμματισμένη βάση(6)(7). Τα παιδιά με καρκίνο αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 10% όλων των εισαγωγών στη ΜΕΘΠ (8)(9)(10).

Τα παιδιά με κακοήθεια εισάγονται στη ΜΕΘΠ κυρίως για παθολογικά αίτια και μετεγχειρητική παρακολούθηση(3).

Η θνησιμότητα επηρεάζεται σημαντικά από το τύπο εισαγωγής. Τα παιδιά που εισάγονται προγραμματισμένα έχουν πολύ μικρό ποσοστό θνησιμότητας (0-4%)(11)(12)(13). Σε αντίθεση η θνησιμότητα των παιδιών που εισάγονται για παθολογικά αίτια είναι υψηλότερη. Η μεγάλη πολυκεντρική μελέτη από τους Dalton et al. (n = 802) έδειξε ποσοστό θνησιμότητας 13,3% για παιδιά με καρκίνο που είχαν εισαχθεί στη ΜΕΘΠ για μη χειρουργικές αιτίες(12). Μικρότερες μονοκεντρικές μελέτες έδειξαν τη δεκαετία του 2000, ποσοστό θνησιμότητας που κυμαίνονταν από 15% έως 20% σε ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘΠ(14)(15). Τα αποτελέσματα αυτά, παρόλο που είναι υψηλότερα από το ποσοστό θνησιμότητας του γενικού πληθυσμού της ΜΕΘΠ(<4%), είναι ενθαρρυντικά σε σύγκριση με το 50% ποσοστό θνησιμότητας που αναφέρθηκε στη δεκαετία του '80(16).

Είναι βιβλιογραφικά αποδεδειγμένο ότι, ο βαθμός πολυοργανικής ανεπάρκειας συσχετίζεται σημαντικά με την πρόγνωση. Η θνησιμότητα υπερβαίνει το 70% εάν ανεπαρκούν τρία ή περισσότερα όργανα.(11)(13)(17)(15). Η χρήση μηχανικού αερισμού και / ή χορήγηση ινóτροπων φαρμάκων σχετίζονται με την αναπνευστική και / ή καρδιαγγειακή ανεπάρκεια, και αποτελούν σημαντικούς αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες(11)(14)(17)(15). Ο συνδυασμός τους συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση, με τη θνησιμότητα να φτάνει το 54% έως το 100%(12)(13)(17).

Τα παιδιά που εισάγονται στη ΜΕΘΠ κατά τη διάγνωση της νόσου και πριν από την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας, φαίνεται να έχουν καλύτερη πρόγνωση από εκείνα που εισάγονται αργότερα(11). Η διαφορά αυτή μπορεί να οφείλεται στους διαφορετικούς λόγους εισαγωγής μεταξύ αυτών των δύο ομάδων και στην τοξικότητα της ίδιας της χημειοθεραπείας.

Επιπλέον, ο τύπος του καρκίνου επηρεάζει τη θνησιμότητα στη ΜΕΘΠ καθώς τα παιδιά με συμπαγείς όγκους έχουν χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από αυτά με αιματολογικές κακοήθειες(14)(15).

Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και η σήψη αποτελούν τις κύριες αιτίες εισαγωγής στη ΜΕΘΠ(3). Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται ο μη επεμβατικός αερισμός (NIV) περισσότερο σε αυτούς τους ασθενείς, οι οποίοι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι σε λοιμώξεις, διότι δεν διασπά τον αναπνευστικό φραγμό. Τα οφέλη του NIV για τους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς έχουν τεκμηριωθεί τόσο σε ενήλικες(18)(19)(20)(21)όσο και στα παιδιά(22)(23).

Σε μια αναδρομική μελέτη 239 παιδιών με καρκίνο που είχαν εισαχθεί στη ΜΕΘΠ για αναπνευστική ανεπάρκεια, οι Pancera et al(22), συνέκριναν τα παιδιά που υποβλήθηκαν σε NIVγια τουλάχιστον 24 ώρες (n = 120) με παιδιά που υποβλήθηκαν σε επεμβατικό αερισμό (n = 119). Το ποσοστό επιτυχίας του NIV, που ορίζεται ως η απουσία επακόλουθης ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, ήταν 74%. Σαράντα έξι ασθενείς (39%) στην ομάδα του επεμβατικού αερισμού και 93 (77%) στην ομάδα NIV επιβίωσαν στη ΜΕΘΠ(p <0.001). Υπήρξε μια σημαντική διαφορά στην επιβίωση των 30 ημερών μεταξύ της επεμβατικά αεριζόμενης ομάδας (23,3%) και της ομάδας NIV (47%, p <0,0001).

Διάφοροι παράγοντες προδιαθέτουν το παιδί με κακοήθεια στη σήψη(23)(24). Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα, υπεύθυνα για περιόδους παρατεταμένης απλασίας του μυελού των οστών και διάσπαση του δερματικού φραγμού και των βλεννογόνων, ο τύπος του όγκου (οι αιματολογικές κακοήθειες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τους συμπαγείς όγκους) το στάδιο της νόσου, η ουδετεροπενία, καθώς και η παρουσία συννοσηροτήτων και κεντρικών φλεβικών καθετήρων αποτελούν συχνούς παράγοντες κινδύνου για σήψη.

Τα παιδιά με καρκίνο σε σηπτικό σοκ φαίνεται να έχουν πρόγνωση παρόμοια με εκείνη των παιδιών χωρίς καρκίνο, σύμφωνα με τη μελέτη των Pound et al(23).

Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν από τους Kutko et al.(25) που εξέτασαν δεδομένα από 96 επεισόδια σηπτικού σοκ σε 80 ασθενείς στη ΜΕΘΠ. Παρόλο που η μελέτη αυτή δεν τροφοδοτήθηκε επαρκώς για μια τέτοια σύγκριση, δεν υπήρξε διαφορά στα ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ παιδιών με καρκίνο (n = 68) και χωρίς (n = 28, 12% έναντι 18%, αντίστοιχα, p = 0,43).Η διαχείριση παιδιών με καρκίνο σε σηπτικό σοκ δεν διαφέρει ουσιαστικά από αυτή των άλλων παιδιών. Η άμεση εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος κρίνεται απαραίτητη.

Από την πρώτη περιγραφή μεταμόσχευσης μυελού των οστών(HSCT) σε ασθενή με λευχαιμία το 1950(26), οι ενδείξεις και οι λεπτομέρειες αυτής της θεραπείας έχουν εξελιχθεί σημαντικά και η HSCT χρησιμοποιείται πλέον για μια

ευρεία κατηγορία ασθενειών. Παρά τη πρόοδο όμως, η HSCT εξακολουθεί να συνδέεται με πολλαπλές επιπλοκές που αποτελούν σοβαρή απειλή για τον λήπτη του μοσχεύματος (νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή, GVHD), με σοβαρή σήψη ή με δυσλειτουργία οργάνων(27)(28).

Το ποσοστό των μεταμοσχευμένων παιδιών που θα χρειασθεί νοσηλεία στη ΜΕΘΠ κυμαίνεται μεταξύ 10% και 20%(29)(30)(27)(31)(32)(33)(34), αλλά έχει αναφερθεί ποσοστό έως και 44%(35). Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εισαγωγής στη ΜΕΘΠ συγκριτικά με αυτούς που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση(27)(31).

Οι ασθενείς που μεταμοσχεύονται αργά κατά τη διάρκεια της νόσου τους μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για νοσηλεία σε ΜΕΘ από εκείνους που έχουν μεταμοσχευθεί νωρίς(27)(31). Άλλοι παράγοντες κινδύνου για εισαγωγή στη ΜΕΘΠ είναι η παρουσία του GVHD και η σοβαρότητα του(31)(27), η υπερφόρτωση υγρών και το σύνδρομο απόρριψης μοσχεύματος(31).

Στο παρελθόν η πρόγνωση των παιδιών μετά από HSCT που έγιναν δεκτά στη ΜΕΘΠ ήταν πολύ φτωχή, ειδικά όταν απαιτείτο μηχανικός αερισμός. Η πρόγνωση για αυτά τα παιδιά έχει βελτιωθεί την τελευταία δεκαετία, η επιβίωση των παιδιών που υποστηρίχθηκαν αναπνευστικά, μετά από HSCT αυξήθηκε από <20% σε>50%(35)(36)(37)(29)(30)(27)(32)(38)(33)(34). Η επιβίωση στους 6 μήνες φαίνεται να έχει βελτιωθεί, αν και τα δεδομένα για τα παιδιά που έχουν μεταμοσχευθεί μετά το 2000 είναι ελάχιστα.

Αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες σε παιδιά μετά από HSCT αποτελούν η χρήση μηχανικού αερισμού (ειδικά παρουσία πνευμονικής νόσου), η χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων, η πολυοργανική ανεπάρκεια και η ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας(39).

ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΝΕΟΥΣ

Οι επείγουσες καταστάσεις σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να εμφανιστούν ως αποτέλεσμα της ίδιας της νόσου ή ως συνέπεια της θεραπείας(40)(41)(2).

Κάποιες επείγουσες καταστάσεις εμφανίζονται οξέως και απαιτούν άμεση αντιμετώπιση, απαραίτητη λοιπόν κρίνεται η στενή παρακολούθηση, αναγνώριση και διαχείριση πολλών πιθανών επιπλοκών πριν αυτές γίνουν επείγουσες. Η πρόωμη αναγνώριση, εκτίμηση και αντιμετώπιση των επειγόντων καταστάσεων μειώνουν τόσο τη θνησιμότητα όσο και τη θνητότητα(40)(41)(2).

Συνήθεις επείγουσες καταστάσεις είναι οι(40)(41)(2):

1. Επιπλοκές από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)

1. Οξεία συμπίεση νωτιαίου μυελού
2. Αυξημένη ενδοκράνια πίεση – εγκεφαλικός εγκολεασμός
3. Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (Posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES)
4. Νευροτοξικότητα από τη χημειοθεραπεία
5. Σπασμοί

2. Καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές

1. Συμπίεση αναπνευστικών οδών
2. Σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας
3. Περικαρδιακή συλλογή - καρδιακός επιπωματισμός
4. Καρδιακή ανεπάρκεια

3. Μεταβολικές επιπλοκές

1. Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)
2. Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)
3. Υπερασβεστιαμία

4. Αιματολογικές επιπλοκές

1. Αναιμία
2. Θρομβοπενία
3. Υπερλευκοκυττάρωση
4. Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
5. Θρόμβωση

5. Λοιμώξεις

6. Γαστρεντερικές επιπλοκές

1. Εντερική απόφραξη – εγκολεασμός
2. Διάρρηση εντέρου
3. Διαταραχές κενώσεων
4. Λοιμώξεις
5. Οξεία παγκρεατίτιδα

7. Ουρολογικές – νεφρικές επιπλοκές

8. Αλλεργικές αντιδράσεις

1) ΕΠΕΙΓΟΥΣΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (ΚΝΣ)

1.1 ΟΞΕΙΑ ΣΥΜΠΙΕΣΗ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

Η συμπίεση του νωτιαίου μυελού με συνοδά νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία είναι μια πραγματικά επείγουσα κατάσταση η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη νευρολογική βλάβη εάν η θεραπεία καθυστερήσει ακόμη και για λίγες ώρες(6).

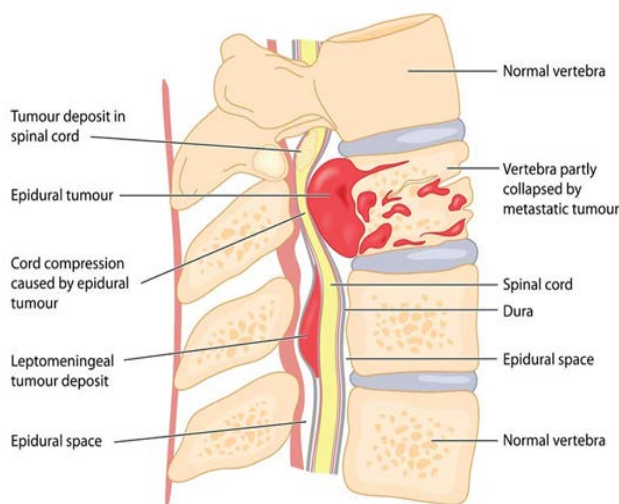
Στον παιδιατρικό πληθυσμό, η συμπίεση του νωτιαίου μυελού μπορεί να είναι αποτέλεσμα μεταγενέστερης μετάστασης, μεμονωμένης υποτροπής ή πρώτο σύμπτωμα κακοήθειας(42).

Συμπίεση του νωτιαίου μυελού έχει αναφερθεί στο 5% των παιδιατρικών ασθενών με συμπαγείς όγκους. Οι όγκοι που συχνότερα προκαλούν συμπίεση του νωτιαίου μυελού είναι το σάρκωμα Ewing (10-20%), το νευροβλάστωμα (5-10%), το οστεοσάρκωμα, οι όγκοι από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, τα σαρκώματα μαλακών μορίων και οι πρωτοπαθείς συμπαγείς όγκοι(σπονδυλικές μεταστάσεις)(42).

Το συχνότερο σύμπτωμα σε ασθενείς με συμπίεση του νωτιαίου μυελού είναι ο πόνος στην ράχη με ριζιτιδική κατανομή (55-95%)(8). Αποτελεί πρώιμο σύμπτωμα και μπορεί να υπάρχει μήνες πριν από την διάγνωση. Άλλα κλινικά συμπτώματα συμπίεσης του νωτιαίου μυελού είναι: μυϊκή αδυναμία – κινητικές διαταραχές (>90%), αισθητηριακές διαταραχές (10-55%), διαταραχές λειτουργίας σφιγκτήρων (10-35%), σύνδρομο ιππουριδίας ενώ σπάνια είναι ασυμπτωματική (2-3%)(8).

Όσον αφορά τον απαραίτητο απεικονιστικό έλεγχο οι απλές ακτινογραφίες είναι ελάχιστα ευαίσθητες και μπορεί να είναι θετικές μόνο στο περίπου 30% των ασθενών με συμπίεση του νωτιαίου μυελού. Μπορεί να αναδείξουν οστεολυτικές ή σκληρυντικές βλάβες σε παρακείμενα οστά, διεύρυνση των μεσοσπονδύλιων διαστημάτων, διεύρυνση του μεσοσπονδύλιου τμήματος ή ασβεστοποιήσεις μέσα σε μια μάζα που περιβάλλει τη σπονδυλική στήλη(10).

Η μαγνητική τομογραφία της σπονδυλικής στήλης αποτελεί τη βέλτιστη απεικονιστική μέθοδος επί υποψίας συμπίεσης του νωτιαίου μυελού(42). Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί όμως μια πρόκληση στους παιδιατρικούς ασθενείς, δεδομένου του χρόνου που απαιτείται για τη μαγνητική τομογραφία της σπονδυλικής στήλης και της τυπικής παρόξυνσης του πόνου με την ύπτια θέση. Αναλγησία και καταστολή μπορεί να απαιτούνται για βέλτιστη απεικόνιση.



Εικόνα 2. Συμπύεση νωτιαίου μυελού προκαλούμενη από μάζα με επισκληρίδια εντόπιση,

Η θεραπεία των εξελισσόμενων νευρολογικών συμπτωμάτων πρέπει να είναι άμεση παρά την ανάγκη διατήρησης επαρκών ιστολογικών πληροφοριών για την ακριβή διάγνωση και την άμεση μακροπρόθεσμη διαχείριση.

1.2 ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΠΙΕΣΗ-ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΣ ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟΣ

Η παρουσία μίας αυξανόμενης ενδοκρανιακής μάζας ή η παρεμπόδιση της ροής του εγκεφαλονωτιαίου υγρού μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη ενδοκράνια πίεση και ενδεχομένως σε εγκεφαλικό εγκολεασμό(43).

Οι όγκοι του ΚΝΣ αποτελούν το δεύτερο συνηθέστερο παιδιατρικό καρκίνος και τη πιο κοινή παιδιατρική συμπαγή κακοήθεια(1).

Αυτές οι επιπλοκές μπορούν να εμφανισθούν σε παιδιατρικούς ασθενείς με όγκους του ΚΝΣ κυρίως υποσκληνιδιακούς, του οπίσθιου βόθρου ή ως αποτέλεσμα της χορηγούμενης θεραπείας.

Τα συμπτώματα μιας τέτοιας κατάστασης είναι πρωινοί έμετοι, κεφαλαλγία, αταξία και σπασμοί, υπέρταση βραδυκαρδία και ανισοκορία(44)(45).

Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου μπορεί να αξιολογήσει ταχέως την παρουσία αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης ή επικείμενου εγκεφαλικού εγκολεασμού, αλλά έχει περιορισμένη διαγνωστική αξία όσον αφορά την απεικόνιση του οπίσθιου βόθρου, όπου ανευρίσκονται πολλές πρωτογενείς παιδιατρικές κακοήθειες του ΚΝΣ(45). Περαιτέρω χαρακτηρισμός μπορεί να επιτευχθεί με τη μαγνητική τομογραφία.

Η αντιμετώπιση της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης γίνεται χορηγώντας στους ασθενείς αυτούς μανιτόλη(0,5-2g/kg) και dexamethazone(1mg/kg), και σε αποτυχία

αυτών άμεση χειρουργική αντιμετώπιση (κοιλιοστομία, κοιλιοπεριτοναϊκή βαλβίδα)(46).

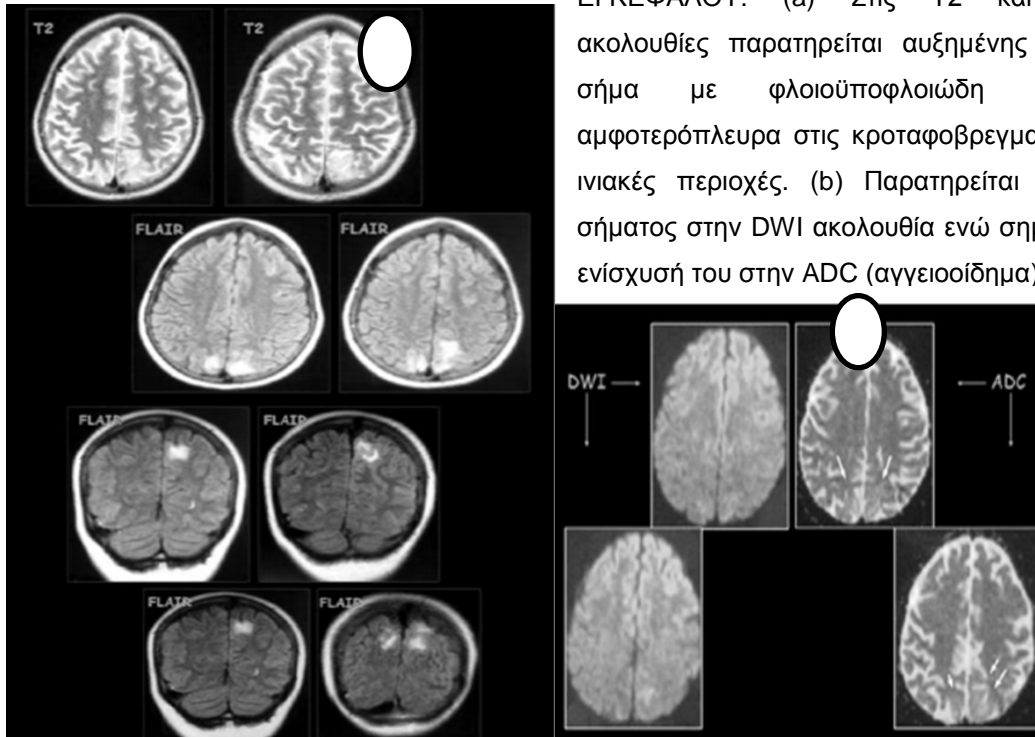
1.3 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τοξικότητα του ΚΝΣ απότοκη ΧΜΘ έχουμε στις εξής περιπτώσεις(40):

1. Υπερδοσολογία ενδοραχιαίας έγχυσης ΧΜΘ.
2. Από λάθος χορήγηση βινκριστίνης, όπου μπορεί να προκληθεί ακαριαία παράλυση.
3. Εγκεφαλοπάθεια από χορήγηση Μεθοτρεξάτης (λευκοεγκεφαλοπάθεια).
4. Εγκεφαλοπάθεια από χορήγηση φωσφαμίδης, σε ποσοστό 3-19% των παιδιών μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Αποτελεί μία αναστρέψιμη κατάσταση μετά τη διακοπή της χημειοθεραπείας. Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει ήπια υπνηλία, σύγχυση, σπασμοί και κώμα. Το αντίδοτο είναι το μπλέ του μεθυλενίου.
5. Εγκεφαλοπάθεια από χορήγηση ARA-C.
6. Στεροειδή (αλλαγές συμπεριφοράς-ψυχωσική συνδρομή).
7. Ρετινοϊκό οξύ-Ψευδοόγκος.

