

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

20
19

ΤΟΜΟΣ 69,
ΤΕΥΧΟΣ 1,
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ,
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ,
ΜΑΡΤΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256

52η Παιδιατρική Θεραπευτική Ενημέρωση 4-5 Μαΐου, 2019

Χαιρετισμός Καθηγήτριας Χ. Κανακά - Gantenbein	11
Γαστρεντερολογία	13
Ηπατολογία	48
Διατροφή	77

Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

Professor's X. Kanaka - Gantenbein introduction	11
Gastroenterology	13
Hepatology	48
Nutrition	77



20
19

ΤΟΜΟΣ 69,
ΤΕΥΧΟΣ 1,
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ,
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ,
ΜΑΡΤΙΟΣ

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΜΕ ΕΘΝΙΚΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ
ΦΕΚ 19/16-1-1985, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ - ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΠΑΙΔΩΝ
«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΝ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΜΕΛΗ

Γεώργιος Π. Χρούσος

Μαρία Θεοδωρίδου

Χρήστος Καττάμης
Χρύσα Μπακούλα
Βασιλική Συριοπούλου
Φωτεινή Τζωρτζάτου - Σταθοπούλου
Ευστάθιος Χαροκόπος

Εμμανουήλ Ζουμάκης
Αθανάσιος Καδίτης
Ευαγγελία Λαγκώνα
Αθανάσιος Μίχος
Roser Pons
Ελευθερία Ρώμα
Αικατερίνη Σαλαβούρα
Σουλτάνα Σιαχανίδου
Ευαγγελία Χαρμανδάρη

ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΤΟΥ «ΔΕΛΤΙΟΥ Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝ. ΑΘΗΝΩΝ»

1. Stylianos Antonarakis (Γενεύη, Ελβετία)
2. Alexis Arzimanoglou (Λυόν, Γαλλία)
3. Peter Bader (Φρανκφούρτη, Μείν, Γερμανία)
4. Tadej Battelino (Λουμπλιάνη, Σλοβενία)
5. Margherita Bonamico (Ρώμη, Ιταλία)
6. Athos Busvaros (Βοστώνη, Μασαχουσέτη, ΗΠΑ)
7. Claudia Chiriboga (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
8. George Coukos (Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ)
9. Basil Daras (Βοστώνη, ΗΠΑ)
10. Raif Geha (Βοστώνη, ΗΠΑ)
11. Donald Greydanus (Μίτσιγκαν, ΗΠΑ)
12. Melvin Grumbach (Σαν Φρανσίσκο, ΗΠΑ)
13. Stella Kourembanas (Ανόβερο, Γερμανία)
14. Olga Kordonouri (Ανόβερο, Γερμανία)
15. Hugo Lagercrantz (Στοκχόλμη, Σουηδία)
16. Primus Mullis (Βέρνη, Ελβετία)
17. Maria New (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
18. Constantine Stratakis (Βηθεσδά, ΗΠΑ)
19. Charalambos Pothoulakis (Λος Άντζελες, ΗΠΑ)
20. Manuel Roig (Βαρκελώνη, Ισπανία)
21. Dimitrios Spentzos (Βοστώνη, ΗΠΑ)
22. Thomas Walsh (Βηθεσδά, ΗΠΑ)
23. Michael Wessels (Βοστώνη, ΗΠΑ)
24. Theoklis Zaoutis (Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ)
25. Stergios Zcharoulis (Σάτον, Ηνωμένο Βασίλειο)
26. Mary Zupanc (Γουϊσκόνσιν, ΗΠΑ)

ΙΔΡΥΤΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΧΩΡΕΜΗΣ

Κ. Χωρέμης (1954 - 1965)
Ν. Ματσανιώτης (1966 - 1993)
Χ. Καττάμης (1994 - 1998)
Α. Μεταξωτού (1999 - 2000)
Γ. Χρούσος (2001 -)

PUBLISHED BY:



ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

Ομήρου 29Α, Πέτα Σαρωνι-
κού, Ελλάδα, 190 01,
τηλ.: +30 22994 40962,
fax: +30 22990 66029
E-mail: info@zita-
management.com

Εικόνα εξωφύλλου: Αρχαίο
ελληνικό άγαλμα με τίτλο «Statue
of a Child», 200 - 300 μ.Χ., ύψος
33,02 cm, έκθεμα στο μουσείο «Los
Angeles County Museum of Art»

ΕΤΗΣΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΗ: ΓΙΑΤΡΟΙ 30 , ΦΟΙΤΗΤΕΣ 20 , ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΠΡΟ 30

Παρακαλούνται οι κ.κ. συνδρομητές να στέλνουν τη συνδρομή τους στον διευθυντή Γεώργιο
Χρούσο - Α.Π.Κ.Π.Α. - Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Γουδή, 11527 Αθήνα, τηλ. 210 7794023

Annales

Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

THREEMONTHLY NATIONAL CERTIFIED SCIENTIFIC JOURNAL
GREEK OFFICIAL JOURNAL 19/16 - 1 - 1985, "AGHIA SOPHIA" CHILDREN'S HOSPITAL

OWNER

FIRST DEPARTMENT
OF PAEDIATRICS,
ATHENS UNIVERSITY
- «AGHIA SOPHIA»
CHILDREN'S HOSPITAL,
ATHENS, GREECE

EDITOR - IN - CHIEF

George P. Chrousos

DEPUTY EDITOR

Maria Theodoridou

ASSOCIATE EDITORS

Christos Kattamis
Chrysa Bakoula
Vassiliki Syriopoulou
Fotini Tzortzatou - Stathopoulou
Efsthios Charokopos

EDITORIAL BOARD

Emmanouil Zoumakis
Athanasios Kaditis
Evangelia Lagona
Athanasios Michos
Roser Pons
Eleftheria Roma
Aikaterini Salavoura
Soultana Siahaidou
Evangelia Charmandari

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD FOR "ANNALES OF CLINICAL PAEDIATRICS"

- | | |
|--|--|
| 1. Stylianos Antonarakis (Geneva, Switzerland) | 14. Olga Kordonouri (Hannover, Germany) |
| 2. Alexis Arzimanoglou (Lyon, France) | 15. Hugo Lagercrantz (Stocholm, Sweden) |
| 3. Peter Bader (Frankfurt, Main, Germany) | 16. Primus Mullis (Bern, Switzerland) |
| 4. Tadej Battelino (Ljubljana, Slovenia) | 17. Maria New (New York, USA) |
| 5. Margherita Bonamico (Rome, Italy) | 18. Constantine Stratakis (Bethesda, USA) |
| 6. Athos Busvaros (Boston, Massachusetts, USA) | 19. Charalambos Pothoulakis (Los Angeles, USA) |
| 7. Claudia Chiriboga (New York, USA) | 20. Manuel Roig (Barcelona, Spain) |
| 8. George Coukos (Philadelphia, USA) | 21. Dimitrios Spentzos (Boston, USA) |
| 9. Basil Daras (Boston, USA) | 22. Thomas Walsh (Bethesda, USA) |
| 10. Raif Geha (Boston, USA) | 23. Michael Wessels (Boston, USA) |
| 11. Donald Greydanus (Michigan, USA) | 24. Theoklis Zaoutis (Philadelphia, USA) |
| 12. Melvin Grumbach (San Francisco, USA) | 25. Stergios Zcharoulis (Sutton, United Kingdom) |
| 13. Stella Kourembanas (Hannover, Germany) | 26. Mary Zupanc (Wisconsin, USA) |

FOUNDER

KONSTANTINOS CHOREMIS

EDITORIAL DIRECTORS

K. Choremis (1954 - 1965)

N. Matsaniotis (1966 - 1993)
Ch. Kattamis (1994 - 1998)
A. Metaxotou (1999 - 2000)
G. Chrousos (2001 -)

PUBLISHED BY:



**ZITA MEDICAL
MANAGEMENT S.A.**

Omirou 29A, Peta Saronikou,
Greece, 190 01,
tel.: +30 22994 40962,
fax: +30 22990 66029
E - mail: info@zita -
management.com

Cover image: Greek ancient statue
with title «Statue of a Child», Eastern
Mediterranean, 200 - 300 A.D., Height
13 in. (33.02 cm), current location in the
Los Angeles County Museum of Art

ANNUAL SUBSCRIPTION: DOCTORS 30 , STUDENTS 20 , FOR CYPRUS 30

The subscribers are requested to send their subscription to professor George Chrousos
- Chairman, First Department of Paediatrics, University of Athens - «Aghia Sophia» Children's
Hospital, Goudi, 115 27 Athens, Greece, Tel. +30 210 7794023

Αφήστε την Zita να απογειώσει την εικόνα & τις πωλήσεις σας



Η **Zita Digital Management** είναι το It τμήμα του **Ομίλου Zita**. Οι εξειδικευμένες υπηρεσίες της στοχεύουν στην πλήρη αξιοποίηση των Social Media και του Digital Marketing, σημαντικά εργαλεία για τη διαφήμιση και την προβολή επιχειρήσεων αλλά και μεμονωμένων επαγγελματιών. Η πολύχρονη, πάνω από 36 χρόνια, δραστηριότητα της Zita σε όλο το φάσμα της επικοινωνίας και του marketing, το έμπειρο και εξειδικευμένο προσωπικό, η πιστοποίηση με **ISO 9001** και **ISO 14001**, καθώς και η διεθνής παρουσία του ομίλου και στις 5 ηπείρους, καθιστούν την Zita Digital Management τον πλέον αξιόπιστο συνεργάτη, για κάθε οργανισμό και επαγγελματία που αποφασίζει να αξιοποιήσει το ηλεκτρονικό marketing για την προβολή και ανάπτυξη της επιχείρησής του.



- Διαφημιστικές Εκστρατείες
- Διαχείριση Social Media
- Διαφήμιση Social Media
- Google Adwords
- Content Marketing
- Εκπαίδευση Στελεχών
- Social Media
- SEO

- Google Ads
- Website Design & Development
- Λήψη και Επεξεργασία Βίντεο & Φωτογραφίας για Διαδικτυακή Χρήση
- On-site/page text optimization
- Εταιρική Ταυτότητα
- Graphic Design
- E-mail Marketing



Επικοινωνήστε μαζί μας για ένα ενημερωτικό ραντεβού, θα σας κοστίσει... τίποτα

www.zitadigitalmanagement.com

Αλέξανδρος Πρίφτης

Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού, 190 01, Τηλ: +30 22994 40966,

E-mail: a.priftis@zita-management.com



α΄ παιδιατρική κλινική
πανεπιστημίου αθηνών

52η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

4-5 Μαΐου 2019

Αίθουσα Κολλεγίου Αθηνών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Χαιρετισμός Καθηγήτριας Χ. Κανακά – Gantenbein	11
---	----

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ

Παρακολούθηση του ασθενούς με ΙΦΝΕ από τον παιδίατρο	13
Ευερέθιστο έντερο στα παιδιά. Διαφορική διάγνωση και θεραπεία	18
Διαφορική διάγνωση χολολιθίασης στα παιδιά. Αντιμετώπιση	29
Χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο: Αλγόριθμος διαγνωστικής προσπέλασης	35

ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑ

Διαγνωστικοί αλγόριθμοι στα νοσήματα του ήπατος. Πρώιμα σημεία ηπατικής ανεπαρκείας	48
Συμπτώματα και σημεία που υποδηλώνουν μεταβολικό νόσημα	57
Διατροφή παιδιού με χρόνια ηπατοπάθεια - χορήγηση βιταμινών	69

ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Συστάσεις για την εισαγωγή στερεών τροφών στον 1ο χρόνο της ζωής	77
Προβιοτικά-πρεβιοτικά-συμβιοτικά-μεταβιοτικά έχουν θέση στην Παιδιατρική;	84
Διαιτητική αντιμετώπιση της τροφικής αλλεργίας και της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας	92
Κατηγορίες ασθενών υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη υποθρεψίας. Έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση	98

Annales

Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

CONTENTS

Professor's X. Kanaka - Gantenbein introduction	11
--	----

GASTRENTEROLOGY

Health supervision in the management of children with IBD	13
Irritable bowel in children: diagnosis and management	18
Differential Diagnosis in pediatric cholethiasis. Treatment	29
Chronic diarrheal syndrome: algorithm of diagnostic approach	35

HEPATOLOGY

Diagnostic algorithms in liver diseases. Early points of liver failure	48
Signs and symptoms of metabolic liver disease	57
Diet of a child with chronic liver disease – Supplementation of vitamins	69

NUTRITION

Recommendations for the introduction of solid foods in the first year of life	77
Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Metabiotics – Do they have clinical applications in Pediatrics	84
Dietary management of food allergy and eosinophilic esophagitis	92
High risk patient groups for developing malnutrition. Timely diagnosis and treatment	98



Α΄ Παιδιατρική Κλινική
Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

Διευθύντρια: Χριστίνα Κανακά-Gantenbein

52^η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ



4-5 ΜΑΪΟΥ 2019

ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΕΑΤΡΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Χορήγηση πιστοποιητικού με 13 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης
(CME-CPD credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

Σάββατο 4 Μαΐου 2019

ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ, ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Μονάδα Γαστρεντερολογίας και Ηπατολογίας Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής
Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»
Με τη συνεργασία των Β΄ και Γ΄ Παιδιατρικών Κλινικών Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

- 08.30 - 09.30** Εγγραφές
- 09.30** Έναρξη, **Α. Παπαδοπούλου**
- 09.30 - 09.45** Χαιρετισμοί
• **Καθηγήτρια-Διευθύντρια Χρ. Κανακά - Gantenbein**
• **Καθηγητής κ. Γ. Χρούσος**
Προεδρείο: **Χ. Κανακά - Gantenbein, Β. Παπασεραγγέλου**
- 09.45 - 10.00** Η θέση της Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής στο νέο πρόγραμμα εκπαίδευσης στην Παιδιατρική ειδικότητα, **Α. Παπαδοπούλου**
- 10.00 - 11.30** Γαστρεντερολογία
Προεδρείο: **Ε. Ρώμα, Π. Καφρίτσα**
- 10.00 - 10.20** Παρακολούθηση ασθενούς με ΙΦΝΕ από τον Παιδίατρο. Εμβόλια, **Ε. Ρώμα**
10.20 - 10.40 Ευερέθιστο έντερο στα παιδιά: διαφορική διάγνωση - θεραπεία, **Π. Καφρίτσα**
10.40 - 11.00 Διαφορική διάγνωση χοληλιθίας. Αντιμετώπιση, **Μ. Ρογαλίδου**
11.00 - 11.20 Χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο: αλγόριθμος διαγνωστικής προσέλασης, **Ι. Αργύρη**
11.20 - 11.30 Συμπεράσματα
- 11.30 - 13.00** Ηπατολογία
Προεδρείο: **Α. Ζέλλου, Ι. Καναβάκη**
- 11.30 - 11.50** Διαγνωστικοί αλγόριθμοι στα νοσήματα του ήπατος. Πρώιμα σημεία ηπατικής ανεπάρκειας, **Ι. Καναβάκη**
11.50 - 12.10 Συμπτώματα και σημεία που υποδηλώνουν μεταβολικό νόσημα, **Ε. Λυκοπούλου**
12.10 - 12.30 Φαρμακευτικό οπλοστάσιο για τη θεραπεία χρόνιων ηπατοπαθειών: ποιο φάρμακο για ποιο λόγο; **Α. Ζέλλου**
12.30 - 12.50 Διατροφή παιδιού με χρόνια ηπατοπάθεια. Χορήγηση βιταμινών, **Χ. Κατσαγώνη**
12.50 - 13.00 Συμπεράσματα
- 13.00 - 14.30** Διατροφή
Προεδρείο: **Α. Παπαδοπούλου, Κ. Δημάκου**
- 13.00 - 13.20** Εθνικός διατροφικός οδηγός για την εισαγωγή στερεών τροφών: τι αλλάζει; **Α. Παπαδοπούλου**
13.20 - 13.40 Προβιοτικά, πρεβιοτικά, συμβιοτικά, μεταβιοτικά: έχουν θέση στην Παιδιατρική; **Σ. Φεσσάτου**
13.40 - 14.00 Διαιτητική αντιμετώπιση τροφικής αλλεργίας και ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας, **Θ. Μπαχού**
14.00 - 14.30 Κατηγορίες ασθενών υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη υποθρεψίας. Έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση, **Κ. Δημάκου**
14.30 - 15.00 Συμπεράσματα

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Σάββατο 4 Μαΐου 2019

52η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

ΠΡΩΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 15.00 - 16.00** Συζήτηση με τους ειδικούς
- 16.00 - 16.15** Χαιρετισμός
Καθηγήτρια-Διευθύντρια Χρ. Κανακά - Gantenbein
- 16.15 - 17.15** Παρουσίαση κλινικών περιστατικών
Συντονίστριες: **A.-B. Σκιαθίτου, Ε. Μπότσα**
- Βρέφος με επαναλαμβανόμενες μηνιγγίτιδες, **Π. Κοπάνου - Ταλιάκα**
 - Νεογνό με διαταραχή επιπέδου συνείδησης, **Ο. Μαλιαχόβα**
- 17.15 - 18.30** ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ
Προεδρείο: **Μ. Θεοδωρίδου, Ε. Ρώμα**
- 17.15 - 17.45** Διαβήτης στην παιδική και εφηβική ηλικία - Επαναξιολόγηση της διάγνωσης, **Χρ. Κανακά - Gantenbein**
- 17.45 - 18.30** Προσκεκλημένος ομιλητής: **Γ. Χρούσος**
Ιατρική του τρόπου ζωής (Lifestyle medicine)
- 18.30 - 19.00** ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

ΔΕΥΤΕΡΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 19.00 - 21.30** ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΠΡΟΣ ΤΙΜΗ ΤΟΥ ΟΜΟΤΙΜΟΥ ΚΑΘΗΓΗΤΟΥ
κ. ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΧΡΟΥΣΟΥ
- 19.00 - 19.30** ΤΙΜΗΤΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ
Προεδρείο: **Γ. Χρούσος, Μ. Θεοδωρίδου**
- Από τη Γη στο Γαλαξία σε 41 χρόνια: Το επικό ταξίδι των διαστημοπλοίων Voyager 1 και 2, **Σ. Κριμιζής**
- Απονομή Τιμητικών Διακρίσεων
- 19.30 - 21.30** ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ
Τα πολλαπλά πρόσωπα της Παιδιατρικής
Προεδρείο: **Χρ. Κανακά - Gantenbein, Χ. Μπακούλα**
- Μια ζωή με τα γλυκοκορτικοειδή: Από τη βασική έρευνα στην κλινική πράξη, **Γ. Χρούσος**
 - 1500 πρώτες μέρες ζωής, **Σ. Σιαχανίδου**
 - Ο γονεϊκός εγκέφαλος και η σχέση του με την κοινωνική και συναισθηματική ανάπτυξη του παιδιού, **Π. Περβανίδου**
 - Γονιδιακή θεραπεία σε παιδιατρικά αιματολογικά και ογκολογικά νοσήματα, **Α. Καττάμης**

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Κυριακή 5 Μαΐου 2019

ΤΡΙΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

09.15 - 10.35 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ I

Συντονιστές: **Α. Καδίκης, Θ. Πετροπούλου**

- Αρτηριακή Υπέρταση σε παιδιά και εφήβους, **Αν. Καπόγιαννης**
- Αιματοουρία στα παιδιά-Πότε πρέπει να ανησυχήσει ο Παιδιάτρος; **Ν. Στεργίου**
- Υπερηχογραφική κυστεοουρηθρογραφία, **Β. Δερμεντζόγλου**
- Ιντερφερονοπάθειες, **Ε. Τσιτσάμη**

10.35 - 11.35 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ II: ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Συντονίστριες: **Ε. Ορφανού, Β. Σπούλου**

- Λοιμώξεις στους παιδικούς σταθμούς, **Β. Μπότσα**
- Τι νεότερο από τον χώρο των εμβολίων, **Α. Μίχος**
- «One health»: «Μία Υγεία» - Η επίδραση του περιβάλλοντος στην υγεία των παιδιών, **Β. Σπούλου**

11.35 - 12.00 Συζήτηση

12.00 - 12.30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

ΤΕΤΑΡΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

12.30 - 13.30 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ III

Συντονιστές: **Α. Σάντου, Ε. Γεωργιάδου**

- Μέσα κοινωνικής δικτύωσης και κινκάρδιοι ρυθμοί στο παιδί, **Ν. Νικολαΐδης**
- Ανοσοθεραπεία στον καρκίνο, **Μ. Μοσχόβη**
- Νεότερες εξελίξεις στην ταξινόμηση της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας, **Ρ. Σμέρλα**

ΠΕΜΠΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

13.30 - 14.30 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ IV

Συντονιστές: **Δ. Αναγνωστόπουλος, Α. Μαλλιαρού**

- Εφηβική Ιατρική: Αναγκαιότητα και Προοπτικές - Υπηρεσίες Υγείας «Φιλικές προς τους Εφήβους», **Φ. Μπακοπούλου**
- Αναπτυξιακά χαρακτηριστικά παιδιών ομόφυλων ζευγαριών, **Ε. Βαλαβάνη**
- Σχολικός Εκφοβισμός: ποιος είναι ο ρόλος του Παιδιάτρου, **Ε. Λυκοπούλου**

14.30 - 14.45 Συμπεράσματα - Λήξη

Ευρετήριο Συντονιστών - Ομιλητών

Αναγνωστάπουλος Δημήτριος

Καθηγητής Παιδοψυχιατρικής, Διευθυντής
Παιδοψυχιατρικής Κλινικής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο
Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Αργύρη Ιωάννα

Επικουρική Παιδιάτρος με ενδιαφέρον στη
Γαστρεντερολογία, Β' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής
Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών
«Π. & Α. ΚΥΡΙΑΚΟΥ»

Βαλαβάνη Ελένη

Παιδιάτρος - Αναπτυξιολόγος, Επιστημονικός
Συνεργάτης Μονάδας Αναπτυξιακής και
Συμπεριφορικής Παιδιατρικής, Α' Παιδιατρική Κλινική
Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»,
Επιστημονικός Συνεργάτης ΕΛΕΠΑΠ Αγρινίου

Γεωργιάδου Ελισσάβετ

Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής
Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Δερμεντζόγλου Βασιλική

Παιδοακτινολόγος, Επιμελήτρια Α', Νοσοκομείο Παιδών
«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Δημάκου Κωνσταντίνη

Παιδιάτρος - Γαστρεντερολόγος, Επιμελήτρια
Α' Γαστρεντερολογικού Τμήματος, Νοσοκομείο Παιδών
«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Ζέλλου Αίγλη

Παιδιάτρος - Γαστρεντερολόγος, Ακαδημαϊκή
Υπότροφος Μονάδας Γαστρεντερολογίας και
Ηπατολογίας Α' Παιδιατρικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής
Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Θεοδωρίδου Μαρία

Παιδιάτρος - Λοιμωξιολόγος, Ομότιμη Καθηγήτρια
Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

Καδίστας Αθανάσιος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής - Παιδιατρικής
Πνευμονολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής
Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Καναβάκη Ινώ

Παιδιάτρος - Γαστρεντερολόγος, Πανεπιστημιακή
Υπότροφος Μονάδας Γαστρεντερολογίας και
Ηπατολογίας Α' Παιδιατρικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής
Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Κανακά-Gantenbein Χριστίνα

Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Παιδιατρικής
Ενδοκρινολογίας, Διευθύντρια Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ
ΣΟΦΙΑ», Ανταπρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Παιδικής
και Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, Ταμίας Ελληνικού
Κολλεγίου Παιδιάτρων, Αθήνα

Καπόγιαννης Αναστάσιος

Συντονιστής Διευθυντής Παιδονεφρολογικού Τμήματος,
Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Κατσαγώνη Χριστίνα

MSc, PhD, Κλινική Διαιτολόγος, Νοσοκομείο Παιδών
«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ», Επιστημονική Συνεργάτιδα
Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

Καττάμης Αντώνης

Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας,
Υπεύθυνος Μονάδας Αιματολογίας-Ογκολογίας
Α' Παιδιατρικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.,
Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Καφρίτσα Παναγιώτα

Παιδιάτρος - Γαστρεντερολόγος, Επιστημονική
Συνεργάτης Μονάδας Γαστρεντερολογίας και
Ηπατολογίας Α' Παιδιατρικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής
Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Κοπάνου - Τσιλιόκα Πασχαλιά

Ειδικευόμενη Παιδιατρικής, Α' Παιδιατρική Κλινική
Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών
«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Κριμιζής Σταμάτης

Καθηγητής, Μέλος Ακαδημίας Αθηνών, Έδρα
Διαστημικής Έρευνας και Τεχνολογίας, Επίτιμος
Διευθυντής Τμήματος Διαστημικής Φυσικής,
Πανεπιστήμιο Johns Hopkins

Λυκοπούλου Ευαγγελία

Παιδιάτρος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Α' Παιδιατρική Κλινική
Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α. Νοσοκομείου Παιδών
«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Μαλιχάδο Όλγα

Ειδικός Παιδιάτρος, Αθήνα

Μαλλιανού Μαρία - Αδαμαντία

Παιδιάτρος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών
«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ», Μέλος Εθνικής Επιτροπής Μητρικού
Θηλασμού

Μίχος Αθανάσιος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής -
Λοιμωξιολογίας Α' Παιδιατρικής Κλινικής Ιατρικής
Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Μοσχάκη Μαρία

Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Παιδιατρικής
Αιματολογίας-Ογκολογίας, Μονάδα Αιματολογίας -
Ογκολογίας Α' Παιδιατρικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής
Ε.Κ.Π.Α., Ογκολογική Μονάδα «ΜΑΡΙΑΝΝΑ
Β. ΒΑΡΔΙΝΟΠΑΝΝΗ - ΕΛΠΙΔΑ», Νοσοκομείο Παιδών
«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Μπακοπούλου Φλώρα

Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Εφηβικής Ιατρικής,
Επιστημονική Υπεύθυνη Ειδικού Κέντρου Εφηβικής
Ιατρικής (Ε.Κ.Ε.Ι.), Έδρα UNESCO Εφηβικής Υγείας
και Ιατρικής, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής
Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Μπακούλα Χρυσάνθη

Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ιατρικής Σχολής
Ε.Κ.Π.Α.

Μπαχού Θεοδώρα

Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ, Α' Παιδιατρική Κλινική,
Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. ΚΥΡΙΑΚΟΥ»

Μπότσα Ευανθία

MD, PhD, Παιδιάτρος - Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια
Β', Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.,
Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Νικολαΐδης Νικόλαος

Παιδιάτρος, Α' Παιδιατρική Κλινική Ε.Κ.Π.Α.,
Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Ορφανού Ειρήνη

Παιδιάτρος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Α' Παιδιατρική Κλινική
Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών
«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Ευρετήριο Συντονιστών - Ομιλητών

Παποδοπούλου Αλεξάνδρα

Παιδίατρος - Γαστρεντερολόγος, Υπεύθυνη Μονάδας Γαστρεντερολογίας και Ηπατολογίας, Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α. και Γαστρεντερολογικού Τμήματος Νοσοκομείου Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ», Μέλος της Εθνικής Επιτροπής Διατροφικής Πολιτικής του Υπουργείου Υγείας. Μέλος της Ομάδας Εργασίας για την Ιατρική Ειδικότητα της Παιδιατρικής του Κ.Ε.Σ.Υ.

Παπαευσσάγγελου Βασιλική

Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Λοιμωξιολογίας, Διευθύντρια Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Περβανίδου Παναγιώτα

Επίκουρη Καθηγήτρια Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Πετροπούλου Θεώνη

Παιδίατρος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Ρογαλίδου Μαρία

Παιδίατρος - Γαστρεντερολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Μονάδα Γαστρεντερολογίας και Ηπατολογίας, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Ρώμα Ελευθερία

Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

Σάντου Αντίνα

Διευθύντρια ΕΣΥ, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Σιαχανίδου Σουλτάνα

MD, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής -

Νεογνολογίας, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Σκιαθίτου Άννα-Βενετία

Παιδίατρος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Σμέρλα Ρουμπίνη

Παιδίατρος - Παιδορευματολόγος, Ακαδημαϊκή Υπότροφος, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Σπούλου Βασιλική

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Λοιμωξιολογίας, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Στεργίου Νικόλαος

Παιδίατρος-Παιδονεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Τσιτσάμη Ελένη

MD, PhD, Παιδορευματολόγος, Επιστημονική Συνεργάτης Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Φεσσάτου Σμαραγδή

Παιδίατρος - Γαστρεντερολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Γ΄ Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Χρούσος Γεώργιος

Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής και Ενδοκρινολογίας, Διευθυντής Ερευνητικού Πανεπιστημιακού Ινστιτούτου Υγείας Μητέρας, Παιδιού και Ιατρικής Ακριβείας, Επικεφαλής Έδρας UNESCO Εθνικής Υγείας και Ιατρικής Ε.Κ.Π.Α., Πρόεδρος Ελληνικού Κολλεγίου Παιδίατρων

Ευχαριστίες

Η Α΄ Παιδιατρική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών & το Ελληνικό Κολλέγιο Παιδίατρων ευχαριστούν θερμά τις ακόλουθες εταιρίες για τη συμβολή τους στην πραγματοποίηση της 52^{ης} Ετήσιας Θεραπευτικής Ενημέρωσης



Διοργάνωση



**Ελληνικό Κολλέγιο
Παιδίατρων**

Με την επιστημονική συνεργασία



**Α' Παιδιατρική Κλινική
Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.**

Σε συνεργασία



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ,
ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΜΟΛΥΣΜΑΤΙΚΗΣ
ΝΟΣΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Χαιρετισμός Διευθύντριας

Αγαπητοί Συνάδελφοι

Όπως όλοι γνωρίζετε, η Α' Παιδιατρική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών είναι η αρχαιότερη και μεγαλύτερη Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική της χώρας. Η Α' Παιδιατρική Κλινική, υπό τη Διεύθυνση του αείμνηστου καθηγητή Νικολάου Μαρσάνη, εγκαινιάσε το 1968 τις ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ, μία επιστημονική εκδήλωση που εδραιώθηκε και αγαπήθηκε από κάθε Έλληνα Παιδίατρο. Οι ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ είναι πλέον θεσμός και λαμβάνουν χώρα κάθε χρόνο το Σαββατοκύριακο του Θωμά, αμέσως μετά τις εορταστικές ημέρες του Πάσχα. Η επιστημονική αυτή εκδήλωση λόγω της πολύπλευρης προόδου στην Παιδιατρική εμπλουτίστηκε τα τελευταία χρόνια με ένα Επιστημονικό Συμπόσιο ειδικού ενδιαφέροντος που λαμβάνει χώρα το πρωί του Σαββάτου και αποσκοπεί στην ενημέρωση των Παιδιάτρων σε κάποιο ειδικό Γνωστικό Αντικείμενο της Παιδιατρικής. Φέτος το Συμπόσιο αφορά την Παιδιατρική Γαστρεντερολογία και θα ακολουθήσουν τα επόμενα χρόνια ανάλογα Συμπόσια/ Φροντιστήρια ειδικού ενδιαφέροντος.

Είναι ιδιαίτερη χαρά για όλους εμάς, ότι οι φετινές Θεραπευτικές Ενημερώσεις είναι αφιερωμένες στον επί χρόνια Διευθυντή της Κλινικής μας κ.κ. Καθηγητή Γεώργιο Π. Χρούσο για την προσφορά του στην Παιδιατρική και στην Ιατρική γενικότερα δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην έρευνα και την ανάπτυξη ειδικών Μονάδων της Παιδιατρικής.

Στο τεύχος αυτό θα βρείτε τις εισηγήσεις του Συμποσίου της Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας-Ηπατοτολογίας, που περιλαμβάνει τα νεότερα δεδομένα στη Διατροφή, τη Γαστρεντερολογία και την Ηπατολογία.

Ευελπιστώντας ότι τα κείμενα αυτά θα είναι πολύτιμος σύμβουλος στην απόκτηση νέων πληροφοριών!

Με Τιμή

Χριστίνα Κανακά-Gantenbein

Καθηγήτρια-Διευθύντρια, Α' Παιδιατρικής Κλινικής

Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία"



α' παιδιατρική κλινική
πανεπιστημίου αθηνών

51η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ
4-5 Μαΐου 2019 ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΕΑΤΡΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

**ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ ΣΤΗΝ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ, ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ,
ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ**

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ

Παρακολούθηση του ασθενούς με ΙΦΝΕ από τον παιδίατρο

Ε. Ρώμα

Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ελκώδης κολίτις και η νόσος του Crohn, γνωστές ως χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) προσβάλλουν τους ενηλίκους και τα παιδιά. Σε περίπου 25% των ασθενών με ΙΦΝΕ η νόσος αρχίζει πριν από την ηλικία των 18 ετών. Τα παιδιά μπορεί να εξετασθούν από τον παιδίατρο για κοιλιακά άλγη, διάρροια, αιμορραγικές κενώσεις και απώλεια βάρους, συμπτώματα για τα οποία ο παιδίατρος θα περιλαμβάνει και την ΙΦΝΕ στη διαφορική του διάγνωση. Η βαρύτητα της νόσου, η μακροχρόνια πορεία της, και η βαρεία ανοσοκαταστολή καθιστούν το παιδί πιο ευ-

αίσθητο στις λοιμώξεις, και μη συμμορφούμενο στη θεραπεία. Επί πλέον η χρονιότητα, τα πολλά θεραπευτικά σχήματα, ο υποσιτισμός, οι συχνές εισαγωγές στο νοσοκομείο και οι χειρουργικές επεμβάσεις έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση του stress στο παιδί και την οικογένεια καθώς και την κατάθλιψη στο παιδί. Ο παιδίατρος δεδομένου ότι είναι πιο κοντά στην οικογένεια, έχει την ευκαιρία τόσο να εντοπίσει τα συμβατά συμπτώματα για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου, όσο και να διαγνώσει έγκαιρα πιθανές επιπλοκές από τη νόσο και παρενέργειες από τη θεραπεία.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: ΙΦΝΕ, παιδιά, εμβόλια, ευκαιριακές λοιμώξεις, stress

Εισαγωγή

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) που περιλαμβάνει την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn, είναι μία χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή που προσβάλλει το πεπτικό σύστημα παιδιών και ενηλίκων. Περίπου 25% των πασχόντων εμφανίζουν τα συμπτώματα στην παιδική και εφηβική ηλικία, συνεπώς ο ρόλος του παιδίατρο είναι σημαντικός τόσο στη διάγνωση όσο και στην παρακολούθηση των παιδιών με ΙΦΝΕ^{1,2}.

Συμβολή του παιδίατρο στον έγκαιρο εντοπισμό του παιδιού με ΙΦΝΕ

Τα παιδιά με ΙΦΝΕ μπορεί να εμφανισθεί αρχικά στον παι-

δίατρο με κοιλιακά άλγη, διάρροια, απώλεια βάρους ή αιμορραγικές κενώσεις, συμπτώματα που μπορεί να οφείλονται και σε άλλα αίτια εκτός από την ΙΦΝΕ. Η χρόνια πορεία της νόσου και η περιοδικότητα στην έξαρση των συμπτωμάτων επηρεάζουν τη σωματική, κοινωνική και ακαδημαϊκή ανάπτυξη των παιδιών. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ ΙΦΝΕ και λειτουργικών συμπτωμάτων από το πεπτικό είναι δύσκολη, δεδομένου ότι συχνά τα συμπτώματα δεν είναι τυπικά ή συνυπάρχουν τα δύο νοσήματα, εκτός βέβαια αν υπάρχουν συμπτώματα συναγερμού που καθιστούν τη διάγνωση της ΙΦΝΕ σχεδόν βεβαία. Στην πρωτοβάθμια φροντίδα η αξιολόγηση των συμπτωμάτων και οι αιματολογικοί δείκτες μαζί με την καλπρο-

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ε. Ρώμα, E-mail: roma2el@med.uoa.gr, roma2el@otenet.gr

Τηλέφωνο: 6944277639

τεκτίνη κοπράνων αποτελούν τη συχνότερη στρατηγική για τη διαλογή των παιδιών με χρόνια γαστρεντερολογικά προβλήματα πριν επισκεφθούν τον ειδικό. Επομένως, είναι προφανές ότι ο παιδίατρος πρέπει να περιλαμβάνει στη διαφορική του διάγνωση την ΙΦΝΕ για την αποφυγή μεγάλης καθυστέρησης στη διάγνωση^{1,2,3}.

Πρόσφατες έρευνες προσέφεραν ποικιλία ειδικών και αποτελεσματικών φαρμάκων, ενώ η βελτίωση της ενδοσκοπικής και ακτινολογικής διερεύνησης βοήθησαν σημαντικά στη διάγνωση και σωστή εκτίμηση του ασθενούς με ΙΦΝΕ. Εν τούτοις, όσο πιο πολύ αυξάνει το επίπεδο της πολυπλοκότητας αυτών των παρεμβάσεων, τόσο πιο πολύ είναι απαραίτητη η εξοικείωση του γενικού παιδίατρο με το ευρύ φάσμα των θεραπειών και των διαγνωστικών μεθόδων, καθώς και με τους κινδύνους και τα οφέλη από την εφαρμογή τους.^{4,5,6,7} Επί πλέον, δεδομένου ότι δεν είναι πάντα εφικτές οι συχνές επισκέψεις στον ειδικό, οι παιδίατροι πρέπει να συμμετέχουν ενεργά στην αντιμετώπιση των παιδιών με ΙΦΝΕ.

Παρακολούθηση από τον παιδίατρο των παιδιών με ΙΦΝΕ μετά τη διάγνωση

Η παρακολούθηση των ασθενών με ΙΦΝΕ διαφέρει από άλλες καταστάσεις, γιατί δεν είναι μόνο μία δια βίου νόσος, αλλά έχει μεγάλο φάσμα όσον αφορά τη βαρύτητα, την πολυπλοκότητα και τη φυσική της πορεία, χαρακτηριζόμενη από περιόδους υφέσεως και εξάρσεως. Εκτός από την ανάγκη κλινικής και διαγνωστικής παρακολούθησης με επεμβατικά μέσα από τον ειδικό, είναι απόλυτα απαραίτητη η αρμονική του συνεργασία με σκοπό την ενημέρωση και εγρήγορσή του για την έγκαιρη εντόπιση υποτροπής ή παρενεργειών από τη θεραπεία.

Α. Συμμόρφωση στη θεραπεία

Γενικά, η θεραπεία για την ύφεση της ελκώδους κολίτιδας περιλαμβάνει αμινοσαλικυλικά, στεροειδή, ανοσοκατασταλτικά και βιολογικούς παράγοντες, ενώ για τη συντήρηση αμινοσαλικυλικά, ανοσοκατασταλτικά και βιολογικούς παράγοντες. Η θεραπεία για την ύφεση της νόσου του Crohn περιλαμβάνει αντιβιοτικά, στεροειδή, ανοσοκατασταλτικά, βιολογικούς παράγοντες, καθώς επίσης παρεντερική και εντερική σίτιση, ενώ για τη συντήρηση αντιβιοτικά, ανοσοκατασταλτικά και βιολογικούς παράγοντες, μόνα τους ή σε συνδυασμούς. Η συμμόρφωση στη θεραπεία είναι σημαντικός παράγοντας για την απο-

τελεσματικότητά της και η εποπτεία από τους γονείς και το θεράποντα παιδίατρο είναι κεφαλαιώδους σημασίας².

Β. Έλεγχος και αντιμετώπιση των ευκαιριακών λοιμώξεων

Η πλειονότητα των παιδιών με ΙΦΝΕ λαμβάνει θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (π.χ. αζαθειοπρίνη), ενώ ο συνδυασμός τους με βιολογικό παράγοντα καθιστά το παιδί ανοσοκατεσταλμένο και συνεπώς αυξημένου κινδύνου για ευκαιριακές λοιμώξεις^{8,9}. Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ θεωρούνται ανοσοκατασταλμένοι όταν λαμβάνουν 6-mercaptopurine (6-MP), azathioprine, methotrexate, βιολογικό παράγοντα, tacrolimus, cyclosporine, ή υψηλή δόση κορτικοειδών (π.χ. prednisone ≥ 20 mg/ημερησίως ή ≥ 2 mg/kg/ημερησίως για παιδιά <10 kg για τουλάχιστον 14 ημέρες).¹⁰

Η πρόληψη της λοίμωξης είναι δυνατή σε διάφορα επίπεδα όπως, ευαισθητοποίηση για τον εντοπισμό τους στη λανθάνουσα φάση, καλές συνθήκες υγιεινής, αποφυγή σπτιογενών λοιμώξεων και εμβολιασμοί. Οι λοιμώξεις είναι βακτηριακές όπως από *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Salmonella*, *Listeria*, *Nocardia*, φυματίωση και *Clostridium difficile*, ιογενείς όπως ηπατίτιδος, έρπητος, EBV, CMV, καθώς επίσης παρασιτικές και λοιμώξεις από μύκητες.

Γ. Εμβολιασμοί

Η συχνότητα της παιδιατρικής ΙΦΝΕ αυξάνει, όπως επίσης αυξάνει και η θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά και βιολογικούς παράγοντες. Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι ευάλωτοι στις λοιμώξεις λόγω της νόσου που προκαλεί ανοσολογικές μεταβολές και της ανοσοκατασταλτικής φαρμακευτικής αγωγής. Αν και πολλές λοιμώξεις προλαμβάνονται με τα εμβόλια, η εμβολιαστική κάλυψη στους ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι ανεπαρκής. Οι πρόσφατες οδηγίες συνιστούν τα παιδιά με ΙΦΝΕ να ακολουθούν το ίδιο εμβολιαστικό σχήμα με τα υγιή παιδιά, με αποφυγή των ζώντων εμβολίων, όταν υπάρχει ανοσοκαταστολή¹⁰. Η εμβολιαστική κάλυψη θα πρέπει να ελεγχθεί κατά τη διάγνωση και τα παιδιά θα πρέπει να εμβολιαστούν σύμφωνα με τις συστάσεις του εθνικού χρονοδιαγράμματος. Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ανοσολογική απάντηση στον εμβολιασμό υπολείπεται στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, ενώ σε άλλη μελέτη υπήρχε ικανοποιητική αντισωματική απάντηση στα εμβόλια έναντι της ηπατίτιδας Α και Β¹¹.

Γενικά οι ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορούν να λάβουν αδρανοποιημένα εμβόλια ανεξάρτητα με το βαθμό της ανοσοκαταστολής τους. Η βιβλιογραφία σχετικά με την ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου συνιστά ότι τα αδρανοποιημένα εμβόλια είναι ασφαλή και δεν επιδεινώνουν τη νόσο. Γενικά, οι ασθενείς με ΙΦΝΕ επιτυγχάνουν ανοσολογική απάντηση, αλλά αυτή είναι μικρότερη στους ασθενείς με ανοσοκαταστολή και ιδιαίτερα όταν λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες.¹⁰

Κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών με ΙΦΝΕ θα πρέπει να γίνεται ετήσιος εμβολιασμός για τη γρίπη, επανάληψη του πνευμονιοκοκκικού (PPV23) στα 5 χρόνια και κάθε 10 χρόνια για τον τέτανο.^{9,11}

Ιδανικά, όταν διαγνωσθεί το παιδί με ΙΦΝΕ πριν αρχίσει ανοσοκατασταλτική θεραπεία θα πρέπει να έχει συμπληρώσει τα εμβόλια με ζώντες οργανισμούς, όπως ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς, ανεμευλογιάς. Εάν όμως γίνει ο εμβολιασμός με ζώντα εμβόλια κατά τη διάγνωση της νόσου, η έναρξη της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας θα πρέπει να αναβληθεί για τουλάχιστον 4 εβδομάδες αργότερα, γεγονός που δεν είναι πάντα εφικτό λόγω της βαρύτητας της νόσου που απαιτεί άμεση θεραπεία. Εφ' όσον έχει αρχίσει η θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, τα ζώντα εμβόλια απαγορεύονται μέχρι 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επιτρέπονται τα αδρανοποιημένα εμβόλια διφθερίτιδας, ακυτταρικό κοκκύτου, τετάνου, ηπατίτιδας Β και Α, αιμοφίλου influenza, αδρανοποιημένο πολιομυελίτιδας, πνευμονιοκόκκου (PCV ή PPV23), HPV και μηνιγγίτιδας.²

Όλοι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ ηλικίας ≥ 2 ετών υπό ανασταλτική θεραπεία που δεν είχαν εμβολιασθεί για τον πνευμονιόκοκκο με PCV13 ή PPV23, θα πρέπει να λάβουν μια δόση PCV13 και μία δόση PPV23 με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 8 εβδομάδων, ενώ χρειάζεται 2^η δόση PPV23 μετά από 5 χρόνια. Ασθενείς που είχαν εμβολιασθεί με PPV23 θα πρέπει να λάβουν μια δόση PCV13 ένα χρόνο μετά την τελευταία δόση του PPV23.¹²

Δ. Ανάπτυξη κακοήθειας

Η θεραπεία των ασθενών με ΙΦΝΕ με θειοπουρίνες (αζαθειοπρίνη και 6-MP) συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο για μη μελάνωμα καρκίνο (non melanoma) δέρματος, ενώ στους ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικό παράγοντα είναι επίσης αυξημένος ο κίνδυνος ανάπτυξης μελανώματος δέρματος. Η καρκινογένεση από τις θειοπου-

ρίνες μπορεί να οφείλεται στη βλάβη του DNA από την υπεριώδη ακτινοβολία, αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών στα επιθηλιακά κύτταρα του δέρματος και επίσης πιθανώς σε άμεση επαγωγή στη μετάλλαξη του γονιδίου PTCH. Συνεπώς η συνεχής υπενθύμιση αποφυγής της έκθεσης του παιδιού με ΙΦΝΕ στον ήλιο, η χρήση αντιηλιακών κρεμών και η διά βίου ανά τακτά διαστήματα συστηματική εξέταση του δέρματος όλου του σώματος είναι σημαντικά και πρέπει να υπενθυμίζονται στους γονείς από τον παιδίατρο.

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν κακοήθειες του αιμοποιητικού από ότι ο γενικός πληθυσμός, όπως λευχαιμία, λεμφώματα και ειδικά non-Hodgkin lymphoma. Ο κίνδυνος αυξάνει με τη θειοπουρίνη ή το συνδυασμό της με βιολογικό παράγοντα. Ο παιδίατρος πρέπει να υποψιασθεί την πιθανότητα αιματολογικής κακοήθειας σε παιδί με αλλαγή στην αιματολογική του εικόνα, ανεξήγητο πυρετό, διογκωμένους λεμφαδένες ή ηπατοσπληνομεγαλία.^{13,14}

Ε. Κλινική εξέταση

Ο παιδίατρος είναι πιο προσοτικός στην οικογένεια για τον έλεγχο της γενικής κατάστασης του παιδιού, ύψους, βάρους, BMI και σταδίου ενήβωσης. Απαραίτητος είναι ο έλεγχος για την ποσότητα και ποιότητα του φαγητού, της σκελετικής υγείας και της λήψης ικανοποιητικής ποσότητας ασβεστίου και βιταμίνης D, για την πρόληψη οστεοπενίας, καταγμάτων και καθυστέρηση στο ύψος. Επίσης πρώτος θα εντοπίσει νέα ευρήματα σε παιδί με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία με anti-TNF βιολογικό παράγοντα, όπως είναι οι ψωριασικού τύπου βλάβες ή οποιαδήποτε άλλη βλάβη στο δέρμα.²

ΣΤ. Ψυχική υγεία

Τα παιδιά και οι έφηβοι με ΙΦΝΕ βιώνουν άσχημες εμπειρίες από τη νόσο τους, τις νοσηλείες στο νοσοκομείο, τις επιπλοκές της φαρμακευτικής αγωγής, την καθυστέρηση στην ανάπτυξη ή και χειρουργεία. Οι μελέτες έδειξαν ότι έχουν σε υψηλό ποσοστό κατάθλιψη, αύξηση του stress το οποίο στη συνέχεια μπορεί να προκαλέσει υποτροπή ή να αυξήσει τη βαρύτητα της νόσου. Τα παιδιά είναι θλιμμένα, έχουν απόσυρση, αϋπνίες, ανορεξία, απώλεια ενδιαφέροντος για κάθε τι που τους ευχαριστούσε πριν.^{2,15}

Μερικά παιδιά εμφανίζουν το σύνδρομο της χρόνια κόπωσης, που εκτός από οργανικούς παράγοντες

λόγω της νόσου, μπορεί να οφείλεται σε ψυχολογικούς. Πράγματι, σε πρόσφατη μελέτη υπήρχε συσχέτιση του άγχους και της κατάθλιψης με τη κόπωση που παρατηρείται στην ΙΦΝΕ και αιτιολογείται η κόπωση από την αϋπνία, που με τη σειρά της, προκαλεί περισσότερο άγχος, κατάθλιψη και αύξηση των σωματικών ενοχλημάτων¹⁵. Συνεπώς ο ρόλος του παιδίατρο, είναι καθοριστικός για την έγκαιρη εντόπιση φαινομένων κατάθλιψης και stress που η αντιμετώπισή τους συμβάλλει στην καλύτερη ποιότητα ζωής.

Συμπέρασμα

Ο παιδίατρος μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην αντιμετώπιση των παιδιών με ΙΦΝΕ. Είναι ο πρώτος που θα αναγνωρίσει τα πρώτα συμβατά συμπτώματα για την έγκαιρη διάγνωση της ΙΦΝΕ. Επί πλέον είναι σημαντική η παρακολούθηση των παιδιών και ο εντοπισμός της μη συμμόρφωσης στη θεραπεία, τυχόν παρενεργειών από τα φάρμακα, πιθανών λοιμώξεων λόγω της ανοσοκαταστολής, καθώς επίσης η πρόληψη λοιμωδών νοσημάτων, ακολουθώντας το ανάλογο με την ηλικία του ασθενούς εμβολιαστικό πρόγραμμα. ■

ABSTRACT

Health supervision in the management of children with IBD

E. Roma

Ulcerative colitis (UC) and Crohn disease (CD), collectively referred to as inflammatory bowel disease (IBD), are chronic inflammatory disorders that can affect the gastrointestinal tract of adults and children and almost 25% start before the age of 18 years. Children can present to their primary care providers with symptoms, including abdominal pain, diarrhea, weight loss, and bloody stool. The chronic nature of the inflammatory process observed in these children and the recurring nature of their clinical symptoms can be especially disruptive to their physical, social, and academic development. As such, pediatricians must consider these diseases when evaluating patients with compatible symptoms. Recent research efforts have made available a variety of more specific and

effective pharmacologic agents and improved endoscopic and radiologic assessment tools to assist gastroenterologists in the diagnosis and interval assessment of their patients with IBD. However, as the level of complexity of these interventions has increased, there is need for pediatricians to become familiar with treatments, as well as, with the risks and benefits of these interventions. The increased use of immunosuppression make children vulnerable to infection, which mostly can be prevented by the proper vaccination, while, due the disease per se, children have more often nutritional and psychological problems. The role of pediatrician is important for early identification of both, red flags for disease diagnosis, as well as side effects of the disease and its treatment.

KEY WORDS: IBD; children; immunosuppression; infections; vaccination

REFERENCES

1. Levine A, Koletzko S, Turner D et al European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 ; 58:795-806.
2. Rufo P, Denson L, Sylvester F, et al. Health Supervision in the Management of Children and Adolescents With IBD: NASPGHAN Recommendations. *JPGN* 2012;55: 93–108.
3. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y et al. Diagnostic test strategies in children at increased risk of inflammatory bowel disease in primary care. *PLoS One.* 2017 Dec 6;12:e0189111.
4. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL et al. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8:1179-207.
5. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care- an Evidence-Based Guideline from ECCO and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; [Epub ahead of print]
6. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis; An Evidence-based Consensus Guideline from ECCO and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; [Epub ahead of print]
7. Tringali A, Thomson M, Dumonceau JM, et al. Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guideline Executive summary. *Endoscopy.* 2017 ; 49:83-91.
8. Veereman-Wauters _G, de Ridder L, Veres G , et al ., on Behalf of the ESPGHAN IBD Porto Group Risk of Infection and Prevention in Pediatric Patients With IBD: ESPGHAN IBD Porto Group Commentary. *JPGN* 2012;54:830–837.
9. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443–68.
10. Lu Y, and Bousvaros A . Immunizations in Children with Inflammatory Bowel Disease Treated with Immunosuppressive Therapy. *Gastroenterology & Hepatology* 2014;10:355-363.
11. Nguyen HT, Minar P, Jackson K, Fulkerson P .Vaccinations in immunosuppressive-dependent pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017;23:7644-7652
12. Dipasquale V, Romano C. Vaccination strategies in pediatric inflammatory bowel disease. *Vaccine* 2017;35:6070–6075
13. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III) . *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;8:31–44
14. Harbord M, Annese V, Vavricka S, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease . *Journal of Crohn's and Colitis,* 2016;10:239–254
15. Van de Vijver E, Van Gils A, Beckers L, et al . Fatigue in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 632-643

Ευερέθιστο έντερο στα παιδιά. Διαφορική διάγνωση και θεραπεία

Π. Καφρίτσα

Παιδίατρος-Παιδογαστρεντερολόγος
Επιστημονική συνεργάτης, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο Παιδών "Αγία Σοφία"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ) είναι μια συχνή διαταραχή στα παιδιά και κατατάσσεται στα λειτουργικά νοσήματα του πεπτικού. Έχει σημαντική επίδραση στη ζωή των παιδιών και των οικογενειών τους και αποτελεί σημαντική επιβάρυνση για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Η διάγνωση βασίζεται σε συμπτώματα και γι' αυτό η ύπαρξη κριτηρίων διάγνωσης θεωρείται απαραίτητη για την αποφυγή υπερβολικού εργαστηριακού ελέγχου καθώς και για τη διενέργεια σωστών μελετών καταγραφής και αντιμετώπισης. Έχουν περιγραφεί αρκετοί δυνητικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, αλλά μέχρι στιγμής η ακριβής υποκείμενη αιτιολογία του ΣΕΕ είναι ασαφής. Διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνεται κυρίως με τα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και την κοιλιοκάκη. Η αποτελεσματική σχέση γιατρού-γονέα-παιδιού είναι το

πιο σημαντικό εργαλείο της αποτελεσματικής διαχείρισης του ΣΕΕ. Οι συνήθεις φαρμακολογικές παρεμβάσεις δεν παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανακούφιση των συμπτωμάτων. Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις όπως η υπονοθεραπεία και η νοητική συμπεριφορική θεραπεία, έχουν δείξει τόσο βραχυπρόθεσμη όσο και μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα στην ανακούφιση του πόνου σε παιδιά με ΣΕΕ. Ωστόσο, αυτές οι παρεμβάσεις είναι χρονοβόρες και χρειάζονται ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό. Συγκεκριμένα προβιοτικά επίσης μπορεί να βοηθήσουν, ενώ η δίαιτες αποφυγής δεν φαίνεται να έχουν αποτέλεσμα. Συμπερασματικά θα πρέπει να γίνει προσπάθεια από κλινικούς ιατρούς και ερευνητές για την αναζήτηση πιο ρεαλιστικών και αποτελεσματικών θεραπευτικών μεθόδων για τη βελτίωση της ζωής των παιδιών με το ΣΕΕ.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: ευερέθιστο έντερο, λειτουργικές διαταραχές πεπτικού

Εισαγωγή

Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΣΕ) ανήκει στις λειτουργικές διαταραχές του πεπτικού^{1,2}. Έχει σημαντική επίδραση στις καθημερινές δραστηριότητες του παιδιού στην εκπαίδευση θέλει απουσίες από το

σχολείο και γενικά στην ποιότητα ζωής του ίδιου και της οικογένειάς του³⁻⁵.

