

Παιδιατρική

Έκδοση της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας

Τόμος 77 | Τεύχος 1 | Ιανουάριος-Φεβρουάριος-Μάρτιος 2014



Paediatrici

Journal of the Greek Paediatric Society

Volume 77 | Number 1 | January-February-March 2014

www.e-child.gr

GET IT ON
Google play

Download on the
App Store

Παιδιατρική

Τόμος 77 • Τεύχος 1 • Ιανουάριος-Φεβρουάριος-Μάρτιος 2014

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας

Πρόεδρος

A. Κωνσταντόπουλος

Συντακτική επιτροπή

Διευθυντής

Γ. Σ. Βαρλάμης

Μέλη

Σ. Ανδρονίκου

Ε. Γαλανάκης

A. Ευαγγελίου

Λ. Θωμαΐδου

M. Κανάρη

A. Καπόγιαννης

Σ. Κίτσιου-Τζέλη

Ε. Μανταδάκης

Π. Παναγιωτοπούλου-Γαρταγάνη

A. Παπαδοπούλου

B. Παπαευαγγέλου

A. Παπαθανασίου

A. Σιαμοπούλου-Μαυρίδου

A. Συρίγου-Παπαβασιλείου

Υποβολή εργασιών

e-mail: grammateia@e-child.gr

Οδηγίες προς τους συγγραφείς:

<http://e-child.gr/publications/instructions-to-authors>

Ιδιοκτήτης

Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία
Μπακοπούλου 15, 15451, Ν. Ψυχικό
Τηλ.: 2107771140
e-mail: grammateia@e-child.gr

Ετήσια συνδρομή: €40

Ειδικευόμενοι, φοιτητές: €20

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

06 ΒΡΑΧΕΙΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

10 Ανοσοπαράλυση - Μια σοβαρή οντότητα στους βαρέως πάσχοντες στη ΜΕΘ

A. Τσιάλλα, E. Νίκαινα, M. Χαρίση, Λ. Σιανίδου

24 Τα παιδιά της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής: από την πλευρά του παιδοψυχιάτρου

Λαζαράτου Ελένη, Ράπη Κωνσταντίνα

36 Διάσπαση προσοχής - υπερκινητικότητα: χαρακτηριστικά, αίτια, διάγνωση & αντιμετώπιση. Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Τσακούμης Γεώργιος

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

44 Διερεύνηση της παιδικής παχυσαρκίας με τη χρήση συστημάτων γεωγραφικών πληροφοριών (GIS) στην περιοχή της Λαμίας. Επιδημιολογικές συσχετίσεις

Μπαρμπούνη Αναστασία, Αποστολάρα Παρασκευή, Καλογήρου Σοφία, Μπαρμπούνη Δήμητρα, Παναγιωτοπούλου Αμαλία, Μεράκου Κυριακούλα

58 Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός σε σοβαρή βρογχιολίτιδα
Αναργυρούλα Πρεζεράκου, Κλεονίκη Παπάζογλου, Αριστέα Πατσούρα, Φωτεινή Ζαφειροπούλου, Φιλιππία Νικολάου, Πατρικία Μπόνου, Ιωάννης Παπαδάτος

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

70 Επίπεδα απελίνης στον ορό παχύσαρκων παιδιών και εφήβων και η σχέση τους με τον G212A πολυμορφισμό του γονιδίου του υποδοχέα της

Ελένη Κοτανίδου, Καλλιρόη Καλινδέρη, Σμαράγδα Εφραιμίδου, Ευφημία Παπαδοπούλου-Αλατάκη, Λιάνα Φιδάνη, Μαρία Εμποριάδου-Πετικοπούλου, Ασημίνα Γαλλή-Τσινοπούλου

82 Έκφραση του γονιδίου IRF4 σε υγιή παιδιά και σε παιδιά με οξεία λευκαμία
Μαρία Αδαμάκη, Αρχοντής Ζαμπογιάννης, Αναστασία Αθανασιάδου, Μαριάννα Τζανουδάκη, Σπύρος Βλαχόπουλος, Μαρία Μοσχόβη

90 Ποιότητα ζωής σε παιδιά και εφήβους με χρόνια νεφρική νόσο σε διάφορα στάδια

Ιωάννης Ντότης, Νικολέτα Πρίντζα, Χρύσα Γκόγκα, Στέλλα Σταμπουλή, Σταματία Αντωνίου, Παυλάκη Αντιγόνη, Νικόλαος Κοντοδημόπουλος, Φώτιος Παπαχρήστου

102 Σκελετικό προφίλ και μεταβολισμός των οστών σε εφήβους με μυική δυστροφία Duchenne

Άρτεμις Δουλγεράκη, Ελένη Αθανασοπούλου, Μαρίνα Κατσαλούλη, Κωνσταντίνος Σκιαδάς, Δόμνα Δεληγιάννη, Ιωάννης Μονόπωλης

Paediatrici

Volume 76 • Number 1 • January-February-March 2014

Trimonthly publication of the Greek Paediatric Society

President

A. Constantopoulos

Editorial board

Director

G. S. Varlamis

Members

S. Andronikou

E. Galanakis

A. Evangeliou

L. Thomaidou

M. Kanariou

A. Kapogiannis

S. Kitsiou-Tzeli

E. Mantadakis

P. Panagiotopoulou-Gartagani

A. Papadopoulou

V. Papaevangelou

A. Papathanassiou

A. Siamopoulou-Mavridou

A. Syrigou-Papavasiliou

Manuscript submission

e-mail: grammateia@e-child.gr

Instructions to authors:

<http://e-child.gr/publications/instructions-to-authors>

Owner

Greek Paediatric Society

15, Mpakopoulou st.

GR - 15451, N. Psychiko

Tel.: +302107771140

e-mail: grammateia@e-child.gr

Annual subscription

All foreign countries: US\$50

CONTENTS

06 SHORT ABSTRACT

REVIEW ARTICLES

10 Immunoparalysis – a serious entity in critically ill in PICU
A. Tsiaila, E. Nikaina, M. Charisi, L. Sianidou

24 Children of assisted reproduction: from the side of the child psychiatrist
Lazaratou Helen, Rapti Konstantina.

36 Attention Deficit-Hyperactivity disorder: characteristics, causes, diagnosis and treatment. A bibliographical review
Tsakoumis Georgios

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

44 Childhood obesity investigation with geographical mapping information systems (GIS) in Lamia area
Barbouni Anastasia, Apostolara Paraskevi, Kalogirou Sofia, Barbouni Dimitra, Panagiotopoulou Amalia, Merakou Kyriakoula

58 Non-Invasive Mechanical Ventilation in severe bronchiolitis
Anargyroula Prezerakou, Kleoniki Papazoglou, Aristeia Patsoura, Fotini Zafeiropoulou, Filippia Nikolaou, Patricia Bonos, John Papadatos

ORIGINAL ARTICLES

70 Serum apelin levels in obese children and adolescents and their association to the G212A polymorphism of the apelin receptor gene
Eleni Kotanidou, Kalirhoe Kalinderi, Smaragda Efraimidou, Eufimia Papadopoulou-Alataki, Liana Fidani, Maria Eboriadou-Petikopoulou, Assimina Galli-Tsinopoulou

82 Expression of IRF4 gene in healthy children and in children with leukemia
Maria Adamaki, Archontis Zampogiannis, Anastasia Athanasiadou, Marianna Tzanoudaki, Spyros Vlachopoulos, Maria Moschovi

90 Quality of life in children and adolescents with different stages of chronic kidney disease
John Dotis, Nikoleta Printza, Chrysa Gkogka, Stella Stabouli, Stamatia Antoniou, Antigoni Pavlaki, Nick Kontodimopoulos, Fotios Papachristou

102 Skeletal status and bone metabolism of disabled adolescents with Duchenne's muscular dystrophy
Artemis Doulgeraki, Helen Athanasopoulou, Marina Katsalouli, Konstantinos Skiadas, Domna Deligianni, Ioannis Monopolis

Παιδιατρική

Τόμος 77 • Τεύχος 1 • Ιανουάριος-Φεβρουάριος-Μάρτιος 2014

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας

Πρόεδρος

A. Κωνσταντόπουλος

Συντακτική επιτροπή

Διευθυντής

Γ. Σ. Βαρλάμης

Μέλη

Σ. Ανδρονίκου

Ε. Γαλανάκης

A. Ευαγγελίου

Λ. Θωμαΐδου

M. Κανάρη

A. Καπόγιαννης

Σ. Κίτσιου-Τζέλη

Ε. Μανταδάκης

Π. Παναγιωτοπούλου-Γαρταγάνη

A. Παπαδοπούλου

B. Παπαευαγγέλου

A. Παπαθανασίου

A. Σιαμοπούλου-Μαυρίδου

A. Συρίγου-Παπαβασιλείου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

- 108** Οξεία Νεκρωτική Εγκεφαλοπάθεια της παιδικής ηλικίας. Περιγραφή δύο περιπτώσεων και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας
Πρεζεράκου Αναργυρούλα, Γρηγοράκου Μαρία Αναστασία, Κυριακούλης Κώστας, Μπαμπανέλου Αικατερίνη, Μαστρογιάννη Σωτηρία, Βασιλόπουλος Αθανάσιος

ΝΕΚΡΟΛΟΓΙΑ

- 122** Δημήτρης Τσακαλίδης
Καθηγητής Παιδιατρικής Θεσσαλονίκης

Υποβολή εργασιών

e-mail: grammateia@e-child.gr

Οδηγίες προς τους συγγραφείς:

<http://e-child.gr/publications/instructions-to-authors>

Ιδιοκτήτης

Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία
Μπακοπούλου 15, 15451, Ν. Ψυχικό
Τηλ.: 2107771140
e-mail: grammateia@e-child.gr

Ετήσια συνδρομή: €40

Ειδικευόμενοι, φοιτητές: €20

Paediatrici

Volume 76 • Number 1 • January-February-March 2014

Trimonthly publication of the Greek Paediatric Society

President

A. Constantopoulos

Editorial board

Director

G. S. Varlamis

Members

S. Andronikou

E. Galanakis

A. Evangeliou

L. Thomaidou

M. Kanariou

A. Kapogiannis

S. Kitsiou-Tzeli

E. Mantadakis

P. Panagiotopoulou-Gartagani

A. Papadopoulou

V. Papaevangelou

A. Papatthanassiou

A. Siamopoulou-Mavridou

A. Syrigou-Papavasiliou

CONTENTS

CASE REPORTS

- 108** Acute Necrotizing Encephalopathy of childhood. Two case reports and review of the literature
Prezerakou Anargyroula, Grigorakou Maria Anastasia, Kyriakoulis Costas, Babanelou Aikaterini, Matrogianni Sotiria, Vasilopoulos Athanasios

OBITUARY

- 122** Δημήτρης Τσακαλίδης
Καθηγητής Παιδιατρικής Θεσσαλονίκης

Manuscript submission

e-mail: grammateia@e-child.gr

Instructions to authors:

<http://e-child.gr/publications/instructions-to-authors>

Owner

Greek Paediatric Society

15, Mpakopoulou st.

GR - 15451, N. Psychiko

Tel.: +302107771140

e-mail: grammateia@e-child.gr

Annual subscription

All foreign countries: US\$50

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

A. Tsialla, E. Nikaina, M. Charisi, L. Sianidou. Ανοσοπαράλυση - Μια σοβαρή οντότητα στους βαρέως πάσχοντες στη ΜΕΘ.

A. Tsialla, E. Nikaina, M. Charisi, L. Sianidou. Immunoparalysis – a serious entity in critically ill in PICU

Γίνεται ανασκόπηση της ανοσοπαράλυσης. Αυτή η κατάσταση της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας μπορεί να ελεγχθεί με τη μέτρηση της έκφρασης των αντιγόνων HLA-DR της επιφάνειας των μονοκυττάρων ή μέσω της ανάλυσης της *ex vivo* ικανότητας του ολικού αίματος να παράγει TNF-α, κατόπιν διέγερσης με ενδοτοξίνη. Βαρέως πάσχοντες ασθενείς που παρουσιάζουν παρατεταμένα, σοβαρή μείωση των μονοκυττάρων με έκφραση HLA-DR ή μειωμένη *ex vivo* παραγωγή TNF-α βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη νοσοκομειακών λοιμώξεων και θανάτου. Αναστροφή της ανοσοπαράλυσης μπορεί να επιτευχθεί είτε με τη χορήγηση ανοσοδιεγερτικών παραγόντων είτε με σταδιακή μείωση της εξωγενούς ανοσοκαταστολής.

Λαζαράτου Ελένη, Ράπτη Κωνσταντίνα. Τα παιδιά της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής: από την πλευρά του παιδοψυχιάτρου.

Lazaratou Helen, Rapti Konstantina. Children of assisted reproduction: from the side of the child psychiatrist.

Η ανάπτυξη των μεθόδων της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής οδήγησε ως επί το πλείστον στην γέννηση σωματικά υγιών παιδιών. Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται οι πιθανές αρνητικές επιδράσεις στην ψυχοσυναισθηματική ανάπτυξη του παιδιού και στην ποιότητα της γονεϊκής σχέσης.

Τσακούμης Γεώργιος. Διάσπαση προσοχής - υπερκινητικότητα: χαρακτηριστικά, αίτια, διάγνωση & αντιμετώπιση. Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Tsakoumis Georgios. Attention Deficit-Hyperactivity disorder: characteristics, causes, diagnosis and treatment. A bibliographical review.

Ενδιαφέρουσα ανασκόπηση της Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας. Η διαταραχή επηρεάζει ένα 3-5% των παιδιών, με τα αγόρια να έχουν 2-3 φορές περισσότερες πιθανότητες να την έχουν από ό,τι τα κορίτσια. Στην παρούσα μελέτη γίνεται ανασκόπηση της εμφάνισης, αιτιολογίας, συμπτωμάτων και αντιμετώπισής της.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Μπαρμπούνη Αναστασία, Αποστολάρα Παρασκευή, Καλογήρου Σοφία, Μπαρμπούνη Δήμητρα, Παναγιωτοπούλου Αμαλία, Μεράκου Κυριακούλα. Διερεύνηση της παιδικής παχυσαρκίας με τη χρήση συστημάτων γεωγραφικών πληροφοριών (GIS) στην περιοχή της Λαμίας. Επιδημιολογικές συσχετίσεις.

Barbouni Anastasia, Apostolara Paraskevi, Kalogirou Sofia, Barbouni Dimitra, Panagiotopoulou Amalia, Merakou Kyriakoula. Childhood obesity investigation with geographical mapping information systems (GIS) in Lamia area.

Πρόκειται για μια επιδημιολογική μελέτη που αφορούσε 940 μαθητές Γυμνασίου και Λυκείου και με το σύστημα Γεωγραφικών Πληροφοριών (GIS) έγινε προσπάθεια

καθορισμού κατά πόσο οι έξοδοι τροφίμων και οι χώροι σωματικής δραστηριότητας των εφήβων είναι συγκεντρωμένες γύρω από τα σχολεία και να τα συσχετίσει με κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά της σχολικής γειτονιάς. Φαίνεται ότι η γεωγραφική χαρτογράφηση συστημάτων πληροφοριών (GIS) μπορεί να βοηθήσει τις κοινότητες να απεικονίσουν την υγεία των γειτονιών τους και να προτείνουν παρεμβάσεις.

Anargyroula Prezerakou, Kleoniki Papazoglou, Aristeia Patsoura, Fotini Zafeiropoulou, Filippia Nikolaou, Patritcia Bonos, John Papadatos. Non-Invasive Mechanical Ventilation in severe bronchiolitis.

Anargyroula Prezerakou, Kleoniki Papazoglou, Aristeia Patsoura, Fotini Zafeiropoulou, Filippia Nikolaou, Patritcia Bonos, John Papadatos. Non-Invasive Mechanical Ventilation in severe bronchiolitis.

Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη από την οποία συμπεραίνεται ότι η χρήση του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού σε βρέφη με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω βρογχιολίτιδας, μπορεί να μειώσει δραστικά το ποσοστό διασωλήνωσης και των πιθανών επιπλοκών της, βελτιώνοντας έτσι σημαντικά τόσο την ποιότητα, όσο και τη διάρκεια νοσηλείας τους στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Ελένη Κοτανίδου, Καλλιρόη Καλινδέρη, Σμαράγδα Εφραιμίδου, Ευφημία Παπαδοπούλου-Αλατάκη, Λιάνα Φιδάνη, Μαρία Εμποριάδου-Πετικοπούλου, Ασημίνα Γαλλή-Τσινοπούλου. Επίπεδα απελίνης στον ορό παχύσαρκων παιδιών και εφήβων και η σχέση τους με τον G212A πολυμορφισμό του γονιδίου του υποδοχέα της.

Eleni Kotanidou, Kalirhoe Kalinderi, Smaragda Efrimidou, Eufimia Papadopoulou-Alatiki, Liana Fidani, Maria Eboriadou-Petikopoulou, Assimina Galli-Tsinopoulou. Serum apelin levels in obese children and adolescents and their association to the G212A polymorphism of the apelin receptor gene.

Είναι γνωστό ότι τα επίπεδα της απελίνης έχουν συσχετισθεί με την παχυσαρκία ενηλίκων. Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της απελίνης στον ορό παχύσαρκων παιδιών και εφήβων ήταν σημαντικά μειωμένα συγκριτικά με τους υγιείς. Η διαφορά αυτή διατηρούνταν μόνο στα προεφηβικά παιδιά. Στην παχυσαρκία, ο AA γονότυπος του G212A πολυμορφισμού του γονιδίου του υποδοχέα της απελίνης, αποτελεί ευεργετικό παράγοντα για τη διατήρηση των επιπέδων της απελίνης σε υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με τους GA/GG γονότυπους.

Μαρία Αδαμάκη, Αρχοντής Ζαμπογιάννης, Αναστασία Αθανασιάδου, Μαριάννα Τζανουδάκη, Σπύρος Βλαχόπουλος, Μαρία Μοσχόβη. Έκφραση του γονιδίου IRF4 σε υγιή παιδιά και σε παιδιά με οξεία λευχαιμία.

Maria Adamaki, Archontis Zampogiannis, Anastasia Athanasiadou, Marianna Tzanoudaki, Spyros Vlachopoulos, Maria Moschovi. Expression of IRF4 gene in healthy children and in children with leukemia.

Στην ενδιαφέρουσα αυτή ερευνητική μελέτη εξετάστηκε το γονίδιο Interferon Regulatory Factor 4 σε δείγματα μυελού των οστών σε υγιή παιδιά και παιδιά που έπασχαν από οξεία λευχαιμία. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι τα υγιή παιδιά έχουν χαμηλή έκφραση του γονιδίου IRF4, ενώ στα παιδιά με λευχαιμία παρατηρείται αυξημένη έκφραση. Το εύρημα ότι στα παιδιά με λευχαιμία η έκφραση του γονιδίου είναι

υπερδιπλάσια έναντι των υγιών παιδιών θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο για τη λευχαιμία.

Ιωάννης Ντότης, Νικολέτα Πρίντζα, Χρύσα Γκόγκα, Στέλλα Σταμπουλή, Σταματία Αντωνίου, Παυλάκη Αντιγόνη, Νικόλαος Κοντοδημόπουλος, Φώτιος Παπαχρήστου. Ποιότητα ζωής σε παιδιά και εφήβους με χρόνια νεφρική νόσο σε διάφορα στάδια.

John Dotis, Nikoleta Printza, Chrysa Gkogka, Stella Stabouli, Stamatia Antoniou, Antigoni Pavlaki, Nick Kontodimopoulos, Fotios Papachristou. Quality of life in children and adolescents with different stages of chronic kidney disease.

Στη μελέτη αυτή εξετάστηκε η ποιότητα ζωής στα παιδιά που πάσχουν από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και μεταμόσχευση νεφρού σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Βρέθηκε ότι τα διαφορετικά στάδια της ΧΝΝ επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των παιδιατρικών ασθενών. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη κατά την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, ώστε με έγκαιρη παρέμβαση να βελτιώνεται το δυνατόν η ποιότητα ζωής τους.

Άρτεμις Δουλγεράκη, Ελένη Αθανασοπούλου, Μαρίνα Κατσαλούλη, Κωνσταντίνος Σκιαδάς, Δόμνα Δεληγιάννη, Ιωάννης Μονόπωλης. Σκελετικό προφίλ και μεταβολισμός των οστών σε εφήβους με μυϊκή δυστροφία Duchenne.

Artemis Doulgeraki, Helen Athanasopoulou, Marina Katsalouli, Konstantinos Skiadas, Domna Deligianni, Ioannis Monopolis. Skeletal status and bone metabolism of disabled adolescents with Duchenne's muscular dystrophy.

Στην ερευνητική αυτή μελέτη μελετήθηκαν 11 έφηβοι πάσχοντες από μυϊκή δυστροφία Duchenne ως προς το σκελετικό και μεταβολικό προφίλ. Βρέθηκε ότι η κατατομή του σκελετού και ο μεταβολισμός του διαταράσσονται στους μη περιπατητικούς ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne. Ασθενείς με χρόνια ακινητοποίηση είναι καλό να ελέγχονται τακτικά ως προς τη σκελετική τους υγεία και την επάρκεια σε βιταμίνη D, με στόχο την αποφυγή οστικών αλγών και καταγμάτων.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Πρεζεράκου Αναργυρούλα, Γρηγοράκου Μαρία Αναστασία, Κυριακούλης Κώστας, Μπαμπανέλου Αικατερίνη, Μαστρογιάννη Σωτηρία, Βασιλόπουλος Αθανάσιος. Οξεία Νεκρωτική Εγκεφαλοπάθεια της παιδικής ηλικίας. Περιγραφή δύο περιπτώσεων και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Prezerakou Anargyroula, Grigorakou Maria Anastasia, Kyriakoulis Costas, Babanelou Aikaterini, Matrogianni Sotiria, Vasilopoulos Athanasios. Acute Necrotizing Encephalopathy of childhood. Two case reports and review of the literature.

Περιγράφονται 2 περιπτώσεις παιδιών με οξεία νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια και γίνεται ανασκόπηση της κλινικής εικόνας, της διάγνωσης, των εργαστηριακών ευρημάτων και της θεραπείας της νόσου.

Ανοσοπαράλυση - Μία σοβαρή οντότητα στους βαρέως πάσχοντες στη ΜΕΘ

A. Τσιάλλα, E. Νίκαινα, M. Χαρίση, Λ. Σιανίδου

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Η ανοσολογική ισορροπία μεταξύ προ- και αντι-φλεγμονωδών παραγόντων είναι απαραίτητη για την ανάρρωση από τη σοβαρή νόσο. Η αδυναμία του ασθενούς να παράγει κάθε είδους ανοσολογική απάντηση μετά από προσβολή όπως σήψη ή τραύμα ονομάζεται ανοσοπαράλυση. Αυτή η κατάσταση της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας μπορεί να ελεγχθεί με τη μέτρηση της έκφρασης των αντιγόνων HLA-DR της επιφάνειας των μονοκυττάρων ή μέσω της ανάλυσης της *ex vivo* ικανότητας του ολικού αίματος να παράγει TNF-α, κατόπιν διέγερσης με ενδοτοξίνη. Βαρέως πάσχοντες ασθενείς που παρουσιάζουν παρατεταμένη, σοβαρή μείωση των μονοκυττάρων με έκφραση HLA-DR ή μειωμένη *ex vivo* παραγωγή TNF-α βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη νοσοκομειακών λοιμώξεων και θανάτου. Αναστροφή της ανοσοπαράλυσης μπορεί να επιτευχθεί είτε με τη χορήγηση ανοσοδιεγερτικών παραγόντων είτε με σταδιακή μείωση της εξωγενούς ανοσοκαταστολής. Μελέτες αποδεικνύουν ότι αυτό μπορεί να σχετίζεται με τη βελτίωση της κλινικής έκβασης. Ένα πρωτόκολλο ανοσολογικής παρακολούθησης απαιτείται για τον εντοπισμό ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από ανοσοτροποποιητικές κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικές μονάδες εντατικής θεραπείας.

Λέξεις κλειδιά: ανοσοπαράλυση, μονοκυττάρια, HLA-DR, TNF-α, θνητότητα, νοσοκομειακές λοιμώξεις

Immunoparalysis – a serious entity in critically ill in PICU

A. Tsialla, E. Nikaina, M. Charisi, L. Sianidou

A B S T R A C T

Proper immunologic balance between pro- and anti-inflammatory forces is necessary for recovery from critical illness. Persistence of a marked compensatory anti-inflammatory innate immune response following an insult such as sepsis or trauma is termed immunoparalysis. This state of acquired immunodeficiency can be quantified through the measurement of monocyte cell-surface HLA-DR expression or through analysis of the capacity of whole blood to produce TNF-α upon *ex vivo* stimulation with endotoxin. Critically ill patients demonstrating prolonged, severe reductions in monocyte HLA-DR expression or *ex vivo* TNF-α production are at high risk for the development of nosocomial infection and death. Reversal of immunoparalysis can be accomplished through the administration of immunostimulatory agents or tapering of exogenous immunosuppression. Intriguing evidence suggests that this may be associated with improved clinical outcomes. Immune monitoring protocols are needed to identify patients who may benefit from immunomodulatory trials in the pediatric intensive care unit.

Key words: Immunoparalysis; monocyte; HLA-DR; TNF-α; mortality; nosocomial infection

A. Τσιάλλα
E. Νίκαινα
Λ. Σιανίδου

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας,
Γ.Ν. Παιδων Πεντέλης, Αθήνα

M. Χαρίση

Α' Παιδιατρική Κλινική, Γ.Ν.
Παιδων Πεντέλης, Αθήνα

A. Tsialla
E. Nikaina
L. Sianidou

PICU Penteli's Children Hospital,
Athens

M. Charisi

First Paediatric Department
Penteli's Children Hospital,
Athens

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κύριος ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η αντιμετώπιση φλεγμονωδών προκλήσεων, που συνεχώς παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια της ζωής, τόσο των παιδιών όσο και των ενηλίκων. Οι προκλήσεις αυτές μπορεί να κυμαίνονται από ήπιες (μέση ωτίτιδα) έως και απειλητικές για τη ζωή (βαρύ τραύμα, καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, σηπτικό σοκ). Η ανοσολογική επάρκεια του ασθενούς, οδηγεί συνήθως σε επιτυχή αντιμετώπιση των καταστάσεων αυτών. Κάθε όμως διαταραχή της μπορεί να οδηγήσει σε αδυναμία προστασίας του οργανισμού.

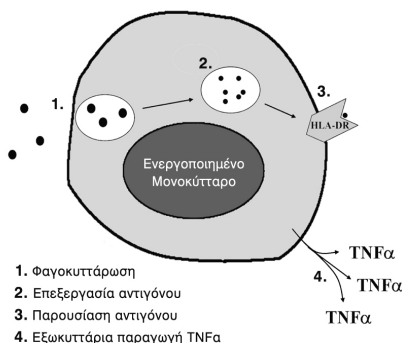
Τόσο η μαζική και ανεξέλεγκτη προφλεγμονώδης απάντηση όσο και η υπολειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος που αδυνατεί να εντοπίσει τους παθογόνους παράγοντες, θέτουν τον ασθενή σε κίνδυνο για πολυοργανική ανεπάρκεια ή/και θάνατο από λοίμωξη.

Η ανοσοπαράλυση χαρακτηρίζεται από σημαντικά μειωμένη σύμφυτη/μη ειδική απάντηση του ανοσοποιητικού και αναγνωρίζεται πλέον ως προγνωστικός παράγοντας νοσηρότητας και θνητότητας για παιδιά και ενήλικες [1,2]. Η ανοσοπαράλυση δεν μπορεί να ανιχνευθεί με μια απλή γενική αίματος του ασθενούς ή με τον τύπο των λευκών αιμοσφαιρίων, ωστόσο υπάρχουν μέθοδοι παρακολούθησης του ανοσοποιητικού που επιτρέπουν τη διάγνωση αυθημερόν.

Η έμφυτη ανοσολογική απάντηση

Σε γενικές γραμμές, το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να χωριστεί στην μη ειδική/έμφυτη και την ειδική/επίκτητη ανοσία.

Η μη ειδική/έμφυτη ανοσιακή απάντηση είναι η πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού και αφορά το φαγοκυτταρικό σύστημα. Το φαγοκυτταρικό σκέλος του ανοσολογικού συστήματος περιλαμβάνει ποικιλία κυττάρων που έχουν την ικανότητα πρόσληψης και καταστροφής μικροοργανισμών. Τέτοια κύτταρα είναι τα πολυμορφοπύρρηνα, τα ηωσινόφιλα και τα μονοκύτταρα, τα οποία υπό την επίδραση χημειοτακτικών παραγόντων μεταναστεύουν στους ιστούς. Εκεί τα μονοκύτταρα εξελίσσονται σε μακροφάγα γνωστά και ως ιστοκύτταρα. Αρκετά όργανα έχουν αναπτύξει ειδικούς υποπληθυσμούς μακροφάγων. Το αρχικό στάδιο της φαγοκυττάρωσης είναι η χημειοταξία, λειτουργία με την οποία προσελκύονται τα ουδετερόφιλα στον τόπο της φλεγμονής. Τα φαγοκύτταρα αυτά αναγνωρίζουν και προσκολλώνται σε πολλούς μικροοργανισμούς. Με την οψωνινοποίηση των αντιγόνων, τη σύνδεση δηλαδή του αντιγόνου με τα ήδη σχηματισμένα αντισώματα ή/ και το C₃ και μέσω αυτών με τους υποδοχείς των φαγοκυττάρων, επαυξάνεται η αναγνώριση και η προσκόλληση των φαγοκυττάρων στους μικροοργανισμούς ώστε να φαγοκυτταρωθούν και να γίνει η βακτηριοκτονία (3,4) (Σχήμα 1).



Σχήμα 1

Το ενεργοποιημένο μονοκύτταρο.

Το ενεργοποιημένο μονοκύτταρο φαγοκυττάρωνει παθογόνα προκαλώντας ενδοκυτταρική νέκρωση και μετατρέποντας τα σε αντιγονικά πεπτίδια, τα παρουσιάζει στην επιφάνειά του όπου και συνδέονται με τα HLA-DR μόρια; Καθώς επίσης παράγονται προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο TNF- α . Το ανοσοπαραλυμένο μονοκύτταρο παρουσιάζει μειωμένη έκφραση HLA-DR και μειωμένη ικανότητα παραγωγής TNF- α

Αλληλογραφία

Αλεξάνδρα Τσιάλλα
Παλαιά Πεντέλη, Τ.Κ 15236,
e-mail: alexandra_tsialla@
yahoo.gr

Correspondence

Alexandra Tsialla
Palatia Penteli, 15236
e-mail: alexandra_tsialla@
yahoo.gr

Ένα χαρακτηριστικό στοιχείο των μονοκυττάρων και των άλλων κυττάρων του ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος είναι η ικανότητά τους να ανταποκρίνονται σε παθογόνους μικροοργανισμούς, ανεξάρτητα από το ιστορικό προηγούμενης έκθεσης. Δεν απαιτείται, δηλαδή, προηγούμενη ευαισθητοποίηση, ώστε να εξαπολύσουν μια ισχυρή ανοσολογική απόκριση. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της παρουσίας υποδοχέων στην εξωτερική τους επιφάνεια. Οι υποδοχείς αυτοί αναγνωρίζουν ευρείες κατηγορίες μικροβιακών συστατικών. Ένα μονοκύτταρο που συναντά βακτηριακή λιποπολυσακχαρίδη (LPS) παράγει κυτταροκίνες ανεξάρτητα από το αν έχει ή δεν έχει εκτεθεί σε LPS στο παρελθόν.

Η επίκτητη ανοσολογική απάντηση

Παρόλο που ο βαθμός της ανοσοπαράλυσης αντανακλά κυρίως την μη ειδική/έμφυτη ανοσία, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η ειδική και η μη ειδική ανοσία δεν ενεργούν μεμονωμένα.

Τα Τ και Β λεμφοκύτταρα είναι τα κύτταρα της ειδικής ανοσιακής απάντησης. Το Τ λεμφοκύτταρο κατέχει κεντρικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση, θεωρείται πρωταγωνιστής της ειδικής ανοσίας. Υπάρχουν δύο μεγάλες κατηγορίες Τ λεμφοκυττάρων: αυτά που φέρουν στην επιφάνειά τους τη γλυκοπρωτεΐνη CD4 (περίπου το 70% του συνόλου των Τ λεμφοκυττάρων) και η πλειοψηφία των οποίων έχει βοηθητική/επαγωγική λειτουργία και τα CD8+ κύτταρα (το υπόλοιπο 30%) που έχουν κατασταλτική/κυτταροτοξική λειτουργία. Ως προς το λειτουργικό ρόλο των πληθυσμών αυτών, τον CD4 δείκτη έχουν τα Τ λεμφοκύτταρα που συμμετέχουν στις λειτουργίες επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας ενώ τον CD8 έχουν τα Τ κύτταρα που μετέχουν στην απόρριψη μολυσμένου, την “επιτήρηση” των καρκινικών κυττάρων και την καταστροφή των μολυσμένων από τους ιούς κυττάρων.

Τα Τ λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν μόνο τα αντιγόνα που παρουσιάζονται σε αυτά από τα κύτταρα της μη ειδικής ανοσίας, τα αντιγονοπαρουσιαστικά (μακροφάγα, δενδριτικά). Με την διαδικασία της οψωνινοποίησης, τα μονοκύτταρα μεταποιούν τα μικρόβια σε αντιγονικά πεπτίδια. Η παρουσίαση των πεπτιδικών αυτών τμημάτων του αρχικού αντιγόνου, παρουσιάζονται στα Τ λεμφοκύτταρα ως ενιαίο σύμπλοκο με τα μόρια του Μείζονος Συστήματος Ιστοσυμβατότητας (MHC/HLA). Τα σύμπλοκα μικροβιακού αντιγόνου/MHC που δημιουργούνται εκφράζονται στην εξωτερική επιφάνεια των μονοκυττάρων και συνδέονται με τα CD4+ λεμφοκύτταρα με τα μόρια τάξης II (HLA – DR/ MHC) της επιφάνειάς τους. Άλλα αντιγόνα που συνδέονται με τα μόρια τάξης I (MHC Class I) παρουσιάζονται στα λεμφοκύτταρα CD8+.

Η σύνδεση των Τ λεμφοκυττάρων με τα παρουσιαζόμενα αντιγόνα οδηγεί στην ενεργοποίηση και την διαφοροποίηση τους σε βοηθητικά και κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα. Τα βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα παράγουν κυτταροκίνες ως απάντηση στον ειδικό αντιγονικό ερεθισμό. Αυτές οι κυτταροκίνες, με τη σειρά τους, διεγείρουν αφενός ειδικούς για το αντιγόνο μηχανισμούς και βοηθούν στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων για την παραγωγή αντισωμάτων και αφετέρου ευοδώνουν μη ειδικούς για το αντιγόνο μηχανισμούς, ενεργοποιώντας εκ νέου τα μακροφάγα, τα πολυμορφοπύρρηνα και άλλα λεμφοκύτταρα, με σκοπό την νέκρωση των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών.

Για την εξέλιξη της φλεγμονώδους απάντησης, τρεις βασικές κατηγορίες των CD4+ Τ κυττάρων αξίζει να αναφερθούν: οι υποπληθυσμοί των βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων T_H1 , T_H2 , και τα ρυθμιστικά Τ κύτταρα (T_{reg}).

Παρουσία προφλεγμονωδών κυτταροκινών, τα Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε T_H1 κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά παράγουν κυτταροκίνες, όπως η ιντερφερόνη γ (IFN γ) παρατείνοντας έτσι τη φλεγμονώδη αντίδραση. Η παραγωγή τους οδηγεί σε ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος γύρω από τον ξενιστή, ενώ παράλληλα προφλεγμονώδεις αλλαγές στο αγγειακό ενδοθήλιο οδηγούν σε κυτταρική μετανάστευση στην περιφέρεια. Σε αυτή την περίπτωση εκδηλώνονται τα κλινικά σημεία και συμπτώματα της υπερφλεγμονής

Συντομογραφίες

HLA-DR: Μείζων Σύστημα Ιστοσυμβατότητας

TNF- α : tumor necrosis factor- α ex vivo: εκτός οργανισμού

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome - συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση στη φλεγμονή

LPS: βακτηριακή λιποπολυσακχαρίδη

CARS: Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome - σύνδρομο αντισταθμιστικής αντιφλεγμονώδους απάντησης

MODS: Multiple organ dysfunction syndrome - σύνδρομο ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

rhGM-CSF: Recombinant Human GM-CSF - ανασυνδυασμένη ανθρώπινη GM-CSF

G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor

VAP: Ventilator associated pneumonia - πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα

(πυρετός, αιμοδυναμική αστάθεια και διαφυγή τριχοειδών).

Τα T_H2 κύτταρα, αντιθέτως, προκύπτουν όταν τα T κύτταρα ενεργοποιούνται σε αντιφλεγμονώδες περιβάλλον και παράγουν αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (ιντερλευκίνη IL-10 και αυξητικό παράγοντα TGF- β) με επακόλουθη ανασταλτική επίδραση στη φλεγμονώδη αντίδραση.

Τα ρυθμιστικά T_{reg} κύτταρα αντιπροσωπεύουν μια πιο πρόσφατα περιγραφείσα υποομάδα των CD4+ T κυττάρων. Συχνά αλλά όχι πάντα, φέρουν στην επιφάνειά τους υποδοχείς για τους CD25 και Foxp3 μεταγραφικούς παράγοντες, ασκούν μια ακόμη πιο ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση και καταστέλλουν άμεσα τα άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος με την παραγωγή υψηλών επιπέδων αυξητικού παράγοντα (TGF- β) και ιντερλευκίνης (IL 10)[5].

Τα Βλεμφοκύτταρα είναι ο άλλος μεγάλος λεμφοκυτταρικός υποπληθυσμός, ο οποίος διαφοροποιείται και ωριμάζει στον μυελό των οστών. Τα περισσότερα από αυτά, μετά από κάποιο αντιγονικό ερεθισμό, εξελίσσονται σε πλασματοκύτταρα, τα οποία συνθέτουν και εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνες. Όσα από αυτά δεν διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα παραμένουν για μακρό χρονικό διάστημα ως μνημονικά κύτταρα. Σ' αυτά οφείλεται η γρήγορη αντισωματική απάντηση σε περίπτωση αναμόλυνσης.

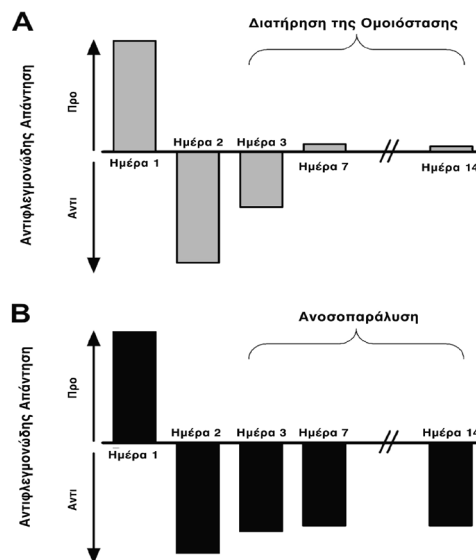
SIRS και ανοσοπαράλυση σε σοβαρή νόσο

Η φλεγμονώδης απάντηση είναι ένα σύνθετο φαινόμενο που πυροδοτείται από κάποια βλαπτική επίδραση στον ξενιστή (μικροβιακή λοίμωξη, μηχανική κάκωση, έγκαυμα). Κατά την φλεγμονώδη απάντηση παράγονται προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες από τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα. Όταν η φλεγμονώδης απάντηση υπερβαίνει τους φυσιολογικούς προστατευτικούς μηχανισμούς που διαθέτει ο ξενιστής τότε γίνεται εστία ιστικής βλάβης. Σε αυτήν την περίπτωση η ίδια η φλεγμονώδης απάντηση γίνεται ένα βλαπτικό ερέθισμα για τον ξενιστή και πυροδοτεί περαιτέρω την φλεγμονή. Πρόκειται για το σύνδρομο της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης σε λοίμωξη ή σε άλλο σοβαρό κλινικό αίτιο (SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome) το οποίο και χαρακτηρίζεται από υπερπαραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (Πίνακας 1)[6].

Πίνακας 1: Κλινικά Κριτήρια Διάγνωσης του SIRS

Κεντρική Θερμοκρασία	<36°C ή >38,5°C
Ταχυκαρδία	>2SD από τη φυσιολογική για την ηλικία του ασθενούς ή απουσίας εξωτερικής διέγερσης, λήψης φαρμάκων ή επώδυνου ερεθίσματος ή ανεξήγητη αύξηση της καρδιακής συχνότητας > 0,5-4 ώρες
Βραδυκαρδία	στα βρέφη <10η ΕΘ της φυσιολογικής ή απουσίας διέγερσης του παρασυμπαθητικού, β -αναστολέων ή συγγενούς καρδιοπάθειας ή ανεξήγητη μείωση της καρδιακής συχνότητας >0,5 ώρας
Ταχύπνοια	>2SD από τη φυσιολογική για την ηλικία του ασθενούς ή ανάγκη μηχανικού αερισμού που δεν συσχετίζεται με γενική αναισθησία ή υποκείμενο νευρομυϊκό νόσημα.
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων	λευκοπενία (<4×10 ⁹ cells/L) ή λευκοκυττάρωση (>12×10 ⁹ cells/L) ή παρουσία >10% αώρων ουδετεροφίλων στο περιφερικό αίμα

Σε χρονικό διάστημα λιγότερο των 24 ωρών αντισταθμιστικοί μηχανισμοί προσπαθούν να καταστείλουν την φλεγμονώδη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω της παραγωγής αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών. Το φαινόμενο αυτό αναφέρεται ως σύνδρομο αντισταθμιστικής αντιφλεγμονώδους απάντησης (CARS- Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome). Η ανοσοπαράλυση αποτελεί μια επίμονη, σοβαρή μορφή CARS η οποία έχει καταστεί παθολογική (Σχήμα 2). Είναι αξιοσημείωτο ότι στις πιο σοβαρές περιπτώσεις υπερφλεγμονώδους αντίδρασης (π.χ. σηπτική καταπληξία), η οξεία νοσηρότητα και θνητότητα δεν προκύπτουν από την ίδια την λοίμωξη, αλλά από εκσεσημασμένη ανοσολογική απάντηση στην εν λόγω λοίμωξη. Δεδομένης της σημασίας του ανοσοποιητικού συστήματος στην αντιμετώπιση των παθογόνων παραγόντων και την αναδιאμόρφωση της ιστικής βλάβης είναι προφανές ότι οι ασθενείς που αναρρώνουν από σηπτική καταπληξία ή σοβαρή χειρουργική επέμβαση και αναπτύσσουν ανοσοπαράλυση βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη νοσοκομειακών λοιμώξεων και θανάτου.



Σχήμα 2

Ανοσολογική ομοιόσταση και ανοσοπαράλυση.

Μια παροδική καταστολή της αντιφλεγμονώδους απάντησης τυπικά ακολουθεί μια φλεγμονώδη προσβολή. Αυτή η ανοσολογική ισορροπία μεταξύ προ και αντιφλεγμονωδών δυνάμεων διατηρείται για λίγες ημέρες (Α). Εάν η αντιφλεγμονώδης απάντηση είναι σοβαρή και παρατεταμένη τότε η κατάσταση καλείται ανοσοπαράλυση (Β).

Διάγνωση και ποσοτικός έλεγχος ανοσοπαράλυσης

Τα αντιγονοπαρουσιαστικά μονοκύτταρα ενεργοποιούν την μη ειδική ανοσολογική απάντηση μέσω της παρουσίασης των αντιγόνων στους επιφανειακούς υποδοχείς μορίων HLA-DR/ MHC τάξης II. Τα μόρια έκφρασης HLA-DR στα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα μπορούν να μετρηθούν με την μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής. Η ανάλυση της κυτταρομετρίας ροής περιλαμβάνει τη χρώση του ολικού αίματος με ανοσοφθορίζοντα αντισώματα και επιτρέπει την ποσοτικοποίηση των HLA-DR μονοκυττάρων. Σύγκριση φθορίζοντων με HLA-DR αντίσωμα CD14+ μονοκυττάρων με εκείνα που σημαίνονται με ένα μη ειδικό αντίσωμα ελέγχου, επιτρέπει τον υπολογισμό του ποσοστού HLA-DR μονοκυττάρων επί του συνόλου τους (ποσοστό %). Ως όριο για τον ορισμό της ανοσοπαράλυσης έχει ορισθεί ποσοστό κυκλοφορούντων HLA-DR μονοκυττάρων <30% (επίπεδο έκφρασης HLA-DR <30%).

Η άλλη μέθοδος που χρησιμοποιείται συνήθως για τον ποσοτικό έλεγχο της έμφυτης ανοσολογικής επάρκειας στη σοβαρή νόσο είναι η μέτρηση της ικανότητας του ολικού αίματος να παράγει προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, μετά από *ex vivo* διέγερση με LPS. Ενώ ένα φυσιολογικό μονοκύτταρο είναι ικανό να παράγει ποσότητες TNF- α όταν εκτίθενται σε LPS, ένα μονοκύτταρο σε κατάσταση ανοσολογικής παράλυσης δεν τα καταφέρνει [7,8]. Δεν υπάρχει παγκόσμια αποδεκτό πρωτόκολλο που να προσδιορίζει την ανοσοπαράλυση από την *ex vivo* ικανότητα παραγωγής κυτταροκινών. Η ποσότητα του αίματος που χρησιμοποιείται, το στέλεχος των βακτηρίων από τα οποία προέρχεται η LPS, ο χρόνος επώασης, καθώς και η μέθοδος μέτρησης του TNF- α είναι όλες οι μεταβλητές που πρέπει να διατηρούνται σταθερές για τον καθορισμό κατώτατων ορίων για τη διάγνωση της ανοσοπαράλυσης σε ένα δεδομένο ασθενή. Για παράδειγμα, επίπεδα του TNF- α <200 pg/ml με *ex vivo* LPS-επαγόμενη αντίδραση μετά από τέσσερις ώρες επώασης στους 37° C είναι το όριο για τον ορισμό της ανοσοπαράλυσης [9]. Αυτή η τιμή μπορεί να είναι διαφορετική από εργαστήριο σε εργαστήριο, εφόσον χρησιμοποιούνται άλλα αντιδραστήρια και πειραματικές μέθοδοι. Η μέτρηση αυτή δεν αντικατοπτρίζει τα επίπεδα TNF- α στο πλάσμα, αλλά μάλλον αντανακλά την ικανότητα του αίματος του ασθενούς για να παράγει TNF- α όταν απαιτείται.

Μηχανισμοί της ανοσοπαράλυσης

Η έννοια της έμφυτης/μη ειδικής ανοσολογικής δυσλειτουργίας που σχετίζεται με την σοβαρή νόσο είναι σχεδόν καινούργια. Στα μέσα της δεκαετίας του 1980, οι Polk et al εξέτασαν τη συμπεριφορά του ανοσοποιητικού συστήματος σε ενήλικες μετά από τραύμα, με σκοπό να προσδιορίσουν την ανοσολογική βάση για την όψιμη θνητότητα και τις νοσοκομειακές λοιμώξεις στους ασθενείς τους. Η συστηματική εξέταση ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ διαταραγμένης απάντησης ανοσοποιητικού (μείωσης αντιγονοπαρουσιαστικών μονοκυττάρων) και ανάπτυξης δευτερογενών λοιμώξεων [10]. Οι μετέπειτα έρευνες επικεντρώθηκαν σε μεγάλο βαθμό στα δύο διαγνωστικά κριτήρια της έμφυτης ανοσοεπάρκειας σε σοβαρή νόσο: μονοκύτταρα κατηγορίας MHC II έκφρασης και *ex vivo* LPS-επαγόμενη παραγωγική ικανότητα κυτταροκινών του ολικού αίματος.

Τα βαθύτερα αίτια της ανοσοπαράλυσης είναι, μέχρι σήμερα, ελάχιστα κατανοητά. Πειραματικά και κλινικά στοιχεία δείχνουν ότι η ρύθμιση της φλεγμονής, δεν είναι φυσιολογική στα κύτταρα της μη ειδικής/έμφυτης απάντησης του ανοσοποιητικού συστήματος με φαινότυπο ανοσοπαράλυσης. Όπως ήδη αναφέρθηκε, ορισμένες κυτταροκίνες (π.χ. TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-8, IL-17) έχουν προφλεγμονώδη δράση, ευοδώνοντας τη φλεγμονώδη αντίδραση. Οι αντι-φλεγμονώδεις κυτοκίνες (π.χ. IL-10, TGF- β , IL-11, sTNF-receptor, IL-4) αναστέλλουν την προφλεγμονώδη απάντηση. Ο καθορισμός της προ- ή αντιφλεγμονώδους δράσης μιας κυτταροκίνης μπορεί να είναι παραπλανητικός. Παράδειγμα αποτελεί η IL-6 που επάγεται από προφλεγμονώδη ερεθίσματα και τα επίπεδα της στο πλάσμα πολλές φορές χρησιμοποιούνται ως δείκτης συστηματικής φλεγμονής [11,12]. Ενώ η IL-6 είναι γνωστό ότι διεγείρει την ηπατική συμμετοχή στην οξεία φάση, έχει αναμφισβήτητα και αντιφλεγμονώδη δράση καθώς διεγείρει την απάντηση των επινεφριδίων και την παραγωγή γλυκοκορτικοειδών [13,14]. Σε αυτή τη ρύθμιση των ανταγωνιστικών προ- και αντι-φλεγμονωδών μεσολαβητών η έννοια της ανοσοπαράλυσης αποκτά σημασία.

Η έννοια της “ανοχής της ενδοτοξίνης” αντιπροσωπεύει μια πειραματικά ανάλογη κλινική οντότητα με αυτήν της ανοσοπαράλυσης [15,16]. Η καλλιέργεια μονοκυττάρων παρουσία της IL-10 και TGF- β , για παράδειγμα, θα προκαλέσει μειωμένη ανοσολογική αντίδραση σε επόμενες προκλήσεις με LPS. Προ-επεξεργασία των κυττάρων, με χαμηλές δόσεις LPS θα οδηγήσει σε μια μακροχρόνια ανερέθιστη περίοδο κατά την οποία η μη ειδική ανοσολογική απάντηση θα είναι ασθενέστερη του φαινομένου της ανοσοπαράλυσης.

Τα κορτικοειδή μπορούν να διαδραματίσουν ρόλο στην ανάπτυξη ή την παράταση του φαινομένου της ανοσοπαράλυσης. Οι Le Tulzo et al μελέτησαν 48 σηπτικούς ασθενείς και διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων κορτιζόλης ορού και της μείωσης των HLA-DR μονοκυττάρων την 6η μέρα της νόσου [17]. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η γλυκοκορτικοειδική δράση μπορεί να αποτελέσει έναν άλλο μηχανισμό για την ανάπτυξη της φυσικής ανοσιακής δυσλειτουργίας. Ομοίως, οι Volk et al έδειξαν ότι η χορήγηση της μεθυλπρεδνιζολόνης κατά την διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης είχε ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της έμφυτης ανοσοκαταστολής, επιπλέον αυτής που παρατηρείται από την ίδια την καρδιοπνευμονική παράκαμψη [18].

Έχει επίσης σαφώς αποδειχθεί ότι η απόπτωση λεμφοκυττάρων και η λεμφοπενία είναι κοινά σε μη επιζώντες στις ΜΕΘ ενηλίκων και παιδιών [19,20].

Είναι πιθανό ότι γενετικοί παράγοντες καθορίζουν την ανάπτυξη ή μη της ανοσοπαράλυσης μετά από μία φλεγμονώδη προσβολή. Η σημασία του θέματος αυτού τονίστηκε από την μελέτη των Westendorp et al οι οποίοι, το 1997, εξέτασαν την ex vivo LPS-επαγόμενη δυνατότητα παραγωγής κυτταροκινών σε 190 πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με διεισδυτική μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο [21]. Διαπίστωσαν ότι τα μέλη της οικογένειας των μη επιζώντων παρήγαγαν χαμηλά επίπεδα TNF-α και IL-10 μετά από ex vivo LPS διέγερση από ό,τι οι συγγενείς των ασθενών που επέζησαν, γεγονός που αποδεικνύει ότι μια προτίμηση προς ένα αντιφλεγμονώδη φαινότυπο μπορεί να είναι κληρονομική.

Η κλινική σημασία της ανοσοπαράλυσης

I. Τραύμα

Οι χειρουργοί τραύματος ήταν από τους πρώτους γιατρούς που μελέτησαν την μη ειδική ανοσία στη σοβαρή νόσο. Το 1986, οι Polk et al ανέλαβε την συστηματική αξιολόγηση 20 ενηλίκων με σοβαρό τραύμα με στόχο τη διαλεύκανση των ανοσολογικών παραγόντων που συνδέονται με την ανάπτυξη δευτερογενούς λοίμωξης και θνητότητας [10]. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων τους ανέφεραν ότι η παρατεταμένη μείωση των HLA-DR μονοκυττάρων συνδέθηκε με την εξέλιξη νοσοκομειακής λοίμωξης. Φαίνεται ότι η αρχική μείωση των HLA-DR μονοκυττάρων είναι ενδεικτική της κατάστασης CARS και δεν είναι η ίδια παθολογική. Η αποτυχία των HLA-DR μονοκυττάρων να επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα με την πάροδο του χρόνου προδιαθέτει στην ανάπτυξη νοσοκομειακής λοίμωξης.

Οι Majetschak et al το 1999 τεκμηρίωσαν τη μείωση της παραγωγής TNF-α των ασθενών με αμβλύ τραύμα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες [22]. Ο βαθμός μείωσης της παραγωγής του TNF-α συνδέθηκε με τη σοβαρότητα του τραυματισμού και η μείωση αυτή ήταν ανικνεύσιμη σε δείγματα που ελήφθησαν 90 λεπτά μετά από τραύμα. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση των τραυματισμών τους παρουσίασαν περαιτέρω μείωση του TNF-α.

II. Σήψη

Η υπερφλεγμονή που παρατηρείται στη σοβαρή σήψη και τη σηπτική καταπληξία συνδέεται επίσης με την ανάπτυξη της ανοσοπαράλυσης.

Την δεκαετία του 1990, οι Volk et al μελέτησαν μονοκύτταρα με έκφραση HLA-DR σε 247 χειρουργικούς ενήλικες ασθενείς με σηπτική νόσο [23]. Επίπεδα μονοκυττάρων HLA-DR <30% για πέντε ή περισσότερες ημέρες συσχετίστηκαν με ποσοστό επιβίωσης 12% και αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη νοσοκομειακής λοίμωξης. Αντίθετα, οι ασθενείς στους οποίους η μείωση των HLA-DR μονοκυττάρων ήταν παροδική ή λιγότερο σοβαρή είχαν ποσοστό επιβίωσης 88%.

Παρόμοια αποτελέσματα καταγράφηκαν σε παιδιά με σύνδρομο ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων (MODS) και απέδειξαν ότι επίπεδα HLA-DR μονοκυττάρων <30% για περισσότερες από τρεις ημέρες είχε αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο για ανάπτυξη νοσοκομειακής λοίμωξης και θανάτου [24].

Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασαν και οι Monneret et al το 2006, όταν μελέτησαν τα επίπεδα των HLA-DR μονοκυττάρων, σε 93 ενήλικες ασθενείς με σηπτικό shock [25]. Οι ασθενείς που επέζησαν ανέκτησαν επίπεδα έκφρασης HLA-DR >30% έως την τρίτη με τέταρτη ημέρα νοσηλείας, ενώ αυτοί που τελικά απεβίωσαν απέτυχαν να τα ανακτήσουν (Σχήμα 3).