1.4 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΗΣ ΟΠΙΣΘΙΑΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑΣ (POSTERIOR REVER SIBLEENCE PHALOPATHY SYNDROME - PRES)

Το σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας περιλαμβάνει την εμφάνιση οξείας νευρολογικής συμπτωματολογίας που εκδηλώνεται με αιφνίδια διαταραχή επιπέδου συνείδησης-όρασης με χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα που αποδίδονται σε αγγειογενές οίδημα, συχνά αναστρέψιμο, και με συνήθη εντόπιση στη φλοιο-υποφλοιώδη περιοχή των οπισθίων δομών του εγκεφάλου (κροταφικοί, βρεγματικοί, ινιακοί λοβοί)(47).



Εικόνα 3 .ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ: (a) Στις T2 και FLAIR ακολουθίες παρατηρείται αυξημένης έντασης σήμα με φλοιούποφλοιώδη εντόπιση αμφοτερόπλευρα στις κροταφοβρεγματικές και ινιακές περιοχές. (b) Παρατηρείται απουσία σήματος στην DWI ακολουθία ενώ σημειώνεται ενίσχυσή του στην ADC (αγγειοοίδημα).

Προδιαθετικοί παράγοντες (πίνακας 1) μπορεί να έχουν εκλυτικό ρόλο. Με την έγκαιρη κλινική υποψία, τα χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου καθιστούν εφικτή την άμεση αναγνώριση και την αντιμετώπιση για αποτροπή μη αναστρέψιμων βλαβών (κυτταροτοξικό οίδημα)(47).

Πίνακας 1: Προδιαθετικοί παράγοντες συνδρόμου PRES	
	Υπέρταση
	Μεταμόσχευση
	Μετάγγιση αίματος
	Λοίμωξη/σηψαιμία/shock
	Νεφρική ανεπάρκεια
	Αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο
	Ηπατο-νεφρικό σύνδρομο
	Όγκοι του ΚΝΣ
Αυτοάνοσα νοσήματα:	θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, αγγειίτιδα, νόσοι συνδετικού ιστού
	Φάρμακα: κυκλοφωσφαμίδη, κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, υδροξυουρία, IVIG
	Χημειοθεραπεία
	Σύνδρομο λύσης όγκου
	Άλλα: υπομαγνησισαιμία, υπερασβεστιαμία, υποχοληστερολαιμία

1.5 ΣΠΑΣΜΟΙ

Οι σπασμοί στον παιδιατρικό ασθενή με καρκίνο μπορεί να αποτελούν ένδειξη παρουσίας μίας ενδοκράνιας μάζας, μεταβολικών διαταραχών (TLS, SIADH), υπερλευκοκυττάρωσης, λοιμώξεως, υπότασης ή υπέρτασης, αφυδάτωσης, υποξίας, ηπατικής ανεπάρκειας ή μπορεί να παρατηρηθούν μετά από ενδοραχιαία χορήγηση χημειοθεραπείας ή μετά από ακτινοθεραπεία(40).

Η διαχείριση του ασθενούς πρέπει να κατευθύνεται αρχικά στην άμεση καταστολή των σπασμών και στη συνέχεια στην αναζήτηση της αιτίας των σπασμών(40).

2) ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

2.1 ΣΥΜΠΙΕΣΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΟΔΩΝ

Η συμπίεση των αναπνευστικών οδών συχνά (60%) επιπλέκει τις μάζες του μεσοθωρακίου. Η λευχαιμία, το λέμφωμα, το ραβδομυοσάρκωμα και το νευροβλάστωμα αποτελούν τις πιο κοινές αιτίες(47).

Τα παιδιά διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο συμπίεσης των αναπνευστικών οδών λόγω της ευενδοτότητας των τοιχωμάτων της τραχείας και των βρόγχων τους και της μικρότερης εσωτερικής διαμέτρου των αναπνευστικών δομών τους. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων μπορεί να είναι σταδιακή ή αιφνίδια και εξαρτάται από το επίπεδο συμπίεσης. Η παρουσία stridor υποδεικνύει εξωθωρακική συμμετοχή. Η απόφραξη της τραχείας ή των βρόγχων σε χαμηλό επίπεδο μπορεί να προκαλέσει συριγμό, βήχα, δύσπνοια ή ορθόπνοια. Σε παιδιά με ψηλαφητούς λεμφαδένες που είναι ταχυπνοϊκά, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρουσίας κακοήθειας εάν τα συμπτώματα επιδεινωθούν με κάμψη του κορμού προς τα εμπρός ή με την ύπτια θέση(47).

Οι απλές ακτινογραφίες επιβεβαιώνουν την παρουσία μάζας στο μεσοθωράκιο στο 97% των περιπτώσεων. Η υπολογιστική τομογραφία μπορεί να χαρακτηρίσει περαιτέρω μια μάζα, αλλά μπορεί να είναι δύσκολο να επιτευχθεί σε παιδιά με συμπίεση των αεραγωγών. Η διατήρηση τουλάχιστον του 50% της αρχικής διαμέτρου της τραχείας στην υπολογιστική τομογραφία θώρακα υποδηλώνει ότι το παιδί μπορεί να ανεχθεί την αναισθησία. Ωστόσο, οποιαδήποτε διασωλήνωση σε

παιδιατρικό ασθενή με μάζα στο μεσοθωράκιο θα πρέπει να συντονίζεται με ειδικούς στην παιδιατρική αναισθησία, την ωτορινολαρυγγολογία ή την εντατική φροντίδα.

Η θεραπεία κατευθύνεται με βάση τα αποτελέσματα της βιοψίας ιστού, αλλά και βάση της έντασης των συμπτωμάτων(47).

2.2 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΩ ΚΟΙΛΗΣ ΦΛΕΒΑΣ

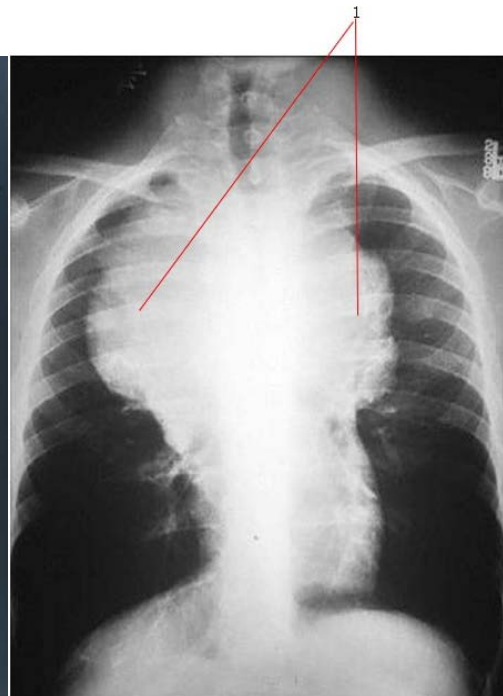
Το σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας (ΣΑΚΦ) αναφέρεται σε μια πλειάδα συμπτωμάτων που είναι αποτέλεσμα της μερικής ή πλήρους απόφραξης της αιματικής ροής από την άνω κοίλη φλέβα στον δεξιό κόλπο. Η απόφραξη μπορεί να προκαλείται όταν η άνω κοίλη φλέβα συμπιέζεται εκ των έξω, προσβάλλεται κατά συνέχεια ιστού ή θρομβώνεται(40).

Στα παιδιά, τα πιο κοινά κακοήθη αίτια του ΣΑΚΦ είναι η λευχαιμία και τα λεμφώματα(48).

Οι αρχικές εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν (εικόνα 4) οίδημα προσώπου, κυάνωση προσώπου, τραχήλου και άνω άκρων, διάταση φλεβών, βήχα, συριγγμό, δυσκολία στην αναπνοή, πληθώρα, παράδοξο σφυγμό, υπέρταση, οίδημα οπτικών θηλών και υποξαιμία(49)(50).



Εικόνα 4. Σύνδρομο ΑΚΦ. Οίδημα προσώπου, φλεβική διαταραχή που περιλαμβάνει το πάνω μέρος του σώματος. Επίσης παρατηρείται δεξιά τραχηλική λεμφαδενοπάθεια.



Εικόνα 5. Α/α θώρακα: (1) μάζα στο πρόσθιο μεσοθωράκιο (λόγω λεμφοβλαστικού λεμφώματος Τ κυττάρων).

Σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες, τα μικρά παιδιά με ΣΑΚΦ είναι λιγότερο πιθανό να παρουσιάσουν ζάλη, συγκοπή, σύγχυση ή οπτικές αλλαγές.

Σε αιφνίδιες περιπτώσεις ΣΑΚΦ, οι οποίες είναι πιο συχνές σε παιδιατρικούς ασθενείς, η παρουσίαση μπορεί να είναι σοκ προκαλούμενο από μειωμένο κοιλιακό όγκο λόγω μειωμένης φλεβικής επιστροφής(51). Το σκύψιμο προς τα εμπρός και η ύπτια θέση μπορεί να επιδεινώσουν περαιτέρω τα συμπτώματα και σημεία των ασθενών με ΣΑΚΦ λόγω της αυξημένης διάτασης του θωρακικού κλωβού ή της αυξημένης ροής αίματος στη μάζα πρόσκρουσης.

Η αυξημένη χρήση ενδοφλέβιων (iv) συσκευών, όπως κεντρικών φλεβικών καθετήρων, αύξησε τον επιπολασμό των σχετιζόμενων με θρόμβωση ΣΑΚΦ σε παιδιά(52).

Η ακτινογραφία θώρακος (εικόνα 5) είναι το προτεινόμενο αρχικό διαγνωστικό εργαλείο σε παιδιά με ΣΑΚΦ, καθώς για τη διενέργεια υπολογιστικής τομογραφίας συχνά απαιτείται η ύπτια θέση και είναι απαραίτητη η γενική αναισθησία(42).

Η αρχική αντιμετώπιση περιλαμβάνει ανύψωση της κεφαλής του κρεβατιού, διατήρηση του παιδιού σε ήρεμη κατάσταση, χορήγηση οξυγόνου και περιστασιακά μέτρια διούρηση(53). Το ΣΑΚΦ που σχετίζεται με θρόμβωση αντιμετωπίζεται με αφαίρεση της ενδοαγγειακής συσκευής, χορήγηση αντιπηκτικής αγωγή και τοποθέτηση αγγειακού stent, όταν είναι απαραίτητο. Το ΣΑΚΦ που σχετίζονται με συμπίεση εκ των έξω μπορεί να απαιτεί επείγουσα ακτινοβολία, χημειοθεραπεία, γλυκοκορτικοειδή, αγγειακό stent ή χειρουργική εκτομή της μάζας(42).

2.3 ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ – ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΕΠΙΠΩΜΑΤΙΣΜΟΣ

Ως περικαρδιακή συλλογή ορίζουμε την παρουσία υπερβολικού υγρού στο περικαρδιακό σάκο(54). Η μεγάλη και ταχεία συσσώρευση υγρού στην περικαρδιακό σάκο μπορεί να οδηγήσει σε συμπίεση της καρδιάς και στην συνέχεια σε καρδιακό επιπωματισμό(55).

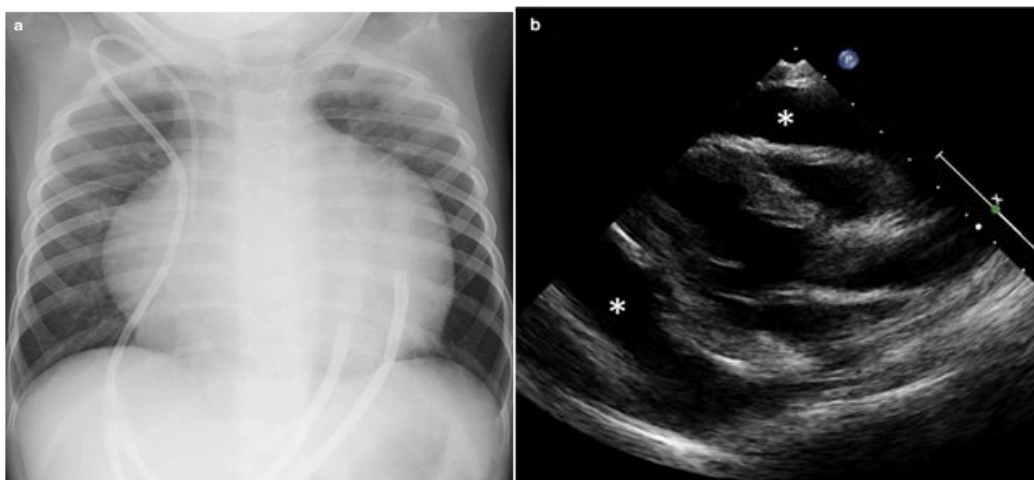
Η περικαρδιακή συλλογή μπορεί να προκληθεί από παρουσία όγκων στο περικάρδιο, από ευκαιριακές λοιμώξεις που αποδίδονται στην ανοσοκαταστολή του ασθενή ή από ίνωση από προηγούμενη ακτινοβολία. Οι πιο συνηθισμένοι όγκοι που προσβάλλουν στο περικάρδιο είναι η λευχαιμία και το λέμφωμα(56)(55)(57). Το

καρδιακό αιμαγγείωμα και το περικαρδιακό τεράτωμα μπορεί να προκαλέσουν νεογνική περικαρδιακή συλλογή(58).

Κλασικά ευρήματα του καρδιακού επιπωματισμού, γνωστά ως τριάδα του Beck, αποτελούν η υπόταση, η βυθιότητα των καρδιακών τόνων και η διάταση των σφαγιτίδων φλεβών. Συμπτώματα και σημεία όπως βήχας, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, ταχυκαρδία και παράδοξος σφυγμός μπορεί επίσης να είναι παρόντα(59).

Με την εξαίρεση των πολύ μεγάλων συλλογών, ο ρυθμός συσσώρευσης υγρού καθορίζει την ανάπτυξη επιπωματισμού και όχι η ποσότητα ή η σύσταση αυτού.

Η ακτινογραφία θώρακα δείχνει μια σφαιροειδούς μεγέθους καρδιακή σιλουέτα (σαν αρχαίο πήλινο δοχείο)(60). (Εικόνα 6a).



Εικόνα 6.(a): ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ: αυξημένος καρδιοθωρακικός δείκτης, (b) ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ: μεγάλη υπερηχογενής περιοχή (αστερισκοί) ανάμεσα στην καρδιά.

Η παρουσία περικαρδιακής συλλογής στον επιπωματισμό μπορεί να αναγνωρισθεί άμεσα με την υπερηχοκαρδιογραφία (εικόνα 6b).Μπορεί επίσης να αναδείξει πάχυνση του περικαρδίου που υποδηλώνει περικαρδίτιδα ή περικαρδιακό όγκο. Η αξονική τομογραφία καρδιάς (CT) αναδεικνύει συμπίεση των καρδιακών κοιλοτήτων προκαλούμενη από την παρουσία του υγρού στο περικάρδιο και μπορεί επίσης να δείξει οζώδεις αλλοιώσεις, πάχυνση του περικαρδίου ή αιμορραγία. Η CT είναι ανώτερη από την υπερευχοκαρδιογραφία στο χαρακτηρισμό της περικαρδιακής συλλογής και της περικαρδικής μάζας, διότι παρέχει ένα μεγαλύτερο πεδίο προβολής και την καλύτερη απεικόνιση των ανατομικών λεπτομερειών(61).

3) ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

3.1 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΛΥΣΗΣ ΟΓΚΟΥ

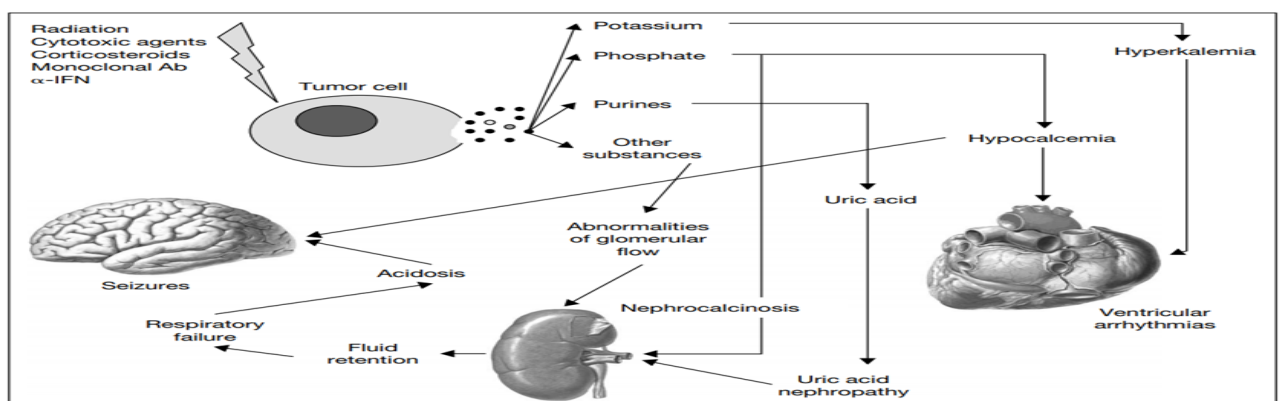
Το σύνδρομο λύσης όγκου (Tumor Lysis Syndrome - TLS) αναφέρεται στο σύνολο των μεταβολικών διαταραχών οι οποίες μπορεί να εμφανισθούν πριν ή μετά την έναρξη θεραπείας για κακοήγη νόσο με αυξημένο φορτίο όγκου(40).

Πρόκειται για δυνητικά θανατηφόρο επιπλοκή της θεραπείας η οποία συμβαίνει όταν μεγάλος αριθμός νεοπλασματικών κυττάρων θανατώνεται ταχέως οδηγώντας στην απελευθέρωση ενδοκυττάρων ιόντων και μεταβολικών προϊόντων στη συστηματική κυκλοφορία(40).

Εγκαθίσταται 12-72 ώρες από την έναρξη της χημειοθεραπείας(ΧΜΘ) ή της ακτινοθεραπείας (ΑΚΘ) ή και αυτόματα πριν την έναρξη οιασδήποτε θεραπείας.

Το TLS, στα παιδιά, παρατηρείται σε μη Hodgkin λεμφώματα και συνήθως στο λέμφωμα Burkitt (38-116 ώρες χρόνος διπλασιασμού κυττάρων)- λεμφοβλαστικό λέμφωμα. Επίσης, παρατηρείται στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) με $WBC > 50.000/\mu l$ με λευχαιμικό φορτίο σε ήπαρ, σπλήνα, λεμφαδένες και νεφρούς, στην ΟΜΛ με $WBC > 100.000/\mu l$ και στη ΧΜΛ(62)(63).

Ο γρήγορος θάνατος μεγάλου όγκου κυττάρων απελευθερώνει ενδοκυτταρικά περιεχόμενα που συσσωρεύονται ταχύτερα από ό, τι μπορούν να καθαριστούν από τους νεφρούς (εικόνα 7). Η ταχεία απελευθέρωση ουρικού οξέως, φωσφόρου, καλίου υπερβαίνει τη δυνατότητα νεφρικής κάθαρσης και χρήσης ενδοκυττάρων μηχανισμών εξουδετέρωσης (buffering system) οδηγώντας σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις(40).



Εικόνα 7. Παθογένεια συνδρόμου λύσης όγκου. Incidence and Pathogenesis of Tumor Lysis Syndrome. Franco Locatellia, Francesca Rossi. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2005, vol 147, pp 61–

Το TLS μπορεί να προκαλέσει οξεία νεφρική ανεπάρκεια, υπερουριχαιμία, υπερφωσφαταιμία, υπασβαστιαιμία, υπερκαλιαιμία(62)(64).

Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, ναυτία, ανορεξία, έμετοι, διάρροια, καρδιακές αρρυθμίες, σπασμοί, επιληπτικές κρίσεις, σημεία εγκεφαλικής υποξίας, πλευριτικό υγρό, ασκίτης, μυϊκές κράμπες και τετανία, πνευμονικό οίδημα, μείωση ή έλλειψη παραγωγής ούρων και αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση. Επίσης, παρατηρούμε, ΗΚΓ-ραφικές ανωμαλίες υπερκαλιαιμίας (διεύρυνση QRS, οξέα T) και υπασβεστιαμίας (παρατεταμένο QT)(62)(64).

