

Παιδιατρική

Έκδοση της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας

Τόμος 77 | Τεύχος 2

Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2014



Paediatrici

Journal of the Greek Paediatric Society

Volume 77 | Number 2

April-May-June 2014

Παιδιατρική

Τόμος 77 • Τεύχος 2 • Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2014

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας

Πρόεδρος

Α. Κωνσταντόπουλος

Συντακτική επιτροπή

Διευθυντής

Γ. Σ. Βαρλάμης

Μέλη

Σ. Ανδρονίκου

Ε. Γαλανάκης

Α. Ευαγγελίου

Λ. Θωμαΐδου

Μ. Κανάρη

Α. Καπόγιαννης

Σ. Κίτσιου-Τζέλη

Ε. Μανταδάκης

Π. Παναγιωτοπούλου-Γαρταγάνη

Α. Παπαδοπούλου

Β. Παπαευαγγέλου

Α. Παπαθανασίου

Α. Σιαμοπούλου-Μαυρίδου

Α. 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

130 ΕΠΙΣΤΟΛΗ ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗ

Γ.Σ. Βαρλάμης

132 ΒΡΑΧΕΙΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

136 Διαγνωστική προσέγγιση και αντιμετώπιση παιδιών με ιστορικό αλλεργίας σε αντιβιοτικά

Αντιγόνη Μαυρουδή, Κατερίνα Δάϊου, Αρμέλα Καρόλι

150 Οι συγγενείς καρδιοπάθειες ως αίτιο αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στην παιδική ηλικία. Ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας

Μαρία Γώγου, Ανδρέας Γιαννόπουλος

162 Ακράτεια Μελανίνης: Νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα με αφορμή ένα όχι και τόσο σπάνιο σύνδρομο

Παναγιώτης Ν. Παπανικολόπουλος, Παναγιώτης Ν. Καρδαράς

170 Μη διατροφικές συνήθειες θηλασμού. Επιπτώσεις στο στοματογοναθικό σύστημα των παιδιών, πρόληψη και αντιμετώπιση

Κατσαντώνη Α, Ανδρίκουλα Θ., Αλεξανδρόπουλος Α, Ουλής Κ.

182 Γονεϊκή χρήση ουσιών - Οι επιπτώσεις στην ψυχική υγεία των παιδιών

Αλεξάνδρα Κερασιώτη, Δανάη Παπαδάτου

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

194 Αποκάλυψη γενωμικών ανακατατάξεων (CNVs) με την εφαρμογή του Μοριακού Καρυοτύπου σε ασθενείς με αυτισμό και διαταραχές αυτιστικού φάσματος

Κοσμά Κωνσταντίνη, Τζέτη Μαρία, Οικονομάκης Βασίλης, Σύρμου Αρετή, Περβανίδου Νένη, Φρυσίρα Ελένη, Κίτσιου-Τζέλη Σοφία, Καναβάκης Εμμανουήλ

204 Διηθητική καντιντίαση στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων: Πανελλήνια πολυκεντρική μελέτη

Βογιατζή Λ, Ηλία Σ, Σιδερά Γ, Βαγγελακούδη Ε, Βασιλοπούλου Μ, Σδούγκα Μ, Μπριασούλης Γ, Παπαδάτος Ι, Καλαμπαλίκης Π, Σιανίδου Α, Ροηλίδης Ε.

214 Διακομιδές νεογνών στην Αττική. Συγκριτική μελέτη δυο χρονικών περιόδων

Στέλλα Μούσκου, Χρήστος Βαράκης, Δημήτρης Πύρρος, Νικολέττα Ιακωβίδου

Paediatrici

Volume 77 • Number 2 • April-May-June 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

130 EDITORIAL

G.S. Varlamis

132 SHORT ABSTRACT

REVIEW ARTICLES

136 Antibiotic allergy in children

Antigoni Mavroudi, Katerina Daiou, Armela Karoli

150 Congenital heart diseases as a cause of strokes in childhood. A review of literature

Maria Gogou, Andreas Giannopoulos

162 Incontinentia Pigmenti is a, no so rare syndrome

Panagiotis Papanikolopoulos, Panagiotis Kardaras

170 Non-nutritive sucking habits. Consequences on the development of occlusal abnormalities: prevention and management

Katsantonis A, Andrikoula T., Alexandropoulos A, Oulis C.J.

182 Parental substance abuse - The effects on children's mental health

Alexandra Kerasioti, Danai Papadatou

ORIGINAL ARTICLES

194 Detection of submicroscopic genomic rearrangements (CNVs), with molecular karyotype in patients with autism or autistic spectrum disorders (ASD)

Kosma Konstantina, Tzeta Maria, Oikonomakis Vasilios, Syrmou Areti Pervanidou Neni, Fryssira Eleni, Kitsiou-Tzeli Sofia, Kanavakis Emmanuel.

204 Invasive Candidiasis in Pediatric Intensive Care Unit

Vogiatzi L, Ilia S, Sideri G, Vagelakoudi E, Vasilopoulou M, Sdouga M, Briasoulis G, Papadatos I, Kalabalikis P, Sianidou L, Roilidis E.

214 Neonatal transports in Attica: a comparative study of two time periods

Stella Mouskou, Christos Varakis, Dimitris Pyrros, Nicoletta Iacovidou

Παιδιατρική

Τόμος 77 • Τεύχος 2 • Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2014

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας

Πρόεδρος

A. Κωνσταντόπουλος

Συντακτική επιτροπή

Διευθυντής

Γ. Σ. Βαρλάμης

Μέλη

Σ. Ανδρονίκου

Ε. Γαλανάκης

A. Ευαγγελίου

Λ. Θωμάϊδου

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

ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΣ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

- 226** Περίπτωση ιδιοπαθούς γενικευμένης ασβεστοποίησης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Νικόλαος Λαντζούνης, Γεώργιος Κροκιδάς, Νικόλαος Διαμαντόπουλος

- 236** Περίπτωση πρωτοπαθούς ψευδοϋποαλδοστερονισμού
Σαλαβούρα Κατερίνα, Κανακά Χριστίνα, Zennaro Maria-Christina, Λυκοπούλου Ευαγγελία, Λαζοπούλου Δέσποινα

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 77 • Number 2 • April-May-June 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

CONTENTS

CASE REPORTS

226 Idiopathic calcinosis universalis. Case report and review of the literature
Nikolaos Lantzounis, Georgios Krokidas, Nikolaos Diamantopoulos

236 A case of systemic form of pseudohypoaldosteronism
Salavoura Katerina, Kanaka Christina, Zennaro Maria-Christina, Lycopoulou Evaggelia, Lazopoulou Despoina

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

Αγαπητοί συνάδελφοι

Τα τελευταία χρόνια είμαστε όλοι μάρτυρες της αύξησης του ενδιαφέροντος των παιδίατρων για την ψυχική υγεία των παιδιών, αλλά και την κοινωνική συμπεριφορά κυρίως των εφήβων, πέρα από το ενδιαφέρον για τη σωματική υγεία των παιδιών μας που παραμένει υψηλό και συνεχώς βελτιούμενο. Η "ολιστική" αυτή αντιμετώπιση των διαταραχών υγείας των παιδιών και των εφήβων θυμίζει έντονα τις Ιπποκρατικές παραινέσεις και είναι βέβαιο πως αποβαίνει σε όφελος των παιδιών.

Η "Παιδιατρική" υπήρξε, είναι και θα είναι πάντα φιλόξενο βήμα δημοσίευσης μελετών που αναφέρονται και στην ψυχική υγεία. Στο παρόν τεύχος φιλοξενείται η πολύ ενδιαφέρουσα - επιστημονικά και κοινωνικά - ανασκόπηση των κυριών Κερασιώτη και Παπαδάτου που αναφέρεται στις επιπτώσεις στην ψυχική υγεία των παιδιών γονέων που κάνουν χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών.

Δημοσιεύονται όμως και οι εξίσου ενδιαφέρουσες ανασκοπήσεις που αναφέρονται στην αλλεργία στα αντιβιοτικά, στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια καρδιακής αιτιολογίας, στο σύνδρομο της ακράτειας μελανίνης (incontinentia pigmenti), στις επιμένουσες μη διατροφικές συνήθειες θηλασμού.

Δύο σημαντικές ερευνητικές εργασίες, με θέματα τη συμβολή του μοριακού καρυότυπου στη διάγνωση του αυτισμού και μια πολυκεντρική μελέτη της καντιντίασης στις ελληνικές Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, δημοσιεύονται επίσης στο τεύχος αυτό, το οποίο κλείνει με δύο περιγραφές ενδιαφερουσών περιπτώσεων (ιδιοπαθής γενικευμένη ασβεστοποίηση και ψευδοϋποαλδοστερονισμός, αντίστοιχα).

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς



Ο Διευθυντής της ΣΕ
ΓΙΩΡΓΟΣ Σ. ΒΑΡΛΑΜΗΣ
ΟΜ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α.Π.Θ.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Αντιγόνη Μαυρουδή, Κατερίνα Δάϊου, Αρμέλα Καρόλι. Διαγνωστική προσέγγιση και αντιμετώπιση παιδιών με ιστορικό αλλεργίας σε αντιβιοτικά

Antigoni Mavroudi, Katerina Daiou, Armela Karoli. Antibiotic allergy in children

Οι Αντιγόνη Μαυρουδή και οι συνεργάτες της πραγματεύονται με επιτυχία το συχνό φαινόμενο της αλλεργίας των παιδιών στα αντιβιοτικά, που απασχολεί σοβαρά τόσο τους γονείς, όσο και τους ίδιους τους παιδίατρους, αλλά ενίοτε και... τους νομικούς. Ιδιαίτερα ανασκοπούν την τρέχουσα βιβλιογραφία ως προς την πενικιλίνη. Η μεθόδευση για την αντιμετώπιση της αλλεργίας στην πενικιλίνη είναι και η πιο μεθοδευμένη.

Μαρία Γώγου, Ανδρέας Γιαννόπουλος. Οι συγγενείς καρδιοπάθειες ως αίτιο αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στην παιδική ηλικία. Ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας

Maria Gogou, Andreas Giannopoulos. Congenital heart diseases as a cause of strokes in childhood. A review of literature

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στην παιδική ηλικία μπορεί να μην είναι συχνά, αλλά όχι και τόσο σπάνια, όσο πιστεύεται. Η αιτιολογία τους είναι πολλαπλή και μία από αυτές είναι οι συγγενείς καρδιοπάθειες λόγω της φυσιοπαθολογίας τους ή στα πλαίσια της επιδιόρθωσής τους (ως επιπλοκή). Η κ Μαρία Γώγου και ο κ Α Γιαννόπουλος ανασκοπούν τη διεθνή βιβλιογραφία, διαφωτίζοντας μια σημαντική πιθανή επιπλοκή των συγγενών καρδιοπαθειών στα παιδιά, αλλά και σε ενήλικες.

Παναγιώτης Ν. Παπανικολόπουλος, Παναγιώτης Ν. Καρδαράς. Ακράτεια Μελανίνης: Νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα με αφορμή ένα όχι και τόσο σπάνιο σύνδρομο

Panagiotis Papanikolopoulos, Panagiotis Kardaras. Incontinentia Pigmenti is a, no so rare syndrome

Η ακράτεια μελανίνης (Incontinentia Pigmenti) είναι ένα όχι και τόσο σπάνιο φυλοσύνδετο νόσημα που κληρονομείται με τον επικρατούντα χαρακτήρα και οφείλεται σε μετάλλαξη στο IKBKG/NEMO γονίδιο, στη θέση Xq28. Είναι συνήθως θανατηφόρο για τα άρρενα. Οι κκ Π Παπανικολόπουλος και Π Καρδαράς ανασκοπούν τη σύγχρονη διεθνή βιβλιογραφία απλά, πρακτικά και ολοκληρωμένα.

Κατσαντώνη Α, Ανδρίκουλα Θ., Αλεξανδρόπουλος Α, Ουλής Κ. Μη διατροφικές συνήθειες θηλασμού. Επιπτώσεις στο στοματογναθικό σύστημα των παιδιών, πρόληψη και αντιμετώπιση

Katsantonis A, Andrikoula T., Alexandropoulos A, Oulis C.J. Non-nutritive sucking habits. Consequences on the development of occlusal abnormalities: prevention and management

Η τόσο αγαπημένη συνήθεια των βρεφών να “θηλάζουν” την πιπίλα ή το δάχτυλό τους μπορεί να αποβεί αιτία ορθοδοντικών ανωμαλιών; Στο επίμονο και συχνότατο αυτό ερώτημα των γονιών θα μπορεί ο παιδίατρος να απαντά υπεύθυνα. Οι Α. Κατσαντώνης και συν. παρουσιάζουν διεξοδικά το θέμα αυτό δίδοντας υπεύθυνη

απάντηση και επιστημονική θέση.

Αλεξάνδρα Κερασιώτη, Δανάη Παπαδάτου. Γονεϊκή χρήση ουσιών - Οι επιπτώσεις στην ψυχική υγεία των παιδιών

Alexandra Kerasioti, Danai Papadatou. Parental substance abuse - The effects on children's mental health

Η ραγδαία εξάπλωση της χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών κατά τα τελευταία χρόνια διεθνώς αλλά και στη χώρα μας, δεν θα μπορούσε παρά να έχει τις επιπτώσεις της στα παιδιά των χρηστών γονέων. Οι κκ Α. Κερασιώτη και Δ Παπαδάτου εντρύφησαν στην πρόσφατη διεθνή και ελληνική βιβλιογραφία και παρουσιάζουν μια πολύ ενδιαφέρουσα τόσο επιστημονικά όσο και κοινωνικά ανασκόπηση, ως προς τις επιπτώσεις στην υγεία των παιδιών των χρηστών, εξαιρώντας μόνο τον αλκοολισμό

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Κοσμά Κωνσταντίνα, Τζέτη Μαρία, Οικονομάκης Βασίλης, Σύρμου Αρετή, Περβανίδου Νένη, Φρυσίρα Ελένη, Κίτσιου-Τζέλη Σοφία, Καναβάκης Εμμανουήλ. Αποκάλυψη γενωμικών ανακατατάξεων (CNVs) με την εφαρμογή του Μοριακού Καρυοτύπου σε ασθενείς με αυτισμό και διαταραχές αυτιστικού φάσματος

Kosma Konstantina, Tzeti Maria, Oikonomakis Vasilios, Syrmou Areti Pervanidou Neni, Fryssira Eleni, Kitsiou-Tzeli Sofia, Kanavakis Emmanuel. Detection of submicroscopic genomic rearrangements (CNVs), with molecular karyotype in patients with autism or autistic spectrum disorders (ASD)

Ο μοριακός καρυότυπος ως διαγνωστικό εργαλείο έχει διαφωτίσει πολλές παθήσεις και έχει διευκολύνει το διαγνωστικό έργο του κλινικού γιατρού. Η κ Κ Κοσμά και οι συνεργάτες της μελέτησαν 88 ασθενείς με αυτισμό ή διαταραχές αυτιστικού φάσματος. Στο άρθρο αυτό παρουσιάζονται τα πολύ ενδιαφέροντα αποτελέσματα της μελέτης, που συζητούνται και σχολιάζονται, με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία.

Βογιατζή Λ, Ηλία Σ, Σιδερέ Γ, Βαγγελακούδη Ε, Βασιλοπούλου Μ, Σδούγκα Μ, Μπριασούλης Γ, Παπαδάτος Ι, Καλαμπαλίκης Π, Σιανίδου Λ, Ροηλίδης Ε. Διηθητική καντιντίαση στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων: Πανελλήνια πολυκεντρική μελέτη

Vogiatzi L, Ilia S, Sideri G, Vagelakoudi E, Vasilopoulou M, Sdougla M, Briasoulis G, Papadatos I, Kalabalikis P, Sianidou L, Roilidis E. Invasive Candidiasis in Pediatric Intensive Care Unit

Η κ Λ Βογιατζή και οι συνεργάτες της υπογράφουν την πολυκεντρική αυτή μελέτη, με σκοπό την καταγραφή των πρακτικών πρόληψης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της καντιντίασης στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, σε εθνικό επίπεδο. Τα αποτελέσματα είναι εξαιρετικά ενδιαφέροντα, αποδεικνύοντας ότι η καντιντίαση αποτελεί σημαντικό πρόβλημα με υπολογίσιμα δυσμενή αποτελέσματα στην ειδική αυτή ομάδα πασχόντων, στη χώρα μας, αλλά σε επίπεδα συχνότητας παρόμοια με τα διεθνή δεδομένα.

Στέλλα Μούσκου, Χρήστος Βαράκης, Δημήτρης Πύρρος, Νικολέττα Ιακωβίδου. Διακομιδές νεογνών στην Αττική. Συγκριτική μελέτη δυο χρονικών περιόδων

Stella Mouskou, Christos Varakis, Dimitris Pyrros, Nicoletta Iacovidou. Neonatal transports in Attica: a comparative study of two time periods

Στο ερώτημα “ποιες είναι οι κυριότερες αιτίες διακομιδής νεογνών”, καθώς και στα ερωτήματα “ποια η προέλευση και ποιος ο τρόπος διακομιδής τους” απαντά η παρούσα συγκριτική μελέτη της κ Σ Μούσκου και των συνεργατών της. Σχολιάζονται τα πιο σημαντικά αποτελέσματα και ιδιαίτερα το γεγονός ότι οι ανάγκες διακομιδής νεογνών στην Αττική παραμένουν δυσανάλογα υψηλές.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΣ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Νικόλαος Λαντζούνης, Γεώργιος Κροκιδάς, Νικόλαος Διαμαντόπουλος. Περίπτωση ιδιοπαθούς γενικευμένης ασβεστοποίησης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Nikolaos Lantzounis, Georgios Krokidas, Nikolaos Diamantopoulos. Idiopathic calcinosis universalis. Case report and review of the literature

Από τον κ Ν Λαντζούνη και τους συνεργάτες του περιγράφεται περίπτωση δεκάχρονου αγοριού με σημαντικό περιορισμό της κινητικότητας των μεγάλων αρθρώσεων οφειλόμενη σε ασβεστοποίηση των περιαρθρικών μαλακών μορίων και εμφάνιση πολλαπλών ασβεστοποιημένων υποδόριων οζιδίων και ανασκοπούνται οι διάφορες αιτίες έκτοπης ασβεστοποίησης με έμφαση στις ιδιοπαθείς μορφές της.

Σαλαβούρα Κατερίνα, Κανακά Χριστίνα, Zennaro Maria-Christina, Λυκοπούλου Ευαγγελία, Λαζοπούλου Δέσποινα. Περίπτωση πρωτοπαθούς ψευδοϋποαλδοστερονισμού

Salavoura Katerina, Kanaka Christina, Zennaro Maria-Christina, Lycopoulou Evaggelia, Lazopoulou Despoina. A case of systemic form of pseudohypoaldosteronism

Από την κ Κ Σαλαβούρα και τους συνεργάτες της περιγράφεται περίπτωση συστηματικής μορφής πρωτοπαθούς ψευδο-υποαλδοστερονισμού σε βρέφος ηλικίας 5 μηνών και γίνεται σύντομη συζήτηση. Το νόσημα πρόβαλε με βαριά κλινική εικόνα αφυδάτωσης και ηλεκτρολυτικών διαταραχών (υπονατριαιμίας και υπερκαλιαιμίας) και βαριάς αναπνευστικής δυσχέρειας, που οφειλόταν σε εκτεταμένη πνευμονία.



Γ. Σ. Βαρλάμης

Διαγνωστική προσέγγιση και αντιμετώπιση παι- διών με ιστορικό αλλεργίας σε αντιβιοτικά

Αντιγόνη Μαυρουδή, Κατερίνα Δάϊου, Αρμέλα Καρόλι

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Τα φάρμακα που ενοχοποιούνται συχνότερα για την εκδήλωση αλλεργικών αντιδράσεων στα παιδιά είναι τα αντιβιοτικά. Περίπου 7% των παιδιών διαγιγνώσκονται ως αλλεργικά σε κάποιο αντιβιοτικό. Παιδιά που θεωρούνται αλλεργικά στην πενικιλίνη μπορούν να χρησιμοποιήσουν με ασφάλεια όλα τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, χωρίς το φόβο της αλλεργικής αντίδρασης σε αυτά. Ο μόνος ακριβής τρόπος διάγνωσης IgE μεσολαβούμενης αλλεργίας στην πενικιλίνη είναι οι δερματικές δοκιμασίες νυγμού με τους αντιγονικούς καθοριστές της πενικιλίνης. Η διάγνωση της αλλεργίας στην πενικιλίνη τίθεται αδιαμφισβήτητα με την από του στόματος δοκιμασία πρόκλησης στην πενικιλίνη. Ο ιδανικός χρόνος για τη διενέργεια δοκιμασίας πρόκλησης είναι όταν το παιδί είναι υγιές και δεν έχει ανάγκη άμεσης θεραπείας με κάποιο αντιβιοτικό. Σχετικά με τα άλλα, εκτός της πενικιλίνης αντιβιοτικά, δεν υπάρχουν προς το παρόν αντιδρασθήρια κατάλληλα για διενέργεια δερματικών δοκιμασιών νυγμού έτσι ώστε να αποκλείεται με ακρίβεια μια IgE μεσολαβούμενη αλλεργία σε αυτά τα αντιβιοτικά. Ο κλινικός ιατρός μπορεί να αξιολογήσει έναν ασθενή με πιθανή αλλεργία με δερματικές δοκιμασίες νυγμού σε μη ερεθιστικές συγκεντρώσεις των αντιβιοτικών. Όταν υπάρχει ανάγκη χορήγησης κάποιου αντιβιοτικού, τότε τη θεραπευτική επιλογή περιλαμβάνει κλιμακωτή δοκιμασία πρόκλησης ή απευαισθητοποίηση στο αντιβιοτικό. Παιδιά τα οποία διαγιγνώσκονται ως αλλεργικά σε διάφορα αντιβιοτικά συνήθως φέρουν τη διάγνωση έως την ενηλικίωση. Οι ασθενείς αυτοί συχνά θεραπεύονται με εναλλακτικές αντιβιώσεις, οι οποίες ενδέχεται να είναι περισσότερο τοξικές, λιγότερο αποτελεσματικές ή περισσότερο ακριβές. Κατά συνέπεια, σημαντικές εκφάνσεις της αλλεργίας στα αντιβιοτικά είναι η νοσηρότητα, η θνησιμότητα και το οικονομικό κόστος που σχετίζεται με την μη απαραίτητη στέρηση της ενδεδειγμένης θεραπείας.

Λέξεις κλειδιά: φαρμακευτική αλλεργία, αλλεργία στην πενικιλίνη, ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε φάρμακα, από του στόματος δοκιμασία πρόκλησης σε φάρμακα, απευαισθητοποίηση σε φάρμακα.

Antibiotic allergy in children

Antigoni Mavroudi, Katerina Daiou, Armela Karoli

A B S T R A C T

In the pediatric population, antibiotics are the most commonly implicated medications in allergic reactions. About 7% of children are labeled as being allergic to antibiotics. The vast majority of children with the label of penicillin allergy can safely take all β -lactam antibiotics without fear of an allergic reaction. The only accurate way to determine whether a child has an IgE-mediated allergy to penicillin is by skin testing with the appropriate penicillin reagents. To unequivocally prove the safety of penicillin to the patient, parents and the referring physician, an oral challenge should be undertaken. The ideal time to evaluate penicillin allergy in children is when they are well and not in immediate need of antibiotic treatment. Regarding

Αντιγόνη Μαυρουδή
Παιδίατρος
Λέκτορας Παιδιατρικής –
Παιδιατρικής Αλλεργιολογίας
Α.Π.Θ
Κατερίνα Δάϊου
Ιατρός
Επιστημονικός Συνεργάτης Γ'
Παιδιατρικής Κλινικής Α.Π.Θ
Αρμέλα Καρόλι
Ιατρός
Επιστημονικός Συνεργάτης Γ'
Παιδιατρικής Κλινικής Α.Π.Θ
Γ' Παιδιατρική Κλινική
Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης (Α.Π.Θ.) -
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης

Antigoni Mavroudi
Pediatrician
Lecturer of Pediatrics - Pedi-
atric Allergy
Katerina Daiou
MD, Research Associate of
the 3rd Pediatric Clinic at the
Aristotle University of Thes-
saloniki
Armela Karoli
MD, Research Associate of
the 3rd Pediatric Clinic at the
Aristotle University of Thes-
saloniki
3rd Pediatric Clinic of the Aristo-
tle University of Thessaloniki

allergy to non-penicillin antibiotics there are no validated skin-testing reagents to accurately rule out an IgE-mediated allergy. Skin testing with nonirritating concentrations of antibiotics can assist the clinician in evaluating a possible allergy. Graded challenge or desensitization can be used in situations where need for an antibiotic arises. Children labeled as being "allergic" to various antibiotics end up carrying the label into adulthood. These patients are frequently treated with alternate medications that may be more toxic, less effective or more expensive. Hence, an important aspect of antibiotic allergy is morbidity, mortality and economic cost associated with unnecessary withholding of indicated therapy.

Key words: drug allergy, penicillin allergy, adverse drug reactions, oral drug challenge, drug desensitization.

ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΣΕ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Ο παιδίατρος στην κλινική πράξη αντιμετωπίζει συχνά δυσκολίες τόσο στη διάγνωση όσο και στην αντιμετώπιση παιδιών με ιστορικό αλλεργίας σε διάφορα φάρμακα. Τα φάρμακα που ενοχοποιούνται συχνότερα για την εκδήλωση αλλεργικών αντιδράσεων στα παιδιά είναι τα αντιβιοτικά(1,2)

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Συχνά τόσο γιατροί όσο και ασθενείς αναφέρονται λανθασμένα με τον όρο αλλεργία σε ό,τι αφορά ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε φάρμακα. Ωστόσο, ο όρος "φαρμακευτική αλλεργία" ή "φαρμακευτική υπερευαισθησία" πρέπει να χρησιμοποιείται για αντιδράσεις σε φάρμακα για τις οποίες ενοχοποιείται ανοσολογικός μηχανισμός(3). Οι αλλεργικές αντιδράσεις είναι μη προβλέψιμες και πιστεύεται ότι ευθύνονται για περισσότερο από 7% του συνόλου των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε φάρμακα(4). Η επίπτωση του αναφυλακτικού shock σε παιδιά και εφήβους μετά από ενδομυϊκή χορήγηση πενικιλίνης G ήταν 1.23(5) - 2.17(6) σε 10.000 ενχύσεις. Στην από του στόματος χορήγηση αντιβιοτικών εμφανίζονται δερματικά εξανθήματα σε ποσοστό που ανέρχεται στο 7,3% των παιδιών(7). Παρόλο που η αλλεργία στα αντιβιοτικά είναι ασυνήθης σε πάρα πολλά παιδιά τίθεται λανθασμένα η διάγνωση της αλλεργίας σε αντιβιοτικά. Αυτοί οι ασθενείς συχνά θεραπεύονται με εναλλακτικές αντιβιώσεις, οι οποίες ενδέχεται να είναι περισσότερο τοξικές, λιγότερο αποτελεσματικές ή περισσότερο ακριβές(8). Κατά συνέπεια μια σημαντική και συχνά υποεκτιμώμενη πλευρά της φαρμακευτικής αλλεργίας στα αντιβιοτικά είναι η νοσηρότητα, η θνησιμότητα και το οικονομικό κόστος που σχετίζονται με τη μη απαραίτητη αποστέρωση της ενδεδειγμένης θεραπείας.