Σχήμα 3

Η παρατεταμένη καταστολή των HLA-DR μονοκυττάρων και η προγνωστική της αξία. Σε 86 ενήλικες με σηπτικό shock τα HLA-DR μονοκύτταρα ήταν σε όλους μειωμένα την 1-2 ημέρα αλλά σε μεγαλύτερο βαθμό στους μη επιζώντες. Την 3-4 ημέρα οι επιζώντες ανέκτησαν τα επίπεδα HLA-DR μονοκυττάρων ενώ αυτά παρέμειναν χαμηλά στους μη επιζώντες.* $p < 0.001$ σε σύγκριση με τους επιζώντες (Mann-Whitney test). Data represent median (25th – 75th %). Data from Monneret G, Lepape A, Voirin N, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. Intensive Care Med. Aug 2006;32(8):1175–1183

Οι Lukaszewicz et al, το 2005 μελέτησαν 913 ασθενείς με σοβαρή νόσο που εισήχθησαν στη ΜΕΘ. Απέδειξαν ότι η μέτρηση των επιπέδων των HLA-DR μονοκυττάρων είναι χρήσιμος δείκτης για την πρόβλεψη ανάπτυξης δευτερογενούς λοίμωξης σε ασθενείς που παραμένουν στη ΜΕΘ περισσότερο από επτά ημέρες. Ο κίνδυνος είναι αυξημένος όταν η παρουσία χαμηλών επιπέδων HLA-DR μονοκυττάρων <30% παρατείνεται για περισσότερο από επτά ημέρες. Σε αυτή την περίπτωση έχει νόημα η μείωση των παραγόντων κινδύνου (κεντρικοί καθετήρες, μηχανικός αερισμός) και η χορήγηση ανοσοδιαγερτικών παραγόντων.

III. Άλλες καταστάσεις

Οι Ho et al ανέδειξαν ότι τόσο η παραμονή χαμηλών επιπέδων HLA-DR μονοκυττάρων όσο και η μειωμένη παραγωγή TNF- α επαγόμενη από ex vivo LPS την δέκατη ημέρα της οξείας παγκρεατίτιδας ήταν προγνωστική της θνητότητας, όπως ήταν και η παρουσία αυξημένων επιπέδων IL-10 στον ορό [26]. Στην πραγματικότητα, τα επίπεδα των HLA-DR μονοκυττάρων την δέκατη ημέρα ήταν καλύτερος προγνωστικός δείκτης νοσοκομειακής λοίμωξης και θνητότητας από ότι το Ranson ή το APACHE score.

Οι Allen et al το 2002 μελέτησαν 82 βρέφη και παιδιά που υποβλήθηκαν σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη για την διόρθωση της συγγενούς καρδιοπάθειας τους με τεκμηριωμένη μειωμένη έκφραση HLA-DR μονοκυττάρων μετά από την καρδιοπνευμονική παράκαμψη σε σύγκριση με τα επίπεδα πριν την εφαρμογή

της [27]. Είναι σημαντική η συσχέτιση της παρατεταμένης μείωσης των HLA-DR μονοκυττάρων και της ανάπτυξης SIRS και σήψης μετά την επέμβαση. Η πολυπαραγοντική ανάλυση θέτει την HLA-DR έκφραση ως ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη της νοσοκομειακής σήψης συγκριτικά με άλλες μεταβλητές όπως τη σοβαρότητα της συγγενούς καρδιοπάθειας, την πολυπλοκότητα της χειρουργικής επέμβασης, και τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε μελέτη 36 παιδιών που υποβλήθηκαν σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη από την ίδια ομάδα μελετητών το 2006 [28]. Στην τελευταία ομάδα παιδιών ελέγχθηκε η ανοσολογική λειτουργία των μονοκυττάρων με *ex vivo* δοκιμασίες διέγερσης LPS και μετρήσεις της IL-10. Υψηλότερα επίπεδα IL-10 στο πλάσμα συνδέονται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης έμφυτης ανοσιακής δυσλειτουργίας. Ασθενείς με μειωμένα επίπεδα *ex vivo* TNF- α δύο ημέρες μετά την καρδιοπνευμονική παράκαμψη είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μετεχειρητικών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της σήψης.

IV. Μεταμόσχευσεις

Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ή βλαστικών κυττάρων βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη δευτερογενούς λοίμωξης λόγω της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Παρόλο που συγκεκριμένα σχήματα προφύλαξης έχουν προταθεί για αυτήν την ομάδα ασθενών [29], οι νοσοκομειακές λοιμώξεις συχνά είναι δύσκολο να αποφευχθούν.

Οι αναστολείς της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους) θεωρούνται αναστολείς των T-λεμφοκυττάρων και η ανοσολογική απόκριση μετά από χορήγησή τους στρέφεται προς ένα TH2 φαινότυπο [30].

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, οι Settmacher et al περιέγραψαν την συσχέτιση μεταξύ της καταστολής με αναστολείς της καλσινευρίνης και της μείωσης των HLA-DR μονοκυττάρων στον καθορισμό της θεραπείας σε ενήλικες μετά από μεταμόσχευση ήπατος [31]. Εννήντα ένας από τους ασθενείς, των οποίων η έκφραση των HLA-DR μονοκυττάρων ήταν <30%, παρουσίασαν αυξημένα ποσοστά βακτηριαμίας, ιαμίας και μυκηταιμίας σε σύγκριση με εκείνους των οποίων τα επίπεδα HLA-DR μονοκυττάρων παρέμειναν >30%. Επιπρόσθετα στοιχεία που υποστηρίζουν την αναστρεψιμότητα της ανοσοπαράλυσης, παρουσίασαν οι Reinke et al οι οποίοι μελέτησαν μία ομάδα 45 ληπτών μοσχεύματος νεφρού που ανέπτυξαν νοσοκομειακή λοίμωξη [32]. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ταχεία σταδιακή μείωση των αναστολέων της καλσινευρίνης εμφάνισαν 90% ποσοστό επιβίωσης (30/33). Αντίθετα, οι ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε μείωση είχαν ποσοστό επιβίωσης 8% (01/12) και με τον μοναδικό επιζώντα να βιώνει απόρριψη του μοσχεύματος.

Οι Hoffman et al μελέτησαν 13 παιδιατρικούς λήπτες πνεύμονα που υποβλήθηκαν σε εβδομαδιαίες μετρήσεις επιπέδων HLA-DR μονοκυττάρων μετά τη μεταμόσχευση [33]. Έξι από τους επτά ασθενείς που ανέπτυξαν πνευμονία μετά τη μεταμόσχευση δεν ανέκτησαν επίπεδα μονοκυττάρων >30% μέσα στις πρώτες δύο εβδομάδες της παρακολούθησης. Εκείνοι που ανέπτυξαν πνευμονία είχαν χαμηλότερα επίπεδα HLA-DR μονοκυττάρων κατά τη διάρκεια της μελέτης των τεσσάρων εβδομάδων.

Αναστροφή της ανοσοπαράλυσης

Πολυάριθμες έρευνες έχουν περιγράψει την “αναστροφή της ανοχής ενδοτοξίνης” *in vitro* με διάφορους παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των αντι-IL-10 εξουδετερωτικών αντισωμάτων [28], IL-12 [34], GM-CSF [23,34,35] και flt3-ligand [36].

Οι Hershman et al το 1989 ανέφεραν ότι τα μονοκύτταρα που συλλέγονται από ενήλικες πολυτραυματίες με ανοσοπαράλυση θα μπορούσαν να διεγείρουν την HLA-DR έκφραση τους κατά την *ex vivo* καλλιέργεια με την TH1 κυτταροκίνη IFN- γ [37]. Αποτελέσματα της *ex vivo* καλλιέργειας με GM-CSF για την διέγερση των μονοκυττάρων αναφέρθηκαν από τους Flohe et al το 2003 [38]. Σε αυτή τη μελέτη

δείγματα αίματος από 16 πολυτραυματίες, ελήφθησαν σε διάστημα δύο εβδομάδων κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στη ΜΕΘ. Τα δείγματα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, στην πρώτη έγινε προεπεξεργασία με GM-CSF ενώ στην δεύτερη δεν έγινε. Αναλύθηκαν τα μονοκύτταρα με έκφραση HLA-DR και η *ex vivo* LPS-επαγόμενη παραγωγή του TNF- α . Η προεπεξεργασία με GM-CSF βελτίωσε την παραγωγή του TNF- α και, σε μικρότερο βαθμό, οδήγησε σε αύξηση των HLA-DR μονοκυττάρων. Η θεραπεία με GM-CSF βελτίωσε τη λειτουργία των μονοκυττάρων, οδηγώντας τη σε φυσιολογικά επίπεδα, στους πολυτραυματίες που ανέπτυξαν σήψη και MODS. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν σοβαρό MODS (τριών ή περισσότερων οργάνων) ήταν αυτοί που δεν ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία με GM-CSF.

Πιο πρόσφατα, οι Lendemanns et al έδειξαν ότι η *ex vivo* θεραπεία με IFN- γ ή GM-CSF οδήγησε σε αύξηση τόσο των HLA-DR μονοκυττάρων όσο και των επιπέδων LPS αίματος που προκαλείται από την παραγωγή κυτταροκινών σε δείγματα αίματος από πολυτραυματίες [39].

Η χορήγηση ανοσοδιεγερτικών παραγόντων σε ασθενείς με ανοσοπαράλυση δεν έχει έως τώρα ευρεία εφαρμογή. Το 1997 οι Koh et al απέδειξαν την αποκατάσταση του αριθμού των HLA-DR μονοκυττάρων και της *ex vivo* TNF- α απάντησης σε εννέα από δέκα ενήλικες ασθενείς με σηπτική καταπληξία και ανοσοπαράλυση μετά τη θεραπεία με υποδόρια IFN- γ , 100 μ g ημερησίως έως ότου τα HLA-DR μονοκύτταρα να παραμείνουν >50% για τρεις ημέρες [40]. Οκτώ από τους δέκα ασθενείς παρουσίασαν αυξημένη HLA-DR έκφραση την πρώτη ημέρα θεραπείας. Η όψιμη θνητότητα (μετά από 28 ημέρες) σε αυτούς τους ασθενείς, με μέση διάρκεια θεραπείας τις έξι ημέρες, ήταν 40%. Αυτό το ποσοστό θνητότητας ήταν μειωμένο σε σχέση με το αντίστοιχο 88% που περιγράφεται από τους Volk et στην ομάδα των ενηλίκων με επίμονη ανοσοπαράλυση [41].

Το 2002 οι Nakos et al διεξήγαγαν μια μικρή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή της εισπνεόμενης IFN- γ σε 21 ασθενείς με τραύμα και μειωμένα HLA-DR στα κυψελιδικά μακροφάγα που ελήφθησαν με βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) [42]. Η ομάδα θεραπείας έλαβε 100 μ g εισπνεόμενης ανθρώπινης ανασυνδυασμένης IFN- γ τρεις φορές την ημέρα. Αν και δεν υπήρχε καμία διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των ομάδων, η IFN- γ που έλαβαν οι ασθενείς προκάλεσε αύξηση των HLA-DR των κυψελιδικών μακροφάγων, μειωμένα επίπεδα IL-10 και μειωμένο ποσοστό εμφάνισης VAP σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη GM-CSF έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ενηλίκων με σήψη και ανοσοπαράλυση. Το 2003 οι Nierhaus et al ανέφεραν μια σειρά ασθενών κατά την οποία εννέα ενήλικες με σηψαιμία και ανοσοπαράλυση έλαβαν 5 μ g/kg rhGM-CSF υποδόριως ημερησίως για τρεις ημέρες [43]. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν αύξηση τόσο των HLA-DR μονοκυττάρων όσο και της *ex vivo* LPS-επαγόμενης TNF- α παραγωγής εντός 24 ωρών από την έναρξη της rhGM-CSF θεραπείας. Η θνητότητα σε αυτή τη σειρά ήταν 33%.

Το 2001 οι Bilgin et al ανέφεραν τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης θεραπείας με εικονικό φάρμακο rhGM-CSF σε σηπτικά νεογνά με ουδετεροπενία [44]. Στα νεογνά αυτά ελέγχθηκε μόνο ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων. Τους χορηγήθηκε υποδορίως rhGM-CSF 5 μ g/kg/ημέρα για επτά ημέρες. Τα νεογνά που έλαβαν GM-CSF παρουσίασαν βελτίωση του ποσοστού θνητότητας (10%) σε σύγκριση με εκείνα της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (30%, $p < 0,05$).

Σε μια άλλη μελέτη θεραπείας GM-CSF των Rosenbloom et al, χωρίς ανοσολογικό έλεγχο, 40 ασθενείς ΜΕΘ ενηλίκων με SIRS έλαβαν ενδοφλεβίως GM-CSF 120 μ g/ m^2 για 72 ώρες ή εικονικό φάρμακο [45]. Οι ασθενείς που έλαβαν GM-CSF είχαν καλύτερη έκφραση HLA-DR μονοκυττάρων και πιο γρήγορη ανάρρωση σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η ομάδα της GM-CSF δεν παρουσίασε επιδείνωση της οργανικής ανεπάρκειας ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων. Ορισμένοι ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει ανοσοδιεγερτική αγωγή είτε με IFN- γ

ή GM-CSF σε σηπτικό μεταμοσχευθέντα ασθενή [46-47]. Ωστόσο δεν υπάρχουν προοπτικές, τυχαίοποιημένες μελέτες. Η μέτρηση των HLA-DR μονοκυττάρων και της ex vivo LPS-επαγόμενης TNF-α απάντησης φαίνεται να παρέχουν τη δυνατότητα ελέγχου του βαθμού της λειτουργικής ανοσοκαταστολής μετά από μεταμόσχευση και αξίζουν μελλοντικής μελέτης.

Αν και οι παραπάνω μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση των παραγόντων ανοσοδιέγερσης στη ΜΕΘ, προκειμένου να αντιμετωπιστεί η ανοσοπαράλυση, τα αποτελέσματα τους δεν μπορούν να γενικευτούν. Σε αντίθεση, με τις προαναφερόμενες μελέτες, μια μετα-ανάλυση της Cochrane Database το 2003 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία που να συστήνουν την χρήση των GM-CSF ή G-CSF για την προληπτική ή θεραπευτική αγωγή στα νεογνά με σοβαρή νόσο [48].

Σ Υ Μ Π Ε Ρ Α Σ Μ Α

Η μάχη εναντίον της υπερ-φλεγμονής έχει πρωταρχική σημασία για τον ασθενή της ΜΕΘ. Το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς καταλήγουν από μια λανθάνουσα αντιφλεγμονώδη απάντηση απαιτεί μια ριζική αλλαγή φιλοσοφίας από τους κλινικούς ιατρούς. Ενώ μερικοί ασθενείς θα συνεχίσουν να απαιτούν αντιφλεγμονώδεις θεραπείες, άλλοι μπορεί να χρειαστούν θεραπείες που διεγείρουν την ανοσολογική τους απόκριση. Το μέγιστο όφελος από την ανοσοδιέγερση θα πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς με υπολειτουργία της ανοσολογικής τους απόκρισης κατά την έναρξη της θεραπείας. Το να χορηγηθούν αυτοί οι παράγοντες σε αυτούς με φυσιολογικά ή υψηλά επίπεδα προφλεγμονώδους ανταπόκρισης θα ήταν, στην καλύτερη περίπτωση ατυχής και στη χειρότερη επιβλαβής. Οι ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανοσοπαράλυσης μπορούν να θεωρούνται ως υποψήφια για ανοσοτροποποιητική θεραπεία και να αποφεύγεται σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Μέχρι σήμερα, η συντριπτική πλειοψηφία των δεδομένων που περιγράφει την φυσική ιστορία της έμφυτης ανοσολογικής λειτουργίας σε κρίσιμη νόσο προέρχεται από τη βιβλιογραφία ενηλίκων. Ελάχιστες μελέτες υπάρχουν σχετικά με την επίκτητη ανοσοποιητική δυσλειτουργία σε νεογνά, βρέφη και μικρά παιδιά [49,50]. Η πρόκληση λοιπόν για την παιδιατρική κοινότητα εντατικής φροντίδας είναι να σχεδιαστούν και να εφαρμοστούν πολυκεντρικές προοπτικές και παρεμβατικές μελέτες προς την προώθηση της ανοσολογικής ομοιόστασης στον μικρό ασθενή της ΜΕΘ.

Β Ι Β Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

1. Docke, WSU.; Meinicke, A., et al. Improvement in monocyte function: a new therapeutic approach in sepsis?. In: Reinhart, editor. Update in intensive care and emergency medicine. Berlin: Springer-Verlag; 1994. p. 473-488.
2. Livingston DH, Appel SH, Wellhausen SR, Sonnenfeld G, Polk HC Jr. Depressed interferon gamma production and monocyte HLA-DR expression after severe injury. Arch Surg 1988;123(11):1309-1312.
3. Golub ES. Immunity, infections and tumors. In: Golub ES, editor. Immunology: A Synthesis. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc., 1987. p.439-460.
4. Wood RA, Sampson HA. The child with frequent infections. Curr Probl Pediatr 1989;229-284.
5. Chatila TA. Role of regulatory T cells in human diseases. J Allergy Clin Immunol 2005;116(5):949-959.
6. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. Intensive Care Med 1995;21:302-309.

7. Majetschak M, Flach R, Kreuzfelder E, et al. The extent of traumatic damage determines a graded depression of the endotoxin responsiveness of peripheral blood mononuclear cells from patients with blunt injuries. *Crit Care Med* 1999;27(2):313–318.
8. Heagy W, Nieman K, Hansen C, Cohen M, Danielson D, West MA. Lower levels of whole blood LPS-stimulated cytokine release are associated with poorer clinical outcomes in surgical ICU patients. *Surg Infect (Larchmt)* Summer 2003;4(2):171–180.
9. Hall MW, Carcillo JA. Immune paralysis and the state of immunologic dissonance in pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2001;29(12):A20.
10. Polk HC Jr, Wellhausen SR, Regan M. A systematic study of host defense processes in badly injured patients. *Ann Surg* 1986;204(3):282–297.
11. Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *Am J Med* 1991;91(1):23–29.
12. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993;103(2):565–575.
13. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(2):E433–437.
14. Diehl S, Rincon M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol* 2002;39(9):531–536.
15. Wolk K, Docke W, von Baehr V, Volk H, Sabat R. Comparison of monocyte functions after LPS- or IL-10-induced reorientation: importance in clinical immunoparalysis. *Pathobiology* 1999;67(5–6):253–256.
16. Randow F, Syrbe U, Meisel C, et al. Mechanism of endotoxin desensitization: involvement of interleukin 10 and transforming growth factor beta. *J Exp Med* 1995;181(5):1887–1892.
17. LLe Tulzo Y, Pangault C, Amiot L, et al. Monocyte human leukocyte antigen-DR transcriptional downregulation by cortisol during septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(10):1144–1151.
18. Volk T, Schmutzler M, Engelhardt L, et al. Influence of aminosteroid and glucocorticoid treatment on inflammation and immune function during cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 2001;29(11):2137–2142.
19. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol Jun* 2001;166(11):6952–6963.
20. Felmet KA, Hall MW, Clark RS, Jaffe R, Carcillo JA. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J Immuno* 2005;174(6):3765–3772.
21. Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 1997;349(9046):170–173.
22. Majetschak M, Flach R, Kreuzfelder E, et al. The extent of traumatic damage determines a graded depression of the endotoxin responsiveness of peripheral blood mononuclear cells from patients with blunt injuries. *Crit Care* 1999;27(2):313–318.

23. Borgermann J, Friedrich I, Scheubel R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) restores decreased monocyte HLA-DR expression after cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55(1):24–31.
24. Hall MW, Volk HD, Carcillo JA. Immune paralysis in pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatric Research* 2000; 47(4):57A.
25. Monneret G, Lepape A, Voirin N, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med* 2006;32(8):1175–1183.
26. Ho YP, Sheen IS, Chiu CT, Wu CS, Lin CY. A strong association between down-regulation of HLADR expression and the late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101(5):1117–1124.
27. Allen ML, Peters MJ, Goldman A, et al. Early postoperative monocyte deactivation predicts systemic inflammation and prolonged stay in pediatric cardiac intensive care. *Crit Care Med* 2002;30(5):1140–1145.
28. Fumeaux T, Pugin J. Role of interleukin-10 in the intracellular sequestration of human leukocyte antigen-DR in monocytes during septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(11):1475–1482.
29. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* 2000;49(RR10):1–125. CE121–127.
30. Gras J, Wieers G, Vaerman JL, et al. Early immunological monitoring after pediatric liver transplantation: cytokine immune deviation and graft acceptance in 40 recipients. *Liver Transpl* 2007;13(3):426–433.
31. Settmacher U, Docke WD, Manger T, et al. Management of induction phase of immunosuppression in liver graft recipients: prevention of oversuppression by immune monitoring. *Transplant Proc* 1993;25(4):2703–2704.
32. Reinke P, Volk HD. Diagnostic and predictive value of an immune monitoring program for complications after kidney transplantation. *Urol Int* 1992;49(2):69–75.
33. Hoffman JA, Weinberg KI, Azen CG, et al. Human leukocyte antigen-DR expression on peripheral blood monocytes and the risk of pneumonia in pediatric lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2004;6(4):147–155.
34. Randow F, Docke WD, Bundschuh DS, Hartung T, Wendel A, Volk HD. In vitro prevention and reversal of lipopolysaccharide desensitization by IFN-gamma, IL-12, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol* 1997;158(6):2911–2918.
35. Bundschuh DS, Barsig J, Hartung T, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and IFN-gamma restore the systemic TNF-alpha response to endotoxin in lipopolysaccharide desensitized mice. *J Immunol* 1997;158(6):2862–2871.
36. Wysocka M, Montaner LJ, Karp CL. Flt3 ligand treatment reverses endotoxin tolerance-related immunoparalysis. *J Immunol* 2005;174(11):7398–7402.
37. Hershman MJ, Appel SH, Wellhausen SR, Sonnenfeld G, Polk HC Jr. Interferon-gamma treatment increases HLA-DR expression on monocytes in severely injured patients. *Clin Exp Immunol* 1989;77(1):67–70.
38. Flohe S, Borgermann J, Dominguez FE, et al. Influence of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on whole blood endotoxin responsiveness following trauma, cardiopulmonary bypass, and severe sepsis. *Shock* 1999;12(1):17–24.

- 39.** Lendemans S, Kreuzfelder E, Waydhas C, Schade FU, Flohe S. Differential immunostimulating effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and interferon gamma (IFN γ) after severe trauma. *Inflamm Res* 2007;56(1):38–44.
- 40.** Kox WJ, Bone RC, Krausch D, et al. Interferon gamma-1b in the treatment of compensatory antiinflammatory response syndrome. A new approach: proof of principle. *Arch Intern Med* 1997;157(4):389–393.
- 41.** Docke, W.; Syrbe, U.; Meinecke, A., et al. Improvement in monocyte function: A new therapeutic approach?. In: Reinhart, K.; Eyrich, K.; Sprung, C., editors. *Sepsis: Current perspectives in pathophysiology and therapy*. New York, NY: Springer-Verlag; 1994. p. 473-500.
- 42.** Nakos G, Malamou-Mitsi VD, Lachana A, et al. Immunoparalysis in patients with severe trauma and the effect of inhaled interferon-gamma. *Crit Care Med* 2002;30(7):1488–1494.
- 43.** Nierhaus A, Montag B, Timmler N, et al. Reversal of immunoparalysis by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2003;29(4):646–651.
- 44.** Bilgin K, Yaramis A, Haspolat K, Tas MA, Gunbey Derman O. A randomized trial of granulocytemacrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics* 2001;107(1):36–41.
- 45.** Rosenbloom AJ, Linden PK, Dorrance A, Penkosky N, Cohen-Melamed MH, Pinsky MR. Effect of granulocyte-monocyte colony-stimulating factor therapy on leukocyte function and clearance of serious infection in nonneutropenic patients. *Chest* 2005;127(6):2139–2150.
- 46.** Carr R, Modi N, Dore C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD003066.
- 47.** Denzel C, Riese J, Hohenberger W, et al. Monitoring of immunotherapy by measuring monocyte HLA-DR expression and stimulated TNF α production during sepsis after liver transplantation. *Intensive Care Med* 1998;24(12):1343–1344.
- 48.** Trindade E, Maton P, Reding R, et al. Use of granulocyte macrophage colony stimulating factor in children after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 1998;28(6):1054–1057.
- 49.** Kanakoudi-Tsakalidou F, Debonera F, Drossou-Agakidou V, et al. Flow cytometric measurement of HLA-DR expression on circulating monocytes in healthy and sick neonates using monocyte negative selection. *Clin Exp Immunol* 2001;123(3):402–407.
- 50.** El-Mohandes AA, Rivas RA, Kiang E, Wahl LM, Katona IM. Membrane antigen and ligand receptor expression on neonatal monocytes. *Biol Neonate* 1995; 68(5):308–317.

Τα παιδιά της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής: από την πλευρά του παιδοψυχιάτρου

Λαζαράτου Ελένη, Ράπτη Κωνσταντίνα

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Η ανάπτυξη των μεθόδων της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής οδήγησε ως επί το πλείστον στην γέννηση σωματικά υγιών παιδιών. Πολλά ερωτήματα δημιουργήθηκαν για τις πιθανές αρνητικές επιδράσεις που αυτές οι μέθοδοι αναπαραγωγής μπορεί να έχουν στην ψυχοσυναισθηματική ανάπτυξη του παιδιού και στην ποιότητα της γονεϊκής σχέσης. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει ότι αυτά τα παιδιά έχουν μια φυσιολογική νοητική και συναισθηματική ανάπτυξη. Σε ορισμένες μελέτες φαίνεται ότι αναπτύσσουν μια καλή ποιοτικά και πλούσια συναισθηματικά σχέση με τους γονείς τους. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οικογένειες που για την σύλληψη των παιδιών χρησιμοποιήθηκε σπέρμα δότη ή ωάρια δότριας. Κυρίαρχα θέματα σ' αυτές τις οικογένειες είναι η τήρηση του μυστικού ή η αποκάλυψη της βιολογικής ετερότητας στο παιδί. Κοινωνικές αξίες, πεποιθήσεις και ανησυχίες για το πιθανό τραύμα που θα προκληθεί στο παιδί επηρεάζουν την απόφαση των γονέων για την αποκάλυψη ή μη του μυστικού.

Οι υποβοηθούμενες μέθοδοι αναπαραγωγής μπορεί να οδηγήσουν στη δημιουργία οικογενειών όπου προκύπτει σαφής διαφοροποίηση των βιολογικών γονέων από τους γονείς που ανατρέφουν τα παιδιά. Τα τελευταία χρόνια οι αλλαγές στην δομή της οικογένειας είναι δραματικές. Συναντούμε όλο και συχνότερα οικογένειες ομοφυλόφιλων γονέων κι οικογένειες που δημιουργούνται με την βοήθεια παρένθετης μητέρας. Οι νέες μορφές οικογένειας θέτουν πολλαπλά θέματα ως προς την υγιή ψυχοσυναισθηματική ανάπτυξη του παιδιού και τείνουν να αλλάξουν ριζικά τις αντιλήψεις μας για την γονεϊκότητα.

Λέξεις κλειδιά: υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, παιδιά, ψυχοσυναισθηματική ανάπτυξη

Children of assisted reproduction: from the side of the child psychiatrist

Lazaratou Helen, Rapti Konstantina

A B S T R A C T

The development of techniques of assisted reproduction has resulted mostly in the birth of physically healthy children. However many questions have been raised about the possible negative effects that these methods could have on the psycho-emotional development of the child and the quality of the parental relationship. A review of the relevant literature shows that these children have a normal cognitive and emotional development. Some studies have also shown that they experience a qualitative good and emotionally rich relationship with their parents. Of particular interest are families which conceive their children using donor sperm or donor eggs. These families face a dilemma concerning whether to keep secret, or to disclose the biological diversity of the child. Social values, beliefs and concerns about the child's possible consequent trauma influence the decision of parents to disclose the secret or not.

The multiple techniques of assisted reproduction lead to the creation of families

Λαζαράτου Ελένη
Αναπληρ. Καθηγήτρια
Παιδοψυχιατρικής,
Α΄ Ψυχιατρική Κλινική,
Ιατρική Σχολή Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου
Αθηνών

Ράπτη Κωνσταντίνα
Παιδοψυχίατρος, Νοσοκομείο
Ville Evrard, Service La Nacelle,
Παρίσι

Lazaratou Helen
First Psychiatric Department,
Faculty of Medicine, National
and Kapodistrian University of
Athens

Rapti Konstantina
Ville Evrard Hospital, Service La
Nacelle, Paris

where there is a clear differentiation of the children's biological parents to the parents who raise the children. During the last years the changes in family structure are dramatic. There is an increasing number of gay parents and families coming with the help of surrogate motherhood. The new family forms raise multiple issues regarding the healthy psycho-emotional development of the child and tend to radically change our perceptions of parenting.

Key words: assisted reproduction, children, psycho-emotional development

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανάπτυξη των μεθόδων της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής οδήγησε στη γέννηση υγιών σωματικά παιδιών. Το ερώτημα που τέθηκε από την αρχή και συνεχίζει να τίθεται μέχρι σήμερα είναι αν αυτά τα παιδιά είναι επιβαρυνμένα ψυχολογικά λόγω των ιδιαίτερων συνθηκών σύλληψης και γέννησής τους.

Το παιδί που γεννήθηκε με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, καθορίζεται από το φαντασισιακό βάρος της έντονης προσδοκίας και την υπερεπένδυσή του ως πολύτιμου αποκτηθέντος αγαθού. Οι διαδικασίες της τεχνητής γονιμοποίησης αγγίζουν βασικές ερωτήσεις που αφορούν την πατρότητα, την σεξουαλικότητα, την αγάπη και μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο βλέπουν οι γονείς το παιδί τους (1).

Στην παρούσα ανασκόπηση, μελετήθηκαν εργασίες που αναφέρονται στην ψυχολογική ανάπτυξη, στις σχέσεις με τους γονείς και τα ψυχολογικά προβλήματα παιδιών που γεννήθηκαν με διάφορες τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (IVF). Παρένθετη μητέρα είναι η γυναίκα που κυοφορεί στην θέση κάποιας άλλης. Εξωσωματική γονιμοποίηση και εμβρυομεταφορά (IVF-ET), μικρογονιμοποίηση ωαρίων (ICSI), ενδοσαλπινγική μεταφορά γαμετών (GIFT) ή ζυγωτών (ZIFT), δωρεά σπέρματος (AID) και ωαρίων (AIH), προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD), κατάψυξη εμβρύων (FET), είναι μέθοδοι που εφαρμόζονται με σημαντική επιτυχία στη σημερινή εποχή. Επίσης σήμερα είναι δυνατό ένα παιδί να γεννηθεί από κυοφορούσα μητέρα (δανεική μήτρα) και να ανατραφεί από γονείς που δεν έχουν καμία βιολογική συγγένεια μαζί του.

Η συναισθηματική και νοητική ανάπτυξη του παιδιού

Στα πλαίσια του παρόντος άρθρου δεν θα ασχοληθούμε με την σωματική διάπλαση και υγεία των παιδιών που γεννήθηκαν με IVF.

Ενδεικτικά αναφέρεται ότι υπάρχουν μελέτες που διαπιστώνουν π.χ. ότι τα παιδιά που προέρχονται από ενδοκυτταρική έγχυση σπέρματος (ICSI) έχουν διπλάσιο κίνδυνο για σοβαρές διαμαρτίες που διαγιγνώσκονται στον πρώτο χρόνο της ζωής από ότι τα παιδιά των οποίων η σύλληψη γίνεται φυσιολογικά (2).

Η ερώτηση που βασικά μας απασχολεί είναι αν τα παιδιά που γεννήθηκαν με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή έχουν αυξημένο κίνδυνο διαταραχών συναισθηματικής και νοητικής ανάπτυξης.

Η βιβλιογραφική μελέτη δεν επιβεβαιώνει κάτι τέτοιο (3,4). Οι περισσότερες βέβαια από τις αναφερόμενες έρευνες έγιναν σε παιδιά που προήλθαν από απλή κύηση, γεννήθηκαν τελειόμηνα, με φυσιολογικό σωματικό βάρος. Φαίνεται ότι παιδιά που προέρχονται από πολύδυμες κύσεις είτε έχουν περισσότερα προβλήματα (5,6) είτε δημιουργούν δυσκολίες στους γονείς για την ανατροφή τους (7).

Στις υπάρχουσες έρευνες η νοητική ανάπτυξη έχει εκτιμηθεί είτε σε μικρή ηλικία, είτε στη σχολική ηλικία και δεν προκύπτουν δεδομένα που να την διαφοροποιούν από παιδιά που γεννήθηκαν με φυσιολογική σύλληψη (8,9, 10).

Σχετικά με την ετερόλογη γονιμοποίηση, η μελέτη των Raoul-Duval et al (11) δεν διαπιστώνει καμία διαφορά στην ψυχονοητική εξέλιξη παιδιών που προήλθαν από δωρεά ωαρίων.

Αλληλογραφία

Ελένη Λαζαράτου
Σοφίας 74, Αθήνα
Τηλ. 6972032960
e-mail: elazar@med.uoa.gr

Correspondence

Helen Lazaratou
Sofias 74, Athens
Tel: +6972032960
e-mail: elazar@med.uoa.gr

Αντικρουόμενα ευρήματα προκύπτουν για τη νοητική εξέλιξη παιδιών που προήλθαν από μικρο-γονιμοποίηση. Στη μελέτη των Bowen et al (12) διαπιστώνεται ότι 17% των παιδιών από μικρογονιμοποίηση παρουσιάζουν ελαφρά ή μέτρια αναπτυξιακή καθυστέρηση έναντι 2% των παιδιών IVF και 1% με φυσιολογική σύλληψη. Τα ευρήματα αυτά όμως δεν επιβεβαιώνονται σε μια ελληνική μελέτη (13) που χρησιμοποιεί την ίδια μεθοδολογία.

Όσον αφορά την ψυχοσυναισθηματική ανάπτυξη παιδιών, η ασφάλεια του δεσμού βρέφος-μητέρα εκτιμήθηκε στην ηλικία 12 μηνών και τα περισσότερα IVF παιδιά (64,6%) έδειξαν ασφαλή δεσμό, ενώ δεν υπήρχε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά με την ομάδα μαρτύρων (14).

Στην ευρωπαϊκή μελέτη των Golombok et al (15), στην ηλικία 4,8 ετών, δε βρέθηκαν διαφορές στα θετικά αισθήματα του παιδιού απέναντι στους γονείς, στο άγχος αποχωρισμού ή στα ψυχολογικά προβλήματα παιδιών IVF σε σχέση με παιδιά φυσιολογικής σύλληψης. Μέχρι την ηλικία των 12 ετών τα παιδιά IVF συνέχιζαν να έχουν θετικά συναισθήματα απέναντι στη μητέρα και τον πατέρα τους και να είναι αποδεκτά από τους συνομηλίκους τους.

Επίσης παιδιά που προήλθαν από δωρεά σπέρματος (15) ή δωρεά ωαρίων (16) δεν παρουσιάζουν ψυχολογικές διαταραχές σε σύγκριση με παιδιά που προήλθαν από φυσιολογική αναπαραγωγή ή υιοθετημένα παιδιά.

Αντίθετα σύμφωνα με τους Hammarberg K et al (17), τα νήπια που γεννήθηκαν με IVF και έρχονται με τις μητέρες τους στα τμήματα συμβουλευτικής για νέους γονείς έχουν μεγαλύτερες ιδιοσυγκρασιακές δυσκολίες και ειδικότερα χαμηλότερο ουδό στην διέγερση, πιο έντονη αντίδραση σε νέες εμπειρίες και μικρότερη ρυθμικότητα. Στη μελέτη των McMahon et al (18), οι μητέρες IVF θεωρούν ότι τα βρέφη τους ηλικίας 4 μηνών παρουσιάζουν περισσότερες δυσκολίες και περισσότερο αρνητικές συμπεριφορές σαν απάντηση στο stress. Στην ηλικία του ενός έτους οι IVF μητέρες εξακολουθούν να πιστεύουν ότι τα παιδιά τους παρουσιάζουν περισσότερα προβλήματα συμπεριφοράς και έχουν δυσκολότερο χαρακτήρα απ'ότι τα παιδιά μάρτυρες. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι αυτές οι πεποιθήσεις αντανακλούν το άγχος των μητέρων IVF για την ανάπτυξη των παιδιών τους. Στον ψυχισμό της μητέρας έχει σχηματιστεί η ιδέα ότι ένα παιδί που αποκτήθηκε δύσκολα δε μπορεί παρά να έχει δύσκολο χαρακτήρα και να απαιτεί μεγαλύτερη προσπάθεια για το μεγάλωμά του.

Και άλλοι συγγραφείς διαπιστώνουν αρνητικές απόψεις που σχετίζονται με τη γονεϊκή αντίληψη του ταπεραμέντου του νηπίου και της συμπεριφοράς του. Συζητείται αν αυτές οι απόψεις συνδέονται με τον τρόπο της σύλληψης και αν ο τρόπος παροχής φροντίδας επηρεάζεται από την έντονη γονεϊκή προσμονή απέναντι στο παιδί που γεννήθηκε με IVF (19, 20).

Σχέση γονέων- παιδιού

Οι περισσότερες έρευνες που μελετούν τη σχέση γονέων –παιδιών που γεννήθηκαν με ομόλογο IVF εστιάζουν κυρίως στην ποιότητα αυτής της σχέσης, στο υποκειμενικό βίωμα των γονέων για την εκτίμηση του γονεϊκού τους ρόλου και την ψυχολογική τους κατάσταση (21).

Στη μελέτη των Gibson et al (22), οι πατέρες 12 μηνών βρεφών που γεννήθηκαν με IVF αναφέρουν μικρότερη συζυγική ικανοποίηση απ'ότι πατέρες φυσιολογικά συλληφθέντων βρεφών. Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι οι μητέρες IVF είναι πολύ απασχολημένες με το μωρό τους και κατά κάποιο τρόπο δίνουν λιγότερο σημασία στη συζυγική σχέση. Η ίδια μελέτη που παρακολούθησε τα παιδιά IVF μέχρι την εφηβεία (23) βρίσκει ότι οι γονείς συνεχίζουν να έχουν μια καλή σχέση μαζί τους με συναισθηματική συμμετοχή και κατάλληλο έλεγχο γι' αυτήν την ηλικία.

Σε μια μελέτη από την Taiwan (24) που αφορά παιδιά IVF προσχολικής ηλικίας η ποιότητα της γονεϊκής σχέσης κρίνεται πολύ καλή, αν και οι ίδιες οι μητέρες αναφέρουν υπερπροστατευτικότητα για τα παιδιά τους. Οι δάσκαλοι, οι οποίοι δεν

ήταν πληροφορημένοι για τον τρόπο σύλληψης του παιδιού, αναφέρουν τις IVF μητέρες περισσότερο συναισθηματικές με τα παιδιά τους αλλά όχι περισσότερο προστατευτικές ή παρεμβατικές απ' ό,τι μητέρες φυσιολογικά συλληφθέντων παιδιών.

Συμπερασματικά, η ποιότητα της σχέσης γονέων παιδιού, στις περιπτώσεις ομόλογου IVF είναι ικανοποιητική. Διακρίνεται ωστόσο μια αυξημένη ανησυχία και υπερεπένδυση της μητέρας για το βρέφος κυρίως στην αρχή της ζωής και μια αντίληψη των γονέων για μεγαλύτερη ψυχολογική ευαλωτότητα του παιδιού (25).

Οι οικογένειες που έχουν χρησιμοποιήσει ετερόλογες μεθόδους IVF, δωρεά σπέρματος ή ωαρίων, αντιμετωπίζουν επιπρόσθετες δυσκολίες που έχουν σχέση με την αποκάλυψη του «μυστικού» στα παιδιά τους. Η ύπαρξη του μυστικού μπορεί να επηρεάσει τις σχέσεις των μελών της οικογένειας, να διαχωρίζει εκείνους που το γνωρίζουν από εκείνους που δεν το γνωρίζουν, να διαστρεβλώσει τη σχέση του γονέα που δεν είναι γενετικά συνδεδεμένος με το παιδί του.

Οι εμπειρικές έρευνες σ' αυτόν τον τομέα δεν είναι πολυπληθείς λόγω ακριβώς των δυσκολιών των γονέων να αποκαλύψουν τις συνθήκες σύλληψης των παιδιών τους. Οι υπάρχουσες όμως έρευνες δεν επιβεβαιώνουν τις αρχικές ανησυχίες, αντίθετα δείχνουν πολύ θετικές σχέσεις γονέων και παιδιών που προέρχονται από ετερόλογη IVF (26).

Το βάρος του στίγματος φαίνεται να επηρεάζει κατά κάποιο τρόπο την πατρική λειτουργία. Πατέρες που νοιώθουν πιο έντονα το στίγμα έχουν λιγότερο ζεστές σχέσεις με τα παιδιά τους. Εδώ η ψυχολογική βοήθεια κρίνεται απαραίτητη για την επεξεργασία του πένθους της στειρότητας που θα επιτρέψει την αποκάλυψη του μυστικού (27).

Σε ότι αφορά την διαφορά μεταξύ ανώνυμου και γνωστής ταυτότητας δότη, φαίνεται ότι όσοι επέλεξαν ανώνυμο δότη ήταν πιο αγχωμένοι για την στειρότητα και είχαν χαμηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο (28).

Έρευνα των Weissenberg R et al (29) που αφορά μόνες μητέρες, που συνέλαβαν με δωρεά σπέρματος, σε μεγάλη σχετικά ηλικία, έδειξε ότι η ψυχο- συναισθηματική ανάπτυξη των παιδιών φαίνεται να είναι μέσα στο φυσιολογικό όριο. Η ηλικία των 43 ετών όμως ως μέσος όρος της πρώτης γέννας των μητέρων και το γεγονός ότι περίπου το 1/5 αυτών γέννησε δίδυμα, αυξάνουν την ανάγκη για φροντίδα.

Στη δωρεά ωαρίων τίθενται προβλήματα λόγω του μη γενετικού δεσμού του παιδιού με τη μητέρα, αλλά και του γεγονότος ότι σε πολλές περιπτώσεις δεν υπάρχει ανωνυμία και η δότρια είναι συγγενής ή φίλη του ζευγαριού.

Η πρώτη μελέτη για τη σχέση γονέων-παιδιού που προήλθε από δωρεά ωαρίων έγινε στη Γαλλία. Αφορούσε μικρά παιδιά μέχρι την ηλικία 3 ετών και βρέθηκε ότι η σχέση της μητέρας μαζί τους ήταν εξαιρετική (30).

Την ίδια καλή σχέση διαπιστώνει η μελέτη των Golombok et al (16) που αφορά μεγαλύτερα παιδιά 3-8 ετών που προήλθαν με την ίδια μέθοδο. Διαπιστώνεται πολύ καλή ψυχολογική κατάσταση στα μέλη των οικογενειών που δεν υπήρχε γενετικός σύνδεσμος ανάμεσα στη μητέρα και το παιδί. Οι γονείς αυτών των παιδιών ανέφεραν μικρότερο γονεϊκό stress απ' ό,τι οι γονείς που είχαν χρησιμοποιήσει σπέρμα δότη.

Συμπερασματικά διαπιστώνεται καλή σχέση γονέων-παιδιού ακόμη και στις οικογένειες που ο ένας γονέας δεν έχει γενετικό σύνδεσμο με το παιδί. Φαίνεται ότι οι γενετικοί δεσμοί είναι λιγότερο σημαντικοί όταν υπάρχει μια ισχυρή επιθυμία για τεκνοποίηση.

Το μυστικό

Η προβληματική της αποκάλυψης του μυστικού αφορά παιδιά που γεννήθηκαν με ετερόλογη IVF.

Οι γονείς δυσκολεύονται να αποκαλύψουν τις συνθήκες σύλληψης στο παιδί τους γιατί δεν κατανοούν τον λόγο και θέλουν να το προστατέψουν από τις επιπτώσεις που θα έχει αυτή η αποκάλυψη στη ζωή του. Δεν ξέρουν πώς και πότε να το πουν και

φοβούνται τις αντιδράσεις του παιδιού. Επίσης φοβούνται ότι το παιδί θα αγαπάει λιγότερο τον ένα γονέα και θέλουν να προστατεύσουν αυτόν το γονέα από το κοινωνικό στίγμα της στειρότητας και να διαφυλάξουν τη σχέση του με το παιδί.

Υψηλά ποσοστά (47-92%) γονέων που χρησιμοποίησαν σπέρμα δότη δεν είχαν την πρόθεση να ανακοινώσουν στο παιδί τους τις βιολογικές του ρίζες (26).

Ακόμη και στη Σουηδία, όπου ο νόμος δίνει τη δυνατότητα στα ενδιαφερόμενα άτομα να πληροφορηθούν για την ταυτότητα του δότη, μόνο 11% των γονέων είχαν πληροφορήσει τα παιδιά τους για τη δωρεά σπέρματος. (31)

Η ίδια δυσκολία διαπιστώνεται και στις οικογένειες που έχουν δεχθεί δωρεά ωαρίων (32) ή δωρεά εμβρύου και προσπαθούν να διαφυλάξουν το μυστικό (33).

Φαίνεται όμως ότι οι γονείς σήμερα είναι πιο ανοιχτοί στο να αποκαλύψουν το μυστικό. Πιθανόν η διάδοση και η συχνότερη χρησιμοποίηση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής τους διευκολύνει να το πουν στα παιδιά τους (34). Στις μονογονεϊκές οικογένειες π.χ., που είναι συχνότερες στις μέρες μας, τα 4/5 των μητέρων που είχαν συλλάβει με σπέρμα δότη ήθελαν το παιδί τους να έχει πληροφορίες για την ταυτότητα του δότη (35).

Σύμφωνα με την N. Guelle (36), η άρνηση της αποκάλυψης έχει ως αποτέλεσμα μια κοινωνική και οικογενειακή άρνηση για το ζευγάρι και το παιδί. Πολλοί καταστρέφουν όλα τα χαρτιά που μπορούν να αποκαλύψουν την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και φροντίζουν να έχουν σεξουαλικές επαφές την ημέρα της γονιμοποίησης.

Η αποκάλυψη των ριζών του παιδιού στις οικογένειες δωρητών εμβρύων είναι λιγότερο συχνή απ' ό,τι στις οικογένειες που υιοθετούν. Σε οικογένειες που είχε δοθεί έμβρυο, μόνο το 9% είχαν πληροφορήσει το παιδί τους για τις συνθήκες γέννησής του. Οι αιτίες για την μη αποκάλυψη στο παιδί σχετίζονται με την επιθυμία να το προστατέψουν και τον φόβο ότι οι οικογενειακές σχέσεις θα καταστραφούν (37, 38).

Φαίνεται ότι τα παιδιά ετερόφυλων ζευγαριών μαθαίνουν για τις ρίζες του δότη αργότερα από παιδιά από μόνες γυναίκες και λεσβιακά ζευγάρια. Όσον αφορά τα συναισθήματα των παιδιών για τους γονείς τους, αυτά που το έμαθαν αργότερα έχουν περισσότερα θετικά συναισθήματα από αυτά που το έμαθαν νωρίτερα (39, 40).

Η συμβουλευτική σκοπό έχει να βοηθήσει τους γονείς να αποκαλύψουν τις βιολογικές ρίζες στα παιδιά τους. Διαφορετικά τα παιδιά μένουν εκτεθειμένα να μάθουν από κάποιον άλλον την αλήθεια για την βιολογική τους ταυτότητα και να πληγωθούν περισσότερο απ' ό,τι αν το είχαν μάθει από τους ίδιους τους γονείς τους. Επίσης το παιδί ή ο ενήλικας μπορεί τυχαία να μάθει την αλήθεια από γενετικά test που χρησιμοποιούνται όλο και συχνότερα στην καθημερινή ιατρική πράξη. Η ανακάλυψη αυτή, που πιθανόν να μην μπορεί να συζητηθεί πλέον με τον γονέα, θα αφήσει ανοιχτά και αναπάντητα ερωτήματα.

Ψυχολογικές διαταραχές παιδιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Στην καθημερινή κλινική πρακτική διαπιστώνουμε μια αντίθεση ανάμεσα στα αποτελέσματα των ερευνητικών μελετών και στην κλινική εμπειρία. Ερχόμαστε συχνά αντιμέτωποι με παιδιά που έχουν έρθει με διάφορα αιτήματα και παίρνοντας το ιστορικό ανακαλύπτουμε ότι προέρχονται από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.

Σε κάποιες περιπτώσεις είναι μια συνθήκη που δεν προβάλλεται, αλλά πρέπει να ρωτήσουμε για να μας αποκαλυφθεί. Οι γονείς σπάνια αναρωτιούνται για την αιτιολογική σχέση των συνθηκών σύλληψης και του προβλήματος του παιδιού τους. Φαίνεται να το θεωρούν σαν κάτι ανεξάρτητο και είναι ο κλινικός ο οποίος πρέπει σταδιακά να τους οδηγήσει στην αναγνώρισή της.

Σε άλλες περιπτώσεις αντίθετα, οι γονείς έντονα ενοχοποιημένοι επικεντρώνονται στα βιώματα της στειρότητας και της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Διαθέτουν έτσι μια προκατασκευασμένη αιτιολογία που μπορεί να τα εξηγήσει όλα. Το μέλλον του παιδιού καθορίζεται έτσι αμετάκλητα από τον τρόπο σύλληψής του (1,41,42).

Οι διαταραχές που συναντάμε στα παιδιά της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής καλύπτουν όλο το φάσμα της παιδοψυχιατρικής δεν είναι ειδικές και καμία μελέτη δεν έχει αποδείξει την μονοσήμαντη αιτιολογική συσχέτισή τους.

Από μια ψυχαναλυτική ματιά οι Almeida et al (1), θέτουν το ερώτημα για το πώς τα παιδιά βιώνουν το γεγονός ότι η σύλληψή τους έγινε με τεχνικό τρόπο σε ένα εργαστήριο με την εμπλοκή ενός τρίτου. Το να απελευθερώσουμε τους γονείς από την πίεση των αναπαραστάσεων που προκύπτουν από την IVF, προσφέρει στο παιδί μια θέση που είναι η δική του και από την οποία θα μπορέσει να κατασκευάσει την δική του ιστορία πέραν αυτής που αφορά την τεκνοποίησή του. Όσο το παιδί πηγαίνει καλά φαίνεται ότι οι γονείς ξεχνούν γρήγορα τον τρόπο τεκνοποίησης και το αφήνουν να πραγματοποιήσει τους στόχους που έχει επιλέξει. Αντίθετα σε ένα τραυματικό γεγονός όπως π.χ. μια ασθένεια σωματική ή ψυχική, η αναζήτηση αιτιότητας επικεντρώνεται στην IVF, δημιουργώντας μια έντονη ενοχή που οδηγεί τους γονείς να κατασκευάσουν μια παγιωμένη ψυχική οντότητα. Μια κλινική ψυχοθεραπευτική παρέμβαση έχει ως στόχο να μειώσει την ενοχοποίηση, να απελευθερώσει τους γονείς και να δώσει στο παιδί τον απαραίτητο χώρο για να προχωρήσει.

Παιδιά που μεγαλώνουν σε μη παραδοσιακές οικογένειες

Η συνεχώς αυξανόμενη κοινωνική αποδοχή της ομοφυλόφιλης σεξουαλικότητας και η δυνατότητα, σε ορισμένα κράτη, σύναψης γάμου μεταξύ ατόμων του ίδιου φύλου οδήγησε στην δημιουργία οικογενειών όπου τα παιδιά ανατρέφονται από γονείς του ίδιου φύλου. Σύγχρονη με την εμφάνιση του γάμου των ομοφυλόφιλων ζευγαριών είναι και η ανάγκη και η επιθυμία τους να αποκτήσουν παιδιά (43).

Τα ζευγάρια ομοφυλόφιλων γυναικών είναι πιο εύκολο να αποκτήσουν ένα βιολογικό παιδί με ιατρικά υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Στις περισσότερες βιομηχανοποιημένες χώρες αυξάνεται ο αριθμός των παιδιών που μεγαλώνουν με λεσβίες μητέρες και φαίνεται ότι οι λεσβίες ως γονείς δεν είναι λιγότερο ικανές ή πιο επιβαρυνμένες από τους ετερόφυλους γονείς (44, 45).

Αντίθετα τα ομοφυλόφιλα ζευγάρια ανδρών αντιμετωπίζουν περισσότερες δυσκολίες στο να υιοθετήσουν ή να αποκτήσουν παιδί με οποιοδήποτε τρόπο (46). Ενώ μπορούν να αποκτήσουν δικά τους παιδιά με δωρητρία ωαρίου και παρένθετη μητέρα, τα περισσότερα κέντρα γονιμοποίησης δεν κάνουν δεκτό το αίτημά τους (47).

Στην περίπτωση ζευγαριών ομοφυλόφιλων ανδρών, που χρησιμοποιείται υποβοηθούμενη γονιμοποίηση με δότη ωαρίου και παρένθετη μητέρα δίνουν και οι δυο άνδρες το σπέρμα τους προκειμένου να γονιμοποιηθούν τα ωάρια κι έτσι συνήθως δεν γνωρίζουν ποιος είναι ο βιολογικός πατέρας (48, 49).

Οι μέχρι τώρα μελέτες δείχνουν ότι παιδιά που μεγάλωσαν με έναν ή δύο ομόφυλους γονείς έχουν καλή συναισθηματική, γνωστική, κοινωνική και σεξουαλική λειτουργία και δεν διαφέρουν από τα παιδιά ετερόφυλων γονιών. Φαίνεται ότι η διαφορά των γονεϊκών ρόλων στην ανατροφή των παιδιών είναι εξίσου σημαντική με τη διαφορά στο φύλο. Η γονεϊκή λειτουργία των ομοφυλοφίλων δεν δημιουργεί ιδιαίτερα προβλήματα όταν υπάρχει διαφορά των ρόλων μέσα στο ζευγάρι. (50).

Σήμερα όχι μόνο τα ομοφυλόφιλα ζευγάρια ανδρών αλλά όλο και περισσότερα ζευγάρια που δεν μπορούν να τεκνοποιήσουν (για οργανικούς ή άλλους λόγους) επιλέγουν να αποκτήσουν παιδιά μέσω παρένθετης μητέρας. Η μητέρα που θα μεγαλώσει το παιδί και θα γίνει ο νόμιμος γονέας του παιδιού μπορεί να είναι (αν χρησιμοποιηθούν δικά της ωάρια) ή να μην είναι βιολογικά συνδεδεμένη με το παιδί. Οι νέοι παράμετροι που προκύπτουν από την παρένθετη μητρότητα είναι πολλές. Υπάρχουν ερωτηματικά για την νομιμότητα της οικονομικής συνδιαλλαγής, για το αν το παιδί που θα γεννηθεί πρέπει ή όχι να γνωρίσει την παρένθετη μητέρα του, τι γίνεται με την εθνικότητα και υπηκοότητα του μωρού όταν η παρένθετη μητέρα είναι αλλοδαπή κ.α. Υπάρχουν επίσης ερωτήματα ως προς τα χαρακτηριστικά

των γυναικών που επιλέγουν να συμμετέχουν σε παρένθετη κύηση αλλά και τους δεσμούς που δημιουργούνται με τους προοριζόμενους γονείς. Η παρένθετη μητέρα ενθαρρύνεται να μην δημιουργήσει σχέση με το έμβρυο και με το νεογέννητο, να μην κάνει όνειρα γι' αυτό, να μην σκέφτεται το όνομά του, να έχει στο νου της ότι είναι μόνο τροφός του εμβρύου και ότι το μωρό θα δοθεί στον πατέρα και την μητέρα του (51).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πολλαπλές και διαφορετικές σε μεθοδολογία έρευνες σχεδιάστηκαν για να μελετήσουν τις συνέπειες της ιατρικά υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην ανάπτυξη των παιδιών.