Η διάγνωση του TLS βασίζεται σε εργαστηριακές παραμέτρους και στη κλινική εικόνα των παιδιών. Το εργαστηριακό TLS ορίζεται ως μεταβολή 2 ή περισσότερων τιμών του ορού του ουρικού οξέος, καλίου, φωσφόρου ή ασβεστίου. Αυτές οι μεταβολές πρέπει να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της ίδιας 24ωρης περιόδου και εντός 3 ημερών πριν ή έως 7 ημέρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας(65)(64).

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ TLS (≥ 2)

Ουρικό οξύ > του ανώτερου φυσιολογικού ορίου

Κάλιο ≥ 6.0 mEq/L

Φωσφόρος ≥ 6.5 mg/Dl

Ασβέστιο (διορθωμένο) ≤ 7.0 mg/dL

Το κλινικό TLS απαιτεί την παρουσία του εργαστηριακού TLS συν 1 από τις ακόλουθες κλινικές επιπλοκές: αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ορού, καρδιακή αρρυθμία ή αιφνίδιος θάνατος, σπασμοί, νευρομυϊκή αστάθεια(62).

ΚΛΙΝΙΚΟ TLS (≥ 1)

Κρεατινίνη ορού >1,5 του ανώτερου φυσιολογικού ορίου

Καρδιακή αρρυθμία ή αιφνίδιος θάνατος

Σπασμοί

Νευρομυϊκή αστάθεια

Η πρόληψη και η θεραπεία του TLS περιλαμβάνει κυρίως επαρκή ενυδάτωση με 3lt/m² για επαρκή διούρηση 3-5 mL/kg/h και ειδικό βάρος ούρων μικρότερο από 1.010(40).

Τα φάρμακα πρώτης γραμμής για την υπερουριχαιμία περιλαμβάνουν τη Rasburicase 0.2mg/kg μία φορά τη μέρα και την αλλοπουρινόλη 100mg/m² σε τρεις δόσεις. Αυτά τα φάρμακα δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα ενώ η Rasburicase αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανεπάρκεια G6PD(40).

3.2 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΡΟΣΦΟΡΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΑΝΤΙΔΙΟΥΡΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ (SIADH)

Το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο συνήθως είναι αποτέλεσμα παρενεργειών από τη χορηγούμενη χημειοθεραπεία (Πίνακας 2), τραυματισμού του εγκεφαλικού ιστού από χειρουργική επέμβαση ή ακτινοβολία ή σε σπάνιες περιπτώσεις είναι αποτέλεσμα έκτοπης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (όγκοι)(66).

Αντινεοπλασματικά φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν SIADH:		
Βινκριστίνη	Μεθοτρεξάτη	Σισπλατίνη
Κυκλοφωσφαμίδη	Πεντοστατίνη	Μελφαλάνη
Ιφωσφαμίδη	Αλκαλοϊδή της Vinka	

Πίνακας 2: Αντινεοπλασματικά φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν SIADH.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν SIADH γενικά παρουσιάζουν μη ειδικά συμπτώματα όπως αύξηση βάρους, ναυτία, κόπωση, μυϊκή αδυναμία ολιγουρία και κεφαλαλγία, αλλά τα συμπτώματα αυτά μπορεί να εξελιχθούν σε ψευδαισθήσεις, σπασμούς, κώμα και τελικά θάνατο από εγκεφαλικό οίδημα αν ο ασθενής αφεθεί χωρίς θεραπεία(67)(66).

Το SIADH αναγνωρίζεται συνήθως από τις εργαστηριακές εξετάσεις. Η μειωμένη οσμωτικότητα του ορού (<280mOsm/L), σε συνδυασμό με την υψηλή οσμωτικότητα ούρων (> 500mOsm/L) και τη μέτρια (125-130 mEq/L) έως σοβαρή (<120) υπονατριαιμία είναι διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα του SIADH(40).

Ο προσεκτικός και σωστός περιορισμός των υγρών σε συνδυασμό με την αργή διόρθωση των απωλειών (φυσιολογικό ορό σε 500 mL / m² / 24 h) είναι η βέλτιστη στρατηγική(40).

3.3 ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ

Η υπερασβεστιαϊμία στις παιδιατρικές κακοήθειες οφείλεται κυρίως σε εκτεταμένες οστικές μεταστάσεις, και σε έκκριση στην κυκλοφορία από τα νεοπλασματικά κύτταρα του σχετιζόμενου με την παραθορμόνη πεπτιδίου (PHTrP)(40).

Μπορεί να εκδηλωθεί με ναυτία, δυσκοιλιότητα, πολυουρία, αδυναμία, βραδυαρρυθμία, νεφρική ανεπάρκεια, κώμα.

Η θεραπεία της βαρείας (συνήθως) υπερασβεστιαϊμίας απαιτεί άμεση ενυδάτωση των ασθενών με φυσιολογικούς χλωριονατριούχους ορούς και χορήγηση εν συνεχεία διουρητικών της αγκύλης (φουροσεμίδη), Επίσης μπορούν να χορηγηθούν γλυκοκορτικοειδή (π.χ πρεδνιζόνη), καλσιτονίνη, διφωσφονικά και φυσικά άμεση προτεραιότητα αποτελεί η αντιμετώπιση της υποκείμενης νεοπλασίας(40).

4) ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι επείγουσες αιματολογικές επιπλοκές μπορούν να ταξινομηθούν σε διαταραχές της αιμοποίησης και διαταραχές της πήξης. Η μη φυσιολογική αιμοποίηση έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή των διαφόρων κυτταρικών σειρών ως αποτέλεσμα της διήθησης του μυελού ή της τοξικότητας των αιματοποιητικών ιστών που σχετίζεται με τη θεραπεία. Η μειωμένη παραγωγή μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία(41).

Η λευκοκυττάρωση και οι επακόλουθες επιπλοκές της μπορεί να είναι τα αρχικά συμπτώματα λευχαιμίας(40).

Οι διαταραχές της πήξης μπορεί να οδηγήσουν σε αιμορραγία ή θρόμβωση και μπορεί να είναι συνέπεια της θεραπείας της νόσου, του αυξημένου ιξώδους που σχετίζεται με τη λευχαιμία ή των τοπικών επιδράσεων των συμπαγών όγκων(41).

Η θεραπεία των αιματολογικών επιπλοκών σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι σε μεγάλο βαθμό υποστηρικτική και μπορεί να περιλαμβάνει μεταγγίσεις παραγώγων αίματος, θεραπείες για τη στήριξη της παραγωγής του μυελού των οστών

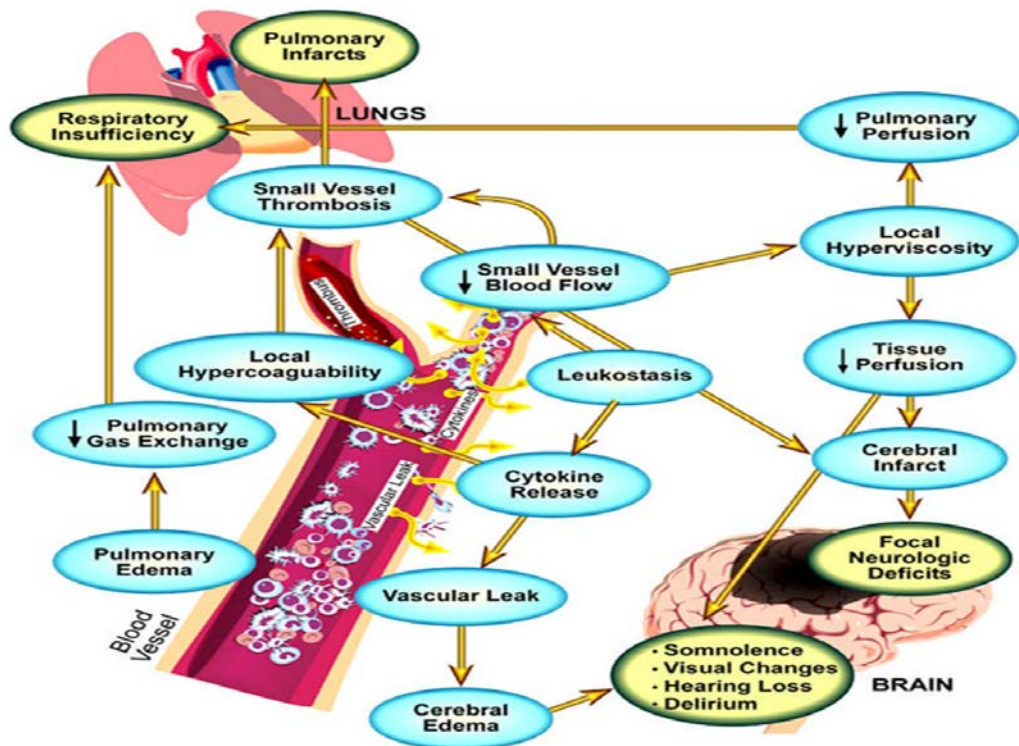
(ανασυνδυσασμένη ερυθροποιητίνη, αυξητικοί παράγοντες) και επαγρύπνηση στην αναζήτηση πιθανών λοιμώξεων. Η σωστή χρήση των παραγώγων αίματος μειώνει τον κίνδυνο αιμορραγίας και την αυξημένη ανοσοαπόκριση σε μελλοντικές μεταγγίσεις(42).

Οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς με καρκίνο θα πρέπει να λαμβάνουν μόνο ακτινοβολημένα προϊόντα αίματος για την πρόληψη της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή. Τα παιδιά πρέπει να θεωρηθούν ότι είναι μη ανοσοποιημένα στον κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και να λαμβάνουν μόνο CMV-αρνητικά παράγωγα αίματος μέχρις ότου γίνει γνωστή η κατάστασή τους ως προς την ανοσία στον CMV. Λευκαφαιρεμένα παράγωγα αίματος και αιμοπεταλίων μπορούν να μειώσουν τη μόλυνση με CMV και να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης πυρετικών αντιδράσεων οφειλόμενων στη μετάγγιση ή αλλοανοσοποίησης(42). Η αλλοανοσοποίηση είναι ιδιαίτερα σημαντική στα παιδιά επειδή η υποκείμενη κακοήθεια μπορεί να χρειασθεί να αντιμετωπιστεί με μεταμόσχευση μυελού των οστών (BMT) και η αλλοανοσοποίηση περιορίζει την πιθανότητα επιτυχούς μεταμόσχευσης(42).

4.1 ΥΠΕΡΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

Η υπερλευκοκυττάρωση παρατηρείται όταν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) είναι μεγαλύτερος από 100.000 / μL . Χαρακτηρίζεται από ενδοαγγειακή συγκέντρωση βλαστών που καταλαμβάνουν τον αγγειακό αυλό με ή χωρίς την παρουσία ινώδους (εικόνα 8), ενώ επιπλοκές της αποτελούν η λευκόσταση και το σύνδρομο λύσεως όγκου(68).

Η υπερλευκοκυττάρωση μπορεί να εμφανιστεί στη διάγνωση ή σε πρόοδο – υποτροπή λευχαιμίας. Εμφανίζεται σε ποσοστό 5-22% σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ), σε ποσοστό 9-13% σε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) και σχεδόν πάντα στη χρόνια φάση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (ΧΜΛ)(40).



Εικόνα 8. Παθογένεια λευκόστασης. Pathogenesis of leukostasis syndrome (S. Howard, MD, St. Jude Children's Research Hospital).

Η διάγνωση της υπερλευκοκυττάρωσης είναι κλινική ενώ σοβαρή υπόνοια λευκόστασης τίθεται όταν ένας ασθενής με οξεία λευχαιμία και υψηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων παρουσιάζει δύσπνοια και βυθιότητα χωρίς άλλη εμφανή αιτία. Το ΚΝΣ, οι οφθαλμοί και οι πνεύμονες, αποτελούν τα πιο συχνά όργανα-στόχους. Επίσης μπορεί να προσβληθούν τα άκρα, οι νεφροί και η καρδιά.

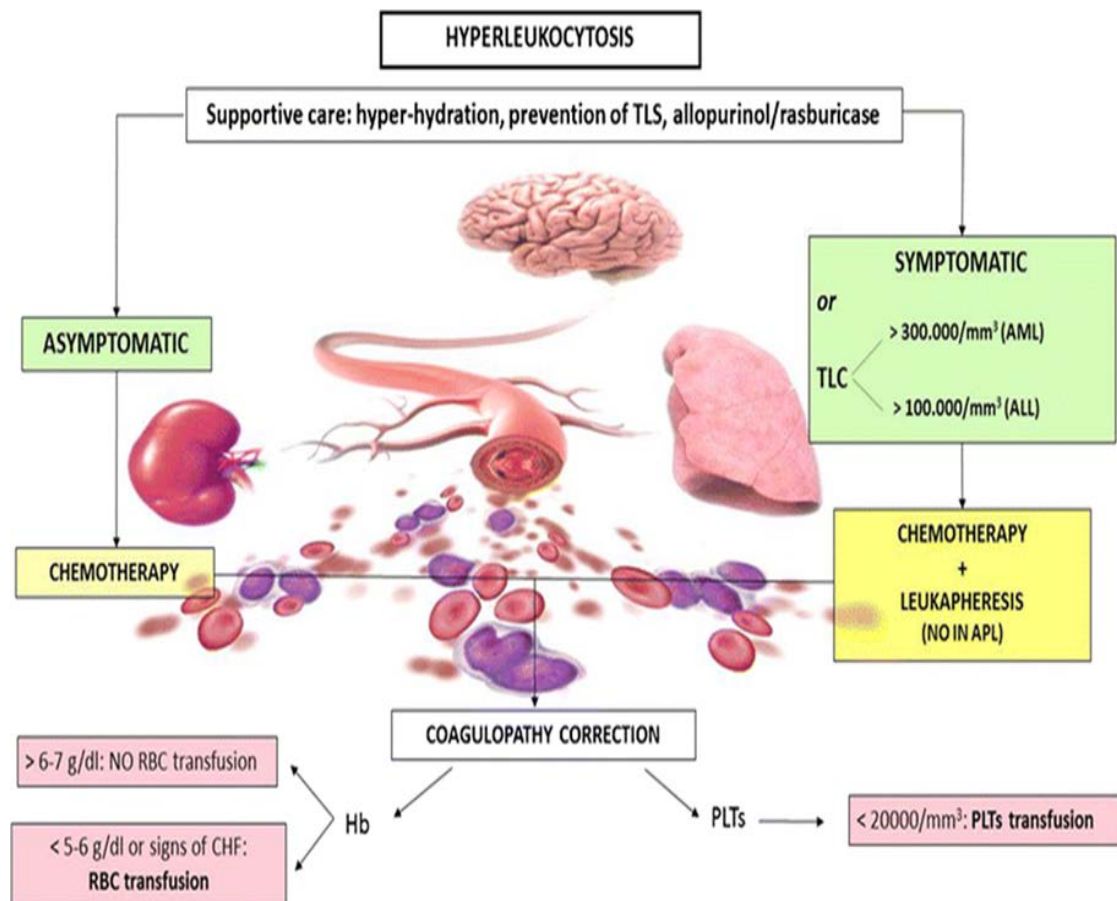
Τα συμπτώματα από τα διάφορα συστήματα εμφανίζονται στο παρακάτω πίνακα:

Αναπνευστικές εκδηλώσεις:	δύσπνοια, ταχύπνοια, υποξία, αναπνευστική δυσχέρεια, αναπνευστική ανεπάρκεια
Νευρολογικές εκδηλώσεις:	διαταραχές επιπέδου συνείδησης, εστιακά ελλείμματα, κεφαλαλγία, σύγχυση, παραλήρημα, αταξία, εγκεφαλικό επεισόδιο, επιληπτικές κρίσεις, σπασμοί
Ουρογεννητικές εκδηλώσεις:	πριαπισμός, νεφρική ανεπάρκεια
Καρδιακές εκδηλώσεις:	καρδιακή ισχαιμία, πνευμονικό οίδημα, αρρυθμίες, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, θρόμβωση
Οφθαλμικές εκδηλώσεις:	αμφιβληστροειδοπάθεια, διαταραχή της νεφρικής αρτηρίας ή των φλεβών
Δερματικές εκδηλώσεις:	κυάνωση, πληθωρικό προσώπείο

Η υπερλευκοκυττάρωση αποτελεί ένα αρνητικό προγνωστικό παράγοντα στις οξείες παιδιατρικές λευχαιμίες διότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου λύσης όγκου και τις αιμορραγικές επιπλοκές(40).

Η θεραπεία κατευθύνεται προς τη μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και τον έλεγχο του κινδύνου μεταβολικών διαταραχών και αιμορραγίας (εικόνα 9).

Ξεκινάμε άμεσα, με την έναρξη της χημειοθεραπείας, υπερενυδάτωση των ασθενών (3lt/m2) και προφύλαξη για το TLS. Η υδροξουρία μπορεί να αποτρέψει την περαιτέρω παραγωγή λευκοκυττάρων. Η κυτταραφαίρεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μειώσει τον αριθμό των κυττάρων αλλά πρέπει να πραγματοποιηθεί με προσεκτική αξιολόγηση των κινδύνων της αντιπηκτικής λειτουργίας και του κεντρικού φλεβικού καθετήρα(62).



Εικόνα 9. Current Treatment Options in Oncology February 2016. Management of Hyperleukocytosis .Antonio Ruggiero, Daniela Rizzo, Maria Amato, Riccardo Riccard.

Η υπερλευκοκυττάρωση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας που προκαλείται από τις ινωδολυτικές πρωτεάσες που εκλύονται από τα βλαστικά

κύτταρα και τους μειωμένους παράγοντες πήξης που σχετίζονται με κατανάλωση τους ή σοβαρή συστηματική νόσο.

Η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και η χρήση διουρητικών μπορεί να αυξήσει το ιξώδες του αίματος και πρέπει να αποφεύγεται. Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων έχουν μικρότερο ιξώδες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν όταν ενδείκνυται (PLT<20.000/μl)(40).

Η οριστική θεραπεία περιλαμβάνει, θεραπεία ειδικά για τον καρκίνο και συνεπώς η παρέμβαση ενός παιδιατρικού ογκολόγου είναι επιτακτική.

4.2 ΔΙΑΧΥΤΗ ΕΝΔΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΗΞΗ (ΔΕΠ)

Η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) χαρακτηρίζεται από υπερβολική ενεργοποίηση της πήξης του αίματος και την επακόλουθη κατανάλωση των παραγόντων της πήξης.

Η ΔΕΠ οδηγεί σε αιμορραγία, θρόμβωση και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία(69).

Στα παιδιά με κακοήθεια, η ΔΕΠ μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με σηψαιμία, σε ασθενείς με γενικευμένη μεταστατική νόσο και ως αποτέλεσμα μαζικής καταστροφής λευχαιμικών κυττάρων κατά την έναρξη χημειοθεραπείας(70).

Η θεραπεία επικεντρώνεται στην υποκείμενη αιτία και την υποστηρικτική φροντίδα.

4.3 ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Η θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο είναι λιγότερο συχνή στα παιδιά από ό, τι στους ενήλικες και όταν εμφανίζεται συσχετίζεται συχνότερα με τη θεραπεία.

Παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση αποτελούν η χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων, οι κακοήθειες που συνοδεύονται με υπερλευκοκυττάρωση και η χρήση της ασπαραγινάσης, η οποία έχει αναφερθεί ότι προκαλεί θρομβοεμβολή, κυρίως στους φλεβώδεις κόλπους, σε ποσοστό έως και 11,5% των ασθενών(69). Η θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων χαρακτηρίζεται από κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις, κινητικά ελλείμματα, γνωστικά ελλείμματα ή βυθιότητα.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ:

Οι παιδιατρικοί ασθενείς με καρκίνο διατρέχουν υψηλό κίνδυνο πνευμονικής θρομβοεμβολής (ΠΕ)(71). Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένης τόσο της εν τω βάθη φλεβικής θρόμβωσης όσο και της ΠΕ, είναι 4-7 φορές υψηλότερος στους ασθενείς με καρκίνο σε σύγκριση με τους χωρίς καρκίνο(72). Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι το 25% των παιδιών με φλεβική θρομβοεμβολή είχε υποκείμενο νεόπλασμα και ότι ο καρκίνος ήταν η κύρια αιτία θνησιμότητας σε παιδιά με εν τω βάθη φλεβική θρόμβωση(73). Παραδόξως, σχεδόν το 2% της συνήθους CT θώρακος των παιδιατρικών ασθενών με καρκίνο έδειξε στοιχεία για ΠΕ(71).

