

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

20
19

ΤΟΜΟΣ 69,
ΤΕΥΧΟΣ 2,
ΑΠΡΙΛΙΟΣ,
ΜΑΪΟΣ,
ΙΟΥΝΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256

52η Παιδιατρική Θεραπευτική Ενημέρωση 4-5 Μαΐου, 2019

Χαιρετισμός Καθηγήτριας Χ. Κανακά - Gantenbein	11
• Παρουσίαση Κλινικών Περιπτώσεων	12
• Εισήγηση	29
• Στρογγυλό τραπέζι	35
• Επίκαιρα Θέματα I	57
• Επίκαιρα Θέματα II	92
• Επίκαιρα Θέματα III	119
• Επίκαιρα Θέματα IV	140

Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

Professor's X. Kanaka C. Kanaka introduction	11
• Clinical Cases	12
• Lecture	29
• Round Table	35
• Current Issues I	57
• Current Issues II	92
• Current Issues III	119
• Current Issues IV	140



20
19

ΤΟΜΟΣ 69,
ΤΕΥΧΟΣ 2,
ΑΠΡΙΛΙΟΣ,
ΜΑΪΟΣ,
ΙΟΥΝΙΟΣ

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

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑΣ Χ. ΚΑΝΑΚΑ - GANTENBEIN	11
• ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ	
Βρέφος με επαναλαμβανόμενες μηνιγγίτιδες	12
Νεογνό με διαταραχή του επιπέδου συνείδησης λόγω ανεπάρκειας της συνθετάσης του φωσφορικού καρβαμούλιου	21
• ΕΙΣΗΓΗΣΗ	
Σακχαρώδης Διαβήτης στην παιδική και την εφηβική ηλικία: Επαναξιολόγηση της αρχικής διάγνωσης	29
• ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ: ΤΑ ΠΟΛΛΑΠΛΑ ΠΡΟΣΩΠΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ	
1.500 πρώτες μέρες ζωής	35
Ο γονεϊκός εγκέφαλος και η σχέση του με την κοινωνική και συναισθηματική ανάπτυξη του παιδιού	44
Γονιδιακή θεραπεία σε παιδιατρικά αιματολογικά και ογκολογικά νοσήματα	52
• ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ I	
Αρτηριακή υπέρταση σε παιδιά και εφήβους	57
Αιματοουρία στα παιδιά - Πότε πρέπει να ανησυχήσει ο παιδίατρος ;	65
Υπερηχογραφική κυστεοουρηθρογραφία	77
Ιντερφερονοπάθειες τύπου I	83
• ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ II: ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ	
Λοιμώξεις στον παιδικό σταθμό	92
Τι νεότερα από το χώρο των εμβολίων	101
«Ενιαία Υγεία»: Η επίδραση του περιβάλλοντος στην υγεία του παιδιού	112
• ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ III	
Μέσα Κοινωνικής Δικτύωσης και Κιρκάδιοι Ρυθμοί στο Παιδί	119
Ανοσοθεραπεία και καρκίνος	126
Νεότερες εξελίξεις στην ταξινόμηση της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας	135
• ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ IV	
Εφηβική Ιατρική: Αναγκαιότητα και Προοπτικές - Υπηρεσίες Υγείας «Φιλικές προς τους Εφήβους»	140
Αναπτυξιακά χαρακτηριστικά παιδιών ομόφυλων ζευγαριών	146
Σχολικός εκφοβισμός: Ο ρόλος του παιδιάτρου	152

CONTENTS

PROFESSOR'S X. KANAKA - GANTENBEIN INTRODUCTION	11
• CLINICAL CASES	
Recurrent bacterial meningitis in an infant	12
A neonate with impaired consciousness due to Carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency	21
• LECTURE	
Diabetes mellitus in childhood and adolescence: reconsideration of the initial diagnosis	29
• ROUND TABLE: THE MULTIFACETED PEDIATRICS	
The first 1,500 days of life	35
The parental brain and its relation with child's social and emotional development	44
Gene therapy in pediatric hematological and oncological disorders	52
• CURRENT ISSUES I	
Hypertension in children and adolescents	57
Hematuria in children - When should the pediatrician worry?	65
Contrast-enhanced Voiding Urosonography (ceVUS)	77
Type I interferonopathies	83
• CURRENT ISSUES II: INFECTIONS	
Infections in day care centers	92
Update on pediatric immunization	101
"One Health" The impact of the environment on children's health	112
• CURRENT ISSUES III	
Social Media and Circadian Rhythms in Children	119
Immunotherapy and Cancer	126
Preliminary new classification criteria of Juvenile Idiopathic Arthritis	135
• CURRENT ISSUES IV	
Adolescent medicine: Necessity and Prospects – "Adolescent Friendly Health Services	140
Developmental Characteristics of Children of Homosexual Couples	146
School Bullying: The Role of the Pediatrician	152



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
Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Αργύρη Ιωάννα

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

Βαλαβάνη Ελένη

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

Γεωργιάδου Ελισσάβετ

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

Δερμεντζόγλου Βασιλική

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

Δημάκου Κωνσταντίνα

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

Ζέλλου Αίγλη

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

Καναβάκη Ινώ

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

Κανακά-Gantenbein Χριστίνα

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

Καπόγιαννης Αναστάσιος

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

Κατσαγώνη Χριστίνα

MSc, PhD, Κλινική Διαιτολόγος, Νοσοκομείο Παίδων
«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 Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Καφρίτσα Παναγιώτα

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

Κοπάνου - Ταλιόκα Πασχαλίδ

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

Μαλιχάδο Όλγα

Ειδικός Παιδιάτρος, Αθήνα

Μαλλιανού Μαρία - Αδαμαντία

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

Μίχος Αθανάσιος

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

Μπακούλα Χρυσάνθη

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

Μπαχού Θεοδώρα

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

Μπότσα Ευανθία

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

Νικολαΐδης Νικόλαος

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

Ορφανού Ειρήνη

Παιδιάτρος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Α' Παιδιατρική Κλινική
Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παίδων
«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»

Σμέρδα 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
Παιδιάτρων**

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 ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ,
ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ,
ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

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 Ματσανιώτη εγκαινίασε 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 των φετινών θεραπευτικών ενημερώσεων και περιλαμβάνει σημαντικά θέματα εξελίξεων, όπως π.χ. το ρόλο της Γενετικής στα παιδιατρικά Αιματολογικά και Ογκολογικά προβλήματα, τα νεότερα από το χώρο των λοιμώξεων, την Αρτηριακή υπέρταση, τις ιντερφερινοπάθειες και πολλά θέματα που απασχολούν τον σύγχρονο Παιδίατρο, αλλά και ουσιαστικά κοινωνικά θέματα, όπως ο σχολικός εκφοβισμός και η αντιμετώπιση παιδιών ομόφυλων ζευγαριών.

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"

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Βρέφος με επαναλαμβανόμενες μηνιγγίτιδες

Π. Κοπάνου-Ταλιάκα, Ε. Μπότσα

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επαναλαμβανόμενη μηνιγγίτιδα είναι σπάνια κλινική οντότητα και αποτελεί διαγνωστική πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Η διαπίστωση δύο ή περισσότερων επεισοδίων μικροβιακής μηνιγγίτιδας σε οποιοδήποτε παιδί πρέπει να ακολουθείται από διεξοδική διερεύνηση για αποκάλυψη του υποκείμενου αιτίου. Στόχος είναι η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση, ώστε να αποτραπούν νέα επεισόδια και να βελτιστοποιηθούν η πρόγνωση και η ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρουσιάζεται περίπτωση βρέφους, το οποίο εμφάνισε δύο επεισόδια μηνιγγίτιδας κατά τη

βρεφική ηλικία. Συνοδά παρουσίαζε εμμένοντα συμπτώματα απόφραξης του ανώτερου αναπνευστικού και υποτονία, ακόμη και μετά την αποδρομή της λοίμωξης. Ο απεικονιστικός έλεγχος αποκάλυψε ευμεγέθη εγκεφαλοκήλη στη βάση του εγκεφαλικού κρανίου, η οποία προέπιπτε και απέφρασε τον ανώτερο αεραγωγό. Περαιτέρω διερεύνηση (της υποτονίας) με γονιδιακό έλεγχο οδήγησε στην ανεύρεση μετάλλαξης στο γονίδιο HIVER2, μεταλλάξεις του οποίου έχουν συσχετιστεί με φαινότυπο υποτονίας και νοητικής υστέρησης.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: επαναλαμβανόμενη μηνιγγίτιδα, εγκεφαλοκήλη, ρινοφαρυγγική μάζα

Περιγραφή περίπτωσης

Θήλυ βρέφος ηλικίας 2 μηνών διακομίσθηκε από περιφερειακό νοσοκομείο όπου νοσηλευόταν από 2ημέρου, λόγω μηνιγγίτιδας. Η παρούσα νόσος άρχεται με εμπύρετο από 6ημέρου (αρχικά δεκατική πυρετική κίνηση, με σταδιακή επιδείνωση), μειωμένη σίτιση και νωθρότητα λίγες ώρες προ της εισαγωγής. Το βρέφος βρισκόταν υπό αγωγή με κλαριθρομυκίνη από 4ημέρου, ενώ πρόσφατα είχε ολοκληρώσει αγωγή με δεξαμεθαζόνη λόγω βρογχιολίτιδας.

Πρόκειται για τελειόμηνο βρέφος, από τριτοτόκο μητέρα, με φυσιολογικά σωματομετρικά και ομαλή περιγεννητική περίοδο. Από τις πρώτες ημέρες ζωής,

απασχόλησε λόγω θορυβώδους αναπνοής. Κατά τη διάρκεια των 2 μηνών ζωής του είχε εξεταστεί επτά φορές από παιδίατρο, λαμβάνοντας διαγνώσεις ρινίτιδας ή βρογχιολίτιδας και έχοντας λάβει κατά καιρούς οδηγία για ρινοπλύσεις, εισπνεόμενη σαλβουταμόλη και βουδεσονίδη, κλαριθρομυκίνη & από του στόματος δεξαμεθαζόνη, χωρίς να παρατηρηθεί σταθερή βελτίωση των συμπτωμάτων του.

Από το οικογενειακό ιστορικό αναφέρεται ότι η μητέρα έχει αποκτήσει ακόμη δύο τέκνα, ένα κορίτσι ηλικίας 8,5 ετών, φαινοτυπικά υγιές, και ένα θήλυ νεογνό, το οποίο απεβίωσε σε ηλικία λίγων ημερών λόγω πιθανού συνδρόμου Potter. Ο πατέρας του βρέφους πάσχει από

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Π. Κοπάνου-Ταλιάκα

E-mail: paschaliakt@gmail.com

μυϊκή δυστροφία Limb-girdle τύπου 2Α (μια μορφή αυτοσωμικής υπολειπόμενης μυϊκής δυστροφίας, που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου CAPN3).

Κατά την εισαγωγή του στο περιφερειακό νοσοκομείο, το βρέφος ήταν σε μέτρια γενική κατάσταση. Παρουσίαζε νωθρότητα, γογγυσμό, ωχρότητα, αφυδάτωση, σιελόρροια, αγγειοκινητικές διαταραχές, ταχύπνοια και ρινίτιδα. Στον αρχικό εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε λευκοκυττάρωση με αύξηση των πολυμορφοπύρηνων (WBC:22.800/μL, Π:82%), θρομβοκυττάρωση (PLT:776.000/μL), αυξημένη CRP (CRP:30mg/L), υπονατρίαμία (Na:131mmol/L) και παράταση των χρόνων πήξης (PT:13.7sec, APTT:38.2sec, d-dimers:1.28mg/L).

Λόγω της επηρεασμένης γενικής κατάστασης χορηγήθηκαν άμεσα ενδοφλέβια υγρά και αντιβιοτική αγωγή με κεφοταξίμη και αμικασίνη. Ένα 24ωρο αργότερα, όταν το βρέφος είχε πλέον σταθεροποιηθεί, διενεργήθηκε οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ), η οποία ανέδειξε πλειοκύττωση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) με υπεροχή των πολυμορφοπύρηνων (Κύτταρα:7500κκx, Π:70%, Λ:30%, Ερυθρά:10κκx). Η χρώση κατά Gram ήταν αρνητική για μικροοργανισμούς. Παράλληλα, η κλινική εικόνα του βρέφους βελτιώθηκε και παρέμεινε απύρετο από το 2ο 24ωρο νοσηλείας. Διακομίσθηκε στο νοσοκομείο μας για περαιτέρω αντιμετώπιση.

Στην κλινική εξέταση εισαγωγής, το βρέφος ήταν σε καλή γενική κατάσταση, ζωηρό, ροδαλό, με δυνατό κλάμα. Τα ζωτικά σημεία ήταν φυσιολογικά για την ηλικία του. Από το αναπνευστικό, διαπιστώθηκε ρινίτιδα με άφθονους ρόγχους εξ απηχήσεως και από τη νευρολογική εξέταση υποτονία, με φυσιολογικά νεογνικά αντανακλαστικά και πρόσθια πηγή χωρίς προπέτεια. Από τη λοιπή αντικειμενική εξέταση δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα. Ο εργαστηριακός έλεγχος επίσης ήταν εντός φυσιολογικών ορίων, πλην θρομβοκυττάρωσης (PLT:898.000/μL) και μικρής αύξησης CRP (CRP:13 mg/L).

Διενεργήθηκε επαναληπτική ΟΝΠ ώστε να σταλεί δείγμα ΕΝΥ για PCR. Από τη γενική εξέταση του ΕΝΥ διαπιστώθηκαν 540 κύτταρα κκx (Π:18%, Λ:82%), λευκωμα 35 mg/dL και σάκχαρο 51 mg/dL. Στην άμεση μικροσκόπηση παρασκευάσματος ΕΝΥ βρέθηκε αρνητικός κατά Gram διπλόκοκκος. Συνεπώς, με πιθανότερη διάγνωση αυτήν της μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας, η αμικασίνη διεκόπη και το βρέφος συνέχισε αντιβιοτική

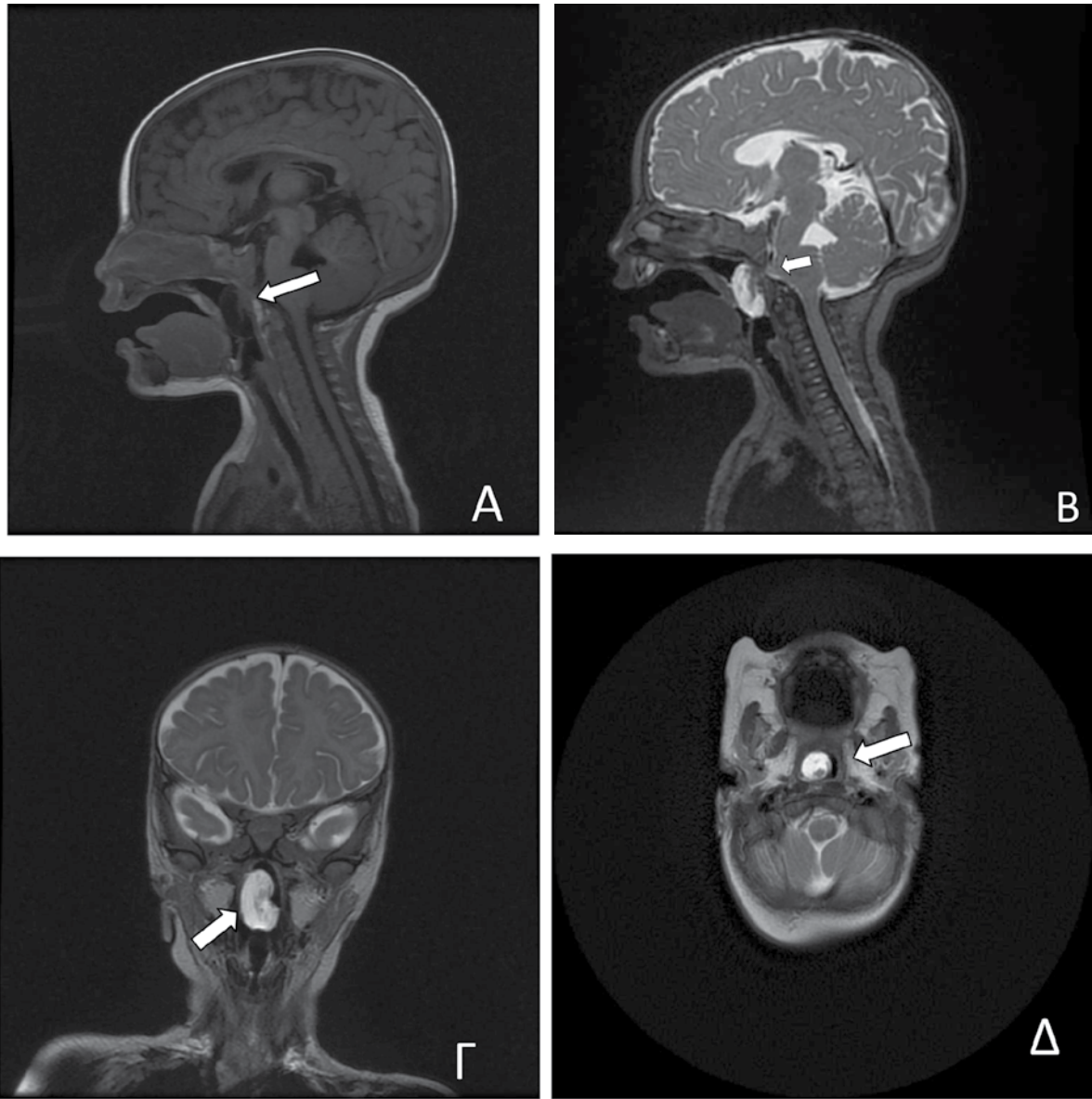
αγωγή με κεφοταξίμη για συνολικά 10 ημέρες. Ταυτόχρονα, δόθηκαν οδηγίες στο οικογενειακό περιβάλλον για χημειοπροφύλαξη, καθώς και εμβολιασμό του μεγαλύτερου παιδιού για μηνιγγιτιδόκοκκο.

Από τις καλλιέργειες αίματος και ΕΝΥ δεν αναπτύχθηκε κανένας μικροοργανισμός, ενώ η PCR σε δείγμα ΕΝΥ που εστάλη στο Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγιτιδας ήταν αρνητική. Το αρνητικό αποτέλεσμα της PCR πιθανότατα οφείλεται σε γενετικούς πολυμορφισμούς γονιδίων του μηνιγγιτιδοκόκκου, που καθιστούν δυσχερή την απομόνωσή του με την PCR.^{1,2}

Κατά τη νοσηλεία, το βρέφος παρέμεινε απύρετο, σε καλή γενική κατάσταση, εμφανίζοντας όμως υποτονία και θορυβώδη αναπνοή, ως σταθερά ευρήματα από την κλινική εξέταση. Από το αναπνευστικό, παρουσίαζε επίμονη «ρινίτιδα», αυξημένες εκκρίσεις, σιγμό, ταχύπνοια, εισολκή ευένδοτων σημείων του θώρακα, καθώς και διαλείπουσα πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης στο παλμικό οξύμετρο. Στο πλαίσιο της διερεύνησης ανατομικών αιτιών στένωσης του αεραγωγού, διενεργήθηκε αμεσοσκόπηση από ΩΡΛ, η οποία ανέδειξε φυσιολογική ανατομία του ανώτερου αναπνευστικού και καρδιολογική εκτίμηση, από την οποία δεν προέκυψε εικόνα συμβατή με αγγειακό δακτύλιο. Το βρέφος εξετάστηκε από παιδοπνευμονολόγο και πραγματοποιήθηκε νυκτερινή οξυμετρία, στην οποία διαπιστώθηκε διαλείπουσα υποξαιμία με φυσιολογικό σύνθηες SpO₂, εύρημα ενδεικτικό απόφραξης ανώτερου αεραγωγού, ενώ η ακτινογραφία θώρακος ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Από τη νευρολογική εξέταση παρέμενε η υποτονία, με πλήρη αδυναμία στήριξης της κεφαλής κατά την έλξη από την ύπτια θέση. Επίσης, η μητέρα ανέφερε δυσκολία στη σίτιση και συχνές αναγωγές. Το νεογνό εκτιμήθηκε από παιδονευρολόγο, όμως λόγω της μικρής ηλικίας και της πρόσφατης λοίμωξης του ΚΝΣ, δεν μπορούσαν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Συστήθηκε επανεκτίμηση σε 2 μήνες. Παράλληλα, στάλθηκε αδρός μεταβολικός (αμμωνία, γαλακτικό, αμινόγραμμα, VLCFA) και ενδοκρινολογικός έλεγχος (θυρεοειδική λειτουργία, ACTH, κορτιζόλη, IGF-1, IGFBP-3, ρενίνη, αλδοστερόνη), από τον οποίο δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα.

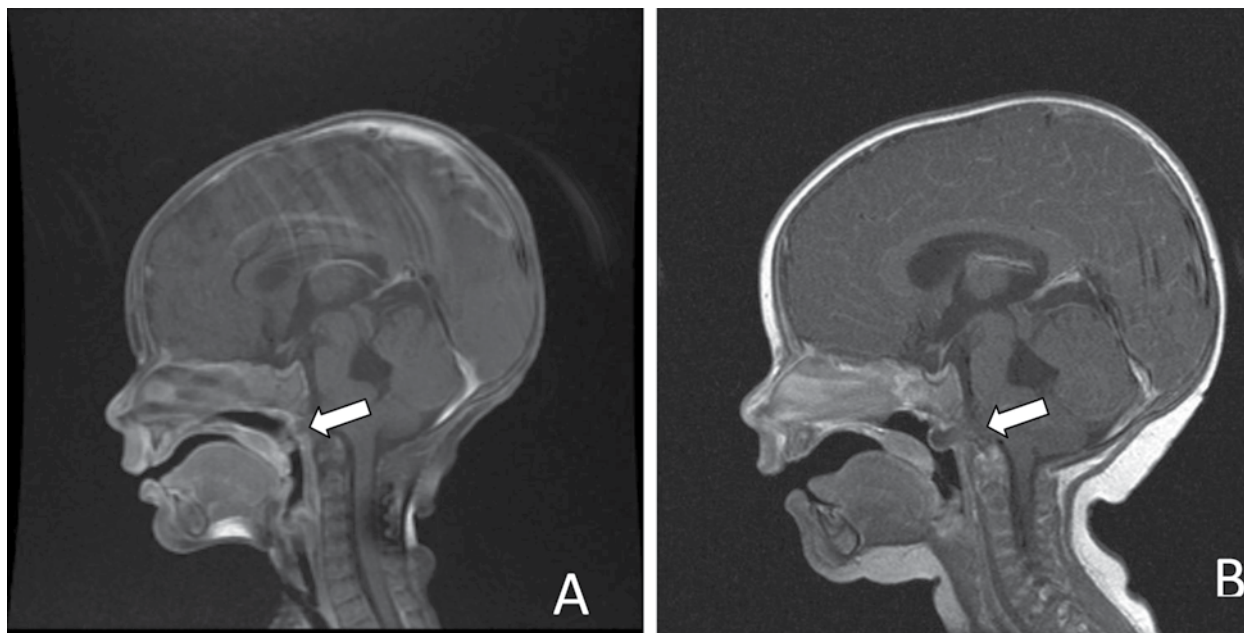
Μετά από 24 ημέρες νοσηλείας, το βρέφος έλαβε εξιτήριο με οδηγία για άμεση έναρξη εμβολιασμού ένα-



Εικόνα 1. Στη μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου πριν από το χειρουργείο αναδεικνύεται μηνιγγοεγκεφαλοκλήλη διά μέσου του αποκλίματος. Α. Οβελιαία τομή, ακολουθία T1. Β. Οβελιαία τομή, ακολουθία T2. Γ. Στεφανιαία τομή, ακολουθία T2. Δ. Εγκάρσια τομή, ακολουθία T2.

ντι πνευμονιόκοκκου, μηνιγγιτιδόκοκκου, αιμόφιλου. Προγραμματίστηκε παιδιατρική, νευρολογική και πνευμονολογική επανεξέταση σε ένα μήνα, τεστ ιδρώτα και μαγνητική τομογραφία προσωπικού κρανίου και τραχήλου. Το τεστ ιδρώτα ήταν φυσιολογικό, ωστόσο η ασθενής δεν προσήλθε στον προγραμματισμένο επανέλεγχο.

Σε ηλικία 4 μηνών, το βρέφος εμφάνισε εμπύρετο και εισήχθη σε περιφερειακό νοσοκομείο, όπου διαπιστώθηκε λευκοκυττάρωση και χορηγήθηκε ενδοφλέβια κεφοταξίμη για 4 ημέρες. Εξήλθε σε καλή γενική κατάσταση, συνεχίζοντας αντιβιοτική αγωγή (αμοξυκιλίνη) για 7 επιπλέον ημέρες.



Εικόνα 2. Α. MRI εγκεφάλου άμεσα μετεγχειρητικά. Οβελιαία τομή, ακολουθία T1. Β. MRI εγκεφάλου 5 μήνες μετά τη χειρουργική αποκατάσταση. Οβελιαία τομή, ακολουθία T1.

Λίγες ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής, παρουσίασε εκ νέου εμπύρετο και εισήχθη στο νοσοκομείο με μέτρια γενική κατάσταση, υπνηλία, εμέτους και ρινίτιδα. Έγινε εργαστηριακός έλεγχος (WBC:28.700/μL, Π:83%, CRP:19.7mg/L) και χορηγήθηκε ενδοφλέβια αμπικιλίνη. Η κλινική εικόνα του βρέφους επιδεινώθηκε, ο επαναληπτικός εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε αύξηση των δεικτών φλεγμονής (WBC:40.000/μL, Π:81%, CRP:88mg/L) και αποφασίσθηκε η διενέργεια ΟΝΠ, που αποκάλυψε ευρήματα συμβατά με μικροβιακή μηνιγγίτιδα (Κύτταρα:12.500κκx, Π:80%). Η Gram χρώση ήταν αρνητική για μικροοργανισμούς. Η αγωγή τροποποιήθηκε σε αμικασίνη και κεφοταξίμη και το βρέφος διακομίσθηκε στο νοσοκομείο μας.

Στην αντικειμενική εξέταση εισόδου, το βρέφος ήταν αιμοδυναμικά σταθερό, τα ευρήματα από τον εργαστηριακό έλεγχο βελτιωμένα, αλλά συνέχιζε να εμφανίζει θορυβώδη αναπνοή και υποτονία. Επαναληπτική ΟΝΠ, τρία 24ωρα μετά την έναρξη αντιβιοτικών, υπέδειξε σαφή βελτίωση (Κύτταρα:45κκx, Π:20%, Λεύκωμα:43mg/dl, Σάκχαρο:39mg/dl), όμως στην Gram χρώση ανευρέθησαν κόκκοι (λόγω της προηγούμενης αγω-

γής δεν ήταν δυνατό να διευκρινιστεί αν πρόκειται για θετικούς ή αρνητικούς κατά Gram κόκκους). Δύο δείγματα ENY, τα οποία στάλθηκαν για PCR σε διαφορετικά εργαστήρια (Χωρέμιο Ερευνητικό Κέντρο και ΕΚΑΜ) ήταν αρνητικά.

Λόγω του ιστορικού του παιδιού και της μη ταυτοποίησης του υπεύθυνου μικροοργανισμού, χορηγήθηκε διπλή αντιβιοτική αγωγή (κεφτριαξόνη και βανκομυκίνη) για 21 ημέρες. Το βρέφος αναποκρίθηκε άριστα και παρέμεινε απύρετο κατά τη νοσηλεία του.

Η εμφάνιση 2ου επεισοδίου βακτηριακής μηνιγγίτιδας στα παιδιά είναι εξαιρετικά σπάνια και χρήζει εκτενούς διερεύνησης σε όλες τις περιπτώσεις. Ως εκ τούτου, στο περιστατικό που περιγράφουμε, ακολούθησε ανοσολογικός έλεγχος (ανοσοσφαιρίνες, C3, C4, CH50, έλεγχος οδού λεκτίνης), ο οποίος ήταν φυσιολογικός και υπερηχογράφημα κοιλίας, το οποίο απέκλεισε την πιθανότητα ασπληνίας. Τα αντισώματα για HIV ήταν αρνητικά. Στη συνέχεια, έγινε νέα ΩΡΛ εκτίμηση με αμεσοσκόπηση, στην οποία διαπιστώθηκε λαρυγγομαλακία τύπου Ι, με χαλαρές αρυταινοεπιγλωττιδικές πτυχές και πλαδαρή επιγλωττίδα. Κατά την εξέταση παρατηρήθηκαν η υπαρ-

ξη άφθονων τραχειοβρογχικών εκκρίσεων και μειωμένο αντανακλαστικό του βήχα.

Ο απεικονιστικός έλεγχος ήταν εκτενής και περιελάμβανε αξονική τομογραφία εγκεφάλου, σπλαχνικού κρανίου, λιθοειδών οστών και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και σπονδυλικής στήλης. Στην αξονική τομογραφία, ανευρέθη διεύρυνση του κοιλιακού συστήματος και δυσπλασία στην περιοχή του ινιακού ογκώματος, μερική κατάληψη επιτυμπάνιου κοιλότητας αριστερά, αλλά φυσιολογική απεικόνιση της οστικής αλύσου αμφοτερόπλευρα. Στη μαγνητική τομογραφία απεικονίζονταν ευρήματα συμβατά με τη λοίμωξη του ΚΝΣ, δυσπλασία του προμήκου (πάχυνση και ανώμαλη μορφολογία), διεύρυνση 4ης κοιλίας και κυστική αλλοίωση στο οπίσθιο τοίχωμα του οροφάρυγγα, μεγίστης διαμέτρου 21,6 χιλιοστά, με περιφερικό δακτύλιο ενίσχυσης μετά την έγχυση σκιαγραφικού (**Εικόνα 1**). Το βρέφος εκτιμήθηκε άμεσα από νευροχειρουργούς και με βάση τα ανωτέρω απεικονιστικά ευρήματα, ετέθη η διάγνωση της μηνιγγοεγκεφαλοκήλης διά μέσου του αποκλίματος. Η θέση της κήλης, η οποία προέβαλλε στο οπίσθιο τοίχωμα του ρινοφάρυγγα και κατερχόταν έως το στοματοφάρυγγα, προκαλούσε αποφρακτικά φαινόμενα στον ανώτερο αεραγωγό και ευθυνόταν για τα συμπτώματα από το αναπνευστικό. Πιθανολογείται η ύπαρξή της από τη γέννηση και η σταδιακή αύξηση του μεγέθους αυτής προοιούσης της ηλικίας. Ταυτόχρονα, πιθανές μικρορρήξεις στο εξαιρετικά λεπτό τοίχωμα της κήλης αποτελούσαν πιθανά πύλη εισόδου μικροβίων στο ΚΝΣ, με αποτέλεσμα την πρόκληση μηνιγγίτιδας. Η προβολή εγκεφαλικού ιστού διά μέσου του οστικού ελλείμματος, διά της έλξης, προκαλούσε την αλλοίωση των δομών του προμήκου που διαπιστώνεται στη μαγνητική τομογραφία.

Το βρέφος οδηγήθηκε στο χειρουργείο από ομάδα νευροχειρουργών και ωτορινολαρυγγολόγων. Διενεργήθηκε τραχειοστομία και διαστοματική απολίνωση - εκτομή του μορφώματος (**Εικόνα 2Α**). Η ιστολογική εξέταση επιβεβαίωσε τη διάγνωση της μηνιγγοκήλης. Μετά από 15 ημέρες στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας η ασθενής επέστρεψε στην κλινική.

Μετεγχειρητικά, παρατηρήθηκε ύφεση των συμπτωμάτων από το αναπνευστικό, το βρέφος όμως συνέχισε να εμφανίζει δυσκολίες στη σίτιση, λόγω των οποίων έφερε ρινογαστρικό καθετήρα. Έγινε εκτίμηση από γαστροεντερολόγο και λογοπεδικό και δόθηκαν οδηγίες σί-

τισης, με σταδιακή βελτίωση και προοδευτικά επίτευξη σίτισης με biberon. Προ της εξόδου, έγινε ανοσοποίηση με DTaP-IPV-HBV, εμβόλια για μηνιγγιτιδόκοκκο ομάδας B&C, πνευμονιόκοκκο, αιμόφιλο και δόθηκε οδηγία για χημειοπροφύλαξη με αμοξυκιλλίνη έως την ολοκλήρωση του εμβολιασμού.

Στον προγραμματισμένο επανέλεγχο σε ηλικία 10 μηνών, διαπιστώθηκε ικανοποιητική σωματική ανάπτυξη αλλά παραμονή της έντονης υποτονίας (καθόταν με υποστήριξη και μπορούσε να στηρίξει το κεφάλι μόνο σε καθιστή θέση). Η επαναληπτική μαγνητική τομογραφία ανέδειξε μικρή υπολειμματική βλάβη στη χειρουργηθείσα περιοχή της μηνιγγοεγκεφαλοκήλης (**Εικόνα 2Β**).

Σε αυτό το σημείο, λόγω της άτυπης νευρολογικής εικόνας της ασθενούς, η οποία δεν μπορούσε να αποδοθεί αποκλειστικά στα προηγηθέντα επεισόδια μηνιγγίτιδας, αποφασίστηκε να γίνει αλληλούχιση όλων των εξωνίων του γονιδιώματος. Το βρέφος ήταν ετεροζυγώτης για μετάλλαξη του γονιδίου CAPN3. Από τις υπόλοιπες τέσσερις μεταλλάξεις που ανευρέθησαν, οι οποίες αφορούσαν τα γονίδια HIVEP2, KMT2D, TRIO και TUBB, ως συμβατή με την κλινική εικόνα αξιολογήθηκε η μετάλλαξη στο γονίδιο HIVEP2 (Human Immunodeficiency virus type I enhancer binding protein 2). Το συγκεκριμένο γονίδιο εντοπίζεται στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 6, είναι αυτοσωματικό επικρατές και κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα, ο οποίος ανευρίσκεται σε αυξημένη συγκέντρωση στον εγκέφαλο. Από τα έως τώρα στοιχεία, φαίνεται ότι ο συγκεκριμένος μεταγραφικός παράγοντας ελέγχει την έκφραση πολλαπλών γονιδίων, αρκετά από τα οποία εμπλέκονται στην αύξηση και ανάπτυξη του εγκεφάλου. Επίσης, πιθανολογείται ότι εμπλέκεται στη λειτουργία των κυττάρων του ανοσοποιητικού, τη διαδικασία της οστικής αναδιαμόρφωσης (remodeling) και άλλες οστικές διαδικασίες.

Η νοσολογική οντότητα «σχετιζόμενη με το HIVEP2 νοητική υστέρηση» (HIVEP2-related intellectual disability) ανήκει στις νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Μεταλλάξεις του γονιδίου HIVEP2, οι οποίες σχετίζονται με νοητική υστέρηση, περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 2016.³ Συνολικά έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 9 μεταλλάξεις του γονιδίου, οι οποίες σχετίζονται με έλλειψη λειτουργικής πρωτεΐνης. Ο μηχανισμός παθογένειας δεν είναι γνωστός, αλλά πιθανολογείται ότι οφείλεται στη μετα-

βολή της έκφρασης γονιδίων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του εγκεφάλου. Τα 9 περιστατικά τα οποία έχουν περιγραφεί μέχρι στιγμής στη βιβλιογραφία παρουσιάζουν ως κοινά χαρακτηριστικά υποτονία από τη βρεφική ηλικία, αναπτυξιακή καθυστέρηση, μέτρια έως σοβαρή νοητική υστέρηση και ήπια δυσμορφικά χαρακτηριστικά. Επίσης, κάποιοι από τους ασθενείς εμφανίζουν συμπεριφορικές διαταραχές (διαταραχές φάσματος αυτισμού, υπερκινητικότητα, άγχος), ελάσσονες δομικές εγκεφαλικές ανωμαλίες, μικροκεφαλία, σπασμούς, στραβισμό, αμβλυωπία, υπερμετρωπία, ΓΟΠ & δυσκοιλιότητα.⁴

Συζήτηση

Ο όρος «επαναλαμβανόμενη μηνιγγίτιδα» αναφέρεται σε δύο ή περισσότερα επεισόδια βακτηριακής μηνιγγίτιδας, τα οποία προκαλούνται από διαφορετικούς μικροοργανισμούς ή από τον ίδιο μικροοργανισμό εφόσον έχει παρεμβληθεί ικανό χρονικό διάστημα για ανάρρωση (οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι αυτό το διάστημα πρέπει να είναι μεγαλύτερο από 3 εβδομάδες από την ολοκλήρωση της αντιβιοτικής αγωγής για το προηγούμενο επεισόδιο).⁵ Διάκριση γίνεται από την «υποτροπιάζουσα μηνιγγίτιδα», η οποία αναφέρεται στην επανεμφάνιση συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή σε σύντομο διάστημα μετά την ολοκλήρωση αυτής και αντιπροσωπεύει θεραπευτική αποτυχία ή παραμονή της αρχικής λοίμωξης.⁶

Ένα μεμονωμένο επεισόδιο βακτηριακής μηνιγγίτιδας οφείλεται συνήθως σε αιματογενή διασπορά μικροβίων στο ΚΝΣ. Στην περίπτωση όμως επαναλαμβανόμενων επεισοδίων, πρέπει να διερευνηθεί η πιθανότητα ύπαρξης ανώμαλης επικοινωνίας του ΚΝΣ (συγγενούς ή επίκτητης) ή ανεπάρκειας των αμυντικών μηχανισμών του ξενιστή.⁷

Η επαναλαμβανόμενη μηνιγγίτιδα είναι σπάνια κλινική οντότητα, η οποία αποτελεί διαγνωστική πρόκληση. Η ακριβής συχνότητα δεν είναι γνωστή, αλλά υπολογίζεται ότι αφορά το 1,3% του συνόλου των περιστατικών βακτηριακής μηνιγγίτιδας στον παιδιατρικό πληθυσμό.⁷ Συχνότεροι παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση πολλαπλών επεισοδίων μηνιγγίτιδας είναι οι ανατομικές ανωμαλίες και η ανοσοανεπάρκεια (Πίνακας 1). Είναι εξαιρετικά σημαντικό να τεθεί ακριβής διάγνωση, στο συντομότερο χρονικό διάστημα, ώστε να αποτρα-

Πίνακας 1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

• Συγγενείς ανωμαλίες

Διαταραχή σύγκλεισης νωτιαίου σωλήνα (δισχιδής ράχη, εγκεφαλοκήλη)
Δερματικός πόρος
Νευροεντερική κύστη
Δυσπλασία Mondini και άλλες δυσπλασίες ωτός

• Επίκτητες ανωμαλίες

Χειρουργική επέμβαση κρανίου
Κάκωση κεφαλής

ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

• Συγγενής

Ανεπάρκεια υποτάξεων IgG
Ανεπάρκεια κλασμάτων συμπληρώματος
Αγαμμοσφαιριναιμία
Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια
Ασπληνία

• Επίκτητη

Ασπληνία
- Λειτουργική (δρεπανοκυτταρική νόσος)
- Ανατομική (μετά από σπληνεκτομή)
HIV/AIDS

πούν πιθανά νέα επεισόδια και να βελτιστοποιηθούν η πρόγνωση και η ποιότητα ζωής των ασθενών.

Ανατομικές ανωμαλίες μπορεί να εντοπίζονται οπουδήποτε στον κεφαλουραίο άξονα. Η ανώμαλη επικοινωνία του υπαραχνοειδούς χώρου με περιοχές που δεν είναι στείρες μικροβίων, όπως οι παραρρίνιοι κόλποι, το δέρμα και ο πεπτικός σωλήνας, οδηγεί σε εύκολη είσοδο αυτών στο ΚΝΣ και πρόκληση μηνιγγίτιδας. Η επικοινωνία μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητη.

Οι επίκτητες ανωμαλίες είναι το συχνότερο αίτιο επαναλαμβανόμενης μηνιγγίτιδας στους ενήλικες⁸. Συνήθως οφείλονται σε τραύμα ή χειρουργική επέμβαση στην περιοχή του κρανίου ή των παραρρίνιων κόλπων (νευροχειρουργικές επεμβάσεις, τοποθέτηση shunt, κοχλιακά εμφυτεύματα, ενδοσκοπικές επεμβάσεις ρινός & παραρρίνιων κόλπων). Το πρώτο επεισόδιο μηνιγγίτιδας σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να εκδηλωθεί ακόμη και πολλά χρόνια μετά το τραύμα, το οποίο μπορεί να είναι μικρής έντασης και να μην αναφέρεται στο

ιστορικό. Συνοδά, μπορεί να αναφέρεται ρινόρροια ή ωτόρροια εγκεφαλονωτιαίου υγρού, αν και η μηνιγγίτιδα σε κάποιες περιπτώσεις είναι το πρώτο και μοναδικό σύμπτωμα.

Οι συγγενείς ανωμαλίες μπορεί να είναι μακροσκοπικά εμφανείς και να γίνονται εύκολα αντιληπτές ή λανθάνουσες, οι οποίες διαγιγνώσκονται δύσκολα, ακόμη και με τις σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές⁹. Στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι το συχνότερο αίτιο επαναλαμβανόμενης μηνιγγίτιδας.^{10, 11}

Οι μείζονες ανατομικές ανωμαλίες σύγκλεισης του νευρικού σωλήνα διακρίνονται σε μηνιγγοκήλες, μηνιγγοεγκεφαλοκήλες και μηνιγγομυελοκήλες, ανάλογα με τον τύπο του ιστού που προπίπτει. Η αιτιολογία τους είναι πολυπαραγοντική, καθώς εμπλέκονται περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες. Στην περιοχή του κρανίου εντοπίζονται συχνότερα ινιακά (75%), μετωπιαία (15%) ή στη βάση του κρανίου (10%).¹² Η επίπτωση υπολογίζεται σε 0.8-5:10.000 γεννήσεις. Σε ποσοστό 80% εμφανίζονται ως μεμονωμένα ευρήματα, ενώ στο υπόλοιπο 20% συνυπάρχουν με άλλες συγγενείς ανωμαλίες. Παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την επιβίωση των νεογνών με εγκεφαλοκήλη είναι η οπίσθια εντόπιση αυτής, η ταυτόχρονη ύπαρξη πολλαπλών ανωμαλιών, η προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης.¹³ Αντίστοιχα με την εντόπιση της κήλης, μπορεί να υπάρχουν συνοδά σημεία και συμπτώματα όπως υπερτελορισμός, τηλεκανθος, μικρο/ανοφθαλμία, δυστοπία οφθαλμικού κόγχου σε μετωπιαίες εγκεφαλοκήλες, ευρεία βάση ρινός, υπερτελορισμός, ρινική ή φαρυγγική μάζα, συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό, ρινόρροια ή ωτόρροια ENY σε βασικές εγκεφαλοκήλες και υδροκέφαλος, δυσπλασία Chiari III, σπαστικότητα, διαταραχές κρανιακών νεύρων, τύφλωση, σπασμοί, ψυχοκινητική καθυστέρηση στις ινιακές εγκεφαλοκήλες. Οι μηνιγγομυελοκήλες εντοπίζονται οπουδήποτε κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης, συχνότερα όμως ανευρίσκονται στην οσφυοϊερά μοίρα (75%). Σε μεγάλο ποσοστό, συνυπάρχει υδροκέφαλος. Ανάλογα με το ύψος της βλάβης, μπορεί να υπάρχει παράλυση ή αδυναμία των κάτω άκρων, καθώς και διαταραχές στην ούρηση και την κένωση του εντέρου.

Άλλες ανωμαλίες που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη μηνιγγίτιδας είναι οι περιπτώσεις επιδερμοειδών και δερμοειδών κύστεων, με ύπαρξη συγγενούς δερμα-

τικού πόρου που δημιουργεί επικοινωνία μεταξύ του δέρματος και του νωτιαίου σωλήνα.¹⁴ Μπορεί να συνδυάζονται με ανωμαλίες στα σπονδυλικά σώματα. Συχνότερα, οι βλάβες εντοπίζονται στη μέση γραμμή, στην οσφυοϊερά μοίρα της ΣΣ και πιο σπάνια στην ινιακή και θωρακική χώρα. Στο σημείο εξόδου του πόρου στο δέρμα συχνά υπάρχει ορατό βοθρίο, στόμιο συριγγίου ή θύσανος τριχών. Αν και οι ασθενείς μπορεί να παραμείνουν ασυμπτωματικοί, κάποιοι θα εμφανίσουν προοδευτικά ορθοκυστικές διαταραχές και δυσλειτουργία των κάτω άκρων ως αποτέλεσμα καθήλωσης του νωτιαίου μυελού.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η ανώμαλη επικοινωνία μπορεί να εντοπίζεται ανάμεσα στο ΚΝΣ και τον πεπτικό σωλήνα, λόγω ύπαρξης νευροεντερικής κύστης. Οι κύστεις εντοπίζονται συχνότερα στο οπίσθιο μεσοθωράκιο ή σπανιότερα ενδοσκληρίδια και ενδομυελικά.¹⁴ Αντίστοιχα με την εντόπισή τους, μπορεί να προκαλούν συμπτώματα λόγω πίεσης επί παρακείμενων δομών του μεσοθωρακίου ή του νωτιαίου σωλήνα.

Επιπρόσθετα, ανωμαλίες διάπλασης του ωτός, όπως η δυσπλασία Mondini, μπορεί να προδιαθέτουν στην ανάπτυξη μηνιγγίτιδας, λόγω επικοινωνίας μέσω συριγγίου του υπαραχνοειδούς χώρου με το μέσο ους, το οποίο με τη σειρά του επικοινωνεί μέσω της ευσταχιακής σάλπιγγας με το ρινοφάρυγγα.¹⁵ Σε αυτές τις περιπτώσεις, η παραμονή εγκεφαλονωτιαίου υγρού στο μέσο ους μπορεί να διαγνωσθεί εσφαλμένα ως χρόνια εκκριτική ωτίτιδα. Ταυτόχρονα, μπορεί να συνυπάρχει βαρηκοΐα, η οποία θα πρέπει να αναζητείται κατά τη διερεύνηση περιστατικών επαναλαμβανόμενης μηνιγγίτιδας, χωρίς σαφή αιτιολογία.

Επαναλαμβανόμενα επεισόδια μηνιγγίτιδας έχουν αναφερθεί σε πάσχοντες από ανεπάρκεια κλασμάτων του συμπληρώματος, αγαμμασφαιριναιμία, ανεπάρκεια υποτάξεων IgG, κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια, ασπληνία και λοίμωξη από HIV.¹⁴ Συνηθέστερα, οι ασθενείς αυτοί, εκτός από μηνιγγίτιδα, εμφανίζουν συχνές λοιμώξεις με διαφορετικές εντοπίσεις, όπως το δέρμα και το αναπνευστικό σύστημα.

Χρήσιμα στοιχεία για το υποκείμενο προδιαθεσικό αίτιο μπορούμε να πάρουμε από το είδος του παθογόνου μικροοργανισμού που απομονώνεται. Συνολικά, συχνότερο αίτιο είναι ο πνευμονιόκοκκος, ακολουθούμενος από τον αιμόφιλο, το μηνιγγιτιδόκοκκο, τον χρυσίζο-

ντα σταφυλόκοκκο και το κολοβακτηρίδιο. Ειδικότερα, πνευμονιόκοκκος απομονώνεται στο 80% των επεισοδίων μηνιγγίτιδας λόγω ελλειμμάτων στην περιοχή του κρανίου, σταφυλόκοκκοι συχνά σχετίζονται με επικοινωνία με το δέρμα, ενώ στις περιπτώσεις επικοινωνίας με τον πεπτικό σωλήνα, το κολοβακτηρίδιο είναι συχνό αίτιο. Στους ασθενείς με ανεπάρκεια των τελικών κλασμάτων του συμπληρώματος (C5-C9), ο μηνιγγιτιδόκοκκος είναι το συχνότερο παθογόνο.^{9,14}

Συμπερασματικά, κάθε παιδί το οποίο παρουσιάζει δύο ή περισσότερα επεισόδια μηνιγγίτιδας θα πρέπει να υποβάλλεται σε εκτενή εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο για ανεύρεση του υποκείμενου αιτίου. Η έγκαιρη διάγνωση θα καθοδηγήσει τη στοχευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση, με στόχο την αποτροπή νέων επεισοδίων μηνιγγίτιδας και των πιθανών επιπλοκών τους.

Κατά τη διερεύνηση πρέπει να αναζητηθεί ιστορικό προηγηθείσας κάκωσης, χειρουργικής επέμβασης στην περιοχή του κρανίου, των παραρρίνιων κόλπων ή του ωτός, ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη βαρηκοΐα, ρινόρροια ENY, καθώς και ιστορικό συχνών λοιμώξεων με διαφορετικές εντοπίσεις. Στην αντικειμενική εξέτα-

ση ελέγχονται προσεκτικά το κρανίο και η σπονδυλική στήλη για εμφανείς ανωμαλίες, ασυμμετρίες και δερματικά στίγματα. Ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει έλεγχο των ανοσοσφαιρινών και του συστήματος του συμπληρώματος. Ο κατάλληλος, για κάθε περίπτωση, απεικονιστικός έλεγχος επιλέγεται με βάση τα ευρήματα από το ιστορικό και την κλινική εξέταση.

Στο περιστατικό που περιγράφουμε, προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη μηνιγγίτιδας ήταν μια εγκεφαλομηνιγγοκήλη διά μέσου του αποκλίματος. Οι εγκεφαλοκήλες στη βάση του κρανίου είναι σπάνιες συγγενείς ανωμαλίες, με επίπτωση 1:40.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών.¹⁶ Ανάλογα με την εντόπιση του οστικού ελλείμματος, εγκεφαλικός ιστός μπορεί να προπίπτει εντός της ρινικής κοιλότητας, του οφθαλμικού κόγχου, του σφηνοειδούς κόλπου και του ρινοφάρυγγα. Οι εγκεφαλοκήλες αυτού του τύπου μπορεί να προβάλλουν με αναπνευστική δυσχέρεια ή δυσκολία στη σίτιση στη νεογνική ηλικία, ρινική απόφραξη στην παιδική ηλικία και μηνιγγίτιδα σε οποιαδήποτε ηλικία.^{12,17} Αυτόματη ρινόρροια (εκροή ENY) μπορεί να συμβεί, αλλά συνήθως δεν γίνεται αντιληπτή. ■

ABSTRACT

Recurrent bacterial meningitis in an infant

P. Kopanou-Taliaka, E. Botsa

Recurrent meningitis is a rare clinical entity and poses a significant diagnostic challenge for clinicians. Comprehensive laboratory and radiological investigations should be undertaken in any child presenting with two or more episodes of bacterial meningitis. Timely and accurate diagnosis is crucial for ameliorating the prognosis and quality of life of these patients. We describe a case of an infant presenting with two episodes of meningitis during the first year of life. Additionally, the child exhibited symptoms consistent with upper airway obstruction and marked hypotonia, per-

sisting even after successful treatment of the infection. Imaging revealed a sizeable meningoencephalocele through the clivus, protruding into the rhino- and oropharynx, causing obstructive phenomena. Further investigation into the cause of hypotonia, using whole exome sequencing, lead to the discovery of a mutation in the HIVEP2 gene. Mutations in the aforementioned gene have been described in connection with a clinical phenotype consisting of hypotonia, developmental delay, intellectual disability and dysmorphic features.

KEY WORDS: recurrent meningitis; encephalocele; nasopharyngeal mass

REFERENCES

1. Cavrini F, Liguori G, Andreoli A, Sambri V. Multiple nucleotide substitutions in the *Neisseria meningitidis* serogroup C *ctrA* gene cause false-negative detection by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2010;48:3016-8.
2. Katia Jaton, Béatrice Ninet, Jacques Bille, Gilbert Greub. False-Negative PCR Result Due to Gene Polymorphism: the Example of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol*. 2010;48:4590-4591.
3. Steinfeld H, Cho MT, Retterer K, Person R, Schaefer GB, Danylchuk N et al. Mutations in *HIVEP2* are associated with developmental delay, intellectual disability, and dysmorphic features. *Neurogenetics*. 2016;17:159-64.
4. Srivastava S, Engels H, Schanze I, Cremer K, Wieland T, Menzel M et al. Loss-of-function variants in *HIVEP2* are a cause of intellectual disability. *Eur J Hum Genet*. 2016;24:556-61.
5. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, Swartz MN. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med*. 1993;328:21-8.
6. Kline MW. Review of recurrent bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8:630-4.
7. Drummond DS, de Jong AL, Giannoni C, Sulek M, Friedman EM. Recurrent meningitis in the pediatric patient--the otolaryngologist's role. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999;48:199-208.
8. Adriani KS, van de Beek D, Brouwer MC, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired recurrent bacterial meningitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;45:e46-51.
9. Wang HS, Kuo MF, Huang SC. Diagnostic approach to recurrent bacterial meningitis in children. *Chang Gung Med J*. 2005;28:441-52.
10. Lieb G, Krauss J, Collmann H, Schrod L, Sörensen N. Recurrent bacterial meningitis. *Eur J Pediatr*. 1996;155:26-30.
11. Tuygun N, Tanir G, Aytekin C. Recurrent bacterial meningitis in children: our experience with 14 cases. *Turk J Pediatr*. 2010;52:348-53.
12. Steven RA, Rothera MP, Tang V, Bruce IA. An unusual cause of nasal airway obstruction in a neonate: trans-sellar, trans-sphenoidal cephalocele. *J Laryngol Otol*. 2011;125:1075-8.
13. Siffel C, Wong LY, Olney RS, Correa A. Survival of infants diagnosed with encephalocele in Atlanta, 1979-98. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2003;17:40-8.
14. Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:519-37.
15. Teo DT, Tan TY, Eng SP, Chan YM. Spontaneous cerebrospinal fluid otorrhoea via oval window: an obscure cause of recurrent meningitis. *J Laryngol Otol*. 2004;118:717-20.
16. Mylanus EA, Marres HA, Vlietman J, Kollée LA, Freihofer HP, Thijssen HO, de Vries J, Wesseling P. Transsellar sphenoidal encephalocele and respiratory distress in a neonate: a case report. *Pediatrics*. 1999;103:E12.
17. Kaptain GJ, Vincent DA, Sheehan JP, Laws ER Jr. Clival encephalocele. *J Neurosurg*. 2000;93:513.

Νεογνό με διαταραχή του επιπέδου συνείδησης λόγω ανεπάρκειας της συνθετάσης του φωσφορικού καρβαμούλιου

Ό. Μαλιαχόβα, Α. Β. Σκιαθίτου, Ε. Λυκοπούλου, Τ. Σιαχανίδου

Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας Νεογνών, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι διαταραχές του κύκλου της ουρίας ανήκουν στα ενδογενή νοσήματα του μεταβολισμού. Οφείλονται σε ελλειμματική λειτουργία των ενζύμων που μετέχουν στον κύκλο, με τελικό αποτέλεσμα τη συσσώρευση αμμωνίας στην κυκλοφορία του αίματος. Η υπεραμμωναιμία προβάλλει με ευρύ φάσμα κλινικών συμπτωμάτων, ενώ ιδιαίτερα στα νεογνά, με διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και προϊούσας βαρύτητας εγκεφαλοπάθεια. Η υποψία για το νόσημα τίθεται από την κλινική εικόνα και τα εργαστηριακά ευρήματα, ενώ η διάγνωση επιβεβαιώνεται με γονιδιακό έλεγχο. Απαιτείται άμεση αντιμετώπιση της υπεραμμωναιμίας με συνδυασμό ειδικής φαρμακευτικής αγωγής και ανάλογης διαιτητικής προσέγγισης. Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί, για κάποιους ασθενείς, θεραπεία εκλογής. Η πρόγνωση του νοσήματος εξαρτάται από τα επίπεδα αμμωνίας στο αίμα,

γεγονός που υπογραμμίζει την αναγκαιότητα συστηματικής παρακολούθησης σε χρόνια βάση. Πρόκληση αποτελεί το ερώτημα κατά πόσον είναι χρήσιμη η εφαρμογή νεογνικού μαζικού ελέγχου, καθώς, σε κάποιες περιπτώσεις, είναι εφικτή η πρώιμη διάγνωση με τον προσδιορισμό της δραστηριότητας των ενζύμων του κύκλου. Η πρώιμη διάγνωση και κατάλληλη αντιμετώπιση των ασθενών συσχετίζεται με καλύτερη έκβαση.

Περιγράφεται η περίπτωση νεογνού ηλικίας 16 ημερών, με επιδεινούμενη διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και σημαντική απώλεια βάρους. Το κύριο εργαστηριακό εύρημα της υπεραμμωναιμίας προσανατόλισε τη διαφορική διάγνωση και έθεσε την υπόνοια διαταραχής του κύκλου της ουρίας. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με μοριακό έλεγχο, ο οποίος έδειξε ανεπάρκεια της συνθετάσης του φωσφορικού καρβαμούλιου (CPS1).

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΕΙΑΣ: κύκλος ουρίας, υπεραμμωναιμία, νεογνική εγκεφαλοπάθεια

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ό. Μαλιαχόβα, E-mail: olgamaliahova@yahoo.gr

Τηλ.: 6936857396

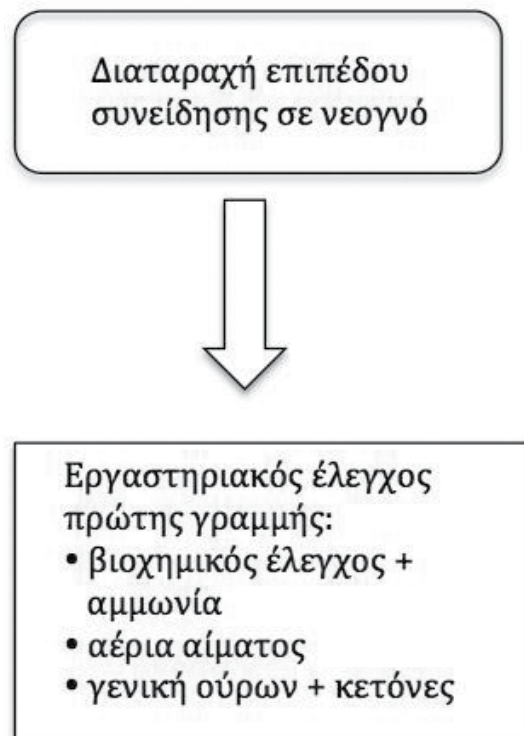
Εισαγωγή

Ο κύκλος της ουρίας μεταβολίζει την τοξική αμμωνία, που προέρχεται από τον καταβολισμό των αμινοξέων, στη μη τοξική ουρία^{1,2}. Περιλαμβάνει 6 ενζυμικές αντιδράσεις που πραγματοποιούνται στο ήπαρ^{3,4}. Οι διαταραχές του κύκλου της ουρίας οδηγούν σε ποικίλου βαθμού υπεραμμωναιμία, η οποία καθορίζει το χρόνο έναρξης και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Τα κλινικά σημεία εκδηλώνονται εφόσον έχει αρχίσει η σίτιση, δηλαδή τις πρώτες ώρες της ζωής στον νεογνικό τύπο ή αργότερα, στη βρεφική ηλικία, στον υποξυ τύπο της νόσου. Στις κλινικές εκδηλώσεις της υπεραμμωναιμίας περιλαμβάνονται έμετοι, άρνηση λήψης τροφής, ταχύπνοια, ευερεθιστότητα, σπασμοί, λήθαργος ή κώμα³. Τα επίπεδα της αμμωνίας συνήθως υπερβαίνουν τα 500μg/dl, ενώ συνοδές εργαστηριακές παράμετροι είναι η αναπνευστική αλκάλωση, τρανσαμινασαιμία, χαμηλή ουρία, αύξηση της γλουταμίνης και ελάττωση της κιτρουλλίνης στο αίμα. Η απεικόνιση του εγκεφάλου μπορεί να είναι συμβατή με εγκεφαλική ατροφία. Η νόσος μπορεί να αποβεί μοιραία, γι' αυτό απαιτείται άμεση διάγνωση και αντιμετώπιση. Υποψία της νόσου τίθεται σε κάθε σοβαρά πάσχον νεογνό ή βρέφος^{1,2,3}.

Περιγραφή περίπτωσης

Πρόκειται για θήλυ, τελειόμηνο νεογνό που γεννήθηκε με καισαρική τομή λόγω προηγηθείσας, με βάρος γέννησης 3.720 γρ. (75η-90ή ΕΘ), καλό APGAR score (8 και 9 στο 1ο και 5ο λεπτό, αντίστοιχα) και ελεύθερο μαιευτικό και περιγεννητικό ιστορικό. Εξήλθε από το μαιευτήριο την 4η ημέρα ζωής με βάρος σώματος 3.400 γρ, δηλαδή ~10% απώλεια του βάρους γέννησης.

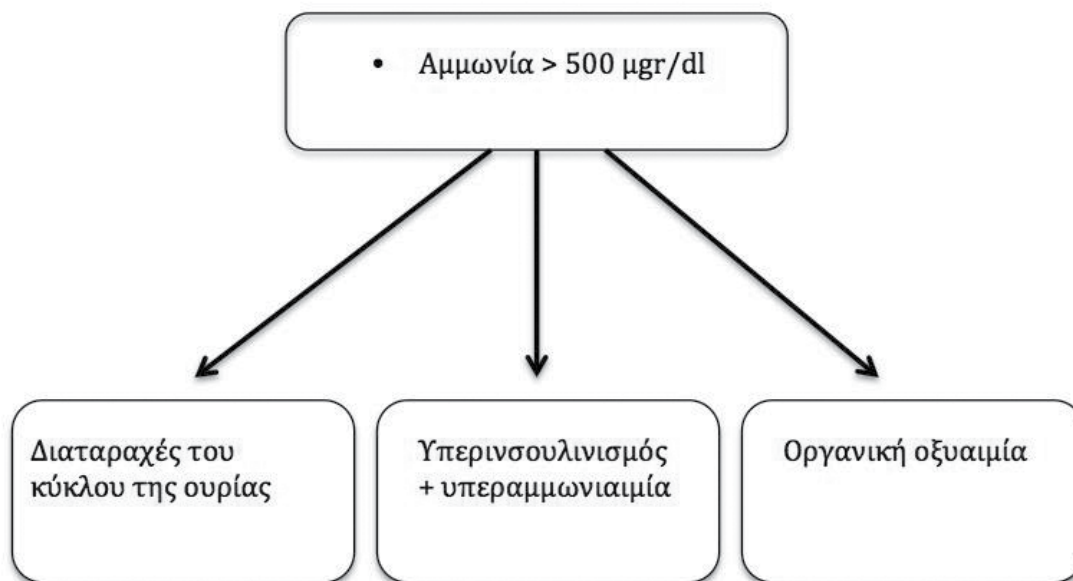
Το νεογνό εισήχθη τη 12η ημέρα ζωής σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας νεογνών περιφερειακού νοσοκομείου, σε επηρεασμένη γενική κατάσταση, με νωθρότητα, αναπνευστική δυσχέρεια και δυσχέρεια σίτισης. Κλινικά αναφέρονται υποτονία και μειωμένα αντανάκλαστικά, ενώ ζύγιζε 520 γρ. λιγότερο από το βάρος γέννησης (απώλεια περίπου 13% του βάρους γέννησης). Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε θρομβοκυττάρωση (αιμοπετάλια 1.202.000/μl), υπονατριαιμία (Na 124mmol/l) και υποκαλσιαιμία (K2.8mmol/l). Επιπλέον, διαπιστώθηκαν πρωτεϊνουρία, μικροσκοπική αιματοουρία και γλυκοζουρία, ενώ από την παρακολούθηση των ζωτικών σημείων καταγράφηκαν τιμές



Εικόνα 1. Εργαστηριακός έλεγχος σε νεογνό με διαταραχή επιπέδου συνείδησης

αρτηριακής πίεσης >95η^η Ε.Θ. (max134/83mmHg). Το νεογνό αντιμετωπίστηκε με υποστήριξη της αναπνοής με μηχανικό αερισμό συνεχούς θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (CPAP), χορηγήθηκε O₂, καθώς και υγρά και ηλεκτρολύτες ενδοφλεβίως, με διόρθωση των ελλειμμάτων. Ο διενεργηθείς έλεγχος λοίμωξης, καθώς και ο παρακλινικός έλεγχος (υπερηχογράφημα ουροποιητικού και υπερηχοκαρδιογράφημα) δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα, πλην του υπερηχογραφήματος εγκεφάλου, στο οποίο διαπιστώθηκε ήπια υπερηχογένεια αμφοτερόπλευρα περικολιακά.

Το νεογνό διακομίσθηκε στη Μονάδα Νεογνών της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, σε ηλικία 16 ημερών, σε ληθαργική κατάσταση, με μειωμένες αντιδράσεις στα ερεθίσματα και εξαιρετικά ασθενές κλάμα. Παρουσίαζε σημαντική υποτονία με μειωμένα αντανάκλαστικά (κλίμακα Γλασκώβης 6/15). Είχε σταθερά ζωτικά σημεία -φυσιολογικές τιμές αρτη-



Εικόνα 2. Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης υπεραμμωναιμίας

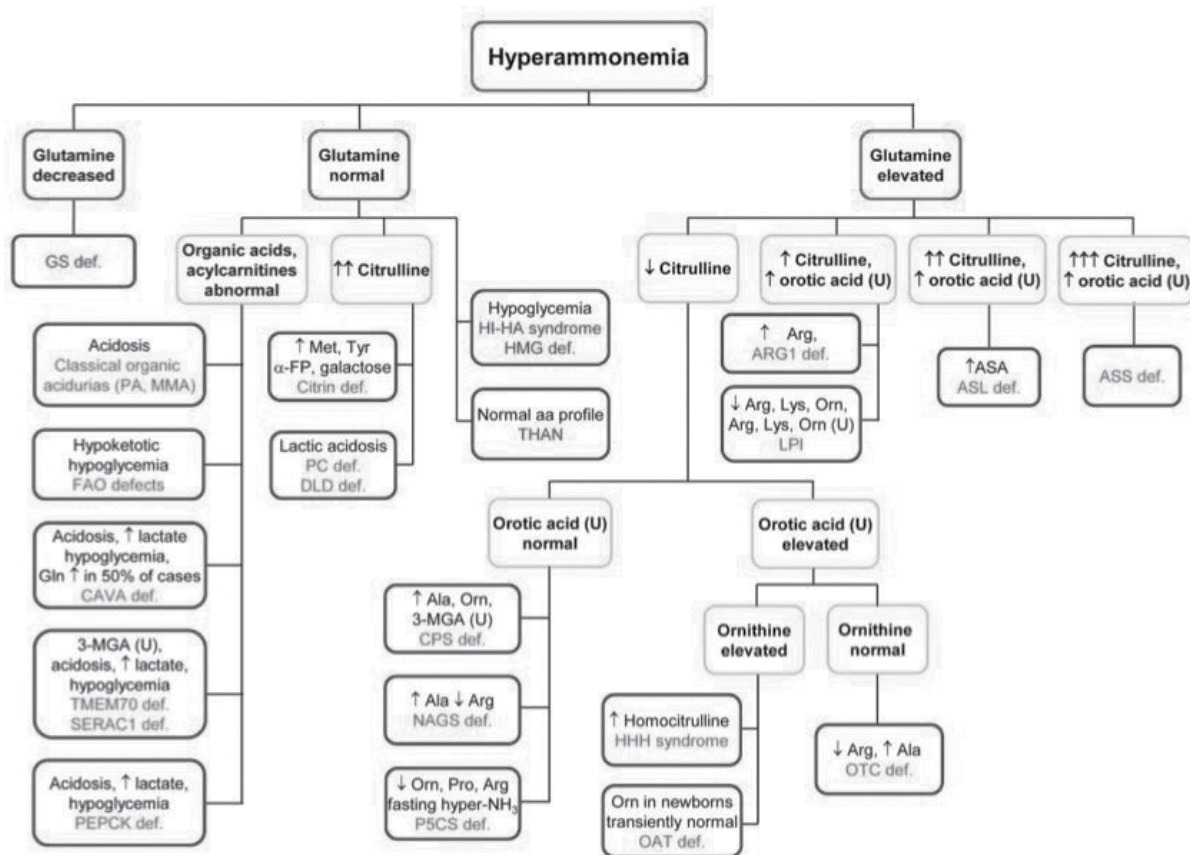
ριακής πίεσης, χρόνος τριχοειδικής επαναπλήρωσης <3 sec, χωρίς ανάγκες σε O_2 , ενώ το βάρος σώματος ήταν κατά 570 γρ. χαμηλότερο του βάρους γέννησης.

Η σφαιρικότερη διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση του περιστατικού προσανατόλιζε σε νεογνική λοίμωξη, μεταβολικό νόσημα ή εγκεφαλοπάθεια άλλης αιτιολογίας. Αρνητικός, όμως, ήταν ο έλεγχος λοίμωξης που είχε ήδη διενεργηθεί στο περιφερειακό νοσοκομείο, ενώ στη διαγνωστική προσέγγιση, οδηγό σημείο ήταν το δεδομένο ότι επρόκειτο για υγιές στη γέννηση νεογνό, στο οποίο τα συμπτώματα εμφανίσθηκαν σχεδόν ταυτόχρονα με την έναρξη της σίτισης, εξελισσόμενα σε βαθμιαία επιδείνωση της κλινικής του εικόνας, έως τη μείωση του επιπέδου συνείδησης και τη βαριά υποτονία.

Σύμφωνα με τον διαγνωστικό αλγόριθμο που προτείνεται στη βιβλιογραφία για νεογνά με διαταραχή του επιπέδου συνείδησης (**Εικόνα 1**)^{5,6}, διενεργήθηκε εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε βιοχημικό προφίλ, συμπεριλαμβανομένης της αμμωνίας αίματος, εξέταση ούρων και προσδιορισμό αερίων αίματος. Διαπιστώθηκαν υπεραμμωναιμία (NH_3 550μg/dl) και αναπνευστική αλκάλωση (pH 7.49, pCO_2 19.2mmHg, pO_2 128.9mmHg, HCO_3 14.7meq/L), ενώ ο λοιπός ερ-

γαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικός. Εφαρμόσθηκε άμεσα πρωτόκολλο αντιμετώπισης της υπεραμμωναιμίας, με διακοπή της χορηγούμενης πρωτεΐνης, χορήγηση γλυκόζης και λίπους για ενεργειακή κάλυψη του νεογνού και ταυτόχρονη έναρξη φαρμακευτικής αγωγής με βενζοϊκό νάτριο, φαινυλβουτυρικό νάτριο και αργινίνη^{1,2,3}.

Για την περαιτέρω διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση, ακολουθήθηκε αλγόριθμος διερεύνησης της υπεραμμωναιμίας (**Εικόνα 2**)^{1,3,5}. Τα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης αίματος απομάκρυναν το ενδεχόμενο του συνδρόμου υπερινσουλινισμού-υπεραμμωναιμίας, στο οποίο, επιπλέον, αναμένονται χαμηλότερα επίπεδα αμμωνίας αίματος (έως 3-5 φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο), ενώ προσανατόλιζαν σε διαταραχή του κύκλου της ουρίας ή σε οργανική οξυαιμία. Στο αμινόγραμμα αίματος διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα γλουταμίνης (1667 μmol/l, φ.τ. 243-822 μmol/l) και χαμηλά επίπεδα κιτρουλλίνης (1 μmol/l, φ.τ. 3-36 μmol/l), ενώ τα οργανικά οξέα ούρων ήταν φυσιολογικά, με μη ανιχνεύσιμο οροτικό οξύ. Τα ευρήματα συνηγορούσαν υπέρ διαταραχής του κύκλου της ουρίας (**Εικόνα 3**)^{1,2,3}. Ο απεικονιστικός έλεγχος με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου έδειξε ευρήματα

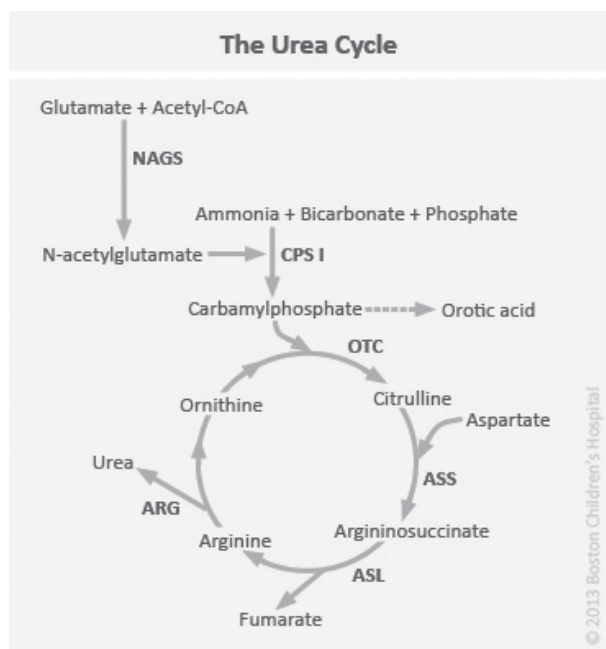


Εικόνα 3. Διαγνωστικός αλγόριθμος νεογνικής υπεραμμωναιμίας με προσδιορισμό αμινοξέων αίματος και ούρων (από την ιστοσελίδα: Revision of UCD Guidelines, 2018, URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-006I_S3_Diagnostik-Therapie-Harnstoffzyklusstoerungen_2018-06.pdf)

συμβατά με τη νόσο (εικόνα εγκεφαλικού οιδήματος, παθολογικό σήμα στη λευκή ουσία και τα βασικά γάγγλια, περιορισμός της διάχυσης χωρίς να προσβάλλονται οι μυελινοποιημένες δομές). Ακολούθησε μοριακός γενετικός έλεγχος που ανέδειξε διπλή μετάλλαξη στο γονίδιο CPS1, θέτοντας τη διάγνωση της μειωμένης δραστηριότητας της συνθετάσης του φωσφορικού καρβαμoyλίου (CPS1).

Το βρέφος εξήλθε από το νοσοκομείο μετά από 30 ημέρες νοσηλείας, σε βελτιωμένη γενική κατάσταση. Έλαβε οδηγίες για συνέχιση της φαρμακευτικής αγωγής, με βενζοϊκό νάτριο και κιτρουλλίνη από του στόματος, καθώς και ειδικό διαιτολόγιο με περιορισμό της πρόσληψης πρωτεΐνης (1,5 gr/kg/24ωρο) και

επαρκή θερμιδική κάλυψη για την ηλικία του, αναπροσαρμοζόμενα με το σωματικό του βάρος. Ο τακτικός εργαστηριακός έλεγχος με αμμωνία και αμινογράμμα αίματος διατηρείται φυσιολογικός, χωρίς επεισόδιο απορρύθμισης. Σήμερα, σε ηλικία 7 μηνών, έχει ικανοποιητική σωματική και αναπτυξιακή εξέλιξη. Κάθεται υποστηριζόμενο, πιάνει αντικείμενα, αντιδρά ικανοποιητικά σε ερεθίσματα, έχει καλή βλεμματική επαφή και σιτίζεται με στερεές τροφές. Στη νευρολογική εξέταση παρουσιάζει ήπια κορμική υποτονία και ακολουθεί πρόγραμμα φυσικοθεραπείας. Σε πρόσφατη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου δεν αναδεικνύονται εστίες παθολογικού σήματος στα εγκεφαλικά ημισφαίρια, το στέλεχος ή την παρεγκεφαλίδα, διαπιστώνεται



Εικόνα 4. Ο κύκλος της ουρίας (από την ιστοσελίδα New England Consortium of Metabolic Programms, 2013. URL: <https://newenglandconsortium.org/for-professionals/teachers-resources/an-educators-guide-to-urea-cycle-disorders>)

όμως βαθμός παθητικής διάτασης του πλάγιου κοιλιακού συστήματος και περιφερικού υποαραχνοειδούς χώρου.

Συζήτηση

Οι διαταραχές του κύκλου της ουρίας συνιστούν διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση για τον γενικό παιδίατρο. Ορίζονται ως διαταραχές στη λειτουργικότητα των ενζύμων που μετέχουν στο μεταβολισμό της αμμωνίας και την αποδόμησή της σε ουρία (**Εικόνα 4**)^{3,4}, με συχνότητα που ανέρχεται σε 1:8200 γεννήσεις. Οι περισσότερες περιπτώσεις κληρονομούνται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο, με εξαίρεση την OTC (τρανσκαρβαμυλάση της ορνιθίνης) που κληρονομείται με φυλοσύνδετο υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας^{7,8}.

Διακρίνονται δύο βασικοί κλινικοί τύποι, ο νεογνικός και ο υποξύς. Στον νεογνικό τύπο, ο οποίος είναι και ο συνηθέστερος, τα συμπτώματα εκδηλώνονται τις πρώτες 24-48 ώρες ζωής, με άρνηση λήψης τρο-

φής, εμέτους, ευερεθιστότητα και σπασμούς, ενώ στα ευρήματα συμπεριλαμβάνονται η ηπατομεγαλία και η αναπνευστική αλκάλωση. Η καθυστέρηση στη διάγνωση μπορεί να αποβεί μοιραία επιφέροντας το θάνατο. Ο υποξύς τύπος εκδηλώνεται αργότερα στη βρεφική ηλικία με σιτιστικά προβλήματα, στασιμότητα της αύξησης και νοητική υστέρηση. Οι ετεροζυγώτες της νόσου είναι κατά κανόνα ασυμπτωματικοί, με εξαίρεση τις γυναίκες φορείς της OTC, που μπορεί να εκδηλώσουν επεισόδια υπεραμμωναιμίας μετά από λοίμωξη ή υπερβολική λήψη πρωτεΐνης. Τα συμπτώματα των πασχόντων πυροδοτούνται από λοιμώξεις, αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών και γενικότερα από καταστάσεις στρες. Χαρακτηριστικά, για τη νόσο, εργαστηριακά ευρήματα αποτελούν τα αυξημένα επίπεδα αμμωνίας (χαμηλότερα επίπεδα στον υποξύ τύπο), η αναπνευστική αλκάλωση, τα χαμηλά επίπεδα ουρίας αίματος και πιθανώς η αύξηση των τρανσαμινασών^{3,8}.

Ο προσδιορισμός της δραστηριότητας του ανεπαρκούς ενζύμου στο ήπαρ, στους ινοβλάστες ή σε άλλους ιστούς, π.χ. εντερικό βλεννογόνο, μπορεί να θέσει τη διάγνωση της νόσου. Εντούτοις, δεν αποτελεί μέθοδο εκλογής εάν υπάρχει η δυνατότητα μοριακού ελέγχου, με εξαίρεση την ανεπάρκεια αργινάσης (ARG1D) (**Εικόνα 3**), στην οποία η δραστηριότητα του ενζύμου μπορεί να μετρηθεί στα ερυθροκύτταρα². Σήμερα, με την πρόοδο της Γενετικής είναι εφικτή τόσο η εντόπιση του παθολογικού γονιδίου στις διαταραχές του κύκλου της ουρίας όσο και η προγεννητική διάγνωση της νόσου².

Βασική αρχή στην αντιμετώπιση των συγκεκριμένων νοσημάτων είναι η ελάττωση της περαιτέρω παραγωγής αμμωνίας και η απομάκρυνση της ήδη υπάρχουσας^{2,3}. Περιορίζεται η προσφορά πρωτεΐνης και χρησιμοποιούνται σκευάσματα, ενδοφλεβίως ή από του στόματος, που αυξάνουν την απέκκριση νιτρωδών στα ούρα, όπως το βενζοϊκό νάτριο, το φαινυλοξικό ή φαινυλοβουτυρικό νάτριο. Ειδικότερα για το φαινυλοβουτυρικό νάτριο, έχει βρεθεί ότι μειώνει στο αίμα και τα επίπεδα αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσού (βαλίνη, λευκίνη, ισολευκίνη). Επιπρόσθετη μέριμνα της θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι η πρόληψη του καταβολισμού, για την αποφυγή παραγωγής αμμωνίας, που επιτυγχάνεται με την επαρκή θερμιδική κάλυψη με

υδατάνθρακες και λίπος. Στους στόχους της θεραπείας περιλαμβάνεται η υποκατάσταση των προϊόντων του κύκλου της ουρίας που παράγονται ανεπαρκώς, όπως η κιτρουλλίνη και η αργινίνη. Σε κρίσεις της νόσου, χορηγούνται επιπλέον σκευάσματα, όπως νεομυκίνη και λακτουλόζη, που απομακρύνουν ταχέως την περίσσεια ουρίας και αναχαίτίζουν, με ποικίλους μηχανισμούς, την περαιτέρω παραγωγή της^{1, 2, 3, 5, 9}.

Εναλλακτική και πλέον ριζική, θεραπευτική επιλογή αποτελεί η μεταμόσχευση ήπατος που εφαρμόζεται σε ασθενείς από το 1987. Ο αριθμός των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση έχει αυξηθεί την τελευταία δεκαετία, ενώ επιπλέον σε διάφορες μελέτες αναφέρονται ενθαρρυντικά ποσοστά επιβίωσης. Καλύτερη πρόγνωση διαφαίνεται στην ηλικιακή ομάδα άνω των 2 ετών, συγκριτικά με παιδιά μικρότερης ηλικίας, καθώς το ποσοστό επιβίωσης σε αυτή την ομάδα πληθυσμού ανέρχεται στο 99% έναντι 88% στα παιδιά κάτω των 2 ετών. Η μεταμόσχευση ήπατος, ωστόσο, δεν χρειάζεται σε ασθενείς με μετάλλαξη NAGSD, καθώς σε αυτή την περίπτωση η μονοθεραπεία με γλουταμικό καρβαμύλιο έχει πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. Σημειώνεται, βέβαια, ότι η μεταμόσχευση ήπατος, πλην του αρχικού κινδύνου, συνεπάγεται στενή παρακολούθηση, κυρίως τα πρώτα 2 χρόνια, και εφ' όρου ζωής ανοσοκατασταλτική αγωγή με tacrolimus¹⁰⁻¹².