Αποτελεί μείζονα πρόκληση για τον παιδίατρο όσον αφορά τη διάγνωση, την υποκείμενη παθοφυσιολογία και τη διαχείριση.

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Δρ. Καφρίτσα Παναγιώτα, e-mail: ykafrits@otenet.gr
Τηλέφωνο : 6932248298

Ορισμός ευερέθιστου εντέρου

Το ΣΕΕ είναι μια διάγνωση βασισμένη σε συμπτώματα και μόνο, γιατί υπάρχει έλλειψη ανιχνεύσιμων βιοδεικτών. Ωστόσο, τα αποδεκτά διαγνωστικά κριτήρια για το ΣΕΕ έχουν αλλάξει πολλές φορές στο παρελθόν και είναι πολύ πιθανό να αλλάξουν και στο μέλλον ^{1,6}. Η ύπαρξη κριτηρίων διάγνωσης είναι σημαντικό τόσο για τους κλινικούς ιατρούς όσο και για τους ερευνητές που ασχολούνται με το ευερέθιστο έντερο με σκοπό την σωστή διάγνωση και την αποφυγή υπερβολικού εργαστηριακού ελέγχου και επίσης τη διενέργεια σωστών μελετών καταγραφής και αντιμετώπισης ⁷. Κατά την τελευταία δεκαετία η έρευνα στην παιδιατρική νευρογαστρεντερολογία έχει αυξηθεί σε παγκόσμιο επίπεδο και όλο και περισσότερες μελέτες έχουν διεξαχθεί χρησιμοποιώντας μη επεμβατικές, εξελιγμένες τεχνολογίες για να κατανοήσουν την κινητικότητα της πεπτικής οδού, το εντερικό μικροβίωμα, επιγενετικούς μηχανισμούς και ιδιαίτερα τη σχέση εγκεφάλου-εντέρου ⁸.

Η δημιουργία διαγνωστικών κριτηρίων που βασίζονται στα συμπτώματα για το ευερέθιστο έντερο στα παιδιά ήταν πάντα μια μεγάλη αναγκαιότητα. Από τα κριτήρια του Arley το 1958 και τα πρώτα κριτήρια της Ρώμης το 1989 έγιναν πολλές τροποποιήσεις ταξινόμησης των λειτουργικών διαταραχών του πεπτικού στα παιδιά με τελευταία την αναθεώρηση της Ρώμης του 2016 ¹. Τα νέα κριτήρια της Ρώμης IV για το ευερέθιστο έντερο συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Όταν υπάρχει κοιλιακό άλγος περισσότερο από 4 ημέρες τον μήνα για διάρκεια 2 μηνών, το οποίο δεν περνά μετά την αφόδευση και δεν υπάρχει ένδειξη για οργανική νόσο αλλά συνοδεύεται με διαταραχή στη συχνότητα ή σύσταση των κενώσεων. Επίσης στα τελευταία κριτήρια της Ρώμης αναφέρονται για πρώτη φορά στα παιδιά υπότυποι ευερέθιστου εντέρου: α) Με προέχουσα δυσκοιλιότητα (ΣΕΕ-ΔΥ), β) Με προέχουσα διάρροια (ΣΕΕ-ΔΙ), γ) Με μικτές εκδηλώσεις (δυσκοιλιότητα και διάρροια) (ΣΕΕ-Μ), και δ) Αταξινόμητο (ΣΕΕ-Α). (Πίνακας 1)

Επιδημιολογία

Το ΣΕΕ αναφέρεται συχνά ως μία από τα συνηθέστερες λειτουργικές διαταραχές στα παιδιά. Μια πρόσφατη μεταανάλυση επιδημιολογικών μελετών για τον κοιλιακό πόνο από το 1957 έως το 2014, βρήκε τη συχνότη-

Πίνακας 1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΡΩΜΗΣ 2016

✓ Κοιλιακό άλγος 4 ημέρες το μήνα για 2 μήνες με 1 τουλάχιστον από:

- Σχετίζεται με αφόδευση
- Διαταραχή συχνότητας κενώσεων
- Διαταραχή σύστασης κοπράνων

✓ Δεν περνά μετά την αφόδευση

✓ Δεν υπάρχει ένδειξη για οργανική νόσο

✓ Υπότυποι ευερέθιστου εντέρου

Με προέχουσα δυσκοιλιότητα

Με προέχουσα διάρροια

Δυσκοιλιότητα + διάρροια

Αταξινόμητο

τα του ΣΕΕ στα παιδιά να ανέρχεται στο 8,8% ⁹.

Μια πρόσφατη μελέτη από την περιοχή της Μεσογείου ανέφερε επίσης ΣΕΕ στο 4% των παιδιών και των εφήβων ¹⁰.

Παρόλο που οι υποομάδες ΣΕΕ αναγνωρίστηκαν πρόσφατα στα κριτήρια της Ρώμης IV, ορισμένοι ερευνητές χρησιμοποίησαν κριτήρια ενηλίκων για να διαφοροποιήσουν τις υποομάδες του ΣΕΕ στα παιδιά. Μελέτη από την Ιταλία ανέφερε το ΣΕΕ-ΔΥ ως τον πιο διαδεδομένο υπότυπο (45%) ακολουθούμενο από το ΣΕΕ με μικτές συνήθειες εντέρου, το ΣΕΕ-Α (29%) και το ΣΕΕ-ΔΙ (26%) ¹¹. Πρέπει όμως να έχουμε υπόψη τη μεταβαλλόμενη φύση των υποτύπων του ΣΕΕ, όπου σε συγκεκριμένη μελέτη παρακολούθησης διάρκειας ενός έτους, ένας σημαντικός αριθμός παιδιών άλλαξε τον υπότυπο τους υποδεικνύοντας την αστάθεια των προτεινόμενων υποτύπων ¹².

Προδιαθεσικοί Παράγοντες

Πολλοί παράγοντες έχουν προταθεί ως πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες για ΣΕΕ στα παιδιά όπως το φύλο, η ηλικία, οι ψυχολογικοί παράγοντες, τα πρώιμα γεγονότα της ζωής, οι λοιμώξεις, η αλλεργία, η διατρο-

φή. Ωστόσο ο εντοπισμός των παραγόντων αυτών και η αποφυγή τους έχει ιδιαίτερη σημασία για τη διαχείριση αυτής της κατάστασης.

Το φύλο δεν φαίνεται να αποτελεί σαφή παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη του ΣΕΕ. Η ηλικία έχει κάποιο ρόλο, αφού αυξημένη συχνότητα ΣΕΕ βρίσκεται στις ηλικίες 8-12 ετών^{13,14}. Διάφοροι ψυχολογικοί παράγοντες έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του ΣΕΕ, όπως υπερβολική ανησυχία, άγχος, κατάθλιψη, σωματική, συναισθηματική και σεξουαλική κακοποίηση και μη φυσιολογικά χαρακτηριστικά προσωπικότητας¹⁴⁻¹⁷.

Η ακριβής σχέση μεταξύ πρώιμων γεγονότων της ζωής και ΣΕΕ στα παιδιά είναι ιδιαίτερα ελκυστική αλλά δεν είναι σαφής. Αναφέρεται υψηλός επιπολασμός λειτουργικών διαταραχών του πεπτικού σε παιδιά που εκτίθενται σε γαστρική αναρρόφηση κατά τη νεογνική περίοδο, που γεννιούνται από μητέρες με διαβήτη κύησης και από υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη ή εισάγονται σε ειδική μονάδα νεογνών¹⁸. Ωστόσο, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για τη συσχέτιση αυτή με το ΣΕΕ.

Το ιστορικό γαστρεντερίτιδας είναι προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη του ΣΕΕ¹⁴. Σε μία μελέτη έχει αναφερθεί ποσοστό ΣΕΕ ως 9,8% σε άτομα με ιστορικό λοιμώδους γαστρεντερίτιδας, ενώ ήταν το ποσοστό στους μάρτυρες ήταν μόνο 1,2%¹⁹.

Η ακριβής σχέση μεταξύ ΣΕΕ και διατροφής δεν είναι ξεκάθαρη. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η τροφική αλλεργία συνδέεται επίσης με το ΣΕΕ στα παιδιά¹⁴. Παρόλα αυτά, χωρίς τεκμηρίωση, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΣΕΕ έχει περιορισμένη διατροφή με αποκλεισμό σημαντικών τροφών²⁰.

Παρόλο που κάποιες τροφές μπορεί να επιδεινώνουν τα συμπτώματα σε παιδιά με ΣΕΕ μόνο συγκεκριμένες έχουν αναφερθεί ότι σχετίζονται με το ΣΕΕ. Από κάποιους ερευνητές έχει βρεθεί ότι το ΣΕΕ σχετίζεται με την κατανάλωση ζυμώσιμων ολιγοσακχαριτών, δισακχαριτών, μονοσακχαριτών και πολυόλων(FODMAPS)²¹.

Παθοφυσιολογία

Όλοι αναγνωρίζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ εγκεφάλου και εντέρου ως κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό στο ΣΕΕ²². Αυτή η αμφίδρομη επικοινωνία

ονομάζεται άξονας εγκεφάλου-εντέρου και αποτελείται από το κεντρικό και αυτόνομο νευρικό σύστημα, το εντερικό νευρικό σύστημα, το νευρο-ενδοκρινικό σύστημα και το νευρο-ανοσοποιητικό σύστημα του πεπτικού συστήματος^{8,23}.

Η σπλαχνική υπερευαισθησία θεωρείται επίσης ο ακρογωνιαίος λίθος στην παθοφυσιολογία του ΣΕΕ²⁴. Μελέτες σε παιδιά αναφέρουν μείωση του ορίου αίσθησης για τον πόνο στο ΣΕΕ²⁵. Μια άλλη μελέτη σε παιδιά με ΣΕΕ έδειξε ότι ο κοιλιακός πόνος συνδέεται με την διαφορετική αντίληψη των σπλαχνικών αισθήσεων και της υπερευαισθησίας²⁶. Η σπλαχνική υπερευαισθησία ορίζεται ως μια αυξημένη αντίληψη των μηχανικών ερεθισμάτων που εφαρμόζονται στο έντερο που εκδηλώνονται ως πόνος και δυσφορία. Σε φυσιολογικά άτομα, οι φυσιολογικές αλλαγές στη γαστρεντερική οδό, όπως η κινητικότητα και η διάταση, δεν προκαλούν πόνο. Όταν υπάρχει μεταβαλλόμενη αισθητηριακή απόκριση σε φυσιολογικά ερεθίσματα, ονομάζεται σπλαχνική υπερευαισθησία.

Διάφοροι παράγοντες όπως το ψυχολογικό στρες, οι γαστρεντερικές λοιμώξεις, οι διαταραχές στο μικροβίωμα, η φλεγμονή, οι ανοσολογικοί παράγοντες, οι τροφές, καθώς και η γενετική προδιάθεση μπορεί να προκαλέσουν σπλαχνική υπερευαισθησία^{27,28}. Η σπλαχνική υπερευαισθησία πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα της διαφοροποίησης του πόνου τόσο σε περιφερικό επίπεδο όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα²⁹.

Η σπλαχνική υπερευαισθησία που παρατηρείται σε παιδιά με ΣΕΕ μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης ανοσολογικών μηχανισμών και στην ανάπτυξη ήπιας φλεγμονώδους αντίδρασης. Μελέτες που διεξήχθησαν σε παιδιά με ΣΕΕ έδειξαν συσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων στον εντερικό βλεννογόνο³⁰. Πιστεύεται ότι οι γαστρεντερικές λοιμώξεις διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα προκαλώντας ήπια φλεγμονώδη αντίδραση που οδηγεί σε μεταλλομώδες ΣΕΕ³¹.

Αναφέρεται ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση για ΣΕΕ. Μελέτες έχουν αναδείξει ότι παιδιά με οικογενειακό ιστορικό ΣΕΕ είναι πιθανότερο να αναπτύξουν ΣΕΕ¹⁴. Ένας μεγάλος αριθμός γενετικών πολυμορφισμών έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με ΣΕΕ. Ωστόσο, η αναγνώριση ενός μοναδικού γονιδίου σε ασθενή με ΣΕΕ,

Πίνακας 2. ΣΗΜΕΙΑ ΕΓΓΗΓΟΡΣΗΣ ΓΙΑ ΟΡΓΑΝΙΚΟ ΝΟΣΗΜΑ

Κληρονομικό ιστορικό για ΙΦΝΕ, κοιλιοκάκη
Επίμονος πόνος δεξιά βουβωνική περιοχή /δεξιά υποχόνδριο
Δυσφαγία
Απώλεια βάρους-Ανεπαρκής ανάπτυξη
Περιπρωκτική νόσος
Νυκτερινή διάρροια
Αρθρίτιδα
Καθυστέρηση ήβης
Πυρετός
Αιμορραγία πεπτικού
Επίμονοι έμετοι

δεν θα μπορούσε να εξηγήσει την πολύπλοκη φύση αυτής της νόσου. Είναι γνωστό ότι οι επιγενετικές αλλαγές στο γονιδίωμα διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση των ασθενειών. Είναι πιθανό οι περιβαλλοντικοί παράγοντες ή και οι ψυχολογικές επιδράσεις, να αλλάξουν επιγενετικά το DNA (με μεθυλίωση του DNA, τροποποίηση του ιστονίου) και να μεταβάλουν την γονιδιακή έκφραση για την παραγωγή φαινοτύπου ΣΕΕ. Ωστόσο, θα πρέπει να υπάρχουν περαιτέρω στοιχεία για το συσχετίση μεταξύ επιγενετικών αλλαγών και ΣΕΕ ³².

Διάγνωση

Το ΣΕΕ είναι μια κλινική διάγνωση. Συνεπώς, η διεξοδική κλινική αξιολόγηση είναι το πιο σημαντικό μέρος της διάγνωσης. Η διαδικασία περιλαμβάνει το λεπτομερές κλινικό ιστορικό και τη φυσική εξέταση

με σκοπό να αποκαλύψουν ή αποκλείσουν ευρήματα που να υποδηλώνουν οργανική διαταραχή. Το κλινικό ιστορικό αποσκοπεί στο να δούμε αν πληρούνται τα κριτήρια της Ρώμης ¹. Ως εκ τούτου, το ιστορικό πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομέρειες σχετικά με τον κοιλιακό πόνο, ανακούφιση ή επιδείνωση του πόνου με τις κενώσεις του εντέρου και πληροφορίες σχετικά με τη σύσταση των κοπράνων. Τα συμπτώματα πρέπει να είναι επαναλαμβανόμενα και πρέπει να είναι τουλάχιστον τέσσερις φορές το μήνα για ελάχιστη διάρκεια 2 μηνών. Ο υπο-τύπος του ΣΕΕ εξαρτάται από την παρουσία συγκεκριμένου σχήματος κοπράνων. Η παρουσία σκληρών κοπράνων > 25% του χρόνου, με χαλαρά υδαρή κόπρανα <25% του χρόνου βοηθά στη διάγνωση του ΣΕΕ-ΔΥ ενώ το αντίθετο υποδηλώνει τη διάγνωση του ΣΕΕ-ΔΙ. Η μεταβολή του σχήματος των κοπράνων μεταξύ διάρροιας και δυσκοιλιότητας σε ίδια συχνότητα υποδεικνύει το ΣΕΕ-M, ενώ όταν το σχήμα των κοπράνων δεν είναι όπως κανένα από αυτά, οδηγεί στη διάγνωση του ΣΕΕ-A ¹.

Η διάγνωση του ΣΕΕ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη φύση των κοπράνων και ως εκ τούτου η αξιολόγηση του σχήματος των κοπράνων είναι καθοριστικός παράγοντας στη διάγνωση. Το πρότυπο-εργαλείο το οποίο χρησιμοποιείται σήμερα για την εκτίμηση της φύσης των κοπράνων είναι η Κλίμακα Bristol ³³. Επίσης θα πρέπει να δούμε αν υπάρχουν σημεία εγγήγορσης για οργανικό νόσημα (πίνακας 2)¹. Ο παιδίατρος θα πρέπει να αναζητεί αυτά τα χαρακτηριστικά κατά τη διάρκεια της κλινικής αξιολόγησης, κυρίως για να αποκλείσει οργανικές ασθένειες όπως η Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (ΦΝΕ) και άλλες διαταραχές που οδηγούν σε δυσαπορρόφηση και ανεπαρκή ανάπτυξη. Επίσης είναι πολύ σημαντικό το να αναγνωρίζουμε τα σημεία εγγήγορσης ιδιαίτερα όταν πρέπει να αποφασίσουμε επεμβατικές τεχνικές όπως ενδοσκοπήσεις ή ακτινολογικούς ελέγχους. Όταν λοιπόν υπάρχουν τα παρακάτω όπως απώλεια βάρους, γαστρεντερική αιμορραγία, αρθρίτιδα, επίμονος πυρετός με κοιλιακό άλγος, επίμονη διάρροια, οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ ή κοιλιοκάκης ο εργαστηριακός έλεγχος επιβάλλεται.

Διερεύνηση

Θεωρείται γενικά ότι η διάγνωση του ΣΕΕ εξαρτάται αποκλειστικά από την εκπλήρωση των κριτηρίων της

Ρώμης για τα παιδιά και την απουσία σημείων εγρήγορσης. Πολλές φορές όμως, όπως αναδεικνύεται από μελέτες, υπάρχουν σημαντικές παθολογίες σε παιδιά που πληρούν ακόμη και τα κριτήρια της Ρώμης για ΣΕΕ. Επομένως, κάποιες φορές όταν τα συμπτώματα επιμένουν μπορεί να χρειαστεί διερεύνηση.

Ο αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, η μικροσκοπική ούρων, ο έλεγχος για κοιλιοκάκη και τον υπερηχογράφημα χρησιμοποιούνται για την αρχική αξιολόγηση των παιδιών με χαρακτηριστικά του ΣΕΕ. Σε μια αναδρομική μελέτη, βρέθηκε χαμηλή διαγνωστική αξία των άνω διεξαγόμενων εξετάσεων για τη διάκριση των οργανικών διαταραχών από τις λειτουργικές διαταραχές του πεπτικού³⁴. Το υπερηχογράφημα της κοιλιάς στην αξιολόγηση παιδιών με ΣΕΕ δεν προσφέρει κάτι στη διάγνωση³⁹.

Επιπλέον, η Βορειοαμερικανική Εταιρεία Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (NASPGHAN) δεν συνιστά την εκτέλεση αυτών των εξετάσεων σε παιδιά με ΣΕΕ³⁵. Παρόλα αυτά μερικές φορές είναι καθυστερητικό για τους κλινικούς ιατρούς να διενεργούν μερικές βασικές εξετάσεις για να αποκλείσουν πιθανές οργανικές ασθένειες και να ενισχύσουν τη διάγνωση του ΣΕΕ. Επίσης είναι ένα στοιχείο για να πείσουμε τους απαιτητικούς γονείς ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις για οργανικές διαταραχές στο παιδί και ταυτόχρονα να μην υποβάλλονται σε περιττές επεμβατικές εξετάσεις.

Η κοιλιοκάκη είναι ένα πολυσυστηματικό αυτοάνοσο νόσημα και τα γαστρεντερικά συμπτώματα είναι παρόμοια με το ΣΕΕ με διάρροια και πρέπει πάντοτε να την αποκλείουμε. Διαγνωστικά ο έλεγχος για θετικά αντισώματα ενδομυϊού IgA και αντισώματα έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης IgA, μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή παιδιών για βιοψία και να βοηθήσει στην έγκαιρη αναγνώριση της κοιλιοκάκης. Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών με ΣΕΕ παρουσιάζεται υπερευαισθησία στη γλουτένη ανεξάρτητη από κοιλιοκάκη. Βέβαια στα παιδιά η οντότητα αυτή είναι αρκετά ασαφής.

Η καλπροτεκτίνη είναι μια πρωτεΐνη δέσμησης αβεστίου που αντιπροσωπεύει το 60% της πρωτεΐνης στο κυτταρόπλασμα ανθρώπινων ουδετερόφιλων. Η υψηλή καλπροτεκτίνη στα κόπρανα υποδηλώνει ότι συνεχίζεται συσσώρευση ουδετερόφιλων λόγω φλεγμονής. Ως εκ τούτου, η εκτίμηση της καλπροτεκτίνης

των κοπράνων χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο ως μη επεμβατική μέθοδος για την εκτίμηση της εντερικής φλεγμονής με απώτερο στόχο τον αποκλεισμό πιθανότητας φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ΙΦΝΕ). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων ανάλογα με το εργαστήριο³⁶. Επίσης μία ήπια αύξηση της καλπροτεκτίνης δεν υποδεικνύει πάντοτε τη πιθανότητα ύπαρξης ΦΝΕ. Έχει βρεθεί σε μελέτη ότι τα παιδιά με ΦΝΕ παρουσιάζουν μέση τιμή 349 $\mu\text{g} / \text{g}$, και ψηλότερα ενώ η πλειοψηφία των παιδιών με άλλες ασθένειες είχε μέση τιμή 16,5 $\mu\text{g} / \text{g}$ ³⁷. Εκτός από τα ΦΝΕ η καλπροτεκτίνη μπορεί να είναι θετική σε λοιμώξεις πεπτικού, πολύποδες εντέρου, αλλεργική κολίτιδα κ.α. Χρειάζεται επομένως αξιολόγηση στις ανευρισκόμενες τιμές αλλά συμπερασματικά πρόσφατες μεταanalύσεις υποδεικνύουν την αξία της καλπροτεκτίνης κοπράνων ως χρήσιμη δοκιμασία για τη διαφοροποίηση του ΣΕΕ από άλλες φλεγμονώδεις διαταραχές που παρουσιάζουν παρόμοια κλινική εικόνα.

Η ενδοσκόπηση στην παιδιατρική γαστρεντερολογία θεωρείται ως επεμβατική διαδικασία καθώς χρειάζεται γενική αναισθησία. Ως εκ τούτου, είναι δύσκολο να αποφασιστεί εάν ένα παιδί με ΣΕΕ χρειάζεται ενδοσκόπηση ή όχι. Απαιτείται ιδιαίτερη κλινική εμπειρία του ιατρού για να αποφασιστεί αν θα γίνει ενδοσκόπηση ή όχι και πάντοτε σύμφωνα με τα επιμέρους εργαστηριακά ευρήματα και τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Πολλές φορές κάποια παιδιά πρέπει να υποβάλλονται σε ενδοσκόπηση παρά τα κριτήρια πλήρωσης για ΣΕΕ για αποκλεισμό νοσημάτων που φαινονται μόνο με την ενδοσκόπηση. Οι περισσότερες από αυτές τις διαταραχές εμφανίζονται με χρόνια διάρροια. Επομένως, ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να έχει χαμηλότερο όριο για να εκτελέσει ενδοσκοπήσεις σε παιδιά που παρουσιάζουν ΣΕΕ-ΔΙ όταν υπάρχει ανησυχία σχετικά με την παρουσία οργανικής παθολογίας.

Παρόλα αυτά έχει βρεθεί ότι η αρνητική ενδοσκόπηση σε παιδιά με χρόνια κοιλιακό άλγος συμπεριλαμβανομένου του ΣΕΕ δεν βελτιώνει τα συμπτώματα τους³⁸.

Οι μελέτες κινητικότητας θα βοηθούσαν σε ορισμένες περιπτώσεις όταν η διάγνωση δεν είναι εύκολη αλλά κυρίως χρησιμοποιούνται σε ερευνητικά κέντρα για τη μελέτη του ΣΕΕ. Η μελέτη της γαστρικής κένωσης και της κινητικότητας του άντρου με υπερηχο-

γράφημα και η μελέτη σπλαχνικής υπεραλγησίας στο ορθό αποτελούν τις κυριώτερες μελέτες κινητικότητας παιδιών με ΣΕΕ^{28,40}. Από μελέτες βρέθηκε ότι τα παιδιά ΣΕΕ έχουν χαμηλότερο αισθητικό κατώφλι το ορθό για τον πόνο από τους μάρτυρες και παιδιά με οργανική νόσο και κοιλιακό άλγος²⁵.

Αντιμετώπιση

Η αποτελεσματική σχέση γιατρού-γονέα-παιδιού είναι το πιο σημαντικό εργαλείο της αποτελεσματικής διαχείρισης του ΣΕΕ. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει συμβουλευτική θεραπεία, φαρμακευτική και μη φαρμακευτική θεραπείες.

1) Συμβουλευτική θεραπεία: Οι περισσότεροι γονείς είναι ανήσυχοι να θέλουν να ξέρουν την αιτία του κοιλιακού άλγους στα παιδιά τους. Μόλις τελειώσει η ιατρική αξιολόγηση, είναι επιτακτική ανάγκη ο κλινικός γιατρός να εξηγήσει στους γονείς ότι το παιδί δεν έχει ένδειξη για σοβαρή οργανική διαταραχή και ότι πάσχει από ΣΕΕ⁴¹.

Η γονική συμπεριφορά συχνά δεν βοηθά στα λειτουργικά νοσήματα του πεπτικού και δρα αρνητικά στην έκβαση της θεραπείας στα παιδιά⁴². Επομένως η ψυχολογική εκτίμηση και συμβουλευτική μπορεί να βοηθήσει στις επίμονες περιπτώσεις.

2) Φαρμακευτική θεραπεία: Η φαρμακευτική αγωγή για τη θεραπεία παιδιών με λειτουργικά νοσήματα του πεπτικού περιλαμβάνει προκινητικά, αντικαταθλιπτικά, αντισπασμωδικά, αντιισταμινικά, αντιεκκριτικά. Όμως οι μελέτες που έχουν γίνει αφορούν γενικά τα λειτουργικά νοσήματα του πεπτικού και όχι αποκλειστικά το ΣΕΕ.

Από τα αντισπασμωδικά φάρμακα το έλαιο μέντας χρησιμοποιήθηκε σε μελέτες που διεξήχθησαν σε παιδιά με λειτουργικά κοιλιακά άλγη⁴³. Φαίνεται όμως ότι έχουν μεθοδολογικά προβλήματα και τα στοιχεία είναι ακόμη ανεπαρκή για να προτείνουμε το έλαιο μέντας για τη θεραπεία τους⁴⁴.

Απο τα αντιισταμινικά η κυπροεπαδίνη είναι ένας αντιισταμινικός παράγοντας που έχει δοκιμαστεί σε μια μικρή διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή ως πιθανή θεραπευτική μέθοδος για παιδιά με λειτουργικά κοιλιακά άλγη αλλά όχι αποκλειστικά ΣΕΕ. Παρόλο που οι συγγραφείς ανέφεραν θετικό αποτέλεσμα στη μείωση της έντασης και της συχνότη-

τας του πόνου, το μικρό μέγεθος δείγματος και η μη καλή αξιολόγηση του υλικού μειώνει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων⁴⁵.

Απο τα αντιβιοτικά η ριφαξιμίνη είναι ένα ημισυνθετικό, ελάχιστο απορροφούμενο αντιμικροβιακό παράγωγο της ριφαμυκίνης. Έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του ΣΕΕ-ΔΙ σε ενήλικες⁴⁶. Δύο κλινικές μελέτες έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της ριφαξιμίνης σε παιδιά αλλά έχουν χρησιμοποιήσει παιδιά με λειτουργικά κοιλιακά άλγη και όχι αποκλειστικά με ΣΕΕ. Τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά αν και δεν υπήρξε ανάλυση υποομάδων όσον αφορά το ΣΕΕ και στις δύο μελέτες⁴⁷.

3) Ψυχολογική παρέμβαση: Η καθοδηγούμενη απεικόνιση (guided imagery), η υπνοθεραπεία και η συμπεριφορική θεραπεία έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία παιδιών με ΣΕΕ.

Η καθοδηγούμενη απεικόνιση συνήθως γίνεται μέσω ηχογράφησης και τα παιδιά οδηγούνται σε κατάσταση χαλάρωσης με αφήγηση και μουσική⁴⁸. Θεωρείται ως αποτελεσματική παρέμβαση σε παιδιά με πόνο⁴⁹. Μελέτη που συγκρίνει την καθοδηγούμενη απεικόνιση με τη συνήθη ιατρική θεραπεία έδειξε ότι η καθοδηγούμενη απεικόνιση είναι ανώτερη από την συμβατική ιατρική περίθαλψη σε παιδιά με λειτουργικά νοσήματα του πεπτικού. Επίσης έδειξε ότι τα αποτελέσματα της θεραπείας διατηρήθηκαν μέχρι και 6 μήνες⁵⁰. Μια άλλη μελέτη συνέκρινε την καθοδηγούμενη απεικόνιση με χαλάρωση των μυών και άσκηση αναπνοής. Σε αυτή τη μελέτη τα παιδιά που έλαβαν καθοδηγούμενη απεικόνιση είχαν μεγαλύτερη μείωση στον αριθμό των ημερών με πόνο και στις ημέρες με έλλειψη δραστηριότητας⁴⁹.

Η κατευθυνόμενη υπνοθεραπεία είτε μέσω θεραπευτή είτε μέσω ηχογράφησης έχει χρησιμοποιηθεί σε παιδιά και ενήλικες για την ομαλοποίηση της λειτουργίας του εντέρου⁵¹. Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη συγκρίνοντας την υπνοθεραπεία με την κλασική ιατρική περίθαλψη σε παιδιά με ΣΕΕ ή λειτουργικό κοιλιακό άλγος, η υπνοθεραπεία ήταν ανώτερη στη μείωση της διαβάθμισης του πόνου. Η θεραπευτική ανταπόκριση διατηρήθηκε ακόμα και μετά από 4,8 έτη παρακολούθησης⁵².

Η συμπεριφορική ψυχολογική θεραπεία βοηθά στη βελτίωση της ψυχικής υγείας του παιδιού και της

οικογένειας. Μελέτη έδειξε ότι η συμπεριφορική ψυχολογική θεραπεία είχε σημαντικό βαθμό επιτυχίας σε σύγκριση με τους μάρτυρες ωστόσο, το αποτέλεσμα δεν ήταν μακροπρόθεσμα. Πρόσφατη μεταανάλυση δεν υποστηρίζει πολύ τη χρήση της συμπεριφορικής ψυχολογικής θεραπείας στη διαχείριση των παιδιών με τα λειτουργικά νοσήματα πεπτικού, βέβαια δεν υπήρχαν στην ανάλυση στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της συμπεριφορικής ψυχολογικής θεραπείας στο ΣΕΕ στα παιδιά ⁵³.

4) Διατροφή: Συγκεκριμένα συστατικά των τροφών έχουν θεωρηθεί κατά καιρούς ότι ενέχονται στην παθογένεση των λειτουργικών διαταραχών του πεπτικού. Μελέτες σε ενήλικες έχουν δείξει ότι η διατροφή που περιέχει ζυμώσιμους ολιγοσακχαρίτες, δισακχαρίτες, μονοσακχαρίτες και πολυόλες (FODMAP) τείνει να μεταβάλλει την εντερική λειτουργία και συμβάλλει στην παθογένεση του ΣΕΕ ⁵⁴. Οι Chumritazi και οι συνεργάτες τους έχουν διερευνήσει την αξία της χαμηλής διατροφής FODMAP στη θεραπεία παιδιών με ΣΕΕ. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι τα παιδιά με διατροφή χαμηλή σε FODMAP είχαν λιγότερα επεισόδια κοιλιακού πόνου συγκριτικά με εκείνα που βρίσκονταν σε μια τυπική αμερικανική δίαιτα ⁵⁵. Παρόλο που τα αποτελέσματα είναι πολλά υποσχόμενα, είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της παρέμβασης, συμπεριλαμβανομένων πιθανών επιπτώσεων στην ανάπτυξη και τη διατροφή των παιδιών, προτού συστήσουμε την τόσο περιοριστική διατροφή χαμηλή σε FODMAP στην παιδική ηλικία.

Η κατανάλωση φυτικών ινών θεωρείται ευεργετική

για την υγεία του εντέρου. Υπάρχουν μελέτες που αξιολογούν το όφελος διαφόρων τύπων συμπληρωμάτων φυτικών ινών σε παιδιά με λειτουργικά νοσήματα πεπτικού. ^{56,57} Συνολικά δε βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας χορήγησης φυτικών ινών και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου στη βελτίωση του πόνου ⁵⁸.

5) Προβιοτικά: Διάφορες μελέτες έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών σε παιδιά με ΣΕΕ. Συγκεκριμένα προβιοτικά στελέχη όπως ο λακτοβάκιλλος GG, ο λακτοβάκιλλος Reuteri και το προβιοτικό μείγμα VSL3# μειώνουν σημαντικά τον πόνο σε παιδιά με ΣΕΕ ⁵⁹⁻⁶¹. Πρόσφατη μεταανάλυση αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στο ΣΕΕ και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα προβιοτικά είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία των παιδιών με ΣΕΕ ⁵⁸. Ως εκ τούτου, συγκεκριμένα στελέχη προβιοτικών μπορούν να συνιστώνται ως θεραπευτική μέθοδος για την αντιμετώπιση των παιδιών με ΣΕΕ αν και χρειάζονται πιο καλά οργανωμένες μελέτες βασισμένες στα νέα κριτήρια της Ρώμης και αποκλειστικά για το ΣΕΕ στα παιδιά ⁶².

Συμπεράσματα

Το ΣΕΕ είναι ένα συχνό παιδιατρικό πρόβλημα. Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά για την ακριβή παθοφυσιολογία και την αντιμετώπιση στα παιδιά. Νέες έρευνες που χρησιμοποιούν προηγμένες τεχνολογίες βασισμένες σε προτεινόμενα μοντέλα παθοφυσιολογίας είναι πιθανό να βοηθήσουν στο μέλλον στη διάγνωση και τη θεραπεία του παιδιατρικού ΣΕΕ. ■

ABSTRACT

Irritable bowel in children : diagnosis and management**P. Kafritsa**

Irritable bowel syndrome is a common worldwide problem in pediatric practice with a pooled prevalence of 4-8%. The majority of cases should fulfill the Rome IV criteria for functional abdominal pain disorders. There are a number of predisposing factors and pathophysiological mechanisms including stressful events, child maltreatment, visceral hypersensitivity, altered gastrointestinal motility and change in intestinal microbiota. It is possible that the environmental risk factors interact with genes through epigenetic mechanisms to contribute to the pathophysiology. The diagnosis mainly depends on clinical evaluation. Commonly used pharmacological in-

terventions do not play a major role in relieving symptoms. Centrally directed, nonpharmacological interventions such as hypnotherapy, guided imagery and cognitive behavioral therapy have shown both short and long term efficacy in relieving pain in children with IBS. However, these interventions are time consuming and need specially trained staff and therefore, not easily available. Specific probiotic strains may help in some children while restricted diets does not seem to help at all. Clinicians and researchers should try together in searching for more pragmatic and effective therapeutic modalities to improve overall care of children with IBS

KEY WORDS: irritable bowel; functional gastrointestinal disorders

REFERENCES

1. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016 Epub ahead of print
2. Korterink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0126982
3. Devanarayana NM, Rajindrajith S, Benninga MA. Quality of life and health care consultation in 13 to 18 year olds with abdominal pain predominant functional gastrointestinal diseases. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:150
4. Sagawa T, Okamura S, Kakizaki S, Zhang Y, Morita K, Mori M. Functional gastrointestinal disorders in adolescents and quality of school life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:285–290
5. Varni JW, Lane MM, Burwinkle TM, Fontaine EN, Youssef NN, Schwimmer JB, Pardee PE, Pohl JF, Easley DJ. Health-related quality of life in pediatric patients with irritable bowel syndrome: a comparative analysis. *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27:451–458
6. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, Staiano A. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 1999;45 Suppl 2:II60–II68
7. Chogle A, Dhroove G, Sztainberg M, Di Lorenzo C, Saps M. How reliable are the Rome III criteria for the assessment of functional gastrointestinal disorders in children? *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2697–2701
8. Oświęćimska J, Szymłak A, Roczniak W, Girczys-Połedniok K, Kwiecień J. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Adv Med Sci*. 2017;62:17–30
9. Devanarayana NM, Rajindrajith S, Pathmeswaran A, Abegunasekara C, Gunawardena NK, Benninga MA. Epidemiology of irritable bowel syndrome in children and adolescents in Asia. *J*

REFERENCES

- Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60:792–798
10. Scarpato E, Kolacek S, Jojkic-Pavkov D, Konjik V, Živković N, Roman E, Kostovski A, Zdraveska N, Altamimi E, Papadopoulou A, et al. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents in the Mediterranean Region of Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Epub ahead of print
11. Giannetti E, de'Angelis G, Turco R, Campanozzi A, Pensabene L, Salvatore S, de Seta F, Staiano A. Subtypes of irritable bowel syndrome in children: prevalence at diagnosis and at follow-up. *J Pediatr*. 2014;164:1099–1103
12. Giannetti E, Maglione M, Sciorio E, Coppola V, Miele E, Staiano A. Do Children Just Grow Out of Irritable Bowel Syndrome? *J Pediatr*. 2017;183:122–126.e1
13. Rajindrajith S, Devanarayana NM. Subtypes and Symptomatology of Irritable Bowel Syndrome in Children and Adolescents: A School-based Survey Using Rome III Criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18:298–304
14. Zhu X, Chen W, Zhu X, Shen Y. A cross-sectional study of risk factors for irritable bowel syndrome in children 8–13 years of age in suzhou, china. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:198461
15. Song SW, Park SJ, Kim SH, Kang SG. Relationship between irritable bowel syndrome, worry and stress in adolescent girls. *J Korean Med Sci*. 2012;27:1398–1404
16. Dong L, Dingguo L, Xiaoxing X, Hanming L. An epidemiologic study of irritable bowel syndrome in adolescents and children in China: a school-based study. *Pediatrics*. 2005;116:e393–e396
17. Devanarayana NM, Rajindrajith S, Perera MS, Nishanthanie SW, Karunanayake A, Benninga MA. Association between functional gastrointestinal diseases and exposure to abuse in teenagers. *J Trop Pediatr*. 2014;60:386–392
18. Karunanayake A, Devanarayana NM, Rajindrajith S. Impact of early life events (ELE) and family dynamics for development of abdominal pain predominant functional gastrointestinal disorders (AP-FGIDs) in 5–12 age group. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23:262
19. Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome—a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1894–1899
20. Hayes P, Corish C, O'Mahony E, Quigley EM. A dietary survey of patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27 Suppl 2:36–47.
21. Chumpitazi BP, Shulman RJ. Dietary Carbohydrates and Childhood Functional Abdominal Pain. *Ann Nutr Metab*. 2016;68 Suppl 1:8–17
22. Stasi C, Rosselli M, Bellini M, Laffi G, Milani S. Altered neuro-endocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model. *J Gastroenterol*. 2012;47:1177–1185
23. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 133–146
24. Karantanos T, Markoutsaki T, Gazouli M, Anagnou NP, Karamanolis DG. Current insights in to the pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome. *Gut Pathog*. 2010;2:3
25. Halac U, Noble A, Faure C. Rectal sensory threshold for pain is a diagnostic marker of irritable bowel syndrome and functional abdominal pain in children. *J Pediatr*. 2010;156:60–65.e1
26. Faure C, Wieckowska A. Somatic referral of visceral sensations and rectal sensory threshold for pain in children with functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr*. 2007;150:66–71
27. Miranda A. Early life events and the development of visceral hyperalgesia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:682–684
28. Van Ginkel R, Voskuil WP, Benninga MA, Taminiau JA, Boeckxstaens GE. Alterations in rectal sensitivity and motility in childhood irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2001;120:31–38
29. Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Rahimi R. The Role of Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome: Pharmacological Targets and Novel Treatments. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22:558–574

REFERENCES

30. Faure C, Patey N, Gauthier C, Brooks EM, Mawe GM. Serotonin signaling is altered in irritable bowel syndrome with diarrhea but not in functional dyspepsia in pediatric age patients. *Gastroenterology*. 2010;139:249–258
31. Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol*. 2014;20:2456–2469
32. Dinan TG, Cryan J, Shanahan F, Keeling PW, Quigley EM. IBS: An epigenetic perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:465–471
33. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:920–924
34. Dhroove G, Chogle A, Saps M. A million-dollar work-up for abdominal pain: is it worth it? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51:579–583
35. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, Squires RH Jr, Walker LS, Kanda PT; AAP Subcommittee; NASPGHAN Committee on Chronic Abdominal Pain. Chronic Abdominal Pain In Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:249–261
36. Prell C, Nagel D, Freudenberg F, Schwarzer A, Koletzko S. Comparison of three tests for faecal calprotectin in children and young adults: a retrospective monocentric study. *BMJ Open*. 2014;4:e004558
37. Fagerberg UL, Löf L, Myrdal U, Hansson LO, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:450–455
38. Bonilla S, Deli Wang, Saps M. The prognostic value of obtaining a negative endoscopy in children with functional gastrointestinal disorders. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50:396–401
39. Yip WC, Ho TF, Yip YY, Chan KY. Value of abdominal sonography in the assessment of children with abdominal pain. *J Clin Ultrasound*. 1998;26:397–400
40. Devanarayana NM, Rajindrajith S, Bandara C, Shashiprabha G, Benninga MA. Ultrasonographic assessment of liquid gastric emptying and antral motility according to the subtypes of irritable bowel syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56:443–448
41. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, Kirsch I, Schyner RN, Nam BH, Nguyen LT, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ*. 2008;336:999–1003
42. Levy RL, Langer SL, Romano JM, Labus J, Walker LS, Murphy TB, Tilburg MA, Feld LD, Christie DL, Whitehead WE. Cognitive mediators of treatment outcomes in pediatric functional abdominal pain. *Clin J Pain*. 2014;30:1033–1043
43. Kline RM, Kline JJ, Di Palma J, Barbero GJ. Enteric-coated, pH-dependent peppermint oil capsules for the treatment of irritable bowel syndrome in children. *J Pediatr*. 2001;138:125–128
44. Martin AE, Newlove-Delgado TV, Abbott RA, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, Logan S. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD010973
45. Sadeghian M, Farahmand F, Fallahi GH, Abbasi A. Cyproheptadine for the treatment of functional abdominal pain in childhood: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Minerva Pediatr*. 2008;60:1367–1374
46. Saps M, Miranda A. Gastrointestinal Pharmacology. *Handb Exp Pharmacol* 2017;239:147–76
47. Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, Filoni S, Vitale G, Tortora A, Ojetti V, Gigante G, Fundarò C, Gasbarrini A. Rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:1314–1320
48. Olness K. Hypnosis and biofeedback with children and adolescents; clinical, research, and educational aspects. Introduction. *J Dev Behav Pediatr*. 1996;17:299
49. Weydert JA, Shapiro DE, Acra SA, Monheim CJ, Chambers AS, Ball TM. Evaluation of guided im-

REFERENCES

- agery as treatment for recurrent abdominal pain in children: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2006;6:29
50. van Tilburg MA, Chitkara DK, Palsson OS, Turner M, Blois-Martin N, Ulshen M, Whitehead WE. Audio-recorded guided imagery treatment reduces functional abdominal pain in children: a pilot study. *Pediatrics.* 2009;124:e890–e897
51. Gonsalkorale WM, Whorwell PJ. Hypnotherapy in the treatment of irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:15–20
52. Vlieger AM, Menko-Frankenhuis C, Wolfkamp SC, Tromp E, Benninga MA. Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2007;133:1430–1436
53. Abbott RA, Martin AE, Newlove-Delgado TV, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, Logan S. Psychosocial interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD010971
54. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1:133–146
55. Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB, Tsai CM, McMeans AR, Luna RA, Versalovic J, Shulman RJ. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:418–427
56. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Glucosaminan for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in children: a randomized trial. *World J Gastroenterol.* 2013;19:3062–3068
57. Shulman RJ, Hollister EB, Cain K, Czyzewski DI, Self MM, Weidler EM, Devaraj S, Luna RA, Versalovic J, Heitkemper M. Psyllium Fiber Reduces Abdominal Pain in Children With Irritable Bowel Syndrome in a Randomized, Double-Blind Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:712–719.e4
58. Newlove-Delgado TV, Martin AE, Abbott RA, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, Logan S. Dietary interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD010972
59. Bauserman M, Michail S. The use of Lactobacillus GG in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr.* 2005;147:197–201
60. Francavilla R, Miniello V, Magistà AM, De Canio A, Bucci N, Gagliardi F, Lionetti E, Castellanea S, Polimeno L, Peccarisi L, et al. A randomized controlled trial of Lactobacillus GG in children with functional abdominal pain. *Pediatrics.* 2010;126:e1445–e1452
61. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, La Ballesta V, Di Nardo G, Gopalan S, Sibai A, Romano C, Canani RB, Lionetti P, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:24–30
62. Devanarayana N, Rajindraith. Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *WJG* 2018;24:2211–2235

Διαφορική διάγνωση χολολιθίασης στα παιδιά. Αντιμετώπιση

Μ. Ρογαλίδου

Παιδίατρος - Παιδογαστρεντερολόγος, Επιμελήτρια Α,
Μονάδα Γαστρεντερολογίας & Ηπατολογίας Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο Παιδών "Η Αγία Σοφία"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χολολιθίαση είναι ένα από τα πιο συχνά νοσήματα του πεπτικού στην ενήλικη ζωή, ενώ πολύ πιο σπάνια εμφανίζεται στην παιδική ηλικία. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια αύξηση στη διαπίστωση της νόσου στην παιδική ηλικία, με παρόμοια επίπτωση στα δύο φύλα έως την εφηβεία, όπου υπάρχει αυξημένη επίπτωση στα κορίτσια. Με εξαίρεση τα αιμολυτικά νοσήματα, η παθολογία δημιουργίας χολικής λάσπης και χολόλιθων στην παιδική ηλικία παραμένει αδιευκρίνιστη. Κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες για τη δημιουργία χολικής λάσπης φαίνεται να είναι η σήψη, η χορήγηση αντιβιοτικών και η παρεντερική διατροφή, ενώ η ανάπτυξη χολόλιθων παρατηρείται συχνότερα σε αιμολυτικά νοσήματα, παθήσεις του ήπατος- χοληφόρων, παθήσεις ειλεού, χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα, σύνδρομο δυσαπορρόφησης, κυστική ίνωση, παχυσαρκία, λήψη φαρμάκων και σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό, αλλά αρκετά συχνά μπορεί να είναι και ιδιοπαθής. Η χολολιθίαση στα παιδιά μπορεί να είναι

ασυμπτωματική, ενώ στη συμπτωματική χολολιθίαση η συμπτωματολογία-κλινική εικόνα ποικίλει ανάλογα με το αν συνυπάρχουν επιπλοκές της, όπως χολοκυστίτιδα, χολαγγειίτιδα, απόφραξη χοληφόρων, παγκρεατίτιδα με τα αντίστοιχα συννοδά συμπτώματα.

Στην ασυμπτωματική χολολιθίαση δεν υπάρχει σαφής σύσταση για φαρμακευτική αγωγή, συνιστάται τακτική παρακολούθηση και έλεγχος για τυχόν υποκείμενα νοσήματα. Η χορήγηση ουρσοδεοξυχολικού οξέος φαίνεται ότι μπορεί να βοηθήσει σε κάποιες περιπτώσεις στη μείωση του μεγέθους/ εξάλειψη χολόλιθων και σε άλλες όχι, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί υποτροπή χολολιθίασης μετά τη διακοπή του. Στη συμπτωματική χολολιθίαση προτείνεται χειρουργική αντιμετώπιση με λαπαροσκοπική χολεκυστεκτομή. Χειρουργική αντιμετώπιση θα πρέπει να εκτιμάται και στα παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία και χρόνια χολολιθίαση για πρόληψη επιπλοκών, καθώς επίσης σε παιδιά με μακροχρόνια ασυμπτωματική χολολιθίαση.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Χολολιθίαση στα παιδιά, χοληδόχος κύστη, χολοκυστίτιδα, χολεκυστεκτομή

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Μ. Ρογαλίδου

e-mail: rogalidoum@yahoo.com, Τηλέφωνο: 6944773233

Εισαγωγή

Η χολολιθίαση εμφανίζεται σπάνια στην παιδική ηλικία, αν και τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση της συχνότητας εμφάνισής της στα παιδιά, γεγονός που εν μέρει μπορεί να αποδοθεί στην αυξημένη διαγνωστική ικανότητα με την χρήση των απεικονιστικών μεθόδων και κυρίως του υπερηχογραφήματος¹. Η πρώτη περιγραφή περίπτωσης χολολιθίασης σε παιδί έγινε από τον Gibson το 1734 ενώ η πρώτη συστηματική ανασκόπηση από τον Potter το 1928². Παρά τη σπανιότητα της πάθησης στην βρεφική και παιδική ηλικία, χολολιθίαση έχει περιγραφεί και κατά την ενδομήτριο ζωή, από την 30 εβδομάδα κύησης καθώς και σε νεογνά³. Η νόσος στα παιδιά μπορεί να είναι συμπτωματική ή ασυμπτωματική (17-50%)⁴⁻⁸ και η πρόγνωση για την απλή χολολιθίαση είναι καλή. Υπολογίζεται ότι ο μέσος χρόνος που μεσολαβεί από την ανακάλυψη ασυμπτωματικής χολολιθίασης και την ανάπτυξη συμπτωμάτων είναι πάνω από δέκα έτη.

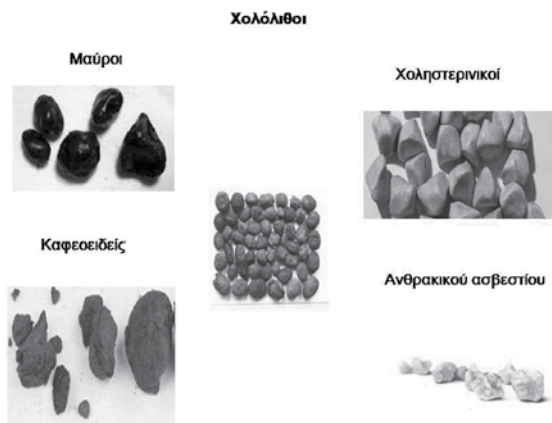
Επιδημιολογία

Η επίπτωση της χολολιθίασης εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, γενετικούς και γεωγραφικούς παράγοντες⁹⁻¹². Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι πιθανά να εμπλέκονται και γενετικοί παράγοντες στην εμφάνιση της χολολιθίασης και συγκεκριμένα άτομα με ABCB₁₁ μετάλλαξη είναι πιθανότερο να εμφανίσουν χολολιθίαση.

Η επίπτωση της χολολιθίασης και της ύπαρξης χολικής λάσπης στα παιδιά ποικίλει και κυμαίνεται 1,9% και 1,46 αντίστοιχα⁴. Παιδιά μικρότερα των 26 μηνών αποτελούν το 10% του συνόλου περιπτώσεων χολολιθίασης στην παιδική ηλικία. Η χολολιθίαση εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα στα δύο φύλα στην πρώτη παιδική ηλικία, ενώ μετά την εφηβεία φαίνεται να είναι πιο συχνή στα κορίτσια. Συνήθως συνυπάρχουν υποκείμενα νοσήματα όπως αιμολυτικά νοσήματα, ιστορικό παρεντερικής σίτισης, νόσου Wilson, κυστικής ίνωσης, λήψη φαρμάκων, ενώ μετά την εφηβεία εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες όπως η παχυσαρκία με τη δραματική αύξηση της τα τελευταία χρόνια και στα παιδιά, εγκυμοσύνη^{10,11}.

Παθοφυσιολογία

Τα πέντε κύρια συστατικά της χολής είναι το νερό, η χολερυθρίνη, η χοληστερόλη, χολοχρωστικές και τα



Είδη χολολίθων

φωσφολιπίδια. Η αρχική διαδικασία για το σχηματισμό των χολολίθων ξεκινάει από την καθίζηση των αδιάλυτων πρωταρχικών συστατικών της χολής και κυρίως χοληστερόλης, χολοχρωστικών, και αλάτων ασβεστίου^{10,13}. Ανισορροπία στα συστατικά της χολής όπως της χοληστερόλης, της λεκιθίνης και των χολικών αλάτων οδηγεί στο σχηματισμό χολολίθων, καθώς με την αύξηση της χοληστερόλης αυξάνεται και ο ρυθμός της κρυσταλλοποίησής της και ευοδώνονται οι συνθήκες για το σχηματισμό τους.