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη φαρμακευτικής αλλεργίας δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Τα περισσότερα δεδομένα αφορούν σε μελέτες σχετικές με την αλλεργία στην πενικιλίνη που έχουν διεξαχθεί σε ενήλικες. Η ύπαρξη ατοπίας δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη φαρμακευτικής αλλεργίας(9), αν και ορισμένοι ασθενείς με άσθμα φαίνεται ότι είναι περισσότερο επιρρεπείς να εμφανίσουν σοβαρές αντιδράσεις, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις που το άσθμα συνδυάζεται και με τροφική αλλεργία(10). Η κατ' επανάληψη παρεντερική χορήγηση του ίδιου αντιβιοτικού πιθανολογείται ότι ευνοεί την ανάπτυξη φαρμακευτικής αλλεργίας άμεσου τύπου στο χορηγούμενο αντιβιοτικό(11). Τέλος, η γενετική προδιάθεση φαίνεται ότι ευθύνεται για ορισμένους τύπους φαρμακευτικής αλλεργίας(12-14).

Τα περισσότερα φάρμακα, λόγω του μικρού μοριακού τους βάρους δεν μπορούν να διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα παρά μόνο αν συνδεθούν με μεγαλύτερα μεταφορικά μόρια, όπως πρωτεΐνες του ορού ή των ιστών, ώστε να δράσουν ως απτίνες. Η εκλυόμενη ανοσιακή απάντηση μπορεί να είναι χημική (παραγωγή ειδικών

Αλληλογραφία

Αντιγόνη Μαυρουδή
Σπύρου Λούη 66, ΤΚ: 54352,
Πύλα, Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 23 10909632
Fax 23 10992981
Κιν.: 6976718209
e-mail: antigonemavrudi@gmail.com

Correspondence

Antigoni Mavroudi
Spirou Loui 66 St., PC: 54352,
Pilea, Thessaloniki
Tel.: +3023 10909632
Fax: +3023 10992981
Mob.: +306976718209
e-mail: antigonemavrudi@gmail.com

αντισωμάτων), κυτταρική (δημιουργία ειδικών T-λεμφοκυττάρων) ή μικτή. Συνήθως τα φάρμακα είναι ανενεργά στην αρχική τους μορφή και γίνονται ενεργά, όταν υποστούν αυτόματη διάσπαση ή ενζυμικό μεταβολισμό σε ενδιάμεσα προϊόντα τα οποία θα συνδεθούν με πρωτεΐνες. Η δράση των ενδιάμεσων ουσιών δεν είναι πάντα γνωστή κάνοντας ανέφικτη την ανάπτυξη αντιδραστηρίων που θα ήταν χρήσιμα στη διαγνωστική διερεύνηση των ασθενών με φαρμακευτική αλλεργία(14).

Κλινικά οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα φάρμακα διακρίνονται σε άμεσες και επιβραδυνόμενες. Οι εκδηλώσεις υπερευαισθησίας άμεσου τύπου τυπικά συμβαίνουν εντός μιας ώρας (1-6 ώρες) από τη χορήγηση φαρμάκου έως την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων, όπως κνίδωση, αγγειοοίδημα, επιπεφυκίτιδα, ρινίτιδα, βρογχόσπασμος, γαστρεντερικά συμπτώματα (ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος), αναφυλαξία ή αναφυλακτικό shock. Οι εκδηλώσεις αυτές αποδίδονται σε IgE αντίδραση υπερευαισθησίας στο φάρμακο. Οι αντιδράσεις επιβραδυνόμενου τύπου επέρχονται μετά από μια ώρα έως και αρκετές ημέρες μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου που ενοχοποιείται. Συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου είναι η εμφάνιση κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος και η όψιμη κνίδωση, ενώ αιτιολογικά ενοχοποιείται μηχανισμός κυτταροτοξικού τύπου με τη μεσολάβηση T-λεμφοκυττάρων(1).

Η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού που να περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τη φαρμακευτική ουσία, την ποσότητα του ενοχοποιούμενου φαρμάκου που πιθανότατα προκάλεσε αντίδραση, το χρόνο που μεσολάβησε από τη χρήση του φαρμάκου έως την εμφάνιση εκδηλώσεων υπερευαισθησίας σε αυτό, καθώς και το είδος των κλινικών εκδηλώσεων που αποδίδονται στη φαρμακευτική ουσία που χρησιμοποιήθηκε, έχει εξέχουσα σημασία προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της φαρμακευτικής αλλεργίας.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΣΕ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Πενικιλίνη

Η ανοσιακή απάντηση στην πενικιλίνη σε ότι αφορά τις IgE-μεσολαβούμενες αντιδράσεις διασαφηνίστηκε το 1960, επιτρέποντας την ανάπτυξη έγκυρων δερματικών αντιδραστηρίων. Το 95% του αρχικού φαρμάκου της πενικιλίνης μετατρέπεται στο μεταβολίτη Penicilloyl, που καλείται μείζων αντιγονικός καθοριστής. Το υπόλοιπο μετατρέπεται σε Penicilloate και Penilloate. Οι ουσίες αυτές καλούνται ελάσσονες αντιγονικοί καθοριστές. Το Penicilloyl είναι εμπορικά διαθέσιμο σε μορφή αντιδραστηρίου για δερματική δοκιμασία με το όνομα Pre-Pen. Οι μεταβολίτες Penicilloate και Penilloate, οι οποίοι συχνά παράγονται ως μείγμα ελασσόνων καθοριστών (minor determinant mixture, MDM), δεν είναι ευρέως διαθέσιμοι για δερματικές δοκιμασίες(16, 17).

Η δερματική δοκιμασία νυγμού στην πενικιλίνη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, λόγω της υψηλής αρνητικής προγνωστικής της αξίας. Σε σειρές ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν μείζονες και ελάσσονες καθοριστές αναφέρεται ότι μόνο σε ποσοστό 1-3% εξ' αυτών που είχαν αρνητική δερματική δοκιμασία παρουσίασαν αντίδραση, η οποία ήταν ήπια και αυτοπεριοριζόμενη(18-20). Αναφυλαξία στην πενικιλίνη δεν έχει αναφερθεί ποτέ σε ασθενείς με αρνητική δερματική δοκιμασία, όταν αυτοί υποβλήθηκαν σε δοκιμασία πρόκλησης στην πενικιλίνη(21). Αλλεργιολογικός έλεγχος που περιλαμβάνει δερματικές δοκιμασίες με Prepen (penicilloyl = μείζων αντιγονικός καθοριστής) και πενικιλίνη G, χωρίς τους ελάσσονες αντιγονικούς καθοριστές δεν ανιχνεύει ένα ποσοστό 10-20% των πραγματικά αλλεργικών στην πενικιλίνη ασθενών(18). Περίπου 10% των ασθενών που αναφέρουν αλλεργία σε πενικιλίνη είναι αλλεργικοί στην πραγματικότητα και παραλείποντας τη δερματική δοκιμασία με τους ελάσσονες αντιγονικούς καθοριστές η διάγνωση της αλλεργίας

στην πενικιλίνη διαφεύγει σε ποσοστό 1-2%(14).

Την περασμένη δεκαετία παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που είναι αλλεργικοί σε ημισυνθετικές πενικιλίνες ανέχονται την πενικιλίνη. Σε αυτούς, η αλλεργική αντίδραση δεν αναπτύσσεται έναντι του πυρήνα του μορίου της β-λακτάμης, αλλά τα ειδικά IgE αντισώματα στρέφονται έναντι των ειδικών παράπλευρων ομάδων R του χημικού τους μορίου(22). Στους ασθενείς αυτούς ο αλλεργιολογικός έλεγχος με τους μείζονες και ελάσσονες καθοριστές της πενικιλίνης είναι αρνητικός, ενώ μη ερεθιστικές συγκεντρώσεις των ενοχοποιούμενων ημισυνθετικών πενικιλινών παράγουν θετική αντίδραση. Για την αμοξικιλίνη και την αμπικιλίνη συγκεντρώσεις έως 25mg/ml αναφέρονται ως μη ερεθιστικές προκειμένου να διενεργηθεί ενδοδερμική δοκιμασία(22-23). Παρόλο που η προγνωστική αξία αυτών των δοκιμασιών δεν είναι σαφώς καθορισμένη, ένα θετικό αποτέλεσμα είναι ενδεικτικό υπερευαισθησίας άμεσου τύπου. Έτσι, σε ασθενείς που είναι αλλεργικοί σε ημισυνθετική πενικιλίνη, συστήνεται η διενέργεια αλλεργιολογικού ελέγχου με το συγκεκριμένο αντιβιοτικό, καθώς επίσης και με τους μείζονες και ελάσσονες καθοριστές της πενικιλίνης. Ως θετική αντίδραση, τόσο για τις δερματικές όσο και για τις ενδοδερμικές δοκιμασίες, θεωρείται αυτή κατά την οποία η διάμετρος του πομφού είναι 3mm μεγαλύτερη από αυτή του αρνητικού μάρτυρα(24).

Άλλα -εκτός της πενικιλίνης- αντιβιοτικά

Δυστυχώς για αντιβιοτικά άλλα εκτός της πενικιλίνης στερούμαστε βαθιάς γνώσης σχετικά με αντιγονικούς καθοριστές που παράγονται με τον καταβολισμό και την αποδόμησή τους. Ως αποτέλεσμα δεν υπάρχει διαθέσιμο έγκυρο δερματικό τεστ για τα αντιβιοτικά αυτά. Η δερματική δοκιμασία με το αντιβιοτικό αυτό καθαυτό ίσως είναι επιβλαβερή, καθώς μια θετική απάντηση στη δοκιμασία σε συγκέντρωση που θεωρείται μη ερεθιστική συνηγορεί έντονα για την ύπαρξη ειδικών IgE αντισωμάτων έναντι του αντιβιοτικού. Προκειμένου να καθοριστεί η μη ερεθιστική συγκέντρωση ενός συγκεκριμένου αντιβιοτικού μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως σημείο αναφοράς προηγούμενες δημοσιεύσεις, ή ο καθορισμός να γίνει με βάση μη αλλεργικά άτομα που θα υποβληθούν σε δερματικές δοκιμασίες νυγμού(25). Μια μελέτη από τους Empedrad και συν σε 25 υγιή άτομα, οι συγκεντρώσεις για 17 συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά, με σκοπό τον καθορισμό των μη ερεθιστικών συγκεντρώσεων ίσως είναι επιβλαβερή(26). Η διαδικασία διενέργειας των δερματικών δοκιμασιών στα αντιβιοτικά αυτά, καθώς και η αξιολόγησή των δερματικών δοκιμασιών είναι πανομοιότυπες με αυτήν της πενικιλίνης.

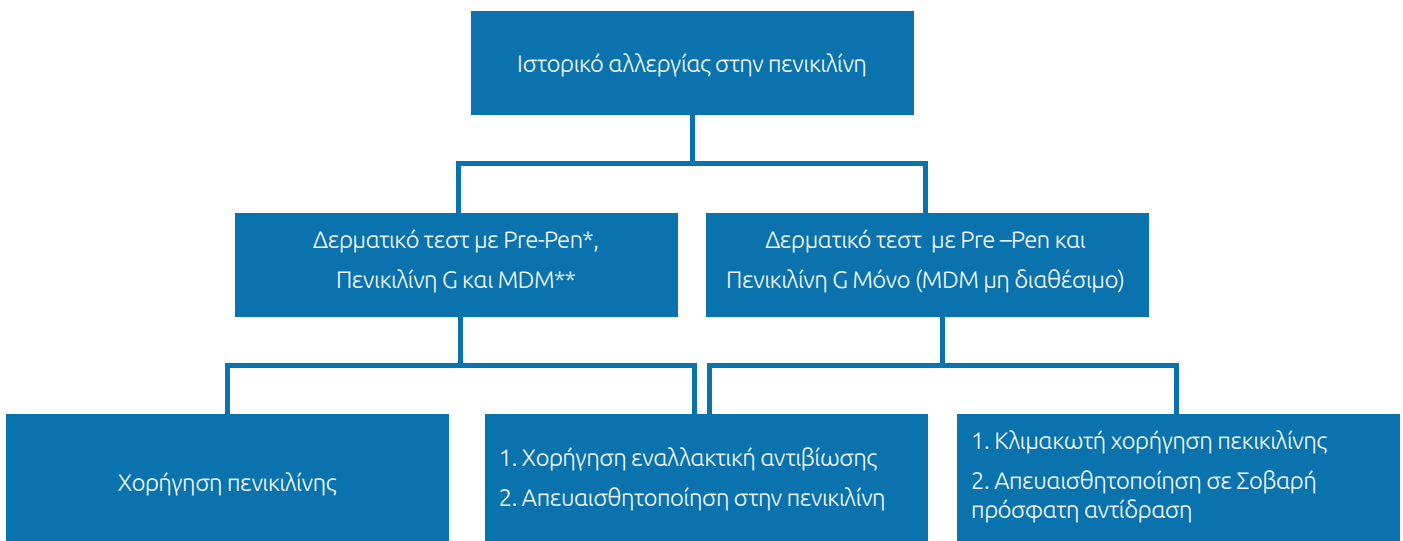
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΣΕ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Πενικιλίνες

Το ιστορικό του ασθενούς είναι γνωστό ότι δεν αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη αλλεργίας(27) και έτσι δεν μπορεί με βάση αυτό να αποκλειστεί η ύπαρξη αλλεργίας στην πενικιλίνη. Ο ιδανικός χρόνος για τη διενέργεια των δερματικών δοκιμασιών προκειμένου να αξιολογηθεί η περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη είναι όταν το παιδί δεν είναι άρρωστο και δεν υπάρχει ανάγκη να λάβει άμεσα αντιβίωση(24). Περίπου 10% όλων των ασθενών που θεωρούνται αλλεργικοί στην πενικιλίνη, σε ποσοστό 90% δεν έχουν ειδικά IgE αντισώματα έναντι της πενικιλίνης και μπορούν να λάβουν με ασφάλεια β-λακτάμες(28). Τέτοιοι παιδιατρικοί άρρωστοι συχνά δεν έχουν πρόσβαση σε θεραπεία όχι μόνο σε πενικιλίνη, αλλά και σε άλλες β-λακτάμες, αφήνοντας έτσι στον κλινικό ιατρό πολύ λίγες αποδεκτές επιλογές. Όταν τεθεί για πρώτη φορά η διάγνωση της αλλεργίας στην πενικιλίνη συνήθως αυτή ακολουθεί το άτομο έως την ενηλικίωση. Ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας στην πενικιλίνη συχνά θεραπεύονται με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά(29,30) η χρήση των οποίων συμβάλλει στην ανάπτυξη πολλαπλής αντίστασης σε βακτηρίδια(31-32).

Είναι γνωστό ότι η περισσότερη συνετή χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της διασποράς αντίστασης στα αντιβιοτικά(32,33). Ένας τρόπος ώστε να επιτευχθεί η αναγνώριση των πολυάριθμων παιδιών και εφήβων, οι οποίοι εκ λάθους έχουν χαρακτηριστεί ως αλλεργικοί στην πενικιλίνη είναι οι δερματικές δοκιμασίες νυγμού. Αν το δερματικό τεστ στην πενικιλίνη είναι θετικό, τότε η πενικιλίνη πρέπει να αποφεύγεται και να χρησιμοποιούνται άλλα αντιβιοτικά (Σχήμα -1). Αν ο ασθενής έχει απόλυτη ανάγκη για πενικιλίνη, τότε μπορεί να εφαρμοστεί σχήμα γρήγορης απευαισθητοποίησης. Στην πλειοψηφία των παιδιών με ιστορικό αλλεργίας σε πενικιλίνη, τα δερματικά test είναι αρνητικά(28). Παρά την εξαιρετική αρνητική προγνωστική αξία των δοκιμασιών, οι γονείς που απευθύνονται στους ιατρούς συχνά είναι διστακτικοί (απρόθυμοι) να εμπιστευτούν το αποτέλεσμα και κατά συνέπεια τα β-λακταμικά αντιβιοτικά δε συνταγογραφούνται(34-36). Για να μην υπάρχει αμφισβήτηση σε ότι αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου και προκειμένου να εξαλειφθούν οι ανησυχίες τόσο των ιατρών όσο και των ασθενών, πρέπει να διενεργηθεί από του στόματος πρόκληση στο ίδιο αντιβιοτικό. Η δοκιμασία πρόκλησης στην πενικιλίνη αποτελεί τον χρυσό κανόνα για την ανίχνευση των αλλεργικών ασθενών. Έχει ένδειξη σε ασθενείς με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα στις δερματικές δοκιμασίες και όταν παρατηρούνται ήπιες δερματικές εκδηλώσεις, όπως για παράδειγμα κνίδωση και/ή αγγειοοίδημα, έπειτα από συστηματική χορήγηση του φαρμάκου. Προκειμένου να διενεργηθεί δοκιμασία πρόκλησης πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η επικινδυνότητα και το κόστος της μεθόδου σε σχέση με το όφελος ανίχνευσης του αλλεργικού ασθενούς(37-38).

Σχήμα 1 (57-2): Χορήγηση πενικιλίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας στην πενικιλίνη



* Μείζονες αντιγονικοί καθοριστές
** Ελάσσονες αντιγονικοί καθοριστές

Στο παρελθόν είχε εκφραστεί η ανησυχία ότι οι ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας στην πενικιλίνη και αρνητική δερματική δοκιμασία κινδυνεύουν να ευαισθητοποιηθούν λαμβάνοντας ένα θεραπευτικό σχήμα πενικιλίνης. Εντούτοις, δεν υπάρχουν αποδείξεις σε ότι αφορά τον κίνδυνο ευαισθητοποίησης στα παιδιά. Από το 1984 ο Mendelson και συνεργάτες αναφέρουν ότι σε 240 παιδιά και εφήβους με ιστορικό αλλεργίας στην πενικιλίνη και αρνητικά δερματικά τεστ μόνο το 1% των δοκιμασιών ήταν θετικό μετά από θεραπευτικό σχήμα με πενικιλίνη. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από τους συγγραφείς και με νεότερες μελέτες σε άλλα 1500 παιδιά(28). Σε ασθενείς που εμφανίζουν ορονοσία και αποφολιδωτικού τύπου

αντιδράσεις, όπως σύνδρομο, Steven-Jonson ή τοξική επιδερμόλυση, δεν πρέπει να γίνονται δερματικές δοκιμασίες και η πενικιλίνη πρέπει να αποφεύγεται επ' αόριστον.

Κεφαλοσπορίνες

Οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες μοιράζονται έναν κοινό β-λακταμικό δακτύλιο. Κατά συνέπεια, πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι υπάρχουν διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ αυτών των μορίων. Επειδή οι περισσότεροι ασθενείς που είναι αλλεργικοί στην πενικιλίνη με βάση το ιστορικό τους δεν έχουν ειδικά IgE αντισώματα έναντι αυτής, μελέτες σε ασθενείς με θετικό δερματικό τεστ στην πενικιλίνη, οι οποίοι υποβάλλονταν σε πρόκληση με κεφαλοσπορίνες δίνουν σημαντικές πληροφορίες. Οι διασταυρούμενες αντιδράσεις ήταν πολύ σπάνιες και είναι ενδιαφέρον να τονισθεί ότι όλες οι θετικές δοκιμασίες πρόκλησης που έχουν διενεργηθεί με κεφαλοσπορίνες σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας στην πενικιλίνη αποτελούσαν περιπτώσεις κατά τις οποίες τα αντιβιοτικά μοιράζονταν μια παρόμοια παράπλευρη ομάδα-R. Οι παρατηρούμενες διασταυρούμενες αντιδράσεις ήταν αποτέλεσμα αντίδρασης σε καθοριστές της παράπλευρης ομάδας-R παρά αντίδραση έναντι του πυρήνα του β-λακταμικού δακτυλίου του μορίου. Υπάρχουν πρόσφατες δημοσιεύσεις σχετικά με ασθενείς οι οποίοι έχουν εκλεκτική αλλεργική διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ συγκεκριμένης πενικιλίνης και κεφαλοσπορίνης που μοιράζονται ίδια ομάδα R (Πίνακας 1). Συγκεκριμένα, για τις κεφαλοσπορίνες 1ης και 2ης γενιάς το ποσοστό διασταυρούμενων αντιδράσεων με την πενικιλίνη βρέθηκε 10%, ενώ για τις κεφαλοσπορίνες 3ης και 4ης γενιάς το ποσοστό διασταυρούμενης αντίδρασης με την πενικιλίνη, 5%(39).

Στο Σχήμα-2 περιγράφεται η κλινική προσέγγιση σε παιδιά με ιστορικό αλλεργίας στην πενικιλίνη που απαιτούν θεραπεία με κεφαλοσπορίνες. Ο πιο κατάλληλος χρόνος για τη διενέργεια των δερματικών δοκιμασιών είναι όταν τα παιδιά δεν έχουν κάποιο πρόβλημα υγείας. Οι ασθενείς που έχουν αρνητική δερματική δοκιμασία στην πενικιλίνη δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο αλλεργικής αντίδρασης στις κεφαλοσπορίνες και για το λόγο αυτό μπορούν να τις λάβουν με ασφάλεια. Αν η δερματική δοκιμασία είναι θετική, τότε ο κλινικός ιατρός έχει μια από τις τρεις επιλογές: τη χορήγηση εναλλακτικού αντιβιοτικού που δεν προκαλεί διασταυρούμενη αντίδραση (Πίνακας 1), την κλιμακωτή χορήγηση και την απευαισθητοποίηση.

Σχήμα 2: Χορήγηση κεφαλοσπορίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας στην πενικιλίνη



Πίνακας 1: β-λακταμικά αντιβιοτικά με όμοια παράπλευρη ομάδα – R*

	αμοξικιλίνη	αμπικιλίνη	αζιτρεπάμη	βενζυλπενικιλίνη	κεφακλόρη	κεφαδροξίλη	κεφαμανδόλη	κεφαζολίνη	κεφεπίμη	κεφιξίμη	κεφμενοξίμη	κεφονικήδη	κεφαταξίμη	κεφοτετάνη	κεφοξιτίνη	κεφποδοξίμη	κεφταζιδίμη	κεφτιζοξίμη	κεφτριαξόνη
αμοξικιλίνη	X					I													
αμπικιλίνη		X			I														
αζιτρεπάμη			X														I		
βενζυλπενικιλίνη				X															
κεφακλόρη		I			X														
κεφαδροξίλη	I					X													
κεφαμανδόλη							X					I							
κεφαζολίνη								X											
κεφεπίμη									X										I
κεφιξίμη										X									
κεφμενοξίμη											X		I					I	
κεφονικήδη							I					X							
κεφαταξίμη											I		X			I		I	
κεφοτετάνη														X					
κεφοξιτίνη															X				
κεφποδοξίμη														I		X			
κεφταζιδίμη			I														X		
κεφτιζοξίμη											I		I					X	
κεφτριαξόνη									I										X
κεφουροξίμη															I				
κεφαλεξίνη		I			I	I													
κεφαλοριδίνη															I				
κεφαλοθίνη													I		I				
κεφραδίνη		I			I	I													
ιμιτενέμη																			
λορακαρμυπέφη		I			II	II													
μεροπενέμη																			

Τροποποίηση από Poley GE, Slater GE, Slater JE, Drug and Vaccine allergy. Immunol Allergy Clin North Am 19: 409-422, 1999

* Το νούμερο 1 ή II υποδηλώνει τον αριθμό των όμοιων ομάδων R που μοιράζονται τα αντιβιοτικά

κεφουροξίμη	κεφαλεξίνη	κεφαλοριδίνη	κεφαλοθίνη	κεφραδίνη	ιμιπενέμη	λορακαρμπέφη	μεροπενέμη
	—			—		—	
				—		—	
—		—	—				
X							
	X					—	
		X	—				
		—	X				
				X			
					X		
						X	
							X

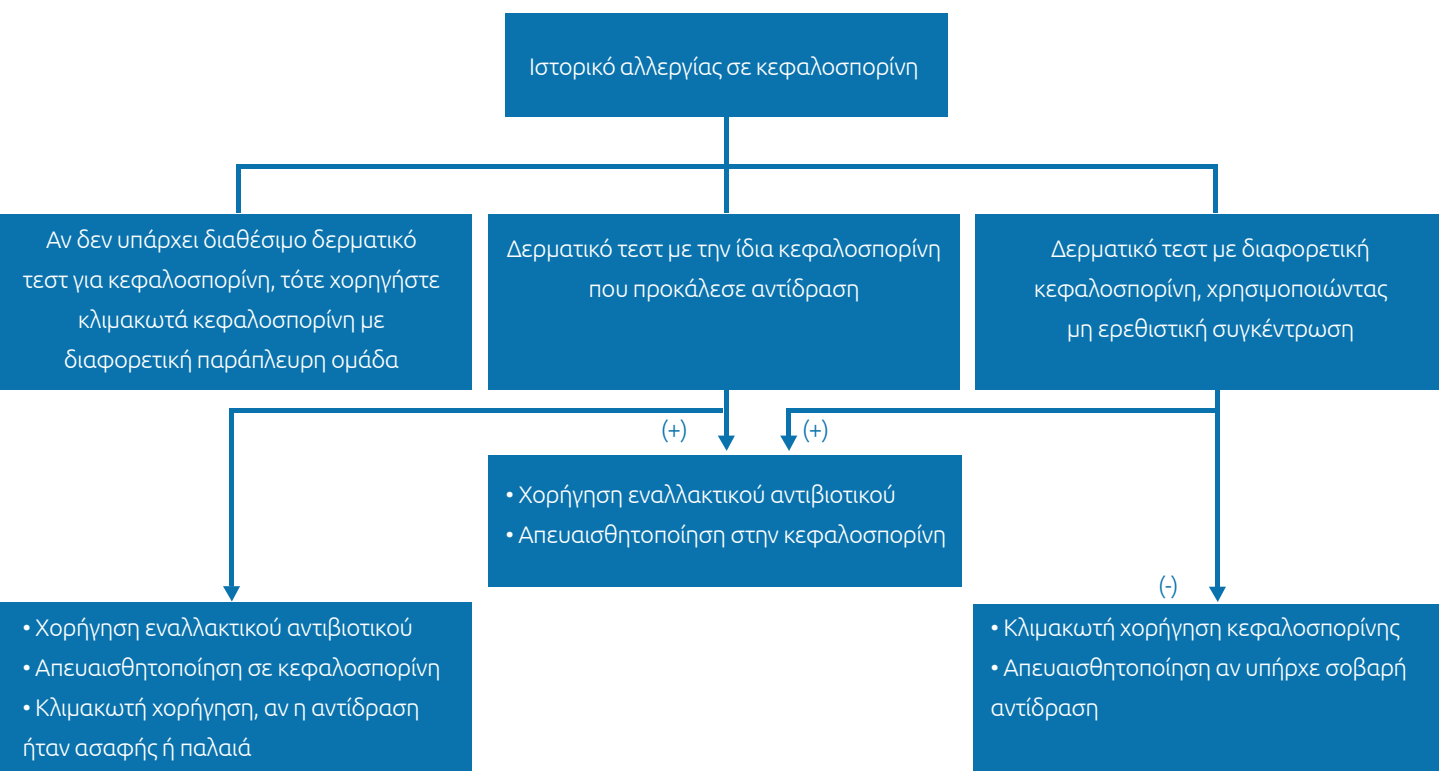
Η κλινική αντιμετώπιση ασθενών που έχουν ιστορικό αντίδρασης σε μια κεφαλοσπορίνη και απαιτούν θεραπεία με πενικιλίνη βασίζεται στα αποτελέσματα των δερματικών δοκιμασιών στην πενικιλίνη. Η προσέγγιση των ασθενών αυτών φαίνεται στο Σχήμα-3. Ασθενείς οι οποίοι έχουν αρνητική δερματική δοκιμασία μπορούν με ασφάλεια να λάβουν πενικιλίνη, ενώ αυτοί που είναι θετικοί πρέπει να λάβουν ένα εναλλακτικό αντιβιοτικό ή να υποβληθούν σε απευαισθητοποίηση.