Η θνητότητα της νόσου στον νεογνικό τύπο ανέρχεται σε ποσοστό 24%, ενώ στη CPS, την πιο βαριά μορφή της νόσου, αγγίζει το 42%, με την OTC να ακολουθεί. Η πρόγνωση και η εξελικτική πορεία της νόσου σχετίζονται με τα επίπεδα και τη διάρκεια της υπεραμμωνιαιμίας πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ειδικότερα, επίπεδα αμμωνίας >1000μg/dl αποτελούν κακό προγνωστικό δείκτη για τη ρύθμιση της υπεραμμωνιαιμίας και τη νευροανάπτυξη^{8, 9, 13}. Οι ασθενείς με διαταραχές

του κύκλου της ουρίας έχουν ανάγκη τακτικού κλινικού και εργαστηριακού ελέγχου με στόχο επίπεδα αμμωνίας <100 μg/dl και επίπεδα γλουταμίνης <1000μmol/l. Η αργινίνη πρέπει να διατηρείται σε υψηλά επίπεδα στο αίμα και τα απαραίτητα αμινοξέα και αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσού σε φυσιολογικά επίπεδα. Πρέπει να παρακολουθείται τακτικά η νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των ασθενών και να παρέχεται, εφόσον χρειαστεί, ψυχολογική υποστήριξη στην οικογένεια¹⁴.

Ένα εύλογο ερώτημα που ανακύπτει είναι κατά πόσον η εφαρμογή ενός μαζικού νεογνικού ανιχνευτικού προγράμματος (screening) θα μπορούσε να παρέχει τη δυνατότητα πρώιμης αναγνώρισης των ασθενών εκείνων που θα εκδήλωναν καθυστερημένα τη νόσο, αφού, ακόμη και στον νεογνικό τύπο, η πρώιμη εκδήλωση της νόσου δεν είναι απόλυτη. Έως σήμερα, η διενέργεια νεογνικού screening συστήνεται σε ορισμένες χώρες για ασθενείς με ανεπάρκεια της αργινοσουλφινικής συνθετάσης (ASSD) ή λυάσης (ASLD), στους οποίους μπορούν να ανιχνευθούν τα υψηλά επίπεδα κιτρουλλίνης με μεγάλη αξιοπιστία (πολύ χαμηλά ψευδώς θετικά και σχεδόν μηδενικά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα). Επιπλέον, υπάρχει η δυνατότητα ανίχνευσης υψηλών επιπέδων αργινίνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια αργινάσης (ARG1D), καθώς και χαμηλών επιπέδων κιτρουλλίνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια συνθετάσης του φωσφορικού καρβαμυλίου (CPS1) ή της N-ακετυλογλουταμικής συνθετάσης (NAGS)^{2, 15}. Για τις υπόλοιπες διαταραχές του κύκλου της ουρίας δεν υπάρχουν, έως τώρα, σαφή δεδομένα για την εφαρμογή νεογνικού screening.

Η περιγραφή της συγκεκριμένης κλινικής περίπτωσης καταδεικνύει τη σημασία που έχουν η λήψη λεπτομερούς ιστορικού, η επισταμένη αξιολόγηση των συμπτωμάτων του ασθενούς και η διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση των περιστατικών στην καθημερινή κλινική πράξη. ■

ABSTRACT

A neonate with impaired consciousness due to Carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency**O. Maliachova, A. Skiathitou, E. Lykopoulou, T. Siahaidou**

Urea cycle disorders are endogenous metabolic diseases caused by abnormal function of the enzymes involved in the urea cycle leading to the accumulation of ammonia in the bloodstream. Hyperammonemia presents with a wide range of clinical symptoms and, particularly in neonates, with signs of encephalopathy. The disease is suspected upon clinical features and laboratory findings, while the diagnosis can be confirmed by genetic testing. Prompt treatment of hyperammonemia is of major importance; specific medications, in combination with proper dietary approach, are needed. Liver transplantation may be the treatment of choice for selected cases. The prognosis of the disease is mainly related to plasma ammo-

nia levels, thus underlining the need for regular monitoring. The question of whether a massive neonatal screening should be established is challenging since, in some cases, early diagnosis of urea cycle disorders is feasible by determination of the enzymes activity. Early diagnosis and appropriate treatment of patients is associated with improved outcome.

The case of a 16-day-old female infant, who presented with impaired consciousness and severe weight loss, is reported. The main laboratory finding of hyperammonemia was suggestive of a urea cycle disorder. The diagnosis was confirmed by molecular testing which showed Carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency.

KEY WORDS: urea cycle; hyperammonemia; neonatal encephalopathy

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:32.
2. Revision UCD Guideline – AWMF-Leitlinien-Registernummer 027/006 (online) 2018;5. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-006l_S3_Diagnostik-Therapie-Harnstoffzyklusstoerungen2018-06.pdf.
3. Summar ML, Mew NA. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders. *Pediatr Clin North Am* 2018;65:231-246.
4. Losty H. Guidelines for the Investigation of Hyperammonaemia for Inherited Metabolic Disorders. *National UK Biochemistry*:1-9 (online) 2016. Available from: <http://www.metbio.net/docs/metbio-guideline-rude248229-25-05-2009.pdf>.
5. Romão A, Simon A, Góes JEC, Pinto LLC, Giugliani R, Luca GR, et al. Initial clinical presentation in cases of inborn errors of metabolism in a reference children's hospital: still a diagnostic challenge. *Rev Paul Pediatr* 2017;35:258-264.
6. Miller R. An Educator's Guide to Urea Cycle Disorders. Boston Children's Hospital. New England Consortium of Metabolic Programs, 2013 (last accessed online 2019). Available from: <https://newenglandconsortium.org/for-professionals/teachers-resources/an-educators-guide-to-urea-cycle-disorders/>.
7. Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, Thimm E, Beblo S, Burlina A, et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001 – 2013. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:116.
8. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J,

- the Members of the Urea Cycle Disorders Consortium. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2014;113:127-130.
9. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders : a retrospective evaluation. *Eur J Pediatrics* 2013;162:410-416.
 10. Perito ER, Rhee S, Roberts JP, Rosenthal P. Pediatric Liver Transplantation for Urea Cycle Disorders and Organic Acidemias : United Network for Organ Sharing Data for 2002-2012. *Liver Transpl* 2014;20:89-99.
 11. Yu L, Rayhill SC, Hsu EK, Landis CS. Liver transplantation for urea cycle disorders: analysis of the United network for organ sharing database. *Transplant Proc* 2015;47:2413-2418.
 12. Meyburg J, Das AM, Hoerster F, Lindner M, Kriegbaum H, Engelmann G, et al. One Liver for Four Children: First Clinical Series of Liver Cell Transplantation for Severe Neonatal Urea. *Transplantation* 2009;87:636-641.
 13. MSall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits D. Neurologic Outcome in children with inborn errors of urea synthesis, Outcome of Urea-Cycle Enzymopathies. *NEngl J Med* 1984;310:1500-1505.
 14. Waisbren SE, Gropman AL; Members of the Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC), Batshaw ML. Improving long term outcomes in urea cycle disorders-report from the Urea Cycle Disorders Consortium. *J Inherit Metab Dis* 2016;39:573-584.
 15. Merritt JL, Brody LL, Pino G, Rinaldo P. Newborn screening for proximal urea cycle disorders: Current evidence supporting recommendations for newborn screening. *Mol Genet Metab* 2018;124:109-113.

ΕΙΣΗΓΗΣΗ

Σακχαρώδης Διαβήτης στην παιδική και την εφηβική ηλικία: Επαναξιολόγηση της αρχικής διάγνωσης

Χ. Κανακά – Gantenbein

Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας
Διευθύντρια, Α' Παιδιατρικής Κλινικής, Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πιο συχνή μορφή Σακχαρώδους Διαβήτη (ΣΔ) στην παιδική και την εφηβική ηλικία είναι ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1), που οφείλεται σε αυτοάνοση καταστροφή των ινσουλινο-παραγωγών β κυττάρων του παγκρέατος. Πρόσφατα έχει παρατηρηθεί μία μετατόπιση της ηλικίας διάγνωσης ΣΔτ1 στις πολύ μικρές ηλικίες, ακόμη και στη βρεφική ηλικία. Ο παιδί-ατρος πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένος ότι περιπτώσεις ΣΔ που εμφανίζονται πριν από την ηλικία των πρώτων 6 μηνών ζωής δεν είναι περιπτώσεις ΣΔτ1, αλλά περιπτώσεις Νεογνικού Διαβήτη (ΝΔ). Ο ΝΔ είναι μορφή Μονογονιδιακού Διαβήτη λόγω μεταλλάξεων γονιδίων που εμπλέκονται στη διαφοροποίηση, λειτουργία ή καταστροφή/απόπτωση των β κυττάρων. Διακρίνεται στην παροδική μορφή, η οποία μπορεί να υποχωρήσει μέχρι την ηλικία των 18 μηνών και να επανεμφανιστεί μετά την εφηβεία, και στη μόνιμη μορφή. Επιπλέον, μπορεί να έχει μεμονωμένη εκδήλωση τη σημαντική υπεργλυκαιμία ή να εκδηλώνεται

στο πλαίσιο του σοβαρού νευρολογικού Συνδρόμου DEND (**D**evelopmental delay, **E**pilepsy, **N**eonatal **D**iabetes), που χαρακτηρίζεται από νευροαναπτυξιακή διαταραχή, επιληψία και Νεογνικό Διαβήτη. Μετά την παιδική ηλικία, η διάγνωση του ΣΔ που αρχικά θεωρήθηκε ΣΔτ1 πρέπει να επανεκτιμηθεί εάν οι ημερήσιες ανάγκες σε ινσουλίνη παραμένουν χαμηλές για πολλά χρόνια και το άτομο δεν παρουσίαζε τυπικά για ΣΔτ1 θετικά αυτοαντισώματα. Στις περιπτώσεις αυτές πιθανόν πρόκειται για άλλη μορφή Μονογονιδιακού Διαβήτη, το Διαβήτη MODY (**M**aturity-**O**nset **D**iabetes in the **Y**oung), που κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο. Πολύ συχνά υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, αλλά τα ενήλικα προσβεβλημένα μέλη της οικογένειας λανθασμένα είχαν διαγνωσθεί με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 ή Διαβήτη Κύησης στις μητέρες. Η αιτιολογική και ορθή διάγνωση επιτρέπει την εφαρμογή κατάλληλης θεραπείας και σωστή γενετική συμβουλευτική.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1, Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, Μονογονιδιακός Διαβήτης, Νεογνικός Διαβήτης, MODY

Υπεύθυνη επικοινωνίας

X. Kanaka – Gantenbein,

E-mail: chriskan@med.uoa.gr ή ckanaka@med.uoa.gr

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης που απαντάται κατεξοχήν στην παιδική και την εφηβική ηλικία είναι ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1) που οφείλεται σε αυτοάνοση καταστροφή των β κυττάρων των νησιδίων Langerhans του παγκρέατος, τα οποία παράγουν ινσουλίνη¹. Ως συνέπεια επέρχεται προοδευτικά ινσουλινοπενία μέχρι τελικής εξάντλησης της ικανότητας παραγωγής ινσουλίνης από τα β κύτταρα. Ο ΣΔτ1 χαρακτηρίζεται συνήθως από την παρουσία ειδικών αυτοαντισωμάτων στην κυκλοφορία του ασθενούς, συνηθέστερα των οποίων είναι τα ICA (islet cell Antibodies), anti-GAD, IA2, ZnT8, IAA. Συχνά τα ειδικά αυτοαντισώματα κυκλοφορούν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό των ασθενών προτού τεθεί η διάγνωση, ενώ προοδευτικά η συγκέντρωσή τους μειώνεται μετά τη διάγνωση. Η συνηθέστερη ηλικία εμφάνισης του ΣΔτ1 θεωρείτο ότι ήταν κοντά στην εφηβεία, τα τελευταία πάντως χρόνια παρατηρείται μία μετατόπιση της ηλικίας εμφάνισης ακόμη και στη νηπιακή ή και τη βρεφική ηλικία. Η συνειδητοποίηση ότι η αυτοάνοση καταστροφή των β κυττάρων μπορεί να επέλθει τόσο ενωρίς στη ζωή του παιδιού, ακόμη και από ενδομήτρια έκθεση σε έναν περιβαλλοντικό παράγοντα που πυροδοτεί την προοδευτική αυτοάνοση προσβολή των β κυττάρων, ή κατά την νηπιακή ηλικία, σε μια ηλικία που χαρακτηρίζεται από συχνές λοιμώξεις, λόγω συγχρωτισμού των νηπίων π.χ. σε παιδικούς σταθμούς, και το γεγονός ότι οι μικρές αυτές ηλικίες χαρακτηρίζονται από διατροφικές ιδιαιτερότητες καθιστούν την αντιμετώπιση του Σακχαρώδους Διαβήτη στις μικρές ηλικίες, με τον κίνδυνο απορρύθμισης λόγω αυξημένων αναγκών αφενός, αλλά και κίνδυνο υπογλυκαιμιών αφετέρου, ιδιαίτερα απαιτητική².

Ο παιδίατρος πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένος ότι η διάγνωση του Σακχαρώδους Διαβήτη στη βρεφική ηλικία και κυρίως πριν από την ηλικία των πρώτων 6 μηνών της ζωής αφορά μια άλλη μορφή Διαβήτη, τον αποκαλούμενο Νεογνικό Διαβήτη (ΝΔ)³. Ο Νεογνικός Διαβήτης είναι μία πολύ σπάνια μορφή Μονογονιδιακού Διαβήτη με συχνότητα μικρότερη του ενός περιστατικού ανά 100.000 γεννήσεις και εκδηλώνεται συνήθως μέσα στους πρώτους 6 μήνες ζωής. Ο ΝΔ οφείλεται σε μεταλλάξεις ενός μόνο γονιδίου που εμπλέκεται στη διαφοροποίηση,

λειτουργία ή καταστροφή/απόπτωση του β κυττάρου⁴. Διακρίνονται δύο μορφές Νεογνικού Διαβήτη, ο μόνιμος και ο παροδικός, ο οποίος μπορεί να υποχωρήσει μέχρι την ηλικία των 18 μηνών, αλλά να επανεμφανιστεί μετά την εφηβεία.

Οι συνηθέστερες μορφές Νεογνικού Σακχαρώδους Διαβήτη οφείλονται σε μεταλλάξεις του διαύλου καλίου-ATP (K_{ATP}), που εδράζεται στην επιφάνεια του β κυττάρου του παγκρέατος και ενέχεται στην εξωκύττωση της ινσουλίνης. Ο δίαυλος καλίου-ATP (K_{ATP}) αποτελείται από 4 εξωτερικές υπομονάδες που σχηματίζουν των υποδοχέα των σουλφονουλουριών (SUR1) και 4 εσωτερικές υπομονάδες που αποτελούν το Kir6.2 (K-internal rectifier). Η έκφραση και μετάφραση του γονιδίου ABCC8 οδηγεί στην παραγωγή του υποδοχέα των σουλφονουλουριών, ενώ η έκφραση του γονιδίου KCNJ11 είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση της πρωτεΐνης Kir6.2. Ως εκ τούτου, ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ενός από τα δύο αυτά γονίδια διαταράσσουν τη λειτουργία του διαύλου K_{ATP} παρεμποδίζοντας τη σύγκλειση του διαύλου και ως εκ τούτου παρεμποδίζοντας την αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και την ενδοκυττάρια είσοδο ιόντων ασβεστίου μέσω του διαύλου του ασβεστίου που ρυθμίζεται από το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης. Η αδυναμία εισόδου ασβεστίου στο κύτταρο έχει ως συνέπεια την παρεμπόδιση εξωκύττωσης της ινσουλίνης και συνεπώς εμφάνιση υπεργλυκαιμίας, λόγω αδυναμίας του β κυττάρου να απελευθερώσει ινσουλίνη ανταποκρινόμενο στα υψηλά επίπεδα γλυκόζης του αίματος. Σπανιότερα ο Νεογνικός Σακχαρώδης Διαβήτης οφείλεται, όπως αναφέρθηκε, σε μεταλλάξεις άλλων γονιδίων, που ενέχονται τόσο στη διαφοροποίηση του β κυττάρου, π.χ. μεταγραφικών παραγόντων, όσο και στη λειτουργία των β κυττάρων του παγκρέατος, ακόμη και σε αυξημένη καταστροφή ή και απόπτωσή τους.

Δεδομένου ότι κατά την εμβρυϊκή ζωή οι κυριότεροι αυξητικοί παράγοντες είναι η ινσουλίνη και οι ινσουλινόμορφοι αυξητικοί παράγοντες IGF1 και IGFII, και όχι η αυξητική ορμόνη, είναι εύλογο και αναμενόμενο ότι νεογνά με Νεογνικό Διαβήτη θα παρουσιάσουν υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (IUGR: intrauterine growth restriction) λόγω της αδυναμίας έκκρισης ινσουλίνης.

Πίνακας 1. ΣΥΝΗΘΕΣΤΕΡΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΑ ΣΕ ΜΟΡΦΕΣ ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

1α Συνηθέστερα γονίδια Νεογνικού Διαβήτη		
Υπεύθυνο γονίδιο	Φαινότυπος	Συνοδές διαταραχές
KCNJ11	PNDM/TNDM	± DEND
ABCC8	PNDM/TNDM	± DEND
Ins	Μεμονωμένη μορφή PNDM/TNDM	-
GLIS 3	PNDM	Συγγενής Υποθυρεοειδισμός, Γλαύκωμα, Ηπατική ίνωση, Νεφρικές κύστες
HNF1B	TNDM	Παγκρεατική υποπλασία, Νεφρικές κύστες
FOXP3	PNDM	Σύνδρομο IPEX Αυτοάνοση εντεροπάθεια, Αυξημένη IgE Αυτοάνοση θυρεοειδική νόσος, Έκζεμα
GCK	Μεμονωμένη μορφή PNDM	-

1β Συνηθέστερα γονίδια Διαβήτη τύπου MODY		
Τύπος	Υπεύθυνο γονίδιο	Νέα ονομασία
MODY1	HNF4A	HNF4A-MODY
MODY2	GCK	GCK-MODY
MODY3	HNF1A	HNF1A-MODY
MODY5	HNF1B	HNF1B-MODY

Επεξηγήσεις/Συντμήσεις**PNDM:** Permanent Neonatal Diabetes Mellitus = Μόνιμος Νεογνικός Διαβήτης**TNDM:** Transient Neonatal Diabetes Mellitus = Παροδικός νεογνικός διαβήτης**DEND:** Developmental delay, Epilepsy, Neonatal diabetes = Νευροαναπτυξιακή διαταραχή, Επιληψία, Νεογνικός Διαβήτης**HNF:** Hepatocyte Nuclear Factor = Ηπατοκυτταρικός πυρηνικός παράγοντας**GCK:** Glucokinase = Γλυκοκινάση

Ο Νεογνικός Διαβήτης μπορεί να εκδηλωθεί ως μεμονωμένη διαταραχή μεταβολισμού της γλυκόζης, δηλαδή μόνο ως υπεργλυκαιμία, ή ως βαρύτερη κλινική εικόνα που περιλαμβάνει και βαριά νευρολογική συνδρομή, όπως π.χ. το σύνδρομο DEND που υποδηλοί το ακρωνύμιο **D**evelopmental **d**elay, **E**pilepsy, **N**eonatal **D**iabetes της περιγραφής των κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου, δηλαδή νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση, επιληψία και Νεογνικός Διαβήτης, και οφείλεται σε βαρεία μετάλλαξη του διαύλου K_{ATP} .

Μετά τη βρεφική ηλικία, η συνηθέστερη μορφή Σακχαρώδους Διαβήτη, όπως αναφέρθηκε, είναι ο αυτοάνοσος Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1, ο οποίος προοδευτικά θα οδηγήσει σε απόλυτη αδυναμία έκκρισης ινσουλίνης, λόγω αυτοάνοσης καταστροφής των β κυττάρων, και πλήρη εξάρτηση από την εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη για να καλυφθούν τόσο οι βασικές όσο και οι γευματικές ανάγκες σε ινσουλίνη του οργανισμού. Το ίδιο το παιδί αλλά και η οικογένειά του λαμβάνουν εξατομικευμένα και εντατική εκπαίδευση στην εκμάθηση της περιεκτικότητας της τροφής σε υδατάνθρακες και υπολογισμού των ημερησίων αναγκών σε ινσουλίνη για να επιτευχθεί καλή γλυκαιμική ρύθμιση για την αποφυγή μακροχρόνιων επιπλοκών του Διαβήτη, τόσο της μικρο- όσο και της μακροαγγειοπάθειας.

Οι ημερήσιες ανάγκες του παιδιού σε ινσουλίνη, μετά την αρχική φάση του «μήνα του μέλιτος», ανάλογα με τη σωματική δραστηριότητα και το στάδιο ανάπτυξης του, από την παιδική στην εφηβική ηλικία, κυμαίνεται από 0,7 έως 1,5 μονάδα ινσουλίνης ανά χιλιόγραμμο βάρους (0,7-1,5 IU/Kg/day). Εάν οι ανάγκες σε ινσουλίνη παραμένουν πολύ χαμηλότερες από τις αναμενόμενες μετά την παρέλευση 2 ετών από την αρχική διάγνωση, θα πρέπει και πάλι να επανεκτιμηθεί η αρχική διάγνωση, ιδίως όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό Διαβήτη και σε άλλα μέλη της οικογένειας και υπάρχει απουσία αυτοαντισωμάτων ειδικών για Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 στο ίδιο το άτομο. Στην περίπτωση αυτή, η διερεύνηση στρέφεται προς την πιθανότητα ύπαρξης Μονογονιδιακού Διαβήτη τύπου MODY (**M**aturity **O**nset **D**iabetes in the **Y**oung), δηλαδή Διαβήτη που κληρονομείται κατά τον αυτόσωμο επικρατούντα

χαρακτήρα με προσβολή τουλάχιστον 2-3 γενεών και εμφάνιση σε νεαρά άτομα, χωρίς συνύπαρξη παχυσαρκίας⁵⁻⁸. Ο τύπος αυτός Σακχαρώδη Διαβήτη οφείλεται σε μεταλλάξεις είτε μεταγραφικών παραγόντων του β κυττάρου του παγκρέατος είτε της γλυκοκινάσης, που αποτελεί ένζυμο-κλειδί του β κυττάρου που ρυθμίζει την έκκριση ινσουλίνης σε απάντηση στα επίπεδα γλυκόζης του ορού^{9,10}.

Στην περίπτωση του Μονογονιδιακού Διαβήτη έχει μεγάλη σημασία η αξιολόγηση του οικογενειακού ιστορικού, δεδομένου ότι συχνά έχει δοθεί στη μητέρα η διάγνωση του Σακχαρώδους Διαβήτη της κύησης, λόγω εμφάνισης υπεργλυκαιμίας που διαπιστώθηκε στο πλαίσιο της εγκυμοσύνης, ενώ στην ουσία πρόκειται για Μονογονιδιακό Διαβήτη MODY2, ο οποίος είναι και ο συχνότερος τύπος διαβήτη τύπου MODY στη χώρα μας. Επίσης, πολλές φορές τα ενήλικα προσβεβλημένα άτομα της οικογένειας είχαν διαγνωστεί ως πάσχοντα από Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2), δεδομένου ότι η γνώση για την ύπαρξη Διαβήτη τύπου MODY δεν είναι ευρέως διαδεδομένη.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμη και απουσία οικογενειακού ιστορικού Διαβήτη δεν αποκλείει την ύπαρξη Μονογονιδιακού Διαβήτη τύπου MODY στο ίδιο το παιδί ή τον έφηβο, που οφείλεται σε μία καινούργια *de novo* μετάλλαξη ενός γονιδίου, υπεύθυνου για μορφή διαβήτη MODY. Συνεπώς, η λεπτομερής καταγραφή του οικογενειακού ιστορικού και η κλινική πορεία του Διαβήτη κάθε παιδιού ή εφήβου θα καθορίσουν την ανάγκη επαναπροσδιορισμού της αρχικής διάγνωσης και την ανάγκη για μοριακή ανάλυση πιθανών μεταλλάξεων σε γονίδια που εμπλέκονται στην εμφάνιση Διαβήτη τύπου MODY¹¹⁻¹³.

Στον **Πίνακα 1** παρατίθενται οι συχνότερες μεταλλάξεις που σχετίζονται με Μονογονιδιακό Διαβήτη. Επειδή μάλιστα τα τελευταία χρόνια έγινε σαφές ότι οι ίδιες μεταλλάξεις μπορεί να ανευρεθούν σε μορφές Νεογνικού Διαβήτη ή Διαβήτη τύπου MODY, η διάκριση αυτή τείνει να καταργηθεί και οι δύο μορφές Μονογονιδιακού Διαβήτη να αποκαλούνται κυρίως με το γονίδιο το οποίο παρουσιάζει τη μετάλλαξη. Ως εκ τούτου, η αρίθμηση που ίσχυε αρχικά για τους διάφορους τύπους MODY και είχε ξεπεράσει την αρίθμηση MODY12, φθάνοντας στον τύπο

MODY_x για να υποδείξει ότι υπάρχουν ακόμη αρκετές μεταλλάξεις που πρέπει να προσδιοριστούν, τείνει να καταργηθεί και να αναφέρεται το γονίδιο το οποίο παρουσιάζει τη μετάλλαξη, π.χ. αντί για Διαβήτη MODY2 αναφέρεται πλέον GCK-MODY και αντί για διαβήτη τύπου MODY3 χρησιμοποιείται πλέον η ονομασία HNF1A-MODY¹⁴⁻¹⁶.

Επιπλέον, είναι σαφές ότι τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μία σημαντική αύξηση της παιδικής και της εφηβικής παχυσαρκίας, η οποία φέρνει στο προσκήνιο και άλλες μορφές νοσηρότητας, όπως τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2)¹⁷⁻¹⁸. Ως εκ τούτου, ένας παχύσαρκος έφηβος με κλινικά χαρακτηριστικά ινσουλινοαντίστασης, όπως π.χ. μελανίζουσα ακάνθωση, έχει μεγάλη πιθανότητα να αναπτύξει ΣΔτ2 και όχι ΣΔτ1. Παρ' όλα αυτά, δεδομένου ότι υπάρχει μία γενικότερη αύξηση της παιδικής και της εφηβικής παχυσαρκίας, στην πρωτοδιάγνωση Σακχαρώδους Διαβήτη σε ένα παχύσαρκο παιδί ή έφηβο, πρέπει να ζητείται ο πλήρης έλεγχος των ειδικών για διαβήτη αυτοαντισωμάτων, ώστε να τεθεί η αιτιολογική διάγνωση, δηλαδή επί ύπαρξης θετικών αυτοαντισωμάτων πρόκειται για αυτοάνοσο ΣΔτ1 σε

έναν παχύσαρκο έφηβο, ενώ επί απουσίας ειδικών αυτοαντισωμάτων, ιδίως εάν συνυπάρχει και έντονο οικογενειακό ιστορικό ΣΔτ2, πρόκειται πιο πιθανά για ΣΔτ2, ο οποίος θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί μόνο με αύξηση της σωματικής δραστηριότητας και απώλεια σωματικού βάρους τουλάχιστον για αρκετό χρονικό διάστημα, ενώ σε ΣΔτ1 η χορήγηση ινσουλίνης είναι αναγκαία και αναπόφευκτη.

Συμπερασματικά, ο παιδίατρος πρέπει να είναι ενήμερος για τις διάφορες μορφές Σακχαρώδους Διαβήτη, την ακριβή αιτιολογία της κάθε μορφής και την απαραίτητη θεραπευτική προσέγγιση. Ακόμη και εάν έχει τεθεί μία αρχική διάγνωση, θα πρέπει να έχει υψηλό βαθμό εγρήγορσης ώστε να επανεκτιμήσει την αρχική διάγνωση, όταν η φυσική πορεία της νόσου, η ηλικία έναρξης ή το οικογενειακό ιστορικό παραπέμπουν σε άλλες μορφές Διαβήτη. Η πρόοδος της γενετικής και της μοριακής διερεύνησης συμβάλλει σημαντικά στην εξατομικευμένη διάγνωση και θεραπεία, επιτρέποντας σαφή πρόγνωση για τη μακροχρόνια πορεία, αλλά και εξατομικευμένη γενετική συμβουλευτική στα άλλα μέλη της οικογένειας. ■

ABSTRACT

Diabetes mellitus in childhood and adolescence: reconsideration of the initial diagnosis

C. Kanaka-Gantenbein

The most common form of Diabetes mellitus in childhood and adolescence is type 1 Diabetes (T1D) due to the autoimmune destruction of the insulin-producing pancreatic β islet cells. There is a universal shift of the age of T1D onset from early adolescence towards very young ages, even during infancy. The clinician should always bear in mind that diabetes cases diagnosed in the newborn period or infancy may be cases of Neonatal Diabetes and not T1D. Neonatal diabetes is a rare form of Monogenic Diabetes with an incidence of less than 1 case in 100.000 births, that is due to mutation in genes implicated in beta cell development,

function or destruction/apoptosis. Besides infancy, Diabetes cases diagnosed during childhood or adolescence, and classified as T1D, may also need reconsideration of the initial diagnosis, if daily insulin requirements remain low besides the initial remission phase and there is an absence of the Diabetes-specific autoantibodies. In such cases, there is quite often a strong family history of other diabetes cases in at least two generations, that could have been misclassified as type 2 Diabetes or Gestational Diabetes in the pregnant woman. Such cases belong to the group of Monogenic Diabetes, known as Maturity-Onset Diabetes in the

ABSTRACT

Young (MODY). Nowadays, molecular genetic analysis allows the exact classification of the disorder, that drives adequate treatment, mutation-specific prognosis and appropriate genetic counseling. It is therefore

important to reconsider the initial diagnosis, in the absence of Diabetes-specific autoantibodies and when the course of Diabetes and insulin requirements do not fit to typical T1D.

KEY WORDS: Type 1 Diabetes; Type 2 Diabetes; Monogenic Diabetes; Neonatal Diabetes; MODY

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, Aschner P, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:7-19.
2. Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. What do we know about the trends in incidence of childhood-onset type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2019;62:370-372.
3. Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. *Horm Res Paediatr*. 2013;80:137-46.
4. Barbetti F, D'Annunzio G. Genetic causes and treatment of neonatal diabetes and early childhood diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:575-591.
5. Mohan V, Radha V. Precision Diabetes Is Slowly Becoming a Reality. *Med Princ Pract*. 2019; 28:1-9.
6. Bowman P, Flanagan SE, Hattersley AT. Future Roadmaps for Precision Medicine Applied to Diabetes: Rising to the Challenge of Heterogeneity. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3061620.
7. Misra S, Owen KR. Genetics of Monogenic Diabetes: Present Clinical Challenges. *Curr Diab Rep*. 2018; 18:141.
8. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njolstad PR, Mlynarski W, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19 Suppl 27:47-63.
9. Sanyoura M, Philipson LH, Naylor R. Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options. *Curr Diab Rep*. 2018;18:58.
10. Firdous P, Nissar K, Ali S, Ganai BA, Shabir U, Hassan T, Masoodi SR. Genetic Testing of Maturity-Onset Diabetes of the Young Current Status and Future Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:253.
11. Harris AG, Letourneau LR, Greeley SAW. Monogenic diabetes: the impact of making the right diagnosis. *Curr Opin Pediatr*. 2018; 30:558-567.
12. Yeung RO, Hannah-Shmouni F, Niederhoffer K, Walker MA. Not quite type 1 or type 2, what now? Review of monogenic, mitochondrial, and syndromic diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19:35-52.
13. Özdemir TR, Kırbıyık Ö, DüNDAR BN, Abacı A, Kaya ÖÖ, Çatlı G, et al. Targeted next generation sequencing in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31:1295-1304.
14. Misra S, Owen KR. Genetics of Monogenic Diabetes: Present Clinical Challenges. *Curr Diab Rep*. 2018;18:141.
15. Kim SH. Maturity-Onset Diabetes of the Young: What Do Clinicians Need to Know? *Diabetes Metab J*. 2015;39:468-77.
16. Schwitzgebel VM. Many faces of monogenic diabetes. *J Diabetes Investig*. 2014; 5:121-33.
17. Arslanian S, Bacha F, Grey M, Marcus MD, White NH, Zeitler P. Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018;41:2648-2668.
18. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, Urakami T, Wong J, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:28-46.

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ: ΤΑ ΠΟΛΛΑΠΛΑ ΠΡΟΣΩΠΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ

1.500 πρώτες μέρες ζωής

Τ. Σιαχανίδου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας,
Μονάδα Νεογνών, Α' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι πρώτες 1.500 μέρες ζωής-η περίοδος από τη σύλληψη έως την ηλικία των τριών χρόνων- είναι η σημαντικότερη περίοδος για τη σωματική ανάπτυξη και ιδιαίτερα για την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Κατά την περίοδο αυτή, διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως ενδομήτριο στρες, ψυχοκοινωνικό στρες και άγχος της εγκύου, παραμέληση του παιδιού από τη μητέρα, παχυσαρκία της εγκύου, ανθυγιεινός τρόπος ζωής ή διατροφή κατά την κύηση κ.ά., είναι δυνατόν να επιδράσουν στον «προγραμματισμό» και να προκαλέσουν δομικές και λειτουργικές διαταραχές σε κύτταρα, ιστούς και όργανα, δυνητικά οδηγώντας σε νευροενδοκρινικές διαταραχές, διαταραχές συμπεριφοράς, καρδιαγγειακές, μεταβολι-

κές και ανοσολογικές διαταραχές στη μετέπειτα ζωή. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ των στρεσογόνων παραγόντων και της μεθυλίωσης του DNA στο γονίδιο του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (NR3C1) και σε άλλα γονίδια. Ανασκοπούνται οι παράγοντες, οι οποίοι, δρώντας κατά τη διάρκεια αυτής της κρίσιμης περιόδου, είναι δυνατόν να επηρεάσουν την άμεση και απώτερη υγεία των παιδιών, καθώς και οι πιθανοί υποκείμενοι μηχανισμοί. Τονίζεται, ωστόσο, ότι πολλές από τις αντιξοότητες είναι δυνατόν να προληφθούν ή να τροποποιηθούν. Ως εκ τούτου, οι 1.500 πρώτες μέρες ζωής μπορούν, επίσης, να θεωρηθούν ως «παράθυρο» ευκαιρίας για βελτίωση της υγείας.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: ενδομήτριο στρες, μητρικό στρες, παραμέληση, αναπτυσσόμενος εγκέφαλος, παχυσαρκία, προγραμματισμός, επιγενετική

Εισαγωγή

Η περίοδος από τη σύλληψη έως και τον 3ο χρόνο μετά τη γέννηση -πρώτες 1.500 περίπου μέρες ζωής- είναι η πιο σημαντική αναπτυξιακή περίοδος του ανθρώπου. Είναι η περίοδος της ταχείας αύξησης, ανάπτυξης και του «προγραμματισμού», δηλαδή της διαδικασίας με την οποία περιβαλλοντικοί παράγοντες που δρουν

κατά τη διάρκεια ευαίσθητων ή κρίσιμων περιόδων αύξησης και ανάπτυξης είναι δυνατόν να μεταβάλουν μόνιμα τη δομή και τη λειτουργία κυττάρων, ιστών και οργάνων, κυρίως μέσω επιγενετικών μηχανισμών (π.χ. μεθυλίωση του DNA, ακετυλίωση-μεθυλίωση και γενικότερα τροποποιήσεις ιστονών, μη κωδικοποιά miRNAs) που οδηγούν σε αλλαγές στην έκφραση γο-

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Τ. Σιαχανίδου, E-mail: siahan@med.uoa.gr, Τηλέφωνο: 2132013517, 2132013889
Κινητό: 6944 976085

νιδίων, και επομένως σε τροποποίηση του γενετικά καθορισμένου φαινότυπου, χωρίς ωστόσο να μεταβληθεί η αλληλουχία του DNA, δηλαδή ο γονότυπος^{1,2}. Είναι ενδιαφέρον ότι οι επιγενετικές αλλαγές είναι δυνατόν να κληρονομηθούν σε επόμενες γενεές^{1,2,3}.

Ο εγκέφαλος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος σε επιγενετικές μεταβολές, καθώς η οντογένεση και ανάπτυξη του διαρκεί περισσότερο από αυτή άλλων οργάνων⁴. Ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των νευρικών κυττάρων συντελούνται κυρίως κατά την πρώιμη εμβρυϊκή ζωή, ενώ μετά την 24η εβδομάδα από τη σύλληψη αυξάνει «εκρηκτικά» η συναπτογένεση, η οποία συνεχίζεται κατά τα τρία πρώτα χρόνια ζωής και οδηγεί στην ανάπτυξη αισθητικών οδών (όρασης, ακοής), στην ανάπτυξη του λόγου (βρεγματικός και κροταφικός λοβός) και υψηλότερων νοητικών λειτουργιών στη συνέχεια (μετωπιαίος λοβός)^{5,6,7} (**Εικόνα 1**). Είναι εντυπωσιακό ότι μέχρι τα τρία πρώτα χρόνια ζωής, με την αλληλεπίδραση γονιδίων και περιβαλλοντικών ερεθισμάτων, δημιουργούνται περισσότερες από ένα εκατομμύριο νέες νευρικές συνάψεις ανά δευτερόλεπτο που θεμελιώνουν την αρχιτεκτονική του εγκεφάλου⁸. Ο μεγάλος αυτός αριθμός συνάψεων ελαττώνεται στη συνέχεια, καθώς υφίστανται «κλάδεμα» (pruning) οι συνάψεις που δεν χρησιμοποιούνται. Εύλογα, λοιπόν, πρώιμες εμπειρίες στη ζωή του παιδιού διαμορφώνουν τον εγκέφαλο και τη λειτουργία του, ενώ αντίξοες καταστάσεις μπορεί να επιδράσουν δυσμενώς, διά βίου, στη νοητική και τη συναισθηματική, αλλά και στη γενικότερη υγεία του.

Προγεννητικό στρες - Το στρες της εγκύου

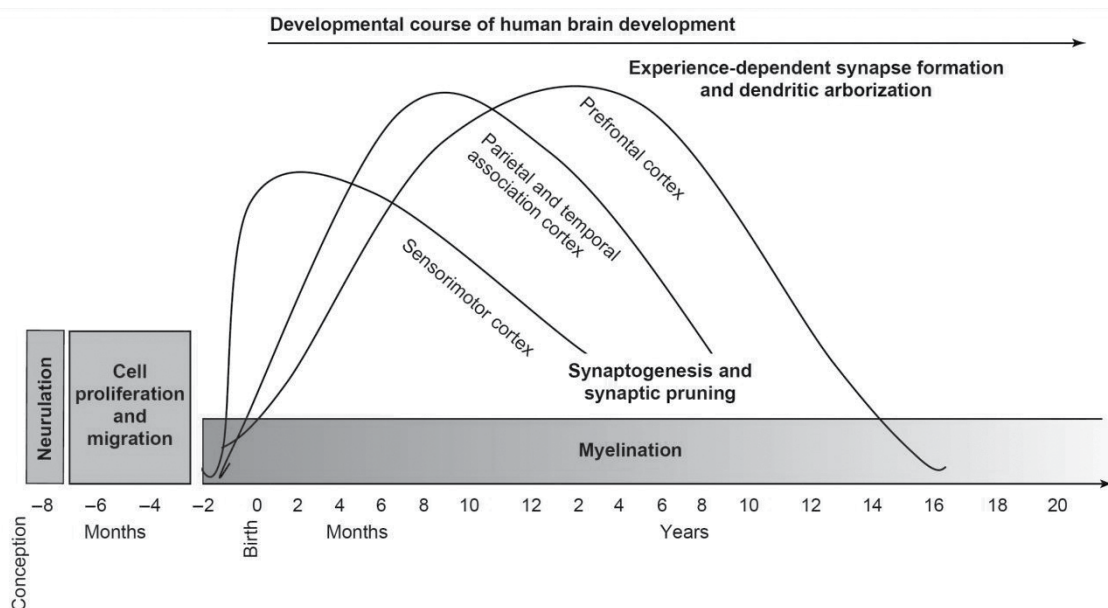
Από μελέτες σε πειραματόζωα, αλλά και στον άνθρωπο, είναι καλά γνωστό ότι η έκθεση σε έντονο ή παρατεταμένο στρες κατά την ενδομήτρια ζωή μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη διάπλαση του εγκεφάλου και τη νευροαναπτυξιακή έκβαση, αλλά και να οδηγήσει στη μετέπειτα εμφάνιση καρδιαγγειακών, μεταβολικών, ανοσολογικών και νευροενδοκρινικών διαταραχών. Παθολογικές καταστάσεις που αφορούν την έγκυο και τον πλακούντα (π.χ. υπέρταση, λοίμωξη, υποθρεψία, πλακουντιακή ανεπάρκεια κ.ά.) έχουν μελετηθεί αρκετά ως παράγοντες που εκθέτουν το έμβρυο σε στρες, ενώ τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον προσελκύει το ψυχοκοινωνικό στρες της εγκύου⁹.

Το ψυχοκοινωνικό στρες και άγχος της εγκύου, π.χ. λόγω διαταραχής ρύθμισης του συναισθήματος ή/και κοινωνικοοικονομικών συνθηκών, διακρίσεων/απόρριψης, έκθεσης σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, φυσικές καταστροφές κ.ά., έχει συσχετιστεί με μικρό βάρος γέννησης και πρόωρο τοκετό^{9,10}. Τα παιδιά των μητέρων αυτών, μετά από διόρθωση για την προωρότητα και άλλους συγχυτικούς παράγοντες, βρέθηκε ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν διαταραχή της αντίληψης, της συμπεριφοράς (δυσκολία συγκέντρωσης, ΔΕΠΥ, κοινωνικοσυναισθηματικά προβλήματα, επιθετική συμπεριφορά), παθολογική αντίδραση στο στρες (αυξημένη ή ελαττωμένη) και ψυχοπαθολογία (άγχος, κατάθλιψη, αυτισμός, σχιζοφρένεια) στην παιδική ηλικία και την εφηβεία^{9,10}.

Στην απεικόνιση εγκεφάλου παιδιών που εκτέθηκαν ως έμβρυα σε στρες, έχει διαπιστωθεί διαταραχή της ανάπτυξης δομών, όπως ο μετωπιαίος λοβός, ο ιππόκαμπος και οι αμυγδαλές¹¹. Έχουν βρεθεί, μεταξύ άλλων, ελάττωση του πάχους του φλοιού και διαταραχή της μικροδομής της αμυγδαλής, του μεγέθους της και της συνδεσιμότητάς της με άλλες περιοχές του εγκεφάλου^{9,11}. Οι αμυγδαλές, ως γνωστόν, ανήκουν στο μεταιχμιακό σύστημα και ρυθμίζουν κυρίως το φόβο, το θυμό και τη συναισθηματική μνήμη. Επισημαίνεται, ωστόσο, ότι η επίδραση του προγεννητικού στρες στον εγκέφαλο του εμβρύου ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία κύησης, κατά την οποία το έμβρυο εκτίθεται στο στρες, το φύλο και την ύπαρξη, ή μη, γονιδίων αυξημένου κινδύνου⁹.

Επιπλέον, παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες οι οποίες βίωσαν ισχυρά στρεσογόνα συμβάματα κατά την κύηση εμφάνισαν στη νεαρή ενήλικη ζωή σημαντική διαταραχή διαφόρων μεταβολικών παραμέτρων, όπως ανοχή στην ινσουλίνη, υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης, περισσότερο σωματικό λίπος και μεγαλύτερο Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) συγκριτικά με ενήλικες που δεν εκτέθηκαν σε ενδομήτριο στρες¹². Εμφάνιζαν, επίσης, διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ (συμβατό με μεταβολικό σύνδρομο), καθώς και διαταραχή της ανοσολογικής λειτουργίας με επικράτηση της TH2 αντίδρασης στην TH1/TH2 ισορροπία (ένδειξη αυξημένου κινδύνου για άσθμα και αυτοάνοσα νοσήματα)¹².

Η κορτιζόλη θεωρείται ότι είναι ο κύριος μεσολαβητής της επίδρασης του προγεννητικού στρες στο



Εικόνα 1. Ανάπτυξη του εγκεφάλου (από βιβλιογραφική αναφορά 7: Martorell R, Am J Hum Biol 2017)

έμβρυο, αν και πιθανόν συμμετέχουν το συμπαθητικό σύστημα (αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη) και άλλοι μεσολαβητές, όπως κυτταροκίνες^{4, 9, 13}. Τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στην έγκυο διεγείρουν την παραγωγή της πλακουντιακής CRH, η οποία περνά σε μεγάλες ποσότητες στη μητρική και την εμβρυϊκή κυκλοφορία, προκαλώντας, έτσι, περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσης κορτιζόλης. Επιπλέον, ελαττώνεται η έκφραση και λειτουργία του ενζύμου 11β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση (11β-HSD2) στον πλακούντα, με αποτέλεσμα αναστολή του πλακουντιακού φραγμού στη δίοδο της μητρικής κορτιζόλης προς το έμβρυο^{14, 15}.

Η επιγενετική δράση του στρες και των γλυκοκορτικοειδών έχει μελετηθεί αρκετά μέχρι σήμερα^{1, 16}. Αν και το επιγονιδίωμα είναι ευαίσθητο στην έκθεση σε στρες καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, οι επιπτώσεις του στρες είναι ισχυρότερες και έχουν διάρκεια όταν τα στρεσογόνα ερεθίσματα δρουν κατά τη διάρκεια περιόδων υψηλής πλαστικότητας, όπως είναι η προγεννητική περίοδος και τα πρώτα χρόνια ζωής¹. Σε έκθεση του εμβρύου σε στρες ή σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών, οι επιγενετικές αλλαγές αφορούν κυρίως τα γονίδια που σχετίζονται με τα γλυκοκορτικοειδή

και τη ρύθμιση του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (ΥΥΕ), π.χ. γονίδιο του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών (NR3C1), του ενζύμου 11β-HSD2 (HSD11B2), της FK506 συνδετικής πρωτεΐνης (FKBP5), πρωτεΐνης που ελαττώνει τη σύνδεση της κορτιζόλης με τον υποδοχέα και εμποδίζει τη μεταφορά της στον πυρήνα, αλλά και διάφορα άλλα γονίδια (PERCK, Pdx-I, IGF, calreticulin κ.ά.) που ρυθμίζουν τη δραστηριότητα ενζύμων, μεταγραφικών παραγόντων και ορμονών που μετέχουν στην αύξηση και στο μεταβολισμό^{9, 12, 16-18}.

Στον πλακούντα γυναικών που βίωσαν στρες κατά την κύηση διαπιστώθηκε αύξηση της μεθυλίωσης των γονιδίων HSD11B2 και FKBP5, επομένως ελάττωση της έκφρασης των γονιδίων αυτών, με αποτέλεσμα αυξημένη διαπερατότητα του πλακούντα στη μητρική κορτιζόλη και ενίσχυση της δράσης της¹⁷. Επίσης, έχει διαπιστωθεί αύξηση της μεθυλίωσης του γονιδίου NR3C1 του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών, και συνεπώς ελάττωση της έκφρασής του, σε αίμα ομφαλίου λώρου νεογνών που γεννήθηκαν από μητέρες με στρες, άγχος ή συμπτώματα κατάθλιψης κατά την κύηση¹⁸.

Επιπλέον, σε πειραματόζωα που ως έμβρυα εκτέθηκαν σε αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών, είτε λόγω ενδομήτριου stress ή λόγω εξωγενούς χορή-

γησης, έχει διαπιστωθεί ελάττωση της έκφρασης των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο¹⁹, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό λόγω του ρόλου του ιπποκάμπου στη ρύθμιση της λειτουργίας του άξονα ΥΥΕ. Είναι γνωστό ότι οι υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών στην περιοχή αυτή του εγκεφάλου ασκούν ανασταλτική δράση στη λειτουργία του άξονα και έτσι αποφεύγεται η παρατεταμένη έκθεση των ιστών σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών²⁰. Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο τόσο καλύτερη είναι η ρύθμιση του άξονα και η αντίδραση στο stress.

Ενδιαφέρουσες είναι μελέτες, πειραματικές και στον άνθρωπο, που δείχνουν ότι η έκθεση του εμβρύου σε στρες ή σε αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών συσχετίζεται με ελάττωση του μήκους των τελομερών^{4, 21, 22}. Τα τελομερή βρίσκονται στο άκρο των χρωμοσωμάτων και η ελάττωση του μήκους τους αποτελεί ένδειξη βιολογικής γήρανσης.

Περιβάλλον μετά τη γέννηση – Γονεϊκή φροντίδα

Τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα στα πρώτα χρόνια ζωής επιδρούν σημαντικά στην ανάπτυξη του παιδιού. Επιπλέον, ένα υποστηρικτικό περιβάλλον είναι δυνατόν να μετριάσει τυχόν διαταραχές που δημιουργήθηκαν προγεννητικά. Εξαιρετικά σημαντικός είναι ο ρόλος της γονεϊκής φροντίδας^{10, 23, 24}. Πειραματόζωα, στα οποία προκλήθηκε στρες μετά τη γέννηση, με αποχωρισμό από τη μητέρα τους για αρκετές ώρες την ημέρα, επί πολλές ημέρες, εμφάνισαν φαινότυπο άγχους και κατάθλιψης με ελαττωμένη παλίνδρομη ρύθμιση του άξονα ΥΥΕ και νεοφοβία, διαταραχή της ανοσολογικής λειτουργίας και επιρρέπεια σε εθιστικές ουσίες²³.

Σε άλλες μελέτες, πειραματόζωα που οι μητέρες τους δεν τους παρείχαν επαρκή φροντίδα και συχνά απτικά ερεθίσματα κατά τις πρώτες ημέρες ζωής εμφάνισαν διαταραχή μνήμης και μάθησης και συμπεριφορά στρες στην ενήλικη ζωή, υπερμεθυλίωση και ελάττωση της έκφρασης του υποδοχέα οιστρογόνων και ωκυτοκίνης στον υποθάλαμο, του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο και του νευροτροφικού παράγοντα BDNF, καθώς και αυξημένα επίπεδα κορτικοστερόνης ως αντίδραση στο οξύ στρες. Τα αντίθετα παρατηρήθηκαν σε πειραματόζωα που είχαν καλή μητρική φροντίδα^{23, 25}. Είναι ενδιαφέρον ότι τα

πειραματόζωα επέδειξαν αργότερα, ως μητέρες, την ίδια (καλή ή κακή) μητρική φροντίδα που έλαβαν ως νεογνά, γεγονός που αποδίδεται στη μεταβίβαση από γενιά σε γενιά των επιγενετικών αλλαγών^{23, 24}. Είναι, επίσης, αξιοσημείωτο ότι οι αρνητικές συνέπειες σε μνήμη, μάθηση και συμπεριφορά στα πειραματόζωα, καθώς και η αυξημένη αντίδραση στο stress κατά την ενήλικη ζωή, που προκαλεί ο αποχωρισμός του νεογνού από τη μητέρα, είναι δυνατόν να προληφθούν αν τα πειραματόζωα ανατραφούν από μητέρες-τροφούς που παρέχουν καλή φροντίδα²⁶.

Αλλά και στον άνθρωπο, η μητρική φροντίδα ασκεί επιγενετική δράση σε διάφορα γονίδια (hGR, BDNF, OXTR, Avp, Pomc, FKBP5)²⁷⁻³⁰. Σε νεκροτομικό υλικό εγκεφάλου ενηλίκων, διαπιστώθηκε αύξηση της μεθυλίωσης στο γονίδιο του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο σε άτομα που υπέστησαν παραμέληση ή κακοποίηση νωρίς στην παιδική ηλικία^{29, 30}. Επιπλέον, σε πρόσφατη μελέτη, σε αποκλειστικά θηλάζοντα βρέφη, τα οποία αποτέλεσαν ομάδα καλής μητρικής φροντίδας, βρέθηκε ελάττωση της μεθυλίωσης του γονιδίου του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών σε κύτταρα στοματικού βλεννογόνου και χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης ως αντίδραση σε στρες, εύρημα που εξηγεί μερικές, τουλάχιστον, από τις θετικές επιδράσεις του μητρικού θηλασμού³¹. Η επαφή της μητέρας με το νεογνό δέρμα-με-δέρμα (skin-to-skin) ελαττώνει τα επίπεδα κορτιζόλης του βρέφους και επιδρά στον προγραμματισμό του άξονα H-H-E²⁷. Είναι, επίσης, ενδιαφέρον ότι η υπερμεθυλίωση του γονιδίου του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών, σε νεογνά μητέρων με κατάθλιψη, ελαττώνεται όταν οι μητέρες χαϊδεύουν συχνά τα νεογνά τους³².

Διατροφή και τρόπος ζωής (lifestyle)

Επιπλέον της έκθεσης σε στρες, η διατροφή και ο τρόπος ζωής πριν και κατά την κύηση, την περίοδο της γαλουχίας, στη βρεφική ηλικία και στα πρώτα χρόνια ζωής έχουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση και ανάπτυξη του παιδιού, και είναι δυνατόν να επιδράσουν στον «προγραμματισμό» για την εμφάνιση μεταβολικών, καρδιαγγειακών, ανοσολογικών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών^{2, 9, 23, 33, 34}. Σημαντικός είναι, επίσης, ο ρόλος του μικροβιώματος.

Η ανεπάρκεια μακροσυστατικών σε υποθρεψία της

εγκύου (π.χ. μειωμένη θερμιδική πρόσληψη και ανεπάρκεια γλυκόζης, λίπους και πρωτεΐνης) ή μικροστατικών της τροφής (π.χ. Zn, Cu, σιδήρου, ιωδίου, χολίνης, φυλλικού, βιταμίνης Α) έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για δυσμενή νευροαναπτυξιακή έκβαση των παιδιών (διαταραχή αντίληψης, ΔΕΠΥ, αυτισμός, σχιζοφρένεια)⁹ και εμφάνιση νευροενδοκρινικών και μεταβολικών διαταραχών^{23, 35}. Παιδιά γυναικών που ήταν έγκυοι κατά τον ολλανδικό λιμό (1944-1945) είχαν χαμηλό βάρος γέννησης και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανοτοχής στην ινσουλίνη και ψυχιατρικών διαταραχών στην ενήλικη ζωή^{9, 35}. Σε έκθεση των γυναικών στο λιμό κατά το 1ο τρίμηνο της κύησης, τα παιδιά είχαν αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, αθηρωμάτωση και παχυσαρκία, ενώ σε έκθεση στο λιμό κατά το 3ο τρίμηνο, τα παιδιά είχαν τον μεγαλύτερο κίνδυνο για ανοτοχή στην ινσουλίνη στην ενήλικη ζωή³⁵.

Όμως, και η κατανάλωση «κακής» ποιότητας τροφής και η παχυσαρκία της εγκύου έχουν εξίσου σημαντικές ανεπιθύμητες συνέπειες για το κύημα^{34, 36}. Σε πειραματόζωα κατά την κύηση, η κατανάλωση τροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος συσχετίστηκε με υπερκινητικότητα, συμπεριφορά άγχους και κατάθλιψης, και διαταραχή της αντίληψης των απογόνων στην ενήλικη ζωή³⁷, καθώς και με παχυσαρκία και διαταραχή της ομοιοστασίας της γλυκόζης²³. Στον άνθρωπο, δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος κατά την κύηση έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα διαταραχών συμπεριφοράς των παιδιών, ελαττωμένη ρυθμιστική ικανότητα και μειωμένο ενδιαφέρον για το περιβάλλον^{38, 39}.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία της μητέρας πριν από την κύηση και η υπερβολική πρόσληψη βάρους κατά την κύηση σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μαιευτικών επιπλοκών (εμβρυϊκός θάνατος, συγγενείς ανωμαλίες, μακροσωμία εμβρύου) και με κίνδυνο εμφάνισης καρδιομεταβολικών (παχυσαρκία, αύξηση λόγου περιμέτρου μέσης/ισχίων, αυξημένη αρτηριακή πίεση, διαταραχή λιπιδαιμικού προφίλ, αύξηση δεικτών φλεγμονής, διαταραχή ομοιοστασίας ινσουλίνης/γλυκόζης), αναπνευστικών (επεισόδια συριγμού, άσθμα) και νευροαναπτυξιακών διαταραχών (μειωμένη αντιληπτική ικανότητα, διαταραχή φάσματος αυτισμού, ΔΕΠΥ) των παιδιών^{34, 36, 40}.

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι προαναφερόμενοι κίνδυνοι σχετίζονται με το «φλεγμονώδες» ενδομήτριο περιβάλλον, απότοκο της παχυσαρκίας της εγκύου, που καθιστά το έμβρυο πιο επιρρεπές στη βλαπτική επίδραση άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων³⁶. Σε πρόσφατη μελέτη, η παχυσαρκία της εγκύου συσχετίστηκε με υπερμεθυλίωση του γονιδίου TAPBP σε λευκοκύτταρα αίματος ομφαλίου λώρου, εύρημα ενδεικτικό επιγενετικών τροποποιήσεων της ανοσολογικής αντίδρασης πριν από τη γέννηση⁴¹. Η ευαισθησία του εμβρύου στην παχυσαρκία της μητέρας φαίνεται πως διαφέρει ανάλογα με το φύλο. Για παράδειγμα, σε πειραματικό μοντέλο παχυσαρκίας σε ποντίκια, οι αρρενες απόγονοι παχύσαρκης μητέρας είχαν φυσιολογικό βάρος σώματος από τη γέννηση έως τις 8 εβδομάδες ζωής, αλλά στη συνέχεια εμφάνισαν υπερτροφία καρδιάς, καρδιακή δυσλειτουργία και υπερινσουλιναιμία, ενώ τα θήλεα εμφάνισαν υπερφαγία μετά την 4η εβδομάδα ζωής και παχυσαρκία σε ηλικία 6 μηνών³⁵.

Αναμφισβήτητα, η καλή υγεία και διατροφή πριν από τη σύλληψη είναι σημαντικές παράμετροι ώστε να μπορέσει η μητέρα να ανταποκριθεί στις ανάγκες της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, είναι δε ζωτικής σημασίας για την υγιή ανάπτυξη του εμβρύου, του βρέφους και του παιδιού. Η καλή έκβαση είναι πιθανότερη αν η κύηση ξεκινά με μια έγκυο που είναι σωματικά δραστήρια, έχει υγιεινή διατροφή, δεν καπνίζει, αποφεύγει το αλκοόλ, έχει φυσιολογικό BMI και φυσιολογική πρόσληψη βάρους στη συνέχεια της κύησης³³.

Για το βρέφος και το μικρό παιδί, οι αρχές της υγιεινής διατροφής πρέπει να ακολουθούνται και να αποφεύγεται, ιδιαίτερα τα πρώτα χρόνια ζωής, η ταχεία πρόσληψη βάρους, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο παχυσαρκίας^{42, 43}. Τα οφέλη του μητρικού θηλασμού είναι γνωστά, αναμφισβήτητα, και πολύ σημαντικά, ώστε η διατροφή των βρεφών με μητρικό γάλα να αποτελεί θέμα δημόσιας υγείας και όχι απλώς επιλογή⁴⁴. Ο μητρικός θηλασμός, μεταξύ άλλων, έχει συσχετιστεί με ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων, αλλεργίας-βρογχικού άσθματος, παχυσαρκίας και σακχαρώδους διαβήτη, καθώς και με καλύτερη νευροαναπτυξιακή έκβαση⁴⁴. Είναι υπό διερεύνηση αν τα οφέλη του θηλασμού στην απώτερη υγεία των παιδιών σχετίζονται με επιγενετικούς μηχανισμούς, ωστόσο το θέμα χρειάζεται περαιτέρω μελέτη⁴⁵. Λόγω της σύστασης

του, το μητρικό γάλα συμβάλλει σημαντικά στην απόκτηση και διατήρηση, στο βρέφος, ενός υγιούς μικροβιώματος⁴⁶.

Το μικροβίωμα

Το μικροβίωμα της εγκύου αποτελεί τη βάση για τον αποικισμό του εμβρύου και του νεογνού και είναι σημαντικό να βρίσκεται σε ισορροπία (συμβίωση). Μετά τη γέννηση, το μικροβίωμα του νεογνού και του βρέφους μπορεί να μεταβληθεί ανάλογα με το περιβάλλον, ενώ παίρνει τη μορφή του μικροβιώματος ενηλίκων περίπου στα 3 χρόνια ζωής⁴⁶.

Ο αποικισμός του εμβρύου και του νεογνού από συμβιωτικά μικρόβια της μητέρας συμβάλλει σημαντικά στη δομική, λειτουργική και ανοσολογική ανάπτυξη του ανώριμου εντέρου και το προετοιμάζει για την προσαρμογή του στην εξωμήτρια ζωή. Επιπλέον, τα μικρόβια και οι μεταβολίτες τους, μέσω επιγενετικής δράσης, επιδρούν μακροπρόθεσμα στην ανοσολογική λειτουργία, στο μεταβολισμό και στην ανάπτυξη και λειτουργία του εγκεφάλου, με τον οποίο υπάρχει αμφίδρομη επικοινωνία (gut-brain-axis), και στη λειτουργία του άξονα ΥΓΕ. Η εγκατάσταση ενός «διαταραγμένου» μικροβιώματος (δυσβίωση) νωρίς στη ζωή μπορεί να οδηγήσει σε 1) αδυναμία απόκτησης και διατήρησης ανοσολογικής ανοχής σε περιβαλλοντικά, τροφικά ή μικροβιακά αντιγόνα ή αυτοαντιγόνα, με αποτέλεσμα αύξηση του κινδύνου για αλλεργία, άσθμα και αυτοάνοσα νοσήματα, 2) διαταραχή του μεταβολισμού και αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση παχυσαρκίας, αντοχής στην ινσουλίνη και μεταβολικού συνδρόμου και 3) αύξηση του κινδύνου εμφάνισης νευροαναπτυξιακών διαταραχών, διαταραχών συμπεριφοράς

(στρες, ΔΕΠΥ) και ψυχιατρικών νοσημάτων (αυτισμός, σχιζοφρένεια)⁴⁷.

Πολλοί από τους παράγοντες που οδηγούν το μικροβίωμα της εγκύου σε «δυσβίωση», όπως ανθυγιεινή διατροφή, π.χ. πλούσια σε λιπαρά, παχυσαρκία ή υπερβολική αύξηση βάρους στην κύηση, στρες, λοιμώξεις, αντιβιοτικά, κάπνισμα κ.ά., είναι τουλάχιστον εν μέρει τροποποιήσιμοι⁴⁸. Επιπλέον, πρέπει να αποφεύγονται, όταν είναι δυνατόν, πρακτικές που επηρεάζουν δυσμενώς το μικροβίωμα του βρέφους και του μικρού παιδιού, π.χ. τοκετός με καισαρική, διατροφή με formula ή μη υγιεινή διατροφή στη συνέχεια, χορήγηση αντιβιοτικών κ.ά.

Συμπερασματικά

Κατά τις πρώτες 1.500 μέρες ζωής, που αποτελούν περίοδο «πλαστικότητας», ιδιαίτερα του εγκεφάλου, διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες, π.χ. ενδομήτριο στρες, ψυχοκοινωνικό στρες και άγχος της εγκύου, παραμέληση παιδιού, παχυσαρκία εγκύου, ανθυγιεινή διατροφή και τρόπος ζωής κατά την κύηση κ.ά., είναι δυνατόν, ανάλογα με τη γενετική προδιάθεση, το φύλο, το χρόνο και την ένταση δράσης, να επιδράσουν στον «προγραμματισμό» και να οδηγήσουν σε νευροενδοκρινικές, συμπεριφορικές, καρδιαγγειακές, μεταβολικές και ανοσολογικές διαταραχές στη μετέπειτα ζωή. Σε αρκετές από τις καταστάσεις αυτές, η δυσλειτουργία του άξονα ΥΓΕ παίζει κύριο ρόλο. Τονίζεται, ωστόσο, ότι πολλές από τις αντιξοότητες είναι δυνατόν να προληφθούν ή να τροποποιηθούν, γι' αυτό οι 1.500 πρώτες μέρες ζωής μπορούν, επίσης, να θεωρηθούν ως «παράθυρο» ευκαιρίας για καλύτερη υγεία. ■

ABSTRACT

The first 1,500 days of life**T. Siahianidou**

The first 1,500 days of life -the period from conception to age of three- is the most important period for the body and especially for brain development. During this period a number of adverse environmental factors, including intrauterine stress, psychosocial stress and anxiety of the pregnant woman, neglectful maternal care, maternal obesity, unhealthy diet or lifestyle during pregnancy, etc., may have a "programming" effect resulting in structural and functional changes in cells, tissues and organ systems, potentially leading to neuroendocrine, neurobehavioral, cardiovascular, metabolic,

and immunological disorders in later life. There is evidence for a link between various stressors and DNA methylation at the gene of glucocorticoid receptor (NR3C1) and other genes. Factors that may affect the short- and long-term health of children, by acting during this critical period, as well as possible underlying mechanisms, are reviewed. However, it is emphasized that a number of adversities in early life are preventable or can be modified. Thus, the first 1,500 days of life should be also considered as a "window" of opportunity to improve individuals' health.

KEY WORDS: intrauterine stress; maternal stress; neglect; developing brain; obesity; programming; epigenetics

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zannas AS, Chrousos GP. Epigenetic programming by stress and glucocorticoids along the human lifespan. *Mol Psychiatry* 2017;22:640-646.
2. Indrio F, Martini S, Francavilla R, Corvaglia L, Cristofori F, Mastrolia SA, et al. Epigenetic Matters: The Link between Early Nutrition, Microbiome, and Long-term Health Development. *Front Pediatr* 2017;5:178.
3. Shenderov BA, Midtvedt T. Epigenomic programming: a future way to health? *Microb Ecol Health Dis* 2014;25.
4. Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress, development, health and disease risk: A psychobiological perspective-2015 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinology* 2015;62:366-375.
5. Kostović I, Sedmak G, Judaš M. Neural histology and neurogenesis of the human fetal and infant brain. *Neuroimage* 2019;188:743-773.
6. Casey BJ, Tottenham N, Liston C, Durston S. Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends Cogn Sci* 2005;9:104-110.
7. Martorell R. Improved nutrition in the first 1000 days and adult human capital and health. *Am J Hum Biol* 2017;29(2).
8. Center on the Developing Child, Harvard University. Brain architecture. Available from: uRL: <https://developingchild.harvard.edu/science/key-concepts/brain-architecture>.
9. Monk C, Lugo-Candelas C, Trumpff C. Prenatal Developmental Origins of Future Psychopathology: Mechanisms and Pathways. *Annu Rev Clin Psychol* 2019 [Epub ahead of print].
10. Beijers R, Buitelaar JK, de Weerth C. Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23:943-956.
11. van den Bergh BRH, Dahnke R, Mennes M. Prenatal stress and the developing brain: Risks for neurodevelopmental disorders. *Dev Psychopathol* 2018;30:743-762.
12. Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress and developmental programming of human health and disease risk: concepts and integration

- of empirical findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:507-516.
13. Hartman S, Belsky J. Prenatal programming of postnatal plasticity revisited-And extended. *Dev Psychopathol* 2018;30:825-842.
14. Nagarajan S, Seddighzadeh B, Baccarelli A, Wise LA, Williams M, Shields AE. Adverse maternal exposures, methylation of glucocorticoid-related genes and perinatal outcomes: a systematic review. *Epigenomics* 2016;8:925-944.
15. Morsi A, De Franco D, Witchel SF. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Fetus. *Horm Res Paediatr* 2018;89:380-387.
16. van Bel F, Heijnen CJ. Perinatal programming and reprogramming by glucocorticoid therapy and perinatal stress. *Semin Fetal Neonat Med* 2009;14:127-129.
17. Monk C, Feng T, Lee S, Krupska I, Champagne FA, Tycko B. Distress During Pregnancy: Epigenetic Regulation of Placenta Glucocorticoid-Related Genes and Fetal Neurobehavior. *Am J Psychiatry* 2016;173:705-713.
18. Sosnowski DW, Booth C, York TP, Amstadter AB, Kliewer W. Maternal prenatal stress and infant DNA methylation: A systematic review. *Dev Psychobiol* 2018;60:127-139.
19. Kapoor A, Leen J, Matthews SG. Molecular regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult male guinea pigs after prenatal stress at different stages of gestation. *J Physiol* 2008; 586: 4317-4326.
20. Osborne DM, Pearson-Leary J, McNay EC. The neuroenergetics of stress hormones in the hippocampus and implications for memory. *Front Neurosci* 2015;9:164.
21. Bosquet Enlow M, Sideridis G, Bollati V, Hoxha M, Hacker M, Wright R. Maternal cortisol output in pregnancy and newborn telomere length: Evidence for sex-specific effects. *Psychoneuroendocrinology* 2019;102:225-235.
22. Nelson BW, Allen NB, Laurent H. Infant HPA axis as a potential mechanism linking maternal mental health and infant telomere length. *Psychoneuroendocrinology* 2018;88:38-46.
23. Boersma GJ, Bale TL, Casanello P, Lara HE, Lucion AB, Suchecki D, et al. Long-term impact of early life events on physiology and behaviour. *J Neuroendocrinol* 2014;26:587-602.
24. Alyamani RAS, Murgatroyd C. Epigenetic Programming by Early-Life Stress. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2018;157:133-150.
25. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997;277:1659-1662.
26. Champagne FA, Weaver ICG, Diorio J, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor- α 1b promoter and estrogen receptor- α expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology* 2006;147:2909-2915.
27. Stavrou S, Nicolaides NC, Critselis E, Darviri C, Charmandari E, Chrousos GP. Paediatric stress: from neuroendocrinology to contemporary disorders. *Eur J Clin Invest* 2017;47:262-269.
28. Unternaehrer E, Meyer AH, Burkhardt SC, Dempster E, Staehli S, Theill N, et al. Childhood maternal care is associated with DNA methylation of the genes for brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and oxytocin receptor (OXTR) in peripheral blood cells in adult men and women. *Stress* 2015;18:451-461.
29. McGowan PO, Sasaki A, Huang TCT, Unterberger A, Suderman M, Ernst C, et al. Promoter-wide hypermethylation of the ribosomal RNA gene promoter on the suicide brain. *PLoS One* 2008;3:e2085.
30. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dyrnov S, Labonte B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009;12:342-358.
31. Lester BM, Conratt E, LaGasse LL, Tronick EZ, Padbury JF, Marsit CJ. Epigenetic Programming by Maternal Behavior in the Human Infant. *Pediatrics* 2018;142 [Epub ahead of print].
32. Murgatroyd C, Quinn JP, Sharp HM, Pickles A, Hill J. Effects of prenatal and postnatal depression, and

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- maternal stroking, at the glucocorticoid receptor gene. *Transl Psychiatry* 2015;5:e560.
33. Koletzko B, Godfrey KM, Poston L, Szajewska H, van Goudoever JB, de Waard M, et al. Nutrition During Pregnancy, Lactation and Early Childhood and its Implications for Maternal and Long-Term Child Health: The Early Nutrition Project Recommendations. *Ann Nutr Metab* 2019;74:93-106.
 34. Pietrobelli A, Agosti M; MeNu Group. Nutrition in the First 1000 Days: Ten Practices to Minimize Obesity Emerging from Published Science. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(12).
 35. Ong TP, Guest PC. Nutritional Programming Effects on Development of Metabolic Disorders in Later Life. *Methods Mol Biol* 2018;1735:3-17.
 36. Gaillard R, Santos S, Duijts L, Felix JF. Childhood Health Consequences of Maternal Obesity during Pregnancy: A Narrative Review. *Ann Nutr Metab* 2016;69:171-180.
 37. Sullivan EL, Riper KM, Lockard R, Valleau JC. Maternal high-fat diet programming of the neuroendocrine system and behavior. *Horm Behav* 2015;76:153-161.
 38. Gustafsson HC, Kuzava SE, Werner EA, Monk C. Maternal dietary fat intake during pregnancy is associated with infant temperament. *Dev Psychobiol* 2015;58:528-535.
 39. Pina-Camacho L, Jensen S, Gaysina D, Barker E. Maternal depression symptoms, unhealthy diet and child emotional-behavioural dysregulation. *Psychol Med* 2015;45:1851-1860.
 40. Hinkle SN, Schieve LA, Stein AD, Swan DW, Ramakrishnan U, Sharma AJ. Association between maternal prepregnancy body mass index and child neurodevelopment at 2 years of age. *Int J Obes* 2012;36:1312-1319.
 41. Martin CL, Jima D, Sharp GC, McCullough LE, Park SS, Gowdy KM, et al. Maternal pre-pregnancy obesity, offspring cord blood DNA methylation, and offspring cardiometabolic health in early childhood: an epigenome-wide association study. *Epigenetics* 2019 [Epub ahead of print].
 42. Brands B, Demmelmair H, Koletzko B; Early-Nutrition Project. How growth due to infant nutrition influences obesity and later disease risk. *Acta Paediatr* 2014;103: 578-585.
 43. Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr* 2006;95:904-908.
 44. American Academy of Pediatrics. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:e827-841.
 45. Hartwig FP, Loret de Mola C, Davies NM, Victora CG, Relton CL. Breastfeeding effects on DNA methylation in the offspring: A systematic literature review. *PLoS One* 2017;12:e0173070.
 46. Castanys-Muñoz E, Martin MJ, Vazquez E. Building a Beneficial Microbiome from Birth. *Adv Nutr* 2016;7:323-330.
 47. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol* 2017;595:489-503.
 48. Romano-Keeler J, Weitkamp JH. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res* 2015;77:189-195.

Ο γονεϊκός εγκέφαλος και η σχέση του με την κοινωνική και συναισθηματική ανάπτυξη του παιδιού

Π. Περβανίδου

Επίκουρη Καθηγήτρια Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής,
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το επιστημονικό ενδιαφέρον για τη βιολογία του δεσμού γονέα-βρέφους υπάρχει εδώ και αρκετά χρόνια, ωστόσο οι νέες μέθοδοι της νευροαπεικόνισης και η μελέτη των νευροβιολογικών δεικτών του ανθρώπινου γονεϊκού εγκεφάλου έχουν προσθέσει σημαντικές γνώσεις στην κατανόηση της διαδικασίας της γονεϊκότητας. Ο άνθρωπος γονεϊκός εγκέφαλος περιλαμβάνει τις εγκεφαλικές δομές, δίκτυα και λειτουργίες του κοινωνικού εγκεφάλου, όπως το σύστημα αμοιβής/κινητοποίησης, την αμυγδαλή, τον υποθάλαμο και τα δίκτυα ενσυναίσθησης και νοητικοποίησης, ενώ η ωκυτοκίνη φαίνεται να παίζει κυρίαρχο ρυθμιστικό ρόλο στις διαδικασίες αυτές. Η απόκριση

των γονεϊκών εγκεφαλικών δικτύων στα ερεθίσματα του βρέφους και την εμπειρία της ανατροφής, στο κατάλληλο πολιτισμικό πλαίσιο, στοχεύει στην επιβίωση και φροντίδα του βρέφους. Η προσαρμογή του κοινωνικού εγκεφάλου στα αισθητηριακά, στα συναισθηματικά και τα συμπεριφορικά «σήματα» του βρέφους είναι κρίσιμη για την κοινωνική και τη συναισθηματική ανάπτυξη του παιδιού. Οι μηχανισμοί του βιο-συμπεριφορικού συγχρονισμού, με τον οποίον ο γονεϊκός εγκέφαλος διαμορφώνει το βρέφος και διαμορφώνεται ο ίδιος, αναδεικνύουν την εγκεφαλική βάση της φροντίδας του παιδιού για τη διαγενεακή μεταφορά της ανθρώπινης κοινωνικότητας.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΕΙΟΥ: εγκέφαλος, γονέας, κοινωνική και συναισθηματική ανάπτυξη, ωκυτοκίνη, βιο-συμπεριφορικός συγχρονισμός

Εισαγωγή

Η γονεϊκότητα είναι η πιο κρίσιμη διαδικασία για την επιβίωση και τη συνέχιση της ζωής στη Γη. Είναι επίσης η μόνη κοινωνική συμπεριφορά που συναντάται σε όλα τα ζωικά είδη και μπορεί να αφορά μητέρες ή

πατέρες μόνο, μητέρες και πατέρες μαζί, ή σε κάποια είδη συλλογικό μέγαλωμα των παιδιών. Η γονεϊκότητα αποτελεί λοιπόν την περισσότερη εξελικτικά διατηρούμενη από όλες τις κοινωνικές συμπεριφορές και ταυτόχρονα τη διαδικασία με τη μεγαλύτερη εγκεφα-

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Π. Περβανίδου, E-mail: ppervanid@med.uoa.gr

λική πλαστικότητα στον νέο ενήλικα και η οποία διαμορφώνεται από τα εισερχόμενα ερεθίσματα από το βρέφος, αλλά και το σύντροφο και την κοινότητα¹⁻⁴.

Το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για τη νευροβιολογία του γονεϊκού εγκεφάλου (**Εικόνα 1**) ξεκινά από τις αρχές του 20ού αιώνα και κέρδισε έδαφος από τα πειράματα του Lorenz για το δεσμό μητέρας-βρέφους το 1935⁵. Ο Lorenz, με τα πειράματα παρατήρησής του σε αυγά και νεογνά χήνας, μελέτησε τους μηχανισμούς της «αποτύπωσης» (imprinting), σύμφωνα με τους οποίους κάποια είδη ζώων αναπτύσσουν δεσμό με το πρώτο μεγάλο κινούμενο «αντικείμενο» που συναντούν μετά τη γέννησή τους. Η διαδικασία αυτή υποδεικνύει κατά τον Lorenz ότι ο δεσμός είναι εγγενής και προγραμματιζόμενος γενετικά⁵.

Τι είναι γνωστό από τις μελέτες πειραματόζωνων

Οι μελέτες σε πειραματόζωα έχουν κυρίως εστιάσει σε μελέτες θηλυκών, δηλαδή μητέρων τρωκτικών, ενώ δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για τους πατέρες. Η εγκεφαλική περιοχή στην οποία φαίνεται ότι ξεκινά η μητρική συμπεριφορά είναι η μέση προ-οπτική περιοχή (medial pre-optic area-MPOA) του υποθαλάμου. Η περιοχή αυτή «προετοιμαζόμενη» από την έκθεση στις ορμόνες της κύησης, ειδικά την προλακτίνη και την ωκυτοκίνη, δρα με τις προβολές της στο μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό Σύστημα της Αμοιβής και ειδικότερα στον Επικληνή Πυρήνα (Nucleus Accumbens, NAcc) και την Κοιλιακή Καλυπτρική Περιοχή (Ventral Tegmental Area, VTA), ενεργοποιώντας το μεταιχμιακό δίκτυο της μητρικής φροντίδας και ενισχύοντας το αίσθημα της «μητρικής αμοιβής»⁶. Παράλληλα, η ωκυτοκίνη δρα απευθείας στην Κοιλιακή Καλυπτρική Περιοχή για να διευκολύνει την ντοπαμινεργική απελευθέρωση στον Επικληνή Πυρήνα, ενισχύοντας την κινητοποίηση της μητέρας να φροντίσει το μικρό της. Η αμυγδαλή, ομοίως, λαμβάνει προεκτάσεις από τη μέση προ-οπτική περιοχή και αυξάνει τη μητρική εγρήγορση για τα «σήματα» που εκπέμπει το βρέφος⁷. Επίσης, η επαγόμενη από την ωκυτοκίνη συναπτική πλαστικότητα των μονοπατιών της αμυγδαλής-οσφρητικού βολβού ενισχύει τη δημιουργία κοινωνικών αναμνήσεων, αυξάνοντας την ισχύ των σημάτων που σχετίζονται με το δεσμό^{8,9}.

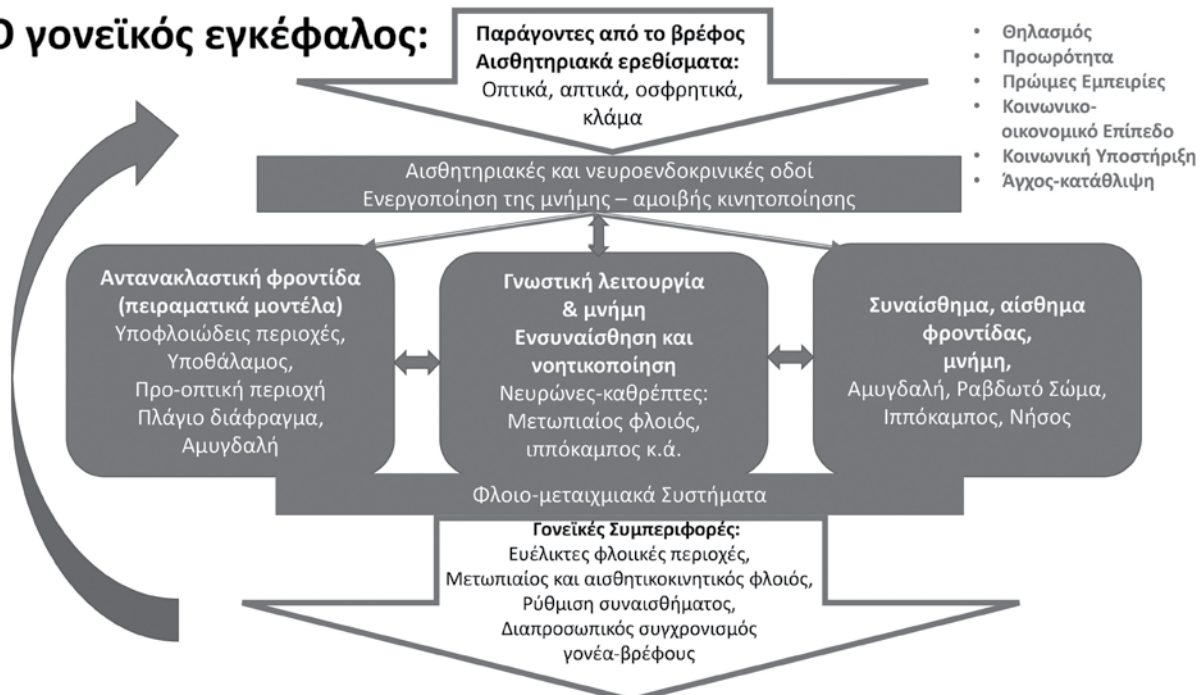
Στα θήλαα τρωκτικά, η έναρξη της μητρικής συμπεριφοράς είναι μία διαδικασία δύο σταδίων: Πρώτα καταστέλλεται η τυπική τους αποστροφή στα ερεθίσματα του βρέφους και στη συνέχεια αυξάνεται η μητρική κινητοποίηση μέσω των ντοπαμινεργικών συνδέσεων της Μέσης Προοπτικής Περιοχής^{9, 10}. Η μητρική συμπεριφορά στα τρωκτικά περιγράφεται ως διαδικασία δύο σταδίων, έναρξη και διατήρηση της μητρικής συμπεριφοράς ως δύο διακριτές φάσεις, η πρώτη ορμονοεξαρτώμενη και η δεύτερη κυρίως βασισμένη στη μνήμη και διαμορφωμένη από τα ερεθίσματα του βρέφους⁸⁻¹⁰. Επιπρόσθετα, η γονεϊκότητα στα τρωκτικά συνοδεύεται από αυξημένη εγκεφαλική πλαστικότητα. Ευρήματα σε τρωκτικά και πρωτεύοντα υποδεικνύουν επίσης ότι το σύστημα της ωκυτοκίνης στον εγκέφαλο του βρέφους οργανώνεται μέσω της -ανάλογης με το είδος- συμπεριφοράς της μητέρας μετά τον τοκετό και των απτικών επαφών με το βρέφος¹¹⁻¹².