Παρά τις ανησυχίες γύρω από αυτό το θέμα οι έρευνες δεν κατέληξαν να απομονώσουν κάποια διαταραχή ή έστω επιβαρυντικά στοιχεία για την ψυχοσυναισθηματική εξέλιξη των παιδιών. Ορισμένες μάλιστα ανέδειξαν περισσότερα θετικά στοιχεία στην ανάπτυξη του παιδιού και στη σχέση με τους γονείς του. Πως μπορούν να εξηγηθούν αυτά τα κατά κάποιο τρόπο μη αναμενόμενα αποτελέσματα;

Μια πρώτη προσέγγιση αφορά τη μεθοδολογία της έρευνας. Η ερμηνεία που προτάθηκε είναι ότι οι γονείς της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, συνειδητά ή ασυνείδητα, αποφεύγουν να εκφράσουν αρνητικά ή αμφίθυμα συναισθήματα προς το παιδί. Είναι ένας τρόπος επίσης να αποδείξουν στον εαυτό τους και στους άλλους ότι άξιζε η επίπονη προσπάθεια αντιμετώπισης της στειρότητας και ότι το αποτέλεσμα ανταμείβει τους κόπους τους. Ακόμα και αν αυτό ισχύει θα μπορούσε μόνο μερικά να εξηγήσει ορισμένα θετικά ευρήματα μελετών.

Μια αισιόδοξη ερμηνεία είναι ότι η γέννηση του παιδιού μπόρεσε πραγματικά να επουλώσει το τραύμα της στειρότητας. Το παιδί που γεννιέται με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή είναι ένα κατ' εξοχήν επιθυμητό και αναμενόμενο παιδί. Εκφράζει την εκπλήρωση της επιθυμίας και την ανταμοιβή των προσπαθειών. Οι γονείς περίμεναν χρόνια και έκαναν πολλά για να το αποκτήσουν. Είναι πιθανόν ότι αυτή η πορεία τους ωρίμασε και τους προετοίμασε καλύτερα για το γονεϊκό τους ρόλο. Μπορούν έτσι να δομήσουν μια θετικότερη σχέση με το παιδί (52). Επιπλέον οι γονείς της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι κατά κανόνα γονείς μεγάλης ηλικίας. Είχαν έτσι αρκετό χρόνο να εκπληρώσουν τις επαγγελματικές και τις προσωπικές τους φιλοδοξίες και να είναι απαλλαγμένοι από οικονομικά προβλήματα επιβίωσης. Η γονεϊκότητα είναι μια νέα συνθήκη στη ζωή τους και έχουν την ωριμότητα να την βιώσουν ολοκληρωτικά.

Παρά τα αισιόδοξα συμπεράσματα των εμπειρικών ερευνών, η καθημερινή κλινική πρακτική μας φέρνει συχνά μπροστά σε παιδιά που κουβαλούν τις συνέπειες των ιδιαίτερων συνθηκών γέννησής τους. Οι ενοχές των γονέων και η μη επεξεργασία του τραυματικού βιώματος της στειρότητας και των χειρισμών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής φαίνεται να αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες που συνδέονται αιτιολογικά με τις διαταραχές του παιδιού.

Η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή οδήγησε σε ριζικές αλλαγές στη δομή της οικογένειας και στο γονεϊκό ρόλο. Μπροστά στα νέα αυτά δεδομένα οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να είμαστε πολύ προσεκτικοί. Πιθανόν θα χρειαστεί να αναθεωρήσουμε πολλές θεωρίες και απόψεις, αποφεύγοντας δογματισμούς και προκαταλήψεις έτσι ώστε να μπορέσουμε να εξάγουμε τα σωστά συμπεράσματα όσον αφορά τη ανατροφή των παιδιών.

Τέλος είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ακούσουμε τα παιδιά πρωταγωνιστές των νέων τρόπων αναπαραγωγής και εκείνα που ζουν και μεγαλώνουν μέσα στις οικογένειες νέας μορφής προκειμένου να αντιληφθούμε και να καλύψουμε, όσο είναι δυνατόν, τις ενδεχόμενες ανάγκες τους.

B I B Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

1. Almeida A., Muller – Nix, C., Germond, M., Anserment F. Investissement parental précoce de l' enfant conçu par procréation médicalement assistée autologue, *Psychiatrie de l' enfant*, 2002,XLV, 1 :45-75.
2. J-L Goeb Vécus psychologiques des démarches d'assistance médicale a la procréation.*Annales Medico- psychologiques* 2006,Vol 164,Num 9:781-8.
3. Golombok S; MacCallum F:Practitioner review: outcomes for parents and children following non- traditional conception: Why do clinicians need to know?, *J-Child-Psychol-Psychiatry*. 2003; 44(3): 303-15.
4. Colpin H: Parenting and Psychosocial development of IVF children; Review of the research literature. *Developmental Review*; 2002,22 (4) :644-673.
5. Sutcliffe AG, Derom C: Follow-up of twins: health, behavior, speech, language outcome and implication for parents. *Early Hum Dev*. 2006, 82 (6):379-86.
6. Olivennes F, Golombok S; Ramogida C; Rust J; Follow-up team: Behavioral and cognitive development as well as family functioning of twins conceived by assisted reproduction: findings from a large population study *Fertil Steril* , 2005, 84(3):725-33.
7. Golombok S; Olivennes F Ramogida C Rust J; The Follow-up team,: Parenting and the psychological development of a representative sample of triplets conceived by assisted reproduction *Hum Reprod.*,2007,Nov;22(11):2896-902.
8. Gibson FL; Ungerer JA; Leslie GI; Saunders DM; Tennant CC: Development, behavior and temperament: a prospective study of infants conceived through in-vitro fertilization, *Hum-Reprod*. 1998; 13 (6): 1727-32.
9. Cederblad M; Friberg B; Ploman F; Sjoberg NO; Stjernqvist K: Intelligence and behavior in children born after in vitro fertilization treatment, *Hum-Reprod*. 1996; 11(9): 2052-7.
10. Kelly-Vance L, Anthis KS, Needelman H. Assisted reproduction versus spontaneous conception: A comparison of the developmental outcome in twins. *Journal of Genetic Psychology*, 2004, 165 (2) : 157-167.
11. Raoul- Duval,A., Bertrand-Servais, M., Letur-konirsch, H., & Freedman, R. Psychological follow-up of children born after in vitro fertilization. *Human Reproduction*, 1994, 9(6) :1097-1101.
12. Bowen JR; Gibson FL; Leslie GI; Saunders DM: Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection, *Lancet*, 1998, 23; 351(9115): 1529-34.
13. Papaligoura Z, Panopoulou-Maratou O, Solman M, Arvaniti K, Sarafidou J: Cognitive development of 12 month old Greek infants conceived after ICSI and the effects of the method on their parents, *Human Reproduction* 2004;19,(6) :1488-1493.
14. Gibson FL; Ungerer JA; McMahon CA; Leslie GI; Saunders DM: The mother-child relationship following in vitro fertilization (IVF):infant attachment, responsivity, and maternal sensitivity, *J-Child-Psychol-Psychiatry*. 2000; 41 (8): 1015-23.
15. Golombok S; MacCallum F; Goodman E:The "test-tube" generation: parent-child relationships and the psychological well-being of in vitro fertilization children at adolescence, *Child-Dev*.2001; 72 (2): 599-608.

16. Golombok S; Murray C; Brinsden P; Abdalla H: Social versus biological parenting: family functioning and the socioemotional development of children conceived by egg or sperm donation, *J-Child-Psychol-Psychiatry*. 1999; 40 (4): 519-27.
17. Hammarberg K, Fischer JR, Wynter Kh, Psychological and social aspects of pregnancy, childbirth and early parenting after assisted conception_a systematic review, *Hum. Reproduction Update* 2008, Sept-Oct;14(5):395-414.
18. Mac Mahon CA; Tennant C; Ungerer J; Saunders D: 'Don't count your chickens': A comparative study of the experience of pregnancy after IVF conception. *Journal of Reproductive & Infant Psychology*;1999, 17 (4) : 345-356.
19. Sydsjö G, Wadsby M, Kjellberg S, Sydsjö A. Relationships and parenthood in couples after assisted reproduction and in spontaneous primiparous couples: a prospective long-term follow-up study. *Hum Reprod* 2002;17(12):3242-3250.
20. Repokari L, Punamaki R-L, Poikkeus P, Tiitinen A, Vilska S, Unkila-Kallio L, Sinkkonen J, Almqvist F, Tulppala M Ante- and perinatal factors and child characteristics predicting parenting experience among formerly infertile couples during the child's first year: a controlled study. *J Fam Psychol* 2006;20(4):670-679.
21. McMahon C; Gibson F: A special path to parenthood: parent-child relationships in families giving birth to singleton infants through IVF, *Reprod-Biomed-Online*, 2002; 5 (2): 179-86.
22. Gibson, F.L., Ungerer, J.A., Tennant, C.C., & Saunders, D.M. Parental adjustment and attitudes to parenting after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 2000, 73(3) :565-574.
23. Golombok, S., Brewaeys, A., Giavazzi, M.T., Guerra, D., MacCallum, F., & Rust, J. The European Study of Assisted Reproduction Families: The transition to adolescence. *Human Reproduction*, 2002 17(3), 830-840.
24. Hahn CS; Di Pietro JA: In vitro fertilization and the family: quality of parenting, family functioning, and child psychosocial adjustment, *Dev-Psychol*. 2001; 37(1):37-48.
25. Colpin H; Soenen S: Parenting and psychosocial development of IVF children: a follow-up study. *Hum-Reprod*. 2002; 17(4): 1116-23.
26. Brewaeys A: Review: parent-child relationships and child development in donor insemination families. *Hum-Reprod-Update*, 2001; 7(1): 38-46.
27. J.C Mazzone Le deuil de la fertilité dans l'insémination avec sperme de donneur (IAD). *Andrologie Vol 20, March 2010, Vol 20, Issue 1:76-82*.
28. Brewarys A et al. Anonymous or identity registered sperm donors? A study of Dutch recipients choices. *Humain Reproduction* 2005 Mar;20(3):820-4.
29. Weissenberg R, Landau R, Medgar Older single mothers assisted by sperm donation and their children *Humain Reproduction* 2007 ,Oct;22(10):2784-91.
30. Raoul- Duval, A., Berstrand – Servais, M., Letur- Konirsch, H., & Frydman, R. Psychological follow- up of children born after in vitro fertilization. *Human Reproduction*, 1994, 9(6) :1097-1101.
31. Lindblad F; Gottlieb C; Lalos O: To tell or not to tell-what parents think about telling their children that they were born following donor insemination, *J-Psychosom-Obstet-Gynaecol*. 2000; 21 (4): 193-203.

32. Hahn SJ; Craft-Rosenberg M: The disclosure decisions of parents who conceive children using donor eggs. *J Obstet-Gynecol-Neonatal-Nurs*. 2002, 31(3):283-93.
33. MacCallum F, Golombok S Brinsden P; Parenting and child development in families with a child conceived through embryo donation *J Fam Psychol*, 2007, 21(2): 278-87.
34. Golombok S; Lycett E; MacCallum F; Jadva V; Murray C; Rust J; Abdalla H; Jenkins J; Margara R: Parenting Infants Conceived by Gamete Donation. *Journal of Family Psychologie*, 2004, 18 (3) : 443-452.
35. Landau R, Weissenberg R Disclosure of donor conception in single mothers families, view and concerns, *Humain Reproduction* 2010 Apr;25(4):942-8.
36. Guelle N: L'entretien psychologique lors du recours à l'insémination artificielle avec donneur (IAD), *Spirale* 2004/4;no 32:141-46.
37. Mac Callum F, Embryo donation parents attitudes towards donors comparison with adoption *Humain Reproduction* 2009 Mar;24(3):517-23.
38. Mac Callum F, Golombok S Embryo donation families mothers decisions regarding disclosure of donor conception, *Humain Reproduction* 2007 Nov;22(11):2888-9537.
39. Iodva V, Freeman T, Kramer W, Golombok S The experiences of adolescent and adults conceived by sperm donation comparisons by age of disclosure and family type. *Humain Reproduction* 2009 Aug;24(8):1909-19.
40. Dr Boeson, Pk Jonnings Offspring searching for their sperm donors- how family type shapes the process *Humain Reproduction* 2011 Sept;26(9):2415-24.
41. Cohen J Infertile couples, assisted reproduction and increased risks to the children *Reprod Biomed Online*, 2007, 15(2):245-46.
42. Soulé M., Levy-Soussan A. Les fonctions parentales et leurs problèmes actuels dans les différentes filiations *Psychiatrie de l'enfant*, XIV, 1, 2002: 72-102.
43. U.S. Census Bureau Same-sex couple households. American community survey briefs. U.S. Department of Commerce 2011.
44. A. Orgibet et al. Psychopathologie des enfants élevés en milieu parental lesbien: revue de la littérature., *Archives de pédiatrie* 15, 2008:202-10.
45. Bos HM, Van Baler F. Experience of parenthood, couple relationship, social support and child rearing goals in planned lesbian mother families. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2004 May;45(4):755-64.
46. Pennings G., Heidi Mertes G. Ethical issues in infertility treatment. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2012 Dec;26(6): 853-863.
47. Greenfeld DA. Gay male couples and assisted reproduction: should we assist? *Fertil Steril* 2007 Jul;88(1) :18-20.
48. Hanafin H Surrogacy and gestational carrier participants. In: Convington SN., Burns LH. eds. *Infertility counseling: a comprehensive handbook for clinicians*. 2nd ed. New York: Cambridge University Press, 2006: 370-386.
49. Greenfeld DA., Seli E Gay men choosing parenthood through assisted reproduction: medical and psychosocial considerations. *Fertility and Sterility* 2011 Jan;95(1):225-9.

- 50.** Lamb ME. Mothers, Fathers, Families, and Circumstances: Factors Affecting Children's Adjustment, *Applied Developmental Science*, 2012, 16:2,98–111.
- 51.** Van den Akker O. Psychological trait and state characteristics, social support and attitudes to the surrogate pregnancy and baby. *Human Reproduction* 2007, 22:2287–2295.
- 52.** Redshaw M, Hockley C, Davidson L: A qualitative study of the experience of treatment for infertility among women who successfully became pregnant. *Hum Reprod.*, 2007, 22(1):295-304.



Διάσπαση προσοχής-Υπερκινητικότητα: Χαρακτηριστικά, αίτια, διάγνωση & αντιμετώπιση

Τσακουμής Γεώργιος

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Η πάθηση της Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας είναι μία νευροβιολογική κατάσταση που εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά του Δημοτικού επηρεάζοντας την ικανότητά τους να συγκεντρωθούν. Η διαταραχή επηρεάζει ένα 3-5% των παιδιών, με τα αγόρια να έχουν 2-3 φορές περισσότερες πιθανότητες να την έχουν από ό,τι τα κορίτσια. (<http://www.logotherapeiacorfu.gr/index.asp?PageId=3&ArticleID=8>).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση ερευνών οι οποίες σχετίζονται με την εμφάνιση της Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας και πιο συγκεκριμένα με τα αίτια, τα συμπτώματα και τα χαρακτηριστικά που εμφανίζουν τα άτομα που πάσχουν από αυτήν την νευροβιολογική διαταραχή, καθώς και με τους τρόπους αντιμετώπισής του. Όσον αφορά τη μεθοδολογία, έγινε ανασκόπηση βιβλιογραφίας και άρθρων σχετικών του θέματος μέσω του διαδικτύου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα η αντιμετώπιση της Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας απαιτεί συντονισμένη παρέμβαση σε διάφορους τομείς. Αυτό αφορά την εξατομικευμένη παρέμβαση, την παρέμβαση στο σπίτι, στο σχολείο και στις κοινωνικές δραστηριότητες του παιδιού. Πολλές φορές χρειάζεται να χορηγήσουμε και φάρμακα. Τα φάρμακα αυτά είναι συνήθως διεγερτικά για το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και βοηθούν τα παιδιά με την διαταραχή. Όλα αυτά μαζί με την πρώιμη παρέμβαση μπορούν να βοηθήσουν σε μέγιστο βαθμό. Συμπερασματικά η διάγνωση της Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας, σε όποια ηλικία και αν δοθεί, ακολουθούμενη από σωστό υποστηρικτικό - θεραπευτικό πλαίσιο έχει θετική προγνωστική αξία και μπορεί να αλλάξει τους υπερκινητικούς ορίζοντες των ατόμων, καθιστώντας τους λιγότερο διασπαστικούς και περισσότερο αισιόδοξους.

Λέξεις κλειδιά: Ελλειμματικής Προσοχής, Υπερκινητικότητα, νευροβιολογική διαταραχή

Attention deficit - Hyperactivity disorder: characteristics, causes, diagnosis and treatment

Tsakoumis Georgios

A B S T R A C T

The Attention Deficit Hyperactivity Disorder is a neurobiological condition which emerges mainly to children at the age of Primary School, influencing their ability to concentrate. The disorder influences 3-5% of the children, with the boys to be 2-3 times more prone to it than the girls. The aim of the present study is the review of studies relevant to the emergence of the deficit and more specifically to the causes, the symptoms and the characteristics that the people suffering from this neurobiological disorder have, as well as to the ways of treatment. Concerning the methodology, a review of the bibliography was carried out, as well as of articles relevant to the topic through the Internet. According to the results, the treatment of the Attention Deficit and Hyperactivity Disorder demands a co-ordinated intervention in all the sectors. This concerns the personalized intervention, that at home, at school and at the child's social activities. It is often necessary to provide medicines. These

Τσακουμής Γεώργιος

Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο
Θράκης, Τμήμα Επιστήμης
Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού

Tsakoumis Georgios

Democritus University of Thrace,
Department of Physical Educa-
tion & Sport Sciences

medicines are usually stimulant for the Central Nervous System and they help the children suffering from the disorder. All these along with the early intervention, may help at best. In conclusion, the diagnosis of the Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, given at any age and followed by an appropriate supportive-treatment framework has a positive predictive value and may change the hyperactivity horizons of the people, making them less disruptive and more optimistic.

Key words: Attention Deficit, Hyperactivity Disorder, neurobiological disorder

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διάσπαση προσοχής και το υπερκινητικό σύνδρομο (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) αποτελούν μια από τις πιο συχνές μορφές διαταραχής παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον Tannock (1998), ένα ποσοστό παιδιών και συγκεκριμένα αγοριών σε αναλογία 3:1 εμφανίζουν ADHD. Το ποσοστό αυτό παγκοσμίως ανέρχεται σε 3 – 6%, ανεξάρτητα από τον τόπο καταγωγής και τον πολιτισμό τους. Εξαιτίας της διαφορετικής ιδιοσυγκρασίας και αντιμετώπισης παιδιών με τέτοια σύνδρομο, σε κάποιες άλλες χώρες το ποσοστό φέρεται να είναι πολύ υψηλό και σε άλλες σημαντικά χαμηλό. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τα διαγνωστικά κριτήρια τα οποία χρησιμοποιούνται σε κάθε χώρα είναι διαφορετικά. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι στις ΗΠΑ 9% των παιδιών έχουν διαγνωσθεί ότι έχουν ADHD, ενώ στη Βρετανία μόλις 0,03% των παιδιών παίρνει αντίστοιχη διάγνωση (Hinshaw, 1994• Kewley, 1998). (<http://www.24grammata.com/?p=2028>)

Η ΔΕΠΥ (AttentionDeficitHyperactivityDisorder-ADHD) είναι μία νευροβιολογική κατάσταση που εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά του Δημοτικού επηρεάζοντας την ικανότητά τους να συγκεντρωθούν. Η ακριβής αιτία της ΔΕΠ-Υ δεν είναι γνωστή. Η διαταραχή επηρεάζει ένα 3-5% των παιδιών. Η νοημοσύνη των παιδιών αυτών είναι απολύτως φυσιολογική έως και αυξημένη. Τα συμπτώματα της είναι χρόνια, που σημαίνει ότι η πάθηση επιμένει και στην εφηβεία και μερικές φορές έως και την ενήλικη ζωή. (<http://www.ethnos.gr/article.asp?catid=22733&subid=2&pubid=470454>).

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση ερευνών οι οποίες σχετίζονται με την εμφάνιση της Διάσπασης της προσοχής και την Υπερκινητικότητα και πιο συγκεκριμένα με τα αίτια, τα συμπτώματα και τα χαρακτηριστικά που εμφανίζουν τα άτομα που πάσχουν από αυτήν την νευροβιολογική διαταραχή, καθώς και με τους τρόπους αντιμετώπισής του.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Όσον αφορά τη μεθοδολογία, έγινε ανασκόπηση βιβλιογραφίας και άρθρων σχετικών του θέματος μέσω του διαδικτύου.

Ιστορική αναδρομή

Η διάσπαση προσοχής και το υπερκινητικό σύνδρομο έχουν μια μακρά ιστορία. Ο William James (Holowenko 1999) είχε κάνει ήδη 100 χρόνια πριν εκτενή αναφορά στα συμπτώματα του ADHD. Στις αρχές του 20ου αιώνα ο Βρετανός George Still έκανε νύξη για “παθιασμένα παιδιά με πιθανό εγκεφαλικό τραυματισμό” (παρατίθεται στο Holowenko, 1999: 13). Λίγο αργότερα (1917-1918) μια φοβερή επιδημία μολυσματικής εγκεφαλίτιδας, είχε σαν αποτέλεσμα την διάσπαση προσοχής, προβλήματα που αφορούσαν την μνήμη και τον έλεγχο απέναντι σε ενστικτώδεις κινήσεις. Το 1937 ο Bradley (Holowenko, 1999) ανέφερε ότι εάν κανείς παρέχει προβλήματα

Αλληλογραφία

Τσακουμής Γεώργιος
Τηλ.: 6975694112
e-mail: georgetsak@windowslive.com

Correspondence

Tsakoumis Georgios
Τηλ.: 6975694112
e-mail: georgetsak@windowslive.com

σε παιδιά με ADHD μπορεί να τα ηρεμήσει. Πριν και μετά το Β' Παγκόσμιο πόλεμο (περίοδος 1940-1950) στρατιώτες παρουσίασαν ένα συνδυασμό συμπτωμάτων που ονομάστηκαν "Ελάχιστη Εγκεφαλική Βλάβη" (Minimal Brain Damage). Αργότερα, η ονομασία αυτή αντικαταστάθηκε από τον όρο "Ελάχιστη Εγκεφαλική Δυσλειτουργία" (Later Minimal Brain Dysfunction). Τέλος, στα μέσα της δεκαετίας του 1970, παγιώθηκε η ονομασία ADD (Attention Deficit Disorder). Η τελική της μορφή η οποία ισχύει έως και σήμερα είναι ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) δηλαδή Σύνδρομο Διάσπασης Προσοχής και Υπερκίνησης.

Σε αυτό το σύνδρομο η παροχή του ηρεμιστικού Ritalin με κύριο συστατικό την Μεθυλφενιδάτη (Methylphenidate) αποτελεί βασικό μέσο για την θεραπευτική αγωγή ενός ατόμου με ADHD (Barkley, 1996). Σε αυτό το σημείο, θα πρέπει να σημειώσουμε ότι το Ritalin δεν θεραπεύει μαθησιακές δυσκολίες, όπως επίσης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ελέγχου της συμπεριφοράς και των κινήσεων ενός παιδιού μέσα στην τάξη. (<http://www.24grammata.com/?p=2028>)

Σύνδρομο Διάσπασης Προσοχής και Υπερκίνησης

Το σύνδρομο της διάσπασης προσοχής (ADD), όσο και το υπερκινητικό σύνδρομο με διάσπαση προσοχής (ADHD) είναι στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους. Ο πρώτος λόγος είναι ότι, όπως ήδη έχουμε αναφέρει, το ADD προϋπήρχε ως ονομασία. Ο δεύτερος λόγος είναι ότι, το ADHD δημιουργήθηκε ως όρος, επειδή ήταν πιο πλήρης, καθώς περιλαμβάνει και την υπερκινητικότητα.

Σύμφωνα με τους Pollock και Waller (1994: 29), για να μιλήσουμε για ADD θα πρέπει να υπάρχει ένα ιστορικό διάσπασης προσοχής, όπως επίσης και υπερκινητικότητας τουλάχιστον για 6 μήνες. Βασική προϋπόθεση, επίσης, για να μιλήσουμε για ADD είναι η έλλειψη παρουσίας κάποιας άλλης διαταραχής. Δεν αποκλείεται ακόμη ένα παιδί με έντονη διάσπαση προσοχής να εμφανίζει και άλλου είδους δυσκολίες, όπως: απογοήτευση αναφορικά με διαδικασίες γραφής και ανάγνωσης, γραμματικές δυσκολίες, χαμηλή αυτοπεποίθηση, ανησυχία, ανωριμότητα, δυσκολίες στο να λάβει μέρος σε μια συζήτηση ή κοινωνική εκδήλωση κτλ (Pollock και Waller 1994, Holowenko, 1999).

Το ADHD είναι μια κλινική διάγνωση που έχει να κάνει με τις αποδιοργανωτικές συμπεριφορές ενός παιδιού. Αυτού του είδους οι δυσκολίες έχουν να κάνουν με την γενικότερη εξέλιξη του και όχι μόνο την σχολική ή την ακαδημαϊκή, αλλά και τις οικογενειακές καταστάσεις που βιώνει ένα παιδί, καθώς και την κοινωνική αλληλεπίδραση (Taylor και Dowdney, 1998).(<http://www.24grammata.com/?p=2028>)

Συμπτωματολογία

Η συμπτωματολογία του ADHD χωρίζεται καταρχάς σε δύο μέρη, α) σε πρωτογενή και β) σε δευτερογενή συμπτώματα.

A) Πρωτογενή συμπτώματα: διάσπαση προσοχής, αυθόρμητες κινήσεις και υπερκινητικότητα.

B) Δευτερογενή συμπτώματα: δυσκολίες στην συμπεριφορά, σχολική αποτυχία που πιθανόν να έχουν να κάνουν και με άλλες μαθησιακές δυσκολίες, επίσης έλλειψη φίλων ή έλλειψη κοινωνικών σχέσεων και χαμηλή αυτοπεποίθηση (Holowenko, 1999).

Πότε ένα παιδί έχει σύνδρομο διάσπασης προσοχής και υπερκίνησης

Για να τεθεί διάγνωση ADHD, θα πρέπει:

- Να υπάρχει εκδήλωση του συνδρόμου πριν από τα 7 χρόνια του παιδιού
- Να έχει το σύνδρομο διάρκεια τουλάχιστον 6 μήνες
- Να είναι εμφανές ως ένα σημείο ως "εξελικτική απόκλιση"

Το ADHD δε μπορεί να είναι το αποκλειστικό αποτέλεσμα καταστάσεων, όπως: η σχιζοφρένεια, ο αυτισμός ή η ψύχωση και δεν θα πρέπει επίσης να συνοδεύεται από διαγνώσεις που έχουν να κάνουν με στρες, μεταβολές στην ψυχική διάθεση ή

σύνδρομο όπως αυτό του δικασμού προσωπικότητας.

(<http://www.paidiatros.com/children/Υperkinitiko-paidi-sxolio-spiti/>)

Τύποι συνδρόμου διάσπασης προσοχής και υπερκίνησης

Σύμφωνα με τους Van de Oord και Rowe (παρατίθεται στο Holowenko, 1999), οι τύποι του ADHD διακρίνονται σε:

- ADHD υπερισχύων τύπος διάσπασης προσοχής (όταν υφίσταται διάσπαση προσοχής αλλά όχι και υπερκινητικότητα)

- ADHD υπερισχύων τύπος υπερκινητικότητας (όταν υφίσταται υπερκινητικότητα αλλά όχι και διάσπαση προσοχής)

- ADHD συνδυασμός και των δύο παραπάνω (όταν υφίσταται υπερκινητικότητα και διάσπαση προσοχής)

(Mostofsky, Newscaffer, Denckla 2003) μετατοπίσεις απαγορευμένες σε παιδιά με ADHD)

Διαγνωστικές μέθοδοι για ένα παιδί με ADHD

Η διάγνωση ενός παιδιού με ADHD είναι απαραίτητο να γίνεται με βάση δύο άξονες. Ο πρώτος άξονας είναι η οικογένεια και ο δεύτερος είναι το σχολείο. Οι συγκρίσεις που γίνονται ανάμεσα στους δύο αυτούς άξονες έχουν ως βάση ορισμένες κλίμακες. Αυτές είναι:

Αυτές είναι:

1. η κλίμακα Achenbach: η οποία είναι διεθνώς αναγνωρισμένη ως μια από τις πιο έγκυρες μετρήσεις, καθώς λαμβάνεται υπόψη η ηλικία, το φύλο και αποτελείται από (3) διαφορετικά μέρη: 1) για το παιδί, 2) για το γονιό και 3) για το δάσκαλο (Achenbach 1991)

2. η κλίμακα του Conners (Conners, 1997)

3. η κλίμακα του ACTeRS (Uman, Sletator και Sprague, 1991)

4. το ερωτηματολόγιο του Barkley για το σπίτι και το σχολείο (Barkley, 1991)

5. η κλίμακα του Brown ADD (Brown, 1997)

(<http://www.24grammata.com/?p=2028>)

Δυσκολίες στη διάγνωση ενός παιδιού με ADHD

Η διάγνωση του ADHD είναι κλινική. Αυτό σημαίνει ότι για να κάνει κανείς μια διάγνωση θα πρέπει να υποπτευθεί μια κλινική κατάσταση ορμώμενος από προβλήματα συμπεριφοράς. Θα πρέπει να υπάρξει σαφής διαχωρισμός μεταξύ περιβαλλοντικών, γνωστικών και βιολογικών πεδίων.

Σημαντικό είναι, επίσης, και το γεγονός ότι για να διαγνωσθεί ένα παιδί με ADHD θα πρέπει να παρουσιάσει μια σειρά από συμπτώματα. Ένα και μοναδικό σύμπτωμα αποτελεί ένδειξη και όχι απόδειξη ότι ένα παιδί εμφανίζει ADHD.

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι είναι αρκετά θολό το κατά πόσο το ADHD είναι αναπηρία ή όχι. Αυτό θα πρέπει να το δει κανείς σε συνάρτηση όχι μόνο με τον αριθμό και την σοβαρότητα των συμπτωμάτων, αλλά και με το περιβάλλον του παιδιού. Γιατί μέσα σε αυτά τα πλαίσια μπορεί να θεωρηθεί αν ένα παιδί με ADHD το εμφανίζει ως αδυναμία και όχι αναπηρία. (<http://www.24grammata.com/?p=2028>)

Αιτίες του συνδρόμου διάσπασης προσοχής και υπερκίνησης

Οι θεωρίες πάνω στις οποίες στηρίζονται κάποια πιθανά αίτια για την εμφάνιση ADHD, είναι:

A) Βιολογικές: Σε αυτήν την περίπτωση το ADHD μπορεί να έχει προκληθεί από: έλλειψη οξυγόνου, από κάποιο εγκεφαλικό τραυματισμό, από μόλυνση του κεντρικού νευρικού συστήματος, από ασθένεια των ημισφαιρίων-αγγείων και τέλος, εξαιτίας επιληψίας.

B) Βιοπεριβαλλοντικές: Σε αυτή την περίπτωση είναι πιθανόν να υπάρξει μια αλληλεπίδραση ανάμεσα σε τυχόν βιολογικές επιδράσεις και σε επιδράσεις του περιβάλλοντος.

Γ) Περιβαλλοντικές: Αναφερόμαστε σε δυσλειτουργικά περιβάλλοντα τόσο σε ό,τι αφορά την οικογένεια, όσο και σε ό,τι αφορά το σχολείο. Αυτά είναι πιθανόν να

ευθύνονται για την διάσπαση προσοχής και την υπερκινητικότητα του παιδιού (Hollowenko, 1999: 22). (http://10dimperte-lina.blogspot.gr/2010/04/blog-post_4365.html)

Πώς λειτουργεί ένα παιδί με σύνδρομο διάσπασης προσοχής και υπερκίνησης; Τα κύρια χαρακτηριστικά του ADHD στο σχολείο μπορούν να επικεντρωθούν στα εξής σημεία:

1. Διάσπαση προσοχής.
2. Τα παιδιά σηκώνονται από την θέση τους και τριγυρίζουν στο χώρο.
3. Ενοχλούν τους συμμαθητές τους.
4. Οι εργασίες που παρουσιάζουν είναι απρόσεκτες και ημιτελείς.
5. Είναι ανοργάνωτοι.
6. Διακινδυνεύουν δίκως να υπολογίζουν τις συνέπειες.
7. Φλυαρούν ακατάπαυστα.
8. Δεν ακούνε τον άλλο, όταν μιλάει, και διακόπτουν διαρκώς μια συζήτηση.
9. Εισχωρούν σε καταστάσεις απρόσκλητοι και δεν περιμένουν την σειρά τους σε ομαδικές εργασίες και παιχνίδια.

Για αυτό το λόγο ένα παιδί με ADHD λέγεται ότι είναι "TOAD". Δηλαδή:

(T) Talking – Φλύαρος

(O) Out of his seat – Περιφέρεται εκτός της θέσης του

(A) Attention-seeking – Έντονη διάσπαση προσοχής

(D) Disruptive – Αποδιοργανωτικός.

(<http://www.24grammata.com/?p=2028>)

Πώς μπορεί να βοηθηθεί ένα παιδί με σύνδρομο διάσπασης προσοχής και υπερκίνησης; από τους γονείς του;

Όταν έχει κανείς να αντιμετωπίσει ένα παιδί με ADHD είναι πιθανό να αισθάνεται αδυναμία, ανασφάλεια, απογοήτευση ή θυμό. Σ'αυτή την περίπτωση οι γονείς θα πρέπει να είναι γεμάτοι με κατανόηση, υποστήριξη, αυτοπεποίθηση και θετική στάση απέναντι στο παιδί τους.

Το πρώτο βήμα για την υποστήριξη ενός παιδιού με ADHD είναι η αποδοχή του προβλήματός του. Καμία μορφή πίεσης ή τιμωρίας απέναντι στο παιδί δεν θα φέρει θετικά αποτελέσματα. Οι γονείς θα πρέπει να διαμορφώσουν κατανοητική στάση ως προς το, "τι δεν μπορεί να κάνει το παιδί τους" και "τι δεν θέλει να κάνει" (Hollowenko, 1999).

Σε περίπτωση που το παιδί καταβάλλει προσπάθεια, οι γονείς θα πρέπει να το στηρίζουν και να ανταμείβουν την προσπάθειά του. Οι τρόποι ανταμοιβής είναι πολλοί.

Να χρησιμοποιούν λεκτικούς και μη λεκτικούς τρόπους επικοινωνίας. Για παράδειγμα: να επικροτούν την προσπάθειά του, μιλώντας του θετικά, να το φιλούν, να του ρίχνουν βλέμματα επιδοκimasίας, να το αγκαλιάζουν.

Να μην αντιμετωπίζουν θετικά μόνο την πολύ μεγάλη προσπάθεια του παιδιού.

Να είναι θετικοί απέναντί του ανεξάρτητα από το βαθμό προσπάθειας του παιδιού. Οι γονείς θα πρέπει να χτίσουν την αυτο-εκτίμηση του παιδιού τους. Ο γονιός είναι ο φύλακας-άγγελος των παιδιών του.

Μια άλλη τακτική που μπορεί να βοηθήσει είναι, ορισμένες δραστηριότητες να γίνονται επαναλαμβανόμενες. Για παράδειγμα: το πρωί που σηκωνόμαστε πάμε στην τουαλέτα, πλύνουμε τα δόντια μας, μετά πάμε στην κουζίνα πίνουμε το γάλα μας, στην συνέχεια πάμε στο δωμάτιο μας και ντυνόμαστε. Με αυτό τον τρόπο προσπαθούμε να προωθήσουμε ένα πρόγραμμα στο παιδί εφαρμόζοντάς το κάθε μέρα

Επίσης οι γονείς θα πρέπει να δίνουν ξεκάθαρες εντολές στο παιδί. Για παράδειγμα: "Βάλε τα πόδια σου στο πάτωμα", ή "Μην ακουμπάς τα πόδια σου πάνω στο τραπέζι". Αυτά είναι παροτρύνσεις που το παιδί δεν θα τις αγνοήσει, αρκεί βέβαια αυτές να μην συνοδεύονται από σαρκασμό, ώστε το παιδί να τις εκλαμβάνει ως ένα είδος

τιμωρίας.

Οι γονείς θα πρέπει επίσης να έχουν ρεαλιστικές προσδοκίες και να περιμένουν πράγματα από τα παιδιά τους στα οποία, αυτά θα μπορούν να αντεπεξέλθουν. Οι γονείς είναι εκείνοι που θα πρέπει να βάζουν τα πράγματα σε μια σωστή σειρά. Ας μην προσπαθούν να αντιμετωπίσουν ταυτόχρονα πολλές και διαφορετικές μορφές συμπεριφοράς του παιδιού.

Τέλος, διάφοροι θεραπευτές ανά τον κόσμο προτείνουν ως βοήθεια των γονιών προς το παιδί με ADHD, την μέθοδο "time out", δηλαδή "δώστε χρόνο στο παιδί σας". Αυτή η μέθοδος έχει πολύ θετικές επιπτώσεις σε μικρά παιδιά (Holowenko, 1999).

Σε περίπτωση μιας επιθετικής συμπεριφοράς αφήστε το παιδί στο δωμάτιο του για 1-10 λεπτά. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι να μην υπάρχουν γύρω του παιχνίδια στα οποία θα μπορεί να εκτονώσει την επιθετικότητα του. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα επιβραβεύστε την προσπάθεια του.

Όλοι οι γονείς παιδιών με ADHD θα πρέπει να είναι ήρεμοι και χωρίς στρες. Η βοήθεια από ειδικούς είναι απαραίτητη. Μόνο έτσι, οι γονείς θα μπορούν να ξεπεράσουν τις ενοχές και τον φόβο τους και παράλληλα θα βοηθήσουν τα παιδιά τους.

Πώς μπορεί να βοηθηθεί ένα παιδί με σύνδρομο διάσπασης προσοχής και υπερκίνησης; στο σχολείο;

- Να γνωρίζουν και να κατανοούν την κατάσταση οι εκπαιδευτικοί
- Να υπάρχει οικογενειακή υποστήριξη και παρέμβαση
- Να υπάρχει σχολική παρέμβαση μέσω ειδικών εκπαιδευτικών προγραμμάτων
- Να υπάρχει εκπαιδευτικός προγραμματισμός για την συμπεριφορά των παιδιών μέσα στην τάξη
- Να δημιουργηθούν εξατομικευμένα προγράμματα για κάθε παιδί
- Να υπάρχει παράλληλη φαρμακευτική αγωγή" (Holowenko, 1999: 33).

Πολλοί ειδικοί υποστηρίζουν ότι για να βοηθηθεί ένα παιδί με ADHD θα πρέπει δύο παράγοντες να λειτουργήσουν θετικά: α) η οργάνωση της τάξης και β) η συμπεριφορά του δασκάλου.

A) Οργάνωση της τάξης: Το περιβάλλον της τάξης θα πρέπει να είναι ενισχυτικό. Δηλαδή άνετο, ευρύχωρο με καλή οπτική θέση για το παιδί, καθώς και ασφαλές. Το παιδί με ADHD θα πρέπει να βρίσκεται σε κοντινή από τον δάσκαλο θέση, μακριά από παράθυρα, πρίζες κτλ. Ας μην ξεχνάμε ότι το παιδί με ADHD συχνά θέτει σε κίνδυνο τον εαυτό του και τους άλλους, εξαιτίας των αυθόρμητων κινήσεών του.

B) Η συμπεριφορά του δασκάλου: Καταρχάς, ο δάσκαλος δεν θα πρέπει να χρησιμοποιεί οποιασδήποτε μορφής κοροϊδία, κριτική και αρνητική συμπεριφορά απέναντι στο παιδί. Μπορεί να θέσει μια σειρά από προτεραιότητες π.χ. Τι μπορεί και τι δεν μπορεί να κάνει το παιδί. Να του αναθέτει διάφορες αρμοδιότητες ενεργοποιώντας τα κίνητρα του, π.χ. "Μοίρασε αυτά τα φυλλάδια". Κατόπιν να επιβραβεύει την προσπάθεια του παιδιού, προκειμένου να αναπτερωθεί το ηθικό του, να έχει μεγαλύτερη αυτο-εκτίμηση και εμπιστοσύνη στον εαυτό του. Πάντα να δίνονται στο παιδί σαφείς και σύντομες οδηγίες, οι οποίες θα είναι κατανοητές. Να υπάρχει οπωσδήποτε συνεργασία και τακτικές συναντήσεις ανάμεσα στους δασκάλους και στους γονείς του παιδιού.

Επίσης, χρησιμοποιούνται άλλες δύο προσεγγίσεις για καλύτερα αποτελέσματα απέναντι στο παιδί με ADHD.

Η μια είναι η χρησιμοποίηση ακουστικών, προκειμένου να μην αποσπάται η προσοχή του παιδιού από εξωγενείς θορύβους.

Η δεύτερη προσέγγιση είναι το "Circle Time". Με αυτή την μέθοδο καλυτερεύουν οι κοινωνικές δεξιότητες και η συμπεριφορά του παιδιού. Με αυτό τον τρόπο βγαίνει από την φάση του προϊστορικού κυνηγού (που λειτουργεί ατομικά) και αισθάνεται μέρος του όλου λειτουργώντας πια ομαδικά. Ενδεικτικά αναφέρουμε μερικά παραδείγματα για αυτή την μέθοδο, όπως, ότι, εάν δεν θέλει το παιδί να

απαντήσει, λέει “πέρνα”, τα παιδιά θα πρέπει να ακούνε όταν κάποιος μιλάει, χωρίς να τον διακόπτουν ή να τον κοροϊδεύουν. Όλα τα παραπάνω αποτελούν ένα είδος συμβολαίου μεταξύ των παιδιών με ADHD και των δασκάλων τους. Φυσικά αυτή η μέθοδος δεν χρησιμοποιείται μόνο στην περίπτωση παιδιών με ADHD αλλά και με όλα τα παιδιά ενός κανονικού σχολείου. (<http://www.paidiatros.com/children/Yperkinitiko-paidi-sxolio-spiti/>)

Διάγνωση και θεραπεία

Εάν τα παραπάνω σας βάζουν σε σκέψεις, μπορείτε να αναζητήσετε την βοήθεια λογοθεραπευτή, ο οποίος θα αξιολογήσει την επικοινωνία του παιδιού και θα το βοηθήσει να ενσωματωθεί στην κοινωνία πιο ομαλά, καθώς και ειδικού Σχολικού Ψυχολόγου, ο οποίος θα ερευνήσει την ύπαρξη μαθησιακών δυσκολιών. (<http://paganiotisgalanis.blogspot.gr/2012/07/blog-post.html>)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αιτία για όλη αυτή τη σύνθετη εικόνα είναι ο γενετικός προγραμματισμός του παιδιού. Σχεδόν πάντα υπάρχουν και άλλοι συγγενείς στην ευρύτερη οικογένεια που έχουν ιστορικό «πολύ ζηρού παιδιού» ή «είναι αφηρημένοι».

Αυτός ο γενετικός προγραμματισμός κάνει τις λεγόμενες «επιτελικές λειτουργίες» του εγκεφάλου να ωριμάζουν αργά, περίπου 10 χρόνια αργότερα από το αναμενόμενο. Έτσι, ενώ όλοι περιμένουν ότι ένα παιδί 4 ετών θα συμμορφώνεται αρκετά εύκολα και θα είναι αρκετά προσεκτικό, στα υπερκινητικά ή απρόσεκτα παιδιά βλέπουμε πως η συμπεριφορά τους δεν «ωριμάζει». Αυτό μπορεί να συνεχιστεί λίγο ως πολύ μέχρι την προχωρημένη εφηβεία.

Σε ηλικία Λυκείου τα περισσότερα από αυτά τα παιδιά έχουν πια αλλάξει πολύ, τα χαρακτηριστικά της απροσεξίας και της υπερδραστηριότητας δεν είναι πολύ έντονα. Αυτό οφείλεται στη θετική επίδραση που έχουν οι ορμονικές αλλαγές στην ωρίμανση των εγκεφαλικών λειτουργιών.

Η αντιμετώπιση της διάσπασης προσοχής και υπερκινητικότητας απαιτεί συντονισμένη παρέμβαση σε διάφορους τομείς. Αυτό αφορά την εξατομικευμένη παρέμβαση, την παρέμβαση στο σπίτι, στο σχολείο και στις κοινωνικές δραστηριότητες του παιδιού. Πολλές φορές χρειάζεται να χορηγήσουμε και φάρμακα. Τα φάρμακα αυτά είναι συνήθως διεγερτικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και μπορούν να βοηθήσουν κάποια προσεκτικά επιλεγμένα παιδιά με τη διαταραχή. Βελτιώνουν την προσοχή και μειώνουν τη φυσική ανησυχία των παιδιών, επηρεάζοντας μέρη του εγκεφάλου τα οποία μας επιτρέπουν να ελέγχουμε πώς να δίνουμε προσοχή στο τι συμβαίνει γύρω μας. Αυτό κάνει το παιδί πιο ικανό στη μάθηση, στον έλεγχο της σκέψης και της συμπεριφοράς. Το αν θα χορηγήσουμε αγωγή σε ένα παιδί είναι μια σοβαρή υπόθεση και πρέπει να γίνεται με πολλή μεγάλη προσοχή. Προσοχή στη διατροφή του παιδιού. Τα συντηρητικά, τα χημικά των τροφών και η υπερβολική κατανάλωση ζάχαρης φαίνεται ότι επιδεινώνουν τα συμπτώματα της διαταραχής. Συμπληρώματα διατροφής και ωμέγα 3 λιπαρά οξέα έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της διαταραχής.

Το σημαντικότερο που χρειάζονται αυτά τα παιδιά είναι κατανόηση, αγάπη και αποδοχή από τους γύρω τους. Όλα αυτά μαζί με την πρώιμη παρέμβαση μπορούν να βοηθήσουν σε μέγιστο βαθμό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΔΕΠΥ στην ενήλικη ζωή αποτελεί μια πραγματικότητα. Δεδομένων των δευτερογενών χαρακτηριστικών της διαταραχής, των μεγάλων ποσοστών νοσηρότητας αλλά και του μεγάλου κόστους στη λειτουργικότητα των ατόμων, η διάγνωση της δεν πρέπει να διαφεύγει.

Η διάγνωση της ΔΕΠΥ, σε όποια ηλικία και αν δοθεί, ακολουθούμενη από σωστό υποστηρικτικό - θεραπευτικό πλαίσιο έχει θετική προγνωστική αξία και μπορεί να αλλάξει τους υπερκινητικούς ορίζοντες των ατόμων, καθιστώντας τους λιγότερο διασπαστικούς και περισσότερο αισιόδοξους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Holowenko, H. (1999). Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. London and Philadelphia: Jessica Kingsley Publishers.
2. Kewley, G. (1998). "Personal paper: attention deficit hyperactivity disorder is underdiagnosed and undertreated in Britain" British Medical Journal 316, 1594-6.
3. Ullman, R.K., Sleator, E.K. and Sprague, R.L. (1991) Attention Comprehensive Teachers' Rating Scale: ACTeRS, Illinois: MetriTech, Inc.
4. <http://www.logotherapeiacorfu.gr/index.asp?PagelId=3&ArticleID=8>
5. http://www.imlarisis.gr/index.php?dispatch=categories.view&category_id=25
6. (Karatekin,Markiewicz,Siegel)2003 Μια προπαρασκευαστική εκπαίδευση κινητικών προβλημάτων σε παιδιά με διάσπαση προσοχής-υπερκινητικότητα Υπερβολικές κινήσεις (ευκινησία),
7. (Mostofsky,Newscaffer,Denckla 2003) μετατοπίσεις απαγορευμένες σε παιδιά με ADHD
8. http://www.dyslexia-goneis.gr/view_site.asp?mclid=22&cid=50&ns=1
9. <http://www.24grammata.com/?p=2028>
10. <http://www.ethnos.gr/article.asp?catid=22733&subid=2&pubid=470454>
11. <http://www.paidiatros.com/children/Υperkinitiko-paidi-sxolio-spiti/>
12. http://10dimperte-lina.blogspot.gr/2010/04/blog-post_4365.html
13. <http://panagiotisgalanis.blogspot.gr/2012/07/blog-post.html>
14. <http://www.dyslexiacenters.gr/%CE%94%CE%B9%CE%AC%CF%83%CF%80%CE%B1%CF%83%CE%B7-%CE%A0%CF%81%CE%BF%CF%83%CE%BF%CF%87%CE%AE%CF%82-%CE%A0%CE%B1%CF%81%CE%BF%CF%81%CE%BC%CE%B7%CF%84%CE%B9%CE%BA%CF%8C%CF%84%CE%B7%CF%84%CE%B1-%CE%A5%CF%80%CE%B5%CF%81%CE%BA%CE%B9%CE%BD%CE%B7%CF%84%CE%B9%CE%BA%CF%8C%CF%84%CE%B7%CF%84%CE%B1-ADHD-%CE%94%CE%95%CE%A0%CE%A5.aspx>

Διερεύνηση της παιδικής παχυσαρκίας με τη χρήση Συστημάτων Γεωγραφικών Πληροφοριών (gis) στην περιοχή της Λαμίας - Επιδημιολογικές συσχετίσεις

Μπαρμπούνη Αναστασία, Αποστολάρα Παρασκευή, Καλογήρου Σοφία, Μπαρμπούνη Δήμητρα, Παναγιωτοπούλου Αμαλία, Μεράκου Κυριακούλα

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Εισαγωγή: Σκοπός της έρευνας είναι να χρησιμοποιήσει το Σύστημα Γεωγραφικών Πληροφοριών (GIS) για να καθορίσει εάν οι έξοδοι τροφίμων και οι χώροι σωματικής δραστηριότητας των εφήβων είναι συγκεντρωμένες γύρω από τα σχολεία και να τα συσχετίσει με κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά της σχολικής γειτονιάς.

Μέθοδος: Η μελέτη διεξήχθη κατά το σχολικό έτος 2012-2013. Ο πληθυσμός περιλάμβανε 940 μαθητές (συνολικά 1120 μαθητές, ποσοστό συμμετοχής 83,9%), που φοιτούσαν στις τάξεις Α΄ Γυμνασίου και Α΄ Λυκείου, 17 σχολείων στη Λαμία από τους οποίους συλλέχθηκαν σωματομετρικά χαρακτηριστικά. Συγχρόνως, πραγματοποιήθηκε έλεγχος σε ακτίνα 500μ. από κάθε σχολείο για την συλλογή των στοιχείων που αφορούσαν στα καταστήματα τροφίμων και στους τρόπους φυσικής δραστηριότητας, ακολουθώντας σχολικές διαδρομές που υπέδειξε η χαρτογράφηση του συστήματος GIS.

Αποτελέσματα: Οι υψηλότερες τιμές του BMI ήταν στα 1ο και 2ο ΕΠΑΛ και στα 4ο και 5ο ΓΕΛ, με τις τιμές να είναι 22,2 ($\pm 3,2$), 23,1 ($\pm 4,4$), 22,5 ($\pm 3,4$) και 22,5 ($\pm 4,0$) αντίστοιχα. Οι χαμηλότερες τιμές του BMI των παιδιών ήταν στο μουσικό λύκειο και στο 2ο γυμνάσιο, με τις τιμές να είναι 19,7 ($\pm 2,8$) και 19,6 ($\pm 3,3$) αντίστοιχα. Τα αγόρια είχαν σημαντικά υψηλότερο BMI σε σύγκριση με τα κορίτσια. Οι μαθητές των σχολείων που είχαν σε κοντινή απόσταση καταστήματα ψιλικών είχαν σημαντικά υψηλότερο BMI σε σύγκριση με τους μαθητές των σχολείων που δεν είχαν σε κοντινή απόσταση. Όσο μεγαλύτερη σε μέγεθος ήταν η αυλή των σχολείων τόσο μικρότερες είναι οι τιμές του BMI των μαθητών.

Συμπέρασμα: Η γεωγραφική χαρτογράφηση συστημάτων πληροφοριών (GIS) μπορεί να βοηθήσει τις κοινότητες να απεικονίσουν την υγεία των γειτονιών τους και να προτείνουν παρεμβάσεις.

Λέξεις ευρετηριασμού: Παιδική παχυσαρκία, Σωματική δραστηριότητα, Σύστημα Γεωγραφικών Πληροφοριών, Δημόσια Υγεία

Childhood obesity investigation with geographical mapping information systems (gis) in Lamia area

Barbouni Anastasia, Apostolara Paraskevi, Kalogirou Sofia, Barbouni Dimitra, Panagiotopoulou Amalia, Merakou Kyriakoula

A B S T R A C T

Background: Aim of research is to use spatial cluster analysis to determine whether food outlets and the spaces of bodily activity of adolescents are clustered around schools and evaluated the extent of food outlet clustering by school and school neighborhood sociodemographic characteristics.

Μπαρμπούνη Αναστασία

Παιδίατρος, Επιμελήτρια Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας

Αποστολάρα Παρασκευή

Νοσηλεύτρια, Εκπαιδευτικός, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Καλογήρου Σοφία

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

Μπαρμπούνη Δήμητρα

Διδάκτωρ Φιλοσοφίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Παναγιωτοπούλου Αμαλία

Στατιστικός, Gis-Marathon Data Company

Μεράκου Κυριακούλα

Επιστημονικός συνεργάτης, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

Barbouni Anastasia

Pediatrician, Teaching and Research Associate, National School of Public Health

Apostolara Paraskevi

Nurse, University of Athens

Kalogirou Sofia

Post graduated student, National School of Public Health

Barbouni Dimitra

PHD of Philosophy, University of Athens

Panagiotopoulou Amalia

Statistician, GIS-Marathon Data company

Merakou Kyriakoula

Teaching and Research Associate, National School of Public Health

Material-method: This study was conducted during the school year from 2012 to 2013. The study group consisted of 940 students (out of the total 1120 students, response rate 83.9%) enrolled in classes A and A High School in 17 schools in Lamia. Simultaneously conducted spot checks within 500m. from each school to collect data concerning food stores and physical activity of children, following school routes. The selection was based on the school routes suggested by the mapping system GIS.

Results: The higher values of BMI were in the 1st and 2nd EPAL and the 4th and 5th GEL, with prices to be 22,2 (± 3.2), 23.1 (± 4.4), 22.5 (± 3.4) and 22.5 (± 4.0) respectively. Boys had significantly higher BMI compared with girls. The students of schools that had in near distance mini market had considerably higher BMI compared to the students of schools that they did not have in near distance mini market. As long as bigger in size it was the school yard so much smaller are the prices of BMI of the students.

Conclusions: The geographical mapping information systems (GIS) can help communities visualize the health of neighborhoods, to identify opportunities for improvement and to propose interventions

Key words: children's obesity, bodily activity, GIS, Public Health

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία ορίζεται η κατάσταση στην οποία υπάρχει υπερβολική συσσώρευση λίπους στο λιπώδη ιστό με συνεπακόλουθη αύξηση του σωματικού βάρους, λόγω ανισορροπίας μεταξύ της πρόληψης και δαπάνης τροφής (1). Οι επιστημονικές εξελίξεις των τελευταίων ετών απέδειξαν ότι η παιδική παχυσαρκία είναι μια χρόνια, νοσογόνος κατάσταση η οποία προκαλείται από αιτίες βιολογικές, γενετικές, ψυχολογικές και κοινωνικές (2) και δικαίως μετά την ανησυχητική αύξηση της έχει χαρακτηριστεί ως επιδημία (3).

Το 2000 το CDC (4) πρότεινε ως υπέρβαρα να θεωρούνται τα παιδιά που βρίσκονται μεταξύ 85ης και 94ης θέσης ενώ παχύσαρκα όσα βρίσκονται πάνω από την 95η θέση.

Στην Ευρώπη, τα υψηλότερα ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας παρατηρούνται στις χώρες της Ανατολικής και Νότιας Ευρώπης (5). Αντίθετα, στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης καταγράφονται χαμηλότερα ποσοστά (6).

Μετά το 2000 όμως πραγματοποιήθηκαν πολλές μελέτες σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης παχυσαρκίας στον ελλαδικό πληθυσμό (7,8). Ενδεικτικά αναφέρεται μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Κρήτη και δείχνει ότι το ποσοστό υπέρβαρων παιδιών ανέρχεται στο 33% (9), ενώ παρόμοιο είναι και το ποσοστό μελέτης στη Θεσσαλονίκη που προκύπτει ότι το ποσοστό των υπέρβαρων παιδιών ανέρχεται σε 31% για τις ηλικίες 8-11 ετών και 22% για τις ηλικίες 14-17 ετών (10).