Σχήμα 3: Χορήγηση πενικιλίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν ιστορικό αλλεργίας σε κεφαλοσπορίνη



Η αξιολόγηση των αρρώστων αυτών με ιστορικό αλλεργίας στην κεφαλοσπορίνη στους οποίους χρειάζεται η χορήγηση της ίδιας ή άλλης κεφαλοσπορίνης είναι πιο δύσκολη εξαιτίας της έλλειψης σταθμισμένων δερματικών αντιδραστηρίων. (Σχήμα-4). Δερματικές δοκιμασίες με μη-ερεθιστικές συγκεντρώσεις φυσικών κεφαλοσπορινών λαμβάνονται υπ' όψιν, αν είναι θετικές, αλλά η αρνητική προγνωστική τους αξία είναι αβέβαιη. Το πρόβλημα των διασταυρούμενων αντιδράσεων μεταξύ των διαφόρων κεφαλοσπορινών και κατά συνέπεια η ασφάλεια χορήγησης συγκεκριμένης κεφαλοσπορίνης σε ασθενή ο οποίος εμφάνισε αλλεργική αντίδραση σε άλλη κεφαλοσπορίνη δεν είναι σαφώς καθορισμένη. Γενικά, επικρατεί η άποψη ότι η αλλεργική αντίδραση στις κεφαλοσπορίνες κατευθύνεται έναντι των πλάγιων ομάδων R και όχι έναντι του μοριακού τμήματος της β-λακτάμης και ότι ασθενείς που έχουν παρουσιάσει αντίδραση σε μια κεφαλοσπορίνη μπορούν να ανεχθούν άλλες κεφαλοσπορίνες με διαφορετικές παράπλευρες αλυσίδες(24,39,40). Μελέτη στην οποία 30 αλλεργικοί ενήλικες σε κεφαλοσπορίνη υποβλήθηκαν σε δερματική δοκιμασία νυγμού με διαφορετικές κεφαλοσπορίνες(41) έδειξε ότι περίπου οι μισοί ασθενείς είχαν θετική δοκιμασία νυγμού μόνο στην κεφαλοσπορίνη που προκάλεσε την αντίδραση, ενώ οι άλλοι μισοί αντέδρασαν σε άλλες κεφαλοσπορίνες, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που είχαν διαφορετική ομάδα R. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι κάποιοι ασθενείς αλλεργικοί στην κεφαλοσπορίνη δημιουργούν IgE αντισώματα έναντι άλλων κεφαλοσπορινών(39,40).

Σχήμα4: Προσέγγιση παιδιατρικού ασθενούς με ιστορικό αλλεργίας σε κεφαλοσπορίνη



Άλλα β-λακταμικά αντιβιοτικά

Μονομπακτάμες

Οι μονομπακτάμες διαφέρουν από τις άλλες β-λακτάμες, εξαιτίας της μονοκυκλικής δομής του λακταμικού δακτυλίου. Η αζτρεονάμη είναι πρωτότυπο φάρμακο αυτής της κατηγορίας. Σε *in vitro* μελέτες είχεδειχθεί ότι δεν υπάρχει διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ αζτρεονάμης και της πενικιλίνης ή των κεφαλοσπορινών με εξαίρεση την κεφατζιμίδη που μοιράζεται την ίδια ομάδα R με την αζτρεονάμη. (Πίνακας 1)(42,43). Η απουσία κλινικών διασταυρούμενων αντιδράσεων έχει επιβεβαιωθεί από πολυάριθμες περιπτώσεις ασθενών με θετική δερματική δοκιμασία στην πενικιλίνη που υποβλήθηκαν σε πρόκληση και ανέχθηκαν την αζτρεονάμη(44,45). Κατά συνέπεια ασθενείς που είναι αλλεργικοί στις πενικιλίνες ή στις κεφαλοσπορίνες, εκτός της κεφατζιδίμης, μπορούν να λάβουν με ασφάλεια αζτρεονάμη. Αντίστροφα, ασθενείς που έχουν παρουσιάσει αντίδραση στην αζτρεονάμη μπορούν με ασφάλεια να λάβουν πενικιλίνη και κεφαλοσπορίνη, εκτός της κεφατζιδίμης(39).

Καρβαπενέμες

Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα των δερματικών δοκιμασιών για την ιμιπενέμη διαπιστώνεται ότι υπάρχει σε μεγάλο βαθμό διασταυρούμενη αντίδραση με την πενικιλίνη. Σε 20 ενήλικες με θετικές δερματικές δοκιμασίες στην πενικιλίνη, οι μισοί από αυτούς είχαν θετική δερματική δοκιμασία στην ιμιπενέμη, αλλά κανείς από αυτούς δεν υποβλήθηκε σε δοκιμασία πρόκλησης στην ιμιπενέμη(46). Αυτή η σπάνια διασταυρούμενη αντίδραση των τεστ είναι παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται στις κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς σε ασθενείς που είναι αλλεργικοί στην πενικιλίνη(47,48).

Ο Mc Connell και συν(49) ανασκόπησαν τα αρχεία 63 (εσωτερικών) νοσηλευόμενων ασθενών με ιστορικό αναφερόμενης αλλεργίας στην πενικιλίνη, οι οποίοι έλαβαν ιμιπενέμη. Διαπιστώθηκε ότι μόνο 4 (ποσοστό 6%) είχαν την εμπειρία ήπιας δερματικής αντίδρασης. Οι καρμπαπενέμες πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με θετική δερματική δοκιμασία στην πενικιλίνη με απευαισθητοποίηση ή κλιμακωτή πρόκληση, ενώ αυτοί που έχουν αρνητική δοκιμασία μπορούν να λάβουν με ασφάλεια καρβαπενέμες.

Μη β-λακταμικά αντιβιοτικά

Η έλλειψη αξιόπιστων διαγνωστικών test για τα μη-β-λακταμικά αντιβιοτικά κάνει δύσκολη την αξιολόγηση των παιδιών-ασθενών που έχουν παρουσιάσει αλλεργική αντίδραση σε αντιβιοτικά αυτής της κατηγορίας. Η αξιολόγηση των ασθενών αυτών με δερματικές δοκιμασίες νυγμού πρέπει να διενεργείται μόνο εφόσον γίνεται σκέψη για επαναχορήγηση του αντιβιοτικού που ενοχοποιήθηκε. Αν η δερματική δοκιμασία για το αντιβιοτικό σε μη ερεθιστική συγκέντρωση είναι θετική, τότε αυτό πρέπει να αποφεύγεται. Αν ο άρρωστος έχει απόλυτη ανάγκη για το συγκεκριμένο φάρμακο, τότε πρέπει να διενεργείται ταχεία απευαισθητοποίηση. Αν η δερματική δοκιμασία είναι αρνητική, τότε μπορεί να εφαρμοστεί απευαισθητοποίηση ή κλιμακωτή πρόκληση.

Η αρχική συγκέντρωση του αντιβιοτικού που χρησιμοποιείται για τη διενέργεια δερματικού τεστ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αρχική δόση κατά την απευαισθητοποίηση ή την κλιμακωτή πρόκληση. Ασθενείς που προηγουμένως είχαν την εμπειρία συνδρόμου Stevens-Johnson, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης ή ορονοσίας δεν πρέπει να λάβουν στο μέλλον το ίδιο αντιβιοτικό.

Σουλφοναμίδες

Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στις σουλφοναμίδες είναι μη-IgE μεσολαβούμενες δερματικές αντιδράσεις επιβραδυνόμενου τύπου. Η βαρύτητα των αντιδράσεων κυμαίνεται από καλοήθειες αυτοπεριοριζόμενες κηλιδοβλατιδώδεις/ιλαροειδείς δερματικές βλάβες έως σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες αντιδράσεις, όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Από το μεταβολισμό των σουλφοναμιδων παράγονται δραστικές ενδιάμεσες ουσίες που παίζουν κεντρικό ρόλο στις αλλεργικές αντιδράσεις(50). Δεν υπάρχουν in vitro ή in vivo δοκιμασίες που να προβλέπουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων εκδηλώσεων των ασθενών στις σουλφοναμίδες. Η δοκιμασία πρόκλησης με σουλφοναμίδα παραμένει ο μόνος τρόπος που θα καθορίσει αν ο ασθενής είναι πραγματικά αλλεργικός, αλλά η προσέγγιση αυτή πρέπει να εφαρμόζεται σε περιπτώσεις στις οποίες η προηγούμενη αντίδραση στη σουλφοναμίδα δεν ήταν σοβαρή και εφόσον δεν μπορεί να γίνει χορήγηση εναλλακτικής αντιβίωσης. Εξαιτίας της τάσης των σουλφοναμιδών να προκαλούν αποφολιδωτικού τύπου αντιδράσεις, τα περισσότερα παιδιά που έχουν παρουσιάσει αντίδραση σε ένα συγκεκριμένο είδος σουλφοναμίδης πρέπει να αποφεύγουν όλες τις κατηγορίες των σουλφοναμιδων(51).

Ασθενείς με HIV έχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης δερματικών αντιδράσεων σε σουλφοναμίδες(50). Δυστυχώς αυτοί οι ασθενείς είναι επίσης δυνατό να χρειαστούν θεραπεία με τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη (TMP-SMS) καθώς είναι αντιβιοτικό εκλογής τόσο για την προφύλαξη, όσο και για την οξεία θεραπευτική αντιμετώπιση της πνευμονίας από πνευμονοκύστη carinii. Έχουν δημοσιευτεί πολλά πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης σε σχέση με την τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς με HIV με κυμαινόμενη διάρκεια από λίγες ώρες έως αρκετές εβδομάδες. Οι διαδικασίες αυτές συχνά αναφέρονται ως απευαισθητοποίηση, παρόλο που αποτελούν τύπους βαθμιαίας χορήγησης κατά τη διάρκεια των οποίων παρατηρούνται συνήθως ήπιες αντιδράσεις που αντιμετωπίζονται άμεσα.

Μακρολίδες

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στις μακρολίδες φαίνεται ότι είναι σπάνιες. Παρότι δεν υπάρχουν δημοσιευμένες έρευνες που να αναφέρονται στο βαθμό των διασταυρούμενων αντιδράσεων μεταξύ των διαφορετικών μακρολίδων, η κλινική εμπειρία έδειξε ότι αυτές δεν είναι συχνές. Αυτή η παρατήρηση ενδεχομένως δικαιολογείται εν μέρει από τη δομική διαφορά του μορίου της αζιθρομυκίνης και της ερυθρομυκίνης ή τη κλαρυθρομυκίνης. Σε παιδιά που έχουν εμφανίσει αλλεργική αντίδραση στη χορήγηση μιας μακρολίδης, (είναι λογικό να) αξιολογείται η ασφάλεια χορήγησης μια άλλης μακρολίδης. Αυτό μπορεί να γίνει με τη βοήθεια των δερματικών δοκιμασιών, χρησιμοποιώντας μη ερεθιστικές συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού. Αν το τεστ αποβεί αρνητικό, τότε η μακρολίδη μπορεί να χορηγηθεί με βαθμιαία αυξανόμενες δόσεις. Αν αποβεί θετικό και η χορήγηση της μακρολίδης κρίνεται απαραίτητη, τότε μπορεί να χορηγηθεί με τη χρήση σχήματος ταχείας απευαισθητοποίησης(52).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cernadas JR. Desensitization to antibiotics in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Feb; 24(1):3-9.
2. Blanca M, Thong B. Progress in understanding hypersensitivity drug reactions: an overview. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Aug;12(4):337-40.
3. Caubet JC, Eigenmann PA. Diagnostic issues in pediatric drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Aug;12(4):341-7.
4. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1597-1601.
5. International Rheumatic Fever Study Group: Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever, *Lancet* 1991; 337: 1308-1310.
6. Napoli DC, Neeno TA. Anaphylaxis to benzathine penicillin G. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 14: 329-332.
7. Ibia EO, Schwartz RH, Wiederman BL: Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting, *Arch Dermatol* 2000; 136: 849-854.
8. Solensky R. Allergy to β -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130:1442-2.e5.
9. Gadde I, Spence M, Wheeler B, et al: Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD Clinic, *JAMA* 1993; 270: 2456-2463.
10. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA, et al: Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 191-193.
11. Adkinson NF: Risk factors for drug allergy, *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 567-572.
12. Roujeau 1C, Huynh TN, Bracq C, et al: Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1171-1173.
13. Wooley PH, Griffin I, Panayi GS, et al: HLA-DR antigens and toxic reactions to sodium aurothiomalate and D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 1980; 303:300-302.
14. Chang C, Mahmood MM, Teuber SS, Gershwin ME. Overview of penicillin allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Aug; 43(1-2):84-97.
15. Park BK, Naisbitt DJ, Demoly P. Drug hypersensitivity. In: Holgate S, Church M, Broide D, Martinez F, editors. *Allergy*. New York: Elsevier Ltd, 2012: 321-330.

16. Wickern GM, Nish WA, Bitner AS, et al: Allergy to beta-lactams: a survey of current practices, *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 725-731.
17. Macy E, Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013;1:258-63.
18. Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, et al: Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases collaborative clinical trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults, *Arch Intern Med* 1992; 152: 1025-1032.
19. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, et al: Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 171-180.
20. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:411-418.
21. DeSwarte RD, Patterson R: Drug allergy in Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, eds: *Allergic diseases: diagnosis and management*, ed 5, Philadelphia, Lippincott-Raven 1997; p: 317-412.
22. Blanca M, Vega JM, Garcia J, et al: Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins: study of the incidence in subjects allergic to betalactams, *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 475-481.
23. Sastre J, Quijano LD, Novalbos A, et al: Clinical cross-reactivity between amoxicillin and cephadoxil in patients allergic to amoxicillin and with good tolerance of penicillin, *Allergy* 1996; 51: 383-386.
24. Bernstein IL, Gruchalla RS, Lee RE, et al: Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter, *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 665-700.
25. Tilles SA, Slatore CG. Hypersensitivity reactions to non-beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24:221-8.
26. Empedrad RB, Earl HS, Gruchalla RS: Determination of nonirritating concentrations of commonly used antimicrobial drugs (abstract), *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 5272.
27. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS: Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients, *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 195-199.
28. Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, et al: Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization, *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 76-81.
29. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS: Clinical approach to penicillin allergic patients: a survey, *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 329-333.
30. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, et al: The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance, *Arch Intern Med* 2000; 160: 2819-2822.
31. Murray BE: Vancomycin- resistant enterococcal infections, *N Engl J Med* 2000; 342: 710-721.
32. Rao GG: Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria, *Drugs* 1998; 55: 323-330.
33. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAQ-Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance *MMWR* 1995; 44: 1-13.

- 34.** Warrington RJ, Tsai EL: The value of routine penicillin skin testing in an outpatient population, *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:5268.
- 35.** Lacuesta GA, Moote DW, Payton K, et al: Follow-up of patients with negative skin tests to penicillin (abstract), *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: S143.
- 36.** Picard M, Paradis L, Nguyen M, Bégin P, Paradis J, Des Roches A. Outpatient penicillin use after negative skin testing and drug challenge in a pediatric population. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33:160-4.
- 37.** Caubet JC, Eigenmann PA. Managing possible antibiotic allergy in children. *Curr Opin Infect Dis.* 2012; 25:279-85.
- 38.** Kavadas FD, Kasprzak A, Atkinson AR. Antibiotic skin testing accompanied by provocative challenges in children is a useful clinical tool. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9:22.
- 39.** Javadi M, Gholami K, Torkamandi H, Hayatshahi A. Penicillin Allergy and Cross-reactivity with other Beta-lactams *Journal of Pharmaceutical Care* 2013; 1:29-32.
- 40.** Yoon SY, Park SY, Kim S, Lee T, Lee YS, Kwon HS, Cho YS, Moon HB, Kim TB. Validation of the cephalosporin intradermal skin test for predicting immediate hypersensitivity: a prospective study with drug challenge. *Allergy.* 2013; 68: 938-44.
- 41.** Romano A, Mayorga C, Torres MJ, et al: Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross reactivity and selective responses, *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1177-1183.
- 42.** Adkinson NF, Swabb EA, Sugerman AA: Immunology of the monobactam aztreonam, *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 93-97.
- 43.** Saxon A, Swabb EA, Adkinson NF: Investigation into the immunologic cross-reactivity of aztreonam with other beta-lactam antibiotics, *Am J Med* 1985; 78: 19-26.
- 44.** Adkinson NF: Immunogenicity and cross-allergenicity of aztreonam, *Am J Med* 1990; 88: S3-S14.
- 45.** Vega JM, Blanca M, Garcia JJ, et al: Tolerance to aztreonam in patients allergic to betalactam antibiotics, *Allergy* 1991; 46: 196-202.
- 46.** Saxon A, Adelman DC, Patel A, et al: Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans, *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 213-217.
- 47.** Girard JP: Common antigenic determinants of penicillin G ampicillin and the cephalosporins demonstrated in men, *Int Arch Allergy* 1968; 33: 428-438.
- 48.** Assem ESK, Vickers MR: Tests for penicillin allergy in man II. The immunological cross- reaction between penicillins and cephalosporins, *Immunology* 1974; 27: 255-269.
- 49.** McConnell SA, Penzak SR, Warmack TS, et al: Incidence of imipenem hypersensitivity reactions in febrile neutropenic marrow transplant patients with a history of penicillin allergy, *Clin Infect Dis* 2000; 31:1512-1514.
- 50.** McConnell SA, Penzak SR, Warmack TS, et al: Incidence of imipenem hypersensitivity reactions in febrile neutropenic marrow transplant patients with a history of penicillin allergy, *Clin Infect Dis* 2000; 31:1512-1514.
- 51.** Ghimire S, Kyung E, Lee JH, Kim JW, Kang W, Kim E. An evidence-based approach for providing cautionary recommendations to sulfonamide-allergic patients and determining cross-reactivity among sulfonamide-containing medications. *J Clin Pharm Ther.* 2013; 38:196-202.
- 52.** Araújo L, Demoly P. Macrolides allergy. *Curr Pharm Des.* 2008;14:2840-62.

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες ως αίτιο αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στην παιδική ηλικία. Ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας

Μαρία Γώγου, Ανδρέας Γιαννόπουλος

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Τα καρδιογενή αίτια ευθύνονται σε μεγάλο ποσοστό για την πρόκληση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) στην παιδική ηλικία, με τις συγγενείς καρδιοπάθειες να αποτελούν σημαντικό αίτιο ΑΕΕ καρδιακής αιτιολογίας στον πληθυσμό αυτό, είτε λόγω της παθοφυσιολογίας τους, είτε στα πλαίσια της επιδιόρθωσής τους (χειρουργικής ή μη). Οι μηχανισμοί με τους οποίους μια συγγενής καρδιοπάθεια προκαλεί ΑΕΕ περιλαμβάνουν την εμβολή, την ισχαιμία και την αιμορραγία. Η βαρύτητα μιας συγγενούς καρδιοπάθειας δε συνεπάγεται πάντα αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ΑΕΕ. Έτσι, συγγενείς καρδιοπάθειες χωρίς θορυβώδη συμπτώματα και χωρίς σημαντική αιμοδυναμική επιβάρυνση (ανοιχτό ωοειδές τρήμα, μικρή μεσοκοιλιακή επικοινωνία), που συχνά μένουν αδιάγνωστες, μπορούν να αποτελέσουν αίτιο ΑΕΕ στα παιδιά. Παράλληλα, η επιδιόρθωση ορισμένων συγγενών καρδιοπαθειών μπορεί να προδιαθέσει στην εμφάνιση ΑΕΕ είτε άμεσα είτε μακροπρόθεσμα. Γενικά, τα παιδιά με ΑΕΕ λόγω συγγενούς καρδιοπάθειας παρουσιάζουν ορισμένα κοινά κλινικά χαρακτηριστικά, όπως αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη μακροχρόνια παρακολούθησή τους. Παράλληλα, απαιτείται περισσότερη έρευνα για την ελαχιστοποίηση των νευρολογικών επιπλοκών που προκύπτουν από την επιδιόρθωση μιας συγγενούς καρδιοπάθειας.

Λέξεις κλειδιά: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συγγενείς καρδιοπάθειες, παιδιά, ανοιχτό ωοειδές τρήμα

Congenital heart diseases as a cause of strokes in childhood. A review of literature

Maria Gogou, Andreas Giannopoulos

A B S T R A C T

Cardiac disorders account for a great proportion of strokes in childhood. Congenital heart diseases consist a significant risk factor for stroke of cardiac origin in this age group. This is due to either pathophysiology of congenital heart diseases or repair of these defects (surgical or non-surgical) and the proposed mechanisms include embolism, ischemia and hemorrhage. It is worth-mentioning that severity of a congenital heart disorder does not always lead to increased risk for stroke. In this way, congenital heart diseases without loud symptoms or significant hemodynamic complications (eg patent foramen ovale, small atrial septal defect), which are often left undiagnosed, can lead to strokes in childhood. At the same time, repair of certain congenital heart defects can predispose to strokes, not only directly, but also on a long-term basis. In general, children with strokes due to congenital heart diseases share some common clinical traits, such as an increased recurrence rate, and this fact should be taken into account during their long-term follow-up. Besides, more research is required for prevention of neurological complications, which result from repair of congenital heart diseases.

Μαρία Γώγου
Ανδρέας Γιαννόπουλος
Παιδοκαρδιολογική Μονάδα,
Β' παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ.,
Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

Maria Gogou
Andreas Giannopoulos
Unit of Pediatric Cardiology,
2nd Pediatric Clinic, Aristotelian
University of Thessaloniki, Uni-
versity General Hospital AHEPA,
Thessaloniki, Greece

Key words: stroke, congenital heart disease, children, patent foramen ovale

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ορισμός του ΑΕΕ περιλαμβάνει τόσο το ισχαιμικό όσο και το αιμορραγικό ΑΕΕ. Το 55% των ΑΕΕ στην παιδική ηλικία είναι ισχαιμικά και το υπόλοιπο 45% αιμορραγικά, σε αντίθεση με τους ενήλικες στους οποίους το 85% των ΑΕΕ είναι ισχαιμικά. Η συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ κυμαίνεται από 1,3-13 περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά. Τα ΑΕΕ αποτελούν πλέον παγκοσμίως μια από τις 10 κύριες αιτίες θανάτου στην παιδική ηλικία(1,2).

Κλινικά τα ΑΕΕ εκδηλώνονται με πλειάδα συμπτωμάτων που εξαρτώνται από την έκταση και εντόπιση της βλάβης και περιλαμβάνουν σπασμούς, ημιπάρεση, μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, κεφαλαλγία, εστιακή νευρολογική σημειολογία. Όταν η διάρκεια της σημειολογίας είναι μικρότερη των 24 ωρών, η κατάσταση περιγράφεται ως παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο. Στον παιδιατρικό πληθυσμό τα πιο συχνά αίτια εμφάνισης ΑΕΕ είναι οι αρτηριοπάθειες (π.χ. νόσος Μογαμογα), οι λοιμώξεις (π.χ. ανεμευλογιά), οι καρδιακές παθήσεις, οι κακοήθειες και οι αιματολογικές διαταραχές (π.χ. δρεπανοκυτταρική αναιμία, θρομβοφιλία)(3,4).

