

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

20
17

ΤΟΜΟΣ 67,
ΤΕΥΧΟΣ 1,
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ,
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ,
ΜΑΡΤΙΟΣ

ISSN: 0519 - 2854

50η Παιδιατρική Θεραπευτική Ενημέρωση 22-23 Απριλίου, 2017

Χαιρετισμός καθηγητή Γ.Π. Χρούσου	7
Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις της Κλινικής	9
Εισήγηση	24
Στρογγυλό τραπέζι	28
Επίκαιρα Θέματα I	50
Εισήγηση	85
Επίκαιρα Θέματα II	91
Επίκαιρα Θέματα III	122

Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

Professor's GP Chrousos Introduction	7
Interesting cases of the Clinic	9
Lecture	24
Round Table	28
Current Issues I	50
Lecture	85
Current Issues II	91
Current Issues III	122



20
17

ΤΟΜΟΣ 67,
ΤΕΥΧΟΣ 1,
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ,
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ,
ΜΑΡΤΙΟΣ

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

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

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

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

PUBLISHED BY:



ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

1st klm Peanias -
Markopoulou Avenue,
Peania, Attica, Greece,
P.O BOX 155, 190 02,
tel.: +30 211 1001 777,
fax: +30 210 6642116, E - mail:
info@zita - management.com

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. Ματσaniώτης (1966 - 1993)
Χ. Καττάμης (1994 - 1998)
Α. Μεταξωτού (1999 - 2000)
Γ. Χρούσος (2001 -)

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 SOFIA" 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 Tzortzatos - Stathopoulou
Efsthios Charokopos

EDITORIAL BOARD

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD FOR "ANNALES OF CLINICAL PAEDIATRICS"

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

1st klm Peanias -
Markopoulou Avenue,
Peania, Attica, Greece,
P.O BOX 155, 190 02,
tel.: +30 211 1001 777,
fax: +30 210 6642116, 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



α΄ παιδιατρική κλινική
πανεπιστημίου αθηνών

50η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

22-23 Απριλίου 2017

Αίθουσα Κολλεγίου Αθηνών

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

20
17

ΤΟΜΟΣ 67,
ΤΕΥΧΟΣ 1,
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ,
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ,
ΜΑΡΤΙΟΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

Νεφρίτιδα από πορφύρα Henoch- Schönlein	10
Όψιμη νεογνική υπασβεσταιμία	16

ΕΙΣΗΓΗΣΗ

CAR/T-cells στο πεδίο αιματολογικών κακοηθειών	25
--	----

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ

Παιδιατρική Ρευματολογία: Η πρόκληση της Ιατρικής Ακριβείας (Precision Medicine)	29
Εξατομικευμένη θεραπεία στα Νευρολογικά νοσήματα (Precision Medicine)	39
Εξατομικευμένη θεραπεία στην παιδιατρική ογκολογία (Precision Medicine)	44

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ I

Τι νεότερο στη θεραπευτική αντιμετώπιση αιμαγγειωμάτων στη βρεφική ηλικία;	51
Νόσος σχετιζόμενη με την ανοσοσφαιρίνη g4	57
Εντερικό μικροβίωμα: ο ρόλος του στην υγεία των παιδιών	64
Απώλεια συνείδησης καρδιογενούς αιτιολογίας στα παιδιά	75

ΕΙΣΗΓΗΣΗ

Η συμβολή της Βιοθικής στην Παιδιατρική	86
---	----

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ II

Διαταραχές εμμήνου ρύσεως στην εφηβεία. Πότε πρέπει να ανησυχήσει ο Παιδίατρος;	92
Η Ανάπτυξη της Προκοινωνικής Συμπεριφοράς και η σημασία της στην Παιδιατρική	102
Υπερουριχαιμία στην παιδική ηλικία	109

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ III

Τι νεότερο στα εμβόλια	123
Ο ρόλος των βιομεμβρανών στις λοιμώξεις	133
Προσφυγικές ροές και λοιμώξεις	140

Annales

Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

CONTENTS

WELCOME ADDRESS

INTERESTING CASES OF THE CLINIC

Henoch-Schonlein purpura nephritis	10
Late onset hypocalcemia	16

LECTURE

In the field of hematological malignancies	25
--	----

ROUND TABLE

Precision Medicine Challenging Pediatric Rheumatology	29
Precision medicine in Neurologic diseases	39
Precision Medicine in Pediatric Hematology-Oncology	44

CURRENT ISSUES I

Infantile Haemangiomas: what is new in treatment	51
«IgG4-Related Disease»	57
Gut microbiome: how does it affect child health?	64
Loss of consciousness in children due to cardiac diseases	75

LECTURE

The Contribution of Bioethics to Pediatrics	86
---	----

CURRENT ISSUES II

Menstrual Disorders in Adolescence - Evaluation by the Pediatrician	92
The development of prosocial behavior and its clinical importance in Pediatrics	102
Hyperuricemia in Childhood	109

CURRENT ISSUES III

What is new in pediatric immunization	123
The role in biofilms in chronic infections	133
Infectious diseases among refugees	140



α' παιδιατρική κλινική
πανεπιστημίου αθηνών

Διευθυντής: καθηγητής Γ. Χρούσος

50η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

22-23 Απριλίου 2017 • Αίθουσα Κολλεγίου Αθηνών

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Σάββατο 22 Απριλίου 2017

ΠΡΩΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 15.00-16.00 Εγγραφές
- 16.00-16.15 Χαιρετισμός
Καθηγητής Γεώργιος Χρούσος
- 16.15-17.15 ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
Συντονίστριες: **Ε. Ορφανού, Μ.-Α. Μαλλιαρού**
Ομιλητές: Νεφρίτιδα από Henoch-Schönlein Πορφύρα
Ε. Αγγέλη
Όψιμη νεογνική Υπασβεσταιμία
Ι. Παγώνης
- 17.15-17.45 ΕΙΣΗΓΗΣΗ
Συντονιστές: **Χρ. Καττάμης, Εμ. Καναβάκης**
Ομιλητής: Επιγενετική και Παιδιατρική
Γ. Χρούσος
- 17.45-18.45 50 ΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΩΝ
Συντονιστές: **Γ. Χρούσος, Χρ. Κανακά - Gantenbein**
Ομιλητές: 50 Χρόνια Παιδιατρικής Ενημέρωσης
Μ. Θεοδωρίδου - Παπαγρηγορίου
50 Χρόνια Αναμνήσεων
Σ. Γιουρούκος
- ΑΠΟΝΟΜΗ ΤΙΜΗΤΙΚΟΥ ΤΙΤΛΟΥ ΚΑΛΥΤΕΡΟΥ ΔΑΣΚΑΛΟΥ
- 18.45-19.15 Διάλειμμα

ΔΕΥΤΕΡΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 19.15-19.45 ΕΙΣΗΓΗΣΗ στη μνήμη Α. Ξαϊδάρα
Συντονιστές: **Γ. Χρούσος, Α. Καττάμης**
Ομιλητής: CAR-T cell gene therapy - New Horizons in Oncology
Prof. Stephan Grupp
- 19.45-20.45 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ
Η εξατομικευμένη θεραπεία σε παιδιατρικά νοσήματα
Συντονιστές: **Γ. Χρούσος, Ε. Χαρμανδάρη**
Ομιλητές: Ρευματικά νοσήματα
Ε. Τσιτσάμη
Νευρολογικά νοσήματα
Μ.-R. Pons
Εξατομικευμένη θεραπεία στην Παιδιατρική Ογκολογία
Α. Καττάμης
- 20.45-21.00 Συζήτηση
- 21.00-21.30 ΑΠΟΝΟΜΗ ΤΙΤΛΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΩΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ
- 21.30-22.00 ΧΟΡΩΔΙΑ ΕΘΝΙΚΟΥ ΩΔΕΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
Διδασκαλία - Διεύθυνση: **Σπύρος Κλάψης**



α' παιδιατρική κλινική
πανεπιστημίου αθηνών

Διευθυντής: καθηγητής Γ. Χρούσος

50η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

22-23 Απριλίου 2017 • Αίθουσα Κολλεγίου Αθηνών

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Κυριακή 23 Απριλίου 2017

ΤΡΙΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

09.15-10.30 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

Συντονίστριες: **Τ. Τσιβτανίδου - Κάκουρου, Π. Παναγιωτοπούλου - Γαρταγάνη**

Ομιλητές: Τι νεότερο στη θεραπευτική αντιμετώπιση αιμαγγειωμάτων στη βρεφική ηλικία

Α. Αλεξόπουλος

Παθήσεις σχετιζόμενες με την IgG4 ανοσοσφαιρίνη

Ρ. Σμέρλα

Μικροβίωμα και ο ρόλος του στην υγεία των παιδιών

Α. Παπαδοπούλου

Απώλεια συνείδησης καρδιογενούς αιτιολογίας στα παιδιά

Ε. Καρανάσιος

10.30-10.45 Συζήτηση

10.45-11.15 Διάλειμμα

11.15-11.45 ΕΙΣΗΓΗΣΗ

Συντονίστριες: **Χ. Μπακούλα - Τζουμάκα, Ε. Ρώμα**

Ομιλητές: Η συμβολή της Βιοθικής στην εξάσκηση της Παιδιατρικής

Τ. Βιδάλης

ΤΕΤΑΡΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

11.45-12.45 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

Συντονίστριες: **Θ. Πετροπούλου, Ε. Λυκοπούλου**

Ομιλητές: Διαταραχές Εμμήνου ρύσεως στην εφηβεία - Πότε πρέπει να ανησυχήσει ο Παιδίατρος

Φ. Μπακοπούλου

Η ανάπτυξη της προ-κοινωνικής συμπεριφοράς και η σημασία της στην Παιδιατρική

Ν. Περβανίδου

Υπερουργική στα παιδιά

Σ. Μπάτζιος

12.45-13.00 Συζήτηση

ΠΕΜΠΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

13.00-13.45 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

Συντονίστριες: **Β. Συριοπούλου, Α. Λουρίδα**

Ομιλητές: Τι νεότερο στα εμβόλια

Α. Μίχος

Ο ρόλος των βιομεμβρανών στις λοιμώξεις

Β. Σπούλου

Προσφυγικές ροές και λοιμώξεις

Ι. Παυλοπούλου

13.45-14.00 Συζήτηση - Λήξη Συνεδρίου

50η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Χαιρετισμός

Καθηγητή
κ. Γιώργου Χρούσου



Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Σας καλωσορίζω στην Επετειακή και εορταστική 50ή Θεραπευτική Ενημέρωση, που αποτελεί κορυφαία εκδήλωση της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Στη συνεχιζόμενη γενική δυσθυμία και αβεβαιότητα των τελευταίων χρόνων λόγω της οικονομικής και όχι μόνο κρίσης που επικρατεί στη χώρα μας, αλλά και διεθνώς, η ιατρική επιστήμη, και ειδικότερα οι εξελίξεις που συντελούνται στην παιδιατρική, εκπέμπουν φως ελπίδας και αισιοδοξίας για το μέλλον.

Αποδύομενοι στον αγώνα για την καθημερινή επιβίωση, συχνά ξεχνάμε ή δε δίνουμε την απαραίτητη σημασία στα επιτεύγματα εκείνα που προάγουν την ανθρώπινη φύση και δείχνουν έναν καλύτερο και ομαλότερο δρόμο για το αύριο. Ένα αύριο που σήμερα μπορεί να μας φαίνεται απειλητικό και ομιχλώδες, ατενίζοντας όμως τα μάτια των παιδιών μας φαντάζει ηλιόλουστο.

Τα πολυάριθμα πειραματικά/ερευνητικά και επιδημιολογικά δεδομένα των τελευταίων δεκαετιών έχουν καταδείξει ότι τα νοσήματα φθοράς της ενηλίκου ζωής έχουν την αιτιολογία τους κατά πολύ στην ενδομήτρια ζωή, την πρώτη παιδική ηλικία και την εφηβεία. Είναι πλέον σαφές ότι όχι μόνο η γενετική των ατόμων αλλά και η επιγενετική, δηλαδή η μεταβολή της έκφρασης πολλών γονιδίων ως αποτέλεσμα προσαρμογής σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, καθορίζουν την τελική (φαινοτυπική έκφραση), παρακαταθήκη κάθε ατόμου, που θα το συνοδεύει στη μετέπειτα ζωή του, καθώς και τον κίνδυνο της εμφάνισης ή όχι νοσηρότητας. Στην επετειακή μας εκδήλωση, οι μηχανισμοί της επιγενετικής ρύθμισης του γονιδιώματός μας, καθώς και η σημασία τους για πολλές λειτουργίες του οργανισμού, που συμπεριλαμβάνουν την εμβρυογένεση, τη συμπεριφορά, το μεταβολισμό, την ανοσία, την έκφραση νόσων, καθώς και βασικές λειτουργίες που έχουν τεράστια σημασία για τον αναπτυσσόμενο οργανισμό (συνεπώς και για τον παιδίατρο), όπως η φυσιολογική ή υποβοηθούμενη σύλληψη, η κύηση, η αύξηση και

ανάπτυξη του παιδιού και του εφήβου, η περιγεννητική ηλικία, ο φυσιολογικός τοκετός και γέννηση, η γέννηση με καισαρική τομή, ο θηλασμός, η έναρξη και πρόοδος της ενήβωσης, ο προσανατολισμός του φύλου, καθώς και η ευαλωσία σε χρόνια μή μεταδιδόμενα νοσήματα. Τα τελευταία συμπεριλαμβάνουν συμπεριφορικές, συναισθηματικές και διανοητικές εκδηλώσεις, καθώς και σωματικές νόσους, όπως το μεταβολικό σύνδρομο (παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, άπνοια του ύπνου, σακχαρώδη διαβήτης τύπου 2), η οστεοπόρωση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και η αυξημένη ευαλωσία σε ορισμένες λοιμώξεις και καρκίνους.

Τα τελευταία χρόνια, μια μεγάλη βιοτεχνολογική ανακάλυψη (CRISPR-Cas9) φαίνεται να προχωράει ακάθεκτα στη στοχευμένη τροποποίηση γονιδίων *in vitro* και *in vivo* κατά το δοκούν. Η προεμφυτευτική θεραπεία γενετικών νόσων του ανθρώπου θα γίνει σύντομα εφικτή. Σε πειραματόζωα, η μέθοδος προσφέρει μια αστείρευτη πηγή μετατροπής του γονιδιώματος και δημιουργίας πειραματικών προτύπων για τη μελέτη παθοφυσιολογικών μηχανισμών και νέων θεραπειών. Θεραπεία ανθρώπινων νόσων στο επίπεδο των βλαστοκυττάρων θα οδηγήσει σε πλήρη διόρθωση νοσογόνων λαθών στο γονιδίωμα.

Τη μελέτη του καρκίνου και την οριστικά «προσωποποιημένη» ιαση του δεν είναι δύσκολο να τη φανταστεί

κάποιος. Και όλα αυτά προχωρούν ραγδαία μπροστά στα μάτια μας. Νέες μέθοδοι στοχοθεραπειών με μικρά μόρια ή βιολογικά προϊόντα, καθώς και ανοσοθεραπείας του καρκίνου με τη χρήση ευαισθητοποιημένων Τ λεμφοκυττάρων εναντίον νεοπλασιών του ίδιου του ασθενούς (Μέθοδος CART) προστίθενται στο οπλοστάσιό μας.

Οι παιδίατροι έχουμε το προνόμιο και ταυτόχρονα το καθήκον να θωρακίζουμε την υγεία των παιδιών μας δημιουργώντας τις κατάλληλες προϋποθέσεις. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στη βελτιστοποίηση των συνθηκών του ενδομήτριου περιβάλλοντος και των πρώτων χρόνων της ζωής, καθώς και στην αποφυγή της παιδικής παχυσαρκίας, που έχει πάρει επιδημικές διαστάσεις στην χώρα μας.

Προσπαθήσαμε και φέτος το πρόγραμμα της 50ης Θεραπευτικής Ενημέρωσης να περιλαμβάνει σύγχρονα αλλά και παλαιά θέματα που ενδιαφέρουν και προβληματίζουν τον Έλληνα παιδίατρο.

Ελπίζουμε να ανταποκριθούμε στις προσδοκίες σας.

Με φιλικούς χαιρετισμούς

Γιώργος Χρούσος

*Καθηγητής - Διευθυντής, Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών*



α΄ παιδιατρική κλινική
πανεπιστημίου αθηνών

50η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

22-23 Απριλίου 2017 ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΕΑΤΡΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ:

Ε. Ορφανού-Α.Μ. Μαλλιαρού

Νεφρίτιδα από πορφύρα Henoch- Schönlein

Ελένη Αγγέλη, Αναστάσιος Καπόγιαννης, Νικόλαος Στεργίου,

Ρουμπίνη Σμέρλα, Μαρία - Αδμαντία Μαλλιαρού

10

Όψιμη νεογνική υπασβεσταιμία

Ιωάννης Παγώνης, Ειρήνη Ορφανού, Ευανθία Α. Μακρυγιάννη

16

Νεφρίτιδα από πορφύρα Henoch-Schönlein

Ελένη Αγγέλη, Αναστάσιος Καπόγιαννης,
Νικόλαος Στεργίου, Ρουμπίνη Σμέρλα, Μαρία - Αδαμαντία Μαλλιαρού
Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
Γενικό Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πορφύρα Henoch-Schönlein είναι η συχνότερη αγγειίτιδα της παιδικής ηλικίας, προσβάλλει τα μικρά αγγεία και η διάγνωσή της βασίζεται σε συγκεκριμένα κριτήρια. Η αιτιοπαθογένεια της νόσου παραμένει ασαφής. Παρατηρείται έλλειψη ομοφωνίας σχετικά με τη βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση των κλινικών της εκδηλώσεων. Η πρόγνωση εξαρτάται κυρίως από τη βαρύτητα της νεφρικής συμμετοχής η οποία εκδηλώνεται περίπου στο 30% των παιδιών με πορφύρα Henoch-Schönlein και μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική νόσο έως και το 20% αυτών. Περιγράφεται περίπτωση νεφρίτιδας με νεφρωσικού τύπου λευκωματουρία σε αγό-

ρι 9,5 ετών με πορφύρα Henoch-Schönlein. Η βιοψία νεφρού κατέταξε τη νεφρίτιδα στον ιστολογικό βαθμό IIIa. Αντιμετωπίστηκε με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, κορτικοστεροειδή και ενδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης και κυκλοφωσφαμίδης. Η λευκωματουρία υποχώρησε πλήρως έξι μήνες μετά την έναρξη της αγωγής. Ο προβληματισμός στη θεραπευτική προσέγγιση της νεφρίτιδας από πορφύρα Henoch-Schönlein έγκειται στην αποφυγή αφενός της υποθεραπείας και αφετέρου της μη αναγκαίας έκθεσης στην τοξικότητα των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Πορφύρα Henoch-Schönlein, νεφρίτιδα, βιοψία νεφρού, θεραπεία

Αγόρι 9,5 ετών εισήχθη στην κλινική μας λόγω αρθρίτιδας. Από το ατομικό ιστορικό αναφέρεται τυπική αναπτυξιακή εξέλιξη και συνήθους νοσηρότητα. Από το οικογενειακό ιστορικό σημειώνεται ότι ο πατέρας, 49 ετών, έχει σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και η μητέρα, 46 ετών, αρτηριακή υπέρταση.

Ο ασθενής προσήλθε λόγω άλγους στη δεξιά κατ'αγκώνα και στην αριστερή ποδοκνημική άρθρωση από 12ώρου καθώς και στην αριστερή κατ'αγκώνα άρθρωση από 48ώρου. Ανέφερε επίσης κοιλιακό άλ-

γος και επεισόδια εμέτων από 3ημέρου. Την προηγούμενη ημέρα επισκέφτηκε το εφημερεύον παιδιατρικό νοσοκομείο όπου έγινε ορθοπεδική εκτίμηση και ακινητοποίηση της αριστερής κατ'αγκώνα άρθρωσης σε γύψινο νάρθηκα, αφού το αναφερόμενο άλγος αποδόθηκε σε κάκωση.

Στην αντικειμενική εξέταση εισαγωγής παρατηρήθηκε καλή γενική κατάσταση, αρθρίτιδα στην αριστερή ποδοκνημική άρθρωση και γύψινος νάρθηκας στον αριστερό αγκώνα. Από τον εργαστηριακό έλεγ-

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ελένη Αγγέλη

E-mail: angeli-eleni@hotmail.com, Κινητό: 6945515781

Πίνακας 1. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΟΡΦΥΡΑ HENOCCH-SCHÖNLEIN

Ψηλαφητή πορφύρα (υποχρεωτικό κριτήριο) ΚΑΙ τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω:

- Διάχυτο κοιλιακό άλγος
- Αρθρίτιδα ή οξεία αρθραλγία, σε οποιαδήποτε άρθρωση
- Νεφρική συμμετοχή (οποιαδήποτε αιματουρία και/ή πρωτεϊνουρία)
- Κυρίαρχη εναπόθεση IgA, σε οποιοδήποτε δείγμα βιοψίας

Η εναπόθεση IgA σε δείγμα βιοψίας απαιτείται σε ασθενείς με άτυπη κατανομή της πορφύρας

European League Against Rheumatism (EULAR)/ Paediatric Rheumatology European Society (PRES), 2006, αναθεώρηση 2008

χο διαπιστώθηκε άσηπτη πυουρία και μικροσκοπική αιματουρία, χωρίς G1 κύτταρα. Το screening αιμόστασης ήταν φυσιολογικό, το streptest ήταν αρνητικό και στην καλλιέργεια φαρυγγικού αναπτύχθηκε φυσιολογική χλωρίδα.

Μετά την εισαγωγή έγινε ορθοπεδική εκτίμηση και αφαίρεση του γύψινου νάρθηκα. Στο 3ο 24ωρο νοσηλείας, εμφανίστηκαν πορφυρικά στοιχεία στον αριστερό μηρό και την περιοχή των ποδοκνημικών. Το πορφυρικό εξάνθημα σε συνδυασμό με την αρθρίτιδα, το κοιλιακό άλγος και την αιματουρία, έθεσαν με βεβαιότητα τη διάγνωση της πορφύρας Henoch-Schönlein. Λίγες ώρες μετά, παρουσιάστηκε επιδείνωση του κοιλιακού άλγους και ευαισθησία στην ψηλάφηση της κοιλίας, ιδίως στο δεξιό λαγόνιο βόθρο. Έγινε υπερηχογράφημα κοιλίας, χωρίς παθολογικά ευρήματα. Λόγω της επηρεασμένης κλινικής εικόνας, η σίτιση διεκόπη και τέθηκε ενδοφλέβια ενυδάτωση, αντιμικροβιακή αγωγή (κεφουροξίμη) και κορτιζόνη (μεθυλπρεδνιζολόνη 1mg/kg/24h). Το κοιλιακό άλγος υφέθηκε παροδικά για να παρουσιάσει νέα επιδείνωση το επόμενο 24ωρο. Στην κλινική εικόνα προστέθηκαν κενώσεις με πρόσμιξη βλέννης και αίματος. Ο ασθενής παρέμενε αιμοδυναμικά σταθερός. Το υπερηχογράφημα κοιλίας ανέδειξε «ωοειδή σχηματισμό στη δεξιά πλάγια κοιλιακή χώρα, με υπόηχες εντός αυτού περιοχές, εύρημα που θα μπορούσε να αντιστοιχεί σε πεπαχυσμένη έλικα ή σε εικόνα εγκολεασμού». Από το 6ο 24ωρο νοσηλείας το κοιλιακό άλγος άρχισε σταδιακά και σταθερά να υφίεται για να υποχωρήσει πλήρως - όπως και οι βλεννοαιματηρές κενώσεις - στο 12ο 24ωρο νοσηλείας.

Από την εισαγωγή, η μικροσκοπική αιματουρία και

η άσηπτη πυουρία ήταν σταθερά ευρήματα. Το 10ο 24ωρο νοσηλείας ανευρέθηκαν στα ούρα G1 κύτταρα, σε ποσοστό 58%. Το 13ο 24ωρο, για πρώτη φορά, εμφανίστηκε νεφρωσικού τύπου λευκωματουρία (52mg/m²/h). Ακολούθησε νεφρολογική εκτίμηση και έναρξη αγωγής με ανταγωνιστή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ραμιπρίλη). Αυξήθηκε επιπλέον η δόση της ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης στα 2mg/kg/24h. Στο 18ο 24ωρο νοσηλείας, λόγω της ταχύτατα επιδεινούμενης λευκωματουρίας, διενεργήθηκε βιοψία νεφρού που ανέδειξε εστιακή αύξηση της μεσαγγειακής κυτταροβρίθειας, εστιακή ενδοτριχοειδική υπερπλασία, κυτταρικούς μηνοειδείς σχηματισμούς σε ποσοστό 38% επί του συνόλου των σπειραμάτων, εστιακές νεκρωτικές αλλοιώσεις και κυρίαρχη καθήλωση IgA σφαιρίνης. Τα ευρήματα αυτά ήταν συμβατά με αγγειίτιδα/ Henoch-Schönlein πορφύρα, ιστολογικού βαθμού IIIa, σύμφωνα με την ιστολογική ταξινόμηση της International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC).¹ Ακολούθως έγινε ρευματολογική εκτίμηση και ανοσολογικός έλεγχος, ο οποίος ήταν φυσιολογικός. Λόγω της επιδεινούμενης λευκωματουρίας και των ευρημάτων στη βιοψία αποφασίστηκε να χορηγηθούν 6 ώσεις ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης σε διάστημα 8 ημερών και στη συνέχεια 6 μηνιαίες ώσεις ενδοφλέβιας κυκλοφωσφαμίδης.

Την 36η ημέρα νοσηλείας ο ασθενής έλαβε εξιτήριο σε πολύ καλή γενική κατάσταση, με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Ωστόσο, συνέχισε να παρουσιάζει λευκωματουρία νεφρωσικού τύπου και μικροσκοπική αιματουρία. Η αγωγή εξόδου περιλάμβανε πρεδνιζόνη, ραμιπρίλη,

Πίνακας 2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΟΡΦΥΡΑΣ HENOCHE-SCHÖNLEIN ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ

Δέρμα	100%	Ψηλαφητή πορφύρα στους γλουτούς και στο κατώτερο τμήμα κάτω και άνω άκρων
Μυοσκελετικό	Έως 82%	Συνήθως oligoarthritis, προσβάλλονται κυρίως γόνατα και ποδοκνημικές
Γαστρεντερικό	50-75%	Κωλικοειδές κοιλιακό άλγος ± έμετοι, αιμορραγία, εγκολεασμός παγκρεατίτιδα, ύδρωπας χοληδόχου κύστης, εντεροπάθεια με απώλεια λευκώματος
Νεφροί	20-60%	Μικροσκοπική αιματοουρία ± πρωτεϊνουρία, μακροσκοπική αιματοουρία, υπέρταση, οξεία νεφρίτιδα ή νεφρωσικό σύνδρομο ή μικτή εικόνα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Ουρογεννητικό	Έως 27% (αγόρια)	Ορχίτιδα, μπορεί να μιμείται και συστροφή όρχεων, ουρηθηρική στένωση
Νευρικό	2%	Κεφαλαλγία, σπασμοί, ενδοκράνια αιμορραγία, εγκεφαλική αγγειίτιδα
Αναπνευστικό	<1%	Διάμεση πνευμονία με ιστολογικά ευρήματα διάχυτης κυψελιδικής αιμορραγίας

ομепραζόλη και αλφακαλσιδόλη. Η παρακολούθηση του παιδιού συνεχίστηκε σε εξωτερική βάση, ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

Από τον 3ο μήνα άρχισε να καταγράφεται σταθερή βελτίωση της λευκωματουρίας. Γι' αυτό αποφασίστηκε να ακυρωθεί η χορήγηση των 2 τελευταίων ώσεων κυκλοφωσφαμίδης. Το λεύκωμα ούρων 24ώρου αρνητικοποιήθηκε στον 6ο μήνα και διατηρείται αρνητικό μέχρι σήμερα, ένα έτος από την έναρξη της νόσου.

Συζήτηση

Η πορφύρα Henoch-Schönlein είναι η πιο συχνή αγγειίτιδα στην παιδική ηλικία, με ετήσια επίπτωση 6,1- 20,4 περιπτώσεις/100.000 παιδιών ηλικίας 0-18 ετών.^{2,3} Παρουσιάζεται συχνότερα στα αγόρια και πιο σπάνια στη μαύρη φυλή.⁴ Για τη διάγνυσή της έχουν θεσπιστεί κριτήρια από την European League Against Rheumatism (EULAR) και την Paediatric Rheumatology Society (PRES) που φαίνονται στον **πίνακα 1**.^{5,6}

Η πορφύρα Henoch-Schönlein είναι νόσημα στο οποίο τα διάφορα συστήματα προσβάλλονται σε άλλοτε άλλη συχνότητα⁴. Οι κλινικές της εκδηλώσεις συνοψίζονται στον **πίνακα 2**.⁴

Όσον αφορά την αιτιοπαθογένειά της, αν και πα-

ραμένει αδιευκρίνιστη, πιθανολογείται συσχέτιση αφενός με λοιμώξεις (β- αιμολυτικός στρεπτόκοκκος ομάδας A, μυκόπλασμα, αδενοϊός, παρβοϊός B19, VZV, HSV κ.α), αφετέρου δε με αλλεργία.^{2,4} Είναι σαφές ότι πρόκειται για νόσο διαμεσολαβούμενη από ανοσοσυμπλέγματα παθολογικά γλυκοζυλιωμένης IgA1, τα οποία εναποτίθενται στους ιστούς προκαλώντας εντοπισμένη φλεγμονώδη απάντηση, αγγειίτιδα και τελικά νέκρωση των μικρών αιμοφόρων αγγείων.²⁻⁴

Ειδικά στο νεφρικό σπείραμα, η υπενδοθηλιακή και μεσαγγειακή εναπόθεση των ανοσοσυμπλεγμάτων οδηγεί στην τοπική ενεργοποίηση του συμπληρώματος, τη χημειοταξία μακροφάγων και φλεγμονωδών κυττάρων, την εναπόθεση ινικής, την καταστροφή της βασικής μεμβράνης, καθώς και την επαγόμενη από κυτταροκίνες υπερπλασία των επιθηλιακών κυττάρων στο χώρο του Bowman. Τελικά, η διήθηση του χώρου του Bowman από ινοβλάστες οδηγεί στην καταστροφή της κάψας και τη δημιουργία μηνοειδών σχηματισμών. Οι μηνοειδείς σχηματισμοί μπορεί είτε να υποστρέψουν αυτόματα (αν δεν εξελιχθεί πλήρως η διαδικασία της ίνωσης) είτε να οδηγήσουν σε σπειραματοσκλήρυνση.³

Η νεφρική συμμετοχή σπάνια αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση της πορφύρας Henoch-Schönlein.

Πίνακας 3. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΒΙΟΨΙΑ ΝΕΦΡΟΥ ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΤΗΣ ΠΟΡΦΥΡΑΣ HENOCHE-SCHÖNLEIN

- Οξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στην έναρξη της νόσου
- Νεφριτικό σύνδρομο (αιματουρία, λευκωματουρία και υπέρταση) στην έναρξη της νόσου
- Νεφρωσικό σύνδρομο (λευκωματουρία >40mg/m²/h, υπολευκωματιναιμία <2,5gr/dl, υπερχοληστερολαιμία και οίδημα), με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, που επιμένει > 4 εβδομάδες
- Νεφρωσικού τύπου λευκωματουρία που επιμένει > 4-6 εβδομάδες
- Επίμονη λευκωματουρία για >3 μήνες

Πίνακας 4. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑΣ ΤΗΣ ΠΟΡΦΥΡΑΣ HENOCHE-SCHÖNLEIN ΚΑΤΑ INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN (ISKDC)

- Ελάχιστες σπειραματικές αλλοιώσεις
- Αμιγής μεσαγγειακή υπερπλασία
- Εστιακή (IIIa) ή διάχυτη (IIIb) μεσαγγειακή υπερπλασία με παρουσία μηννοειδών σχηματισμών σε <50% των σπειραμάτων
- Εστιακή (IVa) ή διάχυτη (IVb) μεσαγγειακή υπερπλασία με παρουσία μηννοειδών σχηματισμών σε 50-75% των σπειραμάτων
- Εστιακή (Va) ή διάχυτη (Vb) μεσαγγειακή υπερπλασία με παρουσία μηννοειδών σχηματισμών σε >75% των σπειραμάτων
- Σπειραματονεφρίτιδα μεμβρανοϋπερπλαστικού τύπου

Στο 90% των περιπτώσεων παρουσιάζεται εντός 4-6 εβδομάδων από την έκθυση του εξανθήματος και στο 97% εντός 6 μηνών. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της είναι το άρρεν φύλο, η ηλικία πάνω από τα 8 έτη, το κοιλιακό άλγος και οι υποτροπές της αγγειίτιδας.⁷ Φαίνεται ότι συσχετίζεται με πολυμορφισμούς στα γονίδια του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και στο γονίδιο της ιντερλευκίνης 1β.⁴

Συνίσταται σε ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που εκτείνεται από την αιματουρία και/ή ήπια λευκωματουρία (90%) έως την αρτηριακή υπέρταση (3%), το νεφρωσικό σύνδρομο (2%) και τη νεφρική ανεπάρκεια (1%).³ Υπογραμμίζεται ότι οποιασδήποτε βαρύτητας αρχική νεφρική συμμετοχή μπορεί είτε να αποδράμει πλήρως είτε να οδηγήσει μακροπρόθεσμα σε χρόνια νεφρική νόσο, ακόμη και μετά από φαινομενική αποδρομή της νεφρίτιδας.³ Οι ενδείξεις για βιοψία νεφρού στη νεφρίτιδα της πορφύρας Henoch-Schönlein συνοψίζονται στον **πίνακα 3**⁴ και η ιστολογική της ταξινόμηση απεικονίζεται στον **πίνακα 4**¹.

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη νεφρίτιδα της πορφύρας Henoch-Schönlein στοχεύουν στην αναστροφή της παθογενετικής διαδικασίας, δηλαδή στην ελάττωση του σχηματισμού και την προαγωγή της αποβολής των κυκλοφορούντων IgA₁ ανοσοσυ-

μπλεγμάτων, στην αναστολή της διήθησης των σπειραματικών τριχοειδών από φλεγμονώδη κύτταρα, της ενεργοποίησης των ενδοθηλιακών και μεσαγγειακών κυττάρων και της δημιουργίας και εξέλιξης των μηννοειδών σχηματισμών.³

Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της νεφρίτιδας της πορφύρας Henoch-Schönlein διατυπώθηκαν το 2012 από την πρωτοβουλία KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)⁸ και περιλαμβάνουν τα εξής σημεία:

1. Αν λευκωματουρία > 0,5-1 gr/ημέρα/1,73m² → Χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) ή ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (AYA).
2. Αν επιμονή λευκωματουρίας > 1 gr/ημέρα/1,73m² (μετά τη δοκιμή AMEA ή AYA) και ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) >50 → Χορήγηση κορτικοειδών για 6 μήνες
3. Αν στη βιοψία νεφρού >50% των σπειραμάτων έχουν μηννοειδείς σχηματισμούς και αν σημειώνεται ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, με ή χωρίς νεφρωσικό σύνδρομο → Χορήγηση ώσεων μεθυλπρεδνιζολόνης και κυκλοφωσφαμίδης
4. Αν κρεατινίνη ορού >500μmol/l (5,65 mg/dl) → Προσθήκη συνεδριών πλασμαφαίρεσης

Σημειώνεται ότι έχουν διατυπωθεί προβληματισμοί σχετικά με τις κατευθυντήριες αυτές οδηγίες. Η κατά γράμμα εφαρμογή τους ενδέχεται να οδηγήσει σε καθυστέρηση της θεραπείας, υποθεραπεία και αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου, καθώς αφενός τα δείγματα της βιοψίας μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικά ολόκληρου του νεφρού και αφετέρου οι ιστολογικές αλλοιώσεις μπορεί να εξελιχθούν ταχέως, με τελικό αποτέλεσμα την σπειραματοσκλήρυνση.⁹

Με το ίδιο ακριβώς σκεπτικό, προβληματισμός για την αντιμετώπιση της νεφρίτιδας της πορφύρας Henoch- Schönlein υπήρξε και στο περιστατικό που παρουσιάζουμε. Αν και η βιοψία κατέταξε τη νεφρίτιδα στο στάδιο IIIa, κατά ISKDC (μηνοειδείς σχημα-

τισμοί σε ποσοστό 38% των νεφρικών σπειραμάτων), αποφασίστηκε πιο επιθετική αντιμετώπιση, με ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης και κυκλοφωσφαμίδης, ως επί σταδίου $\geq$ IV(μηνοειδείς σχηματισμοί σε ποσοστό $>50\%$ των σπειραμάτων). Καταβλήθηκε, ωστόσο, κάθε δυνατή προσπάθεια για να περιοριστεί η τοξικότητα της κυκλοφωσφαμίδης, αφού επιλέχτηκε η ενδοφλέβια οδός χορήγησης και μειώθηκε το αρχικό σχήμα κατά 2 ώσεις (ελαττώνοντας έτσι την αθροιστική δόση κυκλοφωσφαμίδης), όταν διαπιστώθηκε σημαντική και σταθερή ύφεση της λευκωματουρίας. Επιπλέον το γεγονός ότι ο ασθενής μας βρισκόταν σε προεφηβικό στάδιο κατά τη χορήγηση των ώσεων, καθιστά πολύ χαμηλή την πιθανότητα υπογονιμότητας. ■

ABSTRACT

Henoch-Schonlein purpura nephritis

Eleni Angeli, Anastasios Kapogiannis, Nikolaos Stergiou, Roubini Smerla, Maria- Adamantia Malliarou

Henoch-Schönlein purpura is the most common vasculitis of childhood. It affects small vessels and is diagnosed according to well described criteria. There remains uncertainty about the pathogenesis of the disease. There is also a lack of consensus concerning the optimal management of various clinical manifestations. Prognosis is mostly dependent upon the severity of renal involvement which is observed in about 30% of children with Henoch-Schönlein purpura and may lead up to 20% of them to chronic kidney disease. This is a case report of a 9.5 year old boy with nephritis and nephrot-

ic range proteinuria with in the context of Henoch-Schönlein purpura. Renal biopsy classified nephritis in histological grade IIIa. It was treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitor, corticosteroids and intravenous pulses of methylprednisolone and cyclophosphamide. Proteinuria subsided completely six months after treatment initiation.

Theurapeutic approach in Henoch-Schönlein purpura nephritis can be challenging since the risk of undertreatment should be avoided yet without exposing the patient to unnecessary toxicity.

KEY WORDS: Henoch-Schonlein purpura; nephritis; renal biopsy; treatment

REFERENCES

1. Haas M: IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. In: *Pathology of the Kidney*, 6th Edition, edited by Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, 423-486.
2. Davin JC. Henoch-Schönlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Mar; 6(3): 679-89.
3. Davin JC, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Oct; 10(10): 563-73.
4. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*. 2010 Jun; 169(6): 643-650.
5. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jul; 65(7): 936-941.
6. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010 May; 69(5): 798-806.
7. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al. Renal manifestations of Henoch-Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child*. 2010 Nov; 95(11): 877-882.
8. KDIGO. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012 Jun; 2(2): 218-220.
9. Davin JC, Coppo R. Pitfalls in recommending evidence-based guidelines for a protean disease like Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2013 28; (10): 1897-1903.

Όψιμη νεογνική υπασβεστιαίμια

Ιωάννης Παγώνης, Ειρήνη Ορφανού, Ευανθία Α. Μακρυγιάννη

Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Γενικό Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η όψιμη νεογνική υπασβεστιαίμια αποτελεί τη λιγότερο συνήθη μορφή νεογνικής υπασβεστιαίμιας. Αναπτύσσεται μετά την τρίτη ημέρα ζωής (συνήθως μετά την πρώτη εβδομάδα) και εκδηλώνεται με συμπτώματα έντονης διέγερσης του νευρομυϊκού συστήματος (π.χ. σπασμούς).

Περιγράφεται περίπτωση όψιμης νεογνικής υπασβεστιαίμιας σε βρέφος 30 ημερών, που εκδηλώθηκε με υποτροπιάζοντες εστιακούς σπασμούς. Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε υπασβεστιαίμια με τιμή παραθορμόνης ορού συμβατή με υποπαραθυρεοειδισμό. Στα πλαίσια της διερεύνησης ελήφθη εργαστηριακός έλεγχος από τη μητέρα, όπου ευρέθη υπερασβεστιαίμια με υψηλή τιμή παραθορμόνης ορού, ενδεικτική υπερπαραθυρεοειδισμού. Κατά τον περαιτέρω έλεγχο της μητέρας διαπιστώθηκε η παρουσία δύο αδενωμάτων στους παραθυρεοειδείς αδένες, τα οποία και αφαιρέθηκαν χειρουργικά. Αρ-

χικά στο βρέφος χορηγήθηκε γλυκονικό ασβέστιο ενδοφλεβίως με ταυτόχρονη έναρξη από του στόματος αγωγής με αλφακαλσιδόλη και άλατα ασβεστίου, την οποία έλαβε για έξι και τέσσερις εβδομάδες αντίστοιχα, χωρίς περαιτέρω υποτροπή της υπασβεστιαίμιας ή της κλινικής συμπτωματολογίας.

Συμπερασματικά, ο μητρικός υπερπαραθυρεοειδισμός - μέσω της υπερασβεστιαίμιας που προκαλεί στη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης - μπορεί να οδηγήσει σε παροδική καταστολή της έκκρισης παραθορμόνης από τους παραθυρεοειδείς αδένες του νεογνού με απότοκο υπασβεστιαίμια μετά τη γέννηση, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή και παρατεταμένη.

Συστήνεται να γίνεται έλεγχος για πιθανό υπερπαραθυρεοειδισμό στις μητέρες νεογνών που παρουσιάζουν νεογνική υπασβεστιαίμια σε έδαφος υποπαραθυρεοειδισμού.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Νεογνικοί σπασμοί, νεογνική υπασβεστιαίμια, νεογνικός υποπαραθυρεοειδισμός, μητρικός υπερπαραθυρεοειδισμός

Εισαγωγή

Η νεογνική υπασβεστιαίμια διακρίνεται σε πρώιμη (όταν εμφανίζεται τις πρώτες 72 ώρες ζωής) και σε όψιμη όταν εκδηλώνεται αργότερα (συνήθως μετά την πρώτη εβδομάδα). Η πρώιμη νεογνική υπασβεστιαίμια είναι συνήθως παροδική και αφορά την επίταση της φυσιολογικής πτώσης των επιπέδων ασβεστίου του νεο-

ογνού κατά τις πρώτες ώρες ζωής, λόγω της παρουσίας προδιαθεσικών παραγόντων όπως η προωρότητα, το χαμηλό βάρος γέννησης, ο σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας και η περιγεννητική ασφυξία. Χρηζει περαιτέρω διερεύνησης όταν είναι συμπτωματική, όταν παρατείνεται ή όταν είναι ανθεκτική στη θεραπεία.

Η όψιμη νεογνική υπασβεστιαίμια είναι συνήθως σο-

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Ιωάννης Παγώνης

Τηλ.: 6944898838, E-mail: pagonis.giannis1985@hotmail.com

βαρότερη και συμπτωματική. Εκδηλώνεται με συμπτώματα υπερδιέγερσης του νευρομυϊκού συστήματος και χρήζει πάντοτε διερεύνησης.

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός της μητέρας κατά την κύηση αποτελεί σπάνιο αίτιο τόσο πρώιμης όσο και όψιμης νεογνικής υπασβεσταιμίας. Η υπερασβεσταιμία της μητέρας κατά την κύηση προκαλεί καταστολή της έκκρισης παραθορμόνης στο έμβρυο με αποτέλεσμα την εμφάνιση παροδικού νεογνικού υποπαραθυρεοειδισμού. Ο τελευταίος έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση σοβαρής υπασβεσταιμίας στο νεογνό και πιθανώς εκδήλωση τετανίας.

Περιγράφεται η περίπτωση σοβαρής νεογνικής υπασβεσταιμίας σε βρέφος τριάντα ημερών, αποτέλεσμα πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού της μητέρας.

Περιγραφή περίπτωσης

Θήλυ βρέφος τριάντα ημερών παραπέμπεται από ιδιωτή παιδονευρολόγο λόγω υποτροπιάζοντων επεισοδίων εστιακών τονικών σπασμών από τριών ημερών.

Η παρούσα νόσος άρχεται από την ηλικία των δεκαπέντε ημερών, οπότε το βρέφος ξεκίνησε να παρουσιάζει συχνά «τινάγματα» των άνω άκρων, καθώς και διαισθιόμενα επεισόδια τρόμου των άνω και κάτω άκρων με σταδιακή επιδείνωση της συχνότητας τους. Καθ' όλη την περίοδο αυτή το βρέφος ήταν απύρετο, σε καλή γενική κατάσταση χωρίς διαταραχές της σίτισής του. Από τετραημέρου ελάμβανε αγωγή με αμοξυκιλλίνη, λόγω αναφερόμενης οξείας μέσης ωτίτιδας.

Πρόκειται για βρέφος που γεννήθηκε με φυσιολογικό τοκετό από πρωτοτόκο μητέρα μετά από τελειόμηνη κύηση (38 εβδομάδες), με ελεύθερο περιγεννητικό ιστορικό και φυσιολογικά σωματομετρικά μεγέθη [Β.Σ.: 2.730 gram (25η Ε.Θ)-μήκος σώματος(ΜΣ): 49 cm (50η Ε.Θ) – περίμετρο κεφαλής(ΠΚ): 34 cm(25η Ε.Θ)] και σίτιση με γάλα πρώτης βρεφικής ηλικίας.

Από το οικογενειακό ιστορικό, η μητέρα ανέφερε συμπτωματική νεφρολιθίαση που διεγνώσθη κατά τη διάρκεια της κύησης και αγωγή με λεβοθυροξίνη, την οποία είχε πλέον διακόψει.

Κατά την αντικειμενική εξέταση, το βρέφος ήταν σε εγρήγορση και σε καλή γενική κατάσταση. Παρουσίαζε υποτροπιάζοντα επεισόδια εστιακών τονικών σπασμών διάρκειας λίγων δευτερολέπτων, που χαρακτηρίζονταν από στροφή της κεφαλής αριστερά, τονική έκταση του

δεξιού άνω άκρου με συνοδό τρόμο και τονική έκταση των κάτω άκρων. Στα μεσοδιαστήματα των επεισοδίων δεν παρουσίαζε εστιακή νευρολογική σημειολογία και διατηρούσε φυσιολογικό επίπεδο συνείδησης. Δεν παρουσίαζε δυσμορφικά χαρακτηριστικά ή άλλα παθολογικά ευρήματα από την αντικειμενική εξέταση και είχε φυσιολογικά σωματομετρικά μεγέθη [ΒΣ:3.850 γραμμάρια (50η Ε.Θ), ΜΣ: 50 εκατοστά (50η Ε.Θ) και ΠΚ: 37 εκατοστά (25η Ε.Θ)].

Κατά την αρχική αντιμετώπιση των σπασμών, χορηγήθηκε οξυγόνο, έγινε μέτρηση της γλυκόζης σε τριχοειδικό αίμα (95mg/dl), ετέθη περιφερική φλεβική γραμμή και έγινε ενδοφλέβια φόρτιση με λεβετιρακετάμη σε δόση 15 mg/kg σωματικού βάρους. Παράλληλα ελήφθη ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος, ενώ στη συνέχεια έγινε υπερηχογράφημα εγκεφάλου και βυθοσκόπηση, τα οποία δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα. Λόγω της ηλικίας και του ιστορικού προηγηθείσας λοίμωξης έγινε οσφυονωτιαία παρακέντηση.

Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος ήταν αρνητικός για λοίμωξη, καθώς δεν ανέδειξε λευκοκυττάρωση, η CRP ήταν < 1mg/l, ενώ η γενική εξέταση ΕΝΥ ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Ο βιοχημικός έλεγχος ανέδειξε την παρουσία υπασβεσταιμίας με ολικό ασβέστιο ορού 6,4 mg/dl (φυσιολογικές τιμές 9-11 mg/dl) και συνοδό υπερφωσφαταιμία με φωσφόρο ορού 9,3 mg/dl (φυσιολογικές τιμές 4-6 mg/dl). Η αλκαλική φωσφατάση ορού ήταν ελαφρά αυξημένη (479 U/L, με φυσιολογικές τιμές: 150-420 U/L). Οι τιμές αλβουμίνης και μαγνησίου ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα ανέδειξε ήπια παράταση του QTc [0,45 second (φυσιολογικές τιμές < 0,40 second)], εύρημα συμβατό με υπασβεσταιμία, χωρίς άλλες διαταραχές ρυθμού, ενώ ο ηχοκαρδιογραφικός έλεγχος δεν ανέδειξε συγγενείς καρδιαγγειακές ανωμαλίες. Στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα καταγράφηκε μία εστιακή κρίση αριστερά με γενίκευση.

Η τιμή της παραθορμόνης ορού (intact-PTH) ήταν 26,39 pg/mL (φυσιολογικές τιμές: 12-95 pg/mL), ενώ η 25(OH) βιταμίνη D ήταν 20 ng/mL (τιμή ενδεικτική ανεπάρκειας). Η τιμή της intact-PTH ήταν δυσανάλογα χαμηλή στα πλαίσια υπασβεσταιμίας, γεγονός που έθεσε τη διάγνωση υποπαραθυρεοειδισμού στο βρέφος. Στα πλαίσια της διερεύνησης και λόγω του ιστορικού νεφρολιθίας μετρήθηκαν οι τιμές ασβεστίου και intact-

PTH στη μητέρα, οι οποίες ανέδειξαν υπερασβεσταιμία (ασβέστιο ορού 11,5 mg/dl) και παθολογικά υψηλή τιμή intact-PTH (113 pg/mL με φυσιολογικές τιμές: 15-65 pg/mL). Τα ανωτέρω ευρήματα είναι συμβατά με υπερπαραθυρεοειδισμό. Η διάγνωση, που ετέθη, ήταν υποπαραθυρεοειδισμός του βρέφους λόγω υπερπαραθυρεοειδισμού της μητέρας κατά την κύηση.

Στην ασθενή χορηγήθηκε αρχικά ενδοφλεβίως γλυκονικό ασβέστιο 5% σε δόση 250 mg/kg/24ωρο, ενώ ταυτόχρονα έγινε έναρξη από του στόματος αγωγής με αλφακαλσιδόλη σε δόση 0,1 mcg/kg/24ωρο και άλατα ασβεστίου σε δόση 125 mg/kg/24ωρο. Τα επεισόδια σπασμών μειώθηκαν σταδιακά και υποχώρησαν την τέταρτη ημέρα αγωγής, το ασβέστιο ορού επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα και διακόπηκε η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου. Έκτοτε το βρέφος παρέμεινε ασυμπτωματικό. Προ της εξόδου έγινε νέο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα που ήταν φυσιολογικό και διακόπηκε η αγωγή με λεβετιρακετάμη. Η αγωγή με άλατα ασβεστίου μειώθηκε σταδιακά και διακόπηκε σε διάστημα ενός μηνός, ενώ η χορήγηση αλφακαλσιδόλης συνεχίστηκε συνολικά για έξι εβδομάδες, οπότε και διακόπηκε λόγω φυσιολογικών τιμών ασβεστίου, intact-PTH και 25(OH) βιταμίνης D. Μετά τη διακοπή της αλφακαλσιδόλης χορηγήθηκε χοληκαλσιφερόλη (400 μονάδες ημερησίως) για διάστημα τριών μηνών. Στην ηλικία των έξι μηνών το βρέφος παρουσίαζε φυσιολογική σωματική ανάπτυξη και ψυχοκινητική εξέλιξη και οι τιμές ασβεστίου, 25(OH) βιταμίνης D και intact-PTH ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα.

Στη μητέρα διενεργήθηκε σπινθηρογράφημα παραθυρεοειδών αδένων που ανέδειξε την παρουσία δύο αδενωμάτων, τα οποία ήταν και η αιτία του υπερπαραθυρεοειδισμού της. Υπεβλήθη σε βιντεοσκοπική παραθυρεοειδεκτομή.

Συζήτηση

Ρύθμιση συγκέντρωσης ασβεστίου στο πλάσμα

Το ασβέστιο στον ανθρώπινο οργανισμό βρίσκεται κατά 99% στον οστίτη ιστό με τη μορφή υδροξυαπατίτη, ενδοκυττάρια σε ποσοστό 1% και στο πλάσμα σε ποσοστό 0,1%.

Το ασβέστιο κυκλοφορεί στο πλάσμα σε τρεις μορφές: συνδεδεμένο με αλβουμίνη (40%), συνδεδεμένο με κι-

τρικά και φωσφορικά οργανικά ανιόντα (15%) και στην ελεύθερη ιονισμένη μορφή του (45%) η οποία αποτελεί και τη βιολογικώς δρώσα μορφή ασβεστίου του ανθρώπινου οργανισμού.

Το ιονισμένο ασβέστιο του πλάσματος είναι αυτό που υπόκειται σε ορμονική ρύθμιση κυρίως από την παραθυρμόνη (PTH) και την 1,25 διυδροξυ-βιταμίνη D (καλσιτριόλη)^{1,2} και σε μικρότερο βαθμό από την καλσιτονίνη, τα οιστρογόνα και τον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών (FGF-23).³ Η απάντηση του οργανισμού στην υπασβεσταιμία διαμεσολαβείται κυρίως από την PTH και την καλσιτριόλη.

Η PTH εκκρίνεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες ως απάντηση στη μείωση των επιπέδων του ιονισμένου ασβεστίου μέσω ενεργοποίησης των ειδικών υποδοχέων ασβεστίου (Calcium-sensing receptor-CaSR) που βρίσκονται στα κύρια κύτταρα του παραθυρεοειδούς αδένος.⁴ Η δράση της έγκειται σε:

- Επαγωγή της 1-α-υδροξυλάσης στο νεφρό με επακόλουθη αύξηση της σύνθεσης ενεργού μορφής βιταμίνης D και αυξημένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου.

- Αύξηση της απορρόφησης οστίτη ιστού μέσω ενεργοποίησης των οστεοκλαστών⁵

- Αύξηση της επαναρρόφησης ασβεστίου στον άπω νεφρώνα.⁶

Η καλσιτριόλη είναι η ενεργός μορφή της βιταμίνης D και συντίθεται στον άπω νεφρώνα μέσω της 1-α-υδροξυλάσης. Η καλσιτριόλη αυξάνει τα επίπεδα ιονισμένου ασβεστίου στο πλάσμα μέσω:

- Αύξησης της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου στο δωδεκαδάκτυλο και την εγγύς νήστιδα.⁷

- Κινητοποίησης των αποθεμάτων ασβεστίου από τον οστίτη ιστό.⁸

- Αύξησης της νεφρικής επαναρρόφησης ασβεστίου στο άπω εσπειραμένο και στα αθροιστικά σωληνάκια.⁹

Η σύνθεση καλσιτριόλης υπόκειται σε ρύθμιση από την PTH, το ασβέστιο και το φωσφόρο πλάσματος, καθώς και από τον FGF-23.¹⁰

Ομοίωση ασβεστίου κατά την ενδομήτριο ζωή και περιγεννητικά

Η κάλυψη των αναγκών του εμβρύου σε ασβέστιο γίνεται μέσω αύξησης της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου της μητέρας, η οποία ήδη διπλασιάζεται από το

Πίνακας 1. ΑΙΤΙΑ ΟΨΙΜΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ**Υπερφόρτωση με φωσφόρο**

Σίτιση με τροποποιημένο γάλα αγελάδος, νεφρική ανεπάρκεια.

Υπομαγνησισαιμία**Ανεπάρκεια βιταμίνης D**

Ανεπάρκεια βιταμίνης D της μητέρας

Δυσασπορρόφηση

Νεφρική ανεπάρκεια

Νοσήματα ήπατος-χοληφόρων

Αντίσταση στη δράση της παραθορμόνης

Παροδικός νεογνικός ψευδουποπαραθυρεοειδισμός

Υποπαραθυρεοειδισμός**Πρωτοπαθής**

Απλασία-υποπλασία παραθυρεοειδών αδένων (σύνδρομο Di George, σύνδρομο CATCH 22)

Μεταλλάξεις των υποδοχέων ασβεστίου των παραθυρεοειδών αδένων (CaSR)

Δευτεροπαθής

Μητρικός υπερπαραθυρεοειδισμός

Μεταβολικές διαταραχές

Σύνδρομο Kenny-Caffey

Σύνδρομο Kearns-sayre

Διαταραχές οξείδωσης των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου

Ιατρογενή αίτια

Θεραπεία με διττανθρακικά

Θεραπεία με διουρητικά της αγκύλης

Γλυκοκορτικοειδή

Αλκάλωση

Χορήγηση προϊόντων αίματος που περιέχουν κιτρικά

Ashish Jain, Ramesh Agarwal, M. Jeeva Sanka et al. Hypocalcemia in the Newborn. Indian J Pediatr 2010 77:1123–1128

πρώτο τρίμηνο της κύησης. Αυτή επιτελείται από την αυξημένη έκκριση καλσιτριόλης από τον άπω νεφρώνα της μητέρας.¹¹ Μελέτες που έχουν γίνει, έχουν δείξει ότι η αυξημένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου μπορεί να διαμεσολαβείται, επίσης, από το πλακουντιακό γαλακτογόνο, την προλακτίνη, τα οιστρογόνα και το PTHrP (σχετιζόμενο με την PTH πεπτίδιο).¹²

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, συντελείται αυξημένη ενεργητική μεταφορά ασβεστίου στο έμβρυο μέσω του πλακούντα, γεγονός που γίνεται εμφανές από τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου που έχουν παρατηρηθεί στο αίμα του ομφαλίου λώρου κατά τη γέννηση σε σχέση με τα επίπεδα αυτού στη μητρι-

κή κυκλοφορία.¹³ Η μεταφορά γίνεται μέσω μιας διαπλακουντιακής αντλίας, η οποία υπόκειται πιθανώς σε ρύθμιση από το PTHrP.¹⁴ Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα το έμβρυο να παρουσιάζει εικόνα «φυσιολογικής υπερασβεστιαϊμίας» κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης.¹³

Μετά τον τοκετό και την απότομη διακοπή της μεταφοράς ασβεστίου μέσω του πλακούντα, τα επίπεδα ασβεστίου στο πλάσμα του νεογνού παρουσιάζουν πτώση (έως και 7.5 mg/dl) κατά τις πρώτες 48 ώρες ζωής.¹⁵ Η πτώση αυτή πιθανώς οφείλεται σε ανωριμότητα των παραθυρεοειδών αδένων του νεογνού¹⁶ ή σε μειωμένη περιφερική απάντηση των οργάνων στόχων στην PTH.^{17,18} Η παροδική αυτή υπασβεστιαϊμία διαρκεί δύο έως τρεις

ημέρες, είναι ασυμπτωματική και υποχωρεί μετά την κινητοποίηση των αντιρροπιστικών μηχανισμών του νεογνού (έκκριση PTH και καλσιτριόλης).²⁰

Όψιμη νεογνική υπασβεσταιμία

Οι περισσότερες περιπτώσεις νεογνικής υπασβεσταιμίας παρατηρούνται σύντομα μετά τη γέννηση και αφορούν την επίταση της φυσιολογικής παροδικής υπασβεσταιμίας, που αναφέρθηκε παραπάνω, σε νεογνά με παράγοντες κινδύνου όπως προωρότητα, χαμηλό βάρος γέννησης, ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης, σακχαρώδη διαβήτης της μητέρας και εργώδη τοκετό.^{21,22}

Η όψιμη νεογνική υπασβεσταιμία είναι σπανιότερη και μπορεί να οφείλεται σε υπερφόρτωση με φωσφόρο (λόγω υψηλής αναλογίας φωσφόρου - ασβεστίου στα χορηγούμενα γάλατα πρώτης βρεφικής ηλικίας), υπομαγνησταιμία, ανεπάρκεια βιταμίνης D, πρωτοπαθή υποπαραθυρεοειδισμό, μεταβολικά σύνδρομα, ιατρογενή αίτια ή υπερπαραθυρεοεισμό της μητέρας, όπως συνέβη στο περιστατικό μας. (**Πίνακας 1**).

Συνήθως είναι συμπτωματική, σοβαρή και χρήζει πάντοτε διερεύνησης (**Εικόνα 1**). Εκδηλώνεται με συμπτώματα όπως υποτονία, μειωμένη σίτιση, εμέτους, λαρυγγόσπασμο, βρογχόσπασμο και σε σοβαρότερες περιπτώσεις με εστιακούς ή γενικευμένους σπασμούς¹⁹, όπως και στην περίπτωση μας. Οι χαρακτήρες των σπασμών στα νεογνά και νεαρά βρέφη μπορεί να διαφέρουν από τα μεγαλύτερα παιδιά, καθώς τα νεογνά αδυνατούν να εκδηλώσουν οργανωμένη επιληπτική δραστηριότητα λόγω μη ολοκλήρωσης των νευρικών συνάψεων. Για αυτό το λόγο, οι οφειλόμενοι σε νεογνική υπασβεσταιμία σπασμοί μπορεί να είναι εστιακοί.

Σε κάθε περίπτωση απύρετων σπασμών πρέπει να διενεργείται μεταξύ άλλων και πλήρης έλεγχος ηλεκτρολυτών. Όταν βρεθεί υπασβεσταιμία (κατά προτίμηση μέτρηση του ιονισμένου ασβεστίου στο πλάσμα) με φυσιολογική αλβουμίνη και pH, θα πρέπει να γίνεται μέτρηση intact-PTH και 25(OH) βιταμίνης D προς αποκλεισμό υποπαραθυρεοειδισμού ή ανεπάρκειας βιταμίνης D. Η τιμή του φωσφόρου πλάσματος μπορεί να κατευθύνει τη διάγνωση (**Εικόνα 1**).

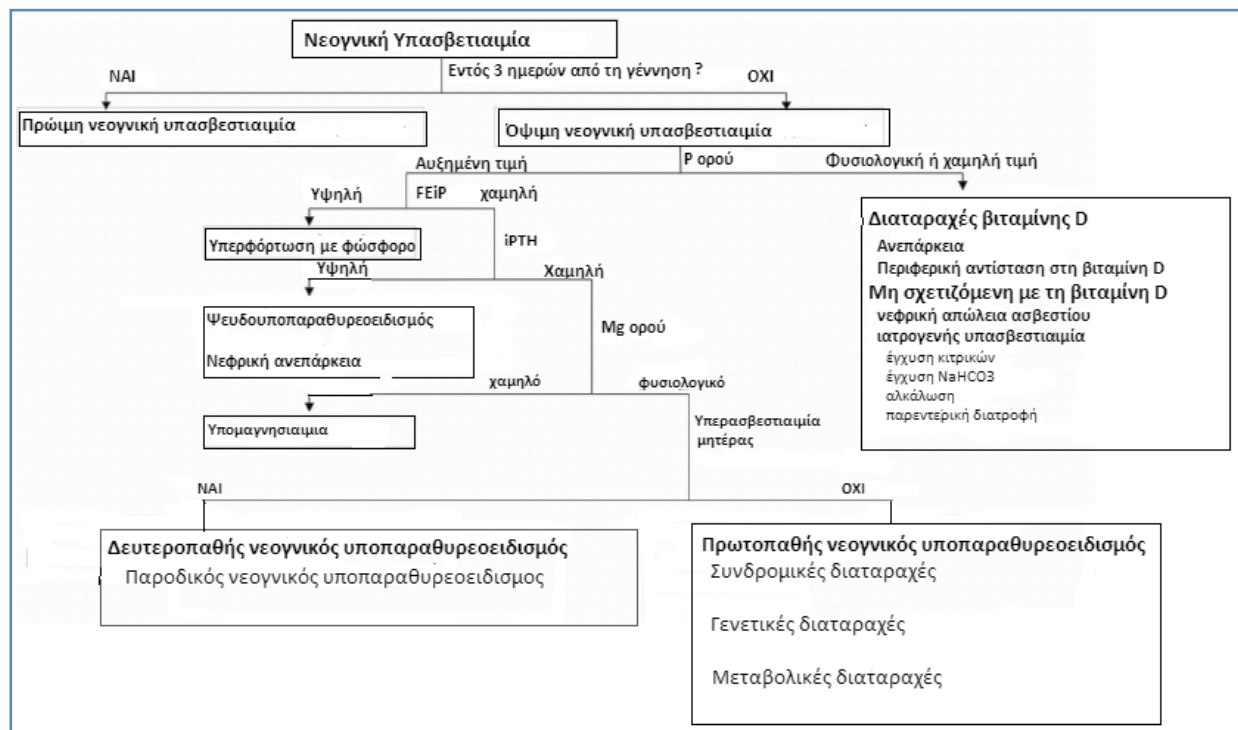
Στην περίπτωση μας η ανευρεθείσα τιμή intact-PTH ήταν μεν στα φυσιολογικά όρια για την ηλικία, αλλά ήταν δυσανάλογα χαμηλή για τη δεδομένη τιμή ασβεστίου, γεγονός που έθεσε τη διάγνωση του υποπαραθυρεοει-

δισμού. Η απουσία δυσμορφικών χαρακτηριστικών και συγγενών καρδιαγγειακών ανωμαλιών απομάκρυνε την πιθανότητα παρουσίας συνδρόμου Di George, ενώ η δι-άγνωση του υποπαραθυρεοειδισμού του νεογνού λόγω μητρικού υπερπαραθυρεοειδισμού έγινε μετά από μέτρηση του ασβεστίου και της intact-PTH της μητέρας. Η παρουσία μεταλλάξεων των CaSR θεωρήθηκε λιγότερο πιθανή λόγω της απουσίας υπερασβεστιουρίας²³.

Η υπερασβεσταιμία της μητέρας κατά την κύηση, λόγω πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω καταστολή των παραθυρεοειδών αδένων του εμβρύου με αποτέλεσμα την αδυναμία αυτών να ανταποκριθούν στην πτώση των επιπέδων ασβεστίου μετά τη γέννηση.¹⁸ Όπως και στο περιστατικό μας, η υπασβεσταιμία μπορεί να είναι σοβαρή και παρατεταμένη, ενώ είναι ασυνήθης στη βιβλιογραφία η εκδήλωση συμπτωματολογίας σε τόσο όψιμη ηλικία.²⁴⁻²⁵

Τα περισσότερα νεογνά με την παροδική αυτή μορφή δευτεροπαθούς υποπαραθυρεοειδισμού χρειάζονται θεραπεία μικρής διάρκειας με ενεργό βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου, συνήθως για τρεις με πέντε μήνες, οπότε και υποχωρεί ο υποπαραθυρεοειδισμός.²⁴⁻²⁵ Στην περίπτωση μας, το βρέφος έλαβε ασβέστιο για ένα μήνα και αλφακαλσιδόλη για έξι εβδομάδες, χωρίς να παρουσιάσει υπερασβεστιουρία. Η υπασβεσταιμία δεν υποτροπίασε, ενώ η τιμή της intact-PTH παρουσίασε αύξηση σαράντα ημέρες μετά την εκδήλωση των σπασμών.

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός της μητέρας οφείλεται συνήθως σε παρουσία ενός ή περισσότερων αδενωμάτων των παραθυρεοειδών αδένων. Κατά την κύηση, η διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη, καθώς τα συμπτώματα είναι ήπια και μπορεί να αποδοθούν σε επιπλοκές της ή στις αλλαγές που συμβαίνουν φυσιολογικά στον οργανισμό της μητέρας. Στην περίπτωση μας, η μητέρα ανέφερε ιστορικό νεφρολιθίασης κατά την κύηση, αλλά δεν είχε γίνει ποτέ μέτρηση ασβεστίου ορού. Επομένως, κρίνεται σκόπιμη η διερεύνηση της μητέρας (μέτρηση ασβεστίου, φωσφόρου και intact-PTH) κατά τη διερεύνηση περιστατικών νεογνικής υπασβεσταιμίας. Τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου θα πρέπει να αξιολογούνται και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές όπως νεφρολιθίαση, παγκρεατίτιδα και σοβαρή υπερασβεσταιμική κρίση στη μητέρα²⁶, ενώ στο νεογνό σχετίζεται με ενδομήτρια καθυστέρηση της



Εικόνα 1: Διαγνωστική προσέγγιση όψιμης νεογνικής υπασβεσταιμίας. FEIP: κλασματική απέκκριση φωσφόρου, iPTH: ολική παραθορμόνη ορού, Mg: μαγνήσιο Min-Hua Tseng, Shih-Ming Chu, Fu-Sung Lo. A neonate with recurrent tetany. *Pediatr Nephrol* 2015;10:1007

αύξησης, χαμηλό βάρος γέννησης, ενδομήτριο θάνατο και σοβαρή νεογνική υπασβεσταιμία.

Συμπερασματικά, ο μη διαγνωσθείς κατά την κύηση πρωτοπαθής υπερπαρathyroidism της μητέρας μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπασβεσταιμία στο νεογνό, ακόμα και σε σχετικά όψιμη ηλικία.

Όταν ένα νεογνό παρουσιάζει σοβαρή ή και παραινόμενη υπασβεσταιμία θα πρέπει να διε-

νεργείται έλεγχος της μητέρας προς αποκλεισμό υπερπαρathyroidism.

Σύγκρουση ενδιαφέροντος

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων μεταξύ των συγγραφέων ή μεταξύ αυτών και άλλων ιδρυμάτων ή ιδρυμάτων. Για την παρουσίαση του περιστατικού δόθηκε συναίνεση από τους γονείς. ■

ABSTRACT

Late onset hypocalcemia

Ioannis Pagonis, Irini Orfanou, Evanthia A. Makrygianni

Late onset neonatal hypocalcemia is the less common form of neonatal hypocalcemia. It develops after the second or third day of life (typically after the first week) with signs of neuromuscular irritability or seizures. We describe a case of late onset neonatal hypocalcemia in a 30 days old female infant who was admitted to our department due to recurrent focal tonic convulsions. Laboratory studies of the infant showed hypocalcemia with inappropriately normal intact-PTH value. Subsequent investigations revealed hypercalcemia with abnormally high intact-PTH value in the mother, indicative of maternal hyperparathyroidism as the cause of hypocalcemia in the infant. Two parathyroid adenomas were found in the mother and were resect-

ed after video assisted minimally invasive parathyroidectomy. The infant was started on i.v calcium gluconate followed by oral calcium salts for four weeks and oral alfacalcidol for six weeks. There was no relapse of hypocalcemia or seizures. In conclusion, hypercalcemia during pregnancy in the mother - due to hyperparathyroidism - can cause transient suppression of fetal and neonatal parathyroid activity, resulting in impaired parathyroid responsiveness to hypocalcemia after birth. Hypocalcemia can be serious and prolonged. We propose that appropriate investigations should be carried out to exclude maternal hyperparathyroidism in cases of neonates that present with late onset hypocalcemia and hypoparathyroidism.

KEY WORDS: Neonatal seizures; late-onset neonatal hypocalcemia; neonatal hypoparathyroidism; maternal hyperparathyroidism

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kumar R. Vitamin D and calcium transport. *Kidney Int* 1991; 40: 1177.
2. Brown EM. PTH secretion in vivo and in vitro. Regulation by calcium and other secretagogues. *Miner Electrolyte Metab* 1982; 8: 130.
3. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1637.
4. Brown EM, Hebert SC. Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone* 1997; 20: 303.
5. Talmage RV, Mobley HT. Calcium homeostasis: Reassessment of the actions of parathyroid hormone. *Gen Comp Endocrinol* 2008; 156: 1.
6. De Groot T, Lee K, Langeslag M, et al. Parathyroid hormone activates TRPV5 via PKA-dependent phosphorylation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1693.
7. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005; 85: 373.
8. Lieben L, Carmeliet G. Vitamin D signaling in osteocytes: effects on bone and mineral homeostasis. *Bone* 2013; 54: 237.
9. Lambers TT, Bindels RJ, Hoenderop JG. Coordinated control of renal Ca²⁺ handling. *Kidney Int* 2006; 69: 650.
10. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* 2012; 92: 131.
11. Steichen J. J, Tsang R. C, Gratton T. L, Hamstra A, De Luca H. F. Vitamin D homeostasis in the perinatal period of 1,25-di-hydroxyvitamin D in maternal, cord and neonatal blood. *N Eng J Med* 1980; 302: 315-319.
12. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy.

- cy, puerperium and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18: 832-872.
13. Rubin LP, Posillico JT, Anast CS, Brown EM. Circulating levels of biologically active and immunoreactive intact parathyroid hormone in human newborns. *Pediatr Res* 1991; 29: 201.
14. Kovacs CS, Lanske B, Hunzelman JL, et al. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) regulates fetal-placental calcium transport through a receptor distinct from the PTH/PTHrP receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 15233.
15. Loughhead JL, Mimouni F, Tsang RC. Serum ionized calcium concentrations in normal neonates. *Am J Dis Child* 1988; 142: 516.
16. Tsang RC, Chen IW, Friedman MA, Chen I. Neonatal parathyroid function: role of gestational age and postnatal age. *J Pediatr* 1973; 83(5): 728-738.
17. Monteleone JA, Lee JB, Tashjian AH Jr, Cantor HE. Transient neonatal hypocalcemia, hypomagnesemia, and high serum parathyroid hormone with maternal hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1975; 82(5): 670-672.
18. Rubin LP. Disorders of calcium and phosphorus metabolism. In: *Avery's Diseases of the Newborn, 7th ed, Taeusch HW, Ballard RA (Eds), WB Saunders, Philadelphia* 1998:1189.
19. Thomas TC, Smith JM, White PC, Adhikari S. Transient neonatal hypocalcemia: Presentation and outcomes. *Pediatrics* 2012; 129: e1461.
20. Tsang RC, Light IJ, Sutherland JM, Kleinman LI. Possible pathogenetic factors in neonatal hypocalcemia of prematurity. The role of gestation, hyperphosphatemia, hypomagnesemia, urinary calcium loss, and parathormone responsiveness. *J Pediatr* 1973; 82: 423.
21. Tsang RC, Chen I, Friedman MA, et al. Parathyroid function in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1975; 86: 399.
22. Tsang RC, Chen I, Hayes W, et al. Neonatal hypocalcemia in infants with birth asphyxia. *J Pediatr* 1974; 84: 428.
23. Houillier P, Paillard M. Calcium-sensing receptor and renal cation handling. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2467.
24. Beattie GC, Ravi NR, Lewis M, Williams H, Blair AW, Campbell IW et al. Rare presentation of maternal primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2000; 321: 223-224.
25. Cemeroglu AP, Bober E, Buyukgebiz A. Prolonged hypocalcemia in a 2-month-old boy unmasking maternal diagnosis of primary hyperparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 785-787.
26. Cherry TA, Kauffman RP, Myles TD. Primary hyperparathyroidism, hypercalcemic crisis and subsequent seizures occurring during pregnancy: A case report. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 349-352.



α' παιδιατρική κλινική
πανεπιστημίου αθηνών

50η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

22-23 Απριλίου 2017 **ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΕΑΤΡΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**

ΕΙΣΗΓΗΣΗ στη μνήμη Α. Ξαϊδάρη

Συντονιστές:

Γ. Χρούσος-Α. Καττάμης

CAR/T-cells στο πεδίο αιματολογικών κακοηθειών

Ναταλία Τουρκαντώνη και Αντώνης Καττάμης

25

CAR/T-cells στο πεδίο αιματολογικών κακοηθειών

Εισαγωγή για την ομιλία του Prof. Stephan Grupp

Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania, USA

Ναταλία Τουρκαντώνη και Αντώνης Καττάμης
Πανεπιστημιακή Ογκολογική-Αιματολογική Μονάδα
Α' Παιδιατρική Κλινική, ΕΚΠΑ

Η πιο ισχυρή απόδειξη της σημασίας των ανοσολογικών μηχανισμών στην αντιμετώπιση αιματολογικών κακοηθειών προέρχεται από το πεδίο της μεταμόσχευσης αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων (allo HSCT) αλλά και την αναγνωρισμένη δράση των T-λεμφοκυττάρων του μοσχεύματος έναντι μιας κακοήθειας. Η γνώση πως οι εγχύσεις λεμφοκυττάρων του δότη έχουν τη δυνατότητα να εξαλείψουν υποτροπιάζουσα νόσο μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, αποτέλεσε την απαρχή της ιδέας παραγωγής κυττάρων έναντι κακοήθων κυττάρων.