Οι χολόλιθοι μπορεί να είναι μαύροι, χοληστερινικοί (κίτρινοι), ανθρακικού ασβεστίου, πρωτεϊνικοί, και καφεοειδείς (**Εικόνα 1**). Συνήθως εμφανίζεται ένας τύπος λίθων ανά δεδομένη χρονική στιγμή. Οι μαύροι χολόλιθοι αποτελούν το 48% των λίθων στα παιδιά και σχηματίζονται όταν η σύσταση της χολής είναι υπερκεκορεσμένη από χολερυθρινικό ασβέστιο και άλατα ασβεστίου της έμμεσης χολερυθρίνης. Οι μαύροι λίθοι συνήθως εμφανίζονται στις χρόνιες αιμολυτικές νόσους και μετά από παρεντερική διατροφή.

Οι λίθοι ανθρακικού ασβεστίου, που είναι σπάνιοι στους ενήλικες, εμφανίζονται συχνότερα στα παιδιά και αποτελούν το 24% των χολολίθων στην παιδική ηλικία¹⁴ και οι μόνοι που μπορούν να φανούν στην απλή ακτινογραφία κοιλίας. Οι χοληστερινικοί λίθοι σχηματίζονται όταν η χολή έχει υψηλή περιεκτικότητα σε χοληστερόλη και χολερυθρίνη και λιγότερα χολικά άλατα. Αποτελούν τους συχνότερους λίθους του ενήλικες και περίπου το 21 % των χολολίθων στα παι-

Πίνακας 1. ΑΙΤΙΑ ΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Αιμολυτικές νόσοι	δρεπανοκυτταρική αναιμία θαλασαιμίες, κληρονομική σφαιροκυττάρωση, έλλειψη G6PD, έλλειψη πυρουβικής κινάσης, αυτοάωση αιμολυτική αναιμία.
Χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα,	Αφαίρεση ειλεού Βραχύ έντερο
Νόσοι ήπατος, χοληφόρων	Χρόνια ηπατική νόσος, κίρρωση, κύστη χοληδόχου πόρου
Νοσήματα εντέρου,	Νόσος Crohn, NEK, σύνδρομο δυσαπορρόφησης
Μεταβολικά νοσήματα	Νόσος Wilson, διαταραχές μεταβολισμού χολικών αλάτων
Γενετικά νοσήματα	Προϊούσα οικογενής ενδοηπατική χολόσταση Κυστική ίνωση Σύνδρομο Down, Νόσος Gilbert
Διαταραχές σωματικού βάρους	Παχυσαρκία, απότομη απώλεια βάρους Παρατεταμένη νηστεία, Δίαιτα χαμηλή σε θερμίδες
Παρεντερική διατροφή	
Φάρμακα	Κεφτριαξόνη, οκτρεοτίδιο, κυκλοσπορίνη, tacrolimus, αντιεπιληπτικά, αντισυληπτικά
Εγκυμοσύνη	
Άλλα νοσήματα	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, Προσθετικές βαλβίδες, συγγενείς καρδιοπάθειες

διά¹⁵. Οι καφεοειδείς λίθοι είναι σπάνιοι, αποτελούν το 3% των χολολίθων στα παιδιά και σχηματίζονται όταν υπάρχει στάση χολής και λοίμωξη στα χοληφόρα. Περιέχουν χολερυθρινικό ασβέστιο, άλατα ασβεστίου και λιπαρά οξέα και συνήθως απαντιούνται στο χοληφόρο δέντρο και λιγότερο στη χοληδόχο κύστη. Τέλος, οι πρωτεϊνικοί λίθοι, αποτελούν το 5% των χολολίθων στα παιδιά¹⁵. Μικρολιθίαση θεωρείται η χολολιθίαση όταν το μέγεθος των χολολίθων είναι κάτω των 3 mm. Οι λίθοι αυτοί σχηματίζονται στα ενδο-ή έξω ηπατικά χοληφόρα, μπορούν να προκαλέσουν κωλικό χοληφόρων, χολοκυστίτιδα, παγκρεατίτιδα, ενώ είναι δυνατόν να παραμείνουν και μετά τη χολοκυστεκτομή.

Αιτιολογία

Η χολολιθίαση στα παιδιά μπορεί να οφείλεται σε ποικίλες αιτίες που σχετίζονται με προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 1**, αλλά μπορεί να

είναι και ιδιοπαθής. Η συχνότητα εμφάνισης της χολολιθίασης σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι σχεδόν διπλάσια σε σχέση με το γενικό πληθυσμό^{18,19}, ενώ φαίνεται ότι οι αιμολυτικές νόσοι ευθύνονται για το 20-40% του συνόλου της χολολιθίασης στα παιδιά. Μια αρκετά συχνή αιτία εμφάνισης κυρίως χολικής λάσπης αλλά και χολολιθίασης είναι η χορήγηση κεφτριαξόνης, η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις είναι παροδική και γνωστή με τον όρο «ψευδολιθίαση». Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης της χολολιθίασης στην παιδική ηλικία, γεγονός που εν μέρει μπορεί να αποδοθεί στην ευρεία χρήση του υπερηχογραφήματος^{13, 15}, αλλά και στην αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας^{20, 21}.

Κλινική εικόνα

Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και η διάγνωση γίνεται στα πλάι-

σια απεικονιστικού ελέγχου για άλλο λόγο. Ωστόσο η χολολιθίαση μπορεί να προβάλλει κυρίως με οξύ ή χρόνιο κοιλιακό άλγος στο δεξιό υποχόνδριο, δυσπεπτικά ενοχλήματα και ναυτία. Στην αρχική διαφορική διάγνωση για το οξύ κοιλιακό άλγος που εντοπίζεται στο δεξιό υποχόνδριο θα πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση με άλλες καταστάσεις, όπως χολοκυστίτιδα, παγκρεατίτιδα, οπισθοφυλική σκωληκοειδίτιδα, ενώ για το χρόνιο κοιλιακό άλγος το έλκος δωδεκαδακτύλου, την κύστη χοληδόχου πόρου και τη δυσκινησία χοληδόχου κύστης.

Όταν υπάρχουν επιπλοκές της νόσου μπορούν να συνυπάρχουν και άλλα συμπτώματα όπως ίκτερος, ναυτία, έμετοι, πυρετός και θετικό σημείο Murphy. Επίσης ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα μπορεί να υπάρχει και αντίστοιχη σημειολογία-συμπτωματολογία.

Εργαστηριακός έλεγχος: Διερεύνηση

Σημαντικό είναι στους παιδιατρικούς ασθενείς να γίνεται και η διερεύνηση για την ύπαρξη υποκείμενων νοσημάτων που σχετίζονται με την εμφάνιση χολολιθίασης στην παιδική ηλικία όπως αναφέρθηκε στην αιτιολογία (Πίνακας 1). Στην συμπτωματική νόσο θα πρέπει ανάλογα με την κλινική εικόνα και τη συμπτωματολογία να σταλεί αρχικός εργαστηριακός έλεγχος με σκοπό τη διερεύνηση για ύπαρξη χολόστασης, ή φλεγμονής. Συγκεκριμένα: Γενική αίματος, ΤΚΕ, CRP, τρανσαμινάσες, γGT, αλκαλική φωσφατάση, χολερυθρίνη ολική και άμεση, αμυλάση, λιπάση, γενική ούρων. Στην απλή χολολιθίαση όλες οι εξετάσεις θα πρέπει να είναι φυσιολογικές, αλλά ανεύρεση παθολογικών τιμών μπορεί να υποδηλώνει απόφραξη, φλεγμονή ή και τα δύο.

Η διάγνωση της νόσου γίνεται με τη χρήση του υπερηχογραφήματος, εξέτασης με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την ανάδειξη της αλλά και ικανή να μας δώσει και άλλες πληροφορίες για πιθανές επιπλοκές πχ χολοκυστίτιδα, παγκρεατίτιδα. Άλλες απεικονιστικές εξετάσεις όπως η απλή ακτινογραφία, το σπινθηρογράφημα, και χολαγγειοπαγκρεατογραφία μπορεί να βοηθήσουν στη συνολική προσέγγιση ή να δώσουν συμπληρωματικές πληροφορίες.

Η απλή ακτινογραφία δεν έχει συνολικά θέση στην ανάδειξη της χολολιθίασης με εξαίρεση των λίθων ανθρακικού ασβεστίου, ωστόσο μπορεί να βοηθή-

σει στην περίπτωση ειλεού από χολόλιθο ή ανάδειξη ελευθέρου αέρα υποδιαφραγματικά. Το σπινθηρογράφημα μετά από χρήση χολεκυστοκίννης ή λιπαρού γεύματος μπορεί να φανεί χρήσιμη εξέταση για την ανάδειξη της πλήρωσης της χοληδόχου κύστεως και απέκκρισης της χολής, κυρίως όταν υπάρχει υποψία δυσκινησίας της χοληδόχου κύστεως.

Στα παιδιά με επιπεπλεγμένη χολολιθίαση θα πρέπει να γίνεται επιπλέον διερεύνηση της ανατομίας του χοληφόρου δένδρου με μαγνητική ανάστροφη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP)²² ή και ενδοσκοπική ανάστροφη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) η οποία μπορεί να είναι και θεραπευτική με αποσυμφόρηση του των χοληφόρων με αφαίρεση του λίθου, σε περίπτωση λιθίασης χοληδόχου πόρου. Η ERCP στους παιδιατρικούς ασθενείς έχει παρόμοια ποσοστά επιτυχίας και επιπλοκών όπως και στους ενήλικες, ωστόσο θα πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα με μεγάλη εμπειρία²³.

Επιπλοκές χολολιθίασης. Είναι χοληδοχολιθίαση, απόφραξη χοληφόρων, χολοκυστίτιδα, χολαγγειίτιδα, παγκρεατίτιδα, ηπατίτιδα, ειλεός από χολόλιθο

Αντιμετώπιση

Σε συμπτωματικούς ασθενείς συνιστάται λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή, η οποία είναι ασφαλής και αποτελεσματική επέμβαση στα παιδιά, με χαμηλό δείκτη μετεγχειρητικών επιπλοκών. Στην οξεία χολοκυστίτιδα συνιστάται παρακολούθηση για 1-2 βδομάδες (μπορεί να κατέλθουν οι λίθοι). Επί επιπλοκών συνιστάται άμεση χολοκυστεκτομή²⁴. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς προτείνεται ο αρχικός έλεγχος για αποκλεισμό υποκείμενων αιτιών και μετά τακτική παρακολούθηση κλινικά και με υπερηχογράφημα. Στα βρέφη, τις περισσότερες φορές, παρατηρείται αυτόματη διάλυση των χολολίθων¹³. Χειρουργική παρέμβαση δεν προτείνεται σε ασυμπτωματικά παιδιά ασθενείς με χολολιθίαση.

Εξαίρεση αποτελούν οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και ασυμπτωματική χολολιθίαση για τους οποίους προτείνεται η λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή έγκαιρα, προκειμένου να αποφευχθούν τυχόν επιπλοκές της χολολιθίασης που εμφανίζονται συχνότερα σε αυτούς τους ασθενείς²⁴. Η λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή είναι μια θεραπευτική επιλογή και

σε μεγαλύτερα παιδιά με ασυμπτωματική χολολιθίαση που ήταν σε παρακολούθηση για μερικά χρόνια χωρίς υποχώρηση των χολολιθίων¹⁵. Συντηρητική αντιμετώπιση της χολολιθίασης μπορεί να γίνει με τη χορήγηση ουρσοδεοξυχολικού οξέος που φαίνεται να συνδυάζεται με κλινική βελτίωση, αλλά εξάλειψη των χολολιθίων παρατηρήθηκε μόνο στο 7,2 % των ασθενών, ενώ υποτροπή σε 50% των ασθενών αυτών⁵.

Αλλαγές στον τρόπο ζωής: 1) Δίαιτα: Προτείνεται μείωση κατανάλωσης λιπαρών τροφών και έλεγχος του βάρους σε περιπτώσεις παχυσαρκίας. 2) αύξηση σωματικής δραστηριότητας φάνηκε να μειώνει τα ποσοστά χολολιθίασης σε ενήλικες. Τέλος σε ασθενείς

με παρεντερική διατροφή προτείνεται (εφόσον είναι εφικτό) ταυτόχρονη εντερική σίτιση αν η παρεντερική είναι απαραίτητη¹⁵.

Συμπερασματικά, η επίπτωση της χολολιθίασης φαίνεται να αυξάνεται και στην παιδική ηλικία. Τις περισσότερες φορές είναι ασυμπτωματική και με καλοήγη πορεία, ωστόσο θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για πιθανά υποκείμενα νοσήματα, να γίνεται έγκαιρη αναγνώριση της συμβατής κλινικής εικόνας και ιδιαίτερα των επιπλοκών της. Στη συμπτωματική χολολιθίαση θα πρέπει να γίνεται χειρουργική αντιμετώπιση με λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή όταν και όπου ενδείκνυται. ■

ABSTRACT

Differential Diagnosis in pediatric cholelithiasis. Treatment**M. Rogalidou**

Cholelithiasis is one of the most common gastrointestinal disorders in adults, however it remains uncommon condition in children. Recent studies document a high detection of this disorder in childhood with similar frequency in both sexes till adolescence where an increased prevalence in girls was noticed. Apart hemolysis as a risk factor, the pathogenesis of sludge and gallstone formation in children remains unclear.

Most evident predisposing factors for sludge formation appear sepsis, antibiotics administration and total parenteral nutrition, while gallstones are observed in hemolytic diseases, in liver -gallbladder disorders, ileum diseases, history of abdominal operations, malabsorption, cystic fibrosis, obesity, drug administration familial history of gallstones and very often can be also idiopathic. Cholelithiasis in children can be asymptomatic while in symptomatic cholelithiasis symptoms and clinical signs are related with coexistence of its complications,

as cholecystitis, cholangitis, choledochal duct obstruction, pancreatitis with respective accompanied symptoms.

In asymptomatic cholelithiasis there is not clear indication for medical treatment, however periodic clinical and ultrasonographic follow-up is recommended and work-up for underline diseases should be performed. Ursodeoxycholic acid administration can be useful in some patients but in other cases no. Complete resolution of gallstones rarely happens and a reoccurrence of the cholelithiasis after stopping its administration is observed. In symptomatic cholelithiasis surgical treatment is proposed and especially laparoscopic cholecystectomy. Laparoscopic cholecystectomy is currently recommended for asymptomatic patients with sickle cell anemia with chronic cholelithiasis in order to prevent complications. Surgical treatment should be also considered for all patients with asymptomatic cholelithiasis for many years.

KEY WORDS: Cholelithiasis in children; gallbladder; cholecystitis; cholecystectomy

REFERENCES

1. Bellows CF, Berger DH, Crass RA. Management of gallstones. *Am Fam Physician* 2005;72:637-42
2. Soderlund S, Zetterstrom B. Cholecystitis and cholelithiasis in children. *Arch Dis Child* 1962;37:174-180
3. Suma V, Marini A, Bucci N et al. Fetal gallstones sonographic and clinical observations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:439-41
4. Wesdorp I, Bosman D, de Graaff A, Aronson D, van der Blij F, Taminiou J. Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31:411-7.
5. Della Corte C, Falchetti D, Nebbia G, Calacoci M, Pastore M, Francavilla R, et al. Management of cholelithiasis in Italian children: a national multicenter study. *World J Gastroenterol.* 2008;14(9):1383-8
6. Attili AF, Carulli N, Roda E, Barbara B, Capocaccia L, Menotti A, et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (M.I.COL.). *Am J Epidemiol.* 1995;141(2):158-65.
7. Barbara L, Sama C, Morselli Labate AM, Taroni F, Rusticali AG, Festi D, et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study. *Hepatology.* 1987;7:913-7
8. Bogue CO, Murphy AJ, Gerstle JT, Moineddin R, Dane-man A. Risk factors, complications, and outcomes of gallstones in children: a single-center review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:303-8.
9. Wyllie R, Hyams JS, Kay M. *Pediatric gastrointestinal and liver disease.* 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016
10. Portincasa P, Moschetta A, Berardino M, Di-Ciaula A, Vacca M, Baldassarre G, et al. Impaired gallbladder motility and delayed oro-cecal transit contribute to pigment gallstone and biliary sludge formation in beta-thalassemia major adults. *World J Gastroenterol.* 2004;10:2383-90.
11. Vegunta RK, Raso M, Pollock J, Misra S, Wallace LJ, Torres AJ, et al. Biliary dyskinesia: the most common indication for cholecystectomy in children. *Surgery.* 2005;138:726-31
12. Friesen CA, Roberts CC. Cholelithiasis. Clinical characteristics in children. Case analysis and literature review. *Clin Pediatr (Phila).* 1989;28(7):294-8.
13. Karami H, Kianifar H R, Karami S. Cholelithiasis in Children: A Diagnostic and Therapeutic Approach. *J. Pediatr. Rev.* 2017; 5 :45-50
14. Stringer MD, Soloway RD, Taylor DR, Riyad K, Toogod G. Calcium carbonate gallstones in children. *J Pediatr Surg* 2007;42:1677-82
15. Kennedy M, Cuffari C et al Medscape Updated 2015
16. Bonfrate L, Wang DQ, Garruti G, Portinasca P, Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:623-35
17. Prince JS, Senac MO. Ceftriaxone associated nephrolithiasis and pseudolithiasis in a child. *Pediatr Radiol* 2003;33:648-51
18. Alonso MH, Gall bladder abnormalities in children with sickle cell disease: management with laparoscopic cholecystectomy. *J Pediatr* 2004;145:580-1
19. Curro G, Meo A, Ippolito D, Pusiolo A, Cucinotta E. Asymptomatic cholelithiasis in children with sickle cell disease: early or delayed cholecystectomy? *Ann Surg* 2007;245:126-9
20. Kaechele V, Wabitsch M, Thiere D et al. Prevalence of Gallbladder disease in obese children and adolescents: influence of the degree of obesity, sex, and pubertal development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:66-70
21. Mehta S, Lopez ME, Chumpitazi BP, Mazziotti MV, Brandt ML, Fishman DS. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic pediatric gallbladder disease. *Pediatrics* 2012;129:e82-8
22. Dalton SJ, Balupuri S, Guest J, Routine magnetic resonance cholangiopancreatography and intraoperative cholangiogram in the evaluation of common bile duct stone. *Ann R Coll Surg Engl* 2005;87:469-470
23. Rocca R, Castellino F, Daperno M, et al. Therapeutic ERCP in pediatric patients. *Dig Liver Dis.* 2005;37:357-62
24. Al Salem AH, Issa H. Laparoscopic cholecystectomy in children with sickle cell anemia and the role of ERCP. *Surg Laparosc Endoscop Percutan Tech* 2012; 22:139-42
25. Siddiqui S, Newbrough S, Alterman D, Anderson A, Kennedy A Jr. Efficacy of laparoscopic cholecystectomy in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 2008;43:109-13

Χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο: Αλγόριθμος διαγνωστικής προσπάθειας

Ι. Αργύρη

Επικουρική Παιδιάτρος με ειδικό ενδιαφέρον στη Γαστρεντερολογία

Β' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ

Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο αποτελεί παγκοσμίως σημαντικό αίτιο παιδικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Χαρακτηρίζεται από μαλακές ως υδαρείς κενώσεις καθώς και από αυξημένο αριθμό κενώσεων με διάρκεια τουλάχιστον 14 ημέρες.

Σημαντικό ρόλο στη διαγνωστική προσέγγιση της χρόνιας διάρροιας έχει ο μηχανισμός της (ωσμωτική, εκκριτική, κινητική, φλεγμονώδης) καθώς και η ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων. Η χρόνια διάρροια που ξεκινά από τη νεογνική ηλικία απαιτεί έλεγχο για την ανεύρεση αιτίου συγγενούς διάρροιας. Το ιστορικό και η κλινική εξέταση προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες που κατευθύνουν προς συγκεκριμένο έλεγχο. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, προσδιορισμό ανοσοσφαιρινών και ορολογικό έλεγχο κοιλιοκάκης, ειδικά αν η χρόνια διάρροια συνοδεύεται από καθυστέρηση αύξησης. Ο έλεγχος των

κοπράνων για λοιμώδεις παράγοντες κρίνεται απαραίτητος σε κάθε περίπτωση. Το όξινο pH και η παρουσία αναγωγικών ουσιών στα κόπρανα είναι ενδεικτικά δυσαπορρόφησης υδατανθράκων, ενώ η αυξημένη α1-αντιθρυψίνη είναι ενδεικτική απώλειας πρωτεΐνης από το έντερο. Τα λιποσφαίρια, η ανεύρεση λίπους και η χαμηλή ελασάση-1 στα κόπρανα δηλώνουν δυσαπορρόφηση του λίπους. Εάν ο ανωτέρω έλεγχος δεν οδηγήσει στη διάγνωση τότε απαιτείται ενδοσκόπηση του πεπτικού και λήψη βιοψιών για ιστολογική εξέταση.

Η χρόνια διάρροια προκαλείται από πολλές παθήσεις που αφορούν πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή νοσήματα του πεπτικού. Είναι χρήσιμο να υπάρχει ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για την ανεύρεση της αιτίας της χρόνιας διάρροιας χωρίς να γίνεται άσκοπος και περιττός έλεγχος που κοστίζει οικονομικά και ταλαιπωρεί το παιδί και την οικογένειά του.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: χρόνια, διάρροια, αλγόριθμος, συγγενής, στεατόρροια, δυσαπορρόφηση, πρωτεϊνόρροια, γαστρεντερίτιδα

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ι. Αργύρη

e-mail: ioarg@yahoo.gr, κιν.: 6975101711

Εισαγωγή

Το χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο αποτελεί παγκοσμίως σημαντικό αίτιο παιδικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τα περισσότερα διαρροϊκά επεισόδια της παιδικής ηλικίας διαρκούν έως 7 ημέρες αλλά μερικά θα συνεχιστούν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Στο χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο οι διαρροϊκές κενώσεις διαρκούν για περισσότερες από 14 ημέρες¹.

Φυσιολογικά, ο αριθμός, ο όγκος και η σύσταση των κοπράνων ποικίλουν ακόμα και στο ίδιο το άτομο. Η ημερήσια αποβολή κοπράνων στα βρέφη είναι 5-10g/kg και στα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας και στους ενήλικες κυμαίνεται από 100-200g¹.

Το διαρροϊκό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από μαλακή έως υδαρή σύσταση των κοπράνων και από αυξημένο αριθμό κενώσεων ημερησίως. Η σύσταση των κοπράνων είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας για να χαρακτηριστεί μια κένωση ως διαρροϊκή. Το Bristol stool chart αποτελεί ένα πολύ εύχρηστο και βοηθητικό εργαλείο για τον προσδιορισμό της σύστασης των κοπράνων (**Εικόνα 1**). Στο διαρροϊκό σύνδρομο ο αριθμός των κενώσεων είναι τουλάχιστον 3/24ωρο και η ποσότητα >20g/kg/24ωρο στα νεογνά, >10g/kg/24ωρο στα βρέφη και >200g/24ωρο στα μεγαλύτερα παιδιά. Εξαιρεση αποτελούν τα αποκλειστικώς θηλάζοντα βρέφη που ο φυσιολογικός αριθμός κενώσεων ποικίλει από 1 κένωση στις 10 ημέρες έως 10 κενώσεις ημερησίως¹.

Ανάλογα με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, η διάρροια διακρίνεται σε ωσμωτική, εκκριτική, κινητική και φλεγμονώδη. Σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να εμπλέκονται περισσότεροι από ένας από τους ανωτέρω παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Ο μηχανισμός της διάρροιας είναι πολύ σημαντικός για τη διαφορική διάγνωση και αντιμετώπιση αυτής. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζονται οι διαφορές ανάμεσα στην ωσμωτική και την εκκριτική διάρροια.

Η ωσμωτική διάρροια είναι σχετικά συχνή στα παιδιά και οφείλεται σε δυσασπορρόφηση συνήθως των υδατανθράκων με αποτέλεσμα την αύξηση της ωσμωτικότητας του εντερικού περιεχομένου και κατά συνέπεια την αύξηση της απώλειας υγρών. Σταματά μετά τη διακοπή της σίτισης. Τα κόπρανα έχουν χαμηλό pH (< 6) και περιέχουν αναγωγικές ουσίες.

Η εκκριτική διάρροια σπάνια απαντάται στα παιδιά και οφείλεται σε αυξημένη έκκριση ύδατος και ηλεκτρολυτών στον εντερικό σωλήνα που ξεπερνά την απορροφητική ικανότητά του λόγω ενεργοποίησης του cAMP των εντεροκυττάρων. Κυρίως αφορά τη βρεφική ηλικία. Η συχνότητα των κενώσεων είναι αυξημένη (> 5/ημέρα), τα κόπρανα είναι ογκώδη και υδαρή και επιμένει ακόμα και μετά τη διακοπή της σίτισης.

Η κινητική διάρροια οφείλεται σε διαταραχή της κινητικότητας του εντέρου και συνήθως δεν προκαλεί δυσασπορρόφηση.

Η φλεγμονώδης διάρροια είναι σχετικά συχνή στα παιδιά και οφείλεται σε φλεγμονή και αλλαγή της ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου¹.

Τα κύρια αίτια της χρόνιας διάρροιας ανάλογα με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**. Το συχνότερο αίτιο του χρόνιου διαρροϊκού συνδρόμου διαφέρει ανάμεσα στις αναπτυσσόμενες και τις αναπτυγμένες χώρες. Πιο συγκεκριμένα, στις αναπτυσσόμενες χώρες οι λοιμώξεις του εντέρου και η κακή διατροφή συχνά προκαλούν χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο. Αντίθετα, στις αναπτυγμένες χώρες η χρόνια διάρροια πιο συχνά οφείλεται σε υποκείμενο νόσημα που προκαλεί δυσασπορρόφηση.

Για διδακτικούς και πρακτικούς λόγους τα συχνότερα αίτια της χρόνιας διάρροιας ταξινομούνται ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης (**Πίνακας 3**).

Νεογνική και 1^η βρεφική ηλικία

Όταν η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων είναι < 6 μηνών ή οι πρώτες ημέρες ζωής, τότε θα πρέπει να αναζητήσουμε αίτια συγγενούς διάρροιας. Στα αίτια της συγγενούς διάρροιας ανευρίσκονται τυπικά ιστολογικά και δομικά χαρακτηριστικά τόσο στο κοινό (χρώση PAS) όσο και στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο τα οποία παραμένουν παρά την έγκαιρη παρέμβαση με παρεντερική διατροφή, αφαίρεση τροφικών αντιγόνων καθώς και χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Συνήθως, κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο και μπορεί να συνυπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό (αδελφία). Επισημαίνεται ότι αν η συγγενής διάρροια δεν αντιμετωπισθεί εγκαίρως, οδηγεί σε λίγες εβδομά-

Τύπος 1		Μικρά, στρογγυλά, σκληρά κόπρανα (δύσκολη κένωση)
Τύπος 2		Σαν ανάγλυφο λουκάνικο
Τύπος 3		Σαν λουκάνικο με ρωγμές στην επιφάνεια
Τύπος 4		Σαν μαλακό, λείο λουκάνικο
Τύπος 5		Μαλακά, διαχωρισμένα
Τύπος 6		Πολτώδη
Τύπος 7		Υδαρή

Εικόνα 1. Διάγραμμα για τη σύσταση των κοπράνων (Bristol Stool Chart)

δες στο θάνατο από βαριά δυστροφία, επακόλουθη του συνδρόμου δυσαπορρόφησης.

Τα αίτια της νεογνικής διάρροιας μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τέσσερις ομάδες: α) συγγενείς διαταραχές στην πέψη, απορρόφηση και μεταφορά ουσιών και ηλεκτρολυτών (ανεπάρκεια λακτάσης,

χλωρο-διάρροια, νατριο-διάρροια, δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, εντεροπαθητική ακρο-δερματίτιδα -δυσαπορρόφηση Zn, δυσαπορρόφηση χολικών οξέων, ανεπάρκεια εξωκρινούς μοίρας παγκρέατος, Α-/υπο-βηταλιποπρωτεϊναιμία), β) συγγενείς διαταραχές στη διαφοροποίηση και πολικό-

Πίνακας 1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΕΚΚΡΙΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΩΣΜΩΤΙΚΗΣ ΔΙΑΡΡΟΙΑΣ

Χαρακτηριστικά κοπράνων	Εκκριτική διάρροια	Ωσμωτική διάρροια	Φυσιολογικά κόπρανα
Ωσμωτικότητα (mosm/kg)	280	400	325±85
Na ⁺ (mEq/L)	> 90	< 60	46±20
K ⁺ (mEq/L)	40	30	91±28
pH	>6	<5	6
Αναγωγικές ουσίες	-	+	-
Χάσμα ανιόντων	0	280	51+/-31
Ανταπόκριση σε δίαιτα ή διακοπή σίτισης	όχι	ναι	
Καθημερινός όγκος κοπράνων	πολύ μεγάλος	μεγάλος	

τητα των εντεροκυττάρων (ατροφία μικρολαχνών, τριχο-ηπατο-εντερικό σ., tufting), γ) συγγενής διαταραχή στη διαφοροποίηση των εντεροενδοκρινικών κυττάρων (ανεπάρκεια προπρωτεϊνικής κονβερτάσης, δυσασπορροφητική διάρροια), δ) συγγενής ανοσο-μεσολαβούμενη αντίδραση εντέρου (IPEX, IPEX-like, αυτοάνοσο πολυενδοκρινολογικό σύνδρομο τύπου 1). Στη συνέχεια αναφέρονται πιο αναλυτικά μερικά από τα αίτια συγγενούς διάρροιας².

Στη συγγενή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης παρατηρούνται διάρροια, υπερτονική αφυδάτωση, μεταβολική οξέωση και γλυκοζουρία που οφείλονται στη δυσασπορρόφηση της γλυκόζης και της γαλακτόζης που περιέχονται στη λακτόζη του γάλακτος. Η βιοψία του λεπτού εντέρου είναι φυσιολογική, οι δισακχαριδάσες του λεπτού εντέρου είναι δραστικές και τα κόπρανα είναι όξινα (pH<5,5) και περιέχουν αναγωγικές ουσίες.

Στη συγγενή ανεπάρκεια λακτάσης (ανεπαρκής δραστηριότητα λακτάσης) εμφανίζονται υδαρή κόπρανα, έμετοι, αφυδάτωση, ευερεθιστότητα, μετεωρισμός της κοιλιάς, στεατόρροια και καθυστέρηση της σωματικής αύξησης μετά τη χορήγηση γάλακτος.

Η εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα αφορά στη

δυσασπορρόφηση του ψευδαργύρου (Zn ορού < 6 mmol/l). Κλινικά χαρακτηρίζεται από έκζεμα, έντονο παράτριμμα, χρόνια διάρροια, καθυστέρηση αύξησης, αλωπεκία, τριχοδυστροφία και υποτροπιάζουσες μυκητιασικές λοιμώξεις.

Η συγγενής χλωρο-διάρροια αφορά στην εκλεκτική δυσασπορρόφηση του Cl⁻ λόγω βλάβης του ενεργητικού μηχανισμού ανταλλαγής Cl⁻/HCO₃⁻ στο επιθήλιο του εντέρου. Λόγω της μεγάλης συγκέντρωσης ηλεκτρολυτών στο έντερο κατακρατείται νερό με αποτέλεσμα διάρροια, σημαντική υποογκαιμία και δευτεροπαθή αύξηση της ρενίνης και της αλδοστερόνης. Το νεογνό παρουσιάζει σοβαρή χρόνια διάρροια (τα κόπρανα μοιάζουν με ούρα) εκκριτικού τύπου, έντονο μετεωρισμό κοιλιάς, απώλεια βάρους σώματος και συχνά ασκίτη. Ο προγεννητικός υπερηχογραφικός έλεγχος αποκαλύπτει διάταση των εντερικών ελίκων και πολυδράμνιο. Συχνά το νεογνό γεννιέται πρόωρο. Η μη αποβολή μηκωνίου μετά τη γέννηση και η διάταση των εντερικών ελίκων από υγρά αποτελούν ένδειξη ότι η διάρροια αρχίζει ενδομητρίως. Αλλα χαρακτηριστικά της νόσου είναι η υποχλωραιμία, η υπονατρία και η αυξημένη συγκέντρωση Cl⁻ στα κόπρανα (>90 mmol/l) και στη συνέχεια η υποκαλιαιμία και η μεταβολική

αλκάλωση (λόγω βλάβης του συστήματος ανταλλαγής $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$). Το νεογνό που επιβιώνει, εμφανίζει σημαντικό βαθμό καθυστέρηση της σωματικής αύξησης και της ψυχοκινητικής εξέλιξης καθώς και νεφρική βλάβη (υαλοειδής εκφύλιση του σπείραματος, νεφρασβέστωση και πάχυνση των αρτηριδίων).

Στη συγγενή νατριο-διάρροια οι κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται αμέσως από τη γέννηση με σοβαρή διάρροια εκκριντικού τύπου, μετεωρισμό κοιλιάς, αφυδάτωση, μεταβολική οξέωση (λόγω βλάβης του συστήματος ανταλλαγής Na^+/H^+), υπονατρίαemia και υποκαλαιμία. Σημειώνεται ότι όπως και στη χλωρο-διάρροια δεν υπάρχει μηκύνιο στο έντερο. Στα κόπρανα το Na^+ είναι πολύ αυξημένο (145 mEq/l), ενώ το Cl^- είναι λιγότερο από το Na^+ και το pH είναι αλκαλικό.

Το IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy and Enteropathy, X-linked) αποτελεί ένα παράδειγμα αυτοάνοσης εντεροπάθειας. Οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο FOXP3 (Forkhead box protein 3) του χρωμοσώματος X, που οδηγεί σε μείωση της σχετικής πρωτεΐνης που ρυθμίζει την ανάπτυξη και λειτουργικότητα των CD25+ και CD4+ λεμφοκυττάρων και χαρακτηρίζεται από εκκριντική διάρροια στη νεογνική και βρεφική ηλικία, δερματίτιδα, αυτοάνοση ενδοκρινοπάθεια (ΣΔ 1, θυρεοειδίτιδα). Για τη διάγνωση απαιτείται ο γονιδιακός έλεγχος για την ανεύρεση των σχετικών μεταλλάξεων, ενώ μπορεί να είναι θετικά και τα αντισώματα έναντι των εντεροκυττάρων.

Το πολυενδοκρινολογικό σύνδρομο τύπου 1 είναι γνωστό και ως αυτοάνοση πολυενδοκρινοπάθεια-α-καντιντίαση και εξωδερμική δυσπλασία (APECED). Ο γονιδιακός έλεγχος είναι απαραίτητος για την ανεύρεση μεταλλάξεων στο AIRE (autoimmune regulator gene) γονίδιο. Ενδοκρινολογικά παρατηρείται υποπαραθυρεοειδισμός και επινεφριδιακή ανεπάρκεια και στο 25% αναπτύσσεται και αυτοάνοση εντερίτιδα².

Βρεφική και Νηπιακή ηλικία

Λοιμώδης διάρροια – σύνδρομο μετά από γαστρεντερίτιδα:

Στα περισσότερα παιδιά μια λοιμώδης γαστρεντερίτιδα διαρκεί λιγότερο από 14 ημέρες. Όμως, σε

μερικά παιδιά τα συμπτώματα μπορούν να παραταθούν λόγω δευτεροπαθούς βλάβης του εντερικού βλεννογόνου και δυσασπορόφησης, συνήθως από δευτεροπαθή ανεπάρκεια λακτάσης. Για τη διάγνωση απαιτούνται δείγματα κοπράνων για καλλιέργεια και ιολογικό έλεγχο. Η χορήγηση αντιβιοτικών ή αναστολέων αντλίας πρωτονίων για μεγάλο χρονικό διάστημα προκαλεί διαταραχή της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου και μπορεί να οδηγήσει σε ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα (*Cl. difficile*) και απαιτείται δείγμα κοπράνων για ανεύρεση τοξίνης A και B του *Cl. difficile*. Οι παρασιτικές λοιμώξεις του εντέρου μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα χρόνιας διάρροιας και κυρίως η λοίμωξη από *Giardia lamblia* που προκαλεί σύνδρομο δυσασπορόφησης τύπου κοιλιοκάκης. Για τη διάγνωση απαιτείται παρασιτολογική εξέταση των κοπράνων (> 3 δείγματα).

• Ανοσοανεπάρκεια:

Η ανοσοανεπάρκεια αποτελεί άλλο ένα αίτιο χρόνιας διάρροιας. Ο έλεγχος των ανοσοσφαιρινών, της οξειδωτικής ικανότητας των λεμφοκυττάρων (DHR), της IL-10 ή του υποδοχέα της IL-10 και του HIV πρέπει να γίνονται σε παιδιά με συχνές ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ή λοιμώξεις από ασυνήθιστα παθογόνα. Η ανεπάρκεια IgA, η κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια, η χρόνια κοκκιωματώδης νόσος και η ανεπάρκεια IL-10 ή του υποδοχέα της μπορούν να εκδηλωθούν με χρόνια διάρροια και να μιμηθούν νόσο του Crohn. Παιδιά με HIV είναι πιο ευπαθή σε γαστρεντερίτιδα λοιμώδους αιτιολογίας όπως από *Cryptosporidium*.

Λειτουργική διάρροια – Χρόνια μη ειδική διάρροια:

Σύμφωνα με τα κριτήρια Rome IV (2016), η λειτουργική διάρροια χαρακτηρίζεται από ≥ 4 ανώδυνες, ογκώδεις, μη σχηματισμένες κενώσεις για περισσότερο από 4 εβδομάδες, χωρίς καθυστέρηση της αύξησης. Αποτελεί το συχνότερο αίτιο χρόνιας διάρροιας στην προσχολική ηλικία (κυρίως 1-3 ετών) και είναι γνωστή και ως χρόνια μη ειδική διάρροια της παιδικής ηλικίας ή διάρροια των νηπίων (Toddler's diarrhea). Συχνά υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό. Τις περισσότερες φορές οι κενώσεις εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της ημέρας ενώ στο 25% των περιπτώσεων κατά τη διάρκεια της νύχτας. Τα

Πίνακας 2. ΑΙΤΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΔΙΑΡΡΟΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟ ΤΗΣ

Ωσμωτική	Εκκριτική	Φλεγμονώδης	Δ/χές κινητικότητας
Συγγενής/επίκτητη ανεπάρκεια δισακχαριδασών	Τοξίνες μικροβίων Ιοί Παράσιτα	Λοιμώδης εντερίτιδα Κοιλιοκάκη	Χρόνια μη ειδική διάρροια
Ανεπάρκεια εντεροκινάσης	Συγγενές τριχο-ηπατο- εντερικό σύνδρομο	Ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα Σύνδρομο μετά από γαστρεντερίτιδα	Χρόνια ψευδοαπόφραξη Νόσος Hirschprung
Αυξημένη κατανάλωση χυμών φρούτων/τροφών πλούσιων σε σορβιτόλη	Αυτοάνοση εντεροπάθεια (IPEX)	ΙΦΝΕ	Σκληρόδερμα
Συγγενής δυσασπορρόφηση γλυκόζης/γαλακτόζης, φρουκτόζης	Σύνδρομο IPEX-like	Μικροσκοπική και κολλαγονική κολίτιδα	
Εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα	Συγγενής ατροφία λαχνών, tufting	Αυτοάνοση εντεροπάθεια	
Συγγενής χλωρο/νατριο διάρροια	Νευροενδοκρινικά		
Ανεπάρκεια εξωκρινούς μοίρας παγκρέατος	Συγγενής/επίκτητη δ/ χή κυτταρικής ή χυμικής ανοσίας		
Α-βηταλιποπρωτεΐναιμία, υποβηταλιποπρωτεΐναιμία	Δυσασπορρόφηση χολικών οξέων		
Σύνδρομο Shwachman-Diamond			

κόπρανα είναι αραιά έως υδαρή, έχουν έντονη οσμή και πρόσμιξη βλέννης και άπεπτων στοιχείων. Πολ-
λές φορές συνυπάρχει και δυσκοιλιότητα. Δεν ανα-
φέρονται κοιλιακά άλγη, το παιδί είναι σε άριστη
γενική κατάσταση, συνήθως υπέρβαρο και οι εξε-
τάσεις κοπράνων καθώς και η ιστολογική εξέταση
είναι φυσιολογικά. Δεν απαιτείται ειδική θεραπεία
και σταδιακά αυτοπεριορίζεται. Συχνά βοηθάει ο
περιορισμός μερικών τροφών από το καθημερινό
διαιτολόγιο όπως χυμών φρούτων και τροφών που
περιέχουν σορβιτόλη ή άλλους υδατάνθρακες που

δρουν ωσμωτικά. Η πρόγνωση είναι καλή και η νό-
σος υποχωρεί αυτόματα μέχρι το 4^ο έτος της ζωής³.

Βρεφική-Νηπιακή-Προσχολική-Εφηβική ηλικία Ανοσο-μεσολαβούμενη χρόνια διάρροια:

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν η κοιλιοκάκη, η ιδι-
οπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ), η
αλλεργική εντεροπάθεια, η ηωσινοφιλική γαστρε-
ντερίτιδα, η μικροσκοπική και η κολλαγονική κολί-
τιδα.

Η κοιλιοκάκη είναι αυτοάνοσο νόσημα που αφορά

Πίνακας 3. ΑΙΤΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΔΙΑΡΡΟΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ.

Νεογνική	Βρεφική	Νηπιακή	Προσχολική-Σχολική-Εφηβική
<u>Συγγενείς διαταραχές στη διαφοροποίηση και πόλωση των εντεροκυττάρων</u> (ατροφία μικρολαχνών, τριχο-ηπατο-εντερικό σ., tufting)	Σύνδρομο μετά από γαστρεντερίτιδα	Χρόνια μη ειδική διάρροια	Γενετική υπολακτασία ενήλικου τύπου
<u>Συγγενής διαταραχή στη διαφοροποίηση των εντεροενδοκρινικών κυττάρων</u>	Αλλεργία στην πρωτεΐνη γάλακτος αγελάδος	Σύνδρομο μετά από γαστρεντερίτιδα	Χρόνια δυσκοιλιότητα
<u>Συγγενής ανοσο-μεσολαβούμενη αντίδραση εντέρου</u> (IPEX, IPEX-like, αυτοάνοσο πολυενδοκρινολογικό σύνδρομο τύπου 1, ανεπάρκεια IL-10)	Κοιλιοκάκη	Ανεπάρκεια εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος	Υπερκατανάλωση σορβιτόλης/χυμών φρούτων
<u>Συγγενείς διαταραχές στην πέψη, απορρόφηση και μεταφορά ουσιών και ηλεκτρολυτών</u> π.χ. Ανεπάρκεια λακτάσης Χλωρο-διάρροια Νατριο-διάρροια Δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης/φρουκτόζης Εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα (δυσαπορρόφηση Zn) Δυσαπορρόφηση χολικών οξέων Ανεπάρκεια εξωκρινούς μοίρας παγκρέατος (ινοκυστική νόσος) Α-/Υπο-βηταλιποπρωτεΐναιμία	Λαμβλίαση	Εντερική λεμφαγγειεκτασία	ΙΦΝΕ
	Αυτοάνοση εντεροπάθεια		Ηωσινοφιλική γαστρεντεροπάθεια
	Εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα		Νευροενδοκρινικά σύνδρομα
	Α-βηταλιποπρωτεΐναιμία		
	Οικογενής υποβηταλιποπρωτεΐναιμία		
	N. Anderson		
	σ. βραχέος εντέρου		

την ευαισθησία στη γλουτένη σε άτομα με γενετική προδιάθεση (HLA-DQ2, HLA-DQ8). Χαρακτηρίζεται από ατροφία των λαχνών, υπερπλασία των κρυπτών και διήθηση του χορίου με ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα στο 12δάκτυλο. Περίπου το 1% του γενικού πληθυσμού πάσχει από κοιλιοκάκη. Στην

Βόρεια Ευρώπη έχει αυξημένη επίπτωση ενώ είναι σχεδόν ανύπαρκτη σε Κίνα και Ιαπωνία. Η κλινική εικόνα ποικίλλει. Συνήθως εκδηλώνεται ως χρόνια διάρροια αφού εισαχθούν στο διαιτολόγιο τροφές με γλουτένη. Συνοδά σημεία και συμπτώματα είναι η κακή θρέψη, η καθυστέρηση αύξησης, η ανθεκτική

στη χορήγηση σιδήρου σιδηροπενική αναιμία, η δυσκοιλιότητα, ο μετεωρισμός της κοιλιάς, η ατροφία των γλυντών, η αφθώδης στοματίτιδα, οι αλλοιώσεις των οδόντων, η τριχόπτωση, η ερπητοειδής δερματίτιδα, η αρθρίτιδα, η παρεγκεφαλική αταξία, οι σπασμοί, η ευερεθιστότητα, η αυτιστική συμπεριφορά, η αμηνόρροια, η υπερτρανσαμινασαιμία. Αυξημένο κίνδυνο για κοιλιοκάκη παρουσιάζουν παιδιά με ΣΔ 1, τρισωμία 21, σύνδρομο Turner, σύνδρομο Williams, υποθυρεοειδισμό Hashimoto, ανεπάρκεια IgA, αυτοάνοση ηπατίτιδα, σύνδρομο Sjögren, συγγενείς 1^{ου} βαθμού με κοιλιοκάκη.

Ο έλεγχος περιλαμβάνει την ολική IgA και τα αντισώματα IgA έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης. Επί παθολογικών αποτελεσμάτων, απαιτείται γαστροσκόπηση και λήψη βιοψιών από το 12δάκτυλο για ιστολογική εξέταση (αλλοιώσεις κατά Marsh 2 ή 3). Σε περίπτωση ανεπάρκειας IgA (< 0.2g/l) ο ορολογικός έλεγχος περιλαμβάνει τα IgG αντισώματα έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης, απαμιδωμένης γλιανδίνης και ενδομυίου ενώ σε παιδιά ηλικίας < 2 ετών τα αντισώματα έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης και απαμιδωμένων γλιανδινικών. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της ESPGHAN (2012) σε συμπτωματικό παιδί εάν ο τίτλος των αντισωμάτων είναι 10πλάσιος από την ανώτερη φυσιολογική τιμή, τότε δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση η γαστροσκόπηση και η λήψη βιοψιών. Όμως, απαραίτητη προϋπόθεση είναι τα θετικά αντισώματα έναντι ενδομυίου και το θετικό αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA DQ2 και/ή DQ8⁴.

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) περιλαμβάνουν τη νόσο του Crohn, την ελκώδη κολίτιδα και την αταξινόμητη κολίτιδα και στο 25% των περιπτώσεων εμφανίζονται στην παιδική ηλικία, συνήθως > 6 ετών. Η επίπτωσή τους είναι 5:100.000 παιδιά. Η νόσος του Crohn έχει σταθερά αυξανόμενη επίπτωση με την πάροδο των ετών. Μπορούν να προβάλλουν ως χρόνια διάρροια με ή χωρίς άλλα συνοδά συμπτώματα. Η ελκώδης κολίτιδα συνήθως προκαλεί διαρροϊκές κενώσεις με πρόσμιξη αίματος που θυμίζουν μικροβιακή γαστρεντερίτιδα. Στη νόσο του Crohn συνήθως συνυπάρχει κοιλιακό άλγος που κάποιες φορές μιμείται οξεία σκωληκοειδίτιδα. Άφθες στοματικής κοιλότη-

τας, περιπρωκτικά έλκη και συρίγγια, καθυστέρηση αύξησης, καθυστέρηση ήβης, πυρετός και απώλεια βάρους αποτελούν μερικά επιπλέον συμπτώματα αναλόγως την έκταση και εντόπιση της φλεγμονής. Περίπου στο 25-35% των περιπτώσεων μπορεί να εμφανιστούν εξωεντερικές εκδηλώσεις που μερικές φορές προηγούνται των συμπτωμάτων από το πεπτικό σύστημα.

Εργαστηριακά ευρήματα που θα ενισχύσουν την υποψία για ΙΦΝΕ είναι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP), θρομβοκυττάρωση, αναιμία, υπολευκωματιναιμία, θετικά pANCA, θετικά ASCA, αυξημένη καλπροτεκτίνη κοπράνων. Επίσης, το υπερηχογράφημα κοιλιάς αναδεικνύει το αυξημένο πάχος του τοιχώματος του εντέρου, ενώ η μαγνητική εντερογραφία τα φλεγμαίνοντα τμήματα του εντέρου, στενώσεις ή συρίγγια. Για τη διάγνωση είναι απαραίτητη η ενδοσκόπηση ανώτερου και κατώτερου πεπτικού και η λήψη βιοψιών για ιστολογική εξέταση⁵.

Η αλλεργία στην πρωτεΐνη του γάλακτος αγελάδος κυμαίνεται από 0,5-7,5% και αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες χρόνιας διάρροιας στην ηλικία αυτή. Συνήθως, εμφανίζεται σε ηλικία < 6 μηνών και υποχωρεί μέχρι την ηλικία των 2 ετών αφού ωριμάσει το ανοσοποιητικό σύστημα. Περιλαμβάνει την εντεροπάθεια που προκαλεί σ. δυσασπορόφησης, την εντεροκολίτιδα FPIES (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome) και την αλλεργική πρωκτοκολίτιδα (non-IgE).

Η αλλεργική πρωκτοκολίτιδα εκδηλώνεται ως επώδυνες κενώσεις με πρόσμιξη αίματος και βλέννης σε βρέφη φαινομενικά υγιή, ενώ το FPIES από εμέτους, διαρροϊκές κενώσεις (συνήθως χωρίς πρόσμιξη αίματος) και καθυστέρηση αύξησης. Εκδηλώνονται αρκετές ώρες ως ημέρες μετά τη λήψη του αγελαδινού γάλακτος λόγω υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου χωρίς τη μεσολάβηση της IgE. Η ολική IgE, η ειδική IgE και οι δερματικές δοκιμασίες δεν βοηθούν στη διάγνωση.

Λόγω της χαμηλής αντιγονικότητας των νέων γαλάτων, της αύξησης της συχνότητας του μητρικού θηλασμού και της ανόδου του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου έχει μειωθεί η συχνότητα εμφάνισης. Μπορεί να συνυπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό ατοπίας.

Η ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα είναι άγνωστης αιτιολογίας. Σε μερικές περιπτώσεις υπάρχει αλλεργία σε συγκεκριμένες τροφές. Εργαστηριακά μπορεί να υπάρχει αυξημένη ολική IgE, και ειδική IgE σε συγκεκριμένα αλλεργιογόνα, σιδηροπενική αναιμία και υπολευκωματιναιμία. Η διάγνωση απαιτεί γαστροσκόπηση και λήψη βιοψιών για την ανεύρεση αυξημένου αριθμού ηωσινοφίλων στον γαστρικό και/ή εντερικό βλεννογόνο.

Η μικροσκοπική κολίτιδα εμφανίζεται κυρίως σε μεσήλικες ενήλικες αλλά έχει παρατηρηθεί και σε παιδιά. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει χρόνια διάρροια χωρίς πρόσμιξη αίματος. Η ενδοσκόπηση και η λήψη βιοψιών είναι απαραίτητα για τη διάγνωση μέσω της ανεύρεσης λεμφοκυτταρικής ή κολλαγονικής κολίτιδος με ή χωρίς τη διήθηση ηωσινοφίλων.

• Δυσασπορρόφηση λίπους

Η δυσασπορρόφηση λίπους οδηγεί σε στεατόρροια, κακή θρέψη και ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών. Η στεατόρροια χαρακτηρίζεται από χαλαρά, ογκώδη, κολλώδη και δύσσομα κόπρανα. Παρατηρείται σε ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος όπως στην ινοκυστική νόσο. Στα κόπρανα υπάρχουν λιποσφαίρια στη μικροσκοπική εξέταση και η ελασάση-1 είναι μειωμένη. Άλλες πιο σπάνιες παθήσεις που χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια στην εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος είναι το σύνδρομο Shwachman-Diamond (συνοδές σκελετικές ανωμαλίες και δυσλειτουργία μυελού των οστών), το σύνδρομο Pearson (σιδηροβλαστική αναιμία, μιτοχονδριακή νόσος), το σύνδρομο Johanson-Blizzard (εξωδερμική δυσπλασία, χαρακτηριστικός φαινότυπος, νοητική υστέρηση, νευροαισθητήριος βαρηκοΐα) καθώς και η ανεπάρκεια της λιπάσης και κολιπάσης.

Χρόνια διάρροια με στεατόρροια προκαλούν και διαταραχές του μεταβολισμού του λίπους, όπως η Α-/υπο-βηταλιποπρωτεΐναιμία και η νόσος Anderson. Τα ακανθοκύτταρα στο περιφερικό αίμα (50-70%), η απουσία χυλομικρών και η χαμηλή τιμή της ολικής χοληστερόλης και των VLDL, LDL και απολιποπρωτεΐνης Β (apo B) είναι χαρακτηριστικά της Α-βηταλιποπρωτεΐναιμίας που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η μελέτη

ιστοτεμαχιδίων εντέρου σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποκαλύπτει διογκωμένα εντεροκύτταρα των λαχνών από μεγάλα σταγονίδια λίπους.