Ο ανθρώπινος γονεϊκός εγκέφαλος

Στον άνθρωπο, η αμυγδαλή και το δίκτυο της αμοιβής αποτελούν τα βασικά στοιχεία του γονεϊκού εγκεφάλου και υπόκεινται της γονεϊκής εγρήγορσης για την ασφάλεια του βρέφους αλλά και του αισθήματος της αμοιβής από τη σχέση δεσμού. Η έρευνα έχει δείξει αυξημένη εγκεφαλική πλαστικότητα στον νέο άνθρωπο που γίνεται γονέας, η οποία οδηγεί στην αναδιοργάνωση των δικτύων του γονεϊκού εγκεφάλου¹³. Ο ρυθμιστικός ρόλος της ωκυτοκίνης στα υποφλοιώδη δίκτυα είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τη μητρική συμπεριφορά, ενώ η ορμόνη αυτή έχει σημαντική δράση στην κοινωνική συμπεριφορά και την ενσυναίσθηση στον άνθρωπο¹⁴. Έτσι, το εγκεφαλικό σύστημα το οποίο διεγείρεται από τις ορμόνες της κύησης και του τοκετού εμπλέκεται επίσης σε υψηλότερες κοινωνικο-γνωστικές λειτουργίες στη διάρκεια της ζωής¹⁵.

Ωστόσο, μία σημαντική διαφορά μεταξύ της μητρικής φροντίδας στα θηλαστικά και της μητρικής φροντίδας στον άνθρωπο είναι η συνδεσιμότητα των υποφλοιωδών αυτών περιοχών με πολλαπλά δίκτυα μεταξύ της νήσου, του Επ

Ο γονεϊκός εγκέφαλος:



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση των μηχανισμών με τους οποίους οι παράγοντες του βρέφους διαμορφώνουν και διαμορφώνονται από τις γονεϊκές συμπεριφορές (βιβλ. αναφορά 36)

Ο δεσμός γονέα-βρέφους στον άνθρωπο

Χαρακτηριστικό του δεσμού γονέα-βρέφους στον άνθρωπο είναι η ειδικότητα ως προς το δικό του βρέφος, σε αντίθεση με τα τρωκτικά, όπου οι μητέρες φροντίζουν όλα τα βρέφη στο περιβάλλον τους¹⁶. Ο αποκλειστικός αυτός δεσμός απαιτεί τη συνεχή αναδιοργάνωση δικτύων, η οποία βασίζεται σε προηγούμενες εμπειρίες, σε μία μακρά ευαίσθητη περίοδο, κατά την οποία ευοδώνονται ειδικά εγκεφαλικά μονοπάτια από την αμοιβαία ανταλλαγή ερεθισμάτων μεταξύ γονέα και βρέφους¹⁷. Παρότι ο αποκλειστικός δεσμός υπάρχει και σε άλλα θηλαστικά, όπως το πρόβατο, σε αυτά η μεσολάβηση γίνεται μέσω οσφρητικών ερεθισμάτων¹⁸, ενώ με τη εξέλιξη του νεοφλοιού στα θηλαστικά, ο δεσμός μέσω της όσφρησης αντικαταστάθηκε από δεσμούς που βασίζονται σε πολυδιάστατα «σήματα», τη μνήμη και σχετιζόμενες διαδικασίες¹⁹. Έτσι, ο ανθρώπινος δεσμός, πραγματοποιείται μέσω του λεπτού συντονισμού του γονεϊκού εγκεφάλου με ερεθίσματα τα οποία λαμβάνονται από το

βρέφος, μέσω μιας διαδικασίας η οποία ονομάζεται «βιο-συμπεριφορικός συγχρονισμός» (bio-behavioral synchrony) και η οποία αφορά την ταυτόχρονη «καλωδίωση» ή «συν-καλωδίωση» (co-wiring) του εγκεφάλου και της συμπεριφοράς του γονέα και του βρέφους σε μία συγχρονική μονάδα, η οποία υποστηρίζει την εγκεφαλική ανάπτυξη και ενισχύει τις κοινωνικές δεξιότητες του βρέφους²⁰.

Στην **Εικόνα 1** απεικονίζονται οι μηχανισμοί και οι οδοί μέσω των οποίων παράγοντες του βρέφους επιδρούν, διαμορφώνουν και διαμορφώνονται από τη γονεϊκή συμπεριφορά.

Η ωκυτοκίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της εγκεφαλικής πλαστικότητας λόγω του τρόπου με τον οποίο απελευθερώνεται από την υπόφυση, ο οποίος επιτρέπει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, απομακρυσμένη δράση από τους υποδοχείς και εξαρτώμενη από την εμπειρία αναδιοργάνωση των δικτύων, η οποία οδηγεί στην αυτορρυθμιζόμενη απελευθέρωση σαν απόκριση στα σήματα του «δεσμού»¹⁶.

Η νευροαπεικόνιση της σχέσης γονέα-βρέφους

Η λειτουργική μαγνητική απεικόνιση (f-MRI) αποτελεί μία μη-παρεμβατική μέθοδο, η οποία μπορεί να δώσει πληροφορίες για την εγκεφαλική βάση της ανθρώπινης γονεϊκής συμπεριφοράς και νόησης. Τα δομικά και λειτουργικά δεδομένα συλλέγονται μετρώοντας τα φυσικά και οξυγονοεξαρτώμενα σήματα ως απάντηση στα ακουστικά και τα οπτικά ερεθίσματα του βρέφους. Η ενσυναίσθηση, η οποία ορίζεται ως η γνωστική και συναισθηματική αντίληψη της κατάστασης του άλλου, έχει ιδιαίτερη σχέση με τη γονεϊκότητα. Τα εγκεφαλικά συστήματα της ενσυναίσθησης αλληλοεπικαλύπτονται σημαντικά με τις γονεϊκές αποκρίσεις στα ερεθίσματα του βρέφους. Οι πρώτες μελέτες με fMRI έδειξαν ενεργοποίηση του προσαγωγίου και του θαλάμου σε μητέρες οι οποίες εκτέθηκαν σε μαγνητοφωνημένο κλάμα μωρού²¹. Στη συνέχεια, αντίστοιχες μελέτες σε μητέρες επιβεβαίωσαν και επέκτειναν τις υπό μελέτη εγκεφαλικές περιοχές σε όλο το δίκτυο του κοινωνικού εγκεφάλου. Συνολικά, ακουστικά, οπτικά και σύνθετα ερεθίσματα εφαρμόστηκαν σε μητέρες, λιγότερο συχνά σε πατέρες και σε μη-γονείς ενήλικες, δείχνοντας κατ'επανάληψη ενεργοποίηση των εγκεφαλικών περιοχών που συμμετέχουν στο δίκτυο του γονεϊκού εγκεφάλου. Συνολικά στις μελέτες αυτές φάνηκε, ομοίως με τα τρωκτικά, ενεργοποίηση των υποφλοιωδών-μεταιχμιακών γονεϊκών δικτύων, δηλαδή της αμυγδαλής των υποθαλαμικών περιοχών που παράγουν ωκυτοκίνη, και του ντοπαμινεργικού Συστήματος της Αμοιβής, το οποίο περιλαμβάνει τα μεσομεταιχμιακά (NAcc, VTA) και τα μελαινοραβδωτά (SN) μονοπάτια.

Η ενεργοποίηση των εγκεφαλικών φλοιικών αυτών περιοχών βοηθά τους γονείς να κατανοήσουν την κατάσταση του βρέφους, μέσω των δικτύων της ενσυναίσθησης, τα οποία τους βοηθούν να ανταποκριθούν στον πόνο και τα συναισθήματα του παιδιού τους²². Επίσης, επιτρέπουν τη σύζευξη αντιληπτικών-κινητικών δεξιοτήτων και την ενσωμάτωση των δράσεων του βρέφους στον εγκέφαλο του γονέα μέσω των νευρώνων-καθρεφτών, της κατώτερης μετωπιαίας έλικας και άλλων περιοχών²³ και βοηθούν τους γονείς να κατανοήσουν τα μη-λεκτικά «σήματα» και τις προθέσεις του παιδιού μέσω του δικτύου νοητικοποίησης (mentalizing network).

Μητρικά και πατρικά γονεϊκά δίκτυα

Η σχέση γονέα-βρέφους έχει μελετηθεί σε μητέρες, πατέρες και μη-γονείς και όλες οι μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν εικόνες βρεφών ανέφεραν ενεργοποίηση του μεταιχμιακού δικτύου κινητοποίησης-αμοιβής. Η οπτική έκθεση σε βρέφη φαίνεται να διεγείρει την κινητοποίηση της φροντίδας στους ενήλικες, γεγονός που έχει λειτουργήσει ώστε να ενισχύσει την επιβίωση των βρεφών στην ανθρώπινη ιστορία, καθώς μητέρες που απεβίωναν στον τοκετό αφήναν τα βρέφη τους σε μη-γονεϊκή φροντίδα. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ένα «αλλογονεϊκό» εγκεφαλικό δίκτυο φροντίδας, το οποίο ενεργοποιείται σε όλους τους ενήλικες κι έτσι οι μη-γονείς αισθάνονται ευθύνη για τη φροντίδα του παιδιού²⁴. Ενδιαφέρον έχει επίσης ότι το «γονεϊκό δίκτυο» το οποίο εστιάζεται γύρω από την υποθαλαμική περιοχή που παράγει ωκυτοκίνη, το οποίο βρίσκεται στα τρωκτικά, σπάνια ενεργοποιείται σε μητέρες και δεν φαίνεται να ενεργοποιείται στους μη-γονείς, ενώ παρατηρείται ενεργοποιημένο ελάχιστα σε μελέτες πατέρων σαν απάντηση σε εικόνες βρεφών και κλάματος. Η αμυγδαλή ενεργοποιείται περισσότερο από το κλάμα του βρέφους και λιγότερο από εικόνες βρεφών και περισσότερο στις μητέρες σχετικά με τους πατέρες και τους μη-γονείς και αυτό είναι σύμφωνο με την αυξημένη επαγρύπνηση που επιδεικνύουν οι μητέρες.

Τέλος, ενώ σχεδόν όλες οι μελέτες πατέρων ανέφεραν ενεργοποίηση των νευρώνων-καθρεφτών, αυτό δεν φάνηκε σε όλες τις μελέτες μητέρων²⁵. Συνολικά, τα ευρήματα των μελετών υποδεικνύουν δύο διακριτά δίκτυα του γονεϊκού εγκεφάλου: το μητρικό δίκτυο, το οποίο λειτουργεί μέσω υποφλοιωδών δομών οι οποίες ευαισθητοποιούνται από τις ορμόνες της κύησης, και το πατρικό δίκτυο, το οποίο σχηματίζεται με βάση την εμπειρία, μέσω φλοιωδών αντιλη

δα ενίσχυσε τα πατρικά εγκεφαλικά δίκτυα, τα οποία εμπλέκονται στην ανατροφή, στη μάθηση και την κινητοποίηση, υποδηλώνοντας ότι η πατρική εγκεφαλική πλαστικότητα σχετίζεται με την ενεργή φροντίδα του παιδιού. Μόνο δύο μελέτες έχουν συγκρίνει τις εγκεφαλικές αποκρίσεις στην fMRI μεταξύ μητέρων και πατέρων. Και οι δύο βρήκαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση της αμυγδαλής στις μητέρες και μεγαλύτερη φλοιική ενεργοποίηση στους πατέρες. Επιπρόσθετα, στην πρώτη μελέτη⁶ φάνηκαν διαφορετικές συσχετίσεις μεταξύ αμυγδαλής και ωκυτοκίνης στις μητέρες και βαζοπρεσίνης στους πατέρες (ορμόνες που συνδέονται με το δεσμό στις γυναίκες και τους άνδρες αντίστοιχα).

Στη δεύτερη μελέτη²⁷ συμμετείχαν τρεις ομάδες γονέων πρώτης φοράς: μητέρες ως πρωταρχικοί φροντιστές, ετεροφυλόφιλοι πατέρες ως δευτερεύοντες φροντιστές και ομοφυλόφιλοι πατέρες ως πρωταρχικοί φροντιστές, οι οποίοι μεγάλωναν παιδιά με το σύντροφό τους χωρίς μητρική εμπλοκή. Σε όλες τις ομάδες, τα ερεθίσματα ή «σήματα» του βρέφους ενεργοποίησαν πολλαπλές εγκεφαλικές περιοχές, περιλαμβανομένων δομών σε όλα τα δίκτυα που προαναφέρθηκαν.

Για τις περισσότερες περιοχές, δεν βρέθηκαν διαφορές ανάμεσα στους πρωταρχικούς και τους δευτερεύοντες φροντιστές, ανεξάρτητα από το φύλο. Οι μητέρες ωστόσο, έδειξαν μεγαλύτερη ενεργότητα της αμυγδαλής (πενταπλάσια αύξηση), ενώ οι πατέρες ως δευτερεύοντες φροντιστές είχαν μεγαλύτερη ενεργότητα του δικτύου νοητικοποίησης. Οι πρωταρχικοί φροντιστές πατέρες είχαν υψηλή ενεργότητα της αμυγδαλής, όπως οι μητέρες, και ταυτόχρονα υψηλή ενεργότητα του δικτύου νοητικοποίησης, όπως οι πατέρες-δευτερεύοντες φροντιστές. Επιπλέον, μόνο οι πρωταρχικοί φροντιστές πατέρες είχαν λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ των δύο περιοχών που προαναφέρονται, δείχνοντας ότι τα πατρικά δίκτυα «στρατολογούν» μητρικά μονοπάτια προκειμένου να αυξηθεί η επιβίωση του βρέφους. Η συνδεσιμότητα αυτή φάνηκε επίσης ότι είχε αναλογική σχέση με το χρόνο που διέθεταν οι πατέρες στην άμεση φροντίδα του παιδιού. Η λειτουργική συνδεσιμότητα λοιπόν μπορεί να λειτουργήσει σαν μηχανισμός πλαστικότητας, μέσω της συν-«καλωδίωσης» διαφόρων δομών που συνδέονται με τη γονεϊκότητα.

Οι αυξήσεις στον όγκο της φαιάς ουσίας αποτελούν ένα άλλο εύρημα και μηχανισμό με τον οποίο ο γονεϊκός εγκέφαλος προσαρμόζεται στη φροντίδα του παιδιού. Σε μία διαχρονική μελέτη εμφανίστηκαν οι αυξήσεις αυτές στον όγκο τους φλοιού από τον πρώτο ως τον τέταρτο μήνα μετά τη γέννηση του παιδιού σε μητέρες και πατέρες, μόνο όμως οι πατέρες εμφάνισαν σταδιακές μειώσεις στους όγκους της φαιάς ουσίας²⁸.

Τέλος, έχει ενδιαφέρον ένας άλλος μηχανισμός πλαστικότητας, ο εγκεφαλικός συγχρονισμός ανάμεσα στους δύο γονείς, όπως φάνηκε σε μελέτη²⁶ όπου μητέρες και πατέρες μαζί παρακολουθούσαν το βίντεο του παιδιού τους. Ο εγκεφαλικός συγχρονισμός μεταξύ μητρικού και πατρικού εγκεφάλου περιλάμβανε περιοχές τόσο στην αμυγδαλή όσο και στο δίκτυο της νοητικοποίησης. Ο συγχρονισμός αυτός φαίνεται ότι μπορεί να παίζει ρόλο στην εξέλιξη της οικογένειας.

Εκτός από τις μελέτες λειτουργικής απεικόνισης, η έρευνα έχει προσπαθήσει επίσης να διερευνήσει όχι μόνο τα επίπεδα ενεργότητας, αλλά και τις ορμόνες ή άλλους παράγοντες, όπως η θετική γονεϊκότητα και ο θηλασμός, με τα γονεϊκά εγκεφαλικά δίκτυα. Έτσι, τα υψηλότερα επίπεδα ωκυτοκίνης της μητέρας σχετίζονται με μεγαλύτερη ενεργότητα στις υποφλοιώδεις δομές της αμοιβής και της εγρήγορσης, καθώς και στα δίκτυα της ενσυναίσθησης και των καθρεφτών¹⁶. Παρότι η κατεύθυνση των συσχετίσεων δεν είναι γνωστή, είναι πιθανό ότι οι επιδράσεις είναι αμοιβαίες.

Μητρικός εγκέφαλος και ψυχοπαθολογία

Η ψυχοπαθολογία της μητέρας φαίνεται να σχετίζεται με λειτουργικές διαφοροποιήσεις στον εγκέφαλο. Έτσι, μητέρες με κατάθλιψη παρουσιάζουν χαμηλή ενεργότητα στα κυκλώματα της αμοιβής και της ενσυναίσθησης σαν απάντηση στα «σήματα» του βρέφους και συνδέονται με λιγότερη μη

γικής» γονεϊκότητας θα μπορούσε να προσφέρει σημαντικά στην αναγνώριση ειδικών ενδοφαινοτυπικών χαρακτηριστικών κινδύνου και στην εφαρμογή κατάλληλα σχεδιασμένων πρώιμων παρεμβάσεων³⁰.

Επιπτώσεις στην κοινωνική και συναισθηματική ανάπτυξη του παιδιού

Οι αμοιβαίες μεταγεννητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φυσιολογικών παραμέτρων του γονέα και του παιδιού συμβαίνουν μέσω των διαδικασιών του βιο-συμπεριφορικού συγχρονισμού: Η μητρική ρύθμιση των ανώριμων συστημάτων του βρέφους γίνεται μέσω ειδικών ρυθμιστικών στοιχείων, όπως η θερμότητα του δέρματος, τα απτικά και οσφρητικά ερεθίσματα, οι καρδιακοί ρυθμοί και η γαλουχία. Τα στοιχεία αυτά επιδρούν στα συστήματα του βρέφους, όπως το σύστημα στρες, το βιολογικό κινκάρδιο ρολόι, η προσοχή και άλλα. Καθώς ο εγκέφαλος του ανθρώπου είναι ανώριμος στη γέννηση (περισσότερο σχετικά με άλλα είδη), η περίοδος ανάγκης μητρικής φροντίδας είναι μεγάλη σε διάρκεια. Στη διάρκεια της περιόδου αυτής, οι εγκέφαλοι του γονέα και του βρέφους συντονίζονται αμοιβαία και με τον τρόπο αυτόν αναπτύσσονται οι κοινωνικο-συναισθηματικές δεξιότητες του παιδιού, η προσαρμογή του στις κοινωνικές ομάδες και η ικανότητά του να χρησιμοποιεί τις κοινωνικές σχέσεις για να μειώσει το στρες. Αν και δεν υπάρχουν διαχρονικές μελέτες της αμοιβαίας επίδρασης του γονεϊκού εγκεφάλου με την κοινωνική και τη συναισθηματική ανάπτυξη του παιδιού, ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ανθρώπινος γονεϊκός εγκέφαλος κατέχει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του ανθρώπινου είδους, ρυθμίζοντας την ικανότητα του βρέφους να αναθρέψει την επόμενη γενιά, αποτελώντας έτσι μία διαγενεακή μεταφορά της ανθρώπινης κοινωνικότητας^{17, 20, 31}.

Η μακροπρόθεσμη αυτή επίδραση στην ανάπτυξη του παιδιού ρυθμίζεται από τρεις κρίσιμους παράγοντες, οι οποίοι ρυθμίζουν και ρυθμίζονται από τον γονεϊκό εγκέφαλο: αυτοί είναι η ωκυτοκίνη, η γονεϊκή συμπεριφορά και φροντίδα και η σωματική επαφή μητέρας-βρέφους.

Η γονεϊκή ωκυτοκίνη στη διάρκεια των πρώτων μηνών ζωής προβλέπει διαχρονικά την κοινωνική εμπλο-

κή, την ανάπτυξη φιλικών σχέσεων και ενσυναίσθησης στα παιδιά. Σε μελέτες, η χορήγηση ωκυτοκίνης στους γονείς είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της ωκυτοκίνης στο βρέφος³², ενώ το γονεϊκό άγγιγμα στοργής αύξανε τα επίπεδα ωκυτοκίνης του παιδιού. Οι σχέσεις αυτές φαίνεται ότι παίζουν μακροπρόθεσμο ρόλο στη σταθεροποίηση του συστήματος ωκυτοκίνης του βρέφους, σχεδιάζοντας ένα μονοπάτι με το οποίο ο γονεϊκός εγκέφαλος επηρεάζει μακροπρόθεσμα το παιδί και τις σχέσεις του.

Ένα δεύτερο μονοπάτι μακροπρόθεσμων δράσεων σχετίζεται με την «ευαίσθητη γονεϊκότητα» (sensitive parenting), δηλαδή τη συγχρονισμένη συμπεριφορική προσαρμογή στα σήματα του βρέφους, λεπτό προς λεπτό. Η «ευαίσθητη γονεϊκότητα» στη βρεφική ηλικία επηρεάζει θετικά την κοινωνική ανάπτυξη στην παιδική ηλικία, ελαττώνοντας τον κίνδυνο για ψυχοπαθολογία και βελτιώνοντας την κοινωνική προσαρμογή, την ενσυναίσθηση, τη ρύθμιση του συναισθήματος και τη δημιουργική συμβολική σκέψη. Τέλος, η σωματική επαφή της μητέρας με το νεογνό και ο θηλασμός διαγράφουν ένα ακόμα μονοπάτι συνέχειας, από τον γονεϊκό εγκέφαλο, υποστηρίζοντας τη γνωστική ανάπτυξη, την καλύτερη διαχείριση του στρες και τη βελτίωση της υγείας του παιδιού³³⁻³⁵.

Ο σημαντικός και κεντρικός ρόλος του γονεϊκού εγκεφάλου υποδεικνύει ότι οι παρεμβάσεις οι οποίες στοχεύουν στην προαγωγή της επαφής γονέα-νεογνού ή στον διαδραστικό συγχρονισμό μπορούν να επιδράσουν θετικά στην κοινωνική και τη συναισθηματική ανάπτυξη του παιδιού. Ο γονεϊκός εγκέφαλος λοιπόν, ο οποίος διαρκώς επικαιροποιεί τις πληροφορίες τις οποίες λαμβάνει από το βρέφος και διαρκώς επεκτείνει τις ικανότητές του με έναν προσαρμοστικό τρόπο, συγχρονιζόμενος με αυτόν του βρέφους στοχεύει στον απώτατο σκοπό, το επιτυχές μέγιστο των παιδιών ώστε να γίνουν μέλη της ανθρώπινης κοινωνίας.

**Η σωστότερ*

ABSTRACT

The parental brain and its relation with child's social and emotional development

P. Pervanidou

The scientific interest in the biology of parent-infant bonding is quite old, however new advances in neuroimaging and neurobiological markers have offered new information in the field. The human parental caregiving network includes brain structures and functions of the social brain, such as the reward/motivation system, the amygdala, the hypothalamus and the empathy and mentalizing networks, whereas oxytocin seems to have a key modulatory role in parenting. The re-

sponses of the parental brain networks to infant stimuli and to bonding experience, within a cultural context, aim to support infant survival and care. Parent's brain adaptation to infant's sensory, emotional and behavioral cues is crucial for child's social and emotional development. The mechanisms of "biobehavioral synchrony" by which the parental brain shapes and is shaped by the infant underlines the neurobiological basis of caregiving for the intergenerational transmission of human sociality.

KEY WORDS: brain; parent; attachment; social and emotional development; oxytocin; bio-behavioral synchrony

REFERENCES

1. Feldman R. The adaptive human parental brain: implications for children's social development. *Trends Neurosci.* 2015;38:387-99.
2. Royle NJ, Russell AF, Wilson AJ. The evolution of flexible parenting. *Science.* 2014 15;345:776-81.
3. Pigliucci M. Evolution of phenotypic plasticity: where are we going now? *Trends Ecol Evol.* 2005;20:481-6.
4. Westneat DF, Hatch MI, Wetzel DP, Ensminger AL. Individual variation in parental care reaction norms: integration of personality and plasticity. *Am Nat.* 2011 178:652-67.
5. Lorenz, K. (1935) Der Kumpan in der Umwelt des Vogels. *J. für Ornithol.* 1935;83:137-213.
6. Shahrokh DK, Zhang TY, Diorio J, Gratton A, Meaney MJ. Oxytocin-dopamine interactions mediate variations in maternal behavior in the rat. *Endocrinology.* 2010;151:2276-86
7. Dobolyi A.; Grattan DR, Stolzenberg DS. Preoptic inputs and mechanisms that regulate maternal responsiveness. *Journal of neuroendocrinology,* 2014; 26: 627-40.
8. Numan M, Stolzenberg DS. Medial preoptic area interactions with dopamine neural systems in the control of the onset and maintenance of maternal behavior in rats. *Frontiers in neuroendocrinology* 2009; 30: 46-64.
9. Sheehan T, Paul M, Amaral E, Numan MJ, & Numan M. Evidence that the medial amygdala projects to the anterior/ventromedial hypothalamic nuclei to inhibit maternal behavior in rats. *Neuroscience* 2001;106: 341-56.
10. Ferguson JN, Aldag JM, Insel TR, Young LJ. Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *J Neurosci.* 2001;15:8278-85.
11. Brunton PJ, Russell JA. The expectant brain: adapting for motherhood. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9:11-25.
12. Francis DD, Champagne FC, Meaney MJ. Variations in maternal behaviour are associated with differences in oxytocin receptor levels in the rat. *J Neuroendocrinol.* 2000;12:1145-8.
13. Carter CS Oxytocin pathways and the evolution of human behavior. *Annual review of psychology,* 2014;65: 17-39.
14. Geldman R. Sensitive periods in human social development: New insights from research on oxytocin, synchrony, and high-risk parenting. *Devel-*

REFERENCES

- opment and Psychopathology, 2015; 27: 369-95.
15. Buckner RL, Krienen FM. The evolution of distributed association networks in the human brain. *Trends in cognitive sciences*, 2013; 17: 648-65.
16. Feldman R. Oxytocin and social affiliation in humans. *Hormones and behavior*, 2012; 61: 380-91.
17. Feldman R. Sensitive periods in human social development: New insights from research on oxytocin, synchrony, and high-risk parenting. *Development and Psychopathology*, 2015; 27: 369-95.
18. Corona R, Levy F. Chemical olfactory signals and parenthood in mammals. *Hormones and Behavior*, 2015; 68:77-90.
19. Broad KD, Curley JP, Keverne EB. Mother-infant bonding and the evolution of mammalian social relationships. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2006; 361: 2199-214.
20. Feldman R. Bio-behavioral synchrony: A model for integrating biological and microsocial behavioral processes in the study of parenting. *Parenting* 2012; 12: 154-64.
21. Lorberbaum JP, Newman JD, Dubno JR, Horwitz AR, Nahas Z, Teneback CC et al Feasibility of using fMRI to study mothers responding to infant cries. *Depress Anxiety* 1999;10:99-104.
22. Schnell K, Bluschke S, Konradt B, Walter H. Functional relations of empathy and mentalizing: an fMRI study on the neural basis of cognitive empathy. *Neuroimage*. 2011;54:1743-54.
23. Fan Y, Duncan NW, de Greck M, Northoff G. Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:903-11.
24. Hrdy, Sarah Blaffer. "Mothers and others". *Natural History*, 2001, 110: 50-62.
25. Abraham E, Hendler T, Shapira-Lichter I, Kanat-Maymon Y, Zagoory-Sharon O, & Feldman R. Father's brain is sensitive to childcare experiences. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014; 111: 9792-7.
26. Atzil S, Hendler T, Zagoory-Sharon O, Winetraub Y, & Feldman R. Synchrony and specificity in the maternal and the paternal brain: relations to oxytocin and vasopressin. *J Am Acad Child & Adolesc Psychiatry* 2012;51: 798-811.
27. Abraham E, Hendler T, Zagoory-Sharon O, Feldman R. Network integrity of the parental brain in infancy supports the development of children's social competencies. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2016;11:1707-18.
28. Kim P, Rigo P, Mayes L C, Feldman R, Leckman J F, & Swain J E. Neural plasticity in fathers of human infants. 2014; *Socneurosci* 2014; 9: 522-35.
29. Laurent HK, Ablow, JC. A cry in the dark: depressed mothers show reduced neural activation to their own infant's cry. *Social cognitive and affective neuroscience* 2011;7: 125-34.
30. Leibenluft E, Gobbini MI, Harrison T, & Haxby J V. Mothers' neural activation in response to pictures of their children and other children. 2004 *Biopsychiatry* 56; 225-32.
31. Fleming AS, O'Day DH, Kraemer GW. Neurobiology of mother-infant interactions: experience and central nervous system plasticity across development and generations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 1999; 23: 673-85.
32. Weisman O, Zagoory-Sharon O, & Feldman R. Oxytocin administration to parent enhances infant physiological and behavioral readiness for social engagement. *Biopsychiatry* 2012; 72: 982-9.
33. Feldman R, Gordon I, Influx M,

Γονιδιακή θεραπεία σε παιδιατρικά αιματολογικά και ογκολογικά νοσήματα

Α. Καττάμης, Κ. Ρόκα, Μ. Φιλιππίδου

Μονάδα Αιματολογίας Ογκολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η γονιδιακή θεραπεία αποσκοπεί στη διόρθωση γενετικών βλαβών, που οδηγούν στη δυσλειτουργία συγκεκριμένων γονιδίων και προκαλούν νοσήματα κυρίως γενετικά. Η γονιδιακή θεραπεία γίνεται με *in vivo* ή *ex vivo* προσθήκη γονιδίων ή τροποποίηση γονιδίων σε απομονω-

μένα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα ή Τ κύτταρα, τα οποία, μετά από διαμόλυνση, επανεγχύονται στον οργανισμό. Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος και η γονιδιακή θεραπεία αναμένεται να προσφέρει σημαντικά κλινικά οφέλη σε ασθενείς με διάφορα νοσήματα.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: γονιδιακή θεραπεία, αιματολογικά νοσήματα

Εισαγωγή

Έχουν περάσει περίπου πενήντα χρόνια από τότε που επιστήμονες οραματίστηκαν ότι η γενετική τροποποίηση από εξωγενές DNA μπορεί να είναι αποτελεσματική θεραπεία για κληρονομικές ανθρώπινες ασθένειες. Η δυνατότητα διόρθωσης των γενετικών βλαβών μέσω της γονιδιακής θεραπείας αποτελεί ένα τεράστιο όπλο για την αντιμετώπιση αυτών των νοσημάτων και μέχρι πρόσφατα αποτελούσε μόνο ένα όνειρο για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους. Μετά από μια μακρά πορεία, η γονιδιακή θεραπεία φαίνεται πια να μπορεί να προσφέρει νέες επιλογές θεραπείας σε πολλαπλά πεδία.¹⁻²

I. Γενετικές παθήσεις του αίματος

Στην παιδική ηλικία πολλά αιματολογικά νοσήματα οφείλονται σε γενετικές βλάβες. Η παραγωγή ή η λει-

τουργία μιας ή περισσότερων κυτταρικών σειρών του αίματος επηρεάζεται σε αρκετές δεκάδες γενετικά νοσήματα (**Πίνακας 1**). Τα μονογονιδιακά νοσήματα προκαλούν βλάβη είτε στα παραγόμενα έμμορφα στοιχεία του αίματος (ερυθροκύτταρα, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια) ή σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν οι αιμοσφαιρινοπάθειες για την πρώτη κατηγορία και η αιμορροφιλία για την δεύτερη.^{3,4}

II. Τι είναι γονιδιακή θεραπεία;

Η γονιδιακή θεραπεία περιλαμβάνει τη χρήση νουκλεϊνικών οξέων (DNA ή RNA) με σκοπό την αντιμετώ

δίου, συνήθως δημιουργώντας ή διορθώνοντας ένα γονίδιο, ως υποκατάστατο εκείνου που λείπει ή είναι ελαττωματικό ή δεν εκφράζεται στο επιθυμητό επίπεδο,

- είτε μειώνοντας τα επίπεδα έκφρασης ενός επιβλαβούς ελαττωματικού προϊόντος.²

III. Τύποι γονιδιακής θεραπείας

Η γονιδιακή θεραπεία, ανάλογα με τον τρόπο με τον οποίο επιτυγχάνεται η κυτταρική διόρθωση, διακρίνεται σε γονιδιακή θεραπεία προσθήκης γονιδίου και σε γονιδιακή θεραπεία τροποποίησης της αλληλουχίας ενός γονιδίου.³

A. Η θεραπεία προσθήκης γονιδίου επιδιώκει να προσθέσει λειτουργικά γονίδια για να βοηθήσει άτομα τα οποία, αν και έχουν ένα γονίδιο, αυτό δεν λειτουργεί σωστά. Η διαδικασία προσθήκης γονιδίου περιλαμβάνει συνοπτικά τα εξής στάδια:

1. Δημιουργία κατάλληλου γονιδιακού συμπλέγματος, που περιλαμβάνει το γονίδιο που χρειάζεται να εκφραστεί μαζί με κατάλληλες περιοχές του DNA που ελέγχουν τη μεταγραφή (Locus Control Region).

2. Προσθήκη κατάλληλων απομονωτών, ούτως ώστε να μην επηρεάζεται η έκφραση γονιδίων, που γειτνιάζουν στα σημεία της χρωμοσωμικής ενσωμάτωσης.

3. Εισαγωγή του γονιδιακού συμπλέγματος και ενσωμάτωση στο γονιδίωμα ειδικών ιικών φορέων μεταβίβασης γονιδίων (vectors). Στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιούνται ως φορείς είτε αδενο-σχετιζόμενοι ιοί (adeno-associated virus, AAV) σε in vivo εφαρμογές που μπορούν να παραμείνουν στους ιστούς (π.χ. αμφιβληστροειδή, νευρώνες, ήπαρ, μυς) για πολλά χρόνια είτε ρετροϊοί (retroviral) και λεντι-ιοί (lentiviral) κυρίως σε ex vivo εφαρμογές, οι οποίοι χρησιμοποιούνται για διαμόλυνση προγονικών κυττάρων. Μετά από μακροχρόνιες προσπάθειες οι σύγχρονοι ιικοί φορείς παρουσιάζουν αυξημένη αποδοτικότητα και ασφάλεια.

B. Στην περίπτωση της γονιδιακής θεραπείας που βασίζεται σε τροποποίηση της αλληλουχίας ενός γονιδίου, δεν χρησιμοποιείται ιικός φορέας μεταβίβασης γονιδίων, αλλά το γονίδιο τροποποιείται σημειακά με ειδικές νουκλεάσες. Προκαλούνται σπασίματα της δι-

Πίνακας 1. ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΑΙΜΟΠΟ

Πίνακας 2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΙΙΚΟΥ ΦΟΡΕΑ (VECTOR)

Αιματολογικό νόσημα	Ιικός φορέας (vector)	
	Gamma retroviral vectors	Lentiviral vectors
Σοβαρή Συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια - SCID με Ανεπάρκεια δεαμινάσης της αδενοσίνης (ADA)	X	X
Σοβαρή Συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια – SCID με ανεπάρκεια Artemis		X
Νόσος Gaucher	X	
Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος	X	X
Ανεπάρκεια προσκόλλησης λευκοκυττάρων	X	X
Χ-φυλοσύνδετη Σοβαρή Συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια	X	X
Σύνδρομο Wiskott-Aldrich	X	X
Αναιμία Fanconi		X
Χ-Αδρενολευκοδυστροφία		X
Μεταχρωματική Λευκοδυστροφία		X
Δρεπανοκυτταρική νόσος		X
B-θαλασσαιμία		X
Αιμορροφιλία Α	X / AAV	
Αιμορροφιλία Β	X / AAV	
Νόσος HIV		X
CAR-T cells		X

AAV: *adeno-associated virus*

IV. Ex vivo, in vivo γονιδιακή θεραπεία και ιικοί φορείς μεταβίβασης γονιδίων (Εικόνα 1)

Η διαδικασία της εισαγωγής γονιδίου ή της τροποποίησης της αλληλουχίας του γονιδίου μπορεί να γίνει είτε *in vivo* είτε *ex vivo*.¹⁻³

Η γονιδιακή θεραπεία *ex vivo* περιλαμβάνει τη συλλογή κυττάρων από έναν ασθενή. Η διαμόλυνση γίνεται

στο εργαστήριο σε αργέγονα κύτταρα. Για παράδειγμα, αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα του αίματος λαμβάνονται μετά από κατάλληλη κινητοποίηση με λευκαφαίρεση και τροποποιούνται *ex vivo* μέσω της «μεταγωγής», κατά την οποία ένα λειτουργικό αντίγραφο του γονιδίου εισάγεται με τον ιικό φορέα στο DNA των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Στη συνέχεια, αυτά τα τροπο-

πονημένα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα επανεγχύονται στον οργανισμό, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται όπως και τα μη τροποποιημένα.

Αντιστρόφως, η *in vivo* γονιδιακή θεραπεία περιλαμβάνει την έγχυση ενός ιού που φέρει το θεραπευτικό γονίδιο απευθείας στο σώμα ενός ασθενούς. Χαρακτηριστικό παράδειγμα νοσήματος για την κατανόηση της *in vivo* διαδικασίας είναι η γονιδιακή θεραπεία για την αντιμετώπιση της αιμορροφιλίας, όπου ο ιικός φορέας (vector) μαζί με το ενσωματωμένο γονιδιακό σύμπλεγμα εγχύεται κατευθείαν στην κυκλοφορία.

Σε πολλές περιπτώσεις, όπως χαρακτηριστικά στις αιμοσφαιρινοπάθειες, για την εγκατάσταση των τροποποιημένων κυττάρων χρειάζεται να προηγηθεί θεραπεία προετοιμασίας με κυτταροστατικά φάρμακα, παρόμοια με αυτή που χρησιμοποιείται στην αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Μία από τις προκλήσεις που εμπλέκονται στη διαδικασία είναι η δυσκολία της εισαγωγής/ενσωμάτωσης του γονιδίου. Για το σκοπό αυτόν χρησιμοποιείται ένας μοριακός μεταφορέας που ονομάζεται φορέας μεταβίβασης γονιδίων (vector), ο οποίος πρέπει να διαθέτει τα παρακάτω χαρακτηριστικά:¹⁻³

- Είναι πολύ ειδικός.
- Είναι αποτελεσματικός στην απελευθέρωση ενός ή περισσότερων γονιδίων των μεγεθών που είναι απαραίτητα για κλινικές εφαρμογές.
- Να μην αναγνωρίζεται από το ανοσοποιητικό σύστημα και
- Να μπορεί να απομονωθεί σε μεγάλες ποσότητες και υψηλές συγκεντρώσεις ώστε να μπορεί να παραχθεί και να διατίθεται σε μεγάλη κλίμακα.

Επιπλέον, μόλις εισάγεται στον ασθενή θα πρέπει:

- να μην προκαλεί αλλεργική αντίδραση ή φλεγμονώδη διαδικασία,
- να αυξάνει τις φυσιολογικές λειτουργίες,
- να διορθώνει τις ανεπάρκειες,
- να αναστέλλει ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τέλος, θα πρέπει να είναι ασφαλές όχι μόνο για τον ασθενή, αλλά και για το περιβάλλον, καθώς και για τους επαγγελματίες υγείας που περιβάλλουν τον ασθενή.

V. Κλινικές εφαρμογές

A. Μονογονιδιακά νοσήματα

Οι πρώτες κλινικές δοκιμές γονιδιακής θεραπείας με

χ

αποτελεσματικότητα έχει καταγραφεί, με τον πρώτο ασθενή να βρίσκεται κιόλας 10 χρόνια μετά τη γονιδιακή θεραπεία. Σε αυτό το διάστημα δεν έχει καταδειχθεί αυξημένος κίνδυνος ογκογένεσης ούτε ανάπτυξη κυτταρικού κλώνου.⁵

Παράλληλα, πολλαπλές προσπάθειες γίνονται και στον τομέα της γονιδιακής θεραπείας που βασίζεται σε τροποποίηση της αλληλουχίας ενός γονιδίου για τη θεραπεία της θαλασσαιμίας και της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Η στρατηγική που ακολουθείται είναι κυρίως στην ενεργοποίηση του γονιδίου της γ αλυσίδας, που θα βελτιώσει την ανισορροπία παραγωγής μεταξύ

-α και μη -α αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Οι μέθοδοι αυτές πλεονεκτούν κυρίως διότι δεν χρησιμοποιούν ιικό φορέα και αναμένεται να είναι πιο εύχρηστες, ασφαλέστερες και οικονομικότερες.⁵⁻⁸

Συμπεράσματα

Η γονιδιακή θεραπεία για τα αιματολογικά νοσήματα έχει προοδεύσει σημαντικά και αρχίζει να μπαίνει στη θεραπευτική φαρέτρα πολλών δυσίατων νοσημάτων (**Πίνακας 2**). Στα επόμενα χρόνια αναμένεται διαρκής βελτίωση των τεχνικών που χρησιμοποιούνται, καθώς και διεύρυνση των κλινικών ενδείξεων για τη χρήση της. ■

ABSTRACT

Gene therapy in pediatric hematological and oncological disorders

A. Kattamis, K. Roka, M. Filippidou

Gene therapy using gene addition or gene editing methods aims to correct gene defects that lead to, mainly genetic, diseases. Gene therapy can be approached using either in vivo gene addition or ex vivo gene addition /gene editing to treat isolated

blood-forming hematopoietic stem cells or T cells that are then re-transplanted. In recent years, there has been much progress, and gene therapy is now routinely providing clinical benefit to patients with a variety of conditions.

KEY WORDS: gene therapy; hematologic disorders

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dunbar CE, High KA, Joung JK, Kohn DB, Oyawa K, Sadelain M. Gene therapy come of age. *Science* 2018;359(6372).
2. Kaufmann KB, Büning H, Galy A, Schambach A, Grez M. Gene therapy on the move. *EMBO Mol Med*. 2013;5:1642-61.
3. Kohn DB. Gene therapy for blood diseases. *Curr Opin Biotechnol* 2018;60:39-45.
4. Kumar SR, Markusic DM, Biswas M, High KA, Herzog RW. Clinical development of gene therapy: results and lessons from recent successes. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2016;3:16034.
5. Rai P, Malik P. Gene therapy for hemoglobin disorders-a mini review. *J Rare Dis Res Treat* 2016;1:25-31.
6. Cavazanna M, Antoniani C, Miccio A. Gene Therapy for b-Hemoglobinopathies. *Mol Ther* 2017;25:1142-1154.
7. Cavazanna M, Bushman FD, Miccio A, Andre Schmutz I, Six E. Gene therapy targeting hematopoietic stem cells for inherited diseases: progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 11 Mar 2019.
8. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S, et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2018;378:1479-1493.

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ I

Αρτηριακή υπέρταση σε παιδιά και εφήβους

Α. Καπόγιαννης

Συντονιστής Διευθυντής Παιδονεφρολογικού Τμήματος Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπέρταση στα παιδιά έχει αυξηθεί επιδημιολογικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Η συχνότητά της είναι ~ 3,5%. Η συχνότητα της συνεχώς αυξημένης ΑΠ (που είχε ονομασθεί «προϋπέρταση» με τιμές ΑΠ από την 90ή έως την 94η εκατοστιαία θέση ή μεταξύ 120/80 και 130/80 mmHg στους εφήβους) είναι επίσης ~ 2,2% έως 3,5% με υψηλότερη συχνότητα μεταξύ των παιδιών και των εφήβων, που είναι υπέρβαρα και παχύσαρκα. Η υπέρταση εμφανίζεται σε 3% των νεογνών και είναι συχνότερη σε νεογνά που απαιτούν νοσηλεία στην Εντατική Μονάδα. Γιατί αυξάνεται η παιδική υπέρταση; Λόγω της αύξησης της επιδημικής παιδικής παχυσαρκίας και των συνηθειών καθιστικής ζωής. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι περίπου το 30% των παχύσαρκων παιδιών έχουν υπέρταση. Γιατί είναι σημαντικό να γίνει έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της υπέρτασης στην παιδική

ηλικία; Για πρόληψη της εξέλιξης και της βλάβης των οργάνων-στόχων. Ορισμός αρτηριακής υπέρτασης: Α) Αυξημένη ΑΠ - μέσος όρος ΣΑΠ/ΔΑΠ >90ή και <95η εκατοστιαία θέση για το φύλο, την ηλικία και το ύψος. Β) Στάδιο 1 ΣΑΠ/ΔΑΠ ≥ 95 η ΕΘ + 5 mmHg. Γ) Στάδιο 2 ΣΑΠ/ΔΑΠ ≥ 99 η ΕΘ + 5 mmHg. Η δευτεροπαθής υπέρταση σε παιδιά <6 ετών μπορεί να παρατηρηθεί σε ποσοστό 2,5%. Τα νεφροπαρεγχυματικά νοσήματα και οι νεφραγγειακές ανωμαλίες αντιπροσωπεύουν το 34% έως το 79%. Τα νεφραγγειακά νοσήματα εμφανίζονται σε ποσοστό 12% έως 13%. Η ιδιοπαθής υπέρταση εμφανίζεται σε ποσοστό άνω του 1% στους εφήβους. Η κλινική συμπτωματολογία, η διάγνωση και η αξιολόγηση περιλαμβάνουν αναλυτικό ιστορικό, φυσική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο. Η αντιμετώπιση γίνεται με μη φαρμακευτικά και με φαρμακευτικά μέσα.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: υπέρταση, 24ωρη καταγραφή ΑΠ, υπέρταση «λευκής μπλούζας», κεκαλυμμένη υπέρταση, BMI, μη φαρμακευτική και φαρμακευτική αντιμετώπιση

Εισαγωγή

Η υπέρταση στα παιδιά και στους εφήβους είναι συχνότερη από όσο πιστεύουν οι περισσότεροι και μάλιστα παρουσιάζει τάση αύξησης τις τελευταίες 2 δεκαετίες. Η συχνότητα της υπέρτασης στα παιδιά είναι 3,5 %, 2,5% είναι δευτεροπαθής και 1% ιδιοπαθής.

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης (2009) και της Ομάδας Εργασίας του Εθνικού Προγράμματος των ΗΠΑ για την παιδιατρική υπέρταση (2004), η ΑΠ <90ή ΕΘ για το φύλο, την ηλικία και το ύψος του παιδιού θεωρείται φυσιολογική, ΑΠ μεταξύ 90ής και 95ης ΕΘ

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Α. Καπόγιαννης, E-mail: ankapogiannis@gmail.com

Τηλέφωνο: 6944517817

σε υψηλή φυσιολογική, «προϋπέρταση» κατά τις Αμερικανικές οδηγίες. Αν η ΑΠ >95ης ΕΘ μεταξύ 95ης και 99ης ΕΘ + 5 mmHg θεωρείται υπέρταση σταδίου 1, ΑΠ με υψηλότερες τιμές θεωρείται υπέρταση σταδίου 2 (κακοήθης). Η Αμερικανική Εταιρία το 2004 και η Ευρωπαϊκή Εταιρία Υπέρτασης το 2009 διατύπωσαν αναλυτικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση των παιδιών και των εφήβων στις οποίες συνιστά τη μέτρηση της ΑΠ σε όλα τα παιδιά ηλικίας >3 ετών κάθε φορά που παρουσιάζουν κάποιο πρόβλημα υγείας¹. Ορισμός: Μέσος όρος συστολικής και /ή διαστολικής πίεσης > 95η εκατοστιαία θέση για την ηλικία και το φύλο, σε τουλάχιστον 3 διαφορετικές μετρήσεις (1987 Task Force on Blood Pressure Control in Children).

Νεογνική υπέρταση Σύμφωνα με τα κριτήρια του Adelman's, όταν η ΣΑΠ >90 mmHg και η ΔΑΠ >60 mmHg σε τελειόμηνα νεογνίδια και η ΣΑΠ >80 mmHg και η ΔΑΠ >50 mmHg στα πρόωρα νεογνίδια, θεωρούμε ότι έχουν υπέρταση. Ένα νεογνίδιο θεωρείται ότι έχει υπέρταση όταν ΣΑΠ >95η ΕΘ για νεογνίδια ίδιας ηλικίας κύησης και μεγέθους². Η συχνότητα της νεογνικής υπέρτασης είναι: 0,7 – 3,2 % παρουσιάζεται υπέρταση σε νεογνίδια, που νοσηλεύονται στην ICU, 0,2 % σε υγιή τελειόμηνα νεογνίδια, 8,9 % σε πρόωρα νεογνίδια που νοσηλεύονται στην ICU, 43 % των βρεφών με BPD και κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου παρακολούθησης.

Συμπερασματικά

-Η ΑΠ εξαρτάται από την GA και από το BW. Είναι υψηλότερη στα νεογνίδια με μεγαλύτερη EGA και BW, υψηλότερη στα «ξύπνια» νεογνίδια παρά στα «κοιμισμένα» και είναι υψηλότερη, αυξανόμενη αναλογικά με την αύξηση της ηλικίας, μετά τη γέννηση. Παράγοντες που επιδρούν σε αυτή την αύξηση της ΑΠ είναι η μείωση στη δραστηριότητα και στη σύνθεση των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, όπως επίσης σε ενδογενείς αλλαγές στη μυϊκή λειτουργία. - Η ΣΑΠ, η ΔΑΠ και ΜΑΠ σταδιακά αυξάνουν κατά τη διάρκεια του 1ου μήνα ζωής. - Η ΑΠ αυξάνει πιο γρήγορα στα πρόωρα νεογνίδια σε σχέση μετά τελειόμηνα.

Υπέρταση σε παιδιά και εφήβους

Η υπέρταση στα παιδιά παρουσιάζει μια επιδημική αύξηση. Υψηλή αρτηριακή πίεση παρουσιάζεται στο

3,5% των παιδιών. Μια πρόσφατη μελέτη από τον Hansen έδειξε ότι στις ΗΠΑ η υπέρταση δεν διαγιγνώσκεται σε περισσότερο από το 75% των παιδιών (Healthcare providers fail to diagnose high blood pressure). Η αύξηση της υπέρτασης στα παιδιά οφείλεται σε αυξημένη επιδημική παχυσαρκία και σε καθιστικές συνήθειες. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι το 30% των παχύσαρκων παιδιών έχει υπέρταση³. Η υπέρταση και η παχυσαρκία είναι δύο συνήθεις διαταραχές στον παιδιατρικό πληθυσμό. Μελέτες από τον Couch έδειξαν ότι παχύσαρκα παιδιά, στα οποία ο δείκτης μυϊκής μάζας (BMI) μειώθηκε 8-10%, παρουσίασαν μείωση των τιμών της ΑΠ, 8-10 mmHg. Είναι σημαντικό να γίνονται έγκαιρα η διάγνωση και η θεραπεία της υπέρτασης στα παιδιά για την πρόληψη της εξέλιξης και της βλάβης των οργάνων στόχων (εγκέφαλος, οφθαλμοί, καρδιά, νεφροί). Μια μελέτη από τον Haneviod έδειξε ότι η σοβαρή βλάβη οργάνων στόχων παρουσιάζεται στα υπερτασικά παιδιά. 41% από τα 129 υπερτασικά παιδιά και έφηβοι είχαν LVH σύμφωνα με τα παιδιατρικά κριτήρια και 16% σύμφωνα με τα κριτήρια των ενηλίκων³. Η αναφορά της Αμερικανικής Παιδιατρικής Ακαδημίας συνιστά μετά την ηλικία των 3 ετών να μετράται η ΑΠ σε όλα τα παιδιά κανονικά. Η προτιμότερη μέθοδος μέτρησης της ΑΠ είναι διά της ακουστικής μεθόδου. Για να τεκμηριωθεί η διάγνωση της υπέρτασης θα πρέπει η ΑΠ να μετράται συνεχώς. Βασική πηγή λάθους είναι η χρησιμοποίηση λανθασμένης περιχειρίδας. Η μικρή περιχειρίδα υπερεκτιμά την ΑΠ. Η μεγαλύτερη περιχειρίδα υποεκτιμά την ΑΠ. Το πλάτος της περιχειρίδας θα πρέπει να καλύπτει το 40% του βραχίονα μεταξύ ακρωμίου και ωλέκranου. Το μήκος της περιχειρίδας θα πρέπει να καλύπτει το 80-100% της περιμέτρου του βραχίονα. Το πλάτος με το μήκος της περιχειρίδας θα πρέπει να έχουν σχέση 1:2. Οι κατάλληλες συνθήκες μέτρησης ΑΠ στα παιδιά είναι ότι θα πρέπει να προετοιμάσουμε το παιδί για μέτρηση ΑΠ, να είναι καθιστό για 5 min με όρθιο τον κορμό και το (ΔΕ) χέρι στο επίπεδο της καρδιάς και τα πόδια να εφάπτονται στο δάπεδο. Εάν ένα παιδί έχει ΑΠ >90η ΕΘ: Θα πρέπει να επαναληφθεί η μέτρηση της ΑΠ 2 φορές στο ίδιο γραφείο, που έγινε η πρώτη μέτρηση. Θα πρέπει να υπολογίσουμε τον μέσο όρο της συστολικής και της διαστολικής ΑΠ. Τυπικά στα παιδιά παρουσιάζεται 10-15% μείωση των τιμών της

ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύκτας. Η 24ωρη καταγραφή μπορεί να διαγνώσει μια φυσιολογική πτώση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύκτας, αύξηση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύκτας. Όταν οι μετρήσεις της ΑΠ σε ένα παιδί στο γραφείο είναι φυσιολογικές και η ABPM θέτει τη διάγνωση της υπέρτασης, μιλάμε για κεκαλυμμένη υπέρταση. Μια μελέτη κεκαλυμμένης υπέρτασης από τη McNiece έδειξε ότι 7,6% από συνολικά 592 παιδιά ηλικίας 6-18 ετών είχε υπέρταση. Τα παιδιά αυτά είχαν LVMI (αριστερής κοιλιακής μάζας index) που αντιστοιχούσε σε πραγματικά υπερτασικά παιδιά. Με τον όρο υπέρταση «λευκής μπλούζας» εννοούμε ότι ένα παιδί έχει ΑΠ >95η Εθ στο ιατρείο ή στην κλινική, όμως έχει φυσιολογική ΑΠ σε εξωτερική βάση. Σε μερικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι μερικά παιδιά μπορεί να βρίσκονται στο στάδιο «προϋπέρτασης» που μπορεί να εξελιχθεί σε υπέρταση.

Κλινική και εργαστηριακή αξιολόγηση

Παιδιά με τιμές πίεσης πάνω από την 90ή εκατοστιαία θέση χρειάζονται επαναξιολόγηση της πίεσης, με μετρήσεις στο ιατρείο και εκτός ιατρείου. Αν σε επόμενες μετρήσεις η πίεση είναι κάτω από την 90ή θέση, δεν χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος, ενώ σε τιμές μεταξύ 90ής και 95ης θέσης, απαιτείται συστηματική παρακολούθηση της πίεσης. Αν η πίεση είναι στην 95η θέση ή σε μεγαλύτερη, τότε χρειάζεται κλινική και εργαστηριακή αξιολόγηση. Οι μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι είναι χρήσιμες στα παιδιά για τη διάγνωση των φαινομένων της υπέρτασης της λευκής μπλούζας και της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η επιλογή αξιόπιστου πιεσόμετρου, κατάλληλης περιχειρίδας και σωστών συνθηκών μέτρησης. Σε όλα τα παιδιά με αυξημένη πίεση είναι απαραίτητο να ληφθούν λεπτομερείς πληροφορίες για το οικογενειακό ιστορικό (γονείς με υπέρταση, καρδιαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, κληρονομούμενα νεφρικά ή ενδοκρινικά νοσήματα που συνδέονται με υπέρταση). Εξετάζουμε το ατομικό ιστορικό, το περιγεννητικό ιστορικό (βάρος και ηλικία γέννησης, προβλήματα κατά την κύηση), νεφρικά, καρδιακά, νευρολογικά και ενδοκρινικά νοσήματα, συμπτώματα δευτεροπαθούς υπέρτασης ή βλάβης οργάνων-στόχων, συνήθειες ζωής (διατροφή, άσκηση), λήψη φαρμάκων και άλλων ουσιών.

Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ θεωρείται απαραίτητη στα παιδιά για την αρχική επιβεβαίωση της διάγνωσης της υπέρτασης. Σε παιδιά υπό θεραπεία μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της ανθεκτικής υπέρτασης, για την επιβεβαίωση της ρύθμισης σε παιδιά με βλάβη οργάνων στόχων και όταν υπάρχουν συμπτώματα ενδεικτικά υπότασης. Η ABPM επιτρέπει στους κλινικούς να παρατηρήσουν την ΑΠ των παιδιών 2-4 φορές/ώρα για 24 ώρες. Τα παιδιά θα πρέπει να συνεχίσουν τις φυσιολογικές τους δραστηριότητες κατά την 24ωρη καταγραφή. Είναι επιτυχής στα παιδιά και στα βρέφη >5 ετών. Γίνεται διάγνωση της υπέρτασης με το ABPM, που διαφορετικά θα μπορούσε να διαφύγει. Η εφαρμογή της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ αποκαλύπτει φαινόμενα, όπως η «υπέρταση της λευκής μπλούζας» (white coat hypertension), η συγκεκαλυμμένη υπέρταση (masked hypertension) και η εξάλειψη της νυκτερινής πτώσης (non-dipping), των οποίων η διάγνωση διαφεύγει όταν η αξιολόγηση της ΑΠ γίνεται μόνο με μετρήσεις στο ιατρείο.

Για τον έλεγχο της βλάβης οργάνων στόχων από την υπέρταση, θα πρέπει να γίνεται υπερηχογράφημα καρδιάς (υπολογισμός της μάζας της αριστερής κοιλίας, διορθωμένης για το ύψος του παιδιού). Η υπερηχογραφική μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (IMT) στα παιδιά φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με τη δυσλιπιδαιμία και την παχυσαρκία, αλλά και με την αυξημένη πίεση. Όμως δεν προτείνεται ως απαραίτητη εξέταση στα παιδιά. Για τη διαπίστωση νεφρικής βλάβης, η υπολογιζόμενη σπειραματική διήθηση (eGFR, εξίσωση Schwartz) και η λευκωματουρία θεωρούνται αξιόπιστοι δείκτες στα παιδιά. Αντίθετα, ο ρόλος της μικρολευκωματινουρίας στην ιδιοπαθή υπέρταση των παιδιών δεν έχει διευκρινιστεί, αν και συχνά συνυπάρχει με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Η βυθοσκοπηση είναι χρήσιμη για την αποκάλυψη πρώιμης βλάβης των αρτηριών. Οι πιο συχνές αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης στα παιδιά είναι τα νεφροπαρεγχυματικά νοσήματα με συχνότητα 34-79%, τα νεφραγγειακά νοσήματα με συχνότητα 12-13%, όπως στένωση νεφρικής αρτηρίας, θρομβώσεις νεφρικών φλεβών και αρτηριών, στένωση ισθμού αορτής, πολυκυστικοί νεφροί, νευροϊνωμάτωση, νόσος Takayasu, όγκοι Wilms. Οι ενδοκρινοπάθειες στα παιδιά είναι πιο σπάνιες, με συχνότητα 0,05 -6%, όπως συγγενής

υπερπλασία επινεφριδίων, συγγενής υπεραλδοστερονισμός, φαιοχρωμοκύτωμα, σύνδρομο Cushing. Άλλα αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης στα παιδιά είναι διάφορα φάρμακα, όπως συμπαθητικομιμητικά (και αμφεταμίνες), γλυκοκορτικοειδή, κυκλοσπορίνη. Επίσης λοιμώξεις, χωροκατακτητικές βλάβες, εγκαύματα και ορθοπεδικοί τραυματισμοί. Ο ισουλινοεξαρτώμενος ΣΔ μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, μέσω κατακράτησης νατρίου, αγγειακής υπεραντιδραστικότητας και διαβητικής νεφροπάθειας, μετά από αρκετά χρόνια από την εμφάνιση του ΣΔ. Η παχυσαρκία μπορεί να προκαλέσει χρόνια νόσο των νεφρών, μέσω αυξημένης αντίστασης της ισουλίνης, αυξημένης φλεγμονής, ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αλδοστερόνης, υπέρταση, ΣΔ και καρδιαγγειακά νοσήματα. Επίσης, η παχυσαρκία μέσω εκλεκτικής αντίστασης στην ισουλίνη -υπερσουλιαιμία-, κατακράτησης νατρίου, αυξημένης ενεργοποίησης του ΚΝΣ και αλλοιωμένης αγγειακής λειτουργίας μπορεί να προκαλέσει υπέρταση. Τα πιο συχνά αίτια αρτηριακής υπέρτασης σε παιδιά ηλικίας από 12 έως 18 ετών είναι ιδιοπαθής υπέρταση, ιατρογενείς αιτίες, νεφροπαρεγχυματικό νόσημα, νεφραγγειακή νόσος και λιγότερο συχνές, η ενδοκρινολογία και η στένωση αορτής.

Η κλινική συμπτωματολογία υπέρτασης στα παιδιά εμφανίζεται ως εξής: Συχνά εμφανίζεται ασυμπτωματική. Μια πρόσφατη μελέτη του Croix έδειξε ότι το 5% των παιδιών με υπέρταση που δεν θεραπεύθηκαν παρουσίασε 1-4 συμπτώματα και 14% εμφάνισε >4 συμπτώματα. Τα 3 πιο συνηθισμένα συμπτώματα είναι: κεφαλαλγία, δυσκολία κατά τη διάρκεια του ύπνου, κούραση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Αυτά τα συμπτώματα μειώθηκαν με τη θεραπεία. Επίσης μπορεί να παρουσιάσουν διαταραχή ανάπτυξης, ναυτία ή/και εμέτους, λήθαργο, ευερεθιστότητα, οπτικές διαταραχές, καρδιακή ανεπάρκεια, σπασμούς, εγκεφαλικά επεισόδια, πάρεση προσωπικού.

Όσον αφορά τη διαγνωστική προσέγγιση του υπερτασικού παιδιού, αυτή πρέπει να περιλαμβάνει: γενική αίματος, ηλεκτρολύτες ορού, κρεατινίνη, ουρία, ασβέστιο, ουρικό οξύ, χοληστερίνη, γενική ούρων, κ/α ούρων, PRA - αλδοστερόνη, U/SNOK, Echo καρδιάς, συλλογή ούρων για κατεχολαμίνες και μετανεφρίνες, στεροειδή πλάσματος και ούρων. Θα πρέπει να γίνει 24ωρη καταγραφή ΑΠ (Holter), εάν υπάρχει υποψία

στένωσης νεφρικής αρτηρίας DTPA με καπτοπρίλη, και θα πρέπει να εκτιμηθεί από ειδικό η διενέργεια νεφρικής αγγειογραφίας ή MRI αγγειογραφίας, που είναι λιγότερο επεμβατική. Εκατοστιαίες θέσεις ΑΠ για αγόρια και κορίτσια ηλικίας 3-16 ετών σύμφωνα με το ύψος αναφέρονται στον **Πίνακα 1**. Μετά τη διάγνωση της υπέρτασης θα πρέπει να αποκλείσουμε δευτεροπαθείς αιτίες.

Η ΑΠ θα πρέπει να μετράται και στα δύο χέρια και στο πόδι, για αποκλείσουμε τη στένωση τα αορτής. Σε παχύσαρκα παιδιά με υπέρταση γίνεται έλεγχος για μείζονες διαταραχές του ύπνου, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο BEARS. Λαμβάνεται λεπτομερές ιστορικό για προβλήματα κατά τη διάρκεια του ύπνου, για υπερβολική μείωση του ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας, για την αφύπνιση κατά τη διάρκεια της νύκτας και εάν ροχαλίζουν κατά τη διάρκεια του ύπνου. Θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για δευτεροπαθή υπέρταση, όταν διαπιστώσουμε σοβαρού βαθμού υπέρταση και υπάρχει κλινική συμπτωματολογία, ή όταν υπάρχουν ευρήματα προσβολής οργάνων στόχων. Οι ενδείξεις διερεύνησης δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι η αιφνίδια εμφάνιση υπέρτασης, η ανθεκτική υπέρταση, τα επεισόδια υπερτασικής κρίσης (διαστολική υπέρταση κατά τη διάρκεια της νύκτας), η αιφνίδια επιδείνωση ελέγχου ΑΠ, η προσβολή οργάνων στόχων (καρδιά, νεφροί, οφθαλμοί, αρτηριακό δίκτυο) και η αρτηριακή υπέρταση στη νεφρική μεταμόσχευση (παραμονή των ιδίων νεφρών). Κατά την κλινική εξέταση γίνεται μέτρηση ΑΠ στα χέρια και στα πόδια, προσεκτική ψηλάφηση των σφυγμών στα χέρια και στα πόδια, που μπορούν να μας βοηθήσουν στη διάγνωση της στένωσης αορτής. Ευρήματα όπως αμφίβουλα γεννητικά όργανα μας δείχνουν συγγενή υπερπλασία επινεφριδίων. Η παρουσία café au lait κηλίδων είναι σημεία γενετικού νοσήματος, όπως νευροϊνωμάτωση. Τα κλινικά ευρήματα ενδοκρινολογίας, η κεντρική παχυσαρκία, το πανσληνοειδές προσωπίδιο, η διόγκωση θυρεοειδούς αδένος συνηγορούν υπέρ δευτεροπαθούς υπέρτασης. Τα κλινικά σημεία νεφρικής ή νεφραγγειακής νόσου, όπως ψηλαφητή μάζα στους νεφρούς, διόγκωση νεφρών, οίδημα, ήχοι στην κοιλιακή χώρα, συνηγορούν υπέρ νεφροπαρεγχυματικής νόσου, νεφραγγειακής νόσου ή στένωση αορτής.

Οι απαραίτητες εξετάσεις για τη διερεύνηση της

Πίνακας 1. ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΕΣ ΘΕΣΕΙΣ ΑΠ ΓΙΑ ΑΓΟΡΙΑ ΚΑΙ ΚΟΡΙΤΣΙΑ ΗΛΙΚΙΑΣ 3-16 ΕΤΩΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟ ΥΨΟΣ

ΑΠ	Ηλικία (έτη)	Εκατοστιαίες θέσεις ύψους για αγόρια				Εκατοστιαίες θέσεις ύψους για κορίτσια			
		5η	25η	75η	95η	5η	25η	75η	95η
Συστολική (mmHg)	3	104	107	111	113	104	105	108	110
	6	109	112	115	117	108	110	112	114
	10	114	117	121	123	116	117	120	122
	13	121	124	128	130	121	123	126	128
	16	129	132	136	138	125	127	130	132
Διαστολική (mmHg)	3	63	64	66	67	65	65	67	68
	6	72	73	75	76	71	72	73	75
	10	77	79	80	82	77	77	79	80
	13	79	81	83	84	80	81	82	84
	16	83	84	86	87	83	83	85	86

υπέρτασης στα παιδιά και στους εφήβους σύμφωνα με την American Task Force (1996) είναι: α) στο πρώτο στάδιο, γενική αίματος, γενική + κ/α ούρων, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, Ca, P, γλυκόζη, λιπιδαιμικό profil, υπερηχογράφημα νεφρών, ουρητήρων, ουροδόχου κύστεως, β) στο δεύτερο στάδιο, DMSA scan νεφρών, ανιούσα κυστεογραφία, νεφρόγραμμα με ή χωρίς καπτοπρίλη, ρενίνη, αλδοστερόνη, κατεχολαμίνες και μετανεφρίνες σε ούρα 24ώρου και γ) στο τρίτο στάδιο, εάν διαπιστώσουμε κλινικά ευρήματα στένωσης νεφρικής αρτηρίας, MRI αγγειογραφία, νεφρική αγγειογραφία και επίπεδο ρενίνης στη νεφρική φλέβα. Σε περίπτωση που έχουμε αρτηριακή υπέρταση σταδίου II και ευρήματα στη γενική ούρων, όπως αιματουρία, κυλίνδρους και λευκωματουρία, θα πρέπει να γίνει ποσοτικός προσδιορισμός του λευκώματος ούρων 24ώρου και της κρεατινίνης. Εάν το λεύκωμα είναι >1 gr/24h, θα πρέπει να γίνει διαδερμική βιοψία νεφρού, για έλεγχο νεφροπάθειας, όπως εστιακή σπειραματο-

σκλήρυνση ή μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα.

Συμπερασματικά, η ΑΠ θα πρέπει να μετράται μία φορά ανά έτος στα παιδιά ηλικίας >3 ετών. Τρεις διαφορετικές μετρήσεις αυξημένης ΑΠ (>95η ΕΘ για την ηλικία, το ύψος και το φύλο) σε διαφορετικές επισκέψεις πρέπει να γίνονται για να τεθεί η διάγνωση της υπέρτασης. Παιδιά με τη διάγνωση της ιδιοπαθούς υπέρτασης θα πρέπει να εξετασθούν για τους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακού νοσήματος (λιπίδια, γλυκόζη, BMI).

Αντιμετώπιση υπέρτασης με μη φαρμακευτικά μέσα

Μη φαρμακευτική αγωγή συνιστάται σε ασθενείς με σταδίου 1 υπέρταση. Αλλαγή τρόπου ζωής (Lifestyle modification) ως πρώτης εκλογής αντιμετώπισης: μείωση του ΒΣ, διαιτητικές τροποποιήσεις (↓ Na, ↑Κ, χαμηλά λιπαρά, λαχανικά, φρούτα), αερόβιες ασκήσεις κίνησης (βάδισι, κολύμπι, ποδή-

λατο, ποδόσφαιρο, τένις). Ο στόχος είναι να μειωθεί ο BMI <85η ΕΘ. Εάν ο BMI: 85η – 95η ΕΘ, τότε θα πρέπει να δοθούν οδηγίες για σταδιακή μείωση του ΒΣ στους εφήβους, έτσι ώστε ο BMI <85η ΕΘ. Εάν ο BMI >95η ΕΘ, τότε θα πρέπει να συστήσουμε στους γονείς σταδιακή μείωση ΒΣ (1-2 Kg/mo) για περαιτέρω μείωση του BMI < 85η ΕΘ. Συνιστάται σε παιδιά με υψηλή ΑΠ και υπέρταση αεροβική άσκηση 40 min, 3-5 ημέρες/ εβδομάδα, αποφυγή >2h την ημέρα σε καθιστικές δραστηριότητες, αποφυγή ζάχαρης, αναψυκτικών, κεκορεσμένων λιπιδίων και άλατος, άφθονα φρούτα, λαχανικά και φυτικές ίνες. Τα ανταγωνιστικά αθλήματα θα πρέπει να περιοριστούν μόνο στη μη ελεγχόμενη υπέρταση, σταδίου 2 – κακοήγη υπέρταση.

Αντιμετώπιση υπέρτασης με φαρμακευτικά μέσα

Θα πρέπει να χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή στα παιδιά και στους εφήβους με υπέρταση όταν υπάρχει κλινική συμπτωματολογία κεφαλαλγία, σπασμοί, σε σταδίου 2 υπέρταση, σε σταδίου 1 υπέρταση όταν η ΑΠ δεν βελτιώνεται με τις αλλαγές τρόπου ζωής μετά από 4-6 μήνες, όταν έχουν προσβληθεί όργανα στόχοι (LVH, αγγεία οφθαλμού, πρωτεϊνουρία). Σε σταδίου 1 υπέρταση σε ασθενείς με ΣΔ ή υπερχοληστεριναιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, παχυσαρκία, χρόνια νεφρική νόσο. Όταν διαπιστώνουμε υψηλή ΑΠ με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιολογικό νόσημα (ΣΔ, υπερχοληστεριναιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, παχυσαρκία, χρόνια νεφρική νόσο).

Οι στόχοι της θεραπευτικής αντιμετώπισης της υπέρτασης είναι: - Η μείωση της θνησιμότητας και των επιπλοκών της υπέρτασης. - Η μείωση της υπερτροφίας (ΑΡ) κοιλίας (LVH). - Η μείωση της απέκκρισης της αλβουμίνης στα ούρα. - Η μείωση εξέλιξης σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας (ESRD). Οι στόχοι της θεραπείας είναι γενικά η ΑΠ <90ή ΕΘ για την ηλικία,

το φύλο και το ύψος του παιδιού. Σε περίπτωση που το παιδί πάσχει από χρόνια νεφρική νόσο, η ΑΠ <75η ΕΘ στα παιδιά χωρίς λευκωματουρία και ΑΠ <50ή ΕΘ στα παιδιά με λευκωματουρία.

Αντιυπερτασικά φάρμακα (Πίνακας 2)

-Διουρητικά (θειαζίδες, διουρητικά της αγκύλης) - Α-MEA (αναστολείς της αγγειοτασίνης) - ARBs (αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης) - CCBs (αναστολείς διαύλων Ca) – Β-αναστολείς. Σε περίπτωση υπερτασικής κρίσης με τιμές ΑΠ> 170/120 mmHg, ο ασθενής θα πρέπει να νοσηλευθεί στην Εντατική Μονάδα για χορήγηση φαρμάκων και παρακολούθηση με monitor. Χορηγούμε νιφεδιπίνη υπογλωσσίως με δόση 0,25 mg/Kg/δόση, υδραλαζίνη με δόση 0,2- 0,5 mg/Kg/δόση x 4/24h, λαμπεταλόλη με δόση 1-3mg/Kg, νιτροπρωσσικό με δόση 1-8 μm/Kg/miniv. Θα πρέπει να μειώσουμε σταδιακά την αρτηριακή πίεση κατά 25% στο 1ο 8ωρο και στη συνέχεια περαιτέρω μείωση σε 1-2 24ωρα.

Συμπέρασμα

Η υπέρταση και η παχυσαρκία στα παιδιά αυξάνονται τα τελευταία χρόνια. Συνιστάται μέτρηση της ΑΠ σε κάθε επίσκεψη με την κατάλληλη περιχειρίδα, χρησιμοποιώντας τις καμπύλες φύλου, ηλικίας και ύψους, και να ακολουθούνται οι συστάσεις της Αμερικανικής Παιδιατρικής Ακαδημίας. Είναι σημαντικό να συστήνουμε στα παιδιά και στους εφήβους αλλαγή του τρόπου ζωής και διατροφής για μείωση του ΒΣ στα παχύσαρκα παιδιά. Η εμφάνιση της δευτεροπαθούς υπέρτασης στα παιδιά έχει άμεση σχέση με το επίπεδο της ΑΠ (σοβαρού βαθμού ή όχι) και συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία των παιδιών. Ο στόχος μας είναι η έγκαιρη διάγνωση, αντιμετώπιση και πρόληψη της ιδιοπαθούς και δευτεροπαθούς υπέρτασης στα παιδιά, με αποτέλεσμα τη μείωση των απώτερων επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα και τους νεφρούς. ■

Πίνακας 2. ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Κατηγορία	Φάρμακο	Ημερήσια δόση (mg/Kg)	Δόσεις/ημέρα
Διουρητικά	Υδροχλωροθειαζίδη	0,5-1	1
	Χλωραλιδόνη	0,3	1
	Αμιλορίδη	0,4-0,6	1
	Φουροσεμίδα	0,5-2 +	1-2
	Σπιρονολακτόνη	1	1-2
Βήτα αποκλειστές	Ατενολόλη	0,5-1	1-2
	Βισοπρολόλη	2,5-5*	1
	Μετοπρολόλη	0,5-1	1(BA)
	Προπρανολόλη	1	2-3
Ανταγωνιστές Ca	Αμλοδιπίνη	0,06-0,3	1
	Νιφεδιπίνη	0,25-0,5	1-2(BA)
	Φελοδιπίνη	2,5*	1
Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA)	Εναλαπρίλη	0,08-0,6	1
	Καπτοπρίλη	0,3-0,5+	2-3
	Κιναπρίλη	5-20*	1
	Λισινοπρίλη	0,08-0,6	1
	Ραμιπρίλη	2,5-6*	1
	Φοσινοπρίλη	0,1-0,6	1
Αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης	Βαλσαρτάνη	2	1
	Ιρβεσατράνη	75-150*	1
	Καντεσαρτάνη	0,16-0,5	1
	Λοσαρτάνη	0,75-1,44	1
	Ολμεσαρτάνη	10-40*	1
*δόση/ημέρα σε mg	+ : ανά δόση	BA: βραδείας αποδέσμευσης	

ABSTRACT

Hypertension in children and adolescents

A. Kapogiannis

Hypertension in children is a growing epidemic the last two decades. The actual prevalence on clinical HTN in children and adolescents is ~ 3,5%. The prevalence of persistently elevated BP (formerly termed "prehypertension" including BP values from the 90th to 94th percentiles or between 120/80 and 130/80 mmHg in adolescents) is also ~ 2,2% to 3,5% with higher rates among children and adolescents, who have overweight and obesity. Hypertension is encountered in up 3% of neonates and occurs more frequently in neonates requiring hospitalization in the intensive care units. Why the rise in childhood hypertension? A) Increasing epidemic of childhood obesity. B) Sedentary life styles. C) Epidemiologic studies indicate, that about 30% of obese children, have hypertension. Why is it important to diagnose and treat hy-

pertension in childhood? To prevent progression and target organ damage of the brain, heart and kidneys. Pediatric classifications: A) Elevated BP- average SBP/DBP >90th and < 95th percentile for gender, age and height. B) Stage 1 SBP/DBP ≥ 95th + 5 mmHg. C) Stage 2 SBP/DBP ≥ 99th + 5 mmHg. Secondary hypertension in children <6 years of age may be seen in up 2,5%. Renal parenchymal disease and renovascular abnormalities accounted for 34% to 79%. Renovascular diseases was present in 12% to 13%. Essential or primary hypertension may be seen in up 1% in adolescents. Clinical symptomatology of HTN, diagnosis and evaluation involves a thorough history, physical examination and laboratory tests. Management is multifaceted. This includes non-pharmacological, with life style modifications and pharmacologic treatment.

KEY WORDS: hypertension; ABPM; White coat hypertension (WCH); Masked hypertension (MH); BMI; no-pharmacological and pharmacological treatment

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Joseph T. Flynn, David C. Kaelber, Carissa M. Baker-Smith, Douglas Blowey, Aaron E. Carroll, Stephen R. et al Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. SUBCOMMITTEE ON SCREENING AND MANAGEMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN. Pediatrics, 2017; 140;pii: e20171904.
2. Harer MW, Kent AL. Neonatal hypertension, an educational review. Pediatric Nephrology 2018 Jul 5.
3. Gregory B Luma, MD, and Roseann T. Spiotta MD, Jamaica Hospital Medical Center, Family Medicine Residency Program, New York, New York. Hypertension in children and adolescents. Am Fam Physician. 2006;73:1558-68.
4. Στεργίου ΓΣ, Βαζαίου Α, Στεφανίδης Κ, Καπόγιαννης Α, Γεωργακόπουλος Δ, Δούμα Σκ. α. Ελληνική Εταιρία Υπέρτασης. Υπέρταση στα Παιδιά και στους Εφήβους: Διάγνωση διερεύνηση και αντιμετώπιση, Κείμενο συμφωνίας Ελληνικής Εταιρίας Υπέρτασης. Αρτηριακή Υπέρταση 2011;20,1: 13-25.
5. Empar Lurbe, Renata Cifkova, J. Kennedy Cruickshank, Michael J. Dillon,
6. Isabel Ferreira, Cecilia Invitti, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertension 2009;27: 1719-42.