Πολλοί παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΠΕ σε παιδιά με καρκίνο, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κεντρικών φλεβικών καθετήρων, των διαταραχών της αιμόστασης οφειλόμενες στην ίδια τη νόσο ή στη θεραπεία αυτής (π.χ ασπαραγινάση), της λύσης του όγκου, της παρεντερικής θεραπείας και των μικροσυσσωμάτων αιμοπεταλίων από τις μεταγγίσεις(74).

Η ακτινογραφία θώρακος δεν είναι ειδική εξέταση, αλλά είναι χρήσιμη για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών δύσπνοιας και θωρακικού άλγους(75). Τα κλασικά ευρήματα της ΠΕ όπως περιοχές ολιγαϊμίας ("σημείο Westermark"), ή σκίασης με βάση στον υπεζωκότα (κύρτωση Hampton), σπάνια φαίνονται.

Η ελικοειδής αξονική αγγειογραφία (spiral Computed Tomography, CT) της πνευμονικής αρτηρίας θεωρείται η ιδεατή (gold standard) εξέταση για τη διάγνωση της ΠΕ καθώς μπορεί να αναδείξει θρόμβους σε επίπεδο υποτομηματικών αγγείων(71).

5) ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Οι ασθενείς με καρκίνο διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων εξαιτίας διαφόρων παραγόντων περιλαμβανομένης της ανοσοκαταστολής που προκαλείται από το ίδιο το νόσημα αλλά και τη χορηγηθείσα χημειοθεραπεία, την πιθανή ουδετεροπενία, την υπογαμμασφαιριναιμία και τη διάσπαση των φυσιολογικών `φραγμών. Αυτοί οι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο βακτηριακών, ιογενών, μυκητιακών και παρασιτικών λοιμώξεων(40).

Οι λοιμώξεις επιπλοκές όχι μόνο συμβάλλουν στη θνησιμότητα αλλά και παρατείνουν τη νοσηλεία, επηρεάζουν την ποιότητα ζωής, καθυστερούν τη

χημειοθεραπεία και αυξάνουν την χρήση και το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης(40).

Οι παιδιατρικοί ασθενείς με καρκίνο είναι επιρρεπείς σε λοιμώδεις επιπλοκές και κινδυνεύουν από την υπερανάπτυξη της φυσιολογικής χλωρίδας, από ευκαιριακούς παθογόνους παράγοντες ή ιογενείς λοιμώξεις.

ΕΜΠΥΡΕΤΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ:

Η εμπύρετη ουδετεροπενία (FN) είναι η συνηθέστερη επιπλοκή της θεραπείας του καρκίνου. Είναι μια επείγουσα ογκολογική κατάσταση που απαιτεί άμεση χορήγηση αντιβιοτικών.

Η εμπύρετη ουδετεροπενία αποτελεί σύνδρομο το οποίο ορίζεται από τις ακόλουθες παραμέτρους(40):

1. Ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων ≤ 500 μl ή ≤ 1.000 μl με προοπτική περαιτέρω μείωσης σε επίπεδα ≤ 500 μl τις επόμενες 24-48 ώρες).

*Στον ορισμό περιλαμβάνεται και η λειτουργική ουδετεροπενία [ουδετερόφιλα >500 αλλά μη λειτουργικά, όπως μορφολογικά ορίζονται στο επίχρισμα αίματος]).

2. Πυρετό (ένα κύμα $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ή κύμα $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ που διαρκεί για ≥ 1 ώρα, ή κύμα $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ που επαναλαμβάνεται μέσα στις επόμενες 12 ώρες).

Η ουδετεροπενική λοίμωξη επιβεβαιώνεται μικροβιολογικώς μόνο στο 25% των εμπύρετων ασθενών, κλινικά τεκμηριώνεται στο 22%, ενώ στο 53% η λοίμωξη εκδηλώνεται ως πυρετός αγνώστου αιτιολογίας. Οι λοιμώξεις των ουδετεροπενικών ασθενών οφείλονται κυρίως σε κοινά μικρόβια και μύκητες, με συχνότερη πύλη εισόδου τον γαστρεντερικό σωλήνα. Συχνότερες εστίες αποτελούν το αναπνευστικό (κατώτερο και ανώτερο) και τα μαλακά μόρια, συμπεριλαμβανομένου του περινέου(40).

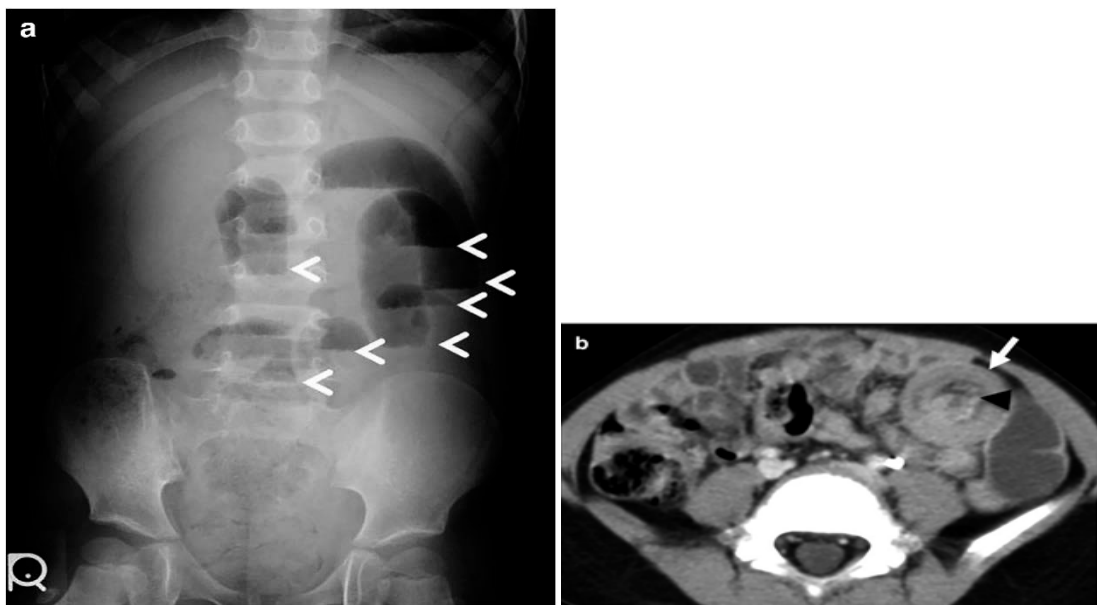
6) ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι επιπλοκές του γαστρεντερικού σωλήνα σε παιδιά με καρκίνο μπορεί να εμφανιστούν ως αποτέλεσμα της πρωτοπαθούς νόσου ή λόγω της θεραπείας για την υποκείμενη κακοήθεια και περιλαμβάνουν(40):

6.1 ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΞΗ – ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟΣ:

Η εντερική απόφραξη μπορεί να είναι αποτέλεσμα μιας παθολογικής κατάστασης του εντερικού τοιχώματος ή ενδοαυλικών παραγόντων(75).

Οι συμφύσεις του εντέρου αποτελούν συνήθεις αιτίες απόφραξης στα παιδιά που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα ή στη πύελο. Όγκοι που μπορεί να προκαλέσουν απόφραξη του εντέρου είναι το σάρκωμα, το λέμφωμα με κοιλιακή εντόπιση, οι μεγάλοι όγκοι νεφρού / επινεφριδίου, οι όγκοι των ωοθηκών και του κόλου, και το προϊερότεράτωμα(76). Τα οπιοειδή και τα αλκαλοειδή της βίνκα μπορεί να προκαλέσουν μη αποφρακτικό, παραλυτικό ειλεό. Τα παιδιά συνήθως εμφανίζονται με επίμονους χολώδης εμέτους και κοιλιακό άλγος.



Εικόνα 10: Ασθενής ηλικίας 5 ετών με λέμφωμα υψηλής κακοηθείας: (α) α/α κοιλίας σε όρθια θέση: διατεταμένες έλικες λεπτού εντέρου υδραερικά επίπεδα, (b) αξονική τομογραφία κοιλίας: απόφραξη λεπτού εντέρου λόγω εγκολεασμού

Η ακτινογραφία κοιλίας αναδεικνύει διατεταμένες έλικες λεπτού εντέρου (ημισεληνοειδείς διαυγάσεις) σε διάταξη κλίμακας στην ύπτια ακτινογραφία και υδραερικά επίπεδα, τα οποία είναι εμφανή στην απεικόνιση σε όρθια θέση (εικόνα 10a). Η αξονική τομογραφία με χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού αναδεικνύει τόσο τη θέση όσο και την αιτία της απόφραξης (εικόνα 10b)(75).

Εγκολεασμός στα παιδιά μπορεί να προκληθεί από καλοήθεις όγκους του λεπτού εντέρου (πολύποδες, ειδικά εκείνοι που σχετίζονται με το σύνδρομο Peutz-

Jeghers, αιμαγγειώματα / αγγειακές δυσπλασίες, νευροϊνώματα, λειομύωματα, στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού σωλήνα (GIST), λιπώματα και λιποβλάστωμα) ή από κακοήθης όγκους (λέμφωμα Burkitt και όγκοι καρκινοειδούς)(75). Ο εγκολεασμός αποτελεί την αρχική παρουσίαση στο 17-25% των ασθενών με κοιλιακό λέμφωμα Burkitt(49)(77).

6.2 ΔΙΑΤΡΗΣΗ ΕΝΤΕΡΟΥ:

Η διάτρηση του τοιχώματος του εντέρου μπορεί να προκαλέσει σημαντική αιμορραγία, ειδικά σε παιδιά με διαταραχές της πήξης. Η διάβρωση των τοιχωμάτων μπορεί να προκύψει από τη διήθηση όγκου, τη χρόνια χρήση φαρμάκων που προάγουν το έλκος όπως η πρεδνιζόνη ή τη νέκρωση που προκαλείται από θρόμβωση ή αγγειακή ανεπάρκεια. Τα πρώιμα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος ή διαταραχές των κενώσεων, τόσο μη ειδικά όσο και κοινά συμπτώματα στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η ακτινογραφία μπορεί να αναδείξει την παρουσία ελεύθερου αέρα, και η υπερηχογραφία της κοιλίας ή η αξονική τομογραφία ελεύθερο υγρό(7).

6.3 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΚΕΝΩΣΕΩΝ:

Το νευροβλάστωμα μπορεί να εμφανιστεί με σοβαρή εκκριτική διάρροια. Ωστόσο, η διάρροια, η σοβαρή αφυδάτωση, ο εμετός και η μειωμένη πρόσληψη τροφής μπορεί επίσης να είναι απόρροια της χορηγηθείσας χημειοθεραπείας. Τα στοματικά έλκη και οι άφθες μπορεί να είναι συνέπειες της χημειοθεραπείας και επηρεάζουν σημαντικά την από του στόματος πρόσληψη τροφής(40).

6.4 ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ:

Η ουδετεροπενική κολίτιδα (ή τυφλίτιδα) αποτελεί μια νεκρωτική κολίτιδα που συνήθως προσβάλλει το τυφλό, το ανιόν κόλον, τη σκωλικοειδή απόφυση και το τελικό ειλεό, και εμφανίζεται σε ουδετεροπενικά παιδιά με κυρίως αιματολογικές κακοήθειες(76)(78). Οι ασθενείς συνήθως έχουν βακτηριαιμία και/ή μυκητιαίμια.

Η ουδετεροπενική κολίτιδα μπορεί επίσης να προσβάλλει το εγκάρσιο ή το κατιόν κόλον ενώ το ορθό εμπλέκεται στο 40% των περιπτώσεων(78).

Τα περισσότερα (αλλά όχι όλα) τα παιδιά με ουδετεροπενική κολίτιδα παρουσιάζουν κοιλιακό άλγος, πυρετό, κοιλιακή ευαισθησία και διάρροια(47).

6.5 ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ:

Η οξεία παγκρεατίτιδα μπορεί να προκληθεί από φάρμακα όπως η ασπαραγινάση, η 6-μερκαπτοπουρίνη, τα κορτικοστεροειδή και η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη(79)(80). Ο σχηματισμός ψευδοκύστεων είναι η συνηθέστερη επιπλοκή και εμφανίζεται στο 18-30% των ασθενών(81)(82)(83). Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν τη νέκρωση, το απόστημα και την αιμορραγία.

7) ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ – ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι οξείες ουρολογικές-νεφρικές επιπλοκές σε παιδιά με κακοήθειες μπορεί να οφείλονται σε προ-νεφρικά αίτια (αφυδάτωση, σηπτικό σοκ, υπολευκωματιναιμία), νεφρικά αίτια (σύνδρομο λύσης όγκου, χημειοθεραπευτικοί παράγοντες όπως μεθοτρεξάτη, σισπλατίνη, SIADH, αντιβιοτικά) ή μετανεφρικά αίτια (όγκοι)(76)(84).

Τα παιδιά με οξεία επιπλοκές του ουροποιητικού συστήματος συνήθως εμφανίζονται με μειωμένη διούρηση ή απουσία αποβολής ούρων και με υψηλή τιμή κρεατινίνης ορού.

Μετανεφρικά αίτια αποτελούν οι μεγάλες κοιλιακές ή πυελικές μάζες (όπως ο όγκος Wilms, το οπισθοπεριτοναϊκό σάρκωμα, τα λεμφώματα, οι όγκοι από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, οι όγκοι των ωοθηκών, το νευροβλάστωμα των επινεφριδίων και το ραβδομυοσάρκωμα της ουροδόχου κύστης) οι οποίες προκαλούν συμπίεση του ουρητήρα ή και της ουροδόχου κύστης. Θρόμβοι αίματος από αιμορραγική κυστίτιδα μπορούν επίσης να εμποδίζουν την εκροή των ουροφόρων οδών από την ουροδόχο κύστη. Η κυκλοφωσφαμίδη αποτελεί αιτία αιμορραγικής κυστίτιδας(84). Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι ο ιός BK συνδέεται με αιμορραγική κυστίτιδα στο παιδιά που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών(85).

Η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου αποτελεί μια σπάνια επιπλοκή αφού οι παιδιατρικές κακοήθειες αντιπροσωπεύουν μόνο το 0,9% των ασθενών σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας ενώ πολλοί από αυτούς είχαν υποβληθεί σε θεραπεία για αμφοτερόπλευρο όγκο Wilms(84).

Η υπερηχοτομογραφία νεφρών-κύστεως είναι η πρώτη διαγνωστική εξέταση σε ασθενείς με αζωθαιμία επειδή είναι η λιγότερο επεμβατική και αποφεύγει την ακτινοβολία ή τη χρήση μέσων αντίθεσης(86). Σε ασθενείς με αιμορραγική κυστίτιδα, η υπερηχοτομογραφία δείχνει είτε εστιακή είτε διάχυτη πάχυνση των τοιχωμάτων της ουροδόχου κύστης (> 3 mm σε διασταλμένη ουροδόχο κύστη), συχνά με ηχογενή υπολείμματα(78).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της μελέτης είναι η καταγραφή των παιδιών, εφήβων και νέων με κακοήθη αιματολογικά ή ογκολογικά νοσήματα που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ σε επείγουσα ή προγραμματισμένη βάση. Θα μελετηθούν οι αιτίες εισόδου, οι επικίνδυνες για τη ζωή εκδηλώσεις της νόσου, οι κύριες επιπλοκές τους, οι σύγχρονες μέθοδοι αντιμετώπισής τους στη ΜΕΘ καθώς και οι δείκτες έκβασης.

Παράλληλα, θα μελετηθούν τα χαρακτηριστικά των ασθενών που εισήχθησαν στη ΜΕΘ προγραμματισμένα έναντι εκείνων που εισήχθησαν επειγόντως, καθώς και των ασθενών με επαναλαμβανόμενες εισαγωγές έναντι αυτών που νοσηλεύθηκαν μόνο μια φορά.

Τα δεδομένα αυτά θα συγκριθούν με τις νέες συστάσεις διεθνών οργανισμών και επιστημονικών εταιρειών που ζητούν σήμερα να επανεξεταστούν οι στρατηγικές υποστήριξης και αντιμετώπισης ασθενών με αιματολογικά – ογκολογικά νοσήματα.

3. ΜΕΘΟΔΟΣ

3.1 Ερευνητικός Σχεδιασμός

Η παρούσα μελέτη είναι μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης.

3.2 Δείγμα – Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν όλα τα παιδιά ηλικίας από 30 ημερών έως 18 ετών με ογκολογικά και αιματολογικά νοσήματα τα οποία εισήχθησαν στη ΜΕΘ Παίδων του ΠΑΓΝΗ κατά το χρονικό διάστημα 2009 – 2019, είτε κατά τη διάγνωση είτε στην πορεία της ασθένειάς τους. Οι λόγοι της εισαγωγής στη ΜΕΘ Παίδων ήταν επείγουσες εισαγωγές λόγω απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων, και προγραμματισμένες εισαγωγές που αφορούσαν χορήγηση καταστολής για διενέργεια ιατρικών πράξεων, όπως τοποθέτηση κεντρικών γραμμών και απεικονιστικές και διαγνωστικές εξετάσεις που απαιτούν τη συνεργασία του ασθενή.

3.3 Μέθοδος Συλλογής Δεδομένων

Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω ενός ειδικού έντυπου που διαμορφώθηκε από τους ίδιους ερευνητές (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ). Στο έντυπο καταγράφονταν τα εξής δεδομένα:

- δημογραφικά δεδομένα, όπως φύλο και ηλικία
- είδος κακοήθειας και στάδιο της νόσου (διάγνωση νόσου, υποτροπή ή νόσος τελικού σταδίου)
- προηγούμενες νοσηλείες στη ΜΕΘ Παίδων ή σε άλλη κλινική
- αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ
- βαρύτητα νόσου (κλίμακες PRISM και PELOD)
- οργανική ανεπάρκεια ή αιματολογική διαταραχή (ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία)
- θεραπεία που έλαβε στη ΜΕΘ Παίδων: μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος με αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες, εξωνεφρική κάθαρση, υποστηρικτική θεραπεία (αντιβιοτικά, αυξητικοί παράγοντες, καταστολή, αναλγησία, μετάγγιση προϊόντων αίματος), καθώς και θεραπεία πρωταρχικού

αιματολογικού/ογκολογικού νοσήματος(χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, χειρουργείο)

- νοσοκομειακή λοίμωξη (στην είσοδο, στη ΜΕΘ) και το είδος της
- είδος παθογόνων που απομονώθηκαν και ανθεκτικότητα τους
- καρδιοαγγειακές επιπλοκές – αντιμετώπιση
- ψυχολογική/ ψυχιατρική υποστήριξη ασθενούς και περιβάλλοντος
- έκβαση νοσηλείας στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο (επιβίωση, διάρκεια νοσηλείας).

Ως διαγνωστικές εξετάσεις με καταστολή θεωρήθηκαν η οσφυονωτιαία παρακέντηση και η οστεομυελική παρακέντηση και ως απεικονιστικές εξετάσεις με καταστολή η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία.

Η καταγραφή των δεδομένων έγινε μέσω των ιατρονοσηλευτικών φακέλων των παιδιατρικών ασθενών.

3.4 Ηθική και Δεοντολογία

Το πρωτόκολλο της παρούσας μελέτης εγκρίθηκε από το επιστημονικό και διοικητικό συμβούλιο του ΠαΓΝΗ(Αριθμός Πρωτόκολλου:8795/12.6.2019). Για τη διατήρηση της ανωνυμίας των ασθενών δόθηκε στον κάθε ασθενή ένας κωδικός αριθμός, όπως ορίζεται από τον «Γενικό Κανονισμό για την Προστασία Δεδομένων» [Κανονισμός (ΕΕ) 2016/679 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 27ης Απριλίου 2016]. Σε κανένα στάδιο της έρευνας ή της διάχυσης των πληροφοριών δεν αναφέρθηκαν τα ονόματα των ασθενών και ούτε πρόκειται να δημοσιοποιηθούν.

3.5 Στατιστική Ανάλυση

Για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences (SPSS v. 24.0).

Για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση ή οι διάμεσοι και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη, ενώ για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών η απόλυτη και η σχετική συχνότητα.

