

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

20
18

ΤΟΜΟΣ 68,
ΤΕΥΧΟΣ 4,
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256



ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ	1,12
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ	20
ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ	28
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ	31

Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens

REVIEW	1,12
CASE REPORT	20
ARCHIVES OF PEDIATRICS	28
GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PEDIATRIC CLINICAL PROBLEMS	31

Αφήστε την Zita να απογειώσει την εικόνα & τις πωλήσεις σας



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

- Διαφημιστικές Εκστρατείες
- Διαχείριση Social Media
- Διαφήμιση Social Media
- Google Adwords
- Content Marketing
- Εκπαίδευση Στελεχών
- Social Media
- SEO
- Google Ads
- Website Design & Development
- Λήψη και Επεξεργασία Βίντεο & Φωτογραφίας για Διαδικτυακή Χρήση
- On-site/page text optimization
- Εταιρική Ταυτότητα
- Graphic Design
- E-mail Marketing



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

www.zitadigitalmanagement.com

Αλέξανδρος Πρίφτης

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

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

20
18ΤΟΜΟΣ 68,
ΤΕΥΧΟΣ 4,
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ

Δελτίο

Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΜΕ ΕΘΝΙΚΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ
ΦΕΚ 19/16-1-1985, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»**ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ**Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ - ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΠΑΙΔΩΝ
«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»**PUBLISHED BY:****ZITA**
MEDICAL
MANAGEMENT**ZITA MEDICAL
MANAGEMENT S.A.**Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού
+30 22994 40962,
E-mail: g.kouloumpis@
zitamanagement.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»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**Χριστίνα Κανακά - Gantenbein****ΕΠΙΤΙΜΟΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ****Γεώργιος Π. Χρούσος****ΑΝ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ****Μαρία Θεοδωρίδου****ΕΠΙΤΙΜΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**Χρήστος Καττάμης
Ελευθερία ΡώμαΒασιλική Συριοπούλου
Χρύσα Τζουμάκα-Μπακούλα**ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**Ευαγγελία Χαρμανδάρη
Αντώνης Καττάμης
Σουλτάνα Σιαχανίδου
Βασιλική Σπούλου
Αθανάσιος Μίχος
Αθανάσιος Καδίτης
Μαρία - Ροζέ Πονς Ροντριγκεθ
Δέσποινα ΜπριάναΠαναγιώτα Περβανίδου
Μαρία Μοσχόβη
Φλώρα Μπακοπούλου
Εμμανουήλ Ζουμάκης
Χρήστος Γιαπιτζάκης
Αδαμαντία Μαλλιαρού
Ειρήνη Ορφανού
Αθανασία ΛουρίδαΑλεξάνδρα Παπαδοπούλου
Ευαγγελία Λυκοπούλου
Θεώνη Πετροπούλου
Αντίνα Σάντου
Άννα Σκιαθίτου
Ευανθία Μπότσα
Ελισάβετ Γεωργιάδου**ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΟΥ «ΔΕΛΤΙΟΥ Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝ. ΑΘΗΝΩΝ»**

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

ΙΔΡΥΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΧΩΡΕΜΗΣ**ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

Κ. Χωρέμης (1954 - 1965)

Α. Μεταξωτού (1999 - 2000)

Ν. Μασσανιώτης (1966 - 1993)

Γ. Χρούσος (2001-2018)

Χ. Καττάμης (1994-1998)

Χ. Κανακά - Gantenbein (2019-)

Οι εργασίες που υποβάλλονται προς κρίση για δημοσίευση να αποστέλλονται
στην ηλεκτρονική διεύθυνση annalsofclinicalpediatrics@gmail.com

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

Παρακαλούνται οι κ.κ. συνδρομητές να στέλνουν τη συνδρομή τους στη Διευθύντρια-
Καθηγήτρια Χριστίνα Κανακά-Gantenbein - Α.Π.Κ.Π.Α. - Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»,
Γουδή, 11527 Αθήνα, τηλ. 210 7794023

20
18

TOMOS 68,
TEYXOS 4,
OCTOBER,
NOVEMBER,
DECEMBER

Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens

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

PUBLISHED BY:

ZITA
MEDICAL
MANAGEMENT

ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

Omirou 29, Peta Saronikou
+30 22994 40962,
E - mail: g.kouloumpis@
zitamanagement.com

EDITOR-IN-CHIEF

Christina Kanaka–Gantenbein

HONORARY EDITOR-IN-CHIEF

George P. Chrousos

ASSOCIATE CHIEF EDITOR

Maria Theodoridou

HONORARY EDITORS

Christos Kattamis
Eleftheria Roma

Vasiliki Syriopoulou
Chrysa Tzoumaka-Bakoula

EDITORIAL BORD

Evagelia Charmandari	Panagiota Pervanidou	Alexandra Papadopoulou
Antonis Kattamis	Maria Moschovi	Evagelia Lykopoulou
Sultana Siahaniidou	Flora Bacopoulou	Theoni Petropoulou
Vasiliki Spoulou	Emmanouil Zoumakis	Antina Sandou
Athanasios Michos	Christos Yapijakis	Anna Skiathitou
Athanasios Kaditis	Adamandia Malliarou	Evanthia Botsa
Maria-Roze Pons Rodrigeth	Eirini Orfanou	Elisavet Georgiadou
Despina Briana	Athanasia Lourida	

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD FOR "ANNALES OF CLINICAL PAEDIATRICS"

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

FOUNDER KONSTANTINOS CHOREMIS

EDITORIAL DIRECTORS

K. Choremis (1954 – 1965)	A. Metaxotou (1999 – 2000)
N. Matsaniotis (1966 - 1993)	G. Chrousos (2001 – 2018)
Ch. Kattamis (1994 – 1998)	C. Kanaka – Gantenbein (2019 -)

Manuscripts for publication should be submitted to the e-mail address:
annalsofclinicalpediatrics@gmail.com

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

The subscribers are requested to send their subscription to Professor Christina Kanaka-Gantenbein, Chairwoman, First Department of Paediatrics, University of Athens - «Aghia Sophia» Children's Hospital, Goudi, 115 27 Athens, Greece, Tel. +30 210 7794023

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

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το ΔΕΛΤΙΟ Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ εκδίδεται από την ομώνυμη κλινική και έχει ως στόχο την ενημέρωση και επιμόρφωση των παιδιάτρων, καθώς και την αποτύπωση του κλινικού και ερευνητικού έργου που επιτελείται στην κλινική ή σε άλλα κέντρα που ασχολούνται με την υγεία του παιδιού.

Για τον σκοπό αυτό δημοσιεύει:

- 1) Άρθρα σύνταξης.** Σύντομα ανασκοπικά ή ενημερωτικά άρθρα σχετικά με επίκαιρα θέματα, νέες εξελίξεις και σχόλια για εργασίες δημοσιευόμενες στον ελληνικό Τύπο.
- 2) Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες ή κλινικοεργαστηριακές μελέτες.** Έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη και την απολύτως απαραίτητη βιβλιογραφία.
- 3) Ανασκοπήσεις.** Ολοκληρωμένες αναλύσεις παιδιατρικών θεμάτων. Γράφονται από το πολύ δύο συγγραφείς, δεν ξεπερνούν τις 15 - 25 δακτυλογραφημένες σελίδες, έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη και οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν ξεπερνούν τις 70.
- 4) Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις.** Αναφέρονται σε νέα ή σπάνια νοσήματα των οποίων η καταγραφή προσφέρει νέες πληροφορίες και γνώσεις. Έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη, την απολύτως απαραίτητη βιβλιογραφία και υπογράφονται από το πολύ πέντε συγγραφείς.
- 5) Γενικά θέματα** που έχουν σχέση με την υγεία του παιδιού και της οικογένειας, όπως και θέματα πρακτικής εκπαίδευσης και οργάνωσης υπηρεσιών.
- 6) Επίκαιρα θέματα.** Σύντομη περιγραφή, ενημέρωση νέων απόψεων και τάσεων σε συγκεκριμένα θέματα, με βιβλιογραφία.

Οι υποβαλλόμενες εργασίες πρέπει να συνοδεύονται από επιστολή στην οποία όλοι οι συγγραφείς δηλώνουν ότι: α) συμφωνούν με τις παρούσες «οδηγίες προς τους συγγραφείς», β) συμφωνούν να υποβάλλουν το άρθρο αυτό στο Δελτίο Παιδιατρικής, γ) όλοι οι συγγραφείς συμμετείχαν σε όλες τις φάσεις της εργασίας αυτής κατά τρόπο ουσιαστικό, δ) το άρθρο δεν δημοσιεύτηκε, ούτε θα δημοσιευτεί εν όλω ή εν μέρει σε άλλο έντυπο, μέχρι να ολοκληρωθεί η κρίση του στο Δελτίο Παιδιατρικής, ε) δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων μεταξύ των συγγραφέων ή μεταξύ αυτών και άλλων ιδρυμάτων ή ινστιτούτων, στ) όλες οι κλινικές έρευνες θα πρέπει να συνοδεύονται από γραπτή δήλωση των συγγραφέων ότι δόθηκε πληροφορημένη συναίνεση των μετεχόντων, όπως

επιβάλλεται από τη διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, με την αναθεώρηση του 2000, καθώς και ότι η επιτροπή αρμόδια για θέματα Ιατρικής Ηθικής του Ιδρύματος όπου τελέστηκε η εργασία έλεγξε και ενέκρινε το σχετικό πρωτόκολλο εργασίας, ζ) για πειράματα σε ζώα πρέπει να αναφέρεται η λήψη σχετικής άδειας από τις αρμόδιες υπηρεσίες του νοσοκομείου, ιδρύματος ή άλλης αρμόδιας Αρχής και ότι τηρήθηκαν οι αρχές της φροντίδας των ζώων.

ΣΥΝΤΑΞΗ ΤΩΝ ΧΕΙΡΟΓΡΑΦΩΝ

Το Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών δέχεται προς δημοσίευση κείμενα ή άρθρα τα οποία συμμορφώνονται προς τις απαιτήσεις της International Committee of Medical Editors (ICMJE) για τα κείμενα ή άρθρα που υποβάλλονται για δημοσίευση σε βιοϊατρικά περιοδικά (Uniform Requirements for Manuscripts -URM - Submitted to Biomedical Journals), με την αναθεώρηση του Νοεμβρίου του 2003 (www.icmje.org).

Το κείμενο δακτυλογραφείται με διπλό διάστημα και περιθώριο 2,5 εκατ. στις δύο πλευρές. Περιλαμβάνει: Σελίδα τίτλου, περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά, λέξεις ευρητηριασμού, κείμενο, ευχαριστίες/αναφορές σε επιδοτήσεις - χορηγίες, βιβλιογραφία, πίνακες και εικόνες με τους αντίστοιχους υπότιτλους. Καθένα από τα ανωτέρω αρχίζει σε χωριστή σελίδα και οι σελίδες αριθμούνται διαδοχικά αρχίζοντας από τη σελίδα του τίτλου.

α) Σελίδα τίτλου

Περιλαμβάνει: Τον τίτλο του άρθρου, μέχρι 14 λέξεις, όνομα και επώνυμο των συγγραφέων, το επιστημονικό κέντρο από όπου προέρχεται η εργασία ή, ελλείψει συνεργασίας με συγκεκριμένα κέντρα, την ιδιότητα των συγγραφέων και τον τόπο διαμονής τους, διεύθυνση και τηλέφωνο του συγγραφέα με τον οποίο γίνεται η αλληλογραφία.

β) Περίληψεις

Όλες οι εργασίες πρέπει να έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη. Η περίληψη στα ελληνικά δεν πρέπει να ξεπερνά τις 250 λέξεις. Ανακεφαλαιώνει τους στόχους της εργασίας, τη μεθοδολογία, τα κυριότερα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της μελέτης. Στην περίληψη στα αγγλικά γράφονται ο τίτλος του κειμένου και τα ονόματα των συγγραφέων και αποδίδεται το περιεχόμενο της ελληνικής περίληψης. Η αγγλική περίληψη ακολουθεί το τέλος της ελληνικής περίληψης. Κάτω από την ελληνική και αγγλική περίληψη σημειώνονται τρεις έως πέντε λέξεις - κλειδιά (key words) που θα χρησιμοποιηθούν για το θεματικό ευρετήριο.

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

γ) Κείμενο

Οι πρωτότυπες εργασίες αποτελούνται από την εισαγωγή, το υλικό, η μεθοδολογία, τα αποτελέσματα και τη συζήτηση. Η εισαγωγή θα πρέπει να περιγράφει τον σκοπό της μελέτης και τη σχέση με προηγούμενα δημοσιευμένες μελέτες στον κλάδο. Το υλικό και η μεθοδολογία θα πρέπει να είναι συνοπτικά αλλά αρκετά λεπτομερή ούτως ώστε να μπορούν να επαναληφθούν από άλλους ερευνητές. Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων θα πρέπει επίσης να περιγράφεται. Τα αποτελέσματα θα πρέπει να περιλαμβάνουν τόσο τα θετικά όσο και τα ενδεχομένως αρνητικά ευρήματα της μελέτης, υποστηριζόμενα, όποτε απαιτείται, από πίνακες ή διαγράμματα. Η συζήτηση θα πρέπει να μεταφράζει τα αποτελέσματα της μελέτης, με έμφαση στη σχέση τους με την αρχική υπόθεση και τις προηγούμενες αντίστοιχες μελέτες. Οι συντομογραφίες επιτρέπονται με την προϋπόθεση ότι επαναλαμβάνονται με συνέπεια μετά τον αρχικό ορισμό, τόσο στο κυρίως κείμενο όσο και στην περίληψη. Όπου γίνεται αναφορά σε τιμές εργαστηριακών εξετάσεων, αυτές θα πρέπει να εκφράζονται στο Διεθνές Σύστημα Μονάδων (SI Units) και στο μετρικό (Conventional - Συμβατικό) Σύστημα μέσα σε παρένθεση. Πίνακες μετατροπής περιλαμβάνονται στις διευθύνσεις: <http://www.icmje.org> και <http://www.icmje.org/icmje.pdf>.

δ) Ευχαριστίες

Απευθύνονται προς όσους έχουν ουσιαστικά συμβάλει στη διεξαγωγή της μελέτης.

ε) Βιβλιογραφικές παραπομπές

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές αναφέρονται στο κείμενο με αραβικούς αριθμούς, κατ' αύξοντα αριθμό με τη σειρά που εμφανίζονται. Στη βιβλιογραφία αναγράφονται οι παραπομπές με τη σειρά και αρίθμηση που εμφανίζονται στο κείμενο. Ακολουθούνται οι απαιτήσεις της International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) για τα χειρόγραφα που υποβάλλονται για δημοσίευση σε βιο-ιατρικά περιοδικά (Uniform Requirements for Manuscripts - URM - Submitted to Biomedical Journals) - πρώην σύστημα Vancouver.

Παραδείγματα βιβλιογραφικών παραπομπών:

I. Περιοδικά

Αν οι συγγραφείς είναι έως 6 αναγράφονται όλοι, αν είναι επτά ή περισσότεροι αναγράφονται οι πρώτοι έξι και προστίθεται et al. (ή και συν.). Το όνομα του περιοδικού αναγράφεται συντεταγμένο, χωρίς να βάλουμε σημεία στίξεως στο κάθε συνθετικό (π.χ. J Pediatr 2003 ή N Engl J Med 2005). Η σύντμηση των περιοδικών γίνεται με βάση το πώς είναι επίσημα καταχωρημένο το περιοδικό στο Pubmed και όχι αυθαίρετα.

• Τακτική έκδοση περιοδικού:

Kawabata T, Ogino T, Awai M. Protective effects of glutathione against lipid peroxidation in chronically iron loaded mice. *Biochim Biophys Acta* 1988;1004:89 - 94.

□ Συμπληρωματικό τεύχος περιοδικού:

Llach F. Para - thyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int* 1990;38(29 suppl):S62 - S68.

□ Χωρίς συγγραφέα:

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *BMJ* 1981;283:628.

□ Προσδιορισμός τύπου άρθρου:

Schreiner GF, Lange L. Ethanol modulation of macrophage influx in glomerulonephritis (abstract). *Am Soc Nephrol* 1991;2:562. Spargo PM, Manners JM. DDAVP and open heart surgery (letter). *Anaesthesia* 1989;44:363 - 364.

II. Βιβλία

□ Κεφάλαιο σε βιβλίο:

Schuster V. Renal clearance. In: Seldin DW, Giebich G, editors. *The kidney: physiology and pathophysiology*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p. 943 - 978.

□ Σύγγραμμα ή μονογραφία:

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. *Syndromes of the head and neck*. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1990.

□ Δημοσίευση σε τόμο πρακτικών:

Bauer AW. The two definitions of bacterial resistance. In: Smith AJ, Rogers CA, editors. *Proceedings of the Third International Congress of Chemotherapy*; 1962 May 29 - 31; New York: International Society of Chemotherapy; 1963. p. 484 - 500.

□ Διδακτορική διατριβή:

Vourssef NM. *School adjustment of children with congenital heart disease (dissertation)*. Pittsburg (PA) Univ of Pittsburg, 1998.

III. Ηλεκτρονικές πηγές

□ Έγγραφο από ιστοσελίδα:

Royal College of General Practitioners. The primary health care team. RCGP website 2003 [cited 2004 Sep 22]; Available from: URL: http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21_OCT_03.pdf

□ Έγγραφο σε ηλεκτρονική μορφή:

Drasin, Todd, Dutson, Erik and Gracia, Carlos. Use of a robotic system as surgical first assistant in advanced laparoscopic surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 199(3) [online].

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T91-4D4JGYH-3/2/325a8fdeacbe909ee940a8f4c429104b> [accessed 2004 Sep 22].

στ) Πίνακες και εικόνες

Οι πίνακες δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα σε χωριστή σελίδα και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Περιλαμβάνουν βραχύ τίτλο, καθώς και επεξήγηση όλων των συντμήσεων στο κάτω μέρος (π.χ., αρτηριακή πίεση και όχι ΑΠ). Να αποφεύγονται οι κάθετες γραμμές. Τα σχήματα, τα διαγράμματα, οι φωτογραφίες, οι χάρτες κι οποιοδήποτε άλλο απεικονιστικό υλικό χαρακτηρίζονται ως εικόνες. Θα πρέπει να είναι αρίστης ποιότητας, με μορφή φωτογραφιών ή και πρωτοτύπων. Στο πίσω μέρος των εικόνων θα πρέπει να σημειώνεται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας και το όνομα του πρώτου συγγραφέα, καθώς και ένα βέλος το οποίο να δείχνει το πάνω μέρος της εικόνας. Οι πίνακες και οι εικόνες θα πρέπει να είναι σε διαστάσεις ίσες με το πλά-

τος του μονόστηλου (8,0 cm) ή με το πλάτος όλης της σελίδας (16,8 cm). Το μέγιστο μήκος τους μαζί με τις λεζάντες δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερο από 22 cm.

ΥΠΟΒΟΛΗ ΧΕΙΡΟΓΡΑΦΩΝ

Το Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών θα σκεφτεί την πιθανότητα δημοσίευσης κάθε εργασίας, με την προϋπόθεση ότι το υποβαλλόμενο υλικό ανταποκρίνεται στις προαναφερθείσες απαιτήσεις διασφάλισης ποιότητας και οδηγίες προς συγγραφείς, αφού υποβληθεί προς κρίση σε δύο εξωτερικούς κριτές, οι οποίοι επιλέγονται από τη Συντακτική Επιτροπή. Η ομάδα Σύνταξης διατηρεί το δικαίωμα παρέμβασης και βελτίωσης των εργασιών σε θέματα γραμματικής και μορφοποίησης.

Οι εργασίες που υποβάλλονται προς κρίση για δημοσίευση να αποστέλλονται στην ηλεκτρονική διεύθυνση annalsofclinicalpediatrics@gmail.com

Annals

of Clinical Pediatrics of the University of Athens

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens is the official journal of the First Pediatric Department of Medical School of Athens University. Its primary goal is to publish a number of original articles related to clinical and basic research being held by the First Pediatric Department of Medical School of Athens University or by other Pediatric Centers in order to provide constant information and training to pediatricians and to those interested in child's health. For this reason, the Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens will accept and publish articles related to:

1) Editorial Comments. Short review or informative articles concerning scientific progress, news or commentaries on already published articles.

2) Original Research Findings. These articles should always include a short summary both in English and Greek, as well as the appropriate references.

3) Review Articles. Review articles include complete comprehensive contemporary articles, updated information or articles devoted to innovative new areas of development. They should be written by no more than two authors, the number of pages shouldn't exceed 15 - 20 and a short summary in both Greek and English should be included. References should be limited to a maximum of 70.

4) Puzzling Cases. Rare or undiagnosed cases or cases in which the final diagnosis was unexpected. A short summary should be included in both Greek and English and the appropriate references and should be signed by no more than 5 authors.

5) General topics concerning child and family health. The Editorial Committee also attaches great importance to subjects relating to continuing medical education, the implementation of guidelines and cost effectiveness in pediatrics.

6) Up to date issues. Short descriptions on new techniques. References should be included.

All submitted articles should be accompanied by a letter stating that: a) All authors agree with the aforementioned "instructions to authors", b) All authors agree to submit the article to The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens, c) The contribution of each author to the submitted study was equally significant, d) Neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere until the completion of its evaluation for the The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens, e) The authors disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the manuscript or with a company making a competing product. There should

be no conflict of interest among the authors or between the authors and other institutions, f) Manuscripts describing human research must clearly indicate the accordance of all experimental procedures with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 and a written informed consent of the participants should be provided by the authors, g) When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens accepts manuscripts prepared in accordance with the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors, as updated in November 2003 (<http://www.icmje.org>). The manuscript should be typed double - spaced throughout its entirety on single sided, 21x29 cm opaque white paper with 2,5 cm margins all around. Title page, abstract in both Greek and English, key words, text, references, tables and pictures, should each be included on a different page.

a) Title page

The title page should include the following information: the title of the manuscript (up to 14 words), the names of the authors (first name, middle initial and family name) with an indication of the author's hospital affiliations, the name and the address of the institution from which the work originated, the full postal address with post code, telephone, fax and e - mail address of the author responsible for editorial correspondence.

b) Abstracts

Each article should include an abstract of no more than 250 words, in both Greek and English. The abstract should consist of four paragraphs: Introduction, Methods, Results and Conclusions. The English abstract should include the article's title as well as the author's name in English and should be an exact translation of the Greek Abstract. Finally, a list of up to four key words or phrases, not appearing in the title, should be included to be used for indexing purposes.

c) The text

The text should be organized as follows: Introduction, Methods, Results and Discussion. The introduction should describe the purpose of the study and its relation to previous work in the field. Methods should be concise, but sufficiently detailed to permit repetitions by other researchers. Methods used for statistical analysis should be described. Results should present positive and relevant negative findings of the study,

Instructions to authors

supported when necessary by reference to tables and figures. The discussion should interpret the results of the study, with emphasis on their relation to the original hypothesis and to previous studies. Abbreviations are permitted but must be used consistently throughout the manuscript after they are initially defined, in both abstract and main text. References of laboratory analyses results should be expressed in the Systeme International (SI) units and in the metric (Conventional) system in parentheses. See conversion tables on the websites <http://www.icmje.org> and <http://www.icmje.org/icmje.pdf>.

d) Acknowledgements

Addressed to all having significantly contributed to the study.

e) References

Citations for the reference section of submitted works should be in numerical sequence according to the formats below. They should follow the standard form described in the Uniform Requirements for manuscripts -URM - Submitted to Biomedical Journals of the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org).

Examples of reference citations:

I. Journals

If the number of authors exceeds 6, only the first 6 are listed and "et al." is added. Journals' abbreviations should go according to the journal's indexing in Pubmed.

□ Regular journal publication:

Kawabata T, Ogino T, Awai M. Protective effects of glutathione against lipid peroxidation in chronically iron loaded mice. *Biochim Biophys Acta* 1988; 1004:89 - 94.