Τα καρδιογενή αίτια ενοχοποιούνται για την εμφάνιση ΑΕΕ στην παιδική ηλικία σε σημαντικό ποσοστό που όμως παρουσιάζει ευρεία διακύμανση (σε πρόσφατη μελέτη εγγίζει το 30%)(5). Αντίστοιχα, κατά τους Hoffmann A και συν. (2010) από 23.153 ασθενείς κάθε ηλικίας με συγγενή καρδιοπάθεια μετά από μέσο διάστημα παρακολούθησης 35 χρόνων ΑΕΕ εμφάνισε περίπου το 19% (0,05% η πιθανότητα εμφάνισης ανά ασθενή ετησίως)(6). Στη διεθνή βιβλιογραφία οι έρευνες που εστιάζουν στις συγγενείς καρδιοπάθειες ως αποκλειστικό ενοχοποιητικό παράγοντα για πρόκληση ΑΕΕ είναι λίγες και οι περισσότερες αφορούν ενήλικες ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες.

Σε σύγκριση με τα παιδιά που υπέστησαν ΑΕΕ άλλης αιτιολογίας, τα παιδιά που παρουσιάζουν ΑΕΕ λόγω συγγενούς καρδιοπάθειας είναι κατά κανόνα μικρότερα σε ηλικία, ο κίνδυνος υποτροπής είναι μεγαλύτερος και τα επεισόδια έχουν την τάση να είναι αμφοτερόπλευρα. Ωστόσο, το προσδόκιμο επιβίωσης και η βαρύτητα των νευρολογικών ελλειμμάτων δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων(5). Μια συγγενής καρδιοπάθεια μπορεί να προκαλέσει ΑΕΕ είτε λόγω της παθοφυσιολογίας της (εμβολή, ισχαιμία, αιμορραγία) είτε στα πλαίσια της διόρθωσής της (χειρουργικής ή μη).

Εμβολή

Γενικά, η ύπαρξη εμβολικού επεισοδίου προϋποθέτει, εκτός από τις συνθήκες που ευνοούν το σχηματισμό θρόμβου, την ύπαρξη μιας επικοινωνίας μεταξύ αριστερών και δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, τη μετακίνηση του θρόμβου από τη δεξιά προς την αριστερή καρδιά (παράδοση εμβολή) και την προώθησή του προς την εγκεφαλική κυκλοφορία. Δύο τέτοιες συχνές επικοινωνίες είναι το ανοικτό ωοειδές τρήμα και η ΜΕ, ειδικά εκείνη με σχηματισμό ανευρύσματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος.

Η παραμονή ανοικτού ωοειδούς τρήματος είναι μια συχνή κατάσταση και η συχνότητά του εγγίζει το 25-30% του πληθυσμού. Από τις μεσοκοιλιακές επικοινωνίες η συχνότερη είναι η ΜΕ (καλύπτουν περίπου το 70% των περιπτώσεων)(7). Σε πρόσφατη έρευνα σε παιδιά ηλικίας έως 15 ετών στη Β. Ελλάδα η συχνότητα ανοικτού ωοειδούς τρήματος ή μικρής ΜΕ υπολογίστηκε στο 15,8%(8). Οι παραπάνω επικοινωνίες κατά κανόνα συνοδεύονται από αριστεροδεξιά διαφυγή αίματος, καθώς η πίεση στον αριστερό κόλπο είναι περίπου 1-2mmHg μεγαλύτερη από αυτήν του δεξιού. Ωστόσο, αυτή η σχετικά μικρή κλίση πίεσης μπορεί εύκολα να αναστραφεί σε αρκετές καταστάσεις, οδηγώντας σε δεξιοαριστερή διαφυγή και επακόλουθη παράδοση εμβολή. Τέτοιες καταστάσεις είναι η βαθιά εισπνοή (μέσω αυξημένης φλεβικής επιστροφής στο δεξιό κόλπο), ο δυνατός βήχας και το έντονο κλάμα (μέσω μηχανισμού Valsava)(9).

Αλληλογραφία

Μαρία Γώγου
Δ. Νίκα 44, 60100, Κατερίνη
Τηλ.: 2351036093
e-mail: mariaangogou@gmail.com

Correspondence

Maria Gogou
Dimitriou Nika 44, 60100, Katerini, Greece
Tel.: +30 2351036093
e-mail: mariaangogou@gmail.com

Γενικά, ο κίνδυνος δεξιοαριστερής διαφυγής είναι σημαντικά μεγαλύτερος σε περιπτώσεις ανοικτού ωοειδούς τρήματος παρά μεσοκολπικής επικοινωνίας και αυτό πιθανότατα αποδίδεται στη διαφορετική μορφολογία των δύο αυτών ελλειμμάτων (εφίπνευση των χειλέων του ελλείμματος στην περίπτωση του ωοειδούς τρήματος) (7). Οι MM Dowling και συν. (2012) υπολογίζουν τη συχνότητα παραμονής ανοικτού ωοειδούς τρήματος στο 16,2% μεταξύ των παιδιών με συγγενείς καρδιοπάθειες που υπέστησαν ΑΕΕ, ενώ στη μελέτη των M. Perkonic-Benedik et al (2007) μεταξύ παιδιών με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ ανευρέθηκε ανοικτό ωοειδές τρήμα στο 50% των περιπτώσεων (7,10). Τα παραπάνω δείχνουν ότι το ανοικτό ωοειδές τρήμα, παρόλο που συνιστά μια “αθώα” συγγενή καρδιακή παραλλαγή, η οποία δεν προκαλεί αιμοδυναμική επιβάρυνση ούτε και περιορίζει τη φυσική δραστηριότητα του παιδιού, συνδέεται συχνά με την πρόκληση ΑΕΕ και ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου απουσιάζουν άλλοι ενοχοποιητικοί παράγοντες. Το γεγονός αυτό καθιστά επιβεβλημένη την ενδελεχή αναζήτηση ανοικτού ωοειδούς τρήματος σε όλες τις περιπτώσεις παιδιών και εφήβων με ΑΕΕ χωρίς εμφανή αιτιολογία.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η έρευνα των Menon SC et al (2014), οι οποίοι διερεύνησαν τους λόγους που οδηγούν σε σύγκλειση ανοικτού ωοειδούς τρήματος στην παιδική και εφηβική ηλικία. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι συχνότεροι λόγοι σύγκλεισης ήταν οι εμμένουσες κεφαλαλγίες, οι οπτικές διαταραχές, η παροδική εγκεφαλική ισχαιμία και τα ΑΕΕ, με το 90% των παιδιών να αναφέρει ύφεση των συμπτωμάτων μετά την επέμβαση (11). Γενικά, θα μπορούσε να ειπωθεί ότι στην παιδική ηλικία η ύπαρξη ανοικτού ωοειδούς τρήματος αποτελεί μια καρδιακή ανατομική παραλλαγή που δε χρειάζεται οποιαδήποτε αντιμετώπιση με εξαίρεση εκείνα τα παιδιά με ανοικτό ωοειδές τρήμα και συμπτωματολογία συμβατή με εγκεφαλική ισχαιμία.

Ωστόσο, το πιο κρίσιμο ερώτημα είναι εάν η ανεύρεση ανοικτού ωοειδούς τρήματος σε τυχαίο έλεγχο ασυμπτωματικού παιδιού συνδέεται με σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ στο μέλλον, σε σύγκριση με τα υπόλοιπα παιδιά, καθώς και κατά πόσο αναγκαία είναι η προφυλακτική σύγκλεισή του. Οι ομάδες των I. Meissner et al (2006) και MR Di Tullio et al (2007) παρακολούθησαν για διάστημα περίπου 6 ετών πληθυσμούς ενηλίκων ατόμων, στα οποία είχε τυχαία διαγνωστεί ανοικτό ωοειδές τρήμα και διαπίστωσαν ότι το ανοικτό ωοειδές τρήμα δεν αποτελεί στατιστικά σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΑΕΕ (12,13). Αντίστοιχες προοπτικές μελέτες με μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης θα ήταν χρήσιμο να διεξαχθούν και στον παιδικό πληθυσμό (Σχ.1).

Ενδιαφέρον, επίσης, θα είχε η αναζήτηση επιπρόσθετων παραγόντων, οι οποίοι σε συνδυασμό με το ανοικτό ωοειδές τρήμα μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ. Τέτοιοι ανατομικοί παράγοντες έχει βρεθεί ότι είναι η *παραμένουσα ευσταχιανή βαλβίδα* και τα *μεσοκολπικά ανευρύσματα*. Ειδικότερα, παρόλο που η ευσταχιανή βαλβίδα επί απουσίας άλλων δομικών ανωμαλιών της καρδιάς δεν έχει παθολογική σημασία, αν συνδυαστεί με ανοικτό ωοειδές τρήμα, μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα ΑΕΕ είτε προωθώντας άμεσα το έμβολο προς τον αριστερό κόλπο είτε έμμεσα αυξάνοντας το εύρος κίνησης του μεσοκολπικού διαφράγματος, το οποίο με τη σειρά του θα διευκολύνει τη μεταφορά του εμβόλου στην αριστερή κυκλοφορία (14). Ως προς τα μεσοκολπικά ανευρύσματα, πρόκειται για σχετικά σπάνια ανατομική παραλλαγή (ανευρίσκονται 10 φορές λιγότερο συχνά από το ανοικτό ωοειδές τρήμα) και εκτιμάται ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ επί ανοικτού ωοειδούς τρήματος, χωρίς όμως να θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου (8). Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι οι M. Razaq et al (2012) περιέγραψαν τη μεμονωμένη περίπτωση ενός 6χρονου αγοριού, το οποίο εμφάνισε ισχαιμικό ΑΕΕ και είχε ως μοναδικό παθολογικό εύρημα μεσοκολπικό ανεύρυσμα, γεγονός που σημαίνει ότι ο παθογενετικός ρόλος του μεσοκολπικού ανευρύσματος στην πρόκληση ΑΕΕ χρήζει περαιτέρω διερεύνησης (15).

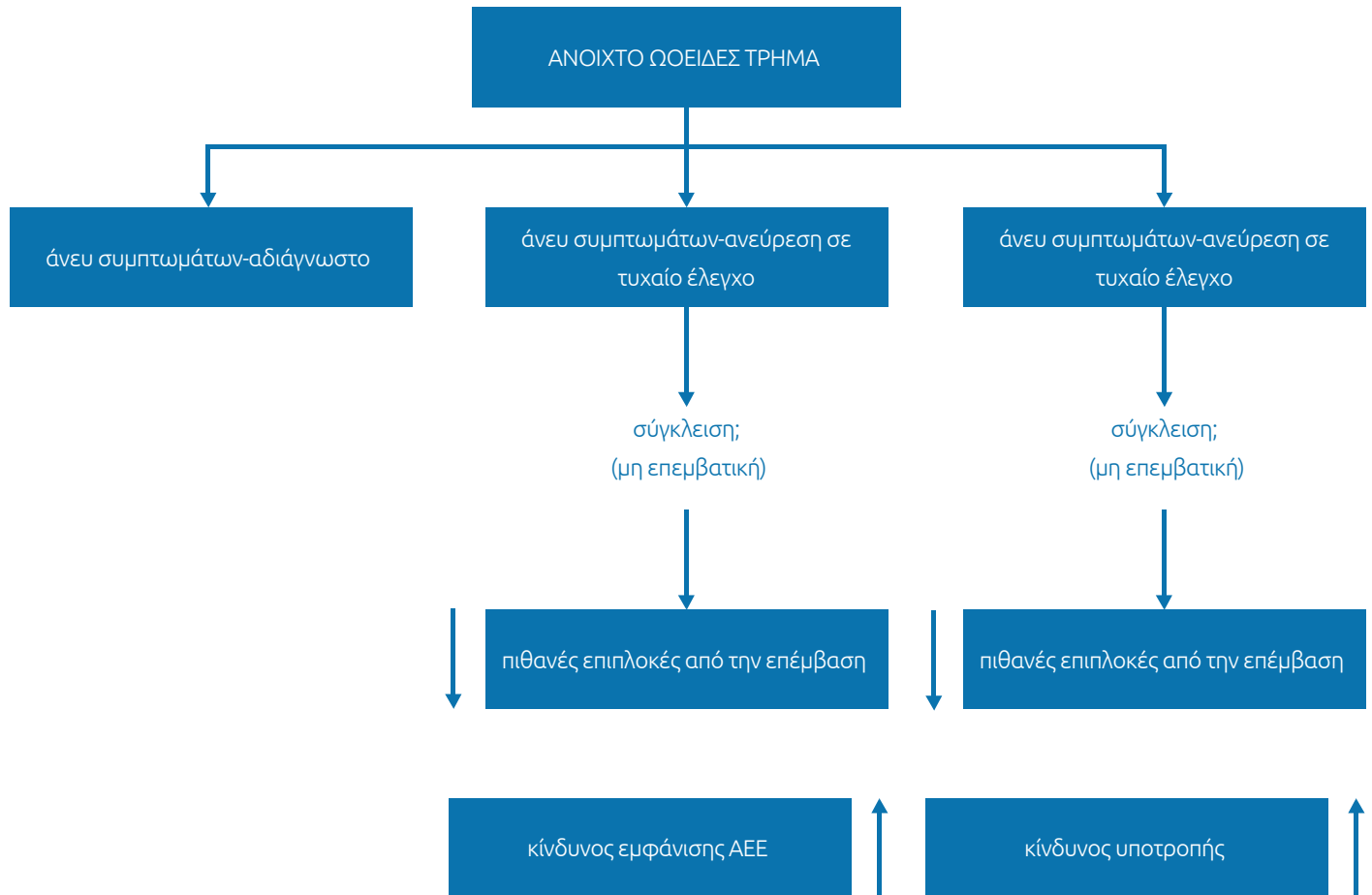
Όσον αφορά το ρόλο των αρρυθμιών στην πρόκληση ΑΕΕ, σε μεγάλη αναδρομική μελέτη των MM Massin et al (2010) μεταξύ παιδιών με σοβαρή και παραμελημένη

Συνομογραφίες

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό
Επεισόδιο

ΜΕ: επικοινωνία του
δευτερογενούς μεσοκολπικού
διαφράγματος

Σχήμα1: Διάγνωση και αντιμετώπιση ανοιχτού ωοειδούς τρήματος σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ)



συγγενή καρδιοπάθεια βρέθηκε ότι η συντριπτική πλειοψηφία τους (94%) δεν παρουσίαζε σημαντικές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού. Αντίθετα, κλινικά σημαντικές αρρυθμίες παρατηρήθηκαν μόνο σε εκείνα τα παιδιά με σοβαρή κολπική διάταση ή παρατεταμένη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και περιλάμβαναν επεισόδια παροξυσμικής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας επανεισόδου, πρώιμες κοιλιακές συστολές, έκτοπο κολπικό ρυθμό, ενώ κολπική μαρμαρυγή εμφάνισε μόνο ένας ασθενής(16). Από τα παραπάνω φαίνεται ότι ο ρόλος των αρρυθμιών στην πρόκληση ΑΕΕ σε παιδιά με συγγενή καρδιοπάθεια είναι μάλλον περιορισμένος, ειδικά τα τελευταία χρόνια όπου η χειρουργική διόρθωση μιας σοβαρής συγγενούς καρδιοπάθειας είναι συνήθως άμεση.

Ο ρόλος της **ενδοκαρδίτιδας** στην πρόκληση εμβολικών επεισοδίων είναι γνωστός και υπολογίζεται ότι περίπου το 10% των ασθενών με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα

θα υποστούν ΑΕΕ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των A. Hoffmann et al (2010) η ενδοκαρδίτιδα οφείλεται περίπου για το 2% των ΑΕΕ που συμβαίνουν σε ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια(6). Η έγκαιρη χειρουργική διόρθωση των συγγενών καρδιοπαθειών αλλά και η ευρεία χρήση χημειοπροφύλαξης αναμένονταν να ελαττώσουν την επίπτωσή της ενδοκαρδίτιδας μεταξύ των ασθενών αυτών. Ωστόσο, πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η συχνότητά της αυξάνεται σταθερά τα τελευταία χρόνια, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί στη συνολική αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών αυτών αλλά και στη χρήση προσθετικών υλικών κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων(17). Γενικά, υπάρχει διχογνωμία μεταξύ των συγγραφέων σχετικά με το ποια είδη συγγενών καρδιοπαθειών προδιαθέτουν περισσότερο στην εμφάνιση ΑΕΕ λόγω ενδοκαρδίτιδας. Οι μεσοκοιλιακές επικοινωνίες είναι οι συχνότερες, ενώ στη δεύτερη θέση άλλοι τοποθετούν τις κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες και άλλοι τις ανωμαλίες του αορτικού τόξου(18,19).

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι ένας επιπλέον παράγοντας που έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ΑΕΕ είναι οι **βαλβιδοπάθειες**. Ειδικότερα, οι Rice GP et al (1981) περιέγραψαν 2 περιπτώσεις βρεφικής ημιπληγίας, στις οποίες ο μόνος ενοχοποιητικός παράγοντας που βρέθηκε ήταν η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας, η οποία, μάλιστα, παρατηρήθηκε και σε υπόλοιπα μέλη των οικογενειών. Παρομοίως, οι Jackson AC et al (1984) μελέτησαν τις περιπτώσεις 32 ασθενών νεαρής ηλικίας, οι οποίοι είχαν εμφανίσει παροδική εγκεφαλική ισχαιμία με μόνο παθολογικό εύρημα τη λειτουργική πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας. Μετά από διάστημα 8 ετών το 16% αυτών εμφάνισε υποτροπή(20,21). Ένας μηχανισμός που θα μπορούσε να ερμηνεύσει τις παραπάνω περιπτώσεις είναι η τάση που ασκείται στους θηλοειδείς μυς του αριστερού μυοκαρδίου, καθώς η μιτροειδής βαλβίδα προπίπτει στον αριστερό κόλπο και η οποία είναι δυνατό να διαταράξει την ομαλή συστολή της καρδιάς, προδιαθέτοντας στη δημιουργία θρόμβων.

Ισχαιμία

Ένας προφανής μηχανισμός με τον οποίο μια συγγενής καρδιοπάθεια θα μπορούσε να οδηγήσει σε μειωμένη αιμάτωση του εγκεφάλου είναι μέσω καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία έχει ως αποτέλεσμα το μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Ωστόσο, κάτι τέτοιο δεν καταγράφεται στη βιβλιογραφία και αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στην καλύτερη αντιμετώπιση που έχουν πλέον αυτά τα παιδιά (έγκαιρη καρδιοχειρουργική επέμβαση διόρθωσης, φαρμακευτική αγωγή). Μια σπάνια (αφορά <1% του γενικού πληθυσμού) συγγενής καρδιοπάθεια που συνδέεται συχνά με αιφνίδιο θάνατο (ιδιαίτερως στους αθλητές) είναι η *ανώμαλη έκφυση ενός ή και των δύο στεφανιαίων αγγείων*. Οι Carvalho AC et al (1994) περιέγραψαν την περίπτωση ενός δίχρονου φαινομενικά υγιούς αγοριού, το οποίο εμφάνισε ισχαιμικό ΑΕΕ. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος αποκάλυψε ανώμαλη έκφυση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας από την πνευμονική αρτηρία χωρίς κάποια άλλη δομική ανωμαλία. Ακολούθησε σε δεύτερο χρόνο μετεμφύτευση του ανώμαλου αγγείου και έκτοτε δεν παρατηρήθηκε υποτροπή(22).

Μια άλλη σπάνια συγγενής καρδιοπάθεια είναι το *μη συμπαγές μυοκάρδιο*, το οποίο πιθανολογείται ότι οφείλεται σε μη υποστροφή των δοκιδώσεων του μυοκαρδίου που παρατηρούνται φυσιολογικά κατά την ενδομήτριο ζωή με αποτέλεσμα τη σπογγώδη εμφάνισή του. Η συχνότητά του υπολογίζεται στο 0.12/100.000 (πιθανόν υποεκτιμημένη λόγω έλλειψης μεγάλων πληθυσμιακών μελετών), οι κλινικές εκδηλώσεις μπορούν να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία και συχνά συνδέεται με ΑΕΕ πιθανόν λόγω ανεπαρκούς συστολής της αριστερής κοιλίας και επακόλουθη ισχαιμία αλλά και λόγω ανομοιόμορφης συστολής του μυοκαρδίου και λίμνασης το αίματος στους διευρυσμένους χώρους της σπογγώδους αριστερής κοιλίας, γεγονός που προδιαθέτει σε εμβολή. Ειδικότερα, οι Vijayvergiya R. et al (2008) περιέγραψαν την περίπτωση ενός 18χρονου αγοριού με ΑΕΕ ως πρώτη εκδήλωση

μη συμπαγούς μυοκαρδίου (αμφικοιλιακά) και οι Benyounes N. et al (2011) μια αντίστοιχη περίπτωση σε ένα νεαρό ενήλικα Όσον αφορά στην πιθανότητα που έχει ένα παιδί με μη συμπαγές μυοκάρδιο να εμφανίσει ΑΕΕ, οι Sabate-Rotes A. et al (2012) παρακολούθησαν την πορεία 29 τέτοιων παιδιών ηλικίας έως 17 ετών και διαπίστωσαν ότι μόνο 1 είχε υποστεί ΑΕΕ μέχρι την ενηλικίωση(23-26).

Αιμορραγία

Η συγγενής καρδιοπάθεια που θα μπορούσε να προκαλέσει αιμορραγικό ΑΕΕ είναι η *στένωση του ισθμού της αορτής*, η οποία αποτελεί και μια από τις σημαντικότερες αιτίες αρτηριακής υπέρτασης στην παιδική ηλικία. Ειδικότερα, η στένωση του ισθμού στην πλειοψηφία των περιπτώσεων παρατηρείται λίγο μετά την έκφυση της αριστερής υποκλείδιας αρτηρίας με αποτέλεσμα τη μειωμένη παροχή αίματος στο κάτω ήμισυ του σώματος και την εμφάνιση σημείων αυξημένης πίεσης του αίματος στο άνω ήμισυ. Η υπερφόρτωση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας σε συνδυασμό με ανωμαλίες-δυσπλασίες των αγγείων του κύκλου του Willis (που συνυπάρχουν συχνά στους ασθενείς αυτούς) μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη των εγκεφαλικών αγγείων και ενδοκράνια αιμορραγία(27).

Πράγματι, στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν δημοσιεύσεις περιστατικών, όπου αιμορραγικά ΑΕΕ καταγράφηκαν σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες ως πρώτη εκδήλωση αδιάγνωστης μέχρι τότε στένωσης του ισθμού της αορτής. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η εργασία των Young RS et al (1982) στην οποία παρουσιάζονται οι περιπτώσεις 4 βρεφών με στένωση ισθμού αορτής που υπέστησαν ΑΕΕ τις πρώτες ημέρες της ζωής τους, με μέτρια μόνο αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Βέβαια, η στένωση του ισθμού έχει συσχετιστεί και με ισχαιμικά ΑΕΕ, τα οποία όμως οφείλονταν σε θρομβοεμβολικά επεισόδια λόγω της καθυστερημένης κυκλοφορίας του αίματος στα στενωμένα δυσπλαστικά αγγεία του εγκεφάλου και δεν αποδίδονταν στη συγγενή καρδιοπάθεια(28-30).

Η διόρθωση των συγγενών καρδιοπαθειών ως αίτιο ΑΕΕ

Χωρίς αμφιβολία η διόρθωση των συγγενών καρδιοπαθειών (είτε καρδιοχειρουργικά είτε με μεθόδους της επεμβατικής καρδιολογίας) έχει αλλάξει δραματικά τη φυσική πορεία αυτών των νοσημάτων αυξάνοντας σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης. Ωστόσο, διαφαίνεται ότι σε αρκετές περιπτώσεις οι ίδιες οι διορθωτικές επεμβάσεις μπορούν να αποτελέσουν αίτια ΑΕΕ στους ασθενείς αυτούς. Στη μελέτη των Dowling MM et al (2012) μεταξύ των παιδιών με συγγενή καρδιοπάθεια που υπέστησαν ΑΕΕ βρέθηκε ότι το 15,9% των ΑΕΕ συνέβησαν εντός 72 ωρών από καρδιοχειρουργική επέμβαση, ενώ το 8,5% εντός 72 ωρών από καθετηριασμό της καρδιάς(7).

Α. Διόρθωση με καρδιοχειρουργική επέμβαση

Αναλυτικότερα, παρατηρήθηκε ότι τελειόμνη νεογνά με συγγενή καρδιοπάθεια, τα οποία χειρουργήθηκαν στην αρχή της ζωής τους παρουσίαζαν σε μεταγενέστερο χρόνο σε αυξημένη συχνότητα νευρολογικά προβλήματα, παρόμοια με εκείνα που παρουσιάζουν συχνά τα πρόωρα νεογνά. MRI μελέτες στα παιδιά αυτά αποκάλυψαν διάχυτη βλάβη της λευκής ουσίας αλλά και εστιακά εγκεφαλικά έμφρακτα. Δεδομένου ότι η καρδιοχειρουργική επέμβαση πραγματοποιήθηκε τους πρώτους μήνες ζωής, τα ΑΕΕ δε θα μπορούσαν να αποδοθούν στην ίδια τη συγγενή καρδιοπάθεια. Εγείρεται, λοιπόν, το ερώτημα αν η επέμβαση ευθύνεται για αυτά(31). Οι βασικοί τρόποι με τους οποίους μια καρδιοχειρουργική επέμβαση μπορεί να προκαλέσει ΑΕΕ είναι η *δημιουργία εμβόλου* (από τους χειρισμούς κατά την επέμβαση) και η *μειωμένη παροχή αίματος προς τον εγκέφαλο λόγω διακοπής της καρδιακής λειτουργίας και εφαρμογής πλήρους εξωσωματικής κυκλοφορίας ή εναλλακτικά καρδιοπνευμονικής παράκαμψης χαμηλής ροής*, οι οποίες δημιουργούν συνθήκες ισχαιμίας. Σε γενικές γραμμές, η εξωσωματική κυκλοφορία συνδέεται με περισσότερα νευρολογικά προβλήματα και, μάλιστα, η μεταξύ τους σχέση είναι δοσοεξαρτώμενη (ανάλογη

της διάρκειας διακοπής της καρδιακής λειτουργίας). Πέρα από τους μηχανισμούς αυτούς, στην πρόκληση ΑΕΕ συμβάλλει ο χαμηλός κορεσμός σε O_2 κατά τη διάρκεια της επέμβασης, καθώς και η παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών λόγω της υποξίας και του χειρουργικού stress. Είναι αυτονόητο ότι σημαντικό ρόλο παίζει και η νευρολογική κατάσταση του νεογνού πριν από την επέμβαση, ενώ το χαμηλό Apgar score κατά τη γέννηση αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα(32,33).

