

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

20
18

ΤΟΜΟΣ 68,
ΤΕΥΧΟΣ 1,
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ,
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ,
ΜΑΡΤΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256

51η Παιδιατρική Θεραπευτική Ενημέρωση 14-15 Απριλίου, 2018

Χαιρετισμός καθηγητή Γ.Π. Χρούσου	1
Παρουσίαση Κλινικών Περιστατικών	3
Στρογγυλό τραπέζι	16
Επίκαιρα Θέματα I	36
Επίκαιρα Θέματα II	76
Επίκαιρα Θέματα III	105

Annales Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

Professor's GP Chrousos Introduction	1
Cases of the Clinic	3
Round Table	16
Current Issues I	36
Current Issues II	76
Current Issues III	105



NEO

1 εμβόλιο το οποίο βοηθά στην προστασία έναντι 4 νοσημάτων της παιδικής ηλικίας¹

Πρόληψη ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς, και ανεμευλογιάς με ProQuad¹



147/17-GAR9-04/17

VACC-1216701-0000

1. PROQUAD. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος-Δεκέμβριος 2016

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την ΠΧΠ

Όπως με κάθε εμβόλιο, ο εμβολιασμός με το Proquad μπορεί να μην οδηγήσει στην πλήρη προστασία όλων των εμβολιαζόμενων από τα νοσήματα στα οποία έχει ένδειξη.



MSD

INVENTING FOR LIFE

**ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ: MSD ΑΦΒΕΕ,
ΤΜΗΜΑΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ
ΑΘΗΝΑ:** Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος,

Τηλ: 2109897300, **E-MAIL:** dpoc_greece@merck.com
www.msd.gr

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα Φάρμακα συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Novalac bio

Η εξειδίκευση του Novalac
ΤΩΡΑ και bio-λογική



- ✓ Χωρίς γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς (GMOs)
 - ✓ Υψηλές συγκεντρώσεις σε:
 - α-λινολενικό οξύ (Ω3)
 - λινελαϊκό οξύ (Ω6)
- } — Ιδανική αναλογία
- ✓ Εκχύλισμα πλούσιο σε τοκοφερόλες
 - ✓ Με όλες τις απαραίτητες βιταμίνες & ιχνοστοιχεία

Πιστοποιημένο προϊόν από την bio-inspecta

VI-80230-NOVALACBIO-5/2018



ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Το μητρικό γάλα είναι η καταλληλότερη τροφή για τα βρέφη. Η σωστή διατροφή της μητέρας είναι αναγκαία για τη διατήρηση του θηλασμού. Αν ο μητρικός θηλασμός δεν εφαρμόζεται, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ξένο γάλα σύμφωνα με ιατρική συμβουλή. Μη κατάλληλη παρασκευή του ξένου γάλακτος μπορεί να οδηγήσει την υγεία του βρέφους σε κίνδυνο.

røntamil®

...Ξεκίνημα ζωής



Σημαντική σημείωση:
Το μητρικό γάλα είναι
η καταλληλότερη τροφή
για τα βρέφη.

Rontis
Driven by innovation
a Rontis Corporation Product

 **ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΙΑ**



ELPEN Α.Ε. Φαρμακευτική Βιομηχανία
Λεωφ. Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι, Αττικής
Εθνικής Αντιστάσεως 114, 551 34 Θεσσαλονίκη
www.elpen.gr | www.røntamil.gr | facebook.com/røntamil



SYNAGIS®
PALIVIZUMAB



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την πλήρη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Μαρίνου Αντύπα 41-45, Νέο Ηράκλειο, 14121, Ελλάδα, Τηλ.: +30 214 4165555

abbvie

Ειδικά μελετημένα προϊόντα για παιδιά από τον 1ο χρόνο

Θεμέλιος λίθος για την ανάπτυξή τους

Η ΟΛΥΜΠΟΣ, ανταποκρινόμενη στην ανάγκη σας για βιολογικά προϊόντα που παράγονται με σεβασμό στο φυσικό περιβάλλον, τα ζώα και τις αρχές της βιολογικής γεωργίας, δημιούργησε τα εμπλουτισμένα προϊόντα 1bio3.

Τα προϊόντα ΟΛΥΜΠΟΣ 1bio3 είναι ειδικά μελετημένα για τη σωστή διατροφή και ανάπτυξη των παιδιών μετά **τον 1ο χρόνο της ηλικίας τους** στα πλαίσια μια ισορροπημένης διατροφής και ενός υγιεινού τρόπου ζωής.

Η σειρά ΟΛΥΜΠΟΣ 1bio3 πρόσφατα συμπληρώθηκε **με το βιολογικό 1bio3 από κατσικίσιο γάλα**, για να προσφέρει τις πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας και την ιδιαίτερη θρεπτική αξία του κατσικίσιου γάλακτος.



Τα βιολογικά προϊόντα ΟΛΥΜΠΟΣ 1bio3 έχουν μια σειρά από μοναδικά πλεονεκτήματα:

- ♥ Παράγονται από 100% ελληνικό βιολογικό γάλα
- ✱ Είναι ιδιαίτερα γευστικά και εύπεπτα για να αρέσουν στα παιδιά
- ✱ Δεν περιέχουν γλυκαντικές ουσίες
- ✱ Είναι εμπλουτισμένα με τις βιταμίνες και τα ιχνοστοιχεία που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη των παιδιών από τον 1ο χρόνο:
- ♥ Με γαλακτικό σίδηρο, μια από τις πιο αφομοιώσιμες πηγές σιδήρου
- ☀ Με βιταμίνη D, η οποία συμβάλλει στην απορρόφηση του ασβεστίου από τον οργανισμό
- ✱ Με βιταμίνη C, η οποία ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα



Ο δικός μας δρόμος



Ο ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΚΡΙΩΣΗ ΤΟΥ ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΟΥ

για βρέφη και ενήλικες
Με τον αντιμικροβιακό παράγοντα Οκτενιδίνη

octenisan® Wash lotion

Octenisan wash lotion:

Αντιμικροβιακός καθαρισμός ολόκληρου του σώματος
και των μαλλιών (ντους, λούσιμο)

150 ml

- ✓ Υποστηρικτικά σε θεραπείες λοιμώξεων του δέρματος από Σταφυλόκοκκο σε μωρά και παιδιά
- ✓ Πριν και μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, βρεφών & παιδιών
- ✓ Με αλλαντοίνη που εξασφαλίζουν άριστες δερμοκαλλυντικές ιδιότητες
- ✓ Με οκτενιδίνη 0,3% προστατεύει και ενισχύει τη φυσική χλωρίδα του δέρματος

octenisan® md Nasal gel

Octenisan nasal gel:

Τοπικό μη αντιβιοτικό ρινικό τζελ που σαν σκοπό έχει να περιορίσει την πιθανότητα μετάδοσης μιας λοίμωξης

6 ml

- ✓ Την εκκρίωση του σταφυλόκοκκου από την ρινική κοιλότητα
- ✓ Ενυδάτωση της ρινικής κοιλότητας & διατήρηση ωφέλιμης χλωρίδας
- ✓ Την επούλωση των αμυχών -πληγών του ρινικού επιθήλιου
- ✓ Καμία απορρόφηση από τον οργανισμό
- ✓ Κατάλληλη για βρέφη από ενός έτους και πάνω
- ✓ Συμβατό με φαρμακευτικές αγωγές για την αντιμετώπιση μολύνσεων

«Οι πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι ο καθαρισμός ολόκληρου του σώματος, προληπτικά-προεγχειρητικά, μειώνει σημαντικά τις λοιμώξεις. Ο ρινικός αποικισμός από τον *S. aureus* παίζει ιδιαίτερο ρόλο σε πιθανή επακόλουθη μόλυνση. Μια δέσμη στοχευμένων μέτρων μπορεί να οδηγήσει με επιτυχία στη μείωση ή και την αποφυγή των σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων αλλά και άλλων.»

Organized by



In collaboration with:

the Hellenic Society for Pediatric and Adolescent Endocrinology,
the Hellenic Society for Neuroscience,
the UNESCO Chair of Adolescent Health Care,
and the University Research Institute of Maternal and Child Health
and Precision Medicine, National and Kapodistrian University of Athens (NKUA)



SYMPOSIUM:

Early life Stress in Narrative & Precision Medicine

Choremeion Amphitheater, Choremeion Research Laboratory,
First Dept. of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens
"Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece

Athens, 25-9-2018



Under the auspices of
The School of Medicine, National
and Kapodistrian University of Athens



**ORGANIZATIONAL
SUPPORT**

βιολac

βιολογικό γάλα για βρέφη & νήπια



Αγνότητα και Υψηλή
διατροφική αξία



Προσφέρει την αξία της βιολογικής διατροφής από τα πρώτα στάδια της ζωής του παιδιού

Παράγεται σε βιολογικές φάρμες της Ελβετίας, ακολουθώντας πιστά τα πρότυπα της φύσης.

- ✓ Χωρίς χημικά λιπάσματα και φυτοφάρμακα
- ✓ Χωρίς ορμόνες, αντιβιοτικά και άλλους παράγοντες ανάπτυξης
- ✓ Χωρίς χρήση γενετικά τροποποιημένων οργανισμών

Σημαντική σημείωση: Το μητρικό γάλα είναι η ιδανική τροφή για τα βρέφη. Σε περίπτωση που ο θηλασμός είναι ανεπαρκής ή αδύνατος, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί βρεφικό γάλα σύμφωνα με ιατρική συμβουλή.

Το βιολογικό γάλα **βιολac**, χάρη στην υψηλή διατροφική του ποιότητα και τον εμπλουτισμό του με τα πιο κατάλληλα συστατικά, βιταμίνες, μέταλλα (όπως σίδηρος και ασβέστιο υψηλής βιοδιαθεσιμότητας), ιχνοστοιχεία, ωφέλιμα λιπαρά οξέα (ω3, ω6) και άλλες θρεπτικές ουσίες εξασφαλίζει υγιεινή διατροφή για υγιή ανάπτυξη.



βίο

BLCKTKZ4/10.15



Με σεβασμό στη φύση και αγάπη για τη νέα ζωή

biokid



www.biolac.gr

 **Galenica α.ε.**

ΓΕΤΡΙΜΕΝΤ ΕΠΕ ΣΕΙΡΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΙΟΥ



Sinus Rinse Pediatric Kit 30

Παιδιατρική συσκευή ρινικής πλύσης με 30 προαναμεμειγμένα φακελάκια (για 30 χρήσεις) για παιδιά από 5 ετών και άνω.

Το Sinus Rinse (Pediatric) είναι μια φυσική θεραπευτική τεχνική, ένα σύστημα πλύσης και όχι ψεκασμού. Το πλεονέκτημα του είναι ότι ο χρήστης έχει πλήρη έλεγχο της πίεσης-ροής με αποτέλεσμα να παρέχεται μέγιστος όγκος διαλύματος σε κάθε χρήση παράλληλα, προσφέροντας άνεση και αποτελεσματικότητα, ανάλογα με τις ανάγκες, τις ιδιαιτερότητες, και την μοναδικότητα του καθενός. Με τον τρόπο αυτό καλύπτεται όλη η ρινική κοιλότητα. Το διάλυμα κατά την εφαρμογή εξέρχεται από το άλλο ρουθούνι, χωρίς κατάποση του διαλύματος και των ρινικών εκκρίσεων. Το Sinus Rinse χρησιμοποιείται παγκοσμίως και έχει αποδειχθεί κλινικά ότι είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος θεραπείας και μείωσης των ρινικών συμπτωμάτων, όπως: • Ρινικά συμπτώματα από κρύωμα, γρίπη & αλλεργική ρινίτιδα • Ρινικές αλλεργίες & ρινική συμφόρηση • Αίσθημα πίεσης στους παραρρινίους κόλπους & μούκωμα της μύτης • Οπισθορινική καταρροή • Αλλεργίες από σκόνη, ατμούς, τρίχωμα ζώων, γρασίδι, γύρη, καπνό κλπ. στο σπίτι ή στο χώρο εργασίας • Ασθμα.

Διατίθεται και σε συσκευασία: Sinus Rinse Pediatric Refill 120 - Ανταλλακτικοί φακελίσκοι για 120 χρήσεις.

NasaDrops®

Αμπούλες πλύσεων 15ml με ειδικό μαλακό άκρο (ατραυματικό) και με δυνατότητα χρήσης ως πουάρ (συσκευή αναρρόφησης) για καθαρισμό της μύτης. Το NasaDrops® Saline on the Go είναι ένα αποστειρωμένο ρινικό διάλυμα φυσιολογικού ορού, χωρίς συντηρητικά, που καταπραΰνει από το μούκωμα και ενυδατώνει την ξηρή μύτη. Η κάθε συσκευασία περιέχει 15 αμπούλες πλύσεων των 15 ml με μαλακό ρύγχος (0.5 oz), οι οποίες είναι βολικές για το σπίτι, το νηπιαγωγείο, το σχολείο, την παιδική χαρά, τα ταξίδια κτλ.. Το περιεχόμενο των 15 ml φυσιολογικού ορού της κάθε αμπούλας είναι αρκετό ώστε να έχετε μια ήπια ρινική πλύση (στο παιδί σας) ακόμη και όταν υπάρχουν απώλειες υγρού. Επίσης, λίγες σταγόνες φυσιολογικού ορού ενυδατώνουν την ρινική κοιλότητα. Χρησιμοποιήστε το NasaDrops® Saline on the Go® για την ανακούφιση από:

- Ρινικές αλλεργίες και ξηρότητα
- Ρινική συμφόρηση
- Ρινικά συμπτώματα από τη γρίπη και το κρυολόγημα
- Ρινικό ερεθισμό από την επαγγελματική και οικιακή σκόνη, αναθυμιάσεις, τρίχωμα ζώων, γρασίδι, γύρη, περιβαλλοντικούς ρύπους. Για ηλικίες από 6 μηνών και άνω.



Naspira ρινικός - στοματικός αναρροφητήρας & ανταλλακτικά φίλτρα

Ο Naspira NOA αναρροφά με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα τη βουλωμένη, με καταρροή ή συμφόρηση μύτη των βρεφών ή των νηπίων, βοηθώντας τα να αναπνεύσουν πιο εύκολα. Τα πλεονεκτήματα του Naspira NOA είναι τα εξής: • Η συσκευασία του αποτελείται από ένα πουάρ και έναν αναρροφητήρα, τα οποία μπορούν να αποστειρώνονται για μεγάλο χρονικό διάστημα • Στην συσκευασία περιλαμβάνονται 6 ανταλλακτικά φίλτρα. Σε περίπτωση που η βλέννα δεν ακουμπήσει στο φίλτρο, το φίλτρο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ξανά • Λόγω της κοιλότητας του πουάρ, η βλέννα δεν φτάνει στο στόμα της μητέρας, αλλά εγκλωβίζεται στο πουάρ • Το πουάρ, που είναι κατασκευασμένο από υψηλής ποιότητας σιλικόνη, χωρίς BPA & latex, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συσκευασία για πλύσεις με ορό στο μωρό. Το ακροφύσιο του είναι μαλακό & ατραυματικό.



ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΓΕΤΡΙΜΕΝΤ ΕΠΕ - ΙΑΤΡΙΚΑ ΕΙΔΗ:

Αναπαύσεως 6, ΜΕΤΣ, Τ.Κ. 11636, Αθήνα Τηλ.: 210 9219160 • Fax: 210 9212460

e-mail: info@getremed.gr • www.getremed.gr



Παιδιατρική κλινική Μητέρα

Φροντίζουμε τα
παιδιά, το μέλλον
του κόσμου μας

Παθολογικός τομέας παιδών

- / Κλινικής Παιδιατρικής
- / Κλινική Παιδοκαρδιολογίας και Συγγενών Καρδιοπαθειών Ενηλίκων
- / Διαιτολογία-Διατροφής
- / Παιδο-Γαστρεντερολογία
- / Παιδο-Δερματολογία
- / Παιδο-Αλλεργιολογίας
- / Τμήμα Αλλεργικών – Αναπνευστικών – Αντισπασμωδικών Νοσημάτων
- / Ψυχικής Υγείας Παιδών/Εφήβων
- / Αναπτυξιακής Παιδιατρικής
- / Παιδική & Εφηβική Γυναικολογία
- / Παιδιατρικής & Εφηβικής Ενδοκρινολογίας και Διαβήτη
 - > Κλινική Παιδιατρικής – Εφηβικής Ενδοκρινολογίας
 - > Τμήμα Παιδικού – Εφηβικού Διαβήτη
 - > Ιατρική Ελέγχου Βάρους
 - > Ιατρική Λιπιδίων
- / Μελέτης Διαταραχών Ύπνου
- / Παιδιατρικών Λοιμώξεων
- / Κλινικής Γενετικής
- / Παιδο-Νευρολογία
- / Παιδο-Ρευματολογία
- / Παιδο-Νεφρολογία

Διαγνωστικός τομέας παιδών

- / Επεμβατική Καρδιολογία - Αιμοδυναμικό Εργαστήριο
- / Εργαστήριο Ηλεκτροφυσιολογίας
- / Παιδική Ηλεκτρο-εγκεφαλογραφία
- / Μαγνητική Τομογραφία Καρδιάς σε παιδιά με Συγγενή Καρδιοπάθεια
- / Τμήμα Κληρονομικών Αιμολητικών Αναιμιών

Κεντρικά εργαστήρια

Μικροβιολογικό / Αιματολογικό / Βιοχημικό

Επείγοντα εξωτερικά Ιατρεία

/ 24 ώρες το 24ωρο / 365 ημέρες το χρόνο

Χειρουργικός τομέας παιδών

- / Αναισθησιολογία Παιδών
- / Καρδιοχειρουργική Παιδών και Ενηλίκων Συγγενών Καρδιοπαθειών
- / Κέντρο Σπινδυλικής Στήλης Παιδών & Εφήβων
- / Κρανιοπρωσποπικής Παιδών
- / Νευροχειρουργική Παιδών
- / Ορθοπαιδικής Παιδών
- / Ουρολογία Παιδών
- / Οφθαλμολογία Παιδών
- / Πλαστικής Χειρουργικής Παιδών
- / Χειρουργική Παιδών
- / Ωτορινολαρυγγολογίας Παιδών

Παιδιατρική Ακτινολογία

- / Κλασική Ακτινολογία
- / Παιδιατρική Υπέρηχοι
- / Αξονική & Μαγνητική Τομογραφία

Κινητή μονάδα μεταφοράς νεογνών

Μονάδες εντατικής νοσηλείας

- / Μ.Ε.Θ. - Παιδοναμνη Παιδών
- / Παιδοκαρδιοχειρουργική Μ.Ε.Θ.

Ογκολογικό κέντρο για παιδιά και εφήβους

Το πρώτο στην Ελλάδα ιατρικό Νι.Κα (Νικητών Καρκίνου) για την φροντίδα των αποθεραπευμένων από καρκίνο, σε συνεργασία με τον Σύλλογο ενηλίκων που νόσησαν από καρκίνο στην παιδική ή εφηβική ηλικία «ΚΥΤΤΑΡΟ».

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ProQuad κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα, ProQuad κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα σε μία προγεμισμένη σύριγγα, Εμβόλιο ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς και ανεμευλογιάς (από ζώντες ιούς).

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μετά την ανασύσταση, μία δόση (0,5 ml) περιέχει:

Ιούς^{*} ιλαράς του στελέχους Edmonston του Enders (ζώντες, εξασθενημένους)....., όχι λιγότερο από 3,00 log¹⁰ CCID₅₀^{*} Ιούς^{*} παρωτίτιδας του στελέχους Jeryl LynnTM (B Level) (ζώντες, εξασθενημένους)....., όχι λιγότερο από 4,30 log¹⁰ CCID₅₀^{*} Ιούς^{*} ερυθράς του στελέχους Wistar RA 27/3 (ζώντες, εξασθενημένους)....., όχι λιγότερο από 3,00 log¹⁰ CCID₅₀^{*} Ιούς^{*} ανεμευλογιάς του στελέχους Oka/Merck (ζώντες, εξασθενημένους)....., όχι λιγότερο από 3,99 log¹⁰ PFU[†]

^{*} 50% μολυσματικής δόσης κυτταροκαλλιέργειας. [†] μονάδες σχηματισμού πλάκας

(1) Παραγόμενοι σε κύτταρα εμβρύου όρνιθας, (2) Παραγόμενοι σε ανθρώπινους διπλοειδείς πνευμονικούς (WI-38) ινοβλάστες, (3) Παραγόμενοι σε ανθρώπινα διπλοειδή (MRC-5) κύτταρα. Το εμβόλιο μπορεί να περιέχει ίχνη ανασυνδυασμένης ανθρώπινης αλβουμίνης (hA). Αυτό το εμβόλιο περιέχει ίχνη ποσότητας νεομικίνης, Βλέπε παράγραφο 4.3, Εκδόχα με γνωστά δράση: Σορβιτόλη 16 mg, Βλέπε παράγραφο 4.4, Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα. Πριν από την ανασύσταση, η κόνις είναι μία λευκή έως χακροκίτρινη σμαγμή κρυσταλλική μάζα και ο διαλύτης είναι ένα διαυγές άχρωμο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: Το ProQuad ενδείκνυται για τον ταυτόχρονο εμβολιασμό κατά της ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς και ανεμευλογιάς σε άτομα ηλικίας από 12 μηνών. Το ProQuad μπορεί να χορηγηθεί σε άτομα ηλικίας από 9 μηνών κάτω από ειδικές συνθήκες (π.χ. να συμφωρεί με το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού, περιπτώσεις επιδημιών, ή ταξίδι σε μια περιοχή με υψηλή ενδημικότητα στην ιλαρά, Βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Δοσολογία: Η χρήση του ProQuad πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις επίσημες συστάσεις. * Άτομα ηλικίας 12 μηνών και μεγαλύτερα: Άτομα ηλικίας από 12 μηνών πρέπει να λαμβάνουν δύο δόσεις ProQuad ή μία δόση ProQuad ακολουθούμενη από μία δεύτερη δόση του μονοδύναμου εμβολίου της ανεμευλογιάς ώστε να εξασφαλιστεί η μέγιστη προστασία κατά της ανεμευλογιάς (βλέπε παράγραφο 5.1). Μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης δόσης κάθε εμβολίου που περιέχει ζώντες εξασθενημένους ιούς πρέπει να μεσολαβεί τουλάχιστον ένας μήνας. Η δεύτερη δόση είναι προτιμότερη να χορηγηθεί μέσα σε τρεις μήνες μετά την πρώτη δόση. * Άτομα ηλικίας μεταξύ 9 και 12 μηνών: Δεδομένα ανοσογονικότητας και ασφάλειας έδειξαν ότι το ProQuad μπορεί να χορηγηθεί σε άτομα ηλικίας μεταξύ 9 και 12 μηνών, κάτω από ειδικές συνθήκες (π.χ. σύμφωνα με επίσημες συστάσεις ή όταν θεωρείται αναγκαία η πρόωμη προστασία). Σε τέτοιες περιπτώσεις, τα άτομα πρέπει να λαβούν μια δεύτερη δόση ProQuad, που θα δίνεται τουλάχιστον με διαφορά 3 μηνών από την πρώτη, για να εξασφαλιστεί η βέλτιστη προστασία έναντι της ιλαράς και της ανεμευλογιάς (βλέπε παραγράφους 4.4, και 5.1). * Άτομα ηλικίας κάτω των 9 μηνών: Το ProQuad δεν ενδείκνυται σε αυτήν την ομάδα του παιδιατρικού πληθυσμού. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ProQuad σε παιδιά ηλικίας κάτω των 9 μηνών δεν έχει τεκμηριωθεί. Το ProQuad μπορεί να χορηγηθεί ως δεύτερη δόση σε άτομα που έχουν ήδη λάβει εμβόλιο παρωτίτιδας και ερυθράς και εμβόλιο ανεμευλογιάς. Τρόπος χορήγησης: Το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκά (IM) ή υποδόρια (SC). Τα προτιμώμενα σημεία ένεσης είναι η προστοπλάγια περιοχή του μπουρ για νεότερα παιδιά και η περιοχή του δελτοειδούς για μεγαλύτερα παιδιά, εφήβους και ενήλικες. Το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται υποδοριακά σε ασθενείς με θρομβοπενία ή οποιονδήποτε διαταραχή πηκτικότητας. Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος: Βλέπε παράγραφο 6.6. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6. Το εμβόλιο δεν θα πρέπει σε καμία περίπτωση να ενίεται ενδογυμνασικά.

4.3 Αντενδείξεις: Ιστορικό υπερευαισθησίας σε κάποιο εμβόλιο ανεμευλογιάς ή ιλαράς, παρωτίτιδας ή ερυθράς ή σε κάποιο από τα εκδόχα ή στη νεομικίνη που μπορεί να υπάρχει σε ίχνη (βλέπε παραγράφους 2, 4.4 και 6.1). Δυσκρασίες του αίματος, λευχαιμία, λεμφώματα κάθε τύπου, ή άλλα κακοήγη νεοπλασματώδη του αιματοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. Τρέχουσα θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών) (βλέπε παράγραφο 4.8). Το ProQuad δεν αντενδείκνυται σε άτομα που λαμβάνουν τοπικά ή σε χαμηλές δόσεις παρεντερικά κορτικοστεροειδή (π.χ. για προφυλάξη από άσθμα ή για θεραπεία υποκατάστασης). Σοβαρά χημική ή κυτταρική (πρωτοπαθής ή επίκτητη) ανοσοανεπάρκεια, π.χ. σοβαρά συνδυασμένα ανοσοανεπάρκεια, αιματοφαρμακία και AIDS ή συμπτωατική λοίμωξη από HIV ή ποσοστό ειδικών CD4+ T-λεμφοκυττάρων ανά ηλικία: σε παιδιά κάτω των 12 μηνών: CD4+ <25%, σε παιδιά μεταξύ 12-35 μηνών: CD4+ <20%, σε παιδιά μεταξύ 36-59 μηνών: CD4+ <15% (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Σε άτομα με σοβαρή ανοσοκαταστολή που αξιολογούνται ως εμβόλιο που περιέχει ιούς ιλαράς, ερυθράς και ανεμευλογιάς μεθιλοκρίνη εγκεφαλίτιδα με ενδοπυρηνική έγκληση, πνευμονίτιδα και θάνατος ως άμεση συνέπεια διασποράς της λοίμωξης από τον ιό της ιλαράς του εμβολίου. Οικονομικό ιστορικό συγγενούς ή κληρονομικής ανοσοανεπάρκειας, εκτός εάν έχει αποδειχθεί η ανοσοεπάρκεια του προς εμβολιασμό ατόμου. Ενεργός ψωμιάτωση που δεν είναι υπό θεραπευτική αγωγή. Παιδιά σε θεραπεία για ψωμιάτωση δεν παρουσιάζουν παρόμοιων της νόσου όταν ανοσοποιήθηκαν με εμβόλιο ζώντων ιών ιλαράς. Μέχρι σήμερα, δεν έχουν δημοσιευθεί μελέτες δώδεκα μηνών αφού την επίδραση δραστηριότητα του εμβολίου ιλαράς σε παιδιά με ψωμιάτωση που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία. Ο εμβολιασμός πρέπει να αναβληθεί κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε νόσου με πυρετό >38,5°C. Κύηση, Επληλξον, η κύηση πρέπει να αποφεύγεται για 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό (βλέπε παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Η ενδεδειγμένη ιατρική αντιμετώπιση και παρακολούθηση πρέπει πάντοτε να είναι άμεσα διαθέσιμες στην περίπτωση εμφάνισης σπάνιας ανασφαλτικής αντίδρασης κατά τη χορήγηση του εμβολίου. Επιπλέον, τα εμβόλια από ζώντες ιούς ιλαράς και παρωτίτιδας παράγονται σε καλλιέργειες κυττάρων εμβρύου όρνιθας. Άτομα με ιστορικό ανασφαλτικών, ανασφαλικοειδών ή άλλων άμεσων αντιδράσεων (π.χ. κνίδωση, οίδημα στόματος και/ή λαρυγγίτιδα, δυσκολία στην αναπνοή, υπόταση ή καταπληξία) μετά από τη λήψη αμφιγύ μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άμεσου-τύπου αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Στις περιπτώσεις αυτές, πρέπει να εκτιμιάται προσεκτικά ο σάχος κινδύνου/οφέλους πριν από τον εμβολιασμό. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται όταν το ProQuad πρόκειται να χορηγηθεί σε άτομα με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό ασημάτων ή ιστορικό εγκεφαλικής βλάβης. Ο γιατρός πρέπει να είναι σε επιφυλακή για τυχόν άμεσους τύπους θερμοκρασίας που μπορεί να εμφανιστεί μετά τον εμβολιασμό (βλέπε παράγραφο 4.8). Άτομα ηλικίας κάτω των 12 μηνών που εμβολιάζονται με εμβόλιο που περιέχει ιούς ιλαράς, ερυθράς και ανεμευλογιάς (π.χ. λόγω λόγων μπορεί να μην απαντούν στο εμβόλιο λόγω παρουσίας κυκλοφορούντων αντισωμάτων που προέρχονται από τη μητέρα και/ή λόγω αναμνησμάτων του ανοσοποιητικού συστήματος (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1). Αυτό το εμβόλιο περιέχει 16 mg σορβιτόλης ως εκδόχα. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το εμβόλιο. Οι εμβολιαζόμενοι πρέπει να αποφεύγουν τη χρήση σαλικυλικών για 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό με ProQuad καθώς έχει αναφερθεί σύνδρομο Reye μετά τη χρήση σαλικυλικών στη διάρκεια νόσους από φυσικό ή ανεμευλογιά. Ο εμβολιασμός με ProQuad μπορεί να μην συνεπάγεται προστασία σε όλους τους εμβολιαζόμενους. Μετάδοση: Μικρές ποσότητες ζώντες εξασθενημένων ιού ερυθράς έχουν ανευρεθεί στις ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις στην πλειοπλειότητα των επινοών ατόμων 7 έως 28 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία που να δείχνουν ότι ο ιός αυτός μεταδίδεται σε επίνοα άτομα που βρίσκονται σε επαφή με εμβολιαζόμενα άτομα. Συνεπώς, η μετάδοση από στενή επαφή, ενώ είναι θεωρητικά αποδεκτή, δεν θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι ο ιός του εμβολίου ερυθράς μεταδίδεται στα βρέφη με το μητρικό γάλα χωρίς κάποια ένδειξη κλινικής νόσου (βλέπε παράγραφο 4.6). Δεν έχει αναφερθεί περαιτέρω μετάδοση του πιο εξασθενημένου στελέχους Edmonston του Enders του ιού της ιλαράς ή του στελέχους Jeryl LynnTM του ιού της παρωτίτιδας από εμβολιαζόμενους σε επίνοα άτομα. Η μετά την κυκλοφορία εμπειρία από τη χρήση Εμβολίου Ζώντων Εξασθενημένων Ιών Ανεμευλογιάς (στέλεχος Oka/Merck) δείχνει ότι η μετάδοση του ιού του εμβολίου ανεμευλογιάς από υγιείς εμβολιαζόμενους (που εμφανίζουν ή δεν εμφανίζουν ανεμευλογιαοειδές εξάνθημα) σε επίνοα στην ανεμευλογιά άτομα του στενού περιβάλλοντος μπορεί να συμβεί σπάνια όπως επίσης και σε επίνοα στην ανεμευλογιά άτομα υψηλού κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.8). Το επίνοο στην ανεμευλογιά άτομα υψηλού κινδύνου περιλαμβάνουν: * ανοσοκατασταλμένα άτομα (βλέπε παράγραφο 4.3), * έγκυες γυναίκες χωρίς αποδεδειγμένο θετικό ιστορικό για ανεμευλογιά ή εργαστηριακά ευρήματα προηγηθείσας λοίμωξης, * νεογνά από μητέρες χωρίς αποδεδειγμένο θετικό ιστορικό για ανεμευλογιά ή εργαστηριακά ευρήματα προηγηθείσας λοίμωξης. Οι εμβολιαζόμενοι πρέπει κατά το δυνατόν να αποφεύγουν τη στενή επαφή με επίνοα στην ανεμευλογιά άτομα υψηλού κινδύνου για μέχρι και 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Σε περιπτώσεις που δεν μπορεί να αποφευχθεί η επαφή με επίνοο στην ανεμευλογιά άτομα υψηλού κινδύνου, ο πιθανός κίνδυνος μετάδοσης του ιού του εμβολίου ανεμευλογιάς πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου προσβολής και μετάδοσης του φυσικού ιού της ανεμευλογιάς. Θρομβοπενία: Αυτό το εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται υποδοριακά σε άτομα με θρομβοπενία ή οποιαδήποτε διαταραχή πηκτικότητας γιατί μπορεί να προκύψει αιμορραγία μετά από ενδομυϊκή χορήγηση σε αυτό το άτομα. Σε κλινικές μελέτες, δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση σχετικά με ανάπτυξη ή ενδυνάμυνση θρομβοπενίας σε άτομα που εμβολιάστηκαν με ProQuad. Περιπτώσεις θρομβοπενίας αναφέρθηκαν στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία μετά τον πρώτο εμβολιασμό με ProQuad. Επιπροσθέτως, περιπτώσεις θρομβοπενίας έχουν αναφερθεί μετά τον πρώτο εμβολιασμό ή τον επανεμβολιασμό με εμβόλιο ιλαράς, εμβόλιο ιλαράς, ερυθράς και παρωτίτιδας και εμβόλιο ανεμευλογιάς. Η εμπειρία μετά την κυκλοφορία με εμβόλιο ιλαράς, ερυθράς και

παρωτίτιδας με ζώντες ιούς δείχνει ότι τα άτομα που έχουν ήδη θρομβοπενία μπορεί να αναπτύξουν πιο σοβαρές μορφές θρομβοπενία μετά τον εμβολιασμό. Επιπροσθέτως, τα άτομα που έχουν εμφανίσει θρομβοπενία μετά την πρώτη δόση ενός εμβολίου ιλαράς, ερυθράς και παρωτίτιδας με ζώντες ιούς, μπορεί να αναπτύξουν θρομβοπενία με επαναλαμβανόμενες δόσεις. Η ορολογική κατάσταση μπορεί να εξετάζεται ώστε να καθοριστεί η ανάγκη ή όχι επαναλαμβανόμενων δόσεων του εμβολίου. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά η αναλογία κινδύνου-οφέλους πριν την απόφαση για εμβολιασμό με ProQuad (βλέπε παράγραφο 4.8). Εμπύρετα απόσπασμα: Σε χρονικό διάστημα 5 ή 12 ημερών μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης του τετραδύναμου εμβολίου ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας και ανεμευλογιάς σε παιδιά παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμπύρετων ασημάτων, συγκριτικά με την ταυτόχρονη χορήγηση ενός εμβολίου ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας και ενός εμβολίου ανεμευλογιάς (βλέπε παράγραφο 4.8 και 5.1). Άλλες: Ο εμβολιασμός σε ασθενείς με επιλεγμένες ανεπάρκειες στο ανοσολογικό σύστημα θα πρέπει να εξετάζεται όπου τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων (σθενείς με ασυμπτωματική HIV λοίμωξη, ανεπάρκεια IgG υποτάσεις, συγγενής ουδετεροπενία, χρόνια κοκκιωματώδη νόσο και νοσήματα με ανεπάρκεια συμπληρώματος). Οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν κάποια αντένδειξη για αυτόν τον εμβολιασμό (βλέπε παράγραφο 4.3) μπορεί να μην ανταποκρίνονται τόσο καλά στον εμβολιασμό όσο οι ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Γι' αυτό, κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς μπορεί να νοσήσουν από ιλαρά, παρωτίτιδα, ερυθρά ή ανεμευλογιά σε περίπτωση επαφής, παρά την σωστή χορήγηση του εμβολιασμού. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία, ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς και ανεμευλογιάς. Προφυλάξη μετά την έκθεση: Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα όσον αφορά τη χορήγηση του ProQuad μετά την έκθεση σε ιλαρά, παρωτίτιδα, ερυθρά ή ανεμευλογιά. Ωστόσο, το Εμβόλιο Ζώντων Εξασθενημένων Ιών Ανεμευλογιάς (στέλεχος Oka/Merck) και τα εμβόλια που περιέχουν ιούς ιλαράς που παράγονται από την Merck & Co., Inc., παρέχουν μετά την έκθεση προφυλάξη από την ανεμευλογιά και την ιλαρά αντίστοιχα. Αλληλεπίδραση με εργαστηριακούς ελέγχους: Βλέπε παράγραφο 4.5.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης: Πρέπει να μεσολαβεί τουλάχιστον 1 μήνας μεταξύ της χορήγησης εμβολίου με ζώντες ιούς και του ProQuad. Οι εμβολιαζόμενοι πρέπει να αποφεύγουν τη χρήση σαλικυλικών για 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό με ProQuad (βλέπε παράγραφο 4.4). Μην χορηγείτε ανοσοφαρίνη (IG) ή Ανοσοφαρίνη Ανεμευλογιάς Ζωστήρα (VZIG) ταυτόχρονα με το ProQuad. Η χορήγηση ανοσοφαρίνης ταυτόχρονα με το ProQuad ενδέχεται να παρεμβαίνει στην αναμενόμενη ανοσολογική απάντηση. Ο εμβολιασμός πρέπει να αναβάλλεται για τουλάχιστον 3 μήνες μετά από μετάγγιση αίματος ή πλάσματος ή τη χορήγηση ανοσοφαρίνης (IG). Ωστόσο, το κατάλληλο προτεινόμενο διάστημα μεταξύ της μετάγγισης ή χορήγησης IG και του εμβολιασμού ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο μετάγγισης ή ένεσης IG (π.χ. 5 μήνες για τη VZIG). Η χορήγηση προϊόντων αίματος που περιέχουν αντισώματα κατά του ιού της ανεμευλογιάς ζωστήρα στα οποία περιλαμβάνονται η VZIG ή άλλα συστατικά ανοσοφαρίνης μέσα σε 1 μήνα μετά τη δόση ProQuad ενδέχεται να μειώσει την ανοσολογική απάντηση στο εμβόλιο και έτσι να μειώσει την προστατευτική ικανότητα του. Επομένως, η χορήγηση οποιασδήποτε από τα προϊόντα αυτά πρέπει να αποφεύγεται για 1 μήνα μετά από τη δόση του ProQuad εκτός εάν κριθεί απαραίτητο. Έχει αναφερθεί ότι τα εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους ιούς ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς όταν χορηγούνται χωριστά μπορεί να καταστείλουν προσωρινά τη δερματική ευαισθησία στη ψωμιάτωση. Επομένως, εάν πρόκειται να γίνει η δοκιμασία στη ψωμιάτωση, αυτή πρέπει να πραγματοποιείται οποιονδήποτε χρόνο πριν, ταυτόχρονα με ή τουλάχιστον 4 έως 6 εβδομάδες μετά την ανοσοποίηση με ProQuad. Συγχρήγηση με άλλα εμβόλια: Κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι το ProQuad μπορεί να δοθεί ταυτόχρονα (αλλά σε διαφορετική θέση ένεσης) με Prevenar και/ή εμβόλιο ηπατίτιδας Α, ή με μονοδύναμα ή συνδυασμένα εμβόλια που περιλαμβάνουν διφθερίτιδα, τέτανο, σκεταρικό κοκκώδη, Αιμόφιλο Ινφλουέντζας τύπου β, αδρανισμένο πολιομυελίτιδας ή αντιγόνο ηπατίτιδας Β. Σε αυτές τις κλινικές μελέτες, έχει αποδειχθεί ότι οι ανοσολογικές απαντήσεις δεν επηρεάστηκαν. Το προφίλ ασφάλειας των εμβολίων που χορηγήθηκαν ήταν συγκρίσιμο (βλέπε παράγραφο 4.8). Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση του ProQuad με οποιονδήποτε άλλο εμβόλιο.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία: Κύηση: Οι έγκυες γυναίκες δεν πρέπει να εμβολιάζονται με ProQuad. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με ProQuad σε έγκυες γυναίκες. Δεν είναι γνωστό εάν το ProQuad μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα ή να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα. Η εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποφεύγεται για 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό. Οι γυναίκες που επιθυμούν να μείνουν έγκυες πρέπει να συμβουλευτούν να καθυστερήσουν. Θηλασμός: Μελέτες έχουν δείξει ότι σε γυναίκες που θηλάζουν μετά τον τοκετό και έχουν εμβολιαστεί με εμβόλιο ζώντων εξασθενημένων ιών ερυθράς, ο ιός μπορεί να απεκκριθεί στο μητρικό γάλα και να μεταδοθεί στα βρέφη που θηλάζουν. Στα βρέφη με ορολογική ένδειξη λοίμωξης από ερυθρά, κανένα δεν παρουσίασε συμπτώματα της νόσου. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ιός του εμβολίου ανεμευλογιάς απεκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν ο ιός του εμβολίου ιλαράς ή παρωτίτιδας απεκρίνεται στο μητρικό γάλα. Για το λόγο αυτό, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή όταν το ProQuad πρόκειται να χορηγηθεί σε θηλάζουσα μητέρα. Γονιμότητα: Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν έχουν διεξαχθεί με το ProQuad. Το ProQuad δεν έχει αξιολογηθεί για την πιθανότητα να επηρεάζει την γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων: Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το ProQuad αναμένεται να μην έχει ή να έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: α. Περίληψη του προφίλ ασφαλείας: Σε 5 κλινικές μελέτες το ProQuad χορηγήθηκε χωρίς ταυτόχρονα άλλα εμβόλια σε 6.038 παιδιά 12 έως 23 μηνών. Τα παιδιά σε αυτές τις μελέτες έλαβαν είτε την υπάρχουν σταθερή σε υψηλό σύνθετο είτε μία προγενέστερη σύνθεση του ProQuad. Τα παιδιά σε αυτές τις μελέτες παρακολούθησαν για εξή εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Το προφίλ ασφαλείας ήταν συγκρίσιμο για τις δύο διαφορετικές συνθέσεις μετά από μία εφσάδο δόση. Οι μόνες σχετιζόμενες με τα εμβόλια ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό στα άτομα που έλαβαν την προγενέστερη σύνθεση του ProQuad σε σύγκριση με τα άτομα που έλαβαν το εμβόλιο ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς που παρασκευάστηκε από την Merck & Co., Inc. και Εμβόλιο Ζώντων Εξασθενημένων Ιών Ανεμευλογιάς (στέλεχος Oka/Merck) ήταν πυρετός (>39,4°C, θερμοκρασία αντίστοιχη σε θερμότητα από το πρακτικό ή σε εμπύρετη κατάσταση) και ιλαροειδές εξάνθημα. Τόσο ο πυρετός όσο και το ιλαροειδές εξάνθημα που συνήθως εμφανιζόταν σε μέσο 5 έως 12 ημέρες μετά τον εμβολιασμό, ήταν μικρής διάρκειας και υποχώρησαν χωρίς μακροπρόθεσμα επακόλουθα. Πόνος/ευαισθησία/ερεθισμός στη θέση της ένεσης αναφέρθηκαν σε στατιστικά μησημένο ποσοστό στα άτομα που έλαβαν ProQuad. Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με το εμβόλιο, η οποία ήταν περισσότερο συχνή μεταξύ αυτών που έλαβαν ProQuad έναντι εκείνων που έλαβαν Εμβόλιο Ζώντων Εξασθενημένων Ιών Ανεμευλογιάς (στέλεχος Oka/Merck) και εμβόλιο ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς που παρασκευάστηκε από την Merck & Co., Inc. ήταν εξάνθημα στη θέση της ένεσης. Με τη χορήγηση μόνο ProQuad σε 7 κλινικές μελέτες, τα καταγεγραμμένα ποσοστά με πυρετό (>39,4°C, θερμοκρασία αντίστοιχη σε θερμότητα από το πρακτικό) κυμαίνονταν από 10,1% έως 39,4%. Συγκρίνοντας, τη χορήγηση του ProQuad ταυτόχρονα με Prevenar και/ή με εμβόλιο ηπατίτιδας Α σε 3 κλινικές μελέτες, τα καταγεγραμμένα ποσοστά με πυρετό (> 39,4°C, θερμοκρασία αντίστοιχη σε θερμότητα από το πρακτικό) κυμαίνονταν από 15,2% έως 27,2%. Σε μία κλινική μελέτη του ProQuad όπου χορηγήθηκε ταυτόχρονα με Infanrix Hexa, τα ποσοστά του πυρετού (>38,0°C, θερμοκρασία αντίστοιχη σε θερμότητα από το πρακτικό) ήταν 69,3% μετά την ταυτόχρονη χορήγηση, 61,1% μετά τη χορήγηση μόνο του ProQuad και 57,3% μετά τη χορήγηση μόνο του Infanrix Hexa. Τα ποσοστά πυρετού (>39,4°C, θερμοκρασία αντίστοιχη σε θερμότητα από το πρακτικό) ήταν 22,6% μετά την ταυτόχρονη χορήγηση, 20,5% μετά τη χορήγηση μόνο του ProQuad και 15,9% μετά τη χορήγηση μόνο του Infanrix Hexa. Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του ProQuad ήταν συγκρίσιμο είτε όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με άλλα εμβόλια είτε μόνο του. Παιδιά που έλαβαν μία δεύτερη δόση ProQuad: Σε οκτώ κλινικές μελέτες, το συνολικό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη δεύτερη δόση ProQuad ήταν γενικά παρόμοιο ή μικρότερο από αυτό που παρατηρήθηκε μετά την πρώτη δόση. Σε τρεις από αυτές τις μελέτες, τα ποσοστά της ερυθροπαιτίας και του οίδηματος στη θέση ένεσης ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα μετά τη δεύτερη δόση από ότι μετά την πρώτη δόση. Ωστόσο, στις υπόλοιπες πέντε μελέτες, τα ποσοστά της κάθε μίας από αυτές τις αντιδράσεις ήταν παρόμοιο μετά την πρώτη και μετά τη δεύτερη δόση. Το ποσοστό για τον πυρετό και στις οκτώ μελέτες ήταν μικρότερο μετά τη δεύτερη δόση παρά μετά την πρώτη δόση. Παιδιά που έλαβαν ProQuad ενδομυϊκά: Τα γενικά προφίλ ασφαλείας των οδών χορήγησης IM και SC ήταν συγκρίσιμα. Ωστόσο, λιγότερα άτομα αντιμετώπισαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη θέση ένεσης στην ομάδα της IM χορήγησης μετά από κάθε δόση (βλέπε παράγραφο 5.1 για περιγραφή της μελέτης). Παιδιά που έλαβαν ProQuad σε ηλικία 4 έως 6 ετών μετά την αρχική ανοσοποίηση με Εμβόλιο Ζώντων Εξασθενημένων Ιών Ανεμευλογιάς (στέλεχος Oka/Merck) και εμβόλιο ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς που παρασκευάστηκε από την Merck & Co., Inc.: Τα ποσοστά και τα είδη ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν στην ομάδα της μελέτης που έλαβε ProQuad ήταν γενικά παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στις ομάδες που έλαβαν Εμβόλιο Ζώντων Εξασθενημένων Ιών Ανεμευλογιάς (στέλεχος Oka/Merck) και εμβόλιο ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς που παρασκευάστηκε από την Merck & Co., Inc. (βλέπε παράγραφο 5.1 για περιγραφή της μελέτης). Δεν έχουν διεξαχθεί συγκεκριμένες μελέτες σε άτομα ηλικίας από 2 ετών που δεν είναι προηγούμενα εμβολιασμένοι με εμβόλια, ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς και ανεμευλογιάς. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη χρήση του ProQuad ήταν: αντιδράσεις στη θέση ένεσης που περιλαμβάνουν πόνο/ευαισθησία, ερυθρότητα, οίδημα ή μώλωπες, πυρετό (>39,4°C, θερμοκρασία αντίστοιχη σε θερμότητα από το πρακτικό), ευερεθιστότητα, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου ιλαροειδούς εξανθήματος, ανεμευλογιαοειδούς εξανθήματος και εξανθήματος της θέσης ένεσης), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, έμετο και διάρροια. Β. Λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε Πίνακα: Οι σκόλυες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν από τον ερευνητή ως σχετιζόμενες με το εμβόλιο σε άτομα μετά τη χορήγηση μίας δόσης ProQuad. Πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες ανιχνεύονται στις κλινικές μελέτες και επισημαίνονται με το σύμβολο (†).

Επιπροσθέτως, έχουν αναφερθεί κι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη χρήση μετά την κυκλοφορία του ProQuad και/ή στις κλινικές μελέτες και στη χρήση μετά την κυκλοφορία του εμβολίου ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς που παρασκευάζονται από την Merck & Co., Inc., τα μονοδύναμα εμβόλια συστατικών της ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς εμβολίων που παρασκευάζονται από την Merck & Co., Inc., ή ζων εμβόλιο ανεμευλογιάς (Oka/Merck). Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών εκτιμάται ως "μην γνωστού" όταν δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. Πολύ Συχνές (≥1/100), Συχνές (≥1/100, <1/100), Όχι συχνές (≥1/1.000, <1/100), Σπάνιες (≥1/10.000, <1/1.000), μην γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνότητα εμφάνισης
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Συχνά
Λοίμωξη του ωτός, Γαστρεντερίτιδα, Ρινοφαρυγγίτιδα, Μέση ωτίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Αιγινίδιο Εξάνθημα, Ιογενής λοίμωξη, Ιογενές εξάνθημα	Όχι συχνά
Βρογχολίτιδα, Παράτριμμα από κάντιντα, Καντιντίαση, Κυτταρίτιδα, Λοιμώδης φροδομεμβριανώδης λαρυγγίτιδα, Ιογενής γαστρεντερίτιδα, Νόσος του χεριού-ποδιού-στόματος, Γρίπη, Σπασμοδική λαρυγγίτιδα, Αναπνευστική λοίμωξη, Δερματική λοίμωξη, Αμυγδαλίτιδα, Ανεμευλογιά*, Ιογενής επιπεφυκίτιδα	Σπάνια
Άσπλητη μηνιγγίτιδα*, Άσπλη λοίμωξη, Επιδιδομίτιδα, Έρπητας ζωστήρας*, Λοίμωξη, Γρίπη, Ιλαρά, Ορίτιδα, Παρωτίτιδα	Μην γνωστή
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Λευκοκυττάρωση, Λεμφοδενοπάθεια	Σπάνια
Λεμφοδενίτιδα, Περιφερική λεμφοδενοπάθεια, Θρομβοπενία	Μην γνωστή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Υπερευαισθησία	Σπάνια
Αναφυλακτοειδής αντίδραση, Αναφυλαξία και συνοδά φαινόμενα όπως Αγγειονευρωτικό οίδημα, Οίδημα προσώπου και περιφερικό οίδημα, Αναφυλαξία σε άτομα με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας	Μην γνωστή
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Ανορεξία, Μειωμένη όρεξη	Όχι συχνά
Αφυδάτωση	Σπάνια
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Ευερεθιστότητα	Συχνά
Κλάμα, Αϋπνία, Διαταραχές του ύπνου	Όχι συχνά
Ανυσυχία, Απάθεια, Σφικταγκάλισμα, Συναισθηματικές Διαταραχές, Νευρικότητα, Ανυσυχία	Σπάνια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πυρετικές σπασμοί*, Υπνλία	Όχι συχνά
Αταξία, Σπασμός, Κεφαλαλγία, Υψιχουνο κλάμα, Υπερικνισία, Υπερυνία, Λήθαργος, Τρόμος	Σπάνια
Μην πυρετικοί σπασμοί ή παροξυσμοί, Παράλυση Bell, Αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο, Ζάλη, Ονιρικές διαταραχές, Εγκεφαλίτιδα*, Εγκεφαλοπάθεια*, Σύνδρομο Guillain-Barré, Μεθαρική εγκεφαλίτιδα με ενδοσπυρνική έγκλειση (βλέπε παράγραφο 4.3), Ορθολογική παράλυση, Παραισοψία, Πολυνευρίτιδα, Πολυνευροπάθεια, Υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα*, Συγκοπή, Εγκόρσια μυελίτιδα, Τρόμος	Μην γνωστή
Οφθαλμικές διαταραχές	
Επιπεφυκίτιδα, Οφθαλμικές εκκρίσεις, Φλεγμονή του βλεφάρου, Ερεθισμός του οφθαλμού, Οίδημα του οφθαλμού, Υπεραιμία του οφθαλμού, Δακρύρροια, Διαταραχές της όρασης	Σπάνια
Οίδημα βλεφάρου, ερεθισμός, οπτική νευρίτιδα, αμφιβληστροειδίτιδα, οπισθοβολβική νευρίτιδα	Μην γνωστή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Ωταλγία	Σπάνια
Κώφωση λόγω βλάβης του ακουστικού νεύρου	Μην γνωστή
Αγγειακές διαταραχές	
Έρσηψ, Χρόρτιτα	Σπάνια
Εξαγγειωση	Μην γνωστή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Βήχας, Ρινική συμφόρηση, Αναπνευστική συμφόρηση, Ρινόρροια	Όχι συχνά
Άσθμα, Πνευμονική συμφόρηση, Παραρρινοκολίτιδα, Φτέρνισμα, Συριγμός	Σπάνια
Βρογχόσπασμος, Βρογχίτιδα, Επιστάση, Πνευμονίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.3), Πνευμονία, Πνευμονική συμφόρηση, Ρινίτιδα, Παραρρινοκολίτιδα, Φαρυγγίτιδα	Μην γνωστή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Διάρροια, Έμετος	Όχι συχνά
Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Μην φυσιολογικά κόπρανα, Δυσκοιλιότητα, Μετεωρισμός, Ναυτία, Σιελόρροια, Σταγαιτίτιδα, Ενδόληξη από οδοντοφυΐα,	Σπάνια
Κοιλιακός πόνος, Αιματοκεσία, Σταγματικό έλκος	Μην γνωστή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Ιλαροειδές εξάνθημα*, Εξάνθημα, Ανεμευλογιοειδές εξάνθημα*	Συχνά
Δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένης και της δερματίτιδας εξ επαφής, της ατοπικής και της δερματίτιδας από πάνας), Κεχραιοειδές ερύθσμα, Ερυθροειδές εξάνθημα*, Κνίδωση, Ιογενές εξάνθημα, Εκζέμα, Ερύθρημα	Όχι συχνά
Ακμή, Κολλώδες δέρμα, Αποφολιδωτική δερματίτιδα, Φαρμακευτικό εξάνθημα, Εξάνθημα, Πορφύρα Henoch-Schönlein, Δικτυωτή πελλωση, Βλατιδώδες εξάνθημα, Κνισμός, Αποχρωματισμός του δέρματος, Δερματική βλάβη, Εξάνθημα έρπητα ζωστήρα	Σπάνια
Πολύμορφο ερύθημα, Απλός έρπης, Μολυσματικό κνρίο, Υποδερματίτιδα, Πορφύρα, Δερματική σκληρία, Σύνδρομο Stevens-Johnson, Ηλεκτό έγκαυμα	Μην γνωστή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Άλγος βραχίονα, Μυοσκελετική δυσκαμψία	Σπάνια
Αρθρίτιδα και/ή αρθραλγία (συνήθως παροδική και σπάνιως χρόνια)*, Μυοσκελετικός πόνος, Μυαλγία, Πόνος του ισχίου, της κνήμης ή του αυχένα, Οίδημα	Μην γνωστή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πυρετάς*, Ερύθρημα* ή Πόνος/Ευαισθησία/Ερεθισμός* στη θέση της ένεσης	Πολύ συχνά
Εκκύμωση ή Οίδημα* στη θέση της ένεσης, εξάνθημα στη θέση της ένεσης*	Συχνά
Αδυναμία/κόπωση, Αιμορραγία στη θέση της ένεσης, Σκληρία ή Αίσθημα θερμότητας στη θέση της ένεσης, Μόζα στη θέση της ένεσης, Αίσθημα κακουχίας	Όχι συχνά
Ασθένεια τύπου γρίπης, Απολέπιση στη θέση της ένεσης, Αποχρωματισμός στη θέση της ένεσης, Κνισμός στη θέση της ένεσης, Μην ειδικά εξάνθημα στη θέση της ένεσης, Αντίδραση στη θέση της ένεσης, Ουλή στη θέση της ένεσης, Υπερθερμία, Άλγος, Πόνος/Ευαισθησία/Ερεθισμός	Σπάνια
Ενοχλησία στη θέση της ένεσης (αίσθημα καούσου και/ή νυγμού μικρής διάρκειας, Εκζέμα, Οίδημα/διόγκωση, Κνιδωτικό εξάνθημα, Αμύγαλα, Σκληρία, Εξόγκωμα, Φυσαλίδες, Πομφός και Ερύθρημα), Φλεγμονή, Αλλοίωση του χείλους, Φλεγμονή της οπτικής θήλης, Τραχύτητα/Ξηρότητα, Δυσκαμία, Τραύμα, Ανεμευλογιοειδές εξάνθημα, Αιμορραγία στη θέση φλεβοπαράκεντησης, Αίσθημα θερμότητας, Θερμότητα στην αφή	Μην γνωστή

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνότητα εμφάνισης
Παρακλινικές εξετάσεις	
Ανώλεια βάρους	Σπάνια
Κακώσεις,δλητηπρίσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Μαλωπισμός, Μην δλητηπρίδες δήγμα/νυγμός	Σπάνια
Κοινωνικές περιστάσεις	
Διαταραχή των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής	Σπάνια

*Ανεμευλογία που προκαλείται από στέλεχος του εμβολίου παρατηρήθηκε κατά την εμπορική χρήση του ζωντος Εμβολίου Ανεμευλογιάς (Oka/Merck)

*Βλέπε παράγραφο γ

γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: Άσπλητη μηνιγγίτιδα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις άσπλητης μηνιγγίτιδας μετά από εμβολιασμό κατά της ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς. Παρόλο που έχει αποδειχθεί αιτιολογική σχέση μεταξύ άλλων στελεχών του εμβολίου παρωτίτιδας και της άσπλητης μηνιγγίτιδας, εντούτοις δεν έχει αποδειχθεί η σχέση του εμβολίου παρωτίτιδας με στέλεχος Jeryl Lynn™ με την άσπλητη μηνιγγίτιδα. **Εμψύρεται σπασμοί.** Εμψύρεται σπασμοί έχουν αναφερθεί σε παιδιά που έλαβαν ProQuad, Σύμφωνα με τα δεδομένα κλινικών μελετών, για το χρόνο εμφάνισης πυρετού και ιλαροειδούς εξανθήματος, μια μελέτη παρατήρησης μετά την κυκλοφορία σε παιδιά ηλικίας 12 έως 60 μηνών αποκάλυψε αύξηση περίπου στο διπλάσιο (0,70 ανά 1000 έναντι 0,32 ανά 1000 παιδιά) του κινδύνου εμφάνισης εμψύρετων σπασμών την 5^η έως 12^η ημέρα μετά την πρώτη δόση με ProQuad (N=31,298), συγκριτικά με την ταυτόχρονη χορήγηση εμβολίου ιλαράς, ερυθράς και παρωτίτιδας που παρασκευάζεται από την Merck & Co., Inc. και εμβολίου Ανεμευλογιάς από ζώντες ιούς (Oka/Merck) (N=31,298). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν μια επιπλέον περίπτωση εμψύρετων σπασμών ανά 2600 παιδιά που εμβολιάστηκαν με ProQuad, συγκριτικά με την ξεχωριστή χορήγηση εμβολίου ιλαράς, ερυθράς και παρωτίτιδας που παρασκευάζεται από την Merck & Co., Inc., και εμβολίου Ανεμευλογιάς από ζώντες ιούς (Oka/Merck). Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από μια μελέτη παρατήρησης μετά την κυκλοφορία με τη χορήγηση του Αμερικανικού Κέντρου Ελέγχου Λοιμώξεων (CDC). Στη χρονική περίοδο 30 ημερών μετά τον εμβολιασμό, δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμψύρετων σπασμών (βλέπε παράγραφο 5.1). **Εγκεφαλίτιδα και εγκεφαλοπάθεια:** Σε σοβαρά ανοσοκατασταλμένα άτομα που εμβολιάστηκαν κατά λάθος με εμβόλιο που περιείχε ιλαρά, έχει αναφερθεί εγκεφαλίτιδα από έγκλειστα σωματίια ιλαράς, πνευμονίτιδα, και θανατηφόρα κατάληξη ως άμεση συνέπεια διάχυτης λοίμωξης από τον ιό του εμβολίου της ιλαράς (βλέπε παράγραφο 4.3). **Διάχυτη λοίμωξη** από τον ιό του εμβολίου παρωτίτιδας και ερυθράς έχει επίσης αναφερθεί. **ΥΣΠΕ.** Δεν έχει αποδειχθεί ότι το εμβόλιο ιλαράς μπορεί να προκαλέσει ΥΣΠΕ. Έχει αναφερθεί ΥΣΠΕ σε παιδιά που δεν έχουν ιστορικό λοίμωξης από φυσικό ιό ιλαράς αλλά που είχαν λάβει εμβόλιο ιλαράς. Μερικές από αυτές τις περιπτώσεις έχουν προκύψει από μη διανοημένη ιλαρά κατά το πρώτο έτος ζωής ή πιθανώς από τον εμβολιασμό κατά της ιλαράς. Τα αποτελέσματα μίας αναδρομικής μελέτης ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθη από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νόσων των Η.Π.Α. δείχνουν ότι η συνολική επίδραση του εμβολίου ιλαράς ήταν η προστασία έναντι της ΥΣΠΕ με την πρόληψη της ιλαράς και του εγγενούς κινδύνου ΥΣΠΕ. **Αρθραλγία και/ή αρθρίτιδα:** Αρθραλγία και/ή αρθρίτιδα (συνήθως παροδική και σπάνιως χρόνια) και πολυνευρίτιδα είναι χαρακτηριστικά λοιμώξεων από το φυσικό ιό της ερυθράς και κοιτίλλουν σε συχνότητα και βαρύτητα ανάλογα με την ηλικία και το φύλο, με υψηλότερη συχνότητα σε ενήλικες θήλες και χαμηλότερη σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας. Μετά τον εμβολιασμό σε παιδιά, οι αντιδράσεις στις αρθρώσεις είναι σπάνιες (0 έως 3%) και μικρής διάρκειας. Στις γυναίκες, οι συχνότητες εμφάνισης αρθρίτιδας και αρθραλγίας είναι γενικά υψηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται στα παιδιά (12 έως 20%) και οι αντιδράσεις τείνουν να γίνονται πιο έντονες και μεγαλύτερης διάρκειας. Είναι δυνατόν τα συμπτώματα να επιμένουν επί της ουσίας για μήνες ή σε σπάνιες περιπτώσεις για χρόνια. Σε κορίτσια εφήβους, η συχνότητα των αντιδράσεων φαίνεται να είναι μεταξύ της συχνότητας που παρατηρείται στα παιδιά και στις ενήλικες γυναίκες. Ακόμα και σε μεγαλύτερες γυναίκες (35 έως 45 ετών), οι αντιδράσεις αυτές είναι γενικά καλώς ανεκτές και σπάνια παραμένουν στις καθημερινές δραστηριότητες. **Χρόνια αρθρίτιδα.** Η χρόνια αρθρίτιδα έχει συνδεθεί με τη λοίμωξη από το φυσικό ιό της ερυθράς και έχει συσχετισθεί με ιό που εμμένει και/ή αντίγено ιού που απομονώνονται από ιστούς του σώματος. Μόνο σπάνιως οι εμβολιζόμενοι εμφανίζουν συμπτώματα χρόνιας αρθρίτιδας. **Περιπτώσεις έρπητα ζωστήρα σε κλινικές μελέτες.** Σε μια κλινική μελέτη, αναφέρθηκαν 2 περιπτώσεις έρπητα ζωστήρα σε 2.108 υγιή άτομα ηλικίας 12 έως 23 μηνών τα οποία εμβολιάστηκαν με μία δόση ProQuad στα διάκριμα παρακολούθησης για 1 έτος. Και οι δύο περιπτώσεις ήταν ελαφρές χωρίς επακόλουθα συμβάματα. Τα στοιχεία ενεργητικής παρακολούθησης παιδιών που εμβολιάστηκαν με ζων Εμβόλιο Ανεμευλογιάς (Oka/Merck) και παρακολούθηθηκαν για 14 χρόνια μετά τον εμβολιασμό έδειξαν ότι δεν υπάρχει αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης του έρπητα ζωστήρα συγκριτικά με παιδιά με προηγούμενη γριουνο-τύπου ανεμευλογιά κατά την περίοδο πριν το εμβόλιο. Αυτά τα δεδομένα παρακολούθησης ουσιαστικά υποδηλώνουν ότι τα παιδιά που έχουν εμβολιαστεί έναντι της ανεμευλογιάς μπορεί να έχουν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης έρπητα ζωστήρα. Ωστόσο, η μακροπρόθεσμη επίδραση του εμβολιασμού κατά της ανεμευλογιάς στην επίπτωση του έρπητα ζωστήρα, είναι προς το παρόν άγνωστη. Δεν υπάρχουν προς το παρόν διαθέσιμα μακροχρόνια στοιχεία με το ProQuad (βλέπε παράγραφο 5.1). **Μεταδόση.** Με βάση μεμονωμένες αναφορές από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του εμβολίου ανεμευλογιάς από ζώντες ιούς (Oka/Merck), σπάνια υπάρχει η πιθανότητα μετάδοσης του ιού του εμβολίου ανεμευλογιάς από λήπτες του ProQuad, που εμφανίζουν ή δεν εμφανίζουν ανεμευλογιοειδές εξάνθημα, σε άτομα του στενού περιβάλλοντος (βλέπε παράγραφο 4.4). **δ. Άλλες ειδικές πληθυσμούς.** Ανοσοκατασταλμένα άτομα (βλέπε παράγραφο 4.3) Νεκρωτική αμφιβληστροειδίτιδα έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία σε ανοσοκατασταλμένα άτομα. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία: Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες: Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εμβόλια, Εμβόλια ιών, κωδικός ATC: J07B054, **Αποτελεσματικότητα:** Δεν έχουν διεξαχθεί επιπλέον μελέτες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας του ProQuad. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα του Εμβολίου Ζώντων Εξασθενημένων Ιών Ανεμευλογιάς (στελέχος Oka/Merck) και του εμβολίου ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς που παρασκευάστηκε από τη Merck & Co., Inc., έχει αποδειχθεί σε πολυάριθμες μελέτες. Η αποτελεσματικότητα των συστατικών ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς που περιέχονται στο ProQuad έχει προηγουμένως αποδειχθεί σε μία σειρά διπλών-τυφλών ελεγχόμενων μελετών στην καθημερινή πράξη με τα μονοδύναμα εμβόλια που παρασκευάζονται από τη Merck & Co., Inc. που απέδειξαν υψηλό βαθμό προστατευτικής ικανότητας. Σε αυτές τις μελέτες, η ορομετράτρησή σε απόλυτη στον εμβολιασμό κατά της ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς ήταν συγκρίσιμη με την προστασία κατά των νόσων αυτών. Το ProQuad προκαλεί αντισωματική απόλυτη στην εμβολίαση, παρωτίτιδας και ερυθράς παρόμοια εκείνης που παρατηρείται μετά τον εμβολιασμό με εμβόλιο ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς που παρασκευάστηκε από τη Merck & Co., Inc. Περισσότερες από 518 εκατομμύρια δόσεις του εμβολίου ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς που παρασκευάστηκε από τη Merck & Co., Inc. έχουν διανεμηθεί σε όλο τον κόσμο (1978 έως 2007). Η ευρεία χρήση του εμβολιαστικού σχήματος με 2 δόσεις εμβολίου στις Η.Π.Α. και σε χώρες όπως η Φιλανδία και Σουηδία οδήγησε στη μείωση της συχνότητας κάθε μίας από τις 3 νόσους στόχους κατά >99%. Σε συνδυασμένες κλινικές μελέτες μιας δόσης Εμβολίου Ζώντων Εξασθενημένων Ιών Ανεμευλογιάς (στελέχος Oka/Merck) σε υγιή παιδιά, η προστατευτική ικανότητα του εμβολίου έναντι της ανεμευλογιάς κάθε βαθμού βαρύτητας κυμάνθηκε από 81% έως 100%. Σε μία ευρεία μελέτη σύγκρισης των περιπτώσεων υπολογίσθηκε ότι το εμβόλιο είναι αποτελεσματικό 85% σε όλες τις μορφές ανεμευλογιάς και 97% σε μέτριες βαρύτητες και βαριά νόσους. Σε μία μελέτη σύγκρισης της 1 δόσης (N=1.114) προς τις 2 δόσεις (N=1.102) Εμβολίου Ζώντων Εξασθενημένων Ιών Ανεμευλογιάς (στελέχος Oka/Merck), η υπολογισθείσα αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά της ανεμευλογιάς κάθε βαθμού βαρύτητας στο διάστημα 10-ετούς παρατήρησης βρέθηκε ότι ήταν 94% για τη 1 δόση και 98% για τις 2 δόσεις (p<0,001). Στα 10 έτη παρατήρησης, το αθροιστικό ποσοστό ανεμευλογιάς ήταν 7,5% μετά την 1 δόση και 2,2% μετά τις 2 δόσεις. Οι περισσότερες περιπτώσεις ανεμευλογιάς που αναφέρθηκαν στα άτομα που έλαβαν 1 δόση ή 2 δόσεις του εμβολίου ήταν ήπιες μορφές. Η αντισωματική απόλυτη κατά του ιού της ανεμευλογιάς ≥5 gpELISA Units/ml στην ανοσοανορορροπτική γλυκοπρωτεΐνη-ενζυμική μέτρηση (gpELISA, μία υψηλής ευαισθησίας μέτρηση που δεν διατίθεται στο εμπόριο) έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται υψηλά με μακροπρόθεσμη προστασία. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ανοσοποίηση με ProQuad επόγει ποσοστό αντισωματικής απόλυτης κατά του ιού της ανεμευλογιάς ≥5 gpELISA Units/ml παρόμοια με εκείνα μετά από εμβολιασμό με Εμβόλιο Ζώντων Εξασθενημένων Ιών Ανεμευλογιάς (στελέχος Oka/Merck). **Αντανογονικότητα:** Η ανοσογονικότητα μελετήθηκε σε παιδιά ηλικίας 12 έως 23 μηνών με αρνητικό κλινικό ιστορικό ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς και ανεμευλογιάς που συμμετείχαν σε 5 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Η ανοσογονικότητα της υποδόριας σταθερής στο ψεύδιο σύνθεσης δείχνει ότι ήταν παρόμοια με την ανοσογονικότητα της προγενέστερης σύνθεσης του ProQuad εξ' εμβόμβδους μετά από μία εφάπαξ δόση του εμβολίου. Η ανοσογονικότητα της προγενέστερης σύνθεσης του ProQuad ήταν συγκρίσιμη με την ανοσογονικότητα μιας εφάπαξ δόσης των συστατικών μιας εμβολίας (Εμβόλιο Ζώντων Εξασθενημένων Ιών Ανεμευλογιάς (στελέχος Oka/Merck) και εμβόλιο ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς που παρασκευάστηκε από τη Merck & Co., Inc.), που χρησιμοποιούνται σήμερα στον εμβολιασμό ρουτίνας σε

ορισμένες χώρες. Κλινικές μελέτες με 6,987 άτομα, που έλαβαν ProQuad έδειξαν ανικνεύσιμη ανοσολογική απάντηση στην ιλαρά, παρωτίτιδα, ερυθρά και ανεμευλογιά σε υψηλό ποσοστό ατόμων. Η παρουσία ανικνεύσιμων τίτλων αντισωμάτων ιλαράς, παρωτίτιδας (στέλεχος φυσικού ιού και ιού του εμβολίου) και ερυθράς προσδιορίστηκαν με μία κατάλληλη ευαισθητή ανοσοαπορροφητική ενζυμική μέτρηση (ELISA) και της ανεμευλογιάς με την gpELISA. Μετά τη χορήγηση μίας δόσης ProQuad, το εμβόλιο προκάλεσε αντισωματική απάντηση στην ιλαρά σε ποσοστό 97,7%, στην παρωτίτιδα 96,3% έως 98,8% και στην ερυθρά 98,8%. Παρόλο που τα ποσοστά ορομετατροπής για την ανεμευλογιά ήταν σταθερά υψηλά (97,9% έως 99,8% σε όλες τις μελέτες), δεν αποδείχθηκε ότι η ορομετατροπή σχετίζεται καλώς με την προστασία. Το ποσοστό απάντησης στο εμβόλιο για την ανεμευλογιά ήταν 90,9% (με διακύμανση από 80,8% έως 94,5%) με βάση τον αντισωματικό τίτλο μετά τον εμβολιασμό ≥5 gpELISA Units/ ml (αντισωματικός τίτλος που έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται ισχυρά με μακροπρόθεσμη προστασία). Τα αποτελέσματα αυτά ήταν παρόμοια με τα ποσοστά ανοσολογικής απάντησης που προκλήθηκαν από την ταυτόχρονη χορήγηση μιας δόσης Εμβολίου Ζώντων Εξαρθεννμένων Ιών Ανεμευλογιάς (στέλεχος Oka/Merck) και εμβολίου ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς που παρασκευάστηκε από τη Merck & Co., Inc., σε διαφορετικές θέσεις. Αξιολόγηση της ανοσογονικότητας σε παιδιά ηλικίας από 9 έως 12 μηνών τη στιγμή της πρώτης δόσης. Μια κλινική μελέτη διεξήχθη με το ProQuad το οποίο χορηγήθηκε σε ένα σχήμα 2-δόσεων, και οι δόσεις χορηγήθηκαν με διαφορά 3 μηνών σε 1.620 υγιή άτομα ηλικίας από 9 έως 12 μηνών τη στιγμή της πρώτης δόσης. Το προφίλ ασφαλείας μετά τη δόση 1 και 2 ήταν γενικά συγκρίσιμο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Στη Πλήρη Ομάδα Ανάλυσης (άτομα που εμβολιάστηκαν ανεξάρτητα από το επίπεδο αντισωμάτων τους στην έναρξη της μελέτης), υψηλά ποσοστά οροπροστασίας της τάξεως του >99% επιτεύχθηκαν για παρωτίτιδα, ερυθρά και ανεμευλογιά μετά τη δόση 2, ανεξάρτητα από την ηλικία των εμβολιζόμενων κατά την πρώτη δόση. Μετά τις 2 δόσεις, τα ποσοστά οροπροστασίας έναντι της ιλαράς ήταν 98,1% όταν η πρώτη δόση χορηγήθηκε στους 11 μήνες, σε σύγκριση με 98,9% όταν η πρώτη δόση χορηγήθηκε στους 12 μήνες (ο απώτερος σκοπός της μελέτης επιτεύχθηκε). Μετά τις δύο δόσεις, τα ποσοστά οροπροστασίας έναντι της ιλαράς ήταν 94,6% όταν η πρώτη δόση χορηγήθηκε στους 9 μήνες, σε σύγκριση με το 98,9% όταν η πρώτη δόση χορηγήθηκε στους 12 μήνες (απώτερος σκοπός της μελέτης δεν επιτεύχθηκε). Τα ποσοστά οροπροστασίας στην ιλαρά, παρωτίτιδα, ερυθρά και ανεμευλογιά 6 εβδομάδες μετά τη δόση 1 και 6 εβδομάδες μετά τη δόση 2, για την Πλήρη Ομάδα Ανάλυσης φαίνονται στον ακόλουθο πίνακα.

Αντιγόνο (επίπεδο οροπρο-στασίας)	Χρονικό Σημείο	Δόση 1 στους 9 μήνες / Δόση 2 στους 12 μήνες N = 527	Δόση 1 στους 11 μήνες / Δόση 2 στους 14 μήνες N = 480	Δόση 1 στους 12 μήνες / Δόση 2 στους 15 μήνες N = 466
		Ποσοστά Οροπροστασίας [95% CI]	Ποσοστά Οροπροστασίας [95% CI]	Ποσοστά Οροπροστασίας [95% CI]
Ιλαρά (τίτλος ≥255 mIU/mL)	Μετά τη δόση 1	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	Μετά τη δόση 2	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
Παρωτίτιδα (τίτλος ≥10 ELISA Ab units/mL)	Μετά τη δόση 1	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	Μετά τη δόση 2	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
Ερυθρά (τίτλος ≥10 IU/mL)	Μετά τη δόση 1	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	Μετά τη δόση 2	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]
Ανεμευλογιά (τίτλος ≥5 gp ELISA units/mL)	Μετά τη δόση 1	93,1% [90,6; 95,1]	97,0% [95,1; 98,4]	96,5% [94,4; 98,0]
	Μετά τη δόση 2	100% [99,3; 100]	100% [99,2; 100]	100% [99,2; 100]

Οι μέσοι γεωμετρικοί τίτλοι (GMTs) μετά τη δόση 2, έναντι της παρωτίτιδας, ερυθράς και ανεμευλογιάς ήταν συγκρίσιμοι σε όλες τις κατηγορίες, ενώ οι GMTs έναντι στην ιλαρά ήταν χαμηλότεροι στα άτομα που έλαβαν την πρώτη δόση στους 9 μήνες, σε σύγκριση με τα άτομα που έλαβαν την πρώτη δόση στους 11 ή 12 μήνες. Παιδιά που έλαβαν μία δεύτερη δόση ProQuad: Σε 2 κλινικές μελέτες, χορηγήθηκε μία δεύτερη δόση ProQuad σε 1,035 άτομα περίπου 3 μήνες μετά την πρώτη δόση. Τα ποσοστά απάντησης του εμβολίου ήταν για την ιλαρά 99,4%, για την παρωτίτιδα 99,9%, για την ερυθρά 98,3% και για την ανεμευλογιά 99,4% (≥5 gpELISA Units/mL). Οι μέσοι γεωμετρικοί τίτλοι (GMTs) μετά τη δεύτερη δόση του ProQuad αυξήθηκαν ο καθένας περίπου 2 φορές για την ιλαρά, παρωτίτιδα και ερυθρά και περίπου 41 φορές για την ανεμευλογιά (για πληροφορίες ασφαλείας, βλέπε παράγραφο 4.8). Παιδιά που έλαβαν 2 δόσεις ProQuad ενδομυϊκά ή υποδόρια: Σε μια κλινική μελέτη, 405 παιδιά έλαβαν 2 δόσεις ProQuad, μία με ενδομυϊκή ή με υποδόρια οδό χορήγησης. Δύο δόσεις του ProQuad που χορηγήθηκαν με IM οδό χορήγησης ήταν τόσο ανοσογονικές όσο και οι δύο δόσεις που χορηγήθηκαν με SC οδό χορήγησης, στο πλαίσιο των ποσοστών αντισωματικής απάντησης και αντισωματικών τίτλων έναντι στην ιλαρά, παρωτίτιδα, ερυθρά και ανεμευλογιά. Παιδιά που έλαβαν ProQuad σε ηλικία 6 έως 6 ετών μετά τον αρχικό εμβολιασμό με Εμβόλιο Ζώντων Εξαρθεννόμενων Ιών Ανεμευλογιάς (στέλεχος Oka/Merck) και εμβόλιο ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς που παρασκευάστηκε από την Merck & Co., Inc., Η ανοσογονικότητα και ασφάλεια του ProQuad αξιολογήθηκε σε μία κλινική μελέτη 799 ατόμων ηλικίας 4 έως 6 ετών τα οποία έλαβαν Εμβόλιο Ζώντων Εξαρθεννόμενων Ιών Ανεμευλογιάς (στέλεχος Oka/Merck) και εμβόλιο ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς που παρασκευάστηκε από την Merck & Co., Inc. τουλάχιστον 1 μήνα πριν την εισαγωγή στη μελέτη. Μετά τη δόση του ProQuad, οι GMT για την ιλαρά, παρωτίτιδα, ερυθρά και ανεμευλογιά ήταν παρόμοιοι με εκείνους μετά τη δεύτερη δόση Εμβολίου Ζώντων Εξαρθεννόμενων Ιών Ανεμευλογιάς (στέλεχος Oka/Merck) και εμβολίου ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς που παρασκευάστηκε από την Merck & Co., Inc. που χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε διαφορετικές θέσεις ένεσης. Επιπλέον, οι GMT για την ιλαρά, παρωτίτιδα και ερυθρά ήταν παρόμοιοι με εκείνους μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς που παρασκευάστηκε από την Merck & Co., Inc., τα οποία χορηγήθηκαν ταυτόχρονα με placebo (για πληροφορίες ασφαλείας, βλέπε παράγραφο 4.8). Διάρκεια της Ανοσολογικής Απάντησης: Η παρουσία αντισωμάτων 1 χρόνο μετά τον εμβολιασμό αξιολογήθηκε σε μία υποομάδα 2,108 ατόμων τα οποία συμμετείχαν σε 1 κλινική μελέτη. Τα ποσοστά αντισωματικής παρουσίας 1 χρόνο μετά τον εμβολιασμό σε άτομα που έλαβαν μία δόση ProQuad ήταν 98,9% (1,722/1,741) για την ιλαρά, 96,7% (1,676/1,733) για την παρωτίτιδα, 99,6% (1,796/1,804) για την ερυθρά και 97,5% (1,512/1,550) για την ανεμευλογιά (≥5 gpELISA Units/mL). Η εμπειρία από τη χρήση εμβολίου ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς που παρασκευάστηκε από την Merck & Co., Inc. δείχνει ότι τα αντισώματα κατά των ιών ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς συνεχίζουν να ανικνεύονται στα περισσότερα άτομα 11 με 13 χρόνια μετά την πρώτη δόση. Σε κλινικές μελέτες με υγιή άτομα που έλαβαν 1 δόση Εμβολίου Ζώντων Εξαρθεννόμενων Ιών Ανεμευλογιάς (στέλεχος Oka/Merck), υπήρξαν ανικνεύσιμα αντισώματα κατά του ιού της ανεμευλογιάς στα περισσότερα άτομα που ελέγχθηκαν για μέχρι και 10 χρόνια μετά τον εμβολιασμό. Μελέτες Παρατήρησης για τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του εμβολίου ανεμευλογιάς: Στοιχεία παρακολούθησης από δύο μελέτες παρατήρησης αποτελεσματικότητας των ΗΠΑ επιβεβαίωσαν ότι ο γενικευμένος εμβολιασμός έναντι της ανεμευλογιάς μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεμευλογιά κατά περίπου 90% και ότι η προστασία διατηρείται για τουλάχιστον πάνω από 15 έτη τόσο για τα εμβολιασμένα όσο και για τα μη εμβολιασμένα άτομα. Αυτά τα δεδομένα επίσης υποδηλώνουν ότι ο εμβολιασμός έναντι της ανεμευλογιάς μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης έρπητα ζωστήρα σε άτομα που έχουν εμβολιαστεί. Στην πρώτη μελέτη, μια μακρόχρονη προοδευτική μελέτη κοόρτης, εμβολιάστηκαν 7.600 περίπου παιδιά το 1995 με εμβόλιο ανεμευλογιάς στο δεύτερο έτος της ζωής τους και παρακολούθησαν ενεργά για 14 έτη προκειμένου να υπολογιστεί η εμφάνιση της ανεμευλογιάς και του έρπητα ζωστήρα. Στο σύνολο της παρακολούθησης, η συχνότητα εμφάνισης της ανεμευλογιάς ήταν περίπου 10 φορές χαμηλότερη αναμεσα στους εμβολιασθέντες από ότι ανάμεσα στα παιδιά της ίδιας ηλικίας στην εποχή πριν τον εμβολιασμό (η υπολογισμένη αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά την περίοδο της μελέτης ήταν μεταξύ 73% και 90%). Σχετικά με τον έρπητα ζωστήρα, υπήρξαν λιγότερες περιπτώσεις έρπητα ζωστήρα ανάμεσα στους εμβολιασθέντες για ανεμευλογιά κατά τη διάρκεια παρακολούθησης από όσο αναμενόταν από τα ποσοστά στα παιδιά της ίδιας ηλικίας στην εποχή πριν τον εμβολιασμό (σχετικός κίνδυνος = 0,61, 95% CI 0,43 - 0,89). Περιπτώσεις ανεμευλογιάς και έρπητα ζωστήρα παρά τον εμβολιασμό ήταν συνήθως ήπιες. Στη δεύτερη μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης, πέντε τμηματικά διασταυρούμενες έρευνες στην επίπτωση της ανεμευλογιάς, όπου στην καθεμία υπήρχε ένα τυχαίο δείγμα περίπου 8.000 παιδιών και εφήβων ηλικίας 5 έως 19 ετών, διεξήχθησαν για πάνω από 15 έτη, από το 1995 (προ-εμβολίου) έως το 2009. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια σταδιακή πτώση των ποσοστών ανεμευλογιάς συνολικά 90% έως 95% (περίπου 10 έως 20 φορές) από το 1995 έως το 2009 σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, τόσο στα εμβολιασμένα όσο και στα μη εμβολιασμένα παιδιά και εφήβους. Επιπρόσθετως, μια πτώση κατά περίπου 90% (περίπου 10 φορές) στα ποσοστά εισαγωγής στο νοσοκομείο για ανεμευλογιά παρατηρήθηκε σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Μελέτη Παρακολούθησης της Ασφάλειας με Παρατήρηση μετά την Κυκλοφορία: Η ασφάλεια αξιολογήθηκε σε μια μελέτη παρακολούθησης παιδιών 12 μηνών έως 12 ετών που συμπεριλάμβανε 69.237 παιδιά που εμβολιάστηκαν με ProQuad και 69.237 ομαδοποιημένα παιδιά σε μια συγκριτική ομάδα, τα οποία βάσει ιστορικού είχαν εμβολιαστεί ταυτόχρονα με εμβόλιο ιλαράς, ερυθράς και παρωτίτιδας που παρασκευάζεται από την Merck & Co., Inc., και με εμβόλιο ανεμευλογιάς από ζώντες ιούς (Oka/Merck). Επιπρόσθετα της αξιολόγησης της συχνότητας εμφάνισης επιμέρους ασθενειών που καταγράφηκαν μέσα σε 30 ημέρες από την πρώτη δόση (βλέπε παράγραφο 4.8), η μελέτη αξιολόγησε επίσης γενικότερα την ασφάλεια του ProQuad στη διάρκεια 30 ημερών μετά τη πρώτη ή τη δεύτερη δόση. Εκτός από την αύξηση των πυρετικών ασθενειών μετά την πρώτη δόση, κανένα άλλο θέμα ασφαλείας δεν επισημάνθηκε μετά την πρώτη ή τη δεύτερη δόση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες: Δεν εφαρμόζονται.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια: Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μη κλινικές μελέτες, αλλά δεν υπάρχουν μη κλινικοί προβληματισμοί οι οποίοι να θεωρούνται ότι έχουν σχέση με την κλινική ασφάλεια πέρα από τα στοιχεία τα οποία περιλαμβάνονται σε άλλα λήμματα της Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (Π.Χ.Π.).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων: Κόνις: Σακχαρόζη, Ζελατίνη υδρολυμένη, Νάτριο χλωριούχο, Σορβιτόλη, Γλουταμικό νάτριο διαστικό, Νάτριο φωσφορικό, Νάτριο θειικό, Νάτριο φωσφορικό, Κόκκο χλωριούχο, Βρεπτικό υλικό 199 με Άλστα Hanks, Ελάχιστο Αποστειλωμένο Μέσο Eagle, Νευροκίνη, Φαινόλης ερυθρά, Υδροχλωρικό οξύ (για προσαρμογή pH), Νατρίου υδροξείδιο (για προσαρμογή pH), Ουρία, Διαλύτης: Υδωρ για ενέσιμο.

6.2 Ασυμβατότητες: Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το εμβόλιο δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής: 18 μήνες. Μετά την ανασύσταση, το εμβόλιο πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Ωστόσο, στη χρήση έχει αποδειχθεί ότι είναι σταθερό για 30 λεπτά όταν αποθηκεύεται σε θερμοκρασία μεταξύ 20°C και 25°C.