□ Supplement:

Llach F. Para - thyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int* 1990; 38(29 suppl):S62 - S68.

□ No author's name available:

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *BMJ* 1981; 283:628.

• Definition of the type of the article:

Schreiner GF, Lange L. Ethanol modulation of macrophage influx in glomerulonephritis (abstract). *Am Soc Nephrol* 1991; 2:562. Spargo PM, Manners JM. DDAVP and open heart surgery (letter). *Anaesthesia* 1989; 44:363 - 364.

II. Books

□ Book chapter:

Schuster V. Renal clearance. In: Seldin DW, Giebich G, editors. *The kidney: physiology and pathophysiology*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p. 943 - 978.

□ Monograph:

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. *Syndromes of the head and neck*. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1990.

□ Proceedings record:

Bauer AW. The two definitions of bacterial resistance. In: Smith AJ, Rogers CA, editors. *Proceedings of the Third International Congress of Chemotherapy*; 1962 May; New York: International Society of Chemotherapy; 1963. p. 484 - 500.

□ Dissertation:

Vourssef NM. School adjustment o children with congenital heart disease (dissertation). Pittsburg (PA) Univ of Pittsburg, 1998.

III. Digital or electronic sources

□ Internet obtained material:

Royal College of General Practitioners. The primary health care team. RCGP website 2003 [cited 2004 Sep 22]; Available from: URL: http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21_OCT_03.pdf

□ Article in digital form:

Drasin, Todd, Dutson, Erik and Garcia, Carlos. Use of a robotic system as a surgical first assistant in advanced laparoscopic surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 199(3) [online]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T91-4D4JGYH-3/2/325a8fdeacbe909ee940a8f4c429104b> [accessed 2004 Sep 22].

f) Tables and figures

Tables should be typed double - spaced, each on a separate page, numbered with Arabic numerals in the order appearing in the manuscript. They should include a short title as well as an explanation of the abbreviations used. The number and top side of each figure must be indicated on the reverse side. All figures (whether photographs or graphs) should be clear, high contrast, glossy prints of the size they are to appear in the journal: 8,0 cm for a single column or 16,8 cm for a double column. Maximum height, including the titles, shouldn't exceed 22 cm.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens will consider the publication of any manuscript provided that the material submitted fulfills the aforementioned quality requirements and instructions of the journal, following the regular review process by two suitable outside reviewers selected by the Editorial Board. The Editors reserve the right to improve the manuscripts on grammar and style.

Papers for publication should be submitted to the e-mail address: annalsofclinicalpediatrics@gmail.com

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση

Κατελάρη Α., Νόνη Μ., Κανάρη Μ., Ντουντουνάκης Σ., Θεοδωρίδου Μ., Κανακά Χ.

1

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Αναιμία Diamond-Blackfan

Δελαπόρτα Π., Σοφοκλέους Χ., Καττάμης Α.

12

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Έφηβη με Δυσφορία Φύλου

Αποστολάκη Δ., Μπακοπούλου Φ.

20

ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ

*Αντιλήψεις για επιβίωση των οκταμηνιάτικων νεογέννητων στα τέλη του 18ου αιώνα**

Καραμπερόπουλος Δ.

28

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Το παιδί με χαμηλό ανάστημα

Κόγια Χ., Μπακοπούλου Φ.

31

CONTENTS

REVIEW

Allergic bronchopulmonary aspergillosis

Katelari A., Noni M., Kanariou M., Doudounakis S., Theodoridou M., Kanaka C.

1

REVIEW

Diamond Blackfan Anemia

Delaporta P., Sofocleous C., Kattamis A.

12

CASE REPORT

Adolescent with Gender Dysphoria

Apostolaki D., Bacopoulou F.

20

ARCHIVES OF PEDIATRICS

Conceptions of surviving of the eight months newborns at the end of 18th century

Karaberopoulos D.

28

GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PEDIATRIC CLINICAL PROBLEMS

The child with short stature

Kogia C., Bacopoulou F.

31

Αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση

Κατελάρη Α.¹, Νόνη Μ.², Κανάριου Μ.³, Ντουντουνάκης Σ.¹, Θεοδωρίδου Μ.², Κανακά Χ.²

¹Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού, Αθήνα

²Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

³Τμήμα Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση (ΑΒΠΑ) είναι πνευμονική νόσος, η οποία οφείλεται σε έντονη αντίδραση υπερευαισθησίας στα αντιγόνα του *Aspergillus*, κυρίως του *A. fumigatus*. Εμφανίζεται ως επιπλοκή σε ασθενείς με άσθμα ή κυστική ίνωση. Η διάγνωσή της είναι δύσκολη και βασίζεται σε συγκεκριμένο συνδυασμό μη ειδικών κλινικών, αιματολογικών, ανοσολογικών και ακτινολογι-

κών ευρημάτων. Αντιμετωπίζεται με τη συστηματική χορήγηση γλυκοκορτικοστεροειδών και σε αρκετές περιπτώσεις την προσθήκη και αντιμυκητιασικών. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων παρουσιάζει χρόνια πορεία με υφέσεις και παροξύνσεις. Χρειάζεται συνεχή παρακολούθηση τόσο για την έγκαιρη αναγνώριση όσο και για την έγκαιρη αντιμετώπιση και των παροξύνσεων.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, άσθμα, κυστική ίνωση

Εισαγωγή

Η αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση (ΑΒΠΑ) είναι πνευμονική νόσος, η οποία περιλαμβάνεται στα νοσήματα υπερευαισθησίας τα οποία μπορεί να προκληθούν από τους υφομύκητες του γένους του *Aspergillus*. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων υπεύθυνος είναι ο *Aspergillus fumigatus*.

Η ΑΒΠΑ χαρακτηρίζεται από έντονα «πολωμένη» Th2 απάντηση έναντι των αντιγόνων του *A. fumigatus* και εμφανίζεται ως επιπλοκή σε ευαισθητοποιημένους στον *Aspergillus* ασθενείς με άσθμα ή κυστική ίνωση^{1,2}.

Ακολουθεί χρόνια πορεία με υφέσεις και παροξύνσεις και εάν δεν διαγνωστεί έγκαιρα και δεν αντιμετωπιστεί κατάλληλα οδηγεί στη δημιουργία μόνιμων πνευμονικών βλαβών³. Υπάρχουν κάποιες διαφορές στα χαρακτηριστικά, τη συχνότητα, τα διαγνωστικά κριτήρια και τη θεραπεία της ΑΒΠΑ μεταξύ των ασθενών με άσθμα και των ασθενών με κυστική ίνωση⁴.

Η συχνότητα της νόσου στις διάφορες μελέτες κυμαίνεται σε ποσοστό από 3% έως 25% σε ασθενείς με κυστική ίνωση, έχοντας μεγαλύτερη συχνότητα στους ενήλικες σε σχέση με τα παιδιά⁵, και σε ποσοστό από

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Κατελάρη Άννα, MD, PhD,

Παιδίατρος, Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού, e-mail: katelarianna@gmail.com

2% έως 32% σε ασθενείς με άσθμα⁶. Η διακύμανση της συχνότητας μπορεί να αποδοθεί στην περιορισμένη κλινική αναγνώριση της νόσου, στην έλλειψη ενιαίων διαγνωστικών κριτηρίων και στη χρήση διαφορετικών εργαστηριακών τεχνικών κατά τη διερεύνησή της⁷.

Παθογένεια

α) Προδιαθεσικοί παράγοντες

Η παθογένεια της ΑΒΠΑ παραμένει σε μεγάλο βαθμό θεωρητική. Είναι πολυπαραγοντική και φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα συνδυασμένης δράσης γενετικής προδιάθεσης, γονιδιακών αλληλεπιδράσεων, πιθανόν και περιβαλλοντικής έκθεσης³, καθώς και άλλων παραγόντων. Στην παθογένεια φαίνεται ότι εμπλέκονται και τα διαφορετικά δομικά και βιολογικά χαρακτηριστικά τα οποία εκφράζει ο μύκητας κατά τη διάρκεια των διαφορετικών σταδίων ανάπτυξής του⁸.

Την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης υποστηρίζει και το γεγονός ότι στο 4,9% των περιπτώσεων η αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση παρουσιάζει οικογενή εμφάνιση. Στους γενετικούς παράγοντες που πιθανόν αυξάνουν ή μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της ΑΒΠΑ περιλαμβάνονται και κάποια από τα αλληλία του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας. Έχει διαπιστωθεί ότι ασθενείς με άσθμα ή κυστική ίνωση, οι οποίοι εκφράζουν τα HLA-DR2 και/ή HLA-DR5 και δεν εκφράζουν HLA-DQ2 αλληλία, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν τη νόσο^{9,10}. Αντίθετα, η παρουσία των HLA-DQB1*02:01 αλληλίων σε ασθενείς με κυστική ίνωση φαίνεται ότι δρα προστατευτικά έναντι της εμφάνισης ΑΒΠΑ⁹. Άλλοι γενετικοί παράγοντες που φαίνεται να εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου είναι μεμονωμένοι πολυμορφισμοί νουκλεοτιδίων (SNPs, Single-Nucleotide Polymorphisms)¹¹, πολυμορφισμοί του TLR9¹², του υποδοχέα της άλφα αλυσίδας της IL-4 (IL-4RA)¹¹, της επιφανειοδραστικής πρωτεΐνης A2 (SP-A2)¹³, καθώς και του γονιδίου που κωδικοποιεί την IL-10¹⁴. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της κυστικής ίνωσης φαίνεται ότι συμμετέχουν στην παθογένεια της ΑΒΠΑ διότι διαπιστώθηκε αυξημένη φορεία τους σε ασθματικούς ασθενείς με ΑΒΠΑ σε σύγκριση με ασθματικούς ασθενείς χωρίς ΑΒΠΑ και τον γενικό πληθυσμό¹⁵. Οι γενετικοί παράγοντες που προαναφέρθηκαν φαίνεται ότι οδηγούν σε διαταραχές τόσο στην έμφυτη όσο και στην επίκτητη ανοσία, οι οποίες συμβάλλουν στην

εκτροπή προς την Th2 απάντηση με αποτέλεσμα την εμφάνιση της ΑΒΠΑ¹⁶ (**Πίνακας 1**).

Στους άλλους παράγοντες οι οποίοι ενοχοποιήθηκαν ότι εμπλέκονται στην παθογένεια της ΑΒΠΑ περιλαμβάνονται η περιβαλλοντική έκθεση σε μεγάλο φορτίο του μύκητα¹⁷, η ατοπία¹⁸ και σε ασθενείς με κυστική ίνωση ο αποικισμός του αναπνευστικού από *Sternotrophomonas maltophilia*¹⁹ και η χρόνια ψευδομοναδική λοίμωξη²⁰.

β) Έκθεση στο μύκητα/αποικισμός

Το πρώτο βήμα στην παθογένεια της ΑΒΠΑ αρχίζει με την εισπνοή των κονιδίων του *A. fumigatus*. Ακολουθούν η επιμονή τους στο αναπνευστικό, η διόγκωση και η εκβλάστησή τους, η ευαισθητοποίηση του ξενιστή στα αντιγόνα του *Aspergillus* για να καταλήξει, στα άτομα με προδιάθεση για ΑΒΠΑ, στην εμφάνιση της νόσου³.

Το γεγονός ότι ο *A. fumigatus* βρίσκεται παντού στο περιβάλλον, καθιστά την εισπνοή των κονιδίων του αναπόφευκτη. Το μικρό μέγεθος των κονιδίων τους επιτρέπει να φθάνουν με την εισπνοή μέχρι τις τελικές κυψελίδες. Τα κονίδια καλύπτονται από ένα υδρόφοβο επιφανειακό στρώμα, αποτελούμενο από πρωτεΐνες και μελανίνη, το οποίο τα καθιστά ανοσολογικά αδρανή. Στα υγιή άτομα, η αμέριστη βλεννοκροσσωτή κάθαρση και οι υπόλοιποι μηχανισμοί της μη ειδικής ανοσίας οδηγούν σε γρήγορη απομάκρυνσή τους χωρίς επακόλουθες παθολογικές συνέπειες²¹. Στους ασθενείς με άσθμα ή κυστική ίνωση, η ελαττωματική κάθαρση των κονιδίων από το αναπνευστικό ευνοεί την εκβλάστησή τους και τη δημιουργία υφών. Σε όσους από αυτούς τους ασθενείς υπάρχει γενετική προδιάθεση, ο μύκητας μπορεί να επιμένει στο αναπνευστικό τους και/ή να προκαλεί μη φυσιολογικές ανοσιακές αποκρίσεις²². Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και της μεταβολικής δραστηριότητάς του, ο μύκητας απελευθερώνει πολλές πρωτεάσες, οι οποίες δρουν βλαπτικά στο αναπνευστικό επιθήλιο²³. Επιπλέον, τόσο το τοίχωμα του μύκητα όσο και τα προϊόντα που εκκρίνει μεταβάλλονται σημαντικά κατά τις διάφορες φάσεις της εκβλάστησής, του με αποτέλεσμα τη δυναμική αλληλεπίδραση και διαφοροποίηση της ανοσιακής απάντησης²⁴.

γ) Ανοσοπαθογένεια

Τα διογκούμενα κονίδια και οι αναπτυσσόμενες υφές

Πίνακας 1. ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΒΠΑ

- **HLA-DR προδιάθεση**
HLA-DR2: HLA-DRB1*1501 και *HLA-DRB1*1503
HLA-DR5: HLA-DRB1*1101 και HLA-DRGB1*1104
- **HLA-DQ προστασία, μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΑΒΠΑ**
HLA-DQ2 και HLA-DQB1*0201
- **Πολυμορφισμοί στον υποδοχέα της άλφα αλυσίδας της IL-4 (IL-4RA)**
IL-4RA ile75val
- **Πολυμορφισμοί στο γονίδιο που κωδικοποιεί την IL-10**
Υποκινητής-1082 GG
- **Πολυμορφισμοί της επιφανειοδραστικής πρωτεΐνης A2 (SP-A2)**
SP-A2 ala91pro
- **Μεταλλάξεις του CFTR γονιδίου**
Φορείς των μεταλλάξεων του CFTR γονιδίου ασθματικοί ασθενείς με ΑΒΠΑ
- **Πολυμορφισμοί των Toll-like υποδοχέων (TLRs)**
TLR9T-1237C

HLA: Ανθρώπινα Λευκοκυτταρικά Αντιγόνα, IL: ιντερλευκίνη.

αρχίζουν να εκφράζουν τα σχετιζόμενα με το παθογόνο μοριακά πρότυπα (PAMPs, Pathogen-Associated Molecular Patterns), τα οποία αναγνωρίζονται από κύτταρα της μη ειδικής ανοσίας. Τα PAMPs είναι συστατικά που βρίσκονται στο τοίχωμα του μύκητα, όπως η β-γλυκάνη, η χιτίνη, η γαλακτομαννάνη και η γαλακτοσαμινογαλακτάνη²⁵. Τα κύτταρα της μη ειδικής ανοσίας αναγνωρίζουν τα PAMPs μέσω των υποδοχέων αναγνώρισης πρότυπων δομών των παθογόνων (PRRs, Pattern Recognition Receptors) που εκφράζονται στα επιθηλιακά και στα «επαγγελματικά» αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs, Antigen-Presenting Cells), που είναι τα δενδριτικά και τα μακροφάγα. Οι υποδοχείς αναγνώρισης περιλαμβάνουν τους υποδοχείς λεκτίνης C-τύπου, τους Toll-like υποδοχείς (κυρίως TLR2 και TLR4) κ.ά²⁶. Η ενεργοποίηση των PRRs επάγει την απελευθέρωση χημειοκινών και κυτταροκινών

Πίνακας 2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΒΠΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ISHAM (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΤΟ 2013)⁴³

- A. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**
Βρογχικό άσθμα, κυστική ίνωση
- B. ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ (πρέπει να πληρούνται όλα)**
1. Επίπεδα IgE έναντι του *A. fumigatus* στον ορό >0.35 kUA/L ή θετικές τύπου I δερματικές δοκιμασίες για τον *A. fumigatus*
2. Αυξημένη ολική IgE στον ορό >1000 IU/mL*
- ΠΡΟΣΘΕΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ (δύο τουλάχιστον από τα τρία)**
1. Ιζηματίνες ή ειδική έναντι του *A. fumigatus* IgG στον ορό
2. Ευρήματα συμβατά με ΑΒΠΑ στον απεικονιστικό έλεγχο
3. Ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα >500 κύτταρα/μL

*Τιμή ολικής IgE στον ορό <1000 IU/mL μπορεί να γίνει αποδεκτή εφόσον πληρούνται τα υπόλοιπα κριτήρια (κυρίως εάν διαπιστωθεί τιμή ειδικών έναντι του *A. fumigatus* IgG στον ορό >27 mg/L).

από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και κυρίως από τα δενδριτικά, οι οποίες με τη σειρά τους ενορχηστρώνουν την απάντηση των Th λεμφοκυττάρων της επίκτητης ανοσίας²⁷.

Κανονικά η απάντηση στον *A. fumigatus* είναι Th1 CD4⁺ λεμφοκυτταρική απάντηση, η οποία σχετίζεται με την αποτελεσματική προφλεγμονώδη απάντηση και την κάθαρση του αναπνευστικού από τον μύκητα με τη φαγοκυττάρωση που επιτελούν τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα κύτταρα²⁸.

Αντίθετα, όμως, στην ΑΒΠΑ υπάρχει εκτροπή σε έντονα «πολωμένη» Th2 CD4⁺ λεμφοκυτταρική απάντηση, η οποία, όπως προαναφέρθηκε, φαίνεται ότι οφείλεται στη συνεργική δράση παραγόντων που αφορούν στον μύκητα και παραγόντων που αφορούν στον ξενιστή. Οι πρωτεάσες του μύκητα προκαλούν διάσπαση του αναπνευστικού επιθηλίου και ενεργοποιούν την παραγωγή από τα επιθηλιακά κύτταρα κυτταροκινών και χημειοκινών, ορισμένες από τις οποίες έχουν άμεση εμπλοκή στην Th2 εκτροπή²⁹.

Τα δενδριτικά κύτταρα τα οποία εκφράζουν HLA-DR2/DR5 παρουσιάζουν αυξημένη σύνθεση IL-10 και αυξημένη ευαισθησία στην IL-4, προκαλώντας εκτροπή σε Th2 απάντηση³. Επιπλέον, τα δενδριτικά κύτταρα με

Πίνακας 3. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΒΠΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΣΘΜΑ⁴³

ΣΤΑΔΙΟ	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
0 Ασυμπτωματικό	Απουσία προηγούμενης διάγνωσης ΑΒΠΑ Ελεγχόμενο άσθμα (σύμφωνα με τις οδηγίες GINA/EPR-3) Πλήρωση των κριτηρίων διάγνωσης της ΑΒΠΑ (Πίνακας 2)
1 Οξύ στάδιο	Απουσία προηγούμενης διάγνωσης ΑΒΠΑ Μη ελεγχόμενο άσθμα/Συμπτώματα συμβατά με ΑΒΠΑ Πλήρωση των κριτηρίων διάγνωσης της ΑΒΠΑ
1α Παρουσία εμφράκτων βλέννης	Παρουσία εμφράκτων βλέννης στον απεικονιστικό έλεγχο του θώρακα ή στη βρογχοσκόπηση
1β Απουσία εμφράκτων βλέννης	Απουσία εμφράκτων βλέννης στον απεικονιστικό έλεγχο του θώρακα ή στη βρογχοσκόπηση
2 Ανταπόκριση στη θεραπεία	Κλινική και/ή ακτινολογική βελτίωση ΚΑΙ μείωση της ολικής IgE $\geq 25\%$ της βασικής τιμής κατά τη διάγνωση σε διάστημα 8 εβδομάδων
3 Παρόξυνση	Κλινική και/ή ακτινολογική επιδείνωση ΚΑΙ αύξηση της ολικής IgE $\geq 50\%$ της νέας βασικής τιμής*, η οποία καθορίστηκε στη διάρκεια της ανταπόκρισης στη θεραπεία/ ύφεσης
4 Ύφεση	Για χρονικό διάστημα ≥ 6 μηνών εκτός θεραπείας διατήρηση της κλινικής-ακτινολογικής βελτίωσης ΚΑΙ επιμονή των επιπέδων της ολικής IgE κάτω από τη βασική τιμή (ή αύξησή τους $< 50\%$)
5α ΑΒΠΑ εξαρτώμενη από τη θεραπεία	≥ 2 παροξύνσεις σε χρονικό διάστημα 6 μηνών από τη διακοπή της θεραπείας ή κλινική και/ή ακτινολογική επιδείνωση, συνοδευόμενη από επιδείνωση των ανοσολογικών παραμέτρων (αύξηση των επιπέδων της IgE) στη διάρκεια της μείωσης των από του στόματος κορτικοστεροειδών/αζολών
5β Κορτικοεξαρτώμενο άσθμα	Ανάγκη συστηματικής χορήγησης κορτικοστεροειδών για τον έλεγχο του άσθματος ενώ έχει ελεγχθεί η ΑΒΠΑ (όπως υποδεικνύεται από τα επίπεδα της IgE και τον απεικονιστικό έλεγχο του θώρακα)
6 Προχωρημένη ΑΒΠΑ	Εκτεταμένες βρογχεκτασίες οφειλόμενες στην ΑΒΠΑ ΚΑΙ επιπλοκές (πνευμονική υπέρταση ή αναπνευστική ανεπάρκεια)

EPR-3: *third Expert Panel Report*; (3η έκθεση της ομάδας ειδικών) GINA: *Global Initiative Against Asthma* (Παγκόσμια Πρωτοβουλία Κατά του Άσθματος)

*Κατά τη διάρκεια της θεραπείας η τιμή της IgE μειώνεται αλλά δεν φτάνει στα φυσιολογικά επίπεδα. Ως νέα βασική τιμή ορίζεται η χαμηλότερη τιμή της IgE, η οποία αντιστοιχεί σε κλινική και ακτινολογική βελτίωση.

τις χημειοκίνες CCL17 και CCL22 τις οποίες εκκρίνουν και του υποδοχέα τους CCR4, ο οποίος εκφράζεται στα Th2 λεμφοκύτταρα, διαμεσολαβούν στην Th2 «πόλωση»³⁰. Η ενεργοποίηση των PRRs από το μύκητα επιπλέον ενεργοποιεί και τα έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα 2 (ILC2, Innate Lymphoid Cells), τα οποία με τις κυττα-

ροκίνες τύπου 2 που εκκρίνουν συμμετέχουν στην παθογένεια της ΑΒΠΑ³¹. Μέχρι και πριν από μερικά χρόνια θεωρούσαμε ότι τα Th λεμφοκύτταρα με την πλειάδα των κυτταροκινών που εκκρίνουν είχαν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης και στην παθοφυσιολογία διαφόρων νοσημάτων³². Η ταυτοποίηση,

όμως, των έμφυτων λεμφοειδών κυττάρων προσέθεσε ακόμα ένα στοιχείο σε αυτό το μοντέλο. Τα ILCs φαίνεται ότι είναι σημαντικά δραστικά κύτταρα του ανοσιακού συστήματος. Προέρχονται από προγονικά κύτταρα της λεμφικής σειράς, έχουν μορφολογία λεμφοειδών κυττάρων, αλλά δεν εκφράζουν φαινοτυπικούς δείκτες συμβατικών κυττάρων του ανοσοποιητικού³³. Κατηγοριοποιούνται σε τρεις ομάδες (ILC1, ILC2 και ILC3) βάσει του προφίλ των κυτταροκινών και των μεταγραφικών παραγόντων που χρησιμοποιούν για την ανάπτυξη και τη λειτουργία τους³⁴.