Αξίζει, πάντως, να αναφερθεί ότι είναι αναμενόμενο, ο εγκέφαλος των νεογνών και βρεφών με αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια (π.χ. μετάθεση μεγάλων αγγείων, υποπλαστική αριστερή κοιλία) να εμφανίζει μεγαλύτερη ευπάθεια σε βλαπτικούς παράγοντες, όπως η ισχαιμία και η υποξία. Η ευπάθεια αυτή αποδίδεται στην αρνητική επίδραση που ασκεί η καρδιοπάθεια στην ανάπτυξη του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής. Πιο συγκεκριμένα, η μετάθεση μεγάλων αγγείων επεμβαίνει στην ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου, καθώς η αορτή, η οποία εκφύεται από τη δεξιά κοιλία, μεταφέρει στον εγκέφαλο μη καλά οξυγονωμένο αίμα (κορεσμός 55%), ενώ το καλύτερα οξυγονωμένο αίμα των ομφαλικών φλεβών (κορεσμός 65%) θα καταλήξει στην πνευμονική, η οποία εκφύεται από την αριστερή κοιλία. Αντίστοιχα, στην περίπτωση της υποπλαστικής αριστερής κοιλίας ευθύνεται η μειωμένη συνολική παροχή αίματος στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Πράγματι, μελέτες που έγιναν με τη χρήση φασματοσκοπικής ανάλυσης μαγνητικού συντονισμού (MRSI) και κλασματικής ανισοτροπίας έδειξαν ότι η εγκεφαλική ωρίμανση νεογνών με μία από τις δύο παραπάνω συγγενείς καρδιοπάθειες υπολείπεται σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα νεογνών-μαρτύρων. Αντίθετα, συγγενείς καρδιοπάθειες που χαρακτηρίζονται από ευρείες επικοινωνίες (π.χ. ευρεία μεσοκοιλιακή επικοινωνία) δεν αναμένεται να επηρεάσουν αιμοδυναμικά τον εγκέφαλο, καθώς λόγω της εξίσωσης των πιέσεων μεταξύ αριστερής και δεξιάς κοιλιάς κατά την εμβρυϊκή ζωή δεν παρατηρείται σημαντική διαφυγή(34,35).

Β. Διόρθωση με μεθόδους επεμβατικής καρδιολογίας

Υπάρχουν, όμως, και συγγενείς καρδιοπάθειες που επιδιορθώνονται χωρίς καρδιοχειρουργική επέμβαση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η διαδερμική σύγκλειση ωοειδούς τρήματος ή ΜΕ με τη χρήση ειδικών συσκευών ("ομπρέλες") μέσω καθετηριασμού της καρδιάς. Η μέθοδος αυτή κερδίζει συνεχώς έδαφος στην αντιμετώπιση των παραπάνω καταστάσεων και συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά επιτυχίας. Ωστόσο, στη διεθνή βιβλιογραφία καταγράφονται περιπτώσεις ασθενών (παιδιών και ενηλίκων) που υπέστησαν ΑΕΕ μετά την τοποθέτηση συσκευής σύγκλεισης ελλείμματος. Τα αίτια είναι η δημιουργία θρόμβου (είτε στο σημείο τοποθέτησης της συσκευής είτε εν τω βάθει στη μηριαία φλέβα) σε συνδυασμό με την ύπαρξη υπολειμματικής διαφυγής (Σχ.1). Η τελευταία μπορεί να οφείλεται σε κακή τοποθέτηση της ομπρέλας ή να αποτελεί τη φυσιολογική μικρή διαφυγή που παρατηρείται τους πρώτους μήνες μετά την επέμβαση(31). Γενικά, η πιθανότητα ανάπτυξης θρόμβου στο σημείο τοποθέτησης υπολογίζεται στο 0-7% από τους Krumsdorf U et al (2004), ενώ στη μελέτη των Anzai H et al (2004) έφτασε το 22%(36-38). Παρόλα αυτά, η παραπάνω μέθοδος θεωρείται ασφαλής θεραπευτική επιλογή, καθώς κατά τους Bartz PJ et al (2006), οι οποίοι παρακολούθησαν την πορεία 45 τέτοιων ασθενών νεαρής ηλικίας, ΑΕΕ δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν, ενώ το 98% αυτών μετά από 5 μήνες παρακολούθησης δεν εμφάνιζε υπολειμματική διαφυγή(9). Παρόμοια εμβολικά ΑΕΕ λόγω δεξιοαριστερής διαφυγής έχουν καταγραφεί και σε βρέφη με μετάθεση μεγάλων αγγείων, τα οποία υποβλήθηκαν σε κολπική διαφραγματοστομία με μπαλόνι ως ανακουφιστικό μέτρο πριν από την τελική διόρθωση της βλάβης(31).

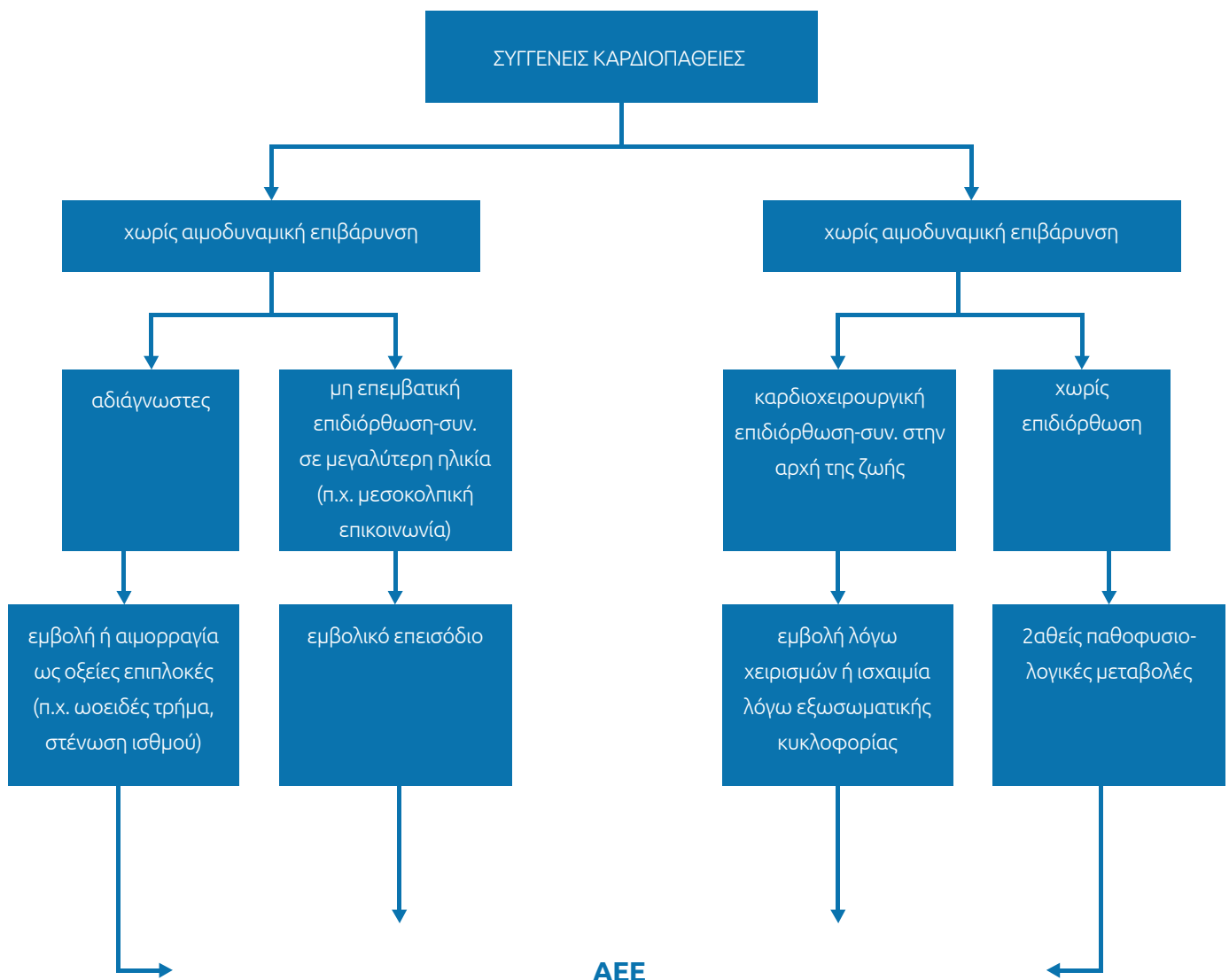
Επίσης, ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση ενός βρέφους 10 μηνών που υποβλήθηκε σε αορτοπλαστική με μπαλόνι για την αποκατάσταση επαναστένωσης χειρουργηθείσας στένωσης ισθμού αορτής. Μετά το πέρας της επέμβασης υπέστη ισχαιμικό ΑΕΕ και η νεκροψία έδειξε υποπλαστική πρόσθια αναστομωτική

αρτηρία(39). Είναι γνωστό ότι στη στένωση του ισθμού της αορτής συνυπάρχουν πολύ συχνά συγγενείς δυσπλασίες των αγγείων του κύκλου του Willis. Αυτό σημαίνει ότι η αιφνίδια αλλαγή των συνθηκών κυκλοφορίας του αίματος στην περιοχή (π.χ. απότομη μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης μετά από διάνοιξη της στένωσης του ισθμού) μπορεί να έχει απρόβλεπτες συνέπειες στην ομοιόσταση του εγκεφάλου, οδηγώντας ακόμη και σε ισχαιμικό έμφρακτο.

Γενικά Σχόλια

Συνοψίζοντας τα όσα προαναφέρθηκαν, οι μηχανισμοί με τους οποίους μια συγγενής καρδιοπάθεια μπορεί να προκαλέσει ΑΕΕ στα παιδιά ποικίλλουν και εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό τόσο από το είδος της καρδιοπάθειας όσο και από το χρόνο και το είδος της διορθωτικής επέμβασης (Σχ.2). Αξίζει να αναφερθεί ότι η βαρύτητα της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης που προκαλεί μια συγγενής καρδιοπάθεια δε σχετίζεται απαραίτητα και με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ΑΕΕ.

Σχήμα 2: Μηχανισμοί με τους οποίους μια συγγενής καρδιοπάθεια μπορεί να οδηγήσει σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)



Γενικά, οι συγγενείς καρδιοπάθειες θα μπορούσαν να ταξινομηθούν στις εξής 2 κατηγορίες με βάση το χρόνο επιδιόρθωσής τους:

α) Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν συγγενείς καρδιοπάθειες που επιδιορθώνονται νωρίς στη ζωή του παιδιού, επειδή προκαλούν σημαντική αιμοδυναμική επιβάρυνση. Αυτού του είδους οι καρδιοπάθειες επιδρούν αρνητικά στην ωρίμανση του εγκεφάλου κατά την εμβρυϊκή ζωή και τα ΑΕΕ που προκαλούν προκύπτουν συνήθως ως συνέπεια της καρδιοχειρουργικής επέμβασης. Αντίθετα, στις συγκεκριμένες συγγενείς καρδιοπάθειες με προεξάρχοντα τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας τα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν υποστηρίζουν κάποια άμεση αιτιολογική συσχέτιση της παθοφυσιολογίας τους με την πρόκληση ΑΕΕ. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι οι βαριές καρδιοπάθειες μπορούν να οδηγήσουν σε δευτεροπαθείς μεταβολές στον οργανισμό (χαμηλός κορεσμός σε O_2 , αντιδραστική πολυκυτταραιμία, χρόνια σιδηροπενική αναιμία), οι οποίες με τη σειρά τους να ευνοήσουν την εμφάνιση ΑΕΕ, ενισχύοντας τη δράση άλλων προδιαθεσικών παραγόντων, χωρίς να είναι οι ίδιες η κύρια και αποκλειστική αιτία(5).

β) Στη δεύτερη κατηγορία υπάγονται συγγενείς καρδιοπάθειες που δεν επιδιορθώνονται στα πρώτα χρόνια ζωής του παιδιού είτε επειδή έχουν ασήμαντες αιμοδυναμικές συνέπειες και δε χρήζουν άμεσης επιδιόρθωσης (π.χ. ανοιχτό ωοειδές τρήμα, μικρή μεσοκολπική επικοινωνία) είτε επειδή απλά διαγιγνώσκονται αργότερα (π.χ. στένωση ισθμού αορτής). Οι καρδιοπάθειες αυτής της κατηγορίας δεν επηρεάζουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου ενδομητρίως και τα ΑΕΕ που προκαλούν εμφανίζονται συνήθως αιφνιδίως (μερικές φορές ως πρώτη εκδήλωση της καρδιοπάθειας) ή μπορεί να αποτελούν συνέπεια της επιδιορθωτικής επέμβασης. Και στις δύο περιπτώσεις ο επικρατών μηχανισμός είναι αυτός της θρόμβωσης/εμβολής.

Ενδιαφέρουσα είναι και η οπτική από την οποία βλέπει το θέμα ο Kumar K. (2000). Πιο συγκεκριμένα, στο παρελθόν οι νευρολογικές επιπλοκές μιας συγγενούς καρδιοπάθειας ήταν κυρίως αποτέλεσμα της βαριάς παθοφυσιολογίας της. Αντιθέτως, σήμερα, με την αλματώδη πρόοδο στον τομέα της θεραπείας, το ενδιαφέρον έχει μετατοπιστεί στις νευρολογικές επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν ως αποτέλεσμα της επιδιορθωτικής επέμβασης (χειρουργικής ή μη) αλλά και στον τρόπο με τον οποίο θα μπορούσαν αυτές να αποφευχθούν ή να ελαχιστοποιηθούν(40).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Amelie-Lefond C, Sebire G, Fullerton H. Recent developments in childhood arterial ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2008, 7:425-35.
2. Mallick AA, Callaghan FJK. The epidemiology of childhood stroke. *Eur J Pediatr Neurol* 2009.
3. Jordan LC. Stroke in childhood. *The Neurologist* 2006, 12:94-102.
4. Freundlich CL, Cervantes-Arslanian AM, Dorfman DH. Pediatric stroke. *Emerg Clin Med North Am* 2012, 30: 805-28.
5. Dowling MM, Hynan LS, Lo W, Licht DJ, McClure C, Yager JY, et al. International Paediatric Stroke Study: stroke associated with cardiac disorders. *Int J Stroke* 2012.
6. Hoffmann A, Chockalingam P, Balint OH, Dadashev A, Dimopoulos K, Engel R, et al. Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease. *Heart* 2010, 96:1223-6.
7. Dowling MM, Ikemba CM. Intracardiac Shunting and Stroke in Children: A System-

atic Review. J Child Neurol 2011, 26: 72-82.

8. Ιωαννίδου Σ. Επίπτωση μικρής μεσοκοιλιακής επικοινωνίας ή ανοικτού ωοειδούς τρήματος στην παιδική ηλικία. Διαγνωστική προσέγγιση. Απώτερη Πρόγνωση. [Διπλωματική Εργασία]. Θεσσαλονίκη: Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 2012.

9. Bartz PJ, Cetta F, Cabalka AL, Reeder GS, Squarcia U, Agnetti A, et al. Paradoxical emboli in children and young adults: role of atrial septal defect and patent foramen ovale device closure. Mayo Clin Proc 2006, 81:615-8.

10. Perkovic-Benedik M, Zaletel M, Meglic NP, Podnar T. Patent Foramen Ovale and Unexplained Ischemic Cerebrovascular Events in Children. Cathet Cardiovasc Interven 2007, 90:999-1007.

11. Menon SC, Grove A, McFadden M, Korgenski KE, Cowley CG. Clinical Practice, Resource Utilization, and Outcomes of Device Closure of Patent Foramen Ovale in Pediatrics. Ped Neurol 2014, 50:213-7.

12. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent Foramen Ovale and the Risk of Ischemic Stroke in a Multiethnic Population. J Am Coll Cardiol 2007, 49:797-802.

13. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz , et al. Patent Foramen Ovale: Innocent or Guilty? Evidence From a Prospective Population-Based Study. J Am Coll Cardiol 2006, 47:440-5.

14. Vale TA, Newton JD, Orchard E, Bhindi R, Wilson N, Ormerod OJ, et al. Prominence of the Eustachian valve in paradoxical embolism. Eur J Echocardiogr 2011, 12: 33-6.

15. Razaq M, Parihar RK, Saini G. Atrial septal aneurysm and stroke. Ann Pediatr Cardiol 2012, 5:98-9.

16. Massin MM, Dessy H, Malekzadeh-Milani SG, Van Aerschot I, Verbeet T, et al. Prevalence of preoperative arrhythmias in children with delayed treatment of severe congenital heart disease. Acta Cardiol 2010, 65: 37-42.

17. Fortun J, Centella T, Martin-Davila P, Lamas MJ, Pérez-Caballero C, Fernández-Pineda L, et al. Infective endocarditis in congenital heart disease: a frequent community-acquired complication. Infection 2013, 41: 167-74.

18. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. Heart 2005, 91: 795-800.

19. Venkatesan C, Wainwright MS. Pediatric endocarditis and stroke: a single-center retrospective review of seven cases. Pediatr Neurol 2008, 38: 243-7.

20. Rice GP, Ebers GC, Bondar RL, Boughner DR. Mitral valve prolapse: a cause of stroke in children? Dev Med Child Neurol 1981, 23:352-6.

21. Jackson AC, Boughner DR, Barnett HJ. Mitral valve prolapse and cerebral ischemic events in young patients. Neurology 1984, 34: 784-7.

22. Carvalho AC, Lima JF, Soares AC, Lopes SL, Silva CM, Bocanegra J. A cerebrovascular stroke in a child with an anomalous origin of the left coronary artery. Arq Bras Cardiol 1994, 63:117-9.

23. Benyounes N, Obadia M, Gout O. Non compaction cardiomyopathy: a rare cause of cerebral infarction in a young adult. Rev Neurol 2011, 167: 356-7.

24. Vijayvergiya R, Jha A, Panda SN, Grover A. Biventricular non-compaction-The rare cause of stroke in a young boy. *Int J Cardiol* 2008, 129:84-5.
25. Sabaté Rotés A, Huertas-Quiñones VM, Betrián P, Carretero J, Jiménez L, Girona J. Non-compacted cardiomyopathy: clinical characteristics, evolution and prognostic data in childhood. Results of a multicentre study. *An Pediatr* 2012, 37:360-5.
26. Weisz SH, Limongelli G, Pacileo G. Left ventricular non compaction in children. *Congenit Heart Dis* 2010, 5: 384-97.
27. Young RS, Liberthson RR, Zalneraitis EL. Cerebral hemorrhage in neonates with coarctation of the aorta. *Stroke* 1982, 13: 491-4.
28. Opió J, Kiguli-Malwadde E, Byanyima RK. Coarctation of aorta presenting as acute haemorrhagic stroke in a 14-year old. A case report. *Afr Health Sci* 2008, 8: 256-8.
29. Solinas M, Mengozzi G, De Luca L, Rossi AM, Masullo M, Giustarini C. Aortic coarctation is correlated with bicuspid aortic valve and intracranial aneurysm: a case report and review of the literature. *G Ital Cardiol* 2006, 7: 151-4.
30. Herman MI, Alpert B. Coarctation of the aorta and cerebellar infarction. A case report. *Ped Emerg Care* 2004, 20: 121-5.
31. Glass HC, Bowman C, Chau V, Moosa A, Hersch AL, Campbell A, et al. Infection and White Matter Injury in Infants with Congenital Heart Disease *Cardiol Young* 2011, 21: 562-71.
32. Miller G, Tesman JR, Ramer JC, Baylen BG, Myers JL. Outcome after open-heart surgery in infants and children. *J. Child Neurol.* 1996, 11: 49–53.
33. Hovels-Gurich HH, Seghaye MC, Schnitker R, Wiesner M, Huber W, Minkenberg R, et al. Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002, 124: 448–458.
34. McQuillen PS, Miller SP. Congenital heart disease and brain development. *Ann. N.Y. Acad Sci* 2010, 68-86.
35. Shillingford AJ, Ittenbach RF, Marino BS, Rychik J, Clancy RR, Spray TL, et al. Aortic morphometry and microcephaly in hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol. Young* 2007, 17: 189–195.
36. Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, Trepels T, Zadan E, Horvath K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patient foramen ovale closure devices in 1.000 consecutive patients. *J Am Coll* 2004, 43: 302-9.
37. Anzai H, Child J, Natterson B, Krivokapich J, Fishbein MC, Chan VK, et al. Incidence of thrombus formation on the CardioSEAL and the Amplatzer interatrial closure devices. *Am J Cardiol* 2004, 93:426-31.
38. Woehrle J, Bertrand B, Sondergaard L, Turner M, Scholtz W, Ibrahim R, et al. PFO closure and Cryptogenic Stroke (PRECISE) registry: a multi-center, international registry. *Clin Res Cardiol* 2012, 101: 787-93.
39. Brawn WJ, Menahem S, Mee RB. Cerebellar infarction secondary to subclavian aortoplasty repair for coarctation of the aorta. *Int J Cardiol* 1987, 17: 336-8.
40. Kumar K. Neurological complications of congenital heart disease. *Indian J Pediatr* 2000, 67:287-91.

Ακράτεια Μελανίνης: Νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα με αφορμή ένα όχι και τόσο σπάνιο σύνδρομο

Παναγιώτης Ν. Παπαπανικολόπουλος, Παναγιώτης Ν. Καρδαράς

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Η ακράτεια μελανίνης είναι ένα όχι και τόσο σπάνιο φυλοσύνδετο νόσημα που κληρονομείται με τον επικρατούντα χαρακτήρα και οφείλεται σε μετάλλαξη στο IKBKG/NEMO γονίδιο, στη θέση Xq28. Είναι συνήθως θανατηφόρο για τα αρρένα. Ωστόσο στην βιβλιογραφία αναφέρονται περίπου 120 επιβιώσαντα. Εμφανίζεται συνήθως με χαρακτηριστικές εκδηλώσεις από το δέρμα που ακολουθούν τις γραμμές του Blaschko και εξελίσσονται σε 4 διαδοχικά στάδια. Από τις εκτοδερμικές εκδηλώσεις συχνότερες είναι οι ανωμαλίες των οδόντων στο 80% περίπου, σοβαρότερες οι ανωμαλίες του ΚΝΣ και οι οφθαλμικές στο 30% περίπου. Επίσης εμφανίζονται ανωμαλίες του στόματος και των εξαρτημάτων του δέρματος. Η διάγνωση της νόσου είναι κυρίως κλινική, βασισμένη στις δερματικές βλάβες. Η αντιμετώπιση συνήθως περιλαμβάνει παρακολούθηση από νευρολόγο ή/και αναπτυξιολόγο, παιδοφθαλμίατρο και οδοντίατρο.

Λέξεις κλειδιά: Ακράτεια μελανίνης, νεογνική ηλικία

Incontinentia Pigmenti is a, no so rare syndrome

Panagiotis Papanikolopoulos, Panagiotis Kardaras

A B S T R A C T

Incontinentia Pigmenti is a, no so rare, X-link dominant disorder, and is associated with mutation in IKBKG/NEMO gene, in Xq28. It is usually lethal in males, but have reported about 120 live until now. Presented almost always with characteristic skin lesions that follow the lines of Blaschko, evolved in four stages. From non-skin lesions, more frequent, are dental anomalies in about 80% of patients and most serious, ocular and CNS abnormalities in about 30%. Moreover, presented oral and other abnormalities from hair, nails and nipples. Diagnosis is mainly clinical and based on skin lesions. Management usually includes follow up from dentist, developmental/neurologist and ophthalmologist pediatrician.

Key words: Incontinentia pigmenti, neonate

Ε Ι Σ Α Γ Ω Γ Η

Η ακράτεια μελανίνης (Incontinentia Pigmenti) είναι μια σπάνια διαταραχή, 1 στα 50.000 νεογνήνητα, που κληρονομείται με τον επικρατούντα φυλοσύνδετο χαρακτήρα και εμφανίζεται σε όλους τους πάσχοντες με εκδηλώσεις από το δέρμα αλλά και άλλους εκτοδερμικούς ιστούς και όργανα όπως τα εξαρτήματα του δέρματος (δόντια, νύχια, μαλλιά), οι οφθαλμοί και το ΚΝΣ(1,2).

Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1906 από τον Garrod και αργότερα το 1926 και 1928 έγινε πλήρης περιγραφή του συνδρόμου από τους Bloch και Sulzberger. Έτσι το σύνδρομο αναφέρεται συχνά και ως σύνδρομο Bloch-Sulzberger. Έκτοτε ακολούθησαν περιγραφές της νόσου σε παιδιά οποιαδήποτε ηλικίας(3). Ο συνολικός

Παναγιώτης Ν.
Παπαπανικολόπουλος
Ιατρός
Παναγιώτης Ν. Καρδαράς
Αν. Καθηγητής
Αναπτυξιολογίας και
Κοινωνικής Παιδιατρικής
Α.Π.Θ.
Γ' Παιδιατρική Κλινική,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσ/
νίκης, Ελλάδα

Panagiotis Papanikolopoulos
Doctor
Panagiotis Kardaras
Associate Professor of Development and Social Pediatrics
3rd Pediatric Department,
Hippokraton General Hospital,
Thessaloniki

αριθμός των ασθενών με ακράτεια μελανίνης από την πρώτη περιγραφή της νόσου μέχρι το 2012 εκτιμάται περίπου στους 2300(4).

Γ Ε Ν Ε Τ Ι Κ Η Τ Η Σ Ν Ο Σ Ο Υ

Η ακράτεια μελανίνης είναι κληρονομικό X-φυλοσύνδετο νόσημα με τον επικρατούντα χαρακτήρα που οφείλεται σε μετάλλαξη στο IKBKG/NEMO γονίδιο, το οποίο βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του X χρωμοσώματος στη θέση Xq28 και εμπλέκεται σε πολλές θεμελιώδεις φυσιολογικές λειτουργίες όπως η παραγωγή κυτοκινών, η κυτταρική προσκόλληση, η φλεγμονή και άλλες(5).