6.4 Ιδιότητες προφυλάξεως κατά την φύλαξη του προϊόντος: Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Όσον και σχετικά με τον περιέκτη: ProQuad που συνοδεύεται από Διαλύτη για ανασύσταση σε Φιαλίδιο: Κόνις σε φιαλίδιο (ύδατος) με πόμα (από ελαστικό βουτυλιού) και διαλύτης σε φιαλίδιο (ύδατος) με πόμα (από ελαστικό κλωροβουτυλιού) σε συσκευασία των 1 και 10. ProQuad που συνοδεύεται από Διαλύτη για ανασύσταση σε Προγεμισμένη Σύριγγα: Κόνις σε φιαλίδιο (ύδατος) με πόμα (από ελαστικό βουτυλιού) και διαλύτης σε μία προγεμισμένη σύριγγα (ύδατος) με βελόνα και έμβολο πόμα (από ελαστικό κλωροβουτυλιού) και κάλυμμα βελόνας (από φυσικό ελαστικό) σε συσκευασία των 1 και 10. Κόνις σε φιαλίδιο (ύδατος) με πόμα (από ελαστικό βουτυλιού) και διαλύτης σε μία προγεμισμένη σύριγγα (ύδατος) με έμβολο πόμα (από ελαστικό κλωροβουτυλιού) και καπάκι (από ελαστικό στρενβίο-βουτοδιόνη), χωρίς βελόνα, σε συσκευασία των 1, 10 και 20. Κόνις σε φιαλίδιο (ύδατος) με πόμα (από ελαστικό βουτυλιού) και διαλύτης σε μία προγεμισμένη σύριγγα (ύδατος) με έμβολο πόμα (από ελαστικό κλωροβουτυλιού) και καπάκι (από ελαστικό στρενβίο-βουτοδιόνη), με μία ή δύο μη προσαρμοσμένες βελόνες, σε συσκευασία των 1, 10 και 20. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιότητες προφυλάξεως απόρριψης και άλλος χειρισμός: Για την ανασύσταση του εμβολίου, χρησιμοποιείστε μόνο το διαλύτη που το συνοδεύει, επειδή είναι ελεύθερος αντιπηκτικών ή άλλων αντιικών ουσιών, που πιθανόν να αδρανολογίσουν το εμβόλιο. Το ProQuad, μετά την ανασύσταση, είναι ένα διαγνές ιατροκρίτινο μέχρι ανοικτό ρόδινο υγρό. Είναι σημαντικό να χρησιμοποιείται μία ξεχωριστή αποστειρωμένη σύριγγα και βελόνα για κάθε άτομο προκειμένου να αποτραπεί η μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων από άτομο σε άτομο. Το ProQuad δεν πρέπει να αναμειγνύεται στην σύριγγα με άλλα εμβόλια. Οδηγίες ανασύστασης: ProQuad που συνοδεύεται από Διαλύτη για ανασύσταση σε Φιαλίδιο: Αναρροφήστε όλο τον περιεχόμενο διαλύτη του φιαλιδίου σε μία σύριγγα. Ενέιτε όλο το περιεχόμενο της σύριγγας στο φιαλίδιο που περιέχει την κόνι. Ανακινείτε απαλά μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Αναρροφήστε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου με το ανασυσταμένο εμβόλιο στην ίδια σύριγγα και ενέστε όλη την ποσότητα. Το ανασυσταθέν εμβόλιο θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για τυχόν ξένα σωματίδια και/ή μη φυσιολογική εμφάνιση πριν από τη χορήγηση. Σε περίπτωση που παρατηρηθεί κάποιο από τα παραπάνω, απορρίψτε το εμβόλιο. ProQuad που συνοδεύεται από Διαλύτη για ανασύσταση σε Προγεμισμένη Σύριγγα: Ενέιτε όλο τον περιεχόμενο διαλύτη της σύριγγας στο φιαλίδιο που περιέχει την κόνι. Ανακινείτε απαλά μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Αναρροφήστε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου με το ανασυσταμένο εμβόλιο στην ίδια σύριγγα και ενέστε όλη την ποσότητα. Το ανασυσταθέν εμβόλιο θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για τυχόν ξένα σωματίδια και/ή μη φυσιολογική εμφάνιση πριν από τη χορήγηση. Σε περίπτωση που παρατηρηθεί κάποιο από τα παραπάνω, απορρίψτε το εμβόλιο. Συνιστάται το ανασυσταμένο εμβόλιο εάν δεν χρησιμοποιηθεί μέσα σε 30 λεπτά.

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MSD VACCINES, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/05/323/001, EU/1/05/323/002, EU/1/05/323/003, EU/1/05/323/004, EU/1/05/323/005, EU/1/05/323/006, EU/1/05/323/007, EU/1/05/323/008, EU/1/05/323/009, EU/1/05/323/010, EU/1/05/323/011, EU/1/05/323/012, EU/1/05/323/013

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 6 Απριλίου 2006. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Δεκεμβρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

www.dyoforum.gr

4ο FORUM ΥΓΕΙΑΣ 2018

ΔΙΑΤΡΟΦΗ | ΥΓΕΙΑ | ΟΜΟΡΦΙΑ

Θεσσαλονίκη

24-25 Νοεμβρίου 2018

ΒΕΛΛΙΔΕΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΟ ΚΕΝΤΡΟ

***“Ανοίγουμε την Υγεία
στην Κοινωνία!”***

ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ

20 Επιστημονικές Εταιρείες



Γεράσιμος Κουλουμπής, Εμπορικός Διευθυντής ZITA GROUP

Τηλ.: +30 211 1001 780, Κινητό: 6942 414 786

Φαξ: +30 210 6642116, E-mail: g.kouloumpis@zita-management.com

Follow us



LinkedIn

YouTube

ULTRA-LEVURE®

Saccharomyces boulardii **CNCM I-745**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: ULTRA-LEVURE 250 mg, καψάκιο / ULTRA-LEVURE 250 mg, κόκκιν για πόσιμο εναιώρημα σε φακελάκια. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, 250, 00 mg (λυσιοποιημένα κύτταρα *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745) Έκδοχα με γνωστή δράση: ULTRA-LEVURE 250 mg, καψάκιο, Λακτόζη / ULTRA-LEVURE 250 mg, κόκκιν για πόσιμο εναιώρημα σε φακελάκια, Λακτόζη, φρουκτόζη. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Καψάκιο, σκληρό / Κόκκιν για πόσιμο εναιώρημα σε φακελάκια. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** • Προφύλαξη και θεραπεία των εκ του εντέρου ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιβιοτικών. • Συμπληρωματική αγωγή σε οξείες διάρροειες, ενήλικων και παιδιών. • Προσθήκη στη θεραπεία με vancomycin/metronidazole για την πρόληψη της επανεμφάνισης της διάρροιας που προκαλείται από το *Clostridium difficile*. • Προφύλαξη από διάρροια που έχει σχέση με τη χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως-φάσματος. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Δοσολογία – Ενήλικες:** 2-4 καψάκια/φακελάκια την ημέρα (500mg ως 1000 mg την ημέρα) – **Παιδιατρικός πληθυσμός: Παιδιά:** 1 ως 2 καψάκια/φακελάκια την ημέρα (250mg ως 500mg την ημέρα), **Τρόπος χορήγησης:** ULTRA-LEVURE 250 mg, καψάκιο. Οι καψάκιοι λαμβάνονται από το στόματος. Προκειμένου για χορήγηση σε παιδιά, οι καψάκιοι δύναται να ανοιχθούν και το περιεχόμενο να αναμειχθεί με το γάλα (μηνιμέρο) ή με την τροφή. ULTRA-LEVURE 250 mg, κόκκιν για πόσιμο εναιώρημα σε φακελάκια. Το περιεχόμενο του φακελάκιου να αδειάζεται σε μικρή ποσότητα νερού ή αναμικτωτικού με (άχαρη, να ανακατεύεται και να πίνεται. Η κόκκιν μπορεί επίσης να αναμειχθεί με τριφύλο. Το προϊόν να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση. Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Λόγω του κινδύνου αερομεταφερόμενης μόλυνσης, τα καψάκια ή οι φακελάκια δεν πρέπει να ανοίγονται στους θαλάμους των ασθενών. Το υγειονομικό προσωπικό θα πρέπει να φοράει γάντια κατά τον χειρισμό των χορηγούμενων προϊόντων, και στη συνέχεια να απορρίπτει τα γάντια και να πλένει σωστά τα χέρια του (βλ. κεφάλαιο 4.4). **4.3 Αντενδείξεις:** – Γνωστή υπερευαισθησία ένα από τα συστατικά, ασθενείς με κεντρικό φλεβικό καθετήρα (Central Venous Catheter –CVC–), αλλεργία στους ζυμομυκήτες, ειδικότερα των *Saccharomyces boulardii*, CNCM I-745, ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση ή σε αναστατοιστή λόγω του κινδύνου μυκητιασικής (βλ. κεφάλαιο 4.4). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Σε περίπτωση που η διάρροια επιμένει μετά από 2 ημέρες αγωγής ή σε περίπτωση που εμφανισθεί αίμα στα κόπρανα ή πυρετός, η θεραπεία θα πρέπει να επανολασθεί και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο να δοθεί επανυδάτωση, χορηγούμενη από τον στόματος ή παρεντερικά. Σε παιδιά ηλικίας μικρότερα των 2 ετών, συνιστάται ιατρική παρακολούθηση λόγω του κινδύνου αφυδάτωσης. Αφού σταματήσει η διάρροια, η αγωγή μπορεί να συνεχιστεί για μερικές ακόμη ημέρες. Η αγωγή δεν αντικαθιστά την ενυδάτωση, όταν αυτή είναι απαραίτητη. Η δόση της χορηγούμενης ενυδάτωσης (από το στόματος ή ενδοφλέβια) θα πρέπει να ρυθμίζεται λόγω με τη σοβαρότητα της διάρροιας και την ηλικία και την κατάσταση της υγείας του ασθενή. Το ULTRA-LEVURE 250 mg περιέχει ζωντα κύτταρα. Για το λόγο αυτό, το παρόν φάρμακο δεν πρέπει να αναμειγνύεται με πολύ ζεστά (θερμοκρασίας άνω των 50°C), παγωμένα ποτά ή τροφές (π.χ. ποτά που αποθηκεύονται στο ψυγείο, παγωτά, πολύ ζεστά γεύματα) και αλκοολούχα ποτά. • Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις μυκητιασικής [και καλλιέργειες αίματος θετικές σε στελέχη *Saccharomyces*] κυρίως σε ασθενείς με κεντρικό φλεβικό καθετήρα, σε κρίσιμη κατάσταση ή σε αναστατοιστή, που συχνά προκαλεί πυρετό. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το αποτέλεσμα υπήρξε ικανοποιητικό μετά τη διακοπή της θεραπείας με *Saccharomyces boulardii*, τη χορήγηση αντιμυκητιασικής θεραπείας και την αφαίρεση του καθετήρα, όταν ήταν απαραίτητο. Παρόσο, το αποτέλεσμα υπήρξε θανατηφόρο για ορισμένους ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση (βλ. κεφάλαιο 4.3 και 4.8). • Όπως και με όλα τα φάρμακα που παρασκευάζονται από ζωντανούς μικροοργανισμούς, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά το χειρισμό του προϊόντος υπό την παρουσία ασθενών με κεντρικό φλεβικό καθετήρα κυρίως, αλλά και με περιφερικό καθετήρα, ακόμα και χωρίς θεραπεία με *Saccharomyces boulardii*, για την αποφυγή μόλυνσης από τα χέρια ή και διάδοσης μικροοργανισμών μέσω του αέρα (βλ. κεφάλαιο 4.2). Δεν είναι δυνατό να διεξαχθούν ασφαλή δεδομένα ασφαλείας με την περικλειότητα των 250 mg στους ασθενείς που είναι πιο επιρρεπείς σε ανεπιθύμητες ενέργειες ή συστηματικές μυκητιάσεις, όπως αναστατοισμένοι ασθενείς, ασθενείς με AIDS, ασθενείς Μονόδυο εντατικής θεραπείας και ασθενείς που λαμβάνουν εντερική σίτιση στο ενδονοσοκομειακό περιβάλλον. **ULTRA-LEVURE 250 mg, καψάκιο και ULTRA-LEVURE 250 mg, κόκκιν για πόσιμο εναιώρημα σε φακελάκια:** Λόγω της παρουσίας λακτόζης, αυτό το φάρμακο αντενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν από συγγενή γαλακτοζαμία, σύνδρομο δυσαπορρόφησης γαλακτόζης-γαλακτοδής ή ανεπάρκεια λακτάσης. **ULTRA-LEVURE 250 mg, κόκκιν για πόσιμο εναιώρημα σε φακελάκια:** Λόγω της παρουσίας φρουκτόζης, αυτό το φάρμακο αντενδείκνυται σε ασθενείς με δυσανεξία στη φρουκτόζη. **Διατιμητικές Συμβουλές:** • Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν για την ανάγκη: **Επινυδάτωσης:** πίνοντας άφθονες ποσότητες αλμυρών ή γλυκών υγρών, ώστε να αντισταθμίσουν την απώλεια υγρών λόγω της διάρροιας (η μέση ημερήσια απαιτούμενη ποσότητα νερού σε έναν ενήλικα είναι 2 λίτρα). **Πρόσληψη τροφής ενώ έχουν διάρροια:** • με εξαιρεση ορισμένων τύπων τροφών και ιδιαίτερα ωμές σαλάτες, φρούτα, πράσινα λαχανικά, πικάντικα φαγητά και παγωμένες τροφές ή ποτά. • κατά προτίμηση ψιτά κρέατα και ρυζί. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Επειδή το ULTRA-LEVURE 250 mg ως προς τη φύση του είναι μύκητας, δεν πρέπει να συγχρησιμοποιείται με παρεντερικά ή από του στόματος αντιμυκητιασικά φάρμακα. **4.6 Κύηση και γαλουχία:** Κύηση: Δεν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία τερατογένεσης σε ζώα. Κλινικά, δεν έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα περιπτώσεις διαταραχών ή τοξικής δράσης. Παόσο, η παρακολούθηση των κυήσεων που εκτελείται σε αυτό το φάρμακο είναι ανεπαρκής για να αποκλείσει κάθε κίνδυνο. Ως εκ τούτου, αν και ο *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 δεν απορροφάται, ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να σταθμίζεται το αναμενόμενο όφελος σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο πριν από τη χρήση αυτού του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. **Θηλασμός:** Ο *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 δεν απορροφάται. Ελλείψει δεδομένων, είναι προτιμότερο να σταθμίζεται το όφελος σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους για το θηλάζον θρέφον πριν από τη χρήση αυτού του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το ULTRA-LEVURE® 250mg, καψάκιο και το ULTRA-LEVURE 250mg, κόκκιν για πόσιμο εναιώρημα σε φακελάκια δεν έχουν καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Οι ακόλουθες παρενέργειες μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. Η συνδυαστική εμφάνιση αυτών καθορίζεται ως ακολούθως: πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), ασυνήθιστες (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1000), πολύ σπάνιες (>1/10.000, <1/1000), υπερμεγαλοποιημένες μεμονωμένων περιπτώσεων), μη γνωστές συχνότητες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από το διαθέσιμο δεδομένο). Ενός κάθε κατηγορίας συχνότητες εμφάνισης, οι παρενέργειες παρατηρούνται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Διαταραχές του γαστρεντερικού:** Ίσχνιες, Μετεωρισμός, Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Πολύ σπάνιες: Εξάνθημα, δερματική αλλεργία, κνίδωση, κνησμός. **Διαταραχές του ανοσοποιητικού:** Πολύ σπάνιες: Αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα, εξάνθημα, λωμώξεις και Παραοισμία: Πολύ σπάνιες: Μυκητίαση σε ασθενείς με κεντρικό φλεβικό καθετήρα και ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση ή σε αναστατοιστή (βλ. κεφάλαιο 4.4). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οδούς κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον, η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος, από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων. Μεσογείων 284GR-15562 Χαλκιδίς, Αθήνα. Τηλ. + 30 21 3204380/337, Φαξ + 30 21 06549585. Ιστοσελίδα: <http://www.eof.gr>. **4.9 Υπερδοσολογία:** Δεν έχουν αναφερθεί περατικά υπερδοσολογίας. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** ULTRA-LEVURE 250 mg, καψάκιο, Λακτόζη, μαγνήσιο στεατικό, Κέλυφος καψακίου: Γελατίνη, ιταμινώ διοξείδιο (E171). **ULTRA-LEVURE 250 mg, κόκκιν για πόσιμο εναιώρημα σε φακελάκια:** Λακτόζη, φρουκτόζη, πυριτία οξείδιο, καλλοειδές άνδρου, βελανιδιά γευστή, τίλλι fruit τίλλι, τίλλι. **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιότητες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C και μακριά από υγρασία. **6.5 Όσιν και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύσηση:** ULTRA-LEVURE 250 mg, καψάκιο, Κάψακο συσκευασμένο σε γυάλινη φιάλη (τύπος III), η οποία φέρει πάνω από πολυαιθυλένιο (PPL) και 10 καψάκια. **ULTRA-LEVURE 250 mg, κόκκιν για πόσιμο εναιώρημα σε φακελάκια:** Κόκκιν για πόσιμο εναιώρημα σε φακελάκια (κατά πολυαιθυλένιο (PPE)/φύλο αλουμινίου). Καύτι των 10 φακελάκια. **6.6 Ιδιότητες προφυλάξεις απόρριψης και άλλες χειρισμούς:** Κάθε εκπαισμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές υγειονομικές σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** ΠΕΤΣΙΑΒΑΣ Α.Ε., ΑΓ. ΑΝΑΡΤΥΡΩΝ 21, 14564 Κ.ΚΗΦΙΣΙΑ, ΕΛΛΑΔΑ, Τηλέφωνο 2106202301, Φαξ 210 8077079, E-mail: npsa@petsiavas.gr. **8. ΑΡΘΡΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** ULTRA-LEVURE 250mg, καψάκιο: 2113/13-1-2010 / ULTRA-LEVURE 250mg, κόκκιν για πόσιμο εναιώρημα σε φακελάκια: 2123/13-1-2010. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** 13-1-2010. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** Φεβρουάριος 2018

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: ULTRA-LEVURE® 50 MG, καψάκιο σκληρό, **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** *SACCHAROMYCES BOULARDII* CNCM I-745 LYOPHILISED 50MG/CAP (50 mg ζωντανών κυττάρων ζύμης, λυσιοποιημένων), Έκδοχα με γνωστή δράση: Λακτόζη, Σακχαρόζη. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Καψάκιο, σκληρό. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** • Προφύλαξη και θεραπεία των εκ του εντέρου ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιβιοτικών. • Συμπληρωματική αγωγή σε οξείες διάρροειες, **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Δοσολογία – Ενήλικες και παιδιά:** 2-4 καψάκια σκληρά την ημέρα, **Τρόπος χορήγησης:** Τα καψάκια σκληρά λαμβάνονται από το στόματος. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό. Προκειμένου για χορήγηση σε παιδιά κάτω των 6 ετών, τα καψάκια σκληρά πρέπει να ανοιχθούν και το περιεχόμενο να αναμειχθεί με το γάλα (μηνιμέρο) ή με την τροφή. Τα καψάκια σκληρά μπορούν να ληφθούν είτε κατά τη διάρκεια ενός γεύματος ή οποιοδήποτε άλλου σιτημ της ημέρας. **Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος:** Λόγω του κινδύνου αερομεταφερόμενης μόλυνσης, τα καψάκια δεν πρέπει να ανοίγονται στους θαλάμους των ασθενών. Το υγειονομικό προσωπικό θα πρέπει να φοράει γάντια κατά τον χειρισμό των χορηγούμενων προϊόντων, και στη συνέχεια να απορρίπτει τα γάντια και να πλένει σωστά τα χέρια του (βλ. κεφάλαιο 4.4). **4.3 Αντενδείξεις:** Γνωστή υπερευαισθησία σε ένα από τα συστατικά, αλλεργία στους ζυμομυκήτες, ειδικότερα των *Saccharomyces boulardii*, CNCM I-745, ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση ή σε αναστατοιστή λόγω του κινδύνου μυκητιασικής (βλ. κεφάλαιο 4.4). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Σε περίπτωση που η διάρροια επιμένει μετά από 2 ημέρες αγωγής, ή εάν εμφανισθεί αίμα στα κόπρανα ή πυρετός, θα πρέπει να επανεξεταστεί η θεραπεία του ασθενούς και να ληφθεί υπόψη η ανάγκη για επανυδάτωση με από του στόματος ή ενδοφλέβια διάλυμα. • Σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, συνιστάται ιατρική συμβουλή. Αφού σταματήσει η διάρροια, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί για μερικές ημέρες. Η θεραπεία δεν υποκαθιστά την επανυδάτωση όταν αυτή είναι απαραίτητη. Η δόση της επανυδάτωσης και η οδός χορήγησης της (από του στόματος ή ενδοφλέβια) θα πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με τη σοβαρότητα της διάρροιας και την ηλικία και την κατάσταση της υγείας του ασθενή. • Το ULTRA-LEVURE 50 mg περιέχει ζωντα κύτταρα. Για το λόγο αυτό, το παρόν φάρμακο δεν πρέπει να αναμειγνύεται με πολύ ζεστά (θερμοκρασίας άνω των 50°C), παγωμένα ποτά ή τροφές (π.χ. ποτά που αποθηκεύονται στο ψυγείο, παγωτά, πολύ ζεστά γεύματα) και αλκοολούχα ποτά. • Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις μυκητιασικής [και καλλιέργειες αίματος θετικές σε στελέχη *Saccharomyces*] κυρίως σε ασθενείς με κεντρικό φλεβικό καθετήρα, σε κρίσιμη κατάσταση ή σε αναστατοιστή, που συχνά προκαλεί πυρετό. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το αποτέλεσμα υπήρξε ικανοποιητικό μετά τη διακοπή της θεραπείας με *Saccharomyces boulardii*, τη χορήγηση αντιμυκητιασικής θεραπείας και την αφαίρεση του καθετήρα, όταν ήταν απαραίτητο. Παόσο, το αποτέλεσμα υπήρξε θανατηφόρο για ορισμένους ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση (βλ. κεφάλαιο 4.3 και 4.8). • Όπως και με όλα τα φάρμακα που παρασκευάζονται από ζωντανούς μικροοργανισμούς, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά το χειρισμό του προϊόντος υπό την παρουσία ασθενών με κεντρικό φλεβικό καθετήρα κυρίως, αλλά και με περιφερικό καθετήρα, ακόμα και χωρίς θεραπεία με *Saccharomyces boulardii*, για την αποφυγή μόλυνσης από τα χέρια ή και διάδοσης μικροοργανισμών μέσω του αέρα (βλ. κεφάλαιο 4.2). • Λόγω της ύπαρξης σακχαρόζης ως έκδοχα, το φάρμακο αυτό αντενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν από δυσανεξία στην φρουκτόζη, σύνδρομο κακής απορρόφησης της γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σακχαρώσης –ισομυλάσης. • Λόγω της ύπαρξης λακτόζης, το φάρμακο αυτό αντενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν από συγγενή γαλακτοζαμία/σύνδρομο δυσαπορρόφησης γαλακτόζης – γαλακτοδής ή ανεπάρκεια λακτάσης. • Δεν είναι δυνατό να διεξαχθούν αξιόπιστα δεδομένα ασφαλείας με την περικλειότητα των 50 mg ULTRA-LEVURE στους ασθενείς που είναι πιο επιρρεπείς σε ανεπιθύμητες ενέργειες ή συστηματικές μυκητιάσεις, όπως αναστατοισμένοι ασθενείς, ασθενείς με AIDS ασθενείς μονόδυο εντατικής θεραπείας και ασθενείς που λαμβάνουν εντερική σίτιση στο ενδονοσοκομειακό περιβάλλον. **Διατιμητικές Συμβουλές:** • Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν για την ανάγκη: **Επινυδάτωσης:** πίνοντας άφθονες ποσότητες αλμυρών ή γλυκών υγρών, ώστε να αντισταθμίσουν την απώλεια υγρών λόγω της διάρροιας (η μέση ημερήσια απαιτούμενη ποσότητα νερού σε έναν ενήλικα είναι 2 λίτρα). **Πρόσληψη τροφής ενώ έχουν διάρροια:** • με εξαιρεση ορισμένων τύπων τροφών και ιδιαίτερα ωμές σαλάτες, φρούτα, πράσινα λαχανικά, πικάντικα φαγητά και παγωμένες τροφές ή ποτά. • κατά προτίμηση ψιτά κρέατα και ρυζί. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Επειδή το ULTRA-LEVURE 50 mg ως προς τη φύση του είναι μύκητας, δεν πρέπει να συγχρησιμοποιείται με παρεντερικά ή από του στόματος αντιμυκητιασικά φάρμακα. **4.6 Κύηση και γαλουχία:** Κύηση: Δεν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία τερατογένεσης σε ζώα. Κλινικά, δεν έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα περιπτώσεις διαταραχών ή τοξικής δράσης. Παόσο, η παρακολούθηση των κυήσεων που εκτελείται σε αυτό το φάρμακο είναι ανεπαρκής για να αποκλείσει κάθε κίνδυνο. Ως εκ τούτου, αν και ο *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 δεν απορροφάται, ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να σταθμίζεται το αναμενόμενο όφελος σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο πριν από τη χρήση αυτού του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. **Θηλασμός:** Ο *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 δεν απορροφάται. Ελλείψει δεδομένων, είναι προτιμότερο να σταθμίζεται το όφελος σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους για το θηλάζον θρέφον πριν από τη χρήση αυτού του φαρμάκου κατά τη διάρκεια του θηλασμού. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το ULTRA-LEVURE® 50mg, καψάκιο, σκληρό δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Οι ακόλουθες παρενέργειες μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. Η συνδυαστική εμφάνιση αυτών καθορίζεται ως ακολούθως: πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), ασυνήθιστες (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1000), πολύ σπάνιες (>1/10.000, <1/1000), υπερμεγαλοποιημένες μεμονωμένων περιπτώσεων), μη γνωστές συχνότητες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από το διαθέσιμο δεδομένο). Ενός κάθε κατηγορίας συχνότητες εμφάνισης, οι παρενέργειες παρατηρούνται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Διαταραχές του γαστρεντερικού:** Ίσχνιες, Μετεωρισμός, Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Πολύ σπάνιες: Εξάνθημα, δερματική αλλεργία, κνίδωση, κνησμός. **Διαταραχές του ανοσοποιητικού:** Πολύ σπάνιες: Αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα, εξάνθημα, λωμώξεις και Παραοισμία: Πολύ σπάνιες: Μυκητίαση σε ασθενείς με κεντρικό φλεβικό καθετήρα και ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση ή σε αναστατοιστή (βλ. κεφάλαιο 4.4). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οδούς κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον, η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος, από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων. Μεσογείων 284GR-15562 Χαλκιδίς, Αθήνα. Τηλ. + 30 21 3204380/337, Φαξ + 30 21 06549585. Ιστοσελίδα: <http://www.eof.gr>. **4.9 Υπερδοσολογία:** Τα *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 δεν απορροφάται, δεν αναστέλλουν υπερδοσολογία, δεν απαιτούνται ειδικά μέτρα. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Magnesium stearate, Sucrose, Lactose Monohydrate, Καψάκιο, σκληρό. Titanium dioxide, Gelatine, Water purified (H2O), αντιμυκητικό S02, περιεχόμενο λιγότερο από 1 στα 1000. **6.2 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.3 Ιδιότητες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C και μακριά από υγρασία. **6.4 Ιδιότητες προφυλάξεις απόρριψης <και άλλες χειρισμούς:** Κάθε εκπαισμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές υγειονομικές σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** ΠΕΤΣΙΑΒΑΣ Α.Ε., ΑΓ. ΑΝΑΡΤΥΡΩΝ 21, 14564 Κ.ΚΗΦΙΣΙΑ, ΕΛΛΑΔΑ, Τηλέφωνο 2106202301, Φαξ 210 8077079, E-mail: npsa@petsiavas.gr. **8. ΑΡΘΡΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 4617/19-6-2013. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: (30-10-1968) Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: (19-6-2013). **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** Μάρτιος 2018

Λιανικές Τιμές σύμφωνα με ΔΤ 08/2018

- ULTRA-LEVURE 250 MG/CAP BT x 10 SACHETS: **3.28€**
- ULTRA-LEVURE 250MG/SACHET BTx10 SACHETS: **3.34€**
- ULTRA-LEVURE 50 MG/CAP BT x 20 CAPS: **2.55€**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΓΡΥΠΠΗΝΣΗ: 210 6202357

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



Αγ. Αναργύρων 21, 145 64 Κ. Κηφισιά
Τηλ.: 210 6202 301 / Fax: 210 8077 079
e-mail: npsa@petsiavas.gr



www.petsiavas.gr / www.sboulardii.com

ULTRA-LEVURE®

Saccharomyces boulardii **CNCM I-745**



Ο φυσικός σύμμαχος
της αντιβίωσης



Συνιστάται βάσει
κατευθυντήριων
οδηγιών WGO
και ESPGHAN στην
πρόληψη & θεραπεία
της διάρροιας



Το ULTRA-LEVURE® συμπεριλαμβάνεται στην ηλεκτρονική συνταγογράφηση και αποζημιώνεται στον ίδιο κωδικό διάγνωσης ICD-10 με το αντιβιοτικό σκεύασμα της επιλογής σας. Στα σχόλια της συνταγής να αναγράφεται: **"Προφύλαξη και θεραπεία των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιβιοτικών."**

Αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε περισσότερες από **100 κλινικές μελέτες** και **11 Μετα-αναλύσεις** στην πρόληψη και θεραπεία της διάρροιας

*Source: IMS 2017 data excluding Venezuela.

20
18

ΤΟΜΟΣ 68,
ΤΕΥΧΟΣ 1,
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ,
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ,
ΜΑΡΤΙΟΣ

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

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

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

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

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΝ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΜΕΛΗ

Γεώργιος Π. Χρούσος

Μαρία Θεοδωρίδου

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

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

ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΤΟΥ «ΔΕΛΤΙΟΥ Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝ. ΑΘΗΝΩΝ»

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

ΙΔΡΥΤΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΧΩΡΕΜΗΣ

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

PUBLISHED BY:



ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

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

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

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

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

Annales

Clinicae Paediatricae

Universitatis Atheniensis

THREEMONTHLY NATIONAL CERTIFIED SCIENTIFIC JOURNAL
GREEK OFFICIAL JOURNAL 19/16 - 1 - 1985, "AGHIA 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 Tzortzatou - 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

51η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

14-15 Απριλίου 2018
Αίθουσα Κολλεγίου Αθηνών

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

20
18

ΤΟΜΟΣ 68,
ΤΕΥΧΟΣ 1,
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ,
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ,
ΜΑΡΤΙΟΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε παιδί	4
Σύνδρομο Υαλινοποιούμενης Ινωμάτωσης	10

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ

Περιβάλλον και ενδοκρινοπάθειες	17
Περιβάλλον και Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές	23
Περιβάλλον, αλλεργία και άσθμα	30

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ I

Νευροδερματικά νοσήματα και ογκολογική προσέγγιση	37
Υπουργική απόφαση σχετικά με την έγγραφη συναίνεση της μητέρας για χορήγηση υποκαταστάτων μητρικού γάλακτος στα νεογνά εντός των νοσοκομείων και μαιευτηρίων	53
Ανίχνευση ενδοκρινολογικών προβλημάτων: Ο σημαντικός ρόλος του παιδιάτρου	57
Υπολιπιδαιμία στην παιδική ηλικία. Είναι επικίνδυνη;	66

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ II

Δυσφορία του φύλου	77
Θετικό-αρνητικό stress και παιδικός καρκίνος	84
Νευροπροστασία του νεογνικού εγκεφάλου	89
Οι ενδομήτριες απαρχές του αυτισμού	96

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ III

Νεότερα από το χώρο των εμβολίων	106
Λοιμώξεις από κατοικίδια ζώα στα παιδιά	119
Τι διδαχτήκαμε από την επιδημική έξαρση της ιλαράς	128

Annales

Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

CONTENTS

WELCOME ADDRESS

CASES OF THE CLINIC

Child with arterial ischemic stroke	4
Hyaline Fibromatosis Syndrome	10

ROUND TABLE

The impact of the environment on the endocrine system	17
Environment and neurodevelopmental disorders	23
Allergies and asthma due to environmental influence	30

CURRENT ISSUES I

Oncological approach of Neurocutaneous Disorders	37
The Ministerial Decision on the required "Written Consent of the Mother" in order to give Breast Milk Substitutes (formula) to infants in the hospitals and maternity hospitals	53
Early Detection of Endocrine Problems: The important role of the pediatrician	57
Hypolipidemia of childhood. Is it dangerous	66

CURRENT ISSUES II

Gender dysphoria: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline	77
Positive and negative role of stress for cancer in childhood	84
Neuroprotection of the neonatal brain	89
Intrauterine Origins of Autism	96

CURRENT ISSUES III

Update on pediatric immunization	106
Pet related infections in children	119
Measles outbreak: lessons learned	128



α' παιδιατρική κλινική
πανεπιστημίου αθηνών

Διευθυντής: καθηγητής Γ. Χρούσος

51η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

14-15 Απριλίου 2018 • Αίθουσα Κολλεγίου Αθηνών

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Σάββατο 14 Απριλίου 2018

ΠΡΩΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 16:00 - 16:15 Χαιρετισμός
Καθηγητής Γεώργιος Χρούσος
- 16.15 - 17.15 Παρουσίαση κλινικών περιστατικών
Συντονισμός: *Ε. Ορφανού, Θ. Πετροπούλου*
- 17.15 - 17.45 Προεδρείο: *Χ. Μπακούλα, Μ. Θεοδωρίδου*
Οι κirkάδιοι ρυθμοί στη ζωή μας
Γ. Χρούσος

ΔΕΥΤΕΡΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 17.45 - 18.45 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ
Περιβάλλον και Υγεία του Παιδιού
Προεδρείο: *Γ. Χρούσος, Χρ. Κανακά - Gantenbein*
- Περιβάλλον και ενδοκρινοπάθειες
Χρ. Κανακά - Gantenbein
 - Περιβάλλον και νευροαναπτυξιακές διαταραχές
Π. Περβανίδου
 - Περιβάλλον και αλλεργία / άσθμα
Α. Σαλαβούρα
- 18.45 - 19.15 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ
- 19.15 - 19.45 Προεδρείο: *Γ. Χρούσος, Ε. Χαρμανδάρη*
Κλιματική αλλαγή και ευάλωτοι πληθυσμοί
Ομιλητής: *Χ. Ζερεφός*

ΤΡΙΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 19.45 - 20.15 Προεδρείο: *Γ. Χρούσος, Ελ. Ρώμα*
Παρουσίαση περίληψης των νεότερων δεδομένων
για τη βρεφική διατροφή
Α. Παπαδοπούλου
- 20.15 - 20.45 Απονομή τιμητικών διακρίσεων
Παρουσίαση τιμώμενων προσώπων: *Α. Αλεξόπουλος, Α. Καδίτης*
- 20:45 - 21:00 ΑΠΟΝΟΜΗ ΤΙΤΛΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΩΝ
- 21:00 - 21:45 ΧΟΡΩΔΙΑ



α' παιδιατρική κλινική
πανεπιστημίου αθηνών

Διευθυντής: καθηγητής Γ. Χρούσος

51η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

14-15 Απριλίου 2018 • Αίθουσα Κολλεγίου Αθηνών

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Κυριακή 15 Απριλίου 2018

ΤΕΤΑΡΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

09.15 - 10.45 Επίκαιρα θέματα I

Συντονιστές: **Α. Καττάμης, Ε. Λυκοπούλου**

- Νευροδερματικά νοσήματα και ογκολογική προσέγγιση
Κ. Ρόκα
- Υπουργική απόφαση σχετικά με την έγγραφη συναίνεση για χορήγηση υποκατάστατων μητρικού γάλατος
Μ. Α. Μαλλιάρου
- Ανίχνευση ενδοκρινολογικών προβλημάτων: ο σημαντικός ρόλος του Παιδιάτρου
Α. Βουτετάκης
- Υπολιπιδαιμία σε παιδιά και εφήβους. Είναι ανησυχητική;
Ε. Δρογκάρη

10.45 - 11.15 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

ΠΕΜΠΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

11.15 - 13.00 Επίκαιρα θέματα II

Συντονιστές: **Δ. Αναγνωστόπουλος, Φ. Μπακοπούλου**

- Δυσφορία του φύλου
Ε. Χαρμανδάρη
- Θετικό-αρνητικό stress και παιδικός καρκίνος
Μ. Μοσχόβη
- Νευροπροστασία του νεογνικού εγκεφάλου
Σ. Σιαχανίδου
- Οι ενδομήτριες απαρχές του αυτισμού
Δ. Μπριάντα

ΕΚΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

13.00 - 14.30 Επίκαιρα θέματα III

Συντονιστές: **Μ. Θεοδωρίδου, Β. Συριοπούλου**

- Νεότερα από το χώρο των εμβολίων
Α. Μίχος
- Λοιμώξεις από κατοικίδια ζώα στα παιδιά
Ε. Μπότσα
- Τι διδαχθήκαμε από την επιδημική έξαρση της ιλαράς;
Α. Λουρίδα

14.30

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΛΗΞΗ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

51η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ**Χαιρετισμός**

Η Α' Παιδιατρική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, που εδράζεται στο Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», ιδρύθηκε το 1856 και είναι η αρχαιότερη και μεγαλύτερη Παιδιατρική Κλινική της Ελλάδας και μία εκ των αρχαιοτέρων της Ευρώπης. Η Κλινική πάντα πρωτοστατούσε στην εκπαίδευση Παιδιάτρων και στην αντιμετώπιση των πλέον δύσκολων παιδιατρικών περιστατικών της χώρας, και ανέπτυξε το πρώτο παιδιατρικό ερευνητικό εργαστήριο που αργότερα ονομάστηκε Χωρέμιο Ερευνητικό Εργαστήριο. Το 1967 μάλιστα, καθιέρωσε την Ετήσια «Θεραπευτική Ενημέρωση» με στόχο τη συνεχή ενημέρωση και εκπαίδευση όλων των Παιδιάτρων μας. Είναι παράδοση, η Θεραπευτική Ενημέρωση να λαμβάνει χώρα το Σαββατοκύριακο του Θωμά, αμέσως μετά τις εορταστικές ημέρες του Πάσχα.

Σε αυτή την εκδήλωση, καλώ όλους τους Παιδιάτρους μας, παλιούς και νέους, τους ειδικευόμενους της Κλινικής μας και όλων των Παιδιατρικών Κλινικών της χώρας, αλλά και όλους τους ιδιώτες Παιδιάτρους, να λάβουν μέρος, ώστε να μοιραστούμε τη χαρά της συνάντησης και της απόκτησης νέας γνώσης. Τιμούμε τους παλιούς Δασκάλους της Παιδιατρικής και αποστέινουμε φόρο τιμής στον κάθε Παιδιάτρο που πασχίζει για την ψυχική και σωματική ευεξία κάθε παιδιού, σε κάθε άκρη της χώρας! Ιδιαίτερη πρόσκληση απευθύνω στους Νέους Παιδιάτρους και τους άλλους επαγγελματίες υγείας που φροντίζουν παιδιά και εφήβους για τη συνέχιση της παροχής ποιοτικής φροντίδας σε κάθε άρρωστο παιδί ή έφηβο και την οικογένειά του.

Φέτος, προσθέσαμε ένα συμπόσιο και των τριών Παιδιατρικών Κλινικών του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, σε θέματα διατροφής του βρέφους, το πρωί του Σαββάτου πριν την έναρξη της Θεραπευτικής Ενημέρωσης. Τα θέματα της φετινής 51^{ης} Ετήσιας Θεραπευτικής Ενημέρωσης που θα συζητηθούν είναι επίκαιρα, σημαντικά και αφιερωμένα στη συνεχή ενημέρωση κάθε Παιδιάτρου.

Με ιδιαίτερη χαρά,

Γεώργιος Π. Χρούσος

Καθηγητής Παιδιατρικής και Ενδοκρινολογίας
Διευθυντής, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή
Έδρα UNESCO Εφηβικής Υγείας και Ιατρικής
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ,
ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΒΡΕΦΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΠΩΤΕΡΗ ΥΓΕΙΑ ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΕΡΕΩΝ ΤΡΟΦΩΝ

Μονάδα Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής, Α΄ Παιδιατρική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», www.gastroped.gr

Υπό την Αιγίδα του Κολλεγίου Ελλήνων Παιδιάτρων,
Της Έδρας UNESCO Εφηβικής Υγείας και Ιατρικής του ΕΚΠΑ
Της Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής

Κολλέγιο Αθηνών, Σάββατο 14 Απριλίου 2018, 10.30 - 14.30

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΥΜΠΟΣΙΟΥ

- 10.30 Έναρξη**
κ. Αλεξάνδρα Παπαδοπούλου Υπεύθυνη Μονάδας Γαστ/ας, Ηπατολογίας και Διατροφής Α΄ Παιδ/κής Κλινικής Παν/ου Αθηνών, Υπεύθυνη Εκπαίδευσης της Επιτροπής Γαστρεντερολογίας της ESPGHAN (2011-2017), Μέλος της Εθνικής Επιτροπής Διατροφικής Πολιτικής του Υπουργείου Υγείας
- 10.30 - 10.45 Χαιρετισμοί**
- Καθηγητής κ. Γεώργιος Χρούσος, Διευθυντής Α΄ Παιδ/κής Κλινικής Παν/ου Αθηνών, Πρόεδρος Εθνικής Επιτροπής Μητρικού Θηλασμού του Υπουργείου Υγείας
- κ. Γιάννης Μπασκόζος, Γενικός Γραμματέας Δημόσιας Υγείας του Υπουργείου Υγείας
- 10.45 - 11.45 Μεταβολικός και μικροβιακός προγραμματισμός για την πρόληψη νοσημάτων των αναπτυγμένων χωρών**
Προεδρείο: *Ελευθερία Ρώμα, Αγγαΐα Ζέλλου*
- 10.45 - 11.15 Μεταβολικός και μικροβιακός προγραμματισμός για την πρόληψη της παχυσαρκίας**
Αλεξάνδρα Παπαδοπούλου
- 11.15 - 11.45 Μεταβολικός και μικροβιακός προγραμματισμός για την πρόληψη της αλλεργίας**
Βασιλική Ξεπαπαδόκη, Νικόλαος Παπαδόπουλος
- 11.45 - 12.45 Παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολικό και μικροβιακό προγραμματισμό: τι συμβαίνει στην Ευρώπη και τι στην Ελλάδα;**
Προεδρείο: *Θωμάς Καραγκιόζογλου, Παναγιώτα Καφρίτσα*
- 11.45 - 12.15 Η Ελλάδα πρωταθλήτρια στις καισαρικές τομές, στην κατανάλωση αντιβιοτικών και έτοιμων βρεφικών τροφών: τι δεν πάει καλά;**
Θωμάς Καραγκιόζογλου
- 12.15 - 12.45 Μητρικός θηλασμός ως μέτρο δημόσιας υγείας**
Δώρα Σταύρου, Ιωάννα Αντωνιάδου - Κουμάτου
- 12.45 - 14.15 Διεθνής διάλογος για την Εισαγωγή Στερεών Τροφών: Κατευθυντήριες Οδηγίες για το χρόνο και τρόπο εισαγωγής των τροφών, τις νέες μεθόδους σίτισης, τις ανάγκες των βρεφών που ζουν στην Ευρώπη σε μακρο - και μικροθρεπτικά στοιχεία και άλλα σημαντικά θέματα που άπτονται της Βρεφικής Διατροφής**
Συντονίστρια: *Αλεξάνδρα Παπαδοπούλου*
Σχολιαστές: *Καθηγητές Γ. Χρούσος, Μ. Τσολιά, Β. Παπαευαγγέλου, Κ. Τσίγκος*
Ομιλητές: • Καθηγήτρια κ. Mary Fewtrell, Πρόεδρος της Επιτροπής Διατροφής της ESPGHAN, 1^η συγγραφέας των Κατευθυντήριων Οδηγιών της ESPGHAN (2017) για την Εισαγωγή Συμπληρωματικής Διατροφής
• Καθηγητής κ. Kim Michaelsen, 1^{ος} συγγραφέας των Κατευθυντήριων Οδηγιών του Ευρωπαϊκού Γραφείου του Π.Ο.Υ. για τη Βρεφική Διατροφή (μέσω skype)
• Καθηγητής κ. Κωσταντίνος Τσίγκος, Πρόεδρος της Ομάδας Εργασίας του Υπουργείου Υγείας για την Επικαιροποίηση του Εθνικού Οδηγού για την Εισαγωγή Στερεών Τροφών
- Παραδείγματα διατροφικών για υγιή βρέφη με βάση τις Κατευθυντήριες Οδηγίες**
Χριστίνα Κατσαγώνη - Ράνια Ζέρβα
- 14.15 - 14.30 Συμπεράσματα**
- 14.30 - 15.30 Ελαφρύ γεύμα**



α' παιδιατρική κλινική
πανεπιστημίου αθηνών

51η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

14-15 Απριλίου 2018 ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΕΑΤΡΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Συντονιστές:

Ε. Ορφανού-Θ. Πετροπούλου

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε παιδί

Παναγιώτα Παρασκευοπούλου και Ειρήνη Ορφανού

4

Σύνδρομο Υαλινοποιούμενης Ινωμάτωσης

Νικόλας Χρ. Νικολαΐδης, Roser Pons, Καλλιόπη Στεφανάκη,

Ελισάβετ Γεωργιάδου και Αθηνά Ξαϊδάρα

10

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε παιδί

Παναγιώτα Παρασκευοπούλου, Ειρήνη Ορφανού

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στα παιδιά είναι σπάνιο. Η κλινική εικόνα και οι παράγοντες κινδύνου διαφέρουν από των ενηλίκων και για το λόγο αυτόν θεωρείται ανεξάρτητη νοσολογική οντότητα. Η νευροαπεικόνιση είναι η εξέταση- κλειδί για τη

διάγνωση. Η οξεία αντιμετώπιση και η πρόληψη βασίζονται σε μελέτες από ενήλικες. Περιγράφεται η περίπτωση αγοριού 8 ετών με υποτροπιάζοντα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, οφειλόμενα σε διαχωρισμό της δεξιάς σπονδυλικής αρτηρίας.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Εγκεφαλικό επεισόδιο, παιδί, ισχαιμία, αρτηριοπάθεια, αντιμετώπιση, αναστρέψιμη αγγειοσύσπαση

Εισαγωγή

Ως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) ορίζεται η αιφνίδια απώλεια της εγκεφαλικής λειτουργίας, λόγω μειωμένης εγκεφαλικής αιματικής ροής.^{1,2} Εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες, αλλά τα αίτια, η κλινική εικόνα, η παθοφυσιολογία και η πρόγνωση ποικίλλουν. Το παιδιατρικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο συχνά υποδιαγιγνώσκεται, αν και αποτελεί αίτια μακροχρόνιας νοσηρότητας και υψηλού οικονομικού κόστους τόσο για την οικογένεια όσο και για την κοινωνία. Η υπολογιζόμενη επίπτωση είναι 1-6 παιδιά/ 100.000/έτος. Η επίπτωση του περιγεννητικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (μέχρι 28 ημέρες μετά τη γέννηση) είναι ακόμη υψηλότερη. Διαφέρει από το παιδιατρικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο τόσο κλινικά όσο και παθοφυσιολογικά και προβάλλει με μη ειδικά γενικευμένα σημεία, όπως άπνοια, υποτονία, πτωχή σίτιση, σπασμούς και ευερεθιστότητα. Αντιθέτως, στα παιδιά η εστιακή νευρολογική συμπτωματολογία, όπως η ημι-

πληγία, είναι το συχνότερο κλινικό σύμπτωμα. Η αρτηρία που προσβάλλεται συνήθως είναι η μέση εγκεφαλική. Η νευροαπεικόνιση και ιδιαίτερα η μαγνητική αγγειογραφία αποτελεί την εξέταση- κλειδί για τη διάγνωση. Οι θεραπευτικές οδηγίες τόσο για την οξεία αντιμετώπιση όσο και για την πρόληψη προέρχονται κυρίως από μελέτες που αφορούν τους ενήλικες.^{3,4}

Περιγραφή περίπτωσης

Αγόρι 8 ετών προσκομίστηκε στην κλινική μας λόγω αναφερόμενης ζάλης, κεφαλαλγίας, ραιβόκρανου αριστερά, δυσαρθρίας και διπλωπίας.

Πρόκειται για παιδί δίδυμης κύησης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση. Γεννήθηκε με καισαρική τομή. Η περιγεννητική περίοδος ήταν ομαλή, είχε φυσιολογική ψυχοκινητική εξέλιξη και είχε εμβολιαστεί πλήρως σύμφωνα με το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού.

Από το οικογενειακό ιστορικό αναφέρθηκε οξύ έμ-

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Παναγιώτα Παρασκευοπούλου

E-mail: panagiota.eid@gmail.com

Πίνακας 1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Αρτηριοπάθειες	Παροδική εγκεφαλική αρτηριοπάθεια, πρωτοπαθής αγγειίτιδα του ΚΝΣ, ινομυώδης δυσπλασία, αρτηριακός διαχωρισμός, νόσος Μογαστογα
Αγγειίτιδα	Μηνιγγίτιδα, οζώδης πολυαρτηρίτιδα, αρτηρίτιδα Takayasu
Αιματολογικές διαταραχές και διαταραχές πήκτικότητας	Δρεπανοκυτταρική αναιμία, ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, S, λευχαιμία
Μεταβολικά νοσήματα	Σύνδρομο MELAS, ομοκυστινουρία, νόσος Fabry, διαταραχές μεταβολισμού της ουρίας
Καρδιακά νοσήματα	Στένωση αορτής, μιτροειδούς, ενδοκαρδίτιδα, προσθετική βαλβίδα, νόσος Kawasaki
Τραύμα	

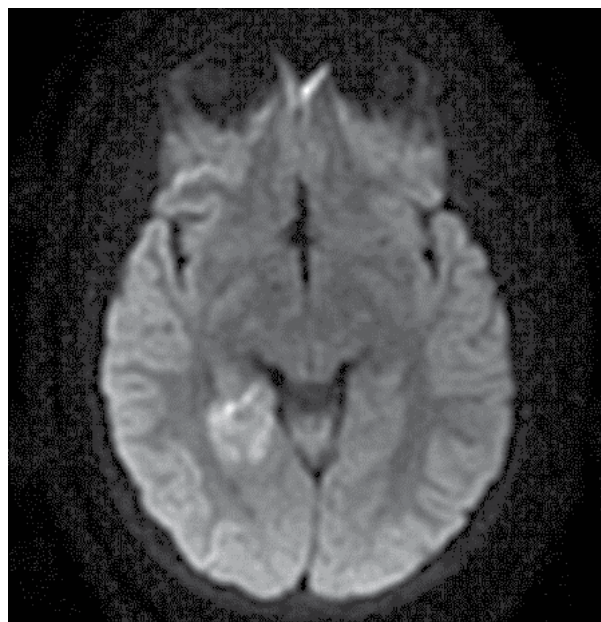
φραγμα του μυοκαρδίου του πατέρα, σε ηλικία 40 ετών, που αντιμετωπίστηκε με αγγειοπλαστική.

Η παρούσα νόσος αρχίζει κατά τη διάρκεια παιχνιδιού με μπάλα στη θάλασσα. Αναφέρεται έναρξη ζάλης και διπλωπίας μετά από απότομη κίνηση της κεφαλής προς τα πίσω. Ο ασθενής παρέμεινε στην παραλία για περίπου 2 ώρες και κατόπιν εμφάνισε ραιβόκρανο αριστερά, υπνηλία και σταδιακά επιδεινούμενη ληθαργικότητα, οπότε μεταφέρθηκε στο νοσοκομείο. Αναφέρεται τραυματισμός της κεφαλής με μπάλα ποδοσφαίρου 3 ημέρες προ του επεισοδίου.

Από την αντικειμενική εξέταση εμφάνιζε ανισοκορία, πτώση γωνίας στόματος, σημείο Babinski, ραιβόκρανο και μειωμένη μυϊκή ισχύ αριστερά, καθώς και ήπια δυσαρθρία. Η υπόλοιπη αντικειμενική εξέταση δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα.

Στην επείγουσα CT εγκεφάλου διαπιστώθηκε υπόπυκνη περιοχή στη μεσότητα του δεξιού κροταφικού λοβού. Ακολούθησε MRI εγκεφάλου, η οποία ανέδειξε φλοιούποφλοιώδεις αλλοιώσεις κροταφικά και κροταφοϊνιακά του δεξιού ημισφαιρίου με χαρακτηριστικές ισχαιμικών αλλοιώσεων στο χώρο κατανομής της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας (**Εικόνα 1**). Η μαγνητική αγγειογραφία εγκεφάλου-τραχήλου δεν ανέδειξε παθολογία των κοινών και έσω καρωτίδων ούτε των σπονδυλικών και της βασικής αρτηρίας. Απεικονίστηκε βραχεία η πορεία της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας με απότομη διακοπή αυτής. Βάσει των ανωτέρω απεικονιστικών ευρημάτων ετέθη η διάγνωση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Έγινε εκτεταμένος εργαστηριακός έλεγχος προς διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση



Εικόνα 1: Φλοιούποφλοιώδεις αλλοιώσεις κροταφικά και κροταφοϊνιακά του δεξιού ημισφαιρίου με χαρακτηριστικές ισχαιμικών αλλοιώσεων, στο χώρο κατανομής της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας

του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου στα παιδιά (**Πίνακας 1**).

Ο εργαστηριακός έλεγχος για λοίμωξη ήταν αρνητικός (CRP<1mg/L, TKE=5mm/h), το ίδιο και ο ορολογικός έλεγχος για EBV, CMV, μυκόπλασμα. Ο έλεγχος αιμόστασης (PT: 13 sec, APTT: 27,2 sec, D-Dimers: 0,2 μg/ml, ινωδογόνο: 258 mg%) και ο εκτεταμένος έλεγχος θρομβοφιλίας (αντιθρομβίνη III: 106%, Πρωτεΐνη C: 88%, Πρωτεΐνη S: 94%,

Factor V Leiden, MTHFR (C677T), FACTOR II (G20210A)] δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα. Ο έλεγχος για αυτοάνοσα νοσήματα με ANA, a-DNA, p-ANCA, c-ANCA, β2 GPI ήταν αρνητικός. Η λεπτομερής καρδιολογική εξέταση δεν ανέδειξε κάποια παθολογία. Το triplex καρωτίδων και σπονδυλικών αρτηριών ήταν φυσιολογικό.

Ο ασθενής τέθηκε άμεσα σε αγωγή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (HXMΒ), σε δόση 175IU/kg και ενυδάτωση, ενώ εμφάνισε πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων του ήδη από το πρώτο 24ωρο. Το επεισόδιο θεωρήθηκε παροδικό ισχαιμικό και αποφασίστηκε έξι ημέρες μετά η διακοπή της ηπαρίνης και η έξοδος του παιδιού με οδηγίες για ανάπαυση, καλή ενυδάτωση, αποφυγή έκθεσης στον ήλιο και λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος (3mg/kg), μέχρι την επόμενη MRI εγκεφάλου.

Ένα 24ωρο μετά την έξοδό του και επτά ημέρες μετά το πρώτο επεισόδιο, ο ασθενής, ενώ έπαιζε ποδόσφαιρο, εμφάνισε αιμωδίες δεξιά, αστάθεια και αταξία.

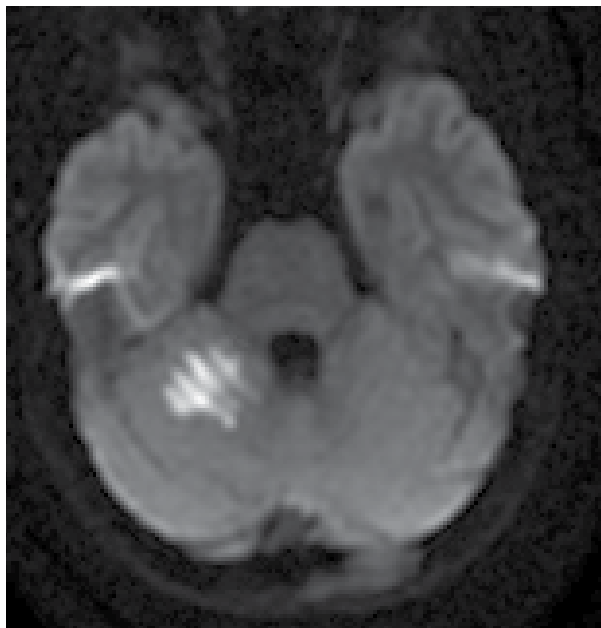
Από την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε δυσδιαδοχοκινησία δεξιά, παθολογικές δοκιμασίες Romberg και μύτη-δάχτυλο δεξιά, ως επί παρεγκεφαλιδικής συνδρομής. Πραγματοποιήθηκε MRI εγκεφάλου, στην οποία διαπιστώθηκε νέο εύρημα, η παρουσία φλοιώδους αλλοίωσης στο ανώτερο πρόσθιο τμήμα του δεξιού παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου με χαρακτηριστικές πρόσφατης εγκατάστασης ισχαιμικού εμφράκτου της οπίσθιας κυκλοφορίας, στο χώρο κατανομής της άνω παρεγκεφαλιδικής αρτηρίας (**Εικόνα 2**). Λόγω της συμμετοχής και δεύτερης εγκεφαλικής αρτηρίας, στη διαφορική διάγνωση προσετέθη το ενδεχόμενο αγγειίτιδας.

Παρότι το ENY από την οσφουονωτιαία παρακέντηση ήταν αρνητικό για φλεγμονή, στον ασθενή χορηγήθηκαν 4 ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης (30mg/kg) ενδοφλέβια και ακολούθησε η συστηματική χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης από το στόμα ως επί αγγειίτιδος, ενώ έγινε εκ νέου έναρξη αγωγής με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.

Δέκα ημέρες μετά το δεύτερο επεισόδιο και ενώ βρισκόταν υπό κορτιζόνη και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους εμφάνισε εμέτους, έντονη κεφαλαλγία, εμβόες ώπων και νυσταγμό αριστερά. Εμφάνισε δηλαδή εκ νέου παρεγκεφαλιδική συνδρομή. Η MRI εγκεφάλου ανέδειξε επέκταση των προϋπαρχουσών αλλοιώσεων.

Ακολούθησε ψηφιακή αγγειογραφία, που ανέδειξε τα παρακάτω:

1. Μικρή ανευρυσματική διάταση στην εξωκράνια μοίρα



Εικόνα 2: Φλοιώδης αλλοίωση στο ανώτερο πρόσθιο τμήμα του δεξιού παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου με χαρακτηριστικές πρόσφατης εγκατάστασης ισχαιμικού εμφράκτου της οπίσθιας κυκλοφορίας, στο χώρο κατανομής της άνω παρεγκεφαλιδικής αρτηρίας

της δεξιάς σπονδυλικής αρτηρίας στο επίπεδο του A1 σπονδύλου οφειλόμενη πιθανώς σε διαχωρισμό.

2. Έλλειμμα πλήρωσης στη βασική αρτηρία περιφερικά της σπονδυλοβασικής συμβολής.
3. Απόφραξη της κορυφής της βασικής αρτηρίας στο ύψος έκφυσης των άνω παρεγκεφαλιδικών αρτηριών, που εκτείνεται στο δεξιό P1 τμήμα της σύστοιχης οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας.
4. Περιφερική απόφραξη της αριστερής άνω παρεγκεφαλιδικής αρτηρίας και απόφραξη της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στο P4 τμήμα της.
5. Αμφοτερόπλευρες ήπιες στενώσεις και ανωμαλίες της αγγειακής παρυφής σε κλάδους των πρόσθιων εγκεφαλικών αρτηριών. Το εύρημα αυτό χωρίς να είναι ειδικό θα μπορούσε να αποδοθεί σε αγγειίτιδα.

Τα αγγειογραφικά ευρήματα του ασθενούς που αφορούσαν την οπίσθια κυκλοφορία, η κλινική εικόνα με τα υποτροπιάζοντα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια και το ιστορικό κάκωσης της κεφαλής συνάδουν με τον αρτηριακό διαχωρισμό της δεξιάς σπονδυλικής αρτηρίας (**Εικόνα 3**). Οι ήπιες αλλοιώσεις σε αμφότερες τις πρόσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες θα μπορούσαν να αποδοθούν σε



Εικόνα 3: Μικρή ανευρυσματική διάταση στην εξωκράνια μοίρα της δεξιάς σπονδυλικής αρτηρίας στο επίπεδο του A1 σπονδύλου, εύρημα που οφείλεται σε διαχωρισμό.

αγγειίτιδα (**Εικόνα 4**), ωστόσο οι δείκτες φλεγμονής ήταν αρνητικοί.

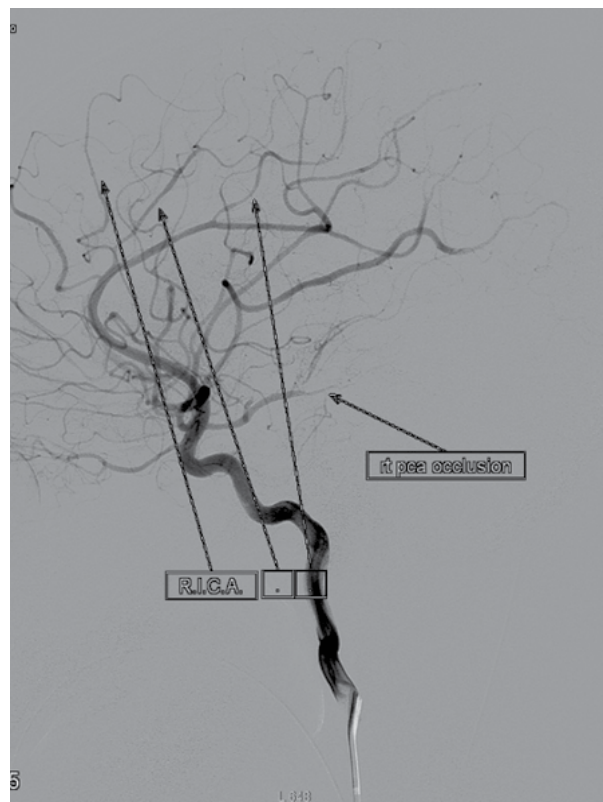
Δύο μήνες μετά, ο ασθενής εκτελούσε τις παρεγκεφαλιδικές δοκιμασίες φυσιολογικά, ενώ υστερούσε στη λεπτή κινητικότητα. Από την MRI εγκεφάλου διαπιστώθηκε περιορισμός της έκτασης και εξασθένηση του σήματος των αλλοιώσεων του δεξιού παρεγκεφαλικού ημισφαιρίου και του δεξιού κροταφικού λοβού. Εξήλθε με οδηγίες για σταδιακή μείωση κορτιζόνης και συνέχιση της ηπαρίνης.

Σε νέα ψηφιακή αγγειογραφία που έγινε 3 μήνες μετά επανελέγχθηκε ο διαχωρισμός της δεξιάς σπονδυλικής αρτηρίας, ενώ είχαν εξαλειφθεί πλήρως οι μη ειδικές αλλοιώσεις των περιφερικών κλάδων των πρόσθιων εγκεφαλικών αρτηριών. Το εύρημα αυτό αποδόθηκε σε αναστρέψιμη αγγειοσύσπαση (RCVS).

Αποφασίστηκε η συνέχιση της αγωγής με ηπαρίνη για τουλάχιστον 6 μήνες και μέχρι αποκατάστασης των αλλοιώσεων.

Συζήτηση

Ο κρανιοεγκεφαλικός αρτηριακός διαχωρισμός προβάλλει κλινικά ως ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή



Εικόνα 4: Αμφοτερόπλευρες ήπιες στενώσεις και ανωμαλία της αγγειακής παρυφής σε κλάδους των πρόσθιων εγκεφαλικών αρτηριών

ως παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.^{5,6,7} Έχει επίπτωση 2,5 παιδιά/100.000/έτος. Διακρίνεται σε ενδοκράνιο και εξωκράνιο. Ο εξωκράνιος διαχωρισμός υπολογίζεται στο 5% έως 25% των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων στα παιδιά. Τυπικά, ο διαχωρισμός σε αγγεία της πρόσθιας κυκλοφορίας εμφανίζεται με εστιακά νευρολογικά συμπτώματα, όπως ημιπάρεση ή αφασία. Ο διαχωρισμός σε αρτηρία του σπονδυλοβασικού συστήματος δυσκολεύει τη διάγνωση επειδή εμφανίζεται με ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, από ζάλη έως κώμα. Στοιχείο υπέρ της διάγνωσης είναι το ιστορικό πρόσφατης κάκωσης κεφαλής. Ο διαχωρισμός των χιτώνων του αγγείου δημιουργεί αρχικά μια περιοχή τραυματισμένου ενδοθηλίου, στην οποία συσσωρεύονται ινώδες και αιμοπετάλια και σχηματίζεται θρόμβος. Ο θρόμβος προκαλεί είτε απόφραξη στο σημείο του διαχωρισμού είτε απόφραξη περιφερικότερα με τη μορφή εμβό-

Πίνακας 2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΗ ΑΡΤΗΡΙΑ

Αγγειακή κατανομή	Συμπτώματα
Έσω καρωτίδα	Ημιπάρεση, ημιανοψία, αφασία
Πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία	Ημιπάρεση (κάτω άκρα+++)
Μέση εγκεφαλική αρτηρία	Ημιπάρεση (άνω άκρα+++)
Οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία	Ημιπάρεση, ημιανοψία, αταξία
Βασική αρτηρία	Νυσταγμός, αταξία, διαταραχές αισθητικότητας
Παρεγκεφαλιδικές αρτηρίες	Νυσταγμός, αταξία, διαταραχές αισθητικότητας, τρόμος, δυσαρθρία, ίλιγγος, έμετοι

Πίνακας 3. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ

Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο	Επαλλάσουςα ημιπληγία
Θρόμβωση φλεβώδους κόλπου	MELAS
Ημιπληγική ημικρανία	Όγκοι
Πάρηση Todd's	Ιδιοπαθής ενδοκράνια υπέρταση
Λοιμώξεις ΚΝΣ	PRES
Παρεγκεφαλίτιδα	

λου. Επιπλέον, προκαλείται ανευρυσματική διάταση λόγω διαταραχής της ακεραιότητας του τοιχώματος του αγγείου. Στους παράγοντες κινδύνου στα παιδιά περιλαμβάνονται ο τραυματισμός της κεφαλής ή του τραχήλου, οι διαταραχές του συνδετικού ιστού και το άρρεν φύλο.

Σύμφωνα με το International Pediatric Stroke Study (IPSS)⁴, ως κρανιοεγκεφαλικός αρτηριακός διαχωρισμός ορίζεται:

1. Ο διπλός αυλός, το ψευδοανεύρυσμα ή το σημείο ημι-σέληνου στην MRI.
2. Κρανιοεγκεφαλικός τραυματισμός ή πόνος στον αυχένα έως και 6 εβδομάδες προ των αγγειογραφικών ευρημάτων στένωσης ή απόφραξης των εγκεφαλικών αρτηριών.
3. Στένωση της σπονδυλικής αρτηρίας στο επίπεδο του A2 ακόμα και χωρίς ιστορικό τραυματισμού.

Η αντιμετώπιση του αρτηριακού διαχωρισμού είναι αμφιλεγόμενη λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων στα παιδιά και ακολουθεί τις διεθνείς οδηγίες για τους ενήλικες. Οι περισσότεροι (Canadian Best Practice Guidelines CBP; 2010, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines CHEST; 2012) συμφωνούν στη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, με βαρφαρίνη ή ηπαρίνη για 3-6 μήνες, ή και περισσότερο. Η θρομβόλυση με ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (t-PA) και η μηχανική θρομβεκτομή ενδείκνυνται σε εξαιρετικές περιπτώσεις στα παιδιά.

Όσον αφορά την πρόγνωση, το αθροιστικό ποσοστό υποτροπής του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στα παιδιά ανεξαρτήτως αιτιολογίας είναι 6,8% τον πρώτο μήνα και 12% τον πρώτο χρόνο. Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια που οφείλονται σε διαχωρισμό υποτροπιάζουν σε ποσοστό 19% τον πρώτο χρόνο. Το 35% των ασθενών

θα θεραπευτεί πλήρως, στο 55% θα παραμείνει άλλοτε άλλου βαθμού νευρολογικό υπόλειμμα, ενώ η θνητότητα είναι περίπου 15%.⁸

Σύνδρομο αναστρέψιμης εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης - Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS).⁶

Πρόκειται για την αιφνίδια έναρξη έντονης κεφαλαλγίας διάρκειας 1-3 εβδομάδων. Τα αγγειογραφικά ευρήματα περιλαμβάνουν μικροδιατάσεις και μικροστενώσεις σε

διάφορες θέσεις των εγκεφαλικών αγγείων. Ο μηχανισμός παραμένει άγνωστος, όμως θεωρείται ότι οφείλεται σε διαταραχή στον έλεγχο του τόνου των εγκεφαλικών αγγείων. Εκλυτικοί παράγοντες στα παιδιά και τους εφήβους αποτελούν ο διαχωρισμός, η άσκηση, η υπέρταση και τα ναρκωτικά. Είναι συχνότερο στα αγόρια (81%). Χαρακτηρίζεται από την πλήρη αναστρεψιμότητα των αγγειογραφικών ευρημάτων εντός 3 μηνών, όπως και στην περίπτωση του ασθενούς μας. ■

ABSTRACT

Child with arterial ischemic stroke

Panayota Paraskevopoulou, Irene Orfanou

Stroke in children is rare, with an incidence of 3-6/100,000 children per year. It is defined as a sudden loss of brain function due to reduced cerebral blood flow.

Clinical presentation and risk factors differ from adults, therefore it is consid-

ered an independent disease entity. An 8-year-old boy with recurrent ischemic strokes is described, due to right vertebral artery dissection. Ischemic stroke in children, despite significant effects, is often under-diagnosed due to its atypical presentation.

KEY WORDS: Arterial ischemic stroke; children; arterial dissection

REFERENCES

1. Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, Johnston SC. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics*. 2007;119(3):495-501.
2. Lopez-Vicente M, Ortega-Gutierrez S, Amlie-Lefond C, Torbey MT. Diagnosis and management of pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2010;19(3):175-183.
3. Sträter R, Becker S, von Eckardstein A, et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood—a 5-year follow-up study. *Lancet*. 2002;360(9345):1540-1545.
4. Mackay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, Lee KJ, Deveber GA, Ganesan V International Pediatric Stroke Study Group. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study. *Ann Neurol*. 2011;69(1):130-140.
5. Uohara MY, Beslow LA, Billingham L, et al. Incidence of Recurrence in Posterior Circulation Childhood Arterial Ischemic Stroke. *JAMA Neurol*. 2017 Mar 1;74(3):316-323.
6. Sattar A, Manousakis G, Jensen MB. Systematic review of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Oct;8(10):1417-21.
7. Stence NV, Fenton Z, Goldenberg NA, Armstrong-Wells J, Bernard TJ. Craniocervical Arterial Dissection in Children: Diagnosis and Treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13(6):636-648. doi: 10.1007/s11940-011-0149-2.
8. Rosa M, De Lucia S, Rinaldi V, et al. Pediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. *Ital J Pediatr*. 2015; 41:95.

Σύνδρομο Υαλινοποιούμενης Ινωμάτωσης

Νικόλαος Χρ. Νικολαΐδης, Roser Pons, Καλλιόπη Στεφανάκη, Ελισάβετ Γεωργιάδου και Αθηνά Ξαϊδάρα*

Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα 11527, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Σύνδρομο Υαλινοποιούμενης Ινωμάτωσης είναι μια σπάνια παθολογική κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από συσσωρευση υαλίνης στο δέρμα και σε άλλα όργανα. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *CMG2/ANTXR2* που κωδικοποιεί τον τύπου 2 υποδοχέα της τοξίνης του άνθρακα με σημαντικό ρόλο στην κυτταρική επικοινωνία με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Το κλινικό φάσμα του συνδρόμου είναι ευρύ με κύριες κλινικές εκδηλώσεις τις επώδυνες συγκάμψεις των άκρων, την υπερτροφία ούλων, την πρόπτωση ορθού και τις υπερχρωματικές δερματικές βλάβες άνωθεν των αρθρώσεων. Η θεραπεία του συνδρό-

μου παραμένει συμπτωματική. Στο άρθρο αυτό παρουσιάζουμε ένα περιστατικό με Σύνδρομο Υαλινοποιούμενης Ινωμάτωσης με τυπική κλινική εικόνα, στο οποίο η σημειακή ομόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο *CMG2/ANTXR2* εντοπίστηκε με αλληλούχηση κατά Sanger, καθώς η αλληλούχηση νεότερης γενιάς (whole exome sequencing) και ο έλεγχος διπλασιασμού ή απαιολογίας τμήματος του γονιδίου αυτού απέτυχαν να αναδείξουν τη γενετική βλάβη. Το περιστατικό αυτό είναι διδακτικό και τονίζει ότι η Ιατρική, παρά την αλματώδη πρόοδο της Μοριακής Βιολογίας, παραμένει ανθρωποκεντρική και στηρίζεται στην απaráμιλλη αξία του ιατρικού ιστορικού και της αντικειμενικής εξέτασης.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Σύνδρομο Υαλινοποιούμενης Ινωμάτωσης, υαλίνη, υποδοχέας τοξίνης άνθρακα

Παρουσίαση περιστατικού

Βρέφος θήλυ, ηλικίας 8 μηνών, προσκομίζεται για διερεύνηση συγκάμψεων άνω και κάτω άκρων. Πρόκειται για τον πρώτο τόκο της οικογένειας, με διάρκεια κύησης 38 εβδομάδων και βάρος γέννησης 2.935 gr. Το βρέφος γεννήθηκε με καισαρική τομή λόγω αλλοίωσης εμβρυϊκών παλμών. Κατά τη γέννηση, διαπιστώθηκε πρηνισμός της αριστερής πηχεοκαρπικής άρθρωσης, μειωμένη κινητικότητα του δεξιού άνω άκρου και ραιβοίπποποδια αριστερά. Από το οικογενειακό ιστορικό, ο πατέρας έχει κλινοδακτυλία κάτω άκρων,

ενώ η μητέρα εμφάνισε αρτηριακή υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη.

Σε ηλικία 2 μηνών, το βρέφος εισάγεται στο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης λόγω αναφερόμενης ελαττωμένης σίτισης από 48ώρου (10ml/2ωρο) και ανεπαρκούς πρόσληψης βάρους από τη γέννηση (13,6 gr/μέρα). Κατά την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε γενικευμένη υποτονία και αδυναμία άνω άκρων. Ο αδρός εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος (υπερηχογράφημα κοιλίας και εγκεφάλου) ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα, ο έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας ήταν

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Νικόλαος Χρ. Νικολαΐδης, MD, PhD, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα 11527, Ελλάδα. Τηλ: 210-7487314, Φαξ: 210-6597545, E-mail: nnicolaides@bioacademy.gr

φυσιολογικός και ο έλεγχος για νόσο Pompe, μυοτονική δυστροφία και νωτιαία μυϊκή ατροφία ήταν αρνητικός. Το βρέφος έλαβε ενδοφλέβια ενυδάτωση για δύο 24ωρα και έγινε εκ νέου έναρξη σίτισης με υπερθερμιδικό γάλα. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, σημειώθηκε πρόσληψη βάρους ίση με 30 gr/μέρα. Το βρέφος εξήλθε με οδηγία συνέχισης της σίτισης με υπερθερμιδικό γάλα, διενέργειας μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου και έναρξης συνεδριών φυσικοθεραπείας.

Σε ηλικία 7 μηνών, το βρέφος νοσηλεύθηκε λόγω γενικευμένης υποτονίας. Στην αντικειμενική εξέταση επανελέγχθηκε η εκσεσημασμένη υποτονία και διαπιστώθηκαν μυοπαθητικό προσώπιο, θολωτή υπερώα, επώδυνες συγκάμψεις άνω και κάτω άκρων, δυστροφία και απουσία τενόντιων αντανάκλαστικών. Ο αδρός εργαστηριακός έλεγχος (γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος, γενική ούρων, αμμωνία και γαλακτικό οξύ) δεν είχε παθολογικά ευρήματα. Σε συνέχεια της διερεύνησης του περιστατικού από την πρώτη νοσηλεία, ο έλεγχος με αμινόγραμμα αίματος και οργανικά οξέα ούρων ήταν αρνητικός και οι απεικονιστικές εξετάσεις (μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και υπερηχογράφημα καρδιάς) δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα αρνητικά αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου, αποφασίσθηκε η αποστολή δείγματος DNA για αλληλούχηση των εξονίων του γονιδιώματος του βρέφους (whole exome sequencing).

Σε ηλικία 8 μηνών, το βρέφος παραπέμπεται στο παιδονευρολογικό τμήμα της Κλινικής μας για εκτίμηση. Επανελέγχθηκαν οι επώδυνες συγκάμψεις των άκρων, η μυϊκή αδυναμία και το μυοπαθητικό προσώπιο, ενώ διαπιστώθηκαν υπερτροφία ούλων και κατά τόπους υπέρχρωση του δέρματος. Η κλινική εικόνα του βρέφους έθεσε ισχυρά την υποψία για πιθανή βρεφική συστηματική υαλίνωση. Ζητήθηκε παιδιατρική εκτίμηση για το μυοσκελετικό σύστημα και τη δυστροφία του βρέφους, δερματολογική εκτίμηση για ενδεχόμενη βιοψία του δέρματος και βυθοσκόπηση. Τέλος, ζητήθηκε όπως ελεγχθεί το γονίδιο *CMG2/ANTXR2* (Capillary Morphogenesis Gene 2/Anthrax Toxin Receptor 2) (γονίδιο υπεύθυνο για τη συστηματική υαλίνωση) κατά την αλληλούχηση των εξονίων του γονιδιώματος του βρέφους.

Το βρέφος εισήχθη στην Κλινική μας σε καλή γενική κατάσταση. Είχε βάρος σώματος 5.635 gr (<3^η Ε.Θ.),

μήκος σώματος 61 cm (<3^η Ε.Θ.) και περίμετρο κεφαλής 38,5 cm (<3^η Ε.Θ.). Στην αντικειμενική εξέταση, επιπρόσθετα, διαπιστώθηκαν λιποδυστροφία, κατά τόπους υπερχρωματικά οζίδια, καθίζηση ρινός, υπερτροφία ούλων, πρόπτωση ορθού, ενώ από το μυοσκελετικό διαπιστώθηκε κλινοδακτυλία άνω και κάτω άκρων, επώδυνες συγκάμψεις γονάτων, αγκώνων και ποδοκνημικών, ραιβοίπποποδια και κύφωση. Κατά την εισαγωγή, ελήφθη εκτενής εργαστηριακός έλεγχος συμπεριλαμβανομένων του ελέγχου αιμόστασης, του ορολογικού και ανοσολογικού ελέγχου και της κυτταρικής ανοσίας χωρίς παθολογικά ευρήματα. Στις ακτινογραφίες άνω και κάτω άκρων, οι οποίες εκτιμήθηκαν από παιδοορθοπαιδικό, διαπιστώθηκαν οστεοπενία και αβαθείς κοτύλες αμφοτερόπλευρα.

Στο πρώτο 24ωρο νοσηλείας, ελήφθη ο εργαστηριακός έλεγχος εισαγωγής, έγιναν οι ακτινογραφίες άνω και κάτω άκρων και ελήφθη βιοψία δερματικής αλλοίωσης έξω σφυρού. Στα επόμενα πέντε 24ωρα δεν σημειώθηκε ικανοποιητική πρόσληψη βάρους, παρά την πιστή τήρηση του διαιτολογίου που δόθηκε, οπότε αποφασίσθηκε η τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα και η έναρξη σίτισης με υπερθερμιδικό γάλα. Στο έβδομο 24ωρο γνωστοποιήθηκαν τα αποτελέσματα της βιοψίας. Στην υπό εξέταση δερματική βλάβη από το έξω σφυρό παρατηρήθηκε ικανή διαταραχή της αρχιτεκτονικής του χορίου λόγω μετρίου/ικανού βαθμού πάχυνσης και ομογενοποίησης των κολλαγόνων δεσμίδων του δικτυωτού χορίου, υαλινοποίηση του θηλώδους χορίου και ανάδειξη ατρακτόμορφων ινοβλαστικών κυττάρων σε περιοχές σκλήρυνσης του χορίου χωρίς σχηματισμό δεσμίδων ή αθροίσεων. Ως προτεινόμενη διάγνωση τέθηκε η νεανική υαλινοποιημένη ινωμάτωση/συστηματική νεογνική υαλίνωση και συνεστήθη η συσχέτιση με την κλινική εικόνα και η αναζήτηση μεταλλάξεων στο γονίδιο *CMG2/ANTXR2*. Καθ' όλη τη διάρκεια νοσηλείας, το βρέφος παρουσίαζε διαρροϊκές κενώσεις με αρνητικές καλλιέργειες κοπράνων, ενώ στο 14^ο 24ωρο εμφάνισε εμπύρετο έως 39,2°C με θετική αιμοκαλλιέργεια στην οποία απομονώθηκε *Klebsiella pneumoniae*. Το βρέφος έλαβε ενδοφλέβια διπλή αντιβιοτική αγωγή με κεφοταξίμη και αμικασίνη για 10 24ωρα. Η καρδιολογική εξέταση κατά την άνοδο του πυρετικού κύματος έδειξε ήπια διαφυγή της μιτροειδούς βαλβίδας. Έχοντας σημειωθεί στα-

διακά ικανοποιητική πρόσληψη βάρους, αποφασίσθηκε η αφαίρεση του ρινογαστρικού σωλήνα. Το βρέφος εξήλθε στο 34^ο 24ωρο νοσηλείας με οδηγίες τη σίτιση με υπερθερμιδικό γάλα, την τακτική παρακολούθηση του βάρους και επανεκτίμηση σε 3 μήνες.

Σε ηλικία 12 μηνών, το βρέφος επανεισήχθη στην Κλινική μας για κλινικοεργαστηριακό έλεγχο. Διαπιστώθηκαν επιδείνωση των επώδυνων συγκάμψεων των άκρων και έντονη υπερτροφία των ούλων. Ελήφθη εργαστηριακός έλεγχος, όπου διαπιστώθηκαν λευκοκυττάρωση (17.980/μL) και θρομβοκυττάρωση (758.000/μL) και το βρέφος εκτιμήθηκε από νευρολόγο, καρδιολόγο, γαστρεντερολόγο και διαιτολόγο. Εξήλθε με οδηγία συνέχισης του υπερθερμιδικού γάλατος και επανεκτίμηση σε 6 μήνες. Τη χρονική περίοδο αυτή, γνωστοποιήθηκαν τα αποτελέσματα του whole exome sequencing. Στην αλληλούχηση βρέθηκαν πιθανά παθογόνες αλλαγές στα γονίδια *CACNA1C* (Timothy Syndrome), *RIN2* (MACS) και *SMPD1* (Niemann-Pick type B), τα οποία σχετίζονται με νοσήματα των οποίων η κλινική εικόνα ουδόλως σχετίζεται με την εικόνα του βρέφους. Έχοντας την ισχυρή υποψία του Συνδρόμου Υαλινοποιούμενης Ινωμάτωσης με βάση την κλινική εικόνα, αποφασίσθηκε η αποστολή DNA του βρέφους για έλεγχο διπλασιασμού ή απαλοϊφής του γονιδίου *CMG2/ANTXR2* που σχετίζεται με το σύνδρομο αυτό. Κατά την ανάλυση, δεν διαπιστώθηκαν διπλασιασμοί ή απαλοϊφές στο εν λόγω γονίδιο, οπότε αποφασίσθηκε η διενέργεια αλληλούχησης κατά Sanger του γονιδίου *CMG2/ANTXR2* και βρέθηκε ομόζυγη μετάλλαξη στο νουκλεοτίδιο 1073 με αποτέλεσμα την αντικατάσταση της αλανίνης από κυστεΐνη στο αμινοξύ 359 και τη δημιουργία κωδικονίου λήξης. Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαίωσε τη διάγνωση του Συνδρόμου Υαλινοποιούμενης Ινωμάτωσης.

Το προνήπιο επανεκτιμήθηκε για δεύτερη φορά σε ηλικία 18 μηνών. Στο μεσοδιάστημα παρουσίασε επιδείνωση της υπερτροφίας των ούλων, των συγκάμψεων των άκρων και της πρόπτωσης του ορθού, ενώ εμφάνισε έντονη εναπόθεση υαλίνης στο ωτικό πτερύγιο. Κατά την τρίτη επανεκτίμηση, σε ηλικία 2 ετών, το προνήπιο παρουσίασε περαιτέρω επιδείνωση της υπερτροφίας των ούλων, εναπόθεση υαλίνης στα άνω και κάτω βλέφαρα, διάρροια και οιδήματα κάτω άκρων. Στον βιοχημικό έλεγχο διαπιστώθηκε υπολευκωματιναιμία,

η οποία αντιμετωπίσθηκε με χορήγηση αλβουμίνης σε δόση 1gr/kg και φουροσεμίδη. Λόγω της έντονης απόφραξης της στοματικής κοιλότητας, συνεστήθησαν η σίτιση με MCT Peptide μέσω ρινογαστρικού σωλήνα και ο εμπλουτισμός της διατροφής με LCTs και MCT oil. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας αυτής, το προνήπιο εκτιμήθηκε και από τους ωτορινολαρυγγολόγους και διαπιστώθηκε απόφραξη κατά τα 2/3 του ανώτερου αεραγωγού και μικρή διάνοιξη του στόματος που θα δημιουργούσε πρόβλημα σε ενδεχόμενη ουλοτομή υπό γενική αναισθησία. Κλήθηκε η Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας και, με τη σύμφωνη γνώμη των γονέων δεδομένης της φυσικής πορείας του νοσήματος, αποφασίσθηκε η συντηρητική αντιμετώπιση της ασθενούς. Δόθηκαν οδηγίες στους γονείς για υποστήριξη της αναπνοής μέσω BiPap και συστηματική χορήγηση αναλγητικών για την αντιμετώπιση του πόνου και, επί μη ανταπόκρισης, χορήγηση τραμαδόλης σε δόση 0,5mg/kg.

Σε ηλικία 27 μηνών, παρουσιάσθηκε περαιτέρω επιδείνωση της απόφραξης των αεραγωγών και της protein losing enteropathy με εμφάνιση ηλεκτρολυτικών διαταραχών και ανάγκη παρήμερης χορήγησης ενδοφλέβιας αλβουμίνης. Στα σημεία των υπερχρωματικών δερματικών αλλοιώσεων η ασθενής παρουσίαζε βαθιά έλκη και εμφάνισε μυκηταιμία. Η γενική κατάσταση της ασθενούς επιδεινώθηκε ραγδαία και η ασθενής κατέληξε.

Συζήτηση περιστατικού

Το Σύνδρομο Υαλινοποιούμενης Ινωμάτωσης είναι μια σπάνια παθολογική κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από συσσώρευση υαλίνης στο δέρμα και σε άλλα όργανα. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα της τοξίνης του άνθρακα (*CMG2/ANTXR2*)¹. Υπάρχουν δύο διακριτές μορφές του συνδρόμου: η νεογνική συστηματική υαλίνωση και η νεανική υαλινοποιούμενη ινωμάτωση. Η νεογνική συστηματική υαλίνωση χαρακτηρίζεται από πρώιμη έναρξη και κατά κανόνα χειρότερη πρόγνωση. Οι ασθενείς με τη μορφή αυτή παρουσιάζουν χρόνια διάρροια, δυσσπορρόφηση, κατά τόπους υπέρχρωση του δέρματος και λοιμώξεις. Καταλήγουν συνήθως περί την ηλικία των δύο ετών. Η νεανική υαλινοποιούμενη ινωμάτωση έχει όψιμη έναρξη και ηπιότερη πορεία. Για την κλινική δι-

Πίνακας 1. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΥΑΛΙΝΟΠΟΙΟΥΜΕΝΗΣ ΙΝΩΜΑΤΩΣΗΣ (HFS)

Νόσημα	Χαρακτηριστικά	Διαφορές από HFS
Νόσος Farber (Farber granulomatosis)	Ανεπάρκεια όξινης κεραμιδάσης, επώδυνες συγκάμψεις, δερματικά οζίδια	Συμπτώματα από το νευρικό Χωρίς υπέρχρωση δέρματος
Νόσος I-cell (Mucopolidosis II)	Λυσοσωμική μεταφοράση, υπερτροφία ούλων, δυσόστωση, χοντρό προσώπειο	Χαρακτηριστικά προσώπου Χωρίς άλλες δερματικές βλάβες
Ψευδοπολυδυστροφία Hurler (Mucopolidosis IIIA)	GNPTAB, συγκάμψεις, πολλαπλή δυσόστωση	Χωρίς δερματικές βλάβες
Πολυεστιακή οξώδης οστεόλυση και αρθροπάθεια (MONA)	Κοντό ανάστημα, οστεολύσεις σε ενδοφθαλμικές και μετακαρποφθαλμικές	Χωρίς δερματικές βλάβες
Συγγενής γενικευμένη ινωμάτωση	Πολλαπλοί όζοι, διαφοροποιημένοι ινοβλάστες και λεία μυοκύτταρα	Διαφορετική ιστολογική εικόνα
Σύνδρομο σκληρού δέρματος	Σκληρό δέρμα, συγκάμψεις, συσσώρευση μουκοπολυσακχαριτών	Διαφορετική ιστολογική εικόνα
Λιποειδής πρωτεΐνωση των Urbach και Wiethe (hyaline cutis et mucosae)	Βλατίδες σε βλέφαρα και πρόσωπο, διόγκωση γλώσσας, οδοντική υποπλασία	Διαφορετικές δερματικές βλάβες
Νόσος Caffey (infantile cortical hyperostosis)	πυρετός οίδημα μαλακών μορίων, υπεροστώσεις	

άγνωση απαιτούνται δύο μείζονα κριτήρια [δερματικές βλάβες (οζίδια, όγκοι ή πλάκες) και υπερτροφία ούλων] ή τρία ελάσσονα κριτήρια (συγκάμψεις, οστεολυτικές βλάβες και θετικό οικογενειακό ιστορικό)². Από το 2009 οι δύο μορφές έχουν ενοποιηθεί σε μία νοσολογική οντότητα που καλείται «Σύνδρομο Υαλινοποιούμενης Ινωμάτωσης»³.