Η γενετική τροποποίηση των T-λεμφοκυττάρων ώστε να εκφράζουν επιπρόσθετα το φυσικό και χιμαϊρικό τους υποδοχέα (T cell receptor, TCR) έναντι αντιγόνων επιφανείας (chimeric antigen receptor, CAR), συνδυάζει τη σύνδεση του HLA συστήματος με το αντιγόνο-στόχο και τη μεταφορά μηνύματος ενεργοποίησης στο τροποποιημένο κύτταρο, αποσκοπώντας σε αποτελεσματική αντινεοπλασματική δράση. Οι τεχνητά παραγόμενοι αυτοί υποδοχείς-CAR ενσωματώνονται στα T-λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος μέσω χρήσης συστημάτων μεταφοράς γενετικού υλικού, κυρίως ιικών φορέων.⁹

Τα γενετικά τροποποιημένα T-λεμφοκύτταρα που

εκφράζουν CAR συνδυάζουν την ιδιότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων να αναγνωρίζουν και να συνδέονται με το αντιγόνο-στόχο, την κυτταροτοξική ικανότητα και την ικανότητα ανανέωσης των T-λεμφοκυττάρων^{1,10}.

Σχεδιασμός των CARs: Ο βασικός σχεδιασμός των σύγχρονων CAR σχεδιάστηκε από τους Eshar και συν. προ 20ετίας.² Οι υποδοχείς CAR αποτελούνται από εξωκυττάριο, διαμεμβρανικό και ενδοκυττάριο τμήμα.

Το εξωκυττάριο τμήμα, προσφέρει τη θέση αναγνώρισης και σύνδεσης με το επιθυμητό αντιγόνο επιφανείας, το οποίο προέρχεται από τις μεταβλητές περιοχές της βαριάς και ελαφράς αλυσίδας ενός μονοκλωνικού αντισώματος (monoclonal antibody, Mab), που συνδέονται μεταξύ τους με ένα μικρό συνθετικό πεπτίδιο (single chain variable fragment, scFv).^{3,4} Το διαμεμβρανικό και το ενδοκυττάριο τμήμα προάγουν την ενεργοποίηση και την κυτταροτοξική λειτουργία του γενετικά τροποποιημένου T-λεμφοκυττάρου.

Μόρια-στόχοι CARs: Ιδανικά μόρια-στόχοι είναι εκείνα που εκφράζονται μόνο σε κακοήθη κύτταρα ή σε κύτταρα που υποστηρίζουν την ανάπτυξη των κακοήθων κυττάρων. Στις αιματολογικές κακοήθειες, τα αντιγόνα επιφανείας κυτταρικής σειράς, είναι αυτά που

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Α. Καττάμης

Τηλ.: 6945709592, E-mail: ankatt@med.uoa.gr

κατά κύριο λόγο αποτελούν μόρια-στόχους των CAR-T κυττάρων. Τα αντιγόνα επιφανείας της λεμφικής σειράς, CD19 και CD20, αν και εκφράζονται τόσο σε κακοήγη όσο και σε υγιή κύτταρα, έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε κλινικές εφαρμογές κυτταρικής θεραπείας με CAR/T-cells.

Κλινική εμπειρία CARs: Ιδιαίτερα ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα από τη χρήση των 2ης γενιάς CAR/Tcells που δημοσιεύτηκαν από την ομάδα του Πανεπιστημίου της Pennsylvania. Σε 3 ασθενείς με πολυχημειοανθεκτική CLL χορηγήθηκαν 2ης γενιάς CAR/T-cells μετά από χορήγηση Endoxan και Pentostatin ή Bendamustin. Όλοι παρουσίασαν ύφεση της νόσου. Οι συγγραφείς υπολόγισαν πως κάθε γονιδιακά τροποποιημένο κύτταρο κατέστρεψε άνω των 1000 κακοήθων κυττάρων.⁶

Μελέτη των Kochenderfer et al παρουσίασε 8 ασθενείς με χημειοανθεκτική νόσο (B-NHL ή CLL) οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με συγχορήγηση 2ης γενιάς CAR/T-cells και χημειοθεραπείας. Οι 7/8 πέτυχαν ύφεση της νόσου, ενώ διαπιστώθηκε και παραμονή των εγχυθέντων κυττάρων για 6-18 μήνες.⁷

Ομάδα του Seattle δημοσίευσε αποτελέσματα πιλο-

τικής μελέτης φάσης I με 3ης γενιάς CAR/ T-cells. Τέσσερις ασθενείς με B-λεμφικές κακοήθειες έλαβαν τα ειδικά τροποποιημένα κύτταρα - οι 3 μετά από χορήγηση Endoxan. Τρεις ασθενείς παραμένουν χωρίς νόσο για 12-24 μήνες, ενώ ένας ασθενής δεν απάντησε. Και για τους τρεις ασθενείς σε ύφεση τα γενετικά τροποποιημένα λεμφοκύτταρα ανιχνεύονταν για 9-12 μήνες μετά την έγχυση.⁸

Η βασική επιδίωξη για την αντιμετώπιση του καρκίνου μέσω ειδικών, ανοσολογικού τύπου θεραπειών, είναι η δημιουργία εξειδικευμένων προϊόντων που συγκριτικά με τη συμβατική χημειοθεραπεία θα έχουν ελάχιστη τοξικότητα αποδίδοντας παράλληλα τη μέγιστη αποτελεσματικότητα. Αρκετές κλινικές μελέτες διερευνούν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα ειδικών CAR/Tcells έναντι κακοήθων κυττάρων του αιμοποιητικού ιστού αλλά και άλλων νεοπλασιών και είναι σε εξέλιξη. Τα αποτελέσματα των δημοσιευμένων κλινικών μελετών, καταδεικνύουν πως οι κυτταρικές θεραπείες περνούν από τη φάση των "πολλά υποσχόμενων" στη φάση των "κλινικά εφαρμόσιμων" θεραπειών στο πεδίο των αιματολογικών κακοηθειών. ■

1. Dotti G, Gottschalk S, Savoldo B, Brenner MK. Design and development of therapies using chimeric antigen receptorexpressing T cells. *Immunol Rev.* 2014; 257: 107-126.
2. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and Tcell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90: 720-724.
3. Chmielewski M, Hombach A, Heuser C, Adams GP, Abken H. T cell activation by antibody-like immunoreceptors: increase in affinity of the single-chain fragment domain above threshold does not increase T cell activation against antigen-positive target cells but decreases selectivity. *J Immunol.* 2004; 173: 7647-7653.
4. Hudecek M, Lupo-Stanghellini MT, Kosasih PL, et al. Receptor affinity and extracellular domain modifications affect tumor recognition by ROR1-specific chimeric antigenreceptor T cells. *Clin Cancer Res.* 2013; 19: 3153-164.
5. Maus V.M., Grupp S.A., Porter D.I, June C. Antibody modified T cells, CARs take the front seat for hematologic malignancies. Reviews.
6. Kalos M, Levine BL, Porter DL, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med.* 2011; 3: 95ra73.
7. Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman SA, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokineassociated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimericantigen-receptor-transduced T cells. *Blood.* 2012; 119: 2709- 2720.
8. Till BG, Jensen MC, Wang J, et al. CD20-specific

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ic adoptive immunotherapy for lymphoma using a chimeric antigen receptor with both CD28 and 4-1BB domains: pilot clinical trial results. *Blood*. 2012; 119: 3940-3950.
9. Καλογιαννίδης Π. Γενετικά τροποποιημένα, με χιμαιρικούς αντιγονικούς υποδοχείς, Τ-λεμφοκύτταρα στην αντιμετώπιση αιματολογικών κακοηθειών. *ΗΑΕΜΑ*, Τόμος 7, τεύχος 1 - Ιαν-Μαρ.2016.
10. Zhenguang Wang, Zhipang Wu, Yang Liu, Weldon Hu. New development in CAR-T cell therapy. *Journal of Hematology/Oncology* (2017), 1053.



α' παιδιατρική κλινική
πανεπιστημίου αθηνών

50η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

22-23 Απριλίου 2017 ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΕΑΤΡΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ

Συντονιστές:

Γ. Χρούσος-Ε. Χαρμανδάρη

Παιδιατρική Ρευματολογία: Η πρόκληση της Ιατρικής Ακρίβειας
(Precision Medicine)

Έλενα Τσιτσάμη 29

Εξατομικευμένη θεραπεία στα Νευρολογικά νοσήματα
(Precision Medicine)

Roser Pons 39

Εξατομικευμένη θεραπεία στην παιδιατρική ογκολογία
(Precision Medicine)

Αντώνης Καττάμης 44

Παιδιατρική Ρευματολογία: Η πρόκληση της Ιατρικής Ακριβείας (Precision Medicine)

Έλενα Τσιτσάμη

Υπεύθυνη Μονάδας Παιδιατρικής Ρευματολογίας Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ
Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Ιατρική Ακριβείας είναι μια νέα προσέγγιση προαγωγής της υγείας και θεραπείας των νόσων που λαμβάνει υπόψη τις ατομικές διαφορές στα γονίδια, τα περιβάλλοντα και τον τρόπο ζωής, καθιστώντας εφικτό το σχεδιασμό στοχευμένων και υψηλής απόδοσης θεραπειών για τον καρκίνο, καθώς και άλλα νοσήματα. Σύγχρονους στόχους της Ιατρικής Ακριβείας στην κλινική πράξη αποτελούν: (α) Η βελτίωση της ταξινομικής των νοσημάτων, (β) Η πληρέστερη δυνατή παρακολούθηση των ασθενών με τη χρήση ψηφιακών τεχνολογιών, (γ) Ο προσδιορισμός ενδοτύπων, (δ) Η αναγνώριση βιοδεικτών, και (ε) Η πρόβλεψη της απάντησης

στη θεραπεία. Ο χώρος της Παιδιατρικής Ρευματολογίας συγκεντρώνει πολλά από τα προβλήματα που επιχειρούν να επιλύσουν οι προσεγγίσεις της Ιατρικής Ακριβείας. Μέχρι στιγμής, έχει γίνει σημαντική πρόοδος αναφορικά με τη διαστρωμάτωση των ασθενών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, αλλά και με τον προσδιορισμό διαγνωστικών, προγνωστικών, προβλεπτικών και θεραπευτικών βιοδεικτών. Ιδιαίτερες προσπάθειες καταβάλλονται, επίσης, για την ανακάλυψη βιοδεικτών που θα είναι χρήσιμοι στη διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών με νεφρίτιδα του συστηματικού ερυθματώδους λύκου.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Βιοδείκτες, διαστρωμάτωση, ιατρική ακριβείας, νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, Παιδιατρική Ρευματολογία, συστηματικός ερυθματώδης λύκος της παιδικής ηλικίας, ταξινομική

1. Εισαγωγή στην Ιατρική Ακριβείας

Η έναρξη του Προγράμματος Χαρτογράφησης του Ανθρώπινου Γονιδιώματος (Human Genome Project, HGP), το 1990,¹ σηματοδότησε την απαρχή μιας νέας εποχής που έμεινε στην ιστορία της Βιολογίας ως η «δεκαετία των μετρήσεων» ή ως «επανάσταση των omis». Η δεκαετία αυτή χαρακτηρίστηκε από την ανάπτυ-

ξη τεχνολογιών υψηλής απόδοσης (high-throughput technologies), δια των οποίων επιτεύχθηκε ο συνολικός χαρακτηρισμός και η μέτρηση του πλήθους των μορίων που, πέραν του γονιδιώματος, συγκροτούν διάφορα άλλα βιολογικά συστήματα (πρωτεΐνωμα, επιγένωμα κ.ά.). Αποτέλεσμα αυτού ήταν μια τεραστίων διαστάσεων παραγωγή ογκωδών δεδομένων (big data)²

Υπεύθυνη επικοινωνίας

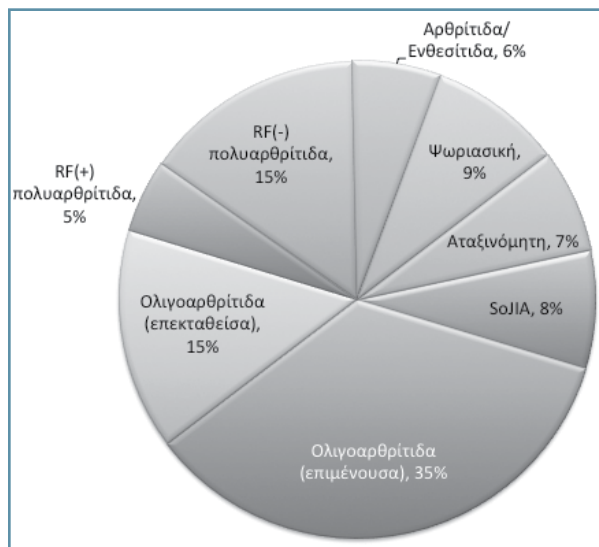
Ε.Τσιτσάμη

Τηλ.: 6932365673, 210 7467602, E-mail: elena@tsitsamis.gr

που ανέδειξε σε όλη του τη μεγαλοπρέπεια το μέχρι τότε εικαζόμενο μέγεθος της δυναμικής πολυπλοκότητας και μεταβλητότητας του ανθρώπινου οργανισμού.

Με την υποστήριξη της βιοπληροφορικής και της *Επιστήμης των Δεδομένων* (Data Science),³ η βιολογική έρευνα καθοδηγείται πλέον από τη συσχέτιση των ογκωδών δεδομένων (discovery- or data-driven, hypothesis-free) και καταλήγει στη δημιουργία υποθέσεων (hypothesis generating) που, στη συνέχεια, υποβάλλονται σε εμπειρικό έλεγχο. Η προσπάθεια διαχείρισης των βιολογικών ογκωδών δεδομένων και κατανόησης της πολυπλοκότητας και της μεταβλητότητας της ζωής οδήγησε στη διαμόρφωση της *Συστημικής Βιολογίας* (Systems Biology),^{4, 5} βασική αρχή της οποίας είναι ότι τα βιολογικά συστήματα δεν είναι διακριτά αλλά αποτελούν δυναμικά διασυνδεδεμένες λειτουργικές οντότητες που, ως εκ τούτου, οφείλουν να μελετώνται με ολοκληρωμένο τρόπο.⁶ Αυτή η ολιστική προσέγγιση (integration) διαπερνά όλα τα επίπεδα της βιολογικής οργάνωσης και συνιστά τη μοναδική προσέγγιση για την ερμηνεία του χωροχρονικού συνεχούς της ζωής από τα γονίδια μέχρι το οικοσύστημα.⁷

Η εξέλιξη των τεχνολογιών υψηλής απόδοσης που παρατηρήθηκε εν τω μεταξύ, είχε ως αποτέλεσμα τη θεαματική αύξηση της απόδοσης και της ακρίβειάς τους, με ταυτόχρονη κατακρήμνιση του κόστους τους. Αυτό διευκόλυνε σημαντικά τη γενετική μελέτη των νοσημάτων, αφήνοντας, παράλληλα, σημαντικά περιθώρια ανάπτυξης κλινικών εφαρμογών.^{8, 9} Παράλληλα, οι τεχνολογίες υψηλής απόδοσης επέτρεψαν την ανάπτυξη πολλών άλλων omics, η αρχική σύλληψη των οποίων ανάγεται σε προσπάθειες του απώτερου παρελθόντος να εισάγουν ολιστικές προσεγγίσεις στη Βιολογία και την Ιατρική. Για παράδειγμα, από τις αρχές της δεκαετίας του '70 υπήρχε ενδιαφέρον προκειμένου οι μετρήσεις μεμονωμένων μεταβολιτών στα βιολογικά υγρά να αντικατασταθούν από τη συστηματική μελέτη ομάδων μεταβολιτών που χαρακτηρίζουν συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις.^{10, 11, 12} Η εποχή της σύγχρονης μεταβολωμικής (metabolomics), όμως, ως της ποσοτικής μέτρησης της δυναμικής πολυπαραμετρικής μεταβολικής απάντησης των ζώντων συστημάτων σε παθοφυσιολογικά ερεθίσματα ή γενετικές τροποποιήσεις,¹³ ή, πιο απλά, ως της ολοκληρωμένης ποσοτικής ανάλυσης όλων των μεταβολιτών που υπάρχουν σ'



Εικόνα 1: Οι υπότυποι της JIA σύμφωνα με την ILAR/WHO 1997 ταξινόμηση

ένα σύστημα,¹⁴ δεν έμελλε να εγκατασταθεί πριν από τις αρχές του αιώνα. Κατά την ίδια έννοια, η *φαρμακογενετική* (pharmacogenetics) ως η μελέτη της οφειλόμενης σε κληρονομικούς παράγοντες μεταβλητότητας στην απόκριση στα φάρμακα, δεν θα μπορούσε να εξελιχθεί σε *φαρμακογονιδιωματική* (pharmacogenomics), αν δεν είχε μεσολαβήσει η ανάπτυξη και η πρόοδος της γονιδιωματικής.¹⁵ Η εμφάνιση αυτών των νέων omics εγκαίνιασε τη λεγόμενη μεταγονιδιωματική εποχή (post-genomic era).

Η γονιδιωματική μετεξέλιξη της Ιατρικής, την οποία υποσχόταν ο παραπάνω μετασχηματισμός της Βιολογίας, θεωρήθηκε αρχικά ότι θα είχε πολύ μεγαλύτερη δυναμική από εκείνη που προκάλεσε η εφαρμογή της αντισηψίας και η χρήση των αντιβιοτικών.¹⁶ Εντούτοις, η αλλαγή του αιώνα βρήκε την Ιατρική των ανεπτυγμένων χωρών ανέτοιμη και ανίκανη να απορροφήσει τα επιτεύγματα της σύγχρονης βιολογικής έρευνας, σε έκταση και σε βάθος αντίστοιχο του μεγέθους και του κόστους τους. Η Βασιζόμενη σε Ενδείξεις Ιατρική (Evidence-Based Medicine) και η μεταφραστική έρευνα (translational research), τα πρότυπα (παράδειγματα) δηλαδή της βιοϊατρικής έρευνας και πρακτικής που μεσουράνησαν τη δεκαετία του '90, πολύ συχνά αποτυγχάνουν να «μεταφράσουν» τη βιολογική έρευνα σε ιατρική πρακτική,¹⁷ να υποδείξουν θεραπείες εναρμο-

Πίνακας 1. ΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΟΥ ΛΥΚΟΥ⁴⁷

Γονίδιο	Πρωτεΐνη	Χρωμόσωμα	Κληρονομικότητα	Κλινικές εκδηλώσεις
<i>C1q</i>	C1q	1p36.3-p34.1	AR	Νεφρίτιδα, προσβολή ΚΝΣ, φωτοευαισθησία
<i>TREX1</i>	TREX1	3p21	AD	Χίμετλα, ενδοκράνιες ασβεστώσεις
<i>DNase I</i>	DNase I	16p13	AD	SLE, σύνδρομο Sjögren, ANA
<i>DNase IL3</i>	DNase IL3	3p14	AR	jSLE, ANA, αντι-dsDNA, ANCA
<i>AGS5</i>	SAMHD1	20q11	AD	Χίμετλα, ενδοκράνιες ασβεστώσεις, νοητική υστέρηση
<i>ACPS</i>	TRAP	19p13	AR	Καθυστερημένη ανάπτυξη, SLE, Sjögren, σπονδυλοεχονδροδυπλασία, λεύκη, μυοσίτιδα, Raynaud, ANA, αντι-dsDNA

AR (autosomal recessive): σωματικός υπολειπόμενος, AD (autosomal dominant): σωματικός επικρατών

νισμένες στις ανάγκες των συγκεκριμένων ασθενών¹⁸ και, εν τέλει, να αποδώσουν στην υγεία τα χειροπιαστά οφέλη που υπόσχονται.¹⁹ Η μικρή εξωτερική εγκυρότητα (εφαρμοσιμότητα) των σύγχρονων κλινικών δοκιμών δεν είναι καθόλου σπάνια. Γενικότερα, η βασιζόμενη στην κανονικότητα εμπειρική προσέγγιση της αιτιότητας δεν παρέχει παρά μόνο μια ανεπαρκή μεταφυσική βάση για την άσκηση της σύγχρονης Ιατρικής, η οποία όμως έχει ως στόχο την ακριβή, πολλές φορές μοναδική, παρέμβαση στο επίπεδο του συγκεκριμένου κάθε φορά ασθενούς.²⁰ Έτσι, στις ΗΠΑ, όσον αφορά τα 10 πρώτα σε συνολικό κόστος κατανάλωσης φάρμακα, η αναλογία των ασθενών που ωφελούνται από τη χρήση τους έναντι εκείνων που αποτυγχάνουν, κυμαίνεται μεταξύ 1/3 και 1/24.²¹ Η αλλιώς, το 90% των φαρμάκων υπολογίζεται ότι είναι αποτελεσματικά μόνο στο ≈40% των ασθενών.²² Μ' άλλα λόγια, φάρμακα υπάρχουν δυνητικώς για τους περισσότερους ασθενείς, η Ιατρική όμως δεν έχει τον τρόπο να προσδιορίσει πάντοτε σε ποιους από αυτούς και πότε είναι αποτελεσματικότερα!

Οι λόγοι που οδήγησαν την Ιατρική σ' αυτή την κρίση είναι ασφαλώς αρκετά σύνθετοι. Σημαντική ευθύνη, όμως, έχει και αυτή η ίδια η εσωτερική λειτουργία της Ιατρικής που βασίζεται στα συμπτώματα του ασθενούς, στη διάγνωση και την απάντηση, εν συνεχεία, της νόσου σε μια θεραπεία που χορηγείται μετά από σύγκριση των συμπτωμάτων και της διάγνωσης με εκείνα ενός «αντιπροσωπευτικού» πληθυσμού.²³ Αναφορικό πλαίσιο της όλης διαδικασίας αποτελεί η ταξινομική των νοσημάτων. Η αξία, όμως, κάθε ταξινομικού συ-

στήματος εξαρτάται από το σκοπό, για τον οποίο δημιουργήθηκε. Κατά τούτο, είναι εξ ορισμού απίθανο ένα ενιαίο ταξινομικό σύστημα των νοσημάτων, όπως το International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) που χρησιμοποιείται σήμερα σε όλα τα επίπεδα της Ιατρικής, να καλύπτει εξίσου ικανοποιητικά όλες τις ανάγκες της Ιατρικής και της παροχής υπηρεσιών υγείας.²⁴

Η ταξινομική των νοσημάτων έχει διαμορφωθεί στη βάση των συμπτωμάτων, της ιστοπαθολογίας των πασχόντων ιστών ή κυττάρων και άλλων εργαστηριακών ή απεικονιστικών ευρημάτων. Δεν έχει σχεδιαστεί, όμως έτσι, ώστε να μπορεί να ενσωματώνει τα εκάστοτε μοριακά δεδομένα, την ετερότητα κάθε ασθενούς, την πολυπλοκότητα και την μεταβλητότητα του οργανισμού ούτε τις κοινωνικές και τις περιβαλλοντικές επιδράσεις πάνω τη νόσο. Η ιεραρχική ταξινόμηση των νοσημάτων αδυνατεί να συμπεριλάβει τις σχέσεις που υπάρχουν μεταξύ των νοσημάτων, αλλά και μεταξύ των νοσημάτων και των διαφόρων αιτιολογικών παραγόντων. Έτσι, πολλές οντότητες με διαφορετικό μοριακό υπόστρωμα ταξινομούνται ως ένα νόσημα και, αντίθετα, πολλά νοσήματα που παραμένουν ταξινομικώς διακριτά, έχουν κοινά μοριακά χαρακτηριστικά ή κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

Μια άλλη σημαντική αιτία της κρίσης που γνωρίζουν τα Συστήματα Υγείας είναι ο καθ' υπερβολή προσανατολισμός τους στην αντιμετώπιση των νοσημάτων μετά από την εκδήλωσή τους. Στη φάση αυτή, η αντιμετώπιση των χρόνιων νοσημάτων έχει πολύ μεγαλύτερο κό-

στος και πολύ μικρότερη πιθανότητα αναστροφής της κατάστασης υγείας των ασθενών, απ' ό,τι θα είχε πριν από την εκδήλωσή τους.^{25,26} Η γενετική, όμως, και πολύ περισσότερο η συστημική ιατρική προσέγγιση παρέχει σημαντικές δυνατότητες εκτίμησης της ευαισθησίας και του κινδύνου για πολλά νοσήματα, πολύ πριν εκδηλωθούν ή ακόμη και κατά τη γέννηση.

Ο προβληματισμός που προκύπτει από τις παραπάνω διαπιστώσεις, υπαγόρευσε την ανάγκη μιας νέας προσέγγισης της προαγωγής της υγείας και της θεραπείας των νοσημάτων, ικανής να απορροφήσει αποτελεσματικότερα τον τεράστιο όγκο των βιολογικών δεδομένων, με τα οποία εύκολα πλέον μπορεί να «περιγραφεί» ο σύγχρονος ασθενής. Το πρότυπο που έχει αρχίσει να διαμορφώνεται από τα πρώτα χρόνια του 2000, έχει ως στόχο την παροχή, σε κάθε συγκεκριμένο ασθενή, της καλύτερης διαθέσιμης ιατρικής φροντίδας, πάνω στη βάση της κατάταξής του σε υποκατηγορίες νοσημάτων που έχουν κοινή βιολογική βάση. Για την περιγραφή αυτού του νέου προτύπου έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι όροι, όπως *Προσωποποιημένη Ιατρική* (Personalized Medicine), *P4 Medicine* (Predictive, Preventive, Personalized, Participatory), *Εξατομικευμένη Ιατρική* (Individualized Medicine), *Στρωματοποιημένη Ιατρική* (Stratified Medicine) κ.ά. Ο όρος *Ιατρική Ακρίβειας* (Precision Medicine) που εμφανίστηκε για πρώτη φορά το 2009,²⁷ προτείνεται από τους περισσότερους ερευνητές του χώρου προς αποφυγή της παρεξήγησης ότι η Προσωποποιημένη Ιατρική αποσκοπεί στην ανακάλυψη και την εφαρμογή μιας μοναδικής θεραπείας για κάθε ασθενή. Αρκετοί επιμένουν να υποστηρίζουν ότι όλοι αυτοί οι όροι διαφοροποιούνται μεταξύ τους. Η αλήθεια, όμως, είναι ότι όποιες διαφορές τους παρουσιάζονται, αντανakλούν τη φάση εξέλιξης του όλου θέματος κατά τη στιγμή της εμφάνισής τους και οπωσδήποτε υποκρύπτουν το σκεπτικισμό, με τον οποίο συνεχίζει, ακόμη και σήμερα, να αντιμετωπίζεται η δυνατότητα της θεραπείας ενός ασθενούς χωρίς την αναφορά σε έναν πληθυσμό ελέγχου. Έτσι, όλοι αυτοί οι όροι χρησιμοποιούνται πλέον στη μεγάλη πλειονότητα της βιβλιογραφίας αδιάκριτα.

Η PM ορίζεται ως μια νέα προσέγγιση προαγωγής της υγείας και θεραπείας των νόσων που λαμβάνει υπόψη τις ατομικές διαφορές στα γονίδια, τα περιβάλλοντα και τον τρόπο ζωής, καθιστώντας εφικτό

το σχεδιασμό στοχευμένων και υψηλής απόδοσης θεραπειών για τον καρκίνο, καθώς και άλλα νοσήματα.²⁸ Πρακτικά, η PM αναζητεί την καλύτερη θεραπεία για κάθε ασθενή, ανάγοντάς τον σε έναν όσο γίνεται ακριβέστερα προσδιοριζόμενο νοσολογικό φαινότυπο ("1-in-N" πρότυπο),²⁹ ο οποίος «εξορύσσεται» (minining) μέσα από μια τεράστια δεξαμενή ολοκληρωμένων πολυεπίπεδων ογκωδών δεδομένων υγείας άλλων ασθενών και υγιών ατόμων. Το αναγωγικό πλαίσιο της PM δεν είναι μια νέα, λεπτομερέστερη ταξινόμηση των νοσημάτων, αλλά το μέγιστο δυνατό (N → ∞) και ελάχιστο δομημένο «οικοσύστημα» ογκωδών δεδομένων υγείας. Η διάγνωση στην PM δεν είναι μια αναφορική διαδικασία σε a priori προσδιορισμένες νοσολογικές οντότητες. Αντίθετα, είναι μια συγχρονική, δυναμική, μετα-νοσολογική αναγωγική διαδικασία που μόνο με τη βοήθεια της Επιστήμης των Δεδομένων μπορεί να διεκπεραιωθεί.

Παρά τον ερμηνευτικό ορθολογισμό του νέου αυτού προτύπου και παρά το γεγονός ότι στα δυτικά κράτη γίνονται τεράστιες επενδύσεις για τη συλλογή και την αξιοποίηση των ογκωδών δεδομένων υγείας (από υγιή άτομα και ασθενείς) που θα επιτρέψουν την εφαρμογή του, η PM δεν παύει να είναι στην αρχή της και, όπως, συμβαίνει με όλα τα παραδείγματα των Επιστημών στην αρχή τους, δεν είναι παρά μόνο ατελείς υποσχέσεις επιτυχίας.³⁰ Εντούτοις, η εφαρμογή διαφόρων εκδοχών αυτού του προτύπου έχει επεκταθεί σε πολλά αντικείμενα και τομείς της Ιατρικής, με κυριότερο τον καρκίνο, και έχει ήδη αλλάξει σημαντικά τόσο τον προσανατολισμό της βιοϊατρικής έρευνας, όσο και τη θεραπευτική προσέγγιση πολλών νοσημάτων. Έτσι, η PM, στο βαθμό που εφαρμόζεται σήμερα μπορεί να περιγραφεί μέσα από τρεις εκδοχές της: το φαινότυπο, τον ενδότυπο και τους βιοδείκτες. Ο φαινότυπος είναι ένα παρατηρήσιμο χαρακτηριστικό μιας νόσου, όπως η μορφολογία του, η εξέλιξή του, τα βιοχημικά ή φυσιολογικά του γνωρίσματα, χωρίς αναφορά σε κάποιο μηχανισμό. Οι ενδότυποι (endotypes) αντιπροσωπεύουν υποκατηγορίες μιας κλινικής οντότητας με διακριτό παθοφυσιολογικό μηχανισμό.³¹ Οι βιοδείκτες (biomarker) είναι μετρήσιμες παράμετροι μιας βιολογικής κατάστασης που χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση των χαρακτηριστικών συγκεκριμένων υποκατηγοριών, παρέχοντας εκτίμηση ή πρόβλεψη φυσιολογικών βιο-

λογικών διεργασιών, παθογενετικών διεργασιών ή της απάντησης σε θεραπευτικές παρεμβάσεις.³² Σύγχρονους στόχους της ΡΜ στην κλινική πράξη αποτελούν: (α) Η βελτίωση της ταξινομικής των νοσημάτων, (β) Η πληρέστερη δυνατή παρακολούθηση των ασθενών με τη χρήση ψηφιακών τεχνολογιών, (γ) Ο προσδιορισμός ενδοτύπων, (δ) Η αναγνώριση βιοδεικτών, και (ε) Η πρόβλεψη της απάντησης στη θεραπεία.³³

2. Παιδιατρική Ρευματολογία και Ιατρική Ακρίβειας

2.1. Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Η JIA δεν αποτελεί ενιαία νοσολογική οντότητα. Αντίθετα, πρόκειται για μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων, η διάγνωση των οποίων τίθεται εξ αποκλεισμού των λοιμωδών και των κακοήθων κυρίως νοσημάτων που μοιράζονται κοινές κλινικές εκδηλώσεις κατά την εμφάνισή τους. Η διάκριση των νοσημάτων που περιλαμβάνονται στη διάγνωση της JIA, στηρίζεται σε κλινικά κριτήρια και στη χρήση ελάχιστων εργαστηριακών παραμέτρων (RF, ANA, TKE, CRP, HLA-B27). Σημειώνεται, μάλιστα, ότι τα κριτήρια διάκρισης των υποτύπων της JIA είναι ταξινομικά κριτήρια (classification criteria) που δεν έχουν ελεγχθεί ως προς τη διαγνωστική τους εγκυρότητα.³⁴

Η πρώτη προσπάθεια ταξινόμησης της JIA έγινε το 1977 και διέκρινε τρεις υποτύπους της νόσου. Αυτή η ARA/EULAR 1977 ταξινόμηση, μετά από 27 χρόνια, αντικαταστάθηκε από την ισχύουσα μέχρι σήμερα ILAR/WHO 2004 ταξινόμηση, η οποία διακρίνει οκτώ υποτύπους, συμπεριλαμβανομένης μιας ομάδας περιπτώσεων που δεν μπορούν να καταταγούν σε καμιά από τις υπόλοιπες ομάδες (Εικ. 1).³⁵ Η χρήση αυτής της ταξινόμησης κατέστησε δυνατή τη διενέργεια κλινικών δοκιμών για την εμπειρική διερεύνηση της αποτελεσματικότητας διαφόρων ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (π.χ. μεθοτρεξάτη) και κυρίως των βιολογικών φαρμάκων που ανακαλύπτονταν συνεχώς. Παρότι τα αποτελέσματα αυτών των μελετών άλλαξαν ριζικά τη φυσική πορεία της νόσου, ανέδειξαν μια κατά πολύ μεγαλύτερη πολυπλοκότητα της νόσου, υπό την έννοια ότι όλοι οι ασθενείς που πάσχουν από τον ίδιο υπότυπο, δεν ανταποκρίνονται εξίσου ικανοποιητικά στην ίδια θεραπευτική παρέμβαση. Κατά συνέπεια, σήμερα πλέον είναι γενικώς αποδεκτή τόσο η περιορισμένη εξωτερική εγκυρότητα των σχετικών κλινικών δοκι-

μών, όσο και η αδυναμία της ισχύουσας ταξινόμησης να υποστηρίξει ικανοποιητικά τη διαγνωστική προσέγγιση της νόσου και, κατ' επέκταση, την εξατομικευμένη αντιμετώπιση των ασθενών.³⁶ Κατά τούτο τουλάχιστον, η JIA αποτελεί ένα αντιπροσωπευτικό παράδειγμα νόσου, όπου οι ΡΜ-προσεγγίσεις αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Το σημαντικότερο μέχρι στιγμής πεδίο επιτυχημένης εφαρμογής ΡΜ-προσεγγίσεων στη JIA είναι η αναγνώριση του ενδοτύπου της sJIA. Ο συγκεκριμένος υπότυπος της νόσου υπήρξε εξ αρχής διακριτός λόγω των συστηματικών εκδηλώσεών του που δεν συνοδεύουν τους υπόλοιπους υποτύπους. Η αναγνώρισή του, όμως, ως αυτοφλεγμονώδους συνδρόμου δεν έμελλε να γίνει παρά μόνο μετά από μελέτες γονιδιακής έκφρασης, οι οποίες αποκάλυψαν σημαντική αλληλεπίπτωση του σχετικού προτύπου της ενεργού sJIA με εκείνα άλλων αυτοφλεγμονωδών συνδρόμων (CINCA). Αντίθετα, το πρότυπο γονιδιακής έκφρασης της ενεργού sJIA παρουσιάζει πολύ μικρότερη αλληλεπίπτωση με τα αντίστοιχα άλλων νοσημάτων (π.χ. jsLE, σύνδρομο Kawasaki), με τα οποία περιπλέκεται η διάγνωσή της.³⁷ Η επιτυχής εφαρμογή αντι-IL-1β θεραπειών επιβεβαίωσε, στη συνέχεια, την αναγνώριση της sJIA ως αυτοφλεγμονώδους συνδρόμου.

Όλοι, εντούτοις, οι ασθενείς με sJIA δεν ανταποκρίνονται με την ίδια επιτυχία στις αντι-IL-1β θεραπείες, ενώ εκείνοι από αυτούς με χρονιότερη νόσο και μεγαλύτερη συμμετοχή των αρθρώσεων φαίνεται ότι ωφελούνται περισσότερο από τη χορήγηση αντι-IL-6 παραγόντων.³⁸ Αυτή η παρατήρηση υποδεικνύει ότι η παθοφυσιολογία του νοσήματος δεν είναι η ίδια σε όλους τους ασθενείς, κάτι που επιβεβαιώνεται και από άλλες ενδείξεις, όπως το γεγονός ότι μόνο ένα ποσοστό μέχρι 40% των ασθενών παρουσιάζουν, σε κάποια φάση της νόσου, κλινικά έκδηλο ή υποκλινικά ευρήματα MAS.

Με τη χρήση βιοδεικτών (MMP-3) έχουν προκύψει ενδείξεις ότι οι ασθενείς με sJIA διακρίνονται σε δύο υποομάδες: Αυτούς που παρουσιάζουν IL-6 επικρατητικό φαινότυπο και έχουν μεγαλύτερο αριθμό προσβεβλημένων αρθρώσεων και αυξημένη συγκέντρωση MMP-3 στον ορό και εκείνους με IL-18 επικρατητικό φαινότυπο που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης MAS.³⁹ Οι μέχρι πρότινος μελέτες γενετικής σύνδεσης δεν είχαν κατορθώσει να αναδείξουν κάποια

οριστική συσχέτιση υποομάδων της νόσου με συγκεκριμένες γονιδιακές βλάβες. Μια πρόσφατη οικογενειακή GWAS, εντούτοις, αποκάλυψε μια μονογονιδιακή μορφή της SJA. Η μορφή αυτή παρουσιάζει εξαιρετικά ισχυρή (odds score = 11,33) συσχέτιση με μια παρανοηματική μετάλλαξη (missense mutation) στο γονίδιο *LACC1* που κωδικοποιεί το ένζυμο λακκάση (οξειδοαναγωγή του χαλκού), μεταβιβάζεται ως σωματικός υπολειπόμενος χαρακτήρας με πλήρη διαπερατότητα και χαρακτηρίζεται από την παρουσία ANA και RF, καθώς και από την απουσία MAS και ορογονίτιδας.⁴⁰

Ιδιαίτερες προσπάθειες, λόγω της κακής του πρόγνωσης, έχουν καταβληθεί για το χαρακτηρισμό πιθανών ενδοτύπων και για τον προσδιορισμό γενετικών δεικτών του MAS που συνοδεύει τη SJA. Τα μέχρι στιγμής ευρήματα συγκλίνουν στην άποψη ότι πρόκειται για ένα κλινικό σύνδρομο, του οποίου υπόκειται ένας κοινός δραστικός μηχανισμός που χαρακτηρίζεται από αυξημένη ενεργοποίηση των μακροφάγων και των Τ-κυττάρων και στην παθοφυσιολογία του οποίου καθοριστικό ρόλο διαδραματίζει η IFN-γ. Στην πρωτοπαθή HLH, αυτή η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση φαίνεται ότι πυροδοτείται από διάφορες γενετικές βλάβες που εμπλέκονται στη λειτουργία των σχετικών μονοπατιών. Η συμμετοχή των συγκεκριμένων γενετικών βλαβών στην παθογένεση της δευτεροπαθούς HLH, συχνότερη μορφή της οποίας αποτελεί το MAS που συνοδεύει τη SJA, παραμένει αδιευκρίνιστη. Πρόσφατα, έγινε φανερό ότι μεταλλάξεις αυξημένης λειτουργικότητας (gain-of-function mutations) του γονιδίου *NLR4*, που κωδικοποιεί έναν υποδοχέα του φλεγμονοσώματος, προκαλούν μια νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται από βαριά ή υποτροπιάζουσα HLH που συνοδεύεται από εξαιρετικά αυξημένα επίπεδα IL-18. Η παρατήρηση αυτή υποδεικνύει ότι το MAS μπορεί να αντιπροσωπεύει μια γενετικά επαγόμενη αυτοφλεγμονώδη διαταραχή.⁴¹

Τα παραπάνω δεδομένα αποτελούν βάσιμες ενδείξεις ότι μεγάλης κλίμακας γενωμικές προσεγγίσεις είναι δυνατό να επιτύχουν μια διαστρωμάτωση (stratification) των ασθενών με JIA ικανή, σύμφωνα με τη λογική της PM, να υποδείξει εξατομικευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η πρώτη μελέτη προς αυτή την κατεύθυνση έγινε πρόσφατα και συμπεριέλαβε συνολικά έναν πληθυσμό 8992 ατόμων, μεταξύ των οποίων 982 παιδιά με SJA και 431 υγιή παιδιά, όπου

μελετήθηκαν περίπου 7 εκατομμύρια SNPs.⁴² Βασικό εύρημα της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός δύο γενετικών τόπων ευαισθησίας στη SJA με θεραπευτικό ενδιαφέρον. Πρόκειται για τον τάξης II HLA τόπο και για το γονίδιο *HDAC9*, που κωδικοποιεί την αποακετυλάση των ιστονών. Δεδομένης της μεσολάβησης των τάξης II HLA-μορίων στην παρουσίαση των αντιγονικών πεπτιδίων στα CD4⁺ Τ-κύτταρα, η πρώτη από τις παραπάνω συσχετίσεις υποδεικνύει έναν υποπληθυσμό ασθενών με JIA, στους οποίους θα μπορούσε να ήταν αποτελεσματικές παρεμβάσεις τροποποίησης της Τ-κυτταρικής ενεργοποίησης. Πράγματι, είναι ήδη γνωστή η αποτελεσματικότητα του abatacept, ενός φαρμάκου που ελαττώνει την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων μέσω αναστολής της συνδιέγερσης, σε παιδιά με SJA και χρόνια επιμένουσα αρθρίτιδα που δεν ανταποκρίνονται στις άλλες θεραπείες. Ως προς την επιγενετική λειτουργία του *HDAC9* φαίνεται ότι εμπλέκεται σε κρίσιμες φυσικές ανοσιακές απαντήσεις, συμπεριλαμβανομένων σηματοδοτικών μονοπατιών των TLRs, καθώς και στη διαφοροποίηση των ρυθμιστικών Τ-κυττάρων. Πρόδρομες μελέτες, αναφορικά και μ' αυτή την περίπτωση, δείχνουν ότι ένας μη ειδικός αναστολέας της αποακετυλάσης των ιστονών, το gavinostat, είναι αποτελεσματικός στη θεραπεία της SJA, αφήνοντας ανοικτό το ενδεχόμενο της στοχευμένης θεραπείας της νόσου με τέτοιου είδους φάρμακα.

Ανάλογη πρόοδος δεν έχει γίνει αναφορικά με την ταξινόμηση των υπόλοιπων υποτύπων της JIA. Το ενδιαφέρον στις περιπτώσεις αυτές έχει εστιαστεί, τα τελευταία χρόνια, στον προσδιορισμό προγνωστικών, προβλεπτικών και θεραπευτικών βιοδεικτών για την πρόβλεψη της βαρύτητας και της κλινικής πορείας της νόσου, την εκτίμηση της ενεργότητάς της, την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την αξιολόγηση του κινδύνου των επιπλοκών.⁴³ Τα αποτελέσματα αυτών των προσπαθειών περιγράφονται αναλυτικά σε προηγούμενο άρθρο μας.³⁷

2.2. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Ο SLE υπήρξε από τα πρώτα αυτοάνοσα νοσήματα που προσήλκυσαν το ενδιαφέρον των γενωμικών μελετών. Παρά το γεγονός ότι οι μελέτες αυτές έχουν προσεγγίσει ικανοποιητικά το θέμα του κινδύνου, ακόμη δεν

υπάρχουν οριστικά αποτελέσματα για τη χρήση γενετικών βιοδεικτών στη διάγνωση, τη διαστρωμάτωση των ασθενών και τη θεραπευτική της νόσου.⁴⁴ Η αποκάλυψη του ενδοτύπου του σχετικά σπάνιου μονογονιδιακού SLE (Πίν. 1) είναι ίσως η σημαντικότερη μέχρι στιγμής προσέγγιση της νόσου σε επίπεδο PM. Η υποκείμενη παθοφυσιολογία στις περισσότερες από τις περιπτώσεις μονογονιδιακού SLE έγκειται στην αύξηση της μεταγραφής των ιντερφερονών τύπου I από παθογενετικά ανοσοσυμπλέγματα, με τη μεσολάβηση ενδοσωμικών TLRs των B-κυττάρων και των πλασματοκυτοειδών δενδριτικών κυττάρων. Το γεγονός αυτό κατατάσσει το μονογονιδιακό SLE στην ομάδα των ιντερφερονοπαθειών τύπου I.^{45, 46}

Μεγάλη πρόοδος έχει παρατηρηθεί, τα τελευταία χρόνια, αναφορικά με τον προσδιορισμό βιοδεικτών για την εκτίμηση της βαρύτητας της νεφρίτιδας του λύκου. Δεδομένης της υψηλής συχνότητας της νεφρικής προσβολής στο jSLE και με στόχο την αποφυγή της νεφρικής βιοψίας για τη διάγνωση και την παρακολούθησή της, η κλινική αξία αυτών των βιοδεικτών, που παρουσιάζονται λεπτομερέστερα σε προηγούμενο άρθρο μας,³⁷ θα είναι στο άμεσο μέλλον ιδιαίτερα σημαντική.

3. Επίλογος

Συγκριτικά με τον καρκίνο, οι PM-προσεγγίσεις που μέχρι στιγμής έχουν λάβει χώρα στα παιδορευματολογικά νοσήματα είναι πολύ περιορισμένες. Γι' αυτό και τα συνεχώς ανακαλυπτόμενα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα και οι νέοι βιολογικοί παράγοντες δοκιμάζονται σ' αυτά τα νοσήματα σε κλασικές κλινικές δοκιμές που παρουσιάζουν περιορισμένη εξωτερική εγκυρότητα. Η χρήση, όμως, αυτών των θεραπευτικών παρεμβάσεων στην κλινική πράξη αναδεικνύει την πολυπλοκότητα που υπόκειται στις ισχύουσες ταξινομήσεις και τα κριτήρια των κυριότερων τουλάχιστον παιδορευματολογικών νοσημάτων (JIA, jSLE). Η συμβατική διερεύνηση αυτής της πολυπλοκότητας παρέχει ισχυρές ενδείξεις ότι η προσέγγιση του προβλήματος, με την εμπλοκή μεγάλου αριθμού ασθενών και υγιών παιδιών και με τη χρήση τεχνολογιών υψηλής απόδοσης, μπορεί να

επιτύχει ακριβέστερη αναγνώριση των ενδοτύπων των παιδορευματολογικών νοσημάτων. Στα επόμενα χρόνια, η PM αναμένεται ότι θα προτείνει σημαντική αναθεώρηση της ταξινόμικής τους και θα εισάγει νέες μεθοδολογίες κλινικών δοκιμών, ώστε να επιτευχθεί πολύ πιο στοχευμένη, εξατομικευμένη και κατά συνέπεια πολύ αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των ασθενών.

Σίγουρα, πάντως, ο δρόμος μέχρι την εφαρμογή ολοκληρωμένων PM-προσεγγίσεων στα παιδορευματολογικά και, γενικότερα, στα παιδιατρικά νοσήματα, είναι αρκετά μακρύς, αφού, λόγω της ιδιαιτερότητας των παιδιατρικών ασθενών, πολλές από τις εκδοχές της PM, όπως η συμμετοχικότητα (participation) των ασθενών κ.ά., δεν έχουν καν θιγεί. Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι, γενικώς, η εφαρμογή της PM αντιμετωπίζει ακόμη αρκετά τεχνικά προβλήματα σχετικά κυρίως με τη διαχείριση των ογκωδών δεδομένων, αλλά και προβλήματα ηθικής και δεοντολογίας που έχουν σχέση με την κοινή χρήση των δεδομένων των ασθενών. ■

Συντομογραφίες:

ANA (antinuclear antibodies): αντιπυρηνικά αντισώματα, **CINCA**: Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, and Articular syndrome, **CRP** (C-reactive protein): C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, **GWAS**: genome-wide association study, **HLH** (haemophagocytic lymphohistiocytosis): αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση, **JIA** (juvenile idiopathic arthritis): νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, **jSLE** (juvenile systemic lupus erythematosus): συστηματικός ερυθματώδης λύκος της παιδικής ηλικίας, **ΚΝΣ**: κεντρικό νευρικό σύστημα, **MAS** (macrophage activation syndrome): σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων, **MMP** (matrix metalloproteinase): μεταλλοπρωτεϊνάση της θεμέλιας ουσίας, **PM** (precision medicine): Ιατρική Ακρίβειας, **RF** (rheumatoid factor): ρευματοειδείς παράγοντες, **sJIA** (systemic juvenile idiopathic arthritis): συστηματική JIA, **SLE** (systemic lupus erythematosus): συστηματικός ερυθματώδης λύκος, **SNPs** (single nucleotide polymorphisms): μονήρεις νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί, **TKE**: ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων, **TLRs**: Toll-like receptors

Precision Medicine Challenging Pediatric Rheumatology

Elena Tsitsami

Pediatric Rheumatology Unit, 1st Department of Pediatrics,
School of Medicine, University of Athens, Children's Hospital "Aghia Sophia"

Precision Medicine is an emerging approach to promoting health and treating disease that takes into account individual differences in people's genes, environments, and lifestyles, making it possible to design highly effective, targeted treatments for cancer and other diseases. Precision in the clinic requires five main components: an improved disease taxonomy; full patient monitoring with novel digital technology; disease phenotypes and endotypes; biomarkers; and the ultimate goal of bespoke therapy. In the field of Pediatric

Rheumatology many of the problems attempted to be confronted by Precision Medicine means are accumulated. At the moment, the greatest progress has been made in regard with the stratification of patients with juvenile idiopathic arthritis, especially those with its systemic subtype, as well as with the discovery of diagnostic, prognostic, predictive and therapeutic biomarkers. Significant advances have been also made in regard with the detection of biomarkers for the diagnosis and follow-up of lupus nephritis.

KEY WORDS: omarkers, Juvenile idiopathic arthritis, juvenile systemic lupus erythematosus, pediatric rheumatology, precision medicine, stratification, taxonomy

1. Watson JD. The human genome project: past, present, and future. *Science* 1990; 248: 44-49.
2. Luo J, Wu M, Gopukumar D, Zhao Y. Big data application in biomedical research and health care: A literature review. *Biomed Inform Insights* 2016; 8:1-10.
3. Greene CS, Tan J, Ung M, Moore JH, Cheng C. Big data bioinformatics. *J Cell Physiol* 2014; 229: 1896-900.
4. Vidal M. A unifying view of 21st century systems biology. *FEBS Lett* 2009; 583: 3891-4.
5. Schneider MV. Defining systems biology: a brief overview of the term and field. *Methods Mol Biol* 2013; 1021: 1-11.
6. Willard HF, Ginsburg GS. Genomic and Personalized Medicine. Amsterdam, Elsevier, 2009; 1478.
7. Chown SL, Gaston KJ. Macrophysiology for a changing world. *Proc Roy Soc B* 2008; 275: 1469-1478.
8. Chan IS, Ginsburg GS. Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2011; 12: 217-244.
9. Benson M. Clinical implications of omics and systems medicine: focus on predictive and individualized treatment. *J Intern Med* 2016; 279: 229-240.
10. Horning EC, Horning MG. Metabolic profiles: gas-phase methods for analysis of metabolites. *Clin Chem* 1971; 17: 802-809.
11. Horning EC, Horning MG. Human metabolic profiles obtained by GC and GC/MS. *J Chromatogr Sci* 1971; 9: 129-140.
12. Pauling L, Robinson AB, Teranishi R, Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 2374-2376.
13. Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. Metabonomics: understanding the metabolic responses

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica* 1999; 29: 1181-1189
14. Fiehn O. Combining genomics, metabolome analysis, and biochemical modeling to understand metabolic networks. *Comp Funct Genom* 2001; 2: 155-168.
 15. Nebert DW. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genet* 1999; 56: 247-258.
 16. Chute CG. ICD-11 and next generation of clinical classification. Presentation at NAS framework for developing a new taxonomy of disease. March 1, 2011, Washington, DC, 2011.
 17. Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. *JAMA* 2008; 299: 211-213.
 18. DeMaria AN. Clinical trials and clinical judgment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1120-1122.
 19. Naci H, Ioannidis JP. How good is "evidence" from clinical studies of drug effects and why might such evidence fail in the prediction of the clinical utility of drugs? *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015; 55: 169-189.
 20. Zoccali C, Brancaccio D, Nathan MJ. Causality at the dawn of the 'omics' era in medicine and in nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 2016; pii: gfw032.
 21. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature* 2015; 520: 609-611.
 22. What happened to personalized medicine? *Nat Biotechnol* 2012; 30:1.
 23. National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease. National Academies Press (US), Washington (DC), 2011.
 24. Song Q, Merajver SD, Li JZ. Cancer classification in the genomic era: five contemporary problems. *Hum Genomics* 2015; 9: 27.
 25. Ginsburg G, McCarthy J. Personalized medicine and the pharmaceutical industry. *Trends Biotechnol* 2001; 19: 491-946.
 26. Willard H, Angrist M, Ginsburg G. 2005. Genomic medicine: genetic variation and its impact on the future of health care. *Philos Trans R Soc B* 360: 1543-1550.
 27. Christensen CM, Grossman MD & Hwang J. The Innovator's Prescription: A Disruptive Solution for Health Care. McGraw-Hill, New York, NY, USA, 2009.
 28. Gorski D "Precision Medicine": Hope, hype or both? Science-Based Medicine. August 15th, 2015.
 29. Zhang XD. Precision medicine, personalized medicine, omics and big data: Concepts and Relationships. *Pharmacogenomics & Pharmacoproteomics* 2015; 6: e14.
 30. Kuhn TS. The Structure of Scientific Revolutions. 3rd ed, University of Chicago Press, Chicago, 1996.
 31. Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int* 2016; 65: 243-252.
 32. Martino D, Dang T, Sexton-Oates A, Prescott S, Tang ML, Dharmage S, et al. Blood DNA methylation biomarkers predict clinical reactivity in food-sensitized infants. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1319-28, e1-12.
 33. Akdis CA, Ballas ZK. Precision medicine and precision health: Building blocks to foster a revolutionary health care model. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1359-1361.
 34. Τσιτσάμη Ε. Η χρήση των κριτηρίων στην κλινική έρευνα και στην αντιμετώπιση της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας. Στο: Τσιτσάμη Ε (εκδ.): Παιδιατρική Ρευματολογία - Επίκαιρα Θέματα. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα 2014:1-26.
 35. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatol-

- ogy classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-392.
36. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1437-1439.
37. Ogilvie EM, Khan A, Hubank M, Kellam P, Woo P. Specific gene expression profiles in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1954-1965.
38. Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1505-1515.
39. Shimizu M, Nakagishi Y, Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. *Cytokine* 2013; 61: 345-348.
40. Wakil SM, Monies DM, Abouelhoda M, et al. Association of a mutation in LACC1 with a monogenic form of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 288-295.
41. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15: 5.
42. Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF, et al. Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications. *Ann Rheum Dis* 2016; doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210324.
43. Consolaro A, Varnier GC, Martini A, Ravelli A. Advances in biomarkers for paediatric rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 265-275.
44. Teruel M, Alarcón-Riquelme ME. The genetic basis of systemic lupus erythematosus: What are the risk factors and what have we learned. *J Autoimmun* 2016; 74: 161-175.
45. Kim H, Sanchez GA, Goldbach-Mansky R. Insights from Mendelian Interferonopathies: Comparison of CANDLE, SAVI with AGS, Monogenic Lupus. *J Mol Med* 2016; 94: 1111-1127.
46. Rodero MP, Crow YJ. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med* 2016; 213: 2527-2538.
47. Belot A, Cimaz R. Monogenic forms of systemic lupus erythematosus: new insights into SLE pathogenesis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012; 10: 21.

Η εξατομικευμένη θεραπεία στα Νευρολογικά νοσήματα (Precision Medicine)

Roser Pons

Παιδίατρος Νευρολόγος

Α' Παιδιατρική κλινική, ΕΚΠΑ Νοσοκομείο «Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εξατομικευμένη θεραπεία ("precision medicine") είναι μια αναδυόμενη προσέγγιση για τη θεραπεία και την πρόληψη νοσημάτων, που λαμβάνει υπόψη την ατομική μεταβλητότητα στα γονίδια, το περιβάλλον και τον τρόπο ζωής κάθε ατόμου. Σε

αυτό το άρθρο θα παρουσιάσουμε τις πρόσφατες εξελίξεις στη γνώση της μοριακής βάσης των νευρολογικών διαταραχών στα παιδιά, που είναι η βάση της εξατομικευμένης θεραπείας αυτής της ομάδας διαταραχών.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Εξατομικευμένη θεραπεία, νευρολογικό σύστημα, νευρογενετικά, παιδιά, DNA

Εισαγωγή

Σύμφωνα με το National Institutes of Health «precision medicine is an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person» (<https://www.nih.gov/research-training/allofus-research-program>), δηλαδή εξατομικευμένη θεραπεία είναι η προσέγγιση για τη θεραπεία και την πρόληψη νοσημάτων, που λαμβάνει υπόψη την ατομική μεταβλητότητα στα γονίδια, το περιβάλλον και τον τρόπο ζωής κάθε ατόμου.

Αυτή η προσέγγιση θα επιτρέψει στους γιατρούς και τους ερευνητές να προβλέψουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τη θεραπεία και την πρόληψη για μια συγκεκριμένη

ασθένεια σε συγκεκριμένο άνθρωπο. Αυτή η προσέγγιση είναι σε αντίθεση με την κλασική προσέγγιση στην οποία η θεραπεία και η πρόληψη αναπτύσσεται για το μέσο άνθρωπο, χωρίς να λαμβάνονται ιδιαίτερα υπόψη οι διαφορές μεταξύ των ατόμων.¹

Η επιτυχία της «precision medicine» βασίζεται²:

1. Στην καθιέρωση σωστής γενετικής διάγνωσης
2. Στην ανάλυση λειτουργικών συνεπειών των γενετικών παραλλαγών
3. Στη δυνατότητα μελέτης σε μεγάλη κλίμακα (screening) δοκιμαστικών θεραπειών σε προκλινικό εργαστηριακό επίπεδο και
4. Στην έναρξη δοκιμών στοχευμένων θεραπειών.

Στην παρούσα φάση, στην παιδιατρική νευρολογία, τα

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Roser Pons

E-mail: roserpons@med.uoa.gr

πρώτα δύο στάδια έχουν εξελιχθεί θεαματικά, κυρίως με τις νέες μοριακές τεχνολογίες, ενώ είμαστε ακόμα στην αρχή της εφαρμογής στοχευμένων θεραπειών.

Εξελίξεις στη νευρογενετική

Τα κληρονομικά νευρολογικά νοσήματα είναι σχετικά συχνά στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες. Στα τελευταία χρόνια το πεδίο της Νευρογενετικής έχει αναπτυχθεί ραγδαία με αποτέλεσμα μεγάλη βελτίωση στην κατανόηση της αιτιολογίας και της παθοφυσιολογίας πολλών νευρολογικών διαταραχών.³

Ο λόγος αυτής της εξέλιξης είναι η ανάπτυξη νέων μεθόδων και αναλυτικών προσεγγίσεων, συμπεριλαμβανομένων του συγκριτικού γενωμικού υβριδισμού και της αλληλούχισης επόμενης γενιάς. Αυτές οι καινούργιες μέθοδοι έχουν οδηγήσει σε μια θεαματική αύξηση στην ταυτοποίηση γονιδίων που σχετίζονται με νευρολογικές διαταραχές στα παιδιά. Επιπλέον, «genome-wide association studies» (GWAS, Μελέτες Συσχέτισης σε όλο το Γονιδίωμα) έχουν δείξει πώς γενετικές παραλλαγές επηρεάζουν το ρίσκο ανάπτυξης σύνθετων διαταραχών.³

Οι παιδίατροι και οι παιδονευρολόγοι έχουμε δει πως ανακαλύπτονται καινούργια γονίδια συνδεδεμένα με νευρολογικές νόσους με ένα καταπληκτικό ρυθμό, μερικές φορές σε μηνιαία ή ακόμα και εβδομαδιαία βάση. Αυτές οι ανακαλύψεις έχουν συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση της ανάπτυξης και της λειτουργίας του εγκεφάλου, καθώς και των παθοφυσιολογικών μηχανισμών των νευρολογικών νοσημάτων στα παιδιά. Στην κλινική πράξη, αυτή η πρόοδος συμβάλλει στην αύξηση του αριθμού των γενετικών διαγνώσεων, τις λιγότερο επεμβατικές διαγνωστικές εξετάσεις, την ταχύτερη διάγνωση και τη βελτίωση της πρόληψης των διαταραχών.⁴

Πολλά από τα νευρογενετικά νοσήματα είναι μονογονιδιακά, δηλαδή οφείλονται σε μετάλλαξη ενός γονιδίου που συνήθως εμπλέκεται στη φυσιολογική λειτουργία του νευρικού συστήματος. Επιπλέον, υπάρχουν μια σειρά από νευρολογικά νοσήματα που έχουν μια σύνθετη γενετική βάση, δηλαδή εμπλέκονται πολλαπλά γονίδια και υπάρχει σημαντική συνεισφορά από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Εντός της ομάδας των μονογονιδιακών νευρολογικών διαταραχών έχουν ανακαλυφθεί νέα γονίδια σε νευρομυϊκές διαταραχές, επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες, κινητικές διαταραχές, νευρομεταβολικά νοσήματα, δυσπλασίες του εγκεφάλου, κληρονομικές αταξίες και

άλλα. Εντός της ομάδας νευρολογικών νοσημάτων με σύνθετη γενετική βάση, έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στη νοητική υστέρηση, στις διαταραχές του αυτιστικού φάσματος, καθώς επίσης και τις ιδιοπαθείς επιληψίες.⁴

Νέες μοριακές μέθοδοι

Όπως αναφέρθηκε πριν, οι νέες μέθοδοι που έχουν συμβάλει στην πρόοδο της νευρογενετικής συμπεριλαμβάνουν το Συγκριτικό Γενωμικό Υβριδισμό (ArrayCGH) και την Αλληλούχιση επόμενης γενιάς ή υψηλής απόδοσης (Next-generation sequencing)

Συγκριτικός Γενωμικός Υβριδισμός (ArrayCGH):

Ο Συγκριτικός Γενωμικός Υβριδισμός αναφέρεται συχνά ως μοριακός καρυότυπος. Βασίζεται σε μια τεχνολογία στην οποία συγκρίνεται ο αριθμός αντιγράφων DNA του γονιδιώματος του ασθενούς, με τον αριθμό αντιγράφων DNA ενός γονιδιώματος το οποίο αποτελεί δείγμα αναφοράς.

Ο μοριακός καρυότυπος επιτρέπει την ανίχνευση χρωμοσωμικών αναδιατάξεων που δεν είναι ορατές στο κλασσικό καρυότυπο και αφορούν τμήματα μεγέθους κάτω από 5-10 Mb. Οι αναδιατάξεις μπορεί να είναι προσθήκες, ελλείμματα ή διπλασιασμοί και ονομάζονται ποικιλομορφία αριθμού αντιγράφων DNA (copy number variants CNV). Στο ανθρώπινο γονιδίωμα υπάρχει τεράστια ποικιλομορφία των CNV. Τα περισσότερα CNV δε είναι παθογόνα και αποτελούν κοινούς καλοήθεις πολυμορφισμούς. Θεωρείται ότι ένα CNV είναι παθογόνο και συσχετίζεται με νόσημα όταν είναι σπάνιο, μεγάλο (> 1 Mb) και *de novo*. Επιπλέον, η παθογένεια των CNV υποστηρίζεται εάν εντοπίζονται σε διατηρημένες περιοχές του DNA, εάν αφορούν γονίδια με ευαισθησία στην ποσότητα έκφρασης (dose sensitive genes), και εάν αποτελούν ενδογενή ελλείμματα και διπλασιασμούς (out-of-frame).⁵

Στα τελευταία χρόνια τα CNV έχουν αναδειχθεί ως ένα ευρύ φαινόμενο στα νευρολογικά νοσήματα με σύνθετη γενετική βάση στην παιδική νευρολογία. Έχει διαπιστωθεί αυξημένη ανίχνευση παθολογικών CNV (10 έως 40%) στην ψυχοκινητική καθυστέρηση, στην νοητική καθυστέρηση, στις διαταραχές αυτιστικού φάσματος και στην επιληψία (10%). Τα CNV μπορεί να έχουν μοναδικά χαρακτηριστικά που αναλογούν σε ένα μόνον ασθενή ή να είναι επαναλαμβανόμενα και να συμβαίνουν σε περισσό-

τερους ασθενείς με την ίδια ή παρεμφερή κλινική εικόνα, οπότε ονομάζονται «γενομικά hotspots».⁵

Ένα αναδυόμενο χαρακτηριστικό των διαταραχών που συσχετίζονται με παθολόγνα CNV είναι η μεταβλητή της κλινικής εκφραστικότητας πολλών αναδιατάξεων DNA. Δηλαδή ένα CNV μπορεί να συσχετιστεί με διαφορετικές εκδηλώσεις. Για παράδειγμα, ορισμένα από τα «γενομικά hotspots» που έχουν ανιχνευθεί στις ιδιοπαθείς επιληψίες, έχουν επίσης συσχετιστεί με διάφορες νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Για το λόγο αυτό, μερικοί συγγραφείς θεωρούν τη νοητική υστέρηση, τον αυτισμό, την επιληψία και κάποιες νευροψυχιατρικές διαταραχές ως μέρος ενός φαινοτυπικού φάσματος. Υποθέσεις που προσπαθούν να επεξηγήσουν την ποικίλη εκφραστικότητα αυτών των CNV συμπεριλαμβάνουν περιβαλλοντικούς παράγοντες και τη θεωρία των δύο "hit", όπου ένα δεύτερο CNV στο γονιδίωμα μπορεί να επηρεάσει τη διεισδυτικότητα και την εκφραστικότητα του πρώτου CNV.³

Αλληλούχιση επόμενης γενιάς ή υψηλής απόδοσης (NGS)

NGS πλατφόρμες εκτελούν αλληλούχιση εκατομμυρίων μικρών θραυσμάτων του DNA παράλληλα. Κάθε ένα από τα τρία δισεκατομμύρια βάσεις στο ανθρώπινο γονιδίωμα αλληλουχείται πολλές φορές, παρέχοντας υψηλό βάθος ανάλυσης για να παρέχουν ακριβή δεδομένα. Εν συνεχεία, μέσω βιοπληροφορικής ανάλυσης και με αναφορά το ανθρώπινο γονιδίωμα γίνεται χαρτογράφηση και ανάλυση του DNA.⁶

NGS μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της αλληλουχίας ολόκληρου του γονιδιώματος («whole genome sequencing») ή περιορίζεται σε συγκεκριμένες περιοχές ενδιαφέροντος, συμπεριλαμβανομένων όλων των 22.000 γονιδίων που κωδικοποιούνται («whole exome sequencing» WES) ή σε μεγάλο αριθμό γονιδίων («panels» γονιδίων).⁶

Ενώ η αλληλουχία ολόκληρου του γονιδιώματος χρησιμοποιείται κυρίως ερευνητικά, στην κλινική πράξη η χρήση της μελέτης WES και «panels» γονιδίων έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως κυρίως για τη διάγνωση των μονογονιδιακών νοσημάτων. Στην παρούσα φάση, πολλά εργαστήρια προσφέρουν διαφορετικά «panels» γονιδίων, όπου ένας μεγάλος αριθμός γονιδίων που σχετίζονται με ένα συγκεκριμένο φαινότυπο αναλύεται σε μία μόνο αντίδραση. Υπάρχουν πολλαπλά «panels» γονιδίων

στην παιδιατρική νευρολογία όπως «panels» γονιδίων για συγγενείς μυοπάθειες, συγγενείς μυϊκές δυστροφίες, ζωνιαίες μυϊκές δυστροφίες ή Συγγενείς Μυασθένειες, «panels» γονιδίων για εγκεφαλικές δυσπλασίες, λισεγκεφαλία, γεφυροπαρεγκεφαλιδική υποπλασία, μικροκεφαλία, «panels» γονιδίων για επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες, «panels» γονιδίων για μη ειδική νοητική υστέρηση και πολλά άλλα.⁴

Με δεδομένη τη συνεχή ανακάλυψη νέων γονιδίων σε νευρολογικές διαταραχές, τα panels γονιδίων θα πρέπει να προσαρμόζονται και να εναρμονίζονται με τις πιο πρόσφατες ανακαλύψεις. Στην παρούσα φάση, πολλαπλά εργαστήρια εκτελούν «κλινική WES» που αναλύει όλα τα γνωστά γονίδια που σχετίζονται με τις ανθρώπινες γενετικές διαταραχές (ONIM). Σε μια πρόσφατη εργασία, σε μη συνδρομικές διαταραχές με νευρολογική συμμετοχή (νοητική υστέρηση ή ψυχοκινητική καθυστέρηση) και σε συγκεκριμένες νευρολογικές διαταραχές, η διαγνωστική απόδοση του WES ήταν περίπου 30%⁷. Παρόμοια απόδοση υπάρχει σε σπάνια νοσήματα και σε ετερογενείς γενετικές διαταραχές. Συμπερασματικά, η μελέτη WES είναι το πιο ισχυρό διαγνωστικό τεστ σε αυτά τα νοσήματα, ιδίως στα πλαίσια ασαφούς κλινικής διάγνωσης.⁷

Φαινοτυπική και γονιδιακή ετερογένεια: Ένας φαινότυπος, Πολλά γονίδια - Ένα γονίδιο, Πολλοί φαινότυποι

Με τη διαθεσιμότητα της γενετικής διάγνωσης, έχει γίνει εμφανές ότι υπάρχει διεύρυνση του φάσματος πολλαπλών φαινοτύπων και γονοτύπων στα νευρολογικά νοσήματα.³

Υπάρχουν πολλαπλά παραδείγματα όπου ένας φαινότυπος μπορεί να οφείλεται σε μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια, όπως οι συγγενείς αταξίες, οι επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες, κληρονομικές σπαστικές παραπληγίες κλπ. Αυτό το φαινόμενο βασίζεται στη βιολογική βάση αυτών των νοσημάτων. Τα πρωτεϊνικά παράγωγα πολλών γονιδίων που οδηγούν σε αλληλοεπικαλυπτόμενους ή/και ίδιους φαινοτύπους αλληλοεπιδρούν είτε άμεσα είτε έμμεσα και μερικές από αυτές τις πρωτεΐνες λειτουργούν σε συγκεκριόμενα μονοπάτια. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στο νευρικό σύστημα, αφού ο εγκέφαλος αντιπροσωπεύει ένα μεγάλο στόχο μεταλλάξεων, όπου πολλαπλά γονίδια κωδικοποιούν συσχετιζόμενες πρωτεΐνες και η δυσλειτουργία από μία οποιαδήποτε

από αυτές μπορεί να οδηγεί σε παρόμοιες συνέπειες στο μονοπάτι.^{3,4}

Υπάρχουν επίσης πολλαπλά παραδείγματα όπου μεταλλάξεις ενός γονιδίου μπορεί να οδηγούν σε διαφορετικούς κλινικούς φαινοτύπους, όπως μεταλλάξεις σε γονίδια που προκαλούν διαφορετικά επιληπτικά σύνδρομα ή μεταλλάξεις σε γονίδια που μπορούν να προκαλούν διαφορετικές μυοπάθειες. Αυτό το φαινόμενο υποδηλώνει ότι η νευροανατομική και η φυσιολογική διαταραχή που προκαλείται από τη δυσλειτουργία ενός συγκεκριμένου γονιδίου μπορεί να επηρεάζεται από το γονιδιακό υπόστρωμα και τις περιβαλλοντικές εκθέσεις του ασθενούς, οδηγώντας σε διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις σε κάθε ασθενή.^{3,4}

Κατανόηση της παθογένειας νευρολογικών νοσημάτων

Η ανακάλυψη της ύπαρξης νέων γονιδίων και της λειτουργίας τους έχει οδηγήσει σε μια καλύτερη κατανόηση της παθογένειας πολλών νοσημάτων. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η επιληψία. Τα πρώτα γονίδια που ανακαλύφθηκαν στην επιληψία ήταν γονίδια που κωδικοποιούν νευρωνικούς διαύλους ή διάφορους υποδοχείς νευροδιαβιβαστών.⁹ Αυτό οδήγησε στη θεωρία της δυσλειτουργίας ή απορρύθμισης διαύλων ως κοινό παθολογικό μηχανισμό της επιληψίας. Η πρόσφατη ανακάλυψη των γονιδίων που εμπλέκονται στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες έχει στηρίξει περαιτέρω αυτή τη θεωρία, ενώ έχουν προστεθεί επιπλέον νέοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, συμπεριλαμβανομένων της ενδοκυττάριας σήμανσης, της συναπτικής λειτουργίας, της σηματοδότησης mTOR, του μεταβολισμού, της μεταγραφικής ρύθμισης και της αναδιάρθρωσης της χρωματίνης.¹⁰

Εξελίξεις στην θεραπεία νευρογενετικών νοσημάτων

Στην κλινική πράξη η διάγνωση νευρογενετικών νοσημάτων μπορεί να επηρεάσει άμεσα την αντιμετώπιση του ασθενούς με την εφαρμογή ειδικής φαρμακευτικής αγωγής και με την έναρξη παρακολούθησης («monitoring») της ασθένειας.

Για δεκαετίες κάποια νευρογενετικά νοσήματα έχουν αντιμετωπιστεί χωρίς μοριακή προσέγγιση, όπως οι διατροφικές θεραπείες στην υπερφαινυλαλανιναιμία και η αντικατάσταση πυριδοξίνης σε βρέφη με επιληψία

εξαρτώμενη από πυριδοξίνη. Τα τελευταία χρόνια η αντικατάσταση μη φυσιολογικής πρωτεΐνης με φυσιολογική πρωτεΐνη χρησιμοποιείται σε μερικά λυσοσωμικά νοσήματα.⁸

Η ανάπτυξη νέων τεχνολογιών και μεθόδων προσφοράς θεραπευτικών ουσιών στους ασθενείς έχει διευρύνει τις θεραπευτικές προσεγγίσεις σε γενετικά νοσήματα. Στην παρούσα φάση υπάρχει ενεργή έρευνα για γενετική θεραπεία νευρογενετικών νοσημάτων.⁸

Υπάρχουν σήμερα πολλαπλές προσεγγίσεις για τη θεραπεία νευρολογικών νοσημάτων. Μια επιλογή είναι η θεραπεία γονιδιακής αντικατάστασης που έχει δοκιμαστεί στη νόσο SanFilippo και πιο πρόσφατα σε μια διαταραχή του μεταβολισμού της ντοπαμίνης. Μια άλλη προσέγγιση είναι η θεραπεία με αντίδρομα ολιγονουκλεοτίδια («antisense oligonucleotides»), η οποία έχει δοκιμαστεί στη Νωτιαία μυϊκή ατροφία με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Μια άλλη, επίσης, προσέγγιση είναι η αποσιώπηση RNA («RNA silencing or interference»), στην οποία το RNA που παράγεται από το μεταλλαγμένο γονίδιο που κωδικοποιεί την ανώμαλη πρωτεΐνη αποσιωπείται ή καταστρέφεται, επιτρέποντας στο φυσιολογικό γονίδιο και την πρωτεΐνη (παρόν σε ασθενείς με αυτοσωματικές επικρατούσες νόσους) να λειτουργήσουν φυσιολογικά.