Η παχυσαρκία είναι πολυγονιδιακή νόσος (11). Ένα όμως σημαντικό αίτιο για την επιδημία της παχυσαρκίας είναι η μειωμένη σωματική δραστηριότητα. Αυξημένη φαίνεται ότι είναι η φυσική δραστηριότητα στις πρώτες βαθμίδες της εκπαίδευσης ενώ μειώνεται περνώντας στο Λύκειο (12-14). Επίσης, η διατροφική συμπεριφορά αποτελεί ένα από τα πιο συνηθισμένα αίτια παχυσαρκίας στην εποχή μας. Στα παχύσαρκα παιδιά η αυξημένη θερμιδική πρόσληψη αφορά κυρίως στα ενδιάμεσα γεύματα ή σνακ, ενώ η πρόσληψη τροφής κατά τα γεύματα σπάνια είναι υπερβολικού βαθμού (15,16).

Οι επιπλοκές της παιδικής παχυσαρκίας παρουσιάζονται συνήθως κατά την εφηβική ηλικία και περιλαμβάνουν ψυχοκοινωνικά προβλήματα (τάσεις απομόνωσης, εκδήλωση διαταραχών διατροφικής συμπεριφοράς) (11), αλλά και οργανικές διαταραχές (διαταραγμένος μεταβολισμός της γλυκόζης, ηπατικές-γαστρεντερικές

Αλληλογραφία

Μπαρμπούνη Αναστασία
Λ. Αλεξάνδρας 196Α, 11521
Τηλ: 2132010255
e-mail: abarbouni@esdy.edu.gr

Correspondence

Barbouni Anastasia
Alexandras Av 196 A, 11521
Tel: +30 2132010255
e-mail: abarbouni@esdy.edu.gr

διαταραχές) (17). Η πιο σημαντική μακροπρόθεσμη συνέπεια της παιδικής παχυσαρκίας είναι η διατήρηση της κατά την ενηλικίωση γεγονός που συνδέεται μακροπρόθεσμα σημαντικά με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα (18).

Τελευταία, διαπιστώθηκε ότι οι ανάγκες για αξιόπιστες πληροφορίες γύρω από την κοινωνία και την υγεία δεν μπορούσαν να ικανοποιηθούν με τους παραδοσιακούς τρόπους συλλογής, καταγραφής και επεξεργασίας πληροφοριών. Έτσι, γνώρισαν μεγάλη ανάπτυξη τα Συστήματα Γεωγραφικών Πληροφοριών - Σ.Γ.Π. (Geographical Information Systems-G.I.S) (19), που συνήθως χρησιμοποιούνταν στη διερεύνηση επιδημιών. Το Σύστημα Γεωγραφικών Πληροφοριών "...είναι μία οργανωμένη συλλογή μηχανολογικού εξοπλισμού (hardware), λογισμικού (software), χωρικών και περιγραφικών δεδομένων με στόχο τη συλλογή, αποθήκευση, ενημέρωση, διαχείριση, ανάλυση και παρουσίαση κάθε μορφής πληροφορίας, που αφορά το γεωγραφικό περιβάλλον.." (20).

Η βασική καινοτομία των Σ.Γ.Π. είναι η σύνδεση χωρικών και περιγραφικών πληροφοριών. Σε κάθε ομάδα ομοειδών γεωγραφικών πληροφοριών αντιστοιχεί και ένας πίνακας περιγραφικών πληροφοριών (attribute table). Ειδικότερα, τα Σ.Γ.Π. διαθέτουν ένα μηχανισμό με τον οποίο κάθε γεωγραφική πληροφορία αντιστοιχεί με μία εγγραφή του πίνακα περιγραφικών πληροφοριών και αντίστροφα (20).

Ο ρόλος του GIS στη δημόσια υγεία είναι πολύ σημαντικός. Το GIS, ως μέσο για την διερεύνηση προβλημάτων υγείας και εύρεση τρόπων για την αντιμετώπισή τους, κατέχει σημαντική θέση στα μεθοδολογικά εργαλεία της Δημόσιας Υγείας (21), ιδιαίτερα στον έλεγχο των λοιμωδών νοσημάτων.

Σ Κ Ο Π Ο Σ

Σκοπός της έρευνας είναι η καταγραφή των καταστημάτων πρόχειρου φαγητού, internet café, καφετεριών, καταστημάτων ψιλικών, γηπέδων και παιδικών χαρών σε σχολικές διαδρομές και να συσχετιστεί η ευκολία πρόσβασής τους με την παιδική παχυσαρκία και με τα κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά της περιοχής με τη χωρική ανάλυση συστάδων (GIS).

Μ Ε Θ Ο Δ Ο Λ Ο Γ Ι Α

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη κατά το σχολικό έτος 2012-2013. Ο υπό μελέτη πληθυσμός περιλάμβανε μαθητές 17 σχολείων Γυμνασίου και Λυκείου που φοιτούσαν στις τάξεις Α΄ Γυμνασίου και Α΄ Λυκείου. Στα σχολεία του δείγματος καταμετρήθηκαν σωματομετρικά χαρακτηριστικά 940 μαθητών -499 αγόρια (53,1%) και 441 κορίτσια (46,9%).

Συγχρόνως πραγματοποιήθηκε επιτόπιος έλεγχος σε ακτίνα 500μ. από κάθε σχολείο για την συλλογή των στοιχείων που αφορούσαν τα καταστήματα τροφίμων και τους τρόπους φυσικής δραστηριότητας των παιδιών, ακολουθώντας σχολικές διαδρομές. Η επιλογή τις ζώνης έγινε βάση των σχολικών διαδρομών που υπέδειξε το σύστημα GIS.

Στατιστική ανάλυση

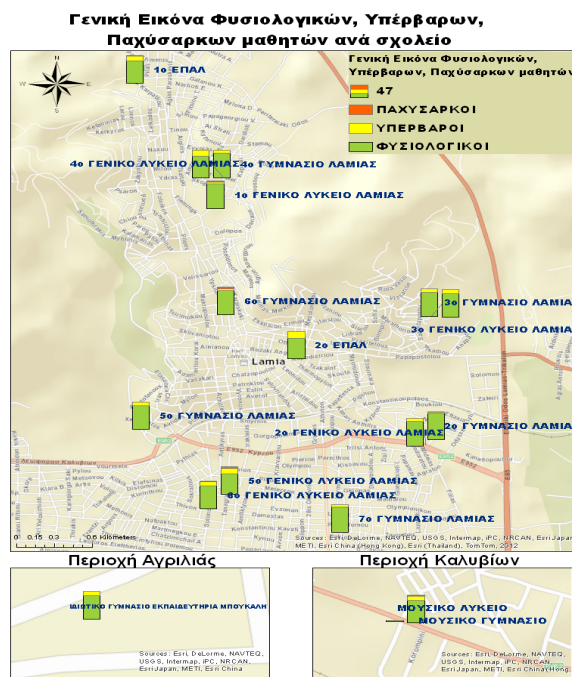
Οι μέσες τιμές, οι τυπικές αποκλίσεις, οι διάμεσοι και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's χ^2 test ή το Fisher's exact test. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test. Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson (r). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 18.0.

Το λογισμικό Γεωγραφικών Συστημάτων Πληροφοριών που χρησιμοποιήθηκε είναι το ArcGIS for Desktop Basic 10.1 της ESRI για την τελική γεωγραφική απεικόνιση των θέσεων των σχολείων καθώς και των στοιχείων που προέκυψαν από τη στατιστική ανάλυση.

Α Π Ο Τ Ε Λ Ε Σ Μ Α Τ Α

Η πλειοψηφία των σχολείων βρίσκονταν σε περιοχές με χαμηλή αντικειμενική αξία με το ποσοστό να φτάνει το 58,8%. Το μέσο μέγεθος της αυλής των σχολείων ήταν 1467,6 μ² (±624,2 μ²). Το 52,9% των σχολείων είχαν γήπεδο κοντά και το 35,3% παιδική χαρά. Στο 88,2% των σχολείων υπήρχε κάποιο κατάστημα ψιλικών, cafe, internet cafe, fast food, περιπτέρων και άλλου τύπου κοντά. Πιο συγκεκριμένα, το 50,0% των σχολείων είχε σε κοντινή απόσταση κατάστημα ψιλικών, το 35,3% cafe, το 11,8% internet cafe, το 29,4% fast food, το 52,9% περίπτερο και το 41,2% κατάστημα “άλλου” τύπου, όπως φούρνο, ζαχαροπλασείο, παντοπωλείο κλπ. Το 94,1% των σχολείων είχε δρόμο σε κοντινή απόσταση. Ο μέσος αριθμός ειδών καταστημάτων που είχαν σε κοντινή απόσταση τα σχολεία του δείγματος ήταν 2,1 (±1,7) ενώ ο μέσος συνολικός αριθμός καταστημάτων όλων των ειδών ήταν 3,4 (±3,9). Αθροίζοντας τον αριθμό των ειδών καταστημάτων (ψιλικών, cafe, internet cafe) που υπήρχαν κοντά σε κάθε σχολείο προέκυψε η παράμετρος “είδη καταστημάτων” ενώ αθροίζοντας το πλήθος των καταστημάτων αυτών που υπήρχαν κοντά σε κάθε σχολείο προέκυψε η παράμετρος “Συνολικό πλήθος καταστημάτων” (Πίνακας 1).

Τα υψηλότερα ποσοστά υπέρβαρων/παχύσαρκων παιδιών βρέθηκαν στο 5ο ΓΕΛ και στο 2ο ΕΠΑΛ με τα ποσοστά να είναι 26,0% και 24,5% αντίστοιχα. Αντίθετα, τα χαμηλότερα ποσοστά υπέρβαρων/παχύσαρκων παιδιών βρέθηκαν στο μουσικό λύκειο και στο 2ο γυμνάσιο (0% και 7,0% αντίστοιχα) (Χάρτης 1).



Χάρτης 1

Ποσοστά υπέρβαρων, παχύσαρκων, φυσιολογικών παιδιών ανά σχολείο

Πίνακας 1: Πληροφορίες των σχολείων της έρευνας

		N	%
Αντικειμενική αξία	ΕΚΤΟΣ ΣΧΕΔΙΟΥ	3	17,6
	550	1	5,9
	Θ ΖΩΝΗ= 1100	3	17,6
	ΙΔ ΖΩΝΗ= 1100	2	11,8
	ΙΑ ΖΩΝΗ= 1100	1	5,9
	Ι ΖΩΝΗ= 1250	3	17,6
	Ζ ΖΩΝΗ= 1250	2	11,8
	Β ΖΩΝΗ= 1500	2	11,8
Αντικειμενική αξία	Χαμηλή (Εκτός σχεδίου/ 550/ 1100)	10	58,8
	Υψηλή (1250/ 1500)	7	41,2
Μέγεθος αυλής σε μ ² , μέση τιμή±SD διάμεσος (Ενδ. εύρος)		1467,6±624,2	1500 (1000 - 1900)
Γήπεδο (μέχρι 500μ)	Όχι	8	47,1
	Ναι	9	52,9
Πλήθος γηπέδων (μέχρι 500μ), μέση τιμή±SD διάμεσος (Ενδ. εύρος)		0,65±0,7	1 (0 - 1)
Παιδική χαρά (μέχρι 500μ)	Όχι	11	64,7
	Ναι	6	35,3
Καταστήματα ψιλικών με έτοιμο φαγητό και τσιγάρα (μέχρι 500μ)	Όχι	8	50,0
	Ναι	8	50,0
Πλήθος καταστημάτων ψιλικών με έτοιμο φαγητό και τσιγάρα (μέχρι 500μ), μέση τιμή±SD διάμεσος (Ενδ. εύρος)		0,75±0,93	0,5 (0 - 1)
Cafe (μέχρι 500μ)	Όχι	11	64,7
	Ναι	6	35,3
Πλήθος cafe (μέχρι 500μ), μέση τιμή±SD διάμεσος (Ενδ. εύρος)		0,76±1,35	0 (0 - 1)
Internet cafe (μέχρι 500μ)	Όχι	15	88,2
	Ναι	2	11,8
Πλήθος internet cafe (μέχρι 500μ), μέση τιμή±SD διάμεσος (Ενδ. εύρος)		0,18±0,53	0 (0 - 0)

		N	%
Fast food (μέχρι 500μ)	Όχι	12	70,6
	Ναι	5	29,4
Πλήθος fast food (μέχρι 500μ), μέση τιμή±SD διάμεσος (Ενδ. εύρος)		0,53±1,01	0 (0 - 1)
Άλλο (μέχρι 500μ)	Όχι	10	58,8
	Ναι	7	41,2
Πλήθος άλλων (μέχρι 500μ), μέση τιμή±SD διάμεσος (Ενδ. εύρος)		0,59±1	0 (0 - 1)
Αν άλλο τι	Αρτοποιείο	3	17,6
	Βιομηχανία γάλακτος	2	11,8
	Κατάστημα παινιδιών (JUMBO)	2	11,8
Περιπτερα (μέχρι 300μ)	Όχι	8	47,1
	Ναι	9	52,9
Πλήθος περιπτέρων (μέχρι 300μ), μέση τιμή±SD διάμεσος (Ενδ. εύρος)		0,76±0,9	1 (0 - 1)
Δρόμοι σε ακτίνα 1500μ	Όχι	1	5,9
	Ναι	16	94,1
Πλήθος δρόμων σε ακτίνα 1500μ, μέση τιμή±SD διάμεσος (Ενδ. εύρος)		3,1±1,6	3 (2 - 5)
Ύπαρξη καταστήματος ψιλικών, cafe, internet cafe, fast food, περιπτέρων και άλλου τύπου	Όχι	2	11,8
	Ναι	15	88,2
Είδη καταστημάτων, μέση τιμή±SD διάμεσος (Ενδ. εύρος)		2,1±1,7	1 (1 - 4)
Συνολικό πλήθος καταστημάτων, μέση τιμή±SD διάμεσος (Ενδ. εύρος)		3,4±3,9	1 (1 - 5)

Σημαντικό εύρημα της μελέτης είναι ότι τα αγόρια είχαν σημαντικά υψηλότερο BMI σε σύγκριση με τα κορίτσια. Όμοια, το ποσοστό των υπέρβαρων/παχύσαρκων αγοριών ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με το αντίστοιχο ποσοστό των κοριτσιών (Πίνακας 2).

Στα αποτελέσματα επίσης διαφάνηκε ότι οι μαθητές των σχολείων που είχαν σε κοντινή απόσταση καταστήματα ψιλικών είχαν σημαντικά υψηλότερο BMI σε σύγκριση με τους μαθητές των σχολείων που δεν είχαν σε κοντινή απόσταση καταστήματα ψιλικών. Πιο συγκεκριμένα, όσο περισσότερα είδη καταστημάτων (ψιλικών, cafe, internet cafe) υπάρχουν κοντά στα σχολεία τόσο υψηλότερο είναι το BMI των μαθητών τους. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο BMI των μαθητών ανάλογα με την ύπαρξη λοιπών καταστημάτων (φούρνο, ζαχαροπλαστείο, παντοπωλείο κλπ) κοντά στο σχολείο τους (Πίνακας 3) (Πίνακας 4).

Πίνακας 2: Σύγκριση BMI αγοριών και κοριτσιών

		Φύλο				P
		Αγόρια		Κορίτσια		
		N	%	N	%	
BMI		21,6±4,0		20,7±3,5		<0,001
BMI	Φυσιολογικοί	413,0	51,4	390,0	48,6	0,013
	Υπέρβαροι / Παχύσαρκοι	86,0	62,8	51,0	37,2	

Πίνακας 3: BMI μαθητών ανά σχολείο σε σύγκριση με τα καταστήματα και τις εγκαταστάσεις

		BMI		P Student's t-test
		Μέση τιμή	SD	
Γήπεδο μέχρι 500μ	Όχι	21,4	1,1	0,418
	Ναι	21,0	1,0	
Παιδική χαρά μέχρι 500μ	Όχι	21,1	1,0	0,684
	Ναι	21,3	1,2	
Καταστήματα ψιλικών με έτοιμο φαγητό και τσιγάρα μέχρι 500μ	Όχι	20,7	1,0	0,026
	Ναι	21,8	0,9	
Cafe μέχρι 500μ	Όχι	20,9	1,0	0,070
	Ναι	21,8	0,9	
Internet cafe μέχρι 500μ	Όχι	21,1	1,0	0,169
	Ναι	22,2	1,3	
Fast food μέχρι 500μ	Όχι	20,9	1,0	0,065
	Ναι	21,9	0,8	
Άλλο μέχρι 500μ	Όχι	21,3	1,1	0,745
	Ναι	21,1	1,0	
Περίπτερα μέχρι 300μ	Όχι	20,8	1,0	0,165
	Ναι	21,5	1,0	

Πίνακας 3: BMI μαθητών ανά σχολείο σε σύγκριση με τα καταστήματα και τις εγκαταστάσεις

		BMI		P Student's t-test
		Μέση τιμή	SD	
		Δρόμοι σε ακτίνα 1500μ	Όχι	
	Ναι	21,2	1,1	
Αντικειμενική αξία	Εκτός σχεδίου/ 550/ 1100	21,1	1,2	0,623
	1250/ 1500	21,3	0,9	
Ύπαρξη καταστήματος ψιλικών, cafe, internet cafe, fast food, περιπτέρων και άλλου τύπου	Όχι	20,5	1,2	0,298
	Ναι	21,3	1,0	

*δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής

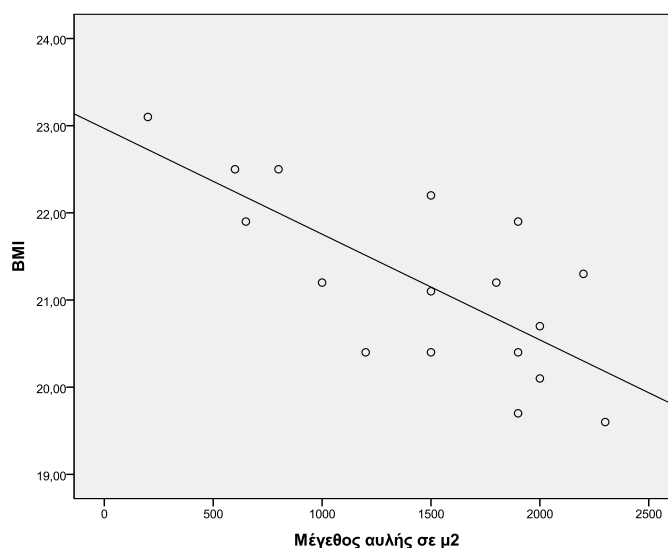
Πίνακας 4: BMI μαθητών ανά σχολείο και του πλήθους καταστημάτων και εγκαταστάσεων

		BMI
Μέγεθος αυλής σε μ ²	r	-0,73
	P	0,001
Πλήθος γηπέδων (μέχρι 500μ)	r	-0,07
	P	0,775
Πλήθος Καταστημάτων ψιλικών με έτοιμο φαγητό και τσιγάρα (μέχρι 500μ)	r	0,69
	P	0,003
Πλήθος Cafe (μέχρι 500μ)	r	0,55
	P	0,023
Πλήθος Internet cafe (μέχρι 500μ)	r	0,22
	P	0,394
Πλήθος Fast food (μέχρι 500μ)	r	0,30
	P	0,242
Πλήθος άλλου καταστήματος (μέχρι 500μ)	r	0,09
	P	0,745
Πλήθος Περιπτέρων (μέχρι 300μ)	r	0,36
	P	0,151

Πίνακας 4: BMI μαθητών ανά σχολείο και του πλήθους καταστημάτων και εγκαταστάσεων

	BMI	
Πλήθος δρόμων (σε ακτίνα 1500μ)	γ	0,39
	ρ	0,117
Είδη καταστημάτων	γ	0,55
	ρ	0,022
Συνολικό πλήθος καταστημάτων	γ	0,55
	ρ	0,022

Επιπρόσθετα, όσο μεγαλύτερη σε μέγεθος ήταν η αυλή των σχολείων τόσο μικρότερες είναι οι τιμές του BMI των μαθητών τους (Γράφημα 1). Αντίθετα, όσο περισσότερα καταστήματα υπάρχουν κοντά στο σχολείο τόσο υψηλότερο είναι το BMI των μαθητών τους.



Γράφημα 1

Συσχέτιση BMI μαθητών ανά σχολείο με το μέγεθος της αυλής του σχολείου

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη προσφέρει στη βιβλιογραφία μία πολύπλευρη προσέγγιση στην αυξανόμενη εξαπλώση του αριθμού των υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών εξαιτίας των επιρροών όπως το περιβάλλον πώλησης τροφίμων γύρω από τα σχολεία και τις περιβαλλοντικές τοποθετήσεις των χώρων άθλησης.

Σημαντικές είναι οι παρατηρούμενες διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα σε ό,τι αφορά το σωματικό τους βάρος. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι τα αγόρια είχαν σημαντικά υψηλότερο BMI σε σύγκριση με τα κορίτσια. Τα

αποτελέσματα αυτά συμβαδίζουν με αυτά που έχουν δημοσιευθεί από έρευνες στον διεθνή χώρο και δείχνουν ότι μεγάλος αριθμός νεαρών κοριτσιών δεν είναι ικανοποιημένες με το βάρος τους και την εικόνα σώματος τους και προσπαθούν να χάσουν τα περιττά κιλά (22-24).

Αλλά και στον ελλαδικό χώρο, στα ίδια αποτελέσματα κατέληξαν και οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν από την Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Παχυσαρκίας, καθώς και μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε σχολεία της Κρήτης ενισχύοντας το γεγονός ότι οι ελληνίδες έφηβες ενδιαφέρονται περισσότερο για την εικόνα του σώματός τους και πολλές φορές καταφεύγουν σε εξαντλητικές δίαιτες σε σύγκριση με τα συνομήλικα αγόρια (25,26).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης στο 88,2% των σχολείων υπήρχε κάποιο κατάστημα ψιλικών, cafe, internet cafe, fast food, περιπτέρων και άλλου τύπου κοντά, ενώ η πλειοψηφία των σχολείων βρίσκονταν σε περιοχές με χαμηλή αντικειμενική αξία με το ποσοστό να φτάνει το 58,8%. Και σε παρόμοια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Νέα Ζηλανδία διαφάνηκε ότι μέσα στην εγγύτητα περπατήματος, τα σχολεία χαρακτηρίζονται από μια υψηλή πυκνότητα καταστημάτων γρήγορου γεύματος, ιδιαίτερα στις περισσότερες κοινωνικά στερημένες περιοχές. Οι έξοδοι ήταν συγκεντρωμένες μέχρι 800μ. από τα σχολεία και γύρω από τη δευτεροβάθμια εκπαίδευση (27).

Τα αποτελέσματα είναι επίσης σύμφωνα και μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε στον Καναδά και είχε σκοπό την αξιολόγηση τις σχέσεις μεταξύ των πηγών τροφίμων γύρω από τα σχολεία, το εισόδημα γειτονιάς, και την εμπορική πυκνότητα στα συμπεράσματα της οποίας έδειξαν ότι η έκθεση πηγής τροφίμων γύρω από τα σχολεία συνδέεται αντιστρόφως με το εισόδημα γειτονιάς (28).

Από την παρούσα μελέτη προκύπτει επίσης ότι όσο περισσότερα καταστήματα υπάρχουν κοντά στο σχολείο τόσο υψηλότερο είναι το BMI των μαθητών τους και τόσο αυξάνεται το ποσοστό υπέρβαρων/παχύσαρκων παιδιών. Διαφαίνεται ότι η υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνθηκών στους εφήβους είναι δύσκολο να επιτευχθεί με την όλο και αυξανόμενη κατανάλωση σνακ καθώς οι έξοδοι τροφίμων είναι συγκεντρωμένες γύρω από τα σχολεία όπως διατύπωσαν και οι Currie et al, το 2012 (29) στη μελέτη τους.

Όσον αφορά την αντίληψη του ελέγχου της φυσικής δραστηριότητας, τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας έδειξαν ότι η δυσκολία πρόσβασης σε χώρους άθλησης αποτελούσε εμπόδιο στην αύξηση της φυσικής δραστηριότητας των παιδιών. Η έλλειψη αθλητικών εγκαταστάσεων και η χαμηλή υλικοτεχνική υποδομή που παρακωλύει την επιθυμία των μαθητών για άθληση προέκυψε και από την παρούσα μελέτη καθώς μόνο το 52,9% των σχολείων είχαν γήπεδο σε απόσταση 500μ, ενώ μόλις το 35,3% των σχολείων είχαν παιδική χαρά.

Την ίδια θεώρηση διατύπωσαν και οι Maddison et al, 2010 (30) όπου ερευνήθηκε εάν επηρεάζει την σωματική δραστηριότητα, η θέση των αθλητικών εγκαταστάσεων και η σχέση που προέκυψε ήταν ισχυρή ενώ ανάμεσα στις χρησιμοποιούμενες εγκαταστάσεις ήταν (90%) και δημόσια πάρκα (76%), καθώς και σε έρευνες που έχουν δείξει ότι τα παιδιά που έχουν εύκολη πρόσβαση σε χώρους άθλησης, όπως ασφαλή πάρκα, δημόσια και ιδιωτικά γυμναστήρια, κολυμβητήρια, είναι περισσότερο δραστήρια σε σχέση με εκείνα τα παιδιά που δεν έχουν πρόσβαση σε τέτοιες ψυχαγωγικές ευκολίες (31).

Η δύσκολη πρόσβαση σε χώρους άθλησης σε συνδυασμό με την έλλειψη ελεύθερου χρόνου που βρέθηκε στην παρούσα μελέτη αλλά και σε προηγούμενες (32,33) συμβάλλουν στην προώθηση της καθιστικής ζωής και αυτοί οι παράγοντες πρέπει να αποτελούν πρωταρχικούς στόχους παρέμβασης. Ως εναλλακτική λύση στη βελτίωση της πρόσβασης σε ασφαλή χώρους άθλησης θα αποτελούσε η ελεύθερη είσοδος στις εγκαταστάσεις του σχολείου και στο σχολικό εξοπλισμό μετά τις ώρες του σχολείου. Η πλειοψηφία των σχολείων στην Ελλάδα (34), καθώς και σε άλλες χώρες (35) παραμένουν κλειστά μετά τις σχολικές ώρες για λόγους ασφάλειας.

Ένα μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας επισημαίνει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην αυξημένη φυσική δραστηριότητα και τον μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης παιδικής παχυσαρκίας (14, 36). Μελέτες διαπιστώνουν χαμηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας στα παχύσαρκα παιδιά σε σχέση με τα παιδιά με φυσιολογικό σωματικό βάρος (37). Στην παρούσα μελέτη όμως δε διέφερε το ποσοστό υπέρβαρων/παχύσαρκων μαθητών ανάλογα με την ύπαρξη καταστημάτων και διαφόρων εγκαταστάσεων κοντά στα σχολεία τους.

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο που κατέδειξε η ανάλυση των στοιχείων είναι ότι όσο μεγαλύτερη σε μέγεθος ήταν η αυλή των σχολείων τόσο μικρότερες είναι οι τιμές του BMI των μαθητών τους. Η παρατήρηση αυτή συμφωνεί και με την μελέτη των Graham et al., 2011 (38) που έγινε στην Καλιφόρνια με σκοπό την περιβαλλοντική πρόσβαση στους πόρους όπως προσδιορίζεται μέσω του GIS με βάση την αξιολόγηση του αριθμού των γυμναστήρια, μέγεθος αυλής, πάρκα και αθλητικά γήπεδα σε απόσταση 0,5 χιλιόμετρο από το σχολείο κάθε συμμετέχοντα. Στην ίδια μελέτη προέκυψε ότι υπήρχε θετική συσχέτιση μεταξύ των περιβαλλοντικών πόρων (υλικοτεχνική υποδομή- χώροι άθλησης) και της αυξημένης σωματικής δραστηριότητας σε συνδυασμό με τα χαμηλά ποσοστά BMI. Αντίθετα στη δική μας στατιστική ανάλυση των δεδομένων δεν διέφερε το ποσοστό υπέρβαρων/παχύσαρκων μαθητών κάθε σχολείου ανάλογα με τις εγκαταστάσεις που υπήρχαν σε κοντινή απόσταση από το σχολείο.

Επίσης σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Ώστιν του Τέξας στην Αμερική (39) χρησιμοποιήθηκε το GIS για να χαρτογραφήσει την επικράτηση της παχυσαρκίας μεταξύ των μέσων μαθητών και για να προσδιορίσει τους συμβάλλοντες παράγοντες. Οι χάρτες έδειξαν ότι η παχυσαρκία είναι ένα πρόβλημα σε όλα τα γυμνάσια του Ώστιν. Δύο γειτονιές έξω από το στο κέντρο της πόλης Ώστιν έχουν ιδιαίτερα τις υψηλές συγκεντρώσεις των υπέρβαρων και παχύσαρκων σπουδαστών. Αυτό έρχεται σε αντιδιαστολή με τα παρούσα αποτελέσματα καθώς διαπιστώθηκε ότι τα χαμηλότερα ποσοστά υπέρβαρων/παχύσαρκων παιδιών βρέθηκαν σε σχολεία που βρίσκονται έξω από το κέντρο της πόλης, αφού οι χάρτες έδειξαν χαμηλά ποσοστά επιπολασμού της παχυσαρκίας.

Τέλος, η ανάλυση που διενεργήθηκε σχετικά με την ύπαρξη ασφαλών σχολικών διαδρομών σε ακτίνα 1.500μ από τα σχολεία κατέδειξε ότι σχεδόν όλα τα σχολεία του δείγματος είχαν δρόμους στη συγκεκριμένη ζώνη (ποσοστό 94,1%). Αυτό είναι ιδιαίτερα ελπιδοφόρο καθώς οι αντικειμενικά μετρήσιμοι παράγοντες γειτονιάς και διαδρομών συνδέονται με το περπάτημα και την ποδηλασία στο σχολείο. Επιπλέον, τα νεαρά άτομα επωφελούνται από την ύπαρξη αθλητικών εγκαταστάσεων, ποδηλατόδρομων και πεζόδρομων, καθώς το περπάτημα και η ποδηλασία στο σχολείο αντιπροσωπεύουν μια ευκαιρία για τα παιδιά να επιτύχουν την κανονική σωματική δραστηριότητα. Το αποτέλεσμα αυτό συνάδει με τη μελέτη των Panter et al., 2010 (40) που σχεδόν τα μισά από τα παιδιά του δείγματος της δικής τους μελέτης περπατούσαν για το σχολείο, ενώ εκείνα που είχαν μια υψηλότερη πυκνότητα των δρόμων στη γειτονιά τους προς το σχολείο ήταν πιθανότερο να περπατήσουν.

Σ Υ Μ Π Ε Ρ Α Σ Μ Α

Η παχυσαρκία εξακολουθεί να αποτελεί πρόβλημα του ελληνικού εφηβικού πληθυσμού. Η απομάκρυνση από τον παραδοσιακό μεσογειακό τρόπο διατροφής και η στροφή προς δυτικού τύπου διαιτητικά πρότυπα, καθώς και η μη επαρκής φυσική δραστηριότητα, πιθανόν να ευθύνονται για το πρόβλημα της παχυσαρκίας. Η πρόληψη της, ειδικά για τα παιδιά, μπορεί να επιτευχθεί μέσω ποικίλων παρεμβάσεων σχετικών με τη σωματική δραστηριότητα και τη διατροφή. Ιδιαίτερα ελπιδοφόρα είναι η ύπαρξη ασφαλών σχολικών διαδρομών σχεδόν σε όλα τα σχολεία. Η γεωγραφική χαρτογράφηση συστημάτων πληροφοριών (GIS) μπορεί να βοηθήσει τις κοινότητες να απεικονίσουν την τους δείκτες υγείας των γειτονιών

τους, να εκτιμήσουν τις ανάγκες τους και να προσδιορίσουν τις ευκαιρίες για τη βελτίωση. Η άσκηση χαρτογράφησης μπορεί να κεντρίσει τις κοινοτικές ομάδες για να προτείνουν παρεμβάσεις υιοθέτησης υγιεινού τρόπου ζωής και καταπολέμησης της παχυσαρκίας που θα προσαρμοστούν σε κάθε σχολείο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Μουτοπούλου Ε. Γενετική μελέτη της παχυσαρκίας. [Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία]. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο. Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών Και μηχανικών Υπολογιστών. Τομέας συστημάτων μετάδοσης πληροφορίας και τεχνολογίας υλικών; 2013.
2. Καφάτος Αντώνης Γ. Υγεία, Διατροφή και Ανάπτυξη παιδιών προσχολικής ηλικίας. Νομαρχιακή Αυτοδιοίκηση Χανίων. Χανιά 2004;27- 36
3. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public health crisis, common sense cure. *Lancet* 2001; 360:473-482.
4. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, Grummer-Strawn LM, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002 ; 109(1):45-60.
5. Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pediatr* 2000;159 [Suppl 1]: 514-534.
6. Wabitsch Martin, Zwiauer Karl, Hebebrand Johannes, Wieland Kiess. *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen*. Springer 2005; 27- 61.
7. Mamalakis G, Kafatos A., Manios Y et al. Obesity indices in a cohort of primary school children in Crete: a six year prospective study. *International Journal of Obesity* 2000; 24:765-761.
8. Βλαχοπαπαδοπούλου Ε, Καραχάλιου Φ, Παπαδοπούλου Ν, Τσαρμακλής Γ, Μιχαλάκος Σ. Συχνότητα εμφάνισης παχυσαρκίας σε παιδιά δημοτικών σχολείων της περιοχής Αττικής. *Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής* 2003; 68: 97- 112.
9. Moschandreas J. Re-analysis of data reported in Manios Y, Moschandreas J. Hatzis C. Kafatos A. Health and nutrition education in primary schools of Crete: changes in chronic disease risk factors following a 6-year intervention programme. *Br J Nutr* 2002; 88:315-24.
10. Krassas GE, Tzotzas T, Tsametiis C, Konstantinidis T. Prevalence and trends in overweight and obesity among children and adolescents in Thessaloniki, Greece. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 5:1319-26.
11. Gayle PA. Σώστε το παιδιά σας από την παχυσαρκία. *Μοντέρνοι Καιροί*. Αθήνα 2003; 30- 70.
12. Ζαραμπούκα Ο. Εκτίμηση της σχέσης ανάμεσα στην ενασχόληση με τον αθλητισμό και της σχολικής επίδοσης σε μαθητές 14-18 ετών του 11^ο Διεθνές Συνέδριο Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού. *Άθληση & Κοινωνία* 2003; 34: 234-277.
13. Ζολώτα Φ, και συν. Αξιολόγηση της φυσικής κατάστασης παχύσαρκων και μη παχύσαρκων παιδιών ηλικίας 11-12 ετών. 11^ο Διεθνές Συνέδριο Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού. *Άθληση & Κοινωνία* 2003;34:310.
14. Gray A, Smith C. Fitness, dietary intake, and body mass index in urban Native American youth. *J Am Diet Assoc* 2003; 103:1187-91.
15. Dare A, O' Donovan M. Πρακτικός Οδηγός Διατροφής των παιδιών. Παρισιάνου. Αθήνα 2000;10- 107.

16. Μαρκεσίνης Υποκατάστατα γεύματος και παχυσαρκία. Λαμιακός Τύπος. Αναδημοσίευση από το ένθετο της Ελευθεροτυπίας «Ιατρικά» 2005; 1945: 27.
17. Nelson A. Βασική Παιδιατρική. Τόμος Α. Λίτσα. Αθήνα 1996;74-77
18. Κατσιλάμπρος ΝΛ, Τσίγκος Κ. Παχυσαρκία, Η πρόληψη και η Αντιμετώπιση μιας Παγκόσμιας Επιδημίας. Βήτα. Αθήνα 2003;39- 42.
19. Μανιάτης Ι, Αρβανίτης Α. Εφαρμογές των Συστημάτων Πληροφοριών Γης / Γεωγραφικών Συστημάτων Πληροφοριών (GIS / LIS) στην Τοπική Αυτοδιοίκηση. Μελέτη που ανατέθηκε από το ΤΕΕ/ΤΚΜ. 1992; 56-69.
20. Ζήσου Α. Εισαγωγή στα Συστήματα γεωγραφικών Πληροφοριών. Σταμούλη. Αθήνα 2007;22- 24.
21. Cromlex EK , McLafferty SL. Gis and Public Health. The Guilford Press 2002;1- 37.
22. Brugman E, Meulmeester JF, Spee-van der Wekke A, Beuker RJ, Zaadstra BM, Radder, JJ, et al. Dieting, weight and health in adolescents in The Netherlands. International Journal of Obesity 1997; 21:54 – 60.
23. Middleman AB, Vazquez MS, Durant RH. Eating patterns, physical activity and attempts to change weight among adolescents. Journal of Adolescent Health 1998; 22: 37–42.
24. Edmunds M, Hough M, Turnbull PJ, May T. Doing Justice to Treatment: referring offenders to drug services. DPAS Paper 2. London: Home Office; 1999.
25. Summers JB, Kaminski JM. Nutrition, physical activity and obesity. Lancet 2002; 360:1249-50.
26. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. Lancet 2001; 357: 505-08.
27. Day PL, Pearce J. Obesity-promoting food environments and the spatial clustering of food outlets around schools. Am J Prev Med. 2011 ;40(2):113-21.
28. Kestens Y, Daniel M. Social inequalities in food exposure around schools in an urban area Am J Prev Med. 2010 ; 39(1):33-40.
29. Currie C et al. eds. (2012) Social determinants of health and well-being among young people. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2009/2010 survey. (Health Policy for Children and Adolescents, No. 6). Copenhagen, WHO Regional Office for Europe; 2012.
30. Maddison R, Jiang Y, Vander Hoorn S, Exeter D, Mhurchu CN, Dorey E. Describing patterns of physical activity in adolescents using global positioning systems and accelerometry. Pediatr Exerc Sci 2010; 22(3):392-407.
31. Zhang X, Christoffel KK, Mason M, Liu L. Identification of contrastive and comparable school neighborhoods for childhood obesity and physical activity research. Int J Health Geogr 2006; 30(5):14.
32. Gordon-Larsen P, Griffiths P, Bentley ME, Ward DS, Kelsey K, Shields K, Ammerman A. Barriers to physical activity: qualitative data on caregiver-daughter perceptions and practices. Am J Prev Med 2004; 27:218-23.
33. Washington RL, Bernhardt DT, Gomez J, Johnson MD, Martin TJ, Rowland TW, et al. Organized sports for children and preadolescents. Committee on Sports Medicine and Fitness and Committee on School Health. Pediatrics 2001 ; 107(6):1459-62.
34. Manios Y, Kafatos A. Health and nutrition education in elementary schools:

changes in health knowledge, nutrient intakes and physical activity over a six year period. *Public Health Nutr* 1999; 2(3A): 445-8.

35. Moody JS, Prochaska JJ, Sallis JF, McKenzie TL, Brown M, Conway TL. Viability of parks and recreation centers as sites for youth physical activity promotion. *Health Promot Pract* 2004;5: 438-43.

36. Moore LL, Gao D, Bradlee ML, Cupples LA, Sundarajan-Ramamurti A, Proctor MH, Hood MY, Singer MR, Ellison RC. Does early physical activity predict body fat change throughout childhood? *Prev Med* 2003; 37:10-7.

37. Ekelund U, Aman J, Yngve A, Renman C, Westerterp K, Sjostrom M. Physical activity but not energy expenditure is reduced in obese adolescents: a case-control study. *Am J Clin Nutr* 2002;76: 935-41.

38. Graham DJ, Schneider M, Dickerson SS. Environmental resources moderate the relationship between social support and school sports participation among adolescents: a cross-sectional analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011; 8: 34.

39. Sage WM, Balthazar M, Kelder S, Millea S, Pont S, Rao M. Mapping data shape community responses to childhood obesity. *Health Aff (Millwood)* 2010; 29(3):498-502.

40. Panter JR, Jones AP, Van Sluijs EM, Griffin SJ. Neighborhood, route, and school environments and children's active commuting. *Am J Prev Med* 2010; 38(3):268-78.

Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός σε σοβαρή βρογχιολίτιδα

Αναργυρούλα Πρεζεράκου, Κλεονίκη Παπάζογλου, Αριστέα Πατσούρα, Φωτεινή Ζαφειροπούλου, Φιλίππια Νικολάου, Πατρικία Μπόνου, Ιωάννης Παπαδάτος

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Η οξεία βρογχιολίτιδα είναι συχνή νόσος της βρεφικής ηλικίας. Προκαλείται κυρίως από τον αναπνευστικό συγκυτιϊκό ιό. Προσβάλλει συνήθως βρέφη και μικρά νήπια. Στα μικρότερης ηλικίας βρέφη, καθώς και σε εκείνα με σοβαρό υποκείμενο αναπνευστικό ή καρδιολογικό νόσημα συχνά εμφανίζεται προοδευτικά επιδεινούμενη αναπνευστική δυσχέρεια και επιβάλλεται η εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις, μπορεί να εκδηλωθεί οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και να απαιτηθεί μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Στην παρούσα αναδρομική μελέτη, φαίνεται ότι η χρήση του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού σε βρέφη με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω βρογχιολίτιδας, μπορεί να μειώσει δραστικά το ποσοστό διασωλήνωσης και των πιθανών επιπλοκών της, βελτιώνοντας έτσι σημαντικά τόσο την ποιότητα, όσο και τη διάρκεια νοσηλείας τους στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Λέξεις κλειδιά: οξεία βρογχιολίτιδα, διασωλήνωση, συμβατικός μηχανικός αερισμός, μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός

Non-Invasive Mechanical Ventilation in severe bronchiolitis

Anargyroula Prezerakou, Kleoniki Papazoglou, Aristeia Patsoura, Fotini Zafeiropoulou, Filippia Nikolaou, Patritcia Bonos, John Papadatos

A B S T R A C T

Acute bronchiolitis is a common disease of infancy. It is mainly caused by Respiratory Syncytial Virus. It usually affects infants and young toddlers. In younger infants and those with serious underlying respiratory or cardiac disease, acute bronchiolitis usually manifests as progressively worsening respiratory distress and hospitalization is often required. In more severe cases, acute respiratory failure may occur and require controlled mechanical ventilatory support. This retrospective study prove that the use of non-invasive mechanical ventilation in infants suffered from acute respiratory failure due to bronchiolitis, may critically reduce the intubation rate and its consequent complication, improving the quality and duration of hospitalization in Pediatric Intensive Care Units.

Key words: acute bronchiolitis, intubation, conventional mechanical ventilation, non-invasive mechanical ventilation

Ε Ι Σ Α Γ Ω Γ Η

Η βρογχιολίτιδα αποτελεί συχνή νόσο της βρεφικής ηλικίας (1-3). Προκαλείται από διάφορους ιούς (*rhinovirus, human metapneumovirus, parainfluenza virus, adenovirus, influenza virus A, B, coronavirus, enterovirus*), αλλά κυρίως από τον αναπνευστικό συγκυτιϊκό ιό (*Respiratory Syncytial Virus – RSV*) (4-6). Συνήθως προκαλεί απόφραξη

Αναργυρούλα Πρεζεράκου
Κλεονίκη Παπάζογλου
Αριστέα Πατσούρα
Φιλίππια Νικολάου
Πατρικία Μπόνου
Ιωάννης Παπαδάτος
"Μονάδα Εντατικής Θεραπείας"
Νοσοκομείο Παιδών "Π & Α
Κυριακού", Αθήνα

Φωτεινή Ζαφειροπούλου
"Γ" Πανεπιστημιακή Παιδιατρική
Κλινική" Γενικού Νοσοκομείου
"Αττικόν", Αθήνα

Anargyroula Prezerakou
Kleoniki Papazoglou
Aristeia Patsoura
Filippia Nikolaou
Patritcia Bonos
John Papadatos
"Pediatric Intensive Care Unit"
"P & A Kyriakou" Children's
Hospital, Athens

Fotini Zafeiropoulou
"Third University Pediatric
Clinic" of the General Hospital
"Attikon", Athens

των μικρών βρογχιολίων και παγίδευση αέρα, με αποτέλεσμα αύξηση της ενδογενούς τελοεκπνευστικής πίεσης και των πνευμονικών αντιστάσεων και ελάττωση της ενδοτικότητας του πνεύμονα (7-9). Μπορεί να επιπλακεί με ατελεκτασία ή πνευμονία (ιογενή ή μικροβιακή) και σπανιότερα με ARDS, πνευμονική υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, σηπτική καταπληξία (septic like syndrome), εγκεφαλίτιδα και σπασμούς. Προδιαθεσικοί παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα νοσηλείας σε νοσοκομείο είναι η μικρή ηλικία (<2 μηνών), η προωρότητα (ηλικία κύησης <35 εβδομάδες) και η συνύπαρξη υποκείμενου αναπνευστικού νοσήματος (π.χ. βρογχοπνευμονική δυσπλασία, ινοκυστική νόσος), συγγενούς καρδιοπάθειας (ιδίως όταν συνδυάζεται με πνευμονική υπέρταση), σοβαρής νευρολογικής νόσου, ανοσοανεπάρκειας, πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών ή λοίμωξης με αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (10-13).

Η νόσος εκδηλώνεται με εικόνα ιογενούς συνδρομής, ενώ σύντομα προστίθενται βήχας, αναπνευστική δυσχέρεια προοδευτικά επιδεινούμενη τις πρώτες 5-6 ημέρες, που μπορεί να εξελιχθεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια και να απαιτήσει μηχανική υποστήριξη της αναπνοής του βρέφους σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (1-3, 14-20).

Η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής μπορεί να γίνει: α) επεμβατικά, με διασωλήνωση του ασθενούς και αερισμό με συμβατικό αναπνευστήρα (CMV- Continuous Mechanical Ventilation) ή αναπνευστήρα υψηλής συχνότητας ταλάντωσης (HFOV- High Frequency Oscillatory Ventilation) και β) με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (NIV- Non Invasive mechanical Ventilation), όπου η μηχανική υποστήριξη του αναπνευστήρα συντελείται μέσω ρινικής, ρινοστοματικής ή ολοπροσωπικής μάσκας. Ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός υπερέχει γιατί αποφεύγονται οι επιπλοκές της διασωλήνωσης (π.χ. λοιμώξεις, μόνιμη πνευμονική βλάβη, επιπλοκές της καταστολής, αιμοδυναμική αστάθεια) (21-26).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση και αξιολόγηση του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού στην αντιμετώπιση των βρεφών με βρογχιολίτιδα και αναπνευστική ανεπάρκεια, με στόχο την αποφυγή της διασωλήνωσης και των πιθανών επιπλοκών του επεμβατικού μηχανικού αερισμού.

Α Σ Θ Ε Ν Ε Ι Σ Κ Α Ι Μ Ε Θ Ο Δ Ο Ι

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε το σύνολο των βρεφών με βρογχιολίτιδα που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου μας από 1/1/2010 - 30/12/2011.

Τα κριτήρια για να υποβληθεί το βρέφος σε υποβοηθούμενη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ήταν η εμφάνιση: α) συχνών επεισοδίων απνοιών, β) μεγάλης ατελεκτασίας που δεν υποχώρησε με αναπνευστική φυσιοθεραπεία, γ) υποξαιμίας ($\text{SaO}_2 < 90\%$) παρά τη χορήγηση διπλής παροχής οξυγόνου, δ) υπερκαπνίας με οξέωση ($\text{pH} < 7,28$) και τέλος ε) κλινικής εικόνας σοβαρής αναπνευστικής δυσχέρειας με μεγάλη ταχύπνοια και έντονες εισολκές ευένδοτων σημείων θώρακα, ελαττωμένη είσοδο αέρα και επαπειλούμενη αναπνευστική κόπωση.

Η υποστήριξη της αναπνοής του βρέφους ξεκινούσε με χορήγηση οξυγόνου μονής ή διπλής παροχής μέσω ρινικών σωληνίσκων (nasal prongs), μάσκας προσώπου (face mask) ή καλύπτρας κεφαλής (Hood), ανάλογα με τις αναπνευστικές απαιτήσεις του βρέφους και τη μέθοδο χορήγησης οξυγόνου που γινόταν καλύτερα ανεκτή από το βρέφος. Σε περίπτωση μη βελτίωσης της αναπνευστικής ανεπάρκειας, ακολουθούσε η προοδευτική εφαρμογή: α) μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού, β) επεμβατικού μηχανικού αερισμού με συμβατικό αναπνευστήρα και τέλος γ) η χρήση αναπνευστήρα υψηλής συχνότητας. Να σημειωθεί ότι κατά το πρώτο τρίμηνο της μελέτης δεν υπήρχε η δυνατότητα εφαρμογής μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού, λόγω μη κυκλοφορίας στον ελλαδικό χώρο κατάλληλου μεγέθους ρινικών μασκών για πολύ μικρά βρέφη. Έτσι, επί αποτυχίας της διπλής παροχής οξυγόνου

Αλληλογραφία

Αναργυρούλα Πρεζεράκου
ΜΕΘ Νοσοκομείου Παίδων "Π & Α Κυριακού"
Τηλ: 2132009600
e-mail: ahprezerakou@yahoo.gr

Correspondence

Anargyroula Prezerakou
"Pediatric Intensive Care Unit"
"P & A Kyriakou" Children's
Hospital, Athens
Tel: +30 2132009600
e-mail: ahprezerakou@yahoo.gr

να βελτιώσει την οξυγόνωση και γενικότερα την αναπνευστική ανεπάρκεια του βρέφους, ακολουθούσε διασωλήνωση του ασθενούς και επεμβατικός μηχανικός αερισμός με συμβατικό αναπνευστήρα.

Η φαρμακευτική αγωγή που χορηγήθηκε ξεκινούσε αρχικά με χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων (σαλβουταμόλης και ρακεμικής επινεφρίνης) και επί εμφανούς κλινικής βελτίωσης του βρέφους, συνεχιζόταν με εκείνο το βρογχοδιασταλτικό με το οποίο παρατηρήθηκε κλινική ανταπόκριση.

Επί παρουσίας αφθονίας βρογχικών εκκρινμάτων που απαιτούσαν συχνές αναρροφήσεις με παράλληλη επιδείνωση της αναπνευστικής δυσχέρειας του βρέφους, προσθέτονταν και μεθυλπρεδνιζολόνη ενδοφλέβια σε δόση 2mg/kg/24h. Σε εμφάνιση στοιχείων λοίμωξης (πυρετός, αύξηση δεικτών φλεγμονής, ακτινολογική εικόνα πνευμονίας) προσθέτονταν στην αγωγή και αντιμικροβιακά φάρμακα, ανάλογα με την ηλικία του βρέφους.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι παράμετροι που καταγράφηκαν και μελετήθηκαν ήταν:

A) Η ηλικία, το φύλο του ασθενούς και η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ

B) Η ανεύρεση RSV ή άλλου αιτιολογικού παράγοντα στο ρινικό έκπλυμα του ασθενούς

Γ) Η ύπαρξη υποκείμενων νοσημάτων

Δ) Η βαρύτητα της αναπνευστικής ανεπάρκειας με κλίμακα Wood και APACHE II

E) Η χορήγηση οξυγόνου και φαρμακευτικής αγωγής, όπως εισπνοών σαλβουταμόλης, επινεφρίνης, ιπρατρόπιου και κορτιζόλης, καθώς και η ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών.

ΣΤ) Η εμφάνιση κλινικής εικόνας λοίμωξης, και η καταγραφή δεικτών φλεγμονής, καλλιέργειών βιολογικών υγρών, καθώς και η χορήγηση και η διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής.

Z) Το είδος και η διάρκεια της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και οι παράμετροι καθενός ξεχωριστά, και αέρια αρτηριακού αίματος κατά την εισαγωγή και πριν την εφαρμογή κάθε τύπου αερισμού και τέλος.

H) Η έκβαση της νόσου του ασθενούς.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση της μελέτης έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS-19. Η στατιστική ανάλυση των ποιοτικών μεταβλητών έγινε με Chi-square test, Fischer exact test, ενώ οι ποσοτικές μεταβλητές μελετήθηκαν με t-test ή One-Way ANOVA. Για όλες τις στατιστικές αναλύσεις, το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας που χρησιμοποιήθηκε ήταν $p < 0,05$.

Α Π Ο Τ Ε Λ Ε Σ Μ Α Τ Α

Κατά τη διάρκεια των 24 μηνών της μελέτης, νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ του νοσοκομείου μας συνολικά 35 βρέφη με βρογχιολίτιδα, ηλικίας 10 ημερών ως 30 μηνών, από τα οποία 16 ήταν αγόρια (46%) και 19 κορίτσια (54%). (Εικόνα I)

ΦΥΛΟ



Εικόνα I

Κατανομή των ασθενών με βρογχιολίτιδα ανάλογα με το φύλο

Συνομογραφίες

CMV: Continuous Mechanical Ventilation, συμβατικός μηχανικός αερισμός

HFOV: High Frequency Oscillatory Ventilation, αερισμός με αναπνευστήρα υψηλής συχνότητας ταλάντωσης

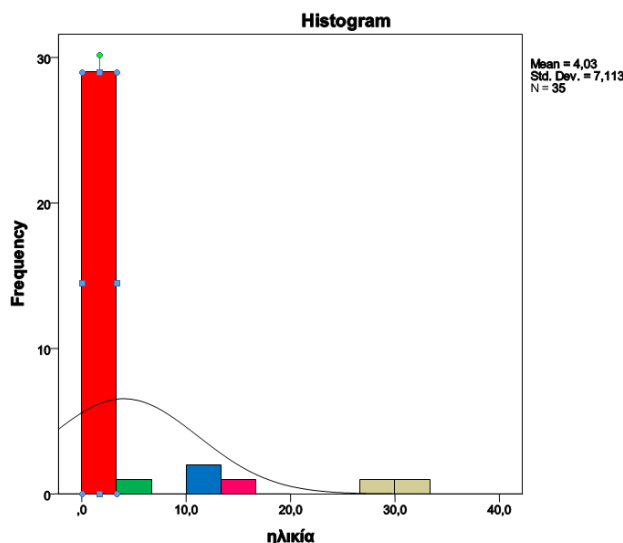
NIV: Non Invasive mechanical Ventilation, Μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure - Εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών

RSV: Respiratory Syncytial Virus - Αναπνευστικός Συγκιτιακός Ιός

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

Η διάμεση ηλικία (median age) των ασθενών μας ήταν 1 μηνός (SD:7μήνες), ενώ το 66% των ασθενών μας ήταν μικρότερα των δύο μηνών και το 83% μικρότερα των τριών μηνών. (Εικόνα II)

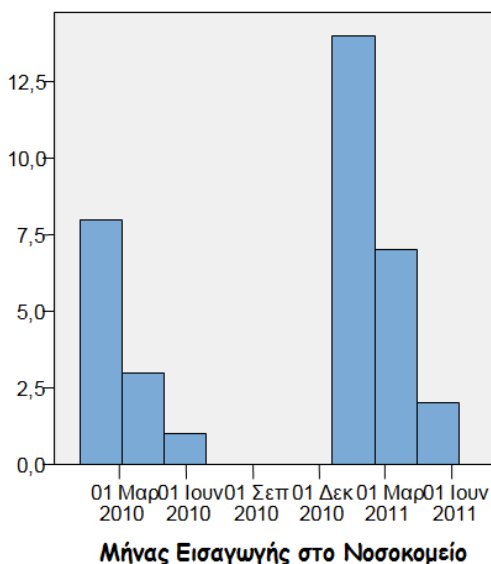


Εικόνα II

Κατανομή των ασθενών με βρογχιολίτιδα αναλογα με την ηλικία τους (σε μήνες)

Η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων βρογχιολίτιδας (89%) εκδηλώθηκε στο πρώτο τρίμηνο κάθε έτους, που αποτελεί και τη συνήθη εποχή εκδήλωσης της νόσου γενικότερα. (Εικόνα III)

Αριθμός ασθενών ανά μήνα εισαγωγής στη ΜΕΘ



Εικόνα III

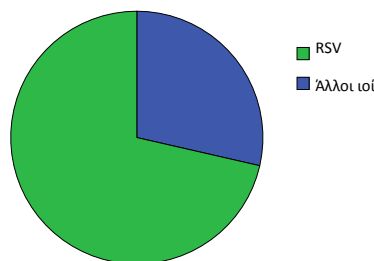
Κατανομή των ασθενών με βρογχιολίτιδα ανάλογα με την ημερομηνία εισαγωγής στη ΜΕΘ

Η διάμεση ημέρα εισαγωγής των βρεφών στη ΜΕΘ από την έναρξη της νόσου, ήταν η 4η (SD=3,5ημέρες), ενώ το 75% των ασθενών εισήχθησαν μέχρι την πέμπτη ημέρα νόσου, γεγονός που συμβαδίζει με την φυσική πορεία της νόσου, όπου η αναπνευστική επιδείνωση παρατηρείται συνήθως κατά τα πρώτα 5-6 24ώρα της νόσου.