Η μοριακή βάση του συνδρόμου έχει αποδοθεί σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *CMG2/ANTXR2*. Το γονίδιο αυτό εδράζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 4 και κωδικοποιεί την ομώνυμη πρωτεΐνη, η οποία αποτελείται από 4 διακριτά τμήματα: (i) την περιοχή von Willebrand, μέσω της οποίας ο υποδοχέας *CMG2/ANTXR2* αναγνωρίζει και συνδέεται με τον προσδέτη, (ii) την Ig-like περιοχή, (iii) ένα βραχύ διαμεμβρανικό τμήμα που σταθεροποιεί την πρωτεΐνη στην κυτταροπλασματική μεμβράνη και (iv) το ενδοκυττάριο τμήμα μέσω του οποίου ο υποδοχέας αλληλεπιδρά με άλλες

πρωτεΐνες (π.χ. ακτίνη) και υφίσταται μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, όπως φωσφορυλίωση, παλμιτυλίωση και ουμπικιτινυλίωση³. Ο λειτουργικός ρόλος της πρωτεΐνης *CMG2/ANTXR2* είναι διπλός: αφενός η πρωτεΐνη αυτή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μορφογένεση τόσο των αγγείων όσο και άλλων ιστών και στην κυτταρική επικοινωνία με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και αφετέρου αποδείχθηκε ότι αποτελεί τον δεύτερο τύπο υποδοχέα που δεσμεύει την τοξίνη του άνθρακα³. Σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο, ο υποδοχέας *CMG2/ANTXR2* δεσμεύει την τοξίνη του άνθρακα και, ακολούθως, το πολυπρωτεϊνικό σύμπλεγμα ενδοκυτταρώνεται στο κύτταρο-στόχο με αποτέλεσμα την πρόκληση οιδήματος και κυτταρικού θανάτου³. Στο Σύνδρομο Υαλινοποιούμενης Ινωμάτωσης έχουν εντοπιστεί μεταλλάξεις σε όλα τα εξόνια του γονιδίου *CMG2/ANTXR2*, με την πλειοψηφία αυτών να εντοπίζεται στην περιοχή von Willebrand και στο ενδοκυττάριο τμήμα. Η

μετάλλαξη της ασθενούς εντοπίζεται στην αρχή του ενδοκυττάριου τμήματος του υποδοχέα CMG2/ANTXR2. Φαίνεται ότι όλες οι μεταλλάξεις στο γονίδιο CMG2/ANTXR2 προκαλούν αλλαγή στη στερεοδομή της πρωτεΐνης με αποτέλεσμα την ελαττωματική επικοινωνία του κυττάρου με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και τη συσσώρευση δομικών στοιχείων σε σημεία μηχανικής πίεσης του σώματος. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο CMG2/ANTXR2 οδηγούν σε συσσώρευση κολλαγόνου τύπου VI στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία⁴.

Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου περιλαμβάνουν την εναπόθεση υαλίνης σε πολλαπλά μέρη του σώματος (πρόσωπο, πτερύγιο του ωτός, τριχωτό της κεφαλής), τις επώδυνες συγκάμψεις των άκρων, την υπερτροφία των ούλων, τις χαρακτηριστικές υπερχρωματικές δερματικές αλλοιώσεις άνωθεν των αρθρώσεων και την πρόπτωση του ορθού. Η διαφορική διάγνωση του συνδρόμου περιλαμβάνει μεταβολικά νοσήματα, καθώς και νοσήματα με συμμετοχή από το μυοσκελετικό και το νευρικό σύστημα (**Πίνακας 1**). Η θεραπεία του συνδρόμου είναι συμπτωματική. Στις περιπτώσεις της νεανικής μορφής της συστηματικής υαλίνωσης έχουν δοκιμαστεί τα ακόλουθα: (i) χειρουργική εξαίρεση των δερματικών βλαβών με κίνδυνο αφενός υποτροπής των παλαιών βλαβών και αφετέρου δημιουργίας νέων σε άλλα σημεία του σώματος. (ii) Η πρώιμη έγχυση στεροειδών εντός της δερματικής βλάβης^{1,5}. (iii) Φυσικοθεραπεία. (iv) Χορήγηση συνθετικών γλυκοκορτικοειδών και φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH)⁶. (v) Η ακτινοθεραπεία δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματική⁷, ενώ η από του στόματος D-πενικιλλαμίνη μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της κινητικότητας και της ευελιξίας των αρθρώσεων⁸. Τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη και τα οπιοειδή είναι αποτελεσματικά για την άμβλυνση του πόνου και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών⁹. Τέλος, ο Deuquet και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο CMG2/ANTXR2 που αφορούν το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα είναι στόχος των αναστολέων του πρωτεασώματος¹⁰.

Στο περιστατικό που περιγράψαμε στο παρόν άρθρο, η διάγνωση επιβεβαιώθηκε τελικά από την αλληλούχηση κατά Sanger, καθώς η αλληλούχηση νεότερη γενιάς (whole exome sequencing) και ο έλεγχος για διπλασια-

σμό ή απάλειψη τμήματος του γονιδίου CMG2/ANTXR2 απέτυχαν να αναγνωρίσουν τη σημειακή γενετική βλάβη. Πρόκειται για το δεύτερο περιστατικό με την ίδια σημειακή μετάλλαξη στο εν λόγω γονίδιο, η οποία εντοπίστηκε με την αλληλούχηση κατά Sanger και όχι με το whole exome sequencing. Σε πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, ο Pena και οι συνεργάτες του μελέτησαν τρία περιστατικά: (1) ασθενή με Σύνδρομο Υαλινοποιούμενης Ινωμάτωσης, (2) ασθενή με νεογνική νευροαξονική δυστροφία και (3) ασθενή με λευκοεγκεφαλοπάθεια¹¹. Και στα τρία περιστατικά ο έλεγχος στο whole exome sequencing ήταν αρνητικός για μεταλλάξεις στα υπεύθυνα γονίδια. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με την αλληλούχηση κατά Sanger. Στην περίπτωση του Συνδρόμου Υαλινοποιούμενης Ινωμάτωσης, οι συγγραφείς έδειξαν ότι υπάρχει μια γενετική περιοχή πριν από τη γενετική βλάβη που ο αλληλουχητής δεν μπορεί να αναγνωρίσει ικανοποιητικά, με αποτέλεσμα να μην αναγνωρίζεται η γενετική βλάβη που ακολουθεί¹¹. Οι ερευνητές της δημοσίευσης εφιστούν την προσοχή στον κλινικό φαινότυπο και στη διαφορική διάγνωση, στη λήψη λεπτομερούς οικογενειακού ιστορικού, στην εκτίμηση πολυμορφισμών στο υπό μελέτη γονίδιο, στο στοχευμένο whole exome sequencing για πιθανά υπεύθυνα γονίδια και, τέλος, στην αλληλούχηση κατά Sanger ενός γονιδίου όταν υπάρχει ισχυρή υποψία για ένα νόσημα με βάση την κλινική εικόνα¹¹.

Συμπεράσματα

Παρά την ισχυρή υποψία για τη διάγνωση του Συνδρόμου Υαλινοποιούμενης Ινωμάτωσης με βάση την κλινική εικόνα της ασθενούς, η αλληλούχηση νεότερης γενιάς και ο έλεγχος για διπλασιασμό ή απάλειψη τμήματος του γονιδίου CMG2/ANTXR2 δεν εντόπισαν τη γενετική βλάβη. Η διάγνωση τελικά επιβεβαιώθηκε με την απλή αλληλούχηση κατά Sanger. Το περιστατικό αυτό τονίζει, για ακόμη μια φορά, την αδιαμφισβήτητη αξία του ιστορικού και της αντικειμενικής εξέτασης. Ο μάχιμος παιδίατρος θα πρέπει να λαμβάνει υπ' όψιν την κλινική εικόνα του ασθενούς και να δίνει ιδιαίτερη προσοχή στην ανάλυση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων νεότερων μεθόδων της Μοριακής Βιολογίας, καθώς μπορεί να αποπροσανατολίσουν την ιατρική σκέψη καθυστερώντας τη διάγνωση. ■

ABSTRACT

Hyaline Fibromatosis Syndrome

Nicolas C. Nicolaides, Roser Pons, Kalliopi Stefanaki, Elissavet Georgiadou and Athina Xaidara*

Hyaline Fibromatosis Syndrome is a rare autosomal recessive disorder, which is characterized by hyalinizing fibrosis of the skin and internal organs. The molecular basis of this syndrome has been attributed to mutations in the *CMG2/ANTXR2* gene that encodes the anthrax toxin receptor type 2, a molecule that contributes substantially to the cellular communication with the extracellular matrix. Clinical features of the syndrome include painful joint contractures, gingival hyperplasia, multiple papular skin lesions and rectal prolapse.

The therapy of this condition remains symptomatic. Herein, we present a case of hyaline fibromatosis syndrome with typical clinical manifestations, in which a homozygous mutation in the *CMG2/ANTXR2* gene was identified by Sanger sequencing. Interestingly, the whole exome sequencing and the deletion/duplication analysis, both failed to reveal the responsible genetic defect. This case illustrates the importance of medical history and physical examination in spite of the tremendous progress of molecular biology.

KEY WORDS: Hyaline Fibromatosis Syndrome; hyaline; mutation

REFERENCES

1. Haidar Z, Temanni R, Chouery E, Jithesh P, Liu W, Al-Ali R, et al. Diagnosis implications of the whole genome sequencing in a large Lebanese family with hyaline fibromatosis syndrome. *BMC Genetics* 2017;18:3.
2. Gilaberte Y, González-Mediero I, López Barrantes V, Zambrano A. Juvenile hyaline fibromatosis with skull-encephalic anomalies: a case report and review of the literature. *Dermatology* 1993;187:144-148.
3. Deuquet J, Lausch E, Superti-Furga A, van der Goot FG. The dark sides of capillary morphogenesis gene 2. *EMBO J* 2012;31:3-13.
4. Bürgi J, Kunz B, Abrami L, Deuquet J, Piersigilli A, Scholl-Bürgi S, et al. *CMG2/ANTXR2* regulates extracellular collagen VI which accumulates in hyaline fibromatosis syndrome. *Nat Commun* 2017;8:15861.
5. Jaouad IC, Guaoua S, Hajjioui A, Sefiani A. Hyaline fibromatosis syndrome with mutation c.1074delT of the *CMG2* gene: a case report. *J Med Case Reports* 2014;8:291.
6. Thomas JE, Moossavi M, Mehregan DR, McFalda WL, Mahon MJ. Juvenile hyaline fibromatosis: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2004;43:785-789.
7. Urbina F, Sazunic I, Murray G. Infantile systemic hyalinosis or juvenile hyaline fibromatosis? *Pediatr Dermatol* 2004;21:154-159.
8. Glover MT, Lake BD, Atherton DJ. Clinical, histologic, and ultrastructural findings in two cases of infantile systemic hyalinosis. *Pediatr Dermatol* 1992;9:255-258.
9. Anadolu RY, Oskay T, Ozsoy N, Erdem C. Juvenile non-hyaline fibromatosis: juvenile hyaline fibromatosis without prominent hyaline changes. *J Cutan Pathol* 2005;32:235-239.
10. Deuquet J, Lausch E, Guex N, Abrami L, Salvi S, Lakkaraju A, et al. Hyaline fibromatosis syndrome inducing mutations in the ectodomain of anthrax toxin receptor 2 can be rescued by proteasome inhibitors. *EMBO Mol Med* 2011;3:208-221.
11. Pena LDM, Jiang YH, Schoch K, Spillmann RC, Walley N, Stong N, et al. Looking beyond the exome: a phenotype-first approach to molecular diagnostic resolution in rare and undiagnosed diseases. *GenetMed* 2017 [Epubaheadofprint].



51η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

14-15 Απριλίου 2018 **ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΕΑΤΡΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ

Προεδρείο:
Γ. Χρούσος, Χρ. Κανακά - Gantenbein

Περιβάλλον και ενδοκρινοπάθειες <i>Χριστίνα Κανακά - Gantenbein</i>	17
Περιβάλλον και Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές <i>Παναγιώτα Περβανίδου</i>	23
Περιβάλλον, αλλεργία και άσθμα <i>Κατερίνα Σαλαβούρα</i>	30

Περιβάλλον και ενδοκρινοπάθειες

Δρ Χριστίνα Κανακά – Gantenbein

Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επίδραση του περιβάλλοντος στη γενικότερη υγεία του ανθρώπου γίνεται όλο και περισσότερο κατανοητή και υπάρχουν ανησυχίες ότι ουσίες που ανευρίσκονται στον αέρα, στο χώμα ή στο νερό μπορούν να διαταράξουν τους ενδοκρινικούς άξονες του ατόμου.

Οι ουσίες αυτές ονομάζονται ενδοκρινικοί διαταράκτες και έχουν καταδειχθεί οι συνέπειες της δράσης τους σε όλους τους ενδοκρινείς αδένες. Ως ενδοκρινικοί διαταράκτες θεωρούνται ουσίες όπως οι φθαλικοί εστέρες που ανευρίσκονται άφθονοι στα πλαστικά, αλλά και άλλες βλαπτικές ουσίες που ανευρίσκονται στα λιπάσματα, στα καλλυντικά, στις βαφές κλπ.

Αρχικά, είναι γνωστή η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στο αναπαραγωγικό σύστημα του άρρενος, με συνέπεια διαταραχές διαφοροποίησης του φύλου, εάν επιδράσουν κατά την ενδομήτρια ζωή, ή γενικότερα εμφάνιση του ονομαζόμενου «συνδρόμου του δυσγενετικού όρχεος», που περιλαμβάνει τόσο διαταραχές σύγκλεισης της ουρηθρικής πλάκας, με συνέπεια εμφάνιση υποσπαδίας όσο και επίδραση στον ίδιο τον όρχι, με συνέπεια τόσο κρυφορχία όσο και αυξημένο κίνδυνο υπογονιμότητας και νεοπλασίας του όρχεος. Επίσης, ενδομήτρια επίδραση της διεθυλστυλβεστρόλης στο θήλυ έμβρυο έχει καταδειχθεί ότι προκαλεί εμφάνιση κακοήθειας στο γεννητικό σύστημα του θήλεος που θα γεννηθεί. Μάλιστα ενδομήτρια έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες φαίνεται ότι επηρεάζει τη μετέπειτα συμπεριφορά και τον σεξουαλικό προσανατολισμό αρρένων κυρίως εμβρύων.

Η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες είναι επίσης σαφής στη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης πρώιμης ήβης στα κορίτσια, λόγω οιστρογονομιμητικών επιδράσεων των ενδοκρινικών διαταρακτών που επάγουν την κινητοποίηση του άξονα GnRH- LH/FSH-γονάδες.

Ακόμη και ο θυρεοειδής άξονας υπόκειται στις αρνητικές δράσεις περιβαλλοντικών παραγόντων. Η αύξηση της συχνότητας της αυτοάνοσης θυρεοειδικής νόσου θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα της έκθεσης του οργανισμού σε αυξημένες συγκεντρώσεις ιωδίου, είναι το «τίμημα» που πληρώνει ο ανεπτυγμένος κόσμος στην αντιμετώπιση της ιωδοπενίας, που έφθασε όμως στο αντίθετο άκρο, την αυξημένη έκθεση στο ιώδιο. Παράλληλα, παρατηρείται μία σημαντική αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς, όχι μόνο στους ενήλικες, αλλά κυρίως σε παιδιά και εφήβους, που αποδίδεται επίσης σε περιβαλλοντικές επιδράσεις.

Οι περιβαλλοντικές επιδράσεις συμβάλλουν επίσης όχι μόνο στον καθορισμό του βάρους γέννησης ενός παιδιού, αλλά και στο μεταβολικό του προφίλ, επηρεάζοντας το εντερικό του μικροβίωμα και καθορίζοντας την ευαλωτότητά του τόσο σε ινσουλινοαντίσταση και μεταβολικό σύνδρομο όσο και σε αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις παθήσεις.

Είναι συνεπώς επιτακτική η ανάγκη να σεβαστούμε το περιβάλλον και να αποφύγουμε όσο γίνεται την αύξηση της συγκέντρωσης των ενδοκρινικών διαταρακτών, ώστε να διαφυλάξουμε την υγεία των επομένων γενεών.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Ενδοκρινικοί διαταράκτες, ενδοκρινοπάθειες, αναπαραγωγικό σύστημα, υποσπαδίας, κρυφορχία, αυτοάνοση θυρεοειδική νόσος, καρκίνος θυρεοειδούς

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Δρ. Χριστίνα Κανακά – Gantenbein, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών Νοσοκομείο Παίδων, Αγία Σοφία, E-mail: chriskan@med.uoa.gr

Εισαγωγή

Η επίδραση του περιβάλλοντος στη γενικότερη υγεία του ανθρώπου γίνεται όλο και περισσότερο κατανοητή τα τελευταία χρόνια και υπάρχουν έντονες ανησυχίες ότι ουσίες που ανευρίσκονται στον αέρα, στο χώμα ή στο νερό μπορούν να διαταράξουν τους ενδοκρινικούς άξονες του ατόμου.

Οι ουσίες αυτές ονομάζονται ενδοκρινικοί διαταράκτες και έχουν καταδειχθεί οι συνέπειες της δράσης τους σε όλους τους ενδοκρινείς αδένες^{1,2}. Ως ενδοκρινικοί διαταράκτες (ΕΔ) θεωρούνται ουσίες όπως οι φθαλικοί εστέρες που ανευρίσκονται άφθονοι στα πλαστικά, αλλά και άλλες βλαπτικές ουσίες που ανευρίσκονται στα λιπάσματα, στα καλλυντικά, στις βαφές κ.λπ. Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες σε μεγάλο βαθμό επιδρούν στην υγεία του ατόμου μέσω της διατροφικής αλυσίδας, δεδομένου ότι μολύνουν το έδαφος ή το νερό που έρχονται σε άμεση επαφή με την τροφή.

Ενδοκρινικοί διαταράκτες και αναπαραγωγικό σύστημα

Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες μπορεί να επηρεάσουν τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες τόσο κατά την ενδομήτρια όσο και κατά την εξωμήτρια ζωή. Είναι ουσίες, οι οποίες συνηθέστερα έχουν αντιανδρογόνο δράση και παρεμβαίνουν στην πρόσδεση των ανδρικών στον υποδοχέα τους, παρεμποδίζοντας κατά συνέπεια τη δράση τους.

Οι ουσίες αυτές έχουν μεγαλύτερη επίδραση στο αναπαραγωγικό σύστημα του άρρενος ήδη κατά την εμβρυϊκή ηλικία και επηρεάζουν και τη μετέπειτα υγεία του άρρενος ατόμου.

Α. Επιδράσεις κατά την ενδομήτρια ζωή

1. Επιδράσεις στο άρρεν φύλο

Η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στο αναπαραγωγικό σύστημα του άρρενος κατά την ενδομήτρια ζωή παρεμβαίνει στη φυσιολογική αλληλουχία των γεγονότων που λαμβάνουν χώρα κατά τη φυσιολογική διαφοροποίηση του φύλου με συνέπεια διαταραχές διαφοροποίησης του φύλου και εμφάνιση αμβολών έξω γεννητικών οργάνων ή άλλες μικρότερου βαθμού διαταραχές διαφοροποίησης, οι οποίες, παρά τις εκτεταμένες μοριακές εξετάσεις, δεν δύνανται να αποδοθούν σε συγκεκριμένες μεταλλάξεις^{2,3}.

Επιπλέον, επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών κατά την ενδομήτρια ζωή μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση του ονομαζόμενου «συνδρόμου του δυσγενετικού όρχεος», που περιλαμβάνει τόσο διαταραχές σύγκλεισης της ουρηθρικής πλάκας, με συνέπεια την εμφάνιση υποσπαδία, όσο και επίδραση στον ίδιο τον όρχη, με συνέπεια αφενός μεν κρυψορχία, αφετέρου μάλιστα αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής υπογονιμότητας αλλά και νεοπλασίας του όρχεος^{2,3,4,5}.

Είναι γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μία αύξηση της επίπτωσης των νεοπλασιών που εξαρτώνται από την επίδραση ορμονών, όπως ο καρκίνος του μαστού, του προστάτη, των όρχεων και του θυρεοειδούς αδένος. Η αυξημένη αυτή επίπτωση δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο από γενετικούς παράγοντες και φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένειά τους παίζουν περιβαλλοντικοί παράγοντες και συγκεκριμένα οι ενδοκρινικοί διαταράκτες.

Η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών δεν αφορά μόνο διαταραχές κατά την οργανογένεση και την καρκινογένεση, αλλά επιφέρει και συμπεριφορολογικές μεταβολές και επηρεάζει την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Μάλιστα, ενδομήτρια έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες φαίνεται ότι επηρεάζει τη μετέπειτα συμπεριφορά και τον σεξουαλικό προσανατολισμό αρρένων εμβρύων^{6,7}.

2. Επιδράσεις στο θήλυ φύλο

Ουσίες οι οποίες δρουν ενδομήτρια μπορούν να επηρεάσουν και το αναπαραγωγικό σύστημα του θήλεος εμβρύου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η ενδομήτρια έκθεση στη διεθυλστιλβεστρολή του θήλεος εμβρύου, η οποία έχει καταδειχθεί ότι προκαλεί εμφάνιση κακοήθειας του γεννητικού συστήματος του θήλεος που θα γεννηθεί^{8,9}.

Β. Επιδράσεις κατά την εξωμήτρια ζωή

Επιδράσεις στη λειτουργία των γονάδων και την καρκινογένεση

Σύμφωνα με την αιτιοπαθογένεια του «συνδρόμου του δυσγενετικού όρχεος», τόσο ο υποσπαδίας και η κρυψορχία, που είναι έκδηλα αμέσως μετά τη γέννηση, όσο και η υπογονιμότητα και ο καρκίνος του όρχεος, που θα εκδηλωθούν κατά την ενήλικη ζωή, έχουν τις απαρχές τους στην ενδομήτρια ζωή και σε επιδράσεις

των ενδοκρινικών διαταρακών που έλαβαν χώρα κατά την ενδομήτρια ζωή του εμβρύου. Συνεπώς είναι δύσκολο να διαχωριστεί ο ρόλος των ενδοκρινικών διαταρακών που επιδρούν κατά την ενδομήτρια από την επίδρασή τους στην εξωμήτρια ζωή.

Πέρα από τον κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασίας από την ενδομήτρια έκθεση σε χημικές ουσίες, φαίνεται ότι χημικές ουσίες και ενδοκρινικοί διαταράκτες γενικότερα επηρεάζουν και κατά την εξωμήτρια ζωή τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες. Μια τέτοια επίδραση είναι σαφής στη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης πρώιμης ήβης στα κορίτσια, λόγω οιστρογονομιμητικών επιδράσεων των ενδοκρινικών διαταρακών του περιβάλλοντος που ανευρίσκονται στην τροφική αλυσίδα ή ακόμη στα φυτοφάρμακα και λιπάσματα που τελικά επάγουν την πρώιμη κινητοποίηση του άξονα GnRH-LH/FSH-γονάδες^{10,11}.

Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι ενδοκρινικοί διαταράκτες επιδρούν και στην εμφάνιση ενδομητρίωσης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, μίας κατάστασης που επιφέρει όχι μόνο περιορισμό της ποιότητας ζωής της γυναίκας λόγω άλγους, αλλά και περιορισμό της γονιμότητας¹².

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται ότι εμπλέκονται επίσης στην αιτιοπαθογένεια της πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας. Ως πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια ορίζεται η oligo- ή amehnoρροια άνω των 4 μηνών σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα FSH > 25 IU/L μετρημένα τουλάχιστον δύο φορές σε μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων. Πέραν των γνωστών γενετικών παραγόντων καθώς και των ιατρογενών, λόγω π.χ. της γοναδοτοξικότητας των χημειοθεραπευτικών παραγόντων ή της ακτινοβολήσης για την αντιμετώπιση νεοπλασματικών παθήσεων, ένα μεγάλο ποσοστό περιστατικών φαίνεται ότι παραμένει αδιευκρίνιστης αιτιολογίας. Τα τελευταία χρόνια έγινε σαφές ότι περιβαλλοντικοί τοξικοί παράγοντες, όπως οι ενδοκρινικοί διαταράκτες, εμπλέκονται στην παθογένεια της επιβαρυντικής αυτής κατάστασης που επιδρά αρνητικά όχι μόνο στη γενικότερη υγεία με αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης κ.λπ., αλλά κυρίως και στην ποιότητα ζωής της γυναίκας¹³.

Ενδοκρινικοί διαταράκτες και θυρεοειδής αδένας

Ακόμη και ο θυρεοειδής άξονας υπόκειται στις αρνη-

τικές δράσεις περιβαλλοντικών παραγόντων.

Περιβάλλον και λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος

Η αύξηση της συχνότητας της αυτοάνοσης θυρεοειδικής νόσου θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων που επάγουν την εκδήλωση της αυτοανασίας. Συγκεκριμένα, η αύξηση της εμφάνισης της θυρεοειδικής αυτοάνοσης νόσου θεωρείται, μεταξύ άλλων παραγόντων, ότι οφείλεται στην αυξημένη έκθεση του οργανισμού σε αυξημένες συγκεντρώσεις ιωδίου, δηλαδή είναι το «τίμημα» που πληρώνει ο ανεπτυγμένος κόσμος στην αντιμετώπιση της ιωδοπενίας, που έφθασε όμως στο αντίθετο άκρο, την αυξημένη έκθεση στο ιώδιο¹⁴.

Πειραματικά δεδομένα προσφέρουν ενδείξεις ότι φθαλικοί εστέρες παίζουν ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της χρόνιας λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας μέσω επαγωγής του οξειδωτικού στρες¹⁵.

Τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών είναι ουσιαστικής σημασίας για τη φυσιολογική νευροανάπτυξη του παιδιού, ήδη κατά την ενδομήτρια ζωή. Η σημασία της επάρκειας των θυρεοειδικών ορμονών τόσο ενδομήτρια όσο και εξωμήτρια καταδεικνύεται από το γεγονός ότι ο συγγενής υποθυρεοειδισμός είναι η συχνότερη αιτία νοητικής υστέρησης που μπορεί να προληφθεί με επαρκή κάλυψη των θυρεοειδικών ορμονών και σε αυτή τη μεγάλη σημασία των θυρεοειδικών ορμονών στη νευροανάπτυξη στηρίζεται η εδραίωση προγραμμάτων νεογνικού ανιχνευτικού ελέγχου του συγγενούς υποθυρεοειδισμού και της ενωρίς θεραπείας υποκατάστασης με θυροξίνη. Ενδοκρινικοί διαταράκτες, όπως οι υπερχλωριοαλκυλικές ουσίες (perfluoroalkyl substances, PFAS), φαίνεται ότι επηρεάζουν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών τόσο αυξάνοντας την κάθαρση των μεταβολιτών όσο και παρεμβαίνοντας στη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών και ως εκ τούτου μπορεί να έχουν αρνητική επίδραση στην επάρκεια των θυρεοειδικών ορμονών και τη νευροανάπτυξη του ατόμου¹⁶.

Περιβάλλον και καρκίνος θυρεοειδούς

Όπως προαναφέρθηκε, τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μία αύξηση της επίπτωσης των νεοπλασιών που εξαρτώνται από την επίδραση ορμονών, όπως ο

καρκίνος του μαστού, του προστάτη, των όρχεων και του θυρεοειδούς αδένα. Παράλληλα λοιπόν με την αύξηση της αυτοάνοσης θυρεοειδικής νόσου, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μία σημαντική αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς, όχι μόνο στους ενήλικες, αλλά κυρίως σε παιδιά και εφήβους, που αποδίδεται επίσης σε περιβαλλοντικές επιδράσεις και συγκεκριμένα σε ενδοκρινικούς διαταράκτες.^{17,18,19}

Όσον αφορά την επίδραση της ακτινοβολίας, ενός άλλου περιβαλλοντικού παράγοντα, στην αιτιοπαθγένεια του καρκίνου του θυρεοειδούς, είναι από μακρόν γνωστό ότι παιδιά και έφηβοι που έχουν υποστεί ακτινοβολία κεφαλής και τραχήλου για την αντιμετώπιση κακοήθων νοσημάτων της αντίστοιχης περιοχής έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς ακόμη και δεκαετίες μετά την ακτινοβολήση. Επιπλέον, πυρηνικά ατυχήματα, όπως το ατύχημα του Chernobyl, έχουν επιβεβαιώσει την επίδραση της υψηλής δόσης ακτινοβολίας στην εμφάνιση κακοήθων όζων του θυρεοειδούς στη νεαρή ηλικία. Τα τελευταία χρόνια μάλιστα έγινε επιπλέον σαφής η συσχέτιση της χαμηλού βαθμού ακτινοβολίας του γενικότερου περιβάλλοντος στην αιτιοπαθγένεια και την αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς στις νεαρές ηλικίες.

Περιβάλλον και μεταβολικές διαταραχές

Η αυξανόμενη συγκέντρωση των ενδοκρινικών διαταρακτών στο περιβάλλον αλλά και η γενικότερη έκθεση της εγκύου σε διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες εγείρουν ανησυχία κατά πόσο θα μπορούσαν να

επηρεάσουν το βάρος γέννησης των παιδιών που θα γεννηθούν. Ενώ για τους περισσότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες φαίνεται ότι υπάρχει μικρή επίδραση στο βάρος γέννησης, εντούτοις συγκεκριμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως ο μόλυβδος, ορισμένα οργανοχλωριούχα παρασιτοκτόνα (organochlorine pesticides, OCPs) και υπερχλωριοαλκυλικές ουσίες (perfluoroalkyl substances, PFAS) φαίνεται ότι σχετίζονται με χαμηλότερο βάρος γέννησης.²⁰

Επιπλέον, υπάρχουν συνεχώς αυξανόμενες ενδείξεις ότι το ενδομήτριο περιβάλλον και επιδράσεις τόσο της διατροφής της εγκύου όσο και της ενδομήτριας έκθεσης σε υψηλά επίπεδα οιστρογόνων μπορεί να επηρεάσουν τον μετέπειτα μεταβολισμό του παιδιού και να προδιαθέσουν σε εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης, μεταβολικού συνδρόμου και διαβήτη στη μετέπειτα ζωή.^{21,22,23} Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στη γενικότερη υγεία του ατόμου γίνεται όλο και πιο κατανοητός τα τελευταία χρόνια. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η διατροφή της εγκύου, και κυρίως η δυτικού τύπου διατροφή, πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά και φτωχή σε φυτικές ίνες, μπορεί να επηρεάσει τη σύνθεση του μικροβιώματος του εμβρύου που κυοφορείται και να προδιαθέσει τόσο σε μεταβολικές διαταραχές στη ζωή του παιδιού που θα γεννηθεί όσο και στην ευαλωτότητά του για αυτοάνοσα και φλεγμονώδη νοσήματα.

Είναι συνεπώς επιτακτική η ανάγκη να σεβαστούμε το περιβάλλον και να αποφύγουμε όσο γίνεται την αύξηση της συγκέντρωσης των ενδοκρινικών διαταρακτών, ώστε να διαφυλάξουμε την υγεία των επομένων γενεών. ■

The impact of the environment on the endocrine system

Pr. Christina Kanaka-Gantenbein, MD, PhD

The impact of the environment on the endocrine system has increasingly gained attention during the last decades. Many pollutants of the environment affect endocrine axes both during the intra-uterine as well as during the extra-uterine life. The chemicals that interfere with the secretion or ac-

tion of hormones are called endocrine disruptive chemicals (EDC) and are widely used in the pharmaceutical companies and other industrial products, in cosmetics, as components of pesticides, or even components of food. They mainly reach humans through contamination of the air, the soil or

ABSTRACT

the water and are mainly ingested with food or liquids. The most widely studied EDC are phthalates, but many other EDC are continuously identified.

During intrauterine life EDC may affect the male reproductive system leading to disorders of sexual development (DSD) and the so-called "Testicular dysgenesis syndrome" (TDS). This syndrome encompasses disorders of the urethral plate leading to hypospadias and disorders in the testicular function, leading to cryptorchidism, subfertility or even sterility and increased prevalence of testicular cancer. The effects of endocrine disrupting chemicals are not only confined to the male reproductive system, but also affect the female reproductive system. It is well-known that exposure of a female fetus to Diethylstilbestrol (DES) administered to the pregnant woman, may increase the risk of cancer of the genital system of the female offspring.

Moreover, EDC during intrauterine life may also affect future behavior and sexual orientation, mainly, of the male fetus. Furthermore, there are several lines of evidence pointing to the interplay of en-

vironmental factors to the increased prevalence of precocious puberty in girls during recent years. Environmental factors may also affect the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. It seems that environmental triggers contribute to the increased incidence of the autoimmune thyroid disease, expressed either as hypo- or hyperthyroidism. Moreover, there is accumulating evidence pointing to a significant impact of environmental factors on the increasing prevalence of thyroid cancer not only in adults but mainly in children and adolescents. Moreover, environmental factors during both the intrauterine as well as in the extrauterine life may contribute both to the birth weight of the offspring and its metabolic signature in later life, predisposing both to metabolic, autoimmune or inflammatory disorders.

In conclusion, societies should become aware of the adverse effects of endocrine disruptive chemicals and other environmental factors on human's and especially children's health and protective measures are desperately needed to reduce these alarming adverse effects on future generations.

KEY WORDS: Endocrine disruptors; endocrinopathies; reproductive system; hypospadias; cryptorchidism; autoimmune thyroid disease; thyroid cancer

REFERENCES

1. Kishi R, Araki A, Minatoya M, Hanaoka T, Miyashita C, Itoh S, et al.; members of The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. The Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: cohort profile-updated 2017. *Environ Health Prev Med*. 2017;22(1):46. doi: 10.1186/s12199-017-0654-3.
2. Rich AL, Phipps LM, Tiwari S, Rudraraju H, Dokpesi PO. The Increasing Prevalence in Intersex Variation from Toxicological Dysregulation in Fetal Reproductive Tissue Differentiation and Development by Endocrine-Disrupting Chemicals. *Environ Health Insights*. 2016;10:163-71. doi:10.4137/EHI.S39825.eCollection 2016.
3. Marcoccia D, Pellegrini M, Fiocchetti M, Lorenzetti S, Marino M. Food components and contaminants as (anti)androgenic molecules. *Genes Nutr*. 2017;12:6. doi: 10.1186/s12263-017-0555-5. eCollection 2017.
4. Xing JS, Bai ZM. Is testicular dysgenesis syndrome a genetic, endocrine, or environmental disease, or an unexplained reproductive disorder? *Life Sci*. 2018;194:120-129. doi: 10.1016/j.lfs.2017.11.039. Epub 2017 Nov 26.
5. Ma T, Yin X, Han R, Ding J, Zhang H, Han X, Li D. Effects of In Utero Exposure to Di-n-Butyl Phthalate on Testicular Development in Rat. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(10). pii: E1284. doi:10.3390/ijerph14101284.
6. Varshney M, Nalvarte I. Genes, Gender, Environ-

REFERENCES

- ment, and Novel Functions of Estrogen Receptor Beta in the Susceptibility to Neurodevelopmental Disorders. *Brain Sci.* 2017;7(3). pii: E24. doi: 10.3390/brainsci7030024.
7. Evans SF, Kobrosly RW, Barrett ES, Thurston SW, Calafat A, Weiss B, et al. Prenatal bisphenol A exposure and maternally reported behavior in boys and girls. *Neurotoxicology.* 2014;45:91-9. doi: 10.1016/j.neuro.2014.10.003. Epub 2014 Oct 13.
8. Troisi R, Hatch EE, Titus L, Strohshitter W, Gail MH, Huo D, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and cancer risk in women. *Environ Mol Mutagen.* 2017; doi: 10.1002/em.22155. [Epub ahead of print]
9. Conlon JL. Diethylstilbestrol: Potential health risks for women exposed in utero and their offspring. *JAAPA.* 2017;30(2):49-52. doi: 10.1097/01.JAA.0000511800.91372.34.
10. Leonardi A, Cofini M, Rigante D, Lucchetti L, Cipolla C, PentaL, et al. The Effect of Bisphenol A on Puberty: A Critical Review of the Medical Literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(9). pii: E1044. doi:10.3390/ijerph14091044.
11. Kiess W, Hoppmann J, Gesing J, Penke M, Körner A, Kratzsch J, Pfaeffle R. Puberty - genes, environment and clinical issues. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(11):1229-1231. doi:10.1515/jpem-2016-0394.
12. Upson K, Sathyanarayana S, De Roos AJ, Thompson ML, Scholes D, Dills R, et al. Phthalates and risk of endometriosis. *Environ Res.* 2013;126:91-7. doi: 10.1016/j.envres.2013.07.003. Epub 2013 Jul.
13. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayraud V, Picard-Hagen N, Parinaud J, et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health.* 2017;16(1):37. doi: 10.1186/s12940-017-0242-4.
14. Merrill SJ, Minucci SB. Thyroid Autoimmunity: An Interplay of Factors. *Vitam Horm.* 2018;106:129-145. doi: 10.1016/bs.vh.2017.07.001. Epub 2017 Sep 4. PubMed PMID: 29407432.
15. Wu Y, Li J, Yan B, Zhu Y, Liu X, Chen M, et al. Oral exposure to dibutyl phthalate exacerbates chronic lymphocytic thyroiditis through oxidative stress in female Wistar rats. *Sci Rep.* 2017;7(1):15469. doi: 10.1038/s41598-017-15533-z.
16. Lee JE, Choi K. Perfluoroalkyl substances exposure and thyroid hormones in humans: epidemiological observations and implications. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;22(1):6-14. doi: 10.6065/apem.2017.22.1.6. Epub 2017 Mar 31.
17. Tavarelli M, Malandrino P, Vigneri P, Richiusa P, Mangiglia A, Violi MA, et al. Anaplastic Thyroid Cancer in Sicily: The Role of Environmental Characteristics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:277. doi: 10.3389/fendo.2017.00277. eCollection 2017.
18. Demoury C, De Smedt T, De Schutter H, Sonck M, Van Damme N, Bollaerts K, et al. Thyroid Cancer Incidence around the Belgian Nuclear Sites, 2000-2014. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(9). pii: E988. doi:10.3390/ijerph14090988.
19. Albi E, Cataldi S, Lazzarini A, Codini M, Beccari T, Ambesi-Impombato FS, et al. Radiation and Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5). pii: E911. doi: 10.3390/ijms18050911.
20. Woods MM, Lanphear BP, Braun JM, McCandless LC. Gestational exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to infant birth weight: a Bayesian analysis of the HOME Study. *Environ Health.* 2017;16(1):115. doi: 10.1186/s12940-017-0332-3.
21. Wang HH, Zhou CL, Lv M, Yang Q, Li JX, Hou M, et al. Prenatal High Estradiol Exposure Induces Sex-Specific and Dietarily Reversible Insulin Resistance Through Decreased Hypothalamic INSR. *Endocrinology.* 2018;159(1):465-476. doi: 10.1210/en.2017-03017.
22. Mulligan CM, Friedman JE. Maternal modifiers of the infant gut microbiota: metabolic consequences. *J Endocrinol.* 2017; 235(1):R1-R12. doi: 10.1530/JOE-17-0303. Epub 2017 Jul 27.
23. De Filippo C, Di Paola M, Ramazzotti M, Albanese D, Pieraccini G, Banci E, et al. Diet, Environments, and Gut Microbiota. A Preliminary Investigation in Children Living in Rural and Urban Burkina Faso and Italy. *Front Microbiol.* 2017;8:1979. doi: 10.3389/fmicb.2017.01979. eCollection 2017.

Περιβάλλον και Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές

Παναγιώτα Περβανίδου

Επίκουρη Καθηγήτρια Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Υπεύθυνη Μονάδας Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής, Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αύξηση του επιπολασμού των Νευροαναπτυξιακών Διαταραχών (ΝΑΔ), ειδικότερα των Διαταραχών στο Φάσμα του Αυτισμού (ΔΦΑ) και της Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), έχει οδηγήσει την έρευνα στην αναζήτηση αιτιολογικών μηχανισμών και παραγόντων κινδύνου. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν κατά την πρώιμη ζωή, επιδρώντας στην ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος και αυξάνουν τον κίνδυνο για ΝΑΔ. Τα τελευταία χρόνια, επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η προγεννητική έκθεση σε περιβαλλοντικούς τοξικούς παράγοντες συνδέεται με την ανάπτυξη ΝΑΔ. Η ανασκόπηση αυτή επικεντρώνεται στις μελέτες που συνδέουν τις ΝΑΔ με τοξικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως α) χημικές ουσίες οι οποίες προέρχονται από πλαστικά: δισφαινόλη-Α και φθαλικές ενώσεις, β) ανθεκτικούς οργανικούς ρύπους, όπως τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια και τα οργανικά χλωριούχα παρασιτοκτόνα (εξάχλωρο βενζένιο, διχλωροδιφαινυλοτριχλωροαιθάνιο), γνωστά επίσης και ως ενδοκρινικοί διαταράκτες, γ) βαρέα μέταλλα και ειδικά μόλυβδος και μεθυλυδράργυρος και δ) στοιχεία της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, όπως τα αιωρούμενα σωματίδια, το μονοξείδιο του άνθρακα, το όζον και άλλα.

πτύξη ΝΑΔ. Η ανασκόπηση αυτή επικεντρώνεται στις μελέτες που συνδέουν τις ΝΑΔ με τοξικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως α) χημικές ουσίες οι οποίες προέρχονται από πλαστικά: δισφαινόλη-Α και φθαλικές ενώσεις, β) ανθεκτικούς οργανικούς ρύπους, όπως τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια και τα οργανικά χλωριούχα παρασιτοκτόνα (εξάχλωρο βενζένιο, διχλωροδιφαινυλοτριχλωροαιθάνιο), γνωστά επίσης και ως ενδοκρινικοί διαταράκτες, γ) βαρέα μέταλλα και ειδικά μόλυβδος και μεθυλυδράργυρος και δ) στοιχεία της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, όπως τα αιωρούμενα σωματίδια, το μονοξείδιο του άνθρακα, το όζον και άλλα.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές, τοξικές ουσίες, πλαστικά, ανθεκτικοί οργανικοί ρύποι, βαρέα μέταλλα, ατμοσφαιρική ρύπανση

Οι Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές (ΝΑΔ) αποτελούν μία ομάδα χρόνιων καταστάσεων με διαφοροποιημένη ανάπτυξη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), οι οποίες εκδηλώνονται στα πρώτα χρόνια της ζωής και χαρακτηρίζονται από ελλείμματα στους λειτουργικούς τομείς της ανάπτυξης, όπως η επικοινωνία, η νοητική ανάπτυξη, η κοινωνική-συναισθηματική ανάπτυξη και η συμπεριφορά. Σύμφωνα με την 5η έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Νοητικών/Ψυχικών

Διαταραχών (DSM-5), οι ΝΑΔ περιλαμβάνουν τη Νοητική Αναπηρία (Νοητική Υστέρηση), τις Διαταραχές Επικοινωνίας, τη Διαταραχή στο Φάσμα του Αυτισμού (ΔΦΑ), τη Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), τις Ειδικές Μαθησιακές Δυσκολίες, τις Γλωσσικές Διαταραχές και άλλες¹. Ο επιπολασμός των ΝΑΔ, στο σύνολό τους, αναφέρεται 1 στα 6 παιδιά στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2006-2008². Στο διάστημα 1997-2008 στο οποίο επικεντρώθηκε η μελέτη, διαπιστώθηκε αύξηση των ΔΦΑ κατά

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Παναγιώτα Περβανίδου, E-mail: nenyperva@gmail.com

289,5%, αύξηση της ΔΕΠΥ κατά 33% και αύξηση των Νευροαναπτυξιακών Διαταραχών γενικά κατά 17%. Το 2011-2013, ο επιπολασμός των παιδιών με ΔΦΑ στις ΗΠΑ υπολογίστηκε στο 2,24% (1 στα 45 παιδιά)³. Άλλη πηγή έδειξε αύξηση των ΔΦΑ από 0,66% σε 1,46% τα 10 χρόνια από το 2002 ως το 2012. Ομοίως, ο επιπολασμός της ΔΕΠΥ έδειξε αύξηση από 7,8% στο 9,8% από το 2003 στο 2015⁴⁻⁶. Οι λόγοι της αύξησης των ΝΑΔ τα τελευταία χρόνια δεν έχουν επακριβώς εξηγηθεί και αποδίδονται σε αλλαγές στα διαγνωστικά κριτήρια, μεθοδολογικούς λόγους, αλλά και ουσιαστικούς λόγους πιθανά σχετιζόμενους με αίτια περιβαλλοντικά, κοινωνικο-οικονομικά, καθώς και με την αύξηση των πρόωρων και λιποβαρών νεογνών². Έχει φανεί, ωστόσο, ότι οι λόγοι που αφορούν τα διαγνωστικά κριτήρια και τα μεθοδολογικά θέματα δεν ξεπερνούν συνολικά το 60% της αύξησης του επιπολασμού των ΔΦΑ⁷.

Εκτός από τα γενετικά και εγγενή βιολογικά αίτια που συνδέονται με τις ΝΑΔ, περιβαλλοντικές επιδράσεις κατά την πρώιμη ζωή και ειδικότερα την περίοδο της εμβρυϊκής ανάπτυξης φαίνεται ότι έχουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη ΝΑΔ, αλλά και στην παρατηρούμενη αύξηση του επιπολασμού τους. Η παθολογία της κύησης και του πλακούντα (προεκλαμψία, διαβήτης κύησης), ο τρόπος ζωής της εγκύου (διατροφή, κάπνισμα, αλκοόλ), το στρες και οι περιγεννητικές ψυχικές διαταραχές, ο υποσιτισμός ή η παχυσαρκία της εγκύου καθώς και λοιμώξεις, τοξικά αίτια, έλλειψη διατροφικών ουσιών έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη ΝΑΔ στο παιδί^{2,7}. Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει εστιάσει στη μελέτη της επίδρασης περιβαλλοντικών τοξικών παραγόντων στη νευροανάπτυξη.

Η έκθεση σε εξωγενή στοιχεία ξεκινά νωρίς στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και συνεχίζει σε όλη τη διάρκεια της ζωής, με σταδιακές αλλαγές στις δόσεις έκθεσης και στους μηχανισμούς που τις ρυθμίζουν. Οι δόσεις αυτές παρέχουν θρεπτικά συστατικά μεγάλης σημασίας για την υγιή ανάπτυξη, όπως το ασβέστιο και ο ψευδάργυρος, αλλά μπορεί επίσης να περιλαμβάνουν στοιχεία με τοξική δράση ή φτωχή ανοχή, όπως ο μόλυβδος, το χρώμιο και το αρσενικό. Η χρονική στιγμή της επίδρασης, η ένταση και η στοιχειακή σύνθεση έχουν μεγάλη σημασία στην παθοφυσιολογία των νοσημάτων και την έκβαση της υγείας^{8,9}.

Στη συνέχεια θα αναφερθούν οι πιο γνωστοί περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχουν διερευνηθεί ή/και σχετίζονται με τις Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές.

1. Χημικές ουσίες οι οποίες προέρχονται από πλαστικά: δισφαινόλη-Α και φθαλικές ενώσεις

Η Δισφαινόλη-Α (bisphenol-A) είναι μία χημική ουσία η οποία χρησιμοποιείται στη βιομηχανία πλαστικών και βρίσκεται σε ένα μεγάλο εύρος καταναλωτικών αγαθών καθημερινής χρήσης, όπως τα δοχεία φαγητού, τα πλαστικά μπουκάλια, οι συσκευασίες τροφίμων για φούρνους μικροκυμάτων και τα ιατρικά και οδοντιατρικά εξαρτήματα. Η έκθεση σε δισφαινόλη είναι εκτεταμένη στον άνθρωπο: Τα Κέντρα για τον έλεγχο και την πρόληψη των νοσημάτων (www.cdc.gov/exposurereport) αναφέρουν ότι έχει βρεθεί BPA στα ούρα περισσότερου από 90% του πληθυσμού των ΗΠΑ και, το σημαντικότερο, οι συγκεντρώσεις είναι υψηλότερες στα παιδιά^{9,10}. Η BPA είναι γνωστό ότι δρα ως ενδοκρινικός διαταράκτης, αλληλεπιδρώντας με τα οιστρογόνα, τα ανδρογόνα ή τους υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών και οι δράσεις της έχουν μελετηθεί εκτενώς στο αναπαραγωγικό σύστημα⁹⁻¹⁰. Επιπρόσθετα, η περιγεννητική έκθεση σε BPA ελαττώνει τη συναπτογένεση και τις συναπτικές πρωτεΐνες, αλλάζει τη συναπτική δομή, επιδρά στη συμπεριφορά και επηρεάζει τη μάθηση και μνήμη στους αρσενικούς ποντικούς¹¹.

Η σχέση ανάμεσα στην BPA και τις Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές είναι σύνθετη, λόγω των διαφορετικών επιδράσεων στα δύο φύλα. Σε μία μελέτη 244 μητέρων και των 3χρονων παιδιών τους, οι συγκεντρώσεις BPA συνδέθηκαν με τη συμπεριφορική και συναισθηματική ρύθμιση των παιδιών και ειδικότερα των κοριτσιών. Υψηλότερες συγκεντρώσεις BPA στην κύηση συνδέθηκαν με περισσότερα συμπτώματα άγχους, υπερκινητικότητας και κατάθλιψης, ειδικά στα κορίτσια¹². Ωστόσο, σε πολλές μεταγενέστερες μελέτες, η προγεννητική έκθεση στην BPA αναφέρθηκε ότι είχε σημαντικότερες επιδράσεις στα αγόρια¹³ ή είχε αντίθετες δράσεις στα αγόρια από ό,τι στα κορίτσια^{14,15}. Γενικά, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις BPA στα ούρα της μητέρας προγεννητικά συνδέθηκαν με υψηλότερες επιδόσεις συναισθηματικής αντιδραστικότητας, επιθετικότητας και συμπτωμάτων απροσεξίας, τα οποία συνδέονται με ΔΕΠΥ και διαταραχές διαγωγής^{14,15}.

Οι φθαλικές ενώσεις (phthalates), οι οποίες χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία πλαστικών, έχουν επίσης δράσεις ενδοκρινικών διαταραχών. Ανάλογα με το μοριακό τους βάρος και τις χημικές τους ιδιότητες, οι φθαλικές ενώσεις διακρίνονται σε δύο υποτύπους, στις υψηλού μοριακού βάρους, οι οποίες χρησιμοποιούνται στις συσκευασίες

τροφίμων, στα καλύμματα τοίχων και για ιατρικές χρήσεις, και στις χαμηλού μοριακού βάρους, οι οποίες χρησιμοποιούνται σε προϊόντα προσωπικής περιποίησης και στις επικαλύψεις δισκίων⁹. Παρότι η χρήση τους έχει αποδειχθεί ότι είναι διαδεδομένη, τα φθαλικά έχει αποδειχθεί ότι περνούν μέσω του πλακούντα και του μητρικού γάλακτος στο παιδί. Σε πειραματική μελέτη σε ποντίκια έχει φανεί ότι η προσθήκη φθαλικής ένωσης στη δίαιτα της μητέρας είχε αρνητική επίδραση στη συμπεριφορά των απογόνων¹⁶. Η προγεννητική έκθεση σε φθαλικές ενώσεις φάνηκε επίσης να συνδέεται με συμπεριφορικά προβλήματα στα παιδιά. Σε μελέτη από την Πολωνία φάνηκε ότι η προγεννητική έκθεση σε φθαλικά συνδέεται αρνητικά με τα αναπτυξιακά χαρακτηριστικά του παιδιού, όπως οι νοητικές, γλωσσικές και κινητικές ικανότητες¹⁷. Σε άλλη μελέτη, οι συγκεντρώσεις φθαλικών ενώσεων στα ούρα της μητέρας συνδέονται με τα προβλήματα εξωτερικούσης στα παιδιά¹⁸.

2. Ανθεκτικοί Οργανικοί Ρύποι–ΑΟΡ

Οι Ανθεκτικοί Οργανικοί Ρύποι (Persistent Organic Pollutants, POPs) έχουν δύο βασικά χαρακτηριστικά: ανθεκτικότητα στην περιβαλλοντική αποδόμηση και συσσώρευση στους ζωικούς ιστούς. Οι ΑΟΡ αποτελούνται από διαφορετικές δομές οι οποίες έχουν διαφορετική τοξικότητα¹⁹. Τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (Polychlorinated biphenyls, PCBs) χρησιμοποιούνται στη θερμική αντίσταση, ενώ τα οργανικά χλωριούχα παρασιτοκτόνα (organochloride pesticides, OCPs), όπως το εξαχλωρο βενζένιο (hexachlorobenzene, HCB) ή διχλωροδιφαινυλοτριχλωροαιθάνιο (dichlorodiphenyltrichloroethane, DDT), αποτελούν παραδείγματα ΑΟΡ, γνωστά επίσης και ως ενδοκρινικοί διαταράκτες⁹. Η έκθεση στους ΑΟΡ είναι αρκετά διαδεδομένη καθώς χρησιμοποιούνται στα καθημερινά καλλυντικά, αντικείμενα και τροφές.

Οι ΑΟΡ μεταφέρονται από τη μητέρα στο παιδί προγεννητικά διαμέσου του πλακούντα ή μεταγεννητικά μέσω του μητρικού γάλακτος^{20,21}. Γι' αυτό, η προγεννητική και μεταγεννητική έκθεση στους ΑΟΡ μπορεί να έχει πολλές αρνητικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό και αναπαραγωγικό σύστημα και μπορεί να συνδέεται με άλλα προβλήματα υγείας, όπως ο καρκίνος, η παχυσαρκία και ο διαβήτης, ή με κακή έκβαση της κύησης⁹.

Επίσης, καθώς είναι γνωστή η επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών στη νευροανάπτυξη, η προγεννητική και

μεταγεννητική έκθεση στους ΑΟΡ μπορεί να οδηγήσει σε νευροσυμπεριφορικά προβλήματα στα παιδιά. Τα PCBs και OCPs έχουν ενοχοποιηθεί ότι σχετίζονται με την παθολογία πολλών νευροαναπτυξιακών και νευροεκφυλιστικών διαταραχών^{22,23}.

Μελέτες σε πειραματόζωα που εκτέθηκαν σε PCBs στη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας έδειξαν αυξημένη δραστηριότητα της κασπάσης 3 και κατακερματισμό του DNA, ενός δείκτη απόπτωσης, σε σύγκριση με μάρτυρες, τη μεταγεννητική μέρα 1 αλλά όχι τη μεταγεννητική μέρα 21⁹, υποδεικνύοντας ότι τα PCBs επάγουν την απόπτωση στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Άλλη μελέτη σε πειραματικά μοντέλα έδειξε ότι χαμηλές δόσεις non-dioxin-like (NDL) PCBs που χορηγήθηκαν στη μητέρα κατά τη γαλουχία επηρέασαν τη συμπεριφορά των απογόνων ποντικών⁹. Στην ίδια μελέτη, η νευροσυμπεριφορική τοξικότητα του NDL PCBs αυξήθηκε τη μεταγεννητική μέρα 28, αλλά εξαφανίστηκε με την αύξηση της ηλικίας, εκτός από τις επιδράσεις στη συμπεριφορά άγχους, η οποία εξαρτιόταν από το φύλο και ήταν μόνιμη.

Η σχέση μεταξύ ΑΟΡ και Νευροαναπτυξιακών Διαταραχών δεν είναι σαφής. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι δεν υπάρχουν σχέσεις μεταξύ ΑΟΡ και Νευροαναπτυξιακών Διαταραχών, αλλά μια πιθανή σχέση μέσω μείωσης των γνωστικών ικανοτήτων²⁴⁻²⁵. Μια γερμανική μελέτη των πολυχλωριωμένων διβενζο-ρ-διοξινών και φουρανίων (PCDD/Fs) και PCB έδειξε μία επίδραση των PCDD/Fs και PCB στην προσοχή σε υγιή παιδιά²⁶. Σε άλλη μελέτη έκθεσης σε PFOA, σε βρέφη και παιδιά 6 και 18 μηνών, φάνηκε ότι η προγεννητική έκθεση σε PFOA είχε αρνητική επίδραση στη νευροανάπτυξη των κοριτσιών, ωστόσο παρατηρήθηκε έλλειψη συσχέτισης μεταξύ PFOA και νευροανάπτυξης σε βρέφη 18 μηνών, υποδηλώνοντας ότι ίσως οι επιδράσεις των ΑΟΡ είναι παροδικές κατά τη βρεφική ηλικία²⁷.

3. Βαρέα μέταλλα

Ο μεθυλδράργγυρος και ο μόλυβδος αποτελούν δύο αντιπροσωπευτικά βαρέα μέταλλα με αρνητικές επιδράσεις στη νευροανάπτυξη. Οι άνθρωποι εκτίθενται στις επιδράσεις του μεθυλδράργγυρου μέσω της κατανάλωσης μολυσμένων ψαριών και θαλασσινών. Η νευροτοξικότητα του μεθυλδραργγύρου αναγνωρίστηκε μετά το ατύχημα στον κόλπο Μιναμάτα της Ιαπωνίας, όπου άνθρωποι οι οποίοι κατανάλωσαν θαλασσινά μολυσμένα από τα

απόβλητα χημικού εργοστασίου παρουσίασαν νευρολογική συμπτωματολογία (νόσος Μιναμάτα)²⁸. Τα παιδιά των γυναικών οι οποίες δεν είχαν εμφανή συμπτωματολογία τοξικότητας από μεθυλδράργυρο παρουσίασαν νευρολογικά ή νευροαναπτυξιακά προβλήματα. Πειραματικά μοντέλα έδειξαν ότι η έκθεση σε μεθυλδράργυρο στην κύηση και τη γαλουχία μπορεί να προκαλέσει σημαντικά ελλείμματα σε συμπεριφορικές δοκιμασίες και μαθησιακές δυσκολίες²⁹. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση σε χαμηλές δόσεις μεθυλδραργύρου επάγει τη νευροτοξικότητα μέσω του οξειδωτικού στρες και επιδρώντας στα μονοπάτια της κυνουμενίνης και των υποδοχέων NMDA⁹. Η έκθεση στο μόλυβδο είναι επίσης διαδεδομένη, καθώς οι πηγές μπορεί να είναι ο αέρας ή το νερό και ακόμα και χαμηλό επίπεδο έκθεσης μπορεί να προκαλέσει αρνητικές επιδράσεις στον άνθρωπο³⁰. Η προγεννητική και κατά τη γαλουχία έκθεση στο μόλυβδο έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τη μάθηση και τη μνήμη σε πειραματικά μοντέλα³¹. Οι αρνητικές επιδράσεις των βαρέων μετάλλων στη νευροανάπτυξη έχουν μελετηθεί αρκετά³⁰. Μία σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η αύξηση των συγκεντρώσεων αρσενικού και μαγγανίου έχει συνδεθεί με χαμηλότερο δείκτη νοημοσύνης και η προγεννητική έκθεση σε μαγγάνιο αύξησε τον κίνδυνο ΔΕΠΥ³². Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η μεταγεννητική έκθεση σε μόλυβδο, όπως μετρήθηκε στο πλάσμα, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο Νευροαναπτυξιακών Διαταραχών και μείωση των γνωστικών δεξιοτήτων⁹.

4. Ατμοσφαιρική ρύπανση

Η ατμοσφαιρική ρύπανση είναι ένα από τα πιο διαπεραστικά και επιβλαβή περιβαλλοντικά τοξικά στοιχεία στον σύγχρονο κόσμο, ενώ μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν συνδέσει πρόσφατα την προγεννητική έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση με αυξημένο κίνδυνο ΝΑΔ και κυρίως ΔΦΑ³³. Η περιβαλλοντική ή ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να οριστεί σαν τη μείξη αερίων και αιωρούμενων σωματιδίων τα οποία μολύνουν την ατμόσφαιρα και τροποποιούν τα φυσικά της χαρακτηριστικά³⁴. Τα στοιχεία εκείνα τα οποία προβληματίζουν περισσότερο είναι τα αιωρούμενα σωματίδια (particulate matter, PM), το μονοξείδιο του άνθρακα (CO), το όζον, το διοξείδιο του αζώτου και το διοξείδιο του θείου³⁵. Αν και αρκετές μελέτες υποστηρίζουν τη σύνδεση μεταξύ ατμοσφαιρικής ρύπανσης και ΔΦΑ, ωστόσο τα τεκμήρια για συσχετίσεις

με μεμονωμένους παράγοντες είναι λίγα και είναι πιθανό τα διαφορετικά επιμέρους στοιχεία να δρουν συνεργικά. Τα αιωρούμενα σωματίδια (PM) είναι από τα πιο ύποπτα στοιχεία της ατμοσφαιρικής μόλυνσης με πιθανές νευρολογικές δράσεις³⁶, δεδομένου ότι μπορεί να διεισδύουν στις κυτταρικές μεμβράνες και να μετατοπίζονται από τη συστηματική κυκλοφορία στους πνεύμονες και στον εγκέφαλο³⁶.

Τα PM αποτελούν ευρεία κατηγορία, λόγω διαφορετικών μεγεθών, πηγών προέλευσης και συστατικών στοιχείων, και γενικά θα μπορούσαν να χωριστούν στα PM_{2.5}, PM₁₀ και diesel PM³⁶. Από τις μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς και χώρες, με τις διαφορετικές μεθοδολογίες και στατιστικές επεξεργασίες, κάποιες έδειξαν θετικές συσχετίσεις: Στη μελέτη των Becerra και συνεργατών³⁶ φάνηκε αύξηση της πιθανότητας για ΔΦΑ με την αύξηση της έκθεσης σε PM_{2.5}, ενώ για το μοντέλο με τους δύο παράγοντες (όζον και PM_{2.5}) οι πιθανότητες αυξήθηκαν ακόμη περισσότερο. Οι Razz και συνεργάτες³⁷ έδειξαν ότι η έκθεση στο PM_{2.5} στη διάρκεια της κύησης, ειδικότερα στο 3ο τρίμηνο, έχει θετική συσχέτιση με τη διάγνωση των ΔΦΑ. Οι Volk και συνεργάτες³⁸ έδειξαν την υψηλότερη θετική συσχέτιση μεταξύ της διάγνωσης ΔΦΑ και της έκθεσης σε PM_{2.5} στη διάρκεια της κύησης. Συνολικά, οι μελέτες δείχνουν μια συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε PM_{2.5} και των ΔΦΑ, ενώ η συσχέτιση αυτή μοιάζει να είναι η ισχυρότερη μεταξύ των τριών τύπων PM. Από τις μελέτες αυτές, δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τη σημασία της περιόδου έκθεσης και της ποσότητας των σωματιδίων. Οι μελέτες της συσχέτισης των PM₁₀ με τις ΔΦΑ, στο σύνολό τους, δίνουν λιγότερο συχνά θετικά και πιο ασθενή αποτελέσματα³⁵ με αποτέλεσμα να μην μπορούν να εξαχθούν ιδιαίτερα ασφαλή αποτελέσματα. Σχετικά με τις μελέτες που έχουν εστιάσει στα diesel PM³⁵, τα αποτελέσματα δεν είναι επίσης ιδιαίτερα διαφωτιστικά, καθώς κάποιες μελέτες δεν δείχνουν σημαντικές συσχετίσεις, ενώ σε άλλες φαίνεται μια θετική συσχέτιση.

Τα diesel PM ενεργοποιούν τη μικρογλοία σε ενήλικα πειραματόζωα. Έχει φανεί ότι η προγεννητική έκθεση σε DEP σε ποντίκια κατά την κύηση έχει ως αποτέλεσμα συμπεριφορικά προβλήματα στους απογόνους και ειδικά στα άρρενα³⁵.

Οι μελέτες οι οποίες έχουν εστιάσει στα NO₂ και NO_x σε διαφόρους συνδυασμούς έχουν δείξει επίσης διαφορετι-

κά αποτελέσματα, με τις περισσότερες να μην υποστηρίζουν θετική και ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ τους³⁷, ενώ μελέτη στο σύνολο των επιπέδων O₃, CO, NO₂, και SO₂ έδειξε σχέση των συγκεντρώσεών τους με την εμφάνιση νέων περιπτώσεων ΔΦΑ³⁹. Τέλος, η αλληλεπίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης και της ποικιλομορφίας του αριθμού αντιγράφων (Cory number variation, CNV) έχει πρόσφατα μελετηθεί και φάνηκε ότι η σφαιρική ποικιλομορφία του αριθμού αντιγράφων μπορεί να αυξάνει την ευαλωτότητα σε κάποιους περιβαλλοντικούς παράγο-

ντες, καθώς και τους μηχανισμούς με τους οποίους μπορεί να αυξάνεται ο κίνδυνος για ΔΦΑ⁴⁰.

Συμπερασματικά, υπάρχουν αρκετές μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν ότι η έκθεση σε περιβαλλοντικούς τοξικούς παράγοντες κυρίως κατά τη διάρκεια της κύησης αλλά και των πρώτων μηνών της ζωής μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη Νευροαναπτυξιακών Διαταραχών στα παιδιά, ωστόσο οι μοριακοί και οι επιγενετικοί μηχανισμοί που μεσολαβούν δεν είναι απόλυτα κατανοητοί. ■

ABSTRACT

Environment and neurodevelopmental disorders

Panagiota Pervanidou

The increasing prevalence of neurodevelopmental disorders (NDDs), especially autism spectrum disorders (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) has led researchers to investigate etiologic causes and risk factors for NDDs. Genetic and environmental risk factors interact during early life and affect the development of the central nervous system, increasing the risk for NDDs. During the last years, epidemiologic and experimental studies suggest that prenatal exposure to environmental toxicants is associated

with NDDs. This review article focuses on the associations found between NDDs and a) Plastic-Derived Chemicals, Bisphenol A (BPA) and Phthalates, b) Persistent Organic Pollutants (POPs), including Polychlorinated biphenyls (PCBs), used in heat resistance, organochloride pesticides (OCPs) such as hexachlorobenzene (HCB) or dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), c) Heavy Metals, especially Lead and Methyl mercury and d) air pollutants such as particulate matter, carbon monoxide, ozone, et al.

KEY WORDS: Neurodevelopmental Disorders, toxicants, bisphenol-A, phthalates, Persistent Organic Pollutants, Heavy metals, air pollution

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013 May 22.
2. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M et al. The prevalence of developmental disabilities in US children, 1997–2008. *Pediatrics*. 2011;127(6):1034–42.
3. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Blumberg SJ. Estimated prevalence of autism and other developmental disabilities following questionnaire changes in the 2014 National Health Interview Survey. *National Health Statistics Reports*, 13 2015; (87):1–20.
4. Christensen DL, Bilder DA, Zahorodny W, Pettygrove S, Durkin MS, Fitzgerald RT, Rice C, Kurzius-Spencer M, Baio J, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among 4-year-old children in the autism and developmental disabilities monitoring network. *J Dev Behav Pediatr* 2016 Jan 1;37(1):1–8.
5. Baio J. Prevalence of Autism Spectrum Disorders: Autism and Developmental Disabilities Monitor-

REFERENCES

- ing Network, 14 Sites, United States, 2008. Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries. Volume 61, Number 3. Centers for Disease Control and Prevention. 2012 Mar 30.
6. Visser SN, Bitsko RH, Danielson ML, Perou R, Blumberg SJ. Increasing prevalence of parent-reported attention-deficit/hyperactivity disorder among children—United States, 2003 and 2007. Morbidity and mortality weekly report. 2010 Nov 12;59(44):1439-43.
7. Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA pediatrics*. 2015 Jan 1;169(1):56-62.
8. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(18):e6696.
9. Tran NQV, Miyake K. Neurodevelopmental Disorders and Environmental Toxicants: Epigenetics as an Underlying Mechanism. *Int J Genomics*. 2017;2017:7526592.
10. Peretz J, Vrooman L, Ricke WA, Hunt PA, Ehrlich S, Hauser R, Padmanabhan V, Taylor HS, Swan SH, VandeVoort CA, Flaws JA. Bisphenol A and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007–2013. *Environ health perspect* 2014;122(8):775.
11. Xu X, Xie L, Hong X, Ruan Q, Lu H, Zhang Q, Zhang G, Liu X. Perinatal exposure to bisphenol-A inhibits synaptogenesis and affects the synaptic morphological development in offspring male mice. *Chemosphere*. 2013;91(8):1073-81.
12. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Dietrich KN, Lanphear BP. Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics*. 2011;128(5):873-82.
13. Evans SF, Kobrosly RW, Barrett ES, Thurston SW, Calafat AM, Weiss B, et al. Prenatal bisphenol A exposure and maternally reported behavior in boys and girls. *Neurotoxicology*. 2014;45:91-9.
14. Perera F, Vishnevsky J, Herbstman JB, Calafat AM, Xiong W, Rauh V, Wang S. Prenatal bisphenol a exposure and child behavior in an inner-city cohort. *Environ health perspect*. 2012;120(8):1190.
15. Roen EL, Wang Y, Calafat AM, Wang S, Margolis A, Herbstman J, Hoepner LA, Rauh V, Perera FP. Bisphenol A exposure and behavioral problems among inner city children at 7–9 years of age. *Environ res*. 2015;142:739-45.
16. Tanaka T. Reproductive and neurobehavioural toxicity study of bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) administered to mice in the diet. *Food Chem Toxicol*. 2002 1;40(10):1499-506.
17. Polanska K, Ligocka D, Sobala W, Hanke W. Phthalate exposure and child development: the Polish Mother and Child Cohort Study. *Early hum develop* 2014;90(9):477-85.
18. Lien YJ, Ku HY, Su PH, Chen SJ, Chen HY, Liao PC et al. Prenatal exposure to phthalate esters and behavioral syndromes in children at 8 years of age: Taiwan Maternal and Infant Cohort Study. *Environ health perspect*. 2015;123(1):95.
19. Porta M, Puigdomènech E, Ballester F, Selva J, Ribas-Fitó N, Llop S, López T. Monitoring concentrations of persistent organic pollutants in the general population: the international experience. *Environ intern* 2008 1;34(4):546-61.
20. Park JS, Bergman Å, Linderholm L, Athanasiadou M, Kocan A, Petrik J, Drobna B, Trnovec T, Charles MJ, Hertz-Picciotto I. Placental transfer of polychlorinated biphenyls, their hydroxylated metabolites and pentachlorophenol in pregnant women from eastern Slovakia. *Chemosphere*. 2008;70(9):1676-84.
21. Fernández-Cruz T, Martínez-Carballo E, Simal-Gándara J. Perspective on pre-and post-natal agro-food exposure to persistent organic pollutants and their effects on quality of life. *Environ international*. 2017 Mar 1;100:79-101.
22. Saravi SS, Dehpour AR. Potential role of organochlorine pesticides in the pathogenesis of neurodevelopmental, neurodegenerative, and neurobehavioral disorders: A review. *Life sciences*. 2016 Jan 15;145:255-64.
23. Comfort N, Re DB. Sex-Specific Neurotoxic Effects of Organophosphate Pesticides Across

REFERENCES

- the Life Course. *Curr Environ Health Rep*. 2017 Dec;4(4):392-404. doi: [110] D. Albores-Garcia, L. C. Acosta-Saavedra, A. J. Hernandez,
24. Strøm M, Hansen S, Olsen SF, Haug LS, Rantakokko P, Kiviranta H, Halldorsson TI. Persistent organic pollutants measured in maternal serum and offspring neurodevelopmental outcomes—A prospective study with long-term follow-up. *Environment international*. 2014 Jul 1;68:41-8.
 25. Oulhote Y, Steuerwald U, Debes F, Weihe P, Grandjean P. Behavioral difficulties in 7-year old children in relation to developmental exposure to perfluorinated alkyl substances. *Environ Int*. 2016 Dec;97:237-245.
 26. Neugebauer J, Wittsiepe J, Kasper-Sonnenberg M, Schöneck N, Schölmerich A, Wilhelm M. The influence of low level pre-and perinatal exposure to PCDD/Fs, PCBs, and lead on attention performance and attention-related behavior among German school-aged children: results from the Duisburg Birth Cohort Study. *Intern J hyg environm health*. 2015;218(1):153-62.
 27. Goudarzi H, Nakajima S, Ikeno T, Sasaki S, Kobayashi S, Miyashita C, Ito S, Araki A, Nakazawa H, Kishi R. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and neurodevelopment in early infancy: The Hokkaido Study. *Science of the Total Environment*. 2016;541:1002-10.
 28. Harada M, "Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution," *Critical Reviews in Toxicology*, 1995 25, (1): 1–24.
 29. Albores-Garcia D, Acosta-Saavedra LC, Hernandez AJ, Loera MJ, Calderón-Aranda ES. Early developmental low-dose methylmercury exposure alters learning and memory in periadolescent but not young adult rats. *BioMed research international*. 2016;2016.
 30. Liu J, Liu X, Wang W, McCauley L, Pinto-Martin J, Wang Y, Li L, Yan C, Rogan WJ. Blood lead concentrations and children's behavioral and emotional problems: a cohort study. *JAMA pediatrics*. 2014 Aug 1;168(8):737-45.
 31. Yu H, Liao Y, Li T, Cui Y, Wang G, Zhao F, Jin Y. Alterations of synaptic proteins in the hippocampus of mouse offspring induced by developmental lead exposure. *Molecular neurobiology*. 2016 Dec 1;53(10):6786-98.
 32. Rodríguez-Barranco M, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Alguacil J, Gil F, González-Alzaga B, Rojas-García A. Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioural disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *Science of the total environment*. 2013 Jun 1;454:562-77.
 33. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *The Lancet Neurology*. 2014 Mar 1;13(3):330-8.
 34. World Health Organization, 2006. Air quality guidelines: Global update 2005.
 35. Morales-Suárez-Varela M, Peraita-Costa I, Llopis-González A. Systematic review of the association between particulate matter exposure and autism spectrum disorders. *Environmental research*. 2017 Feb 1;153:150-60.
 36. Becerra, T.A., Wilhelm, M., Olsen, J., et al., 2013. Ambient air pollution and autism in Los Angeles County, California. *Environ. Health Perspect*. 121 (3), 380–386.
 37. Raz, R., Roberts, A.L., Lyall, K., et al., 2015. Autism spectrum disorder and particulate matter air pollution before, during, and after pregnancy: a nested case-control analysis within the nurses' health study II Cohort. *Environ. Health Perspect*. 123 (3), 264–270.
 38. Volk, H.E., Lurmann, F., Penfold, B., et al., 2013. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA Psychiatry* 70 (1), 71–77.
 39. Jung CR, Lin YT, Hwang BF. Air pollution and newly diagnostic autism spectrum disorders: a population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2013 Sep 25;8(9):e75510.
 40. Kim D, Volk H, Girirajan S, Pendergrass S, Hall MA, Verma SS, Schmidt RJ, Hansen RL, Ghosh D, Ludeña-Rodríguez Y, Kim K, Ritchie MD, Hertz-Picciotto I, Sellick SB. The joint effect of air pollution exposure and copy number variation on risk for autism. *Autism Res*. 2017 Sep;10(9):1470-1480.

Περιβάλλον, αλλεργία και άσθμα

Κατερίνα Σαλαβούρα

Παιδίατρος, Διευθύντρια, Υπεύθυνη τμήματος Αλλεργιολογίας - Άσθματος και Φλεγμονής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επίδραση του περιβάλλοντος στην αύξηση των αλλεργικών νοσημάτων είναι εμφανής από πολλές επιδημιολογικές μελέτες. Αναφέρονται οι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης τροφικών αλλεργιών και άσθματος από τις επιδράσεις χημικών ουσιών, που ρυπαίνουν το νερό, το έδαφος και την ατμόσφαιρα. Τονίζεται η σημασία της εξωοικιακής και ενδοοικιακής ρύπανσης στην ανάπτυξη νοσημάτων του αναπνευστικού.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Τροφική αλλεργία, άσθμα, κλιματική αλλαγή, περιβάλλον και υγεία

Η σημασία του περιβάλλοντος στην υγεία του ανθρώπου έχει διατυπωθεί από τα αρχαία χρόνια. Το βιβλίο «Περί ανέμων, υδάτων και τόπων», γραμμένο από τον Ιπποκράτη, θέτει τις βάσεις της βιοκλιματολογίας, της επίδρασης των κλιματολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην υγεία του ανθρώπου. Οι γνώσεις αυτές που βασίζονταν στην παρατήρηση τεκμηριώνονται και ερμηνεύονται στη σημερινή εποχή.

Θα μπορούσε κανείς να πει ότι το σύνολο των γονιδίων, που είναι το δυναμικό του κάθε ανθρώπου, αποτελεί ένα μοναδικό «δακτυλικό» αποτύπωμα, που διακρίνει το άτομο από τα γύρω του. Αυτό μέσα στις κατάλληλες περιβαλλοντικές συνθήκες εμφανίζεται ευάλωτο ή περισσότερο ευαίσθητο σε κάποια νοσήματα και περισσότερο ανθεκτικό σε άλλα. Αυτό το αποτύπωμα δεν είναι στατικό και δεν εκφράζεται με ντετερμινιστικό τρόπο, αλλά βρίσκεται σε σημαντική αλληλεπίδραση με το περιβάλλον μέσω των επιγενετικών τροποποιήσεων, που του δίνουν τη δυνατότητα πλαστικότητας και προσαρμογής.

Μερικές από τις επιδράσεις του περιβάλλοντος στις εκδηλώσεις αλλεργίας θα αναφερθούν παρακάτω.

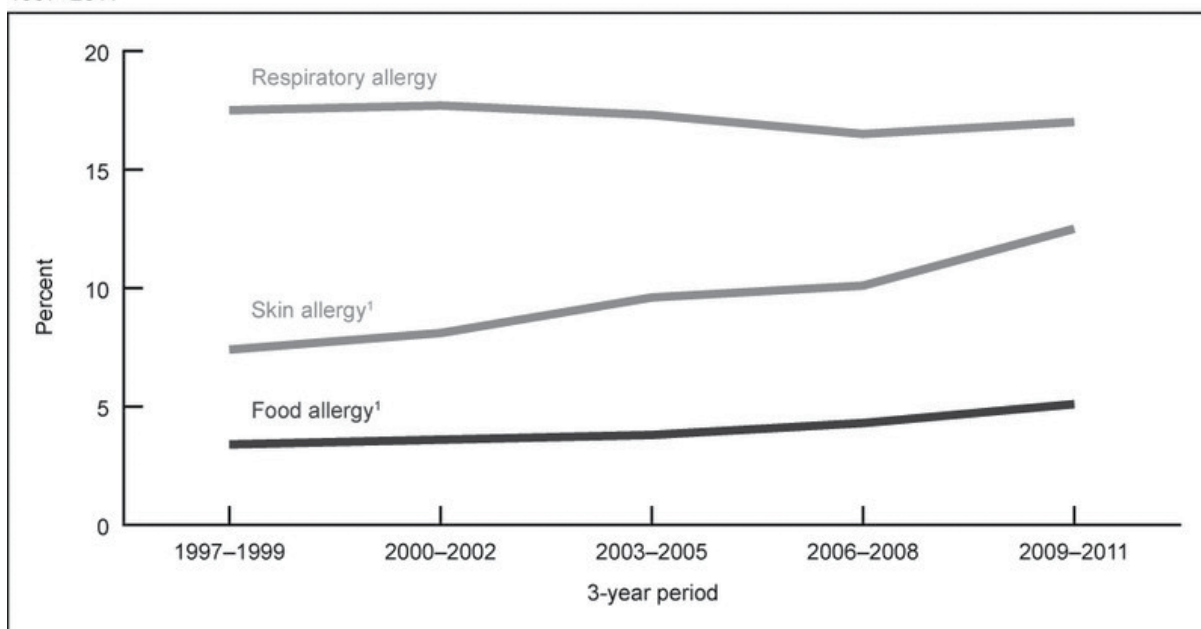
Τροφική αλλεργία, διατροφικοί κίνδυνοι

Τροφική αλλεργία ορίζεται κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση μετά τη βρώση τροφής και περιλαμβάνει την υπερευαισθησία και δυσανεξία στις πρωτεΐνες της τροφής. Μετά τη βρώση συγκεκριμένης τροφής/τροφών ακολουθεί διαδικασία που είναι μοναδική και αναλλοίωτη. Διακρίνεται στην IgE και non-IgE ή κυτταρικά μεσολαβούμενη, που η παθογένειά τους είναι διαφορετική. **Δυσανεξία σε τροφή** είναι η άτυπη διαδικασία που ακολουθεί τη βρώση τροφής ή πρόσθετου, δεν μεσολαβείται από το ανοσολογικό σύστημα και προκαλείται από πολλούς παράγοντες.

Η τροφική αλλεργία αποτελεί το νέο κύμα όσον αφορά τις αλλεργίες και αποκτά χαρακτηριστικά επιδημίας στις δυτικές κοινωνίες (**Εικόνα 1**). Ενδεικτικά σημειώνουμε ότι το 2007 στις ΗΠΑ 3,9% των παιδιών μέχρι 18 ετών εμφάνιζαν κάποια τροφική αλλεργία και το 1997 παρατηρήθηκε αύξηση 18%, ενώ οι επισκέψεις σε νοσοκομείο λόγω επεισοδίου αντίδρασης σε τροφή αυξήθηκαν από 317.000 σε 438.000 (138,17%)¹.

Τα νοσήματα που αποκτούν ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια εξαιτίας της ραγδαίας αύξησής τους είναι η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, η γαστρεντεροπά-

Figure 1. Percentage of children aged 0–17 years with a reported allergic condition in the past 12 months: United States, 1997–2011



¹Significant increasing linear trend for food and skin allergy from 1997–1999 to 2009–2011.
SOURCE: CDC/NCHS, Health Data Interactive, National Health Interview Survey.

Εικόνα 1. Η διακύμανση των αλλεργιών από το αναπνευστικό, το δέρμα και τις τροφές στις ΗΠΑ.

θεια και η πρωκτοκολίτιδα. Πρόκειται για ασαφείς διαγνώσεις με κοινό χαρακτηριστικό την εμφάνιση διήθησης με ηωσινόφιλα των χιτώνων του εντέρου. Τα αίτια της αύξησης αυτής δεν είναι επαρκώς διευκρινισμένα.

Το 1989 ο David Strachan διαπίστωσε ότι τα παιδιά που μεγάλωναν σε πολυμελείς οικογένειες εμφάνιζαν σε μικρότερο ποσοστό αλλεργική ρινίτιδα (hayfever) και άσθμα. Παρατήρησε δηλαδή την προστατευτική δράση του περιβάλλοντος στην εμφάνιση αλλεργίας. Οι επιδημιολογικές αυτές μελέτες αποτέλεσαν τη βάση για την ανάπτυξη της «Υπόθεσης της Υγιεινής».

Η υπόθεση αυτή όμως ήταν αρκετά απλοϊκή για να εξηγήσει όλα τα δεδομένα. Η θεώρηση ότι οι λοιμώξεις προστατεύουν δεν αποδεικνύεται σε όλες τις περιπτώσεις. Για παράδειγμα, τα παιδιά που ζουν σε αγροτικές περιοχές πράγματι εμφανίζουν μικρότερο ποσοστό αλλεργιών, γιατί έρχονται σε επαφή με σαπρόφυτα και αδρανή μικρόβια στο χώμα και στα ζώα από μικρή ηλικία, δηλαδή με την ενδοτοξίνη των Gram αρνητικών μικροβίων. Η έκθεση στην ενδοτοξίνη όμως δεν προστατεύει τα παιδιά

που ζουν στις υποβαθμισμένες περιοχές των πόλεων, τα οποία εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά άσθματος και από τα παιδιά που ζουν στο «αποστειρωμένο» περιβάλλον των πόλεων. Επίσης, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV) στη βρεφική ηλικία είναι προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη άσθματος, ενώ η λοίμωξη από ρινοϊό συνδέεται με τις εξάρσεις του ακόμα και στους ενήλικες.

Σήμερα διατυπώνεται η υπόθεση ότι οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ξενιστή με πρότυπα PRRs και μεταβολικά προϊόντα όχι μόνο των λοιμογόνων βακτηρίων, αλλά κυρίως των συμβιωτικών μικροβίων, είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη και λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος. Τα δεδομένα δείχνουν ότι το μικροβίωμα και το ίωμα, δηλαδή οι συμβιωτικοί ιοί και ακόμη περισσότερο οι ενσωματωμένοι στο DNA αδρανείς ιοί, σχετίζονται με την ομοίωση του ανοσολογικού συστήματος και έχουν σημαντική συμμετοχή στην ανάπτυξη ανοσολογικής ανοχής. Το μικροβίωμα ενεργοποιώντας την οδό «σημάτων κινδύνου»

ευθύνεται για την ωρίμανση της TH1/TH2 απάντησης, τη φυσιολογική πώλωση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και των κυττάρων της μη ειδικής άμυνας και κυρίως την ανάπτυξη ανοσολογικής ανοχής (immunetolerance)².

Η «Υπόθεση της Υγιεινής» εξελίχθηκε στη «Θεωρία της Βιοποικιλότητας», η οποία βασίζεται στην πληθνή αλληλεπίδραση του οργανισμού και του περιβάλλοντος από την ενδομήτρια ακόμη ζωή, αλλά και σε όλη τη διάρκεια της ζωής, και παραπέμπει σε ρυθμίσεις μέσω επιγενετικών μηχανισμών, προκειμένου ο οργανισμός να προσαρμοστεί στις συνεχόμενες αλλαγές του περιβάλλοντος.

Το μικροβίωμα επηρεάζεται, όπως είναι φυσικό, από τον τρόπο ζωής και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Το λεγόμενο δυτικό πρότυπο ζωής χαρακτηρίζεται από ολιγομελείς οικογένειες, ρύπανση από τοξικούς παράγοντες στην ατμόσφαιρα από τα μέσα μεταφοράς, καθώς επίσης και από τα βιομηχανικά και χημικά λύματα, τα εντομοκτόνα και την εκτεταμένη χρήση χημικών στην καθημερινή ζωή. Επίσης, εξαιρετικής σημασίας στη διαμόρφωση του μικροβιώματος έχουν τα πρότυπα «έτοιμης και γρήγορης» διατροφής, ο περιορισμένος χρόνος έκθεσης στο φυσικό περιβάλλον και τον ήλιο και η ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα.

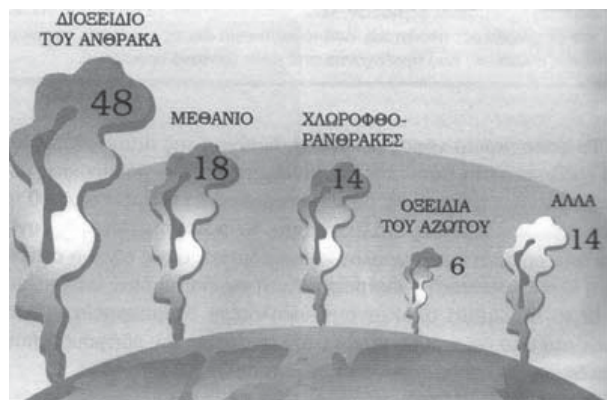
Οι χημικές ουσίες που διασπείρονται στο περιβάλλον λόγω της ανθρώπινης δραστηριότητας τροποποιούν το μικροβίωμα. Τα εντομοκτόνα ανιχνεύονται στο 40% των τροφίμων στις ΗΠΑ σε υπολειμματική μορφή. Στην Ευρώπη παράγονται 40.000-60.000 χημικά. Στη Γερμανία χρησιμοποιούνται στο 29,5% του εδάφους. Αναφέρεται η απαγόρευση του DDT το 1970 λόγω τοξικότητας στον άνθρωπο, η οποία δυστυχώς περιορίστηκε μόνο στις αναπτυγμένες χώρες. Μέχρι τότε παράγονταν περίπου 550.000 τόνοι/χρόνο. Επίσης, ας μην ξεχνάμε τη χρήση αντιβιοτικών στις φάρμες ζώων για βελτίωση της παραγωγής, που τροποποιούν το μικροβίωμα στις ζωικές τροφές. Οι αλκυλφαινόλες έχουν εισαχθεί από το 1940 στη βιομηχανία σαν επιφανειοδραστικές ουσίες στον καθαρισμό, στα χρώματα, στις αγροκαλλιέργειες, στα πολυμερή γαλακτώματος, στην κλωστοϋφαντουργία, στα μεταλλικά προϊόντα, στα πλαστικά. Αποβάλλονται κατά 83% στο περιβάλλον και προσλαμβάνονται από τα ψάρια. Οι φθαλικές ενώσεις είναι πλαστικοποιητές BBP, DBP, DEHP που βρίσκονται

κατά 90% στο PVC. Από το 1995 παράγονται 2,7 τόνοι/χρόνο και απελευθερώνονται σε νερό, έδαφος και αέρα. Βαρέα μέταλλα, όπως ο μόλυβδος, το κάδμιο και ο υδράργυρος, παράγονται σε ποσό 4-5 τόνων το χρόνο. Οι ουσίες αυτές δεν είναι τοξικές στις δόσεις που χρησιμοποιούνται, έχουν όμως το χαρακτηριστικό ότι συσσωρεύονται στον λιπώδη ιστό και στα κόκκαλα³.