Σήμερα θεωρείται πως η μεγάλη ετερογένεια και συχνά σοβαρή κλινική εικόνα της ακράτειας μελανίνης οφείλεται στον πολυσήμαντο ρόλο της NEMO/IKK-γ. Η απουσία της πρωτεΐνης αυτής κάνει τα κύτταρα ευαίσθητα στην απόπτωση οδηγώντας συνήθως στον ενδομήτριο θάνατο τα άρρενα έμβρυα(6).

Εκτός από την παραπάνω οικογενή μορφή της νόσου, γνωστή και ως τύπος II ακράτειας μελανίνης, υπάρχει και η σποραδική μορφή της νόσου που οφείλεται σε μετάλλαξη που βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του X χρωμοσώματος στην θέση Xq11 και ταυτίζεται με την υπομελάνωση του Ito(3).

Αν και η νόσος έχει χαρακτηριστεί ως ασθένεια θανατηφόρος για τα άρρενα, έχουν αναφερθεί περίπου 120 άνδρες (1993-2012) οι οποίοι πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου(4). Από τους ασθενείς αυτούς άλλοι πληρούσαν και τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου Klinefelter (με γονότυπο 47 XXY) άλλοι εμφάνιζαν σωματικούς μωσαϊκισμούς(2,7) ενώ περιγράφηκαν άρρενες πάσχοντες με ήπια μορφή της νόσου(8).

Όταν υπάρχει ιστορικό πολλαπλών αποβολών αρρένων εμβρύων είναι σκόπιμο να γίνεται προσεκτική δερματολογική εξέταση στις γυναίκες αυτές με επαναλαμβανόμενες αποβολές καθώς και IKK-γ μοριακός γενετικός έλεγχος για τον πρώιμο εντοπισμό των ατόμων υψηλού κινδύνου(4).

Κ Λ Ι Ν Ι Κ Ε Σ Ε Κ Δ Η Λ Ω Σ Ε Ι Σ

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν σημεία και συμπτώματα από το δέρμα, τα δόντια και το στόμα, το ΚΝΣ, τους οφθαλμούς, τα εξαρτήματα του δέρματος (νύχια και τρίχες) και τις θηλές.

Δ Ε Ρ Μ Α Τ Ι Κ Ε Σ Ε Κ Δ Η Λ Ω Σ Ε Ι Σ

Οι δερματικές εκδηλώσεις είναι χαρακτηριστικές του συνδρόμου και η αρχική εμφάνισή τους γίνεται συνήθως εντός των 2 πρώτων βδομάδων της ζωής. Οι εκδηλώσεις αυτές είναι αποτέλεσμα της απώλειας μελανίνης από τα βασικά κύτταρα της επιδερμίδας και συσώρευση της στο χόριο, είτε ως ελεύθερη χρωστική είτε αθροισμένη στα μελανινοφάγα κύτταρα και εμφανίζονται σε 4 διαδοχικά στάδια. Οι πάσχοντες μπορεί κατά την γέννηση να εμφανίσουν οποιοδήποτε από τα τρία πρώτα στάδια, έχοντας ήδη διέλθει τις προγενέστερες δερματικές αλλαγές κατά την διάρκεια της ενδομητρίου ζωής.

Το πρώτο στάδιο, το φυσαλιδώδες, παρατηρείται συνήθως κατά την γέννηση ή τις 2 πρώτες βδομάδες της ζωής αλλά συνήθως όχι μετά την ηλικία των 6 μηνών. Τα εξανθήματα αποτελούνται από ερυθρηματώδεις φυσαλίδες, φλύκταινες ή πομφόλυγες, κατά μήκος των γραμμών Blaschko (Σχήμα 1) που είναι πιο εμφανείς στα άκρα, περιφερειακά στον κορμό ή και στο τριχωτό της κεφαλής. Οι βλάβες του πρώτου σταδίου συγχέονται συχνά με φυσαλιδώδεις δερματοπάθειες αλλά ο γραμμοειδής σχηματισμός είναι συνήθως αποκλειστικός του συνδρόμου. Το πρώτο στάδιο συνήθως υποχωρεί κατά τον 4ο μήνα της ζωής του παιδιού, ωστόσο μπορεί να αναπτυχθεί ήπια και βραχύβια υποτροπή των φυσαλίδων κατά την

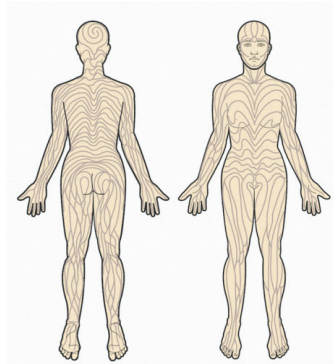
Αλληλογραφία

Παν. Ν. Καρδαράς
Κωνσταντινουπόλεως 49, 546 42
Τηλ.: 2310992988

Correspondence

Panagiōtis Kardaras
Konstantinoupoleos 49, 546 42
Tel.: +30 2310992988

διάρκεια εμπύρετης ασθένειας. Ιστοπαθολογικά ευρήματα: επιδερμικό οίδημα και ηωσινοφιλικές ενδοεπιδερμικές κύστεις. Τα ηωσινόφιλα διεισδύουν στην παρακείμενη επιδερμίδα και το χόριο. Η ηωσινοφιλία στο αίμα είναι τόσο υψηλή ώστε είναι σύνηθες εύρημα να φθάνει και το 65% στον τύπο των λευκών.



Σχήμα 1

Γραμμές του Blaschko

Το δεύτερο στάδιο, το θηλωματώδες, εμφανίζεται συνήθως μεταξύ 2ης και 6ης εβδομάδας της ζωής και μπορεί να διαδεχθεί το πρώτο στάδιο ή να προσβάλει νέες υγιείς περιοχές. Έτσι, καθώς οι φυσαλιδώδεις βλάβες υποχωρούν, σχηματίζονται κεράτινες βλατίδες και πλάκες οι οποίες σπάνια προσβάλουν τον κορμό ή το πρόσωπο και οι οποίες συνήθως υποχωρούν εντός 6 μηνών. Τα χαρακτηριστικά του σταδίου αυτού είναι η επιδερμική δυσπλασία, η υπερκεράτωση και η θηλωμάτωση είναι τα χαρακτηριστικά του σταδίου αυτού.

Το τρίτο στάδιο, το μελαγχρωματικό, είναι το χαρακτηριστικότερο της νόσου και εμφανίζεται στο 98% των ασθενών με ακράτεια μελανίνης. Συνηθέστερα εμφανίζεται μεταξύ 12ης και 26ης εβδομάδας της ζωής, μπορεί να είναι εμφανές κατά την γέννηση ή να υπερκαλύπτει τα άλλα στάδια. Χαρακτηρίζεται από υπερχρωματικές κηλίδες ή γραμμοειδείς αλλοιώσεις κατά μήκος των γραμμών Blaschko με στροβιλώδη φορά. Η υπερχρωμάτωση είναι πιο εμφανής στον κορμό από ότι στα άκρα ενώ η μασχαλιαία και η βουβωνική χώρα είναι πάντα προσβεβλημένες. Οι μελαγχρωματικές βλάβες παραμένουν κατά την παιδική ηλικία, αρχίζουν να υποχωρούν κατά την πρώιμη εφηβεία και εξαφανίζονται κατά το 16 έτος της ηλικίας. Ενίοτε η μελάγχρωση παραμένει μόνιμα, ιδίως στην βουβωνική χώρα.

Τέλος, κατά το τέταρτο στάδιο, το ατροφικό, που αφορά κυρίως τους ενήλικες, εμφανίζονται ατροφικές ουλώδεις και υπόχρωες βλάβες (κηλίδες ή ραβδώσεις) με απουσία τρίχωσης ως όψιμες εκδηλώσεις την νόσου. Οι βλάβες εμφανίζονται κυρίως στην γαστροκνημία και την κεφαλή(1,3,9,10).

Δ Ι Α Φ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Γ Ν Ω Σ Η Τ Ω Ν Δ Ε Ρ Μ Α Τ Ι Κ Ω Ν Ε Κ Δ Η Λ Ω Σ Ε Ω Ν

Οποιαδήποτε κατάσταση με δερματικές εκδηλώσεις κατά μήκος των γραμμών Blaschko μπορεί πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί με την ακράτεια μελανίνης. Η ηλικία του ασθενή και η έναρξη των δερματικών εκδηλώσεων είναι σημαντικές, έτσι η διαφορική διάγνωση του δέρματος εξαρτάται από το στάδιο νόσου. Αν δεν υπάρχουν ορατές αλλαγές στο δέρμα, τότε η διαφορική διάγνωση είναι πολύ δύσκολη, ειδικά αν δεν υπάρχει άλλο μέλος στην οικογένεια με διαγνωσμένη ακράτεια μελανίνης. Πρόβλημα υπάρχει συνήθως στο πρώτο στάδιο της νόσου όπου η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από το εκζέμα, τη ψώρα, την ανεμευλογιά,

τον απλό έρπητα, το πομφολυγώδες μολυσματικό κηρίο ή τη μαστοκύττωση. Στο δεύτερο στάδιο η διαφορική διάγνωση γίνεται από τα απλά κονδυλώματα, τους θηλωματώδεις σπίλους, τους γραμμοειδείς επιδερμικούς σπίλους, το μολυσματικό κηρίο και την Χ-φυλοσύνδετη στικτή χονδροδυσπλασία. Στο τρίτο στάδιο από την υπομελάνωση του Ito, τους μελαγχρωματικούς σπίλους (σύνδρομο Naegeli) και τον μελαγχρωματικό μωσαϊκισμό. Τέλος στο τέταρτο στάδιο από τη λεύκη με εντοπισμένη αλωπεκία και τους διάφορους τύπους εκτοδερμικής δυσπλασίας(1,4).

ΕΚΤΟΔΕΡΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Σε ποσοστό 80% των πασχόντων παρατηρούνται και άλλα ευρήματα(3,9,10).

Οδοντικές και στοματικές ανωμαλίες

Οι οδοντικές ανωμαλίες αποτελούν το πιο συχνό και σημαντικό έλασσον διαγνωστικό κριτήριο της νόσου, είναι ανθεκτικές καθ' όλη την διάρκεια της ζωής και εμφανίζονται μέχρι και το 80% των πασχόντων(9). Οι ανωμαλίες των οδόντων μπορούν να γίνουν αντιληπτές μόνο μετά την ολοκλήρωση του πρώτου έτους της ζωής, όταν ξεκινά η ανατολή των νεογνίων. Οι πιο συχνές οδοντικές ανωμαλίες είναι οι ανώμαλου σχήματος οδόντες (π.χ. κωνοειδείς), η μερική ανοδοντία και η καθυστερημένη οδοντοφυΐα (36,42%, 31,22%, και 17,87%, αντίστοιχα). Οι στοματικές ανωμαλίες εμφανίζονται στο 4% των πασχόντων. Οι πιο συχνές είναι η υπερωιοσχιστία και η θολωτή υπερώα. Αν και ο απόλυτος αριθμός των ανωμαλιών της υπερώας είναι σχετικά μικρός, αυτός είναι 25 φορές υψηλότερος στους ασθενείς με ακράτεια μελανίνης σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και ως εκ τούτου είναι χρήσιμο εύρημα για την διάγνωση(4).

Διαταραχές τριχοφυΐας

Η πλήρης απουσία των σηγγματογόνων και θυλακικών δομών των τριχών μπορεί να παρουσιαστεί στο 4ο στάδιο της νόσου στις προσβεβλημένες περιοχές του δέρματος(4). Η αλωπεκία, είναι η πιο συχνή διαταραχή των μαλλιών - ουλωτική, διάχυτη ή εντοπισμένη - και παρατηρείται μέχρι και στο 40% των πασχόντων(9). Εντοπίζεται ιδίως στην βρεγματική περιοχή του κρανίου και συχνά μετά από φυσαλιδώδεις ή θηλωματώδεις βλάβες στο σημείο αυτό. Συνήθως είναι ήπια και απαρατήρητη. Εκτός από το κεφάλι αλωπεκία μπορεί να παρατηρηθεί και στον κορμό και στα άκρα(4).

Οι ανωμαλίες εκτός της αλωπεκίας περιλαμβάνουν αραιά ή εύθρυπα μαλλιά, φρύδια και βλεφαρίδες και παρατηρούνται στο 10% των πασχόντων. Τα μαλλιά συχνά περιγράφονται ως αραιά στους πρώτους μήνες της ζωής καθώς και ως θαμπά, τραχιά ή με σκληρή υφή αργότερα(4).

Εκδηλώσεις από το ΚΝΣ

Οι εκδηλώσεις από το ΚΝΣ ανευρίσκονται περίπου στο 30% των ασθενών και αποτελούν μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας των πασχόντων(1). Παρόμοια με τις αλλαγές του δέρματος, οι ανωμαλίες του ΚΝΣ εμφανίζονται από τη νεογνική έως τους πρώτους μήνες της ζωής(4,11) Στα νεογνά με ακράτεια μελανίνης η συμμετοχή του ΚΝΣ μπορεί να είναι κλινικά σιωπηρή(12). Ένα μεγάλο εύρος νευρολογικών καταστάσεων έχουν περιγραφεί στο σύνδρομο όπως απλή επιληπτική κρίση, ψυχοκινητική καθυστέρηση, νοητική υστέρηση, παρεγκεφαλιδική αταξία, νεογνική εγκεφαλοπάθεια και ισχαιμικό επεισόδιο(2). Οι συνηθέστεροι τύποι των ανωμαλιών του ΚΝΣ ήταν οι επιληπτικές κρίσεις, οι κινητικές δυσλειτουργίες και η νοητική στέρωση (41.98%, 25.70% και 20.36%, αντίστοιχα του συνόλου των ανωμαλιών του ΚΝΣ). Η συμμετοχή της μετάλλαξης του γονιδίου ΙΚΚ-γ, στη νοητική καθυστέρηση είναι γενικά αναγνωρισμένη, και έτσι το γονίδιο αυτό έχει προστεθεί στον κατάλογο των γονιδίων που σχετίζονται με την

νοητική υστέρηση(4,11).

Οι νευρολογικές εκδηλώσεις ενίοτε συνδυάζονται με δυσπλασίες της σπονδυλικής στήλης και ασυμμετρίες όπως η σκολίωση και τα εξαρθήματα που πιθανόν να χρήζουν χειρουργικής αποκατάστασης(1,13). Επίσης έχουν περιγραφεί και ψυχιατρικές εκδηλώσεις(14).

Τα ευρήματα από την MRI εγκεφάλου περιλαμβάνουν περικολιακή και υποφλοιώδη λευκομαλακία, αιμορραγικά ευρήματα, υποπλασία μεσολοβίου, εγκεφαλική ατροφία και υποπλασία της παρεγκεφαλίδας(2). Στην προσβολή του ΚΝΣ στους ασθενείς με ακράτεια μελανίνης παίζουν σημαντικό τα ισχαιμικά και τα αποφρακτικά φαινόμενα(2).

Οι μαθησιακές δυσκολίες ίσως περνούν απαρατήρητες κατά τη νευρολογική εκτίμηση των ασθενών, ωστόσο βρέθηκε ότι θα μπορούσαν να τοποθετηθούν μεταξύ των εκδηλώσεων του ΚΝΣ της νόσου, και ότι το γονίδιο IKBK-γ / NEMO είναι ο γενετικός καθοριστικός παράγοντας αυτού του ελλείμματος του ΚΝΣ. Έτσι αναδεικνύεται η έγκαιρη αξιολόγηση των ασθενών με ακράτεια μελανίνης, που επιτρέπει την πρόωμη ανίχνευση των μαθησιακών δυσκολιών και την αντιμετώπισή τους με παρεμβάσεις σε μικρή ηλικία. Αν και σε σύγκριση με τη νοητική καθυστέρηση, οι μαθησιακές δυσκολίες δεν φαίνεται να προκαλούν οποιαδήποτε σημαντική ψυχοκοινωνική δυσλειτουργία, η αποτυχία στην εκπαιδευτική διαδικασία μπορεί να εξελιχθεί σε πηγή αγωνίας ή εξωτερικής πίεσης για τα πάσχοντα παιδιά και τους γονείς τους(15).

Οφθαλμικές ανωμαλίες

Οι οφθαλμικές ανωμαλίες ανευρίσκονται σε >30% των παιδιών. Παρόλα αυτά πάνω από το 90% των ασθενών έχουν φυσιολογική όραση(9). Οι ισχαιμικοί και φλεγμονώδεις παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των οφθαλμικών ανωμαλιών(2) που συμβαίνουν από τη νεογνική περίοδο έως τους πρώτους μήνες της ζωής.

Στις ανωμαλίες του αμφιβληστροειδούς περιλαμβάνονται τελεαγγειεκτασίες, ανευρύσματα, αιμορραγίες, αρτηριοφλεβώδεις αναστομώσεις, νεοαγγείωση και έλλειψη αγγείων του αμφιβληστροειδούς(4,16). Αυτές οι ανωμαλίες οδηγούν σε μια αλληλουχία γεγονότων που συνήθως καταλήγουν στην αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς η οποία συχνά εμφανίζεται αμφοτερόπλευρα κατά την νεογνική ηλικία(17). Οι αμφιβληστροειδικές και μη αμφιβληστροειδικές ανωμαλίες έχουν περίπου την ίδια αναλογία(4,16).

Οι μη αμφιβληστροειδικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν κυρίως τον στραβισμό, το νυσταγμό, το μικρόφθαλμο, την ατροφία οπτικού νεύρου, τον καταρράκτη και την ύπαρξη οπισθοφακικών μαζών(9), μελάγχρωση του επιπεφυκότα, υποπλασία της ίριδας και ραγοειδίτιδα(17). Μπορεί να παρατηρηθούν μόνο αμφιβληστροειδικές ή μη αμφιβληστροειδικές ή συνδυασμός αυτών σε έναν ασθενή. Οι σοβαρές, απειλητικές για την όραση ανωμαλίες αντιπροσωπεύουν περίπου το 70% του συνόλου των οφθαλμολογικών ανωμαλιών(4,16).

Ανωμαλίες εξαρτημάτων του δέρματος

Λιγότερο συχνές ανωμαλίες είναι αυτές των νυχιών που εμφανίζονται στο 40%. Αυτές συνήθως αφορούν όλα τα νύχια και των χεριών και των ποδιών(9). Η ηλικία έναρξης των ανωμαλιών των νυχιών κυμαίνεται από την ηλικία των 3 έως των 45 ετών, συνήθως μετά την εφηβεία με μέσο όρο την ηλικία των 20 ετών. Καθυστερούν να εμφανιστούν ωστόσο είναι καταστροφικές για τα νύχια παρά την υποχώρηση των δερματικών βλαβών και έτσι θα πρέπει να παρακολουθούνται(18). Οι αλλαγές των νυχιών μπορεί να αφορούν όλα ή τα περισσότερα από τα νύχια των χεριών και των ποδιών. Αν και οι αλλαγές συνήθως αφορούν τα δάκτυλα τόσο των χεριών όσο και των ποδιών αλλά οι πιο κοινές είναι στα 3 πρώτα δάκτυλα των χεριών. Αυτές ποικίλουν από ήπιες αυλακώσεις και εντυπώματα έως σοβαρές δυστροφίες ή επώδυνοι υπονύχιοι ή περινύχιοι όγκοι. Η ιστοπαθολογία των όγκων αυτών

αντιστοιχεί σε μεγάλο βαθμό σε εκείνη των θηλωματωδών δερματικών βλαβών του 2ου σταδίου. Οι βλάβες αυτές μπορεί να σχετίζονται με οστέινες παραμορφώσεις των υποκείμενων φαλάγγων(4,16).

Η συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών των θηλών και του μαστού ήταν τουλάχιστον 10 φορές μεγαλύτερη από ότι στο γενικό πληθυσμό. Κατά σειρά συχνότητας κυριαρχούν οι υπεράριθμες θηλές, υποπλαστικές θηλές, η υποπλασία του μαστού και η απλασία. Ωστόσο πριν την εφηβεία είναι δυνατόν να παρατηρηθούν μόνο οι αριθμητικές ανωμαλίες των θηλών(1,4).

Συμπερασματικά, μετά την καθιέρωση των διαγνωστικών κριτηρίων της νόσου (1993-2012) ο συχνότερος συνδυασμός εκδηλώσεων ήταν συνύπαρξη οδοντιατρικών ή/και στοματικών ανωμαλιών με ανωμαλίες του ΚΝΣ. Ακολουθούν οι οφθαλμικές ανωμαλίες με ανωμαλίες του ΚΝΣ και τέλος οι ανωμαλίες του ΚΝΣ, με οφθαλμικές και οδοντικές ή/και στοματικές ανωμαλίες(4).

Δ Ι Α Γ Ν Ω Σ Η

Στη διάγνωση του συνδρόμου έχουν καθιερωθεί διαγνωστικά κριτήρια που διακρίνονται σε μείζονα και ελάσσονα(1). Στα μείζονα περιλαμβάνονται το τυπικό εξάνθημα στην νεογνική ηλικία, η τυπική υπέρχρωση του δέρματος, οι γραμμοειδείς ατροφίες και η αλωπεκία (άτριχες, ατροφικές, χλωμές ραβδώσεις) ενώ τα ελάσσονα κριτήρια που υποστηρίζουν την διάγνωση της νόσου περιλαμβάνουν τις οδοντικές ανωμαλίες, τα λεπτά και αραιά μαλλιά, τις ανωμαλίες των ονύχων και την αμφιβληστροειδοπάθεια.

Όταν υπάρχει συγγενής πρώτου βαθμού γυναίκα με γνωστή νόσο αρκεί μόνο ένα από τα ελάσσονα κριτήρια για την διάγνωση. Σε έλλειψη οικογενειακού ιστορικού απαιτείται τουλάχιστον ένα μείζον κριτήριο και ενδεχομένως η παρουσία ελασσόνων κριτηρίων.

Σε άτυπη κλινική εικόνα η διάγνωση μπορεί να τεκμηριωθεί με βιοψία δέρματος απ' τις περιοχές των βλαβών ή γονιδιακό έλεγχο(1,3).

Η διάγνωση είναι κυρίως κλινική. Κατά τον καθορισμό της είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η ηλικία των εξεταζόμενων ασθενών καθώς και η ηλικία έναρξης των αλλαγών που παρατηρούνται και η ηλικία των εξεταζόμενων ασθενών. Συνήθως οι αλλαγές του δέρματος εμφανίζονται πρώτες κατά τη γέννηση, ακολουθούν αμέσως οι ανωμαλίες από το ΚΝΣ και οι οφθαλμικές ανωμαλίες. Οι στοματικές ανωμαλίες είναι ορατές κατά τη γέννηση, ενώ οι οδοντικές μπορεί να παρατηρηθούν μετά το πρώτο έτος, όταν ξεκινά η ανατολή των νεογιλών. Οι ανωμαλίες των μαλλιών είναι ανιχνεύσιμες αργότερα, όταν η τρίχα αρχίζει να μεγαλώνει. Οι αριθμητικές ανωμαλίες της θηλής είναι παρόντες κατά τη γέννηση ενώ οι άλλες ανωμαλίες του μαστού καθώς και αυτές των νυχιών εμφανίζονται μετά την εφηβεία(4).

Θ Ε Ρ Α Π Ε Ι Α

Η θεραπευτική στρατηγική εξαρτάται από την παρουσία μη δερματικών βλαβών καθώς οι δερματικές βλάβες είναι καλοήθειες και δεν απαιτούν θεραπευτική αντιμετώπιση(9).

Επειδή ακόμα δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί ποιος θα αναπτύξει οφθαλμικές ή νευρολογικές επιπλοκές, σε οικογένειες που υπάρχει ιστορικό ακράτειας μελανίνης, οι γονείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για τις πιθανές επιπλοκές από τους οφθαλμούς και την πιθανή εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων κατά τις πρώτες ημέρες της ζωής, ιδιαίτερα για τους άρρενες ασθενείς που εμφανίζουν μωσαϊκό καρυότυπο ή το σύνδρομο Klinifelter(19).

Επειδή έχουν εμφανιστεί ανωμαλίες του συνδρόμου και μετά την παιδική ηλικία θα πρέπει να συνίσταται συνεχής παρακολούθηση των ασθενών αυτών από

παιδονευρολόγο ή αναπτυξιολόγο καθώς και οδοντίατρο(20,21). Σχετικά με τις οφθαλμικές ανωμαλίες, προτείνεται σε κάθε νεογνό με διάγνωση ακράτειας μελανίνης, να γίνεται οφθαλμολογική εξέταση και επανέλεγχος 3-4 φορές τον χρόνο. Μέχρι την ηλικία των τεσσάρων ετών κάθε 6 μήνες και στην συνέχεια μια φορά τον χρόνο(22).

Η συμπτωματική αντιμετώπιση οφθαλμικών και οδοντικών καθώς επίσης και διαταραχών από το ΚΝΣ, ποικίλει ανάλογα με την σοβαρότητά τους. Επίσης, το υψηλό ποσοστό συνοδών μειζόνων ανωμαλιών καθιστούν ιδιαίτερα χρήσιμη την γενετική συμβουλευτική(9,11).

Για την νεοαγγείωση του αμφιβληστροειδούς που προδιαθέτει σε αποκόλληση, συνίσταται κρυοθεραπεία και φωτοπηξία με laser και αντιμετώπιση της αποκόλλησης(21,23).

Παραπομπή σε λογοθεραπευτή σε καθυστέρηση ή ανεπαρκή έκφυση των νεογιλών δοντιών παρεμβαίνοντας στην εκμάθηση του μασήματος ή της κατάποσης, στην ανάπτυξη του λόγου καθώς και κατάλληλη αναπτυξιακή διέγερση και ειδική εκπαίδευση, όπως ενδείκνυται σε περίπτωση αναπτυξιακής καθυστέρησης(21).