Η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ κυμαινόταν από 1-41 ημέρες, με διάμεση τιμή τις 4 ημέρες (SD=7ημέρες), αλλά το 75% των ασθενών νοσηλεύτηκαν \leq 6,5 ημέρες στη ΜΕΘ.

Αίτια εισαγωγής ήταν: α) επεισόδια άπνοιας (6%), β) εκτεταμένη ατελεκτασία (8,5%), ενώ τα υπόλοιπα βρέφη εισήχθησαν στην ΜΕΘ λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας. Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) απομονώθηκε σε 25 βρέφη (71%), ενώ σε ένα από αυτά διαπιστώθηκε συλλοίμωξη με *Bordetella Pertussis*. (Εικόνα IV)

Αίτια βρογχιολίτιδας



Εικόνα IV

Αίτια βρογχιολίτιδας

Υποκείμενο νόσημα υπήρχε σε 7 βρέφη (20%), εκ των οποίων ένα έπασχε από μεσοκολπική επικοινωνία, δύο από λαρυγγομαλακία, ένα από τραχειοισοφαγικό συρίγγιο, ένα από σύνδρομο Drave (βαριά μορφή νεογνικής επιληψίας), ένα από υδρονέφρωση και ένα από αχονδροπλασία.

Ιστορικό προωρότητας (διάρκεια κύησης <32 εβδομάδων) υπήρχε σε 3 βρέφη, εκ των οποίων ένα έπασχε και από κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

Συνολικά 10/35 βρέφη (29%) είχαν ιστορικό προωρότητας ή υποκείμενο νόσημα, το 85% ήταν μικρότερα των τριών μηνών και στο 71% η βρογχιολίτιδα προκλήθηκε από RSV, δηλαδή η συντριπτική πλειοψηφία των βρεφών μας είχε 2-3 επιβαρυντικούς παράγοντες.

Το βρέφος με τη μεσοκολπική επικοινωνία και το μικρότερο από τα πρόωρα βρέφη (ΔΚ=30εβδομάδες) ήταν και τα μόνα που απεβίωσαν (θνητότητα: 6%), γεγονός που δηλώνει ότι το υποκείμενο αναπνευστικό ή καρδιακό νόσημα ήταν εκείνο που καθόρισε και τη δυσμενή έκβαση της νόσου, όπως περιγράφεται και στη διεθνή βιβλιογραφία.

Η εκτίμηση των βρεφών έγινε με την κλίμακα βαρύτητας APACHE-II και την κλίμακα αναπνευστικής δυσχέρειας WOOD.

Η διάμεση τιμή της κλίμακας Wood κατά την εισαγωγή των βρεφών στη ΜΕΘ ήταν 3/9 (SD=1,7), ενώ τιμή \geq 5 είχε το 25%. Η τιμή της κλίμακας Wood στην εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ δε διέφερε στατιστικά σημαντικά ($p=0,137$) στους διαφορετικούς τύπους αερισμού (O₂, NIV, CMV, HFOV), που τελικά απαιτήθηκαν για να επιτευχθεί επαρκής αερισμός των ασθενών.

Η διάμεση τιμή της κλίμακας Apache II κατά την εισαγωγή των βρεφών στην ΜΕΘ ήταν 12 (SD=4), ενώ το εύρος της κυμαινόταν από 6-21. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,836$) της κλίμακας Apache II, στις διαφορετικές υποομάδες μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Τα βρέφη με τιμή της κλίμακας Apache II κατά

την εισαγωγή ≥ 16 δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια νοσηλείας και στην έκβαση της νόσου, συγκριτικά με εκείνα με μικρότερη τιμή (< 16).

Ο δείκτης PaO₂ / FiO₂ κατά την εισαγωγή του βρέφους στη ΜΕΘ, δε διέφερε στατιστικά σημαντικά ($p=0,245$) στους διάφορους τύπους αερισμού και δε θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης για την εξέλιξη της πορείας της νόσου.

Από το σύνολο των 35 βρεφών που εισήχθηκαν στην ΜΕΘ τα 21 (60%) αντιμετώπιστηκαν με χορήγηση οξυγόνου μόνο ή/και με φαρμακευτική αγωγή (εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά ή και IV χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνη 12/21).

Από τα υπόλοιπα 14 που χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, στα 10 δοκιμάστηκε μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός, ενώ τα 4 ξεκίνησαν με επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Το ένα από αυτά εισήχθη διασωληνωμένο από περιφερειακό νοσοκομείο και τα άλλα τρία εισήχθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της μελέτης που δεν υπήρχε η δυνατότητα μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού στην ΜΕΘ.

Από τα 10 βρέφη στα οποία δοκιμάστηκε NIV, τα 6 (60%) βελτιώθηκαν σημαντικά μετά από 1-6 ημέρες αερισμού με NIV (mean=2,23, SD=2). Ένα αντιμετώπιστηκε με συμβατικό μηχανικό αερισμό. Τα υπόλοιπα τρία λόγω αποτυχίας αερισμού και στο συμβατικό μηχανικό αερισμό, τέθηκαν σε αερισμό με υψίσυχο αναπνευστήρα, ένα εκ των οποίων κατέληξε.

Από τα 4 βρέφη που ξεκίνησαν τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής με συμβατικό μηχανικό αερισμό τα τρία βελτιώθηκαν μετά από 4-9 ημέρες MA (median=6, SD=2,5) και αποσωληνώθηκαν χωρίς πρόβλημα. Ένα βρέφος δεν βελτιώθηκε και τέθηκε σε υψίσυχο αναπνευστήρα για 18 ώρες και τελικά κατέληξε την 21η ημέρα νοσηλείας από νοσοκομειακή λοίμωξη. Ήταν πρόωρο βρέφος ($\Delta K=30$ εβδομάδες) με ιστορικό διασωλήνωσης στη ΜΕΝΝ και άλλες δύο νοσηλείες για βρογχιολίτιδα.

Λοίμωξη εκδήλωσαν τα 23/35 βρέφη, η οποία εκδηλώθηκε με πυρετό (16/23), αυξημένη CRP (18/23) και αυξημένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (13/23), ενώ θετική αιμοκαλλιέργεια αναπτύχθηκε μόνο στο βρέφος με την μεσοκολλική επικοινωνία που τελικά απεβίωσε (*Staphylococcus* MRSA).

Η αντιβιοτική αγωγή που χρησιμοποιήθηκε στην πλειοψηφία των βρεφών ήταν η αμπικιλίνη και αμινογλυκοσίδη ή κεφαλοσπορίνη τρίτης γενιάς και αμινογλυκοσίδη, ανάλογα με την ηλικία του βρέφους.

Από τα 23 βρέφη που ανέπτυξαν λοίμωξη τα 15 έπαιρναν κορτιζόλη. Η πιθανότητα εμφάνισης λοίμωξης σε βρέφη που χορηγήθηκε ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη δε διέφερε στατιστικά σημαντικά ($p=0,477$) από εκείνα στα οποία δεν χορηγήθηκε.

Από τα βρογχοδιασταλτικά, οι εισπνοές επινεφρίνης χορηγήθηκαν στα περισσότερα βρέφη (28 έναντι 13) συγκριτικά με τη σαλβουταμόλη, λόγω καλύτερης κλινικής ανταπόκρισης.

Σ Υ Ζ Η Τ Η Σ Η

Η βρογχιολίτιδα αποτελεί σοβαρή νόσο της βρεφικής ηλικίας, ιδιαίτερα σε βρέφη μικρότερα των δύο μηνών, στα οποία συχνά απαιτείται εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω εμφάνισης εξελισσόμενης αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Η υποβοήθηση της αναπνευστικής λειτουργίας στο νοσοκομείο μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους:

- A) Χορήγηση οξυγόνου με μάσκα αερισμού, ρινικές κάνουλες, Hood
- B) Χορήγηση οξυγόνου αυξημένης ροής με ρινικές κάνουλες, ώστε με τη συνεχή θετική πίεση αεραγωγών που εφαρμόζεται να αποτρέπεται η σύγκλειση των παθολογικών κυψελίδων (ατελεκτασία).
- Γ) Εφαρμογή συνεχούς θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης μέσω ρινικής μάσκας (ρινικό CPAP).
- Δ) Εφαρμογή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού, με δυνατότητα χορήγησης

των συνηθέστερων τύπων αερισμού που χρησιμοποιούνται και στον επεμβατικό μηχανικό αερισμό, χωρίς όμως να απαιτείται διασωλήνωση του ασθενούς. Επιτυγχάνεται με τη χρήση ρινικής, ρινοστοματικής ή ολοπροσωπικής μάσκας που συνδέεται με αναπνευστήρα εξοπλισμένο με ειδικό λογισμικό για παροχή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού (21-28).

Ε) Διασωλήνωση του ασθενούς και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (Continuous Mechanical Ventilation) με συμβατικό αναπνευστήρα. Η αναπνευστική υποστήριξη που παρέχεται στον ασθενή, κυμαίνεται από υποβοηθούμενο ως πλήρως ελεγχόμενο αερισμό (23-25, 28).

Στον πλήρως ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό ο ιατρός καθορίζει τις αναπνευστικές παραμέτρους (περιεκτικότητα χορηγούμενου οξυγόνου, τελοεκπνευστική πίεση, αριθμό αναπνοών) και την παρεχόμενη από τον αναπνευστήρα τελοεισπνευστική πίεση κάθε αναπνοής του ασθενούς (Pressure Control, PC) ή τον αναπνεόμενο όγκο της (Volume Control, VC).

Στον υποβοηθούμενο μηχανικό αερισμό, ο ασθενής ξεκινά την κάθε αναπνοή, με δική του εισπνευστική προσπάθεια και ο αναπνευστήρας την υποβοηθά χορηγώντας θετική εισπνευστική πίεση ή προκαθορισμένο αναπνεόμενο όγκο.

ΣΤ) Υποστήριξη της αναπνοής με αναπνευστήρα υψηλής συχνότητας ταλάντωσης αναπνευστήρα, που επιτρέπει την εφαρμογή μεγάλων συχνοτήτων (6-12Hz που αντιστοιχούν σε 360-720 αναπνοές/min) με χαμηλό αναπνεόμενο όγκο (1-4ml/kg). Χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία, εκτεταμένη ατελεκτασία ή σύνδρομο διαφυγής αέρα (π.χ. πνευμοθώρακα), σε περιπτώσεις που ο συμβατικός αερισμός έχει αποτύχει να οξυγονώσει επαρκώς τον ασθενή (29-31).

Οι επιπλοκές που μπορεί να συμβούν κατά την εφαρμογή επεμβατικού μηχανικού αερισμού (συμβατικού ή μη) μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις κατηγορίες:

Α) Επιπλοκές που σχετίζονται άμεσα με τη διασωλήνωση όπως τραυματισμός οδόντων, φάρυγγα, οισοφάγου, λάρυγγα, τραχείας, εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου,

Β) Επιπλοκές που σχετίζονται με την εφαρμογή του μηχανικού αερισμού, δηλαδή βλάβη του πνευμονικού παρεγχύματος από: α) την εφαρμοζόμενη πίεση (βαρό-τραυμα - barotrauma), β) την υπερδιάταση που προκαλείται από τον εφαρμοζόμενο όγκο (ογκότραυμα-volutrauma), γ) την απόφραξη κυψελίδων (atelectotrauma), δ) την απελευθέρωση κυτταροκινών και άλλων μεσολαβητών φλεγμονής (biotrauma), ε) την τοξικότητα του χορηγούμενου οξυγόνου και τέλος στ) ελάττωση της φλεβικής επιστροφής του αίματος λόγω PEEP, με αποτέλεσμα υπόταση, λόγω ελαττωμένου προφορτίου της αριστεράς κοιλίας.

Γ) Νοσοκομειακές λοιμώξεις του ανώτερου και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και κυρίως η πνευμονία η συσχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα (ventilator associated pneumonia- VAP), αφού ο τραχειοσωλήνας ευνοεί τον αποικισμό μικροβίων και διαταράσσει τη λειτουργία του κροσσώτου επιθηλίου.

Δ) Επιπλοκές που αποκαλύπτονται μετά την αποσωλήνωση, δηλαδή βράγχος φωνής, φαρυγγαλγία, τραυματισμός φωνητικών χορδών, αιμόπτυση, στένωση λάρυγγα και τραχείας κ.λ.π.

Για την αποφυγή όλων των παραπάνω επιπλοκών, προτιμάται η χρήση του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού, ο οποίος έχει σημαντικά πλεονεκτήματα, τα οποία είναι:

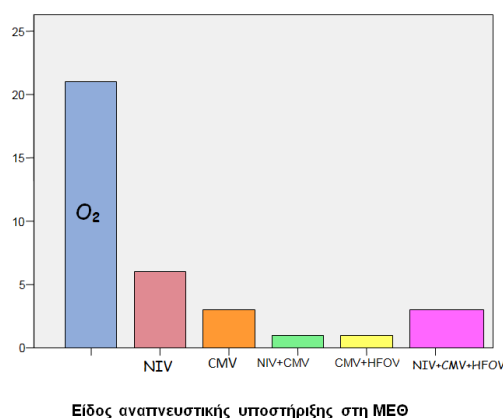
α) Αποφυγή διασωλήνωσης της τραχείας και των επιπλοκών που σχετίζονται με αυτή.

β) Δεν απαιτείται καταστολή του ασθενούς ο οποίος μπορεί να μιλάει, να συζητάει με τους γονείς και το προσωπικό, να παίζει, να ζωγραφίζει, να σιτίζεται κανονικά, και επιπλέον να εκφράζει τα συμπτώματα, τα συναισθήματα και τις επιθυμίες του.

γ) Δεν καταστέλλει το βήχα, οπότε ο ασθενής μπορεί να αποβάλλει τις εκκρίσεις του, και έτσι ο κίνδυνος ατελεκτασίας και λοίμωξης ελαττώνεται σημαντικά.

Στην παρούσα μελέτη από τα 35 βρέφη με βρογχιολίτιδα, τα 14 (40%) χρειάστηκαν

υποβοήθηση της αναπνοής με μηχανικό αερισμό. Από τα δέκα βρέφη στα οποία δοκιμάστηκε ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός (NIV), τα έξι βελτιώθηκαν και μόνο ένα αντιμετωπίστηκε επαρκώς με συμβατικό μηχανικό αερισμό. Τα υπόλοιπα τρία τέθηκαν σε υψίσυχο αναπνευστήρα και από αυτά τα δύο κατέληξαν. (Εικόνα V) Δηλαδή από τα 4 βρέφη στα οποία απέτυχε ο NIV να οξυγονώσει επαρκώς τα βρέφη, μόνο τα δύο (50%) αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά με οποιοδήποτε άλλο είδος μηχανικού αερισμού (ποσοστό επιτυχίας NIV 6/8 - 75%).



Εικόνα V

Κατανομή των ασθενών ανάλογα με το είδος της αναπνευστικής υποστήριξης της αναπνοής που χρειάστηκαν κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ

Κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ τα βρέφη εκτιμήθηκαν με την κλίμακα βαρύτητας APACHE-II και την κλίμακα αναπνευστικής δυσχέρειας WOOD.

Όπως αναφέρθηκε οι τιμές των κλιμάκων Wood και APACHE-II, καθώς και του δείκτη PaO₂ / FiO₂ κατά την εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά στους διαφορετικούς τύπους αερισμού (O₂, NIV, CMV, HFOV) που τελικά απαιτήθηκαν για να επιτευχθεί επαρκής αερισμός των ασθενών και επομένως δεν θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες. Στη διεθνή βιβλιογραφία, ενώ χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση των βρεφών με βρογχιολίτιδα, δεν υπάρχει μελέτη αξιολόγησής τους ως προγνωστικών δεικτών έκβασης της νόσου. Αυτό οφείλεται ίσως στο γεγονός ότι απεικονίζουν τη στιγμιαία αναπνευστική κατάσταση του βρέφους κατά την εισαγωγή, η οποία εύκολα μεταβάλλεται με αποβολή εκκρίσεων και αναπνευστική φυσιοθεραπεία. Επιπλέον είναι γνωστό ότι ο βαρύτερος προγνωστικός δείκτης που τελικά καθορίζει και τη δυσμενή έκβαση της νόσου είναι η συνύπαρξη υποκείμενης αναπνευστικής ή καρδιακής νόσου, όπως παρατηρήθηκε και στην παρούσα μελέτη.

Λοίμωξη με πυρετό, λευκοκυττάρωση και αυξημένη CRP εκδήλωσαν τα 23/35 βρέφη (66%), παρότι μόνο σε ένα βρέφος αναπτύχθηκε θετική αιμοκαλλιέργεια. Το υψηλό αυτό ποσοστό εμφάνισης λοίμωξης, μπορεί να εξηγηθεί από την ηλικία των ασθενών μας. Η διάμεση ηλικία τους ήταν ενός μηνός, το 66% ήταν μικρότερα των δύο μηνών και το 83% μικρότερα των τριών μηνών. Όπως είναι γνωστό, βρέφη ηλικίας μικρότερα των δύο μηνών με πυρετό και με ήπια αυξημένους δείκτες φλεγμονής θεωρούνται ότι πάσχουν από μικροβιακή λοίμωξη και καλύπτονται με αντιβίωση πολύ ευκολότερα από μεγαλύτερης ηλικίας βρέφη (1,2,10,12,13,16-20). Η χορήγηση ενδοφλέβιας χρήσης μεθυλπρεδνιζολόνης δεν συνδυάστηκε με αυξημένα ποσοστά λοίμωξης, παρότι χρησιμοποιήθηκε σε βρέφη με βαρύτερη νόσο, πιθανόν γιατί η βραχυπρόθεσμη χορήγησή τους δεν προκάλεσε ανοσοκαταστολή (1,2,10,14,18,19).

Από τα βρογχοδιασταλτικά, οι εισπνοές επινεφρίνης χορηγήθηκαν στα περισσότερα βρέφη (28 vs 13) συγκριτικά με τη σαλβουταμόλη, λόγω καλύτερης κλινικής ανταπόκρισης. Στη διεθνή βιβλιογραφία, ενώ περιγράφεται ότι τα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά δεν έχουν θέση ως θεραπεία ρουτίνας στην αντιμετώπιση της βρογχιολίτιδας, δοκιμάζονται και επί εμφάνισης κλινικής βελτίωσης του βρέφους συνεχίζονται (1,2,12,14,32-36).

Η μέση διάρκεια νοσηλείας δε διέφερε στατιστικά σημαντικά ($p=0,646$) μεταξύ των βρεφών που αντιμετωπίστηκαν μόνο με NIV συγκριτικά με εκείνα που αντιμετωπίστηκαν μόνο με συμβατικό μηχανικό αερισμό (τα τρία βρέφη που εισήχθησαν το πρώτο τρίμηνο της μελέτης που δεν υπήρχε η δυνατότητα αντιμετώπισης με NIV), χρειάζεται όμως μεγαλύτερος αριθμός ασθενών για να εξαχθούν ασφαλή αποτελέσματα.

Συμπερασματικά ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός αποτελεί πολύ αποτελεσματικό τρόπο αερισμού των βρεφών με βρογχιολίτιδα και αναπνευστική ανεπάρκεια. Μπορεί να μειώσει δραστικά το ποσοστό διασωλήνωσης και των πιθανών επιπλοκών της και να βελτίώσει την ποιότητα νοσηλείας των βρεφών κατά τη διάρκεια παραμονής τους στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

B I B Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

- 1) Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet* 2006; 368: 312, 322.
- 2) Everard ML, Respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract disease. In: Taussig LM, Ladau LI, LeSouef PN, Martines FD, Morgan WJ, Sly PD eds. *Pediatric Respiratory Medicine*. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2008: 491-499.
- 3) Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: Recent evidence on diagnosis and management *Pediatrics* 2010; 125: 342-349.
- 4) Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344: 1917-1928.
- 5) Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, Keness Y, Wolf D, Amirav I, et al. Sole pathogen in acute bronchiolitis: Is there a role for other organisms apart from respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:e7-e10.
- 6) Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, et al. The impact of dual viral infection admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 213-217.
- 7) Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970; 23: 7-18.
- 8) Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PG, Graham BS. The histopathology of fatal untreated respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol* 2007; 20: 108-825.
- 9) Colby TV. Bronchiolitis. Pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998;09:101.
- 10) Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995; 126:212.
- 11) MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 1982; 307:397.
- 12) Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N*

Engl J Med 1986; 315:77.

13) Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:S40.

14) Turcios NL. Causing the severity of bronchiolitis. *J Respir Dis* 1994; 15: 875.

15) Corrad F, de La Rocque F, Martin E, Wollner C, Elbez A, Koskas M, et al. Food intake during the previous 24 h as a percentage of usual intake: a marker of hypoxia in infants with bronchiolitis:an observational prospective multicenter study. *BMC Pediatr* 2013; 13:6.

16) Shazberg G, Revel –Vilk S, Shoseyov D, Ben-Ami A, Klar A, Hurvitz H. The clinical course of bronchiolitis associated with acute otitis media. *Arch Dis Child* 2000; 83:317.

17) Wohl MEB. Bronchiolitis In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A, eds. *Kendig’s Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Philadelphia: WB Saunders – Elsevier; 2006: 423-432.

18) Green RJ, Zar HJ, Jeena PM, Madhi SA, Lewis H. South African guideline for the diagnosis, management and prevention of acute viral bronchiolitis in children. *S Afr Med J* 2010; 100: 320, 322-325.

19) American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118:1774-1793.

20) Bourke T, Shields M. Bronchiolitis. *Clin Evid (Online)* 2011;11:308.

21) Javouhey E, Barats A, Richard N, Stamm D, Floret D. Non-invasive ventilation as a primary ventilator support for infants with severe bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1608-1614.

22) Prado F, Godoy MA, Godoy M, Boza ML. Pediatric non-invasive ventilation for acute respiratory failure in an Intermediate Care Unit. *Rev Med Chil* 2005; 133: 525-533.

23) Rondriquez Nunez A, Martinon Torres F, Martinon Sanchez JM. Ventilation in special situations. Mechanical ventilation in bronchiolitis. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59:363-366.

24) Chevret L, Mbieleu B, Essouri S, Durand P, Chevret S, Devictor D. Ventilation in special situations. Mechanical ventilation in bronchiolitis. *Arch Pediatr* 2005; 12: 385-390.

25) Oñoro G, Pérez Suárez E, Iglesias Bouzas MI, Serrano A. Severe bronchiolitis. Changes in epidemiology and respiratory support. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74:371-376.

26) Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Los Arcos M, Concha A, Menendez S. Success and failure predictors of non-invasive ventilation in acute bronchiolitis *An Pediatr (Barc)* 2009; 70: 34-39.

27) Essouri, Sandrime, Chevret, Laurent MD, Durand, Phillippe MD, et al. Noninvasive positive pressure ventilation: Five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatric Critical Care Medicine* 2006; 7: 329-334.

28) Leclerc F, Scalfaro P, Noizet O, Thumerelle C, Dorkenoo A, Fourier C. Mechanical ventilator support in infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatric Critical Care Medicine* 2001; 2: 197-204.

29) Berner ME, Hanquinet S, Rimensberger PC. High frequency oscillatory ventilation for respiratory failure due to RSV bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008;34: 1698-1702.

- 30)** Tasker RC. CPAP and HFOV: different guises of the same underlying intensive care strategy for supporting RSV bronchiolitis. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 1560-1561.
- 31)** Seferian EG, Henry NK, William ME. High-frequency oscillatory ventilation in an infant with cystic fibrosis and bronchiolitis. *Respir Med* 2006; 100: 1466-1469.
- 32)** Langley JM, Smith MB, LeBlanc JC, Joudrey H, Ojah CR, Pianosi P. Racemic epinephrine compared to salbutamol in hospitalized young children with bronchiolitis: a randomized controlled clinical trial. *BMC Pediatr* 2005; 5:7.
- 33)** Hammer J, Numa A, Newth CJ. Albuterol responsiveness in infants with respiratory failure caused by respiratory syncytial virus infection *J Pediatr* 1995; 127: 485.
- 34)** Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Barber S, Price D, Moloney S. A multi-center randomized double-blind controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003; 349:27-35
- 35)** Gadomski AM, Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CDOO1266.
- 36)** Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis *Pediatrics* 1997;100: 233.
- 37)** Van Woensel JB, Vyas H, STAR Trial Group. Dexamethasone in children mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: a randomized controlled trial *Crit Care Med* 2011; 39:1779.
- 38)** Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD004878.

Επίπεδα απελίνης στον ορό παχύσαρκων παιδιών και εφήβων και η σχέση τους με τον G212A πολυμορφισμό του γονιδίου του υποδοχέα της

Ελένη Π. Κοτανίδου, Καλλιρόη Καλινδέρη, Σμαράγδα Εφραιμίδου, Ευφημία Παπαδοπούλου-Αλατάκη, Λιάνα Φιδάνη, Μαρία Εμποριάδου-Πετικοπούλου, Ασημίνα Γαλλή-Τσινοπούλου¹

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Εισαγωγή Τα επίπεδα της απελίνης έχουν συσχετισθεί με την παχυσαρκία ενηλίκων. Στα παχύσαρκα παιδιά και εφήβους τα δεδομένα είναι σπάνια και αντικρουόμενα. **Σκοπός** της μελέτης ήταν η μέτρηση των επιπέδων απελίνης στον ορό παχύσαρκων παιδιών και εφήβων και η συσχέτισή τους με τον G212A πολυμορφισμό του γονιδίου του υποδοχέα της απελίνης (APLNR).

Μέθοδοι Μελετήθηκαν 90 παχύσαρκοι συμμετέχοντες (45 παιδιά/45 έφηβοι) και 90 φυσιολογικού βάρους. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης στους παχύσαρκους, εκτιμήθηκε με τη διεξαγωγή από του στόματος καμπύλης ανοχής γλυκόζης (OGTT). Τα επίπεδα της απελίνης στον ορό προσδιορίστηκαν με ενζυμική ανοσοανάλυση. Το DNA απομονώθηκε από το περιφερικό αίμα, ενισχύθηκε με PCR και μελετήθηκε για τον G212A πολυμορφισμό.

Αποτελέσματα Τα επίπεδα της απελίνης στον ορό ήταν σημαντικά μειωμένα στους παχύσαρκους συγκριτικά με τους υγιείς. Η διαφορά αυτή διατηρούνταν μόνο στα προεφηβικά παιδιά. Διαχωρίζοντας το δείγμα με βάση την OGTT, μόνο οι παχύσαρκοι με διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης είχαν σημαντικά χαμηλότερη τιμή απελίνης σε σχέση με τους υγιείς. Η συχνότητα του G212A πολυμορφισμού στους παχύσαρκους δε διέφερε (GG=53.3%/GA=38.9%/AA=7.8%) από αυτή στην Καυκάσια φυλή (HarMap: GG=46.9%/GA=39.8%/AA=13.3%, $p=0.232$). Ο G212A πολυμορφισμός συσχετίστηκε σημαντικά με τα επίπεδα απελίνης στον ορό των παχύσαρκων ($p=0.044$). Οι ομάδες GG και GA των παχύσαρκων είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα απελίνης συγκριτικά με την AA ($p=0.013/p=0.016$).

Συμπεράσματα Τα παχύσαρκα παιδιά έχουν χαμηλότερα επίπεδα απελίνης συγκριτικά με τα παιδιά φυσιολογικού βάρους. Στην παχυσαρκία, ο AA γονότυπος του G212A πολυμορφισμού του γονιδίου του υποδοχέα της απελίνης, αποτελεί ευεργετικό παράγοντα για τη διατήρηση των επιπέδων της απελίνης σε υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με τους GA/GG γονότυπους.

Λέξεις κλειδιά: απελίνη, παιδιά, παιδική παχυσαρκία, G212A

Serum apelin levels in obese children and adolescents and their association to the G212A polymorphism of the apelin receptor gene

Eleni P. Kotanidou, Kalirhoe Kalinderi, Smaragda Efraimidou, Eufimia Papadopoulou-Alataki, Liana Fidani, Maria Eboriadou-Petikopoulou, Assimina Galli-Tsinopoulou

A B S T R A C T

Background Apelin levels are reported to be associated to obesity in adults. In obese children and adolescents data is scarce and controversial. The aim of the study was

Ελένη Π. Κοτανίδου
Ευφημία Παπαδοπούλου-
Αλατάκη
Μαρία Εμποριάδου-
Πετικοπούλου
Ασημίνα Γαλλή-Τσινοπούλου
Δ' Παιδιατρική Κλινική, Γενικό
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
"Παπαγεωργίου", Ιατρική Σχολή,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης

Καλλιρόη Καλινδέρη
Λιάνα Φιδάνη
Εργαστήριο Βιολογίας-Γενετικής,
Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Σμαράγδα Εφραιμίδου
Αιματολογικό Εργαστήριο, Γενικό
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
"Παπαγεωργίου"

Eleni P. Kotanidou
Eufimia Papadopoulou-
Alataki
Maria Eboriadou-Petikopou-
lou
Assimina Galli-Tsinopoulou
4th Department of Pediatrics,
Faculty of Medicine, Aristotle
University of Thessaloniki, Papa-
georgiou General Hospital

Kalirhoe Kalinderi
Liana Fidani²
Department of Biology and
Medical Genetics, Faculty of
Medicine, Aristotle University of
Thessaloniki, Greece

Smaragda Efraimidou
Haematology Laboratory,
Papageorgiou General Hospital,
Thessaloniki, Greece

to investigate serum apelin levels in obese youngsters and their correlation to the G212A apelin receptor gene (APLNR) single nucleotide polymorphism.

Methods Ninety obese individuals (45 prepubertal/45 pubertal) and 90 leans matched for age and gender were enrolled. In the obese group, glucose metabolism was assessed via an oral glucose tolerance test (OGTT). Serum apelin levels were determined by enzyme immunoassay. In the obese group, DNA was extracted from peripheral blood, amplified by PCR and studied for the G212A polymorphism.

Results Obese had lower serum apelin levels compared to controls. The statistical difference was retained only on the prepubertal group. After grouping the participants according to the OGTT, only obese with impaired glucose metabolism had lower apelin levels compared to controls. G212A frequency did not differ between the obese group (GG=53.3%/GA=38.9%/AA=7.8%) and the HapMap reported frequency for the Caucasians (GG=46.9%/GA=39.8%/AA=13.3%, $p=0.232$). G212A polymorphism was correlated to different serum apelin levels in the obese group (One-Way ANOVA: $p=0.044$). The GG and GA obese groups had significantly lower apelin levels compared to the AA group ($p=0.013/p=0.016$).

Conclusions Obese youngsters have lower apelin levels in comparison to lean individuals. In obesity, genotype AA for the G212A polymorphism act as a beneficial factor for maintaining higher serum apelin levels compared to the GA/GG genotypes.

Key words: apelin, children, childhood obesity, G212A

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία αποτελεί σύνθετη κλινική οντότητα και χαρακτηρίζεται από διαταραχή της ενεργειακής ομοιόστασης. Τα τελευταία έτη στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας, στη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας και του μεταβολισμού της γλυκόζης έχουν εμπλακεί πεπτίδια που εκκρίνονται από λιποκύτταρα (λιποκίνες) καθώς και οι υποδοχείς τους (1). Τέτοιο πεπτίδιο είναι και η πρόσφατα περιγραφείσα απελίνη, η οποία αποτελεί τον ενδογενή συνδέτη του APLNR υποδοχέα (2).

Η απελίνη απαντάται στον ορό σε ισομορφές, οι οποίες προέρχονται από το καρβοξυτελικό άκρο της 77αμινοξέων πρόδρομης προ-προαπελίνης (3). Η μικρότερη και βιολογικά δραστικότερη ισομορφή είναι η απελίνη-12 (2). Στον άνθρωπο, εκφράζεται στο λιπώδη ιστό, στο μυοκάρδιο, στο στομάχι, στον πλακούντα και στον εγκέφαλο. Παρόλοπου ανευρίσκεται στους παραπάνω ιστούς, η απελίνη ανήκει στην οικογένεια των λιποκινών αφού συντίθεται και εκκρίνεται από το ανθρώπινο λιποκύτταρο (4,5), το mRNA της ανιχνεύεται ήδη στα πρώιμα αδιαφοροποίητα λιποκύτταρα και τετραπλασιάζεται η παραγωγή του κατά τη διαδικασία της διαφοροποίησής τους (4).

Ο APLNR υποδοχέας της απελίνης ανήκει στην οικογένεια των G-protein-coupled υποδοχέων. Το γονίδιο που τον κωδικοποιεί εδράζει στο χρωμόσωμα 11 (θέση 11q12) (6). Ο υποδοχέας της απελίνης είναι ομόλογος κατά 54% με τον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II τύπου 1 (AT1), χωρίς όμως να συνδέει την αγγειοτενσίνη αλλά μόνο την απελίνη (6,7). Ο APLNR ανιχνεύθηκε για πρώτη φορά στα ενδοθηλιακά κύτταρα των μεγάλων αγγείων κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης (8). Εκφράζεται στα νησίδια του παγκρέατος, στο λιπώδη ιστό, στο κεντρικό νευρικό, στο μυοκάρδιο, στο ενδοθλήλιο του πνεύμονα, στους νεφρούς και στο στομάχι.

Οι δράσεις του συμπλόκου απελίνης/APLNR έχουν μελετηθεί στη φυσιολογία πολλών οργανικών συστημάτων. Συμμετέχει στην ομοιόσταση του ύδατος, στη ρύθμιση της όρεξης, στη ρύθμιση της καρδιακής συσταλτικότητας, στη νεοαγγειογένεση και στη ρύθμιση της απόπτωσης (9-11).

Ο ρόλος της απελίνης στο μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης έχει μελετηθεί εκτενώς. Στα πειραματόζωα έχει δειχθεί πως η σύνθεση της απελίνης από

Αλληλογραφία

Assimina Galli-Tsinopoulou
Περιφερειακή οδός, Νέα
Ευκαρπία, TK56403,
Θεσσαλονίκη
Τηλ/φαξ: 2310991537
e-mail: gallitsin@gmail.com

Correspondence

Assimina Galli-Tsinopoulou
Ring Road, Nea Efkarpia,
GR56403 Thessaloniki, Greece
Tel/Fax: +302310991537
e-mail: gallitsin@gmail.com

το λιποκύτταρο διεγείρεται από την ινσουλίνη (4) ενώ από την άλλη η ίδια η απελίνη αναστέλλει την έκκριση της ινσουλίνης (9) και διεγείρει τη χρήση της γλυκόζης τόσο σε υγιή όσο και σε ποντίκια με αντίσταση στην ινσουλίνη (5). Επιπλέον, η απελίνη αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για τη διατήρηση της ινσουλινοευαισθησίας. Τα διαγονιδικά πειραματόζωα στα οποία έχει απαλειφθεί η απελίνη και ο APLNR (apelin knock-out mice) έχουν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη η οποία αποκαθίσταται με την εξωγενή χορήγηση απελίνης (12). Με τον ίδιο τρόπο, η εξωγενής χορήγηση απελίνης επιφέρει ευεργετικά αποτελέσματα και στην αντίσταση στην ινσουλίνη, μειώνοντας την υπερινσουλιναίμια και το ποσοστό του σωματικού λίπους, διεγείροντας την πρόσληψη της γλυκόζης και ενεργοποιώντας τον καταβολισμό (13). Κατά συνέπεια αναφέρεται ότι η έκφραση του συμπλόκου απελίνης/APLNR στα πειραματόζωα ρυθμίζεται με βάση το βαθμό της αντίστασης στην ινσουλίνη (5,9).

Στον άνθρωπο τα ερευνητικά δεδομένα εμφανίζονται συγκεχυμένα. Σε παχύσαρκους ενήλικες τα επίπεδα της απελίνης είναι συνήθως αυξημένα (9,14-16). Στην παιδική παχυσαρκία η απελίνη έχει προς το παρόν μελετηθεί μόνο από δύο ερευνητικές ομάδες (17,18). Στους ενήλικες με διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης τα επίπεδα της απελίνης άλλοτε εμφανίζονται αυξημένα και άλλοτε μειωμένα (19-22).

Ως εκ τούτου, πρωταρχικός σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση των επιπέδων της απελίνης στον ορό παχύσαρκων παιδιών και εφήβων σε σχέση με υγιείς συνομηλίκους τους και δευτερευόντως η αναζήτηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης και των επιπέδων της κυκλοφορούσας απελίνης. Τέλος με τον προσδιορισμό του επιπολασμού του σημειακού πολυμορφισμού G212A του γονιδίου του υποδοχέα της απελίνης στην ομάδα των παχύσαρκων παιδιών αναζητήθηκε πιθανή σχέση του υπό μελέτη πολυμορφισμού με το φαινότυπο της παχυσαρκίας καθώς και με τα επίπεδα της απελίνης στον ορό.

Μ Ε Θ Ο Δ Ο Ι

Πληθυσμός μελέτης

Τον πληθυσμό μελέτης αποτέλεσαν 180 παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2.6-17.8 ετών. Η ομάδα μελέτης περιλάμβανε 90 παχύσαρκους συμμετέχοντες (45 προεφηβικά παιδιά/45 έφηβοι) οι οποίοι προσήλθαν στο Παιδοενδοκρινολογικό Ιατρείο της Δ' Παιδιατρικής Κλινικής του Α.Π.Θ. Αντίστοιχα, η ομάδα ελέγχου συγκροτήθηκε από 90 παιδιά και εφήβους φυσιολογικού βάρους, μετά τη στάθμιση ως προς το φύλο και τη χρονολογική ηλικία σε σχέση με την ομάδα μελέτης. Η παχυσαρκία διαγνώστηκε με βάση τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) όπως αυτός ορίζεται ως ο λόγος του βάρους προς τη δεύτερη δύναμη του ύψους, κατά τα διεθνή κριτήρια για την παιδική και εφηβική παχυσαρκία ανά φύλο και ηλικία του International Obesity Task Force (23). Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτέλεσαν η προηγούμενη λήψη φαρμακευτικής αγωγής που να επηρεάζει το μεταβολισμό της γλυκόζης ή των λιπιδίων, η συνύπαρξη χρόνιου νοσήματος ή η συνύπαρξη τρέχουσας λοίμωξης.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής της Ιατρικής Σχολής του Α.Π.Θ. Επιπλέον, τα παιδιά, οι έφηβοι και οι κηδεμόνες τους ενημερώθηκαν λεπτομερώς για τη μελέτη και έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους.

Με τη χρήση ζυγού (SECA 711, Hamburg Germany) και αναστημόμετρου (Harpenden stadiometer, Veeder-Root, Elizabethtown, NC) προσδιορίστηκαν το βάρος και το ύψος των συμμετεχόντων. Η κατά συστήματα κλινική εξέταση και εκτίμηση του σταδίου εφηβείας κατά Tanner και Marshall για την κατάταξη σε προεφηβικά παιδιά (στάδιο I) και εφήβους (στάδια II, III, IV, V) έγινε από τον ίδιο εξεταστή, έτσι ώστε να αποφευχθεί τυχόν συστηματικό σφάλμα.

Εργαστηριακή διερεύνηση

Όλοι οι συμμετέχοντες της ομάδας μελέτης (παχύσαρκοι) υποβλήθηκαν τις πρωινές ώρες και μετά από 12ωρη νηστεία σε από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT -Oral Glucose Tolerance Test: χορήγηση διαλύματος άνυδρης γλυκόζης σε δόση 1.75 gr/kg βάρους σώματος, μέγιστη δόση τα 75g). Η λήψη δειγμάτων αίματος για τη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης έγινε στους χρόνους 0', 30', 60', 90' και 120'. Κατά τον χρόνο 0' ελήφθη δείγμα αίματος για τη μέτρηση των επιπέδων της απελίνης και για την απομόνωση του γενετικού υλικού. Η γλυκόζη στο πλάσμα και τα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό μετρήθηκαν με τη χρήση αυτοαναλυτή (Architect 8000c, Abbott). Φυσιολογικές τιμές γλυκόζης κατά την OGTT θεωρήθηκαν τιμές <100mg/dl στο χρόνο 0' και <140mg/dL στο χρόνο 120' (24). Τιμές γλυκόζης στο χρόνο 0' μεταξύ 100-125mg/dl κατατάχθηκαν ως διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (Impaired Fasting Glucose-IFG). Ως διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (Impaired Glucose Tolerance-IGT) ορίστηκαν τιμές γλυκόζης 140-199mg/dL στο χρόνο 120'. Προδιαβήτης διαγνώσθηκε στους συμμετέχοντες που παρουσίασαν IFG, IGT ή τον συνδυασμό τους (24). Τα επίπεδα ινσουλίνης στον ορό προσδιορίστηκαν με ανοσομετρική τεχνική στερεής φάσης δύο θέσεων (Immulite 2000, DPC, USA). Η αντίσταση στην ινσουλίνη προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας το δείκτη HOMA, σύμφωνα με τον τύπο: $HOMA-IR = \text{Ins}_{\text{νηστείας}} (\mu\text{IU/ml}) \times \text{Glu}_{\text{νηστείας}} (\text{mg/dl}) / 22.5$. Τιμές HOMA-IR <2.5 για τα προεφηβικά παιδιά και <4 για τους εφήβους θεωρήθηκαν φυσιολογικές (25). Ο προσδιορισμός των επιπέδων της απελίνης στον ορό πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή ενζυμικής ανοσοανάλυσης (Human Apelin-12 EIA kit, Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA, USA) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (intra-assay coefficients of variance (CVs) 5%, inter-assay CVs 14%, sensitivity 0.07ng/ml, range 0-100ng/ml).

Το δείγμα περιφερικού αίματος υποβαλλόταν σε διαδικασία απομόνωσης γενετικού υλικού σύμφωνα με το πρωτόκολλο QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN). Το απομονωθέν DNA καταψύχθηκε σε βαθιά ψύξη (-80°C) μέχρι τη διενέργεια της γονιδιακής ανάλυσης. Με την εφαρμογή αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) ενισχύθηκε το τμήμα του γονιδιωματικού DNA στο οποίο περιέχεται το γονίδιο του APJ με τη χρήση των ειδικών εκκινητών με αλληλουχία APJ (F):5'-GGAGGTGGGAG-GAGGAG-3' (R):5'-CCGTTGCCCGTGGTGCCC-3'. Οι PCR κύκλοι που ακολουθήθηκαν ήταν 30' στους 95°C, 30' στους 62°C και 30' στους 72°C. Η γονιδιακή περιοχή που ενισχύθηκε είχε μήκος 450 bp. Το προϊόν της PCR υδρολύθηκε ενζυμικά με την περιοριστική ενδονουκλεάση Ddel (New England Biolabs) και η ταυτοποίηση των προϊόντων της πέψης έγινε με την ηλεκτροφόρησή τους σε ηλεκτρική αγαρόζη 2%. Η αναγνώριση των ζωνών του DNA έγινε μετά τη σύγκριση του μεγέθους τους με πρότυπη κλίμακα τμημάτων DNA γνωστού μήκους. Η ανίχνευση μιας μόνο ζώνης DNA μεγέθους 152bp υποδήλωνε τον γονότυπο GG, η ανίχνευση μίας μόνο ζώνης μεγέθους 198bp υποδήλωνε γονότυπο AA και η ανίχνευση δύο ζωνών 152bp και 198bp υποδήλωνε την παρουσία ετεροζυγωτίας GA.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου IBM-SPSS® 19.0 (IBM Corporation, NY, USA). Ο υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος έγινε κατά Snedecor & Cochran για μελέτες συνεχών μεταβλητών με ανεξάρτητα δείγματα, με βάση την τυπική απόκλιση (SD) της διακύμανσης της τιμής της απελίνης στον ορό των υγιών συμμετεχόντων (1.14 ng/ml) (26). Για την ανίχνευση αληθούς διαφοράς της τάξης του 0.3 στη διακύμανση της τιμής της απελίνης στον ορό (magnitude of difference) μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων, με στατιστική ισχύ 90% (power), πιθανότητα ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος $\beta=0.1$ και πιθανότητα στατιστικού λάθους τύπου I $\alpha=0.05$, απαιτούνται 81 περιπτώσεις για κάθε ομάδα μελέτης, σύνολο 162 συμμετέχοντες.

Ο έλεγχος της κανονικότητας των κατανομών έγινε με τη δοκιμασία Kolmogorov-

Smirnov. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέση τιμή±τυπική απόκλιση για τις κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές και ως διάμεσος (ελάχιστη-μέγιστη τιμή) για τις μη κανονικά κατανεμημένες. Αν η μεταβλητή δεν ακολουθούσε κανονική κατανομή, γινόταν λογαριθμικός μετασχηματισμός. Η σύγκριση των μέσων τιμών μεταβλητών μεταξύ δύο ομάδων έγινε με τη δοκιμασία students t-test για ανεξάρτητα δείγματα ή με το μη-παραμετρικό της ανάλογο Mann Whitney U-test. Η σύγκριση των μέσων τιμών μεταβλητών μεταξύ τριών ή περισσότερων ομάδων έγινε με One-Way ANOVA ή με το μη-παραμετρικό του ανάλογο Kruskal-Wallis Test, όταν οι μεταβλητές δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Για τη διεξαγωγή πολλαπλών συγκρίσεων μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων διενεργήθηκαν post-hoc αναλύσεις κατά Bonferroni στις κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές και Mann-Whitney U-tests στις μη κανονικά κατανεμημένες, με ανάλογη διόρθωση του επιπέδου σημαντικότητας με βάση τον αριθμό των προς σύγκριση υποομάδων. Οι συγκρίσεις συχνοτήτων και ο υπολογισμός λόγων αναλογιών έγινε με τη δοκιμασία chi-square test. Η συσχέτιση μεταξύ μεταβλητών εκτιμήθηκε με τον υπολογισμό του συντελεστή Spearman's Rho. Το όριο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο 5%.

Α Π Ο Τ Ε Λ Ε Σ Μ Α Τ Α

Τα δημογραφικά στοιχεία του δείγματος παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Οι δύο ομάδες μελέτης δεν παρουσίαζαν καμία διαφορά ως προς την ηλικία και το φύλο και το στάδιο της ήβης, ενώ ο δείκτης HOMA-IR και ο ΔΜΣ ήταν σημαντικά υψηλότεροι στους παχύσαρκους σε σχέση με τους υγιείς ($p<0.001$). Τα επίπεδα της απελίνης στον ορό των παχύσαρκων ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με αυτά των υγιών ($p=0.001$). Διαχωρίζοντας το δείγμα με βάση το στάδιο της ήβης των συμμετεχόντων, η κυκλοφορούσα απελίνη βρέθηκε σημαντικά μειωμένη στους παχύσαρκους της υποομάδας των προεφηβικών παιδιών ($p=0.007$). Στην υποομάδα των εφήβων η συγκέντρωση της απελίνης δε βρέθηκε να διαφέρει σημαντικά μεταξύ υγιών και παχύσαρκων αλλά ωστόσο σημειώθηκε τάση (trend) για χαμηλότερα επίπεδα απελίνης και στους παχύσαρκους εφήβους ($p=0.051$).

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά δείγματος και επίπεδα απελίνης στον ορό

	Παχύσαρκοι (n=90)		Υγιείς (n=90)	
	Παιδιά (n=45)	Έφηβοι (n=45)	Παιδιά (n=45)	Έφηβοι (n=45)
Ηλικία (έτη)	9.3 (2.6-12.1)	11.6 (2.6-16.5) 13.1 (11.5-16.5)	8.4 (3.3-11.9)	11.7 (3.3-17.8) 12.5 (11.2-17.8)
Φύλο (κορίτσια/αγόρια)	-	56/34	-	47/43
ΔΜΣ (kg/m ²)	25.9 (19.2-41.6)	28.0 (19.2-46.6) 30.1 (25.5-46.6)	17.1 (13.6-22.1)	18.1 (13.6-26.1) 19.9 (14.4-26.1)
Μεταβολισμός γλυκόζης (Προδιαβήτης/ΦΜΓ)	33/12	64/26 31/14	-	-
HOMA-IR	3.1 (0.8-7.6)	2.9 (0.8-14.6) 2.7 (1.2-14.6)	1.5 (0.6-2.6)	1.7 (0.5-3.0) 1.82 (0.5-3.0)
Απελίνη (ng/ml)	1.56 [†] (0.67-3.9)	1.45* (0.63-4.54) 1.35 [§] (0.63-4.54)	2.02 [†] (0.55-4.66)	1.91* (0.55-4.71) 1.87 [§] (0.77-4.71)

* $p=0.001$, [†] $p=0.007$, [§] $p=0.051$

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή (ελάχιστο-μέγιστο); ΔΜΣ, δείκτης μάζας σώματος; HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance; ΦΜΓ, φυσιολογικός μεταβολισμός γλυκόζης

Ως προς το φύλο, τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και ανά ομάδες μελέτης (παχύσαρκοι/υγείς) τα κορίτσια παρουσίασαν υψηλότερες τιμές απελίνης σε σχέση με τα αγόρια δίχως η μεταξύ τους διαφορά να αγγίζει τη στατιστική σημαντικότητα [παχύσαρκα αγόρια: 1.39ng/ml (0.76-3.36) vs παχύσαρκα κορίτσια: 1.59ng/ml (0.63-4.54), $p=0.79$].

Τα επίπεδα της απελίνης βρέθηκε να συσχετίζονται ασθενώς αλλά στατιστικά σημαντικά και με ανάστροφο τρόπο με τον ΔΜΣ ($r=-0.25$, $p=0.002$), το δείκτη HOMA-IR ($r=-0.289$, $p<0.001$), τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας ($r=-0.185$, $p=0.014$), τις τιμές ινσουλίνης νηστείας ($r=-0.289$, $p<0.001$) και τη διαστολική πίεση ($r=-0.183$, $p=0.05$).

Δοκιμασία OGTT και απελίνη

Κατά τη δοκιμασία OGTT η πλειοψηφία των παχύσαρκων (64/90) παρουσίασε διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης (προδιαβήτη). Μεμονωμένη υπεργλυκαιμία νηστείας (IFG) διαγνώστηκε στο 19.8% (22/90), μεμονωμένη διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (IGT) στο 15.3% (17/90) ενώ το 22.5% (25/90) εμφάνισε το συνδυασμό τους (IFG και IGT). Στο 23,4% (26/90) των παχύσαρκων βρέθηκε φυσιολογικός μεταβολισμός γλυκόζης. Μεταξύ των παχύσαρκων, μόνο οι προδιαβητικοί παχύσαρκοι συμμετέχοντες εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα απελίνης συγκριτικά με τους υγείς [1.40ng/ml (0.63-4.54) vs 1.90ng/ml (0.55-4.71), $p=0.002$], και ιδίως όσοι προδιαβητικοί παρουσίαζαν και αντίσταση στην ινσουλίνη [1.23ng/ml (0.63-4.54)]. Αντιθέτως, οι παχύσαρκοι συμμετέχοντες με φυσιολογικό μεταβολισμό γλυκόζης δεν παρουσίασαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα απελίνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [1.55ng/ml (0.77-3.9) vs 1.90ng/ml (0.55-4.71), $p=0.083$] (πίνακας 2).

Πίνακας 2: Επίπεδα απελίνης στον ορό στις υπο-ομάδες του μεταβολισμού της γλυκόζης

	Παχύσαρκοι με Προδιαβήτη (n=64)	Παχύσαρκοι με Φυσιολογικό Μεταβολισμό Γλυκόζης (n=26)	Υγείς (n=90)	p-level
Απελίνη (ng/ml)	1.40 (0.63-4.54)* [§]	1.55 (0.77-3.90)* [†]	1.90 (0.55-4.71)* ^{§†}	0.005*
				0.002 [§]
				0.083 [†]

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή (ελάχιστο-μέγιστο)

G212A πολυμορφισμός και απελίνη

Ο επιπολασμός του G212A πολυμορφισμού στους παχύσαρκους δε βρέθηκε να διαφέρει (GG=53.3%, GA=38.9%, AA=7.8%) σε σχέση με την αναφερόμενη συχνότητα εντόπισης της υπό μελέτη σημειακής μετάλλαξης στην Καυκάσια φυλή κατά το HarMap (GG=46.9%, GA=39.8%, AA=13.3%, $p=0.232$). Ωστόσο, ο γονότυπος για το σημειακό πολυμορφισμό βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με τα επίπεδα της απελίνης στον ορό ($p=0.044$). Μεταξύ των τριών γονοτυπικών ομάδων παρατηρήθηκαν διαφορετικά επίπεδα απελίνης (πίνακας 3). Η ομάδα των ασθενών με γονότυπο AA εμφάνισε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα απελίνης τόσο σε σύγκριση με την GG όσο και με την GA ομάδα ($p=0.013/p=0.016$).

Πίνακας 3: Επίπεδα απελίνης στον ορό και G212A σημειακός πολυμορφισμός στο APLNR γονίδιο

	Συχνότητα		Απελίνη (ng/ml)
	Παχύσαρκοι %, (n)	HarMap-CEU %	Παχύσαρκοι %, (n)
Γονότυπος			
GG	53.3% (48/90)*	46.9%*	1.36 (0.63-3.9) *†
AA	7.8% (7/90)*	13.3%*	2.35 (1.34-3.14) *†§
GA	38.9% (35/90) *	39.8%*	1.41 (0.67-4.54) *§
p-level	0.232*		0.044‡
			0.013†
			0.016§

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή (ελάχιστο-μέγιστο)

Σ Υ Ζ Η Τ Η Σ Η

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, τα επίπεδα της απελίνης στον ορό των παχύσαρκων παιδιών είναι σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τους υγιείς, ιδιαίτερα στην ομάδα των προεφηβικών παιδιών. Η παρουσία προδιαβητικής κατάστασης σε παχύσαρκους αποτελεί αναγκαία και ικανή συνθήκη για τη μείωση της απελίνης στον ορό. Κατά την πρώτη διερεύνηση της συσχέτισης του G212A πολυμορφισμού του APJ γονιδίου με την παχυσαρκία βρέθηκε ότι η παρουσία του αλληλόμορφου A συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα απελίνης στον ορό. Ως εκ τούτου το 212A αλληλόμορφο προτείνεται ως παράγοντας ευνοϊκός για τη λειτουργία του άξονα απελίνης/APJ στην παχυσαρκία.