Η Th2 απάντηση πυροδοτεί την απελευθέρωση Th2 χημειοκινών και κυτταροκινών (όπως IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 κ.ά.). Έτσι, αντί να οδηγήσει σε εκρίζωση του μύκητα³⁵, αυτή η έντονα «πολωμένη» απάντηση προκαλεί έντονη και επιβλαβή φλεγμονώδη αντίδραση με στρατολόγηση μεγάλου αριθμού φλεγμονωδών κυττάρων (ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα)³⁶, ισοτυπική μεταστροφή των Β λεμφοκυττάρων και σύνθεση IgE (ολικής και ειδικής έναντι του *A. fumigatus*)³⁷. Η IgE με τη σειρά της πυροδοτεί την αποκοκκίωση των σιτευτικών και των βασεόφιλων κυττάρων κατά την έκθεση στα αλλεργιογόνα του μύκητα³⁸.

Αυτή η έντονη Th2 απάντηση είναι επιβλαβής και οδηγεί σε φλεγμονή, υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών, αυξημένη παραγωγή βλέννας και βρογχεκτασίες.

Κλινική εικόνα

Δεν υπάρχουν ειδικά για τη νόσο συμπτώματα ή ευρήματα κατά την κλινική εξέταση. Με την εμφάνιση ή την υποτροπή της ΑΒΠΑ, τα συμπτώματα της υποκείμενης νόσου συνήθως επιδεινώνονται και ο ασθενής μπορεί να αρχίσει να παρουσιάζει βήχα ή επιδείνωση του ήδη υπάρχοντος βήχα. Μπορεί να παρουσιάζει αύξηση των πτυέλων, συριγμό ή/και δύσπνοια. Τα πτύελα είναι πυκνόρρευστα, η απόχρεμψή τους γίνεται δυσκολότερα, ενώ μπορεί να έχουν τη μορφή καλά σχηματισμένων βυσμάτων βλέννης καφέ-μαύρου χρώματος. Μπορεί, επίσης, να εμφανιστούν συστηματικά συμπτώματα, όπως χαμηλός πυρετός, αδιαθεσία, απώλεια βάρους. Αιμόπτυση ή πνευμοθώρακας μπορεί να εμφανιστούν σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Σε κάποιες περιπτώσεις, όμως, οι ασθενείς είναι τελείως ασυμπτωματικοί, ακόμα και αν έχουν πνευμονικές διηθήσεις³⁹.

Διάγνωση

Η διάγνωση της ΑΒΠΑ βασίζεται σε συγκεκριμένο συνδυασμό μη ειδικών ορολογικών, κλινικών και ακτινολογικών κριτηρίων⁴⁰. Κριτήρια διάγνωσης της νόσου σε ασθματικούς ασθενείς προτάθηκαν αρχικά από τους Rosenberg και Patterson το 1977⁴¹ για να ακολουθήσουν το 1979 τα κριτήρια διάγνωσης της νόσου σε ασθενείς με κυστική ίνωση, τα οποία προτάθηκαν από τον Nelson⁴². Στο διάστημα που μεσολάβησε από τότε μέχρι σήμερα λόγω των βελτιώσεων των ορολογικών και των ακτινολογικών μεθόδων προτάθηκαν διάφορες τροποποιήσεις των κριτηρίων διάγνωσης⁴³. Πρόσφατη όμως μελέτη σε ασθενείς με κυστική ίνωση έδειξε ότι ακόμα και τώρα στο 50% των δημοσιεύσεων μετά το 2005 δεν χρησιμοποιούνται ενιαία κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου⁵.

α) Διάγνωση της ΑΒΠΑ σε ασθενείς με άσθμα

Το 2013 η ομάδα εργασίας της ISHAM (International Society for Human and Animal Mycology) τροποποίησε τα υπάρχοντα κριτήρια και πρότεινε τα κριτήρια που αναγράφονται στον **Πίνακα 2**, βάσει των οποίων η διάγνωση της ΑΒΠΑ τίθεται σε ασθενείς με άσθμα ή κυστική ίνωση, εφόσον πληρούνται όλα τα υποχρεωτικά και δύο τουλάχιστον από τα πρόσθετα κριτήρια⁴³.

Σταδιοποίηση της ΑΒΠΑ σε ασθενείς με άσθμα

Η ίδια ομάδα πρότεινε για τους ασθενείς με άσθμα την κατάταξη της νόσου σε επτά στάδια (**Πίνακας 3**) αντί των πέντε σταδίων τα οποία είχαν προταθεί στο παρελθόν. Δεν σημαίνει όμως ότι η νόσος εξελίσσεται με τη σειρά από το ένα στάδιο στο επόμενο. Το ιδανικό θα ήταν με τον κατάλληλο ανιχνευτικό έλεγχο να μπορεί να τεθεί η διάγνωση στο ασυμπτωματικό στάδιο (στάδιο 0), ούτως ώστε με την κατάλληλη θεραπεία να προληφθούν ή να θεραπευθούν οι βλάβες στον πνεύμονα. Οι περισσότεροι ασθενείς, όμως, διαγιγνώσκονται λόγω συμπτωμάτων στο οξύ στάδιο (στάδιο 1)⁴³.

β) Διάγνωση της ΑΒΠΑ σε ασθενείς με κυστική ίνωση

Διαγνωστικές δυσκολίες

Στην κυστική ίνωση, η διάγνωση της ΑΒΠΑ περιπλέκεται από χαρακτηριστικά της υποκείμενης νόσου, τα οποία επικαλύπτουν τα κλασικά διαγνωστικά κρι-

Πίνακας 4. ΤΑ ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΒΠΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ ΒΑΣΕΙ ΤΩΝ ΟΜΟΦΩΝΙΩΝ ΤΟΥ CFF 2003

1. Οξεία ή υποξεία επιδείνωση της κλινικής συμπτωματολογίας (αύξηση του βήχα, συριγμός, κρίση βρογχικού άσθματος προκαλούμενου μετά από άσκηση, αύξηση της ποσότητας των πτυέλων, μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας), η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη αιτία.
2. Ολική IgE ορού >500 IU/mL (εάν όμως υπάρχει υποψία ΑΒΠΑ και η τιμή της ολικής IgE βρεθεί μεταξύ 200 και 500 IU/mL επαναλαμβάνεται η μέτρηση μετά από 1 έως 3 μήνες, εκτός εάν ο ασθενής λαμβάνει κορτικοστεροειδή, οπότε η μέτρηση επαναλαμβάνεται μετά τη διακοπή τους).
3. Θετική δερματική δοκιμασία νυγμών για τον *Aspergillus* (διήθηση >3mm) σε ασθενείς που δεν παίρνουν αντιισταμινικά ή αυξημένη ειδική έναντι του *A. fumigatus* IgE.
4. Και ένα από τα παρακάτω:
 - (α) Ιζηματίνες ή αυξημένη ειδική έναντι του *A. fumigatus* IgG ή
 - (β) Νέα ή πρόσφατα ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος (διηθήσεις ή έμφρακτα βλέννης) τα οποία δεν υποχωρούν με αντιμικροβιακή θεραπεία και φυσιοθεραπεία ή στην HRCT θώρακος (βρογχεκτασίες).

τήρια της ΑΒΠΑ. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι η μερικώς αναστρέψιμη αποφρακτική πνευμονοπάθεια και τα άλλα συμπτώματα από το αναπνευστικό, οι βρογχεκτασίες και οι διηθήσεις⁴⁴. Ανοσολογικά χαρακτηριστικά της ΑΒΠΑ, όπως θετικές για τον *A. fumigatus* δερματικές δοκιμασίες, αυξημένη ειδική έναντι του *A. fumigatus* IgE και IgG, παρουσία ιζηματινών και αυξημένη ολική IgE, παρουσιάζουν και ασθενείς με κυστική ίνωση χωρίς ΑΒΠΑ. Συγκεκριμένα, ένα ποσοστό μέχρι 60% των ασθενών μπορεί να έχουν θετικές για τα αντιγόνα του μύκητα δερματικές δοκιμασίες⁴⁴. Ιζηματίνες και αυξημένη ολική IgE μπορεί να παρουσιάσει μέχρι και το 25% των ασθενών^{18,42}. Τα περισσότερα παιδιά με κυστική ίνωση θα παρουσιάσουν μέχρι τη σχολική ηλικία αντισώματα έναντι

του *A. fumigatus*⁴⁵, ενώ οι μισοί από τους ευαισθητοποιημένους ασθενείς θα ομαλοποιήσουν αυτόματα τα ευρήματα με την πάροδο του χρόνου⁴⁶. Στους ασθενείς με κυστική ίνωση, μεταβολές στην ολική IgE του ορού μπορεί να αποτελούν μια επιπρόσθετη διαγνωστική μεταβλητή. Τετραπλασιασμός, όμως, της βασικής τιμής του ασθενούς σε επίπεδα μεγαλύτερα των 500 IU/mL ή παρόμοια μεγάλη αλλαγή σε ασθενείς με χαμηλότερη ολική IgE είναι ενδεικτική ΑΒΠΑ⁴⁷. Η υψηλής Ευκρίνειας Αξονική Τομογραφία Θώρακος (HRCT, High-Resolution Computed Tomography) δεν μπορεί αξιόπιστα να διαχωρίσει την ΑΒΠΑ από την υποκείμενη κυστική ίνωση, μπορεί όμως να απεικονίσει διηθήσεις ή/και βρογχεκτασίες, οι οποίες δεν φαίνονται στην απλή ακτινογραφία⁴⁸.

Κριτήρια διάγνωσης της ΑΒΠΑ

Σε μια προσπάθεια να αντιμετωπιστούν όλες οι προαναφερθείσες δυσκολίες, το 2003, η Αμερικανική Εταιρεία Κυστικής Ίνωσης (CFF, Cystic Fibrosis Foundation) βάσει ομοφωνιών τροποποίησε τα μέχρι τότε χρησιμοποιούμενα κριτήρια και καθόρισε τα ελάχιστα διαγνωστικά κριτήρια, τα οποία απαιτούνται για τη διάγνωση της ΑΒΠΑ σε ασθενείς με κυστική ίνωση (Πίνακας 4). Έτσι για να τεθεί η διάγνωση της ΑΒΠΑ σε ασθενείς με κυστική ίνωση πρέπει να πληρούνται τα τρία πρώτα κριτήρια και ένα από τα επιμέρους ευρήματα που περιλαμβάνει το τέταρτο κριτήριο.

Επιπλέον, προχώρησε σε οδηγίες όσον αφορά τον ανιχνευτικό έλεγχο για την ΑΒΠΑ σε ασθενείς με κυστική ίνωση⁴⁹. Βάσει των ομοφωνιών, από την ηλικία των έξι χρόνων σε όλους τους ασθενείς με κυστική ίνωση συνέστησε να γίνεται ετήσιος έλεγχος της ολικής IgE και εφόσον η τιμή της υπερβαίνει τις 500 IU/mL να διενεργείται δερματική δοκιμασία νυγμών ή προσδιορισμός της ειδικής έναντι του *A. fumigatus* IgE. Εάν η τιμή της ολικής IgE στον ορό κυμαίνεται μεταξύ 200-500 IU/mL και υπάρχει υποψία ΑΒΠΑ, να επαναλαμβάνεται η μέτρηση και να γίνονται δερματική δοκιμασία νυγμών με εκχύλισμα αντιγόνων του μύκητα, προσδιορισμός της ειδικής έναντι του *A. fumigatus* IgE και IgG και ακτινολογικός έλεγχος.

Νεότεροι δείκτες

Στην προσπάθεια ενίσχυσης των υπαρχόντων κριτη-

ρίων έχει μελετηθεί κατά καιρούς η διαγνωστική αξία διαφόρων βιολογικών δεικτών.

Οι πρόοδοι στη Μοριακή Βιολογία κατέστησαν δυνατή τη δημιουργία μεμονωμένων υψηλής καθαρότητας ανασυνδυασμένων αλλεργιογόνων του *A. fumigatus* (rAspf, Recombinant *A. fumigatus* allergens). Αυτά τα αλλεργιογόνα ταξινομούνται λειτουργικά στις εκκρινόμενες και στις κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες του μύκητα. Ένας αριθμός ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών, όπως τα rAspf1, rAspf2, rAspf3, rAspf4 και rAspf6, έχουν χρησιμοποιηθεί στη διερεύνηση της ΑΒΠΑ και διατίθενται πλέον στο εμπόριο για κλινική χρήση. Ορισμένες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ανασυνδυασμένα αντιγόνα για τη διάγνωση της νόσου διαπίστωσαν την παρουσία IgE έναντι των rAspf1 και rAspf3 (ειδική IgE) τόσο στην ευαισθητοποίηση στον *A. fumigatus* όσο και στην ΑΒΠΑ, ενώ η παρουσία IgE έναντι των rAspf4 και rAspf6 διαπιστώθηκε μόνο στην ΑΒΠΑ⁵⁰. Αντιθέτως, άλλες μελέτες διαπίστωσαν αλληλοεπικάλυψη των τιμών της IgE έναντι των ανασυνδυασμένων αντιγόνων σε ασθενείς με ΑΒΠΑ, ασθενείς με άσθμα ευαισθητοποιημένους στο μύκητα και υγιείς μάρτυρες⁵¹. Έτσι, χρειάζονται περισσότερα δεδομένα πριν από την ευρεία χρήση των rAspf στη διάγνωση της ΑΒΠΑ.

Ένας άλλος δείκτης που μελετήθηκε είναι η γαλακτομαννάνη στον ορό ασθενών με ΑΒΠΑ. Ο δείκτης αυτός φαίνεται ότι έχει περιορισμένη αξία στη διάγνωση της νόσου. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Baxter και συν., όπου ο συνδυασμός ορολογικών δεικτών με τα επίπεδα της γαλακτομαννάνης και της PCR στα πτύελα επέτρεψε στους ερευνητές να προχωρήσουν σε νέα ανοσολογική κατηγοριοποίηση της ΑΒΠΑ σε ενήλικες ασθενείς με κυστική ίνωση⁵².

Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η μέτρηση της χημειοκίνης TARC/CCL17 (Thymus-Activated and Thymus-Regulated) μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της ΑΒΠΑ, όμως η πρόταση αυτή χρειάζεται επικύρωση και από άλλες μελέτες³⁰.

Τέλος, διερευνήθηκε η χρησιμότητα της Δοκιμασίας Διέγερσης των Βασεοφίλων (BAT, Basophil Activation Test) στη διάγνωση της ΑΒΠΑ. Η BAT αποτελεί την κυριότερη εφαρμογή της κυτταρομετρίας ροής στη μελέτη των αλλεργικών νοσημάτων. Η σημασία της στη διερεύνηση των αλλεργιών την καθιστά, σε όλο και περισσότερες περιπτώσεις, ένα σημαντικό, επικουρι-

κό διαγνωστικό εργαλείο. Η μελέτη των Mirckovic και συν. 2016 έδειξε ότι όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τα επίπεδα της ολικής και ειδικής έναντι του *A. fumigatus* IgE μπορεί να διακρίνει τους ασθενείς με κυστική ίνωση και ΑΒΠΑ, οι οποίοι πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης⁵³. Η δική μας έρευνα έδειξε ότι η BAT μετά από *in vitro* διέγερση των βασεοφίλων με εκχύλισμα αντιγόνων του *A. fumigatus* και τη χρήση του CD63 και του CD203c ως δεικτών διέγερσης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ένα πρόσθετο κριτήριο για τη διάγνωση της ΑΒΠΑ σε ασθενείς με κυστική ίνωση, καθώς και ένας αξιόπιστος δείκτης για την παρακολούθηση των ευαισθητοποιημένων στον *A. fumigatus* ασθενών, προκειμένου να εντοπιστούν εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εκδηλώσουν ΑΒΠΑ με το πέρασμα του χρόνου⁵⁴.

Θεραπεία

Η θεραπεία της ΑΒΠΑ στην κυστική ίνωση ή στο άσθμα είναι σε γενικές γραμμές η ίδια.

Στοχεύει τόσο στον έλεγχο των συμπτωμάτων όσο και στην πρόληψη ή στον περιορισμό της δημιουργίας μόνιμων βλαβών στον πνεύμονα^{55,49}. Αποτελείται από δύο σκέλη: πρώτον, τη μείωση της φλεγμονής και της ανοσιακής απάντησης με τη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών και, δεύτερον, τη μείωση του αντιγονικού φορτίου από την παρουσία του *A. fumigatus* στο βρογχικό δέντρο με τη χορήγηση αντιμυκητιασικών φαρμάκων⁵⁶. Όσον αφορά όμως τους ασθενείς με κυστική ίνωση, πρέπει να έχουμε υπόψη ότι λόγω της υποκείμενης νόσου είναι περισσότερο ευάλωτοι στις παρενέργειες της θεραπείας.

1ης γραμμής φαρμακευτική αγωγή

Η μακροχρόνια από του στόματος χορήγηση γλυκοκορτικοστεροειδών (πρεδνιζολόνη) με προοδευτική μείωση ανάλογα με την ανταπόκριση αποτελεί την 1ης γραμμής αγωγή. Οι παρενέργειες όμως που προκαλεί, συχνά μπορεί να περιορίζουν τη χρήση της.

Εναλλακτικά: Συστήνεται η ενδοφλέβια σε ώσεις χορήγηση γλυκοκορτικοστεροειδών (μεθυλπρεδνιζολόνη) στις περιπτώσεις οι οποίες παρουσίασαν σημαντικές παρενέργειες στα από του στόματος γλυκοκορτικοστεροειδή διότι παρέχει τη δυνατότητα μείωσης των παρενεργειών, καθώς και στις περιπτώσεις οι οποί-

ες δεν ανταποκρίθηκαν στη συμβατική από του στόματος αγωγή με πρεδνιζολόνη και ιτρακοναζόλη⁵⁷.

2ης γραμμής φαρμακευτική αγωγή

Οι τριαζόλες (ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη) χορηγούνται σαν επιπρόσθετη ή σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία της ΑΒΠΑ^{43,49}. Συχνά παρουσιάζουν τοξικότητα (ιτρακοναζόλη> βορικοναζόλη>ποζακοναζόλη), αλλά και προβλήματα στην απορρόφηση και το μεταβολισμό τους, καθώς και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, γι' αυτό πρέπει να γίνεται έλεγχος των επιπέδων τους στο αίμα αλλά και *in vitro* έλεγχος της ευαισθησίας του μύκητα, γιατί ο *A. fumigatus* φαίνεται ότι αρχίζει να εμφανίζει αντοχή στις αζόλες, ενώ τα υποθεραπευτικά τους επίπεδα μπορεί να αυξάνουν την αντοχή του⁵⁸.

Εναλλακτικά, στις περιπτώσεις όπου δεν μπορούμε να χορηγήσουμε τις αζόλες, η Αμφοτερικίνη Β σε εισπνοές είναι μια καλή επιλογή⁵⁹.

Αντι-IgE αντίσωμα (omalizumab)

Είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσω-

μα, το οποίο χορηγείται σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 12 χρόνων με μέτριο προς σοβαρό άσθμα. Συνδέεται με την ελεύθερη IgE, εμποδίζοντας έτσι τη σύνδεσή της με τους υψηλής συγγένειας υποδοχείς της (FcεRI) στην επιφάνεια των σιτευτικών κυττάρων και των βασεοφίλων, με αποτέλεσμα τη μείωση της φλεγμονής. Τα τελευταία χρόνια αυξάνονται τα βιβλιογραφικά δεδομένα τα οποία αναφέρουν καλά αποτελέσματα με τη χρήση omalizumab, στη συνήθη ή σε μέτρια αυξημένη δόση, σε αναφορές περιπτώσεων και σειρών περιπτώσεων ασθενών με άσθμα ή κυστική ίνωση και ΑΒΠΑ⁶⁰.

Συμπέρασμα

Οι προσπάθειες για την κατανόηση της παθογένειας της ΑΒΠΑ συνεχίζονται. Αποσκοπούν τόσο στη βελτίωση της θεραπευτικής παρέμβασης όσο και στην ανεύρεση νέων δεικτών οι οποίοι θα μπορούσαν με ακρίβεια να συμβάλουν στην έγκαιρη διάγνωση και κατ' επέκταση στην έγκαιρη έναρξη αγωγής για τη νόσο, η οποία, παρότι χρόνια, είναι ελεγχόμενη με την έγκαιρη και κατάλληλη θεραπεία. ■

Allergic bronchopulmonary aspergillosis

Katelari A.¹, Noni M.², Kanariou M.³, Doudounakis S.¹, Theodoridou M.², Kanaka C.²

¹Institute of Child Health, Athens, Greece

²First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece

³Department of Immunology and Histocompatibility, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is a pulmonary disease caused by a strong hypersensitivity reaction to *Aspergillus* antigens, mainly to *A. fumigatus*. It occurs as a complication in patients with asthma or cystic fibrosis. ABPA diagnosis is complex and is based on a combination of non-specific clinical, haemato-

logical, immunological and radiological findings. In most patients, it is a chronic relapsing condition. It is treated by systemic glucocorticosteroids with use of adjunctive antifungals in many cases. Ongoing monitoring is needed both for early recognition and for timely treatment of relapses.