• Δυσασπορρόφηση πρωτεΐνης

Πολλά αίτια προκαλούν δυσασπορρόφηση των πρωτεϊνών, όπως, συγγενής ανεπάρκεια της εντεροκινάσης (ενζυμικές ανεπάρκειες εντέρου), ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (π.χ. ινοκυστική νόσος) και παθήσεις του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου (εντεροπάθεια), όπως κοιλιοκάκη, εντερική λεμφαγγειεκτασία (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής), λαμβλίαση, εντεροπάθεια από υπεραισθησία σε τροφική πρωτεΐνη, ν. Crohn και άλλα. Οι παθήσεις αυτές προκαλούν αυξημένη αποβολή πρωτεΐνης στα κόπρανα, δηλαδή γαστρεντερική πρωτεϊνόρροια. Η διάγνωση της γαστρεντερικής πρωτεϊνόρροιας βασίζεται στη μέτρηση ενδογενούς πρωτεΐνης (α1-αντιθρυψίνης) στα κόπρανα που είναι αυξημένη.

• Δυσασπορρόφηση χολικών οξέων

Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αφαίρεση του τελικού ειλεού ή της χοληδόχου κύστης παρουσιάζουν χρόνια διάρροια λόγω δυσασπορρόφησης των χολικών οξέων. Σε βρέφη ηλικίας < 6 μηνών οφείλεται σε συγγενή διαταραχή στην απορρόφηση των χολικών οξέων και κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Τα χολικά οξέα που δεν απορροφώνται ασκούν τοξική δράση στο παχύ έντερο και προκαλούν διάρροια. Οι κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται μετά τη γέννηση με χρόνια διάρροια εκκριντικού τύπου, στεατόρροια και καθυστέρηση του ρυθμού σωματικής αύξησης. Η αποβολή των χολικών οξέων στα κόπρανα είναι αυξημένη, ενώ τα χολικά οξέα στο αίμα και στο 12/δάκτυλο καθώς και η χοληστερόλη είναι ελαττωμένα.

• Διαταραχές κινητικότητας ή απόφραξη εντέρου

Οι διαταραχές κινητικότητας του εντέρου και η ατελής απόφραξη μπορούν να προκαλέσουν χρόνια διάρροια. Παραδείγματα αποτελούν η νόσος Hirschprung (συγγενές megacolon) και η ψευδοαπόφραξη. Το συγγενές megacolon μπορεί να εκδηλωθεί ως καθυστερημένη αποβολή μηκνίου στη

νεογνική ηλικία και ως δυσκοιλιότητα, διάρροια, κακή θρέψη και τοξικό megacolon στη βρεφική ηλικία. Η διάγνωση τίθεται με βαριούχο υποκλυσμό, ορθοπρωκτική μανομετρία και λήψη βιοψίας ολικού πάχους για την ανεύρεση αγαγγλιονικού τμήματος εντέρου. Στην εντερική ψευδοαπόφραξη τα παιδιά εμφανίζουν συνήθως δυσκοιλιότητα, αλλά και διάρροιες, ειδικά αν συνυπάρχει σύνδρομο υπερανάπτυξης μικροβίων.

• Χρόνια λειτουργική δυσκοιλιότητα

Πολλές επισκέψεις στο παιδιατρικό ιατρείο αφορούν μεγάλα παιδιά για διερεύνηση χρόνιας διάρροιας, η οποία στην πραγματικότητα είναι δευτεροπαθής εγκόπριση λόγω λειτουργικής ή ιδιοπαθούς δυσκοιλιότητας. Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική εξέταση, το ιστορικό δυσκοιλιότητας και στο φυσιολογικό ρυθμό σωματικής αύξησης³.

• Νευροενδοκρινείς όγκοι

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του πεπτικού συστήματος είναι σπάνιοι στα παιδιά και προκαλούν χρόνια εκκριτική διάρροια. Περιλαμβάνουν το γαστρίνωμα και το VIPωμα. Στο γαστρίνωμα ή σύνδρομο Zollinger-Ellison, είναι αυξημένη η γαστρίνη ορού (5πλάσια έως 10πλάσια) και υπάρχουν πεπτικά έλκη λόγω υπερέκκρισης υδροχλωρικού οξέος από τον στόμαχο. Το VIPωμα εμφανίζεται ως γαγγλιονευρίνωμα ή γαγγλιονευροβλάστωμα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και των επινεφριδίων και χαρακτηρίζεται από υποκαλιαιμία, αχλωρυδρία και υδαρή διάρροια.

• Σύνδρομο βραχέος εντέρου

Παρουσιάζεται μετά από εκτεταμένες εντερεκτομές λόγω νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, νόσου του Crohn, συστροφής εντέρου (volvulus) και συγγενών ανωμαλιών. Η πρόγνωσή του εξαρτάται από το μήκος του εντέρου που απομένει και από την παραμονή ή όχι της ειλεοτυφλικής βαλβίδας. Γενικά, είναι καλή αν το τμήμα του εναπομείνοντος εντέρου υπερβαίνει τα 25 cm και διατηρείται η ειλεοτυφλική βαλβίδα ή αν το μήκος υπερβαίνει τα 40 cm χωρίς την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Προκαλεί μεγάλη απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών, χρόνια διάρροια,

σύνδρομο δυσαπορρόφησης καθώς και δυσαπορρόφηση των χολικών οξέων, υπερανάπτυξη βακτηριδίων στο λεπτό έντερο και δευτεροπαθή υπερευσαισθησία στα τροφικά αντιγόνα.

Συνοπτικός αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης χρόνιου διαρροϊκού συνδρόμου

Είναι χρήσιμο να υπάρχει ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για την ανεύρεση της αιτίας της χρόνιας διάρροιας χωρίς να γίνεται άσκοπος και περιττός έλεγχος που κοστίζει οικονομικά και ταλαιπωρεί το παιδί και την οικογένειά του. Η διαφορική διάγνωση του χρόνιου διαρροϊκού συνδρόμου βασίζεται κυρίως στο ιστορικό και την κλινική εξέταση, καθώς και σε εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις, γονιδιακό έλεγχο, ενδοσκόπηση και ιστολογική εξέταση (Πίνακας 4).

Οι πληροφορίες που θα μας βοηθήσουν από το ιστορικό του παιδιού και θα μας κατευθύνουν προς συγκεκριμένο έλεγχο είναι η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, η συσχέτιση με την είσοδο κάποιας τροφής στη διατροφή, η θρέψη του παιδιού, τα συνοδά συμπτώματα ή εξωεντερικές εκδηλώσεις (κοιλιοκάκη, ΙΦΝΕ), το ιστορικό δυσκοιλιότητας, τα χαρακτηριστικά των κενώσεων (σύσταση, πρόσμιξη αίματος/βλέννης, στεατόρροια, αριθμός κενώσεων), προηγηθείσα γαστρεντερίτιδα, τα χαρακτηριστικά της κένωσης ανάλογα με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό (ωσмотική ή εκκριτική, αν διακόπτεται με τη διακοπή της σίτισης), το θετικό οικογενειακό ιστορικό αυτοάνοσων νοσημάτων ή συγγενούς διάρροιας.

Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, προσδιορισμό λευκωματινών και ανοσοσφαιρινών καθώς και ορολογικό έλεγχο κοιλιοκάκης. Η αυξημένη αποβολή πρωτεΐνης από τον εντερικό σωλήνα (γαστρεντερική πρωτεϊνόρροια) χαρακτηρίζεται από αυξημένη α1-αντιθρυψίνη στα κόπρανα.

Υπόχρωμη, μικροκυτταρική αναιμία υποδηλώνει ανεπάρκεια σιδήρου, ενώ μακροκυτταρική δυσαπορρόφηση φυλλικού οξέος και Β12. Η ανεύρεση ακανθοκυττάρων στο περιφερικό αίμα είναι χαρακτηριστικό εύρημα της Α-βηταλιποπρωτεϊναιμίας. Η λεμφοπενία σχετίζεται με ανοσοανεπάρκεια και

Πίνακας 4. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΧΡΟΝΙΑ ΔΙΑΡΡΟΙΑ ΚΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Παθολογικές καταστάσεις εντέρου	Εξετάσεις	Παραδείγματα
Συγγενής διάρροια	Ενδοσκόπηση Ιστολογική εξέταση – Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο Ηλεκτρολύτες κοπράνων Γονιδιακός έλεγχος	Ατροφία μικρολαχνών (ιστολογική-χρώση PAS, γονιδιακός) Χλωρο/νατριο-διάρροια (πολυυδράνιο, ηλεκτρολύτες κοπράνων, γονιδιακός) Συγγενής ανεπάρκεια εντεροκινάσης (ιστολογική-προσδιορισμός εντεροκινάσης)
Δυσαπορρόφηση υδατανθράκων (δισακχαριτών, γλυκόζης-γαλακτόζης)	Όξινο pH κοπράνων Αναγωγικές ουσίες κοπράνων (θετικές) Ωσμωτικότητα κοπράνων (αυξημένη) Δοκιμασία εκπνεόμενου H ₂	Συγγενής(γονιδιακός έλεγχος)/επίκτητη ανεπάρκεια λακτάσης Γενετική υπολακτασία ενήλικου τύπου Δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης (γονιδιακός έλεγχος)
Δυσαπορρόφηση λίπους (στεατόρροια)	Μικροσκοπική κοπράνων (λιποσφαίρια) Ποσοτικός προσδιορισμός λίπους κοπράνων Όξινος στεατοκρίτης Λιποδιαλυτές βιταμίνες (A,D,E,K)	Ινοκυστική νόσος (δοκιμασία ιδρώτα, χαμηλή ελαστάση-1 κοπράνων, γονιδιακός έλεγχος CFTR) Ανεπάρκεια λιπάσης/κολιπάσης σ. Shwachman-Diamond (γενική αίματος, εξέταση μυελού οστών, ακτινογραφίες σκελετού, γονιδιακός) Α-βηταλιποπρωτεϊναιμία (χαμηλή CHOL, LDL, apoB, ακανθοκύτταρα στο περιφερικό αίμα) Κοιλιοκάκη (ολ. IgA, IgA t-TG2, ιστολογική) Λεμφαγγειεκτασία (ενδοσκόπηση, VCE, ιστολογική) Δυσαπορρόφηση χολικών οξέων (χολικά οξέα αίματος/κοπράνων)
Γαστρεντερική πρωτεϊνόρροια	Υπολευκωματιναιμία Ανοσοσφαιρίνες ορού (μειωμένες) α1-αντιθρυψίνη κοπράνων (αυξημένη)	Λοιμώδης εντερίτιδα (ισολογικός/καλλιέργεια/ παρασιτολογική κοπράνων, τοξίνη A και B Cl. difficile) Κοιλιοκάκη (ολ. IgA, IgA t-TG2, ιστολογική) v. Crohn (ενδοσκόπηση, MRE, VCE, ιστολογική) Ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα (ιστολογική) Αλλεργική εντεροπάθεια/εντεροκολίτιδα (ιστορικό) Χημειοθεραπεία Malrotation (u/s μεσεντέριων αγγείων) Υπερανάπτυξη μικροβίων (δοκιμασία εκνεόμενου H ₂) Αυτοάνοση εντεροπάθεια (αντισώματα έναντι εντεροκυττάρων) Λεμφαγγειεκτασία (ενδοσκόπηση, VCE, ιστολογική) Περιοριστική περικαρδίτιδα (ΗΚΓ, echo) Επέμβαση Fontan (ιστορικό)

Φλεγμονή	Γενική αίματος, ΤΚΕ, CRP, φερριτίνη Καλπροτεκτίνη κοπράνων	Λοίμωξη (καλλιέργεια, ιολογικός, τοξίνη Α και Β Cl. difficile) Κοιλιοκάκη (ολ. IgA, IgA tTG2, ιστολογική) ΙΦΝΕ (MRE, VCE, ενδοσκοπήση-ιστολογική εξέταση) Ηωσινοφιλική εντεροπάθεια/κολίτιδα (ιστολογική) Μικροσκοπική κολίτιδα (ιστολογική)
----------	--	---

(VCE: video capsule endoscopy (ενδοσκοπική κάψουλα), MRE: μαγνητική εντερογραφία)

εντερική λεμφαγγειεκτασία, ενώ η ουδετεροπενία με σύνδρομο Schwachman-Diamond.

Οι καλλιέργειες, ο ιολογικός (Rota-, Noro- ιός) και παρασιτολογικός έλεγχος (π.χ. λάμβλια) και η ανίχνευση τοξίνης Α και Β του Cl. difficile στα κόπρανα βοηθούν στην επιβεβαίωση ή αποκλεισμό κάποιου λοιμωγόνου παράγοντα ως αίτιο της χρόνιας διάρροιας. Συνήθως, απαιτούνται πολλαπλά δείγματα κοπράνων.

Το όξινο pH και η παρουσία αναγωγικών ουσιών στα κόπρανα είναι ενδεικτικά δυσασπορόφησης υδατανθράκων (π.χ. ανεπάρκεια λακτάσης). Η δοκιμασία εκπνεόμενου H_2 είναι μια απλή, ευαίσθητη και μή επεμβατική μέθοδος για μελέτη της δυσασπορόφησης των υδατανθράκων αλλά και της διάγνωσης της υπερανάπτυξης βακτηριακής χλωρίδας στο λεπτό έντερο. Οι ηλεκτρολύτες των κοπράνων είναι ιδιαίτερα παθολογικοί σε περιπτώσεις χρόνιας συγγενούς διάρροιας (χλωρο-/νατριο-διάρροια).

Στη δυσασπορόφηση λίπους τα κόπρανα είναι πολύ δύσσομα, ογκώδη, ωχρού χρώματος, χαλαρά, κολλώδη, ομοιογενή και λιπαρά. Η μικροσκοπική εξέταση πρόσφατου δείγματος κοπράνων (λιποσφαίρια), η ποσοτική μέτρηση λίπους στα κόπρανα και ο όξινος στεατοκρίτης αποδεικνύουν τη στεατόρροια. Βαριά στεατόρροια παρατηρείται κυρίως στην ανεπάρκεια εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (π.χ. ινοκυστική

νόσος), ενώ ήπια έως μέτρια στεατόρροια υποδηλώνει εντεροπάθεια (π.χ. κοιλιοκάκη).

Παιδί ηλικίας 1-3 ετών σε άριστη γενική κατάσταση, συνήθως υπέρβαρο, με ιστορικό μεγάλης κατανάλωσης φρούτων και χυμών που περιέχουν σορβιτόλη συνηγορεί για χρόνια μη ειδική διάρροια. Η μείωση της κατανάλωσης υγρών και προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη οδηγεί σε υποχώρηση της διάρροιας και αποφυγή άσκοπου εργαστηριακού ελέγχου. Τα κόπρανα πρέπει να ελέγχονται για την ανεύρεση καθαρτικών (σύνδρομο Munchausen by proxy-χορήγηση καθαρτικών από γονείς).

Εάν ο ανωτέρω έλεγχος δεν αποκαλύψει το αίτιο της χρόνιας διάρροιας, θα πρέπει να γίνει ενδοσκοπικός έλεγχος του ανώτερου και κατώτερου πεπτικού με λήψη βιοψιών για ιστολογική εξέταση καθώς και ακτινολογικός έλεγχος με βάριο του ανώτερου και κατώτερου πεπτικού για αποκλεισμό ανατομικών ανωμαλιών. Στη χρόνια διάρροια που παραμένει αδιάγνωστη, ο έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει τον αποκλεισμό ενδοκρινικών νοσημάτων (π.χ. επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπερθυρεοειδισμό), νευρο-ενδοκρινικών συνδρόμων (π.χ. VIPωμα, σύνδρομο Zollinger-Ellison) και μεταβολικών νοσημάτων (π.χ. γλυκογονίαση Ib, CDG-Ib/συγγενής διαταραχή γλυκοζυλίωσης - ισοηλεκτρικός εστιασμός τρανσφερρίνης). ■

ABSTRACT

Chronic diarrheal syndrome: algorithm of diagnostic approach**I. Argyri**

The chronic diarrheal syndrome is an important cause of morbidity and mortality in pediatric patients. The stool are soft and watery and the duration of diarrhea is at least 14 days.

The age of diarrhea onset and the mechanism of diarrhea play an important role in the diagnostic approach. Chronic diarrhea of neonates needs further investigation for congenital causes. The medical history and the clinical examination will guide us for certain diagnostic tests.

The blood tests include complete haematological

and biochemical tests, immunoglobulins and serologic test for celiac disease. Moreover, stool test for pH, a1-antithrypsin, elastase-1, fat and infections provide useful information for the cause of diarrhea (carbohydrate malabsorption, intestinal protein loss, steatorrhea). In certain cases, gastroscopy, colonoscopy and biopsies are necessary in order to find the cause of chronic diarrhea.

Unnecessary tests and examinations could be avoided by a diagnostic algorithm for chronic diarrhea.

KEY WORDS: chronic; diarrhea; algorithm; congenital; steatorrhea; malabsorption; protein loss; gastroenteritis

REFERENCES

1. Garrett CZ, Esther JI. Chronic Diarrhea in Children. *Pediatrics in Review* 2012;33:207-218
2. Terrin G, Tomaiuolo R, Passariello A, Elce A, Amato F, Costanzo M, Castaldo G, Canani RB. Congenital Diarrheal Disorders: An Updated Diagnostic Approach. *Int J Mol Sci* 2012;13:4168-4185
3. Hyams JS, Lorenzo CD, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, Tilburg M. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent Gastroenterology 2016;150:1456-1468
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabò IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN* 2012;54:136-160
5. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JPGN* 2014;58:795-806

ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑ

Διαγνωστικοί αλγόριθμοι στα νοσήματα του ήπατος. Πρώιμα σημεία ηπατικής ανεπαρκείας

Ι. Καναβάκη

Παιδίατρος-Παιδογαστρεντερολόγος Α' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι συχνότερες ηπατολογικές εκδηλώσεις της παιδικής ηλικίας είναι η υπερτρανσαμινασαιμία και η χολόσταση. Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια είναι σπάνια κατάσταση υψηλού κινδύνου. Η υπερτρανσαμινασαιμία μπορεί να αποτελέσει την πρώτη εκδήλωση σοβαρής ηπατικής νόσου και οπωσδήποτε πρέπει να διερευνάται. Είναι ηπατικής αλλά και εξωηπατικής προέλευσης. Οι φυσιολογικές τιμές των τρανσαμινασών στα παιδιά επηρεάζονται από την ηλικία, το φύλο και το στάδιο της εφηβείας. Ως οξεία υπερτρανσαμινασαιμία καθορίζεται η αύξηση των τιμών για χρονικό διάστημα κάτω των 6 μηνών, ενώ ως χρόνια η αύξηση που διαρκεί πλέον των 6 μηνών. Στα παιδιά όμως προτείνεται το όριο των 3 μηνών ως όριο μετάπτωσης στην χρονιότητα. Ο αιτιολογικός έλεγχος είναι σύνθετος και διεξάγεται σταδιακά προκειμένου να επιτευχθεί η διάγνωση αποφεύγοντας ταυτόχρονα τις άσκοπες εξετάσεις. Ο όρος χολόσταση αναφέρεται στην αύξηση των τιμών της άμεσης χολερυθρίνης πάνω από το 1 mg/

dl. Οφείλεται είτε στην παρεμπόδιση της εκροής της χολής, είτε σε ανωμαλία στο σχηματισμό αυτής. Η χολόσταση αφορά τόσο τα νεογνά, όσο και τα μεγαλύτερα παιδιά και χρήζει άμεσης διάγνωσης και αντιμετώπισης, προκειμένου να αποφευχθούν οι επιπλοκές, με κυριότερες τη δυσαπορρόφηση των λιπών και των λιποδιαλυτών βιταμινών, την καθυστέρηση της ανάπτυξης και το βασανιστικό κνησμό. Ως οξεία ηπατική ανεπάρκεια ορίζεται η οξεία σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία με διαταραχές της πηκτικότητας. Στα παιδιά, η εγκεφαλοπάθεια δεν αποτελεί αναγκαίο κριτήριο για τη διάγνωση. Σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα και χρήζει άμεσης διαγνωστικής επιβεβαίωσης και αντιμετώπισης.

Τα βιοχημικά χαρακτηριστικά της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν τις διαταραχές πηκτικότητας, την υπογλυκαιμία, την υποπρωτεϊναιμία και ιδιαίτερα την υπολευκωματιναιμία, την υπερραμμυναιμία και τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: νοσήματα του ήπατος, οξεία ηπατική ανεπάρκεια, υπερτρανσαμινασαιμία, παιδιά, χολόσταση

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ι. Καναβάκη, e-mail: inkan@med.uoa.gr

Εισαγωγή

Η παιδιατρική ηπατολογία καταλαμβάνει ολοένα και περισσότερο έδαφος στην παιδιατρική κλινική πράξη, τόσο στο νοσοκομειακό όσο και στο εξωνοσοκομειακό περιβάλλον, καθώς ο σύγχρονος παιδίατρος είναι περισσότερο ενημερωμένος και ευαισθητοποιημένος σχετικά με τα νοσήματα του ήπατος της παιδικής ηλικίας. Κατ' αυτόν τον τρόπο ανίχνευση των νοσημάτων του ήπατος περιλαμβάνεται πλέον στον προληπτικό έλεγχο των παιδιών από τη νεαρή ήδη ηλικία, επιτρέποντας την πρώιμη ανίχνευση σοβαρών καταστάσεων οι οποίες απαιτούν έγκαιρη αντιμετώπιση. Οι κυριότερες οντότητες σχετιζόμενες με το ήπαρ που καλείται να αντιμετωπίσει η παιδιατρική κοινότητα είναι η υπερτρανσαμιναιμία και η χολόσταση, ενώ στο νοσοκομειακό περιβάλλον είναι κρίσιμος ο χειρισμός της ηπατικής ανεπάρκειας, είτε σε παιδιά με απορρύθμιση γνωστής χρόνιας ηπατικής νόσου, είτε σε νεοεμφανιζόμενες παθολογίες. Τα θέματα αυτά θα αναλυθούν με λεπτομέρεια παρακάτω.

A. Υπερτρανσαμιναιμία

Η υπερτρανσαμιναιμία αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες προσέλευσης στο ηπατολογικό ιατρείο. Οι τρανσαμινάσες και ιδιαίτερα η AST παράγεται από τα ηπατοκύτταρα αλλά και από άλλα όργανα, όπως οι σκελετικοί μύες, ο καρδιακός μυς και τα κύτταρα του αίματος. Η ALT είναι πιο ειδική για το ήπαρ σε σχέση με την AST, συνεπώς ο συσχετισμός των δύο παραμέτρων μπορεί να είναι επιβοηθητικός, παράγεται όμως και αυτή και από άλλους ιστούς. Για το λόγο αυτό, η μεμονωμένη αύξηση των τρανσαμινασών είναι δυνατόν να μην προέρχεται αμιγώς από το ήπαρ, αλλά να οφείλεται σε νευρομυοπάθειες, ή μυοκαρδιοπάθειες ή σε καταστάσεις αιμόλυσης. Συνεπώς, είναι απαραίτητη η μέτρηση και η συνεκτίμηση των επιπέδων επιπλέον ενζύμων όπως η γGT και η CPK, προκειμένου να καθοριστεί με μεγαλύτερη σαφήνεια η πηγή προέλευσης της υπερτρανσαμιναιμίας. Επιπρόσθετο πρόβλημα για τον παιδιατρικό πληθυσμό αποτελεί ο καθορισμός των ορίων των φυσιολογικών τιμών των τρανσαμινασών, καθώς αυτές επηρεάζονται από την ηλικία αλλά και από άλλους παράγοντες, όπως το φύλο και το στάδιο της ήβης. Το ερώτημα αυτό συνεχίζει να προβληματίζει την παιδιατρική ηπατολογική κοινότητα

Πίνακας 1. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΑΝΩΤΕΡΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΙΜΗ ALT ΣΤΑ ΠΑΙΔΙ

ALT (IU/L)	Αγόρια	Κορίτσια
Νεογνά	60	55
Παιδιά	40	35
Έφηβοι	26	22

Προσαρμοσμένο από Lamireau et al, Clin Res Hepatol Gastroenterol 2014;38:259-62

και να τροφοδοτεί πολλαπλές κλινικές μελέτες. Και ενώ παλαιότερα υπήρξε η πρόταση να καθοριστεί ως τιμή αναφοράς των τρανσαμινασών στα παιδιά η 97^η εκατοστιαία θέση για το φύλο και την ηλικία, διαπιστώθηκε ότι με τον τρόπο αυτόν υποτιμάται ο κίνδυνος παρουσίας υποκλινικής ηπατικής νόσου. Με τα δεδομένα αυτά και βασιζόμενοι σε μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, οι Lamireau et al προσδιόρισαν τις τιμές που αναγράφονται στον **Πίνακα 1** ως τα ανώτερα όρια των τιμών αναφοράς για την ALT ανά φύλο και ανά ηλικία και είναι αυτά που τείνουμε να χρησιμοποιούμε στην κλινική πράξη. Όταν προσεγγίζουμε διαγνωστικά ένα παιδί με υπερτρανσαμιναιμία, είναι χρήσιμο να γνωρίζουμε τη χρονική διάρκεια της αύξησης των τιμών των τρανσαμινασών, εάν δηλαδή πρόκειται για οξεία, ή χρόνια αύξηση.

Ως οξεία είθισται να καθορίζεται η αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών για χρονικό διάστημα μικρότερο των 6 μηνών. Όταν η αύξηση εμμένει πέραν του εξαμήνου η υπερτρανσαμιναιμία ορίζεται ως χρόνια. Είναι όμως κοινά αποδεκτό ότι ειδικότερα για τα παιδιά, το όριο της χρονιότητας προτιμάται να ορίζεται στους 3 μήνες, προκειμένου να αυξάνεται η πιθανότητα έγκαιρης ανίχνευσης νόσων, των οποίων η πρόγνωση εξαρτάται από την πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση. Κατά συνέπεια, στα παιδιά, εάν η υπερτρανσαμιναιμία εμμένει για περισσότερο από 3 μήνες ορίζεται ως χρόνια και χρήζει πλήρους διερεύνησης, ακόμα και αν το ύψος των τιμών των ενζύμων δεν είναι σημαντικό. Και αυτό διότι πολλές ηπατικές νόσοι μπορεί να εξελιχθούν σε ίνωση ή κίρρωση, έχοντας ως μόνη αρχι-

κή εκδήλωση τις ήπια αυξημένες τρανσαμινάσες. Να σημειωθεί ότι στην περίπτωση της οξείας αύξησης, επείγει να προσδιοριστεί εάν ο ασθενής βρίσκεται σε στάδιο οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, η οποία χρήζει άμεσης αντιμετώπισης. Η μοναδική εξέταση η οποία είναι απαραίτητη και ικανή να μας κατευθύνει είναι ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας. Εάν η ηπατική λειτουργία είναι ικανοποιητική, υπάρχει το χρονικό περιθώριο να προχωρήσουμε σε αναλυτική αιτιολογική προσέγγιση της υπερτρανσαμινασαιμίας, σε αντίθετη περίπτωση προέχει η σταθεροποίηση και η υποστήριξη του ασθενούς. Οι αιτίες της οξείας αύξησης των τρανσαμινασών περιλαμβάνουν κατά πρώτο λόγο τις λοιμώξεις από ηπατοτρόπους ιούς (HAV, HBV, HCV, HEV, CMV, EBV, HHV6, HHV7, HHV8, αδενοϊός, παρβοϊός, κ.α.). Ακολουθούν η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η νόσος Wilson, οι ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού και τα τοξικά αίτια. Προτείνεται συνεπώς η αρχική διερεύνηση να αφορά τα παραπάνω αίτια. Στην περίπτωση που τα αποτελέσματα δεν είναι διαγνωστικά, είναι απαραίτητη η παρακολούθηση του ασθενούς προκειμένου να βεβαιωθεί η επαναφορά τους στο φυσιολογικό εντός τριμήνου.

Τα αίτια της χρόνιας υπερτρανσαμινασαιμίας είναι και πάλι λοιμώδη, αυτοάνοσα, μεταβολικά ή τοξικά, και πρέπει να αναζητηθούν μέσα από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, από την κλινική εξέταση και τις παρακλινικές εξετάσεις. Να σημειωθεί ότι ο παρακλινικός έλεγχος καλό είναι να πραγματοποιείται σε απόσταση από λοιμώξεις ή από έντονη φυσική δραστηριότητα προκειμένου να αποφευχθεί η παρερμηνεία των αποτελεσμάτων. Μία ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών με χρόνια αύξηση των τρανσαμινασών είναι οι ασθενείς με μη αλκοολική διήθηση του ήπατος (Non Alcoholic Fatty Liver Disease-NAFLD), ο αριθμός των οποίων έχει σημαντικά αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση είναι συχνό εύρημα στους υπέρβαρους ασθενείς. Αποτελεί όμως σημείο και άλλων χρόνιων παθήσεων, όπως είναι η ν. Wilson και τα μεταβολικά νοσήματα. Στα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών η διάγνωση μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης είναι απίθανη, συνεπώς ανεξάρτητα από το βάρος σώματός τους είναι απαραίτητη η πλήρης διερεύνηση της υπερτρανσαμινασαιμίας. Στα παιδιά ηλικίας 3-10 ετών η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση οφείλει να σχετισθεί

αιτιολογικά με την υπερτρανσαμινασαιμία μόνο μετά από αποκλεισμό άλλων νοσημάτων. Μόνο στα υπέρβαρα παιδιά άνω των 10 ετών η διάγνωση της μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης είναι πιθανή και ικανή να θεωρηθεί ως μεμονωμένο αίτιο αύξησης των τρανσαμινασών. Δίνεται έτσι το περιθώριο στον ασθενή για απώλεια βάρους για χρονικό διάστημα 3-6 μηνών προτού προχωρήσουμε σε περεταίρω διερεύνηση για την ύπαρξη άλλου υποκείμενου νοσήματος.

Τα τελευταία χρόνια προστέθηκε στη φαρέτρα των διαγνωστικών εξετάσεων στα παιδιά η ελαστογραφία ήπατος. Πρόκειται για την υπερηχογραφική μελέτη της ελαστικότητας του ηπατικού παρεγχύματος. Προτείνεται να πραγματοποιείται στους ασθενείς με εμμένουσα υπερτρανσαμινασαιμία καθώς οι παθολογικές τιμές αποτελούν επιπλέον επιβαρυντικό στοιχείο για την παρουσία χρόνιας ηπατικής νόσου. Γίνεται από εξειδικευμένο ακτινολόγο με εμπειρία στη συγκεκριμένη εξέταση και αυτό διότι οι τιμές και οι ερμηνεία αυτών στα παιδιά διαφέρουν από εκείνες των ενηλίκων, με αποτέλεσμα να χρειάζεται προσοχή στην αξιολόγηση των ευρημάτων. Συχνά τα αίτια της χρόνιας υπερτρανσαμινασαιμίας δεν είναι προφανή και ο βασικός έλεγχος δεν οδηγεί σε σαφές αποτέλεσμα, με αποτέλεσμα να προκύπτει η ανάγκη διενέργειας βιοψίας ήπατος. Η βιοψία ήπατος στα παιδιά πραγματοποιείται με γενική αναισθησία. Πρόκειται για πράξη επεμβατική, με υπαρκτούς κινδύνους και επιπλοκές. Οι ενδείξεις της συνεπώς θα πρέπει να είναι σαφώς καθορισμένες. Συνοψίζοντας τα παραπάνω προτείνεται ο έλεγχος της εμμένουσας υπερτρανσαμινασαιμίας να περιλαμβάνει τα εξής:

Πρώτο στάδιο:

- Επανάληψη AST, ALT, γGT, CPK, ολικής και άμεσης χολερυθρίνης
- Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας
- Γενική αίματος και πλήρης βιοχημικός έλεγχος
- Προσδιορισμός λευκωμάτων ορού και αλβουμίνης
- Υπερηχογράφημα ήπατος και χοληφόρων ± ελαστογραφία

Δεύτερο στάδιο:

- Έλεγχος για ηπατοτρόπους ιούς
- Δείκτες αυτοάνοσης ηπατίτιδας (ANA, ASMA, anti-LKM1, anti-SLA, anti-LC1)

Πίνακας 2. ΑΙΤΙΑ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΧΟΛΟΣΤΑΣΗΣ

Εξωηπατικά χοληφόρα	Βλάβες ηπατοκυττάρου	Πολυσυστηματικά νοσήματα	Μεταβολικά νοσήματα
Ατρησία χοληφόρων	Έλλειψη α1-αντιθρυψίνης	Λοιμώξεις	Γαλακτοζαιμία
Κύστη χοληδόχου πόρου	Διαταραχές σύνθεσης χολικών οξέων	Σ. Alagille	Τυροσιναιμία
Χοληδοχολιθίαση	PFIC 1,2,3,4	Σ. ARC	Διαταραχές κύκλου της ουρίας
Συγγενής διάτρηση του χοληδόχου	Παροδική χολόσταση (νεογνική ηπατίτιδα)	Τρισωμία 21	N. Wolman
Νεογνική σκληρυντική χολαγγειίτιδα		Συγγενείς διαταραχές γλυκοζυλίωσης (CDG)	
		Κυστική ίνωση	
		Πανυποφυσιακή ανεπάρκεια	
		Μιτοχονδριακά νοσήματα	
		Νεογνική ιχθύωση/σκληρυντική χολαγγειίτιδα	

- Διερεύνηση για κοιλιοκάκη
- Έλεγχος για ν. Wilson (σερουλοπλασμίνη, χαλκός ούρων 24ώρων)
- Επίπεδα και φαινότυπος α1-αντιθρυψίνης
- Έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας
- Τεστ ιδρώτα
- Λιπιδόγραμμα
- Έλεγχος για μεταβολικά νοσήματα (αμμωνία, γαλακτικό, αμινόγραμμα αίματος, οργανικά οξέα ούρων)
- Καρδιολογικός έλεγχος
- Συμπληρωματική απεικόνιση κατά περίπτωση με MRI/MRCP

Τρίτο στάδιο:

- Βιοψία ήπατος

Συνοψίζοντας, η υπερτρανσαμιναιμία μπορεί να είναι ηπατικής ή εξωηπατικής προέλευσης. Μπορεί να αποτελέσει την πρώτη εκδήλωση σοβαρής ηπατικής νόσου και για το λόγο αυτό πρέπει να διερευνάται. Ο έλεγχος είναι σύνθετος και διεξάγεται σταδιακά προκειμένου να επιτευχθεί η διάγνωση αποφεύγοντας ταυτόχρονα τις άσκοπες εξετάσεις.¹⁻⁶

Β. Χολόσταση

Ο όρος χολόσταση πρέπει να διαφοροποιείται από τον όρο υπερχολερυθριναιμία, ο οποίος αναφέρεται συνολικά στην αύξηση της χολερυθρίνης. Η υπερχολερυθριναιμία διακρίνεται στην έμμεσου τύπου και στην άμεσου τύπου, ανάλογα με το κλάσμα της χολερυθρίνης που ανευρίσκεται αυξημένο. Η αύξηση της άμεσης χολερυθρίνης ονομάζεται χολόσταση.

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής και της Αμερικανικής Εταιρίας Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN και NASPGHAN αντίστοιχα), αναφερόμαστε σε χολόσταση όταν τα επίπεδα της άμεσης χολερυθρίνης υπερβαίνουν το 1 mg/dl.

Η χολόσταση οφείλεται είτε στην παρεμπόδιση της εκροής της χολής, είτε σε ανωμαλία στο σχηματισμό αυτής. Αφορά τόσο τα νεογνά, όσο και τα μεγαλύτερα παιδιά και χρήζει άμεσης διάγνωσης και αντιμετώπισης, διότι οι συνέπειές της είναι ιδιαίτερα επιβλαβείς. Στην πλειοψηφία των ασθενών η χρόνια χολόσταση οδηγεί στην κίρρωση και οι χολοστατικές παθήσεις

Πίνακας 3. ΑΙΤΙΑ ΧΟΛΟΣΤΑΣΗΣ ΣΤΟ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΟ ΠΑΙΔΙ			
Εξωηπατικά χοληφόρα	Ενδοηπατικά χοληφόρα	Εξω- και ενδο-ηπατικά χοληφόρα	Διάφορα
Λιθίαση	Λοιμώξεις	Σκληρυντική χολαγγειίτιδα	Σ. βραχέος εντέρου
Κύστη χοληδόχου	PFIC 1,2,3,4	Αγγειίτιδα (v. Kawasaki)	Φλεβο-αποφρακτική νόσος
Τραυματική στένωση	Ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης		Νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή
Όγκος (ραβδομυοσάρκωμα)	Κυστική ίνωση		Τοξίνες και φάρμακα
	Μεταβολικά νοσήματα		
	N. Wilson		
	Αυτοάνοση ηπατίτιδα		
	Σκληρυντική χολαγγειίτιδα		

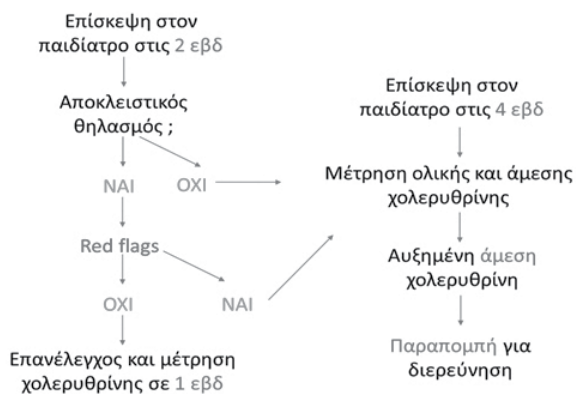
αποτελούν τις συχνότερες αιτίες μεταμόσχευσης ήπατος στα παιδιά.

Η διαταραχή της εκροής της χολής στο έντερο οδηγεί στον ελλιπή σχηματισμό χολικών οξέων, τα οποία είναι απαραίτητα για την απορρόφηση του λίπους. Συνέπεια αυτού είναι η δυσαπορρόφηση των λιπαρών συστατικών των τροφών, με αποτέλεσμα τη στεατόρροια και την καθυστέρηση της ανάπτυξης. Επιπλέον, διαταράσσεται η απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών A,D,E και K, με επακόλουθο την ανάπτυξη σοβαρών σημείων υποβιταμίνωσης. Τέλος, η συσσώρευση των χολικών οξέων οδηγεί στο χρόνια και βασανιστικό κνησμό, ο οποίος δύσκολα αντιμετωπίζεται και επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Διαγνωστική προσέγγιση χολόστασης στα νεογνά

Η νεογνική χολοστατική νόσος είναι σπάνια και αφορά περίπου 1/2500 γεννήσεις. Είναι σημαντικό να διαφοροποιείται από τον απλό ίκτερο των νεογνών, ο οποίος αφορά την αύξηση της ολικής χολερυθρίνης και είναι αυτοπεριοριζόμενος.

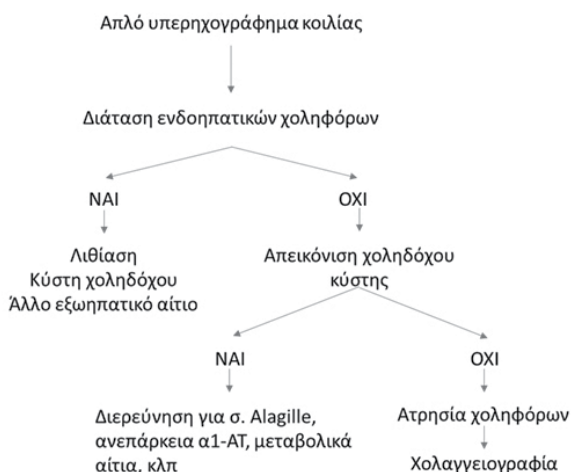
Οφείλουμε να υποψιαστούμε τη νεογνική χολόσταση όταν ο ίκτερος εμμένει, όταν συνοδεύεται από αποχρωματισμό των κοπράνων, σε περίπτωση αιμορραγικών εκδηλώσεων, ή στην περίπτωση της ενδομήτριας περιγραφής ανατομικών ανωμαλιών όπως η αγενεσία της



Εικόνα 1. Προτεινόμενος διαγνωστικός αλγόριθμος νεογνού με ίκτερο

χοληδόχου κύστης ή η αναστροφή των σπλάγχων. Οι κυριότερες αιτίες νεογνικής χολόστασης συνοψίζονται στον **Πίνακα 2**. Για τη διαγνωστική προσπέλαση των νεογνών με χολόσταση προτείνεται ο αλγόριθμος που συνοψίζεται στην **Εικόνα 1**.

Αναλυτικότερα, όταν το νεογνό προσκομίζεται στον παιδίατρο κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες μετά τη γέννηση, διαπιστώνεται ίκτερος, αλλά το νεογνό θηλάζει αποκλειστικά και απουσιάζουν επιβαρυντικά σημεία



Εικόνα 2. Υπερηχογραφική διερεύνηση νεογνού με χολόσταση

κινδύνου (redflags), τότε και μόνο ο επανέλεγχος και η μέτρηση της χολερυθρίνης μπορεί να καθυστερήσει μέχρι την 3^η εβδομάδα της ζωής. Στην περίπτωση που είτε η πρώτη επίσκεψη του νεογνού στον παιδίατρο καθυστερήσει μετά την 3^η εβδομάδα και τότε διαπιστωθεί ο ίκτερος, είτε διαπιστωθούν νωρίτερα παράγοντες κινδύνου, το νεογνό πρέπει να παραπέμπεται άμεσα για μέτρηση των τιμών της ολικής και της άμεσης χολερυθρίνης. Εάν τα επίπεδα της άμεσης χολερυθρίνης είναι αυξημένα το νεογνό πρέπει να παραπέμπεται άμεσα σε ειδικό κέντρο για αιτιολογικό έλεγχο και αντιμετώπιση.

Τα επιβαρυντικά σημεία (red flags) προκύπτουν τόσο από το οικογενειακό αναμνηστικό (συγγένεια γονέων, νεογνική χολόσταση σε γονείς ή αδέρφια, νεογνικός θάνατος), όσο και από το προγεννητικό ιστορικό (υπερηχογραφικά ευρήματα στο έμβρυο, χολόσταση της μητέρας, λοιμώξεις, λήψη φαρμάκων) καθώς και το ιστορικό του ίδιου του νεογνού (ηλικία κύησης- προωρότητα, βάρος γέννησης, λοιμώξεις, διατροφή, χειρουργεία, αιμορραγικά επεισόδια). Τα κλινικά συμπτώματα και σημεία που πρέπει να μας απασχολήσουν είναι η επηρεασμένη γενική κατάσταση, η παρουσία δυσμορφικών σημείων, η ηπατομεγαλία σε συνδυασμό ή όχι με σπληνομεγαλία, ο αποχρωματισμός των κοπράνων, καθώς και τα παθολογικά ευρήματα από την οφθαλμολογική, ακοολογική, καρδιολογική και νευρολογική εξέταση. Κατά την παραπομπή του στο

Πίνακας 4. ΑΙΤΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Λοιμώξεις

- HAV, HBV, HEV, B+D (ενδημικές περιοχές)
- HSV, αδενοϊός, CMV, EBV
- ιοί echo, VZV, ιλαρά
- σήψη, ελονοσία, λεπτοσπείρωση

Μεταβολικά νοσήματα

- γαλακτοζαιμία, τυροσιναιμία
- μιτοχονδριακά
- CDG
- διαταραχές β-οξείδωσης (MCAD)
- v. Wilson (> 3 έτη)

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

- τύπου 1 ή 2
- σχετιζόμενη με αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία

Αιματολογικό νόσημα (λευχαιμία, λέμφωμα, FHL)

Αγγειακό πρόβλημα

- Budd-Chiari
- καρδιακή ή κυκλοφορική ανεπάρκεια

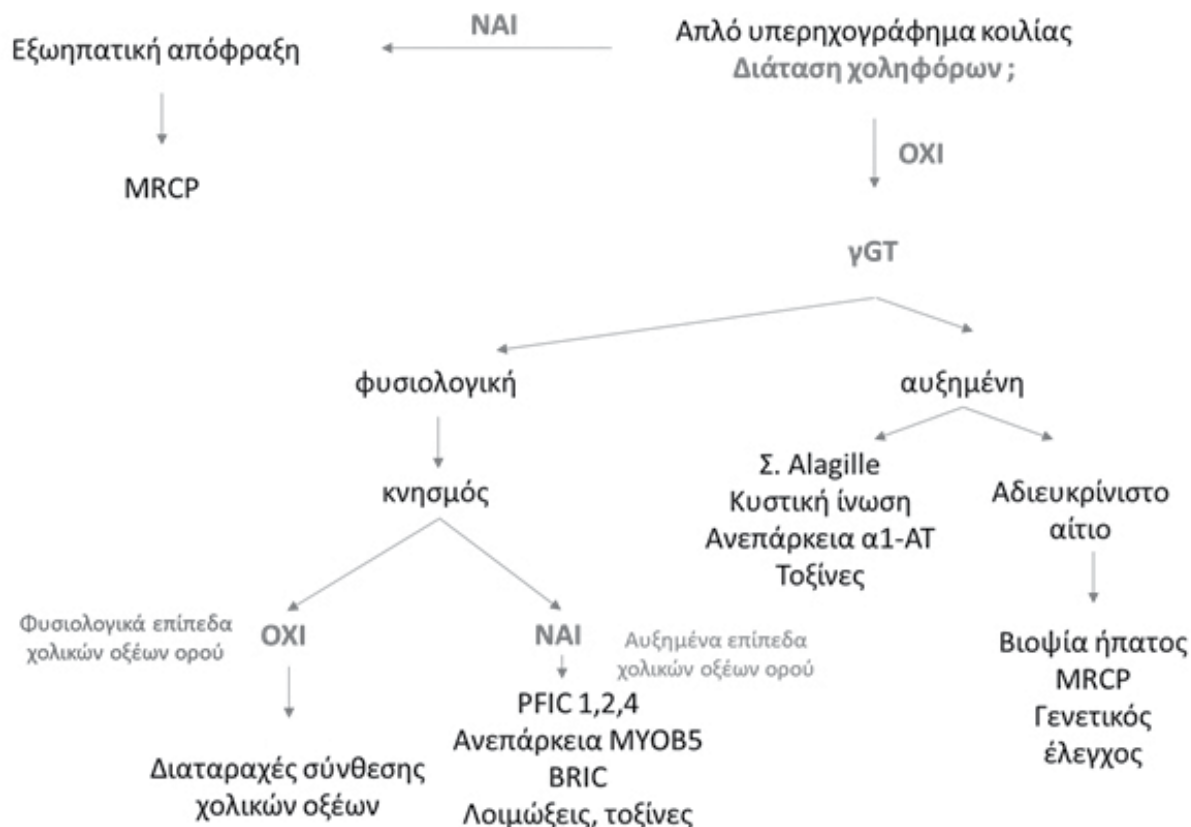
Gestational allo-immune liver disease – GALD

Τοξική ηπατίτιδα

- Δοσοεξαρτώμενος μηχανισμός (παρακεταμόλη)
- Ανοσολογικός μηχανισμός (αλοθάνη)
- Μιτοχόνδριο (βαλπροϊκό)
- Ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση (αντιβιοτικά, αντι-ρετροϊκά, ισονιαζίδη, κετοκοναζόλη, ΜΣΑΦ, φαινοτυΐνη, καρβαμαζεπίνη, αμιοδαρόνη, έκσταση)
- Συνεργιστική δράση (INH-RFM, TMP-SMX, παρακεταμόλη-βαρβιτουρικά, αμοξυκιλίνη-κλαβουλανικό)

εξειδικευμένο κέντρο το νεογνό πρέπει να υποβάλλεται άμεσα σε υπερηχογράφημα κοιλίας, το οποίο όταν διενεργείται από έμπειρο ακτινολόγο μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες (**Εικόνα 2**).

Ο βιοχημικός έλεγχος πρέπει επίσης να περιλαμβάνει την ανίχνευση σημείων ηπατικής δυσλειτουργίας, δηλαδή τον έλεγχο της πηκτικότητας και τα επίπεδα αμμωνίας, γλυκόζης και αλβουμίνης ορού. Ο έλεγχος συμπληρώνεται με τη μέτρηση των τιμών των τρανσαμινασών και της γ-GT. Οι τιμές της τελευταίας μπορούν να μας κατευθύνουν ως προς τη διάγνωση, καθώς βρίσκονται αυξημένες στην ατρησία χοληφόρων και στο σ. Alagille, ενώ είναι χαρακτηριστικά χαμηλές στα σύν-



Εικόνα 3. Προτεινόμενος αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης χολόστασης στο μεγαλύτερο παιδί

δρομα PFIC 1 και 2, καθώς και στις διαταραχές σύνθεσης των χολικών οξέων.

Διαγνωστική προσέγγιση χολόστασης στα μεγαλύτερα παιδιά

Η κλινική εικόνα της χολοστατικής νόσου των μεγαλύτερων παιδιών περιλαμβάνει τον ίκτερο, τον κνησμό, την ηπατομεγαλία με ή χωρίς σπληνομεγαλία, τον αποχρωματισμό των κοπράνων και την υπέρχρωση των ούρων, την αιμορραγική διάθεση λόγω ελλείπουσ απορρόφησης βιταμίνης K και τη δυστροφία.

Τα αίτια της χολόστασης στα μεγαλύτερα παιδιά συνοψίζονται στον **Πίνακα 3**. Όπως στα νεογνά, έτσι και στα μεγαλύτερα παιδιά πρώτη μέριμνα, πριν προχωρήσουμε στην αιτιολογική διερεύνηση, είναι ο αποκλεισμός της ηπατικής δυσλειτουργίας, με έλεγχο της ηπατικής και μέτρηση των επιπέδων αμμωνίας, γλυκόζης και

αλβουμίνης ορού. Για τη διαγνωστική προσέγγιση του χολοστατικού ικτέρου στα μεγαλύτερα παιδιά προτείνεται ο αλγόριθμος που συνοψίζεται στην Εικόνα 3.⁷⁻¹¹

Γ. Οξεία ηπατική ανεπάρκεια

Ως οξεία ηπατική ανεπάρκεια ορίζεται η σοβαρή **ηπατική δυσλειτουργία**, με INR>2, σε άτομο **χωρίς ιστορικό** χρόνιας ηπατικής νόσου, που αναπτύσσεται μέσα σε 8 εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι στα παιδιά, η εγκεφαλοπάθεια **δεν** αποτελεί αναγκαίο κριτήριο για τη διάγνωση. Πρόκειται για σπάνια οντότητα, ενώ αποτελεί το 10-15% των αιτιών μεταμόσχευσης ήπατος στα παιδιά. Υψηλότερη θνητότητα έχουν τα παιδιά < 3 ετών. Τα αίτια της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας συνοψίζονται στον Πίνακα 4. Στα νεογνά προεξάρχουν οι λοιμώξεις, τα μεταβολικά αίτια, η υποξία και τα αιματολογικά νοσήματα. Στα παι-

διά τα αίτια είναι πρωτίστως λοιμώδη και τοξικά, μεταβολικά και αυτοάνοσα.

Τα βιοχημικά χαρακτηριστικά της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν:

1. Διαταραχές πήκτικότητας.

Η παράταση των χρόνων πήξης συνοδεύεται από τα μειωμένα επίπεδα των παραγόντων πήξεως. Χρειάζεται όμως προσοχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της πήκτικότητας, καθώς η παρατεταμένη χολόσταση μπορεί να επιφέρει μείωση των επιπέδων του παράγοντα VII, λόγω δυσσπορόφησης της βιταμίνης Κ (λιποδιαλυτή βιταμίνη), χωρίς απαραίτητα να αντανάκλα την ελλατωματική λειτουργία του ήπατος. Συνεπώς, είναι σημαντικό στον έλεγχο να περιλαμβάνεται πάντα η μέτρηση των επιπέδων του παράγοντα V, η σύνθεση του οποίου είναι ανεξάρτητη από τη βιταμίνη Κ. Επί πλέον, ο υπερσπληνισμός που συχνά συνοδεύει τη χρόνια ηπατική νόσο, είναι δυνατό να επιφέρει μείωση

των επιπέδων όλων των παραγόντων πήξης.

2. Υπογλυκαιμία.

Οφείλεται στην αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης σε συνδυασμό με τον υπερινσουλινισμό και τη διαταραχή της γλυκονεογένεσης.

1. Υποπρωτεϊναιμία και ιδιαίτερα υπολευκωματιναιμία.
2. Υπεραμμωνιαμία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική εγκεφαλοπάθεια.
3. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία, υποφωσφαταιμία)

Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια είναι επείγουσα κατάσταση που χρήζει άμεσης διαγνωστικής επιβεβαίωσης και αντιμετώπισης, πριν προχωρήσουμε στην αιτιολογική διάγνωση. Έχει συσχετισθεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα και καλό είναι να αντιμετωπίζεται σε περιβάλλον εντατικής παρακολούθησης, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών¹²⁻¹⁸. ■

ABSTRACT

Diagnostic algorithms in liver diseases. Early points of liver failure

I. Kanavaki

The most frequent pediatric liver conditions are hypertransaminasemia and cholestasis. Acute liver failure is rare but important, since it could be life-threatening. Hypertransaminasemia often reflects the first presentation of serious liver disease. To interpret hypertransaminasemia it is important to remember that pediatric transaminase levels depend on age, sex and puberty stage and that causes can be hepatic and extrahepatic. Hypertransaminasemia is defined as acute or chronic, depending on the duration of enzyme increase. In children we tend to consider as acute the increase that lasts below 3 months and chronic when it persists after this period. The diagnostic approach of a child with hypertransaminasemia is complex and includes several steps. Cholesta-

sis is defined as the increase in direct bilirubin levels above 1 mg/dl. It is due either to an obstacle in bile flow, either in abnormal bile synthesis. It can affect newborns and elder children. Cholestasis needs to be rapidly diagnosed and treated in order to avoid serious complications, such as fat and vitamin malabsorption, growth failure and invalidating pruritus. Acute liver failure means acute liver dysfunction with coagulation defects. In children encephalopathy is not indispensable for diagnosis. Acute liver failure is related to serious morbidity and mortality and needs to be promptly diagnosed and treated. Biochemical findings include coagulopathy, hypoglycemia, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, hyperammonemia and electrolyte disorders.