Ελέγχθηκε η κατανομή των ποσοτικών μεταβλητών ως προς την κανονικότητα. Καμία ποσοτική μεταβλητή δεν ακολουθούσε την κανονική κατανομή.

Για διμεταβλητή ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε: α) για τη σύγκριση ποιοτικών μεταβλητών ο έλεγχος χ^2 , στις περιπτώσεις όπου δεν πληρούνταν τα κριτήρια για την εφαρμογή του ελέγχου χ^2 χρησιμοποιήθηκαν ο έλεγχος Fisher exact test και ο έλεγχος Monte Carlo και β) για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή με διχότομες κατηγορικές μεταβλητές ο έλεγχος Mann-Whitney.

Ακολούθως πραγματοποιήθηκε πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση για να εξετασθεί η πιθανότητα ανεξάρτητης συσχέτισης κλινικών δεδομένων ως εξής: α) με εξαρτημένη μεταβλητή το είδος της εισαγωγής και ανεξάρτητες μεταβλητές τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, τη καταστολή, τα αντιβιοτικά, τη μετάγγιση, τη θεραπεία νόσου και τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ Παίδων και β) με εξαρτημένη μεταβλητή την έκβαση των ασθενών και ανεξάρτητες μεταβλητές την ηλικία, την εμφάνιση πολύ-οργανικής ανεπάρκειας, τη βαθμολογία της κλίμακας PRISM, τη βαθμολογία της κλίμακας PELOD και τη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων.

Σε όλες τις περιπτώσεις των στατιστικών ελέγχων χρησιμοποιήθηκε ως ελάχιστο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας το $\alpha=0,05$.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Περιγραφικά Δεδομένα

4.1.1 Περιγραφικά δεδομένων 103 ασθενών

Κατά το χρονικό διάστημα 2009 – 2019 εισήχθησαν στη ΜΕΘ 103 παιδιά με αιματολογικά-ογκολογικά νοσήματα, εκ των οποίων 23 νοσηλεύθηκαν περισσότερες από μία φορές. Συνολικά, πραγματοποιήθηκαν 151 εισαγωγές, εκ των οποίων οι 53 (35.1%) ήταν επείγουσες και οι 98 (64.9%) ήταν προγραμματισμένες.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Πίνακας 1: Δημογραφικά δεδομένα των 103 ασθενών

Μεταβλητή	N(%) ή Διάμεσος (25η – 75η ΕΘ)
Φύλο	
Αγόρι	59 (57.3)
Κορίτσι	44 (42.7)
Ηλικία (έτη)	7.00 (4.00 – 12.00)
Νόσος	
Αιματολογικό νόσημα	46 (44.7)
Συμπαγής όγκος	57 (55.3)
Έκβαση στη ΜΕΘ	
Επιβίωση	93 (90.3)
Θάνατος	10 (9.7)
Επανεισαγωγή	
Ναι	23 (22.3)
Όχι	80 (77.7)

4.1.2 Περιγραφικά δεδομένων 151 εισαγωγών

Στους πίνακες 2 και 3 παρουσιάζονται δεδομένα σχετικά με τη νόσο, τη βαρύτητα και την υποστηρικτική θεραπεία των 151 εισαγωγών.

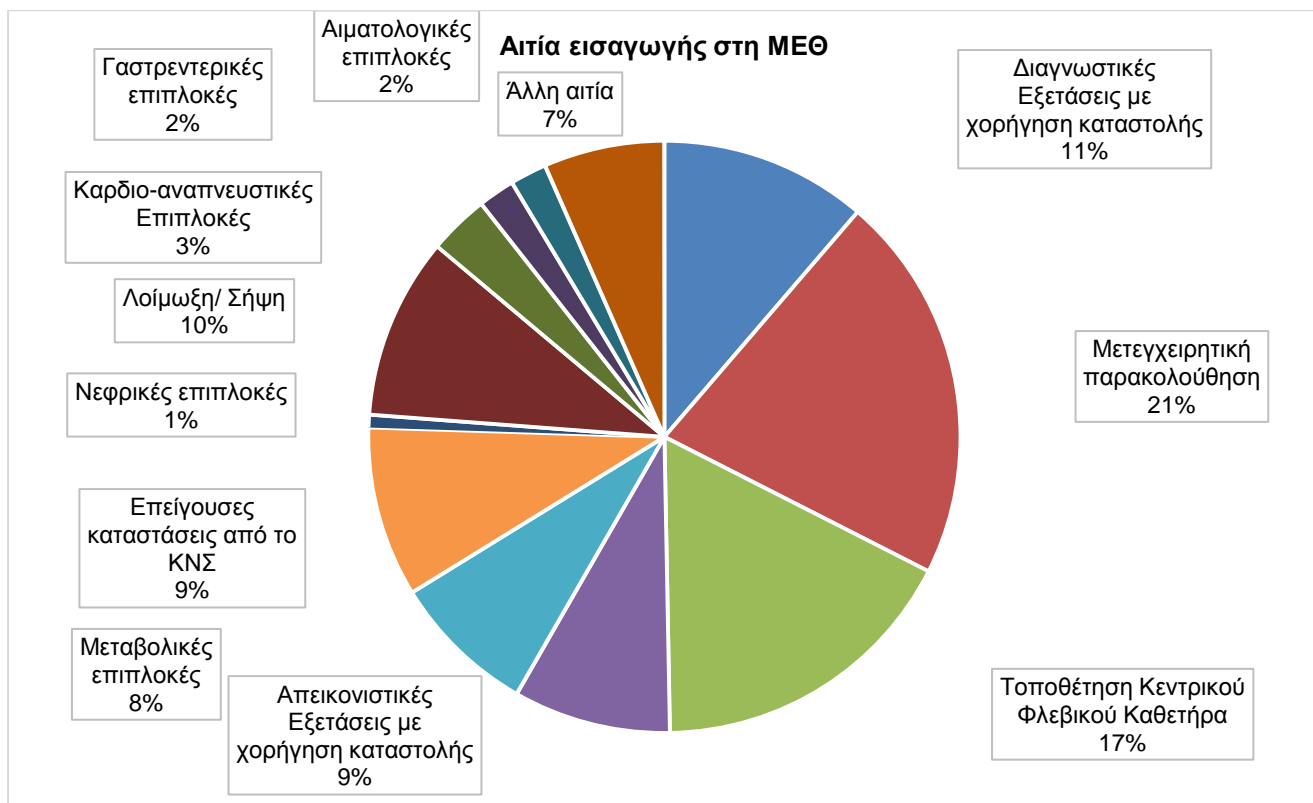
Πίνακας 2: Δεδομένα σχετικά με τη νόσο και τη βαρύτητα στο σύνολο των εισαγωγών (N=151) και ανά είδος εισαγωγής.

Μεταβλητή	Σύνολο Εισαγωγών N=151	Είδος Εισαγωγής		p- value
		Προγραμματισμένη N=98	Επείγουσα N=53	
N(%) ή Διάμεσος (25 ^η – 75 ^η ΕΘ)				
Ηλικία (έτη)		7 (3.00–10.00)	10.50 (4.00– 13.25)	0.040
Αιτία Εισαγωγής στη ΜΕΘ Παίδων				<0.001
Διαγνωστικές Εξετάσεις με χορήγηση καταστολής	17 (11.3)	17 (17.3)	-	
Μετεγχειρητική παρακολούθηση	32 (21.2)	32 (32.7)	-	
Τοποθέτηση Κεντρικού Φλεβικού Καθετήρα	26 (17.2)	26 (26.5)	-	
Απεικονιστικές Εξετάσεις με χορήγηση καταστολής	13 (8.6)	13 (13.3)	-	
Μεταβολικές επιπλοκές	12 (7.9)	-	12 (22.6)	
Επείγουσες καταστάσεις από το ΚΝΣ	14 (9.3)	-	14 (26.4)	
Νεφρικές επιπλοκές	1 (0.7)	-	1 (1.9)	
Λοίμωξη/ Σήψη	15 (9.9)	-	15 (28.3)	
Καρδιο-αναπνευστικές Επιπλοκές	5 (3.3)	-	5 (9.4)	
Γαστρεντερικές επιπλοκές	3 (2.0)	-	3 (5.7)	
Αιματολογικές επιπλοκές	3 (2.0)	-	3 (5.7)	
Άλλη αιτία	10 (6.6)	10 (10.2)	-	
Παρούσα Νόσος				
Αιματολογική νόσος	65 (43.0)	34 (34.7%)	31 (58.5%)	0.006
Συμπαγής όγκος	86 (57.0)	64 (65.3%)	22 (41.5%)	
Βαρύτητα Νόσου				
PRISM	2.7 (1.7-3.8)	0.4 (0.1 – 0.6)	7.0 (4.4 - 9.7)	<0.001
Προβλεπόμενη θνητότητα PRISM (%)	3.4 (1.3 – 5.5)	0.1 (0.02 – 0.15)	9.4 (3.7–15.1)	<0.001
PELOD	3.7 (2.4 – 4.9)	1.4 (0.7 – 2.1)	7.9 (4.8 – 10.9)	<0.001
Προβλεπόμενη θνητότητα PELOD (%)	5.4 (2.5 – 8.2)	0.9 (0.4 – 1.46)	13.4(5.9– 21.0)	<0.001
Διάρκεια εκάστοτε Νοσηλείας στη ΜΕΘ (ημέρες)	1.00 (1.00- 4.00)	1.00 (1.00 – 1.00)	6.00 (3.00 – 11.00)	<0.001

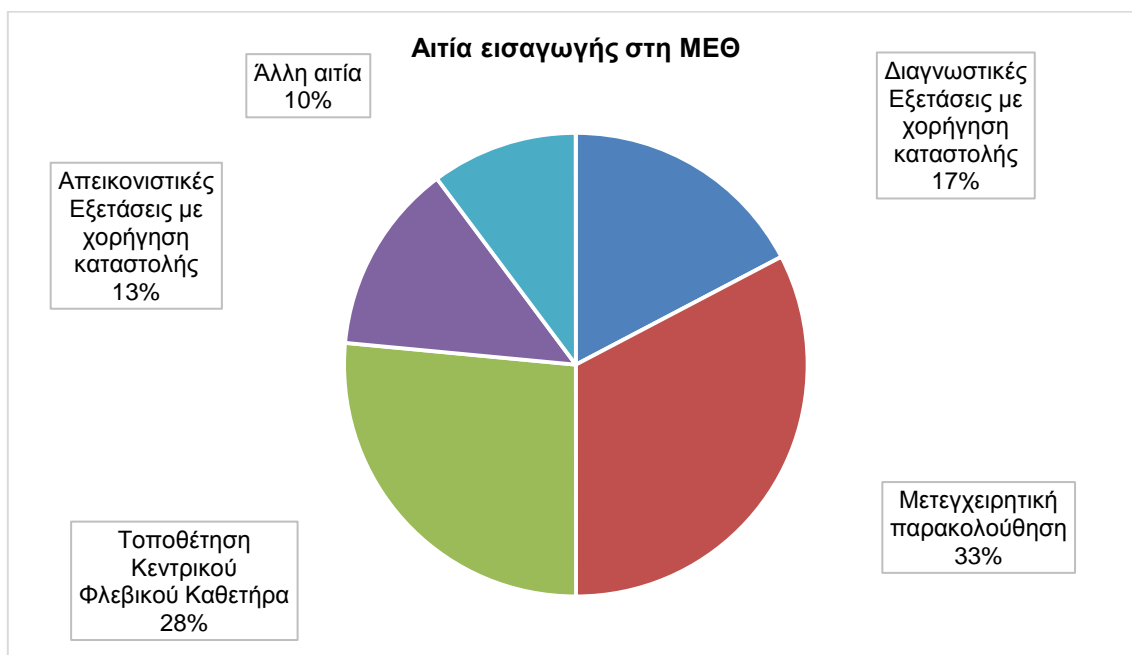
Πίνακας 3: Κλινικά δεδομένα στο σύνολο των εισαγωγών (N=151) και ανά είδος εισαγωγής.

Μεταβλητή	Σύνολο Εισαγωγών N=151	Είδος Εισαγωγής		p- value
		Προγραμματισμένη N=98	Επείγουσα N=53	
N(%) ή Διάμεσος (25η – 75η ΕΘ)				
Πραγματοποίηση Βιοψίας στη ΜΕΘ				
Όχι	115 (76.7)	75 (77.3)	40 (75.5)	0.798
Ναι	35 (23.3)	22 (22.7)	13 (24.5)	
Μηχανική Υποστήριξη Αναπνοής (ΜΥΑ)				
Όχι	117 (77.5)	83 (84.7)	34 (64.2)	0.007
Ναι	34 (22.5)	15 (15.3)	19 (35.8)	
Διάρκεια ΜΥΑ (ημέρες)	9.24 (21.49)	1.00 (1.00 – 2.00)	5.50 (2.00 – 14.50)	0.002
Καταστολή				
Όχι	40 (26.5)	18 (18.4)	22 (41.5)	0.002
Ναι	111 (73.5)	80 (81.6)	31 (58.5)	
Αντιβιοτικά				
Όχι	72 (47.7)	66 (67.3)	6 (11.3)	<0.001
Ναι	79 (52.3)	32 (32.7)	47 (88.7)	
Μετάγγιση συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια				
Όχι	120 (79.5)	92 (77.9)	28 (52.8)	<0.001
Ναι	31 (20.5)	6 (6.1)	25 (47.2)	
Μετάγγιση πλάσματος				
Όχι	130 (86.1)	95 (96.9)	35 (68.0)	<0.001
Ναι	21 (13.9)	3 (3.1)	18 (34.0)	
Μετάγγιση αιμοπεταλίων				
Όχι	126 (83.4)	96 (98.0)	30 (56.6)	<0.001
Ναι	25 (16.6)	2 (2.0)	23 (43.4)	
Θεραπεία νόσου στη ΜΕΘ				
Όχι	137 (90.7)	96 (98.0)	41 (77.4)	<0.001
Ναι	14 (9.3)	2 (2.0)	12 (22.6)	

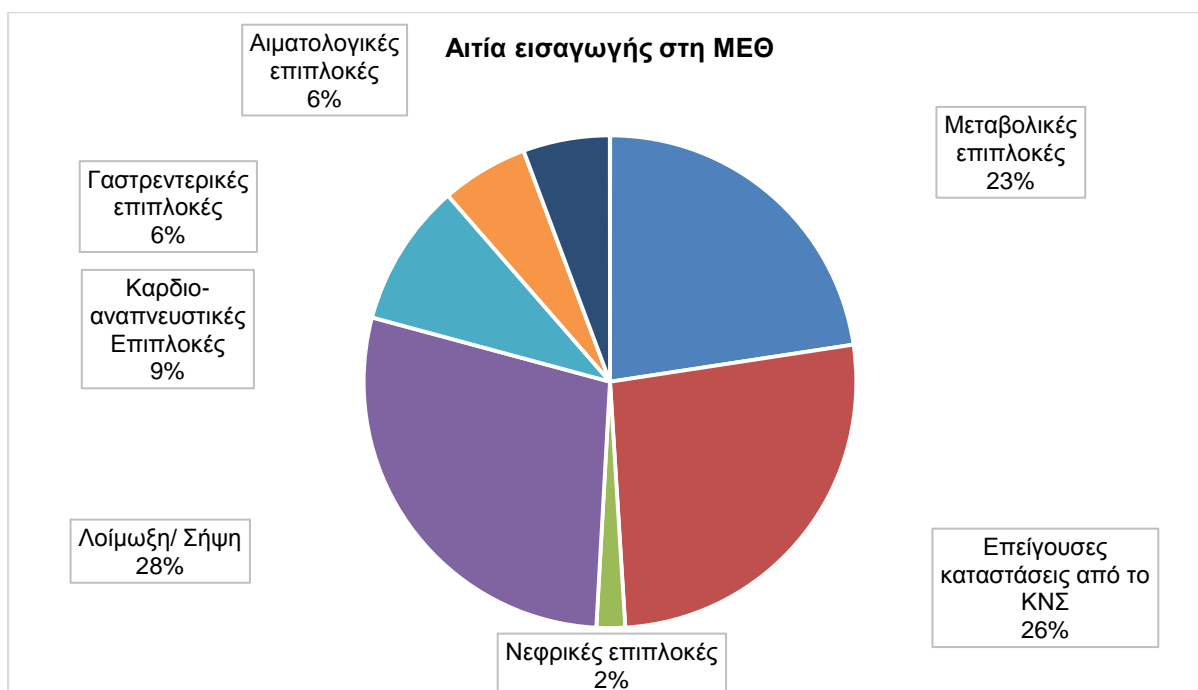
Η κατανομή των ασθενών βάσει της αιτίας εισαγωγής στη ΜΕΘ Παίδων στο σύνολο των εισαγωγών και ανά κατηγορία εισαγωγής παρουσιάζονται στα διαγράμματα 1-3.



Διάγραμμα 1: Κυκλικό διάγραμμα κατανομής των ασθενών με βάση την αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ Παίδων στο σύνολο των εισαγωγών (N=151).

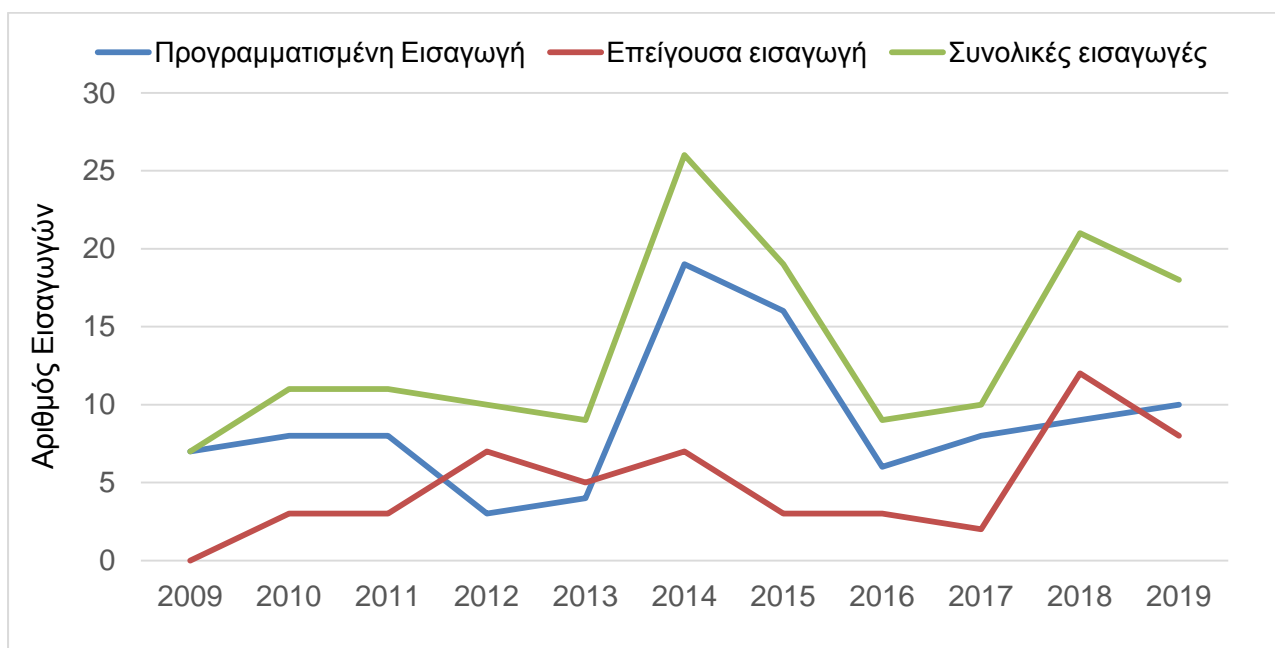


Διάγραμμα 2: Κυκλικό διάγραμμα κατανομής των ασθενών με βάση την αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ Παίδων στο σύνολο των προγραμματισμένων εισαγωγών (N=98).