Β Ι Β Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

1. Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch–Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 1993;30:53–59.
2. Meuwissen M, Mancini G. Neurological findings in incontinentia pigmenti: a review. *Eur J Med Genet*. 2012 May;55(5):323-31.
3. Karatza E, Kantziou A, Giomisi A, Kardaras P, Hytioglou P, Flaris N, et al. Incontinentia pigmenti. Difficulties in the early diagnosis. *Paediatr N Gr* 2006;18:281-287.
4. Minic S, Trpinac D, Obradovic M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. *Clin Genet*. 2013 Jun 26. doi: 10.1111/cge.12223.
5. Conte MI, Pescatore A, Paciolla M, Esposito E, Miano MG, Lioi MB et al. Insight into IKBKG/NEMO Locus: Report of New Mutations and Complex Genomic Rearrangements Leading to Incontinentia Pigmenti Disease. *Hum Mutat*. 2014 Feb;35(2):165-77.
6. Fusco F, Paciolla M, Napolitano F, Pescatore A, D'Addario I, Bal E, et al. Genomic architecture at the Incontinentia Pigmenti locus favours de novo pathological alleles through different mechanisms. *Hum Mol Genet*. 2012 Mar 15;21(6):1260-71.
7. Buinauskaite E, Buinauskiene J, Kucinskiene V, Strazdiene D, Valiukeviciene S. Incontinentia pigmenti in a male infant with Klinefelter syndrome: a case report and review of the literature. *Buinauskaite E, Buinauskiene J, Kucinskiene V, Strazdiene D, Valiukeviciene S. Pediatr Dermatol*. 2010 Sep-Oct;27(5):492-5.
8. Gupta KD, Padhiar BB, Karia UK, Shah BJ. Case reports of incontinentia pigmenti in males. *Indian J Dermatol*. 2013 Jul;58(4):328.
9. Behrman K, Stanton J. Nelson Textbook Of Pediatrics, 18 ed. SAUNDERS ELSEVIER; 2007. p. 2681-2682.
10. Welch JL, Jimenez HL, Allen SE. Pediatric rash: Dermatologic manifestations of incontinentia pigmenti. *J Emerg Med*. 2013 Aug;45(2):e41-3.
11. Minić S, Trpinac D, Obradović M. Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 13;8:25.
12. Geis T, Schilling S, Hehr U. Perinatal cerebral infarction due to incontinentia pigmenti. *Neuropediatrics* 2012; 43 - PS16_06.

- 13.** Baklanov AN, Kolesov SV, Shavyrin IA. [Staged correction of spinal deformity in a patient with incontinentia pigmenti syndrome]. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2013;(3):45-50.
- 14.** Wang1 Y, Chen Y, Wang Q, Wang G, Guo C, Wang F, et al. Case Report: A 14-year-old girl with an unusual combination of incontinentia pigmenti and conversion disorder. *Int J Clin Exp Med.* 2013 Oct 25;6(10):1006-9.
- 15.** Pizzamiglio MR, Piccardi L, Bianchini F, Canzano L, Palermo L, Fusco F, et al. Incontinentia Pigmenti: Learning Disabilities Are a Fundamental Hallmark of the Disease. *PLoS One.* 2014 Jan 29;9(1):e87771.
- 16.** Minić S, Trpinac D, Gabriel H, Gencik M, Obradović M. Dental and oral anomalies in incontinentia pigmenti: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2013 Jan;17(1):1-8.
- 17.** Emre S, Fırat Y, Güngör S, Fırat AK, Karıncaoğlu Y. Case Report Incontinentia pigmenti: a case report and literature review. *Turk J Pediatr.* 2009 Mar-Apr;51(2):190-4.
- 18.** Chun SR, Rashid RM. Delayed onychodystrophy of incontinentia pigmenti: an evidence-based review of epidemiology, diagnosis and management. *J Drugs Dermatol.* 2010 Apr;9(4):350-4.
- 19.** Venugopalana P, Pangb K. Incontinentia pigmenti: presenting with neonatal seizures and diffuse MRI brain changes. *Clin Dysmorphol.* 2012 Oct;21(4):231-3.
- 20.** Pereira MA, Mesquita LA, Budel AR, Cabral CS, Feltrim AS. X-linked incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: a case report. *An Bras Dermatol.* 2010 May-Jun;85(3):372-5.
- 21.** Scheuerle A, Ursini MV. Incontinentia Pigmenti. 1999 Jun 8 [Updated 2010 Oct 28]. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1472/>.
- 22.** Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000 Jun;78(3):348-53.
- 23.** Hadj-Rabia S1, Froidevaux D, Bodak N, Hamel-Teillac D, Smahi A, Touil Y, et al. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol.* 2003 Sep;139(9):1163-70.
- 24.** Litvinov IV, Jafarian F. Lichen Striatus and Lines of Blaschko. *N Engl J Med* 2012; 367:2427.

Μη διατροφικές συνήθειες θηλασμού. Επιπτώσεις στο στοματογναθικό σύστημα των παιδιών, πρόληψη και αντιμετώπιση.

Κατσαντώνη Α., Ανδρίκουλα Θ., Αλεξανδρόπουλος Α., Ουλής Κ.

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Εισαγωγή: Ο μη διατροφικός θηλασμός έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτενούς μελέτης της βιβλιογραφίας, χωρίς όμως να υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τους παράγοντες που συμβάλλουν στην πρόληψη και θεραπευτική παρέμβαση για διακοπή του παρατεταμένου μη διατροφικού θηλασμού.

Μέθοδοι: Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Αποτελέσματα και συμπεράσματα: Ο θηλασμός του δακτύλου και ο θηλασμός της πιπίλας στα παιδιά προσχολικής ηλικίας (3-5 ετών) κυμαίνονται στο 6-23% και 0-70% αντίστοιχα και δεν αφήνουν κανένα πρόβλημα στην μυο-σκελετική ανάπτυξη του στόματος εάν σταματήσουν πριν την ηλικία των 3 ετών. Τα αντίστοιχα ποσοστά του παρατεταμένου θηλασμού δακτύλου και πιπίλας, που μπορούν να δημιουργήσουν μυο-σκελετικό πρόβλημα σε παιδιά προσχολικής ηλικίας είναι 11-30% και 11-55% αντίστοιχα, ενώ σε παιδιά σχολικής ηλικίας 0-13% και 0%. Οι επιπτώσεις από τον παρατεταμένο θηλασμό πιπίλας σχετίζονται κυρίως με παρειακή απόκλιση των δοντιών της άνω γνάθου και οπίσθια σταυροειδή σύγκλειση και από τον θηλασμό του δακτύλου με επιμήκυνση και πρόσθια μετατόπιση της άνω γνάθου και δοντιών και πρόσθια χασμοδοντία. Η εξατομικευμένη αντιμετώπιση εξαρτάται από την ηλικία, το αντικείμενο του θηλασμού (δάκτυλο, πιπίλα), την ψυχολογική κατάσταση του παιδιού καθώς και εάν η συνήθεια του θηλασμού προκαλεί ορθοδοντική ανωμαλία ή όχι.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να παρουσιαστούν τα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με α) τα αίτια, τους παράγοντες κινδύνου και τον επιπολασμό του μη διατροφικού θηλασμού, β) τις επιπτώσεις στην ανάπτυξη της μόνιμης και της νεογιλής οδοντοφυΐας προκαλούμενες από τον παρατεταμένο μη διατροφικό θηλασμό, γ) το εάν και πότε πρέπει να παρεμβαίνουμε προληπτικά για τη διακοπή των συνηθειών καθώς και δ) Ποια είναι η πιο κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση που συνιστάται.

Λέξεις κλειδιά: Μη διατροφικός θηλασμός, θηλασμός δακτύλου, θηλασμός πιπίλας, ανωμαλίες σύγκλεισης, διακοπή συνήθειας

Non-nutritive sucking habits. Consequences on the development of occlusal abnormalities: prevention and management

Katsantonis A., Andrikoula T., Alexandropoulos A., Oulis C.J.

A B S T R A C T

Background: Although non-nutritive sucking habits have been the subject of extensive study of the literature, there is still no consensus in respect to the contributing factors, the preventing behaviours and the management of prolonged non-nutritive sucking habits.

Methods: Literature review

Results and conclusions: Prevalence estimates of finger and pacifier sucking in pre-school children (3 to 5 years old) ranged from 6 to 23% and 0 to 70% respectively

Κατσαντώνη Α.
Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακή
φοιτήτρια στην Παιδοδον-
τιατρική
Ανδρίκουλα Θ.
Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακή
φοιτήτρια στη Βιολογία Στό-
ματος
Αλεξανδρόπουλος Α.
Οδοντίατρος
Ουλής Κ.
Καθηγητής
Παιδοδοντιατρικής ΕΚΠΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Οδοντιατρική Σχολή, Εργαστήριο
Παιδοδοντιατρικής

Katsantonis A.
Dentist
Andrikoula T.
Dentist
Alexandropoulos A.
Dentist
Oulis C.J.
Professor of Paediatric
Dentistry
National and Kapodistrian
University of Athens, School
of Dentistry, Department of
Paediatric Dentistry

and they don't create any problem to the occlusion if they are ceased before the age of 3 years old. The effects of prolonged pacifier sucking are mostly associated with buccal inclination of the maxillary teeth and posterior cross-bites and that of the finger sucking with lengthening of the maxillary dental arch, anterior displacement of the upper front teeth and anterior open bite. The corresponding prevalence of prolonged finger sucking habits are 11-30 % in preschool children and of pacifier sucking habits are 11-55 %, while in school children are 0-13 % and 0 %. The treatment should be individualized and depending on the age, the subject of sucking (finger, pacifier), the psychological status of the child and whether the habit of sucking causes occlusal abnormalities or not.

The purpose of this literature review is based on the existing research data to clarify: a) The causes, risk factors and prevalence of non- nutritive sucking habits, b) The impact on the development of permanent and deciduous dentition caused by prolonged non- nutritive sucking habits, c) Whether and when we should intervene preventatively in order to cease the habits and d) To give the steps of recommended treatment interventions.

Key words: Non- nutritive sucking habits, finger sucking, pacifier sucking, occlusal abnormalities, habit discontinuation.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο θηλασμός είναι ένα φυσιολογικό αντανakλαστικό του μωρού, που ξεκινά σύμφωνα με κάποιες μαρτυρίες περίπου στην 29η εβδομάδα της κύησης(1,2,3) και συνεχίζεται για ικανοποίηση της θρέψης και μετά τη γέννηση. Ως μη διατροφική συνήθεια θηλασμού ορίζεται ο θηλασμός ενός αντικειμένου όπως ενός υφάσματος ή συνηθέστερα ενός δακτύλου ή της πιπίλας ο οποίος δεν σχετίζεται με τη σίτιση και τη διατροφή(4). Πρόκειται για μια καθολική συνήθεια των βρεφών, με τη πλειοψηφία των παιδιών να υιοθετούν κάποια μορφή διατροφικού θηλασμού κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής τους(5). Τα βρέφη συνήθως θηλάζουν τα δάχτυλα, το χέρι τους, τη πιπίλα ή κάποιο άλλο αντικείμενο, όπως μια κουβέρτα ή ένα παιχνίδι.

Οι μη διατροφικές συνήθειες θηλασμού (πιπίλας-δακτύλου) ποικίλουν ανά κοινωνία και ο επιπολασμός τους κυμαίνεται από πληθυσμό σε πληθυσμό. Για τα παιδιά προσχολικής ηλικίας 3-5 ετών ο θηλασμός του δακτύλου και ο θηλασμός της πιπίλας κυμαίνεται στο 6-23% και στο 0-70%, ενώ σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα το 1988,(6) τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 23% και 55%. Όσον αφορά τον παρατεταμένο χρονικά μη διατροφικό θηλασμό, επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ο θηλασμός δακτύλου κυμαίνεται σε παιδιά προσχολικής ηλικίας από 11-30% και της πιπίλας από 11-55%. Τα αντίστοιχα ποσοστά στα παιδιά σχολικής ηλικίας κυμαίνονται από 0-13% για τον θηλασμό του δακτύλου ενώ το ποσοστό θηλασμού πιπίλας για τα παιδιά σχολικής ηλικίας είναι πρακτικά μηδέν. Η πίεση των συνομηλίκων στο σχολείο αποτελεί συχνά κίνητρο για την διακοπή της συνήθειας.

Στους πίνακες 1,2,3 και 4 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα μελετών(6,7) σχετικά με τον επιπολασμό του μη διατροφικού θηλασμού σε παιδιά προσχολικής ηλικίας και του επιπολασμού του παρατεταμένου μη διατροφικού θηλασμού σε παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας.

Τα υψηλά ποσοστά παρατεταμένου μη διατροφικού θηλασμού σε παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας καθώς και η ανησυχία πολλών γονέων σχετικά με το πότε και πώς θα πρέπει αυτές οι συνήθειες να διακόπτονται, έχουν τοποθετήσει τις μη διατροφικές συνήθειες θηλασμού στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος. Η συσχέτιση μεταξύ του παρατεταμένου θηλασμού δακτύλου και πιπίλας και των επιπτώσεων στην ανάπτυξη του άνω και κάτω οδοντικού φραγμού καθώς και των

Αλληλογραφία

Κωνσταντίνος Ι. Ουλής
Θηβών 2, Γουδή, 11527
Τηλ.: 2106756420, 6932210370
e-mail: cjoulis@dent.uoa.gr

Correspondence

Oulis C.J.
Thivon2, Goudi, 11527
Tel.: +30 2106756420,
+30 6932210370
e-mail: cjoulis@dent.uoa.gr

προκαλούμενων ανωμαλιών σύγκλεισης, έχει τεκμηριωθεί επαρκώς απο έναν αριθμό μελετών(8). Παρόλα αυτά δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των Οδοντιάτρων, ορθοδοντικών και παιδιάτρων σχετικά με τους παράγοντες που συμβάλλουν στην υιοθέτηση της συνήθειας, αλλά και στον τρόπο πρόληψης και θεραπευτικής παρέμβασης για διακοπή του παρατεταμένου μη διατροφικού θηλασμού.

Πίνακας 1: Επιπολασμός των συνηθειών μη διατροφικού θηλασμού σε παιδιά προσχολικής ηλικίας (3-5 ΕΤΩΝ)

	Έτος	Χώρα	Δάκτυλο	Πιπίλα
Bliss	1945	Νέα Ζηλανδία	17%	
Larsson	1971	Σουηδία	18%	
Raun	1974	Δανία	6%	47%
Zadik	1977	Ισραήλ	23%	70%
Cervey	1981	Αυστραλία	18%	62%
Larsson	1992	Νορβηγία	12%	37%
		Σουηδία	23%	55%
Vadiakas, Oulis, Berdouses	1998	Ελλάδα	23%	55%
Larsson	1985	Ζιμπάμπουε	2%	0%
Farsi	1997	Σαουδική Αραβία	10,5%	38%
Shirley	2009	Βραζιλία	12,5%	27,7%

Πίνακας 2: Συχνότητα παράτασης των συνηθειών μη διατροφικού θηλασμού σε παιδιά σχολικής ηλικίας

Ηλικία	Έναρξη	Δάκτυλο	Έναρξη	Πιπίλα
3	30%	81%	44%	33%
4	19%	92%	57%	12%
5	20%	81%	53%	3,5%

Πίνακας 3: Επιπολασμός του παρατεταμένου μη διατροφικού θηλασμού σε παιδιά προσχολικής ηλικίας(3-5 ετών)

	Έτος	Χώρα	Δάκτυλο	Πιπίλα
Nanda	1972	Ινδία	8%	
Kohler & Holst		Σουηδία	30%	11%
Infante	1973	ΗΠΑ	22%	
Ravn	1974	Δανία	7%	36%
Svedmyr	1979	Σουηδία	18%	24%
Modeer	1982	Σουηδία	13%	31%
Adair	1995	ΗΠΑ		55%
Farsi	1997	Σαουδική Αραβία	11%	38%

Πίνακας 4: Επιπολασμός του παρατεταμένου μη διατροφικού θηλασμού σε παιδιά σχολικής ηλικίας

	Έτος	Χώρα	Δάκτυλο	Δάκτυλο	Πιπίλα
Backlund	1963	Sweden	8	6%	
Popovich	1966	Canada	10	13%	
Baalack	1971	Sweden	10	3.5%	
Larsson	1971	Sweden	12	0%	0%
Larsson	1985	Sweden	9	6%	0%

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι μέσα από μία ενδελεχή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας να παρουσιαστούν τα ερευνητικά δεδομένα και το τι ισχύει όσον αφορά α) τα αίτια, τους παράγοντες κινδύνου και τον επιπολασμό του μη διατροφικού θηλασμού, β) Τις επιπτώσεις στην ανάπτυξη της μόνιμης και της νεογιλής οδοντοφυΐας προκαλούμενες από τον παρατεταμένο μη διατροφικό θηλασμό, γ) το εάν και πότε πρέπει να παρεμβαίνουμε προληπτικά για τη διακοπή των συνηθειών καθώς και δ) Ποια είναι τα προτεινόμενα βήματα για τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που συνιστώνται για την διακοπή των συνηθειών αυτών. Σε μία προσπάθεια διαμόρφωσης μιας κοινής αντίληψης Παιδιάτρων και Παιδοδοδοντιάτρων με στόχο το τρίπτυχο: καλύτερη ενημέρωση των γονέων-έγκαιρη διακοπή των συνηθειών-καλύτερη αντιμετώπιση και πρόληψη των επιπτώσεων από παράταση των μη διατροφικών συνηθειών θηλασμού.

Ε Π Ι Π Τ Ω Σ Ε Ι Σ Α Π Ο Τ Ο Ν Μ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ο - Φ Ι Κ Ο Θ Η Λ Α Σ Μ Ο

Οι επιπτώσεις στην ανάπτυξη του άνω και κάτω οδοντικού φραγμού από τις συνήθειες του μη διατροφικού θηλασμού ποικίλουν και σχετίζονται με την κατεύθυνση και τη φύση της δύναμης που ασκείται από το θηλασμό, με τη συχνότητα, την ένταση, τη διάρκεια της συνήθειας καθώς και το γενετικό υπόβαθρο του κάθε παιδιού(9,10,11,12).

A. Ανωμαλίες προκαλούμενες στη σύγκλειση σε παιδιά προσχολικής ηλικίας από τον θηλασμό δακτύλου και πιπίλας.

Οι επιπτώσεις της συνήθειας του θηλασμού πέρα από τα φυσιολογικά χρονικά όρια στη σύγκλειση σε παιδιά προσχολικής ηλικίας έχουν αποτελέσει αντικείμενο μελέτης ήδη από το 1870. Σύμφωνα με τις αναφορές του Larsson (1972)(13) ο θηλασμός δακτύλου οδηγεί σε αύξηση της οριζόντιας πρόταξης, με χειλική απόκλιση των κεντρικών τομέων της άνω γνάθου και μείωση του οπίσθιου εύρους του φραγμού της άνω γνάθου.

Πιο πρόσφατα ένας αριθμός ερευνών(14,15,16,17) έχει διεξαχθεί στην Σκανδιναβία με και στην Αμερική(41) με σκοπό να εξεταστούν οι επιπτώσεις του μη διατροφικού θηλασμού στην σύγκλειση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα παιδιά που θήλαζαν την πιπίλα ή το δάκτυλο τους είχαν σημαντικά πιο πολλές πιθανότητες να εμφανίσουν ανωμαλίες συγκλίσεως όπως πρόσθια χασμοδοντία, οριζόντια πρόταξη μεγαλύτερης των 3mm και οπίσθια σταυροειδή σύγκλειση. Από την άλλη πλευρά η επίπτωση της αυξημένης οριζόντιας πρόταξης (>4mm) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα παιδιά που θήλαζαν το δάκτυλο τους σε σύγκριση με όσα θήλαζαν πιπίλα (0%)(18).

Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξαν και άλλες διεθνείς μελέτες(19,20,21,22,23,24,25) σύμφωνα με τις οποίες ο μη διατροφικός θηλασμός συσχετίζεται με πρόσθια χασμο-

δοντία, αυξημένη οριζόντια πρόταξη και 2η τάξη σχέσης κυνοδόντων.

B. Ανωμαλίες προκαλούμενες στη σύγκλειση σε παιδιά σχολικής ηλικίας από τον παρατεταμένο θηλασμό δακτύλου και πιπίλας.

Ο θηλασμός δακτύλου συνδέεται με σημαντικά προβλήματα σύγκλεισης στη μόνιμη οδοντοφυΐα με την εμφάνιση πρόσθιας χασμοδοντίας στο κατακόρυφο επίπεδο λόγω του μειωμένης οστικής ανάπτυξης που προκαλείται στην περιοχή από τον θηλασμό. Στο προσθιοπίσθιο επίπεδο ο θηλασμός του δακτύλου συνδέεται με παρειακή απόκλιση των δοντιών της άνω γνάθου, με επιμήκυνση και πρόσθια μετατόπιση του άνω τόξου. Παρ' όλα αυτά, εάν η συνήθεια σταματήσει μέχρι την ηλικία των 4 ετών, το πρόβλημα αυτοδιορθώνεται και η απόκλιση και η αυξημένη οριζόντια πρόταξη μειώνονται σημαντικά, σαν αποτέλεσμα της πίεσης που ασκούν τα χείλη. Τότε η φατνιακή απόφυση επιταχύνει την ανάπτυξη της και οι τομείς τόσο της άνω όσο και της κάτω γνάθου ανατέλλουν μέχρι να επιτευχθεί η επαφή των τομέων κοπτικά. Ωστόσο, οι επιδράσεις στο σκελετικό σύστημα παραμένουν(26). Επίσης ο έντονος θηλασμός δακτύλου σχετίζεται με αυξημένη οριζόντια πρόταξη, μειωμένη κατακόρυφη πρόταξη και ανωμαλία συγκλείσεως στο προσθιοπίσθιο επίπεδο Τάξης 2ης(27,28) και χασμοδοντία(29,30).

Όσον αφορά το μη διατροφικό θηλασμό με πιπίλα και παρά το γεγονός ότι στο εγκάρσιο επίπεδο, αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα εμφάνισης οπίσθιας σταυροειδούς σύγκλεισης στην νεογιλή οδοντοφυΐα, αντίστοιχη συσχέτιση για την μόνιμη οδοντοφυΐα δεν υφίσταται(31).

Οι Warren και συν. (2005)(32) σχεδίασαν μια μελέτη στην οποία ποσοτικοποίησαν τη διάρκεια των συνηθειών και παρακολούθησαν 444 παιδιά από τη γέννηση τους έως τα 8 έτη, στέλνοντας ερωτηματολόγια στους γονείς κάθε 3 έως 6 μήνες. Το πιο σημαντικό εύρημα της μελέτης αυτής είναι όχι μόνο ότι η παράταση των συνηθειών θηλασμού οδηγούν σε ανωμαλίες συγκλείσεως, αλλά ότι ακόμα και εάν οι συνήθειες διακόπτονται κατά τη διάρκεια της περιόδου των νεογνικών φραγμών, σε ορισμένες περιπτώσεις δημιουργούνται ανωμαλίες συγκλείσεως.

Χ Ρ Ο Ν Ο Σ Κ Α Ι Τ Ρ Ο Π Ο Σ Δ Ι Α Κ Ο Π Η Σ

Πότε είναι ο καταλληλότερος χρόνος διακοπής της συνήθειας του μη διατροφικού θηλασμού;

Η συνήθεια συνδέεται με το ένστικτο του θηλασμού. Το ένστικτο αυτό καθώς η ψυχολογική ανάπτυξη του παιδιού προχωράει, αμβλύνεται και το παιδί έχει την ανάγκη να θηλάξει όλο και λιγότερο. Έτσι μια ηλικία που αναμένουμε να σταματήσει η συνήθεια είναι περίπου τα 3,5 χρόνια. Μετά την ηλικία των 3 ή 3,5 ετών σταματάει ο θηλασμός να είναι μια ανάγκη, αλλά αρχίζει να γίνεται μια συνήθεια που το παιδί έχει συνδέσει με κάποια ρουτίνα που κάνει μέσα στην ημέρα (κενή συνήθεια). Επίσης, καθώς το παιδί μεγαλώνει και περνάει την ηλικία των 3,5 ετών, συνήθως αρχίζει να κοινωνικοποιείται, ο θηλασμός γενικά δεν είναι μία αποδεκτή συμπεριφορά και αυτό τα παιδιά το γνωρίζουν, και γι' αυτό συνήθως όταν είναι έξω από το σπίτι δεν θηλάζουν. Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται ο χρόνος του θηλασμού και περιορίζεται μόνο κάποιες στιγμές μέσα στην ημέρα με αποτέλεσμα τη σταδιακή μείωση, έως και εξάλειψη της συνήθειας μέχρι την ηλικία αυτή για τη πλειοψηφία των παιδιών.

Η πλειοψηφία των μελετών υποστηρίζει ότι αν η συνήθεια σταματήσει μέχρι την ηλικία 5 ή 5,5 ετών, οι βλάβες που μπορεί να προκληθούν από την συνήθεια διορθώνονται συνήθως μόνες τους χωρίς άλλη παρέμβαση(26). Εδώ θα πρέπει να διευκρινίσουμε ότι δεν σημαίνει ότι αν σταματήσει ένα παιδί τη συνήθεια πριν την ηλικία των 5 ή 5,5 ετών δεν θα χρειαστεί κάποια ορθοδοντική παρέμβαση διότι πιθανώς, το παιδί να έχει κάποια ορθοδοντική ανωμαλία, που δε σχετίζεται με τη συνήθεια αλλά με κάποια ανατομική κληρονομικότητα.

Τα συμπεράσματα τα οποία προκύπτουν από τον μοναδικό σχεδιασμό της προοπτικής



Εικόνα 1α/1β

Ανωμαλία σύγκλεισης κατά το κατακόρυφο επίπεδο (χασμοδοντία) στην νεογιλή οδοντοφυΐα προκαλούμενη από θηλασμό πιπίλας και χρήση πιπίλας με ιδανικά χαρακτηριστικά

μελέτης σαν τμήμα της μελέτης Φθορίου της Iowa,(33) έδειξαν πως ακόμη και όταν οι συνήθειες σταματούσαν μεταξύ 12 και 36 μηνών, υπήρχε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οπίσθιας σταυροειδούς σύγκλεισης και αυξημένης δια-κυνοδοντικής απόστασης της κάτω γνάθου, σε σύγκριση με τα παιδιά που σταματούσαν τη συνήθεια πριν τους 12 μήνες. Παρεμφερή ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης των Warren και συν. (2005)(32) που έκαναν τους συγγραφείς να προτείνουν την επανεξέταση των συστάσεων σχετικά με την διακοπή των μη διατροφικών διαταραχών ώστε να ενθαρρύνεται η διακοπή της συνήθειας πριν την ηλικία των 3 ετών και να δοθεί έμφαση στο ότι όσο πλησιέστερα στην ηλικία των τριών ετών διακοπεί η συνήθεια τόσο μικρότερος είναι ο κίνδυνος για την ανάπτυξη ανωμαλιών σύγκλεισης προκαλούμενες από τις συνήθειες μη διατροφικού θηλασμού(32). Συνοψίζοντας όλα τα πιο πάνω και ανεξάρτητα εάν οι μεταβολές αυτές συνεχίζουν και κατά τη διάρκεια της μεικτής ή της μόνιμης οδοντοφυΐας ή εάν αυτοδιορθώνονται μετά τη διακοπή της συνήθειας, η βασική αρχή για τη σωστή διαχείριση αυτών των επιπτώσεων είναι ότι θα πρέπει να γίνεται μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση του κάθε παιδιού από τον Παιδοδοντίατρο πριν την ηλικία των 3 ετών. Ο Παιδοδοντίατρος είναι αυτός που έχει τη γνώση να αξιολογήσει την συνήθεια και την ύπαρξη ή όχι συνεπειών και σε συνεργασία με τον Παιδίατρο και πιθανά και τον Παιδο-Ωτορινολαρυγγολόγο ανάλογα με την ύπαρξη υπερτροφικών αδενοειδών και/ή αμυγδαλών να αποφασίσουν για τον καλύτερο τρόπο αντιμετώπισης.