KEY WORDS: liver disease; acute liver failure; hypertransaminasemia; children; cholestasis

1. Bussler et al. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ-glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. *Hepatology*. 2017 (Epub ahead of print)
2. Lamireau et al. A practical approach to the child with abnormal liver tests. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38:259-62
3. England et al. Age- and sex- related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European Pediatric HCV Network JPN 49: 71-77, 2009
4. Schwimmer et al. SAFETY study: Alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease *Gastroenterology* 2010 April; 138: 1357–1364
5. Stirnadel-Farrant et al. Children's liver chemistries vary with age and gender and require customized pediatric reference ranges *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2015; 73:349-355
6. Vajro et al. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: A stepwise approach *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2740-2751
7. Fawaz et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants : Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPN* 2017;64: 154–168
8. Hartley et al. Biliary atresia, *Lancet* 2009; 374:1704-13
9. Suchy F. Neonatal cholestasis *Pediatrics in review* 2004;25:388
10. Wildhaber BE et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:299-307
11. Thébaut A et al, Conduite à tenir devant une cholestase du nourrisson et du grand enfant. *Hépatologie de l'enfant*, editions Elsevier Masson, pages 45-54
12. Squires RH et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006;148:652-8
13. Devictor D et al. Acute liver failure in children. *Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:430-7
14. Dhawan A et al. Acute liver failure in children and adolescents. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:278-83.
15. Bitar R et al. Liver Failure in Early Infancy: Aetiology, Presentation, and Outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:70-5.
16. Wondra J et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66:1047-81.
17. Dhawan et al. Approaches to acute liver failure in children. *Pediatr Transplant* 2004;8:584-8.
18. Kanavaki I et al, Conduite à tenir devant une insuffisance hépatocellulaire du nourrisson et du grand enfant. *Hépatologie de l'enfant*, editions Elsevier Masson, pages 55-62

Συμπτώματα και σημεία που υποδηλώνουν μεταβολικό νόσημα

Ε. Λυκοπούλου

Παιδίατρος - Διευθύντρια ΕΣΥ

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο Παιδών "Αγία Σοφία"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ένα ευρύ φάσμα ενδογενών κληρονομικών μεταβολικών νοσημάτων (ΕΜΝ) οδηγεί σε βιοχημικές διαταραχές του ήπατος άμεσα ή έμμεσα. Μεμονωμένα αυτά τα νοσήματα είναι σπάνια, συλλογικά όμως συνθέτουν ένα σημαντικό ποσοστό της χρόνιας ηπατικής νόσου, ιδιαίτερα σε βρέφη και παιδιά. Σχεδόν το 50% των χρόνιων ηπατικών διαταραχών που παρουσιάζονται στην παιδική ηλικία έχουν γενετική αιτία και περίπου 20% της παιδιατρικής ηπατικής μεταμόσχευσης γίνεται σε παιδιά με μεταβολικά νοσήματα. Σημεία διαγνωστικής αξίας από το ιστορικό και την κλινική εξέταση που θέτουν την υπόνοια μεταβολικού νοσήματος είναι: υποτροπιάζοντες έμετοι, ανεπαρκής σωματική και αναπτυξιακή εξέλιξη, νευρολογική συνδρομή, πολυσυστηματική διαταραχή, θετικό οικογενειακό ιστορικό. Ποικίλουν από διαταραχές του ενεργειακού μεταβολισμού όπως οι γλυκογονιώσεις, οι διαταραχές των λιπαρών οξέων και της αναπνευστικής αλυσίδας, έως τα υπερω-

ξυσωμικά, λυσοσωμικά νοσήματα και τις διαταραχές του κύκλου της ουρίας, του χαλκού και των χολικών οξέων. Συζητούνται 5 κλινικοί φαινότυποι προβολής: ηπατο-σπληνομεγαλία, εγκεφαλοπάθεια, οξεία ηπατική ανεπάρκεια, κίρρωση του ήπατος και χολόσταση. Το κλειδί της διάγνωσης είναι η υπόνοια καθώς οι περισσότερες διαταραχές συσχετίζονται με χαρακτηριστικά ευρήματα στις εργαστηριακές εξετάσεις όπως υπεραμmoniαιμία, υπογλυκαιμία, αύξηση του γαλακτικού οξέος με ή χωρίς μεταβολική οξέωση και κετονουρία. Διαγνωστικά τα περισσότερα χρειάζονται εξειδικευμένη εμπειρία και χρήση ενζυμικών και μοριακών τεχνικών. Είναι σημαντική η έγκαιρη διάγνωση γιατί πολλά από αυτά τα νοσήματα είναι θεραπεύσιμα, με την καθυστέρηση να επιβαρύνει την πρόγνωση. Ακόμα και όταν η θεραπεία δεν είναι εφικτή είναι δυνατό να προσφερθεί γενετική συμβουλευτική και προγεννητική διάγνωση για μελλοντικές εγκυμοσύνες.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: μεταβολική νόσος ήπατος, ενδογενή μεταβολικά νοσήματα, χολόσταση, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, ηπατική ανεπάρκεια, εγκεφαλοπάθεια, υπογλυκαιμία

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ε. Λυκοπούλου, E-mail: lilialykopoulou@gmail.com

Mobile: 6944582433

Εισαγωγή

Στην επιστημονική βιβλιογραφία γενικά ο όρος «μεταβολική» νόσος του ήπατος, ορίζεται ως η λιπώδης διήθηση του ήπατος που συσχετίζεται με μεταβολικό σύνδρομο και παρατηρείται σε ενήλικες και εφήβους. Για ένα παιδίατρο όμως, το λιπώδες ήπαρ της βρεφικής ή της πρώιμης παιδικής ηλικίας παραπέμπει στη Μεταβολική Νόσο του Ήπατος (MLD) δηλαδή στα ενδογενή κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα (IMDs) που προβάλλουν κυρίως σαν ηπατομεγαλία ή ηπατοπάθεια και είναι φαινοτυπικά και βιοχημικά ετερογενή.

Σχεδόν το 50% των χρόνιων ηπατικών διαταραχών που παρουσιάζονται στην παιδική ηλικία έχει γενετική αιτία και περίπου 20% της ηπατικής μεταμόσχευσης γίνεται σε παιδιά με γενετικά νοσήματα.¹ Τα ενδογενή κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα αν εξεταστούν μεμονωμένα θεωρούνται μια «σπάνια» διάγνωση, στο σύνολο τους όμως αποτελούν ένα σημαντικό ποσοστό της ηπατικής νόσου σε βρέφη και παιδιά. Η διάγνωση τους μέχρι τώρα θεωρούνταν δύσκολη λόγω μη ειδικών συμπτωμάτων, έλλειψη ευαισθητοποίησης και αδυναμία στη διαγνωστική προσπέλαση. Σήμερα με τη διαθεσιμότητα νέων μοριακών τεχνικών (NGS, WES), πολλά από αυτά μπορούν να διαγνωστούν έγκαιρα και να έχουν την βέλτιστη διαχείριση.²

Παρά την ποικιλομορφία τους έχουν ορισμένα χαρακτηριστικά που αποτελούν χρήσιμο κλινικό οδηγό. Πρώτον, η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζεται κλινικά με έναν από τους πέντε γενικούς φαινότυπους, οξεία εγκεφαλοπάθεια, προοδευτική εγκεφαλοπάθεια, πρωτογενής μυϊκή νόσος, πρωτογενής ηπατική νόσος ή πρωτογενής νεφρική νόσος. Δεύτερον, σχεδόν όλα τα μεταβολικά νοσήματα είναι κληρονομικά και μεταβιβάζονται στην πλειοψηφία με υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα. Τρίτον, για κάποια από αυτά υπάρχει εξειδικευμένη και αποτελεσματική θεραπεία, για αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία η έγκαιρη διάγνωση ώστε να προφυλάσσονται τα παιδιά από μόνιμη αναπηρία. Τέλος επειδή τα μεταβολικά νοσήματα είναι γενετικές ασθένειες, οι οικογένειες με προσβεβλημένα παιδιά πρέπει να ενημερωθούν για τον κίνδυνο υποτροπής με γενετική συμβουλευτική και να τους δοθεί η δυνατότητα για προγεννητικό έλεγχο.

Τα μεταβολικά νοσήματα αδρά οφείλονται σε έλλειψη ενός ενζύμου ή μιας πρωτεΐνης μεταφορέα, με

αποτέλεσμα διαταραχές στη σύνθεση και τον καταβολισμό πρωτεϊνών, υδατανθράκων, λιπών. Το ήπαρ παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτά τα νοσήματα με δύο συνέπειες. Πρώτον, επηρεάζουν πολλές διαφορετικές μεταβολικές οδούς και οδηγούν σε ηπατική δυσλειτουργία. Δεύτερον, σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ανεξάρτητα από αιτία, οδηγεί σε παθολογικά βιοχημικά ευρήματα μιμούμενη συγκεκριμένες διαταραχές του μεταβολισμού. Τα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα με εκδηλώσεις από το ήπαρ παρουσιάζουν βλάβη του ήπατος λειτουργική ή δομική. Έτσι διακρίνονται σε δύο ομάδες :

1. Σε νοσήματα που εκδηλώνεται κυρίως στο ήπαρ χωρίς δομική βλάβη με ή χωρίς συμμετοχή άλλων οργάνων. Παραδείγματα τέτοιων νοσημάτων είναι οι διαταραχές του κύκλου της ουρίας (UCD) και η υπεροξαλουρία.

2. Σε νοσήματα που οδηγούν σε δομική ηπατική βλάβη με ηπατική ανεπάρκεια ή κίρρωση, με ή χωρίς βλάβη άλλων οργάνων, όπως η έλλειψη α1-αντιθρυψίνης (A1ATD) και η κυστική ινώδης νόσος (CF)

Πίνακας 1.

Η διάγνωση μερικές φορές είναι απλή, άλλες όμως είναι μια μείζονα πρόκληση, ιδιαίτερα αν το ήπαρ είναι τόσο κατεστραμμένο ώστε να παρουσιάζει δευτερογενείς βιοχημικές ανωμαλίες όπως γαλακτοζουρία, υπογλυκαιμία με υποκετοναίμια ή διαταραχή απέκκρισης χολικών οξέων. Είναι σημαντικό για τη διάγνωση να λαμβάνεται υπόψη η ηλικία του ασθενούς, η φύση της ηπατικής νόσου, τυχόν εξωηπατικά κλινικά ευρήματα, η απεικόνιση και οι εργαστηριακές εξετάσεις πρώτης γραμμής.

Παθοφυσιολογία

Τα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα είναι μια ομάδα διαταραχών τα οποία παρεμποδίζουν τη λειτουργία μιας κρίσιμης οδού στον κυτταρικό μεταβολισμό που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή πολυσυστηματική ασθένεια ή θάνατο. Από θεραπευτική σκοπιά, η παθογένεια τους μπορεί να διακριθεί σε τρεις κύριες ομάδες:

1. Ελάττωμα στο ενδιάμεσο μεταβολικό μονοπάτι που οδηγεί στη συσσώρευση τοξικού μεταβολίτη με αποτέλεσμα ηπατική δυσλειτουργία : π.χ., γαλακτοζαμία, τυροσιναιμία τύπου 1, διαταραχή κύκλου ουρίας

Πίνακας 1. ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΗΠΑΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα	Ηπατική βλάβη-Κίρρωση
Εκφράζονται κυρίως στο ήπαρ	
Grigler-Najjar Πρωτοπαθής υπεροξαλουρία I Διαταραχές κύκλου ουρίας Ομόζυγος υπερχολεστερολαιμία Αιμορροφιλία Έλλειψη παράγοντα VII Φαινυλκετονουρία Νόσος εξ οσμής ούρων ως σιρόπι σφενδάμου (MSUD)	Έλλειψη A1 αντιθρυψίνης (PIZZ) Τυροσιναιμία Ηπατικές πορφυρίες Νεογνική αιμοχρωμάτωση Γλυκογονίαση τύπου 1 Προοδευτική οικογενής ενδοηπατική χολόσταση PFIC 2 & PFIC3 Πρωτοπαθείς διαταραχές χολικών οξέων
Εκφράζονται και σε άλλα όργανα	
Μεθυλμαλονική οξυαιμία Προπιονική οξυαιμία	Νόσος Wilson Γλυκογονιάσεις τύπου I, III, VI, IX Λυσοσωμικά, Gaucher, Niemann Pick, LAL D Κυστική ινώδης νόσος Διαταραχές αναπνευστικής αλύσου Οικογενής ενδοηπατική χολόσταση 1 (PFIC 1) Συγγενείς διαταραχές γλυκοζυλίωσης Φρουκτοζαιμία Διαταραχές οξείδωσης λιπαρών οξέων

(UCD). Αυτές οι παθήσεις αρχικά είναι ασυμπτωματικές και εμφανίζονται κλινικά κατά τη διάρκεια επεισοδίου απορρύθμισης που συμπίπτει με καταβολικό stress, λοίμωξη ή πρόσληψη τροφής. Οι περισσότερες από αυτές τις διαταραχές είναι θεραπεύσιμες και απαιτούν επείγουσα αντιμετώπιση (απομάκρυνση της τοξίνης μέσω ειδικής διατροφής, φαρμάκων, βιταμινών ή αιμοκάθαρσης).

2. Ελαττώματα του ενεργειακού μεταβολισμού (μιτοχονδριακά ή κυτταροπλασματικά): περιλαμβάνουν τις διαταραχές της μιτοχονδριακής ενέργειας [πχ. διαταραχές αναπνευστικής αλυσίδας και διαταραχές οξείδωσης λιπαρών οξέων (FAOD)], τις διαταραχές της κυτταροπλασματικής ενέργειας [διαταραχές της γλυκόλυσης, του μεταβολισμού του γλυκογόνου, της γλυκονεογένεσης και των οδών φωσφορικής πεντόζης]. Τα νοσήματα αυτά εμφανίζονται νωρίς ακόμα και προγεννητικά.

3. Συμμετοχή των κυτταρικών οργανιδίων: Λυσοσωμικά νοσήματα, νόσος Wolman και έλλειψη όξινης λι-

πάσης (LAL-D), υπεροξυσωμικά νοσήματα (σύνδρομο Zellweger) και διαταραχές γλυκοζυλίωσης (CDG) ανήκουν σε αυτήν την ομάδα.

Χρόνος εκδήλωσης των μεταβολικών νοσημάτων του ήπατος

Μπορεί να παρουσιαστούν σε οποιαδήποτε ηλικία τόσο προγεννητικά όσο και στη νεογνική-νηπιακή-παιδική ηλικία, εφηβεία, ακόμη και στην ενήλικη ζωή. Η στιγμή της εκδήλωσης συμπίπτει με κατάσταση μέγιστου καταβολισμού. Η διάγνωση μπορεί να καθυστερεί, όταν τα συμπτώματα είναι διαλείποντα και στη χρονική περίοδο μεταξύ των επεισοδίων απορρύθμισης ο ασθενής δεν παρουσιάζει κλινικές ή βιοχημικές διαταραχές.

Σημεία κλειδιά για MLD

Σημεία διαγνωστικής αξίας από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τον αρχικό εργαστηριακό έλεγχο που θέτουν την υπόνοια μεταβολικού νοσήματος του ήπα-

Πίνακας 2. ΣΗΜΕΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΑΞΙΑΣ ΓΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΗΠΑΤΟΣ

Σημεία διαγνωστικής αξίας

Από ιστορικό:	Συγγένεια γονέων, αποβολές, βρεφικοί θάνατοι-SIDS, ψυχιατρικές διαταραχές
	Αποστροφή συγκεκριμένων τροφών (κρέας, φρούτα), ασυνήθιστες οσμές
	Υποτροπή σε περιόδους καταβολικού stress (άσκηση, νηστεία, πυρετός)
	Υποτροπιάζοντες έμετοι, διάρροια
Από κλινική εξέταση:	Ανεπαρκής αύξηση, κοντό ανάστημα, δυσμορφικά χαρακτηριστικά
	Πρωινή ευερεθιστότητα, λήθαργος – συμπτώματα υπογλυκαιμίας
	Ίκτερος, ηπατοσπληνομεγαλία
	Νοητική υστέρηση, υποτονία, σπασμοί
	Καταρράκτης
Από εργαστηριακό έλεγχο:	Υπερτρανσαμινασαιμία, υπογλυκαιμία, γαλακτική οξέωση, υπεραμμονιαίμια, διαταραχή πήξης
	Αμινοξουρία, ραχίτιδα

τος συνοψίζονται στον **Πίνακα 2**.

- Υποτροπιάζοντες έμετοι και διάρροια συνδέονται με διαταραχές των υδατανθράκων ή δυσανεξία στην πρωτεΐνη: γαλακτοζαιμία, κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI), διαταραχές κύκλου ουρίας (UCD) και οργανικές οξουρίες (OA).

- Ανεπαρκής σωματική αύξηση και κοντό ανάστημα συνήθως συνυπάρχουν σε όλα τα μεταβολικά νοσήματα του ήπατος εκτός από τους ήπιους φαινότυπους ή τα νοσήματα με διαλείποντα συμπτώματα.

- Μερικά από τα νοσήματα συνδέονται με δυσμορφικά χαρακτηριστικά π.χ., τα ανώμαλα χαρακτηριστικά προσώπου σχετίζονται συχνά με υπεροξυσωμικά νοσήματα, ενώ το υψηλό μέτωπο, τα μεγάλα αυτιά, τα λεπτά χείλη, η ανώμαλη κατανομή λίπους εμφανίζονται στις διαταραχές γλυκοζυλίσωσης (CDG). Τα λυσοσωμικά νοσήματα μπορεί να παρουσιάζουν με μικροκεφαλία, καθίζηση της βάσης της μύτης, μικρογναθία, χαμηλή πρόσφυση αυτιών.

- Πολυσυστηματική συμμετοχή υποδηλώνει συχνά μιτοχονδριακά νοσήματα, διαταραχές της γλυκοζυλίσωσης (CDG) ή υπεροξυσωμικά νοσήματα που μπορεί να συνυπάρχουν με πνευματική καθυστέρηση, υποτο-

νία, επιληπτικές κρίσεις, καρδιομυοπάθεια, καρδιακές αρρυθμίες, καταρράκτη, οπτική ατροφία, ραχίτιδα και νεφρική σωληναριοπάθεια.

- Το οικογενειακό ιστορικό μπορεί να περιλαμβάνει στη μητέρα, λιπώδες ήπαρ κύησης και HELLP (αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και χαμηλά αιμοπετάλια) όσο και αποβολές, νεογνικούς θανάτους, βρεφικό σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου (SIDS) και ψυχιατρικές ασθένειες.

Κλινική Παρουσίαση του μεταβολικών νοσημάτων του ήπατος

Ο κλινικός φαινότυπος των κληρονομικών μεταβολικών νοσημάτων του ήπατος παρουσιάζει όλα τα σημεία της ηπατικής δυσλειτουργίας, ίκτερο, διαταραχή πήξης, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, ασκίτη και εγκεφαλοπάθεια και θα μπορούσε να κατηγοριοποιηθεί ως εξής³:

- 1. Οργανομεγαλία:** Υπάρχουν αρκετά μεταβολικά νοσήματα που προβάλλουν με ηπατομεγαλία χωρίς ίκτερο, διαταραχή πήξης, ασκίτη ή σπληνομεγαλία. Στην πλειοψηφία αυτές οι διαταραχές έχουν και άλλες ενδείξεις μεταβολικού νοσήματος. Πρώτον, ο ασθενής



Σχήμα 1. Γενετικά αίτια Οξείας Ηπατικής Ανεπάρκειας στα παιδιά

μπορεί να έχει συμπτωματική υπογλυκαιμία ή υπογλυκαιμία που ανιχνεύθηκε στον εργαστηριακό έλεγχο. Σε αυτήν την περίπτωση είναι χρήσιμο να απαντηθεί αν γαλακτικό οξύ αίματος και κετόνες ούρων είναι φυσιολογικά ή αυξημένα. Μαζική ηπατομεγαλία χωρίς σπληνομεγαλία, ανεπαρκή ανάπτυξη, αυξημένη όρεξη με πρωινή υπνηλία / επιληπτικές κρίσεις παρατηρούνται στην γλυκογονίαση τύπου 1 (GSDI). Εκσεσημασμένη ηπατομεγαλία παρατηρείται επίσης και στην γλυκογονίαση τύπου 3 (GSD III). Η υποψία κληρονομικής δυσανεξίας στη φρουκτόζη (HFI) τίθεται σε βρέφος με ιστορικό εμέτων και διάρροιας μετά την προσθήκη φρουκτόζης στη διατροφή (σε μορφή χυμού φρούτων, μελιού ή σιροπιών ζάχαρης σε φάρμακα κλπ). Υπάρχει μια δεύτερη αλληλεπικαλυπτόμενη ομάδα μεταβολικών νοσημάτων στην οποία η ηπατομεγαλία συνδέεται με μυϊκή υποτονία ή μυοκαρδιοπάθεια και συμπεριλαμβάνει συγγενείς διαταραχές γλυκοζυλίωσης (Ia), νόσο Pompe, γλυκογονίαση IV, μιτοχονδριακά και υπερξυσωμικά νοσήματα.

Η ηπατοσπληνομεγαλία είναι χαρακτηριστικό των λυσοσωμικών νοσημάτων συμπεριλαμβανομένης της νόσου Gaucher και Neimann Pick (NPC) τύπου A/B/C. Νεογνική χολόσταση και προοδευτικές νευρολογικές εκδηλώσεις όπως παράλυση κάθετου βλέμματος, αναπτυξιακή καθυστέρηση και αταξία υποδηλώνουν Neimann Pick C. Οικογενειακό ιστορικό με νευροψυ-

χιατρικές διαταραχές και ασθενής με πολυσυστηματική συμμετοχή (αναιμία, πρόωρη εφηβεία, πρόσφατη αλλαγή συμπεριφοράς κλπ) θέτουν την πιθανότητα νόσου Wilson (WD). Η νόσος Wolman είναι νόσος των βρεφών, που παρουσιάζεται με εμέτους, διάρροια, καθυστέρηση ανάπτυξης, ενώ η πιο ήπια παραλλαγή της, η έλλειψη όξινης λιπάσης (LAL-D) εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία λόγω λιπώδους διήθησης του ήπατος και δυσλιπιδαιμίας. Εμβρυϊκός ύδρωπας μπορεί να παρατηρηθεί πιο συχνά στα νοσήματα Neimann Pick C, Wolman και διαταραχές γλυκοζυλίωσης (CDG).

2. Εγκεφαλοπάθεια ή /και υποτροπιάζοντες έμετοι: Η εγκεφαλοπάθεια, αν και αποτελεί δύσκολη διάγνωση σε βρέφη, είναι σύμπτωμα σε πολλά μεταβολικά νοσήματα του ήπατος, π.χ., διαταραχές του κύκλου της ουρίας (UCD), διαταραχές οξειδωσης λιπαρών οξέων (FAOD), οργανικές οξουρίες (OA), μιτοχονδριακά νοσήματα.⁴ Η υπεραμμωναιμία και η υπογλυκαιμία εμφανίζονται ως εγκεφαλοπάθεια, λήθαργος, επιληπτικές κρίσεις και υποτροπιάζοντες έμετοι. Οι περισσότερες από αυτές τις διαταραχές μπορεί να αρχίσουν στη νεογνική περίοδο ή αργότερα στη ζωή μετά από πυρετό, νηστεία, τραύμα, τροφή πλούσια σε πρωτεΐνη (UCD) ή λήψη φαρμάκου (π.χ., βαλπροϊκό σε μιτοχονδριακά). Πολυσυστηματική συμμετοχή ή σύνδρομο τύπου Reye, υποδηλώνει μιτοχονδριακά νοσήματα και δια-

ταραχές οξείδωσης λιπαρών οξέων (FAOD). Ιστορικό κατά την εγκυμοσύνη συνδρόμου HELLP και λιπώδους διήθησης του ήπατος υποδεικνύουν διαταραχές οξείδωσης λιπαρών οξέων (FAOD) στο έμβρυο. Πολλές περιπτώσεις συνδρόμου αιφνιδίου θανάτου βρεφών και οξείας ηπατικής ανεπάρκειας μπορεί να συνδέονται με διαταραχές οξείδωσης λιπαρών οξέων (FAOD). Επαναλαμβανόμενα επεισόδια λήθαργου, οξέωσης, σπασμών ή κώματος, που προκλήθηκαν από νηστεία (λοιμώξεις και γαστρεντερίτιδα) και μειώνονται σε σοβαρότητα με την πάροδο του χρόνου μπορεί να οφείλονται σε ανεπάρκεια διφωσφατάσης της φρουκτόζης 1, 6 (FBPase).

3. Παιδιατρική οξεία ηπατική ανεπάρκεια (PALF):

Τα αίτια της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (OHA) στα παιδιά παραμένουν αρκετές φορές απροσδιόριστα. Τα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα αποτελούν σημαντική αιτία οξείας ηπατικής ανεπάρκειας που φτάνει το 13–43 % των περιπτώσεων ανάλογα με τις διαγνωστικές ικανότητες του κέντρου.⁵ Αντιπροσωπεύουν περίπου το 20% των παιδιατρικών μεταμοσχεύσεων ήπατος και σε ορισμένα κέντρα, είναι η δεύτερη αιτία μεταμόσχευσης ήπατος μετά από την ατρησία εξωηπατικών χοληφόρων. Γενετικά αίτια ή συνοδά ειδικά βιοχημικά ευρήματα της OHA παρουσιάζονται στο **Σχήμα 1**.

Όταν η συνθετική ικανότητα του ήπατος βλάπτεται σοβαρά διαπιστώνονται διαταραχές πήξεως, υποαλβουμιναιμία και υπεραμμυναιμία με ή χωρίς εγκεφαλοπάθεια. Τα μεταβολικά γενετικά αίτια της ηπατικής ανεπάρκειας είναι: γαλακτοζαιμία, φρουκτοζαιμία, μιτοχονδριακά νοσήματα [ανεπάρκεια του συμπλόκου I, III, IV, και το σύνδρομο μείωσης του μιτοχονδριακού DNA (MDS)⁶], τυροσιναιμία (Tyr) τύπου 1, ενώ πιο σπάνια αίτια είναι οι συγγενείς διαταραχές γλυκοζυλίωσης (CDG-1a), οι διαταραχές οξείδωσης λιπαρών οξέων και η διαταραχή του κύκλου της ουρίας [έλλειψη ορνιθινοτρανσκαρβαμυλάσης (OTC)]⁷. Στα μεγαλύτερα παιδιά ένα σχετικά κοινό αίτια είναι η νόσος Wilson. Η γαλακτοζαιμία και η φρουκτοζαιμία μπορεί να εμφανιστούν ως χολοστατικά νοσήματα του ήπατος κατά τη βρεφική ηλικία δίπλα στην ηπατική ανεπάρκεια. Αυτές οι ασθένειες ανταποκρίνονται εντυπωσιακά στη δίαιτα χωρίς γαλακτόζη και φρουκτόζη.

1. Κίρρωση με ή χωρίς πυλαία υπέρταση: Πολλά κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα μπορεί να αναπτύξουν προχωρημένη ηπατική νόσο, κίρρωση με ή χωρίς πυλαία υπέρταση ιδίως αν δεν διαγνωστούν έγκαιρα. Παρουσιάζονται με διαφορετικό φαινότυπο και ηλικία έναρξης της νόσου, με κλινικά συμπτώματα και εργαστηριακά δεδομένα που συχνά επικαλύπτονται, καθιστώντας έτσι την διαφορική διάγνωση δύσκολη. Στη βρεφική και πρώτη παιδική ηλικία αυτά είναι η γαλακτοζαιμία, η τυροσιναιμία τύπου 1 και η κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη. Συνοδεύονται συνήθως με ιστορικό συμβατό με υπογλυκαιμία ή επεισόδιο σπασμών, ίκτερο ή ασκίτη και καθυστέρηση αύξησης και ανάπτυξης. Καταρράκτης μπορεί να συνυπάρχει σε γαλακτοζαιμία και κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη, ενώ εκδηλώσεις ραχίτιδας συνυπάρχουν με τυροσιναιμία τύπου 1. Η γλυκογονίαση τύπου IV (GSD IV) στη πρώιμη παιδική ηλικία, η νόσος Gaucher και η προοδευτική οικογενής ενδοηπατική χολόσταση τύπου 3 (PFIC 3) στην εφηβεία, μπορεί να παρουσιαστούν σαν κίρρωση του ήπατος.

Στη νόσο Wilson εκτός της ηπατικής νόσου υπάρχουν συνοδά ευρήματα από οφθαλμούς, νεφρούς, ΚΝΣ. Πρόσφατη αλλαγή σε συμπεριφορά/σχολική επίδοση, χολολιθίαση, πρόωρη εφηβεία, οικογενειακό ιστορικό νευροψυχιατρικής διαταραχής στην οικογένεια, θέτει σοβαρή υπόνοια νόσου Wilson. Σε έφηβο πολυσυστηματική διαταραχή με ηπατική νόσο, ενδοκρινικές διαταραχές (σακχαρώδης διαβήτης, υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός, υποθυρεοειδισμός), καρδιακές διαταραχές (αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια), νόσο αρθρώσεων θέτει σοβαρή υπόνοια νεανικής αιμοχρωμάτωσης. Οι διαταραχές σύνθεσης των χολικών οξέων (BASD) μπορεί να παρουσιαστούν ως κίρρωση και χαρακτηρίζονται από χρόνια χολόσταση, χαμηλή γGT και ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών χωρίς κνησμό. Τέλος η έλλειψη όξινης λιπάσης (LALD), προκαλεί λιπώδη διήθηση του ήπατος ή προοδευτική ηπατική νόσο ενώ μπορεί να προβάλλει με κίρρωση σε εφήβους και νέους ενήλικες.

2. Χολοστατική ηπατική νόσος: Ενώ η χολόσταση και η υπερχολερυθριναιμία δεν είναι συνώνυμα, κατά τη διάρκεια της χολόστασης η φυσιολογική ροή των χολικών οξέων και η απέκκριση της συζευγμένης χολερυθρίνης στη χολή είναι μειωμένα. Ως εκ τούτου η

Πίνακας 3. ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΤΕΥΘΥΝΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΤΑ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΗΠΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΟΥΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥΣ

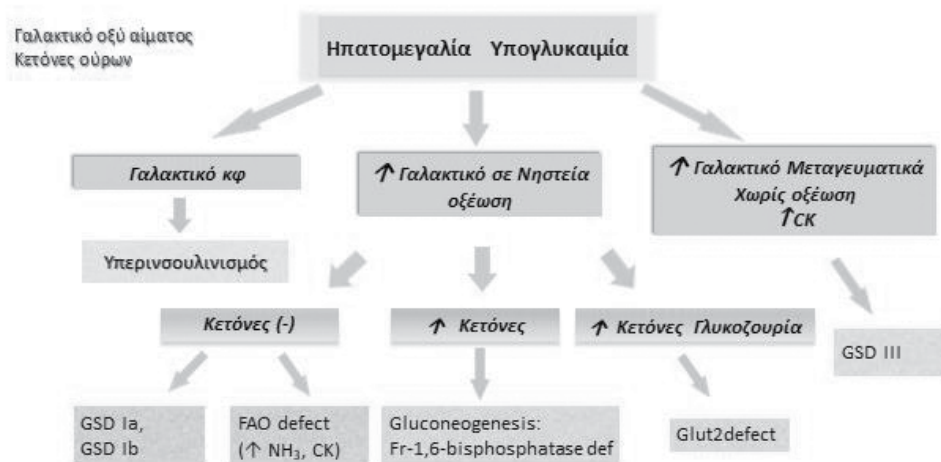
Ιστορικό (αιμομιξία, πάσχοντα αδέρφια, διαιτητικά αίτια, υποτροπιάζοντα συμπτώματα, υπογλυκαιμία, οξέωση, νευρολογικά συμπτώματα, ραβδομυόλυση)	Τυροσιναιμία, γαλακτοζαιμία, φρουκτοζαιμία, διαταραχές του κύκλου της ουρίας (UCD), διαταραχές οξείδωσης λιπαρών οξέων (FAO), μιτοχονδριακά νοσήματα
Εμβρυϊκός ύδρωπας	Λυσοσωμικά, Wolman, διαταραχές γλυκοζυλίωσης (CDG)
Νεογνική χολόσταση	A1ATD, γαλακτοζαιμία, τυροσιναιμία, NPC, διαταραχές χολικών οξέων, κυστική ίνωση, ciliopathies
Νεογνική χολόσταση με σπληνομεγαλία	Niemann Pick C (NPC), Gaucher
Χολόσταση με ↓ γGT	PFIC 1, 2, διαταραχές σύνθεσης χολικών
Λιπώδης διήθηση ήπατος πρώιμη	Κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη, έλλειψη όξινης λιπάσης (LAL-D), μιτοχονδριακά
Μεμονωμένη ηπατομεγαλία	Γλυκογονιάσεις, έλλειψη όξινης λιπάσης, διαταραχές οξείδωσης λιπαρών οξέων (FAO), βλεννοπολυσακχαριδώσεις
Ηπατοσπληνομεγαλία	NPC, Caucher
Χρόνια ηπατική νόσος	A1ATD, Wilson, γλυκογονίαση III & IV
Ηπατική ανεπάρκεια	Τυροσιναιμία, γαλακτοζαιμία, φρουκτοζαιμία, UCD, FAO, Wilson, μιτοχονδριακά

συζευγμένη (άμεση) υπερχολερυθριναιμία είναι ένας πρακτικός κλινικός δείκτης της χολόστασης.

Ο χολοστατικός ίκτερος είναι πάντα παθολογικός και υποδεικνύει δυσλειτουργία ήπατος και χοληφόρων. Η πιο κοινή αιτία του χολοστατικού ικτέρου κατά τους πρώτους μήνες ζωής είναι η ατρησία εξωηπατικών χοληφόρων (25%-40%) ακολουθούμενη από μια λίστα γενετικών νοσημάτων (25%).⁸ Τα βρέφη με ατρησία εξωηπατικών χοληφόρων εμφανίζονται αρχικά υγιή και αναπτύσσονται κανονικά, γεγονός που θα μπορούσε να εξαπατήσει τον γονέα ή τον ιατρό ότι ο ίκτερος προκαλείται από το μητρικό θηλασμό. Χολοστατικός ίκτερος μπορεί να οφείλεται σε βακτηριακή σήψη, υποφυσιακή ανεπάρκεια, χολόλιθους όπως επίσης σε γαλακτοζαιμία, τυροσιναιμία, διαταραχές σύνθεσης χολικών οξέων.⁹ Αυτά τα βρέφη συχνά εμφανίζονται

σοβαρά άρρωστα και η ανάγκη της έγκαιρης διάγνωσης έγκειται στην ύπαρξη θεραπευτικής αγωγής που αλλάζει ουσιαστικά την πρόγνωση.

Η προοδευτική οικογενής ενδοηπατική χολόσταση (PFIC) είναι ομάδα κληρονομικών νοσημάτων που εκδηλώνεται με χολόσταση, χαρακτηρίζεται από σοβαρό κνησμό και έλλειψη λιποδιαλυτών βιταμινών και αντιπροσωπεύει το 10 % της νεογνικής χολόστασης. Οι τύποι PFIC1 και PFIC2 έχουν χαμηλή γ-GT και διαφέρουν ως προς τις εξωηπατικές εκδηλώσεις ενώ η PFIC3 έχει υψηλή γ-GT, εμφανίζεται συνήθως αργότερα με πιο ήπιο κνησμό ή και κίρρωση στην εφηβεία και ενήλικο ζωή.¹⁰ Η κυστική ινώδης νόσο παρουσιάζει χολική κίρρωση στη δεύτερη δεκαετία της ζωής, με μόνο 1% των περιπτώσεων να εκδηλώνεται ως νεογνική χολόσταση. Η ανεπάρκεια α-1 αντιθρυψίνης



Σχήμα 2. Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης ηπατομεγαλίας με συνοδό υπογλυκαιμία

(A1ATD) είναι η συνηθέστερη γενετική ηπατική νόσος σε παιδιά παγκοσμίως. Οι δύο φαινότυποι της ανεπάρκειας κιτρίνης είναι η κιτρουλιναιμία τύπου II (CTLN2) και η νεογνική ενδοηπατική χολόσταση από έλλειψη κιτρίνης (NICCD). Η NICCD παρουσιάζεται με παροδική ενδοηπατική χολόσταση, λιπώδη διήθηση του ήπατος, καθυστέρηση ανάπτυξης, υποπρωτεϊναιμία, διαταραχή πήξης, ηπατομεγαλία ή και υπογλυκαιμία. Τα συμπτώματα της νόσου υποστρέφονται με κατάλληλη διαιτητική θεραπεία καθώς το παιδί μεγαλώνει.

Αναμένοντας τη διάγνωση, το νεογνό-βρέφος με χολόσταση ή ηπατική ανεπάρκεια δεν πρέπει να σιτίζεται με τροφή που περιέχει λακτόζη ή φρουκτόζη. Στον **Πίνακα 3** αναφέρονται μερικά κλινικά στοιχεία που θέτουν υπόνοια κληρονομικού μεταβολικού νοσήματος σε ασθενείς με ηπατική η εξελισσόμενη ηπατική νόσο.

Διαγνωστική προσέγγιση σε υποψία μεταβολικού ηπατικού νοσήματος

Η διαγνωστική προσέγγιση, βασισμένη στο προσεκτικό ιστορικό και την κλινική εξέταση, θα περιορίσει τη διαφορική διάγνωση και ο εργαστηριακός έλεγχος θα καθορίσει το βαθμό της ηπατικής δυσλειτουργίας. Ο χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων και η εξέλιξη μπορεί να δώσει μια ένδειξη για τη διάγνωση. Σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια, τα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα του ήπατος τείνουν να έχουν υψηλότερη χολερυθρίνη, βαρύτερη συνθετική δυσλειτουργία, υπογλυ-

καιμία και υπεραμμωναιμία σε σχέση με την ηπατική ανεπάρκεια μη μεταβολικής αιτιολογίας. Ως εκ τούτου ελαφρώς αυξημένες τρανσαμινάσες και χολερυθρίνη, με δυσανάλογα διαταραγμένη πήξη και υποπρωτεϊναιμία αυξάνουν την υποψία για μεταβολικό νόσημα.

Ο έλεγχος 1^{ης} γραμμής σε εγκεφαλοπαθητικό βρέφος με ηπατική ανεπάρκεια περιλαμβάνει γλυκόζη νηστείας, αμμωνία αίματος, αέρια αίματος, α-φετοπρωτεΐνη, αμινόγραμμα αίματος, γλυκόζη & κετόνες ούρων όταν ο ασθενής βρίσκεται σε ελεύθερη διαίτα. Η γλυκόζη νηστείας ελέγχεται μετά από 4 έως 6 ώρες νηστείας, και η σίτιση πρέπει να ξεκινήσει αμέσως, αν είναι ≤ 60 mg/dl. Ταυτόχρονη μέτρηση, αερίων αίματος, γαλακτικού οξέος και κετονών ούρων θα πρέπει να γίνει κατά την υπογλυκαιμία.

Μεταβολικές διαταραχές

Μερικές από τις σημαντικές μεταβολικές διαταραχές που συναντά κανείς στα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα είναι η υπεραμμωναιμία, η υπογλυκαιμία, η αύξηση του γαλακτικού οξέος με ή χωρίς μεταβολική οξέωση και κετονουρία. Η γαλακτοζαιμία, η τυροσιναιμία τύπου 1 και η κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη μπορούν να συνδυαστούν με νεφρική σωληριακή οξέωση.

1) Η υπεραμμωναιμία ορίζεται ως αμμωνία αίματος με επίπεδα άνω των 150 $\mu\text{mol/L}$ (255 $\mu\text{g/dl}$) για πρόωρα, άνω των 100 $\mu\text{mol/L}$ (170 $\mu\text{g/dl}$) για βρέφη και άνω

Πίνακας 4. ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΥΠΕΡΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΑΙΜΙΑ**ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΕ 51 ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΥΠΕΡΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΑΙΜΙΑ**

ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΝΟΣΗΜΑ	Αριθμός ασθενών (αγόρια)	Μέση ηλικία σε έτη κατά τη διάγνωση (εύρος)
Νόσος Wilson	18 (13)	7.5 (4.4–14.6)
Μυϊκή δυστροφία	14 (12)	2.2 (1.3–5)
Ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης	4 (2)	4.6 (2.5–7)
Σύνδρομο Alagille	4 (0)	4.1 (1–8.5)
Κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη	4 (2)	2.4 (1.8–3.5)
Γλυκογονίαση IX	3 (2)	5 (4–8)
Ανεπάρκεια τρανσκαρβαμυλάσης ορνιθίνης (OTC)	2 (0)	2.5 (2–3)
Σύνδρομο Shwachman	2 (2)	2.5 (2–3)

των 50 $\mu\text{mol/L}$ (85 $\mu\text{g/dl}$) για παιδιά και εφήβους. Οι ασθενείς με διαταραχές του κύκλου της ουρίας παρουσιάζουν τα υψηλότερα επίπεδα αμμωνίας, συνήθως πάνω από 400–500 $\mu\text{mol/L}$ (560–700 $\mu\text{g/dl}$) και συνοδό αλκάλωση στα αέρια αίματος. Τα επίπεδα αμμωνίας είναι μέτρια αυξημένα σε διαταραχές οξειδωσης λιπαρών οξέων (FAOD), οργανικές οξυουρίες (OA) και μιτοχονδριακά νοσήματα.¹¹

2) Γαλακτική οξέωση με ή χωρίς Υπογλυκαιμία / Υπεραμμωναιμία: Διαλείπουσα υπογλυκαιμία σε νηστεία και γαλακτική οξέωση, που ανταποκρίνεται στη χορήγηση δεξτρόζης, αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό των διαταραχών γλυκονογένεσης. Σε διαπιστωμένη υπογλυκαιμία χρειάζεται μέτρηση τόσο προγευματικής όσο και μετα-γευματικής γλυκόζης αίματος ταυτόχρονα με μέτρηση γαλακτικού οξέος πριν και μετά το γεύμα. Στο **σχήμα 2** παρουσιάζεται ένας απλός αλγόριθμος προσέγγισης υπογλυκαιμίας και ηπατομεγαλίας σε σχέση με το γαλακτικό οξύ ορού και τις κετόνες των ούρων. Εάν ένα βρέφος εμφανίζει επίμονη αύξηση γαλακτικού οξέος, ιδιαίτερα σε κατάσταση

ικανοποιητικής σίτισης (γλυκόζη 2 g/kg από το στόμα), τότε πρέπει να υποπτευθούμε μιτοχονδριακά νοσήματα. Διαρκής και σοβαρή υπογλυκαιμία με μεταβολική οξέωση (φυσιολογικό χάσμα ανιόντων) χωρίς κετόνες στα ούρα παρατηρείται στις διαταραχές οξειδωσης λιπαρών οξέων. Οι οργανικές οξυουρίες μπορούν να παρουσιάζουν είτε υπογλυκαιμία είτε υπεργλυκαιμία. Η υποχοληστερολαιμία και η πρωτεϊνουρία θέτει την υποψία διαταραχών γλυκοζυλίωσης (CDG) ενώ η κέτωση ειδικά σε νεογνό κατευθύνει σε μιτοχονδριακά νοσήματα ή οργανικές οξυουρίες.

Κοινά εργαστηριακά ευρήματα σαν δείκτες γενετικών νοσημάτων ήπατος

Η ευρεία χρήση βιοχημικών εξετάσεων ρουτίνας, αναδεικνύει ως τυχαίο εύρημα συχνά υπερτρανσαμινασαιμία στο γενικό πληθυσμό. Μελέτη σε δείγμα 412 παιδιών, που παραπέμφθηκαν σε τεταρτοβάθμιο νοσοκομείο, για μεμονωμένη υπερτρανσαμινασαιμία εξωηπατικής ή ηπατικής προέλευσης και απουσία τυπικών κλινικών ευρημάτων, το 12% αντιπροσώπευε

Πίνακας 5. ΛΙΠΩΔΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Το λιπώδες ήπαρ είναι μεταβολικό νόσημα

Σε μη παχύσαρκα παιδιά

Σε παχύσαρκα παιδιά <3 χρόνων

Σε παχύσαρκα παιδιά 3-10 χρ. πιθανότατα

Σε παχύσαρκα παιδιά >10 χρ. ίσως

γενετικό νόσημα (51 παιδιά).¹² Το 61% του αρχικού δείγματος (259 παιδιά) παρουσίασε αποκατάσταση των ηπατικών ενζύμων τους πρώτους 6 μήνες παρακολούθησης. Στην εμμένουσα υπερτρανσαμινασαιμία διαγνώστηκαν τα ακόλουθα αίτια, 45,1% (75 παιδιά): ηπατική νόσος σχετιζόμενη με παχυσαρκία, 5% (8 παιδιά): χολολιθίαση ή κύστη χοληδόχου πόρου, 4% (7 παιδιά): αυτοάνοσος ηπατίτιδα, 1,2% (3 παιδιά) κοιλιοκάκη και 30,7 % (51 παιδιά) γενετικά μεταβολικά νοσήματα. Συχνότερα από αυτά ήταν η νόσος Wilson και η μυϊκή δυστροφία, ενώ ο αριθμός των ασθενών και η ηλικία διάγνωσης φαίνονται στον **Πίνακα 4**.

Η συχνότερη αιτία εμμένουσας υπερτρανσαμινασαιμίας στα παιδιά φαίνεται ότι είναι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) που συνδέεται με την παχυσαρκία και εμφανίζεται κλινικά συνήθως μετά την ηλικία των 10 χρόνων. Είναι ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας που πλήττει το 25% των ενηλίκων και το 10%-20% του γενικού παιδιατρικού πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες. Η NAFLD είναι μια σύνθετη πολυπαραγοντική διαταραχή που περιλαμβάνει μυριάδες γενετικούς, μεταβολικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και συνδέεται στενά με την αντίσταση στην ινσουλίνη, το μεταβολικό σύνδρομο, την παχυσαρκία, το διαβήτη και πολλές άλλες ασθένειες.¹³ Τα γενετικά/μεταβολικά νοσήματα αντιπροσωπεύουν το 20-30 % των περιπτώσεων NAFLD, έτσι στα βρέφη και μικρά παιδιά με λιπώδη διήθηση του ήπατος επιβάλλεται έλεγχος για κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα (**Πίνακας 5**).

Συμπεράσματα

Η διάγνωση της μεταβολικής ηπατικής νόσου απαιτεί

υψηλό επίπεδο διαγνωστικής υποψίας. Για τη βελτίωση της διαγνωστικής προσπέλασης, η καλή γνώση της κλινικής εικόνας και των βιοχημικών δεικτών είναι θεμελιώδης. Η έγκαιρη αναγνώριση τους έχει μεγάλη σημασία, καθώς πολλά είναι θεραπεύσιμα και η καθυστέρηση στην αρχική θεραπεία οδηγεί σε μόνιμη νευρολογική αναπηρία. Επίσης είναι απαραίτητη η έγκαιρη διάγνωση των νοσημάτων με αντένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος.

Μια σταδιακή και μεθοδολογική προσέγγιση με απλές αρχικά εξετάσεις μπορεί να βοηθήσει στη διαγνωστική προσέγγιση των μεταβολικών νοσημάτων του ήπατος συμβάλλοντας στην αποφυγή άσκοπης και δαπανηρής διερεύνησης. Η οριστική διάγνωση απαιτεί εξειδικευμένη εμπειρία και χρήση ενζυμικών και κυρίως νέων μοριακών τεχνικών. Σήμερα καθώς ανοίγουμε το κουτί της Πανδώρας ολόκληρου του γονιδιώματος στεκόμαστε στο κατώφλι ενός εικονικού τσουνάμι γενετικών πληροφοριών με μεταλλάξεις, πολυμορφισμούς, παραλλαγές άγνωστης σημασίας και χρειαζόμαστε τον κλινικό γιατρό που είναι σε θέση να αναγνωρίσει τον φαινότυπο και να κατευθύνει την τελική διάγνωση.

Συνοψίζοντας τα πρακτικά σημεία:

- Υποψιαζόμαστε κληρονομικό μεταβολικό νόσημα σε οποιαδήποτε ανεξήγητη ηπατική νόσο, ιδιαίτερα με άμεση υπερχολερυθριναιμία, που παρουσιάζεται σε νεογνά, βρέφη και παιδιά
- Η διατροφή αποτελεί πρωταρχική θεραπεία για τα μεταβολικά ηπατικά νοσήματα. Αρχικά χρειάζεται, διακοπή χορήγησης λακτόζης σε κάθε άρρωστο νεογνό-βρέφος και επαρκή θερμιδική κάλυψη
- Διερευνήστε περαιτέρω την υπογλυκαιμία λαμβάνοντας δείγμα αίματος κατά τη στιγμή της υπογλυκαιμίας για ενδιάμεσους μεταβολίτες (γλυκόζη, γαλακτικό, ελεύθερα λιπαρά οξέα και 3-υδροξυβουτυρικό), δείγμα για ενδοκρινικό έλεγχο και προφίλ ακυλοκαρντινών. Θα πρέπει να αναλυθούν τα επόμενα ούρα για οργανικά οξέα
- Πάντα να μετράτε αμμωνία σε οποιοδήποτε νεογνό / βρέφος / παιδί / ενήλικα με ανεξήγητη εγκεφαλοπάθεια είτε κυμαινόμενη είτε επεισοδιακή και νευρολογικές εκδηλώσεις όπως διαταραχές της συμπεριφοράς, κεφαλαλγία και εμέτους
- Αποκλείστε λυσοσωμικά νοσήματα σε βρέφος ή παιδί με ανεξήγητη ηπατοσπληνομεγαλία

- Λιπώδης διήθηση του ήπατος, στη βρεφική και πρώιμη παιδική ηλικία, θέτει υπόνοια μεταβολικού νοσήματος

- Οι διαταραχές οξειδωσης των λιπαρών οξέων μπορούν να προκαλέσουν ή να τροποποιήσουν τη φυσική πορεία οξείας ηπατικής ανεπάρκειας που προκαλείται από άλλα αίτια. Η αύξηση των αμινοξέων πλάσματος και η χαμηλή καρνιτίνη μπορούν να προβλέψουν την

κακή έκβαση σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια.¹³

- Όπου ενδείκνυται, η μεταμόσχευση ήπατος παρέχει δια βίου διόρθωση του υποκείμενου μεταβολικού νοσήματος

- Πολλά ηπατικά νοσήματα είναι γενετικά νοσήματα και όλες οι οικογένειες πρέπει να λαμβάνουν γενετική καθοδήγηση. ■

ABSTRACT

Signs and symptoms of metabolic liver disease

E. Lykopoulos

A wide range of inherited metabolic disorders (MDs) lead to biochemical disturbances within the liver, either directly or indirectly. Although individually these disorders are rare, collectively they make up a significant proportion of liver disease, particularly in infants and children. Nearly half of the children with chronic liver disorders have a genetic cause and approximately 20% of pediatric liver transplantations are performed in children with MDs. They range from defects of energy metabolism such as glycogen storage disease, fatty acid oxidation defects and respiratory chain disorders through disorders of peroxisomal and lysosomal function to urea cycle defects, copper and bile acid metabolism. Attention is focused on five clinical presentations: hepatomegaly and hepatosplenomegaly, encephalopathy and/or recurrent vomiting, pediatric acute liver fail-

ure (PALF), cirrhosis with or without portal hypertension and cholestatic liver disease. Some of the important metabolic dysfunctions one encounters are hyperammonemia, hypoglycemia, hyperlactatemia with or without metabolic acidosis and ketonuria. It is essential to diagnose these disorders as early as possible as many are treatable and any delay in diagnosis may result in severe sequelae. For many disorders, definitive diagnosis requires specialist expertise, often using molecular or cellular techniques. However once the evidence of clinical liver disease is apparent, most disorders are associated with characteristic findings on routine laboratory testing that should raise the suspicion of an underlying metabolic condition. All families should receive genetic advice and pre-emptive management of future affected siblings.

KEY WORDS: Inborn errors of metabolism, metabolic liver disease; cholestasis; hepatomegaly; splenomegaly; encephalopathy; liver failure; hypoglycaemia

1. Sze YK, Dhawan A, Taylor RM, Bansal S, Mieli-Vergani G, Rela M, Heaton N. Pediatric liver transplantation for metabolic liver disease: experience at King's College Hospital. *Transplantation* 2009; 87:87-93.
2. Nicastro E and D'Antiga L. Next Generation Sequencing in Pediatric Hepatology and Liver Transplantation, *Liver Transplantation* 2018;24 282-293
3. Clayton P, Inborn errors presenting with liver dysfunction. *Semin Neonatol* 2002; 7: 49-63
4. Ah Mew N, Krivitzky L, McCarter R, Batshaw M, Tuchman M. Urea Cycle Disorders Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. Clinical outcomes of neonatal onset proximal versus distal urea cycle disorders do not differ. 2013; *J Pediatr* 162:324-329
5. Hegarty R, Hadzic N, Gissen P, Dhawan A. Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King's College Hospital experience. *Eur J Pediatr* 2015; 174:1387-1392.
6. Menezes MJ, Riley LG, Christodoulou J. Mitochondrial respiratory chain disorders in childhood: insights into diagnosis and management in the new era of genomic medicine. *Biochim Biophys Acta* 2014;1840:1368-1379
7. Gallagher RC, Lam C, Wong D, Cederbaum S, Sokol RJ. Significant hepatic involvement in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr* 2014; 164:720-725.
8. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64:154-168
9. McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol* 2002; 7: 153-165.
10. Stapelbroek J, Van Erpecum K, Klomp L, Houwen R, Liver disease associated with canalicular transport defects: Current and future therapies *Journal of Hepatology* 2010; 52:258-271
11. Braissant O, McLin VA, Cudalbu C. Ammonia toxicity to the brain. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:595-612
12. Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, Cirillo F, and Vegnente A, Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders, *J Gastroenterol* 2005; 40:820-826
13. Temple J, Cordero P, Li J, Nguyen V and Oben J A Guide to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Childhood and Adolescence. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17, 947
14. Sood V, Rawat D, Khanna R and all Study of Carnitine/Acylcarnitine and Amino Acid Profile in Children and Adults With Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:869-875.