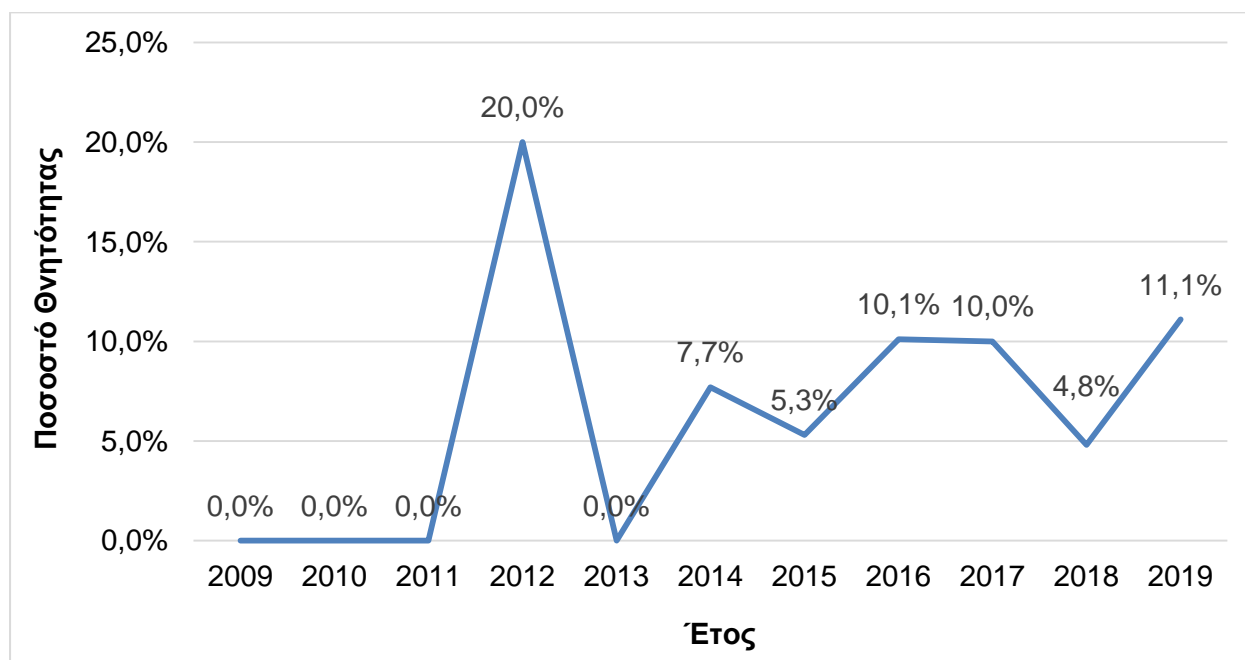
Διάγραμμα 3: Κυκλικό διάγραμμα κατανομής των ασθενών με βάση την αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ Παιδών στο σύνολο των επείγουσών εισαγωγών (N=53).

Στο διάγραμμα 4 φαίνεται η διαχρονική τάση των εισαγωγών. Οι περισσότερες εισαγωγές παρατηρήθηκαν κατά τα έτη 2014 (N=26) και 2018 (N=21). Επίσης, το 2018 παρατηρήθηκαν οι περισσότερες επείγουσες εισαγωγές (N=12). Ο αριθμός προγραμματισμένων και επείγουσών εισαγωγών διέφεραν σημαντικά ανά έτος ($p=0.015$).



Διάγραμμα 4: Αριθμός εισαγωγών ανά έτος.

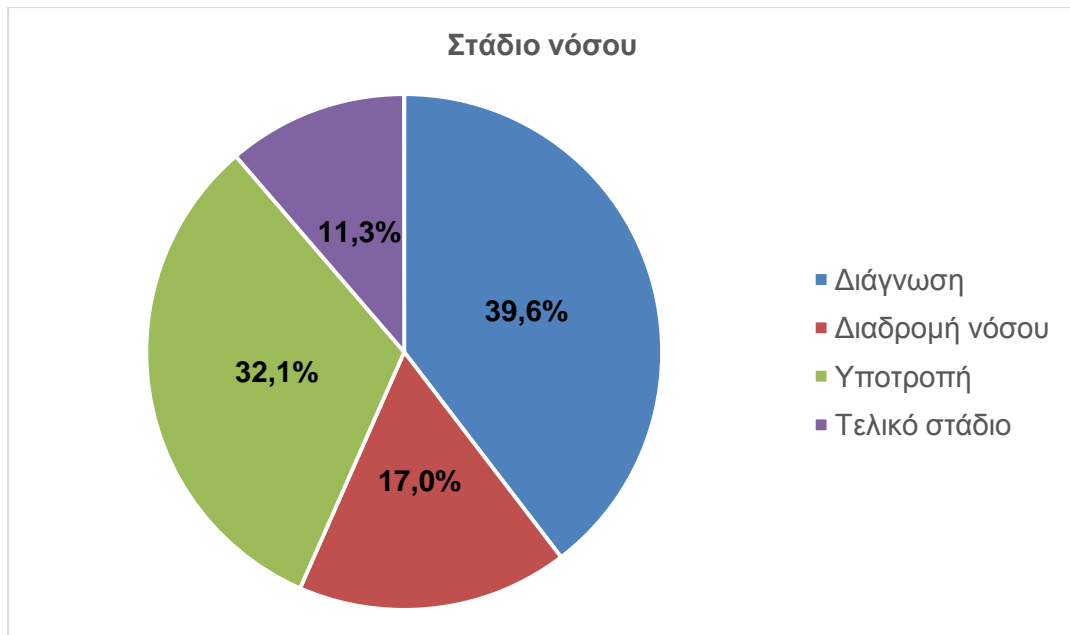
Στο διάγραμμα 5 παρουσιάζεται η διαχρονική τάση της θνητότητας των αιματολογικών και ογκολογικών ασθενών στη ΜΕΘ. Το ποσοστό θνητότητας ήταν μεγαλύτερο το 2012(20.0%). Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά του ποσοστού θνητότητας ανά έτος ($p=0.764$).



Διάγραμμα 5: Ποσοστό θνητότητας ανά έτος.

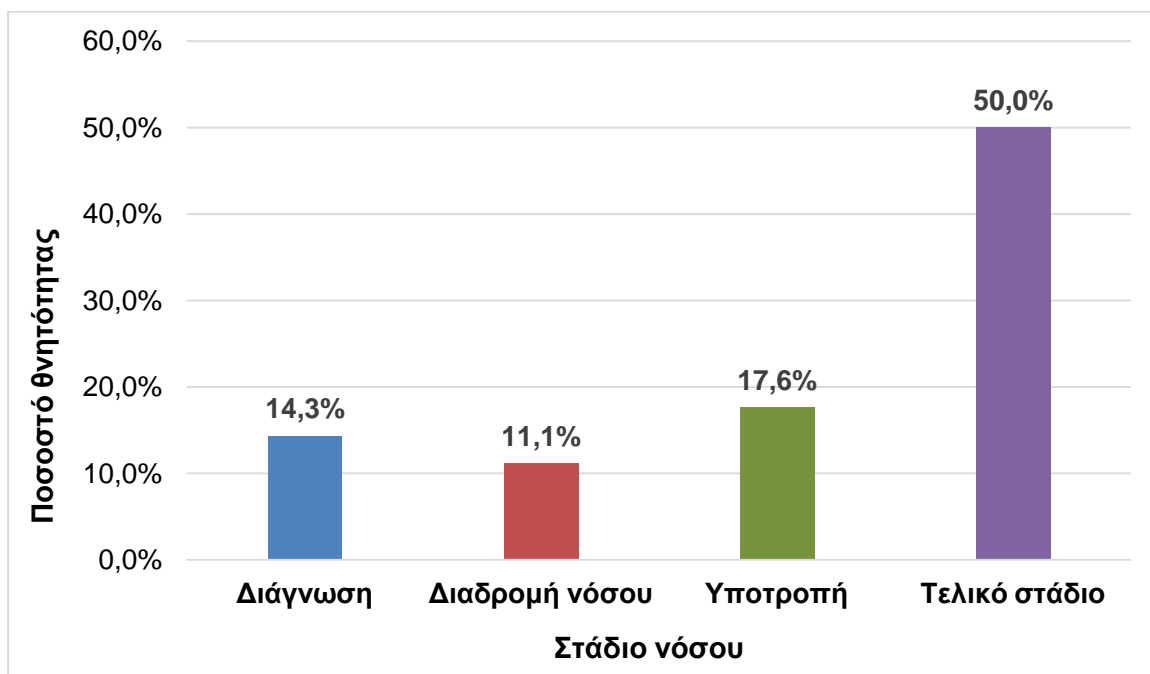
4.1.4 Περιγραφικά δεδομένων επειγουσών εισαγωγών

Δεκαεπτά(32.1%) ασθενείς που εισήχθησαν μη προγραμματισμένα στη ΜΕΘ Παίδων είχαν υποτροπή νόσου (Διάγραμμα 4).



Διάγραμμα 6: Κυκλικό διάγραμμα κατανομής των ασθενών με βάση το στάδιο νόσου στο σύνολο των επείγουσών εισαγωγών (N=53).

Η θνητότητα ανάλογα με το στάδιο νόσου δε διέφερε σημαντικά ανάλογα με το στάδιο νόσου ($p=0.246$) στις επείγουσες εισαγωγές (Διάγραμμα 7).



Διάγραμμα 7: Ποσοστό θνητότητας ανάλογα με το στάδιο νόσου στις επείγουσες εισαγωγές.

Εικοσιοκτώ(52.8%)ασθενείς εμφάνιζαν συνδυασμένη αιματολογική διαταραχή. Η πιο συχνή οργανική ανεπάρκεια των ασθενών ήταν η αναπνευστική (n=28, 52.8%) και ακολουθούσε αυτή του ΚΝΣ (n=17, 32.1%). Δεκαεννέα (n=35.8%)ασθενείς εμφάνισαν πολυοργανική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ Παίδων (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Δεδομένα σχετικά με την εμφάνιση αιματολογικής διαταραχής και οργανικής ανεπάρκειας ασθενών με μη προγραμματισμένη εισαγωγή στη ΜΕΘ Παίδων (N=53).

Μεταβλητή	N(%)
Αιματολογική Διαταραχή	
Ουδετεροπενία	11 (20.8)
Αναιμία	9 (17.0)
Θρομβοπενία	30 (56.6)
Συνδυασμός	28 (52.8)
Οργανική Ανεπάρκεια	
Αναπνευστική ανεπάρκεια	28 (52.8)
Κυκλοφορική ανεπάρκεια	14 (26.4)
Ανεπάρκεια του ΚΝΣ	17 (32.1)
Νεφρική ανεπάρκεια	13 (24.5)
Ηπατική ανεπάρκεια	4 (7.5)
Αιματολογική ανεπάρκεια	18 (34.0)
Πολυοργανική ανεπάρκεια	19 (35.8)

Σαραντατέσσερις ασθενείς(83.0%) υποβλήθηκαν σε απεικονιστική εξέταση. Οι πιο συχνές απεικονιστικές εξετάσεις ήταν ακτινογραφία (66%) και το υπερηχογράφημα(60.4%). Επίσης, 5(9.4%) ασθενείς που εισήχθησαν μη προγραμματισμένα στη ΜΕΘ Παίδων υποβλήθηκαν σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Μεταξύ άλλων μέτρων, ψυχιατρική υποστήριξη έλαβε το 9.4% των ασθενών και 5.7% των συγγενών (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία στη ΜΕΘ Παιδών με μη προγραμματισμένη εισαγωγή (N=53).

Μεταβλητή	N(%)
Απεικόνιση Εξέταση,	
Ναι	44 (83.0)
Όχι	9 (17.0)
Απεικονιστικές Μέθοδοι	
Ακτινογραφία	35 (66.0)
Υπερηχογράφημα	32 (60.4)
CT	18 (34.0)
MRI	14 (26.4)
Scanning	1 (1.9)
Βυθοσκόπηση	10 (18.9)
Θεραπεία Νεφρικής Υποκατάστασης	
Ναι	5 (9.4)
Όχι	48 (90.6)
Είδος Νεφρικής Υποκατάστασης	
CVVH	1 (20.0)
Πλασμαφαίρεση	4 (80.0)
Κεντρικό Φλεβικό Καθετήρα	
Ναι	19 (35.8)
Όχι	34 (64.2)
Θεραπεία Νόσου στη ΜΕΘ	
Χημειοθεραπεία	12 (22.6)
Ακτινοθεραπεία	0 (0.0)
Χειρουργική Θεραπεία	2 (3.8)
Ψυχιατρική Υποστήριξη του ασθενούς	
Ναι	5 (9.4)
Όχι	48 (90.6)
Ψυχιατρική Υποστήριξη του οικογενειακού περιβάλλοντος	
Ναι	3 (5.7)
Όχι	50 (94.3)

Το 35.8% των παιδιών που εισήχθησαν μη προγραμματισμένα εμφάνισαν νοσοκομειακή λοίμωξη, με την αιματογενή να αποτελεί την πιο συχνά εμφανιζόμενη (17% των παιδιών). Μικρόβιο σε οποιοδήποτε είδους καλλιέργειας απομονώθηκε στο 37.7% των παιδιών. Πιθανότητα στα πλαίσια αποικισμού των ασθενών, στο 9.4% των παιδιών απομονώθηκαν δύο διαφορετικά μικρόβια και στο 5.7% απομονώθηκαν τουλάχιστον 3 μικρόβια. Ως προς την αντοχή των μικροβίων, το 30.2% των παιδιών που είχαν θετική καλλιέργεια εμφάνισε ανθεκτικότητα τουλάχιστον σε ένα αντιμικροβιακό παράγοντα. Το πιο συχνά απομονωθέν μικρόβιο ήταν ο *Staphylococcus epidermidis* (9.4%) και ακολουθούσαν η *Klebsiella*

pneumoniae (5.7%), η *Pseudomonas aeruginosa* (5.7%), ο *Staphylococcus haemolyticus* (5.7%) και *Escherichia coli* (5.7%). Επίσης, στο 17% των ασθενών απομονώθηκε μύκητας, συχνότερα η *Candida parapsilosis* (7.5%) και η *Candida albicans* (7.5%) (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Δεδομένα σχετικά με την εμφάνιση νοσοκομειακής λοίμωξης και των παθογόνων μικροοργανισμών (N=53).

Μεταβλητή	N(%)
Νοσοκομειακή Λοίμωξη	
Ναι	19 (35.8)
Όχι	34 (64.2)
Είδος Νοσοκομειακής Λοίμωξης	
Πνευμονία	6 (11.3)
Ουρολοίμωξη	4 (7.5)
Αιματογενής	9 (17.0)
Αιματογενής λόγω ΚΦΚ	4 (7.5)
Ανεύρεση παθογόνου	
Ναι	20 (37.7)
Όχι	33 (62.3)
Αριθμός μικροβίων ανά ασθενή	
1	12 (22.6)
2	5 (9.4)
> 3	3 (5.7)
Απομονωθέν μικρόβιο	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (5.7)
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	3 (5.7)
<i>Staphylococcus Haemolyticus</i>	3 (5.7)
<i>Staphylococcus Epidermidis</i>	5 (9.4)
<i>Staphylococcus Aureus</i>	2 (3.8)
<i>Staphylococcus Hominis</i>	1 (1.9)
<i>Staphylococcus Warneri</i>	1 (1.9)
<i>Staphylococcus Lugdunensis</i>	1 (1.9)
<i>Enterococcus Faecalis</i>	1 (1.9)
<i>Stenotrophomonas Maltophilia</i>	2 (3.8)
<i>Aggregatibacter Aphrophilus</i>	1 (1.9)
<i>Peptostreptococcus SPP</i>	1 (1.9)
<i>Micrococcus spp</i>	1 (1.9)
<i>Escherichia coli</i>	3 (5.7)
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	1 (1.9)
<i>Corynebacterium</i>	1 (1.9)
<i>Enterobacter Cloacae</i>	1 (1.9)
<i>Campylobacter Jejuni</i>	1 (1.9)
Μύκητας	
Ναι	44 (83.0)
Όχι	9 (17.0)
Αριθμός μυκήτων ανά ασθενή	
1	7 (13.2)
2	2 (3.8)
Απομονωθέν μύκητας	
<i>Candida parapsilosis</i>	4 (7.5)
<i>Candida albicans</i>	4 (7.5)
<i>Candida krusei</i>	1 (1.9)
<i>Candida sphaerica</i>	1 (1.9)

4.1.5 Περιγραφικά δεδομένα σχετιζόμενα με την επανεισαγωγή στη ΜΕΘ

Πίνακα 7: Δεδομένα των 103 ασθενών ανάλογα με το αν είχαν επανεισαχθεί στη ΜΕΘ Παίδων.

Μεταβλητή	Επανεισαγωγή		P value
	Όχι N=80	Ναι N=23	
	N(%) ή Διάμεσος (25η – 75η ΕΘ)		
Φύλο			
Αγόρι	47 (58.8)	12 (52.2)	0.574
Κορίτσι	33 (34.2)	11 (47.8)	
Ηλικία (έτη)	7.25 (4.00 – 12.00)	5.00 (3.50 – 10.00)	0.255
Παρούσα Νόσος			
Αιματολογική νόσος	34 (42.5)	12(52.2)	0.479
Συμπαγής όγκος	46 (57.5)	11 (47.8)	
Επείγουσα 1^η εισαγωγή			
Όχι	55 (68.8)	16 (69.6)	p=0.961
Ναι	25 (31.3)	7 (30.4)	
Βαρύτητα Νόσου κατά την 1η εισαγωγή στη ΜΕΘ Παίδων			
PRISM	3.9 (2.1 – 5.7)	1.2 (0.5 – 2.4)	p=0.129
Προβλεπόμενη θνητότητα PRISM (%)	5.2 (1.4 – 8.9)	0.9 (0.2 – 2.1)	p=0.148
PELOD	4.8 (2.8 – 6.7)	1.2 (0.2- 2.5)	p=0.071
Προβλεπόμενη θνητότητα PELOD (%)	6.4 (2.3 – 10.4)	0.7 (0.3 – 1.6)	p=0.496
Μηχανική Υποστήριξη της Αναπνοής κατά την 1^η εισαγωγή			
Ναι	52 (65.8)	19 (82.8)	p=0.197
Όχι	27 (34.2)	4 (17.4)	
Διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ κατά την 1^η εισαγωγή	1.00 (1.00 – 4.00)	1.00 (1.00 – 3.00)	p=0.081
Έκβαση στη ΜΕΘ			
Επιβίωση	74 (72.2)	19 (82.6)	p=0.225
Θάνατος	6 (7.5)	4 (17.4)	

4.2 Συγχρονικές Συγκρίσεις – Λογιστική Παλινδρόμηση

4.2.1 Είδος εισαγωγής

Στο Παράρτημα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μονομεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή το είδος της εισαγωγής και ανεξάρτητες μεταβλητές την ηλικία, θεραπευτικές παρεμβάσεις(καταστολή, αντιβιοτικά, μετάγγιση, θεραπεία νόσου) και τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Από τη μονομεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση βρέθηκε ότι ένα παιδί που έχει εισαχθεί επειγόντως στη ΜΕΘ Παίδων έχει μεγαλύτερη πιθανότητα, να καλυφθεί με αντιβιοτικά(16.16%, $p<0.001$), να λάβει μηχανική υποστήριξη της αναπνοής

(3,05%, $p=0.005$), να μεταγγισθεί με συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (13.7%, $p<0.001$) πλάσμα (16.3%, $p<0.001$) ή αιμοπετάλια (36.8%, $p<0.001$), αλλά μικρότερη πιθανότητα να λάβει καταστολή (68.3%, $p=0.003$) ή σε σχέση με ένα παιδί που εισάγεται προγραμματισμένα.

Σε πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση οι παράγοντες που βρέθηκε να σχετίζονται ανεξάρτητα με το είδος εισαγωγής ήταν η καταστολή ($p=0.012$), τα αντιβιοτικά ($p=0.05$), η μετάγγιση αιμοπεταλίων ($p=0.024$) και η διάρκεια νοσηλείας ($p=0.001$) (Πίνακας 7).

Πίνακας 8: Πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή το είδος εισαγωγής.

Μεταβλητή	Εξαρτημένη Μεταβλητή: Είδος Εισαγωγής (0 = προγραμματισμένη εισαγωγή, 1 = επείγουσα εισαγωγή)				
	B	SE	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	p-value
Ηλικία	0.093	0.064	1.097	0.968 – 1.245	0.148
Καταστολή					
Όχι+					
Ναι	-1.839	0.732	0.159	0.038 – 0.667	0.012
Μηχανική Υποστήριξη Αναπνοής					
Όχι+					
Ναι	-0.290	0.851	0.748	0.141 – 3.964	0.733
Αντιβιοτικά					
Όχι+					
Ναι	1.423	0.732	4.148	0.989 – 17.408	0.052
Μετάγγιση ΣΕΑ					
Όχι+					
Ναι	0.399	0.896	1.490	0.257 – 8.631	0.656
Μετάγγιση πλάσματος					
Όχι+					
Ναι	0.544	1.171	1.722	0.174 – 17.077	0.642
Μετάγγιση αιμοπεταλίων					
Όχι+					
Ναι	2.853	1.262	17.336	1.460 – 205.78	0.024
Θεραπεία Νόσου στη ΜΕΘ					
Όχι+					
Ναι	-0.003	1.111	0.997	0.113 – 8.794	0.998
Διάρκεια Νοσηλείας	0.407	0.120	1.502	1.187 – 1.903	0.001

+κατηγορία αναφοράς, B: συντελεστής παλινδρόμησης, S.E.: τυπικό σφάλμα B, Ex(B): λόγος πιθανοτήτων (odds), 95% C.I. for exp(B): 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον λόγο των odds.