Αιματουρία στα παιδιά - Πότε πρέπει να ανησυχήσει ο παιδίατρος ;

Ν. Στεργίου

Παιδίατρος – Παιδονεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αιματουρία είναι συχνό εύρημα στον παιδιατρικό πληθυσμό με συχνότητα 41/1000 παιδιά να παρουσιάζουν μικροσκοπική αιματουρία και 1,3/1000 παιδιά μακροσκοπική αιματουρία. Η διαγνωστική προσέγγιση ποικίλλει καθώς δεν χρήζουν όλα τα παιδιά της ίδιας διερεύνησης. Η αρχική διερεύνηση ανήκει στον γενικό παιδίατρο με στόχο τη διαπίστωση της αιματουρίας, την αναγνώριση συνήθων αιτιών που την προκάλεσαν, καθώς και ποια αιματουρία υποδηλώνει σοβαρή νεφρική νόσο που χρήζει παραπομπής στον παιδονεφρολόγο. Η αιματουρία υποδηλώνει πρωτοπαθή νεφρική νόσο, τραυματισμό ή ανατομική ανωμαλία και διακρίνεται σε μακροσκοπική και μικροσκοπική. Μερικές φορές η προέλευση του αίματος στα ούρα δεν είναι από το ουροποιητικό σύστημα ή η ερυθρή χροιά των ούρων δεν οφείλεται σε ερυθρά αιμοσφαίρια. Τα αίτια της αιματουρίας διακρίνονται σε εξωνεφρικά και σε νεφρικά που διακρίνονται σε σπειραματικά και μη-σπειραματικά. Είναι σημαντι-

κός ο διαχωρισμός της αιματουρίας σε σπειραματικής ή μη-σπειραματικής αιτιολογίας και αυτό γίνεται με τη μικροσκόπηση αντιθέτου φάσεως (Phase contrast). Έτσι επιβεβαιώνεται η προέλευση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η αρχική διερεύνηση της αιματουρίας μπορεί να γίνει από τον γενικό παιδίατρο στο πλαίσιο της πρωτοβάθμιας υγείας. Η καλή λήψη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και η λεπτομερής κλινική εξέταση προδικάζουν σε μεγάλο βαθμό την τελική διάγνωση του αιτίου της αιματουρίας. Δεν χρήζουν όλα τα παιδιά της ίδιας διερεύνησης, όμως όλα τα παιδιά με αιματουρία χρειάζονται γενική ούρων και μικροσκοπική ανάλυση (Phase contrast). Αναλόγως των αποτελεσμάτων αυτών, ακολουθείται ο εξατομικευμένος έλεγχος για κάθε παιδί. Άμεση διερεύνηση της αιματουρίας και παραπομπής στον παιδονεφρολόγο χρήζουν τα παιδιά που παρουσιάζουν: λευκωματουρία, κυλίνδρους, οίδημα, υπέρταση και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: αιματουρία, γενική ούρων, phase contrast, διαγνωστική προσέγγιση

Εισαγωγή

Η αιματουρία είναι συχνό εύρημα στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η διαγνωστική προσέγγιση ποικίλλει διότι δεν χρήζουν όλα τα παιδιά με αιματουρία της ίδιας δι-

ερεύνησης. Η αρχική διερεύνηση ανήκει στον γενικό παιδίατρο με στόχο τη διαπίστωση της αιματουρίας, την αναγνώριση συνήθων αιτιών που την προκάλεσαν και ποια αιματουρία υποδηλώνει σοβαρή νεφρική

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Ν. Στεργίου, E-mail: nikolaosstergiou1@gmail.com

Τηλέφωνο: 6944348621

Πίνακας 1a. ΑΙΤΙΑ ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑΣ

ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΑ	ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ	ΜΗ-ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ
Ουρολοίμωξη	Οξεία μεταλοιμώδης ΣΝ	Τραύμα
Τραύμα	Αλλεργική πορφύρα (HPS)	Υδρονέφρωση
Λίθος	IgA νεφροπάθεια	Πολυκυστικοί νεφροί
Αιμαγγείωμα	Μεσαγγειοτριχοειδική ΣΝ	ΚΟΠ
	Νεφρίτιδα του ΣΕΛ	Διάμεση νεφρίτιδα
	Καλοήθης οικογενής αιματουρία	Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (HUS)
	Σύνδρομο Alport	Όγκος Wilms
	Θρόμβωση νεφρικής φλέβας	
	Θηλώδης νέκρωση	
	Φλοιώδης νέκρωση	

νόσο που χρήζει παραπομπής στον Παιδονεφρολόγο¹⁻³.

Ορισμός

Αιματουρία σημαίνει ερυθρά αιμοσφαίρια στα ούρα. >5 ερυθρά/κοπ κατά τη μικροσκόπηση δείγματος ούρων από 2 ή 3 καταλλήλως ληφθέντα δείγματα ούρων, 1(+) ή περισσότερο στο stick ούρων σημαίνει μικροσκοπική αιματουρία. Μακροσκοπική αιματουρία σημαίνει ερυθρά >200 κοπ και αναγνωρίζεται με γυμνό μάτι. Μερικές φορές παρατηρούνται ερυθρά ούρα χωρίς παρουσία ερυθρών αιμοσφαιρίων όπως συμβαίνει σε παρουσία αιμοσφαιρίνης, μυοσφαιρίνης ή άλλης αιτιολογίας^{1,4}.

Η συχνότητα είναι 1,3/1000 παιδιά με μακροσκοπική αιματουρία και 41/1000 παιδιά με μικροσκοπική αιματουρία. Η μικροσκοπική αιματουρία παρατηρείται με συχνότητα 32/1000 κορίτσια και 14/1000 αγόρια⁴.

Η αιματουρία υποδηλώνει πρωτοπαθή νεφρική νόσο, τραυματισμό ή ανατομική ανωμαλία και διακρίνεται σε μακροσκοπική και μικροσκοπική. Μερικές φορές η προέλευση του αίματος στα ούρα δεν είναι από το ουροποιητικό σύστημα και η ερυθρή χροιά των ού-

Πίνακας 1b. ΑΙΤΙΑ ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑΣ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ - ΠΗΞΗΣ	ΕΚΤΟΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
Αιμορροφιλία	Κολπική αιμορραγία
Αντιπηκτική αγωγή	Παντζάρια
Δρεπανοκυτταρική αναιμία	Χρωστικές
	Μυοσφαιρίνη
	Φάρμακα
	Τεχνητά μέσα

ρων δεν οφείλεται σε ερυθρά αιμοσφαίρια.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της αιματουρίας είναι: η διαταραχή στην ακεραιότητα της βασικής μεμβράνης του σπειράματος προκαλούμενη από φλεγμονή ή ανοσολογικούς παράγοντες, η τοξική προσβολή των νεφρικών σωληναρίων και ο μηχανικός ερεθισμός

των βλεννογόνων του ουροποιητικού συστήματος⁵.

Αίτια της αιματουρίας

Τα αίτια της αιματουρίας διακρίνονται σε εξωνεφρικά και σε νεφρικά που διακρίνονται σε σπειραματικά και μη-σπειραματικά. Επίσης, η αιματουρία μπορεί να οφείλεται σε αιματολογικές διαταραχές και διαταραχές πήξης (**Πίνακας 1α, 1β**). Τα αίτια αιματουρίας στα νεογνήνητα διαφέρουν από τον λοιπό παιδιατρικό πληθυσμό και από τα πιο συχνά είναι η θρόμβωση νεφρικής φλέβας, η θρόμβωση νεφρικής αρτηρίας, η πολυκυστική νόσος των νεφρών που κληρονομείται με τον ΑΥ χαρακτήρα, η αποφρακτική ουροπάθεια, η ουρολοίμωξη, οι αιμορραγίες και οι διαταραχές της πήξης, το τραύμα και ο καθετηριασμός της κύστης, η επινεφριδική νέκρωση και η νεφρασβέστωση, η οποία συνήθως οφείλεται στη χορήγηση της φουροσεμίδης. Συχνά αίτια χρωματισμού των ούρων από φάρμακα και χρωστικές αναφέρονται στον **Πίνακα 2**.

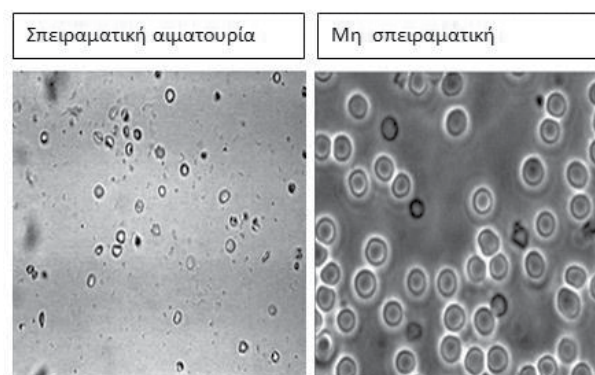
Το χρώμα των ούρων φυσιολογικά είναι κίτρινο-ωχροκίτρινο. Το σκούρο καφέ ή μαύρο υποδηλώνει παρουσία χολοχρωστικών χολής, ομογεντιστικού οξέος, μελανίνης, τυροσίνωσης ή μεθαιμοσφαιρινουρίας. Ο χρωματισμός Coca-Cola ή τσαγιού υποδηλώνει σπειραματική αιματουρία. Το ερυθρό ή ροζ χρώμα των ούρων δείχνει εξωσπειραματική αιματουρία που μπορεί να οφείλεται σε αιμοσφαιρίνη, μυοσφαιρίνη, πορφυρίνες, χλωροκίνη, δεξφεριοξαμίνη, παντζάρια, βατόμουρα, ριφαμπικίνη, χρωστικές τροφών και ουρικά άλατα. Κατά την παρουσία αιμοσφαιρίνης ή μυοσφαιρίνης στα ούρα μετά τη φυγοκέντρηση το υπερκείμενο χρωματίζεται ερυθρό. Η αιμοσφαιρίνη έχει μεγάλο MB (τετραμερές MB: 69000 συνδεδεμένο με πρωτεΐνη και διμερές MB: 34000) και μόνο το διμερές (dimers) διηθείται, έτσι ώστε η αιμοσφαιρινουρία παρατηρείται σπάνια και σε μεγάλου βαθμού αιμόλυση. Όμως η μυοσφαιρίνη είναι μονομερές με MB: 17000, δεν συνδέεται με πρωτεΐνη, έτσι π.χ. στη ραβδομυόλυση εύκολα διηθείται και αποβάλλεται στα ούρα. Τα κυριότερα αίτια μυοσφαιρινουρίας είναι: η ραβδομυόλυση-μυοσκελετικός τραυματισμός, η ιογενής μυοσίτιδα, η υπερνατριαιμία, η υπόταση, στη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, από τοξίνες και οι παρατεταμένοι σπασμοί.

Οι μέθοδοι εξέτασης των ούρων είναι η μικροσκό-

Πίνακας 2. ΣΥΧΝΑ ΑΙΤΙΑ ΧΡΩΜΑΤΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΧΡΩΣΤΙΚΕΣ

Φάρμακα	Χρωστικές
Ριφαμπικίνη	Αιμοσφαιρίνη (Αιμόλυση)
Φεναζοπυριδίνη	Μυοσφαιρίνη
Πυρίδιο	Χολερυθρίνη
Φουραζολιδόνη	Παντζάρια
Σουλφοναμίδες	Βατόμουρα
Νιτροφουραντοίνη	Ουρικά άλατα
Μεθυλντόπα	Serratia marcescens
Λεβοντόπα	Πορφυρινουρία
Μετρονιδαζόλη	Αλκαπτονουρία
Δεξφεριοξαμίνη	Ομογεντιστικό οξύ
Σορβιτόλη σιδήρου	Τυροσίνωση

Εικόνα 1



πηση μετά από φυγοκέντρηση, το dipstick ούρων, η μικροσκόπηση χωρίς φυγοκέντρηση, η μικροσκόπηση σε παρασκευασμένο πλακάκι και η μικροσκόπηση αντίθετης φάσης (Phase contrast). Η εξέταση του φυγοκεντρημένου δείγματος ούρων με τη μέθοδο μι-

κροσκόπησης αντιθέτου φάσεως (Phase contrast) επιβεβαιώνει την προέλευση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και με αυτόν τον τρόπο γίνεται ο διαχωρισμός μεταξύ αιματοουρίας σπειραματικής ή μη-σπειραματικής αιτιολογίας. Στη σπειραματική αιματοουρία η χροιά είναι καφέ ή Coca-Cola, παρατηρούνται ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι και η λευκωματουρία είναι $\geq (+2)$ στην ταινία εμβύθισης. Στη μη σπειραματική αιματοουρία η χροιά είναι ανοικτόχρωμη ερυθρή ή ροζ, μπορεί να υπάρχει τελική αιματοουρία ή θρόμβοι. Η λευκωματουρία είναι $< (+2)$ στην ταινία εμβύθισης^{4,6} (**Εικόνα 1**).

Μακροσκοπική αιματοουρία

Η παρουσία αίματος στα ούρα δίνει εύκολα ερυθρό χρωματισμό. 1 ml αίματος ανά λίτρο είναι αρκετό να δώσει ερυθρή χροιά στα ούρα. Μετά τη φυγοκέντρωση των ούρων το ίζημα είναι ερυθρό, ενώ το υπερκείμενο όχι, σε περίπτωση ερυθρού υπερκείμενου, και αιμοσφαιρίνη (+), υποδηλώνεται αιμόλυση. Η μακροσκοπική αιματοουρία μπορεί να παρουσιάζεται ως αρχική αιματοουρία (αρχή ούρησης) και υποδηλώνει προέλευση από την ουρήθρα ως τελική αιματοουρία (τέλος ούρησης) και δείχνει προέλευση από την ουροδόχο κύστη και πιθανόν από το κυστικό τρίγωνο και ως διάχυτη αιματοουρία που μπορεί να παρατηρηθεί σε βλάβες από τους νεφρούς, τους ουρητήρες ή και την ουροδόχο κύστη.

Τα αίτια της μακροσκοπικής αιματοουρίας διακρίνονται σε σπειραματικά και μη σπειραματικά. Από τα πιο συχνά σπειραματικά αίτια είναι η IgA νεφροπάθεια, το σύνδρομο Alport, η νόσος λεπτής βασικής μεμβράνης, η μεταλοϊμώδης σπειραματονεφρίτιδα, η νεφρίτιδα της αλλεργικής πορφύρας Henoch Schönlein (HSP) και η νεφρίτιδα του συστηματικού ερυθρεματοειδούς λύκου (ΣΕΛ). Από τα μη σπειραματικά αίτια πιο συχνά είναι η ουρολοίμωξη, η στένωση έξω ουρηθρικού στομίου, ο ερεθισμός του περινέου, η ουρολιθίαση/ υπερασβεστιουρία, οι διαταραχές της πήξης και ο όγκος. Υποτροπιάζοντα επεισόδια μακροσκοπικής αιματοουρίας σε άμεση σχέση με λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συνδέονται με IgA νεφροπάθεια, οικογενή αιματοουρία και σύνδρομο Alport. Η μακροσκοπική αιματοουρία με συνοδό κοιλιακό άλγος μπορεί να υποδηλώνει λιθίαση, υδρονέφρωση ή απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος, IgA νεφροπάθεια και αιμορραγική κυστίτιδα⁴.

Μικροσκοπική αιματοουρία

Τα ερυθρά στα ούρα είναι >5 κοπ και (1+) ή και περισσότερο στο stick ούρων (εξέταση αξιόπιστη και σε αραιά ή αλκαλικά ούρα). Η παροδική μικροσκοπική αιματοουρία είναι συχνό εύρημα στα παιδιά με συχνότητα 0,5-4%. Η μικροσκοπική αιματοουρία μπορεί να διαπιστωθεί σε τυχαίο έλεγχο ή αποτελεί τη συνέχεια επεισοδίου μακροσκοπικής αιματοουρίας. Η προέλευσή της μπορεί να είναι από οποιοδήποτε σημείο του ουροποιητικού συστήματος, όμως η παρουσία λευκωματουρίας υποδηλώνει σπειραματοπάθεια.

Οι κύριες αιτίες σπειραματικής αιματοουρίας είναι η υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (οξεία μεταστρεπτοκοκκική, μεσαγγειοτριχοειδική, Henoch Schönlein, IgA νεφροπάθεια ή νεφροπάθεια του συνδρόμου Alport και παραλλαγές της) και η νόσος λεπτής μεμβράνης. Όσον αφορά τα μη σπειραματικά αίτια της αιματοουρίας, αυτά μπορεί να είναι συνήθως αιμορραγία από τα γεννητικά όργανα ή το ορθό, ουρολοίμωξη, υπερασβεστιουρία, λίθος, υδρονέφρωση, νεόπλασμα, τραύμα, λοίμωξη με *Schistosoma haematobium*, υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτις, δρεπανοκυτταρική αναιμία, φυματίωση, κύστεις νεφρών, σύνδρομο οσφυαλγίας- αιματοουρίας και διαταραχές της πήξης^{4,7}.

Σπειραματονεφρίτιδες (ΣΝ)

Οι σπειραματονεφρίτιδες συνιστούν νεφροπάθειες που αφορούν ιδιαίτερα το αγγειώδες σπείραμα του νεφρώνα με συνέπεια τη διαταραχή στην ελεύθερη διακίνηση υγρών και άλλων συστατικών του αίματος (ηλεκτρολύτες, ουρία, κρεατινίνη, λευκώματα). Καθώς και φλεγμονή του αγγειώδους σπείραματος που ιστολογικά αντιστοιχεί σε υπερπλασία των κυτταρικών στοιχείων αυτού ως συνέπεια ενός ανοσολογικού μηχανισμού. Η ταξινόμηση των σπειραματονεφρίτιδων αναφέρεται στον **Πίνακα 3**. Η διαφορική διάγνωση της σπειραματονεφρίτιδας που συσχετίζεται με την τιμή του συμπληρώματος C_3 έχει ως εξής: Εφόσον το C_3 είναι χαμηλό, οι πιθανές διαγνώσεις είναι μεταστρεπτοκοκκική ΣΝ, μεσαγγειοϋπερπλαστική ΣΝ, ΣΕΛ. Ενώ με φυσιολογικό C_3 οι πιθανές διαγνώσεις είναι IgA νεφροπάθεια, αλλεργική πορφύρα (HPS), ιδιοπαθής αγγειίτιδα και ταχέως εξελισσόμενη ΣΝ^{5,8}.

**Πίνακας 3. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ
ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΩΝ**

Αιτιολογική	Μεταλοιμώδης- μεταστρεπτοκοκκική
Ιστολογική	Σ. Alport, Νεφρωνόφθοση
Ανοσολογική	IgA νεφροπάθεια
Στο πλαίσιο συστηματικού νοσήματος	ΣΕΛ
Ιδιοπαθής	
Οξεία ή χρόνια	

**Πίνακας 4. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΒΙΟΨΙΑ
ΝΕΦΡΟΥ ΣΤΗ ΜΕΤΑΛΟΙΜΩΔΗ
ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ**

Οξεία ΣΝ μη στρεπτοκοκκικής αιτιολογίας	μετά την 6η εβδομάδα
Οξεία μεταστρεπτοκοκκική ΣΝ	μετά τον 6ο μήνα
Οξεία μεταστρεπτοκοκκική ΣΝ	με GFR <50%
Οξεία μεταστρεπτοκοκκική ΣΝ	με μακροσκοπική αιματουρία >3 μηνών
Οξεία μεταστρεπτοκοκκική ΣΝ	με χαμηλό C3 >3 μηνών
Οξεία μεταστρεπτοκοκκική ΣΝ	με μικροσκοπική αιματουρία >1 έτους

Οξεία μεταστρεπτοκοκκική ΣΝ

Εξ ορισμού οφείλεται στον β αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας Α που καλλιεργείται στο φαρυγγικό επίχρισμα. Οι πρωτεΐνες T και M χαρακτηρίζουν τα νεφριτιδογόνα στελέχη του μικροβίου και αναλόγως του ορότυπου οι 1, 2, 4, 12, 18 προκαλούν ΣΝ, ενώ οι 49, 55, 57, 60 σχετίζονται κυρίως με δερματικές λοιμώξεις. Η συχνότητα παραμένει άγνωστη διότι σε περίπου 50% των περιπτώσεων η νόσος είναι ελαφριάς βαρύτητας, «υποκλινική». Μετά τη στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα η συχνότητα υπολογίζεται σε 15% και αν συνυπάρχει δερματική λοίμωξη, 25%. Η εμφάνιση της νόσου έχει σποραδικό χαρακτήρα.

Ο συγχρωτισμός, η πυκνή συγκατοίκηση, ο υποσιτισμός, τα εντερικά παράσιτα και οι φτωχές συνθήκες υγιεινής προκαλούν επιδημικού τύπου έξαρση. Η επιρρεπής ηλικία είναι 2-12 ετών, αλλά η συχνότητα είναι 5% <2 ετών. Ακολουθεί 7-21 ημέρες μετά από στρεπτοκοκκική νόσο (αμυγδαλίτις, πυόδερμα). Κλινικά εκδηλώνεται με μακροσκοπική αιματουρία (30-50%) και οίδημα (85%), υπέρταση (90%), ανορεξία, πυρετός, κοιλιακά άλγη, κεφαλαλγία, ολιγοανουρία, που συνθέτουν τη σοβαρή κλινική εικόνα της νόσου. Η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια παρατηρείται στο 5% των περιπτώσεων.

Μακροσκοπική αιματουρία και οίδημα 2-3 ημέρες μετά από αναπνευστική λοίμωξη δεν υποδηλώνει μεταστρεπτοκοκκική ΣΝ. Ο εργαστηριακός έλεγχος

που πρέπει να ληφθεί είναι γενική ούρων, συλλογή ούρων 24ώρου για λεύκωμα, αιματολογικός έλεγχος, ηκτητικότητα, ορολογικός έλεγχος (ASTO, anti-DnaseB), ανοσολογικός έλεγχος: C3, C4, ANA, dsDNA, υπερηχογραφικός έλεγχος ουροποιητικού συστήματος. Ενώ αναλόγως της πορείας της νόσου μπορεί σπάνια να χρειασθεί και νεφρική βιοψία. Η παθογένεια της νόσου σχετίζεται με ανοσολογικό μηχανισμό, συμμετέχουν χημική και κυτταρική ανοσία και ενεργοποίηση του συμπληρώματος C₃, C₄ μέσω της κλασικής οδού, σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων που διηθούν το αγγείο σπείραμα και δημιουργία των «humps». Η βαρύτητα των ιστολογικών αλλοιώσεων είναι ανάλογη της κλινικής εικόνας. Η βλάβη των σπειραμάτων οδηγεί σε μείωση του αρχικού διηθήματος, μείωση της νεφρικής κάθαρσης και ακολουθεί κατακράτηση νερού και ηλεκτρολυτών (κυρίως Νατρίου) που προκαλεί οίδημα, υπέρταση, αναιμία, καρδιακή συμφόρηση και εγκεφαλοπάθεια. Η νόσος έχει ομαλή πορεία, το οίδημα υποχωρεί σε 5-10 ημέρες, η υπέρταση σε 2-3 εβδομάδες, η μακροσκοπική αιματουρία σε 1-3 εβδομάδες. Το συμπλήρωμα C₃ θα πρέπει να επανέλθει εντός φυσιολογικών ορίων (90-180 mg/dl) σε 6-8 εβδομάδες.

Η λευκωματουρία μπορεί να παραμείνει για 2-3 μήνες και η μικροσκοπική αιματουρία για 6-12 μήνες. Υπάρχει πλήρης αποκατάσταση στο 95% των περιπτώσεων. Η επιμονή των της λευκωματουρίας και της αιματουρίας δείχνουν τη χρονιότητα της νόσου και

θέτει τον προβληματισμό διενέργειας βιοψίας νεφρού. Ενδείξεις για βιοψία νεφρού στη μεταλοιμώδη σπειραματονεφρίτιδα αναφέρονται στον **Πίνακα 4**. Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει αντιβιοτικά, χορήγηση υγρών στις βασικές ανάγκες ($300-400 \text{ ml/m}^2$) με νάτριο $1-2 \text{ mEq/Kg/day}$, διουρητικά (φουροσεμίδη, θειαζίδες) σε μη ανταπόκριση στη θεραπεία εφαρμόζεται εξωνεφρική κάθαρση^{5,8}.

IgA νεφροπάθεια

Η IgA νεφροπάθεια αποτελεί την πιο συχνή σπειραματονεφρίτιδα που εκδηλώνεται με μικροσκοπική ή και μακροσκοπική αιματουρία, ενίοτε λευκωματουρία και εναπόθεση της IgA ανοσοσφαιρίνης στο μεσάγγειο. Αποτελεί το 35% των διαγνώσεων σε ασθενείς με μόνιμη μικροσκοπική ή και μακροσκοπική αιματουρία. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι επεισόδια μακροσκοπικής αιματουρίας σε λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού ενδιάμεσως μικροσκοπικής αιματουρίας, λευκωματουρία, υπέρταση, αυξημένη IgA ανοσοσφαιρίνης ορού, ενώ οι ασθενείς έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατά τη διάγνωση.

Αρχικά η πρόγνωση της IgA νεφροπάθειας θεωρήθηκε καλή, όμως η άποψη αυτή έχει αναθεωρηθεί. Οι ασθενείς παρουσιάζουν τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας σε 10-20% των περιπτώσεων IgA νεφροπάθειας στην παιδική ηλικία και τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας 20-40% ως ενήλικες 5-25 έτη μετά τη διάγνωση. Η θεραπεία περιλαμβάνει ανοσοκατασταλτικά, αντιοξειδωτικούς παράγοντες (βιταμίνη E, fishoil), αντιυπερτασικά (α-MEA). Σε κάποιες περιπτώσεις συχνών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συνιστάται αμυγδαλεκτομή⁹.

Σύνδρομο Alport

Πρόκειται για κληρονομική νεφρίτιδα που χαρακτηρίζεται από αιματουρία και νευροαισθητήρια απώλεια ακοής. Μεταλλάξεις στο γονίδιο του τύπου IV του κολλαγόνου έχει ως αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική δομή της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (GBM). Κληρονομείται με το φυλοσύνδετο επικρατούντα χαρακτήρα, έτσι ώστε ο φαινότυπος είναι περισσότερο παθολογικός στους άρρενες. Άλλα γονίδια που κωδικοποιούν συστατικά της GBM κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο ή και με τον αυτοσωμικό

επικρατούντα χαρακτήρα. Παρουσιάζεται με μικροσκοπική αιματουρία και μακροσκοπική αιματουρία σε ταυτόχρονη λοίμωξη του αναπνευστικού, όπως και η IgA νεφροπάθεια, σημαντικό όμως στοιχείο αποτελεί το οικογενειακό ιστορικό χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και βαρηκοΐας.

Αρχικά η αντικειμενική εξέταση είναι φυσιολογική και η λευκωματουρία απουσιάζει. Στη συνέχεια, όμως η λευκωματουρία εμφανίζεται σε αναλογία με την εξέλιξη της νόσου. Οι άρρενες ασθενείς αναπτύσσουν τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, οι θήλεις είναι φορείς του παθολογικού γονιδίου του κολλαγόνου IV, σπάνια αναπτύσσουν τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας και αυτό συμβαίνει σε αργότερο χρόνο. Αρχικά η ακοή είναι φυσιολογική και η απώλειά της αρχίζει στην εφηβεία για τα περισσότερα αγόρια.

Τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου είναι το θετικό οικογενειακό ιστορικό, η εξελισσόμενη βαρηκοΐα, οι διαταραχές του φακού, η διάχυτη οισοφαγική λειομυομάτωση και η παθολογική βασική μεμβράνη (GBM) συνεπεία διαταραχής των α_3 , α_4 και α_5 αλυσίδων του κολλαγόνου IV. Η αρχική διαγνωστική προσέγγιση είναι η βιοψία δέρματος ειδικά στα αγόρια, όπου η απουσία της α_5 αλυσίδας του κολλαγόνου IV της BM της επιδερμίδας υποδηλώνει X-linked AS. Εάν η διάγνωση πιθανολογείται και η βιοψία δέρματος είναι φυσιολογική, η βιοψία νεφρού με μελέτη της δομής και της ανοσοϊστοχημείας της βασικής μεμβράνης (GBM) με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ενδείκνυται. X-linked και το αυτοσωμικό υπολειπόμενο σύνδρομο Alport οδηγούν σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Όσον αφορά τη θεραπεία, χορηγούνται αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA), κυρίως για την αντιπρωτεϊνική τους δράση και πιθανώς σε αργότερο στάδιο ανάλογα και με την εξέλιξη της νόσου, και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα¹⁰.

Οικογενής αιματουρία ή νόσος λεπτής βασικής μεμβράνης

Η νόσος χαρακτηρίζεται από επιμένουσας σπειραματικής αιτιολογίας αιματουρία ως μεμονωμένο σύμπτωμα, η οποία συνήθως είναι μικροσκοπική και ενίοτε μακροσκοπική σε λοιμώξεις. Η πρωτεϊνουρία είναι σπάνια και η νόσος δεν εξελίσσεται σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Μεταδίδεται με τον αυτοσωμι-

κό επικρατούντα χαρακτήρα (και υπολειπόμενο). Είναι απαραίτητη η εξέταση των μελών της οικογένειας για παρουσία αιματουρίας. Η διάγνωση γίνεται εξ αποκλεισμού και δεν χρειάζεται διενέργεια νεφρικής βιοψίας. Έχει καλή πρόγνωση, αλλά χρειάζεται η στενή παρακολούθηση των παιδιών για το ενδεχόμενο ανάπτυξης λευκωματουρίας, υπέρτασης και άλλων ευρημάτων¹⁰.

Διάμεση νεφρίτιδα

Η αιματουρία της νόσου είναι μη σπειραματικής προέλευσης. Παρουσιάζεται σε λοιμώξεις (πυελονεφρίτιδα), σε μεταβολικά νοσήματα που προκαλούν νεφρασβέστωση, ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία και μικρο-/μακροσκοπική αιματουρία, μετά τη λήψη φάρμακων και τοξινών (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη), σε συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες όπως κύστες νεφρών (πολυκυστικοί νεφροί, δυσπλαστικοί νεφροί) και σε νεοπλασμάτα όπως όγκος Wilms (προκαλεί μακροσκοπική αιματουρία).

Αγγειακής αιτιολογίας αιματουρία

Είναι σπάνια. Παρουσιάζεται στη δρεπανοκυτταρική αναιμία ως μακροσκοπική αιματουρία (1%) και ως μικροσκοπική αιματουρία (16%). Είναι ανώδυνη, ποικίλης βαρύτητας και συχνά ετερόπλευρη (ΑΡ). Επίσης, παρουσιάζεται μετά από τραύμα και διενεργείται CT scan εφόσον έχουμε >50 ερυθρά/κοπ για έλεγχο ρήξης ουροδόχου κύστης και κατάγματος πυέλου.

Λιθίαση ουροποιητικού συστήματος

Παρουσιάζει ποικίλη συμπτωματολογία, όπως κολικός νεφρού, κοιλιακό άλγος, ουρολοίμωξη, μακροσκοπική αιματουρία, ασυμπτωματική μικροσκοπική αιματουρία, και συχνά είναι τυχαίο εύρημα σε απεικονιστικό έλεγχο. Ατομικό ιστορικό σημαντικό για τις συνθήκες δημιουργίας του λίθου. Το οικογενειακό ιστορικό συνήθως θετικό για νεφρολιθίαση. Ο εργαστηριακός έλεγχος των ούρων περιλαμβάνει δείγμα ούρων (2η πρωινή ούρηση) για Ca/Cr, το οποίο όταν είναι >0,24, είναι παθολογικό για παιδιά >6 ετών. Στη συλλογή ούρων 24ώρου, το Ca ούρων είναι παθολογικό όταν είναι >4 mg/kg BΣ/24ωρο. Λιγότερο συχνές μεταβολικές διαταραχές στη λιθίαση είναι η υπερουρικήουρία, η υποκιτρουρία, η υπεροξαλουρία και η κυστινουρία. Ο απεικονιστικός έλεγχος περιλαμβάνει απλή ακτινο-

γραφία NOK, υπερηχογράφημα νεφρών - ουροδόχου κύστης, CT χωρίς σκιαγραφικό και ενδοφλέβια πυελογραφία (IVP).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση ποικίλλει. Στα παιδιά όταν ο λίθος είναι <5 mm μπορεί να αποβληθεί αυτόματα σε ποσοστό 50%. Αν ο λίθος είναι >6 mm χρήζει ουρολογικής παρέμβασης αναλόγως, με εξωσωματική λιθοτριψία, λιθοτριψία με κυστεοσκόπηση ή διαδερμική λιθοτριψία. Η υποτροπή της λιθίασης εξαρτάται από τους προδιαθεσικούς παράγοντες. Η σύνθεση του λίθου και τα αποτελέσματα εκ του μεταβολικού ελέγχου των ούρων καθορίζουν την προφυλακτική αγωγή. Η άφθονη λήψη νερού, η δίαιτα χαμηλή σε πουρίνες και η μειωμένη πρόσληψη Na⁺ είναι μια ασφαλής οδηγία σε κάθε είδους λιθίαση.

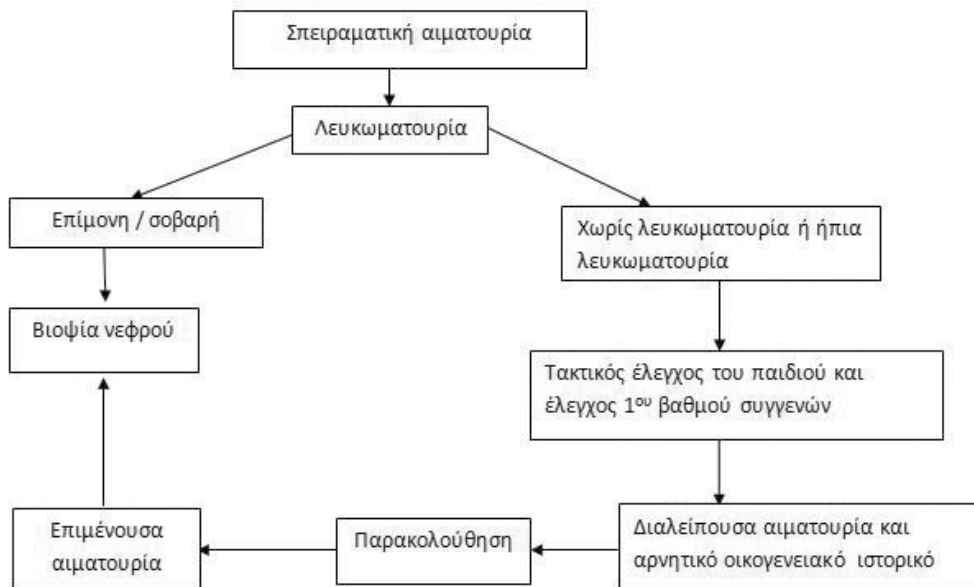
Υπερασβεστιουρία

Στην υπερασβεστιουρία, η αιματουρία είναι συνήθως μικροσκοπική, ιδιαίτερα επί απουσίας λίθου. Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει διάχυτο κοιλιακό άλγος, δυσουρία ή συχνουρία. Το οικογενειακό ιστορικό είναι συχνά θετικό για λιθίαση. Ο παθογενετικός μηχανισμός της αιματουρίας χωρίς την παρουσία λίθου δεν είναι διευκρινισμένος. Για τη θεραπεία της υπερασβεστιουρίας συνιστάται: άφθονη λήψη υγρών, διαιτητικές οδηγίες για χαμηλή πρόσληψη πουρινών και περιορισμός της πρόσληψης Na⁺. Χορηγούνται θειαζιδικά διουρητικά (υδροχλωροθειαζίδη). Η βιβλιογραφία δεν συμφωνεί με τον διαιτητικό περιορισμό πρόσληψης Ca διότι αυτό έχει αρνητική επίδραση στο μεταβολισμό των οστών. Χωρίς αντιμετώπιση, 15% των παιδιών με υπερασβεστιουρία σχηματίζουν λίθο στα επόμενα 4-6 έτη¹¹.

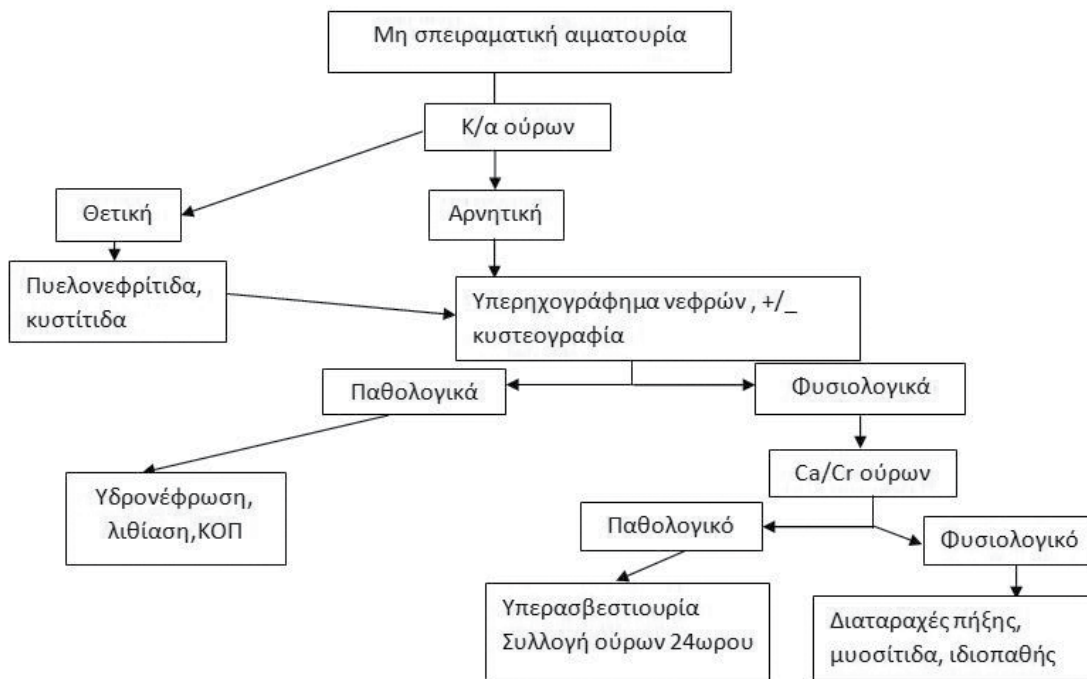
Διαγνωστική προσέγγιση της αιματουρίας

Η πολύ καλή λήψη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και η λεπτομερής κλινική εξέταση προδικάζουν σε μεγάλο ποσοστό την τελική διάγνωση του αιτίου της αιματουρίας. Από τη λήψη ιστορικού μπορούμε να πληροφορηθούμε τη συχνότητα και δυσουρία, την οσφυαλγία, τον κολικό νεφρού, τους πόνους αρθρώσεων, το εξάνθημα, την αιμορραγική τάση, την κώφωση και το οικογενειακό ιστορικό. Από την αντικειμενική εξέταση μπορούμε να διαπιστώσουμε οίδημα, υπέρταση, αυξημένη πίεση στη

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑΣ



ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΜΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑΣ



Πίνακας 5. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ 1ΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑΣ**Γενική ούρων (ερυθρά, πυοσφαίρια, κύλινδροι, λεύκωμα)**

Κ/α ούρων

Κρεατινίνη, K^+ ορού

ASTO, anti-DNAse

Ιολογικός έλεγχος

 C_3 , C_4

Κ/α φαρυγγικού (ή δερματικής βλάβης)

Μέτρηση ΑΠ

Υπερηχογραφικός έλεγχος ουροποιητικού συστήματος

Πίνακας 6. ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΟΤΑΝ ΔΕΝ ΤΕΘΕΙ Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑΣ**Ca/Cr ούρων**

Κυστεοουρηθρογραφία

Κυστεοσκόπηση

Βιοψία νεφρού (;)

Πίνακας 7. ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΕ ΕΠΙΜΕΝΟΥΣΑ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑ**Υπερηχογραφικός έλεγχος ουροποιητικού συστήματος**

Έλεγχος και άλλων μελών της οικογένειας

Ca/Cr ούρων

Οξαλικά ούρων

Κυστεοουρηθρογραφία

Βιοψία νεφρού

Πίνακας 8. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΒΙΟΨΙΑΣ ΝΕΦΡΟΥΣοβαρή πρωτεϊνουρία (>1 gr/24h) ή νεφρωσικό σύνδρομοΥποτροπιάζουσα μακροσκοπική αιματουρία (μετά από λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού) ή επιμένουσα μικροσκοπική με ερυθρά >180 κοπ, ≥ 2 έτη)

Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, επιμένουσα υπέρταση

Αιματουρία, λευκωματουρία, σοβαρή έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, χαμηλό C_3 που επιμένει περισσότερο από 2 μήνες από την έναρξη της οξείας σπειραματονεφρίτιδας και απουσία ένδειξης στρεπτοκοκκικής λοίμωξης

Παθολογικός ανοσολογικός έλεγχος (ANA ή aDNA)

Οικογενειακό ιστορικό τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια στον ασθενή

σφαγίτιδα, πορφυρικό εξάνθημα, οίδημα αρθρώσεων, νεφρική μάζα, αιμορραγία γεννητικών οργάνων ή ορθού και κώφωση. Η γενική ούρων μπορεί να μας δείξει πυουρία, μικροβιουρία, κοκκώδεις κύλινδρους, δύσμορφα ερυθρά, λευκωματουρία και το ίδιο δείγμα ούρων γίνεται εξέταση για υπερασβεστιουρία^{3, 4}. Η διερεύνηση του 1ου επεισοδίου μακροσκοπικής αιματουρίας αναφέρεται στον **Πίνακα 5** και ο περαιτέρω έλεγχος και όταν δεν τεθεί η διάγνωση σπειραματονεφρίτιδας στον **Πίνακα 6**.

Διερεύνηση μικροσκοπικής αιματουρίας

Επαναλαμβάνεται η γενική ούρων 2-3 φορές. Εξετά-

ζονται η ύπαρξη λευκωματουρίας, ιστορικού σπειραματοπάθειας ή ουρολοίμωξης και η κληρονομικότητα. Σε επιμένουσα μικροσκοπική αιματουρία ο έλεγχος αναφέρεται στον **Πίνακα 7** και οι ενδείξεις διενέργειας βιοψίας νεφρού στον **Πίνακα 8**.

Συμπεράσματα

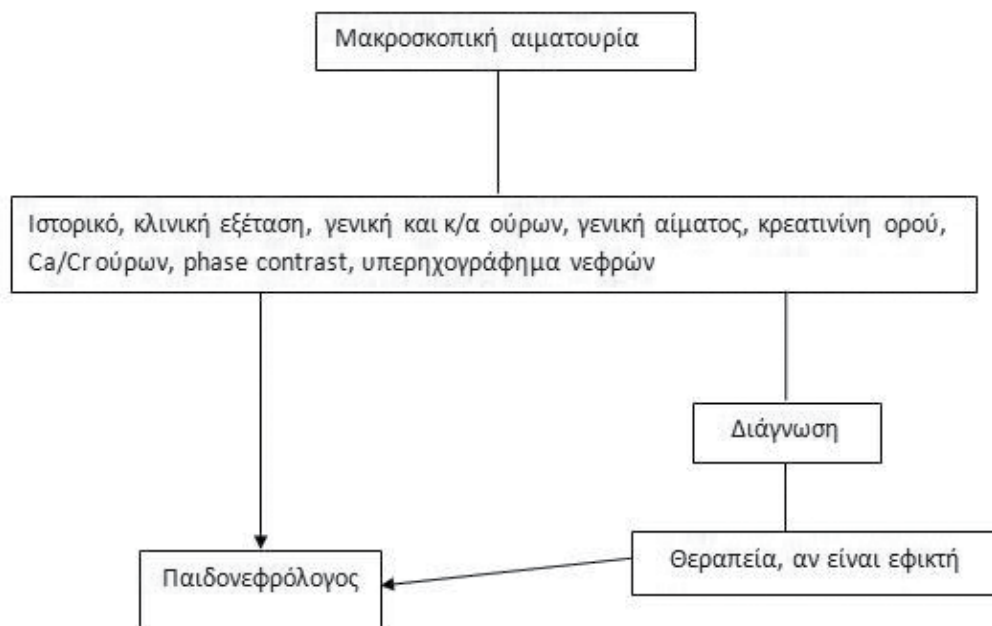
Η αιματουρία είναι συχνό εύρημα στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η αρχική διερεύνηση της αιματουρίας μπορεί να γίνει από τον γενικό παιδίατρο στο

πλαίσιο της πρωτοβάθμιας υγείας. Η διαγνωστική προσέγγιση παιδιών με αιματουρία απαιτεί τη λήψη ενός αναλυτικού ιστορικού (ατομικού και οικογενειακού) και ολοκληρωμένη αντικειμενική εξέταση. Δεν χρήζουν όλα τα παιδιά της ίδιας διερεύνησης, όμως χρειάζονται όλα τα παιδιά με αιματουρία γενική ούρων με μικροσκοπική ανάλυση και Phase contrast για το διαχωρισμό της σπειραματικής ή μη σπειραματικής προέλευσης της αιματουρίας. Αναλόγως των αποτελεσμάτων αυτών, ακολουθείται ο εξατομικευμένος έλεγχος για κάθε παιδί. Χρήσιμοι είναι οι αλγόριθμοι διερεύνησης της σπειραματικής

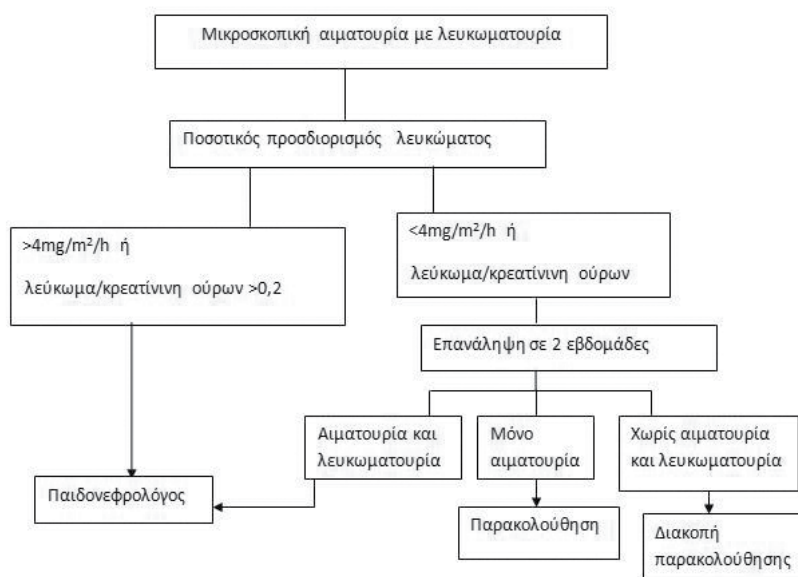
και μη σπειραματικής αιματουρίας. Άμεσης διερεύνησης της αιματουρίας και παραπομπής στον παιδονεφρολόγο χρήζουν τα παιδιά που παρουσιάζουν: λευκωματουρία, κυλίνδρους, οίδημα, υπέρταση και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας.

Τα παιδιά με μικροσκοπική αιματουρία και κλινική συμπτωματολογία διερευνούνται ανάλογα με τα συμπτώματα και παραπέμπονται επίσης στον παιδονεφρολόγο. Όσον αφορά τα παιδιά με μακροσκοπική αιματουρία και με μικροσκοπική αιματουρία και λευκωματουρία, αναφέρονται επίσης οι διαγνωστικοί αλγόριθμοι πριν παραπεμφθούν στον παιδονεφρολόγο. ■

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑΣ



ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑΣ ΜΕ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ



ABSTRACT

Hematuria in children - When should the pediatrician worry?

N. Stergiou

Hematuria is a common finding in the pediatric population with a frequency of 41/1000 children with microscopic hematuria and 1.3 / 1000 children with gross hematuria. The diagnostic approach varies as all children don't need the same investigation. The primary care pediatrician has to do the initial investigation with the aim of confirming hematuria, recognizing common causes and the type of hematuria suggesting a serious kidney disease that requires further evaluation from the pediatric nephrologist. Hematuria suggests primary kidney disease, injury or abnormal structures and is distinguished by gross hematuria and microscopic hematuria. Sometimes the blood has not origin from the urinary system or the red urine is not due to red blood cells. The causes of hematuria are distinguished in non-renal and renal. Renal are distinguished in glomerular and non-glomerular. It is important to separate hematuria into glomerular or non-glomerular etiology and this can be achieved by Phase contrast microscopy. This confirms the origin of the red blood cells. Initial investigation of hematuria can be realized by the primary care pediatrician in the frame of primary health. Good personal and family history and detailed clinical examination largely predict the final diagnosis of the cause of hematuria. Children with hematuria have various diagnostic approaches, but all children with hematuria, need urinalysis and microscopic analysis (Phase contrast). Depending on these results, individual control for each child is followed. Children require immediate investigation of hematuria and referral to the pediatric nephrologist when they present: proteinuria, cylinders, edema, hypertension and renal impairment.

ular and non-glomerular. It is important to separate hematuria into glomerular or non-glomerular etiology and this can be achieved by Phase contrast microscopy. This confirms the origin of the red blood cells. Initial investigation of hematuria can be realized by the primary care pediatrician in the frame of primary health. Good personal and family history and detailed clinical examination largely predict the final diagnosis of the cause of hematuria. Children with hematuria have various diagnostic approaches, but all children with hematuria, need urinalysis and microscopic analysis (Phase contrast). Depending on these results, individual control for each child is followed. Children require immediate investigation of hematuria and referral to the pediatric nephrologist when they present: proteinuria, cylinders, edema, hypertension and renal impairment.

KEY WORDS: hematuria; urinalysis; phase contrast; diagnostic approach

REFERENCES

1. P. Kaltenis, T Linne. Haematuria. European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) Handbook 2002, 85-87.
2. Φώτης Παπαχρήστου, Νικολέτα Πρίντζα. Α' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη. Διερεύνηση αιματουρίας στα παιδιά-Πρακτική προσέγγιση. Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος 2002;14: 333-342.
3. Diven Sc, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. Pediatric Nephrology 2000;14:65-72.
4. Kevin E.C. Meyers. Evaluation of hematuria in children Division of Nephrology, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania School of Medicine, 34th Street and Civic Center Boulevard, Main Building, 2nd Floor, Philadelphia, PA 19104-4399, USA. Urol Clin N Am 2004; 31:559-573.
5. JC Davin, S Ozen. Immunopathology of glomerular diseases. European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) Handbook 2002, 265-267.
6. Γ. Τσουφάκης, Κ. Τζανέτου, Νεφρολογικό τμήμα, Μικροβιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», Διερεύνηση αιματουρίας. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2000; 17: 237-255.
7. Hui-Ming Chung, Yung-Ming Liao, Yung-Chen Tsai, Ming-Chen Liu. Microscopic hematuria in children. Urological Science, 2011; 22: 93-96.
8. G Mikhael, R Postlrthwaite. Post-infectious glomerulonephritis. European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) Handbook 2002, 268-274.
9. R Coppo, J Nagy. IgA nephropathies. European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) Handbook 2002, 275-278.
10. MC Gubler, F Tcalicova. Alport and other familiar haematurias. European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) Handbook 2002, 208-212.
11. Stapleton FB. Idiopathic hypercalciuria: association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Kidney Int 1990, 37: 807-811

Υπερηχογραφική κυστεοουρηθρογραφία

Β. Δερμεντζόγλου

Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ

Ακτινολογικό Τμήμα Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπερηχογραφική κυστεοουρηθρογραφία είναι μια εξέταση υψηλής διαγνωστικής ευαισθησίας για την ανίχνευση της κυστεοουρηθρικής παλινδρόμησης (ΚΟΠ) στα παιδιά. Πραγματοποιείται με τη μέθοδο των υπερήχων και τη χορήγηση εντός της ουροδόχου κύστης κατάλληλης για τη μέθοδο αυτή σκιαγραφικής ουσίας, διά μέσου καθετηριασμού της. Το βασικό της πλεονέκτημα είναι η απουσία ιοντίζουσας ακτινοβολίας, γεγονός πολύ σημαντικό δεδομένης της επίγνωσης και της ευαισθησίας που έχει αναπτυχθεί σχετικά με τις βλαπτικές επιδράσεις της στον παιδικό οργανισμό. Πέραν αυτού, έρευνες έχουν δείξει ότι η υπερηχογραφική κυστεοουρηθρογραφία είναι πιο ευαίσθητη και αναδεικνύει υψηλότερου βαθμού ΚΟΠ

συγκριτικά με την κλασική ανιούσα κυστεοουρηθρογραφία. Επιπρόσθετα, η υπερηχογραφική κυστεοουρηθρογραφία είναι μια δυναμική μέθοδος εξέτασης που επιτρέπει την εκτίμηση της ούρησης σε πραγματικό χρόνο και έτσι απεικονίζει με ακρίβεια τη μορφολογία και της ουρήθρας στα αγόρια και στα κορίτσια. Ακόμη, πολλαπλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι δεν συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες. Γι' αυτούς τους λόγους η υπερηχογραφική κυστεογραφία δεν πρέπει να θεωρείται μόνο μία εναλλακτική μέθοδος σε σχέση την κλασική ανιούσα κυστεοουρηθρογραφία, αλλά θα πρέπει να αποτελέσει την εξέταση εκλογής για τον έλεγχο της κυστεοουρηθρικής παλινδρόμησης στα παιδιά.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: υπερηχογραφική κυστεοουρηθρογραφία, κυστεοουρηθρική παλινδρόμηση, ΚΟΠ, σκιαγραφικές ουσίες υπερήχων

Εισαγωγή

Η υπερηχογραφική κυστεοουρηθρογραφία (ceVUS contrast-enhanced Voiding Urosonography) είναι μια δυναμική απεικονιστική μέθοδος με την τεχνική των υπερήχων και τη χρήση κατάλληλων σκιαγραφικών ουσιών που επιτυγχάνει μορφολογική αλλά και λειτουργική απεικόνιση του ουροποιητικού συστήματος

και χρησιμοποιείται συχνότερα για την ανάδειξη αλλά και την παρακολούθηση της κυστεοουρηθρικής παλινδρόμησης (ΚΟΠ). Συγκριτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερηχογραφική κυστεοουρηθρογραφία είναι πιο ευαίσθητη από την κλασική ανιούσα κυστεοουρηθρογραφία υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο, καθώς και τη ραδιοϊσοτοπική κυστεογραφία. Πέραν όμως της

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Β. Δερμεντζόγλου, E-mail: vasderm71@gmail.com, Τηλέφωνο: 6972325702

υψηλής ευαισθησίας και διαγνωστικής ακρίβειας της μεθόδου, χαρακτηρίζεται επίσης ως απόλυτα ασφαλής, έχοντας και το πλεονέκτημα ότι δεν χρησιμοποιεί ιοντίζουσα ακτινοβολία, παράγοντας εξαιρετικής σημασίας για την παιδιατρική απεικόνιση^{1,2}.

Ιστορική αναδρομή – σκιαγραφικοί παράγοντες υπερήχων (ενισχυτές ηχογένειας)

Έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες στο παρελθόν για την ανεύρεση εναλλακτικών μεθόδων για τη διάγνωση της κυστεοουρηθρικής παλινδρόμησης χωρίς τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Η πρώτη δημοσιευμένη προσπάθεια έγινε το 1976 και αφορούσε τη διάγνωση κυστεοουρηθρικής παλινδρόμησης σε ενήλικες με τη χρήση των υπερήχων και την αξιολόγηση του εύρους της διάτασης της πυέλου των νεφρών μετά από εφαρμογή πίεσης εντός της ουροδόχου κύστης³. Έκτοτε έγιναν αρκετές απόπειρες εισαγωγής της μεθόδου της υπερηχογραφίας στη διάγνωση της ΚΟΠ, είτε αξιολογώντας ευρήματα της υπερηχογραφικής εξέτασης του ουροποιητικού και με τη χρήση της τεχνικής Doppler (διάταση της αποχετευτικής οδού, πάχυνση του τοιχώματος της πυέλου και του ουρητήρα, λέπτυνση του φλοιού του νεφρού και σημεία νεφρικής δυσπλασίας, μελέτη των ουρηθρικών jets κ.λπ.) είτε εγχύοντας μέσω καθετηριασμού διάφορες ουσίες στην ουροδόχο κύστη⁴. Η πρώτη όμως απόπειρα επιτυχημένης υπερηχογραφικής διάγνωσης της ΚΟΠ σε παιδιά με τη χρήση των σκιαγραφικών παραγόντων έγινε το 1994⁵. Στη συνέχεια υπήρξαν μελέτες με τη χρήση σύγχρονων σκιαγραφικών ουσιών υπερήχων πρώτης γενιάς.

Σήμερα είναι διαθέσιμα σκιαγραφικά υπερήχων δεύτερης γενιάς, καινοτόμες ουσίες με ιδιαίτερα εξελιγμένα χαρακτηριστικά, έντονα ηχοανακλαστικές και ορατές από την υπερηχογραφική δέσμη (μικροφυσαλίδες εξαφθοριούχου θείου, σταθεροποιημένες με κάψα βιοσυμβατικού υλικού). Διεθνείς οργανισμοί (Food and Drug Administration FDA και European Medicines Agency) έχουν εγκρίνει πλέον τη χρήση τους στην παιδιατρική υπερηχογραφία του ουροποιητικού για τη διάγνωση της ΚΟΠ⁶.

Τεχνική

Η υπερηχογραφική κυστεοουρηθρογραφία πραγματοποιείται με τη χρήση σύγχρονων συστημάτων υπερ-

ρηχογραφίας που διαθέτουν εξειδικευμένα λογισμικά με αρμονικές συχνότητες και χαμηλό μηχανικό δείκτη, με μεγάλη ευαισθησία στην ανίχνευση των κατάλληλων σκιαγραφικών ουσιών. Χρησιμοποιούνται κυρτοί ή γραμμικοί υψίσυχοι ηχοβολείς ανάλογα με την ηλικία και τα σωματοτυπικά χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου παιδιού. Το εξεταζόμενο παιδί πρέπει να διαθέτει αρνητική καλλιέργεια ούρων και να λαμβάνει χημειοπροφύλαξη ανάλογη αυτής που απαιτείται και κατά τη διενέργεια της κλασικής ανιούσας κυστεοουρηθρογραφίας (προφυλακτική αντιβίωση από το στόμα για τρεις ημέρες και η εξέταση να γίνεται τη δεύτερη ημέρα). Πριν από την έναρξη της εξέτασης γίνεται προετοιμασία του διαλύματος, το οποίο συνίσταται σε 500 ml φυσιολογικού ορού 0,9% και 1 ml σκιαγραφικού. Το διάλυμα, αφού ομογενοποιηθεί κατάλληλα, εγχύεται μέσω καθετηριασμού εντός της κενωμένης ουροδόχου κύστης με σταθερό ρυθμό και με ελεγχόμενη πίεση. Πραγματοποιείται πλήρωση της ουροδόχου κύστης με ποσότητα διαλύματος ανάλογης της ηλικίας του παιδιού με τον εξής κανόνα: όγκος διαλύματος = (ηλικία + 2) X 30.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος με το παιδί σε ύπτια ή πρηνή θέση στο εξεταστικό κρεβάτι είναι συνεχής και έτσι η παρακολούθηση είναι δυναμική κατά τη φάση της πλήρωσης και της ούρησης. Πραγματοποιούνται σχολαστική αναζήτηση ενδεχόμενης κυστεοουρηθρικής παλινδρόμησης κατά την πραγματοποίηση τουλάχιστον δύο κύκλων πλήρωσης και λήψη εικόνων και video των νεφρών, των ουρητήρων, της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας σε όλη τη διάρκεια της εξέτασης. Ειδικά η ουρήθρα μπορεί να ελεγχθεί και με περινεϊκή προσπέλαση μετά την αφαίρεση του καθετήρα για την επαρκέστερη μελέτη της^{1,6}.

Ενδείξεις

Η υπερηχογραφική κυστεογραφία πραγματοποιείται μετά την πάροδο της οξείας φάσης της φλεγμονής του ουροποιητικού και εφόσον η θεραπεία έχει κριθεί αποτελεσματική. Οι ενδείξεις για την πραγματοποίηση της υπερηχογραφικής κυστεοουρηθρογραφίας για την ανάδειξη της κυστεοουρηθρικής παλινδρόμησης δεν διαφέρουν από αυτές της κλασικής ανιούσας κυστεοουρηθρογραφίας. Σύμφωνα με τις σύγχρονες οδηγίες δεν πρέπει να γίνεται απεικονιστικός έλεγχος ρουτίνας

για την ανάδειξη ΚΟΠ σε βρέφη και παιδιά, μετά από ένα επεισόδιο ουρολοίμωξης, εκτός από ειδικές περιπτώσεις. Έτσι για βρέφη μικρότερα των 6 μηνών πραγματοποιείται διερεύνηση ΚΟΠ αν η ουρολοίμωξη είναι άτυπη ή χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια, ενώ ομάδα υψηλού κινδύνου αποτελούν και τα βρέφη με προγεννητική υδρονέφρωση. Για παιδιά μεταξύ 6 μηνών και 3 ετών θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και η παρουσία διάτασης της αποχετευτικής οδού των νεφρών στον υπερηχογραφικό έλεγχο, το οικογενειακό ιστορικό ΚΟΠ, η φτωχή ακτίνα ούρησης και η non E-coli ουρολοίμωξη.

Νεότερα δεδομένα περιλαμβάνουν στις ενδείξεις για την πραγματοποίηση της υπερηχογραφικής κυστεογραφίας την απεικονιστική διερεύνηση των ανωμαλιών της ουρήθρας και των αρρένων αλλά και των θηλέων, καθώς υπάρχει η δυνατότητα με την υπερηβική αλλά και με την περινεϊκή προσπέλαση της ενδελεχούς μελέτης της ανατομίας τους, ακόμη και δυναμικά κατά τη διάρκεια της ούρησης^{7,8}.

Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα

Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της μεθόδου της υπερηχογραφικής κυστεοουρηθρογραφίας αποτελεί η δυνατότητα απεικόνισης του ουροποιητικού συστήματος χωρίς τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι παρόλη την πρόοδο που έχει επιτευχθεί στον τεχνολογικό εξοπλισμό και στα απεικονιστικά πρωτόκολλα για τη μείωση του ποσοστού ακτινοβόλησης των παιδιατρικών ασθενών, στο πλαίσιο όμως της ποιοτικής απεικόνισης (ALARA as low as reasonably achievable), τα παιδιά παραμένουν στις ομάδες μεγαλύτερου κινδύνου από τις δυσμενείς συνέπειες της ιοντίζουσας ακτινοβολίας⁹. Ένα άλλο εξίσου σημαντικό πλεονέκτημα είναι η τεκμηριωμένη ασφάλεια της μεθόδου, καθώς οι επιπλοκές που έχουν περιγραφεί σχετίζονται με τον καθητηριασμό και όχι με παρενέργειες από τη χρήση των σκιαγραφικών ουσιών^{1,8,9}. Ακόμη, είναι εξέταση με μεγαλύτερη διαγνωστική ευαισθησία συγκριτικά με τις παραδοσιακά χρησιμοποιούμενες απεικονιστικές μεθόδους και δίνει τη δυνατότητα για την παρακολούθηση του ουροποιητικού συστήματος δυναμικά και ανελλιπώς, κατά την πραγματοποίησή της. Είναι σημαντικό να διευκρινιστεί ότι με την κλασική ανιούσα κυστεοου-

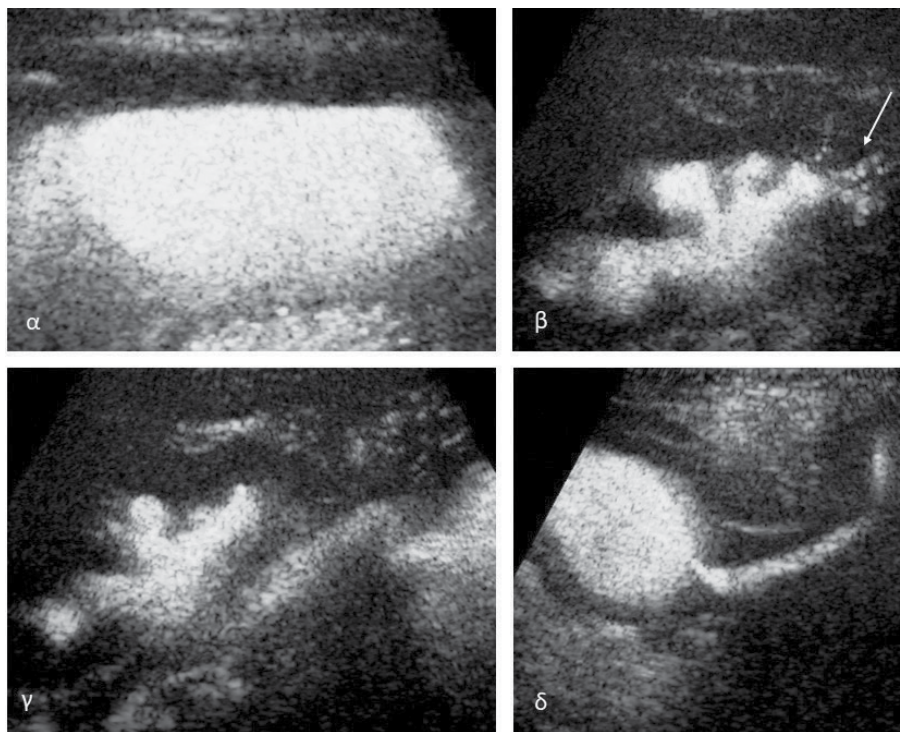
ρηθρογραφία δεν είναι δυνατό να αποσαφηνιστεί αν η παλινδρόμηση η οποία ανευρίσκεται συμβαίνει σε μία ήδη διατεταμένη αποχετευτική οδό ή αν διάταση η οποία αποκαλύπτεται οφείλεται αποκλειστικά στην κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, κάτι το οποίο επιτυγχάνεται με την υπερηχογραφική, καθώς έχουμε την ανατομική απεικόνιση του νεφρού από την αρχή της εξέτασης και βλέπουμε τη μορφολογία της αποχετευτικής οδού αλλά και του νεφρικού παρεγχύματος είτε συμβεί παλινδρόμηση είτε όχι¹¹.

Ένα από τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι το υψηλότερο κόστος συγκριτικά με την κλασική ανιούσα κυστεοουρηθρογραφία και η αδυναμία στην παρούσα φάση για την ακριβή συσχέτιση της βαθμοποίησης της ΚΟΠ συγκριτικά με αυτήν της κλασικής μεθόδου. Πέραν αυτού, η κριτική που γίνεται για την υποκειμενικότητα της μεθόδου και τη μη επαρκή απεικόνιση της ουρήθρας έχει περιοριστεί σημαντικά, καθώς με τον σύγχρονο εξοπλισμό είναι δυνατή η απόκτηση αντικειμενικά αξιολογήσιμων εικόνων και video των αποχετευτικών οδών των νεφρών, ενώ μπορούμε να έχουμε και υψηλής διαγνωστικής ακρίβειας απεικόνιση της ουρήθρας. Θα πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι η μέθοδος, ειδικά για τα μεγαλύτερα παιδιά, μειονεκτεί στο να απεικονίσει ολοκληρωμένα την αποχετευτική οδό σε μία εικόνα, ώστε να έχουμε επαρκή κατανόηση της ανατομίας της, πρόβλημα που πιθανά θα λυθεί στο μέλλον με κατάλληλα λογισμικά που θα ανασυνθέτουν τις εικόνες από τις διαφορετικές μοίρες της ανατομίας του ουροποιητικού^{1,11}. Ήδη εξάλλου εφαρμόζονται 3D και 4D τεχνικές για την καλύτερη οπτικοποίηση των ευρημάτων¹².

Παθολογικά ευρήματα

Είναι γνωστό ότι η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση είναι η πιο συχνά ανιχνεύσιμη παθολογία του ουροποιητικού των παιδιατρικών ασθενών. Η ΚΟΠ μπορεί να είναι μεμονωμένη παθολογία ή να ανευρίσκεται στο πλαίσιο μιας ανατομικής ανωμαλίας του ουροποιητικού, όπως είναι οι βαλβίδες της οπίσθιας ουρήθρας, ο διπλασιασμός του ουροποιητικού συστήματος, η στένωση της αποχετευτικής οδού. Η επικρατέστερη ταξινόμηση της ΚΟΠ με την υπερηχογραφική μέθοδο έχει προταθεί από τους Darge και Troeger¹.

Η διάγνωσή της βασίζεται στην ανίχνευση των μι-



Εικόνα 1. Χαρακτηριστικά ευρήματα υπερηχογραφικής κυστεοουρηθρογραφίας σε άρρεν βρέφος 6 μηνών με ΚΟΠ. (α) Εικόνα της ουροδόχου κύστης κατά τη φάση της πλήρωσης με τον σκιαγραφικό παράγοντα. (β) Ανάδειξη κυστεοουρηθρικής παλινδρόμησης 3ου προς 4ου βαθμού με ορατή και ενδονεφρική παλινδρόμηση (βέλος). (γ) Απεικονίζεται η διάταση όλης της αποχετευτικής οδού του νεφρού με πλήρωση με σκιαγραφικό του πυελοκαλυκτικού συστήματος αλλά και του ουρητήρα. (δ). Ορατή με υπερηβική προσπέλαση η ουρήθρα σε όλο της το μήκος κατά τη φάση της ούρησης.

κροφουσαλίδων του σκιαγραφικού παράγοντα κατά τη διάρκεια της παλινδρόμησης του εντός της αποχετευτικής οδού των νεφρών και οι προτεινόμενοι βαθμοί είναι πέντε. Ο βαθμός 1 αφορά σε ανίχνευση μικροφουσαλίδων μόνο εντός του ουρητήρα, ενώ ο βαθμός 2 σε ανίχνευση αυτών και μέσα στη νεφρική πύελο, χωρίς όμως σημαντική διάταση αυτής. Ο βαθμός 3 αποδίδεται όταν η ανίχνευση μικροφουσαλίδων συνδυάζεται με σημαντική διάταση της πυέλου και μέτρια διάταση των καλύκων, ενώ στο βαθμό 4 όταν η διάταση και της πυέλου αλλά και των καλύκων είναι σημαντική. Τέλος, στο βαθμό 5 η διάταση του πυελοκαλυκτικού συστήματος είναι τόσο σημαντική ώστε να έχουμε απώλεια του ορίου της νεφρικής πυέλου, ενώ και ο ουρητήρας είναι διατεταμένος και ελέγχεται με σημεία ελίκωσης¹¹. Πρέπει να αναφερθεί ότι με την υπερηχογραφική κυστεογραφία ανιχνεύεται ευχερώς και η ενδονεφρική πα-

λινδρόμηση, εύρημα όμως που στην παρούσα φάση δεν χρησιμοποιείται στη βαθμοποίηση της παλινδρόμησης (**Εικόνα 1**)^{1, 13}.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η κυστεοουρηθρική παλινδρόμηση είναι ένα φαινόμενο το οποίο είτε μπορεί να παρατηρείται συνεχώς κατά τη διάρκεια της εξέτασης είτε μπορεί να είναι διαλείπων, με το βαθμό της να αλλάζει επίσης. Με την υπερηχογραφική κυστεογραφία έχουμε την ασφάλεια ότι έχουμε στενή και συνεχή παρακολούθηση του φαινομένου αυτού. Για το χαρακτηρισμό του βαθμού της ΚΟΠ κατά το τελικό πόρισμα, χρησιμοποιούμε τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της μέγιστης παλινδρόμησης που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Η υπερηχογραφική κυστεογραφία, πέραν της ανάδειξης της ΚΟΠ, μπορεί να απεικονίσει και συνυπάρχουσες ανωμαλίες του ουροποιητικού, όπως την έκτοπη

κατάληξη της αποχετευτικής οδού, τη συνύπαρξη ουρητηροκήλης, ακόμη και την απεικόνιση του ουρηγεννητικού κόλπου¹. Η ουρηθρογραφία, η οποία πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της εξέτασης, εξασφαλίζει επαρκή μελέτη των παθολογικών ευρημάτων αυτής της περιοχής, όπως τις βαλβίδες της οπίσθιας ουρήθρας και άλλες συγγενείς ανωμαλίες. Μπορεί επίσης να μελετηθεί η ουρήθρα και σε περίπτωση επίκτητων ανωμαλιών της, όπως η στένωση μετά από κάκωση.

Συμπέρασμα

Η υπερηχογραφική κυστεογραφία είναι μία ασφαλής μέθοδος για τη διερεύνηση και την παρακολούθηση της κυστεοουρηθρικής παλινδρόμησης χωρίς τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας, παράγοντας ιδιαί-

τερα σημαντικός για την παιδιατρική απεικόνιση. Ο σύγχρονος υπερηχογραφικός εξοπλισμός και η χρήση δεύτερης γενιάς σκιαγραφικών υπερήχων έχει ενισχύσει την ασφάλεια και την αξιοπιστία της μεθόδου απέναντι στις παγιωμένες μεθόδους της κλασικής ανιούσας κυστεοουρηθρογραφίας ή της ραδιοϊσοτοπικής κυστεογραφίας για τη διάγνωση της ΚΟΠ. Επιπρόσθετα, μελετώνται και τεκμηριώνονται πλέον όλο και περισσότερες εφαρμογές της. Είναι πολύ σημαντικό να υπάρξει γενική συναίνεση μεταξύ των ιατρών διαφορετικών ειδικοτήτων που εμπλέκονται στη διάγνωση, στην παρακολούθηση και τη θεραπεία των παιδιών με παθήσεις του ουροποιητικού συστήματος για την ένταξη της εξέτασης στα απεικονιστικά πρωτόκολλα και την καλύτερη διαχείριση των παιδιατρικών ασθενών. ■

ABSTRACT

Contrast-enhanced Voiding Urosonography (ceVUS)

V. Dermentzoglou

Contrast-enhanced voiding urosonography (ceVUS) is a highly sensitive imaging examination for the detection of vesicoureteral reflux (VUR) in children, using ultrasound and the intravesical administration of an US contrast agent. The main benefit of ceVUS is that it does not use ionizing radiation and this is very important as there is increasing awareness of the detrimental effects caused by radiation exposure, especially in children. Besides that, investigators have shown that ceVUS is more sensitive and detects higher grades of reflux com-

pared with voiding cystourethrography (VCUG). Furthermore, ceVUS as a dynamic ultrasound method, enables real-time assessment of voiding function and can depict the structure of the urethra in males and females. Moreover, multiple studies have demonstrated the safety of ceVUS, with no severe adverse effects reported. For these reasons, ceVUS should be not only an alternative to voiding cystourethrography, but also the technique of choice for studying vesicoureteral reflux (VUR) in children.

KEY WORDS: contrast-enhanced voiding urosonography; ceVUS; vesicoureteral reflux; VUR; US contrast media

REFERENCES

1. Duran C, Beltran VP, Gonzalez A, Gomez C, Del Riego J. Contrast-enhanced voiding urosonography for the vesicoureteral reflux diagnosis in children. *Radiographics* 2017;37:1854-1869.
2. Darge K. Voiding urosonography with ultrasound contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. *Pediatric Radiology* 2008; 38:40-53.
3. Tremewan RN, Bailey RR, Little PJ, Maling TMJ, Peters TM, Tait JJ. Diagnosis of gross vesicoureteral reflux using ultrasonography. *Br J Urol* 1976; 48:431-435.
4. Darge K. Diagnosis of vesicoureteral reflux with ultrasonography. *Pediatric Nephrology* 2002;17:52-60.
5. Kaneko K, Kuwatsuru R, Fukuda Y, Yamataka A, Yabuta K, Katayama H, Miyano T. Contrast sonography for detection of vesicoureteral reflux. *Lancet* 1994;344:687.
6. European Medicines Agency Committee for Medical Products for Human Use. Summary of opinion (post authorisation): SonoVue – Sulphur hexafluoride. Publication EMA / CHMP / 347620. European Medicines Agency website. Published 2017.
7. Riccabona M, Pierr-Hughes V, Ntoulia A, Darge K, Avni F, Papadopoulou F, et al. ESPR uro-radiology task force imaging recommendations in paediatric uro-radiology, part VII: standardized terminology, impact of existing recommendations, and update on contrast-enhanced ultrasound of the pediatric urogenital tract. *Pediatric Radiology* 2014; 44:1478-1484.
8. Papadopoulou F, Ntoulia A, Siomou E, Darge K. Contrast-enhanced voiding urosonography with intravesical administration of a second-generation ultrasound contrast agent for diagnosis of vesicoureteral reflux: prospective evaluation of contrast safety in 1.010 children. *Pediatric Radiology* 2014; 44:719-728.
9. Riccabona M. Application of a second-generation US contrast agent in infants and children: a European questionnaire-based survey. *Pediatric Radiology* 2012;42:1471-1480.
10. J Strauss K, C Kaste S. The ALARA (as low as reasonably achievable) concept in pediatric interventional and fluoroscopic imaging: striving to keep radiation doses as low as possible during fluoroscopy of pediatric patients - a white paper executive summary. *Pediatric Radiology* 2006;36:110-112.
11. Darge K, Troeger J. Vesicoureteral reflux grading in contrast-enhanced voiding urosonography. *European Journal of Radiology* 2002;43:122-128.
12. Wozniak MM, Wieczorek AP, Pawelec A, Brodzisz A et al. Two-dimensional (2D), three-dimensional (3D) and real-time (4D) contrast enhanced voiding urosonography (ce VUS) versus voiding cystourethrography (VCUG) in children with vesicoureteral reflux. *European Journal of Radiology* 2016;85:1238-45.
13. Wong LS, Tse KS, Fan TW, Kwok KY et al. Voiding urosonography with second generation ultrasound contrast versus micturating cystourethrography in the diagnosis of vesicoureteric reflux. *Eur J Pediatr* 2014;173:1095-1101.

Ιντερφερονοπάθειες τύπου I

Ε. Τσιτσάμη

Υπεύθυνη Μονάδας Παιδιατρικής Ρευματολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ιντερφερόνες τύπου I (IFNs) διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην ανοσιακή άμυνα έναντι των ιογενών λοιμώξεων. Οι κυτταρικές απαντήσεις στη σηματοδότηση των IFN ελέγχονται από ένα πολύπλοκο δίκτυο ρυθμιστικών μονοπατιών της φυσικής και της ειδικής ανοσίας. Οι μονογονιδιακές ιντερφερονοπάθειες τύπου I αντιπροσωπεύουν μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων της φυσικής ανοσίας που σχετίζονται με υπερπαραγωγή IFN. Παρά τη μεγάλη τους φαινοτυπική ετερογένεια, τα νοσήματα αυτά χαρακτηρίζο-

νται συνήθως από αυτοφλεγμονή και ποικίλου βαθμού αυτοανοσία ή ανοσοανεπάρκεια. Η κατανόηση των γενετικών αιτιών τους οδήγησε στην αποκάλυψη νέων ενδοκυττάρων μηχανισμών που προστατεύουν τον οργανισμό από την υπερβολική ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος, την οποία πυροδοτούν τα «ίδια» νουκλεϊνικά οξέα, ενώ διατηρείται ανέπαφη η ικανότητα άμεσης, δραστηρικής ανοσιακής απάντησης έναντι των ξένων νουκλεϊνικών οξέων που προέρχονται από τα παθογόνα.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: αυτοανοσία, αυτοφλεγμονή, ιντερφερόνες τύπου I, μεταβολισμός νουκλεϊνικών οξέων, φυσική ανοσία

Ιντερφερόνες τύπου I

Οι ιντερφερόνες τύπου I είναι οι κυριότερες κυτταροκίνες της ανοσιακής απάντησης έναντι των ιών αλλά και άλλων ενδοκυττάρων παθογόνων. Πρόκειται για την πρώτη από τις τρεις οικογένειες ιντερφερονών, η οποία συνίσταται από την πολυγονιδιακή οικογένεια IFNα, αποτελούμενη από 13 μερικούς ομόλογους υποτύπους, τον υπότυπο IFNβ καθώς και από αρκετούς άλλους, λιγότερο καθορισμένους υποτύπους (IFNε, IFNτ, IFNκ, IFNω, IFNδ και IFNζ). Οι ιοί και τα βακτήρια που επάγουν την παραγωγή IFNs αναγνωρίζονται στο

κυτταρόπλασμα ή στα ενδοσώματα των μολυσμένων κυττάρων από διάφορους PRRs, συμπεριλαμβανομένων των TLRs, των RLRs, των NLRs, καθώς και μιας μεγάλης οικογένειας κυτταροπλασματικών DNA-υποδοχέων, όπως η AIM2, η κυκλική GMP-AMP συνθετάση (cGAS) και η επαγόμενη από την IFNγ πρωτεΐνη 16 (IFI16). Ενώ τα βακτήρια παρουσιάζουν προς αναγνώριση στους PRRs ειδικές δομές που δεν υπάρχουν στον ξενιστή, η αναγνώριση των ιών επιτυγχάνεται κυρίως μέσω της αναγνώρισης των ιικών νουκλεϊνικών οξέων, που είναι ίδια με εκείνα του ανθρώπινου οργανισμού.

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ε. Τσιτσάμη, E-mail: elena@tsitsamis.gr, etsitsami@med.uoa.gr

Οι TLRs αναγνωρίζουν νουκλεϊνικά οξέα εντός των ενδοσωμάτων των δενδριτικών και των Β-κυττάρων, ενώ οι υπόλοιποι από τους παραπάνω υποδοχείς αναγνωρίζουν νουκλεϊνικά οξέα που απαντώνται στην κυτταρόληξη όλων σχεδόν των κυττάρων.¹

Ιδιαίτερη σημασία αναφορικά με την παθογένεια των ιντερφερονοπαθειών τύπου Ι έχει η αναγνώριση των νουκλεϊνικών οξέων στο κυτταρόπλασμα. Το κυτταροπλασματικό dsDNA αντιδρά με το ένζυμο cGAS που καταλύει την παραγωγή του μη κανονικού δινουκλεοτιδίου δι-GMP-AMP (cGAMP). Το cGAMP συνδέεται και ενεργοποιεί την πρωτεΐνη STING, η οποία, μετά την ενεργοποίηση, μετακινείται από το ενδοπλασματικό δίκτυο στα ενδιάμεσα μεταξύ του ενδοπλασματικού δικτύου και της συσκευής Golgi διαμερίσματα (endothelial reticulum-Golgi intermediate compartments, ERGIC). Εκεί επισυμβαίνει επίταση της σηματοδότησης, μέσω φωσφορυλίωσης της συνδεδεμένης με την TANK κινάσης 1 (TBK1), καθώς και της οικογένειας των IRF (κυρίως του IRF3), οι οποίοι μετακινούνται στον πυρήνα και επάγουν τη μεταγραφή της IFNβ και του IRF7, που είναι υπεύθυνος για την επαγωγή της IFNα και την αυτοκρινή ενίσχυση της σηματοδότησης των IFNs.