Στους ενήλικες αναφέρεται σημαντική αύξηση των επιπέδων της απελίνης στον ορό των παχύσαρκων συγκριτικά με τους υγιείς, σε πολλαπλές μελέτες (4,14,15,19). Τα δεδομένα σχετικά με τα επίπεδα της απελίνης στον ορό παχύσαρκων παιδιών και εφήβων είναι περιορισμένα (17,18). Σύμφωνα με τους Tapan et al. τα επίπεδα της απελίνης στα παχύσαρκα παιδιά είναι σημαντικά μειωμένα σε σχέση με τα υγιή (17) ενώ σε παρόμοια μελέτη των Reinehr et al., η συγκέντρωση της απελίνης βρέθηκε μειωμένη στα παχύσαρκα παιδιά χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα (στατιστική τάση-trend, $0.1 > p > 0.05$) (18). Στην παρούσα μελέτη τα επίπεδα της απελίνης στους παχύσαρκους συμμετέχοντες ήταν σημαντικά μειωμένα στο σύνολο του δείγματος. Έχει ωστόσο αποδειχθεί τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ενήλικες ότι η μεμονωμένη παχυσαρκία δεν αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την αλλαγή των επιπέδων της απελίνης στον ορό. Σύμφωνα με τον Boucher η απελίνη αυξάνει στον ορό των παχύσαρκων ποντικών μόνο όταν συνοδεύεται από υπερινσουλιναμία (4). Πρόσφατα, το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώθηκε και στον άνθρωπο όταν αποδείχθηκε ότι η αύξηση της απελίνης στους παχύσαρκους ενήλικες συσχετίζεται ισχυρότερα με τοσακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) παρά με την απλή παχυσαρκία (27). Ειδικότερα, ο ΔΜΣ βρέθηκε ότι δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα της

υπεραπελιναιμίας ενώ η παρουσία ΣΔ2 συνδέεται άμεσα συνδεδεμένη με την υπεραπελιναιμία ανεξάρτητα από λοιπές παραμέτρους (27).

Με βάση την παραπάνω σχέση απελίνης-μεταβολισμού της γλυκόζης εξηγείται η διαφορά στα επίπεδα της απελίνης στον ορό μεταξύ παχύσαρκων παιδιών και ενηλίκων σε συνάρτηση με το χρόνο. Τα επίπεδα της απελίνης στον ορό των ενηλίκων με παχυσαρκία και ΣΔ2 περιγράφονται αυξημένα (4,14,15,19,20,27,28). Αντίθετα, οι ενήλικες με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ2 πριν την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα απελίνης (21,22). Η ίδια μείωση παρατηρείται και στα παιδιά/εφήβους με παχυσαρκία. Σύμφωνα με τους Boucher et al. η επίδραση της ινσουλίνης στην έκκριση της απελίνης είναι δοσοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη (4). Η διάρκεια έκθεσης του οργανισμού σε διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης φαίνεται ότι αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη διαταραγμένη έκκριση της απελίνης. Σε πρώιμα στάδια μεταβολικών διαταραχών όπως σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ2 και σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους με διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης, η έκφραση της απελίνης φαίνεται πως αρχικά μειώνεται εξ αιτίας της υπερινσουλιναϊμίας. Με την αύξηση της διάρκειας του ΣΔ2, εμφανίζεται επίταση της ινσουλινοαντίστασης, η ινσουλινική έκκριση από το β-κύτταρο επιδεινώνεται, οι μεταβολικές διαταραχές διευρύνονται και η απελίνη στον ορό αυξάνει (27). Η υπεραπελιναιμία αυτή αποτελεί αρνητικό παλίνδρομο μηχανισμό ρύθμισης που αντιμάχεται την ανάπτυξη υπερινσουλιναϊμίας στην παχυσαρκία ή τον ΣΔ2 (29).

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ο ΣΔ2 αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την αύξηση των επιπέδων της απελίνης ανεξάρτητα από τη σύγχρονη παρουσία παχυσαρκίας ή άλλων μεταβολικών διαταραχών (27). Μελέτες παχύσαρκων ενηλίκων με διαταραγμένη OGTT ή ΣΔ2 αναφέρουν αύξηση της κυκλοφορούσας απελίνης στον ορό (20,27,28). Η παραπάνω παρατήρηση βρίσκεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης όπου η διαταραχή στα επίπεδα της απελίνης παρατηρείται μόνο στους παχύσαρκους που παρουσιάζουν συγχρόνως και προδιαβήτη (διαβητοπαχυσαρκία), αναδεικνύοντας τη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης σε καθοριστικό παράγοντα.

Σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της απελίνης στον ορό προκύπτουν κατά την κατάταξη των συμμετεχόντων με βάση το στάδιο της ήβης τους. Στη μελέτη των Tapan et al. σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους τα επίπεδα απελίνης ήταν μειωμένα στο σύνολο (17) αλλά διαχωρίζοντας τον πληθυσμό με βάση την έναρξη της ήβης, η ελάττωση αυτή διατηρείται ως στατιστικά σημαντική μόνο στην υποομάδα των εφήβων (17). Στην παρούσα μελέτη, σημαντική μείωση της απελίνης παρατηρήθηκε στο σύνολο και στην υποομάδα των προεφηβικών παιδιών αλλά όχι στους εφήβους. Οι παρατηρούμενες διαφορές σε σχέση με την επίδραση της ήβης στην απελίνη, πιθανόν οφείλονται στο ότι οι μελετούμενοι πληθυσμοί διαφέρουν ως προς το ποσοστό των συμμετεχόντων σε κάθε στάδιο ήβης (Tanner II, III, IV, V). Η μελέτη των Reinerh αφορούσε μόνο εφήβους με ήπιου βαθμού ενήβωση (PH II-III) ενώ η μελέτη των Tapan δεν αναφέρει στοιχεία σχετικά με τα στάδια ενήβωσης των συμμετεχόντων της (17,18). Επιπρόσθετα, το συστηματικό σφάλμα που προκύπτει κατά την κατάταξη των παιδιών σε στάδια ενήβωσης με βάση την κλινική εξέταση από διαφορετικούς ερευνητές, ίσως ευθύνεται για την ανακολουθία των αποτελεσμάτων μεταξύ των ερευνών και θα μπορούσε να απαλειφθεί αν η ενήβωση εκτιμούνταν με βάση το ορμονικό προφίλ των κυκλοφορούντων στεροειδών του φύλου.

Ο σημειακός πολυμορφισμός G212A του γονιδίου του υποδοχέα της απελίνης μελετήθηκε για πρώτη φορά σε πιλοτική γενετική μελέτη του ρόλου του γονιδίου APLNR στην ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (ΙΔΜ)(30). Παρόλο που η συχνότητα του γονότυπου (GG/GA/AA) καθώς και η μεμονωμένη συχνότητα των αλληλομόρφων (G/A) του πολυμορφισμού δε βρέθηκε να διαφέρει σημαντικά μεταξύ της ΙΔΜ και των υγιών, το αλληλόμορφο 212A συνδέθηκε με μείωση του κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια στην ΙΔΜ. Ως εκ τούτου ο G212A προτάθηκε ως

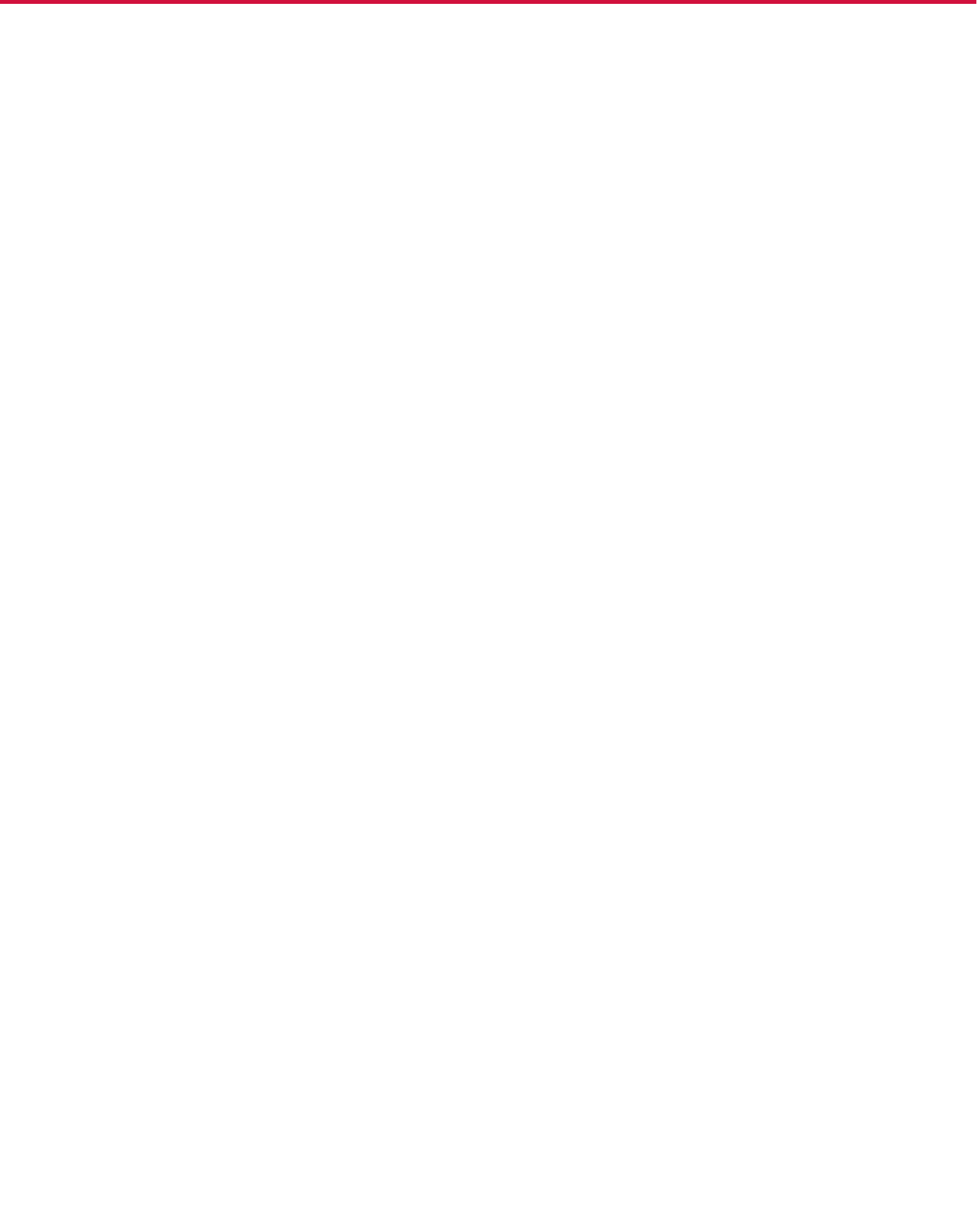
ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της εξέλιξης της ΙΔΜ(30). Η δεύτερη μελέτη που έδειξε ευεργετική επίδραση του αλληλόμορφου 212A στην ανθρώπινη φυσιολογία διενεργήθηκε πρόσφατα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ). Η παρουσία του αλληλομόρφου A λειτουργεί ευνοϊκά στη λειτουργία του συμπλόκου απελίνης/APLNR αφού συνδέεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης στους ασθενείς με ΣΝ(31). Αντίθετα η συχνότητα του G212 αλληλομόρφου στους ασθενείς με ΣΝ ήταν αυξημένη στην υποομάδα των υπέρτασικών ασθενών (31). Συμπερασματικά η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη προσπάθεια διερεύνησης του ρόλου του πολυμορφισμού G212A σε παχύσαρκο πληθυσμό. Με δεδομένη την ευεργετική επίδραση που έχει βρεθεί να ασκεί η παρουσία του 212A αλληλομόρφου στο καρδιαγγειακό σύστημα, εξετάστηκε η υπόθεση της θετικής επίδρασης του γονότυπου AA και στις διαταραχές του μεταβολισμού. Παρόλο που η γονοτυπική συχνότητα του υπό μελέτη πολυμορφισμού στον παχύσαρκο πληθυσμό δε βρέθηκε διαφορετική από την καταγεγραμμένη φυσιολογική συχνότητά του στην καυκάσια φυλή, παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των διαφορετικών αλληλομόρφων και των επιπέδων της απελίνης στον ορό. Η παρουσία του 212A αλληλίου συνδέθηκε με υψηλότερα επίπεδα απελίνης στον ορό, ενώ αντίθετα τα χαμηλότερα επίπεδα απελίνης στον ορό παρατηρήθηκαν στην ομόζυγη για το G αλληλόμορφο ομάδα των παχύσαρκων. Η παρατήρηση αυτή βρίσκεται σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία ενισχύοντας την άποψη ότι το A αλληλόμορφο επιφέρει ευεργετικά αποτελέσματα στη λειτουργία του απελινεργικού συστήματος και συνδέεται με ηπιότερους φαινοτύπους σε διαφορετικές νόσους όπως είναι η ΙΔΜ, η ΣΝ και η παχυσαρκία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1212: E1–E19.
2. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001;99:87–92.
3. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000;74:34-41.
4. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005;146:1764-1771.
5. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab* 2008;8:437-445.
6. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HH, Tsui LC, Kennedy JL et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993;136:355-360.
7. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 ;251: 471-476.
8. Devic E, Rizzoti K, Bodin S, Knibiehler B, Audigier Y. Amino acid sequence and embryonic expression of msr/apj, the mouse homolog of xenopus X-msr and human APJ. *Mech Dev* 1999;84:199-203.
9. Castan-Laurell I, Boucher J, Dray C, Daviaud D, Guigne C, Valet P. Apelin, a novel adipokine over-produced in obesity: friend or foe? *Mol Cell Endocrinol* 2005;245:7-9.

10. Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul Pept* 2005;132:27-32.
11. Karmazyn M, Purdham DM, Rajapurohitam V, Zeidan A. Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart. *Cardiovasc Res* 2008;79: 279-286.
12. Yue P, Jin H, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Asagami T et al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298:59-67.
13. Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, Kunduzova O, Valet P. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:234-241.
14. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E et al. Apelin, orexin- A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005;130:7-13.
15. Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D, Dray C, Kováčiková M, Kovacova Z et al. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *Eur J Endocrinol* 2008;158:905-910.
16. Ziora K, Oswiecimska J, Swietochowska E, Ziora D, Ostrowska Z, Stojewska M et al. Assessment of serum apelin levels in girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2935-2941.
17. Tapan S, Tascilar E, Abaci A, Sonmez A, Kilic S, Erbil MK et al. Decreased plasma apelin levels in pubertal obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23:1039-1046.
18. Reinehr T, Woelfle J, Roth CL. Lack of association between apelin, insulin resistance, cardiovascular risk factors, and obesity in children: a longitudinal analysis. *Metabolism.* 2011;60:1349-1354.
19. Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, Garcia-Almeida JM, Garcia- Arnes J, Tinahones FJ et al. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg* 2009;19:1574-1580.
20. Dray C, Debard C, Jager J, Disse E, Daviaud D, Martin P et al. Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298:1161-1169.
21. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116: 289-292.
22. Zhang Y, Shen C, Li X, Ren G, Fan X, Ren F et al. Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. *Diabetes Care* 2009;32: 150.
23. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320:1240-1243.
24. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33:62-69.
25. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
26. Dell RB, Holleran S, Ramakrishnan R. Sample Size Determination. *ILAR J* 2002;43:207-213.

- 27.** Cavallo MG, Sentinelli F, Barchetta I, Costantino C, Incani M, Perra L et al. Altered glucose homeostasis is associated with increased serum apelin levels in type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2012;7:e51236.
- 28.** Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;14:544-548.
- 29.** Alexiadou K, Kokkinos A, Liatis S, Perrea D, Katsilambros N, Tentolouris N. Differences in plasma apelin and visfatin levels between patients with type 1 diabetes mellitus and healthy subjects and response after acute hyperglycemia and insulin administration. *Hormones (Athens)* 2012;11:444-450.
- 30.** Sarzani R, Forleo C, Pietrucci F, Capestro A, Soura E, Guida P et al. The 212A variant of the APJ receptor gene for the endogenous inotrope apelin is associated with slower heart failure progression in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2007;13:521-529.
- 31.** Falcone C, Bozzini S, Schirinzi S, Buzzi MP, Boiocchi C, Totaro R et al. APJ polymorphisms in coronary artery disease patients with and without hypertension. *Mol Med Rep* 2012;5:321-325.



Έκφραση του γονιδίου IRF4 σε υγιή παιδιά και σε παιδιά με Οξεία Λευχαιμία

Μαρία Αδαμάκη, Αρχοντής Ζαμπογιάννης, Αναστασία Αθανασιάδου, Μαριάννα Τζανουδάκη, Σπύρος Βλαχόπουλος, Μαρία Μοσχόβη

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Εισαγωγή: Το γονίδιο Interferon Regulatory Factor 4 (IRF4) είναι σημαντικό για τη φυσιολογική αιμοποίηση, αλλά με ογκογενετικές επιπτώσεις στο πολλαπλούν μυέλωμα, τις λευχαιμίες ενηλίκων και τα λεμφώματα. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση των επιπέδων έκφρασης του IRF4 σε υγιή παιδιά και σε παιδιά με λευχαιμία, προκειμένου να καθοριστεί αν η έκφραση διαφέρει ανάμεσά τους.

Μέθοδος: Δείγματα μυελού των οστών 20 υγιών παιδιών, 58 παιδιών με οξεία λευχαιμία και τέσσερις λευχαιμικές κυτταρικές σειρές χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση έκφρασης του IRF4. Έγινε εξαγωγή RNA με τη μέθοδο της TRizol και η γονιδιακή έκφραση πραγματοποιήθηκε με Real Time PCR με το κιτ Plexor™ One-Step qRT-PCR και τον αντιδραστήρα LightCycler 2.

Αποτελέσματα: 51,7% των παιδιών με λευχαιμία παρουσίασαν παθολογική έκφραση του γονιδίου, με έκφραση σημαντικά υψηλότερη από αυτή των υγιών παιδιών ($p=0,003$). Η έκφραση του IRF4 στα παιδιά με λευχαιμία φαίνεται να είναι τουλάχιστον διπλάσια απ' ό τι στα υγιή παιδιά. Όσο πιο άωρο το λευχαιμικό κύτταρο τόσο υψηλότερη ήταν η έκφραση του γονιδίου, ενώ το υψηλότερο επίπεδο έκφρασης διαπιστώθηκε σε παιδιά με επιθετικότερες μορφές λευχαιμίας, όπως η ΟΜΛ.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι τα υγιή παιδιά έχουν χαμηλή έκφραση του γονιδίου IRF4, ενώ στα παιδιά με λευχαιμία παρατηρείται αυξημένη έκφραση. Το ποσοστό έκφρασης του γονιδίου φαίνεται να έχει ανάλογη σχέση με την αωρότητα της βλάστης. Η παθολογική έκφραση φαίνεται ότι διαταράσσει τους μηχανισμούς της φυσιολογικής αιμοποίησης. Το εύρημα ότι στα παιδιά με λευχαιμία η έκφραση του γονιδίου είναι υπερδιπλάσια έναντι των υγιών παιδιών θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο για τη λευχαιμία.

Λέξεις κλειδιά: έκφραση γονιδίων, γονίδιο IRF4, υγιή παιδιά, λευχαιμία της παιδικής ηλικίας

Expression of IRF4 gene in healthy children and in children with leukemia

Maria Adamaki, Archontis Zampogiannis, Anastasia Athanasiadou, Marianna Tzanoudaki, Spyros vlachopoulos, Maria Moschovi

A B S T R A C T

Introduction: The Interferon Regulatory Factor 4 (IRF4) gene is important for key developmental stages of hematopoiesis, but with oncogenic effects in multiple myeloma, adult leukemias and lymphomas. The purpose of this study was to investigate IRF4 gene expression in healthy children and children with leukemia and to determine if it differs between the two groups.

Method: Bone marrow samples from 20 healthy children, 58 children with acute leukemia and four leukemic cell lines were used to measure IRF4 gene expression. RNA was extracted with the TRizol method and gene expression was measured with

Μαρία Αδαμάκη, Μοριακή Βιολόγος
Αρχοντής Ζαμπογιάννης, Ιατρός
Αναστασία Αθανασιάδου, Ιατρός
Σπύρος Βλαχόπουλος, Μοριακός Βιολόγος
Μαρία Μοσχόβη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας/Ογκολογίας
Μονάδα Αιματολογίας-Ογκολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ογκολογική Μονάδα Παιδιών "ΜΑΡΙΑΝΝΑ Β ΒΑΡΔΙΝΟΓΙΑΝΝΗ-ΕΛΠΙΔΑ", Νοσοκομείο Παιδιών "Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ", Αθήνα

Μαριάννα Τζανουδάκη, Μοριακή Βιοπαθολόγος
Τμήμα Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας, Νοσοκομείο παιδιών "η Αγία Σοφία", Αθήνα

Maria Adamaki
Archontis Zampogiannis
Anastasia Athanasiadou
Spyros vlachopoulos
Maria Moschovi
Hematology/Oncology Unit,
First Department of Pediatrics,
University of Athens, Children's
Oncology Unit «ΜΑΡΙΑΝΝΑ
V ΒΑΡΔΙΝΟΥΑΝΝΗΣ-ΕΛΠΙΔΑ»,
"AGIA SOFIA" Children's Hospital,
Athens, Greece

Marianna Tzanoudaki
Immunology Department, "AGIA
SOFIA" Children's Hospital,
Athens, Greece

Real-Time PCR using the Plexor™ One-Step qRT-PCR kit and the LightCycler2 reactor.

Results: 51.7% of the children with leukemia showed an abnormal expression of the IRF4 gene, which was significantly higher than that of healthy children ($p = 0.003$). IRF4 gene expression in children with leukemia appears to be at least twice as high as in healthy children. The more immature the leukemic cells, the higher the gene expression of IRF4, with the highest expression levels found in children with more aggressive forms of leukemia, such as AML.

Conclusions: Our results show that healthy children have a low IRF4 gene expression, while children with leukemia show an increase. The amount of gene expression seems directly proportional to the immaturity of the blast. Abnormal gene expression appears to disturb the regulatory mechanisms of normal hematopoiesis. The finding that in children with leukemia expression is twice as high as in healthy children could be a therapeutic target for leukemia.

Key words: gene expression profile, IRF4, healthy children, childhood leukemia

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία λευχαιμία είναι η συχνότερη κακοήθεια στα παιδιά. Μέχρι σήμερα έχουν επιτευχθεί υψηλά ποσοστά επιβίωσης, παρόλα αυτά ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών παρουσιάζει αντοχή στη χημειοθεραπεία και υποτροπιάζει. Αυτό έχει κάνει πιο επιτακτική την ανάγκη να βρεθούν καινούργιες θεραπείες που θα στοχεύουν στα ανθεκτικά στη συμβατική θεραπεία κύτταρα και θα αυξήσουν τη συνολική επιβίωση. Σημαντικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι γενετικές αλλαγές που σημειώνονται και που επηρεάζουν τα χαρακτηριστικά των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, όπως είναι η γονιδιακή έκφραση διαφόρων μεταγραφικών παραγόντων. Οι πιο συχνόι στόχοι των γενετικών αλλαγών στη λευχαιμία είναι τα γονίδια μεταγραφικών παραγόντων που έχουν βασικές λειτουργίες στη φυσιολογική αιμοποίηση.

Το γονίδιο IRF4 (Interferon Regulatory Factor 4) κωδικοποιεί μεταγραφικό παράγοντα που είναι σημαντικό στα αρχικά στάδια της αιμοποίησης και της ανοσολογικής απάντησης. Παρά το γεγονός ότι ο IRF4 λειτουργεί σαν κατασταλτικός παράγων της ογκογένεσης στην δημιουργία των πρώιμων Β κυττάρων (1,2), εντούτοις, σε μερικούς τύπους νεοπλασιών, όπως το πολλαπλούν μυέλωμα αλλά και τις αιματολογικές κακοήθειες ενηλίκων, έχει βρεθεί ότι λειτουργεί σαν ογκογονίδιο (3-7). Μέχρι σήμερα μόνο δύο μελέτες έχουν βρει συσχέτιση του IRF4 με κακοήθειες της παιδικής ηλικίας (8,9). Η μία μελέτη αναφέρει υπερέκφραση του γονιδίου σε λευχαιμία από ώριμο Β λεμφοκύτταρο ενώ μία άλλη μελέτη αναφέρει πολυμορφισμό στο γονίδιο αυτό που προδιαθέτει υγιή αγόρια σε υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης λευχαιμίας.

Σκοπός της μελέτης μας είναι να διερευνήσουμε τα μεταγραφικά επίπεδα του γονιδίου σε υγιή παιδιά, συγκρίνοντάς τα με παιδιά με οξεία λευχαιμία, και παράλληλα κάνοντας σύγκριση με σειρές λευχαιμικών κυττάρων, που προέρχονται επίσης από λευχαιμία της παιδικής ηλικίας. Παράλληλα, εξετάζουμε αν υπάρχει συσχέτιση της έκφρασης του γονιδίου με κυτταρογενετικές διαταραχές της βλάστησης και της ωριμότητας του λευχαιμικού κυττάρου, δηλαδή του ανοσοφαινότυπου της λευχαιμίας. Επιπλέον μελετήσαμε την έκφραση του γονιδίου σε σχέση με την ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο (EYN) και την επιβίωση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 20 φυσιολογικά παιδιά, που υποβλήθηκαν σε μυελόγραμμα στα πλαίσια διερεύνησης μη κακοήθους αιματολογικού νοσήματος. Επίσης μελετήθηκαν 58 παιδιά με οξεία λευχαιμία, 52 με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) και 6 με

Αλληλογραφία

Μαρία Μοσχόβη
Ογκολογική Μονάδα
Παιδων "ΜΑΡΙΑΝΝΑ Β
ΒΑΡΔΙΝΟΥ-ΓΙΑΝΝΗ-ΕΛΠΙΔΑ",
Νοσοκομείο Παιδων "Η ΑΓΙΑ
ΣΟΦΙΑ", Αθήνα
Τηλ: 6932684622
e-mail: mmoschov@med.uoa.gr

Correspondence

Maria Moschovi
Oncology Unit «ΜΑΡΙΑΝΝΑ
V VARDINOYANNIS-ELPIDA»,
"AGIA SOFIA" Children's Hospital,
Athens, Greece
Tel: +30 6932684622
e-mail: mmoschov@med.uoa.gr

οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ). Μελετήθηκε ο μυελός διάγνωσης της λευχαιμίας πριν την έναρξη οποιασδήποτε θεραπευτικής αγωγής. Παράλληλα μελετήθηκαν και 4 κυτταρικές σειρές: η REH (pro-B ALL), η CCRF-CEM (ΟΛΛ T-κύτταρο), η CCRF-SB (ΟΛΛ T-κύτταρο), και η THP-1 (ΟΜΛ).

Απομόνωση RNA

Απομονώθηκε RNA από τα κύτταρα του μυελού και από τις κυτταρικές σειρές με το αντιδραστήριο Trizol, σύμφωνα με το πρωτόκολλο του κατασκευαστή (Invitrogen, Inc.).

Ποσοτική PCR πραγματικού χρόνου (Real Time PCR)

Η γονιδιακή έκφραση του IRF4 μελετήθηκε με τη μέθοδο Real-Time RT-PCR χρησιμοποιώντας το κιτ Plexor™ One-Step qRT-PCR (Promega Inc.) και τον αντιδραστήρα LightCycler 2 Instrument (Roche Diagnostics GmbH).

Έγινε συλλογή των δεδομένων και προεπεξεργασία με το λογισμικό LightCycler Software Version 3.5 (Roche Diagnostics GmbH). Ακολούθως τα δεδομένα που ελήφθησαν, υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με το λογισμικό Plexor™ Analysis Software (www.promega.com/plexorresources/) (Promega, Inc.). Η έκφραση του γονιδίου IRF4 ελήφθη υπό τη μορφή τιμών Ct οι οποίες αναφέρονται στον αριθμό κύκλων της PCR.

Στατιστική ανάλυση

Χρησιμοποιήθηκε το ανεξάρτητο t-test μεταξύ υγιών και ασθενών ως προς την έκφραση του γονιδίου αναφοράς GAPDH και ως προς την έκφραση του γονιδίου IRF4. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των υγιών και των ασθενών στην έκφραση του γονιδίου IRF4 ($p=0.003$) ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στο γονίδιο αναφοράς GAPDH μεταξύ των υγιών παιδιών και των ασθενών ($p=0,068$). Στη συνέχεια η τιμή Ct του IRF4 κανονικοποιήθηκε έναντι της τιμής του GAPDH (δηλ. $\Delta Ct = Ct$ του IRF4 – Ct GAPDH) για κάθε ασθενή και φυσιολογικό παιδί, αντίστοιχα. Η διαφορά αυτή (ΔCt) χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να διερευνηθεί η σημαντικότητα στη διαφορική έκφραση κάθε ασθενούς χρησιμοποιώντας z-test. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό IBM SPSS.

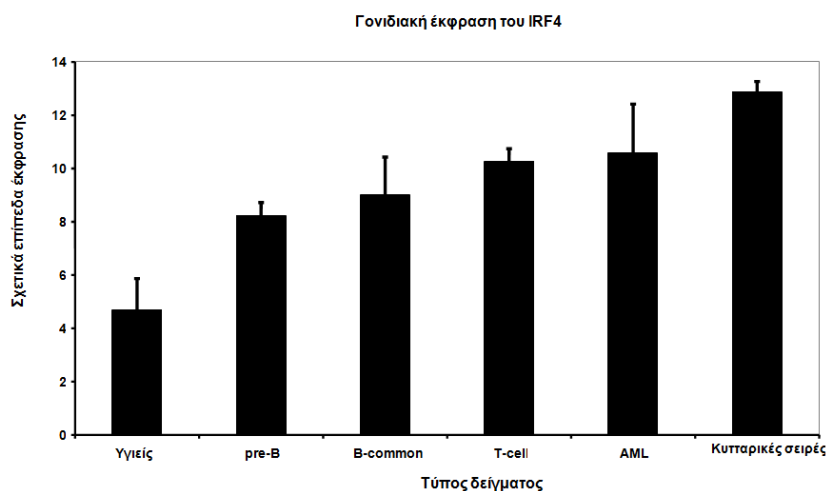
Α Π Ο Τ Ε Λ Ε Σ Μ Α Τ Α

Ανάλυση real-time RT-PCR

Το γονίδιο IRF4 βρέθηκε να υπερεκφράζεται στους ασθενείς σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά. Πιο συγκεκριμένα, το γονίδιο βρέθηκε να εκφράζεται παθολογικά σε 30 από τους 58 ασθενείς που μελετήθηκαν (51,7%). Στα 30 παιδιά με λευχαιμία όπου το γονίδιο βρέθηκε να υπερεκφράζεται, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της υπερέκφρασης του γονιδίου με υποτύπους της ΟΛΛ, παρατηρήθηκε όμως προοδευτική αύξηση των επιπέδων έκφρασης του γονιδίου παράλληλα με τον βαθμό αωρότητας της βλάστης, με κορύφωση της έκφρασης στην ομάδα των ασθενών με ΟΜΛ (Σχήμα 1).

Ανάλυση συσχέτισης μεταξύ γονιδιακής έκφρασης και κυτταρο-γενετικών ανωμαλιών

Δεν παρατηρήθηκε εμφανής συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων γονιδιακής έκφρασης και συγκεκριμένων κυτταρογενετικών ανωμαλιών των λευχαιμικών κυττάρων.



Σχήμα 1

Επίπεδα έκφρασης του γονιδίου IRF4 στα υγιή παιδιά και στις ανοσοφαινοτυπικές ομάδες των ασθενών

Ανάλυση συσχέτισης μεταξύ γονιδιακής έκφρασης και ανοσοφαινοτύπου στα παιδιά με Λευχαιμία

Παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα παθολογικής έκφρασης του γονιδίου IRF4 σε παιδιά με λευχαιμία και ανοσοφαινότυπο B-common συγκριτικά με τα παιδιά που είχαν λευχαιμία με ανοσοφαινότυπο pre-B. Επίσης υψηλότερα επίπεδα παθολογικής έκφρασης του γονιδίου βρέθηκαν σε παιδιά με λευχαιμία T-κυτταρικής προέλευσης συγκριτικά με τα παιδιά με λευχαιμία B-κυτταρικής προέλευσης (Σχήμα 1).

Ανάλυση συσχέτισης μεταξύ γονιδιακής έκφρασης και των επιπέδων Ελάχιστης Υπολειπόμενης Νόσου (EYN).

Δεν παρατηρήθηκε εμφανής συσχέτιση μεταξύ της παθολογικής έκφρασης του IRF4 και της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου την ημέρα 33 από τη έναρξη της θεραπείας, όπως μετράται σύμφωνα με το πρωτόκολλο χημειοθεραπείας.

Ανάλυση συσχέτισης μεταξύ γονιδιακής έκφρασης και της ελεύθερης νόσου 3-ετούς επιβίωσης

Παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην υψηλή έκφραση του IRF4 και την υποτροπή ($p = 0,03$) όταν μελετήθηκε ο 3-ετής ελεύθερος νόσου χρόνος επιβίωσης (EFS).

Σ Υ Ζ Η Τ Η Σ Η

Η μελέτη μας δείχνει ότι υπάρχει παθολογική έκφραση του γονιδίου IRF4 στα λευχαιμικά κύτταρα, σε ένα ευρύ φάσμα λευχαιμικών υποτύπων, όπως αυτοί αποτυπώνονται από τον ανάλογο ανοσοφαινότυπο, που πιθανώς αντανακλά τους πολλούς ρόλους του γονιδίου στο αιμοποιητικό και ανοσοποιητικό σύστημα. Σε αντίθεση με άλλες μελέτες (8,10), παρατηρούμε υψηλότερα επίπεδα μεταγράφων σε ασθενείς που χαρακτηρίζονται από πιο ανώριμο ανοσοφαινότυπο, και σε λευχαιμίες T-κυτταρικής προέλευσης από ό,τι σε λευχαιμίες B-κυτταρικής προέλευσης. Αυτό υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι οι κυτταρικές μας σειρές, παρά το γεγονός ότι απέχουν φαινοτυπικά από τα διαφοροποιημένα κύτταρα, φάνηκαν να εκφράζουν ακόμη υψηλότερα επίπεδα του γονιδίου από τους ασθενείς (Σχήμα 1). Η παρατήρηση αυτή υπονοεί ότι στην λευχαιμία της παιδικής ηλικίας, η γονιδιακή έκφραση του IRF4 διαφέρει από αυτήν των μηχανισμών ρύθμισης που λειτουργούν στους φυσιολογικούς ιστούς.

Επιπλέον, η παθολογική έκφραση του IRF4 φαίνεται να επεκτείνεται και στη μυελογενή λευχαιμία, καθώς στην ομάδα της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας παρατηρήθηκαν τα υψηλότερα επίπεδα έκφρασης (Σχήμα 1). Τα αποτελέσματά μας είναι σε αντίθεση με άλλες μελέτες που καταδεικνύουν το γονίδιο IRF4 να υποεκφράζεται σε μυελογενείς λευχαιμίες ενηλίκων (11-13). Η αντίθεση αυτή πιθανόν να οφείλεται σε διαφορές που σχετίζονται με τον διαφορετικό παθογενετικό μηχανισμό της λευχαιμίας μεταξύ ενηλίκων και παιδιών.

Εξαιρετικά ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι, στη λευχαιμία της παιδικής ηλικίας, ανεξάρτητα από τον υπότυπο ή το στάδιο ωρίμανσης του λευχαιμικού κυττάρου, η νόσος χαρακτηρίζεται από τουλάχιστον διπλάσιο ποσοστό γονιδιακής έκφρασης του IRF4 σε σχέση με αυτό που απαντάται σε υγιή παιδιά. Επίσης παρατηρείται ότι όσο πιο επιθετική η μορφή λευχαιμίας, τόσο πιο υψηλά τα επίπεδα έκφρασης του IRF4, ενώ τα υψηλότερα επίπεδα καταγράφονται στην ΟΜΛ, που είναι και η επιθετικότερη μορφή λευχαιμίας. Αυτό σημαίνει ότι τα παιδιά με λευχαιμία παρουσιάζουν τουλάχιστον διπλάσιο ποσοστό έκφρασης του γονιδίου IRF4 σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά. Το χαρακτηριστικό αυτό θα μπορούσε να διερευνηθεί στα πλαίσια θεραπευτικής παρέμβασης για τη λευχαιμία. Η θεραπευτική αυτή παρέμβαση θα μπορούσε να σημαίνει ότι σίγαση του γονιδίου ενδεχομένως να δράσει συνεργικά με τη χημειοθεραπεία ώστε να συμβάλλει στην ελαχιστοποίηση των ανθεκτικών λευχαιμικών κυττάρων. Θεραπεία που θα βασιζόταν στην απόλυτη σίγαση του γονιδίου IRF4 είναι πολύ πιθανό να παρεμποδιζόταν από τις δυνητικά επιβλαβείς παρενέργειες. Για παράδειγμα, ποντίκια που έχουν ανεπάρκεια στο IRF4 παρουσιάζουν σημαντικές επιπλοκές του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως εξασθενημένη λειτουργία των λεμφοκυττάρων και ανικανότητα να παράγουν κυτταροτοξικές αποκρίσεις και αντισώματα (14). Παραδόξως, τα ποντίκια που στερούνται το ένα μόνο αλληλόμορφο του IRF4 εμφανίζονται φαινοτυπικά φυσιολογικά, ενώ 50% σίγαση του mRNA και της πρωτεΐνης του IRF4 έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην εξολόθρευση των νεοπλασματικών κυττάρων σε σειρές πολλαπλών μυελώματος (14,15). Ίσως το ίδιο να μπορούσε να εφαρμοστεί και στα λευχαιμικά κύτταρα, προκειμένου να αξιολογηθεί το κατά πόσο τροποποιημένη ή μερική σίγαση του γονιδίου δύναται να έχει ανασταλτικό ή αποπτωτικό αποτέλεσμα, και ως εκ τούτου αν ανοίγεται μια νέα ευκαιρία θεραπείας με στόχο το γονίδιο IRF4. Εξίσου σημαντικό είναι και το εύρημα ότι η υψηλή έκφραση του IRF4 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πρόσθετος προγνωστικός δείκτης της υποτροπής κατά τη διάγνωση της οξείας λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας. Περαιτέρω αναλύσεις σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών που υπερεκφράζουν το γονίδιο, κατά τη διάρκεια μεγαλύτερης χρονικής περιόδου (δηλ. 5-ετής επιβίωση), θα μπορούσαν να επιβεβαιώσουν την παρατήρηση αυτή στο άμεσο μέλλον.

Συνοψίζοντας, τα δεδομένα μελετών των τελευταίων ετών δείχνουν ότι πολλοί σημαντικοί ρυθμιστές της ανάπτυξης των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων εμπλέκονται στην παθολογική ικανότητα αυτο-ανανέωσης των λευχαιμικών κυττάρων. Μόνο μέσα από την αναγνώριση αυτών των ρυθμιστών θα μπορέσουμε να αποκτήσουμε μια καλύτερη κατανόηση του τι προκαλεί τον απεριόριστο και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων αυτών και στη συνέχεια να αποκαλύψουμε πιθανούς μοριακούς στόχους για επιτυχή θεραπεία.

Πίνακας 1: Επίπεδα έκφρασης του γονιδίου IRF4 σε υγιή παιδιά και σύγκριση με ασθενείς με λευχαιμία και κυτταρικές σειρές

	Subnormal ratio R < 2.4	Normal ratio 2.4 ≤ R < 7	High ratio 7 < R < 11.6	Very high ratio 11.6 < R	p-value*
Υγιή παιδιά (n**=20)	-	4.72 ± 1.17 (n=20)	-	-	
Όλοι οι ασθενείς και οι κυτταρικές σειρές (n=62)	0.89 ± 0.73 (n=6)	4.99 ± 1.2 (n=23)	8.90 ± 1.11 (n=27)	12.6 ± 0.44 (n=6)	0.000
Ασθενείς και κυτταρικές σειρές με ΟΛΛ (n=55)	0.89 ± 0.73 (n=6)	5.02 ± 1.2 (n=21)	8.89 ± 1.16 (n=25)	12.72 ± 0.20 (n=3)	0.000
Ασθενείς με pro-pre-B ΟΛΛ (n=2)	0.55 (n=1)	4.80 (n=1)	-	-	
Ασθενείς με B-common ΟΛΛ (n=35)	0.81 ± 0.62 (n=3)	4.69 ± 1.28 (n=14)	8.77 ± 1.11 (n=17)	12.8 (n=1)	0.000
Ασθενείς με pre-B ΟΛΛ (n=9)	1.17 ± 1.27 (n=2)	5.64 ± 0.99 (n=4)	8.23 ± 0.49 (n=3)	-	0.000
Κυτταρικές σειρές με pre-B ΟΛΛ (n=1)	-	-	-	12.50 (n=1)	0.000
Ασθενείς με T-cell ΟΛΛ (n=5)	-	6.90 (n=1)	10.27 ± 0.47 (n=4)	-	0.000
Κυτταρικές σειρές με T-cell ΟΛΛ (n=2)	-	5.40 (n=1)	-	12.87 (n=1)	0.000
Ασθενής με ΟΛΛ μη-τυποποιημένου ανοσοφαινότυπου (n=1)	-	-	7.35 (n=1)	-	0.041
Ασθενείς και κυτταρικές σειρές με ΟΜΛ (n=7)	-	4.77 ± 0.85 (n=2)	8.98 ± 0.07 (n=2)	12.54 ± 0.64 (n=3)	0.001
Ασθενείς με ΟΜΛ (n=6)	-	4.77 ± 0.85 (n=2)	8.98 ± 0.07 (n=2)	12.17 ± 0.14 (n=2)	0.000
Κυτταρικές σειρές με ΟΜΛ (n=1)	-	-	-	13.27 (n=1)	0.000

*η τιμή p (p-value) έχει υπολογιστεί λαμβάνοντας υπόψη και τις δύο ομάδες ασθενών που υπερεκφράζουν IRF4 (δηλ. και την υψηλή και την πολύ υψηλή αναλογία (ratio=R)), συγκριτικά με την φυσιολογική αναλογία των υγιών παιδιών

**n = αριθμός δειγμάτων

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Busslinger, M., Transcriptional control of early B cell development. *Annu Rev Immunol*, 2004. 22: p. 55-79.
2. Acquaviva, J., X. Chen, and R. Ren, IRF-4 functions as a tumor suppressor in early B-cell development. *Blood*, 2008. 112(9): p. 3798-806.
3. De Silva, N.S., et al., The diverse roles of IRF4 in late germinal center B-cell differentiation. *Immunol Rev*, 2012. 247(1): p. 73-92.
4. Yoshida, S., et al., Detection of MUM1/IRF4-IgH fusion in multiple myeloma. *Leukemia*, 1999. 13(11): p. 1812-6.
5. Yamagata, T., et al., A novel interferon regulatory factor family transcription factor, ICSAT/Pip/LSIRF, that negatively regulates the activity of interferon-regulated genes. *Mol Cell Biol*, 1996. 16(4): p. 1283-94.
6. Pham-Ledard, A., et al., IRF4 gene rearrangements define a subgroup of CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma: a study of 54 cases. *J Invest Dermatol*, 2009. 130(3): p. 816-25.
7. Bisig, B., P. Gaulard, and L. de Leval, New biomarkers in T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2012. 25(1): p. 13-28.
8. le Viseur, C., et al., In childhood acute lymphoblastic leukemia, blasts at different stages of immunophenotypic maturation have stem cell properties. *Cancer Cell*, 2008. 14(1): p. 47-58.
9. Do, T.N., et al., An intronic polymorphism of IRF4 gene influences gene transcription in vitro and shows a risk association with childhood acute lymphoblastic leukemia in males. *Biochim Biophys Acta*, 2010. 1802(2): p. 292-300.
10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/tools/profileGraph.cgi?ID=GDS1095:37625_at.
11. Schmidt, M., et al., Expression of interferon regulatory factor 4 in chronic myeloid leukemia: correlation with response to interferon alfa therapy. *J Clin Oncol*, 2000. 18(19): p. 3331-8.
12. Schmidt, M., et al., Lack of interferon consensus sequence binding protein (ICSBP) transcripts in human myeloid leukemias. *Blood*, 1998. 91(1): p. 22-9.
13. Schmidt, M., et al., Expression of nuclear transcription factor interferon consensus sequence binding protein in chronic myeloid leukemia correlates with pre-treatment risk features and cytogenetic response to interferon-alpha. *Blood*, 2001. 97(11): p. 3648-50.
14. Mittrucker, H.W., et al., Requirement for the transcription factor LSIRF/IRF4 for mature B and T lymphocyte function. *Science*, 1997. 275(5299): p. 540-3.
15. Shaffer, A.L., et al., IRF4: Immunity. Malignancy! Therapy? *Clin Cancer Res*, 2009. 15(9): p. 2954-61.

Ποιότητα ζωής σε παιδιά και εφήβους με χρόνια Νεφρική Νόσο σε διάφορα στάδια

Ιωάννης Ντότης, Νικολέτα Πρίντζα, Χρύσα Γκόγκα, Στέλλα Σταμπούλη, Σταματία Αντωνίου, Παυλάκη Αντιγόνη, Νικόλαος Κοντοδημόπουλος, Φώτιος Παπαχρήστου¹

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Εισαγωγή: Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) ανεξαρτήτως σταδίου, επηρεάζει την ποιότητα ζωής των παιδιατρικών ασθενών καθώς απαιτείται συστηματική παρακολούθηση, μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή και διαιτολογική παρέμβαση.

Σκόπος: Η καταγραφή της ποιότητας ζωής (ΠΖ) παιδιών με ΧΝΝ και μεταμόσχευση νεφρού (ΜΝ) και η σύγκριση των αποτελεσμάτων, τόσο μεταξύ των ομάδων αυτών, όσο με την ομάδα ελέγχου (ΟΕ) υγιών μαρτύρων, με το σταθμισμένο δείγμα (ΣΔ) του Ελληνικού πληθυσμού και με την αντίληψη της ποιότητας υγείας των παιδιών με ΧΝΝ από τους γονείς τους.

Μέθοδος: Χρησιμοποιήθηκε το σταθμισμένο για τον ελληνικό πληθυσμό, πολυδιάστατο ερωτηματολόγιο KIDSCREEN-52 που μελετά 10 διαστάσεις με κλίμακα ερωτήσεων 5 διαβαθμίσεων.

Αποτελέσματα: Μελετήθηκαν 55 παιδιά ηλικίας 8-18 ετών, με ΧΝΝ (n=25), ΜΝ (n=16) και τελικού σταδίου ΧΝΝ σε περιτοναϊκή κάθαρση (n=14). Αυτά συγκρίθηκαν με την ΟΕ (55 παιδιά), με το ΣΔ (1200 παιδιά), καθώς και με την εκτίμηση των γονιών τους. Στη σύγκριση με την ΟΕ υπήρχε διαφορά στη σωματική ευεξία με τα παιδιά της μελέτης να υπολείπονται ($p=0,004$). Αντίθετα, στη σύγκριση με το ΣΔ τα παιδιά με νεφρική νόσο ηλικίας 8-11 ετών εμφανίζουν καλύτερη κοινωνική αποδοχή ($p=0,0001$). Όταν γίνεται σύγκριση της ΠΖ των παιδιών με ΧΝΝ με την εκτίμηση των γονιών τους, υπάρχουν αρκετές αντικρουόμενες απόψεις στις διαστάσεις: αντίληψη του ευατού τους, ($p=0,023$), αυτονομία ($p=0,012$), σχολικό περιβάλλον ($p=0,012$) και οικονομικοί πόροι ($p=0,03$).

Συμπεράσματα: Τα διαφορετικά στάδια της ΧΝΝ επηρεάζουν την ΠΖ των παιδιατρικών ασθενών. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη κατά την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, ώστε με έγκαιρη παρέμβαση να βελτιώνεται το δυνατόν η ΠΖ τους.

Λέξεις κλειδιά: Ποιότητα ζωής, ερωτηματολόγιο, Χρόνια Νεφρική Νόσος, μεταμόσχευση νεφρού

Quality of life in children and adolescents with different stages of chronic Kidney Disease

John Dotis, Nikoleta Printza, Chrysa Gkogka, Stella Stabouli, Stamatia Antoniou, Antigoni Pavlaki, Nick Kontodimopoulos, Fotios Papachristou

A B S T R A C T

Introduction: Progressive chronic kidney disease, irrespective of the underlying etiology impact the quality of life (QoL) of children due to often regular follow-up visits, strict medication program and diet intake.

Aim: To compare the QoL of children with chronic kidney disease (CKD) and renal transplantation (RT), between them and in the same time between the control group (CG) of healthy children, the validate sample (VS) of Greek pediatric origin and the parent proxy QoL.

Ιωάννης Ντότης
Νικολέτα Πρίντζα
Χρύσα Γκόγκα
Στέλλα Σταμπούλη
Παυλάκη Αντιγόνη
Φώτιος Παπαχρήστου
Α΄ Παιδιατρική Κλινική,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο
Νοσοκομείο

Σταματία Αντωνίου
Παιδιατρική Κλινική, Γενικό
Νοσοκομείο Ξάνθης

Ιωάννης Ντότης
Νικόλαος Κοντοδημόπουλος
Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου

John Dotis
Nikoleta Printza
Chrysa Gkogka
Stella Stabouli
Antigoni Pavlaki
Fotios Papachristou
First Department of Pediatrics,
Aristotle University of Thessa-
loniki, Hippokratation Hospital

Stamatia Antoniou
Department of Pediatrics, Gen-
eral Hospital of Xanthi

John Dotis
Nick Kontodimopoulos
Open University of Cyprus

Methods: Greek version of the KIDSCREEN-52 multidimensional questionnaire was used. The questionnaire investigates 10 dimensions and has 5 scales.

Results: The study included 55 patients between 8-18 years, with CKD (n=25), RT (n=16) and with end stage renal disease on peritoneal dialysis (n=14). Each group of studied children was compared with the CG (n=55), the VS (n=1200) and the parent proxy. Physical well-being of all studied children was significantly lower compared to CG (p=0.004). On the opposite, all studied children between 8-11 years shown better social acceptance compared to VS (p=0.0001). When QoL of children with CKD compared with parent proxy QoL, conflicting opinions were observed in several dimensions, such as self-perception (p=0.023), autonomy (p=0.012), school environment (p=0.012) and financial resources (p=0.03).

Conclusions: Different stages of renal disease impact QoL of children with CKD. Thus, optimal care requires attention not only to medical management, but also to an assessment of QoL factors, that may help promote pediatric patient's health.

Key words: Quality of Life, questionnaire, Chronic Kidney Disease, renal transplantation

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) είναι σπάνια στα παιδιά, ενώ στην Ελλάδα σύμφωνα με τα πρόσφατα στοιχεία της Ευρωπαϊκής Νεφρολογικής Εταιρείας, η επίπτωση της τελικού σταδίου XNN ανέρχεται σε 9 νέες περιπτώσεις ανά έτος, ανά ένα εκατομμύριο παιδιών και εφήβων (1). Τα παιδιά με τελικού σταδίου XNN βρίσκονται είτε υπό εξωνεφρική κάθαρση, δηλαδή περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ) ή αιμοκάθαρση, είτε έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού (ΜΝ). Από ιατρικής άποψης, η ΜΝ αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στα παιδιά με τελικού σταδίου XNN, καθώς συνδέεται με καλύτερη επιβίωση και λιγότερες επιπλοκές, σε σχέση με τις μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης (2). Η XNN, ανάλογα με το στάδιο της νόσου, επηρεάζει άμεσα πολλές λειτουργίες του οργανισμού και απαιτείται συστηματική παρακολούθηση, φαρμακευτική αγωγή και διαιτολογική παρέμβαση (1,2).

Η διάγνωση μιας τόσο σοβαρής πάθησης, όπως η XNN, έχει επίπτωση σε πολλούς τομείς της ζωής τόσο των παιδιών όσο και των οικογενειών τους και μπορεί να επηρεάσει δραματικά την ποιότητα ζωής (ΠΖ) τους. Από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ως ΠΖ ορίζεται η προσωπική αντίληψη του ατόμου για την κατάστασή του σε συνάρτηση με το πολιτισμικό περιβάλλον και το σύστημα αξιών όπου ζει, καθώς και τους προσωπικούς του στόχους, προσδοκίες και ανησυχίες (3). Τα τελευταία χρόνια, μετά την εισαγωγή ερωτηματολογίων ΠΖ που σταθμίστηκαν στα παιδιά, υπάρχει όλο και μεγαλύτερο ενδιαφέρον στην εφαρμογή τους (4,5).

Αναφορικά με τις μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης, η ΠΚ φαίνεται να προσφέρει καλύτερη ΠΖ στα παιδιά έναντι της αιμοκάθαρσης (1,6). Όμως η καθημερινή ενασχόληση των γονέων, οι οποίοι εκπαιδεύονται και πραγματοποιούν το πρόγραμμα ΠΚ σε καθημερινή βάση, τους οδηγεί συχνά σε εξάντληση (burnout). Επομένως, η εκτίμηση της ΠΖ είναι πολύ σημαντική, όταν λαμβάνονται ιατρικές αποφάσεις αναφορικά με θεραπείες, που επηρεάζουν, όχι μόνο τα παιδιά, αλλά και τις οικογένειές τους. Αποτέλεσμα είναι να υπάρχουν αρκετά σημαντικές διαφορές στην ΠΖ, όπως καταγράφεται από τους γονείς σε σχέση με την αναφορά από τα ίδια τα παιδιά.

Η βέλτιστη φροντίδα και η σωστή εκτίμηση της υγείας των παιδιών με XNN, μπορεί να επιτευχθεί, αν λαμβάνεται υπ' όψη και η προσωπική αντίληψη τους για την κατάσταση της υγείας τους και όχι μόνο υπολογίζοντας κλασικούς δείκτες, όπως η θνησιμότητα και η νοσηρότητα. Για το λόγο αυτό, η εκτίμηση της ΠΖ στα παιδιά με XNN, τελικού σταδίου XNN και ΜΝ, θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμη, για την ορθότερη και πληρέστερη εκτίμηση και παρακολούθηση των παιδιών αυτών.

Αλληλογραφία

Ιωάννης Ντότης
Κωνσταντινουπόλεως 49
54642 Θεσσαλονίκη
Τηλ: 23 10892466
e-mail: yandot@med.auth.gr

Correspondence

John Dotis
Konstantinoupoleos 49
54642 Thessaloniki
Tel: +30 23 10892466
e-mail: yandot@med.auth.gr

Δυστυχώς, υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες της ΠΖ σε παιδιά με ΧΝΝ, τελικού σταδίου ΧΝΝ και ΜΝ, επειδή είναι πολύ δύσκολο να χρησιμοποιηθούν οι κατάλληλες ερωτήσεις, που να αντικατοπτρίζουν ορθά την εκτίμηση της ΠΖ στα παιδιά (4,5). Επιπλέον, δεν υπάρχει καμία εργασία στην Ελληνική ή διεθνή βιβλιογραφία, που να μελετά την ΠΖ, σε παιδιά με ΧΝΝ στην Ελλάδα. Το κενό αυτό στη βιβλιογραφία προσπαθεί να καλύψει η παρούσα εργασία, που είχε ως σκοπό την καταγραφή της ΠΖ παιδιών με ΧΝΝ, με ΠΚ και με ΜΝ.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη ήταν παιδιά ηλικίας 8 ως 18 ετών με ΧΝΝ, με ΠΚ και με ΜΝ. Η ΧΝΝ διαχωρίζονταν σε στάδια 1 ως 5, σύμφωνα με το National Kidney Foundation (7). Κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη, για τους ασθενείς με ΧΝΝ, ήταν να μην έχει γίνει αλλαγή της μεθόδου αντιμετώπισης τους τελευταίους 3 μήνες, ενώ για τους ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ ή ΜΝ να μην έχει γίνει αλλαγή της μεθόδου αντιμετώπισης τους τελευταίους 2 μήνες. Για τη διενέργεια της μελέτης υπήρχε αποδοχή από την Ειδική Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας για Έρευνα, του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου, καθώς και έγγραφη συγκατάθεση των γονέων για τη συμμετοχή των παιδιών τους.