4.2.1 Έκβαση ασθενών στο σύνολο των 103 ασθενών

Στο παράρτημα Β παρουσιάζονται συγχρονικές συγκρίσεις μεταξύ της έκβασης των παιδιών και των δημογραφικών δεδομένων, της διάγνωσης και του είδους εισαγωγής. Από τις συγχρονικές συγκρίσεις βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της έκβασης και του είδους εισαγωγής κατά την πρώτη εισαγωγή στη ΜΕΘ. Κατά τη λογιστική παλινδρόμηση, τα παιδιά που απεβίωσαν είχαν 11,5 φορές (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 2.281 – 57.972) μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν εισαχθεί επειγόντως στη ΜΕΘ Παίδων κατά την 1η εισαγωγή ($p=0.003$).

4.2.2 Έκβαση ασθενών στις επείγουσες εισαγωγές

Για την ομάδα των παιδιών που εισήχθησαν μη προγραμματισμένα στη ΜΕΘ Παίδων πραγματοποιήθηκαν συγχρονικές συγκρίσεις μεταξύ της έκβασης των παιδιών και των δημογραφικών δεδομένων, της διάγνωσης και της κλινικής βαρύτητας αυτών(Παράρτημα Γ).

Επίσης, πραγματοποιήθηκαν συγχρονικές συγκρίσεις μεταξύ της έκβασης και των δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία στη ΜΕΘ και την εμφάνιση λοίμωξης για την ομάδα των παιδιών που εισήχθησαν μη προγραμματισμένα στη ΜΕΘ Παίδων (Παράρτημα Δ). Το ποσοστό των παιδιών που έλαβε αγγειοσυσπαστικά ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα των παιδιών που απεβίωσαν σε σύγκριση με την ομάδα των παιδιών που επιβίωσαν(70% vs 25.6%, $p=0.008$). Ακολούθησε μονομεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την έκβαση των ασθενών και ανεξάρτητες μεταβλητές την ηλικία, την εμφάνιση πολύ-οργανικής ανεπάρκειας, τη βαθμολογία της κλίμακας PRISM, τη βαθμολογία της κλίμακας PELOD και τη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων Παράρτημα Ε).

Σε μονομεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση τα παιδιά που απεβίωσαν είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν πολυοργανική ανεπάρκεια(22,4%, $p<0,001$) και να έχουν μεγαλύτερα σκορ βαρύτητας ανά μονάδα αύξησης PRISM(9.2%, $p=0.012$) ή PELOD(9.5%, $p=0.007$) σε σχέση με τα παιδιά που επιβίωσαν.

Σε πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την έκβαση των παιδιών που εισήχθησαν μη προγραμματισμένα ο μόνος σημαντικός παράγοντας που βρέθηκε να σχετίζεται ανεξάρτητα με την έκβαση ήταν η πολυοργανική ανεπάρκεια($p=0.004$) (Πίνακας 8).

Πίνακας 9: Πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την έκβαση στη ΜΕΘ.

Μεταβλητή	Εξαρτημένη Μεταβλητή: Έκβαση στη ΜΕΘ (0 = επιβίωση, 1 = θάνατος)				
	B	SE	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	p-value
Ηλικία	0.173	0.098	1.189	0.981 – 1.440	0.077
Πολυοργανική ανεπάρκεια					
Όχι+					
Ναι	2.509	0.867	12.287	2.247 – 67.185	0.004
PRISM βαθμολογία	0.025	0.060	1.026	0.912 – 1.154	0.674
PELOD βαθμολογία	0.017	0.054	1.017	0.916 – 1.130	0.749

+κατηγορία αναφοράς, B: συντελεστής παλινδρόμησης, S.E.: τυπικό σφάλμα B, Exp(B): λόγοςodds, 95% C.I. for exp(B): 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον λόγο των odds.

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αυτή η μονοκεντρική αναδρομική μελέτη 103 παιδιατρικών ασθενών με αιματολογικά - ογκολογικά νοσήματα ανέδειξε ότι τα παιδιά αυτά αποτελούν το 7,12% επί του συνόλου των εισαγωγών στη ΜΕΘΠ. Τα ευρήματά μας συμβαδίζουν με τα αναφερόμενα στο παρελθόν υψηλά ποσοστά εισαγωγής σε ΜΕΘΠ (~40%) (3). Οι ασθενείς αυτοί θα χρειασθούν τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της νόσου τους εισαγωγή σε ΜΕΘ με κύριες αιτίες εισαγωγής την οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και τη σήψη.

Στη μελέτη μας η πλειονότητα των παιδιών αυτών ήταν μικρής ηλικίας (διάμεση ηλικία τα 7 έτη) και υπερείχαν τα αγόρια στοιχεία τα οποία επιβεβαιώνονται και από τη διεθνή βιβλιογραφία καθώς αναφέρεται ότι το 40% των παιδιών αυτών είναι ηλικίας <5ετών και η αναλογία αγοριών - κοριτσιών είναι 2:1 (3).

Από τη βιβλιογραφία γνωρίζουμε ότι σε συχνότητα εμφάνισης αιματολογικής νόσου πρώτη έρχεται η λευχαιμία και από τους συμπαγείς όγκους αυτοί του ΚΝΣ(2). Η δική μας μελέτη ανάδειξε ότι τα παιδιά με αιματολογική κακοήθεια που χρειάστηκαν νοσηλεία στη ΜΕΘΠ ήταν πρώτα σε συχνότητα εμφάνισης τα λεμφώματα με υπεροχή του λεμφώματος Hodgkin.

Τα παιδιά με κακοήθεια έχουν να αντιμετωπίσουν απειλητικές για τη ζωή τους καταστάσεις είτε ως αποτέλεσμα της νόσου τους είτε ως συνέπεια της θεραπείας τους(67) (42). Και σε αυτό το σημείο έρχεται η δική μας μελέτη να επιβεβαιώσει τα διεθνή δεδομένα καθώς τα ποσοστά των επιπλοκών από το κάρδιο-αναπνευστικό σύστημα, από το ΚΝΣ, οι λοιμώξεις, οι μεταβολικές επιπλοκές ήταν υψηλά (9%, 26%, 28% και 23% αντίστοιχα). Συνοψίζοντας, μπορούμε να αναφέρουμε ότι η σήψη και οι επιπλοκές από το ΚΝΣ αποτελούν τα 2/3 των επείγουσων εισαγωγών στη ΜΕΘΠ.

Οι ασθενείς που θα εισαχθούν στη ΜΕΘΠ μετεγχειρητικά αποτελούν τη πλειονότητα των νοσηλευόμενων στη ΜΕΘΠ ασθενών(11) (12) (13), γεγονός το οποίο επιβεβαιώνεται τόσο από τη μελέτη μας όσο και από τη διεθνή βιβλιογραφία.

Οι ασθενείς αυτοί έχουν μικρότερη θνητότητα συγκριτικά με αυτούς που θα εισαχθούν σε επείγουσα βάση. Οι ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο θνησιμότητας αντιμετωπίζονται όπως ο γενικός πληθυσμός στη ΜΕΘΠ.

Επίσης η μελέτη μας επιβεβαίωσε ότι ο βαθμός οργανικής ανεπάρκειας συσχετίζεται σημαντικά με τη πρόγνωση των ασθενών. Η θνησιμότητα υπερβαίνει το 70% εάν εμπλέκονται τρία ή περισσότερα όργανα(11) (13) (15) (17). Η αναγκαιότητα χρήσης μηχανικού αερισμού, η εξωνεφρική υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας, και / ή η χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων, που σχετίζεται με αναπνευστική ή / και καρδιαγγειακή ανεπάρκεια, είναι σημαντικοί αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες(11) (14) (15) (17). Η διεθνής βιβλιογραφία αναφέρει ότι η ανάγκη για θεραπευτικές παρεμβάσεις στη ΜΕΘΠ σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα. Ωστόσο, η θνησιμότητα αυτή μειώθηκε τα τελευταία 20 χρόνια(40) και αυτό μπορεί να αποδοθεί στη βελτίωση της έγκαιρης αναγνώρισης ογκολογικών ασθενών που πάσχουν από σοβαρή νόσο, στη ταχεία εφαρμογή επιθετικών θεραπειών, στην εντατικοποίηση της θεραπείας, στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της δυσλειτουργίας των οργάνων σε αυτόν τον πληθυσμό και στη βέλτιστη διαχείριση των επείγουσών επιπλοκών που σχετίζονται με την κακοήθεια.

Άλλο ένα σημαντικό ποσοστό έρχεται να προστεθεί στα στοιχεία της μελέτης μας καθώς το 1/3 των ασθενών με αιματολογικές και ογκολογικές κακοήθειες που εισήχθησαν επειγόντως στη ΜΕΘΠ ήταν στη φάση της διάγνωσης με ποσοστό 39,6% και μόλις το 11,3% ήταν ασθενείς τελικού σταδίου. Πολύ σημαντική στατιστική διαφορά ανάμεσα στις δύο αυτές ομάδες των ασθενών. Στοιχεία τα οποία επίσης έρχονται να επιβεβαιωθούν από τις διεθνές μελέτες που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία(11).

Τέλος, υψηλά είναι και τα ποσοστά των παιδιών που ανέπτυξαν λοίμωξη. Το 1/3 των παιδιών (35,8%) αυτών εμφάνισαν νοσοκομειακή λοίμωξη, με την αιματογενή να αποτελεί τη πιο συχνά εμφανιζόμενη (με ποσοστό 17%). Στοιχεία τα οποία για άλλη μία φορά επιβεβαιώνονται από τη διεθνή βιβλιογραφία καθώς ο ογκολογικός παιδιατρικός ασθενής πιθανά λόγω της ίδιας της νόσου του αλλά και των θεραπειών που θα χρειασθεί να λάβει είναι ιδιαίτερα ευάλωτος σε λοιμώξεις.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Η μελέτη μας είχε περιορισμούς. Πρόκειται για αναδρομικής φύσης μελέτης με μικρό αριθμό ασθενών (μονοκεντρική μελέτη) και έτσι τα αποτελέσματα δεν μπορούν να γενικευθούν.

Η έλλειψη εξειδικευμένου κέντρου καθώς το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου (ΠαΓΝΗ) όπου έγινε η έρευνα μας δεν είναι ένα αμιγώς Παιδιατρικό νοσοκομείο με έμφαση και εξειδίκευση στα ογκολογικά και αιματολογικά παιδιατρικά περιστατικά αποτελεί έναν σημαντικό περιορισμό. Η μελέτη μας δεν συμπεριέλαβε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών και βάση της διεθνούς βιβλιογραφίας παρουσιάζουν υψηλή θνησιμότητα και θνητότητα.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Η μελέτη μας έδειξε ότι η θνησιμότητα στη ΜΕΘΠ στον παιδιατρικό ογκολογικό ασθενή είναι. Τα αποτελέσματά μας υπογραμμίζουν την ανάγκη επειγόντων πολυκεντρικών προοπτικών παρεμβατικών μελετών σε αυτήν την ομάδα των ασθενών οι οποίες θα προσφέρουν στην καλύτερη κατανόηση των ιδιαιτεροτήτων αυτής της ευαίσθητης ομάδας των ασθενών με αιματολογικά και ογκολογικά νοσήματα. Αυτές οι μελέτες μπορούν να αναδείξουν παράγοντες κινδύνου κλινικής επιδείνωσης και ως συνέπεια να βοηθήσουν στη λήψη αποτελεσματικότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Επιπρόσθετα, τα δεδομένα από αυτές τις μελέτες μπορούν να βοηθήσουν τόσο τους εντατικολόγους όσο και τους ογκολόγους στη βέλτιστη διαστρωμάτωση των παραγόντων κινδύνων για τους ασθενείς, έτσι ώστε να εντοπισθούν ασθενείς που μπορούν να επωφεληθούν από στενότερη παρακολούθηση και πιο έγκαιρη παρέμβαση.

Τέλος, οι μελέτες αυτές μπορούν να προωθήσουν την κατανόηση της επιστημονικής κοινότητας για τον βαρέως πάσχοντα παιδιατρικό ασθενή στο πλαίσιο

της παιδιατρικής ογκολογίας - αιματολογίας για την περαιτέρω βελτίωση της καθημερινής κλινικής πρακτικής.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα παιδιά με αιματολογικά και ογκολογικά νοσήματα αντιπροσωπεύουν έναν πληθυσμό που κινδυνεύει από πληθώρα επιπλοκών οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν τον ασθενή στη ΜΕΘΠ. Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί σε μεγάλο ποσοστό νοσηλεύονται σε ΜΕΘΠ προγραμματισμένα είτε μετεγχειρητικά είτε για τη διενέργεια ιατρικών πράξεων υπό χορήγηση καταστολής. Οι αιματολογικοί και ογκολογικοί ασθενείς αποτελούν μία πολύ ιδιαίτερη ομάδα ασθενών που θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με μεγάλη προσοχή. Οι ασθενείς αυτοί έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και μεγαλύτερη θνησιμότητα και θνητότητα. Μεγάλη βαρύτητα πρέπει να δοθεί στη έγκαιρη αναγνώριση και παρέμβαση παρέχοντας τις καλύτερες δυνατές σύγχρονες θεραπείες για τη βέλτιστη έκβαση των ασθενών αυτών.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Παράρτημα Α: Μονομεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή το είδος εισαγωγής.

Μεταβλητή	Εξαρτημένη Μεταβλητή: Είδος Εισαγωγής (0 = προγραμματισμένη εισαγωγή, 1 = επείγουσα εισαγωγή)				
	B	SE	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	p-value
Ηλικία	0.064	0.035	1.067	0.997 – 1.142	0.063
Παρούσα Νόσος					
Όχι+					
Ναι	-0.975	0.350	0.377	0.190 – 0.749	0.005
Καταστολή					
Όχι+					
Ναι	-1.149	0.382	0.317	0.150 – 0.670	0.003
Μηχανική Υποστήριξη Αναπνοής					
Όχι+					
Ναι	1.117	0.401	3.055	1.392 – 6.706	0.005
Αντιβιοτικά					
Όχι+					
Ναι	2.782	0.484	16.156	6.256 – 41.725	≤0.001
Μετάγγιση ΣΕΑ					
Όχι+					
Ναι	2.617	0.503	13.690	5.106 – 36.709	≤0.001
Μετάγγιση πλάσματος					
Όχι+					
Ναι	2.790	0.645	16.286	4.518 – 58.704	≤0.001
Μετάγγιση αιμοπεταλίων					
Όχι+					
Ναι	3.605	0.766	36.800	8.195 – 165.246	≤0.001
Θεραπεία Νόσου στη ΜΕΘ					
Όχι+					
Ναι	2.643	0.786	14.049	3.009 – 65.595	0.001
Διάρκεια Νοσηλείας	0.587	0.118	1.799	1.429 – 2.266	≤0.001

+κατηγορία αναφοράς, B: συντελεστής παλινδρόμησης, S.E.: τυπικό σφάλμα B, Exp(B): λόγο odds, 95% C.I. for exp(B): 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον λόγο των odds.

Παράρτημα Β: Συγχρονικές συγκρίσεις μεταξύ της έκβασης και των δημογραφικών και κλινικών δεδομένων στο σύνολο των παιδιών (N=103) με αιματολογικά – ογκολογικά νοσήματα.

Μεταβλητή	Έκβαση		Στατιστικός έλεγχος (βε) p-value
	Επιβίωση N=93	Θάνατος N=10	
	N(%) ή διάμεσος (25ο-75ο ΕΘ)		
Φύλο			χ^2 -statistic (βε) =
Αγόρι	54 (58.1)	5 (50.0)	0.240 (1)
Κορίτσι	39(41.9)	5 (50.0)	p=0.741
Ηλικία	6.00 (4.00 – 11.75)	12.50 (8.34 – 15.13)	Mann-Whitney U 3.853 p=0.050
Παρούσα Νόσος, N(%)			χ^2 -statistic (βε) =
Αιματολογική νόσος	40 (43.0)	6 (60.0)	1.054 (1)
Συμπαγής όγκος	53 (57.0)	4(40.0)	p=0.304
Επείγουσα 1^η εισαγωγή στη ΜΕΘ, N(%)			χ^2 -statistic (βε) =
Όχι	69(74.2)	2 (20.0)	12.382 (1)
Ναι	24 (25.8)	8 (80.0)	p=0.001
Επαναεισαγωγή			χ^2 -statistic (βε) =
Όχι	74 (79.6)	6 (60.0)	1.994 (1)
Ναι	19 (20.4)	4 (40.0)	p=0.225

Παράρτημα Γ: Συγχρονικές συγκρίσεις μεταξύ της έκβασης και των δημογραφικών δεδομένων, της αιτίας εισόδου και της κλινικής βαρύτητας παιδιών που εισήχθησαν μη προγραμματισμένα στη ΜΕΘΠ

Μεταβλητή	Έκβαση		Στατιστικός έλεγχος (βε) p-value
	Επιβίωση N=43 N(%) ή διάμεσος (25ο-75ο ΕΘ)	Θάνατος N=10	
Φύλο			χ^2 -statistic (βε) =
Αγόρι	27 (62.8)	5 (50.0)	0.555 (1)
Κορίτσι	16 (37.2)	5 (50.0)	p=0.456
Ηλικία, διάμεσος (25ο-75ο εκαστ)	8.50 (4.00 – 13.00)	13.25 (8.63 – 15.13)	Mann-Whitney U p=0.002
Παρούσα Νόσος			Monte Carlo
Αιματολογική κακοήθεια	15 (34.9)	6 (60.0)	χ^2 -statistic (βε) =
Συμπαγής όγκος	18 (41.9)	4 (40.0)	3.624 (2)
Καλοήθεια	10 (23.3)	0 (0.0)	p=0.176
Στάδιο Νόσου			Monte Carlo
Διάγνωση	18 (41.9)	3 (30.0)	χ^2 -statistic (βε) =
Διαδρομή νόσου	8 (18.6)	1 (10.0)	4.457 (3)
Υποτροπή	14 (32.6)	3 (30.0)	p=0.246
Τελικό στάδιο	3 (7.0)	3 (30.0)	
Προηγούμενη νοσηλεία σε τμήμα			χ^2 -statistic (βε) =
Όχι	8 (18.6)	2 (20.0)	0.010 (1)
Ναι	35 (81.4)	8 (80.0)	p=0.919
Προηγούμενη νοσηλεία σε ΜΕΘ			χ^2 -statistic (βε) =
Όχι	26 (60.5)	5 (50.0)	0.366 (1)
Ναι	17 (39.5)	5 (50.0)	p=0.545
Μεταμόσχευση			χ^2 -statistic (βε) =
Όχι	41 (95.3)	9 (90.0)	0.435 (1)
Ναι	2 (4.7)	1 (10.0)	p=0.510
Συνδυασμένη Αιματολογική Διαταραχή			χ^2 -statistic (βε) =
Όχι	22 (51.2)	3 (30.0)	1.458 (1)
Ναι	21 (48.8)	7 (70.0)	p=0.302
Αιτία Εισαγωγής			
Καρδιο-αναπνευστικές επιπλοκές	4 (4.1)	1 (10.0)	
Μεταβολικές διαταραχές	11 (25.6)	1 (10.0)	Monte Carlo
Επείγουσες καταστάσεις από το ΚΝΣ	12 (27.9)	2 (20.0)	χ^2 -statistic (βε) =
Νεφρικές επιπλοκές	1 (2.3)	0 (0.0)	7.070 (6)
Λοίμωξη/ σήψη	9 (20.9)	6 (60.0)	p=0.372
Γαστρεντερικές επιπλοκές	3 (7.0)	0 (0.0)	
Αιματολογικές επιπλοκές	3 (7.0)	0 (0.0)	
Πολυοργανική ανεπάρκεια			χ^2 -statistic (βε) =
Όχι	33 (76.7)	1 (10.0)	15.716 (1)
Ναι	10 (23.3)	9 (90.0)	p≤0.001
PRISM, διάμεσος (25ο-75ο εκαστ)	0.00 (0.00 – 7.60)	19.00 (9.75 – 25.50)	Mann-Whitney U p=0.009
Προβλεπόμενη θνητότητα PRISM %, διάμεσος (25ο-75ο εκαστ)	0.00 (0.00 – 2.80)	22.35 (2.43 – 59.65)	Mann-Whitney U p=0.004
PELOD, διάμεσος (25ο-75ο εκαστ)	1.00 (0.00 – 10.00)	26.50 (13.25 – 31.25)	Mann-Whitney U p=0.030
Προβλεπόμενη θνητότητα PELOD%, διάμεσος (25ο-75ο εκαστ)	0.10 (0.00 – 1.30)	80.8 (2.65 – 85.00)	Mann-Whitney U p=0.031
Διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ (ημέρες), διάμεσος (25ο-75ο ΕΘ)	7.00 (3.00 – 11.00)	3.50 (1.75 – 17.00)	Mann-Whitney U p=0.346

Παράρτημα Δ: Συγχρονικές συγκρίσεις μεταξύ της έκβασης και των δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία στη ΜΕΘ Παίδων στην ομάδα των παιδιών που εισήχθησαν μη προγραμματισμένα στη ΜΕΘ Παίδων.