Όλες οι IFNs συνδέονται με τον ίδιο ετεροδιμερή υποδοχέα που εκφράζεται σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα και αποτελείται από τις υπομονάδες IFNAR1 και IFNAR2. Η σύνδεση της IFN με μια υπομονάδα του υποδοχέα επάγει το διαμερισμό των IFNAR1 και IFNAR2, τη φωσφορυλίωση των Janus κινάσων TYK2 και JAK1 και την ενεργοποίηση διαφόρων πρωτεϊνών της οικογένειας STAT, με τελικό αποτέλεσμα τη μεταγραφή των γονιδίων των IFNs, καθώς και μιας μεγάλης σειράς ISGs.²

Η επαγωγή της σηματοδότησης των IFNs και η ενεργοποίηση των ISGs κινητοποιούν την αντιική άμυνα των κυττάρων κατά τρόπο που εξαρτάται από το εκάστοτε περιβάλλον. Έτσι, οι IFNs επάγουν την απόπτωση των μολυσμένων κυττάρων, ευαισθητοποιούν τα γειτονικά κύτταρα για την παρουσία ιογενούς λοίμωξης και διευκολύνουν την αντιγονοπαρουσίαση καθώς και την ωρίμανση και τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων, με στόχο την εξαφάνιση των μολυσμένων κυττάρων, τον περιορισμό της εξάπλωσης του ιού και την προστασία του ξενιστή με τη μικρότερη δυνατή βλάβη.³

Η αντιική δράση και η αναστολή του πολλαπλασιασμού είναι οι κυριότερες δράσεις των IFNs. Αντιική δράση εμφανίζουν όλες οι IFNs, στα περισσότερα κύτταρα, ακόμη και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. Αντίθετα, η αναστολή του πολλαπλασιασμού είναι κυτταροειδική και εξαρτάται από τα επίπεδα έκφρασης των IFNs και των υποδοχέων τους, καθώς και από τη μεταξύ τους συγγένεια.

Η δυνατότητα των μηχανισμών αναγνώρισης των νουκλεϊνικών οξέων να διακρίνουν μεταξύ του «ιδίου» και του ξένου DNA ή RNA είναι περιορισμένη και, ως εκ τούτου, η IFN-απάντηση μπορεί να πυροδοτηθεί από ενδογενή νουκλεϊνικά οξέα. Μια τέτοια ακατάλληλη ενεργοποίηση των IFNs μπορεί να είναι βλαπτική για τον οργανισμό, υπό την έννοια ότι ενδέχεται να επάγει αυτοφλεγμονώδεις αντιδράσεις και να καταστείλει την ανοσιακή ανοχή, με αποτέλεσμα την αυτοανοσία. Έτσι, η ενεργοποίηση των IFNs που επάγεται από την αναγνώριση «ιδίων» νουκλεϊνικών οξέων είναι το βασικό παθοφυσιολογικό γεγονός που υπόκειται των ιντερφερονοπαθειών τύπου Ι.⁴

Ιντερφερονοπάθειες τύπου Ι

Πέραν των λοιμώξεων, ο SLE είναι το πρώτο νόσημα που συνδέθηκε, το 1979, με αύξηση των επιπέδων των ιντερφερονών.⁵ Περίπου 10 χρόνια αργότερα (1988), οι Pierre Lebon et al⁶ αποκάλυψαν, για πρώτη φορά, τη συσχέτιση της αυξημένης δραστηριότητας της IFNα με ένα μονογονιδιακό νόσημα. Επρόκειτο για το σύνδρομο Aicardi-Goutieres που είχε περιγραφεί τέσσερα χρόνια νωρίτερα ως μια κλινική οντότητα που εμμείτο συγγενή λοίμωξη από διαπλακουντιακή μόλυνση. Η μελέτη της γενετικής του AGS και η αποκάλυψη της πρωτογενούς συσχέτισης μεταξύ του μεταβολισμού των νουκλεϊνικών οξέων και των σηματοδοτικών μονοπατιών των ιντερφερονών οδήγησαν στην αναγνώριση μιας ομάδας γενετικών διαταραχών, που χαρακτηρίζονται από μια σειρά καινούργιων ενδογενών διαταραχών της ανοσίας, υποκείμενος μηχανισμός των οποίων είναι η ενεργοποίηση των IFNs. Στις διαταραχές αυτές δόθηκε το 2011 από τον Yanick J. Crow η ονομασία *ιντερφερονοπάθειες τύπου Ι* και το 2015 προτάθηκε ένα πλαίσιο εξέτασής τους ανάλογο των μονογονιδιακών διαταραχών των ανοσολογικών σηματοδοτικών μονοπατιών που οδηγούν στην εκδή-

Πίνακας 1. ΟΙ ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Νοσήματα	Γονίδια	Πρωτεϊνική λειτουργία
Αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα που σχετίζονται με το πρωτεάσωμα (PRAAS)	<i>PSMA3, PSMB4, PSMB8, PSMB9, POMP</i>	Ρύθμιση της πρωτεόλυσης
Αγγειίτιδα σχετιζόμενη με το STING που εμφανίζεται κατά τη βρεφική ηλικία (SAVI)	<i>TMEM173</i>	Προσαρμοστικό μόριο που εμπλέκεται στην παραγωγή της IFN
Σύνδρομο Aicardi-Goutieres (τύποι 1-7)	<i>TREX1, RNASEH2A/B/C, SAMHD1, ADAR, IFIH1</i>	Ρύθμιση του κυτταροπλασματικού DNA/RNA
Αμφιβληστροειδική αγγειοπάθεια με εγκεφαλική λευκοδυστροφία (RVCL)	<i>TREX1</i>	Ρύθμιση του κυτταροπλασματικού DNA/RNA
Σπονδυλοεγχονδροδυσπλασία (SPENCD)	<i>ACP5</i>	Δραστικότητα λυσοσωμικής όξινης φωσφατάσης / οστεοκλαστική δυσλειτουργία
Σύνδρομο Singleton-Merten	<i>IFIH1/DDX58</i>	Κυτοσολικός υποδοχέας του ds-RNA
Ανεπάρκεια ISG15	<i>ISG15</i>	Αρνητική ρύθμιση των IFNs μέσω σταθεροποίησης της USP18
Ανεπάρκεια USP18 (ψευδο-TORCH σύνδρομο)	<i>USP18</i>	Αρνητική ρύθμιση της σηματοδότησης των IFNs
Τριχοηπατοεντερικό σύνδρομο 2	<i>SKIV2L</i>	RNA ελικάση

λωση των πρωτοπαθών ανοσοανεπαρκειών και των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων.^{7,8}

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην εκδήλωση των ιντερφερονοπαθειών τύπου I διακρίνονται ως ακολούθως:

α. Διέγερση της IFNs-απάντησης, λόγω παθολογικής συνάθροισης κάποιου ενδογενούς νουκλεϊνικού οξέος (συνδέτη).

β. Διέγερση της IFNs-απάντησης, λόγω αλλαγής της σύστασης κάποιου ενδογενούς νουκλεϊνικού οξέος (συνδέτη).

γ. Αυξημένη ευαισθησία ή ανεξάρτητη από τον συνδέτη ενεργοποίηση της σηματοδότησης μέσω κά-

ποιου υποδοχέα των νουκλεϊνικών οξέων.

δ. Αυξημένη ευαισθησία ή ανεξάρτητη από τον συνδέτη ενεργοποίηση κάποιου στοιχείου των μονοπατιών σηματοδότησης των IFNs διαφορετικού από τους υποδοχείς των νουκλεϊνικών οξέων (π.χ. προσαρμοστικό μόριο).

ε. Παραβεβλαμμένη αρνητική ρύθμιση της εξαρτώμενης από τα νουκλεϊνικά οξέα IFNs-απάντησης.

στ. Μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια, άσχετα με την αναγνώριση και την απάντηση στα νουκλεϊνικά οξέα, που συμμετέχουν στην ενεργοποίηση ή στη ρύθμιση της IFNs-απάντησης (συμπεριλαμβανομένων στοιχείων της προσαρμοστικής ανοσιακής απάντησης).

Η αναγνώριση και η μελέτη των ιντερφερονοπαθειών τύπου Ι υποδεικνύει ότι η διχοτόμος θεώρηση των ανοσολογικών νοσημάτων σε αυτοάνοσα και αυτοφλεγμονώδη που εισήχθη το 1999 δεν ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα. Τα συγκεκριμένα νοσήματα μπορεί να είναι αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές που προκαλούνται από δυσλειτουργίες της φυσικής ανοσίας, αλλά ταυτόχρονα ενδέχεται να συνοδεύονται από αυτοάνοσες εκδηλώσεις ή και εκδηλώσεις ανοσοανεπάρκειας (λοιμώξεις). Το γεγονός αυτό υποστηρίζει την άποψη ότι τα ανοσολογικά φλεγμονώδη νοσήματα δεν είναι αμοιβαία αποκλειόμενα, αλλά, αντίθετα, αποτελούν και πρέπει να εξετάζονται ως μέρος ενός συνεχούς παθοφυσιολογικού φάσματος.^{9,10}

Μέχρι στιγμής για την εκδήλωση των ιντερφερονοπαθειών τύπου Ι έχουν ενοχοποιηθεί βλάβες 20 περίπου γονιδίων. Γενικώς, πρόκειται για μια εξαιρετικά ετερογενή ομάδα νοσημάτων που συνήθως εμφανίζονται κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής και η εκδήλωση των οποίων συγχέεται με τις ενδομήτριες ή νεογνικές συστηματικές ιογενείς λοιμώξεις. Μια πρόσφατη, χρηστική ταξινόμηση των ιντερφερονοπαθειών τύπου Ι παρουσιάζεται στον **Πίνακα 1**.¹¹

Αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα που σχετίζονται με το πρωτεάσωμα

Πρόκειται για μια ομάδα συνδρόμων, στην οποία ανήκουν το ιαπωνικό αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο με λιποδυστροφία (JASL), το σύνδρομο Nakajo-Nishimura,¹² το σύνδρομο σύσπασης των αρθρώσεων, μυϊκής ατροφίας, μικροκυτταρικής αναιμίας και λιποδυστροφίας σχετιζόμενης με υποδερματίτιδα (JMP) και το σύνδρομο χρόνιας άτυπης ουδετεροφιλικής δερμάτωσης με λιποδυστροφία και αυξημένη θερμοκρασία (CANDLE).¹³ Όλα αυτά τα σύνδρομα προκαλούνται από μεταλλάξεις απώλειας της λειτουργικότητας (loss-of-function) σε γονίδια που κωδικοποιούν στοιχεία του πρωτεασώματος (**Πίνακας 1**), οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του πρωτεασώματος και την πρωτεόσταση (πρωτεωμική ομοιόσταση: η διεργασία, διά της οποίας τα κύτταρα ελέγχουν την αφθονία και την αναδίπλωση του πρωτεώματος).

Τα PRAAS παρουσιάζουν εκτεταμένη φαινοτυπική αλληλεπίπτωση και πιθανότατα δεν αντιπροσωπεύουν διαφορετικές νοσολογικές οντότητες, αλλά ένα ενιαίο

φάσμα νοσημάτων, κοινά κλινικά χαρακτηριστικά των οποίων είναι τα πυρετικά επεισόδια που συνοδεύονται από αύξηση της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών οξείας φάσης, τα εξανθήματα, η προϊούσα λιποδυστροφία, η μυϊκή ατροφία/μυοσίτιδα, η υπολειπόμενη ανάπτυξη και η ηπατοσπληνομεγαλία. Οι ασθενείς συνήθως έχουν αυξημένη TKE και CRP, καθώς και χρόνια αναιμία, ενώ κατά τη διάρκεια των επεισοδίων μπορεί να παρουσιάσουν μέτρια λευκοκυττάρωση με παροδική λεμφοπενία. Κοινό ιστολογικό εύρημα στους ασθενείς που εμφανίζουν μυοσίτιδα είναι η μικτή περιαγγειακή και διάμεση πυκνή δερματική διήθηση από CD68⁺ μονοπύρηνια κύτταρα, ιστιοκύτταρα, ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα. Επίσης, στην αξονική τομογραφία παρουσιάζουν ασβέστωση των βασικών γαγγλίων, ο μηχανισμός ανάπτυξης της οποίας παραμένει άγνωστος.¹⁴

Αγγειίτιδα σχετιζόμενη με το STING που εμφανίζεται κατά τη βρεφική ηλικία

Το SAVI είναι ένα αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συστηματική φλεγμονή συνοδευόμενη από βαριά δερματική αγγειοπάθεια. Εμφανίζεται κατά τη βρεφική ηλικία και καταλήγει σε εκτεταμένη απώλεια ιστών και διάμεση πνευμονική νόσο.¹⁵

Υπεύθυνες για την ανάπτυξη του SAVI είναι μεταλλάξεις αύξησης της λειτουργικότητας (gain-of-function) στο γονίδιο *TMEM173* που κωδικοποιεί το STING, ένα προσαρμοστικό μόριο, το οποίο εξυπηρετεί τη διασύνδεση της αναγνώρισης του ιικού ή βακτηριακού (ξένου) DNA με την παραγωγή IFNs στο πλαίσιο της φυσικής ανοσιακής απάντησης. Οι μεταλλάξεις αύξησης της λειτουργικότητας οδηγούν σε συστηματική ενεργοποίηση του STING και σε αύξηση της παραγωγής IFNs. Το STING εκφράζεται έντονα στα κυψελιδικά μακροφάγα, τα επιθηλιακά κύτταρα των βρόγχων και στα κυψελιδικά πνευμονοκύτταρα, γεγονός που εξηγεί την εκτεταμένη προσβολή των πνευμόνων στο SAVI.

Σύνδρομο Aicardi-Goutieres

Το AGS θεωρείται ως η πρότυπη ιντερφερονοπάθεια τύπου Ι. Πρόκειται για μια συστηματική φλεγμονώδη διαταραχή που εμφανίζεται κατά την πρώιμη βρεφική ηλικία ως λευκοεγκεφαλοπάθεια με ασβέστωση των βασικών γαγγλίων και προϊούσα εγκεφαλική ατροφία συνοδευόμενη από λευκοκυττάρωση και αύξηση της

IFNa στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Ο κλινικός φαινότυπος του AGS μοιάζει με εκείνον των συγγενών ιογενών λοιμώξεων. Τα βρέφη τυπικά παρουσιάζουν υποξέα επεισόδια ευερεθιστότητας, δυστονίας, σπασμών και πυρετού που οδηγούν σε σοβαρή καθυστέρηση της ανάπτυξης και προϊούσα μικροκεφαλία. Εκτός από τα νευρολογικά συμπτώματα, μερικοί ασθενείς εμφανίζουν γλαύκωμα, χίμαιτλα ή και αυτοάνοσες εκδηλώσεις όπως εκείνες των ασθενών με SLE, συμπεριλαμβανομένων της ηπατικής νόσου, της αρθρίτιδας, της θρομβοπενίας, της λεμφοπενίας και των αντιπυρηνικών αντισωμάτων. Σε αντίθεση με την IFNa, η συγκέντρωση της οποίας στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό τείνει να ελαττώνεται κατά την πορεία της νόσου, τα ISGs εμφανίζονται σταθερά ενεργοποιημένα στο αίμα των ασθενών με AGS, γεγονός που αποτελεί χαρακτηριστικό δείκτη, χρήσιμο για τη διαφορική διάγνωση της νόσου. Το AGS παρουσιάζει μεγάλη ενδοοικογενειακή κλινική μεταβλητότητα. Ένα πάσχον μέλος μπορεί να παρουσιάζει βαριά νευρολογική συνδρομή και κάποιο άλλο μόνο μέτρια σπαστικότητα. Γενετικώς, το AGS είναι αρκετά ετερογενές προκαλούμενο από μεταλλάξεις επτά τουλάχιστον γονιδίων (**Πίνακας 1**) που χαρακτηρίζουν αντίστοιχους τύπους του συνδρόμου (AGS1-AGS7).¹⁶

Άλλες ιντερφερονοπάθειες

Η RVCL είναι ένα γενετικό σύνδρομο που μεταβιβάζεται κατά τον επικρατούντα σωματικό χαρακτήρα. Προσβάλλει τα μικρά αγγεία του εγκεφάλου και προκαλεί εκφύλιση του κεντρικού νευρικού συστήματος με προοδευτική απώλεια της όρασης, κινητικές διαταραχές, γνωσιακά ελλείμματα και εγκεφαλικά επεισόδια.¹⁷

Η SPENCDI είναι ένα υπολειπόμενο γενετικό σύνδρομο οφειλόμενο σε ομόζυγες ή συνδυασμένες ετερόζυγες βλάβες στο γονίδιο *ACP5* που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη TRAP. Πρόκειται για μια ανοσο-οστική δυσπλασία που χαρακτηρίζεται από συνδυασμό τυπικών μεταφυσιακών και σπονδυλικών οστικών βλαβών με νευρολογική συμμετοχή και ανοσολογικές διαταραχές. Οι τελευταίες ποικίλλουν από εκδηλώσεις ανοσοανεπάρκειας έως αυτοάνοσες διαταραχές.¹⁸

Το σύνδρομο Singleton-Merten είναι μια σωματική επικρατούσα διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες των οδόντων, οστεώσεις των καρδιακών

βαλβίδων, σκελετικές ανωμαλίες, ψωρίαση και γλαύκωμα. Οφείλεται σε μια παρερμηνεύσιμη (missense) μετάλλαξη στο γονίδιο *IFIH1* ή στο *DDX58*, τα οποία κωδικοποιούν υποδοχείς του dsRNA που ενεργοποιούν IFNs-απαντήσεις.¹⁹

Οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο *ISG15* παρουσιάζουν κλινικό φαινότυπο AGS αλλά πολύ ηπιότερο. Η απουσία της ενδοκυττάριας πρωτεΐνης ISG15 παρεμποδίζει τη συγκέντρωση ενός ισχυρού αρνητικού ρυθμιστή της σηματοδότησης των IFNa/β με αποτέλεσμα την ενίσχυση των IFNs-απαντήσεων. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια ISG15 εμφανίζουν επιρρέπεια στις μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις.²⁰

Μεταλλάξεις απώλειας της λειτουργικότητας στο γονίδιο *USP18*, που κωδικοποιεί έναν βασικό αρνητικό ρυθμιστή της σηματοδότησης των IFNs, προκαλούν ένα σοβαρό ψευδο-TORCH (Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus and Herpes simplex), σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από μικροκεφαλία, διεύρυνση των κοιλιών του εγκεφάλου, εγκεφαλικές οστεώσεις και από συστηματικές εκδηλώσεις κατά τη γέννηση που θυμίζουν συγγενή λοίμωξη, απουσία όμως λοιμώδους παράγοντα.

Το τριχοηπατοεντερικό σύνδρομο 2 προκαλείται από μια μετάλλαξη του γονιδίου *SKIV2L* και χαρακτηρίζεται από αναστολή της ενδομήτριας ανάπτυξης, δασυτριχισμό, δυσμορφία του προσώπου, σοβαρή διάρροια κατά τη βρεφική ηλικία και ανοσοκαταστολή. Η ηπατική συμμετοχή προδικάζει βαριά πρόγνωση.

Οικογενής συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Η συσχέτιση του SLE με την αύξηση της συγκέντρωσης των IFNs στο πλάσμα ήταν γνωστή από τις αρχές της δεκαετίας του '80. Η ενεργοποίηση των μονοπατιών των IFNs συσχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου, ενώ αυξημένη ενεργότητα της IFNa παρατηρείται στα μέλη των οικογενειών των ασθενών με SLE. Μια επιπλέον ένδειξη της αιτιολογικής σύνδεσης των IFNs με ορισμένες τουλάχιστον από τις εκδηλώσεις του SLE αποτελεί η παρατήρηση ότι ασθενείς στους οποίους χορηγείται ανασυνδυασμένη ανθρώπινη IFNa για τη θεραπεία κακοήθων νοσημάτων ή ιογενούς ηπατίτιδας εμφανίζουν συμπτώματα SLE που συνήθως υφίστανται μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Είναι ενδιαφέρον ότι ο TNF έχει δείχθει ότι αναστέλλει την επαγωγή IFNa

Πίνακας 2. ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΟΙ ΤΥΠΟΙ SLE

TREX1	AD (AR σε μερικές περιπτώσεις)	SLE, χίμαιλα, δερματικά έλκη, απώλεια του χόνδρου του εξωτερικού ωτός
C1q	AR	SLE, μεμβρανώδης υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, αρθρίτιδα, βακτηριακές λοιμώξεις
C1r	AR	SLE, αρθρίτιδα ανάλογη της ρευματοειδούς, λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού
C1s	AR	SLE, θυρεοειδίτιδα Hashimoto, αυτοάνοση ηπατίτιδα
C2	AR	SLE (σε μικρό ποσοστό των φορέων), αρθρίτιδα, εξάνθημα δίκην πεταλούδας, δισκιδές εξάνθημα
C3	AR	Λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού, SLE (σε μικρό ποσοστό των φορέων)
C4A	AR	SLE, τύπου Ι σακχαρώδης διαβήτης, σπειραματονεφρίτιδα
Dnase1	AD	SLE, σύνδρομο Sjögren, αντιπυρηνικά αντισώματα
DNase1L3	AR	Παιδιατρικός SLE, νεφρίτιδα του λύκου, σύνδρομο υποσυμπληρωματιναιμικής κνιδωτικής αγγειίτιδας
ACP5	AR	SPENCDI, SLE, σύνδρομο Sjögren, Raynaud
PRKCD	AR	Παιδιατρικός SLE, νεφρίτιδα του λύκου
IFIH1	AD	SLE με IgA ανεπάρκεια, μέτρια σπαστικότητα των κάτω άκρων
SAMHD1	AR και AD	Χίμαιλα, φωτοευαισθησία

AD (autosomal dominant): σωματική επικρατούσα, AR (autosomal recessive): σωματική υπολειπόμενη

στα μονοπύρρηνα κύτταρα του αίματος τόσο των υγιών ατόμων όσο και των ασθενών με SLE. In vivo, μάλιστα, η θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες επάγει τη μεταγραφή γονιδίων που διεγείρονται από τις IFNs. Κατά συνέπεια, δεν προκαλεί εντύπωση η παρατήρηση ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αντι-TNF θεραπείες, σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζουν SLE. Αυτή η κλινική οντότητα φέρεται ως *αντι-TNF επαγόμενος λύκος* (anti-TNF induced lupus, ATIL) και πιθανόν αντιπροσωπεύει ένα φαινόμενο που επάγεται από αυτά τα φάρμακα σε άτομα που ενδεχομένως έχουν σχετική προδιάθεση.^{21, 22}

Βλάβες ενός σημαντικού αριθμού γονιδίων έχειδειχθεί ότι ευθύνονται για τις σχετικά σπάνιες περιπτώσεις μονογονιδιακού SLE (**Πίνακας 2**). Με εξαίρεση τις ανεπάρκειες των DNase1, DNase1L3, PRKCD και συμπληρώματος, για τις οποίες δεν υπάρχουν δεδομένα, αύξηση της δραστηριότητας των IFNs έχει παρατηρηθεί στην πλειονότητα των ασθενών.^{23, 24}

Θεραπεία

Γενικώς, οι ιντερφερονοπάθειες αντιμετωπίζονται, με περιορισμένη επιτυχία, με μη ειδικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ή μεθοτρεξάτη. Οι ασθενείς αυτοί είναι ανθεκτικοί στις αντι-IL-1 και αντι-TNF θεραπείες, αλλά ορισμένες φορές ανταποκρίνονται στα αντι-IL-6 φάρμακα. Ως γνωστόν, η IL-6 επάγεται από τις IFNα/β.²⁵

In vitro πειράματα σε κύτταρα ασθενών υποδεικνύουν ότι η αναστολή των μονοπατιών των IFNs θα μπορούσε να αποτελέσει μια υποσχόμενη θεραπευτική στρατηγική γι' αυτά τα νοσήματα. Από τις σχετικές στρατηγικές που έχουν μέχρι τώρα δοκιμαστεί, ιδιαίτερα αποτελεσματικός φαίνεται να είναι ο αποκλεισμός της IFNAR-σηματοδότησης μέσω JAK-αναστολέων. Αποτελεσματικά σε όλες τις ιντερφερονοπάθειες φαίνεται να είναι, επίσης, μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν την IFNα και τους IFNAR. Τέλος, δεδομένου του ρόλου των ενδογενών ρετροϊών στην ενεργοποίηση των υποδοχέων των νουκλεϊνικών οξέων στο AGS, πρόσφατα δοκιμάζεται η थे-

ραпевτική χρήση των αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης.²⁶ ■

Συντομογραφίες: **AGS** (Aicardi-Goutieres syndrome): Σύνδρομο Aicardi-Goutieres, **CANDLE** (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome): σύνδρομο χρόνιας άτυπης ουδετεροφιλικής δερμάτωσης με λιποδυστροφία και αυξημένη θερμοκρασία, **CRP** (C-reactive protein): C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, **IFNs** (type I interferons): ιντερφερόνες τύπου I, **IFNAR** (IFN-α receptor): υποδοχέας των IFNs, **IRF** (IFN regulatory factors): ρυθμιστικοί παράγοντες των IFN, **ISGs** (IFN-stimulated genes): γονίδια διεγείρμενα από τις IFNs, **JASL** (Japanese autoinflammatory syndrome with lipodystrophy): Ιαπωνικό αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο με λιποδυστροφία, **JMP** (joint contractures, muscular atrophy, microcytic anaemia, panniculitis-associated lipodystrophy syndrome): σύνδρομο σύσπασης των αρθρώσεων, μυϊκής ατροφίας, μικροκυτταρικής αναιμίας και λιποδυστροφίας σχετιζόμενης με υποδερματίτιδα, **NLRs** (NOD-like receptors): υποδοχείς ανάλογοι των NOD, **NNS** (Nakajo-Nishimura syndrome): σύνδρομο Nakajo-Nishimura, **PRAAS** (proteasome-associated autoinflammatory syndromes): αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα που σχετίζονται με το πρωτεάσωμα, **PRRs** (pattern recognition receptors): υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων, **RLRs** (RIG-I-like receptors): υποδοχείς ανάλογοι των RIG-I, **RVCL** (retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy): αμφιβληστροειδική αγγειοπάθεια με εγκεφαλική λευκοδυστροφία, **SAVI** (STING-associated vasculitis with onset in infancy): αγγειίτιδα σχετιζόμενη με το STING που εμφανίζεται κατά τη βρεφική ηλικία, **SLE** (systemic lupus erythematosus): συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, **SPENCDI** (spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation): σπονδυλοenchondrodysplasia με ανοσιακή απορρύθμιση, **STING** (stimulator of interferon genes): διεγέρτης των γονιδίων των IFNs, **TLRs** (Toll-like receptors): υποδοχείς ανάλογοι των Toll, **TKE**: ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων

ABSTRACT

Type I interferonopathies

E. Tsitsami

Type I interferons (IFNs) play a central role in the immune defense against viral infections. Cellular responses to IFN signaling are orchestrated by a complex network of regulatory pathways that involve both the innate and adaptive immune system. The monogenic type I interferonopathies comprise a heterogeneous group of disorders of the innate immunity associated with overproduction of IFN. Despite a remarkable phenotypic diversity, these

disorders are commonly characterized by autoinflammation and varying degrees of autoimmunity or immunodeficiency. The elucidation of the underlying genetic causes has revealed novel intracellular mechanisms that protect the organism against inappropriate immune activation triggered by self nucleic acids while maintaining a prompt and efficient immune response to foreign nucleic acids derived from invading pathogens.

KEY WORDS: Autoimmunity; Autoinflammation; Innate immunity; Nucleic acid metabolism; Type I interferon

REFERENCES

1. López de Padilla CM, Niewold TB. The type I interferons: Basic concepts and clinical relevance in immune-mediated inflammatory diseases. *Gene*. 2016;576(1 Pt 1):14-21.
2. Schreiber G. The molecular basis for differential type I interferon signaling. *J Biol Chem*. 2017;292:7285-7294.
3. Stetson DB, Medzhitov R. Type I interferons in host defense. *Immunity*. 2006;25:373-81.
4. Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:96-102.
5. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, Stahl NI, Decker JL, Notkins AL. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N Engl J Med*. 1979;301:5-8.
6. Lebon P, Badoual J, Ponsot G, Goutières F, Hémeury-Cukier F, Aicardi J. Intrathecal synthesis of interferon-alpha in infants with progressive familial encephalopathy. *J Neurol Sci*. 1988;84:201-8.
7. Muskardin TLW, Niewold TB. Type I interferon in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:214-228.
8. Davidson S, Steiner A, Harapas CR, Masters SL. An update on autoinflammatory diseases: Interferonopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:38.
9. Lee-Kirsch MA. The Type I Interferonopathies. *Annu Rev Med*. 2017;68:297-315.
10. Crow MK, Olfieriev M, Kirou KA. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:369-393.
11. Eleftheriou D, Brogan PA. Genetic interferonopathies: An overview. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:441-459.
12. Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, et al. Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:14914-9.
13. Torrelo A. CANDLE Syndrome as a paradigm of proteasome-related autoinflammation. *Front Immunol*. 2017;8:927.
14. Arimochi H, Sasaki Y, Kitamura A, Yasutomo K. Dysfunctional immunoproteasomes in autoinflammatory diseases. *Inflamm Regen*. 2016;36:13.

REFERENCES

15. Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozen S. Vasculitis in systemic autoinflammatory diseases. *Front Pediatr*. 2018;6:377.
16. Crow YJ, Manel N. 2015. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol*. 15:429-40.
17. de Boer I, Stam AH, Buntinx L, Zielman R, van der Steen I, van den Maagdenberg AMJM, et al. RVCL-S and CADASIL display distinct impaired vascular function. *Neurology*. 2018;91:e956-e963.
18. Cheng MH, Anderson MS. Monogenic autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:393-427.
19. Buers I, Rice GI, Crow YJ, Rutsch F. MDA5-associated neuroinflammation and the Singleton-Merten syndrome: Two faces of the same type I interferonopathy spectrum. *J Interferon Cytokine Res*. 2017;37:214-219.
20. Hermann M, Bogunovic D. ISG15: In sickness and in health. *Trends Immunol*. 2017;38:79-93.
21. Bengtsson AA, Rönnblom L. Role of interferons in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:415-428.
22. Barturen G, Alarcón-Riquelme ME. SLE redefined on the basis of molecular pathways. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017; 31:291-305.
23. Rodero MP, Crow YJ. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med*. 2016;213:2527-2538.
24. Volpi S, Picco P, Caorsi R, Candotti F, Gattorno M. Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14:35.
25. Chasset F, Arnaud L. Targeting interferons and their pathways in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2018;17:44-52.
26. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology*. 2017;56:1662-1675.

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ II: ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Λοιμώξεις στον παιδικό σταθμό

Ε. Μπότσα

Παιδίατρος – Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια Β',
Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο παιδικός σταθμός αποτελεί μία πραγματικότητα στη ζωή του παιδιού και της οικογένειας. Η συμμετοχή των παιδιών στις δραστηριότητες του παιδικού σταθμού έχει αρκετά οφέλη. Τα παιδιά γίνονται πιο ανεξάρτητα και αυτάρκη, βελτιώνουν τη λεκτική επικοινωνία, τις γνωστικές και επικοινωνιακές ικανότητες και την κοινωνική συμπεριφορά. Προσαρμόζονται σ' ένα κοινό πρόγραμμα, αναπτύσσουν φιλίες και μαθαίνουν να αντιμετωπίζουν την απόρριψη. Το μειονέκτημα του παιδικού σταθμού είναι οι συχνές λοιμώξεις που ταλαιπωρούν παιδιά και γονείς. Η μικρή ηλικία, ο συγχρωτισμός, η στενή επαφή με άλλα παιδιά που ή νοσούν ελαφρά

και δεν απομακρύνθηκαν από τον παιδικό σταθμό ή είναι ασυμπτωματικοί φορείς παθογόνων και η μη τήρηση κανόνων υγιεινής αποτελούν τις αιτίες των πολλαπλών λοιμώξεων. Οι συχνότερες λοιμώξεις που μεταδίδονται στους παιδικούς σταθμούς αφορούν το αναπνευστικό σύστημα (κοινό κρυολόγημα, φαρυγγίτιδα, οξεία μέση ωτίτιδα, βρογχίτιδα, βρογχιολίτιδα, πνευμονία) και το γαστρεντερικό σύστημα (γαστρεντερίτιδα). Σημαντικές για την ελαχιστοποίηση των λοιμώξεων είναι η γνώση του τρόπου μετάδοσης και του χρόνου επώασης κάθε παθογόνου και η τήρηση των κανόνων υγιεινής αναφορικά με κάθε παθογόνο.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: λοίμωξη, παιδικός σταθμός, προληπτικά μέτρα

Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες ο αριθμός των παιδιών που συμμετέχουν στις δραστηριότητες του παιδικού σταθμού αυξάνεται διαρκώς. Ταυτόχρονα αυξάνεται και η επίπτωση των λοιμώξεων που μεταδίδονται σε αυτές τις δομές με αντίκτυπο στη δημόσια υγεία. Απαραίτητη κρίνεται η επιτήρηση και τα μέτρα ελέγχου λοιμώξεων.^{1, 2, 3}

Οι παιδικοί σταθμοί παρουσιάζουν συγκεκριμένη επιδημιολογία μεταδοτικών νοσημάτων λόγω του

πληθυσμού που φιλοξενούν. Η ιδιαιτερότητα του παιδιατρικού πληθυσμού έγκειται στην πολύ στενή επαφή μεταξύ των παιδιών, στην ανωριμότητα του ανοσοποιητικού τους συστήματος, στη δυσλειτουργία της ευσταχιανής σάλπιγγας και στην αδυναμία τήρησης των κανόνων υγιεινής (επαφή με μολυσμένα αντικείμενα, αλλαγή πάνας, μη τήρηση της υγιεινής των χεριών). Ο κίνδυνος μετάδοσης λοιμώξεων σχετίζεται με την επίπτωση των λοιμωδών νοσημάτων στον γενικό πληθυσμό και τον αριθμό των πιθανών κρουσμάτων

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ε. Μπότσα, E-mail: vadoula@hotmail.com, Phone: +306945559966

Πίνακας 1. ΤΡΟΠΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ

Τρόπος μετάδοσης	Μικρόβια	Ιοί	Λοιπά
Κοπρανοστοματική	Campylobacter species Clostridium difficile Escherichia coli O157:H7 Salmonella species; Shigella species	Astrovirus norovirus adenovirus enteroviruses hepatitis A rotaviruses	Cryptosporidium species, Enterobius vermicularis, Giardia Intestinalis
Μέσω του αναπνευστικού	Bordetella pertussis, Haemophilus influenzae b Mycobacterium tuberculosis (children ≥ 10 years and adults) Neisseria meningitides Streptococcus pneumonia group A streptococcus Kingella kingae	Adenovirus, influenza virus, human metapneumovirus, measles virus, mumps virus, parainfluenza virus, parvovirus B19, respiratory syncytial virus rhinovirus, coronavirus, rubella virus, varicella-zoster virus	
Επαφή άτομο με άτομο	Group A streptococcus, Staphylococcus aureus	Herpes simplex virus, varicella-zoster virus	Pediculosis Scabies Ringworm
Επαφή με αίμα ούρα ή σαλιό		Cytomegalovirus, herpes simplex virus, hepatitis C virus	
Αιματογενής		Hepatitis B virus, hepatitis C virus, HIV	

στο σταθμό. Τα παιδιά είναι πολλές φορές ασυμπτωματικοί φορείς λειτουργώντας σαν πηγή μόλυνσης για πολλά νοσήματα.

Η μετάδοση μιας λοίμωξης σε έναν παιδικό σταθμό εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του μικροοργανισμού (τρόπος μετάδοσης, παθογόνα με λοιμογόνο δράση, χρόνος ζωής στο περιβάλλον και αριθμός ασυμπτωματικών φορέων), τα χαρακτηριστικά των παιδιών (ηλικία, φύλο, ανοσολογική κατάσταση, εμβολιαστική κάλυψη, χρόνος παρακολούθησης στο σταθμό) και τα χαρακτηριστικά του σταθμού (συνολικός αριθμός παιδιών, μέγεθος τμημάτων, αριθμός εργαζομένων).⁴ Οι λοιμώξεις που παρατηρούνται σε αυτές τις δομές κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με το σύστημα,

τον τρόπο μετάδοσης (**Πίνακας 1**).

Τα παιδιά που πηγαίνουν παιδικό σταθμό παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο λοιμώξεων του αναπνευστικού, του γαστρεντερικού, λοιμώξεων από *Haemophilus influenzae* και *Streptococcus pneumoniae*, ηπατίτιδα Α, κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και ανεμευλογιά (VZV). Επιπλέον, παιδιά με συγγενή καρδιοπάθεια, πνευμονοπάθεια ή άλλο υποκείμενο νόσημα αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για λοιμώξεις.

Λοιμώξεις του αναπνευστικού

Οι λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού, συμπεριλαμβανομένης και της οξείας μέσης ωτίτιδας, αποτελούν την πλειονότητα των λοιμώξεων

του σταθμού. Η μετάδοσή τους γίνεται μέσω της αναπνευστικής οδού με μεγάλα ή μικρά σταγονίδια (με το φτάρνισμα ή το βήχα) τα οποία αιωρούνται στον αέρα και εισέρχονται στην αναπνευστική οδό διά του στόματος, της μύτης ή των επιπεφυκότων. Λιγότερο συχνά, αναπνευστικές νόσοι μεταδίδονται με μορφή αερολύματος ή εκκρίσεων που παραμένουν σε επιφάνειες και αγγίζονται από άλλα παιδιά. Η πλειονότητα των ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού (αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV), παραγρίπης, ρινοϊοί, αδενοϊοί) μεταδίδονται με μεγάλα σταγονίδια. Με τον ίδιο τρόπο μεταδίδονται ο πνευμονιόκοκκος, ο μηνιγγιτιδόκοκκος και ο πυογόνος στρεπτόκοκκος. Με μικρά σταγονίδια μεταδίδονται οι ιοί γρίπης, ερυθράς, ιλαράς, παρωτίτιδας, ανεμευλογιάς, κοκκύτη και φυματίωσης. Ηλικία μικρότερη των 3 ετών τριπλασιάζει τον κίνδυνο των λοιμώξεων. Ο κίνδυνος αυξάνει αναλογικά με τις ώρες παραμονής των παιδιών στο σχολείο.^{5,6}

Λοιμώξεις του γαστρεντερικού

Οι λοιμώξεις του γαστρεντερικού μεταδίδονται μέσω της κόπρανο-στοματικής οδού, με άμεση επαφή με μολυσμένο άτομο ή μέσω κατανάλωσης μολυσμένου φαγητού ή νερού, είτε μέσω επιμόλυνσης των χεριών του προσωπικού με κόπρανα κατά την αλλαγή της πάνας ή της φροντίδα μεγαλύτερων παιδιών που δεν έχουν ακόμη καταφέρει να αναπτύξουν τεχνικές ατομικής υγιεινής. Ορισμένα εντερικά παθογόνα επιβιώνουν αρκετές ώρες ή και ημέρες σε επιφάνειες. Στα συνηθέστερα εντερικά παθογόνα που μεταδίδονται στον παιδικό σταθμό περιλαμβάνονται ο ροταϊός, ο αδενοϊός, ο εντεροϊός, ο νοροϊός, η σιγκέλλα, η σαλμονέλλα, η ηπατίτιδα Α, καθώς και οι λάμβλιες.^{7,8} Επιδημίες με λοίμωξη του 50-70% των παιδιών έχουν αναφερθεί από Shigella, rotavirus, Campylobacter, Clostridium difficile, Salmonella, και Escherichia coli.⁹ Κρούσματα από Cryptosporidium ή Giardia έχουν διαπιστωθεί κυρίως σε δομές όπου τα παιδιά μοιράζονται πισίνες.

Άλλες λοιμώξεις

Αφορούν λοιμώξεις που μεταδίδονται με άμεση επαφή από παιδί σε παιδί ή μέσω μολυσμένων επιφανειών. Με άμεση επαφή μεταδίδονται οι σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις, η ψώρα, η φθειρίαση του τριχωτού της κεφαλής και ο ιός του απλού έρπητα. Ο CMV μεταδίδεται

διά επαφής με αίμα, ούρα και σωματικές εκκρίσεις. Η μετάδοση μέσω αίματος ηπατίτιδας Β, C είναι εξαιρετικά σπάνια, ενώ δεν έχει αναφερθεί μετάδοση HIV.

Για την επιτήρηση και τον έλεγχο των λοιμώξεων στους παιδικούς σταθμούς είναι απαραίτητες η τήρηση προληπτικών μέτρων και η επαρκής εκπαίδευση των εργαζομένων σε αυτούς στην τήρηση των κατάλληλων μέτρων.^{10, 11, 12}

Εμβολιασμός του παιδιού και του προσωπικού σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού: Πλύσιμο των χεριών με σαπούνι για 20 δευτερόλεπτα και ξέπλυμα με άφθονο τρεχούμενο νερό. Τα παιδιά πρέπει να μάθουν να πλένουν τα χέρια τους κατά την άφιξή τους στο σταθμό, πριν από το φαγητό και μετά την τουαλέτα, μετά την επαφή τους με παιδί που μπορεί να νοσεί, μετά την αλλαγή πάνας, μετά το παιχνίδι σε εξωτερικούς χώρους και πριν φύγουν από το σταθμό. Εάν δεν υπάρχει σαπούνι, χρησιμοποιούνται τα απολυμαντικά μαντιλάκια.

Το προσωπικό οφείλει να ακολουθεί όλες τις οδηγίες ατομικής υγιεινής και να φροντίζει να τηρούνται.¹² Τα άτομα του προσωπικού πρέπει να πλένουν τα χέρια τους κατά την είσοδό τους στο σταθμό, πριν από την προετοιμασία και το σερβίρισμα του φαγητού, μετά την αλλαγή πάνας ή το καθάρισμα της μύτης ενός παιδιού, μετά από επαφή με αίμα ή άλλο βιολογικό υγρό, μετά την τουαλέτα, μετά την περιποίηση κατοικίδιων, μετά το παιχνίδι στο προαύλιο, πριν από τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής και πριν φύγουν για το σπίτι.

Δεν πρέπει να επιτρέπεται στα παιδιά να μοιράζονται φαγητό, ποτήρια και οδοντόβουρτσες με άλλα παιδιά. Πρέπει να γίνεται επιμελής καθαρισμός των επιφανειών και διαφόρων αντικειμένων (παιχνίδια, ποτήρια, πετσέτες). Τα παιχνίδια πρέπει να πλένονται ή να καθαρίζονται με αντισηπτικό πριν ξαναχρησιμοποιηθούν, ενώ σε παιδιά με πάνες πρέπει να χρησιμοποιούνται ξεχωριστά παιχνίδια. Δεν πρέπει να επιτρέπονται παιχνίδια που δεν μπορούν να καθαριστούν.

Επιβάλλεται η σωστή διαδικασία προετοιμασίας φαγητού (το προσωπικό που ασχολείται με την αλλαγή της πάνας δεν θα πρέπει να ασχολείται και με την προετοιμασία του φαγητού, όπως και εργαζόμενοι που είναι άρρωστοι). Κατά την αλλαγή πάνας, πρέπει να τηρούνται αυστηρά οι κανόνες υγιεινής (πλύσιμο των χεριών και απολύμανση της επιφάνειας). Εξίσου

Πίνακας 2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΡΟΦΗΣ ΣΤΟΝ ΠΑΙΔΙΚΟ ΣΤΑΘΜΟ ΑΝΑ ΝΟΣΗΜΑ

Λοίμωξη	Τρόπος μετάδοσης	Κριτήρια αποκλεισμού	Επιστροφή	Σχόλια
AIDS η HIV	Αίμα	Κανένα		Παιδιά με επιθετικές συμπεριφορές που μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία
Ανεμοβλογιά (VZV)	Αερογενής και επαφή	Κλινική διάγνωση	Μετά την εφελκιστοποίηση των βλαβών	
Επιπεφυκίτιδα	Επαφή	Κλινική διάγνωση	Ασυμπτωματικός	
Διάρροιες	Κοπρανοστοματική	Διάρροιες	Ασυμπτωματικός	
Πέμπτη νόσος (Parvovirus B-19)	Σταγονίδια και αίμα	Κλινική διάγνωση	Απύρετος	
Νόσος χεριών, ποδιών στόματος	Επαφή	Κλινική διάγνωση	Μετά το τέλος του πυρετού και τη βελτίωση δερματικών βλαβών	Ανίχνευση παιδιών με αντίστοιχα συμπτώματα
Ηπατίτιδα Β	Αίμα ή βιολογικά υγρά	Εργαστηριακή διάγνωση οξείας νόσου	Μετά την οξεία λοίμωξη	Παιδιά με επιθετικές συμπεριφορές που μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία
Ηπατίτιδα Α		Εργαστηριακή διάγνωση IgM	Μία εβδομάδα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Αν διαπιστωθούν >1 κρούσμα, τότε εμβολιασμός όλων εντός 14 ημερών	
Ηπατίτιδα C	Αίμα ή βιολογικά υγρά	Εργαστηριακή διάγνωση οξείας νόσου	Μετά την οξεία λοίμωξη	Παιδιά με επιθετικές συμπεριφορές που μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία
Μολυσματικό κηρίο	Επαφή με δερματική βλάβη	Κλινική διάγνωση ή απομόνωση Staphylococcus, Streptococcus από δερματική βλάβη	24 ώρες μετά την έναρξη θεραπείας	Ανίχνευση παιδιών με αντίστοιχα συμπτώματα

Πίνακας 2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΡΟΦΗΣ ΣΤΟΝ ΠΑΙΔΙΚΟ ΣΤΑΘΜΟ ΑΝΑ ΝΟΣΗΜΑ

Λοίμωξη	Τρόπος μετάδοσης	Κριτήρια αποκλεισμού	Επιστροφή	Σχόλια
Γρίπη	Σταγονίδια και επαφή με εκκρίσεις	Κλινική ή εργαστηριακή διάγνωση	Μετά το τέλος του πυρετού	Ανίχνευση παιδιών με αντίστοιχα συμπτώματα
Φθειρίαση	Επαφή με άτομο, ρούχα ή άλλο μολυσμένο αντικείμενο	Κλινική διάγνωση	Μετά την πρώτη επιτυχημένη θεραπεία	Εξέταση όλων των επαφών. Πλύσιμο ρούχων παιχνιδιών στο πλυντήριο
Ιλαρά	Ετερογενώς και με επαφή	Κλινική διάγνωση ή εργαστηριακή με PCR IgM	5 ημέρες μετά την έκλυση του εξανθήματος	Εκτίμηση ανοσίας ατόμων που εκτέθηκαν στην ιλαρά. Επίνοσοι πρέπει να εμβολιαστούν εντός 72 ωρών. Επίνοσα μη εμβολιασμένα αποκλείονται για 2 εβδομάδες από την έκλυση εξανθήματος στο τελευταίο κρούσμα
Παρωτίτιδα	Επαφή με σταγονίδια	Κλινική διάγνωση ή εργαστηριακή με PCR IgM	10 ημέρες μετά τη διόγκωση της παρωτίδας	Εκτίμηση ανοσίας ατόμων που εκτέθηκαν στην ιλαρά. Επίνοσοι πρέπει να εμβολιαστούν
Ερυθρά	Σταγονίδια	Κλινική διάγνωση	7 ημέρες μετά την έκλυση εξανθήματος. Επίνοσοι για 21 ημέρες	
Κοκκύτης	Σταγονίδια	Κλινική και εργαστηριακή διάγνωση	Μέχρι την ολοκλήρωση 5νήμερης αντιμικροβιακής αγωγής. Αν δεν λάβει αγωγή, 21 ημέρες από την έναρξη του βήχα	Συμπτωματικά παιδιά αποκλεισμό για 5 μέρες αγωγής
Salmonella species	Κοπρανοστοματική	Κλινική και Εργαστηριακή διάγνωση		

Escherichia coli (STEC), including E coli O157:H7 Shigellosis	Κοπρανοστοματική	Κλινική και εργαστηριακή διάγνωση	<2 κενώσεις/24h 2 καλλιέργειες κοπράνων στείρες 48h μετά την ολοκλήρωση αγωγής	
Salmonella Typhi or Paratyphi	Κοπρανοστοματική	Κλινική και εργαστηριακή διάγνωση	<2 κενώσεις/24h 3 καλλιέργειες κοπράνων στείρες 48h μετά την ολοκλήρωση αγωγής	
Ψώρα	Επαφή με άτομο ή μολυσμένα αντικείμενα	Κλινική διάγνωση	Μετά την ολοκλήρωση της αγωγής	Ανίχνευση άλλων πασχόντων. Προφυλακτική θεραπεία σε όσους ήρθαν σε επαφή
Στρεπτόκοκκος πυογόνος	Επαφή με εκκρίσεις αναπνευστικού	Κλινική ή απομόνωση μικροοργανισμού	24ώρες μετά την έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής	Ανίχνευση ατόμων με αντίστοιχα συμπτώματα και απομόνωση μέχρι αποκλεισμού λοίμωξης
Φυματίωση (TB)	Αερογενής	Εργαστηριακή επιβεβαίωση	Όταν ο γιατρός επιβεβαιώσει ότι ο ασθενής δεν είναι μεταδοτικός	Παιδιά <10ετών είναι συνήθως μη μεταδοτικά

σημαντικά είναι ο καθαρισμός και η απολύμανση ανά διαστήματα των επιφανειών (πόμολα, βρύσες, δάπεδα κ.λπ.) και ο συστηματικός και επαρκής αερισμός των χώρων.

Αποκλεισμός των παιδιών από τον παιδικό δεν τεκμηριώνεται βιβλιογραφικά παρά μόνο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις. (Πίνακας 2).¹³ Τα κριτήρια παραμονής των παιδιών στο σπίτι θα πρέπει να λαμβάνονται με αυστηρά και τεκμηριωμένα κριτήρια, λαμβάνοντας υπ' όψιν τις κοινωνικοοικονομικές δυσκολίες των γονέων (απώλεια εργασίας, ημερομισθίου, αλλαγή παιδικού σταθμού). Αρκετά παιδιά είναι μεταδοτικά πριν καν εκδηλώσουν συμπτώματα ορισμένων λοιμώξεων. Οι ασυμπτωματικοί φορείς και η παρατεταμένη φορεία και αποβολή αρκετών παθογόνων καθιστούν δύσκολο τον περιορισμό μετάδοσης λοιμώξεων μόνο

με την απομόνωση των πασχόντων.^{22, 23} Συνεπώς, δεν συστήνεται αποκλεισμός του παιδιού από το σχολείο στην περίπτωση κοινού κρυολογήματος, διαρροιών που δεν είναι περισσότερες από 2 από τον συνήθη αριθμό κενώσεων για κάθε παιδί, εξανθήματος χωρίς πυρετό, ψειρών, ψώρας και οξύουρων, αρκεί η αγωγή να ξεκινήσει μετά το τέλος της σχολικής μέρας και να έχει ολοκληρωθεί μέχρι την επόμενη μέρα, λοίμωξης από parvovirus B19, CMV, HIV και χρόνιας ηπατίτιδας B.

Η παραμονή ενός παιδιού στο σπίτι θα πρέπει να συστήνεται όταν τα μέλη του προσωπικού κρίνουν ότι το παιδί λόγω της νόσου δεν μπορεί να συμμετέχει στις δραστηριότητες του παιδικού σταθμού. Ο αποκλεισμός ισχύει έως την υποχώρηση των συμπτωμάτων για παραπάνω από ένα 24ωρο και έως την αποκατά-

σταση της ικανότητας συμμετοχής στις δραστηριότητες. Όταν υπάρχει σοβαρή νόσος με πυρετό και αλλαγή της συμπεριφοράς (λήθαργος, ευερεθιστότητα, επίμονο κλάμα, δυσκολία στην αναπνοή, εξάνθημα). Γίνεται ιατρική αξιολόγηση και αποκλεισμός μέχρις υποχωρήσεως των συμπτωμάτων (πλήρης ανάρρωση του παιδιού). Σε επίμονο ή διαλείπον κοιλιακό άλγος (≥ 2 ώρες) με συνοδό πυρετό, αφυδάτωση και άλλα συνοδά σημεία και συμπτώματα. Επί εμέτων 2 ή περισσότερες φορές το τελευταίο 24ωρο, αποκλεισμός μέχρις υποχωρήσεως των συμπτωμάτων και το παιδί να μπορεί να παραμείνει ενυδατωμένο και να συμμετέχει στις δραστηριότητες. Όταν εμφανισθούν διάρροιες περισσότερες από 2 σε σχέση με τις συνήθειες του συγκεκριμένου παιδιού, υδαρείς, ογκώδεις, με πρόσμιξη αίματος και βλέννης. Όταν διαπιστωθούν δερματικές βλάβες, εάν είναι ανοιχτές ή έχουν έκκριμα και δεν μπορούν να καλυφθούν και μέχρι να αρχίσει η κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή ή βλάβες στόματος εάν το παιδί δεν είναι σε θέση να ελέγξει τα σάλια του ή παρουσιάζει και άλλα συμπτώματα που δεν το καθιστούν ικανό να συμμετέχει στον παιδικό σταθμό. Σε περίπτωση εξανθήματος με πυρετό ή αλλαγή συμπεριφοράς. Για οποιοδήποτε άλλο νόσημα διαπιστωθεί σε κάποιο παιδί πρέπει να ακολουθούνται οδηγίες παιδιάτρου. Συγκεκριμένα νοσήματα είναι τα κάτωθι:

Ανεμευλογιά

Η ανεμευλογιά αποτελεί την πρωτοπαθή λοίμωξη από τον ιό της ανεμευλογιάς (VZV). Ο χρόνος επώασης της νόσου είναι 14-21 ημέρες. Η μετάδοση του ιού γίνεται μέσω σταγονιδίων ή μέσω επαφής με δερματικές βλάβες. Η νόσος μεταδίδεται 1-2 ημέρες πριν από την έκλυση του εξανθήματος έως και μέχρι την εφελκιστοποίηση των βλαβών. Απαραίτητος είναι ο εμβολιασμός όλων των παιδιών με δύο δόσεις εμβολίου (15 μηνών και 4 ετών). Κάθε επίνοςος πρέπει να εμβολιάζεται εντός 3 ημερών από την ημέρα της έκθεσης. Το παιδί που νοσεί από ανεμευλογιά πρέπει να παραμένει στο σπίτι του μέχρι την εφελκιστοποίηση όλων των βλαβών.

Νόσος χεριών, ποδιών και στόματος

Πρόκειται για ιογενή λοίμωξη από εντεροϊούς. Προβάλλει με εμπύρετο, φαρυγγαλγία, κηλικοβλατιδώδες εξάνθημα στις παλάμες, στα πέλματα και το στοματικό

βλεννογόνο. Μεταδίδεται εύκολα από άτομο σε άτομο μέσω σταγονιδίων, σιέλου ή υγρού από τις δερματικές βλάβες. Αποβάλλεται για εβδομάδες στα κόπρανα ατόμων που νόσησαν. Ο χρόνος επώασης της νόσου είναι από 3 έως 5 ημέρες, ενώ τα συμπτώματα ξεκινούν συνήθως 3 έως 7 ημέρες μετά τη λοίμωξη. Τα συμπτώματα διαρκούν 7 έως 10 ημέρες. Κάθε παιδί που νοσεί είναι μεταδοτικό καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου του. Η πρόληψη της νόσου προϋποθέτει αυστηρή τήρηση των κανόνων υγιεινής από το προσωπικό του παιδικού σταθμού. Κάθε παιδί με λοίμωξη από εντεροϊό πρέπει να παραμένει σπίτι έως την αποδρομή των δερματικών βλαβών.^{7,8}

Ιλαρά

Ιογενής λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό της ιλαράς και προβάλλει με πυρετό, γριπώδη συνδρομή, επιπεφυκίτιδα, βήχα και 4 ημέρες μετά ακολουθεί γενικευμένο κηλικοβλατιδώδες εξάνθημα με μέση διάρκεια νόσου 10 ημέρες. Ο χρόνος επώασης είναι 8-12 ημέρες. Η μετάδοση γίνεται αερογενώς είτε με επαφή με ασθενή ή με μολυσμένες επιφάνειες. Κάθε ασθενής θεωρείται μεταδοτικός από την έναρξη της νόσου έως και 4 ημέρες μετά την έκλυση του εξανθήματος. Η διάγνωση είναι κλινική και η επιβεβαίωση γίνεται με PCR φαρυγγικού και μέτρηση IgM αντισωμάτων.

Πρόληψη της νόσου επιτυγχάνεται με τον εμβολιασμό με δύο δόσεις εμβολίου (15 μηνών και 4 ετών). Παιδί που νοσεί από ιλαρά πρέπει να παραμένει στο σπίτι έως και 5 ημέρες μετά την έκλυση του εξανθήματος. Επίνοσα άτομα ηλικίας >6 μηνών πρέπει να εμβολιαστούν εντός 72 ωρών από την έκθεσή τους στον ιό.

Γρίπη

Προκαλείται από τον ιό της γρίπης και προβάλλει με την εικόνα λοίμωξης του αναπνευστικού ή και του γαστρεντερικού κυρίως στους παιδιατρικούς ασθενείς.

Η μετάδοση γίνεται με σταγονίδια ή με επαφή με μολυσμένες επιφάνειες. Ο χρόνος επώασης είναι 1 έως 4 ημέρες. Ασθενής με γρίπη είναι μολυσματικός 1 ημέρα πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων έως και 5 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Η μεταδοτικότητα είναι υψηλότερη την 3η μέρα της νόσου, ενώ σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς μπορεί να παραταθεί για αρκετές μέρες.

Η πρόληψη επιτυγχάνεται με τον εμβολιασμό. Ο εμβολιασμός στη χώρα μας συστήνεται για βρέφη >6 μηνών που ανήκουν σε κατηγορίες υψηλού κινδύνου. Συστήνεται μία δόση εμβολίου εκτός από τα παιδιά <9ετών που εμβολιάζονται για πρώτη φορά, στα οποία συστήνονται 2 δόσεις.

Ερυθρά

Προκαλείται από τον ιό της ερυθράς και προβάλλει με ήπια κλινική εικόνα, ήπιο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα που ξεκινά από το πρόσωπο προς τον κορμό και διαρκεί 2-5 ημέρες. Η μετάδοση γίνεται με σταγονίδια ή μέσω επαφής με μολυσμένες επιφάνειες, 5 μέρες πριν από την έκθυση του εξανθήματος έως και 5 μέρες μετά. Ο χρόνος επώασης είναι 14-21 ημέρες. Πρόληψη επιτυγχάνεται με τον εμβολιασμό των παιδιών. Παιδί με ερυθρά πρέπει να παραμένει στο σπίτι του για 7 ημέρες μετά την έκθυση του εξανθήματος. Εάν τα υπόλοιπα παιδιά έχουν εμβολιαστεί, τότε μπορούν να συνεχίσουν να παρακολουθούν το σταθμό.

Φυματίωση

Υπεύθυνος μικροοργανισμός το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Διακρίνεται σε πνευμονική και εξωπνευμονική νόσο. Η εξωπνευμονική νόσος είναι σπάνια αλλά συχνότερη σε παιδιά και ανοσοκατεσταλμένους.

Συμπτώματα που μπορεί να εγείρουν κλινική υποψία νόσου είναι ο χρόνιος βήχας, αιμόπτυση, κακουχία, πυρετός, νυχτερινοί ιδρώτες, απώλεια βάρους, θωρακαλγία. Η μετάδοση γίνεται μέσω σταγονιδίων από άτομα με ενεργό νόσο και εφόσον υπάρχει στενή πολύωρη επαφή με αυτό. Η λοίμωξη από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης προκαλεί τη λανθάνουσα φυματίωση. Μόλις το 10% από τα άτομα με λανθάνουσα φυματίωση θα νοσήσουν από ενεργό φυματίωση συνήθως εντός 2 ετών. Παράγοντες κινδύνου είναι ανοσοκατεσταλμένοι ή χρονίως πάσχοντες, παιδιά <5 ετών με κακή θρέψη. Παιδιά <10 ετών συνήθως δεν είναι μεταδοτικά. Ενήλικας ασθενής με φυματίωση θεωρείται μεταδοτικός μέχρι την ολοκλήρωση των δύο πρώτων εβδομάδων αγωγής.

Συμπερασματικά, ο παιδικός σταθμός μπορεί να αποτελέσει σημαντική ευχάριστη εκπαιδευτική διαδικασία για τα παιδιά, αρκεί να τηρούνται οι κανόνες υγιεινής από τα παιδιά και περισσότερο από το άρτια εκπαιδευμένο προσωπικό των παιδικών σταθμών. Η μείωση των λοιμώξεων δεν επιτυγχάνεται με τον καθολικό αποκλεισμό των νοσοούντων παιδιών από τον παιδικό σταθμό. Σημαντικότερα είναι τα προληπτικά μέτρα και ο αποκλεισμός παιδιών θα πρέπει να είναι με τεκμηριωμένα δεδομένα για συγκεκριμένα νοσήματα και συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.¹⁴ ■

ABSTRACT

Infections in day care centers

E. Botsa

Infants and young children who are cared in child care settings have an increased rate of communicable infectious diseases. Initially they have not developed the necessary protective immunities, they come in contact with many children, share toys and touch each other during play. Furthermore, many children have not yet learned how to use the toilet properly or the importance of handwashing. Respiratory infections are nearly 9 times more common than gastrointestinal tract infections.

It is especially difficult to prevent colds from spreading among children because they can

spread through the air, through direct contact, through indirect contact. Determining the likelihood that infection in one or more children will pose a risk for schoolmates depends on an understanding of several factors: (1) the mechanism of pathogen transmission; (2) the ease with which the organism is spread (contagion); and (3) the likelihood that classmates are immune because of vaccination or previous infection.

Decisions to intervene to prevent spread of infection within a school should be made through collaboration among school officials,

local public health officials, and health care professionals, considering the availability and effectiveness of specific methods of prevention and risk of serious complications from infection.

KEY WORDS: infections; children; day care center

REFERENCES

1. Shope TR. Infectious diseases in early education and child care programs. *Pediatr Rev.* 2014;35:182-193.
2. American Academy of Pediatrics, American Public Health Association, National Resource Center for Health and Safety in Child Care and Early Education. *Caring for Our Children: National Health and Safety Performance Standards: Guidelines for Out-of-Home Child Care.* 3rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; and Washington, DC: American Public Health Association; 2011.
3. American Academy of Pediatrics. *Managing Infectious Diseases in Child Care and Schools: A Quick Reference Guide, 4th Edition.* Aronson SS, Shope TR, eds. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2016.
4. Richardson M, Elliman D, Maguire H, Simpson J, Nicoll A. Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable diseases in schools and preschools. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:380-91.
5. Schuez-Havupalo L, Toivonen L, Karppinen S, et al. Daycare attendance and respiratory tract infections: a prospective birth cohort study. *BMJ Open* 2017;7.
6. Slack-Smith LM, Read AW, Stanley FJ. Absence from childcare for respiratory illness. *Child Care Health Dev.* 2004;30:29-37.
7. Yirong Chen, Hishamuddin Badaruddin, Vernon J. Lee, Jeffery Cutter, Alex R. Cook The Effect of School Closure on Hand, Foot, and Mouth Disease Transmission in Singapore: A Modeling Approach *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* 99, 2018, pp. 1625-1632.
8. Chan JH, Hamblion, Fung, Rudge Best practices to prevent transmission and control outbreaks of hand, foot, and mouth disease in childcare facilities: a systematic review. *Hong Kong Med J.* 2017 Apr;23:177-90.
9. Galanis E, Longmore K, Hasselback P, Swann D, Ellis A, Panaro L. Investigation of an E. coli O157:H7 outbreak in Brooks, Alberta, June-July 2002: the role of occult cases in the spread of infection within a day-care setting. *Can Commun Dis Rep.* 2003;29:21-8.
10. Mbakaya BC, Lee PH, Lee RL, Hand Hygiene Intervention Strategies to Reduce Diarrhoea and Respiratory Infections among Schoolchildren in Developing Countries: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14.
11. Zhangqi Wang, Maria Lapinski, Elizabeth Quilliam The effect of hand-hygiene interventions on infectious disease-associated absenteeism in elementary schools: A systematic literature review *American Journal of Infection Control* 45 (2017) 682-9.
12. Sellstrom E, Bremberg S. Education on staff: a key factor for safe environment in day care. *Acta Paediatr.* 2000;89:601-7.
13. Ackermann SJ, Duff SB, Dennehy PH, Mafilios MS, Krilov LR. Economic impact of an infection control education program in a specialized preschool setting. *Pediatrics.* 2001;108:E102.
14. Azor-Martinez, Yui-Hifume, Muñoz-Vico, Jimenez-Noguera, et al. Effectiveness of a Hand Hygiene Program at Child Care Centers: A Cluster Randomized Trial. *Pediatrics.* 2018;142.

Τι νεότερα από το χώρο των εμβολίων

Α. Μίχος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής - Λοιμωξιολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Θα γίνει αναφορά σε νεότερα δεδομένα που αφορούν την επιδημία ιλαράς και το εμβόλιο MMR και τα στοιχεία για την επιδημιολογία και τα εμβόλια γρίπης στην παιδική ηλικία. Επίσης, θα γίνει αναφορά σε επιδημιολογικά δεδομένα και

μελέτες για τα εμβόλια για πρόληψη μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου οροομάδας Β. Τέλος, θα γίνουν διευκρινίσεις για τροποποιήσεις ή επικαιροποίηση οδηγιών χορήγησης εμβολίων που αφορούν διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη-πολιομυελίτιδα.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: ιλαρά, γρίπη, μηνιγγιτιδοκόκκος οροομάδας Β, MMR, DTaP-IPV-Hib-HepB

Εμβολιασμός για ιλαρά

Στην Ευρώπη από το 2016 και στην Ελλάδα από το 2017 υπάρχει επιδημία ιλαράς που σε αρκετές χώρες να βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη (**Πίνακας 1, Εικόνα 1**).¹

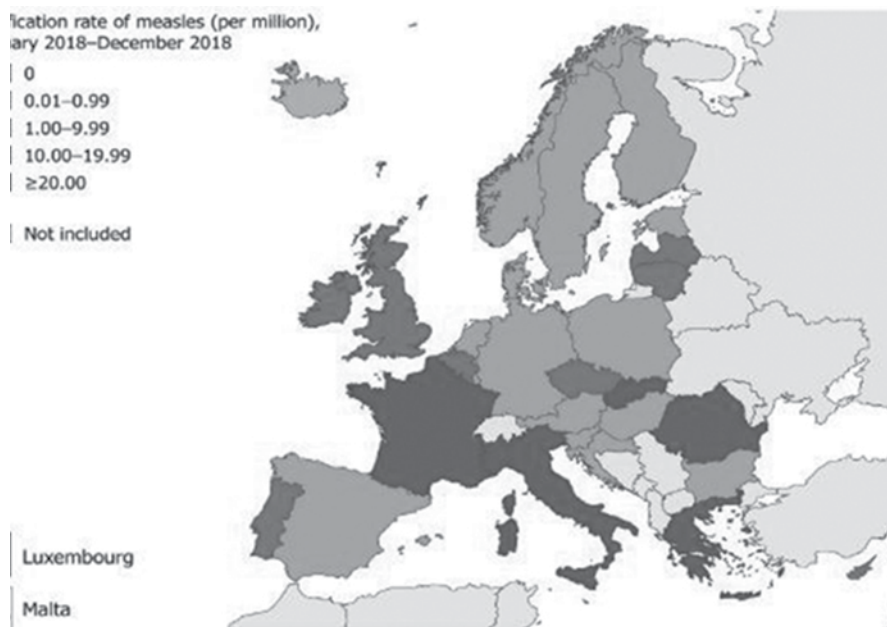
² Στην Ελλάδα από 1ης/5/2017 μέχρι 20/12/2018 έχουν καταγραφεί συνολικά 3.258 κρούσματα ιλαράς, με μεγαλύτερη συχνότητα στη Νότια Ελλάδα. Τα τελευταία επίσημα καταγεγραμμένα κρούσματα στην Ελλάδα είναι τον 10ο/2018 (**Εικόνα 2**).²

Τα περιστατικά που καταγράφηκαν στη χώρα μας αφορούσαν στην πλειονότητα σε ηλικίες <25 ετών Έλληνες-Ρομά και στην ηλικιακή ομάδα >25 ετών άτομα από τον γενικό πληθυσμό, που δεν είχαν ανοσία στην ιλαρά^{3, 4} (**Εικόνα 3**). Επιπλέον, παρουσιάστηκαν περιστατικά ιλαράς και σε επαγγελματίες υγείας που ήταν ανεμβολίαστοι ή ατελώς εμβολιασμένοι (117 περιστατικά).⁵

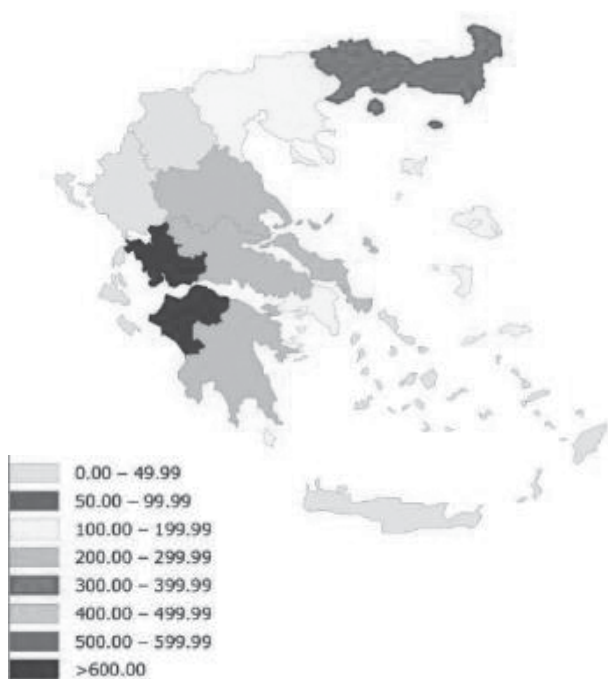
Κατά τη διάρκεια του 2018 έχουν καταγραφεί στην Ευρώπη 33 θάνατοι και στην Ελλάδα 4 θάνατοι σε εργαστηριακά επιβεβαιωμένα κρούσματα ιλαράς. Ο πρώτος αφορούσε σε βρέφος Ρομά 11 μηνών, ανεμβολίαστο, με υποκείμενη δυστροφία, το οποίο κατέληξε με κλινική εικόνα σηψαιμίας. Ο δεύτερος αφορούσε σε 17χρονο Ρομά, ανεμβολίαστο, που κατέληξε με κλινική εικόνα εγκεφαλίτιδας. Ο τρίτος αφορούσε σε 35χρονη γυναίκα, από τον γενικό πληθυσμό, με αναφερόμενο εμβολιασμό με μία δόση εμβολίου ιλαράς, που κατέληξε λόγω πνευμονίας και αναπνευστικής ανεπάρκειας. Ο τέταρτος αφορούσε σε 18χρονο άνδρα, από τον γενικό πληθυσμό, με υποκείμενη ανοσολογική ανεπάρκεια, πλήρως εμβολιασμένο, που κατέληξε λόγω πνευμονίας και αναπνευστικής ανεπάρκειας (στοιχεία ΚΕΕΛΠΝΟ).

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Α. Μίχος, E-mail: amichos@med.uoa.gr



Εικόνα 1. Αριθμός περιστατικών ιλαράς σε ευρωπαϊκές χώρες για το 2018 ανά 1 εκατομμύριο πληθυσμού (στοιχεία ECDC 2019)

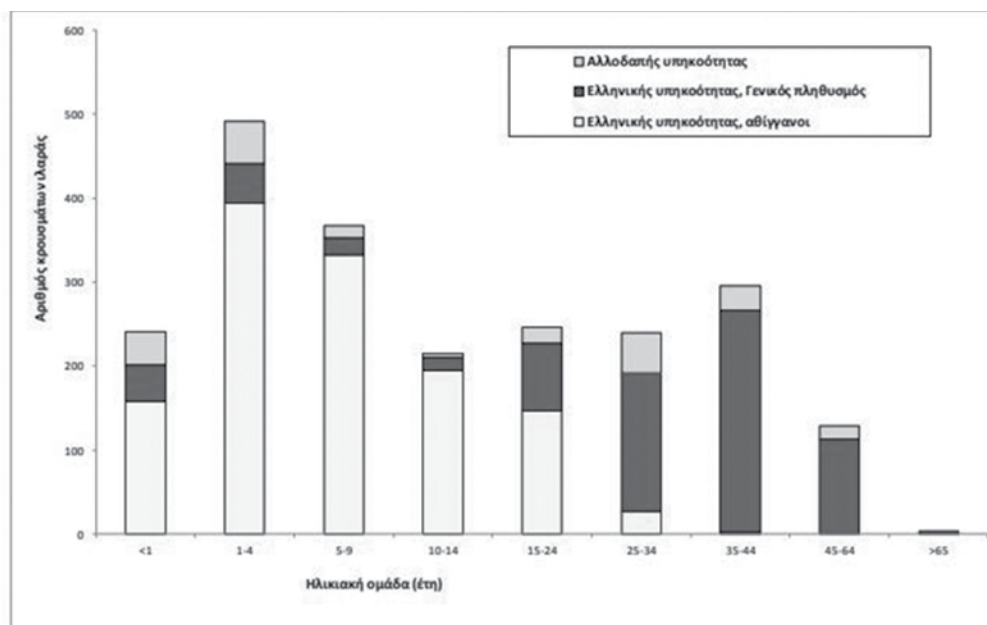


Εικόνα 2. Κατανομή κρουσμάτων ιλαράς ανά 1 εκατομμύριο πληθυσμού κατά γεωγραφική περιφέρεια (5/2017–6/2018) Georgakopoulou et al Epidemiol Infect 2018)

Πίνακας 1. ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΙΛΑΡΑΣ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ (ΣΤΟΙΧΕΙΑ WHO 2019)

Έτος	Αριθμός περιστατικών
2018	82.596
2017	25.863
2016	5.273

Λόγω της συνεχιζόμενης επιδημίας σε αρκετές ευρωπαϊκές χώρες, η έκτακτη οδηγία της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών για εμβολιασμό με MMR στην Ελλάδα δεν έχει διαφοροποιηθεί (Αρ. Πρωτ. Γ1α/Γ.Π.οικ.71220, 21 /9/2017). Έτσι εξακολουθεί να συνιστάται η διενέργεια της 1ης δόσης του εμβολίου MMR στην ηλικία των 12 μηνών και η 2η δόση τρεις μήνες μετά την 1η δόση ή -εφόσον έχει παρέλθει το διάστημα αυτό– το ταχύτερο δυνατόν. Σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου, η 2η δόση μπορεί να γίνει με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων από την 1η. Οι συστάσεις αυτές ισχύουν για όσο διάστημα η



Εικόνα 3. Ηλικιακή κατανομή κρουσμάτων ιλαράς στον ελληνικό πληθυσμό. Σε ηλικίες <25 ετών τα περισσότερα κρούσματα καταγράφηκαν σε Έλληνες Ρομά, ενώ σε >25 ετών στον γενικό πληθυσμό (Στοιχεία ΚΕΕΛΠΝΟ)

επιδημική έξαρση ιλαράς είναι σε εξέλιξη και μέχρι να εκδοθεί νεότερη απόφαση της Επιτροπής.

Σε περίπτωση έκθεσης σε ιλαρά ανεμβολίαστου ή ατελώς εμβολιασμένου ατόμου, συνιστάται εμβολιασμός με MMR εντός 72 ωρών από την έκθεση. Σε περίπτωση έκθεσης σε ιλαρά βρεφών <12 μηνών, εγκύων που είναι επίνοσες ή ανοσοκατεσταλμένων ανεξαρτήτως δόσεων εμβολίου MMR, συνιστάται η χορήγηση γ-σφαιρίνης 400mg/kg rIV. Σε περίπτωση επιδημικής έξαρσης ή ταξιδιού σε ενδημική περιοχή με ιλαρά, συνιστάται να εμβολιάζονται με MMR και βρέφη 6-12 μηνών, αλλά η δόση αυτή δεν υπολογίζεται στις 2 δόσεις που απαιτούνται μετά τους 12 μήνες.

Εμβόλια γρίπης

Στην Ελλάδα από την περίοδο 2018-2019 κυκλοφορούν τα 4δύναμα εμβόλια εποχικής γρίπης Vaxigrip-tetra®, Fluarix-tetra® και Influvac-tetra®, που έχουν άδεια και για χρήση σε παιδιά από την ηλικία των 6 μηνών. Το εμβόλια αυτά περιέχουν 2Α και 2Β στελέχη γρίπης και προσφέρουν καλύτερη προστασία για τα στελέχη τύπου Β σε σύγκριση με τα παλιότερα 3δύναμα εμβόλια.⁶

Την περίοδο 2018-2019 υπήρξε έντονη έξαρση

εποχικής γρίπης με επικράτηση της γρίπης τύπου Α (99,3%) και κυρίως του τύπου H1N1 (79,5%), σε αντίθεση με την προηγούμενη χρονιά που κυριάρχησε η γρίπη τύπου Β (72,7%) (**Πίνακας 2, Εικόνα 4**). Στην Ελλάδα, όπως και στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες, συνιστάται ο ετήσιος εμβολιασμός για γρίπη μόνο ειδικών ομάδων παιδιών, σε αντίθεση με τις ΗΠΑ που συνιστάται ο ετήσιος εμβολιασμός όλου του πληθυσμού >6 μηνών.⁷⁻⁹

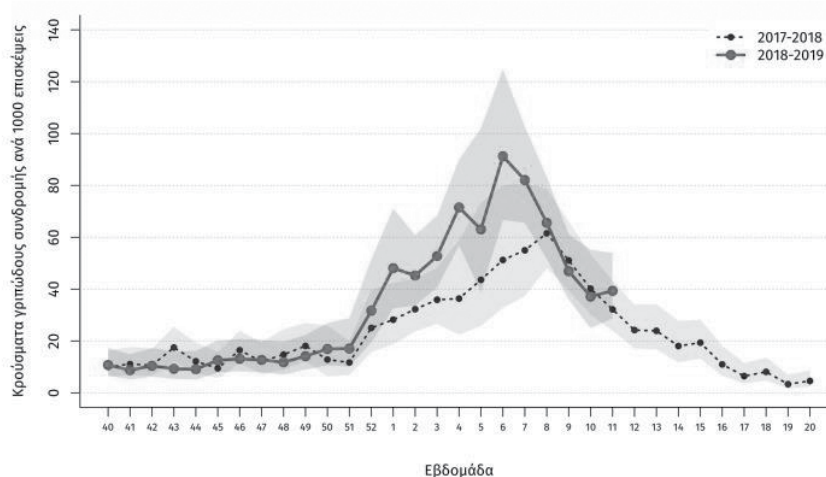
Τα εμβόλια γρίπης έχουν αποτελεσματικότητα που ποικίλλει σε διαφορετικές περιόδους γρίπης (10-60%) και σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες (**Εικόνα 5**). Επιπλέον, η μέθοδος παρασκευής που εξαρτάται από την πτηνοτροφία δεν επιτρέπει την παραγωγή και διάθεση αριθμού δόσεων που να επαρκεί για τον παγκόσμιο πληθυσμό.⁹

Τα πλεονεκτήματα του γενικευμένου εμβολιασμού για γρίπη στην παιδική ηλικία περιλαμβάνουν τη μείωση της νοσηρότητας των παιδιών, αφού υπολογίζεται ότι σε κάθε περίοδο γρίπης περίπου το 1/3 του παιδικού πληθυσμού νοσεί, ενώ μειώνονται και οι επιπλοκές και θάνατοι που παρατηρούνται και σε παιδιά χωρίς παράγοντες κινδύνου.¹⁰⁻¹² Επιπλέον, ο εμβολιασμός των παιδιών για γρίπη προφυλάσσει εμμέσως από τη μετάδοση του ιού σε ανεμβολία-

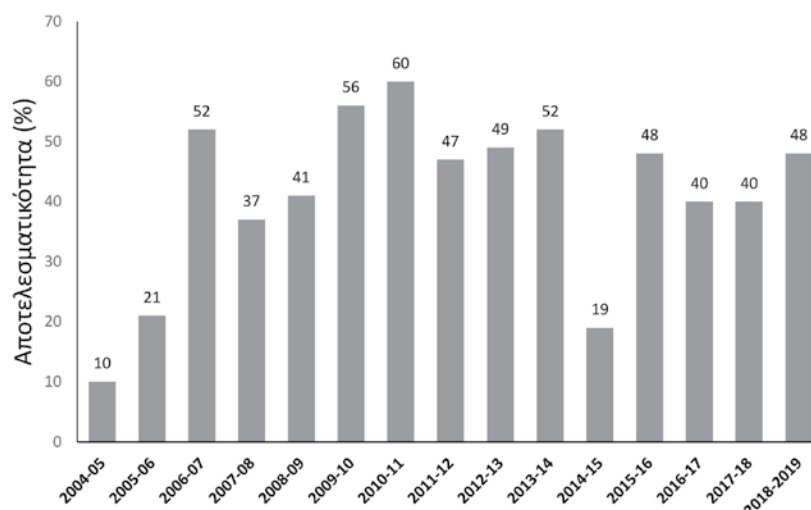
Πίνακας 2. ΠΟΣΟΣΤΟ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΥΠΟΤΥΠΩΝ ΓΡΙΠΗΣ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΧΡΟΝΙΕΣ 2015-2019 (ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΕΕΛΠΝΟ) (* ΕΩΣ 22/3/2019)

Χρονική περίοδος	Γρίπη Α	Γρίπη Β
2015-2016	90,6% (H1N1 98,6%)	9,4%
2016-2017	73,2% (H3N2 99,9%)	26,8%
2017-2018	33,3% (H1N1 85%)	72,7%
2018-2019*	99,3% (H1N1 79,5%)	0,7%

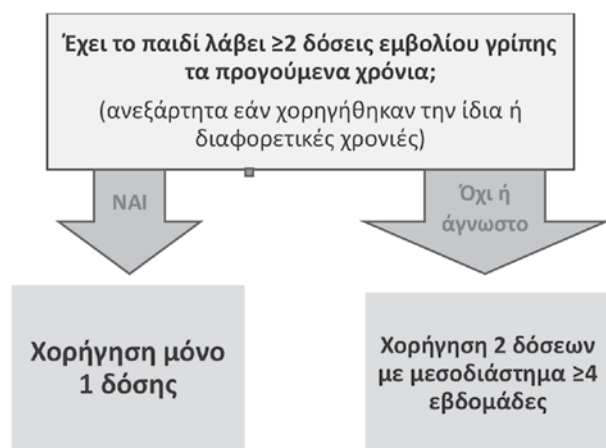
Διάγραμμα 1: Εκτίμηση αριθμού κρουσμάτων γριπώδους συνδρομής ανά 1.000 επισκέψεις, κατά εβδομάδα. Σύνολο χώρας, περίοδοι γρίπης: 2017-2018, 2018-2019.