Η καλύτερη κατανόηση του τρόπου που μεταλλαγμένες πρωτεΐνες δημιουργούν δυσλειτουργία συγκεκριμένων βιοχημικών μονοπατιών έχει βοηθήσει στη θεραπεία της οζώδους σκλήρυνσης, όπου οι μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες hamartin και tuberin αδυνατούν να καταστείλουν το μονοπάτι mTOR και αυτό οδηγεί σε μη φυσιολογική κυτταρική ανάπτυξη. Στην οζώδη σκλήρυνση, η θεραπεία με everolimus, το οποίο αναστέλλει το μονοπάτι mTOR, είναι επιτυχής για την αντιμετώπιση του γιγαντοκυτταρικού αστροκυττώματος και πιο πρόσφατα για την ανθεκτική επιληψία σε αυτούς τους ασθενείς.⁸

Ένα άλλο παράδειγμα είναι το σύνδρομο του ευθραύστου X, στο οποίο η παθολογική πρωτεΐνη (fragile X-related protein) αδυνατεί να αναστείλει την υπερέκφραση μεταβοτροπικών υποδοχέων γλουταμικού (mGluR5). Κλινικές μελέτες είναι τώρα σε εξέλιξη με ανταγωνιστές mGluR5, με την ελπίδα ότι θα βοηθήσουν ασθενείς με Σύνδρομο ευθραύστου X.⁸ ■

ABSTRACT

Precision medicine in Neurologic diseases**Roser Pons**

Pediatric neurologist, First Department of Pediatrics, University of Athens

Precision medicine is an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person. In this article

we will present the recent advances in the understanding of the molecular basis of neurologic disorders in children that is the basis for precision medicine in this group of disorders.

KEY WORDS: Precision medicine, neurologic disorders, children

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tan L, Jiang T, Tan L, Yu JT. Toward precision medicine in neurological diseases. *Ann Transl Med* 2016; 4(6): 104.
2. Smith LA, Ullmann JF, Olson HE, Achkar CM, Truglio G, Kelly M, et al. A Model Program for Translational Medicine in Epilepsy Genetics. *J Child Neurol*. 2017 Mar; 32(4): 429-436.
3. Zoghbi HY, Warren ST. Neurogenetics: Advancing the "Next-Generation" of Brain Research. *Neuron*. 2010; 68(2): 165-173.
4. Toft M. Advances in genetic diagnosis of neurological disorders. *Acta Neurol Scand* 2014; 129 (Suppl. 198): 20-25.
5. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP. Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *Am J Hum Gen* 2010; 86: 749-764.
6. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, Bainbridge MN, Willis A, Ward PA, et al. Clinical Whole-Exome Sequencing for the Diagnosis of Mendelian Disorders. *N Engl J Med* 2013; 369: 1502-11.
7. Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y et al. Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing. *JAMA* 2014; 312(18): 1870-1879.
8. Jayadev S, Smith CO, Bird TD. Neurogenetics: Five new things. *Neurology: Clinical Practice* 2011; 41-48.
9. Myers CT, Mefford HC. Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome Medicine* (2015) 7:91
10. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol* 2016; 15: 304-16

Εξατομικευμένη θεραπεία στην παιδιατρική ογκολογία (Precision Medicine)

Αντώνης Καττάμης

Αναπλ. Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας

Υπεύθυνος Μονάδας Αιματολογίας-Ογκολογίας

Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εξατομικευμένη θεραπεία, ιατρική ακριβείας, αποτελεί ένα ελπιδοφόρο στόχο και για την παιδιατρική Ογκολογία. Με τη χρήση εκτεταμένων γενετικών αναλύσεων, έχει επιτευχθεί μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών του καρκίνου της παιδικής ηλικίας. Αυτή η γνώση έχει επιτρέψει την προσαρμογή των θεραπευτικών επιλογών. Η ανάλυση του γενετικού υποστρώματος της νεοπλασίας σε ατομικό επίπεδο κάθε ασθενούς, επιτρέπει την καλύτε-

ρη και πιο ακριβή διάγνωση της νεοπλασίας, την ορθολογικότερη διαστρωμάτωση των ασθενών σε ομάδες κίνδυνου υποτροπής και τη χρήση στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Η ιατρική ακρίβειας έχει βρει ευρεία εφαρμογή και στον τομέα της ανοσοθεραπείας. Οι γενετικές αυτές μελέτες προσανατολίζονται ακόμα στην ανάπτυξη δεδομένων για την καλύτερη κατανόηση της κληρονομικής των φαρμάκων, που θα επιτρέψει εξατομικευμένο δοσολογικό σχήμα.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Καρκίνος παιδικής ηλικίας, στοχευμένη θεραπεία, ιατρική ακριβείας

Εισαγωγή

Οι εναλλασσόμενοι όροι "εξατομικευμένη θεραπεία" και "Ιατρική Ακρίβειας" έχουν ορισθεί γενικά από τα Εθνικά Ιδρύματα Υγείας ως «μια αναδυόμενη προσέγγιση για τη θεραπεία και πρόληψη ασθενειών, που λαμβάνει υπόψη ατομική μεταβλητότητα στα γονίδια, περιβάλλον και τρόπο ζωής για κάθε άτομο». Η πρόοδος των τεχνολογιών γενετικής, που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια, έχει οδηγήσει σε ευρεία χρήση της

γονιδιακής πληροφορίας στα πλαίσια της εφαρμογής της Ιατρικής Ακρίβειας.

Αν και η Ιατρική Ακρίβειας έχει επεκταθεί σε πολλούς επιστημονικούς κλάδους, ο τομέας της αιματολογίας και ογκολογίας έχει την πρωτοπορία αυτών των προσπαθειών, όπου η εφαρμογή στοχευμένων βάσης βιοδεικτών θεραπειών είναι μια πραγματικότητα για αρκετούς ασθενείς. Το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (NCI) με τους στόχους του προγράμματος Cancer

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Α. Καττάμης, Τηλ.: 6945709592, E-mail: ankatt@med.uoa.gr

Moonshot, έχει εστιάσει στη συνεχή ογκολογική μεταφραστική έρευνα με επέκταση των κλινικών μελετών, την ανακάλυψη νέων φαρμάκων, την ανάπτυξη νέων μοντέλων κυτταρικών σειρών, την περαιτέρω ανάπτυξη ανοσοθεραπείας και τη βελτίωση της έγκαιρης ανίχνευσης με νέους βιοδείκτες και της πρόληψης μέσω εμβολίων ή χημειοπροφύλαξης.¹

Στη δράση αυτή, αν και η μερίδα του λέοντος αφορά ενήλικες ασθενείς, σιγά-σιγά οι μελέτες επεκτείνονται και σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο και αιματολογικά νοσήματα.

Ιατρική Ακριβείας στη διάγνωση και διαστρωμάτωση

Οι γενετικές πληροφορίες που έχουν συλλεχθεί έχουν οδηγήσει στην καλύτερη κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών ανάπτυξης νεοπλασιών, στην αναγνώριση ειδικών υποομάδων σε συγκεκριμένες νεοπλασίες που συνδέονται με διαφορετική πρόγνωση και συμπεριφορά, και, ακόμα, στην ταξινόμηση νεοπλασιών που προηγουμένως θεωρούντο αδιαφοροποίητες.

Για να γίνει πιο κατανοητό θα αναφερθούμε στο παράδειγμα του μυελοβλαστώματος. Το μυελοβλάστωμα είναι ένας εμβρυονικός όγκος εγκεφάλου, που πρωτο-περιγράφηκε το 1925 και παρουσιάζει ετερογενή πρόγνωση. Μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, η MAGIC (Medulloblastoma Advanced Genomics International Consortium), έχει οδηγήσει σε πρότυπα διεθνούς συνεργασίας και έχει παράξει σημαντικά ευρήματα. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι το μυελοβλάστωμα είναι μία ετερογενής νόσος, η οποία απαρτίζεται από τέσσερις διαφορετικές, όσον αφορά το μοριακό προφίλ, υποομάδες (wingless (WNT), sonic hedgehog (SHH), group 3, group 4), οι οποίες παρουσιάζουν σημαντικά διαφορετική προβολή, κλινική συμπεριφορά και πρόγνωση. Ένα δεύτερο συμπέρασμα από τις μελέτες αυτές είναι ότι τουλάχιστον 30% με 40 % των όγκων παρουσιάζουν σωματικές αλλαγές που αφορούν γονίδια που επηρεάζουν τη χρωματίνη, επιβεβαιώνοντας ότι η επιγενετική βλάβη είναι απαραίτητο στοιχείο στην εξέλιξη του μυελοβλαστώματος.²

Παρόμοια αποτελέσματα με εκείνο της δυνατότητας διαστρωμάτωσης για κίνδυνο υποτροπής των ασθενών έχει αποτυπωθεί και σε άλλα νεοπλασματικά νοσήματα, όπως στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και στο νευροβλάστωμα.^{3,4}

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα από τις μελέτες αυτές είναι ότι, οι παιδιατρικοί ασθενείς με καρκίνο κατά τη διάγνωση τείνουν να έχουν χαμηλότερα ποσοστά μεταλλάξεων στο γονιδίωμα τους σε σύγκριση με αυτά των ενηλίκων. Αντιθέτως, νεοπλασίες παιδιών που είναι ανθεκτικές στη θεραπεία ή υποτροπιάζουν, έχουν γενικά υψηλότερα ποσοστά μεταλλάξεων, περισσότερο συγκρίσιμα με αυτές των ενηλίκων.^{5,6}

Οι μελέτες επεσήμαναν εκ νέου τη σημασία των παθογόνων γαμετικών μεταλλάξεων, ακόμη και μεταξύ των ασθενών χωρίς αξιοσημείωτο οικογενειακό ιστορικό.⁶ Πιο συγκεκριμένα, ποσοστό γαμετικών βλαβών βρέθηκε περίπου στο 10% σύμφωνα με τις μελέτες PEDS-MIONCOSEQ και BASIC3, και 4% στην INFORM.^{5,7} Τα δεδομένα αυτά συνάδουν με τη μελέτη Pediatric Cancer Gene Project, όπου αναλύθηκαν δεδομένα 1.120 ασθενών για 60 γονίδια που σχετίζονται με καρκινική προδιάθεση και βρέθηκε ότι 8,5 % των παιδιών με καρκίνο φέρει γαμετική μετάλλαξη.⁸ Επιπλέον, σχεδόν το ήμισυ αυτών των ασθενών που ανευρέθησαν με γαμετική μετάλλαξη, δεν είχε οικογενειακό ιστορικό καρκίνου. Αυτή η πληροφορία είναι μεγάλης σημασίας για την παρακολούθηση των ασθενών αλλά και για γενετική συμβουλευτική και εκτίμηση της ευρύτερης οικογένειας.^{9,10}

Ιατρική Ακριβείας στη Αντιμετώπιση των Νεοπλασιών της Παιδικής Ηλικίας

Διαστρωμάτωση

Οι γενετικές πληροφορίες που συλλέγονται έχουν οδηγήσει σε αυξημένη διαστρωμάτωση των ασθενών βάσει του κινδύνου εμφάνισης υποτροπής. Έτσι διαχρονικά το μοντέλο αντιμετώπισης κοινών νεοπλασιών της παιδικής ηλικίας, όπως η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και το νευροβλάστωμα έχουν περάσει ανεπιστρεπτί, από την εποχή της μίας θεραπείας για όλους ασθενείς, στην εξατομίκευση ανά ομάδα κινδύνου θεραπεία^{3,4}. Βασικός σκοπός είναι οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για υποτροπή να θεραπεύονται με πιο εντατικά σχήματα, ενώ οι ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής να αντιμετωπίζονται με όσο το δυνατόν λιγότερο τοξικά σχήματα, ούτως ώστε να μειώνονται στο ελάχιστο οι πιθανότητες εμφάνισης άμεσων ή απώτερων επιπλοκών. Η χρήση του γενετικού προφίλ έχει πια εμπεδωθεί στα πρωτόκολλα αντιμετώπισης των νεοπλασιών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα η

ανεύρεση της ομάδας Philadelphia-like στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία.³

Στοχευμένη Θεραπεία

Η αποτύπωση του γονιδιακού προφίλ των νεοπλασιών μπορεί να επιφέρει και ένα ακόμα σημαντικό αποτέλεσμα, τη χρήση θεραπειών που στοχεύουν στο συγκεκριμένο μονοπάτι που υπάρχει βλάβη. Βασικές προϋποθέσεις είναι να αποδειχτεί μετάλλαξη σε γονίδιο που συμμετέχει σε μονοπάτι του κυτταρικού κύκλου και των κυτταρικών λειτουργιών και να υπάρχει αντίστοιχο φαρμακευτικό Σκεύασμα με στοχευμένη δράση. Οι εξελίξεις στην τεχνολογία ανάλυσης γενετικών δεδομένων και στη Φαρμακοβιομηχανία, έχει οδηγήσει σε ολοένα και αυξανόμενο οπλοστάσιο κατά του καρκίνου με στοχευμένα φάρμακα. Τα παραδείγματα αυτού του τύπου φαρμάκων είναι πολλαπλά και αυξάνονται συνεχώς. Η στοχευμένη θεραπεία έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή των κυττάρων που παρουσιάζουν τη συγκεκριμένη μετάλλαξη ενώ δεν επηρεάζει τη λειτουργία των υγιών κυττάρων, με αποτέλεσμα λιγότερες παρενέργειες και τοξικές επιπτώσεις.

Η χρήση στοχευμένης θεραπείας, που αρχικά αναπτύχθηκε για νεοπλασίες ενηλίκων, σε νεοπλασίες παιδιών που μοιράζονται κοινούς γενετικούς στόχους με αυτούς των ενηλίκων, επεκτείνεται ραγδαία. Υπάρχουν πολλά παραδείγματα με ιδιαίτερα αξιοσημείωτα αποτελέσματα.

Το φάρμακο crizotinib, αρχικά χρησιμοποιήθηκε για τον καρκίνο του πνεύμονα με μεταλλάξεις στο γονίδιο ALK (anaplastic lymphoma kinase). Πολλές νεοπλασίες της παιδικής ηλικίας, όπως το αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα, το νευροβλάστωμα (ιδίως το οικογενές), διάφοροι τύποι σαρκωμάτων, ο φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος, κ.ά. παρουσιάζουν γενετικές ανωμαλίες στο ALK γονίδιο και δείχνουν εντυπωσιακή ανταπόκριση στη χορήγηση του φαρμάκου.¹¹ Οι SMO αναστολείς, όπως η nismodegib, που αρχικά αναπτύχθηκαν για βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, είναι πολλά υποσχόμενη στη θεραπεία για μυελοβλάστωμα με μεταλλάξεις στο γονίδιο *PTCH1*.¹²

Αναστολείς της *PARP1*, που αρχικά εφαρμόστηκαν στον καρκίνο του μαστού με μεταλλαγμένο *BRCA1/2* και στον καρκίνο των ωοθηκών, παρουσιάζουν σημαντική αποτελεσματικότητα στους ασθενείς με Ewing's σάρκωμα που φέρουν την αντιμετάθεση *EWSR1-FLI1*.¹³

Από τις μεγάλες παιδιατρικές ογκολογικές μελέτες, που έχουν παρουσιαστεί τα τελευταία χρόνια και που περιλαμβάνουν την προσέγγιση με τις νέες γενετικές τεχνικές έχουν εξαχθεί κάποια πολύ ενδιαφέροντα συμπεράσματα.^{5,14,15} Οι περισσότεροι παιδιατρικοί όγκοι δεν φαίνεται να έχουν διαταραχές κινασών λόγω μεταλλάξεων, οι οποίες μπορούν να στοχοποιηθούν, όπως συμβαίνει με τους όγκους που εμφανίζονται στους ενήλικες (π.χ. EGFR, HER2). Αντιθέτως, εμφανίζουν συχνά αντιμεταθέσεις στοχοποιήσιμων γονιδίων.

Οι γενετικές και σωματικές γονιδιακές αλλοιώσεις που έχουν εντοπιστεί σε κακοήθειες παιδιών αφορούν μια ευρεία ομάδα γονιδίων, πολλά εκ των οποίων, δεν είχαν στο παρελθόν συσχετιστεί με αντίστοιχες κακοήθειες. Αυτό υποδηλώνει την ανάγκη ευρείας γονιδιωματικής μελέτης.

Αν και τα αρχικά ευρήματα από την ανακάλυψη γονιδίων-στόχων και την εφαρμογή στοχευμένων θεραπειών είναι ενθαρρυντικά, η εφαρμογή της θεραπευτικής αυτής πρακτικής δεν έχει ακόμα δώσει τα αναμενόμενα. Οι μελέτες PED- MIONCOSEQ κατέδειξαν ένα μικρό σύνολο των ασθενών με κλινική ανταπόκριση στη στοχευμένη θεραπεία (n = 9 (10%) και 2 (4%), αντίστοιχα), ενώ η iCat μελέτη απέτυχε να δείξει κάποια αντικειμενική απάντηση στους 3 ασθενείς, όπου εφαρμόστηκε (n = 3).^{6,15} Αντίστοιχα, η μελέτη PIPseq κατέδειξε στοχεύσιμες γενετικές αλλοιώσεις στο 38% των ασθενών, εκ των οποίων, όμως, μόνο το 16% τελικά έλαβε ανάλογη θεραπεία.¹⁴

Ανοσοθεραπεία

Εκτός από τις στοχευμένες θεραπείες έναντι γονιδιακών στόχων, εντατικές έρευνες έχουν γίνει στην ανάπτυξη ανοσολογικών θεραπειών έναντι άλλων στόχων. Οι στόχοι αυτοί είναι κατά κανόνα αντιγόνα που εκφράζονται από νεοπλασματικά κύτταρα. Έναντι των στόχων αυτών έχουν αναπτυχθεί ειδικά αντισώματα, που οδηγούν σε λύση των κυττάρων είτε μέσω ενεργοποίησης συμπληρώματος ή οψωνοποίησης (π.χ rituximab). Νεώτερες προσεγγίσεις επικεντρώνονται στη σύνδεση αντισωμάτων με κυτταροτοξικά μόρια (π.χ. μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη), με σημαντικά αποτελεσματικότητα.¹⁶ Ακόμα, στοχευμένη αντι- CD19 και -CD22 ανοσοθεραπεία με χρήση αντισωμάτων και ειδικών T-κυττάρων έχει επι-

τύχει υψηλά ποσοστά ύφεσης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική Β-ΟΛΛ.^{17,18} Η επιτυχία αυτή έδωσε ώθηση στην ανάπτυξη της τεχνολογίας αυτής σε πολλά νεοπλασματικά νοσήματα.

Ένα από τα πρόσφατα σημαντικά επιτεύγματα της ογκολογίας είναι η κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους τα νεοπλασματικά κύτταρα αποφεύγουν την ανοσοεπιτήρηση. Η ανάπτυξη θεραπειών που μπλοκάρουν τους μηχανισμούς, έχει οδηγήσει σε σημαντικά κλινικά αποτελέσματα, στηριζόμενα στην καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων από το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς.^{19,20}

Φαρμακογενετική

Οι ασθενείς μεταβολίζουν με μη-ομοιόμορφο τρόπο τα φάρμακα, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται σημαντικά η δόση, τα θεραπευτικά επίπεδα, η αποτελεσματικότητα και οι παρενέργειες. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην περίπτωση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας (π.χ., 6-μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη, και σισπλατίνη), καθώς και σε ειδικές τοξικότητες που συνδέονται με τις συγκεκριμένες θεραπείες (π.χ. μυοκαρδιοπάθεια με ανθρακυκλίνες και απώλεια ακοής με βινκριστίνη). Η εφαρμογή των γενωμικών τεχνολογιών, ιδίως της μεταβολομικής, μπορεί να παρέχει βασικές γνώσεις καθώς και κλινικά εργαλεία για την κατανόηση και την πρόβλεψη του προφίλ αποτελεσματικότητας και τοξικότητας των φαρμάκων *in vivo*.²¹ Αυτές οι γνώσεις και εκτιμήσεις μπορεί να φέρουν ριζική αλλαγή του τρόπου που το φάρμακο χρησιμοποιείται, οδηγώντας σε αποκλειστικά εξατομικευμένα δοσολογικά σχήματα.

Εμπόδια

Παρόλο τις μεγάλες επιτυχίες και τις προσδοκίες από τις καινούργιες μελέτες, υπάρχουν κάποια στοιχεία που πρέπει να ξεπεραστούν πριν τη γενίκευση των θεραπευτικών αυτών προσεγγίσεων.⁶

Φαίνεται λοιπόν ότι στην παιδιατρική Ογκολογία ανευρίσκονται στοχεύσιμες γενετικές αλλοιώσεις σε μικρό ποσοστό ασθενών. Επιπλέον, κλινικές μελέτες

είναι πιο δύσκολο να πραγματοποιηθούν λόγω μη επαρκούς δείγματος ασθενών, καθιστώντας περιορισμένη την πρόσβαση σε καινοτόμες στοχευμένες θεραπείες. Οι στοχευμένες θεραπείες μπορούν να χορηγηθούν ως μονοθεραπείες, αλλά η δράση τους μπορεί να είναι σαφώς σημαντικότερη όταν συνδυάζονται με άλλα θεραπευτικά σχήματα. Με την ανάπτυξη όλο και περισσότερων φαρμάκων οι συνδυασμοί που μπορούν να γίνουν είναι πολλαπλοί και έτσι καθίσταται δύσκολο να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για το βέλτιστο σχήμα. Αν και οι στοχευμένες θεραπείες είναι πολλά υποσχόμενες, η υιοθέτηση τους ως την ενδεδειγμένη επιλογή πρέπει να εκτιμηθεί σε μακροχρόνιο επίπεδο βάση πολυκεντρικών μελετών, ούτως ώστε να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα συγκρίσιμης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

Ένας ακόμα παράγοντας, που μπορεί να δυσκολεύει την εφαρμογή των θεραπειών αυτών, είναι η ανάγκη ολοκλήρωσης όλων των γενετικών μελετών σε εύλογο χρονικό διάστημα ούτως ώστε να μπορεί να εφαρμοστεί η αντίστοιχη θεραπεία. Πολύ συχνά, η πολυτέλεια του χρόνου δεν υπάρχει στην παιδιατρική Ογκολογία. Απαραίτητη προϋπόθεση για σωστά αποτελέσματα είναι να υπάρχει και επαρκές δείγμα ιστού, το οποίο συχνά δεν είναι εφικτό.

Με τους γενετικούς ελέγχους μπορούν να βρεθούν γενετικές μεταλλάξεις, που αυτόματα βάζουν ηθικά διλήμματα στην ενημέρωση των ασθενών και των οικογενειών τους.

Τέλος, αλλά όχι αμελητέο εμπόδιο, είναι το κόστος των θεραπειών αυτών, που μπορεί να είναι ιδιαίτερα υψηλό και να φέρει σοβαρά προβλήματα κάλυψης τους από τα συστήματα υγείας.

Η διαδεδομένη αξιοποίηση των γενετικών τεχνολογιών υψηλών αποδόσεων επέτρεψαν πιο λεπτομερείς μελέτες, που συμβάλλουν στη σταδιακή αναπροσαρμογή και βελτίωση της θεραπείας σε πολλαπλά στάδια και στους παιδιατρικούς ασθενείς με νεοπλασίες.

Η εποχή της Ιατρικής ακριβείας και στην παιδιατρική ογκολογία έχει ξεκινήσει! ■

Precision Medicine in Pediatric Hematology-Oncology

Antonis Kattamis

MD, Assoc Prof of Pediatric Hematology-Oncology, Head, Division of Pediatric Hematology-Oncology
First Department of Pediatrics, University of Athens, 'Aghia Sofia' Children's Hospital

Personalized treatment, precision medicine, is a promising target for the Pediatric Oncology. Extensive genetic testing has achieved great progress in the understanding of the pathogenetic mechanisms of childhood cancer. This knowledge has enabled the adaptation of treatment options. The analysis of genetic background of neoplasia at the individual level of each patient, allows for bet-

ter and more accurate diagnosis of the neoplasia, more rational stratification of patients in relapse risk groups and the use of targeted therapeutic approaches. Precision medicine has found wide application and in the field of immunotherapy. Genetic studies are also oriented in developing for a better understanding of the kinetics of medicines, which will allow personalized dosing regimen.

KEY WORDS: Neoplasia in children, targeted therapy, precision medicine

1. Jenks S. The Cancer Moonshot: Poised To Make Advances. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Dec; 108(12).
2. Gajjar A, Bowers DC, Karajannis MA, Leary S, Witt H, Gottardo NG. Pediatric Brain Tumors: Innovative Genomic Information Is Transforming the Diagnostic and Clinical Landscape. *J Clin Oncol.* 2015 Sep 20; 33(27): 2986-98.
3. Tasian SK, Teachey DT, Li Y, Shen F, Harvey RC, Chen IM, et al. Potent efficacy of combined PI3K/mTOR and JAK or ABL inhibition in murine xenograft models of Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2017 Jan 12; 129(2): 177-87.
4. Speleman F, Park JR, Henderson TO. Neuroblastoma: A Tough Nut to Crack. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016; 35: e548-57.
5. Worst BC, van Tilburg CM, Balasubramanian GP, Fiesel P, Witt R, Freitag A, et al. Next-generation personalised medicine for high-risk paediatric cancer patients - The INFORM pilot study. *Eur J Cancer.* 2016 Sep; 65: 91-101.
6. Mody RJ, Prensner JR, Everett J, Parsons DW, Chinnaiyan AM. Precision medicine in pediatric oncology: Lessons learned and next steps. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Mar; 64(3).
7. Parsons DW, Roy A, Yang Y, Wang T, Scollon S, Bergstrom K, et al. Diagnostic Yield of Clinical Tumor and Germline Whole-Exome Sequencing for Children With Solid Tumors. *JAMA Oncol.* 2016 Jan 28.
8. Downing JR, Wilson RK, Zhang J, Mardis ER, Pui CH, Ding L, et al. The Pediatric Cancer Genome Project. *Nat Genet.* 2012 May 29; 44(6): 619-22.
9. Marron JM, DuBois SG, Glade Bender J, Kim A, Crompton BD, Meyer SC, et al. Patient/parent perspectives on genomic tumor profiling of pediatric solid tumors: The Individualized Cancer Therapy (iCat) experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Nov; 63(11): 1974-82.
10. Scollon S, Bergstrom K, Kerstein RA, Wang T, Hilsenbeck SG, Ramamurthy U, et al. Obtaining informed consent for clinical tumor and germline exome sequencing of newly diagnosed childhood cancer patients. *Genome Med.* 2014; 6(9): 69.
11. Mosse YP, Lim MS, Voss SD, Wilner K, Ruffner K, LaLiberte J, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol.* 2013 May; 14(6): 472-80.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

12. Robinson GW, Orr BA, Wu G, Gururangan S, Lin T, Qaddoumi I, et al. Vismodegib Exerts Targeted Efficacy Against Recurrent Sonic Hedgehog-Subgroup Medulloblastoma: Results From Phase II Pediatric Brain Tumor Consortium Studies PBTC-025B and PBTC-032. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 20; 33(24): 2646-54.
13. Brenner JC, Feng FY, Han S, Patel S, Goyal SV, Bou-Maroun LM, et al. PARP-1 inhibition as a targeted strategy to treat Ewing's sarcoma. *Cancer Res*. 2012 Apr 01; 72(7): 1608-13.
14. Oberg JA, Glade Bender JL, Sulis ML, Pendrick D, Sireci AN, Hsiao SJ, et al. Implementation of next generation sequencing into pediatric hematology-oncology practice: moving beyond actionable alterations. *Genome Med*. 2016 Dec 23; 8(1): 133.
15. Harris MH, DuBois SG, Glade Bender JL, Kim A, Crompton BD, Parker E, et al. Multicenter Feasibility Study of Tumor Molecular Profiling to Inform Therapeutic Decisions in Advanced Pediatric Solid Tumors: The Individualized Cancer Therapy (iCat) Study. *JAMA Oncol*. 2016 Jan 28.
16. Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015 Feb 19; 125(8): 1236-43.
17. Singh N, Frey NV, Grupp SA, Maude SL. CART Cell Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia and Potential for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2016 Jun; 17(6): 28.
18. Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015 Jun 25; 125(26): 4017-23.
19. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22; 372(4): 311-9.
20. Fabian J, Opitz D, Althoff K, Lodrini M, Hero B, Volland R, et al. MYCN and HDAC5 transcriptionally repress CD9 to trigger invasion and metastasis in neuroblastoma. *Oncotarget*. 2016 Oct 11; 7(41): 66344-59.
21. Rassekh SR, Ross CJ, Carleton BC, Hayden MR. Cancer pharmacogenomics in children: research initiatives and progress to date. *Paediatr Drugs*. 2013 Apr; 15(2): 71-81.



α' παιδιατρική κλινική
πανεπιστημίου αθηνών

50η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

22-23 Απριλίου 2017 ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΕΑΤΡΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΠΙΚΑΙΡΑ I

Συντονιστές:

Τ. Τσιβιτανίδου-Κάκουρου - Π. Παναγιωτοπούλου

Τι νεότερο στη θεραπευτική αντιμετώπιση αιμαγγειωμάτων στη βρεφική ηλικία; <i>Αλέξης Αλεξόπουλος</i>	51
Νόσος σχετιζόμενη με την ανοσοσφαιρίνη G4 <i>Ρουμπίνη Γ. Σμέρλα</i>	57
Εντερικό μικροβίωμα: ο ρόλος του στην υγεία των παιδιών <i>Αλεξάνδρα Παπαδοπούλου</i>	64
Απώλεια συνείδησης καρδιογενούς αιτιολογίας στα παιδιά <i>Ευάγγελος Σ. Καρανάσιος</i>	75

Τι νεότερο στη θεραπευτική αντιμετώπιση των αιμαγγειωμάτων στη βρεφική ηλικία;

Αλέξης Αλεξόπουλος

Παιδίατρος-Πανεπιστημιακός Υπότροφος Παιδιατρικής Δερματολογίας
Μονάδα Παιδιατρικής Δερματολογίας, Α Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου
Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων η' Αγία Σοφία'

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επίπτωση των βρεφικών αιμαγγειωμάτων (BA) ανέρχεται σε ποσοστό 2.5-4.5% και αποτελούν τον πιο κοινό όγκο της παιδικής ηλικίας. Ενώ η πλειοψηφία των BA ακολουθούν ανεπίπλεκτη πορεία και δεν χρειάζονται κάποια θεραπευτική παρέμβαση καθώς υποστρέφουν αυτόματα, το 10% αυτών δύναται να εμφανίσει επιπλοκές, όπως παρεμβολή σε ζωτική λειτουργία, εξέλκωση ή παρμόρφωση. Με την τυχαία ανακάλυψη της προπρανολόλης ως αποτελεσματικού φαρμάκου για τη θεραπεία των BA, πλέον έχουν αντικατασταθεί οι προηγηθείσες συμβατικές θεραπευτικές επιλογές από τη χρήση των β-αναστολέων. Ωστόσο,

πρόσφατες μελέτες εγείρουν ανησυχίες σχετικά με τις δυνητικές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της προπρανολόλης στη νευροαναπτυξιακή πορεία των ασθενών που την έλαβαν λόγω των ιδιοτήτων του λιπόφιλου μορίου της. Πράγματι, οι λιπόφιλοι βήτα-αναστολείς διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, με αποτέλεσμα σε ορισμένους ασθενείς να προκαλούν διαταραχές ύπνου και μνήμης. Στο κείμενο που ακολουθεί συνοψίζονται οι τρέχουσες συστάσεις για την αντιμετώπιση των πολύπλοκων BA και συζητούνται οι μελλοντικές επιλογές θεραπείας με άλλους τοπικά ή συστηματικά χορηγούμενους β-αναστολείς.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΕΙΑΣ: Βρεφικά αιμαγγειώματα, θεραπεία, προπρανολόλη, παρενέργειες

Τα βρεφικά αιμαγγειώματα (BA) αντιπροσωπεύουν τους πιο συχνούς όγκους της παιδικής ηλικίας και παρατηρούνται σε ποσοστό μεταξύ 2,5 και 4,5% του συνόλου των βρεφών.¹ Τα περισσότερα αιμαγγειώματα είναι συνήθως μικρά σε μέγεθος και υποστρέφουν αυτόματα με την πάροδο του χρόνου, χωρίς καμία ανάγκη για θεραπευτική παρέμβαση. Ωστόσο, μικρό ποσοστό των αιμαγγειωμάτων, που συχνά εξαρτάται από τη θέση τους, μπορεί να προκαλέσουν δυνητικά σοβαρές επιπλοκές και απαιτούν θεραπεία.

Οι κύριοι παράγοντες αυξημένης επίπτωσης των BA είναι το φύλο, το χαμηλό βάρος γέννησης και η προωρότητα.² Τα κορίτσια εμφανίζουν BA 2.5 φορές πιο συχνά συγκριτικά με τα αγόρια, ενώ το χαμηλό βάρος γέννησης φαίνεται να είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης αιμαγγειώματος. Μελέτες έδειξαν ότι για κάθε 500 γρ μείωσης του βάρους γέννησης τελειόμηνου νεογνού, ο κίνδυνος εμφάνισης BA αυξάνεται κατά 40%. Προοπτικές μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι οι πολλαπλές κυήσεις, η αυξημένη ηλικία της μη-

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Αλέξης Αλεξόπουλος

Κηφισίας 180-182, Νέο Ψυχικό 152 34 Αθήνα, Τηλ: 210 6754180

Πίνακας 1. ISSVA. INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE STUDY OF VASCULAR ANOMALIES

Ταξινόμηση		
Κριτήρια	Αγγειακή δυσπλασία	Αγγειακός όγκος (αιμαγγείωμα)
Ηλικία εμφάνισης	Στη γέννηση	Μετά τη γέννηση (1-6 εβδ)
Αύξηση	όχι	ναι
Υποστροφή	όχι	ναι

Διαφορές μεταξύ αγγειακών όγκων και αγγειακών δυσπλασιών

τέρας, η εξωσωματική γονιμοποίηση, η προεκλαμψία κύησης και οι ανωμαλίες του πλακούντα διπλασιάζουν την πιθανότητα σχηματισμού των ΒΑ.³

Τα ΒΑ εμφανίζουν ένα χαρακτηριστικό πρότυπο μη γραμμικής αύξησης. Συνήθως εκδηλώνονται κατά την πρώτη ή δεύτερη εβδομάδα της ζωής, αλλά όχι αργότερα από τη 12η εβδομάδα ζωής. Παρατηρείται ταχύς ρυθμός αύξησης ιδιαίτερα τους πρώτους 4 μήνες της ζωής. Κατόπιν η ταχύτητα ανάπτυξης μειώνεται και στην πλειοψηφία τους συνήθως σταματάει μεταξύ των 4 και 6 μηνών. Τα τμηματικά αιμαγγειώματα και τα εν τω βάθει μπορεί να παρουσιάζουν παρατεταμένη φάση αύξησης που σε ορισμένες περιπτώσεις ξεπερνάει τους 18 μήνες ζωής.

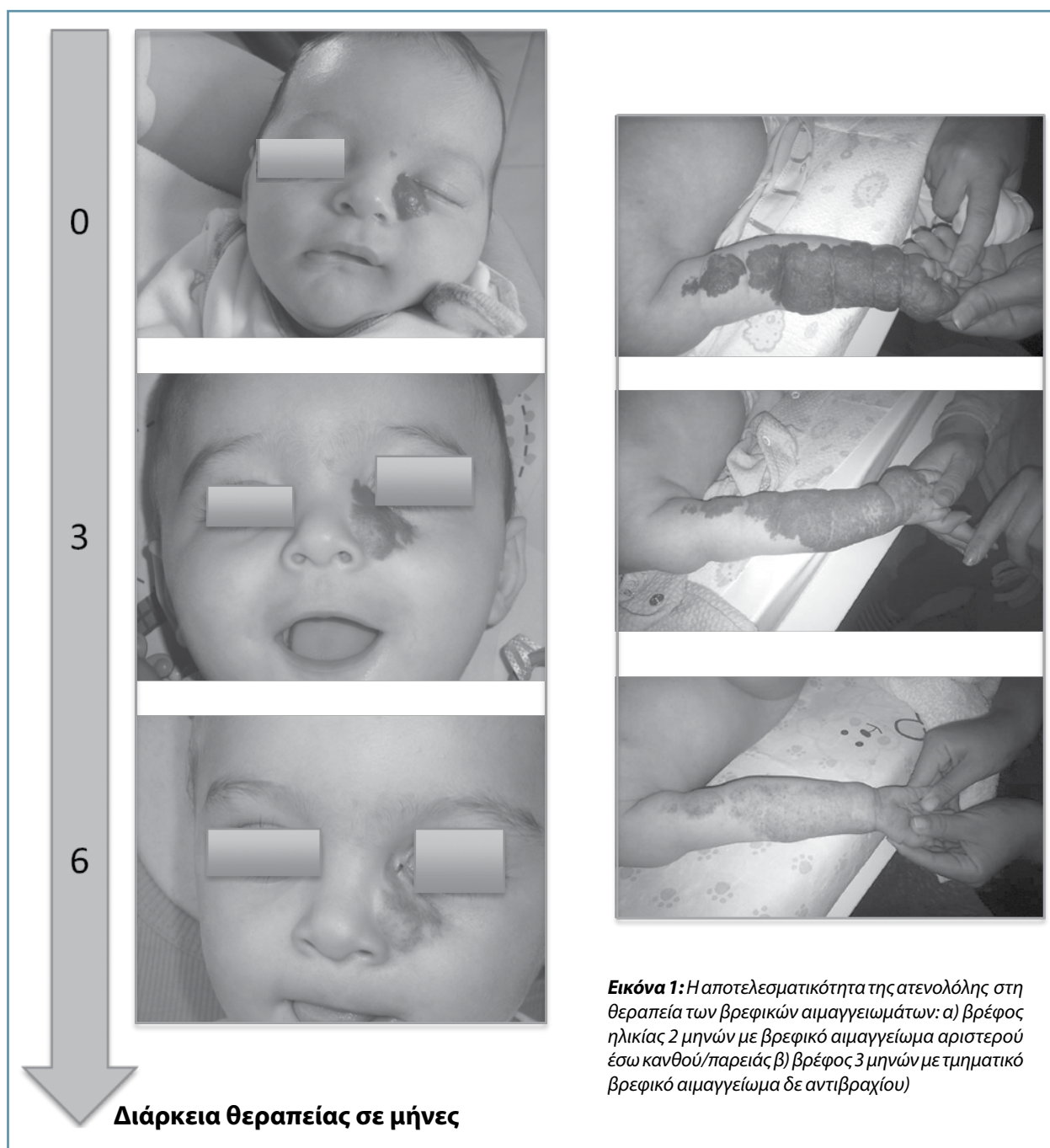
Τα ΒΑ συνήθως διαγιγνώσκονται κλινικά, λαμβάνοντας υπόψιν την ηλικία εμφάνισης, τα χαρακτηριστικά αύξησης, την πορεία τους και τη σύσταση τους (μαλακά και ευπίεστα). Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να είναι σε θέση να διαχωρίσει το αιμαγγείωμα από τις αγγειακές δυσπλασίες στηριζόμενος σε τρία βασικά κριτήρια (πίνακας 1). Για μεγάλα υποδόρια αιμαγγειώματα (εν τω βάθει ΒΑ), η διάγνωση συνεπικουρείται από απεικονιστικές μεθόδους (υπερηχοτομογράφημα και/ή μαγνητική τομογραφία). Τα βρέφη που παρουσιάζουν αυξημένο αριθμό δερματικών αιμαγγειωμάτων (>3) μπορεί να παρουσιάζουν και ηπατικά αιμαγγειώματα. Συστήνεται σε ασθενείς με διαγνωσμένα ενδοηπατικά αιμαγγειώματα να ελέγχονται για υποθυρεοειδισμό λόγω αυξημένης επίπτωσης του σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Ογδόντα πέντε έως 90% των ΒΑ υποστρέφουν αυτόματα μεταξύ του 2ου και του 6ου (μερικές φορές έως και του 10ου) έτους ζωής⁴. Ποσοστό 5 - 10% του συνόλου των βρεφικών αιμαγγειωμάτων αναπτύσσει δυ-

νητικές επιπλοκές που απαιτούν θεραπεία όπως είναι 1) η εξέλκωση που μπορεί να συνοδεύεται από έντονο πόνο ή αιμορραγία, 2) η διαταραχή ζωτικών λειτουργιών λόγω θέσης (π.χ. ΒΑ στα βλέφαρα, στην μύτη, στο χείλος) και 3) το μεγάλο μέγεθος που αλλοιώνει/παραμορφώνει την ανατομία συγκεκριμένης περιοχής (π.χ. πρόσωπο).^{5,6,7}

Μετά την τυχαία ανακάλυψη της αποτελεσματικότητας της προπρανολόλης (μη εκλεκτικού β-blocker) στη μείωση του μεγέθους των ΒΑ το 2008, ιδιαίτερα όταν χορηγείται στο αρχικό στάδιο της αύξησης τους, καθιερώθηκε πλέον στη σημερινή εποχή ως το φάρμακο πρώτης εκλογής για τη θεραπεία των ΒΑ επί ενδείξεων⁸. Έχουν μέχρι σήμερα δημοσιευτεί περισσότερες από 500 εργασίες ασθενών που έλαβαν προπρανολόλη για τη θεραπεία ΒΑ. Όπως καταδεικνύεται σε αυτές τις τυχαioποιημένες μελέτες μεγάλου αριθμού ασθενών, το ποσοστό ανταπόκρισης στη συστηματική χορήγηση της προπρανολόλης σε δόση 2-3 mg/kg/ημέρα μετά τη συμπλήρωση 6 μηνών θεραπείας είναι >90%.⁹ Οι παρενέργειες από τη χρήση της είναι περιορισμένες, αναστρέψιμες και στην πλειονότητα των περιπτώσεων ήπιες όπως η μείωση της αρτηριακής πίεσης και των σφύξεων, η επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας σε περίπτωση βρογχίτιδας, η υπογλυκαιμία, η διαταραχή του ύπνου, η ευερεθιστότητα κ.α. Η προπρανολόλη είναι μη εκλεκτικός β1 και β2 ανταγωνιστής, διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό επειδή είναι λιπόφιλο μόριο και οι περισσότερες παρενέργειες της οφείλονται σε αυτά τα χαρακτηριστικά της.¹⁰

Οι κλινικοί ιατροί που χορηγούν την προπρανολόλη για τη θεραπεία των ΒΑ θα πρέπει να έχουν εμπειρία στη χρήση αυτής της ουσίας και εξοικείωση με τις δυνητικές παρενέργειες της. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά μόνο σε



Εικόνα 1: Η αποτελεσματικότητα της ατενολόλης στη θεραπεία των βρεφικών αιμαγγειωμάτων: α) βρέφος ηλικίας 2 μηνών με βρεφικό αιμαγγείωμα αριστερού έσω κανθού/παρειάς β) βρέφος 3 μηνών με τμηματικό βρεφικό αιμαγγείωμα δε αντιβραχίου)

περιβάλλον κατάλληλα εξοπλισμένο για την ασφαλή και άμεση διαχείριση κάθε ανεπιθύμητης ενέργειας, ιδιαίτερα αυτών από το καρδιαγγειακό σύστημα. Πριν την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου πρέπει να ελέγχονται ο καρδιακός ρυθμός, η αρτηριακή πίεση και η πνευμονι-

κή λειτουργία. Ενδείξεις ΗΚΓ είναι η χαμηλή αρτηριακή πίεση, η αρρυθμία, το οικογενειακό ιστορικό αρρυθμιών και ιστορικό κολλαγόνωσης στη μητέρα.

Έξι μήνες θεραπείας θεωρούνται ικανοποιητικό διάστημα για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της πλειο-

νότητας των ΒΑ και τη σημαντική μείωση του μεγέθους τους. Σε μικρό αριθμό παιδιών που λαμβάνουν αγωγή με προπρανολόλη, όμως, μπορεί να είναι αναγκαία η παράταση της θεραπείας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, δηλαδή μέχρι 12 μήνες ή και περισσότερο. Ενώ το ποσοστό υποτροπής είναι περίπου 17-20% μετά από 6 μήνες θεραπείας προπρανολόλης, έχει παρατηρηθεί ότι 12 μήνες θεραπείας συσχετίζονται με σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό υποτροπής (5%).¹¹

Επί του παρόντος, χρησιμοποιούνται επίσης τοπικά σκευάσματα β-αποκλειστών (προπρανολόλη, τιμολόλη) που δεν είναι εγκεκριμένα (off label).¹² Έχουν ένδειξη για τη θεραπεία των μικρών και επιφανειακών αιμαγγειωμάτων στα πρώτα στάδια ανάπτυξης τους και για περιορισμένο χρονικό διάστημα, όταν δεν πληρούνται οι προϋποθέσεις χορήγησης συστηματικής αγωγής. Γι' αυτό το σκοπό έχει χρησιμοποιηθεί η τιμολόλη 0.5% δις ημερησίως για 4-6 μήνες με ικανοποιητική αποτελεσματικότητα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει αυξανόμενη πλέον ανησυχία στην επιστημονική κοινότητα διεθνώς για τις πιθανές επικίνδυνες μακροπρόθεσμες επιδράσεις στο ΚΝΣ της προπρανολόλης, δεδομένου ότι είναι ένα λιπόφιλο μόριο που διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Μελέτες σε ενήλικες εθελοντές ασθενείς που χρησιμοποίησαν προπρανολόλη έδειξαν επιδράσεις της στη μακροπρόθεσμη μνήμη, την ψυχοκινητική λειτουργία, την ποιότητα του ύπνου και την διάθεση των ασθενών ακόμα και με σχετικά μικρές δόσεις και διάρκειες της θεραπείας. Ενώ αυτές οι επιδράσεις δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με μελέτες, παρόλα αυτά χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη χρήση της και μόνο επί απόλυτων ενδείξεων για τη θεραπεία των ΒΑ να γίνεται η χορήγηση της. Σημαντικές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα στο πρώιμο στάδιο νευροανάπτυξης των βρεφών, μπορεί να μην είναι εύκολα εμφανείς εξ αρχής και μπορεί να χρειασθούν αντικειμενικά προοπτικές μελέτες αξιολόγησης της γνωστικής λειτουργίας των παιδιών για τον εντοπισμό ακόμα και ανεπαίσθητων αλλαγών. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο προβληματισμού υπάρχουν αναφορές ασθενών που έλαβαν διαφορετικούς εκλεκτικούς β-ανταγωνιστές για τη θεραπεία των ΒΑ με εξίσου καλή αποτελεσματικότητα συγκριτικά με την προπρανολόλη.

Μια πιλοτική μελέτη, από τον Pore και τους συνεργάτες του συνέκρινε 10 ασθενείς που έλαβαν ναδολόλη με

9 ασθενείς που έλαβαν προπρανολόλη για τη θεραπεία ΒΑ. Η ομάδα ναδολόλης είχε καλύτερη ανταπόκριση στις 4, 12 και 24 εβδομάδες αξιολόγησης, μειώνοντας τις διαταραχές του ύπνου και τις πιθανές ανησυχίες για τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις στη μνήμη. Η διαφορά στην ανταπόκριση μπορεί να σχετίζεται με το μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής της ναδολόλης, η οποία επιτρέπει καλύτερη συμμόρφωση και σταθερότερα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό σε σύγκριση με την προπρανολόλη.¹³ Ο Blanchet και οι συνεργάτες του ανέφεραν επίσης καλά αποτελέσματα σε τρεις περιπτώσεις υπογλωττιδικών αιμαγγειωμάτων που αντιμετωπίστηκαν με ακεβουτολόλη, ένα καρδιοεκλεκτικό βήτα-αναστολέα. Η ακεβουτολόλη έχει θεωρητικά λιγότερο δυσμενείς παρενέργειες από την προπρανολόλη λόγω της καρδιοεκλεκτικότητάς της, αλλά περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου με την προπρανολόλη. Τέλος, η ατενολόλη είναι ένας άλλος εκλεκτικός β1 ανταγωνιστής με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, που δεν διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και θεωρητικά έχει λιγότερες παρενέργειες από το ΚΝΣ.¹⁴ Χορηγείται μια φορά ημερησίως με αποτέλεσμα την καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών (**εικόνα 1**). Επίσης δεν προκαλεί υπογλυκαιμία και μπορεί να χορηγείται ακόμα και σε βρέφη που πάσχουν από βρογχιολίτιδα. Χρειάζονται βεβαίως επιπρόσθετες μελέτες σε μεγάλο αριθμό ασθενών προκειμένου να τεκμηριωθεί πλήρως η αποτελεσματικότητά και η ασφάλεια των εναλλακτικών β-ανταγωνιστών.

Συμπερασματικά, δεδομένου του βελτιωμένου προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της προπρανολόλης σε σύγκριση με τα συστηματικά κορτικοστεροειδή που χρησιμοποιούνταν μέχρι πρότινος, η προπρανολόλη έχει γίνει πλέον η θεραπεία πρώτης εκλογής για τη θεραπεία των ΒΑ επί ενδείξεων σε όλο τον κόσμο. Τα στοιχεία όμως που παρουσιάζονται τελευταία σχετικά με τις πιθανές νευροαναπτυξιακές της επιπτώσεις παρέχουν αρκετά ισχυρά επιχειρήματα ώστε να αναθεωρηθεί η ευρεία χρήση της σε περιπτώσεις ασθενών που δεν πληρούν αυστηρά τις προϋποθέσεις θεραπείας των ΒΑ. Η θεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν στα ΒΑ ανευρίσκεται μεγάλη εξέλιξη, όταν παρεμποδίζουν τη λειτουργία ζωτικού οργάνου ή υπάρχει κίνδυνος μόνιμης παραμόρφωσης από την παρουσία και αύξηση τους. ■

ABSTRACT

Infantile Haemangiomas: what is new in treatment**Alexis Alexopoulos**

With a prevalence of 2.5–4.5 %, infantile haemangiomas (IH) represent the most common tumour of infancy. While the majority of IH does not require therapy and regresses spontaneously, about 10 % of IH exhibit complications such as obstruction, ulceration or disfigurement. With the advent of oral propranolol, many conventional treatment options have become obsolete. However, recent studies raise concerns

about potential long-term neurodevelopmental or cognitive effects of the highly lipophilic propranolol. Indeed, lipophilic beta-blockers cross the blood– brain barrier, leading potentially to sleep and memory disturbances. This paper summarizes current recommendations for management of complicated IH and considers future alternative treatment options with other topical or systematic β -blockers.

KEY WORDS: Infantile hemangioma, treatment, propranolol, side effects

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dickison P, Christou E, Wargon O A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 663-669.
2. Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P, DalMonteM, Fiorini P, Donzelli G, et al. Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. *J Pediatr* 2014; 163: 1570-1577.
3. Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, Poeltler DM, Krohne SE et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Brit J Dermatol* 2014; 170: 907-913.
4. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2015 Oct; 136(4): e1060-104.
5. Hermans DJ, Boezeman JB, Van de Kerkhof PC, Rieu PN, Van der Vleuten CJ (2009) Differences between ulcerated and nonulcerated hemangiomas, a retrospective study of 465 cases. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 152-156.
6. Wedgeworth E, Glover M, Irvine AD, Neri I, Baselga E, Clayton TH et al. Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: lessons from the European Propranolol In the Treatment of Complicated Haemangiomas (PITCH) Taskforce survey. *Br J Dermatol*. 2016 Mar; 174(3): 594-601.
7. Vergine G, Marsciani A, Pedini A, Brocchi S, Marsciani M, Desiderio E, et al. Efficacy of propranolol treatment in thyroid dysfunction associated with severe Infantile hepatochaemangioma. *Horm Res Paediatr* 2014; 78: 256-60.
8. Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics* 2013; 131: 99-108.
9. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 182-191.
10. McAinsh J, Cruickshank JM (1990) Beta-blockers and central nervous system side effects. *Pharmacol Ther* 1990; 46: 163-97.
11. Parikh S, Darrow DH, Grimmer JF, Manning SC Propranolol use for infantile hemangiomas. American Society of Pediatric Otolaryngology Vascular Anomalies Task Force Practice Patterns. *JAMA Otolaryngol*

- laryngol Head Neck Surg 2013; 139: 153-156.
12. Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5-24 weekolds. *Pediatrics* 2014; 131: e1739-1747.
 13. Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I, Macki E, Weinstein M. *Br J Dermatol* 2013; 168: 222-4.
 14. Ábarzúa-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heussner F, Retamal J, Zegpi-Trueba MS (2014) Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 1045-9.

Νόσος σχετιζόμενη με την ανοσοσφαιρίνη G4

Ρουμπίνη Γ. Σμέρλα

Παιδίατρος-Παιδορευματολόγος

Ακαδημαϊκή Υπότροφος Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σχετιζόμενη με την ανοσοσφαιρίνη G4 νόσος, [IgG4-Related Disease (IgG4-RD)], αποτελεί ένα σχετικά πρόσφατα αναγνωρισμένο σύνδρομο άγνωστης αιτιολογίας με διαρκώς αυξανόμενη αναγνωρισιμότητα. Συνιστά ένα σύνολο διαταραχών με συγκεκριμένα κλινικά, ιστοπαθολογικά και ορολογικά ευρήματα. Χαρακτηρίζεται από εστιακή ή διάχυτη διόγκωση των προσβεβλημένων ιστών, λεμφοκυτταρική διήθηση πλούσια σε

IgG4 πλασματοκύτταρα, χαρακτηριστική ίνωση και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αυξημένη συγκέντρωση της ανοσοσφαιρίνης G4 στον ορό. Συχνά η προσβολή αφορά περισσότερα του ενός όργανα και το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με νόσο που σχετίζεται με την ανοσοσφαιρίνη G4, παρουσιάζει σημαντική ανταπόκριση στη χορήγηση κορτικοειδών, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της νόσου.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Ανοσοσφαιρίνη G4, νόσος σχετιζόμενη με την IgG4

Εισαγωγή-Ορισμοί

Η σχετιζόμενη με την ανοσοσφαιρίνη G4 νόσος, [IgG4-Related Disease (IgG4-RD)], αποτελεί ένα σχετικά πρόσφατα αναγνωρισμένο σύνδρομο άγνωστης αιτιολογίας με διαρκώς αυξανόμενη αναγνωρισιμότητα. Απαρτίζεται από ένα σύνολο διαταραχών με ειδικά κλινικά, ιστοπαθολογικά και ορολογικά ευρήματα.¹⁻² Περιπτώσεις ασθενών με αυξημένα επίπεδα IgG4 στον ορό και αυτοάνοση παγκρεατίτιδα δημοσιεύτηκαν στη βιβλιογραφία πρώτη φορά το 2001.³ Στη συνέχεια περιγράφηκε η συμμετοχή πολλών ιστών και οργάνων στην έκφραση της νόσου που συνδέεται με την ανοσοσφαιρίνη G4.⁴ Πληθώρα ονομάτων έχει προταθεί βιβλιογραφικά στην προσπάθεια περιγραφής αυτής της οντότητας.⁵ Ενδεικτικά αναφέρεται η παρακάτω ονοματολογία:

- Νόσος σχετιζόμενη με την IgG4/ Νοσήματα σχετιζόμενα με την IgG4
- Συστηματική IgG4-νόσος
- IgG4-σύνδρομο
- Συστηματική σκληρυντική IgG4-νόσος
- Αυτοάνοση IgG4-νόσος
- Πολυοργανικό λεμφοϋπερπλαστικό IgG4 σύνδρομο
- Πολυεστιακή ιδιοπαθής ινωσκήρυνση

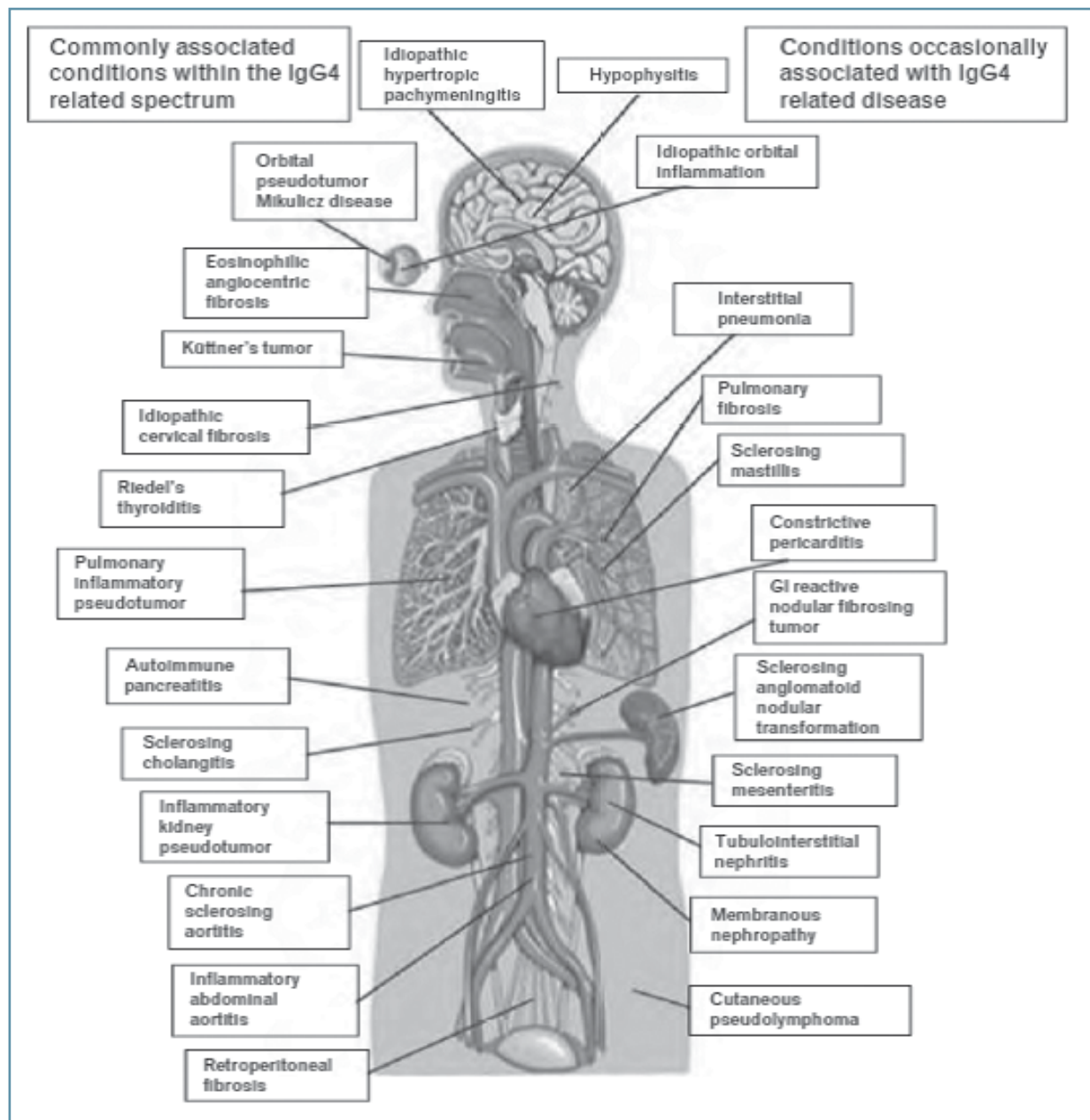
Επιδημιολογία

Τα επιδημιολογικά δεδομένα της νόσου είναι ελλιπή. Αφορά κυρίως σε άτομα μέσης ηλικίας και άνω. Φαίνεται πως οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα από τις γυναίκες, αν και αυτό δεν επιβεβαιώνεται σε ορισμένες υποκατηγορίες ασθενών (π.χ. σε ασθενείς με προσβολή οργάνων κεφαλής και τραχήλου). Λίγα επίσης βι-

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Ρ. Σμέρλα

Τηλ.: 6947259100, E-mail: smerlar@gmail.com



Εικόνα 1: Νόσος σχετιζόμενη με την IgG4 (IgG4-RD). Carruthers MN, Stone JH, Khosroshahi A, The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2012

βλιογραφικά δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την επίπτωση της νόσου στα παιδιά. Από αυτά προκύπτει ότι τα κορίτσια προσβάλλονται συχνότερα από τα αγόρια (64% κορίτσια) και η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι τα 13 έτη⁶.

Κλινικές Εκδηλώσεις

Η νόσος που σχετίζεται με την IgG4 μπορεί να προσβάλει ένα ή περισσότερα όργανα⁷ (**Εικόνα 1**). Μπορεί να προβάλλει ως διόγκωση του προσβεβλημένου οργάνου (π.χ. ψευδοόγκος του οφθαλμικού κόγχου), ως

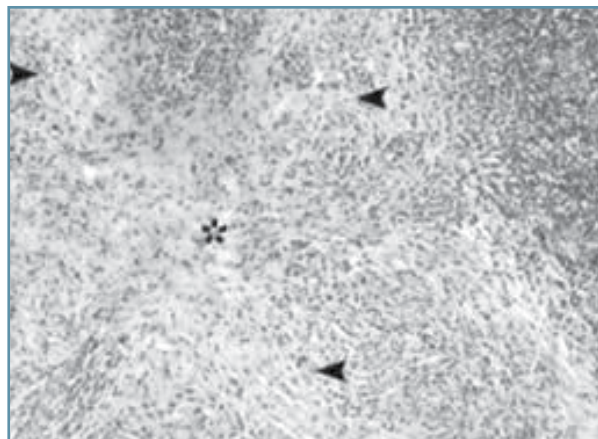
οζώδεις αλλοιώσεις (π.χ. στον πνεύμονα) ή ως διάχυτη ή εστιακή διόγκωση ενός οργάνου (π.χ. του παγκρέατος). Η σχετιζόμενη με την IgG4 νόσος μπορεί να εκδηλωθεί ως:

- Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα (τύπου I)
- Σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Σκληρυντική σιαλαδενίτιδα (Νόσος Mikulitz ή όγκος Kuttner)
- Δακρυοαδενίτιδα
- Φλεγμονώδης ψευδοόγκος του οφθαλμικού κόγχου
- Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση
- Διάμεση νεφρίτιδα και δευτεροπαθή μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα
- Λεμφαδενοπάθεια
- Θυρεοειδίτιδα
- Αορτίτιδα και περιαορτίτιδα
- Διάμεση πνευμονίτιδα / φλεγμονώδης ψευδοόγκος των πνευμόνων
- Υποφυσίτιδα
- Παχυμηνιγγίτιδα
- Μαστίτιδα
- Προστατίτιδα
- Δερματική προσβολή

Σε ποσοστό 60-90% των περιπτώσεων η νόσος μπορεί να αφορά σε περισσότερα του ενός όργανα. Οι συστηματικές εκδηλώσεις συνήθως-αλλά όχι σταθερά-απουσιάζουν, ενώ φαίνεται η λεμφαδενοπάθεια να αποτελεί αρκετά συχνό εύρημα. Επίσης συχνά (σε ποσοστό 40%) οι ασθενείς με IgG4-RD παρουσιάζουν αλλεργικές καταστάσεις και άσθμα. Το νόσημα μπορεί να συνυπάρχει με αυτοάνοσα νοσήματα ή να τα μιμείται.

Πάγκρεας-Χοληφόρα

Πρωτότυπη μορφή της IgG4-RD αποτελεί η αυτοάνοση παγκρεατίτιδα¹⁴. Οι πρώτες αναφορές ασθενών με αυξημένα επίπεδα στον ορό IgG4 και αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας περιγράφηκαν, όπως ήδη αναφέρθηκε, στην βιβλιογραφία το 2001. Πρόκειται για την αυτοάνοση παγκρεατίτιδα τύπου I⁷⁻⁹ [Autoimmune Pancreatitis type I (AIP I)], η οποία περιγράφεται και ως λεμφοπλασματοκυτταρική σκληρυντική παγκρεατίτιδα. Μπορεί να προβάλει κλινικά ως ανώδυνος αποφρακτικός ίκτερος ή ως μάζα του παγκρέατος και να εκτιμηθεί λανθασμένα σαν καρκίνος του παγκρέατος. Η βιοψία ιστού θέτει οριστικά την διάγνωση. Η Σκλη-



Εικόνα 2: Ιστοπαθολογικά Ευρήματα IgG4-RD. Μοντέλο «storiform». Stone JH, Zen Y, Deshpande V, IgG4 Related-Disease, N Engl J Med. 2012

ρυντική χολαγγειίτιδα που σχετίζεται με IgG4-RD αποτελεί την συχνότερη εξωπαγκρεατική εκδήλωση της αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας τύπου I.

Δακρυικοί-Σιελογόνοι αδένες

Η προσβολή των δακρυικών και των σιελογόνων αδένων (παρωτίδας και υπογνάθιων) αποτελεί επίσης συχνή εκδήλωση της IgG4-RD.¹⁰ Εκδηλώνεται συνήθως με αμφοτερόπλευρη διόγκωση των παρωτίδων ή/και διόγκωση ενός ή παραπάνω υπογνάθιων αδένων. Πριν την περιγραφή της IgG4-RD, οι εκδηλώσεις αυτές ονομάζονταν σύνδρομο Mikulitz και όγκος kurtner αντίστοιχα και περιλαμβάνονταν στην διαφορική διάγνωση του συνδρόμου Sjogren. Αξίζει να σημειωθεί ότι το τελευταίο, μοιράζεται πολλά κλινικά και ορολογικά χαρακτηριστικά με την IgG4-RD.¹¹

Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση

Η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση αναγνωρίζεται σήμερα ως συχνή εκδήλωση νόσου που σχετίζεται με την ανοσοσφαιρίνη G4.¹² Αρκετές περιπτώσεις ασθενών με αναφερόμενη στο παρελθόν «ιδιοπαθή» οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση παρουσιάζουν ιστοπαθολογικά και ορολογικά ευρήματα συμβατά με IgG4-RD.

Φλεγμονώδη ανευρύσματα αορτής

Η IgG4-RD περιγράφεται σήμερα ως μία από τις αιτίες, φλεγμονώδους, μη λοιμώδους αορτίτιδας. Ευρήματα

λεμφοπλασματοκυτταρικής διήθησης αναγνωρίστηκαν κυρίως σε αναδρομικές, ιστοπαθολογικές μελέτες παρασκευασμάτων ασθενών με θωρακική εντόπιση αορτίτιδας και φλεγμονώδη ανευρύσματα κοιλιακής αορτής.¹³

Οφθαλμός

Ασθενείς με εικόνα φλεγμονής του οφθαλμικού κόγχου, ψευδοόγκου του ματιού και πρόπτωσης οφθαλμού χρήζουν διερεύνησης για IgG4-RD.¹⁴⁻¹⁵ Επισημαίνεται ιδιαίτερα ο ρόλος της βιοψίας στην διαφορική διάγνωση των λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών του κόγχου προκειμένου να αποκλειστεί πιθανό λέμφωμα.

Θυρεοειδής αδένας

Η θυρεοειδίτιδα Riedel και μια ινώδης παραλλαγή της θυρεοειδίτιδας Hashimoto έχουν περιγραφεί ότι σχετίζονται με την ανοσοσφαιρίνη G4.¹⁶

Πνεύμονες-Νεφροί

Άλλα όργανα που εμπλέκονται στην εκδήλωση της IgG4-RD είναι οι πνεύμονες¹⁷ και οι νεφροί.¹⁸ Συμμετοχή του πνεύμονα και του υπεζωκότα περιλαμβάνονται επίσης στις εκδηλώσεις της IgG4-RD. Η πνευμονική προσβολή μπορεί να είναι ασυμπτωματική αλλά και να παρουσιάζεται με δύσπνοια, βήχα, αιμόπτυση, ενώ η νεφρική προσβολή ασθενών με IgG4-RD αφορά κυρίως σε διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα και δευτεροπαθή μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα.

Λοιπά όργανα

Λιγότερο συχνά και σε μικρές σειρές ασθενών αναφέρεται και η συμμετοχή άλλων οργάνων και ιστών στη νόσο που σχετίζεται με την ανοσοσφαιρίνη G4. Ειδικότερα η νόσος μπορεί επίσης να εκδηλωθεί ως IgG4-ηπατοπάθεια προσομοιάζοντας στην αυτοάνοση ηπατίτιδα και στον ηπατικό ψευδοόγκο, ως παχυμηνιγγίτιδα, υποφυσίτιδα, μαστίτιδα, προστατίτιδα, συμπίεστική περικαρδίτιδα καθώς και με προσβολή του δέρματος, συμπεριλαμβανομένου και του ψευδολεμφώματος.¹⁹⁻²⁴

Οι βιβλιογραφικές αναφορές στα παιδιά είναι περιορισμένες συγκριτικά με αυτές στους ενήλικες. Εντούτοις, τα υπάρχοντα δεδομένα αναδεικνύουν ως επικρατέστερη την οφθαλμική προσβολή (ποσοστό 44% των περιπτώσεων με IgG4-RD), ενώ ακολουθούν η αυτοά-

νοση παγκρεατίτιδα (12%), η αυτοάνοση χολαγγειίτιδα (8%), και οι πνευμονικές εκδηλώσεις (8%). Το υπόλοιπο ποσοστό (28%) φαίνεται να μοιράζονται η προσβολή του θυρεοειδούς αδένος, των σιελογόνων αδένων, του μεσεντερίου, των νεφρών και των λεμφαδένων. Σαράντα τοις εκατό (40%) του παιδιατρικού πληθυσμού εκδηλώνει την νόσο σε περισσότερα του ενός όργανα.

Εργαστηριακά και ιστοπαθολογικά ευρήματα

Εξήντα τοις εκατό (60%) των ασθενών με IgG4-RD παρουσιάζει ψηλά επίπεδα IgG4 στον ορό (IgG4 > 135 mg/dl). Η αυξημένη όμως τιμή της ανοσοσφαιρίνης G4 δεν αποτελεί ειδικό παθογνωμονικό εύρημα, καθώς μπορεί να παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα στο 40% των ασθενών με ειδικές ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις ιστού πάσχοντος οργάνου ή να προσδιοριστεί αυξημένη και σε άλλες καταστάσεις, όπως η κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Wegener), η ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Churg-Strauss), η πέμφιγα, η σαρκοειδωση, η νόσος Castleman²⁵ και οι νεοπλασίες. Από τον ορολογικό έλεγχο των ασθενών με IgG4-RD προκύπτουν συχνά και αυξημένες τιμές των ανοσοσφαιρινών IgG2 και IgE. Ηωσινοφιλία παρατηρείται επίσης σε ποσοστό 40% των ασθενών.

Στα ιστοπαθολογικά ευρήματα διαπιστώνεται έντονη λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση πλούσια σε IgG4 κύτταρα, εκτεταμένη ίνωση, αποφρακτική φλεβίτιδα και ηωσινόφιλα κύτταρα. Χαρακτηριστική είναι η παθολογοανατομική εικόνα μοντέλου «storiform» (ίνωση-δίκην τροχού αμάξης) που σχετίζεται με την χαρακτηριστική διάταξη των ινοβλαστών (**Εικόνα 2**), αν και δεν είναι παρούσα σε όλα τα όργανα, όπως για παράδειγμα στην προσβολή των σιελογόνων αδένων.

Διαγνωστική προσέγγιση

Η διάγνωση της νόσου που σχετίζεται με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4-RD) απαιτεί πρωταρχικά υψηλό βαθμό ευαισθητοποίησης. Η συχνή απουσία γενικευμένων συστηματικών συμπτωμάτων καθιστά την διάγνωση δυσχερή. Ιδιαίτερη αίσθηση προκαλεί το γεγονός πως σε αρκετές περιπτώσεις τυχαία απεικονιστικά και ιστοπαθολογικά ευρήματα του πάσχοντος οργάνου έχουν συμβάλει στην διαγνωστική προσπέλαση της νόσου. Τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου που έχουν προταθεί και χρησιμοποιούνται σήμερα αφορούν σε κλι-

νικές, ορολογικές και ιστοπαθολογικές παραμέτρους.⁷

Διαγνωστικά κριτήρια:

Κλινικά:

1) Διόγκωση εστιακή ή διάχυτη πάσχοντος οργάνου/οργάνων

Ορολογικά:

2) Αυξημένα επίπεδα IgG4 > 135mg/dl

Ιστοπαθολογικά:

3)

a. Διήθηση του ιστού από λεμφοκύτταρα και IgG4 πλασματοκύτταρα (IgG4 πλασματοκύτταρα > 30/hpf)

b. Ίνωση (μοντέλο Storiform)

c. Αποφρακτική φλεβίτιδα

Με βάση τα παραπάνω η διάγνωση θεωρείται οριστική όταν πληρούνται τα κριτήρια 1+2+3, πιθανή όταν πληρούνται τα κριτήρια 1+3 και δυνατή όταν πληρούνται τα κριτήρια 1+2. Επισημαίνεται ιδιαίτερα πως ο αριθμός των απαιτούμενων για την διάγνωση IgG4 πλασματοκυττάρων ποικίλει ανάλογα με το όργανο που έχει προσβληθεί.

Παθογένεια

Η παθογένεια της νόσου που σχετίζεται με την ανοσοσφαιρίνη G4 δεν είναι διευκρινισμένη.^{1,4} Ευρήματα συνηγορούν τόσο με αλλεργική όσο και με αυτοάνοση διαταραχή. Υπενθυμίζεται το αυξημένο ποσοστό αλλεργικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με IgG4-RD, ενώ αναφέρονται αυξημένα επίπεδα Th2 κυτταροκινών σε προσβεβλημένους ιστούς και συχνά αυξημένη τιμή της IgE με ηωσινοφιλία. Αυξημένα επίπεδα Τ ρυθμιστικών κυττάρων (Tregs), IL-10 και TGF-β συμβάλουν στην αύξηση των επιπέδων της ανοσοσφαιρίνης G4.

Υπάρχουν όμως ευρήματα που υποστηρίζουν ότι η σχετιζόμενη με την ανοσοσφαιρίνη G4 νόσος θα μπορούσε να σχετίζεται με αυτοάνοση διαταραχή. Σε αυτό συνηγορούν η παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων

και ρευματοειδούς παράγοντα καθώς και η υπεργαμμασφαιριναιμία και τα χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος στον ορό των περισσότερων ασθενών. Επίσης, σε ασθενείς με IgG4 σχετιζόμενη νόσο που εκδηλώθηκε ως παγκρεατίτιδα, προσδιορίστηκαν αυτοαντισώματα έναντι λακτοφερίνης και καρβοανυδράσης II. Ο ρόλος της ανοσοσφαιρίνης G4 αποτελεί αντικείμενο ερευνητικής μελέτης ως πιθανού επιφαινομένου και ενδεχομένως όχι ως παθογενετικού μηχανισμού.

Θεραπευτική παρέμβαση

Τα κορτικοειδή αποτελούν ως σήμερα τον ακρογωνιαίο λίθο στην θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου που σχετίζεται με την ανοσοσφαιρίνη G4. Φαίνεται ότι επάγουν κλινική ανταπόκριση και μείωση των επιπέδων της IgG4. Η υποτροπή όμως της νόσου δεν είναι σπάνια ακόμη και μετά από αργή και σταδιακή μείωσή τους. Ιδιαίτερα αποτελεσματική κρίνεται η χορήγηση τους στα αρχικά στάδια της νόσου. Ως δεύτερης γραμμής φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως η αζαθειοπρίνη, το μυκοφαινολικό οξύ και η ριτουξιμάμπη.²⁶⁻²⁷ Η τελευταία με αρκετά καλά αποτελέσματα. Περισσότερες και σωστά οργανωμένες μελέτες κρίνονται απαραίτητες για την τεκμηρίωση της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου. ■

Ευχαριστίες

Ειλικρινά ευχαριστώ τον φίλο και συνάδελφο, Γεώργιο Εμμ. Φραγκούλη, Ιατρό Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών για την ατέρμονη επιστημονική του στήριξη σε όλα τα στάδια συγγραφής της επιστημονικής εργασίας.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή-Διευθυντή της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Γεώργιο Π. Χρούσο για την ανάθεση του επιστημονικού αυτού θέματος και την δυνατότητα εμπεριστατωμένης μελέτης.