Διατροφή παιδιού με χρόνια ηπατοπάθεια - χορήγηση βιταμινών

Χ. Ν. Κατσαγώνη

Κλινική Διαιτολόγος Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία»
Επ. συνεργάτιδα Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ήπαρ είναι ένα ζωτικό όργανο που παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση των διαφόρων μεταβολικών διεργασιών του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένων της ρύθμισης του μεταβολισμού των πρωτεϊνών, του λίπους και των υδατανθράκων· της αποθήκευσης και της ενεργοποίησης των διαφόρων βιταμινών, καθώς και της αποδόμησης και απομάκρυνσης από το σώμα των τοξικών ουσιών που παράγονται στον οργανισμό. Στα παιδιά με χρόνια ηπατική νόσο, η διαταραχή αυτών των διεργασιών οδηγεί σε διατάραξη της φυσιολογικής διαδικασίας της πέψης και της απορρόφησης θρεπτικών συστατικών, που επί απουσίας θεραπείας συντελούν στην εμφάνιση υποσιτισμού. Ο επιπολασμός του υποσιτισμού στα παιδιά με χρόνια ηπατική νόσο είναι αυξημένος, επηρεάζοντας αρνητικά τη νευρογνωστική και τη σωματική ανάπτυξή τους. Επιπλέον, σε αρκετά παιδιά με χρόνια

ηπατική νόσο ενδεχομένως να απαιτηθεί μεταμόσχευση ήπατος, γεγονός που έχει συνδεθεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα στην περίπτωση που συνυπάρχουν διαταραχές της κατάστασης θρέψης. Η έγκαιρη αναγνώριση των διατροφικών αναγκών αλλά και των ελλείψεων των παιδιών με χρόνια ηπατική νόσο αποτελούν τους βασικούς πυλώνες της διατροφικής φροντίδας των ασθενών από το σύνολο της διεπιστημονικής ομάδας που θα αναλάβει τη διαχείρισή τους, δεδομένης της πολυπαραγοντικής φύσης του προβλήματος. Η δημοσίευση αυτή έχει σκοπό να περιγράψει τις διατροφικές απαιτήσεις των παιδιών με χρόνια ηπατική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης βιταμινών, καθώς και τους τρόπους διόρθωσης τυχόν διατροφικών ελλειμμάτων, με σκοπό τη βελτιστοποίηση της διατροφικής τους κατάστασης και την έκβαση της μεταμόσχευσης του ήπατος.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Χρόνια ηπατική νόσος, διατροφή, διατροφική φροντίδα, βιταμίνες, υποσιτισμός

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Χ. Ν. Κατσαγώνη, Διεύθυνση: Γραφείο Διαιτολόγων, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Θηβών & Παπαδιαμαντοπούλου, Αθήνα, Τ.Κ. 11527, Τηλέφωνο: 210 74 67 148, e-mail: christina.katsagoni@gmail.com

Εισαγωγή

Οι χρόνιες ηπατοπάθειες (ΧΗ) στα παιδιά περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα παθήσεων του ήπατος με σημαντικές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία. Ως χρόνια ηπατοπάθεια ορίζεται η προοδευτική καταστροφή και αντικατάσταση του ηπατικού παρεγχύματος από ουλώδη ιστό που οδηγεί σε ίνωση και κίρρωση, διάρκειας τουλάχιστον έξι μηνών¹. Οι ηπατικές νόσοι στα παιδιά συχνά υποεκτιμώνται ή υπο-διαγιγνώσκονται και αυτό γιατί στη συντριπτική πλειονότητα των νοσημάτων αυτών, ειδικά στα πρώτα στάδια, παρατηρούνται μόνο μη-ειδικά συμπτώματα, όπως κόπωση, ανορεξία, ασαφές κοιλιακό άλγος ή ηπατοσπληνομεγαλία. Επιπλέον, στις αιτίες των ΧΗ στα παιδιά περιλαμβάνονται πολλές φορές σπάνιες γενετικές διαταραχές που διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία (**Πίνακας 1**)². Ως εκ τούτου, ο επιπολασμός των ΧΗ στα παιδιά παραμένει άγνωστος. Τα μόνα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται από τις ΗΠΑ, αναφέροντας ότι οι νοσηλείες παιδιών με ηπατική νόσο φτάνουν τις 15.000 κάθε χρόνο, χωρίς αντίστοιχα στοιχεία για την Ευρώπη³.

Ο ρόλος του ήπατος στη ρύθμιση των διαφόρων μεταβολικών διεργασιών του οργανισμού είναι καθοριστικός, συμμετέχοντας στη ρύθμιση του μεταβολισμού των πρωτεϊνών, του λίπους και των υδατανθράκων· στην αποθήκευση και την ενεργοποίηση των διαφόρων βιταμινών, καθώς και στην αποδόμηση και απομάκρυνση από το σώμα των τοξικών ουσιών. Στα παιδιά με ΧΗ, η διαταραχή αυτών των διεργασιών οδηγεί σε διατάραξη της φυσιολογικής διαδικασίας της πέψης και της απορρόφησης θρεπτικών συστατικών, που επί απουσίας θεραπείας συντελούν στην εμφάνιση υποσιτισμού⁴. Περίπου το 25% των παιδιών με ΧΗ παγκοσμίως είναι υποσιτισμένα, με την επίπτωση του υποσιτισμού να είναι υψηλότερη στις αναπτυσσόμενες χώρες. Επιπλέον, πολλά παιδιά με ΧΗ θα χρειαστούν μεταμόσχευση ήπατος, ενώ η παρουσία υποσιτισμού έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας.

Η παρούσα ανασκόπηση έχει σκοπό να περιγράψει τις διατροφικές απαιτήσεις των παιδιών με χρόνια ηπατική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης βιταμινών, καθώς και τους τρόπους διόρθωσης τυχόν διατροφικών ελλειμμάτων, με σκοπό τη βελτιστοποίηση της διατροφικής τους κατάστασης και την έκβαση

της μεταμόσχευσης του ήπατος.

Α. Μηχανισμοί υποσιτισμού στα παιδιά με χρόνια ηπατοπάθεια

Μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη

Τα παιδιά με ΧΗ συχνά δεν μπορούν να προσλάβουν τις απαιτούμενες θερμίδες για την κάλυψη των ενεργειακών τους αναγκών. Οι παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτό είναι ο πρόωρος κορεσμός και η ανορεξία, η ναυτία και ο εμετός⁴. Η ανορεξία οφείλεται συνήθως σε αλλαγές στο μεταβολισμό των αμινοξέων και κυρίως στην αύξηση των επιπέδων τρυπτοφάνης, που είναι η πρόδρομη ένωση της σεροτονίνης, η οποία με τη σειρά της αποτελεί ρυθμιστή της όρεξης. Επιπλέον, στα παιδιά με ΧΗ παρατηρείται έντονη κοιλιακή δυσφορία λόγω της παρουσίας ασκίτη και της οργανομεγαλίας, που έχουν ως αποτέλεσμα τον πρώιμο κορεσμό. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών ενισχύουν τα συμπτώματα ναυτίας και εμέτου που παρατηρούνται σε αυτά τα παιδιά.

Αυξημένες ενεργειακές ανάγκες

Οι ενεργειακές ανάγκες των παιδιών με ΧΗ παρουσιάζουν αύξηση που ανέρχεται στο 140-150% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας σε σύγκριση με τις ανάγκες των παιδιών χωρίς ΧΗ. Διάφοροι παράγοντες έχουν προταθεί ως αιτίες υπερμεταβολισμού στα παιδιά με ΧΗ, συμπεριλαμβανομένων του ασκίτη και της πυλαίας υπέρτασης. Η κατάσταση αυτή επιδεινώνεται περισσότερο ως αποτέλεσμα των επακόλουθων της ΧΗ, όπως των επεισοδίων σήψης λόγω περιτονίτιδας ή χολαγγειίτιδας, της αιμορραγίας των κιστών και άλλων⁵.

Διαταραγμένος μεταβολισμός υποστρώματος/Δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών

Τα παιδιά με ΧΗ παρουσιάζουν μειωμένα αποθέματα γλυκογόνου, γεγονός που συμβάλλει στην αύξηση της χρήσης των πρωτεϊνών λόγω νεογλυκογένεσης. Ωστόσο, η ικανότητα του ήπατος για πρωτεϊνοσύνθεση στη ΧΗ είναι περιορισμένη, εξαιτίας της αυξημένης αποικοδόμησης των πρωτεϊνών και της μειωμένης λειτουργίας των ηπατοκυττάρων. Κατά συνέπεια, μπορεί να παρατηρηθεί υποαλβουμιναιμία, οδηγώντας σε περιφερικό οίδημα και ασκίτη. Επιπλέον, στη ΧΗ οι συγκεντρώσεις των αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσού

Πίνακας 1. ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΑΙΤΙΕΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ²

Βρέφη	Μεγαλύτερα παιδιά και έφηβοι
Χολοστατικά σύνδρομα	NAFLD/NASH
Ατρησία χοληφόρων	Νόσος Wilson
Σύνδρομο Alagille	Αυτοάνοση ηπατίτιδα/ αυτοάνοση σκληρυντική χολαγγειίτιδα
Χολολιθίαση	Ιογενής ηπατίτιδα
Καλοήθης επαναλαμβανόμενη ενδοηπατική χολόσταση/	Τοξικοί παράγοντες (αλκοόλ/φάρμακα)
Προοδευτική οικογενής ενδοηπατική χολόσταση	Ενδογενή μεταβολικά νοσήματα
Ιδιοπαθής νεογνική ηπατίτιδα	Κυστική ίνωση
Κυστική ίνωση	Ανεπάρκεια της α-1 αντιθρυψίνης
Ανεπάρκεια της α-1 αντιθρυψίνης	Σύνδρομο Alagille
Υποθυρεοειδισμός	Καλοήθης επαναλαμβανόμενη ενδοηπατική χολόσταση/
Νεογνική αιμοχρωμάτωση	Προοδευτική οικογενής ενδοηπατική χολόσταση
Ενδογενή μεταβολικά νοσήματα	
Διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων	
Διαταραχές των υπεροξειδωσμάτων	
Διαταραχές του μεταβολισμού των αμινοξέων	
Διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων	
Τραύμα	
Νεοπλασίες	

NAFLD: μη-αλκοολική λιπώδη νόσος του ήπατος, NASH: μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα.

(BCAAs) στον ορό μειώνονται, ενώ οι συγκεντρώσεις των αρωματικών αμινοξέων (AAA) φαινυλαλάνινης και τυροσίνης αυξάνονται, με αποτέλεσμα τη χαμηλή

αναλογία BCAAs προς AAA. Το γεγονός αυτό έχει συσχετιστεί τόσο με ιστολογική βλάβη όσο και εγκεφαλοπάθεια.

Η παρουσία χολόστασης στα παιδιά με ΧΗ έχει ως αποτέλεσμα τη δυσαπορρόφηση λίπους και λιποδιαλυτών βιταμινών, λόγω της μειωμένης απελευθέρωσης χολικών αλάτων στο λεπτό έντερο. Η έκταση της δυσαπορρόφησης στους ασθενείς με ΧΗ χωρίς σχετική χολοστατική νόσο είναι επί του παρόντος θέμα αντιπαράθεσης. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι ανεξάρτητα από την αιτιολογία, οι ασθενείς ΧΗ εμφανίζουν βακτηριδιακή υπερανάπτυξη λόγω της μειωμένης κινητικότητας του λεπτού εντέρου και της πυλαίας υπέρτασης, που τελικά συνεισφέρει στη δυσαπορρόφηση του λίπους. Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι ούτε το λίπος αλλά ούτε και η πρωτεΐνη παρουσιάζουν δυσαπορρόφηση, εκτός των περιπτώσεων συνυπάρχουσας νόσου του παγκρέατος ή των χοληφόρων⁶.

Β. Διατροφική αξιολόγηση στα παιδιά με χρόνια ηπατοπάθεια

Η διατροφική αξιολόγηση είναι ζωτικής σημασίας για τη διαχείριση των παιδιών με ΧΗ. Οι μετρήσεις σωματικού βάρους και ύψους και ο επακόλουθος Δείκτης Μάζας Σώματος θεωρούνται ανακριβείς για την αξιολόγηση του υποσιτισμού στα παιδιά με ΧΗ, ιδίως στις περιπτώσεις που συνυπάρχουν κατακράτηση υγρών, ασκίτης και οργανομεγαλία. Το σωματικό βάρος φαίνεται να υποτιμά την παρουσία υποσιτισμού στα παιδιά με ΧΗ έως και 50%. Η παρακολούθηση των αλλαγών των σωματομετρικών δεικτών μέσω των καμπυλών ανάπτυξης φαίνεται να αποτελεί πιο ευαίσθητο δείκτη της αξιολόγησης της ανάπτυξης, αλλά τυχόν αλλαγές ενδεχομένως να παρατηρούνται σε ήδη εγκατεστημένο υποσιτισμό⁴.

Η μέθοδος μέτρησης των δερματικών πτυχών τρικεφάλου και ωμοπλάτης, της περιφέρειας μέσου βραχίονα και ο προσδιορισμός της επιφάνειας των μυών του βραχίονα θεωρούνται πιο ευαίσθητοι δείκτες της διατροφικής κατάστασης των παιδιών με ΧΗ και δεν επηρεάζονται από την κατακράτηση υγρών. Αλλαγές των παραπάνω δεικτών αντανακλούν σε αλλαγές των επιπέδων σωματικού λίπους και πρωτεΐνης, ακόμα και χωρίς αλλαγές στο σωματικό βάρος ή το ύψος των παιδιών⁷.

Ο προσδιορισμός των επιπέδων αλβουμίνης και η προαλβουμίνη έχουν περιορισμένη χρησιμότητα σε παιδιά με ΧΗ. Η αλβουμίνη μπορεί να είναι μειωμένη

λόγω της δυσλειτουργίας στην συνθετική ικανότητα του ήπατος ή της παρουσίας φλεγμονής. Η προαλβουμίνη είναι ένας πιο ευαίσθητος δείκτης αξιολόγησης του υποσιτισμού σε σύγκριση με την αλβουμίνη, καθώς έχει μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής (2 ημέρες σε σύγκριση με 18-20 ημέρες). Ωστόσο, έχουν αναφερθεί φυσιολογικά επίπεδα προαλβουμίνης σε περιπτώσεις χρόνιου υποσιτισμού. Αν και υπάρχουν μειονεκτήματα για κάθε ένα από τα παραπάνω εργαλεία αξιολόγησης, ένας συνδυασμός των προαναφερθέντων εργαλείων μπορεί να αξιολογήσει με μεγαλύτερη σαφήνεια τον υποσιτισμό⁷.

Γ. Διατροφική αντιμετώπιση παιδιών με χρόνια ηπατοπάθεια

Λόγω των αυξημένων ενεργειακών απαιτήσεων των παιδιών με ΧΗ, η συνολική προσλαμβανόμενη ενέργεια πρέπει να αυξηθεί στο 140-150% της μέσης εκτιμώμενης απαίτησης (EAR). Αυτό μπορεί να επιτευχθεί είτε μέσω αύξησης της εκ του στόματος εντερικής σίτισης είτε μέσω χρήσης κατάλληλων διατροφικών συμπληρωμάτων από το στόμα (ONS). Σε περίπτωση που δεν επιτυγχάνεται η κάλυψη των ενεργειακών αναγκών από το στόμα και επί λειτουργικού γαστρεντερικού σωλήνα, απαιτείται η τοποθέτηση κατάλληλου καθετήρα εντερικής σίτισης, διαφορετικά απαιτείται παρεντερική σίτιση, όπως θα αναλυθεί διεξοδικά παρακάτω.

Υδατάνθρακες

Οι υδατάνθρακες αποτελούν σημαντική πηγή ενέργειας και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αύξηση της προσλαμβανόμενης ενέργειας. Οι σύνθετοι υδατάνθρακες όπως η μαλτοδεξτρίνη και τα πολυμερή γλυκόζης είναι ιδιαίτερα χρήσιμα, καθώς η κατάλληλη χρήση τους μπορεί να αυξήσει την ενεργειακή πυκνότητα του προσφερόμενου γάλακτος, ώστε αυτό να αποδίδει 1 kcal / mL. Στα βρέφη, τα πολυμερή γλυκόζης μπορούν να προστεθούν και στα γεύματα, ενώ στα μεγαλύτερα παιδιά μπορεί να χορηγηθούν ως ένα συμπληρωματικό ρόφημα ή να αναμειχθούν με τα υγρά και τα τρόφιμα⁸.

Πρωτεΐνες

Στα παιδιά με ΧΗ σπάνια απαιτείται περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης πρωτεϊνών. Συνήθως απαι-

Πίνακας 2. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΛΙΠΟΔΙΑΛΥΤΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ⁴

Βιταμίνη Α	Βιταμίνη D	Βιταμίνη Ε	Βιταμίνη Κ
Εργαστηριακοί δείκτες: ρετινόλη ορού, πρωτεΐνη δέσμευση της ρετινόλης, δοσοεξαρτώμενη απάντηση στη χορήγηση ρετινόλης	Εργαστηριακοί δείκτες: 25-OH βιταμίνη D στον ορό	Εργαστηριακοί δείκτες: τοκοφερόλη ορού, α-τοκοφερόλη/ ολικά λιπίδια	Εργαστηριακοί δείκτες: PT/INR
Σύσταση χορήγησης: 1000 IU/kg/ημ έως 25000 IU υδατοδιαλυτής μορφής, <10kg ΣΒ έναρξη δόσης με 5000 IU/ημ, >10kg ΣΒ έναρξη δόσης με 10000 IU/ημ	Σύσταση χορήγησης χοληκαλσιφερόλης: >40kg ΣΒ με επίπεδα ορού <10 ng/mL: 5000 IU/ημ 11-19 ng/mL: 4000 IU/ημ 20-29 ng/mL: 3000 IU/ημ <40kg 120-200 IU/kg ΣΒ	Σύσταση χορήγησης d-a-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS): 15-25 IU/kg/ημ	Σύσταση χορήγησης: 2,5-5 mg/ημ 2-7 φορές/εβδομάδα, 1-10 mg ενδοφλεβίως όταν απαιτείται

INR: διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο, IU: διεθνής μονάδες, kg: χιλιόγραμμα, PT: χρόνος προθρομβίνης, ΣΒ: σωματικό βάρος.

τούνται 2-3 gr/kg/ημέρα πρωτεΐνης, ενώ καλή ανοχή παρατηρείται στα 4 gr/kg/ημέρα στα παιδιά χωρίς εγκεφαλοπάθεια. Σοβαρός περιορισμός της πρόσληψης πρωτεϊνών (<2 gr/kg/ημέρα) ενδεχομένως να απαιτηθεί προσωρινά στο πλαίσιο οξείας ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ωστόσο δεν πρέπει να διατηρηθεί μακροπρόθεσμα, καθώς αυτό θα οδηγήσει σε ενδογενή μυϊκό καταβολισμό⁹.

Δεδομένης της μη φυσιολογικής αναλογίας AAA προς BCAA στα παιδιά με ΧΗ, ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον παρατηρείται στο αν τα εμπλουτισμένα με BCAA πόσιμα διατροφικά συμπληρώματα θα μπορούσαν να προσφέρουν κάποιο επιπλέον διατροφικό όφελος στα παιδιά με ΧΗ. Επί του παρόντος, δεν φαίνεται να υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χρήση τους στη συνήθη κλινική πρακτική, παρόλο που έχουν αναφερθεί μελέτες με κάποιο πιθανό όφελος⁴.

Λιπίδια

Τα λιπαρά οξέα μέσης αλύσου (MCTs) σε αντίθεση με τα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (LCTs) απορροφώνται γρηγορότερα, καθώς δεν απαιτείται ο σχηματισμός

μικκυλίων για τη μεταφορά τους μέσα στο εντερικό κύτταρο και διέρχονται κατευθείαν από το εντερικό κύτταρο στην πυλαία κυκλοφορία. Το 95% των MCTs απορροφάται ακόμη και από τα παιδιά με πολύ σοβαρά χολοστατικά σύνδρομα και επομένως τα MCTs είναι κρίσιμα για τη διατροφική φροντίδα των παιδιών με ΧΗ, όπου η απορρόφηση των LCTs είναι εξαιρετικά περιορισμένη. Παρόλο που το 30-50% του συνολικού προσλαμβανόμενου λίπους θα πρέπει να παρέχεται με τη μορφή των MCTs, η συνολική πρόσληψη λίπους δεν θα πρέπει να περιορίζεται με στόχο την εξασφάλιση της πρόσληψης των απαραίτητων λιπαρών οξέων.

Στα μεγαλύτερα παιδιά, τα MCTs μπορούν να προστεθούν στα γεύματα με παράλληλη εξισορρόπηση των πηγών λίπους υψηλής περιεκτικότητας σε LCPs. Στα βρέφη, υπάρχουν φόρμουλες που περιέχουν έως και 75% MCTs, όμως η χορήγηση φόρμουλας με περιεκτικότητα MCTs πάνω από 80% μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη απαραίτητων λιπαρών οξέων. Η ελάχιστη πρόσληψη λινολεϊκού οξέος που συνιστάται στα βρέφη είναι 1-2% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας, με αναλογία λινολεϊκού προς λινολενικό οξύ 5:

15,1. Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα μπορεί να χορηγηθούν μέσω χρήσης καρυδέλαιου ή ιχθυέλαιου, καθώς και από τρόφιμα προϊόντα πλούσια σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως είναι ο κρόκος αυγού⁴.

Λιποδιαλυτές βιταμίνες

Στις περιπτώσεις που η άμεση χολερυθρίνη ορού είναι μεγαλύτερη από 2mg/dL, απαιτείται συμπληρωματική χορήγηση λιποδιαλυτών βιταμινών. Ο ρόλος του χολικού οξέος ορού ως δείκτη παρακολούθησης της ανεπάρκειας των λιποδιαλυτών βιταμινών παραμένει υπό διερεύνηση. Στα βρέφη με ατρησία χοληφόρων, η ολική χολερυθρίνη ορού φαίνεται ότι είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης της έλλειψης λιποδιαλυτών βιταμινών σε σύγκριση με τα χολικά οξέα του ορού, αν και οι δύο δείκτες είναι προβληματικοί ως προς τη χρήση τους. Στον Πίνακα 2 αναφέρονται αναλυτικά οι οδηγίες για την παρακολούθηση και τη συμπληρωματική χορήγηση λιποδιαλυτών βιταμινών στα παιδιά με ΧΗ⁴.

Υδατοδιαλυτές βιταμίνες/ιχνοστοιχεία/μέταλλα

Η συμπληρωματική χορήγηση υδατοδιαλυτών βιταμινών θα πρέπει να γίνεται με τη μορφή ενός πολυβιταμινούχου σκευάσματος, εφόσον η πρόσληψή τους δεν καλύπτεται μέσω της τροφής ή των χορηγούμενων εντερικών σκευασμάτων. Για τα μέταλλα, όπως το σελήνιο, ο ψευδάργυρος, το ασβέστιο και το μαγνήσιο, η συμπληρωματική χορήγησή τους θα πρέπει να γίνεται ανάλογα με τα επίπεδά τους στο πλάσμα. Στα παιδιά με χρόνια μικροσκοπική απώλεια αίματος απαιτείται συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου. Η ανεπάρκεια ψευδαργύρου και μαγνησίου πρέπει να ανιχνεύεται και να αντιμετωπίζεται, καθώς ο ψευδάργυρος παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και την επούλωση των ιστών, ενώ το μαγνήσιο μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της κατάστασης των οστών.

Δ. Επιλογή κατάλληλης οδού χορήγησης σίτισης στα παιδιά με ΧΗ

Η εντερική διατροφή υπερέχει της παρεντερικής διατροφής για πολλούς λόγους: είναι φθηνότερη, δεν αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων που σχετίζονται με τον καθετήρα, διατηρεί την ανοσία του γαστρεντερικού σωλήνα, την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού,

ενώ μειώνει την πιθανότητα βακτηριδιακής υπερανάπτυξης. Όπως ήδη αναφέρθηκε, σε πολλά παιδιά με ΧΗ που δεν μπορούν να λάβουν εκ του στόματος τις απαιτούμενες ανάγκες, χρησιμοποιούνται καθετήρες εντερικής σίτισης. Η γαστροστομία θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται στα παιδιά με ΧΗ εξαιτίας της πυλαίας υπέρτασης, της δυσκολίας τοποθέτησης στομίας λόγω της οργανομεγαλίας, αλλά και του κινδύνου περιτονικής μόλυνσης στα παιδιά με ασκίτη. Ιδιαίτερα χρήσιμη μπορεί να φανεί στις περιπτώσεις σταθερής χρόνιας ηπατικής νόσου, όπως στην περίπτωση παιδιών με κυστική ίνωση. Η χρήση σύγχρονων μαλακών καθετήρων σίτισης επιτρέπει τη χρήση τους ακόμα και στις περιπτώσεις παιδιών με προβλήματα στον οισοφάγο. Η εντερική σίτιση μέσω καθετήρα κατά διάρκεια της νύχτας είναι συνήθως η πρώτη επιλογή, καθώς επιτρέπει τη σίτιση εκ του στόματος κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η νυκτερινή σίτιση είναι επίσης χρήσιμη σε βρέφη με σοβαρή ΧΗ, καθώς αποτρέπει την υπογλυκαιμία νηστείας και μειώνει τον καταβολισμό των πρωτεϊνών.

Πιο εντατική εντερική σίτιση θα χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του υποσιτισμού στα παιδιά με ΧΗ. Ωστόσο, η μακρόχρονη χρήση καθετήρων σίτισης μπορεί να οδηγήσει σε αποστροφή της τροφής, ιδίως στα βρέφη. Συνεπώς, για την καλύτερη φροντίδα αυτών των ασθενών απαιτείται η συμμετοχή μίας διεπιστημονικής ομάδας στήριξης, που εκτός της ιατρικής ομάδας θα απαρτίζεται από διαιτολόγους, ψυχολόγους και λογοθεραπευτές⁹.

Μερικά παιδιά με ΧΗ θα χρειαστούν ολική παρεντερική σίτιση. Αυτά περιλαμβάνουν τα παιδιά που δεν μπορούν ανεχθούν την εντερική σίτιση λόγω μειωμένης εντερικής απορρόφησης, απόφραξης ή έντονης συμπτωματολογίας. Η χρήση παρεντερικής διατροφής για μικρό χρονικό διάστημα δεν φαίνεται να επιβαρύνει τη λειτουργία του ήπατος και των χοληφόρων ή να επιδεινώνει τη χολόσταση, παρόλο που οι επιπλοκές αυτές μπορούν να παρατηρηθούν από τη μακρόχρονη χρήση της. Τα επίπεδα τριγλυκεριδίων θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά στα παιδιά με σοβαρή ηπατική νόσο, ηπατική εγκεφαλοπάθεια και σήψη. Σε περίπτωση εγκεφαλοπάθειας, η περιεκτικότητα της παρεντερικής σε αμινοξέα θα πρέπει να μειώνεται στα 1-2 gr/kg/ημέρα⁴.

Ε. Η επίδραση της μεταμόσχευσης ήπατος στη διατροφική κατάσταση των παιδιών με ΧΗ

Ο υποσιτισμός αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου νοσηρότητας και θνητότητας στις περιπτώσεις μεταμόσχευσης ήπατος και συνεπώς η διατροφική υποστήριξη των παιδιών πριν από τη μεταμόσχευση σύμφωνα με τις διατροφικές οδηγίες που αναφέρθηκαν παραπάνω είναι ύψιστης σημασίας. Τα παιδιά που είναι σοβαρά υποσιτισμένα πριν από τη μεταμόσχευση θα χρειαστούν υποστήριξη μέσω παρεντερικής σίτισης περι-χειρουργικά, ενώ τα παιδιά με καλή διατροφική κατάσταση πριν από τη μεταμόσχευση μπορούν να ξεκινήσουν εντερική σίτιση με σταδιακή αύξηση των θερμίδων μέσα σε 3-5 ημέρες μετεγχειρητικά.

Μετεγχειρητικά, απαιτείται η χορήγηση ενέργειας τουλάχιστον στο 120% της μέσης εκτιμώμενης απαίτησης θερμίδων, μέσω της χρήσης υπερθερμιδικών εντερικών σκευασμάτων, είτε από το στόμα είτε μέσω κα-

θετήρα σίτισης. Στα παιδιά με αποστροφή της τροφής προ-εγχειρητικά πιθανόν να χρειαστεί συμπληρωματική χορήγηση θερμίδων μετεγχειρητικά για διάστημα έως και δύο μηνών. Η επαναφορά στις απαιτούμενες για την ηλικία διατροφικές ανάγκες επιτυγχάνεται συνήθως έξι μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Η προσλαμβανόμενη ενέργεια θα πρέπει να περιλαμβάνει 6-8 gr/kg/ημέρα υδατάνθρακες, 2,5-3 gr/kg/ μέρα πρωτεΐνες και 5-6 gr/ kg/ημέρα λίπος⁴.

Συμπερασματικά, η παρουσία υποσιτισμού είναι συχνή στα παιδιά με ΧΗ και απαιτεί κατάλληλους διατροφικούς χειρισμούς για τη διόρθωση των διατροφικών ελλείψεων. Τα παιδιά με ΧΗ θα επωφεληθούν από την έγκαιρη παρέμβαση μίας πολυεπιστημονικής ομάδας, που θα συμβάλλει στην εφαρμογή της κατάλληλης διατροφικής φροντίδας των παιδιών, ενώ παράλληλα θα βελτιστοποιήσει τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης ήπατος. ■

ABSTRACT

Diet of a child with chronic liver disease – Supplementation of vitamins**C. N. Katsagoni**

The liver is a vital organ that plays a crucial role in regulating various metabolic processes in the body, including regulating protein, fat and carbohydrate metabolism; storage and activation of various vitamins as well as the degradation and removal of the toxic substances produced in the body. In children with chronic liver disease, the disruption of these processes leads to changes of normal digestive processes and absorption of nutrients, which in the absence of treatment contribute to malnutrition. The prevalence of malnutrition in children with chronic liver disease is increased, affecting negatively the neuro-cognitive development and growth of children. In addition, several children with chronic liver disease

may require liver transplantation, which is associated with increased morbidity and mortality if malnutrition occurs. Early recognition of the nutritional needs and depletions of children with chronic liver disease are the main pillars of the nutritional care process of the patients across the multidisciplinary team that will be responsible for their management, given the multifactorial nature of the problem.

This paper aims to describe the nutritional needs of children with chronic liver disease, including vitamin supplementation, as well as the ways to correct any nutritional deficiencies in order to optimize their nutritional status and the outcome of liver transplant.

KEY WORDS: Chronic liver disease; nutrition; nutritional care process; vitamins; malnutrition

1. Dancygier H. Clinical hepatology: principles and practice of hepatobiliary diseases. Berlin: Springer Science & Business Media; 2009.
2. Della Corte C, Mosca A, Vania A, Alterio A, Alisi A, Nobili V. Pediatric liver diseases: current challenges and future perspectives. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;10:255-265.
3. Arya G, Balistreri WF. Pediatric liver disease in the United States: epidemiology and impact. J Gastroenterol Hepatol. 2002;17:521-525.
4. Yang CH, Perumpail BJ, Yoo ER, Ahmed A, Kern-er JA, Jr. Nutritional Needs and Support for Children with Chronic Liver Disease. Nutrients. 2017;9.
5. Cortez AP, de Moraes MB, Speridiao Pda G, da Motta Mattar RH, Calanca F, Neto UF. Food intake, growth and body composition of children and adolescents with autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol. 2010;44:200-207.
6. Cleghorn G. The role of basic nutritional research in pediatric liver disease: An historical perspective. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24 Suppl 3:S93-96.
7. Shergill R, Syed W, Rizvi SA, Singh I. Nutritional support in chronic liver disease and cirrhotics. World J Hepatol. 2018;10:685-694.
8. Kelly DAP, S.; Clarke, S. . Acute and chronic liver disease. 5th ed. USA: People's Medical Publishing House; 2016.
9. Nightingale S, Ng VL. Optimizing nutritional management in children with chronic liver disease. Pediatr Clin North Am. 2009;56:1161-1183.

ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Συστάσεις για την εισαγωγή στερεών τροφών στον 1^ο χρόνο της ζωής

Α. Παπαδοπούλου

Παιδίατρος - Γαστρεντερολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Υπεύθυνη Μονάδας Γαστρεντερολογίας και Ηπατολογίας, Α' Παιδιατρικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α. και Γαστρεντερολογικού Τμήματος Νοσοκομείου Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ», Μέλος της Εθνικής Επιτροπής Διατροφικής Πολιτικής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι «Συστάσεις για την εισαγωγή στερεών τροφών στον 1ο χρόνο της ζωής» διαμορφώθηκαν από την «Υποομάδα Εργασίας για την επικαιροποίηση των συστάσεων που αφορούν την εισαγωγή στερεών τροφών στα βρέφη», που συγκροτήθηκε στις 10 Ιανουαρίου 2018 με Απόφαση Γενικού Γραμματέα του Υπουργείου Υγείας, έπειτα από κοινή πρόταση της Εθνικής Επιτροπής Διατροφικής Πολιτικής και της Εθνικής Επιτροπής Μητρικού Θηλασμού. Τα μέλη της Υποομάδας Εργασίας επεξεργάστηκαν επί 4μήνου το κείμενο των συστάσεων, λαμβάνοντας υπόψη την πλέον πρόσφατη επιστημονική βιβλιογραφία και τις συστάσεις διεθνών οργανισμών. Το τελικό πόρισμα της Υποομάδας Εργασίας κατατέθηκε για επεξεργασία και σχολιασμό στην Εθνική Επιτροπή Διατροφικής Πολιτικής, εγκρίθηκε από την Εθνική Επιτροπή Διατροφικής Πολιτικής στις 9 Ιουλίου 2018 και στη συνέχεια έγινε αποδεκτό από την πολιτική ηγεσία του Υπουργείου Υγείας. Οι συστάσεις βρίσκονται διαθέσιμες στον ιστότοπο του Υπουργείου Υγείας της Ελλάδας, www.moh.gov.gr, άξονας «Υγεία», ενότητα «Δημόσια Υγεία», υποενότητα «Μεταδοτικά και Μη Μεταδοτικά Νοσήματα».

σφατη επιστημονική βιβλιογραφία και τις συστάσεις διεθνών οργανισμών. Το τελικό πόρισμα της Υποομάδας Εργασίας κατατέθηκε για επεξεργασία και σχολιασμό στην Εθνική Επιτροπή Διατροφικής Πολιτικής, εγκρίθηκε από την Εθνική Επιτροπή Διατροφικής Πολιτικής στις 9 Ιουλίου 2018 και στη συνέχεια έγινε αποδεκτό από την πολιτική ηγεσία του Υπουργείου Υγείας. Οι συστάσεις βρίσκονται διαθέσιμες στον ιστότοπο του Υπουργείου Υγείας της Ελλάδας, www.moh.gov.gr, άξονας «Υγεία», ενότητα «Δημόσια Υγεία», υποενότητα «Μεταδοτικά και Μη Μεταδοτικά Νοσήματα».

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: εισαγωγή στερεών τροφών, βρέφη

Εισαγωγή

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Στρατηγική για τη Διατροφή του Βρέφους και του Μικρού Παιδιού (2003) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) που είναι εν ισχύ, «τα βρέφη πρέπει να θηλάζουν αποκλειστικά για τους πρώτους 6 μήνες της ζωής τους, για να έχουν την ιδανική αύξηση, ανάπτυξη και υγεία. Μετά την περίοδο αυτή, και προκειμένου να καλυφθούν οι αυξανόμενες διατροφικές τους ανάγκες, τα βρέφη θα πρέπει να λαμβάνουν ασφα-

λή και επαρκή συμπληρωματική τροφή, ενώ παράλληλα συνεχίζουν τον μητρικό θηλασμό έως τα δύο χρόνια της ζωής ή και περισσότερο».

Οι λειτουργοί της δημόσιας υγείας οφείλουν να προστατεύουν, προάγουν και υποστηρίζουν τον μητρικό θηλασμό στη χώρα μας, όπου τα ποσοστά των βρεφών που θηλάζουν (και ιδιαίτερα αποκλειστικά) είναι χαμηλά. Ο αποκλειστικός μητρικός θηλασμός για τους πρώτους 6 μήνες της ζωής έχει πολλά οφέλη για το βρέφος και τη

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Α. Παπαδοπούλου, Μονάδα Γαστρεντερολογίας και Ηπατολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ», Θηβών και Παπαδιαμαντοπούλου, 11527, Αθήνα, e-mail: a.papadopoulou@paidon-agiasofia.gr

μητέρα του. Επιπρόσθετα, το μητρικό γάλα αποτελεί σημαντική πηγή ενέργειας και θρεπτικών συστατικών για τα παιδιά ηλικίας 6-23 μηνών. Μπορεί να καλύψει το μισό ή και περισσότερο των ενεργειακών αναγκών του βρέφους ηλικίας 6-12 μηνών και το ένα τρίτο από τις ενεργειακές ανάγκες στην ηλικία 12-24 μηνών.

Ως αποκλειστικός μητρικός θηλασμός ορίζεται ο θηλασμός κατά τον οποίο το βρέφος λαμβάνει μόνο μητρικό γάλα και καμία άλλη υγρή ή στερεή τροφή, με μόνη εξαίρεση διαλύματα επανυδάτωσης, σταγόνες ή σιρόπια (π.χ. βιταμίνες, ανόργανα στοιχεία, φάρμακα).

Ως συμπληρωματική διατροφή ορίζεται η διαδικασία που ξεκινά όταν το μητρικό γάλα δεν επαρκεί για να καλύψει τις διατροφικές ανάγκες των βρεφών και επομένως άλλες τροφές και υγρά απαιτούνται σε συνδυασμό με το μητρικό γάλα.

Η μετάβαση από τον αποκλειστικό μητρικό θηλασμό στη διατροφή που ακολουθεί η οικογένεια -συνήα αναφερόμενη ως συμπληρωματική διατροφή- τυπικά καλύπτει τη χρονική περίοδο από 6 μηνών έως 2 ετών, εντούτοις ο μητρικός θηλασμός μπορεί να συνεχίζεται και μετά την ηλικία των 2 ετών. Το διάστημα αυτό είναι κρίσιμο τόσο για τη σωματική και νοητική ανάπτυξη και εξέλιξη των παιδιών όσο και για τη θωράκισή τους απέναντι σε οξεία (π.χ. λοιμώξεις) και χρόνια νοσήματα, όπως η παχυσαρκία και τα καρδιομεταβολικά νοσήματα, αλλά και οι αλλεργίες και τα αυτοάνοσα νοσήματα. Για το λόγο αυτόν ο ΠΟΥ προτείνει τη δημιουργία εθνικών διατροφικών συστάσεων και την επαγρύπνηση για την ενημέρωση και την εφαρμογή τους (Report of the Commission on Ending Childhood Obesity, 2016). Εκτροπές στην πρόσληψη θρεπτικών συστατικών στην περίοδο αυτή συντελούν σε αυξημένα ποσοστά υποσιτισμού, αλλά και παχυσαρκίας, με σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα. Η εισαγωγή στερεών τροφών συνιστάται να γίνεται στο 2ο εξάμηνο της ζωής, δηλαδή με τη συμπλήρωση των 6 μηνών ζωής, ενώ σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να γίνεται πριν από τη συμπλήρωση των 4ων μηνών ζωής. Η σύσταση αυτή ισχύει τόσο για τα θηλάζοντα όσο και για τα μη θηλάζοντα βρέφη.

Γενικές συστάσεις για την εισαγωγή των στερεών τροφών

Οι παρακάτω συστάσεις ισχύουν τόσο για τα θηλάζοντα

ντα όσο και για τα μη θηλάζοντα βρέφη.

- Η νευροαναπτυξιακή ετοιμότητα του βρέφους είναι αναγκαία προϋπόθεση για την έναρξη των στερεών τροφών και αναγνωρίζεται με συγκεκριμένα νευροαναπτυξιακά ορόσημα, όπως όταν το βρέφος μπορεί να κάθεται με υποστήριξη, να στηρίζει καλά το κεφάλι του στην καθιστή θέση, να αναγνωρίζει το κουτάλι, να δείχνει ενδιαφέρον για τις τροφές, να ανοίγει το στόμα όταν του προσφέρεται τροφή, να δέχεται το κουτάλι χωρίς να το σπρώχνει προς τα έξω και να καταπίνει την τροφή χωρίς να πνίγεται.

- Συστήνεται αρχικά η εισαγωγή μικρής ποσότητας συνδυασμού τροφών με σταδιακή αύξηση της ποικιλίας, ποσότητας και συχνότητας κατανάλωσης των τροφών, ακολουθώντας τα σημάδια πείνας και κορεσμού του βρέφους.

- Δεν υπάρχει καθορισμένη σειρά εισαγωγής των τροφίμων. Οι επιλεγόμενες τροφές ποικίλλουν και καθορίζονται συχνά από τις διατροφικές συνήθειες, τις πολιτισμικές και θρησκευτικές παραδόσεις ενός πληθυσμού, καθώς και από τη διαθεσιμότητα των τροφίμων ενός τόπου. Ωστόσο, προτεινόμενες πρώτες τροφές για τη διατροφή του βρέφους, ιδιαίτερα του αποκλειστικά θηλάζοντος, είναι οι τροφές που αποτελούν πλούσιες πηγές σιδήρου, όπως τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα σιδήρου, π.χ. κόκκινο και λευκό κρέας και ψάρι.

- Η εισαγωγή ποικιλίας τροφίμων με διαφορετικές γεύσεις και αρώματα εξασφαλίζει την πρόσληψη όλων των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών και την ευκολότερη αποδοχή τροφίμων στη συνέχεια.

- Σύμφωνα με τη μέχρι τώρα διαθέσιμη τεκμηρίωση, δεν χρειάζεται να καθυστερήσει η εισαγωγή των βασικών ομάδων τροφίμων καθώς και των κοινών αλλεργιογόνων τροφών, έτσι ώστε σε σύντομο χρονικό διάστημα, εφόσον το βρέφος έχει αποδεχτεί τις τροφές, το διαιτολόγιό του να διαθέτει μεγάλη ποικιλία τροφίμων, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων αγελαδινού γάλακτος, αυγών, ψαριών, θαλασσινών, καθώς και ίχνη ξηρών καρπών.

- Η εισαγωγή τροφίμων με γλουτένη (π.χ. σιτάρι, κριθάρι, σίκαλη) γίνεται χρονικά όπως και με τα υπόλοιπα τρόφιμα, αλλά σε μικρές ποσότητες καθ' όλο το 1^ο έτος της ζωής.

Είναι σημαντικό να ενημερώνονται οι γονείς ότι τα

βρέφη έχουν έμφυτες προτιμήσεις για τις γλυκές και τις αλμυρές γεύσεις και απέχθεια για τις πικρές γεύσεις. Οι προτιμήσεις για υγιεινές τροφές, ωστόσο, μπορούν να καλλιεργηθούν, καθώς η επαναλαμβανόμενη χορήγηση ποικιλίας λαχανικών κατά την εισαγωγή των στερεών τροφών έχει αποδειχτεί ότι αυξάνει μακροπρόθεσμα την προτίμηση για τα λαχανικά, που αποτελούν μια από τις βασικές ομάδες τροφίμων της παραδοσιακής Μεσογειακής Διατροφής.

- Ένα βρέφος μπορεί να χρειαστεί να λάβει μια νέα γεύση τουλάχιστον **8 έως 10 φορές** πριν από την τελική αποδοχή της, γι' αυτό και πρέπει να ενθαρρύνονται οι γονείς-φροντιστές να επιμένουν στην προσφορά μιας νέας τροφής, συμπεριλαμβανομένων και των λαχανικών με πιο πικρή γεύση, καθώς τα τρόφιμα που αρχικά απορρίπτονται συχνά γίνονται στη συνέχεια αποδεκτά.

- Η κατανάλωση τροφίμων με πρόσθετη ζάχαρη και αλάτι συνιστάται να αποφεύγεται κατά τον 1ο χρόνο της ζωής, λόγω της μεταβολικής επιβάρυνσης από τα συστατικά αυτά, αλλά και για λόγους διαμόρφωσης υγιών γευστικών επιλογών. Αντίθετα, πρέπει να ενθαρρύνεται η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε υγιεινές επιλογές τροφίμων, όπως τα φρέσκα λαχανικά και τα φρούτα, μέχρι το βρέφος να τις αποδεχτεί, και μόνον τότε θα μπορούσε να δοκιμάσει τροφές και ροφήματα με γλυκιά γεύση.

- Τα φρούτα θα πρέπει να χορηγούνται σε κομμάτια ή αλεσμένα (ανάλογα με την ηλικία του βρέφους) και όχι ως χυμοί (φρέσκοι ή τυποποιημένοι), οι οποίοι πρέπει να αποφεύγονται κατά το 1^ο έτος της ζωής.

- Συστήνεται η κατανάλωση σπιτικών βρεφικών τροφών, που προετοιμάζονται σωστά, με φρέσκα και υγιεινά υλικά. Τα λαχανικά και τα φρούτα συστήνεται να είναι εποχικά και τοπικά παραγόμενα. Η χρήση των βρεφικών τροφών εμπορίου γίνεται αποκλειστικά μετά τον 6ο μήνα, συνιστάται δε να είναι περιστασιακή (π.χ. σε ταξίδια) και στην περίπτωση που δεν μπορεί να εξασφαλιστεί επαρκές και ποιοτικό φαγητό στο σπίτι προετοιμασμένο με ασφαλή τρόπο.

- Παράλληλα, με την εισαγωγή των στερεών τροφών θα πρέπει να ξεκινήσει η προσφορά νερού, το οποίο δεν χρειάζεται να βράζεται εφόσον προέρχεται από ασφαλές δίκτυο ύδρευσης. Από την ηλικία των 6 μηνών οι γονείς ενθαρρύνονται να δίνουν το νερό με ποτηράκι.

- Τα βρέφη που θηλάζουν ενθαρρύνονται να συνε-

χίζουν κανονικά τον κατ' απαίτηση μητρικό θηλασμό (on demand) και στο 2ο εξάμηνο της ζωής ταυτόχρονα με την επαρκή πρόσληψη στερεών τροφών. Τα βρέφη που δεν θηλάζουν, μετά τη συμπλήρωση του 6ου μήνα μπορούν να καλύψουν τις απαιτήσεις σε γάλα με 2 γεύματα τροποποιημένου γάλακτος 2ης βρεφικής ηλικίας την ημέρα, ενώ θα πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια να μην αντικαθιστούν άλλα γεύματα στερεών τροφών με γάλα. Η υφή των τροφίμων συνιστάται σταδιακά να προσαρμόζεται στις αναπτυξιακές δυνατότητες του βρέφους που μεγαλώνει:

- Οι αλεσμένες τροφές σταδιακά αντικαθίστανται από ψιλοκομμένες και εν συνεχεία από μικρά κομμάτια που το βρέφος θα μπορεί να πιάσει και με τα χέρια του και να καταναλώσει μόνο του.

- Μέχρι τον 10ο μήνα ζωής, συνιστάται να έχει σταματήσει η πολτοποίηση των τροφών. Η παράταση της πολτοποίησης μετά την ηλικία αυτή έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης προβλημάτων μάσησης και κατάποσης των στερεών τροφών μετά τον 1ο χρόνο ζωής, γεγονός που θα δυσκολέψει σημαντικά τη μετάβαση του παιδιού στο φαγητό της υπόλοιπης οικογένειας.

Είναι σημαντικό οι γονείς-φροντιστές να ενθαρρύνονται να υιοθετήσουν έναν διαδραστικό τρόπο σίτισης (responsive feeding). Με τον τρόπο αυτό, οι γονείς-φροντιστές μαθαίνουν να αναγνωρίζουν και να ανταποκρίνονται στα σημάδια πείνας και κορεσμού του βρέφους, να έχουν διαρκή βλεμματική επαφή, καθώς και θετική υποστηρικτική λεκτική επικοινωνία προσφέροντας το φαγητό αργά, με υπομονή και χωρίς την άσκηση λεκτικής ή σωματικής πίεσης. Ο χρόνος του φαγητού είναι ευκαιρία για την εκδήλωση συναισθημάτων τρυφερότητας και αγάπης, εντούτοις η σίτιση για ανακούφιση ή ως δείγμα ανταμοιβής θα πρέπει να αποθαρρύνεται. Επιπλέον, τονίζεται ότι τα βρέφη πρέπει να σιτίζονται σε καθιστή αναπαυτική θέση, σε ασφαλές περιβάλλον και με τα κατάλληλα σκεύη για την ηλικία τους και πάντα υπό την επίβλεψη ενήλικα. Η ώρα του φαγητού θα πρέπει να είναι ευχάριστη, να επιτρέπεται στο βρέφος να πειραματίζεται με τις νέες τροφές, να παίζει με αυτές και να τρώει μόνο του ανάλογα με τις αναπτυξιακές του δυνατότητες. Η προσοχή του βρέφους δεν θα πρέπει να αποσπάται από άλλα ερεθίσματα (π.χ. τηλεόραση).

Ενθαρρύνεται επίσης το βρέφος να σιτίζεται όσο συχνότερα γίνεται μαζί με την υπόλοιπη οικογένεια. Ο διαδραστικός τρόπος σίτισης βοηθάει στην ανάπτυξη της ικανότητας αυτορρύθμισης της λήψης τροφής και, επομένως, και της προσλαμβανόμενης ενέργειας από το βρέφος, ενώ η μη τήρηση των συστάσεων αυτών έχει συσχετιστεί με αρνητικές συμπεριφορές ως προς το φαγητό, μη ισορροπημένες διατροφικές συνήθειες και αυξημένο κίνδυνο υπερβολικής πρόσληψης τροφής και ανάπτυξης παχυσαρκίας.

Με το τέλος του 1ου χρόνου της ζωής, το παιδί μεταβαίνει στη διατροφή της υπόλοιπης οικογένειας. Είναι σημαντικό οι γονείς να υιοθετούν την παραδοσιακή Μεσογειακή Διατροφή, εκδοχή της οποίας είναι η ελληνική, για όλη την οικογένεια.

Είναι σημαντικό, επίσης, να δίνονται οδηγίες στους γονείς-φροντιστές για την τήρηση των κανόνων υγιεινής κατά το χειρισμό των τροφίμων (προετοιμασία, μαγείρεμα, συντήρηση) (βλέπε Εθνικό Διατροφικό Οδηγό για Ενήλικες).

Επί χορτοφαγικής διατροφής ή άλλων ιδιαίτερων διατροφικών συνηθειών της οικογένειας, και ιδίως των πιο αυστηρών και περιοριστικών εξ αυτών (π.χ. vegan), το βρέφος θα πρέπει να λαμβάνει τα κατάλληλα διατροφικά συμπληρώματα ώστε να εξασφαλιστεί ότι λαμβάνει επαρκή ποσότητα βιταμίνης B12, βιταμίνης D, σιδήρου, ψευδάργυρου, φυλλικού οξέος, ω-3 λιπαρών οξέων, πρωτεϊνών και ασβεστίου, ενώ παράλληλα να έχει τακτική παιδιατρική και διαιτολογική παρακολούθηση. Η ενημέρωση είναι απαραίτητη ώστε οι γονείς να κατανοήσουν ότι οι δίαιτες αυτές δεν είναι διατροφικά επαρκείς και έχουν συγκεκριμένες ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά απαραίτητα για την ανάπτυξη του βρέφους, και ως εκ τούτου οι συνέπειες της αποτυχίας να ακολουθήσουν τις συστάσεις για τη διατροφική επάρκεια της διαίτας του βρέφους είναι σοβαρές. Τροφές που θα πρέπει να αποφεύγονται τον 1ο χρόνο της ζωής αναγράφονται στον **Πίνακα 1**.

Συστάσεις για την πρόσληψη ενέργειας, πρωτεϊνών, λιπιδίων, υδατανθράκων και βασικών μικροθρεπτικών συστατικών κατά το δεύτερο εξάμηνο της ζωής

Ενέργεια

Ο ΠΟΥ αλλά και η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) συστήνουν μέση ημερήσια πρόσληψη

ενέργειας ~600kcal (1 kcal = 1 θερμίδα) στους 6 μήνες, έως ~800 kcal στους 12 μήνες, ή αντίστοιχα 76-81 kcal/kg βάρους σώματος (ΒΣ)/ημέρα για τα κορίτσια 7-12 μηνών και 76-82 kcal/kg ΒΣ/ημέρα για τα αγόρια αντίστοιχης ηλικίας.