KEY WORDS: allergic bronchopulmonary aspergillosis, asthma, cystic fibrosis

REFERENCES

1. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*. Mar 2009;135(3):805-826.
2. Hogan C, Denning DW. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and related allergic syndromes. *Semin Respir Crit Care Med*. Dec 2011;32(6):682-692.
3. Knutsen AP. Immunopathology and Immunogenetics of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Journal of Allergy*. 2011;2011.
4. Mahdavinia M, Grammer LC. Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review and update. *Ther Adv Respir Dis*. Jun 2012;6(3):173-187.
5. Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. Dec 2015;45(12):1765-1778.
6. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. Aug 2009;13(8):936-944.
7. de Almeida MB, Bussamra MH, Rodrigues JC. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in paediatric cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev*. Mar 2006;7(1):67-72.
8. Kwon-Chung KJ, Sugui JA. Aspergillus fumigatus--what makes the species a ubiquitous human fungal pathogen? *PLoS Pathog*. 2013;9(12):e1003743.
9. Muro M, Mondejar-Lopez P, Moya-Quiles MR, et al. HLA-DRB1 and HLA-DQB1 genes on susceptibility to and protection from allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Microbiol Immunol*. Mar 2013;57(3):193-197.
10. Corvol H, Blackman SM, Boelle PY, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies five modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis. *Nat Commun*. Sep 29 2015;6:8382.
11. Knutsen AP, Slavin RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:843763.
12. Carvalho A, Pasqualotto AC, Pitzurra L, Romani L, Denning DW, Rodrigues F. Polymorphisms in toll-like receptor genes and susceptibility to pulmonary aspergillosis. *J Infect Dis*. Feb 15 2008;197(4):618-621.
13. Saxena S, Madan T, Shah A, Muralidhar K, Sarma PU. Association of polymorphisms in the collagen region of SP-A2 with increased levels of total IgE antibodies and eosinophilia in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. May 2003;111(5):1001-1007.
14. Brouard J, Knauer N, Boelle PY, et al. Influence of interleukin-10 on Aspergillus fumigatus infection in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis*. Jun 1 2005;191(11):1988-1991.
15. Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, Gupta D. Link between CFTR mutations and ABPA: a systematic review and meta-analysis. *Mycoses*. Jul 2012;55(4):357-365.
16. Luong ML, Chaparro C, Stephenson A, et al. Pretransplant Aspergillus colonization of cystic fibrosis patients and the incidence of post-lung transplant invasive aspergillosis. *Transplantation*. Feb 15 2014;97(3):351-357.
17. Lestner J, Hope WW. Itraconazole: an update on pharmacology and clinical use for treatment of invasive and allergic fungal infections. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2013/07/01 2013;9(7):911-926.
18. Nepomuceno IB, Esrig S, Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: role of atopy and response to itraconazole. *Chest*. Feb 1999;115(2):364-370.
19. Ritz N, Ammann RA, Casaulta Aebischer C, Schoeni-Affolter F, Schoeni MH. Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitisation to Aspergillus fumigatus in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. Sep 2005;164(9):577-582.
20. Hartl D, Griese M, Kappler M, et al. Pulmonary T(H)2 response in Pseudomonas aeruginosa

REFERENCES

- sa-infected patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* Jan 2006;117(1):204-211.
21. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax.* Mar 2015;70(3):270-277.
 22. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons learnt from genetics. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* Jul-Sep 2011;53(3):137-140.
 23. Tomee JF, Wierenga AT, Hiemstra PS, Kauffman HK. Proteases from *Aspergillus fumigatus* induce release of proinflammatory cytokines and cell detachment in airway epithelial cell lines. *J Infect Dis.* Jul 1997;176(1):300-303.
 24. Hohl TM, Feldmesser M. *Aspergillus fumigatus*: principles of pathogenesis and host defense. *Eukaryot Cell.* Nov 2007;6(11):1953-1963.
 25. Beauvais A, Fontaine T, Aïmanianda V, Latge JP. *Aspergillus* cell wall and biofilm. *Mycopathologia.* Dec 2014;178(5-6):371-377.
 26. Gresnigt MS, Netea MG, van de Veerdonk FL. Pattern recognition receptors and their role in invasive aspergillosis. *Ann NY Acad Sci.* Dec 2012;1273:60-67.
 27. Thakur R, Anand R, Tiwari S, Singh AP, Tiwari BN, Shankar J. Cytokines induce effector T-helper cells during invasive aspergillosis; what we have learned about T-helper cells? *Front Microbiol.* 2015;6:429.
 28. Chai LY, van de Veerdonk F, Marijnissen RJ, et al. Anti-*Aspergillus* human host defence relies on type 1 T helper (Th1), rather than type 17 T helper (Th17), cellular immunity. *Immunology.* May 2010;130(1):46-54.
 29. Kauffman HF, Tomee JF, van de Riet MA, Timmerman AJ, Borger P. Protease-dependent activation of epithelial cells by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production. *J Allergy Clin Immunol.* Jun 2000;105(6 Pt 1):1185-1193.
 30. Delhaes L, Frealle E, Pinel C. Serum markers for allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: State of the art and further challenges. *Medical Mycology.* 2010;48(O1):S77-S87.
 31. Kita H. ILC2s and fungal allergy. *Allergol Int.* Jul 2015;64(3):219-226.
 32. O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science.* Feb 26 2010;327(5969):1098-1102.
 33. Spits H, Di Santo JP. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nat Immunol.* Jan 2011;12(1):21-27.
 34. Spits H, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol.* Feb 2013;13(2):145-149.
 35. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol.* Apr 2011;11(4):275-288.
 36. Kauffman HF, Tomee JFC. INFLAMMATORY CELLS AND AIRWAY DEFENSE AGAINST ASPERGILLUS FUMIGATUS. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 1998;18(3):619-640.
 37. Moss RB. Pathophysiology and immunology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Med Mycol.* May 2005;43 Suppl 1:S203-206.
 38. Eickmeier O, Rieber N, Eckrich J, Hector A, Graepler-Mainka U, Hartl D. Immune response, diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis lung disease. *Curr Pharm Des.* 2013;19(20):3669-3678.
 39. Patterson K, Strek ME. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc Am Thorac Soc.* May 2010;7(3):237-244.
 40. Agarwal R, Maskey D, Aggarwal AN, et al. Diagnostic performance of various tests and criteria employed in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a latent class analysis. *PLoS One.* 2013;8(4):e61105.
 41. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern*

REFERENCES

- Med.* Apr 1977;86(4):405-414.
42. Nelson LA, Callerame ML, Schwartz RH. Aspergillosis and atopy in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* Oct 1979;120(4):863-873.
 43. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy.* Aug 2013;43(8):850-873.
 44. Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* Aug 2002;23(1):87-104.
 45. el-Dahr JM, Fink R, Selden R, Arruda LK, Platts-Mills TA, Heymann PW. Development of immune responses to *Aspergillus* at an early age in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* Dec 1994;150(6 Pt 1):1513-1518.
 46. Hutcheson PS, Knutsen AP, Rejent AJ, Slavin RG. A 12-year longitudinal study of *Aspergillus* sensitivity in patients with cystic fibrosis. *Chest.* Aug 1996;110(2):363-366.
 47. Knutsen AP, Noyes B, Warriar MR, Consolino J. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with cystic fibrosis: diagnostic criteria when the IgE level is less than 500 IU/mL. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Nov 2005;95(5):488-493.
 48. Taussig LM, Landau LI. *Pediatric Respiratory Medicine.* 2nd ed 2008.
 49. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis.* Oct 1 2003;37 Suppl 3:S225-264.
 50. Bowyer P, Blightman O, Denning DW. Relative reactivity of *Aspergillus* allergens used in serological tests. *Medical Mycology.* September 1, 2006 2006;44 (Supplement 1):S23-S28.
 51. Giavina-Bianchi P, Oliveira E, Kalil J. Specific IgE against recombinant allergens in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med.* May 1 2007;175(9):967; author reply 967-968.
 52. Baxter CG, Dunn G, Jones AM, et al. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* Sep 2013;132(3):560-566 e510.
 53. Mirkovic B, Lavelle GM, Azim AA, et al. The basophil surface marker CD203c identifies *Aspergillus* species sensitization in patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* Feb 2016;137(2):436-443 e439.
 54. Katelari A, Tzanoudaki M, Noni M, et al. The role of basophil activation test in allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus fumigatus* sensitization in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* Sep 2016;15(5):587-596.
 55. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol.* Nov 2002;110(5):685-692.
 56. Vlahakis NE, Aksamit TR. Diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mayo Clin Proc.* Sep 2001;76(9):930-938.
 57. Singh Sehgal I, Agarwal R. Pulse methylprednisolone in allergic bronchopulmonary aspergillosis exacerbations. *Eur Respir Rev.* Mar 1 2014;23(131):149-152.
 58. Warris A. Azole-resistant aspergillosis. *J Infect.* Jun 2015;71 Suppl 1:S121-125.
 59. Ram B, Aggarwal AN, Dhooria S, et al. A pilot randomized trial of nebulized amphotericin in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Asthma.* Jun 2016;53(5):517-524.
 60. Voskamp AL, Gillman A, Symons K, et al. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Mar-Apr 2015;3(2):192-199.

Αναιμία Diamond-Blackfan

Δελαπόρτα Π.¹, Σοφοκλέους Χ.², Καττάμης Α.¹

¹Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»

²Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αναιμία Diamond-Blackfan (DBA) είναι σπάνιο σύνδρομο κληρονομούμενης μυελικής ανεπάρκειας που χαρακτηρίζεται από σοβαρή νορμόχρωμη, μακροκυτταρική αναιμία, δικτυοερυθροπενία, συγγενείς ανωμαλίες και προδιάθεση για εμφάνιση καρκίνου. Η συχνότητα εμφάνισης της DBA είναι περίπου 6/1.000.000 γεννήσεις. Κληρονομείται κυρίως με αυτοσωμικό επικρατητικό χαρακτήρα με ατελή διεισδυτικότητα. Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η DBA οφείλεται σε διαταραχή στη σύνθεση των ριβοσωμάτων. Παθογόνες ή πιθανώς παθογόνες παραλλαγές που ανιχνεύονται σε περισσό-

τερα από 20 γονίδια που κωδικοποιούν ριβοσωμικές πρωτεΐνες, καθώς και στα γονίδια *GATA1*, *TSR2* και *EPO*, ευθύνονται για την εκδήλωση της νόσου σε περισσότερο από το 70% των ασθενών. Η θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με DBA περιλαμβάνει τη χορήγηση στεροειδών, ενώ οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στα στεροειδή λαμβάνουν συστηματικά μεταγγίσεις με αίμα και ξεκινούν αποσιδήρωση για την αποφυγή αιμοχρωμάτωσης. Οριστική θεραπεία της νόσου αποτελεί η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών. Σε ένα 20% των ασθενών παρατηρείται ανεξήγητα ύφεση της νόσου.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: αναιμία Diamond-Blackfan, απλασία ερυθράς σειράς, ριβόσωμα, προδιάθεση για κακοήθεια

Εισαγωγή

Η αναιμία Diamond Blackfan (DBA) (OMIM # 205900) είναι μια σπάνια κληρονομούμενη νόσος που εμφανίζεται συνήθως κατά τη βρεφική ηλικία και χαρακτηρίζεται από σοβαρή νορμόχρωμη, μακροκυτταρική αναιμία και δικτυοερυθροπενία. Η πρώτη αναφορά έγινε το 1936 από τον Josephts¹, ενώ το 1938 οι Diamond και Blackfan περιέγραψαν τη νόσο ως ξεχωριστή κλινική οντότητα². Η νόσος είναι αποτέλεσμα κυτταρικής διαταραχής που συμβαίνει στις πρόδρομες μορφές των ερυθροκυττάρων, με αποτέλεσμα την

κυτταρική απόπτωση^{3,4}. Ανήκει σε μια ομάδα σπάνιων νοσημάτων, γνωστή ως Σύνδρομο Κληρονομούμενης Μυελικής Ανεπάρκειας (Inherited Bone Marrow Failure syndromes IBMFs)⁵, τα οποία χαρακτηρίζονται από μυελική ανεπάρκεια, συγγενείς ανωμαλίες⁶ και καρκινική προδιάθεση⁷.

Η επίπτωση υπολογίζεται περίπου σε 5-7 ανά 1.000.000 γεννήσεις ζώντων, με ίδιο ποσοστό εμφάνισης στα δύο φύλα. Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι σποραδικές, αν και η νόσος φαίνεται να κληρονομείται (40-50%) κυρίως με αυτοσωμικό επικρατητικό χαρα-

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Δελαπόρτα Πολυξένη

E-mail: polyxenidelaporta@yahoo.gr

κτήρα με ατελή διεισδυτικότητα ή πιο σπάνια σχετίζεται με γαμετικό μωσαϊκισμό σε έναν από τους δύο γονείς⁸.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνεται νορμόχρωμη, μακροκυτταρική αναιμία με μειωμένα δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ). Σε ποσοστό 85% οι ασθενείς εμφανίζουν αύξηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης HbF και της δραστηριότητας του ενζύμου αδενοσίνη της δεαμινάσης των ερυθροκυττάρων (eADA). Οι αιματολογικές επιπλοκές εμφανίζονται στο 90% των ασθενών κυρίως κατά το πρώτο έτος ζωής. Η μέση ηλικία πρώτης εμφάνισης είναι οι δύο μήνες, ενώ η μέση ηλικία διάγνωσης οι τρεις μήνες. Τυπικά παρατηρείται στο μυελό των οστών μείωση των πρόδρομων μορφών της ερυθράς σειράς (<5%), ενώ οι υπόλοιπες μυελικές σειρές εμφανίζονται μειωμένες μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις.

Στο 30-47% των περιπτώσεων οι ασθενείς εμφανίζουν συγγενείς διαμαρτίες (**Πίνακας 1**), που περιλαμβάνουν συνηθέστερα το προσωπικό κρανίο (50%), τα άνω άκρα και τους αντίχειρες (38%), την καρδιά (15%) και το ουρογεννητικό σύστημα (19%)^{6,9}. Οι ασθενείς με DBA εμφανίζουν χαρακτηριστικό προσωπίο με καθίζηση της ρινικής γέφυρας, μικρή μύτη, λεπτό άνω χείλος και υπερτελορισμό, το λεγόμενο προσωπίο Cathie. Το 25% των ασθενών εμφανίζει χαμηλό βάρος γέννησης και το 30% έχει κοντό ανάστημα (<3η ΕΘ) μετά τη γέννηση, που μπορεί να οφείλεται τόσο στην ίδια την νόσο όσο στην αιμοσιδήρωση και στη χορήγηση κορτικοστεροειδών¹⁰.

Η DBA σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοηθειών. Σύμφωνα με τη μελέτη των Βλάχου και συνεργατών το 2012, η πιθανότητα εμφάνισης συμπαγούς όγκου ή λευχαιμίας είναι 5,4 φορές υψηλότερη στους ασθενείς με DBA συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό¹¹. Στην ηλικία των 46 ετών η συνολική αθροιστική επίπτωση εμφάνισης καρκίνου ήταν 22% (εξαιρούνται τα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα). Η πιθανότητα εμφάνισης συμπαγούς όγκου αυξάνεται ραγδαία μετά την ηλικία των 30 ετών, ενώ της ΟΜΛ (Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας) αυξάνεται σταδιακά μετά την ηλικία των 40 ετών. Η εμφάνιση κακοηθειών είναι ανεξάρτητη της θεραπείας που λαμβάνουν οι ασθενείς. Είναι απαραίτητος ο εργαστηριακός έλεγχος των ασθενών με

Πίνακας 1. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΑΙΜΙΑ DIAMOND BLACKFAN

Ανωμαλίες Κρανίου	Λυκόστομα, Λαγώχειλος, Θολωτή υπερώα Μικρογναθία, Μικροκεφαλία, Καθίζηση ρινικής γέφυρας, Μακρογλωσσία, Χαμηλή πρόσφυση τριχωτού κεφαλής
Ανωμαλίες Οφθαλμών	Υπερτελορισμός, Επίκανθος, Βλεφαρόπτωση, Συγγενές Γλαύκωμα, Στραβισμός, Συγγενής Καταρράκτης
Ανωμαλίες Ώτων – Διαταραχές Ακοής	Μείωση ακοής, Χαμηλή πρόσφυση ώτων, Μικροωτία
Ανωμαλίες Αυχένα	Κοντός αυχένας, Αυχενικό Πτερύγιο, Sprengel (ανύψωση ωμοπλάτης), Ψηλαφητή εξόστωση αυχενικής μοίρας σπονδυλικής στήλης, Klippel-Feil
Ανωμαλίες Άκρας Χειρός / Ποδός	Υποπλαστικός αντίχειρας, Τριφαλλαγγικός αντίχειρας, Κλινοδακτυλία, Συνδακτυλία, Ανωμαλίες καρπού, Επιπέδωση μυών θέναρος, Δισχιδής κερκίδα, Υπεξάρθρωμα κερκίδας
Ανωμαλίες Νεφρών	Στένωση πυελοουρητηρικής συμβολής, Μονόνεφρος, Υποσπαδίας
Καρδιακές Ανωμαλίες	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, Μεσοκολπική επικοινωνία, Στένωση ισθμού αορτής, Σύνθετες καρδιακές ανωμαλίες
Ανάπτυξη	Καθυστέρηση / Ανεπάρκεια
Μαθησιακές δυσκολίες	Γραφοκινητική ανωριμότητα, Καθυστέρηση ομιλίας / Διαταραχές λόγου, Μικτές εξελικτικές διαταραχές, Ψυχοκινητική καθυστέρηση
Ενδοκρινολογικές διαταραχές	Επινεφριδιακή ανεπάρκεια, Υπογοναδισμός, Υποθυρεοειδισμός, Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, Σακχαρώδης Διαβήτης, Άποιος Διαβήτης, Κοντό ανάστημα, Καθυστέρηση ήβης
Άλλες	Υποπλασία αδαμαντίνης, Ανώμαλη πρόσφυση οδόντων, Μικροδοντία

γενική αίματος ανά 4-6 μήνες και μυελόγραμμα ανά έτος ή ωριότερα επί αιματολογικών ενδείξεων. Σε περιπτώσεις αναφερόμενου άλγους αρθρώσεων ή οστών πρέπει να γίνεται διερεύνηση για αποκλεισμό κακοήθειας¹⁰.

Μοριακή παθογένεια

Η DBA αποτελεί αναμφισβήτητα μια ριβοσωμοπάθεια. Το πρώτο γονίδιο που πρωτοπεριγράφηκε ότι σχετίζεται με τη νόσο είναι το RPS19, που κωδικοποιεί τη ριβοσωμική πρωτεΐνη RPS19 της μικρής υπομονάδας του ριβοσώματος (40s)¹². Από το 1999 μέχρι σήμερα έχει αναφερθεί ένας μεγάλος αριθμός νέων γονιδίων που σχετίζονται με τη νόσο και που συνεχώς ανευρίσκονται. Η λίστα αυτή περιλαμβάνει τόσο γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες της μικρής υπομονάδας του ριβοσώματος (RPS24, RPS17, RPS7, RPS26, RPS10, RPS19, RPS27, RPS28, RPS29, RPS15A) όσο και γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες της μεγάλης υπομονάδας (RPL5, RPL11, RPL35A, RPL15, RPL26, RPL31, RPL27, RPL3, RPL18, RPL7, RPL31, RPL14, RPL19, RPL36, RPL8)¹³⁻²⁵. Όλες οι μεταλλάξεις που έχουν αναφερθεί και για τα 25 γονίδια ανιχνεύονται σε ετεροζυγωτία, επιβεβαιώνοντας το πρότυπο κληρονομικότητας (αυτοσωμικό επικρατές) της νόσου. Το συχνότερο σε εμφάνιση παραλλαγών γονίδιο αποτελεί το RPS19 με ποσοστό 25%.

Και τα 25 γονίδια κωδικοποιούν ριβοσωμικές πρωτεΐνες που είναι απαραίτητες για τη διαμόρφωση των ριβοσωμάτων. Στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς τα ριβοσώματα συνίστανται από 4 διαφορετικά ριβοσωμικά RNAs (18S, 28S, 5.8S, και 5S) και 79 ριβοσωμικές πρωτεΐνες. Το 5S rRNAs μεταγράφεται από την RNA πολυμεράση I, ενώ τα 18S, 28S, 5.8S rRNAs προκύπτουν κατά τη μεταγραφή και ωρίμανση του πρόδρομου 45S RNA από την RNA πολυμεράση III με τη βοήθεια ενδο- και εξωνουκλεασών που απομακρύνουν τις ενδιάμεσες μεταγραφόμενες αλληλουχίες (internal and external transcribed sequences). Η παραπάνω διαδικασία λαμβάνει χώρα στο πυρήνιο του κυττάρου. Τα τελικά προϊόντα που προκύπτουν είναι η ώριμη μικρή υπομονάδα 40S του ριβοσώματος, που αποτελείται από το 18S rRNAs και 33 ριβοσωμικές πρωτεΐνες, και η ώριμη μεγάλη υπομονάδα 60S του ριβοσώματος, που αποτελείται από τα 28S, 5.8S και 5S rRNAs και 46 ριβοσωμικές πρωτεΐνες. Η συναρμολόγηση της μικρής και

Πίνακας 2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ DBA

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- 1) Ηλικία <1 έτους
- 2) Μακροκυτταρική αναιμία χωρίς παρουσία άλλων σημαντικών κυτταροπενιών
- 3) Χαμηλά ΔΕΚ
- 4) Ορθοκυτταρικός μυελός με μείωση των πρόδρομων μορφών της ερυθράς σειράς

ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

ΜΕΙΖΩΝΑ

- Μετάλλαξη σε γονίδιο
- Θετικό οικογενειακό ιστορικό

ΕΛΑΣΣΩΝΑ

- ↑eADA
- Συγγενείς ανωμαλίες
- ↑HbF
- Αποκλεισμός άλλων κληρονομούμενων ανεπαρκείων του μυελού των οστών

της μεγάλης υπομονάδας γίνεται στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου.

Το ποσοστό ανίχνευσης παραλλαγών μετά από μελέτη της πρωτοταγούς δομής των γονιδίων (direct sequencing) αποκαλύπτει την αιτιολογική βάση μόνο στο 50-53% του συνόλου των ασθενών με DBA. Με τη χρήση όμως μεθόδων που ανιχνεύουν ποσοτικές διαταραχές των γονιδίων έχουν παρατηρηθεί ελλείμματα ή διπλασιασμοί τόσο εξωνίων όσο και ολόκληρων γονιδίων, αυξάνοντας το ποσοστό διάγνωσης στο 65%-71%. Τα γονίδια στα οποία έχουν αναφερθεί τέτοιου είδους διαταραχές είναι τα RPS19, RPS17, RPS26, RPL35A, RPL5, RPL11²⁶⁻²⁸.

Η DBA εθεωρείτο αποκλειστικά νόσος των ριβοσωμάτων μέχρι τον Ιούλιο του 2012, όταν η νόσος συσχετίστηκε με μεταλλάξεις στο γονίδιο GATA1, που κωδικοποιεί μεταγραφικό παράγοντα που συμμετέχει στη διαφοροποίηση των ερυθροκυττάρων²⁹, καθώς και με 2 ακόμα γονίδια, το TSR2³⁰ (κωδικοποιεί πρωτεΐνη που συνδέεται με την RPS26 πρωτεΐνη και λειτουργεί συνεργιστικά) και το γονίδιο της EPO³¹.

Η παθοφυσιολογία και οι βασικοί μοριακοί μηχανισμοί της αναιμίας παραμένουν ακόμα αδιευκρίνιστοι. Επικρατέστερες είναι δύο θεωρίες:

α) «Ενεργοποίηση του παράγοντα p53» ή «Ριβωσωμικό stress»

β) «Ενδοκυττάρια Περίσσεια Ελεύθερης Αίμης».

Οι δύο θεωρίες είναι συμπληρωματικές, αφού η διαταραχή της στοιχειομετρίας των ριβωσωμάτων οδηγεί σε ανεπάρκεια παραγωγής πρωτεϊνών και κατά συνέπεια σφαιρινών, με τελικό αποτέλεσμα την υπερσυσσώρευση αίμης. Η στοχευμένη απλασία της ερυθράς σειράς -παρόλο που η ριβωσωμική διαταραχή είναι καθολική και θα έπρεπε να επηρεάζει οποιοδήποτε διαιρούμενο κύτταρο- πιθανόν να οφείλεται στην υπερευαισθησία των ερυθροβλαστών στα αυξημένα επίπεδα του p53 ή στις αυξημένες ανάγκες για πρωτεϊνοσύνθεση, λόγω σύνθεσης μεγάλης ποσότητας αιμοσφαιρίνης, κατά την ταχύτατη διαίρεση των ερυθροβλαστών³².

Διάγνωση

Για τη διάγνωση της κλασικής μορφής απαιτείται να πληρούνται και τα τέσσερα κριτήρια (**Πίνακας 2**). Στις μη κλασικές μορφές της νόσου η πιθανή διάγνωση τίθεται με τη βοήθεια των δευτερευόντων κριτηρίων¹⁰.

Διάγνωση κλασικής μορφής DBA: Παρουσία όλων των διαγνωστικών κριτηρίων

«Πιθανή Διάγνωση»: 3 διαγνωστικά κριτήρια + θετικό οικογενειακό ιστορικό

2 διαγνωστικά κριτήρια + 3 ελάσσονα θετικό οικογενειακό ιστορικό + 3 ελάσσονα

Διαφορική διάγνωση

Είναι σαφές ότι για να τεθεί η διάγνωση σε έναν ασθενή θα πρέπει να ληφθούν γενική αίματος με ΔΕΚ, eADA, HbF, μυελόγραμμα, να γίνει γονιδιακός έλεγχος για σημειακές μεταλλάξεις ή/και ελλείμματα και διπλασιασμούς εξωνίων, αλλά και να έχουν αποκλειστεί νοσήματα με παρόμοια κλινική εικόνα όπως:

- Παροδική ερυθροβλαστοπενία της παιδικής ηλικίας.
- Νοσήματα που προκαλούν μυελική ανεπάρκεια.
- Αναιμία Fanconi.
- Σύνδρομο Shwachman Diamond.
- Σύνδρομο Pearson.
- Συγγενής Δυσκεράτωση.
- Επίκτητες διαταραχές που προκαλούν μυελική ανεπάρκεια. Περιλαμβάνουν λοίμωξη από παρβοϊό B19 ή HIV, άλλες ιογενείς λοιμώξεις, χορήγηση φαρμα-

κευτικών σκευασμάτων (αντιεπιληπτικά, αζαθειοπρίμη, χλωραμφενικόλη, σουλφοναμίδες, ισονιαζίδη, προκαιναμίδη), θύμωμα σε ενήλικες ασθενείς -καθώς σπάνια συμβαίνει στα παιδιά-, μυασθένεια Gravis, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και πολλαπλές ενδοκρινολογικές.