ABSTRACT

«IgG4-Related Disease»

Roubini G. Smerla, MD

IgG4-Related Disease is a relatively newly recognized syndrome of unknown origin with a significant increase in recognition. It comprises a great number of disorders with specific, common clinical, histopathological and serum findings. It is characterized by focal or diffuse enlargement of the affected tissues, lym-

phoplasmacytic infiltration rich in IgG4 plasmacells, characteristic fibrosis and in the majority of cases increased serum levels of IgG4. It often affects more than one organ. Significant remission is usually observed soon after treatment with corticosteroids, particularly in early stages of the disease.

KEY WORDS: IgG4, IgG4-Related Disease (IgG4-RD)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moutsopoulos HM, Fragoulis GE, Stone JH, Overview of IgG4-related disease, *Up to date*, 2016.
2. Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. IgG4 syndrome: old disease, new perspective. *J Rheumatol* 2010; 37:1369.
3. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
4. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539.
5. Stone JH1, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012 Oct; 64(10): 3061-7.
6. Karim F, Loeffen J, Bramer W, Westenberg L, Verdjik R, van Hagen M, van Laar J. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Mar 25; 14(1): 18.
7. Carruthers MN, Stone JH, Khosroshahi A, The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012.
8. Deshpande V, Gupta R, Sainani NI, et al. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 26-35.
9. Frulloni L, Lunardi C, Simone R, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009; 361: 2135-42.
10. IgG4-related sialadenitis and Sjögren's syndrome. Fragoulis GE, Zampeli E, Moutsopoulos HM. *Oral Dis*. 2017 Mar; 23(2): 152-156.
11. Mavragani CP, Fragoulis GE, Rontogianni D, Kanariou M, and Moutsopoulos HM, Elevated IgG4 Serum Levels Among Primary Sjogren's Syndrome Patients: Do They Unmask Underlying IgG4-Related Disease? *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2014; 66: 773.
12. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 1.
13. Stone JH, Khosroshahi A, Hilgenberg A, Spooner A, Isselbacher EM, Stone JR. IgG4-related systemic disease and lymphoplasmacytic aortitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3139-45.
14. Andrew NH, Sladden N, Kearney DJ, Selva D. An analysis of IgG4-related disease (IgG4-RD) among idiopathic orbital inflammations and benign lymphoid hyperplasias using two consensus-based diagnostic criteria for IgG4-RD *Br J Ophthalmol* 2015 Mar; 99(3): 376-81.
15. Zampeli E, Moutsopoulos HM IgG4-Related Orbital Disease Presenting With Unilateral Eyelid Swelling. *Arthritis Rheumatol*. 2011 Nov; 68(11): 2824.

16. Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2010; 62: 1312-8.
17. Skopouli FN, Panayotopoulos P, Moutsopoulos HM. IgG4-Related Nodular Lung Lesion. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Feb; 69(2): 438.
18. Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2010; 78: 1016.
19. Cheuk W, Lee KC, Chong LY, et al. IgG4-related Sclerosing disease: a potential new etiology of cutaneous pseudolymphoma. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1713.
20. Miyagawa-Hayashino A, Matsumura Y, Kawakami F, et al. High ratio of IgG4-positive plasma cell infiltration in cutaneous plasmacytosis—is this a cutaneous manifestation of IgG4-related disease? *Hum Pathol* 2009; 40: 1269.
21. Chan SK, Cheuk W, Chan KT, Chan JK. IgG4-related sclerosing pachymeningitis: a previously unrecognized form of central nervous system involvement in IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1249.
22. Uehara T, Hamano H, Kawakami M, et al. Autoimmune pancreatitis-associated prostatitis: distinct clinicopathological entity. *Pathol Int* 2008; 58: 118.
23. Sugimoto T, Morita Y, Isshiki K, et al. Constrictive pericarditis as an emerging manifestation of hyper-IgG4 disease. *Int J Cardiol* 2008; 130: e100.
24. Soliotis F, Mavragani CP, Plastiras SC, Rontogianni D, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, IgG4-related disease: a rheumatologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol*. 2014.
25. Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. *J Clin Pathol* 2010; 63: 1084.
26. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1755-62.
27. Martínez-Valle F, Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, Orozco-Gálvez O, Vilar-dell-Tarrés M. IgG4-related disease: Evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev*. 2017 Feb; 16(2):168-172.

Εντερικό μικροβίωμα: ο ρόλος του στην υγεία των παιδιών

Αλεξάνδρα Παπαδοπούλου

Διευθύντρια ΕΣΥ, Υπεύθυνη Μονάδας Γαστρεντερολογίας και Ηπατολογίας Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μικροχλωρίδα του γαστρεντερικού αποτελεί ένα πολύπλοκο οικοσύστημα που περιλαμβάνει περισσότερα από 100 τρισεκατομμύρια μικρόβια τα οποία ανήκουν σε συγκεκριμένα μικροβιακά φύλα. Το σύνολο των γονιδίων της εντερικής μικροχλωρίδας αποτελούν το εντερικό μικροβίωμα. Η εντερική μικροχλωρίδα διαφέρει από άτομο σε άτομο, επηρεάζεται από παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η διατροφή, η λήψη φαρμάκων κ.ά. και παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της απορρόφησης των θρεπτικών ουσιών, του ενεργειακού μεταβολισμού, του εντερικού φραγμού και της ανοσίας συμβάλλοντας στη διατήρηση της εντερικής ομοιόστασης και της υγείας του ξενιστή. Η διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα

στους ωφέλιμους και τους επιβλαβείς μικροοργανισμούς («δυσβίωση») προδιαθέτει σε ανάπτυξη χρόνιων νοσημάτων που περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, τα φλεγμονώδη και τα λειτουργικά νοσήματα του εντέρου, τις αλλεργίες, τις διαταραχές συμπεριφοράς κ.ά.. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει τα τελευταία δεδομένα για την ανάπτυξη της εντερικής μικροχλωρίδας, τους παράγοντες που προκαλούν δυσβίωση και διαταραχή της εντερικής ομοιόστασης, τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της στην υγεία του ξενιστή και τη σημασία του μικροβιακού προγραμματισμού κατά τις κρίσιμες περιόδους της ζωής για τη διατήρηση της υγείας και ευεξίας του ατόμου.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Εντερικό μικροβίωμα, καισαρική τομή, θηλασμός, χρήση αντιβιοτικών, δυσβίωση, μικροβιακός προγραμματισμός

Εισαγωγή

Η πρώτη αναφορά στη σπουδαιότητα της πέψης ως «αιτίας όλων των δεινών» ανήκει στον Ιπποκράτη ενώ η πρώτη συσχέτιση των μικροβίων του εντέρου με την υγεία και μακροζωία, στον Metchnikoff, το 1907. Η πρόσφατη ανάπτυξη της γονιδιωματικής και της βιο-πληροφορικής έδωσαν μεγάλη ώθηση στην κατανόηση του ανθρώπινου μικροβιώματος το οποίο αφορά ένα πολύπλοκο οικοσύστημα που αποτελείται από

πολλαπλάσια βακτηριακά κύτταρα σε σχέση με τα κύτταρα του ανθρωπίνου σώματος. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει τα τελευταία δεδομένα σχετικά με την ανάπτυξη της εντερικής μικροχλωρίδας (EMX) και του εντερικού μικροβιώματος (EMB), το ρόλο που διαδραματίζουν για την υγεία και ευεξία του ατόμου και τη συσχέτιση των διαταραχών που αφορούν τη δομή και/ή τη σύνθεσή τους με χρόνια νοσήματα όπως είναι η παχυσαρκία, οι αλλεργίες,

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Α. Παπαδοπούλου, Τηλ.: 6945293071, E-mail: papadop5@otenet.gr

τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, τα λειτουργικά νοσήματα του εντέρου, τα ψυχικά νοσήματα και οι διαταραχές συναισθήματος.

Εντερική μικροχλωρίδα και εντερικό μικροβίωμα (Gut microbiota and gut microbiome)¹⁻³

Ως εντερική μικροχλωρίδα (gut microbiota) θεωρείται ο πληθυσμός μικροοργανισμών (περίπου 400-500 διαφορετικά γένη μικροβίων) που διαβιούν στο εντερικό περιεχόμενο και αποτελούνται από βακτήρια, τους ιούς αυτών (φάγους), αρχαίους μικροοργανισμούς (archaea), μύκητες και ευκαρυωτικούς μικροοργανισμούς. Ως εντερικό μικροβίωμα (gut microbiome) θεωρείται το σύνολο των γονιδίων των μικροβίων που αποτελούν την εντερική μικροχλωρίδα.

Η EMX αποτελείται από τρισεκατομμύρια μικρόβια, ο μεγαλύτερος αριθμός των οποίων αποικίζει το παχύ έντερο (υπολογίζονται ~10 τρισεκατομμύρια μικρόβια ανά γραμμάριο εντερικού ιστού). Κάποια από αυτά αποικίζουν τον εντερικό αυλό και αναδεικνύονται στις καλλιέργειες κοπράνων και άλλα προσκολλώνται στον εντερικό βλεννογόνο και αναδεικνύονται στις βιοψίες εντέρου. Το λεπτό έντερο περιέχει κυρίως τα φύλα των Firmicutes και των Actinobacteria, ενώ το παχύ έντερο τα φύλα των Bacteroidetes και των Lachnospiraceae των Firmicutes.

Η EMX κατατάσσεται κατά κύριο λόγο σε τρεις μεγάλες κατηγορίες (τους λεγόμενους εντερότυπους) ανάλογα με τα γένη μικροβίων που επικρατούν: Εντερότυπος 1 (με επικράτηση των Bacteriodes), Εντερότυπος 2 (με επικράτηση των Prevotella) και Εντερότυπος 3 (με επικράτηση των Ruminococcus). Τα μικρόβια που αποτελούν την εντερική μικροχλωρίδα ευρίσκονται σε συνεχή αλληλεπίδραση μεταξύ τους αλλά και με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή, συμβάλλοντας στην ομοιοστάση του οργανισμού.

Η ανάπτυξη της EMX και του EMB διαφέρει από άνθρωπο σε άνθρωπο, καθώς επηρεάζεται σημαντικά από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η σύνθεσή τους αρχικά καθορίζεται κατά τη γέννηση από τη μητρική χλωρίδα η οποία παρέχει τις πρώτες "δομικές μονάδες" απαραίτητες για την περαιτέρω ανάπτυξη της. Μετά τη γέννηση, ο σταδιακός αποικισμός του εντέρου του βρέφους διαμορφώνεται υπό την επίδραση της διατροφής και άλλων παραγόντων, όπως για παράδειγμα τη λήψη αντιβιοτικών. Η EMX σταθε-

ροποιείται στην ηλικία των 2-3 ετών, οπότε ομοιάζει με αυτήν του ενήλικα. Το οικοσύστημα αυτό διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην υγεία του ατόμου, συμμετέχει στη δημιουργία μεταβολιτών μέσω της υδρόλυσης, ζύμωσης, αποσύνθεσης και εστεροποίησης, επιτυγχάνει την ισορροπία ανάμεσα στις ευεργετικές και τις βλαβερές χημικές μετατροπές στον αυλό του εντέρου, καταστέλλει την ανάπτυξη φλεγμονωδών αντιδράσεων και επιφέρει την ομοιοστάση του ανοσοποιητικού συστήματος. Μέσα από τις παραπάνω διεργασίες, επηρεάζει άμεσα ή έμμεσα τη λειτουργία πολλών συστημάτων του οργανισμού και καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την υγεία και ευεξία του ατόμου.

Η «εταιρική» σχέση μεταξύ του εντέρου και της χλωρίδας του δεν είναι πάντα αρμονική. Όταν επέρχεται διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στους ωφέλιμους και τους επιβλαβείς μικροοργανισμούς - η λεγόμενη «δυσβίωση» - δημιουργείται προδιάθεση για ανάπτυξη ποικίλων νοσημάτων που περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, το σακχαρώδη διαβήτη, το μεταβολικό σύνδρομο, τα φλεγμονώδη και τα λειτουργικά νοσήματα του εντέρου, τις αλλεργίες, τις ψυχικές και συναισθηματικές διαταραχές κ.ά.

Οι νέες τεχνολογίες^{4,5} επέτρεψαν τη μελέτη της σύνθεσης του EMB, αλλά και την αλληλεπίδραση των μικροβίων τόσο μεταξύ τους όσο και με τον ξενιστή, όπως επίσης και των παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξή τους, μέσω της μελέτης σύνθετων μεταβολικών λειτουργιών. Αυτές βασίστηκαν αρχικά σε μεθόδους DNA υβριδισμού ή PCR, στη συνέχεια στη δυνατότητα ταξινόμησης των μικροβίων βάσει της αλληλουχίας του 16S rRNA γονιδίου, πιο πρόσφατα στην μελέτη της αλληλουχίας του DNA με δυνατότητα επεξεργασίας των δεδομένων με τη βοήθεια προγραμμάτων βιοπληροφορικής, και τέλος στη μελέτη των πρωτεϊνών (πρωτεομική ανάλυση) και των μεταβολικών διεργασιών (μεταβολωμική ανάλυση).

Με βάση τη νέα γνώση που έχει προκύψει με τη βοήθεια των παραπάνω τεχνικών δεν είναι υπερβολή να υποστηρίξουμε ότι η EMX και το EMB αποτελούν ένα όργανο από μόνο του, το οποίο μπορεί να επηρεάσει καθοριστικά τη σωματική και την ψυχική υγεία του ατόμου.

Η ανάπτυξη της εντερικής μικροχλωρίδας του ανθρώπου

Εντερική μικροχλωρίδα των εγκύων⁶

Η EMX διαφοροποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης κατά τρόπο που δεν μπορεί να προβλεφθεί, καθώς η ανάπτυξή της υπόκειται σε εξωτερικές επιδράσεις από παράγοντες που περιλαμβάνουν τη διατροφή, τη λήψη αντιβιοτικών και άλλων ουσιών κ.ά. Κατά το πρώτο τρίμηνο η EMX της εγκύου δεν διαφέρει από αυτήν του γενικού πληθυσμού, ενώ κατά το τρίτο τρίμηνο περιλαμβάνει σε σχέση με το πρώτο τρίμηνο περισσότερα *Proteobacteria* και *Actinobacteria* και λιγότερες αποικίες *Faecalibacterium*, το οποίο είναι ένα μικρόβιο με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες μέσω της παραγωγής βουτυρικού οξέος.

Εντερική μικροχλωρίδα κατά τη γέννηση⁷

Ο αυλός του εντέρου κατά τη γέννηση αποτελεί ένα αερόβιο περιβάλλον στο οποίο μόνο δυνητικά αναερόβια, όπως τα μέλη της οικογένειας *Enterobacteriaceae* μπορούν να αναπτυχθούν. Μετά από λίγες ημέρες, ωστόσο, ο εντερικός αυλός μετατρέπεται σε αναερόβιο περιβάλλον επιτρέποντας την ανάπτυξη αυστηρά αναερόβιων μικροοργανισμών, όπως το *Bifidobacterium*, το *Clostridium* και τα *Bacteroides*.

Κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων η EMX του βρέφους που γεννιέται με φυσιολογικό τοκετό χαρακτηρίζεται από μεγάλη ποικιλομορφία και μοιάζει με την μικροχλωρίδα του κόλπου της μητέρας και δευτερευόντως με αυτήν του δέρματός της, με τα *Enterococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Lactobacillaceae*, *Clostridiaceae* και *Bifidobacteriaceae* να αποτελούν τα κυρίαρχα βακτήρια.

Σε αντίθεση με το φυσιολογικό τοκετό, η EMX του βρέφους που γεννιέται με καισαρική τομή στερείται ποικιλομορφίας και μοιάζει με τη μικροβιακή χλωρίδα του δέρματος της μητέρας με επικράτηση των *Staphylococcus*.

Πρόσφατη μελέτη⁸ έχει δείξει ότι η μεταφορά μικροβίων από τον κόλπο της μητέρας στο πρόσωπο και το σώμα του βρέφους, αμέσως μετά τη γέννηση με καισαρική τομή με τη βοήθεια σφουγγαριού που έχει τοποθετηθεί επί μία ώρα πριν τον τοκετό στον κόλπο της μητέρας, αποκαθιστά σε σημαντικό βαθμό την

ποικιλομορφία της EMX του νεογνού, η οποία σε αυτήν την περίπτωση ομοιάζει με αυτήν του νεογνού που γεννιέται με φυσιολογικό τοκετό. Η μελέτη αυτή, όπως ήταν φυσικό, δημιούργησε προσδοκίες στον πληθυσμό των δυτικών χωρών στις οποίες σημειώνεται μεγάλη συχνότητα τοκετών με καισαρική τομή, ωστόσο η υιοθέτηση της πρακτικής αυτής είναι πολύ πρόωρη και απαιτεί περισσότερη έρευνα πριν συσταθεί ως πρακτικής ρουτίνας.

Εντερική μικροχλωρίδα του βρέφους κατά τους πρώτους μήνες της ζωής

Κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών η διατροφή του βρέφους αποτελείται αποκλειστικά από το γάλα, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη μικροβίων που προκαλούν ζυμώσεις με τους ολιγοσακχαρίτες του γάλακτος, όπως είναι τα *Bifidobacterium*.

Κατά τη διάρκεια του θηλασμού η μεταφορά μικροβίων στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος περιλαμβάνει μικρόβια του εντέρου της μητέρας τα οποία φθάνουν στο μαζικό αδένος μέσω των μητρικών δενδριτικών κυττάρων και μακροφάγων μέσω του «εντερο-μαζικού άξονα» (“*entero-mammary axis*”), όπως επίσης και μικρόβια από το δέρμα της μητέρας. Ένα βρέφος που καταναλώνει περίπου 800ml μητρικού γάλακτος ημερησίως έχει βρεθεί ότι προσλαμβάνει μέσω του γάλακτος 105 - 107 συμβιωτικά βακτηρίδια. Μελέτες ανάγνωσης της αλληλουχίας του DNA έδειξαν στο μητρικό γάλα την παρουσία DNA βακτηρίων του εντέρου (όπως για παράδειγμα *Bacteroides* και *Clostridia*), ενώ άλλες έδειξαν πανομοιότυπες αποικίες μικροβίων στο μητρικό γάλα και στα κόπρανα του θηλάζοντος νεογνού.

Συγκρίσεις θηλαζόντων και μη θηλαζόντων βρεφών έδειξαν ότι τα θηλάζοντα βρέφη τείνουν να περιέχουν ένα πιο ομοιόμορφο πληθυσμό μικροβίων στον αυλό του εντέρου τους σε σχέση με αυτά που λαμβάνουν ξένο γάλα. Για παράδειγμα, τα βρέφη που θηλάζουν έχουν περισσότερα *Bifidobacteria* και *Lactobacillus*, ενώ βρέφη που τρέφονται με βρεφικό γάλα παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά *Bacteroides*, *Clostridium*, *Streptococcus*, εντεροβακτηρίων και *Veillonella spp*⁹.

Επιπλέον, το μητρικό γάλα περιέχει μέσω του «εντερο-μαζικού άξονα» αντισώματα και άλλες ουσίες που δρουν προστατευτικά για το έντερο του θηλάζοντος

βρέφους και παράλληλα το αποικίζει με μικρόβια που επιδρούν στο μεταβολισμό και βελτιώνουν την ανοσία. Τα μικρόβια αυτά διαφέρουν ανάλογα με το διάστημα μετά τον τοκετό. Για παράδειγμα, το πρωτόγαλα περιέχει περισσότερους σταφυλοκόκκους, στρεπτοκόκκους και γαλακτοβάκιλους (από το δέρμα του μαζικού αδένου), ενώ στην πορεία του χρόνου το μητρικό γάλα αποικίζεται και από μικρόβια που ανευρίσκονται στη στοματική κοιλότητα του βρέφους, τα οποία εμπλουτίζουν περαιτέρω τον αποικισμό του εντέρου του θηλάζοντος βρέφους.

Επίδραση του απογαλακτισμού στην εντερική μικροχλωρίδα¹⁰

Ο απογαλακτισμός και η εισαγωγή των στερεών τροφών σηματοδοτούν μια άλλη ταχεία και σημαντική αλλαγή της EMX. Η εισαγωγή των στερεών τροφών στα βρέφη κατά τη διάρκεια του απογαλακτισμού συνοδεύεται από έκθεση σε μη εύπεπτους υδατάνθρακες σε σχέση με εκείνους που υπάρχουν στο μητρικό ή το βρεφικό γάλα. Ο απογαλακτισμός συσχετίζεται με μία σημαντική μείωση των *Bifidobacteria* και *Enterobacteria*, με την παρουσία μικροβίων όπως το *C. difficile* και το *C. Perfringens* και με σημαντική αύξηση των *Clostridium coccoides* και *Clostridium leptum*.

Επιπλέον, έχει φανεί από μελέτες ότι η μετάβαση στην κατανάλωση ομάδων τροφίμων με υψηλότερη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη και φυτικές ίνες συσχετίζεται με αυξημένη ποικιλομορφία του μικροβιώματος του εντέρου. Η μητρική παχυσαρκία δεν φαίνεται να επηρεάζει την μικροβιακή ποικιλομορφία κατά τη διάρκεια της περιόδου απογαλακτισμού. Η διάρκεια του θηλασμού και η σύνθεση της συμπληρωματικής διατροφής αποτελούν τους πλέον καθοριστικούς παράγοντες. Η μικροβιακή σύνθεση του εντέρου και η άλφα πολυμορφία επηρεάζονται έντονα από την εισαγωγή τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη και φυτικές ίνες. Συγκεκριμένα, μελέτη έδειξε ότι η πρόσληψη κρεάτων, τυριών και ψωμιού δανικής σικάλεως, πλούσιων σε πρωτεΐνες και φυτικές ίνες, συσχετίστηκαν με αυξημένη ποικιλομορφία της εντερικής μικροχλωρίδας των βρεφών. Επομένως η μετάβαση από την πρώιμη βρεφική διατροφή στη διατροφή της οικογένειας, αποτελεί τον πλέον

καθοριστικό παράγοντα για την οριστική διαμόρφωση της EMX κατά την πρώτη νηπιακή ηλικία.

Επίδραση των αντιβιοτικών στην εντερική μικροχλωρίδα (Πίνακας 1)¹¹⁻¹⁵

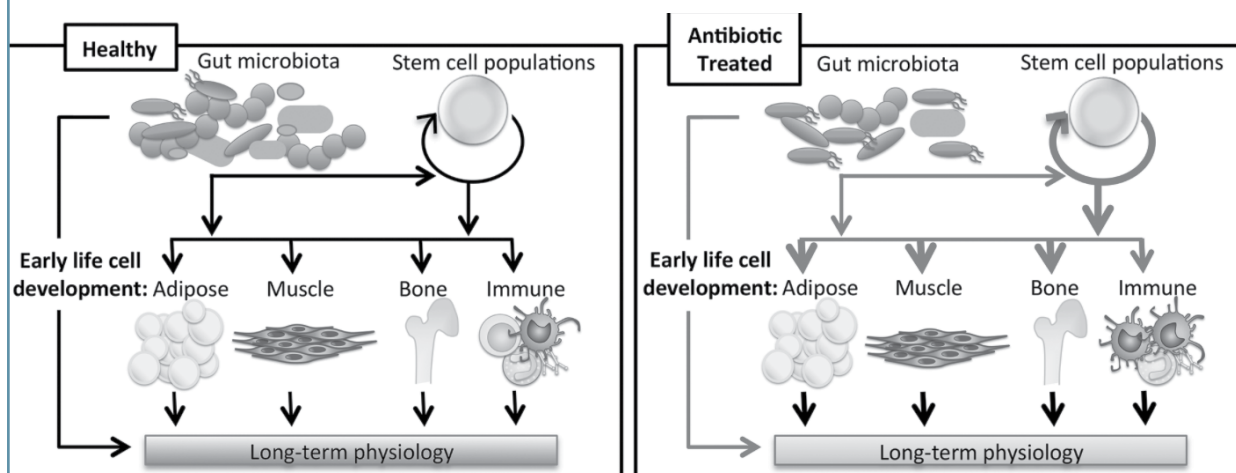
Η οικολογία του πυκνού μικροβιακού πληθυσμού μπορεί να μεταβληθεί σημαντικά, αν εκτεθεί σε αντιβιοτικά πολύ νωρίς στην ανάπτυξη του και/ή για μεγάλες χρονικές περιόδους. Μια μελέτη που περιέλαβε 53 βρέφη ηλικίας μεταξύ 0 και 13 μηνών συσχέτισε την εμφάνιση λοιμώξεων από *Clostridium difficile* κατά την βρεφική ηλικία με διαταραχή της εντερικής μικροχλωρίδας του βρέφους.

Άλλη μελέτη σε 26 βρέφη έδειξε ότι αυτά που έλαβαν από του στόματος ή ενδοφλέβια αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 ημερών της ζωής τους είχαν μειωμένη μικροβιακή ποικιλομορφία, μείωση των *Bifidobacterium* και αύξηση των *Enterococcus*. Επιπλέον, η πρώιμη χορήγηση βανκομυκίνης σε νεογνά ποντίκια συσχετίστηκε με άσθμα και παχυσαρκία, ενώ μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους έδειξαν ότι η χρήση αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής ήταν πιο συχνή σε αυτούς που διαγνώστηκαν αργότερα στη ζωή τους με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου.

Επίδραση του περιβάλλοντος στην εντερική μικροχλωρίδα¹⁶

Η σύνθεση της EMX διαφέρει μεταξύ του υγιούς πληθυσμού αναπτυγμένων σε σχέση με τις αναπτυσσόμενες χώρες. Μελέτη συνέκρινε παιδιά της Αφρικής που μεγάλωναν σε αγροτική περιοχή στην Burkina Faso με αυτά που μεγάλωναν σε αστικά κέντρα στη Φλωρεντία της Ιταλίας. Αυτοί οι αντιπαρατιθέμενοι πληθυσμοί επιλέχθηκαν επειδή οι πρώτοι αντιπροσωπεύουν μια κοινωνία που μοιάζει με την προγονικό Νεολιθικό τρόπο ζωής, που συνοδεύεται από μια δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες, λαχανικά, δημητριακά και όσπρια και απουσία επεξεργασμένων τροφίμων. Τα παιδιά της ομάδας σύγκρισης ακολουθούσαν δυτική διατροφή πλούσια σε κορεσμένα, σάκχαρα, ζωικά λίπη και θερμίδες. Σε σύγκριση με τα παιδιά της Φλωρεντίας, η EMX των παιδιών της Αφρικής κυριαρχούνταν από *Bacteroidetes* και είχαν μειωμένο πληθυσμό *Firmicutes*, *Proteobacteria* και *Actinobacteria*. Η ισορ-

Πίνακας 1. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑΣ¹⁴



Schulfer A, Blaser MJ. Risks of Antibiotic Exposures Early in Life on the Developing Microbiome. *PLoS Pathog* 2015;11:7:e1004903.

ροπία Bacteroidetes-Firmicutes έχει πρόσφατα υποστηριχτεί ότι συσχετίζεται με το κλίμα, με τα Firmicutes να συσχετίζονται με ψυχρότερα κλίματα, κάτι που συσχετίζεται με τη σειρά του με αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους. Η ίδια μελέτη έδειξε κυρίαρχες αποικίες *Prevotella* αποκλειστικά στα παιδιά της Αφρικής και *Bacteroides* αποκλειστικά στα παιδιά της Ιταλίας. Εκτός από τις διαφορές στη μικροβιακή χλωρίδα τους, τα παιδιά της Αφρικής περιείχαν στις κενώσεις τους αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου.

Όλες οι μελέτες συνηγορούν υπέρ του ότι η EMX του ανθρώπου αναπτύσσεται ανεξάρτητα από το γενετικό του υπόβαθρο και υπαγορεύεται από πολλούς παράγοντες μεταξύ των οποίων τον τόπο και τρόπο ζωής και διατροφής.

Διεργασίες που διεξάγει η εντερική μικροχλωρίδα. Συμβίωση και δυσβίωση¹⁷⁻²¹

Οι διεργασίες που διεξάγει η EMX είναι ποικίλες και περιλαμβάνουν τόσο τη δημιουργία μεταβολιτών μέσω πολυσύνθετων μηχανισμών όσο και την ευόδωση του ανοσοποιητικού συστήματος. Για παράδειγμα, μη απορροφήσιμοι υδατάνθρακες, όπως οι πολυσακχαρίτες, μπορεί να διασπαστούν και να υποστούν ζύμωση από τη χλωρίδα του εντέρου παράγοντας λιπαρά οξέα

βραχείας αλύσου ως τελικά προϊόντα, τα οποία αποτελούν βασική πηγή ενέργειας για τα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου και επιπλέον είναι πρόδρομα γλυκονογένεσης, λιπογένεσης και σύνθεσης πρωτεϊνών και χοληστερόλης.

Πειραματικές μελέτες επιβεβαιώνουν τη σημαντική επίδραση της EMX και στην ανάπτυξη της περιφερικής ανοσίας χωρίς ωστόσο να είναι απόλυτα σαφείς οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το παραπάνω επιτυγχάνεται. Αξιοσημείωτη είναι ωστόσο, η αναφορά πρόσφατης μελέτης ότι διαλυτά συστατικά στοιχεία της EMX έχουν την ικανότητα εισχώρησης στην κυκλοφορία του αίματος.

Μελέτη σε ποντίκια με εντερικό αυλό στείρο μικροβίων ("germ-free") έδειξε μειωμένο αριθμό CD4+ στον εντερικό βλεννογόνο, μειωμένη παραγωγή κυτταροκινών, διαταραχή του λόγου Th1/Th2 και μειωμένη ικανότητα έκκρισης μικροβιοκτόνων ουσιών σε σχέση με ποντίκια με αποικισμένο εντερικό περιεχόμενο με φυσιολογική χλωρίδα, διαταραχές ωστόσο που αποκαταστάθηκαν με τον αποικισμό των ποντικών με το βακτήριο *Bacteroides fragilis*. Είναι επίσης γνωστό ότι τα μικρόβια που αποτελούν τη φυσιολογική μικροχλωρίδα του εντέρου εκκρίνουν αντιφλεγμονώδεις παράγοντες που εξισορροπούν πιθανές φλεγμονώδεις δρά-

Πίνακας 2. ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΩΝ ΜΕ ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ³⁰

Condition	Effect of probiotics as a group	Examples of probiotics with documented or promising efficacy
Acute gastroenteritis (treatment)	Approximately 1-day reduction in the duration of diarrhoea	ESPGHAN Strong recommendation ► <i>Lactobacillus</i> GG ► <i>S. boulardii</i> Weak recommendation ► <i>L. reuteri</i> DSM 17938
Antibiotic-associated diarrhoea (prevention)	Reduced risk	► <i>Lactobacillus</i> GG ► <i>S. boulardii</i>
Nosocomial diarrhoea (prevention)	Reduced risk	► <i>Lactobacillus</i> GG
Infections in children attending day care centres (prevention)	Reduced risk	Promising ► <i>Lactobacillus</i> GG ► <i>L. reuteri</i> DSM 17938
Allergy (prevention)	Reduced risk of eczema	WAO suggests the use of probiotics in select high-risk populations to reduce the risk of eczema; however, there is no clear indication regarding which probiotic(s) to use
NEC (prevention)	Reduced risk of NEC and mortality in infants who were born <1500 g	No clear indications from scientific societies regarding which probiotic strain(s) should be recommended
<i>H. pylori</i> infection	Reduced risk of side effects and increased eradication rate	No clear indications which strain(s) to use Promising ► <i>S. boulardii</i>
Infantile colic (management)	Reduced crying time	► <i>L. reuteri</i> DSM 17938 (documented in breastfed infants)
Abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders	Certain probiotics reduced intensity of pain (especially in patients with irritable bowel syndrome)	More studies are needed to identify beneficial strains. Promising ► <i>Lactobacillus</i> GG ► VSL#3
Induction of remission in ulcerative colitis	Limited evidence suggests that probiotics added to standard therapy may provide modest benefits	ESPGHAN/ECCO ► <i>E. coli</i> Nissle 1917 ► VSL#3
Induction of remission in Crohn's disease	Insufficient evidence	ECCO/ESPGHAN: not recommended
Functional constipation	Until more data are available, the use of probiotics should be considered investigational	ESPGHAN/NASPGHAN: not recommended

Szajewska H. What are the indications for using probiotics in children? *Arch Dis Child*. 2016 Apr;101(4):398-403.

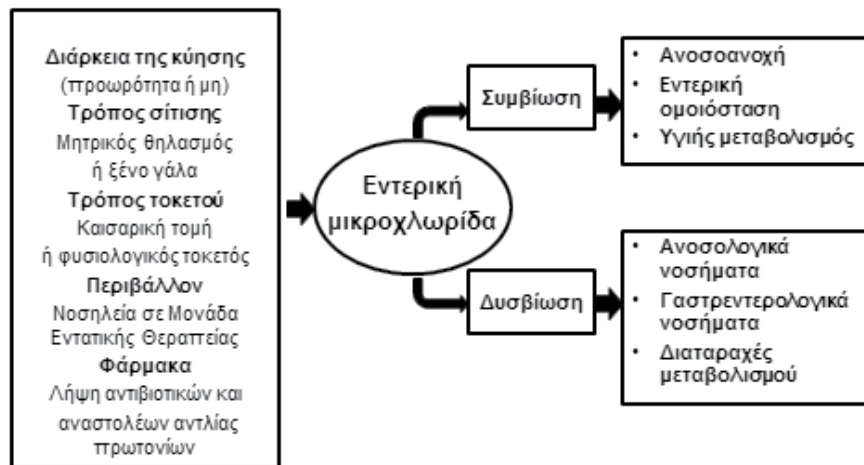
σεις παθογόνων μικροβίων με τα οποία συνυπάρχουν στον εντερικό αυλό, διατηρώντας έτσι την εντερική ομοιοστασία και τη *συμβίωση*, όρος ο οποίος υποδηλώνει μία εταιρική σχέση αμοιβαίας ωφελείας ανάμεσα στην ΕΜΧ και τον ξενιστή. Με τον όρο *δυσβίωση* εννοούμε τη διαταραχή της παραπάνω σχέσης και ισορροπίας μέσω της επίδρασης ποικίλων παραγόντων όπως είναι η διατροφή, η χρήση αντιβιοτικών κ.ά., με αποτέλεσμα την ανάπτυξη διαταραχών του μεταβολισμού, της ανοσίας και την εγκατάσταση χρόνιας φλεγμονής με απώτερες συνέπειες στην υγεία του ανθρώπου και προδιάθεση ανάπτυξης χρόνιων νοσημάτων όπως είναι η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, η ατοπία, τα φλεγμονώδη και τα λειτουργικά νοσήματα του

εντέρου, όπως επίσης και οι διαταραχές γνωστικών λειτουργιών, συναισθήματος και κοινωνικής συμπεριφοράς.

Εντερική μικροχλωρίδα και παχυσαρκία^{22,23}

Μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι η σύνθεση και η συμπεριφορά της ΕΜΧ στα παχύσαρκα ποντίκια διαφέρει σε σχέση με τα αδύνατα, με τα παχύσαρκα να είναι αποικισμένα με >50% περισσότερα Firmicutes σε σχέση με τα Bacteroidetes. Η μελέτη της εντερικής χλωρίδας παχύσαρκων παιδιών έδειξε να υπερτερούν τα *Staphylococcus*, ενώ αδύνατων παιδιών να υπερτερούν τα *Bifidobacteria*. Τα Firmicutes έχουν την ικανότητα να αυξάνουν την απορρόφηση και την αποθήκευ-

Πίνακας 3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑ ΤΟΥ ΒΡΕΦΟΥΣ ΚΑΤΑ ΤΟΥΣ ΠΡΩΤΟΥΣ ΜΗΝΕΣ ΤΗΣ ΖΩΗΣ³³



Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev.* 2015 Aug;73 Suppl 1:32-40.

ση της ενέργειας, να επιδρούν στα γονίδια του ξενιστή που σχετίζονται με τις παραπάνω διεργασίες, να ενεργοποιούν ενδοκρινικά κύτταρα και να ευοδώνουν τη χρόνια φλεγμονή μέσω των λιποπολυσακχαριτών. Ο συνδυασμός των παραπάνω παραγόντων οδηγεί στην υπερβαρότητα και την παχυσαρκία.

Ένα επιπλέον σημαντικό εύρημα είναι ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου διαδραματίζει ρόλο σημαντικότερο από τη διατροφή, καθώς μελέτες σε germ free (GF) ποντίκια, τα οποία αποικίστηκαν με την εντερική χλωρίδα παχύσαρκων ποντικών, έδειξαν ότι τα ποντίκια αυτά αναπτύσσουν παχυσαρκία ανεξάρτητα από το διαιτολόγιό τους. Ποντίκια που μεγάλωσαν σε περιβάλλον ελεύθερο μικροβίων είχαν 40% λιγότερο ολικό λίπος σώματος, ακόμα και εάν η θερμιδική πρόσληψη ήταν 29% μεγαλύτερη σε σχέση με τα ποντίκια που μεγάλωσαν με συμβατικό τρόπο. Δύο εβδομάδες μετά τον αποικισμό τους με μικρόβια του τυφλού αύξησαν κατά 57% το ολικό λίπος σώματος χωρίς να αυξηθεί η κατανάλωση φαγητού ή θερμίδων. Σύμφωνα δε, με άλλη μελέτη, η μεταμόσχευση κοπράνων από παχύσαρκα σε λεπτόσωμα ποντίκια GF προκαλεί αύξηση του σπλαχνικού λίπους κατά 20% σε σύγκριση με τη μεταμόσχευση κοπράνων από λεπτόσωμα ποντίκια μετά από μόλις 14 ημέρες.

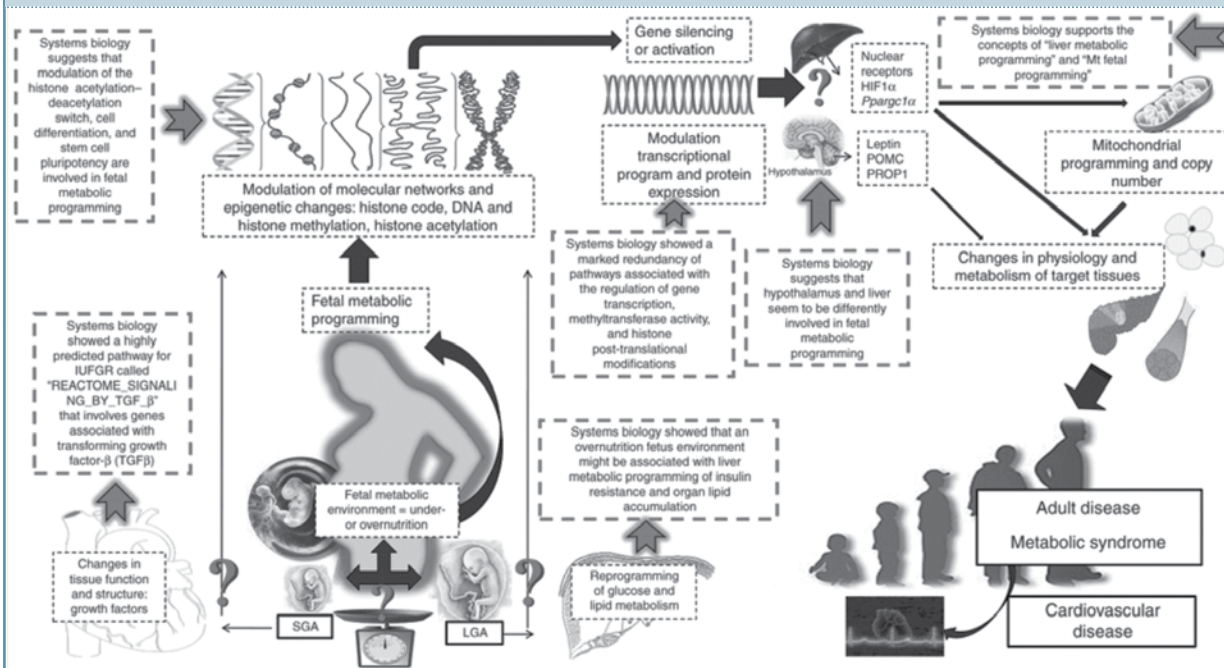
Η ανάπτυξη παχυσαρκίας έχει, επίσης, συσχετιστεί με

την καισαρική τομή²⁴, με ακόμη μεγαλύτερη συσχέτιση εάν τα παιδιά είχαν γεννηθεί από παχύσαρκες μητέρες. Συσχέτιση με την καισαρική τομή έχουν επίσης τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου ανεξάρτητα από το οικογενειακό ιστορικό, ο σακχαρώδης διαβήτης, η τροφική αλλεργία, το άσθμα και η ατοπική δερματίτιδα με μεγαλύτερη συσχέτιση επί θετικού ιστορικού ατοπίας στη μητέρα κ.α. Πρέπει να τονιστεί ωστόσο, ότι η παραπάνω συσχέτιση στηρίζεται σε μελέτες παρατήρησης και παρόλο που η δυσβίωση αποτελεί την πλέον αποδεκτή εξήγηση για τη σύνδεση του τρόπου γέννησης με την ανάπτυξη των παραπάνω νοσημάτων, ωστόσο, για να υποστηριχθεί επαρκώς η αιτιατή συσχέτισή τους απαιτείται περισσότερη έρευνα.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης παχυσαρκίας μειώνεται σημαντικά με το μητρικό θηλασμό²⁴ και όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια του θηλασμού τόσο μικρότερος ο κίνδυνος ανάπτυξης παχυσαρκίας.

Μικροχλωρίδα του εντέρου και ατοπία²⁶

Σε ό,τι αφορά την ανάπτυξη ατοπίας η οποία συναντάται κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες με καλές συνθήκες υγιεινής, έχει συσχετιστεί με τη μη πρώιμη έκθεση σε μικρόβια ή τα προϊόντα τους, τη διαταραγμένη εντερική χλωρίδα λόγω της αυξημένης συχνότητας γεννήσεων με καισαρική τομή, τη μείωση των ποσο-

Πίνακας 4. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ³⁴

Sookoian S, Gianotti TF, Burgueño AL, Pirola CJ. Fetal metabolic programming and epigenetic modifications: a systems biology approach. *Pediatr Res.* 2013 Apr; 73(4 Pt 2): 531-42

στών του μητρικού θηλασμού, την υπέρμετρη χρήση αντιβιοτικών, παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν την ισορροπημένη ανάπτυξη και ωρίμανση της εντερικής μικροχλωρίδας, επιδρώντας ανασταλτικά στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος και την επίτευξη ανοσιακής ανοχής, προκαλώντας με αυτό τον τρόπο προδιάθεση για ανάπτυξη αλλεργικής υπερευαισθησίας μετά την επαφή με τροφικά ή αεροαλλεργιογόνα.

Μελέτες έχουν δείξει διαφορές στη σύνθεση της EMX ανάμεσα στα παιδιά που αναπτύσσουν αλλεργικές εκδηλώσεις και στα υγιή^{27,28}. Συγκεκριμένα, τα βρέφη που αναπτύσσουν συμπτώματα αλλεργίας κατά τους πρώτους μήνες της ζωής παρουσιάζουν μειωμένη ποικιλομορφία της EMX σε σχέση με τα υγιή, με μείωση των *Bifidobacterium* και των εντεροκόκκων, ενώ με την πάροδο του χρόνου (μετά το δεύτερο χρόνο της ζωής), παρουσιάζουν περαιτέρω μείωση των

Bifidobacterium και *Lactobacillus* και παράλληλα αύξηση των *Bacteroidetes*.

Μικροχλωρίδα του εντέρου και ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ)

Σε ό,τι αφορά τα ΙΦΝΕ μελέτες έχουν δείξει μειωμένη ποικιλομορφία στη EMX των ασθενών σε σχέση με τους υγιείς, με λιγότερα μικρόβια του τύπου των *Firmicutes* (*bifidobacteria*, *lactobacilli* και *Faecalibacterium prausnitzii*) και αύξηση των προσκολλημένων στη βλέννη μικροβίων, χωρίς ωστόσο να έχει επιβεβαιωθεί η αιτιατή σχέση ανάμεσα στα παραπάνω και τη χρόνια φλεγμονή. Η ανεύρεση συγκεκριμένων γονιδίων που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των ΙΦΝΕ και η μελέτη των μηχανισμών της δράσης τους οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι άτομα που φέρουν κάποια από τα παραπάνω γονίδια αδυνατούν να επιτύχουν την κάθαρση του εντερικού επιθηλίου τους από τα επιβλαβή

μικρόβια που προάγουν τη φλεγμονή, ενώ η απώλεια της ανοσιακής ανοχής προς τα μικρόβια του εντερικού αυλού οδηγεί στην ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης.

Συμπέρασμα

Η ραγδαία ανάπτυξη της τεχνολογίας και η ταχύτητα της συσσώρευση γνώσης σε σχέση με τη σύνθεση της ΕΜΧ και τη δομή του ΕΜΒ αλλά και τις λειτουργικές δυνατότητες και τα χαρακτηριστικά τους, δημιουργούν την πεποίθηση ότι η περαιτέρω μελέτη της αλληλεπίδρασης μικροβιώματος - ξενιστή θα αποτελέσει τη βάση για την ανάδειξη βιοδεικτών αλλά και

νέων στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων για τη διαμόρφωση της ΕΜΧ και την πρόληψη ή/και αντιμετώπιση ποικίλων νοσημάτων. Προβιοτικά^{29,30}, πρεβιοτικά³¹, ένζυμα³², μεταμόσχευση μικροχλωρίδας κοπράνων και κόλπου, αντιμικροβιακά κ.ά. αναμένεται να δοκιμαστούν στο πλαίσιο του μικροβιακού προγραμματισμού (**Πίνακας 2**) για την επίτευξη της συμβίωσης και τη διατήρηση της ανοσιακής ανοχής. Ο μικροβιακός³³ μαζί με το μεταβολικό³⁴ προγραμματισμό (**Πίνακες 3-4**) κατά τις κρίσιμες περιόδους της ζωής αναμένεται να αποτελέσουν σημαντικούς παράγοντες που θα συμβάλλουν στη διαμόρφωση της σωματικής και ψυχικής υγείας του ατόμου. ■

ABSTRACT

Gut microbiome: how does it affect child health?

Alexandra Papadopoulou
Head of the Division of Gastroenterology and Hepatology,
First Department of Pediatrics, University of Athens
Athens Children's Hospital "Agia Sofia"

The human gastrointestinal microbiota represents a complex ecosystem that consists of more than 100 trillion microbes. The genes of the gut microbiota comprise the gut microbiome. The composition of gut microbiota varies from person to person as it is affected by factors such as age, sex, nutrition, drug administration etc and plays an important role in modulating nutrient absorption, energy metabolism, intestinal barrier function, immunity and in maintaining intestinal homeostasis and host health. Imbalance of the intestinal homeosta-

sis due to "dysbiosis", may predispose to chronic disorders such as obesity and metabolic syndrome, atopy, inflammatory and functional bowel diseases, mood disorders etc. The aim of the present review is to present the advances in knowledge on the development of the gut microbiota, the factors that may cause dysbiosis and imbalance of intestinal homeostasis, the long term consequences of this imbalance as well as the importance of microbial programming during the critical periods of life for maintaining human health and well-being.

KEY WORDS: Gut microbiome; gut microbiota, cesarean section, breast feeding, weaning, antibiotic use, microbial programming

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012 Sep 13; 489(7415): 220-30.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May 12; 473(7346): 174-80.
- Ferreira C, Veldhoen M. Host and microbes date exclusively. *Cell* 2012, 149: 1428-1430.
- Di Bella JM, Bao Y, Gloor GB, et al. High throughput sequencing methods and analysis for microbiome research. *Journal of microbiological methods*. 2013 Dec; 95(3): 401-14.
- Human Microbiome Project C A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012 Jun 14; 486(7402): 215-21.
- Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Backhed HK ET AL. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 2012, 150: 470-480.
- Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. *Front Pediatr*. 2015 Mar 5; 3: 17. doi: 10.3389/fped.2015.00017. eCollection 2015.
- Maria G Dominguez-Bello MG et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nature Medicine* 2016; 22: 250-253.
- Cabrea-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salmiinen S, Isolari E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012, 96: 544-551.
- Laursen MF, Andersen LB, Michaelsen KF, Mølgaard C, Trolle E, Bahl MI, Licht TR. Infant Gut Microbiota Is Driven by Transition to Family Foods Independent of Maternal Obesity. *mSphere*. 2016 Feb 10; 1(1). pii: e00069-15. doi: 10.1128/mSphere.00069-15.
- Antunes LC, Han J, Ferreira RB, Lolic P, Borchers CH, Finlay BB. Effect of antibiotic treatment on the intestinal metabolome. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55: 1494-1503.
- Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics*. 2015 Apr; 135(4): 617-26. doi: 10.1542/peds.2014-3407.
- Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008, 6:e280
- Schulfer A, Blaser MJ. Risks of Antibiotic Exposures Early in Life on the Developing Microbiome. *PLoS Pathog*. 2015 Jul 2; 11(7): e1004903. doi: 10.1371/journal.ppat.1004903. eCollection 2015.
- Ubeda C, Pamer EG. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol* 2012, 33: 459-466.
- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Pouillet JB, Massart S ET AL. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107: 14691-14696.
- Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: Friends or foes? *Nat Rev Immunol* 2010, 10: 735-744.
- Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005, 122: 107-118.
- Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, Zhou AY, Yu Y, Weiser JN. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med* 2010, 16: 228-231.
- Sekirov I, Russel SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010, 90: 859-904.
- Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, Versalovic J, Young V, Finlay BB. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe*. 2012 Nov 15; 12(5): 611-22. doi: 10.1016/j.chom.2012.10.012.
- Ley RE. Obesity and the human microbiome.

- Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 5-11.
23. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, and Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 15718-15723.
24. Darmasaelane K, Hyde MJ, Santhakumaran S, Gale C, Modi N (2014) Mode of Delivery and Offspring Body Mass Index, Overweight and Obesity in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9(2): e87896. doi:10.1371/journal.pone.0087896.
25. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2005 Sep 1; 162(5): 397-403.
26. Noverr MC, Huffnagle GB. The "microflora hypothesis" of allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1511-1520.
27. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 516-520.
28. Sjogren YM, Jenmalm MC, Bottcher MF, Bjorksten B, Sverremark-Ekstrom E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 518-526.
29. Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, Holt PR, Quigley EM, Sartor RB, Sherman PM, Mayer EA. Dairy & Food Culture Technologies, Centennial, Colorado, USA. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut.* 2013 May; 62(5): 787-96. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302504. Epub 2013 Mar 8.
30. Szajewska H. What are the indications for using probiotics in children? *Arch Dis Child.* 2016 Apr; 101(4): 398-403.
31. Lohner S, Küllenberg D, Antes G, Decsi T, Meerpohl JJ. Prebiotics in healthy infants and children for prevention of acute infectious diseases: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2014; 72: 523-31 *Nutr Rev.* 2014 Aug; 72(8): 523-31.
32. Szajewska H, Skórka A, Pieścik-Lech M. Fermented infant formulas without live bacteria: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2015 Nov; 174(11): 1413-20.
33. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev.* 2015 Aug; 73 Suppl 1: 32-40.
34. Sookoian S, Gianotti TF, Burgueño AL, Pirola CJ. Fetal metabolic programming and epigenetic modifications: a systems biology approach. *Pediatr Res.* 2013 Apr; 73(4 Pt 2): 531-42.

Απώλεια συνείδησης καρδιογενούς αιτιολογίας στα παιδιά

Δρ. Ευάγγελος Σ. Καρανάσιος

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Συντονιστής Διευθυντής ΕΚΑΣΚΑΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παροδική απώλεια συνείδησης με πτώση επί του εδάφους είναι αρκετά συχνή στα παιδιά. Έως και 15% των παιδιών βιώνουν ένα τέτοιο επεισόδιο μέχρι το τέλος της εφηβείας. Παρότι στη πλειονότητά τους είναι καλοήθους αιτιολογίας, ένα ποσοστό (4.37%) οφείλεται σε μάλλον σοβαρά καρδιακά αίτια με πιθανή πρόκληση αιφνιδίου θανάτου. Για το λόγο αυτό είναι σημαντικό να αποκλειστούν τυχόν καρδιακά αίτια. Ένα πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, καθώς και λεπτομερής αναφορά του επεισοδίου από το ίδιο το παιδί αλλά και

από παρόντες μάρτυρες, θα βοηθήσουν πολύ στη διαγνωστική προσέγγιση. Περαιτέρω εργαστηριακές εξετάσεις όπως ΗΚΓ, υπερηχοκαρδιογράφημα, μέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και όρθια θέση, Holter 24ώρου, μαγνητική τομογραφία καρδιάς ή και ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, ανάλογα με τα ευρήματα θα μας οδηγήσουν στη διάγνωση των πραγματικών αιτίων και την ανάλογη θεραπεία. Σκοπός της θεραπείας είναι η πρόληψη άλλων τέτοιων επεισοδίων και φυσικά η πρόληψη μελλοντικού αιφνιδίου θανάτου.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Απώλεια συνείδησης, πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, συγκοπή, αιφνίδιος θάνατος

Εισαγωγή

Απώλεια συνείδησης μικρής διάρκειας με συνοδό πτώση από την όρθια συνήθως θέση ή άλλως συγκοπτικό επεισόδιο, αναφέρεται σε ποσοστό έως και 15% των παιδιών πριν από το τέλος της εφηβείας.¹ Η αιτιολογία των επεισοδίων αυτών είναι στην πλειονότητα τους καλοήθους και οφείλονται σε διαταραχές του αγγειοκινητικού τόνου, λόγω μη αρμονικής συνεργασίας συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού αυτόνομου νευρικού συστήματος. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις οφείλονται σε υποκείμενη καρδιακή νόσο με κίνδυνο

ένα επεισόδιο απώλειας συνείδησης να οδηγήσει σε αιφνίδιο θάνατο. Σε αναδρομική μελέτη 480 παιδιών με συγκοπτικά επεισόδια, 21 παιδιά (ποσοστό 4.37%) είχαν υποκείμενη καρδιακή νόσο.^{2,3}

Η απώλεια συνείδησης λόγω καρδιακών αιτίων οφείλεται σε μεγάλη ελάττωση της καρδιακής παροχής, πτώση της αρτηριακής πίεσης και ελαττωμένη εγκεφαλική αιμάτωση. Τα υπεύθυνα καρδιακά αίτια μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο μεγάλες ομάδες. Στην πρώτη ομάδα περιλαμβάνονται νοσήματα, τα οποία προκαλούν αρρυθμίες και ιδιαίτερα ταχυαρρυθμίες,

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Δρ Καρανάσιος Ευάγγελος

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, E-mail: eskaranasios@gmail.com

ενώ συγκοπτικά επεισόδια σε παιδιά λόγω βραδυκαρδίας είναι σπάνια.⁴ Οι ταχυαρρυθμίες μπορούν να προκληθούν σε φυσιολογική ανατομικά καρδιά, σε έδαφος ηλεκτρικών διαταραχών των μυοκαρδιακών κυττάρων ή σε καρδιακές παθήσεις όπως η μυοκαρδίτιδα ή σε συγγενείς καρδιοπάθειες. Στη δεύτερη ομάδα περιλαμβάνονται καρδιακές παθήσεις με παθολογική ανατομία, όπως σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας, οι οποίες προκαλούν απώλεια συνείδησης λόγω μηχανικής ελάττωσης της καρδιακής παροχής ιδίως στην άσκηση.

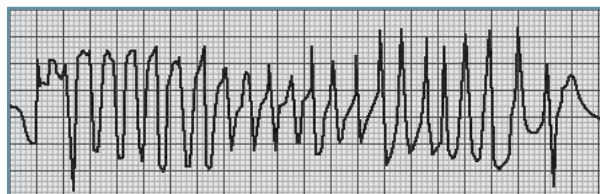
Παρότι σπανίως λιποθυμικά επεισόδια καρδιογενούς αιτιολογίας οδηγούν σε αιφνίδιο θάνατο, παραθέτονται ορισμένα στατιστικά στοιχεία από τη βιβλιογραφία, όσον αφορά τον κίνδυνο θνητότητας λόγω κοιλιακής ταχυκαρδίας σε παιδιά⁵:

- Στον γενικό πληθυσμό ηλικίας 1-18 ετών: 0.00001 περιστατικά/ασθενή/έτος
- Σύνδρομο μακρού QT: 0.001 περιστατικά/ασθενή/έτος
- Σύμπλοκες ή κυανωτικές καρδιοπάθειες: 0.03 περιστατικά/ασθενή/έτος.

Η διαγνωστική προσέγγιση ενός ασθενούς με συγκοπτικό επεισόδιο περιλαμβάνει τη λήψη λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού. Επίσης, θα πρέπει να έχουμε υπ' όψιν τα κάτωθι:⁶

- Η παρατεταμένη ορθοστασία παραπέμπει σε αγγειοκινητικής αιτιολογίας επεισόδια
- Η συγκοπή κατά την κόπωση είναι συνηθέστατα καρδιογενούς αιτιολογίας
- Η εμφάνιση πρόδρομων συμπτωμάτων (ζάλη, ναυτία, εφίδρωση) παραπέμπει σε αγγειοκινητικής αιτιολογίας επεισόδια.
- Η ύπαρξη εκλυτικών αιτιών (πόνος, συναισθηματικό stress, ακουστικά ερεθίσματα) παραπέμπει σε πρωτοπαθείς ηλεκτρικές διαταραχές του μυοκαρδίου (λόγω διαταραχών των διαύλων ιόντων Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ στην κυτταρική μεμβράνη).

Από τις εργαστηριακές εξετάσεις α) το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) ηρεμίας είναι διαγνωστικό σε παθήσεις όπως το σύνδρομο Brugada και το σύνδρομο μακρύ QT, β) το υπερηχοκαρδιογράφημα συμβάλει στη διάγνωση και εκτίμηση υποκείμενων ανατομικών καρδιακών παθήσεων (όπως συγγενείς καρδιοπάθειες, μυοκαρδιοπάθειες), γ) η μέτρηση της αρτηριακής πίε-



Εικόνα 1: Πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία τύπου *torsades de pointes*

σης στην ύπτια και όρθια θέση βοηθά στην ανίχνευση ορθοστατικής υπότασης, δ) το Holter καρδιακού ρυθμού συμβάλει στην ανίχνευση καρδιακών αρρυθμιών κατά τη διάρκεια ενός 24ώρου ή περισσότερο, ε) η δοκιμασία κόπωσης, στην οποία η εμφάνιση ή εξαφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών στις υψηλές καρδιακές συχνότητες, είναι διαγνωστική κακοήθους ή καλοήθους αρρυθμίας, στ) η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (MRI) είναι διαγνωστική σε ύπαρξη φλεγμονώδους διεργασίας του μυοκαρδίου (οξεία μυοκαρδίτιδα) ή μόνιμων βλαβών (αρρυθμιογόνος δεξιά κοιλία) και τέλος ζ) η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη είναι απαραίτητη για τη διερεύνηση του μηχανισμού παραγωγής των ταχυαρρυθμιών και τη χαρτογράφηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς.

Αίτια:

1. Σύνδρομο μακρού QT (Long QT syndrome):

Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην επαναπόλωση των μυοκαρδιακών κυττάρων, η οποία εμφανίζεται στο ΗΚΓ- ηρεμίας σαν παράταση - επιμήκυνση του διαστήματος QT. Η ανωτέρω βλάβη σε δομικά φυσιολογική καρδιά, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης μιας μορφής πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας, που ονομάζεται *torsades de pointes*, η οποία μπορεί να εκφυλιστεί σε κοιλιακή μαρμαρυγή και θάνατο.

Η **πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία τύπου torsades de pointes** είναι κοιλιακή ταχυκαρδία, δηλαδή η αρρυθμιογόνος εστία ή το αρρυθμιογόνο κύκλωμα εντοπίζεται σε τμήμα της δεξιάς ή της αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα την ασύγχρονη ενεργοποίηση των κοιλιών και τη διεύρυνση του συμπλέγματος QRS στο ΗΚΓ. Η εν λόγω ταχυκαρδία παρουσιάζει συχνότητα μεγαλύτερη των 100 σφ./min (συνήθως 160 – 250 σφ./min), με περιοδική κυκλική αλλαγή του ηλεκτρικού άξονα του συμπλέγματος QRS, διακύμανση της μορφολογί-

ας του και άνισα R-R διαστήματα (**εικόνα 1**). Οι αιχμές του συμπλέγματος QRS φαίνεται να περιστρέφονται γύρω από την ισοηλεκτρική γραμμή, όπως περιγράφει και η ονομασία της *torsades de pointes-twisting of the points-περιστροφή των σημείων*.⁷ Συνήθως είναι μικρής διάρκειας και τερματίζεται αυτόματα, μπορεί όμως να εκφυλιστεί σε κοιλιακή μαρμαρυγή, η οποία χαρακτηρίζεται από ακανόνιστο ρυθμό με ύπαρξη κυματιδίων και συχνότητα 150-500/min. Δεν αναγνωρίζονται τα γνωστά επάρματα του ΗΚΓ (P, QRS, T) και αν δεν αναταχθεί μέσα σε 3-5 min έχει μοιραία κατάληξη (**εικόνα 2**).

Το διάστημα QT μετράται στην απαγωγή II του ΗΚΓ από την αρχή του συμπλέγματος QRS μέχρι το τέλος του κύματος T (**εικόνα 3**). Επειδή, όμως, επηρεάζεται από την καρδιακή συχνότητα, συνήθως χρησιμοποιείται το διορθωμένο QT βάσει της συχνότητας, το QTc, το οποίο μετράται με τον κάτωθι τύπο (*Bazett's formula*):

$QTc = QT / \text{τετραγωνική ρίζα του αμέσως προηγούμενου διαστήματος RR σε msec.}$

Παθολογικό είναι το διάστημα QTc, όταν είναι μεγαλύτερο από 470 msec στα αγόρια και 480 msec στα κορίτσια.

Το σύνδρομο μακρού QT είναι συγγενές ή επίκτητο. Το συγγενές οφείλεται σε μεταλλάξεις εντοπισμένες σε περισσότερα από 7 γονίδια. Οι κυριότεροι όμως τύποι είναι οι κάτωθι τρείς:

LQT1: αντιστοιχεί στο 40-50% των περιπτώσεων και οφείλεται σε μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 11.

LQT2: αντιστοιχεί στο 35-45%, οφείλεται σε μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 7 και αφορούν τους διαύλους K⁺.

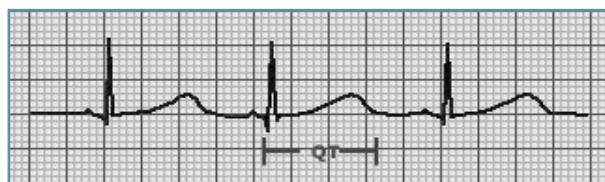
LQT3: αντιστοιχεί στο 8-10%, οφείλεται σε μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 3 και αφορούν τους διαύλους Na⁺.

Δύο κλινικά σύνδρομα έχουν περιγραφεί με συγγενές μακρύ QT, το *σύνδρομο Romano-Ward* κληρονομούμενο με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και το ολιγότερο συχνό *σύνδρομο Jervell-Lange-Nielsen* κληρονομούμενο με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα συνοδευόμενο με κώφωση.

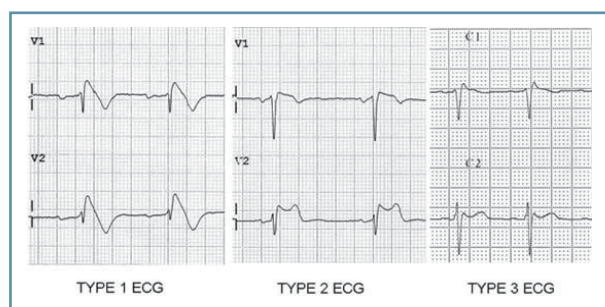
Η έναρξη κοιλιακής ταχυκαρδίας μπορεί να προκληθεί στην έντονη άσκηση ή κολύμβηση στον τύπο **LQT1**, ενώ παρατηρείται κατά τον ύπνο ή την ηρεμία στον τύπο **LQT3**. Στον τύπο **LQT2** μπορεί να προκληθεί μετά από κουδούνισμα τηλεφώνου ή ξυπνητηριού.



Εικόνα 2: Κοιλιακή μαρμαρυγή



Εικόνα 3: Διάστημα QT στο ΗΚΓ ηρεμία στην απαγωγή II



Εικόνα 4: Οι τρεις ηλεκτροκαρδιογραφικοί τύποι του συνδρόμου Brugada

Το επίκτητο μακρύ QT είναι αποτέλεσμα χορήγησης φαρμάκων, όπως αντιαρρυθμικά της ομάδας Ia και III, αντιϊσταμινικά και άλλων. Επίσης μπορεί να εμφανιστεί σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία ή υποασβεστιαίμία.^{8,9}

2. Σύνδρομο Brugada:

Το σύνδρομο Brugada συνοδεύεται από μία χαρακτηριστική εικόνα στις τρεις προκάρδιες απαγωγές του ΗΚΓ (V₁, V₂, V₃) και αυξημένο κίνδυνο απώλειας συνείδησης και αιφνιδίου θανάτου. Ο αιφνίδιος θάνατος μπορεί δυστυχώς να είναι η πρώτη εκδήλωση του συνδρόμου στο 1/3 των περιπτώσεων. Απώλεια συνείδησης οφειλόμενη σε αρρυθμολογικά αίτια (πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία-μαρμαρυγή) είναι σπάνια στα παιδιά, εμφανιζόμενη συνήθως μεταξύ των ηλικιών 22 και 65 ετών. Έχει όμως παρουσιαστεί και σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των τριών ετών, είναι δε πολύ πιθανό

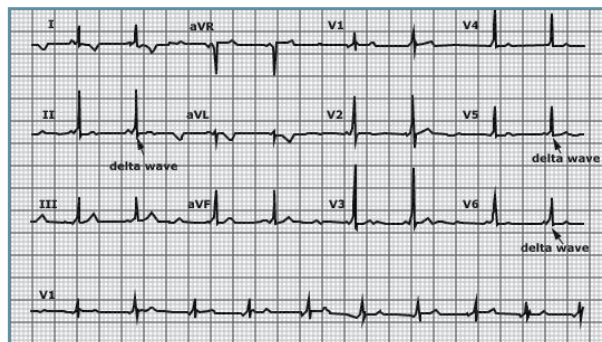
να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια εμπύρετων καταστάσεων.^{10,11,12}

Στο ΗΚΓ παρατηρείται στις τρεις προκάρδιες απαγωγές μία ανύψωση του τμήματος ST δίνοντας την εντύπωση ενός ψευδο-αποκλεισμού του δεξιού σκέλους του δεματίου του His. Όπως βλέπουμε στην εικόνα 4 μπορεί να εμφανιστούν τρεις μορφολογικές αλλοιώσεις του συμπλέγματος QRS-T. Στον κλασικό τύπο 1 παρατηρείται ανύψωση του τμήματος ST (> 2mm) με κατιούσα φορά προς την ισοηλεκτρική γραμμή, συνοδευόμενο από ένα αρνητικό κύμα T (cover type Brugada pattern). Στους άλλους δύο τύπους, 2 και 3, το τμήμα ST μετά από μία αρχική ανύψωση πέφτει και ανυψώνεται εκ νέου δημιουργώντας μία εικόνα «σαμαριού» (saddle back Brugada pattern).

Στα παιδιά η εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας και πιθανής απώλειας συνείδησης είναι πιθανόν να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια εμπύρετων καταστάσεων, γι' αυτό συνιστάται σε παιδιά με διαγνωσμένο σύνδρομο Brugada να γίνεται άμεση χρήση αντιπυρετικών για την αποφυγή τέτοιων επεισοδίων. Πέντε στα δέκα παιδιά τα οποία παρουσίασαν συγκοπτικό επεισόδιο είχαν πυρετό την περίοδο αυτή¹¹. Αξίζει εδώ να αναφερθεί η περίπτωση ενός αγοριού 3 ετών το οποίο κατά την νοσηλεία του στο Γ.Π.Νοσοκομείου της Κέρκυρας με εμπύρετο, παρουσίασε κοιλιακή ταχυκαρδία, η οποία ανατάχθηκε ηλεκτρικά. Στο ΗΚΓ ηρεμίας μετά την ανάταξη διαπιστώθηκε εικόνα συνδρόμου Brugada. Τρεις μήνες μετά το παιδί επανεμφάνισε κοιλιακή ταχυκαρδία τύπου *torsades de pointes* πάλι σε έδαφος εμπύρετου. Μετά τη νοσηλεία στην καρδιολογική κλινική του Νοσοκομείου μας συστήθηκε και τοποθετήθηκε μόνιμος επικαρδιακός απινιδωτής.

Σε γενετικό έλεγχο βρέθηκαν, σε ποσοστά κυμαινόμενα από 18 έως 30%, μεταλλάξεις στο χρωματόσωμα 3 και ειδικά στο γονίδιο SCN5A σχετικό με τη λειτουργία των διαύλων Na⁺. Στην δεξιά κοιλία της καρδιάς και ιδιαίτερα στις επικαρδιακές στιβάδες, παρατηρούνται περιοχές με φυσιολογική λειτουργία των διαύλων Na⁺ και περιοχές με παθολογική, γεγονός που δημιουργεί ετερογένεια στην ανερέθιστη περίοδο των μυοκαρδιακών κυττάρων και συνθήκες παραγωγής πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας.

Η διάγνωση του συνδρόμου Brugada είναι συχνά δύσκολη. Θα στηριχθεί αφενός στα ηλεκτροκαρδιογρα-



Εικόνα 5: ΗΚΓ παιδιού με σύνδρομο WPW με το χαρακτηριστικό κύμα δ στην αρχή του συμπλέγματος QRS

φικά ευρήματα αφετέρου δε σε κλινικά ευρήματα. Ένα από τα κάτωθι σε συνδυασμό με τις τυπικές αλλοιώσεις στο ΗΚΓ θέτει ισχυρή υποψία της νόσου:

α) επεισόδιο κοιλιακής ταχυκαρδίας, β) ιστορικό αιφνιδίου θανάτου σε συγγενή ηλικίας < 45 ετών, γ) τυπικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις σε συγγενείς, δ) πρόκληση κοιλιακής ταχυκαρδίας σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, ε) συγκοπτικό επεισόδιο αποδιδόμενο σε ταχυαρρυθμία.

Επίσης ο γενετικός έλεγχος θα βοηθήσει στην ταυτοποίηση της διάγνωσης.

3. Σύνδρομο προδιέγερσης:

Μία άλλη αιτία πρόκλησης απώλειας συνείδησης αρρυθμιολογικής αιτιολογίας είναι το σύνδρομο προδιέγερσης, όπως το *Wolff-Parkinson-White*, υπεύθυνο για 3.6% των αιφνιδίων θανάτων σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες.¹³

Το σύνδρομο Wolff-Parkinson-White οφείλεται στην παρουσία του δεματίου Kent, ενός δεματίου που συνδέει τον αριστερό ή δεξιό κόλπο με την αντίστοιχη κοιλία της καρδιάς. Έτσι το ηλεκτρικό ερέθισμα που παράγεται στο φλεβοκόμβο και άγεται από τους κόλπους στις κοιλίες με το ερεθισματοαγωγό σύστημα της καρδιάς, έχει έναν ακόμη δρόμο αγωγής από τους κόλπους στις κοιλίες ή και ανάστροφα μέσω του δεματίου Kent.

Στο ΗΚΓ παρατηρούμε α) βραχύ διάστημα PR < 0.12 sec, β) διευρυμένο σύμπλεγμα QRS, διότι το ηλεκτρικό ερέθισμα μεταδίδεται τόσο από το φυσιολογικό σύστημα αγωγής όσο και από το δεμάτιο του Kent και γ) παρουσία μιας κόμβωσης, ονομαζόμενη «κύμα δ» στην αρχή του QRS όπως φαίνεται στην **εικόνα 5**.

Το σύνδρομο είναι υπεύθυνο για υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες στα παιδιά με υψηλή κοιλιακή συχνότητα > 220σφ/μιν. Σπανίως μπορεί να εκφυλιστεί σε κοιλιακή μαρμαρυγή και αιφνίδιο θάνατο λόγω αγωγής των ερεθισμάτων στις κοιλίες μέσω του έκτοπου δεματίου.

Μπορούμε να εντοπίσουμε τα παιδιά με σύνδρομο WPW και αυξημένο κίνδυνο συγκοπής και αιφνίδιου θανάτου;

Η δοκιμασία κόπωσης μπορεί να μας βοηθήσει αρχικά. Εξαφάνιση της προδιέγερσης, δηλαδή του κύματος δ, στις υψηλές καρδιακές συχνότητες συνοδεύεται με μικρό κίνδυνο. Παραμονή όμως του κύματος δ στις υψηλές συχνότητες έχει υψηλή ευαισθησία (96%) και ειδικότητα (80%) στον εντοπισμό παιδιών με υψηλό κίνδυνο κοιλιακής μαρμαρυγής και θάνατο¹⁴. Παιδιά με ιστορικό συγκοπτικών επεισοδίων ή επεισόδια υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας με αιμοδυναμική αστάθεια ή αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου συνιστάται να υποβληθούν σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και κατάλυση του δεματίου με υψίσυχο ρεύμα (*ablation*).

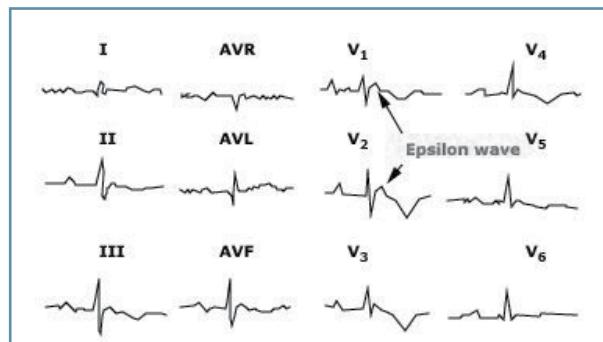
4. Συγγενές βραχύ QT (Short QT):

Το σύνδρομο αυτό, πρωτοπεριγράφηκε στη βιβλιογραφία το 2000, οφείλεται σε μεταλλάξεις σε έξη διαφορετικά γονίδια που σχετίζονται με διαύλους ιόντων στην κυτταρική μεμβράνη και είναι υπεύθυνο για συγκοπτικά επεισόδια και αιφνίδιους θανάτους στα παιδιά.

Στο ΗΓΚ παρατηρείται βράχυνση του διαστήματος QT, το οποίο κυμαίνεται από 220 έως 360 msec, απουσία του τμήματος ST και ψηλά και οξυκόρυφα κύματα T στις προκάρδιες απαγωγές. Η παρουσία όμως μόνο του βραχέος QT διαστήματος δεν είναι διαγνωστικό εύρημα, διότι αυτό συμβαίνει στο 2% του πληθυσμού. Το εν λόγω εύρημα πρέπει να συνεκτιμηθεί με το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό και γενετική εξέταση¹⁵.

5. Αρρυθμιογόνος δεξιά κοιλιακή μυοκαρδιοπάθεια (Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – ARVC):

Η κλινική αυτή οντότητα, η οποία συχνά διαφεύγει της πρώιμης διάγνωσης, χαρακτηρίζεται από κοιλιακές αρρυθμίες και κοιλιακή ταχυκαρδία και αποτελεί σημαντική αιτία απώλειας συνείδησης και αιφνίδιου θανάτου σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Σε μελέτη της Βό-



Εικόνα 6: ΗΓΚ παιδιού με ARVC με το χαρακτηριστικό κύμα Ε στο τέλος του συμπλέγματος QRS.