Σημασία έχει η μακροχρόνια επιβάρυνση και όχι τόσο η βραχυχρόνια έκθεση. Οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAH) είναι από τους πιο επικίνδυνους ρύπους και ισχυρά μεταλλαξιογόνες και καρκινογόνες ουσίες. Προέρχονται από υψηλή θέρμανση (>700°C) οργανικών ουσιών. Βρίσκονται στον αέρα και στα ημίρρευστα βιομηχανικά απόβλητα. Πρόκειται για σταθερά σύμπλοκα, που διασπώνται μετά από χρόνια⁴.

Οι πρόσθετες ουσίες στα τρόφιμα έχουν σκοπό να επιμηκύνουν τη διάρκεια ζωής του τροφίμου αποτρέποντας την αλλοίωσή του. Επίσης, πολλά πρόσθετα έχουν σκοπό να βελτιώσουν τη γεύση ή το χρώμα. Τα συχνότερα από τα συντηρητικά είναι τοθειικό οξύ και ταθειώδη άλατα, τοσκορβικό οξύ, τοοξικό, τοπροπιονικό, τοβενζοϊκό, οι εστέρες του π-υδροξυβενζοϊκού, όπως και τα φαινολικά αντιοξειδωτικά BHA (E320), BHT (E321) και άλλα. Οι ουσίες αυτές δεν είναι τελείως αβλαβείς, περιέχονται όμως σε μικρές ποσότητες. Προκαλούν ηπατίτιδα, αλλοιώσεις στους νεφρούς, δερματίτιδα, αλλεργικές αντιδράσεις, αναστολή της αύξησης και ορισμένα έχουν αιμολυτική δράση. Η EFSA (European Food Safety Authority) περιγράφει πάνω από 1.000 ουσίες και γεύσεις σε τρόφιμα κυρίως παιδικά⁴.

Στις τροφικού τύπου αλλεργικές αντιδράσεις περιγράφονται επίσης τα ονομαζόμενα «Restaurant Syndromes». Πρόκειται για αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά τη διάρκεια γεύματος εκτός σπιτιού, οι οποίες αυξάνονται σε συχνότητα. Εμφανίζονται άμεσα έως 14 ώρες μετά και οφείλονται σε συντηρητικά τροφίμων, όπως μεταδισουλφίδια, πρόσθετα χρώματος (tartrazine) ή γεύσης. Το Monosodium glutamate [MSG] προκαλεί το «σύνδρομο του κινέζικου εστιατορίου» με αίσθημα καύσου, αίσθημα πίεσης και αλλαγές αισθητικότητας σε πρόσωπο, λαιμό και άνω κορμό, που ακολουθείται από βρογχόσπασμο. Αντίστοιχες εκδηλώσεις παρουσιάζονται από τοξίνες από μύκητες, σε «κακώς» συντηρημένα τρόφιμα. Παραδείγματα αποτελούν οι μυκοτοξίνες, αφλατοξίνες (*Aspergillus flavus*



Εικόνα 2. Τα αέρια του θερμοκηπίου

και *Aspergillus parasiticus*), που βρίσκονται σε ελαιούχους σπόρους (κυρίως τα φιστίκια), στα δημητριακά, στο βαμβάκοσπορο, σε ορισμένα φρούτα, στο γάλα, στο συκώτι και τα πουλερικά, ή οι τοξίνες μανιταριών (τετροδοντίνη), οι κυανογόνοι γλυκοζίτες (αμυγδαλίνη, σολανίνη) της πατάτας, το άγλυκο της οποίας είναι ένα δηλητηριώδες αλκαλοειδές και προσδίδει στην πατάτα ένα χαρακτηριστικό κυανοπράσινο χρώμα, οι φυτοαιμογλουτινίνες στα ψυχανθή (φασόλια, αραχίδες, φακές) σε χαμηλές συγκεντρώσεις, οι σιγκουατοξίνες στα ψάρια και τα οστρακοειδή (όπως λούτσος, σμέρνα, φαγκρί και τσιπούρα), που έχουν ενοχοποιηθεί για τη δηλητηρίαση σιγκουατέρας. Τέλος, ισταμίνη και άλλες βιογενείς αμίνες βρίσκονται σε μόλυνση από *salmonella*, *klebsiella* των ψαριών και δημιουργία προϊόντων διάσπασης⁵.

Ατμοσφαιρική ρύπανση, κλιματική αλλαγή, άσθμα

Η ρύπανση της ατμόσφαιρας γίνεται από CO_2 , CO , NO_x , SO_2 , τα αιωρούμενα σωματίδια, το όζον, τα βενζόλια, που είναι προϊόντα καύσης του πετρελαίου, το ραδόνιο, φυσικό προϊόν του εδάφους, και τα προϊόντα καύσης αποβλήτων. Τα μόρια του αζώτου NO_x είναι ανθρωπογενούς προέλευσης και οφείλονται στην καύση των ορυκτών για ηλεκτρική ενέργεια (24%) και μεταφορά (49%), καθώς και τη βιομηχανία χημικών. Τα μόρια του θείου SO_x προέρχονται από τις καύσεις γαιανθράκων (50%), πετρελαίου (25-30%) και τη βιομηχανία. Το μονοξείδιο του άνθρακα προέρχεται από ατελή καύση στα μεταφορικά μέσα και οι πτητικές οργανικές ενώ-

σεις παράγονται σε διυλιστήρια, καύσιμα, βιομηχανικά τρόφιμα, χημική βιομηχανία, φαρμακοβιομηχανία, αυτοκινητοβιομηχανία. Τα αέρια του θερμοκηπίου είναι μείγμα κυρίως CO_2 , CH_4 , N_2O , CFCs, που παράγονται από τις καύσεις για θέρμανση και μεταφορά, βιομηχανίες, εντατική κτηνοτροφία και γεωργία (Εικόνα 2)⁶.

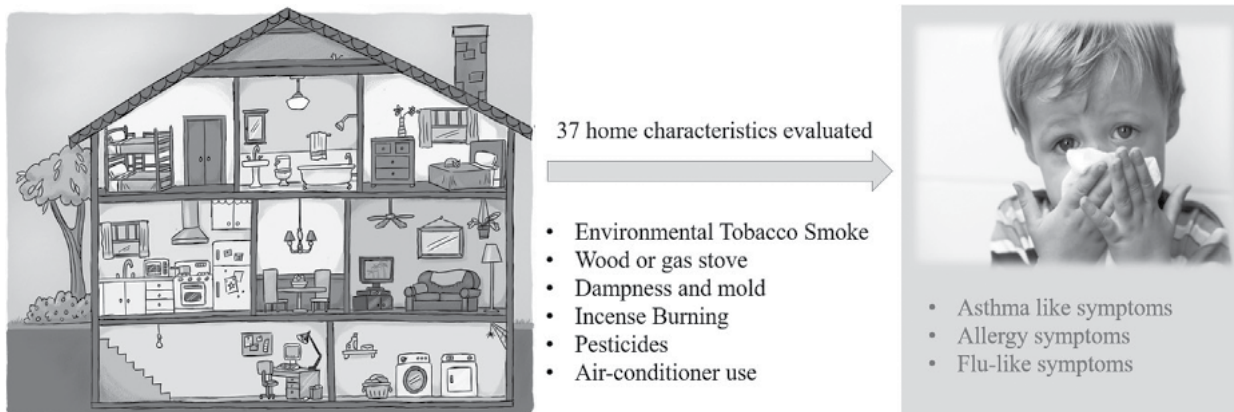
Το «φαινόμενο του θερμοκηπίου» και κυρίως η αύξηση της παραγωγής CO_2 προκαλεί άμεσα: έντονες μεταβολές της θερμοκρασίας καθ' ύψος και στο έδαφος με αποτέλεσμα ακραία καιρικά φαινόμενα (ξηρασία, βροχοπτώσεις, χιονοπτώσεις), τήξη των πάγων και ανύψωση της θάλασσας. Οι έμμεσες επιπτώσεις είναι οι δασικές πυρκαγιές, η μεταβολή της ατμοσφαιρικής κυκλοφορίας και έντονοι άνεμοι, οι αλλαγές του οικοσυστήματος και της βιοποικιλότητας, η εξάπλωση ασθενειών και η μετακίνηση πληθυσμών. Οι έρευνες δείχνουν ότι η θερμοκρασία έχει ανέβει κατά $0,6^\circ\text{C}$ τον 20ό αιώνα. Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που δείχνουν ότι η άνοδος αυτή δεν οφείλεται σε φυσικά γεγονότα, αλλά στην ανθρώπινη δραστηριότητα.

Το πρωτόκολλο του Kyoto 2005 είναι από τα πρώτα που προσπαθούν να πάρουν μέτρα για την αλλαγή στο περιβάλλον. Στη συνάντηση αυτή συμμετείχαν 140 χώρες εκτός των ΗΠΑ. Ο στόχος που θέτει είναι ο περιορισμός των «αερίων του θερμοκηπίου» κατά 5-10% από το 2008. Στην Ελλάδα παρατηρείται αύξηση 25% (2008-12) και προβλέπεται 57,6% το 2020⁷.

Το παιδικό άσθμα είναι η πιο κοινή χρόνια νόσος παγκοσμίως και η συχνότητά του κυμαίνεται σε 0,7/100.000 παγκοσμίως. Τα 2/3 των παιδιών εμφανίζουν κάποια εμφανή δυσλειτουργία, π.χ. απουσίες από το σχολείο, άσθμα άσκησης.

Η κλιματική αλλαγή συντελεί πέρα από τροποποιήσεις στην εμφάνιση λοιμώξεων, που θεωρούνται εκλυτικοί παράγοντες ή αίτια στην ανάπτυξη άσθματος, αλλαγή στην εποχική κατανομή των αλλεργιογόνων, όπως οι μύκητες, οι γύρεις και τα ακάρεα. Στην Ελλάδα είναι γνωστή η ολοετής εμφάνιση της παριετάριας, λόγω ανόδου της συνολικής θερμοκρασίας και της διέγερσης των θερμών μηνών.

Η αύξηση επίσης της ενδοοικιακής μόλυνσης της ατμόσφαιρας είναι σημαντική στις βιομηχανοποιημένες χώρες. Η WHO διαπιστώνει το 2016 ότι 1/10 ανθρώπους αναπνέουν καθαρό αέρα και 3,7 εκατ. θάνατοι/χρόνο οφείλονται στη μόλυνση της ατμόσφαιρας και

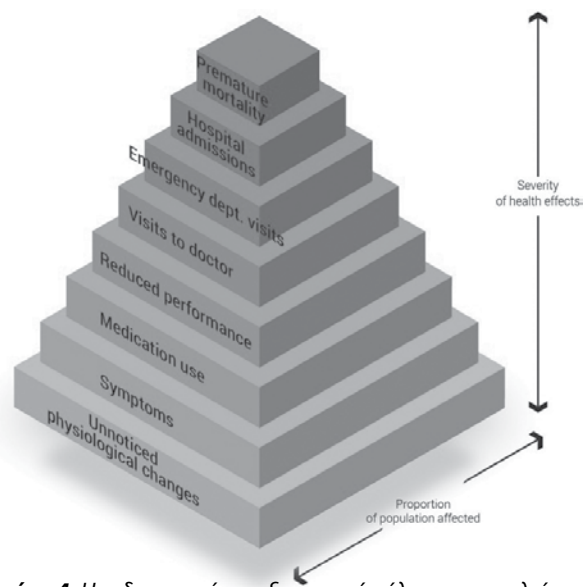


Εικόνα 3. Ενδοοικιακοί παράγοντες μόλυνσης της ατμόσφαιρας. *Lancet*. 2016 Oct 8; 388(10053): 1659–1724

κυρίως στα αιωρούμενα σωματίδια PM_{2.5}, PM₁₀. Ιδιαίτερα ευαίσθητα είναι τα μικρά παιδιά, που εμφανίζουν ανώριμο ανοσοποιητικό σύστημα και πνεύμονες. Επίσης, τα παιδιά χαίρονται να παίζουν στον ανοιχτό χώρο και επομένως επηρεάζεται περισσότερο η αναπνευστική τους λειτουργία⁸.

Μετα-αναλύσεις υποστηρίζουν ότι υπάρχει σαφής συσχέτιση της έκθεσης σε ατμοσφαιρική ρύπανση από αυτοκίνητα και ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα και άσθμα. Οι ίδιες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι ίδιοι παράγοντες αυξάνουν τη συχνότητα της αλλεργικής ρινίτιδας και του εκζέματος (PIAMA, GINI & LISA and GINI plus & LISA plus). Η απόσταση από δρόμο μεγάλης κυκλοφορίας λιγότερο από 50 μέτρα αυξάνει τον κίνδυνο των παραπάνω νοσημάτων. Ιδιαίτερη σχέση βρίσκεται με τα αιωρούμενα σωματίδια μικρού μεγέθους⁸. Στα σωματίδια αυτά επικαθόνται κοινά αλλεργιογόνα και αυξάνεται η ευαισθητοποίηση σε αυτά, κυρίως η ευαισθητοποίηση στους μύκητες. Αποτελούν τον 3ο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης νόσου σε χώρες όπως η Κεντρική Ευρώπη, η Ανατολική Ευρώπη και η Κεντρική Ασία.

Τέλος, δεν θα πρέπει να υποτιμάται η σημασία του δευτεροπαθούς καπνίσματος στα σπίτια και στους κλειστούς χώρους. Τα παιδιά από γονείς καπνιστές έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε μεγαλύτερη ηλικία και άσθματος στην παιδική ηλικία⁹. Άλλοι παράγοντες ευαισθητοποίησης φαίνονται στην **Εικόνα 3**. Η ενδοοικιακή ρύπανση αποτελεί τον 3ο-9ο παράγοντα νόσου για παιδιά και ενήλικες (**Εικόνα 4**).



Εικόνα 4. Η ενδοοικιακή και εξωοικιακή μόλυνση αποτελεί τον 3ο-9ο παράγοντα κινδύνου για τη θνητότητα από διάφορες αιτίες και 3,5 εκατ. θανάτους ετησίως. *Pediatrics*. 2016 Nov; 138 (Suppl 1):S45–S55

Συμπέρασμα

Η επιβάρυνση του περιβάλλοντος από ρύπους στο έδαφος, στο νερό και την ατμόσφαιρα εκθέτει τον άνθρωπο των δυτικών κοινωνιών, αλλά και των αναπτυσσόμενων κρατών, σε σοβαρούς κινδύνους. Η αλλαγή του μικροβιώματος λόγω των επιδράσεων αυτών οδηγεί σε αυξανόμενο ποσοστό εμφάνισης αλλεργικών νοσημάτων. Η μόλυνση της ατμόσφαιρας ευθύνεται για το «φαινόμενο του θερμοκηπίου», που μαζί με την

έκθεση στους εξωοικιακούς και ενδοοικιακούς ρύπους προδιαθέτει στην αύξηση της εμφάνισης άσθματος. ■

Συντμήσεις

RSV: Respiratory Syncytial Virus, **DNA:** Deoxyribonucleic Acid, **TH1/TH2:** T helper 1/2, **PAH:** polycyclic aromatic hydrocarbons, φαινολικά αντιοξειδωτικά **BHA:** Butylated hydroxyanisole, **EFSA:** European Food Safety Authority, **MSG:** Monosodium glutamate, **CFCs:** chlorofluorocarbon, **PIAMA:** research project, Netherlands, **GINI** study, GINI plus Germany, LISA and GINI plus, USA.

matic hydrocarbons, φαινολικά αντιοξειδωτικά **BHA:** Butylated hydroxyanisole, **EFSA:** European Food Safety Authority, **MSG:** Monosodium glutamate, **CFCs:** chlorofluorocarbon, **PIAMA:** research project, Netherlands, **GINI** study, GINI plus Germany, LISA and GINI plus, USA.

ABSTRACT

Allergies and asthma due to environmental influence.

Katerina Salavoura

The impact of environmental factors in the development of allergy is clearly demonstrated by epidemiological studies. In this review, there are recorded the risk factors for food allergies and

asthma as far as chemical compounds polluting the soil, water and atmosphere are concerned. It is also analyzed the importance of outdoor and indoor pollution.

KEY WORDS: Foodallergy; asthma; climate changes; environmental health

REFERENCES

1. Pediatrics. 2016 Nov; 138 (Suppl 1): S45–S55. R. Frei, R. Lauener, R. Cramer & L. O'Mahony. "Microbiota and dietary interactions – an update to the hygiene hypothesis?". Allergy. 67 (2012): 451–461.
2. Daniel Sperling. Food Law, Ethics, and Food Safety Regulation: Roles, Justifications, and Expected Limits. J Agric Environ Ethics (2010) 23:267–278.
3. Γιάννης Τσάκνης, Καθηγητής Τμήμα Τεχνολογίας Τροφίμων ΤΕΙ Αθήνας, Χημικές ουσίες, διατροφικοί κίνδυνοι.
4. Settiple GA. The restaurant syndromes. N Engl J Med. 1987 Jan-Feb; 8(1):39–46. Review.
5. Paul R. Epstein, M.D., M.P.H. Climate Change and Human Health. N Engl J Med. 2005 Oct 6; 353(14):1433–6.
6. Lake IR, Barker GC. Climate Change, Foodborne Pathogens and Illness in Higher-Income Countries. Curr Environ Health Rep. 2018 Feb 14.
7. G. Bowatte¹, C. Lodge¹, A. J. Lowe The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. Allergy 70 (2015) 245–256.
8. NIAID, NIEHS, NHLBI, MCAN Workshop 1 Report: The Indoor Environment and Childhood Asthma: Implications for Home Environmental Intervention in Asthma Prevention and Management. Journal of Allergy and Clinical Immunology (2017), doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.024.
9. Zarocostas J Only 5% of the world's population is protected from second hand smoke by law, says WHO. BMJ. 2009 Dec 10; 339:b5398.



51η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

14-15 Απριλίου 2018 ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΕΑΤΡΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ I

Συντονιστές:
Α. Καττάμης, Ε. Λυκοπούλου

Νευροδερματικά νοσήματα και ογκολογική προσέγγιση <i>Κλεονίκη Ρόκα</i>	37
Υπουργική απόφαση σχετικά με την έγγραφη συναίνεση της μητέρας για χορήγηση υποκαταστάτων μητρικού γάλακτος στα νεογνά εντός των νοσοκομείων και μαιευτηρίων <i>Μαρία-Αδαμαντία Μαλλιάρου</i>	53
Ανίχνευση ενδοκρινολογικών προβλημάτων: Ο σημαντικός ρόλος του παιδιάτρου <i>Αντώνης Βουτετάκης</i>	57
Υπολιπιδαιμία στην παιδική ηλικία. Είναι επικίνδυνη; <i>Ευρυδίκη Δρογκάρη</i>	66

Νευροδερματικά νοσήματα και ογκολογική προσέγγιση

Κλεονίκη Ρόκα

Παιδίατρος Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Πανεπιστημιακή Ογκολογική Αιματολογική Μονάδα, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα νευροδερματικά νοσήματα αποτελούν ετερογενή ομάδα με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, συμπτωματολογία κυρίως από το νευρικό σύστημα και το δέρμα και συχνή ανάπτυξη καλοήθων και κακοήθων νεοπλασιών. Για το λόγο αυτόν εντάσσονται στην ευρύτερη κατηγορία των συνδρόμων με γενετική προδιάθεση ανάπτυξης καρκίνου. Συχνότερα νευροδερματικά νοσήματα είναι η νευροϊνωμάτωση τύπου 1 και 2, καθώς και η οζώδης σκλήρυνση.

Ο αυξημένος βαθμός υποψίας και η πρώιμη αναγνώριση των συμπτωμάτων επικουρούν την έγκαιρη διάγνωση, την υιοθέτηση πλάνου παρακολούθησης και θεραπείας των ασθενών και συγχρόνως την πρόβλεψη πιθανών επιπλοκών. Επιπλέον, η αναγνώριση ύπαρξης υποκείμενου συνδρόμου είναι εξαιρετικά σημαντική για την παροχή γενετικής συμβουλευτικής και παρακολούθησης και των λοιπών μελών των οικογενειών τους. Ως εκ τούτου, ο παιδίατρος θα πρέπει να είναι σωστά ενημερωμένος και υποψιασμένος, καθώς είναι αυτός που θα θέσει την υποψία, θα βάλει τη διάγνωση και θα διαμορφώσει την περαιτέρω παρακολούθηση.

Τα τελευταία χρόνια, η αποκρυπτογράφηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο έχει οδηγήσει σε κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών αυτών των διαταραχών, ενώ παράλληλα πολυάριθμες στοχευμένες θεραπείες αξιολογούνται σε κλινικές δοκιμές και αναμένεται να βελτιώσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Δεδομένου μάλιστα ότι οι γενετικές μεταλλάξεις που απαντώνται στα νευροδερματικά νοσήματα εμπλέκονται στην ογκογένεση ενός ευρέος φάσματος σποραδικών καρκίνων, οι επιτυχημένες νέες θεραπείες ενδέχεται να είναι επωφελείς και για τους υπόλοιπους ασθενείς χωρίς νευροδερματικά νοσήματα στο πλαίσιο της εξατομικευμένης ιατρικής.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Νευροδερματικά νοσήματα, ογκολογική προσέγγιση, σύνδρομα γενετικής προδιάθεσης καρκίνου, γλοιώματα οπτικής οδού, στοχευμένη θεραπεία

Εισαγωγή

Ο όρος «νευροδερματικά νοσήματα» περιλαμβάνει ετερογενή ομάδα πολυσυστηματικών νόσων με προεξάρχουσες εκδηλώσεις από το δέρμα και το νευρικό

σύστημα που περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1920 από τον Ολλανδό οφθαλμίατρο Van der Hoeven με τον όρο «φακωματώσεις» (ετυμολογία: από τη λέξη φακός) λόγω της παρουσίας αμαρτωμάτων στον αμ-

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Κλεονίκη Ρόκα, E-mail: kleonikiroka@hotmail.com

Πίνακας 1. ΝΕΥΡΟΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

Νόσημα	Χρωμόσωμα	Γονίδιο	Πρωτεΐνη	Τύπος κληρονομικότητας
NF1	17q1	NF1	Neurofibromin	ΑΕ
NF2	22q	NF2	Merlin/ Schwannomin	ΑΕ
Σβαννωμάτωση	22q	SMARCB1	SWI/SNF protein complex	ΑΕ
TSC	9p34,16p13.3	TSC1, TSC2	Hamartin, tuberin	ΑΕ
Von Hippel-Lindau	3p25	VHL	pVHL	ΑΕ
Sturge Weber Syndrome	9p21.2	QNAC	Gaq	Ασαφής
Nevoid basal cell carcinoma	9p22.3	PTCH	Sonic hedgehog	ΑΕ
Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome	3p22.2 2p21-p16 2p16.3 7p11.1	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2		

NF1: νευροϊνωμάτωση τύπου 1, NF2: νευροϊνωμάτωση τύπου 2, TSC: οζώδης σκλήρυνση,

ΑΕ: αυτοσωμικός επικρατών χαρακτήρας

φιβληστροειδή (**Πίνακας 1**)¹.

Η εμφάνιση εκδηλώσεων από το δέρμα, τον εγκέφαλο αλλά και τους οφθαλμούς οφείλεται στην κοινή εμβρυολογική προέλευσή τους από το έξω βλαστικό δέρμα.

Κύρια χαρακτηριστικά της εν λόγω ομάδας νοσημάτων αποτελούν ο κληρονομικός τρόπος μετάδοσης, η παρουσία εκδηλώσεων από το νευρικό σύστημα και το δέρμα, η αργή ανάπτυξη αλλοιώσεων στην παιδική και εφηβική ηλικία, η τάση ανάπτυξης αμαρτωμάτων, καθώς και η προδιάθεση για κακοήγη εξαλλαγή².

Τα νευροδερματικά νοσήματα παρουσιάζουν ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που συνήθως εμφανίζονται κατά τη νηπιακή και την παιδική ηλικία. Αν και συνήθως τα συμπτώματα είναι εμφανή, ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις όπου τα αρχικά συμπτώματα μπορεί να μην είναι έκδηλα, με αποτέλεσμα να διαλάθει η διά-

γνωση. Ως εκ τούτου, ο παιδίατρος θα πρέπει να είναι σωστά ενημερωμένος και υποψιασμένος, καθώς είναι αυτός που θα θέσει την υποψία, θα βάλει τη διάγνωση και θα διαμορφώσει την περαιτέρω παρακολούθηση.

Επιπρόσθετα, λόγω της προδιάθεσης των ασθενών αυτών να παρουσιάζουν συχνότερα νεοπλασίες συγκριτικά με τον λοιπό πληθυσμό, είναι επιβεβλημένη η παρακολούθησή τους από ομάδα εξειδικευμένων ιατρών όλων των ειδικοτήτων, συμπεριλαμβανομένων και ογκολόγων³.

Η μελέτη και προσπάθεια κατανόησης των παθογενετικών μηχανισμών που υπεισέρχονται στα νοσήματα αυτά επιτρέπει στους σύγχρονους ερευνητές να οραματίζονται την ανεύρεση αποτελεσματικών στοχευμένων θεραπειών στο εγγύς μέλλον, που θα βοηθήσουν όχι μόνο στην αντιμετώπιση των πολλαπλών προβλημάτων των ασθενών με νευροδερματικά νοσήματα,

Πίνακας 2. ΣΥΧΝΟΤΕΡΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΟΖΩΔΟΥΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

	Κλινικές εκδηλώσεις
Νευρικό Σύστημα	Επιληψία (90%) Δυσπλασίες εγκεφαλικού φλοιού (90%) Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις (TAND, 90%)
Δέρμα	Υπομελανωτικές κηλίδες (90%)
Ουροποιητικό σύστημα	Νεφρικά αγγειομυολιπώματα (75-80%)
Καρδιαγγειακό σύστημα	Ραβδομύωματα (66-75 % στη νεογνική ηλικία)
Οφθαλμούς	Ανωμαλίες αμφιβηστροειδούς (90%)
Αναπνευστικό σύστημα	Λεμφαγγειολεϊομυμάτωση (35-80% των γυναικών μέχρι την ηλικία των 40 ετών)

αλλά και στη «στοχευμένη» ή «εξατομικευμένη» θεραπεία ασθενών με μη-κληρονομούμενες νεοπλασίες.

Ιδιαιτερότητες ασθενών με νευροδερματικά νοσήματα ως προς την ογκολογική προσέγγιση

Τα νευροδερματικά νοσήματα εντάσσονται στο πλαίσιο μιας ευρύτερης κατηγορίας νοσημάτων που ονομάζονται σύνδρομα γενετικής προδιάθεσης καρκίνου, τα οποία χαρακτηρίζονται από:

1. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασιών σε μικρότερες ηλικίες συγκριτικά με τον υπόλοιπο πληθυσμό.
2. Μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης τοξικότητας από τη χορήγηση κλασικής χημειοθεραπείας.
3. Αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης δεύτερης νεοπλασίας ως αποτέλεσμα χορήγησης αλκυλιωτικών παραγόντων ή ακτινοθεραπείας.

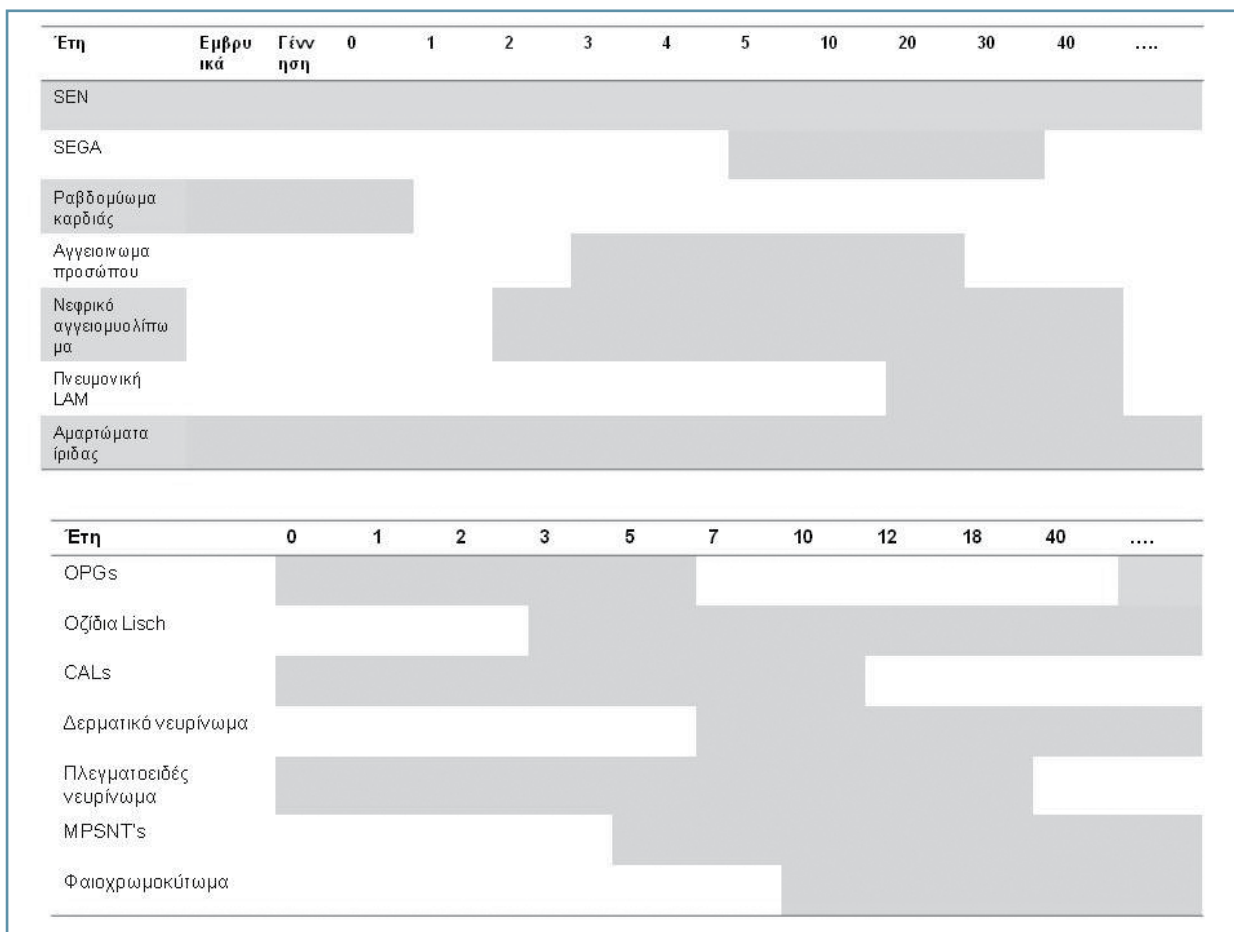
Λόγω των χαρακτηριστικών αυτών, απαιτείται συχνά διαφορετική προσέγγιση ογκολογικά, τόσο ως προς την παρακολούθηση -που πρέπει να είναι τακτική στοχεύοντας στην πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση- όσο και ως προς τους θεραπευτικούς χειρισμούς. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με νευροϊνωμάτωση πρέπει να αποφεύγεται η ακτινοθεραπεία λόγω αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης δεύτερης νεοπλασίας ή ανάπτυξης συνδρόμου Μογανοα^{4,5}.

Λαμβάνοντας δε υπόψη ότι τα νευροδερματικά νοσήματα είναι σε μεγάλο ποσοστό κληρονομούμενα, απαιτείται γενετική συμβουλευτική καθώς και έλεγχος των λοιπών μελών της οικογένειας, που τίθενται σε παρακολούθηση για ενδεχόμενη ανάπτυξη νεοπλασίας, ανάλογα με την ηλικία και το νευροδερματικό νόσημα.

Συγχρόνως, η κατανόηση των υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών τα τελευταία χρόνια εισήγαγε και ανέδειξε τη νεότερη πολλά υποσχόμενη προοπτική της «στοχευμένης ή εξατομικευμένης θεραπείας», η οποία αναμένεται να αλλάξει ολοκληρωτικά το τοπίο στον τομέα της Ογκολογίας.

Οι ασθενείς με νευροδερματικά νοσήματα συνήθως παραπέμπονται στον ογκολόγο για παρακολούθηση, ωστόσο δεν είναι λίγες οι φορές όπου η υποψία για πιθανό νευροδερματικό νόσημα τίθεται σε ασθενείς μετά τη διάγνωση καρκίνου. Συνεπώς, τόσο ο παιδίατρος όσο και ο ογκολόγος θα πρέπει να έχουν υψηλό βαθμό υποψίας ώστε να θέσουν έγκαιρα τη διάγνωση.

Θα ακολουθήσει σύντομη αναφορά στα συχνότερα νευροδερματικά νοσήματα τόσο ως προς την επιδημιολογία, την κλινική διάγνωση, τα εφαρμοζόμενα διαγνωστικά κριτήρια, καθώς και τους υποκείμενους παθογενετικούς μηχανισμούς, όσο και ως προς τις ογκολογικές ιδιαιτερότητες που παρουσιάζουν οι ασθενείς αυτοί. Στην παρούσα ανασκόπηση θα περιο-



Εικόνα 1. Κλινικές εκδηλώσεις ανάλογα με την ηλικία σε ασθενείς με οζώδη σκλήρυνση (άνω) και νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (κάτω)

SEN: Subependymal Nodules, SEGA: Subependymal Giant Cell Astrocytoma, LAM: Lymphangiomyomatosis
OPGs: Optic Pathway Glioma's, CALs: Café au-Lait spots, MPSNT's: Malignant Peripheral Sheath Nerve Tumors

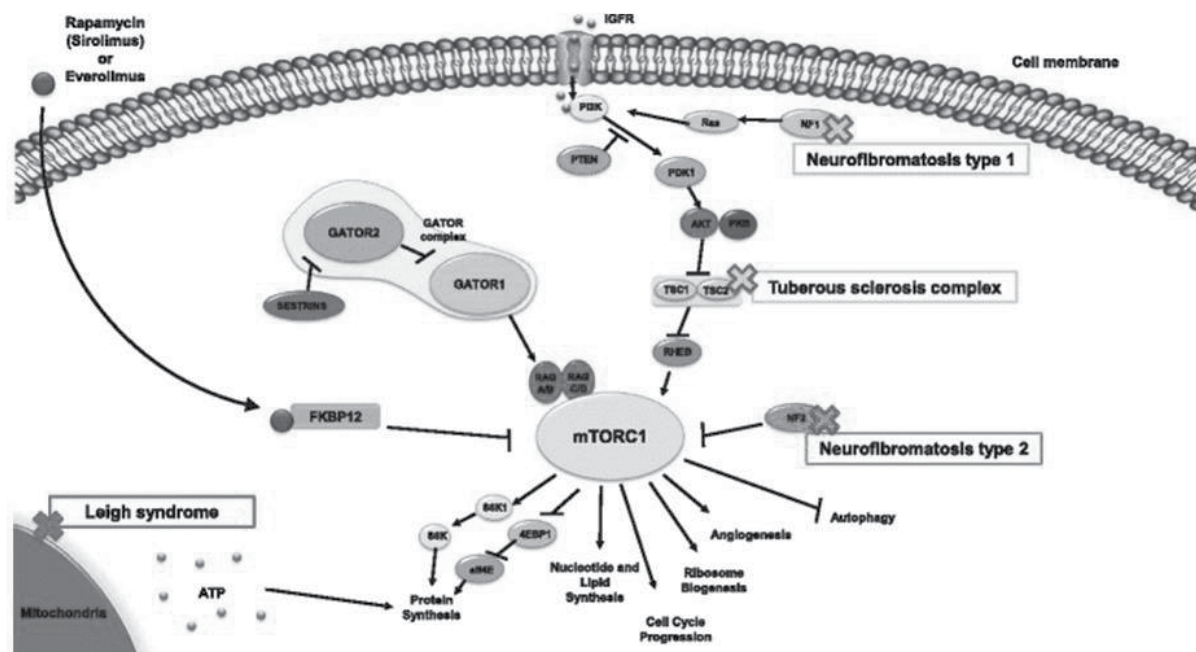
ριστούμε στην ανάλυση της οζώδους σκλήρυνσης, της νευροϊνωμάτωσης τύπου 1 και 2, που παρατηρούνται συχνότερα, καθώς και του Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome (CMMRDS), το οποίο έγινε ευρύτερα γνωστό την τελευταία δεκαετία.

Οζώδης σκλήρυνση (Tuberous Sclerosis Complex, TSC)

Πρόκειται για σπάνια γενετική διαταραχή, η οποία παρατηρείται σε 1:5.000-1:10.000 γεννήσεις και χαρακτη-

ρίζεται από την ανάπτυξη αμαρτωμάτων στον εγκέφαλο και το δέρμα, καθώς και από την ανάπτυξη όγκων σε καρδιά, πνεύμονες και νεφρούς^{1,6}. Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Bourneville το 1880, ενώ η κλασική κλινική τριάδα -sebaceum adenoma, επιληψία και νοητική υστέρηση- περιγράφηκε λίγα χρόνια αργότερα από τον Vogt.

Η νόσος προβάλλει συνήθως κατά τη βρεφική ή τη νηπιακή ηλικία, με συμπτωματολογία από το δέρμα ή εκδήλωση επιπλοκών από το καρδιαγγειακό ή το νευ-



Εικόνα 2. Παθογενετικοί μηχανισμοί εμπλεκόμενοι σε νευροϊνωμάτωση τύπου 1, 2 και οξώδη σκλήρυνση

ρικό σύστημα (**Πίνακας 2**) και ανάλογα με την ηλικία αναμένονται διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις (**Εικόνα 1**).

Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα με πλήρη διεισδυτικότητα αλλά ποικίλη έκφραση, ενώ εκτιμάται ότι περίπου το 60% αποτελούν σποραδικές περιπτώσεις οφειλόμενες σε *de novo* μεταλλάξεις. Η διαταραχή οφείλεται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων σε μεταλλάξεις:

- στο γονίδιο TSC1 που εδράζεται στο χρωμόσωμα 9q34 και το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Hamartin, και
- στο γονίδιο TSC2 που εδράζεται στο χρωμόσωμα 16p13 και το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Tuberin.

Οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από τα δύο γονίδια αλληλεπιδρούν μέσα στο κύτταρο και δημιουργούν ένα σύμπλεγμα, το οποίο λειτουργεί ως μόριο σηματοδότησης, λαμβάνοντας σήματα από το μονοπάτι PI3K/AKT. Οι γενετικές μεταλλάξεις τόσο στο TSC1 όσο και στο TSC2 γονίδιο οδηγούν σε ενεργοποίηση του m-TOR μονοπατιού (mammalian target of rapamycin) (**Εικόνα**

2). Στο γονίδιο TSC1 έχουν περιγραφεί κυρίως μεταλλάξεις χωρίς νόημα (nonsense) ή μεταλλάξεις «μετατοπισμένου πλαισίου» (frameshift), ενώ στο γονίδιο TSC2 απαντώνται συχνότερα «παράνοητικές» μεταλλάξεις (missense) και μεγάλα ελλείμματα ή αναδιατάξεις. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο TSC2 γονίδιο τείνουν να έχουν βαρύτερη κλινική εικόνα^{6,7,8}.

Η διάγνωση βασίζεται στα διαγνωστικά κριτήρια που δημιουργήθηκαν το 2012 από το International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference (**Πίνακας 3**)⁷, ενώ για την παρακολούθηση των ασθενών υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες ανάλογα με την ηλικία και το σύστημα (**Πίνακας 4**)⁷.

Από ογκολογικής πλευράς, οι ασθενείς με οξώδη σκλήρυνση είναι δυνατό να αναπτύξουν υποεπενδυματικά γιγαντοκυτταρικά αστροκυτώματα (SEGA) σε ποσοστό 11-20% και υποεπενδυματικά οζίδια σε ποσοστό >90%⁷. Παράγοντες όπως μέγεθος όγκου μεγαλύτερο από 2 εκ., μικρή ηλικία του ασθενούς και μετάλλαξη στο γονίδιο TSC2 πιθανά σχετίζονται με ταχύτερα αυξανόμενα SEGA. Συνήθως είναι ασυμπτωματικοί όγκοι, οι οποίοι εμφανίζονται τις δύο πρώτες

Πίνακας 3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΟΖΩΔΟΥΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

Μείζονα Χαρακτηριστικά		Ελάσσονα χαρακτηριστικά
Υπομελανωτικές κηλίδες (≥ 3 , διαμέτρου τουλάχιστον 5 mm)	Υποεπενδυματικό γιγαντοκυτταρικό αστροκύτωμα (SEGA)	Δερματικές βλάβες δίκην κομφετί
Αγγειοϊνώματα (≥ 3) ή ινώδης πλάκα στο τριχωτό της κεφαλής	Φλοιώδεις δυσπλασίες Περιονύχια ινώματα (≥ 2)	Ενδοστοματικά ινώματα (≥ 2) Πολλαπλές νεφρικές κύστες
Πλάκα κολλαγόνου	Καρδιακό Ραβδομύωμα	Βοθρία στην οδοντική αδαμαντίνη (>3)
Πολλαπλά αμαρτώματα αμφιβληστροειδούς	Λεμφαγγειολειομυομάτωση*	Αμφιβληστροειδική αχρωμική κηλίδα
Υποεπενδυματικά οζίδια	Αγγειομυολιπώματα (≥ 2)*	Μη νεφρικό αμάρτωμα

*Ο συνδυασμός των δύο μείζονων χαρακτηριστικών λεμφαγγειολειομυομάτωσης και αγγειομυολιπωμάτων χωρίς άλλα χαρακτηριστικά δεν καθιστούν βέβαιη τη διάγνωση.

Βέβαιη διάγνωση: Δύο μείζονα χαρακτηριστικά ή ένα μείζον και ≥ 2 ελάσσονα χαρακτηριστικά.

Πιθανή διάγνωση: Είτε ένα μείζον είτε ≥ 2 ελάσσονα χαρακτηριστικά.

δεκαετίες της ζωής και μακροχρόνια είναι δυνατό να οδηγήσουν σε συμπτώματα αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης και αποφρακτικό υδροκέφαλο εξαιτίας απόφραξης του τρήματος του Μοντρο^{6,8,9}.

Ως προς την αντιμετώπιση, η χειρουργική εξαίρεση αποτελούσε θεραπεία εκλογής με κύριο σκοπό την πλήρη και ασφαλή εξαίρεση του όγκου. Σύμφωνα με ερευνητές, η πιθανότητα πλήρους χειρουργικής εξαίρεσης σχετίζεται με το μέγεθος του όγκου, όπως ωστόσο και η εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών, η οποία υπολογίζεται σε 67% σε όγκους >3 εκ. και σε 73% σε όγκους διαστάσεων >4 εκ.^{8,9}.

Μετά την ανακάλυψη των εμπλεκόμενων γονιδίων TSC1 και TSC2 το 2001, ακολούθησε η επιτυχής αντιμετώπιση από τους Franz et al. ασθενών με όγκους εγκεφάλου σχετιζόμενους με TSC με mTOR αναστολείς το 2006⁹. Τα δημοσιευμένα αποτελέσματα από τη χορήγηση everolimus είναι ιδιαίτερος ενθαρρυντικά αναδεικνύοντας τουλάχιστον 50% μείωση του όγκου σε περισσότερους από 35% των ασθενών με SEGAs μετά από χρονικό διάστημα περίπου 9,6 μηνών^{9,10,11}.

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, υπάρχει ομοφωνία πλέον ότι τόσο η χειρουργική εξαί-

ρεση όσο και η θεραπευτική αντιμετώπιση με m-TOR αναστολείς αποτελούν αποδεκτές πρακτικές¹². Συγκεκριμένα, οι ειδικοί προτείνουν για όποια θεραπευτική επιλογή να λαμβάνονται υπόψη εξατομικευμένοι παράγοντες για κάθε ασθενή, οι οποίοι αφορούν τόσο την κλινική κατάστασή του, την ανατομική θέση και εξαιρεσιμότητα του SEGA, την εμπειρία των νευροχειρουργών, την εμπειρία του κέντρου ως προς τη χρήση m-TOR αναστολέων, τυχόν προηγούμενο ιστορικό εξαίρεσης SEGA, ενδεχόμενες συνυπάρχουσες βλάβες οζώδους σκλήρυνσης, καθώς και την επιθυμία του ασθενούς ή των γονέων σε περίπτωση ανήλικων ασθενών¹².

Αξίζει να σημειωθεί ότι η εισαγωγή των m-TOR αναστολέων είναι ιδιαίτερος ελκυστική ως θεραπεία και πιθανά να αποτελέσει θεραπεία πρώτης εκλογής στο μέλλον, καθώς:

- τα φάρμακα χορηγούνται από του στόματος και ως εκ τούτου περιορίζονται οι ημέρες νοσηλείας των ασθενών,
- δεν συνοδεύονται από σημαντική τοξικότητα ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ
- φαίνεται να δρουν ευεργετικά τόσο στην αντιμετώπι-

Πίνακας 4. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΖΩΔΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**Νευρικό σύστημα**

- MRI εγκεφάλου (ανά 1-3 έτη)
- Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
- Νευρογνωσιακή εκτίμηση

Ουροποιητικό σύστημα

- MRI κοιλίας (ανά 1-3 έτη)
- Μέτρηση BP ετησίως
- Μέτρηση GFR ετησίως

Αναπνευστικό σύστημα (Γυναίκες άνω των 18 ετών)

- CT θώρακος υψηλής ευκρίνειας (ανά 5-10 έτη)
- Λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων

Οφθαλμοί

- Οφθαλμολογική εξέταση ετησίως

Καρδιαγγειακό σύστημα

- Υπερηχογραφική παρακολούθηση καρδιάς κυρίως σε βρέφη-παιδιά
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα σε όλες τις ηλικίες (ανά 3-5 έτη)

Δέρμα

- Δερματολογική εξέταση ετησίως

Δόντια

- Εξέταση ανά 6-12 μήνες

Πίνακας 5. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΝΕΥΡΟΪΝΩΜΑΤΩΣΗΣ ΤΥΠΟΥ I (NIH 1997)

Δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω:

1. $6 \geq$ Café au-lait κηλίδες μεγίστης διαμέτρου $>5\text{mm}$ σε προεφηβικούς ασθενείς και άνω των 15mm μετά την εφηβεία
2. ≥ 2 νευρινώματα οποιουδήποτε τύπου ή >1 ή περισσότερα πλεγματοειδή νευρινώματα
3. φακίδωση στη μασχαλαία ή στη βουβωνική χώρα
4. γλοιώμα οπτικής οδού
5. ≥ 2 οζίδια του Lisch (αμαρτώματα της ίριδας)
6. μία διακριτή οστική αλλοίωση όπως απλασία της πτέρυγας του σφηνοειδούς οστού ή λέπτυνση του φλοιού μακρών οστών (με ή χωρίς ψευδάρθρωση)
7. συγγενή πρώτου βαθμού (γονέα, αδερφό ή παιδί) με NF-1 σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια

ση και των υπόλοιπων όγκων, όπως τα αγγειομυολιπώματα των νεφρών, όσο και της επιληψίας και των νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων.⁸

Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (Neurofibromatosis type1, NF1)

Πρόκειται για διαταραχή κληρονομούμενη με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, η οποία παρατηρείται σε 1:2.500 έως 1:3.000 άτομα και χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη νευρινωμάτων, café au-lait κηλίδων, οπτικών γλοιωμάτων και οζιδίων του Lisch. Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Γερμανό παθολογοανατόμο Von-Recklinghausen το 1882. Η διάγνωση βασίζεται στα διαγνωστικά κριτήρια του National Institute of Health (Πίνακας 5), η δε εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων διαφέρει ανάλογα με την ηλικία (Εικόνα 1)^{13,14}.

Η νόσος παρουσιάζει 100% διεισδυτικότητα και ευρύ φάσμα ως προς την κλινική εικόνα ακόμη και μεταξύ μελών της ίδιας οικογένειας, ενώ σε ποσοστό που αγγίζει το 50% πρόκειται για de novo μεταλλάξεις. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο NF1 το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 17q11.2 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη νευροφιμπρομίνη. Η πρωτεΐνη αυτή λειτουργεί ως αρνητικός ρυθμιστής στο Ras πρωτοογκογονίδιο, το οποίο αποτελεί βασικό μόριο σηματοδότησης στον έλεγχο της κυτταρικής ανάπτυξης και εμπλέκεται στα MAPK και RAS/PI3K/AKT/mTOR μονοπάτια (Εικόνα 2)¹⁴.

Από ογκολογικής πλευράς, οι ασθενείς με νευροϊνωμάτωση τύπου I έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καλοήθων και κακοήθων νεοπλασιών. Οι όγκοι εντοπίζονται συνηθέστερα στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, αλλά και σε άλλα σημεία του σώματος (Πίνακας 6). Ειδικότερα, οι ασθενείς με νευροϊνωμάτωση τύπου I αναπτύσσουν σε άλλοτε άλλο βαθμό νευρινώματα, τα οποία δύνανται να δημιουργούν συμπτωματολογία ανάλογα με την εντόπιση και

Πίνακας 6. ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ NF1

	Ηλικία εμφάνισης	Συχνότητα	Μηχανισμοί
Γλοίωμα οπτικής οδού	Έφηβοι/Παιδιά	15-20%	LOH του NF1, μετάλλαξη του TP53 Deletion του CDKN2A
Άλλοι όγκοι εγκεφάλου	Ενήλικες/Παιδιά	>5πλάσια συχνότητα	
MPSNT	Ενήλικες /Παιδιά	8-13%	LOH του NF1, μετάλλαξη του TP53, Deletion του CDKN2A, loss του PTEN
GIST	Ενήλικες	4-25%	LOH του NF1
Καρκίνος μαστού	Ενήλικες	Περίπου 3,5-5,2 φορές συχνότερα	Άγνωστος
Λευχαιμία	Παιδιά	Περίπου 7πλάσια συχνότητα	
Φαιοχρωμοκύττωμα	Ενήλικες	0,1-5,7%	LOH του NF1
Καρκινοειδές	Ενήλικες	1%	LOH του NF1
Ραβδομυοσάρκωμα	Παιδιά	1,4-6%	Άγνωστος

το μέγεθος, όπως απώλεια αισθητικότητας, άλγος ή απώλεια λειτουργικότητας^{13,15}.

Τα πλεγματοειδή νευρινώματα -ξεχωριστή κατηγορία νευρινωμάτων- απαντούν σε 30-50% των ασθενών και χαρακτηρίζονται από ανάπτυξη κατά μήκος του νεύρου. Εντοπίζονται συχνότερα στον κορμό ή παρασπονδυλικά (31%), σε κεφάλι ή αυχενική περιοχή (31%), ή στα άκρα (25%). Σημειώνεται ότι κατά τη νηπιακή και την πρώτη παιδική ηλικία είναι δυνατό να παρουσιάζουν αύξηση που αγγίζει $\geq 20\%$ του όγκου ανά έτος. Χρηζουν τακτικής παρακολούθησης καθώς είναι πιθανό να υποστούν κακοήγη εξαλλαγή σε κακοήθεις όγκους από έλυτρα περιφερικών νεύρων (malignant peripheral nerves heath tumor, MPSNT), τα οποία απαντώνται σε περίπου 10% των ασθενών με NF1. Ως υψηλότερου κινδύνου για την ανάπτυξη MPSNT θεωρούνται τα παιδιά με ραγδαία αυξανόμενους όγκους και πολλαπλές εντοπίσεις¹⁶. Επί συμπτωματολογίας ή αλλα-

γής των απεικονιστικών χαρακτηριστικών συστήνεται χειρουργική εξαίρεση, εφόσον είναι τεχνικά δυνατή¹³. Σε περίπτωση αδυναμίας χειρουργικής εξαίρεσης, προτείνεται είτε κλασική χημειοθεραπεία, ενώ ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα κλινικών μελετών με χορήγηση m-TOR και MEK αναστολέων (**Πίνακας 7**)^{13,17}.

Οι ασθενείς με νευροϊνωμάτωση τύπου I παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γλοιωμάτων συχνότερα χαμηλού βαθμού, τα οποία συνήθως είναι γλοιώματα της οπτικής οδού. Εκτιμάται ότι περίπου 15-20% των ασθενών με NF1 παρουσιάζουν γλοίωμα της οπτικής οδού (OPGs, optic pathway gliomas) και ότι οι ασθενείς με NF1 αποτελούν το 70% των ασθενών με γλοίωμα οπτικής οδού. Οι περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται σε ηλικία <8 ετών και παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς:

■ είναι πιθανό να μην επηρεαστεί η οπτική τους οξύτητα, και

Πίνακας 7. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ NF1 ΚΑΙ NF2

Φάρμακο	Στόχος	Στάδιο Μελέτης	Ένδειξη
Sirolimus	mTOR	Phase 2	Πλεγματοειδές νευρίνωμα
Imatinib	c-kit, PDGFRβ	Phase 2	Πλεγματοειδές νευρίνωμα
Selumetinib	MEK	Phase 1,2	Πλεγματοειδές νευρίνωμα, LGG
Lapatinib	EGFR/ErBb2	Phase 2	Ακουστικό νευρίνωμα
Everolimus	mTOR	Phase 2	Πλεγματοειδές νευρίνωμα Ακουστικό νευρίνωμα
Bevasizumab	VEGF	Phase 2	Ακουστικό νευρίνωμα/ Μηνιγγίωμα
Nilotinib	c-kit, BRR-ABL, MaPK11 PDGF, c-kit	Phase 2	Πλεγματοειδές νευρίνωμα Ακουστικό νευρίνωμα

LGG: Low Grade Gliomas

■ είναι δυνατό να υποστρέψουν οι βλάβες χωρίς θεραπεία κατά την εφηβεία ή την ενήλικη ζωή¹⁷.

Προτείνεται λοιπόν να δίδεται θεραπεία σε ασθενείς που παρουσιάζουν επιδείνωση της οπτικής τους οξύτητας ή συμμετοχή από τον υποθάλαμο. Ως προς την αντιμετώπιση στην παρούσα φάση, πρώτης γραμμής θεραπεία είναι η χορήγηση του συνδυασμού καρμποπλατίνης-βινκριστίνης ανά 3 εβδομάδες ή βινμπλαστίνης εβδομαδιαίως για χρονικό διάστημα 15 μηνών, ενώ ιδιαίτερα ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες ασθενών που δεν σταθεροποιούνται ή παρουσιάζουν πρόοδο νόσου υπό χημειοθεραπεία και στους οποίους χορηγούνται πλήθος mTOR και MEK αναστολέων, καθώς και anti-VEGF παράγοντες (**Πίνακας 7**)^{17,18}.

Νευροϊνωμάτωση τύπου 2 (Neurofibromatosis type 2, NF2)

Πρόκειται για διαταραχή που κληρονομείται σύμφωνα με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και είναι σπάνια (1:30.000 γεννήσεις). Χαρακτηρίζεται από ποικίλη φαινοτυπική εικόνα και σχεδόν 100% διεισδυτικότητα μέχρι την ηλικία των 60 ετών¹⁹. Το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η εμφάνιση αμφοτερόπλευ-

ρων ακουστικών νευρινωμάτων μέχρι την ηλικία των 30 ετών (90-95% των ασθενών), ενώ οι ασθενείς είναι δυνατό να παρουσιάσουν και άλλους όγκους από το ΚΝΣ, συνηθέστερα μηνιγγίωμα, επενδύωμα, αστροκύττωμα ή σπανιότερα νευρινώματα (**Πίνακας 8**).

Κλινικά, οι ασθενείς είναι δυνατό να ταξινομηθούν σε δύο κύριες κατηγορίες:

(α) Ήπια-Τύπου Gardner NF2 με αμφοτερόπλευρα ακουστικά νευρινώματα εμφανιζόμενα σε μεγαλύτερες ηλικίες (διάμεση ηλικία 22-27 έτη), τα οποία συχνά αποτελούν το μόνο εύρημα, και (β) Σοβαρή-Τύπου Wishant NF2 με πολλαπλούς και ραγδαία εξελισσόμενους όγκους κυρίως εντοπιζόμενους στο ΚΝΣ πριν την εμφάνιση ακουστικών νευρινωμάτων. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως παρουσιάζουν βαρύτερη συμμετοχή από το δέρμα και τους οφθαλμούς¹⁹. Η υποψία της νόσου βασίζεται στα κριτήρια Baser (2011) (**Πίνακας 9**)²¹. Η ευαισθησία της μεθόδου αγγίζει το 79% και η ειδικότητα το 100% και θεωρείται ως η πιο ευαίσθητη συγκριτικά με τις μέχρι τώρα χρησιμοποιούμενες²¹.

Προκύπτει από μετάλλαξη στο NF2 ογκοκατασταλτικό γονίδιο το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 22q12 και περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1993, αποτελείται

Πίνακας 9. ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ BASER ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ NF2

Χαρακτηριστικό	Ηλικία εμφάνισης ≤30 ετών	Ηλικία εμφάνισης >30 ετών
1ου βαθμού συγγενής με NF2 διαγνωσμένη με τα εν λόγω κριτήρια	2	2
Ετερόπλευρο ακουστικό νευρίνωμα	2	1 ^α
2ο ακουστικό νευρίνωμα	4	3 ^α
Ένα μηνιγγίωμα	2	1
2ο μηνιγγίωμα (για περισσότερα από 2 μηνιγγιώματα δεν προστίθενται επιπλέον βαθμοί)	2	1
Δερματικό σβάννωμα (1 ή περισσότερα)	2	1
Όγκος κρανιακού νεύρου (1 ή περισσότεροι, εξαιρείται το ακουστικό νευρίνωμα)	2	1
Μονονευροπάθεια	2	1
Καταρράκτης (1 ή περισσότεροι)	2	0

Οι βαθμοί προστίθενται με βάση τη βαθμονόμηση στον ανωτέρω πίνακα.

^α Δεν προστίθενται βαθμοί για ετερόπλευρο ή 2ο ακουστικό νευρίνωμα αν η ηλικία διάγνωσης είναι μεγαλύτερη των 70 ετών.

• Η διάγνωση NF2 θεωρείται βέβαιη αν το συνολικό άθροισμα είναι ≥6.

• Γονιδιακός έλεγχος για NF2 προτείνεται αν το συνολικό άθροισμα είναι 4-5.

✓ Η διάγνωση NF2 θεωρείται βέβαιη αν ανευρεθεί σωματική παθογενετική NF2 μετάλλαξη.

✓ Σε περίπτωση μη ανεύρεσης NF2 σωματικής μετάλλαξης, τότε:

- Τίθεται διάγνωση NF2 μωσαϊκισμού σε ανεύρεση στο αίμα μωσαϊκισμού για παθογενετική μετάλλαξη NF2 ή επί μη ανευρέσεως στο αίμα παθογενετικής μετάλλαξης, σε ανεύρεση της ίδιας παθογενετικής NF2 μετάλλαξης σε δύο διαφορετικούς όγκους που σχετίζονται με NF2.
- Διαφορετικά τίθεται προσωρινή διάγνωση πιθανής NF2, η οποία χρήζει περαιτέρω διερεύνησης/διευκρίνισης. Με την πάροδο του χρόνου ο ασθενής δύναται να παρουσιάσει νέα ευρήματα που θα επιτρέψουν τη διάγνωση βέβαιης NF2 ή μωσαϊκού NF2 ή να πληρεί κριτήρια άλλης νόσου (π.χ. σβαννωμάτωση).

από 17 εξόνια και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Merlin ή Schwannomin. Οι ασθενείς είτε κληρονομούν τη γενετική μετάλλαξη ενός αλληλίου από το γονέα είτε αποκτούν de novo μετάλλαξη στο μεταζυγωτικό στάδιο κατά την εμβρυογένεση. Σωματική απενεργοποίηση και των δύο αλληλίων του γονιδίου είναι δυνατό να συμβεί σε σποραδικά σβαννώματα (>90%), μηνιγγιώ-

ματα (50%) και επενδυώματα (5%). Τέλος, υπάρχουν ασθενείς με όγκους σχετιζόμενους με NF2 με γονιδιακή βλάβη αποκλειστικά και μόνο σε εντοπισμένες περιοχές του ΚΝΣ (π.χ. ετερόπλευρο ακουστικό νευρίνωμα με συνύπαρξη σύστοιχα μηνιγγιωμάτων) (μωσαϊκό ή τμηματική NF2).

Η απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας της πρωτε-

Πίνακας 9. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ NF2

	Συχνότητα συσχέτισης με NF2
Εκδηλώσεις από το Νευρικό Σύστημα	
Αμφοτερόπλευρα ακουστικά νευρινώματα	90-95%
Σβαννώματα άλλων κρανιακών νεύρων	24-51%
Ενδοκρανιακά μηνιγγιώματα	45-58%
Όγκοι Σπονδυλικής Στήλης	63-90%
Περιφερική νευροπάθεια	Έως και 66%
Εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς	
Καταρράκτης	60-81%
Μεμβράνες epiretinal	12-40%
Αμαρτώματα αμφιβληστροειδούς	6-22%
Εκδηλώσεις από το δέρμα	
Όγκοι δέρματος	59-68%
Δερματικές πλάκες	41-48%
Υποδόριοι όγκοι	43-48%

ίνης Merlin διακόπτει το μηχανισμό καταστολής ογκογένεσης, η οποία επάγεται κυρίως μέσω πολλαπλών μηχανισμών, προερχόντων αυτών των μονοπατιών των κινασών Phosphoinositide-3-kinase (PI3K) και Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK). Η γνώση της λειτουργίας αυτής είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς φάρμακα που λειτουργούν στοχευμένα σε αυτά τα μονοπάτια είναι υπό δοκιμή και αναμένονται να αλλάξουν ριζικά το τοπίο ως προς τη θεραπευτική αντιμετώπιση του νοσήματος.

Από ογκολογικής πλευράς, οι ασθενείς με NF2 παρουσιάζουν σβαννώματα με κύριο και παθογνωμονικό χαρακτηριστικό την εμφάνιση αμφοτερόπλευρων ακουστικών νευρινωμάτων μέχρι την ηλικία των 40 ετών σε ποσοστό που αγγίζει το 95%. Οι ασθενείς με ακουστικά νευρινώματα παρουσιάζουν έκπτωση της ακοής, ίλιγγο, εμβοές ώτων, καθώς και πιεστικά φαινόμενα στο εγκεφαλικό στέλεχος.²³ Στο παρελθόν, η χειρουργική εξαίρεση των ακουστικών νευρινω-

μάτων αποτελούσε τη θεραπεία εκλογής, ειδικά σε μεγάλους όγκους >3εκ. με πιεστικά φαινόμενα στέλεχους ή εικόνα αποφρακτικού υδροκεφάλου. Λόγω του κινδύνου ιατρογενούς πρόκλησης απώλειας ακοής ή πάρεσης προσωπικού νεύρου ωστόσο, δεν προτείνεται σε μικρούς όγκους <1,5 εκ.

Την τελευταία δεκαετία, η χρήση Anti-VEGF παραγόντων, όπως το bevacizumab, σε ασθενείς με συμπτωματικά νευρινώματα και πρόοδο νόσου, είναι πολλά υποσχόμενη, καθώς φαίνεται να προκαλεί συρρίκνωση του όγκου και βελτίωση της ακοής σε μεγάλο ποσοστό ασθενών²⁴. Επίσης, η χορήγηση από του στόματος Lapatinib, ενός EGFR/Erb2 αναστολέα σε μελέτη φάσης II φάνηκε να δρα με μείωση των διαστάσεων του όγκου και βελτίωση της ακοής σε 25% των ασθενών²⁵. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά καθώς οι ασθενείς:

■ λαμβάνουν θεραπεία με ελάχιστη τοξικότητα συγκρι-

Πίνακας 10. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΠΙΘΑΝΗ NF1 Η NF2

Οφθαλμολογική εξέταση ετησίως από τη βρεφική ηλικία
Νευρολογική εξέταση ετησίως από τη βρεφική ηλικία
Ακοολογικός έλεγχος-Ακουστικά προκλητά δυναμικά ετησίως από τη βρεφική ηλικία
MRI εγκεφάλου: 10-12 έτη
MRI σπονδυλικής στήλης: 10-12 έτη (κάθε 2-3 έτη)
Υπερηχογράφημα άνω-κάτω κοιλίας
Νευρογνωσιακή εκτίμηση

τικά με τους κλασικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες,

- η χορήγηση των φαρμάκων γίνεται από του στόματος στο σπίτι ή σε μονάδες ημερήσιας νοσηλείας,
- περιορίζονται οι χειρουργικοί χειρισμοί στους απολύτως απαραίτητους και περιορίζονται οι μετεγχειρητικές επιπλοκές,
- βελτιώνεται η ποιότητα ζωής των ασθενών.

Τα μηνιγγιώματα είναι ο δεύτερος πιο συχνός όγκος σε ασθενείς με NF2 και εμφανίζονται σε 50-75% αυτών και είναι δυνατό να είναι πολλαπλά. Παρουσιάζονται σε μικρότερες ηλικίες συγκριτικά με τα μη σχετιζόμενα με NF2 μηνιγγιώματα ιδιαίτερα στον παιδιατρικό πληθυσμό, αν και συνήθως είναι ασυμπτωματικά, ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες λόγω θέσης είναι δυνατό να προκαλούν νευρολογικά ελλείμματα ή και επιληπτικές κρίσεις²². Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς προτείνεται παρακολούθηση και επί συμπτωματολογίας ή αύξησης διαστάσεων προτείνεται χειρουργική εξαίρεση αν η θέση του όγκου την επιτρέπει. Σε άτυπα ή κακοήγη ιστολογικά μηνιγγιώματα προτείνεται ακτινοθεραπεία λόγω της διηθητικής τάσης αυτών των όγκων και παρά τον γενικό περιορισμό της αποφυγής ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με NF2 λόγω κινδύνου ανάπτυξης δευτεροπαθών νεοπλασιών. Τέλος, μελέτες φάσης II με anti-VEGF παράγοντα σε ασθενείς με ανθεκτικό προοδευτικό μηνιγγίωμα φαίνεται να σταθεροποιούν τη νόσο.

Κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης ασθενών με νευροϊνωμάτωση

Ο παιδίατρος για την αρχική εκτίμηση αλλά και παρακολούθηση των παιδιών που έχουν ή είναι ύποπτα για NF1/2 θα πρέπει να λαμβάνει λεπτομερές ιστορικό, έχοντας υπόψη τα διαγνωστικά κριτήρια, και να πραγματοποιεί εκτενή έλεγχο, προκειμένου να θέσει τη διάγνωση και να αναγνωρίσει πιθανά επικείμενα προβλήματα.

Από το ιστορικό, σημαντικές πληροφορίες που πρέπει να αναζητηθούν είναι η παρουσία εστιακών νευρολογικών συμπτωμάτων, δερματικών όγκων ή/και δερματικών κηλίδων, κεφαλαλγίας, επιληπτικών κρίσεων καθώς επίσης και ακοολογικός έλεγχος τόσο όσον αφορά στον ασθενή όσο και στους συγγενείς πρώτου βαθμού. Προσοχή απαιτείται αν ο ασθενής αναφέρει ταχεία αύξηση, επίμονο πόνο ή νευρολογικό έλλειμμα.

Από την κλινική εξέταση με ιδιαίτερη προσοχή αξιολογούνται:

- η αύξηση της περιμέτρου κεφαλής για ενδεχόμενο όγκο εγκεφάλου,
- τα σωματομετρικά στοιχεία λόγω συνυπαρχόντων ενδοκρινολογικών προβλημάτων, διαταραχές ήβης,
- η αρτηριακή πίεση,
- η πρόπτωση οφθαλμών, η επιδείνωση οπτικής οξύτητας ή απώλεια οπτικών πεδίων,
- η σκολίωση,
- η διαπίστωση νευρολογικής σημειολογίας,
- οι μαθησιακές και συμπεριφορικές διαταραχές.

Η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών αυτών φαίνεται στον **Πίνακα 10**.

Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome (CMMRDS)

Πρόκειται για σπάνια αυτοσωματικά κληρονομούμενη διαταραχή που εντάσσεται στα σύνδρομα γενετικής προδιάθεσης καρκίνου και χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σε παιδική και εφηβική ηλικία αιματολογικών κακοηθειών, όγκων κεντρικού νευρικού συστήματος, όγκων του πεπτικού σωλήνα και πολλαπλών πολυπόδων εντέρου, καθώς και εμβρυονικών όγκων-ραβδομυοσαρκώματος^{26,27}.

Κλινικά, οι ασθενείς είναι δυνατόν να παρουσιάζουν κλινικές εκδηλώσεις που παρατηρούνται στους ασθενείς με νευροϊνωμάτωση τύπου 1 και κυρίως café au-lait κηλίδες.

Οφείλεται σε ομόζυγες μεταλλάξεις σε ένα από τα γονί-

Πίνακας 11. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ CMMRD ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ

Ένδειξη ελέγχου	≥3 βαθμοί
Κακοήθεια ή προκαρκινωματώδεις καταστάσεις: απαιτείται τουλάχιστον μία Αν περισσότερες της μίας προστίθενται οι βαθμοί	
Καρκίνωμα πεπτικού (στομάχου, παχέος, λεπτού εντέρου, ορθού, χοληδόχου κύστης, χοληφόρων παγκρέατος), ενδομητρίου, ουροποιητικού σε ηλικία < 25 ετών	3 βαθμοί
Πολλαπλά αδενώματα εντέρου σε ηλικία < 25 ετών και απουσία APCI, MUTYH μεταλλάξεων ή μονήρης δυσπλασία υψηλού βαθμού κακοήθειας σε ηλικία < 25 ετών	3 βαθμοί
Γλοίωμα βαθμού κακοήθειας III ή IV σε ηλικία < 25 ετών	2 βαθμοί
NHLL κυτταρικής προελεύσεως ή sPNET σε ηλικία < 18 ετών	2 βαθμοί
Όποια κακοήθεια σε ηλικία < 18 ετών	1 βαθμός
Επιπρόσθετα χαρακτηριστικά: προαιρετικά Αν περισσότερα του ενός, προστίθενται οι βαθμοί	
Κλινικά σημεία NF1 και/ή ≥ 2 υπέρ ή υποχρωματικές κηλίδες διαμέτρου > 1 εκ.	2 βαθμοί
Διάγνωση συνδρόμου Lynch σε πρώτου ή δευτέρου βαθμού συγγενή	2 βαθμοί
Καρκίνωμα πεπτικού	
(στομάχου, παχέος, λεπτού εντέρου, ορθού, χοληδόχου κύστης, χοληφόρων παγκρέατος), ενδομητρίου, ουροποιητικού σε ηλικία < 60 ετών σε συγγενή 2ου ή 3ου βαθμού	1 βαθμός
Αδελφός με καρκίνωμα πεπτικού, ενδομητρίου, ουροποιητικού, γλοίωμα υψηλής κακοήθειας, NHL ή sPNET	2 βαθμοί
Αδελφός με κακοήθεια	1 βαθμός
Πολλαπλά pilomatricomas στον ασθενή	2 βαθμός
Ένα pilomatricoma στον ασθενή	1 βαθμός
Αγενεσία μεσολοβίου	1 βαθμός
Γονείς με συγγένεια	1 βαθμός
Έλλειψη ή μείωση επιπέδων IgG2/4 και/ή IgA	1 βαθμός

δια επιδιόρθωσης της ανακολουθίας του DNA (Mismatch repair genes, MMR): MLH1, MSH2, MSH6 και PMS2, με αποτέλεσμα την απώλεια των μηχανισμών επιδιόρθωσης και την εκδήλωση μικροδορυφορικής αστάθειας.

Η υπόνοια για CMMRDS, σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες, θα πρέπει να τίθεται σε όλους τους ασθενείς με

κακοήθεια και ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

1. Café au-lait κηλίδες και/ή άλλα σημεία NF1 ή υποχρωματικές κηλίδες.
2. Συγγένεια γονέων.
3. Οικογενειακό ιστορικό συνδρόμου Lynch.

4. Δεύτερη κακοήθεια.

5. Αδελφός/ή με κακοήθεια σε παιδική ηλικία.

Συγχρόνως έχει διαμορφωθεί σύστημα βαθμονόμησης προκειμένου να υπάρχει ενιαία στρατηγική ως προς το ποιοι ασθενείς κρίνεται σκόπιμο να διερευνώνται (**Πίνακας 11**)²⁷.

Ως προς την παρακολούθηση των ασθενών με CMMRDS προτείνεται συχνή παρακολούθηση (συνήθως ετήσια) με:

- Κλινική εξέταση.
- Επίχρισμα περιφερικού αίματος και παρακολούθηση τιμών καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) (από την ηλικία του 1 έτους).
- Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (από την ηλικία των 2 ετών).
- Ενδοσκοπική παρακολούθηση του γαστρεντερικού σωλήνα (από την ηλικία 8-10 ετών).

- Υπερηχογράφημα άνω κάτω κοιλίας (από την ηλικία του 1 έτους).

- Γενική εξέταση ούρων.

Συμπεράσματα

Τα νευροδερματικά νοσήματα αποτελούν πρόκληση, τόσο για τον παιδίατρο όσο και για τον ογκολόγο. Αποτελούν πεδίο με διαρκώς αυξανόμενες γνώσεις και πληροφορίες που ενσωματώνονται με γοργό ρυθμό στην καθημερινή πράξη. Αν και η υιοθέτηση νέων θεραπειών απαιτεί τη διερεύνησή τους και προς την κατεύθυνση ανεπιθύμητων ενεργειών και απώτερων επιπλοκών, ωστόσο επιτρέπει να οραματιζόμαστε την εφαρμογή τους στο εγγύς μέλλον με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των δοκιμαζόμενων από μακροχρόνια και πολλαπλά προβλήματα ασθενών και των οικογενειών τους. ■

Oncological approach of Neurocutaneous Disorders

Kleoniki Roka

The term "Neurocutaneous disorders" encompasses a group of multisystem disorders with manifestations mainly from the nervous system and the skin and an increased risk of developing benign and malignant tumors. Thus, they are considered as genetic cancer predisposition syndromes. The most common neurocutaneous disorders are Neurofibromatosis type 1 and 2 as well as tuberous sclerosis.

Early recognition can contribute to the proper diagnosis, formulating a treatment plan, anticipating potential complications and making appropriate referrals. Furthermore, recognizing the presence of an underlying syndrome is critically important not only for optimizing clinical care and treatment but also for providing genetic counseling and monitoring of the affected patients and their families. Pediatricians

should be aware of these disorders since in most cases they are the first to suspect, to diagnose and to form further evaluation.

Recent advances in recognizing underlying molecular and cellular pathophysiology have led to an increasing understanding of the mechanisms that underlie the pathogenesis of these disorders and numerous targeted therapies are now being evaluated in clinical trials. These new treatments will hopefully improve quality of life in the near future.

Since germinal mutations observed in neurocutaneous disorders have been implicated in the tumorigenesis of a wide spectrum of sporadic cancers, successful novel therapies may also be of benefit to non-neurocutaneous patients in the context of personalized medicine.

KEY WORDS: Neurocutaneous disorders, malignant tumors, targeted therapies, Optic Pathway Glioma's, tumorigenesis

REFERENCES

1. Korf BR, Bebin EM. Neurocutaneous Disorders in Children. *Pediatr Rev* 2017;38:119-128.
2. Ullrich NJ. Neurocutaneous Syndromes and Brain Tumors. *JChildNeurol* 2016;31(12):1399-1411.
3. Brodeur GM, Nichols KE, Plon SE, Schiffman JD, Malkin D. Pediatric Cancer Predisposition and Surveillance: An Overview and a Tribute to Alfred G Knudson Jr. *Clin Cancer Res* 2017;23:e1-e5.
4. Sharif S, Ferner R, Birch JM, Gillespie JE, Gattamaneni HR, Baser ME et al. Second Primary Tumors in Neurofibromatosis 1 Patients treated for Optic Glioma: Substantial Risks after radiotherapy. *J.ClinOncol* 2006;24:2570-5.
5. Ullrich NJ, Robertson R, Kinnamoon DD, Scott RM, Kieran MW, Turner CD et al. Moyamoya following cranial irradiation for primary brain tumors in children. *Neurology* 2007;68:932-8.
6. DiMario FJ, Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous sclerosis complex. *PediatrClin North Am* 2015;62:633-48.
7. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *PediatrNeurol* 2013;49:243-54.
8. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015;14(7):733-45.
9. Franz DN, Leonard J, Tudor C, Chuck G, Care M, Sethuraman G et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2006;59:490-8.
10. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomized, placebo controlled phase 3 trial.
11. Jowiak S, Mandera M, Mlynarski W. Natural History and Current Treatment Options for Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Tuberous Sclerosis Complex. *SeminPediatrNeurol* 2015;22:274-281.
12. Roth J, Roach ES, Bartels U, Jozwiak S, Koenig MK, Weiner HL et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *PediatrNeurol* 2013;49(6):433-44.
13. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17004.
14. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014;13:834-43.
15. Korf BR. Malignancy in Neurofibromatosis type I. *The Oncologist* 2000;5:477-485.
16. Nguyen R, Dombi E, Widemann BC, Solomon J, Fuensterer C, Kluwe L et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;4:75.
17. Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2 and schwannomatosis. *Neuro Oncol* 2016;18:624-38.
18. Avery RA, Hwang EI, Jacacki RI, Packer RJ. Marked recovery of vision in children with optic pathway gliomas treated with bevacizumab. *JAMA Ophthalmol*;132(1):111-4.
19. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ, Tsilou ET, Zhuang Z, Lonser RR. Neurofibromatosis type 2. *Lancet* 2009;373:1974-86.
20. Ruggieri M, Pratico AD, Evans DG. Diagnosis, Management and New Therapeutic Options in Childhood Neurofibromatosis Type and related forms. *SeminPediatrNeurol* 2015;22:240-58.
21. Baser ME, Friedman JM, Joe H, Shenton A, Wallace AJ, Ramsden RT, Evans DG. Empirical development of improved diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Genet Med* 2011;13:576-81.

REFERENCES

22. Blakeley JO, Evans GO, Adler J, Brackmann D, Chen R et al. Consensus recommendations for current treatments and accelerating clinical trials for patients with neurofibromatosis type 2. *Am J Med Genet a* 2012;158A:24-41.
23. Arden-Holmes S, Fisher G, North K. Neurofibromatosis Type 2: Presentation, Major Complications, and Management with a Focus on the Pediatric Age Group. *J Child Neurol* 2017;32:9-22.
24. Hochart A, Gaillard V, Baroncini M, Andre N, Vannier JP, Vinchon M et al. Bevacizumab decreases vestibular schwannomas growth rate in children and teenagers with neurofibromatosis type 2. *J Neurooncol* 2015;124:229-236.
25. Karajannis MA, Legault G, Hagiwara M, Ballas MS, Brown K, Nusbaum AO, et al. Phase II trial of lapatinib in adult and pediatric patients with neurofibromatosis type 2 and progressive vestibular schwannomas. *Neuro Oncol* 2012;14:1163-70.
26. Bakry D, Aronson M, Durno C, Rimawi H, Farah R, Alharbi QK et al. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *Eur J Cancer* 2014;50(5):987-96.
27. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HF, Caron O, Colas C, Entz-Werle N et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet.* 2014;51:355-65.

Υπουργική απόφαση σχετικά με την έγγραφη συναίνεση της μητέρας για χορήγηση υποκαταστάτων μητρικού γάλακτος στα νεογνά εντός των νοσοκομείων και μαιευτηρίων

Μαρία-Αδαμαντία Μαλλιαρού

Παιδιάτρος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία», Μέλος Εθνικής Επιτροπής Μητρικού Θηλασμού

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπουργική απόφαση σχετικά με την «Έγγραφη συναίνεση της μητέρας» για χορήγηση υποκαταστάτων μητρικού γάλακτος (formula) στα νεογνά εντός των νοσοκομείων και μαιευτηρίων της χώρας (ΦΕΚ 2127, 21 Ιουνίου 2017) προσπαθεί να προστατεύσει το δικαίωμα του βρέφους να θηλάσει τη μητέρα του. Η απόφαση εφαρμόζεται καθ' όλη τη νεογνική περίοδο, τόσο αμέσως μετά τη γέννηση όσο και στην περίπτωση εισαγωγής και νοσηλείας του νεογνού. Η απόφαση προβλέπει ότι η χορήγηση υποκαταστάτων μητρικού γάλακτος στα νεογνά εντός των νοσοκομείων και των μαιευτηρίων (δημοσίων, ιδιωτικών, πανεπιστημιακών)

επιτρέπεται: Α) κατόπιν έγγραφης συναίνεσης της μητέρας αν δεν επιθυμεί να θηλάσει, Β) κατόπιν βεβαίωσης του ιατρού ότι το βρέφος δεν μπορεί να πάρει μητρικό γάλα για αποδεκτούς ιατρικούς λόγους. Της έγγραφης συναίνεσης της μητέρας προηγείται ενημέρωσή της σχετικά με τα οφέλη του μητρικού θηλασμού για την υγεία και την ανάπτυξη του βρέφους, για την υγεία της ίδιας, καθώς και τους ενδεχόμενους κινδύνους που συνεπάγεται η λανθασμένη χρήση των υποκατάστατων μητρικού γάλακτος. Για κάθε περίπτωση συμπληρώνεται το ειδικό έντυπο που φυλάσσεται στο ιατρικό αρχείο του νεογνού.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Δικαιώματα παιδιού, μητρικός θηλασμός, έγγραφη συναίνεση (ΦΕΚ 2127/2017)

Ο μητρικός θηλασμός είναι ένα δικαίωμα του βρέφους. Υιοθετήθηκε ως δικαίωμα από τη «Διεθνή Σύμβαση για τα δικαιώματα του Παιδιού» των Ηνωμένων Εθνών το 1989 και από τη χώρα μας το 1992, με

την «Κύρωση της Διεθνούς Σύμβασης για τα δικαιώματα του Παιδιού» (Ν. 2101/92 ΦΕΚ τ. Α' 192), άρθρο 24 παρ 1 και 2.

Ο αποκλειστικός μητρικός θηλασμός είναι η ιδανική

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Μαρία-Αδαμαντία Μαλλιαρού, E-mail: adamantia.malliarou@gmail.com

ΑΔΑ: ΨΕ5Γ465ΦΥΟ-85Ξ

ΑΔΑ: 70ΨΒ465ΦΥΟ-Ι03

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

Συνέντευξη για την χορήγηση υποκατάστατου μητρικού γάλακτος

Η υπογράφουσα.....
μητέρα του νεογνού.....
που γεννήθηκε στο Νοσοκομείο/Κλινική/Μαιευτήριο.....την
.....(ημερομηνία)

Δηλώνω ότι μου έγινε σύσταση να θηλάσω αποκλειστικά. Επίσης, ότι ενημερώθηκα αναλυτικά και κατανόησα:

- την σπουδαιότητα του μητρικού θηλασμού για την υγεία και ανάπτυξη του μωρού, καθώς και την υγεία της μητέρας
- τους ενδεχόμενους κινδύνους που συνεπάγεται η λανθασμένη χρήση των υποκαταστάτων μητρικού γάλακτος
- ξένο γάλα (υποκατάστατο μητρικού γάλακτος/τροποποιημένο γάλα αγελάδας) θα δοθεί στο μωρό μου εάν υπάρχει αποδεκτός ιατρικός λόγος ή εάν εγώ δεν επιθυμώ να θηλάσω.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, δηλώνω ότι επιθυμώ να χορηγηθεί ξένο γάλα (υποκατάστατο μητρικού γάλακτος/τροποποιημένο γάλα αγελάδας) στο παιδί μου.

Η μητέρα

(ονοματεπώνυμο και ημερομηνία υπογραφής)

Η/Ο παιδίατρος ή η μαιά/ο μαιευτής

(ονοματεπώνυμο και ημερομηνία υπογραφής)

ΑΔΑ: ΨΕ5Γ465ΦΥΟ-85Ξ

ΑΔΑ: 70ΨΒ465ΦΥΟ-Ι03

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

Αιτιολόγηση χορήγησης υποκατάστατου μητρικού γάλακτος

Στο νεογνό.....της.....
.....(ονοματεπώνυμο μητέρας) που γεννήθηκε στο
Νοσοκομείο/Κλινική/Μαιευτήριο.....
την.....(ημερομηνία) χορηγήθηκε υποκατάστατο μητρικού
γάλακτος για τον κάτωθι αποδεκτό ιατρικό λόγο (κυκλώνεται ό,τι ισχύει):

- ο Προσρότητα (και αδυναμία χορήγησης μητρικού γάλακτος)
- ο Σοβαρή νεογνική υπογλυκαιμία
- ο Διαταραχή του μεταβολισμού
- ο Νεογνό με σημαντική αφυδάτωση
- ο Σοβαρή ασθένεια της μητέρας
- ο Λήψη φαρμάκων της μητέρας
- ο Μητέρα θετική για HIV
- ο Άλλος λόγος (συμπληρώνεται).....

Η/Ο παιδίατρος

(ονοματεπώνυμο και ημερομηνία υπογραφής)

και πλήρης διατροφή για τους 6 πρώτους μήνες της ζωής^{1,2}. Πρέπει να συνεχίζεται τουλάχιστον για 12 μήνες, δηλαδή το μωρό πρέπει να θηλάζει και μετά την προσθήκη των στερεών: κρέμας, φρούτων, κρέατος, λαχανικών. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προτείνει θηλασμό μέχρι το 2ο χρόνο της ζωής αλλά και μετά, όσο διάστημα το επιθυμούν η μητέρα και το παιδί.

Η βιομηχανία κατασκεύασε το τροποποιημένο γάλα αγελάδας (formula) για να καλύψει μια ανάγκη της αγοράς που αφορούσε περίπου το 5% των βρεφών, τα οποία δεν μπορούσαν να θηλάσουν τη μητέρα τους. Μετά το 1950 άρχισε μια διαφημιστική εκστρατεία προώθησης του τροποποιημένου γάλακτος αγελάδας σε σκόνη (formula), η οποία, σε συνδυασμό με τη χειραφέτηση και την εργασία της γυναίκας, ανέστρεψε τα ποσοστά και ο μητρικός θηλασμός στα μέσα της δεκαετίας του '70 υπέστη πλήγμα. Οι διεθνείς οργανισμοί (WHO, Unicef, WABA κ.ά.) προσπάθησαν να προστατεύσουν το δικαίωμα του βρέφους στο θηλασμό.

Η Διακήρυξη Innocenti (Innocenti Declaration on the Protection, Promotion and Support of Breastfeeding) Φλωρεντία, 1990³, συνιστούσε στις κυβερνήσεις όλων των κρατών ότι μέχρι το 1995 θα έπρεπε να: 1) Ορίσουν Εθνική Επιτροπή Μητρικού Θηλασμού. 2) Στα μαιευτήρια να εφαρμόζονται τα 10 βήματα για επιτυχή θηλασμό. 3) Να εφαρμόζεται ο Διεθνής Κώδικας Εμπορίας (Μάρκετινγκ) Υποκαταστάτων Μητρικού Γάλακτος. 4) Να εφαρμοσθεί ευεργετική νομοθεσία για τα δικαιώματα της εργαζόμενης μητέρας που θηλάζει.

Ως εφαρμογή των αποφάσεων της διακήρυξης Innocenti, το 1991, ξεκίνησε «Η πρωτοβουλία για τα Φιλικά για τα Βρέφη Νοσοκομεία» (The Baby Friendly Hospital Initiative/BFHI)^{4,5}. Στα Φιλικά για τα Βρέφη Νοσοκομεία προστατεύεται το δικαίωμα του βρέφους να θηλάσει τη μητέρα του. Οι προϋποθέσεις για να ονομαστεί ένα μαιευτήριο Φιλικό για τα Βρέφη είναι η εφαρμογή των 10 βημάτων για επιτυχή μητρικό θηλασμό του ΠΟΥ και η τήρηση του Κώδικα Εμπορίας Υποκα-

ταστάτων Μητρικού Γάλακτος^{6,7}. Το 2007, σε 55 χώρες μόνον η Ελλάδα και η Μάλτα δεν είχαν κανένα Φιλικό για τα Βρέφη Μαιευτήριο. Μετά το 2011, με την προσπάθεια της Εθνικής Επιτροπής Μητρικού Θηλασμού, πιστοποιήθηκαν ως Φιλικά για τα Βρέφη Μαιευτήρια (Baby Friendly Hospital) τα: «Αττικόν», «Ελενα Βενιζέλου», «Αρεταίειο» και «Μητέρα». Η προσπάθεια συνεχίζεται ώστε όλα τα μαιευτήρια της χώρας να λάβουν μια τέτοια πιστοποίηση.