Συσχέτιση φαινοτύπου-γονοτύπου

Μελέτες συσχέτισης φαινοτύπου-γονοτύπου είναι διαθέσιμες στη διεθνή βιβλιογραφία για τα γονίδια *RPL5*, *RPL11*, *RPL35A*, *RPS26*, *RPL15*, *RPS28* και *TSR2*. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερωισχιστίας και ανεπαρκής πρόσληψη βάρους (μικρά για την ηλικία κύησης βρέφη SGA) παρατηρούνται σε ασθενείς με παθογόνες παραλλαγές στο γονίδιο *RPL5*. Ανωμαλίες άκρων εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με παραλλαγές στο γονίδιο *RPL11*. Το *RPL35A* έχει συσχετιστεί με ουρογεννητικές ανωμαλίες, ενώ το *RPS26* με μειωμένη ανταπόκριση στα στεροειδή. Επιπλέον, το *RPL15* γονίδιο έχει συσχετιστεί με εμβρυϊκό ύδρωπα, ενώ τα *TSR2* και *RPS28* με γναθοπροσωπική δυσόστωση. Δεν έχει αναφερθεί καμία συσχέτιση με το *RPS19* γονίδιο. Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτά, συστήνεται επιλογή του κατάλληλου γονιδιακού ελέγχου σύμφωνα με τα κλινικά συμπτώματα του ασθενών^{26,30}.

Θεραπεία

1) Κορτικοστεροειδή

Στην πρώτη γραμμή στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών παραμένουν τα κορτικοστεροειδή. Αν και το 80% από το σύνολο των ασθενών που λαμβάνουν κορτιζόνη ανταποκρίνονται στην αρχική δόση λιγότερο από το 50%, είναι δυνατόν να παραμείνουν σε ασφαλή δόση συντήρησης. Συστήνεται έναρξη της αγωγής μετά την ηλικία των 6 μηνών και κυρίως μετά τους 12 μήνες για περιορισμό των επιπλοκών και για να έχει ολοκληρωθεί ο εμβολιασμός με ζώντες οργανισμούς. Χορηγούνται πρεδνιζολόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη σε δοσολογία των 2mg/kg/ημέρα σε μία δόση το πρωί. Η δόση αυτή μπορεί να χορηγηθεί για περίοδο μέχρι 4 εβδομάδων. Επί μη ανταπόκρισης διακόπτεται η χορήγηση και γίνεται επανέναρξη των μεταγίσεων. Επί ανταπόκρισης στις 4 εβδομάδες, αρχίζει η μείωση της δόσης σε 1mg/kg/ημέρα για 8-12 εβδομάδες και στη συνέχεια προσηκτική σταδιακή ελάττωση των κορ-

τικοστεροειδών με στόχο διατήρησης της αιμοσφαιρίνης σε τιμές 8-10g/dl. Η μέγιστη επιτρεπτή δόση συντήρησης είναι ≤ 1 mg/kg μέρα παρά μέρα ή ≤ 0.5 mg/kg καθημερινά.

2) Μεταγγίσεις

Οι ασθενείς που δεν καταφέρνουν να παραμείνουν σε δόση συντήρησης λαμβάνουν συστηματικά μεταγγίσεις με ταυτόχρονη αποσιδήρωση για αποφυγή δευτεροπαθούς αιμοχρωμάτωσης. Στόχος είναι η διατήρηση της αιμοσφαιρίνης στα 8g/dl, επίπεδα ικανοποιητικά για την επαρκή ανάπτυξη ενός παιδιού. Αποτελέσματα από μελέτες³³ αποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με αναιμία Diamond-Blackfan συγκριτικά με άλλους ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια μεταγγίσεις, όπως οι θαλασσαιμικοί, είναι περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη δευτεροπαθούς αιμοσιδήρωσης. Αποσιδήρωση συστήνεται όταν ο ηπατικός σίδηρος είναι 6-7 mg/g ξηρού ιστού. Στους ασθενείς με DBA αποφεύγεται η χορήγηση αποσιδήρωσης με διφεριπρόνη λόγω της θανατηφόρου ακοκκιοκυτταραιμίας που έχει παρατηρηθεί σε DBA ασθενή που έλαβε διφεριπρόνη. Εξαιρούνται οι περιπτώσεις με σοβαρή καρδιακή σιδήρωση και συμφορητική καρδιομυοπάθεια, όπου τότε χορηγείται όχι ως μονοθεραπεία, αλλά σε συνδυασμό με δεσφεριόξαμίνη.

3) Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

Οριστική θεραπεία των ασθενών αποτελεί η μεταμόσχευση των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων³⁴. Κύρια ένδειξη για μεταμόσχευση έχουν οι μεταγγισοεξαρτώμενοι ασθενείς. Η κύρια αιτία θανάτου μετά τη μεταμόσχευση είναι η τοξικότητα της χημειοθεραπείας και όχι η αντίδραση απόρριψης μοσχεύματος έναντι ξενιστού. Η επιβίωση μετά από αλλογενή μεταμόσχευση από HLA συμβατό δότη σε ηλικία >5 ετών από αδελφό είναι 72,7%, ενώ από μη συγγενή 17,1%, διαφορά στατιστικά σημαντική ($p=0.012$). Η επιβίωση των ασθενών που μεταμοσχεύονται από συγγενή HLA συμβατό δότη σε ηλικία <9 ετών είναι $90.0\pm 9.5\%$, ενώ >9 ετών $70\pm 11.6\%$ ^{35,36}.

4) Άλλες θεραπείες

Άλλες εναλλακτικές θεραπείες με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα αποτελούν η κυκλοσπορίνη³⁷, ο συνδυα-

σμός δεξαμεθαζόνης με λεναλιδομιδη³⁸ και η χορήγηση λευκίνης. Μελλοντικές θεραπείες αποτελούν η γονιδιακή θεραπεία και οι ρυθμιστές του p53 και του m-TOR mRNA³⁸, καθώς και τα CRISPR/Cas9 (gene editing), Spliceosome-Mediated RNA Transplicing (SMaRT) που τροποποιούν στοχευμένες mRNA αλληλουχίες σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο, saRNAs (μικρά ενεργοποιημένα μόρια RNAs ικανά να ενεργοποιήσουν την έκφραση στοχευμένων γονιδίων αφού συνδεθούν με την περιοχή του υποκινητή), Galunisertib (προάγει τον πολλαπλασιασμό των BFU-E), Sotatercept (αναστολή σήματος TGF-β)³⁹.

Πρόγνωση

Μέχρι την ηλικία των 25 ετών ένα ποσοστό ασθενών $\sim 20\%$ θα παρουσιάσει αυτόματη ύφεση

-ανεξάρτητα από το φύλο ή τη θεραπεία που ελάμβαναν- με διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε επιθυμητά επίπεδα για περισσότερο από 6 μήνες και διακοπή περαιτέρω αγωγής³⁸. Η επιβίωση των ασθενών είναι $75.1\pm\%$ στην ηλικία των 40 ετών³⁵ με στατιστικά σημαντική ($p=0.007$) υπεροχή των ασθενών που είναι κορτικοεξαρτώμενοι $86.7\pm 7\%$ σε σύγκριση με τους μεταγγισοεξαρτώμενους $57.2\pm 8.9\%$. Από το DBA Registry της Νοτίου Αμερικής³⁵ προκύπτει ότι το 70% των θανάτων είναι αποτέλεσμα της θεραπείας των ασθενών (λοιμώξεις, αιμοσιδήρωση, μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων) και μόνο το 30% είναι αποτέλεσμα της νόσου (σοβαρή απλαστική αναιμία και κακοήθεια).

Επίλογος

Η μελέτη της αναιμίας Diamond Blackfan απασχολεί παγκοσμίως την επιστημονική κοινότητα λόγω της μεγάλης ποικιλομορφίας της, της άγνωστης παθοφυσιολογίας της, καθώς επίσης και του αυξανόμενου αριθμού γονιδίων που σχετίζονται με την αναιμία Diamond Blackfan. Δεδομένης της σπανιότητας του νοσήματος, κρίνεται απαραίτητη η προσπάθεια καταγραφής των φαινοτύπων και των γονοτύπων των ασθενών με αναιμία Diamond Blackfan με τη δημιουργία Εθνικών Αρχείων (Registries), τα οποία θα συμβάλουν στην καλύτερη κατανόηση της νόσου, με απώτερο επακόλουθο την εξέλιξη των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Στον ελληνικό πληθυσμό έχει ξεκινήσει από το 2009 η καταγραφή των ασθενών με αναιμία Diamond Blackfan, σε συνερ-

γασία της Α' Παιδιατρικής Κλινικής-ΕΚΠΑ (Καθ. Αντώνη Καττάμη) με το Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής-ΕΚΠΑ. Συνολικά έχουν καταγραφεί και αναλυθεί μοριακά μέ-

χρι σήμερα 25 περιστατικά⁴⁰ και τα αποτελέσματα καταδεικνύουν και στον ελλαδικό χώρο μας τη γενετική και κλινική ετερογένεια της νόσου. ■

ABSTRACT

Diamond Blackfan Anemia

Delaporta P¹, Sofocleous C², Kattamis A¹

¹First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens, Greece;

²Department of Medical Genetics, National and Kapodistrian University of Athens, Greece;

Diamond Blackfan Anemia (DBA) is a rare inherited bone marrow failure syndrome, characterized by severe normochromic macrocytic anemia, reticulocytopenia, congenital malformation and cancer predisposition. The incidence of DBA is around 6 per 1 million live births. DBA is inherited in an autosomal dominant pattern and presents with incomplete penetrance. Consistent experimental evidence indicate that DBA is primarily the result of defective ribosome synthesis. Pathogenic or possibly pathogenic variants

detected in more than 20 genes encoding ribosomal proteins as well as in the genes *GATA1*, *TSR2* and *EPO* are responsible for the disease in more than 70% of patients. First line therapy in DBA patients is steroid treatment. Patients who do not respond to steroids undergo chronic blood transfusions and need iron chelation to avoid secondary hemochromatosis. DBA can be successfully treated only by allogeneic bone marrow transplantation. Twenty percent of patients inexplicably achieve remission.

KEY WORDS: Diamond-Blackfan Anemia; Red cell aplasia; ribosome; cancer predisposition

REFERENCES

1. Joseph JR, Wilkinson DA, Bailey NG, Lieberman AP, Tsien CI, Orringer DA. Aggressive Myeloid Sarcoma Causing Recurrent Spinal Cord Compression. *World Neurosurg.* 2015 Sep;84(3):866.
2. Diamond LK, Blackfan K. Hypoplastic anemia. *Am J Dis Child* 1938;56:464-467.
3. Ohene-Abuakwa Y, Orfali KA, Marius C, Ball SE. Two-phase culture in Diamond Blackfan anemia: localization of erythroid defect. *Blood* 2005;105:838-846.
4. Miyake K, Utsugisawa T, Flygare J, Kiefer T, Hamaguchi I, Richter J, et al. Ribosomal protein S19 deficiency leads to reduced proliferation and increased apoptosis but does not affect terminal erythroid differentiation in a cell line model of Diamond-Blackfan anemia. *Stem Cells* 2008;26:323-329.
5. Young, NS.; Alter, B. Bone Marrow Failure Syndromes: Introduction. WB Saunders Company; Philadelphia, PA: 1994. Aplastic Anemia Acquired and Inherited; p. 271-274.
6. Gripp KW, McDonald-McGinn DM, La Rossa D, McGain D, Federman N, Vlachos A, et al. Bilateral microtia and cleft palate in cousins with Diamond- Blackfan anemia. *Am J Med Genet* 2001;101:268-274.
7. Lipton JM, Federman N, Khabbaze Y, Schwartz CL, Hilliard LM, Clark JI et al. Osteogenic sarcoma associated with Diamond-Blackfan anemia: a report from the Diamond-Blackfan Anemia Registry. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:39-44.
8. Cmejla R, Blafkova J, Stopka T, Zavadil J, Pospisilova D, Mihal V et al. Ribosomal protein

REFERENCES

- S19 gene mutations in patients with diamond-blackfan anemia and identification of ribosomal protein S19 pseudogenes. *Blood Cells Mol Dis* 2000;26:124–132.
9. Vlachos A, Klein GW, Lipton JM. The Diamond Blackfan Anemia Registry: tool for investigating the epidemiology and biology of Diamond-Blackfan anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001b;23:377–382.
 10. Vlachos A, Ball S, Dahl N, Alter BP, Sheth S, Ramenghi U et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol* 2008;142:859–876.
 11. Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, Alter BP, Lipton JM. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood* 2012;119:3815–3819.
 12. Draptchinskaia N, Gustavsson P, Andersson B, Pettersson M, Willig TN, Dianzani I et al. The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. *Nat Genet* 1999;21:169–175.
 13. Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H, Petrak J, Pospisilova D. Ribosomal protein S17 gene (RPS17) is mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Hum Mutat* 2007;28:1178–1182.
 14. Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H, Petrak J, Petrylova K, Mihal V et al. Identification of mutations in the ribosomal protein L5 (RPL5) and ribosomal protein L11 (RPL11) genes in Czech patients with Diamond-Blackfan anemia. *Hum Mutat* 2009;30:321–327.
 15. Choessel V, Fribourg S, Aguisa-Touré AH, Pinard N, Legrand P, Gazda HT et al. Mutation of ribosomal protein RPS24 in Diamond-Blackfan anemia results in a ribosome biogenesis disorder. *Hum Mol Genet.* 2008 May 1;17(9):1253–1263.
 16. Doherty L, Sheen MR, Vlachos A, Choessel V, O'Donohue MF, Clinton C et al. Ribosomal protein genes RPS10 and RPS26 are commonly mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hum Genet* 2010;86:222–228.
 17. Farrar JE, Nater M, Caywood E, McDevitt MA, Kowalski J, Takemoto CM et al. Abnormalities of the large ribosomal subunit protein, Rpl35a, in Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 2008;112:1582–1592.
 18. Gazda HT, Grabowska A, Merida-Long LB, Latawiec E, Schneider HE, Lipton JM et al. Ribosomal protein S24 gene is mutated in Diamond Blackfan Anemia. *Am. J. Hum. Genet.* 2006;79:1110–1118.
 19. Gazda HT, Sheen MR, Vlachos A, Choessel V, O'Donohue MF, Schneider H et al. Ribosomal protein L5 and L11 mutations are associated with cleft palate and abnormal thumbs in Diamond-Blackfan anemia patients. *Am J Hum Genet* 2008;83:769–780.
 20. Gazda HT, Preti M, Sheen MR, O'Donohue MF, Vlachos A, Davies SM et al. Frameshift mutation in p53 regulator RPL26 is associated with multiple physical abnormalities and a specific pre-ribosomal RNA processing defect in diamond-blackfan anemia. *Hum Mutat* 2012;33:1037–1044.
 21. Landowski M1, O'Donohue MF, Buros C, Ghazvinian R, Montel-Lehry N, Vlachos A et al. Novel deletion of RPL15 identified by array-comparative genomic hybridization in Diamond-Blackfan anemia. *Hum Genet* 2013;132:1265–1274.
 22. Wang R, Yoshida K, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y et al. Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol.* 2015;168:854–864.
 23. Mirabello L, Macari ER, Jessop L, Ellis SR, Myers T, Giri N et al. Whole-exome sequencing and functional studies identify RPS29 as a novel gene mutated in multicase Diamond-Blackfan anemia families. *Blood.* 2014;124:24–32.
 24. Ulirsch JC, Verboon JM, Kazerounian S, Guo MH, Yuan D, Ludwig LS et al. The Genetic Landscape of Diamond-Blackfan Anemia. *Am J Hum Genet.* 2018;103(6):930–947.
 25. Ulirsch JC, Verboon JM, Kazerounian S, Guo MH,

REFERENCES

- Yuan D, Ludwig LS et al. The Genetic Landscape of Diamond-Blackfan Anemia. *Am J Hum Genet.* 2019;104(2):356.
26. Boria I, Garelli E, Gazda HT, Aspesi A, Quarello P, Pavesi E et al. The ribosomal basis of Diamond-Blackfan Anemia: mutation and database update. *Hum Mutat.* 2010;31:1269-1279.
 27. Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, Takagi M, Toki T, Terui K et al. Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2012;119:2376-2384.
 28. Farrar JE, Vlachos A, Atsidaftos E, Carlson-Donohoe H, Markello TC, Arceci RJ et al. Ribosomal protein gene deletions in Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2011;118:6943-51
 29. Sankaran VG, Ghazvinian R, Do R, et al. Exome sequencing identifies GATA1 mutations resulting in Diamond-Blackfan anemia. *J Clin Invest* 2012;122:2439-2443.
 30. Gripp KW, Curry C, Olney AH, Sandoval C, Fisher J, Chong JX; UW Center for Mendelian Genomics, Pilchman L, Sahraoui R, Stabley DL, Sol-Church K. Diamond-Blackfan anemia with mandibulofacial dystostosis is heterogeneous, including the novel DBA genes TSR2 and RPS28. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(9):2240-935).
 31. Kim AR, Ulirsch JC, Wilmes S, Unal E, Moraga I, Karakukcu M et al Functional Selectivity in Cytokine Signaling Revealed Through a Pathogenic EPO Mutation. *Cell.* 2017;168(6):1053-106436).
 32. Horos R, von Lindern M. Molecular mechanisms of pathology and treatment in Diamond Blackfan Anaemia. *Br J Haematol.* 2012;159:514-527.
 33. Roggero S, Quarello P, Vinciguerra T, Longo F, Piga A, Ramenghi U. Severe iron overload in Blackfan-Diamond anemia: a case-control study. *Am J Hematol.* 2009;84:729-732.
 34. Vlachos A, Federman N, Reyes-Haley C, Abramson J, Lipton JM. Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Bone Marrow Transplant* 2001a;27:381-386.
 35. Lipton JM, Atsidaftos E, Zyskind I, Vlachos A. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:558-564.
 36. Aghalar J, Atsidaftos E, Lipton JM, Vlachos A. Improved outcomes in Diamond Blackfan anemia treated via stem cell transplantation since the year 2000. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009.
 37. Wan Y, Chen X, An W, Ruan M, Zhang J, Chang L, Zhang R et al. Clinical features, mutations and treatment of 104 patients of Diamond-Blackfan anemia in China: a single-center retrospective study. *Int J Hematol.* 2016;104:430-439.
 38. Narla A, Vlachos A, Nathan DG. Diamond Blackfan anemia treatment: past, present, and future. *Semin Hematol.* 2011;48:117-123.
 39. Aspesi A, Borsotti C, Follenzi A. Emerging Therapeutic Approaches for Diamond Blackfan Anemia. *Curr Gene Ther.* 2018;18(6):327-335.
 40. Delaporta P, Sofocleous C, Stiakaki E, Polychronopoulou S, Economou M, Kossiva L et al. Clinical phenotype and genetic analysis of RPS19, RPL5, and RPL11 genes in Greek patients with Diamond Blackfan Anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 ;61:2249-55.

Έφηβη με Δυσφορία Φύλου

Αποστολάκη Δ., Μπακοπούλου Φ.

Ειδικό Κέντρο Εφηβικής Ιατρικής & Έδρα UNESCO Εφηβικής Υγείας και Ιατρικής, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ως Δυσφορία Φύλου ορίζεται η αγωνία που μπορεί να συνοδεύει την ασυμφωνία του γενετήσιου φύλου και του φύλου που βιώνει ή εκφράζει το άτομο. Παρουσιάζεται η περίπτωση έφηβης, η οποία προσήλθε στο Ειδικό Κέντρο Εφηβικής Ιατρικής λόγω αναφερόμενου δυσφορικού συναισθήματος στο πλαίσιο αναζήτησης της ταυτότητας φύλου και του σεξουαλικού προ-

σανατολισμού της. Μετά την ολοκλήρωση του ελέγχου και την εκτίμηση από παιδοψυχίατρο, ετέθη προσωρινά η διάγνωση «Δυσφορία Φύλου». Το πλάνο διαχείρισης της εφήβου συνίσταται σε παρακολούθηση από ψυχίατρο παιδιών και εφήβων για 2 έτη και, επί οριστικής επιβεβαίωσης της διάγνωσης, σταδιακή μετάβαση προς το επιθυμητό φύλο.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: δυσφορία φύλου, ταυτότητα φύλου, σεξουαλικός προσανατολισμός, γενετήσιο φύλο, κοινωνικό φύλο, εφηβεία

Εισαγωγή

Ως Δυσφορία Φύλου (Gender Dysphoria) ορίζεται η αγωνία (distress) που μπορεί να συνοδεύει την ασυμφωνία του γενετήσιου φύλου και του φύλου που βιώνει ή εκφράζει το άτομο. Παρόλο που δεν βιώνουν όλα τα άτομα δυσφορία λόγω αυτής της ασυμφωνίας, πολλοί είναι εκείνοι που αγωνιούν αν οι σωματικές αλλαγές που επιθυμούν δεν είναι εφικτές¹. Η κατάσταση αυτή είναι πιθανά έκφραση ενός συνδυασμού βιολογικών, κοινωνικών και πολιτισμικών παραγόντων, παρόλο που δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα. Ο ρόλος του παιδίατρου είναι να αναγνωρίσει έγκαιρα τα παιδιά και τους εφήβους που μπορεί να βιώνουν δυσφορία ή να παρουσιάζουν έκπτωση της λειτουργικότητάς τους, να τους συμβουλέψει και να

τους κατευθύνει σε κέντρα αναφοράς για την οριστική διάγνωση και αντιμετώπιση.

Περιγραφή περίπτωσης

Έφηβη, 16^{8/12} ετών, προσήλθε στο Ειδικό Κέντρο Εφηβικής Ιατρικής με τη μητέρα της λόγω αναφερόμενου δυσφορικού συναισθήματος στο πλαίσιο αναζήτησης της ταυτότητας φύλου και του σεξουαλικού προσανατολισμού της. Ανέφερε ότι αισθανόταν «αγόρι» και επιθυμούσε το αρσενικό όνομα «Γ...».

Πρόκειται για το δεύτερο παιδί της οικογένειας που γεννήθηκε με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά θήλεος με φυσιολογικό τοκετό μετά από κύηση χωρίς επιπλοκές και σε ηλικία 38 εβδομάδων (βάρους γέννησης 3.150g). Το περιγεννητικό ιστορικό ήταν ελεύ-

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Δέσποινα Αποστολάκη
e-mail: ap_desp@yahoo.gr

θερο, ενώ από το ατομικό αναμνηστικό ανέφερε συχνές κεφαλαλγίες. Οι γονείς ήταν διαζευγμένοι και η έφηβη κατοικούσε με τη μητέρα της. Ο πατέρας (51 ετών), αλλοδαπός, ήταν αλκοολικός και ζούσε μόνιμα στο εξωτερικό διατηρώντας τυπικές σχέσεις με την έφηβη, χωρίς να συνεισφέρει οικονομικά στην οικογένεια.