Μεταβλητή	Έκβαση		Στατιστικός έλεγχος (βε) p-value
	Επιβίωση N=43 N(%) ή διάμεσος (25ο-75ο ΕΘ)	Θάνατος N=10	
Απεικόνιση			χ^2 -statistic (βε) =
Όχι	8 (18.6)	1 (10.0)	0.426 (1)
Ναι	35 (81.4)	9 (90.0)	p=0.514
Αγγειοσυσπαστικά			χ^2 -statistic (βε) =
Όχι	32 (74.4)	3 (30.0)	7.137 (1)
Ναι	11 (25.6)	7 (70.0)	p=0.008
Μηχανική Υποστήριξη Αναπνοής			χ^2 -statistic (βε) =
Όχι	30 (69.8)	4 (40.0)	3.126 (1)
Ναι	13 (30.2)	6 (60.0)	p=0.140
Θεραπεία Νεφρικής Υποκατάστασης			Fisher's Exact test
Όχι	39 (90.7)	9 (90.0)	p=0.665
Ναι	4 (9.3)	1 (10.0)	
Αυξητικοί παράγοντες			Fisher's Exact test
Όχι	40 (93.0)	9 (90.0)	p=0.579
Ναι	3 (7.0)	1 (10.0)	
Καταστολή			χ^2 -statistic (βε) =
Όχι	19 (44.2)	3 (30.0)	0.672 (1)
Ναι	24 (55.8)	7 (70.0)	p=0.494
Αντιβιοτικά			Fisher's Exact test
Όχι	6 (14.0)	0 (0.0)	p=0.581
Ναι	37 (86.0)	10 (100.0)	
Μετάγγιση ΣΕΑ			χ^2 -statistic (βε) =
Όχι	23 (53.5)	5 (50.0)	0.040 (1)
Ναι	20 (46.5)	5 (50.0)	p=0.999
Μετάγγιση πλάσματος			χ^2 -statistic (βε) =
Όχι	30 (69.8)	5 (50.0)	1.414 (1)
Ναι	13 (30.2)	5 (50.0)	p=0.279
Μετάγγιση αιμοπεταλίων			χ^2 -statistic (βε) =
Όχι	24.3 (60.5)	4 (40.0)	1.383 (1)
Ναι	17 (39.5)	6 (60.0)	P=0.300
Θεραπεία νόσου στη ΜΕΘ			χ^2 -statistic (βε) =
Όχι	33 (76.7)	8 (80.0)	0.049 (1)
Ναι	10 (23.3)	2 (20.0)	p=0.999
Κεντρικό Φλεβικό Καθετήρα			χ^2 -statistic (βε) =
Όχι	27 (62.8)	7 (70.0)	0.183 (1)
Ναι	16 (37.2)	3 (30)	p=0.733
Ενδονοσοκομειακή Λοίμωξη			χ^2 -statistic (βε) =
Όχι	28 (65.1)	6 (60.0)	0.092 (1)
Ναι	15 (34.9)	4 (40.0)	p=0.999

Παράρτημα Ε: Μονομεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την έκβαση στη ΜΕΘ στην ομάδα των παιδιών που εισήχθησαν μη προγραμματισμένα στη ΜΕΘ Παίδων.

Μεταβλητή	Εξαρτημένη Μεταβλητή: Έκβαση στη ΜΕΘ (0 = επιβίωση, 1 = θάνατος)				
	B	SE	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	p-value
Ηλικία	0.258	0.089	1.295	1.088 – 1.541	0.004
Πολυοργανική ανεπάρκεια					
Όχι+					
Ναι	3.109	0.781	22.389	4.849 – 103.370	≤0.001
PRISM βαθμολογία	0.088	0.035	1.092	1.019 – 1.169	0.012
PELOD βαθμολογία	0.090	0.033	1.095	1.026 – 1.168	0.007
Αγγειοσυσπαστικά					
Όχι+					
Ναι	0.609	0.619	1.838	0.546 – 6.187	0.325

+κατηγορία αναφοράς, B: συντελεστής παλινδρόμησης, S.E.: τυπικό σφάλμα B, Exp(B): λόγο odds, 95% C.I. for exp(B): 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον λόγο των odds.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editors. SEER cancer statistics review, 1975-2010. Bethesda (MD): National Cancer Institute. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/. Based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013.
2. Diamond CA. Oncology. In: Rudolph AM, Kamei RK, editors. Rudolph's fundamentals of pediatrics. 2nd edition. Stamford (CT): Appleton & Lange; 1998. p. 491–510.
3. Demaret P, Pettersen G, Hubert P, Teira P, Emeriaud G. The critically-ill pediatric hemato-oncology patient: epidemiology, management, and strategy of transfer to the pediatric intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2012 Jun 12;2:14.
4. Prusakowski MK, Cannone D. Pediatric Oncologic Emergencies. *Hematology/Oncology Clinics*. 2017 Dec 1;31(6):959–80.
5. Rhingold SR, Lange BJ. Oncologic emergencies. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1202–30.
6. Higdon ML, Higdon JA. Treatment of oncologic emergencies. *Am Fam Physician* 2006;74(11):1873–80.
7. Lee DA, Margolin J. Emergencies in pediatric cancer patients. In: UpToDate, Poplack DG, Kim MS, editors. Waltham (MA): UpToDate; 2013. Dalton HJ, Slonim AD, Pollack MM. MultiCenter outcome of pediatric oncology patients requiring intensive care. *Pediatr Hematol Oncol*.
8. Hallahan AR, Shaw PJ, Rowell G, O'Connell A, Schell D, Gillis J. Improved outcomes of children with malignancy admitted to a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28:3718–3721.
9. Gullberg N, Kalzen H, Luhr O, Gothberg S, Winso O, Markstrom A, Olsson AK, Frostell C. Immediate and 5-year cumulative outcome after paediatric intensive care in Sweden. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:1086–1095.
10. Rhingold SR, Lange BJ. Oncologic emergencies. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1202–30.
11. Heying R, Schneider DT, Korholz D, Stannigel H, Lemburg P, Gobel U: Efficacy and outcome of intensive care in pediatric oncologic patients. *Crit Care Med* 2001, 29:2276–2280.
12. Dalton HJ, Slonim AD, Pollack MM: MultiCenter outcome of pediatric oncology patients requiring intensive care. *Pediatr Hematol Oncol* 2003, 20:643–649.

13. Dursun O, Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Tosun O, Yesilipek A: Prognostic factors in pediatric cancer patients admitted to the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009, 31:481–484.
14. Owens C, Mannion D, O'Marcaigh A, Waldron M, Butler K, O'Meara A: Indications for admission, treatment and improved outcome of paediatric haematology/oncology patients admitted to a tertiary paediatric ICU. *Ir J Med Sci* 2011, 180:85–89.
15. Meyer S, Gottschling S, Biran T, Georg T, Ehlayil K, Graf N, Gortner L: Assessing the risk of mortality in paediatric cancer patients admitted to the paediatric intensive care unit: a novel risk score?. *Eur J Pediatr* 2005, 164:563–567.
16. Heney D, Lewis IJ, Lockwood L, Cohen AT, Bailey CC: The intensive care unit in paediatric oncology. *Arch Dis Child* 1992, 67:294–298.
17. Ben Abraham R, Toren A, Ono N, Weinbroum AA, Vardi A, Barzilay Z, Paret G: Predictors of outcome in the pediatric intensive care units of children with malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002, 24:23–26.
18. Squadrone V, Massaia M, Bruno B, Marmont F, Falda M, Bagna C, Bertone S, Filippini C, Slutsky AS, Vitolo U, et al: Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med* 2010, 36:1666–1674.
19. Antonelli M, Conti G, Bui M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, Gasparetto A, Meduri GU: Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 2000, 283:235–241.
20. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP: Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001, 344:481–487.
21. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, Leleu G, Moreau D, Recher C, Chevret S, Le Gall JR, Brochard L, Schlemmer B: Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 2001, 29:519–525.
22. Pancera CF, Hayashi M, Fregnani JH, Negri EM, Deheinzelin D, de Camargo B: Noninvasive ventilation in immunocompromised pediatric patients: eight years of experience in a pediatric oncology intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008, 30:533–538.
23. Pound CM, Johnston DL, Armstrong R, Gaboury I, Menon K: The morbidity and mortality of pediatric oncology patients presenting to the intensive care unit with septic shock. *Pediatr Blood Cancer* 2008, 51:584–588.
24. Tamburro R: Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: factors that predispose to sepsis and stratify outcome. *Pediatr Crit Care Med* 2005, 6:S87–S91.
25. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pon S, Greenwald BM: Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med* 2003, 4:333–337.

26. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW: Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957, 257:491–496.
27. Gonzalez-Vicent M, Marin C, Madero L, Sevilla J, Diaz MA: Risk score for pediatric intensive care unit admission in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation and analysis of predictive factors for survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005, 27:526–531.
28. Naeem N, Reed MD, Creger RJ, Youngner SJ, Lazarus HM: Transfer of the hematopoietic stem cell transplant patient to the intensive care unit: does it really matter. *Bone Marrow Transplant* 2006, 37:119–133.
29. Jacobe SJ, Hassan A, Veys P, Mok Q: Outcome of children requiring admission to an intensive care unit after bone marrow transplantation. *Crit Care Med* 2003, 31:1299–1305.
30. Cheuk DK, Ha SY, Lee SL, Chan GC, Tsoi NS, Lau YL: Prognostic factors in children requiring admission to an intensive care unit after hematopoietic stem cell transplant. *Hematol Oncol* 2004, 22:1–9.
31. Diaz MA, Vicent MG, Prudencio M, Rodriguez F, Marin C, Serrano A, Sevilla J, Casado J, Madero L: Predicting factors for admission to an intensive care unit and clinical outcome in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2002, 87:292–298.
32. Tomaske M, Bosk A, Eyrich M, Bader P, Niethammer D: Risks of mortality in children admitted to the paediatric intensive care unit after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003, 121:886–891.
33. Schneider DT, Lemburg P, Sprock I, Heying R, Gobel U, Nurnberger W: Introduction of the oncological pediatric risk of mortality score (OPRISM) for ICU support following stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2000, 25:1079–1086.
34. Hayes C, Lush RJ, Cornish JM, Foot AM, Henderson J, Jenkins I, Murphy P, Oakhill A, Pamphilon DH, Steward CG, et al: The outcome of children requiring admission to an intensive care unit following bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1998, 102:666–670.
35. Kache S, Weiss IK, Moore TB: Changing outcomes for children requiring intensive care following hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2006, 10:299–303.
36. van Gestel JP, Bollen CW, Bierings MB, Boelens JJ, Wulffraat NM, van Vught AJ: Survival in a recent cohort of mechanically ventilated pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008, 14:1385–1393.
37. Benoit G, Phan V, Duval M, Champagne M, Litalien C, Merouani A: Fluid balance of pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients and intensive care unit admission. *Pediatr Nephrol* 2007, 22:441–447.

38. Lamas A, Otheo E, Ros P, Vazquez JL, Maldonado MS, Munoz A, Martos I: Prognosis of child recipients of hematopoietic stem cell transplantation requiring intensive care. *Intensive Care Med* 2003, 29:91–96.
39. Bratton SL, Van Duker H, Statler KD, Pulsipher MA, McArthur J, Keenan HT: Lower hospital mortality and complications after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Care Med* 2008, 36:923–927.
40. Prusakowski MK, Cannone D. Pediatric Oncologic Emergencies..*HematolOncolClin North Am.* 2017 Dec;31(6):959-980. doi: 10.1016/j.hoc.2017.08.003.
41. Prusakowski MK1, Cannone D. Pediatric oncologic emergencies.*Emerg Med Clin North Am.* 2014 Aug;32(3):527-48. doi: 10.1016/j.emc.2014.04.005. Epub 2014 Jun 11.
42. Lee DA, Margolin J. Emergencies in pediatric cancer patients. In: UpToDate,Poplack DG, Kim MS, editors. Waltham (MA): UpToDate; 2013.Dalton HJ, Slonim AD, Pollack MM. MultiCenter outcome of pediatric oncology patients requiring intensive care. *PediatrHematolOncol.* 2003;20:643–649.
43. Lewis DW, Packer RJ, Raney B, et al. Incidence, presentation, and outcome of spinal cord disease in children with systemic cancer. *Pediatrics* 1986;78(3):438–43.
44. Haslam RH. The nervous system. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics.* 16th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 1858–62.
45. Wilne S, Collier J, Kennedy C, et al. Presentation of childhood CNS tumors: a systematic review. *Lancet Oncol* 2007;8(8):685–95.
46. Kennedy L, Diamond J. Assessment and management of chemotherapy-induced mucositis in children. *J Pediatr Oncol Nurs* 1993;14(3):164–74.
47. Atsuhiko Handa Τάκι Νόζακη Ακάρι Μακίντων Tetsuhiko Okabe Γιούκα Μόριτα Kazutoshi Fujita Μάσακι Ματσουσάκο Tatsuo Kono Yasuyuki Kurihara Νταϊσουκέ Χασεγκούουα Ταντάσι Κουμαμότο Chitose Ogawa Γιούκι Γιούζα Atsushi Manabe.
48. King RM, Telander RL, Smithson WA, et al. Primary mediastinal tumors in children. *J Pediatr Surg* 1982;17(5):512.
49. Gupta V, Ambati SR, Pant P, et al. Superior vena cava syndrome in children. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2008;24(1):28–30.
50. Ingram L, Rivera GK, Shapiro DN. Superior vena cava syndrome associated with childhood malignancy: analysis of 24 cases. *Med Pediatr Oncol* 1990;18(6):476.
51. Parish JM, Marschke RF Jr, Dines DE, et al. Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo Clin Proc* 1981;56(7):407.
52. Molinari AC, Castagnola E, Mazzola C, et al. Thromboembolic complications related to indwelling central venous catheters in children with oncological/haematological diseases: a retrospective study of 362 catheters. *Support Care Cancer* 2001;9:539–44.

53. Hogarty MD, Lange B. Oncologic emergencies. In: Fleisher GR, Ludwig S, editors. *Textbook of pediatric emergency medicine*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1169–70.
54. Kuhn B, Peters J, Marx GR, Breitbart RE. Etiology, management, and outcome of pediatric pericardial effusions. *Pediatr. Cardiol.* 2008; 29: 90–4.
55. Arya LS, Narain S, Thavaraj V, Saxena A, Bhargava M. Leukemic pericardial effusion causing cardiac tamponade. *Med. Pediatr. Oncol.* 2002; 38: 282–4.
56. Tutar HE, Yilmaz E, Atalay S et al. The changing aetiological spectrum of pericarditis in children. *Ann. Trop. Paediatr.* 2002; 22: 251–6.
57. Roodpeyma S, Sadeghian N. Acute pericarditis in childhood: A 10-year experience. *Pediatr. Cardiol.* 2000; 21: 363–7.
58. Cartagena AM, Levin TL, Issenberg H, Goldman HS. Pericardial effusion and cardiac hemangioma in the neonate. *Pediatr. Radiol.* 1993; 23: 384–5.
59. Goldstein L, Mirvis SE, Kostrubiak IS, Turney SZ. CT diagnosis of acute pericardial tamponade after blunt chest trauma. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1989; 152: 739–41.
60. Parker MS, Chasen MH, Paul N. Radiologic signs in thoracic imaging: Case-based review and self-assessment module. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009; 192 (3 Suppl): S34–48.
61. Restrepo CS, Lemos DF, Lemos JA et al. Imaging findings in cardiac tamponade with emphasis on CT. *Radiographics* 2007; 27: 1595–610.
62. Orkin SH, Fisher DE, Look AT. *Oncology of infancy and childhood*. Boston: Saunders, Elsevier; 2009.
63. Mullen EA. Oncologic emergencies. In: Zaoutis LB, Chiang VW, editors. *Comprehensive pediatric hospital medicine*. 1st edition. Philadelphia: Elsevier; 2002. p. 767–73.
64. Yeung SJ, Escalante C. Oncologic emergencies. In: Hong WK, Bast RC Jr, Hait WN, et al, editors. *Holland-Frei cancer medicine*. 8th edition. PMPH & BC Decker; 2009. p. 1941–60.
65. Jain R, Bansai D, Marwaha RK. Hyperleukocytosis: emergency management. *Indian J Pediatr* 2013;80(2):144–8.
66. Lanzkowsky P, editor. *Management of oncologic emergencies. Manual of pediatric hematology and oncology*. Amsterdam: Elsevier/Academic Press; 2011. p. 839–56.
67. Higdon ML, Higdon JA. Treatment of oncologic emergencies. *Am Fam Physician* 2006;74(11):1873–80.
68. Anderson RA. Pediatric oncologic emergencies. Available at: TripDatabase.com. Accessed September 15, 2013.

69. Athale U. Thrombosis in pediatric care: identifying the risk factors to improve care. *Expert Rev Hematol* 2013;6(5):599–609.
70. Levi M, Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341(8):586–92.
71. Lee EY, Kritsaneepaiboon S, Arellano CM, Grace RF, Zurakowski D, Boiselle PM. Unsuspected pulmonary emboli in pediatric oncology patients: Detection with MDCT. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2010; 194: 1216–22.
72. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am. J. Med.* 2006; 119: 60–8.
73. Monagle P, Adams M, Mahoney M et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: A report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr. Res.* 2000; 47: 763–6.
74. Uderzo C, Faccini P, Rovelli A et al. Pulmonary thromboembolism in childhood leukemia: 8-years' experience in a pediatric hematology center. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2805–12.
75. Coley BD. *Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging.* Saunders, Philadelphia, PA, 2013.
76. Pizzo PA, Poplack DG, Adamson PC, Blaney SM, Helman L. *Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th edn.* Wolters Kluwer, Philadelphia, 2015.
77. LaQuaglia MP, Stolar CJ, Krailo M et al. The role of surgery in abdominal non-Hodgkin's lymphoma: Experience from the Children's Cancer Study Group. *J. Pediatr. Surg.* 1992; 27: 230–5.
78. McCarville MB, Adelman CS, Li C et al. Typhlitis in childhood cancer. *Cancer* 2005; 104: 380–7.
79. Liu C, Yang W, Devidas M et al. Clinical and genetic risk factors for acute pancreatitis in patients with acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 2133–40.
80. Abaji R, Gagne V, Xu CJ et al. Whole-exome sequencing identified genetic risk factors for asparaginase-related complications in childhood ALL patients. *Oncotarget* 2017; 8: 43752–67.
81. Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, Voss SD, Sallan SE, Silverman LB. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr. Blood Cancer* 2009; 53: 162–7.
82. Wolthers BO, Frandsen TL, Baruchel A et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: An observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1238–48.
83. Raja RA, Schmiegelow K, Albertsen BK et al. Asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO ALL2008 protocol. *Br. J. Haematol.* 2014; 165: 126–33.

84. Rossi R, Kleta R, Ehrich JH. Renal involvement in children with malignancies. *Pediatr. Nephrol.* 1999; 13: 153–62.
85. Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: A review. *J. Infect.* 2014; 68 (Suppl 1): S2–8.
86. Tsai TC, Lee HC, Huang FY. The size of the renal pelvis on ultrasonography in children. *J. Clin. Ultrasound* 1989; 17: 647–51.