Στη χώρα μας τα βρέφη θηλάζουν σε μικρότερα ποσοστά από ό,τι στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες. Ένας σημαντικός παράγοντας που ευθύνεται για το γεγονός αυτό είναι η πολιτική για τον μητρικό θηλασμό που εφαρμόζεται στο μαιευτήριο. Συχνά το τροποποιημένο γάλα αγελάδας πρώτης βρεφικής ηλικίας (formula) δίδεται στο βρέφος στο μαιευτήριο, χωρίς να υπάρχει τεκμηριωμένη ιατρική ένδειξη. Η Εθνική Μελέτη Συχνότητας και Προσδιοριστικών Παραγόντων Μητρικού Θηλασμού που διενήργησε το Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού το 2009⁸ έδειξε πολύ υψηλά ποσοστά (87%) έναρξης θηλασμού στο μαιευτήριο, όμως μόνον 41% αποκλειστικό μητρικό θηλασμό. Τους επόμενους μήνες τα ποσοστά αποκλειστικού μητρικού θηλασμού μειώνονται ραγδαία. Η έρευνα έδειξε ότι στο τέλος του 6ου μήνα μόνον το 0,9% των βρεφών θηλάζε αποκλειστικά. Το 22% συνέχιζε θηλασμό μέχρι τον 6ο μήνα αλλά όχι αποκλειστικά. Δηλαδή, το 99% των βρεφών στην Ελλάδα έρχεται σε επαφή με γάλα αγελάδας (formula) στην ευαίσθητη ηλικία των πρώτων 6 μηνών της ζωής. Ο θηλασμός τον πρώτο χρόνο ζωής βρέθηκε σε ποσοστό 6,4%.

Η υπουργική απόφαση σχετικά με την έγγραφη συναίνεση της μητέρας για χορήγηση υποκαταστάτων μητρικού γάλακτος στα νεογνά εντός των νοσοκομείων και μαιευτηρίων της χώρας, τον Ιούνιο του 2017 (ΦΕΚ 2127, 21 Ιουνίου 2017), προσπαθεί να προστατεύσει το δικαίωμα του βρέφους στον μητρικό θηλασμό. Σύμφωνα με την υπουργική απόφαση, θα πρέπει σε όλα τα μαιευτήρια και νοσοκομεία της χώρας να δίδεται «**Έγγραφη συναίνεση της μητέρας**» για να δοθεί ξένο γάλα (formula), όταν δεν επιθυμεί να θηλάσει, και **γνωμάτευση του ιατρού**, αν δοθεί ξένο γάλα (formula), για τυχόν ιατρικούς λόγους, όπως φαίνεται κατωτέρω στα παραρτήματα 1 και 2 αντίστοιχα.

Η απόφαση εφαρμόζεται καθ' όλη τη νεογνική

(από τη γέννηση μέχρι την 28η ημέρα ζωής) περίοδο, τόσο αμέσως μετά τη γέννηση όσο και στην περίπτωση εισαγωγής και νοσηλείας του νεογνού. Η απόφαση προβλέπει ότι η χορήγηση υποκαταστάτων μητρικού γάλακτος στα νεογνά εντός των νοσοκομείων και των μαιευτηρίων (δημοσίων, ιδιωτικών, πανεπιστημιακών) επιτρέπεται κατόπιν έγγραφης συναίνεσης της μητέρας ή για αποδεκτούς ιατρικούς λόγους.

Της έγγραφης συναίνεσης της μητέρας προηγείται ενημέρωση της μητέρας σχετικά με τα οφέλη του μητρικού θηλασμού για την υγεία και την ανάπτυξη του βρέφους, για την υγεία της ίδιας, καθώς και τους ενδεχόμενους κινδύνους που συνεπάγεται η λανθασμένη χρήση των υποκαταστάτων μητρικού γάλακτος. Η υποχρέωση του ιατρού για ενημέρωση και λήψη συναίνεσης από τη μητέρα προκύπτει και από τα άρθρα 11 και 12 του Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας (Ν. 3418/2005).

Σε κάθε περίπτωση χορήγησης υποκαταστάτων μητρικού γάλακτος (formula), θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη μέριμνα για ενημέρωση της μητέρας για τη σωστή παρασκευή και χορήγηση των υποκαταστάτων μητρικού γάλακτος. Δεν απαιτείται συναίνεση κατ' εξαίρεση στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- 1) Επείγουσες περιπτώσεις παροχής ιατρικής φροντίδας.
- 2) Αν αρνούνται να δώσουν συναίνεση οι γονείς και πρέπει να αποτραπεί κίνδυνος για τη ζωή και την υγεία του βρέφους.

Κάθε παράβαση των διατάξεων του νόμου τιμωρείται πειθαρχικά.

Αποδεκτοί ιατρικοί λόγοι θεωρούνται οι κάτωθι:

- Προωρότητα και αδυναμία χορήγησης μητρικού γάλακτος.
- Σοβαρή υπογλυκαιμία.
- Διαταραχή μεταβολισμού.
- Σημαντική αφυδάτωση.
- Σοβαρή ασθένεια της μητέρας.
- Λήψη φαρμάκων από τη μητέρα.
- Μητέρα θετική για HIV.
- Άλλος αποδεκτός ιατρικός λόγος που βεβαιώνεται από τον ιατρό.

Για τη χορήγηση υποκαταστάτων μητρικού γάλακτος συμπληρώνεται ειδικό έντυπο. Το έντυπο φυλάσσεται στον ιατρικό φάκελο του νεογνού και της μητέρας και αποτελεί μέρος του τηρουμένου ιατρικού

αρχείου. Σε περίπτωση γέννησης διδύμων, θα πρέπει το έντυπο να συμπληρώνεται για κάθε δίδυμο ξεχωριστά.

Όλοι οι επαγγελματίες υγείας και ιδιαίτερα οι παι-

διάτροι και οι νεογνολόγοι θα πρέπει να συμβάλουν στην εφαρμογή της απόφασης. Υπάρχει κίνδυνος και η απόφαση αυτή να μην υλοποιηθεί, όπως κάτι ανάλογο συνέβη με τον αντικαπνιστικό νόμο. ■

ABSTRACT

The Ministerial Decision on the required "Written Consent of the Mother" in order to give Breast Milk Substitutes (formula) to infants in the hospitals and maternity hospitals

Maria-Adamantia Malliarou

The Ministerial Decision on the required "Written Consent of the Mother" in order to give Breast Milk Substitutes (formula) to infants in the hospitals and maternity hospitals of the country (Government Gazette 2127, June 21, 2017) seeks to protect the child's right to breastfeed his mother. The decision applies throughout the neonatal period, both immediately after birth and in the case of admission and hospitalization of the newborn. The decision stipulates that breast milk substitutes for infants in hospitals and maternity hospitals are allowed

only: a) upon written consent of the mother if she does not wish to breastfeed, b) upon confirmation by the physician that the infant cannot take breast milk for acceptable medical reasons. The written consent of the mother is preceded by information about the benefits of breastfeeding for the health and development of the infant, the mother's own health and the potential dangers associated with the misuse of breast milk substitutes. In any case, the specific form is filled out and kept in the infant's medical record.

KEY WORDS: Rights of the child, breastfeeding, written consent (Government Gazette 2127/21.6.2017)

REFERENCES

1. World Health Organization, United Children's Fund: Global strategy for breastfeeding. WHO, Geneva 2003.
2. Breastfeeding and the Use of Human Milk. Paediatrics, March 2012, VOLUME 129/ISSUE 3.
3. World Health Organization, United Children's Fund, US Agency for International Development Authority: Innocenti Declaration on the Protection, Promotion and Support of Breastfeeding. New York, UNICEF, Nutrition Section, 1990.
4. World Health Organization: Protecting, Promoting and Supporting Breastfeeding: The Special Role of Maternity Services (a joint WHO/UNICEF statement). Geneva, WHO, 1989.
5. WHO/ UNICEF. Baby Friendly Hospital Initiative (BFHI), 1991.
6. World Health Organization, Family and Reproductive Health, Division of Child Health and Development: Evidence for the Ten Steps to Successful Breastfeeding. Publication # WHO/CHD/ 98.9. Geneva, WHO, 1998.
7. World Health Organization, International Code of Marketing of Breast-Milk Substitutes. Geneva, WHO, 1981.
8. Εθνική μελέτη συχνότητας και προσδιοριστικών παραγόντων μητρικού θηλασμού, Γάκη Ε., Παπαμιχαήλ Δ., Σαραφίδου Γ., Παναγιωτόπουλος Τ., Αντωνιάδου-Κουμάτου Ι. Έκθεση ΙΥΠ/Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας, Τομέας Υγείας Παιδιού, Ιούλιος 2009.
9. Μαρία-Αδαμαντία Μαλλιάρου: www.motherseducation.gr

Ανίχνευση ενδοκρινολογικών προβλημάτων: Ο σημαντικός ρόλος του παιδίατρου

Αντώνης Βουτετάκης

Παιδίατρος-Παιδοενδοκρινολόγος, Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη,
Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχος του παρόντος άρθρου δεν είναι η ανάπτυξη και περιγραφή των διαφόρων ενδοκρινολογικών προβλημάτων της νεογνικής, παιδικής και εφηβικής ηλικίας, αλλά η ανάδειξη του σημαντικού ρόλου του ευαισθητοποιημένου παιδίατρου στην αξιολόγηση και αξιοποίηση συνήθων σημείων και συμπτωμάτων τα οποία εγείρουν την υποψία ενδοκρινολογικού προβλήματος. Επίσης, περιλαμβάνονται βασικά διαγνωστικά κριτήρια τα οποία διευκολύνουν και καθοδηγούν την ιατρική σκέψη, αλλά και καταστάσεις οι οποίες είναι δυνατόν να προβληματίσουν. Ο παιδίατρος αποτελεί τον θεματοφύλακα της υγείας των

παιδιών, αλλά και τον ακρογωνιαίο λίθο ενός λειτουργικού συστήματος Υγείας. Οι μακροχρόνιες καταγραφές, αλλά και η παρατηρητικότητα του μπορούν να οδηγήσουν σε έγκαιρη παραπομπή στον παιδο-ενδοκρινολόγο και συνεπώς σε έγκαιρη διάγνωση και έναρξη αγωγής. Συγκεκριμένα, θα αναφερθούμε στον Συγγενή Υποθυρεοειδισμό, το χαμηλό ανάστημα, την πρόωρη Εφηβαρχή, την πρόωρη Αδρεναρχή, την πρόωμη Ήβη, τον Σακχαρώδη Διαβήτη, την Πολλαπλή Υποφυσιακή Ανεπάρκεια, τη γυναικομαστία, το μικρό πέος, και το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών στην εφηβεία.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Συγγενής Υποθυρεοειδισμός, χαμηλό ανάστημα, πρόωρη Εφηβαρχή, πρόωρη Αδρεναρχή, πρόωμη Ήβη, Σακχαρώδης Διαβήτης, Πολλαπλή Υποφυσιακή Ανεπάρκεια, γυναικομαστία, μικρό πέος, Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

Εισαγωγή

Στόχος του παρόντος άρθρου δεν είναι η ανάπτυξη και περιγραφή των διαφόρων ενδοκρινολογικών προβλημάτων της νεογνικής, της παιδικής και της εφηβικής ηλικίας, αλλά η ανάδειξη του σημαντικού ρόλου του ευαισθητοποιημένου παιδίατρου στην αξιολόγηση και αξιοποίηση συνήθων σημείων και συμπτωμάτων τα οποία πρέπει να εγείρουν την υποψία ενδοκρινολογικού προβλήματος. Ο αρχικός προ-

βληματισμός, η στοχευμένη κλινική παρακολούθηση και καταγραφή, ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος και η έγκαιρη παραπομπή στον παιδο-ενδοκρινολόγο αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της ορθής αντιμετώπισης των ενδοκρινολογικών νοσημάτων των μικρών ασθενών. Ακολουθώντας, θα αναφερθούμε σε συγκεκριμένες καταστάσεις οι οποίες προβληματίζουν ακολουθώντας τα βασικά αναπτυξιακά στάδια και περιόδους.

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Αντώνης Βουτετάκης, E-mail: voutetakis@yahoo.com

Συγγενής Υποθυρεοειδισμός

Το Εθνικό Πρόγραμμα Προληπτικού Ελέγχου των Νεογνών για τον Συγγενή Υποθυρεοειδισμό (ΣΥ) εφαρμόζεται στην Ελλάδα από το 1980, κατ' αποκλειστικότητα από τη Διεύθυνση Βιοχημικών Εργαστηρίων στο Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού (ΙΥΠ), και βασίζεται στη μέτρηση της TSH στις κάρτες Guthrie¹. Η λήψη, ως γνωστόν, είναι υποχρεωτική και αφορά όλα τα νεογνά τα οποία γεννιούνται στη χώρα μας. Μία τιμή TSH στην κάρτα Guthrie υψηλότερη από το ανιχνευτικό όριο (8 mU/L) δεν σημαίνει ότι το παιδί θα λάβει οπωσδήποτε αγωγή, αλλά ότι το παιδί εισάγεται σε ένα πρόγραμμα παρακολούθησης (monitoring). Επιγραμματικά, στα παιδιά με τιμή TSH στην αρχική κάρτα Guthrie 8-15 mU/L ζητείται διά επιστολής να σταλεί ή να προσκομιστεί μία επαναληπτική κάρτα Guthrie, ενώ στα παιδιά με TSH >15 mU/L πραγματοποιείται άμεσα τηλεφωνική ενημέρωση από εξειδικευμένο προσωπικό και ζητείται η μέτρηση των FT4 και TSH σε δείγμα αίματος. Το 2014 η αρχική κάρτα Guthrie ανέδειξε παθολογικό αποτέλεσμα σε ~2% των παιδιών και εξ αυτών έναρξη αγωγής πραγματοποιήθηκε τελικά σε ~1:10 παιδιά που εισήλθαν στο πρόγραμμα παρακολούθησης του ΣΥ.

Παρά την εκτεταμένη και ορθή εφαρμογή του νεογνικού ελέγχου για τον ΣΥ στη χώρα μας, ο ρόλος του παιδίατρου παραμένει ιδιαίτερα σημαντικός στην αντιμετώπιση πρακτικών προβλημάτων που εμφανίζονται. Κατ' αρχάς, ένα σχετικά σημαντικό ποσοστό (~1,2%) των καρτών Guthrie δεν λαμβάνονται με την ενδεδειγμένη μεθοδολογία («κακές σταγόνες») και συνεπώς δεν μπορεί να μετρηθεί αξιόπιστα η TSH. Το ΙΥΠ ειδοποιεί τους συγκεκριμένους γονείς για την ανάγκη να αποσταλεί νέο δείγμα, αλλά στην περίπτωση σοβαρού ΣΥ είναι δυνατόν να εμφανιστούν συμπτώματα πριν από τη μέτρηση της νέας κάρτας. Ανάλογη περίπτωση προκύπτει στην περίπτωση μαιευτηρίων τα οποία (σπανίως) καθυστερούν να αποστείλουν τις κάρτες Guthrie. Και πάλι ο παιδίατρος καλείται να διαγνώσει τον σοβαρό ΣΥ βάσει των κλασικών σημείων και συμπτωμάτων. Επίσης, δεν είναι ποτέ δυνατόν να αποκλειστεί η περίπτωση εργαστηριακού λάθους κατά τη μέτρηση, όπου και πάλι ο ρόλος του παιδίατρου είναι καθοριστικός.

Ένα ακόμα σοβαρό πρόβλημα είναι η μη ανταπόκριση των γονέων στην επιστολή του ΙΥΠ (λιγότερα συχνά) στην τηλεφωνική επικοινωνία. Ένα από τα κύρια αίτια μη ανταπόκρισης είναι και πάλι ένα λάθος το οποίο συμβαί-

νει στα μαιευτήρια, δηλαδή η μη αναγραφή ή η λάθος αναγραφή του τηλεφώνου ή της διεύθυνσης κατοικίας στην κάρτα Guthrie. Άλλα αίτια μη ανταπόκρισης είναι η αμέλεια των γονέων, η άρνηση να ανταποκριθούν, η μη κατανόηση των ελληνικών, αλλά και (σε ελάχιστες περιπτώσεις) η διαβεβαίωση από τον παιδίατρο ότι «το θέμα αφορά την έλλειψη G6PD η οποία είναι άνευ σημασίας». Συνεπώς και στις περιπτώσεις αυτές ο ρόλος του παιδίατρου είναι ιδιαίτερα σημαντικός ενισχύοντας την πιθανότητα ανταπόκρισης στην κλήση ή επιστολή του ΙΥΠ.

Τέλος, το ανιχνευτικό πρόγραμμα για τον ΣΥ βασίζεται στη μέτρηση αυξημένων τιμών TSH και συνεπώς ανιχνεύει μόνο τον πρωτοπαθή ΣΥ, δηλαδή τις διαταραχές του ίδιου του θυρεοειδούς. Ο δευτεροπαθής ή κεντρικός ΣΥ απαντάται σε μικρότερη συχνότητα (~1: 15.000 γεννήσεις), οφείλεται σε ανεπαρκή έκκριση της TSH από την υπόφυση (είτε αποκλειστικά είτε, συχνότερα, σε συνδυασμό με ανεπάρκεια άλλων υποφυσιακών ορμονών στο πλαίσιο πολλαπλής υποφυσιακής ανεπάρκειας) και συνεπώς δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθεί μέσω του Ανιχνευτικού Προγράμματος². Συνεπώς και ως προς την διάγνωση του κεντρικού ΣΥ ο διαγνωστικός ρόλος του παιδίατρου είναι σημαντικός. Να τονίσουμε ότι στις περιπτώσεις κεντρικού υποθυρεοειδισμού η TSH μπορεί κατά τα αρχικά στάδια να είναι ελάχιστα αυξημένη (>5 mU/L), όμως είναι δυσανάλογα αυξημένη σε σχέση με τις ιδιαίτερα χαμηλές για την ηλικία τιμές της FT4. Να υπενθυμίσουμε ότι κατά τον πρώτο μήνα ζωής τα φυσιολογικά επίπεδα της FT4 είναι ιδιαίτερα υψηλά και π.χ. μία τιμή FT4 <11,3ng/ml θεωρείται οριακή(<2,5 EΘ) για ένα νεογνό ηλικίας 14 ημερών³.

Ο παιδίατρος πρέπει να ζητεί επανάληψη του ανιχνευτικού ελέγχου για τον ΣΥ, είτε με τη λήψη 2ης κάρτας Guthrie είτε με αιμοληψία, σε πρόωρα νεογνά (<37 εβδομάδων κύησης), σε νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης (LBW), σε νεογνά τα οποία εμφανίζουν κάποια παθολογία (π.χ. λοίμωξη) κατά τη λήψη του αρχικού ελέγχου, σε νεογνά τα οποία εισήχθησαν για οποιοδήποτε λόγο σε νεογνική μονάδα, σε περιπτώσεις στις οποίες η λήψη δείγματος για το Ανιχνευτικό Πρόγραμμα έγινε στο πρώτο 24ωρο ζωής, καθώς και σε περιπτώσεις πολύδυμων κυήσεων. Στις περιπτώσεις αυτές η μέτρηση πρέπει να επαναλαμβάνεται οπωσδήποτε στις 2 εβδομάδες ζωής ή 2 εβδομάδες μετά τη λήψη του πρώτου δείγματος ή πριν από την έξοδο του παιδιού από τη Μονάδα. Σε νεογνά τα οποία παρουσιάζουν κλινικές ενδείξεις σχετιζόμενες με υποθυρεοειδισμό

Πίνακας 1. ΡΥΘΜΟΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΤΑ ΗΛΙΚΙΑ

Ηλικία (έτη)	Ρυθμός Αύξησης /Έτος	Κανόνας των «5»	
0-2	35-40 cm συνολικά	1ο έτος	25 cm
2-4	5,5-9 cm	1-4ο έτος	10 cm/έτος
4-6	5-8,5 cm	4ο-εφηβεία	5 cm/έτος
6-εφηβεία	4-6 cm (αγόρια)	Ύψος Σώματος	
	4,5-6,5 cm (κορίτσια)		
εφηβεία	8-14 cm		
		Γέννηση: 50 cm, 1ο έτος: 75 cm, 4ο έτος: 100 cm, 8ο έτος: 125 cm, 12ο έτος: 150 cm	

Αριστερά καταγράφεται ο ετήσιος Ρυθμός Αύξησης ανάλογα με την ηλικία και συγκεκριμένα το εύρος τιμών μεταξύ της 10ης και της 90ής ΕΘ. Δεξιά καταγράφεται ο μνημονικός κανόνας των 5 cm και συγκεκριμένα ο αδρός Ρυθμός Αύξησης αλλά και το μέσο Ύψος Σώματος σε συγκεκριμένες ηλικίες τα οποία αποτελούν πολλαπλάσια του 5

η μέτρηση πρέπει να γίνεται άμεσα. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις, η περαιτέρω αντιμετώπιση καθορίζεται βάσει των αποτελεσμάτων. Ειδική επίσης μνεία πρέπει να γίνει στα νεογνά μητέρων οι οποίες είτε λάμβαναν οποιαδήποτε αγωγή σχετιζόμενη με το θυρεοειδή κατά τη διάρκεια της κύησης είτε η θυρεοειδική τους λειτουργία δεν ήταν φυσιολογική (ή δεν είχε ελεγχθεί) κατά τη διάρκεια της κύησης είτε πάσχουν από αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει επίσης στις 2 εβδομάδες ζωής να πραγματοποιείται έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας του νεογνού. Τέλος, νεογνά με γνωστά σύνδρομα (όπως π.χ. το σ. Down) ή συνδρομικά χαρακτηριστικά θα πρέπει να επανελέγχονται διότι μπορεί να αναπτύξουν αργότερα ΣΥ.

Πότε χορηγείται αγωγή με LT4;

Εάν στην κάρτα **Guthrie** (δηλαδή σε ολικό αίμα) διαπιστωθεί τιμή TSH ≥ 40 mU/L συνιστάται η έναρξη αγωγής με LT4 αμέσως μόλις πραγματοποιηθεί αιμοληψία για μέτρηση FT4 και TSH. Εάν η τιμή της TSH στην κάρτα Guthrie είναι ≤ 40 mU/L, τότε συνιστάται αναμονή των αποτελεσμάτων της αιμοληψίας για εύλογο χρονικό διάστημα. Για τα αποτελέσματα της **FT4 και TSH** στο αίμα ισχύουν τα εξής: Για τιμή FT4 χαμηλότερης του φυσιολογικού για την ηλικία γίνεται άμεσα έναρξη αγωγής με LT4. Εάν η TSH είναι ≥ 20 mU/L (ακόμα και με φυσιολογική FT4), γίνεται επίσης άμεσα έναρξη αγωγής με LT4. Τέλος, σε περίπτωση

TSH ≥ 6 mU/L σε βρέφος άνω των 21 ημερών, χωρίς προβλήματα υγείας, είναι δυνατόν είτε να γίνει έναρξη αγωγής με LT4 είτε σε οριακά αποτελέσματα (π.χ. TSH < 8 mU/L με πολύ καλή FT4) να γίνει επανάληψη των μετρήσεων σε 1-2 εβδομάδες, όταν και θα ληφθεί η απόφαση για έναρξη ή μη της αγωγής με βάση τα αποτελέσματα. Στις περιπτώσεις σοβαρού ΣΥ, η έναρξη της αγωγής με LT4 πρέπει να γίνεται εντός των 2 πρώτων εβδομάδων ζωής ή αμέσως μόλις έχουμε τη διάγνωση του ΣΥ. Η αρχική δόση πρέπει να είναι 10-15 $\mu\text{g/kg}$ την ημέρα. Σε περιπτώσεις ήπιου ή μετρίου βαθμού ΣΥ η δόση προσαρμόζεται αναλόγως. Να υπογραμμίσουμε ότι εγρήγορση του παιδίατρου χρειάζεται και ως προς τη συμμόρφωση των ασθενών, διότι σε περιπτώσεις ασθενών με ΣΥ έχει παρατηρηθεί το φαινόμενο σημαντικής μείωσης της χορηγούμενης δόσης (διότι λανθασμένα θεωρήθηκε υπερβολική συγκρινόμενη με αντίστοιχες δόσεις που χρησιμοποιούνται σε ενήλικες) ή πλήρους διακοπής της αγωγής αφού ο σκοπός (δηλαδή φυσιολογικές τιμές TSH και FT4) επετεύχθη.

Μετά την έναρξη αγωγής με LT4 η ανταπόκριση του ασθενούς παρακολουθείται στενά με μέτρηση FT4 και TSH σε τακτά χρονικά διαστήματα αναλόγως της ηλικίας. Στόχος της αγωγής είναι η FT4 να βρίσκεται στο ανώτερο ήμισυ του εύρους των φυσιολογικών τιμών για την ηλικία και η TSH < 5 mU/L (και όχι $< 0,5$ mU/L). Η πιθανότητα παροδικότητας του υποθυρεοειδισμού (π.χ. σε προωρότητα ή παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων προερχόμε-

να από τη μητέρα) δεν πρέπει να αποτρέπει τη χορήγηση αγωγής για όσο διάστημα χρειαστεί. Τα αρχικά αναπτυξιακά στάδια (και ιδιαίτερα κατά το πρώτο έτος ζωής) είναι καθοριστικά για τη μετέπειτα εξέλιξη του παιδιού. Συνεπώς, κατά το πρώτο έτος ζωής είναι κρίσιμο να διατηρούνται τα βέλτιστα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών και συνεπώς δεν αναβάλλεται η χορήγηση αγωγής και δεν πραγματοποιούνται προσπάθειες διακοπής της. Μετά το 1ο έτος ζωής αποφασίζεται εξατομικευμένα σε ποια παιδιά θα γίνει προσπάθεια σταδιακής μείωσης της αγωγής. Στις περιπτώσεις στις οποίες κατά τη σταδιακή μείωση της δόσης η λειτουργία του άξονα υπόφυσης-θυρεοειδούς παραμένει φυσιολογική, οδηγούμαστε σε διακοπή της αγωγής και ο ΣΥ χαρακτηρίζεται ως παροδικός. Ο έλεγχος του ασθενούς δεν πρέπει να σταματά με τη διακοπή της αγωγής.

Η παρακολούθηση των παιδιών με ΣΥ είναι μακροχρόνια και οφείλει να περιλαμβάνει συγκεκριμένο παρακλινικό έλεγχο. Συνήθως σε ηλικία 10-12 μηνών διενεργείται υπερηχογράφημα (U/S) του θυρεοειδούς, ώστε να διευκολύνεται το έργο του απεικονιστή. Στα παιδιά με ΣΥ πρέπει να παρακολουθείται επισταμένως από τον παιδίατρο η ψυχοκινητική εξέλιξη. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε οποιαδήποτε αναπτυξιακή καθυστέρηση και διαταραχή της προσοχής. Στους ασθενείς με ΣΥ πρέπει επίσης να ελέγχονται η ακοή, η οπτική οξύτητα, η λεπτή κινητικότητα, καθώς και η ικανότητα επεξεργασίας των εικόνων πριν ξεκινήσουν το σχολείο. Πρέπει να τονίσουμε ότι τα παιδιά με ΣΥ παρουσιάζουν σε αυξημένη συχνότητα (σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό) καρδιολογικά προβλήματα, ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού (π.χ. απουσία ενός νεφρού) και δυσμορφικά χαρακτηριστικά, όπως π.χ. υπερωισχιστίες. Υπογραμμίζεται ότι με τον ήπιο ΣΥ σχετίζεται ο Ψευδο-υποπαραθυρεοειδισμός, το σύνδρομο Pendred (κώφωση) και το σύνδρομο Down.

Συνοψίζοντας, ο παιδίατρος δεν πρέπει να εφησυχάζει ότι το Ανιχνευτικό Πρόγραμμα για τον ΣΥ προσφέρει πλήρη κάλυψη, αλλά πρέπει να γνωρίζει ότι η εγρήγορη και η συμμετοχή του αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της διαδικασίας. Πρέπει επίσης να ζητά την επανάληψη του ελέγχου στις 2 εβδομάδες ζωής σε περιπτώσεις προώρων νεογνών αλλά και νεογνών μητέρων με θυρεοειδοπάθεια. Ο ρόλος του παιδίατρο παραμένει σημαντικός για τη συμμόρφωση των οικογενειών, τον τακτικό έλεγχο της θυρεοειδικής λειτουργίας που απαιτείται (TSH και FT4) και

την εν γένει παρακολούθηση της πορείας των ασθενών με ΣΥ (ψυχοκινητική εξέλιξη, U/S κ.λπ.).

Χαμηλό ανάστημα

Η σωματική αύξηση αποτελεί έναν ιδιαίτερα ευαίσθητο δείκτη της υγείας ενός παιδιού και συνεπώς η συστηματική παρακολούθησή της διευκολύνει τον έγκαιρο έλεγχο, τη διάγνωση και τη θεραπεία. Βάση της ανάδειξης διαταραχών της κατά μήκους αύξησης είναι η ορθή μέτρηση και καταγραφή του Ύψους Σώματος (ΥΣ) κατά τα ισχύοντα πρότυπα. Δυστυχώς, συχνά παρατηρούνται σημαντικές αποκλίσεις στις μετρήσεις μεταξύ ιατρών, γεγονός το οποίο δυσχεραίνει την έγκαιρη διάγνωση. Η μέτρηση ακολουθείται από την καταγραφή των σωματομετρικών παραμέτρων (ΥΣ, ΒΣ και BMI) στο βιβλιάριο υγείας αλλά και από τη συμπλήρωση την Καμπύλων Ανάπτυξης. Η οποιαδήποτε απόκλιση στις Καμπύλες Ανάπτυξης αποτελεί ένα αλάνθαστο και απλούστατο εργαλείο για την έγκαιρη ανίχνευση των διαταραχών της αύξησης. Να υπογραμμίσουμε ότι παρατηρείται το φαινόμενο να υπάρχουν άριστες καταγραφές στο βιβλιάριο υγείας και αρτιότατη παρακολούθηση του παιδιού από τον παιδίατρο, αλλά η διάγνωση να καθυστερήσει επειδή οι τιμές δεν μεταφέρονταν στις αντίστοιχες Καμπύλες Ανάπτυξης δίνοντας το οπτικό ερέθισμα για προβληματισμό. Στα ελληνικά βιβλιάρια υγείας χρησιμοποιούνται πλέον οι Καμπύλες Ανάπτυξης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO). Οι καμπύλες αυτές αποτυπώνουν αξιόπιστα τους «κοινούς» ρυθμούς ανάπτυξης των αποκλειστικά θηλαζόντων βρεφών, ανεξάρτητα από τη χώρα προέλευσης. Όπως όμως απέδειξαν πρόσφατες διεθνείς μελέτες, οι καμπύλες του WHO δεν είναι αξιόπιστες για την παρακολούθηση της σωματικής ανάπτυξης κατά την παιδική ηλικία και ιδιαίτερα για την αποκάλυψη του χαμηλού αναστήματος (5-7). Οι κύριες διαφορές εντοπίζονται στη θέση της 3ης ΕΘ, στο χρόνο που παρατηρείται η επιτάχυνση της αύξησης κατά την εφηβεία, και στις ΕΘ του τελικού αναστήματος. Συνεπώς, προτείνεται η αξιολόγηση του ΥΣ με βάση τις Ελληνικές Καμπύλες Ανάπτυξης στην παιδική ηλικία.

Σημαντικές παράμετροι για την αξιολόγηση του ΥΣ του παιδιού είναι το Ύψος Στόχος (με βάση τα ύψη των γονέων), η Οστική Ηλικία (ΟΗ) και κυρίως ο Ρυθμός Αύξησης (ΡΑ). Για τον αξιόπιστο υπολογισμό του ΡΑ πρέπει να καταγράφεται το ΥΣ ανά 6-12 μήνες, ανάλογα με την ηλικία του παιδιού. Ο φυσιολογικός ΡΑ ανάλογα με την ηλικία παρα-

τίθεται στον **Πίνακα 1**. Για την αξιολόγηση του ΥΣ πρέπει να απαντηθούν τρία σημαντικά ερωτήματα: 1) Πρόκειται περί χαμηλού αναστήματος, δηλαδή $ΥΣ < 3η ΕΘ$; 2) Έχει επηρεαστεί ο ΡΑ του παιδιού, δηλαδή $ΡΑ < 10η ΕΘ$ σύμφωνα με τον Πίνακα 1; Και 3) Ποιο υπολογίζεται να είναι το Τελικό Ανάστημα (ΤΑ) του παιδιού με βάση το παρόν ανάστημα, την ΟΗ και το βαθμό ενήβωσης; Θα είναι το προβλεπόμενο ΤΑ χαμηλό σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό ($< 3η ΕΘ$) ή το Ύψος Στόχο με βάση τα ύψη των γονέων (-4,5 έως -8 cm); Ανακεφαλαιώνοντας, το παιδί που προβληματίζει είναι το παιδί με χαμηλό ανάστημα ($< 3η ΕΘ$), χαμηλό ΡΑ (πρακτικά πτώση που «διασχίζει» δύο καμπύλες, π.χ. από λίγο πάνω από την 25η ΕΘ σε λίγο κάτω από τη 10η ΕΘ) ή του οποίου το προβλεπόμενο ανάστημα απέχει $> 4,5$ cm από το υπολογιζόμενο Ύψος Στόχο με βάση τα ύψη των γονέων.

Τα κυριότερα αίτια χαμηλού αναστήματος μετά τα 2 έτη είναι μη παθολογικά, δηλαδή αποτελούν φυσιολογικές παραλλαγές της αύξησης: (α) το οικογενές χαμηλό ανάστημα και (β) η ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της αύξησης. Το οικογενές χαμηλό ανάστημα χαρακτηρίζεται από φυσιολογικό ΡΑ, ΟΗ ανάλογη της χρονολογικής ηλικίας και ύπαρξη γονέων με χαμηλό ανάστημα. Να τονίσουμε ότι το χαμηλό ανάστημα των γονέων δεν προδικάζει την αιτιολόγηση του χαμηλού αναστήματος του παιδιού, διότι είναι δυνατόν ο ίδιος ο γονιός να έχει μερική ή ολική ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης ή να έχει μεταφέρει μία γενετική μετάλλαξη στο παιδί. Η ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της αύξησης χαρακτηρίζεται από φυσιολογικό ΡΑ, ΟΗ, η οποία υπολείπεται της χρονολογικής ηλικίας, προσδοκώμενο ΤΑ εντός του αναμενόμενου με βάση τα γονεϊκά αναστήματα και ύπαρξη ανάλογου ιστορικού στην οικογένεια. Συνεπώς, σημαντικό κοινό στοιχείο των φυσιολογικών παραλλαγών της αύξησης αποτελεί ο φυσιολογικός ΡΑ.

Η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης αποτελεί ένα σχετικά σπάνιο νόσημα με επίπτωση $\sim 1:4.000$ παιδιά^{8,9}. Συνεπώς, προτού φθάσουμε στον εξειδικευμένο έλεγχο με δοκιμασίες πρόκλησης είναι απαραίτητο σε ένα παιδί με χαμηλό ανάστημα ή χαμηλό ΡΑ να αξιολογηθούν το ΒΣ του παιδιού και η θερμιδική πρόσληψη και να αποκλειστούν άλλα νοσήματα τα οποία μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς την ανάπτυξη όπως: νοσήματα του θυρεοειδούς, του γαστρεντερικού (κοιλιοκάκη, Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου), του αναπνευστικού (άσθμα, υπερ-

τροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων, συχνές λοιμώξεις που παραπέμπουν σε ανοσοανεπάρκεια), των νεφρών, αυτοάνοσα νοσήματα, φαρμακευτική αγωγή με κορτικοειδή (προσοχή στην ανεξέλεγκτη χρήση εισπνεόμενων κορτικοειδών από τους γονείς), σύνδρομα (π.χ. σ. Turner). Συνεπώς, είναι σημαντικό να αναζητήσουμε ενδελεχώς τα ανάλογα σημεία και συμπτώματα τα οποία παραπέμπουν στα νοσήματα αυτά. Θα πρέπει να τονίσουμε ότι είναι δυνατόν η πτώση του ΡΑ να είναι το μόνο παθολογικό εύρημα στα αρχικά στάδια συστηματικών νοσημάτων, όπως π.χ. οι ΙΦΝΕ ή τα νοσήματα των νεφρών. Υπενθυμίζουμε επίσης ότι παιδιά ακόμα και με πλήρη ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης μπορεί να παρουσιάζουν φυσιολογικό ΡΑ έως και την ηλικία των 18 μηνών, και ότι αναμένουμε για την ολοκλήρωση του catch-up growth (σε περίπτωση νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης ή υπολειπόμενη ενδομήτρια αύξηση) έως το 2ο-3ο έτος.

Ο εργαστηριακός έλεγχος, σε περίπτωση παιδιού το οποίο προβληματίζει λόγω χαμηλού αναστήματος, χαμηλού ΡΑ ή διότι το προβλεπόμενο Ύψος είναι χαμηλότερο του υπολογιζόμενου Ύψους Στόχου, περιλαμβάνει τα εξής: Ακτινογραφία Οστικής Ηλικίας, γενική αίματος, σίδηρο, φερριτίνη, ΤΚΕ, CRP, βιοχημικό έλεγχο (σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, Na, K, Cl, Ca, P, ALP, SGOT, SGPT, γGT), έλεγχο κοιλιοκάκης και μέτρηση ολικής IgA, έλεγχο θυρεοειδικής λειτουργίας (TSH, FT4, FT3, anti-TPO, anti-TG), IGF1, IGFBP3, γενική ούρων, καρυότυπο (όλα τα κορίτσια και αγόρια με διαταραχή έξω γεννητικών οργάνων), αλλά και πιο εξειδικευμένο ενδοκρινολογικό έλεγχο βάσει της κλινικής εικόνας (κορτιζόλη, ACTH, LH, FSH, τεστοστερόνη, E2, προλακτίνη).

Πότε πρέπει να ξεκινά ο έλεγχος για ανεπάρκεια αυξητικής σε ένα παιδί; (α) Σε ιδιαίτερα χαμηλό ανάστημα ($ΥΣ < 3$ SD σε σχέση με το μέσο ύψος για την ηλικία), (β) σε προσδοκώμενο ΥΣ κάτω από 1,5 SD από το αναμενόμενο με βάση το ύψος των γονέων, (γ) σε χαμηλό ανάστημα ($ΥΣ < 2$ SD, δηλαδή $< 3η ΕΘ$) και χαμηλό ΡΑ στο τελευταίο έτος ($ΡΑ < 1$ SD σε σχέση με το μέσο ΡΑ για την ηλικία) ή πτώση του ΥΣ κατά 0,5 SD το τελευταίο έτος σε παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών, (δ) σε περίπτωση παιδιού με $ΥΣ > 3η ΕΘ$, εάν στοιχειοθετείται ιδιαίτερα επηρεασμένος ΡΑ το τελευταίο έτος ($ΡΑ < 2$ SD σε σχέση με το μέσο ΡΑ για την ηλικία) ή συνολικά τα τελευταία 2 έτη ($ΡΑ < 1,5$ SD σε σχέση με το μέσο ΡΑ για την ηλικία), (ε) σε συμπτώματα και σημεία συμβατά με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης στη νεογνική

ηλικία ή συμπτώματα και σημεία συμβατά με Πολλαπλή Υποφυσιακή Ανεπάρκεια (βλέπε ανάλογο κεφάλαιο).

Οι επίσημες ενδείξεις χορήγησης **GH** στη χώρα μας είναι οι εξής: 1) ανεπάρκεια GH, 2) χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, 3) παιδιά με χαμηλό βάρος γέννησης (SGA) ή ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (IUGR) που δεν απέκτησαν φυσιολογικό ύψος στα πρώτα χρόνια ζωής, 4) κορίτσια με Σύνδρομο Turner και υπό προϋποθέσεις παιδιά με το Σύνδρομο Prader-Willi.

Πρώωρη Εφηβαρχή και πρώωρη Αδρεναρχή

Ως Εφηβαρχή ορίζεται η εμφάνιση τρίχωσης στο εφηβαιο, η οποία οφείλεται στη δράση των επινεφριδιακών ανδρογόνων. Η Εφηβαρχή παρατηρείται σε ~5% φυσιολογικών κοριτσιών ηλικίας 8 ετών και αγοριών ηλικίας 9 ετών και πρέπει να διακρίνεται από την υπερτρίχωση. Η Αδρεναρχή είναι μία φυσιολογική διαδικασία ωρίμανσης των επινεφριδίων μετά την ηλικία των 6 ετών, η οποία βιοχημικά αποτυπώνεται στη σταδιακή αύξηση των επιπέδων της DHEAS και αποτελεί το ορμονικό υπόβαθρο της Εφηβαρχής. Πρώιμη Εφηβαρχή είναι η εμφάνιση τρίχωσης εφηβαίου (Tanner II ή III) πριν από την ηλικία των **8 ετών σε κορίτσια** και πριν από την ηλικία των **9 ετών σε αγόρια** χωρίς να συνοδεύεται από άλλα σημεία της ήβης. Το φαινόμενο παρατηρείται συχνότερα σε κορίτσια (4:1) και συσχετίζεται με παχυσαρκία και χαμηλό βάρος γέννησης. Μπορεί να συνοδεύεται από ιδιάζουσα οσμή του ιδρώτα, λιπαρότητα του δέρματος αλλά και ήπια ακμή. Σημειώνεται ότι τα κλινικά αυτά σημεία μπορεί και να εμφανιστούν ανεξάρτητα ή να προηγηθούν της τρίχωσης του εφηβαίου. Η πρώιμη Εφηβαρχή συνήθως οφείλεται σε πρώιμη Αδρεναρχή, αλλά είναι δυνατόν να παρατηρηθεί και με επίπεδα επινεφριδιακών ανδρογόνων που αντιστοιχούν σε φυσιολογικά παιδιά <6 ετών πιθανώς λόγω υπερ-ευαισθησίας του τελικού οργάνου (ιδιοπαθής πρώιμη Εφηβαρχή). Συνεπώς οι όροι πρώιμη Εφηβαρχή και πρώιμη Αδρεναρχή δεν είναι ταυτόσημοι. Η πρώιμη Αδρεναρχή είναι μία ήπια μορφή υπερανδρογοναιμίας και αποτελεί μια παραλλαγή του φυσιολογικού.

Η πρώιμη Εφηβαρχή πρέπει να διερευνηθεί παιδο-ενδοκρινολογικά ώστε να αποδειχθεί ότι οφείλεται σε πρώιμη έναρξη της φυσιολογικής διαδικασίας ωρίμανσης των επινεφριδίων και όχι σε κάποιο παθολογικό υπόβαθρο, αλλά και να παρακολουθείται η εξέλιξή της. Στην πρώιμη Εφηβαρχή οι τιμές της DHEAS είναι αυξημένες, αλλά συ-

νήθως όχι παθολογικές (<115 μg/dL). Οι τιμές της τεστοστερόνης και της Δ4-ανδροστενεδιόνης παραμένουν στα ανώτερα φυσιολογικά για την ηλικία. Τα παιδιά με πρώιμη Αδρεναρχή παρουσιάζουν Ρυθμό Αύξησης και Οστική Ηλικία άνω του μέσου όρου για τη χρονολογική ηλικία, χωρίς όμως αυτό συνήθως να επηρεάζει δυσμενώς το τελικό τους ανάστημα, το οποίο είναι εντός του Ύψους Στόχου. Η υπερβολική Αδρεναρχή (exaggerated adrenarche) αποτελεί ένα ακραίο κλινικό και βιοχημικό τύπο πρώιμης Αδρεναρχής. Τα παιδιά με πρώιμη (και κυρίως υπερβολική) Αδρεναρχή παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου, αντίστασης στην ινσουλίνη και Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών¹⁰.

Πρώιμη Ήβη

Ως πρώιμη Ήβη ορίζεται η έναρξη της εφηβείας προ της ηλικίας των 8 ετών στα κορίτσια (Breast Tanner II, bud) και προ της ηλικίας των 9 ετών σε αγόρια (όρχεις ≥4 ml). Η πρώιμη Ήβη αποτελεί αίτιο άμεσης παραπομπής σε παιδο-ενδοκρινολόγο για την αποσαφήνιση του αιτίου και την απόφαση ως προς τις περαιτέρω ενέργειες.

Σακχαρώδης Διαβήτης

Η επίπτωση του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου I (ΣΔΙ) στη χώρα μας έχει αυξηθεί σημαντικά ιδιαίτερα στις μικρότερες ηλικίες (>60%) την τελευταία 10ετία ακολουθώντας τη γενικότερη παγκόσμια τάση. Παρά το γεγονός ότι τα συμπτώματα είναι πολύ γνωστά (πολυουρία, πολυδιψία κ.λπ.), η κλινική υποψία σε αρκετές περιπτώσεις τίθεται καθυστερημένα, με αποτέλεσμα ένα σχετικά μεγάλο ποσοστό των ασθενών να εισάγονται στο νοσοκομείο όντας ήδη σε Διαβητική Κετοξέωση (~56% σε σύγκριση με ~30% διεθνώς)¹¹. Συνεπώς, χρειάζεται να αυξήσουμε την επαγρύπνηση των ιατρών αλλά και την ευαισθητοποίηση των γονέων ως προς τον ΣΔΙ. Επίσης, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να υπογραμμίσουμε την αύξηση στην επίπτωση του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου II ως αποτέλεσμα της αυξημένης επίπτωσης των ποσοστών υπερβαρότητας και παχυσαρκίας στη χώρα μας (~1 στα 3 παιδιά). Ο ρόλος του παιδιάτρου στην πρόληψη και αντιμετώπιση της παιδικής παχυσαρκίας είναι καθοριστικός.

Πολλαπλή Υποφυσιακή Ανεπάρκεια

Η Πολλαπλή Υποφυσιακή Ανεπάρκεια αποτελεί μία οντότητα η οποία εμφανίζει πολλά πρόσωπα¹². Είναι δυνατόν

να παρουσιαστεί ως κατάσταση επικίνδυνη για τη ζωή του νεογνού λόγω επινεφριδιακής ανεπάρκειας έως και να διαγνωστεί σε «εφηβική» ηλικία λόγω καθυστερημένης εμφάνισης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Ο παιδίατρος μπορεί να παρατηρήσει τα εξής: συμβάματα κατά τον τοκετό ή την περιγεννητική περίοδο, παθολογικό νεογνικό ίκτερο, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, μικρό πέος/κρυψορχία, υπογλυκαιμία (αυτόματα ή σε περίπτωση παράλειψης συχνών γευμάτων), συμπτώματα άποιου διαβήτη, διαταραχές της μέσης γραμμής όπως σχιστίες, χαμηλό ρυθμό αύξησης/χαμηλό ανάστημα, υποθυρεοειδισμό κεντρικού τύπου (προσοχή η TSH μπορεί να είναι >5 mIU/L αλλά υπολείπεται σημαντικά σε σχέση με τα ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα της FT4), καθυστέρηση στην έναρξη της εφηβείας κ.ά. Η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων εκ των ανωτέρω σημείων και συμπτωμάτων θέτουν την υποψία Υποφυσιακής Ανεπάρκειας. Υπενθυμίζεται ότι ο έλεγχος ανεπάρκειας των γοναδοτροπινών (LH και FSH) μπορεί να γίνει στους πρώτους 2-3 μήνες ζωής και στην εφηβεία όταν και είναι φυσιολογικά αυξημένες, συνεπώς η έγκαιρη παραπομπή του νεογνού (ή βρέφους) είναι καθοριστική για τη δυνατότητα διάγνωσης.

Γυναιοκομαστία

Γυναιοκομαστία (συνήθως αμφοτερόπλευρη αλλά και εν δυνάμει ετερόπλευρη) εμφανίζεται φυσιολογικά σε ποσοστό έως και 50% τόσο των νεογνών λόγω της δράσης των ορμονών της μητέρας όσο και των εφήβων λόγω κυρίως της διαταραχής στη σχέση της τεστοστερόνης (T) με την οιστραδιόλη (E2), όπως συχνά παρατηρείται στα αρχικά στάδια της εφηβείας¹³. Στα φυσιολογικά νεογνά μπορεί να επιμείνει για κάποιους μήνες, ενώ στον έφηβο έως και για 3 χρόνια. Είναι εξαιρετικά σημαντικό ο παιδίατρος κατά την 1^η εξέταση του νεογνού να ενημερώνει τους γονείς για το εύρημα (breast Tanner II ή bud), καθώς και να το σημειώνει στο βιβλιário υγείας διότι η διόγκωση του μαζικού αδένος η οποία θα εμφανιστεί αργότερα χρήζει άμεσης ενδοκρινολογικής διερεύνησης. Σε έναν έφηβο η ψηλάφηση θα διαφοροδιαγνώσει τη γυναιοκομαστία (σκληρία) από τη λιπομαστία. Προσοχή θα πρέπει να δοθεί σε οτιδήποτε μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ή τη δράση της οιστραδιόλης ή να μειώσει τα επίπεδα τεστοστερόνης (μια και η σχέση T/E2 είναι καθοριστική) όπως η χρήση φαρμάκων και καλλυντικών τα οποία περιέχουν οιστρογόνα ή φυτικών ελαίων τα οποία

περιέχουν φυτο-οιστρογόνα (και από άλλο μέλος της οικογένειας), αναβολικών ουσιών σε αθλητές ή έντονα αθλούμενους εφήβους, ηπατική ή νεφρική νόσος κ.ά. Η παχυσαρκία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, μια και ο τοπικός λιπώδης ιστός είναι δυνατόν να αυξήσει τη μετατροπή των ανδρογόνων σε E2. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η γυναιοκομαστία μπορεί να οφείλεται σε ενδοκρινολογικά νοσήματα, όπως ο υπογοναδισμός, ο υπερθυρεοειδισμός, οι ορμονοεκκριτικοί όγκοι κ.λπ. και συνεπώς πρέπει να διερευνάται από παιδο-ενδοκρινολόγο.

Μικρό πέος

Το μήκος του πέους αποτελεί σημαντικό θέμα για τους νέους γονείς αλλά και (αργότερα) για το παιδί. Συνεπώς ο παιδίατρος πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός στο χειρισμό του θέματος και την επιλογή των λέξεων ώστε να προχωρά η διαγνωστική διαδικασία χωρίς να επηρεαστεί αρνητικά (και ορισμένες φορές μόνιμα) ο ψυχισμός τους ή δημιουργηθεί περιττό άγχος. Ως μικρό πέος (micropenis) ορίζεται το πέος του οποίου το μήκος σε πλήρη (εξαναγκασμένη) έκταση (stretched penile length, SPL) είναι $\leq 2,5$ SD σε σχέση με το μέσο μήκος για την ηλικία, μετρώντας από τη βάση (χωρίς το τοπικό λίπος) έως την άκρη της βαλάνου. Προτιμότερο είναι για την μέτρηση να χρησιμοποιείται χάρακας και όχι κάποιο μαλακό και εύπλαστο μέτρο όπως αυτό που συνήθως χρησιμοποιούμε για τη μέτρηση της περιμέτρου κεφαλής. Σε ένα τελειόμηνο νεογνό, μικρό θεωρείται το πέος όταν το SPL είναι $\leq 2,5$ cm (μέγιστη περίμετρος πρέπει να είναι $\geq 0,9$ cm). Να τονίσουμε ότι το μήκος του πέους κατά τη γέννηση εξαρτάται από τις εβδομάδες κύησης. Είναι απολύτως απαραίτητο να ξεχωρίσουμε τις περιπτώσεις που το πέος είναι «θαμμένο» στο λίπος της ηβικής περιοχής (ιδιαίτερα σε βρέφη και παχύσαρκα παιδιά) ή είναι το σώμα του πέους είναι «κρυμμένο» εξαιτίας ανατομικών παρεκκλίσεων του δέρματος. Για να χρησιμοποιήσουμε τον όρο μικρό πέος θα πρέπει ο καρυότυπος να είναι XY και να μην υπάρχει υποσπαδίας. Πέραν της ορθής μέτρησης του μήκους του πέους, θα πρέπει να εξεταστεί η γεννητική περιοχή, το όσχεο (το οποίο μπορεί να είναι υποπλαστικό) και να αποσαφηνιστεί η παρουσία και η θέση των όρχεων. Να τονίσουμε ότι το μικρό πέος σε ένα νεογνίτη μπορεί να είναι ένδειξη υποφυσιακής ανεπάρκειας, η οποία μπορεί να είναι επικίνδυνη για τη ζωή λόγω υπονατριαιμίας ή υπογλυκαιμίας. Σε περίπτωση μικρού πέους, το παιδί πα-

ραπέμπεται σε παιδο-ενδοκρινολόγο για να ακολουθήσει ο απαραίτητος έλεγχος^{14,15}.

Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών στην εφηβεία

Τα κριτήρια για τη διάγνωση του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών τα οποία χρησιμοποιούνται στους ενήλικους δεν είναι δυνατόν να εφαρμοστούν στις νεαρές έφηβες, δηλαδή τα πρώτα χρόνια μετά την εμμηναρχή. Πότε όμως ο παιδίατρος θα παραπέμψει μία έφηβο για περαιτέρω έλεγχο; Τα κριτήρια έχουν σχέση με τη συχνότητα εμφάνισης της Εμμήνου Ρύσεως (Ε.Ρ.) αλλά και τις κλινικές ενδείξεις υπερ-ανδρογοναιμίας¹⁶. Ως γνωστόν, τα πρώτα δύο χρόνια μετά την εμμηναρχή δεν αναμένεται η ρυθμικότητα και σταθερότητα της Ε.Ρ. που παρατηρείται φυσιολογικά στους ενήλικους. Αυτό όμως δεν σημαίνει ότι δεν υπάρχουν όρια πέρα από τα οποία ο κύκλος δεν είναι φυσιολογικός. Συγκεκριμένα θεωρείται παθολογικό: 1) Κύκλοι με διάρκεια ≤ 19 ημέρες (≤ 21 ημέρες μετά τον 1ο χρόνο) ή ≥ 90 ημέρες ακόμα και στον 1ο χρόνο μετά την έναρξη της Ε.Ρ., 2) ολιγομηνόρροια: < 4 φορές Ε.Ρ. τον

1ο χρόνο, < 6 φορές Ε.Ρ. τον 2ο χρόνο, < 8 φορές Ε.Ρ. τον 3-5ο χρόνο, < 9 φορές Ε.Ρ. μετά τον 6ο χρόνο και 3) Ε.Ρ. που διαρκεί > 7 ημέρες ή έχει ροή που αναγκάζει την έφηβο να αλλάζει σερβιέτα κάθε 1 με 2 ώρες. Να σημειώσουμε ότι το 75% των κύκλων ακόμα και τον 1ο χρόνο μετά την εμμηναρχή έχει διάρκεια 21-45 ημέρες και ότι το 95% των κοριτσιών επιτυγχάνουν κύκλους 21-40 ημερών έως και τον 5ο χρόνο μετά την εμμηναρχή. Ως προς την κλινική υπερανδρογοναιμία, αναζητούνται ενδείξεις μετρίου ή σοβαρού βαθμού δασυτριχισμού (hirsutism) σύμφωνα με το Ferriman-Gallwey score (8-15 και 16-24, αντιστοίχως). Επισημαίνεται ότι η υπερτρίχωση, όπως π.χ. στα αντιβράχια και στις κνήμες, δεν αξιολογείται. Επίσης ως στοιχείο κλινικής υπερανδρογοναιμίας αξιολογείται η μετρίου βαθμού ή σοβαρή ακμή, δηλαδή > 10 φλεγμονώδεις βλάβες στο πρόσωπο ή ακμή που δεν ανταποκρίνεται στην τοπική αγωγή. Υπενθυμίζουμε ότι παραπομπή για ενδοκρινολογικό έλεγχο χρειάζεται πάντα πριν από την έναρξη συστηματικής αγωγής για εμμένουσα ακμή που δεν ανταποκρίνεται στη συνήθη τοπική αγωγή. ■

Early Detection of Endocrine Problems: The important role of the pediatrician

Antonis Voutetakis

The aim of the present communication is not to describe the various endocrine problems observed during the neonatal, childhood and adolescent period, but to highlight the important role of an observant and well informed pediatrician in evaluating common signs and symptoms that raise suspicion of an underlying endocrine problem. Moreover, basic diagnostic criteria that may facilitate and guide the physician are also included especially for situations that may be challenging. The pediatrician is the

guardian of a child's wellbeing and the cornerstone of a well organized Health System. Long-term observations can lead to a timely referral to a pediatric endocrinologist and therefore early diagnosis and initiation of treatment. In particular, we will refer to Congenital Hypothyroidism, Short Stature, Premature Pubarche, Premature Adrenarche, Precocious Puberty, Diabetes Mellitus, Multiple Pituitary Hormone Deficiency, Gynecomastia, Micropenis, and Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence.

KEY WORDS: Congenital Hypothyroidism; Short Stature; Premature Pubarche; Premature Adrenarche; Precocious Puberty; Diabetes Mellitus; Multiple Pituitary Hormone Deficiency; Gynecomastia; Micropenis; and Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence

REFERENCES

1. Ford G, La Franchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28:175-87.
2. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg AS, Verkerk PH. The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:E297-300.
3. Mutlu M, Karagüzel G, Aliyazicioğlu Y, Eyüpoğlu I, Okten A, Aslan Y. Reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones and ultrasonographic thyroid volume during the neonatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Feb;25(2):120-4.
4. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M, Butler G; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:363-84.
5. Christesen HT, Pedersen BT, Pournara E, Petit IO, Júlíusson PB. Short Stature: Comparison of WHO and National Growth Standards/References for Height. *PLoS One.* 2016; 11(6):e0157277.
6. Ziegler EE, Nelson SE. The WHO growth standards: strengths and limitations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(3):298-302.
7. Júlíusson PB, Roelants M, Hoppenbrouwers K, Hauspie R, Bjerknes R. Growth of Belgian and Norwegian children compared to the WHO growth standards: prevalence below -2 and above +2 SD and the effect of breastfeeding. *Arch Dis Child.* 2011;96(10):916-21.
8. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, Murad MH; Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):361-397.
9. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child.* 2016;101(1):96-100.
10. Voutetakis A, Dacou-Voutetakis C, Livadas S. Premature Adrenarche. Book: Encyclopedia of Endocrine Diseases. Editor: Luciano Martini; Published by Academic Press/Elsevier.
11. Flora Tzifi, Ioanna Kosteria, Ioannis Anargyros Vasilakis, Evangelos Christopoulos-Timogiannakis, Diamanto Koutaki, George Chrousos, Christina Kanaka-Gantenbein. Impact of Demographic Factors on Diabetic Ketoacidosis Occurrence at Type 1 Diabetes Onset in Childhood (P2-P293). 2016; 55th Annual Meeting of the ESPE, Paris, France.
12. Voutetakis A, Sertedaki A, Dacou-Voutetakis C. Pituitary stalk interruption syndrome: cause, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(4):545-50.
13. Swerdloff RS, Ng JCM. Gynecomastia: Etiology, Diagnosis, and Treatment. 2015. Endotext.
14. Cimador M, Catalano P, Ortolano R, Giuffrè M. The inconspicuous penis in children. *Nat Rev Urol.* 2015;12(4):205-15.
15. Hatipoğlu N, Kurtoğlu S. Micropenis: etiology, diagnosis and treatment approaches. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(4):217-23.
16. Rosenfield RL. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics.* 2015;136(6):1154-65.

Υπολιπιδαιμία στην παιδική ηλικία. Είναι επικίνδυνη;

Ευρυδίκη Δρογκάρη

MD, MSc (Biochem), MSc (Nutr), PhD, DCH, MRCP, FRCMP

Παιδίατρος – Ειδική στα Κληρονομικά Νοσήματα Μεταβολισμού

Μονάδα Μεταβολικών Νοσημάτων, Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο, Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ
Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπολιπιδαιμία είναι δυνατόν να αποτελέσει μία επικίνδυνη μεταβολική διαταραχή, η παρουσία της οποίας έχει συσχετισθεί με διάφορες κλινικές οντότητες, τόσο σαν δείκτης όσο και σαν παράγοντας κινδύνου. Η ανεύρεση χαμηλών τιμών λιπιδίων θα πρέπει να προβληματίσει και να θέσει σε εγρήγορση τον γενικό παιδίατρο, ο οποίος οφείλει να διενεργήσει έναν πλήρη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο με στόχο την αιτιολογική προσέγγιση και τη διάγνωση του υποκειμένου νοσήματος. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι φυσικά η γνώση των φυσιολογικών τιμών των λιπιδίων και ιδιαίτερα των κατώτερων, καθώς και των παθήσεων που σχετίζονται με υπολιπιδαιμία. Στο παρόν ανασκοπικό άρθρο θα αναπτυχθούν με συντομία τα κυριότερα αίτια της υπολιπιδαιμίας στην παιδική ηλικία, ενώ παράλληλα θα γίνει ιδιαίτερη αναφορά στα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα που χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL-C και HDL-C. Τέλος, θα γίνει αναφορά στην εργαστηριακή διερεύνηση και κλινική εικόνα μετά την ανακάλυψη χαμηλών επιπέδων λιπιδίων, αλλά και στην αντιμετώπιση της κατάστασης αυτής.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: αβητα/υποβήταλιποπρωτεΐναιμία, υποαλφαλιποπρωτεΐναιμία, Νόσος οφθαλμών ψαριού, Tangier disease

Εισαγωγή

Η εκτίμηση του επιπέδου των λιπιδίων αποτελεί αιματολογική εξέταση που γίνεται αρκετά συχνά κατά τον έλεγχο του φυσιολογικού ή άρρωστου παιδιού. Παρ' όλα αυτά, πραγματοποιείται συχνότερα σε ενήλικες ασθενείς, με αποτέλεσμα ένα παθολογικό εύρημα της παιδικής ηλικίας μπορεί να παραβλεφθεί και κατ' αυτό τον τρόπο να χαθεί ένα πολύτιμο διαγνωστικό στοιχείο. Τα κυριότερα κληρονομικά νοσήματα που συνοδεύονται με μικρή ή μεγάλη μείωση των λιπιδίων

μεταβιβάζονται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο ή επικρατούντα χαρακτήρα.

Αρχικά για την αξιολόγηση της υπολιπιδαιμίας ο παιδίατρος πρέπει να γνωρίζει τις φυσιολογικές κατώτερες τιμές ολικής χοληστερόλης, HDL-C, LDL-C, οι οποίες συνιστώνται για παιδιά και εφήβους από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (**Πίνακας 1**).

Κατά τη διερεύνηση της υπολιπιδαιμίας πρέπει να αποκλεισθούν πρώτα τα δευτεροπαθή αίτια και στη συνέχεια τα κληρονομικά ή πρωτοπαθή (**Πίνακας 2**).

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ευρυδίκη Δρογκάρη, E-mail: edrogari@med.uoa.gr

Πίνακας 1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΩΤΕΡΕΣ ΤΙΜΕΣ ΟΛΙΚΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ, HDL-C, LDL-C, ΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ (ΠΟΥ)

	Αγόρια			Κορίτσια		
	5-9 ετών	10-14 ετών	15-19 ετών	5-9 ετών	10-14 ετών	15-19 ετών
Ολική Χοληστερόλη mg/dl						
5η ΕΘ	125	128	130	126	129	131
10η ΕΘ	132	136	139	135	138	139
25η ΕΘ	153	161	152	164	159	157
50η ΕΘ	168	173	168	177	171	176
LDL Χοληστερόλη mg/dl						
5η ΕΘ	70	84	78	87	80	82
10η ΕΘ	94	98	88	74	85	85
25η ΕΘ	100	102	108	95	97	58
50η ΕΘ	117	123	125	103	104	112
HDL Χοληστερόλη mg/dl						
5η ΕΘ	38	37	30	36	37	35
10η ΕΘ	43	40	34	38	46	38
25η ΕΘ	49	46	39	48	45	43
50η ΕΘ	55	55	46	52	52	51

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΑΙΤΙΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Τα κληρονομικά αίτια περιλαμβάνουν κυρίως αυτά που σχετίζονται με διαταραχή των απο-λιποπρωτεϊνών Α1 και Β, καθώς και σπανιότερα νοσήματα όπως η Νόσος οφθαλμών ψαριού (Fish Eye disease), η ανεπάρκεια LCAT, η νόσος Tangier, το Σύνδρομο Smith-Lemli-Opitz^{1,2,3}, η ανεπάρκεια όξινης λιπάσης (Wolman και Cholesteryl Ester Storage Disease).

α) Κληρονομικά αίτια που προκαλούν μείωση της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και της απο-Β λιποπρωτεΐνης

Η αβητα-λιποπρωτεΐναιμία και η υπο-βητα-λιποπρωτεΐναιμία χαρακτηρίζονται από την απουσία ή τη μείωση λιποπρωτεϊνών που σχετίζονται με την απο-λιποπρωτεΐνη Β^{4,5,6,7,8}. Το έντερο και το ήπαρ παράγουν και αποβάλλουν απο-Β σαν χυλομικρά και

Πίνακας 2. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ

Σοβαρή χρόνια ηπατική νόσος	Δυσασπορρόφηση
Χρόνια παγκρεατίτιδα	Παχυσαρκία
Κυστική ίνωση	Κάπνισμα
Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου	Έλλειψη άσκησης
Υπερθυρεοειδισμός	Γαστρεντερίτιδα σε λιποβαρή μικρά παιδιά
Στασιμότητα βάρους	Σοβαρή αναιμία
Καχεξία	Αυστηρή χορτοφαγία

λιποπρωτεΐνες πολύ μικρής πυκνότητας (VLDL). Η μικροσωματική πρωτεΐνη μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTP ή MTTP) είναι απαραίτητη για να συνθέσει λι-

Πίνακας 3. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ Α-ΒΗΤΑ-ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΥΠΟ-ΒΗΤΑ-ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ	ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ
Α-βητα-λιποπρωτεΐναιμία	MTTP	Υπολειπόμενη	Απουσία LDL και χυλομικρών, χαμηλά τριγλυκερίδια, πολύ χαμηλή βιταμίνη Ε	Δυστροφία, στεατόρροια, εξελισσόμενες νευρολογικές και οφθαλμολογικές διαταραχές
Οικογενής υπο-βητα-λιποπρωτεΐναιμία	APOB	Επικρατούσα	Ετερόζυγη μορφή με επίπεδα LDL χοληστερόλης μικρότερα του <30% των φυσιολογικών. Ομόζυγη μορφή με απουσία ή πολύ χαμηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης, χαμηλά τριγλυκερίδια, πολύ χαμηλή βιταμίνη Ε	Ετερόζυγη μορφή: γενικώς ασυμπτωματική, δυνατόν να εμφανίζει λιπώδεις ήπαρ. Ομόζυγη μορφή: συμπτώματα όπως η α-βητα-λιποπρωτεΐναιμία
Οικογενής υπο-βητα-λιποπρωτεΐναιμία	PCSK9	Επικρατούσα	Ετερόζυγη μορφή: ≈40% μείωση επιπέδων LDL. Ομόζυγη μορφή: πολύ χαμηλά επίπεδα LDL.	Κανένα
Ανεπάρκεια χυλομικρών (;)	SAR1B	Υπολειπόμενη	Απουσία χυλομικρών, επίπεδα LDL <50% των φυσιολογικών	Δυστροφία, στεατόρροια και εξελισσόμενες νευρολογικές διαταραχές
Οικογενής συνδυασμένη υπολιπιδαιμία	ANGPTL3	Υπολειπόμενη	Μείωση όλων των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα	Κανένα

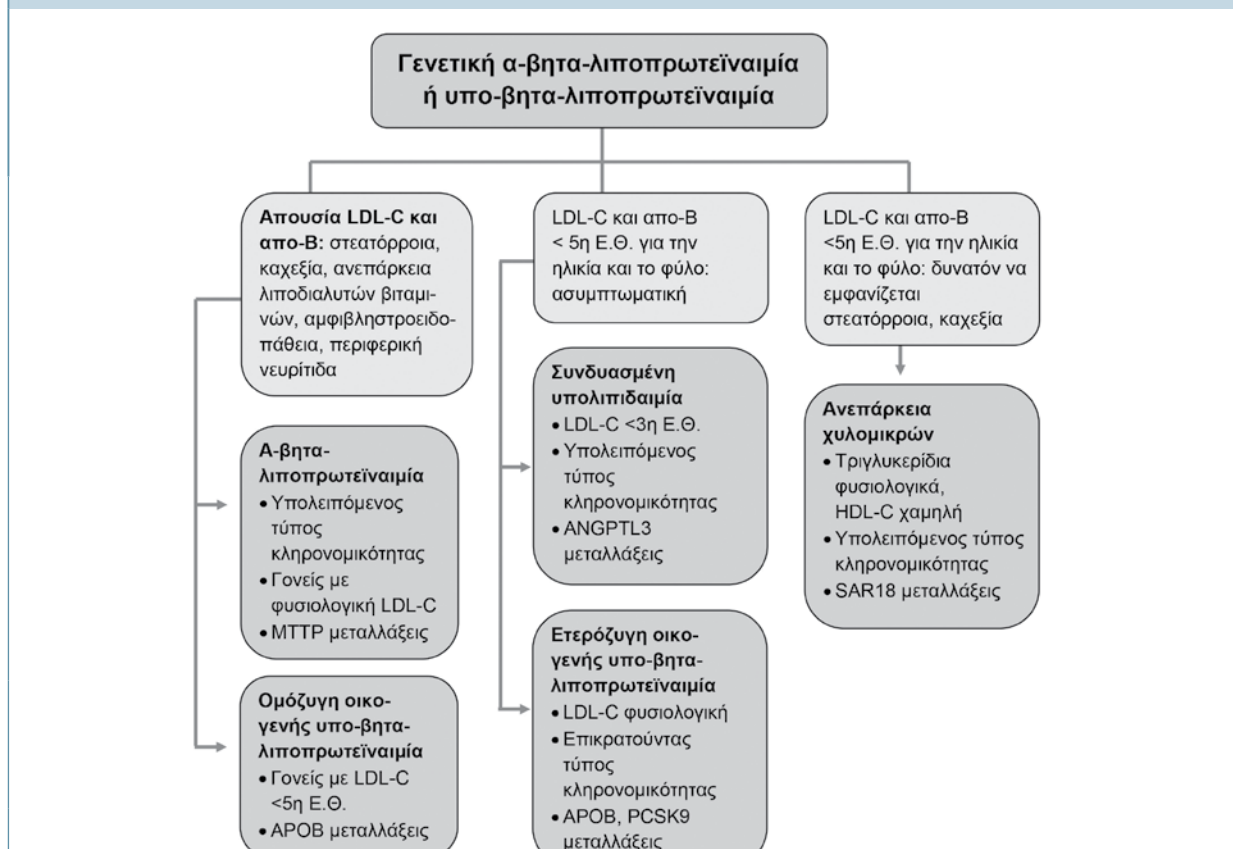
πίδια στην απο-λιποπρωτεΐνη Β, με σκοπό να δημιουργήσει λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια. Αυτές οι λιποπρωτεΐνες μεταβολίζονται περαιτέρω από λιπάσες σε παράγωγα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) τα οποία και απομακρύνονται από την κυκλοφορία με τη βοήθεια του υποδοχέα της LDL^{9,10,11,12,13,14}.

Η απουσία των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν απο-Β οδηγεί σε μία ποικιλία κλινικών συμπτωμάτων τα οποία εμφανίζονται στην πρώιμη παιδική ηλικία με δυσαπορρόφηση λίπους, στεατόρροια και δυστροφία. Εάν δεν δοθεί θεραπεία για την ανεπάρκεια

των λιποδιαλυτών βιταμινών, ο ασθενής οδηγείται σε εξελισσόμενη νευρολογική και οφθαλμολογική νόσο στην εφηβεία ή στη νέα ενήλικη ζωή (**Πίνακες 3 και 4**).

Η οικογενής υπο-βητα-υπολιπιδαιμία οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της απο-Β που προκαλούν παραγωγή συγκεκριμένων μορίων απο-Β₁₀₀ και απο-Β₄₈ (απο-Β₉, απο-Β₂₅, απο-Β₄ κ.λπ.) ή και καθόλου παραγωγή απο-Β.

Κληρονομείται με υπολειπόμενο χαρακτήρα. Οι ετεροζυγώτες έχουν χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης, 90-135 mg%, και LDL χοληστερόλης, 60-85 mg%, και

Πίνακας 4. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ Α-ΒΗΤΑ ΚΑΙ ΥΠΟ-ΒΗΤΑ ΛΙΠΟΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΩΝ

είναι συνήθως ασυμπτωματικοί. Υπολογίζεται ότι η συχνότητά της είναι 1: 1.000 γεννήσεις.

Η κλινική εικόνα στους ομοζυγώτες (ή σύνθετους ετεροζυγώτες) εξαρτάται από τη λειτουργικότητα της παραγόμενης apo-B. Μεταλλάξεις με μηδενική ή πολύ ανεπαρκή παραγωγή apo-B προκαλούν πολύ χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο αίμα και βαριά κλινική εικόνα με σύνδρομο δυσαπορρόφησης, νευρομυϊκή εκφύλιση, μελαχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια και άλλα^{15,16,17,18}.

Χαρακτηριστική είναι η ανεύρεση ακανθοκυττάρων στο περιφερικό αίμα (**Εικόνα 1**), εύρημα παθολογικού της αβητα-λιποπρωτεΐναιμίας.

1. Μεταλλάξεις του γονιδίου της apo-A1 (Πίνακας 5)

Αυτές μπορεί να αφορούν μόνο το γονίδιο της apo-A1, τα γονίδια της apo-A1 και της apo-CIII ή όλο

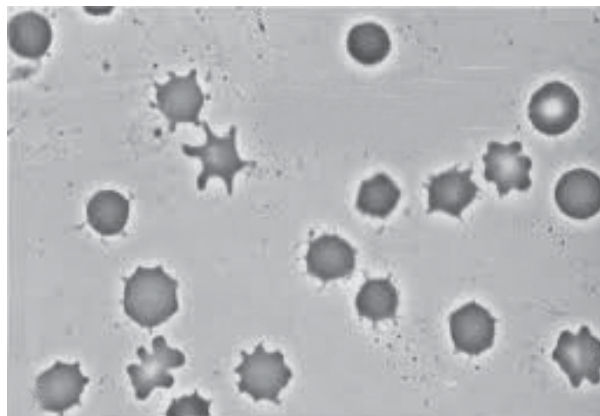
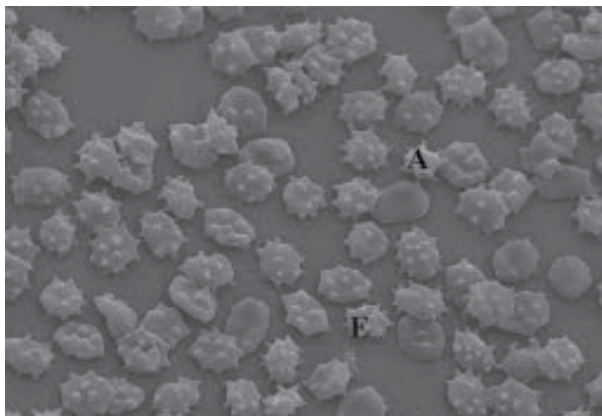
το σύμπλεγμα των γονιδίων AI/CIII/AIV. Κληρονομούνται με επικρατικό ή συνεπικρατικό τρόπο.

Το αποτέλεσμα των μεταλλάξεων είναι να μην παράγεται καθόλου apo-A1 ή να παράγονται τροποποιημένα μόρια apo-A1 που δεν μπορούν να ενεργοποιήσουν την LCAT. Η παραγωγή της προ-β-HDL αλλά και των εστέρων χοληστερόλης πάνω στο σωματίδιο της HDL μειώνεται σημαντικά και παράγονται μικρά και ανώμαλα σωματίδια HDL που καταβολίζονται γρήγορα. Τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και της apo-A1 στο πλάσμα είναι πολύ χαμηλά.

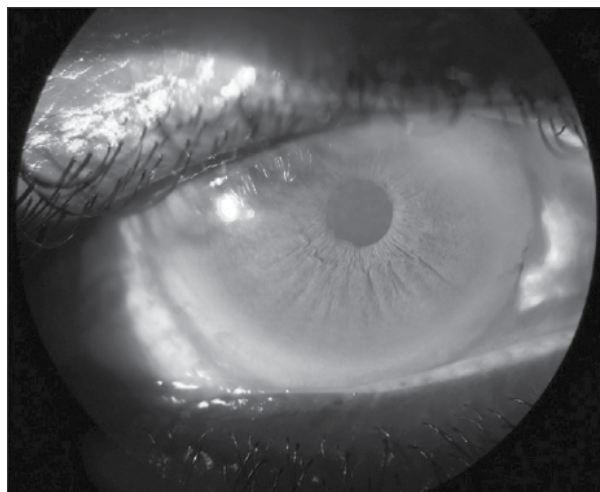
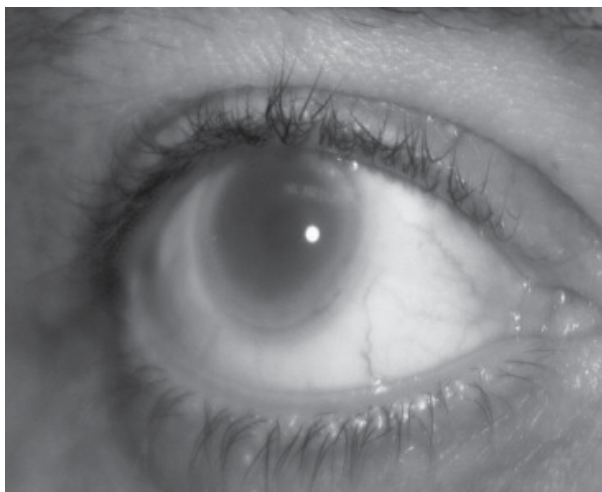
Σε μερικές περιπτώσεις οι ασθενείς εμφανίζουν ξανθώματα, ξανθελάσματα ή θολερότητες του κερατοειδούς.

Πρώιμη αθηρωμάτωση παρατηρείται σε μερικές αλλά όχι όλες τις μεταλλάξεις, άγνωστο για ποιο λόγο.

Μεταλλάξεις της apo-A1 μπορούν να προκαλέσουν



Εικόνα 1. Ακανθοκύτταρα σε ασθενείς με αβητα-λιποπρωτεϊναιμία



Εικόνα 2. Νόσος οφθαλμών ψαριού.

συστηματική αμυλοείδωση με βασικό συστατικό του αμυλοειδούς ένα τμήμα της απο-A1.

2. Οικογενής ανεπάρκεια της LCAT – Νόσος οφθαλμών ψαριού (Πίνακας 5)

Η LCAT εστεροποιεί τη χοληστερόλη κυρίως πάνω στο σωματίδιο της HDL, αλλά και στις VLDL, IDL και LDL.

Η οικογενής ανεπάρκεια της LCAT είναι πολύ σπάνιο νόσημα^{19,20,21}. Οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της LCAT που εμποδίζουν τη δραστηριότητα του ενζύμου σε όλες τις λιποπρωτεΐνες και τα επίπεδα των εστέρων χοληστερόλης στο πλάσμα είναι πολύ χαμηλά.

Κληρονομείται με υπολειπόμενο χαρακτήρα, αλλά

και οι ετεροζυγώτες έχουν χαμηλές HDL χοληστερόλη και απο-A1, χωρίς κλινικές εκδηλώσεις.

Κλινικά εμφανίζονται:

- θολερότητα του κερατοειδούς,
- αναιμία,
- πρωτεϊνουρία, αιματουρία και τελικά νεφρική ανεπάρκεια, λόγω σπειραματοσκλήρυνσης και συσώρευσης αφρωδών κυττάρων στα σπειράματα,
- η HDL χοληστερόλη είναι <10 mg% και η απο-A1 πολύ χαμηλή.

Η περιεκτικότητα των VLDL, IDL και LDL σε εστέρες χοληστερόλης είναι πολύ μειωμένη. Υπάρχει κυρίως προβ-HDL, λόγω της απουσίας των εστέρων χοληστερόλης.

Πίνακας 5. ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΥΠΟ-ΑΛΦΑ-ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

	Οικογενής υπο-αλφα-λιποπρωτεΐναιμία	Μεταλλάξεις της απο-ΑΙ	Ανεπάρκεια της LCAT - Νόσος οφθαλμών ψαριού	Νόσος Tangier
Συχνότητα	;	;	Πολύ σπάνια	Πολύ σπάνια
Γενετικό αίτιο	;	Μεταλλάξεις της απο-ΑΙ	Μεταλλάξεις της LCAT	Μεταλλάξεις της ABC ₁
Κύρια μεταβολική διαταραχή	↑ καταβολισμός απο-ΑΙ και HDL (;	↓ παραγωγή HDL	↓ παραγωγή HDL	↓ παραγωγή HDL
Κλινικά σημεία	-	- ξανθώματα - ξανθελάσματα - θολερότητες κερατοειδούς	- θολερότητες κερατοειδούς - πρωτεϊνουρία - νεφρική ανεπάρκεια - αναιμία	- διογκωμένες πορτοκαλί αμυγδαλές - ηπατοσπληνομεγαλία - περιφερική νευροπάθεια
Βιοχημικός έλεγχος	↓ HDL χοληστερόλη ↓ απο-ΑΙ	↓↓ HDL χοληστερόλη ↓↓ απο-ΑΙ	↓↓ HDL χοληστερόλη ↓↓ απο-ΑΙ	↓↓ HDL χοληστερόλη ↓↓ απο-ΑΙ ↓ ολική χοληστερόλη
Καρδιαγγειακός κίνδυνος	↑ ↑	↑, ↔	↔	↑, ↔

Η Νόσος οφθαλμών ψαριού είναι επίσης πολύ σπάνια. Οφείλεται και αυτή σε μεταλλάξεις της LCAT που εμποδίζουν όμως τη δράση του ενζύμου μόνο στην HDL, όχι στις άλλες λιποπρωτεΐνες.

Κλινικά υπάρχουν μόνο θολερότητες του κερατοειδούς (**Εικόνα 2**).

Τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και της απο-ΑΙ είναι πολύ χαμηλά, λόγω αυξημένου μεταβολισμού.

Παρά τα πολύ χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και απο-ΑΙ, ο κίνδυνος πρόωρης αθηρωμάτωσης δεν φαίνεται να είναι αυξημένος και στα δύο νοσήματα, ίσως επειδή υπάρχει προ-β-HDL.

3. Νόσος Tangier (Πίνακας 5)

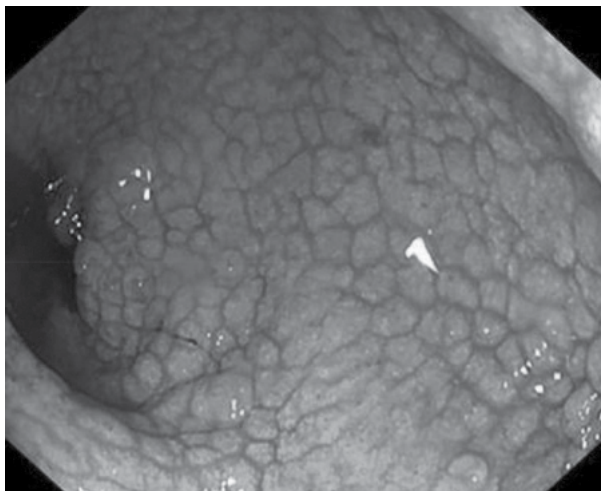
Η ονομασία Tangier ανήκει σε μικρό νησί της Βοστώνης. Η νόσος είναι πολύ σπάνια και κληρονομείται με υπολειπόμενο χαρακτήρα.

Αιτία της νόσου θεωρείται η πολύ ελαττωμένη μεταφορά φωσφολιπιδίων και χοληστερόλης από τα περι-

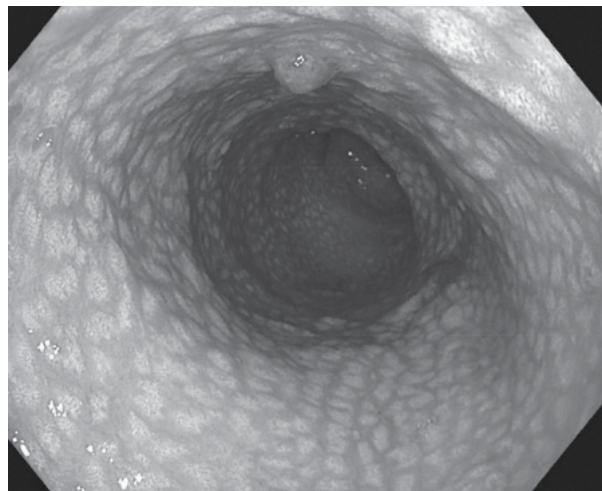
φερικά κύτταρα προς τις προ-β-HDL, με αποτέλεσμα να παράγονται ελάχιστες ή και καθόλου α-HDL.

Τελευταία, σε οικογένεια με νόσο Tangier, βρέθηκαν μεταλλάξεις σε μια μεμβρανική πρωτεΐνη, την ABC₁, που θεωρείται μεταφορέας λιπιδίων μέσα και έξω από το κύτταρο. Πιθανόν αυτή να είναι η γενετική βλάβη της νόσου. Ο φυσιολογικός ρόλος της ABC₁ στην αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης είναι άγνωστος.

Κλινικά παρουσιάζει εναπόθεση εστέρων χοληστερόλης στα μακροφάγα διαφόρων ιστών [αμυγδαλές, σπλήνας, ήπαρ, λεμφαδένες, έντερο (**Εικόνα 3**) και στα κύτταρα του Shwann των νευρών]. Η διάγνωση γίνεται από τις διογκωμένες με χρώμα πορτοκαλί αμυγδαλές, σε παιδιά ή σε ενήλικες, από την ηπατοσπληνομεγαλία, την περιφερική νευροπάθεια και την πολύ χαμηλή HDL χοληστερόλη. Η HDL χοληστερόλη και η απο-ΑΙ είναι πολύ χαμηλές, <10 mg%, η ολική και η LDL χοληστερόλη είναι ελαττωμένες, ενώ τα τριγλυκερίδια μπορεί να είναι αυξημένα.



Εικόνα 3. Νόσος Tangier (έντερο).



Πρόωρη αθηρωμάτωση παρουσιάζουν οι μισοί περίπου ασθενείς.

4. Οικογενής υπο-αλφα-λιποπρωτεΐναιμία (Πίνακας 5)

Είναι δυσλιπιδαιμία που χαρακτηρίζεται από την παρουσία χαμηλής HDL χοληστερόλης, <40 mg%, χωρίς άλλη διαταραχή στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών ή των λιπιδίων του αίματος.

Η διάγνωση τίθεται όταν υπάρχει ένα τουλάχιστον ακόμη μέλος της οικογένειας με χαμηλή HDL χοληστερόλη.

Είναι μονογονιδιακό νόσημα με άγνωστο το υπεύθυνο γονίδιο και κληρονομείται με επικρατικό χαρακτήρα. Μπορεί να εκδηλωθεί και από την παιδική ηλικία.

Η απο-B μπορεί να είναι αυξημένη και, μερικές φορές, συγγενείς ασθενών με υπο-αλφα-λιποπρωτεΐναιμία εμφανίζουν υπερτριγλυκεριδαιμία, στοιχεία που υποδεικνύουν συσχέτιση της νόσου με την οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία.

Πρέπει να διαχωρίσουμε εδώ την οικογενή υπο-αλφα-λιποπρωτεΐναιμία, όπου η HDL χοληστερόλη είναι μέτρια ελαττωμένη, 20-35 mg%, και η γενετική βλάβη άγνωστη από άλλα, σπάνια γενετικά νοσήματα, όπου η HDL χοληστερόλη είναι <10mg% και συνήθως γνωστές οι γενετικές βλάβες (μεταλλάξεις της απο-A1, οικογενής ανεπάρκεια της LCAT, νόσος Tangier).