“Εργαλείο” μέτρησης

Για τη διενέργεια της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το πολυδιάστατο και σταθμισμένο για τον ελληνικό πληθυσμό, ερωτηματολόγιο KIDSCREEN-52, μετά από ειδική άδεια, που λήφθηκε από το διαχειριστή του ερωτηματολογίου (8,9). Το KIDSCREEN έχει χρησιμοποιηθεί σε αντίστοιχη μελέτη παιδιών με μεταμόσχευση νεφρού στη διεθνή βιβλιογραφία. (10). Το ερωτηματολόγιο KIDSCREEN-52 στα ελληνικά, χρησιμοποιεί μια κλίμακα *Likert* 5 βαθμίδων, που εκφράζεται, είτε ως: 1=ποτέ, 2=σπάνια, 3=αρκετά συχνά, 4=πολύ συχνά, 5=πάντα, είτε ως: 1=καθόλου, 2=λίγο, 3=μέτρια, 4=πολύ, 5=υπερβολικά και αναφέρεται σε διαπιστώσεις και βιώματα της τελευταίας εβδομάδας. Επίσης, κατηγοριοποιείται σε 10 διαστάσεις, που περιλαμβάνουν: τη φυσική ευεξία, την ψυχολογική ευεξία, τη διάθεση και τα συναισθήματα, την αυτο-νομία, τις σχέσεις με τους γονείς, τη σχέση με τους συμμαθητές και τους φίλους, την κοινωνική υποστήριξη, το σχολικό περιβάλλον, την κοινωνική αποδοχή (εκφοβισμός) και τους οικονομικούς πόρους.

Οι συμμετέχοντες ενημερώνονταν για το ερωτηματολόγιο κατά τη διάρκεια προγραμματισμένης κλινικής επίσκεψης, στα πλαίσια επανελέγχου λόγω του πρωτοπαθούς τους νοσήματος. Αφού δίνονταν οι πληροφορίες στους γονείς και τους ασθενείς, σχετικά με τη μελέτη και το πρωτόκολλο, ζητούνταν η έγγραφη συγκατάθεση των γονέων και στη συνέχεια, υπό την επίβλεψη ιατρού, σε συγκεκριμένο χώρο, γίνονταν η συμπλήρωση των απαντήσεων του ερωτηματολογίου.

Στατιστική ανάλυση

Το στατιστικό πακέτο για τις κοινωνικές επιστήμες (SPSS έκδοση 21.0) χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή, διαχείριση και ανάλυση των δεδομένων. Η ανάλυση τους έγινε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές που δίνονται στο εγχειρίδιο του KIDSCREEN-52. Αρχικά, έγινε επανακωδικοποίηση των αρνητικά διατυπωμένων ερωτήσεων και στη συνέχεια μετασχηματισμός για κάθε ξεχωριστό άτομο σύμφωνα με το μοντέλο *Rasch* σε Z-τιμές και κατόπιν σε T-τιμές. Οι T-τιμές, εκφράζονται με μέση τιμή κλίμακας 50 και τυπική απόκλιση 10. Υψηλότερες τιμές αντιστοιχούν σε υψηλότερη ΠΖ σχετιζόμενη με την υγεία. Η ανάλυση έγινε με τη χρήση του κριτηρίου *t* για ανεξάρτητα δείγματα και στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα αντιστοιχεί σε $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά συμμετείχαν 55 ασθενείς (27 αγόρια και 28 κορίτσια), με μέσο όρο ηλικίας $13,14 \pm 3,99$ έτη. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: Α) 16 ασθενείς με ΜΝ, Β) 14 ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ, υπό ΠΚ και Γ) 25 ασθενείς με ΧΝΝ 1ου ως 4ου σταδίου. Το πιο συχνό αίτιο ΧΝΝ ήταν η νεφρική δυσπλασία σε 11 ασθενείς, ακολουθούμενη από εστιακή σπειραματονεφρίτιδα σε 6 ασθενείς, πολυκυστικούς νεφρούς και ΧΝΝ αγνώστου αιτιολογίας σε 5 ασθενείς, αντίστοιχα, βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας σε 4 ασθενείς και στους υπόλοιπους ασθενείς τα αίτια ήταν άλλα. Τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων στη μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών με μεταμόσχευση, τελικού σταδίου ΧΝΝ υπό περιτοναϊκή κάθαρση και ΧΝΝ σταδίων 1–4 καθώς και του συνόλου τους

Παράμετρος	Μεταμοσχευμένοι (n=16)	ΤΣΧΝΝ υπό περιτοναϊκή κάθαρση (n=14)	ΧΝΝ στάδια 1-4 (n=25)	Συνολικά (n=55)
Ηλικία (SD)	14,38 (3,34)	12,13 (4,02)	12,61 (4,35)	13,14 (3,99)
Ηλικία 8-11, n (%)	4 (25)	10 (71,43)	12 (48)	26 (47,27)
Ηλικία 12-18, n (%)	12 (75)	4 (28,57)	13 (52)	29 (52,73)
Φύλο, n (%)				
Αγόρια	6 (37,5)	8 (57,14)	13 (52)	27 (49,09)
Κορίτσια	10 (62,5)	6 (42,86)	12 (48)	28 (50,91)
Estimated-GFR (ml/min/1,73m ²) (SD)	87,21 (27,03)	11,71 (4,02)	63,85 (37,91)	57,35 (40,9)
Ποιος απάντησε το ερωτηματολόγιο, n (%)				
Μητέρα	14 (87,5)	11 (78,57)	20 (80)	45 (81,82)
Πατέρας	1 (6,25)	3 (21,43)	5 (20)	9 (16,36)
Αδερφός/ή	1 (6,25)	–	–	1 (1,82)

ΤΣΧΝΝ: τελικού σταδίου Χρόνια Νεφρική Νόσος, ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος, GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης

Από την αξιολόγηση και ανάλυση των απαντήσεων των παιδιών με νεφρική νόσο στο ερωτηματολόγιο KIDSCREEN-52 και τη σύγκριση με τα δεδομένα που υπάρχουν από το σταθμισμένο δείγμα του Ελληνικού πληθυσμού για τις ηλικιακές ομάδες από 8–11 ετών και από 12–18 ετών προκύπτουν τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Παρατηρείται πως στις ηλικιακές ομάδες 8–11 ετών στο σταθμισμένο δείγμα υπήρχε λιγότερο καλή κοινωνική αποδοχή συγκριτικά με τα παιδιά με νεφρική νόσο ($p=0,0001$). Αντίθετα, στις μεγαλύτερες ηλικίες 12–18 ετών υπήρχε η τάση για λιγότερη καλή κοινωνική απόδοχή στα παιδιά με νεφρική νόσο συγκριτικά με το σταθμισμένο υγιή πληθυσμό ($p=0,054$). Επίσης, στο σχολικό περιβάλλον σε μεγαλύτερες ηλικίες 12–18 ετών υπήρχε η τάση για θετικότερη εικόνα στα παιδιά με νεφρική νόσο συγκριτικά με το σταθμισμένο υγιή πληθυσμό ($p=0,057$).

Πίνακας 2: Ποιότητας ζωής παιδιών με νεφρική νόσο συγκριτικά με την αντίστοιχη του σταθμισμένου δείγματος του Ελληνικού πληθυσμού για τις ηλικιακές ομάδες από 8 – 11 ετών και από 12 – 18 ετών (μέση τιμή και σε παρένθεση η τυπική απόκλιση)

Κλίμακα KIDSCREENN 52	Ασθενείς 8-18 ετών (n=55)	Πληθυσμός αναφοράς 8-18 ετών	Ασθενείς 8-11 ετών (n=26)	Πληθυσμός αναφοράς 8-11 ετών
Σωματική ευεξία	47,92 (10,29)	49,94 (9,88)	50,31 (10,13)	53,75(9,99)
	$p=0,137$		$p=0,085$	
Ψυχολογική ευεξία	50,13 (10,73)	49,92 (9,87)	54,24 (10,78)	53,4 (9,39)
	$p=0,879$		$p=0,656$	
Διάθεση και συναισθήματα	49,53 (10,92)	49,83 (9,7)	51,9 (9,9)	52,16 (10)
	$p=0,821$		$p=0,896$	
Αντίληψη εαυτού	51,61 (9,39)	50,17 (10,18)	55,39 (6,66)	54,55 (9,78)
	$p=0,298$		$p=0,664$	
Αυτονομία	52,13 (9,37)	50,11 (10,14)	52,38 (9,99)	51,56 (9,72)
	$p=0,146$		$p=0,673$	
Σχέση με γονείς και ζωή στο σπίτι	50,2 (9,8)	50,13 (10,16)	50,01 (10,1)	52,66 (9,21)
	$p=0,962$		$p=0,151$	
Συνομήλικοι και κοινωνική υποστήριξη	48,55 (10,35)	49,88 (9,95)	48,98 (10,78)	50,68 (10,11)
	$p=0,327$		$p=0,401$	
Σχολικό περιβάλλον	51,59 (9,19)	50,05 (10,14)	51,67 (9,44)	54,53 (10,49)
	$p=0,266$		$p=0,171$	
Κοινωνική αποδοχή (bullying)	50,18 (10,47)	50,13 (10,16)	56,11 (8,52)	47,52 (10,60)
	$p=0,976$		$p=0,0001$	
Οικονομικοί πόροι	51,29 (7,44)	50,19 (10,21)	50,71 (8,95)	48,87 (10,49)
	$p=0,428$		$p=0,378$	

Κατά τη σύγκριση με τα δεδομένα που προέρχονται από τις απαντήσεις των υγιών μαρτύρων της μελέτης και παρουσιάζονται στον πίνακα 3, προκύπτει πως σε όλο το ηλικιακό εύρος 8–18 ετών στα παιδιά με νεφρική νόσο υπήρχε χαμηλότερη σωματική ευεξία συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες ($p=0,004$). Επιπλέον, το ίδιο παρατηρείται και στις μικρότερες ηλικίες 8–11 ετών των παιδιών με νεφρική νόσο συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες ($p=0,035$). Αντίθετα, στις μεγαλύτερες ηλικίες 12-18 ετών δεν υπάρχει καμιά στατιστική διαφορά στη σωματική ευεξία.

Από την αξιολόγηση και ανάλυση των απαντήσεων των παιδιών με νεφρική νόσο και τη σύγκριση με τα δεδομένα που προέρχονται από τις απαντήσεις των γονιών τους προκύπτουν τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον πίνακα 4. Παρατηρείται πως στα παιδιά με MN υπήρχε αντίληψη του εαυτού τους σε καλύτερο επίπεδο συγκριτικά με την αντίστοιχη όπως την εκτιμούσαν οι γονείς τους ($p=0,04$). Επιπλέον, οι οικονομικοί πόροι όπως τους αντιλαμβάνονταν τα παιδιά με MN ήταν καλύτεροι συγκριτικά με το πως τους αντιλαμβάνονταν οι γονείς τους ($p=0,042$). Τα παιδιά σε ΠΚ εκτιμούσαν πως είχαν καλύτερη σχέση με τους γονείς τους συγκριτικά με τη δική τους άποψη για το συγκεκριμένο θέμα ($p=0,031$). Αντίστοιχη ήταν και η εκτίμησή

Ασθενείς 12-18 ετών (n=29)	Πληθυσμός αναφοράς 12-18 ετών
46,81 (10,35)	48,55 (9,66)
$p=0,339$	
48,22 (10,33)	48,67 (9,93)
$p=0,810$	
48,42 (11,36)	49,16 (9,9)
$p=0,692$	
49,85 (10,04)	48,29 (9,57)
$p=0,387$	
52,02 (9,24)	49,40 (10,06)
$p=0,165$	
50,29 (9,83)	48,96 (10,13)
$p=0,485$	
48,35 (10,33)	49,76 (10)
$p=0,454$	
51,56 (9,23)	48,24 (9,26)
$p=0,057$	
47,41 (10,25)	50,91 (9,64)
$p=0,054$	
51,56 (6,78)	50,42 (9,81)
$p=0,534$	

τους για το σχολικό περιβάλλον, που ήταν θετικότερη συγκριτικά με την εκτίμηση των γονιών τους ($p=0,038$). Αξιοσημείωτο είναι πως συνολικά τα παιδιά με νεφρική νόσο είχαν καλύτερη εκτίμηση για την αντίληψη του εαυτού τους, ($p=0,023$), για την αυτονομία τους ($p=0,012$), για το σχολικό περιβάλλον ($p=0,012$) και για τους οικονομικούς τους πόρους ($p=0,03$), συγκριτικά με την αντίστοιχη εκτίμηση των γονιών τους για τα επιμέρους θέματα.

Από την αξιολόγηση και ανάλυση των απαντήσεων των παιδιών με νεφρικά νοσήματα μεταξύ τους παρατηρείται πως στα παιδιά με MN υπήρχε αντίληψη πως οι οικονομικοί τους πόροι βρίσκονταν σε καλύτερο επίπεδο συγκριτικά με την εκτίμηση των παιδιών με ΧΝΝ σταδίων 1ου-4ου ($p=0,024$). Επίσης, παρατηρείται πως τα παιδιά σε ΠΚ είχαν καλύτερη εκτίμηση για τη διάθεση και τα συναισθήματά τους ($p=0,002$), για τη σχέση με τους γονείς και τη ζωή στο σπίτι τους ($p=0,001$) και για τους οικονομικούς τους πόρους ($p=0,001$), συγκριτικά με την αντίστοιχη εκτίμηση των παιδιών με ΧΝΝ σταδίων 1ου-4ου για τα επιμέρους θέματα.

Πίνακας 3: Ποιότητας ζωής παιδιών με νεφρική νόσο συγκριτικά με την αντίστοιχη των υγιών μαρτύρων για τις ηλικιακές ομάδες από 8 – 11 ετών και από 12 – 18 ετών (μέση τιμή και σε παρένθεση η τυπική απόκλιση)

Κλίμακα KIDSCREENN 52	Ασθενείς 8-18 ετών (n=55)	Υγιείς μάρτυρες 8-18 ετών (n=55)	Ασθενείς 8-11 ετών (n=26)	Υγιείς μάρτυρες 8-11 ετών (n=24)
Σωματική ευεξία	47,92 (10,29)	54,55 (11,52)	50,31 (10,13)	57,94 (10,5)
	p=0,004		p=0,035	
Ψυχολογική ευεξία	50,13 (10,73)	49,04 (11,38)	54,24 (10,78)	52,74 (9,62)
	p=0,628		p=0,662	
Διάθεση και συναισθήματα	49,53 (10,92)	49,51 (11,22)	51,9 (9,9)	53,69 (7,48)
	p=0,993		p=0,533	
Αντίληψη εαυτού	51,61 (9,39)	51,89 (10,9)	55,39 (6,66)	53,91 (10,36)
	p=0,891		p=0,637	
Αυτονομία	52,13 (9,37)	50,76 (10,02)	52,38 (9,99)	52,44 (9,11)
	p=0,488		p=0,985	
Σχέση με γονείς και ζωή στο σπίτι	50,2 (9,8)	51,88 (8,59)	50,01 (10,1)	54,15 (7,31)
	p=0,366		p=0,153	
Συνομήλικοι και κοινωνική υποστήριξη	48,55 (10,35)	50,26 (11,45)	48,98 (10,78)	52,79 (9,28)
	p=0,442		p=0,258	
Σχολικό περιβάλλον	51,59 (9,19)	53,16 (8,96)	51,67 (9,44)	56,06 (5,41)
	p=0,395		p=0,128	
Κοινωνική αποδοχή (bullying)	50,18 (10,47)	50,22 (10,53)	56,11 (8,52)	51,69 (10,88)
	p=0,984		p=0,201	
Οικονομικοί πόροι	51,29 (7,44)	53,49 (5,78)	50,71 (8,95)	53,18 (6,12)
	p=0,111		p=0,37	

Ασθενείς 12-18 ετών (n=29)	Υγιείς μάρτυρες 12-18 ετών (n=31)
46,81 (10,35)	51,93 (11,75)
$p=0,076$	
48,22 (10,33)	46,17 (11,95)
$p=0,478$	
48,42 (11,36)	46,27 (12,6)
$p=0,488$	
49,85 (10,04)	50,33 (10,22)
$p=0,86$	
52,02 (9,24)	49,46 (10,63)
$p=0,321$	
50,29 (9,83)	50,13 (9,19)
$p=0,948$	
48,35 (10,33)	48,31 (12,68)
$p=0,99$	
51,56 (9,23)	50,91 (10,49)
$p=0,799$	
47,41 (10,25)	49,09 (10,23)
$p=0,527$	
51,56 (6,78)	53,74 (5,59)
$p=0,177$	

Πίνακας 4: Ποιότητας ζωής παιδιών με νεφρική νόσο συγκριτικά με την αντίστοιχη των γονιών τους (μέση τιμή και σε παρένθεση η τυπική απόκλιση)

Κλίμακα KIDSCREENN 52	Μεταμοσχευμένοι (n=16)	Γονείς μεταμοσχευμένων παιδιών	ΤΣΧΝΝ υπό περιτοναϊκή κάθαρση (n=14)	Γονείς παιδιών με ΤΣΧΝΝ υπό περιτοναϊκή κάθαρση
Σωματική ευεξία	47,9 (13,23)	51,54 (12,5)	47,46 (7,39)	49,59 (5,6)
	$p=0,431$		$p=0,467$	
Ψυχολογική ευεξία	48,66 (12,02)	49,32 (9,47)	54,61 (10,64)	51,81 (7,5)
	$p=0,866$		$p=0,491$	
Διάθεση και συναισθήματα	49,71 (12,24)	48,79 (9,45)	55,95 (2,34)	52,65 (7,48)
	$p=0,814$		$p=0,149$	
Αντίληψη εαυτού	51,1 (10,08)	43,29 (10,52)	53,77 (8,39)	48,78 (9,23)
	$p=0,04$		$p=0,244$	
Αυτονομία	52,49 (11,32)	47,77 (11,66)	51,48 (8,31)	43,04 (11,36)
	$p=0,255$		$p=0,098$	
Σχέση με γονείς και ζωή στο σπίτι	51,79 (8,66)	47,86 (13,93)	56,48 (2,85)	49,65 (10,03)
	$p=0,346$		$p=0,031$	
Συνομήλικοι και κοινωνική υποστήριξη	49,93 (12,46)	53,44 (6,54)	48,54 (7,6)	52,55 (10,11)
	$p=0,329$		$p=0,368$	
Σχολικό περιβάλλον	52,12 (9,73)	49,7 (10,86)	49,65 (7,26)	41,2 (8,56)
	$p=0,51$		$p=0,038$	
Κοινωνική αποδοχή (bullying)	51,74 (11,26)	52,31 (9,43)	45,43 (8,99)	51,67 (5,37)
	$p=0,877$		$p=0,059$	
Οικονομικοί πόροι	53,61 (6,17)	47,12 (10,38)	55,65 (2,62)	50,21 (9,58)
	$p=0,042$		$p=0,161$	

Σ Υ Ζ Η Τ Η Σ Η

Η μελέτη αυτή, για πρώτη φορά στην Ελλάδα, αξιολογεί την ΠΖ σε παιδιά με ΧΝΝ, τελικού σταδίου ΧΝΝ υπό ΠΚ και ΜΝ, με τη χρήση σταθμισμένου για τον ελληνικό πληθυσμό πολυδιάστατου ερωτηματολογίου. Βεβαίως, το μέγεθος του δείγματος μας είναι σχετικά μικρό, αλλά κρίνεται ως αντιπροσωπευτικό με βάση τα δημογραφικά στοιχεία της χώρας μας. Η μέτρηση της ΠΖ των παιδιών με ΧΝΝ αποτελεί θέμα ιδιαίτερας σημαντικότητας, γιατί η χρονιότητα της ασθένειας και η φύση της θεραπείας, επιδρούν καθοριστικά στον τρόπο ζωής τους.

Με βάση τα ευρήματα της μελέτης, στις ηλικιακές ομάδες 8–11 ετών στο σταθμισμένο δείγμα του Ελληνικού πληθυσμού (9) υπήρχε λιγότερο καλή κοινωνική αποδοχή συγκριτικά με τα παιδιά με νεφρική νόσο ενώ αντίθετα, στις μεγαλύτερες ηλικίες 12–18 ετών υπήρχε η τάση για λιγότερη καλή κοινωνική αποδοχή στα παιδιά με νεφρική νόσο συγκριτικά με το σταθμισμένο δείγμα. Το γεγονός αυτό φανερώνει πως στις μικρότερες ηλικίες τα παιδιά με νεφρική νόσο δεν αισθάνονται εκφοβισμό, είναι αποδεκτά από τους άλλους και αντιμετωπίζονται με σεβασμό λόγω πιθανά της μεγαλύτερης “ευαισθησίας” για τις κοινωνικές σχέσεις σε αυτές τις ηλικίες. Δυστυχώς, η προηγούμενη διαπίστωση αντιστρέφεται στα μεγαλύτερα παιδιά.

XNN στάδια 1-4 (n=25)	Γονείς παιδιών με XNN στάδια 1-4	Όλοι οι ασθενείς (n=55)	Όλοι οι γονείς των ασθενών
48,1 (8,94)	47,9 (5,76)	47,92 (10,29)	49,39 (8,26)
$p=0,932$		$p=0,434$	
49,76 (9,82)	50,13 (8,46)	50,13 (10,73)	50,32 (8,44)
$p=0,891$		$p=0,924$	
47,25 (11,08)	51,07 (7,82)	49,53 (10,92)	50,81 (8,22)
$p=0,179$		$p=0,508$	
51,28 (9,5)	48,65 (9,32)	51,61 (9,39)	47,12 (9,8)
$p=0,35$		$p=0,023$	
52,08 (8,48)	48,85 (8,16)	52,13 (9,37)	47,06 (10,21)
$p=0,196$		$p=0,012$	
46,9 (10,98)	48,96 (9,55)	50,2 (9,8)	48,82 (10,92)
$p=0,499$		$p=0,514$	
47,5 (9,7)	49,91 (8,93)	48,55 (10,35)	51,67 (8,61)
$p=0,395$		$p=0,108$	
51,84 (9,65)	47,23 (10,79)	51,59 (9,19)	46,38 (10,61)
$p=0,144$		$p=0,012$	
50,58 (10,3)	45,65 (12,59)	50,18 (10,47)	50,15 (7,89)
$p=0,162$		$p=0,987$	
48,07 (8,16)	44 (16,39)	51,29 (7,44)	46,58 (13,2)
$p=0,31$		$p=0,03$	

Παρόλα αυτά, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν πως δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα η ΠΖ των παιδιών με νεφρικά νοσήματα, συγκριτικά με τον σταθμισμένο υγιή Ελληνικό πληθυσμό όπως διαπιστώθηκε και σε άλλες μελέτες όπου παιδιατρικοί ασθενείς με ΧΝΝ είχαν αποτελέσματα συγκρίσιμα με εκείνα του γενικού πληθυσμού άλλων χωρών (11,12).

Υπάρχει βέβαια και το εύρημα που προκύπτει κατά τη σύγκριση της ΠΖ των παιδιών με ΧΝΝ με τα δεδομένα που προέρχονται από το πιο περιορισμένο δείγμα των υγιών μαρτύρων, σύμφωνα με το οποίο στα παιδιά με νεφρική νόσο υπήρχε χαμηλότερη σωματική ευεξία συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Η χαμηλή σωματική ευεξία σημαίνει ότι τα παιδιά είναι σωματικά εξουθενωμένα, έχουν κακή σωματική κατάσταση και εμφανίζουν χαμηλή ενεργητικότητα. Η ερμηνεία αυτού ευρήματος μπορεί να σχετίζεται με το μικρό αριθμό των υγιών μαρτύρων, γιατί το εύρημα δεν αναπαράχθηκε κατά τη σύγκριση με το σταθμισμένο δείγμα, αν και υπάρχει βιβλιογραφία που τεκμηριώνει το αίσθημα χαμηλότερης σωματικής ευεξίας στα παιδιά με ΧΝΝ συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό (13).

Όταν γίνεται σύγκριση της ΠΖ των παιδιών με ΧΝΝ με την εκτίμηση των γονιών για την ΠΖ των παιδιών τους υπάρχει διάσταση απόψεων σε αρκετές διαστάσεις, όπως φάνηκε στη μελέτη μας. Βέβαια, αυτές οι διαφορές μπορούν να υποδείξουν συγκεκριμένες περιοχές της προβληματικής επικοινωνίας μεταξύ των μελών της οικογένειας. Έχει διαπιστωθεί ότι το μεγαλύτερο μέρος των διαφορών στην εκτίμηση της ΠΖ μεταξύ των παιδιών και των γονιών τους συμβαίνει κατά την εφηβεία. Αυτό ενδέχεται να σχετίζεται με την αυξημένη τάση ανεξαρτησίας των εφήβων καθώς και της αδυναμίας των εφήβων ασθενών με χρόνιες παθήσεις να επικοινωνούν προσωπικά και να εκδηλώνουν τα συναισθήματα και τις σκέψεις τους στην οικογένεια. Το συγκεκριμένο μοτίβο συμπεριφοράς μπορεί να οδηγήσει τον έφηβο σε απομόνωση, ψυχολογική ανισορροπία και τελικά μη συμμόρφωση σε τυχόν θεραπεία. Οι διαφορές μεταξύ των απόψεων των παιδιών και των γονιών τους έχει επίσης περιγραφεί σε άλλες παρόμοιες μελέτες που αφορούν κυρίως έφηβους ασθενείς (14,15).

Στην αξιολόγηση και ανάλυση των απαντήσεων των παιδιών με νεφρικά νοσήματα μεταξύ τους παρατηρείται πως δεν υπάρχει καμιά διαφορά στην ΠΖ μεταξύ των παιδιών με ΧΝΝ υπό ΠΚ και των παιδιών με ΜΚ. Πιθανά το εύρημα αυτό να σχετίζεται με την πλήρη συνειδητοποίηση του νοσήματος καθώς και τη σχετικής ευκολίας της ΠΚ (νυκτερινό πρόγραμμα) από τα παιδιά ώστε η μεταβολή της κατάστασής τους να μην τα επηρεάζει. Αντίστοιχο εύρημα έχει παρατηρηθεί σε μελέτη προερχόμενη από την Κίνα στην οποία, όπως και στη μελέτη μας, δεν παρατηρήθηκε οποιαδήποτε διαφορά μεταξύ της συνολικής βαθμολογίας της ΠΖ παιδιών σε ΠΚ και παιδιών με ΜΝ, επιπλέον όμως και των γονιών τους (12).

Η ΠΖ των παιδιών με ΜΝ στην κλίμακα των οικονομικών πόρων βρίσκονταν σε καλύτερο επίπεδο συγκριτικά με την εκτίμηση των παιδιών με ΧΝΝ σταδίων 1ου–4ου. Πιθανά, η εξήγηση του αισθήματος ικανοποίησης από τους οικονομικούς πόρους, την αξιοποίηση και απόλαυσή τους καθώς και το αίσθημα ευημερίας που έχουν εντονότερα τα παιδιά με ΜΝ να είναι πλασματικό. Το αίσθημα ικανοποίησής τους μάλλον οφείλεται περισσότερο στην ψυχική τους ευημερία που συμπαρασύρει και τα υπόλοιπα, όπως η αξιοποίηση και απόλαυση των οικονομικών τους πόρων όσο και να είναι αυτοί.

Επίσης, παρατηρήθηκε πως τα παιδιά σε ΠΚ είχαν καλύτερη εκτίμηση για τη διάθεση και τα συναισθήματά τους, για τη σχέση με τους γονείς και τη ζωή στο σπίτι τους και για τους οικονομικούς τους πόρους, συγκριτικά με την αντίστοιχη εκτίμηση των παιδιών με ΧΝΝ σταδίων 1ου–4ου για τα επιμέρους θέματα. Φυσικά, αυτό που έχει γενικότερα παρατηρηθεί στη βιβλιογραφία είναι πως η μεγαλύτερη διαφορά στην ΠΖ παρατηρείται μεταξύ των μεθόδων υποκατάστασης, δηλαδή αιμοκάθαρσης έναντι ΠΚ, με την πρώτη να προσφέρει χαμηλότερο επίπεδο ΠΖ στα παιδιά (13,16–18).

Συμπερασματικά, η ΠΖ σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ, έχει ιδιαίτερη σημασία και μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά λόγω διαφόρων γεγονότων, όπως οι διαταραχές στις δυναμικές της οικογένειας, στο σχολικό περιβάλλον και στην ίδια τη χρονιότητα της ασθένειας. Η ψυχική και συναισθηματική υγεία των παιδιατρικών ασθενών με ΧΝΝ, αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στην πορεία της νόσου, στην πρόγνωση και στη θεραπευτική επιτυχία. Σε αυτό το πλαίσιο, με στόχο τη βελτίωση της ΠΖ, είναι απαραίτητο να γίνεται τακτικός προσδιορισμός της κατάστασης της ΠΖ αυτών των παιδιών, για τον εντοπισμό νέων παραγόντων κινδύνου, που μπορούν να την επηρεάσουν, καθώς και για να εκτιμηθεί τυχόν βελτιωτική παρέμβαση, σε κάποιον από τους τομείς, που καθορίζουν την ΠΖ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Harambat J, Van Stralen K, Kim, Tizard J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:363-373.

2. Wesseling-Perry K, Salusky IB. Chronic kidney disease: mineral and bone disorder in children. *Semin Nephrol* 2013;33:169-179.
3. WHOQOL Group. The World Health Organisation Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organisation. *Soc Sci Med* 1995;41:1403-1409.
4. Taylor RM, Wray J, Gibson F. Measuring quality of life in children and young people after transplantation: methodological considerations. *Pediatr Transplant* 2010;14:445-458.
5. Cho MH. Clinical approach to quality of life in children with end-stage renal disease. *Korean J Pediatr* 2013;56:323-326.
6. Harshman LA, Neuberger ML, Brophy PD. Chronic hemodialysis in pediatric patients: technical and practical aspects of use. *Minerva Pediatr* 2012;64:159-169.
7. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139(2):137-147.
8. Ravens-Sieberer U, Gosch A, Rajmil L, Erhart M, Bruil J, Duer W, et al. KIDSCREEN-52 quality-of-life measure for children and adolescents. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2005;5:353-364.
9. Tzavara C, Tzonou A, Zervas I, Ravens-Sieberer U, Dimitrakaki C, Tountas Y. Reliability and validity of the KIDSCREEN-52 health-related quality of life questionnaire in a Greek adolescent population. *Ann Gen Psychiatry* 2012;11:3.
10. Dobbels F, Decorte A, Roskams A, Van Damme-Lombaerts R. Health-related quality of life, treatment adherence, symptom experience and depression in adolescent renal transplant patients. *Pediatr Transplant* 2010;14:216-223.
11. Eijssermans RM, Creemers DG, Helders PJ, Schroder CH. Motor Performance, exercise tolerance, and health-related quality of life in children on dialysis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:1262-1266.
12. Chiu MC, Ng CF, Lee LP, Lai WM, Lau SC. Automated peritoneal dialysis in children and adolescents--benefits: a survey of patients and parents on health-related quality of life. *Perit Dial Int* 2007;27:S138-142.
13. Goldstein SL, Graham N, Burwinkle T, Warady B, Farrah R, Varni JW. Health-related quality of life in pediatric patients with ESRD. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:846-50.
14. López CA, Fernández Escribano A, Cantanero GG, Luque A, Izquierdo García E. Quality of life perceived by children with chronic kidney disease and by their parents. *Nefrologia* 2010;30:103-109.
15. Park KS, Hwang YJ, Cho MH, Ko CW, Ha IS, Kang HG, et al. Quality of life in children with end-stage renal disease based on a PedsQL ESRD module. *Pediatr Nephrol* 2012;27:2293-2300.
16. Buyan N, Türkmen MA, Bilge I, Baskin E, Haberal M, Bilginer Y, et al. Quality of life in children with chronic kidney disease (with child and parent assessments). *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1487-1496.
17. Gerson A, Hwang W, Fiorenza J, Barth K, Kaskel F, Weiss L, et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:1017-1023.
18. Gerson AC, Riley A, Fivush BA, Pham N, Fiorenza J, Robertson J, et al. Assessing health status and health care utilization in adolescents with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1427-1432.

Σκελετικό προφίλ και μεταβολισμός των οστών σε εφήβους με μυική δυστροφία Duchenne

Άρτεμις Δουλγεράκη, Ελένη Αθανασοπούλου, Μαρίνα Κατσαλούλη, Κωνσταντίνος Σκιαδάς, Δόμνα Δεληγιάννη, Ιωάννης Μονόπωλης

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Εισαγωγή: Η μυική δυστροφία Duchenne είναι η συχνότερη μορφή μυικής δυστροφίας στην παιδική ηλικία. Έχει προϊούσα πορεία, που συνεπάγεται καθήλωση σε αναπηρικό αμαξίδιο στην εφηβεία. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση του σκελετικού και μεταβολικού προφίλ σε αυτήν την κατηγορία ασθενών.

Μέθοδοι: Η μελέτη διεξήχθη στο Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού. Συμμετείχαν έντεκα έφηβοι ασθενείς (13-17.5 ετών), οι οποίοι χρησιμοποιούσαν αναπηρικό αμαξίδιο για 1-5.4 έτη κι ελάμβαναν χρονίως κορτικοστεροειδή και συμπλήρωμα βιταμίνης D. Υπεβλήθησαν σε μέτρηση οστικής πυκνότητας με απορροφησιμετρία διπλοενεργειακής δέσμης φωτονίων (DXA) και έλεγχο δεικτών οστικού σχηματισμού και απορρόφησης. Τιμές μαρτύρων ήταν διαθέσιμες από το λογισμικό του DXA. Κατεγράφη επίσης το ιστορικό καταγμάτων.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με μυική δυστροφία Duchenne ήταν πιο κοντοί από τους μάρτυρες (μέση τιμή z-score= -1.4, p=0.02) και είχαν χαμηλότερη οστική πυκνότητα (μέση τιμή z-score οσφύος= -1.2, p=0.001, μέση τιμή z-score ολόσωμης λήψης= -1.1, p=0.01). Κατεγράφησαν συνολικά οκτώ κατάγματα και διαπιστώθηκε έλλειψη βιταμίνης D, παρά τη λήψη συμπληρώματος. Οι δείκτες οστικής απορρόφησης βρέθηκαν αυξημένοι. Έξι ασθενείς είχαν κοντά και στενά οστά, ενώ τέσσερις είχαν ελαφρά οστά και μειωμένη οστική ισχύ. Θετική συσχέτιση διαπιστώθηκε μεταξύ οστικής πυκνότητας και βάρους σώματος (r=0.694, p=0.01).

Συμπέρασμα: Η κατατομή του σκελετού και ο μεταβολισμός του διαταράσσονται στους μη περιπατητικούς ασθενείς με μυική δυστροφία Duchenne. Ασθενείς με χρόνια ακινητοποίηση είναι καλό να ελέγχονται τακτικά ως προς τη σκελετική τους υγεία και την επάρκεια σε βιταμίνη D, με στόχο την αποφυγή οστικών αλγών και καταγμάτων.

Λέξεις κλειδιά: Μυοπάθεια, ακινητοποίηση, οστική πυκνότητα, μεταβολισμός

Skeletal status and bone metabolism of disabled adolescents with Duchenne's muscular dystrophy

Artemis Doulgeraki, Helen Athanasopoulou, Marina Katsalouli, Konstantinos Skiadas, Domna Deligianni, Ioannis Monopolis

A B S T R A C T

Background: Duchenne's Muscular Dystrophy is the most common neuromuscular disorder of childhood. It is progressive; all patients with the disease are eventually using a wheelchair when they reach adolescence. The aim of the study was to evaluate skeletal status in non-ambulatory teenagers with Duchenne Muscular Dystrophy.

Methods: The study was conducted at the Institute of Child Health (Athens, Greece). Eleven male adolescents, aged 13-17.5 years, using a mobility chair for 1-5.4 years, under chronic steroid treatment and vitamin D supplements were studied. They un-

Άρτεμις Δουλγεράκη,
Παιδίατρος
Ελένη Αθανασοπούλου,
Βιοχημικός

Τομέας νοσημάτων
μεταβολισμού οστών και
μεταβολισμού μετάλλων,
Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού
(φορέας διεξαγωγής της
εργασίας)

Μαρίνα Κατσαλούλη,
Παιδονευρολόγος
Κωνσταντίνος Σκιαδάς,
Παιδονευρολόγος

Μονάδα νευρομυικών
παθήσεων, νοσοκομείο Παιδών
"Αγία Σοφία"

Δόμνα Δεληγιάννη,
Τεχνολόγος ακτινολογικού

Ακτινολογικό τμήμα, νοσοκομείο
Παιδών "Αγία Σοφία"

Ιωάννης Μονόπωλης,
Βιοστατιστική

Τομέας Στατιστικής, Ινστιτούτο
Υγείας του Παιδιού

Artemis Doulgeraki, Paedia-
trician

Helen Athanasopoulou,
Biochemist

Department of bone and mineral
metabolism, Institute of Child
Health, "Agia Sophia" Children's
Hospital, Athens, Greece

Marina Katsalouli, Paediatric
Neurologist

Konstantinos Skiadas, Paedia-
tric Neurologist

Neuromuscular Unit, "Agia
Sophia" Children's Hospital,
Athens, Greece

Domna Deligianni, Radiology
Technician

Department of Paediatric Radi-
ology, "Agia Sophia" Children's
Hospital, Athens, Greece

Ioannis Monopolis, Biostat-
istician

Department of Biostatistics,
Institute of Child Health, "Agia
Sophia" Children's Hospital,
Athens, Greece

derwent dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and laboratory tests for markers of bone formation and resorption. Control values were provided by DXA software. History of fractures was also recorded.

Results: DMD patients were shorter than controls (mean height Z-score= -1.41, $p=0.02$) and had lower bone mineral density (mean lumbar spine z-score= -1.27, $p=0.001$, mean whole body z-score=-1.16, $p=0.01$). They suffered eight fractures in total and were vitamin D deficient, despite supplementation. Bone resorption markers were increased. 6/11 subjects had short and narrow bones; 4/11 had light bones and decreased bone strength. A positive correlation was found between bone mineral density and weight ($r= 0.694$, $p= 0.01$).

Conclusions: Bone properties and metabolism are negatively influenced in non-ambulatory teenagers with Duchenne's muscular dystrophy. Patients with physical disability should be targeted towards more regular bone health surveillance and generous vitamin D administration, to avoid skeletal pain and fractures.

Key words: Myopathy, immobilization, bone density, metabolism

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το 50% της κορυφαίας οστικής μάζας αποκτάται στην εφηβεία (1,2). Οι έφηβοι με χρόνιο νόσημα παρουσιάζουν επιβαρυσμένη σκελετική υγεία. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι μη περιπατητικοί ασθενείς με μυική δυστροφία Duchenne (DMD). Πρόκειται για τη συχνότερη μυοπάθεια της παιδικής ηλικίας. Είναι φυλοσύνδετη νόσος (συχνότητα 1/3,500 γεννήσεις αρρένων) (3) και χαρακτηρίζεται από προοδευτική νέκρωση των μυικών ινών που οδηγεί σε καθήλωση σε αναπηρικό αμαξίδιο στην εφηβεία. Δεν υπάρχει ακόμα αιτιολογική θεραπεία. Ωστόσο, η χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών επιβραδύνει την πορεία της νόσου (4). Υπάρχουν αρκετές μελέτες σχετικά με την οστική πυκνότητα και τον οστικό μεταβολισμό στους ασθενείς με DMD. Όμως, πολύ λίγες εστιάζουν στους μη περιπατητικούς πάσχοντες. Σκοπός της μελέτης είναι να επικεντρωθεί σε αυτή την ιδιαίτερα ευάλωτη κατηγορία ασθενών, ώστε να αναδειχθεί η αναγκαιότητα της τακτικής παρακολούθησης της υγείας των οστών, με απώτερο στόχο την καλύτερη ποιότητα ζωής.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Ομάδα μελέτης

Η μελέτη διεξήχθη στο Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού (νοσοκομείο Παίδων "Αγία Σοφία", Αθήνα) και διήρκεσε δύο χρόνια. Έντεκα ασθενείς με DMD, ηλικίας 13-17.5 ετών, που χρησιμοποιούσαν αναπηρικό αμαξίδιο για 1-5.4 έτη, ελέγχθηκαν ως προς τη σκελετική τους υγεία. Έξι από αυτούς λάμβαναν πρεδνιζολόνη (0.75mg/kg/d) και πέντε ήταν υπό deflazacort (0.5mg/kg/d, παρήμερο σχήμα), σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες (3). Όλοι οι πάσχοντες έπαιρναν χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3) σε δόση 400-800 μονάδες/ημέρα. Έγινε καταγραφή των καταγμάτων και των σωματομετρικών στοιχείων (ύψος, βάρος, BMI).

Μέτρηση οστικής πυκνότητας

Σε κάθε ασθενή πραγματοποιήθηκαν δύο λήψεις με τη μέθοδο DXA: μία οσφύος (O1-O4) και μία ολόσωμη, χωρίς την κεφαλή, με παιδιατρικό λογισμικό (GE Lunar Prodigy enCore). Σύμφωνα με τις παιδιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες για την ερμηνεία του DXA (5), τιμή z-score < -2 χαρακτηρίζεται ως «χαμηλή για τη χρονολογική ηλικία», ενώ τιμές μεταξύ -2 και +2 ταξινομούνται ως «φυσιολογικές για τη χρονολογική ηλικία». Στους ασθενείς με ύψος < 10η ΕΘ, έγινε προσαρμογή του z-score, δηλαδή διόρθωση για το χαμηλό ανάστημα, ώστε να αποφευχθεί υπερδιάγνωση χαμηλής οστικής πυκνότητας. Η παρέμβαση αυτή είναι αναγκαία, αφού με τη μέθοδο DXA η οστική πυκνότητα εκφράζεται ανά μονάδα επιφάνειας (gr/cm²) και όχι όγκου (gr/

Αλληλογραφία

Δρ Άρτεμις Δουλγεράκη,
Παιδίατρος, MD, PhD, MRCPCH
Θηβών και Λεβαδείας, ΤΚ 115
27, Γουδί, Αθήνα
Τηλ: 213 2037 360 (1), φαξ: 210
7700111
e-mail: doulgeraki@yahoo.com

Correspondence

Dr Artemis Doulgeraki
Thivon and Leivadias, 115 27,
Goudi, Athens, Greece
Tel: 213 2037360-1, fax: 210
7700111
e-mail: doulgeraki@yahoo.com

cm³). Επομένως, παιδιά με χαμηλό ανάστημα τείνουν να έχουν χαμηλότερες τιμές BMD.

Από την ολόσωμη λήψη του DXA προέκυψαν πρόσθετες πληροφορίες για την κατατομή του σκελετού, εκφρασμένες ως εκατοστιαίες θέσεις. Κατεγράφησαν: το μήκος οστού (αναλογία ύψους και ηλικίας), το βάρος του οστού (αναλογία οστικής μάζας και επιφάνειας οστού) και το πλάτος του οστού (αναλογία οστικής επιφάνειας και ύψους). Παράλληλα, εκτιμήθηκε η αναλογία μυϊκής μάζας για το ύψος και η σχέση οστικής και μυϊκής μάζας, που αντανακλά την προσαρμογή του σκελετού στη μηχανική φόρτιση.

Μέτρηση δεικτών οστικού μεταβολισμού

Την ημέρα της εξέτασης, πάρθηκαν επίσης δείγματα ορού νηστείας και ούρων (2η πρωινή ούρηση) και προσδιορίστηκαν οι δείκτες οστικού μεταβολισμού (ELISA): P1CP, OC (οστικός σχηματισμός) και uDPyγ/uCreat, uCa/uCreat (οστική απορρόφηση). Παράλληλα, μετρήθηκαν τα επίπεδα της 25-OH-D (ραδιοανοσολογική μέθοδος). Οι τιμές αναφοράς των παραμέτρων αυτών εξαρτώνται από την ηλικία και το φύλο και έχουν προέλθει από Ελληνικό πληθυσμό, με έλεγχο μαρτύρων στο εργαστήριο του Ινστιτούτου.

Στατιστική ανάλυση

Τα στοιχεία περιγραφικής στατιστικής αναγράφονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση. Τα σωματομετρικά στοιχεία εκφράστηκαν ως z-scores, σύμφωνα με την εξίσωση: z-score = μετρούμενη τιμή - μέση τιμή για την ηλικία και το φύλο / μία σταθερή απόκλιση.

Για σύγκριση αριθμητικών παραμέτρων, χρησιμοποιήθηκε το student's t-test. Για κατηγορικές μεταβλητές, υπολογίστηκαν ποσοστά επίπτωσης. Επίσης, για τη διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των απεικονιστικών και εργαστηριακών παραμέτρων, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Spearman. Βαθμός στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε τιμή $p < 0.05$. Η στατιστική ανάλυση έγινε με λογισμικό SPSS 17.0.

Ηθική και Δεοντολογία

Δε χρειάστηκε ειδική άδεια, επειδή η μελέτη δεν είναι παρεμβατική και ο προαναφερθείς έλεγχος είναι πάγια παροχή υπηρεσίας στους ασθενείς με DMD.

Α Π Ο Τ Ε Λ Ε Σ Μ Α Τ Α

Οι ασθενείς χρησιμοποιούσαν αναπηρικό αμαξίδιο για 3.86 ± 1.68 χρόνια. Το ανάστημά τους ήταν χαμηλότερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ το βάρος και το BMI ήταν συγκρίσιμα. Κατεγράφησαν συνολικά οκτώ κατάγματα (τέσσερα σπονδυλικά και τέσσερα μακρών οστών) σε τρεις ασθενείς.

Η οστική πυκνότητα και στις δύο λήψεις ήταν μειωμένη, ακόμα και μετά από τη διόρθωση για το χαμηλό ανάστημα, όπου ενδείκνυτο (βλ. πίνακα 1). Έξι ασθενείς είχαν οστά μικρού μήκους και πλάτους, τέσσερις είχαν οστά χαμηλού βάρους, ενώ η πλειοψηφία (οκτώ πάσχοντες) είχε πολύ χαμηλή μυϊκή μάζα, εύρημα αναμενόμενο και ενδεικτικό της σταδιακής μυϊκής ατροφίας που παρατηρείται στα πλαίσια της νόσου.

Οι δείκτες οστικού σχηματισμού ήταν φυσιολογικοί, σε αντίθεση με εκείνους της οστικής απορρόφησης, οι οποίοι βρέθηκαν αυξημένοι. Αξιοσημείωτο ήταν το γεγονός ότι, παρά τη λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D, παρατηρήθηκε ανεπάρκεια ($10-20$ ng/ml) σε πέντε ασθενείς, σοβαρή έλλειψη (<10 ng/ml) σε τρεις ασθενείς, ενώ μόνο τρεις έφηβοι είχαν επίπεδα >20 ng/ml.

Τέλος, δε φάνηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της οστικής πυκνότητας και των βιοχημικών δεικτών. Ωστόσο, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του

Συντομογραφίες

BMD: bone mineral density (οστική πυκνότητα)

BMI: body mass index (δείκτης μάζας σώματος)

DMD: Duchenne's muscular dystrophy (μυική δυστροφία Duchenne)

DXA: dual energy X-ray absorptiometry (απορροφησιμετρία με διπλοενεργειακή δέσμη φωτονίων)

ELISA: enzyme-linked immunosassay (ανοσοενζυμική μέθοδος)

OC: osteocalcin (οστεοκαλσίνη)

PICP: procollagen I carboxyterminal propeptide (καρβοξυτελικό προπεπτίδιο προκολλαγόνου τύπου 1)

TB: total body (ολόσωμη λήψη)

uCa: urine calcium (ασβέστιο ούρων)

uCreat: urine creatinine (κρεατινίνη ούρων)

uDPyr: urine deoxyuridinoline (δεοξυουριδινολίνη ούρων)

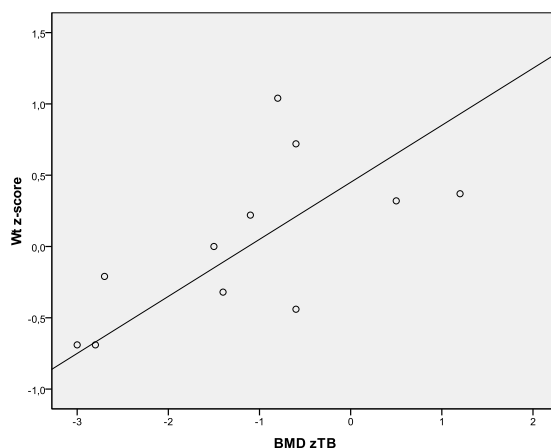
Wt: weight (βάρος)

σωματικού βάρους και της οστικής πυκνότητας στην ολόσωμη λήψη ($r=0.694$, $p=0.01$, εικόνα 1).

Πίνακας 1: Σύνοψη των αποτελεσμάτων της μελέτης

Παράμετρος	Αποτέλεσμα	Τιμή p
Z-score ύψους	-1.41 ± 1.82	0.02*
Z-score βάρους	0.03 ± 0.56	NS
Z-score BMI	0.67 ± 1.06	NS
Z-score BMD οσφύος	-1.27 ± 0.73	0.001*
Z-score BMD ολόσωμης	-1.16 ± 1.33	0.01*
25(OH)D (ng/ml)	18.33 ± 14	NS
PICP (ng/ml)	217 ± 203	NS
OC (ng/ml)	16.3 ± 7.64	NS
uCa/uCr (mmol/mmol)	1.07 ± 0.61	0.03*
uDPyr/uCr (mmol/mmol)	67 ± 65	0.04*

Οι τιμές αναγράφονται ως μέσος όρος \pm σταθερή απόκλιση. Με αστερίσκο σημειώνονται οι στατιστικά σημαντικές τιμές ($p < 0.05$). NS: non-significant (μη στατιστικά σημαντική τιμή)



Εικόνα 1

Θετική συσχέτιση μεταξύ σωματικού βάρους και οστικής πυκνότητας ολόσωμης λήψης ($r=0.694$, $p=0.01$)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μολονότι οι μη περιπατητικοί έφηβοι με DMD είναι υψηλού κινδύνου για εμφάνιση οστεοπόρωσης, λίγες είναι οι βιβλιογραφικές αναφορές σε αυτήν την ομάδα. Οι ασθενείς μας είχαν χαμηλό ανάστημα (χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών), αλλά δεν ήταν παχύσαρκοι, όπως αναφέρεται σε κάποιες εργασίες (6), πιθανότατα λόγω της τακτικής περιορισμού των θερμίδων κατά 30%, όταν καθλώνονται στο αμαξίδιο, πρακτική που συνάδει με τις κατευθυντήριες οδηγίες για το DMD (7).

Η οστική ισχύς επηρεάζεται από τις διαστάσεις των οστών και την πυκνότητά τους. Μέχρι τώρα, τέτοια δεδομένα δεν υπάρχουν για ασθενείς με αναπηρία. Από τη μελέτη φάνηκε ότι το προφίλ του σκελετού ήταν επηρεασμένο, δηλαδή το μήκος και το πλάτος των οστών ήταν ελαττωμένα (χρόνια λήψη κορτιζόνης και μειωμένη μηχανική φόρτιση), ενώ σε κάποιες περιπτώσεις τα οστά ήταν πολύ ελαφρά, εύρημα που συνηγορεί υπέρ διαταραχής επιμετάλλωσης. Η συνεκτίμηση των παραμέτρων αυτών κατά την ερμηνεία του DXA φαίνεται χρήσιμη στο θεραπευτικό χειρισμό του ασθενούς και στη συμβουλευτική, αφού η φυσιοθεραπεία βελτιώνει το πάχος του οστού και η αναπλήρωση του ασβεστίου και της βιταμίνης D αυξάνουν το βάρος του οστού (8).

Η χαμηλή οστική πυκνότητα εξηγείται από τη χρόνια ακινητοποίηση και τη λήψη κορτικοστεροειδών και είναι σκόπιμο να παρακολουθείται τακτικά, αφού οι ασθενείς με DMD υφίστανται συχνά κατάγματα, σε ποσοστό 20-40%, κυρίως μακρών οστών, ενώ τα σπονδυλικά είναι λιγότερο συχνά (9). Επιπλέον, η τακτική παρακολούθηση με DXA επιτρέπει την έγκαιρη αγωγή με διφωσφονικά, σύμφωνα με τη σχετική ομοφωνία (6). Πρόκειται για αντιοστεοπορωτική αγωγή που συμβάλλει έμμεσα στην παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με DMD, μέσω βελτίωσης της ποιότητας ζωής, με λιγότερα κατάγματα και οστικά άλγη (10).

Σχετικά με τον οστικό μεταβολισμό, στη βιβλιογραφία αναφέρεται ελαττωμένος οστικός σχηματισμός (7), εύρημα που δεν επιβεβαιώνεται στην παρούσα μελέτη, πιθανόν λόγω του μικρού αριθμού ασθενών. Αντιθέτως, η οστική απορρόφηση βρέθηκε αυξημένη και αυτό αναφέρεται και σε άλλες μελέτες και αποδίδεται στην παρατεταμένη ακινητοποίηση και στη λήψη κορτιζόνης (6). Επίσης, παρατηρήθηκε υποβιταμίνωση D. Υπάρχουν ενδείξεις διεθνώς ότι μόνο το 20% των ασθενών με DMD έχουν επάρκεια της βιταμίνης (4). Επομένως, η "ιδανική" δόση συμπληρώματος βιταμίνης D είναι ακόμα αντικείμενο έρευνας, αν και πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν τη χορήγηση τουλάχιστον 3000 μονάδων εργο- ή χοληκαλσιφερόλης ημερησίως (7).

Η μελέτη αυτή αφορά μικρό αριθμό ασθενών, ωστόσο αναδεικνύει την ανάγκη τακτικής (ανά 6-12 μήνες) παρακολούθησης της σκελετικής τους υγείας και έγκαιρης έναρξης αντιοστεοπορωτικής αγωγής, επί συνύπαρξης παθολογικών καταγμάτων. Επίσης, η βιταμίνη D χορηγείται πλέον σε μεγαλύτερες δόσεις (1000-1200 IU/ημέρα), παρέχονται διαιτητικές οδηγίες και ενθαρρύνεται η φυσιοθεραπεία. Τα αποτελέσματα αυτής της αλλαγής πρακτικής είναι ήδη ενθαρρυντικά, σύμφωνα με την εμπειρία του Τομέα μας.

Συμπερασματικά, στους εφήβους με DMD και χρόνια ακινητοποίηση, παρατηρούνται αυξημένη οστική απορρόφηση, υποβιταμίνωση D, χαμηλή οστική πυκνότητα και επηρεασμένη κατατομή σκελετού. Το συγκεκριμένο σκελετικό προφίλ επιβάλλει την τακτική τους παρακολούθηση, με στόχο τη διόρθωση των παραπάνω παραμέτρων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Loud KJ, Gordon CM. Adolescent bone health. Arch Pediatr Adolesc Med 2006, 160: 1026-32.
2. Bailey DA, Martin AD, McKay HA, Whiting S, Mirwald R. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis. J Bone Miner Res 2000, 15: 2245-50.

3. Apkon S, Coll J. Use of weekly alendronate to treat osteoporosis in boys with muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 2008, 87(2): 139-43.
4. Quinlivan R, Shaw NJ, Bushby K. 170th ENMC international workshop: bone protection for corticosteroid treated with Duchenne muscular dystrophy. 27-29th November 2009, Naardem, the Netherlands. *Neuromusc Dis* 2009, 20:761-9.
5. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB et al. Official positions of the International Society of Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD pediatric position development conference. *J Clin Densitom* 2008, 11: 6-21.
6. Quinlivan R, Roper H, Davie M, Shaw NJ, McDonagh J, Bushby K. Report of a Muscular Dystrophy Campaign funded workshop, Birmingham, UK, January 16th, 2004. Osteoporosis in Duchenne muscular dystrophy; its prevalence, treatment and prevention. *Neuromusc Dis* 2005, 15: 72-9.
7. Bianchi ML, Biggar D, Bushby K, Rogol AD, Rutter MM, Tseng B. Endocrine aspects of Duchenne Muscular Dystrophy. *Neuromuscular Dis* 2011, 21(4): 298-303.
8. Molgaard C, Thomsen BL, Prentice A, Cole TJ, Michaelsen KF. Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents. *Arch Dis Child* 1997, 76: 9-15.
9. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2000, 20: 71-4.
10. Gordon KE, Dooley JM, Sheppard KM, MacSween J, Esser MJ. Impact of bisphosphonates on survival for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2011, 127(2):e353-358.