Εικόνα 4. Κρούσματα γριπώδους συνδρομής ανά 1.000 Επισκέψεις (10/2017-4/2019) (Στοιχεία ΚΕΕΛΠΝΟ)



Εικόνα 5. Αποτελεσματικότητα εποχικών εμβολίων γρίπης σε διαφορετικές περιόδους γρίπης (2004-2018) (Στοιχεία CDC, έως 22/3/2019)



Εικόνα 6. Δοσολογικό σχήμα χορήγησης εμβολίου γρίπης σε παιδιά 6 μηνών-8 ετών. Σε παιδιά >8 ετών χορηγείται μόνο 1 δόση εποχικού εμβολίου γρίπης ανεξαρτήτως προηγούμενου ιστορικού εμβολιασμού για γρίπη (MMWR 2018).

στους ενήλικες αυξημένου κινδύνου για βαριά νόσηση που βρίσκονται στο περιβάλλον τους.¹³ Λόγω της μείωσης νοσηρότητας, νοσηλείων, επιπλοκών και θανάτων υπάρχει σημαντικό οικονομικό όφελος για το σύστημα υγείας, ενώ επιπλέον προφυλάσσεται και η κοινωνική λειτουργία (συνωστισμός σε νοσοκομεία, απώλεια σε εργατώρες γονέων, απουσίες παιδιών από το σχολείο).^{10, 11, 14}

Τα μειονεκτήματα του γενικευμένου εμβολιασμού για γρίπη στην παιδική ηλικία περιλαμβάνουν το ότι πρόκειται για ετήσιο εμβολιασμό με απρόβλεπτη, μεταβαλλόμενη και συνήθως μέτρια αποτελεσματικότητα.^{7, 10, 14} Επιπλέον, λόγω του περιορισμένου αριθμού διαθέσιμων δόσεων υπάρχει η πιθανότητα εξάντλησης των δόσεων του εμβολίου σε άτομα θεωρητικά μειωμένου κινδύνου για επιπλοκές.

Στην Ελλάδα η σύσταση για εμβολιασμό παιδιών >6 μηνών περιλαμβάνει παιδιά με υποκείμενα νοσήματα (περιλαμβανομένου του άσθματος), παχυσαρκία (ΔΜΣ>95η ΕΘ), αλλά και υγιή παιδιά που στο περιβάλλον τους βρίσκονται βρέφη <6 μηνών ή άτομα με υποκείμενα νοσήματα. Επιπλέον, συνιστάται ο εμβολιασμός εγκύων σε οποιονδήποτε μήνα της εγκυμοσύνης, αφού οι έγκυοι παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά επιπλοκών και αποβολών μετά από λοίμωξη με γρίπη.¹⁵

Σε βρέφη >6 μηνών και παιδιά που συνιστάται να εμβολιασθούν χορηγείται ολόκληρη η δόση του εμβολίου, ενώ σε παιδιά <8 ετών που είχαν κάνει μόνο 1 δόση εμβολίου γρίπης τα προηγούμενα χρόνια χορηγούνται 2 δόσεις με απόσταση ≥4 εβδομάδων (**Εικόνα 6**).

Παιδιά με αναφερόμενη αλλεργία σε αυγό (εξάνθημα) μπορούν να λάβουν το εμβόλιο γρίπης, ενώ άτομα με σοβαρή αλλεργία σε αυγό (αγγειοοίδημα, δύσπνοια) μπορούν να λάβουν το εμβόλιο σε περιβάλλον που μπορεί να παρασχεθεί φαρμακευτική αγωγή σε περίπτωση σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης. Αντένδειξη χορήγησης του εμβολίου γρίπης αποτελεί μόνο σοβαρή αλλεργική αντίδραση σε προηγούμενη χορήγηση του εμβολίου.¹⁶

Εμβόλια για μηνιγγιτιδόκοκκο

Η χρήση των συζευγμένων εμβολίων για το μηνιγγιτιδόκοκκο ομάδας C στη βρεφική ηλικία και στη συνέχεια του 4δύναμου εμβολίου για τις οροσμάδες μηνιγγιτιδοκόκκου A, C, Y, W135 στην εφηβική ηλικία είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συνολικής επίπτωσης της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου (MN) στη χώρα μας (**Εικόνα 7**). Παρά τη σημαντική μείωση της επίπτωσης της MN, ειδικά στις ηλικιακές ομάδες που εφαρμόζεται εμβολιασμός, οι ηλικίες με τον μεγαλύτερο κίνδυνο MN είναι τα παιδιά <5 ετών, 5-9 ετών και οι έφηβοι-νεαροί ενήλικες 15-19 ετών (**Εικόνα 8**).

Το κύριο αίτιο της MN στις ευρωπαϊκές χώρες και στην Ελλάδα είναι ο μηνιγγιτιδόκοκκος οροσμάδας B. Για την πρόληψη της MN από οροσμάδα B διατίθενται στη χώρα μας 2 εμβόλια:

1. το εμβόλιο Bexsero® που έχει άδεια χρήσης από 2 μηνών (**Πίνακας 3**). Το εμβόλιο Bexsero® περιέχει 4 πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην προσκόλληση ή διείσδυση του βακτηρίου: fHbp (factor H binding protein) της υποοικογένειας B, NadA (neisserial adhesin A), NHBA (neisserial heparin-binding antigen) και κυστιδίο εξωτερικής μεμβράνης (porin AP1.4) από *Neisseria meningitidis* group B στέλεχος.

Το εμβόλιο εντάχθηκε στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών της Μεγάλης Βρετανίας από τον Σεπτέμβριο 2015 για βρέφη από 2 μηνών σε δοσολογικό σχήμα 2 δόσεων για τον 1ο χρόνο ζωής και μία δόση το 2ο

Πίνακας 3. ΕΜΒΟΛΙΑ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΟΥ Β ΠΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΟ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΧΗΜΑ

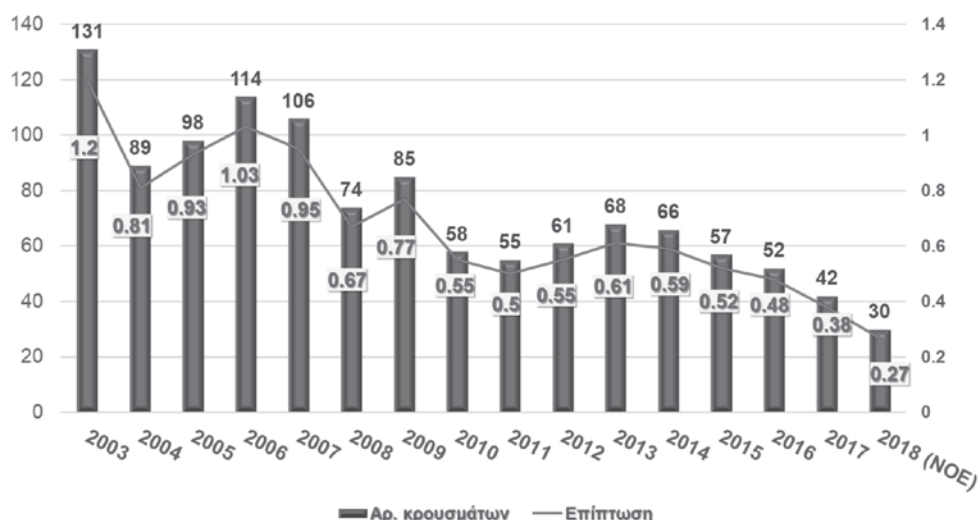
	Bexsero™	Trumenba™
Αριθμός πρωτεϊνών	4 (fHbp-B, NadH, NHBA, porA)	2 fHbp-A και fHbp-B
ΗΛΙΚΙΑ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΧΗΜΑ	
2-5 μηνών	3 δόσεις-μεσοδιάστημα ≥ 1 μήνα Αναμνηστική δόση στους 12-15 μήνες, ≥ 6 μήνες μετά αρχικό σχήμα	-
3-6 μηνών	2 δόσεις-μεσοδιάστημα ≥ 2 μήνες Αναμνηστική δόση στους 12-15 μήνες, ≥ 6 μήνες μετά αρχικό σχήμα	-
6-12 μηνών	2 δόσεις- μεσοδιάστημα ≥ 2 μήνες Αναμνηστική δόση το 2ο έτος, ≥ 2 μήνες μετά αρχικό σχήμα	-
12-24 μηνών	2 δόσεις-μεσοδιάστημα ≥ 2 μήνες Αναμνηστική δόση 12-23 μήνες μετά αρχικό σχήμα	-
2-10 ετών	2 δόσεις-μεσοδιάστημα ≥ 1 μήνα	-
>10 ετών	2 δόσεις μεσοδιάστημα ≥ 1 μήνα	2 δόσεις: 0,6 μήνες ή 3 δόσεις: 0, ≥ 1 μήνα μετά 1η δόση, ≥ 4 μήνες μετά 2 δόση

χρόνο ζωής. Τα αποτελέσματα του εμβολιασμού του 1ου έτους έδειξαν ότι με εμβολιαστική κάλυψη των βρεφών 92,9%, η αποτελεσματικότητα των 2 δόσεων του εμβολίου ήταν 82,9%.¹⁷ Επιπλέον, διαπιστώθηκε μείωση των κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγίτιδας Β σε σύγκριση με προηγούμενα έτη κατά 50%, ανεξαρτήτως δόσεων εμβολιασμού των βρεφών.

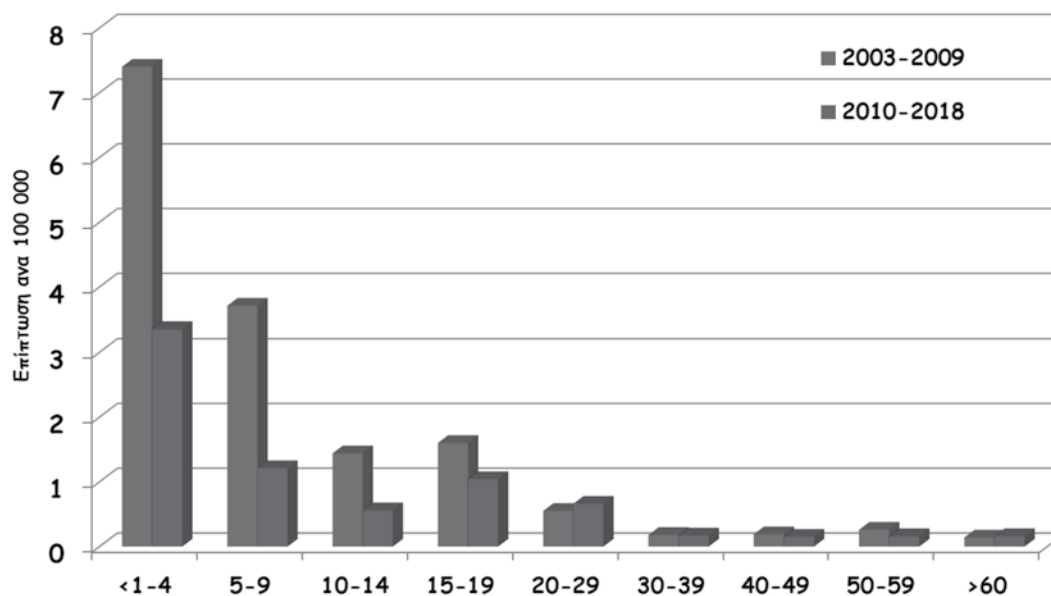
Κατά τη διάρκεια του 2ου και του 3ου έτους εμβολιασμού υπήρξε επιπλέον μείωση 72% και 60% των περιπτώσεων ΜΝ. Η υπολογιζόμενη αποτελεσματικότητα για τα βρέφη <12 μηνών (πριν από την αναμνηστική δόση) ήταν 64% για όλα τα στελέχη MenB και 82,9% έναντι αυτών που μπορούσαν να προληφθούν από το εμβόλιο.¹⁸ Η αποτελεσματικότητα μετά τις 2+1 δόσεις υπολογίστηκε σε 70% έναντι όλων των στελεχών MenB και 88% έναντι των στελεχών που μπορούσαν να προληφθούν με το εμβόλιο.¹⁸ Έως σήμερα έχουν εμβολιαστεί στο Ηνωμένο

Βασίλειο περίπου 3 εκατομμύρια παιδιά και δεν έχει υπάρξει αναφορά για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ υπολογίστηκε ότι έγινε πρόληψη με τον εμβολιασμό περίπου 250 περιπτώσεων ΜΝ.¹⁸

2. Το εμβόλιο Trumenba® έχει άδεια για εμβολιασμό ατόμων >10ετών, ενώ αναμένεται να λάβει άδεια και για μικρότερες ηλικίες το επόμενο έτος (**Πίνακας 3**). Το εμβόλιο Trumenba® περιέχει δύο λιπιδιωμένες μορφές της πρωτεΐνης fHbp (factor H binding protein-πρωτεΐνη δεσμευτική του παράγοντα Η) που ανήκουν στις ανοσολογικά διακριτές υποοικογένειες Α και Β. Ο παράγοντας Η είναι αρνητικός ρυθμιστής της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος και δέσμευσή του από το μηνιγγιτιδόκοκκο συνεπάγεται αποφυγή της θανάτωσης του βακτηρίου από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή.^{19, 20} Η fHbp βρίσκεται στην επιφάνεια του μηνιγγιτιδοκόκκου και είναι απαραίτητη προκειμένου τα βακτήρια να αποφύ-



Εικόνα 7. Επίπτωση και αριθμός κρουσμάτων μηνιγγιδοκοκκικής νόσου στην Ελλάδα (2003-12/2018) (Τ. Τζανακάκη, Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας, ΕΣΔΥ)



Εικόνα 8. Επίπτωση μηνιγγιδοκοκκικής νόσου στην Ελλάδα σε σχέση με την ηλικία, συγκριτικά για τις περιόδους 2003-2009 και 2010-12/2018 (Τ. Τζανακάκη, Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας, ΕΣΔΥ)

γουν τους ανοσολογικούς μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή.²¹ Το εμβόλιο διεγείρει την παραγωγή βακτηριοκτόνων αντισωμάτων που αναγνωρίζουν την fHbp που εκφράζεται από τους μηνιγγιδοκόκκους.

Το εμβόλιο Trumenba® έχει δοκιμαστεί σε περίπου

20.000 εφήβους και νεαρούς ενήλικες στη φάση των κλινικών δοκιμών, ενώ χρησιμοποιήθηκε και με επιτυχία για μαζικό εμβολιασμό φοιτητών για τον περιορισμό επιδημιών σε κολέγια στις ΗΠΑ (Oregon, Rhode island, New Jersey).^{22, 23}

Πίνακας 4. ΔΙΑΘΕΣΙΜΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΓΙΑ ΔΙΦΘΕΡΙΤΙΔΑ-ΤΕΤΑΝΟ-ΚΟΚΚΥΤΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Εμβόλιο	Σκευάσματα
DTaP-IPV-Hib-HepB	Infanrix-hexa® Hexyon® Vaxelis®
DTaP-IPV-Hib	Infanrix-IPV-Hib® Pentavac®
DTaP-IPV	Infanrix-IPV® Tetravac®
Tdap-IPV	Repevax® Boostrix-polio®
Tdap	Boostrix®
Td	DT vax (adult)®

Με τα έως τώρα δεδομένα δεν έχει δειχθεί αποτελεσματικότητα των εμβολίων μηνιγγιτιδοκόκκου Β στην φορεία του βακτηρίου. Τα δεδομένα για τη διάρκεια προστασίας είναι περιορισμένα και ελάχιστες χώρες πρς το παρόν έχουν εντάξει τα εμβόλια αυτά στα προγράμματα εμβολιασμού τους.

Εμβολιασμός για διφθερίτιδα-τετάνο-κοκκύτη-πολιομυελίτιδα- αιμόφιλουινφλουέντζα τύπου b, ηπατίτιδα Β (DTaP-IPV-Hib-HepB)

Την τελευταία 2ετία υπήρξε σε όλη την Ευρώπη παροδική έλλειψη ορισμένων πολυδύναμων εμβολίων που περιέχουν συστατικά κοκκύτη, αλλά η επάρκεια για τις δόσεις αυτών των εμβολίων έχει αποκατασταθεί. Τα πολυδύναμα εμβόλια που είναι διαθέσιμα στη χώρα μας φαίνονται στον **Πίνακα 4**. Ο εμβολιασμός με πολυδύναμα εμβόλια για DTaP-IPV-Hib-HepB βο-

Πίνακας 5. ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΟΣΕΩΝ ΓΙΑ ΔΙΦΘΕΡΙΤΙΔΑ-ΤΕΤΑΝΟ-ΚΟΚΚΥΤΗ-ΠΟΛΙΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΘΗΚΑΝ ΣΤΗ ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΛΙΚΙΑ Η ΣΕ ΑΓΝΩΣΤΟ ΑΡΙΘΜΟ ΔΟΣΕΩΝ

A. ηλικία 4μηνών-7ετών (5η δόση δεν απαιτείται εάν η 4η δόση χορηγήθηκε μετά τα 4 έτη)

Εμβόλιο	Μικρότερη ηλικία χορήγησης 1ης δόσης	Ελάχιστο μεσοδιάστημα μεταξύ δόσεων			
		1η-2η δόση	2η-3η δόση	3η-4η δόση	4η-5η δόση
DTaP	6 εβδομάδες	4 εβδομάδες	4 εβδομάδες	6 μήνες	6 μήνες
IPV	6 εβδομάδες	4 εβδομάδες	4 εβδομάδες	6 μήνες	-

B. ηλικία 7-18 ετών

Εμβόλιο	Μικρότερη ηλικία χορήγησης 1ης δόσης	Ελάχιστο μεσοδιάστημα μεταξύ δόσεων		
		1η-2η δόση	2η-3η δόση	3η-4η δόση
Tdap ή Td	7 ετών	4 εβδομάδες	4 εβδομάδες Αν η 1η δόση του DTaP χορηγήθηκε σε ηλικία <12 μηνών 6 μήνες (τελική δόση) εάν η 1η δόση DTaP χορηγήθηκε σε ηλικία >12 μηνών	6 μήνες 4η δόση χορηγείται μόνο εάν η 1η δόση DTaP χορηγήθηκε σε ηλικία <12 μηνών
IPV	6 εβδομάδες	4 εβδομάδες	4 εβδομάδες	6 μήνες

ηθάει σημαντικά στη συμμόρφωση στο εμβολιαστικό πρόγραμμα και μειώνει τον αριθμό των ενέσεων που απαιτούνται για να ολοκληρωθεί ο απαιτούμενος αριθμός δόσεων. Αυτός είναι και ο λόγος που ο WHO συνιστά την προτίμησή τους έναντι των μεμονωμένων χορηγήσεων εμβολίων όπου υπάρχουν.²⁴

Το 6δύναμο εμβόλιο Vaxelis® (DTaP-IPV-Hib-HepB) κυκλοφορεί στην Ελλάδα και σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες και είναι το 1ο 6δύναμο εμβόλιο που έλαβε άδεια από τον FDA για κυκλοφορία στις ΗΠΑ. Οι βασικές διαφορές στη σύσταση του εμβολίου Vaxelis® είναι ότι περιέχει 5 διαφορετικά αντιγόνα κοκκύτες, έναντι 2-3 αντιγόνων των άλλων εμβολίων (Infanrix-Hexa®: 3 αντιγόνα, Hexyon®: 2 αντιγόνα). Επιπλέον, ο πολυσακχαρίτης του Hib γίνεται σύζευξη με την πρωτεΐνη του εξωτερικού συμπλέγματος της μεμβράνης του μηνιγγιτιδοκόκκου (outer membrane protein complex-OMPC). Το εμβόλιο Vaxelis® συγκρίθηκε σε κλινικές μελέτες με τα ήδη υπάρχοντα πολυδύναμα εμβόλια και έδειξε ότι είναι ανοσογόνο με κριτήρια μη κατωτερότητας και με αποδεκτό

προφίλ ασφάλειας παρόμοιο με των άλλων εμβολίων.²⁵

Σχετικά με τα εμβόλια Tdap-IPV που προορίζονται για τον επαναληπτικό εμβολιασμό εφήβων, εγκύων και ενηλίκων, αποκαταστάθηκε η επάρκεια των εμβολίων Repevax® (Tdap-IPV), Boostrix® (Tdap) και Boostrix-Polio® (Tdap-IPV). Το εμβόλιο Repevax® πήρε άδεια για να χορηγείται σε επαναληπτική δόση 8-12 έτη μετά την αρχική δόση.^{26, 27}

Σε περίπτωση παιδιών που δεν εμβολιάστηκαν στις συνιστώμενες ηλικίες, σε καθυστερημένη χορήγησης δόσεων των εμβολίων ή άγνωστου αριθμού δόσεων, θα πρέπει να ακολουθούνται τα αντίστοιχα προγράμματα (Πίνακας 5), λαμβάνοντας υπόψη ότι όλες οι δόσεις που χορηγήθηκαν στο παρελθόν υπολογίζονται, αρκεί να είχαν τηρηθεί τα σωστά μεσοδιαστήματα. Εάν κάποιο παιδί έλαβε σε ηλικία μικρότερη των 7 ετών εμβόλιο Tdap αντί για DTaP θα για κάποια από τις αρχικές 3 δόσεις εμβολιασμού, αυτή η δόση δεν προσμετράται στις συνολικές δόσεις. Η 5η δόση DTaP μπορεί να μην χορηγηθεί όταν η 4η χορηγήθηκε μετά τα 4 έτη. ■

ABSTRACT

Update on pediatric immunization

A. Michos

This is an update regarding vaccines and epidemiology of vaccine-preventable infections. There will be data and discussion

regarding vaccines and epidemiology of measles, influenza, meningococcal disease and Diphtheria-tetanus-pertussis-poliomyelitis.

KEY WORDS: Vaccines; meningococcal B Vaccine; hepatitis B vaccine; MenB-fHbp; MMR; MMRV; DTaP-IPV-Hib-HepB vaccine

1. Thornton J. Measles cases in Europe tripled from 2017 to 2018. *BMJ* 2019;364:l634.
2. ΚΕΕΛΠΝΟ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ Επικαιροποίηση ΙΛΑΡΑΣ_20.12.2018. 2018. at http://old.keelpno.gr/Portals/0/%CE%95%CE%92%CE%94%CE%9F%CE%9C%CE%91%CE%94%CE%99%CE%91%CE%99%CE%91%20%CE%95%CF%80%CE%B9%CE%BA%CE%B1%CE%B9%CF%81%CE%BF%CF%80%CE%B-F%CE%AF%CF%83%CE%B7%20%CE%99%CE%9B%CE%91%CE%A1%CE%91%CE%A3_20.12.2018_gr.pdf.
3. Georgakopoulou T, Horefti E, Vernardaki A, et al. Ongoing measles outbreak in Greece related to the recent European-wide epidemic. *Epidemiol Infect* 2018;146:1692-8.
4. Lytras T, Georgakopoulou T, Tsiodras S. A modified chain binomial model to analyse the ongoing measles epidemic in Greece, July 2017 to February 2018. *Euro Surveill* 2018;23.
5. Maltezou HC, Dedoukou X, Vernardaki A, et al. Measles in healthcare workers during the ongoing epidemic in Greece, 2017-2018. *J Hosp Infect* 2018;100:e261-e3.
6. Thorrington D, van Leeuwen E, Ramsay M, Pebody R, Baguelin M. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent seasonal influenza vaccines in England. *BMC Med* 2017;15:166.
7. Campbell AJP, Grohskopf LA. Updates on Influenza Vaccination in Children. *Infect Dis Clin North Am* 2018;32:75-89.
8. Kondrich J, Rosenthal M. Influenza in children. *Curr Opin Pediatr* 2017;29:297-302.
9. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD004879.
10. Principi N, Esposito S. Influenza vaccine use to protect healthy children: A debated topic. *Vaccine* 2018;36:5391-6.
11. Nair H, Brooks WA, Katz M, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2011;378:1917-30.
12. Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, Newall AT. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2018;36:3199-207.
13. Doyle JD, Campbell AP. Pediatric influenza and illness severity: what is known and what questions remain? *Curr Opin Pediatr* 2019;31:119-26.
14. Gill PJ, Wang K. Protecting young children from influenza. *Eur Respir J* 2017;50.
15. Sullivan SG, Price OH, Regan AK. Burden, effectiveness and safety of influenza vaccines in elderly, paediatric and pregnant populations. *Ther Adv Vaccines Immunother* 2019;7:2515135519826481.
16. ACIP. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices— United States, 2018–19 Influenza Season Morbidity and Mortality Weekly Report 2018; 67:24.
17. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet* 2016;388:2775-82.
18. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. 2018. at <https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation>.
19. Zlotnick GW, Jones TR, Liberator P, et al. The discovery and development of a novel vaccine to protect against *Neisseria meningitidis* Serogroup B Disease. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:5-13.
20. Gandhi A, Balmer P, York LJ. Characteristics of a new meningococcal serogroup B vaccine, bivalent rLP2086 (MenB-FHbp; Trumenba(R)). *Postgrad Med* 2016;128:548-56.
21. McNeil LK, Zagursky RJ, Lin SL, et al. Role of factor H binding protein in *Neisseria meningitidis*.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- gitidis virulence and its potential as a vaccine candidate to broadly protect against meningococcal disease. *Microbiol Mol Biol Rev* 2013;77:234-52.
22. Findlow J, Nuttens C, Kriz P. Introduction of a second MenB vaccine into Europe - needs and opportunities for public health. *Expert Rev Vaccines* 2019;18:225-39.
23. Perez JL, Absalon J, Beeslaar J, et al. From research to licensure and beyond: clinical development of MenB-FHbp, a broadly protective meningococcal B vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2018;17:461-77.
24. Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gomez-Rial J, Rodriguez-Tenreiro Sanchez C, Martinon-Torres F. New perspectives for hexavalent vaccines. *Vaccine* 2017.
25. Syed YY. DTaP5-HB-IPV-Hib Vaccine (Vaxelis(R): A Review of its Use in Primary and Booster Vaccination. *Paediatr Drugs* 2017;19:69-80.
26. FDA Approves Expanded Use of Adacel® (Tdap) Vaccine for Repeat Vaccination. 2018. at <http://www.news.sanofi.us/2019-01-14-FDA-Approves-Expanded-Use-of-Adacel-R-Tdap-Vaccine-for-Repeat-Vaccination>.)
27. Halperin SA, Langley JM, Ye L, et al. A Randomized Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Immunization During Pregnancy and Subsequent Infant Immune Response. *Clin Infect Dis* 2018;67:1063-71

«Ενιαία Υγεία»: Η επίδραση του περιβάλλοντος στην υγεία του παιδιού

Β. Σπούλου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

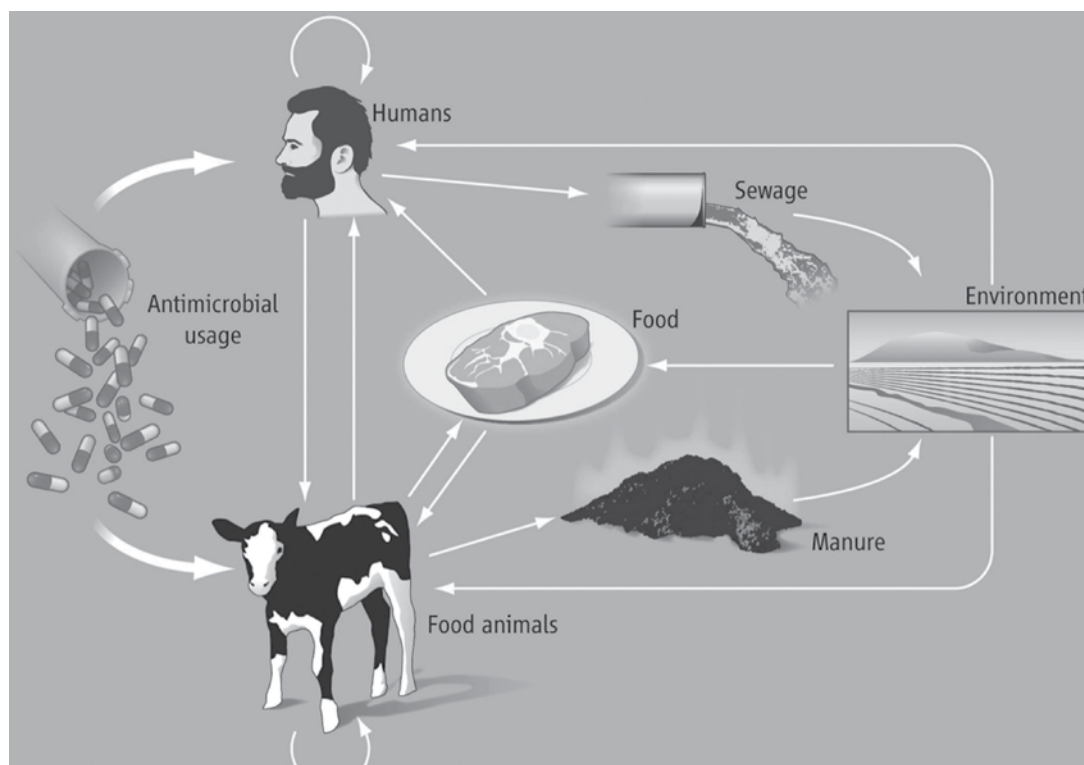
Η «Ενιαία Υγεία» (One Health) αποτελεί παγκόσμια στρατηγική με σκοπό την εξάπλωση της διεπιστημονικής συνεργασίας και επικοινωνίας σε όλους τους τομείς της υγείας των ανθρώπων, των ζώων και του περιβάλλοντος, με στόχο την επίτευξη της βέλτιστης υγείας για τους ανθρώπους και τα ζώα. Βασικοί άξονες της «Ενιαίας Υγείας» σε σχέση με λοιμώξεις είναι ο έλεγχος της μετάδοσης παλαιών και αναδυομένων ζωνοόσων και η μείωση ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής. Η στρατηγική της «Ενιαίας Υγείας» για την πρόληψη των ζωνοόσων απαιτεί τη δημιουργία δικτύων επιδημιολογικής και εργαστηριακής επιτήρησης για την έγκαιρη ανίχνευση επιδημιών σε ζώα και ανθρώπους, καθώς και οργάνωση ενός συστήματος διαχείρισης των επιδημιών σε εθνικό αλλά και τοπικό επίπεδο. Η ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής σχετίζεται άμεσα με την υπερκατανάλωση αντιβιοτικών για μεγάλο χρονικό διάστημα και συχνά σε υποθεραπευτικές δόσεις στα ζώα. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει το βαθμό κατανάλωσης

αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία με την ανάπτυξη αντοχής, ενώ με σύγχρονες μοριακές τεχνικές έχει αποδειχθεί η μεταφορά από ζώα σε ανθρώπους πλασμιδίων και βακτηριοφάγων που φέρουν γονίδια αντοχής σε ανθρώπους. Ο περιορισμός της κατανάλωσης αντιβιοτικών όχι μόνο στους ανθρώπους αλλά και στα ζώα, κυρίως όταν αυτά χορηγούνται ως αυξητικοί παράγοντες, καθώς και η διαφύλαξη πολύτιμων αντιβιοτικών, όπως η κολιστίνη, από τη χρήση στην κτηνοτροφία είναι μέτρα που θα μειώσουν το πρόβλημα. Οι εμβολιασμοί στα παιδιά είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας μείωσης της μικροβιακής αντοχής διότι μειώνουν την ανάγκη για χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος. Τα οφέλη των εμβολίων στην καταπολέμηση της αντιμικροβιακής αντοχής ενισχύονται με την ανάπτυξη πληθυσμιακής ανοσίας και της μείωσης της πυκνότητας των μικροβιακών πληθυσμών του ρινοφάρυγγα, με αποτέλεσμα τον περιορισμό οριζόντιας μετάδοσης γονιδίων αντοχής.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: αντοχή, αντιβιοτικά, ζωνοόσοι, εμβόλια, Ενιαία Υγεία, κολιστίνη

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Β. Σπούλου, E-mail: vsoulou@med.uoa.gr



Σχήμα 1 Η μετάδοση της αντιμικροβιακής αντοχής μεταξύ ζώων, περιβάλλοντος και ανθρώπου

Ενιαία υγεία - Ιστορική αναδρομή

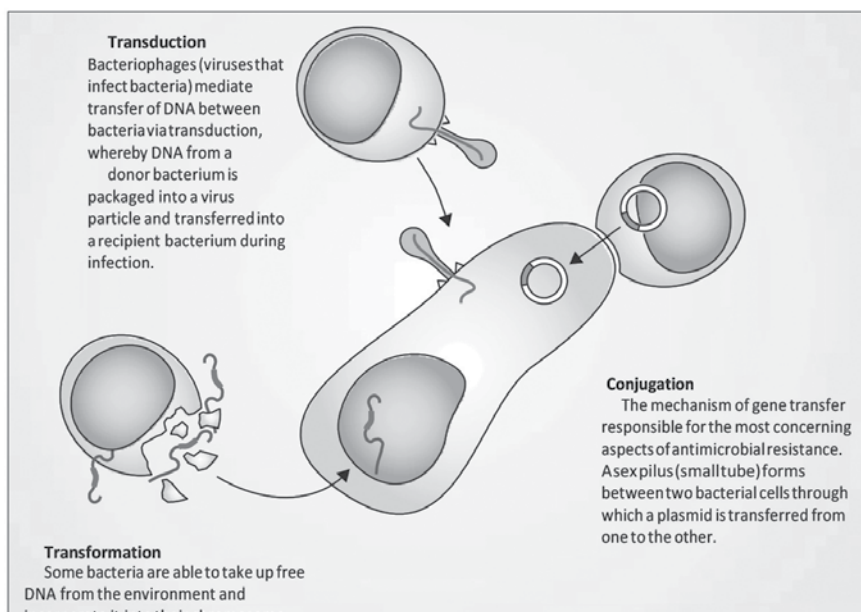
Ο πρώτος που μίλησε για την επίδραση που μπορεί να έχει το περιβάλλον στην ανθρώπινη υγεία ήταν ο πατέρας της Ιατρικής Ιπποκράτης (460-370 π.Χ.) στο έργο του «Περί αέρων, υδάτων και τόπων». Σύμφωνα με το «One Health Initiative», η Ενιαία Υγεία αποτελεί παγκόσμια στρατηγική με σκοπό την εξάπλωση της διεπιστημονικής συνεργασίας στους τομείς της υγείας των ανθρώπων και ζώων και του περιβάλλοντος (**Σχήμα 1**).

Ο όρος πρωτοχρησιμοποιήθηκε το 1947 από τον κτηνίατρο James Steele, ιδρυτή του τμήματος κτηνιατρικής δημόσιας υγείας στο CDC των ΗΠΑ, ο οποίος συνέδεσε την ανθρώπινη υγεία και την υγεία των ζώων με τον όρο «One Health». Το 1964 ο κτηνίατρος Calvin Schwabe δημοσίευσε το άρθρο με τίτλο «One Medicine», προκειμένου να υποδηλώσει ότι οι περισσότερες κτηνιατρικές δραστηριότητες επιδρούν στην υγεία του ανθρώπου είτε έμμεσα είτε άμεσα. Σήμερα ο όρος «Ενιαία Υγεία» επεκτείνεται καλύπτοντας

την μελέτη της επίδρασης του περιβάλλοντος, καθώς και την υγεία των ανθρώπων και των ζώων και προάγει την άποψη ότι με τη συνεχώς αυξανόμενη αύξηση του ανθρώπινου πληθυσμού που συνοδεύεται από κλιματική αλλαγή, την αύξηση της ρύπανσης και την εξάντληση των πόρων της γης, οι κλάδοι υγείας και άλλοι πρέπει να συνεργαστούν για να εξασφαλίσουν τη μελλοντική υγεία και ευημερία των ανθρώπων, των ζώων και του περιβάλλοντος απαιτεί διεπιστημονική συνεργασία.

Η έννοια της Ενιαίας Υγείας αρχικά βρήκε πρακτική εφαρμογή στην αντιμετώπιση της επιδημίας της γρίπης των πτηνών H5N1 που κινητοποίησε και συσπείρωσε τις κυβερνήσεις της Κίνας και των ΗΠΑ μαζί με παγκόσμιους φορείς υγείας που συνεργάστηκαν για την αντιμετώπιση της απειλής.

Το 2008, με την εμφάνιση της παγκόσμιας επιδημίας από τον ιό H1N1, ο όρος αποκτά οντότητα και εντάσσεται στη πολιτική δημόσιας υγείας και η Ενιαία Υγεία θεσμοθετείται και εντάσσεται επισήμως στη δημόσια



Σχήμα 2: Μηχανισμοί μετάδοσης μικροβιακής αντοχής

υγεία των περισσότερων χωρών του κόσμου^{1,2}.

Λοιμώξεις και Ενιαία Υγεία

Ζωνόσοι

Τα βασικά προβλήματα των λοιμώξεων που θα πρέπει να προσεγγίζονται με τις αρχές της Ενιαίας Υγείας είναι οι ζωνόσοι και η αντοχή στα αντιβιοτικά. Οι ζωνόσοι, δηλαδή οι λοιμώξεις των ζώων που μπορούν να μεταδοθούν και στους ανθρώπους, αποτελούν περίπου το 75% των λοιμωδών νοσημάτων του ανθρώπου και τις τελευταίες δεκαετίες έχουν αποτελέσει σοβαρά προβλήματα στη δημόσια υγεία με την εμφάνιση επιδημιών από αναδυόμενα παθογόνα ή από επανεμφάνιση παλαιών που θεωρούσαμε ότι είχαν εκριζωθεί³.

Ζώα, άνθρωποι και περιβάλλον έχουν απωλέσει μια αρμονική σχέση. Χαρακτηριστικά παραδείγματα της τελευταίας δεκαετίας είναι οι επιδημίες: από ιό του Δυτικού Νείλου, λύσσα, η νόσος των τρελών αγελάδων, η γρίπη των πτηνών, η γρίπη των χοίρων, ελονοσία Ebola, επιδημίες με τεράστια κοινωνικοοικονομική επιβάρυνση που απείλησαν και απειλούν να καταστρέψουν ολόκληρους κλάδους στις εθνικές οικονομίες δημιουργώντας συχνά φόβους πανδημίας⁴. Η αντιμετώπιση των επιδημιών αυτών με βάση τη στρατηγική της Ενιαίας Υγείας θα πρέπει να γίνεται ως εξής:

1. Ικανότητα να ανιχνεύονται γρήγορα οι επιδημίες με την καθιέρωση ενός καλού συστήματος επιτήρησης.
2. Σημαντικό εργαστηριακό δίκτυο για τη διερεύνηση και τεκμηρίωση του παθογόνου που προκαλεί επιδημία.
3. Ομάδα επιδημιολόγων για να μπορεί να κάνει επιδημιολογικές μελέτες σε ανθρώπους και ζώα.
4. Ικανότητα για άμεση εφαρμογή μέσων ελέγχου και πρόληψης της επιδημίας.
5. Οργάνωση ενός συστήματος διαχείρισης της επιδημίας προκειμένου να συντονιστούν οι απαραίτητες δράσεις σε εθνικό αλλά και τοπικό επίπεδο.

Αντοχή στα αντιβιοτικά και Ενιαία Υγεία

Τα ανησυχητικά επίπεδα αντοχής στα αντιβιοτικά είναι μία από τις μεγαλύτερες απειλές για την υγεία και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τις αρχές της Ενιαίας Υγείας, μια και συνδέεται άμεσα με την υπερκατανάλωση αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία^{5,6}. Προκειμένου να κατανοηθεί η συσχέτιση της χρήσης αντιμικροβιακών στα ζώα με την ανάπτυξη αντοχής, θα πρέπει αρχικά να γίνουν κατανοητοί οι μηχανισμοί που επιτρέπουν τη μεταβίβαση γονιδίων ανθεκτικότητας από

τα ζώα στους ανθρώπους. Η αντιμικροβιακή αντοχή αναπτύσσεται είτε μέσω μεταλλάξεων στα γονίδια που κωδικοποιούνται στο χρωμόσωμα ενός μικροβίου είτε με την ανταλλαγή γενετικού υλικού μέσω πλασμιδίων ώστε να αναπτύσσεται νέο γενετικό υλικό που περιέχει νέα γονίδια αντοχής στα αντιβιοτικά⁷.

Πώς γίνεται η μετάδοση της μικροβιακής αντοχής

Η μεταφορά γενετικού υλικού μεταξύ μικροοργανισμών (Horizontal gene transfer) γίνεται με τρεις μηχανισμούς (Σχήμα 2):

1. Σύζευξη (conjugation), όπου μεταφέρεται DNA μεταξύ ζώντων βακτηρίων. Η σύζευξη με πλασμίδια είναι υπεύθυνη για την παγκόσμια διάδοση γονιδίων που κωδικοποιούν καρβαπενεμάσες, όπως η μεταλλο-β-λακταμάση καθώς και οι ESBLs.

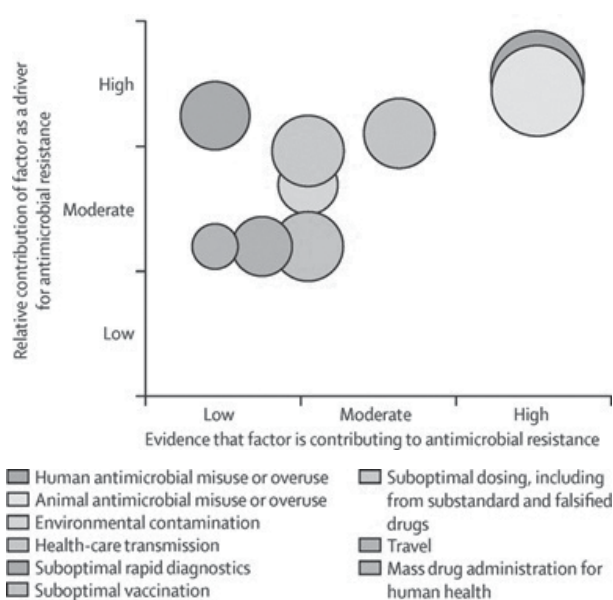
2. Μεταμόρφωση (transformation), όπου μεταφέρονται γονίδια αντοχής από το περιβάλλον στα βακτήρια. Έχει περιγραφεί ανεύρεση πλασμιδίων σε αγροκτήματα και σφαγεία, που φέρουν γονίδια β-λακταμάσης.

3. Μεταγωγή (transduction), όπου μεταφέρεται DNA μέσω βακτηριοφάγων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ανίχνευση ανασυνδυασμένου DNA με γονίδια αντοχής στην πενικιλίνη από *Streptococcus mitis* σε *Streptococcus pneumoniae* και *Neisseria gonorrhoeae*.

Ο ρόλος των ζώων στη μετάδοση της μικροβιακής αντοχής

Σχεδόν όλες οι κατηγορίες των αντιμικροβιακών που χρησιμοποιούνται στους ανθρώπους με εξαίρεση τα αντιφυματικά φάρμακα χρησιμοποιούνται και για τα ζώα. Δυστυχώς τα αντιβιοτικά στην κτηνοτροφία δεν χρησιμοποιούνται μόνο στη θεραπεία των λοιμώξεων αλλά και ως αυξητικοί παράγοντες. Στις περιπτώσεις αυτές χρησιμοποιούνται σε υποθεραπευτικές δόσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα, συνθήκες που όπως είναι γνωστό σχετίζονται με την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής. Ανάμεσα στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι οι κεφαλοσπορίνες, οι τετρακυκλίνες, οι κινολόνες και η κολιστίνη.

Ισχυρές ενδείξεις για τη συσχέτιση της χρήσης των αντιβιοτικών στα ζώα με την ανάπτυξη αντοχής έδωσαν αρχικά μελέτες παρατήρησης όπου σε χώρες με υπερκατανάλωση αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία τα ποσοστά μικροβιακής αντοχής στους ανθρώπους

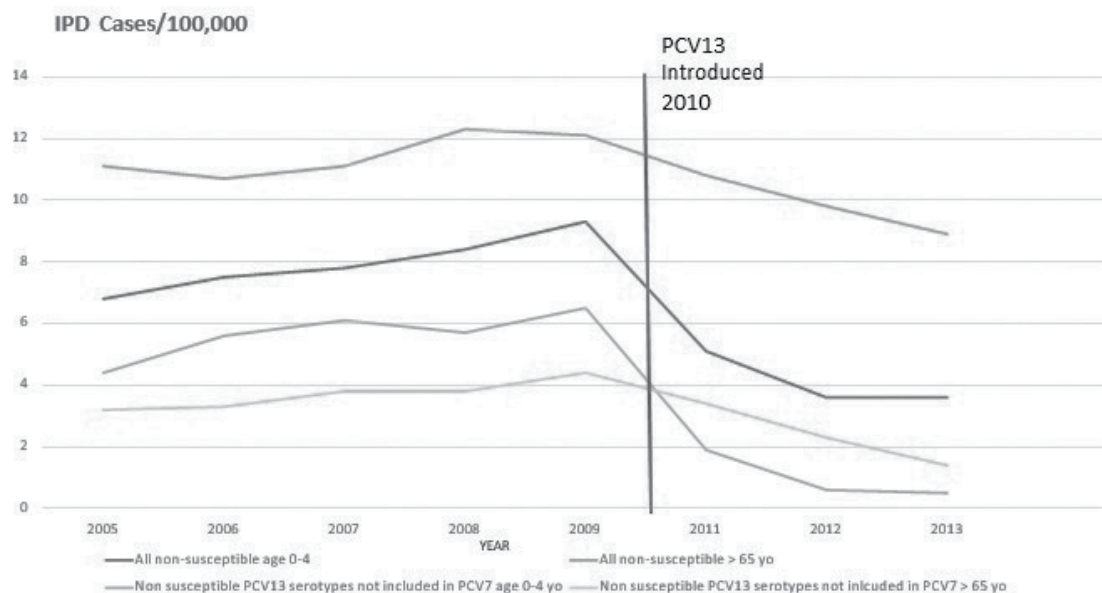


Σχήμα 3: Η συμμετοχή διαφόρων παραγόντων στην ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής

ήταν πολύ μεγαλύτερα. Οι αρχικές αυτές παρατηρήσεις σήμερα τεκμηριώνονται με μοριακές τεχνικές, όπου μικροοργανισμοί που φέρουν γονίδια αντοχής σε ζώα έχουν απομονωθεί και σε ανθρώπους^{8,9}.

Συγκεκριμένα, η ανθεκτικότητα στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενεάς που οφείλεται σε εκτεταμένου φάσματος βήτα-λακταμάσες (ESBLs) παράγεται στα ζώα και μεταφέρεται στους ανθρώπους με την τροφική αλυσίδα. Οι *AmpC* λακταμάσες, που αρχικά θεωρούνταν ότι είναι χρωμοσωματικές, έχουν επίσης ταυτοποιηθεί σε πλασμίδια και φαίνεται ότι μεταφέρονται με οριζόντια μετάδοση μεταξύ πολλών ειδών εντεροβακτηριοειδών. Επιπλέον, τα γονίδια αντοχής στις κεφαλοσπορίνες μπορούν να προκαλέσουν αντοχή και σε άλλες κατηγορίες αντιμικροβιακών, όπως τετρακυκλίνες, αμινογλυκοσίδες και σουλφοναμίδες, με αποτέλεσμα να μειώνουν σημαντικά τις θεραπευτικές μας επιλογές για σοβαρές λοιμώξεις¹⁰.

Η κολιστίνη είναι πολύτιμο αντιμικροβιακό που χρησιμοποιείται ως τελευταία επιλογή για την αντιμετώπιση πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών λοιμώξεων, όπως η *Pseudomonas aeruginosa*, το *Acinetobacter baumannii*, η *Klebsiella Pneumoniae* και το *E. Coli*. Παρά το γεγο-



Σχήμα 4. Η μείωση της ανθεκτικότητας του πνευμονιοκόκκου στα αντιβιοτικά μετά τη χορήγηση του 13δύναμου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου στις ΗΠΑ

νός ότι ο ΠΟΥ την έχει εντάξει στη λίστα των φαρμάκων περιορισμένης χρήσης (Reserved Antibiotics), σε αρκετές χώρες του κόσμου χρησιμοποιείται στα ζώα όχι μόνο ως θεραπεία για διάρροια από Gram-αρνητικά βακτήρια, αλλά και ως αυξητικός παράγοντας σε υποθεραπευτικές δόσεις. Μέχρι πρόσφατα η κολιστίνη εθεωρείτο ως αντιμικροβιακό με υψηλό γενετικό φραγμό για ανάπτυξη αντοχής λόγω του ότι η αντοχή οφείλετο σε χρωμοσωμική μετάλλαξη και ήταν ουσιαστικά μη μεταφερόμενη. Τον Νοέμβριο του 2015, οι Liu et al. εντόπισαν σε πουλερικά ένα πλασμίδιο που έφερε γονίδιο αντοχής στην κολιστίνη, το *mcr-1*¹¹. Τον Νοέμβριο του 2016 αναφέρθηκε στην Κίνα για πρώτη φορά η παρουσία του *mcr-1* και σε ανθρώπους. Μέχρι σήμερα το *mcr-1*, αλλά και νέα γονίδια όπως το *mcr-2* *mcr-3* και *mcr-4* έχουν απομονωθεί σε *Salmonella spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* και *Campylobacter spp.* σε Ευρώπη και Αμερική.

Η πρόληψη της μικροβιακής αντοχής στον παιδιατρικό ασθενή

Η σωστή χρήση αντιβιοτικών είναι ο ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής (Σχήμα 3). Ο

παιδίατρος θα πρέπει να χρησιμοποιεί τα αντιβιοτικά μόνο στις περιπτώσεις που υπάρχει ένδειξη για χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας και για το χρονικό διάστημα που χρειάζονται. Σε περίπτωση που χρειάζεται μακροχρόνια χημειοπροφύλαξη, καλό θα είναι, αν είναι εφικτό, να εναλλάσσονται τα αντιβιοτικά.

Ο παιδίατρος θα πρέπει να ξέρει ότι εμβολιάζοντας συμβάλλει σημαντικά στη μείωση της ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής σε μικρόβια που προκαλούν σοβαρές λοιμώξεις και μπορούν να προλαμβάνονται με εμβόλια όπως ο αιμόφιλος, ο πνευμονιόκοκκος και ο μηνιγγόκοκκος^{12, 13, 14}. Η ευρεία χρήση των εμβολίων αυτών έχει συμβάλει στη μείωση της συχνότητας των αντιστοιχών λοιμώξεων και της χρήσης αντιβιοτικών, με αποτέλεσμα τη μείωση των ανθεκτικών στελεχών (Σχήμα 4). Η σημαντική μείωση της συχνότητας ενός συγκεκριμένου παθογόνου με εμβολιασμό μειώνει την ανάγκη χρήσης αντιβιοτικών ευρέος φάσματος για εμπειρική θεραπεία. Τα οφέλη των εμβολίων στην καταπολέμηση της ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής μπορούν να ενισχυθούν με την ανάπτυξη της πληθυσμιακής ανοσίας που προστατεύει έμμεσα τα μη εμβολιασμένα άτομα. Τέλος, η επίδραση των εμβολίων στον αποικισμό του ρινοφάρυγγα μειώνει

την πυκνότητα των μικροβιακών πληθυσμών και την πιθανότητα ανταλλαγής γενετικού υλικού που μεταφέρει γονίδια μικροβιακής αντοχής μεταξύ των μικροβίων που αποικίζουν το ρινοφάρυγγα.

Συμπεράσματα

Η στρατηγική της Ενιαίας Υγείας επιβάλλει: 1) Διεπιστημονική συνεργασία και ανάπτυξη δικτύων επιτήρησης

και ελέγχου ζωνόσων, 2) ευαισθητοποίηση για τη σοβαρότητα του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής, 3) κατανόηση μηχανισμών ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής και πώς μεταβιβάζεται από τα ζώα στους ανθρώπους, 4) βελτιστοποίηση της χρήσης αντιμικροβιακών φαρμάκων στην υγεία των ανθρώπων και των ζώων και 5) ευρεία χρήση των εμβολίων με στόχο τη μείωση ανάγκης χρησιμοποίησης αντιβιοτικών. ■

ABSTRACT

"One Health" The impact of the environment on children's health

V. Spoulou

"One Health" initiative is a global strategy for the spread of interdisciplinary collaboration and communication in all areas of animal and human health with the goal of achieving optimum health for humans and animals. The main axes of "One Health" are controlling the transmission of zoonoses and reducing the development of antimicrobial resistance. The "One Health" strategy for the prevention of zoonoses requires the establishment of epidemiological surveillance and laboratory networks for the early detection of epidemics in animals and humans. The development of antimicrobial resistance is directly related to overconsumption of antibiotics for long time and often in subtherapeutic doses in animals. Epidemiological studies have correlated the degree of consumption of antibiotics in livestock breeding with the development of resistance, and mod-

ern molecular techniques have demonstrated the transport of plasmids and bacteriophages bearing resistant genes from animal to humans. Limiting the consumption of antibiotics not only in humans but also in animals, especially when they are given as growth factors, and preserving valuable antibiotics such as colistin from use in livestock farming are measures that will reduce the problem. Vaccinations in children are also an important factor in reducing antimicrobial resistance because they reduce the need for use of broad spectrum antibiotics. The benefits of vaccines in the fight against antimicrobial resistance are enhanced by the development of "herd immunity". Moreover their effect on the reduction in the density of microbial populations of the nasopharynx reduces the possibility of horizontal transmission of resistance.

KEY WORDS: resistance; antibiotics; zoonoses; vaccines; single health; colistin

1. Ryu S, Kim BI, Lim JS, Tan CS, Chun BC. One Health Perspectives on Emerging Public Health Threats. *J Prev Med Public Health*. 2017; 50:411-414.
2. Haidong Kan. Climate change and human health in China. *Environ Health Perspect*. 2011; 119:60-1.
3. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008; 451:990-3.
4. Eurosurveillance editorial team. The 2013 joint ECDC/EFSA report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks published. *Euro Surveill*. 2015; 20(4):43.
5. Marshall BM, Levy SB. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clin Microbiol Rev*. 2011; 24:718-33.
6. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Public Health Service Department of Health and Human Services. Drug Use Review. 2012.
7. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 2016; 387:176-87.
8. Van Puyvelde S, Deborggraeve S, Jacobs J. Why the antibiotic resistance crisis requires a One Health approach. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18:132-134.
9. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr*. 2018; 6:1-26.
10. Kluytmans JA, Overdevest IT. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clin Infect Dis*. 2013; 56:478-87.
11. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study *Lancet Infect Dis* 2015; 16:161-8 Klugman KP, Black S. Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance: Primary and secondary effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115:12896-12901.
12. Sigurdsson S, Erlendsdóttir H, Quirk SJ, Kristjánsson J, Hauksson K, Andrésdóttir BDI et al. Pneumococcal vaccination: Direct and herd effect on carriage of vaccine types and antibiotic resistance in Icelandic children. *Vaccine*. 2017; 35:5242-5248.
13. Gaviria-Agudelo CL, Jordan-Villegas A, Garcia C, McCracken GH Jr. The Effect of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on the Serotype Distribution and Antibiotic Resistance Profiles in Children With Invasive Pneumococcal Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017; 6:253-259.
14. Marc Lipsitch, George R. Siberb, How Can Vaccines Contribute to Solving the Antimicrobial Resistance Problem? 2016; 7:00428-16.

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ III

Μέσα Κοινωνικής Δικτύωσης και Κιρκάδιοι Ρυθμοί στο Παιδί

Ν. Νικολαΐδης¹Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα 11527, Ελλάδα²Εργαστήριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Κέντρο Κλινικής Έρευνας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, Αθήνα, 11527, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αλματώδης πρόοδος της τεχνολογίας οδήγησε τα παιδιά και τους εφήβους στην αναζήτηση της γνώσης και της ψυχαγωγίας στο διαδίκτυο. Στη σημερινή σύγχρονη κοινωνία, ένα σημαντικά υψηλό ποσοστό παιδιών και εφήβων χρησιμοποιεί το διαδίκτυο και τα μέσα κοινωνικής δικτύωσης. Η υπερβολική χρήση του διαδικτύου οδήγησε σε κατάχρηση και σε εθισμό με αναγνωρίσιμα συμπτώματα και μακροπρόθεσμες συνέπειες. Ένας σημαντικός παράγοντας που συνδέει την κατάχρηση του διαδικτύου με την παχυσαρ-

κία και τις συναισθηματικές διαταραχές είναι η απορρύθμιση του συστήματος των κιρκάδιων ρυθμών. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται οι πραγματικές διαστάσεις του προβλήματος του εθισμού στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης και στο διαδίκτυο ευρύτερα. Επίσης, συζητείται ο ρόλος των βιολογικών ρολογιών στη σύνδεση του εθισμού στο διαδίκτυο με την παιδική παχυσαρκία και, τέλος, τονίζεται η θέση του μάχιμου παιδιάτρου στην αντιμετώπιση του προβλήματος της κατάχρησης του διαδικτύου.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: διαδίκτυο, εθισμός στο διαδίκτυο, κιρκάδιοι ρυθμοί, μέσα κοινωνικής δικτύωσης

Εισαγωγή

Αναντίρρητα, η αλματώδης πρόοδος της τεχνολογίας έδωσε τη δυνατότητα της ενασχόλησης των παιδιών και εφήβων με τους ηλεκτρονικούς υπολογιστές, τα νεότερα μέσα επικοινωνίας και το διαδίκτυο. Η πλέον εύκολη και ολοένα μειούμενη σε κόστος πρόσβαση

στους διαδικτυακούς ιστοτόπους οδήγησε σε εκθετική αύξηση και ενίσχυση των δυνατοτήτων μάθησης, εκπαίδευσης και ψυχαγωγίας. Η εφηβεία, μία από τις λεγόμενες «κρίσιμες» περιόδους στην Παιδιατρική λόγω της επίδρασης των ορμονών στον εξελισσόμενο εγκέφαλο, χαρακτηρίζεται από έντονη περιέργεια και

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Ν. Χρ. Νικολαΐδης, Τηλ.: 6942952006, Φαξ: 210-6597545, E-mail: nnicolaides@bioacademy.gr

πειραματισμό, ριψοκίνδυνη συμπεριφορά, έλλειψη κριτικής συμπεριφοράς και διαρκή αμφισβήτηση της γονεϊκής εξουσίας, όπως εύστοχα και διαχρονικά διατύπωσε ο Πλάτων (427-347 π.Χ.) στην «Πολιτεία»: «Ο γιος αισθάνεται ίσος με τον πατέρα. Δεν σέβεται καθόλου τους γονείς του. Το μόνο που θέλει είναι να είναι ελεύθερος. Οι μαθητές προσβάλλουν τους δασκάλους τους. Και πάνω απ' όλα τούτα, στο όνομα της ελευθερίας και της ισότητας, υπάρχει παντού το σεξ».

Τόσο οι έφηβοι όσο και τα μικρότερης ηλικίας παιδιά μεγαλώνουν σήμερα στη «σύγχρονη» κοινωνία, η οποία χαρακτηρίζεται από την κρίση στο θεσμό της οικογένειας με ολοένα αυξανόμενο αριθμό διαζυγίων, την οικονομική κρίση λόγω εκτόξευσης της ανεργίας, το μεταναστευτικό κύμα που εξέθεσε (και εκθέτει) τον Έλληνα πολίτη σε πολυπολιτισμικές κουλτούρες, την πίεση από τα μέσα μαζικής επικοινωνίας, αλλά και την προσαρμογή στις νέες τεχνολογίες. Οι αναρίθμητες δυνατότητες που έδωσε η τεχνολογική πρόοδος στη δοκιμαζόμενη «σύγχρονη» κοινωνία οδήγησαν σε απώλεια του μέτρου, με αποτέλεσμα η ομοιόσταση του ανθρώπινου οργανισμού να εκτραπεί σε «αλλόσταση»¹. Σήμερα, ο όρος «internet addiction disorder» (εθισμός στο διαδίκτυο) είναι δόκιμος και επίκαιρος όσο ποτέ και ταλανίζει ολοένα και μικρότερες ηλικίες. Πρόκειται για σύνθετο και πολυπαραγοντικό φαινόμενο που σχετίζεται με γενετικούς, επιγενετικούς και ορμονικούς παράγοντες. Τα τελευταία χρόνια ο εθισμός στο διαδίκτυο έχει συσχετισθεί με διαταραχές του μεταβολισμού, για τις οποίες έχει ενοχοποιηθεί η απορρύθμιση των κιρκάδιων ρυθμών. Στην ανασκόπηση αυτή θα παρουσιασθεί εκτενώς το πρόβλημα του εθισμού των παιδιών και των εφήβων στο διαδίκτυο και ειδικότερα στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης, και θα συζητηθεί η σύνδεσή του με τη διαταραχή του κιρκάδιου συστήματος και των συνεπειών. Τέλος, προτείνονται μέτρα αντιμετώπισης του προβλήματος προς όφελος της κοινωνίας.

Χρήση και κατάχρηση διαδικτύου/μέσων κοινωνικής δικτύωσης

Η ιστορία των μέσων κοινωνικής δικτύωσης ξεκινά το 1997 όταν το πρώτο μέσο κοινωνικής δικτύωσης *Six Degrees* εμφανίστηκε στο πλαίσιο της αντίληψης που επικρατούσε τότε ότι τα άτομα συνδέονται με-

ταξύ τους μέσω 6 βαθμών διασύνδεσης². Το 2004, το Facebook καθιερώθηκε αρχικά ως διαδικτυακή επικοινωνία μεταξύ των φοιτητών του Πανεπιστημίου Harvard και στη συνέχεια ως το πιο δημοφιλές μέσο κοινωνικής δικτύωσης σε όλο τον κόσμο^{3,4}. Η αυξητική τάση χρήσης των μέσων κοινωνικής δικτύωσης συνοδεύτηκε νωρίς από παθολογικές καταστάσεις εθισμού στο διαδίκτυο, με την πρώτη περίπτωση να δημοσιεύεται το 1997. Την ίδια χρονιά, ένας Αμερικανός ψυχίατρος, ο Ivan Goldberg, πρότεινε τον όρο «internet addiction» (εθισμός στο διαδίκτυο).

Επτά χρόνια αργότερα, παράλληλα με την εμφάνιση του Facebook, θεσπίζονται τα διαγνωστικά κριτήρια του εθισμού στο διαδίκτυο: 1) παραμονή online για όλο και περισσότερο χρονικό διάστημα, 2) αποτυχία διαχείρισης του επερχόμενου αισθήματος διέγερσης ή/και κατάθλιψης, 3) παραμονή online για περισσότερο χρονικό διάστημα από όσο θα δαπανούσε αρχικά ο χρήστης, 4) κοινωνική δυσλειτουργία (κίνδυνος απώλειας σχέσης ή/και ευκαιρίας) λόγω παρατεταμένης χρήσης, 5) ψεύδη για να καλυφθεί ο πραγματικός παρατεταμένος χρόνος χρήσης του διαδικτύου, 6) χρήση του διαδικτύου για έλεγχο των αρνητικών συναισθημάτων⁵. Αν και τα περισσότερα περιστατικά εθισμού στο διαδίκτυο αφορούσαν ενήλικες, το πρόβλημα επεκτάθηκε νωρίς και σε παιδιά και εφήβους, ωθώντας την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής το 2008 να ορίσει τις 2 ώρες ως τον ημερήσιο επιτρεπόμενο χρόνο οθόνης (screentime) για παιδιά και εφήβους⁶. Ο εθισμός στο διαδίκτυο έχει σημαντική συννοσηρότητα με άλλες ψυχιατρικές παθήσεις, όπως η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητα (ΔΕΠ-Υ), οι αγχώδεις διαταραχές, η κατάθλιψη, η διπολική διαταραχή, η διαταραχή του ελέγχου των παρορμήσεων και η κοινωνική φοβία⁷. Τα κύρια συμπτώματα είναι: ημικρανίες, ξηροφθαλμία, μυωπία, μειωμένη άσκηση, μυοσκελετικές παθήσεις, διαταραχές διατροφής, διαταραχές ύπνου και παραμέληση της προσωπικής υγιεινής.

Η χρήση και η κατάχρηση των μέσων κοινωνικής δικτύωσης και του διαδικτύου ευρύτερα απασχόλησαν νωρίς την επιστημονική κοινότητα στην Ελλάδα. Στην πρώτη μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2009 και στην οποία συμπεριλήφθηκαν 897 έφηβοι που διέμεναν στην Αθήνα, φάνηκε ότι ο πιο σημαντικός προ-

βλεπτικός παράγοντας χρήσης του διαδικτύου ήταν η πρόσβαση από το σπίτι, ενώ ο κυριότερος λόγος χρήσης του διαδικτύου ήταν η κοινωνική δικτύωση⁸. Από τη μελέτη αυτή, διεφάνη ότι 1% των συμμετεχόντων ήταν εθισμένο στο διαδίκτυο. Εξ αυτών, ένα σημαντικό ποσοστό ήταν αγόρια⁸. Σε νεότερη μελέτη, οι ερευνητές έδειξαν ότι οι έφηβοι με εθισμό στο διαδίκτυο είχαν συχνότερα ιστορικό διαζευγμένων γονιών ή/και διαταραγμένες οικογενειακές σχέσεις σε σύγκριση με συνομήλικούς τους χωρίς εθισμό στο διαδίκτυο⁹. Σε σημαντικό ποσοστό, οι έφηβοι της ομάδας εθισμού στο διαδίκτυο είχαν φτωχή ακαδημαϊκή επίδοση, μεγαλύτερο αριθμό αδικαιολόγητων απουσιών, καθώς και σημαντική συννοσηρότητα με κατάθλιψη⁹. Πέραν της επιθυμίας για κοινωνική δικτύωση, οι έφηβοι με εθισμό στο διαδίκτυο αναζητούσαν πληροφορίες σεξουαλικού περιεχομένου ή χρησιμοποιούσαν διαδικτυακά παιχνίδια¹⁰. Οι μελέτες χρήσης του διαδικτύου από τους εφήβους ενισχύθηκαν με τη συμμετοχή της Ελλάδας σε ευρωπαϊκές μελέτες. Το 2014 η Τσίτσικα και συνεργάτες έδειξαν ότι 70% των εφήβων που συμμετείχαν στη μελέτη χρησιμοποιούσε τα μέσα κοινωνικής δικτύωσης, με σημαντικό ποσοστό (40%) εξ αυτών να δαπανά πέραν των 2 ωρών ημερησίως¹¹. Οι τελευταίοι φαίνεται ότι είχαν χαμηλότερη σχολική επίδοση και περισσότερα εσωτερικευμένα προβλήματα (π.χ. άγχος, κατάθλιψη, απόσυρση)¹¹. Παρόμοια ευρήματα έδειξε αντίστοιχη μελέτη σε εφήβους στην Κύπρο¹².

Από το 2014 έως σήμερα δημοσιεύθηκαν στη διεθνή βιβλιογραφία ευρωπαϊκές μελέτες, στις οποίες συμμετέχει και η Ελλάδα, με μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων και ευρήματα που κρούουν τον κώδωνα κινδύνου για την κατάχρηση του διαδικτύου από τους εφήβους¹³⁻¹⁵. Το 2016 δημοσιεύθηκε η πρώτη μελέτη για τα ελληνικά δεδομένα, στην οποία η προβληματική χρήση του διαδικτύου από τους εφήβους συνδέεται με την παχυσαρκία¹⁶. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 10.287 έφηβοι από Γερμανία, Ελλάδα, Ισλανδία, Ολλανδία, Πολωνία, Ρουμανία και Ισπανία. Από τους συμμετέχοντες, 12,4% ήταν υπέρβαροι/παχύσαρκοι και 14,1% είχε προβληματική χρήση διαδικτύου. Υψηλότερο κίνδυνο υπερβαρότητας/παχυσαρκίας είχε το άρρεν φύλο, οι έφηβοι με κατάχρηση του διαδικτύου και οι διαμένοντες στην Ελλάδα και τη Γερμανία¹⁶.

Η σημερινή πραγματικότητα στην Ελλάδα: Αποτελέσματα της Έρευνας του Ελληνικού Κέντρου Ασφαλούς Διαδικτύου του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας

Το Ελληνικό Κέντρο Ασφαλούς Διαδικτύου του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας δημοσίευσε πρόσφατα τα αποτελέσματα πανελλήνιας έρευνας με τη συμμετοχή 14.000 εφήβων ηλικίας 10-17 ετών από 400 δημόσια σχολεία¹⁷. Από τους συμμετέχοντες, το 40% προερχόταν από την Αθήνα, το 20% από τη Θεσσαλονίκη, το 21% από το Ηράκλειο, το 11% από τη Λάρισα και το 8% από την Πάτρα. Το 34% των συμμετεχόντων νιώθει ότι παραμελεί τις δραστηριότητές του για χάρη του ψηφιακού κόσμου, ενώ το 24% είτε παραδέχεται ότι αντιμετωπίζει πρόβλημα εθισμού είτε δεν γνωρίζει εάν έχει πρόβλημα εθισμού στο διαδίκτυο. Σε ό,τι αφορά στα διαδικτυακά παιχνίδια, το 57% δηλώνει ότι ασχολείται με αυτά μέχρι 2 ώρες ημερησίως, το 9% ασχολείται 3-4 ώρες, το 7% των συμμετεχόντων ασχολείται πάνω από 4 ώρες ανά 24ωρο, ενώ ένα ποσοστό της τάξης του 15% δηλώνει ενασχόληση με τα διαδικτυακά παιχνίδια πάνω από 4 ώρες κατά τη διάρκεια του Σαββατοκύριακου¹⁷. Στο πεδίο των κοινωνικών δικτύων, 6 στους 10 εφήβους δηλώνουν ότι ασχολούνται με τα κοινωνικά δίκτυα μέχρι 2 ώρες ανά ημέρα, ενώ 1 στους 10 δηλώνει ενασχόληση σε χρόνο πάνω από 4 ώρες ημερησίως. Πρώτο σε συχνότητα χρήσης κοινωνικό δίκτυο είναι το Instagram (33%), ενώ δεύτερο έρχεται το YouTube σε ποσοστό 27%. Το Facebook καταγράφει ποσοστά χρήσης μόλις 6%. Και ενώ μέχρι πρόσφατα είχαμε την αντίληψη ότι το διαδίκτυο είναι χαρακτηριστικό των εφήβων, η μελέτη αυτή δείχνει ότι 1 στους 5 εφήβους ξεκίνησε να μπαίνει στο διαδίκτυο σε ηλικία μόλις 4-6 ετών. Η δε συντριπτική πλειονότητα των συμμετεχόντων (41%) δηλώνει ως ηλικία έναρξης χρήσης του διαδικτύου τα 7-8 έτη¹⁷.

Στα ερωτήματα που ακολούθησαν στη μελέτη αυτή, οι απαντήσεις των εφήβων είναι ανησυχητικές. Το 83% δηλώνει ότι μπαίνει στο διαδίκτυο χωρίς την επίβλεψη των γονιών του. Το 58% των συμμετεχόντων έμαθε μόνο του να χρησιμοποιεί το διαδίκτυο, ενώ περίπου 1 στους 10 εφήβους (12%) δηλώνει λίγο έως καθόλου ενημερωμένος για την ασφάλεια στο διαδίκτυο¹⁷. Ακόμη πιο ανησυχητικό είναι το γεγονός ότι το 14% των συμμετεχόντων μοιράζεται προσωπικό υλικό στο διαδίκτυο και

το 41% αποδέχεται αιτήματα φιλίας από αγνώστους στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης. Ως συνέπεια των τελευταίων έρχεται το υψηλό ποσοστό (21%) που δηλώνει ότι έχει συναντηθεί με άτομο που γνώρισε από το διαδίκτυο. Δυστυχώς, 7 στους 10 εφήβους παραδέχθηκαν ότι άνοιξαν προφίλ σε μέσο κοινωνικής δικτύωσης κάτω από την επιτρεπτή ηλικία των 13 ετών, ενώ σχεδόν οι μισοί γονείς (43%) δεν βάζουν όρια στα παιδιά τους στη χρήση του διαδικτύου¹⁷. Όσον αφορά στη διαδικτυακή παρενόχληση, 1 στους 5 εφήβους δηλώνει ότι έχει δεχθεί κάποιου είδους παρενόχληση. Τα 2/3 εξ αυτών έδρασαν αποκλείοντας τον συνομιλούμενο, αλλά υπήρξε και ένα μικρό, αλλά αξιοσημείωτο ποσοστό της τάξης του 3% που δήλωσε ότι αντιμετώπισε πρόβλημα, διότι δεν το διαχειρίστηκε εξαρχής σωστά. Η έρευνα κλείνει τονίζοντας ότι υπάρχει ένα σημαντικό ποσοστό (12%) που δηλώνει ότι αν συμβεί κάτι σοβαρό διαδικτυακά, θα προσπαθήσει να το αντιμετωπίσει μόνο του χωρίς να ζητήσει βοήθεια¹⁷. Αναντίρρητα, υπάρχει μεγάλο περιθώριο βελτίωσης των ποσοστών αυτών, έτσι ώστε να μην κινδυνεύσει ούτε και ένας έφηβος στο μέλλον.

Ο ρόλος των κirkάδιων ρυθμών στην κατάχρηση των μέσων κοινωνικής δικτύωσης/διαδικτύου

Κάθε οργανισμός έρχεται καθημερινά αντιμέτωπος με πλειάδα στρεσογόνων παραγόντων που απειλούν ή θεωρούνται ως απειλητικοί για την ομοιόστασή του. Για να αντεπεξέλθει στους παράγοντες αυτούς, ο κάθε οργανισμός έχει αναπτύξει ένα υψηλά συντηρημένο νευροενδοκρινικό σύστημα, το σύστημα του στρες, το οποίο αποτελείται από τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και τον υπομέλανα τόπο/αυτόνομο νευρικό σύστημα^{1,18}. Παράλληλα με την αντιμετώπιση των εξωγενών και ενδογενών στρεσογόνων ερεθισμάτων, η ομοιόσταση του οργανισμού θα πρέπει να διατηρείται και στις εναλλαγές ημέρας/νυκτός. Για τον σκοπό αυτό, ο κάθε οργανισμός έχει αναπτύξει ακόμη ένα υψηλά συντηρημένο σύστημα, το οποίο καλείται κirkάδιο σύστημα ή σύστημα των κirkάδιων ρυθμών^{19,20}. Το σύστημα αυτό αποτελείται από ένα κεντρικό βιολογικό ρολόι (central ή «master» clock) που εντοπίζεται στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου, καθώς και από πολυάριθμα βιολογικά ρολόγια που εντοπίζονται στους περιφερικούς ιστούς (peripheral clocks). Το κεντρικό ρολόι επικοινωνεί και συγχρονίζεται με τα περιφερικά ρολόγια μέσω μορια-

κών μηχανισμών που είναι υπό διερεύνηση. Το κεντρικό βιολογικό ρολόι ρυθμίζει πολυάριθμες σημαντικές φυσιολογικές λειτουργίες, όπως η εναλλαγή ύπνου-εγρήγορης, η πρόσληψη τροφής, η κατανάλωση ενέργειας, η θερμορρύθμιση, η ομοιόσταση των υδατανθράκων, καθώς και η ρύθμιση της δραστηριότητας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων¹⁹⁻²¹.

Σε κυτταρικό επίπεδο, το κirkάδιο σύστημα αποτελείται από βρόγχους (loops) μεταγραφής/μετάφρασης που οδηγούν στην ταλαντευόμενη έκφραση γονιδίων (αυξομειώσεις γονιδιακής έκφρασης). Σε μοριακό επίπεδο, οι βρόγχοι της μεταγραφής/μετάφρασης διαμεσολαβούνται από το ετεροδιμερές των μεταγραφικών παραγόντων circadian locomotor output cycle kaput/brain-muscle-arrt-like protein 1 (CLOCK/BMAL1) και από τους μεταγραφικούς παράγοντες Periods (PER1, PER2 and PER3) και Cryptochromes (CRY1 and CRY2)¹⁹⁻²¹. Στον κύριο μεταγραφικό βρόγχο, το ενεργοποιημένο ετεροδιμερές CLOCK/BMAL1 προσδένεται στις ειδικές αλληλουχίες του DNA που καλούνται «E-box response elements» ενεργοποιώντας την έκφραση των γονιδίων *Pers* και *Crys*. Οι πρωτεΐνες PERs και CRYs υφίστανται φωσφορύλιση από την casein kinase (CK) 1ε με αποτέλεσμα να ενεργοποιούνται, να μεταναστεύουν στον πυρήνα και, εκεί, να καταστέλλουν τη μεταγραφική ενεργότητα του ετεροδιμερούς CLOCK/BMAL1. Παράλληλα με τον κύριο μεταγραφικό βρόγχο, λειτουργούν και επικουρικοί ή δευτερεύοντες μεταγραφικοί βρόγχοι στους οποίους συμμετέχουν άλλοι μεταγραφικοί παράγοντες [retinoic acid receptor-related orphan receptor α (RORα) και reverse viral erythroblastosis oncogene product (REV-ERBα)], σταθεροποιώντας κατ' αυτό τον τρόπο τη δραστηριότητα του κύριου μεταγραφικού βρόγχου¹⁹⁻²¹.

Τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* μελέτες, έχει αποδειχθεί πολλάκις η διασυννομία του συστήματος του στρες με το σύστημα των κirkάδιων ρυθμών. Η διαταραχή της λειτουργίας του ενός συστήματος οδηγεί σε δυσλειτουργία του δεύτερου, και αντίστροφα²⁰. Σε ό,τι αφορά στο μεταβολισμό, η απώλεια της ρυθμικότητας/δραστηριότητας του κirkάδιου συστήματος και η περίσσεια των γλυκοκορτικοειδών στον ανθρώπινο οργανισμό έχουν κοινές κλινικές εκδηλώσεις, όπως η υπεργλυκαιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπερλιπιδαιμία, το λιπώδες ήπαρ, η κοιλιακή/σπλαχνική παχυσαρκία και η αρτηριακή υπέρταση, δεικνύοντας την επικοινωνία των δύο συστημάτων

σε επίπεδο φυσιολογικών λειτουργιών²¹. Κατά συνέπεια, οι άνθρωποι με χρόνιο στρες, οι εργαζόμενοι κατά τη διάρκεια της νύχτας (rotating shift workers) και τα άτομα που εκτίθενται συχνά σε jetlag λόγω υπερατλαντικών ταξιδιών έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων²⁰. Σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα, το χρόνιο στρες μπορεί να οδηγήσει σε αποσύνδεση του κερκάδιου συστήματος με τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, σε μείωση της διακύμανσης μεταξύ των υψηλών συγκεντρώσεων της κορτιζόλης το πρωί και των χαμηλών συγκεντρώσεων της το βράδυ, καθώς και σε ανεπαρκή απάντηση στη δοκιμασία καταστολής με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης λόγω χρόνιας ενεργοποίησης των παρακοιλιακών πυρήνων που εκκρίνουν κορτικοτροπίνη (CRH) και βαζοπρεσσίνη (AVP)²². Υποθέτουμε ότι τα άτομα που εργάζονται το βράδυ και τα άτομα με συχνό jetlag ενδέχεται να έχουν μετατόπιση της φυσιολογικής καμπύλης των συγκεντρώσεων της κορτιζόλης προς τα δεξιά²⁰.

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη παράγραφο, τόσο η εναλλαγή ύπνου-εγρήγορσης όσο και ο μεταβολισμός ελέγχονται αυστηρά από το σύστημα των κερκάδιων ρυθμών²³. Στις σύγχρονες κοινωνίες, η ρυθμικότητα του συστήματος αυτού διαταράσσεται συχνά από κοινωνικές και επαγγελματικές υποχρεώσεις στην ενήλικη ζωή. Στην παιδική και την εφηβική ηλικία, η παρατεταμένη χρήση των ηλεκτρονικών υπολογιστών και των μέσων κοινωνικής δικτύωσης έχει ως αποτέλεσμα τη μικρή διάρκεια ή/και την κακή ποιότητα ύπνου, παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με την παιδική παχυσαρκία²⁴⁻²⁶. Με τον όρο «κοινωνικό jetlag» (social jetlag), η επιστημονική κοινότητα όρισε τη διαφορά ανάμεσα στους φυσιολογικούς κερκάδιους ρυθμούς και στους κοινωνικούς ρυθμούς της καθημερινότητας²⁷. Μετρίεται με τη διαφορά στις ώρες ύπνου ανάμεσα στις εργάσιμες μέρες και στις μέρες αργίας²⁸. Το κοινωνικό jetlag έχει συσχετισθεί με ποικίλα προβλήματα, όπως προβλήματα συμπεριφοράς, υπνηλία, κακή ακαδημαϊκή επίδοση, καθώς και αυξημένο κίνδυνο για κατάθλιψη και καρδιαγγειακά νοσήματα²⁹⁻³¹. Σε μια πρόσφατη μελέτη, ο Stoner και συνεργάτες μελέτησαν το κοινωνικό jetlag σε 341 παιδιά ηλικίας 8-10 ετών και έδειξαν ότι για κάθε μία ώρα κοινωνικού jetlag παρατηρήθηκε 3% περισσότερο λίπος³². Στο προσεχές μέλλον αναμένονται περισσότερες μελέτες που θα συσχετίζουν το κοινωνικό jetlag στα παιδιά και εφήβους (ειδικά από την κατάχρη-

ση των μέσων κοινωνικής δικτύωσης/διαδικτύου) με μεταβολικές ή συναισθηματικές διαταραχές.