Ο διαχωρισμός είναι μάλλον τεχνητός, καθώς είναι

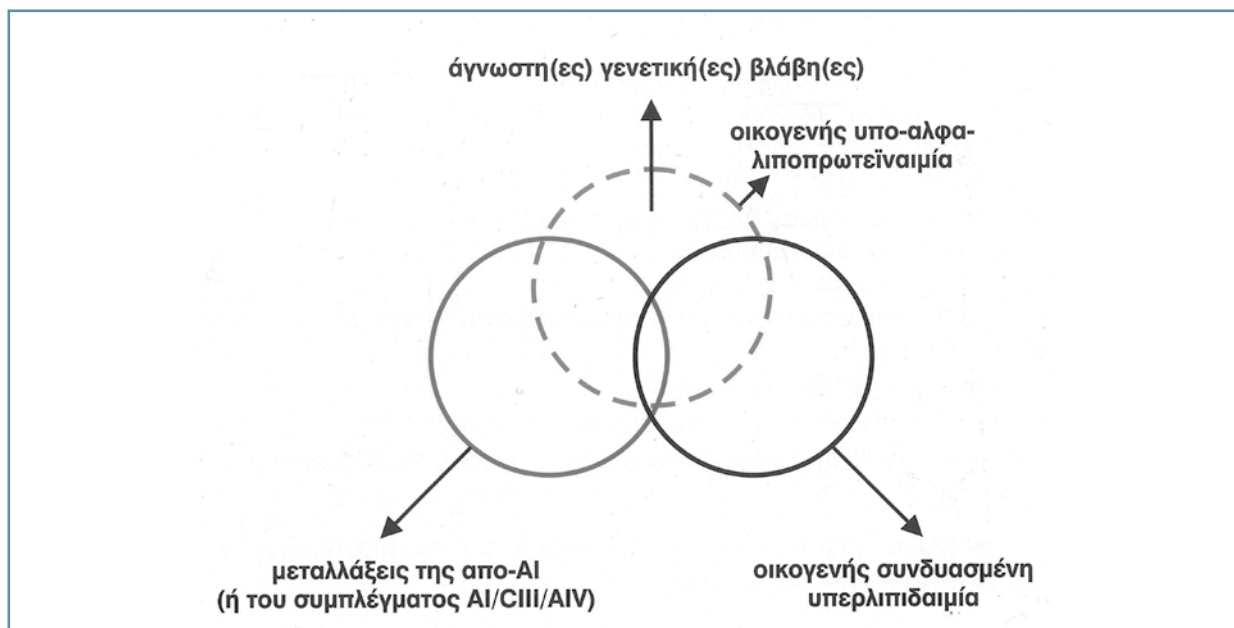
δυνατόν μεταλλάξεις της απο-A1 να απαντώνται συχνά σε ορισμένους πληθυσμούς και να προκαλούν μέτρια μόνο ελάττωση της HDL χοληστερόλης.

Για να γίνουν ακόμη πιο περίπλοκα τα πράγματα, αναφέρουμε ότι μεταλλάξεις της απο-A1 μπορούν να συνδυάζονται με αύξηση της απο-B και των τριγλυκεριδίων και μειωμένο μεταβολισμό των υπολειμμάτων χυλομικρών, δηλαδή, διαταραχές ίδιες με της οικογενούς συνδυασμένης υπερλιπιδαιμίας. Υπενθυμίζεται ότι η οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία συσχετίζεται με πολυμορφισμούς του συμπλέγματος γονιδίων AI/CIII/AIV.

Με βάση τα παραπάνω είναι πιθανό η παρουσία χαμηλής HDL χοληστερόλης ή και χαμηλής απο-A1 να είναι ο κοινός φαινότυπος διαφορετικών γενετικών νοσημάτων.

Η βασική μεταβολική διαταραχή είναι ο αυξημένος καταβολισμός της απο-A1 και κατά συνέπεια και της HDL, άγνωστο για ποιο λόγο (Σχήμα 1). Πιθανόν να γίνεται μειωμένη μεταφορά ελεύθερης χοληστερόλης από τα κύτταρα προς τη δισκοειδή HDL (προ-β-HDL), με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή σφαιρικής HDL, πλούσιας σε εστέρες χοληστερόλης. Τα μικρά και φτωχά σε εστέρες χοληστερόλης σωματίδια της HDL, που περιέχουν κυρίως απο-A1, καταβόλιζονται γρήγορα, ιδιαίτερα από τους νεφρούς.

Η διάγνωση της οικογενούς υπο-αλφα-λιποπρωτεΐναιμίας τίθεται από την παρουσία χαμηλής HDL χο-



Σχήμα 1: Η πιθανή αιτιολογική ετερογένεια της οικογενούς υπο-αλφα-λιποπρωτεϊναιμίας

ληστερόλης, <35mg%, σε δύο τουλάχιστον μέλη της ίδιας οικογένειας, χωρίς άλλη διαταραχή στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών. Ο τυπικός ασθενής έχει HDL χοληστερόλη <40mg%, με φυσιολογικά τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων. Η απο-B μπορεί να είναι αυξημένη. Ο ασθενής δεν έχει ξανθώματα, ξανθελάσματα ή τόσο κερατοειδούς και συνήθως αναφέρει οικογενειακό ιστορικό πρόωρης αθηρωμάτωσης. Η οικογενής υπο-αλφα-λιποπρωτεϊναιμία αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, εφόσον η χαμηλή HDL χοληστερόλη οποιασδήποτε αιτιολογίας είναι στατιστικά ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. Η συχνότητά της στον γενικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή, αλλά σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο αναφέρεται 4% περίπου. Σε μια ελληνική μελέτη, μεμονωμένη υπο-αλφα-λιποπρωτεϊναιμία παρουσίαζε το 20% των ασθενών με στεφανιαία νόσο.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Οι δευτεροπαθούς αιτιολογίας υπολιπιδαιμίες αντιμετωπίζονται με ρύθμιση του υποκείμενου αιτίου.

Οι πρωτοπαθούς αιτιολογίας υπολιπιδαιμίες αντι-

μετωπίζονται με δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά (≈20% των ημερησίων θερμίδων) και συμπλήρωμα των λιποδιαλυτών βιταμινών A, D, E, K. Ιδιαίτερη προσπάθεια γίνεται στην α-βητα-λιποπρωτεϊναιμία, όπου η βιταμίνη E είναι συνήθως πολύ χαμηλή. Γενικά, είναι απαραίτητο να χορηγούνται οι ενδεδειγμένες θερμίδες ανά kg βάρους σε σχέση με το φύλο και την ηλικία το 24ωρο. Οι δόσεις που συνιστώνται για τη βιταμίνη E είναι 100-300 mg/kg/24ωρο.

Είναι η υπολιπιδαιμία επικίνδυνη;

Συμπερασματικά, τα χαμηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης, HDL-C και LDL-C, είναι δυνατόν να υποκρύπτουν σοβαρά κληρονομικά νοσήματα, τα οποία προκαλούν στασιμότητα βάρους, δυστροφία, σύνδρομο δυσασπορρόφησης, στεατόρροια, λιπώδες ήπαρ, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες προκαλούν αμφιβληστροειδοπάθεια και περιφερική νευρίτιδα.

Το ίδιο επικίνδυνο είναι και οι υπολιπιδαιμίες οι οποίες οφείλονται σε δευτεροπαθή νοσήματα, τα οποία χρειάζεται να αντιμετωπίζονται ανάλογα, με σκοπό την αποφυγή παρενεργειών. ■

Hypolipidemia of childhood. Is it dangerous

Euridiki Drogari, MD, MSc (Biochem), MSc (Nutr), PhD, DCH, MRCP, FRCMP

Pediatrician-Specialist in Inborn Errors of Metabolism Unit d of Metabolic Diseases, Choremio Research Laboratory 1st Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens "Agia Sofia" Children's Hospital, Athens

Hypolipidaemia may represent a dangerous metabolic derangement and is associated with various clinical entities. Decreased lipid levels represent a non-specific biomarker for several diseases but it has been postulated that hypolipidaemia can also act as an independent risk factor for some conditions. This findings 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 decreased lipid levels. This is dependant though on the good knowledge of normal lipid 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 hypolipidaemia will be reviewed, while also specific InbornErrors of Metabolism with decreased lipid levels will be mentioned. Finally, the diagnostic approach and data in regards to the management of hypolipidaemia will be discussed.

KEY WORDS: abeta/hypobetalipoproteinaemia, hypoalfalipoproteinaemia, Fish eye disease, Tangier disease

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tierney E, Conley SK, Goodwin H, Porter FD. Analysis of short-term behavioral effects of dietary cholesterol supplementation in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 2010; 152A: 91-5.
2. Svoboda MD, Christie JM, Eroglu Y, et al. Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome and other sterol disorders. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2012; 160C: 285-94.
3. Bianconi SE, Conley SK, Keil MF, Sinaii N, Rother KI, Porter FD, Stratakis CA. Adrenal function in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 2011; 155A: 2732-8.
4. Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, Hegele RA. Clinical utility gene card for: Abetalipoproteinaemia – Update 2014. *Eur J Hum Genet* 2015 Jun; 23 (6). Doi: 10.1038/ejhg.2014.224.
5. Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, Hegele RA. Clinical utility gene card for: Familial Hypobetalipoproteinaemia (APOB) – Update 2014. *Eur J Hum Genet* 2015 Jun; 23 (6). Doi: 10.1038/ejhg.2014.225.
6. Hooper AJ, van Bockxmeer FM, Burnett JR. Monogenic hypocholesterolaemic lipid disorders and apolipoprotein B metabolism. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005; 42 (5): 515-45.
7. Schonfeld G, Lin SX, Yue P. Familial hypobetalipoproteinemia: genetics and metabolism. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62 (12): 1372-8.
8. Tarugi P, Averna M. Hypobetalipoproteinemia: genetics, biochemistry and clinical spectrum. *Adv Clin Chem* 2011; 54: 81-107.
9. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354 (12): 1264-72.
10. Cogan DG, Rodrigues M, Chu FC, Schaefer EJ. Ocular abnormalities in abetalipoproteinemia. A clinicopathologic correlation. *Ophthalmology* 1984; 91 (8): 991-8.
11. Peretti N, Roy CC, Sassolas A, Deslandres C, Drouin e, Rasquin A, et al. Chylomicron retention disease: a long term study of two cohorts. *Mol Genet Metab* 2009; 97 (2): 136-42.
12. Tanyel MC, Mancano LD. Neurologic findings in vitamin E deficiency. *Am Fam Physician* 1997; 55 (1): 197-201.
13. Chowers I, Banin E, Merin S, Cooper M, Granot E. Long-term assessment of combined vitamin A and E treatment for the prevention of retinal degeneration in abetalipoproteinaemia and hypobetalipoproteinaemia patients. *Eye* 2001; 15 (Pt4): 525-30.
14. Di Filippo M, Moulin P, Roy P, Samson-Bouma ME, Collardeau-Frachon S, Chebel-Dumont S, et al. Homozygous MTP and APOB mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia. *J Hepatol* 2014; 61 (4): 891-902.
15. Visser ME, Lammers NM, Nederveen AJ, van der Graaf M, Heerschap A, Achermans MT, et al. Hepatic steatosis does not cause insulin resistance in people with familial hypobetalipoproteinaemia. *Diabetologia* 2011; 54 (8): 2113-21.
16. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25 (3): 161-8.
17. Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inher Metab Dis* 2014; 37: 333-9.
18. Muller DP. Vitamin E and neurological function. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54 (5): 710-8.
19. Glomset JA, Assmann G, Gjone E, Norum KR. Familial disorders of high-density lipoprotein metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds., *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, New York: McGraw-Hill, 1995: 2031-52.
20. Ramella NA, Schinella GR, Ferreira ST, Prieto ED, Vela ME, rios JL, et al. Human apolipoprotein A-I natural variants: molecular mechanisms underlying amyloidogenic propensity. *PLoS One* 2012; 7 (8): e43755.
21. Adachi E, Kosaka A, Tsuji K, Mizuguchi C, Kawashima H, Shigenaga A, Nagao K, Akaji K, Otaka A, Saito H. The extreme N-terminal region of human apolipoprotein A-I has a strong propensity to form amyloid fibrils. *FEBS Lett* 2014 Jan 31; 588 (3): 389-94.



51η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

14-15 Απριλίου 2018 ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΕΑΤΡΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ II

Συντονιστές:

Δ. Αναγνωστόπουλος, Φ. Μπακοπούλου

Δυσφορία του φύλου

Ευαγγελία Χαρμανδάρη

77

Θετικό-αρνητικό stress και παιδικός καρκίνος

Μαρία Μοσχόβη

84

Νευροπροστασία του νεογνικού εγκεφάλου

Τάνια Σιαχανίδου

89

Οι ενδομήτριες απαρχές του αυτισμού

Δέσποινα Δ. Μπριάντα

96

Δυσφορία του φύλου

Κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας

Ευαγγελία Χαρμανδάρη, MD, MSc, PhD, MRCP (UK), CCST (UK)

Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας,
Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Α' Παιδιατρική Κλινική
Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Δυσφορία του φύλου ονομάζεται το στρες που βιώνει ένα άτομο εξαιτίας της σύγκρουσης μεταξύ του φύλου το οποίο του αποδόθηκε αμέσως μετά τη γέννηση, και με το οποίο μεγάλωσε, και του φύλου με το οποίο νιώθει πως ταυτίζεται. Άτομα με δυσφορία του φύλου επιθυμούν να ζήσουν ως μέλη του αντίθετου φύλου και συχνά ντύνονται και συμπεριφέρονται σύμφωνα με το φύλο με το οποίο ταυτίζονται. Πρόσφατα, η Αμερικανική Ενδοκρινολογική Εταιρεία επικαιροποίησε τις κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την αντιμετώπιση ατόμων με δυσφορία του φύλου. Τα συμπεράσματα είναι τα ακόλουθα: Ο καθορισμός του φύλου θα πρέπει να πραγματοποιείται μέσα στο πλαίσιο μιας διεπιστημονικής προσέγγισης, στην οποία οι ενδοκρινολόγοι παίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο. Η ορμονική θεραπεία δεν συνιστάται για προεφηβικά άτομα με δυσφορία του φύλου. Οι κλινικοί γιατροί που αναλαμβάνουν την ενδοκρινολογική αντιμετώπιση των ατόμων με δυσφορία του φύλου θα πρέπει να γνωρίζουν

τα διαγνωστικά κριτήρια και τα κριτήρια καθορισμού του φύλου, να έχουν επαρκή θεωρητική κατάρτιση και κλινική εμπειρία στην αξιολόγηση της ψυχοπαθολογίας, και να είναι πρόθυμοι να συμμετάσχουν στην αντιμετώπιση του ατόμου σε όλη τη διάρκεια της μετάβασης κατά την αλλαγή του φύλου. Πιο συγκεκριμένα, συνιστάται η θεραπεία των εφήβων με δυσφορία του φύλου με αναστολή της εφηβείας με τη χορήγηση αναλόγων της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών. Οι κλινικοί ιατροί μπορούν να προσθέσουν την ορμονική θεραπεία που θα οδηγήσει σε αλλαγή φύλου αφού μια διεπιστημονική ομάδα επιβεβαιώσει πρώτα τη δυσφορία του φύλου, καθώς και τη νοητική δυνατότητα του ατόμου να συναινέσει συνειδητά σε αυτή τη μερικώς μη αναστρέψιμη θεραπεία. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν τόσο τους άνδρες όσο και τις γυναίκες για τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του αναπαραγωγικού συστήματος, όταν η χειρουργική αφαίρεση των γονάδων είναι μερική.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Δυσφορία φύλου, διαταραχή ανάπτυξης του φύλου, GnRH ανάλογα

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Ευαγγελία Χαρμανδάρη, E-mail: evangelia.charmandari@gmail.com

Εισαγωγή

Δυσφορία του φύλου ονομάζεται το στρες που βιώνει ένα άτομο εξαιτίας της σύγκρουσης μεταξύ του φύλου το οποίο του αποδόθηκε αμέσως μετά τη γέννηση, και με το οποίο μεγάλωσε, και του φύλου με το οποίο νιώθει πως ταυτίζεται. Κατά τη γέννηση, το φύλο αποδίδεται με βάση την εμφάνιση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων του νεογνού και αναφέρεται ως «βιολογικό ή γενετικό φύλο». Άτομα με δυσφορία του φύλου επιθυμούν να ζήσουν ως μέλη του αντίθετου φύλου και συχνά ντύνονται και συμπεριφέρονται σύμφωνα με το φύλο με το οποίο ταυτίζονται. Η δυσφορία του φύλου δεν πρέπει να συγχέεται ούτε να ταυτίζεται με την ομοφυλοφιλία.

Η επίγνωση του φύλου ενός ατόμου (άρρεν ή θήλυ) αλλάζει σταδιακά κατά τη διάρκεια της βρεφικής και της παιδικής ηλικίας. Αυτή η διαδικασία της γνωσιακής και συναισθηματικής μάθησης εξελίσσεται με αλληλεπιδράσεις με τους γονείς, τους συνομηλίκους και το περιβάλλον. Τα αποτελέσματα πολλών ερευνητικών μελετών βιοϊατρικών επιστημών, όπως της Γενετικής, της Ενδοκρινολογίας και της Νευροανατομίας, υποστηρίζουν την άποψη ότι η ταυτότητα και η έκφραση του φύλου πιθανότατα αντικατοπτρίζουν μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση βιολογικών, περιβαλλοντικών και πολιτισμικών παραγόντων, οι οποίοι συμβάλλουν καθοριστικά στη θεμελιώδη αυτή πτυχή της ανθρώπινης ανάπτυξης.

Πρόσφατα, η Αμερικανική Ενδοκρινολογική Εταιρεία επικαιροποίησε τις κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την αντιμετώπιση ατόμων με δυσφορία του φύλου. Σκοπός των κατευθυντήριων αυτών οδηγιών ήταν η σύνταξη λεπτομερών συστάσεων και προτάσεων με βάση την υπάρχουσα ιατρική βιβλιογραφία και την κλινική εμπειρία, που επιτρέπουν στους θεράποντες ιατρούς να μεγιστοποιήσουν τα οφέλη και να ελαχιστοποιήσουν τους κινδύνους κατά τη φροντίδα ατόμων που έχουν διαγνωστεί με δυσφορία του φύλου. Τα συμπεράσματα είναι τα ακόλουθα: Ο καθορισμός του φύλου θα πρέπει να πραγματοποιείται μέσα στο πλαίσιο μιας διεπιστημονικής προσέγγισης, στην οποία οι ενδοκρινολόγοι παίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο. Τα άτομα με δυσφορία του φύλου παραπέμπονται σε ενδοκρινολόγους για να αναπτύξουν τα σωματικά χαρακτηριστικά του φύλου επιλογής τους. Η ορμονική

θεραπεία δεν συνιστάται για προεφηβικά άτομα με δυσφορία του φύλου. Οι κλινικοί ιατροί που αναλαμβάνουν την ενδοκρινολογική αντιμετώπιση των ατόμων με δυσφορία του φύλου θα πρέπει να γνωρίζουν τα διαγνωστικά κριτήρια και τα κριτήρια καθορισμού του φύλου, να έχουν επαρκή θεωρητική κατάρτιση και κλινική εμπειρία στην αξιολόγηση της ψυχοπαθολογίας, και να είναι πρόθυμοι να συμμετάσχουν στην αντιμετώπιση του ατόμου σε όλη τη διάρκεια της μετάβασης κατά την αλλαγή του φύλου.

Πιο συγκεκριμένα, συνιστάται η θεραπεία των εφήβων με δυσφορία του φύλου (στάδιο εφηβείας κατά Tanner $\geq$ G2/B2) με αναστολή της εφηβείας με τη χορήγηση αναλόγων της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRHa, gonadotropin-releasing hormone analogues). Οι κλινικοί ιατροί μπορούν να προσθέσουν την ορμονική θεραπεία που θα οδηγήσει σε αλλαγή φύλου αφού μια διεπιστημονική ομάδα επιβεβαιώσει πρώτα τη δυσφορία του φύλου, καθώς και τη νοητική δυνατότητα του ατόμου να συναινέσει συνειδητά σε αυτή τη μερικώς μη αναστρέψιμη θεραπεία. Οι περισσότεροι έφηβοι έχουν αποκτήσει αυτή την ικανότητα από την ηλικία των 16 ετών. Αν και μπορεί να υπάρχουν επιτακτικοί λόγοι για την έναρξη της ορμονικής θεραπείας πριν από την ηλικία των 16 ετών, ωστόσο υπάρχουν λίγες δημοσιευμένες μελέτες σε άτομα πριν από την ηλικία των 13,5 έως 14 ετών. Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να επιβεβαιώσει τα κριτήρια για τη θεραπεία που χρησιμοποιεί ο επαγγελματίας ψυχικής υγείας και να συνεργαστεί μαζί του σε αποφάσεις σχετικά με τη χειρουργική παρέμβαση για αλλαγή του φύλου σε εφήβους. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν τόσο τους άνδρες όσο και τις γυναίκες για τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του αναπαραγωγικού συστήματος, όταν η χειρουργική αφαίρεση των γονάδων είναι μερική.

Μέθοδος ανάπτυξης κατευθυντήριων οδηγιών κλινικής πρακτικής βασισμένων σε αποδεικτικά στοιχεία

Η ομάδα εργασίας ακολούθησε προσέγγιση που συνίσταται σε βαθμολόγηση των συστάσεων, ανάπτυξη και αξιολόγηση από μια διεθνή ομάδα με σημαντική εμπειρία στην ανάπτυξη και εφαρμογή κατευθυντήριων γραμμών βασισμένων σε αποδεικτικά στοιχεία. Η

ομάδα εργασίας χρησιμοποίησε τα καλύτερα διαθέσιμα ερευνητικά στοιχεία για να αναπτύξει τις συστάσεις και χρησιμοποίησε συνεπείς γλωσσικές και γραφικές περιγραφές τόσο της ισχύος μιας σύστασης όσο και της ποιότητας των αποδεικτικών στοιχείων. Όσον αφορά την ισχύ των συστάσεων, οι ισχυρές συστάσεις χρησιμοποιούν τη φράση «συνιστάται» και τον αριθμό 1, ενώ οι αδύναμες συστάσεις χρησιμοποιούν τη φράση «προτείνεται» και τον αριθμό 2. Οι διασταυρωμένοι κύκλοι υποδηλώνουν την ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων, έτσι ώστε το $\oplus\circ\circ\circ$ να υποδηλώνει πολύ χαμηλής ποιότητας αποδεικτικά στοιχεία, το $\oplus\oplus\circ$ χαμηλής ποιότητας αποδεικτικά στοιχεία, το $\oplus\oplus\oplus$ μέτριας ποιότητας και το $\oplus\oplus\oplus\oplus$ υψηλής ποιότητας αποδεικτικά στοιχεία. Τα άτομα που λαμβάνουν ιατρική φροντίδα σύμφωνα με τις ισχυρές συστάσεις αντλούν περισσότερα οφέλη.

1. Αξιολόγηση των εφήβων και ενηλίκων

1.1. Συνιστάται ότι μόνο εκπαιδευμένοι επαγγελματίες ψυχικής υγείας που πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια θα μπορούν να διαγνώσουν τη δυσφορία του φύλου σε ενήλικες: (1) ικανότητα χρήσης του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών (DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ή/και τη διεθνή στατιστική ταξινόμηση των ασθενειών και των συναφών προβλημάτων υγείας (ICD, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) για διαγνωστικούς σκοπούς, (2) δυνατότητα διάγνωσης της δυσφορίας του φύλου και διάκρισης μεταξύ δυσφορίας του φύλου και καταστάσεων που παρουσιάζουν παρόμοια χαρακτηριστικά (π.χ. σωματική δυσμορφική διαταραχή), (3) εκπαίδευση για τη διάγνωση ψυχιατρικών παθήσεων, (4) ικανότητα ανάληψης ή παραπομπής για κατάλληλη θεραπεία, (5) ικανότητα ψυχοκοινωνικής αξιολόγησης της κατανόησης του ατόμου, της ψυχικής υγείας και των κοινωνικών συνθηκών που μπορούν να επηρεάσουν την ορμονοθεραπεία και (6) τακτική παρακολούθηση σχετικών επιστημονικών συνεδρίων και συναντήσεων.

1.2. Συνιστάται ότι μόνο εκπαιδευμένοι επαγγελματίες ψυχικής υγείας που πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια θα μπορούν να διαγνώσουν τη δυσφορία του φύλου σε

παιδιά και εφήβους: (1) εκπαίδευση στην παιδική και εφηβική Αναπτυξιακή Ψυχολογία και Ψυχοπαθολογία, (2) ικανότητα χρήσης DSM ή/και ICD για διαγνωστικούς σκοπούς, (3) ικανότητα διάκρισης μεταξύ δυσφορίας φύλου και καταστάσεων που έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά (π.χ. σωματική δυσμορφική διαταραχή), (4) εκπαίδευση στη διάγνωση ψυχιατρικών παθήσεων, (5) ικανότητα ανάληψης ή παραπομπής για κατάλληλη θεραπεία, (6) ικανότητα να αξιολογήσει ψυχοκοινωνικά την κατανόηση και τις κοινωνικές συνθήκες του ατόμου, (7) τακτική παρακολούθηση σχετικών επιστημονικών συνεδρίων και συναντήσεων, και (8) γνώση των κριτηρίων για αναστολή της εφηβείας και χορήγηση της κατάλληλης ορμονικής θεραπείας για τον καθορισμό του φύλου σε εφήβους.

1.3. Συνιστάται οι αποφάσεις σχετικά με την κοινωνική μετάβαση των προεφηβικών παιδιών με δυσφορία του φύλου να γίνονται με τη βοήθεια εκπαιδευμένων επαγγελματιών ψυχικής υγείας.

1.4. Συνιστάται να μην αναστέλλεται η εφηβεία και να μη χορηγείται ορμονική θεραπεία για την αλλαγή φύλου σε προεφηβικά παιδιά με δυσφορία του φύλου (1 | $\oplus\oplus\circ\circ$).

1.5. Συνιστάται οι κλινικοί ιατροί να ενημερώνουν όλα τα άτομα που επιζητούν ιατρική θεραπεία αλλαγής του φύλου σχετικά με τις δυνατότητες για τη διατήρηση της γονιμότητας πριν από την έναρξη αναστολής της εφηβείας σε εφήβους και πριν από την ορμονική θεραπεία τόσο σε εφήβους όσο και σε ενήλικες (1 | $\oplus\oplus\oplus\oplus$).

2. Θεραπεία εφήβων

2.1. Προτείνεται οι έφηβοι που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για δυσφορία του φύλου, που πληρούν τα κριτήρια για θεραπεία και που επιζητούν θεραπεία αλλαγής φύλου να υποβληθούν αρχικά σε θεραπεία για αναστολή της εφηβείας (2 | $\oplus\oplus\circ\circ$).

2.2. Προτείνεται οι κλινικοί γιατροί να ξεκινήσουν τη θεραπεία για αναστολή της εφηβείας αφού πρώτα τα κορίτσια και τα αγόρια παρουσιάσουν σωματικές αλλαγές ενδεικτικές έναρξης της εφηβείας (2 | $\oplus\oplus\circ\circ$).

2.3. Συνιστάται, όπου ενδείκνυται, να χρησιμοποιούνται τα GnRHα για την αναστολή της εφηβείας (1 | ⊕⊕○○).

2.4. Σε εφήβους που ζητούν ορμονοθεραπεία για αλλαγή του φύλου (δεδομένου ότι πρόκειται για εν μέρει μη αναστρέψιμη θεραπεία), συνιστάται η έναρξη θεραπείας με σταδιακή αύξηση της δόσης, και μόνον μετά την επιβεβαίωση της διάγνωσης της δυσφορίας του φύλου από μια διεπιστημονική ομάδα ιατρών και επαγγελματιών ψυχικής υγείας, καθώς και την επιβεβαίωση της επαρκούς νοητικής ικανότητας του ατόμου για συγκατάθεση, την οποία οι περισσότεροι έφηβοι έχουν από την ηλικία των 16 ετών (1 | ⊕⊕○○).

2.5. Αναγνωρίζεται ότι μπορεί να υπάρχουν επιτακτικοί λόγοι για την έναρξη της ορμονοθεραπείας πριν από την ηλικία των 16 ετών σε μερικούς εφήβους με δυσφορία του φύλου, αν και υπάρχουν ελάχιστες σχετικές δημοσιευμένες μελέτες πριν από την ηλικία 13,5 έως 14 ετών. Όπως και με εφήβους ηλικίας ≥16 ετών, συνιστάται να αντιμετωπισθούν οι έφηβοι αυτοί από μια εξειδικευμένη διεπιστημονική ομάδα ιατρών και επαγγελματιών ψυχικής υγείας (1 | ⊕○○○).

2.6. Συνιστάται η παρακολούθηση της εξέλιξης της εφηβείας κάθε 3-6 μήνες και ο εργαστηριακός έλεγχος κάθε 6-12 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με στεροειδή του φύλου (2 | ⊕⊕○○).

3. Ορμονική θεραπεία για ενήλικες

3.1. Συνιστάται οι κλινικοί ιατροί να επιβεβαιώσουν τα διαγνωστικά κριτήρια της δυσφορίας του φύλου, καθώς και τα κριτήρια για την αλλαγή του φύλου πριν από την έναρξη της θεραπείας (1 | ⊕⊕⊕⊕○).

3.2. Συνιστάται οι κλινικοί ιατροί να αξιολογήσουν και να αντιμετωπίσουν τις ιατρικές παθήσεις που μπορεί να σχετίζονται με την ανεπάρκεια ή θεραπεία με στεροειδή του φύλου πριν από την έναρξη της θεραπείας (1 | ⊕⊕⊕⊕○).

3.3. Προτείνεται οι κλινικοί ιατροί να προσδιορίζουν τις συγκεντρώσεις ορμονών κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να διασφαλίσουν την επαρκή καταστολή

των ενδογενών στεροειδών του φύλου, καθώς και το ότι τα εξωγενώς χορηγούμενα στεροειδή του φύλου διατηρούνται σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις για το επιλεγμένο φύλο (2 | ⊕⊕○○).

3.4. Προτείνεται στους ενδοκρινολόγους να ενημερώνουν τα άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία αλλαγής φύλου σχετικά με την εμφάνιση και την πορεία των σωματικών μεταβολών που προκαλούνται από τη θεραπεία των ορμονών (2 | ⊕○○○).

4. Πρόληψη των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων και μακροχρόνια περίθαλψη

4.1. Προτείνεται τακτική κλινική αξιολόγηση για τις σωματικές αλλαγές και πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις ως συνέπεια της θεραπείας με στεροειδή του φύλου, καθώς και εργαστηριακός έλεγχος των συγκεντρώσεων των στεροειδών ορμονών κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ορμονικής θεραπείας και στη συνέχεια μία ή δύο φορές το χρόνο (2 | ⊕⊕○○).

4.2. Προτείνεται η περιοδική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων προλακτίνης σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με οιστρογόνα (2 | ⊕⊕○○).

4.3. Προτείνεται οι κλινικοί ιατροί να αξιολογούν τα άτομα που έχουν υποβληθεί σε ορμονική θεραπεία για παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (2 | ⊕⊕○○).

4.4. Συνιστάται οι κλινικοί ιατροί να αξιολογούν την οστική πυκνότητα όταν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση, ειδικά σε άτομα που διακόπτουν την ορμονοθεραπεία μετά από γοναδεκτομή (1 | ⊕⊕○○).

4.5. Προτείνεται τα θήλεα άτομα μετά από αλλαγή φύλου, στα οποία δεν υπάρχει γνωστός αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού, να ακολουθούν τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού που συνιστώνται γενικά (2 | ⊕⊕○○).

4.6. Προτείνεται τα θήλεα άτομα μετά από αλλαγή του φύλου που υποβάλλονται σε θεραπεία με οιστρογόνα να εξετάζονται για τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη (2 | ⊕○○○).

4.7. Συνιστάται οι κλινικοί ιατροί να καθορίσουν την ιατρική αναγκαιότητα για ολική υστερεκτομή και ωοθηκεκτομή ως μέρος της χειρουργικής παρέμβασης για αλλαγή του φύλου.

5. Χειρουργική επέμβαση για αλλαγή φύλου

5.1. Συνιστάται σε ένα άτομο να προχωρήσει σε χειρουργική επέμβαση για αλλαγή του φύλου μόνο αφού οι επαγγελματίες ψυχικής υγείας και οι κλινικοί ιατροί συμφωνούν ότι η χειρουργική επέμβαση είναι ιατρικά αναγκαία και θα ωφελούσε γενικά το άτομο αυτό (1 | ⊕⊕○○).

5.2. Συνιστάται οι κλινικοί ιατροί να εγκρίνουν τη χειρουργική επέμβαση των γεννητικών οργάνων μόνο μετά την ολοκλήρωση τουλάχιστον ενός έτους ορμονικής θεραπείας, εκτός αν η ορμονική θεραπεία δεν είναι επιθυμητή ή ιατρικά αντενδείκνυται.

5.3. Προτείνεται οι κλινικοί ιατροί να καθυστερούν τη

χειρουργική επέμβαση των γεννητικών οργάνων για αλλαγή του φύλου, συμπεριλαμβανομένης της γοναδεκτομής/και της υστερεκτομής, έως ότου ο ασθενής είναι τουλάχιστον 18 ετών (2 | ⊕⊕○○).

5.4. Προτείνεται οι κλινικοί ιατροί να καθορίζουν το χρονοδιάγραμμα της χειρουργικής επέμβασης για τους άνδρες με βάση τη σωματική και την ψυχική κατάσταση του ατόμου. Δεν υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία για να προταθεί συγκεκριμένη ηλικία (2 | ⊕○○○).

Τα άτομα με δυσφορία του φύλου δεν επιλέγουν να έχουν δυσφορία του φύλου, αντίθετα βιώνουν τη δυσφορία αυτή ως αποτέλεσμα πολλαπλών γενετικών, βιολογικών, περιβαλλοντικών και πολιτισμικών παραγόντων και διεργασιών. Το πώς ανταποκρινόμαστε στο αίτημά τους αυτό ως ιατρική κοινότητα και ως κοινωνία υποδηλώνει το επιστημονικό, το κοινωνικό, το ψυχοσυναισθηματικό και το πολιτισμικό μας επίπεδο και υπόβαθρο. ■

ABSTRACT

Gender dysphoria: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Evangelia Charmandari

Gender dysphoria (GD), or gender identity disorder (GID), refers to the distress a person experiences as a result of the sex and gender they were assigned at birth. In this case, the assigned sex and gender do not match the person's perceived gender identity. The Endocrine Society has recently developed a Clinical Practice Guideline for the endocrine treatment of subjects with GID. The recommendations and suggestions are as follows: Gender affirmation is multidisciplinary treatment in which endocrinologists play an important role. Gender-dysphoric/gender-incongruent persons seek and/or are referred to endocrinologists to develop the physical characteristics of the affirmed gender. They require a safe and effective hormone regimen that will (1) suppress endogenous sex hormone secretion determined by the person's

genetic/gonadal sex and (2) maintain sex hormone levels within the normal range for the person's affirmed gender. Hormone treatment is not recommended for prepubertal gender-dysphoric/gender-incongruent persons. Those clinicians who recommend gender-affirming endocrine treatments—appropriately trained diagnosing clinicians (required), a mental health provider for adolescents (required) and mental health professional for adults (recommended)—should be knowledgeable about the diagnostic criteria and criteria for gender-affirming treatment, have sufficient training and experience in assessing psychopathology, and be willing to participate in the ongoing care throughout the endocrine transition. It is recommended treating gender-dysphoric/gender-incongruent adolescents

who have entered puberty at Tanner Stage G2/B2 by suppression with gonadotropin-releasing hormone agonists. Clinicians may add gender-affirming hormones after a multidisciplinary team has confirmed the persistence of gender dysphoria/gender incongruence and sufficient mental capacity to give informed consent to this partially irreversible treatment. For the care of peripubertal youths and older adolescents, it is recommended that an expert multidisciplinary team comprised of medical professionals and mental health professionals manage this treatment. The treating physician must confirm the criteria for treatment used by the referring mental health practitioner and collaborate with them in decisions about gender-affirming surgery in older adolescents. For adult gender-

dysphoric/gender-incongruent persons, the treating clinicians (collectively) should have expertise in transgender-specific diagnostic criteria, mental health, primary care, hormone treatment, and surgery, as needed by the patient. It is suggested maintaining physiologic levels of gender-appropriate hormones and monitoring for known risks and complications. Clinicians should monitor both transgender males (female to male) and transgender females (male to female) for reproductive organ cancer risk when surgical removal is incomplete. Additionally, clinicians should persistently monitor adverse effects of sex steroids. For gender-affirming surgeries in adults, the treating physician must collaborate with and confirm the criteria for treatment used by the referring physician.

KEY WORDS: Gender dysphoria; gender incogruence; disorders of sex development; gonadotropin-releasing hormone analogue

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, Rosenthal SM, Safer JD, Tangpricha V, T'Sjoen GG. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):3869-3903.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing.
3. Kreukels BP, Haraldsen IR, De Cuypere G, Richter-Appelt H, Gijls L, Cohen-Kettenis PT. A European network for the investigation of gender incongruence: the ENIGI initiative. *Eur Psychiatry*. 2012;27(6):445-450.
4. Steensma TD, Kreukels BP, de Vries AL, Cohen-Kettenis PT. Gender identity development in adolescence. *Horm Behav*. 2013;64(2):288-297.
5. Rosenthal SM. Approach to the patient: transgender youth: endocrine considerations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4379-4389.
6. Saraswat A, Weinand JD, Safer JD. Evidence supporting the biologic nature of gender identity. *Endocr Pract*. 2015;21(2):199-204.
7. Gooren L. The biology of human psychosexual differentiation. *Horm Behav*. 2006;50(4):589-601.
8. Berenbaum SA, Meyer-Bahlburg HF. Gender development and sexuality in disorders of sex development. *Horm Metab Res*. 2015;47(5):361-366.
9. Kreukels BP, Guillamon A. Neuroimaging studies in people with gender incongruence. *Int Rev Psychiatry*. 2016;28(1):120-128.
10. Steensma TD, Biemond R, de Boer F, Cohen-Kettenis PT. Desisting and persisting gender dysphoria after childhood: a qualitative follow-up study. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2011;16(4):499-516.
11. Wallien MSC, Cohen-Kettenis PT. Psychosexual outcome of gender-dysphoric children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(12):1413-1423.
12. Steensma TD, McGuire JK, Kreukels BPC, Beekman AJ, Cohen-Kettenis PT. Factors associated with desistence and persistence of childhood gender dysphoria: a quantitative follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(6):582-590.
13. Dhejne C, Van Vlerken R, Heylens G, Arcelus J. Mental health and gender dysphoria: a review of the literature. *Int Rev Psychiatry*. 2016;28(1):44-57.
14. Spack NP, Edwards-Leeper L, Feldman HA, Leibowitz S, Mandel F, Diamond DA, Vance SR. Children and adolescents with gender identity disorder referred to a pediatric medical center. *Pediatrics*. 2012;129(3):418-425.
15. Terada S, Matsumoto Y, Sato T, Okabe N, Kishimoto Y, Uchitomi Y. Factors predicting psychiatric co-morbidity in gender-dysphoric adults. *Psychiatry Res*. 2012;200(2-3):469-474.
16. de Vries ALC, Doreleijers TAH, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT. Psychiatric comorbidity in gender dysphoric adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011;52(11):1195-1202.
17. de Vries ALC, Noens ILJ, Cohen-Kettenis PT, van Berckelaer- Onnes IA, Doreleijers TA. Autism spectrum disorders in gender dysphoric children and adolescents. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(8):930-936.
18. Wallien MSC, Swaab H, Cohen-Kettenis PT. Psychiatric comorbidity among children with gender identity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(10):1307-1314.
19. Kuiper AJ, Cohen-Kettenis PT. Gender role reversal among postoperative transsexuals. Available at: <https://www.atria.nl/eazines/web/IJT/97-03/numbers/symposion/ijtc0502.htm>.
20. Landen M, Walinder J, Lambert G, Lundstrom B. Factors predictive of regret in sex reassignment. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;97(4):284-289.
21. Olsson S-E, Moller A. Regret after sex reassignment surgery in a male-to-female transsexual: a long-term follow-up. *Arch Sex Behav*. 2006;35(4):501-506.

Θετικό-αρνητικό stress και παιδικός καρκίνος

Μαρία Μοσχόβη

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αιτιολογία του καρκίνου είναι πολυπαραγοντική και το stress ενδεχομένως να συμμετέχει στην ογκογένεση, επηρεάζοντας το ανοσολογικό σύστημα το οποίο θα «πολεμήσει» τα καρκινικά κύτταρα. Σε μερικές περιπτώσεις, το stress μπορεί να αποδυναμώσει το ανοσοποιητικό σύστημα έτσι ώστε να γίνει «φιλικό περιβάλλον» για τα καρκινικά κύτταρα ευοδώνοντας την ογκογένεση ή την εξάπλωση του καρκίνου. Παρατεταμένο stress της παιδικής ηλικίας συνδέεται με την ογκογένεση στην υπόλοιπη ζωή. Παραδόξως, το stress μπορεί να έχει θετικό αποτέλεσμα όσον αφορά τον καρκίνο σε επιλεγμένες καταστάσεις. Φαίνεται ότι το παρατεταμένο stress του φυσιολογικού τοκετού προφυλάσσει από τη λευχαιμία, αφού τα παιδιά που γεννιούνται μετά από προγραμματισμένη καισαρική τομή έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν λευχαιμία. Θετικό ρόλο επίσης παρουσιάζει το stress όταν παιδιά με πρόωμη έκθεση σε ιογενή αίτια αλλά και σε επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις φαίνεται ότι παρουσιάζουν μικρότερο κίνδυνο να αναπτύξουν λευχαιμία. Συμπερασματικά, το stress μπορεί να έχει θετικό αλλά και αρνητικό ρόλο στον καρκίνο της παιδικής ηλικίας.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: stress, καρκίνος παιδικής ηλικίας, οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία, stress εγκυμοσύνης, stress τοκετού, stress λοιμώξεων

Εισαγωγή

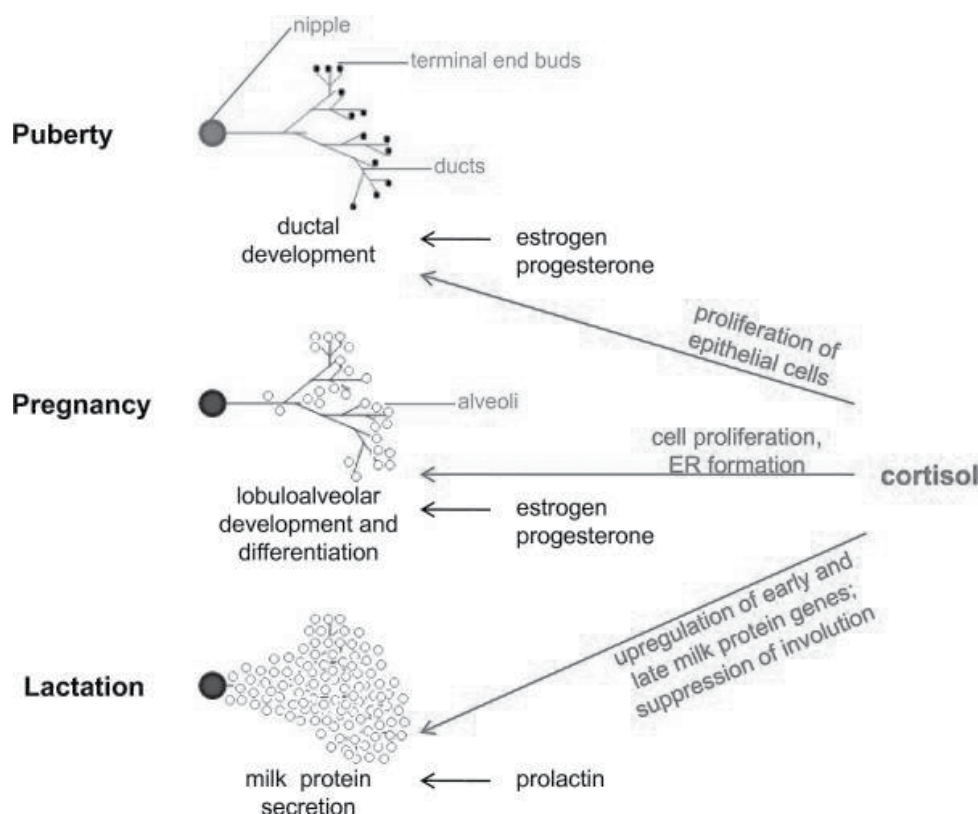
Η αιτιολογία του καρκίνου είναι πολυπαραγοντική, γι' αυτό είναι δύσκολο να μελετηθούν μεμονωμένες συνιστώσες που μπορεί να συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια του καρκίνου. Το stress φαίνεται ότι αποτελεί τμήμα της διαδικασίας της ογκογένεσης, επηρεάζει το ανοσολογικό σύστημα και το μετατρέπει σε χώρο «φιλικό για τα καρκινικά κύτταρα» γιατί «ανέχεται» την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων ή «ευνοεί» την εξάπλωσή τους¹. Η συμμετοχή του stress στη διαδικασία της ογκογένεσης μπορεί να είναι θετική αλλά και αρνητική.

Stress και καρκίνος στην ενήλικη ζωή

Ομάδα Βρετανών επιστημόνων διαπίστωσε ότι το παρατεταμένο stress της παιδικής ηλικίας μπορεί να ευνοεί την ανάπτυξη καρκίνου ακόμη και μετά από δεκαετίες. Στην British Birth Cohort Study μελετήθηκαν όλα τα ζώντα νεογνά μίας εβδομάδας. Τη συγκεκριμένη εβδομάδα μελέτης του 1958, γεννήθηκαν 18.558 νεογνά και εκτιμήθηκαν σε ηλικία 7, 11, 16, 23, 33, 42, 46 και 50 ετών. Η τελευταία ενημέρωση πραγματοποιήθηκε το 2008 και συμμετείχαν 9.790 άτομα, που αντιπροσωπεύουν το 53% του αρχικού δείγμα-

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Μαρία Μοσχόβη, E-mail: mmoschov@med.uoa.gr



Εικόνα 1. Ο ρόλος των κορτικοειδών στον μαζικό αδένα κατά την εφηβεία, την κύηση και τη γαλουχία.

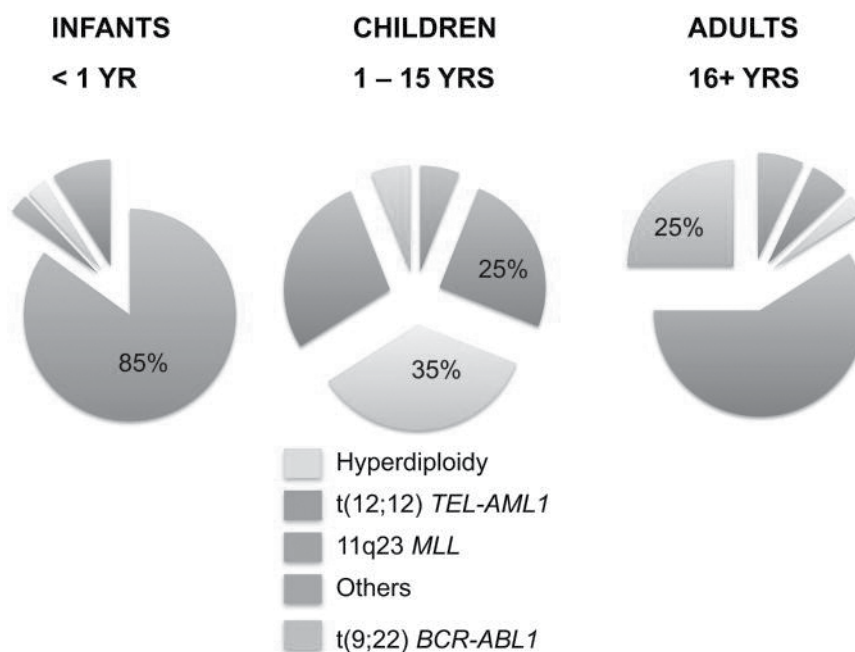
τος. Μελετήθηκαν οι αντιξοότητες της παιδικής τους ηλικίας και ως αντιξοότητες θεωρήθηκαν το επίπεδο υγειονομικής φροντίδας του παιδιού, η σωματική κακοποίηση, η επαφή με τη φυλακή των παιδιών ή των γονέων τους, ο αποχωρισμός από γονείς τους γιατί μεσολάβησε θάνατος, διαζύγιο ή μετανάστευση, αν οι γονείς είχαν ψυχικό νόσημα και η κατάχρηση ουσιών στην οικογένεια. Από τα ερωτηματολόγια προέκυψε ότι 444 παρουσίασαν καρκίνο. Αναλύθηκαν οι Αντιξοότητες της Παιδικής τους Ηλικίας (ΑΠΗ) και χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με το αν είχαν 1) καμία αντιξοότητα, 2) μία αντιξοότητα, 3) δύο ή περισσότερες αντιξοότητες (2+). Οι γυναίκες είχαν δύο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο καρκίνου και εκείνες που ανέπτυξαν καρκίνο είχαν δύο ή περισσότερους παράγοντες αντιξοότητας κατά την παιδική τους ηλικία. Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική σε σχέση με εκείνες που δεν είχαν αντιξοότητες στην παιδική

τους ηλικία: 2+ ΑΠΗs versus no ΑΠΗs $p < 0.001$ (OR: 2.1, 95% CI: 1.42-3.21).

Ο υποθαλαμοϋποφυσιακός άξονας (ΥΥΑ) και το σύστημα της κορτιζόλης ενέχεται στην ανάπτυξη του μαζικού αδένου και της λειτουργίας του κατά την κύηση και τη γαλουχία (**Εικόνα 1**). Γυναίκες με διαγνωσμένο καρκίνο μαστού, και με τους ίδιους ιστολογικούς χαρακτηριστές, διαπιστώθηκε ότι ανέπτυξαν ταχύτερα και σε μεγαλύτερη συχνότητα μεταστάσεις όταν δεν μπορούσαν να διαχειρισθούν το χρόνιο stress που είχαν λόγω της νόσου, επηρεάζοντας το σύστημα της κορτιζόλης².

Αρνητικό stress και καρκίνος στην παιδική ηλικία

Η λευχαιμία είναι η συχνότερη κακοήθεια της παιδικής ηλικίας και για το λόγο αυτόν παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον δημόσιο, κοινωνικό, εγείρει θέματα δημόσιας υγείας, αλλά κυρίως έχει μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον. Είναι το νόσημα που έχει μελετηθεί περισσότε-



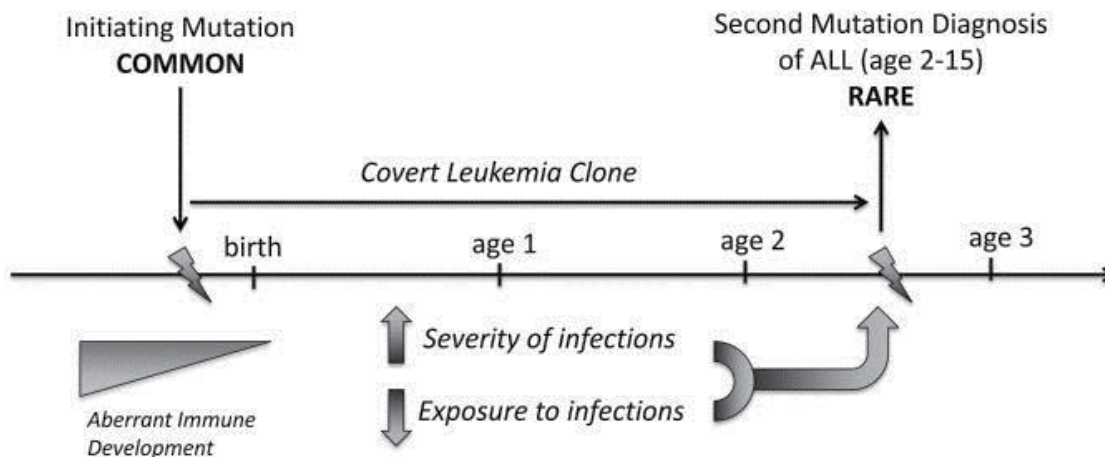
Εικόνα 2. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες στη λευχαιμία ανάλογα με την ηλικία διάγνωσης.

ρο από τις άλλες κακοήθειες της παιδικής ηλικίας για δύο κυρίως λόγους, γιατί είναι η συχνότερη κακοήθεια, συνεπώς μεγαλύτερος αριθμός ασθενών για μελέτη, αλλά και γιατί είναι νόσημα του αίματος και από το μυελόγραμμα μπορεί να εκτιμηθούν οι γενετικές αλλαγές του λευχαιμικού κυττάρου, καθώς επίσης να εκτιμηθεί γρήγορα και εύκολα το αποτέλεσμα της θεραπείας. Ένας άλλος λόγος καλύτερης μελέτης των χρωμοσωμικών αλλαγών της λευχαιμίας είναι γιατί το λευχαιμικό κύτταρο προκειμένου να σχηματισθεί φαίνεται ότι χρειάζεται λιγότερες γενετικές αλλαγές σε σχέση με τους συμπαγείς όγκους, και αυτό κάνει ευκολότερη τη μελέτη. Η εμβρυϊκή αιμοποίηση έχει έντονη κινητικότητα κυττάρων, γρήγορο ρυθμό ανάπτυξης, γι' αυτό τα αιμοποιητικά κύτταρα είναι ευάλωτα σε γενετικές αλλαγές.

Η λευχαιμία στα παιδιά έχει διαφορετική αιτιολογία από τους ενήλικες. Το βιολογικό stress φαίνεται να έχει πρωτεύοντα ρόλο στη λευχαιμία. Η διαφορετικότητα της λευχαιμίας στα παιδιά και τους ενήλικες καταδεικνύεται από τη διαφορετική συχνότητα των τύπων της λευχαιμίας σε παιδιά και ενήλικες, τις διαφορετικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες που εμφανίζουν, ακόμη και

από τη διαφορετική έκβαση της νόσου. Οι διαφορετικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες που εμφανίζουν οι λευχαιμίες στη βρεφική, στην παιδική και την ενήλικη ζωή φαίνονται στην **Εικόνα 2**.

Η οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία της παιδικής ηλικίας, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 2, χαρακτηρίζεται σε υψηλό ποσοστό από υπερδιπλοϊδία χρωμοσωμάτων και από τη μετάθεση t (12:21), δηλαδή το γονίδιο σύντηξης TEL/AML1. Ο Βρετανός βιολόγος Mel Greaves μελέτησε τη μετάθεση t (12:21) και διαπίστωσε ότι η μετάθεση αυτή υπήρχε στα κύτταρα του εμβρύου κατά τη στιγμή της γέννησης, όπως διαπιστώθηκε από τις κάρτες Guthrie που λαμβάνονται στη γέννηση για τον προληπτικό έλεγχο των νεογνών. Το εύρημα αυτό σημαίνει ότι οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες των λεμφοβλαστών δημιουργούνται στην ενδομήτρια ζωή, αλλά η λευχαιμία μπορεί να εκδηλωθεί σε ηλικία 2-10 ετών, δηλαδή πολλά χρόνια μετά τη γέννηση. Επομένως, η γένεση της λευχαιμίας γίνεται κατά τη διάρκεια της κύησης, ανεξαρτήτως της ηλικίας που θα εκδηλωθεί ως νόσος. Αυτό δημιουργεί πολλές σκέψεις ως προς το ποια γεγονότα κατά την κύηση προκαλούν στο έμβρυο τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Ένας παράγοντας είναι



Εικόνα 3. Επαναλαμβανόμενο stress και προστατευτική δράση ως προς τη λευχαιμία.

το παρατεταμένο και μη διαχειρίσιμο stress της εγκύου.

Μελέτες έδειξαν ότι έγκυοι μητέρες που βίωναν παρατεταμένο stress ανέπτυξαν παχυσαρκία στην κύηση, τα νεογνικά παιδιά τους είχαν χαμηλό βάρος γέννησης και αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν λευχαιμία.

Θετικό stress και καρκίνος στην παιδική ηλικία

Φαίνεται ότι το stress εκτός από τις αρνητικές επιπτώσεις μπορεί να έχει και θετικό ρόλο στη λευχαιμία της παιδικής ηλικίας.

Μελέτη του Children's Oncology Group σε νεογνά που γεννήθηκαν από τον Ιανουάριο 1996 έως τον Δεκέμβριο 2006 διαπίστωσε ότι νεογνά που γεννήθηκαν μετά από καισαρική τομή είχαν αυξημένο κίνδυνο για νεογνικού τύπου λευχαιμία και μικρότερο κίνδυνο όταν γεννήθηκαν μετά από φυσιολογικό τοκετό³. Παρόμοια μελέτη από την Πολιτεία της Καλιφόρνια στις ΗΠΑ έδειξε ότι παιδιά που γεννήθηκαν μετά από προγραμματισμένη καισαρική τομή είχαν 11 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν

οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία από τα παιδιά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό^{4,5}. Το γεγονός αυτό είναι ενδεικτικό ότι το παρατεταμένο stress του τοκετού δρα προστατευτικά στο νεογνό για την ανάπτυξη λευχαιμίας αργότερα. Επιδημιολογικές μελέτες επίσης έχουν δείξει ότι παιδιά που πηγαίνουν στον παιδικό σταθμό κάνουν συχνές λοιμώξεις, αλλά έχουν μικρότερο κίνδυνο να αναπτύξουν λευχαιμία σε σχέση με τα παιδιά που μένουν στο σπίτι και τούτο δείχνει ότι το επαναλαμβανόμενο stress τα πρώτα χρόνια της ζωής ασκεί προστατευτική δράση ως προς τη λευχαιμία (**Εικόνα 3**).

Συμπερασματικά «When you're stressed, your body goes into «fight or flight» mode, sending out a burst of cortisol and other stress hormones», όταν υπάρχει stress, το ανθρώπινο σώμα αντιδρά «δίνοντας μάχη» ή μπαίνοντας σε «λειτουργία πτήσης». Το βέβαιο είναι ότι γίνεται «έκρηξη κορτικοειδών και των άλλων ορμονών του stress» που επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά την ανάπτυξη καρκίνου στην παιδική ηλικία. ■

ABSTRACT

Positive and negative role of stress for cancer in childhood

Maria Moschovi, MD, PhD

Assistant Professor in Pediatric Hematology-Oncology, National and Kapodistrian University of Athens
Hematology-Oncology Unit, 1st Department on Pediatrics, National and
Kapodistrian University of Athens, Childrens' Oncology Unit
"Marianna V. Vardinoyannis-Elpida", "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece

The etiology of cancer is multifactorial. Stress could play a role in the oncogenesis by affecting the immune system that "fights" the cancer cells. In some cases stress may increase the tolerance of immune system in cancer cells. Chronic stress can also help cancer grow and spread in a number of ways, while its occurrence in early childhood could trigger the cancer later on in adult life. To

the opposite stress could have an inverse impact on cancer cell development. Children born after elective caesarean section have a higher risk for acute lymphoblastic leukemia. Children that were exposed early in life to viral infections had also lower risk for acute lymphoblastic leukemia. In conclusion, stress could have not only a negative but also a positive effect in childhood cancer.

KEY WORDS: stress, childhood cancer, acute lymphoblastic leukemia, stress of pregnancy, stress of delivery, stress of viral infections

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <https://www.mdanderson.org/.../how-stress-affects-cancer>
2. Myrthala Moreno-Smith, Susan K Lutgendor, Anil K Sood. Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncol.* 2010 December ; 6(12): 1863-1881. doi:10.2217/fon.10.142.
3. Marcotte EL, Richardson M, Roesler M, Spector LG. Cesarean delivery and risk of infant leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018 Jan 22. pii: cebp.0778.2017.
4. Wang R, Wiemels JL, Metayer C, Morimoto L, Francis SS, Kadan-Lottick N, DeWan AT, Zhang Y, Ma X. Am. Cesarean Section and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Population-Based, Record-Linkage Study in California. *J Epidemiol.* 2017 Jan 15;185(2):96-105.
5. Thomopoulos TP1, Skalkidou A, Dessypris N, Chrousos G, Karalexi MA, Karavasilis TG, Baka M, Hatzipantelis E, Kourti M, Polychronopoulou S, Sidi V, Stiakaki E, Moschovi M, Loutradis D, Petridou ET. Prelabor cesarean delivery and early-onset acute childhood leukemia risk. *Eur J Cancer Prev.* 2016 Mar;25(2):155-61.

Νευροπροστασία του νεογνικού εγκεφάλου

Τάνια Σιαχανίδου

Μονάδα Νεογνών, Α' Παιδιατρική Κλινική
Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Θηβών & Λεβαδείας, Αθήνα, 11527

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προωρότητα και η υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια ευθύνονται για το 50% των νεογνικών θανάτων παγκοσμίως και επιδρούν αρνητικά στη νευροανάπτυξη των νεογνών που επιβιώνουν. Η θεραπευτική υποθερμία βελτιώνει την έκβαση τελειομένων, ή σχεδόν τελειομένων, νεογνών με υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια και αποτελεί συνήθη πρακτική για τα νεογνά αυτά στις αναπτυγμένες χώρες. Με στόχο την καλύτερη νευροπροστασία νεογνών με υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, μελετάται η χορήγηση, σε συνδυασμό με την υποθερμία, διαφόρων φαρμάκων, μεταξύ των οποίων η ερυθροποιητίνη, η μελατονίνη, τα ευγενή αέρια ξένο και αργόν, η αλλοπουρινόλη, η τοπιραμάτη και το θειικό μαγνήσιο, καθώς και η χορήγηση αρχέγονων κυττάρων (βλαστοκυττάρων). Διάφορα φάρμακα (π.χ. προγεστερόνη, ακετυλοκυστεΐνη, ερυθροποιητίνη, μελατονίνη) και αρχέγονα κύτταρα μελετούνται, επίσης, για την πρόληψη των νευροαναπτυξιακών διαταραχών της προωρότητας. Η προγεννη-

τική χορήγηση θειικού μαγνησίου σε εγκύους με επικείμενο πρόωρο τοκετό ελαττώνει τον κίνδυνο εγκεφαλικής παράλυσης των προώρων στην ηλικία των 2 χρόνων και είναι η μόνη θεραπεία που έχει εγκριθεί, μέχρι σήμερα, για τη νευροπροστασία του εμβρύου.

Στην καθημερινή κλινική πράξη, δεν πρέπει να παραλείπεται η εφαρμογή ήδη γνωστών τρόπων προστασίας του νεογνικού εγκεφάλου που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τη σωστή παρακολούθηση της κύησης και την άμεση παροχή ανάνηψης στο νεογνό (εάν χρειαστεί), την καθυστέρηση της απολίνωσης του ομφαλίου λώρου, την καλή θρέψη του νεογνού (ιδιαίτερα του πρόωρου) και τη σίτιση με μητρικό γάλα, τη χορήγηση καφεΐνης για την πρόληψη των απνοιών της προωρότητας, την πρόληψη των λοιμώξεων, την αποφυγή του οξειδωτικού stress, την ελαχιστοποίηση του πόνου/stress του νεογνού, τη γονεϊκή και τη γενικότερη εφαρμογή αναπτυξιακής φροντίδας.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Νευροπροστασία, υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, προωρότητα, νεογνικός εγκεφαλος, νεογνά

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Τάνια Σιαχανίδου, Τηλ.: 213 2013-517, -889, Κινητό: 6944 976085, E-mail: siahan@med.uoa.gr

Η προωρότητα και η υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια των τελειομήνων, ή σχεδόν τελειομήνων, νεογνών ευθύνονται για το 50% των νεογνικών θανάτων παγκοσμίως και έχουν σημαντική επίδραση στη νευροαναπτυξιακή έκβαση των νεογνών που θα επιβιώσουν¹. Υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια εμφανίζουν 1 έως 2 στα 1.000 ζώντα τελειομήνα στις αναπτυγμένες χώρες², και η πρόγνωση είναι ανάλογη με τη βαρύτητα. Χωρίς θεραπεία, η θνητότητα είναι 10% σε μέτριας βαρύτητας εγκεφαλοπάθεια, και το 1/3 περίπου των νεογνών που επιβιώνουν εμφανίζει αργότερα σοβαρές νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Πολύ χειρότερη είναι η πρόγνωση στη βαριά υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια - θνητότητα έως 60% και αναπηρία σχεδόν σε όλα όσα επιβιώσουν.

Η βλάβη του εγκεφάλου, μετά από υποξία-ισχαιμία, εξελίσσεται σε διάφορες φάσεις. Αρχικά, η υποξία-ισχαιμία οδηγεί, σε λίγα λεπτά, σε *πρωτοπαθή ανεπάρκεια ενέργειας* των εγκεφαλικών κυττάρων, με ταχεία ελάττωση των αποθεμάτων ATP, αύξηση του γαλακτικού οξέος και οξέωση. Η εξάντληση των ενεργειακών αποθεμάτων, σε συνδυασμό με άλλους μηχανισμούς, όπως αυξημένη συγκέντρωση γλουταμινικού, διαταραχή λειτουργίας καναλιών Na^+/K^+ της κυτταρικής μεμβράνης κ.ά., προκαλούν κυτταρικό οίδημα και πρώιμο θάνατο των εγκεφαλικών κυττάρων. Μετά την επαναιμάτωση (π.χ. ανάνηψη) και την αποκατάσταση των επιπέδων του ATP (*λανθάνουσα φάση*, διάρκειας έως 6 ώρες) ακολουθεί μία *φάση δευτεροπαθούς ανεπάρκειας ενέργειας*, διάρκειας έως 72 ωρών, που είναι χειρότερη από την πρωτοπαθή ανεπάρκεια ενέργειας και οδηγεί σταθερά σε όψιμο θάνατο των νευρώνων με διάφορους μηχανισμούς και κυρίως μέσω οξειδωτικού stress και απόπτωσης. Η εξέλιξη της εγκεφαλικής βλάβης συνεχίζεται σε μια τρίτη φάση, που διαρκεί εβδομάδες έως μήνες, με τάση για μερική ανάκαμψη, η οποία, ωστόσο, παρεμποδίζεται λόγω χρόνιας φλεγμονής, γλοιώσης και επιγενετικών αλλαγών³.

Όσον αφορά στην εγκεφαλοπάθεια της προωρότητας, είναι το αποτέλεσμα της επίδρασης στον ανώριμο εγκέφαλο, κατά την περίοδο της ταχείας αύξησης και ανάπτυξής του, της διαφοροποίησης των νευρικών κυττάρων, της ανάπτυξης νευραξόνων και δενδριτών και της δημιουργίας των συνάψεων, διαφόρων προγεννητικών, περιγεννητικών ή μετά τη γέννηση βλα-

πτικών παραγόντων, με κυριότερους από αυτούς την υποξία-ισχαιμία, το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή. Η εγκεφαλική βλάβη αφορά, κυρίως, τη λευκή ουσία και είναι εστιακή ή διάχυτη⁴. Η εστιακή, γνωστή ως κυστική περικολιακή λευκομαλάκυνση (PVL), χαρακτηρίζεται από νεκρωτικές βλάβες, που εξελίσσονται σε κύστες μεγέθους άνω του 1 mm, ή από μικροσκοπικές εστιακές βλάβες. Η διάχυτη PVL είναι πιο εκτεταμένη συγκριτικά με την κυστική, αλλά ηπιότερη και πολύ συχνότερη. Αποτελεί τη συχνότερη μορφή βλάβης της λευκής ουσίας στα πρόωρα της εποχής μας -έως 50% των προώρων πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (<1.500 γραμ.)-, ενώ αντίθετα η συχνότητα της κυστικής PVL έχει εντυπωσιακά ελαττωθεί (<5%) και είναι 10 φορές μικρότερη συγκριτικά με προηγούμενες δεκαετίες.

Ως αποτέλεσμα της εγκεφαλοπάθειας της προωρότητας, 5%-10% των προώρων πολύ χαμηλού βάρους γέννησης, κυρίως πρόωρα με κυστική PVL, εμφανίζουν αργότερα σοβαρές νευρολογικές διαταραχές και εγκεφαλική παράλυση, ενώ πολύ μεγαλύτερο ποσοστό, έως 50% των πολύ χαμηλού βάρους γέννησης προώρων, εμφανίζει ηπιότερες διαταραχές που αφορούν στην αντίληψη, στη μνήμη, στη μάθηση και τη συμπεριφορά, και έχει αυξημένο κίνδυνο για ψυχιατρικά νοσήματα⁵. Εύλογα, επομένως, οι προσπάθειες έχουν στραφεί στην αναζήτηση τρόπων νευροπροστασίας.

Η θεραπευτική υποθερμία αποτελεί θεραπεία εκλογής για την υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια¹. Ενδείκνυται, προς το παρόν, μόνο σε τελειομήνα ή σχεδόν τελειομήνα νεογνά, ηλικίας κύησης >35 εβδομάδων, με μέτρια ή βαριά υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, ενώ είναι υπό μελέτη σε πρόωρα ηλικίας κύησης 33-35 εβδομάδων. Η θερμοκρασία του νεογνού ελαττώνεται στους 33,5-35°C με ψύξη της κεφαλής ή ολοκλήρου του σώματος, για 72 ώρες, και ακολουθεί σταδιακή επανθέρμανση. Δεδομένου ότι οι περισσότερες βλάβες του εγκεφάλου, μετά από υποξία, συμβαίνουν στη φάση της δευτεροπαθούς ανεπάρκειας ενέργειας, η θεραπευτική υποθερμία, μετά από περιγεννητική ασφυξία, πρέπει να ξεκινά νωρίς, στη λανθάνουσα φάση, δηλαδή τις πρώτες 6 ώρες ζωής¹. Σε κυτταρικό επίπεδο η υποθερμία ελαττώνει το μεταβολισμό και την κατανάλωση ενέργειας, αναστέλλει διάφορους κυτταροτοξικούς μηχανισμούς (π.χ. ελάττωση γλουταμινικού, αναστολή «καταρράκτη» φλεγμονής, ελάττωση δραστι-

κότητας ελευθέρων ριζών, αναστολή απόπτωσης) και μειώνει την έκταση της εγκεφαλικής βλάβης. Σε κλινικό επίπεδο έχουν γίνει αρκετές μελέτες. Μετα-ανάλυση 11 μελετών, σε συνολικό αριθμό 1.505 νεογνών, ηλικίας κύησης μεγαλύτερης των 35 εβδομάδων, με μέτρια ή βαριά υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, έδειξε ότι η υποθερμία ελαττώνει τη θνητότητα (σχετικός κίνδυνος 0,75, διάστημα αξιοπιστίας 0,64-0,88) και τη συχνότητα σοβαρών νευροαναπτυξιακών βλαβών στην ηλικία των 18 μηνών (σχετικός κίνδυνος 0,77, διάστημα αξιοπιστίας 0,63-0,94)⁶. Ο αρχικός φόβος ότι η αύξηση της επιβίωσης με την υποθερμία θα οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας αναπηρίας στα νεογνά που επιβιώνουν, δεν επιβεβαιώθηκε σε μελέτη παρακολούθησης των παιδιών αυτών μέχρι την ηλικία των 7 χρόνων⁷. Το όφελος από την υποθερμία είναι μεγαλύτερο για νεογνά με μέτριας βαρύτητας εγκεφαλοπάθεια, παρά με βαριά, και τα οφέλη αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους (κυρίως βραδυκαρδία, ενώ σπανιότερα θρομβοπενία)⁷. Σήμερα, η θεραπευτική υποθερμία είναι η μόνη αναγνωρισμένη θεραπεία για την υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια σε νεογνά ηλικίας κύησης >35 εβδομάδων και συστήνεται από πολλές επιστημονικές εταιρείες (American Academy of Pediatrics, American Heart Association, International Liaison Committee on Resuscitation κ.ά.). Όμως, δεν επιλύει εντελώς το πρόβλημα, καθώς χρειάζεται να υποβληθούν 7 νεογνά σε υποθερμία για να αποφευχθεί ο θάνατος ή οι σοβαρές νευροαναπτυξιακές βλάβες σε 1 νεογνό. Είναι, επομένως, αρκετά τα νεογνά που δεν βοηθούνται από την υποθερμία. Γι' αυτό, η έρευνα εστιάζει σε θεραπείες που είναι συμπληρωματικές της υποθερμίας και ασκούν νευροπροστατευτική δράση κυρίως μέσω αναστολής των ελευθέρων ριζών και του οξειδωτικού στρες, των νευροδιεγερτικών αμινοξέων, της φλεγμονής και της απόπτωσης. Παρόμοιοι, αλλά χωρίς την υποθερμία, είναι οι στόχοι νευροπροστασίας και για την εγκεφαλοπάθεια της προωρότητας.

Έχει μελετηθεί, και εξακολουθεί να μελετάται, η νευροπροστατευτική δράση διαφόρων φαρμάκων που χορηγούνται είτε προγεννητικά, στην έγκυο, ή μετά τη γέννηση στο νεογνό. Μεταξύ αυτών, το θειικό μαγνήσιο είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων γλουταμινικού και προλαμβάνει το θάνατο των προολιγοδενδροκυττάρων (κυττάρων που αφθονούν στον εγκέφαλο των

προώρων και είναι απαραίτητα για τη μυελίνωση, αλλά ιδιαίτερα επιρρεπή σε βλάβη), καθώς και των νευρώνων μετά από υποξία. Η χορήγηση θειικού μαγνησίου σε εγκύους με επικείμενο πρόωρο τοκετό πριν από τις 30-32 εβδομάδες κύησης ελαττώνει τη συχνότητα κινητικών προβλημάτων και εγκεφαλικής παράλυσης στα πρόωρα (σχετικός κίνδυνος 0,68, διάστημα αξιοπιστίας 0,54-0,87), είναι ασφαλής για το έμβρυο και υποστηρίζεται από πολλές επιστημονικές εταιρείες (American College of Obstetricians, Royal College of Gynecologists, NICE, εταιρείες Καναδά και Αυστραλίας)^{8,9}. Το θειικό μαγνήσιο είναι το μόνο φάρμακο που έχει εγκριθεί, μέχρι σήμερα, για τη νευροπροστασία του εμβρύου. Εν τούτοις, χρειάζεται να χορηγηθεί σε πολλές εγκύους (42 έως 63) για να έχει όφελος μόλις 1 πρόωρο νεογνό. Επιπλέον της προγεννητικής χορήγησης μαγνησίου σε εγκύους με επικείμενο πρόωρο τοκετό, μελετάται η χορήγηση μαγνησίου σε εγκύους με υπολειπόμενη αύξηση του εμβρύου, και είναι, επίσης, σε εξέλιξη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία συγκρίνεται ο συνδυασμός υποθερμίας και χορήγησης μαγνησίου, έναντι μόνον της υποθερμίας, σε τελειόμηνια ή σχεδόν τελειόμηνια νεογνά με υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια (*Mag Cool study, Clinical Trials.gov*).

Άλλα φάρμακα των οποίων μελετάται η νευροπροστατευτική δράση, μετά από προγεννητική χορήγηση, είναι η προγεστερόνη, η οποία, ως γνωστόν, χορηγείται από μαιευτήρες σε εγκύους γυναίκες, στην κλινική πράξη, για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού, και η ακετυλοκυστεΐνη. Τα φάρμακα αυτά έχουν αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση και η νευροπροστατευτική τους δράση έχει δείχθει σε πειραματόζωα. Εν τούτοις, στον άνθρωπο, δεν έχει διαπιστωθεί, μέχρι σήμερα, ότι η προγεννητική χορήγηση προγεστερόνης βελτιώνει τη νευροαναπτυξιακή έκβαση προώρων, τουλάχιστον έως την ηλικία των 2 χρόνων^{10,11}. Όσον αφορά στην προγεννητική, αλλά και μετά τη γέννηση, χορήγηση ακετυλοκυστεΐνης, τα δεδομένα που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα είναι ενθαρρυντικά, αλλά ελάχιστα¹².

Η νευροπροστατευτική δράση της ερυθροποιητίνης είναι γνωστή από πολλές πειραματικές μελέτες, οι οποίες έδειξαν ότι η ερυθροποιητίνη έχει αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη και αντιαποπτωτική δράση, ελατ-

τώνει την τοξικότητα του γλουταμινικού, προστατεύει τα προολιγοδενδροκύτταρα από βλάβη και επάγει τη νευρογένεση. Τυχαίοποιημένη μελέτη σε 448 πρόωρα νεογνά, ηλικίας κύησης <32 εβδομάδων, έδειξε ότι η προληπτική χορήγηση υψηλών δόσεων ερυθροποιητίνης (3.000 IU/Kg/δόση, 3 δόσεις), κατά τις 2 πρώτες ημέρες ζωής, είναι ασφαλής και ελαττώνει τη βλάβη του εγκεφάλου στη μαγνητική τομογραφία που διενεργείται στην τελειόμηνη ηλικία (αντίστοιχη των 40 εβδομάδων κύησης)¹³. Εντούτοις, στην ηλικία των 2 χρόνων, δεν διέφερε η νευροαναπτυξιακή έκβαση μεταξύ της ομάδας των προώρων στα οποία χορηγήθηκε ερυθροποιητίνη και των μαρτύρων¹⁴. Πολύ πιο ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα μιας άλλης μεγάλης τυχαίοποιημένης μελέτης, σε 800 πρόωρα, ηλικίας κύησης ≤32 εβδομάδων, η οποία έδειξε ότι η χορήγηση συνήθων δόσεων ερυθροποιητίνης (500 IU/Kg, κάθε 2η ημέρα), κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες ζωής, είχε ως αποτέλεσμα καλύτερη νευροαναπτυξιακή έκβαση και ελάττωση κατά 50% του ποσοστού των παιδιών με αναπηρία¹⁵. Σε μεταανάλυση των σχετικών μελετών, διαπιστώθηκε ότι η προληπτική χορήγηση ερυθροποιητίνης κατά τις πρώτες ημέρες ζωής, σε πολύ πρόωρα νεογνά, ελαττώνει τον κίνδυνο σοβαρής νοητικής υστέρησης (MDI<70) στους 18-24 μήνες διορθωμένης ηλικίας (16). Ενθαρρυντικά είναι, επίσης, τα αποτελέσματα μελετών χορήγησης ερυθροποιητίνης, μόνης ή σε συνδυασμό με την εφαρμογή θεραπευτικής υποθερμίας, σε τελειόμηνα νεογνά με υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια¹. Πρόσφατη μελέτη, φάσης II, έδειξε ότι ο συνδυασμός υποθερμίας και χορήγησης ερυθροποιητίνης (1.000 IU/Kg/day, IV), κατά την 1η εβδομάδα ζωής, σε νεογνά με υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, είχε ως αποτέλεσμα λιγότερες βλάβες στην MRI εγκεφάλου, καθώς και καλύτερη νευροαναπτυξιακή έκβαση σε ηλικία 1 έτους, συγκριτικά με την εφαρμογή μόνον υποθερμίας¹⁷. Μελέτες φάσης III είναι σε εξέλιξη με προοπτική το φάρμακο να χορηγηθεί, στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, εφόσον επιβεβαιωθεί η νευροπροστατευτική του δράση¹.

Η μελατονίνη, επίσης, έχει αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση και το πλεονέκτημα, συγκριτικά με άλλα φάρμακα, να περνά καλά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η νευροπροστατευτική της δράση έχει δειχθεί σε πειραματόζωα. Η φαρμακοκινητική της έχει μελετη-

θεί σε πρόωρα νεογνά, ενώ είναι σε εξέλιξη μελέτες της νευροπροστατευτικής της δράσης μετά από χορήγηση σε πρόωρα νεογνά, σε τελειόμηνα με υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια (σε συνδυασμό με υποθερμία), αλλά και σε εγκύους γυναίκες με επικείμενο πρόωρο τοκετό ή εγκύους με εμβρυϊκή υπολειπόμενη αύξηση, με στόχο τη νευροπροστασία του εμβρύου^{1,3,18}. Σε πιλοτική μελέτη, ο συνδυασμός μελατονίνης και θεραπευτικής υποθερμίας, σε τελειόμηνα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία, είχε ως αποτέλεσμα ελάττωση των σπασμών, μικρότερη βλάβη της λευκής ουσίας στην MRI εγκεφάλου και καλύτερη νευροανάπτυξη στην ηλικία των 6 μηνών, συγκριτικά με την εφαρμογή μόνον υποθερμίας¹⁸.

Άλλα νευροπροστατευτικά φάρμακα, υπό μελέτη, σε συνδυασμό με θεραπευτική υποθερμία, σε νεογνά με υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, είναι το ευγενές αέριο ξένο, αν και τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης κλινικής μελέτης δεν έδειξαν όφελος από τη χορήγηση¹⁹, το αέριον αργόν, το αντιεπιληπτικό τοπιραμάτη και η αλλοπουρινόλη (*ALBINO trial*) με γνωστή αντιοξειδωτική δράση κ.ά.²⁰. Προοπτικές, επίσης, ανοίγονται από τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της χορήγησης, σε πειραματόζωα, αυξητικών παραγόντων όπως ο Insulin-like growth factor 1 (IGF1) και ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF). Η ενδορρινική χορήγηση επιδερμικού αυξητικού παράγοντα σε πειραματόζωα είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της επιβίωσης των προολιγοδενδροκυττάρων μετά από υποξία-ισχαιμία, διέγερση της ωρίμανσής τους και αύξηση της μυελίνωσης²¹. Είναι, επίσης, ενδιαφέρουσα η νευροπροστατευτική δράση της μετορφόλης σε πειραματόζωα στα οποία προκλήθηκε υποξική-ισχαιμική βλάβη του εγκεφάλου²².

Τέλος, η χορήγηση αρχέγονων κυττάρων πιθανόν θα αποτελέσει θεραπεία του μέλλοντος για τις βλάβες του νεογνικού εγκεφάλου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα ομφαλίου λώρου, διότι είναι εύκολα διαθέσιμα, χαμηλής ανοσογονικότητας και έχουν νευροπροστατευτική και νευροαναγεννητική δράση. Η δράση τους είναι κυρίως παρακρινική, μέσω παραγωγής αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, αυξητικών παραγόντων, νευροτροφικών και μορίων μετάδοσης σήματος. Ως αποτέλεσμα διεγείρονται η αγγειογένεση, η νευρογένεση και η δη-

μιουργία συνάψεων, ενώ αναστέλλονται η απόπτωση, η νευροφλεγμονή και η γλοιώση²³. Είναι δε πολύ ενδιαφέρον ότι το καλλιεργητικό υλικό των κυττάρων αυτών ασκεί την ίδια με τα κύτταρα νευροπροστατευτική δράση. Τούτο επιτυγχάνεται μέσω των εξωσωμάτων, μικρών κυστιδίων που παράγονται από τα βλαστοκύτταρα και περιέχουν πρωτεΐνες, λιπίδια, DNA και RNAs (mRNA, microRNAs, non coding RNAs). Τα εξωσώματα μπορούν να φτάσουν σε απομακρυσμένα κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη και να αποκαταστήσουν τη λειτουργία τους²⁴. Όμως, για να χορηγηθούν βλαστοκύτταρα ή υλικό καλλιέργειας βλαστοκυττάρων σε νεογνά, στην κλινική πράξη, πρέπει προηγουμένως να απαντηθούν διάφορα ερωτήματα που αφορούν στη δόση, στο χρόνο και την οδό χορήγησης, στη διάρκεια θεραπείας, στην ασφάλεια και τη μακροχρόνια έκβαση. Μέχρι σήμερα, έχει δημοσιευτεί μόνο μία πιλοτική μελέτη η οποία έδειξε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση autologous conditioned serum (ACS) σε νεογνά με υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια είναι εφικτή, ασφαλής και σχετίζεται με καλύτερη νευροαναπτυξιακή έκβαση²⁵. Διάφορες άλλες κλινικές μελέτες χορήγησης βλαστοκυττάρων σε νεογνά με υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια ή εγκεφαλοπάθεια της προωρότητας είναι σε εξέλιξη (1).

Ενδεχομένως τα επόμενα χρόνια να μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα φάρμακα, κύτταρα ή νέοι τρόποι για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της εγκεφαλοπάθειας προώρων και τελειομήνων νεογνών. Όμως, ακόμη και τότε, δεν θα πάψει να είναι απαραίτητη, και σημαντική, στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, η εφαρμογή γνωστών πρακτικών προστασίας του νεογνικού εγκεφάλου που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τη σωστή παρακολούθηση της κύησης και την άμεση παροχή ανάνηψης στο νεογνό (εάν χρειαστεί), την καθυστέρηση της απολίνωσης του ομφαλίου λώρου (ελαττώνει έως 50% τον κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας στα πρόωρα), την καλή θρέψη του νεογνού -ιδιαίτερα του προώρου- και τη σίτιση με μητρικό γάλα, τη χορήγηση καφεΐνης στα ανώριμα πρόωρα για την πρόληψη των απνοιών της προωρότητας, την πρόληψη των λοιμώξεων, την αποφυγή του οξειδωτικού stress, την ελαχιστοποίηση του πόνου και του stress του νεογνού, τη γονεϊκή και τη γενικότερη εφαρμογή αναπτυξιακής φροντίδας (26). Είναι, όμως, εξίσου απαραίτητη και σημαντική η έγκαιρη αναγνώριση και κατάλληλη αντιμετώπιση των νευροαναπτυξιακών διαταραχών, με στόχο την όσο το δυνατόν καλύτερη έκβαση των παιδιών αυτών. ■

ABSTRACT

Neuroprotection of the neonatal brain

Tania Siahianidou

Prematurity and hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) account for 50% of global neonatal mortality and may have a negative impact on the neurodevelopment of survivors. Therapeutic hypothermia has improved outcomes of term or near-term neonates with HIE and has become standard of care, for these infants, in the developed world. Moreover, several promising pharmacologic agents including erythropoietin, melatonin, xenon and argon noble gases, allopurinol, topiramate and magnesium sulfate, among others, as well

as stem cells, are under study in combination with hypothermia to improve neuroprotection in neonates with HIE. Several medications (i.e. progesterone, N-acetylcysteine, erythropoietin, melatonin) and stem cells are also studied to prevent the neurodevelopmental complications of preterm birth. Magnesium sulphate administered antenatally in threatened preterm labor reduces the risk of cerebral palsy at 2 years of age and is the only treatment approved so far for fetal neuroprotection. Well known beneficial measures for the protection of neonatal

brain, such as ideal pregnancy monitoring and resuscitation of the newborn (if needed), delayed umbilical cord clamping, good neonatal nutrition (especially of preterms) and feeding with breast milk, caffeine for the prevention of

apnea of prematurity, prevention of infections and oxidative stress, minimization of neonatal pain/stress, parental care and general application of developmental care, should not be omitted in routine clinical practice.

KEY WORDS: Neuroprotection, hypoxic ischemic encephalopathy, prematurity, neonatal brain, neonates

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parikh P, Juul SE. Neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *J Pediatr* 2018;192:22-32.
2. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010;86:329-338.
3. Hassell KJ, Ezzati M, Alonso-Alconada D, Hausenloy DJ, Robertson NJ. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F541-552.
4. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009;8:110-124.
5. Johnson S, Marlow N. Early and long-term outcome of infants born extremely preterm. *Arch Dis Child* 2017;102:97-102.
6. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD003311.
7. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:2085-2092.
8. Shepherd E, Salam RA, Middleton P, Makrides M, McIntyre S, Badawi N, Crowther CA. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD012077.
9. Lingam I, Robertson NJ. Magnesium as a Neuroprotective Agent: A Review of Its Use in the Fetus, Term Infant with Neonatal Encephalopathy, and the Adult Stroke Patient. *Dev Neurosci* 2018 [Epub ahead of print].
10. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016;387:2106-2116.
11. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien J, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:161-180.
12. Jenkins DD, Wiest DB, Mulvihill DM, Hlavacek AM, Majstorovich SJ, Brown TR, et al. Fetal and neonatal effects of N-Acetylcysteine when used for neuroprotection in maternal chorioamnionitis. *J Pediatr* 2016;168:67-76.
13. O'Gorman RL, Bucher HU, Held U, Koller BM, Hüppi PS, Hagmann CF; Swiss EPO Neuroprotection Trial Group. Tract-based spatial statistics to assess the neuroprotective effect of early erythropoietin on white matter development in preterm infants. *Brain* 2015;138:388-397.
14. Natalucci G, Latal B, Koller B, Rüegger C, Sick B, Held L, et al. Effect of Early Prophylactic High-Dose Recombinant Human Erythropoietin in Very Preterm Infants on Neurodevelopmental Outcome at 2 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2079-2085.
15. Song J, Sun H, Xu F, Kang W, Gao L, Guo J, et al. Recombinant human erythropoietin improves neu-

- rological outcomes in very preterm infants. *Ann Neurol* 2016;80:24-34.
16. Fischer HS, Reibel NJ, Bühner C, Dame C. Prophylactic Early Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2017;139:e20164317.
 17. Wu YW, Mathur AM, Chang T, McKinstry RC, Mulkey SB, Mayock DE, et al. High-dose erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy: a phase II trial. *Pediatrics* 2016;137:e20160191.
 18. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awany M, El-Gohary T, et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol* 2015;35:186-191.
 19. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:145-153.
 20. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F346-F358.
 21. Scafidi J, Hammond TR, Scafidi S, Ritter J, Jablonska B, Roncal M, et al. Intranasal epidermal growth factor treatment rescues neonatal brain injury. *Nature* 2014;506:230-234.
 22. Fang M, Jiang H, Ye L, Cai C, Hu Y, Pan S, et al. Metformin treatment after the hypoxia-ischemia attenuates brain injury in newborn rats. *Oncotarget* 2017;8:75308-75325.
 23. Wagenaar N, Nijboer CH, van Bel F. Repair of neonatal brain injury: bringing stem cell-based therapy into clinical practice. *Dev Med Child Neurol* 2017;59:997-1003.
 24. Mitsialis SA, Kourembanas S. Stem cell-based therapies for the newborn lung and brain: Possibilities and challenges. *Semin Perinatol* 2016;40:138-151.
 25. Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, Grotegut CA, Smith PB, Goldstein RF, et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2014;164:973-979.
 26. Lockridge T. Neonatal Neuroprotection: Bringing Best Practice to the Bedside in the NICU. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2018;43:66-76.