Οξεία Νεκρωτική Εγκεφαλοπάθεια της παιδικής ηλικίας. Περιγραφή δύο περιπτώσεων και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Πρεζεράκου Αναργυρούλα, Γρηγοράκου Μαρία Αναστασία, Κυριακούλης Κώστας, Μπαμπανέλου Αικατερίνη, Μαστρογιάννη Σωτηρία, Βασιλόπουλος Αθανάσιος

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Η οξεία νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια είναι σπάνια νόσος της παιδικής ηλικίας. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων εκδηλώνεται κατά τη διαδρομή ιογενούς λοίμωξης, με απότομη αλλαγή του επιπέδου συνείδησης και σπασμούς. Παθογενετικά πιστεύεται ότι προκαλείται από την αθρόα απελευθέρωση κυτταροκινών στον εγκεφαλικό ιστό, με αποτέλεσμα την πρόκληση διαταραχών της μικροκυκλοφορίας και εμφάνιση εγκεφαλικού οίδηματος. Περιγράφεται περίπτωση δύο παιδιών με οξεία νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια και συζητείται η κλινική εικόνα, η διάγνωση, τα εργαστηριακά ευρήματα και η θεραπεία, με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Λέξεις κλειδιά: οξεία νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια, πολυοργανική ανεπάρκεια, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, παθολογικά ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου.

Acute Necrotizing Encephalopathy of childhood. Two case reports and review of the literature

Prezerakou Anargyroula, Grigorakou Maria Anastasia, Kyriakoulis Costas, Babanelou Aikaterini Matrogianni Sotiria, Vasilopoulos Athanasios

A B S T R A C T

Acute necrotizing encephalopathy is an uncommon disease of childhood. It is mostly presented during a viral disease, with abrupt alternation of consciousness level and seizures. It is considered to be provoked by a massive release of cytokines in brain tissue, resulting to disturbances of microcirculation and brain swelling. Two cases reports of children with acute necrotizing encephalopathy are presented. Presentation, diagnosis, laboratory findings and therapy are discussed with literature review.

Key words: acute necrotizing encephalopathy, multi organ failure, disseminated intravascular coagulation, pathognomonic findings in brain MRI

Ε Ι Σ Α Γ Ω Γ Η

Η οξεία νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια είναι σπανιότατη νόσος. Προσβάλλει κυρίως βρέφη 6-18μηνών, αλλά και παιδιά μικρότερα των πέντε ετών.

Η κλινική εικόνα [1,2] αρχίζει με συμπτώματα ιογενούς συνδρομής του ανώτερου αναπνευστικού ή γαστρεντερικού συστήματος. Εντός 12-72 ωρών παρατηρείται αλλαγή του επιπέδου συνείδησης και εμφάνιση σπασμών, που ακολουθούνται από την εγκατάσταση βαριάς νευρολογικής συνδρομής, η οποία μπορεί να εξελιχθεί ταχύτατα σε εγκεφαλικό οίδημα και θάνατο. Πολυοργανική ανεπάρκεια και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη είναι δυνατόν να εμφανιστούν μετά την εκδήλωση ή την εγκατάσταση της νευρολογικής συνδρομής και θεωρούνται κακοί προγνωστικοί

Πρεζεράκου Αναργυρούλα
Γρηγοράκου Μαρία
Αναστασία
Κυριακούλης Κώστας
Μπαμπανέλου Αικατερίνη
Μαστρογιάννη Σωτηρία
Βασιλόπουλος Αθανάσιος
"Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
Παιδιών" Νοσοκομείο Παιδών
"Π. & Α. Κυριακού", Αθήνα

Prezerakou Anargyroula
Grigorakou Maria Anastasia
Kyriakoulis Costas
Babanelou Aikaterini
Matrogianni Sotiria
Vasilopoulos Athanasios
"Pediatric Intensive Care Unit"
"P. & A. Kyriakou" Children's
Hospital, Athens

δείκτες.

Στο ENY συνήθως παρατηρείται αυξημένο λεύκωμα και πίεση, χωρίς πλειοκύττωση και πτώση του σακχάρου [1,2,3,4,5].

Η MRI εγκεφάλου χαρακτηρίζεται από συμμετρικές αμφοτερόπλευρες χαρακτηριστικές αλλοιώσεις στις T2 ακολουθίες [1,4,5].

Η πρόγνωση είναι κακή, με την πλειοψηφία των παιδιών να πεθαίνουν ή να επιβιώνουν με βαριά νευρολογική συνδρομή.

Περιγράφονται δύο περιπτώσεις παιδιών με οξεία νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια και πολυοργανική ανεπάρκεια με τελείως διαφορετική έκβαση.

Π Ε Ρ Ι Γ Ρ Α Φ Η Π Ε Ρ Ι Π Τ Ω Σ Ε Ω Ν

Α) Πρώτο περιστατικό

Βρέφος θήλυ ηλικίας 18 μηνών 24 ώρες πριν την εισαγωγή του στο νοσοκομείο παρουσίασε πυρετό ως 39°C, 2-3 τροφώδεις εμετούς, ενώ ήταν σε καλή γενική κατάσταση.

Την ημέρα της εισαγωγής με πυρετό ως 41,2°C παρουσίασε δύο επεισόδια προσήλωσης βλέμματος με περιστοματική κυάνωση, μετά την πάροδο των οποίων παρέμενε με επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, με μάτια κλειστά και κόρες σε μύση. Αρχικά δεν αντιδρούσε στα επώδυνα ερεθίσματα, αρκετή ώρα αργότερα παρουσίαζε μεταβαλλόμενο επίπεδο συνείδησης.

Από την υπόλοιπη αντικειμενική εξέταση, παρουσίαζε ήπια ταχύπνοια (30 αναπνοές/min) με φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα, ταχυκαρδία ως 160 σφύξεις/min, με οριακή αρτηριακή πίεση 80/50 mmHg, και αφυδάτωση.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο του νηπίου διαπιστώθηκε ήπια λευκοκυττάρωση, χαμηλή CRP, διαταραχές πήξης, αυξημένες τρανσαμινάσες, φυσιολογική αμμωνία και σάκχαρο και αυξημένες ουρία και κρεατινίνη (πίνακας I).

Πίνακας I: Εργαστηριακός έλεγχος εισαγωγής

Λ: 8600, Π / 75, Λ / 24, Αιμ: 210.000
CRP: 6 mg/l
PT: 25, INR: 2,2, PTTK: 65, FDP > 34
SGOT: 547, SGPT: 335, LDH: 1403
Glu: 119, NH3: 39
Ουρία: 57 mg/dl, Cr: 1,3 mg/dl

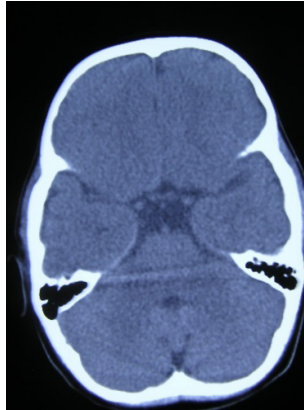
Αλληλογραφία

Αναργυρούλα Πρεζεράκου
ΜΕΘ Νοσοκομείου Παιδών "Π & Α Κυριακού"
Τηλ: 2132009600
e-mail: ahprezerakou@yahoo.gr

Correspondence

Anargyroula Prezerakou
"Pediatric Intensive Care Unit"
"P & A Kyriakou" Children's
Hospital, Athens
Tel: +30 2132009600
e-mail: ahprezerakou@yahoo.gr

Η πρώτη άμεση αντιμετώπιση του βρέφους στη Μ.Ε.Θ. περιλάμβανε τη χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως, ασυκλοβίρης, κεφοταξίμης και φαινοβαρβιτάλης. Στη συνέχεια το νήπιο παρουσίασε τρία επεισόδια γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών, που το καθένα υποχωρούσε με τη χορήγηση φαινοβαρβιτάλης, αλλά στα μεσοδιαστήματα εξακολουθούσε να έχει επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης και γι' αυτό οδηγήθηκε για αξονική τομογραφία εγκεφάλου στην οποία διαπιστώθηκαν υπόπυκνες περιοχές στους θαλάμους, στα βασικά γάγγλια και στους μετωπιαίους λοβούς, χωρίς εικόνα εγκεφαλικού οιδήματος (εικόνα I).



Εικόνα I

CT εγκεφάλου Υπόπυκνες περιοχές στους θαλάμους άμφω, τα βασικά γάγγλια και τους μετωπιαίους λοβούς, χωρίς εικόνα εγκεφαλικού οιδήματος

Στην οσφυονωτιαία παρακέντηση, διαπιστώθηκαν αυξημένο λεύκωμα και γαλακτικό οξύ, με φυσιολογικά κύτταρα και σάκχαρο (πίνακας II).

Πίνακας II: ENY

Κύτταρα: 12
Σάκχαρο: 86mg/dl
Λεύκωμα: 168mg/dl
Γαλακτικό: 2,8mg/dl
Άμεσο: (-), κ/α (-)
PCR (-)

Το επόμενο τετράωρο η κατάσταση του παιδιού επιδεινώθηκε δραματικά με την προοδευτική εγκατάσταση πολυοργανικής ανεπάρκειας (καρδιά, νεφροί, ήπαρ, ΔΕΠ).

Η εξέλιξη κατά συστήματα ήταν η ακόλουθη:

Καρδιαγγειακό: Παρότι κατά την εισαγωγή του παιδιού, η καρδιακή λειτουργία ήταν φυσιολογική (κλάσμα βράχυνσης 32%), παρουσίαζε αιμοδυναμική αστάθεια

Συνομογραφίες

ΟΝΕ: Οξεία Νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια

MRI: Μαγνητική Τομογραφία

ΔΕΠ: Διάχυτη Ενδαγγειακή Πλήξη

ΕΝΥ: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

ΣΣΦΑ: Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης

ADEM: Acute Disseminated Encephalomyelitis - Οξεία Μεταλοιμώδης Εγκεφαλομυελίτιδα

που αντιμετωπίστηκε με χορήγηση υγρών ενδοφλέβια. Τρεις ώρες αργότερα παρουσίασε πτώση της συστολικής λειτουργίας της καρδιάς (κλάσμα βράχυσης 24%). Με χορήγηση ινοτρόπων (δοβουταμίνη 10γ/kg/min και ντοπαμίνη 8γ/kg/min) υπήρξε γρήγορη σταθεροποίηση του καρδιαγγειακού. Τα ινότροπα χορηγήθηκαν συνολικά τρεις ημέρες. Η CRK-MB και η τροπονίνη σε επανειλημμένες μετρήσεις ήταν φυσιολογικές. Η προσβολή του καρδιαγγειακού συστήματος αποδίδεται στη συστηματική δράση των κυτταροκινών.

Αναπνευστικό: Παρά την αιμοδυναμική σταθεροποίηση του παιδιού και τον έλεγχο των σπασμών, λόγω του ελαττωμένου επιπέδου συνείδησης, το παιδί διασωληνώθηκε για προστασία του Κ.Ν.Σ, παρέμεινε σε μηχανικό αερισμό για 10 ημέρες και αποσωληνώθηκε χωρίς πρόβλημα από το αναπνευστικό.

Νεφροί: Η νεφρική λειτουργία του παιδιού μετά από μια παροδική βελτίωση που ακολούθησε την ενυδάτωση του βρέφους άρχισε προοδευτικά να επιδεινώνεται (κρεατινίνη: 3,8mg/dl) και εντάχθηκε στα πλαίσια της πολυοργανικής ανεπάρκειας. Παρουσίασε επίσης αυξημένες τιμές μυοσφαιρίνης αίματος και ούρων που αντιμετωπίστηκαν με χορήγηση διττανθρακικών και φουρεσεμίδης ενδοφλέβια. Δεν χρειάστηκε εξωνεφρική κάθαρση και η νεφρική λειτουργία είχε αποκατασταθεί κατά την έξοδό της από τη ΜΕΘ το 13ο 24ωρο νοσηλείας.

Στα πλαίσια της νεφρικής ανεπάρκειας παρουσίασε επεισόδια υπέρτασης που αντιμετωπίστηκαν με ισραδιπίνη (αναστολή διαύλων ασβεστίου).

ΔΕΠ: Πολύ γρήγορα εγκαταστάθηκε βαριά διαταραχή της πήκτικότητας με ΔΕΠ και θρομβοπενία που αντιμετωπίστηκε με επανειλημμένες μεταγγίσεις πλάσματος και αιμοπεταλίων. Αποκαταστάθηκε μετά από τρεις ημέρες.

Λοίμωξη: Το παιδί συνέχισε να παρουσιάζει πυρετό ως 39,2 για 4 ημέρες χωρίς αύξηση δεικτών φλεγμονής (CRPmax=26mg/l).

Έγινε εκτεταμένος έλεγχος για ιούς με αντισώματα και PCR σε αίμα και εγκεφαλονωτιαίο, χωρίς ανεύρεση κάποιου παθογόνου αιτίου. Από την 4η ημέρα νοσηλείας ο πυρετός προοδευτικά υποχώρησε.

Ήπαρ: Μεγάλος διαφοροδιαγνωστικός προβληματισμός υπήρξε για την ηπατική λειτουργία της ασθενούς μας, η οποία επιδεινώθηκε δραματικά τις επόμενες 12 ώρες από την εισαγωγή, με τρανσαμινάσες που έφθασαν τη μέγιστη τιμή τους (17.090mg/dl), ευτυχώς χωρίς να καταλήξει σε ηπατική ανεπάρκεια, αφού το παιδί διατηρούσε καλά λευκώματα και φυσιολογικό σάκχαρο, αμμωνία και χοληστερόλη. (Πίνακας III)

Πίνακας III: Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας

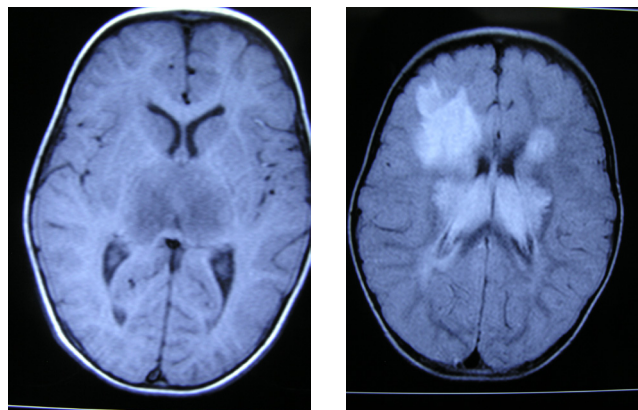
	Εισαγ.	4h	12h	36h
SGOT:	547	4143	17.090	4.503
SGPT:	335	3146	11.200	4.363
LDH:	1403	4686	15.424	4.007
HBsAg (-), anti-HBc (+), anti-HBs (+)				
έλεγχος για ηπατοτρόπους ιούς (-)				

Οι τρανσαμινάσες άρχισαν να υποχωρούν από το δεύτερο 24ωρο νοσηλείας και παρέμειναν ελαφρά αυξημένες ως την έξοδο του παιδιού από την ΜΕΘ (13 ημέρες μετά).

Η τεράστια αύξηση των τρανσαμινασών δεν θα μπορούσε να αποδοθεί στην αφυδάτωση γιατί θα περίμενε κανείς την αύξησή τους 24ωρα μετά την αφυδάτωση. Δεν θα μπορούσε να αποδοθεί ούτε και στις πολλαπλές δόσεις φαινοβαρβιτάλης (9 συνολικά), που χορηγήθηκαν στο παιδί. Στο πρώτο 12ωρο νοσηλείας το παιδί είχε πάρει μόνο 3 δόσεις φαινοβαρβιτάλης, και ακολούθησε πτώση των τρανσαμινασών παρά την συνεχιζόμενη χορήγηση (άλλες 6 δόσεις φαινοβαρβιτάλης) και τα ψηλά επίπεδα φαινοβαρβιτάλης.

Έγινε έλεγχος για ιούς ηπατίτιδας και ηπατοτρόπους ιούς όπου διαπιστώθηκε αρνητικό αυστραλιανό αντιγόνο, με θετικά αντισώματα δηλωτικά παλαιάς λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β και επομένως η ηπατική δυσλειτουργία τελικά αποδόθηκε κυρίως στην πολυοργανική ανεπάρκεια της νόσου.

ΚΝΣ: Παρά την έγκαιρη αντιμετώπιση των σπασμών με τη χορήγηση φαινοβαρβιτάλης το παιδί παρουσίαζε νευρολογική συνδρομή. Το πρώτο 24ωρο νοσηλείας έγινε απεικονιστικός έλεγχος με MRI νωτιαίου μυελού (φυσιολογική) και MRI εγκεφάλου όπου διαπιστώθηκαν πολλαπλές διάχυτες αλλοιώσεις παθολογικού σήματος στους θαλάμους άμφω, στο ανώτερο εγκεφαλικό στέλεχος, στο μεσεγκέφαλο, στη γέφυρα και στο δεξί παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο, στην έξω κάψα δεξιά, στην κεφαλή του κερκοφόρου πυρήνα αριστερά, στα οπίσθια σκέλη της έσω κάψας, στην ωχρά σφαίρα άμφω και στην εν τω βάθει λευκή ουσία άμφω. (Εικόνα II)



Εικόνα II

MRI εγκεφάλου

Συμμετρική ογκόμορφη απεικόνιση των θαλάμων άμφω, στο ανώτερο εγκεφαλικό στέλεχος μεσεγκέφαλο και γέφυρα και στο δεξί παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο. Παθολογικό σήμα υπάρχει στην έξω κάψα δεξιά, στην κεφαλή του κερκοφόρου πυρήνα αριστερά, στα οπίσθια σκέλη της έσω κάψας και στην ωχρά σφαίρα άμφω, στην εν τω βάθει λευκή ουσία άμφω με υπεροχή δεξιά, αλλά και στην υποφλοιώδη λευκή ουσία και ιδίως μετωπιαία

Περιοχές αιμορραγίας ή νέκρωσης δεν αναγνωρίστηκαν και η όλη εικόνα θεωρήθηκε από τους ακτινολόγους συμβατή με ADEM.

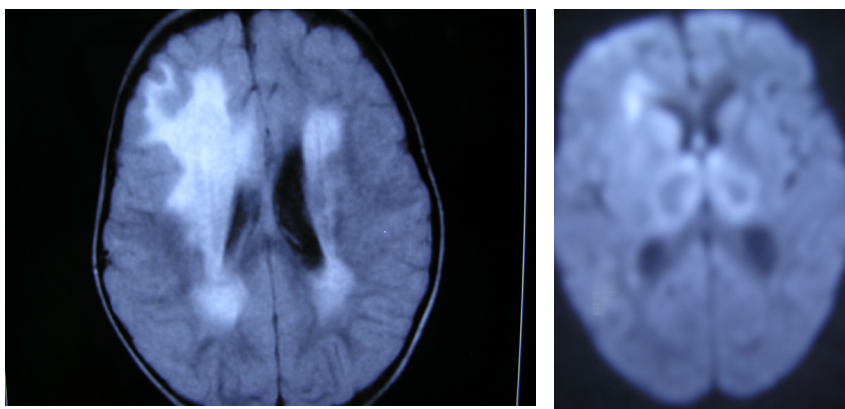
Ωστόσο η κλινική εικόνα του νηπίου μας δεν ταίριαζε με ADEM η οποία συνήθως είναι μεταλοιμώδης, δεν εκδηλώνεται με τόσο ψηλό πυρετό και τόσα επεισόδια σπασμών, συνυπάρχει συνήθως συμμετοχή και από το νωτιαίο μυελό και κυρίως δεν συνοδεύεται από πολυοργανική ανεπάρκεια. Η κλινική εικόνα του νηπίου μας ήταν περισσότερο συμβατή με νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια.

Μετά από εκτεταμένη συζήτηση με τους νευρολόγους και με τη σύμφωνη γνώμη τους ότι μάλλον πρόκειται για νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια, αποφασίστηκε η χορήγηση γ-σφαιρίνης (2g/kg/48h) και ώσεων μεθυλπρεζολόνης (30mg/kg/24h) για 3 ημέρες και μετά δόση συντήρησης 2mg/kg/24h.

Μετά την αποσωλήνωσή της (10η ημέρα νοσηλείας), η ασθενής μας είχε καλό αυτόματο βήχα, καλή κατάποση, παθολογικό υψίσυχνο κλάμα, με συμμετρική όμως έκφραση του προσώπου (δε φαινόταν να πάσχουν οι εγκεφαλικές συζυγίες). Δεν είχε επαφή με το περιβάλλον αν και κάποιες φορές άνοιγε τα μάτια της στα ακουστικά

ερεθίσματα χωρίς όμως να εστιάζει. Ο μυϊκός τόνος, τα τενόντια αντανακλαστικά και η κινητικότητα των άνω άκρων ήταν σαφώς ελαττωμένα συγκριτικά με τα κάτω άκρα. Τα τενόντια αντανακλαστικά των κάτω άκρων εκλύονταν φυσιολογικά, υπολειπόταν όμως σαφώς η κινητικότητα του αριστερού κάτω άκρου.

Έγινε νέα μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου 12η ημέρα νοσηλείας (Εικόνα III) όπου διαπιστώθηκε μείωση του μεγέθους των αλλοιώσεων στους θαλάμους άμφω και ρευστοποίηση τους, με αιμορραγικά στοιχεία και τήξεις, ενώ παρατηρήθηκε βελτίωση των υπολοίπων διάχυτων αλλοιώσεων στη γέφυρα, το μεσεγκέφαλο, τον ιππόκαμπο και τα βασικά γάγγλια. Η όλη εικόνα είναι συμβατή με οξεία νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια.

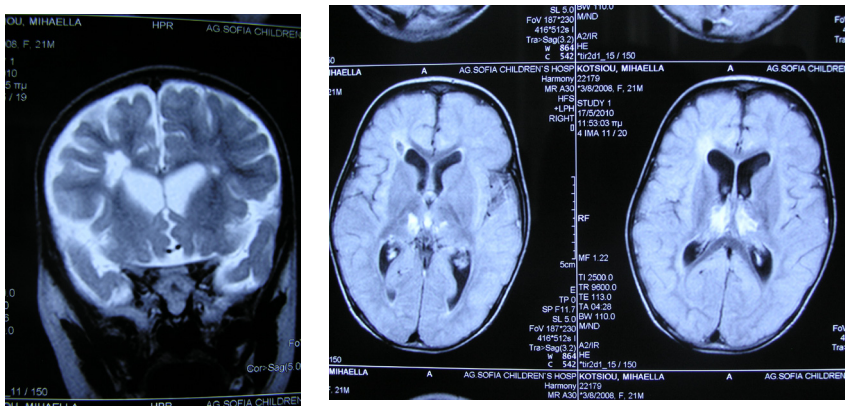


Εικόνα III

Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου τη 12η ημέρα νοσηλείας

Παρατηρείται μείωση του μεγέθους των αλλοιώσεων στους θαλάμους άμφω και ρευστοποίηση τους με αιμορραγικά στοιχεία και τήξεις, ενώ υπάρχει βελτίωση των παλιών αλλοιώσεων στη γέφυρα το μεσεγκέφαλο τον ιππόκαμπο και τα βασικά γάγγλια

Τρεις μήνες μετά, παρατηρήθηκε σαφής βελτίωση των ευρημάτων της μαγνητικής τομογραφίας (Εικόνα IV), και ένα χρόνο μετά, το παιδί είχε επανέλθει κλινικά σχεδόν πλήρως. Νοητικά ήταν σε άριστη κατάσταση, κινητικά παρέμενε μικρή πάρεση κυρίως του αριστερού άνω άκρου και λιγότερο του αριστερού κάτω άκρου αφού περπατούσε σχεδόν φυσιολογικά.



Εικόνα IV

Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου 3 μήνες αργότερα

Παρατηρείται σαφή βελτίωση των υπολειμματικών αλλοιώσεων

Β) Δεύτερο περιστατικό

Αγόρι ηλικίας 5 ετών, από 12ώρου παρουσίασε πυρετό ως 39°C, με ρίγος και κακουχία και στη συνέχεια 3 διαρροϊκές κρεμώδεις κενώσεις και 3-4 εμετούς με χολώδη πρόσμιξη, ενώ σταδιακά άρχισε να επηρεάζεται και το επίπεδο συνείδησης. Περίπου 2 ώρες πριν την εισαγωγή του στο νοσοκομείο, παρουσίασε πυρετό ως 41,5°C και απώλεια συνείδησης, με γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς διάρκειας περίπου 1-1,5 ωρών.

Εκκλήθη το ΕΚΑΒ, το οποίο και μετέφερε το παιδί στο στα Ε.Ι. του νοσοκομείου μας. Κατά τη διάρκεια της μεταφοράς γινόταν ανάνηψη με ambu. Κατά την προσέλευσή του στα ΕΙ το παιδί είχε άρρυθμη αναπνοή, μυδρίαση άμφω χωρίς καμιά αντίδραση των κορών στο φως, ελαφρά ανισοκορία υπέρ της δεξιάς κόρης, με αρτηριακή πίεση 140/74mmHg, ταχυκαρδία (σφύξεις:180-200/min), καμιά αντίδραση στα επώδυνα ερεθίσματα (GCS=3) ακόμη και κατά τη διάρκεια των φλεβοκεντήσεων. Μετά τη διασωλήνωση και τη χορήγηση μιδαζολάμης, παρατηρήθηκε μύση των κορών άμφω, χωρίς ανισοκορία και μεταφέρθηκε στη ΜΕΘ του νοσοκομείου μας. Από τον εργαστηριακό έλεγχο (πίνακας IV) παρατηρούνται χαμηλοί δείκτες φλεγμονής με διαταραχές πήξης, διαταραχές ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας με φυσιολογική γλυκόζη.

Πίνακας IV: Εργαστηριακός έλεγχος εισαγωγής

Λ: 7200, Π / 40, Λ / 57, Αιμ. 118000
CRP: 1mg/lt
PT:18,69 INR:1,65, PTTK:65, FDP:34,27
SGOT:149, SGPT:49, LDH:1403
Glu: 99, pH: 7,13, HCO3: 13,5
Ουρία: 23mg/dl, Cr:1,0mg/dl

Λίγη ώρα αργότερα το παιδί παρουσίασε πτώση της αρτηριακής πίεσης που αντιμετωπίστηκε με φορτίσεις υγρών και λευκωματίνης. Έγινε υπέρηχος καρδιάς όπου διαπιστώθηκε φυσιολογική συσταλτικότητα μυοκαρδίου και το παιδί μεταφέρθηκε για αξονική τομογραφία εγκεφάλου, (εικόνα V), όπου διαπιστώθηκε υπόπυκνη απεικόνιση και βαθμός επιπέδωσης της οροφής της 4ης κοιλίας με ήπιο οίδημα υπερσκληνιδιακά.

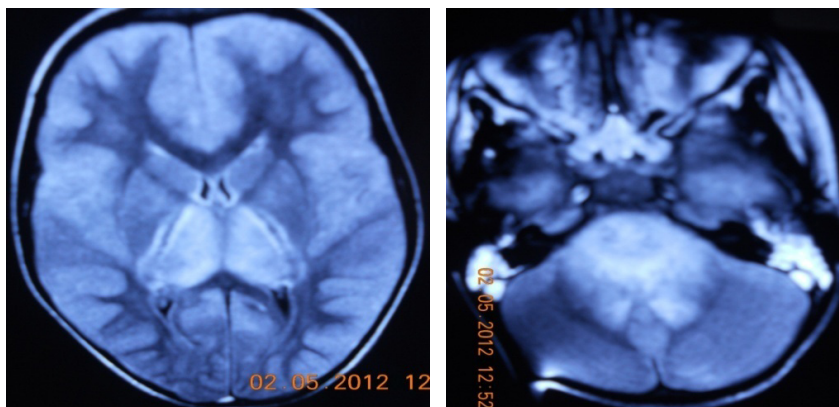
Την επόμενη ώρα το παιδί παρουσίασε υπόταση, ταχυκαρδία και μυδρίαση άμφω, με κόρες μη αντιδρώσες στο φως. Έγινε νέος υπερηχογραφικός έλεγχος καρδιάς που έδειξε πάλι καλή συσταλτικότητα (SF=38%), αλλά λόγω επιμένουσας υπότασης (πιθανόν κεντρικής αιτιολογίας-εγκολεασμός στελέγχους) χορηγήθηκαν ινότροπα (ντοπαμίνη, δοβουταμίνη, νοραδρεναλίνη) σε προοδευτικά αυξανόμενες δόσεις και τελικά αποκαταστάθηκε η αρτηριακή πίεση σε περίπου 30min. Παρά την κατ' επανάληψη χορηγούμενη αποιδηματική αγωγή (υπέρτονα διαλύματα, υπεραερισμός, μανιτόλη, προποφόλη) οι κόρες παρέμειναν σε μυδρίαση άμφω χωρίς καμιά ανταπόκριση στο φως, το παιδί ήταν χωρίς καταστολή και χωρίς καμιά αντίδραση σε διάφορα ερεθίσματα.



Εικόνα V

Αξονική τομογραφία εγκεφάλου
Υπόπυκνη απεικόνιση μεσεγκεφάλου με επιπέδωση της οροφής της 4ης κοιλίας και ήπιο οίδημα υπεραρκηνδιακά (εγκολεασμός)

Αιμοδυναμικά σταθερό το παιδί μεταφέρθηκε για μαγνητική τομογραφία (εικόνα VI), όπου διαπιστώθηκε προσβολή θαλάμων άμφω, μεσεγκεφάλου, οίδημα εγκεφάλου και εγκολεασμός εγκεφαλικού στελέγχους, εικόνα συμβατή με νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια. Έγινε test για γρίπη A που ήταν θετικό και χορηγήθηκε Tamiflu, μεθυλπρεδνιζολόνη και γ-σφαιρίνη.



Εικόνα VI

Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου:
Παθολογικές βλάβες στην περιοχή των θαλάμων, της έσω κάψας, στους πυρήνες του υποθαλάμου, στον προμήκη, τη γέφυρα και τους πυρήνες της παρεγκεφαλίδας

Έκτοτε το παιδί παρέμεινε σε μυδρίαση άμφω, χαλαρό, χωρίς καμιά αντίδραση, διασωληνωμένο χωρίς καταστολή. Έγιναν 2 φορές (με μεσοδιάστημα 12 ωρών) τα αντανεκλαστικά του εγκεφαλικού στελέγχους που ήταν αρνητικά.

Το παιδί πολύ γρήγορα εγκατέστησε υποθερμία (Θ: 32°C) και εικόνα πολυοργανικής ανεπάρκειας, με διαταραχές πήξης και εικόνα Δ.Ε.Π μη ανταποκρινόμενη σε επανειλημμένες χορηγήσεις πλάσματος, ηπατική δυσλειτουργία με αύξηση τρανσαμινασών (SGOT: 371, SGPT: 118, με φυσιολογική NH3:37 και υπεργλυκαιμία), νεφρική ανεπάρκεια με ανουρία παρά τη χορήγηση επανειλημμένων και προοδευτικά αυξανόμενων δόσεων φουρεσεμίδης ενδοφλεβίως καθώς και αιμορραγία από το στόμα και το ορθό που απαιτούσε συνεχείς χορηγήσεις αίματος και πλάσματος. Τελικά το παιδί παρουσίασε υπόταση μη ανταποκρινόμενη σε οποιαδήποτε χορή-

γηση υγρών και ινοτρόπων λόγω του εγκολεασμού και κατέληξε περίπου 24 ώρες μετά την εισαγωγή του στη ΜΕΘ.

Η εκ διαμέτρου αντίθετη τελική έκβαση των δύο περιστατικών προφανώς οφείλεται στο σημείο εντόπισης των εγκεφαλικών βλαβών στο δεύτερο περιστατικό, που προκάλεσε τον εγκολεασμό του στελέχους.

Σ Υ Ζ Η Τ Η Σ Η

Η οξεία νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια (Acute Necrotizing Encephalopathy-ANEC) είναι σπάνια νόσος της παιδικής ηλικίας.

Περιεγράφη για πρώτη φορά ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα το 1995 από τον Mizuguchi και τους συνεργάτες του, ως νόσος που πρόσβαλλε κυρίως παιδιά της Ιαπωνίας, της Ταϊβάν και γενικότερα της Άπω Ανατολής. Έκτοτε σποραδικές μορφές έχουν περιγραφεί στην Ευρώπη και στην Αμερική.

Προσβάλλει παιδιά 5μηνών-12ετών, συνήθως κάτω των 5 ετών με συχνότερη ηλικία εκδήλωσης 6-18 μηνών.

Η προσβολή παιδιών πάνω από 10-12ετών είναι σπάνια, αλλά έχει περιγραφεί και προσβολή ενηλίκων. Προσβάλλει εξίσου και τα δυο φύλα.

Η παθογένεια της νόσου είναι άγνωστη. Ιογενείς λοιμώξεις φαίνεται να πυροδοτούν την έναρξη της νόσου.

Οι ιοί της γρίπης αποτελούν το συνηθέστερο αίτιο και κυρίως ο ιός της ινφλουένζας Α και λιγότερο ο Β και ο ιός της παραγρίπης(1,2).

Άλλοι ιοί που μπορεί να προκαλέσουν νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια είναι οι ερπητοϊοί, ο ιός της ανεμευλογιάς, οι ερπητοϊοί 6 & 7, ο ροταϊός, ο ιός της ιλαράς, της ερυθράς, ο Coxsackie A9, οι αναπνευστικοί ιοί όπως EBV και ο CMV.

Νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια έχει επίσης περιγραφεί μετά από λοίμωξη από μυκόπλασμα καθώς και μετά από εμβολιασμό από ολοκυτταρικό εμβόλιο διφθερίτιδας τετάνου κοκκύτη.

Εκτός από τις σποραδικές μορφές, έχει περιγραφεί και κληρονομική μορφή της νόσου(6,7). Έχουν μελετηθεί 16 οικογένειες, με προσβολή πολλών ατόμων της ίδιας οικογένειας και ποικίλη κλινική εικόνα, με υποτροπιάζοντα επεισόδια νεκρωτικής εγκεφαλοπάθειας στα ίδια άτομα. Το υπεύθυνο γονίδιο εντοπίζεται στην περιοχή 2q12.1-2q13 του χρωμοσώματος 2 και κωδικοποιεί την συνδετική πρωτεΐνη RANBP2 και σχετίζεται με γενετική προδιάθεση για εκδήλωση νεκρωτικής εγκεφαλοπάθειας (6,7).

Ο ιογενής παράγοντας πιστεύεται, ότι μάλλον δεν προσβάλλει άμεσα το εγκεφαλικό παρέγχυμα, γιατί ακόμα και σε περιπτώσεις που ανευρίσκεται στο αίμα, συνήθως δεν ανιχνεύεται στο ENY παρά τις εκτεταμένες εγκεφαλικές βλάβες.

Η παθογένεια της νόσου παραμένει άγνωστη. Διάφορες θεωρίες έχουν διατυπωθεί στην προσπάθεια ερμηνείας της νόσου.

Οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούν ότι ο υπεύθυνος ιός διεγείρει την έκκριση και απελευθέρωση κυτταροκινών στο εγκεφαλικό ιστό(2,8), προκαλεί διαταραχές της εγκεφαλικής μικροκυκλοφορίας, με συνέπεια την εμφάνιση εγκεφαλικού οιδήματος. Η υποξαιμία και η μικρο-αγγειίτιδα που ακολουθούν τον “κατακλυσμό” των κυτταροκινών, μάλλον ευθύνονται για την αιμορραγία και νέκρωση του εγκεφαλικού ιστού και τη ραγδαία επιδείνωση της νευρολογικής εικόνας του ασθενούς. Η παρουσία κυτταροκινών στο αίμα ευθύνεται για τις συστηματικές εκδηλώσεις της νόσου.

Κυτταροκίνες που έχουν βρεθεί αυξημένες τόσο στο ENY, όσο και στο αίμα των ασθενών με οξεία νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια είναι:

A) Η ιντερλευκίνη-6 που είναι νευροτοξική και γι’ αυτό αύξηση των επιπέδων της παρατηρείται στο πλάσμα ασθενών με σοβαρότερες μορφές νεκρωτικής εγκεφαλοπάθειας και έχει συσχετισθεί με χειρότερη πρόγνωση.

B) Ο TNF-α αυξάνει τη διαπερατότητα των εγκεφαλικών αγγείων και προκαλεί

νέκρωση της μυελίνης και των ολιγοδενδροκυττάρων.

Αντίθετα η γ-ιντερφερόνη που παράγεται από τα CD8+ T λεμφοκύτταρα και τα NK (Natural Killers) είναι ελαφρά αυξημένη δηλώνοντας ότι η ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Ίσως αυτό εξηγεί, γιατί στα ιστοπαθολογικά παρασκευάσματα του εγκεφάλου παιδιών με θανατηφόρα εξέλιξη, παρατηρείται νέκρωση με χαρακτηριστική απουσία φλεγμονώδους διήθησης(8).

Η κλινική εικόνα αρχίζει με συμπτώματα ήπιας εμπύρετης ιογενούς λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού ή γαστρεντερικού συστήματος.

Εντός 12-72 ωρών, το παιδί παρουσιάζει υπερπυρεξία, με πυρετό που μπορεί να φθάσει ως 41°C, κεφαλαγία, εμέτους και αιφνίδια αλλαγή του επιπέδου συνείδησης, που συνήθως συνοδεύεται από σπασμούς και κώμα(1,2,9,10).

Στις σοβαρότερες μορφές ακολουθεί ραγδαία επιδείνωση(1,2,4,11,12,13), με εμφάνιση έντονης υπερτονίας, σπαστικότητα με θετικό σημείο Babinski, ή ακόμη και εστιακών νευρολογικών σημείων. Ακολουθεί εικόνα εγκεφαλικού οιδήματος, με βραδυκαρδία υπέρταση, διαταραχές αναπνοής, υπεραερισμό και αναπνοή Cheyne-Stokes, κινήσεις αποφλοίωσης και απεγκεφαλισμού, και στη συνέχεια εγκολεασμός του εγκεφαλικού στελέχους μέσω του ινιακού τρήματος, με χαλαρή παράλυση, μυδρίαση, υπόταση, άπνοια και κατάργηση των αντανακλαστικών του, δηλαδή εγκατάσταση εγκεφαλικού θανάτου, τον οποίο τελικά ακολουθεί και ο σωματικός θάνατος, που στις κεραυνοβόλες μορφές μπορεί να επέλθει εντός λίγων ωρών από την εμφάνιση της νευρολογικής συνδρομής.

Από τον υπόλοιπο οργανισμό μετά την εμφάνιση των πρώτων νευρολογικών συμπτωμάτων, μπορεί να εκδηλωθεί σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (Systematic inflammatory response syndrome – SIRS), που οφείλεται στον “καταιγισμό της συστηματικής κυκλοφορίας από κυτταροκίνες”(1,2,8).

Εκδηλώνεται με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, χωρίς κλινική αιμορραγία (εκτός ίσως από γαστροπληγία και μέλαινες κενώσεις), υπόταση, κυκλοφορική ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία με ίκτερο, μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών και τελικά με πολυοργανική ανεπάρκεια, με συνήθως βαρύτερη πρόγνωση(1,2).

Έχουν περιγραφεί και κεραυνοβόλες μορφές χωρίς συμμετοχή από τα άλλα συστήματα, πιθανόν λόγω εκλεκτικής απελευθέρωσης των κυτταροκινών στον εγκεφαλικό ιστό. Η πρόγνωση της νόσου εξαρτάται κυρίως από την βαρύτητα των συμπτωμάτων του Κ.Ν.Σ.

Σε ηπιότερες μορφές η βελτίωση αρχίζει συνήθως από την 5η ημέρα νοσηλείας και διαρκεί μερικές εβδομάδες. Παιδιά μεγαλύτερα των 4 ετών εκδηλώνουν συνήθως λιγότερο σοβαρή νόσο, με ηπιότερες κινητικές διαταραχές όπως τρόμο, αταξία, χοριοαθέτωση, πάρεση απαγωγού, ημιπάρεση, και νοητικές διαταραχές που συνήθως έχουν καλύτερη πρόγνωση από τις κινητικές.

Ο εργαστηριακός έλεγχος αποκαλύπτει μεταβολική οξέωση λόγω της σήψης, αύξηση τρανσαμινασών και γαλακτικής αφυδρογονάσης, που υποδηλώνουν τη συμμετοχή του ήπατος.

Οι τρανσαμινάσες μπορεί να είναι φυσιολογικές στην εισαγωγή και να αυξηθούν με την εμφάνιση της νευρολογικής συνδρομής. Ο βαθμός αύξησης φαίνεται να συσχετίζεται αναλογικά με τη βαρύτητα της νόσου. Σε περιπτώσεις σοβαρής αύξησης των τρανσαμινασών, η βιοψία ήπατος συνήθως αποκαλύπτει ήπια λιπώδη εκφύλιση του ήπατος, σαφώς πολύ ηπιότερη από ότι στο σύνδρομο Reye.

Η αμμωνία είναι φυσιολογική και το σάκχαρο φυσιολογικό ή αυξημένο, λόγω της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Αυτά τα δύο στοιχεία βοηθούν στη διαφορική διάγνωση από το σύνδρομο Reye.

Επίσης παρατηρείται θρομβοκυττοπενία, και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη με παράταση των χρόνων πήξης, ελάττωση του ινωδογόνου και αύξηση των προϊόντων αποδομής του.

Η αύξηση της ουρίας, της κρεατινικής κινάσης και της αμυλάσης σε σοβαρές

περιπτώσεις, υποδηλώνουν δυσλειτουργία των νεφρών, των μυών και του παγκρέατος πιθανόν στα πλαίσια υπερέκκρισης κυτταροκινών. Η ιστολογική εξέταση των αντίστοιχων ιστών στις θανατηφόρες περιπτώσεις δεν αποκαλύπτει σημαντικές ιστικές αλλοιώσεις.

Σε σοβαρότερες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της CRP και της ΤΚΕ και ανίχνευση του υπεύθυνου ιού με PCR αίματος.

Από το ENY(1,2,4) διαπιστώνεται φυσιολογικό σάκχαρο, χωρίς πλειοκύττωση, λεύκωμα φυσιολογικό ή αυξημένο στις βαρύτερες περιπτώσεις με αυξημένη πίεση. Ο βαθμός αύξησης του λευκώματος φαίνεται να σχετίζεται αναλογικά με τη βαρύτητα της νόσου. Άλλα ευρήματα από το ENY είναι:

A) Αύξηση της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης που αντανακλά την κυτταρική βλάβη

B) Συνήθως αρνητική PCR για ιούς, ακόμα και όταν αυτοί ανιχνεύονται με PCR στο αίμα και τέλος

Γ) αύξηση των κυτταροκινών IL-6, IL-1β, TNF, σε επίπεδα ανάλογα με τη βαρύτητα της νευρολογικής συνδρομής.

Από την MRI εγκεφάλου(1,2,10,14) διαπιστώνονται διάχυτες, συμμετρικές, αμφοτερόπλευρες βλάβες στο θάλαμο, στους κερκοφόρους και φακοειδείς πυρήνες, στην έσω και έξω κάψα, περικολιακά και στην εν τω βάθει λευκή ουσία, το εγκεφαλικό στέλεχος και στην παρεγκεφαλίδα. Οι βλάβες αυτές ενώ φαίνονται ελαφρά υπόπυκνες στις T1 ακολουθίες όπως και στην αξονική τομογραφία, διακρίνονται ως περιοχές αυξημένου σήματος στις T2 ακολουθίες. Η αμφοτερόπλευρη προσβολή του θαλάμου θεωρείται σχεδόν απολύτως αναγκαία για τη διάγνωση της νόσου αν και ο βαθμός προσβολής ποικίλλει από μικρή αιμορραγία σε ηπιότερες περιπτώσεις ως την πλήρη νέκρωση και δημιουργία κοιλότητας σε σοβαρότερες.

Στη φασματοσκοπική MRI εγκεφάλου(1,2,4,5,10) διαπιστώνεται ελαττωμένη διάχυση στις περιοχές κυτταροτοξικού οίδηματος και αυξημένη διάχυση, στις περιοχές νέκρωσης.

Επίσης στη φασματοσκοπική MRI η αύξηση της αναλογίας γλουταμίνης-γλουταμινικού και του συμπλέγματος λιπιδίων-γαλακτικού υποδηλώνει σοβαρή νευρολογική βλάβη και συνήθως πετεχειώδη νέκρωση της περιοχής.

Τα συνηθέστερα νεκροτομικά ευρήματα είναι οίδημα και αιμορραγία του εγκεφάλου με απόπτωση και νέκρωση νευρώνων στις πάσχουσες περιοχές, χωρίς στοιχεία φλεγμονής ή αγγειίτιδας.

Η διάγνωση της νόσου είναι κλινική. Διαγνωστικά κριτήρια που πρέπει να πληρούνται για να τεθεί η διάγνωση είναι(1,2,4):

A) οξεία εγκεφαλοπάθεια που ακολουθεί ήπια ιογενή λοίμωξη και συνοδεύεται από απότομη μεταβολή του επιπέδου συνείδησης ή και σπασμούς,

B) αύξηση του λευκώματος στο ENY χωρίς πλειοκύττωση,

Γ) ανεύρεση στην αξονική και μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου πολλαπλών συμμετρικών αλλοιώσεων στο θάλαμο, στην περικολιακή λευκή ουσία, στην έσω κάψα, στους φακοειδείς πυρήνες, στο ανώτερο εγκεφαλικό στέλεχος και στην παρεγκεφαλίδα, χωρίς συμμετοχή του νωτιαίου μυελού,

Δ) αύξηση τρανσαμινασών ποικίλου βαθμού χωρίς υπεραμωνιαμία.

Η διαφορική διάγνωση της νόσου γίνεται κυρίως από την εγκεφαλίτιδα και την οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα ADEM(1,2). Η ελαττωμένη διάχυση στη φασματοσκοπική μαγνητική τομογραφία δηλώνει κυτταροτοξικό οίδημα στην οξεία νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια, ενώ δεν παρατηρείται στην οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα που είναι μεταλοιμώδης. Παθογενωμική της ONE είναι και η νέκρωση των θαλάμων αμφοτερόπλευρα.

Διαφορική διάγνωση θα γίνει επίσης από το σύνδρομο Reye, και τις μιτοχονδριακές εγκεφαλοπάθειες(1,2,10).

Η θεραπεία(1,2,4,10) περιλαμβάνει τη χορήγηση κορτικοστεροειδών συνήθως σε ώσεις ή και γ-σφαιρίνης. Η έγκαιρη έναρξη των στεροειδών εντός 24 ωρών από την εμφάνιση της νόσου, συνδυάζεται με βελτίωση της πρόγνωσης, ιδίως όταν

δεν έχει προσβληθεί το εγκεφαλικό στέλεγχος. Η υποθερμία έχει δοκιμαστεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η χορήγηση αναστολέων των κυτταροκινών και αντικών φαρμάκων (όταν είναι γνωστός ο υπεύθυνος ιός) αποτελεί αντικείμενο περαιτέρω μελέτης.

Η πρόγνωση της νόσου είναι βαριά. Κακοί προγνωστικοί δείκτες θεωρούνται: α) ηλικία μικρότερη των 2 ετών, β) αύξηση των τρανσαμινασών μεγαλύτερη των 100IU/lit, γ) ύπαρξη ενεργού αιμορραγίας, δ) προσβολή του στελέχους και ε) ύπαρξη τοπικών νεκρώσεων εγκεφάλου σε επανέλεγχο με MRI εγκεφάλου(4). Η θνητότητα φθάνει το 30%, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών που θα επιβιώσουν θα παραμείνουν με υπολειμματική νευρολογική συνδρομή και υπολογίζεται ότι μόνο το 10% θα ανακάμψει πλήρως και θα ζήσει μια απόλυτα φυσιολογική ζωή.

Συμπερασματικά ακριβώς επειδή η νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια έχει βαρύτατη πρόγνωση, η έγκαιρη διάγνωση και η κατάλληλη αντιμετώπισή της είναι ζωτικής σημασίας όχι μόνο για την επιβίωση του παιδιού αλλά και για την ποιότητα ζωής του. Ο εμβολιασμός έναντι της ινφλουέντζας Α και Β και της ανεμευλογιάς ίσως βοηθήσει στην πρόληψη της νόσου.

Β Ι Β Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

1. M. Mizuguchi: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain and Development* 1997; 19:81-92.
2. Rodney E. Willoughby Jr: Long: Principles of Pediatric Infectious Diseases, 3rd Edition: Chapter 46- Encephalitis, Meningoencephalitis, Acute Disseminated Encephalomyelitis, and Acute Necrotizing Encephalopathy.
3. H.Seo, S. Hwang, C.Byung, M.Cho, S.Park, S. Kwon: Clinical Spectrum and Prognostic Factors of Acute Necrotizing Encephalopathy in Children. *J Koran Med Sci* 2010; 25: 449-53.
4. J.Kim, I.Kim, M.Lim, M.Park, C.Choi et al. Acute Necrotizing Encephalopathy in Korean Infants and Children: Imaging Findings and Diverse Clinical Outcome. *Korean J Radiol* 2004; 5: 171-177.
5. H. Goo, C.Choi, C.Yoon, T.Ko: Acute Necrotizing Encephalopathy: Diffusion MR Imaging and Localized Proton MR Spectroscopic Findings in two infants. *Korean J Radiol* 2003; 4: 61-65.
6. D. Neilson, H. Feiler, K.Wilhelmsen, A.Lynn, R. Eiben , D. Kerr et al: Autosomal Dominant Acute Necrotizing Encephalopathy Maps to 2q12.1-2q13. *Ann Neurol* 2004; 55: 291-294.
7. E.Marco, J. Anderson, D. Neilson, J.Strober: Acute Necrotizing Encephalopathy in 3 brothers, *Pediatrics* 2010; 125:e693-e698.
8. T. Ichiyama, S. Endo, M. Kaneko, H. Isumi, T. Matsubara, S. Furukawa: Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. *Pediatrics International* 2003; 45: 734-736.
9. B. Millan, S. Teijeira, C. Penin, J. Garcia, C. Navarro: Acute Necrotizing Encephalopathy of Childhood: Report of a Spanish Case. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 438-441.
10. A. Wong, E. Simon, R. Zimmerman, H. Wang, C. Toh, S. Ng: Acute Necrotizing Encephalopathy of Childhood: Correlation of MR Findings and Clinical Outcome. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1919-23.

11. M. Sazgar, J. Robinson, A. Chan, D. Sinclair: Influenza B Acute Necrotizing Encephalopathy: A Case Report and Literature Review. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 396-399.
12. S. Mastroianni, D. Giannis, K.Voudris, A. Skardoutsou, M. Mizuguchi: Acute Necrotizing Encephalopathy of Childhood in Non – Asian Patients: Report of Three Cases and Literature Review. *J Child Neurol* 2006; 21: 872-879.
13. K. Akiyoshi, Y. Hamada, H. Yamada, M. Kojo, T. Izumi: Acute Necrotizing Encephalopathy Associated with Hemophgocytic Syndrome. *Pediatric Neurology* 2006; 34: Issue 4.
14. B. Skelton, M. Hollinshead, A. Sledd, C. Phillips, M. Castillo: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: typical findings in an atypical disease. *Pediatric Radiol* 2008; 38: 810-813.

ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΤΣΑΚΑΛΙΔΗΣ
Καθηγητής Παιδιατρικής Θεσσαλονίκης



Έφυγες στις 25 Απριλίου από κοντά μας κλείνοντας έτσι τον κύκλο μιας ξεχωριστής πορείας ως γιατρός, ως δάσκαλος, ως άνθρωπος.

Ο Δημήτρης Τσακαλίδης, ο Τάκης όπως όλοι τον αποκαλούσαν, ήταν καθηγητής Παιδιατρικής που θήτευσε στην Α΄ Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική και μετά στη Β΄ στο Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης.

Έφυγε ο 'Πατριάρχης' της Παιδιατρικής είπαν σήμερα πολλοί από τους μαθητές σου, αποδίδοντας με τον τρόπο αυτό το μεγαλείο σου ως δασκάλου!

Μας έμαθες την παιδιατρική στην πράξη και θεωρώ τον εαυτό μου ευλογημένο που υπήρξα μαθήτριά σου, κατοπινή στενή συνεργάτης και συνάδελφος, αλλά πέρα και πάνω απ' όλα φίλη.

Όσοι είχαμε την τύχη να είμαστε μαζί σου στους θαλάμους της κλινικής μας και είμαστε πολλοί εδώ σήμερα Δάσκαλε, μάθαμε να συνδυάζουμε άριστα τη θεωρία με την πράξη, την κλινική εξέταση με την ορθή διάγνωση, την προσήλωση στο άρρωστο παιδί και τους γονείς του με τον σεβασμό και την ανιδιοτέλεια.

Δεν θα ξεχάσουμε πως όταν έστελνες παιδί στην εφημερία έγραφες πάντα δύο κλινικές πληροφορίες και από κάτω την τρίτη και τη διάγνωση θα τη βρεις εσύ και θα μου την πεις το βράδυ στην επίσκεψη. Έτσι το κίνητρο για μας ήταν η βραδινή επιβράβευση από έναν δάσκαλο που σεβόμασταν και αγαπούσαμε ταυτόχρονα, που όλοι μας εισέπρατταν τον καλό λόγο χωρίς αποκλεισμούς. Όλοι ακούγαμε "μπράβο" σαν να `σουν ο πατέρας μας και πάντα είχες ένα χαμόγελο για όλους μας, μια καλή κουβέντα για τις προσωπικές μας δυσκολίες και ανθρωπιά, απέραντη ανθρωπιά για όλους. Ήσουν και παρέμεινες μέχρι το τέλος ο αγαπημένος των νοσηλευτριών που με μεγάλη θλίψη και οδύνη έμαθαν το νέο!

Μου εμπιστεύσουν τους μικρούς σου ασθενείς σε κείνα τα δύσκολα χρόνια της Αγγλίας που μαζί με την αγαπημένη σου Φλώρα δίνατε το δικό σας αγώνα, έναν αγώνα με αξιοπρέπεια και απaráμιλλη στωικότητα, που αποτέλεσε για όλους μας μάθημα υπομονής και καρτερικότητας.

Τα τελευταία χρόνια είναι αλήθεια, η αναγκαστική παραμονή σου στο σπίτι, που μετέτρεψε η Φλώρα σε μονάδα εντατικής νοσηλείας, μας στέρησε τη δυνατότητα της επικοινωνίας, αλλά νομίζω πως οι πιο πολλοί από μας συνειδητά επιλέξαμε την απουσία μας από τη ζωή σου, για να σε θυμόμαστε αγέρωχο, ευθυτενή να περπατάς στην παραλία, να συμμετέχεις σε όλες τις επιστημονικές εκδηλώσεις της Παιδιατρικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος και να μοιράζεσαι μαζί μας το πηγαίο σου χιούμορ.

Οι γιατροί που ενεπλάκησαν στην φροντίδα σου θα θυμούνται την αγάπη και την αντοχή της οικογένειάς σου στην πολύχρονη φροντίδα και την επιθυμία τους να παραμείνεις στο σπίτι σου μέχρι τέλους.

Παιδίατρος άριστος, Δάσκαλος μοναδικός, σύζυγος υποδειγματικός, πατέρας εξαιρετικός και παππούς γλυκός είναι οι τίτλοι τέλους που θα σε συνοδεύουν, όμως στην μνήμη όλων μας θα μείνεις ως ο αγαπημένος μας Δάσκαλος που μας έδειξε με το παράδειγμά του πως να είμαστε καλοί γιατροί, έντιμοι, ανιδιοτελείς και με ουσιαστικό ενδιαφέρον για το άρρωστο παιδί.

Εκ μέρους των μαθητών και συνεργατών σου.

Φανή Αθανασιάδου-Πιπεροπούλου

Παιδιατρική

Έκδοση της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας



Paediatrici

Journal of the Greek Paediatric Society

www.e-child.gr