Πρωτεΐνες

Οι μέσες ημερήσιες ανάγκες σε πρωτεΐνες κυμαίνονται από ~1,3 g/kg ΒΣ στους 6 μήνες σε ~1,14 g/kg ΒΣ στους 12 μήνες σύμφωνα με την EFSA (2017) και την Κοινή Έκθεση Εμπειρογνομόνων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, της Διεθνούς Οργάνωσης Τροφίμων και Γεωργίας και του Πανεπιστημίου των Ηνωμένων Εθνών (Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, 2007). Στην ανωτέρω Έκθεση, ωστόσο, σημειώνεται ότι λίγο μεγαλύτερη ποσότητα πρωτεϊνών από την προτεινόμενη δεν αποτελεί πρόβλημα για την υγεία. Η ESPGHAN (Συστάσεις 2017) συστήνει η μέση ημερήσια πρόσληψη από πρωτεΐνες να μην ξεπερνά σε ποσοστό το 15% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης, διότι διαφορετικά αυξάνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης υπερβαρότητας και παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία. Η ποιότητα των πρωτεϊνών έχει σημαντικό ρόλο στη διατροφή του βρέφους.

Η υπερβολική ποσότητα πρωτεϊνών, ιδιαίτερα από τα γαλακτοκομικά, πρέπει να αποφεύγεται. Οι ανάγκες σε πρωτεΐνες πρέπει να καλύπτονται, κατά κύριο λόγο, από πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας (αυγό, κρέας, ψάρι), αλλά και πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης.

Λιπίδια

Το συνιστώμενο ποσοστό ενεργειακής πρόσληψης από τα λιπίδια κατά τον 2ο εξάμηνο της ζωής κυμαίνεται από 35 έως 40%. Τα προσλαμβανόμενα λιπίδια από τις στερεές τροφές πρέπει να περιορίζουν τα κορεσμένα λιπαρά οξέα (π.χ. λίπη ζωικής προέλευσης) σε ποσοστό <10% και να περιλαμβάνουν κυρίως τα μονοακόρεστα (π.χ. ελαιόλαδο) και τα ω3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλυσού, με κύριο το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (100mg/ημέρα) και με βασικές πηγές τα μικρά λιπαρά ψάρια. Η πρόσληψη trans λιπαρών οξέων πρέπει να μειωθεί στο ελάχιστο δυνατό.

Υδατάνθρακες

Το συνιστώμενο ποσοστό ενεργειακής πρόσληψης

Πίνακας 1. ΤΡΟΦΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΙ ΤΟΝ 1^ο ΧΡΟΝΟ ΤΗΣ ΖΩΗΣ

Φρέσκο, μη τροποποιημένο γάλα εμπορίου.

Αλάτι και τρόφιμα που το περιέχουν.

Ζάχαρη και τρόφιμα που την περιέχουν. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην ενημέρωση των γονέων-φροντιστών για τη μεγάλη συχνότητα τυποποιημένων/βιομηχανοποιημένων τροφίμων στην αγορά που προωθούνται ως κατάλληλα για κατανάλωση από τα βρέφη, ενώ περιέχουν ζάχαρη, αλάτι ή trans λιπαρά οξέα (όπως ενδεικτικά επιδόρπια γιαουρτιού, κρέμες, μπισκότα, γλυκίσματα κ.ά.). Η εκπαίδευση για την ανάγνωση της διατροφικής σήμανσης των τυποποιημένων τροφίμων είναι σημαντική.

Χυμοί φρούτων (τυποποιημένοι ή φρέσκοι), φρουτοποτά και αναψυκτικά, λόγω της αυξημένης περιεκτικότητάς τους σε πρόσθετα σάκχαρα.

Μέλι (μπορεί να περιέχει σπόρους του βακτηρίου *Clostridium Botulinum*, που αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα της αλλαντίασης).

Τσάι και άλλα αφεψήματα.

Ολόκληροι ξηροί καρποί ή ολόκληρα στρογγυλά φρούτα λόγω του κινδύνου πνιγμονής.

από τους υδατάνθρακες κατά τον 1ο χρόνο της ζωής είναι 45-60%. Συνιστώνται η μη χορήγηση σακχαρούχων ροφημάτων και μικρογευμάτων (σνακ) κατά τον 1ο χρόνο της ζωής και η αποφυγή χορήγησης χυμών φρούτων ως ρόφημα. Τα φρούτα συνιστάται να χορηγούνται σε ολόκληρη ή αλεσμένη μορφή (ανάλογα με την ηλικία του βρέφους) και μικρή μόνο ποσότητα χυμού φρούτων (π.χ. πορτοκάλι, λεμόνι) μπορεί να προστίθεται σε κάποιο γεύμα, με κύριο στόχο την αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του σιδήρου.

Μικροθρεπτικά συστατικά

Η EFSA στην Αναφορά της τον Δεκέμβριο 2017 συστήνει για το 2ο εξάμηνο της ζωής μέση ημερήσια πρόσληψη σιδήρου τα 11mg, ασβεστίου τα 280mg, βιταμίνης D τις 400 IU, βιταμίνης C τα 20mg και ψευδαργύρου τα 2,9mg.

Νερό

Σύμφωνα με τις πρόσφατες συστάσεις της EFSA (2017), ημερήσια ποσότητα 800-1000 ml συνολικών υγρών (νερού, γάλακτος, άλλων υγρών και τροφών που περιέχουν νερό) θεωρείται επαρκής για τα βρέφη κατά το 2ο εξάμηνο της ζωής.

Χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής σε βρέφη

Οι ανάγκες σε βιταμίνη D υπολογίζονται σε 400 IU ημε-

ρησίως για όλα τα βρέφη κατά το πρώτο έτος της ζωής. Το βρέφος που θηλάζει αποκλειστικά πρέπει να λαμβάνει εντός των πρώτων ημερών της ζωής του 400 IU βιταμίνης D για όλο το πρώτο εξάμηνο αποκλειστικού μητρικού θηλασμού. Κατά το 2ο εξάμηνο της ζωής, η ανάγκη χορήγησης βιταμίνης D και η δόση της εξατομικεύεται.

Όσον αφορά τη χορήγηση σιδήρου, με βάση την τρέχουσα επιστημονική τεκμηρίωση, τα τελειόμνηνα, υγιή νεογνά, με φυσιολογικό για την ηλικία κύησης βάρος γέννησης, τα οποία θηλάζουν αποκλειστικά, έχουν συνήθως επαρκείς αποθήκες σιδήρου για το πρώτο εξάμηνο της ζωής και δεν απαιτείται συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου.

Με τη συμπλήρωση του 6ου μήνα πρέπει να προστίθενται στη διατροφή τους στερεές τροφές, πλούσιες σε σίδηρο υψηλής βιοδιαθεσιμότητας.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η καθυστερημένη αποκοπή ομφαλίου λώρου (>10 sec και < 3 min) βελτιώνει τις αποθήκες σιδήρου των βρεφών χωρίς να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στο νεογνό. Σε σύγκριση με τις διαιτητικές παρεμβάσεις, αυτή η πρακτική είναι εύκολη στην εφαρμογή σε επίπεδο πληθυσμού.

Παρακολούθηση της σωματικής ανάπτυξης των βρεφών

Σύμφωνα με την εγκύκλιο Αρ. Πρωτ. Δ1β/ΓΠ

9031/31-1-2018, το Υπουργείο Υγείας, αναγνωρίζοντας την αξία της πρόληψης και έγκαιρης διάγνωσης της παιδικής παχυσαρκίας, καθώς και την ανάγκη εφαρμογής των ενδεδειγμένων εργαλείων αξιολόγησης που συστήνονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, συνιστά σε όλους τους επαγγελματίες υγείας που καλούνται να αξιολογήσουν την ανάπτυξη των βρεφών, νηπίων, παιδιών και εφήβων (όπως παιδίατρους, γενικούς γιατρούς, παθολόγους, επισκέπτες υγείας, μαίες-τες, διαιτολόγους κ.λπ.) τη χρήση των Πρότυπων Διαγραμμάτων Αύξησης και Διαγραμμάτων Αναφοράς του ΠΟΥ και της Διεθνούς Ομάδας Δράσης για την Παχυσαρκία, τα οποία περιλαμβάνονται στο νέο Βιβλιάριο Υγείας του Παιδιού (έκδοσης 2017) και είναι διαθέσιμα στον παρακάτω σύνδεσμο: <http://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/metadotika-kai-mh-metadotika-noshmata/c388-egkyklioi/5280-xrhsh-kampylwn-anaptykshs-neoy-bibliarioy-ygeias-toy-paidioy>

Οι παραπάνω συστάσεις αποτελούν γενικές διατροφικές οδηγίες για τα υγιή τελειόμηνα βρέφη, ωστόσο ο παιδίατρος θα κρίνει αν πρέπει να προσαρμόσει κάποιες από αυτές κατά την εφαρμογή τους με βάση τις ιδιαιτερότητες και ανάγκες του εκάστοτε βρέφους.

Η Υποομάδα Εργασίας αποτελούνταν από:

1. Τσίγκος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Διατροφής και Μεταβολισμού στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, μέλος της Εθνικής Επιτροπής Διατροφικής Πολιτικής, Συντονιστής της Υποομάδας Εργασίας.
2. Αντωνιάδου Ιωάννα, Παιδίατρος, Δ/ντρια Κοινωνικής και Αναπτυξιακής Παιδιατρικής στο Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού, μέλος της Εθνικής Επιτροπής Μητρικού Θηλασμού.
3. Καραγκιόζογλου-Λαμπούδη Θωμαΐς, Παιδογαστρεντερολόγος, τ. Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής στη Σχολή Τεχνολογίας Τροφίμων Διατροφής – Τμήμα Διατροφής – Διαιτολογίας του Αλεξάνδρειου Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Θεσσαλονίκης, μέλος της Εθνικής Επιτροπής Διατροφικής Πολιτικής.

4. Μαλλιάρου Μαρία-Αδαμαντία, Παιδίατρος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ», μέλος της Εθνικής Επιτροπής Μητρικού Θηλασμού.
5. Μέξη-Μπουρνά Παναγιούλα, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ, μέλος της Εθνικής Επιτροπής Μητρικού Θηλασμού.
6. Μπενέτου Βασιλική, Παιδίατρος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Υγιεινής και Επιδημιολογίας στο Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας & Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, μέλος της Εθνικής Επιτροπής Διατροφικής Πολιτικής.
7. Παναγιωτάκος Δημοσθένης, Καθηγητής Βιοστατιστικής – Επιδημιολογίας της Διατροφής στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, μέλος της Εθνικής Επιτροπής Διατροφικής Πολιτικής.
8. Παπαδοπούλου Αλεξάνδρα, Παιδίατρος Γαστρεντερολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Υπεύθυνη Μονάδας Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ», μέλος της Εθνικής Επιτροπής Διατροφικής Πολιτικής.
9. Σταύρου Θεοδώρα, Παιδίατρος, Ιατρός Δημόσιας Υγείας ΕΣΥ, που υπηρετεί με απόσπαση στην ΕΣΔΥ, μέλος της Εθνικής Επιτροπής Μητρικού Θηλασμού.
10. Κοντελέ Ιωάννα, Διαιτολόγος, υπάλληλος του Τμήματος Μη Μεταδοτικών Νοσημάτων και Διατροφής της Δ/σης Δημόσιας Υγείας του Υπουργείου Υγείας, μέλος της Εθνικής Επιτροπής Διατροφικής Πολιτικής, Γραμματέας της υποομάδας.

Τα μέλη της Εθνικής Επιτροπής Διατροφικής Πολιτικής είναι τα παρακάτω:

1. Γιαννακούλια Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Πρόεδρος της Επιτροπής.
2. Γεωργόπουλος Νεοκλής, Καθηγητής Παιδιατρικής-Μαιευτικής-Γυναικολογίας στο Πανεπιστήμιο Πατρών, Αναπληρωτής Πρόεδρος της Επιτροπής.
3. Τσίγκος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Διατροφής και Μεταβολισμού στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αναπληρωτής Πρόεδρος της Επιτροπής.
4. Αργυρίου Αναγνώστης, Βιολόγος – Ερευνητής, Αναπληρωτής Διευθυντής Ινστιτούτου Εφαρμοσμένων

Βιοεπιστημών στο Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης.

5. Βασιλάκου Τώνια, Επιστημονική Συνεργάτις Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας.
6. Καραγκιόζογλου-Λαμπούδη Θωμαΐς, Παιδογαστρεντερολόγος, τ. Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής, Σχολή Τεχνολογίας Τροφίμων Διατροφής – Τμήμα Διατροφής – Διαιτολογίας του Αλεξάνδρειου Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Θεσσαλονίκης.
7. Καψοκεφάλου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής του Ανθρώπου στο Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
8. Κόκκινος Αλέξανδρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Παχυσαρκίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών.
9. Κοντελέ Ιωάννα, Διαιτολόγος, Υπάλληλος της Διεύθυνσης Δημόσιας Υγείας του Υπουργείου Υγείας.
10. Κοντογιάννη Μερόπη, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο.
11. Μπενέτου Βασιλική, Παιδιάτρος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Υγιεινής και Επιδημιολογίας στο Εργαστήριο

ριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας & Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

12. Παναγιωτάκος Δημοσθένης, Καθηγητής Βιοστατιστικής – Επιδημιολογίας της Διατροφής στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο.
13. Παπαδοπούλου Αλεξάνδρα, Παιδιάτρος-Γαστρεντερολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Υπεύθυνη Μονάδας Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».
14. Χασαπίδου Μαρία, Καθηγήτρια Διατροφής στη Σχολή Τεχνολογίας Τροφίμων Διατροφής – Τμήμα Διατροφής – Διαιτολογίας του Αλεξάνδρειου Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Θεσσαλονίκης.
15. Ψαλτοπούλου Θεοδώρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Πηγή: www.moh.gov.gr, άξονας «Υγεία», ενότητα «Δημόσια Υγεία», υποενότητα «Μεταδοτικά και Μη Μεταδοτικά Νοσήματα»

Recommendations for the introduction of solid foods in the first year of life

A. Papadopoulou

The "Recommendations for the introduction of solid foods in the first year of life" were formulated by the "Working Group on the update of the national recommendations on the introduction of solid foods to Infants" that was set up by the General Secretary of the Hellenic Ministry of Health on January 10, 2018, following a joint proposal of the National Commission for Nutrition Policy and the National Committee on Breast Feeding. The members of the Working Group worked on the recommendations for four months, taking into account the latest scientific evidence and the current rec-

ommendations of international organizations. The Working Group's final proposal was submitted for review to the National Commission for Nutrition Policy, it was adopted after extensive discussions by the National Commission on Nutritional Policy on July 9, 2018, and subsequently, was approved by the Political Leadership of the Hellenic Ministry of Health. The recommendations are available on the website of the Hellenic Ministry of Health www.moh.gov.gr "Health" section "Public Health" subsection "Transmissible and Non-Communicable Diseases"

KEY WORDS: Introduction of solids, infants

Προβιοτικά-πρεβιοτικά-συμβιοτικά-μεταβιοτικά έχουν θέση στην Παιδιατρική;

Α. Κούρτη¹, Σ. Φεσσάτου²

¹Γενικό Νοσοκομείο Παιδών Αθηνών «Η Αγία Σοφία», Α' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική

²Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αττικόν», Γ' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια ολοένα και περισσότερες μελέτες ασχολούνται με το εντερικό μικροβίωμα και αρχίζει να κατανοείται ο ρόλος του στην υγεία και την ασθένεια. Οι μικροβιακοί μεταβολίτες του εντερικού μικροβιώματος, όπως τα SCFA, επηρεάζουν την ανοσολογική απόκριση του σώματος και τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου. Οι μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών, πρεβιοτικών και μεταβιοτικών αναγνωρίζονται και έτσι χρη-

σιμοποιούνται για τη θεραπεία μιας σειράς καταστάσεων που περιλαμβάνουν λοιμώξεις του γαστρεντερικού, ΝΕΚ, δυσκοιλιότητα, αλλεργικές αντιδράσεις, IBD κ.ά. Στην παρούσα μελέτη γίνεται ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας και παρατίθενται τα κυριότερα συμπεράσματα ώστε να φανεί η θέση στην καθημερινή κλινική πράξη και να δοθεί ώθηση για μελλοντικές μελέτες.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: μικροβίωμα, δυσβίωση, προβιοτικά, πρεβιοτικά, συμβιοτικά, μεταβιοτικά

Εισαγωγή

Τα μικρόβια ήταν οι πρωτοπόροι της ζωής και η μόνη μορφή ζωής στη Γη για το μεγαλύτερο μέρος της ιστορίας της. Σχεδόν μισό δισεκατομμύριο χρόνια συν-εξέλιξης μικροβίων – σπονδυλωτών έχει διαμορφώσει αμοιβαία τη λειτουργία των μικροβιακών συμβιοτών και του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο σύγχρονος τρόπος ζωής και η φθίνουσα βιοποικιλότητα μειώνουν την έκθεση σε μικρόβια με τα οποία ο άνθρωπος έχει εξελιχθεί παράλληλα. Έτσι, η μικροβιακή μας κοινότητα διαφέρει σημαντικά από αυτή των προγόνων μας.

Το ανοσιακό σύστημα διαμορφώνει την ομοιοστασία μεταξύ του ξενιστή και των μικροβιακών συμβιο-

τών. Αυτό επιτρέπει μια αμοιβαία συνεργασία, όπου η μικροβιοκοινότητα σε ένα προστατευμένο περιβάλλον με άφθονη τροφή παρέχει σημαντικά πλεονεκτήματα στον ξενιστή, ενώ ωθεί σε εξέλιξη τα παθογόνα. Είναι πιθανό ότι το ανοσιακό μας σύστημα εξελίχθηκε τόσο πολύ ώστε να διατηρήσει, να προστατεύσει και να προωθήσει τα ευεργετικά μικρόβια, προκειμένου να προστατεύεται από τα παθογόνα. Η συνύπαρξη με ταξύ μικροβίων και ανοσοκυττάρων φαίνεται να έχει επιδράσεις στην ανοσιακή ωρίμανση, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των κρίσιμων χρονικών παραθύρων του αναπτυξιακού προγραμματισμού.

Λαμβάνοντας υπόψη τις αλληλεπιδράσεις των προβιοτικών, πρεβιοτικών, συμβιοτικών και των προϊό-

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Σ. Φεσσάτου, e-mail: sfessatou@yahoo.gr

Τηλ. εργασίας: 2105832228, Τηλ. κινητό: 6945549792

ντων τους με το εντερικό μικροβίωμα, η χορήγηση τους για την πρόληψη και τη θεραπεία διαφόρων καταστάσεων, όπως οι λοιμώξεις, η δυσκοιλιότητα, οι αλλεργικές αντιδράσεις, έχει κερδίσει το παγκόσμιο ενδιαφέρον¹. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των νεότερων δεδομένων της διεθνούς βιβλιογραφίας όσον αφορά τη δράση των προ-, πρε-, συν-βιοτικών και των προϊόντων τους στο ανοσολογικό σύστημα και τη θέση τους στην παιδιατρική πράξη.

Ορισμοί

Μικροβίωμα (microbiome): Το σύνολο των μικροβίων, με τα συνοδά τους γονίδια, που υπάρχουν στο ανθρώπινο σώμα. Πολλές μελέτες συγκλίνουν στην άποψη ότι την κατάσταση υγείας ή νόσου ενός ατόμου καθορίζουν τα εκατομμύρια των μικροβίων που υπάρχουν στον οργανισμό του².

Εντερικό μικροβίωμα ή μικροβιοκοινότητα (gut microbiota): Το σύνολο των μικροοργανισμών που διαβιούν στο γαστρεντερικό σύστημα του ατόμου. Υπολογίζεται ότι το εντερικό μικροβίωμα (ή εντερική μικροβιοκοινότητα) αποτελείται από τρισεκατομμύρια μικροβίων που δημιουργούν ένα πολύπλοκο οικοσύστημα, το οποίο περιλαμβάνει ευεργετικά βακτήρια καθώς και βακτήρια που είναι δυνητικά παθογόνα².

Δυσβίωση (dysbiosis): Η διαταραχή της ισορροπίας του εντερικού μικροβιώματος, τόσο σε ποσότητα όσο και σε ποιότητα. Θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση διαταραχών του εντέρου, όπως η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) και το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ), αλλά και εξωεντερικών διαταραχών, όπως αλλεργίες, άσθμα, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1), καρδιαγγειακές διαταραχές, μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία και νευροψυχιατρικές παθήσεις³.

Προβιοτικά (probiotics): Τα προβιοτικά ορίζονται ως ζωντανοί, μη παθογόνοι μικροοργανισμοί, οι οποίοι όταν χορηγηθούν σε συγκεκριμένες ποσότητες επιφέρουν ευεργετικά αποτελέσματα στον ξενιστή⁴.

Πρεβιοτικά (prebiotics): Είναι συστατικά τα οποία χρησιμοποιούνται από τα εντερικά βακτήρια επηρεά-

ζοντας ευεργετικά τη σύσταση ή και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος⁵.

Συμβιοτικά (synbiotics): Είναι συνδυασμοί προβιοτικών και πρεβιοτικών που χρησιμοποιούνται προκειμένου να επιτυγχάνεται το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα⁶.

Μεταβιοτικά (postbiotics): Ορίζονται οι βιοδραστικές ενώσεις που παράγονται από μικροοργανισμούς με διαδικασία ζύμωσης, αφορούν διαλυτά συστατικά με βιολογική δραστηριότητα που θα μπορούσαν να είναι μία ασφαλής εναλλακτική επιλογή της χρήσης ολόκληρων βακτηρίων⁷.

Τα πρώτα στάδια ανάπτυξης του εντερικού μικροβιώματος

Η ανάπτυξη του περιγεννητικού μικροβιώματος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες που περιλαμβάνουν: 1) την ηλικία κύησης (τα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν καθυστέρηση στον αποικισμό του εντέρου από *Bifidobacterium* και υψηλό επιπολασμό από *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* και *Enterococcaceae*), 2) τον τρόπο τοκετού (σε φυσιολογικό τοκετό τα νεογνά παρουσιάζουν αυξημένο επιπολασμό μικροβίων του κόλπου και του εντέρου -*Lactobacillus*, *Prevotella*, *Sneathia*-, ενώ σε καισαρική τομή μικροβίων του δέρματος - *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*), 3) το μικροβίωμα της μητέρας, 4) τον τρόπο σίτισης (σίτιση με γάλα φόρμουλα αυξάνει τη συχνότητα *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* και *E.coli* και μειώνει τα *Bifidobacteria* που κυριαρχούν στο μητρικό γάλα) και 5) γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες².

Η μικροβιακή ποικιλομορφία αυξάνεται δραματικά κατά τους πρώτους μήνες της βρεφικής ηλικίας. Κατά τη γέννηση το μικροβίωμα αποτελείται κυρίως από αερόβια βακτήρια σε μικρό αριθμό και ποικιλομορφία. Μέσα σε μερικές ημέρες το εντερικό περιβάλλον μετατρέπεται σε αναερόβιο λόγω ανάπτυξης βακτηρίων του γένους *Bifidobacterium* που κυριαρχούν τους πρώτους μήνες της ζωής. Με την εισαγωγή των στερεών τροφών, το μικροβίωμα αρχίζει να προσομοιάζει με αυτό του ενήλικα και κυριαρχούν τα *Firmicutes* και *Bacteroidetes*^{2,11}.

Μηχανισμοί δράσης μικροβιακών μεταβολιτών

Η συστηματική δράση του μικροβιώματος μεσολαβείται από μικροβιακούς μεταβολίτες, όπως λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού (SCFAs), αέρια υδροθείου, αμμωνία, μεθάνιο, μονοξειδίο και διοξειδίο του άνθρακα. Ένας σημαντικός ρόλος των ευεργετικών βακτηρίων του εντέρου είναι η παραγωγή των SCFAs^{8,9}.

Τα βακτήρια που διασπούν τις φυτικές ίνες: *Ruminococcus callidus*, *Ruminococcus albus*, *Blautia obeum* και *Prevotella spp.* παράγουν ολιγοσακχαρίτες και πολυσακχαρίτες που χρησιμοποιούνται από τα βακτήρια που παράγουν SCFAs, όπως είναι τα είδη *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia spp* και *Anaerostipes*. Τα SCFAs, αποτελούμενα κυρίως από οξικό, προπιονικό και βουτυρικό οξύ, παράγονται κάτω από αναερόβιες συνθήκες στο παχύ έντερο μέσω ζύμωσης των φυτικών ινών της διατροφής και ενεργοποιούν G-πρωτεΐνες (GPR41/FFAR3 – free fatty acid receptor 3) που είναι παρούσες σε διάφορους τύπους κυττάρων: επιθηλιακά, μακροφάγα, δένδριτικά και μαστοκύτταρα. Επομένως, τα SCFAs έχουν πολλαπλές επιδράσεις στον ξενιστή και μέσω αυτών ουσιαστικά το μικροβίωμα επιτελεί τις λειτουργίες του².

Τα SCFAs λειτουργούν ως πηγή ενέργειας τόσο για τα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου όσο και για αυτά άλλων ιστών, όπως ο μυϊκός και το ήπαρ (υπολογίζεται ότι 5-10% της ενέργειας που απαιτείται για τον βασικό μεταβολισμό παράγεται από τα SCFAs). Συμμετέχουν στη διατήρηση του εντερικού φραγμού προωθώντας την παραγωγή βλέννης και τη σύνδεση πρωτεϊνών. Συμβάλλουν στην έκκριση ορμονών (λεπτίνη και πεπτιδίο ΥΥ) που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Ρυθμίζουν την ανοσολογική απάντηση και τη φλεγμονή. Τα SCFAs σχετίζονται με τη χημειοταξία των ουδετεροφίλων στο σημείο της φλεγμονής, την παραγωγή και απελευθέρωση χημειοκινών από τα ουδετερόφιλα και τα επιθηλιακά κύτταρα, καθώς και με την παραγωγή από τα μακροφάγα προφλεγμονωδών (TNF-α, IL-6, NO) και αντιφλεγμονωδών (IL-10) κυττοκινών, την παραγωγή προσταγλανδίνης E2, τη διαφοροποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων και την απόπτωση λεμφοκυττάρων, μακροφάγων και ουδετεροφίλων. Επίσης, φαίνεται ότι επηρεάζουν την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) και τη φαγοκυττάρωση, γεγονός που είναι

σημαντικό για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από αναερόβια βακτήρια. Τέλος, σε πολλές μελέτες αναφέρεται ότι τα SCFAs ενεργοποιούν τα μικρογλοιακά κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), τα εξειδικευμένα δηλαδή ανοσολογικά κύτταρα του ΚΝΣ που μέσω της παραγωγής ειδικών κυττοκινών ρυθμίζουν την ανοσολογική αντίδραση και φλεγμονή του νευρικού συστήματος⁹.

Προβιοτικά - Είδη και Μηχανισμοί Δράσης

Τα προβιοτικά αποτελούν μια σύγχρονη στρατηγική αντιμετώπισης της δυσβίωσης μέσω αποκατάστασης της ποικιλομορφίας της εντερικής μικροβιοχλωρίδας. Ένα πραγματικό προβιοτικό πρέπει ιδανικά να είναι ανθρώπινης προέλευσης, ασφαλές, ελεύθερο από παράγοντες που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ανοχή στα αντιβιοτικά, από παθογόνους και τοξικούς παράγοντες. Θα πρέπει να έχει τη δυνατότητα να επιβιώνει στις συνθήκες του γαστρεντερικού συστήματος (όξινο pH, ένζυμα, χολικά οξέα), να ανταγωνίζεται τα παθογόνα βακτήρια και να τροποποιεί το αμυντικό σύστημα⁴.

Τα είδη των μικροβίων που συγκαταλέγονται στα προβιοτικά βαίνουν προοδευτικά αυξανόμενα. Οι κύριες κατηγορίες τους *Lactobacillus* και τα *Bifidobacterium* είναι βακτήρια τα οποία περνούν από το ανώτερο πεπτικό, αποικίζουν το παχύ έντερο όπου πολλαπλασιάζονται και παράγουν γαλακτικό οξύ (lactic acid bacteria). Τα είδη που έχουν μελετηθεί κυρίως είναι τα *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. casei* και *B. lactis*, *B. infantis*, *B. breve*. Επιπλέον, στη λίστα των προβιοτικών συμπεριλαμβάνονται μη παθογόνα στελέχη *E. coli* (*E. coli* Nissle 1917), *Clostridium butyricum*, *Streptococcus salivarius* και από τους μύκητες ο *Saccharomyces boulardii*.

Οι δράσεις των προβιοτικών στην υγεία του ξενιστή αναφέρονται σε πολλά άρθρα και ανασκοπήσεις. Μελέτες έχουν δείξει την ευεργετική δράση των προβιοτικών σε διάφορες καταστάσεις: λοιμώδης διάρροια, διάρροια σχετιζόμενη με τα αντιβιοτικά, ΣΕΕ, διάρροια σχετιζόμενη με το *Clostridium difficile*, ΙΦΝΕ -ιδίως σε ελκώδη κολίτιδα, αλλεργικές διαταραχές-, έκζεμα, αλλεργική ρινίτιδα^{4,6}.

Πιθανοί μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών, όπως έχουν προκύψει από τελευταίες μελέτες, περιλαμβάνουν^{4,5}:

1) Αποικισμό και εξομάλυνση της διαταραγμένης

εντερικής μικροχλωρίδας σε παιδιά και ενήλικες.

Ο πρώιμος αποικισμός του γαστρεντερικού συστήματος του νεογνού είναι καθοριστικός του εντερικού μικροβιώματος στη μετέπειτα ζωή. Έχει ήδη αναφερθεί η σημασία του φυσιολογικού τοκετού και του μητρικού γάλατος για τον αποικισμό. Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν στο εμπόριο πολλά γάλατα φόρμουλες εμπλουτισμένα με προβιοτικά, αλλά ακόμα δεν είναι ακριβώς γνωστή η επίδρασή τους μακροχρονίως στην εντερική μικροβιοκοινότητα. Μελέτες έχουν δείξει αποικισμό με την πρόσθεση *Bifidobacteria* στους 4 μήνες αλλά όχι στα 2 χρόνια. Το γεγονός αυτό πιθανόν να είναι ωφέλιμο αφού το μικροβίωμα διαφοροποιείται με την ηλικία.

2) Ανταγωνισμός παθογόνων βακτηρίων.

Μελέτες έχουν δείξει ότι κάποιοι *Lactobacilli* και *Bifidobacteria* μπορούν να παράγουν αντιμικροβιακά πεπτιδία, γνωστά ως βακτηριοσίνες, που μπορούν να αποτρέψουν την προσκόλληση παθογόνων βακτηρίων, π.χ. μόρια που παράγονται από *L. plantarum* και *L. Acidophilus* αναστέλλουν την ανάπτυξη των *H. pylori*, *C. difficile*, *rotaviruses* και πολυανθεκτικών *Shigella spp*, *E. coli*.

3) Ενζυμική δραστηριότητα και παραγωγή πτητικών λιπαρών οξέων.

Η ενζυμική δραστηριότητα των προβιοτικών στο γαστρεντερικό σχετίζεται με τις βιολογικές τους δράσεις. Συστηματική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που μελέτησε τη χρήση προβιοτικών ή/και πρεβιοτικών στη θεραπεία της μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης του ήπατος έδειξε μείωση της τιμής των τρανσαμινασών. Επίσης, η αλληλεπίδραση των προβιοτικών, μέσω της υδρολάσης των χολικών οξέων που παράγουν, με τα χολικά άλατα επηρεάζει το μεταβολισμό της χοληστερόλης ασκώντας έτσι «υποχοληστερολαιμική δράση».

4) Αύξηση παραγωγής εντερικής βλέννης και μείωση της διαπερατότητας του εντερικού βλεννογόνου.**5) Τροποποίηση-ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος.**

Έχει ήδη αναφερθεί η επίδραση του εντερικού μικροβιώματος στη ρύθμιση της απάντησης του ανοσολο-

γικού συστήματος. Τα προβιοτικά βακτήρια αλληλεπιδρούν με τα εντεροκύτταρα, προάγουν την παραγωγή sIgA, κυττοκινών και T-ρυθμιστικών κυττάρων. Επίσης, αυξάνουν τη φαγοκυτταρική ικανότητα των μακροφάγων, καταστέλλουν τη φλεγμονή μέσω μείωσης του αριθμού ή πρόσδεσής τους με τους Toll-like και NOD-like υποδοχείς που χρησιμοποιούνται από τα παθογόνα βακτήρια για την προσκόλλησή τους στα κύτταρα, και αναστέλλουν την παραγωγή TNF-a.

6) Αλληλεπίδραση με τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου.

Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει στη λειτουργία του άξονα εντέρου-εγκεφάλου (gut-brain axis), όπου εκτός από το γαστρεντερικό σύστημα, η σημασία του εντερικού μικροβιώματος είναι εξ ίσου εμφανής και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), με το οποίο φαίνεται ότι έχει μια αμφίδρομη σχέση. Η σχέση αυτή έχει μελετηθεί κατά κύριο λόγο σε μοντέλα πειραματοζώων από τα οποία έχει αφαιρεθεί η εντερική μικροβιοκοινότητα. Πιο συγκεκριμένα, το εντερικό μικροβίωμα επιδρά άμεσα στη διαδικασία της συναπτογένεσης, στην ανάπτυξη του ντοπαμινεργικού συστήματος, στην παραγωγή νευροδιαβιβαστών (π.χ. σεροτονίνη) και ενίοτε τροποποιεί τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Συγχρόνως, προϊόντα των μικροβίων του εντέρου (SCFAs, λιποπολυσακχαρίτες) μπορεί να υπεισέλθουν στη λειτουργία συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου. Από την άλλη, το ΚΝΣ μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, αλλά και μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος προκαλεί μεταβολές σε μια σειρά από παραμέτρους του γαστρεντερικού συστήματος, όπως η διαπερατότητα του εντέρου, η κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και η εκκριτική δραστηριότητα. Οι μεταβολές αυτές, όπως είναι αναμενόμενο, τροποποιούν με τη σειρά τους τη σύνθεση της μικροβιοκοινότητας του εντέρου. Καθίσταται επομένως απολύτως σαφής η σημασία της ισορροπίας και σωστής λειτουργίας της εντερικής μικροβιοκοινότητας για τη λειτουργία του οργανισμού^{2, 3, 4}.

Ένας προοδευτικά αυξανόμενος αριθμός μελετών δείχνει ότι η χορήγηση προβιοτικών (*B. lactis*, *B. longum*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus spp*) επιφέρει αλλαγές στη λειτουργία του εγκεφάλου (που έχουν

αξιολογηθεί με fMRI). Τα προβιοτικά φέρεται ότι έχουν ευεργετική δράση στο συναίσθημα, μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα κορτιζόλης ως απάντηση στο stress και έτσι να μειώνουν τα συμπτώματα του άγχους και της κατάθλιψης. Τέλος, κάποιες μελέτες αναφέρουν πιθανή επίδραση των προβιοτικών στη σχιζοφρένεια και τον αυτισμό και άλλες συσχετίζουν τη δυσβίωση με νόσους όπως η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση.

Κυριότερα κλινικά αποτελέσματα της χρήσης των προβιοτικών

Λοιμώδης διάρροια

Οι λοιμώξεις του γαστρεντερικού αποτελούν μία από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας της παιδικής ηλικίας. Η ασφαλής χρήση των προβιοτικών έχει αποδειχθεί σε πολλές μεταanalύσεις. Το στελέχος *L. rhamnosus* GG είναι το καλύτερα μελετημένο προβιοτικό στον παιδικό πληθυσμό και σε πολλές μελέτες έχει φανεί ότι η χρήση του μειώνει τον κίνδυνο και τη συχνότητα των επεισοδίων γαστρεντερίτιδας, εμέτων και αποκαθιστά τον εντερικό φραγμό. Σε παρόμοια συμπεράσματα έχουν καταλήξει και μελέτες με τη χορήγηση άλλων προβιοτικών (*L. salivarius*, *L. casei*, *L. reuteri*, *L. paracasei*) ή/και συνδυασμών προ-και πρεβιοτικών.

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν και μελέτες στις οποίες δεν παρατηρήθηκε διαφορά με τη χρήση των προβιοτικών, όμως τα αρνητικά αποτελέσματα αποδόθηκαν στις χαμηλές δόσεις και το χρόνο παρέμβασης^{4, 6, 10}.

Διάρροια σχετιζόμενη με τη χρήση αντιβιοτικών

Η διάρροια στη συγκεκριμένη περίπτωση θεωρείται ότι οφείλεται στη διαταραχή του εντερικού φραγμού και της ισορροπίας του εντερικού μικροβιώματος, με αύξηση των παθογόνων βακτηρίων. Μία συστηματική ανασκόπηση 23 μελετών με 3.938 συμμετέχοντες προτείνει τη χρήση προβιοτικών, ιδιαιτέρως των *L. rhamnosus* και *S. boulardii*, όμως αναφέρει ότι χρειάζονται και περαιτέρω μελέτες προκειμένου να εκτιμηθεί η ασφάλεια της χρήσης και να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα^{4, 6, 10}.

Διάρροια σχετιζόμενη με *Clostridium difficile*

Η διάρροια που σχετίζεται με το *Clostridium difficile* είναι σοβαρή και η θεραπεία της συχνά ανεπιτυχής.

Τα προβιοτικά θεωρούνται αποτελεσματική και οικονομική στρατηγική για την πρόληψη και τη θεραπεία. Σε μια συστηματική ανασκόπηση 31 μελετών με 4.492 συμμετέχοντες, η χρήση των προβιοτικών είναι ασφαλής, καλώς ανεκτή και αποτελεσματική για την πρόληψη της διάρροιας που σχετίζεται με το *Clostridium difficile*, επομένως συστήνεται ως συμπληρωματική θεραπεία^{4, 6, 10}.

Γαστρίτιδα από *Helicobacter pylori* και πεπτικό έλκος

Μελέτες δείχνουν ότι η χρήση προβιοτικών (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *S. thermophilus*, *B. infantis*, *B. breve*) αύξησαν τα ποσοστά εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου. Επιπλέον, μειώνουν τη συχνότητα ναυτίας, εμέτων και διαρροιών. Θεωρείται ότι τα στελέχη *Lactobacillus* εμποδίζουν την προσκόλληση του ελικοβακτηριδίου στο επιθήλιο και παρεμβαίνουν έτσι στη δραστηριότητα της ουρεάσης⁶.

Νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Έχει προταθεί ότι η παθογένεση της σοβαρής νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (NEK) στα νεογνά είναι πολυπαράγοντική και μπορεί να περιλαμβάνει μια υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος στην εντερική σίτιση ή τη δυσβίωση. Σε μεταanalύσεις έχει φανεί ότι προφυλακτική χορήγηση προβιοτικών σε πρόωρα βρέφη μειώνει τον κίνδυνο σοβαρής NEK. Προβιοτικά που περιέχουν *Lactobacillus* (*L. rhamnosus*, *L. reuteri*) μόνο ή σε συνδυασμό με *Bifidobacterium* μειώνουν τη θνησιμότητα, τις ημέρες νοσηλείας και το διάστημα που απαιτείται για την επίτευξη αποκλειστικής εντερικής σίτισης. Σε μελέτες με πειραματόζωα στους πιθανούς τρόπους δράσης αναφέρεται ανοσοτροποποίηση και αντιφλεγμονώδης δράση με ενεργοποίηση των Toll-like receptor-9, μείωση της έκκρισης TNF-α, IL-1, IL-6, NF-kB και αύξηση της IL-10, όμως χρειάζονται περισσότερες κλινικές μελέτες σε νεογνά προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση των προβιοτικών^{4, 6}.

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Στην ΙΦΝΕ η επηρεασμένη λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού θεωρείται ότι σχετίζεται με την εμφάνιση αλλά και την εξέλιξη της νόσου. Μελέτες έδειξαν ότι

η χορήγηση προβιοτικών σε ασθενείς με νόσο Crohn δεν έχει κάποια επίδραση, ενώ σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα η χορήγηση VSL#3 (συνδυασμός 8 στελεχών προβιοτικών, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. Bulgaricus*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *S. salivarius subsp. thermophilus*) φαίνεται να έχει κάποιες ευεργετικές δράσεις, μέσω σταθεροποίησης του εντερικού φραγμού και μείωσης προφλεγμονωδών κυττοκινών^{2,4,6}.

Βρεφικοί κολικοί

Όσον αφορά τους βρεφικούς κολικούς, υπάρχουν στοιχεία ότι η χρήση *Lactobacillus reuteri* μειώνει τα συμπτώματα αλλά μετά από χρήση 2-3 εβδομάδων. Άλλα βακτηριακά στελέχη επίσης φαίνεται ότι μπορεί να έχουν ευεργετική δράση στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος⁴.

Αλλεργία στο γάλα αγελάδας (ΑΓΑ)

Η ΑΓΑ είναι μια οντότητα κυρίως της βρεφικής ηλικίας που στην παθογένεσή της πιθανόν να παίζει ρόλο η δυσβίωση. Η προσθήκη προβιοτικών όπως *L. rhamnosus* GG σε μια εκτενώς υδρολυμένη φόρμουλα αυξάνει την ανοχή στα βρέφη με ΑΓΑ σε σύγκριση με αυτά που λαμβάνουν μόνο εκτενώς υδρολυμένη φόρμουλα. Επίσης, η χρήση προβιοτικών (*B. bifidum*, *B. animalis subsp. lactis*, *Lactococcus lactis*), μέσω της παραγωγής SCFAs, σχετίστηκε με μείωση της συχνότητας εμφάνισης εκζέματος και αλλεργιών στη βρεφική ηλικία⁴.

Κυστική ίνωση (ΚΙ)

Φλεγμονή του εντέρου είναι ένα συχνό σύμπτωμα στους ασθενείς με ΚΙ που θεωρείται ότι οφείλεται σε δυσβίωση λόγω της χρήσης αντιβιοτικών. Μια μελέτη που αξιολογούσε τη χρήση του *L. reuteri* κατέληξε ότι χρειάζονται περισσότερες μελέτες για ασφαλή συμπεράσματα⁶.

Διάφορες δράσεις

Σε υγιείς ενήλικες η χορήγηση προβιοτικών αυξάνει την παραγωγή SCFAs και επηρεάζει τη σύσταση, τον όγκο και τη συχνότητα των κοπράνων. Σε υπέρβαρα άτομα η χρήση VSL#3 είχε ευεργετικά αποτελέσματα στο Δείκτη Μάζας Σώματος, μείωσε τη συγκέντρωση των λιπιδίων και την τιμή δεικτών φλεγμονής, όπως η CRP, αύξησε την ευαισθησία στην ινσουλίνη και οδηγεί

σε αλλαγές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος^{2,4,6}.

Πρεβιοτικά

Πρεβιοτικά τα οποία χρησιμοποιούνται κυρίως είναι άπεπτοι ολιγοσακχαρίτες όπως: άπεπτες φρουκτάνες τύπου ινουλίνης ή ρίζες κιχωρίου, φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες (FOS), γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες (GOS), όξινοι ολιγοσακχαρίτες (AOS), πολυδεξτρόζη (PDX), ξυλο-ολιγοσακχαρίτες (XOS)⁵. Τελευταία ολοένα και περισσότερες φόρμουλες γαλάτων ενισχύονται με προ- ή και πρεβιοτικά προκειμένου να προωθήσουν την υγιή ανάπτυξη των βρεφών. Μια συστηματική ανασκόπηση μελετών που συγκρίνουν τη χρήση ενισχυμένου ή απλού γάλακτος κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η προσθήκη πρεβιοτικών (ενός ή συνδυασμού) δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά στη μακροπρόθεσμη ανάπτυξη των βρεφών, σε συμπτώματα όπως οι μέρες με κλάμα λόγω κολικών, η συχνότητα των αναγωγών και των εμέτων, η συχνότητα των κενώσεων ή των επεισοδίων διάρροιας. Φάνηκε όμως ότι επηρεάζει τη σύσταση των κοπράνων, κάνοντάς τα πιο μαλακά, γεγονός που μπορεί να είναι σημαντικό για κάποιες ομάδες βρεφών. Επίσης, δεν υπάρχει διαφορά στα επεισόδια λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού, στη χρήση αντιβιοτικών ή στην εμφάνιση κάποιας μορφής αλλεργίας. Μία μελέτη υποστηρίζει ότι σίτιση με γάλα φόρμουλα ενισχυμένο με πρεβιοτικά μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης ατοπικής δερματίτιδας και επεισοδίων λοίμωξης τους πρώτους 6 μήνες της ζωής⁵.

Η δράση των επιτυγχάνεται με την αύξηση του αριθμού των *Bifidobacterium* στο γαστρεντερικό, την ενίσχυση της παραγωγής SCFAs, τη μείωση του pH των κοπράνων και την αύξηση της έκκρισης IgA και μέσω αυτών συμβάλλουν στη βελτίωση της υγείας του οργανισμού. Επίσης μία μετανάλυση υποστηρίζει ότι πρεβιοτικά συμπληρώματα διατροφής αυξάνουν το αίσθημα του κορεσμού και των επιπέδων στο πλάσμα των συγκεντρώσεων των πεπτιδίων GLP-1 και YY, γεγονός που πιθανολογεί χρήση των πρεβιοτικών στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας^{5,9}.

Συμβιοτικά

Όταν ο Gibson εισήγαγε την έννοια των πρεβιοτικών, εξέφρασε την πεποίθησή του ως προς τα πρό-

σθετα οφέλη, όταν τα πρεβιοτικά συνδυαστούν με προβιοτικά για να σχηματίσουν αυτά που ονόμασε Synbiotics. Ένα συμβιοτικό προϊόν επηρεάζει αποτελεσματικά τον ξενιστή στη βελτίωση της επιβίωσης και του αποικισμού ζωντανών μικροβιακών συμπληρωμάτων διατροφής στη γαστρεντερική οδό μέσω της επιλεκτικής διέγερσης της ανάπτυξης ή/και της ενεργοποίησης του μεταβολισμού ενός ή περιορισμένου αριθμού συγκεκριμένων μικροβίων που σχετίζονται με την υγεία. Επειδή η λέξη «συμβιοτικά» αναφέρεται στη συνεργική δράση, ο όρος αυτός πρέπει να χρησιμοποιείται για προϊόντα στα οποία η πρεβιοτική-προβιοτική ένωση έχει αποτέλεσμα καλύτερο από την απλή αθροιστική δράση του κάθε συστατικού μεμονωμένα. Τα συμβιοτικά αναπτύχθηκαν για να ξεπεράσουν πιθανές δυσκολίες επιβίωσης των προβιοτικών. Η χρήση συμβιοτικών οδηγεί σε βελτίωση της επιβίωσης των προβιοτικών βακτηρίων κατά τη διάρκεια της διέλευσης μέσω του εντερικού σωλήνα. Έτσι επιτυγχάνεται αποτελεσματικότερος αποικισμός στο κόλον, καθώς και ένα ευοδωτικότερο αποτέλεσμα της ανάπτυξης των προβιοτικών ώστε να συμβάλλουν στη διατήρηση της ομοιόστασης.

Διάφοροι παράγοντες όπως το pH, το H₂O₂, τα οργανικά οξέα, το οξυγόνο, η υγρασία κ.λπ. υποστηρίζεται ότι επηρεάζουν τη βιωσιμότητα των προβιοτικών ειδικά σε γαλακτοκομικά προϊόντα όπως τα γιαούρτια. Τα προβιοτικά στελέχη που χρησιμοποιούνται σε συνθετικά σκευάσματα περιλαμβάνουν *Lactobacilli*, *Bifidobacteria spp*, *S. boulardii*, *B. Coagulans*, ενώ τα κύρια πρεβιοτικά που χρησιμοποιούνται είναι ολιγοσακχαρίτες, όπως FOS, GOS και XOS, ινουλίνη, πρεβιοτικά από φυσικές πηγές όπως ρίζες κιχωρίου κ.λπ.

Τα οφέλη για την υγεία που επιζητούνται από την κατανάλωση συμβιοτικών από τον άνθρωπο περιλαμβάνουν: 1) Αυξημένα επίπεδα των *Lactobacilli*,

Bifidobacteria και της μικροβιακής ισορροπίας του εντέρου, 2) βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας κίρρωτικών ασθενών, 3) βελτίωση της ανοσορυθμιστικής ικανότητας, 4) Πρόληψη της βακτηριακής αντοχής και περιορισμός των νοσοκομειακών λοιμώξεων σε χειρουργικούς ασθενείς⁶.

Μεταβιοτικά

Τα τελευταία χρόνια, μελέτες έχουν δείξει ότι η βιωσιμότητα των προβιοτικών βακτηρίων δεν είναι απαραίτητη για την πρόκληση ευοδωτικών για την υγεία αποτελεσμάτων και ότι τέτοιες δράσεις μπορούν να επάγουν και τμήματα ή προϊόντα από αυτά τα βακτήρια. Στο πλαίσιο αυτό αναφέρθηκε ο όρος postbiotics = «μεταβιοτικά». Πρόκειται για μικροβιακούς μεταβολίτες, όπως λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού (SCFAs), αμμωνία, μεθάνιο, αέρια υδροθείου, μονοξείδιο και διοξείδιο του άνθρακα που παράγονται κατόπιν ζυμώσεως και έχουν βιολογική δραστηριότητα στον ξενιστή^{7, 10}.

Συμπερασματικά, ο ρόλος του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος, των προβιοτικών, πρεβιοτικών, συμβιοτικών και μεταβιοτικών στην υγεία και την ασθένεια αρχίζει να αναγνωρίζεται. Τα προβιοτικά και πρεβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία διαφόρων καταστάσεων, όπως λοιμώξεις του γαστρεντερικού, γαστρίτιδα από ελικοβακτηρίδιο και πεπτικό έλκος, NEK, αλλεργίες, δυσκοιλιότητα κ.ά. και ερευνάται και ο μηχανισμός δράσης τους κυρίως μέσω σταθεροποίησης του εντερικού φραγμού και ρύθμισης του ανοσολογικού συστήματος. Τελευταία μελέτες εστιάζουν στη χρήση συμβιοτικών και μεταβιοτικών. Χρειάζονται και άλλες τυχαιοποιημένες μελέτες προκειμένου να τεκμηριωθεί καλύτερα η αποτελεσματικότητά των προβιοτικών-πρεβιοτικών-συμβιοτικών-μεταβιοτικών στις διάφορες παθήσεις για να μπορέσουν να δοθούν πιο ακριβείς συστάσεις για τη χρήση τους στην καθημερινή πράξη. ■

ABSTRACT

**Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Metabiotics –
Do they have clinical applications in Pediatrics****A. Kourti, S. Fessatou**

Human gut microbiome affects many aspects of human health and its role in health and disease is beginning to be understood. Microbial metabolites, such as SCFAs, affect body's immune response and gut-brain signaling. Ingestion of probiotics, prebiotics and postbiotics has been used to treat a range of conditions including constipation, allergic reactions, IBD, IBS and depression. Probiotic microorganisms are primarily used as

treatments because they can stimulate changes in the intestinal microbial ecosystem and improve the immunological status of the host. The beneficial impact of probiotics is mediated by different mechanisms. Here we offer a review of recent articles and their results in order to help to reduce the uncertainty of the effectiveness of the interventions, find knowledge gaps and encourage further research for other therapeutic options.

KEY WORDS: microbiome; dysbiosis; probiotics; prebiotics; synbiotics; postbiotics

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Torow N, Hornef MW. The neonatal window of opportunity: Setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis. *J Immunol* 2017; 198: 557-63.
2. Mohajeri M.H., Brummer R.J.M., Rastall R.A., et al. The role of microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *European Journal of Nutrition* 2018;57 (suppl 1):S1-S14.
3. Maguire M. and Maguire G. Gut dysbiosis, leaky gut, and intestinal epithelial proliferation in neurological disorders: towards the development of a new therapeutic using amino acids, prebiotics, probiotics, and postbiotics. *Rev Neurosci*. 2019;30:179-201.
4. Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., and Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr* 2019; 10: S49-S66.
5. Skorka A., Piescik-Lech M., Kolodziej M., and Szajewska H. Infant formulae supplemented with prebiotics: Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *Br J Nutr*. 2018;119:810-825.
6. Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F-J, Gil-Campos M., and Gil A. Immune – Mediated Mechanisms of Action of Probiotics and Synbiotics in Treating Pediatric Intestinal Diseases. *Nutrients*. 2018;10.pii: E42.
7. Patil S., Sawant S., Hauff K., and Hampp G. Validated Postbiotic Screening Confirms Presence of Physiologically-Active Metabolites, Such as Short-Chain Fatty Acids, Amino Acids and Vitamins in Hylak Forte. *Probiotics and Antimicrobial proteins* 2018 <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9497-5>.
8. Vinolo M.A.R., Rodrigues H.G., Nachbar R.T., and Curi R. Regulation of Inflammation by Short Chain Fatty Acids. *Nutrients* 2011; 3: 858-876.
9. Florez I.D., Veroniki A.-A. Al Khalifah R., Yepes – Nunez J.J., et al. Comparative effectiveness and safety of interventions for acute diarrhea and gastroenteritis in children : A systematic review and network metaanalysis. *PloSONE* 2018;13:e0207701.
10. Ahmadi Badi S., Moshiri A., Fateh A., et al. Microbiota – Derived Extracellular Vesicles as New Systemic Regulators. *Front. Microbiol.* 2017;8:1610.
11. West CE, Renz H, Jenmalm MC, et al. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 3-13.