Οι ενδομήτριες απαρχές του αυτισμού

Δέσποινα Δ. Μπριάννα

Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επίπτωση της διαταραχής του φάσματος του αυτισμού (autism spectrum disorder-ASD) αυξάνει ταχέως, επηρεάζοντας σήμερα το 1% των παιδιών. Αυτή η εντυπωσιακή αύξηση κατά τις τελευταίες δεκαετίες δεν μπορεί να ερμηνευτεί άμεσα από την αλλαγή στα διαγνωστικά κριτήρια και την αυξημένη επαγρύπνηση, πιθανώς αντανakλώντας πραγματική αύξηση στη συχνότητα της διαταραχής. Η υποκείμενη αιτιολογία παραμένει άγνωστη, παρά τις πολυάριθμες διατυπωμένες θεωρίες. Αν και ο αυτισμός θεωρούνταν κλασικά πάθηση της παιδικής ηλικίας, οι προσπάθειες έγκαιρης ανίχνευσής του οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι οι απαρχές του πιθανόν να εντοπίζονται σε αρκετά πρωιμότερο στάδιο, και πιο συγκεκριμένα στην εμβρυϊκή ζωή. Σε συνδυασμό με τα καλά προσδιορισμένα γενετικά αίτια, η σύγχρονη έρευνα για ενδομήτριους περιβαλλοντικούς αιτιολογικούς παράγοντες έδειξε αληθείς συσχετίσεις με αίτια που ενδέχεται να επηρεάσουν τον αναπτυσσόμενο εμβρυϊκό εγκέφαλο, προδιαθέτοντας έτσι σε ανάπτυξη ASD. Στο πλαίσιο αυτό, έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον έχει προκαλέσει η συμμετοχή παραγόντων κινδύνου από την πλευρά της μητέρας κατά την κύηση, του εμβρύου και του πλακούντα, υπογραμμίζοντας έτσι τον ενδεχόμενο κρίσιμο ρόλο του ενδομήτριου περιβάλλοντος. Ωστόσο, κατά την προσπάθεια αποσαφήνισης της αιτιολογίας του αυτισμού, απαιτείται προσοχή στη διάκριση μεταξύ συσχέτισης και αιτιολογικής σχέσης. Δεδομένου ότι ο εμβρυϊκός προγραμματισμός απαιτεί πλαστικότητα, επιγενετικοί μηχανισμοί προτάθηκαν ως μοριακοί μεσολαβητές, επειδή αυτοί συνδέουν γενετικά και περιβαλλοντικά σήματα με τον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης. Τέλος, η χρήση βιοδεικτών στη γέννηση για την ανίχνευση νεογνών υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη αυτισμού είναι μια πολλά υποσχόμενη προοπτική για την έγκαιρη διάγνωση, η οποία θα επιτρέψει την έγκαιρη παρέμβαση και καλύτερη έκβαση της νόσου.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Διαταραχή φάσματος αυτισμού, ενδομήτρια ζωή, περιβαλλοντικοί παράγοντες, έμβρυο, βιοδείκτες

Ορισμός ASD και επιδημιολογία

Προερχόμενος από την ελληνική λέξη «εαυτός», ο όρος αυτισμός αρχικά χρησιμοποιήθηκε στις αρχές του εικοστού αιώνα από τον Ελβετό ψυχίατρο Eugen Bleuler για να περιγράψει σύνολο συμπτωμάτων σε σχιζοφρενείς με επιπλέον συμπτώματα απόσυρσης και κοινωνικής απομόνωσης¹. Ο όρος χρησιμοποιήθηκε

αργότερα από τον Kanner τη δεκαετία του 1940, για να περιγράψει παρόμοια συμπτώματα σε παιδιά. Αυτοί οι κλινικοί ιατροί πίστευαν ότι ο αυτισμός και οι εκδηλώσεις κοινωνικής απομόνωσης είναι αποτέλεσμα «ψυχρών» γονέων με πτωχό συναίσθημα. Η θεραπεία περιελάμβανε χορήγηση φαρμάκων, όπως διαιθυλαμιδίου του λυσεργικού οξέος, ηλεκτροσόκ, καθώς και τε-

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Δέσποινα Δ. Μπριάννα, E-mail: brianadespina@yahoo.com, dbriana@med.uoa.gr

χνικές αλλαγής συμπεριφοράς και τιμωρίας¹. Στα τέλη της δεκαετίας του 1990, με την πολύ καλύτερη κατανόηση της διαταραχής, η συμπεριφορική θεραπεία έλαβε τον κεντρικό ρόλο στην αντιμετώπιση της νόσου έως και σήμερα. Παράλληλα χαρακτηρίστηκαν οι κύριοι φαινότυποι και βελτιώθηκε έτσι η αντιμετώπιση των ασθενών¹.

Η διαταραχή του φάσματος του αυτισμού (autism spectrum disorder – ASD), σύμφωνα με την 5^η έκδοση του Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), ορίζεται ως η παραμένουσα ανεπάρκεια στην κοινωνική επικοινωνία και αλληλεπίδραση, όπως εκδηλώνεται με ανεπάρκεια στην κοινωνική-συναισθηματική αμοιβαιότητα, ανεπάρκεια στη μη λεκτική επικοινωνιακή συμπεριφορά, η οποία χρησιμοποιείται για την κοινωνική επαφή, ή ανεπάρκεια στην ανάπτυξη, διατήρηση και κατανόηση των σχέσεων². Η ASD είναι διάχυτη νευροαναπτυξιακή διαταραχή, η οποία περιλαμβάνει την «αυτιστική διαταραχή», το «Σύνδρομο Asperger's» και τη «Διάχυτη Αναπτυξιακή Διαταραχή μη άλλως προσδιοριζόμενη». Χαρακτηρίζεται από ποικίλα ελλείμματα στις κοινωνικές και επικοινωνιακές δεξιότητες, ένα μεγάλο εύρος συμπεριφορικών και μαθησιακών ελλειμμάτων και στερεοτυπικές συμπεριφορές.

Η επίπτωση της ASD στα παιδιά υπολογίζεται σήμερα σε 1% περίπου³, αλλά έχει αναφερθεί και έως 2,6%⁴. Στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει καταγραφεί αύξηση της επίπτωσης έως 556% από το 1991 έως το 1997, ρυθμός αρκετά υψηλότερος σε σχέση με άλλες παιδιατρικές παθήσεις, όπως είναι η δισχιδής ράχη, οι όγκοι και το σύνδρομο Down⁵. Υπολογίζεται ότι η ASD διαγιγνώσκεται σήμερα στις Ηνωμένες Πολιτείες σε 1 στα 68 παιδιά και σε 1 στα 42 αγόρια⁶. Η αλλαγή στα διαγνωστικά κριτήρια, καθώς και η αυξημένη επαγρύπνηση μπορεί εν μέρει να ευθύνονται για την εντυπωσιακή αύξηση της επίπτωσης της νόσου τα τελευταία χρόνια, ωστόσο η αύξηση αυτή δεν μπορεί να ερμηνευτεί σαφώς, πάρα μόνο με την εμπλοκή περιβαλλοντικών παραγόντων⁷.

Θεωρίες ως προς την αιτιολογία

Η υποκείμενη αιτιολογία της ASD παραμένει άγνωστη. Ωστόσο, πολλές θεωρίες αναπτύχθηκαν ως προς την αιτιοπαθογένεια της νόσου, περιλαμβάνοντας σε γε-

νικές γραμμές γενετικούς, νευροβιολογικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες⁸.

Η διαταραχή της έκφρασης γονιδίων πιθανόν να οδηγήσει σε ανεπάρκεια των συνάψεων και τελικά σε ASD. Σχετιζόμενα με ASD γονίδια εμπλέκονται σε κοινά μονοπάτια μεταγωγής σήματος, τα οποία είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη των συνάψεων και την πλαστικότητα των νευρώνων. Μεμονωμένες γενετικές μεταλλάξεις φαίνεται να ευθύνονται για σχετικά χαμηλό ποσοστό του συνολικού αριθμού περιπτώσεων ASD, το οποίο όμως κυμαίνεται από 10% έως 40%⁹. Αυτή η ευρεία διακύμανση προκάλεσε την αναζήτηση περιβαλλοντικών παραγόντων στην αιτιοπαθογένεια της ASD.

Οι θεωρίες συσχέτισης του αυτισμού με χρήση εμβολίων, όπως το συνδυασμένο εμβόλιο ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς (MMR), έχουν απορριφθεί βάσει της συντριπτικής πλειονότητας των ερευνητικών δεδομένων^{10,11}.

Οι Connors και συνεργάτες αναφέρουν ότι οι αρχές της ASD πιθανόν να περιλαμβάνουν συμμετοχή πολλαπλών γονιδίων και να επηρεάζονται από περιβαλλοντικούς παράγοντες¹². Υποστηρίζουν ότι η διαταραχή της εμβρυϊκής ανάπτυξης από περιβαλλοντικούς παράγοντες πιθανόν να οδηγεί σε νευροαναπτυξιακές διαταραχές χωρίς γενετική αιτία¹². Παράλληλα, πρόσφατα δεδομένα από μελέτες διδύμων έδειξαν ότι κοινοί τροποποιησιμοι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να ευθύνονται για το μεγαλύτερο μέρος του κινδύνου για εμφάνιση ASD, παρά γενετικοί παράγοντες¹³. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν πειραματικά μοντέλα στα οποία λοίμωξη της μητέρας οδηγεί σε μεταβολές στην ανάπτυξη του εγκεφάλου σε πειραματόζωα φέροντα τη σχετιζόμενη με ASD μετάλλαξη στο γονίδιο της σκλήρυνσης κατά πλάκας 2 (Tsc2), οι οποίες οδηγούν σε μετέπειτα επιδράσεις στην κοινωνική συμπεριφορά συμβατές με ASD¹⁴.

Παρομοίως στον άνθρωπο η έκθεση της μητέρας στην εποχική γρίπη στο τέλος της κύησης συσχετίζεται με περαιτέρω αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση αυτισμού σε άτομα φέροντα την Tsc2 μετάλλαξη¹⁵.

Ενδομήτρια ζωή και ASD

Η υπόθεση των αναπτυξιακών αρχών της υγείας και της νόσου [The Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis (DOHaD)] προτείνει ότι περι-

βαλλοντικές επιδράσεις κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη και πρώιμη βρεφική ηλικία επάγουν προσαρμοστικές αντιδράσεις, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την προδιάθεση για εμφάνιση νόσου στη μετέπειτα ζωή. Πληθυσμοί εκτεθειμένοι σε προγεννητική στέρηση τροφής έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση νευροψυχιατρικών παθήσεων, όπως σχιζοφρένειας, κατάθλιψης και διαταραχής της λειτουργίας απάντησης στο στρες, υποδηλώνοντας ότι οι ενδομήτριες συνθήκες προγραμματίζουν τη μετέπειτα ψυχική υγεία. Δεδομένου ότι αυτός ο πρώιμος προγραμματισμός απαιτεί πλαστικότητα, επιγενετικοί μηχανισμοί προτάθηκαν ως μοριακοί μεσολαβητές, επειδή αυτοί συνδέουν γενετικά και περιβαλλοντικά σήματα με τον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης^{16,17}.

Αλλαγές στην αρχιτεκτονική και τη φυσιολογία του εγκεφάλου παιδιών και ενηλίκων με ASD υποδεικνύουν ότι ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της νόσου πιθανόν να έχει τις απαρχές του στην ενδομήτρια ζωή¹⁸.

Κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, περιβαλλοντικά σήματα μπορεί να επάγουν επιγενετικές μεταβολές, οι οποίες μεταβάλλουν τη νευροανάπτυξη και καθορίζουν τη μετέπειτα ψυχική υγεία. Ποικίλες νευροαναπτυξιακές γενετικές παθήσεις επηρεάζουν επιγενετικά ρυθμιζόμενα γονίδια και τη γενετική αποτύπωση. Πρόσφατα, εγκεφαλικοί επιγενετικοί δείκτες εμπλέκονται σε νευροαναπτυξιακές διαταραχές όπως ο αυτισμός. Ο πλακούντας είναι καθοριστικός ρυθμιστής του ενδομήτριου περιβάλλοντος και συνδέει το νευρικό σύστημα μητέρας και εμβρύου. Πλακουντιακές επιγενετικές υπογραφές συσχετίστηκαν με τη νευροανάπτυξη και συσχετίσεις έχουν παρατηρηθεί με την DNA μεθυλίωση γονιδίων που εμπλέκονται στα μονοπάτια της κορτιζόλης (*NR3C1*, *HSD11B*) και της σεροτονίνης (*HTR2A*). Διαταραχή της ρύθμισης αποτυπωμένων γονιδίων και microRNAs επίσης συσχετίστηκαν με την ASD¹⁹.

Από την άλλη μεριά, ενδομήτριες καταστάσεις και μαιευτικές επιπλοκές έχουν συσχετιστεί με ASD, ενώ οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν έχουν ακόμη διευκρινισθεί. Συσχετιζόμενες νευροπαθογενετικές διαδικασίες στο ενδομήτριο περιβάλλον περιλαμβάνουν τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, την εμβρυϊκή υποξία και το εμβρυϊκό στρες²⁰. Πολυάριθμες παθολογικές καταστάσεις της μητρο-πλακουντο-εμβρυϊκής μονάδας κατά την κύηση συσχετίστηκαν με την ανάπτυξη ASD, όπως

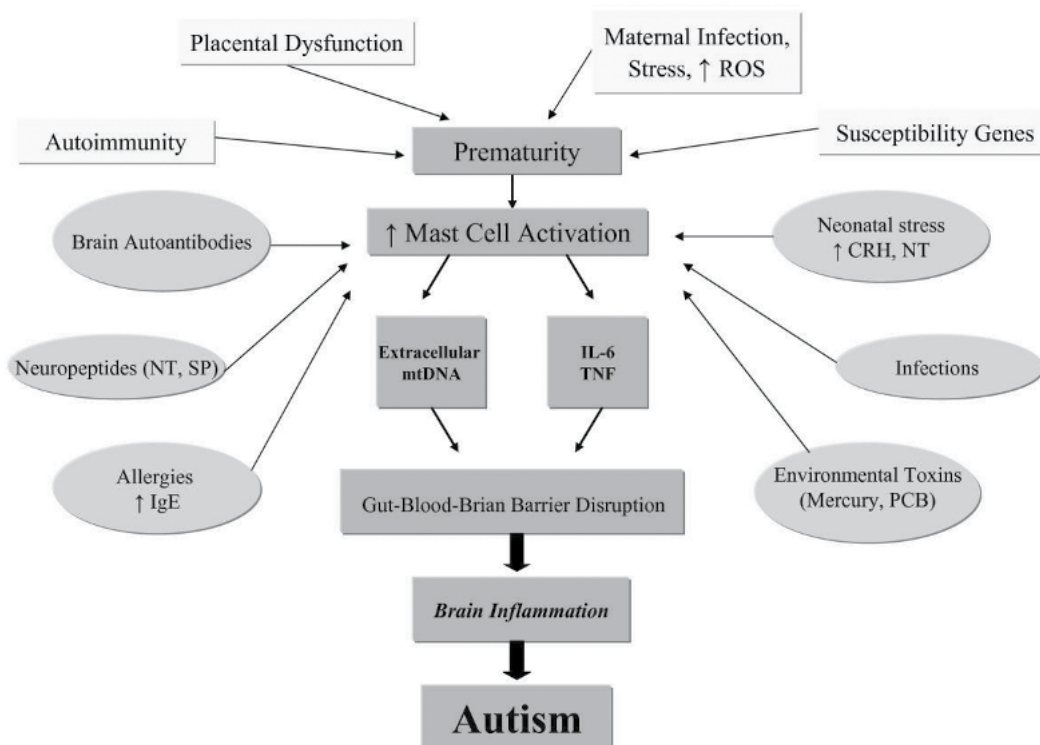
λοιμώξεις (π.χ. ερυθρά, κυτταρομεγαλοϊός), παχυσαρκία και σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση και προεκλαμψία, αυτοάνοσες παθήσεις, ανεπάρκεια μικροθρεπτικών συστατικών και έκθεση σε τοξικές ουσίες²¹. Επιπλέον, μελέτες ανέδειξαν την προχωρημένη ηλικία της μητέρας ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αυτισμού^{22,23}.

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, οι οποίες να καταδεικνύουν αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ μεμονωμένων ενδομήτριων παραγόντων κινδύνου και ανάπτυξης ASD. Ωστόσο, υπάρχουν πολυάριθμες πληθυσμιακές μελέτες, οι οποίες εκτιμούν αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

Ανοσολογική απάντηση της μητέρας σε λοιμώξεις-φλεγμονώδεις καταστάσεις

Ερευνητικό πεδίο αυξανόμενου ενδιαφέροντος για τον αυτισμό αποτελεί ο ρόλος της εμβρυϊκής έκθεσης σε φλεγμονώδεις μεσολαβητές σε κρίσιμες αναπτυξιακές περιόδους. Η προγεννητική έκθεση σε λοίμωξη είναι αναγνωρισμένος περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου για νευροαναπτυξιακές διαταραχές εμβρυϊκής προέλευσης, όπως ο αυτισμός²⁴. Αυτός ο παράγοντας κινδύνου έχει προβληματίσει τους ειδικούς από τη δεκαετία του '70, όταν μελέτες περιστατικών έδειχναν συσχέτιση μεταξύ ερυθράς και αυτισμού. Εκτοτε, ποικίλα είδη ιών, βακτηρίων και πρωτοζώων έχουν ενοχοποιηθεί, αλλά ουδέποτε αποδείχτηκε συσχέτιση με συγκεκριμένο αιτιολογικό παράγοντα. Έτσι η ενεργοποίηση της ανοσίας της μητέρας προτάθηκε ως υποκείμενος μηχανισμός²⁵.

Η ανοσολογική απάντηση της μητέρας στη λοίμωξη είναι ο κρίσιμος συνδετικός κρίκος μεταξύ έκθεσης σε λοίμωξη κατά την κύηση και μετέπειτα αλλαγών στην ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου²⁶. Η έκθεση του αναπτυσσόμενου εμβρύου στις κυτταροκίνες της μητέρας οδηγεί σε νευρολογικές, ανοσολογικές και συμπεριφορικές διαταραχές, σχετιζόμενες με κλινικά ευρήματα αυτιστικών ατόμων. Επιπλέον, πειραματικές μελέτες σε μοντέλα λοίμωξης της εγκύου έδειξαν γενετικές μεταβολές σε γονίδια, τα οποία ρυθμίζουν τη νευρολογική και ανοσολογική ανάπτυξη, όμοιες με τις παρατηρούμενες σε κλινικό αυτισμό²⁷. Φαίνεται ότι λοιμώξεις/φλεγμονή της μητέρας και δυσμενή συμβάματα κατά την ενδομήτρια αύξηση του εμβρύου οδηγούν σε μεταβολές στο προφίλ έκφρασης των γονιδίων και



Εικόνα. Περιγεννητικοί παράγοντες και αιτιοπαθογένεια του αυτισμού.

CRH: corticotropin-releasing hormone, IgE: immunoglobulin E, IL: interleukin, LPS: lipopolysaccharide, MCP-1: macrophage chemo-attractant protein-1, mtDNA: mitochondrial DNA, NT: neurotensin, PCB: polychlorinated biphenyl, ROS: reactive oxygen species, SP: substance P, TNF: tumor necrosis factor

Angelidou et al. BMC Pediatrics 2012;12:89. <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/12/89>

την πρωτεομική, διαταραχή της νευρωνικής λειτουργίας και των νευροδιαβιβαστών, μεταβολές στο μεταβολισμό των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και των μεταβολιτών τους, παραγωγή περίσσειας προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ανεπάρκεια αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών και βιοενεργών λιπιδίων, τελικά συμβάλλοντας στην ανάπτυξη αυτισμού²⁸.

Τα πρόωρα νεογνά είναι πιο ευάλωτα σε λοιμώξεις και φλεγμονώδεις καταστάσεις, οι οποίες οδηγούν σε νευροαναπτυξιακά προβλήματα και μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ASD²⁹. Η ενδομήτρια φλεγμονή ενδέχεται να οδηγήσει σε πρόωρο τοκετό, ενώ η ανεπαρκής ανάπτυξη του φραγμού εντέρου-αίματος-εγκεφάλου επιτρέπει την έκθεση σε νευροτοξίνες. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνει σε μητέρες με αυτοάνοσα ή αλλεργικά νοσήματα ή σε έκθεση σε στρεσογόνα ερεθίσματα. Η

παρουσία μητρικών αυτοαντισωμάτων έναντι πρωτεϊνών του εμβρυϊκού εγκεφάλου συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτισμό και υποδηλώνει διαταραχή του παραπάνω φραγμού^{20,30} (Εικόνα).

Συνολικά, ο ρόλος της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος της μητέρας και της διαταραχής των κυτταροκινών, ως μεσολαβητών στις νευροπαθολογικές, συμπεριφορικές και πιθανόν γενετικές ανωμαλίες που παρατηρούνται κλινικά στον αυτισμό, είναι σημαντικοί παράγοντες, οι οποίοι χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Μεταβολικές καταστάσεις της μητέρας

Μεταβολικές καταστάσεις κατά την κύηση, όπως ο διαβήτης, η υπέρταση και η παχυσαρκία, οι οποίες σχετίζονται με φλεγμονή και αντίσταση στην ινσουλίνη, εί-

και πιο κοινές μεταξύ παιδιών με μετέπειτα διάγνωση αυτισμού παρά μεταξύ μαρτύρων^{20,30}.

Πολύ πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι περίπου 23% των μητέρων με παιδιά πάσχοντα από ASD παράγουν συγκεκριμένους τύπους αντισωμάτων έναντι του εμβρυϊκού εγκεφαλικού ιστού. Τα αντισώματα αυτά εντοπίζονται συχνότερα σε περιπτώσεις μητέρων με διαβήτη κατά την κύηση και σχετίζονται με σοβαρές μορφές ASD³¹.

Επιπλέον, η προεκλαμψία και ιδιαίτερα η σοβαρή νόσος συσχετίζεται με ASD. Η διαταραχή της πλακουντοποίησης εκδηλώνεται στη μητέρα ως προεκλαμψία με αγγειακή βλάβη, συστηματική φλεγμονή και αντίσταση στην ινσουλίνη, στον πλακούντα ως μείωση της μεταφοράς οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών, καθώς και ως οξειδωτικό στρες, και στο έμβρυο ως υπολειπόμενη αύξηση και προοδευτική υποξαιμία. Όλοι οι ανωτέρω παράγοντες είναι πιθανοί μηχανισμοί νευροαναπτυξιακής διαταραχής και αυτισμού³².

Πρόσφατη μελέτη έδειξε σαφή συσχέτιση μεταξύ χρόνιας μητροπλακουντιακής αγγειίτιδας, εμβρυϊκής φλεγμονώδους απάντησης και διαταραχής της αγγειακής κυκλοφορίας της μητέρας με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου³³.

Έκθεση σε τοξικές ουσίες και ανεπάρκεια μικροθρεπτικών συστατικών

Μεταξύ των ενοχοποιούμενων φαρμακευτικών παραγόντων περιλαμβάνονται η ενδομήτρια έκθεση σε βαλπροϊκό οξύ, θαλιδομίδη, μισοπροστόλη και εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs). Τα φάρμακα αυτά τροποποιούν την έκφραση πολλών γονιδίων που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό, στη διαφοροποίηση, στην απόπτωση και τη μετανάστευση των νευρώνων, καθώς και στη συναπτογένεση και τη συναπτική δραστηριότητα³⁴.

Η εύρεση αυξημένων επιπέδων σεροτονίνης των αιμοπεταλίων στο 1/3 των παιδιών με αυτισμό οδήγησε στην υπόθεση ότι η διαταραχή της λειτουργίας σηματοδότησης της σεροτονίνης πιθανόν να είναι αιτιολογικός μηχανισμός της διαταραχής. Ο ρόλος της σεροτονίνης στην ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου είναι κρίσιμος. Πολυάριθμες μελέτες διερεύνησαν την επίδραση της προγεννητικής έκθεσης σε ουσίες που μεταβάλλουν τα επίπεδα σεροτονίνης, όπως οι SSRIs στη μετέπειτα εμφάνιση νευροψυχολογίας^{35,36}. Μεγάλη πρόσφατη με-

τα-ανάλυση έδειξε πιθανή συσχέτιση μεταξύ έκθεσης σε SSRIs κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και αυτισμού, εύρημα με εξαιρετικά μεγάλη κλινική σημασία, δεδομένου ότι τα SSRIs για πολλά χρόνια θεωρούνται οι αντικαταθλιπτικοί παράγοντες πρώτης εκλογής για την αντιμετώπιση της περιγεννητικής κατάθλιψης. Ωστόσο, παραμένει ασαφές εάν αυτή η συσχέτιση ακόμη και αφού ληφθεί υπόψη η ψυχική νόσος της μητέρας είναι αληθής³⁷.

Ενδιαφέρον προκαλεί η υπόθεση ότι η έκθεση σε υδράργυρο είναι πιθανός συνδετικός κρίκος μεταξύ παχυσαρκίας μητέρας και ASD. Η παχυσαρκία συσχετίζεται με συσσώρευση περίσσειας υδραργύρου στον οργανισμό, η οποία μπορεί να μεταφερθεί στο έμβρυο μέσω του πλακούντα. Η διαπίστωση αυτή πιθανόν να επιτρέψει την ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης έναντι της τοξικότητας από υδράργυρο³⁸.

Συσχετίσεις έχουν περιγραφεί επίσης με την αιθανόλη, και πιθανώς την κοκαΐνη, τα βαρέα μέταλλα, το βαρύ κάπνισμα και την ανεπάρκεια φυλλικού οξέος. Η έκθεση σε φυτοφάρμακα και η μόλυνση της ατμόσφαιρας έχουν επιπρόσθετα πρόσφατα συσχετιστεί με ASD³⁹.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι παράγοντας κινδύνου για ASD, που σταθερά επισημαίνεται σε πολλές πειραματικές και κλινικές μελέτες. Η βιταμίνη D είναι ενεργό νευροστεροειδές και διαδραματίζει κρίσιμο νευροπροστατευτικό ρόλο στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Η παροδική προγεννητική ανεπάρκεια βιταμίνης D συσχετίζεται με διαταραχή της ανάπτυξης του εγκεφάλου και εμφάνιση αυτισμού⁴⁰.

Τέλος, η επίπτωση του αυτισμού είναι μεγαλύτερη στα αγόρια από ό,τι τα κορίτσια, οδηγώντας στην υπόθεση ότι η επίδραση των στεροειδών ορμονών στην πρώιμη ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου πιθανόν να είναι ένας σημαντικός πρώιμος βιολογικός παράγοντας κινδύνου. Νεότερα δεδομένα παρέχουν άμεση ένδειξη αυξημένης στεροειδογενετικής δραστηριότητας στην ASD, η οποία μπορεί να αντιπροσωπεύει επιγενετικό μηχανισμό εμβρυϊκού προγραμματισμού⁴¹.

Σε σχέση με τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου, πρόσφατη ανασκόπηση⁴² προτείνει σε σχέση με την ASD:

- Πιθανή συσχέτιση με γρίπη στην κύηση, έκθεση σε εντομοκτόνα, μισοπροστόλη, κοκαΐνη, SSRIs ή ανεπάρκεια φυλλικού οξέος.
- Πιθανή συσχέτιση με εμπύρετο μητέρας, αυτοάνοσες

παθήσεις, διαβήτη, προεκλαμψία και έκθεση σε βαριά μόλυνση της ατμόσφαιρας.

- Βέβαιη συσχέτιση με ερυθρά, λοίμωξη από CMV, φλεγμονή και ενεργοποίηση ανοσοποιητικού συστήματος μητέρας κατά την κύηση και έκθεση σε υψηλά επίπεδα αιθανόλης.
- Επαρκή δεδομένα απουσίας συσχέτισης με συγκεκριμένες λοιμώξεις της μητέρας κατά την κύηση (ερπητοϊοί, ιός Epstein Barr, ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα, παρβοϊός), κάπνισμα, έκθεση σε βαρέα μέταλλα.

Βιοδείκτες στη γέννηση και ASD

Κατά το χρόνο διάγνωσης της ASD με τα συμβατικά τεστ (τυπικά γύρω στα 2 έτη ζωής ή και αργότερα), η νευρολογική βλάβη, ειδικά η διαταραχή της μυελίνωσης, έχει ήδη προχωρήσει.

Πρόσφατες μελέτες επιχειρούν την ανάδειξη και ανάπτυξη βιοδεικτών, οι οποίοι θα μπορούσαν να έχουν διαγνωστική και προγνωστική αξία ήδη από τη γέννηση ή και πριν από αυτήν. Πιο συγκεκριμένα, το προφίλ φλεγμονωδών κυτταροκινών στο αμνιακό υγρό, αφού ληφθούν υπόψη αυτοάνοσες παθήσεις και λοιμώξεις της μητέρας κατά την κύηση, βρέθηκε διαφοροποιημένο σε έμβρυα, τα οποία στη συνέχεια ανέπτυξαν ASD, αποτελώντας πιθανό δείκτη ανοσολογικής δυσλειτουργίας σε παιδιά με αυτισμό⁴³.

Από την άλλη μεριά, αυξημένα επίπεδα χυμοκινών στο αμνιακό υγρό, όπως της monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), πιθανόν να αντιπροσωπεύουν αιτιολογική ανοσολογική δυσλειτουργία ή να διαδραματίζουν έμμεσο ρόλο στην παθοφυσιολογία της ASD⁴⁴.

Νεογνά με μετέπειτα διάγνωση ASD είχαν ελαττωμένα επίπεδα T helper-1 (Th-1) like κυτταροκινών (π.χ. IFN-γ) and Th-2 like κυτταροκινών (π.χ. IL-4, IL-10) στο αίμα, υποδηλώνοντας μειωμένη δραστηριότητα ανοσολογικών κυττάρων κατά τη νεογνική περίοδο στα παιδιά αυτά⁴⁵.

Σχετικά πρόσφατη μελέτη ανέδειξε συνδυασμό 15 επιλεγμένων βιοδεικτών, οι οποίοι μετρούμενοι σε δείγματα αίματος νεογνών διακρίνουν επιτυχώς τα νεογνά αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση ASD, επιτρέποντας έτσι έγκαιρη ανίχνευση και παρέμβαση⁴⁶. Πρόσφατη υπόθεση προτείνει ότι τα επίπεδα τριών τουλάχιστον βιοχημικών παραγόντων (insulin-like growth factor, anti-myelin basic

protein και σεροτονίνης) είναι πιο συχνά παθολογικά σε αυτιστικά άτομα, σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες, ερμηνεύοντας πιθανώς το λόγο για τον οποίο διεργασίες, οι οποίες ξεκινούν ενδομήτρια και διαταράσσονται τη φυσιολογική νευρογένεση, ειδικά τη μυελίνωση, συνεχίζουν και μετά τη γέννηση. Ο προσδιορισμός αυτών των παραμέτρων μπορεί να καταστήσει πιθανό τον υπολογισμό μιας εξίσωσης, από την οποία θα προκύπτει η πιθανότητα ενός παιδιού να αναπτύξει αυτισμό ήδη από τη γέννηση⁴⁷.

Συμπεράσματα και κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα

Η Διαταραχή του Φάσματος του Αυτισμού είναι διάγνωση με εφ' όρου ζωής επιπλοκές. Η επίπτωσή του σημειώνει αύξηση μεγαλύτερη του 100% την τελευταία δεκαετία. Πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν την εμβρυϊκή ανάπτυξη είναι πιθανό να εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της διαταραχής, ωστόσο τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών και συγκεκριμένων συμπερασμάτων⁴⁸.

Περαιτέρω έρευνες απαιτούνται με στόχο τη βελτίωση της παρακολούθησης και φροντίδας της εγκύου υψηλού κινδύνου για απόκτηση παιδιού με ASD. Την επόμενη δεκαετία αναμένεται να υπάρξουν πολύ περισσότερα δεδομένα ως προς τις εμβρυϊκές απαρχές της ASD. Η περαιτέρω κατανόηση του σχετιζόμενου ενδομήτριου περιβάλλοντος θα επιτρέψει τη βελτιστοποίηση της μαιευτικής φροντίδας ειδικά σε κρίσιμα στάδια της εμβρυονικής και εμβρυϊκής ανάπτυξης. Επιπλέον, η σύγχρονη εφαρμογή της μη επεμβατικής προγεννητικής παρακολούθησης (screening) με την τεχνική του ελεύθερου εμβρυϊκού DNA (free fetal DNA) και τη διαθεσιμότητα της γενετικής εκτίμησης με μικροσυστοιχίες (microarrays) πιθανόν να οδηγήσει σε έγκαιρη διάγνωση των εμβρύων με γενετικό κίνδυνο για ανάπτυξη ASD, τα οποία ενδεχομένως να μπορούν να υποβληθούν σε γονιδιακή θεραπεία, ειδικά εάν είναι φορείς ενός μεμονωμένου γονιδίου, ή να αρχίσουν πρώιμη παρέμβαση, εξασφαλίζοντας έτσι μια καλύτερη πρόγνωση. Τέλος, η ανάπτυξη βιοδεικτών με διαγνωστική και προγνωστική αξία ήδη από τη γέννηση θα συμβάλει μελλοντικά στη βελτίωση της έκβασης μέσω ανάπτυξης στρατηγικών πρόληψης και αντιμετώπισης της ASD. ■

ABSTRACT

Intrauterine Origins of Autism

Despina Briana

The incidence of autism spectrum disorder (ASD) has been increasing rapidly, with current estimates affecting 1% of children. This impressive increase during the last decades cannot possibly be directly explained by changes in definitions and better ascertainment, but probably reflects a real increase in the occurrence of the disorder. Despite the documentation of several theories, the underlying etiology of ASD is largely unknown. Although autism was once considered a childhood disease, efforts for early detection led to the realization that it might originate at a much earlier stage, namely fetal life. In addition to well-defined genetic causes for ASD, the current search for prenatal environmental etiologic factors demonstrated real associations with a number of causes that

may affect the developing fetal brain raising the vulnerability for ASD. In this context, current research has focused on several maternal, fetal and placental risk factors, highlighting the potential crucial role of the intrauterine environment. However, in the urgent search to elucidate the etiology of autism, care must be taken to distinguish between correlation and causation. Given that fetal programming requires plasticity, epigenetic mechanisms have been proposed as molecular mediators in the link between genetic and environmental signals. Finally, the use of biomarkers for screening high-risk children at birth is a very promising perspective for the early detection of the disorder, which will allow early intervention and better outcome.

KEY WORDS: Autism spectrum disorder, intrauterine life, environmental factors, fetus, biomarkers

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rodier PM. The early origins of autism. *Sci Am* 2000;282:56-63.
2. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. *American Psychiatric Association*, Washington, DC, USA (2013).
3. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcin C et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res* 2012;5:160-179.
4. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry* 2011;168:904-912.
5. Stokstad E. Development. New hints into the biological basis of autism. *Science* 2001;294:34-37.
6. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ* 2014;63:1-21.
7. Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatr* 2015;169:56-62.
8. Chen JA, Penagarikano O, Belgard TG, Swarup V, Geschwind DH. The emerging picture of autism spectrum disorder: genetics and pathology. *Annu Rev Pathol* 2015;10:111-144.
9. Schaefer GB, Lutz RE. Diagnostic yield in the clinical genetic evaluation of autism spectrum disorders. *Genet Med* 2006;8:549-556.
10. Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot-Mayaud I, Li J, et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemio-

- logical evidence for a causal association. *Lancet* 1999;353:2026-2029.
11. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002;347:1477-1482.
 12. Connors SL, Levitt P, Matthews SG, Slotkin TA, Johnston MV, Kinney HC, et al. Fetal mechanisms in neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol* 2008;38:163-176.
 13. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1095-1102.
 14. Patterson PH. Maternal infection and immune involvement in autism. *Trends Mol Med* 2011;17:389-394.
 15. Ehninger D, Sano Y, de Vries PJ, Dies K, Franz D, Geschwind DH, et al. Gestational immune activation and Tsc2 haploinsufficiency cooperate to disrupt fetal survival and may perturb social behavior in adult mice. *Mol Psychiatry* 2012;17:62-70.
 16. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG, Bateson P. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proc Biol Sci* 2005;272:671-677.
 17. Gluckman PD, Hanson MA, Pinal C. The developmental origins of adult disease. *Matern Child Nutr* 2005;1:130-141.
 18. Stoner R, Chow ML, Boyle MP, Sunkin SM, Mouton PR, Roy S, et al. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med* 2014;370:1209-1219.
 19. Lesseur C, Paquette AG, Marsit CJ. Epigenetic Regulation of Infant Neurobehavioral Outcomes. *Med Epigenet* 2014;2:71-79.
 20. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 2012;129:e1121-e1128.
 21. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;195:7-14.
 22. Sandin S, Hultman CM, Klevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:477-486.
 23. Lung FW, Chiang TL, Lin SJ, Lee MC, Shu BC. Advanced maternal age and maternal education disparity in children with autism spectrum disorder. *Matern Child Health J* 2018 [E-pub ahead of print].
 24. Vuillermot S, Luan W, Urs Meyer U, Eyles D. Vitamin D treatment during pregnancy prevents autism-related phenotypes in a mouse model of maternal immune activation. *Mol Autism* 2017;8:9.
 25. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science* 2016;353:772-777.
 26. Careaga M, Murai T, Bauman MD. Maternal Immune Activation and Autism Spectrum Disorder: From Rodents to Nonhuman and Human Primates. *Biol Psychiatry* 2017;81:391-401.
 27. Parker-Athill EC, Tan J. Maternal immune activation and autism spectrum disorder: interleukin-6 signaling as a key mechanistic pathway. *Neurosignals* 2010;18:113-128.
 28. Das UN. Autism as a disorder of deficiency of brain-derived neurotrophic factor and altered metabolism of polyunsaturated fatty acids. *Nutrition* 2013;29:1175-1185.
 29. Johnson S, Hollis C, Kochhar P, Hennessy E, Wolke D, Marlow N. Autism spectrum disorders in extremely preterm children. *J Pediatr* 2010;156:525-531.
 30. Angelidou A, Asadi S, Alysandratos KD, Karagkouni A, Kourembanas S, Theocharides TC. Perinatal stress, brain inflammation and risk of autism-review and proposal. *BMC Pediatr* 2012;12:89.
 31. Krakowiak P, Walker CK, Tancredi D, Hertz-Picciotto I, Van de Water J. Autism-specific maternal anti-fetal brain autoantibodies are associated with metabolic conditions. *Autism Res* 2017;10:89-98.
 32. Walker CK, Krakowiak P, Baker A, Hansen RL, Ozonoff S, Hertz-Picciotto I. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatr* 2015;169:154-162.
 33. Straughen JK, Misra DP, Divine G, Shah R, Perez

- G, VanHorn S, et al. The association between placental histopathology and autism spectrum disorder. *Placenta* 2017;57:183-188.
34. Dufour-Rainfray D, Vourc'h P, Tourlet S, Guilloteau D, Chalon S, Andres CR. Fetal exposure to teratogens: evidence of genes involved in autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:1254-1265.
 35. Harrington RA, Lee LC, Crum RM, Zimmerman AW, Hertz-Picciotto I. Serotonin hypothesis of autism: implications for selective serotonin reuptake inhibitor during pregnancy. *Autism Res* 2013;6:149-168.
 36. Gentile S. Prenatal antidepressant exposure and the risk of autism spectrum disorders in children. Are we looking at the fall of Gods? *J Affect Disord* 2015;15:182:132-137.
 37. Brown HK, Hussain-Shamsy N, Lunsky Y, Dennis CE, Vigod SN. The association between antenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and autism: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatr* 2017;78:e48-e58.
 38. Skalny AV, Skalnaya MG, Bjørklund G, Nikonorov AA, Tinkov AA. Mercury as a possible link between maternal obesity and autism spectrum disorder. *Med Hypotheses* 2016;91:90-94.
 39. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). *Reprod Toxicol* 2015;56:155-169.
 40. Ali A, Cui X, Eyles D. Developmental vitamin D deficiency and autism: Putative pathogenic mechanisms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:108-118.
 41. Baron-Cohen S, Auyeung B, Norgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Abdallah MW, Melgaard L, et al. Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Mol Psychiatry* 2015;20:369-376.
 42. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Front Neurosci* 2016;10:316.
 43. Abdallah MW, Larsen N, Grove J, Norgaard-Pedersen B, Thorsen P, Mortensen EL, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines: potential markers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:528-38.
 44. Abdallah MW, Larsen N, Grove J, Norgaard-Petersen B, Thorsen P, Mortensen EL, et al. Amniotic fluid chemokines and autism spectrum disorders: an exploratory study utilizing a Danish Historic Birth Cohort. *Brain Behav Immun* 2012;26:170-176.
 45. Abdallah MW, Larsen N, Mortensen EL, Atladóttir HÓ, Nørgaard-Pedersen B, Bonefeld-Jørgensen EC, et al. Neonatal levels of cytokines and risk of autism spectrum disorders: an exploratory register-based historic birth cohort study utilizing the Danish Newborn Screening Biobank. *J Neuroimmunol* 2012;252:75-82.
 46. Mizejewski GJ, Lindau-Shepard B, Pass KA. Newborn screening for autism: in search of candidate biomarkers. *Biomark Med* 2013;7:247-260.
 47. Steinman G, Mankuta D. Umbilical cord biomarkers in autism determination. *Biomark Med* 2014;8:317-319.
 48. Moussa HN, Srikrishnan A, Blackwell SC, Dash P, Sibai BM. Fetal origins of autism spectrum disorders: the non-associated maternal factors. *Future Sci OA* 2016;2:FSO114.



α' παιδιατρική κλινική
πανεπιστημίου αθηνών

51η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

14-15 Απριλίου 2018 ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΕΑΤΡΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ III

Συντονιστές:

Μ. Θεοδωρίδου-Β. Συριοπούλου

Νεότερα από το χώρο των εμβολίων

Αθανάσιος Μίχος

106

Λοιμώξεις από κατοικίδια ζώα στα παιδιά

Ευανθία Μπότσα

119

Τι διδαχτήκαμε από την επιδημική έξαρση της ιλαράς

Αθανασία Λουρίδα

128

Νεότερα από το χώρο των εμβολίων

Αθανάσιος Μίχος

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αναφέρονται δεδομένα για νέα εμβόλια που διατίθενται στη χώρα μας και τροποποιήσεις ή επικαιροποίηση οδηγίων χορήγησης εμβολίων λόγω μεταβολής των επιδημιολογικών δεδομένων. Ένα νέο εμβόλιο μηνιγγιτιδοκοκκού οροομάδας B κυκλοφόρησε πρόσφατα (MenB-fHbp, Trumenba®) στην Ελλάδα. Το εμβόλιο αυτό περιέχει 2 λιπιδωμένες πρωτεΐνες που ανήκουν στις υποοικογένειες A και B της πρωτεΐνης που δεσμεύει τον παράγοντα H του συμπληρώματος (fHbp). Έχει λάβει άδεια για χορήγηση σε άτομα >10 ετών και έχει ήδη χρησιμοποιηθεί στις ΗΠΑ κατά τη διάρκεια επιδημιών σε πανεπιστήμια. Το 2018 η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (AAP) και το CDC δημοσίευσαν επικαιροποιημένες οδηγίες για την πρόληψη της λοίμωξης από ηπατίτιδα B που στοχεύουν στην αποτελεσματικότερη πρόληψη της περιγεννητικής μετάδοσης. Επειδή τα τελευταία χρόνια καταγράφηκαν αρκετές επιδημίες παρωτίτιδας σε εμβολιασμένους πληθυσμούς στις ΗΠΑ, στο επικαιροποιημένο πρόγραμμα του 2018 της AAP συνιστάται 3η δόση MMR σε περίπτωση επιδημίας. Πρόσφατα διατίθεται στην Ελλάδα το MMRV (ProQuad®), επανακυκλοφόρησε το Repevax® (Tdap-IPV), ενώ ένα νέο εμβόλιο, DTaP-IPV-Hib-HepB (Vaxelis®), αναμένεται να κυκλοφορήσει το 2018. Η διαφορά του από αυτά που ήδη κυκλοφορούν είναι ότι περιέχει 5 αντιγόνα κοκκύτη και διαφορετική πρωτεΐνη σύζευξης για τον πολυσακχαρίτη του αιμόφιλου ινφλουέντζας τύπου b. Τέλος, τα εμβόλια γρίπης που περιέχουν 2 A και 2 B στελέχη (Vaxigrip-tetra® και Fluarix-tetra®) έλαβαν άδεια από τον ΕΜΕΑ για χρήση σε παιδιά 6-35 μηνών.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Εμβόλιο μηνιγγιτιδοκοκκού οροομάδας B, εμβόλιο ηπατίτιδας B, MMR, MMRV, εμβόλιο DTaP-IPV-Hib-HepB

Νεότερα από το χώρο των εμβολίων Εμβόλια μηνιγγιτιδοκοκκού οροομάδας B

Ο μηνιγγιτιδοκοκκός (*Neisseria meningitidis*) προκαλεί διεισδυτική μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο (MN) που έχει υψηλή θνητότητα (~5-10%), αλλά και σημαντικό ποσοστό επιπλοκών (~20%) σε αυτούς που τελικά επιζούν¹. Η χρήση του συζευγμένου εμβολίου για το μηνιγγιτιδοκοκκο ομάδας C στη βρεφική ηλικία και στη συνέχεια του 4δύναμου εμβολίου για τις οροομάδες μηνιγγιτιδοκοκκού A,

C, Y, W135 στην εφηβική ηλικία είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της νόσου στη χώρα μας.

Ο μηνιγγιτιδοκοκκός οροομάδας B αποτελεί το κύριο αίτιο μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου στις ευρωπαϊκές χώρες. Η επίπτωση της MN κατά την περίοδο 2004-2016 στην Ελλάδα για τις ηλικίες <5 ετών ήταν 5,26 κρούσματα/100.000 πληθυσμού, που αντιστοιχεί περίπου στον ευρωπαϊκό μέσο όρο επίπτωσης MN, και το 77,7% των περιπτώσεων οφειλόταν στην οροομάδα B². Κατά την περίοδο 2004-2016 καταγράφηκαν 56 θάνατοι από μη-

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Αθανάσιος Μίχος, E-mail: amichos@med.uoa.gr

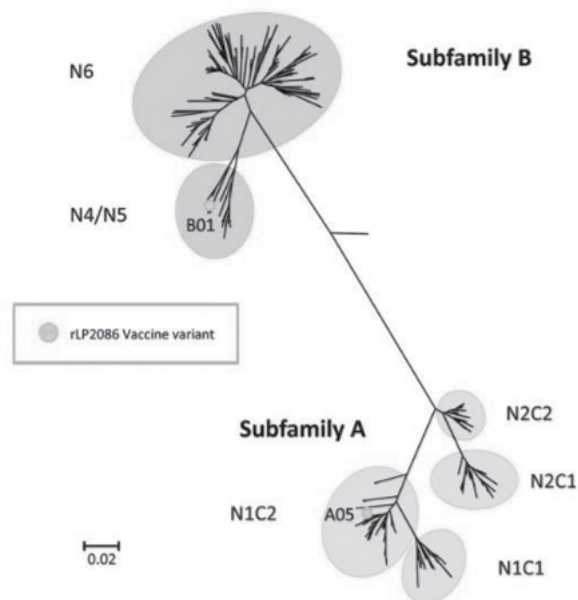
νιγγιτιδοκοκκική νόσο που αναλογεί σε θνητότητα 5,76% (στοιχεία ΚΕΕΛΠΝΟ).

Για την πρόληψη της MN από ορομάδα B διατίθεται ήδη το εμβόλιο Bexsero® που περιέχει 4 πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην προσκόλληση ή διείσδυση του βακτηρίου: fHbp (factor H binding protein) της υποοικογένειας B, NadA (neisserial adhesin A), NHBA (neisserial heparin-binding antigen) και κυστίδιο εξωτερικής μεμβράνης (porin A P1.4) από *Neisseria meningitidis* group B στέλεχος. Το εμβόλιο περιλαμβάνεται στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών της Μεγάλης Βρετανίας από τον Σεπτέμβριο 2015 για βρέφη από 2 μηνών σε τροποποιημένο δοσολογικό σχήμα (2 δόσεις τον 1ο χρόνο ζωής και μία δόση τον 2ο χρόνο ζωής). Τα πρώτα δημοσιευμένα αποτελέσματα του εμβολιασμού του 1ου έτους έδειξαν ότι με εμβολιαστική κάλυψη των βρεφών 92,9%, η αποτελεσματικότητα των 2 δόσεων του εμβολίου ήταν 82,9%³. Επιπλέον, διαπιστώθηκε μείωση των κρουσμάτων μηνιγγοδοκοκκικής μηνιγγίτιδας B σε σύγκριση με προηγούμενα έτη κατά 50%, ανεξαρτήτως δόσεων εμβολιασμού των βρεφών. Έως σήμερα έχουν εμβολιαστεί στο Ηνωμένο Βασίλειο περίπου ένα εκατομμύριο παιδιά και δεν υπήρξε αναφορά για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας του εμβολίου στο Ηνωμένο Βασίλειο, καθώς και τα ανοσολογικά ευρήματα πρόσφατης πολυκεντρικής μελέτης, που σύγκρινε την ανοσολογική απάντηση χορήγησης του Bexsero® σε σχήμα 3+1 έναντι 2+1 δόσεων στη βρεφική ηλικία, χωρίς να διαπιστωθούν σημαντικές διαφορές, συνηγορούν ότι ενδέχεται να τροποποιηθεί το εμβολιαστικό σχήμα της βρεφικής ηλικίας σε 2+1 δόσεις⁴.

Πρόσφατα κυκλοφόρησε στη χώρα μας το εμβόλιο Trumenba® για την πρόληψη της MN ορομάδας B (**Πίνακας 1**). Το εμβόλιο αυτό έχει λάβει άδεια από τον FDA και κυκλοφορεί στις ΗΠΑ από το 2014 για εμβολιασμό ατόμων 10-25 ετών⁵. Το εμβόλιο Trumenba® περιέχει δύο πρωτεΐνες fHbp (factor H binding protein - πρωτεΐνη δεσμευτική του παράγοντα H) που ανήκουν στις ανοσολογικά διακριτές υποοικογένειες A και B. Ο παράγοντας H είναι αρνητικός ρυθμιστής της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος και δέσμευσή του από το μηνιγγοδοκοκκο συνεπάγεται αποφυγή της θανάτωσης του βακτηρίου από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή^{6,7}.

Η fHbp απαντάται στην επιφάνεια του μηνιγγοδοκοκού και είναι απαραίτητη προκειμένου τα βακτήρια να



Εικόνα 1. Φυλογενετικό δένδρο της πρωτεΐνης μηνιγγοδοκοκού B, factor H binding protein (fHbp) που αναγνωρίζεται σε διαφορετικά στελέχη του βακτηρίου (από Zlotnick et al Human Vaccines and Immunotherapeutics 2015). Διακρίνονται 2 κύριες υποοικογένειες: η A (~30% των στελεχών) και η B (~70% των στελεχών). Τα δύο στελέχη rLP2086 είναι αυτά που περιέχονται στο εμβόλιο MenB-fHbp.

αποφύγουν τους ανοσολογικούς μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή⁸. Η fHbp βρίσκεται στα περισσότερα στελέχη μηνιγγοδοκοκού B που κυκλοφορούν στην Ευρώπη (>96%) και διαχωρίζεται γονοτυπικά στην υποοικογένεια A (~30%) ή στην υποοικογένεια B (~70%) (**Εικόνα 1**)⁷. Μεταξύ στελεχών της ίδιας υποοικογένειας υπάρχει γενετική ομολογία ~84%, αλλά μεταξύ των οικογενειών A και B η ομολογία είναι 60-75%^{9,10}. Ανάλογα με τη χώρα και την ηλικιακή ομάδα υπάρχουν διαφορές στο ποσοστό της κάθε υποοικογένειας της fHbp (**Εικόνα 2**)¹⁰. Στο εμβόλιο περιέχονται οι λιπιδιωμένες μορφές των πρωτεϊνών γιατί είναι περισσότερο ανοσογόνες⁶. Το εμβόλιο διεγείρει την παραγωγή βακτηριοκτόνων αντισωμάτων τα οποία αναγνωρίζουν την fHbp που εκφράζεται από τους μηνιγγοδοκοκκούς.

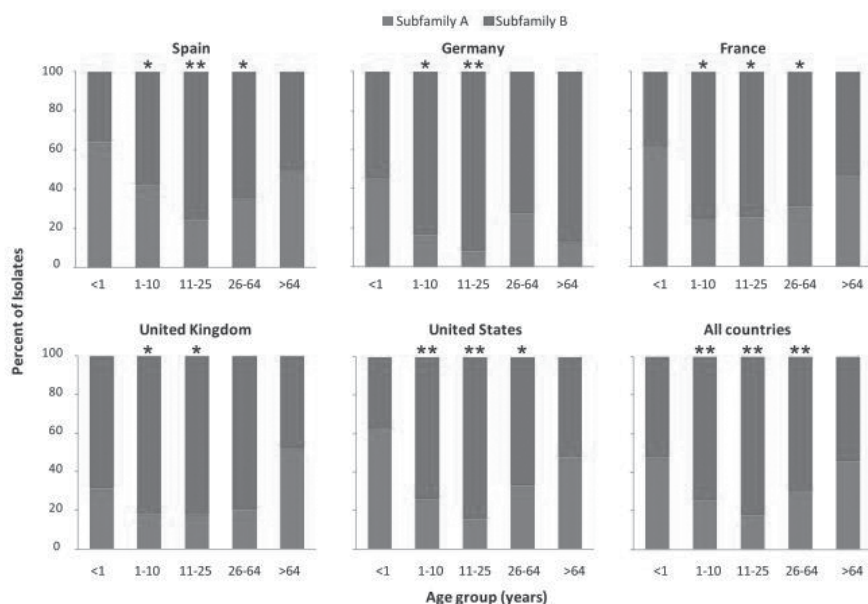
Προκειμένου να συσχετισθεί το επίπεδο της έκφρασης της fHbp στην επιφάνεια του βακτηρίου με τη θανάτωση μηνιγγοδοκοκκικών στελεχών ορομάδας B αναπτύχθηκε η ανοσολογική δοκιμασία προσδιορισμού της έκ-

Πίνακας 1. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΙΑΘΕΣΙΜΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΝΟΣΟΥ ΑΠΟ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΟ ΟΡΟΟΜΑΔΑΣ Β

Χαρακτηριστικό	Είδος εμβολίου	
	4CMen B	MenB-FHbp
Εμπορικό όνομα	Bexsero™	Trumenba™
Αριθμός πρωτεϊνών	4	2
Όνομα πρωτεϊνών	• factor H binding protein υποοικογένειας B50 µg • NadA (neisserial adhesin A) 50 µg • NHBA (neisserial heparin-binding antigen) 50 µg • Κυστίδιο εξωτερικής μεμβράνης (porinA P1.4) από <i>Neisseria meningitidis</i> group B strain NZ98/254 25 µg	• factor H binding protein, υποοικογένεια A 60 µg • factor H binding protein, υποοικογένεια B 60 µg
Είδος πρωτεΐνης	Φυσική μορφή	Λιπιδιωμένη μορφή
Μέθοδος παραγωγής	Οι πρωτεΐνες παράγονται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα <i>E.coli</i> και προσροφώνται σε φωσφορικό αργίλιο (0,5 mg αργιλίου ανά δόση)	Οι πρωτεΐνες παράγονται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα <i>E.coli</i> και προσροφώνται σε φωσφορικό αργίλιο (0,25 mg αργιλίου ανά δόση)
Ενδείξεις σύμφωνα με την ηλικία	Άτομα ≥6 εβδομάδων	Άτομα >10 ετών
Δοσολογικό σχήμα	• 2-6 μηνών: 3 δόσεις με μεσοδιάστημα ≥1 μήνα και επαναληπτική 12-15 μηνών • 6-12 μηνών: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα ≥2 μήνες και επαναληπτική στο 2ο έτος (≥2 μήνες από αρχικό εμβολιασμό) • 12-24 μηνών: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα ≥2 μήνες και επαναληπτική δόση 12-23 μήνες μετά τον αρχικό εμβολιασμό • >24 μηνών-11 ετών: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα ≥2 μήνες • >11 ετών: 2 δόσεις με μεσοδιάστημα ≥1 μήνα	• 2 δόσεις: 0 και 6 μήνες • Σε ομάδες υψηλού κινδύνου 3 δόσεις: 0, 1-2 και 6 μήνες (3η δόση με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 μήνες από τη 2η δόση)

φρασης μηνιγγιτιδοκοκκικού αντιγόνου στην επιφάνεια του ορού (Meningococcal Antigen Surface Expression, MEASURE) που προσδιορίζει τη βακτηριοκτόνο δράση του ορού με προσθήκη ανθρώπινου συμπληρώματος¹¹. Μελέτη περισσότερων από 2.150 διαφορετικών απομονωθέντων διεισδυτικών μηνιγγιτιδοκοκκικών στελεχών

οροομάδας Β, που συλλέχθηκαν τα έτη 2000-2014 σε 7 ευρωπαϊκές χώρες, στις ΗΠΑ και τον Καναδά, έδειξε ότι >91% όλων των στελεχών της μηνιγγιτιδοκοκκικής οροομάδας Β εξέφραζαν ικανοποιητικά επίπεδα fHbp, ώστε να είναι ευαίσθητα στη βακτηριοκτόνο θανάτωση από επαγόμενα μέσω εμβολίου αντισώματα¹¹.



Εικόνα 2. Κατανομή υποοικογενειών Α και Β της πρωτεΐνης fHbp του μηνιγγιτιδοκόκκου Β σε διαφορετικές χώρες και ηλικιακές ομάδες. Η κατανομή διαφέρει ανάλογα με τη χώρα και την ηλικιακή ομάδα (από Hoiseth et al, PIDJ2013;32:1096-101).

Η αποτελεσματικότητα του Trumenba® δεν έχει αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές, αφού η MN είναι σπάνια, παρά μόνο με την επαγωγή βακτηριοκτόνων αντισωμάτων στον ορό σε κλινικές μελέτες που περιελάμβαναν περίπου 15.000 άτομα 10-25 ετών⁵. Η βακτηριοκτόνος δράση των αντισωμάτων στον ορό μετά τον εμβολιασμό ελέγχθηκε έναντι 14 ομόλογων και ετερόλογων μηνιγγιτιδοκοκκικών στελεχών οροομάδας Β τα οποία εκφράζουν παραλλαγές της fHbp που αντιπροσωπεύουν τις 2 υποοικογένειες (Α και Β)^{11,12}.

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν προέκυψαν σοβαρά θέματα ασφάλειας και οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούσαν τοπικές αντιδράσεις (πόνος, ερυθρότητα, οίδημα) και πυρετό (4,4-17,4%)⁵. Το εμβόλιο Trumenba® έχει χρησιμοποιηθεί σε επιδημίες σε κολέγια στις ΗΠΑ συγχρόνως με το εμβόλιο Bexsero®, ενώ στην επιδημία στο Πανεπιστήμιο του New Jersey προτιμήθηκε γιατί τα στελέχη που ταυτοποιήθηκαν περιείχαν fHbp με μεγαλύτερη γενετική συγγένεια με τα συστατικά του εμβολίου^{13,14}.

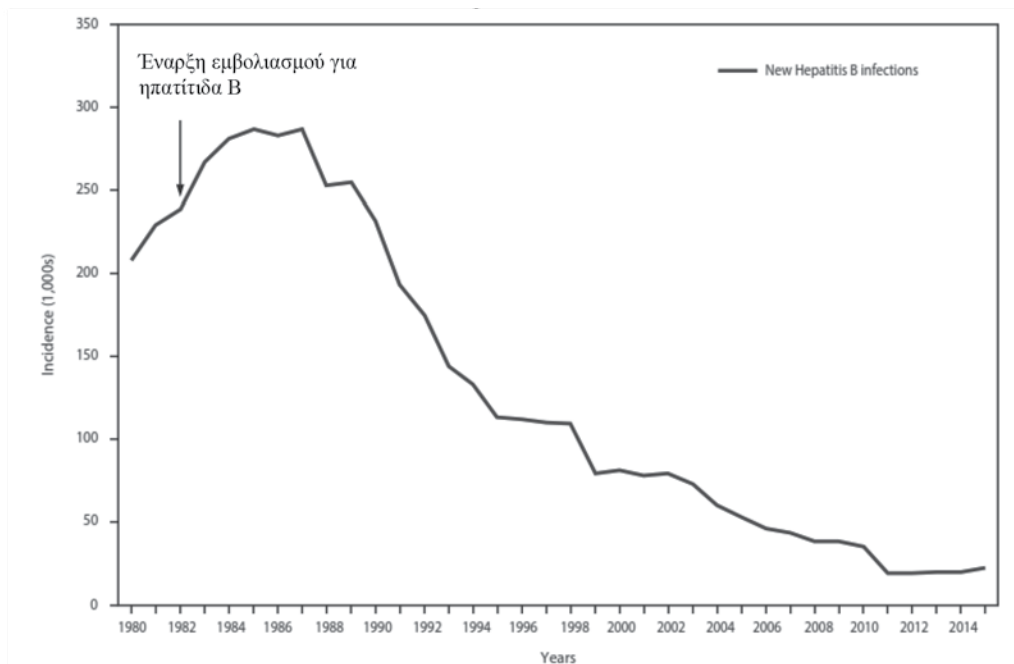
Το εμβόλιο Trumenba® έχει άδεια χορήγησης για άτομα >10 ετών σε σχήμα 2 δόσεων (0 και 6 μήνες), ενώ σε άτομα υψηλού κινδύνου ή σε καταστάσεις επιδημίας μπορεί να χορηγηθεί σε 3 δόσεις (0,1-2 και 6 μήνες). Μπορεί

να συγχωρηθεί με τα άλλα εμβόλια που χορηγούνται στους εφήβους (Tdap, Men A, C, Y, W135, HPV), σε διαφορετικά όμως σημεία χορήγησης⁵.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μελέτης φάσης 2 όπου χορηγήθηκε σε άτομα 10-25 ετών πολυδύναμο συνδυαστικό εμβόλιο για μηνιγγιτιδοκόκκο Α, Β, C, Y, W135 ως επαναληπτική δόση 2 χρόνια μετά τον αρχικό εμβολιασμό με εμβόλιο Α, Β, C, Y, W135 ή με μεμονωμένα 4CMenB (Bexsero®) ή Α, C, Y, W135-CRM χωρίς σημαντικές ανοσολογικές διαφορές μεταξύ των εμβολίων για τα αντίστοιχα στελέχη¹⁵. Το συνδυαστικό αυτό εμβόλιο μηνιγγιτιδοκόκκου εφόσον αξιολογηθεί περαιτέρω θα διευκολύνει σημαντικά το εμβολιαστικό πρόγραμμα και τη συμμόρφωση για τον εμβολιασμό.

Εμβόλιο ηπατίτιδας Β - επικαιροποιημένες οδηγίες

Η ηπατίτιδα Β αποτελεί ένα από τα κύρια αίτια χρόνιας και σοβαρής ηπατικής νόσου καθώς και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Σε χώρες όπου εφαρμόστηκε συστηματικός εμβολιασμός για πρόληψη ηπατίτιδας Β στη βρεφική ηλικία καταγράφηκε σημαντική μείωση της επίπτωσης της νόσου¹⁶ (**Εικόνα 3**). Επιπλέον, οι νέες αντι-ιικές θεραπείες για την ηπατίτιδα C, που αποτελούν το άλλο συχνό αίτιο λοιμώδους ηπατίτιδας, δίνουν ελπίδες για την αντι-



Εικόνα 3. Επίπτωση της ηπατίτιδας Β στις ΗΠΑ πριν και μετά την έναρξη του εμβολιασμού (MMWR, Vol. 67 No1 Jan 2018).

μετώπιση των χρόνιων φορέων ηπατίτιδας C και τον περιορισμό μετάδοσής της¹⁷. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) έχει θέσει στόχο την ουσιαστική μείωση της λοιμώδους ηπατίτιδας έως το έτος 2030¹⁸.

Στις ΗΠΑ πρόσφατα επικαιροποιήθηκαν οι οδηγίες που αφορούν τον εμβολιασμό και την πρόληψη της ηπατίτιδας Β¹⁶. Οι επικαιροποιημένες οδηγίες διαφοροποιούνται κυρίως στα εξής σημεία: α) Σύσταση για έλεγχο των εγκύων που είναι HBsAg(+) με HBV DNA και χορήγηση θεραπείας με τενοφοβίρη σε εγκύους με υψηλό ιικό φορτίο για ηπατίτιδα Β, β) σύσταση για έλεγχο και αντιμετώπιση νεογνών από μητέρες που δεν έχει γίνει έλεγχος στην εγκυμοσύνη για ηπατίτιδα Β ή που εγκαταλείπονται ή υιοθετούνται μετά τη γέννηση, γ) χορήγηση μίας μόνο δόσης εμβολίου ηπατίτιδας Β και έλεγχος εκ νέου αντισωμάτων σε βρέφη ή μεγαλύτερα άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όταν δεν υπάρχει αντισωματική ανταπόκριση στο αρχικό σχήμα 3 δόσεων εμβολίου ηπατίτιδας Β. Πιο αναλυτικά οι συστάσεις διαμορφώνονται ως εξής:

Πρόληψη περιγεννητικής μετάδοσης

1. Έλεγχος στην εγκυμοσύνη όλων των μητέρων για

HBsAg. Σε μητέρες που είναι HBsAg(+) συνιστάται να γίνεται έλεγχος με HBV DNA και όταν το ιικό DNA είναι >200,000 IU/mL να χορηγείται αντι-ιική θεραπεία με τενοφοβίρη στην εγκυμοσύνη ώστε να μειωθεί η πιθανότητα μετάδοσης στο νεογνό¹⁹. Η θεραπεία διακόπτεται στη μητέρα μεταξύ 0-3 μήνες μετά τον τοκετό.

2. Στα νεογνά που οι μητέρες τους είναι HBsAg(+), να χορηγείται προφύλαξη με εμβόλιο ηπατίτιδας Β και ειδική ανοσοσφαιρίνη HBIG εντός 12 ωρών από τη γέννηση. Ο εμβολιασμός συνεχίζεται συνολικά με 3 δόσεις εμβολίου και η τελευταία δόση δεν θα πρέπει να χορηγείται πριν από τις 24 εβδομάδες (6 μήνες).

3. Στα νεογνά που οι μητέρες τους είναι HBsAg(+), με Β.Σ. <2,000 grams, η δόση του εμβολίου στη γέννηση δεν μετράει στο συνολικό αριθμό δόσεων γιατί τα νεογνά αυτά έχουν μειωμένη ανοσολογική ανταπόκριση. Απαιτείται χορήγηση 3 επιπλέον δόσεων (συνολικά 4 δόσεις) ξεκινώντας από την ηλικία του 1 μηνός. Η τελική δόση δεν πρέπει να χορηγείται πριν από τις 24 εβδομάδες (6 μήνες).

4. Έλεγχος αντισωματικής απάντησης στο εμβόλιο ηπατίτιδας Β απαιτείται στα βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες HBsAg(+) ή από μητέρες που η ορολογική τους κατάσταση για ηπατίτιδα Β παραμένει άγνωστη (π.χ. βρέ-

φη που εγκαταλείφθηκαν ή υιοθετήθηκαν αμέσως μετά τη γέννηση). Ορολογικός έλεγχος για anti-HBs και HBsAg πρέπει να γίνεται μετά την ολοκλήρωση του εμβολιασμού για ηπατίτιδα Β σε ηλικία 9–12 μηνών. Προστατευτικός τίτλος θεωρείται όταν anti-HBs (≥ 10 mIU/mL). Έλεγχος δεν πρέπει να γίνεται πριν από τους 9 μήνες ώστε να μη γίνεται ανίχνευση αντισωμάτων anti-HBs που χορηγήθηκαν μέσω HBIG και να μπορεί να ανιχνευθεί όψιμη HBV λοίμωξη. Έλεγχος με anti-HBc δεν συνιστάται, γιατί μπορεί να έχουν περάσει στο βρέφος αντισώματα από τη μητέρα που είναι HBsAg(+) και να διατηρούνται έως και 24 μήνες μετά τη γέννηση.

5. Βρέφη που είναι HBsAg(-) και μετά από εμβολιασμό έχουν επίπεδο αντισωμάτων anti-HBs ≥ 10 mIU/mL θεωρούνται προστατευμένα και δεν χρειάζονται περαιτέρω αντιμετώπιση. Σε βρέφη που είναι HBsAg(-) με επίπεδο αντισωμάτων anti-HBs < 10 mIU/mL, θα πρέπει να τους χορηγείται μία επιπλέον δόση εμβολίου ηπατίτιδας Β και να επανελέγχεται ο τίτλος αντισωμάτων 1–2 μήνες αργότερα. Εάν ο τίτλος αντισωμάτων anti-HBs παραμένει < 10 mIU/mL, συνιστάται να χορηγηθούν 2 επιπλέον δόσεις και να γίνει πάλι ορολογικός έλεγχος 1–2 μήνες μετά την τελευταία δόση.

6. Βρέφη που μετά από 2 σειρές εμβολιασμού (συνολικά 6 δόσεις) δεν ανεβάζουν επίπεδο αντισωμάτων anti-HBs ≥ 10 mIU/mL δεν φαίνεται να ωφελούνται από επιπλέον δόσεις του εμβολίου.

7. Βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες HBsAg(+) και έλαβαν προφύλαξη στη γέννηση με εμβόλιο ηπατίτιδας Β και ειδική ανοσοσφαιρίνη HBIG μπορούν να θηλάσουν.

8. Σε βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που δεν έχει γίνει έλεγχος για ηπατίτιδα Β στην εγκυμοσύνη:

- Εάν Β.Σ. $> 2,000$ gr θα χορηγηθεί αρχικά μόνο το εμβόλιο ηπατίτιδας Β και θα γίνει άμεσος έλεγχος της μητέρας για HBsAg. Σε περίπτωση που η μητέρα είναι HBsAg(+), θα πρέπει να χορηγηθεί και HBIG το αργότερο εντός 7 ημερών από τη γέννηση.

- Εάν Β.Σ. $< 2,000$ gr και δεν μπορεί να γίνει έλεγχος στη μητέρα εντός 12 ωρών, συνιστάται να χορηγηθεί και εμβόλιο και HBIG.

Εμβολιασμός σε άλλες ηλικιακές ομάδες

9. Μετά από εμβολιασμό για ηπατίτιδα Β σε οποιαδήποτε ηλικία δεν συνιστάται μέτρηση αντισωματικής απάντησης με προσδιορισμό anti-HBs παρά μόνο στις εξής περιπτώσεις:

- Βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες με αντιγόνο HBsAg(+) ή που η ορολογική τους κατάσταση παραμένει άγνωστη (π.χ. βρέφη που εγκαταλείφθηκαν μετά τη γέννησή τους).

- Ιατροί και νοσηλευτές ή προσωπικό που εργάζεται σε νοσοκομεία, ιδρύματα.

- Ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή αιμοδιάλυση (π.χ. περιτοναϊκή κάθαρση).

- Άτομα HIV(+).

- Άτομα σε ανοσοκαταστολή (π.χ. μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, άτομα που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα).

- Σύντροφοι ατόμων που είναι HBsAg(+).

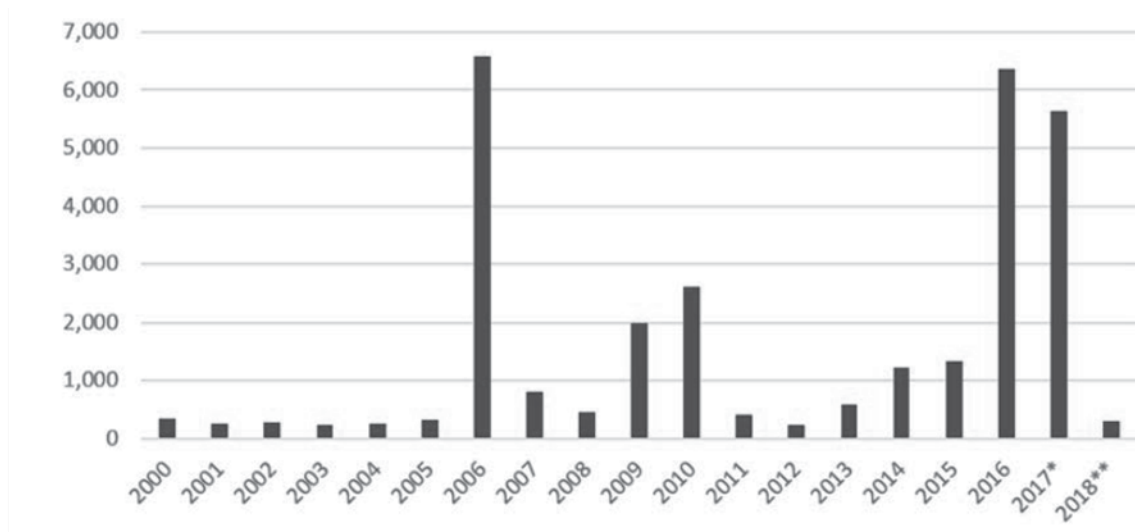
Σε περίπτωση που η μέτρηση αντισωμάτων σε αυτές τις κατηγορίες πληθυσμού δείξει επίπεδο anti-HBs < 10 mIU/mL, θα πρέπει να τους χορηγείται μία επιπλέον δόση εμβολίου ηπατίτιδας Β και να επανελέγχεται ο τίτλος αντισωμάτων 1–2 μήνες αργότερα. Εάν ο τίτλος αντισωμάτων anti-HBs παραμένει < 10 mIU/mL, συνιστάται να χορηγηθούν 2 επιπλέον δόσεις και να γίνει πάλι ορολογικός έλεγχος 1–2 μήνες μετά την τελευταία δόση. Εναλλακτικά, σε ανεύρεση μη προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων, μπορεί να γίνει εξ αρχής χορήγηση 3 δόσεων και μετά να γίνει επανέλεγχος για τίτλο αντισωμάτων anti-HBs μετά από 1–2 μήνες.

10. Για οποιαδήποτε ηλικία, όταν ο εμβολιασμός για ηπατίτιδα Β διακόπτεται, δεν απαιτείται επανέναρξη του εμβολιασμού. Εάν σταμάτησε μετά την 1η δόση, θα πρέπει να χορηγείται η 2η δόση το ταχύτερο δυνατόν και η 3η δόση να χορηγείται με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 8 εβδομάδων. Εάν μόνο η 3η δόση καθυστέρησε, πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατόν.

11. Το ελάχιστο μεσοδιάστημα μεταξύ 1ης-2ης δόσης είναι 4 εβδομάδες, μεταξύ 2ης-3ης δόσης 8 εβδομάδες και 1ης-3ης δόσης 16 εβδομάδες. Εάν το εμβόλιο χορηγηθεί ≤ 4 μέρες πριν από το ελάχιστο μεσοδιάστημα, η δόση θεωρείται έγκυρη. Στα βρέφη ο μικρότερος χρόνος χορήγησης της 3ης δόσης πρέπει να είναι οι 24 εβδομάδες. Εάν σε κάποια δόση δεν τηρήθηκαν οι παραπάνω οδηγίες, η δόση δεν θεωρείται έγκυρη και επαναλαμβάνεται.

Εμβολιασμός για παρωτίτιδα σε περιόδους επιδημίας

Η παρωτίτιδα είναι οξεία ιογενής νόσος που εκδηλώνεται με διόγκωση της παρωτίδας, αλλά περίπου σε 20% των ατόμων μπορεί να διαδράμει υποκλινικά. Παρότι είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη νόσος, μπορεί να παρου-



Εικόνα 4. Ετήσια επίπτωση περιπτώσεων παρωτίτιδας στις ΗΠΑ (2000-3/2018) (από <https://www.cdc.gov/mumps/outbreaks.html>).

σιάζει επιπλοκές, όπως ορχίτιδα (12%–66%), άσηπτη μηνιγγίτιδα (0,2%–10%) ή εγκεφαλίτιδα (0,02%–0,3%), που μπορεί να εμφανιστούν σπάνια ακόμη και σε εμβολιασμένα άτομα (3%–11%, <1%, και <0,3%, αντίστοιχα)²⁰.

Η εφαρμογή του εμβολίου για την παρωτίτιδα ως συστατικό του εμβολίου MMR είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των περιστατικών παρωτίτιδας σε χώρες που εφαρμόζουν συστηματικό εμβολιασμό. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου MMR για την παρωτίτιδα έχει υπολογιστεί μετά την 1η δόση 78% (49-92%) και μετά τη 2η δόση 88% (66-95%), ποσοστά που είναι χαμηλότερα σε σύγκριση με την ιλαρά και την ερυθρά που περιλαμβάνονται στο MMR^{20,21}. Επίσης, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου μειώνεται μετά από πάροδο αρκετών ετών και πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι έφηβοι που είχαν εμβολιαστεί >13 έτη με 2 δόσεις του εμβολίου παρωτίτιδας είχαν τουλάχιστον 9 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν σε σύγκριση με αυτούς που είχαν λάβει το εμβόλιο εντός 2 ετών από την επιδημία^{22,23}.

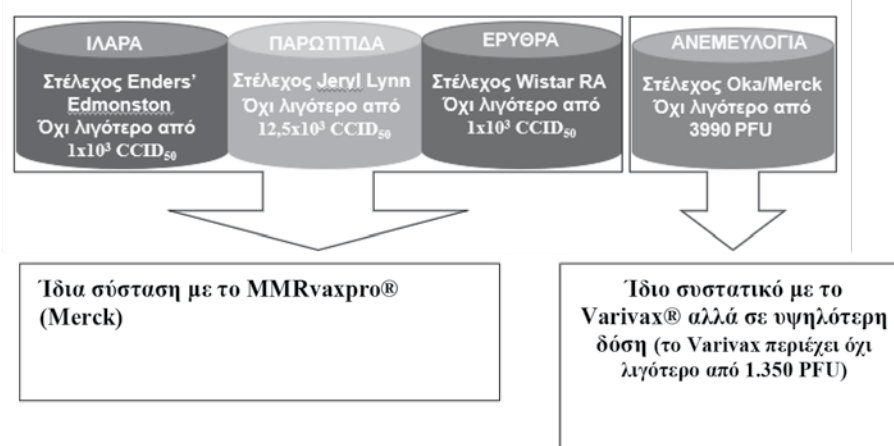
Μετά το 2015 στις ΗΠΑ καταγράφηκαν αρκετές επιδημίες παρωτίτιδας σε πληθυσμούς εφήβων που έχουν λάβει ήδη 2 δόσεις του εμβολίου MMR (**Εικόνα 4**)²⁴. Σε εμβολιασμένους πληθυσμούς η διάγνωση της παρωτίτιδας μπορεί εργαστηριακά να διαφύγει, καθώς θετικά IgM αντισώματα ανιχνεύονται μόνο σε 5% των ασθενών και απαιτείται χρήση RT-PCR για παρωτίτιδα ώστε να επιβεβαιωθεί η διάγνωση²⁴.

Σε κάποιες από αυτές τις τοπικές επιδημίες συστήθηκε 3η δόση του εμβολίου MMR και βοήθησε στον περιορισμό της έκτασης της επιδημίας²³. Η 3η δόση του MMR έγινε σε περίπου 15.000 άτομα, ήταν καλά ανεκτή και δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε παιδιά, περίπου 6-7%, αναφέρθηκαν ήπια συμπτώματα όπως λεμφαδενοπάθεια, διάρροια, κεφαλαλγία και αρθραλγία που υποχώρησαν μετά από 1-3 μέρες²⁰.

Με βάση τα παραπάνω, στο αναθεωρημένο χρονοδιάγραμμα εμβολιασμού 2018 στις ΗΠΑ υπάρχει σύσταση για χορήγηση 3ης δόσης εμβολίου MMR σε πληθυσμούς που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για νόσηση όταν υπάρχει επιδημία παρωτίτιδας στην κοινότητα²⁰.

Εμβόλιο ιλαράς - παρωτίτιδας - ερυθράς - ανεμευλογιάς (MMR-V)

Ένα συνδυαστικό εμβόλιο για ιλαρά - ερυθρά - παρωτίτιδα - ανεμευλογιά (MMR-V) κυκλοφόρησε στην Ελλάδα (ProQuad®). Το εμβόλιο αυτό έχει λάβει άδεια από τον FDA και κυκλοφορεί στις ΗΠΑ από το 2005²⁵. Η σύσταση του εμβολίου φαίνεται στην **Εικόνα 5**. Το εμβόλιο ProQuad® μετά την 1η δόση κάνει σε υψηλότερο ποσοστό πυρετό από ό,τι η ξεχωριστή χορήγηση των εμβολίων MMR και Varicella (21,5% έναντι 14,9%), με αποτέλεσμα να συσχετίζεται πιο συχνά με πυρετικούς σπασμούς. Για αυτόν το λόγο συνιστάται από την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής να χορηγείται η 1η δόση ξεχωριστά με MMR και



Εικόνα 5. Σύσταση εμβολίου ιλαράς - ερυθράς - παρωτίτιδας - ανεμευλογιάς (MMR-V) ProQuad®.

Varicella και να χρησιμοποιείται η 2η δόση με συνδυαστικό εμβόλιο MMRV²⁶.

Εμβολιασμός με πολυδύναμα εμβόλια: διφθερίδας - τετάνου - κοκκύτη - πολιομυελίτιδας - αιμόφιλου ινφλουέντζας τύπου b, ηπατίτιδας B (DTaP-IPV-Hib-HepB)

Ο εμβολιασμός με πολυδύναμα εμβόλια για DTaP-IPV-Hib-HepB βοηθάει σημαντικά στη συμμόρφωση στο εμβολιαστικό πρόγραμμα και μειώνει τον αριθμό των ενέσεων που απαιτούνται για να ολοκληρωθεί ο απαιτούμενος αριθμός δόσεων. Αυτός είναι και ο λόγος που ο WHO συνιστά την προτίμησή τους έναντι των μεμονωμένων χορηγήσεων εμβολίων που υπάρχουν²⁷. Τα τελευταία χρόνια υπήρξε μερική έλλειψη πολυδύναμων εμβολίων λόγω ανεπαρκούς παραγωγής των αντιγόνων του κοκκύτη. Σταδιακά όμως αποκαθίσταται η παραγωγή και γίνονται πάλι διαθέσιμα εκτός από τα 6πλα (DTaP-IPV-Hib-HepB) και τα 5δύναμα (DTaP-IPV-Hib) ή τα 4δύναμα (DTaP-IPV) που χρησιμεύουν για τις επαναληπτικές δόσεις μετά το 1ο έτος ζωής.

Ένα νέο 6δύναμο εμβόλιο, DTaP-IPV-Hib-HepB (Vaxelis®), αναμένεται να κυκλοφορήσει στη χώρα μας στο άμεσο μέλλον. Το Vaxelis® είναι ήδη εγκεκριμένο στην Ευρώπη και κυκλοφορεί προς το παρόν σε λίγες ευρωπαϊκές χώρες (Γερμανία, Ιταλία, Βέλγιο, Σλοβενία). Σταδιακά θα κυκλοφορήσει στην υπόλοιπη Ευρώπη και στην Ελλάδα, ενώ είναι το πρώτο 6δύναμο εμβόλιο που αξιολογείται από τον FDA για να πάρει έγκριση στις ΗΠΑ.

Η σύγκριση της σύστασης των πολυδύναμων εμβολίων

που ήδη κυκλοφορούν με το Vaxelis® φαίνεται στον **Πίνακα 2**. Οι βασικές διαφορές στη σύσταση του εμβολίου Vaxelis® είναι ότι περιέχει 5 διαφορετικά αντιγόνα κοκκύτη, έναντι 2-3 αντιγόνων των άλλων εμβολίων, και ότι ο πολυσακχαρίτης του Hib γίνεται σύζευξη με την πρωτεΐνη του εξωτερικού συμπλέγματος της μεμβράνης του μηνιγγιτιδοκόκκου (outer membrane protein complex - OMPC). Το εμβόλιο Vaxelis® συγκρίθηκε σε κλινικές μελέτες με τα ήδη υπάρχοντα πολυδύναμα εμβόλια και έδειξε ότι είναι ανοσογόνο με κριτήρια μη κατωτερότητας και με αποδεκτό προφίλ ασφαλείας παρόμοιο με των άλλων εμβολίων. Το εμβόλιο Vaxelis® κυκλοφορεί σε υγρή μορφή έτοιμο προς χρήση χωρίς να απαιτείται ανασύσταση και μπορεί να συγχρηνηθεί με άλλα εμβόλια της παιδικής ηλικίας²⁸.

Σχετικά με το εμβόλιο Tdap-IPV που προορίζεται για τον επαναληπτικό εμβολιασμό εφήβων, εγκύων και ενηλίκων, το εμβόλιο Repevax® ξεκίνησε να επανακυκλοφορεί στην Ελλάδα, ενώ σταδιακά αναμένεται να αποκατασταθεί και η κυκλοφορία του Boostrix® (Tdap) και του Boostrix-Polio® (Tdap-IPV). Η σύγκριση της σύστασης του εμβολίου Repevax® με τα εμβόλια της παιδικής ηλικίας φαίνεται στον **Πίνακα 2**.

Εμβόλια γρίπης

Παρότι η περίοδος γρίπης 2017-2018 εξελίσσεται ήπια σε σύγκριση με προηγούμενες χρονιές (έως τη χρονική στιγμή που γραφόταν το κείμενο), το επικρατούν στέλεχος γρίπης είναι το B (76%) έναντι του A (24%)²⁹.

Πίνακας 2. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΣΥΣΤΑΣΗΣ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΓΙΑ ΔΙΦΘΕΡΙΤΙΔΑ - ΤΕΤΑΝΟ - ΚΟΚΚΥΤΗ - ΠΟΛΙΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ - ΑΙΜΟΦΙΛΟ ΙΝΦΛΟΥΕΝΤΖΑΣ ΤΥΠΟΥ Β ΚΑΙ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β (DTaP-IPV-HIB-HEPB) (ΜΕ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟ SYEDY.Y. REDDRUGS 2017;19:69-80) ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΟ REPEVAX® (TDaP) ΠΟΥ ΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ ΓΙΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΕΝΗΛΙΚΩΝ.

	Vaxelis®	Infanrix hexa®	Infanrix-IPV-Hib®	Hexyon®	Pentavac™	Repevax®
D (IU)	≥ 20	≥ 30	≥ 30	≥ 20	≥ 30	2
T (IU)	≥ 40	≥ 40	≥ 40	≥ 40	≥ 40	20
PT (μg)	20	25	25	25	25	2,5
FHA (μg)	20	25	25	25	25	5
PRN (μg)	3	8	8	-	-	3
FIM2/3	5	-	-	-	-	5
Polio 1 (D-antigen unit)	40	40	40	40	40	40
Polio 2 (D-antigen unit)	8	8	8	8	8	8
Polio 3 (D-antigen unit)	32	32	32	32	32	32
Hib (μg)	3 (RPR-OMPC)	10 (RPR-T)	10 (RPR-T)	12 (RPR-T)	10 (RPR-T)	-
Hep B (μg)	10	10		10		-
Al3+ (mg)	0,32	0,82	0,5	0,6	0,3	0,3

Η σύσταση των εμβολίων γρίπης για την περίοδο 2018-2019 για το βόρειο ημισφαίριο, όπως ανακοινώθηκε από τον WHO³⁰, είναι η εξής:

- A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-like virus;
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus;
- B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage); and
- B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Yamagata/16/88 lineage).