ρειας Ιταλίας είναι υπεύθυνη για το 11% του συνόλου των αιφνιδίων θανάτων σε νεαρούς ενήλικες και για το 22% των αιφνιδίων θανάτων σε αθλητές.¹⁶

Η ARVC χαρακτηρίζεται μακροσκοπικά από την ύπαρξη ουλής στο ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας, λόγω σταδιακής αντικατάστασης των μυοκαρδιακών κυττάρων από λιπώδη ή ινολιπώδη ιστό. Αυτό προκαλεί διαταραχές συσταλτικότητας και τελικά διάταση και σφαιροειδή διαμόρφωση της δεξιάς κοιλίας. Επίσης, το ελεύθερο τοίχωμα αυτής είναι ιδιαίτερα λεπτό. Οι βλάβες αυτές μπορεί επίσης να επεκταθούν σε μέρος της αριστερής κοιλίας και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η συχνότητα εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό ενηλίκων είναι περίπου 1/1000, ενώ στα παιδιά είναι άγνωστη.

Τα παιδιά με ARVC στην πλειονότητα τους είναι ασυμπτωματικά. Η διάγνωση μπορεί να τεθεί από το ΗΓΚ, όπου έχουμε την εμφάνιση του χαρακτηριστικού κύματος Ε στο τέλος του συμπλέγματος QRS (εικόνα 6), από το υπερηχοκαρδιογράφημα, όπου η δεξιά κοιλία είναι διατεταμένη με λέπτυνση του ελεύθερου τοιχώματος, από κοιλιακές αρρυθμίες σε Holter 24ώρου και από το θετικό οικογενειακό ιστορικό.

Παρότι τα αρρυθμιολογικά επεισόδια συμβαίνουν στη συνήθη δραστηριότητα, η έντονη άσκηση μπορεί να είναι εκλυτικό αίτιο, πιθανώς λόγω αύξησης του τοιχωματικού stress στην δεξιά κοιλία. Συνεπώς συνιστάται στα παιδιά αυτά να απέχουν από ανταγωνιστικά αθλήματα.

Μία ιδιαίτερη μορφή οικογενούς αρρυθμιογόνου μυοκαρδιοπάθειας της δεξιάς κοιλίας είναι «**η νόσος της Νάξου**» η οποία ενδημεί στο ομώνυμο νησί.^{17,18}

Η πάθηση κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και σχετίζεται με μεταλλάξεις των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της πλακοσφαιρίνης ή δεσμοπλακίνης. Οι δύο αυτές πρωτεΐνες είναι απαραίτητες για την ομαλή λειτουργία των μυοκαρδιακών κυττάρων. Οι ασθενείς παρουσιάζουν χαρακτηριστικό βοστρυχοειδές τριχωτό κεφαλής και παλαμιαία-πελματιαία κερατοδερμία χωρίς επιδερμόλυση.

6. Κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία:

Η κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, η οποία μπορεί να προκληθεί μετά από κάποιο συναισθηματικό ή φυσικό stress. Δύναται να εκφυλιστεί σε κοιλιακή μαρμαρυγή προκαλώντας απώλεια συνείδησης και πιθανό θάνατο. Στο ΗΚΓ ηρεμίας τα παιδιά έχουν φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό ή φλεβοκομβική βραδυκαρδία. Η κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, ενώ μπορεί να προκληθεί στην δοκιμασία κόπωσης ή μετά χορήγηση κατεχολαμινών, δεν μπορεί να προκληθεί σε μία ηλεκτροφυσιολογική μελέτη.

Παιδιά με την ανωτέρω αρρυθμία είτε έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό είτε παρουσιάζονται σποραδικά λόγω μεταλλάξεων.¹⁹

7. Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια – Hypertrophic cardiomyopathy - HCM:

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι σχετικά συχνή, κληρονομούμενη με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, με συχνότητα 1/500 στο γενικό πληθυσμό. Η πάθηση οφείλεται σε γενετικές διαταραχές των πρωτεϊνών του σαρκομερίου του καρδιακού μυός, και έχουν παρατηρηθεί πάνω από 150 μεταλλάξεις.

Χαρακτηρίζεται από ασύμμετρη υπερτροφία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ή συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής ή/και της δεξιάς κοιλίας. Στην Ιαπωνία το 25% των ασθενών παρουσιάζει υπερτροφία της κορυφής της αριστερής κοιλίας. Ιστολογικά διαπιστώνονται διαταραχές στην διάταξη των μυοκαρδιακών ινών και ουλές, τα οποία είναι υπεύθυνα για τις διαταραχές στη συστολική και διαστολική λειτουργία των κοιλιών, την πρόκληση κοιλιακών αρρυθμιών και συγκοπτικών επεισοδίων.²⁰

Είναι η συχνότερη αιτία συγκοπής στην άσκηση. Οι μηχανισμοί που συμβάλουν σ' αυτό είναι α) σημαντικού βαθμού στένωση στον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας λόγω της υπερτροφίας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, β) ισχαιμία κατά την άσκηση και γ) πρόκληση κοιλιακής ταχυκαρδίας.

8. Διατατική μυοκαρδιοπάθεια – Dilated cardiomyopathy - DCM:

Χαρακτηρίζεται από διάταση και ελάττωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας ή και των δύο κοιλιών και καταλήγει σε καρδιακή ανεπάρκεια ή απώλεια συνείδησης και αιφνίδιο θάνατο σε έδαφος κοιλιακής ταχυκαρδίας-μαρμαρυγής.

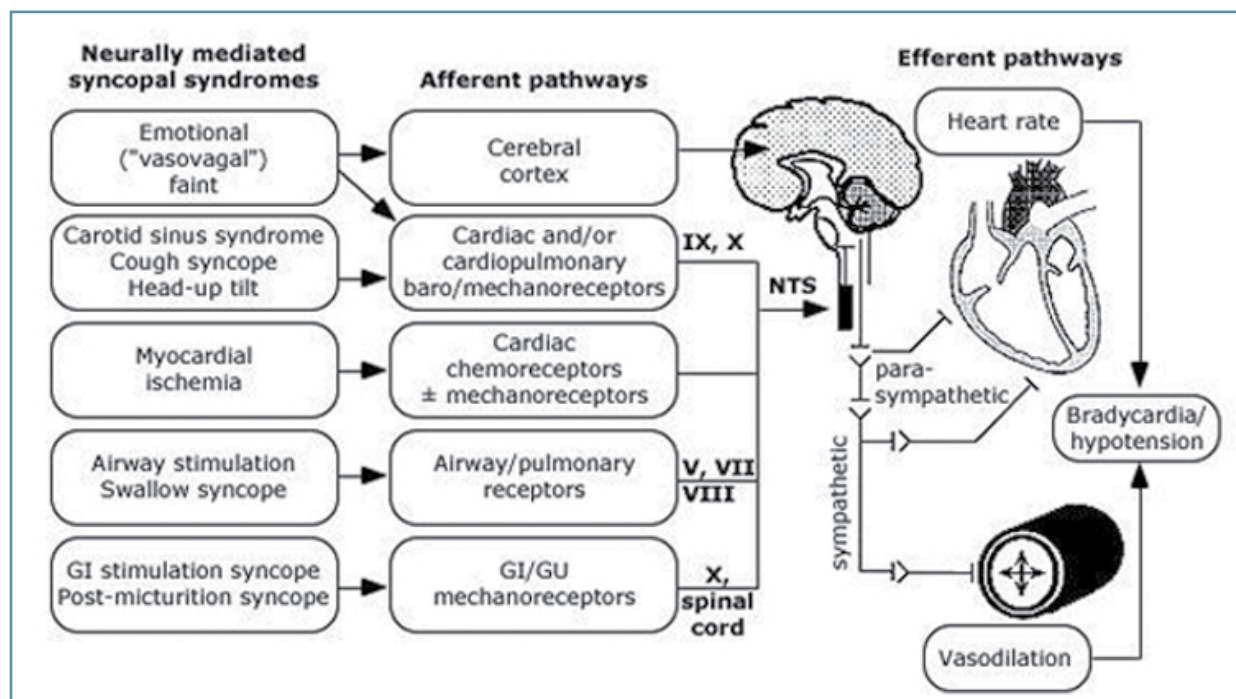
Διακρίνουμε α) την ιδιοπαθή διατατική μυοκαρδιοπάθεια, β) τη μυοκαρδιοπάθεια μετά από οξεία ιογενή μυοκαρδίτιδα, γ) μετά από σοβαρή αναιμία, δ) διατατική μυοκαρδιοπάθεια σε έδαφος νευρομυϊκών νοσημάτων (νόσος Duchenne, Becker), μεταβολικών ή νοσημάτων του συνδετικού ιστού και ε) διατατική μυοκαρδιοπάθεια οφειλόμενη σε τοξική επίδραση ουσιών (αλκοόλ) ή φαρμάκων (ανθρακυκλίνες).

Η πάθηση οφείλεται στη συνδυασμένη επίδραση α) γενετικών παραγόντων, β) ανοσολογικών διαταραχών και γ) προσβολή του μυοκαρδίου από ιούς ή κυτταροτοξικούς παράγοντες. Στο 35% των ασθενών η διατατική μυοκαρδιοπάθεια είναι οικογενής, μεταβιβαζόμενη με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα.^{21,22}

9. Οξεία μυοκαρδίτιδα:

Απώλεια συνείδησης-συγκοπή μπορεί να συμβεί σε παιδιά με οξεία μυοκαρδίτιδα σαν αποτέλεσμα μεγάλης πτώσης της λειτουργικότητας των κοιλιών ή κοιλιακές αρρυθμίες. Η μυοκαρδίτιδα, φλεγμονώδης πάθηση του μυοκαρδίου, στην πλειονότητα των περιπτώσεων οφείλεται σε ιογενείς λοιμώξεις (συνήθως ιούς Coxsackie, αδενοϊούς), αλλά και σε λοιμώξεις από μικρόβια, παράσιτα και σε φάρμακα ή τοξίνες. Η μυοκαρδίτιδα ευθύνεται για 20% των αιφνιδίων θανάτων σε ασθενείς ηλικίας < 40 ετών.

Στην οξεία φάση παρατηρείται αύξηση των μυοκαρδιακών ενζύμων (CPK-MB, τροπονίνη) ενδεικτικά μυοκαρδιακής βλάβης και θετικά ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία καρδιάς συμβατά με φλεγμονώδεις διεργασίες και οίδημα του μυοκαρδίου.²³



Εικόνα 7: Μηχανισμοί πρόκλησης της κοινής λιποθυμίας

10. Συγγενείς καρδιοπάθειες:

Παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες, αλλά και εκείνα που έχουν υποβληθεί σε ολική διόρθωση ή ανακουφιστική χειρουργική αντιμετώπιση, μπορεί να εμφανίσουν συγκοπτικά επεισόδια. Περισσότερες πιθανότητες έχουν τα παιδιά με χειρουργική διόρθωση τετραλογίας *Fallot*, μετάθεσης των μεγάλων αρτηριών και στένωσης αορτής λόγω κοιλιακών αρρυθμιών.

Επίσης, εδώ να αναφέρουμε και τις κυανωτικές κρίσεις παιδιών με τετραλογία *Fallot*, οι οποίες συνήθως παρατηρούνται το 2^ο με 3^ο μήνα ζωής. Οφείλονται σε σπασμό του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας και αύξηση της διαφυγής αίματος από δεξιά → αριστερά. Στις κυανωτικές κρίσεις έχουμε επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας κυάνωσης, νωθρότητα, απώλεια συνείδησης, σπασμούς, εγκεφαλική βλάβη και τέλος κατάληξη του ασθενούς. Για την αντιμετώπισή τους τοποθετούμε το παιδί σε γονατοστηθική θέση και εν συνεχεία χορηγούμε οξυγόνο, μορφίνη, β-αναστολείς και περιφερικά αγγειοσυσπαστικά.

11. Βαλβιδική στένωση αορτής:

Αν και τα παιδιά με στένωση αορτής είναι στην πλειο-

νότητα τους ασυμπτωματικά, σε περιπτώσεις σοβαρής στένωσης μπορεί το συγκοπτικό επεισόδιο να αποτελέσει την πρώτη κλινική εκδήλωση. Σχεδόν 5% των παιδιών με σοβαρού βαθμού στένωση αορτής με συνοδό ή χωρίς ανεπάρκεια αυτής εμφανίζουν αιφνίδιο θάνατο σε ηλικία συνήθως > 10 ετών.²⁴

Τα συγκοπτικά επεισόδια εμφανίζονται συνήθως μετά από άσκηση και οφείλονται α) σε πτώση της αρτηριακής πίεσης και ελάττωση της αιμάτωσης του εγκεφάλου, β) αδυναμία αύξησης της καρδιακής παροχής με την άσκηση και γ) σε εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία.

12. Πνευμονική υπέρταση:

Παιδιά με ιδιοπαθή αλλά κυρίως με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση και δεξιο-αριστερή διαφυγή (*Eisenmenger Syndrome*) μπορεί σπανίως να εκδηλώσουν απώλεια συνείδησης λόγω σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας.

Τέλος θα αναφέρουμε δύο αιτίες απώλειας συνείδησης καλοήθους αιτιολογίας που οφείλονται σε αντιδράσεις του αγγειοκινητικού τόνου.

13. Νευροκαρδιογενής συγκοπή ή κοινή λιποθυμία:

Είναι η συχνότερη αιτία απώλειας συνείδησης στα παιδιά με ποσοστό μεγαλύτερο από 50%²⁵. Συνήθως συνοδεύεται από πρόδρομα συμπτώματα, όπως ζάλη, αλλαγές στην όραση, ναυτία, εφίδρωση, ωχρότητα. Μπορεί να προκληθεί μετά από παρατεταμένη ορθοστασία, συναισθηματικό ή σωματικό stress ή μέσω αντανακλαστικών (κατά την ούρηση, κατάποση, χτένισμα).

Όπως βλέπουμε στην **εικόνα 7**, μετά από ένα συναισθηματικό ή φυσικό ερέθισμα (φόβος, θυμός, κόπωση) μέσω του εγκεφάλου έχουμε αύξηση του τόνου του παρασυμπαθητικού και πρόκληση βραδυκαρδίας έως ασυστολίας, ενώ μέσω του συμπαθητικού περιφερική αγγειοδιαστολή και υπόταση. Ο συνδυασμός της βραδυκαρδίας και υπότασης οδηγούν σε πτώση της καρδιακής παροχής και ελάττωση της εγκεφαλικής αιμάτωσης. Η διάγνωση τίθεται εξ αποκλεισμού όλων των άλλων αιτιών απώλειας συνείδησης.

Σε περιπτώσεις με συχνά επαναλαμβανόμενα επεισόδια ή επεισόδια υψηλού κινδύνου το παιδί μπορεί να υποβληθεί στη δοκιμασία ανάκλισης – *Tilting test*. Στη δοκιμασία αυτή το παιδί τοποθετείται σε τραπέζι υπό γωνία 60-85° με το οριζόντιο επίπεδο για 30-45 min με την κεφαλή προς τα πάνω. Σε ποσοστό 30-75% οι ασθενείς θα εμφανίσουν συγκοπτικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Αρχικά ελαττώνεται η φλεβική επιστροφή λόγω διέγερσης του συμπαθητικού και υπερκατεχολαμιναιμίας. Αυτό προκαλεί έντονη σύσπαση της σχετικά κενής αριστερής κοιλίας και διέγερση των μηχανοποδοχέων (ίνες C) στο οπισθοκατώτερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. Στη συνέχεια αυξάνεται ο τόνος του παρασυμπαθητικού με πρόκληση βραδυκαρδίας και υπότασης.

Η εξέταση όμως έχει χαμηλή ειδικότητα, ευαισθησία και επαναληψιμότητα.

14. Ορθοστατική υπόταση:

Η ορθοστατική υπόταση μπορεί να ευθύνεται για απώλεια συνείδησης λόγω μεγάλης πτώσης της αρτηριακής πίεσης και ελαττωμένης εγκεφαλικής αιμάτωσης. Συνήθως οφείλεται σε ελάττωση του συνολικού όγκου αίματος (αιμορραγία, αφυδάτωση), αναιμία και φάρμακα που επηρεάζουν τον αγγειοκινητικό τόνο ή την καρδιακή συχνότητα.

Για τη διάγνωση της ορθοστατικής υπότασης μετρούμε την αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα σε ύπτια θέση και στην όρθια θέση μετά 2 min. Παθολογικά ευρήματα είναι η πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά 20 mmHg και αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά 20 σφύξεις/min από την ύπτια στην όρθια θέση. Η εμφάνιση ζάλης ή ακόμα και συγκοπής στην όρθια θέση είναι περισσότερο σημαντικά ευρήματα από ό,τι οι παραπάνω μετρήσεις. Βέβαια η ύπαρξη ορθοστατικής υπότασης δεν αποκλείει άλλες αιτίες όπως π.χ. μακρύ QT διάστημα.

Θεραπευτικές οδηγίες:

Η θεραπεία των επεισοδίων απώλειας συνείδησης καρδιογενούς αιτιολογίας έχει σαν σκοπό την πρόληψη μελλοντικών επεισοδίων και σε μερικές περιπτώσεις την πρόληψη μελλοντικού αιφνιδίου θανάτου. Σύμφωνα με τις οδηγίες (guidelines) της *European Society of Cardiology (ESC) & European Heart Rhythm Association (EHRS) (version 2009)* συστήνεται:²⁶

- Σε καρδιοπάθειες με σημαντικού βαθμού απόφραξη (στένωση αορτικής βαλβίδας, τετραλογία Fallot) χειρουργική διόρθωση ή επανεγχείρηση προς αποκατάσταση της στένωσης.
- Σε δυναμικού τύπου απόφραξη (υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια) φαρμακευτική αγωγή με β-αποκλειστές ή αναστολείς των διαύλων ασβεστίου ή χειρουργική αντιμετώπιση (αφαίρεση τμήματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ή νέκρωση του με χρήση υψίσυχνου ρεύματος).
- Σε ασθενείς με συγκοπτικά επεισόδια λόγω κοιλιακής ταχυκαρδίας σε έδαφος συνδρόμου Brugada, long QT syndrome, αρρυθμιογόνου δεξιάς ή αριστερής κοιλιακής μυοκαρδιοπάθειας, διατατατικής μυοκαρδιοπάθειας, κατεχολαμινεργικής πολύμορφης ταχυκαρδίας, η τοποθέτηση εμφυτεύσιμου αυτόματου απινιδωτή (*implantable cardioverter-defibrillator*) με συνδυασμό αντιαρρυθμικών φαρμάκων.
- Σε ασθενείς με συγκοπτικά επεισόδια σε έδαφος συνδρόμου WPW, ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και κατάλυση (ablation) του δεματίου του Kent.
- Σε ιατρογενή επεισόδια λόγω χορήγησης φαρμάκων, διακοπή ή περιορισμός αυτών.
- Στην ορθοστατική υπόταση αντιμετώπιση των παραγόντων πρόκλησης της (διουρητικά, αναιμία). ■

ABSTRACT

Loss of consciousness in children due to cardiac diseases**Dr Karanasios Evangelos**

The transient loss of consciousness with loss of postural tone is quite frequent in children. Up to 15% of youngsters experience a syncope episode prior to the end of adolescence. Although the aetiology of syncope events in children is most often benign, 4.37% of all events are results of serious cardiac disease with the potential of sudden death. For the above reason it is crucial to exclude cardiac aetiology. A careful individual and family history, as well as detailed descrip-

tion of the event by the patient and by witnesses will be helpful for the diagnostic approach. Furthermore diagnostic exams as ECG, echocardiogram, measurement of blood pressure in lying and standing position, 24hours Holter, cardiac MRI and/or electrophysiologic testing, will drive to diagnosis of true aetiology and proper therapy. The goal of these therapies is to prevent the recurrence of such episodes and finally to avoid a possible sudden death.

KEY WORDS: loss of consciousness; polymorphic tachycardia; syncope; sudden death

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lewis DA, Dhala A. Syncope in children and adolescents. *Pediatr Emerg Care* 1989; 5: 80.
2. Ritter S, Tani LY, Elheridge SP, et al. What is the yield of screening echocardiography in pediatric syncope? *Pediatrics* 2000; 105: E58.
3. Zhang Q, Du J, Wang C, et al. The diagnostic protocol in children and adolescents with syncope : a multi-centre prospective study. *Acta Paediatr* 2009; 80: 36.
4. Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I et al. AHA/ACCF Scientific Statement on the evaluation of syncope : from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation: in collaboration with the Heart Rhythm Society: endorsed by the American Autonomic Society. *Circulation* 2006; 115: 316.
5. Alexander ME, Berul CI. Ventricular arrhythmias: when to worry. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 532.
6. Massin MM, Bourguignon A, Coremans C, et al. Syncope in pediatric patients presenting to an emergency department. *J Pediatr* 2004; 145: 223.
7. Passman R, Kadish A. Polymorphic ventricular tachycardia, long Q-T syndrome, and torsades de points. *Med Clin North Am* 2001; 85: 321.
8. Moss AJ. Long QT Syndrome. *JAMA* 2003; 289:2041.
9. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 350: 1013.
10. Mivelaz Y, Di Bernardo S, Pruvot E, et al. Brugada syndrome in childhood: a potential fatal arrhythmias not always recognised by paediatricians. A case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 507.
11. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation* 2007; 115: 2042.
12. Skinner JR, Chung SK, Nel CA, et al. Brugada syndrome masquerading as febrile seizures. *Pediatrics* 2007; 119: e 1206.
13. Basso C, Corrado D, Rossi L, Thiene G. Ventricular preexcitation in children and young adults: atrial myocarditis as a possible trigger of sudden death. *Circulation* 2001; 103: 269.
14. Sharma AD, Yee R, Guiraudon G, Klein GJ. Sensitivity and specificity of invasive and noninvasive testing for risk of sudden death in Wolff-Par-

- kinson-White. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 373.
15. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardio* 2011; 58: 587.
16. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy : need for an internation registry. Study Group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy of the Working Groups on Myocardial and Pericardial Disease and Arrhythmias of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. *Circulation* 2000; 101: E101.
17. Protonotarios A, Anastasakis A, Panagiotakos DB, et al. Arrhythmic risk assessment in genotype families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2016 Apr 18:610-6.
18. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, et al. Genotype-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos Disease) caused by a deletion in plakoglobin. *J Am Coll Cardiol* 2001; 18: 38:1477-84.
19. Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L, et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2008; 358: 2024.
20. Massin MM, Bourguignon A, Coremans C, et al. Syncope in pediatric patients presenting to an emergency department. *J Pediatr* 2004; 145: 223.
21. Puggia I, Merlo M, Barbati G, et al. Natural history of Dilated Cardiomyopathy in children. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jun 30; 5(7).
22. Sleeper LA, Towbin JA, Colan SD, et al. Health-Related quality of life and function status are associated with cardiac status and clinical outcome in children with cardiomyopathy. *J Pediatr.* 2016 Mar;170:173-80.
23. Wang H, Zhao B, Jia H, et al. A retrospective study: cardiac MRI of fulminant myocarditis in children- can we evaluate the short-term outcomes? *Peer J* 2016 Dec 15; 4: e2750.
24. Keane JF, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. Second nature history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with aortic valvar stenosis. *Circulation* 1993; 87: 116.
25. Strieper MJ, Distinguishing benign syncope from life-threatening cardiac causes of syncope. *Semin Pediatr Neuro* 2005; 12: 32.
26. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope, European Society of Cardiology (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA), et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30: 2631.



α΄ παιδιατρική κλινική
πανεπιστημίου αθηνών

50η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

22-23 Απριλίου 2017 ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΕΑΤΡΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΙΣΗΓΗΣΗ

Συντονιστές:

Χ. Μπακούλα - Τζουμάκα, Ε. Ρώμα

Η συμβολή της Βιοηθικής στην Παιδιατρική
Τάκης Κ. Βιδάλης

86

Η συμβολή της Βιοηθικής στην Παιδιατρική

Τάκης Κ. Βιδάλης, Δρ. Ν. Δικηγόρος

Επιστ. Συνεργάτης Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής Ε.Ε. Expert

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μοντέλο της αυτονομίας του ασθενούς, που χαρακτηρίζει τη σύγχρονη Βιοηθική, δημιουργεί σύνθετα προβλήματα δεοντολογίας στην Παιδιατρική, όπου λείπει εντελώς ή είναι περιορισμένη η ικανότητα βούλησης του παιδιού – ασθενούς. Αυτό σημαίνει ότι άλλα πρόσωπα (συνήθως οι γονείς) γίνονται αποδέκτες της ενημέρωσης από τον θεράποντα ιατρό και πρέπει να αποφασίζουν για τις ιατρικές πράξεις που προτείνονται. Οι αποφά-

σεις αυτές είναι ηθικά έγκυρες υπό δύο όρους: ότι εξυπηρετούν το αντικειμενικό συμφέρον του παιδιού και ότι έχουν λάβει υπ' όψη τη γνώμη του τελευταίου. Σε όλες τις ιατρικές πράξεις, συμπεριλαμβανομένων ειδικών περιπτώσεων, όπως τα επείγοντα περιστατικά, οι εμβολιασμοί και οι κλινικές δοκιμές, ο εν λόγω κανόνας οδηγεί σε μεγαλύτερη ευθύνη του ιατρού, καθιστώντας τον κρίσιμο εγγυητή της υγείας του παιδιού.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Αυτονομία ασθενούς, άρνηση θεραπείας, συμφέρον του παιδιού, γνώμη του παιδιού, επείγοντα περιστατικά, εμβολιασμοί, κλινικές δοκιμές

Εισαγωγή

Η Παιδιατρική αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα πεδία δοκιμασίας των σύγχρονων επεξεργασιών της Βιοηθικής. Η μεταβολή του μοντέλου της Ιατρικής Δεοντολογίας από τον κλασικό πατερναλισμό στην αναγνώριση της αυτονομίας του ασθενούς¹, αντιπροσωπεύει εδώ έναν πραγματικό καταλύτη για κάθε προσέγγιση που επιχειρούμε.

Πράγματι, από τη στιγμή που αναγνωρίζουμε στον ασθενή -καλύτερα στον αποδέκτη υπηρεσιών υγείας- έναν ενεργητικό ρόλο στη βασική ιατρική σχέση (προληπτική, διαγνωστική ή θεραπευτική), είμαστε υποχρεωμένοι να προσδιορίσουμε την έννοια αυτού του ρόλου στην περίπτωση ασθενών που, κατ' αρχήν, δεν είναι «ώριμοι» να τον αναλάβουν, δηλαδή των παιδιών.

Ας θυμηθούμε, για μια στιγμή, τη θεμελιώδη θέση

του μοντέλου της αυτονομίας: ο ασθενής είναι εκείνος που συναινεί σε κάθε ιατρική πράξη, αφού προηγουμένως ενημερωθεί κατάλληλα από το θεράποντα ιατρό. Η εμβληματική αρχή της «συναίνεσης ύστερα από ενημέρωση»² ανέτρεψε την παραδοσιακή παραδοχή, που ήθελε το θεράποντα ως αποκλειστικά υπεύθυνο για κάθε ιατρική πράξη, δεσμευμένο μεν από μια ισχυρή σχέση εμπιστοσύνης με τον ασθενή, αλλά όχι και από δικαιώματα ή ελεύθερες επιλογές του τελευταίου. Αν η αυτονομία του ασθενούς δεν ερχόταν στο προσκήνιο, το παιδί - ασθενής ελάχιστα θα διέφερε από οποιονδήποτε ενήλικο στη θέση του. Πράγματι, η μόνη διαφορά θα ήταν ότι την επιλογή του θεράποντα δεν θα την έκανε το ίδιο, αλλά οι γονείς ή εκείνοι που το φροντίζουν. Κατά τα άλλα, η πορεία της ιατρικής φροντίδας θα παρέμενε στην αποκλειστική δικαιοδοσία του ιατρού,

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Τάκης Κ. Βιδάλης

Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής, Νεοφύτου Βάμβα 6, Αθήνα 106 74 Τηλ. 210.8847700, 6932481414 E-mail: t.vidalis@bioethics.gr

όπως ακριβώς συνέβαινε και με τους ενηλίκους. Δεν θα είχαμε, δηλαδή, ζητήματα «δικαιωμάτων», «ικανότητας της βούλησης», «ωριμότητας», «κατάλληλης πληροφόρησης», «συναίνεσης» κ.ο.κ., που τώρα περιπλέκουν την εικόνα.

Στη συνέχεια, θα προσπαθήσουμε να αναλύσουμε αυτήν ακριβώς την εικόνα, πρώτα ως προς τη βασική σχέση παιδιού / ιατρού¹ και κατόπιν ως προς ειδικές ιατρικές πράξεις σε παιδιά.²

1. Η βασική σχέση παιδιού / ιατρού

Για να λειτουργήσει το μοντέλο της αυτονομίας, αναγκαία προϋπόθεση είναι η ικανότητα του ασθενούς να σχηματίζει και να εκφράσει ελεύθερη βούληση. Στα παιδιά η ικανότητα αυτή, κατά κανόνα, λείπει (στις πολύ μικρές ηλικίες) ή είναι περιορισμένη. Από νομική άποψη, το έλλειμμα καλύπτεται από εκείνους που έχουν τη φροντίδα του παιδιού, συνήθως τους γονείς.³

Οι γονείς αποκτούν λοιπόν την ιδιότητα ενός αναγκαίου «τρίτου» στη σχέση ασθενούς /ιατρού. Είναι οι κύριοι αποδέκτες της πληροφόρησης που πρέπει να παρέχεται πριν από κάθε ιατρική πράξη, συναινούν στη διενέργειά της, επιλέγουν μεταξύ διαφορετικών εναλλακτικών θεραπευτικών αγωγών, μετέχουν στην εμπιστευτική σφαίρα του ιατρικού απορρήτου⁴, αλλά δεν υπόκεινται οι ίδιοι στις σχετικές ιατρικές πράξεις. Αυτή η χαρακτηριστική διάσταση μεταξύ των υποκειμένων που παρέχουν συγκατάθεση και του υποκειμένου που υφίσταται την παρέμβαση στον οργανισμό του, δηλαδή του παιδιού (διάσταση, την οποία δεν συναντάμε στους ενήλικες με ικανότητα βούλησης) μας οδηγεί σε δύο κρίσιμες ηθικές παραδοχές: ότι οι γονείς πρέπει να αποφασίζουν με βάση το αντικειμενικό «συμφέρον του παιδιού» (και όχι με βάση υποκειμενικές τους πεποιθήσεις ή ατομικές επιλογές) και ότι το ίδιο το παιδί πρέπει να «ακούγεται» και να λαμβάνονται υπ' όψη οι αντιδράσεις του, ανεξάρτητα από την ηλικία του.

Η πρώτη παραδοχή θέτει ένα προφανές πρόβλημα ως προς την αντικειμενική διάγνωση του «συμφέροντος του παιδιού». ⁵ Η συμβολή του παιδίατρου, εδώ, μέσω της πληροφόρησης που παρέχει για τα επιστημονικά δεδομένα του περιστατικού και τις ενδεχόμενες επιλογές αντιμετώπισης, είναι βέβαια στοιχείο – κλειδί. Ενδέχεται, πάντως, οι γονείς να αποφασίσουν λανθασμένα κατά τη γνώμη του. Η εσφαλμένη επιλογή

είναι πλήρως αποδεκτή στην περίπτωση του ενήλικου ασθενούς και ο ιατρός δεσμεύεται από αυτήν (έχοντας, φυσικά, δικαίωμα να παραιτηθεί από τη θεραπευτική σχέση⁶). Το ίδιο θα λέγαμε, όμως, και για την περίπτωση του παιδιού, καθώς, εδώ, ο ασθενής δεν αποφασίζει ο ίδιος για τη διενέργεια ιατρικών πράξεων; Ορθότερο είναι να δεχθούμε ότι ο ιατρός δεσμεύεται ηθικά να επιμένει στην κατά τη γνώμη του ενδεδειγμένη θεραπεία, με σκοπό να πείσει τους γονείς. Οι εμβολιασμοί αποτελούν, εδώ, ένα καλό παράδειγμα (όταν οι γονείς διαφωνούν αδικαιολόγητα με τη διενέργεια συγκεκριμένων εμβολίων). Ένα άλλο παράδειγμα είναι εκείνο της «άρνησης θεραπείας»⁷, επιλογής θεμιτής μεν για τον ασθενή που έχει ικανότητα βούλησης, αλλά απολύτως αθέμιτη στην περίπτωση του παιδιού - ασθενούς: στην περίπτωση αυτή, η επιμονή στην άρνηση θεραπείας από την πλευρά των γονέων (π.χ. στη μετάγγιση αίματος), δεν δεσμεύει τον ιατρό, ο οποίος εδώ έχει ηθικό καθήκον να αυτενεργήσει.

Η δεύτερη παραδοχή θεμελιώνεται στην ανθρώπινη αξιοπρέπεια, υποκείμενο της οποίας είναι καθένας μας ήδη από τη στιγμή της γέννησης.⁸ Το να «ακουστεί» το παιδί - ασθενής, τόσο από τον ιατρό, όσο και από τους γονείς που τελικά αποφασίζουν, σημαίνει ότι αντιμετωπίζεται με το σεβασμό που αρμόζει στην ανθρώπινη ιδιότητά του. Η έκφραση του παιδιού -ακόμη και ενός μωρού- μπορεί να είναι υποτυπώδης, άναρθρη, αδύναμη ή έντονη, ωστόσο εισάγει στην ιατρική σχέση ένα στοιχείο που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Ειδικά η αντίδραση σε επώδυνες παρεμβατικές ιατρικές πράξεις, πρέπει να θεωρείται ισοδύναμη με την αντίδραση ενός ενήλικου και δεσμεύει τον ιατρό στην άμεση διακοπή της συγκεκριμένης πράξης, εκτός αν απειλείται η ζωή ή υπάρχει κίνδυνος σοβαρής μη αναστρέψιμης βλάβης της υγείας του παιδιού. Η τελευταία αυτή εξαίρεση δικαιολογείται, καθώς μια έκφραση «άρνησης θεραπείας», όχι μόνον από τους γονείς, αλλά και από το ίδιο το παιδί, δεν μπορεί να θεωρηθεί ηθικά ισχυρή. Πράγματι, η έλλειψη ικανότητας βούλησης αποτελεί στοιχείο που εμποδίζει τη συνειδητοποίηση της σοβαρότητας της κατάστασης από τον ίδιο τον ασθενή, άρα μια αυθόρμητη αντίδρασή του σε επώδυνη, αλλά σωτήρια θεραπεία, κατά κανένα τρόπο δεν εξισώνεται με έλλογες αποφάσεις «άρνησης θεραπείας» ικανών ενηλίκων προσώπων.

Η έκφραση ωριμότερων ηλικιακά παιδιών (ιδίως των εφήβων) μπορεί να συγκροτεί έλλογη «γνώμη». Εδώ, η δέσμευση ως προς το να ληφθεί υπόψη αυτή η γνώμη από τον ιατρό και τους γονείς είναι εντονότερη, αναγνωρίζεται μάλιστα και από τη νομοθεσία.⁹ Ο βαθμός της «ωριμότητας» κρίνεται από τον ιατρό, που τη διαπιστώνει επιδιώκοντας διαρκή και άμεση επικοινωνία με το παιδί, ιδίως όταν αντιμετωπίζει σοβαρές, χρόνιες ασθένειες. Τι θα συμβεί στην περίπτωση κατά την οποία η γνώμη του παιδιού διαφέρει από εκείνη των γονέων που έχουν την εξουσία να αποφασίζουν; Έστω και αν νομικά ισχυρή είναι η δεύτερη, από ηθική άποψη ο ιατρός δεσμεύεται εδώ να επιδιώξει μια τελική συμφωνία, αναγνωρίζοντας τη θέση του ώριμου παιδιού – ασθενούς. Στην περίπτωση αυτή, περισσότερη πληροφόρηση για τα δεδομένα του περιστατικού είναι αναγκαία, καθώς και μια εντονότερη προσπάθεια η πληροφόρηση αυτή να γίνει όσο το δυνατόν κατανοητή από τους διαφωνούντες.

2. Ειδικές ιατρικές πράξεις σε παιδιά

Με βάση το παραπάνω πλαίσιο, θα πρέπει να προσεγγίζει κανείς ορισμένες ειδικές ιατρικές πράξεις στις οποίες μετέχουν παιδιά.

Επείγοντα περιστατικά

Η σύγχρονη ιατρική δεοντολογία και ο νόμος δέχονται ότι στις επείγουσες καταστάσεις, ο ιατρός έχει καθήκον να αυτενεργεί, υπό δύο όρους: α) ότι δεν είναι δυνατή η λήψη συναίνεσης είτε από τον ασθενή είτε από τους οικείους του και β) ότι υπάρχει χρονική πίεση για άμεση παρέμβαση, χωρίς την οποία απειλείται η ζωή ή υπάρχει κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας του ασθενούς.¹⁰

Στην περίπτωση παιδιού - ασθενούς, εκείνο που πρέπει να επισημανθεί είναι ότι, ακόμη και αν οι γονείς είναι παρόντες και μπορούν να δώσουν συναίνεση, ο ιατρός έχει καθήκον να αυτενεργήσει, παρακάμπτοντάς τους, εφόσον η απόφασή τους θέτει σε κίνδυνο το παιδί. Το παράδειγμα της άρνησης μετάγγισης αίματος, λόγω θρησκευτικών πεποιθήσεων, που ήδη αναφέρθηκε, είναι εδώ χαρακτηριστικό. Ας σημειωθεί, επιπρόσθετα, ότι η παρέμβαση εισαγγελία (που προβλέπει ο νόμος¹¹), δεν είναι αναγκαία, αν δεν υπάρχει χρόνος να εξασφαλισθεί.

Εμβολιασμοί

Ως ιατρική πράξη, ο εμβολιασμός προϋποθέτει επίσης τη συναίνεση. Υπό το πρίσμα αυτό, οι γονείς έχουν δικαίωμα να αρνηθούν συγκεκριμένα εμβόλια για το παιδί τους. Ωστόσο ο ιατρός έχει καθήκον ενημέρωσης για τους κινδύνους μιας τέτοιας απόφασης, ακόμη μάλιστα και αν ο ίδιος δεν έχει πεισθεί για την ανάγκη του εμβολίου. Στην περίπτωση αυτή, αν ο εμβολιασμός συνιστάται από την κρατούσα άποψη στην ιατρική κοινότητα, οι γονείς πρέπει να το γνωρίζουν, όπως επίσης πρέπει να γνωρίζουν πώς τεκμηριώνει ο ιατρός που διαφωνεί την αντίρρησή του, ώστε να αποφασίσουν ελεύθερα.¹² Αν ο ιατρός επιμένει στη διαφωνία του, έχει δικαίωμα να παραιτηθεί, στο πλαίσιο της επιστημονικής του ανεξαρτησίας, αλλά και υποχρέωση να υποδείξει άλλον συνάδελφό του, ως αντικαταστάτη, εφόσον του ζητηθεί από τους γονείς.¹³

Κλινικές δοκιμές σε παιδιά

Η δεοντολογία των κλινικών δοκιμών επιβάλλει ένα πολύ αυστηρότερο πλαίσιο προστασίας των προσώπων που συμμετέχουν, απ' ό,τι ισχύει για τις συμβατικές ιατρικές πράξεις.¹⁴

Στην περίπτωση της συμμετοχής παιδιών, είναι κρίσιμο να τονίσουμε δύο στοιχεία. Πρώτον, ότι η γνώμη του παιδιού έχει πολύ μεγαλύτερη βαρύτητα στις σχετικές αποφάσεις, ιδίως δε η άρνησή του να συμμετέχει ή η αντίδρασή του κατά τη διάρκεια της δοκιμής επικρατούν απόλυτα, επιβάλλοντας την απόσυρσή του από τη δοκιμή, ακόμη και αν οι γονείς επιμένουν.¹⁵ Τούτο ισχύει, μάλιστα, ανεξάρτητα από την ηλικία του παιδιού, ανεξάρτητα δηλαδή από το αν κρίνεται «ώριμο» ή όχι. Δεύτερον, ότι γίνεται ηθικά και νομικά δεκτή η συμμετοχή παιδιών σε δοκιμές, ακόμη και αν δεν αναμένεται συγκεκριμένο όφελος για την υγεία τους, εφόσον η δοκιμή υπόσχεται σημαντική επιστημονική πρόοδο στην αντιμετώπιση μιας ασθένειας και οι κίνδυνοι από τη συμμετοχή του συγκεκριμένου παιδιού θεωρούνται ελάχιστοι¹⁶. Ο λόγος της εξαιρέσης από τον κανόνα που θέλει η συμμετοχή σε μια κλινική δοκιμή να δικαιολογείται μόνον όταν υπάρχει προσδοκία οφέλους για την υγεία του προσώπου, είναι η εξασφάλιση της διενέργειας δοκιμών για την αντιμετώπιση σοβαρών ασθενειών σε παιδιά, που διαφορετικά δεν θα ήταν εφικτές λόγω έλλειψης συμμετεχόντων. Ο πρακτικός αυτός

λόγος, πάντως, φαίνεται να προτάσσει το όφελος για τη δημόσια υγεία, διακινδυνεύοντας μια μορφή «εργαλειοποίησης» του παιδιού και δημιουργώντας έτσι ένα δυσεπίλυτο ηθικό δίλημμα.¹⁷ Στην περίπτωση αυτή, είναι προφανές ότι η έκφραση της γνώμης του ίδιου του παιδιού για τη συμμετοχή του στην κλινική δοκιμή αποκτά ιδιαίτερη σημασία.

Συμπέρασμα

Η Παιδιατρική θέτει ζητήματα δεοντολογίας με ένα ειδοποιό χαρακτηριστικό: ότι πρέπει να απαντηθούν, λαμβάνοντας υπόψη το έλλειμμα στην ικανότητα βούλησης του άμεσου αποδέκτη των υπηρεσιών της, του παιδιού. Καθώς το στοιχείο της βούλησης του ασθε-

νούς βρίσκεται στο επίκεντρο της σύγχρονης Βιοηθικής, η θέση του ιατρού που επικοινωνεί τόσο με το παιδί όσο και με εκείνους που το φροντίζουν, συνδέεται με μια ιδιαίτερη ευθύνη.

Ο παιδίατρος πρέπει να είναι ικανός στο χειρισμό μιας πολυπολικής σχέσης, που δεν περιορίζεται σε εκείνον και τον ασθενή του, αλλά περιλαμβάνει και άλλα πρόσωπα, αυξάνοντας την πιθανότητα αμφιβολιών ή διαφωνιών. Σε αυτόν τον χειρισμό, πρέπει να θέτει ως προτεραιότητα το συμφέρον της υγείας του παιδιού, όπως το αντιλαμβάνεται ο ίδιος, έστω και αν χρειασθεί να γίνει «δυσάρεστος» στους γονείς: εκείνοι αποφασίζουν τελικά, όμως αυτός χρειάζεται να λειτουργεί ως ο εγγυητής της υγείας του παιδιού. ■

ABSTRACT

The Contribution of Bioethics to Pediatrics

Takis K. Vidalis

Hellenic National Bioethics Commission, PGP in Bioethics

The model of patient autonomy, characteristic in modern bioethics, generates complex ethical issues in pediatrics, where the child-patient either is unable or has limited ability to provide valid consent. Given that, other persons (usually the parents) are entitled to receive medical information and should take relevant decisions as the child's representatives.

These decisions are ethically justified only if complying with the child's best interest, objectively considered, and if taking into account the child's opinion. In all medical acts, including situations of emergency, vaccinations, and clinical trials, that principle intensifies the physicians' responsibility, making them crucial guardians of the child's health.

KEY WORDS: Patient autonomy; treatment refusal; child's best interest; child's opinion (assent); emergency situations; vaccinations; clinical trials

1. Βλ. ενδεικτικά, Childress JF, M. Siegler M., Metaphors and Models of Doctor-Patient Relationships: Their Implications for Autonomy (Theoretical Medicine 1984) in: Mappes TA, Degrazia D., editors, *Biomedical Ethics*, 5th ed., N. York: McGraw-Hill; 2001, p. 71 επ.
2. Βλ. Μαρκεζίνη Κ., Η έννοια της συγκατάθεσης ως έκφραση αυτονομίας του ασθενούς, Επιστήμη και Κοινωνία 2002: 63 επ., Φουντεδάκη Κ.(2006), Η «συναίνεση του ενημερωμένου ασθενούς», σύμφωνα με το νέο Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας (Ν. 3418/2005), in: Ο νέος Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας (Ν. 3418/2005): Βασικές ρυθμίσεις (νομική, ιατρική και κοινωνιολογική προσέγγιση), Αθήνα – Θεσσαλονίκη: Σάκκουλας; σ. 13 επ.
3. Βλ. το άρθρο 12 του Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας (ΚΙΔ - ν. 3418/2005).
4. Βλ. το άρθρο 13 του ΚΙΔ για το ιατρικό απόρρητο.
5. Για το «συμφέρον του παιδιού», βλ. γεν. τα άρθρα 1510 επ. του Αστικού Κώδικα.
6. Βλ. το άρθρο 9 παρ. 4 του ΚΙΔ.
7. Για την άρνηση θεραπείας, βλ. Murphy P., Are Patients' Decisions to Refuse Treatment Binding on Health Care Professionals? Bioethics 2005: 189 επ. και Φουντεδάκη, ό.π.: 27 - 28.
8. Σύμφωνα και με το άρθρο 2 παρ. 1 του Συντάγματος.
9. Βλ. το άρθρο 12 παρ. 2 β (αα) του ΚΙΔ.
10. Βλ. το άρθρο 12 παρ. 3 α του ΚΙΔ.
11. Βλ. το άρθρο 1534 του Αστικού Κώδικα.
12. Βλ. τη Σύσταση «Εμβολιασμοί σε παιδιά» (2015) της Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής σε: http://www.bioethics.gr/images/pdf/GNOMES/RECOMMENDATION_Immunization_In_Children_Final_GR.pdf
13. Βλ. το άρθρο 9 παρ. 4 του ΚΙΔ, που προαναφέρθηκε.
14. Βλ. ενδεικτικά Βιδάλη ΤΚ., Βιοδίκαιο. Πρώτος Τόμος: Το Πρόσωπο, Αθήνα – Θεσσαλονίκη: Σάκκουλας; σ. 79 επ., καθώς και τα άρθρα 15 - 17 της Σύμβασης για τα Ανθρώπινα Δικαιώματα και τη Βιοιατρική (Σύμβαση του Οβιέδο – ν. 2619/1998).
15. Βλ. το άρθρο 17 παρ. 1 (ν) της Σύμβασης του Οβιέδο, καθώς και το άρθρο 32 παρ. 1 γ του νέου Κανονισμού της ΕΕ 536/2014, για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων.
16. Βλ. το άρθρο 17 παρ. 2 της Σύμβασης του Οβιέδο, καθώς και το άρθρο 32 παρ. 1 ζ (ii) του Κανονισμού 536/2014.
17. Βλ. το άρθρο 2 της Σύμβασης του Οβιέδο, κατά το οποίο: «Τα συμφέροντα και η ευημερία του ανθρωπίνου όντος θα υπερισχύουν έναντι μόνου του κοινωνικού συμφέροντος ή της επιστήμης».



α΄ παιδιατρική κλινική
πανεπιστημίου αθηνών

50η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

22-23 Απριλίου 2017 ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΕΑΤΡΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΠΙΚΑΙΡΑ II

Συντονιστές:

Θ. Πετροπούλου-Ε. Λυκοπούλου

Διαταραχές εμμήνου ρύσεως στην εφηβεία. Πότε πρέπει να ανησυχήσει ο Παιδίατρος;

Φλώρα Μπακοπούλου 92

Η Ανάπτυξη της Προκοινωνικής Συμπεριφοράς και η σημασία της στην Παιδιατρική

Π. Περβανίδου 102

Υπερουριχαιμία στην παιδική ηλικία

Σπύρος Μπάτζιος 109

Διαταραχές εμμήνου ρύσεως στην εφηβεία Πότε πρέπει να ανησυχήσει ο Παιδίατρος;

Φλώρα Μπακοπούλου, MD, PhD

Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Εφηβικής Ιατρικής

Επιστημονική Υπεύθυνη Ειδικού Κέντρου Εφηβικής Ιατρικής, Έδρα UNESCO Εφηβικής Υγείας και Ιατρικής, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παραγωγή του ωαρίου στις γυναίκες και η επακόλουθη απελευθέρωσή του από την ωοθήκη (ωοθυλακιωρρηξία) είναι κυκλική. Ο κύκλος αυτός ονομάζεται καταμήνιος ή εμμηνορρυσιακός κύκλος και χωρίζεται σε τρεις φάσεις, την ωοθυλακική, την ωοθυλακιωρρηκτική και την ωχρινική φάση. Η διάμεση ηλικία εμμηναρχής κυμαίνεται μεταξύ 12 και 13 ετών (12,4 έτη).

Τα βασικά χαρακτηριστικά στην αξιολόγηση του εμμηνορρυσιακού κύκλου είναι η κανονικότητα και η διάρκεια του, η διάρκεια της εμμηνορρυσίας και ο όγκος της ροής του αίματος. Ο παιδίατρος πρέπει να θεωρεί τον εμμηνορρυσιακό κύκλο ως ένα επιπλέον ζωτικό σημείο της έφηβης, που η εκτίμησή του επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση δυνητικά σοβαρών προβλημάτων υγείας. Φυσιολογικά στην εφηβεία, η διάρκεια του κύκλου είναι 21-45 ημέρες, η διάρκεια της εμμήνου ρύσεως ≤ 7 ημέρες και η κανονική ροή απαιτεί αλλαγή 3-6 προϊόντων υγιεινής την ημέρα. Οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως στην εφη-

βεία μπορεί να συνδυάζονται με πολλές καταστάσεις που σχετίζονται με απορρύθμιση του υποθαλαμο-υποφυσιακού-ωοθηκικού άξονα σε οποιοδήποτε επίπεδο και περιλαμβάνουν την αμηνόρροια, την αραιομηνόρροια, τη συχνομηνόρροια και τη λειτουργική αιμορραγία της μήτρας. Διάρκεια κύκλου μικρότερη των 21 ημερών ορίζεται ως συχνομηνόρροια, ενώ μεγαλύτερη των 45 ημερών ως αραιομηνόρροια. Ως πρωτοπαθής αμηνόρροια ορίζεται η απουσία εμμηναρχής έως την ηλικία των 15 ετών και ως δευτεροπαθής αμηνόρροια ορίζεται η διακοπή της εμμήνου ρύσεως για ≥ 3 μήνες σε έφηβη με προηγούμενη εμμηνορρυσία. Η λειτουργική αιμορραγία της μήτρας στην εφηβεία χαρακτηρίζεται από υπερβολική, παρατεταμένη ή ακανόνιστη άλλοτε άλλης ποσότητας αιμορραγία από το ενδομήτριο που δεν οφείλεται σε ανατομικά πυελικά αίτια αλλά σε ανωοθυλακιωρρηκτικούς κύκλους και παρουσιάζεται συνήθως εντός 2 ετών από την εμμηναρχή.

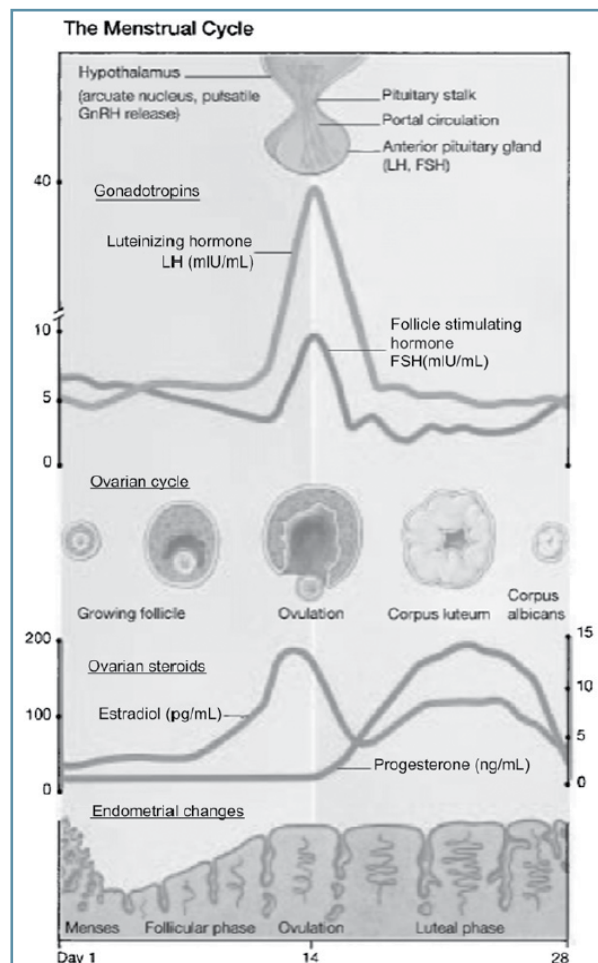
ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Εμμηνορρυσιακός κύκλος, αμηνόρροια, συχνομηνόρροια, αραιομηνόρροια, λειτουργική αιμορραγία μήτρας

Ορμονικός Έλεγχος του Εμμηνορρυσιακού Κύκλου

Σε αντίθεση με τους άντρες, όπου παρατηρείται συνεχής παραγωγή σπέρματος, η παραγωγή του ωαρίου στις γυναίκες και η επακόλουθη απελευθέρωσή του από την ωοθήκη (ωορρηξία ή ωοθυλακιωρρηξία) είναι κυκλική. Ο κύκλος αυτός ονομάζεται καταμήνιος ή εμμηνορρυσιακός κύκλος. Η ημέρα έναρξης της εμμήνου ρύσεως ορίζεται ως η πρώτη ημέρα του κύκλου.

Η εμμηναρχή συνήθως συμβαίνει 2,4 χρόνια μετά την έναρξη αύξησης του μαστού χωρίς αυτό να σημαίνει ότι υπάρχει εξαρχής πλήρης αλληλεπίδραση μεταξύ υποθαλάμου-υπόφυσης και ωοθηκών. Στην πραγματικότητα, κατά τη διάρκεια των πρώτων χρόνων από την εμμηναρχή οι κύκλοι είναι ανωθυλακιωρρηκτικοί. Στις έφηβες με ανωθυλακιωρρηκτικούς κύκλους η έμμηνη ρύση προέρχεται από πεπαχυσμένο ενδομήτριο που αποδίδεται σε αυξομειώσεις των επιπέδων των οιστρογόνων. Η εγκατάσταση ωοθυλακιωρρηκτικών κύκλων εξαρτάται από την ωρίμανση του μηχανισμού θετικής ανατροφοδότησης, όπου τα αυξανόμενα επίπεδα οιστρογόνων που προέρχονται από τα ωοθυλάκια ενεργοποιούν την εκκριτική αιχμή της LH στο μέσο του κύκλου. Η ωοθυλακιωρρηκτικός εμμηνορρυσιακός κύκλος είναι το αποτέλεσμα της συντονισμένης δράσης του υποθαλάμου, της υπόφυσης, των ωοθηκών και του ενδομητρίου και χωρίζεται σε τρεις φάσεις, την ωοθυλακική, την ωοθυλακιωρρηκτική και την ωχρινική (**Εικόνα 1**)¹.

Στην ωοθυλακική φάση του κύκλου, η GnRH εκκρίνεται κατά ώσεις κάθε 1-1,5 ώρες και στην ωχρινική φάση του κύκλου κάθε 2-4 ώρες. Στην πρώιμη ωοθυλακική φάση, η παλμική έκκριση GnRH από τον υποθάλαμο διεγείρει την έκκριση LH και FSH από την υπόφυση. Κατά την έναρξη του εμμηνορρυσιακού κύκλου (1^η μέρα του κύκλου είναι η πρώτη ημέρα της εμμήνου ρύσεως), μερικά μόνο μικρά ωοθυλάκια με άντρο (δευτερογενή ωοθυλάκια), διαμέτρου 2-6 mm, είναι παρόντα σε κάθε ωοθήκη. Ένα ωοθυλάκιο με άντρο θα αποκτήσει κυριαρχία και θα αρχίσει να αυξάνεται ταχύτατα, επιτυγχάνοντας προωορρηκτική διάμετρο περίπου 20-25 mm. Τόσο η LH όσο και η FSH είναι απαραίτητες για το δευτερογενές ωοθυλάκιο για να αναπτυχθεί πλήρως σε κυρίαρχο προωορρηκτικό ωοθυλάκιο. Τα κύτταρα της θήκης, υπό την επίδραση της LH εκκρίνουν κυρίως ανδροστενδιόνη. Η FSH αυξάνει τον αριθμό των



Εικόνα 1: Ο φυσιολογικός εμμηνορρυσιακός κύκλος. Απεικονίζεται η σχέση μεταξύ των επιπέδων των γοναδοτροπινών, της φυσιολογικής δραστηριότητας των ωοθηκών, των επιπέδων των ωοθηκικών στεροειδών και των αλλαγών που υφίσταται το ενδομήτριο

κοκκιωδών κυττάρων στα ωοθυλάκια, ενώ στα κοκκιώδη κύτταρα αυξάνει τον αριθμό των υποδοχέων FSH - ενισχύοντας περαιτέρω τη δράση της - και διεγείρει τη σύνθεση της αρωματάσης (Cyp19), που καταλύει τη μετατροπή της προερχόμενης από τα κύτταρα της θήκης, ανδροστενδιόνης, σε οιστραδιόλη. Συνήθως, το κυρίαρχο ωοθυλάκιο ξεχωρίζει την 5η-7η ημέρα του κύκλου. Τα αυξανόμενα επίπεδα οιστραδιόλης αυξάνουν τον αριθμό των αδενοκυττάρων και το στρώμα στο ενδομήτριο της μήτρας. Στο μέσο της ωοθυλακικής φάσης, η FSH αρχίζει να μειώνεται, εν μέρει λόγω της

αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης από τα οιστρογόνα. Η ινχιμίνη (inhibin), η οποία εκκρίνεται από τα κοκκιώδη κύτταρα, καταστέλλει την έκκριση FSH χωρίς σύγχρονη καταστολή της LH. Στην ωθυλακική φάση του κύκλου, τα μικρά αναπτυσσόμενα ωθυλάκια εκκρίνουν κυρίως inhibin B. Στην προωορρηκτική και ωχρινική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου, τα κοκκιώδη κύτταρα του μεγάλου κυρίαρχου ωθυλακίου και τα ωχρινοποιημένα κοκκιώδη κύτταρα στο ωχρό σωματίο εκκρίνουν κυρίως inhibin A. Η ινχιμίνη Α φτάνει τη μέγιστη τιμή της κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης, ενώ η ινχιμίνη Β φτάνει τις χαμηλότερες τιμές της στη μέση ωχρινική φάση. Η παλίνδρομη ρύθμιση των inhibin Α και Β στην έκκριση της FSH από την υπόφυση είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη ενός κυρίαρχου ωθυλακίου. Μόλις επιλεγεί ένα κυρίαρχο θυλάκιο, εκκρίνει αρκετές ποσότητες inhibin Α και Β ώστε να καταστείλει την FSH και να αποτρέψει την ανάπτυξη άλλων ωθυλάκων, κατά τη διάρκεια αυτού του κύκλου. Η ακτιβίνη (activin), η οποία εκκρίνεται επίσης από τα κοκκιώδη κύτταρα, διεγείρει την έκκριση FSH. Η ακτιβίνη και η ινχιμίνη ασκούν επίσης τοπικές δράσεις στις ωθηλικές επηρεάζοντας την αύξηση και διαφοροποίηση των κοκκιωδών κυττάρων, την ανταπόκριση των ωοθηκών στις γοναδοτροπίνες, την παραγωγή στεροειδών ορμονών, την ανάπτυξη ωοθυλακίων και ωοκυττάρων.

Το κυρίαρχο ωοθυλάκιο δέχεται την πιο πλούσια αιμάτωση και παράγει τα περισσότερα οιστρογόνα και αρωματάση. Ο αυξημένος αριθμός υποδοχέων FSH στο κυρίαρχο ωοθυλάκιο του επιτρέπει να συνεχίσει να ανταποκρίνεται, ακόμα και όταν τα αυξανόμενα οιστρογόνα καταστέλλουν την έκκριση της FSH. Τοπικά, στο κυρίαρχο ωοθυλάκιο, τα επίπεδα οιστραδιόλης είναι υψηλότερα από τα επίπεδα ανδροστενδιόνης, ενώ αντίθετα τα επίπεδα ανδροστενδιόνης είναι υψηλότερα από τα επίπεδα οιστραδιόλης στα ωοθυλάκια που υφίστανται ατρήσια.

Περί την ωοθυλακιωορρηκτική φάση του κύκλου, το επικρατές ωοθυλάκιο είναι εμφανές. Έχει αυξημένο αριθμό υποδοχέων LH και εκκρίνει αυξανόμενα επίπεδα οιστραδιόλης. Τα αυξανόμενα αυτά επίπεδα οιστραδιόλης προάγουν τον περαιτέρω πολλαπλασιασμό του ενδομητρίου με αύξηση του μήκους των αδένων. Η κρίσιμη συγκέντρωση οιστραδιόλης 200–300 pg/ml, που παράγεται από το κυρίαρχο ωοθυλά-

κιο για 48 ώρες, προκαλεί θετική ανατροφοδότηση στον υποθάλαμο, πιθανόν μέσω του συστήματος της κισπεπτίνης (kisspeptin), με αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης GnRH και την μεσοκυκλική αιχμή της LH και σε μικρότερο βαθμό της FSH. Η αύξηση της LH φαίνεται να βάζει φραγμό στο μονοπάτι της στεροειδογένεσης, οδηγώντας στην έκκριση 17OH-προγεστερόνης και προγεστερόνης και τη σταδιακή ωχρινοποίηση των κοκκιωδών κυττάρων. Στο μέσο της εφηβείας περίπου, η μονάδα υποθαλάμου-υπόφυσης είναι ώριμη για αυτή τη θετική απάντηση στην παλίνδρομη ρύθμιση. Μετά την εκκριτική αιχμή της LH συμβαίνει ρήξη του ωοθυλακίου και απελευθέρωση του ωοκυττάρου (ωορρηξία).

Η ανάπτυξη του ωχρού σωματίου επηρεάζεται από τα επίπεδα LH και τη ρήξη του ωοθυλακίου. Η GnRH και κατ'επέκταση η LH απελευθερώνεται παλμικά με πιο αργό ρυθμό. Το ωχρό σωματίο εκκρίνει προγεστερόνη και 17OH-προγεστερόνη. Η συγκέντρωση στο πλάσμα της προγεστερόνης είναι σταθερή κατά τη διάρκεια του 24ωρου στην πρώιμη ωχρινική φάση και δε σχετίζεται με την έκκριση της LH. Παρόλα αυτά στη μέση και όψιμη ωχρινική φάση, τα επίπεδα προγεστερόνης παρουσιάζουν ταχεία διακύμανση από 2,3 ng/ml έως 40,1 ng/ml και συσχέτιση με το μοτίβο έκκρισης LH. Γι' αυτό το λόγο η μέτρηση μιας μεμονωμένης τιμής προγεστερόνης δεν μπορεί να προβλέψει πάντα την επάρκεια του ωχρού σωματίου.

Υπό την επίδραση των αυξανόμενων επιπέδων προγεστερόνης και οιστρογόνων, το ενδομήτριο εισέρχεται στην εκκριτική φάση, η οποία χαρακτηρίζεται από συσπείρωση των αδένων, αύξηση της αγγείωσης του στρώματος και αύξηση της συγκέντρωσης των επιθηλιακών κυττάρων σε γλυκογόνο. Η ωρίμανση του ενδομητρίου επιτυγχάνεται εντός 8-9 ημερών από την ωορρηξία και αν δεν προκύψει γονιμοποίηση, ξεκινά να υποστρέφει.

Αν δεν προκύψει κύηση και συνακόλουθη αύξηση της χοριακής γοναδοτροπίνης (human chorionic gonadotropin, hCG) από τον πλακούντα, ξεκινά η λύση του ωχρού σωματίου και τα επίπεδα προγεστερόνης και οιστρογόνων αρχίζουν να φθίνουν. Σε αντίθεση με την hCG, η LH δεν μπορεί να υποστηρίξει την επιβίωση του ωχρού σωματίου περισσότερο από 14 ημέρες. Σε αντίθεση με την ποικίλη διάρκεια της ωοθυλακικής φά-

Πίνακας 1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΣΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ

Εμμηναρχή (διάμεση ηλικία)	12,4 έτη
Μέση διάρκεια κύκλου	32,2 ημέρες κατά το πρώτο γυναικολογικό έτος
Διάρκεια κύκλου	21 - 45 ημέρες
Διάρκεια εμμηνορρυσίας	7 ημέρες ή λιγότερο
Χρήση προϊόντων υγιεινής	3 - 6 σερβιέτες ή ταμπόν/ημέρα

σης, η ωχρινική φάση είναι συνήθως σταθερή στις 14 ημέρες. Ο μηχανισμός της λύσης του ωχρού σωματίου είναι ασαφής, ενώ επηρεάζει την έκκριση ινχιμπίνης Α και τη στεροειδογένεση. Η ινχιμπίνη Α καταστέλλει την έκκριση της FSH σε αυτή τη φάση του κύκλου. Η επιλεκτική δράση της ινχιμπίνης στην FSH είναι εν μέρει υπεύθυνη για την αύξηση της FSH που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της μετάβασης από την ωχρινική στην ωοθυλακική φάση. Με τη μείωση της προγεστερόνης και των οιστρογόνων, το ενδομήτριο υφίσταται νεκρωτικές αλλαγές που εκδηλώνονται κλινικά με την εμφάνιση εμμήνου ρύσεως. Η φάση του νέου κύκλου πρακτικά καθορίζεται κατά τη διάρκεια της όψιμης ωχρινικής φάσης, όταν ξεκινά η αύξηση της FSH που θα δώσει το έναυσμα για την ανάπτυξη νέου ωοθυλακίου.

Χαρακτηριστικά του Φυσιολογικού Εμμηνορρυσιακού Κύκλου στην Εφηβεία

Παρά τις παραλλαγές που παρατηρούνται παγκοσμίως, φαίνεται ότι τα τελευταία 40-50 χρόνια η ηλικία εμμηναρχής παραμένει σχετικά σταθερή ανάμεσα στα 12-13 έτη (διάμεση ηλικία 12,4 έτη) στους καλά διατρεφόμενους πληθυσμούς των αναπτυγμένων χωρών². Μελέτες έχουν δείξει ότι η μεγαλύτερη αύξηση του δείκτη μάζας σώματος κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας σχετίζεται με νωρίτερη έναρξη της ήβης³, που είναι αποτέλεσμα της επίτευξης της ελάχιστης απαιτούμενης μάζας σώματος σε μικρότερη ηλικία. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η θρέψη και η πρόσβαση στην προληπτική υγειονομική περίθαλψη επηρεάζουν το χρονοδιάγραμμα και την πρόοδο της ήβης.⁴ Η εμμηναρχή συμβαίνει συνήθως 2-3 έτη μετά τη θηλαρχή, σε στάδιο ανάπτυξης μαστού 4 κατά Tanner. Σε ηλικία 15 ετών, το 98% των εφήβων θα έχουν εμφανίσει έμμηνο ρύση.²

Τα βασικά χαρακτηριστικά στην αξιολόγηση του εμμηνορρυσιακού κύκλου (δηλαδή του διαστήματος που μεσολαβεί από την πρώτη μέρα μιας εμμήνου ρύσεως έως την πρώτη μέρα της επόμενης εμμήνου ρύσεως) είναι η κανονικότητα και η διάρκειά του, η διάρκεια της εμμηνορρυσίας και ο όγκος της ροής του αίματος. Ο εμμηνορρυσιακός κύκλος στις έφηβες θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένα επιπλέον ζωτικό σημείο που η εκτίμησή του επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση δυνητικά σοβαρών προβλημάτων υγείας⁵ (**Πίνακας 1**).

Οι εμμηνορρυσιακοί κύκλοι είναι συχνά ακανόνιστοι κατά τη διάρκεια της εφηβείας, ιδιαιτέρως το διάστημα μεταξύ του πρώτου και δεύτερου κύκλου. Οι περισσότερες έφηβες αιμορραγούν για 2-7 ημέρες κατά τη διάρκεια των πρώτων έμμηνων ρύσεων⁶. Η ανωριμότητα του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες» κατά τη διάρκεια των πρώτων χρόνων από την εμμηναρχή συχνά έχει ως αποτέλεσμα ανωοθυλακιορρηκτικούς και μεγάλους κύκλους. Η συχνότητα της ωοθυλακιορρηξίας σχετίζεται με την ηλικία εμμηναρχής και το χρόνο που έχει παρέλθει από την έναρξή της. Η πρώιμη εμμηναρχή σχετίζεται με γρήγορη εγκατάσταση ωοθυλακιορρηκτικών κύκλων. Σε ηλικία εμμηναρχής μικρότερη των 12 ετών και μέσα στον πρώτο γυναικολογικό χρόνο από την έναρξή της, 50% των κύκλων είναι ωοθυλακιορρηκτικοί.

Οι περισσότεροι φυσιολογικοί κύκλοι (90%) κυμαίνονται μεταξύ 21 και 45 ημερών ακόμα και κατά τον πρώτο γυναικολογικό χρόνο⁷, αν και μπορεί να εμφανίζουν περιοδικότητα μικρότερη των 20 ημερών (συχνομηνόρροια) ή μεγαλύτερη των 45 ημερών (αραιομηνόρροια). Οι μεγαλύτερης περιοδικότητας κύκλοι παρατηρούνται συχνότερα μέσα στα 3 χρόνια μετά την εμμηναρχή λόγω ανωοθυλακιορρηξίας, ενώ με την πρόοδο της ηλικίας της έφηβης η γενικότερη τάση είναι προς μικρότερους και κανονικότερους κύκλους.

Μέχρι τον τρίτο χρόνο από την εμμηναρχή, 60-80% των κύκλων διαρκούν 21-34 ημέρες, όπως δηλαδή στις ενήλικες γυναίκες.⁸ Η φυσιολογική διάρκεια του κύκλου εγκαθίσταται περίπου τον έκτο γυναικολογικό χρόνο, δηλαδή στις ηλικίες των 19-20 ετών.

Η μέση ποσότητα απώλειας αίματος είναι 30ml ανά κύκλο, ενώ η χρόνια απώλεια αίματος >80ml σχετίζεται με αναιμία. Τα παραπάνω έχουν περιορισμένη κλινική αξία, γιατί τα περισσότερα κορίτσια δεν είναι σε θέση να μετρήσουν την απώλεια αίματος. Ροή αίματος που απαιτεί αλλαγή σερβιέτας ή ταμπόν κάθε 1-2 ώρες θεωρείται υπερβολική, κυρίως όταν συνδυάζεται με ροή που διαρκεί >7 ημέρες κάθε φορά.

Διαταραχές Εμμήνου Ρύσεως στην Εφηβεία

Η έμμηνος ρύση απορρέει από την κυκλική τακτική απόπτωση του ενδομητρίου ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των ορμονών που παράγονται από τον υποθάλαμο, την υπόφυση και τις ωθήκες. Οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως στην εφηβεία μπορεί να συνδυάζονται με πολλές καταστάσεις που σχετίζονται με απορρύθμιση του υποθαλαμο-υποφυσιακού-ωθητικού άξονα σε οποιοδήποτε επίπεδο (**Πίνακας 2**).

Γυναικολογικά προβλήματα στη διάρκεια της εφηβείας παρατηρούνται περίπου στο 50% των κοριτσιών. Οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως τις οποίες πρέπει να διερευνήσει περαιτέρω ο παιδίατρος περιλαμβάνουν την αμηνόρροια, την αραιομηνόρροια, τη συχνόμηνόρροια και τη λειτουργική αιμορραγία της μήτρας⁹.

Αμηνόρροια

Ως αμηνόρροια ορίζεται η απουσία ή η διακοπή της εμμήνου ρύσεως. Πρωτοπαθής αμηνόρροια θεωρείται η απουσία εμμηναρχής έως την ηλικία των 15 ετών (>2SD από τη μέση ηλικία εμμηναρχής). Διερεύνηση, ωστόσο, θα πρέπει να γίνεται και στην έφηβη που δεν έχει εμμηναρχή εντός τριών ετών από τη θηλαρχή.

Η δευτεροπαθής αμηνόρροια χαρακτηρίζεται από την απουσία εμμήνου ρύσεως για τουλάχιστον 3 μήνες σε έφηβη με προηγούμενη εμμηνορρυσία. Η έφηβη με ακανόνιστο κύκλο, ιδίως όταν η διάρκειά του είναι μεγαλύτερη των 3 μηνών, δηλαδή υπερβαίνει την 95η εκατοστιαία θέση, πρέπει να ελέγχεται και όχι να καθυστερείται ότι είναι «φυσιολογικό» να έχει ακανόνιστο κύκλο στα πρώτα γυναικολογικά χρόνια.

Πίνακας 2. ΑΙΤΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΕΜΜΗΝΟΥ ΡΥΣΕΩΣ

Εγκυμοσύνη

Ενδοκρινικά αίτια

- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- Θυρεοειδική δυσλειτουργία
- Απορρυθμισμένος σακχαρώδης διαβήτης
- Μη κλασική μορφή συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων
- Πρωτοπαθής ωοθηκική ανεπάρκεια
- Νόσος Cushing

Επικτητές καταστάσεις

- Υποθαλαμική δυσλειτουργία λόγω στρες
- Φάρμακα
- Εντατική άσκηση
- Διαταραχές πρόσληψης τροφής (π.χ. ψυχογενής ανορεξία και βουλιμία)

Όγκοι

- Όγκοι ωοθηκών
- Όγκοι επινεφριδίων
- Προλακτινώματα

Γενετικά νοσήματα

- Σύνδρομο Turner
- Άλλες γοναδικές δυσγενεσίες

Η συχνότητα της αμηνόρροιας, που δεν οφείλεται σε κύηση, θηλασμό ή εμμηνόπαυση, είναι περίπου 3%-4%.^{10,11}

Αίτια αμηνόρροιας

Όλα τα αίτια δευτεροπαθούς αμηνόρροιας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διαφορική διάγνωση της πρωτοπαθούς αμηνόρροιας, καθώς στην πλειοψηφία τους είναι κοινά (**Πίνακας 3**).

Οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν σε σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (polycystic ovary syndrome, PCOS), υποθαλαμική αμηνόρροια, υπερπρολακτιναιμία και πρωτοπαθή ωοθηκική ανεπάρκεια.