Διαιτητική αντιμετώπιση της τροφικής αλλεργίας και της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας

Θ. Μπαχού

Εξειδικευόμενη Παιδογαστρεντερολόγος, Α' Παιδιατρική Κλινική Νοσ. Παίδων «Π. & Α. Κυριακού»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ως τροφική αλλεργία ορίζεται η ανοσολογικά μεσολαβούμενη ανεπιθύμητη αντίδραση του οργανισμού μετά από λήψη κάποιας τροφής. Οι μηχανισμοί ανάπτυξης της νόσου διακρίνονται σε IgE μεσολαβούμενους, non-IgE και μεικτούς. Η εμφάνιση της τροφικής αλλεργίας παρουσιάζει τα τελευταία χρόνια αυξητική τάση σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, αλλά συχνότερα απαντάται στον παιδιατρικό πληθυσμό λόγω της ανωριμότητας τόσο των ενζυμικών όσο και των ανοσολογικών μηχανισμών του πεπτικού συστήματος. Η αλλεργία στο γάλα αγελάδας είναι η πιο συχνή μορφή

τροφικής αλλεργίας στην παιδική ηλικία, μπορεί να εκδηλωθεί με όλες τις πιθανές μορφές και συνήθως παρέρχεται μετά τα 2-3 έτη. Κατά τη τελευταία 20ετία έχει περιγραφεί η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, μια καινούργια κλινική οντότητα με άγνωστο ουσιαστικά παθοφυσιολογικό μηχανισμό, όπου ο ρόλος των τροφικών αλλεργιογόνων φαίνεται να είναι σημαντικός. Η διαιτητική παρέμβαση για την αντιμετώπιση των νοσημάτων αυτών είναι σημαντική τόσο για την πρόληψη των άμεσων και δυνητικά επικίνδυνων αντιδράσεων όσο και για την αποφυγή των απώτερων επιπλοκών.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: τροφική αλλεργία, αλλεργία στο γάλα αγελάδας, ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, διαιτητικοί χειρισμοί

Η τροφική αλλεργία αποτελεί μια ανεπιθύμητη αντίδραση του οργανισμού μετά από λήψη κάποιας τροφής¹. Είναι ανοσολογικά μεσολαβούμενη και αναπαράγεται κάθε φορά που το παιδί έρχεται σε επαφή με τη συγκεκριμένη τροφή κάτω από τις ίδιες συνθήκες. Η εμφάνιση της τροφικής αλλεργίας, με τις πρώτες ιστορικές αναφορές να έχουν γίνει ήδη από τον Ιπποκράτη, έχει παρουσιάσει σημαντική αύξηση τα τελευταία χρόνια. Αποτελεί πράγματι ένα σχετικά συχνό πρόβλημα της βρεφικής και λιγότερο της παιδικής ηλικίας,

ωστόσο η άποψη που επικρατεί στον γενικό πληθυσμό, όπως και στους γονείς για τα παιδιά τους, σε σχέση με την πραγματική συχνότητα του φαινομένου, είναι εσφαλμένη, καθώς με αυτό τον όρο περιγράφεται κάθε μορφής αντίδραση στην τροφή. Έτσι, το 20-25% ανθρώπων πιστεύει ότι έχει «τροφική αλλεργία». Το αντιπροσωπευτικό ποσοστό φαίνεται να είναι 2-3% στον γενικό πληθυσμό και 6-8% στα παιδιά, διότι μόνο μετά από πλήρη και συστηματικό έλεγχο είναι δυνατό να τεκμηριωθεί η πραγματική αλλεργία¹. Η μεγάλη

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Θ. Μπαχού, e-mail: thbachou@yahoo.gr

αυτή ποσοστιαία διαφορά ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς οφείλεται στον παροδικό χαρακτήρα που έχει η τροφική αλλεργία στην πρώιμη παιδική ηλικία, λόγω της ανωριμότητας τόσο των ενζυμικών όσο και των ανοσολογικών μηχανισμών του πεπτικού συστήματος. Η συντριπτική πλειονότητα των βρεφών με αλλεργία την ξεπερνά γύρω στην ηλικία των 2 ή 3 ετών, καθώς ολοκληρώνεται η λειτουργική ωριμότητα του πεπτικού συστήματος.

Η λεπτομερής ανάπτυξη των μηχανισμών της τροφικής αλλεργίας, καθώς και η περιγραφή των διαφόρων κλινικών οντοτήτων ξεφεύγουν από τους σκοπούς της παρούσας εισήγησης. Γενικώς διακρίνονται σε α) IgE μεσολαβούμενη αντίδραση, με ταχεία εκδήλωση σοβαρών συμπτωμάτων μετά από την επαφή με το ενοχοποιούμενο αλλεργιογόνο, κυρίως από το δέρμα, το αναπνευστικό και το πεπτικό, με την αναφυλαξία να αποτελεί την πιο σοβαρή και πιο ακραία εκδήλωση, β) non-IgE μεσολαβούμενη αντίδραση με ηπιότερη και πιο χρόνια πορεία και εκδηλώσεις κυρίως από το πεπτικό και το δέρμα. Στις αντιδράσεις αυτού του τύπου σημαντικός είναι ο ρόλος των T κυττάρων, ενώ η εμφάνιση συμπτωμάτων συμβαίνει τυπικά 2-48 ώρες μετά τη λήψη τροφής. Χαρακτηριστικοί εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας αποτελούν η αλλεργική πρωκτοκολίτιδα και το σύνδρομο εντεροκολίτιδας επαγόμενο από πρωτεΐνη (FPIES), γ) αντιδράσεις που σχετίζονται με μεικτό μηχανισμό όπως η ατοπική δερματίτιδα και τα πιο πρόσφατα αναγνωρισμένα ηωσινοφιλικά νοσήματα του πεπτικού (EGIDs)^{1,2}. Ειδικότερα, τα EGIDs αποτελούν μια ετερογενή ομάδα χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων, άγνωστης αιτιολογίας, που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Χαρακτηρίζονται από συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα, με συνοδό διήθηση του πεπτικού σωλήνα από ηωσινόφιλα σε ένα ή περισσότερα τμήματα ή στιβάδες, με την προϋπόθεση ότι έχουν αποκλεισθεί νοσήματα που χαρακτηρίζονται από ηωσινοφιλία, όπως αγγειίτιδες, κακοήθειες, παρασιτώσεις, αντίδραση σε φάρμακα^{3,4}. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να παρουσιάζουν επίσης ατοπία (25-75%), αυξημένη IgE ορού και IgE ειδική για τροφικά αντιγόνα, χωρίς εικόνα αναφυλαξίας.

Ανάλογα με την εντόπιση της ηωσινοφιλικής διήθησης διακρίνονται σε:

- Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα

- Ηωσινοφιλική γαστρίτιδα
- Ηωσινοφιλική εντερίτιδα (αφορά στο λεπτό έντερο)
- Ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα (στομάχι, 12/λο, ± οισοφάγος, έντερο)
- Ηωσινοφιλική κολίτιδα (αφορά στο παχύ έντερο)

Ο καλύτερος τρόπος αντιμετώπισης της τροφικής αλλεργίας είναι η πρόληψη, δηλαδή η αποφυγή του αιτίου που την προκαλεί, όπως αυτό θα έχει τεκμηριωθεί με τον διαγνωστικό έλεγχο. Η συμβολή διαιτολόγου στις περιπτώσεις αυτές είναι επιβεβλημένη, καθώς η «τυφλή αποφυγή» πιθανών ή συχνών αιτίων είναι άσκοπη και συχνά οδηγεί σε επικίνδυνες στερητικές δίαιτες με επιπτώσεις στη σωματική και ψυχική υγεία των μικρών ασθενών. Η διαιτητική παρέμβαση σε δύο ειδικά περιπτώσεις τροφικής αλλεργίας που συχνά συναντώνται στην παιδική ηλικία θα αναπτυχθεί παρακάτω. Αυτές είναι 1) η αλλεργία στο γάλα της αγελάδας και 2) η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα.

A. Αλλεργία στο γάλα αγελάδας – Διαιτητική αντιμετώπιση

Η αλλεργία στο ΓΑ είναι η συχνότερη τροφική αλλεργία στα παιδιά και παρατηρείται στο 2,5% των βρεφών μέχρι την ηλικία των 2 ετών^{1,2}. Εμφανίζεται κατά κανόνα στη βρεφική ηλικία, ακόμα και στα αποκλειστικά θηλάζοντα βρέφη, και υποχωρεί σταδιακά κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Συγκεκριμένα, η αλλεργία στο ΓΑ εξαφανίζεται κατά το 1^ο έτος της ηλικίας σε ποσοστό 50%, κατά τους επόμενους 24 μήνες στο 75% και κατά το 6ο έτος της ζωής στο 90%.

Το πρωτεϊνικό κλάσμα του γάλακτος αποτελείται από τις καζεΐνες (80% των πρωτεϊνών) και τις πρωτεΐνες του ορού που βρίσκονται σε μικρότερο ποσοστό (20%), κύριο κλάσμα των οποίων είναι οι β-λακτοσφαιρίνες. Άξια αναφοράς στο σημείο αυτό η απουσία της β-λακτοσφαιρίνης από το μητρικό γάλα. Κάθε πρωτεΐνη του γάλακτος, ακόμα και σε ίχνη, είναι δυνητικά αλλεργιογόνος, ενώ οι βιομηχανικές συνθήκες επεξεργασίας του γάλακτος (παστερίωση, ομογενοποίηση) δεν επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την αλλεργιογονικότητά τους. Ανάλογα με το χρόνο έναρξης των κλινικών εκδηλώσεων, περιγράφονται δύο κυρίως τύποι αλλεργίας στις πρωτεΐνες του ΓΑ: η άμεση (εντός λεπτών-2 ώρες από την επαφή), με συμπτώματα όπως

αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, κνίδωση, έμετοι, και η επιβραδυνόμενη (από 48 ώρες έως και 7 ημέρες μετά), όπως συμβαίνει στην αλλεργική πρωκτοκολίτιδα και την ηωσινοφιλική γαστρεντεροπάθεια^{1, 2}. Υπάρχουν ακόμη οντότητες με αδιευκρίνιστο μηχανισμό, καθώς και σπανιότερες κλινικές εκδηλώσεις (νόσος από γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση, κολικοί, σύνδρομο Heiner κ.λπ.), για τις οποίες μπορεί να ευθύνεται η αλλεργία στις πρωτεΐνες του ΓΑ.

Ειδικότερα τα συμπτώματα από το πεπτικό μπορεί να οφείλονται σε φλεγμονή, διαταραχή της κινητικότητας ή συνδυασμό των δυο. Είναι ποικίλα και μη ειδικά, όπως στοματικό ή περιστοματικό οίδημα, δυσφαγία, ενσφήνωση τροφής, αναγωγές και έμετοι, δυσπεψία, αίσθημα πρώιμου κορεσμού, ανορεξία, καθυστερημένη γαστρική κένωση και άρνηση λήψη τροφής, διαρροϊκές κενώσεις με ή χωρίς πρόσμειξη αίματος, πρόσληψη ανεπαρκούς βάρους, κοιλιακό άλγος, έντονοι κολικοί και επίμονη δυσκοιλιότητα με περιπρωκτικές αλλοιώσεις¹. Η χρόνια σιδηροπενική αναιμία μπορεί να αποτελεί την μοναδική εκδήλωση της ΑΓΑ σε παιδιά και εφήβους. Ιδιαίτερη εκδήλωση αποτελεί το FPIEs, το οποίο χαρακτηρίζεται από σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια (shocklike) και μεταβολική οξέωση.

Βασικό διαγνωστικό βήμα αποτελούν το ιστορικό και η κλινική εξέταση του ασθενούς, ενώ η διάγνωση θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με περιορισμό του αλλεργιογόνου και ελεγχόμενη επανεισαγωγή (διαδικασία πρόκλησης). Η ειδική IgE και οι δερματικές δοκιμασίες νυγμού είναι χρήσιμα διαγνωστικά εργαλεία σε κάθε ηλικία χωρίς να είναι απαραίτητος ο συνδυασμός και των δύο, αλλά η αξιολόγηση του όποιου θετικού αποτελέσματος - ένδειξη ευαισθητοποίησης- θα πρέπει να γίνεται σε σχέση με τις κλινικές εκδηλώσεις και τη δοκιμασία πρόκλησης. Στις περιπτώσεις εκδηλώσεων αλλεργίας από το πεπτικό, η ειδική IgE στο ΓΑ αναμένεται αρνητική. Οι επιδερμικές δοκιμασίες δεν έχουν προτυποποιηθεί επαρκώς, γι' αυτό και δεν προτείνονται. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESPGHAN για τη διάγνωση της αλλεργίας στο ΓΑ σε παιδιά και εφήβους 2012 συνιστάται:

Αν από το ιστορικό και τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνονται συμπτώματα συμβατά με αναφυλαξία ή αμέσου τύπου αντίδραση μετά από κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, εξαιρείται

αυστηρά το γάλα από τη διατροφή του ασθενούς και διενεργούνται δερματικές δοκιμασίες ή/και προσδιορίζεται η ειδική IgE στο γάλα. Εφόσον η ειδική IgE είναι θετική, η αλλεργία θεωρείται πολύ πιθανή και θα πρέπει ο ασθενής να ακολουθήσει δίαιτα αποκλεισμού για τουλάχιστον 1 χρόνο πριν από τη δοκιμασία πρόκλησης. Αντιθέτως, αν είναι αρνητική, τότε θα πρέπει να υποβάλλεται άμεσα σε δοκιμασία πρόκλησης, εξυπακούεται παρουσία εκπαιδευμένου προσωπικού κι εντός νοσοκομείου. Αν δεν παρατηρηθεί αντίδραση, τότε απελευθερώνεται η κατανάλωση του ΓΑ. Σε αντίθετη περίπτωση, η τροφή αφαιρείται για ένα χρόνο.

Αν η ανεπιθύμητη εκδήλωση περιλαμβάνει έξαρση ατοπικής δερματίτιδας ή συμπτώματα από το πεπτικό ενδεικτικά επιβραδυνόμενης ευαισθησίας, η ειδική IgE αναμένεται αρνητική, γι' αυτό δεν συνιστάται, αλλά προτείνεται διαγνωστική δίαιτα αποφυγής για 2-4 εβδομάδες ανάλογα με τη βαρύτητα των εκδηλώσεων. Επί μη βελτίωσης της κλινικής εικόνας και ιδιαίτερος εάν ο ασθενής σιτίζεται με στοιχειακό γάλα (AAF), η αλλεργία δεν θεωρείται πιθανή, η τροφή επανεισάγεται και απαιτείται περαιτέρω διαγνωστική διερεύνηση, ενώ επί βελτίωσης συστήνεται πρόκληση.

Στα αποκλειστικώς θηλάζοντα βρέφη η μητέρα ενθαρρύνεται να συνεχίσει το θηλασμό με αυστηρή δίαιτα αποφυγής γαλακτοκομικών για χρονικό διάστημα το οποίο κυμαίνεται από 3 έως 5 ημέρες για τις αμέσου τύπου αντιδράσεις και έως 4 εβδομάδες επί επιβραδυνόμενης ευαισθησίας, οπότε και επανεισάγεται το γάλα στη διατροφή της.

Εφόσον η διάγνωση της αλλεργίας είναι σαφής, η ασφαλέστερη μέθοδος αντιμετώπισης είναι η αυστηρή δίαιτα αποφυγής. Θεραπευτικά είναι σημαντικό να παρατείνεται ο μητρικός θηλασμός. Δεν πρέπει να παραλείπεται η χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου 1gr/ημέρα στη θηλάζουσα μητέρα, η οποία ακολουθεί δίαιτα αποφυγής γαλακτοκομικών, καθώς επίσης και η εκπαίδευσή της στην αναγνώριση πιθανών αλλεργιογόνων, όπως αυτά αναφέρονται στις ετικέτες συσκευασίας.

Αν πρόκειται για μη θηλάζον βρέφος, χορηγείται υποαλλεργιογονική φόρμουλα για τουλάχιστον 6 μήνες ή έως την ηλικία των 9-12 μηνών, ενώ η περίοδος μπορεί να παραταθεί έως και 18 μήνες στις περιπτώσεις σοβαρής αμέσου τύπου IgE μεσολαβούμενης αντίδρα-

σης. Η πλειονότητα των ασθενών, η οποία εξ ορισμού υπολογίζεται στο 90%, πετυχαίνει τους θεραπευτικούς στόχους -δηλαδή έλεγχο της αντίδρασης με ταυτόχρονη εξασφάλιση επαρκούς θρέψης και με το λιγότερο δυνατό κόστος- με κάποιο σκεύασμα το οποίο περιέχει ως πηγή αζώτου εκτενώς υδρολυμένη καζεΐνη ή ορολευκωματίνη. Το υπόλοιπο 10% αναμένεται να μην ανταποκριθεί, ιδιαιτέρως αν συνυπάρχουν σοβαρή εντεροπάθεια, πολλαπλές τροφικές αλλεργίες ή σοβαρή αναφυλακτική αντίδραση, γι' αυτό σε αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής η στοιχειακή φόρμουλα. Δεν συστήνεται η κατανάλωση γάλακτος άλλου είδους, π.χ. κατσίκας, προβάτου κ.λπ., λόγω του υψηλού ποσοστού διασταυρούμενης αντίδρασης, ούτε λοιπών ροφημάτων φυτικής προέλευσης, τα οποία η βιομηχανία τροφίμων προωθεί με την ονομασία «γάλα», όπως γάλα αμυγδάλου, καρύδας, σόγιας. Εξαιρεση αποτελεί η φόρμουλα που περιέχει μερικής ή εκτενώς υδρολυμένη πρωτεΐνη ρυζιού και θα μπορούσε να συσταθεί σε ειδικές περιπτώσεις όπως αυτές παιδιών χορτοφαγικών οικογενειών. Βρέφη με αλλεργία στο ΓΑ ανέχονται σε ποσοστό 85%-90% φόρμουλα που περιέχει πρωτεΐνη σόγιας, ιδιαιτέρως αν είναι μεγαλύτερα από την ηλικία των 6 μηνών. Όμως η σόγια, λόγω του φυτικού οξέος που περιέχει, μπορεί να οδηγήσει σε δυσσπορόφιση χρήσιμων ιχνοστοιχείων, ενώ οι ισοφλαβόνες ασκούν ήπια οιστρογονική δράση. Αυτού του τύπου τα σκευάσματα συστήνονται μόνο αν το βρέφος είναι μεγαλύτερο των 6 μηνών, δεν ανέχεται άλλο σκεύασμα ή αν προέρχεται από οικογένεια χορτοφάγων. Αν η αλλεργία συνεχίζεται και μετά τον 12ο μήνα, επιβάλλεται η διαιτολογική εκτίμηση και καθοδήγηση προς αποφυγήν διατροφικών ελλείψεων σε βασικά θρεπτικά συστατικά.

Η μεμονωμένη αλλεργία στο γάλα αγελάδας δεν αποτελεί αντένδειξη για την εισαγωγή των λοιπών παραδοσιακά θεωρούμενων ως αλλεργιογονικών τροφών, όπως το ψάρι, το αυγό και τα σιτηρά ή του μοσχάρσιου κρέατος, στη διατροφή του βρέφους ή στο διαιτολόγιο της μητέρας. Τέλος, πρέπει να θυμόμαστε πως υποαλλεργικά γάλατα είναι μόνο τα εκτεταμένης υδρόλυσης και κυρίως τα στοιχειακά. Τα μερικής υδρόλυσης μπορεί μεν να είναι πιο εύπεπτα, δεν είναι όμως υποαλλεργικά και συστήνονται μόνο για την πρόληψη κι όχι για την αντιμετώπιση της νόσου.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να ορίζουν σαφώς το ελάχιστο μεσοδιάστημα ως την επαναξιολόγηση. Η περίοδος θεραπευτικής δίαιτας αποκλεισμού εξαρτάται από την ηλικία, τη σοβαρότητα των κλινικών εκδηλώσεων και την ειδική IgE στο γάλα. Αν τα Rast είναι αρνητικά και οι αντιδράσεις ήπιας βαρύτητας, συστήνεται 3μηνη περίοδος θεραπευτικής δίαιτας, ενώ αν τα Rast είναι θετικά και οι αντιδράσεις σοβαρές, 12 μήνες. Αν η πρόκληση είναι θετική, η δίαιτα αποκλεισμού συνεχίζεται για 6 έως 12 μήνες, ενώ αν είναι αρνητική η τροφή επανεισάγεται χωρίς πρόβλημα.

Β. Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα – Διαιτητική αντιμετώπιση

Η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (ΕοΕ) αποτελεί χρόνια ανοσολογική νόσο του οισοφάγου, η οποία χαρακτηρίζεται κλινικά από συμπτώματα δυσλειτουργίας του οργάνου και ιστολογικά από φλεγμονή με κύριο κύτταρο της φλεγμονώδους διήθησης του τοιχώματός του τα ηωσινόφιλα^{4,5,6}. Η διάγνωση, πλην των κλινικών εκδηλώσεων, απαιτεί ιστολογική τεκμηρίωση και προϋποθέτει παρουσία >15 ηωσινόφιλων/HPF και εφόσον έχουν αποκλεισθεί άλλες αιτίες ηωσινοφιλίας⁷. Η περιγραφή των πρώτων περιπτώσεων γίνεται από τη δεκαετία του '70, ενώ τα τελευταία χρόνια ο όγκος της βιβλιογραφίας έχει αυξηθεί σημαντικά και συνεχώς εμπλουτίζεται. Παρατηρείται συχνότερα στους άρρενες καυκάσιες φυλής και σε ασθενείς με γνωστά ατοπικά νοσήματα κυρίως σε τροφικά και αεροαλλεργιογόνα. Η συχνότητα της νόσου υπολογίζεται 7,2/100,000/έτος, ενώ η επίπτωση 28,1 (95% CI 13–49) ασθενείς/100,000 κατοίκους⁸.

Ακόμα αναζητείται ο ακριβής εκλυτικός μηχανισμός - πιστεύεται ότι σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της ΕοΕ παίζει η τροφική αλλεργία και η ηωσινοφιλική φλεγμονή. Η ολική IgE και Rast σε τροφικά αλλεργιογόνα, όπως και οι δερματικές δοκιμασίες δεν είναι αξιόπιστες για τον καθορισμό του ενοχοποιούμενου τροφίμου, καθώς επί θετικού αποτελέσματος, ναι μεν διαπιστώνεται η ευαισθητοποίηση, χωρίς όμως να αποδεικνύεται η αιτιολογική σχέση⁹. Αυτή μπορεί να αποδειχθεί μόνο αν επιτευχθεί κλινική και ιστολογική ύφεση της νόσου σε δίαιτα αποφυγής και υποτροπή μετά την επανεισαγωγή. Τα πιο συχνά ενοχοποιούμενα τρόφιμα είναι το γάλα, τα δημητριακά, η σόγια και το

αυγό. Οι κλινικές εκδηλώσεις διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς: έτσι στη βρεφική και νηπιακή ηλικία η νόσος εκδηλώνεται με σιτιστικές δυσκολίες και άρνηση λήψης τροφής, στα παιδιά σχολικής ηλικίας με εμέτους και κοιλιακό άλγος, ενώ στους εφήβους και τους ενήλικες με δυσφαγία και ενσφήνωση τροφής, είτε λόγω διαταραχής της κινητικότητας του οισοφάγου είτε λόγω στένωσης⁹.

Η θεραπεία της ΕοΕ έχει ως στόχο την κλινική και ιστολογική ύφεση της νόσου, τη μακροχρόνια διατήρηση του ελέγχου και την αποφυγή ιατρογενούς βλάβης, βασίζεται δε στα 3 D, ήτοι: Diet - Διατροφή, Drugs - Φαρμακευτική αγωγή, Dilatation - Διαστολή. Στην παρούσα φάση τα φάρμακα που έχουν θέση στη θεραπεία της ΕοΕ είναι οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων και τα κορτικοστεροειδή (τοπικά ή συστηματικά), ενώ όταν έχει δημιουργηθεί στένωση η αντιμετώπιση περιλαμβάνει και τη διαστολή οισοφάγου.

Ωστόσο, η διαιτητική αντιμετώπιση παίζει πολύ σημαντικό ρόλο ιδιαίτερα στα παιδιά. Έχουν δοκιμαστεί 3 διαφορετικοί τύποι δίαιτας: 1) στοιχειακή διατροφή (AAF-Amino Acid Formula), 2) κατευθυνόμενη δίαιτα αποκλεισμού (TED-Targeted Elimination Diet) 3) εμπειρική δίαιτα αποκλεισμού (EED-Empiric Elimination Diet).

Ειδικότερα, στην AAF αφαιρούνται όλα τα αλλεργιογόνα από τη διατροφή και ο ασθενής σιτίζεται με σκευάσματα που περιέχουν μόνο ελεύθερα αμινοξέα. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται ύφεση της νόσου σε ποσοστό 90% τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες, όμως δεν είναι εφικτή η μακροχρόνια εφαρμογή της και λόγω υψηλού κόστους και λόγω κακής γεύσης των σκευασμάτων. Επιπλέον, απαιτείται πρακτικά άγνωστος αριθμός επαναλαμβανόμενων ενδοσκοπήσεων κατά την επανεισαγωγή των τροφών προκειμένου να ελέγχεται η ιστολογική ύφεση, γι' αυτό και συστήνεται κυρίως στα μικρά βρέφη, τα οποία παρουσιάζουν παράλληλα πολλαπλές τροφικές αλλεργίες, ιδιαιτέρως δε αν δεν ανταποκρίνονται ή δεν διατίθενται να ακολουθήσουν αυστηρή δίαιτα αποκλεισμού^{6,10}.

Στην κατευθυνόμενη δίαιτα αποκλεισμού, TED, αφαιρούνται από τη διατροφή τα τροφικά αλλεργιογόνα στα οποία ο ασθενής έχει θετικές κάποιες αλλεργικές δοκιμασίες ή αναφέρεται σαφές ιστορικό ανε-

πιθύμητης εκδήλωσης μετά τη λήψη τους. Αποτελεί τη λιγότερο αποτελεσματική πρακτική, με ύφεση να επιτυγχάνεται στο 45,5% των ασθενών, καθώς η θετική δοκιμασία δηλώνει μεν ευαισθητοποίηση, δεν αποδεικνύεται όμως η αιτιολογική σχέση με την ΕοΕ (10).

Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερο έδαφος κερδίζει η εμπειρική δίαιτα αποκλεισμού, EED, όπου αφαιρούνται από τη διατροφή τα πιο κοινά αλλεργιογόνα. Από την κατηγορία αυτή, η πιο μελετημένη είναι η δίαιτα αποκλεισμού έξι τροφικών αλλεργιογόνων (Six Food Elimination Diet, SFED) όπου εξαιρούνται το γάλα, τα σιτηρά, η σόγια, το αυγό, οι ξηροί καρποί και το ψάρι-θαλασσινά, με την οποία φαίνεται να επιτυγχάνεται ύφεση -και ιστολογική- στο 75% των ασθενών (10). Πιο πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ύφεση σε ποσοστό 71% σε ασθενείς που ακολούθησαν FFED (Four Food Elimination Diet) με αποφυγή κατανάλωσης γαλακτοκομικών, σιτηρών, αυγού και φακής¹¹. Τέλος, ακόμα πιο πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει ότι θα μπορούσε να ακολουθηθεί η στρατηγική κλιμάκωσης της δίαιτας, καθώς αν αφαιρεθούν από τη διατροφή γάλα και δημητριακά τα οποία περιέχουν γλουτένη (Two Food Elimination Diet, TFED), επιτυγχάνεται ύφεση στο 38% των ασθενών με ΕοΕ, με FFED 52% ενώ με SFED 65%¹². Βασισόμενη λοιπόν στα παραπάνω δεδομένα, η τρέχουσα στρατηγική διαιτητικής αντιμετώπισης στην ΕοΕ συνίσταται σε αποφυγή αρχικά δύο τροφών TFED (γάλα και γλουτένη ή αυγό) και προοδευτική μετάβαση επί μη ανταπόκρισης σε πιο περιοριστική δίαιτα FFED και τέλος SFED ή ακόμα και AAF σε προσεχτικά επιλεγμένους ασθενείς. Με την παραπάνω στρατηγική μειώνεται η ανάγκη ενδοσκοπήσεων κατά 35%. Σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών, όπου η αλλεργία στο ΓΑ είναι πολύ συχνή, θα μπορούσε να εξετασθεί η αφαίρεση μόνο του γαλακτος, ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα και απαιτούνται περισσότερες μελέτες.

Αυτονόητη σε όλες τις διαιτητικές παρεμβάσεις αυτού του τύπου θεωρείται η σωστή διατροφολογική εκτίμηση και καθοδήγηση από έμπειρο διατροφολόγο. Ο ρόλος της διαιτητικής παρέμβασης στα υπόλοιπα EGIDs δεν έχει τεκμηριωθεί και απαιτούνται περισσότερα δεδομένα προκειμένου να συνταχθούν επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες. ■

ABSTRACT

Dietary management of food allergy and eosinophilic esophagitis**T. Bachou**

Food allergy is an immunologically mediated adverse reaction following exposure, usually ingestion, to a food. There are multiple types of food allergy, each of which occurs with distinct clinical and pathophysiologic features. Food allergies are broadly categorized into IgE-mediated reactions, non-IgE-mediated and mixed disorders. The incidence of food allergy appears to be increasing in the recent years, especially in the paediatric population maybe due to the immaturity of the digestive system. Cow's milk allergy is the most common type of food allergy during

infancy and till the first 3 years of life. Eosinophilic esophagitis (EoE) has been defined as a chronic immune/antigen-mediated, esophageal disease characterized clinically by symptoms related to esophageal dysfunction and histologically by eosinophil-predominant inflammation. The evidence for the role of food allergy in the pathogenesis of EoE is based upon the clinical response when the patient are placed on various elimination diets, with resolution of symptoms and histological remission. So dietary avoidance is a common approach, particularly in children.

KEY WORDS: food allergy; cow's milk allergy; eosinophilic esophagitis; dietary treatment; elimination diet

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines, Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children - *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55: 221-9.
2. Wesley Burks, Clinical manifestations of food allergy: An overview, Up To Date 2019.
3. Furuta GT, Forbes D, Boey C, et al. Eosinophilic gastrointestinal diseases (EGIDs). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2008;47:234-8.
4. Cianferoni A, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis. *Current allergy and asthma reports.* 2015;15:58.
5. Furuta GT et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2007;133:1342-63;
6. Papadopoulou A et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:107-18;
7. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5:335-358.
8. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* England; 2016 Jan;43:3-15).
9. Spergel JM et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:461-7.
10. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;146:1639-48.
11. Kagalwalla AF et al. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1698-1707.e7.
12. Molina-Infante J, Arias Á, Lucendo AJ et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:1365-1372.

Κατηγορίες ασθενών υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη υποθρεψίας. Έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση

Κ. Δημάκου

Παιδίατρος-Παιδογαστρεντερολόγος

Γαστρεντερολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παιδών «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο υποσιτισμός στα παιδιά θεωρείται ιστορικά ως ένα πρόβλημα αποκλειστικά των αναπτυσσόμενων χωρών. Στις ανεπτυγμένες χώρες γενικά απαντάται στο πλαίσιο οξείας ή χρόνιας ασθένειας. Η συχνότητα της υποθρεψίας στους παιδιατρικούς ασθενείς κυμαίνεται από 6% έως 50%, με αντίκτυπο στην ανάπτυξη, στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Η υποθρεψία επιβραδύνει την αποθεραπεία των παιδιατρικών ασθενών, με αποτέλεσμα παρατεταμένη διαμονή στο νοσοκομείο και αύξηση των εξόδων της φαρμακευτικής αγωγής και της υγειονομικής περίθαλψης συνολικά. Η δυστροφία που σχετίζεται με την ασθένεια είναι μια δυναμική διαδικασία που οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, όπως η παρουσία φλεγμονής, η απώλεια θρεπτικών ουσιών, οι αυξημένες ενεργειακές δαπάνες, η μείωση της πρόσληψης ή η απώλεια θρε-

πτικών συστατικών. Τα παιδιά που κινδυνεύουν από υποσιτισμό είναι αυτά με πολλαπλά νοσήματα, με νευρολογικά νοσήματα, παιδιά με λοίμωξη και παιδιά με κυστική ίνωση. Οι παιδιατρικές εταιρείες συστήνουν τη χρήση ειδικών tests για την εκτίμηση του κινδύνου υποθρεψίας κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο με σκοπό να την ανίχνευση των παιδιών που διατρέχουν κίνδυνο υποθρεψίας και την έγκαιρη αντιμετώπισή τους. Η αναγνώριση των παιδιατρικών ασθενών με αυξημένο κίνδυνο δυστροφίας έχει ως αποτέλεσμα τη σωστή διατροφική παρέμβαση και τη βελτίωση της θρέψης, την αποφυγή απώλειας βάρους, την εξασφάλιση της φυσιολογικής ανάπτυξης, την καλύτερη ανοχή και ανταπόκριση στη θεραπεία, την αποτροπή επιπλοκών, τη γρηγορότερη ανάρρωση και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: δυστροφία, υποσιτισμός, στασιμότητα ανάπτυξης

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Κ. Δημάκου, e-mail: dimakouk@gmail.com, Τηλέφωνο: 2107467892

Εισαγωγή-Γενικά για την υποθρεψία στα παιδιά

Έχει περιγραφεί ευρέως στη βιβλιογραφία ότι η κακή κατάσταση θρέψης έχει αρνητικές επιπτώσεις για τα παιδιά, με αποτέλεσμα σημαντικές συνέπειες για την υγεία και την ανάπτυξή τους¹⁻³. Ο υποσιτισμός σε παιδιατρικούς ασθενείς αποτελεί σοβαρή παθολογική κατάσταση και παράγοντα κινδύνου για δυσμενή έκβαση. Συνδέεται με την ευπάθεια του ανοσοποιητικού συστήματος, την αυξημένη πιθανότητα λοιμώξεων και μετεγχειρητικών επιπλοκών, καθώς και την αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα των μικρών ασθενών⁴.⁵ Η υποθρεψία επίσης επιβραδύνει την αποθεραπεία των παιδιατρικών ασθενών, με αποτέλεσμα παρατεταμένη διαμονή στο νοσοκομείο και αύξηση των εξόδων της φαρμακευτικής αγωγής και της υγειονομικής περίθαλψης συνολικά^{4,5}.

Παρά τη γνωστή συσχέτιση μεταξύ του υποσιτισμού των παιδιατρικών ασθενών και του κινδύνου δυσμενούς έκβασης, είναι ένα πρόβλημα το οποίο παραμένει σε μεγάλο βαθμό υποτιμημένο και μερικές φορές είναι απαρατήρητο. Αν και είναι δύσκολο να υπολογιστεί η πραγματική επίπτωση του υποσιτισμού στα νοσηλευόμενα παιδιά, διεθνείς μελέτες δείχνουν ποσοστά υποσιτισμού μεταξύ 6% και 50%^{1,6,7}.

Οι Mehta et al¹ το 2013 όρισαν ως υποθρεψία την ανισορροπία μεταξύ αναγκών και πρόσληψης θρεπτικών ουσιών, με αποτέλεσμα ελλείμματα σε ενέργεια, πρωτεΐνη ή μικροθρεπτικά συστατικά, που επηρεάζουν αρνητικά την αύξηση και την ανάπτυξη του παιδιού. Ο ορισμός αυτός έχει έκτοτε εγκριθεί και υιοθετηθεί από την Ακαδημία Διατροφής και Διαιτολογίας, την Αμερικανική Εταιρεία Παρεντερικής και Εντερικής Διατροφής, την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς η δυστροφία που σχετίζεται με την ασθένεια είναι μια δυναμική διαδικασία που οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, όπως η παρουσία φλεγμονής, η απώλεια θρεπτικών ουσιών, οι αυξημένες ενεργειακές δαπάνες, η μείωση της πρόσληψης ή η απώλεια θρεπτικών συστατικών. Αυτές οι συνθήκες σχετίζονται τόσο με οξείες (π.χ. τραύμα, εγκαύματα, μολύνσεις) όσο και με χρόνιες καταστάσεις (π.χ. καρκίνος, χρόνια νεφροπάθεια, κυστική ίνωση, καρδιακή ανεπάρκεια, φλεγμονώδης νόσος του εντέ-

Πίνακας 1. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΔΙΑΘΕΤΟΥΝ ΣΕ ΥΠΟΘΡΕΨΙΑ

Διάγνωση	Δυστροφία %
Πολλαπλά νοσήματα	43.8
Νευρολογικά νοσήματα	40.0
Λοίμωξη	34.5
Κυστική ίνωση	33.3
Καρδιαγγειακά νοσήματα	28.6
Άλλα μη ειδικά νοσήματα	28.6
Ογκολογικά νοσήματα	27.3
Γαστρεντερολογικά νοσήματα	23.6
Ατυχήματα	18.0
Αναπνευστικά νοσήματα	13.3
Αιματολογικά νοσήματα	12.5
Νοσήματα ουροποιητικού	10.3
Μεταβολικά νοσήματα	10.0
Δερματολογικά νοσήματα	9.1

ρου, νευρολογικά και νευρομυϊκά νοσήματα κ.λπ.)^{1,8}.

Λίγες μελέτες συνδέουν τη δυστροφία με συγκεκριμένες διαγνώσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε μελέτη σε παιδιατρικό νοσοκομείο στη Γερμανία διαπιστώθηκε ότι τα περισσότερα παιδιά με υποθρεψία είχαν πολλαπλά νοσήματα (42,8% δυστροφικά) και ακολουθούσαν παιδιά με νευρολογικά νοσήματα (40,0% δυστροφικά), παιδιά με λοίμωξη (34,5%) και παιδιά με κυστική ίνωση (33,3%)⁹ (Πίνακας 1).

Τα παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες έχουν επίσης σε υψηλό ποσοστό υποθρεψία, κυρίως πρωτεϊνών και ενέργειας, γεγονός που συμβάλλει στην κακή έκβαση αυτής της ομάδας ασθενών¹⁰. Οι αιτίες για τα ελλείμματα ενέργειας στα παιδιά με συγγενή καρδιοπάθεια είναι η μειωμένη πρόσληψη, οι αυξημένες ενεργειακές δαπάνες που οφείλονται στην καρδιακή ανεπάρκεια ή το αυξημένο έργο αναπνοής και η δυσαπορρόφηση

που οφείλεται στην αυξημένη καρδιακή πίεση δεξιά, στη μειωμένη καρδιακή παροχή και την αλλοίωση της λειτουργίας του γαστρεντερικού¹¹⁻¹³. Στα παιδιά αυτά διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση της υποθρεψίας με τη διάρκεια νοσηλείας, τη συχνότητα επανεισόδου στο νοσοκομείο και τη θνητότητα.

Τα παιδιά με εγκαύματα εμφανίζουν παρατεταμένο μεταβολικό στρες και μπορεί να παραμένουν σε καταβολική κατάσταση για εβδομάδες. Μείωση της σωματικής μάζας έχει βρεθεί ακόμα και ένα χρόνο μετά από εκτεταμένο έγκαυμα και καθυστέρηση στην ανάπτυξη έχει διαπιστωθεί έως και 2 χρόνια μετά^{14, 15}.

Ένα στα 5 παιδιά που εισάγονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας παρουσιάζει υποθρεψία. Το μεταβολικό στρες της σοβαρής νόσου συνεπάγεται αυξημένες ενεργειακές ανάγκες. Μελέτες δείχνουν ότι η καθυστέρηση ή η μη χορήγηση των απαιτούμενων θρεπτικών ουσιών αποτελούν παράγοντες υπεύθυνους για την επιδείνωση της διατροφικής κατάστασης των παιδιών σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας^{10, 16, 17}.

Γενικότερα οι φλεγμονώδεις καταστάσεις αυξάνουν τις απαιτήσεις σε θρεπτικά συστατικά, ενώ παράλληλα προωθούν την καταβολή των θρεπτικών ουσιών. Η φλεγμονή μέσω κυτταροκινών προάγει τον καταβολισμό των σκελετικών μυών, με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της μυϊκής μάζας. Η οξεία φλεγμονή συνδέεται με αυξημένη δαπάνη ενέργειας κατά την ανάπαυση, καθώς και με αυξημένη αποβολή αζώτου, με αποτέλεσμα μεγαλύτερες ανάγκες σε ενέργεια και πρωτεΐνη. Η ανορεξία που συνοδεύει τη φλεγμονή συμβάλλει περαιτέρω στην απώλεια σωματικής μάζας¹⁸⁻¹⁹.

Μια άλλη κατηγορία παιδιατρικών ασθενών με κίνδυνο υποθρεψίας είναι τα παιδιά με διατροφικές διαταραχές. Οι διατροφικές διαταραχές αποτελούν την τρίτη πιο συχνή χρόνια νόσο στους εφήβους μετά την παχυσαρκία και το άσθμα. Τελευταία διαπιστώνεται αύξηση των νοσηλείων λόγω διατροφικών διαταραχών και σε παιδιά μικρότερα των 12 ετών στις ανεπτυγμένες χώρες.

Άλλες ομάδες παιδιατρικών ασθενών που θεωρούνται ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποσιτισμού είναι τα παιδιά με κυστική ίνωση, με ογκολογικές παθήσεις, με ασθένειες του γαστρεντερικού συστήματος, καθώς και τα παιδιά με νευρολογικές διαταραχές.

Με αφορμή το γεγονός ότι πολύ υψηλό ποσοστό των παιδιών με νευρολογικά προβλήματα υποσιτίζεται (40% δυστροφικά), η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής δημοσίευσε το 2017 κατευθυντήριες οδηγίες για την αναγνώριση και αντιμετώπιση της υποθρεψίας σε αυτούς τους ασθενείς. Οι σιτιστικές δυσκολίες είναι συχνές στα παιδιά αυτά, με αποτέλεσμα υποθρεψία, ελλιπή ανάπτυξη, ανεπάρκειες μικροθρεπτικών συστατικών και οστεοπενία. Τα γαστρεντερολογικά προβλήματα, όπως η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η δυσκοιλιότητα και η δυσφαγία, είναι επίσης συχνές σε αυτόν τον πληθυσμό και επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και τη διατροφική τους κατάσταση²⁰.

Με δεδομένο ότι περίπου 20% των παιδιών ήταν δυστροφικά κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, καθώς επίσης με τη διαπίστωση ότι περισσότερα από τα μισά παιδιά έχασαν βάρος κατά την παραμονή τους στο νοσοκομείο και περίπου το 10% των παιδιών με καλή θρέψη παρουσίασε υποθρεψία, είναι προφανής η αναγκαιότητα της μεθοδικής εκτίμησης και παρακολούθησης της διατροφικής κατάστασης των παιδιατρικών ασθενών.

Για την εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης των παιδιατρικών ασθενών ακολουθείται ο κανόνας ABCD:

- A. Ανθρωπομετρία
- B. Βιοχημικές, εργαστηριακές εξετάσεις
- C. Κλινική εξέταση
- D. Διαιτολογική εκτίμηση

A. Ανθρωπομετρία

Η αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης των παιδιών περιλαμβάνει ακριβείς μετρήσεις ανθρωπομετρικών μεταβλητών, όπως π.χ. το βάρος και το μήκος/ύψος που απεικονίζονται σε καμπύλες αύξησης, έναντι των οποίων συγκρίνεται ένα μεμονωμένο παιδί. Δεν υπάρχει συμφωνία για το ποια ανθρωπομετρική παράμετρος είναι η πιο αντιπροσωπευτική και χρήσιμη για την εκτίμηση της θρέψης.

Παράμετροι που χρησιμοποιούνται είναι:

- Βάρος
- Ύψος
- Περίμετρος κεφαλής (<36 μηνών)
- Περίμετρος θώρακα

Πίνακας 2. ΕΙΔΙΚΑ TESTS ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΥΠΟΘΡΕΨΙΑΣ

Τεστ	Συγγραφείς	Ηλικία	Διατροφική κατάσταση	Απώλεια βάρους	Μειωμένη πρόσληψη τροφής
NRS	Reilly et al, 1995	0-17 ετών	X	X	X
PNRS	Sermet-Geydelus et al, 2000	>1 μηνός-18 ετών	X		X
SGNA	Secker et al, 2007	>1 μηνός-18 ετών	X	X	X
STAMP	McCarthy et al, 2012	2-18 ετών	X		X
PYMS	Gerasimidis et al, 2010	1-16 ετών	X	X	X
STRONGkids	Hulst et al, 2010	>1 μηνός-18 ετών	X	X	X
PNST	White et al, 2016	0-16 ετών	X	X	X

NRS: Nutritional Risk Score; PNRS: Pediatric Nutritional Risk Score; SGNA: Surgical Global Nutritional Assessment; STAMP: Subjective Global Nutritional Assessment; PYMS: Pediatric Yorkhill Malnutrition Score; STRONGkids: Screening Tool for Risk of Impaired Nutritional Status and Growth; PNST: Pediatric Nutrition Screening Tool

- Περίμετρος μεσότητας βραχίονα (1-5 ετών)
- Δερματική πτυχή
- Βάρος/Ύψος (<36 μηνών)
- Δείκτης Μάζας Σώματος – BMI

Ανάλογα με την ανθρωπομετρική παράμετρο που επιλέγεται, ορίζεται και η υποθρεψία:

1. Βάρος <75% του μέσου βάρους για την ηλικία (κριτήριο Gomez)
2. Βάρος <80% του μέσου βάρους για το ύψος (κριτήριο Waterlow)
3. BMI <5η ΕΘ
4. Βάρος <5η ΕΘ
5. Μήκος/Ύψος <5η ΕΘ
6. Πτώση του βάρους κατά δύο ΕΘ
7. Ταχύτητα αύξησης βάρους <5η ΕΘ

Β. Βιοχημικές, εργαστηριακές εξετάσεις

Οι αρχικές εργαστηριακές εξετάσεις για την αξιολόγηση της θρέψης είναι: γενική αίματος, ηλεκτρολύτες, γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη, αλβουμίνη, Ca, P, Mg, Cu, Zn, φερριτίνη, γενική ούρων, παρασιτολογική κοπράνων και βιταμίνες D, E, A.

Γ. Κλινική εξέταση

Η κλινική εξέταση είναι πρωταρχικής σημασίας για την εκτίμηση της θρέψης. Αποτελεί την πιο απλή και πρακτική μέθοδο. Αναζητούνται κυρίως ειδικά σημεία που συνδέονται με την υποθρεψία και την ανεπάρκεια βιταμινών και ιχνοστοιχείων. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στα σημεία από τις τρίχες, τις γωνίες των χειλέων, τα ούλα, τη γλώσσα, τα νύχια, το δέρμα, τα μάτια, τους μυς και τα οστά. Η αναγνώριση ειδικών σημείων βοηθά στη διάγνωση της υποθρεψίας και κατευθύνει τον περαιτέρω εργαστηριακό έλεγχο.

Δ. Διαιτολογική εκτίμηση

Η εκτίμηση της διατροφής ενός παιδιού γίνεται με 24ωρη καταγραφή, διαιτολογικό ερωτηματολόγιο, λήψη διαιτολογικού ιστορικού από τη βρεφική ηλικία, καθώς και με την παρατήρηση της κατανάλωσης τροφής.

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (ESPEN) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN) συνιστούν τη χρήση ειδικών τεστ για την

εκτίμηση του κινδύνου υποθρεψίας (**Πίνακας 2**) κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, με σκοπό την ανίχνευση των παιδιών που διατρέχουν κίνδυνο υποθρεψίας και την έγκαιρη αντιμετώπισή τους. Τα tests ανίχνευσης υποθρεψίας δεν πρέπει να χρονοβόρα, πρέπει να είναι απλά, εύκολα κατανοητά, ευαίσθητα, εφαρμόσιμα και αξιόπιστα για τις περισσότερες τις κατηγορίες ασθενών. Μέχρι σήμερα επτά τέτοια tests έχουν χρησιμοποιηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Από συγκριτική μελέτη το STRONGkids φαίνεται να είναι πιο σύντομο, αξιόπιστο και πρακτικό για χρήση²¹.

Η αντιμετώπιση της υποθρεψίας στους παιδιατρικούς ασθενείς περιλαμβάνει την ενίσχυση της διατροφής με ειδικά σκευάσματα στις περιπτώσεις έλλειψης

συγκεκριμένων θρεπτικών ή μικροθρεπτικών συστατικών έως την πλήρη εντερική ή παρεντερική σίτιση σε βαρύτερες καταστάσεις.

Η έγκαιρη αναγνώριση των παιδιατρικών ασθενών με αυξημένο κίνδυνο δυστροφίας έχει ως αποτέλεσμα με τη σωστή διατροφική παρέμβαση τη βελτίωση της θρέψης, την αποφυγή απώλειας βάρους, την εξασφάλιση της φυσιολογικής ανάπτυξης, την καλύτερη ανοχή και ανταπόκριση στη θεραπεία, την αποτροπή επιπλοκών, τη γρηγορότερη ανάρρωση και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Είναι επομένως προφανής η σημασία της μεθοδευμένης εκτίμησης της διατροφικής κατάστασης των μικρών ασθενών τόσο κατά τη νοσηλεία τους αλλά και κατά την τακτική παρακολούθησή τους. ■

ABSTRACT

High risk patient groups for developing malnutrition. Timely diagnosis and treatment

K. Dimakou

Child malnutrition is historically considered as a problem exclusively for developing countries. Undernutrition in developed countries is most frequently observed in hospitalized acute and/or chronically ill children. The incidence of childhood malignancy in pediatric patients varies from 6% to 50%, with an impact on growth, morbidity and mortality. Malnutrition slows the recovery of pediatric patients, resulting in prolonged hospital stay and increased costs of medication and health care altogether. Disease-related malnutrition is a dynamic process due to various factors such as the presence of inflammation, nutrient loss, increased energy expenditure, decreased intake

or nutrient loss. Children at high risk of malnutrition are those with multiple diseases, neurological disease, children with infection and children with cystic fibrosis. Pediatric societies recommend the use of special tests to assess the risk of malnutrition at hospital admission to detect children at risk and to deal with them in a timely manner. The recognition of pediatric patients at increased risk of malnutrition results in proper nutritional intervention, improved nutrition, avoiding weight loss, ensuring normal development, better tolerance and responsiveness to treatment, complications prevention, faster recovery and improvement of life quality.

KEY WORDS: malnutrition; undernutrition; failure to thrive

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37:460-481.
2. Hulst JM, Zwart H, Hop WC, Joosten KF. Dutch national survey to test STRONGkids nutritional risk screening tool in hospitalized children. *Am J Clin Nutr.* 2010;29:106-11.
3. Becker P, Nieman Carney L, Corkins M, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society of Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). *Nutr Clin Prac.* 2015;30:147-161.
4. C. Hartman, R. Shamir, C. Hecht Malnutrition screening tools for hospitalized children *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2012; 15: 303-309.
5. S. Touzet, A. Duclos, A. Denis, L. Restier-Miron, P. Occelli, S. Polazzi, et al. Multifaceted intervention to enhance the screening and care of hospitalised malnourished children: study protocol for the PREDIRE cluster randomized controlled trial *BMC Health Serv Res*, 2013; 13: 1-8.
6. Y. Dogan, T. Erkan, S. Yalvac, S. Altay, F. Çullu Çokugras, A. Aydin, et al. Nutritional status of patients hospitalized in pediatric clinic *Turk J Gastroenterol*, 2005;16: 212-216.
7. I. Pawellek, K. Dokoupil, B. Koletzko Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients *Clin Nutr*, 2008;27: 72-76.
8. Becker P, Nieman Carney L, Corkins M, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society of Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). *Nutr Clin Prac.* 2015;30:147-161.
9. Pawellek I, Dokoupil K, Koletzko B. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. *Clin Nutr.* 2008;27:72-76.
10. Hulst J, Joosten K, Zimmermann L, et al. Malnutrition in critically ill children: from admission to 6 months after discharge. *Clin Nutr.* 2004;23:223-232.
11. Barton JS, Hindmarsh PC, Scrimgeour CM, Rennie MJ, Preece MA. Energy expenditure in congenital heart disease. *Arch Dis Child.* 1994;70:5-9.
12. Forchielli ML, McColl R, Walker WA, Lo C. Children with congenital heart disease: a nutrition challenge. *Nutr Rev.* 1994;52:348-353.
13. Schwarz SM, Gewitz MH, See CC, et al. Enteral nutrition in infants with congenital heart disease and growth failure. *Pediatrics.* 1990;86: 368-373.
14. Hildreth MA, Herndon DN, Desai MH, Duke MA. Re-assessing caloric requirements in pediatric burn patients. *J Burn Care Rehabil.* 1988;9:616-618.
15. Przkora R, Barrow RE, Jeschke MG, et al. Body composition changes with time in pediatric burn patients. *J Trauma.* 2006;60:968-971.
16. Merritt RJ, Suskind RM. Nutritional survey of hospitalized pediatric patients. *Am J Clin Nutr.* 1979;32:1320-1325.
17. Pollack MM, Wiley JS, Kanter R, Holbrook PR. Malnutrition in critically ill infants and children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1982;6:20-24.
18. Jensen GL. Inflammation as the key interface of the medical and nutrition universes: a provocative examination of the future of clinical nutrition and medicine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30:453-463.
19. Soeters PB, Schols AM. Advances in understanding and assessing malnutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12:487-494.
20. Claudio Romano, Myriam van Wynckel, Jessie Hulst, Ilse Broekaert, Jiri Bronsky, Luigi Dall'Oglio, Natas F. Mis, Iva Hojsak, Rok Orel, Alexandra Papadopoulou, Michela Schaeppi, Nikhil Thapar, Michael Wilschanski, Peter Sullivan, and Frederic Gottrand European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment *JPGN* 2017; 65: 242-264.
21. E. Rinninella, A. Ruggiero, P. Maurizi, S. Triarico, M. Cintoni, M.C. Mele Clinical tools to assess nutritional risk and malnutrition in hospitalized children and adolescents *Eur Rev Med and Pharmacol Sci* 2017; 21: 2690-2701.