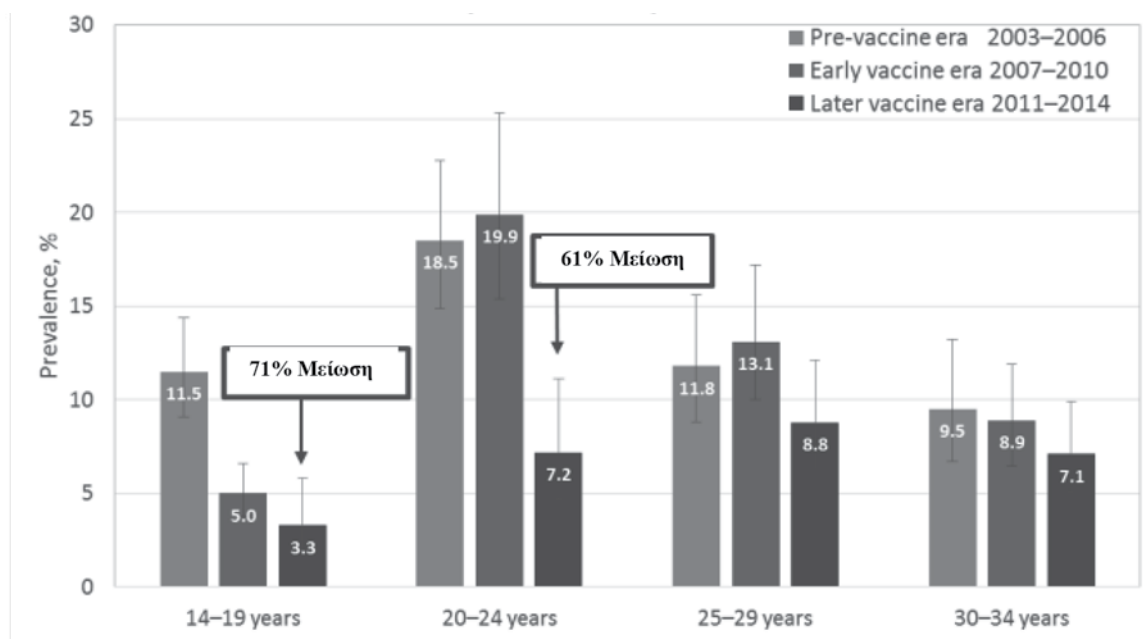
Οι αλλαγές σε σύγκριση με τα εμβόλια της τρέχουσας περιόδου είναι η αντικατάσταση των στελεχών που αφορούν τον τύπο γρίπης B/Victoria και τον τύπο A (H3N2).

Για την προσεχή περίοδο γρίπης 2018-2019 έλαβαν άδεια από τον ΕΜΕΑ τα 4δύναμα εμβόλια Vaxigrip-tetra®

και Fluarix-tetra® για χρήση σε παιδιά 6 μηνών-35 μηνών. Το εμβόλιο αυτά περιέχουν 2 Α και 2 Β στελέχη γρίπης και θα προσφέρουν καλύτερη προστασία για τα στελέχη τύπου Β.

Εμβόλια για τους ιούς των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)

Οι ιοί των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) προκαλούν την πιο συχνή σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη παρότι υπάρχουν και μη σεξουαλικές οδοί μετάδοσης τους. Η εμμένουσα λοίμωξη με ιούς HPV υψηλού κινδύνου σχετίζεται με το σύνολο των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου τη μήτρας, καθώς με το 90% των καρκίνου του ορθού, το 70% του κόλπου, το 40% των χηλίων του αιδοίου,



Εικόνα 6. Σύγκριση επιπολασμού ιών HPV (6,11,16,18) στις ΗΠΑ προ εμβολιασμού με 4δύναμο εμβόλιο HPV (2003-2006) έναντι αρχικής περιόδου εμβολιασμού (2007-2010) έναντι επόμενης περιόδου (2011-2014) (με τροποποίηση από Oliver et al., JID; 216: 594-603).

Πίνακας 3. ΕΤΗΣΙΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΘΑΝΑΤΩΝ ΑΠΟ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΜΕ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ ΣΤΙΣ ΗΠΑ. ΟΙ ΙΟΙ HPV ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΤΗ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΘΑΝΑΤΟΥΣ (ΣΤΟΙΧΕΙΑ CDC ΓΙΑ 2000-2014, ΑΠΟ NICCOLAILM, ETAL. PEDIATRICS 2016)

Νόσημα	Ασθενείς /έτος	Θάνατοι /έτος
Μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος	1.146	115-172
Τέτανος	29	4
Διφθερίτιδα	<2	<1
Κοκκύτης	20.046	19
HPV	26.000 (νεοπλασίες) 360.000 (γεννητικά κονδυλώματα)	6.210 (νεοπλασίες)

το 65% του πέους και περίπου το 70% των περιστατικών καρκίνου του στοματοφάρυγγα³¹.

Τα εμβόλια για HPV διατίθενται από το 2006 και συμπληρώνουν φέτος 12 χρόνια κυκλοφορίας. Από τα εμβόλια που αφορούν την εφηβική ηλικία για λοιμώξεις που προλαμβάνονται με εμβολιασμό (μηνιγγιτιδοκόκου, Tdap, HPV), τα εμβόλια HPV μπορούν να προλάβουν σημαντικά περισσότερες περιπτώσεις νόσησης και θανάτων (**Πίνακας 3**)³².

Αρχικά είχαν κυκλοφορήσει το διδύναμο εμβόλιο για τους ογκογόνους ιούς HPV 16/18 (Cervarix®) και το 4δύναμο εμβόλιο για τους ιούς HPV 6/11/16/18 vaccine (Gardasil®), που από 2017 αντικαταστάθηκε από το Gardasil 9®. Το εμβόλιο αυτό αποτελεί εξέλιξη του 4δύναμου εμβολίου που κυκλοφορούσε και υπολογίζεται ότι θα παρέχει ίδια κάλυψη για τους ιούς HPV 6 και 11, που προκαλούν περίπου το 90% των γεννητικών κονδυλωμάτων, αυξάνοντας όμως τη δυνατότητα πρόληψης νόσου από ιούς που προκαλούν κακοήθειες της περιγεννητικής περιοχής. Έτσι οι τύποι HPV 16/18/31/33/45/52/58, που καλύπτει το 9δύναμο εμβόλιο, υπολογίζεται ότι προκαλούν περίπου το 90% των διεισδυτικών νεοπλασμάτων της περιγεννητικής περιοχής.

Νεότερα δημοσιευμένα στοιχεία δείχνουν ότι σε γυναίκες που εμβολιάστηκαν πριν από 12 χρόνια με HPV4, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου για προκαρκινωμάτωδες βλάβες του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου και του κόλπου για τους ιούς του εμβολίου παραμένει 100%³³. Ακόμη στοιχεία από τη φινλανδική βάση νεοπλασμάτων δείχνει ότι γυναίκες που είχαν εμβολιαστεί στην εφηβεία παραμένουν προστατευμένες, σε αντίθεση με ανεμβολίαστες γυναίκες της ίδιας ηλικίας που αρχίζουν να παρουσιάζουν περιστατικά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου ή του στοματοφάρυγγα³⁴.

Σε πληθυσμιακό επίπεδο στις ΗΠΑ, παρότι η εμβολιαστική κάλυψη των εφήβων με το HPV4 ήταν περίπου 40%, φαίνεται ότι ο επιπολασμός των ιών του εμβολίου μειώθηκε σημαντικά στις ηλικίες που εμβολιάστηκαν έγκαιρα (60-70%), κατά τη διάρκεια 7 ετών μετά την κυκλοφορία του εμβολίου (**Εικόνα 6**)³⁵.

Τα οφέλη από τον εμβολιασμό για HPV επεκτείνονται και σε σημαντική μείωση της επίπτωσης και σε άλλα νοσήματα που συνδέονται με HPV λοίμωξη, όπως τα

γεννητικά κονδυλώματα και η αναπνευστική θηλωμάτωση^{36,37,38}.

Έως σήμερα έχουν γίνει παγκοσμίως περίπου 270 εκατομμύρια δόσεις εμβολίων HPV και από αυτά περίπου 79 εκατομμύρια στις ΗΠΑ, όπου υπάρχουν αυστηρά συστήματα ελέγχου της ασφάλειας των εμβολίων [Adverse Event Reporting System (VAERS), Clinical Immunization Safety Assessment Network, Vaccine Safety Datalink (VSD), FDA Sentinel System], και δεν έχουν συσχετισθεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες³¹.

Το μέγιστο όφελος από τον εμβολιασμό για HPV είναι στην πρώτη εφηβική ηλικία (11-15 ετών) γιατί: α) δεν έχει ξεκινήσει η σεξουαλική μετάδοση των ιών HPV, β) υπάρχει υψηλότερη αντισωματική απάντηση μετά από εμβολιασμό, γ) απαιτούνται μόνο 2 δόσεις για την ανοσοποίηση. Επειδή όπως έχουν δείξει πολλές μελέτες η κύρια παράμετρος για συμμόρφωση στον εμβολιασμό για HPV είναι η σταθερή σύσταση του παιδιάρου, είναι σημαντικό τα εμβόλια HPV να εντάσσονται στη ρουτίνα των εφηβικών εμβολιασμών και όπου ζητείται από τους γονείς να γίνεται ενημέρωση για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους^{31,32}. ■

Update on pediatric immunization

Athanasios Michos

This is an update regarding new vaccines that are available in Greece and modified guidelines regarding older vaccines because of new epidemiological data. A new vaccine for group B meningococci (MenB-fHbp, Trumenba®), in addition to Bexsero®, is currently available in Greece. MenB-fHbp vaccine contains two 12 lipidated proteins of the A and B subfamilies of the fHbp. The vaccine is indicated for people > 10 years and has already been used during meningococcal B epidemic outbreaks in University campuses in the USA. Guidelines regarding Hepatitis B immunization have been recently modified to further reduce the incidence of new hepatitis B cases. An updated guideline regarding use of a 3rd MMR dose during

mumps epidemics was recently issued from the CDC and the AAP. This happened because of a significant increase in mumps epidemics during the last two years. The MMRV (ProQuad®) and the Repevax (Tdap-IPV) are currently available in Greece, while a new DTaP-IPV-Hib-HepB vaccine (Vaxelis®) was approved in EU and is going to be available during 2018. The main differences of this vaccine comparing with the older ones are that it contains 5 antigens for pertussis and the Hib polysaccharide is conjugated to the meningococcal outer membrane protein complex. Finally influenza vaccines containing 2A and 2B strains (Vaxigrip-tetra® and Fluarix-tetra®) were approved in EU for use in children 6-35 months-old.

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 2012;30 Suppl 2:B3-9.
2. Annual epidemiological report for 2015-invasive meningococcal disease. 2017. (Accessed 10 March 2018, at http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-meningococcal-disease.pdf)
3. 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.
4. Martinon-Torres F, Safadi MAP, Martinez AC, et al. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. *Vaccine* 2017;35:3548-57.
5. Shirley M, Taha MK. MenB-FHbp Meningococcal Group B Vaccine (Trumenba((R))): A Review in Active Immunization in Individuals Aged ≥ 10 Years. *Drugs* 2018;78:257-68.
6. Zlotnick GW, Jones TR, Liberator P, et al. The discovery and development of a novel vaccine to protect against Neisseria meningitidis Serogroup B Disease. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:5-13.
7. Gandhi A, Balmer P, York LJ. Characteristics of a new meningococcal serogroup B vaccine, bivalent rLP2086 (MenB-FHbp; Trumenba(R)). *Postgrad Med* 2016;128:548-56.
8. McNeil LK, Zagursky RJ, Lin SL, et al. Role of factor H binding protein in Neisseria meningitidis virulence and its potential as a vaccine candidate to broadly protect against meningococcal disease. *Microbiol Mol Biol Rev* 2013;77:234-52.
9. Murphy E, Andrew L, Lee KL, et al. Sequence diversity of the factor H binding protein vaccine candidate in epidemiologically relevant strains of serogroup B Neisseria meningitidis. *J Infect Dis* 2009;200:379-89.
10. Hoiseth SK, Murphy E, Andrew L, et al. A multi-country evaluation of Neisseria meningitidis serogroup B factor H-binding proteins and implications for vaccine coverage in different age groups. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1096-101.
11. Donald RG, Hawkins JC, Hao L, et al. Meningococcal serogroup B vaccines: Estimating breadth of coverage. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:255-65.
12. Ostergaard L, Vesikari T, Absalon J, et al. A Bivalent Meningococcal B Vaccine in Adolescents and Young Adults. *N Engl J Med* 2017;377:2349-62.
13. Grogan J, Roos K. Serogroup B Meningococcus Outbreaks, Prevalence, and the Case for Standard Vaccination. *Curr Infect Dis Rep* 2017;19:30.
14. Soeters HM, Dinitz-Sklar J, Kulkarni PA, et al. Serogroup B Meningococcal Disease Vaccine Recommendations at a University, New Jersey, USA, 2016. *Emerg Infect Dis* 2017;23:867-9.
15. Szenborn L, Block SL, Jackowska T, et al. Immune Responses to Booster Vaccination with Meningococcal ABCWY Vaccine Following Primary Vaccination with Either Investigational or Licensed Vaccines: A Phase 2 Randomized Study. *Pediatr Infect Dis J* 2018.
16. MMWR. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2018;Vol. 67 / No. 1.
17. Papatheodoridis GV, Hatzakis A, Cholongitas E, et al. Hepatitis C: The beginning of the end-key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *J Viral Hepat* 2018;25 Suppl 1:6-17.
18. WHO. GLOBAL HEALTH SECTOR STRATEGY ON VIRAL HEPATITIS 2016–2021. TOWARDS ENDING VIRAL HEPATITIS. 2016.
19. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, et al. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. *N Engl J Med* 2018;378:911-23.
20. Marin M, Marlow M, Moore KL, Patel M. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of a Third Dose of Mumps Virus-Containing Vaccine in Persons at Increased Risk for Mumps During an Outbreak. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:33-8.

21. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS, Centers for Disease C, Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62:1-34.
22. Seagle EE, Bednarczyk RA, Hill T, et al. Measles, mumps, and rubella antibody patterns of persistence and rate of decline following the second dose of the MMR vaccine. *Vaccine* 2018;36:818-26.
23. Cardemil CV, Dahl RM, James L, et al. Effectiveness of a Third Dose of MMR Vaccine for Mumps Outbreak Control. *N Engl J Med* 2017;377:947-56.
24. Patel LN, Arciuolo RJ, Fu J, et al. Mumps Outbreak Among a Highly Vaccinated University Community-New York City, January-April 2014. *Clin Infect Dis* 2017;64:408-12.
25. Kuter BJ, Brown ML, Hartzel J, et al. Safety and immunogenicity of a combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine (ProQuad). *Hum Vaccin* 2006;2:205-14.
26. Marin M, Broder KR, Temte JL, et al. Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-12.
27. Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gomez-Rial J, Rodriguez-Tenreiro Sanchez C, Martinon-Torres F. New perspectives for hexavalent vaccines. *Vaccine* 2017.
28. Syed YY. DTaP5-HB-IPV-Hib Vaccine (Vaxelis((R))): A Review of its Use in Primary and Booster Vaccination. *Paediatr Drugs* 2017;19:69-80.
29. Εβδομαδιαία Έκθεση Επιδημιολογικής Επιτήρησης της Γρίπης Εβδομάδα 10/2018 (05-11 Μαρτίου 2018). 15 March 2018. (Accessed 21 March 2018, at <http://www.keelpno.gr>).
30. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season. 22 February 2018. (Accessed 21 March 2018, at http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2018_19_north/en/).
31. Markowitz LE, Gee J, Chesson H, Stokley S. Ten Years of Human Papillomavirus Vaccination in the United States. *Acad Pediatr* 2018;18:S3-S10.
32. Niccolai LM, Pettigrew MM. The Role of Cognitive Bias in Suboptimal HPV Vaccine Uptake. *Pediatrics* 2016;138.
33. Kjaer SK, Nygard M, Dillner J, et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clin Infect Dis* 2018;66:339-45.
34. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer* 2017.
35. Oliver SE, Unger ER, Lewis R, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Among Females After Vaccine Introduction-National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2003-2014. *J Infect Dis* 2017;216:594-603.
36. Donovan B, Callander D. Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis: The Benefits of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination Continue to Accrue. *J Infect Dis* 2018;217:177-8.
37. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, et al. Very low prevalence of vaccine human papillomavirus (HPV) types among 18 to 35 year old Australian women, nine years following implementation of vaccination. *J Infect Dis* 2018.
38. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, et al. A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis After Implementation of a National HPV Vaccination Program. *J Infect Dis* 2018;217:208-12.

Λοιμώξεις από κατοικίδια ζώα στα παιδιά

Μπότσα Ευανθία, MD, PhD,

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα κατοικίδια αποτελούν την καλύτερη συντροφιά του ανθρώπου. Παρέχουν πολλαπλά οφέλη στην υγεία, στην ψυχική και συναισθηματική ανάπτυξη και την ευεξία των παιδιών. Μειώνουν το αίσθημα σωματικού και συναισθηματικού πόνου και ενισχύουν το αίσθημα ασφάλειας. Τα πιο δημοφιλή κατοικίδια είναι οι σκύλοι, οι γάτες και διάφορα είδη πτηνών, ψαριών και αμφιβίων. Τα νοσήματα που μεταδίδονται από τα κατοικίδια στον άνθρωπο διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες. Σε αυτά που μεταδίδονται με άμεση επαφή με το μολυσμένο ζώο, όπως τα δερματόφυτα (σκύ-

λος, γάτα) και η σαρκοπτική ψώρα (σκύλος). Σε αυτά που μεταδίδονται έμμεσα από το μολυσμένο περιβάλλον του ζώου, όπως τοξοπλασμωση (γάτες), μπαρτονέλλωση (γάτες), σαλμονέλλωση (ερπετά και αμφίβια), λεπτοσπείρωση (σκύλοι και τρωκτικά). Τέλος, στα νοσήματα που μεταδίδονται μέσω αρθρόποδων (κρότωνα, ψύλλοι, κουνούπια και σκνίπες). Η τακτική κτηνιατρική εκτίμηση του κατοικιδίου και η τήρηση των κανόνων υγιεινής αποτελούν την απαραίτητη και αναγκαία συνθήκη για τη διασφάλιση αρμονικής συμβίωσης του κατοικιδίου με τους ιδιοκτήτες του.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Λοίμωξη, κατοικίδια, παιδιά

Εισαγωγή

Τα ζώα αποτελούν σπουδαίο σύμμαχο στην κοινωνικοσυναισθηματική ανάπτυξη του παιδιού. Τα κατοικίδια παρέχουν πολλαπλά οφέλη στην υγεία, την ψυχική ανάπτυξη και την ευεξία των παιδιών. Μειώνουν το αίσθημα σωματικού και συναισθηματικού πόνου και ενισχύουν το αίσθημα ασφάλειας συμβάλλοντας στη συναισθηματική ανάπτυξη. Επίσης, το κατοικίδιο μπορεί να ενδυναμώσει ουσιαστικά την κοινωνικότητα ακόμα και των πιο άτολμων μικρών παιδιών, καθώς γίνονται άμεσα αποδεκτά και αγαπητά από τους συνήθως χνουδωτούς φίλους τους. Θεμελιώνουν καλύτερη εικόνα του εαυτού τους, ενώ τα άλλα παιδιά αποζητούν τη συντροφιά τους ενδυναμώνον-

τας έτσι την κοινωνική εικόνα και αυτοεκτίμησή τους¹.

Τα παιδιά μέσα από την επαφή τους με τα ζώακια γίνονται υπεύθυνα, μαθαίνουν να παρατηρούν, να αντιλαμβάνονται και να ανταποκρίνονται κατάλληλα στη μη λεκτική συμπεριφορά των κατοικίδιων ζώων, ενισχύοντας την επικοινωνία τους σε όλες τις μελλοντικές διαπροσωπικές τους σχέσεις. Η συμβίωση με ένα κατοικίδιο βοηθά επίσης το παιδί να καλλιεργήσει τις αξίες της οικολογικής συνείδησης, της ηθικής ευθύνης, της κοινωνικής αξίας και της ενσυναίσθησης².

Πέρα από τα ψυχοκοινωνικά οφέλη από τη συμβίωση με ένα κατοικίδιο, αρκετές μελέτες τεκμηριώνουν τη θετική επίδρασή τους και στη σωματική

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Μπότσα Ευανθία, E-mail: vadoula@hotmail.com

υγεία των ιδιοκτητών τους. Η έκθεση στα ποικίλα αντιγόνα του κατοικίδιου συμβάλλει στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος των παιδιών, με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν λιγότερες αλλεργίες και μειωμένη νοσηρότητα². Ειδικά οι ιδιοκτήτες σκύλων λόγω της καθημερινής βόλτας με το κατοικίδιό τους επωφελούνται από τη συστηματική φυσική δραστηριότητα, με σωματική ευεξία, χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης και καλύτερη καρδιαγγειακή λειτουργία.

Πριν από την απόφαση για την απόκτηση ενός ζώου συντροφιάς οι γονείς έχουν πολύ σημαντικό ρόλο, καθώς η επιλογή του ζώου, η επιτήρηση της συμβίωσης μαζί του, οι συνθήκες διαμονής και διαβίωσής του, η συμφωνία στη συμμετοχή των παιδιών στην καθημερινή φροντίδα του ζώου πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη. Πρέπει να θυμόμαστε ότι το κατοικίδιο είναι ένα μέλος της οικογένειάς μας που του αξίζουν η φροντίδα κι ο σεβασμός, ώστε να μας αντιμετωπίζει κι αυτό με τον ίδιο τρόπο. Όμως για να απολαμβάνουμε μόνο τα συναισθηματικά και ψυχολογικά οφέλη αυτής της συμβίωσης πρέπει να γνωρίζουμε και να ακολουθούμε τους κανόνες για την υγεία των ίδιων των κατοικίδιων και τη δική μας³.

Παλαιότερα τα πιο δημοφιλή κατοικίδια ήταν τα σκυλάκια και οι γάτες, όμως τώρα πια στην κατηγορία αυτή ανήκουν και αρκετά είδη πτηνών, κουνέλια, χάμστερ, ερπετά και άλλα σπάνια ζωικά τροπικά είδη.

Η μετάδοση ασθενειών από τα κατοικίδια στον άνθρωπο γίνεται είτε άμεσα από μολυσμένα ζώα είτε έμμεσα από το μολυσμένο περιβάλλον του ζώου είτε μέσω αρθρόποδων (vector-borne diseases - VBDs), όπως κρότνες, ψύλλοι, κουνούπια και σκνίπες. Συχνά η νόσος προσβάλλει τόσο το κατοικίδιο όσο και τον άνθρωπο, ενώ σε άλλες περιπτώσεις το παθογόνο προσβάλλει μόνο τον άνθρωπο.

Νοσήματα που μεταδίδονται άμεσα από πάσχοντα κατοικίδια στον άνθρωπο

Δερματόφυτα

Η δερματοφυτίαση αποτελεί σοβαρή νόσο κυρίως για τα παιδιά και τους ανοσοκατεσταλμένους οργανισμούς⁴. Τα πιο συχνά δερματόφυτα είναι *Microsporum canis* (γάτα), *Trichophyton mentagrophytes* (τρωκτικά), *Microsporum gypseum* (χώμα) και *Malassezia*



Εικόνα 1. Δερματοφυτίαση δέρματος πώγωνα από *Microsporum canis*.

pachydermatis (σχεδόν παντού και πάντα). Σύμφωνα με τα δεδομένα του μικροβιολογικού εργαστηρίου του Νοσοκομείου «Συγγρός», το 30% των περιπτώσεων προκαλείται από *Microsporum canis*⁵. Παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση των μυκήτων είναι η κακή υγεία του ζώου και του χώρου διαμονής του και η μικρή ηλικία του ζώου. Σε ένα μεγάλο ποσοστό τα ζώα είναι ασυμπτωματικοί φορείς, κυρίως οι γάτες⁶. Τα πιο κλασικά συμπτώματα είναι μία ή περισσότερες εστίες αλωπεκίας με φολίδες και κιτρινωπές εφελκίδες, ερύθημα και ονυχομυκητίαση, ενώ το πιο κοινό εμφανές σύμπτωμα είναι κυκλικές αλλοιώσεις σε διάφορα σημεία του σώματος που σταδιακά επουλώνονται από το κέντρο προς την περιφέρεια.

Σχετικά με τον άνθρωπο, αν υπάρχει σκύλος ή γάτα στο σπίτι με συμπτωματική ή ασυμπτωματική δερματοφυτίαση, υπάρχει μεγάλος κίνδυνος κάποιο μέλος της οικογένειας να μολυνθεί από τη νόσο. Τα πιο συχνά σημεία εμφάνισης συμπτωμάτων είναι τα χέρια, τα πόδια, το πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής (**Εικόνα 1**). Επομένως, είναι αναγκαία η απομάκρυνση του άρρωστου ζώου από το οικείο περιβάλλον, για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος μετάδοσης στους ανθρώπους. Σε περίπτωση που δεν είναι δυνατόν να απομακρυνθούν τα ύποπτα ζώα, τότε πρέπει να τηρείται σχολαστική καθαριότητα, συνεχής υγιεινή χεριών και όσο το δυνατόν αποφυγή της επαφής με το ζώο. Η απολύμανση στο χώρο είναι αναγκαία, καθώς τα σπόρια των δερματοφύτων παραμένουν ζωντανά στο περιβάλλον για με-

Πίνακας 1. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΜΕΣΗ ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΚΑΤΟΙΚΙΔΙΟ ΠΟΥ ΝΟΣΕΙ

Λοίμωξη	Κατοικίδια	Συμπτώματα στον άνθρωπο	Θεραπεία
Δερματόφυτα [<i>Microsporum canis</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i>]	Σκύλοι, γάτες, κουνέλια, τρωκτικά	Δακτυλιοειδής ερυθρή απολέπιση δέρματος	Αντιμυκητιασικό τοπικά ή συστηματικά (αζόλες)
Ψώρα (<i>Sarcoptic mange</i> ; <i>Sarcoptes scabiei</i> var <i>canis</i>)	Σκύλοι	Μικρές κνησμώδεις βλάβες σε περιοχές επαφής Οι βλάβες είναι αυτοπεριοριζόμενες και θεραπεύονται γρήγορα μετά την αγωγή	Βενζοϊκό βενζύλιο (benzyl benzoate)

γάλο χρονικό διάστημα, ακόμα και για αρκετά χρόνια. Απαραίτητη είναι η θεραπεία των ζώων που νοσούν για να αποφευχθεί η μετάδοση σε ανθρώπους. Αξίζει να αναφερθεί ότι έχει κυκλοφορήσει το πρώτο εμβόλιο κατά της δερματοφυτίωσης του σκύλου και της γάτας. Το εμβόλιο (Canivac M, 1ml) μπορεί να χορηγηθεί σε ζώα ηλικίας μεγαλύτερης των 2 μηνών, ανεξάρτητα από την ηλικία, το βάρος, τη φυλή, και πρέπει να γίνεται για την προστασία των ζώων, αλλά και για την προστασία του ανθρώπου.

Ψώρα

Η ψώρα από το άκαρι *Sarcoptic mange* και *Sarcoptes scabiei* var *canis* συνήθως ξεκινάει από περιοχές που δεν έχουν και πολύ τρίχωμα και εξαπλώνεται γρήγορα στο υπόλοιπο σώμα του ζώου⁷. Το δέρμα γίνεται λεπιδωτό και κόκκινο και προκαλείται έντονος κνησμός. Μπορεί να μεταδοθεί από σκύλο σε σκύλο, αλλά και σε γάτες και ακόμη και σε ανθρώπους. Ο μόνος τρόπος πρόληψης μετάδοσης είναι η απομόνωση του ζώου μέχρι την ολοκλήρωση της αντιπαρασιτικής αγωγής του (Πίνακας 1).

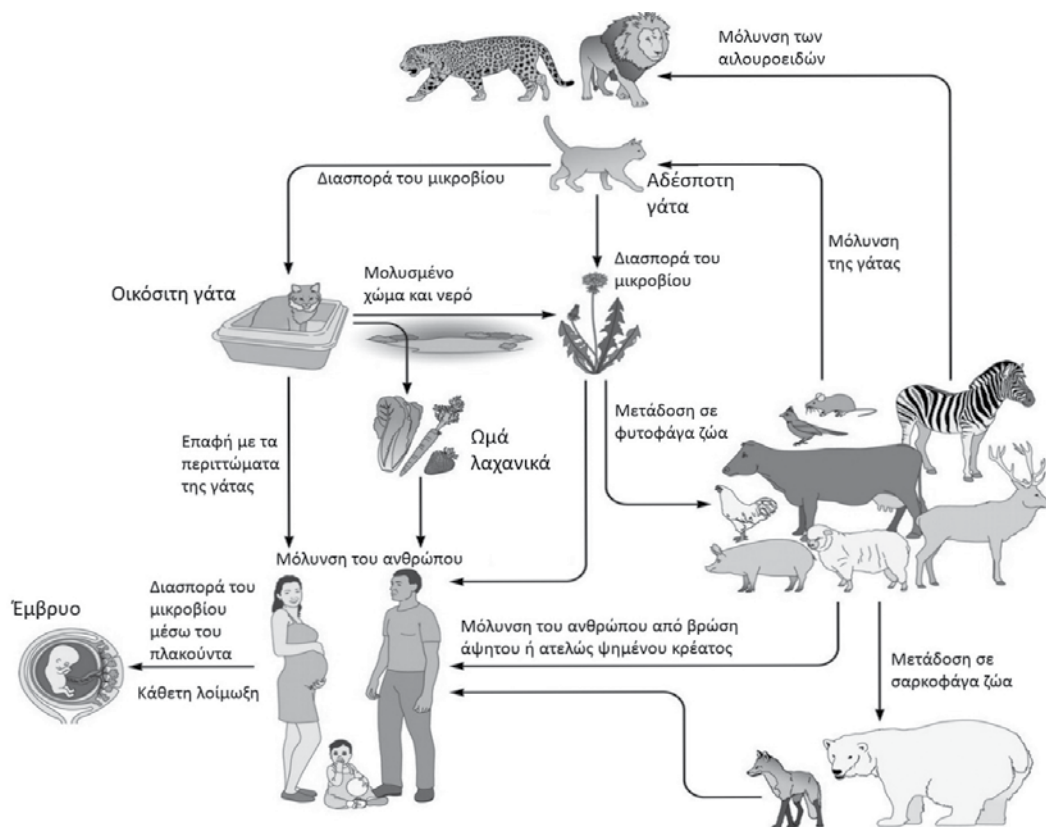
Αξίζει να σημειωθεί ότι η φθειρίαση των ζώων δεν μεταδίδεται στους ανθρώπους, όπως και των ανθρώπων δεν μεταδίδεται στα ζώα. Η φθειρίαση των ανθρώπων από *Pediculus humanus capitis* είναι μεταδοτική μεταξύ των ανθρώπων με άμεση επαφή με τον πάσχοντα ή σπάνια με μολυσμένα αντικείμενα⁸. Επίσης, οι σκώληκες όπως *Enterobius vermicularis* δεν μεταδίδονται από τα κατοικίδια στον άνθρωπο.

Νοσήματα που μεταδίδονται έμμεσα από το μολυσμένο περιβάλλον των κατοικίδιων

Τοξοπλάσμωση

Η τοξοπλάσμωση είναι συχνή λοίμωξη σε ανθρώπους και οφείλεται στο *Toxoplasma gondii*. Η συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης της εγκύου κυμαίνεται από 1 έως 8 ανά 1.000 επίνουσες εγκύους⁹. Ο κύριος ξενιστής στη φύση είναι η γάτα, ενώ ενδιάμεσοι είναι ο σκύλος και ο άνθρωπος. Ο βιολογικός κύκλος του πρωτόζωου ολοκληρώνεται μόνο στη γάτα, με τελική αποβολή των ωοκύστεων με τα κόπρανα και διασπορά στο περιβάλλον (τροφή, νερό, έδαφος) που είναι και η κύρια πηγή μόλυνσης του σκύλου, του ανθρώπου, των παραγωγικών ζώων, των πτηνών, ακόμα και των τρωκτικών (Εικόνα 2).

Στις εγκύους γυναίκες που έχουν μολυνθεί κατά το χρονικό διάστημα της κυοφορίας, είναι πιθανή η μόλυνση των εμβρύων μέσω του πλακούντα με αποτέλεσμα σοβαρών επιπτώσεων, μέχρι και θάνατο στο έμβρυο. Η κύρια οδός μόλυνσης της γάτας είναι η διατροφή της με ωμό κρέας, είτε αυτό προσφέρεται από τον ιδιοκτήτη είτε το αποκτά μόνη ως κυνηγός. Το ωμό ή μη καλά ψημένο κρέας είναι και η οδός μόλυνσης για τον άνθρωπο και το σκύλο¹⁰. Επίσης, με το γάλα της γάτας μπορεί να μολυνθούν τα γατάκια που θηλάζουν. Η περίοδος επώασης του παρασίτου είναι 5-20 ημέρες μετά από επαφή με τα κόπρανα γάτας και 10-23 ημέρες μετά από κατανάλωση μολυσμένου κρέατος. Η νόσος εμφανίζει αυξημένη συχνότητα σε πληθυσμούς που ζουν σε θερμά και υγρά κλίματα. Η επίκτητη τοξοπλάσμωση δι-

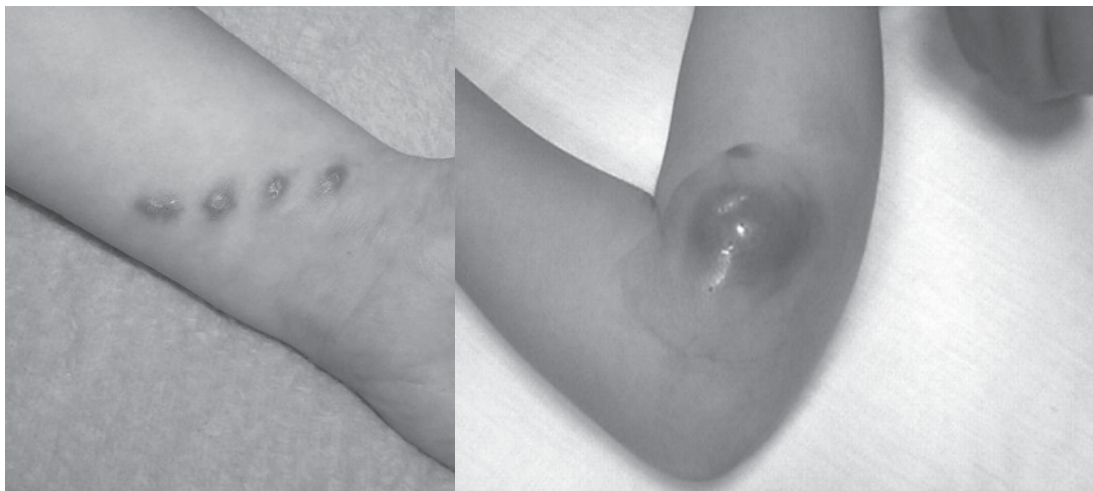


Εικόνα 2. Τρόπος μετάδοσης τοξοπλάσματος.

ακρίνεται σε οξεία, χρόνια και ασυμπτωματική. Αν μία γυναίκα μολυνθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τότε προκαλείται συγγενής λοίμωξη στο έμβρυο και η συχνότητα προσβολής του εμβρύου αυξάνεται με το στάδιο της κύησης⁹. Εντούτοις, η βαρύτητα της λοίμωξης του εμβρύου είναι αντιστρόφως ανάλογη με το χρόνο προσβολής. Η λοίμωξη με το τοξόπλασμα είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Γενικά μέτρα πρόληψης είναι η αποφυγή κατανάλωσης ατελώς μαγειρεμένων κρεάτων, σωστή διατροφή για τις οικόσιτες γάτες (μη βρώση ωμού κρέατος), προσεκτική απομάκρυνση των κοπράνων τους, επιμελές πλύσιμο των χεριών μετά από χειρισμούς ωμού κρέατος ή επαφή με χώμα πιθανώς μολυσμένου με κόπρανα γάτας¹¹.

Μπαρτονέλλωση ή «Νόσος από αμυχές της γάτας»
Οφείλεται στο gram-αρνητικό βακτήριο *Bartonella*

henselae, το οποίο έχει ως κύτταρα-στόχο τα ερυθροκύτταρα. Το βακτήριο μεταδίδεται κυρίως από τη γάτα, ωστόσο σκύλοι και άλλα θηλαστικά έχουν αναγνωριστεί επίσης ως πηγές μόλυνσης. Οι γάτες μπορεί ακόμα να προσβληθούν ταυτόχρονα και από άλλα είδη *Bartonella*, όπως *B. clarridgeae*, *B. bovis*, *B. koehlerae* και *B. quintana*. Ο ψύλλος της γάτας (*Ctenocephalides felis*) είναι το αρθρόποδο που μεταδίδει κυρίως την *B. henselae*¹². Το βακτήριο κυκλοφορεί στο αίμα της γάτας, οι ψύλλοι μολύνονται με το βακτήριο κατά την απομύζηση αίματος από τη μολυσμένη γάτα και το απεκκρίνουν στο περιβάλλον με τα κόπρανά τους, όπου επιβιώνει για τουλάχιστον 9 ημέρες. Η μόλυνση του ανθρώπου δεν γίνεται άμεσα με το νύγμα των ψύλλων, αλλά μετά από είσοδο του βακτηρίου στο δέρμα σε σημείο κάποιου τραύματος, που προκλήθηκε από αμυχή ή δάγκωμα γάτας. Το 25-41% των φαινομενικά υγιών γατών παρουσιάζουν βακτηριαιμία. Συχνότερα



Εικόνα 3. Νόσος από αμυχές γάτας. Α. Δερματικά οζίδια στην περιοχή του πήχη. Β. Παρατροχίλια λεμφαδενίτιδα.

προσβάλλονται οι αδέσποτες γάτες και κυρίως γατάκια κάτω του ενός έτους. Η μόλυνση μπορεί να διαρκέσει από λίγες εβδομάδες έως κάποιους μήνες ή σπανιότερα να ξεπεράσει σε διάρκεια το ένα έτος. Αύξηση κρουσμάτων εμφανίζεται κατά τους φθινοπωρινούς και τους χειμερινούς μήνες. Όσον αφορά τον άνθρωπο, προσβάλλονται συχνότερα άτομα ηλικίας κάτω των 20 ετών και κυρίως παιδιά. Συνήθως υπάρχει ιστορικό έκθεσης σε γάτα, όμως ο ασθενής αρκετές φορές δεν θυμάται προηγούμενη επαφή. Τα πρώτα κλινικά συμπτώματα εκδηλώνονται 7-12 ημέρες από τη στιγμή της μόλυνσης. Αρχικά εμφανίζονται αλλοιώσεις στο δέρμα, στο σημείο της αμυχής, οι οποίες παραμένουν από 3 ημέρες έως 3 εβδομάδες και κατά την αποδρομή αυτών παρατηρείται διόγκωση των επιχώριων λεμφαδένων. Η λεμφαδενοπάθεια αφορά συχνότερα τους λεμφαδένες του τραχήλου και της μασχαλιαίας περιοχής, αλλά μπορεί να διογκωθούν και οι λεμφαδένες του προσώπου ή της βουβωνικής χώρας (**Εικόνα 3**). Οι προσβεβλημένοι λεμφαδένες είναι επώδυνοι και μπορεί να διαπυρηθούν. Μπορεί να είναι πολύ μικροί ή να έχουν μέγεθος αρκετών εκατοστών. Τα άτομα τα οποία νοσούν αποκτούν ισόβια ανοσία. Μπορεί να συνυπάρχουν και άτυπα κλινικά συμπτώματα, όπως πυρετός, ενδοκαρδίτιδα, εγκεφαλίτιδα, οστεομυελίτιδα, οζώδες ερύθημα, ηπατο-σπληνομεγαλία, φλεγμονή του αμφιβληστροειδούς κ.ά. Τα συμπτώματα είναι πολύ πιο έντονα σε άτομα με ανοσοκαταστολή. Η θεραπευτική

προσέγγιση εξαρτάται από τις κλινικές εκδηλώσεις και το βαθμό ανοσίας των ασθενών. Η νόσος συνήθως αυτοπεριορίζεται σε 2-6 μήνες. Επειδή η μόλυνση του ανθρώπου σχετίζεται άμεσα με την παρουσία ψύλλων και ενδεχομένως και κροτώνων, συστήνεται ο τακτικός αποπαρασιτισμός των κατοικίδιων¹³. Εξαιρετικής σημασίας είναι η καλή υγιεινή των χεριών μετά από επαφή με γάτες ή σκύλους και η έγκαιρη περιποίηση αμυχών/πληγών ιδιαίτερα σε άτομα υψηλού κινδύνου.

Σαλμονέλωση

Η σαλμονέλα αποτελεί ένα βακτήριο το οποίο προκαλεί γαστρεντερίτιδα με σοβαρή συμπτωματολογία κυρίως σε παιδιά κάτω των 10 ετών. Φορείς σαλμονέλας είναι οι χελώνες νερού, τα ερπετά και τα αμφίβια¹⁴. Αξίζει να αναφέρουμε ότι στην Αμερική υπήρξαν δύο πρόσφατες επιδημίες, το 2008 και το 2016, με αρκετά κρούσματα που μολύνθηκαν από χελωνάκια¹⁵. Επειδή λοιπόν ο κίνδυνος σαλμονέλωσης είναι υπαρκτός, πρέπει να τηρούνται απλά μέτρα υγιεινής ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος νόσησης.

Ο βασικός κανόνας είναι η υγιεινή των χεριών μετά την επαφή ή το χειρισμό ενός αμφιβίου ή ερπετού, ακόμη και του κελύφους του (χελώνα) ή οτιδήποτε έχει έρθει σε επαφή μαζί του ή με τα περιττώματά του. Παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών, ηλικιωμένα ή ανοσοκατεσταλμένα άτομα βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο μόλυνσης από σαλμονέλα. Τα ερπετά και τα αμφίβια σαν

Πίνακας 2. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΚΑΤΟΙΚΙΔΙΑ

Λοίμωξη	Τρόπος μετάδοσης	Κλινική εικόνα λοίμωξης
Τοξοπλάσμωση (<i>Toxoplasma gondii</i>)	Έκθεση σε κόπρανα γάτας που μολύνουν με ωκύστες το έδαφος, το νερό, τα λαχανικά. Κατανάλωση ωμού κρέατος	Συγγενής λοίμωξη στο έμβρυο. Σοβαρή λοίμωξη σε ανοσοκατεσταλμένους
Μπαρτονέλλωση (νόσος εξ ονύχων γαλής [<i>Bartonella henselae</i>, <i>B. quintana</i>, <i>B. vinsonii</i> subsp <i>berkhoffii</i>, and <i>B. koehlerae</i>])	Τραυματισμός από νύχια γάτας μολυσμένα από κόπρανα ψύλλων	Εμπύρετο με λεμφαδενοπάθεια ημέρες έως και εβδομάδες μετά την έκθεση. Σπάνια χρόνια νόσος ως αμυγδαλίτιδα, εγκεφαλίτιδα, παρεγκεφαλιδική αγγειίτιδα, κοκκιωματώδης ηπατίτιδα, οστεομυελίτιδα, πνευμονία, αρθρίτιδα.
Λοιμώξεις από κρότωναes [<i>Anaplasma phagocytophilum</i>], [ερlichίωση, <i>Ehrlichia species</i>], [μπαρτονέλλωση, <i>Bartonella species</i>], [μπορελλίωση, <i>Borrelia species</i>; e.g., <i>Lyme arthritis</i>])	Μέσω δήγματος κρότωναes που έχει μολυνθεί από ζώο που λειτουργεί ως ρεζερβουάρ.	Λοιμώξεις ποικίλης βαρύτητας και εκδήλωσης. Δύσκολες στη διάγνωση
Σαλμονέλλωση (<i>Salmonella species</i>)	Επαφή με ερπετά και αμφίβια ή το περιβάλλον τους	Διάρροια, έμετοι, εμπύρετο, κοιλιακό άλγος
Σαλμονέλλωση (<i>Salmonella species</i>), <i>Campylobacter species</i>, Χλαμύδια (<i>Chlamydia species</i>), Μυκοβακτηρίδια (<i>Mycobacterium species</i>), Ιοί γρίπης, Δυτικού Νείλου, κ.ά.	Επαφή με πτηνά ή το περιβάλλον τους	Μεγάλο εύρος κλινικών εκδηλώσεων από γαστρεντερικό, αναπνευστικό ή κεντρικό νευρικό σύστημα
Λεπτοσπείρωση (<i>Leptospira species</i>)	Επαφή με ούρα μολυσμένου ζώου ή μολυσμένου νερού (σκύλοι, τρωκτικά)	Εμπύρετο, μυαλγίες, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετοι. Σε 10% των ασθενών η λεπτοσπείρωση προκαλεί σοβαρή δυσλειτουργία ηπατική, νεφρική, καρδιοαναπνευστική

κατοικίδια ζώα δεν θα πρέπει να στεγάζονται στα παιδικά υπνοδωμάτια και δεν θα πρέπει να περιφέρονται ελεύθερα σε όλο το σπίτι, ιδίως σε χώρους τροφίμων και ποτών.

Λοιμώξεις από πτηνά

Τα φτερωτά μας κατοικίδια μπορούν εκτός από τη σαλμονέλλωση¹⁶, που ήδη αναφέραμε, να μεταδώσουν την ψιττάκωση, μια οξεία λοιμώδη νόσο που οφείλεται

στο *Chlamydia psittacis*. Προσβάλλει, εκτός από τους ανθρώπους, όλα τα κατοικίδια και περισσότερο τις γάτες. Ο άνθρωπος μπορεί να μολύνει άλλον άνθρωπο, όχι όμως τα ζώα. Μεταδίδεται στον άνθρωπο από τα πουλιά, προκαλώντας βαριές σηψαιμικές καταστάσεις, με υψηλό πυρετό και διηθήσεις στους πνεύμονες. Η νόσος στον άνθρωπο εμφανίζεται συνήθως μετά την έκθεσή του σε μικροοργανισμούς στον αέρα ή στη σκόνη ή μετά από πολύ στενή επαφή με ένα μολυσμένο

πτηνό. Συνήθως η νόσος εμφανίζεται και προσβάλλει μικρά παιδιά, ηλικιωμένους και εγκύους. Στοιχειώδεις κανόνες υγιεινής προφυλάσσουν από τη νόσο.

Λεπτοσπείρωση

Η λεπτοσπείρωση προκαλείται από στελέχη του βακτηριδίου *Leptospira*. Ο αριθμός των κρουσμάτων παγκοσμίως κυμαίνεται από 0,1-1/100.000 πληθυσμού, ενώ στην Ελλάδα καταγράφονται περίπου 20 κρούσματα ετησίως. Άτομα υψηλού κινδύνου είναι αυτά που δουλεύουν με ζώα ή έρχονται σε επαφή με ζώα, ή με νερό ή χώμα που έχει μολυνθεί με τα ούρα ασθενών ζώων και συνεπώς είναι φορείς του βακτηριδίου¹⁷. Η λεπτόσπειρα έχει τη δυνατότητα να επιβιώσει στο περιβάλλον από 3 έως 20 ημέρες. Τα ζώα, στα οποία περιλαμβάνονται σκύλοι, τρωκτικά και μηρυκαστικά, αποτελούν πηγή μόλυνσης για τον άνθρωπο, καθώς διασπείρουν στο περιβάλλον το βακτηρίδιο με τα ούρα τους. Η λεπτόσπειρα εισέρχεται στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω του στόματος, της μύτης, του επιπεφυκότα και μέσω μικροτραυματισμών του δέρματος¹⁸. Μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο μόνο καθέτως θεωρείται ότι είναι δυνατό να συμβεί. Η νόσος μπορεί να παρουσιάζει κλινική ετερογένεια από ασυμπτωματική έως γενικευμένη (πυρετός, πονοκέφαλος, ίκτερος, νεφρίτιδα, πνευμονία, αιμορραγία, επιπεφυκίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, γαστρεντερίτιδα, ηπατίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα).

Η πρόληψη επιτυγχάνεται με τον εμβολιασμό των ζώων, την αποφυγή επαφής των ανθρώπων με ασθενή ζώα και την τήρηση μέτρων υγιεινής. Το εμβόλιο πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον μία φορά το χρόνο, ενώ σε σκύλους που εκτίθενται σε περιβάλλον αυξημένου κινδύνου θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 6 μήνες.

Εχινόκοκκος

Η εχινόκοκκίαση είναι σήμερα σπάνια παρασιτική νόσος στη χώρα μας. Περίπου 16 άτομα νοσούν ανά έτος και το είδος του εχινόκοκκου που απαντάται είναι ο *Echinopococcus granulosus*. Ο άνθρωπος μολύνεται από τον εχινόκοκκο άμεσα με την κατάποση αυγών του παρασίτου από μολυσμένο με εχινόκοκκο σκύλο, ο οποίος αποτελεί και τον κύριο ξενιστή του παρασίτου, και έμμεσα με την κατανάλωση μολυσμένης από αυγά εχινόκοκκου τροφής, όπως είναι κυρίως τα λαχανικά

που καταναλώνονται ωμά, άπλυτα ή ατελώς πλυμένα¹⁹. Η περίοδος επώασης κυμαίνεται από 12 μήνες έως και αρκετά έτη. Η εχινόκοκκίαση προκαλεί τη δημιουργία κύστεων σε ένα ή περισσότερα ζωτικά όργανα (πνεύμονες, ήπαρ). Η πρόληψη επικεντρώνεται στη λήψη μέτρων υγιεινής που μας προστατεύουν από τη μετάδοση της νόσου. Δεν πρέπει να ταιΐζουμε τους σκύλους με ωμά ή ατελώς ψημένα σπλάχνα ζώων ούτε να τους επιτρέπουμε να έχουν πρόσβαση σε αυτά. Απαραίτητα είναι η τακτική κτηνιατρική παρακολούθηση του σκύλου και ο αποπαρασιτισμός του.

Λοιμώξεις που μεταδίδονται από δάγμα κρότωνος

Οι κρότωνα (τσιμπούρια) ανήκουν στα αρθρόποδα και δυνητικά μεταδίδουν διάφορους ιούς, βακτήρια, ρικέτιες και παράσιτα που μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές λοιμώξεις σε ανθρώπους και ζώα. Στην Ευρώπη, τα νοσήματα που μεταδίδονται μέσω κροτώνων περιλαμβάνουν μπορελλιώση (νόσο Lyme), αναπλάσμωση, ρικετσίωση, μπαμπεσίωση, ιογενή κροτωνογενή εγκεφαλίτιδα²⁰. Η μετάδοση παθογόνων από μολυσμένους κρότωνα συμβαίνει, συνήθως, από τα μέσα της άνοιξης έως και το φθινόπωρο. Οι άνθρωποι είναι συνήθως τυχαίοι ξενιστές των παραπάνω παθογόνων. Διάφορα είδη θηλαστικών -ιδίως τρωκτικά- έχουν αναγνωρισθεί ή προταθεί ως βασικά υποδόχα (reservoir), ενώ οι σκύλοι έχουν προταθεί ως πιθανά υποδόχα σε αστικό περιβάλλον. Μηρυκαστικά και πτηνά έχουν, επίσης, αναγνωρισθεί ως ικανά υποδόχα.

Συμπέρασμα

Τα αγαπημένα μας κατοικίδια πρέπει να τα σεβόμαστε και να τα φροντίζουμε σαν ισότιμα μέλη της οικογένειας, φροντίζοντας για τη σωστή διατροφή τους, τον πλήρη εμβολιασμό τους, την τακτική κτηνιατρική παρακολούθηση και την προσεκτική τήρηση των κανόνων υγιεινής.

■ Η υγιεινή των χεριών αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης νοσημάτων από τα κατοικίδια στον άνθρωπο. Μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης δερματόφυτων και ψώρας από σκύλους και γάτες, τοξοπλάσματος και μπαρτονέλλας από τις γάτες, λεπτόσπειρας από τους σκύλους ή τα τρωκτικά και σαλμονέλας από τα αμφίβια, τα ερπετά και τα πτηνά.

- Απαραίτητα είναι ο εμβολιασμός των κατοικίδιων για όσα παθογόνα υπάρχουν εμβόλια (εμβόλιο έναντι δερματόφυτων, λεπτοσπείρωσης) και η αντιπαρασπτική αγωγή όπου χρειάζεται.
- Πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με κατοικίδιο που νοσεί (όπως δερματοφυτίαση, ψώρα, λεπτοσπείρωση).
- Οι ιδιοκτήτες γάτας πρέπει να φροντίζουν επίσης τη σωστή διατροφή της (μη βρώση ωμού κρέατος) ώστε να μειώσουν τον κίνδυνο της τοξοπλάσμωσης.
- Ωφέλιμο θα ήταν να αποφεύγουν τα παιδιά τις γρατζουνιές από μικρά γατάκια λόγω του κινδύνου μετάδοσης μπαρτονέλλας.

- Παιδιά μικρότερα των 5 ετών συστήνεται να μην έχουν ερπετά ή αμφίβια ως κατοικίδια λόγω του αυξημένου κινδύνου σαλμονέλωσης. Τα μεγαλύτερα παιδιά δεν πρέπει να έχουν τα συγκεκριμένα κατοικίδια στο δωμάτιό τους.

- Αποφυγή ωμού κρέατος ή άπλυτων λαχανικών (τοξοπλάσμωση, εχينوκοκκίαση).

Με την εφαρμογή των ανωτέρω μειώνουμε εξαιρετικά τις πιθανότητες να γίνουν τα κατοικίδια πηγή μετάδοσης νοσημάτων στα παιδιά και ενισχύουμε το ρόλο τους ως πηγή χαράς, συναισθηματικής, ψυχοκοινωνικής, γνωσιακής και σωματικής ωρίμανσης. ■

ABSTRACT

Pet related infections in children

Evanthia Botsa

Caring for pets is a great learning experience for kids, teaching them responsibility, gentleness, and respect for other living beings. Like adults, kids can benefit from the companionship, affection, and relationships they share with their pets. But pets also carry certain bacteria, viruses, parasites, and fungi that can cause illness if transmitted to humans, especially kids. Common cutaneous pet-acquired zoonoses are dermatophytosis (ringworm) and sarcoptic mange (scabies), which are both readily treated. Toxoplasmosis can be acquired from exposure to cat feces, but appropriate hygienic measures can minimize the risk to pregnant women. Persons who had a cat scratch are at increased risk of acquiring bartonellosis. People and their

pets share a range of tick-borne diseases, and exposure risk can be minimized with use of tick repellent, prompt tick removal, and appropriate tick control measures for pets. Pets such as reptiles, amphibians, and backyard poultry pose a risk of transmitting Salmonella species. Personal hygiene after interacting with these pets is crucial to prevent Salmonella infections. Leptospirosis is more often acquired from wildlife than infected dogs, but at-risk dogs can be protected with vaccination. Control and prevention of zoonoses are best achieved by enhancing communication between physicians and veterinarians to ensure patients know the risks of and how to prevent zoonoses in themselves, their pets, and other people.

KEY WORDS: Pet, infection, children, zoonoses

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Purewal R, Christley R, Kordas K, Joinson C, Meints K, Gee N, Westgarth C. Companion Animals and Child/Adolescent Development: A Systematic Review of the Evidence. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14. pii: E234.
2. Hodgson K, Barton L, Darling M, Antao V, Kim FA, Monavvari A. Pets' impact on your patients' health: leveraging benefits and mitigating risk. *J Am Board Fam Med*. 2015; 28: 526-534.
3. Day MJ, Breitschwerdt E, Cleaveland S, et al. Surveillance of zoonotic infectious disease transmitted by small companion animals. *Emerg Infect Dis*. 2012;18 http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/18/12/12-0664_article.
4. Parasitic skin disease. Miller WH Jr, Griffin CE, Campbell KL, eds. Muller and Kirk's Small Animal Dermatology. 7th ed. St. Louis, Mo.: Saunders-Elsevier; 2013: 315-319.
5. Maraki S, Mavromanolaki VE. Epidemiology of Dermatophytoses in Crete, Greece. *Medical mycology journal*, 2016;57, pp.E69-E75.
6. Dessinioti C, Papadogeorgaki E, Athanasopoulou V, Antoniou C, Stratigos AJ. Screening for asymptomatic scalp carriage in household contacts of patient with tinea capitis during 1997-2011: a retrospective hospital-based study. 2014. *Mycoses* 2014;57:366-70.
7. Kriechbaum C, Pomroy W, Gedye K. Sarcoptes scabiei on hedgehogs in New Zealand. *Parasitol Res*. 2018; 117:697-703.
8. Kriechbaum C, Pomroy W, Gedye K, Feldmeier H. Pediculosis capitis: new insights into epidemiology, diagnosis and treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31:2105-2110.
9. Wallon M, Peyron F. Congenital Toxoplasmosis: A Plea for a Neglected Disease. *Pathogens*. 2018;7pii: E25.
10. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. Toxoplasma gondii: from animals to humans [published correction appears in *Int J Parasitol*. 2001; 31: 217-220]. *Int J Parasitol*. 2000; 30: 1217-1258.
11. Opsteegh M, Kortbeek TM, Havelaar AH, van der Giessen JW. Intervention strategies to reduce human Toxoplasma gondii disease burden. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 101-107.
12. Mada PK, Joel Chandranesan AS. Bartonellosis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017.
13. Breitschwerdt EB. Bartonellosis: one health perspectives for an emerging infectious disease. *ILAR J*. 2014; 55: 46-58.
14. Corrente M, Sangiorgio G, Grandolfo E, Bodnar L, Catella C, Trotta A, Martella V, Buonavoglia D. Risk for zoonotic Salmonella transmission from pet reptiles: A survey on knowledge, attitudes and practices of reptile-owners related to reptile husbandry. *Prev Vet Med*. 2017;146:73-78.
15. Mettee Zarecki SL, Bennett SD, Hall J, et al.; Salmonella Typhimurium Outbreak Investigation Team. US outbreak of human Salmonella infections associated with aquatic frogs, 2008-2011. *Pediatrics*. 2013; 131: 724-731.
16. Behravesh CB, Brinson D, Hopkins BA, Gomez TM. Backyard poultry flocks and salmonellosis: a recurring, yet preventable public health challenge. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 1432-1438.
17. Schuller S, Francey T, Hartmann K, et al. European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats. *J Small Anim Pract*. 2015; 56: 159-179.
18. Meites E, Jay MT, Deresinski S, et al. Reemerging leptospirosis, California. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10: 406-412.
19. Grubor NM, Jovanova-Nesic KD, Shoenfeld Y. Liver cystic echinococcosis and human host immune and autoimmune follow-up: A review. *World J Hepatol*. 2017;9:1176-1189.
20. Velázquez-Castro J, Anzo-Hernández A, Bonilla-Capilla B, Soto-Bajo M, Fraguera-Collar A. Vector-borne disease risk indexes in spatially structured populations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006234.

Τι διδαχτήκαμε από την επιδημική έξαρση της ιλαράς

Αθανασία Λουρίδα

Παιδίατρος - Λοιμωξιολόγος

Πρόεδρος της Επιτροπής Λοιμώξεων Γ.Ν. Παιδών Αθηνών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Διευθύντρια ΕΣΥ - Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Collaborating investigator – The Stavros Niarchos Foundation – Collaborative Center for Clinical Epidemiology and Outcomes Research (CLEO)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ιλαρά είναι πολύ μεταδοτική λοιμώδης νόσος και είχε σχεδόν εξαλειφθεί από τη χώρα μας τα τελευταία χρόνια. Όμως από τον Μάιο του 2017 ξεκίνησε επιδημία ιλαράς στην Ελλάδα (1.829 περιπτώσεις/3 θάνατοι). Οι περισσότεροι ασθενείς προέρχονται από ειδική ομάδα πληθυσμού (Ρομά). Μεγαλύτερο κίνδυνο νόσησης διατρέχουν οι ανεμβολίαστοι και οι επαγγελματίες υγείας, οι οποίοι είναι ανεπαρκώς εμβολιασμένοι. Το σημαντικότερο μέτρο πρόληψης και ελέγχου είναι η εντατικοποίηση του εμβολιασμού.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΕΙΑΣ: Ιλαρά, επιδημία, εμβολιασμός, επαγγελματίες υγείας

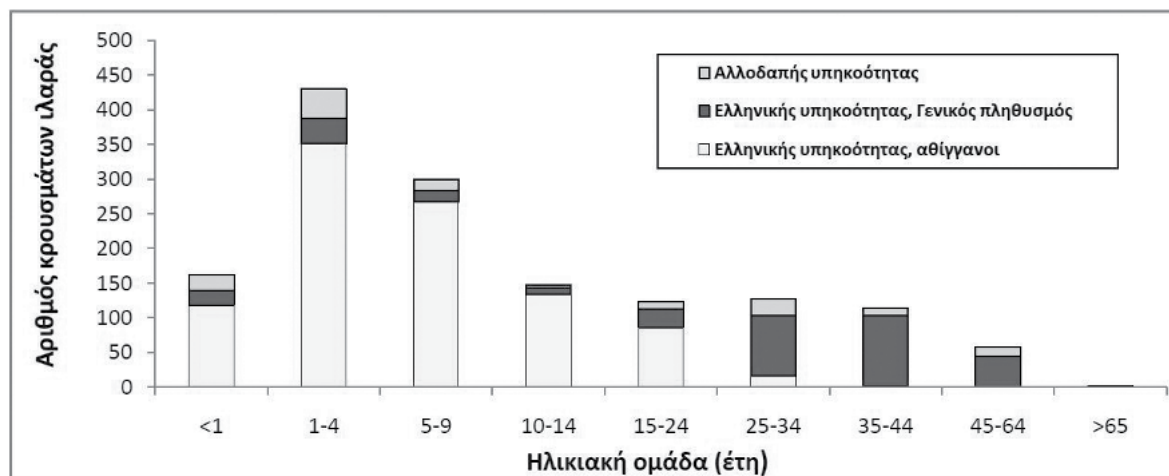
Η ιλαρά είναι σοβαρό λοιμώδες νόσημα που είχε σχεδόν εξαλειφθεί από τη χώρα μας λόγω του εμβολιασμού των παιδιών με το εμβόλιο ιλαράς -ερυθράς - παρωτίτιδας (MMR). Συγκεκριμένα την τριετία 2014-2016 είχαν δηλωθεί μόνο 2 κρούσματα στη χώρα μας. Όμως από το 2016 έχει εκδηλωθεί επιδημία ιλαράς σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες, η οποία βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη¹. Μέχρι τον Φεβρουάριο του 2018 έχουν καταγραφεί 20.000 κρούσματα στην Ευρώπη και 49 θάνατοι. Οι χώρες με τη μεγαλύτερη έξαρση της νόσου είναι η Ρουμανία (10.243 κρούσματα/37 θάνατοι) και η Ιταλία (4.885 κρούσματα/4 θάνατοι)¹. Στη χώρα μας η επιδημία άρχισε τον Μάιο του 2017 όταν εκδηλώσαν ιλαρά 3 παιδιά Ρομά, ρουμανικής καταγωγής. Μέχρι το τέλος Φεβρουαρίου 2018 είχαν καταγραφεί από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ) 1.829 κρούσματα και 3 θάνατοι².

Ο μεγαλύτερος αριθμός των περιπτώσεων προέρχεται από τη Νότια Ελλάδα και κυρίως από το Νομό Αττικής και την Πελοπόννησο, ιδιαίτερα τους Νομούς Αχαΐας, Ηλείας και Κορινθίας^{2,3}. Σύμφωνα με στοιχεία του ΚΕΕΛΠΝΟ, το μεγαλύτερο ποσοστό (72%) των κρουσμάτων αφορά μικρά παιδιά ηλικίας έως 14 ετών από την κοινότητα των Ρομά, ενώ ποσοστό 18% είναι άτομα ελληνικής καταγωγής από τον γενικό πληθυσμό στην ηλικιακή ομάδα 25-44 ετών και 8% αλλοδαποί. Από το σύνολο των κρουσμάτων του γενικού πληθυσμού 57 σημειώθηκαν σε επαγγελματίες υγείας που ήταν επίνοσοι². Το γεγονός ότι η πλειοψηφία των κρουσμάτων αφορά κυρίως Έλληνες Ρομά υποδεικνύει ότι η ευρεία διασπορά της νόσου γίνεται σε θύλακες πληθυσμού με χαμηλή ή ανύπαρκτη εμβολιαστική κάλυψη, όπως είναι οι Ρομά (Διάγραμμα 1).

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Αθανασία Λουρίδα, E-mail: slourida@gmail.com

Διάγραμμα 1: Δηλωθέντα κρούσματα ιλαράς ανά ηλικιακή ομάδα και εθνικότητα/πληθυσμιακή ομάδα, Ελλάδα, 1 Μαΐου – 4 Φεβρουαρίου 2018



ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.)

Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης

Γραφείο Νοσημάτων που Προλαμβάνονται με Εμβολιασμό και Συγγενών Νοσημάτων

Τηλέφωνα επικοινωνίας: 210 8899 049, 210 8899 005

3

Το Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία» δέχθηκε τον μεγαλύτερο αριθμό παιδιών με ιλαρά (στην πλειοψηφία τους από την κοινότητα των Ρομά). Συγκεκριμένα από 15 Ιουλίου 2017 έως 13 Φεβρουαρίου 2018 έχουν καταγραφεί 494 κρούσματα, ενώ ένα βρέφος 11 μηνών με ιλαρά και υποκείμενη δυστροφία λόγω υποσιτισμού κατέληξε λίγες ώρες μετά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο μας με κλινική εικόνα σφαιμίας. Τα 494 περιστατικά διαγνώστηκαν αρχικά κλινικά και μετά έγινε εργαστηριακή επιβεβαίωση. Από αυτά, τα 271 χρειάστηκε να νοσηλευτούν στο νοσοκομείο και τα υπόλοιπα συστήθηκε να αντιμετωπιστούν στο σπίτι με οδηγίες.

Η εργαστηριακή επιβεβαίωση των κρουσμάτων ιλαράς γίνεται με PCR φαρυγγικού επιχρίσματος/ή και με ορολογικό έλεγχο στο Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Ιλαράς-Ερυθράς (Ελληνικό Ινστιτούτο Pasteur). Ο γονοτυπικός έλεγχος του ιού της ιλαράς έδειξε ότι πρόκειται για το γονότυπο B3. Η γενετική ανάλυση, που δεν ήταν εφικτή στο παρελθόν, χρησιμεύει για τη μοριακή επιδημιολογία του νοσήματος. Το στέλεχος του ιού που προκάλεσε την επιδημική έξαρση στη χώρα μας είναι

το ίδιο με εκείνο της Ρουμανίας και άλλων ευρωπαϊκών χωρών.

Ο ιός της ιλαράς ανήκει στην οικογένεια των παραμυξοϊών, έχει μονόκλωνο RNA, 6 δομικές πρωτεΐνες και περιβάλλεται από μία μεμβράνη λιπιδίων. Είναι αρκετά ευαίσθητος, αφού επιβιώνει μόλις 2 ώρες σε σταγονίδια στον αέρα και σε μολυσμένες επιφάνειες, όμως χαρακτηρίζεται από υψηλή μεταδοτικότητα.

Μεταδίδεται αερογενώς από το αναπνευστικό και η δευτερογενής προσβολή φθάνει το 90%. Ένας ασθενής μπορεί να μολύνει 12-18 επίνοσα άτομα (Basic Reproductive Number, R_0 , of measles⁴). Ο χρόνος επώασης της νόσου μετά τη μόλυνση ενός επίνοσου ατόμου κυμαίνεται από 7 έως 21 ημέρες (συνήθως 9-12).

Η κλινική εικόνα εκδηλώνεται με υψηλό πυρετό, βήχα, έντονα καταρροϊκά φαινόμενα, σοβαρή επιπεφυκίτιδα με φωτοφοβία και χαρακτηριστικό κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα⁵. Η νόσος διακρίνεται σε 3 στάδια. Το πρόδρομο ή καταρροϊκό, το εξανθηματικό και το στάδιο της αποδρομής. Το πρόδρομο στάδιο διαρκεί 2-4 ημερών χαρακτηρίζεται από υψηλό πυρετό, υλακώδη βήχα, ρινόρροια, δακρύρροια και σοβαρή

επιπεφυκίτιδα με οίδημα βλεφάρων, έντονη ερυθρότητα επιπεφυκότων και φωτοφοβία. Στο πρόδρομο στάδιο εμφανίζονται στο βλεννογόνο της παρειάς οι παθογνομονικές κηλίδες Koplik's.

Ακολουθεί το εξανθηματικό στάδιο διάρκειας 4-6 ημερών όπου αρχίζει η έκχυση του εξανθήματος, αρχικά οπισθοωτιαία, και στη συνέχεια επεκτείνεται κατά ώσεις στο πρόσωπο, στον κορμό και τα άκρα. Η έκχυση του εξανθήματος συνοδεύεται από άνοδο του πυρετού, ο οποίος μπορεί να διαρκέσει έως 10 εικοσιτετράωρα. Το εξάνθημα είναι κηλιδοβλατιδώδες, συρρέον και συχνά χαρακτηρίζεται από έντονο κνησμό. Τέλος, στο στάδιο της αποδρομής υποχωρούν ο πυρετός και το εξάνθημα.

Περίπου 30% των ασθενών με ιλαρά παρουσιάζουν επιπλοκές και 1 στους 4 χρειάζεται νοσηλεία στο νοσοκομείο^{5,6}. Το 55% των δηλωθέντων περιστατικών με ιλαρά νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο μας έστω και για λίγες ώρες, γεγονός που υποδηλώνει άγνοια των νέων γιατρών για το νόσημα και εξ αυτής φόβο και υπερδιάγνωση πιθανών επιπλοκών. Η θνητότητα στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι 1%, ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες φθάνει το 20%⁵. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση επιπλοκών είναι: η ηλικία (<5 ετών και >20 ετών), ο υποσιτισμός, η κύηση, η ανοσοανεπάρκεια (π.χ. λευχαιμία, HIV λοίμωξη) και η ανεπάρκεια βιταμίνης Α^{5,6}.

Η σοβαρότερη μορφή της νόσου εκδηλώνεται σε νέους ανεμβολιαστούς ή ατελώς εμβολιασμένους ενήλικες και σε μικρά ανεμβολίαστα παιδιά <2 ετών^{6,7}. Επιπλοκές παρουσιάζονται από διάφορα συστήματα, με σπουδαιότερες εκείνες από το αναπνευστικό και το ΚΝΣ. Η οξεία μέση πυώδης ωτίτιδα είναι η συχνότερη επιπλοκή (7%), ενώ η πνευμονία (6%) έχει τη μεγαλύτερη νοσηρότητα και είναι η συχνότερη αιτία θανάτου. Ιδιαίτερα σοβαρές είναι οι επιπλοκές από το ΚΝΣ. Η οξεία εγκεφαλίτιδα έχει θνητότητα 0,1%^{6,7}. Αξίζει να σημειωθεί ότι ιλαρά χωρίς επιπλοκές δεν χρειάζεται νοσηλεία στο νοσοκομείο. Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική και περιλαμβάνει: ανάπαυση, χορήγηση άφθονων υγρών και αντιπυρετικών⁵.

Τον Σεπτέμβριο του 2017, λόγω της συνεχιζόμενης επιδημίας ιλαράς τόσο σε ειδικές ομάδες πληθυσμού, όπως είναι οι Ρομά, όσο και σε νέους ενήλικες από τον γενικό πληθυσμό, η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών σύστησε εντατικοποίηση του εμβολιασμού κατά της

ιλαράς σε όλες τις ηλικίες και τροποποίηση του χρονοδιαγράμματος εμβολιασμού των παιδιών ώστε να ανοσοποιούνται νωρίτερα τα νήπια. Η εγκύκλιος του Υπουργείου Υγείας συστήνει:

- τον άμεσο εμβολιασμό με το εμβόλιο ιλαράς -ερυθράς - παρωτίτιδας (εμβόλιο MMR) των παιδιών, των εφήβων και των ενηλίκων που δεν έχουν εμβολιαστεί με τις απαραίτητες δόσεις. Σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών, παιδιά, έφηβοι και ενήλικες που έχουν γεννηθεί μετά το 1970 και δεν έχουν ιστορικό νόσου πρέπει να είναι εμβολιασμένοι με 2 δόσεις εμβολίου για την ιλαρά (με τη μορφή μονοδύναμου εμβολίου ιλαράς ή μικτού εμβολίου MMR),
- χορήγηση της 1ης δόσης του εμβολίου MMR στην ηλικία των 12 μηνών και τη διενέργεια της 2ης δόσης τρεις (3) μήνες μετά την 1η δόση ή -εφόσον έχει παρέλθει το διάστημα αυτό- το ταχύτερο δυνατόν. Σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου, η 2η δόση μπορεί να γίνει με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων από την 1η.

Οι συστάσεις αυτές ισχύουν για όσο διάστημα η επιδημική έξαρση ιλαράς είναι σε εξέλιξη και μέχρι να εκδοθεί νεότερη απόφαση της Επιτροπής.

Το ΚΕΕΛΠΝΟ, επίσης, εξέδωσε εγκύκλιο με οδηγίες για τους επαγγελματίες υγείας, δεδομένου ότι οι επίνοσοι εργαζόμενοι σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο επαγγελματικής έκθεσης και νόσησης από ιλαρά σε σύγκριση με ενήλικες της ίδιας ηλικίας στην κοινότητα⁸.

Αξιοσημείωτο είναι ότι μέχρι σήμερα έχουν ήδη νοσήσει από ιλαρά 57 επαγγελματίες υγείας, ορισμένοι εκ των οποίων παρουσίασαν σοβαρές επιπλοκές². Η εγκύκλιος αναφέρει:

- Οι εργαζόμενοι που γεννήθηκαν πριν από το 1970 θεωρούνται άνοσοι.
- Οι εργαζόμενοι που γεννήθηκαν μετά το 1970 και δεν έχουν ιστορικό νόσησης ή εμβολιασμού με 2 δόσεις συστήνεται να εμβολιαστούν άμεσα.
- Σε περίπτωση ύποπτου κρούσματος ιλαράς, απαιτείται άμεση απομόνωση και εφαρμογή των αερογενών προφυλάξεων και των προφυλάξεων σταγονιδίων.

Οι χώροι παροχής υπηρεσιών υγείας αποτελούν δυνητικά σημαντικές εστίες μόλυνσης. Έχουν καταγραφεί επιδημίες ιλαράς σε νοσοκομεία του εξωτερικού, είτε λόγω κρουσμάτων από την κοινότητα είτε λόγω εισα-

Πίνακας 1. ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ ΙΟ**MMR εμβολιασμός εντός 72 ωρών από την έκθεση.****Χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (IM, IV) εντός 6 ημερών από την έκθεση.**

- Βρέφη <12 μηνών.
- Έγκυες επίνοσοι.
- Άτομα με ανοσοανεπάρκεια ανεξαρτήτως ιστορικού εμβολιασμού.
- Δοσολογικό σχήμα: (IM) 0,5mL/kg μέγιστη δόση 15 mL (IV) 400 mg/kg.

γόμενου κρούσματος από χώρα με επιδημία ιλαράς⁸. Στις ενδονοσοκομειακές επιδημίες η κυριότερη αιτία είναι η μη αναγνώριση της ιλαράς από τους επαγγελματίες υγείας και η καθυστέρηση της διάγνωσης με αποτέλεσμα να μη ληφθούν εγκαίρως μέτρα πρόληψης διασποράς του ιού στο χώρο του νοσοκομείου. Ο κίνδυνος είναι υπαρκτός και στη χώρα μας, δεδομένου ότι η επιδημία συνεχίζεται με αμείωτη ένταση και η εμβολιαστική κάλυψη είναι χαμηλή στους επαγγελματίες υγείας. Σύμφωνα με μια πολυκεντρική μελέτη, μόλις το 33% των εργαζομένων σε παιδιατρικά νοσοκομεία της χώρας μας είναι πλήρως εμβολιασμένο έναντι της ιλαράς με 2 δόσεις εμβολίου⁹.

Η 2η δόση εμβολίου MMR συστήνεται σε όλους, ενήλικες και παιδιά, για τη μικρή περίπτωση πρωτογενούς αστοχίας της 1ης δόσης εμβολίου. Το εμβόλιο MMR είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό με ποσοστό ανοσολογικής ανταπόκρισης 95-98% μετά από την 1η δόση⁵. Αξίζει να τονισθεί ότι δεν συστήνεται η ορολογική επιβεβαίωση της ανοσίας πριν ή μετά τον εμβολιασμό, δεδομένου ότι η αξιολόγηση είναι επισφαλής και οδηγεί σε καθυστέρηση ή και σε ματαίωση του εμβολιασμού^{5,8}.

Μετά από έκθεση στον ιό για τα επίνοσα άτομα συστήνονται άμεσα μέτρα προφύλαξης που περιλαμβάνουν εμβολιασμό με MMR εντός 72 ωρών ή χορήγηση γ-σφαιρίνης στα άτομα που ο εμβολιασμός αντενδείκνυται, όπως έγκυοι, βρέφη και ανοσοκατεσταλμένα άτομα (**Πίνακας 1**).

Για τα βρέφη ηλικίας 6-12 μηνών, εναλλακτικά αντι

γ-σφαιρίνης μπορεί να χορηγηθεί για προφύλαξη εμβόλιο MMR, αρκεί η χορήγηση να γίνει έγκαιρα εντός 72 ωρών από την έκθεση. Στη χώρα μας δεν κυκλοφορεί σκεύασμα για IM χορήγηση γ-σφαιρίνης, αλλά μόνο για IV χορήγηση.

Όσον αφορά τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, γίνεται αρκετή συζήτηση στη βιβλιογραφία. Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης βιταμίνης Α σε ασθενείς με ιλαρά αμφισβητείται. Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι η βιταμίνη Α ωφελεί μόνο όταν χορηγείται: α) σε νήπια <2 ετών, β) σε σοβαρές επιπλοκές της νόσου και γ) σε άτομα με υποσιτισμό. Επίσης, έχουν χρησιμοποιηθεί αντι-ιικά φάρμακα όπως ριμπαβιρίνη, χωρίς όμως ενθαρρυντικά αποτελέσματα^{5,7,10}.

Η συνεχής αύξηση του αριθμού των κρουσμάτων στη χώρα μας στις συγκεκριμένες ειδικές ομάδες πληθυσμού υποδηλώνει ότι η εμβολιαστική κάλυψη των μικρών παιδιών του γενικού πληθυσμού είναι προς το παρόν ικανοποιητική. Δεν είναι γνωστή η εμβολιαστική κάλυψη εφήβων και ενηλίκων. Η συνεχιζόμενη αύξηση των κρουσμάτων στην ηλικιακή ομάδα 25-44 ετών αποδεικνύει ότι μεγάλος αριθμός νέων ατόμων αυτής της ηλικίας είναι επίνοσοι. Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να επικεντρώσουν τις προσπάθειες για τη χορήγηση 2 δόσεων εμβολίου MMR σε όσους είναι ανεπαρκώς εμβολιασμένοι ή είναι άγνωστη η ανοσολογική τους κατάσταση και εφόσον βέβαια δεν έχουν ιστορικό νόσου.

Το ΚΕΕΛΠΝΟ εφαρμόζει στοχευμένες δράσεις σε ειδικές ομάδες πληθυσμού με πολύ χαμηλή εμβολιαστική κάλυψη όπως είναι οι Ρομά. Όπως φαίνεται σε μελέτη που έγινε από την Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας (ΕΣΔΥ) το 2012 σε 26 καταυλισμούς Ρομά (218 παιδιά με διάμεση ηλικία 4,2 έτη), η εμβολιαστική κάλυψη με 2 δόσεις MMR ήταν μόλις 8%¹¹. Από τον Αύγουστο του 2017 έως 6/2/2018 έχουν χορηγηθεί από το ΚΕΕΛΠΝΟ 5.194 δόσεις εμβολίου MMR σε παιδιά ηλικίας 12 μηνών -18 ετών σε διάφορους καταυλισμούς Ρομά. Παράλληλα, εμβολιάζονται στοχευμένα με MMR οι διαμένοντες στους καταυλισμούς προσφύγων και μεταναστών (Υπουργείο Υγείας, Πρόγραμμα PHILOS)^{12,13}.

Αξίζει να τονισθεί ότι εκτός από τις παραπάνω ειδικές ομάδες πληθυσμού που είναι ευάλωτες στην ιλαρά υπάρχει και ένας αριθμός παιδιών και εφήβων του γενικού πληθυσμού που προέρχονται από οικογένειες

με «αντιεμβολιαστικές απόψεις». Τα παιδιά αυτά είναι απροστάτευτα και αντιμετωπίζουν μεγάλο κίνδυνο να νοσήσουν από ιλαρά.

Τα διδάγματα από την παρούσα επιδημία συνοψίζονται στα εξής:

- Η ιλαρά, ένα σοβαρό λοιμώδες νόσημα, δεν ανήκει στο παρελθόν, αλλά επανεμφανίζεται με δριμύτητα.
- Οι νέοι γιατροί δεν αναγνωρίζουν τη νόσο, γεγονός που οδηγεί σε υποδιάγνωση και άσκοπες εισαγωγές στο νοσοκομείο.
- Οι κύριοι πληθυσμοί που νοσούν στην κοινότητα είναι οι ομάδες στις οποίες η εμβολιαστική κάλυψη είναι χαμηλή λόγω ειδικών κοινωνικοπολιτιστικών συνθηκών (Ρομά).
- Σημαντικό γεγονός αποτελεί η νόσηση με ιλαρά μεγάλου αριθμού επαγγελματιών υγείας που τονίζει την ανάγκη ευαισθητοποίησης και εμβολιασμού για τα λοιμώδη νοσήματα.
- Η επιδημία της ιλαράς υπαγορεύει την ανάγκη δημι-

ουργίας ηλεκτρονικού αρχείου καταγραφής της εμβολιαστικής κάλυψης στη χώρα μας.

- Ο έλεγχος της επιδημίας απαιτεί τη συστράτευση όλων των υγειονομικών φορέων αλλά και των εθελοντικών οργανισμών.

- Αισιόδοξο μήνυμα αποτελεί ότι οι περιπτώσεις ιλαράς δεν οφείλονταν σε άρνηση στους εμβολιασμούς, αλλά σε ανεπάρκεια του συστήματος εφαρμογής τους.

Η προσπάθεια των επαγγελματιών υγείας και των υγειονομικών αρχών πρέπει να επικεντρωθεί στη μεγαλύτερη δυνατή εμβολιαστική κάλυψη του πληθυσμού. Με τη δημιουργία «ανοσίας στην κοινότητα» θα αναχαιτισθεί η επιδημία και θα προστατευθούν έμμεσα οι ευπαθέστερες ομάδες του πληθυσμού, που είναι τα βρέφη, οι έγκυες και οι ανοσοκατεσταλμένοι. Η απάντηση της ιατρικής κοινότητας στους οπαδούς του «αντιεμβολιαστικού κινήματος» είναι: Τα εμβόλια σώζουν ζωές! ■

ABSTRACT

Measles outbreak: lessons learned

Athanasia Lourida

Measles is a highly contagious disease and it had almost been eliminated in Greece during the past years. In May of 2017, an epidemic of measles broke out in Greece which is still going on. (1.829 cases/3 deaths). The majority of the patients belong to the

Roma population. Unvaccinated and healthcare professionals who are inadequately vaccinated are the ones with the higher risk of infection. The most important infection prevention and control measure is the intensification of immunization.

KEY WORDS: Measles, epidemic, immunization, Healthcare professionals

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Orosz L, Gáspár G, Rózsa Á, Rákos N, Sziveri S, Bosnyákovits T. Epidemiological situation of measles in Romania, Italy, and Hungary: On what threats should we focus nowadays? *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2018; [Epub ahead of print].
2. ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.) Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης. *Weekly update on the number of measles notified cases Greece*, 01-3-2018.
3. Plachouri KM, Gkentzi D, Konstantinopoulou K, Leventelli S, Kiriakou G, Dimitriou G, Georgiou S. Re-emergence of measles: ongoing current outbreak in south-western Greece since December 2017 and onwards. *Infect Dis (Lond)*. 2018;doi: 10.1080/23744235.2018.1445282. [Epub ahead of print].
4. Guerra FM, Bolotin S, Lim G, Heffernan J, Deeks SL, Li Y, Crowcroft NS. The basic reproduction number (R0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017; e420-e428.
5. Moss WJ. Measles. *Lancet* 2017;390:2490-2502.
6. Casasoprana A, Honorat R, Grouteau E, Marchou B, Claudet I. A comparison of adult and pediatric measles patients admitted to emergency departments during the 2008-2011 outbreak in the Midi-Pyrénées region of France. *Jpn J Infect Dis*. 2014;67:71-7.
7. Bichon A, Aubry C, Benarous L, Drouet H, Zandotti C, Parola P, Lagier JC. Case report: Ribavirin and vitamin A in a severe case of measles. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e9154.
8. T Woudenberg, RS van Binnendijk H, EAM Sanders 1 2, J Wallinga 1 3, HE de Melker, WLM Ruijs 1, SJM Hahn. Large measles epidemic in the Netherlands, May 2013 to March 2014: changing epidemiology. *Euro Surveill*. 2017;22:pii=30443.
9. Helena C. Maltezou, MD, Athanasia Lourida, MD, Aspasia Katragkou, MD, Ioanna N. Grivea, MD, Pannos Katerelos, MSc, Sabine Wicker, MD, George A. Syrogiannopoulos, MD, Emmanuel Roilides, MD, and Maria Theodoridou, MD, Attitudes Regarding Occupational Vaccines and Vaccination Coverage Against Vaccine-preventable Diseases Among Healthcare Workers Working in Pediatric Departments in Greece. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:623-625.
10. Huiming Y, Chaomin W, Meng M. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001479.
11. Παναγιωτόπουλος Τ., Παπαμιχαήλ Δ., Σταύρου Δ., Λάγγας Δ., Γαβανά Μ., Σαλονικιώτη Α., Γκόγκογλο Β., Θεοχαρόπουλος Γ., και Συν. Εθνική μελέτη κατάστασης εμβολιασμού των παιδιών στην Ελλάδα, 2012. *ΕΣΔΥ* 2013.
12. Giambi C, Del Manso M, Dalla Zuanna T, Riccardo F, Bella A, Caporali MG, Baka A, Caks-Jager N, Melillo T, Mexia R, Petrović G, Declich National immunization strategies targeting migrants in six European countries. *Vaccine*. 2018 Feb 6;pii: S0264-410X(18)30120-8. [Epub ahead of print].
13. Global Vaccine Action Plan. Decade of vaccine collaboration. *Vaccine* 2013 Apr 18; 31 Suppl 2:B5-31.



***Έχουμε τη τεχνογνωσία και την εξειδίκευση στον χώρο της Υγείας...
Το αξιοποιούμε για να κάνουμε τους στόχους σας πραγματικότητα!***

H ZITA Medical Management είναι εταιρεία που ανήκει στην **ZITA Group** και δραστηριοποιείται στο χώρο της παροχής εξειδικευμένων υπηρεσιών management και marketing, σε επιστημονικές εταιρείες, ομίλους και επαγγελματίες, κυρίως από τον χώρο της υγείας. Ηλεκτρονική επικοινωνία, digital marketing, έντυπες και ηλεκτρονικές εκδόσεις και χορηγίες, είναι μερικές από τις βασικές υπηρεσίες, που τα έμπειρα στελέχη μας και η εμπειρία των 36 χρόνων εγγυώνται την **αποτελεσματικότητα στην ελληνική και διεθνή αγορά.**

- Σχεδιασμός, ανάπτυξη, διαχείριση ιστοσελίδων
- Αναβάθμιση & Hosting του ήδη υπάρχοντος Website
- Δημιουργία ή αναβάθμιση των ήδη υπαρχόντων Social Media
- Έντυπες & Ηλεκτρονικές Εκδόσεις
- Ειδικά τροποποιημένο λογισμικό για τη δημιουργία επιστημονικού ηλεκτρονικού περιοδικού
- Καθορισμός στρατηγικής Online Προώθησης (Digital Strategy)
- Προσδιορισμός στόχου (targeting)
- Διαχείριση λογαριασμών και δράσεων προβολής



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

www.zita-management.com

Γεράσιμος Κουλουμπής

1^ο χλμ. Παιανίας - Μαρκπούλου, Τ.Θ. 155, 190 02, Παιανία, Αττική, Ελλάδα, Τηλ: +30 211 100 1780,

Φαξ: +30 210 6642116, E-mail: g.kouloumpis@zita-management.com

Επανακυκλοφορεί

REPEVAX®

Εμβόλιο Διφθερίδας, Τετάνου, Κοκκύτη (ακυτταρικό, συστατικό)
και Πολιομυελίτιδας (αδρανοποιημένο), (προσροφημένο,
μειωμένης περιεκτικότητας αντιγόνου (ων))



Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την Πλήρη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.



BIANEX Α.Ε. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης

ΑΘΗΝΑ: Οδός Τατοίου 146 71 Ν. Ερυθραία, Τηλ.: 210 8009111

• **E-Mail:** mailbox@vianex.gr • **INTERNET:** <http://www.vianex.gr>

• **ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ:** Ακάδημου 113, Κόμβος Μακρυγιάννη,
Εύοσμος Θεσσαλονίκης, ΤΚ 56224, Τηλ: 2310 861683

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

SANOFI PASTEUR 



bio-bébé®

βιολογικές βρεφικές τροφές



- Χωρίς ζάχαρη
- Χωρίς αλάτι

- Χωρίς συντηρητικά
- Χωρίς χρωστικές



cana
LABORATORIES