Η έφηβη παρακολουθούσε τη Β' Λυκείου με καλές σχολικές επιδόσεις. Ανέφερε πως δεχόταν σχολικό εκφοβισμό λόγω της εμφάνισης και συμπεριφοράς της, και επιθυμούσε να αλλάξει σχολείο. Διατηρούσε αρκετές φίλες που την αποδέχονταν και της απηύθυναν το λόγο στο επιθυμητό αντίθετο φύλο. Δεν παρουσίαζε διαταραχές στον ύπνο ή στην πρόσληψη τροφής. Κάπνιζε τους τελευταίους 8 μήνες, ενώ δεν ανέφερε άλλες καταχρήσεις. Ανέφερε καταθλιπτικό συναίσθημα, επιθυμία θανάτου και επεισόδια αυτοτραυματισμού προ διαιτίας. Αναφορικά με τη σεξουαλικότητα, ταυτοποιούσε εαυτό ως αγόρι. Ανατρέχοντας στην παιδική ηλικία, χαρακτήριζε εαυτό ως «αγοροκόριτσο». Η κοινωνική μετάβαση στο άρρεν φύλο είχε ξεκινήσει τα τελευταία 3 χρόνια επιλέγοντας ανδροπρεπή ρουχισμό και ζητώντας τη χρήση αρσενικών αντωνυμίων όταν της απηύθυναν το λόγο. Ανέφερε σεξουαλική έλξη από το γυναικείο φύλο και τους τελευταίους μήνες διατηρούσε δεσμό και είχε σεξουαλικές επαφές με κορίτσι. Δήλωνε όμως απουσία αμοιβαιότητας κατά τη σεξουαλική επαφή, καθώς αισθανόταν ανεπαρκής και δυσφορούσε επειδή δεν διέθετε άρρενα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου.

Στην επίσκεψη είχε περιποιημένη εμφάνιση νεαρού εφήβου, ενώ έφερε ελαστικό επίδεσμο γύρω από τους μαστούς. Από την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκαν πλήρης σεξουαλική ωρίμανση (στάδιο ενήβωσης μαστών και εφήβιου V κατά Tanner), φυσιολογικά έξω γεννητικά όργανα θήλεος (κλειτορίδα εντός φυσιολογικών ορίων, διαβατός κόλπος) και απουσία δασυτριχισμού ή άλλων σημείων αρρενοποίησης.

Ο εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος που διενεργήθηκε στο πλαίσιο διερεύνησης υποκείμενης διαταραχής της ανάπτυξης του φύλου ή άλλης οργανικής παθολογίας ήταν φυσιολογικός (μέτρηση γοναδοτροπινών, στεροειδών του φύλου, επινε-

φριδιακών ανδρογόνων, δοκιμασία διέγερσης των επινεφριδίων με συνθετική φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη synacthen, καρυότυπος, μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου). Από την παιδοψυχιατρική εκτίμηση αποδόθηκε προσωρινά η διάγνωση «Δυσφορία Φύλου» χωρίς ψυχιατρική συννοσηρότητα. Το πλάνο διαχείρισης της εφήβου συνίσταται σε παρακολούθηση από ψυχίατρο παιδιών και εφήβων για 2 έτη και, επί οριστικής επιβεβαίωσης της διάγνωσης «Δυσφορία Φύλου», σταδιακή μετάβαση προς το επιθυμητό φύλο.

Συζήτηση

Το *γενετήσιο ή βιολογικό φύλο (sex)* ορίζεται ως το σύνολο των βιολογικών χαρακτηριστικών που διακρίνει τα άτομα σε άρρενα και θήλεα, ενώ το *κοινωνικό φύλο (gender)* προσδιορίζεται ως το σύνολο κοινωνικών αξιών, κοινωνικών στάσεων, ρόλων και χαρακτηριστικών που βασίζονται στο φύλο. Η *ταυτότητα του φύλου ή ταυτότητα ρόλου του φύλου (gender identity)* αποτελεί κατηγορία της κοινωνικής ταυτότητας του ατόμου και αναφέρεται στην αναγνώριση του εαυτού ως άρρεν, θήλυ ή περιστασιακά ως εναλλακτικό φύλο (πέραν του άρρενος ή θήλεος).

Ως *σεξουαλικός προσανατολισμός* ορίζεται «η σωματική και συναισθηματική διέγερση ενός ατόμου προς άλλα άτομα» και εκδηλώνεται συνήθως πριν από την εφηβεία ή στην έναρξη της εφηβείας. Δεν χρειάζεται κάποιος να είναι σεξουαλικά ενεργός για να έχει αποκτήσει σεξουαλικό προσανατολισμό. Επίσης, οι σεξουαλικές και συναισθηματικές προτιμήσεις δεν συμφωνούν πάντα². Εκείνοι που αυτοπροσδιορίζονται ως ετεροφυλόφιλοι έλκονται από άτομα του αντίθετου φύλου, ενώ οι ομοφυλόφιλοι έλκονται από άτομα του ίδιου φύλου. Οι αμφιφυλόφιλοι (bisexual) αισθάνονται έλξη για άτομα και των δύο φύλων. Κατά τη συνήθη πρακτική, τα αυτοπροσδιοριζόμενα ομοφυλόφιλα άτομα χαρακτηρίζονται ως γκέι (gay) αν είναι αγόρια και λεσβίες (lesbian) αν είναι κορίτσια. Ορισμένοι έφηβοι έχουν ερωτηματικά για τον σεξουαλικό τους προσανατολισμό ή το φύλο τους (questioning)³. Σημειώνεται ότι η ταυτότητα και η έκφραση του φύλου συνήθως συμφωνούν με το ανατομικό φύλο και αυτό ισχύει τόσο για τους ομοφυλόφιλους όσο και για τους ετεροφυλόφιλους

εφήβους.

Ως Δυσφορία Φύλου ορίζεται η συναισθηματική αγωνία που βιώνει το άτομο επειδή η ταυτότητα του φύλου είναι διαφορετική από το γενετήσιο φύλο. Πολλά παιδιά ξεδιαλύνουν το δυσφορικό αυτό συναίσθημα μέχρι την εφηβεία, ενώ άλλα το διατηρούν και επιθυμούν αλλαγή φύλου. Τα άτομα που έντονα και επίμονα ταυτίζονται με ένα φύλο διαφορετικό από το βιολογικό τους φύλο χαρακτηρίζονται ως διαφυλικά άτομα (transgender). Οι transgender μπορεί να είναι ετεροφυλόφιλοι, ομοφυλόφιλοι ή αμφιφυλόφιλοι^{2,3}. Ως διεμφυλικά (transsexual) χαρακτηρίζονται τα άτομα που επιθυμούν ή έχουν ήδη υποβληθεί σε σωματική μετάβαση στο άλλο φύλο με λήψη ορμονών ή/και χειρουργική επέμβαση αλλαγής φύλου.

Η διάγνωση της Δυσφορίας Φύλου (Gender Dysphoria) γίνεται με βάση τα αναθεωρημένα κριτήρια που περιλαμβάνονται στο **Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών (DSM-5)** της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας¹. Επειδή η έκφραση της Δυσφορίας Φύλου ποικίλλει με την ηλικία, υπάρχουν διαφορετικά κριτήρια για τα παιδιά σε σχέση με τους εφήβους/ενήλικες (**Πίνακες 1, 2**).

Η αιτιολογία της Δυσφορίας Φύλου δεν έχει αποσαφηνιστεί και θεωρείται αποτέλεσμα συνδυασμού βιολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων⁴. Μελέτη σε διδύμους υποδεικνύει ότι υπάρχει γενετικό υπόβαθρο σε σημαντικό ποσοστό (62%) και σε μικρότερο βαθμό περιβαλλοντική επιρροή. Μελέτες παρατήρησης σε άτομα με ενδογενή υπερπαραγωγή τεστοστερόνης ή/και εξωγενή έκθεση δείχνουν ότι η άμεση επίδραση της τεστοστερόνης στον εγκέφαλο του εμβρύου είναι σημαντική για την ανάπτυξη ταυτότητας άρρενος φύλου. Η δραματική αύξηση του αριθμού των ατόμων που αναγνωρίζουν τον εαυτό τους ως διαφυλικά υποδεικνύει πιθανή περιβαλλοντική επίδραση, παρόλο που η αύξηση αυτή θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα της μεγαλύτερης ευαισθητοποίησης και αυξημένης κοινωνικής αποδοχής⁵.

Οι περισσότεροι νέοι που αναζητούν βοήθεια αναφέρουν έναρξη Δυσφορίας Φύλου στην παιδική ηλικία, ενώ ~1/3 των περιπτώσεων ξεκινά στην πρώιμη εφηβεία. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μειοψηφία (~15%) των προεφηβικών παιδιών με Δυσφορία Φύλου θα εξακολουθήσει να επιθυμεί αλλαγή του

Πίνακας 1. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΥΣΦΟΡΙΑΣ ΦΥΛΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

A. Σημαντική ασυμφωνία μεταξύ του φύλου που βιώνει/εκφράζει το παιδί και του γενετήσιου φύλου για τουλάχιστον 6 μήνες, όπως εκδηλώνεται με τουλάχιστον 6 από τα παρακάτω (πρέπει να περιλαμβάνεται οπωσδήποτε το A1):

1. Ισχυρή επιθυμία να ανήκει στο άλλο φύλο ή επιμονή ότι ανήκει στο άλλο φύλο (ή σε κάποιο εναλλακτικό φύλο διαφορετικό από το γενετήσιο φύλο).
2. Αγόρια (γενετήσιο φύλο): δείχνουν ισχυρή προτίμηση να ντύνονται με γυναικεία ρούχα. Κορίτσια (γενετήσιο φύλο): δείχνουν ισχυρή προτίμηση να φορούν τυπικά αντρικά ρούχα και αντιστέκονται ισχυρά στο να φορέσουν γυναικεία ρούχα.
3. Ισχυρή προτίμηση να αναλαμβάνουν ρόλους του αντίθετου φύλου στο παιχνίδι ή στο φανταστικό παιχνίδι.
4. Ισχυρή προτίμηση στα παιχνίδια ή στις δραστηριότητες που στερεοτυπικά χρησιμοποιούνται ή ασκούνται από το αντίθετο φύλο.
5. Ισχυρή προτίμηση να παίζουν με παιδιά του άλλου φύλου.
6. Αγόρια (γενετήσιο φύλο): ισχυρή απόρριψη των τυπικών αντρικών παιχνιδιών και δραστηριοτήτων και έντονη αποφυγή των συγκρούσεων στο πλαίσιο παιχνιδιού. Κορίτσια (γενετήσιο φύλο): ισχυρή απόρριψη των τυπικών γυναικείων παιχνιδιών και δραστηριοτήτων.
7. Ισχυρή απέχθεια για τη σεξουαλική ανατομία του.
8. Ισχυρή επιθυμία για τα πρωτογενή ή/και δευτερογενή χαρακτηριστικά που αντιστοιχούν στο φύλο που βιώνουν.

B. Η κατάσταση σχετίζεται με κλινικά σημαντική δυσφορία ή έκπτωση της λειτουργικότητας του παιδιού στον κοινωνικό, σχολικό ή άλλον σημαντικό τομέα της ζωής του.

φύλου ως νεαροί ενήλικες. Αντιθέτως, η πλειοψηφία (>90%) εκείνων που η Δυσφορία Φύλου ενισχύθηκε στην εφηβεία θα πληροί μελλοντικά τα κριτήρια διάγνωσης Δυσφορίας Φύλου⁶. Περίπου 50%-90% των ατόμων με Δυσφορία Φύλου έχουν ομοφυλόφιλο σεξουαλικό προσανατολισμό σε σχέση με το γενετήσιο φύλο τους (αλλά ετεροφυλόφιλο σε σχέση με

Πίνακας 2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΥΣΦΟΡΙΑΣ ΦΥΛΟΥ ΣΤΟΥΣ ΕΦΗΒΟΥΣ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

A. Σημαντική ασυμφωνία μεταξύ του φύλου που το άτομο βιώνει/εκφράζει και του γενετήσιου φύλου, για τουλάχιστον 6 μήνες, όπως αυτό εκδηλώνεται με τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω:

1. Σημαντική ασυμφωνία μεταξύ του φύλου που το άτομο βιώνει/εκφράζει και των πρωτογενών ή/και δευτερογενών χαρακτηριστικών του βιολογικού φύλου (ή για τους νεαρούς εφήβους, των αναμενόμενων δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου).
2. Ισχυρή επιθυμία να απαλλαγεί από τα πρωτογενή ή/και δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου λόγω σημαντικής ασυμφωνίας με το φύλο που βιώνει/εκφράζει (ή για τους εφήβους, επιθυμία να αποτραπεί η ανάπτυξη των προβλεπόμενων δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου).
3. Ισχυρή επιθυμία για τα πρωτογενή ή/και δευτερογενή χαρακτηριστικά του άλλου φύλου.
4. Ισχυρή επιθυμία να ανήκει στο άλλο φύλο (ή σε κάποιο εναλλακτικό φύλο διαφορετικό από το γενετήσιο φύλο).
5. Ισχυρή επιθυμία να του συμπεριφέρονται όπως στο άλλο φύλο (ή σε κάποιο εναλλακτικό φύλο διαφορετικό από το γενετήσιο φύλο).
6. Ισχυρή πεποίθηση ότι έχει τυπικά αισθήματα και αντιδράσεις του άλλου φύλου (ή κάποιου εναλλακτικού φύλου διαφορετικού από το γενετήσιο φύλο).

B. Η κατάσταση σχετίζεται με κλινικά σημαντική δυσφορία ή έκπτωση της λειτουργικότητας του ατόμου στον κοινωνικό, επαγγελματικό ή άλλον σημαντικό τομέα της ζωής του.

το επιθυμητό φύλο) ή είναι αμφιφυλόφιλοι (10%)^{6,7}. Στα παιδιά η αναλογία των αγοριών που επιθυμούν να γίνουν κορίτσια υπολογίζεται μεταξύ 2:1 έως 4,5:1. Στην εφηβεία η αναλογία σχεδόν εξισώνεται, ενώ στους ενήλικες η αναλογία είναι υπέρ των αντρών (γενετήσιο φύλο) και κυμαίνεται από 1:1 έως 6:1. Σε δύο χώρες φαίνεται ότι υπερέχουν οι γυναίκες που επιθυμούν να γίνουν άντρες, συγκεκριμένα στην Ιαπωνία με αναλογία 2,2:1 και στην Πολωνία με αναλογία 3,4:1¹.

Στη διαφορική διάγνωση της Δυσφορίας Φύλου

περιλαμβάνονται ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η μη συμμόρφωση με τους ρόλους/συμπεριφορές του βιολογικού φύλου, η παρενδουσιακή διαταραχή (Transvestic disorder), η σωματοδυσμορφική διαταραχή (Body dysmorphic disorder), η σχιζοφρένεια ή άλλες ψυχωτικές διαταραχές και άλλες κλινικές καταστάσεις (π.χ. αποαρρενοποίηση)¹.

Η ψυχιατρική συννοσηρότητα είναι πολύ συχνή στα άτομα με Δυσφορία Φύλου, με καταστάσεις όπως η αγχώδης διαταραχή, η κατάθλιψη και η αυτοκαταστροφική συμπεριφορά να διαγιγνώσκονται 2-3 φορές συχνότερα συγκριτικά με τα άτομα στα οποία το κοινωνικό φύλο συμφωνεί με το βιολογικό (cisgender)⁸. Σημειώνεται ότι υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι σε ποσοστό 26% διαγιγνώσκεται διαταραχή του φάσματος του αυτισμού στην ομάδα των ατόμων με Δυσφορία Φύλου⁹.

Η Δυσφορία Φύλου στα παιδιά (>3 ετών) δυσχεραίνει την ανάπτυξη σχέσεων με συνομήλικα παιδιά του ίδιου φύλου και αντίστοιχων δεξιοτήτων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε απομόνωση και δυσφορία/θλίψη. Γι' αυτό και η σχέση με τους συνομηλικούς είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την ψυχολογική έκβαση των παιδιών αυτών. Συχνότερα είναι, επίσης, τα περιστατικά σχολικής άρνησης λόγω παρενόχλησης και εκφοβισμού ή λόγω πίεσης για ένδυση με ρούχα που αντιστοιχούν στο βιολογικό τους φύλο. Στους εφήβους και ενήλικες δημιουργεί δυσκολίες στις σχέσεις τους, συμπεριλαμβανομένων των σεξουαλικών σχέσεων, ενώ μπορεί να έχει επίδραση στη λειτουργικότητά τους στο σχολείο ή στην εργασία. Τα άτομα αυτά βιώνουν στιγματισμό, ρατσισμό και θυματοποίηση, ενισχύοντας έτσι την αρνητική εικόνα εαυτού (self-concept) και την εκδήλωση ψυχικών διαταραχών. Στις λειτουργικές συνέπειες της Δυσφορίας Φύλου περιλαμβάνεται και η δυσχερής πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας και ψυχικής υγείας λόγω θεσμικών φραγμών, αλλά και λόγω μη εμπειρίας του προσωπικού στις ανάγκες αυτού του πληθυσμού.

Η αναγνώριση των ατόμων με Δυσφορία Φύλου στην προεφηβεία και την εφηβεία είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς κατά την αναπτυξιακή αυτή περίοδο καταγράφονται αυξημένα ποσοστά συμπεριφορών υψηλού κινδύνου και αυτοκτονικότητας⁵. Σε αυτή την

περίπτωση η ενημέρωση και εμπλοκή της οικογένειας, με παράλληλη στήριξη αυτής, κρίνεται επιτακτική. Στο πλαίσιο οικογενειακού περιβάλλοντος ισχυρά υποστηρικτικού, οι απόπειρες αυτοκαταστροφής υπολογίζονται 4%, ενώ σε αντίθετη περίπτωση οι απόπειρες αυτοκαταστροφής αυξάνονται δραματικά (60%), αυξάνεται ο κίνδυνος εγκατάλειψης στέγης, χρήσης ουσιών και κατάχρησης αλκοόλ, καθώς και παράνομης απόκτησης και λήψης ορμονών⁵.

Η μόνη ενδεικνυόμενη θεραπεία για τη Δυσφορία Φύλου είναι η ιατρική παρέμβαση επιβεβαίωσης του φύλου (gender-confirming medical intervention) με χορήγηση ορμονών (GnRH agonist, sex hormone treatment) και χειρουργική επέμβαση¹⁰. Η έγκαιρη θεραπεία δίνει την ευκαιρία επιτυχούς μετάβασης στο επιθυμητό φύλο και σχετίζεται με σημαντικά καλύτερη πρόγνωση. Ο παιδοψυχίατρος πρέπει να ηγείται της ομάδας των ατόμων που ασχολούνται με τον έλεγχο για τη διαφορική διάγνωση της Δυσφορίας Φύλου. Η ψυχιατρική ομάδα είναι υπεύθυνη για την ψυχολογική υποστήριξη του ατόμου και τη δικτύωση με ιατρούς άλλων ειδικοτήτων, όπως παιδοενδοκρινολόγο, παιδίατρο εφηβικής ιατρικής, πλαστικό χειρουργό, λογοθεραπευτή, γυναικολόγο και άλλους. Σε όλα τα στάδια της θεραπείας, ο κλινικός ιατρός έχει την ευθύνη να ενημερώνει τους ασθενείς σχετικά με τις επιλογές, τα οφέλη, τις πιθανές παρενέργειες και τους κινδύνους για την υγεία από τη θεραπεία, με τρόπο εύκολα κατανοητό. Προϋπόθεση για την έναρξη θεραπείας είναι να έχουν προηγηθεί συνεδρίες του ενδιαφερόμενου ατόμου και της οικογένειάς του με ειδικό ψυχικής υγείας για τουλάχιστον 6 μήνες.

Ο έλεγχος του παιδιού περιλαμβάνει τη λήψη του ιατρικού ιστορικού, την κλινική εξέταση και τον εργαστηριακό έλεγχο. Στην καταγραφή του ιατρικού ιστορικού πρέπει να συμπεριληφθούν τα αναπτυξιακά ορόσημα του παιδιού, η εξέλιξη της ενήβωσης και το παρόν στάδιο ανάπτυξης κατά Tanner (TS). Είναι σημαντικό να αποκλειστεί υποκείμενη αδιάγνωστη διαταραχή ανάπτυξης του φύλου (cryptic disorder of sex development), παρόλο που πρόκειται για σπάνια κατάσταση. Στον εργαστηριακό έλεγχο συμπεριλαμβάνονται μέτρηση των γοναδοτροπινών, στεροειδών του φύλου, επινεφριδιακών ανδρογόνων, έλεγχος του καρυότυπου και της βιταμίνης D.

Πίνακας 3. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ GNRH ΑΓΩΝΙΣΤΗ

Ο ψυχίατρος έχει επιβεβαιώσει ότι:

- Η διάγνωση Δυσφορίας Φύλου είναι πολύ πιθανή
- Η Δυσφορία Φύλου επιδεινώθηκε με την έναρξη της ήβης
- Οποιαδήποτε συνυπάρχοντα ψυχολογικά, ιατρικά ή κοινωνικά προβλήματα που θα μπορούσαν να παρεμποδίσουν τη θεραπεία (π.χ. να θέσουν σε κίνδυνο την τήρηση της θεραπείας) έχουν αντιμετωπιστεί
- Ο/Η έφηβος/η έχει επαρκή νοητική ικανότητα ώστε να δώσει τη συγκατάθεσή του, αφού ενημερωθεί γ' αυτή την αναστρέψιμη διαδικασία

Ο/Η έφηβος/η:

- Να έχει ενημερωθεί για τις συνέπειες και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας
- Να έχει δώσει συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης (ιδιαίτερα όταν ο/η έφηβος/η δεν έχει φτάσει την ηλικία της νομικής συγκατάθεσης, ανάλογα με την ισχύουσα νομοθεσία) και οι γονείς να έχουν συναινέσει στη θεραπεία και να εμπλέκονται στην υποστήριξη του/της εφήβου καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής διαδικασίας

Ο παιδο-ενδοκρινολόγος:

- Είναι σύμφωνος με τη χορήγηση του GnRH αγωνιστή
- Επιβεβαιώνει το στάδιο σεξουαλικής ωρίμανσης TS \geq G2/B2
- Επιβεβαιώνει ότι δεν υπάρχουν ιατρικές αντενδείξεις για τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Η αρχική αντιμετώπιση σε περίπτωση διάγνωσης Δυσφορίας Φύλου είναι η χορήγηση αναλόγου εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (Gonadotropin-Releasing Hormone) GnRH για να επιτευχθεί αναστολή της εξέλιξης της ήβης, διαδικασία που είναι πλήρως αναστρέψιμη. Οι αρχές για τη χορήγηση GnRH αναλόγου είναι αντίστοιχες με την αντιμετώπιση της πρώιμης ήβης. Πριν από την έναρξη της αγωγής πρέπει να πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια¹¹ (Πίνακας 3).

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας του παραπάνω ελέγχου, οι έφηβοι βιώνουν σε πραγματικό χρόνο τη ζωή τους ως άτομα του «επιθυμητού» φύλου. Σε αυτή

Πίνακας 4. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1. Ο ψυχίατρος πρέπει να επιβεβαιώσει:

- Την επίμονη παρουσία της Δυσφορίας Φύλου
- Οποιαδήποτε συνυπάρχοντα ψυχολογικά, ιατρικά ή κοινωνικά προβλήματα που θα μπορούσαν να παρεμποδίσουν τη θεραπεία (π.χ. να θέσουν σε κίνδυνο την τήρηση της θεραπείας) έχουν αντιμετωπιστεί
- Ο/Η έφηβος/η έχει επαρκή νοητική ικανότητα (≥ 16 ετών) ώστε να αντιληφθεί τις συνέπειες από αυτή τη μερικώς μη αναστρέψιμη θεραπεία, να ζυγίσει τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους, και να δώσει συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης

2. Ο/Η έφηβος/η:

- Να έχει ενημερωθεί για τις (μη αναστρέψιμες) επιπτώσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης της πιθανής απώλειας γονιμότητας)
- Να έχει δώσει συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης (ιδιαίτερα όταν ο/η έφηβος/η δεν έχει φτάσει την ηλικία της νομικής συγκατάθεσης, ανάλογα με την ισχύουσα νομοθεσία) και οι γονείς να έχουν συναιέσει στη θεραπεία και να εμπλέκονται στην υποστήριξη του/της εφήβου καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής διαδικασίας

3. Ο παιδο-ενδοκρινολόγος:

- Να είναι σύμφωνος με την έναρξη της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης
- Να επιβεβαιώσει ότι δεν υπάρχουν ιατρικές αντενδείξεις για τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

τη φάση πρέπει να παρακολουθούνται στενά από την ψυχιατρική ομάδα, καθώς αποτυχία αυτού του βιώματος θα έχει ενδεχομένως ως αποτέλεσμα να αναθεωρηθεί η διάγνωση.

Συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της χορήγησης GnRH αναλόγων είναι η εμφάνιση συμπτωμάτων απόσυρσης των ορμονών, τα οποία υποχωρούν με την προσθήκη στη θεραπεία στεροειδών του φύλου. Η παρατεταμένη χορήγηση GnRH αναλόγων χωρίς την προσθήκη στεροειδών του φύλου επηρεάζει αρνητικά την οστική υγεία και χρειάζονται παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου και βιταμίνης D και προληπτική χορήγηση βιταμίνης D.

Πίνακας 5. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

- Οριστική, καλά τεκμηριωμένη διάγνωση Δυσφορίας Φύλου
- Ηλικία ≥ 18 ετών
- Συστηματική λήψη ορμονών για ≥ 12 μήνες
- Κοινωνική μετάβαση στο επιθυμητό φύλο για ≥ 12 μήνες
- Να έχουν αντιμετωπιστεί προβλήματα ψυχικής ή σωματικής υγείας
- Να υπάρχει απόδειξη ενημέρωσης για όλες τις πτυχές της χειρουργικής επέμβασης (π.χ. κόστος, πιθανές επιπλοκές, απαιτούμενος χρόνος νοσηλείας, μετεγχειρητική αποκατάσταση)

Επόμενο βήμα είναι η χορήγηση στεροειδών του φύλου σε σταδιακά αυξανόμενη δόση για την προαγωγή της ήβης προς την κατεύθυνση του επιθυμητού φύλου. Συγκεκριμένα, η χορήγηση οιστρογόνων στα αγόρια προκαλεί ανάπτυξη των μαστών, γυναικεία κατανομή του λίπους και μειωμένη μυϊκή μάζα, ενώ η χορήγηση τεστοστερόνης στα κορίτσια οδηγεί σε αύξηση της μυϊκής μάζας, αλλαγή της χροιάς της φωνής, τρίχωση στο πρόσωπο και στο στήθος και αντρική κατανομή του λιπώδους ιστού. Επειδή η χορήγηση ορμονών προκαλεί μερικώς αναστρέψιμες μεταβολές πρέπει να πληρούνται αυστηρά κριτήρια¹¹ (Πίνακας 4).

Οι αρχές για τη χορήγηση στεροειδών του φύλου είναι αντίστοιχες με τη θεραπεία επαγωγής της ήβης σε περιπτώσεις καθυστέρησης ή αναστολής αυτής. Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες της τεστοστερόνης είναι η ακμή και η αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, ενώ η χορήγηση οιστρογόνων αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου, παρόλο που αποτελεί σπάνια επιπλοκή.

Τέλος, στις μη αναστρέψιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις περιλαμβάνονται χειρουργικές διαδικασίες όπως μαστεκτομή, ορχεκτομή και αναδιαμόρφωση των γεννητικών οργάνων προς σχηματισμό τεχνητού πέους ή κόλπου όταν και πάλι πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια¹¹ (Πίνακας 5).

Ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την έκβαση των περιστατικών είναι η επιτυχής μετάβαση στο επιθυμητό φύλο¹². Η πρόγνωση, όπως

εκτιμάται μετά τον επαναπροσδιορισμό του φύλου («αλλαγή φύλου»), είναι πολύ καλύτερη αν είχε προηγηθεί αναστολή της ήβης, καθώς αυτό θα είχε μειώσει την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Παράγοντες που συμβάλλουν στην καλή έκβαση αυτών των περιστατικών είναι η κατάλληλη ψυχολογική προετοιμασία, η μετάβαση σε νεαρή ηλικία, η ψυχολογική ισορροπία και σταθερή ταυτότητα φύλου πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση, καθώς και η σωστή ενημέρωση σχετικά με τα πλεονεκτήματα, τους κινδύνους και τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Υπογραμμίζεται η σημασία της ψυχιατρικής παρακολούθησης πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της μετάβασης.

Συμπέρασμα

Ο παιδίατρος έχει έναν μοναδικό ρόλο και την ευθύνη να αναγνωρίσει τους ασθενείς με πιθανή Δυσφορία Φύλου, έτσι ώστε να παρέχει συμβουλευτική και στήριξη τόσο στους ίδιους όσο και στην οικογένειά τους. Η έγκαιρη διάγνωση οδηγεί σε έγκαιρη αντιμετώπιση και καλύτερη πρόγνωση για τη διά βίου ψυχολογική ευημερία των ατόμων αυτών, ενώ μπορεί δυνητικά να σώσει ζωές αν λάβει κανείς υπόψη του τον αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης, αγχώδους διαταραχής και αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς με την είσοδό τους στην εφηβεία. Η ευαισθητοποίηση και κυρίως η κατάλληλη εκπαίδευση του προσωπικού είναι στοιχεία απαραίτητα για την οργάνωση φιλικών, προς τα άτομα με Δυσφορία Φύλου, υπηρεσιών υγείας. ■

ABSTRACT

Adolescent with Gender Dysphoria

Apostolaki D., Bacopoulou F.

Center for Adolescent Medicine & UNESCO Chair on Adolescent Health Care, First Department of Pediatrics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Aghia Sophia Children's Hospital

Gender Dysphoria describes a psychological condition in which adolescents experience a marked incongruence between their experienced gender and the gender associated with their biological sex. We report the case of an adolescent girl (sex) who presented to the tertiary Center for Adolescent Medicine because of significant dis-

stress in the context of gender identity and sexual orientation search. After completion of work-up psychiatric assessment the diagnosis of "Gender Dysphoria" was assigned to the adolescent. Treatment plan included psychiatric follow-up for 2 years to confirm the diagnosis, in order to proceed with gender-confirming treatment.

KEY WORDS: gender dysphoria; gender identity; sexual orientation; sex; gender; adolescent

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Gender Dysphoria. In Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed, American Psychiatric Publishing, Arlington, VA. 2013.
2. Canadian Paediatric Society. Adolescent sexual orientation. Paediatr Child Health 2008;13(7):619 - 623.
3. Levine DA and the Committee on Adolescence. Office-Based Care for Lesbian, Gay, Bisexual, Transgender, and Questioning Youth. Pediatrics 2013;132(1):198 - 203.
4. Van Beijsterveldt CE, Hudziak JJ, Boomsma DI. Genetic and environmental influences on cross-gender behavior and relation to behavior

REFERENCES

- problems: a study of Dutch twins at ages 7 and 10 years. *Arch Sex Behav* 2006;35(6):647 - 58.
5. Ximena L, Sunita S, Jacobson-Dickman E, Approach to Children and Adolescents with Gender Dysphoria, *Pediatrics in Review* 2016; 37:89 - 98.
 6. 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.
 7. Jiska R and TD Steensma. Gender dysphoria in childhood. *Int Rev Psychiatry* 2016;28(1):13 - 20.
 8. Claes L, Bouman WP, Witcomb G, Thurston M, Fernandez-Aranda F, Arcelus J. Non-suicidal self-injury in Trans people: Associations with psychological symptoms, victimization, interpersonal functioning and perceived social support. *J Sex Med* 2015;12(1): 168 - 179.
 9. De Vries ALC, Noens ILJ, Cohen-Kettenis PT, Van Berckelaer-Onnes I, Doreleijers T. Autism spectrum disorders in gender dysphoric children and adolescents. *J Autism Dev Disord* 2010;40(8):930 - 936.
 10. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(11):1 - 35.
 11. Barnes WM and DS Reitman. Taking care of Lesbian, Gay, Bisexual, Transgender and Questioning teens. In Silber T.J., Saxena H.J. (eds.), *Basics in Adolescent Medicine*, World Scientific, USA. 2014.
 12. Van de Grift TC, Elaut E, Cerwenka SC, Cohen-Kettenis PT, Kreukels BPC. Surgical Satisfaction, Quality of Life, and Their Association After Gender-Affirming Surgery: A Follow-up Study. *J Sex Marital Ther.*2018;44(2):138 - 148.

Αντιλήψεις για επιβίωση των οκταμηνιάτικων νεογνών στα τέλη του 18ου αιώνα*

Καραμπερόπουλος Δ.

Παιδίατρος, Διδάκτωρ Ιστορίας της Ιατρικής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρουσιάζονται οι καινούργιες αντιλήψεις της Ιατρικής Σχολής του Παρισιού σχετικά με την επιβίωση των οκτώ μηνών κυήσεως νεογνών, σε αντίθεση με τις επικρατούσες έως τότε αντιλήψεις, πως δεν επιβίωναν, που δημοσιεύθηκαν από τον Ρήγα Βελεστινλή το 1790.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: νεογνά οκτώ μηνών, οκταμηνιάτικα

Από την εποχή της Ιπποκρατικής Συλλογής είχε υποστηριχθεί πως τα οκταμηνιάτικα νεογνά δεν ζουν, όπως για παράδειγμα στο «Περί οκταμήνου εμβρύου», όπου αναφέρεται πως «τα έμβρυα των οκτώ μηνών δεν επιζούν»¹. Και αργότερα παρόμοια αναφορά συναντάμε στον Αριστοτέλη, ο οποίος υπογράμμισε στο «Περί ζώων Ιστορία» πως «ουχί μόνον δεν ζουν τα οκτάμηνα, αλλά και αποθανόντων αυτών κινδυνεύουν και οι γυναίκες»². Η αντίληψη αυτή διατηρήθηκε στη λαϊκή συνείδηση και έφθασε μέχρι και τον εικοστό αιώνα, όπως έχει επισημανθεί από τη λαογραφική επιστήμη³.

Ωστόσο, στα τέλη του 18ου αιώνα διατυπώνονται ενστάσεις για την αλήθεια αυτής της άποψης για τα οκταμηνιάτικα νεογνά. Συγκεκριμένα, σχετικές ενστάσεις έχουν καταγραφεί στο διαφωτιστικό βιβλίο εναντίον των

1 Ιπποκράτης, *Απαντα τα έργα*, επιμ. Γεωργίου Πουρναρόπουλου, μτφρ. Καίσαρος Εμμανουήλ, εκδότης Α. Μαρτίνογ, Αθήνα [1968], τόμ. 4, σελ. 483.

2 Αριστοτέλoug, *Περί ζώων ιστορία*, Βιβλίο Η, 584β, εκδόσεις Ωφελίμου Βιβλίου, Αθήνα 1983, τόμ. 7, σελ. 260.

3 Μάλιστα, πρόσφατα νέα γυναίκα έθεσε το ερώτημα για τη μη επιβίωση των οκταμηνιάτικων στον μαιευτήρα-γυναικολόγο της, δείγμα κι αυτό της επιβίωσης της σχετικής αντίληψης.

* Μέρος είχε ανακοινωθεί στη 17η Πανελλήνια Ημερίδα Ιστορίας της Ιατρικής, «Η Ιστορία της Νεογνολογίας, του Μητρικού Θηλασμού και της Διατροφής του Νεογνού», Αθήνα, 13 Απριλίου 2019.

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Δημήτριος Καραμπερόπουλος

e-mail: karamber@otenet.gr, Τηλέφωνο: 2108011066, 6944304968

προλήψεων και των δεισδαιμονιών, που εκδόθηκε στη Βιέννη το 1790 με τίτλο *Φυσικής απάνθισμα*⁴ του Ρήγα Βελεστινλή, και, όπως έχουμε δείξει, το μεγαλύτερο μέρος του βιβλίου είναι μετάφραση από τη Γαλλική *Εγκυκλοπαίδεια* των Diderot και D'Alembert, το επίτευγμα αυτό του Γαλλικού Διαφωτισμού (Παρίσι 1751-1776). Στο τελευταίο Κεφάλαιο με τίτλο «Περί ανθρώπου, ζώων και ετέρων τινών», του *Φυσικής απάνθισμα*, γίνεται αναφορά για το σχηματισμό και την ανάπτυξη του εμβρύου με τις σχετικές δύο εμβρυολογικές σχολές, του προσχηματισμού και της επιγενέσεως⁵. Επίσης, αναφορές στον τοκετό, στην άδηλο διαπνοή και την κυκλοφορία του αίματος, που αποτελεί μάλιστα, όπως επισημαίνουμε, την πρώτη περιγραφή της κυκλοφορίας του αίματος στα έντυπα ελληνικά βιβλία⁶.

Στο κείμενο περί τοκετού, γίνεται κριτική στις επικρατούσες από την αρχαιότητα μέχρι εκείνη την εποχή αντιλήψεις περί της θνητότητας των οκταμηνιάτικων και επιβίωσης των επταμηνιάτικων νεογνών. Με έμφαση τονίζεται πως είναι μια λαϊκή δοξασία, που δεν έχει επιστημονικά ερείσματα, «είναι απάτη και πλάνη του κοινού λαού, ότι τα οκτωμηνιάτικα παιδιά αποθνήσκουν, και τα επταμηνιάτικα ζουν». Και αμέσως επιγραμματικά δηλώνεται, ως επεξήγηση, πως αυτό είναι επακόλουθο του γεγονότος ότι «τα οκτωμηνιάτικα υστερούνται τροφής και τα επταμηνιάτικα θρέφονται».

Στη συνέχεια, δίνεται μια φυσική εξήγηση για την αιτία που δεν τρέφονται τα οκταμηνιάτικα νεογνά και αποβιώνουν, ενώ τα επταμηνιάτικα ζουν. Επισημαίνεται πως αυτό συμβαίνει διότι οι θηλές του στήθους της μητέρας, η οποία γέννησε το επτά μηνών νεογνό, είναι μαλακές και ανάλογες με το στόμα του επταμηνιάτικου νεογνού, με αποτέλεσμα να μπορεί να βυζαίνει το μαστό και να προσλαμβάνει σχετικό γάλα για την επιβίωσή του. Αντίθετα όμως συμβαίνει στα οκταμηνιάτικα νεογνά, το γάλα στο μαστό της μητέρας είναι αρκετό και σφίγγει τη θηλή, με αποτέλεσμα να την κάνει σκληρή και το νεογνό δεν μπορεί να την πιάσει και έτσι δεν μπορεί να θηλάσει με τα δυσάρεστα επακόλουθα.

Χαρακτηριστικά αναγράφονται τα ακόλουθα: «Όταν είναι η γυνή εις τον έβδομον μήνα, η ρώγαις του βυζιού της είναι μαλακαίς, και ανάλογαις προς τα γούλια του νηπίου, διά τούτο τα επτά μηνών πιάουν το βυζί, και τραβούν εκείνην την ολίγην τροφήν οπού τα χρειάζεται. Ιξ εναντίας όταν έμβουν εις τον όγδοον μήνα, και πλησιάζουν προς τον ένατον, τότε η ποσότης του γάλατος οπού τρέχει εις το βυζί σφίγγει την ρώγα, και την κατασταίνει τόσοσν σκληράν, οπού το καίμένο το νήπιον δεν ημπορεί να την πιάση και ούτω μη βυζάνωντας αποθνήσκει».

Στα τέλη του 18ου αιώνα διατυπώθηκαν αντίθετες απόψεις από τις έως τότε καθιερωμένες αντιλήψεις πως τα οκταμηνιάτικα αποβιώνουν. Συγκεκριμένα, η Ιατρική Σχολή του Παρισιού ασχολήθηκε με το πρόβλημα, το οποίο θα ήταν έντονο την εποχή εκείνη, και προσκαλούσε με ανακοίνωσή της τους γονείς με τα οκταμηνιάτικα νεογνά, που δεν μπορούσαν να θηλάσουν, να τα φέρνουν στο Νοσοκομείο. Εκεί, ειδικοί χειρουργοί, αφού τα εξέταζαν, τα έδιναν στη συνέχεια σε ανάλογη βυζάστρα, που είχαν για το σκοπό αυτόν, και της οποίας η ρώγα του στήθους της ήταν ανάλογη με το στόμα του μωρού, «η ρώγα της ήταν ανάλογη με τα γούλια του βρέφους».

Μάλιστα, δίνεται και ένα στατιστικό στοιχείο μετά την εφαρμογή της τακτικής αυτής της Ιατρικής Σχολής του Παρισιού, πως με την τακτική αυτή που εφαρμοζόταν μόνο το 7% των οκταμηνιάτικων νεογνών απεβίωναν. Επεξηγώντας κατ' αυτόν τον τρόπο πως τεκμηριώθηκε η αιτία θανάτου των οκταμηνιάτικων νεογνών. Αιτία που απεβίωναν ήταν η αδυναμία να θηλάσουν το στήθος της μητέρας τους.

Το αντίστοιχο κείμενο του *Φυσικής απάνθισμα* χαρακτηριστικά αναφέρει: «Η Ιατρική Ακαδημία της Φράντζας επρόσταξεν ότι, όσα παιδιά γεννώνται εις τον όγδοον μήνα, και δεν ημπορούν να πιάσουν το βυζί, να τα φέρουν εις το νοσοκομείον, εκεί είχαν διορισθή χειρουργοί οπού εξέταζαν τα γούλια των βρεφών, είχαν και διαφόρους βυζάστρας, και εδιάλεγαν εκείνην, της οποίας η ρώγα ήτον ανάλογη με τα γούλια του βρέφους. Από την παρατήρησιν λοιπόν αυτήν ευρέθη, ότι μόνον επτά εις τα εκατόν απέθνησκον. Όθεν δεν κρέμεται από άλλην αιτίαν ο θάνατος των οκτωμηνιάτικων παιδιών, παρά με το να μην ημπορούν να πιάσουν το βυζί».

4 Ρήγα Βελεστινλή, *Φυσικής απάνθισμα*, Βιέννη 1790, αναστατική επανέκδοση με την προσθήκη ευρετηρίου, επιμ. Δημ. Καραμπερόπουλου, Επιστημονική Εταιρεία Μελέτης Φερών-Βελεστινίου-Ρήγα, Αθήνα 1991, σελ. 143-165.

5 Δημ. Καραμπερόπουλου, «Ιατρικές γνώσεις του Ρήγα Βελεστινλή στο έργο του “Φυσικής απάνθισμα”», *Υπέρεια*, τόμ. 1, *Πρακτικά Α΄ Διεθνούς Συνεδρίου «Φεραί-Βελεστινίου-Ρήγας»*, (Βελεστινίου 1986), Αθήνα 1990, σελ. 457-499.

6 Δημ. Καραμπερόπουλου, ό.π., σελ. 471, υποσημείωση αρ. 79.

Μάλιστα, στο κείμενο τίθεται και το θέμα της εκλογής βυζάστρας (τροφού, παραμάνας) για το θηλασμό των νεογνών. Από την αρχαιότητα έχουν γραφεί σχετικές οδηγίες με τίτλο «Περί εκλογής τιθής», όπως ενδεικτικά αναφέρουμε τις οδηγίες Σωρανού⁷. Προστίθεται πως και μέχρι τα μέσα του 20ού αιώνα σε πολλά παιδιατρικά εγχειρίδια έχουν περιληφθεί σχετικές οδηγίες για την εκλογή βυζάστρας, που έπαψαν πλέον να αναγράφονται μετά την εισαγωγή των βιομηχανοποιημένων γαλάτων από τη δεκαετία του '70⁸.

Επιπλέον, στο κείμενο του *Φυσικής απάνθισμα* προστίθεται και σχετική σύσταση στην περίπτωση κατά την οποία δεν έχει βρεθεί βυζάστρα για το οκταμηνιάτικο νεογνό. Δίνονται οδηγίες για τον τρόπο με τον οποίο η μητέρα θα διατηρήσει για λίγο καιρό το οκταμηνιάτικο νεογνό μέχρι να μεγαλώσει, να αυξηθεί, για να μπορεί να θηλάσει. Συγκεκριμένα, συνιστάται στη μητέρα να πάρει ένα γυάλινο μπρικόκι, σαν μπιμπερό να φανταστούμε, να βάλει νερό κατά το ήμισυ και στο στόμιο να δέσουν ένα καθαρό ύφασμα «τουλπάνι», σε σχήμα ρώγας, στο οποίο θα βάλουν καλά κοπανισμένο καθαρό παξιμάδι, «παστρικό» όπως τονίζεται. Και γυρίζοντας το μπρικόκι τόσο όσο να υγραίνεται έτσι το παξιμάδι και πίνοντας νερό το μωρό θα βυζαίνει και ψίχες παξιμαδιού, ώστε να διατηρηθεί στη ζωή μέχρι να ωριμάσει και να πιάνει τη θηλή της μητέρας του.

Το σχετικό κείμενο έχει ως εξή: «*Μία μητέρα οπού να έχη ένα οκτωμηνιάτικον παιδί, και δεν ημπορεί να πιάση την ρώγα, το ωφελημότερον μέσον οπού ημπορεί να μεταχειρισθή είναι το νερό, κατά τον ακόλουθον τρόπον. Ας πάρη ένα γιαλί ωσάν ιμπρικόκι, ας το μεσογεμίση νερόν, και δένωντας εις το στόπι του ένα κομμάτι τουλπάνι καμωμένον ωσάν ρώγα βυζιού, και γεμάτον από παξημάδι κοπανισμένον παστρικόν, ας γυρίζη το ιμπρικόκι τόσον όσον να υγραίνεται το παξημάδι, και βάλλοντάς του εις το στόμα του παιδιού, εκείνο με το νερόν μαζί, βυζαίνει και ψύχαις παξιμαδιού, και ούτω ζη τρεις και τέσσαρας μήνας, εν όσω να δυναμώσουν τα γούλια του, να ημπορή να βυζάξη και γάλα».*

Συμπερασματικά επισημαίνεται πως η καινούργια επιστημονική ιατρική γνώση της Ιατρικής Σχολής του Παρισιού σχετικά με την επιβίωση των οκταμηνιάτικων νεογνών περνά και στον ελληνικό χώρο με την αντίστοιχη ελληνική μετάφραση στο *Φυσικής απάνθισμα* του 1790. ■

7 Σωρανός, *Απαντα*, τόμ. 1, εκδόσεις «Κάκτος», αρ. 237, Αθήνα 1996, σελ. 200-208. Owsei Temkin, *Soranus Gynecology*, The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 1991, σελ. 90-94.

8 Ενδεικτικά μνημονεύεται το βιβλίο του Νικολάου Ι. Σπυρόπουλου, *Βρεφοκομική*, Αθήνα 1951, όπου αναγράφονται οδηγίες για την εκλογή παραμάνας, τροφού.

Conceptions of surviving of the eight months newborns at the end of 18th century

Karamperopoulos D.

They are presented the new conceptions of surviving of the eight months newborns from Medical School of Paris in contrast to ideas that not survive, which were published by Rhigas Velestinlis in 1790.

KEY WORDS: eightmonths newborn

Πρωτόκολλο Διερεύνησης Παιδιού με Χαμηλό Ανάστημα

Κόγια Χ., Μπακοπούλου Φ.

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

ΟΡΙΣΜΟΣ

- Ύψος σώματος που βρίσκεται χαμηλότερα από 2 σταθερές αποκλίσεις κάτω από τη μέση τιμή ύψους για παιδιά ίδιου φύλου και ηλικίας σε έναν δεδομένο πληθυσμό.
- Ρυθμός αύξησης που δεν επιτρέπει την απόκτηση ενός τελικού αναστήματος εντός του ύψους στόχου, με βάση το γενετικό δυναμικό του παιδιού.
- Χαμηλός ρυθμός αύξησης που οδηγεί σε πτώση στις εκατοστιαίες θέσεις ύψους σε διαδοχικές μετρήσεις.