Διαγνωστική προσέγγιση και αντιμετώπιση

Η αρχική προσέγγιση των ασθενών με αμηνόρροια είναι ίδια είτε πρόκειται για πρωτοπαθή είτε για δευτεροπαθή, με βασικό προαιτούμενο να διερευνηθεί αν υπάρχει ανατομικό κώλυμα στις ασθενείς με πρωτοπαθή αμηνόρροια. Επίσης, σε κάθε περίπτωση πρέ-

Πίνακας 3. ΑΙΤΙΑ ΑΜΗΝΟΡΡΟΙΑΣ**Ανατομικά ελλείμματα**

- Αγεनेσία των πόρων του Müller (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome)
- Ενδομήτριες συμφύσεις (Asherman syndrome)
- Άτρητος παρθενικός υμένας
- Εγκάρσιο κοιλικό διάφραγμα
- Μεμονωμένη αγεनेσία της μήτρας
- Στένωση της μήτρας (ιατρογενής)
- Μεμονωμένη αγεनेσία του κόλπου
- Συγγενής υποπλασία ή απλασία ενδομητρίου

Πρωτοπαθής υπογοναδισμός

- Δυσγεनेσία γονάδων (σύνδρομο Turner ή μωσαϊκό, σύνδρομο Swyer)
- Αγεनेσία γονάδων
- Ανεπάρκεια ενζύμου (17α-Hydroxylase deficiency, 17,20-Lyase deficiency, Aromatase deficiency)
- Πρωτοπαθής ωθητική ανεπάρκεια (ιδιοπαθής, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ωθηκίτιδα)

Υποθαλαμικά αίτια

- Λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια (στρες, άσκηση, ενεργειακό έλλειμμα)
- Διαταραχές στη σίτιση
- Ανεπάρκεια γοναδοτροπινών (π.χ. σύνδρομο Kallmann)
- Λοίμωξη (μηνιγγίτιδα, φυματίωση, σύφιλη)
- Όγκος (κραιοφαρυγγίωμα, αμάρτωμα, γερίνωμα, ιστιοκυττάρωση Langerhans)

Υποφυσιακά αίτια

- Προλακτίνωμα
- Αυτοάνοση διαταραχή
- Γαλακτοζαμία
- Φάρμακα (π.χ. αντιψυχωσικά, οπιοειδή)
- Διηθητική νόσος (π.χ. σαρκοείδωση)

Άλλες ενδοκρινικές διαταραχές

- Νόσος των επινεφριδίων (late onset congenital adrenal hyperplasia, σύνδρομο Cushing)
- Θυρεοειδοπάθεια (υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός)
- Όγκος ωθηκών (ανδρογονοπαραγωγός)
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών
- Πλήρης αντίσταση στα ανδρογόνα (θηλεοποιητικοί όρχεις)

Φυσιολογικές καταστάσεις

- Κύηση
- Ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της ενήβωσης
- Αντισυλληπτικά
- Θηλασμός

Εξωγενής χορήγηση ανδρογόνων

πει να αποκλείεται το ενδεχόμενο κύησης. Στη λήψη ιστορικού οι ασθενείς πρέπει να ερωτώνται για τις διατροφικές τους συνήθειες και το πρότυπο άσκησης που ακολουθούν, για τυχόν αλλαγές στο σωματικό βάρος, για τα χαρακτηριστικά των προηγούμενων εμμήνων ρύσεων (αν υπάρχουν), αν κάνουν χρήση φαρμάκων, αν υπάρχει ιστορικό χρόνιου νοσήματος, αν έχει παρατηρηθεί γαλακτόρροια, αν υπάρχουν σημεία υπερανδρογοναιμίας ή ανώμαλης θυρεοειδικής λειτουργίας. Πρέπει να λαμβάνεται ιστορικό σεξουαλικών επαφών, το οποίο κατευθύνει αλλά δεν αντικαθιστά το τεστ κυήσεως ακόμα και αν οι έφηβες αρνούνται ότι έχουν επαφές¹². Στο οικογενειακό ιστορικό πρέπει να καταγράφεται κυρίως η ηλικία εμμηναρχής της μητέρας και η παρουσία χρόνιου νοσήματος.

Η κλινική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει μέτρηση των σωματομετρικών στοιχείων της έφηβης (ύψους, βάρους σώματος, δείκτη μάζας σώματος), ψηλάφηση του θυρεοειδούς αδένος και εκτίμηση των σταδίων ανάπτυξης κατά Tanner. Η ανάπτυξη των μαστών είναι δείκτης παραγωγής οιστρογόνων από τις ωθήκες. Ακμή, δασυτριχισμός ή σημεία αρρενοποίησης είναι ενδεικτικά υπερανδρογοναιμίας. Από την εξέταση του γεννητικού συστήματος μπορεί να αποκαλυφθούν σημεία αρρενοποίησης (κλειτοριδομεγαλία), απόφραξη του γεννητικού συστήματος ή απουσία/δυσμορφία κάποιου οργάνου. Λεπτός κοιλικός βλεννογόνο είναι ένδειξη υποοιστρογοναιμίας. Δυσμορφικά χαρακτηριστικά μπορεί να είναι ενδεικτικά συνδρόμου (π.χ. Turner).

Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει τεστ κυήσεως και αν είναι αρνητικό γίνεται έλεγχος των επιπέδων FSH, LH, TSH και PRL (προλακτίνης) στον ορό. Αν το ιστορικό ή η κλινική εξέταση υποδηλώνουν υπερανδρογονισμό, πρέπει να ελέγχονται οι συγκεντρώσεις στον ορό ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης, DHEAS και 17OHPregesterone. Αν η ασθενής έχει χαμηλό ανάστημα πρέπει να διενεργείται καρυότυπος για να αποκλειστεί το σύνδρομο Turner. Μέτρηση της οιστραδιόλης ενδείκνυται κυρίως όταν δεν αποδεικνύεται η επίδραση των οιστρογόνων από την κλινική εξέταση (π.χ. δεν υπάρχει ανάπτυξη μαστών). Γενική εξέταση αίματος και βιοχημικός έλεγχος μπορεί να είναι χρήσιμα αν από το ιστορικό ή την κλινική εξέταση προκύπτει χρόνια νόσος.

Πίνακας 4. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΣΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ

Επιπλοκές κύησης (έκτοπη κύηση, αποβολή)
Διαταραχές πήκτικότητας (νόσος Von Willebrand, θρομβοπενία, διαταραχές συγκόλλησης αιμοπεταλίων)
Ανωθυλακιορρηξία (σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, υποθαλαμική/υποφυσιακή δυσλειτουργία)
Σοβαρή χρόνια ή συστηματική νόσος (σακχαρώδης διαβήτης, ηπατική/νεφρική ανεπάρκεια)
Ενδοκρινικές διαταραχές (διαταραχές θυρεοειδούς, υπερπρολακτιναιμία, επινεφριδιακή υπερπαραγωγή ανδρογόνων)
Τραύμα (μετά από επαφή, ξένο σώμα, σεξουαλική κακοποίηση)
Φλεγμονώδης νόσος της πυέλου (Chlamydia trachomatis)
Ανατομικά προβλήματα (ανωμαλίες οργάνων του Müller)
Νεοπλάσματα (όγκοι κόλπου/τραχήλου, πολύποδες μήτρας)
Ωοθηκικά αίτια (ανεπάρκεια ωχρού σωματίου, ορμονοπαραγωγοί ωοθηκικοί όγκοι, επικείμενη πρωτοπαθής ωοθηκική ανεπάρκεια)
Διαταραχές πρόσληψης τροφής (ψυχογενής ανορεξία, βουλιμία)
ΙΑτρογενή αίτια (εξωγενής χορήγηση ορμονών, αντιπηκτική αγωγή)

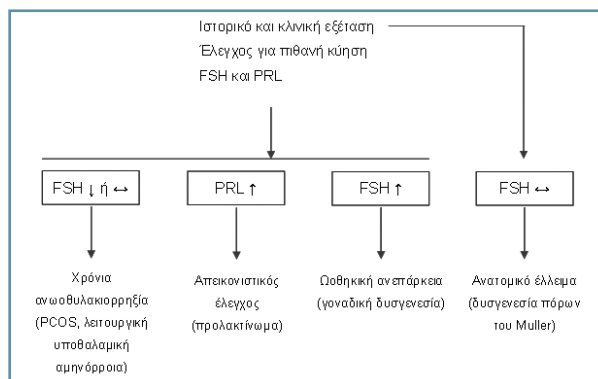
Το υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων επιβεβαιώνει την παρουσία ή απουσία μήτρας και αναδεικνύει δομικές ανωμαλίες των οργάνων αναπαραγωγής. Αν υπάρχει υποψία όγκου της υπόφυσης ενδείκνυται διενέργεια MRI.

Ο προτεινόμενος αλγόριθμος¹³ για τη διαγνωστική προσέγγιση των εφήβων με αμηνόρροια απεικονίζεται στο **Διάγραμμα 1**.

Η βασική αρχή για την αντιμετώπιση της αμηνόρροιας είναι η υποκατάσταση με οιστρογόνα που ενδείκνυται ώστε να αποφευχθούν οι συνέπειες τις παρατεταμένης υπο-οιστρογοναιμίας. Ακόμα και η βραχυχρόνια έλλειψη των οιστρογόνων οδηγεί σε απώλεια οστικής μάζας που οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου οστεοπόρωσης. Πιο παρατεταμένη έλλειψη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Όταν υπάρχει μήτρα πρέπει να χορηγείται και προγεστερόνη ώστε να αποφευχθεί η υπερπλασία του ενδομητρίου¹⁴.

Λειτουργική Αιμορραγία της Μήτρας στην Εφηβεία

Η λειτουργική αιμορραγία της μήτρας στην εφηβεία (ΛΑΜΕ) αποτελεί σύνθετο γυναικολογικό πρόβλημα μετά την εμμηναρχή. Χαρακτηρίζεται από υπερβολική, παρατεταμένη ή ακανόνιστη άλλοτε άλλης ποσότητας αιμορραγία από το ενδομήτριο που δεν οφείλεται σε ανατομικά πυελικά αίτια. Η κλινική εικόνα μπορεί να ποικίλει από υπερβολική, παρατεταμένη έμμηνο ρύση με ενδιάμεσα



Διάγραμμα 1: Προτεινόμενος αλγόριθμος για τη διαγνωστική προσέγγιση εφήβων με αμηνόρροια

διαστήματα αμηνόρροιας έως βαριά συχνή αιμορραγία κάθε μία έως δύο εβδομάδες. Υπερβολική ροή (>80ml ανά κύκλο) θεωρείται αυτή κατά την οποία απαιτείται αλλαγή σερβιετών ή ταμπόν κάθε 1–2 ώρες, ειδικά όταν διαρκεί περισσότερο από 7 ημέρες. Στις έφηβες με ΛΑΜΕ η αιμορραγία οφείλεται σε ανωθυλακιορρηκτικούς κύκλους και παρουσιάζεται συνήθως εντός 2 ετών από την εμμηναρχή.

Η παθοφυσιολογία της ΛΑΜΕ στηρίζεται στο γεγονός ότι στην αρχή της εφηβείας καθυστερεί η ωρίμανση του μηχανισμού θετικής ανατροφοδότησης των οιστρογόνων.

Πίνακας 5. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΣΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ

Ήπια αιμορραγία - ελαφρά παράταση εμμήνου ρύσεως ή μικρότερος κύκλος για ≥ 2 μήνες, χωρίς αναιμία (Hgb φυσιολογική)

- Παρακολούθηση με ημερολόγιο εμμήνου ρύσεως και υποστηρικτική αγωγή με *per os* σίδηρο και ΜΣΑΦ (π.χ. ιβουπροφαίνη), εφόσον δεν υπάρχει διαταραχή πηκτικότητας ή αιμοπεταλίων

Μέτρια αιμορραγία - διάρκεια εμμήνου ρύσεως >7 ημέρες ή κύκλος 7-21 ημέρες και ήπια αναιμία (Hgb 10-11 g/dl)

- Medroxyprogesterone 10mg/ημέρα ή Norethindrone acetate 5mg/ημέρα για 10-14 ημέρες
- OCP: ένα χάπι καθημερινά για 21 ημέρες και για 1 εβδομάδα placebo ή ένα χάπι καθημερινά για 84 ημέρες ή περισσότερες
- Συνέχιση της παραπάνω αγωγής για 3-6 μήνες
- Σίδηρος *per os*

Σοβαρή αιμορραγία με μέτρια αναιμία (Hgb 8-10 g/dl)

- Ενδεχόμενη εισαγωγή στο νοσοκομείο, εκτός αν η αιμορραγία μειώνεται και το περιβάλλον της έφηβης είναι αξιόπιστο
- OCP: ένα χάπι 4 φορές την ημέρα για 2-4 ημέρες, με προσθήκη αντιεμετικού, αν είναι απαραίτητο 2 ώρες πριν από κάθε χάπι. Στη συνέχεια ένα χάπι 3 φορές την ημέρα για 3 ημέρες και έπειτα ένα χάπι 2 φορές την ημέρα για τουλάχιστον 2 εβδομάδες ή περισσότερο μέχρι την ομαλοποίηση της Hgb και placebo για 4-7 ημέρες
- Από τη στιγμή που η Hgb έχει αποκατασταθεί συνεχίζεται η κυκλική χορήγηση OCP για 21 ημέρες ή περισσότερες, για 3-6 μήνες
- Σίδηρος *per os*

Σοβαρή αιμορραγία με σοβαρή αναιμία (Hgb ≤ 7 g/dl)

- Εισαγωγή στο νοσοκομείο. Μετάγγιση ανάλογα με τα επίπεδα Hgb, εάν υπάρχουν ασταθή ζωτικά σημεία ή βαριά αιμορραγία, ειδικότερα επί διαταραχής πηκτικότητας, χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων και πτωτικής τάσης του Hct
- Οι περισσότερες έφηβες μπορούν να θεραπευτούν με OCPs: ένα χάπι κάθε 4-6 ώρες μέχρι να μειωθεί η αιμορραγία (συνήθως χρειάζονται 24-36 ώρες) $\pm$ αντιεμετικά. Ακολουθώντας ένα χάπι 4 φορές την ημέρα για 2-4 ημέρες, ένα χάπι 3 φορές την ημέρα για 3 ημέρες, ένα χάπι 2 φορές την ημέρα μέχρι Hct $>30\%$ και placebo για 4-7 ημέρες
- Ενίστε σε σοβαρή οξεία αιμορραγία ενδοφλέβια χορήγηση συζευγμένων οιστρογόνων 25mg κάθε 4 ώρες για 2-3 δόσεις. Τα οιστρογόνα θα σταματήσουν την αιμορραγία αλλά, αν δε χορηγηθεί προγεστερόνη, η αιμορραγία θα υποτροπιάσει μετά την απόσυρση των οιστρογόνων με τη διακοπή της *in* αγωγής
- Ενδεχόμενη χορήγηση αντι-ινωδολυτικών (τρανεξαμικό οξύ: 1 g 3-4 φορές την ημέρα από την έναρξη της αιμορραγίας μέχρι 4-5 ημέρες)
- Σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί απόξεση για τον έλεγχο της αιμορραγίας
- OCPs συνεχόμενα ή σε παρατεταμένο σχήμα μέχρι την ομαλοποίηση της Hgb
- OCPs κυκλικά για τουλάχιστον 3-6 μήνες
- Σίδηρος *per os*

Hgb (hemoglobin): αιμοσφαιρίνη; ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη; OCPs (oral contraceptive pills): αντισυλληπτικά δισκία; Hct (hematocrit): αιματοκρίτης

νων στον υποθάλαμο. Συνεπώς οι κύκλοι είναι μονοφασικοί και ανωοθυλακιωρρηκτικοί με ανεξέλεγκτη παραγωγή οιστρογόνων, με συνέπεια τη συνεχή διέγερση και υπερπλασία του ενδομητρίου. Το ανώμαλα πεπαχυσμένο ενδομήτριο λόγω της έλλειψης της δράσης της προγεστερόνης είναι αγγειοβριθές και εύθρυπτο και κατά τόπους αποπτωτικό. Φυσιολογικά η έμμηνος ρύση περιορίζεται

από τον αγγειόσπασμο που προκαλεί η δράση της προγεστερόνης, το σχηματισμό θρόμβων και την ομοιόμορφη απόπτωση του ενδομητρίου. Στη ΛΑΜΕ ο μηχανισμός αυτός λείπει με αποτέλεσμα τη βαριά και παρατεταμένη αιμορραγία. Πρέπει να τονιστεί ότι ΛΑΜΕ δεν παρατηρείται σε όλες τις έφηβες με ανωοθυλακιωρρηκτικούς κύκλους. Σημαντικός παράγοντας είναι η ποσότητα των ενδογε-

ών οιστρογόνων που ασκούν δράση στο ενδομήτριο. Για παράδειγμα, η ΛΑΜΕ παρουσιάζεται συχνότερα στις υπέρβαρες έφηβες οι οποίες έχουν αυξημένα επίπεδα ενδογενών οιστρογόνων, αφενός λόγω αποθήκευσης των ορμονών στο λιπώδη ιστό και αφετέρου λόγω περιφερικής μετατροπής των ανδρογόνων σε οιστρογόνα.

Η ΛΑΜΕ πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από αιματολογικές διαταραχές, όπως τη νόσο von Willebrand ή άλλα σοβαρά σπάνια νοσήματα, όπως την ηπατική ανεπάρκεια και την κακοήθεια¹⁵. Μεταξύ αυτών, η νόσος von Willebrand, που ανευρίσκεται στο 1% του γενικού πληθυσμού, αποτελεί τη συχνότερη υποκείμενη διαταραχή και συνήθως εκδηλώνεται με σοβαρή μηνορραγία από την εμμηναρχή. Επίσης πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο κύησης, σεξουαλικού τραύματος και σεξουαλικά μεταδιδόμενης λοίμωξης, ακόμα και αν στο ιστορικό αναφέρεται ότι η έφηβη δεν είναι σεξουαλικά ενεργής (**Πίνακας 4**).

Η διάγνωση της ΛΑΜΕ γίνεται, εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια μηνορραγίας και τίθεται από το ιστορικό, την κλινική εξέταση, τον ορμονικό προσδιορισμό και τον υπερηχογραφικό έλεγχο.

Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τη βαρύτητα της αιμορραγίας και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης στον ορό (**Πίνακας 5**).¹⁶ Σε κάθε περίπτωση συνιστάται υποστηρικτική αγωγή με σίδηρο. Ο βασικός στόχος της θεραπείας είναι η

αρχική αιμόσταση κυρίως με χορήγηση οιστρογόνων και προγεσταγόνων για σταθεροποίηση του ενδομητρίου. Η πιο αποτελεσματική αγωγή συνήθως είναι η χορήγηση συνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων

Η απότομη διακοπή των οιστρογόνων ή των προγεσταγόνων θα έχει ως αποτέλεσμα την υποτροπή της μηνορραγίας και γι' αυτό μπορεί να χρειαστεί αγωγή για αρκετούς μήνες. Σε ασθενείς που αντενδείκνται η χορήγηση οιστρογόνων (ιστορικό θρόμβωσης, αρρυθμιστή αρτηριακή υπέρταση, ημικρανία με αύρα, ακινητοποίηση ή χρόνια νόσος) μπορεί να χορηγηθεί κυκλικά προγεσταγόνο. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί τοποθέτηση ενδομητρίου συσκευής απελευθέρωσης προγεσταγόνου (Progestin-eluting intrauterine device) ή αναστολή της εμμήνου ρύσεως με χορήγηση GnRH αναλόγου. Τα αντι-ινωδολυτικά φάρμακα, όπως το τρανεξαμικό οξύ, καθυστερούν την καταστροφή των θρόμβων και έτσι σταματούν ή καθυστερούν την αιμορραγία. Η ΛΑΜΕ υποχωρεί αυτόματα με την πρόοδο της ηλικίας της έφηβης και καθώς οι εμμηνορρυσιακοί κύκλοι γίνονται ωοθυλακιωρρηκτικοί. Είναι αξιοσημείωτο ότι σε πολλές έφηβες με παρατεταμένο ιστορικό ΛΑΜΕ, το υποκείμενο αίτιο είναι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και γι' αυτό συνιστάται μακροχρόνια παρακολούθηση αυτών των ασθενών. ■

ABSTRACT

Menstrual Disorders in Adolescence - Evaluation by the Pediatrician

Flora Bacopoulou, MD, PhD

The human menstrual cycle is characterized by a cyclic pattern of hormonal changes and includes a follicular or proliferative phase, an ovulatory and a postovulatory or secretory phase. Pediatricians should evaluate the adolescent menstrual cycle as an additional vital sign that may allow early identification of potentially serious health conditions. The median age at menarche is between 12 and 13 years (12.4 years). Normally, the cycle length is within the range of 21-45 days, the duration

of menstrual bleeding is between 3 and 7 days and the menstrual product use is 3-6 pads or tampons per day. Evaluation for primary amenorrhea should be considered in the absence of menarche by age 15 years or within 3 years of thelarche. Adolescents who remain amenorrheic for more than 3 months should be evaluated for secondary amenorrhea. Abnormal uterine bleeding in adolescence is frequently caused by ovulatory dysfunction in the first few years after menarche.

KEY WORDS: Adolescent menstrual cycle; primary amenorrhea; secondary amenorrhea; abnormal uterine bleeding

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Braverman PK, Sondheimer SJ. Menstrual disorders. *Pediatr Rev* 1997; 18: 17-25
2. Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, et al. Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics* 2003; 111: 110-113.
3. He Q, Karlberg J. Bmi in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res* 2001; 49: 244-251.
4. Apter D, Hermanson E. Update on female pubertal development. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 475-481.
5. ACOG Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 651, Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol* 2015; 126: e143-146.
6. Widholm O, Kantero RL. A statistical analysis of the menstrual patterns of 8,000 Finnish girls and their mothers. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1971; 14: Suppl 14: 1-36.
7. World Health Organization Task Force on Adolescent Reproductive Health. World Health Organization multicenter study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls. II. Longitudinal study of menstrual patterns in the early postmenarcheal period, duration of bleeding episodes and menstrual cycles. *J Adolesc Health Care* 1986; 7: 236-244.
8. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management, *Hum Reprod Update* 2003; 9: 493-504.
9. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJH. The ESPE Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses. *Hormone Research* 2007; 68(Suppl.2): I-IX.
10. Pettersson F, Fries H, Nillius SJ. Epidemiology of secondary amenorrhea. I. Incidence and prevalence rates. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 80-86.
11. Bachmann G, Kemmann E. Prevalence of oligomenorrhea and amenorrhea in a college population. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 98-102.
12. Adams Hillard PJ. Menstruation in young girls: a clinical perspective. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 655-662.
13. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertility and Sterility* 2008; 90: 219-225.
14. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management, *Hum Reprod Update* 2003; 9: 493-504.
15. Díaz R, Dietrich JE, Mahoney DJr, Yee DL, Srivaths LV. Hemostatic abnormalities in young females with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014; 27: 324-329.
16. Gray SH, Emans SJ. Abnormal vaginal bleeding in the adolescent. In: Emans SJ, Laufer MR, editors. *Emans, Laufer, and Goldstein's Pediatric and Adolescent Gynecology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2012.

Η Ανάπτυξη της Προκοινωνικής Συμπεριφοράς και η σημασία της στην Παιδιατρική

Π. Περβανίδου

Επικ. Καθηγήτρια Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής ΕΚΠΑ,
Μονάδα Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής, Α' Παιδιατρική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η έρευνα σήμερα έχει αποδείξει ότι τα πρώιμα αναπτυξιακά χαρακτηριστικά του παιδιού είναι προβλεπτικά της μελλοντικής σωματικής και ψυχικής υγείας και της ευημερίας του στην ενήλικη ζωή. Ο όρος προκοινωνική συμπεριφορά περιγράφει μια ευρεία ομάδα εθελοντικών συμπεριφορών με κοινό στοιχείο την πρόθεση να ωφεληθεί ο άλλος. Οι πράξεις που μπορεί να οδηγήσουν στο σκοπό αυτό είναι η βοήθεια, το μοίρασμα και η συνεργασία. Σ' ένα μεγάλο αριθμό μελετών, τα νήπια από την ηλικία των 12-24 μηνών φάνηκε ότι μπορούν να βοηθούν, να μοιράζονται και να συνεργάζονται με τους άλλους. Τα ηλικίας 21-24 μηνών νήπια έχουν επίγνωση σχετικά με τις ανάγκες των άλλων και χρησιμοποιούν «πληροφορίες» όπως η φιλία, η βοήθεια και η εμπιστοσύνη ώστε να αποφασίσουν αν θα βοηθήσουν ή όχι. Υπάρχουν επίσης αποδείξεις ότι η ενσυναίσθηση και η έκφραση συνα-

σθηματικού ενδιαφέροντος για τους άλλους σχετίζονται με την προκοινωνική συμπεριφορά, ξεκινώντας από την πρώιμη παιδική ηλικία. Οι αναπτυξιακές διαταραχές που σχετίζονται με τη φτωχή ενσυναίσθηση και προκοινωνική συμπεριφορά είναι οι διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού και οι διαταραχές διαγωγής και μπορούν να ανιχνευτούν νωρίς στην προσχολική ηλικία.

Ο παιδίατρος, στα πλαίσια της αναπτυξιακής προοπτικής για την υγεία του παιδιού και του ενήλικα, έχει ουσιαστικό ρόλο στην έγκαιρη αναγνώριση των κοινωνικο-συναίσθηματικών χαρακτηριστικών, της ικανότητας ενσυναίσθησης και της προκοινωνικής συμπεριφοράς στις μικρές ηλικίες και μπορεί να συμβάλει ουσιαστικά στην ανίχνευση αναπτυξιακών διαταραχών και την προαγωγή της σωματικής και ψυχικής υγείας, αλλάζοντας την αναπτυξιακή έκβαση.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Προκοινωνική συμπεριφορά, αναπτυξιακά χαρακτηριστικά, παιδιά

Η έρευνα σήμερα έχει αποδείξει ότι τα πρώιμα αναπτυξιακά χαρακτηριστικά του παιδιού είναι προβλεπτικά της μελλοντικής σωματικής και ψυχικής υγείας και της ευημερίας του στην ενήλικη ζωή.¹ Τα χαρακτηριστικά αυτά δεν αφορούν μόνο τις νοητικές ικανότη-

τες, καθώς ο δείκτης νοημοσύνης ή οι επιδόσεις σε δοκιμασίες αξιολόγησης δεν είναι ικανά να προβλέψουν μόνα τους τη μελλοντική «επιτυχία» σε πολλαπλά επίπεδα. Σημαντικοί παράγοντες είναι, επίσης, το κίνητρο για ακαδημαϊκή επιτυχία, η αυτοπειθαρχία και οι διαπροσω-

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Π. Περβανίδου, Τηλ.: 213 2013 457, E-mail: ppervanid@med.uoa.gr

πικές ικανότητες.^{2,3} Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η ικανότητα του αυτοελέγχου στην παιδική ηλικία ήταν προβλεπτική της σωματικής και ψυχικής υγείας του ενήλικα και της αποχής από εγκληματικές πράξεις⁴. Αντίστοιχα, υπάρχουν τεκμήρια ότι η συναισθηματική και κοινωνική λειτουργικότητα των παιδιών έχει άμεση σχέση με πολλούς τομείς της σωματικής και ψυχικής υγείας, ενώ οι χαμηλές συναισθηματικές και κοινωνικές δεξιότητες είναι κεντρικής σημασίας σε πολλά προβλήματα υγείας, όπως η παχυσαρκία, η ψυχική υγεία γενικά, η κατάχρηση ουσιών και η βία.¹⁻⁵

Κοινωνική-Συναισθηματική Ανάπτυξη και Προκοινωνική Συμπεριφορά

Η κοινωνική και συναισθηματική ανάπτυξη αποτελεί ζωτικό τομέα της ανάπτυξης του παιδιού και επηρεάζει σημαντικά τη μάθηση, τη σχολική ετοιμότητα και επιτυχία. Επιπρόσθετα, τα παιδιά με φτωχές κοινωνικές δεξιότητες είναι σε κίνδυνο για κοινωνικό άγχος και αντικοινωνική συμπεριφορά σε επόμενα στάδια της ζωής τους.⁶⁻⁸ Ο όρος Προκοινωνική Συμπεριφορά (ΠΣ) περιγράφει ένα ευρύ φάσμα εθελοντικών συμπεριφορών με κοινό σημείο την πρόθεση να ωφεληθεί ο άλλος. Αποτελεί μια μορφή κοινωνικής συμπεριφοράς με στόχο το όφελος άλλων ανθρώπων ή της κοινωνίας σαν σύνολο, όπως το άτομο να βοηθά, να κάνει δωρεές, να μοιράζεται, να συνεργάζεται και να εργάζεται εθελοντικά.⁹ Ο αλτρουισμός είναι το κίνητρο του ατόμου να ωφεληθεί ο άλλος και δεν ταυτίζεται απόλυτα με την προκοινωνική συμπεριφορά, καθώς δεν παράγει πάντα προκοινωνική συμπεριφορά, ούτε η προκοινωνική συμπεριφορά έχει σαν κίνητρο πάντα τον αλτρουισμό.¹⁰ Ο όρος «Προκοινωνική Συμπεριφορά» σύμφωνα με τον ερευνητή C.D. Batson¹⁰ δημιουργήθηκε από τους κοινωνικούς ψυχολόγους ως αντίθεση προς την «αντικοινωνική συμπεριφορά» που αποτελούν οι πράξεις κάποιου, οι οποίες βλάπτουν ή αδιαφορούν για το καλό του άλλου. Στη βιβλιογραφία έχουν προταθεί τρεις αναλυτικότεροι τομείς ΠΣ για τα παιδιά¹¹: τα συναισθήματα προς το άλλον (δηλαδή το ενσυναίσθητικό ενδιαφέρον, η φιλία και η στοργή προς τρίτους), η από κοινού εργασία (δηλαδή η βοήθεια, το μοίρασμα, η συνεργασία, η ενημέρωση του άλλου) και η υπηρετήση των αναγκών του άλλου. Η ενσυναίσθηση, η ικανότητα δηλαδή ενός ατόμου να καταλάβει ή/

και να αισθανθεί τις σκέψεις και τα συναισθήματα ενός ατόμου σε μια δεδομένη κατάσταση^{12,13} είναι βασικό στοιχείο της ανάπτυξης προκοινωνικής συμπεριφοράς. Η ενσυναίσθηση είναι μια διαδικασία τόσο γνωστική, όσο και συναισθηματική.^{12,13}

Η ΠΣ στα παιδιά μπορεί να θεωρηθεί σαν μια διαδικασία τριών σταδίων: α. Αναγνώριση ενδείξεων στη συμπεριφορά ή την κοινωνική κατάσταση ότι το άλλο άτομο βρίσκεται σε ανάγκη, στρες ή επιθυμεί κάτι, β. ανεύρεση της πιθανής κατάλληλης παρέμβασης που πιθανά θα βοηθήσει το άλλο άτομο, γ. Κινητοποίηση να εμπλακεί σε συμπεριφορά-πράξη που θα επιφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα, απομακρύνοντας το άλλο άτομο από την αρνητική κατάσταση. Τέτοιες γενικές καταστάσεις «ανάγκης» θα μπορούσαν να περιγραφούν στα παιδιά αδρά: το άτομο έχει συντελεστική ανάγκη, δηλαδή δε μπορεί να ολοκληρώσει μια στοχο-κατευθυνόμενη συμπεριφορά, συναισθηματικό στρες, δηλαδή αρνητική συναισθηματική κατάσταση ή επιθυμία για κάποιο υλικό αντικείμενο.¹⁴ Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι νήπια, από την ηλικία των 18 μηνών, αναγνωρίζουν και παράγουν προκοινωνικές συμπεριφορές όταν ένα άτομο επιδεικνύει αρνητικότητα (ανάγκη, στρες, επιθυμία). Ειδικότερα, τα νήπια αυτής της ηλικίας ανταποκρίθηκαν θετικά σε επίδειξη συντελεστικής ανάγκης ή επιθυμίας υλικού αντικειμένου, δίνοντας ή βοηθώντας, συγκριτικά με νήπια στα οποία δεν επιδείχθηκε η ανάγκη ή η επιθυμία.¹⁵

Στα παιδιά, η ΠΣ συνήθως ξεκινά με ερωτήσεις για το μοίρασμα, το «σωστό» και το «λάθος». Από την ηλικία των 12-18 μηνών τα νήπια αρχίζουν να δείχνουν και να δίνουν, να «μοιράζονται» τα παιχνίδια τους με τους γονείς τους, χωρίς να τους ζητείται και χωρίς να ανταμείβονται γι' αυτό.¹⁶ Η ανάπτυξη της ΠΣ συνεχίζεται στο δεύτερο χρόνο της ζωής, καθώς τα παιδιά αρχίζουν να αναπτύσσουν την ηθική κατανόηση του κόσμου. Στο στάδιο αυτό, αρχίζει και αποκτά σημασία η αποδοχή των κοινωνικών προτύπων και οι προκοινωνικές συμπεριφορές ενδυναμώνονται με την ηλικία και τη γνωστική ωρίμανση.⁹ Σταδιακά, αναπτύσσεται και η πεποίθηση ότι το να μοιράζεται κανείς, είναι ένα υποχρεωτικό μέρος των κοινωνικών σχέσεων και αφορά τη διάκριση του καλού και του κακού. Έτσι, καθώς τα παιδιά μεγαλώνουν, η λογική τους ικανότητα αλλάζει, από εγωκεντρική και προσανατολισμένη στις ανάγκες

τους, αρχίζει να προσανατολίζεται και στους άλλους, αρχίζουν να νοιάζονται για τους άλλους και να εμπλέκονται περισσότερο σε σύνθετους γνωστικούς τρόπους σκέψης, όπως το να μπορούν να σκεφτούν από την οπτική του άλλου και να κάνουν αμοιβαίες λογικές κρίσεις¹⁶. Στην προσχολική και σχολική ηλικία, κίνητρο για προκοινωνική συμπεριφορά αποτελεί κυρίως το ενδιαφέρον για φίλεις με άλλα παιδιά και η ανάγκη της αποδοχής, ενώ στην εφηβεία αναπτύσσεται η λογική κρίση και η αφηρημένη σκέψη για την ηθική και την ενοχή.

Νευροανατομία και νευροβιολογία

Η έρευνα σήμερα έχει αρχίσει να αποκαλύπτει την ανατομική και βιολογική βάση των νευρικών κυκλωμάτων που εμπλέκονται στους μηχανισμούς της ενσυναίσθησης και της προκοινωνικής συμπεριφοράς. Ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου, ΠΦΠ (anterior cingulate cortex, ACC) παίζει κυρίαρχο ρόλο σε λειτουργίες, όπως η προσμονή της ανταμοιβής, η λήψη αποφάσεων, ο έλεγχος των παρορμήσεων, καθώς και το συναίσθημα και περιέχει γνωστικά και συναισθηματικά στοιχεία. Η ραχιαία περιοχή του ΠΦΠ συνδέεται με τον προμετωπιαίο και το βρεγματικό φλοιό και ενέχει τα γνωστικά στοιχεία, ενώ η κοιλιακή του περιοχή συνδέεται με την αμυγδαλή, τον επικληνή πυρήνα, τον υποθάλαμο και τη νήσο του εγκεφάλου και ενέχει τις συναισθηματικές πληροφορίες.^{17,18,19} Σε νευροβιολογικό επίπεδο, κυρίαρχο ρόλο έχει φανεί ότι παίζει η οκυτοκίνη (ΟΧΤ), ένα πεπτίδιο που παράγεται στον υποθάλαμο και δρα ως νευροδιαβιβαστής απευθείας σε άλλες εγκεφαλικές περιοχές ή απελευθερώνεται μέσω της οπίσθιας υπόφυσης στην κυκλοφορία. Έχει αναγνωριστεί ο ρόλος της στη διαμεσολάβηση της ανθρώπινης κοινωνικής συμπεριφοράς, καθώς και η εμπλοκή της σε ένα ευρύ φάσμα νευροψυχολογικών λειτουργιών.²⁰ Υψηλά επίπεδα ΟΧΤ πλάσματος έχουν συσχετιστεί με αυξημένη τάση για εμπιστοσύνη και αξιοπιστία, με θετική φυσική επαφή με άλλα άτομα, μειωμένη ορμονική απάντηση στο στρες, καθώς και χαμηλότερα επίπεδα άγχους σε ασθενείς με κατάθλιψη. Αντίθετα, μειωμένα επίπεδα ΟΧΤ στην περιφέρεια έχουν βρεθεί σε ασθενείς με κατάθλιψη, σχιζοφρένεια και Διαταραχές στο Φάσμα του Αυτισμού (ΔΦΑ).²¹

Αναπτυξιακές Διαταραχές που σχετίζονται με μειωμένη ενσυναίσθηση και προκοινωνική συμπεριφορά

Η μειωμένη προκοινωνική συμπεριφορά στα παιδιά συνδέεται κυρίως με δύο ευρείες κλινικές ομάδες, στις οποίες όμως τα ελλείμματα στην επεξεργασία των κοινωνικών πληροφοριών και την κοινωνική συμπεριφορά είναι μεταξύ τους διαφορετικά.²²

α. Διαταραχές στο Φάσμα του Αυτισμού (ΔΦΑ)

Τα παιδιά με Διαταραχές στο Φάσμα του Αυτισμού (ΔΦΑ) χαρακτηρίζονται από επίμονα ελλείμματα στην κοινωνική επικοινωνία και την κοινωνική διάδραση σε διάφορα πλαίσια και από περιορισμένες στερεότυπες συμπεριφορές, ενδιαφέροντα ή δραστηριότητες. Παρουσιάζουν ελλείμματα στη μη-λεκτική επικοινωνία, όπως η βλεμματική επαφή, οι χειρονομίες και η στάση του σώματος και στην κοινωνική αμοιβαιότητα, όπως η αποτυχία να ξεκινήσουν ή να διατηρήσουν μια συζήτηση και η δυσκολία να μοιραστούν ενδιαφέροντα ή συναισθήματα.²³ Τα πρώτα χαρακτηριστικά των παιδιών που είναι ενδεικτικά ελλειμμάτων στην ενσυναίσθηση, την προκοινωνική συμπεριφορά και τη "θεωρία του νου" (την ικανότητα δηλαδή να εξάγει κανείς συμπεράσματα σχετικά με τη νοητική/συναισθηματική κατάσταση των άλλων) είναι η μειωμένη βλεμματική επαφή, τα ελλείμματα στην «απο κοινού προσοχή», η αδυναμία/δυσκολία να μοιραστούν όχι μόνο ένα παιχνίδι αλλά και την κοινή εμπειρία μιας κοινής δραστηριότητας και πρωτοεμφανίζονται περίπου στο 18^ο μήνα από τη γέννηση τους. Επόμενα στάδια, μεταξύ 18 και 24 μηνών αποτελούν τα ελλείμματα στο συμβολικό και στο παιχνίδι προσποίησης, ενώ μεταξύ των ηλικιών 3 και 4 ετών, όπου φυσιολογικά τα παιδιά αναπτύσσουν την ικανότητα να κατανοούν την εσφαλμένη πεποίθηση, μπορούν να ανιχνεύσουν οι δυσκολίες στην κατανόηση των συναισθημάτων και των προθέσεων των άλλων.^{24,25}

β. Διαταραχές Διαγωγής με χαρακτηριστικά ανάληψης-απαθούς συμπεριφοράς

Σύγχρονες μελέτες έχουν εστιάσει στην εξέλιξη των διαταραχών διαγωγής και της αντικοινωνικής συμπεριφοράς από τη βρεφική ακόμα ηλικία. Οι διαταραχές διαγωγής στα παιδιά εκδηλώνονται με επιθετικότητα

(συμπεριφορές απειλής, πρόκληση σωματικής βλάβης), καταστροφή περιουσίας (ηθελημένη πρόκληση βλαβών, πυρκαγιάς κτλ), δολιότητα, κλοπές (ψέματα, μικροκλοπές, παραβίαση σπιτιών) και σοβαρή παραβίαση κανόνων (απουσίες από το σχολείο, εγκατάλειψη σπιτιού). Τα αίτια είναι γενετικά, επιγενετικά, ενώ σημαντικό ρόλο παίζουν οι πρώιμες εμπειρίες και η εγκεφαλική βλάβη.²⁶ Οι διαταραχές διαγωγής με χαρακτηριστικά ανάληκτης-απαθούς συμπεριφοράς (callous-unemotional traits) συνδέονται με αντικοινωνική συμπεριφορά στην εξέλιξη της ζωής, εγκληματικότητα και χαρακτηριστικά ψυχοπάθειας.^{27,28} Τα παιδιά αυτά μπορεί να παρουσιάζουν έλλειψη τύψεων-ενοχών, όταν κάνουν κάτι κακό χωρίς να νοιάζονται καθόλου για τις αρνητικές συνέπειες των πράξεών τους. Επίσης, μπορεί να παρουσιάζουν αναλγησία, ψυχρότητα, ενδιαφερόμενα για τις συνέπειες των πράξεών τους μόνο στα ίδια. Άλλα στοιχεία, είναι η έλλειψη ενδιαφέροντος για επιδόσεις, όπου το παιδί δεν καταβάλει προσπάθεια για καλή συμπεριφορά-επιδόσεις στο σχολείο. Μπορεί να μην εκφράζει συναισθήματα για τους άλλους και όταν το κάνει, να είναι μόνο για να χειριστεί τους άλλους ή επιφανειακά. Πρώιμα ελλείμματα στην προκοινωνική συμπεριφορά μπορούν ν' ανιχνευτούν στην προσχολική ηλικία επιδρώντας θετικά στην έκβαση.²⁹⁻³¹

Η Αναπτυξιακή Προοπτική για τον Παιδιάτρο

Η αναπτυξιακή προσέγγιση της υγείας του παιδιού και του ενήλικα εστιάζει στην πρόληψη κυρίως αντί της αντιμετώπισης των νοσημάτων. Ήδη, στα πλαίσια αυτά, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής ενθαρρύνει τη διεύρυνση του ρόλου του παιδίατρου στην ανίχνευση πρώιμων κοινωνικο-οικογενειακών παραγόντων και πρώιμων χαρακτηριστικών των νηπίων που μπορεί να επηρεάσουν τη μελλοντική τους υγεία και την καλή τους κατάσταση.⁵ Τα χαρακτηριστικά αυτά, ανεξάρτητα από το αν σχετίζονται με διακριτές κλινικές οντότητες μπορούν να εντοπιστούν και μπορεί να τροποποιηθούν με τις κατάλληλες πρώιμες παρεμβάσεις. Η κινητοποίηση των γονέων και η συνεργασία με τον παιδίατρο και άλλους κλινικούς μπορεί να αλλάξει θετικά την έκβαση.

Σε επίπεδο κοινότητας, μελέτες επίσης έχουν δείξει ότι η ενσωμάτωση προγραμμάτων πρώιμης εκπαίδευσης (early education curriculum) στην προσχολική ηλικία, τα οποία εμπλουτίζουν και διεγείρουν τις δεξιότητες των νηπίων, έχουν όφελος τόσο στις σχολικές επιδόσεις όσο και στην ανάπτυξη προκοινωνικής συμπεριφοράς στα παιδιά.^{32,34} Η εκπαίδευση και η καλλιέργεια των δεξιοτήτων αυτών νωρίς στη ζωή έχει τεράστια σημασία στην ανάπτυξη, τόσο σε ατομικό επίπεδο όσο και σε επίπεδο κοινωνίας. ■

ABSTRACT

The development of prosocial behavior and its clinical importance in Pediatrics

P. Pervanidou

Unit of Developmental & Behavioral Pediatrics, First Department of Pediatrics,
National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

In recent years, research has been directed toward understanding social-emotional traits in children that may influence future physical and mental health and well-being in adulthood. The term prosocial behavior refers to a large group of voluntary behaviors that share the common intention to benefit another. There are a number of actions that individuals can engage in to achieve this goal, including helping, sharing, confronting and cooperating. In a growing number of studies, infants between 12 and 24 months of age have been shown to help, comfort, share, and cooperate with others. Twenty-one to 24-month-old children are aware of and use information about a partner's need as well as friendliness, helpfulness,

and trustworthiness to decide whether to help or not. There is also evidence for a relation between empathy, and experiencing concern for others with prosocial behavior, starting in early childhood. Developmental disorders related to poor empathy and reduced prosocial behaviors are Autism Spectrum Disorders and Conduct Disorders with callous-unemotional traits and can be detected early in childhood. An integrated developmental approach to child and adult health that considers the benefits of early recognition of social-emotional characteristics, empathy and prosocial behaviors, the detection of poor prosocial behaviors and interventions over the life cycle is proposed for pediatricians.

KEY WORDS: Social behavior; mental health; developmental characteristics; children

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jones DE, Greenberg M, Crowley M. Early Social-Emotional Functioning and Public Health: The Relationship Between Kindergarten Social Competence and Future Wellness. *Am J Public Health*. 2015 Nov; 105(11): 2283-90.
2. Carneiro P, Crawford C, Goodman A. The Impact of Early Cognitive and Non-cognitive Skills on Later Outcomes. *London UK: Centre for the Economics of Education, London School of Economics*; 2007.
3. Levin HM. More than just test scores. *Prospects*. 2012; 42(3): 269-284.
4. Moffitt TE, Arseneault L, Belsky D, et al. A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108(7): 2693-2698.
5. Conti G, Heckman J. The developmental approach to child and adult health. *Pediatrics*. 2013; 131(suppl 2): S133-S141.
6. Buhs ES, Ladd GW. Peer rejection as antecedent of young children's school adjustment: An examination of mediating processes. *Developmental Psychology*. 2001; 37: 550-560.
7. Hymel S, Rubin KH, Rowden L, LeMare L. Children's peer relationships: Longitudinal prediction of internalizing and externalizing problems from middle to late childhood. *Child Development*. 1990; 61: 2004-2021.
8. Eisenberg N, Cumberland A, Spinrad TL, Fabes RA, Shepard SA, Reiser M, et al. The relations of regulation and emotionality to children's externalizing and internalizing problem behavior. *Child Development*. 2001; 72: 1112-1134.
9. Eisenberg N, Fabes RA, Spinrad TL. Prosocial development. In: Eisenberg N, Damon W, editors. *Handbook of child psychology*. Vol. 3. Social, emotional, and personality development. 6th edition Wiley; New York: 2006. pp. 646-718.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

10. Batson CD, Powell AA. Altruism and prosocial behavior. *Handbook of psychology*. 2003 Apr 15.
11. Hay, D. F., & Cook, K. V. (2007). The transformation of prosocial behavior from infancy to childhood. In C. A. Brownell & C. B. Kopp (Eds.), *Socioemotional development in the toddler years: Transitions & transformations* (pp. 100-131). New York: Guilford.
12. Jolliffe D and Farrington D. Empathy and offending: A systematic review and meta-analysis Aggression and Violent Behavior. 2004; 9 441-476.
13. Eisenberg, N., & Miller, P. The relation of empathy to prosocial and related behavior. *Motivation and Emotion*, 1987; 14, 113-149.
14. Dunfield KA, Kuhlmeier VA. Classifying prosocial behavior: children's responses to instrumental need, emotional distress, and material desire. *Child Dev*. 2013 Sep-Oct; 84(5): 1766-76.
15. Dunfield KA, Kuhlmeier VA, O'Connell LJ, & Kelley EA. Examining the diversity of prosocial behavior: Helping, sharing, and comforting in infancy. *Infancy*, 2011; 16, 227-47.
16. Parke R, Gauvain M, Schmuckler, M. Child Development: A contemporary view point, McGraw-Hill Ryerson, 2010, pages=552-553.
17. Allman JM, Hakeem A, Erwin JM, Nimchinsky E, Hof P. The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 May; 935: 107-17.
18. Allman JM, Tetreault NA, Hakeem AY, Manaye KF, Semendeferi K, Erwin JM, Park S, Goubert V, Hof PR. The von Economo neurons in the fronto-insular and anterior cingulate cortex. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Apr; 1225: 59-71.
19. Apps MAJ, Rushworth MFS, Chang SWC. The Anterior Cingulate Gyrus and Social Cognition: Tracking the Motivation of Others. *Neuron*. 2016; 90(4):692-707. doi:10.1016/j.neuron.2016.04.018.
20. Cochran DM, Fallon D, Hill M, Frazier JA. The role of oxytocin in psychiatric disorders: a review of biological and therapeutic research findings. *Harv Rev Psychiatry*. 2013 Sep-Oct; 21(5): 219-47.
21. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Aug 19; 12(9): 524-38.
22. Schwenck C, Mergenthaler J, Keller K, Zech J, Salehi S, Taurines R, Romanos M, Schecklmann M, Schneider W, Warnke A, Freitag CM. Empathy in children with autism and conduct disorder: group-specific profiles and developmental aspects. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 Jun; 53(6): 651-9.
23. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neurosci Bull*. 2017 Feb 17. doi: 10.1007/s12264-017-0100-y.
24. Lockwood PL. The anatomy of empathy: Vicarious experience and disorders of social cognition. *Behav Brain Res*. 2016 Sep 15; 311: 255-66.
25. Deschamps PK, Been M, Matthys W. Empathy and empathy induced prosocial behavior in 6- and 7-year-olds with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014 Jul; 44(7): 1749-58. doi: 10.1007/s10803-014-2048-3. PubMed PMID: 24488118.
26. Blair RJ. The neurobiology of psychopathic traits in youths. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Nov; 14(11): 786-99. doi: 10.1038/nrn3577.
27. Jones AP, Happé FG, Gilbert F, Burnett S, Viding E. Feeling, caring, knowing: different types of empathy deficit in boys with psychopathic tendencies and autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010 Nov; 51(11): 1188-97.
28. Fanti KA. Understanding heterogeneity in conduct disorder: A review of psychophysiological studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Sep 28. pii: S0149-7634(16)30079-3.
29. Flom M, Saudino KJ. Callous-unemotional be-

- haviors in early childhood: Genetic and environmental contributions to stability and change. *Dev Psychopathol.* 2016 Dec 15:1-8.
30. Clark JE, Frick PJ. Positive Parenting and Callous-Unemotional Traits: Their Association With School Behavior Problems in Young Children. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2016 Dec 12:1-13.
31. Waller R, Dishion TJ, Shaw DS, Gardner F, Wilson MN, Hyde LW. Does early childhood callous-unemotional behavior uniquely predict behavior problems or callous-unemotional behavior in late childhood? *Dev Psychol.* 2016 Nov; 52(11): 1805-1819.
32. Flook L, Goldberg SB, Pinger L, Davidson RJ. Promoting prosocial behavior and self-regulatory skills in preschool children through a mindfulness-based Kindness Curriculum. *Dev Psychol.* 2015 Jan; 51(1): 44-51.
33. Vesperini S, Askenazy F, Renaudo N, Staccini P, Hun S, Legall E, Serret S. [Prosocial intervention in children and adolescents with autism spectrum disorder without intellectual disability: benefits of videotaping therapy sessions]. *Encephale.* 2015 Feb; 41(1): 47-55.
34. Campbell F, Conti G, Heckman JJ, Moon SH, Pinto R, Pungello E, Pan Y. Early childhood investments substantially boost adult health. *Science.* 2014 Mar 28; 343(6178): 1478-85.

Υπερουριχαιμία στην παιδική ηλικία

Σπύρος Μπάτζιος, MD, MSc, PhD

Ειδικός στα Κληρονομικά Μεταβολικά Νοσήματα

Great Ormond Street Hospital, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο

Επιστημονικός Συνεργάτης Μονάδας Μεταβολικών Νοσημάτων, Α' Π/Δ Κλινική Ιατρικής
Σχολής Ε. Κ. Π. Α., Νοσοκομείο Παιδών "Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ", Αθήνα, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπερουριχαιμία αποτελεί μία επικίνδυνη μεταβολική διαταραχή η παρουσία της οποίας έχει συσχετισθεί με διάφορες κλινικές οντότητες, τόσο σαν δείκτης όσο και σαν παράγοντας κινδύνου. Η ανεύρεση αυξημένων τιμών ουρικού οξέος θα πρέπει να θέτει σε εγρήγορση το γενικό παιδίατρο που οφείλει να διενεργήσει έναν πλήρη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο με στόχο την αιτιολογική προσέγγιση και τη διάγνωση του υποκείμενου νοσήματος. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι φυσικά η γνώση των φυσιολογικών τιμών του ουρικού οξέος και των παθήσεων που σχετίζονται με υπερουριχαιμία. Με βάση

την τελική διάγνωση υπάρχουν σήμερα αρκετές διαθέσιμες φαρμακευτικές επιλογές για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της κατάστασης. Στο παρόν ανασκοπικό άρθρο θα αναπτυχθούν με συντομία τα κυριότερα αίτια της υπερουριχαιμίας στην παιδική ηλικία, ενώ παράλληλα θα γίνει ιδιαίτερη αναφορά στα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα που χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος. Τέλος, θα γίνει αναφορά στην εργαστηριακή διερεύνηση μετά από την ανακάλυψη αυξημένων επιπέδων ουρικού οξέος αλλά και στην αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Ουρικό οξύ, υπερουριχαιμία, κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα, αλλοπουρινόλη, ρασμπουρικάση

Εισαγωγή

Η εκτίμηση του ουρικού οξέος αποτελεί αιματολογική εξέταση που γίνεται αρκετά συχνά κατά τον εργαστηριακό έλεγχο του άρρωστου παιδιού. Παρόλα αυτά πραγματοποιείται συχνότερα σε ενήλικες ασθενείς και ένα παθολογικό αποτέλεσμα στην παιδική ηλικία μπορεί να παραβλεφθεί και κατ' αυτό τον τρόπο να χαθεί ένα πολύτιμο διαγνωστικό στοιχείο. Παρά το γεγονός πως το ουρικό οξύ δεν αποτελεί ειδικό δείκτη κάποιας συγκεκριμένης νόσου, η ανεύρεση παθολογικών τιμών διευκολύνει την περαιτέρω διερεύνηση και διαφορο-

διαγνωστική σκέψη. Απαραίτητη προϋπόθεση για να γίνει αυτό βέβαια είναι η γνώση των φυσιολογικών επιπέδων του ουρικού οξέος αλλά και των παθήσεων που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα στον παιδικό πληθυσμό.

Το ουρικό οξύ αποτελεί το τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πουρινών στους ανθρώπους. Το ποσό του ουρικού οξέος που παράγεται στο σώμα μας ανά πάσα στιγμή εξαρτάται από τα διαθέσιμα νουκλεοτίδια που προέρχονται από τη *de novo* σύνθεση των πουρινών και τον καταβολισμό των νουκλεϊκών οξέων των ιστών.

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Σπύρος Μπάτζιος, MD, MSc, PhD

Great Ormond Street, WC1N 3JH, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο, Τηλ: 00447585333274, E-mail: Spyros.Batzios@gosh.nhs.uk

Πρόκειται για ένα ασθενές, δυσδιάλυτο οργανικό οξύ, το οποίο παράγεται κυρίως στο ήπαρ και απεκκρίνεται συνεχώς από τους νεφρούς ώστε να αποφευχθεί η τοξική του επίδραση.¹ Η κάθαρση από τους νεφρούς πραγματοποιείται μέσα από μία πολύπλοκη διαδικασία μέσω νεφρικής σωληναριακής έκκρισης και ευθύνεται για το 75% της αποβολής του ουρικού οξέος. Η σωληναριακή απέκκριση του ουρικού οξέος αποτελεί λειτουργία η οποία ρυθμίζεται κατά κύριο λόγο από τα επίπεδα του ορού και λειτουργεί σαν ομοιοστατικός μηχανισμός με στόχο να μειώσει την υπερουριχαιμική απάντηση του οργανισμού. Η νεφρική σωληναριακή απέκκριση του ουρικού οξέος είναι μεγαλύτερη στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες, πράγμα που καθιστά τα επίπεδα του ορού λιγότερο αξιόπιστο δείκτη του ρυθμού παραγωγής του. Η περίσσεια του ουρικού οξέος που δεν απεκκρίνεται από τους νεφρούς αποβάλλεται από το πεπτικό μας σύστημα.¹ Λόγω της χαμηλής του διαλυτότητας, η απέκκριση από τους νεφρούς γίνεται με στόχο τα επίπεδα του ορού να είναι κοντά στα μέγιστα ανεκτά επίπεδα, με αποτέλεσμα ακόμα και μικρές μεταβολές στην παραγωγή του, τη διαλυτότητα ή την απέκκριση, να επηρεάζουν σημαντικά τα επίπεδα του ορού.

Φυσιολογικά επίπεδα ουρικού οξέος

Τα επίπεδα του ουρικού οξέος κατά τη διάρκεια της νεογνικής, βρεφικής, παιδικής και εφηβικής ηλικίας αντανακλούν αναπτυξιακές μεταβολές στο μεταβολισμό, τη νεφρική λειτουργία, την ενδοκρινολογική λειτουργία και τη διαιτητική πρόσληψη.

Αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης βρέθηκε πως σχετίζονται με χαμηλότερο βάρος γέννησης.² Κατά τη νεογνική ηλικία τα επίπεδα του ουρικού οξέος αποτελούν μέτρο της λειτουργίας του πλακούντα και της λειτουργίας των νεφρών της μητέρας. Μετά τον τοκετό τα επίπεδά του αυξάνονται κατά τις πρώτες 24 ώρες, τόσο στα τελειόμηνα όσο και στα πρόωρα νεογνά.¹ Τα επίπεδα αυτά ελαττώνονται από τη 2^η μέρα στα τελειόμηνα και την 3^η ημέρα στα πρόωρα νεογνά, για να φτάσουν να είναι χαμηλότερα από αυτά του τοκετού κατά την 3^η και 4^η ημέρα αντίστοιχα.^{1,3} Η παροδική αύξηση του ουρικού οξέος αντανακλά πιθανώς φυσιολογικές μεταβολές στο μεταβολισμό και τη νεφρική λειτουργία και επιδει-

νώνεται σε περίπτωση περιγεννητικού στρες. Μεταξύ της 3^{ης} και 5^{ης} ημέρας ζωής το νεογνό έχει τα πλέον χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος και από τη στιγμή αυτή αρχίζουν να αυξάνονται συνεχώς, καθ' όλη τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, παραμένοντας σε παρόμοια επίπεδα στα δύο φύλα μέχρι την εφηβική ηλικία.^{4,5} Κατά την εφηβική ηλικία, λόγω της ελάττωσης της κλασματικής απέκκρισης από τους νεφρούς και της αύξησης της μάζας σώματος, παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος.⁶ Σε γενικές γραμμές το ουρικό οξύ είναι υψηλότερο στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια.¹ Στον **Πίνακα 1** φαίνονται τα φυσιολογικά επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα και της απέκκρισής του από τους νεφρούς σε παιδιά διαφόρων ηλικιών.¹ Σε σχέση με την απέκκριση του ουρικού οξέος από τους νεφρούς, αυξάνεται κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας λόγω των αυξανόμενων επιπέδων του ορού, ενώ στη συνέχεια ελαττώνεται ο ρυθμός της κλασματικής απέκκρισης και κάθαρσης της ουσίας με την πάροδο της ηλικίας.

Υπερουριχαιμία στην παιδική ηλικία

Σαν υπερουριχαιμία στην παιδική ηλικία ορίζεται η αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος πάνω από 2 σταθερές αποκλίσεις από το μέσο όρο για την ηλικία του παιδιού. Η υπερουριχαιμία μπορεί να οφείλεται είτε σε αυξημένη παραγωγή είτε σε ελαττωμένη κάθαρση του ουρικού οξέος ή και στους δύο αυτούς μηχανισμούς.⁶ Τα κυριότερα αίτια παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**. Παρά το γεγονός πως ένας μεγάλος αριθμός ασθενειών σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στην παιδική ηλικία, εντούτοις, στα αρχικά τουλάχιστον στάδια, τα συμπτώματά της μπορεί να μην είναι εμφανή και να διαφύγει της προσοχής μας. Τα δύο κύρια συμπτώματα της υπερουριχαιμίας είναι η λιθίαση του ουροποιητικού συστήματος και η ουρική αρθρίτιδα.¹ Η εμφάνισή τους εξαρτάται από το βαθμό της υπερουριχαιμίας και τη διάρκειά της. Πολύ υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα σε συνδυασμό με υπερουρικοζουρία μπορεί να οδηγήσουν σε δημιουργία λίθων μέσα σε μερικές ημέρες.⁷ Η αρθρίτιδα αποτελεί σύμπτωμα που σπάνια παρατηρείται στην παιδική ηλικία και απαιτεί αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Γενικά η εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας στην παιδική ηλικία καθιστά

Πίνακας 1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΟΡΟΥ ΚΑΙ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΥΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ

Ηλικία		Φύλο	Ουρικό οξύ (mg/dl)	Απέκκριση ουρικού οξέος (mg/dl GFR)
Νεογνά	29-33 εβδομάδων	Άρρενα/Θήλεα	7.71±2.65	4.8±2.23
	34-37 εβδομάδων	Άρρενα/Θήλεα	6.04±2.19	2.81±0.93
	38-40 εβδομάδων	Άρρενα/Θήλεα	5.19±1.57	1.69±0.84
Παιδιά	3-4 ετών	Άρρενα	3.45±1.01	0.34±0.11
		Θήλεα	3.44±0.8	0.34±0.11
	5-9 ετών	Άρρενα	3.63±1.04	0.34±0.11
		Θήλεα	3.71±0.92	0.34±0.11
	10-14 ετών	Άρρενα	4.28±1.19	0.34±0.11
		Θήλεα	4.09±1.2	0.34±0.11

Πίνακας 2. ΚΥΡΙΑ ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Αυξημένη παραγωγή ουρικού οξέος	Ελαττωμένη κάθαρση ουρικού οξέος
- Κακοήγη νοσήματα/χημειοθεραπεία	- Χρόνια νεφρική νόσος
- Ραβδομύλωση	- Μεταβολική οξέωση
- Συγγενής κυανωτική καρδιοπάθεια	- Άποιος διαβήτης
- Δρεπανοκυτταρική νόσος	- Ελάττωση ενδοαγγειακού όγκου
- Ψωρίαση	- Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο
- Σύνδρομο Reye	- Πολυκυστική νόσος νεφρών
- Σύνδρομο Down	- Φάρμακα
Γενετική προδιάθεση Αρτηριακή υπέρταση Μεταβολικό σύνδρομο Κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα	

απαραίτητο τον έλεγχο για ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού των πουρινών.⁸ Σε κάθε περίπτωση, ανεξάρτητα από την αιτία, οι κλινικές εκδηλώσεις και οι επιπλοκές της υπερουριχαιμίας μπορούν να προληφθούν με την έγκαιρη έναρξη της θεραπείας.

Η συσχέτιση μεταξύ της υπερουριχαιμίας και της θνησιμότητας έχει προσελκύσει τις τελευταίες δεκαετίες έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον και υπάρχουν πλέον αρκετές ενδείξεις πως τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος επηρεάζουν το προσδόκιμο ζωής. Γενικά η υπερουριχαιμία έχει συσχετισθεί με παθήσεις όπως η υπέρταση, το μεταβολικό σύνδρομο, η χρόνια νεφρική νόσος και οι κακοήθειες, καταστάσεις που είναι γνωστό

πως επηρεάζουν αρνητικά την πρόγνωση των ασθενών. Η πιθανότητα, αν τα επίπεδα του ουρικού οξέος αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα των παραπάνω καταστάσεων, είναι ακόμη υπό εξέταση. Πρόσφατα, μία αναδρομική μελέτη σε ένα μεγάλο αριθμό παιδιών ηλικίας 1-19 ετών έδειξε πως παιδιά με υπερουριχαιμία έχουν αυξημένη πιθανότητα θανάτου λόγω καρδιαγγειακών ή νεφρικών νοσημάτων, υπογραμμίζοντας τη σημασία της πρώιμης διάγνωσης της.⁹

Στις επόμενες σελίδες θα αναπτυχθούν με συντομία τα κυριότερα αίτια της υπερουριχαιμίας στην παιδική ηλικία, ενώ παράλληλα θα γίνει ιδιαίτερη αναφορά στα

Πίνακας 3. ΚΥΡΙΕΣ ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΜΕ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ

Νόσος	Ουρικό οξύ	Συμπτώματα	Διάγνωση
MCADD	±	Συνήθως ασυμπτωματικά λόγω ανεύρεσης μέσω νεογνικού ελέγχου, ηπατική δυσλειτουργία, υπογλυκαιμία, επιληψία, καρδιακή ανακοπή	Μη κετωτική υπογλυκαιμία, προφίλ ακυλκαρντινών, οργανικά οξέα ούρων
Οικογενής δυσανεξία στη φρουκτόζη	+	Υπολειπόμενη αύξηση, ηπατομεγαλία, κίρρωση ήπατος, ηπατική ανεπάρκεια, νεφρική σωληναριοπάθεια	Παθολογικός έλεγχος ηπατικής λειτουργίας, ενζυμική μέθοδος
Γλυκογονίαση τύπου Ι	+	Ηπατομεγαλία, αιμορραγική διάθεση, χαμηλό ανάστημα, φλεγμονώδης νόσος εντέρου, νεφρική σπειραματοσκλήρυνση	Παθολογικός έλεγχος ηπατικής λειτουργίας, υπογλυκαιμία, αύξηση γαλακτικού, αύξηση τριγλυκεριδίων, αύξηση βιοτινιδάσης, ενζυμικές μέθοδοι
Γλυκογονίαση τύπου VII	+	Αιμολυτική αναιμία, μυοπάθεια, ίκτερος, χολολιθίαση	Αυξημένη CK, ενζυμικές μέθοδοι
Σύνδρομο Lesch-Nyhan	++	Νοητική υστέρηση, υποτονία, δυστονία, χοριοαθέτωση, επιληψία, αυτοτραυματισμός, νεφρικοί λίθοι, ΧΝΝ, αρθρίτιδα	Ανάλυση πουρινών σε ούρα/αίμα, ενζυμικές μέθοδοι
Υπερλειτουργία της PRPPS	++	Αταξία, υποτονία, νοητική υστέρηση, ατροφία οπτικού νεύρου, λοιμώξεις, απώλεια ακοής στην ενήλικη ζωή	Ανάλυση πουρινών σε ούρα/αίμα, ενζυμικές μέθοδοι
Σύνδρομο Barth	±	Καρδιομυοπάθεια, δυσκολίες σίτισης, έμετοι, ουδετεροπενία, μυοπάθεια, ήπια δυσμορφία προσώπου	Οργανικά οξέα ούρων, παθολογικό προφίλ καρδιολιπίνης
Σύνδρομο Fanconi-Bickel	+	Ηπατομεγαλία, δυσαπορρόφηση, καταρράκτης, χαμηλό ανάστημα, νεφρική σωληναριοπάθεια	Αμινοξέα πλάματος/ούρων, γαλακτόζη σε αίμα και ούρα, γαλακτικό-λη σε ούρα, γλυκογόνο ήπατος σε βιοψία, ενζυμική ανίχνευση

κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα που χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος.

Γενετική προδιάθεση

Η υπερουριχαιμία έχει αποδειχθεί πως παρατηρείται σε πολλά μέλη της ίδιας οικογένειας. Το ποσοστό αυτό φθάνει το 39-45%^{10, 11}, ενώ μελέτες σε περιπτώσεις διδύμων ανεβάζουν τη συχνότητα αυτή στο 80%¹². Τα τελευταία χρόνια υπάρχει έντονη ερευνητική δραστηριότητα με στόχο την ανεύρεση γονιδίων που προδιαθέτουν στην εμφάνιση υπερουριχαιμίας. Σε μία πρόσφατη μελέτη σε 768 παιδιά, βρέθηκε πως ένας πολυμορφισμός στο γονίδιο ZNF446 (zinc finger protein 446) ελαττώνει την κάθαρση του ουρικού οξέος από το νεφρό οδηγώντας σε υπερουριχαιμία.¹³ Η

ίδια ερευνητική ομάδα μελέτησε τη συσχέτιση και άλλων γενετικών πολυμορφισμών στα γονίδια ZNF324, ZNF584 και ZNF132 και βρήκε πως επηρεάζουν επίσης την απέκκριση του ουρικού οξέος από τους νεφρούς.¹³ Οι πολυμορφισμοί αυτοί παρατηρήθηκαν σε γονίδια που εδράζουν στο χρωμόσωμα 19q13, το οποίο είχε συσχετισθεί σε προηγούμενες μελέτες με νεφρικές παθήσεις, όπως νεφρωσικό σύνδρομο¹⁴, εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση^{15, 16} και κυστινουρία.¹⁷ Παράλληλα, οι Voruganti et al. μελέτησαν την εμφάνιση της υπερουριχαιμίας σε ένα μεγάλο αριθμό παιδιών και βρήκαν συσχέτιση με περισσότερους από 400 πολυμορφισμούς στο μέλος 9 της οικογένειας των διαλυτών υποδοχέων (SLC2A9) στο χρωμόσωμα 4.¹¹ Δύο ακόμα γονίδια το DOK6 και το ENPEP ενοχοποιήθηκαν

για την πρόκληση υπερουριχαιμίας.¹¹ Το γονίδιο DOK6 κωδικοποιεί μία ενδοκυττάρια σηματοδοτική πρωτεΐνη που εκφράζεται στους νεφρούς, ενώ το ENPEP την γλουταμυλ-αμινοπεπτιδάση, ένα μόριο που παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Λόγω της συσχέτισης της υπερουριχαιμίας με το μεταβολικό σύνδρομο και την αρτηριακή υπέρταση, οι Wu et al μελέτησαν πρόσφατα μεταλλάξεις στο γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης E.¹⁸ Βρέθηκε πως ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο της έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπερουριχαιμίας. Αν και ο μηχανισμός δράσης της απολιποπρωτεΐνης E στα επίπεδα του ουρικού οξέος παραμένει άγνωστος πιστεύεται ότι σχετίζεται με αυξημένο μεταβολισμό πουρινών ή ελαττωμένη κάθαρση από τους νεφρούς. Παράλληλα και μεταλλάξεις στο γονίδιο της ρενίνης έχουν συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος.¹⁹ Τέλος, οι Kaneko et al. βρήκαν πρόσφατα πως άτομα με μεταλλάξεις στο γονίδιο ABCG2, το οποίο κωδικοποιεί έναν υποδοχέα που ενέχεται στην εξωνεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος, οδηγούν σε υπερουριχαιμία με υπερουρικοζουρία και σχηματισμό νεφρικών λίθων σε ασθενείς με γαστρεντερίτιδα από ροταϊό.²⁰

Διαιτολογικοί παράγοντες

Ο ρόλος που διαδραματίζει η διαίτα στην εμφάνιση της υπερουριχαιμίας δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί. Εντούτοις, μία διαίτα με υψηλή πρόσληψη φρουκτόζης έχει βρεθεί πως επηρεάζει τα επίπεδα του ουρικού οξέος.²¹ Η φρουκτόζη φωσφορυλιώνεται από την φρουκτοκινάση σε φωσφορική-1-φρουκτόζη οδηγώντας σε ελάττωση των ενδοκυττάρων επιπέδων του φωσφόρου. Αυτό με τη σειρά του περιορίζει το σχηματισμό της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και προκαλεί αύξηση στη σύνθεση της μονοφωσφορικής αδενοσίνης (AMP) που τελικά μετατρέπεται σε ουρικό οξύ.¹ Με την παγκόσμια έκθεση των παιδιών σε τροφές και ποτά που περιέχουν πρόσθετα σάκχαρα, πιστεύεται πως ένα σημαντικό ποσοστό της υπερουριχαιμίας, τουλάχιστον στους παχύσαρκους ασθενείς συνδέεται με διαιτολογικούς παράγοντες. Παράλληλα, η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει σε σημαντικό βαθμό τα επίπεδα του ουρικού οξέος.²² Τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα ουρικού οξέος, όπως είναι κάποια ήδη κρέατος, τα εντόσθια και τα θαλασσινά δε φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά

τα επίπεδά του στην παιδική ηλικία, αν και μία διαίτα με χαμηλή πρόσληψη των παραπάνω τροφών συνιστάται σε περίπτωση υπερουριχαιμίας.

Φάρμακα

Πολλά φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί κατά καιρούς πως αυξάνουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα.^{1,6} Στις περισσότερες περιπτώσεις η υπερουριχαιμία είναι το αποτέλεσμα ελάττωσης της νεφρικής κάθαρσης του ουρικού οξέος. Μία από τις κύριες κατηγορίες φαρμάκων που ενέχουν τον κίνδυνο της υπερουριχαιμίας είναι τα διουρητικά, κυρίως η υδροχλωροθειαζίδη και η φουροσεμίδα. Η πρόκληση της υπερουριχαιμίας σχετίζεται με την αύξηση της επαναρρόφησης του ουρικού οξέος από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο αλλά και με την ελάττωση του ενδοαγγειακού όγκου μετά από εκτεταμένη χρήση τους.²³ Επίσης σε χαμηλές δόσεις, τα σαλικυλικά ανταγωνίζονται την απέκκριση του ουρικού οξέος οπότε οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων του. Η κυλοσπορίνη προκαλεί ελάττωση της κάθαρσης του ουρικού οξέος και κατ' αυτό τον τρόπο υπερουριχαιμία. Ιδιαίτερος λόγος στη βιβλιογραφία γίνεται για τη σχέση του βαλπροϊκού με την υπερουριχαιμία. Πρόσφατες μελέτες εντούτοις κατέρριψαν το συγκεκριμένο μύθο, αφού βρέθηκε πως παιδιά που λάμβαναν βαλπροϊκό ως μονοθεραπεία για την επιληψία τους είχαν παρόμοια επίπεδα ουρικού οξέος με το φυσιολογικό πληθυσμό.²⁴ Παράλληλα, έχει βρεθεί πως διάφορα αντιψυχωσικά φάρμακα προκαλούν αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα. Οι Vanwong et al απέδειξαν πως ασθενείς με αυτισμό υπό αγωγή με ρisperιδόνη έχουν στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος σε σύγκριση με ασθενείς που δεν λάμβαναν το φάρμακο.²⁵ Τέλος, η αιθαμβουτόλη, η λεβοντόπα, το νικοτινικό οξύ και η πυραζιναμίδα έχουν επίσης συσχετισθεί με υπερουριχαιμία.⁶

Συγγενείς κυανωτικές καρδιοπάθειες

Στις κυανωτικές καρδιοπάθειες έχει βρεθεί πως η χρόνια υποξία προκαλεί αυξημένη ερυθροποίηση, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε ενεργοποίηση του μεταβολισμού των πουρινών με επακόλουθο την υπερουριχαιμία.²⁶ Σε περίπτωση που συνυπάρχει σημαντική διαταραχή στη συστολική λειτουργία της καρδιάς, η ελάττωση της νεφρικής κάθαρσης μπορεί να οδηγήσει

σε ακόμα μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος. Επίσης υπερουριχαιμία παρατηρείται σε ασθενείς με κυανωτική καρδιοπάθεια κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά τη χειρουργική αποκατάσταση ανεξάρτητα από τα προεγχειρητικά επίπεδα. Προκαλείται λόγω αποκατάστασης της πολυκυθαιμίας και δεν παρατηρείται σε παιδιά με μη κυανωτικές καρδιοπάθειες.²⁷

Δρεπανοκυτταρική νόσος

Η Δρεπανοκυτταρική νόσος αποτελεί μία αιματολογική διαταραχή που συνδέεται πολύ συχνά με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος. Η αύξηση αυτή μάλιστα θεωρείται πολυπαραγοντική δεδομένου πως προκύπτει λόγω των διαταραχών των ερυθρών αιμοσφαιρίων που έχουν ως αποτέλεσμα τον αυξημένο μεταβολισμό των πουρινών και της ελαττωμένης νεφρικής κάθαρσης.²⁸ Σε γενικές γραμμές η αύξηση του ουρικού οξέος είναι ήπια και δεν απαιτεί θεραπεία, ενώ παρατηρείται σε ακόμη μεγαλύτερο βαθμό στην ενήλικη ζωή, οπότε και ελαττώνεται η νεφρική κάθαρση του ουρικού οξέος.