Επίλογος: «Κάλλιον εστί προλαμβάνειν ή το θεραπεύειν» (Ιπποκράτης ο Κώος, 460-377 π.Χ.)

Όπως σε όλες τις νοσολογικές οντότητες, έτσι και στην κατάχρηση/εθισμό στο διαδίκτυο η πρόληψη υπερτερεί της θεραπείας. Ως μάχιμοι παιδίατροι οφείλουμε πρώτιστα να εντοπίσουμε τα παιδιά/εφήβους που δαπανούν υπερβολικά πολλές ώρες στο διαδίκτυο. Για τον σκοπό αυτό, έχει συνταχθεί ένα ερωτηματολόγιο από το Ελληνικό Κέντρο Ασφαλούς Διαδικτύου στο οποίο εάν απαντηθούν θετικά οι περισσότερες ερωτήσεις, τότε το παιδί ή ο έφηβος κάνουν κατάχρηση του διαδικτύου³³. Είναι, επίσης, σημαντικό να εντοπίσουμε οποιονδήποτε παράγοντα ενισχύει δυνητικά την ενασχόληση του παιδιού/εφήβου με το διαδίκτυο. Ακολούθως, οφείλουμε να παροτρύνουμε το παιδί/έφηβο να βρει υγιείς δραστηριότητες (αθλήματα, χορός, μουσική, ζωγραφική) προκειμένου να γεμίσει δημιουργικά τον ελεύθερό του χρόνο, καθώς και να ενισχύσει τις ικανότητες στις διαπροσωπικές του σχέσεις επεκτείνοντας το δίκτυο των φίλων του. Τέλος, θα πρέπει να επιμένουμε από το παιδί/έφηβο να θέσει στόχο για τις ώρες που θα δαπανήσει στο διαδίκτυο και να μην περιμένει ο στόχος αυτός να τεθεί από τους γονείς του³³.

Ως «πρεσβευτές των παιδιών στην κοινωνία των ενηλίκων», οι παιδίατροι οφείλουμε να δώσουμε τις κατάλληλες συμβουλές/οδηγίες στους γονείς προκειμένου να περιορισθεί το πρόβλημα της κατάχρησης/εθισμού του διαδικτύου³³. Οι γονείς δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούν την πρόσβαση στο διαδίκτυο ως ανταμοιβή της καλής συμπεριφοράς του παιδιού ή, αντίθετα, να απαγορεύουν την πρόσβαση ως τιμωρία. Καλό θα είναι οι υπολογιστές να είναι εγκατεστημένοι μακριά από τα υπνοδωμάτια των παιδιών και σε κοινόχρηστους χώρους, ώστε να υπάρχει στοιχειώδης επίβλεψη. Για τα παιδιά μικρής ηλικίας, θα πρέπει να υπάρχουν εγκατεστημένα φίλτρα γονικού ελέγχου που αφορούν στο μπλοκάρισμα ή στο κλείδωμα ακατάλληλου υλικού. Τέλος, οφείλουμε να τονίσουμε στους γονείς ότι αποτελούν τα πιο σημαντικά πρότυπα προς μίμηση για τα παιδιά τους, οπότε ας προσέξουν τις δικές τους διαδικτυακές συνήθειες και ας έχουν υγιείς δραστηριότητες και χόμπι στην καθημερινότητά τους³³. ■

ABSTRACT

Social Media and Circadian Rhythms in Children

N. Nicolaides

The tremendous advances in technology have led children and adolescents to search for knowledge and entertainment online. In our contemporary society, a significantly high percentage of children and adolescents use the Internet and social media. Excessive use of the internet has led to addiction with identifiable symptoms and long-term consequences. An important factor that links in-

ternet addiction to obesity and emotional disturbances is the deregulation of the circadian rhythm system. This review presents the real dimensions of addiction to social media and internet. It also discusses the role of biological clocks in linking internet addiction to childhood obesity, and finally emphasizes the role of pediatricians in addressing the problem.

KEY WORDS: circadian rhythms; internet; internet addiction; social media

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nicolaides NC, Kyratzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22:6-19.
2. Boyd D.M., Ellison N.B. Social network sites: Definition, history, and scholarship. *J. Comput.-Mediat. Commun.* 2008;13:210-230.
3. Kuss D.J., Griffiths M.D. Online social networking and addiction-A review of the psychological literature. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2011;8:3528-3552.
4. Kuss DJ, Griffiths MD. Social Networking Sites and Addiction: Ten Lessons Learned. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14:311.
5. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8th ed., 2004; 958.
6. Health Supervision: Middle Adolescence (15 to 17 Year Visits). In Bright Features, Guidelines for Health Supervision of Infants, Children and Adolescents. American Academy of Pediatrics, Third Edition, 2008: 539-557.
7. Ha JH, Yoo HJ, Cho IH, Chin B, Shin D, Kim JH. Psychiatric comorbidity assessed in Korean children and adolescents who screen positive for Internet addiction. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:821-6.
8. Tsitsika A, Critselis E, Kormas G, Filippopoulou A, Tounissidou D, Freskou A, Spiliopoulou T, Louizou A, Konstantoulaki E, Kafetzis D. Internet use and misuse: a multivariate regression analysis of the predictive factors of internet use among Greek adolescents. *Eur J Pediatr*. 2009;168:655-65.
9. Tsitsika A, Critselis E, Louizou A, Janikian M, Freskou A, Marangou E, Kormas G, Kafetzis D. Determinants of Internet addiction among adolescents: a case-control study. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:866-74.
10. Kormas G, Critselis E, Janikian M, Kafetzis D, Tsitsika A. Risk factors and psychosocial characteristics of potential problematic and problematic internet use among adolescents: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2011;11:595.
11. Tsitsika AK, Tzavela EC, Janikian M, Ólafsson K, Iordache A, Schoenmakers TM, Tzavara C, Richardson C. Online social networking in adolescence: patterns of use in six European countries and links with psychosocial functioning. *J Adolesc Health*. 2014;55:141-7.
12. Critselis E, Janikian M, Paleomilitou N, Oikonomou D, Kassinosopoulos M, Kormas G, Tsitsika A. Predictive factors and psychosocial effects of Internet addic-

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- tive behaviors in Cypriot adolescents. *Int J Adolesc Med Health*. 2014;26:369-75.
13. Tsitsika A, Janikian M, Schoenmakers TM, Tzavela EC, Olafsson K, Wójcik S, Macarie GF, Tzavara C, Richardson C. Internet addictive behavior in adolescence: a cross-sectional study in seven European countries. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2014;17:528-35.
 14. Müller KW, Janikian M, Dreier M, Wölfling K, Beutel ME, Tzavara C, Richardson C, Tsitsika A. Regular gaming behavior and internet gaming disorder in European adolescents: results from a cross-national representative survey of prevalence, predictors, and psychopathological correlates. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24:565-74.
 15. Tzavela EC, Karakitsou C, Dreier M, Mavromati F, Wölfling K, Halapi E, Macarie G, Wójcik S, Veldhuis L, Tsitsika AK. Processes discriminating adaptive and maladaptive Internet use among European adolescents highly engaged online. *J Adolesc*. 2015;40:34-47.
 16. Tsitsika AK, Andrieu EK, Psaltopoulou T, Tzavara CK, Sergeantanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Bacopoulou F, Richardson C, Chrousos GP, Tsolia M. Association between problematic internet use, socio-demographic variables and obesity among European adolescents. *Eur J Public Health*. 2016;26:617-22.
 17. <https://saferinternet4kids.gr/press-newsletter/researchresults/>
 18. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992;267:1244-1252.
 19. Nicolaides NC, Charmandari E, Chrousos GP, Kino T. Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its actions. *Ann NY Acad Sci*. 2014;1318:71-80.
 20. Nicolaides NC, Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Stress-Related and Circadian Secretion and Target Tissue Actions of Glucocorticoids: Impact on Health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:70.
 21. Nader N, Chrousos GP, Kino T. Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21:277-286.
 22. Rosmond R, Dallman MF, Björntorp P. Stress-Related Cortisol Secretion in Men: Relationships with Abdominal Obesity and Endocrine, Metabolic and Hemodynamic Abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1853-1859.
 23. Challet E. Circadian clocks, food intake, and metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2013;119:105-135.
 24. Fatima Y, Doi SA, Mamun AA. Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: A systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16:137-149.
 25. Firouzi S, Poh BK, Ismail MN, et al. Sleep habits, food intake, and physical activity levels in normal and overweight and obese Malaysian children. *Obes Res Clin Pract* 2014;8:e70-e78.
 26. Stoner L, Matheson A, Hamlin M, et al. Environmental determinants of childhood obesity: A specific focus on Maori and Pasifika in New Zealand. *Perspect Public Health* 2016;136:18-20.
 27. Wittmann M, Dinich J, Meroz M, et al. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int*. 2006;23:497-509.
 28. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Meroz M. Life between clocks: Daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms* 2003;18:80-90.
 29. Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, et al. Social jetlag, chronotype, and cardiometabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:4612-4620.
 30. Doi Y, Ishihara K, Uchiyama M. Associations of chronotype with social jetlag and behavioral problems in preschool children. *Chronobiol Int*. 2015;32:1101-1108.
 31. Komada Y, Breugelmans R, Drake CL, et al. Social jetlag affects subjective daytime sleepiness in school-aged children and adolescents: A study using the Japanese version of the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS-J). *Chronobiol Int*. 2016;33:1311-1319.
 32. Stoner L, Castro N, Signal L, Skidmore P, Faulkner J, Lark S, Williams MA, Muller D, Harrex H. Sleep and Adiposity in Preadolescent Children: The Importance of Social Jetlag. *Child Obes*. 2018;14:158-164.
 33. <https://saferinternet4kids.gr/diathesimes-parousiaseis>

Ανοσοθεραπεία και καρκίνος

Μ. Μοσχόβη

Επίσκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας,
Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,
Ογκολογική Μονάδα «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη-Ελπίδα», Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία».

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι «αναστολείς των σημείων ελέγχου» των ανοσολογικών αντιδράσεων φαίνεται ότι ήταν ένα από τα «μυστικά όπλα» του καρκίνου να παραπλανά το ανοσοποιητικό σύστημα προκειμένου να επιβιώσει και να εξαπλωθεί. Τα υγιή κύτταρα έχουν στην επιφάνειά τους το αντιγόνο PD-L1 και ενώνονται με τον PD-1 των λεμφοκυττάρων. Το καρκινικό κύτταρο δημιουργεί στην επιφάνειά του αντιγόνο που μοιάζει με το φυσιολογικό PD-L1 και ενώνεται με τον PD-1 του φυσιολογικού λεμφοκυττάρου, γι' αυτό το λεμφοκύτταρο θεωρεί το καρκινικό κύτταρο ως φυσιολογικό κύτταρο και δεν το καταστρέφει. Πρόσφατα επινοήθηκαν μονοκλωνικά αντισώματα από τους Hontjo και Allison-Βραβείο Nobel 2018 ώστε να αναστέλεται αυτή η διαδικασία και απελευθερώνοντας τα «φρένα» του ανοσολογικού, το ανοσολογικό μπορεί να επιτεθεί πλέον κατά των καρκινικών κυττάρων, αναγνωρίζοντάς τα σαν «ξένα κύτταρα». Η πρόσφατη αυτή επινόηση αύξησε την επιβίωση σε πολλά νεοπλάσματα αλλά κυρί-

ως υπάρχει πλέον θεραπευτική οδός για μερικά είδη καρκίνου που μέχρι σήμερα δεν υπήρχε δυνατότητα θεραπείας. Τα μονοκλωνικά αντισώματα, στοχεύοντας σε αντιγόνα των καρκινικών κυττάρων, επίσης χρησιμοποιήθηκαν με επιτυχία σε ορισμένες κακοήθειες, αποτέλεσαν θεραπεία για τις υποτροπές, αλλά η αποτελεσματικότητά τους ήταν τόσο σημαντική ώστε πλέον θα χρησιμοποιούνται ως αρχική θεραπεία μαζί με τη χημειοθεραπεία. Μια άλλη εφαρμογή της ανοσοθεραπείας είναι η χρήση της να δεσμεύει το καρκινικό κύτταρο και το λεμφοκύτταρο φέρνοντάς το κοντά ώστε το λεμφοκύτταρο να μπορεί ευκολότερα να καταστρέψει το καρκινικό.

Συμπέρασμα: Το ανοσολογικό σύστημα έχει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία και την περαιτέρω ανάπτυξη του καρκίνου. Η ανοσοθεραπεία φαίνεται ότι μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική λύση σε νεοπλασματικά νοσήματα και ιδιαίτερα σε εκείνα που μέχρι σήμερα δεν υπήρχαν ικανοποιητικά ποσοστά επιβίωσης.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: ανοσοθεραπεία, αναστολείς των σημείων ελέγχου, μονοκλωνικά αντισώματα, συνδεδεμένα μονοκλωνικά αντισώματα, δυ-ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα, καρκίνος

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Μ. Μοσχόβη, E-mail: mmoschov@med.uoa.gr, Τηλ.: 6932684622

Εισαγωγή

Η σύγχρονη Ογκολογία διαθέτει τρεις σημαντικούς πυλώνες αντιμετώπισης του καρκίνου, τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου, την ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία. Τις τελευταίες 10ετίες υπήρξαν σημαντικές βελτιώσεις στους τρεις αυτούς πυλώνες με αποτέλεσμα τη βελτίωση των ποσοστών επιβίωσης και την καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών. Σε πολλά είδη καρκίνου αυξήθηκαν σημαντικά τα ποσοστά επιβίωσης. Το μεγαλύτερο «success story» στην Ογκολογία είναι η σημαντική αύξηση της επιβίωσης στη λευχαιμία της παιδικής ηλικίας που αγγίζει το 90%, στο νεφροβλάστωμα και στη νόσο Hodgkin, που επίσης τα ποσοστά επιβίωσης αγγίζουν το 90-100%. Εντούτοις, υπάρχουν ακόμη κάποιοι τύποι καρκίνου στα παιδιά αλλά και στους ενήλικες που, παρά τις βελτιώσεις στους τρεις αυτούς πυλώνες θεραπείας, δεν παρουσιάζουν την ανάλογη αύξηση στην επιβίωση των ασθενών. Αυτός ήταν ο κύριος λόγος που η έρευνα έδωσε μεγάλο βάρος στην επινόηση νέων θεραπειών και κυρίως στο ρόλο του ανοσοποιητικού στη δημιουργία αλλά και στην ανάπτυξη του καρκίνου. Η επιστήμη δεν μπορούσε να κατανοήσει το φαινόμενο που διαπίστωσε ότι τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος δεν επιτίθενται ως ωφείλαν στα καρκινικά κύτταρα, αλλά «προστατεύουν» τα καρκινικά κύτταρα και σε μερικές περιπτώσεις τα φυσιολογικά κύτταρα γίνονται ακόμη και «φρουροί» των καρκινικών κυττάρων. Αυτές οι παρατηρήσεις έγιναν η αφορμή να διερευνηθεί η σχέση καρκίνου και ανοσοποιητικού συστήματος και να δημιουργηθεί ένας τέταρτος πυλώνας θεραπείας κατά του καρκίνου, η «ανοσοθεραπεία», η οποία αναπτύχθηκε πολύ γρήγορα και φαίνεται ότι θα αποτελέσει σημαντικότερο πυλώνα θεραπείας.

Βασικός λόγος που οι διάφορες μορφές καρκίνου παρέμεναν για χρόνια μη αντιμετωπίσιμες είναι γιατί τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσουν μηχανισμούς που μπορούν να ξεγελούν το ανοσοποιητικό σύστημα. Θα μπορούσαν να παρομοιαστούν με αεροπλάνα που ξεφεύγουν από τον έλεγχο των αεροπορικών ραντάρ. Κατά τον ίδιο τρόπο, τα καρκινικά κύτταρα διαφεύγουν τη λεγόμενη «επιτήρηση του ανοσοποιητικού», καθώς καμουφλάρονται με μεγάλη επιτυχία. Τα νέα «όπλα» που προστέθηκαν στην ιατρική φαρέτρα, οι ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες, έχουν την ιδιότητα

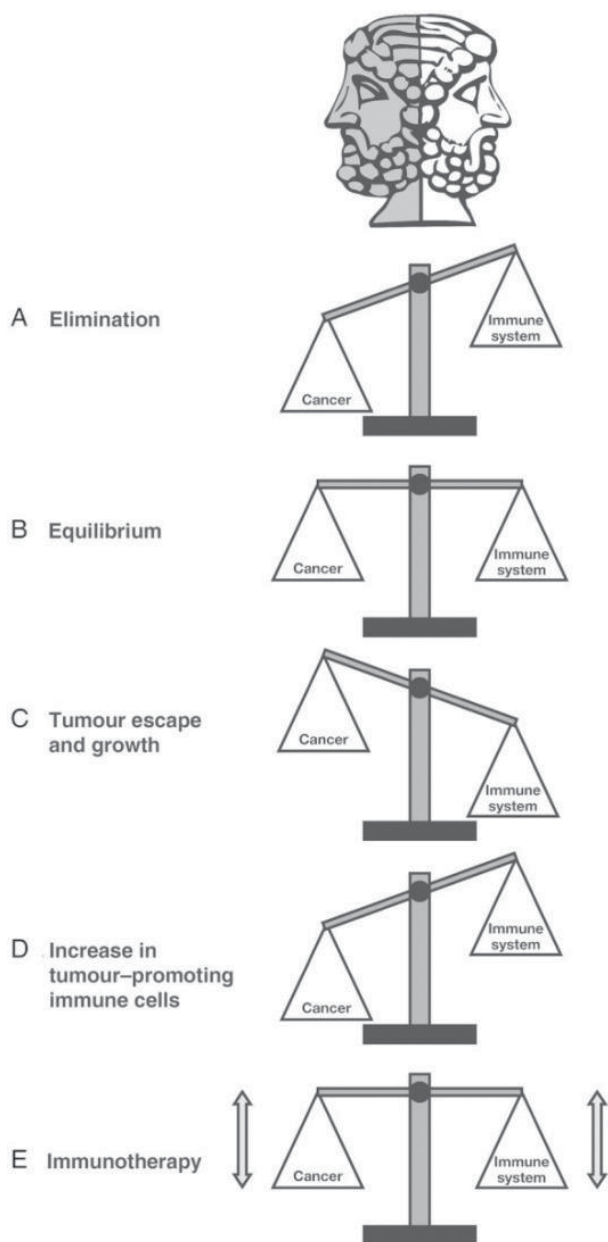
να καταργούν το καμουφλάζ, οπότε τα καρκινικά κύτταρα γίνονται ορατά, τα εντοπίζει το ραντάρ του ανοσοποιητικού, δηλαδή η «ανοσοεπιτήρηση», και σταματά να λειτουργεί ο μηχανισμός διαφυγής τους. Έτσι, πυροδοτείται η φυσιολογική ανοσολογική απάντηση απέναντι στα καρκινικά κύτταρα.

Ανοσοποιητικό σύστημα και καρκίνος

Οι πρόσφατες εξελίξεις της Μοριακής Βιολογίας έχουν συμβάλει ώστε η δομή και η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος να έχουν πλήρως διαλευκανθεί. Η δομή του ανοσοποιητικού αποτελείται βασικά από τα Τ και Β λεμφοκύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα και τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα. Η δομή αυτή συμπληρώνεται από χημικές ουσίες που υπεισέρχονται στον ανοσοποιητικό μηχανισμό. Στόχος των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων είναι να δεσμεύσουν κάθε ξένο αντιγόνο, π.χ. ιό, βακτήριο, ακόμη και καρκινικό κύτταρο, που απειλεί να διαταράξει την ισορροπία του οργανισμού, θεωρώντας το ως εισβολέα και να το καταστρέψουν. Η δημιουργία του καρκινικού κυττάρου αποτελεί ερέθισμα εγρήγορσης για τον ανοσοποιητικό μηχανισμό. Το καρκινικό κύτταρο έχει στην επιφάνειά του αντιγόνα, τα οποία προσλαμβάνονται και προσροφώνται από τα δενδριτικά κύτταρα, που μετατρέπονται σε αντιγονοπαρουσιαστικά. Τα κύτταρα αυτά ενεργοποιούν τα Τ-λεμφοκύτταρα, τα οποία μαθαίνουν να αναγνωρίζουν τα αντιγόνα των καρκινικών κυττάρων. Έτσι, τα Τ-λεμφοκύτταρα, μέσω των αντιγόνων, αναγνωρίζουν τα καρκινικά κύτταρα και προσκολλώνται επάνω τους.

Φυσιολογικά τα Τ-λεμφοκύτταρα οφείλουν να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα, αλλά αυτό δεν είναι πάντα εφικτό για την ακόλουθη αιτία: Κατά την ένωση του Τ-λεμφοκυττάρου και του καρκινικού κυττάρου αναπτύσσονται δυνάμεις, που άλλες ενισχύουν αυτήν την ένωση και άλλες την αναστέλλουν. Έτσι, αναπτύσσεται μια ισορροπία, που άλλοτε γέρνει προς το μέρος του Τ-λεμφοκυττάρου, που έχει ως αποτέλεσμα την ισχυροποίησή του και την καταστροφή του καρκινικού κυττάρου, και άλλοτε γέρνει προς το μέρος του καρκινικού κυττάρου, που έχει ως αποτέλεσμα τη διαφυγή του¹ (Εικόνα 1).

Δύο ανοσολόγοι, ο Αμερικανός James P. Allison και ο Ιάπωνας Tasuku Honjo, βραβεύτηκαν με το Νόμπελ



Εικόνα 1: Η λειτουργία και δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού στον καρκίνο

Ιατρικής και Φυσιολογίας 2018 για την καινοτόμο προσέγγισή τους στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Συγκεκριμένα, οι δύο επιστήμονες τιμήθηκαν με το βραβείο Νόμπελ για τις έρευνές τους στο πεδίο της ανοσοθεραπείας, όπου το ανοσοποιητικό σύστημα του

ασθενούς «εκπαιδεύεται» για να εξουδετερώσει τα καρκινικά κύτταρα. Όπως αναφέρεται σε ανάρτηση της επιτροπής απονομής του βραβείου Νόμπελ, οι δύο ερευνητές εκμεταλλεύτηκαν την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να επιτίθεται κατά των καρκινικών κυττάρων απελευθερώνοντας τα «φρένα» των κυττάρων του ανοσοποιητικού.

Ο Allison, καθηγητής Ανοσολογίας στο Πανεπιστήμιο του Τέξας, μελέτησε μια πρωτεΐνη που λειτουργεί σαν «φρένο» στο ανοσοποιητικό σύστημα. Μέσα από τις έρευνές του ανακάλυψε ότι αυτό το «φρένο» μπορεί να αξιοποιηθεί ώστε τα ανοσοκύτταρα τελικά να βρουν και να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα. Στη συνέχεια, χρησιμοποίησε τα ευρήματά του για να αναπτύξει μια νέα θεραπευτική προσέγγιση, γνωστή πλέον ως ανοσοθεραπεία, για την αντιμετώπιση του καρκίνου.

Ο Honjo, καθηγητής Ανοσολογίας στο Πανεπιστήμιο του Κίото, ανακάλυψε μια διαφορετική πρωτεΐνη, η οποία ονομάζεται PD-1. Διαπίστωσε ότι και αυτή δρούσε σαν τροχοπέδη του ανοσοποιητικού συστήματος αλλά με διαφορετικό μηχανισμό δράσης.

Η ιδέα να κινητοποιηθεί το ανοσοποιητικό σύστημα για την αντιμετώπιση του καρκίνου δεν είναι καινούργια και διατυπώθηκε για πρώτη φορά πριν από έναν αιώνα. Ωστόσο, ο Άλισον και ο Χόνζο είναι οι δύο επιστήμονες που ανακάλυψαν το κομμάτι που έλειπε από το παζλ, δηλαδή πώς θα απελευθερωθεί το «φρένο» που βάζει ο καρκίνος στο ανοσοποιητικό ώστε να επιτευχθεί η αντιμετώπιση της νόσου (**Εικόνα 2**).

Αναστολείς των σημείων ελέγχου - Immune checkpoints inhibitors

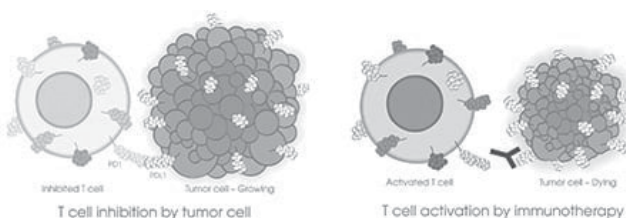
Η ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «αναστολείς σημείων ελέγχου» (checkpoint inhibitors) είναι η πιο πρόσφατα εφαρμοσμένη μορφή ανοσοθεραπείας στον καρκίνο. Εμποδίζουν τη λειτουργία μηχανισμού που χρησιμοποιούν τα καρκινικά κύτταρα για να διακόψουν την απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος (**Εικόνα 3**).

Οι ανοσολογικές αντιδράσεις χρειάζονται ένα σημείο έναρξης και ένα σημείο λήξης. Αυτά είναι τα Immune checkpoints. Δύο από τα «σημεία ελέγχου-Immune checkpoints» είναι ο PD-1 και ο PD-L1. Ο PD-1 (Programmed Death-1) βρίσκεται στα T-κύτταρα



TheNobelPrize @NobelPrize

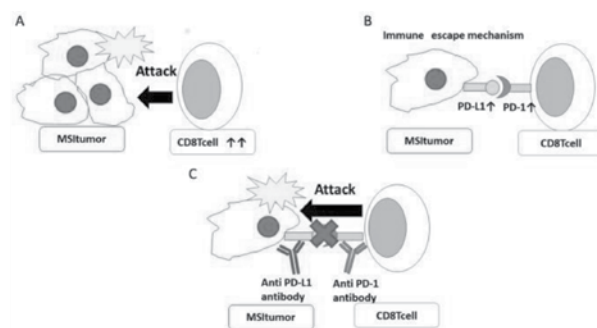
Εικόνα 2: Ξεμπλοκάροντας τα μοριακά φρένα του ανοσολογικού, όπως ήταν επίσημη ανάρτηση της επιτροπής των βραβείων Nobel 2018



Εικόνα 3: Σχηματική απεικόνιση του τρόπου που ο καρκίνος απενεργοποιεί το Τ-λεμφοκύτταρο και του τρόπου που η ανοσοθεραπεία ενεργοποιεί το Τ-λεμφοκύτταρο

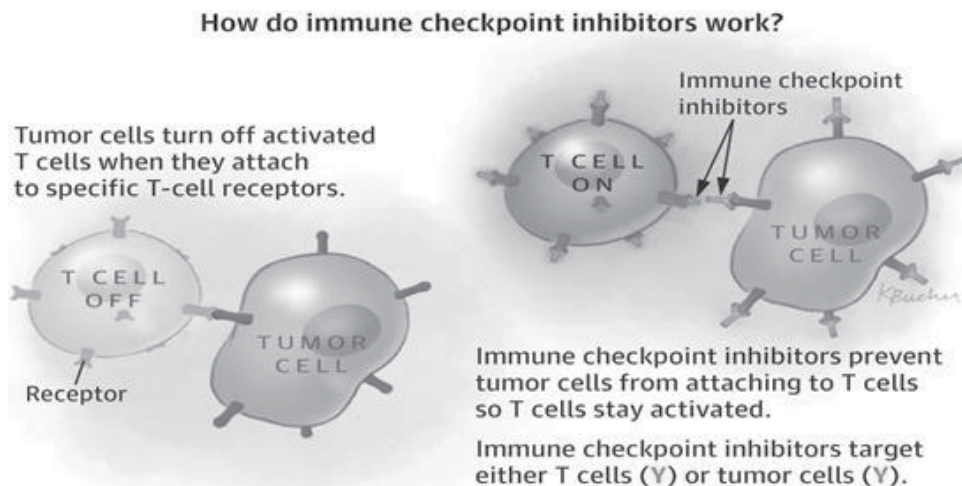
και ο PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) βρίσκεται σε διαφορετικά κύτταρα σε όλο το ανθρώπινο σώμα. Τα «σημεία ελέγχου» είναι τα μοριακά φρένα που περιορίζουν τις ανοσολογικές αντιδράσεις οι οποίες έχουν ήδη ξεκινήσει για να αποφευχθεί η «παράπλευρη βλάβη» στον περιβάλλοντα ιστό. Όταν ο PD-1 και ο PD-L1 συναντηθούν, τα Τ- λεμφοκύτταρα ενεργοποιούν τα μοριακά τους φρένα για να σταματήσει η ανοσολογική αντίδραση, ώστε να μη βλάψουν υγιή κύτταρα ιστών.

Τα καρκινικά κύτταρα εκμεταλλεύονται τα σημεία ελέγχου των ανοσολογικών αντιδράσεων, δηλαδή τους checkpoints, για να καμουφλαριστούν και προ-



Εικόνα 4: MSI allows tumor cells to escape the immune response and can be targeted by immune checkpoint inhibitors. A. CD8 lymphocytes initially attack tumors cells. B. When PD-L1 on tumor cells binds PD-1 on immune cells, the immune escape mechanism is activated. C. Treatment with PD-1 and PD-L1 inhibitors can block this immune escape mechanism.

στατεύονται από την επίθεση του ανοσοποιητικού, δημιουργώντας μόρια PD-L1 στην επιφάνειά τους. Το ανοσολογικό σύστημα δεν μπορεί να διακρίνει τον PD-L1 των καρκινικών κυττάρων από τον PD-L1 των υγιών



Εικόνα 5: Αριστερά: Το καρκινικό κύτταρο απενεργοποιεί το Τ-λεμφοκύτταρο. Δεξιά: Οι «αναστολείς των σημείων ελέγχου» παρεμποδίζουν τη σύνδεση καρκινικού κυττάρου και λεμφοκυττάρου και ενεργοποιούν τα Τ-λεμφοκύτταρα

κυττάρων του, γι' αυτό και όταν το PD-1 των Τ-λεμφοκυττάρων συνδεθεί με τον PD-L1 των καρκινικών κυττάρων αναγνωρίζονται από το Τ-λεμφοκύτταρο ως «υγιή κύτταρα» και παρεμποδίζεται με τον τρόπο αυτόν η ανοσολογική αντίδραση του σώματος ενάντια στον καρκίνο (**Εικόνα 4**).

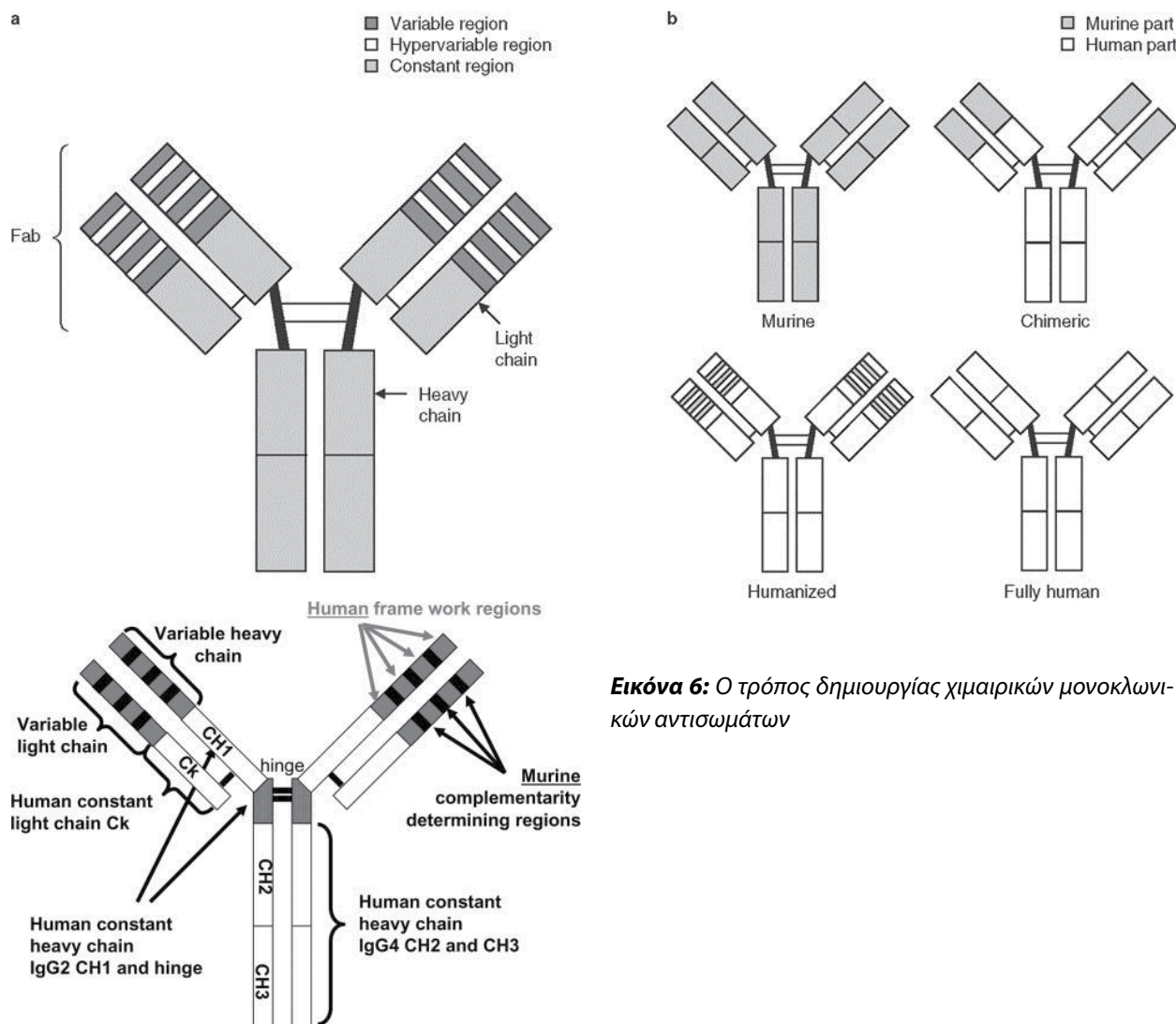
Αποτέλεσμα: τα καρκινικά κύτταρα παραμένουν κρυμμένα και μη αναγνωρίσιμα

Η «ανακάλυψη» αυτή του τρόπου που «ξεφεύγουν» της ανοσοεπιτήρησης τα καρκινικά κύτταρα των Άλισον και Χόνζο, Nobel 2018, δημιούργησε μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον του PD-L1 και με τον τρόπο αυτόν μπλοκάρει η συνένωση του PD-L1 των καρκινικών κυττάρων με τον PD-1 των Τ-λεμφοκυττάρων (**Εικόνα 5**). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα Τ-λεμφοκύτταρα να μην αναγνωρίζουν τα καρκινικά κύτταρα σαν «φιλικά», έτσι ενεργοποιούνται και επιτίθενται κατά των καρκινικών κυττάρων. Βεβαίως, καταργώντας τα «φρένα» του ανοσοποιητικού, μπορούν να σημειωθούν και αντιδράσεις που δεν είναι επιθυμητές, να εμφανισθούν δηλαδή αυτοανόσου τύπου νοσήματα, όπως σε -ίτις νοσήματα, πχ. θυρεοειδίτις, ρευματοειδής αρθρίτις κ.λπ. Φαίνεται όμως ότι οι αυτοανόσου τύπου εκδηλώσεις που μπορεί να εμφανισθούν ως παρενέργεια της ανοσοθεραπείας είναι διαχειρίσιμες και

τα ερευνητικά κέντρα μελετούν τρόπο να χορηγείται η ανοσοθεραπεία ελαχιστοποιώντας τις αυτοανόσου τύπου εκδηλώσεις που μπορεί να προκύψουν. Το σημαντικό όμως είναι ότι η ανοσοθεραπεία δεν έχει τις επιπλοκές που έχει η χημειοθεραπεία, όπως η αιματολογική τοξικότητα, η αλωπεκία ή η επιρρέπεια σε λοιμώξεις. Επίσης, η ανοσοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί μόνη της ως μονοθεραπεία, να συνδυασθεί με άλλες ανοσολογικής παρέμβασης θεραπείες, αλλά και με τη χημειοθεραπεία. Για το λόγο αυτόν έχουν ήδη δημιουργηθεί πρωτόκολλα θεραπείας σε ορισμένα νοσήματα που η ανοσοθεραπεία δίνεται παράλληλα με τη χημειοθεραπεία. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η ανοσοθεραπεία είναι αρκετά αποτελεσματική στον καρκίνο του πνεύμονα, όπου η χημειοθεραπεία δεν είχε σχεδόν καμία αποτελεσματικότητα, στον καρκίνο του μαστού, κυρίως στις περιπτώσεις που η ορμονοθεραπεία αποτυγχάνει, στο μελάνωμα, αλλά και στα λεμφώματα^{2,3,4,5,6,7}.

Γυμνά μονοκλωνικά αντισώματα

Η βασική τεχνολογία των μονοκλωνικών αντισωμάτων (Kohler και Milstein, βραβείο Νόμπελ 1984) βασίζεται στη συγχώνευση ενός Β-λεμφοκυττάρου ποντικού, το οποίο παράγει ένα συγκεκριμένο αντίσωμα, με ένα καρκινικό κύτταρο, με αποτέλεσμα τη δημιουργία



Εικόνα 6: Ο τρόπος δημιουργίας χιμαιρικών μονοκλωνικών αντισωμάτων

ενός «αθάνατου» κυττάρου που εκκρίνει αντίσωμα γνωστής και επιθυμητής ειδικότητας (χιμαιρικό αντίσωμα).

Αρχικά, η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων ποντικού αντιμετώπισε το πρόβλημα της εμφάνισης υψηλού ποσοστού αλλεργικών αντιδράσεων, γι' αυτό δημιουργήθηκαν αντισώματα με μεγαλύτερο ποσοστό ανθρώπινης πρωτεΐνης. Τα χιμαιρικά αντισώματα αποτελούνται από τη μεταβλητή περιοχή ενός μονοκλωνικού αντισώματος συνδεδεμένη με μία αν-

θρώπινης προέλευσης σταθερή περιοχή. Στοχεύοντας ακόμη περισσότερο στη μείωση της αντιγονικότητας, σχεδιάστηκαν τα ανθρωποποιημένα (humanized) μονοκλωνικά αντισώματα, που τροποποιούν γενετικά μόνο εκείνες τις θέσεις (residues) της μεταβλητής περιοχής στην πλευρά σύνδεσης με το αντιγόνο (ή δραστηρικής πλευράς) του αντισώματος (Complementarity Determining Regions-CDR), ενώ ταυτόχρονα η υπόλοιπη δομή του αντισώματος είναι παρόμοια με αυτήν του ανθρώπου (**Εικόνα 6**).

Τα μονοκλωνικά αντισώματα αποδείχθηκε ότι μπορούν να είναι αποτελεσματικά κατά των καρκινικών κυττάρων είτε χορηγώντας τα μόνα τους ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Το χημειοκίνο μονοκλωνικό αντίσωμα Rituximab είναι από τα πρώτα επιτυχημένα μονοκλωνικά αντισώματα και στοχεύει έναντι του CD-20 αντιγόνου στην επιφάνεια του Β-λεμφοκυττάρου. Η χορήγηση του Rituximab έχει ως αποτέλεσμα να καταστρέφονται τα λεμφοκύτταρα του ασθενούς που στην επιφάνειά τους εκφράζουν το CD-20 αντιγόνο.

Το Rituximab χρησιμοποιήθηκε αρχικά σε λεμφώματα CD-20 θετικά που είχαν πολλές υποτροπές ή ήταν ανθεκτικά στη χημειοθεραπεία. Η αποτελεσματικότητά του ήταν τόσο καλή που τα νέα θεραπευτικά πρωτόκολλα περιλαμβάνουν το Rituximab σε πρωτοδιαγνωστούς πλέον ασθενείς, στην αρχή της θεραπείας, σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία. Το Herceptin (τραστουζουμάμπη) είναι επίσης αποτελεσματικό μονοκλωνικό αντίσωμα για τον καρκίνο του μαστού. Το Herceptin είναι σχεδιασμένο να συνδέεται εκλεκτικά με το αντιγόνο που ονομάζεται ανθρώπινος επιδερμικός αυξητικός παράγοντας υποδοχέα 2 (HER2). Το HER2 εκφράζεται στην επιφάνεια ορισμένων καρκινικών κυττάρων, όπως του καρκίνου του μαστού, και διεγείρει την ανάπτυξή τους. Το Herceptin δεσμεύεται με τον HER2, σταματά την ανάπτυξη των κυττάρων του καρκίνου μαστού που είναι θετικά για τον HER2 και προκαλεί το θάνατό τους⁸.

Συνδεδεμένα μονοκλωνικά αντισώματα

Μετά την επιτυχημένη θεραπευτική απόδοση των «γυμνών» μονοκλωνικών αντισωμάτων, «γυμνών» γιατί είναι μόνο μονοκλωνικό αντίσωμα, δημιουργήθηκαν τα «συζευγμένα ή συνδεδεμένα» μονοκλωνικά αντισώματα, δηλαδή αντισώματα στα οποία συνδέθηκε κάποιο φάρμακο. Η φιλοσοφία των συζευγμένων είναι όπως και η αρχική που είχε σχεδιασθεί για τα γυμνά μονοκλωνικά αντισώματα, δηλαδή «χημειοκίνο» μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει σε κάποιο αντιγόνο στην επιφάνεια του νεοπλασματικού κυττάρου, και η βελτίωσή των συνίσταται στο ότι επάνω στο μονοκλωνικό αντίσωμα συνδέθηκε ένα κυτταροτοξικό φάρμακο. Στην περίπτωση αυτή, το μονοκλωνικό αντίσωμα συνδέεται με το αντιγόνο επιφανείας του νεοπλασματικού

κυττάρου, ενσωματώνεται στο νεοπλασματικό κύτταρο και, όταν διεισδύσει στο νεοπλασματικό κύτταρο, απελευθερώνεται το κυτταροτοξικό φάρμακο που καταστρέφει το DNA, τα λυσοσώματα και τα μιτοχόνδρια του καρκινικού κυττάρου. Επομένως, οδηγεί στο θάνατο το νεοπλασματικό κύτταρο καταστρέφοντας τα οργάνιδιά του. Όταν το κύτταρο καταστραφεί, το κυτταροτοξικό φάρμακο βγαίνει στον μεσοκυττάριο χώρο και καταστρέφει και τα άλλα νεοπλασματικά κύτταρα που μπορεί να μην εκφράζουν το συγκεκριμένο αντιγόνο στο οποίο στοχεύει το μονοκλωνικό αντίσωμα (πχ. το CD-30), επομένως δεν θα υπήρχε η πιθανότητα να θανατωθούν από το μονοκλωνικό αντίσωμα.

Ξέρουμε ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα του ίδιου όγκου μπορεί να έχουν μικροδιαφορές και να μην εκφράζουν όλα στην επιφάνειά τους το υπό στόχευσιν αντιγόνο, και αυτό δημιουργεί πρόβλημα στην αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας, δηλαδή η ανοσοθεραπεία δεν είναι τόσο αποτελεσματική όσο θα μπορούσε να είναι, αν όλα τα κύτταρα του όγκου εκφράζανε το υπό στόχευσιν αντιγόνο. Το πλεονέκτημα των «συνδεδεμένων» έναντι των «γυμνών» μονοκλωνικών είναι ότι αυξάνει η αποτελεσματικότητα του μονοκλωνικού αντισώματος γιατί μπορούν να καταστρέψουν, εκτός από τα νεοπλασματικά κύτταρα που έχουν στην επιφάνειά τους το υπό στόχευσιν αντιγόνο, ακόμη και τα νεοπλασματικά κύτταρα του ίδιου όγκου που δεν έχουν στην επιφάνειά τους το υπό στόχευσιν αντιγόνο. Τα αποτελέσματα από την κλινική χρήση τέτοιων μονοκλωνικών αντισωμάτων είναι πολύ ενθαρρυντικά και πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η χρήση «συνδεδεμένου» μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του CD-30 στο λέμφωμα μπορεί να αυξήσει την επιβίωση των ασθενών που παρουσίασαν υποτροπή και που τα χημειοθεραπευτικά δεν μπορούσαν πλέον να είναι αποτελεσματικά. Τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα συνέβαλαν ώστε το συνδεδεμένο αυτό αντίσωμα να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία «πρώτης γραμμής» μαζί με τη χημειοθεραπεία και μάλιστα να αντικαταστήσει ένα κυτταροτοξικό χημειοθεραπευτικό που είχε πολλές ανεπιθύμητες δράσεις στην αναπνευστική λειτουργία. Έτσι, κλινική μελέτη με το σχήμα ABVD versus AVD+Μονοκλωνικό Ab έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της επιβίωσης στους ασθενείς που χορηγήθηκε AVD+Μονοκλωνικό Ab σε σχέση με εκείνους

που χορηγήθηκε μόνο ABVD⁹.

Δυ-ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα

Ένας από τους πολλούς ρόλους του ανοσολογικού συστήματος είναι η καταστροφή των «ξένων» κυττάρων, όπως τα νεοπλασματικά. Οι τρόποι που τα νεοπλασματικά κύτταρα καταφέρνουν να ξεφεύγουν από τους «μηχανισμούς ανοσοεπιτήρησης» είναι πολλοί. Ένας τέτοιος μηχανισμός αναφέρθηκε στην αρχή και είναι η έκφραση του PD-L1 ώστε το καρκινικό κύτταρο να παριστάνει το «φιλικό» κύτταρο στο ανοσολογικό. Άλλος μηχανισμός είναι τα καρκινικά κύτταρα να προκαλούν «κόπωση» στο ανοσολογικό σύστημα. Έχει παρατηρηθεί ειδικά στη λευχαιμία και στα λεμφώματα ότι το ανοσολογικό σύστημα φαίνεται «εξουθενωμένο» από τη μάχη του με τα νεοπλασματικά κύτταρα και το νεοπλασματικό κύτταρο έχει την ικανότητα να κρατά τα κύτταρα του ανοσολογικού σε «απόσταση» ώστε το ανοσολογικό να μην τα καταστρέφει.

Η ανοσοθεραπεία προσπαθεί να παρέμβει στο μηχανισμό «κόπωσης» που προκαλούν τα καρκινικά κύτταρα δημιουργώντας μονοκλωνικά αντισώματα που «φέρνουν κοντά» το νεοπλασματικό κύτταρο και το κύτταρο του ανοσολογικού. Για το λόγο αυτόν δημιουργήθηκαν τα «δυ-ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα», που προέκυψαν από δύο χιμαιρικά μονοκλωνικά αντισώματα, το ένα έχει στόχο το αντιγόνο επιφανείας CD3 του T-λεμφοκυττάρου και το άλλο χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έχει στόχο το αντιγόνο επιφανείας CD19 του λευχαιμικού κυττάρου για τη Β-Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία.

Στη συνέχεια, με γενετική μηχανική, ένωσαν τις δραστικές περιοχές των δύο μονοκλωνικών αντισωμάτων και δημιουργήθηκε πλέον ένα νέο αντίσωμα δυ-ειδικό, που μπορεί να στοχεύει σε δύο αντιγόνα δύο διαφορετικών κυττάρων: στο CD3 του φυσιολογικού T-λεμφοκυττάρου και στο CD19 της Λεμφοβλάστης.

Τι επιδιώκουμε με τον τρόπο αυτόν;

Να γεφυρώσουμε την απόσταση ανάμεσα στο ανοσολογικό και στα νεοπλασματικά κύτταρα, δηλαδή γεφυρώνεται το «ανοσολογικό κενό» που δημιουργεί το νεόπλασμα. Το δυ-ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα όταν συνδέεται με τα δύο αυτά κύτταρα καταφέρνει να φέρνει κοντά το T-λεμφοκύτταρο με τη Λεμφοβλάστη, στοχεύοντας στην καταστροφή της Λεμφοβλάστης. Τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες μέχρι τώρα είναι αρκετά ενθαρρυντικά^{10, 11, 12}.

Συμπέρασμα

Η ανοσοθεραπεία με τις συνεχείς βελτιώσεις των θεραπευτικών στόχων αλλά και η πρόσφατη διερεύνηση των «μοριακών φρένων» του ανοσολογικού φαίνεται ότι αποτελούν τη θεραπευτική επιλογή του μέλλοντος. Είναι θεραπεία χωρίς τις τοξικές επιπτώσεις στους υγιείς ιστούς και, ενώ αρχικά θεωρήθηκε ότι μπορεί να δρα ενισχυτικά με τη χημειοθεραπεία, τα πρόσφατα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ανοσοθεραπεία μπορεί να δράσει μόνη της ως μονοθεραπεία, χωρίς τη συμπληρωματική χορήγηση της χημειοθεραπείας.

Τα νέα φάρμακα καθιστούν εφικτά θεραπευτικά σενάρια που για χρόνια παρέμεναν στη σφαίρα της επιστημονικής φαντασίας, χαρίζοντας σημαντική παράταση ζωής στους ασθενείς. Οι καταιγιστικές εξελίξεις στους αιματολογικούς καρκίνους εξαιτίας της ανάπτυξης των νέων φαρμάκων δείχνουν τις τεράστιες δυνατότητες που έχει η Ιατρική, καθώς η μία λευχαιμία μετά την άλλη εξελίσσονται από θανατηφόρα νοσήματα σε χρόνια νοσήματα σαν τον σακχαρώδη διαβήτη.

Οι εξελίξεις με τη βοήθεια της τεχνολογίας τρέχουν γρήγορα και πολλά ερευνητικά κέντρα στο εξωτερικό θεωρούν ότι περίπου σε μια 10ετία η ανοσοθεραπεία θα είναι η μοναδική θεραπεία για τον καρκίνο και ότι ο καρκίνος θα είναι πλέον ιάσιμο νόσημα, όπως και η πνευμονία. ■

ABSTRACT

Immunotherapy and Cancer**M. Moschovi**

The “immune checkpoint inhibitors” is one of the way that the cancer cell growth and survive. Normal cells express the PD-L1 that bind with the PD-1 of the T-lymphocytes. Cancer cells express on their cell membrane the PD-L1 that binds also with the PD-1 of normal lymphocytes. The winners of the Nobel Prize 2018, Honjo and Allison they invented anticancer therapy releasing the brakes of immunity. The use of checkpoint inhibitors as anticancer therapy, increase the survival in many neoplasms and it is a hope mainly in these neoplasms with very low survival rate. Monoclonal antibodies targeted on cancer antigens are effective as first-line therapy, monotherapy or in

combination with chemotherapy, in previously untreated patients with good results. Monoclonal antibodies have played a major role in lymphoma therapy for more than a decade. Bispecific monoclonal antibodies bind cancer cells and T-lymphocytes. The mechanism of action for blinatumomab as the first-in-class bispecific T cell engager: one arm of blinatumomab binds to CD3, the other binds to CD19. This engages the unstimulated T cells which destroy the CD19+ cells. Summary: Targeted therapy has been the forefront of cancer treatment. Cancer immunotherapy is the most recent focus of clinical development.

KEY WORDS: immunotherapy; check point inhibitors; naked monoclonal antibodies; conjugated monoclonal antibodies; bispecific monoclonal antibodies, cancer

REFERENCES

1. O. J. Finn Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol.* 2012 Sep; 23(Suppl 8): viii6–viii9.
2. Force J, Leal JHS, McArthur HL Checkpoint Blockade Strategies in the Treatment of Breast Cancer: Where We Are and Where We Are Heading. *Curr Treat Options Oncol.* 2019; 20:35.
3. Hitomi Yamashita, Kentaro Nakayama, Masako Ishikawa, et al. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. *Oncotarget* 2018; 9: 5652–5664.
4. Kwiatkowska D, Kluska P, Reich A Beyond PD-1 Immunotherapy in Malignant Melanoma. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019. doi: 10.1007/s13555-019-0292-3. [Epub ahead of print].
5. Surdacki G, Szudy-Szczyrek A, Gorący A. et al. The role of immune checkpoint inhibitors in prostate cancer. *Ann Agric Environ Med.* 2019;26:120-124.
6. Bewersdorf JP, Stahl M, Zeidan AM. Immune checkpoint-based therapy in myeloid malignancies: a promise yet to be fulfilled. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019;19:1-12.
7. Moy, Ryan H. Younes, Anas Immune Checkpoint Inhibition in Hodgkin Lymphoma. *HemaSphere* 2018;2:1.
8. Gyawali B, Niraula S Duration of adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer: Overall and disease free survival results from meta-analyses of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2017;60:18-23.
9. J M. Connors, W Jurczak, D. J. Straus, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378:331-344.
10. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376:836-847.
11. Jingjing Wu, Jiaping Fu, Mingzhi Zhang, and Delong Liu. Blinatumomab: a bispecific T cell engager (BiTE) antibody against CD19/CD3 for refractory acute lymphoid leukemia. *J Hematol Oncol.* 2015; 8: 104.
12. Gore L, Locatelli F, Zugmaier G, et al Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Journal* 2018; 8:80.

Νεότερες εξελίξεις στην ταξινόμηση της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας

Ρ. Σμέρλα

Παιδίατρος-Παιδορευματολόγος, Ακαδημαϊκή Υπότροφος, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (ΝΙΑ) αποτελεί νόσημα της παιδικής ηλικίας. Πρόκειται για διάγνωση εξ αποκλεισμού και περιλαμβάνει όλους τους τύπους χρόνιας αρθρίτιδας με φλεγμονώδη χαρακτηριστικά άγνωστης αιτιολογίας. Η επικρατέστερη μέχρι σήμερα ταξινόμηση περιλαμβάνει ένα φάσμα νοσημάτων με επτά τύπους αρθρικής νόσου. Η ταξινόμηση των ασθενών σε κάποιον από αυτούς τους τύπους γίνεται με βάση το οικογενειακό ιστορικό, την παρουσία συστηματικών εκδηλώσεων, τον αριθμό και το είδος των προσβεβλημένων αρθρώσεων και ορισμένα εργαστηριακά ευρήματα. Η ταξινόμηση αυτή σήμερα τείνει να αναθεωρηθεί, με σκοπό να αναγνωριστούν ομοιογενείς κλινικές ομάδες και να διαχωριστούν οι τύποι αρθρί-

τιδας που απαντώνται στα παιδιά από αυτούς που απαντώνται και στα παιδιά και στους ενήλικες. Το παραπάνω εγχείρημα αποτελείται από τέσσερα στάδια, από τα οποία έχουν ολοκληρωθεί τα δύο πρώτα. Το αρχικό με τη διαδικασία ενός διαδικτυακού consensus (Delphi Web-based consensus) και το δεύτερο με την επεξεργασία των δεδομένων αυτών. Από τη μέχρι τώρα διαδικασία προέκυψαν έξι νέες κατηγορίες προτεινόμενης ταξινόμησης και στη συνέχεια θα ακολουθήσει προοπτική μελέτη χιλίων νέων περιπτώσεων με ΝΙΑ για διάστημα πέντε ετών και επικύρωση των νέων κριτηρίων ταξινόμησης της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας-[Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) JIA Classification Criteria]

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα, κριτήρια ταξινόμησης ΝΙΑ, θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα-ΝΙΑ

Η Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (ΝΙΑ) αποτελεί νόσημα της παιδικής ηλικίας. Προσβάλλει παιδιά ως δεκαέξι ετών και αποτελεί διάγνωση εξ αποκλεισμού, περιλαμβάνοντας όλους τους τύπους χρόνιας φλεγμο-

νώδους αρθρίτιδας άγνωστης αιτιολογίας. Ο όρος «ρευματοειδής» που χρησιμοποιήθηκε παλιότερα έχει σήμερα αντικατασταθεί από τον όρο Νεανική «Ιδιοπαθής» Αρθρίτιδα, δηλαδή αρθρίτιδα άγνωστης αιτιολογίας.

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ρ. Σμέρλα, E-mail: smerlar@gmail.com, Τηλέφωνο: 6944-748712

Η επικρατέστερη ως σήμερα ταξινόμηση της ΝΙΑ προτάθηκε αρχικά το 1993 σε ένα consensus, βασισμένο σε γνώμες ειδικών, και στη συνέχεια εφαρμόστηκαν αναθεωρημένα κριτήρια (Durban-1997, Edmonton-2001)^{1, 2}. Σύμφωνα με αυτήν την ταξινόμηση -ταξινόμηση κατά ILAR (International League of Associations for Rheumatology)-, η Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα περιλαμβάνει ένα φάσμα νοσημάτων με επτά τύπους αρθρικής νόσου. Η ταξινόμηση των ασθενών σε κάποιον από τους τύπους αυτούς γίνεται με βάση το οικογενειακό ιστορικό, την παρουσία συστηματικών εκδηλώσεων, δηλαδή την εμφάνιση πυρετού, εξανθήματος, τη διόγκωση ήπατος, σπληνός (συστηματική μορφή), τον αριθμό και το είδος των προσβεβλημένων αρθρώσεων, καθώς και ορισμένα εργαστηριακά ευρήματα, όπως η παρουσία στον ορό του αίματος ρευματοειδών παραγόντων.

Με βάση τα μέχρι τώρα κριτήρια ταξινόμησης της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας, διακρίνουμε τη συστηματική μορφή της νόσου, όταν υπάρχουν οι συστηματικές εκδηλώσεις που ήδη αναφέρθηκαν, την ολιγαρθρική μορφή, όταν προσβάλλονται μέχρι και τέσσερις αρθρώσεις, και την πολυαρθρική μορφή, όταν προσβάλλονται πέντε ή περισσότερες αρθρώσεις. Η πολυαρθρική μορφή διακρίνεται στην πολυαρθρική με θετικό ρευματοειδή παράγοντα (RF+) και στην πολυαρθρική μορφή με αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα (RF-). Στη ΝΙΑ συμπεριλαμβάνονται, επίσης, η αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα και η αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα.

Η ταξινόμηση, όμως, αυτή τείνει σήμερα να αναθεωρηθεί. Αφενός διότι ορισμένες κατηγορίες παρουσιάζουν ετερογένεια και απαιτείται να ορισθούν καλύτερα και αφετέρου διότι κάποιες κλινικές οντότητες απαντώνται αποκλειστικά στα παιδιά, ενώ κάποιες άλλες απαντώνται και στα παιδιά και στους ενήλικες.

Η συστηματική μορφή της ΝΙΑ παρουσιάζει φαινοτυπικές εκδηλώσεις αυτοφλεγμονώδους νοσήματος. Χαρακτηρίζεται από πυρετό, λεμφαδενίτιδα, εξάνθημα, αυξημένους δείκτες φλεγμονής κ.λπ. Αντίστοιχος τύπος νόσου απαντάται και στους ενήλικες και ονομάζεται Νόσος Still των ενηλίκων. Επίσης, η νεανική πολυαρθρίτιδα με θετικό ρευματοειδή παράγοντα (RF+) αντιπροσωπεύει την αντίστοιχη νόσο των ενηλίκων,

δηλαδή τη ρευματοειδή αρθρίτιδα των ενηλίκων με θετικό ρευματοειδή παράγοντα.

Αντιθέτως, δύο άλλες κατηγορίες της ΝΙΑ, η νεανική πολυαρθρίτιδα με αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα και η ψωριασική νεανική αρθρίτιδα, φαίνεται να αποτελούν ετερογενείς οντότητες. Παρ' όλα αυτά, και οι δύο κατηγορίες απαντώνται κυρίως στην πρώιμη παιδική ηλικία, ενώ και στις δύο ανιχνεύονται αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA). Τα γνωρίσματα, όμως, αυτά απαντώνται συχνότερα στην ολιγαρθρική μορφή της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας. Φαίνεται, λοιπόν, πως ο αριθμός των προσβεβλημένων αρθρώσεων³ και η παρουσία ψωρίασης, που έχουν εκτενώς χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα στα κριτήρια ταξινόμησης της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας, ενδεχομένως να μην αποτελούν πλέον αξιόπιστα κριτήρια ταξινόμησης της νόσου.

Αναγνωρίζεται επίσης διαρκώς η ανάγκη εναρμόνισης - κατά το δυνατόν- των κριτηρίων που χρησιμοποιούνται για νοσήματα, τα οποία απαντώνται και στα παιδιά και στους ενήλικες. Το γεγονός αυτό θα διευκολύνει τη μεθοδολογική εφαρμογή των νέων κριτηρίων σε κλινικές μελέτες, αλλά και την καθημερινή κλινική πράξη.

Ο σκοπός είναι: α) να διαμορφωθούν νέα κριτήρια ταξινόμησης της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας, βασισμένα σε αποδείξεις με κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα,

β) αναγνωριστούν οι ομοιογενείς μεταξύ τους οντότητες⁴ και να διαχωριστούν οι τύποι της χρόνιας αρθρίτιδας που αντιπροσωπεύουν νοσήματα, τα οποία απαντώνται αποκλειστικά στα παιδιά από νοσήματα τα οποία απαντώνται και στα παιδιά και στους ενήλικες.

Το παραπάνω εγχείρημα, σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, πραγματοποιείται σε τέσσερα στάδια από τα οποία έχουν ολοκληρωθεί τα 2 πρώτα⁵. Το πρώτο στάδιο με τη συμβολή ενός διαδικτυακού consensus (Delphi Web-based consensus) και το δεύτερο με την απαιτούμενη επεξεργασία των δεδομένων αυτών από ειδική ομάδα μελετητών στη Γένοβα το 2015⁶. Στη συνέχεια, θα ακολουθήσει προοπτική μελέτη χιλίων νέων περιπτώσεων με ΝΙΑ για διάστημα πέντε ετών και επικύρωση των νέων κριτηρίων ταξινόμησης της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας - [Pediatric Rheumatology International Trials Organization

(PRINTO) JIA Classification Criteria]. Με βάση τα μέχρι τώρα νεότερα δεδομένα, η Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα περιλαμβάνει τις παρακάτω έξι κατηγορίες:

Α) Συστηματική μορφή Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας⁷

Πυρετός $\geq 39^{\circ}\text{C}$ άγνωστης αιτιολογίας (αποκλεισμός φλεγμονής, κακοήθειας, αυτονόσου ή μονογονιδιακού αυτοφλεγμονώδους⁸ νοσήματος), καθημερινός, διάρκειας τουλάχιστον 3 ημερών, που επανεμφανίζεται σε διάστημα 2 εβδομάδων, και δύο μείζονα κριτήρια ή ένα μείζον και δύο ελάσσονα.

Μείζονα κριτήρια: (α) εξάνθημα, (β) αρθρίτιδα

Ελάσσονα κριτήρια: (α) γενικευμένη λεμφαδενίτιδα και/ή σπληνομεγαλία και/ή ηπατομεγαλία, (β) ορογονίτιδα, (γ) αρθραλγία διάρκειας ≥ 2 εβδομάδων (απουσία αρθρίτιδας) και (δ) λευκοκυττάρωση $\geq 15.000/\text{mm}^3$ με ουδετεροφιλία.

Β) ΝΙΑ με θετικό ρευματοειδή παράγοντα

Αρθρίτιδα διάρκειας ≥ 6 εβδομάδων και θετικός RF σε 2 μετρήσεις, με ελάχιστη χρονική διαφορά 3 μηνών, ή παρουσία anti-CCP⁹ (αντισωμάτων έναντι κυκλικού κίτρουλλιωμένου πεπτιδίου). Η μορφή αυτή της νόσου είναι ισοδύναμη με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα με θετικό ρευματοειδή παράγοντα που απαντάται στους ενήλικες¹⁰.

Γ) ΝΙΑ σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα/σπονδυλίτιδα

Περιφερική αρθρίτιδα και ενθεσίτιδα, ή αρθρίτιδα/ενθεσίτιδα και ≥ 3 μήνες φλεγμονώδη πόνο στην πλάτη και ιερολαγονίτιδα (απεικονιστικά)¹¹ ή αρθρίτιδα/ενθεσίτιδα και δύο από τα ακόλουθα:

- 1) Ιερολαγονίτιδα
- 2) Φλεγμονώδη πόνο στην πλάτη
- 3) Παρουσία HLA-B27 αντιγόνου
- 4) Οξεία συμπτωματική πρόσθια ραγοειδίτιδα
- 5) Ιστορικό σπονδυλοαρθρίτιδας σε συγγενή 1ου βαθμού

Η περιφερική αρθρίτιδα -όταν παρατηρείται- θα πρέπει να έχει διάρκεια ≥ 6 εβδομάδων^{12, 13}.

Δ) Πρώιμης ηλικίας έναρξης ΝΙΑ με θετικά ANA

Αρθρίτιδα διάρκειας ≥ 6 εβδομάδων, ηλικία εμφάνισης ≤ 6 ετών με θετικά ANA σε τίτλο $\geq 1/160$ με ανοσοφθο-

ρισμό, σε 2 μετρήσεις, με χρονική διαφορά τουλάχιστον 3 μηνών.

Πρόκειται για μια νέα μορφή στην ταξινόμηση της ΝΙΑ, η οποία βασίζεται κυρίως σε προηγούμενες δημοσιεύσεις^{14, 15, 16}, με βάση τις οποίες η παραπάνω κατηγορία φαίνεται να αποτελεί ομοιογενή ομάδα διαταραχών, που χαρακτηρίζεται από πρώιμη ηλικία έναρξης, υπεροχή θήλεος φύλου, αυξημένη επίπτωση χρόνιας ιριδοκυκλίτιδας, θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα και συσχέτιση με συγκεκριμένους τύπους HLA.

Ε) Άλλες μορφές ΝΙΑ

Αρθρίτιδα διάρκειας $\geq$ των 6 εβδομάδων, η οποία δεν μπορεί να ενταχθεί σε μία από τις παραπάνω κατηγορίες.

ΣΤ) Αταξινόμητες μορφές ΝΙΑ

Στην τελευταία αυτή κατηγορία περιλαμβάνονται ασθενείς που εμφανίζουν αρθρίτιδα διάρκειας ≥ 6 εβδομάδων, η οποία μπορεί να ενταχθεί σε περισσότερες από μία από τις παραπάνω κατηγορίες.

Η Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα περιλαμβάνει μια ομάδα φλεγμονωδών διαταραχών που εμφανίζεται πριν από τα 18α γενέθλια της ζωής, διαρκεί τουλάχιστον 6 εβδομάδες και πληροί τα κριτήρια μιας από τις παραπάνω ομάδες διαταραχών. Απαραίτητη βέβαια προϋπόθεση αποτελεί ο αποκλεισμός άλλων γνωστών καταστάσεων που μπορεί να προκαλούν ανάλογες εκδηλώσεις.

Συζήτηση-Σχόλια

Με βάση τα παραπάνω διαπιστώνεται πως τα νέα προτεινόμενα κριτήρια ταξινόμησης της ΝΙΑ -PRINTO/JIA Classification Criteria- παρουσιάζουν θεμελιακές διαφορές συγκριτικά με τα κριτήρια που εφαρμόζονται μέχρι σήμερα. Συνοπτικά, επισημαίνονται μερικές διαφορές και υπενθυμίζεται πως κύριος σκοπός της προτεινόμενης νέας ταξινόμησης είναι η αναγνώριση ομοιογενών οντοτήτων και ο διαχωρισμός των τύπων αρθρίτιδας που απαντώνται στα παιδιά από αυτές που απαντώνται και στα παιδιά και στους ενήλικες¹⁷. Ενδεικτικά, αναφέρονται η προτεινόμενη παράταση του ηλικιακού ορίου της ΝΙΑ μέχρι τα 18 έτη για το διαχωρισμό των παιδιών από τους ενήλικες, η κατάργηση του αριθμού των αρθρώσεων που συμμετέχουν

στα κριτήρια ταξινόμησης (ολιγαρθρική, πολυαρθρική μορφή) και η αξιολόγηση του ανοσολογικού μηχανισμού, π.χ. η παρουσία των ANA αντισωμάτων.

Επίσης, η συστηματική μορφή της ΝΙΑ παρουσιάζει φαινοτυπικά χαρακτηριστικά αυτοφλεγμονώδους νοσήματος, όπως και η Νόσος του Still των ενηλίκων. Παρ' όλα αυτά, στην παρούσα φάση δεν προτείνεται η ταξινόμησή της στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα. Ενώ η συμμετοχή της αρθρίτιδας παύει πλέον να αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τα κριτήρια της συστηματικής μορφής ΝΙΑ (τροποποιημένα κριτήρια

Yamaguchi, για τη Νόσο του Still των ενηλίκων). Ακόμη, η παρουσία ψωρίασης αναμένεται να αξιολογηθεί σε 2ο χρόνο σχετικά με την ταξινόμηση των κριτηρίων. Επίσης, ο όρος «κατηγορίες» που χρησιμοποιείται στη σημερινή ταξινόμηση της ΝΙΑ και αναφέρθηκε εκτενώς και στο παρόν άρθρο, προς αποφυγήν σύγχυσης, προτείνεται να αντικατασταθεί από τον όρο «διαταραχές». Τέλος, σύμφωνα με τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα, η γενετική ανάλυση ενδεχομένως να συμβάλει στο μέλλον στην καλύτερη αναγνώριση, ομαδοποίηση και ταξινόμηση ομοιογενών διαταραχών¹⁸. ■

ABSTRACT

Preliminary New Classification Criteria of Juvenile Idiopathic Arthritis

R. Smerla

Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) encompasses a group of chronic arthritis of unknown origin. It is a diagnosis of exclusion and consists of a heterogeneous group of disorders. Recently, there is increasing evidence suggesting that new classification revised criteria for JIA are necessary in order to identify homogeneous groups and distinguish those forms that present in

children from those that present both in children and adults. The whole project of revised classification criteria of JIA- [Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) JIA Classification Criteria]) - consists of 4 steps. According to the first two steps based on a DelphiWeb-based consensus, 6 new disorders have been proposed that have to be validated next.

KEY WORDS: Juvenile Idiopathic Arthritis, new classification criteria JIA, ANA-positive JIA

REFERENCES

1. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhettag E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-4.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
3. Martini A. Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 2003;30:1900-3.
4. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1437-9.
5. Martini A, Ravell A, Avcin T, Berekford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R et al. Toward new classification criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis, First steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatology* 2019;46:190-197
6. Ruperto N, Meiorin S, Iusan SM, Ravelli A, Pistorio A, for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Consensus procedures and their role in pediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:142-6.

REFERENCES

7. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2012;12:56-9.
8. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). *Annu Rev Immunol* 2009;27:621-68.
9. Mahmud SA, Binstan BA. Autoantibodies in the pathogenesis, Diagnosis and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. Review Article. *Front Immunol*. 2019;9:1-10.
10. Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα. Φ. Ψύχου, Στο «Ρευματοειδές Πόδι», Επιμέλεια Έκδοσης Χ. Μουτσόπουλος, Ε. Ντούνης, Αθήνα 2006, σελ. 112-137.
11. Lambert RG, Bakker PA, Van der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1958-63.
12. Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:477-85.
13. Tse SM, Laxer RM. New advances in juvenile spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:269-79.
14. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Novarini C, Bozzola E, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:826-32.
15. Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, Castell E, Arguedas O, Magnani A, et al. Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:267-75.
16. Barnes MG, Grom AA, Thompson SD, Griffin TA, Luyrink LK, Colbert RA, et al. Biologic similarities based on age at onset in oligoarticular and polyarticular subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:3249-58.
17. Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. Review: genetics and the classification of arthritis in adults and children. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:7-17.
18. Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF, Hinks A, Tachmazidou I, Grom AA, et al. Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications. *Ann Rheum Dis* 2017;76:906-13.

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ IV

Εφηβική Ιατρική: Αναγκαιότητα και Προοπτικές - Υπηρεσίες Υγείας «Φιλικές προς τους Εφήβους»

Φ. Μπακοπούλου

Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Εφηβικής Ιατρικής, Επιστημονική Υπεύθυνη Ειδικού Κέντρου Εφηβικής Ιατρικής, Έδρα UNESCO Εφηβικής Υγείας και Ιατρικής, Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εφηβεία, από άποψη παροχής ιατρικών υπηρεσιών, αποτελεί μια παραμελημένη ηλικιακή ομάδα, καθώς τα τελευταία 50 έτη παρατηρείται πολύ μικρότερη βελτίωση στους δείκτες υγείας των εφήβων σε σχέση με εκείνους των μικρότερων παιδιών. Σε μεγάλο ποσοστό η εφηβική νοσηρότητα και θνησιμότητα μπορούν να προληφθούν και η εστίαση στην εφηβεία είναι κεντρικής σημασίας για την επιτυχία πολλών από τους παγκόσμιους στόχους δημόσιας υγείας της τελευταίας δεκαετίας, συμπεριλαμβανομένων των πιο πρόσφατων Στόχων Αειφόρου Ανάπτυξης έως το 2030 των Ηνωμένων Εθνών. Αναγνωρίζοντας το πρόβλημα, οι αναπτυσσόμενες χώρες δημιούργησαν την τελευταία εικοσαετία μια νέα εξειδίκευση στην Παιδιατρική, την Εφηβική Ιατρική ή Εφηβιατρική (Adolescent Medicine), ως φυσιολογική διαχρονική εξέλιξη της Παιδιατρικής. Σύμφωνα με τις οδηγίες του Αμερικανικού Συμβουλίου Πιστοποίησης Πτυχιούχων Ιατρικής (Accreditation Council for Graduate Medical Education, ACGME), η Δι-

εθνής Εταιρεία Εφηβικής Υγείας και Ιατρικής (Society for Adolescent Health and Medicine, SAHM) δημοσίευσε πρόσφατα (2017) νέο Πρόγραμμα Εξειδίκευσης στην Εφηβική Ιατρική (Adolescent Medicine Resident Curriculum). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει από χρόνια απευθύνει επίσημο αίτημα στις χώρες να δραστηριοποιηθούν σχετικά με τη βελτίωση παροχής Υπηρεσιών Υγείας στους εφήβους με τη δημιουργία και οργάνωση Υπηρεσιών Υγείας «Φιλικών προς τους Εφήβους και Νέους». Στις δύο Πανεπιστημιακές Παιδιατρικές Κλινικές των Νοσοκομείων Παίδων «Η Αγία Σοφία» και «Γ. & Α. Κυριακού» λειτουργούν την τελευταία δεκαετία θεσμοθετημένες υπηρεσίες εφηβικής υγείας, σύμφωνα με τις διεθνείς προδιαγραφές. Η παραμέληση της εφηβικής υγείας έχει σημαντικές επιπτώσεις για τα νέα άτομα, τις οικογένειες και την κοινωνία σε παγκόσμιο επίπεδο. Η εστίαση στους εφήβους αποτελεί αναγκαιότητα, με αδιαμφισβήτητη συμβολή στην παγκόσμια ατζέντα υγείας.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Εφηβική Ιατρική, Εφηβιατρική, Εφηβική Υγεία, Υπηρεσίες Υγείας Φιλικές προς τους Εφήβους και Νέους, Στόχοι Αειφόρου Ανάπτυξης

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Φ. Μπακοπούλου, Τηλ. +30 6973208208, Fax. +30 2132013237

E-mail: fbacopoulou@med.uoa.gr ; bacopouf@hotmail.com

Η Παιδιατρική καλύπτει τη φροντίδα της ανθρώπινης υγείας από τη γέννηση μέχρι και την ενηλικίωση. Σύμφωνα με τη Σύμβαση για τα Δικαιώματα του Παιδιού (Γενική Συνέλευση Ηνωμένων Εθνών, 1989), παιδί θεωρείται κάθε ανθρώπινο ον μικρότερο των 18 ετών, έφηβος/η όταν διανύει το 10ο ως το 19ο έτος της ζωής (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας 2001), ενώ οι όροι «νέοι άνθρωποι» (10-24 ετών) και «νεολαία» (15-24 ετών) αντανακλούν ομάδες ηλικιών με ειδικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα και νομικά ή κοινωνιολογικά χαρακτηριστικά (**Πίνακας 1**).

Η σημερινή γενιά των νέων ατόμων ηλικίας 10-24 ετών είναι η μεγαλύτερη στην ιστορία - με συνολικό πληθυσμό 1,8 δισεκατομμύρια εκπροσωπεί το ¼ του παγκόσμιου πληθυσμού. Στην Ελλάδα οι νέοι 10-24 ετών αποτελούν σημαντικό ποσοστό (15%) του πληθυσμού (ΕΛ.ΣΤΑΤ. 2010). Η αύξηση του εφηβικού πληθυσμού συμπίπτει με τη μείωση των λοιμωδών νοσημάτων, του υποσιτισμού και της θνησιμότητας στη βρεφική και την πρώτη παιδική ηλικία. Παρ' όλα αυτά, η εφηβεία, από άποψη παροχής ιατρικών υπηρεσιών, θεωρείται γενικά μια παραμελημένη ηλικιακή ομάδα, καθώς τα τελευταία 50 έτη παρατηρείται πολύ μικρότερη βελτίωση στους δείκτες υγείας των εφήβων σε σχέση με εκείνους των μικρότερων παιδιών¹. Σε αντίθεση με την κοινή πεποίθηση, υπάρχει σημαντική επιβάρυνση από νοσήματα κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Μια παγκόσμια ανάλυση θνησιμότητας το 2004 έδειξε πως οι βασικές αιτίες θανάτου στις ηλικίες 10-24 ετών ήταν οι κακώσεις (τόσο οι ακούσιες όπως τα τροχαία ατυχήματα όσο και οι εκούσιες όπως οι αυτοτραυματισμοί και οι αυτοκτονίες), μητρικά και περιγεννητικά αίτια, μεταδοτικά νοσήματα (όπως φυματίωση, μηνιγγίτιδα και HIV/AIDS), διατροφικά αίτια και μη μεταδοτικά νοσήματα (όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και ο καρκίνος)².

Οι ψυχικές διαταραχές αυξάνουν κατακόρυφα κατά τη διάρκεια της εφηβείας και συμβάλλουν κατά το μεγαλύτερο ποσοστό (45%) στην επιβάρυνση από νόσο των νέων ατόμων 10-24 ετών, περισσότερο από τις ακούσιες κακώσεις (12%) και τα λοιμώδη νοσήματα (10%)³. Σε μεγάλο ποσοστό η εφηβική νοσηρότητα και θνησιμότητα μπορούν να προληφθούν και η εστίαση στην εφηβεία έχει θεωρηθεί κεντρικής σημασίας για την επιτυχία πολλών από τους παγκόσμιους στόχους

Πίνακας 1. ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΟΡΙΣΜΟΙ

Youth	• Περίοδος μετάβασης από την εξάρτηση της παιδικής ηλικίας στην ανεξαρτησία της ενηλικίωσης και επίγνωση της αλληλεξάρτησης ως μέλος μιας κοινωνίας • Ρευστή παρά καθορισμένη ηλικιακή ομάδα
Νέος	• Άτομο μεταξύ: ηλικίας που μπορεί να αφήσει την υποχρεωτική εκπαίδευση - ηλικίας ανεύρεσης 1ης εργασίας • Το τελευταίο όριο ηλικίας έχει αυξηθεί - υψηλότερα επίπεδα ανεργίας, κόστους ανεξάρτητης διαβίωσης οδηγούν πολλούς νέους σε παρατεταμένη περίοδο εξάρτησης
Νεολαία	Η Youth Strategy της UNESCO χρησιμοποιεί διαφορετικούς ορισμούς: • για στατιστική συνοχή σε όλες τις χώρες την ορίζει ως τα άτομα ηλικίας 15-24 ετών • για δραστηριότητες σε εθνικό επίπεδο χρησιμοποιεί πιο ευέλικτο ορισμό όπως χρησιμοποιείται από το κράτο-μέλος, π.χ. σύμφωνα με το Χάρτη Νεολαίας Αφρικής ως «νέοι» θεωρούνται τα άτομα ηλικίας 15-35 ετών

Πηγή: <http://www.unesco.org>

της δημόσιας υγείας κατά την τελευταία δεκαετία, συμπεριλαμβανομένων των Αναπτυξιακών Στόχων της Χιλιετίας (Millennium Development Goals) και των πιο πρόσφατων Στόχων Αειφόρου Ανάπτυξης (Sustainable Development Goals, SDGs) έως το 2030 των Ηνωμένων Εθνών (**Πίνακας 2**).