ΑΙΤΙΑ

Συχνότερες (μετά την ηλικία 2 ετών) οι φυσιολογικές παραλλαγές της αύξησης:

- Οικογενές χαμηλό ανάστημα
- Ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της αύξησης και ενήβωσης

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Στόχος στην αξιολόγηση ενός παιδιού με χαμηλό ανάστημα είναι η αναγνώριση πιθανής υποκείμενης νόσου, όπως π.χ. συνδρόμου Turner, ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, ενδοκρινολογικής διαταραχής ή άλλης χρόνιας πάθησης, ώστε να ληφθούν ορθές αποφάσεις για την αντιμετώπιση και την παροχή θεραπείας όπου χρειάζεται.

1. ΛΗΨΗ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ

Κλειδί για την αρχική εκτίμηση ενός παιδιού

- Πληροφορίες σχετικά με την κύηση, τη γέννηση και

την προηγηθείσα αύξηση

- Οικογενειακό ιστορικό αναστήματος και αύξησης
- Διατροφή και συνήθειες του παιδιού
- Προϋπάρχουσες ή συνυπάρχουσες νόσοι
- Χρήση φαρμάκων
- Αναπτυξιακή, ψυχολογική και κοινωνική κατάσταση του παιδιού (επηρεάζουν σημαντικά την αύξησή του)

Επιπρόσθετες πληροφορίες από το Ιστορικό

- Συμπτώματα από το γαστρεντερικό: ανορεξία, κοιλιακό άλγος, διάρροια, απώλεια αίματος από το ορθό μπορεί να υποδηλώνουν νόσο Crohn ή κοιλιοκάκη.
- Συμπτώματα από το αναπνευστικό: άσθμα, επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις μπορεί να υποδηλώνουν ανοσοσυστημική νόσο ή ανοσοανεπάρκεια.
- Επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις μπορεί να υποδηλώνουν ανοσοανεπάρκεια, επαναλαμβανόμενη μέση ωτίτιδα με ανάγκη για μυριγγοτομή σχετίζεται με σύνδρομο Turner.
- Αρθραλγία ή αρθρίτιδα συνάδουν με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ρευματοπάθειες (π.χ. νεανική αρθρίτιδα) ή κοιλιοκάκη.
- Φαρμακευτική αγωγή: παρατεταμένη χρήση γλυκοκορτικοειδών και αγωγή για Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) μπορεί να οδηγήσει σε καθυστέρηση της αύξησης.
- Ληθαργικότητα, δυσκοιλιότητα, δυσανεξία στο κρύο υποδηλώνουν υποθυρεοειδισμό.
- Αναπτυξιακή καθυστέρηση και μαθησιακές δυσκο-

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Φλώρα Μπακοπούλου

Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Εφηβικής Ιατρικής, e-mail: bacorouf@hotmail.com, fbacopoulou@med.uoa.gr, Τηλέφωνο: 6973208208

λίες συναντώνται στα σύνδρομα Turner, Noonan, Russell-Silver, Down, Prader-Willi, Bloom και στον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό.

- Πτώση στη μαθησιακή επίδοση συναντάται σε υποθυρεοειδισμό.
- Ψυχιατρική νόσος στους μισούς ασθενείς με σύνδρομο Cushing.

2. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΥΞΗΣΗΣ

Η εκτίμηση του κατά πόσον ένα παιδί είναι κοντό ή όχι περιλαμβάνει

- (α) την εκατοστιαία θέση του ύψους του στις πρότυπες καμπύλες κατά την κλινική εξέταση
- (β) το ρυθμό αύξησής του
- (γ) την εκτίμηση του πιθανού τελικού αναστήματος

2. (α) Εκατοστιαία θέση (ΕΘ) ύψους

- Παιδιά <2 ετών: μέτρηση σε οριζόντια κατάκλιση με χρήση βοηθού
- Μέτρηση βάρους: το παιδί να φέρει μόνο τα εσώρουχά του, ενώ το βρέφος πρέπει να είναι γυμνό και επιπρόσθετα να μετρείται και η περίμετρος κεφαλής
- Καταγραφή μετρήσεων ως κουκκίδες στα πρότυπα διαγράμματα αύξησης για κάθε πληθυσμό
- Παιδιά που ανήκουν σε ειδικές κατηγορίες (π.χ. παιδιά με σύνδρομο Down) τοποθετούνται στις ειδικές διαθέσιμες καμπύλες
- Τα νέα διαγράμματα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) αφορούν και αποκλειστικά θηλάζοντα βρέφη

2. (β) Ρυθμός αύξησης (ΡΑ)

- Κάθε παράμετρος αύξησης δεν αξιολογείται μεμονωμένα αλλά σε σχέση με προηγούμενες μετρήσεις
- Οι διαδοχικές, σε βάθος χρόνου, αξιόπιστες μετρήσεις του παιδιού είναι σημαντική παράμετρος για την παρακολούθηση της αύξησής του

2. (γ) Πιθανό τελικό ανάστημα

Το τελικό ανάστημα (ΤΑ) είναι ο συνδυασμός του γενετικού δυναμικού και πολλαπλών άλλων παραγόντων που επηρεάζουν την αύξηση του ατόμου. Δεν υπάρχει ακριβής μέθοδος πρόβλεψης του ΤΑ, ωστόσο μπορεί να γίνει μια εκτίμησή του χρησιμοποιώντας τις πληρο-

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΠΑΙΔΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ

0-2 ετών	συνολικά 30-35 εκ.	
2-4 ετών	5,5-9 εκ./έτος	
4-6 ετών	5-8,5 εκ./έτος	
6 ετών -εφηβεία	4,5-6,5 εκ./έτος κορίτσια	4-6 εκ./έτος αγόρια
Εφηβεία	8-14 εκ./έτος	

φορίες από το ιστορικό και τις σωματομετρήσεις του παιδιού.

Το μέσο ύψος των γονέων (ύψος στόχος) μπορεί να εκτιμηθεί ως εξής:

- Για τα κορίτσια αφαιρώντας 13 εκ. από το ύψος του πατέρα και υπολογίζοντας τον μέσο όρο με το ύψος της μητέρας
- Για τα αγόρια προσθέτοντας 13 εκ. στο ύψος της μητέρας και υπολογίζοντας τον μέσο όρο με το ύψος του πατέρα
- Και για τα δύο φύλα 8,5 εκ. εκατέρωθεν της τιμής αυτής οδηγεί στην εκτίμηση της 3ης-97ης ΕΘ για το συγκεκριμένο ύψος στόχο. Εν συντομία:

$$\frac{(\text{Ύψος μητέρας} + \text{Ύψος πατέρα}) \pm 13 \text{ εκ.}}{2} \pm 8,5 \text{ εκ.}$$

Για ασφαλέστερα συμπεράσματα πρέπει να προστεθεί η εκτίμηση της οστικής ηλικίας (ΟΗ) του παιδιού. Αν η οστική ηλικία είναι προχωρημένη ή υπολείπεται της χρονολογικής ηλικίας (ΧΗ) του παιδιού, τότε το πιθανό ΤΑ πρέπει να εκτιμηθεί με βάση αυτή και όχι τη ΧΗ. Επιπρόσθετα, η ΟΗ δίνει πληροφορίες που μπορούν να κατευθύνουν διαφοροδιαγνωστικά σε σχέση με τις αιτίες του χαμηλού αναστήματος (βλ. Αλγόριθμο).

3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

3. (α) Πληροφορίες από την κλινική εξέταση

• Εκτίμηση του σωματικού βάρους

Απώλεια βάρους, αδυναμία πρόσληψης βάρους,

λιποβαρές παιδί σε σχέση με το ανάστημα υποδηλώνουν συστηματικές υποκείμενες παθήσεις, ψυχοκοινωνική στέρηση ή υποσιτισμό. Συνήθως τα ενδοκρινολογικά αίτια χαμηλού αναστήματος σχετίζονται με αυξημένο βάρος σε σχέση με το ύψος:

- Παχυσαρκία (σύνδρομο Cushing)
- Δυσανάλογο βάρος σε σχέση με το ύψος (υποθυρεοειδισμό, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό)

• **Δυσαναλογία κορμού:** σκελετικές ανωμαλίες-σκελετικές παθήσεις

• **Δυσμορφικά χαρακτηριστικά προσώπου**

- Υπερτελορισμός, πτώση γωνίας ματιών, ώτα χαμηλής πρόσφυσης: σύνδρομο Noonan
- Προπέτεια μετώπου, τριγωνικό προσωπείο, πτώση γωνιών στόματος: σύνδρομο Russell
- Υποπλασία μέσης γραμμής, μετωπική ανάγλυφη επιγραφή: αχονδροπλασία
- Διαταραχές μέσης γραμμής: διαταραχές άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης

• **Τράχηλος και Στήθος**

- Βρογχοκήλη: υποθυρεοειδισμός
- Πτερύγιο τραχήλου και πλατύς θώρακας: σύνδρομο Turner
- Πτερύγιο τραχήλου και σκαφοειδής θώρακας: σύνδρομο Noonan
- Ύψος αυχένα - Υπερκλείδια συσσωρευση λίπους: σύνδρομο Cushing ή παχυσαρκία (ψευδοCushing)

• **Άκρα**

- Βλαισότητα ωλένης, γονάτου: σύνδρομο Turner, μεταλλάξεις SHOX
- Παραμόρφωση Madelung: σύνδρομο Turner, μεταλλάξεις SHOX
- Μακρά άκρα σε σχέση με κορμό: σπονδυλοεπιφυσιακή δυσπλασία
- Κοντά άκρα σε σχέση με κορμό: αχονδροπλασία
- Δάχτυλα δίκην τρίαίνας: αχονδροπλασία

• **Δέρμα**

- Ατροφικό δέρμα με ερυθροϊώδεις ραβδώσεις και ενίοτε υπέρχρωση: σύνδρομο Cushing
- Δασυτριχισμός - Αδρεναρχή

• **Αντανακλαστικά:** μειωμένα σε υποθυρεοειδισμό

3. (β) Στάδιο Ενήβωσης

Βοηθητικά εργαλεία για την εκτίμηση της αύξησης του παιδιού

- Σταδιοποίηση της ήβης κατά Tanner

- Εκτίμηση του όγκου των όρχεων στα αγόρια

- Έναρξη ήβης στα κορίτσια: εμφάνιση μαζικού αδένος και τρίχωσης εφηβαίου με συνοδό επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης (η εμμηναρχή εμφανίζεται κατά μέσο όρο 2,5 έτη μετά).
- Έναρξη ήβης στα αγόρια: όρχεις $\geq 4\text{ml}$ και τρίχωση εφηβαίου (ο ρυθμός αύξησης επιταχύνεται στα 12-15ml όγκου όρχεων και αφού έχει προηγηθεί μια φυσιολογική πτώση του PA).
- Και στα δύο φύλα: ακμή, τρίχωση μασχαλών, χαρακτηριστική οσμή ιδρώτα και εναλλαγές στη διάθεση.
- Αν η ήβη έχει ξεκινήσει νωρίς ή αργά, μπορεί να εκτιμηθεί με την οστική ηλικία, ενώ στα κορίτσια επικουρικά μπορεί να πραγματοποιηθεί υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων για μέτρηση του όγκου της μήτρας, των ωοθηκών και του πάχους του ενδομητρίου.
- Καθυστέρηση της ήβης μπορεί να συμβεί συνδυαστικά με το χαμηλό ανάστημα στα πλαίσια ιδιοσυστασιακής καθυστέρησης της αύξησης και της ενήβωσης. Επιπρόσθετα απαντάται σε υποθυρεοειδισμό και στο σύνδρομο Turner.
- Πρώιμη ήβη μπορεί να εκδηλωθεί στη συγγενή υπερπλασία επινεφριδίων, στο σύνδρομο Cushing, αλλά και στον υποθυρεοειδισμό.
- Μικροφαλία ή κρυφορχία μπορεί να υποδηλώνει υποθαλαμική ή υποφυσιακή ανεπάρκεια.

5. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΙΔΙΚΟ

5. (α) Δυναμικές Δοκιμασίες Έκκρισης της Αυξητικής Ορμόνης

Επί αποκλεισμού οποιασδήποτε άλλης υποκείμενης χρονίας νόσου που οδηγεί σε χαμηλό ανάστημα και πιθανής ανεύρεσης από τον εργαστηριακό έλεγχο χαμηλών τιμών IGF-1 και IGFBP3, το παιδί παραπέμπεται σε παιδοενδοκρινολόγο προκειμένου να ελεγχθεί πιθανή ανεπάρκεια στην έκκριση της αυξητικής ορμόνης. Η ανεπάρκεια στην έκκριση της αυξητικής εκτιμάται με τη διενέργεια ειδικών δοκιμασιών πρόκλησης. Η πιο αξιόπιστη μέθοδος είναι η Δοκιμασία Ανοχής Ινσουλίνης, ενώ πιο συχνά χρησιμοποιούνται οι δοκιμασίες διέγερσης με Γλυκαγόνη, L-Ντοπαμίνη και Κλονιδίνη. Πιο σπάνια διενεργείται δοκιμασία διέγερσης με Αργινίνη. Κατά τη δοκιμα-

σία μετράται ο τίτλος της αυξητικής ορμόνης σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, ενώ αναμενόμενη είναι ανταπόκριση με τιμή αυξητικής ορμόνης ανώτερη των 10ng/dL. Επί μη ανταπόκρισης της αυξητικής ορμόνης στη διέγερση πρέπει να πραγματοποιηθεί και δεύτερη δοκιμασία για την επιβεβαίωση του αποτελέσματος. Στη συνέχεια, ο θεράπων θα προβεί σε MRI Υποθαλάμου-Υπόφυσης και πιθανή χορήγηση ανασυνδυασμένου αναλόγου ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης ως θεραπεία υποκατάστασης.

4. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	
Ακτινογραφία οστικής ηλικίας	-Καθυστερημένη ΟΗ στην ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση αύξησης & ενήβωσης -Σημαντική καθυστέρηση ΟΗ σε υποθυρεοειδισμό, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, άλλα ενδοκρινικά αίτια
Γενική αίματος, Φερριτίνη, ΤΚΕ, CRP	-Αναιμία σε κοιλιοκάκη ή νόσο Crohn -Ένδειξεις φλεγμονώδους νοσήματος
Γλυκόζη, Ουρία, Κρεατινίνη, Na, K, Cl, Ca, P, ALP, SGOT, SGPT, γGT	-Νεφρική ανεπάρκεια -Οστικές διαταραχές -Μεταβολικές διαταραχές
FT4, TSH, (T3, anti-TPO, anti-TG)	-Διαταραχές θυρεοειδικής λειτουργίας
Αντισώματα έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης (tTGlgA), Αντισώματα Ενδομυϊού, Ολική IgA	-Κοιλιοκάκη

5. (β) Εκτίμηση του σταδίου Ενήβωσης

5.(β)1. ΠΡΩΙΜΗ ΗΒΗ

Εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου

IGF1, IGFBP3	-Διαταραχές στον άξονα αυξητικής ορμόνης, ανεπάρκεια IGF-1
Κορτιζόλη, ACTH	-Σύνδρομο Cushing
LH, FSH, Τεστοστερόνη, E2, Προλακτίνη	-Εκτίμηση ενήβωσης
Γενική ούρων	-Άποιος διαβήτης
Καρυότυπος (όλα τα κορίτσια/αγόρια με διαταραχή γεννητικών οργάνων)	-Χρωμοσωμικές ανωμαλίες -Σύνδρομο Turner
Μαγνητική Τομογραφία	-Κρανιοφαρυγγίωμα ή άλλοι όγκοι

<8 ετών στα κορίτσια και <9 ετών στα αγόρια

- Μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλό τελικό ανάστημα.
- Συνυπολογισμός χρονολογικής ηλικίας, ρυθμού εξέλιξης της ήβης και πιθανού ΤΑ για να αποφασιστεί η αναστολή της ήβης με χορήγηση αναλόγων GnRH.
- Αναστολή ήβης σε κορίτσια <6 ετών με προχωρημένη ΟΗ και επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης: πιθανό όφελος 9-10 εκ.
- Αναστολή ήβης σε κορίτσια 6-12 ετών: πιθανό όφελος 4-7εκ. (συστήνεται στενό διάστημα παρακολούθησης 3-6 μηνών πριν την απόφαση αναστολής).
- Ένδειξη αναστολής ήβης σε αγόρια <9 ετών.
- Αργός ρυθμός εξέλιξης της ήβης που δεν επηρεάζει το ΤΑ → δεν χρήζει αναστολής.

5.(β)2. ΙΔΙΟΠΑΘΕΣ ΧΑΜΗΛΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ

- Όφελος αναστολής της ήβης σε εφήβους με φυσιολογική έναρξη ενήβωσης: 0-4 εκ. (μπορεί να μειώσει την οστική πυκνότητα).
- Ένδειξη αναστολής της ήβης: συνυπάρχουσα πρώιμη ήβη ή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. ■

1. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ α

Εξέταση του διαγράμματος αύξησης

- Εκατοστιαία θέση ύψους, βάρους και περιμέτρου κεφαλής
- Ρυθμός αύξησης

Εκτίμηση Ύψους Στόχου & Πιθανού Τελικού Αναστήματος

- Καθορισμός ύψους στόχου με βάση το ύψος των γονέων
- Συνεκτίμηση ρυθμού αύξησης και οστικής ηλικίας

Ιστορικό

- Ηλικία κύησης και σωματομετρήσεις γέννησης
- Ιστορικό κύησης
- Διατροφικό ιστορικό
- Αναπτυξιακά ορόσημα
- Οικογενειακό ιστορικό αύξησης και ενήβωσης
- Στοιχεία χρόνιας νόσου
- Λήψη φαρμάκων

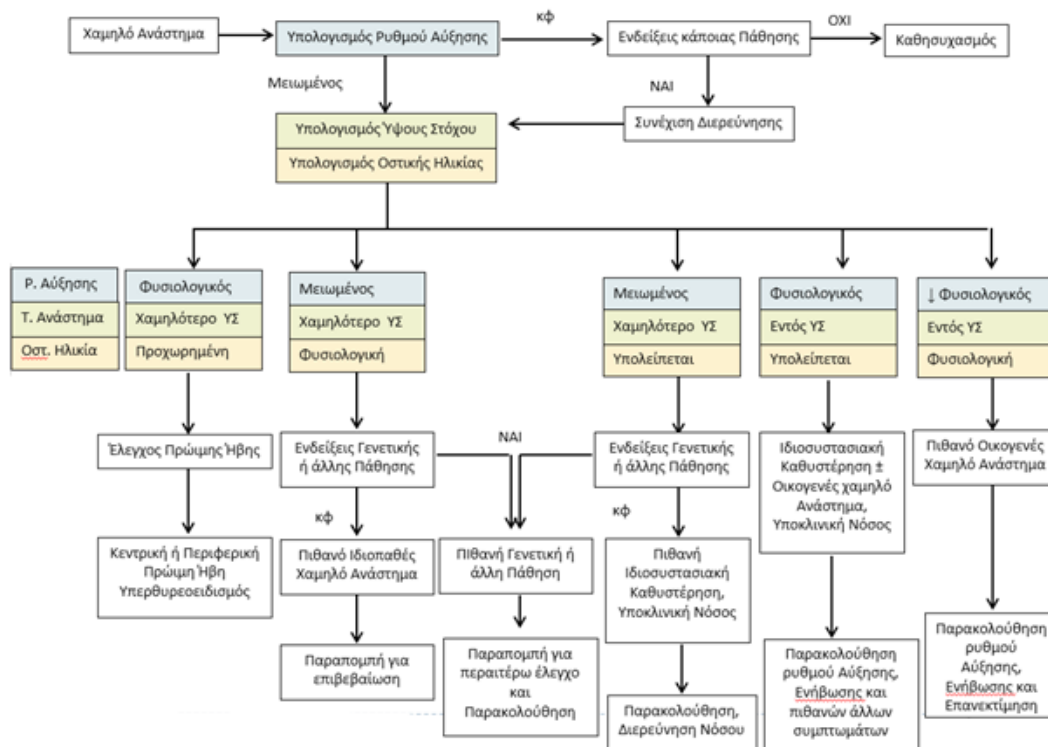
Κλινική Εξέταση

- Βάρος σε σχέση με το ύψος
- Δυσμορφικά χαρακτηριστικά
- Ενδείξεις υποκείμενης νόσου
- Ενδείξεις γενετικής ή ενδοκρινολογικής πάθησης
- Σκελετική δυσαναλογία
- Στάδιο ενήβωσης

Εργαστηριακός Έλεγχος

- Ακτινογραφία οστικής ηλικίας
- Γενική αίματος, Φερριτίνη, ΤΚΕ, CRP
- Γλυκόζη, Ουρία, Κρεατινίνη, Na, K, Cl, Ca, P, ALP, SGOT, SGPT, γGT
- Αντισώματα έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης (tTG IgA), ολική IgA, Αντισώματα Ενδομυΐου
- IGF1, IGFBP3
- FT4, TSH, (T3, anti-TPO, anti-TG)
- Κορτιζόλη, ACTH
- LH, FSH, Τεστοστερόνη, E2, Προλακτίνη
- Γενική ούρων
- Καρυότυπος (**όλα τα κορίτσια/αγόρια με διαταραχή γεννητικών οργάνων**)
- MRI όπου ενδείκνυται

2. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ Β



REFERENCES

- Grimberg A, Kutikov JK, Cucchiara AJ. Sex differences in patients referred for evaluation of poor growth. *J Pediatr* 2005; 146:212.
- August, GP, Lippe, BM, Blethen, SL. et al. Growth hormone treatment in the United States demographic and diagnostic features of 2331 children. In: National cooperative growth study (NCGS) advisory group, Growth Hormone: Science, Research, and the NCGS: 10 years of research, Gardiner-Caldwell Syn-erMedCalifon, NJ, 1996. p. 179.
- Chatelain P. Trends in the diagnosis and treatment of short stature as revealed by KIGS. In: Growth Hormone Therapy in KIGS: 10 Years' Experience, Ranke, MB, Wilton, P (Eds), Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, 1999. p. 11.
- Grimberg A, Feemster KA, Pati S, et al. Medically underserved girls receive less evaluation for short stature. *Pediatrics* 2011; 127:696.
- Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta PaediatrScandSuppl* 1989; 350:70.
- Healy MJ, Lockhart RD, Mackenzie JD, et al. Aberdeen growth study. I. The prediction of adult body measurements from measurements taken each year from birth to 5 years. *ArchDisChild* 1956; 31:372.
- Kerrigan JR, Rogol AD. The impact of gonadal steroid hormone action on growth hormone secretion during childhood and adolescence. *EndocrRev* 1992; 13:281.
- Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985; 107:317.
- Cohen P, Rogol AD, Deal CL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a

REFERENCES

- summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4210.
10. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child* 1970; 45:755.
 11. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, Stanford University Press, Stanford 1976.
 12. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, et al. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method), Academic Press, London 1983.
 13. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952; 40:423.
 14. Roemmich JN, Blizzard RM, Peddada SD, et al. Longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. IV: Predictions of adult height by the Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner-Whitehouse methods compared. *Am J Hum Biol* 1997; 9:371.
 15. Topor LS, Feldman HA, Bauchner H, Cohen LE. Variation in methods of predicting adult height for children with idiopathic short stature. *Pediatrics* 2010; 126:938.
 16. Sisley S, Trujillo MV, Khoury J, Backeljauw P. Low incidence of pathology detection and high cost of screening in the evaluation of asymptomatic short children. *J Pediatr* 2013; 163:1045.



ZITA MEDICAL MANAGEMENT

*Έχουμε τη τεχνογνωσία και την εξειδίκευση στον χώρο της Υγείας...
Το αξιοποιούμε για να κάνουμε τους στόχους σας πραγματικότητα!*

Η 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 η 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-group.com/zita-medical-management/

Γεράσιμος Κουλουμπής

Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού, 190 01, Τηλ: +30 22994 40962,

E-mail: g.kouloumpis@zita-management.com