Σύνδρομο Down

Η Τρισωμία 21 αποτελεί την πιο κοινή χρωμοσωμική ανωμαλία και τα επίπεδα του ουρικού οξέος έχουν μελετηθεί και στα δύο φύλα σε ασθενείς όλων των ηλικιών.²⁹⁻³¹ Στην πιο πρόσφατη μελέτη που αφορά παιδικό πληθυσμό, οι Kashima et al. μελέτησαν τη συχνότητα της υπερουριχαιμίας σε παιδιά με σύνδρομο Down.²⁹ Βρέθηκε μία στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στους ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η παρουσία της υπερουριχαιμίας σε ασθενείς με σύνδρομο Down πιστεύεται πως είναι πολυπαραγοντική. Η παρουσία παχυσαρκίας, ελαττωμένου βασικού μεταβολικού ρυθμού και μειωμένης άσκησης αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση αυξημένων επιπέδων ουρικού οξέος στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Επίσης πριν τρεις περίπου δεκαετίες διατυπώθηκε η θεωρία πως οι ασθενείς με σύνδρομο Down έχουν αυξημένη de novo σύνθεση πουρινών.³² Τέλος, μία πολύ ενδιαφέρουσα υπόθεση είναι πως η αύξηση του ουρικού οξέος λειτουργεί σαν αντισταθμιστικός αντιοξειδωτικός μηχανισμός απέναντι στο αυξημένο προ-οξειδωτικό status

των ασθενών με Τρισωμία 21.^{33,34} Εντούτοις, υπάρχουν μελέτες στις οποίες τα ποσοστά της υπερουριχαιμίας σε ασθενείς με σύνδρομο Down είναι συγκρίσιμα με αυτά του γενικού πληθυσμού.³¹

Κακοήθη νοσήματα

Σε γενικές γραμμές κάθε νόσημα που χαρακτηρίζεται από αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και απόπτωση, όπως ο καρκίνος, μπορεί να οδηγήσει σε υπερουριχαιμία λόγω του αυξημένου μεταβολισμού των πουρινών. Ανάμεσα στα κακοήθη νοσήματα της παιδικής ηλικίας η λευχαιμία, το λέμφωμα και το νευροβλάστωμα έχουν συσχετισθεί εδώ και δεκαετίες με την εμφάνιση υπερουριχαιμίας.³⁵ Ειδική αναφορά πρέπει να γίνει επίσης στο Σύνδρομο λύσης όγκου, μία σπάνια επιπλοκή που συμβαίνει είτε αυτόματα είτε στα πλαίσια της χημειοθεραπείας και χαρακτηρίζεται από ηλεκτρολυτικές διαταραχές, μεταβολική οξέωση, υπερουριχαιμία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.³⁶ Μάλιστα η υπερουριχαιμία στα πλαίσια του Συνδρόμου λύσης όγκου, με επακόλουθο την υπερουρικοζουρία, μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό νεφρικών λίθων και αποφρακτική ουροπάθεια, που ενδέχεται σπάνια να είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου.³⁷ Παράλληλα η αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στα πλαίσια ενός κακοήθους νοσήματος αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα και έχει συσχετισθεί με ελαττωμένο προσδόκιμο επιβίωσης.³⁸ Για το λόγο αυτό προτείνεται η αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας στα κακοήθη νοσήματα με στόχο την ελάττωση των δυνητικά θανάσιμων επιπλοκών.

Χρόνια νεφρική νόσος (XNN)

Η υπερουριχαιμία στα πλαίσια της ΧΝΝ αποτελεί έναν καλά μελετημένο δείκτη. Οι Noone et al μελέτησαν πρόσφατα μία ομάδα παιδιών με ΧΝΝ και παρατήρησαν πως ασθενείς με $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73}^{\text{m}^2}$ είχαν υπερουριχαιμία σε ποσοστό 70%.³⁹ Η αύξηση λοιπόν των επιπέδων του ουρικού οξέος στην ΧΝΝ εξαρτάται από το στάδιο της αλλά και από τους αντισταθμιστικούς μηχανισμούς του οργανισμού.⁴⁰ Είναι γνωστό από δεκαετίες για παράδειγμα, πως σε περίπτωση νεφρικής νόσου αυξάνεται ο μεταβολισμός του ουρικού οξέος από το γαστρεντερικό σύστημα.⁸ Οι τιμές του ουρικού οξέος στη ΧΝΝ ποικίλουν, γιατί ακόμα και αν

η σπειραματική διήθησή του παρουσιάζει σημαντική μεταβολή μπορεί να διατηρηθεί σε καλά επίπεδα η σωληναριακή απέκκριση της ουσίας. Παρόλα αυτά, αυτή η ίδια η αύξηση του ουρικού οξέος πιστεύεται πως λειτουργεί με τη σειρά της σαν παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση και περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.^{1,39,40} Οι Rodenbach et al βρήκαν πως ο βαθμός της υπερουριχαιμίας συσχετίζεται με την πρόοδο της ΧΝΝ και πρότειναν τη θεραπευτική παρέμβαση ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος με στόχο την καθυστέρηση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.³⁹ Οι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η υπερουριχαιμία προκαλεί έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας είναι η πρόκληση αρτηριοπάθειας, η φλεγμονή και η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης.⁴¹ Παρόλα αυτά μέχρι και σήμερα υπάρχει έντονη αντιπαράθεση για το ρόλο της υπερουριχαιμίας στη ΧΝΝ, ενώ παράλληλα πρέπει να επαληθευθεί με τη διενέργεια κλινικών μελετών η επίδραση της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της υπερουριχαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ. Μέχρι στιγμής υπάρχει μόνο μία μελέτη σε 113 ασθενείς με ΧΝΝ και υπερουριχαιμία, η οποία έδειξε πως η θεραπεία με αλλοπουρινόλη ελαττώνει την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (μέσω της μέτρησης του eGFR) και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.⁴²

Αρτηριακή υπέρταση

Η θεωρία πως τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος σχετίζονται με την πρόκληση της αρτηριακής υπέρτασης δεν είναι καινούρια. Ήδη από το 1870 είχε προταθεί πως η υπέρταση προκαλείται από μία "τοξίνη", η οποία κυκλοφορεί στο αίμα.⁴³ Την τελευταία δεκαετία νέες επιδημιολογικές μελέτες αναζωπύρωσαν το κλινικό ενδιαφέρον. Οι περισσότερες από αυτές αφορούν τον ενήλικο πληθυσμό και έχουν δείξει καθαρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του ουρικού οξέος και της αρτηριακής πίεσης. Οι Masuo et al. μάλιστα βρήκαν πως υπάρχει γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στην υπερουριχαιμία και τις τιμές της αρτηριακής πίεσης και πως για κάθε αύξηση του ουρικού οξέος κατά 1mg/dl παρατηρείται αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά 27mmHg.⁴⁴ Το ερευνητικό ενδιαφέρον κατευθύνθηκε στη συνέχεια στον παιδιατρικό πληθυσμό. Υπερουριχαιμία έχει βρεθεί σε ένα μεγάλο ποσοστό παιδιών με ιδιοπαθή

υπέρταση.^{43,45-47} Οι Alper et al. βρήκαν πως τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος σχετίζονται με αυξημένη αρτηριακή πίεση και διαδοχική αύξηση των τιμών της συστολικής πίεσης ακόμα και μέσα σε φυσιολογικά επίπεδα.⁴⁶ Οι Feig και Johnson παρατήρησαν πως τα επίπεδα του ουρικού οξέος ήταν παραπλήσια σε παιδιά με υπέρταση λευκής μπλούζας και δευτεροπαθή υπέρταση, αλλά σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση.⁴⁷ Μάλιστα βρήκαν πως υπάρχει γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του ουρικού οξέος και τη συστολική και διαστολική πίεση. Η αύξηση του ουρικού οξέος κατά 1mg/dl είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της συστολικής πίεσης κατά 14mmHg και της διαστολικής κατά 7mmHg.⁴⁷ Γενικά το ουρικό οξύ έχει ενοχοποιηθεί σαν παράγοντας κινδύνου για αρτηριακή υπέρταση και έχει βρεθεί πως τα αυξημένα επίπεδά του αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την πρόκληση αρτηριακής πίεσης σε υγιείς εφήβους.⁴⁰ Σε σχέση με την αιτιοπαθογένεια της υπερουριχαιμίας έχει βρεθεί πως στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται ελάττωση της κλασματικής απέκκρισης του ουρικού οξέος ενοχοποιώντας την ελαττωμένη νεφρική κάθαρση της ουσίας σαν πιθανό μηχανισμό πρόκλησης.⁸ Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει πως η υπερουριχαιμία προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης, μέσω μίας σειράς γεγονότων που περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, την καταστολή της δράσης του νιτρικού οξέος, την αυξημένη αγγειακή αντίσταση και την αρτηριοπάθεια.^{48,49} Όλα τα παραπάνω έχουν δημιουργήσει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον σε σχέση με την επίδραση της αντι-υπερουριχαιμικής αγωγής στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Οι Feig et al. μελέτησαν την επίδραση της αλλοπουρινόλης στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης σε 5 εφήβους με ιδιοπαθή υπέρταση.⁵⁰ Μετά από 1 μήνα θεραπείας όλοι οι ασθενείς είχαν μείωση στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, ενώ 4/5 είχαν τιμές εντός του φυσιολογικού εύρους. Παράλληλα και οι πέντε είχαν εκ νέου αύξηση της αρτηριακής πίεσης με τη διακοπή της αλλοπουρινόλης. Η συγκεκριμένη μελέτη βέβαια αφορά ένα πολύ μικρό πληθυσμό και για το λόγο αυτό απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες για να καθορισθεί αρχικά αν η υπερουριχαιμία αποτελεί αίτιο ή απλά δείκτη αυξημένης αρτηριακής πίεσης στα παιδιά, καθώς και αν θα αποτελέσει στο μέλλον

πεδίο φαρμακολογικής παρέμβασης για την αντιμετώπιση της υπέρτασης.

Μεταβολικό σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένα επικίνδυνο οργανικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο επιμέρους μεταβολικών διαταραχών όπως είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η αυξημένη αρτηριακή πίεση και η κεντρική παχυσαρκία. Σύγχρονες μελέτες έχουν δείξει πως σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος⁵¹. Ιδιαίτερα στους ενήλικες έχει βρεθεί πως η συχνότητα του συνδρόμου αυξάνει κατά 35% με κάθε αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος κατά μία σταθερά απόκλιση.⁵² Σε σχέση με τον παιδικό πληθυσμό μελέτες επιβεβαιώνουν την αιτιολογική αυτή συσχέτιση. Πρόσφατα βρέθηκε πως παιδιά που είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα έχουν υπερουριχαιμία σε ποσοστό 54%.⁵³ Μάλιστα τα παιδιά αυτά είχαν μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος, μεγαλύτερη περιμετρο μέσης, υψηλότερη συστολική και διαστολική πίεση, υψηλότερες τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης και χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης σε σύγκριση με την ομάδα που δεν είχε υπερουριχαιμία αλλά μόνο αυξημένο βάρος.⁵³ Οι Song et al. έδειξαν πρόσφατα πως υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου και την υπερουριχαιμία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και το δείκτη μάζας σώματος.⁵¹ Η ίδια μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα πως τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου. Μία ακόμη ενδιαφέρουσα μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα πως υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην υπερουριχαιμία και σε δείκτες φλεγμονής και ενδοθηλιακής λειτουργίας.⁵⁴ Οι δείκτες αυτοί, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η ιντερλευκίνη-6 και το διαλυτό ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1, είναι γνωστό πως έχουν βρεθεί αυξημένοι στο μεταβολικό σύνδρομο. Με βάση αυτό οι συγγραφείς διατύπωσαν την άποψη πως η υπερουριχαιμία ενδέχεται να μεσολαβεί για την εμφάνιση του συνδρόμου μέσω της πρόκλησης οξειδωτικού στρες, φλεγμονής και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Με βάση όλα τα παραπάνω πολλοί συγγραφείς προτείνουν τη μέτρηση των επιπέδων του ουρικού οξέος σε παιδιά που είναι υπέρβαρα/παχύσαρκα με στόχο την παρακολούθηση αυτών με

υπερουριχαιμία ως ομάδας αυξημένου κινδύνου εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου.

Άλλες υπερουριχαιμικές καταστάσεις

Άλλες καταστάσεις που έχουν συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος είναι το σύνδρομο Reye, η ψωρίαση, διάφορες μεταμοσχεύσεις, η ελάττωση του ενδοαγγειακού όγκου, η μεταβολική εξέωση, η ραβδομύλυση, ο άποιος διαβήτης, το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο και η πολυκυστική νόσος νεφρών.^{1,6}

Ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού και υπερουριχαιμία

Αρκετά μεταβολικά νοσήματα έχουν συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος. Οι παθήσεις αυτές με τα κύρια κλινικά συμπτώματα και το διαγνωστικό έλεγχο που απαιτείται για τη διάγνωσή τους παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3**. Η υπερουριχαιμία στα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα έχει μεγάλο εύρος και οφείλεται σε ένα συνδυασμό αυξημένης παραγωγής ουρικού οξέος με ελαττωμένη κάθαρση της ουσίας από τους νεφρούς.⁶

Η πλέον αντιπροσωπευτική ομάδα κληρονομικών μεταβολικών νοσημάτων που σχετίζεται με μεταβολή των επιπέδων του ουρικού οξέος είναι οι διαταραχές του μεταβολισμού των πουρινών. Αποτελούν μία ετερογενή ομάδα νοσημάτων που οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων που ενέχονται στη βιοσύνθεση, βιομετατροπή ή αποδόμηση των πουρινών, αδενίνη και γουανίνη⁵⁵. Κύριος εκπρόσωπος της συγκεκριμένης κατηγορίας νοσημάτων είναι το σύνδρομο Lesch-Nyhan, μία σπάνια φυλοσύνδετη νόσος, η οποία οφείλεται σε ανεπάρκεια του ενζύμου HPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase) και χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα.⁵⁶ Η υπερουριχαιμία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας και νεφρολιθίασης. Οι ασθενείς χαρακτηρίζονται επίσης από νευρολογικές διαταραχές και διαταραχές στη συμπεριφορά, με σημαντικότερη την εκδήλωση σημείων αυτοτραυματισμού.⁵⁶ Η θεραπεία συνίσταται προς το παρόν στην ελάττωση των επιπέδων του ουρικού οξέος με τη χρήση της αλλοπουρινόλης και στην αλκαλοποίηση των ούρων με στόχο την αποφυγή δημιουργίας λίθων του ουροποιητικού.⁵⁶

Πέρα από τις παθήσεις του **Πίνακα 3**, υπερουριχαιμία μπορεί να εμφανισθεί επίσης στην ισοβαλική οξυαιμία, μεθυλκροτονυλγλυκινουρία, προπιονική οξυαιμία, μεθυλμαλονική οξυαιμία, ανεπάρκεια του ενζύμου της 1, 6 διφοσφωρικής φρουκτόζης, γλυκογονίαση τύπου V και IX, κυστίωση, νόσο Gaucher, πρωτοπαθή υπεροξαλουρία, νόσο ως από οσμής ούρων σφενδάμου και στα μιτοχονδριακά νοσήματα.

Εργαστηριακή προσέγγιση υπερουριχαιμίας

Στις περισσότερες περιπτώσεις η αύξηση του ουρικού οξέος σε έναν παιδιατρικό ασθενή είναι το αποτέλεσμα ενός εμφανούς ή προϋπάρχοντος νοσήματος και η σημασία του ευρήματος αυτού είναι μικρής σημασίας λόγω του χαμηλού βαθμού και της μικρής διάρκειας της υπερουριχαιμίας. Όταν η τιμή του ουρικού οξέος υπερβαίνει τις δύο σταθερές αποκλίσεις από το μέσο όρο για το φύλο και την ηλικία του παιδιού και η αιτία της υπερουριχαιμίας είναι άγνωστη, τότε θα πρέπει να επαναλαμβάνονται τα επίπεδά του με στόχο την επιβεβαίωση του ευρήματος. Ένα πλήρες ιστορικό με λεπτομερές οικογενειακό ιστορικό και κλινική εξέταση μπορεί να θέσει τη διάγνωση ή να εγείρει ισχυρές υπονοίες για κάποια από τις καταστάσεις που αναλύθηκαν προηγουμένως. Με βάση τα συγκεκριμένα ευρήματα μπορούμε στη συνέχεια να προχωρήσουμε στη διενέργεια περαιτέρω εργαστηριακού ελέγχου ώστε να καταλήξουμε σε διάγνωση. Στις περιπτώσεις εκείνες όπου οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και το ιστορικό και η κλινική εξέταση δεν αποκαλύπτουν στοιχεία ενδεικτικά για κάποια νόσο πρέπει να αποκλείσουμε τις ενδογενείς διαταραχές των πουρινών και τις διαταραχές της νεφρικής κάθαρσης του ουρικού οξέος. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η μέτρηση του ουρικού οξέος στα ούρα σε κατάσταση καλής νεφρικής λειτουργίας υπό καλή ενυδάτωση και φυσιολογική οξεοβασική ισορροπία. Αυξημένη απέκκριση ουρικού οξέος από τους νεφρούς σημαίνει αυξημένη παραγωγή, ενώ φυσιολογική ή χαμηλή απέκκριση υποδεικνύει ελαττωμένη νεφρική κάθαρση σαν το αίτιο της υπερουριχαιμίας.⁶

Θεραπευτική αντιμετώπιση υπερουριχαιμίας

Γενικά η θεραπεία της υπερουριχαιμίας πρέπει να κατευθύνεται προς την αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς πά-

θησης που λειτουργεί ως εκλυτικό αίτιο για τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος. Παρόλα αυτά σε καταστάσεις με σημαντικά αυξημένες τιμές ουρικού οξέος ή χρόνια υπερουριχαιμία θα πρέπει να χρησιμοποιείται παράλληλα φαρμακευτική αγωγή με στόχο την ελάττωση της παραγωγής και την αύξηση της απέκκρισης της ουσίας από τον οργανισμό. Εκτός από τα συγκεκριμένα φάρμακα συστήνεται παράλληλα η εφαρμογή μίας δίαιτας με χαμηλή πρόσληψη πουρινών και σε ορισμένες καταστάσεις η αλκαλοποίηση των ούρων για την αποφυγή δημιουργίας λίθων του ουροποιητικού.

Διάφορα φάρμακα έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας. Το πλέον συχνά χρησιμοποιούμενο είναι η αλλοπουρινόλη. Αποτελεί ένα δομικό ανάλογο της φυσικής βάσης των πουρινών που ονομάζεται υποξανθίνη.⁵⁷ Παρεμβαίνει άμεσα στο μεταβολισμό των πουρινών αναστέλλοντας τη δράση του ενζύμου οξειδάση της ξανθίνης το οποίο είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή της υποξανθίνης σε ξανθίνη και της ξανθίνης σε ουρικό οξύ.⁵⁷ Η αναστολή της παραγωγής του ουρικού οξέος έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των πρόδρομων ουσιών υποξανθίνης και ξανθίνης. Παρά το γεγονός πως η υποξανθίνη είναι υδατοδιαλυτή, η ξανθίνη είναι ακόμα πιο δυσδιάλυτη από το ουρικό οξύ και η χρήση της αλλοπουρινόλης ενέχει τον κίνδυνο της δημιουργίας λίθων του ουροποιητικού.⁵⁷ Η προβενεκίδη αποτελεί μία πρόσθετη φαρμακευτική ουσία που έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας και κυρίως της ουρικής αρθρίτιδας σε ενήλικες.⁵⁷ Η χρήση της στα παιδιά δεν είναι τόσο διαδεδομένη. Το φάρμακο αυτό έχει ουρικοζουρικές ιδιότητες και χρησιμοποιείται κυρίως σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αυξημένη επαναρρόφηση με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.⁵⁷ Η πλέον σύγχρονη προσθήκη στη φαρμακευτική φάρμακα για την αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας είναι η ρασμπουρικάση. Πρόκειται για το ανασυνδυασμένο ένζυμο οξειδάση του ουρικού οξέος το οποίο μετατρέπει το ουρικό οξύ σε αλλαντοΐνη.⁵⁷ Ενώ το ένζυμο αυτό είναι παρόν σε όλα τα θηλαστικά, λείπει από τον άνθρωπο λόγω μίας απενεργοποιητικής μετάλλαξης που συνέβη κατά τη διάρκεια της εξέλιξης. Ο μηχανισμός δράσης της είναι ουρικολυτικός, αφού με την μετατροπή του ουρικού οξέος στην 5-10 φορές περισσότερο υδατοδιαλυτή αλλαντοΐνη, αυξάνεται η νεφρική απέκ-

κριση τη ουσίας.⁵⁷ Η ρασμπουρικάση αποτελεί πλέον το φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας στα πλαίσια Συνδρόμου λύσης όγκου.^{58,59} Επίσης έχει προταθεί από πολλούς ερευνητές η προφυλακτική χρήση της σε ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης του συνδρόμου, αν και αυτό αποτελεί έντονο θέμα αντιπαράθεσης λόγω της συσχέτισης της χρήσης του φαρμάκου με νεφρική βλάβη και αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας.⁵⁸

Τα παραπάνω φάρμακα συνδέονται φυσικά με ανεπιθύμητες ενέργειες. Για το λόγο αυτό πολλές φορές δίνεται βαρύτητα στη διαιτολογική παρέμβαση, η οποία όμως είναι μετρίως έως ελάχιστα αποτελεσματική στους περισσότερους ασθενείς. Η χορήγηση της βιταμίνης C έχει προταθεί, επίσης, σαν εναλλακτική θεραπεία και κατά τα τελευταία 30 χρόνια, πραγματοποιήθηκαν περισσότερες από 10 κλινικές μελέτες για την

επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητάς της.⁶⁰ Η βιταμίνη C βρέθηκε πως έχει ουρικοζουρικές ιδιότητες, ενώ αναστέλλει επίσης με την αντιοξειδωτική της δράση τον σχηματισμό του ουρικού οξέως.⁶⁰

Επίλογος

Η υπερουριχαιμία αποτελεί μία επικίνδυνη μεταβολική διαταραχή η παρουσία της οποίας έχει συσχετισθεί με διάφορες κλινικές οντότητες, τόσο σαν δείκτης όσο και σαν παράγοντας κινδύνου. Η ανεύρεση αυξημένων τιμών ουρικού οξέος θα πρέπει να θέτει σε εγρήγορση το γενικό παιδίατρο που οφείλει να διενεργήσει έναν πλήρη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο με στόχο την αιτιολογική προσέγγιση και τη διάγνωση του υποκείμενου νοσήματος. Με βάση την τελική διάγνωση υπάρχουν σήμερα αρκετές διαθέσιμες φαρμακευτικές επιλογές για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας. ■

ABSTRACT

Hyperuricemia in Childhood

Spyros Batzios, Consultant in Paediatric Metabolic Medicine

Hyperuricemia represents a dangerous metabolic derangement and is associated with various clinical entities. Increased uric acid levels represent a non-specific biomarker for several diseases but it has been postulated that hyperuricemia can also act as an independent risk factor for some conditions. This finding should alarm the general paediatrician who should proceed to a full clinical and laboratory assessment with the aim of finding the underlying disease which is responsible for the increased

uric acid levels. This is dependant though on the good knowledge of normal uric acid values and familiarity with the conditions which are related with abnormal levels in the paediatric population. In the present article the most common causes of hyperuricemia will be reviewed, while also specific inborn errors of metabolism with increased uric acid levels will be mentioned. Finally, the diagnostic approach and data in regards to the management of hyperuricemia will be discussed.

KEY WORDS: uric acid; hyperuricemia; inborn errors of metabolism; allopurinol; rasburicase

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fathallah-Shaykh SA, Cramer MT. Uric acid and the kidney. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(6): 999-1008.
2. Merviel P, Ba R, Beaufils M, Breart G, Salat-Baroux J, Uzan S. Lone hyperuricemia during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77(2): 145-50.
3. Marks JF, Kay J, Baum J, Curry L. Uric acid levels in full-term and low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1968; 73(4): 609-11.
4. Harkness RA, Nicol AD. Plasma uric acid levels in children. *Arch Dis Child* 1969; 44(238): 773-8.
5. Munan L, Kelly A, Petittclerc C. Serum urate levels between ages 10 and 14: changes in sex trends. *J Lab Clin Med* 1977; 90(6): 990-6.
6. Wilcox WD. Abnormal serum uric acid levels in children. *J Pediatr* 1996; 128(6): 731-41.
7. Yü T, Gutman AB. Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors. *Ann Intern Med* 1967; 67(6): 1133-48.
8. Baldree LA, Stapleton FB. Uric acid metabolism in children. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37(2): 391-418.
9. Hsia SH, Chou IJ, Kuo CF, See LC, Huang JL, Yu KH, et al. Survival impact of serum uric acid levels in children and adolescents. *Rheumatol Int* 2013; 33(11): 2797-802.
10. Voruganti VS, Kent JW Jr, Debnath S, Cole SA, Haack K, Göring HH, et al. Genome-wide association analysis confirms and extends the association of SLC2A9 with serum uric acid levels to Mexican Americans. *Front Genet* 2013; 4:279.
11. Voruganti VS, Laston S, Haack K, Mehta NR, Cole SA, Butte NF, et al. Serum uric acid concentrations and SLC2A9 genetic variation in Hispanic children: the Viva La Familia Study. *Am J Clin Nutr* 2015; 101(4): 725-32.
12. Ji F, Ning F, Duan H, Kaprio J, Zhang D, Zhang D, et al. Genetic and environmental influences on cardiovascular disease risk factors: a study of Chinese twin children and adolescents. *Twin Res Hum Genet* 2014; 17(2): 72-9.
13. Chittoor G, Haack K, Mehta NR, Laston S, Cole SA, Comuzzie AG, et al. Genetic variation underlying renal uric acid excretion in Hispanic children: the Viva La Familia Study. *BMC Med Genet* 2017; 18(1): 6.
14. Vats A, Nayak A, Ellis D, Randhawa PS, Finegold DN, Levinson KL, et al. Familial nephrotic syndrome: clinical spectrum and linkage to chromosome 19q13. *Kidney Int* 2000; 57(3): 875-81.
15. Mathis BJ, Kim SH, Calabrese K, Haas M, Seidman JG, Seidman CE, et al. A locus for inherited focal segmental glomerulosclerosis maps to chromosome 19q13. *Kidney Int* 1998; 53(2): 282-6.
16. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, Howell DN, Gross DA, Rogala AR, et al. Clinical and genetic heterogeneity in familial focal segmental glomerulosclerosis. International Collaborative Group for the Study of Familial Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 55(4): 1241-6.
17. Langen H, von Kietzell D, Byrd D, Arslan-Kirchner M, Vester U, Stuhmann M, et al. Renal polyamine excretion, tubular amino acid reabsorption and molecular genetics in cystinuria. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(5): 376-84.
18. Wu J, Qiu L, Guo XZ, Xu T, Cheng XQ, Zhang L, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with primary hyperuricemia in a Chinese population. *PLoS One* 2014; 9(10): e110864.
19. Zivná M, Hůlková H, Matignon M, Hodanová K, Vylet'al P, Kalbácová M, et al. Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure. *Am J Hum Genet* 2009; 85(2): 204-13.
20. Kaneko K, Kimata T, Tsuji S. Genetic predisposition to hyperuricaemia in rotavirus gastroenteritis. *Paediatr Int Child Health* 2015; 35(2): 165.
21. Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani JP. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294(3): R730-7.
22. de Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Dia-betol Metab Syndr* 2012; 4: 12.
23. Steele TH, Oppenheimer S. Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man. *Am J Med* 1969; 47(4): 564-74.

24. Attilakos A, Voudris KA, Garoufi A, Mastroyianni S, Dimou S, Prassouli A, et al. Effect of sodium valproate monotherapy on serum uric acid concentrations in ambulatory epileptic children: a prospective long-term study. *Eur J Paediatr Neurol* 2006; 10(5-6): 237-40.
25. Vanwong N, Srisawasdi P, Ngamsamut N, Nuntamool N, Puangpetch A, Chamkrachangpada B, et al. Hyperuricemia in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder Treated with Risperidone: The Risk Factors for Metabolic Adverse Effects. *Front Pharmacol* 2017; 7: 527.
26. Hayabuchi Y, Matsuoka S, Takahashi Y, Akita H, Kitagawa T, Kato I, et al. Hyperuricemia in an infant with Taussig-Bing anomaly and interruption of the aortic arch. *Pediatr Cardiol* 1994; 15(5): 249-51.
27. Ellis EN, Brouhard BH, Conti VR. Renal function in children undergoing cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1983; 36(2): 167-72.
28. De Ceulaer K, Morgan AG, Choo-Kang E, Wilson WA, Serjeant GR. Serum urate concentrations in homozygous sickle cell disease. *J Clin Pathol* 1981; 34(9): 965-9.
29. Kashima A, Higashiyama Y, Kubota M, Kawaguchi C, Takahashi Y, Nishikubo T. Children with Down's syndrome display high rates of hyperuricaemia. *Acta Paediatr* 2014; 103(8): e359-64.
30. Pant SS, Moser HW, Krane SM. Hyperuricemia in Down's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28(4): 472-8.
31. Kaufman JM, O'Brien WM. Hyperuricemia in mongolism. *N Engl J Med* 1967; 276(17): 953-6.
32. Puukka R, Puukka M, Leppilampi M, Linna SL, Kouvalainen K. Erythrocyte adenosine deaminase, purine nucleoside phosphorylase and phosphoribosyltransferase activity in patients with Down's syndrome. *Clin Chim Acta* 1982; 126(3): 275-81.
33. Campos C, Guzmán R, López-Fernández E, Casado A. Urinary uric acid and antioxidant capacity in children and adults with Down syndrome. *Clin Biochem* 2010; 43(3): 228-33.
34. Garlet TR, Parisotto EB, de Medeiros Gda S, Pereira LC, Moreira EA, Dalmarco EM, et al. Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome. *Life Sci* 2013; 93(16): 558-63.
35. Krakoff IH, Murphy ML. Hyperuricemia in neoplastic disease in children: prevention with allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor. *Pediatrics* 1968; 41(1): 52-6.
36. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008; 26(16): 2767-78.
37. Daly GF, Barnard EB, Thoreson L. Renal Calculi: An Unusual Presentation of T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatrics* 2016; 137(1).
38. Wang S, Liu X, He Z, Chen X, Li W. Hyperuricemia has an adverse impact on the prognosis of patients with osteosarcoma. *Tumour Biol* 2016; 37(1): 1205-10.
39. Noone DG, Marks SD. Hyperuricemia is associated with hypertension, obesity, and albuminuria in children with chronic kidney disease. *J Pediatr* 2013; 162(1): 128-32.
40. Rodenbach KE, Schneider MF, Furth SL, Moxey-Mims MM, Mitsnefes MM, Weaver DJ, et al. Hyperuricemia and Progression of CKD in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(6): 984-92.
41. Ramirez-Sandoval JC, Sanchez-Lozada LG, Madero M. Uric Acid, Vascular Stiffness, and Chronic Kidney Disease: Is There a Link? *Blood Purif* 2017; 43(1-3): 189-195.
42. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(8): 1388-93.
43. Feig DI. The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14(6): 346-52.
44. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent

- weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42(4): 474-80.
45. Feig DI, Mazzali M, Kang DH, Nakagawa T, Price K, Kannelis J, et al. Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4 Suppl 2): S69-73.
 46. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45(1): 34-8.
 47. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42(3): 247-52.
 48. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38(5): 1101-6.
 49. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282(6): F991-7.
 50. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, Oliver WJ, Kang DH, Finch J, et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int* 2004; 66(1): 281-7.
 51. Song P, Yu J, Chang X, Wang M, An L. Prevalence and Correlates of Metabolic Syndrome in Chinese Children: The China Health and Nutrition Survey. *Nutrients* 2017; 9(1).
 52. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Sari I, et al. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens* 2006; 19(10): 1055-62.
 53. Civantos Modino S, Guijarro de Armas MG, Monereo Mejías S, Montaña Martínez JM, Iglesias Bolaños P, Merino Viveros M, et al. Hyperuricemia and metabolic syndrome in children with overweight and obesity. *Endocrinol Nutr* 2012; 59(9): 533-8.
 54. Valle M, Martos R, Cañete MD, Valle R, van Donkelaar EL, Bermudo F, et al. Association of serum uric acid levels to inflammation biomarkers and endothelial dysfunction in obese prepubertal children. *Pediatr Diabetes* 2015; 16(6): 441-7.
 55. Bierau J, Sebesta I. Purine and Pyrimidine disorders. In: Blau N, Duran M, Gibson M. K, Dionisi-Vici C, editors. Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. 1st ed.
 56. Nyhan WL, O'Neill JP, Jinnah HA, Harris JC. Lesch-Nyhan Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1149/>
 57. Pea F. Pharmacology of drugs for hyperuricemia. Mechanisms, kinetics and interactions. *Contrib Nephrol* 2005; 147: 35-46.
 58. Dinnel J, Moore BL, Skiver BM, Bose P. Rasburicase in the management of tumor lysis: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid* 2015; 10: 23-38.
 59. Penyi I, Bardi E, Udvardi E, Kovacs G, Bartyik K, Kajtar P, et al. Prevention and treatment of hyperuricemia with rasburicase in children with leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Pathol Oncol Res* 2007; 13(1): 57-62.
 60. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res* 2011; 63(9): 1295-306.



α' παιδιατρική κλινική
πανεπιστημίου αθηνών

50η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

22-23 Απριλίου 2017 ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΕΑΤΡΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ III

Συντονιστές:

Β. Συριοπούλου - Α. Λουρίδα

Τι νεότερο στα εμβόλια <i>Αθανάσιος Μίχος</i>	123
Ο ρόλος των βιομεμβρανών στις λοιμώξεις <i>Βάνα Σπούλου</i>	133
Προσφυγικές ροές και λοιμώξεις <i>Ιωάννα Παυλοπούλου</i>	140

Τι νεότερο στα εμβόλια

Αθανάσιος Μίχος

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το επικαιροποιημένο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού δημοσιεύθηκε πρόσφατα. Συνιστάται εμβολιασμός για μηνιγγιτιδόκοκκο σε ομάδες υψηλού κινδύνου από τους 2 μήνες με το εμβόλιο MenACYW-TT, αλλά και με το εμβόλιο για μηνιγγιτιδόκοκκο ομάδας B. Το εμβόλιο BCG γίνεται στη γέννηση μόνο σε ομάδες υψηλού κινδύνου, αλλά συνιστάται δερματοαντίδραση Mantoux σε όλα τα παιδιά στα 4-6 έτη. Αναμένεται σύντομα να κυκλοφορήσει στην Ελλάδα και εμβόλιο για τους ιούς των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) που θα περιέχει 9 στελέχη του ιού. Το εμβόλιο αυτό αποτελεί εξέλιξη του 4δύναμο εμβολίου που ήδη κυκλοφορεί και θα παρέχει ίδια κάλυψη (περίπου 90%) για τους ιούς που προκαλούν κονδυλώματα (HPV 6 και 11) αυξάνοντας όμως τη δυνατότητα πρόληψης νόσου από ιούς που προκαλούν κακοήθειες της περιγεν-

νητικής περιοχής. Εκτός από τους τύπους HPV 16 και 18, που προκαλούν περίπου 70% του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και περιέχουν και τα εμβόλια που ήδη κυκλοφορούν, το νέο εμβόλιο περιέχει επιπλέον τους τύπους HPV 31/33/45/52/58 αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα κατά 20% για τα διεισδυτικά νεοπλάσματα και κατά 35% για προκαρκινικές αλλοιώσεις. Επομένως, συνολικά η δυνατότητα πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και των γεννητικών οργάνων φθάνει το 90%. Την περίοδο 2017-2018 αναμένεται να κυκλοφορήσει στη χώρα μας τετραδύναμο εμβόλιο γρίπης που περιέχει 2 στελέχη τύπου Α και 2 στελέχη τύπου Β, ενώ έως σήμερα υπήρχαν μόνο 3δύναμα εμβόλια (2 Α και 1 Β στέλεχος). Το νέο εμβόλιο αναμένεται να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα του εμβολίου της γρίπης περίπου 5-10%.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: εμβόλια, γρίπη, ιοί ανθρώπινων κονδυλωμάτων, παιδιά

Τι νεότερο στα εμβόλια

Τα εμβόλια αποτελούν μία από τις σημαντικότερες παρεμβάσεις στη δημόσια υγεία για πρόληψη σοβαρών λοιμωδών νοσημάτων. Η μείωση της συχνότητας ορισμένων από τα λοιμώδη νοσήματα λόγω του εμβολιασμού, η αλλαγή των επιδημιολογικών δεδομένων, αλλά και η εισαγωγή νέων εμβολίων καθιστούν αναγκαία την τροποποίηση των προγραμμάτων εμβολιασμού. Το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού επικαιροποιήθηκε

πρόσφατα (**Πίνακας 1, 2, 3**). Έτσι σε σύγκριση με το προηγούμενο πρόγραμμα (2015) έχουν γίνει οι ακόλουθες διευκρινίσεις ή τροποποιήσεις:

Εμβόλια μηνιγγιτιδοκόκκου:

Για το μονοδύναμο συζευγμένο εμβόλιο μηνιγγιτιδόκκου οροομάδας C (MCC) η μικρότερη ηλικία χορήγησης είναι οι 6 εβδομάδες και συνιστάται μόνο 1 δόση στους 12 μήνες για άτομα χωρίς παράγοντες αυ-

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Α. Μίχος

Τηλ.: 6974420425, E-mail: amichos@med.uoa.gr

Πίνακας 1. ΕΘΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΕΒΩΝ, 2017*

ΗΛΙΚΙΑ ▶ ΕΜΒΟΛΙΟ ▼	Γέννηση	1 μηνός	2 μηνών	4 μηνών	6 μηνών	12 μηνών	15 μηνών	18 μηνών	19-23 μηνών	2-3 ετών	4-6 ετών	7-10 ετών	11-12 ετών	13-15 ετών	16-18 ετών
Ηπατίτιδας Β (γέννηση) (HepB) ¹	HepB	HepB	HepB	HepB	HepB 3 ή 4 δόσεις			HepB							
HepB, όταν δεν γίνει στη γέννηση		HepB	HepB	HepB	HepB 3 δόσεις			HepB							
Διφθερίτιδας, Τετάνου, ακυτταρικό Κοκκύτη (DTaP <7 ετών, Tdap ≥ 7 ετών)		DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	Tdap-IPV	Tdap-IPV ή Tdap	Tdap-IPV ή Tdap	
Αιμόφιλου ινφλουέντζας τύπου b (Hib)		Hib	Hib	Hib	Hib	Hib	Hib	Hib	Hib	Hib	Hib	Hib			
Πολιομυελίτιδας αδρανοποιημένο (IPV)		IPV	IPV	IPV	IPV	IPV	IPV	IPV	IPV	IPV	IPV	IPV	IPV	IPV	
Πνευμονιόκοκκου συζευγμένο (PCV)		PCV	PCV	PCV	PCV	PCV	PCV	PCV	PCV	PCV	PCV	PCV13			
Πνευμονιόκοκκου πολυσακχ/κό (PPSV23)												PPSV23			
Μηνιγγιτιδόκοκκου συζευγμένο (MCC, Men ACWY)		Men ACWY	Men ACWY	Men ACWY		MCC 1 δόση		MCC 1 δόση		MenACWY 1 δόση			MenACWY 1 δόση	MenACWY 1 δόση	
Μηνιγγιτιδόκοκκου Β πρωτεϊνικό (MenB-4C)												σε ομάδες αυξημένου κινδύνου			
Ιλαράς, Παρωτίτιδας, Ερυθράς (MMR)						MMR 1η δόση		MMR	MMR	MMR	MMR 2η		MMR		
Ανεμευλογιάς (VAR)						VAR 1η δόση		VAR	VAR	VAR	VAR 2η		VAR		
Ηπατίτιδας Α (HepA)						HepA 2 δόσεις						HepA			
Ιού ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV)													HPV 2 δόσεις	HPV 3 δόσεις	
Φυματίωσης (BCG)	BCG										Mantoux				
Γρίπης										Ετησίως σε ομάδες αυξημένου κινδύνου					
Ρότα ιού (RV)			RV1 ή RV5	RV1 ή RV5		RV5									

* Τα πολυδύναμα εμβόλια πρέπει να προτιμώνται των ολιγοδυνάμων. Το εμβόλιο κάτω από τη διακεκομμένη γραμμή συνιστάται, αλλά συνταγογραφείται με συμμετοχή

Συστήνονται για όλα τα άτομα με την ανάλογη ηλικία που δεν έχουν ένδειξη ανοσίας

Συστήνονται σε άτομα που καθυστέρησαν να εμβολιασθούν

Συστήνονται σε άτομα που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου (βλέπε . ομάδες αυξημένου κινδύνου)

Δεν συστήνονται

Πίνακας 2. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ ΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑ ΗΛΙΚΙΑΣ 4 ΜΗΝΩΝ ΜΕΧΡΙ 6 ΕΤΩΝ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΘΗΚΑΝ ΣΤΗ ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΛΙΚΙΑ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ, 2017*

Εμβόλιο	Μικρότερη ηλικία χορήγησης 1ης δόσης	Ελάχιστο μεσοδιάστημα μεταξύ δόσεων			
		Δόση 1η-2η δόση	Δόση 2η-3η δόση	Δόση 3η-4η δόση	Δόση 4η-5η δόση
Ηπατίτιδας Β (HepB)	Γέννηση	4 εβδομαδές	2 μήνες και τουλάχιστον 4 μήνες μετά την 1η δόση		
Διφθερίτιδας, Τετα-νου, Κοκκύτη (DTaP)	6 εβδομαδές	4 εβδομαδές	4 εβδομαδές	6 μήνες	6 μήνες
Πολιομυελίτιδας IPV	6 εβδομαδές	4 εβδομαδές	4 εβδομαδές	6 μήνες	
Αιμόφιλου ινφλουέντζας τύπου b (Hib)	6 εβδομαδές	4 εβδομαδές Αν η 1η δόση χορηγηθεί <12 μηνών 8 εβδομαδές (τελική δόση) Αν η 1η δόση χορηγηθεί 12-14 μηνών Αν η 1η δόση χορηγηθεί ≥15 μηνών δεν απαιτούνται άλλες δόσεις	4 εβδομαδές Αν το παιδί είναι <12 μηνών 4 εβδομαδές 8 εβδομαδές Αν ≥12 μηνών και η 1η δόση <12 μηνών και η 2η <15 μηνών Αν η προηγούμενη δόση χορηγηθεί ≥15 μηνών δεν απαιτούνται άλλες δόσεις	8 εβδομαδές (τελική δόση) 4η δόση απαιτείται μόνο για παιδιά 12-59 μηνών που εμβολιάσθηκαν με 3 δόσεις <12 μηνών	
Πνευμονιόκοκκου (PCV)	6 εβδομαδές	4 εβδομαδές Αν η 1η δόση χορηγηθεί <12 μηνών 8 εβδομαδές (ως τελική δόση) Αν η 1η χορηγηθεί ≥12 μηνών Αν η 1η δόση χορηγηθεί ≥24 μηνών δεν απαιτούνται άλλες δόσεις	4 εβδομαδές: Αν το παιδί είναι <12 μηνών 8 εβδομαδές: (ως τελική δόση) εάν η προηγούμενη δόση χορηγήθηκε 7-11 μηνών (περιμένουμε μέχρι ≥12 μηνών) Ή εάν το παιδί ≥12 μηνών και τουλάχιστον 1 δόση χορηγήθηκε ≤12 μηνών Αν η προηγούμενη δόση χορηγηθεί ≥24 μηνών δεν απαιτούνται άλλες δόσεις	8 εβδομαδές (τελική δόση) 4η δόση απαιτείται μόνο για παιδιά 12-59 μηνών που εμβολιάσθηκαν με 3 δόσεις <12 μηνών	
Μηνιγγιτιδόκοκκου C (MCC)	6 εβδομαδές	1 δόση μετά το έτος			
Μηνιγγιτιδόκοκκου A,C,W135,Y (Men ACWY)	2 μήνες	Σε άτομα αυξημένου κινδύνου 2 δόσεις από την ηλικία των 2 μηνών (Men ACWY-TT) ή από την ηλικία των 2 ετών (Men ACWY-CRM) με μεσοδιάστημα 8 εβδομαδών			
Μηνιγγιτιδόκοκκου B πρωτεϊνικό (MenB-4C)	6 εβδομαδές	Σε άτομα αυξημένου κινδύνου			
Ιλαράς, Παρωτίτιδας, Ερυθράς (MMR)	12 μήνες	4 εβδομαδές			
Ανεμευλογιάς (VAR)	12 μήνες	3 μήνες			
Ηπατίτιδας Α (HepA)	12 μήνες	6 μήνες			
Φυματινάντιδραση		4-6 ετών			
Γρίπης	6 μήνες	4 εβδ/ε (ισχύει για παιδιά που εμβολιάζονται για 1η φορά)			

* Ο αριθμός των δόσεων καθορίζεται από την ηλικία έναρξης του εμβολιασμού (βλ. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών)

Πίνακας 3. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ ΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑ ΗΛΙΚΙΑΣ 4 ΜΗΝΩΝ ΜΕΧΡΙ 6 ΕΤΩΝ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΘΗΚΑΝ ΣΤΗ ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΛΙΚΙΑ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ, 2017*				
Εμβόλιο	Μικρότερη ηλικία χορήγησης 1ης δόσης	Ελάχιστο μεσοδιάστημα μεταξύ δόσεων		
		Δόση 1η-2η δόση	Δόση 2η-3η δόση	Δόση 3η-4η δόση
Ηπατίτιδας Β (HepB)	Γέννηση	4 εβδομάδες	2 μήνες και τουλάχιστον 4 μήνες μετά την 1η δόση	
Διφθερίτιδας, Τετα- νου (Td), ή και κοκ- κύτη (Tdap)	7 ετών	4 εβδομάδες	4 εβδομάδες Αν η 1η δόση του εμβολίου DTaP/DT χορηγήθηκε σε ηλικία <12 μηνών 6 μήνες (ως τελική δόση) Αν η 1η δόση χορηγήθηκε σε ηλικία ≥12 μηνών	6 μήνες Αν η 1η δόση DTaP/DT χορη- γήθηκε σε ηλικία <12 μηνών
Πολιομυελίτιδας ΙΡΝ	6 εβδομάδες	4 εβδομάδες	4 εβδομάδες	6 μήνες
Πνευμονιόκοκκου (PCV13)	6 εβδομάδες	Μία δόση σε άτομα αυξημένου κινδύνου		
Μηνιγγιτιδόκοκκου C (MCC)	6 εβδομάδες	Μία δόση σε παιδιά (MCC) 1-10 ετών		
Μηνιγγιτιδόκοκκου Α,C,W135,Y (Men ACWY)	2 μήνες	Μία δόση στην ηλικία των 11-18 ετών σε υγιή άτομα Σε άτομα αυξημένου κινδύνου 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 8 εβδομάδων		
Μηνιγγιτιδόκοκ- κου Β πρωτεϊνικό (MenB-4C)	6 εβδομάδες	Σε άτομα αυξημένου κινδύνου 2 δόσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 1 μήνα		
Ιλαράς, Παρωτίτιδας Ερυθράς (MMR)	12 μήνες	4 εβδομάδες		
Ανεμευλογιάς (VAR)	12 μήνες	3 μήνες Για παιδιά ≤13 ετών 4 εβδομάδες Για παιδιά ≥13 ετών		
Ηπατίτιδας Α (HepA)	12 μήνες	6 μήνες		
Ιός Ανθρωπίνων Θηλωμάτων (HPV)	9 ετών	4-8 εβδομάδες	4-5 μήνες	
Γρίπης	6 μήνες			

* Ο αριθμός των δόσεων καθορίζεται από την ηλικία έναρξης του εμβολιασμού (βλ. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού)

ξημένου κινδύνου. Για τα τετραδύναμα εμβόλια οροομάδων A, C, Y, W135 (MCV4) η μικρότερη ηλικία χορήγησης είναι: για το MenACWY-TT (Nimenrix™) οι 2 μήνες και για το MenACWY-CRM (Menveo™) η ηλικία των 2 ετών. Το MCV4 συνιστάται στην ηλικία των 11 ετών έως και 18 ετών, σε όλα τα άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου ανεξάρτητα αν έχει προηγηθεί εμβολιασμός με MCC.

Σε βρέφη και παιδιά αυξημένου κινδύνου και ηλικίας ≥ 2 μηνών χορηγείται το MenACWY-TT (Nimenrix™) σε 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 2 μηνών και αναμνηστικές δόσεις ανάλογα με την ηλικία. Εάν έχει προηγηθεί το MCC η 1η δόση του MenACWY θα πρέπει να γίνεται με μεσοδιάστημα ενός μηνός.

Ομάδες αυξημένου κινδύνου για μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο (0-18 ετών) θεωρούνται βρέφη και παιδιά:

- με ανατομική ή λειτουργική ασπληνία (όπως δρεπανοκυτταρική αναιμία)
- με εμμένουσα (συγγενή ή χρόνια) έλλειψη κλασμάτων συμπληρώματος (όπως κληρονομική έλλειψη C3, C5-9, προπερδίνης, παράγοντα D ή H)
- που βρίσκονται σε θεραπεία με eculizumab (Soliris), ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που χορηγείται σε παιδιά με παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία. Ο εμβολιασμός θα πρέπει να ξεκινά τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας
- Ακόμη τα εμβόλια MCV4 συνιστώνται στα πλαίσια ελέγχου τεκμηριωμένης επιδημικής έξαρσης στην κοινότητα από το συγκεκριμένο ορότυπο με δόσεις ανάλογα με την ηλικία.
- Σε παιδιά με HIV λοίμωξη συνιστάται εμβολιασμός με MCV4 ανάλογα με την ηλικία διάγνωσης και αναμνηστική δόση 3-5 έτη μετά.
- Σε παιδιά που πρόκειται να ταξιδέψουν σε υπερενδημικές περιοχές ή όπου υπάρχει επιδημία σε εξέλιξη (Αφρικανική ζώνη μηνιγγιτίδας ή επίσκεψη στη Μέκκα κατά το ετήσιο Hadji).

Το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται είναι το ακόλουθο:

1. MenACWY-TT (Nimenrix™)

- Βρέφη που αρχίζουν τον εμβολιασμό σε ηλικία 2 μηνών: 3 δόσεις στις ηλικίες 2, 4 και 12 μηνών.

- Βρέφη που αρχίζουν εμβολιασμό μεταξύ 7 και 24 μηνών: 2 δόσεις, η 2η δόση να χορηγείται μετά τον 1ο χρόνο ζωής και τουλάχιστον 12 εβδομάδες από την 1η.

2. MenACWY-CRM (Menveo™) ή MenACWY-TT (Nimenrix™)

- Παιδιά που αρχίζουν εμβολιασμό μετά την ηλικία των 2 ετών: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 8 εβδομάδων. Εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδοκοκκού B, πρωτεϊνικό (MenB-4C, Bexsero™), (μικρότερη ηλικία χορήγησης οι 6 εβδομάδες): Σύμφωνα με το νέο πρόγραμμα εμβολιασμών το εμβόλιο αυτό συνιστάται να γίνεται σε ομάδες υψηλού κινδύνου για μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο (βλέπε παραπάνω).

Το εμβόλιο έχει εισαχθεί στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών της Μεγάλης Βρετανίας από το Σεπτέμβριο 2015 για βρέφη από 2 μηνών σε τροποποιημένο δοσολογικό σχήμα (2 δόσεις 1^{ου} χρόνο ζωής και 1 δόση το 2^ο χρόνο ζωής). Τα πρώτα δημοσιευμένα αποτελέσματα του εμβολιασμού του 1^{ου} έτους έδειξαν ότι με εμβολιαστική κάλυψη των βρεφών 92.9%, η αποτελεσματικότητα των 2 δόσεων του εμβολίου ήταν 82.9%. Επιπλέον, διαπιστώθηκε μείωση των κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγιτίδας B σε σύγκριση με προηγούμενα έτη κατά 50% ανεξαρτήτως δόσεων εμβολιασμού του βρέφους.^{1,2}

Εμβόλιο φυματίωσης (BCG): Η πρόληψη της φυματίωσης συστήνεται να γίνεται με εμβολιασμό με BCG στη γέννηση μόνο σε νεογνά αυξημένου κινδύνου, όπως αυτά περιγράφονται παρακάτω:

- Νεογνά μεταναστών που προέρχονται από χώρες με υψηλό ή μέσο δείκτη φυματιώδους διαμόλυνσης ή που ζουν σε δυσχερείς συνθήκες
- Νεογνά αθιγγάνων καθώς και άλλων πληθυσμιακών ομάδων που ζουν σε συνθήκες ομαδικής διαβίωσης.
- Νεογνά μητέρων που έχουν μολυνθεί με τον ιό HIV (εξαιρούνται βρέφη που έχουν ήδη συμπτωματολογία βρεφικού AIDS).
- Νεογνά οικογενειών που πρόκειται να μετακινηθούν σε χώρες με υψηλό ή μέσο δείκτη φυματιώδους διαμόλυνσης.
- Νεογνά στο άμεσο περιβάλλον των οποίων υπάρχει άτομο με ενεργό φυματίωση, το οποίο δε συμμορφώνεται στη θεραπεία ή πάσχει από πολυανθεκτική

νόσο και το παιδί δεν μπορεί να απομακρυνθεί.

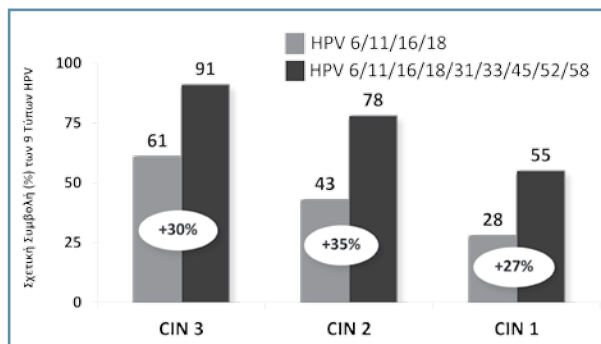
- Ο εμβολιασμός επίσης συστήνεται σε μεγαλύτερα βρέφη και παιδιά μέχρι και την ηλικία των 5 ετών που ανήκουν στις προαναφερθείσες ομάδες αυξημένου κινδύνου και δεν έχουν εμβολιαστεί με BCG.

Παράλληλα με τον εμβολιασμό ομάδων υψηλού κινδύνου, συνιστάται σε όλα τα παιδιά (συμπεριλαμβανομένων και των παιδιών μεταναστών και αθιγγάνων που δεν εμβολιάστηκαν κατά τη γέννηση) μαζικός προληπτικός έλεγχος με Mantoux στην ηλικία 4 έως 6 ετών.

Νεότερα εμβόλια για ιούς ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)

Οι ιοί HPV είναι δυνητικά ογκογόνοι ιοί που εμπλέκονται κυρίως σε κακοήθειες της περιγεννητικής περιοχής (τραχήλου της μήτρας, αιδοίου, πέους, πρωκτού) αλλά και του στοματοφάρυγγα. Υπολογίζεται ότι το 5% του συνόλου των καρκίνων παγκοσμίως οφείλεται στους ιούς HPV που μεταφράζεται σε περίπου 600.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου ανά έτος.³ Τα πρώτα εμβόλια για ιούς HPV κυκλοφόρησαν το 2006: αρχικά το 4δύναμο εμβόλιο για τους ιούς HPV 6/11/16/18 vaccine (Gardasil™, Sanofi Pasteur MSD) και στη συνέχεια το διδύναμο εμβόλιο για τους ιούς HPV 16/18 (Cervarix, GSK, Rixensart, Belgium). Και τα δύο εμβόλια έχουν δείξει έως σήμερα πολύ καλό προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητα για την πρόληψη προκαρκινικών βλαβών (Cervical intraepithelial neoplasia-CIN) από τους τύπους HPV που περιλαμβάνουν. Το 4δύναμο εμβόλιο που περιέχει και τους τύπους HPV 6 και 11 που προκαλούν περίπου 90% των γεννητικών κονδυλωμάτων στις χώρες που εφαρμόστηκε έδειξε εντυπωσιακά αποτελέσματα σε σύντομο χρονικό διάστημα στη μείωση των κονδυλωμάτων σε γυναίκες και άνδρες.^{4,5}

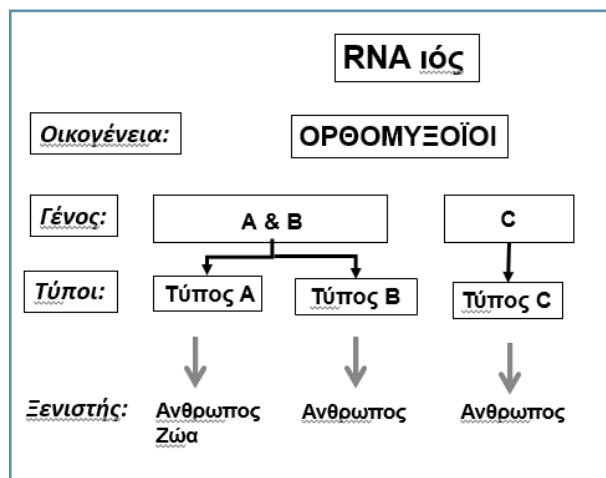
Την άνοιξη του 2017 αναμένεται να κυκλοφορήσει στην Ελλάδα και εμβόλιο για τους ιούς των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) που θα περιέχει 9 στελέχη του ιού (Gardasil® 9, Sanofi Pasteur MSD).⁶ Το εμβόλιο αυτό αποτελεί εξέλιξη του 4δύναμου εμβολίου που ήδη κυκλοφορεί και θα παρέχει ίδια κάλυψη για τους ιούς που προκαλούν κονδυλώματα (HPV 6 και 11), αυξάνοντας όμως τη δυνατότητα πρόληψης νόσου από ιούς που προκαλούν κακοήθειες της περιγεννητικής περιοχής.^{7,8} Εκτός από τους τύπους HPV 16 και 18, που προκαλούν



Σχήμα 1: Σύγκριση ποσοστού κάλυψης (%) για προκαρκινικές βλάβες (Cervical intraepithelial neoplasia-CIN) που παρέχει το νέο 9δύναμο HPV εμβόλιο σε σύγκριση με το 4δύναμο. (τροποποιημένο από Joura E et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 και Guan P et al. *Int J Cancer.* 2012;131:2349-235)

περίπου 70% του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και περιέχουν και τα εμβόλια που ήδη κυκλοφορούν, το νέο εμβόλιο περιέχει επιπλέον τους τύπους HPV 31/33/45/52/58 αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα κατά 20% για τα διεισδυτικά νεοπλασμάτα και κατά 35% για προκαρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας (σχήμα 1).⁸ Επομένως, η δυνατότητα πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και των γεννητικών οργάνων φθάνει συνολικά το 90%.^{8,9}

Το νέο εμβόλιο έχει άδεια για χορήγηση σε κορίτσια και αγόρια από τα 9 έτη. Στην Ελλάδα σύμφωνα με το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών συνιστάται να χορηγείται σε έφηβες 11-15 ετών σε 2 δόσεις (0 και 6 μήνες) και για μεγαλύτερες γυναίκες 15-26 ετών σε 3 δόσεις (0, 1-2, και 6 μήνες). Επίσης 3 δόσεις συνιστώνται ανεξαρτήτως ηλικίας για έφηβες και γυναίκες που έχουν πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή ανοσοανεπάρκεια και πιθανά θα έχουν μειωμένη αντισωματική απάντηση. Στην Ελλάδα τα εμβόλια HPV από τον Αύγουστο του 2017 θα αποζημιώνονται από τα ταμεία μόνο για έφηβες και γυναίκες 9-18 ετών, παρότι πιθανό όφελος υπάρχει και για αγόρια ή γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας που δεν έχουν εκτεθεί στους ιούς του εμβολίου. Είναι πολύ σημαντικό οι παιδίατροι να τονίζουν στους γονείς τη σημασία του εμβολιασμού για HPV στην εφηβική ηλικία πριν από την έναρξη της σεξουαλικής ζωής, αφού με αυτόν τον τρόπο μεγιστοποιείται το όφελος από τη χορήγηση των εμβολίων και η δυνατότητα προστασίας από τους δυνητικά καρκινογόνους ιούς HPV.



Σχήμα 2: Οι ιοί γρίπης διακρίνονται σε 3 τύπους ανάλογα με το γενετικό υλικό τους: Α, Β και Γ

Νεότερα εμβόλια γρίπης

Η γρίπη αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, αφού κάθε χρόνο ευθύνεται για μεγάλο αριθμό νοσηλείων, θανάτων αλλά και νόσησης σε όλες τις ηλικίες. Σε κάθε ετήσια περίοδο γρίπης υπολογίζεται ότι το 15% του παγκόσμιου πληθυσμού θα νοσήσει με αναπνευστική νόσο, 5 εκατομμύρια θα εκδηλώσουν σοβαρή νόσο και θα υπάρξουν 250-500.000 θάνατοι.¹⁰

Οι ιοί της γρίπης είναι RNA ιοί που ανήκουν στην οικογένεια των *Orthomyxoviridae*. Υπάρχουν 3 τύποι γρίπης που κυκλοφορούν στον άνθρωπο, οι Α, Β και Γ, αλλά ο τύπος Α κυκλοφορεί και στα ζώα (πτηνά, χοίρους, ίππους) (Σχήμα 2). Δύο επιφανειακές πρωτεΐνες η αιμοσυγκολλητίνη (HA) και η νευραμινιδάση (NA) συμβάλλουν σημαντικά στην παθογένεση της γρίπης. Η γρίπη τύπου Α παρουσιάζει αρκετούς υποτύπους που προκύπτουν από τους συνδυασμούς στον άνθρωπο 4 HA και 2 NA και στα πτηνά 16 HA και 9 NA (Πίνακας 4). Κατά περιόδους μπορούν να διασταυρωθούν και ανθρώπινα με ζωικά στελέχη και να προκύψουν νέοι συνδυασμοί στελεχών γρίπης.

Οι ετήσιες μικρές μεταλλάξεις των στελεχών της γρίπης έχουν ως αποτέλεσμα την αντιγονική ολίσθηση (drift) για αυτό και υπάρχει ανάγκη για ετήσια αλλαγή της σύνθεσης του εμβολίου. Αντίθετα σημαντικές μεταβολές του γονιδιώματος των στελεχών γρίπης, κυρίως μετά από διασταύρωση με ζωικά στελέχη, έχουν

Πίνακας 4. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΙΩΝ ΓΡΙΠΗΣ Α ΚΑΙ Β ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΤΟΥΣ HA ΚΑΙ NA (HA: ΑΙΜΟΣΥΓΚΟΛΛΗΤΙΝΗ, NA: ΝΕΥΡΑΜΙΝΙΔΑΣΗ)

Γρίπη	Ταξινόμηση
Τύπος Α	Υπότυποι • Στον άνθρωπο: 4 HA (H1,H2,H3,H5) 2 NA (N1,N2) • Στα πτηνά: 16 HA, 9 NA
Τύπος Β	2 κλάδοι • Yamagata • Victoria

ως αποτέλεσμα την αντιγονική διαφυγή (shift) και τη δημιουργία καινούργιου στελέχους, με αποτέλεσμα ο πληθυσμός να μην διαθέτει ανοσία και να προκύπτουν επιδημίες (κάθε 2-3 χρόνια) ή πανδημίες (κάθε 10-40 έτη).

Αντίθετα, στη γρίπη τύπου Β διακρίνονται μόνο 2 γενετικοί κλάδοι οι Yamagata και Victoria και μόνο ο ένας περιλαμβάνεται στο εποχικό εμβόλιο (Πίνακας 4). Παρότι η πλέον συχνή γρίπη είναι η τύπου Α (συνήθως 80-95%) έχει βρεθεί ότι και η τύπου Β μπορεί να προκαλέσει σοβαρή κλινική εικόνα και ευθύνεται για σημαντικό αριθμό νοσηλείων, επιπλοκών και θανάτων ακόμη και στην παιδική ηλικία.¹¹

Στην Ελλάδα κατά την περίοδο 2015-2016 το κύριο στέλεχος γρίπης που κυκλοφόρησε ήταν η γρίπη Α (90.6%), όπου ο H1N1 ήταν 98.6% των στελεχών. Την περίοδο 2016-2017 επικρατεί η γρίπη Α (83.3%), αλλά το στέλεχος H3N2 (99.9%) (στοιχεία ΚΕΕΛΠΝΟ, έως 3/2017).

Τα παιδιά αποτελούν ευάλωτο πληθυσμό για νόσηση από γρίπη λόγω του συγχρωτισμού τους και της δυσκολίας τήρησης μέτρων πρόληψης. Υπολογίζεται ότι κατά μέσο όρο > 30% των παιδιών προσχολικής ηλικίας (που παρακολουθούν βρεφονηπιακούς σταθμούς) και σχολικής ηλικίας νοσούν ετησίως από γρίπη.^{12,13} Τα αντίστοιχα ποσοστά σε νέους ενήλικες είναι 2-5% και σε άτομα >60 ετών 15%. Παιδιά κάτω των 5 ετών πα-

Πίνακας 5. ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΓΡΙΠΗΣ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΕΣ ΛΥΣΕΙΣ

Προβλήματα	Πιθανές λύσεις
Αλλαγή σύστασης εμβολίου κάθε έτος	• Εμβόλια που περιέχουν αντιγόνα που δεν μεταλλάσσονται εύκολα (σταθερή σύσταση)
Μειωμένη ικανότητα παραγωγής επαρκών δόσεων λόγω καλλιέργειας σε αυγά	• Παραγωγή σε κυτταρικές καλλιέργειες • Παραγωγή αντιγόνων από Baculovirus
Ετήσιος επανεμβολιασμός	• Σταθερή σύσταση εμβολίου • Εναλλακτικές οδοί χορήγησης εμβολίου: ενδορρινικά, συσκευές υψηλής πίεσης ατμο
Μεταβαλλόμενη και απρόβλεπτη αποτελεσματικότητα	• Τετραδύναμο εμβόλια (2 στελέχη γρίπης τύπου Α και 2 τύπου Β) • Σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας χρήση εμβολίων με αυξημένη δόση αντιγόνων ή ανοσοενισχυτικό • Εμβολιασμός γενικού πληθυσμού (όχι μόνο ομάδων αυξημένου κινδύνου) που περιλαμβάνει βρέφη > 6 μηνών, παιδιά και εγκύους • Εμβόλια σταθερής σύστασης που διεγείρουν την Τ-κυτταρική ανοσία

ρουσιάζουν συχνές επιπλοκές από γρίπη, όπως ωτίτιδα (10%) ή πνευμονία (2%), ενώ τα ποσοστά νοσηλείας σε παιδιά 0-1 ετών παρόμοια με αυτά σε ενήλικες με χρόνια νοσήματα (κατά μέσο όρο 1/400 ετησίως).¹⁴

Επιπλέον τα παιδιά που παρακολουθούν βρεφονηπιακούς σταθμούς ή σχολείο αποτελούν την κύρια πηγή μετάδοσης της γρίπης (75%) στους ενήλικες και στις ομάδες υψηλού κινδύνου (ευθύνονται για 2 στα 3 περιστατικά). Υπολογίζεται ότι ο ετήσιος εμβολιασμός έναντι της γρίπης όλων των παιδιών 6 μηνών - 16 ετών θα μείωνε την ετήσια συχνότητα της γρίπης σε ολόκληρο τον πληθυσμό περίπου 65-95% ετησίως. Για αυτούς τους λόγους στις ΗΠΑ συστήνεται ο ετήσιος εμβολιασμός όλων των βρεφών και παιδιών > 6 μηνών.¹⁵

Το αντιγριπικό εμβόλιο διαφέρει από τα υπόλοιπα εμβόλια καθώς απαιτείται ετήσιος επανεμβολιασμός, η σύστασή του διαφοροποιείται κάθε έτος και η αποτελεσματικότητά δεν μπορεί να εκτιμηθεί με ακρίβεια παρά μόνο στο τέλος κάθε περιόδου (Πίνακας 5). Επιπλέον, η αποτελεσματικότητά του αντιγριπικού εμβολίου παρουσιάζει σημαντική διακύμανση ανάλογα με το έτος και μπορεί να είναι και αρκετά χαμηλή.

Στην Ελλάδα συνιστάται εμβολιασμός σε ομάδες

υψηλού κινδύνου, υπερήλικες, εγκύους και στα άτομα του περιβάλλοντός τους καθώς και σε επαγγελματίες υγείας. Επιπλέον συνιστάται σε άτομα που έχουν στο περιβάλλον τους βρέφη < 6 μηνών. Στα παιδιά συνιστάται μόνο σε αυτά με υποκείμενα νοσήματα που σε αυτά συμπεριλαμβάνονται και παιδιά με άσθμα. Παρά τις συστάσεις η εμβολιαστική κάλυψη παραμένει μέτρια, με αποτέλεσμα τους μήνες της επιδημικής έξαρσης να παρατηρείται υψηλή νόσηση και αυξημένη ζήτηση υπηρεσιών υγείας ειδικά για κλίνες μονάδων εντατικής νοσηλείας, ενώ αρκετοί από τους θανάτους συμβαίνουν σε άτομα υψηλού κινδύνου που ήταν ανεμβολίαστα.

Τα αντιγριπικά εμβόλια που κυκλοφορούν στην Ελλάδα περιέχουν αδρανοποιημένους ιούς γρίπης (2 τύπου Α και 1 τύπου Β). Εάν ο τύπος Β που κυκλοφορεί δεν προβλεφθεί σωστά, η αποτελεσματικότητά του εμβολίου μειώνεται σημαντικά. Στην Ελλάδα αναμένεται από την περίοδο 2017-2018 να κυκλοφορήσει ένα νέο τετραδύναμο εμβόλιο το Fluarix Tetra™ (GSK) που εκτός από 2 στελέχη γρίπης Α θα περιέχει και 2 στελέχη Β (τους κλάδους Yamagata και Victoria).¹⁰ Το εμβόλιο αυτό αναμένεται να αυξήσει την αποτελεσματικότητά του εμβολίου κατά περίπου 5-10%.

Τα αντιγόνα των εμβολίων γρίπης που κυκλοφορούν παρασκευάζονται σε αυγά πουλερικών με αποτέλεσμα ο αριθμός των δόσεων που παράγονται να εξαρτάται από την πτηνοτροφία και η παραγωγή να είναι πολύ χαμηλότερη από τη ζήτηση. Στις ΗΠΑ ήδη κυκλοφορούν εμβόλια γρίπης που παρασκευάζονται σε κυτταρικές καλλιέργειες ή σε *Baculovirus*.¹⁶ Τα εμβόλια αυτά έχουν προς το παρόν άδεια για άτομα >18 ετών και αναμένε-

ται να δώσουν δυνατότητα παραγωγής μεγάλου αριθμού δόσεων σε σύντομο χρονικό διάστημα. Ακόμη, προκειμένου να αυξηθεί η επαγωγή αντισωματικής απάντησης σε ηλικιωμένους, χορηγούνται εμβόλια με αυξημένη δόση αντιγόνου ή με προσθήκη ανοσοενισχυτικού.¹⁶ Σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες για εμβόλια γρίπης με σταθερή σύσταση από αντιγόνα που δεν παρουσιάζουν σημαντική ετήσια μεταβολή.¹⁷ ■

ABSTRACT

"What is new in pediatric immunization"

Athanasios Michos

An updated National immunization program (NIP) was recently published. According to the new NIP it is recommended meningococcal vaccination for high risk groups with the MenACYW-TT as well as with the MenB vaccine from 2 months old. Regarding BCG vaccine it is recommended only immunization of high risk groups after birth and a screening tuberculin skin test for all children at 4-6 years of age. A nonavalent HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 vaccine is going to be introduced in the Greek market soon. Previous vaccines included HPV 6 and 11 which cause almost 90% of all genital warts and HPV 16 and 18,

the most oncogenic HPV strains, causing about 70% of cervical and other HPV-related cancers. The additional types of the polyvalent vaccine account for about 20% of invasive cervical cancer and 35% of pre-cancer lesions. Thus, the prevention potential for the new vaccine for the cervical and vulvovaginal cancers is about 90%. Currently, inactivated influenza vaccines contain 2 type A and 1 type B viruses. A new 4valent vaccine containing 2 type A and 2 type B influenza viruses will be introduced in Greece for the season 2017-2018. This vaccine is anticipated to increase efficacy of the influenza vaccine by 5-10%.

KEY WORDS: Vaccines; influenza; HPV; children

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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.
2. Basta NE, Christensen H. 4CMenB vaccine effectiveness: reasons for optimism. *Lancet* 2016; 388: 2719-21.
3. Mariani L, Preti M, Cristoforoni P, Stigliano CM, Perino A. Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine. *Int J Gynaecol Obstet* 2017; 136: 258-65.
4. Bollerup S, Baldur-Felskov B, Blomberg M, Baandrup L, Dehlendorff C, Kjaer SK. Significant Reduction in the Incidence of Genital Warts in Young Men 5 Years into the Danish Human Papillomavirus Vaccination Program for Girls and Women. *Sex Transm Dis* 2016; 43: 238-42.
5. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013; 346: f2032.
6. Lopalco PL. Spotlight on the 9-valent HPV vac-

- cine. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 35-44.
7. Buchanan TR, Graybill WS, Pierce JY. Morbidity and mortality of vulvar and vaginal cancers: Impact of 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12: 1352-6.
8. Joura EA, Pils S. Vaccines against human papillomavirus infections: protection against cancer, genital warts or both? *Clin Microbiol Infect* 2016; 22 Suppl 5: S125-S7.
9. Schiller JT, Müller M. Next generation prophylactic human papillomavirus vaccines. *The Lancet Oncology* 2015; 16:e217-e25.
10. Tisa V, Barberis I, Faccio V, et al. Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. *J Prev Med Hyg* 2016; 57: E28-33.
11. Tran D, Vaudry W, Moore D, et al. Hospitalization for Influenza A Versus B. *Pediatrics* 2016; 138.
12. Antonova EN, Rycroft CE, Ambrose CS, Heikkinen T, Principi N. Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review. *BMC Public Health* 2012; 12: 968.
13. Ambrose CS, Antonova EN. The healthcare and societal burden associated with influenza in vaccinated and unvaccinated European and Israeli children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 569-75.
14. Principi N, Esposito S. Protection of children against influenza: emerging problems. *Hum Vaccin Immunother* 2017: 0.
15. Committee On Infectious D. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2016-2017. *Pediatrics* 2016; 138.
16. Treanor JJ. CLINICAL PRACTICE. Influenza Vaccination. *N Engl J Med* 2016; 375: 1261-8.
17. Nachbagauer R, Krammer F. Universal influenza virus vaccines and therapeutic antibodies. *Clin Microbiol Infect* 2017.

Ο ρόλος των βιομεμβρανών στις λοιμώξεις

Βάνα Σπούλου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες στη διεθνή βιβλιογραφία υποστηρίζεται ότι οι χρόνιες λοιμώξεις συσχετίζονται με το σχηματισμό βιομεμβρανών. Οι βιομεμβράνες συνιστούν αυτόνομες πολυκυτταρικές κοινότητες τρισδιάστατης δομής. Αποτελούνται από την επιφάνεια προσκόλλησης, τα βακτηριακά κύτταρα και τη μήτρα του εξωκυττάριου πολυμερούς ή γλυκοκάλυκα. Σε μία δεδομένη χρονική στιγμή, το 99% των βακτηριακών κυττάρων σχηματίζουν αθροίσματα εντός των βιομεμβρανών, ενώ το 1% των βακτηρίων βρίσκεται σε ελεύθερη, πλαγκτονική

μορφή. Στην προσκολλημένη μορφή τα βακτηριακά κύτταρα εμφανίζουν σημαντικά πλεονεκτήματα, όπως η αυξημένη αντοχή στα αντιβιοτικά και η αντίσταση έναντι των αμυντικών μηχανισμών του ξενιστή. Οι βιομεμβράνες διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο στις χρόνιες και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις και η αντιμετώπισή τους από τους αμυντικούς μηχανισμούς του ανθρώπου και από τα συνήθη αντιμικροβιακά είναι μη αποτελεσματική με αποτέλεσμα να δημιουργούν σημαντικά προβλήματα στη θεραπευτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Βιομεμβράνες/σχηματισμός/χρόνια μέση ωτίτιδα/ παραρρινοκολπίτιδα/ θεραπεία κυτταροκυτταρικής επικοινωνία/αντοχή σε αντιβιοτικά

Βιομεμβράνες - παθογένεια και η σημασία τους στις χρόνιες λοιμώξεις

Τα τελευταία χρόνια πληθώρα ερευνητών έχουν επικεντρωθεί στη μελέτη της δομής των βιομεμβρανών και στη σημασία τους για τις χρόνιες λοιμώξεις και τις λοιμώξεις από τη χρήση προσθετικών υλικών (ενδοφλεβίων καθετήρων ουροκαθετήρων, φακών επαφής, προσθετικών βαλβίδων, τεχνητών αρθρώσεων κλπ), στο ρόλο τους στις θεραπευτικές αποτυχίες εκκρίζωσης των λοιμώξεων αυτών και στις επιπτώσεις που έχουν στην ανάπτυξη αντοχής των βακτηρίων στα αντιβιοτικά.¹

Οι βιομεμβράνες δεν αποτελούν απλά και τυχαία συσσωματώματα μικροβιακών κυττάρων, αλλά έχουν πολύπλοκη και τρισδιάστατη δομή. Περιβάλλονται

από ένα στρώμα εξωκυττάριων πολυμερών ουσιών (extracellular polymeric substances, EPSs) ή γλυκοκάλυκα που παράγουν τα ίδια τα βακτήρια και προσκολλώνται μη αναστρέψιμα σε μία υγρή έμβια ή μη επιφάνεια. Το 99% των βακτηρίων σχηματίζουν αθροίσματα ως βιομεμβράνες προσκολλημένα επάνω στις επιφάνειες, ενώ σε μικρό ποσοστό, υπάρχουν ως ελεύθερα, αιωρούμενα μη προσκολλημένα μικροβιακά κύτταρα σε μία δεδομένη στιγμή, τις πλαγκτονικές μορφές.²

Δομή

Η βιομεμβράνη απαρτίζεται από τρία κύρια συστατικά:

α) την επιφάνεια προσκόλλησης που μπορεί να είναι ζωντανός ιστός ή αδρανές βιοϊατρικό υλικό

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Β. Σπούλου

Τηλ.: 6944149266, E-mail: vspoulou@med.uoa.gr

β) τα είδη βακτηρίων που συμβιώνουν στην περιοχή που αναπτύσσεται η βιομεμβράνη και

γ) τη μήτρα του εξωκυττάριου πολυμερούς.