Οι ιδιαιτερότητες των προβλημάτων υγείας των παιδιών και εφήβων χρειάζονται λεπτομερή μελέτη και ειδική οργάνωση για την αντιμετώπισή τους. Υπάρχει επομένως επιτακτική ανάγκη να αναγνωριστεί η εφηβεία, όπως και η πρώτη παιδική ηλικία, ως ευαίσθητη περίοδος κατά την οποία τόσο τα υγιή όσο και τα δυ-

Πίνακας 2. ΣΤΟΧΟΙ ΑΕΙΦΟΡΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΕΩΣ ΤΟ 2030, ΜΕ ΕΣΤΙΑΣΗ ΣΤΟΥΣ ΝΕΟΥΣ

Μέχρι το 2030, δόμηση της ψυχικής ανθεκτικότητας των φτωχών και ευάλωτων ώστε να μειωθεί η ευαλωτότητα σε οικονομικές, κοινωνικές και περιβαλλοντικές καταστροφές (SDG1.5)	Απομάκρυνση από την προσέγγιση της επίλυσης των προβλημάτων της νεολαίας προς ένα πλαίσιο θετικής ανάπτυξης των νέων με έμφαση στη δόμηση της ψυχικής ανθεκτικότητας, στην ανάπτυξη δεξιοτήτων και την οικοδόμηση επάρκειας
Τερματισμός υποσιτισμού & αντιμετώπιση διατροφικών αναγκών εφήβων κοριτσιών, εγκύων και θηλαζουσών γυναικών (SDG 2.2)	~ 50% υψηλότερα ποσοστά νεογνικής θνησιμότητας σε έφηβες μητέρες έναντι των γυναικών ηλικίας 20-30 ετών
Μείωση μητρικής θνησιμότητας <70/100.000 γεννήσεις ζώντων (SDG 3.1)	• Εγκυμοσύνη είναι η κύρια αιτία θανάτου στις αναπτυσσόμενες χώρες • Εφηβικές γεννήσεις αντιπροσωπεύουν ~11% συνόλου γεννήσεων • 2,5 εκατομμύρια εφηβικές εγκυμοσύνες καταλήγουν σε μη-ασφαλή διακοπή ετησίως • Μεγαλύτερος κίνδυνος μητρικής θνησιμότητας <15 ετών
Τερματισμός επιδημιών AIDS, φυματίωσης, ελονοσίας, καταπολέμηση ηπατίτιδας και άλλων μεταδοτικών λοιμώξεων (SDG 3.3) Καθολική πρόσβαση σε υπηρεσίες σεξουαλικής και αναπαραγωγικής υγείας, οικογενειακού προγραμματισμού, ενημέρωσης και εκπαίδευσης & ενσωμάτωση της αναπαραγωγικής υγείας σε εθνικές στρατηγικές-προγράμματα (SDG 3.7)	• 45% όλων των νέων HIV λοιμώξεων • 6.000 μολύνονται με τον ιό καθημερινά • ~10 εκατομμύρια ζουν με ιό HIV • 2η αιτία θανάτου νέων 20-24 ετών • Μόνο 40% έχουν ακριβή γνώση HIV & τρόπου μετάδοσης
Μείωση κατά 1/3 της πρόωρης θνησιμότητας από μη-μεταδοτικά νοσήματα μέσω πρόληψης και θεραπείας (SDG 3.4)	• Πολλοί παράγοντες κινδύνου για μη μεταδοτικά νοσήματα ξεκινούν στην εφηβεία • Η παχυσαρκία στην εφηβεία προσδίδει πολύ μεγάλο κίνδυνο για παχυσαρκία στην ενήλικη ζωή • 70% υπέρβαρων εφήβων έχουν ≥1 παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο • 23% έχουν ≥3 παράγοντες κινδύνου
Προαγωγή της ψυχικής υγείας και ευημερίας (SDG 3.4) Ενίσχυση πρόληψης - θεραπείας της κατάχρησης ουσιών (SDG 3.5) Μέχρι το 2020, μείωση κατά 1/2 των παγκόσμιων θανάτων και τραυματισμών από τροχαία ατυχήματα (SDG 3.6)	• 75% ψυχικών διαταραχών εκδηλώνεται <24 έτη, 50% <14 έτη • Πρότυπα χρήσης ουσιών που εγκαθίστανται στην εφηβεία είναι σχετικά σταθερά & χρόνια • Τροχαία: κύρια αιτία θανάτου νέων 10-24 ετών
Ολοκλήρωση ελεύθερης ποιοτικής πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης για κορίτσια και αγόρια (SDG 4.1) Ισότιμη πρόσβαση γυναικών και ανδρών σε οικονομικά προσιτή και ποιοτική τριτοβάθμια εκπαίδευση (SDG 4.3) Τερματισμός όλων των μορφών διακρίσεων κατά όλων των γυναικών και των κοριτσιών παντού (SDG 5.1) Εξάλειψη βίας ενάντια σε γυναίκες και κορίτσια, συμπεριλαμβανομένης της εμπορίας, σεξουαλικής και άλλου είδους εκμετάλλευσης (SDG 5.2) Καθολική πρόσβαση στη σεξουαλική & αναπαραγωγική υγεία και τα αναπαραγωγικά δικαιώματα (SDG 5.6) Πρόσβαση σε ποιοτικές βασικές υπηρεσίες υγείας (SDG 3.8)	

SDG=Sustainable Development Goal

σπροσαρμοστικά πρότυπα διαμορφώνουν τη μελλοντική πορεία του ατόμου.

Αναγνωρίζοντας το πρόβλημα, οι αναπτυγμένες χώρες δημιούργησαν την τελευταία εικοσαετία μια νέα εξειδίκευση στην Παιδιατρική, την Εφηβική Ιατρική ή Εφηβιατρική (Adolescent Medicine), ως φυσιολογική διαχρονική εξέλιξη της Παιδιατρικής.

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Αμερικανικού Συμβουλίου Πιστοποίησης Πτυχιούχων Ιατρικής (Accreditation Council for Graduate Medical Education, ACGME)⁴, η Διεθνής Εταιρεία Εφηβικής Υγείας και Ιατρικής (Society for Adolescent Health and Medicine, SAHM) δημοσίευσε πρόσφατα (2017) νέο Πρόγραμμα Εξειδίκευσης στην Εφηβική Ιατρική (Adolescent Medicine Resident Curriculum)⁵ που περιλαμβάνει εκπαίδευση συνοπτικά στα εξής:

1. Συνέντευξη Κινητοποίησης των Εφήβων
2. Στρατηγικές Πρόληψης
3. Συμβουλευτική Γονέων
4. Σωματική, Κοινωνική και Γνωστική Ανάπτυξη
5. Ανάπτυξη και Διαταραχές Ταυτότητας Φύλου και Σεξουαλικού Προσανατολισμού
6. Αντισύλληψη
7. Συμβουλευτική Εφηβικής Εγκυμοσύνης
8. Αναπαραγωγική Υγεία Αρρένων Εφήβων
9. Σεξουαλικά Μεταδιδόμενες Λοιμώξεις
10. Εμμηνορρυσιακό Κύκλο και Διαταραχές
11. Προσυμπτωματικό Έλεγχο για Ψυχικές και Συμπεριφορικές Διαταραχές
12. Διατροφή και Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής
13. Υπερβαρότητα/Παχυσαρκία
14. Προσυμπτωματικό Έλεγχο και Συμβουλευτική για Χρήση και Κατάχρηση Ουσιών
15. Πρόληψη Βίας και Ατυχημάτων
16. Σεξουαλική Κακοποίηση
17. Εκφοβισμό και Διαδικτυακό Εκφοβισμό
18. Αθλητιατρική
19. Μετάβαση Υγιών Εφήβων και Εφήβων με Χρόνια Νοσήματα σε Υπηρεσίες Ενηλίκων

Ήδη από το 1994 ο Αμερικανικός Ιατρικός Σύλλογος εξέδωσε Κατευθυντήριες Οδηγίες για τις Υπηρεσίες Πρόληψης των Εφήβων (Guidelines for Adolescent Preventive Services - GAPS). Μια δεκαετία περίπου

Πίνακας 3. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ «ΦΙΛΙΚΩΝ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΕΦΗΒΟΥΣ ΚΑΙ ΝΕΟΥΣ

Υπηρεσίες Υγείας Φιλικές προς τους Εφήβους & Νέους, ΠΟΥ Adolescent - Youth Friendly Health Services, WHO

1. Δωρεάν ή προσιτή σε όλους τους νέους
2. Βολικές ώρες λειτουργίας και τοποθεσία
3. Υπηρεσία
 - Διασφαλίζει ιδιωτικότητα (διακριτική είσοδο)
 - Διασφαλίζει μικρό χρόνο αναμονής επισκέψεων με ή χωρίς ραντεβού
 - Στερείται κοινωνικού στίγματος
 - Ελκυστικό, καθαρό, ασφαλές περιβάλλον
 - Παρέχει ενημέρωση με ποικιλία μεθόδων
4. Παρέχονται υπηρεσίες υγείας που εκπληρούν τις ανάγκες όλων των νέων στην ίδια δομή με ελαχιστοποίηση παραπομπών
5. Επαγγελματίες υγείας
 - παρέχουν επαρκή ενημέρωση και υποστήριξη ώστε να βοηθήσουν το νέο άτομο να κάνει ελεύθερες/συνειδητές επιλογές ανάλογα με τις ανάγκες του
 - κίνητρο να δουλεύουν με νέους
 - μη επικριτικοί, διακριτικοί, προσιτοί
 - αφιερώνουν επαρκή χρόνο στους νέους
 - δρουν με γνώμονα το συμφέρον των νέων
 - αντιμετωπίζουν επαρκώς το πρόβλημα και πέρα από αυτό προσπαθούν να διερευνήσουν άλλα θέματα που επηρεάζουν την υγεία και την ανάπτυξη των εφήβων

αργότερα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) απηύθυνε επίσημο αίτημα στις χώρες να δραστηριοποιηθούν σχετικά με τη βελτίωση της παροχής Υπηρεσιών Υγείας στους εφήβους με τη δημιουργία και οργάνωση Υπηρεσιών Υγείας «Φιλικών προς τους Εφήβους και Νέους»⁶, τα χαρακτηριστικά των οποίων συνοψίζονται στον **Πίνακα 3**:

Στις δύο Πανεπιστημιακές Παιδιατρικές Κλινικές των Νοσοκομείων Παίδων «Η Αγία Σοφία» και «Π. & Α. Κυριακού» λειτουργούν την τελευταία δεκαετία θεσμοθετημένες υπηρεσίες εφηβικής υγείας,

το Ειδικό Κέντρο Εφηβικής Ιατρικής (ΕΚΕΙ) και η Μονάδα Εφηβικής Υγείας (ΜΕΥ), αντίστοιχα (ΦΕΚ 1936/14-12-2010 & 1261/11-4-2017 για το ΕΚΕΙ, ΦΕΚ 1858/26-11-2010 & 3226/16-3-2010 για τη ΜΕΥ), που καλύπτουν ολιστικά τις ανάγκες της εφηβικής ηλικίας. Οι υπηρεσίες λειτουργούν σύμφωνα με τις διεθνείς προδιαγραφές που έχει θέσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας για τις «Υπηρεσίες Υγείας Φιλικές προς τους Εφήβους και Νέους», δηλαδή ανταποκρίνονται στα περισσότερα αιτήματα των εφήβων με ελάχιστες παραπομπές και σε ωράριο συμβατό με το σχολικό τους πρόγραμμα, κυρίως σε μεσημεριανές, απογευματινές και βραδινές ώρες, αλλά και πρωινές αναλόγως των εξατομικευμένων αναγκών τους. Οι υπηρεσίες αυτές αποτελούν πανεπιστημιακά προγράμματα και διαθέτουν ειδικά ιατρεία

που πλαισιώνονται από Ομότιμους και Επισκέπτες Καθηγητές, ακαδημαϊκούς υποτρόφους, υποψήφιους διδάκτορες, επιστημονικούς συνεργάτες, μεταπτυχιακούς φοιτητές και άλλους επιστήμονες που επιθυμούν συνεχιζόμενη εκπαίδευση, πρακτική άσκηση και συμμετοχή στο εκπαιδευτικό ή/και ερευνητικό έργο τους. Συμμετέχουν επίσης μέλη ΔΕΠ άλλων Κλινικών, καθώς και άλλοι επιστήμονες διορισμένοι σε δημόσιες υπηρεσίες που έχουν λάβει απόσπασση ή άδεια κλινικού έργου/εκπαιδευτική από την υπηρεσία τους.

Η παραμέληση της εφηβικής υγείας έχει σημαντικές επιπτώσεις για τα νέα άτομα, τις οικογένειες και την κοινωνία, σε παγκόσμιο επίπεδο. Η εστίαση στους εφήβους αποτελεί αναγκαιότητα, με αδιαμφισβήτητη συμβολή στην παγκόσμια ατζέντα υγείας. ■

ABSTRACT

Adolescent medicine: Necessity and Prospects – “Adolescent Friendly Health Services

F. Bacopoulou

Young people undergo a range of physical, social, psychological, and cognitive changes throughout their transition into adulthood, and face complex challenges to their health. Their major health problems are largely preventable. A focus on adolescence is central to the success of many public health agendas, including the more recent Sustainable Development Goals in the 2030 Agenda of the United Nations. Adolescent medicine is a young specialty. In the USA, the first examination for subspecialisation in adolescent medicine was held in 1994 by the American Board of Pediatrics. According to the requirements of the US Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME), the International Society for Adolescent

Medicine (formed in 1968) developed in 2017 a new Adolescent Medicine Resident Curriculum. Throughout the world, young people face barriers in acquiring appropriate health care. Therefore, in 2002, the World Health Organisation (WHO) led a call for the development of youth-friendly services worldwide. Adolescent- or youth-friendly services are health services, which are acceptable, equitable, affordable, appropriate, effective, available through a range of channels and delivered in ways that reach marginalized and vulnerable adolescents as well as the general population of young people. There is a sense of urgency that action is needed to make a real difference to the health of adolescents.

KEY WORDS: Young people; Adolescence; youth-friendly services; Adolescent medicine; Adolescent health; Sustainable Development Goals

REFERENCES

1. Sawyer SM, Afifi RA, Bearinger LH, et al. Adolescence: a foundation for future health. *Lancet* 2012;379:1630-40.
2. Patton GC, Coffey C, Sawyer SM, et al. Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data. *Lancet* 2009;374:881-92.
3. Gore FM, Bloem PJN, Patton GC, et al. Global burden of disease in young people aged 10–24 years: a systematic analysis. *Lancet* 2011;377:2093-102.
4. Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME) Program Requirements for Graduate Medical Education in Adolescent Medicine (https://www.acgme.org/Portals/0/PFAssets/ProgramRequirements/321_adolescent_medicine_2017-07-01.pdf?ver=2017-06-30-135945-803).
5. The Society for Adolescent Health and Medicine (SAHM) Adolescent Medicine Resident Curriculum, 2017 (<https://www.adolescenthealth.org/Training-and-CME/Adolescent-Medicine-Resident-Curriculum.aspx>).
6. WHO. Adolescent friendly health services: an agenda for change. Geneva: WHO, 2002.

Αναπτυξιακά χαρακτηριστικά παιδιών ομόφυλων ζευγαριών

Ε. Βαλαβάνη

Παιδίατρος Αναπτυξιολόγος, Επιστημονική Συνεργάτις στη Μονάδα Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οικογένεια είναι η πιο κεντρική και διαρκής επιρροή στη ζωή των παιδιών. Η υγεία και η ευημερία των παιδιών είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη σωματική, τη συναισθηματική και την κοινωνική υγεία των γονέων, τις πρακτικές ανατροφής και τις κοινωνικές συνθήκες. Υπάρχει ποικιλία μεταξύ των τύπων οικογενειών, διαφορετικότητα στη σύνθεση, στη φυλετική κληρονομιά, στον θρησκευτικό και πνευματικό προσανατολισμό τους, στον τρόπο επικοινωνίας, στις σχέσεις τους με την κοινότητα, καθώς και στην ικανότητά τους να προσαρμόζονται στο γονεϊκό στρες. Πάνω από τριάντα χρόνια έρευνας επιβεβαιώνουν ότι τα παιδιά ευημερούν καλύτερα όταν αναθρέφονται από τους δύο βιολογικούς γονείς τους σε έναν αγαπημένο γάμο χαμηλής σύγκρουσης. Τα παιδιά όταν αναθρέφονται μέσα στη φυσική τους οικογένεια αναπτύσσονται πιο εύκολα στα εκάστοτε αναπτυξιακά στάδια, είναι πιο σταθερά στην ανάπτυξη ταυτότητας φύλου, αποδίδουν καλύτερα ακαδημαϊ-

κά, έχουν λιγότερες συναισθηματικές διαταραχές και γίνονται ενήλικες που λειτουργούν καλύτερα. Αντίθετα, τα παιδιά που μεγαλώνουν σε περιβάλλοντα όπως μονογονεϊκής οικογένειας, υιοθεσίας ή δεύτερου γάμου (αποτυχίες της φυσικής οικογένειας) αντιμετωπίζουν μοναδικές προκλήσεις. Τι συμβαίνει με τα παιδιά που μεγαλώνουν σε οικογένεια ομοφυλόφιλου ζευγαριού γονέων; Ο Αμερικανός ψυχολόγος Frederick Bozett σημείωσε το 1987 ότι η έρευνα σχετικά με τη γονική μέριμνα για ομοφυλόφιλους γονείς απασχολούσε την «ηθική σκέψη για την ευημερία του παιδιού». Αυτό παραμένει αληθές στις αρχές του 21ου αιώνα, παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στη νομική και την κοινωνική αποδοχή των σχέσεων ομοφυλοφίλων. Η έρευνα έχει διαπιστώσει ότι ο γονικός σεξουαλικός προσανατολισμός *per se* δεν έχει μετρήσιμη επίδραση στην ποιότητα των σχέσεων γονέα-παιδιού ή στην ψυχική υγεία ή την κοινωνική προσαρμογή του παιδιού.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: ομόφυλα ζευγάρια, οικογένεια, σχέση γονέα-παιδιού, ψυχική υγεία, κοινωνική προσαρμογή, ταυτότητα φύλου

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ε. Βαλαβάνη, E-mail: elvalav@yahoo.com, Τηλέφωνο: 6979362187

Εισαγωγή

Η οικογένεια είναι η πιο κεντρική και διαρκής επιρροή στη ζωή των παιδιών. Η υγεία και η ευημερία των παιδιών είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη σωματική, τη συναισθηματική και την κοινωνική υγεία των γονέων, τις πρακτικές ανατροφής και τις κοινωνικές συνθήκες. Υπάρχει ποικιλία μεταξύ των τύπων οικογενειών, διαφορετικότητα στη σύνθεση, στη φυλετική κληρονομιά, στον θρησκευτικό και πνευματικό προσανατολισμό τους, στον τρόπο επικοινωνίας, στις σχέσεις τους με την κοινότητα, καθώς και στην ικανότητά τους να προσαρμόζονται στο γονεϊκό στρες. Πάνω από τριάντα χρόνια έρευνας επιβεβαιώνουν ότι τα παιδιά ευημερούν καλύτερα όταν αναθρέφονται από τους δύο βιολογικούς γονείς τους σε έναν αγαπημένο γάμο χαμηλής σύγκρουσης. Τα παιδιά όταν αναθρέφονται μέσα στη φυσική τους οικογένεια αναπτύσσονται πιο εύκολα στα εκάστοτε αναπτυξιακά στάδια, είναι πιο σταθερά στην ανάπτυξη ταυτότητας φύλου, αποδίδουν καλύτερα ακαδημαϊκά, έχουν λιγότερες συναισθηματικές διαταραχές και γίνονται ενήλικες που λειτουργούν καλύτερα. Αντίθετα τα παιδιά που μεγαλώνουν σε περιβάλλοντα όπως μονογονεϊκές οικογένειες, υιοθεσίας ή δεύτερου γάμου (αποτυχίες της φυσικής οικογένειας) αντιμετωπίζουν μοναδικές προκλήσεις. Τι συμβαίνει με τα παιδιά που μεγαλώνουν σε οικογένεια ομοφυλόφιλου ζευγαριού γονέων;

I. Στατιστικά στοιχεία (Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρεία, 2010): Παρατηρείται ολοένα και αυξανόμενος αριθμός οικογενειών ομοφυλόφιλων ζευγαριών στην Αμερική, στην Ευρώπη και στην Ελλάδα. Για παράδειγμα: στις ΗΠΑ (2000) καταγράφονται περίπου 600.000 οικογένειες ομοφυλόφιλων ζευγαριών (33% λεσβίες γονείς, 22% γκέι άνδρες γονείς, και 270.313 παιδιά που ζουν σε νοικοκυριά ζευγαριών ομοφυλόφιλων γονέων) και στην Ευρώπη καταγράφονται περίπου 20.000 οικογένειες ομοφυλόφιλων ζευγαριών στις Κάτω Χώρες, αντίστοιχα 650.000 στη Γερμανία και 10.000 στη Γαλλία. Αυτή η αύξηση σχετίζεται με μία σειρά από ανεξάρτητους παράγοντες όπως:

- Διαφορετικοί τύποι οικογένειας από το 1960

- Αυξανόμενος αριθμός ομοφυλοφιλικών ζευγαριών που δεν φοβούνται να μιλήσουν για την ταυτότητά τους και επιθυμούν οικογένεια με το σύντροφό τους

- Κατοχυρώνονται πολιτικά και νομικά δικαιώματα

- Επεκτείνεται η νομιμότητα υιοθεσίας σε διάφορες χώρες

- Παρέχεται προσβασιμότητα σε τεχνολογίες τεκνοποίησης

- Διαπιστώνεται ολοένα και περισσότερη κοινωνική αποδοχή

II. Νομοθεσία: Η σεξουαλική διάκριση δεν αναφέρεται πουθενά στο Ελληνικό Σύνταγμα, ωστόσο ένας νόμος που προστατεύει τα ομοφυλόφιλα άτομα ενάντια στην άνιση μεταχείριση με βάση τον γενετήσιο προσανατολισμό υιοθετήθηκε το 2005 (Ν. 3304/05) σε συμφωνία με την Ευρωπαϊκή Ένωση. Το 2015 το σύμφωνο συμβίωσης νομιμοποιείται στην Ελλάδα και για τα ζευγάρια του ίδιου φύλου, που μπορούν να συγκροτούν πλέον μία οικογένεια με βάση το νόμο. Σύμφωνα με τον ελληνικό νόμο, τα ομοφυλόφιλα ζευγάρια δεν έχουν δικαίωμα για την από κοινού απόκτηση παιδιών (Μάιος 2018). Δικαίωμα αναδοχής έχουν τα ζευγάρια που έχουν συνάψει σύμφωνο συμβίωσης, μεταξύ αυτών και τα ομοφυλόφιλα ζευγάρια. Από τις χώρες που συνθέτουν την Ευρωπαϊκή Ένωση, το Βέλγιο, η Ολλανδία, η Δανία, η Σουηδία, η Νορβηγία, το Ηνωμένο Βασίλειο, η Ισπανία και η Ισλανδία επιτρέπουν την υιοθεσία ανηλίκου από ομοφυλόφιλα ζευγάρια.

III. Τύποι οικογένειας ομοφυλόφιλων ζευγαριών:

- Ομοφυλόφιλοι και οι δύο γονείς στο ζευγάρι

- Διαχωρισμένες οικογένειες/co-parenting: ένας ομοφυλόφιλος γονέας και ένας ετεροφυλόφιλος γονέας (δι-αζύγιο, μονογονεϊκή ή όχι οικογένεια)

- Δότης σπέρματος για ένα ζευγάρι λεσβιών

- Παρένθετη μητέρα

- Πολυεπίπεδες οικογένειες: ζευγάρι γκέι ανδρών και ζευγάρι λεσβιών γυναικών μοιράζονται από κοινού την ανατροφή παιδιού από τη γέννηση σε δύο οικογένειες

- Εξωσωματική γονιμοποίηση

- Υιοθεσία/Αναδοχή

IV. Μελέτες: Οι μελέτες ξεκινούν από το 1970 κυρίως στο Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ. Είναι συγκριτικές μελέτες με ετεροφυλόφιλους γονείς, όπου εκτιμώνται τα χαρακτηριστικά του γονικού ρόλου και τα αναπτυξιακά χαρακτηριστικά των παιδιών με βάση ερωτηματολόγια αναφοράς γονέων, δασκάλων και παιδιών. Αν ομαδοποιούσαμε τις μελέτες, θα λέγαμε ότι παρατηρούμε: 1ης

Γενιάς Μελέτες, στη δεκαετία του 1970, όπου μελετώνται παιδιά που γεννήθηκαν σε οικογένεια από ετεροφυλόφιλους και ομοφυλόφιλους γονείς, 2ης Γενιάς Μελέτες, στη δεκαετία του 1990, όπου μελετώνται παιδιά που γεννήθηκαν σε ζευγάρια από ομοφυλόφιλους γονείς, με παρατηρούμενη ομοιογένεια στα δημογραφικά στοιχεία (υψηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο), και 3ης Γενιάς Μελέτες, όπου μελετώνται πλέον και υιοθετημένα παιδιά από ομοφυλόφιλους γονείς.

Το ερώτημα που προκύπτει είναι εάν η υγιής ανθρωπινή ανάπτυξη απαιτεί ένα παιδί να μεγαλώνει σε μία οικογένεια με γονείς συγκεκριμένης ταυτότητας φύλου, και αυτό ελέγχεται βιβλιογραφικά μέσω της εκτίμησης παραγόντων όπως της ψυχικής προσαρμογής των παιδιών, των σχέσεων μεταξύ παιδιών και γονέων, των σχέσεων παιδιών και συνομηλίκων, της σχολικής απόδοσης, της ταυτότητας και του ρόλου του φύλου.

A. Η «ψυχική προσαρμογή» περιλαμβάνει τη συναισθηματική ευεξία των παιδιών, την ικανότητά τους να συμμορφώνονται με τα κοινωνικά καθορισμένα πρότυπα κατάλληλης συμπεριφοράς, την ποιότητα των σχέσεών τους με τους συνομηλίκους, το βαθμό στιγματισμού που βιώνουν, την αυτοεκτίμησή τους και τη συνολική ψυχική υγεία. Δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των παιδιών που ανήκουν σε ομοφυλόφιλες και ετεροφυλόφιλες οικογένειες σε σχέση με την ψυχολογική προσαρμογή ή τη γνωστική ανάπτυξη των παιδιών και εφήβων^{1,2}. Ο αριθμός και το φύλο των γονέων δεν επηρέασαν την ψυχολογική προσαρμογή των παιδιών. Το υψηλό γονικό άγχος, η σύγκρουση και η δυσαρέσκεια των γονικών σχέσεων συσχετίστηκαν με αυξημένα προβλήματα συμπεριφοράς μεταξύ των παιδιών, ανεξάρτητα από τον τύπο οικογένειας. Δεν διαπιστώνονται διαφορές στη συναισθηματική και συμπεριφορική λειτουργικότητα, στην ταυτότητα του φύλου, στις συμπεριφορές ρόλου του φύλου, στην προσαρμογή των παιδιών αναπτυξιακά και κοινωνικά. Το κοινωνικό στίγμα και οι οικογενειακές σχέσεις είναι πιο σημαντικοί παράγοντες επίδρασης στην ανάπτυξη των παιδιών παρά η ταυτότητα φύλου των γονέων.

B. Σχέση ομοφυλόφιλου γονέα-παιδιού: Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ποιότητα της γονικής μέριμνας και οι αντίστοιχες θετικές σχέσεις γονέα-παιδιού, καθώς και η ευτυχία μέσα στη σχέση του γονέα καθορίζουν καλύτερα την ψυχοκοινωνική ανάπτυξη και την ευημερία

του παιδιού, παρά ο σεξουαλικός προσανατολισμός των γονέων³. Αλλά ο κοινωνικός στιγματισμός που αντιλαμβάνεται το παιδί σχετικά με τον σεξουαλικό προσανατολισμό του γονέα του μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην ανάπτυξή του και στην ψυχοκοινωνική του προσαρμογή, ανεξάρτητα από τη σχέση του με τους γονείς του. Αυτό που ήταν σημαντικό για όλους τους οικογενειακούς τύπους ήταν οι οικογενειακές σχέσεις, όπως το άγχος των γονέων, οι συγκρούσεις και η δυσαρέσκεια ως προς τη σχέση. Η γονεϊκή λειτουργία, η ψυχική υγεία των μητέρων και οι μητρικές δεξιότητες δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές μεταξύ των λεσβιών μητέρων και των ετεροφυλόφιλων μητέρων⁴.

Οι οικογένειες λεσβιών γονέων ανέφεραν υψηλότερες ποιοτικές σχέσεις με τα παιδιά τους σε σύγκριση με τους γονείς σε συγκρίσιμες ετεροφυλόφιλες οικογένειες. Ανέφεραν καλύτερη επίγνωση του γονεϊκού ρόλου, καλύτερη επίλυση προβλημάτων, καλύτερη ποιότητα σχέσεων με τα παιδιά, δηλαδή περισσότερο διαθέσιμες και περισσότερο δημοκρατικές σχέσεις και με σεβασμό στην ανεξαρτησία των παιδιών, περισσότερο χρόνο ενασχόλησης και παιχνιδιού, λιγότερη χρήση σωματικών τιμωριών. Πρέπει να αναφέρουμε ότι τα δείγματα σύγκρισης δεν αντιστοιχούσαν στην εκπαίδευση και το εισόδημα και επομένως οι δημογραφικοί παράγοντες μπορεί να εξηγούν τις διαφορές που διαπιστώνονται μεταξύ των λεσβιών μητέρων και των μητέρων ετεροφυλόφιλων ζευγαριών. Οι ανησυχίες σχετικά με τη γονική μέριμνα των λεσβιών ζευγαριών επικεντρώθηκαν στην απουσία ενός πατέρα και επομένως του πατρικού ρόλου. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι μητέρες λεσβίες αναφέρουν ότι επιλέγουν τη διαδικασία απόκτησης παιδιού με δότη σπέρματος ακριβώς για να εντάξουν ένα ανδρικό πρότυπο στη ζωή των παιδιών τους.

Σε μελέτες (λιγότερος αριθμός) που αφορούν τους ομοφυλόφιλους πατέρες-γονείς, τα ευρήματα γενικά δεν δείχνουν διαφορές στον σεξουαλικό προσανατολισμό, στην κοινωνικοποίηση ή στο ψυχολογικό προφίλ των παιδιών που μεγαλώνουν σε οικογένειες με ομοφυλόφιλους πατέρες σε σύγκριση με παιδιά οικογενειών ετεροφυλόφιλων γονέων. Όμως ανάλογα κυρίως με την κοινότητα/χώρα όπου μεγαλώνουν, δηλαδή την κοινωνική αποδοχή της ομοφυλοφυλίας, τα παιδιά με γκέι πατέρες μπορεί να γίνονται αποδέκτες σχολικού εκφοβισμού και διάκρισης σε σχέση με παιδιά λεσβιών μητέρων⁵.

Ο γάμος ανδρών γκέι γονέων έχει επίσης συνδεθεί με την υψηλότερη αυτοεκτίμηση για τους εμπλεκόμενους άντρες γονείς και βελτιωμένες κοινωνικές και συναισθηματικές σχέσεις με τις οικογένειές τους, άρα και πιο ισορροπημένο περιβάλλον ανατροφής για το παιδί.

Γ. Σχέση παιδιών με συνομηλίκους: Τα παιδιά, κυρίως οι έφηβοι, που ανήκουν σε ομοφυλόφιλες οικογένειες μπορεί να δέχονται πιο συχνά πειράγματα και εκφοβισμό στο σχολικό περιβάλλον ή να παρουσιάζουν φόβους απώλειας φίλων λόγω της διαφορετικής γονεϊκής ταυτότητας⁶. Σύμφωνα με αναφορές παιδιών που γεννιούνται σε οικογένειες του ίδιου φύλου: Οι σχέσεις των παιδιών με τους συνομηλίκους τείνουν να είναι θετικές, τα κοινωνικά δίκτυα, οι φιλίες και οι σχέσεις συνομηλίκων ακολουθούν τα τυπικά πρότυπα, τα περισσότερα παιδιά σχολικής ηλικίας αναφέρουν ότι έχουν κυρίως καλύτερους φίλους του ίδιου φύλου και ευρύτερα δίκτυα φιλίας. Τα ποσοστά ευημερίας των παιδιών σε συγκρίσιμα μέτρα είναι υψηλότερα στις ευρωπαϊκές χώρες από ό,τι στις ΗΠΑ, υποδεικνύοντας ότι το επικρατές κοινωνικο-πολιτισμικό κλίμα υποστήριξης για τις σχέσεις ομοφυλόφιλων έχει επίπτωση στην ευημερία των παιδιών, π.χ. καταγράφεται μεγαλύτερη κοινωνική αποδοχή των σχέσεων ομοφυλόφιλων στις Κάτω Χώρες, και συγκεκριμένα η Ολλανδία αποτέλεσε την πρώτη χώρα στον κόσμο νομιμοποίησης του γάμου ομοφυλόφιλων το 2001.

Δ. Σχολικές επιδόσεις παιδιών: Τα παιδιά ομοφυλόφιλων γονέων παρουσιάζουν παρόμοιες σχολικές επιδόσεις με τους συμμαθητές τους που μεγαλώνουν σε σταθερό περιβάλλον οικογενειών ετεροφυλόφιλων γονέων⁷. Μελέτες μονογονεϊκών, διαζευγμένων ή σύνθετων οικογενειών, ομοφυλόφιλων και ετεροφυλόφιλων ζευγαριών που αναφέρουν μειονεκτήματα στη σχολική απόδοση παιδιών επεξηγήθηκαν καλύτερα από τις οικογενειακές μεταβάσεις/διαζύγιο, το χαμηλό κοινωνικό οικονομικό και εκπαιδευτικό επίπεδο των γονέων, ανεξάρτητα από τον σεξουαλικό τους προσανατολισμό.

Ε. Ταυτότητα φύλου: Η ανάπτυξη της σεξουαλικής ταυτότητας φύλου είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης σύνθετων κοινωνικών, γνωστικών και βιολογικών παραγόντων. Όσον αφορά τον αυτοπροσδιορισμό ως αρσενικό ή θηλυκό, δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι τα παιδιά των

λεσβιών μητέρων είναι περισσότερο δυσανεσθημένα από το φύλο τους ή έχουν μεγαλύτερη δυσφορία από ό,τι οι ετεροφυλόφιλοι ομόλογοί τους⁸. Οι έφηβοι μάλιστα συζητούν πιο εύκολα θέματα σχέσεων με ομοφυλόφιλους γονείς. Το ποσοστό καταγραφής ομοφυλοφιλίας στα παιδιά ομοφυλόφιλων ζευγαριών είναι 0-10%, που ταιριάζει με την εκτιμώμενη αναλογία ομόφυλων απόρων στον γενικό πληθυσμό ανεξάρτητα από τα δημογραφικά στοιχεία. Ο σεξουαλικός προσανατολισμός ή η ταυτότητα φύλου των γονέων δεν διαπιστώθηκε ότι επηρεάζουν την ταυτότητα φύλου, το ρόλο φύλου και τον σεξουαλικό προσανατολισμό των παιδιών τους.

ΣΤ. Ρόλος φύλου: Ο ρόλος του φύλου είναι ένας κοινωνικός ρόλος που περιλαμβάνει μια σειρά από συμπεριφορές που θεωρούνται γενικά αποδεκτές, κατάλληλες ή επιθυμητές για τους ανθρώπους με βάση το πραγματικό ή αντιληπτό φύλο ή τη σεξουαλικότητά τους. Οι ρόλοι των φύλων συνήθως επικεντρώνονται σε αντιλήψεις και προσδοκίες για θηλυκότητα και αρρενωπότητα, αν και υπάρχουν εξαιρέσεις και παραλλαγές. Η θεωρία της κοινωνικής μάθησης υπογραμμίζει τη σημασία ενός γονέα ίδιου φύλου. Η κοινωνικοποίηση των φύλων επιτυγχάνεται εν μέρει μέσω της γονεϊκής μοντελοποίησης, καθώς και μέσω της απομίμησης άλλων βασικών κοινωνικών παραγόντων, όπως συνομήλικοι και αδέλφια.

Συγκριτικές μελέτες σε μικρό αριθμό παιδιών μεταξύ ομοφυλόφιλων και ετεροφυλόφιλων ζευγαριών διαπίστωσαν μικρές διαφορές: Όπως οι κόρες των λεσβιών μητέρων δείχνουν μεγαλύτερο ενδιαφέρον για παραδοσιακά ανδρικές δραστηριότητες και συμπεριφορές⁹. Οι υιοί των λεσβιών μητέρων φάνηκε να εκφράζουν ευρύτερο φάσμα συμπεριφορών, λιγότερη επιθετικότητα και λιγότερες δραστηριότητες «αγορίστικου» παιχνιδιού. Τα αγόρια σε οικογένειες απουσίας πατρικού ρόλου δεν διαφέρουν στα στοιχεία αρρενωπότητας στις ομάδες σύγκρισης, αλλά αναφέρουν περισσότερες «θηλυκές» συμπεριφορές σε σχέση με τα αγόρια που ζουν με ετεροφυλόφιλα ζευγάρια γονέων. Για την ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων αρκεί να σκεφτούμε ότι συχνά οι ετεροφυλόφιλοι γονείς δημιουργούν ένα ισχυρό περιβάλλον όπου ενισχύονται ή αποτρέπονται συμπεριφορές φύλου. Αντίθετα, οι ομοφυλόφιλοι γονείς δείχνουν λιγότερο ενδιαφέρον να εμπλέξουν τα παιδιά

τους με δραστηριότητες αντίστοιχης συμπεριφοράς φύλου σε σχέση με τους ετεροφυλόφιλους γονείς στην καθημερινή δραστηριότητα/παιχνίδι. Δεν ενισχύουν ή αποτρέπουν το διαφορετικό παιχνίδι από το στερεότυπο. Επίσης, σε περίπτωση απουσίας πατρικού ανδρικού ρόλου και συμπεριφοράς, αυτό μπορεί να σχετίζεται ενδεχομένως με μικρότερη έκθεση σε αρρενωπά παιχνίδια (κοινωνική μάθηση).

Σύμφωνα με τα συμπεράσματα της βιβλιογραφίας, δεν εντοπίζεται διαφορά στα υπό διερεύνηση αναπτυξιακά χαρακτηριστικά των παιδιών που αναθρέφονται από ζευγάρια ομοφυλόφιλων γονέων (σχέση με γονείς και συνομηλίκους, ακαδημαϊκή απόδοση και γνωστική ανάπτυξη, ψυχική υγεία, ταυτότητα φύλου, ρόλος φύλου)¹⁰.

V. Είναι ισχυρά τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών; Κατά την αξιολόγηση της βιβλιογραφίας διαπιστώθηκαν μεθοδολογικά ελλείμματα όπως:

- Δυσκολία απόκτησης αντιπροσωπευτικών δειγμάτων λόγω απόκρυψης ταυτότητας

- Λίγες μελέτες, τυφλές, τυχαιοποιημένες, μελέτες με εθελοντικά δείγματα συμμετοχής

- Τα μεγέθη των δειγμάτων είναι συνήθως πολύ μικρά (λιγότερο από 50 παιδιά)

- Μικρή στατιστική ισχύς

- Η πλειονότητα των δειγμάτων ήταν ομοιογενής (π.χ. λευκοί, μεσαία αστική τάξη, υψηλό μορφωτικό επίπεδο, ένα παιδί)

- Δύσκολη η αντιστοιχία ομάδων σύγκρισης, μεγάλη ετερογένεια τύπου οικογενειών/μεταβατική οικογενειακή κατάσταση

- Η έρευνα στα παιδιά ομοφυλόφιλων οικογενειών συμβαίνει επηρεαζόμενη από ένα κλίμα προκατάληψης. Τα ομοφυλόφιλα ζευγάρια γονέων τυγχάνουν συχνά θύματα προκαταλήψεων που μπορούν να επηρεάσουν αποφάσεις δικαστικές, κοινωνικών λειτουργιών, νομικών, επαγγελματιών υγείας και κοινής γνώμης με αρνητικές επιπτώσεις στα αιτήματά τους, με αποτέλεσμα για παράδειγμα να χάνουν την επιμέλεια του παιδιού τους. Τα ευρήματα αυτών των μελετών μπορούν λοιπόν να διαμορφώνονται με προκατάληψη από την αυτο-παρουσίαση

- Τα δεδομένα διατίθενται όλο και περισσότερο από

μελέτες προοπτικές. Τα πρώτα δείγματα μελέτης αποτελούνταν κυρίως από παιδιά που γεννήθηκαν αρχικά σε ετεροφυλοφιλικές σχέσεις και στη συνέχεια διαλύθηκαν, τα πρόσφατα δείγματα είναι πιο πιθανό να περιλαμβάνουν παιδιά που έχουν συλληφθεί σε σχέση ομοφυλοφιλίας ή έχουν υιοθετηθεί σε μικρή παιδική ηλικία από ομοφυλόφιλο ζευγάρι. Έτσι, είναι λιγότερο πιθανό να συγχέουν τα αποτελέσματα με τις συνέπειες του διαζυγίου

-Λείπουν διαπολιτισμικές μελέτες.

Σύμφωνα με την Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρεία: «Οι έρευνες έχουν δείξει ότι η προσαρμογή, η ανάπτυξη και η ψυχολογική ευημερία των παιδιών δεν σχετίζονται με τον σεξουαλικό προσανατολισμό των γονέων και ότι τα παιδιά των ομοφυλόφιλων γονέων είναι εξίσου πιθανό να ευδοκιμήσουν σε σύγκριση με εκείνα των ετεροφυλόφιλων γονέων». Η σύμβαση των Ηνωμένων Εθνών για τα δικαιώματα του παιδιού βασίζεται σε τέσσερις γενικές αρχές: «Το δικαίωμα της μη διάκρισης, το δικαίωμα προς το καλύτερο συμφέρον του παιδιού, το δικαίωμα στην επιβίωση και την ανάπτυξη και το δικαίωμα ακρόασης. Τα στοιχεία δείχνουν ότι οι γονείς του ίδιου φύλου μπορούν να εξασφαλίσουν αυτά τα δικαιώματα τουλάχιστον όσο και οι ετεροφυλόφιλοι γονείς». Σύμφωνα με τη Family task force 2013, η οικογένεια ομοφυλόφιλων ζευγαριών δεν αποτελεί υψηλού ρίσκου οικογένεια για την ανάπτυξη των παιδιών. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η υποστήριξη της οικογένειας ομοφυλόφιλου ζευγαριού από φίλους, ευρύτερη οικογένεια, οργανώσεις, σχολείο και κοινότητα, καθώς και η κατοχύρωση νομικών δικαιωμάτων μπορεί να βοηθήσουν στη διαμεσολάβηση σε δυνητικά δυσμενείς επιπτώσεις από μορφές διακρίσεων, με αποτέλεσμα τη βέλτιστη ανάπτυξη των παιδιών τους.

Ο πληθυσμός των ομοφυλόφιλων ζευγαριών που επιθυμεί να αποκτήσει ή έχει ήδη δημιουργήσει οικογένεια παραμένει αόρατος ερευνητικά στο έδαφος κοινωνικού στιγματισμού και έλλειψης νομικών δικαιωμάτων. Στο μέλλον αναμένουμε περισσότερα τεκμηριωμένα στοιχεία για τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου κάθε νέου τύπου οικογένειας προς όφελος πάντα της ευημερίας των παιδιών. ■

ABSTRACT

Developmental Characteristics of Children of Homosexual Couples**E. Valavani**

The family is the most central and lasting influence on children's lives. The health and well-being of children is indissolubly linked to the physical, emotional and social health of parents, upbringing and social conditions. There is a variety of family types, diversity in composition, racial heritage, religious and spiritual orientation, the way of communication, their relationships with the community, and their ability to adapt to parental stress. Over 30 years of research confirm that children thrive better when they are bred by their two biological parents in a beloved low-conflict marriage. Children, when raised in their natural family, develop more easily at each stage of development, are more stable in developing gender identity, perform better academically, have less emotional disturbances, and become

adults who work best. On the other hand, children who grow up in environments such as single parent families, adoptions or second marriages (natural family failures) face unique challenges. What happens to children growing up in a homosexual parent's parent family? American psychologist Frederick Bozett noted in 1987 that research on parental care for homosexual parents was concerned with "ethical thinking about the well-being of the child." This remains true at the beginning of the 21st century, despite the progress made in the legal and social acceptance of homosexual relations. Research has found that parental sexual orientation per se has no measurable effect on the quality of parent-child relationships or on the mental health or social adaptation of the child.

KEY WORDS: homosexual couples; family; parent child relationship; mental health; social adaptation; gender identity

REFERENCES

1. Farr RH, Does Parental Sexual Orientation Matter? A Longitudinal Follow-Up of Adoptive Families With School-Age Children. *Developmental Psychology* 2017;53:252-264.
2. Anderssen N. Outcomes for children with lesbian and gay parents. A review of the studies from 1978 to 2000. *Scand J Psychol.* 2002;43:335-359.
3. Carlos A. Ball. Social Science Studies and the Children of Lesbians and Gay Couples. *Child Development* 2014; 45:123-128.
4. Gartrell N, et al, US national longitudinal lesbian family study: psychological adjustment of 17-year-old adolescents. *Pediatrics* 2010; 97: 150-157.
5. Van Gelderen L, Bos HM, Gartrell N, Hermanns J, Perrin EC. Quality of life of adolescents raised from birth by lesbian mothers: the national longitudinal study. *J Dev Behav Pediatr.* 2012; 359: 61-73.
6. Wainwright JL, Patterson CJ. Peer relations among adolescents with female same-sex parents. *Dev Psychol.* 2008;44:117-26.
7. Baiocco R1, Carone N1, Ioverno S2, Lingiardi V3. Same-Sex and Different-Sex Parent Families in Italy: Is Parents' Sexual Orientation Associated with Child Health Outcomes and Parental Dimensions? *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 2018;39:555-563.
8. Henny Bos, N. Goldberg L, Van Gelderen, N. Gartrell .Male Role Models, Gender Role Traits and Psychological Adjustment. *Gender & Society* 2010; 26/4:603-638.
9. Abbie E. Goldberg, Deborah A. Kashy, Juil Anna Z. Smith. Gender-Typed Play Behavior in Early Childhood: Adopted Children with Lesbian, Gay, and Heterosexual Parents. *Sex Roles* 2012;67: 503-515.
10. Alicia Fedewa, Whitney Wheeler Black. Children and Adolescents With Same-Gender Parents: A Meta-Analytic Approach in Assessing Outcomes. *Journal of GLBT Family Studies* 2014;87: 40-47.

Σχολικός εκφοβισμός: Ο ρόλος του παιδίατρο

Ε. Λυκοπούλου

Παιδίατρος-Διευθύντρια ΕΣΥ, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σχολικός εκφοβισμός (bullying) αναγνωρίζεται ως πρόβλημα δημόσιας υγείας, λόγω της αυξημένης συχνότητάς του, με σοβαρές επιπτώσεις στη σωματική και τη συναισθηματική ανάπτυξη του παιδιού και του εφήβου. Υπάρχουν τρία κριτήρια για να μπορέσει μία πράξη να χαρακτηριστεί ως «εκφοβισμός»: να αφορά μία εκ προθέσεως επιθετική συμπεριφορά, να επαναλαμβάνεται μέσα στο χρόνο και να λαμβάνει χώρα μέσα σε μία διαπροσωπική σχέση, η οποία να χαρακτηρίζεται από ανισορροπία εξουσίας. Υπάρχουν επαρκή στοιχεία στη βιβλιογραφία που αποδεικνύουν ότι η κακοποίηση από τους συνομηλίκους έχει αρνητικές συνέπειες στα παιδιά που υπέστησαν κατ'επανάληψη σωματικό ή ψυχολογικό εκφοβισμό και αποκλεισμό. Τα θύματα σχολικού εκφοβισμού παρουσιάζουν βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα κατά την ενήλικ

ζωή ψυχοσωματικά προβλήματα, όπως πονοκεφάλους, κοιλιακά άλγη, διαταραχές ύπνου κ.ά., όσο και ψυχολογικά, όπως συμπτώματα κατάθλιψης, αυτοκτονικού ιδεασμού, άγχους, συναισθηματικής ανασφάλειας, σχολικής φοβίας, δυσκολίες προσαρμογής, μειωμένη αυτοπεποίθηση, συναισθηματικές δυσκολίες, αίσθημα μοναξιάς. Ο παιδίατρος ενθαρρύνεται να εντοπίσει τα παιδιά σε κίνδυνο για εκφοβισμό, να παρέχει συμβουλές σε παιδιά που εκφοβίζονται και στις οικογένειές τους, να ελέγχει για συνοδά νοσήματα και να συμπράττει στην πρόληψη του σχολικού εκφοβισμού. Είναι επιτακτικό τα σχολεία, οι οικογένειες, οι κοινωνικές ομάδες, οι πάροχοι υγείας να δουλέψουν μαζί, να κατανοήσουν τον εκφοβισμό και τις συνέπειές του και να βρουν τρόπους να μειώσουν, ιδανικά να εξαλείψουν, τον εκφοβισμό στα σχολεία και την κοινότητα.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: σχολικός εκφοβισμός, βία, θυματοποίηση

Εισαγωγή

Το φαινόμενο του σχολικού εκφοβισμού (bullying) αποτελεί μια ιδιαίτερη μορφή επιθετικότητας κι ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας με σοβαρές επιπτώσεις στη σωματική, στη συναισθηματική και την ακαδημα-

ϊκή ανάπτυξη και εξέλιξη του παιδιού και του εφήβου, που απαιτεί τη γνώση και εμπλοκή των παιδιάτρων.

Ο Olweus (1993), πρωτοπόρος στην έρευνα για τη διερεύνηση του φαινομένου του bullying, το ορίζει ως τη συμπεριφορά εκείνη κατά την οποία: «Ένας μαθη-

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ε. Λυκοπούλου, E-mail lilylykopoulou@gmail.com
Mobile: 6944582433

τής είναι θύμα εκφοβισμού, όταν εκτίθεται επανειλημμένα για ένα χρονικό διάστημα σε αρνητικές ενέργειες που εκτελούνται από έναν ή περισσότερους μαθητές. Μία ενέργεια θεωρείται αρνητική όταν κάποιος σκόπιμα βλάπτει ή επιχειρεί να βλάψει ή να ταλαιπωρήσει κάποιον άλλον». Σύμφωνα με τον Olweus, το φαινόμενο του εκφοβισμού χαρακτηρίζεται από τα ακόλουθα τρία κριτήρια: α) Είναι μια επιθετική συμπεριφορά, β) η οποία πραγματοποιείται κατ'επανάληψη στη διάρκεια του χρόνου, γ) μέσα σε μια διαπροσωπική σχέση που χαρακτηρίζεται από δυσαναλογία εξουσίας.¹

Ανάλογος είναι και ο ορισμός που διατυπώνει ο Farrington και προσδίδει στο φαινόμενο του bullying τα παρακάτω χαρακτηριστικά: 1) φυσική, λεκτική ή ψυχολογική επίθεση ή προσβολή, 2) πρόθεση να προκαλέσει φόβο, ανησυχία ή πόνο στο θύμα, 3) περιλαμβάνει ανισορροπία ισχύος, με το δυνατότερο παιδί να πιέζει το αδύναμο, 4) επαναλαμβάνεται από τα ίδια παιδιά για μεγάλη χρονική περίοδο.² Σύμφωνα με τον Farrington, οι περιπτώσεις όπου ένα ή περισσότερα παιδιά, ανάλογης ή ίσης δύναμης ή εξουσίας, επιτίθενται το ένα στο άλλο και θυματοποιούνται αμοιβαία δεν αποτελούν περιστατικά bullying. Συνοπτικά ο εκφοβισμός συμπεριλαμβάνει την επιθυμία κάποιου να πληγώσει κάποιον άλλον, την ασυμμετρία της δύναμης των εμπλεκόμενων, συνήθως την επανάληψη, την άδικη χρήση της δύναμης, την προφανή ευχαρίστηση του επιτιθέμενου και γενικά μια αίσθηση καταπίεσης από την πλευρά του θύματος.

Σε ένα περιστατικό σχολικού εκφοβισμού εμπλέκονται πολλά άτομα, τα οποία έχουν ποικίλους ρόλους. Οι πιο βασικοί από αυτούς είναι οι «θύτες (δράστες)», τα «θύματα», οι «θύτες-θύματα» και οι «αυτόπτες μάρτυρες». Οι «θύτες-θύματα» αποτελούν μια ξεχωριστή μικρή ομάδα παιδιών και εφήβων που απορρίπτονται έντονα από τους συνομηλίκους τους και προέρχονται από πιο δυσμενή οικογενειακά περιβάλλοντα. Ωστόσο, οι ρόλοι αυτοί δεν συνιστούν αμετάβλητα χαρακτηριστικά των ατόμων που εμπλέκονται σε ένα περιστατικό σχολικού εκφοβισμού. Κανείς μπορεί να μπει και να βγει από τον κάθε ρόλο πολλές φορές.

Σήμερα ο σχολικός εκφοβισμός αναγνωρίζεται σαν μαζικό κοινωνικό πρόβλημα που εμμένει στο χρόνο, ενώ υπάρχει μεγαλύτερη επίγνωση του προβλήματος και περισσότερη γνώση για τον τρόπο με τον οποίον η

συνεχής θυματοποίηση βλάπτει τα παιδιά. Όλο και περισσότερες όψεις του προβλήματος αναγνωρίζονται και ερευνώνται: η σχέση μεταξύ του εκφοβισμού και της οικογενειακής ζωής, η φύση της προσωπικότητας των θυμάτων και των δραστών, οι συνέπειες της θυματοποίησης στην υγεία, η επίδραση του ήθους του σχολείου, η σύνδεση μεταξύ εκφοβισμού και εγκληματικότητας, κοινοτικοί και πολιτιστικοί παράγοντες, ο ρόλος των μεθόδων στον περιορισμό του και ούτω καθ' εξής. Καθώς ανακαλύπτεται η πολυπλοκότητα του προβλήματος, πληθαίνουν οι αντιπαραθέσεις και οι ψυχολόγοι δεν έχουν πια το μονοπώλιο στο πρόβλημα του εκφοβισμού.

Συχνότητα

Μελέτες δείχνουν ότι 20% των μαθητών έχει εκφοβιστεί στο σχολείο τον τελευταίο χρόνο και 16% έχει εκφοβιστεί ηλεκτρονικά.³ Οι διαστάσεις του προβλήματος κατανοούνται καλύτερα, καθώς, εκτός από τα θύματα, τόσο οι δράστες όσο και οι αυτόπτες μάρτυρες του εκφοβισμού παρουσιάζουν επίσης σωματικές και συναισθηματικές διαταραχές. Συνολικά το ποσοστό των μαθητών που εμπλέκονται στον κύκλο του εκφοβισμού είτε ως δράστες είτε ως θύματα είτε ως αυτόπτες μάρτυρες φτάνει το 72%.⁴⁻⁵

Σε πανελλήνια έρευνα για την ενδοσχολική βία και τον εκφοβισμό στην Πρωτοβάθμια και τη Δευτεροβάθμια Εκπαίδευση του Υπουργείου Παιδείας, Έρευνας και Θρησκευμάτων (Δεκέμβριος 2015-Ιανουάριος 2016) διαπιστώνεται ότι 3 στα 10 παιδιά έχουν πέσει θύμα σχολικού εκφοβισμού σε Γυμνάσια και Λύκεια, με το 30,6% των περιστατικών να αφορά μόνο αγόρια, ενώ μόλις στο 3,18% να εμπλέκονται μόνο κορίτσια. Ο αριθμός των δραστών κυμαίνεται στο 30% του μαθητικού πληθυσμού, με το 2% των μαθητών να έχουν συχνά το ρόλο του θύτη, αλλά και ένα αντίστοιχο ποσοστό να δέχεται με την ίδια συχνότητα επιθέσεις στο χώρο του σχολείου.

Μορφές σχολικού εκφοβισμού

Ο σχολικός εκφοβισμός μπορεί να πάρει διάφορες μορφές, τόσο άμεσες, δηλαδή συμπεριφορές που περιλαμβάνουν διαπροσωπική επαφή θύματος και δράστη -πρόσωπο με πρόσωπο-, όσο και έμμεσες, δηλαδή χωρίς κάποια προσωπική αντιπαραθέση αλλά με τη δι-

άδοση μιας φήμης ή τη χρήση ηλεκτρονικών μέσων.⁶⁻⁷

Είδη του σχολικού εκφοβισμού είναι τα ακόλουθα:

- **Λεκτικός εκφοβισμός:** Η επανειλημμένη χρήση λέξεων ικανών να ντροπιάσουν ή να πληγώσουν το θύμα, κακόβουλα πειράγματα, εξύβριση, σαρκασμός, αρνητικά σχόλια σε σχέση με το στίλ, τα ρούχα, το σώμα και τη νοημοσύνη κάποιου, αλλά και την εθνικότητα ή την ιδιαιτερότητά του, εκβιασμός κ.ά.

- **Σωματικός εκφοβισμός:** Ο δράστης μεταχειρίζεται φυσική βία, όπως χτυπήματα, σπρωξιές, καταστροφή προσωπικών αντικειμένων του θύματος.

- **Κοινωνικός εκφοβισμός:** Ο εσκεμμένος αποκλεισμός από κοινωνικές ομάδες ή ο εκφοβισμός εντός της ομάδας, συμπεριφορές που συνδέονται με αδιαφορία προς το θύμα, η συμπεριφορά προς αυτό ως ανεπιθύμητο πρόσωπο (το αγνοούν, δεν του απευθύνουν το λόγο, του αναθέτουν δυσάρεστα ή ταπεινωτικά καθήκοντα και ρόλους). Είναι επικρατέστερος στις τάξεις του δημοτικού σχολείου.

- **Ψυχολογικός εκφοβισμός:** Συνδυασμός πολλών άλλων μορφών εκφοβισμού, όπως απειλές, μηνύματα και e-mails, προσβλητικές αναρτήσεις, εκμετάλλευση, συναισθηματικός εκβιασμός, απειλές για την ασφάλεια κάποιου με στόχο την πρόκληση ψυχολογικής βλάβης στο θύμα.

- **Διαπροσωπικός εκφοβισμός:** Ο επανειλημμένος εξοστρακισμός ενός ατόμου ή ομάδας ατόμων είτε αφήνοντάς τον/τους εκτός παρέας ή πείθοντας τους άλλους να τον/τους αποκλείσουν από τις κοινωνικές τους διασυνδέσεις είτε διαδίδοντας φήμες είτε απειλώντας για τη γνωστοποίηση προσωπικών ζητημάτων του θύματος.

- **Ηλεκτρονικός εκφοβισμός – cyber bullying:** Η χρήση ηλεκτρονικών μέσων, όπως κινητά τηλέφωνα, internet, e-mails κ.τ.λ., για την ανάρτηση και διακίνηση προσβλητικών για το θύμα κειμένων, φωτογραφιών ή βίντεο. Λόγω της φύσης του, δεν απαιτεί επαναληπτική συμπεριφορά για να θεωρηθεί εκφοβισμός.

- **Σεξουαλικός εκφοβισμός:** Χειρονομίες, αγγίγματα, «αστεία» και σχόλια προς το θύμα, σκίτσα ή φωτογραφίες σεξουαλικού περιεχομένου, που ως στόχο έχουν τη δημιουργία αισθημάτων αμηχανίας, ντροπής και εξευτελισμού του θύματος.

- **Ρατσιστικός εκφοβισμός:** Ειδική περίπτωση, που εκφράζεται σωματικά, κοινωνικά και ψυχολογικά και

στοχεύει στο στιγματισμό του θύματος, λόγω εθνικότητας, κοινωνικής προέλευσης ή οικονομικής κατάστασης ή κάποιας ιδιαίτερης προφοράς που προδίδει την οικογενειακή ή τοπική προέλευση του θύματος κ.τ.λ.

Οι μορφές εκφοβισμού που αναπτύσσονται συχνότερα στο χώρο του ελληνικού σχολείου είναι ο λεκτικός (κυρίως με τη μορφή διάδοσης φημών), η σωματική βία, η σεξουαλική παρενόχληση και ο κοινωνικός αποκλεισμός. Τα μεγαλύτερα ποσοστά σωματικής βίας παρατηρούνται στις μικρές ηλικίες (κυρίως στο Δημοτικό) και περισσότερο τα αγόρια κάνουν χρήση αυτής, ενώ τα κορίτσια εμπλέκονται κυρίως σε περιστατικά λεκτικού εκφοβισμού είτε ως δράστες είτε ως θύματα κυρίως με τη διάδοση φημών που έχουν ως σκοπό τον κοινωνικό αποκλεισμό του θύματος.

Όσον αφορά την έκταση και ένταση του σχολικού εκφοβισμού, γενικά έχουν παρατηρηθεί τα εξής:

1. Ο εκφοβισμός σταθερά μειώνεται μεταξύ των ηλικιών 12 και 18 χρόνων
2. Το φαινόμενο φτάνει στην κορύφωσή του στα δύο πρώτα χρόνια της Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσης
3. Σταδιακά μειώνεται η σωματική βία και αυξάνεται η λεκτική και η ψυχολογική
4. Γενικά, το ποσοστό του εκφοβισμού, που επιμένει όσο τα χρόνια προχωρούν, μικραίνει, αλλά μεγαλώνει σε ένταση

Παράγοντες κινδύνου για σχολικό εκφοβισμό

Στην προσπάθεια ερμηνείας του φαινομένου του εκφοβισμού έχει προταθεί ποικιλία παραγόντων. Αρκετα στοιχεία από ποικίλες πηγές υποστηρίζουν ότι η εμπλοκή των παιδιών στα προβλήματα δράστη/θύματος, ιδίως κατά τη διάρκεια των πρώτων σχολικών χρόνων, σχετίζεται με το είδος της ανατροφής που έχουν πάρει από τους γονείς τους και το είδος της οικογενειακής ζωής που έζησαν, κακή οικογενειακή λειτουργία, έλλειψη στενών σχέσεων, χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Συν τω χρόνω, άλλες επιρροές αυξάνουν συνεχώς την επίδρασή τους, όπως οι συνομήλικοι του παιδιού, η γειτονιά και η ευρύτερη κοινότητα.⁸

Ο σχολικός εκφοβισμός ποικίλλει ανάλογα με τις ηθικές αξίες του σχολείου, «το κλίμα της τάξης», την ανάληψη δράσης για να σταματήσει ο εκφοβισμός, γεγονότα που υποστηρίζουν την υπόθεση ότι παράγοντες οργά-

νωσης/διαχείρισης του σχολείου μπορούν να επηρεάσουν τη συμπεριφορά των μαθητών. Είναι αμφίβολο εάν μεταξύ τους τα σχολεία διαφέρουν πολύ ως προς το ποσοστό των μαθητών που απολαμβάνουν να πληγώνουν τους άλλους, αλλά σίγουρα διαφέρουν κατά πολύ στη συχνότητα και την ένταση των εκφοβιστικών επεισοδίων που συμβαίνουν στη σχολική τους κοινότητα.

Η εμπλοκή κάποιου σε καταστάσεις εκφοβισμού -ως δράστη ή θύματος ή και τα δύο- μπορεί να σχετίζεται με το ότι είναι μέλος μιας συγκεκριμένης κοινωνικής ομάδας ή φέρει «στίγματα» -υποτιμημένα κοινωνικά χαρακτηριστικά- ή χαρακτηριστικά που τον διαφοροποιούν από τους άλλους. Σε κάποια κοινωνικά πλαίσια τα παιδιά-στόχος μπορεί να ανήκουν σε διαφορετική φυλή, θρησκεία, σεξουαλικό προσανατολισμό, μπορεί να είναι φτωχά, πλούσια, παχύσαρκα, με κοντό ανάστημα, με χρόνιο πρόβλημα υγείας (σακχαρώδη διαβήτης, άσθμα, δερματοπάθεια, τροφική αλλεργία) ή να έχουν κάποια αναπηρία. Μερικές φορές έχουν μαθησιακές δυσκολίες, είναι κοινωνικά αδέξια χωρίς φίλους, εύκολος στόχος για τον δράστη που θέλει να δείξει τη δύναμή του και να εντυπωσιάσει τους άλλους. Τα στοιχεία που υποστηρίζουν ότι τα άτομα με ειδικές ανάγκες είναι πιθανότερο να εκφοβιστούν πληθαίνουν χρόνο με το χρόνο και αυτό ορίζεται ως «εκφοβισμός λόγω ειδικής δυσκολίας».⁹

Κατά σειρά σπουδαιότητας, παράγοντες που συνεισφέρουν στην πρόβλεψη της συχνότητας του εκφοβισμού είναι:¹⁰

1. Απουσία θετικών ενήλικων προτύπων
2. Χαμηλό επίπεδο ασφάλειας στη γειτονιά
3. Ελάχιστος ή καθόλου χρόνος επαφής των ενηλίκων με τα παιδιά
4. Αρνητική επιρροή από τους συνομηλίκους
5. Γονείς που «τις βρέχουν στα πισινά»

Τέλος, ο σχολικός εκφοβισμός δεν είναι μόνο πρόβλημα που αφορά τα παιδιά, καθώς πολλοί ενήλικες, κρατώντας παθητική στάση, μη κατανοώντας ότι είναι μια σοβαρή υπόθεση, μη αναγνωρίζοντας τα συμπτώματα και σημεία του, συντελούν στη συνέχιση του κύκλου του εκφοβισμού.

Πιθανά στοιχεία της ταυτότητας των δραστών και των θυμάτων

Οι μαθητές-δράστες συνήθως έχουν κάποια από τα

παρακάτω ψυχικά χαρακτηριστικά: προσωπικότητα έντονη, εξωστρεφής, παρορμητική, μη ανοχή στη διαφορετικότητα, θετική στάση απέναντι στη βία και υπερβολικά θετική αυτοεικόνα που δεν συνάδει με την πραγματικότητα. Μπορεί να είναι χειριστικοί με έλλειψη ενσυναίσθησης, να δικαιολογούν τις πράξεις τους ως πρόκληση του θύματος, να τις εκλογικεύουν ελαχιστοποιώντας τις συνέπειες για το θύμα, να βλέπουν απειλές όπου δεν υπάρχουν.

Οι μαθητές-θύματα μπορεί να είναι παθητικά θύματα: άτομα ανασφαλή, αγχώδη, απομονωμένα κοινωνικά, με χαμηλή αυτοεκτίμηση, παθητικότητα και ευαισθησία στη συμπεριφορά τους, που πιστεύουν ότι αξίζει να υποτιμηθούν ή να παρενοχληθούν ή «προκλητικά» θύματα: άτομα αντιδραστικά, αδέξια, αυθόρμητα, συχνά υπερκινητικά με δυσκολία συγκέντρωσης ή να ανήκουν σε μειοψηφική ομάδα (εθνότητα, θρησκεία, αναπηρία, σεξουαλικός προσανατολισμός, σωματική εμφάνιση).¹¹⁻¹²

Συμπτώματα και σημεία σχολικού εκφοβισμού

Ορισμένα σημεία που μπορεί να υποκρύπτουν πρόβλημα εκφοβισμού είναι: ανεξήγητοι τραυματισμοί (μελανιές, σημάδια από χτυπήματα), επιστροφή από το σχολείο με κατεστραμμένα αντικείμενα ή αντικείμενα να λείπουν, συχνές κεφαλαλγίες, κοιλιακά άλγη ή αίσθημα αδιαθεσίας, αλλαγές στη διάθεση -ένα ευτυχές και ευχάριστο παιδί που έγινε δύσκολο, αποσυρμένο, αγχωμένο, θυμωμένο, επιθετικό, κλεισμένο στον εαυτό του-, αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες είτε παραλείποντας γεύματα είτε εμφανίζοντας λαιμαργία, δυσκολία στον ύπνο ή εφιάλτες, πτώση σχολικής επίδοσης, απώλεια ενδιαφέροντος για το σχολείο ή άρνηση να πάει, ξαφνική απώλεια φίλων ή αποφυγή κοινωνικών επαφών.

Σχολικός εκφοβισμός και υγεία

Οι συνέπειες του σχολικού εκφοβισμού είναι πολυάριθμες και ο αντίκτυπός του έχει τεκμηριωθεί καλά στην παιδιατρική επιστημονική βιβλιογραφία. Υπάρχουν επαρκή στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η κακοποίηση από τους συνομηλίκους έχει αρνητικές συνέπειες σε εκείνα τα παιδιά που υπέστησαν κατ' επανάληψη σωματικό ή ψυχολογικό εκφοβισμό και αποκλεισμό. Σύμφωνα με μελέτες, τα θύματα σχολικού εκφοβισμού πα-

ρουσιάζουν τόσο ψυχοσωματικά προβλήματα, όπως πονοκεφάλους, κοιλιακά άλγη, διαταραχές ύπνου κ.ά., όσο και ψυχολογικά, όπως συμπτώματα κατάθλιψης, αυτοκτονικού ιδεασμού, άγχους, σχολικής φοβίας, δυσκολίες προσαρμογής, συναισθηματικές δυσκολίες, αίσθημα μοναξιάς.¹³ Οι επιπτώσεις του εκφοβισμού όμως δεν περιορίζονται μόνο στους εκφοβισμένους, αλλά επεκτείνονται τόσο στους δράστες όσο και στους αυτόπτες μάρτυρες με συνέπειες στην ψυχική τους υγεία (π.χ. άγχος).

Ένα κοινό χαρακτηριστικό, σύμφωνα με μελετητές του φαινομένου, τόσο για τα θύματα σχολικού εκφοβισμού όσο και για τους δράστες είναι τα προβλήματα σωματικής και ψυχοκοινωνικής υγείας τα οποία εμφανίζουν σε υψηλότερο ποσοστό από ό,τι οι συνομήλικοί τους.¹⁴

Συνέπειες του εκφοβισμού για το θύμα:

- Άγχος (κοινωνική φοβία, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, διαταραχή πανικού)
- Κατάθλιψη
- Κοινωνικός αποκλεισμός
- Αισθήματα ντροπής, κατωτερότητας
- Διαταραχές ύπνου
- Εφιάλτες/ενοούρηση
- Διαταραχή μετατραυματικού στρες
- Απώλεια σχολικού ενδιαφέροντος, άρνηση παρακολούθησης, συχνές απουσίες
- Κακή ακαδημαϊκή απόδοση
- Χαμηλή αυτοεκτίμηση
- Αυξημένη νοσηρότητα
- Ψυχοσωματικά συμπτώματα (κοιλιακά άλγη, πονοκέφαλος, μυαλγίες και άλλα συμπτώματα μη οργανικής βάσης) ειδικά το πρωί
- Αυξημένος κίνδυνος αυτοκτονικού ιδεασμού, απόπειρες αυτοκτονίας
- Αυτοτραυματισμός
- Είναι πιθανό να μεταφέρουν όπλα στο σχολείο για ασφάλεια ή αντίποινα

Συνέπειες του εκφοβισμού για τον δράστη περιλαμβάνουν:

- Αντικοινωνικές διαταραχές προσωπικότητας
- Χαμηλή σχολική επίδοση
- Αντιμετώπιση προβλημάτων και αποχώρηση από το σχολείο

- Κατάθλιψη
- Αυξημένος κίνδυνος αυτοκτονικού ιδεασμού, απόπειρες αυτοκτονίας
- Κατάχρηση ουσιών (καπνός, αλκοόλ, φάρμακα)
- Συμμετοχή σε βανδαλισμούς, κλοπές, μάχες

Αν και είναι δύσκολο να κατανοήσουμε τον δράστη, αναγνωρίζεται ότι οι δράστες εμπλέκονται στον εκφοβισμό για κάποιο λόγο και χωρίς παρέμβαση η συμπεριφορά τους μπορεί να συνεχιστεί ή να χειροτερέψει με την πάροδο του χρόνου.

Έρευνες έχουν δείξει ότι ο εκφοβισμός κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και της εφηβείας έχει εκτός από τις βραχυχρόνιες και μακροπρόθεσμες συνέπειες, δηλαδή αποτελέσματα που δεν σταματούν όταν οι πληγές επουλωθούν. Με άμεση και σωστή ψυχολογική θεραπεία και υποστήριξη, τα θύματα σχολικού εκφοβισμού μπορούν να αποφύγουν δυνητικά τις μακροχρόνιες συνέπειες στην ενήλικη ζωή. Χωρίς παρέμβαση είναι σε κίνδυνο για χρόνια κατάθλιψη, μετατραυματικό stress, αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονικές σκέψεις ή απόπειρες, αγχώδεις διαταραχές, κακή γενική υγεία, αυτοκαταστροφική συμπεριφορά, κατάχρηση ουσιών, δυσκολία διαπροσωπικών σχέσεων. Επίσης, χωρίς παρέμβαση η εκφοβιστική συμπεριφορά των δραστών είναι πιθανόν να συνεχιστεί στην ενήλικη ζωή, με κίνδυνο για συζυγική βία ή παιδική κακοποίηση, αντικοινωνική συμπεριφορά, κατάχρηση ουσιών και μικρότερη πιθανότητα μόρφωσης και επαγγελματικής ενασχόλησης.¹⁵⁻¹⁶

Ο ρόλος του παιδίατρου

Ο ρόλος του Παιδίατρου και των λοιπών επαγγελματιών υγείας μπορεί να αποβεί πολύ σημαντικός στον «προσυμπτωματικό» έλεγχο, δηλαδή στην εντόπιση παιδιών σε κίνδυνο για εκφοβισμό, αλλά και στην έγκαιρη εντόπιση περιστατικών εκφοβισμού που συχνά δεν είναι προφανή, καθώς είναι απίθανο ένα παιδί να παρουσιαστεί στον παιδίατρο με αίτημα ότι εκφοβίζεται. Είναι όμως εξίσου σημαντικός στην έγκαιρη παρέμβαση, στη συμβουλευτική γονέων ή στην παραπομπή σε ειδικούς όταν απαιτείται.¹⁷

Έτσι, είναι απαραίτητη η εξοικείωση του παιδίατρου με πρωτόκολλα πρόληψης της βίας που υπάρχουν τόσο για παρόχους υγείας όσο και για ασθενείς.

νείς (American Academy of Pediatrics, European Antibullying Network).¹⁸ Σε κάθε κλινική εξέταση παιδιών με παράγοντες κινδύνου για εκφοβισμό ή με ψυχοσωματικές εκδηλώσεις πρέπει να αφιερώνεται χρόνος ενημέρωσης και να αναζητείται η πιθανότητα εκφοβισμού ως τυποποιημένο μέρος της εξέτασης. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συνιστά το θέμα του εκφοβισμού να εισαχθεί στην ηλικία των 6 χρόνων, τυπική ηλικία εισόδου των παιδιών στο δημοτικό σχολείο.¹⁹ Η βοήθεια στα θύματα έχει δύο όψεις, η μία αφορά την επαφή με το σχολείο κατόπιν γραπτής γονικής άδειας ώστε να σταματήσει ο εκφοβισμός και η δεύτερη αφορά την προσπάθεια ώστε γονείς και παιδιά να καταλάβουν τη φύση του προβλήματος.²⁰ Οι παιδίατροι πρέπει να ενθαρρύνουν τους γονείς να ακούν, να πιστεύουν και να στηρίζουν το παιδί τους ενάντια στον εκφοβισμό.

Ο παιδίατρος είναι ένα σημαντικό πρόσωπο εμπιστοσύνης για την οικογένεια, που, εκτός από την ανίχνευση των προειδοποιητικών σημείων της θυματοποίησης, πρέπει να είναι σε θέση να συμβουλευσει τους γονείς και να υπερασπιστεί τους ασθενείς του. Είναι σημαντικό στην κλινική πρακτική να είναι έτοιμος να προστατεύσει και να συμβουλευσει τα παιδιά για το bullying σε επισκέψεις ρουτίνας ή νόσου.²¹ Περισσότερα από 1 στα 4 παιδιά στην Αμερική έχουν μια εμπειρία bullying, αλλά μόνο 20-30% από αυτά απευθύνονται σε έναν ενήλικα. Ο παιδίατρος πρέπει να υπενθυμίζει στους γονείς να επαγρυπνούν σχετικά με αλλαγές στη συμπεριφορά ή στη διάθεση των παιδιών τους και να διατηρούν ανοιχτά τα κανάλια επικοινωνίας μαζί τους. Πρέπει, τέλος, να ελέγξει τα παιδιά που εμπλέκονται στον σχολικό εκφοβισμό, ιδιαίτερα όταν έχει διάρκεια, για πιθανά ψυχιατρικά προβλήματα, όπως αγχώδη διαταραχή, κατάθλιψη, διαταραχή πανικού, δυσθυμία, και να τα παραπέμψει για ψυχιατρική αξιολόγηση και θεραπεία.

Καθώς το οικογενειακό περιβάλλον έχει τη βαθύτερη και ανθεκτικότερη επίδραση στον τρόπο με τον οποίον τα παιδιά σκέφτονται, νιώθουν και συμπεριφέρονται, υπάρχουν ενδείξεις ότι παίζει βασικό ρόλο ώστε το παιδί να έχει λιγότερες πιθανότητες να γίνει δράστης ή θύμα.²² Έτσι με σωστή και έγκαιρη καθοδήγηση, οι γονείς μπορούν να διδάξουν στα παιδιά από προσχολική ηλικία πώς να αλληλεπιδρούν κοινωνικά,

να επιλύουν τις συγκρούσεις, να αντιμετωπίζουν την απογοήτευση, το θυμό και το άγχος. Δημιουργώντας σχέσεις εμπιστοσύνης με τα παιδιά τους, τα επιτρέπουν να αισθάνονται άνετα και να λένε τα προβλήματά τους. Βοηθώντας επιπλέον τα παιδιά να καλλιεργήσουν ισχυρές φιλίες και να αισθάνονται ασφαλή, τα θωρακίζουν να ανταποκρίνονται καλύτερα σε περιπτώσεις εκφοβισμού.²³ Οι γονείς ενημερώνονται να παίρνουν στα σοβαρά αναφορές του παιδιού τους για θέματα βίας, να αποφεύγουν να ρίξουν την ευθύνη στο θύμα και να αποφεύγουν να ενθαρρύνουν την αντίδραση στη βία με βία. Γονείς, καθηγητές, προπονητές, παιδίατροι και άλλοι κλινικοί ιατροί μπορούν όλοι να κάνουν μια τεράστια διαφορά στη ζωή ενός παιδιού που εκφοβίζεται, παρέχοντας ένα αποδεκτό και ασφαλές περιβάλλον, που το παιδί, αφού κατανοήσει ότι δεν είναι δικό του σφάλμα, μπορεί να μιλήσει και να δικαιωθεί. Στο σχολείο οι δάσκαλοι και καθηγητές μπορούν να θεσπίσουν σαφείς κανόνες και να εφαρμόσουν πειθαρχία εναντίον του εκφοβισμού, που μπορεί να υπονομεύσει τα κίνητρα των δραστών για κυριαρχία, δημοτικότητα και κοινωνική ανταμοιβή.

Εκτός από τον συμβουλευτικό του ρόλο σε παιδιά με χαρακτηριστικά επιρρεπή σε εκφοβισμό, ο παιδίατρος δεν χρειάζεται απλά να ενημερώσει τους γονείς για το ζήτημα του εκφοβισμού, αλλά ακόμα και να τους βοηθήσει να αναγνωρίσουν τη δική τους επιθετική συμπεριφορά όταν αυτή υπάρχει και όταν οι ίδιοι γίνονται αρνητικά πρότυπα.

Σημαντικό επίσης είναι ο παιδίατρος, ως συνήγορος των παιδιών, να συμμετέχει στην κοινοτική προσπάθεια για την πρόληψη του εκφοβισμού συνεργαζόμενος με εκπαιδευτικούς και γονείς και ευαισθητοποιώντας τους για τις αρνητικές επιπτώσεις του.²⁴ Ως αγγελιαφόρος δημόσιας υγείας να αξιοποιεί την επιρροή του με δράση κατά του σχολικού εκφοβισμού, μέσω συνεργασίας με συλλόγους γονέων, μαθητικών κοινοτήτων, αθλητικών συλλόγων, κοινωνικών υπηρεσιών και μέσων μαζικής ενημέρωσης και κοινωνικής δικτύωσης, ώστε να υποστηριχθούν προγράμματα για την πρόληψη του εκφοβισμού στα σχολεία. Τέλος, ολοκληρώνοντας αυτές τις προσπάθειες, να φέρει νέες πληροφορίες και στρατηγικές στα κέντρα λήψης αποφάσεων ώστε να θεσπιστούν μέτρα πρόληψης και αντιμετώπισης της βίας.²⁵ Ο παιδίατρος

πρέπει να αξιοποιεί κάθε διαθέσιμη ευκαιρία να μάθει περισσότερα σχετικά με την πρόληψη της βίας μέσω συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης και άλλων πηγών ενημέρωσης.

Ο σχολικός εκφοβισμός έχει σοβαρές συνέπειες βραχυχρόνιες και μακροχρόνιες. Άμεση παρέμβαση και μακρόχρονη παρακολούθηση βοηθά στη μείωση των συνεπειών, για αυτό είναι επιτακτικό τα σχολεία, οι οικογένειες, οι κοινωνικές ομάδες, οι παιδίατροι να δουλέψουν μαζί, να κατανοήσουν τον εκφοβισμό και τις συνέπειές του και να βρουν τρόπους να μειώσουν, ιδανικά να εξαλείψουν, τον εκφοβισμό από τα σχολεία

και την κοινότητα.²⁶⁻²⁷ Στην Ελλάδα, οι προσπάθειες για την αντιμετώπιση του σχολικού εκφοβισμού έχουν λίγα χρόνια ζωής πίσω τους. Αξιοποιώντας την πλούσια διεθνή επιστημονική εμπειρία και γνώση, με δικτύωση και συντονισμό όλων των ενδιαφερόμενων φορέων, με σχεδιασμό μίας εθνικής πολιτικής για το θέμα, είναι δυνατόν, αν όχι να εξαλείψουμε, τουλάχιστον να μειώσουμε δραστικά την έκταση και την ένταση του φαινομένου. Για την προστασία των δικαιωμάτων των παιδιών μας, να ζουν και να μαθαίνουν σε ένα ασφαλές και ειρηνικό σχολείο και για την εμπέδωση των αξιών της αλληλεγγύης και του αλληλοσεβασμού. ■

ABSTRACT

School Bullying: The Role of the Pediatrician

E. Lykopoulou

Bullying behaviours should be considered a serious public health issue due to their high prevalence in school environments and detrimental effects on the physical and mental health of children and adolescents. The definition of bullying comprised three behavioral characteristics: behavior that is aggressive or intended to harm; behavior that is repetitive; and behavior that assumes that the bully is more powerful.

Bullying affects many children and lays the groundwork for short- and long-term physical and psychological damage to both the victims and the bullies, depression, suicidality, psychot-

ic symptoms, conduct problems, and psychosomatic concerns among children and teens. It is important for health care providers to be prepared to screen and counsel children for bullying.

Bullying leads to Pediatric health care providers are an important, front line, family-trusted group that can not only detect the warning signs of victimization, but are also in a position to advise parents and advocate for their patients. Therefore, pediatricians should advocate that parents and school personnel actively participate in implementing changes to stop bullying and openly support legal actions.

KEY WORDS: bullying; violence against; school; victimization