Η ανάπτυξη της βιομεμβράνης εξαρτάται: α) από τις φυσικοχημικές ιδιότητες και τη μορφολογία της επιφάνειας προσκόλλησης των μικροοργανισμών, β) από τα χαρακτηριστικά της κυτταρικής επιφάνειας των βακτηρίων π.χ. βλεφαρίδων, ινιδίων και άλλων δομικών στοιχείων που παίζουν σημαντικό ρόλο στην ολοκλήρωση της διαδικασίας δημιουργίας της βιομεμβράνης και γ) στο σχηματισμό ρυθμιστικής στοιβάδας που αποτελεί πηγή θρεπτικών ουσιών για τα προσκολληθέντα βακτήρια.³

Η δημιουργία της βιομεμβράνης αποτελεί μία συνεχή και δυναμική διεργασία που ολοκληρώνεται στα εξής στάδια:

1^ο Στάδιο: Μη ειδική και αναστρέψιμη προσκόλληση. Ο σχηματισμός της βιομεμβράνης αρχίζει με τη μη ειδική και αναστρέψιμη προσκόλληση του βακτηρίου στην επιφάνεια υπόστρωμα, γιατί οφείλεται κυρίως στην ύπαρξη ηλεκτροστατικών δυνάμεων και όχι χημικών δεσμών. Μετά την αρχική προσκόλληση των βακτηρίων του ίδιου είδους ή διαφορετικών ειδών ενεργοποιείται μια σειρά γονιδίων που τροποποιεί τις μεταβολικές δραστηριότητες των μικροοργανισμών με τελικό αποτέλεσμα την «αλλαγή φαινοτύπου». Η διεργασία αλλαγής φαινοτύπου καθοδηγείται από το φαινόμενο της κυτταροκυτταρικής επικοινωνίας μεταξύ των βακτηρίων (quorum sensing). Σύμφωνα με το φαινόμενο αυτό, κάθε βακτηριακό κύτταρο το οποίο προσκολλάται αρχικά στην επιφάνεια, παράγει μικρού μοριακού βάρους ειδικά διαμεσολαβητικά μόρια-αγγελιοφόρους με τα οποία «δηλώνει την παρουσία του στο χώρο» και αναπτύσσει ενδοεπικοινωνία με τα γειτονικά βακτηριακά κύτταρα.

2ο Στάδιο: Ειδική και οριστική προσκόλληση. Η προσκόλληση στη συνέχεια σταθεροποιείται και καθίσταται ειδική και μη αναστρέψιμη. Το φαινόμενο αυτό πραγματοποιείται μέσω ειδικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ, αφενός των βακτηρίων και αφετέρου μεταξύ των βακτηρίων και ειδικών δομικών σημείων-συνδέσμων της επιφάνειας προσκόλλησης.

3^ο Στάδιο: Ανάπτυξη και δημιουργία της κοινότη-

τας των μικροαποικιών. Τα πρωταρχικά βακτηριακά κύτταρα της βιομεμβράνης πολλαπλασιάζονται και σχηματίζουν μικροαποικίες σχήματος μανιταριού ή πυραμίδας.

4^ο Στάδιο: Σχηματισμός του εξωκυττάριου πολυμερούς στρώματος ή γλυκοκάλυκα που συγκρατεί θρεπτικά στοιχεία από το περιβάλλον. Η χημική σύνθεση του εξωκυττάριου πολυμερούς είναι αρκετά περίπλοκη και περιλαμβάνει πολυσακχαρίτες, νουκλεϊκά οξέα και πρωτεΐνες. Οι πολυσακχαρίτες διαφέρουν ως προς το φορτίο μεταξύ Gram θετικών (κυρίως θετικά φορτισμένα) και Gram αρνητικών βακτηρίων (ουδέτερα ή αρνητικά φορτισμένα)

5^ο Στάδιο: Ωρίμανση της βιομεμβράνης. Τα βακτηριακά κύτταρα συναθροίζονται και ωριμάζουν σε πολύ πυκνές και συμπαγείς δομές που διαχωρίζονται με ανοικτούς διαύλους μέσα από τους οποίους μεταφέρονται θρεπτικές ουσίες και ένζυμα στα βακτηριακά κύτταρα και απομακρύνονται τα άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού. Έτσι, οι διάυλοι αυτοί λειτουργούν ως ένα αρχέγονο κυκλοφορικό σύστημα για τη διατήρηση της ομοιόστασης της βιομεμβράνης. Στη φάση όπου έχει ολοκληρωθεί η ωρίμανση της βιομεμβράνης, το 5-25% του όγκου της συνίσταται από βακτηριακά κύτταρα, ενώ το υπόλοιπο 70-95% από το κέλυφος του εξωκυττάριου πολυμερούς.

Εντός της βιομεμβράνης επικρατεί μία καθορισμένη συγκέντρωση οξυγόνου με άμεση συνέπεια η υπερκείμενη επιφανειακή ζώνη των βακτηριακών κυττάρων να μεταβολίζεται εντονότερα από τις βαθύτερες περιοχές. Το άμεσο αποτέλεσμα είναι ότι τα βακτήρια προσαρμόζονται στη μειωμένη συγκέντρωση του οξυγόνου, δεν πολλαπλασιάζονται και τελικά οδηγούνται σε βακτηριακό θάνατο.

6^ο Στάδιο: Απόσπαση βακτηριακών κυττάρων και διασπορά της λοίμωξης. Κάτω από την επίδραση των δυνάμεων ροής του υγρού μέσου ή κατόπιν αποδόμησης της ουσίας του πολυμερούς, ένα μεμονωμένο βακτηριακό κύτταρο ή συσσωματώματα βακτηριακών κυττάρων διασκορπίζονται ως σηπτικά έμβολα από τις ανώτερες στοιβάδες του συμπλόκου της βιομεμβράνης στην αιματική κυκλοφορία ή και σε άλλα βιολογικά

υγρά μέσα. Τα αποσπώμενα αυτά έμβολα προσπαθούν να προσεγγίσουν και να προσκολληθούν υπόστρωμα σε άλλη επιφάνεια με τη δυνατότητα ανάπτυξης νέας τρισδιάστατης βιομεμβράνης ή να προκαλέσουν συστηματική λοίμωξη ανάλογα με την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή, με τελικό αποτέλεσμα-στόχο τη διασπορά της λοίμωξης.

Όταν η επιφάνεια προσκόλλησης της βιομεμβράνης είναι έμβια, ο σχηματισμός της ρυθμίζεται και από την ικανότητα της ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή έναντι των διαφόρων σταδίων της φλεγμονώδους διεργασίας, ενώ στη σύνθεση του εξωκυττάριου πολυμερούς συμμετέχουν τόσο μακρομόρια πρωτεϊνών, όσο και κύτταρα του ξενιστή.⁴

Στην προσκολλημένη μορφή τα κύτταρα των βακτηρίων εμφανίζουν σημαντικά πλεονεκτήματα συγκριτικά με τη μη προσκολλημένη ελεύθερη μορφή:

α) Αυξημένη αντοχή στα αντιβιοτικά λόγω φαινοτυπικών μεταβολών των βακτηρίων εντός της βιομεμβράνης

β) Αυξημένη αντίσταση έναντι των αμυντικών μηχανισμών του ξενιστή

γ) Αυξημένη προστασία έναντι παραγόντων του μικροπεριβάλλοντος, όπως η θερμοκρασία και το pH

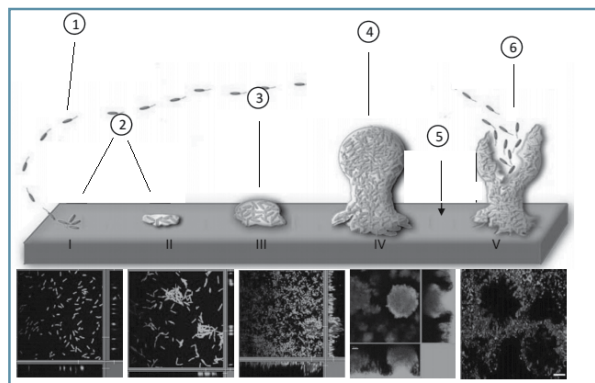
δ) Αύξηση, τόσο της συγκέντρωσης των θρεπτικών ουσιών, όσο και της απέκκρισης των βλαπτικών προϊόντων και τοξικών μεταβολιτών στο οικοσύστημα της βιομεμβράνης

ε) Αυξημένη ανταλλαγή γενετικού υλικού, η οποία πυροδοτείται κατά τη βακτηριακή σύζευξη και

στ) Επιτυχής κυτταροκυτταρική επικοινωνία με άμεσο αποτέλεσμα την καλύτερη τρισδιάστατη δομή της βιομεμβράνης. Είναι γνωστό ότι το γεγονός αυτό προσδίδει νέες ιδιότητες στα βακτηριακά κύτταρα και τα καθιστά ιδιαίτερα λοιμογόνα, όταν η πυκνότητα του βακτηριακού πληθυσμού αποκτήσει την κρίσιμη συγκέντρωση. Τότε ακριβώς ενεργοποιείται η έκφραση ορισμένων σημαντικών γονιδίων των βακτηρίων.

Συσχέτιση βιομεμβρανών με χρόνιες λοιμώξεις

Είναι γνωστό ότι τα βακτήρια στην ελεύθερη μορφή τους προκαλούν οξεία λοίμωξη. Αντίθετα η χρόνια και υποτροπιάζουσα λοίμωξη που δεν ανταποκρίνεται στα χορηγούμενα αντιβιοτικά, αποδίδεται στην προσκολλημένη μορφή των βακτηρίων (biofilm related).



Εικόνα 1: Στάδια δημιουργίας της βιομεμβράνης: 1) ελεύθερα αιωρούμενα βακτήρια (πλακτονική μορφή), 2) αντιστρεπτή προσκόλληση, 3) μη αντιστρεπτή προσκόλληση, 4) δημιουργία ESP, 5) ωρίμανση βιομεμβράνης, 6) απόσπαση βακτηρίων και διασπορά της λοίμωξης

Από Bordi and de Bentzmann *Annals of Intensive Care* 2011, 1:19¹⁴

Μια σειρά από χρόνιες λοιμώξεις συνδέονται με το σχηματισμό των βιομεμβρανών, όπως είναι η χρόνια μέση ωτίτιδα, η χρόνια παραρρινοκολπίτιδα, η περιοδοντίτιδα, η οστεομυελίτιδα, η ενδοκαρδίτιδα των φυσικών βαλβίδων, η χρόνια κυστίτιδα, η χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα, η χρόνια πνευμονοπάθεια κατά την κυστική ίνωση, καθώς και λοιμώξεις που προκύπτουν από τη χρήση προσθετικών βιοϊατρικών υλικών συσκευών και εμφυτευμάτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι λοιμώξεις που σχετίζονται με τον παθογενετικό μηχανισμό των βιομεμβρανών αποτελούν το 65% όλων των βακτηριακών λοιμωδών παθήσεων του ανθρώπου.⁵

Για τον παιδίατρο ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο ρόλος των βιομεμβρανών στις χρόνιες και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ωτός, ρινός και φάρυγγα που στην κλινική πράξη δεν ανταποκρίνονται στην αντιμικροβιακή θεραπεία. Συγκεκριμένα, για τη χρόνια ωτίτιδα περίπου στο 75% των περιπτώσεων δεν απομονώνεται κανένας μικροοργανισμός. Η αδυναμία των συμβατικών καλλιεργητικών μεθόδων να αναδείξουν την παρουσία ζωντανού μικροβιακού φορτίου αποτελεί αρκετά συχνό φαινόμενο στους παιδιατρικούς ασθενείς και υποδηλώνει αφενός την απουσία ελεύθερων βακτηρίων, αφετέρου συνηγορεί υπέρ του φλεγμονώδους χαρακτήρα της νόσου.^{6,7}

Παρόλα αυτά από μελέτες περιστατικών εκκριτικής μέσης ωτίτιδας με στείρες καλλιέργειες, βρέθηκε με

την αντίδραση PCR θετικό DNA για ένα ή περισσότερα γνωστά ωτοπαθογόνα βακτήρια (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*). Το εύρημα αυτό υποδηλώνει de novo βακτηριακή πρωτεϊνοσύνθεση.⁸ Έτσι, έχει αποδειχθεί ότι οι τρεις κυριότεροι υπεύθυνοι λοιμογόνους παράγοντες μέσης ωτίτιδας, ο μη τυποποιήσιμος *H. influenzae* (H.i.), ο *S. pneumoniae* και η *M. catarrhalis*, παράγουν βιομεμβράνες τόσο in vitro όσο και in vivo. Αναφέρεται όμως ότι τα *S. aureus* και *P. aeruginosa* αποτελούν επιπλέον παραδείγματα παθογόνων βακτηρίων ικανών να σχηματίζουν βιομεμβράνες.⁹

Ο φαινότυπος της βιομεμβράνης παρέχει μειωμένη μεταβολική δραστηριότητα και αυξημένη αντοχή στα αντιβιοτικά σε σύγκριση με τον πλαγκτονικό φαινότυπο.

Τα βακτηριακά κύτταρα τα οποία συμμετέχουν στο σχηματισμό των βιομεμβρανών δεν είναι ομοιογενή. Οι ποικίλες διακυμάνσεις στο οξειδωτικό δυναμικό, οι παραλλαγές του pH, όσο και οι θρεπτικές ουσίες, προκαλούν τη δημιουργία ανομοιομορφων συνθηκών στο οικοσύστημα της βιομεμβράνης με άμεση επίπτωση την παραγωγή διαφορετικών μεταγραφικών σημάτων και τη φαινοτυπική ανομοιογένεια των βακτηριακών κυττάρων.

Το γεγονός της αποτυχίας των αντιβιοτικών οφείλεται στην αδυναμία τους να σκοτώσουν τα βακτηριακά κύτταρα στα βαθύτερα στρώματα της υπάρχουσας βιομεμβράνης, τα οποία παραμένουν ζωντανά και ενοχοποιούνται για τη χρονιότητα και υποτροπή της νόσου.

Βιομεμβράνες έχουν βρεθεί και στο κατώτερο αναπνευστικό ασθενών με κυστική ίνωση όπου κλινικά στελέχη *H. influenzae* σχημάτιζαν βιομεμβράνες και in vitro. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο σχηματισμός των βιομεμβρανών πραγματοποιείται πρώιμα κατά την παθογένεση της κυστικής ίνωσης, πριν ακόμα την έναρξη των ιδιαίτερων κλινικών σημείων που υποδηλώνουν τη χαρακτηριστική πνευμονοπάθεια.

Επίσης πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της χρόνιας παραρρινοκολπίτιδας και του σχηματισμού των βιομεμβρανών. Έτσι, τόσο σε ασθενείς όσο και σε πειραματικό μοντέλο κονίκλων με παραρρινοκολπίτιδα ανευρέθηκαν σαφείς ενδείξεις παρουσίας βιομεμβρανών στο βλεννογόνο

των παραρρινίων κόλπων. Με τη χρήση της μεθόδου FISH (fluorescent in situ hybridization) φάνηκε ότι ο H.i. είναι ένα από τα σημαντικότερα παθογενετικά αίτια χρόνιας παραρρινοκολπίτιδας. Επίσης στην ικανότητα στελεχών *S. aureus* και *P. aeruginosa* να δημιουργούν βιομεμβράνες in vitro έχει αποδειχθεί και με ιστούς, μετά από ενδοσκοπική χειρουργική των παραρρινίων κόλπων.

Στο βλεννογόνο των αδενοειδών εκβλαστήσεων που αφαιρέθηκαν από παιδιά με χρόνια παραρρινοκολπίτιδα ανευρέθηκαν κατά 94,9% βιομεμβράνες. Η εξέταση με τη μικροσκοπία συνεστίασης των αδενοειδών εκβλαστήσεων ασθενών με μέση ωτίτιδα φανέρωσε την παρουσία βιομεμβρανών από πολλαπλά βακτηριακά είδη, όπως *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* και *S. pneumoniae*.

Έχει μελετηθεί επίσης η ύπαρξη βιομεμβρανών σε χολοστεατώματα, τόσο στον άνθρωπο, όσο και σε πειραματόζωα. Τόσο τα Gram θετικά, όσο και τα Gram αρνητικά βακτήρια, έχουν βρεθεί να συμμετέχουν στο σχηματισμό των βιομεμβρανών. Ο *S. aureus* και η *P. aeruginosa* αποτελούν τα πιο συχνά βακτήρια που απομονώνονται από τα μολυνθέντα χολοστεατώματα. Η επίμονη και υποτροπιάζουσα ωτόρροια που χαρακτηρίζει κλινικά τα χολοστεατώματα αλλά και η καλή ανταπόκριση στη νόσο μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση αποδίδονται σήμερα στην ύπαρξη βιομεμβρανών.

Τέλος, σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα και επανειλημμένα επεισόδια οξείας αμυγδαλίτιδας, καθώς και σε ασθενείς με υπερτροφικές αμυγδαλές και συνοδό απόφραξη της αεραγωγού οδού που χειρουργήθηκαν, βρέθηκαν βιομεμβράνες σε παρόμοια ποσοστά στις αμυγδαλικές κρύπτες και στις αδενοειδείς εκβλαστήσεις τόσο από Gram θετικά, όσο και από Gram αρνητικά βακτήρια. Στις βιομεμβράνες επίσης αποδίδεται η χρονιότητα και οι επανειλημμένες υποτροπές της αμυγδαλίτιδας, ενώ με το σχηματισμό βιομεμβρανών από *S. Pyogenes* σχετίζεται με την αποτυχία της αντιμικροβιακής αγωγής στη φαρυγγοαμυγδαλίτιδα.

Αντοχή στα αντιβιοτικά

Η πλειονότητα των μικροοργανισμών (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*) που συμμετέχουν στο σχηματισμό των βιομεμβρανών

παρουσιάζουν αντοχή έναντι της δραστικότητας των αντιβιοτικών.¹⁰

Είναι γνωστό ότι οι κλασσικοί μηχανισμοί αντοχής στα αντιβιοτικά (μηχανισμός αντλίας, τροποποιητικά ένζυμα, μεταλλάξεις) που εκφράζονται κατά τη διάρκεια επανειλημμένης ή παρατεταμένης αντιμικροβιακής θεραπείας. Αντίθετα οι υπεύθυνοι μηχανισμοί αντοχής εντός των βιομεμβρανών στα αντιβιοτικά είναι οι εξής¹¹:

Καθυστέρηση ή αδυναμία διείσδυσης του αντιβιοτικού διαμέσου του εξωκυττάριου πολυμερούς της βιομεμβράνης.

Παράδειγμα αποτελεί η απουσία αποτελεσματικής δράσης των αμινογλυκοσιδών σε λοιμώξεις οι οποίες σχετίζονται με τη δράση των βιομεμβρανών. Οι αμινογλυκοσίδες αποτελούν θετικά φορτισμένες ουσίες οι οποίες δεσμεύονται στα αρνητικά φορτισμένα μόρια του πολυμερούς με αποτέλεσμα την καθυστερημένη διείσδυσή τους εντός της ουσίας της βιομεμβράνης.

Ανάπτυξη ανταγωνιστικού, βλαπτικού μικροπεριβάλλοντος και αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στο οικοσύστημα των βιομεμβρανών με αποτέλεσμα τα αντιβιοτικά, όπως τα β-λακταμικά, που θανατώνουν μόνο τα ταχέως αναπτυσσόμενα μικρόβια των μικροβίων, να μην δρουν έναντι των μικροβίων της βιομεμβράνης.

Αλλαγή φαινοτύπου

Ένα πολύ μικρό ποσοστό του πληθυσμού των μικροβίων που απαρτίζουν τη βιομεμβράνη κατόπιν ενεργοποίησης μιας σειράς γονιδίων, υφίσταται το φαινόμενο της αλλαγής φαινοτύπου. Οι ανθεκτικοί αυτοί φαινότυποι επιβιώνουν από την επίδραση αντιμικροβιακών ουσιών και διατηρούν την ικανότητα να ξανασηματίσουν βιομεμβράνη.

Αντιμετώπιση βιομεμβρανών

Ανολογική απάντηση του ξενιστή

Η συνάθροιση των βακτηρίων σε μόρια μεγάλου μεγέθους στο εσωτερικό της περιβαλλόμενης από το γλυκοκάλυκα βιομεμβράνης δυσχεραίνει την αποτελεσματική φαγοκυττάρωση τους από τα συρρέοντα μακροφάγα. Τα μικρόβια που βρίσκονται εντός της βιομεμβράνης δεν είναι προσβάσιμα στη χυμική ανο-

σολογική απόκριση του ξενιστή. Επιπλέον, το εξωκυττάριο πολυμερές δρα ως φυσικός φραγμός και εξουδετερώνει τη δράση του συμπληρώματος, ενώ ταυτόχρονα εμποδίζει τη σύνδεση αντιγόνου-αντισώματος με αποτέλεσμα οι μικροοργανισμοί εντός της βιομεμβράνης να προκαλούν σημαντική βλάβη στο ξενιστή με αποτέλεσμα τη χρονιότητα της νόσου.

Αντιμικροβιακή θεραπεία

Η αποτυχία των κλασσικών καλλιεργητικών τεχνικών να προσδιορίσουν την αντιμικροβιακή ευαισθησία της «μικροβιακής κοινότητας της βιομεμβράνης», πιθανόν να συμβάλλει στην αδυναμία εξάλειψης αυτών των λοιμώξεων. Ο φαινότυπος των βιομεμβρανών είναι τουλάχιστον 500 φορές περισσότερο ανθεκτικός στους αντιμικροβιακούς παράγοντες σε σχέση με τα πλαγκτονικά βακτηριακά κύτταρα.¹² Αντιμικροβιακοί παράγοντες οι οποίοι δρουν έναντι των μη αναπτυσσόμενων βακτηριακών κυττάρων, όπως είναι οι φθοριοκινολόνες, βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά που αναστέλλουν τη σύνθεση των νουκλεϊνικών οξέων είναι πιο δραστικοί έναντι του σχηματισμού των βιομεμβρανών, σε σχέση με τα άλλα αντιβιοτικά. Τα β-λακταμικά είναι δραστικά μόνο για κύτταρα που βρίσκονται σε φάση πολλαπλασιασμού, γιατί μόνο τότε συντίθεται η πεπτιδογλυκάνη. Έτσι, στα βακτηριακά κύτταρα που δεν πολλαπλασιάζονται, όπως τα κύτταρα εντός των βιομεμβρανών, τα οποία είτε δεν πολλαπλασιάζονται καθόλου είτε έχουν πολύ αργούς ρυθμούς αναπαραγωγής, τα β-λακταμικά είναι αδρανή. Οι μακρολίδες, βακτηριοστατικά αντιβιοτικά τα οποία αναστέλλουν την πρωτεϊνοσύνθεση, αναστέλλουν το σχηματισμό της βιομεμβράνης μέσω ανοσορρυθμιστικής δράσης.

Με την ανάπτυξη ενός in vitro πειραματικού μοντέλου, αποδείχθηκε ότι η κοινότητα των μικροοργανισμών εντός των βιομεμβρανών ήταν περισσότερο ανθεκτικές στα αντιβιοτικά, σε σχέση με τις πλαγκτονικές. Οι συνδυασμοί αντιβιοτικών (π.χ ριφαμπικίνη και σιπροφλοξασίνη) είναι περισσότερο αποτελεσματικοί από τη χρήση τους μεμονωμένα για την καταπολέμηση του σχηματισμού των βιομεμβρανών.

Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Τελευταία με τη βοήθεια της μοριακής μικροβιολογίας ανακαλύφθηκαν μικρού μεγέθους ουσίες, βακτηριακής

προέλευσης που αποσταθεροποιούν την ακεραιότητα της βιομεμβράνης ή αναστέλλουν το σχηματισμό της, με την επικάλυψη των έμβιων ή αδρανών υποστρωμάτων. Άλλη προσέγγιση είναι η διάσπαση του γλυκοκάλυκα με μηχανικά ή χημικά μέσα.¹³ Τέλος αναζητούνται γονίδια που ενεργοποιούν ή αναστέλλουν τη δημιουργία της βιομεμβράνης.

Παράλληλα αναζητούνται προβιοτικοί μη παθογόνοι αποικιστές των βιομεμβρανών που παρεμποδίζουν την ανάπτυξη των παθογόνων βακτηρίων. Οι βιομεμβράνες αυτές σχηματίζονται από μη παθογόνα βακτήρια και δεν προκαλούν νόσημα, δηλαδή δεν επάγουν το μηχανισμό φλεγμονώδους απόκρισης στον άνθρωπο ξενιστή. ■

ABSTRACT

The role in biofilms in chronic infections

Vassiliki Spoulou

Biofilms comprise self-assembling multicellular communities of complex three dimensional structures, consisting of the surface of attachment, the bacterial cells and the biopolymer matrix. It is believed that 99% of all bacterial cells exist in biofilms and only 1% lives as individual bacteria in a free floating, planktonic state. Biofilms offer distinct advantages to bacterial cells, such as increased

antimicrobial resistance and protection from host defenses.

Biofilms appear to play a significant role in many chronic and recurrent infections. Due to the development of the mechanisms of antibiotic resistance within biofilms, the clinical management of related infections with conventional antimicrobial agents is very difficult.

KEY WORDS: Biofilms; biofilm resistant phenotype; chronic otitis media; rhinosinusitis; management; quorum sensing

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Charalampia Coreia. Searching the next remedies within the bacterial arsenal. *Δελτίον Ελληνικής Μικροβιολογίας Εταιρείας* 2016; 61: 175-189.
2. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284:1318-22.
3. Στάμου, Ε.-Δ. Βενιζέλου, Μ. Σταυροπούλου, Ν. Φωτακοπούλου, Β. Καψιμάλη, Γ. Βρυώνη. Χαρακτηριστικά βιομεμβρανών και ανάπτυξη σε βιοιατρικές συσκευές. *Δελτίον Ελληνικής Μικροβιολογίας Εταιρείας* 2014; 59: 7-17.
4. Hall-Stoodley L, Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections. *Cell Microbiol*. 2009; 11: 1034-43.
5. Costerton JW, Veeh R, Shirtliff M, Pasmore M, Post C, Ehrlich G. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J Clin Invest* 2003; 112: 1466-1477.
6. Vlastarakos PE, Nikolopoulos TH, Maragoudakis PA, Tzagaroulakis AN, Ferekidis EL. Biofilms in ear, nose, and throat infections: how important are they? *The Laryngo-scope* 2007; 117: 668-673.
7. Bakaletz LO. Bacterial biofilms in otitis media: evidence and relevance. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: S17-19.
8. Hall-Stoodley L, Hu FZ, Gieseke A, Nistico L, Nguyen D, Hayes J, et al. Direct detection of bacterial biofilms on the middle ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA* 2006; 296: 202-211.
9. Ehrlich GD, Veeh R, Wang X, Costerton JW, Hayes JD, Hu FZ et al. Mucosal biofilm formation on middle ear mucosa in the chinchilla model of otitis media. *JAMA* 2002; 287: 1710-1715.
10. Καλογεροπούλου Ε. Η δημιουργία της βιομεμβράνης και ο ρόλος της στην μικροβιακή αντοχή. *Εφαρμοσμένη Κλινική Μικροβιολογία και Εργαστηριακή Διαγνωστική* 2008; Περίοδος Β, 13: 79-85.
11. Balcázar JL, Subirats J, Borrego CM. The role of biofilms as environmental reservoirs of antibiotic resistance. *Front Microbiol*. 2015; 6: 1216.
12. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001; 358: 135-138.
13. Ramage G, Culshaw S, Jones B, Williams C. Are we any closer to beating the biofilm: novel methods of biofilm control. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23(6): 560-566.
14. Bordi C and de Bentzmann S. Hacking into bacterial biofilms: a new therapeutic challenge. *Annals of Intensive Care* 2011, 1:19.

Προσφυγικές ροές και λοιμώξεις

Ιωάννα Παυλοπούλου

Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Π. & Α. Κυριακού»

Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό & Καποδιστριακό Παν/μιο Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι λοιμώξεις αποτελούν σημαντικό πρόβλημα υγείας μεταξύ μεταναστών και προσφύγων και μπορεί να προβάλλουν με οξεία συμπτωματολογία είτε να είναι υποκλινικές και να δημιουργήσουν μακροπρόθεσμα προβλήματα. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται οι οξείες λοιμώξεις του δέρματος και του αναπνευστικού συστήματος, η λανθάνουσα φυματίωση, η ηπατίτιδα Β και C, η HIV λοίμωξη, οι εντερικές παρασιτώσεις, η ελονοσία, καθώς και ο ελλιπής εμβολιασμός. Περι-

γράφονται οι σημαντικότερες λοιμώξεις και τα στοιχεία ανοσίας για νοσήματα προλήψιμα με εμβολιασμό, με ιδιαίτερη αναφορά στα παιδιά και οι κίνδυνοι που προκύπτουν για την ατομική υγεία του μετανάστη, αλλά και για τη δημόσια υγεία της χώρας υποδοχής. Τέλος, συζητούνται οι κατάλληλες στρατηγικές προσέγγισης αλλά και οι υπάρχοντες προβληματισμοί σύμφωνα με τα διεθνή δεδομένα, καθώς και η εμπειρία από τη χώρα μας.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΙΑΣ: Μετανάστες, πρόσφυγες, παιδιά, λοιμώξεις, εμβόλια

Ο πληθυσμός των μεταναστών και προσφύγων αποτελεί μια κοινωνική ομάδα με ποικίλα προβλήματα σωματικής αλλά και ψυχικής υγείας, που χρειάζονται έγκαιρη και συστηματική προσέγγιση από τις χώρες υποδοχής.^{1,2} Μεταξύ αυτών, οι λοιμώξεις παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω του συχνά αυξημένου επιπολασμού τους στις χώρες προέλευσης, της παρακμής των τοπικών προγραμμάτων υγειονομικής φροντίδας, αλλά και των δυσχερών συνθηκών που επικρατούν κατά τη διαδικασία της μετανάστευσης.²⁻⁴ Εξάλλου, είναι γνωστό ότι οι λοιμώξεις μπορεί να αποτελέσουν κίνδυνο τόσο για τον ίδιο το μετανάστη ή πρόσφυγα αλλά, μέσω διασποράς, και για τον πληθυσμό της χώρας υποδοχής.²⁻⁴ Για το λόγο αυτό, ο έλεγχος και η αντιμετώπιση ορισμένων μεταδοτικών λοιμώξεων έχουν αποτελέσει

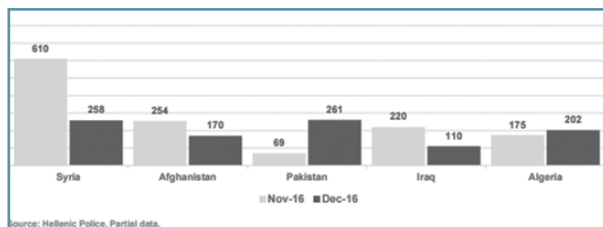
από ετών βασικό στόχο των υγειονομικών υπηρεσιών ανεπτυγμένων χωρών, όπως η Η.Π.Α, η Αυστραλία και ο Καναδάς, που περιλαμβάνονται στους κύριους προορισμούς μετανάστευσης.²⁻⁴ Έκτοτε, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την κατάλληλη προσέγγιση, μεταξύ άλλων, και των λοιμωδών νοσημάτων σε μετανάστες και πρόσφυγες αποτελούν αναπόσπαστο τμήμα των συστάσεων υγειονομικής φροντίδας που αφορούν το σύνολο του πληθυσμού, τόσο στις προαναφερθείσες, όσο και σε αρκετές από τις χώρες της Ευρώπης.⁵⁻⁷

Η Ελλάδα, για περισσότερο από δύο δεκαετίες, έχει δεχθεί μεγάλο αριθμό οικονομικών μεταναστών, ενώ τα τελευταία χρόνια έχει αποτελέσει κύρια οδό διέλευσης αλλά και εγκλωβισμού σημαντικού αριθμού προσφύγων, αιτούντων άσυλο και παράτυπων μεταναστών. Κατά

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Ιωάννα Παυλοπούλου, Τμήμα Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ, Παπαδιαμαντοπούλου 123, Γουδί 11527, Τηλ.: 210 7461466,

E-mail: idpavlop@yahoo.gr

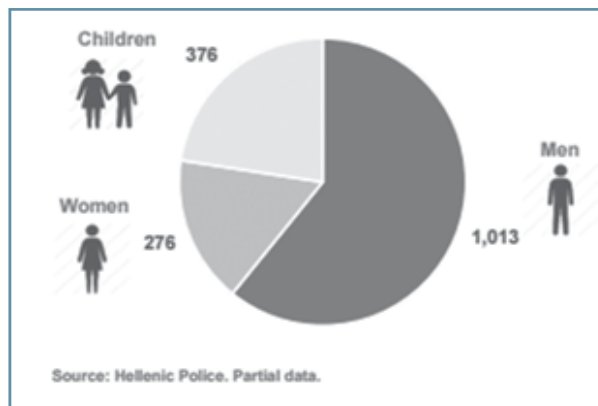


Εικόνα 1: Ελλάδα, 2016: Δια θαλάσσης αφίξεις προσφύγων ανά χώρα προέλευσης. Πηγή: UNHCR. Greece data snapshot-06 February 2017. Διαθέσιμο στο: <http://data.unhcr.org/mediterranean/country.php?id=83>

τα έτη μάλιστα 2015-2016, η εισροή προσφύγων, μεταξύ των οποίων και παιδιά, ήταν μαζική και ξεπέρασε κάθε προηγούμενο, με κύριες χώρες προέλευσης τη Μέση Ανατολή (Συρία, Ιράκ) και το Αφγανιστάν, ενώ σταθερή παρέμεινε η εισροή από χώρες όπως το Πακιστάν και το Μπαγκλαντές.⁸ Αντίστοιχα, ο αριθμός των οικονομικών μεταναστών έχει μειωθεί σημαντικά. Σύμφωνα με στοιχεία της Ύπατης Αρμοστίας του Οργανισμού Ηνωμένων Εθνών (Ο.Η.Ε) για τους πρόσφυγες, μόνο το έτος 2016, από τις 361.709 των ατόμων που εισήλθαν δια θαλάσσης με τελικό προορισμό χώρες της Βόρειας και Κεντρικής Ευρώπης, ποσοστό 48% διήλθε από τη χώρα μας.⁹ Οι κύριες χώρες προέλευσης των πρόσφατα εισελθόντων φαίνονται στην **Εικόνα 1**, ενώ είναι αξιοσημείωτο ότι, μεταξύ αυτών, ποσοστό >20% είναι παιδιά (**Εικόνα 2**). Τα διαθέσιμα στη χώρα μας στοιχεία που αφορούν την κατάσταση υγείας στις παραπάνω ομάδες είναι εξαιρετικά περιορισμένα και αφορούν ορισμένα λοιμώδη νοσήματα όπως η φυματίωση, οι ηπατίτιδες Β και C και η HIV λοίμωξη, κυρίως σε ενήλικες μετανάστες μέσω της επιδημιολογικής επιτήρησης του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ) ή από μεμονωμένες μελέτες, ενώ αντίστοιχα δεδομένα για νεοεισερχόμενους πρόσφυγες δεν υπάρχουν. Επιπλέον, οι προτεινόμενες μέχρι τώρα οδηγίες ελέγχου είναι περιορισμένες και περιλαμβάνουν την έκδοση πιστοποιητικού υγείας από κρατικό νοσοκομείο μετά από κλινική εξέταση, ακτινογραφία θώρακα και διενέργεια φυματινοαντίδρασης στα παιδιά.⁸

Επιδημιολογία λοιμώξεων και προστατευτική ανοσία σε μετανάστες και πρόσφυγες

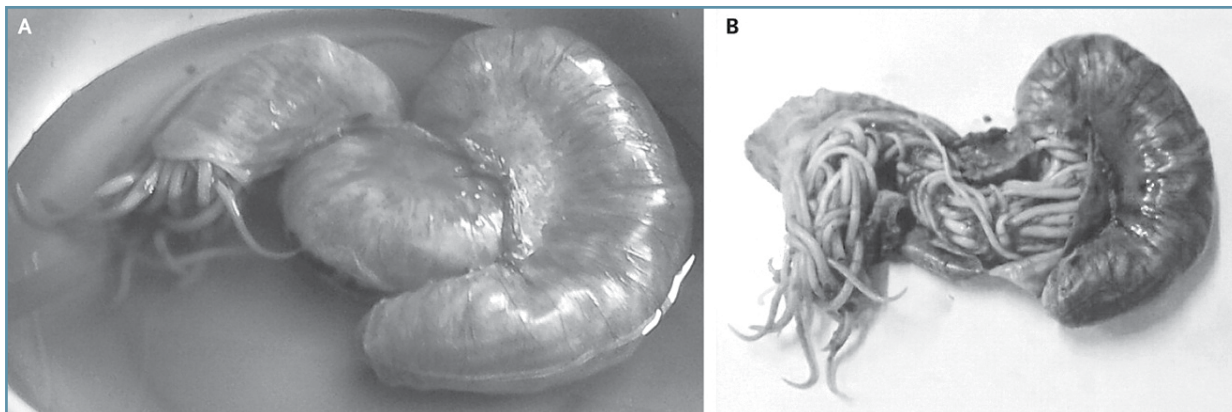
Πολλοί από τους μετανάστες και πρόσφυγες μπορεί να



Εικόνα 2: Ελλάδα, 2016: Αριθμός και φύλο δια θαλάσσης εισελθόντων προσφύγων. Πηγή: UNHCR. Greece data snapshot-06 February 2017. Διαθέσιμο στο: <http://data.unhcr.org/mediterranean/country.php?id=83>

έχουν εκτεθεί σε λοιμώξεις, όπως η φυματίωση, η ηπατίτιδα Β ή C, ο HIV, σε νοσήματα που μεταδίδονται με διαβιβαστές, όπως η ελονοσία, μπορεί να έχουν μολυνθεί με εντερικά παράσιτα, ενώ σε σημαντικό ποσοστό είναι επίνωστοι σε νοσήματα που προλαμβάνονται με εμβολιασμό.^{2,4} Επειδή πολλά από τα παραπάνω προβλήματα υγείας είναι συχνά υποκλινικά, οι χώρες υποδοχής οφείλουν, σύμφωνα με τα εκάστοτε διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα και την επιστημονική τεκμηρίωση, να υποβάλουν τους νεοεισερχόμενους μετανάστες σε κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο, με στόχο τη διασφάλιση της ατομικής και της δημόσιας υγείας. Η κατάλληλη προσέγγιση προϋποθέτει οργανωμένες υποδομές υγείας, πόρους και δυνατότητα πρόσβασης και παρακολούθησης του μετανάστη και πρόσφυγα χωρίς στιγματισμό και διάκριση. Ο προληπτικός έλεγχος και η αντιμετώπιση είναι επιβεβλημένοι και στα παιδιά, στα οποία οι λοιμώξεις είναι από τα συνηθέστερα προβλήματα που συναντώνται.⁴

Η κλινική εξέταση κατά την υποδοχή είναι δυνατόν να αποκαλύψει συνήθεις λοιμώξεις, όπως φθειρίωση, ψώρα, άλλες μεταδοτικές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων και λοιμώξεις του αναπνευστικού ή του γαστρεντερικού συστήματος, που είναι και οι συνηθέστερες, αλλά και εκδηλώσεις άλλων σπανιότερων ή και σοβαρότερων λοιμώξεων όπως σπληνομεγαλία σε λείσμανίαση ή ελονοσία ή αιματοουρία σε σχιστοσωμίαση σε άτομα από ενδημικές περιοχές.^{2,4}



Εικόνα 3: Απόφραξη ειλεού από *Ascaris lumbricoides* σε κορίτσι 10 ετών από την Κένυα. Πηγή: Mwenda AS, Ilkul JH. *N Engl J Med* 2013; 368: 943-943

Είναι γνωστό ότι, στις ανεπτυγμένες χώρες η φυματίωση είναι συχνότερη μεταξύ του μη γηγενούς πληθυσμού, ενώ αναφέρεται ότι η επίπτωσή της είναι τουλάχιστον διπλάσια στους πρόσφυγες συγκριτικά με τους μετανάστες και ειδικότερα σε εκείνους που διαβιούν σε συνθήκες συνωστισμού.^{10,11} Σύμφωνα με δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το χρονικό διάστημα 2013 στη Βρετανία, φάνηκε ότι η διάγνωση της φυματίωσης στους μετανάστες μπορεί να καθυστερήσει, στο ένα τέταρτο τουλάχιστον των περιπτώσεων, για 2 έως 10 έτη από την είσοδό τους στη χώρα.¹¹ Για το λόγο αυτό, η έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης σε άτομα που προέρχονται από χώρες αυξημένου επιπολασμού της νόσου, όπως η υποσαχάρια Αφρική, η Ασία, η Νότια Αμερική, η Ανατολική Ευρώπη και τα Βαλκάνια, αποτελεί προτεραιότητα.^{2,4} Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στα βρέφη και μικρά παιδιά, όπου η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με σοβαρή μορφή, όπως κεγχροειδή ή φυματιώδη μηνιγγίτιδα. Σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 5 ετών ο προληπτικός έλεγχος μπορεί να γίνει με δοκιμασίες ιντερφερόνης (IGRA) ή φυματινοαντίδραση, ενώ στις μικρότερες ηλικίες με φυματινοαντίδραση, καθώς η αξιοπιστία των IGRA δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Κάθε διήθηση ≥ 10 mm θα πρέπει να θεωρείται ως φυματιώδης μόλυνση και να αντιμετωπίζεται ανάλογα, ανεξαρτήτως προηγηθέντος εμβολιασμού με BCG.⁴ Ομοφωνία υπάρχει και για την ανάγκη προληπτικού ελέγχου για ηπατίτιδα Β (HBsAg) σε ενήλικες αλλά και σε παιδιά που προέρχονται από χώρες με επιπολασμό χρόνιας λοίμωξης $\geq 2\%$, ανεξαρ-

τήτως προηγηθέντος εμβολιασμού, ιδιαίτερα όπου ο σχετικός εργαστηριακός έλεγχος των γονέων δεν είναι διαθέσιμος.^{2,4-7,12} Σε εφήβους με ιστορικό σεξουαλικών επαφών, με τατουάζ αλλά ακόμα και σε μικρότερες ηλικίες, όταν υπάρχει ιστορικό μεταγγίσεων, χειρουργικών επεμβάσεων, ακρωτηριασμού γεννητικής περιοχής (κλειτοριδεκτομή) ή σεξουαλικής κακοποίησης, συστήνεται από ορισμένους επιπρόσθετα και έλεγχος για HIV, σύφιλη και ηπατίτιδα C.⁴

Οι εντερικές παρασιτώσεις συχνά είναι ασυμπτωματικές και δεν αποτελούν ουσιαστικά κίνδυνο για το γηγενή πληθυσμό αλλά για τον ίδιο το μετανάστη.² Οι συνηθέστερα απαντώμενοι νηματέλμινθες είναι η *Ascaris lumbricoides* (**Εικόνα 3**) και η *Trichuris trichiura* που μεταδίδονται με την κοπρανοστοματική οδό από χώμα μολυσμένο με ανθρώπινα περιττώματα και το *Ancylostoma duodenale*, όπου η διείσδυση του παρασίτου γίνεται ενεργητικά μέσω του γυμνού δέρματος μετά από άμεση επαφή με μολυσμένο χώμα. Οι παραπάνω λοιμώξεις μπορεί να είναι υποκλινικές ή να προκαλούν κοιλιακό άλγος στον ασθενή, διαρροϊκές κενώσεις, ναυτία και εμέτους και μακροπρόθεσμα αναιμία εξαιτίας απώλειας αίματος ή δυσσπορρόφησης. Η διάγνωση τίθεται με την παρασιτολογική εξέταση κοπράνων σε τρία τουλάχιστον δείγματα που έχουν ληφθεί από τον ασθενή με μεσοδιάστημα ≥ 24 ωρών. Η θεραπεία εκλογής είναι η αλβενδαζόλη.^{2,4} Η λοίμωξη από το πρωτόζωο *Giardia intestinalis* μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να προκαλεί οξεία συμπτωματολογία που περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος και υδαρείς, δύσοσμες κενώσεις

παρατεταμένης διάρκειας, διάταση κοιλίας, δυσaporρόφηση, ανορεξία και καθυστέρηση ανάπτυξης. Η παρασιτολογική εξέταση κοπράνων και η ύπαρξη ηωσινοφιλίας στη γενική εξέταση αίματος δεν παρουσιάζουν ικανοποιητική διαγνωστική ευαισθησία και η εξέταση εκλογής είναι η αναζήτηση του ειδικού αντιγόνου σε δείγμα κοπράνων με ανοσοενζυμική μέθοδο (EIA). Η θεραπεία επιτυγχάνεται συνήθως με τη χορήγηση μετρονιδαζόλης.^{2,4} Ορισμένες παρασιτικές λοιμώξεις, όπως εκείνες που οφείλονται στα μετάζωα *Strongyloides stercoralis* (νηματώδης σκώληκας που εισδύει ενεργητικά μέσω του γυμνού δέρματος από μολυσμένο χώμα), που ενδημούν σε χώρες της ΝΑ Ασίας και της Αφρικής ή στο *Schistostoma spp* (τρηματώδης σκώληκας που εισέρχεται μέσω του δέρματος από μολυσμένα στάσιμα ύδατα) που ενδημεί σε χώρες της Αφρικής, μπορεί να παραμείνουν σε υποκλινική μορφή για έτη έως και δεκαετίες και, εφόσον δεν διαγνωσθούν και αντιμετωπισθούν κατάλληλα, να προκαλέσουν σοβαρή διάσπαρτη νόσο έως και θάνατο.^{2,4} Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, στις προαναφερθείσες δύο λοιμώξεις, η παρασιτολογική εξέταση κοπράνων έχει χαμηλή ευαισθησία λόγω της διαλείπουσας και αποβολής σε μικρό βαθμό των παρασίτων, γι' αυτό η διάγνωση θα πρέπει να τίθεται ορολογικά με την αναζήτηση των ειδικών IgG αντισωμάτων.^{2,4} Γενικότερα πάντως, λόγω της αυξημένης συχνότητας των εντερικών ελμινθιάσεων, οι αρμόδιοι επιστημονικοί φορείς σε αρκετές από τις χώρες υποδοχής, έχουν διαμορφώσει συστάσεις σύμφωνα με τις οποίες στον προληπτικό έλεγχο των νεοεισερχόμενων μεταναστών και προσφύγων (και των παιδιών) προτείνεται και ο έλεγχος για ανεύρεση παρασίτων, ιδιαίτερα εφόσον στη γενική εξέταση αίματος διαπιστώνεται απόλυτη ηωσινοφιλία.^{2,4,13} Επίσης, ανάλογα με την ενδημικότητα στη χώρα προέλευσης, ορισμένοι συνιστούν την εμπειρική χορήγηση αντιπαρασιτικής αγωγής χωρίς να αναμένεται η εργαστηριακή επιβεβαίωση.^{2,4,13}

Η κλινική εικόνα της ελονοσίας περιλαμβάνει υψηλό πυρετό με ρίγος, κακουχία, εφίδρωση και κεφαλαλγία. Μεταξύ των πέντε ειδών πλασμοδίου που μπορεί να μολύνουν τον άνθρωπο, το *Plasmodium falciparum*, το οποίο παρουσιάζει υπερενδημικότητα σε περιοχές της υποσαχάριας Αφρικής, προκαλεί τη μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνητότητα.^{4,14} Τα παιδιά μάλιστα,

βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για επιπλοκές και θάνατο. Για τούτο, το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC) προτείνει τη χορήγηση εμπειρικής ανθελονοσιακής αγωγής στους πρόσφυγες εκείνους που προέρχονται από περιοχές με ενδημικότητα νόσου >40%.⁴ Για τους υπόλοιπους μετανάστες προτείνεται ανιχνευτικός έλεγχος μόνο επί εκδήλωσης συμπτωμάτων, αφού η αναζήτηση του παρασίτου σε δείγμα λεπτής και παχείας σταγόνας παρουσιάζει χαμηλή διαγνωστική ευαισθησία σε ασυμπτωματικά άτομα.⁴ Η αναζήτηση με PCR γίνεται σε εξειδικευμένα εργαστήρια και προτείνεται σε συμπτωματικά βρέφη και εγκύους. Τέλος, η ανίχνευση αντιγόνων του πλασμοδίου της ελονοσίας στο αίμα με ταχείες διαγνωστικές δοκιμασίες (RDT) αποτελούν εναλλακτική και αρκετά αξιόπιστη μέθοδο για τη γρήγορη διάγνωση, χωρίς όμως να υποκαθιστούν τη μικροσκόπηση.⁴ Οι τελευταίες έχουν χρησιμοποιηθεί και στη χώρα μας μετά το 2012, κατά την ενεργητική διερεύνηση της συρροής κρουσμάτων ελονοσίας (κυρίως από *P. vivax*) σε ορισμένες περιοχές και ομάδες πληθυσμού της χώρας¹⁵ και είναι διαθέσιμες για την ανίχνευση πιθανών κρουσμάτων στα κέντρα φιλοξενίας προσφύγων.

Τέλος, σημαντικό ποσοστό των μεταναστών και ιδιαίτερα των προσφύγων είναι επίνοσοι σε νοσήματα προλήψιμα με εμβολιασμό, ενώ η πλειοψηφία δεν διαθέτει γραπτή πιστοποίηση της εμβολιαστικής τους κατάστασης.^{2,4} Ενδεικτικά, στοιχεία από τον Καναδά αναφέρουν ότι 30-50% των νεοεισερχόμενων μεταναστών είναι επίνοσοι στον τέτανο, 37-54% στην ιλαρά, παρωτίτιδα ή ερυθρά, ενώ εκείνοι που προέρχονται από τροπικές περιοχές έχουν πενταπλάσια έως δεκαπλάσια πιθανότητα να είναι επίνοσοι στην ανεμυελογιά, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές όταν η νόσος εκδηλωθεί στην ενήλικη ζωή.² Αντίστοιχα, πρόσφατη οροεπιδημιολογική μελέτη που έλαβε χώρα σε έξι κέντρα υποδοχής προσφύγων στη Γερμανία έδειξε ότι, μεταξύ των 678 ατόμων, ηλικίας 3-76 ετών που ελέγχθηκαν, συνολικά 10% δεν διέθετε προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων για ιλαρά και ερυθρά, ενώ το ποσοστό των επινόσων ήταν μεγαλύτερο στις μικρότερες ηλικιακές ομάδες.¹⁶ Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, μεταξύ των προσφύγων, οι ενήλικες αναμένεται να έχουν χαμηλότερα ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης για κοινά νοσήματα, αφού η έναρξη των μαζικών προ-

γραμμάτων εμβολιασμού στα βρέφη και παιδιά από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας πραγματοποιήθηκε στις αναπτυσσόμενες χώρες στα μέσα της δεκαετίας του 1970⁴. Και τα παιδιά όμως, ιδιαίτερα εκείνα που προέρχονται από εμπόλεμες ζώνες, μπορεί να μην έχουν προλάβει να εμβολιασθούν, να μην έχουν λάβει τον αριθμό των απαιτούμενων δόσεων, να έχουν εμβολιασθεί με σκευάσματα με αμφίβολη ποιότητα συντήρησης, ή τέλος, να μην είναι εμβολιασμένα σύμφωνα με το πρόγραμμα της χώρας υποδοχής.⁴ Παρά το γεγονός ότι η σημασία της δι-αμόρφωσης κατάλληλης στρατηγικής εμβολιασμού στις παραπάνω ομάδες πληθυσμού είναι προφανής, υπάρχει διεθνώς δυσκολία σύνταξης καθολικών και κοινά αποδεκτών συστάσεων εμβολιασμού με ή χωρίς να προηγείται ορολογικός προσδιορισμός του τίτλου προστατευτικών αντισωμάτων για ορισμένα λοιμώδη νοσήματα.²⁻⁶ Αυτό οφείλεται στα ελλειπή, ανομοιογενή και μεταβαλλόμενα επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν τους μετακινούμενους πληθυσμούς ανά χώρα υποδοχής, γεγονός που εμποδίζει την επιστημονική τεκμηρίωση. Σύμφωνα με τις υγειονομικές ανάγκες των προσφύγων, των αιτούντων άσυλο και των παράτυπων μεταναστών το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης Νοσημάτων (ECDC) εξέδωσε πρόσφατα οδηγίες αναφορικά με τους εμβολιασμούς που συνοψίζονται στον **Πίνακα 1**.

Αντίστοιχα, η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών της χώρας μας, λαμβάνοντας υπόψη τις διεθνείς και ευρωπαϊκές συστάσεις, καθώς και την έλλειψη πενταδύναμων και τετραδύναμων εμβολίων με αντιγόνο κοκκύτη, συνέταξε πρόσφατα τις παρακάτω συστάσεις.¹⁸

- Η εμβολιαστική κατάσταση των νεοεισερχομένων μεταναστών και προσφύγων θα πρέπει να ελέγχεται άμεσα προκειμένου να πάρουν άδεια παραμονής (πράσινη κάρτα) οι πρώτοι και να φιλοξενηθούν προσωρινά ή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα οι δεύτεροι.
- Κάθε γραπτή και ευκρινής τεκμηρίωση εμβολιασμού γίνεται αποδεκτή, εφόσον αυτός έχει διενεργηθεί σύμφωνα με τις διεθνώς αποδεκτές συστάσεις (κατάλληλη ηλικία, εμβόλιο, μεσοδιάστημα δόσεων).
- Βρέφη και παιδιά χωρίς πιστοποιητικό εμβολιαστικής κάλυψης, θεωρούνται ανεμβολίαστα και εμβολιάζονται εξαρχής ανάλογα με την ηλικία τους.
- Όλα τα παιδιά μεταναστών εμβολιάζονται σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα εμβολιασμών της χώρας μας. Τυχόν ελλείψεις συμπληρώνονται ανάλογα.

■ Τα παιδιά προσφύγων και αιτούντων άσυλο, θα πρέπει καταρχήν να λαμβάνουν:

- 1 δόση MMR, ιδιαίτερα στις ηλικίες < 15 ετών
- 1 δόση εξαδύναμου εμβολίου DTaP-IPV-Hib-HBV για ηλικίες 2 μηνών έως 4 ετών
- 1 δόση εμβολίου Tdap-IPV (τύπου ενηλίκου) για ηλικίες ≥ 4 ετών

Τα παραπάνω θεωρούνται εμβόλια προτεραιότητας, διότι αφορούν νοσήματα με δυναμικό επιδημίας (ιλαρά) είτε σπάνια, σοβαρά νοσήματα που έχουν εξαλειφθεί από τις χώρες υποδοχής (διφθερίτιδα, πολιομυελίτιδα), Σημειώνεται ότι στα μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας < 8 ετών που καθυστέρησαν να εμβολιασθούν, η χρήση του Tdap (τύπου ενηλίκου) για το σχήμα βασικού εμβολιασμού δεν προσφέρει ικανοποιητική ανοσία για τη διφθερίτιδα και τον κοκκύτη, γι' αυτό και στις περιπτώσεις αυτές χρησιμοποιούνται πολυδύναμα εμβόλια βρεφικού τύπου.¹⁹ Η συνεπαγόμενη χορήγηση επιπλέον δόσεων αντιγόνων (όπως HBV, IPV) ή η χορήγησή τους σε μεγαλύτερες, εκτός ενδείξεων ηλικίες (όπως του Hib), δεν αποτελεί πρόβλημα.²⁰ Ο επιπλέον αριθμός δόσεων τοξοειδούς διφθερίτιδας ή τετάνου είναι δυνατόν να προκαλέσει συχνότερα τοπικές αντιδράσεις, αυτό όμως είναι αποδεκτό προκειμένου να επιτευχθεί η απαραίτητη εμβολιαστική κάλυψη.^{21, 22} Τέλος, για το βασικό σχήμα εμβολιασμού θα πρέπει να χρησιμοποιείται το ίδιο σκεύασμα (εφόσον τούτο δεν είναι εφικτό, η χρήση του εναλλακτικού σκευάσματος είναι αποδεκτή), ενώ στις αναμνηστικές δόσεις μπορεί να γίνει εναλλαγή.^{23, 24}

Σε περίπτωση που η επιδημιολογική επιτήρηση καταδείξει συρροή κρουσμάτων συστήνεται:

- Τετραδύναμο συζευγμένο ή πολυσακχαριδικό εμβόλιο μηνιγγιτιδοκόκκου ανάλογα με την ηλικία
- Εμβόλιο γρίπης, την περίοδο κυκλοφορίας του ιού, στις ηλικίες ≥ 6 μηνών
- Εμβολιασμός κατά της ανεμευλογιάς και της ηπατίτιδας Α, παρότι τα νοσήματα αυτά είναι γενικά ήπια στις μικρότερες ηλικίες
Σε δεύτερο χρόνο και εφόσον η παραμονή στη χώρα παρατείνεται:
- Οι εμβολιασμοί συμπληρώνονται αντίστοιχα με το εθνικό χρονοδιάγραμμα σύμφωνα με τις αρχές της μη διάκρισης
- Διενεργείται έλεγχος με φυματινοαντίδραση
Επιπλέον, συστήνεται αντιφυματικός εμβολιασμός με BCG από τη γέννηση σε όλα τα νεογνά μεταναστών και

Πίνακας 1. ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΠΡΟΣΦΥΓΕΣ¹⁷

Εμβόλιο	Λόγοι εμβολιασμού
Ιλαράς - Παρωτίτιδας - Ερυθράς με προτεραιότητα σε παιδιά < 15 ετών	• Επιδημίες ιλαράς εκδηλώνονται συχνά σε κέντρα προσωρινής διαβίωσης προσφύγων • Η εξάλειψη της ιλαράς και ερυθράς αποτελεί στόχο του ΠΟΥ. Γι' αυτό, ο αντίστοιχος εμβολιασμός έχει προτεραιότητα
Πολιομυελίτιδας: Παιδιά και ενήλικοι	• Η παγκόσμια κοινότητα βρίσκεται πολύ κοντά στο στόχο εξάλειψης της πολιομυελίτιδας • Ο εμβολιασμός επιβάλλεται ιδιαίτερα για παιδιά και ενήλικες που προέρχονται από χώρες οι οποίες εξαгон τον ιό (Αφγανιστάν, Πακιστάν) ή χώρες στις οποίες δεν κυκλοφορεί πλέον ο ιός, αλλά ενδέχεται να προκαλέσουν διασπορά του (Νιγηρία, Σομαλία, Καμερούν, Γουίνεα, Αιθιοπία, Ισραήλ, Ιράκ, Συρία) λόγω εμπόλεμης κατάστασης και πιθανότητας χαλάρωσης των μέτρων
Διφθερίτιδας - Κοκκύτη - Τετάνου	• Δερματική διφθερίτιδα έχει παρατηρηθεί σε πρόσφυγες που φθάνουν στην Ευρώπη από ενδημικές χώρες • Επιδημίες κοκκύτη είναι δυνατό να εκδηλωθούν σε καταυλισμούς προσφύγων
Μηνιγγιτιδοκόκκου τετραδύναμο (A,C,Y,W) ή μονοδύναμο (A ή C) εάν υπάρχει δυνατότητα	• Έχει καταγραφεί ότι οι πρόσφυγες έχουν αυξημένη πιθανότητα φορέας από το γενικό πληθυσμό, αλλά και αυξημένη αναλογία ορισμένων οροομάδων μηνιγγιτιδοκόκκου (όπως W, Y) • Επιδημικές εξάρσεις μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου είναι δυνατόν να εκδηλωθούν σε κέντρα προσωρινής διαβίωσης προσφύγων λόγω αυξημένου συγχρωτισμού.

προσφύγων από χώρες υψηλού και μέσου επιπολασμού έως και την ηλικία των 5 ετών.²⁵

Από τον Απρίλιο του 2016, στα σημεία φροντίδας μεταναστών και προσφύγων της χώρας μας λειτουργεί σύστημα επιδημιολογικής επιτήρησης για 14 επιλεγμένα σύνδρομα και καταστάσεις που έχουν σημασία για τη δημόσια υγεία. Τα στοιχεία συλλέγονται καθημερινά και αποστέλλονται στο Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης του ΚΕΕΛΠΝΟ. Την επόμενη ημέρα υπολογίζεται η αναλογική νοσηρότητα και συγκρίνεται με την αναμενόμενη νοσηρότητα (βάσει στατιστικού μοντέλου). Η εμμένουσα παρέκκλιση της αναλογικής νοσηρότητας κατά 2 σταθερές αποκλίσεις από την αναμενόμενη, δημιουργεί «σήμα εγρήγορσης» και εφόσον κριθεί αναγκαίο μπορεί να οργανωθεί παρέμβαση για τη λήψη μέτρων δημόσιας υγείας.²⁶ Επιπλέον, από τον Ιούνιο του 2016, σύμφωνα με τις συστάσεις της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών και υπό το συντονισμό της Γενικής Γραμματείας Δημόσιας Υγείας του Υπουργείου Υγείας, ξεκίνησε ο εμβολιασμός με εμβόλια προτεραιότητας με τη μορφή εξορμήσεων μαζικού εμβολιασμού στους χώρους φιλοξενίας προσφύγων και μεταναστών της χώρας μας. Ο εμβολιασμός πραγματοποιήθηκε

κυρίως από μη κυβερνητικές οργανώσεις με σοβαρή εμπειρία και τεχνογνωσία στη διεξαγωγή μαζικών εξορμήσεων εμβολιασμού (Γιατροί Χωρίς Σύνορα, Ερυθρός Σταυρός, Γιατροί του Κόσμου), καθώς και από ορισμένες υπηρεσίες υγείας του ΕΣΥ. Ο πρώτος κύκλος εξόρμησης, κατά τον οποίο χορηγήθηκαν 30.000 περίπου εμβόλια, ολοκληρώθηκε στο τέλος του έτους. Η καταγραφή τους έγινε σε ειδική ατομική κάρτα εμβολιασμών την οποία παραχώρησε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και ταυτοχρόνως σε ομαδική κατάσταση απολογισμού. Ο εμβολιασμός θα συνεχιστεί με έμφαση στη διενέργειά του στο πλαίσιο της κανονικής παροχής πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας των παιδιών.²⁷

Όπως είναι γνωστό, σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες σημειώνονται εξάρσεις ιλαράς, ερυθράς και κοκκύτη ανεξαρτήτως προσφυγικών ροών, κυρίως λόγω της ύπαρξης ανεμβολίαστων ομάδων πληθυσμού (θρησκευτικές, φιλοσοφικές, προσωπικές πεποιθήσεις, μειονοτικές ομάδες, ανασφάλιστοι), ενώ κίνδυνος για πολιομυελίτιδα από φυσικό ιό εμφανίζεται, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, στη Βοσνία-Ερζεγοβίνη, τη Ρουμανία και την Ουκρανία εξαιτίας της μείωσης της εμβολιαστικής κάλυψης.²⁸ Για τούτο, είναι αυτονόητη η ανάγκη διατή-

ρησης υψηλών ποσοστών εμβολιασμού του γηγενούς πληθυσμού, μεταξύ των οποίων και οι ενήλικες, ιδιαίτερα όσοι συμμετέχουν στην υποδοχή και φροντίδα των μεταναστών και προσφύγων.

Συμπερασματικά, οι λοιμώξεις αποτελούν ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα υγείας μεταξύ μεταναστών και προσφύγων και μπορεί να προβάλλουν με οξεία συμπτωματολογία είτε να είναι υποκλινικές και να δημιουργήσουν μακροπρόθεσμα προβλήματα. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνεται και η ελλιπής ανοσοποίηση

ση για νοσήματα που προλαμβάνονται με εμβολιασμό. Η διαμόρφωση κατάλληλης στρατηγικής προσέγγισης θα πρέπει να βασίζεται στη συλλογή επιδημιολογικών δεδομένων, τη διεθνή εμπειρία και την επιστημονική τεκμηρίωση και απαιτεί οργανωμένες υποδομές, χρηματοδότηση και συνεργασία. Η αξιοποίηση των δημόσιων, ιδιωτικών και μη κερδοσκοπικών φορέων είναι απαραίτητη προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι αυξημένες ανάγκες υπηρεσιών υγείας λόγω των μαζικών προσφυγικών ροών στη χώρα μας. ■

ABSTRACT

Infectious diseases among refugees

Ioanna Pavlopoulou

Infectious diseases represent a significant health issue among immigrants and refugees and may present with acute symptoms or be subclinical and create long-term disability. Among these, acute skin and respiratory infections are most common, but latent tuberculosis, hepatitis B and C, HIV infection, intestinal parasitic infections, malaria, and incomplete vaccination have frequently been described. We

discuss the most common infections and immunity data on vaccine-preventable diseases, emphasizing on children, and the risks arising for the individual migrant health and public health of the host country. Finally, the appropriate strategies and existing concerns to approach this vulnerable population are presented in agreement with international data and the experience of our country.

KEY WORDS: Immigrants; refugees; children; infectious diseases; vaccines

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Daynes L. The health impacts of the refugee crisis: a medical charity perspective. *Clin Med (Lond)* 2016; 16 (5): 437-440.
2. Pottie K, Greenaway C, Feightner J, Welch V, Swinkels H, Rashid M, et al. Evidence-based clinical guidelines for immigrants and Refugees. *CMAJ* 2011; 18 (12): 824-918.
3. Murray RJ, Davis JS, Burgner DP. The Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis, management and prevention of infections in recently arrived refugees: an abridged outline. *Med J Aust.* 2009; 190 (8): 421-425.
4. American Academy of Pediatrics. Council on Community Pediatrics 2017. Immigrant Health Toolkit: Section 1. Clinical care. Διαθέσιμο στο: <https://www.aap.org/en-us/about-the-aap/Committees-Councils-Sections/Council-on-Community-Pediatrics/Pages/Section-1-Clinical-Care.aspx>
5. Public Health England. Migrant Health Guide. Διαθέσιμο στο: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714084352/http://www.hpa.org.uk/migranthealthguide>
6. Health Protection Surveillance Centre. Migrant Health Assessment Sub-committee of HPSC Scientific Advisory Committee. *Infectious Disease Assessment for Migrants*, July 2015. Διαθέσιμο στο: www.hpsc.ie.
7. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kom-

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- mission fur Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2016. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt fur Gesundheit, 2016. Διαθέσιμο στο: <http://www.pharmasuisse.org/data/Oeffentlich/de/Kampagnen/Impfen/schweizerischer-impfplan-de.pdf>.
8. Μετανάστες και δημόσια υγεία: έλεγχος διαλογής πρώτης υποδοχής. ΚΕΕΛΠΝΟ, Ενημερωτικό Δελτίο, Σεπτέμβριος 2015.
9. UNHCR, Operational portal. Refugee situations: Key data Europe, January 2017. Διαθέσιμο στο: <https://data2.unhcr.org/en/documents/details/53290>.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. TB elimination at stake unless Europe takes urgent care of the most vulnerable including the poor, the marginalised and migrants. Stockholm: ECDC; 2016.
11. Public Health England. Tuberculosis in the UK. 2014 Report. Διαθέσιμο στο: <https://www.gov.uk/government/publications/tuberculosis-tb-in-the-uk>.
12. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015: 400-423.
13. Bryant P, Curtis N. A practical approach to eosinophilia in a child arriving or returning from the tropics. *Adv Exp Med Biol*. 2011; 697: 289-99.
14. Karim AM, Hussain I, Malik SK, Lee JH, Cho IH, Kim YB, et al., Epidemiology and Clinical Burden of Malaria in the War-Torn Area, Orakzai Agency in Pakistan. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10 (1): e0004399.
15. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ). Έκθεση Επιδημιολογικής Επιτήρησης. Ελονοσία στην Ελλάδα, έτος 2016, έως 12/09/2016. Διαθέσιμο στο: <http://www.keelpno.gr/>.
16. Jablonka A, Happle C, Grote U, Schleenvoigt BT, Hampel A, Dopfer C, et al. Measles, mumps, rubella, and varicella seroprevalence in refugees in Germany in 2015. *Infection*. 2016; 44(6): 781-787.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert Opinion on the public health needs of irregular migrants, refugees or asylum seekers across the EU's southern and south-eastern borders. Stockholm: ECDC; 2015.
18. Υπουργείο Υγείας, Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας. Αρ. Πρωτ. Γ1α/Γ.Π.οικ.21373/18.03.2016. Εμβολιασμοί προσφύγων, αιτούντων άσυλο και μεταναστών (ΑΔΑ 63 ΤΚ465 ΦΥΟ-ΠΘΖ).
19. Bundesamt für Gesundheit. Schweizerischer Impfplan 2016. Διαθέσιμο στο: http://infovac.ch/de/?option=com_gd&view=list-ing&fid=942&task=ofile
20. Migrant Health Assessment Sub-committee of HPSC Scientific Advisory Committee (2015). Immunization guidelines. In: Health Protection Surveillance Centre. *Infectious Diseases for Migrants*; 2015: 60-63.
21. Halsey NA. Safety of combination vaccines: perception versus reality. *Ped Infect Dis J* 2001; 20:S40-S44
22. American Academy of Pediatrics. Combination vaccines. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015: 36-37.
23. Infanrix hexa SPC
24. Hexyon SPC
25. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΓΕΝΙΚΗ Δ/ΝΣΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ & ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ Δ/ΝΣΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ. Τροποποίηση Εθνικού Προγράμματος Εμβολιασμών Παιδιών & Εφήβων 2015 – Αντιφυματικός Εμβολιασμός (12-9-2016)
26. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ). Σύστημα επιδημιολογικής επιτήρησης σε σημεία φροντίδας προσφύγων/μεταναστών. Διαθέσιμο στο: <http://www.keelpno.gr>
27. Υπουργείο Υγείας, Γραφείο Υπουργού. Εγκύκλιος 2393/21.06.2016. Διενέργεια προγράμματος εμβολιασμού σε χώρους φιλοξενίας προσφύγων/μεταναστών (ΑΔΑ ΨΙΨΜ465ΦΥΟ-ΞΚΜ).
28. World Health Organization Regional Office for Europe. WHO-UNHCR-UNICEF joint technical guidance: general principles of vaccination of refugees, asylum-seekers and migrants in the WHO European Region, 2015. Διαθέσιμο στο: <http://www.euro.who.int>



From vision to reality...

- Sponsorship
- Website & Digital Marketing
- Graphic Design
- Congress Organization
- Scientific Journals
- Financial Organization
- Media Office
- Travel Services

We've made it a science!

www.zita-management.com

CONTACT



PHYSIOMER®

ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ ΣΕΙΡΑ ΓΙΑ ΤΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΗΣ ΜΥΤΗΣ



Από το πρώτο κρυολόγημα επιλέξτε Physiomer baby!

Το Physiomer Baby Ισότονο ρινικό σπρέι:

- Καθαρίζει τις ρινικές διόδους σε περίπτωση ρινικής συμφόρησης.
- Διατηρεί υγρές τις ρινικές διόδους.
- Προλαμβάνει τον κίνδυνο δευτερευουσών λοιμώξεων και ωτίτιδας.
- 100% φυσικό.
- Χωρίς συντηρητικά.
- Ασφαλές για καθημερινή χρήση.
- Αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα.
- Με εργονομικό ρύγχος.
- Ιατροτεχνολογικό προϊόν.

Το Physiomer Baby Υπερτονικό ρινικό σπρέι:

- Ανακουφίζει από τη ρινική συμφόρηση που οφείλεται σε κρυολόγημα, ρινίτιδα ή ρινοφαρυγγίτιδα.
- Επιταχύνει την υποχώρηση των ρινικών συμπτωμάτων.
- Μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών και λοιμώξεων των αυτιών.
- 100% φυσικό.
- Χωρίς συντηρητικά.
- Δεν προκαλεί ξηρότητα και ερεθισμό.
- Περιορίζει τη χρήση τοπικών φαρμακευτικών σκευασμάτων.
- Με εργονομικό ρύγχος Comfort Tip και ήπιο εκνέφωμα (χωρίς προωθητικά αέρια).
- Ιατροτεχνολογικό προϊόν.

Perrigo®

Αριστοτέλους 19-21, 14451
Μεταμόρφωση Αττικής
Τηλ: 210 8188900, email:
contact@omega-pharma.gr,
www.omega-pharma.gr

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΩΝ ΠΡΟΚΛΗΣΕΩΝ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΑΣ ΑΦΟΡΑ ΟΛΟΥΣ

Για το λόγο αυτό, συνδυάζοντας το πνεύμα της βιοτεχνολογίας με τη δύναμη μιας επιτυχημένης φαρμακευτικής εταιρείας, εφαρμόζουμε νέες, καινοτόμες και στοχευμένες προσεγγίσεις που μπορούν να κάνουν ουσιαστική διαφορά.

Για όλους εμάς στη βιοφαρμακευτική εταιρεία Abbvie, το να συνεισφέρουμε θετικά στις ζωές των ανθρώπων και στη βιωσιμότητα του συστήματος υγείας είναι κάτι περισσότερο από υπόσχεση. Είναι ο σκοπός μας.

- 170+ χώρες
- 28.000+ Εργαζόμενοι σε όλον τον κόσμο
- 115+ Εργαζόμενοι στην Ελλάδα
- 18 Κέντρα Έρευνας & Ανάπτυξης και Εργοστάσια Παραγωγής
- 16% των εσόδων της εταιρείας επενδύεται στην Έρευνα & Ανάπτυξη
- 10+ Προγράμματα σε Φάση III σχετικά με την Ιατρική, τη Νευρολογία, την Ανοσολογία, τη Γυναικολογία και τις Μεταβολικές παθήσεις, την Ογκολογία και την Αιματολογία

ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΠΙΟ ΑΞΙΟΛΟΓΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ ΣΤΟΝ ΚΟΣΜΟ

1η θέση και 2η θέση στο διαγωνισμό **Best WorkPlaces Greece 2015 & 2016** αντίστοιχα στην κατηγορία των εταιρειών με 50-250 εργαζόμενους

Great Place To Work Institute

2η θέση στη λίστα των φαρμακευτικών εταιρειών με την **καλύτερη εταιρική φήμη παγκοσμίως**, σύμφωνα με τις απόψεις των ασθενών

PatientView

8η θέση στις πιο αξιολογές εταιρείες στον κλάδο των φαρμακευτικών προϊόντων

Fortune Magazine

Ανάμεσα στα **5 κορυφαία brands** παγκοσμίως

FutureBrand

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΙΟΛΟΓΙΑ

ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

www.abbvie.gr