Εικόνα 2α / 2β

Ανωμαλία σύγκλεισης κατά το κατακόρυφο επίπεδο (χασμοδοντία) και στο κατά το προσθιοπίσθιο επίπεδο (αυξημένη οριζόντια πρόταση) στην μεικτή οδοντοφυΐα προκαλούμενη από θηλασμό δακτύλου

Είναι προτιμότερο το παιδί να θηλάζει πιπίλα παρά δάκτυλο και γιατί;

Σύμφωνα με όσα έχουν αναφερθεί μέχρι τώρα, αυτό που παραμένει πέρα από κάθε βεβαιότητα είναι το γεγονός ότι η χρήση πιπίλας αντί του δακτύλου είναι προτιμότερη για πάρα πολλούς λόγους:

- α) Η πιπίλα είναι ένα ξένο αντικείμενο που δεν είναι συνδεδεμένο με το σώμα του παιδιού και καθώς το παιδί μεγαλώνει πολλές φορές αν και χρειάζεται πιπίλα πιθανώς να μην την έχει. Αντίθετα το δάκτυλο είναι πάντα “μαζί του” και άμεσα διαθέσιμο όπου και όταν το θέλει και άρα είναι ευκολότερο στη χρήση.
- β) Ο θηλασμός της πιπίλας μπορεί να σταματήσει πιο νωρίς και πιο εύκολα, αρκεί να την εξαφανίσουμε από το περιβάλλον του παιδιού, σε αντίθεση με το δάκτυλο που δεν μπορούμε να το εξαφανίσουμε. Το παραπάνω συμπέρασμα επιβεβαιώθηκε και από τα αποτελέσματα έρευνας των Vadiakas G και συν. (1998)(6).
- γ) Η Ψυχολογική προσέγγιση ώστε να πείσουμε ένα παιδί ότι το δάκτυλο που είναι ένα μέρος από το σώμα του μπορεί να το βλάψει είναι δυσκολότερη, από το να το πείσουμε ότι ένα ξένο σώμα όπως είναι η πιπίλα σίγουρα το βλάπτει.
- δ) Οι σύγχρονες πιπίλες έχουν σχεδιασμό (πολύ στενό αυχένα) που προλαμβάνει πολλές ορθοδοντικές ανωμαλίες που οφείλονται στον θηλασμό και ιδιαίτερα την ανοικτή δήξη.

Οδηγίες χρήσης της πιπίλας - Ποιά πρέπει να είναι τα χαρακτηριστικά της ιδανικής πιπίλας;

Σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής που δημοσιεύθηκαν το 2005(34) και ανεξάρτητα από την ευκολία διακοπής της συνήθειας θηλασμού πιπίλας συστήνονται και οι ακόλουθοι κανόνες σωστής χρήσης της: Συστήνεται ο θηλασμός της πιπίλας κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής του βρέφους κατά τον ύπνο καθώς μειώνει του κινδύνου εμφάνισης του Συνδρόμου (SIDS) αν και ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός.

α. Η πιπίλα πρέπει να δίδεται στο βρέφος κατά την τοποθέτηση του για ύπνο και να μην επανεισάγεται στο στόμα του όταν το βρέφος κοιμάται. Αν το βρέφος αρνείται την πιπίλα, δεν πρέπει να αναγκάζεται να τη δεχτεί.

β. Η Πιπίλα δεν θα πρέπει να επικαλύπτεται με οποιοδήποτε γλυκό διάλυμα (ζάχαρη, μέλι) πριν μπει στο στόμα του παιδιού.

γ. Η Πιπίλα πρέπει να καθαρίζεται συχνά και να αντικαθίσταται τακτικά όταν φθείρεται.

δ. Για τα βρέφη που θηλάζουν, η εισαγωγή της πιπίλας θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι τον 1ο μήνα της ηλικίας για να εξασφαλιστεί ότι ο θηλασμός έχει εδραιωθεί.

ε. Η πιπίλα δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιηθεί για να αντικαταστήσει ή να καθυστερήσει τα γεύματα και θα πρέπει να προσφέρεται όταν είναι βέβαιο ότι το παιδί δεν είναι πεινασμένο.

Όσον αφορά τα επιμέρους χαρακτηριστικά τους:

1. Η Πιπίλα θα πρέπει να είναι ενιαία (θηλή και βάση στήριξης) και να έχει οπές αερισμού και προστατευτικό εύρος μεγαλύτερο από το στόμα του παιδιού.

2. Ο μίσχος της θηλής θα πρέπει να είναι λεπτός στη βάση για τη σωστή τοποθέτηση μεταξύ των δύο γνάθων ώστε να κλείνει το στόμα σωστά, ενώ η ίδια η θηλή θα πρέπει να είναι επίπεδη στην πλευρά που ακουμπάει η γλώσσα για να βοηθάει τη “φυσική” τοποθέτηση της στην επιφάνεια αυτή.

3. Το μέγεθος της πιπίλας το επιλέγουμε ανάλογα με την ηλικία του βρέφους ώστε να κινείται φυσιολογικά χωρίς να ασκεί πίεση στην υπερώα.

4. Το υλικό θα πρέπει να είναι ανθεκτικό, συμπαγές και ελαστικό για να μπορεί να αναπαράγει την “επιμήκυνση” της μητρικής θηλής κατά τον θηλασμό. Στην ελληνική αγορά τα υλικά κατασκευής της θηλής είναι καουτσούκ, σιλικόνη, φυσικό latex και μετάξι από σιλικόνη.



ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΣΥΝΗΘΕΙΑΣ ΜΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ -ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΚΑΝΟΥΜΕ

Αυτό που θα πρέπει να τονιστεί εξ αρχής είναι ότι η αντιμετώπιση διακοπής ή μη του μη διατροφικού θηλασμού εξαρτάται από τις ακόλουθες παραμέτρους: 1) την ηλικία 2) το αντικείμενο του θηλασμού (δάκτυλο, πιπίλα), 3) την αξιολόγηση της ψυχολογικής κατάστασης του παιδιού, 4) εάν η συνήθεια του θηλασμού προκαλεί ορθοδοντική ανωμαλία ή όχι και 5) που είναι και το βασικότερο όλων ότι η αντιμετώπιση των μη διατροφικών συνηθειών θηλασμού είναι εξατομικευμένη για το κάθε παιδί και η διακοπή της συνήθειας δεν θα πρέπει να γίνεται αυθαίρετα ούτε αποτελεί πανάκεια. Το πρώτο που θα πρέπει να τονιστεί είναι ότι επειδή (για τους λόγους που αναφέραμε προηγουμένως) προτιμάμε τα παιδιά να θηλάζουν πιπίλα και όχι το δάκτυλό τους, καλό είναι οι γονείς να δράσουν προληπτικά και να προσπαθήσουν να αποδεχτεί το παιδί αμέσως μετά τη γέννηση τη πιπίλα αντί να θηλάσει το δάκτυλό του. Αυτή η προσπάθεια δεν είναι πάντα επιτυχημένη αφού πολλά νεογέννητα φαίνεται να δείχνουν μια ισχυρή προτίμηση να χρησιμοποιούν το δάκτυλο τους και δεν δέχονται την πιπίλα. Γι' αυτό θα πρέπει να επιμένουν για λίγες εβδομάδες χρησιμοποιώντας διαφορετικού τύπου πιπίλες, σε σύσταση υλικού και σχήματος μέχρι να πετύχουν αυτή που του ταιριάζει και να την αποδεχθεί. Η προηγούμενη σύσταση ότι η χρήση πιπίλας μπορεί να εμποδίσει το τροφικό θηλασμό δεν είναι απόλυτα τεκμηριωμένη. Αν το νεογέννητο θηλάζει πιπίλα, τότε δεν χρειάζεται να κάνουμε τίποτα περισσότερο από το να διαλέξουμε την καταλληλότερη πιπίλα για την ηλικία του σύμφωνα με τα προαναφερθέντα κριτήρια.

Σημαντικά σημεία που θα καθορίσουν την απόφαση μας για συντηρητική προσέγγιση ή θεραπευτική παρέμβαση

- Η συνήθεια προκαλεί βλάβη στη σύγκλειση;
- Η συνήθεια σχετίζεται με τιμωρία, παραμέληση ή κακή διάθεση του παιδιού;
- Μήπως το παιδί δείξει και άλλα βρεφικά πρότυπα συμπεριφοράς και προσκόλληση εκτός του μη διατροφικού θηλασμού;
- Η συνήθεια είναι μια προσωρινή παλινδρόμηση ή ένας επίμονος παλιμπαιδισμός;(35)
- Πότε και πώς εφαρμόζεται; Είναι συνεχής διαμέσου της ημέρας ή διαλειπόμενη; Είναι μια δραστηριότητα που περιορίζεται τις νυχτερινές ώρες και κυρίως πριν κοιμηθεί; Ποια είναι η διάρκεια και η ένταση της συνήθειας;



Εικόνα 3α/ 3β

Ανωμαλία σύγκλεισης κατά το κατακόρυφο (χασμοδοντία) και κατά το προσθιοπίσθιο επίπεδο (παρειακή απόκλιση των δοντιών της άνω γνάθου και πρόσθια μετατόπιση του άνω τόξου) προκαλούμενη από παρατεταμένο θηλασμό δακτύλου

Προτεινόμενα βήματα και θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη διακοπή της συνήθειας από τον Παιδοδοντίατρο

- Καμία παρέμβαση για τη διακοπή της συνήθειας πριν από την ηλικία των 3 ετών.
- Αξιολόγηση των παιδιών ηλικίας 3-5 ετών που συνεχίζουν τη συνήθεια για τυχόν μεταβολές στην σύγκλειση προκαλούμενες από τη συνήθεια.
- Αρχή παρέμβασης σε παιδιά μεγαλύτερα των 3 ετών που η συνήθεια προκαλεί ανωμαλίες στην σύγκλειση. Η παρέμβαση στοχεύει στη διακοπή της συνήθειας και περιλαμβάνει τα παρακάτω βήματα:

α. Συζήτηση με το παιδί για τους βασικούς λόγους για τους οποίους πρέπει να σταματήσει τη συνήθεια επιδεικνύοντας σε ένα καθρέπτη τις επιπτώσεις στο στόμα του.

β. Συζήτηση με τους γονείς και σχεδιασμός από κοινού για την κατάλληλη στρατηγική διακοπής για το κάθε παιδί και τα μέτρα στο σπίτι που μπορούν να περιλαμβάνουν βοηθήματα τα οποία υπενθυμίζουν το παιδί να διακόψει τη συνήθεια (κάλυψη των χεριών το βράδυ με γάντια ή κάλτσες, τοποθέτηση επιδέσμου ή ειδικού πλαστικού προστατευτικού για τον αντίχειρα).

γ. Επισκέψεις στο ιατρείο για εξέταση και καταγραφή της βελτίωσης από πλευράς συχνότητας-διάρκειας-ορατών βελτιώσεων των επιπλοκών (χασμοδοντία-προγναθισμό) - υπενθύμιση- του στόχου- σύστημα επιβράβευσης.

δ. Εάν δεν επιτυγχάνεται βελτίωση τότε θα πρέπει να γίνει Ψυχολογική υποστήριξη και παρέμβαση ψυχολόγου για την παύση της συνήθειας σε παιδιά με επίμονα θηλασμό δάκτυλου όταν προκαλεί σοβαρά προβλήματα στην σύγκλειση.

ε. Σε περίπτωση αποτυχίας των παραπάνω, θεραπευτική παρέμβαση με ορθοδοντική συσκευή, με την προϋπόθεση ότι το παιδί ζητάει τη βοήθειά, είναι πρόθυμο να σταματήσει τη συνήθεια, και κατανοεί την παρέμβαση ως βοήθεια και όχι ως τιμωρία(36).

Σ Υ Μ Π Ε Ρ Α Σ Μ Α Τ Α

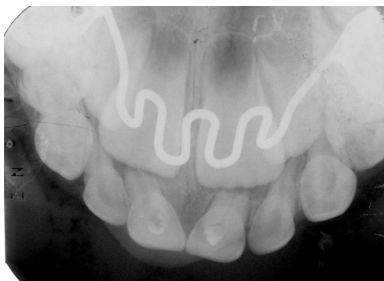
- Και οι δυο συνήθειες, στις περισσότερες των περιπτώσεων, επηρεάζουν την ανάπτυξη της νεογιλής οδοντοφυΐας με τον θηλασμό του δακτύλου να επιδρά κυρίως στο προσθιοπίσθιο επίπεδο (προγναθισμό), ενώ η χρήση της πιπίλας στο εγκάρσιο επίπεδο (χασμοδοντία).

- Η παρατεταμένη συνήθεια θηλασμού πιπίλας συνδέεται με προβλήματα και στις τρεις διαστάσεις της άνω γνάθου και κυρίως με παρεκκλίνουσα απόκλιση των δοντιών της άνω γνάθου και οπίσθια σταυροειδή σύγκλειση. Ο παρατεταμένος θηλασμός του δακτύλου συνδέεται με επιμήκυνση και πρόσθια μετατόπιση της άνω γνάθου και δοντιών ή αλλιώς προγναθισμό της άνω γνάθου και πρόσθια χασμοδοντία ή αλλιώς μειωμένη κατακόρυφη πρόταξη. Η σοβαρότητα των προβλημάτων είναι συσχετισμένη με την παράταση της συνήθειας και γίνεται μονιμότερη όταν οι συνήθειες συνεχίζονται μετά την ηλικία των 3 ετών.

- Καμία συνήθεια μη διατροφικού θηλασμού δεν θα πρέπει να διακόπτεται βίαια και πολύ νωρίς (πριν την ηλικία των 3 ετών), χωρίς αξιολόγηση από τον Παιδοδοντίατρο.

- Η αντιμετώπιση με διακοπή ή όχι της συνήθειας αλλά και το πότε θα γίνει αυτό είναι εξατομικευμένη και εξαρτάται ανάλογα με την ηλικία, το αντικείμενο του θηλασμού (δάκτυλο, πιπίλα), την αξιολόγηση της ψυχολογικής κατάστασης του παιδιού καθώς και εάν η συνήθεια του θηλασμού προκαλεί ορθοδοντική ανωμαλία ή όχι.

- Καμία προσπάθεια ή ορθοδοντική συσκευή δε θα λειτουργήσει αν το παιδί δεν είναι έτοιμο να σταματήσει τον θηλασμό του αντίχειρα ή των δακτύλων του και αν δεν είναι σε θέση να συνεργαστεί. Οποιαδήποτε απλή συσκευή ή παρέμβαση θα παράγει θεαματικά αποτελέσματα, αν δίδεται όταν το παιδί είναι έτοιμο να δεχθεί και ζητά βοήθεια.



Εικόνα 4α / 4β / 4γ

Μηχάνημα διακοπής δακτύλου για διακοπή της συνήθειας (κλινική και ακτινογραφική εικόνα)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adair SM. Pacifier Use in Children: A Review of Recent Literature. *Pediatr Dent* 2003; 25(5): 449-458. Available online at: <http://www.aapd.org/upload/articles/adair-25-05.pdf>. January 15, 2007.
2. American Academy of Pediatric Dentistry, Council on Clinical Affairs. Policy on oral habits. Reference Manual 2006-2007: 51-52. Available online at: http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/P_OralHabits.pdf. Accessed July 25, 2012. American Academy of Pediatrics.
3. The Changing Concept of Sudden Infant Death Syndrome: Diagnostic Coding Shifts, Controversies Regarding the Sleeping Environment, and New Variables to Consider in Reducing Risk. Policy Statement: Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. *Pediatrics*. 2005; 116(5): 1245-1255. Available online at: <http://aappolicy.aappublications.org/cgi/content/full/pediatrics;116/5/1245>. Accessed January 15, 2007.
4. Klackenberg G.A. Prospective longitudinal study of children. *Acta Paed Scand* 1971; Supplement 224: 1-239.
5. Benjamin L.S The beginning of thumbsucking. *Child Dev* 1967Dec;38(4):1065-78.
6. Vadiakas G, Oulis C, Berdouses E. Profile of non-nutritive sucking habits in relation to nursing behavior in pre-school children. *J Clin Pediatr Dent* 1998 Winter;22(2):133-6.
7. Warren JJ1, Levy SM, Nowak AJ, Tang S. Non-nutritive sucking behaviors in pre-school children: a longitudinal study. *Pediatr Dent* 2000 May-Jun;22(3):187-91.
8. Silva FOG da, Gomes RMG, Maia FA. Sucking habits: Clinical management in dentistry. *J Clin Ped Dent* 15(3): 137-156, 1991.
9. Turgeon-O'Brien H, Lachapelle D, Gagnon PF, Larocque I, Maheu-Robert LF. Nutritive and nonnutritive sucking habits: a review. *ASDC J Dent Child* 1996 Sep-Oct;63(5):321-7.
10. Simpson, W.J. and Cheung, D.K.: Developing infant occlusion, related feeding methods and oral habits (part1). Methodology and results at 4 and 8 months. *J Can Dent Assoc* 1976 Mar;3:124-132.
11. Herrman, H.J., Roberts, M.W. Preventative Dental Care. The role of the paediatrician. *Pediatrics* 1987 Jul;80:107-110.
12. Lindner A, Mod  r T. Relation between sucking habits and dental characteristics in preschoolchildren with unilateral cross-bite. *Scand J Dent Res* 1989 Jun;97(3):278-83.
13. Larsson E. Dummy- and finger-sucking habits with special attention to their significance for facial growth and occlusion. *Sven Tandlak Tidskr* 1972;65:605-34.
14. K  hler L, Holst K. Malocclusion and sucking habits of four-year-old children. *Acta Paediatr Scand* 1973 Jul;62(4):373-9.
15. Helle A, Haavikko K. Prevalence of earlier sucking habits revealed by anamnestic data and their consequences for occlusion at the age of eleven. *Proc Finn Dent Soc* 1974 Oct;70(5):191 6.
16. Ogaard B, Larsson E, Lindsten R. The effect of sucking habits, cohort, sex, intercanine arch widths, and breast or bottle feeding on posterior crossbite in Norwegian and Swedish 3-year-old children. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1994 Aug;106(2):161-6.

- 17.** Ravn JJ. Sucking habits and occlusion in 3-year-old children. *Scand J Dent Res* 1976 Jul;84(4):204-9.
- 18.** Bishara SE, Warren JJ, Broffitt B, Levy SM. Changes in the prevalence of nonnutritive sucking patterns in the first 8 years of life. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006 Jul;130(1):31-6.
- 19.** Infante PF. An epidemiologic study of finger habits in preschool children, as related to malocclusion, socioeconomic status, race, sex, and size of community. *ASDC J Dent Child* 1976 Jan-Feb;43(1):33-8.
- 20.** Farsi NM, Salama FS. Sucking habits in Saudi children: prevalence, contributing factors and effects on the primary dentition. *Pediatr Dent* 1997 Jan-Feb;19(1):28-33.
- 21.** Nanda RS, Khan I, Anand R. Effect of oral habits on the occlusion in preschool children. *ASDC J Dent Child* 1972 Nov-Dec;39(6):449-52.
- 22.** Jabbar NS1, Bueno AB, Silva PE, Scavone-Junior H, Inês Ferreira R. Bottle feeding, increased overjet and Class 2 primary canine relationship: is there any association? *Braz Oral Res* 2011 Jul-Aug;25(4):331-7.
- 23.** Katz CR, Rosenblatt A, Gondim PP. Nonnutritive sucking habits in Brazilian children: effects on deciduous dentition and relationship with facial morphology. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004 Jul;126(1):53-7.
- 24.** Zardetto CG, Rodrigues CR, Stefani FM. Effects of different pacifiers on the primary dentition and oral myofunctional structures of preschool children. *Pediatr Dent* 2002 Nov-Dec;24(6):552-60.
- 25.** Adair SM, Milano M, Lorenzo I, Russell C. Effects of current and former pacifier use on the dentition of 24- to 59-month-old children. *Pediatr Dent* 1995 Nov-Dec;17(7):437-44.
- 26.** Larsson E. The effect of finger- sucking on the occlusion: a review. *Eur J Orthod* 1987 Nov;9(4):279-82.
- 27.** Luz CL, Garib DG, Arouca R. Association between breastfeeding duration and mandibular retrusion: a cross-sectional study of children in the mixed dentition. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006 Oct;130(4):531-4.
- 28.** Melsen B, Stensgaard K, Pedersen J. Sucking habits and their influence on swallowing pattern and prevalence of malocclusion. *Eur J Orthod* 1979;1:271-280.
- 29.** Bowden BD. A longitudinal study of the effects of digit- and dummy-sucking. *Am J Orthod* 1966 Dec;52(12):887-901.
- 30.** Bowden BD. The effects of digital and dummy sucking on arch widths, overbite, and overjet: a longitudinal study. *Aust Dent J* 1966 Dec;11(6):396-404.
- 31.** Larsson E. The effect of dummy- sucking on the prevalence of posterior cross-bite in the permanent dentition. *Swed Dent J* 1986;10: 97-101.
- 32.** Warren JJ, Slayton RL, Yonezu T, Bishara SE, Levy SM, Kanellis MJ. Effects of Non-nutritive Sucking Habits on Occlusal Characteristics in the Mixed Dentition. *Pediatr Dent*. 2005;27:445-450.
- 33.** Warren JJ, Bishara SE, Steinbock KL, Yonezu T, Nowak AJ. Effects of oral habits duration on dental characteristics in the primary dentition. *J Am Dent Assoc* 2001 Dec;132(12):1685-93;quiz 1726.
- 34.** American Academy of Pediatrics. The Changing Concept of Sudden Infant Death Syndrome: Diagnostic Coding Shifts, Controversies Regarding the Sleeping Environment, and New Variables to Consider in Reducing Risk. Policy Statement: Task

Force on Sudden Infant Death Syndrome. Pediatrics. 2005; 116(5): 1245-1255. Available online at: <http://aappolicy.aappublications.org/cgi/content/full/pediatrics;116/5/1245>. Accessed January 15, 2007.

35. Massler M. Oral habits: development and management. J Pedod 1983 Winter;7(2):109-19.

36. American Academy of Pediatric Dentistry, Council on Clinical Affairs. Policy on oral habits. Reference Manual 2006-2007: 51-52. Available online at: http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/P_OralHabits.pdf. Accessed July 25, 2012.

Γονεϊκή χρήση ουσιών - Οι επιπτώσεις στην ψυχική υγεία των παιδιών

Αλεξάνδρα Κερασιώτη & Δανάη Παπαδάτου

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Οι επιπτώσεις της γονεϊκής χρήσης ουσιών στα παιδιά βρίσκονται στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος τα τελευταία χρόνια εξαιτίας της ραγδαίας εξάπλωσης της εξάρτησης και των ψυχοκοινωνικών προβλημάτων που συνεπάγεται. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση ερευνών, οι οποίες σχετίζονται με τις επιπτώσεις της γονεϊκής εξάρτησης στην ψυχική υγεία των παιδιών καθώς και με τους παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνισή τους. Όσον αφορά στη μεθοδολογία έγινε ανασκόπηση βιβλιογραφίας και άρθρων σχετικών του θέματος μέσω βιβλιογραφικών βάσεων δεδομένων. Η πλειοψηφία των ερευνών εστιάζεται στη διερεύνηση των βιωμάτων των γονιών που συνέβαλαν στη χρήση ουσιών καθώς και στην προγεννητική έκθεση του εμβρύου στη χρήση κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης της μητέρας του. Η κοινωνική και ψυχική λειτουργικότητα των παιδιών με γονείς χρήστες έχει μελετηθεί σε μικρότερο βαθμό. Η εκδήλωση εσωτερικευμένων και εξωτερικευμένων διαταραχών στα παιδιά και τους εφήβους, καθώς και η διαγενεακή μεταβίβαση της εξάρτησης αποτελούν τις πιο συνηθισμένες συνέπειες της γονεϊκής χρήσης στην ψυχική υγεία των παιδιών. Η συσσώρευση και η αλληλεπίδραση πολλαπλών παραγόντων επικινδυνότητας αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ψυχικών διαταραχών. Ο ρόλος του παιδίατρου είναι εξαιρετικά σημαντικός, καθώς μπορεί να συμβάλει στον έγκαιρο εντοπισμό και στην αντιμετώπιση πρώιμων συμπτωμάτων ψυχοπαθολογίας σε παιδιά που έχουν γονείς χρήστες παραπέμποντάς τα σε υπηρεσίες ψυχικής υγείας. Τόσο η έγκαιρη διάγνωση όσο και η ύπαρξη κατάλληλων θεραπευτικών παρεμβάσεων μπορούν να βελτιώσουν τη λειτουργικότητα αυτών των παιδιών.

Λέξεις κλειδιά: ψυχική υγεία παιδιών, γονείς χρήστες, γονεϊκή χρήση, εξάρτηση, ψυχοπαθολογία

Parental substance abuse - The effects on children's mental health

Alexandra Kerasioti & Danai Papadatou

A B S T R A C T

The effects of parental substance abuse have been on the focus of scientific interest in recent years due to the rapid spreading of addiction and the psychosocial problems it entails. The aim of the present study is the review of studies relevant to the effects of parental addiction on children's mental health and to the factors which contribute to their occurrence. Concerning the methodology a review of bibliography was carried out as well as of articles relevant to the topic through bibliographical databases. Most studies focus on the investigation of the parents' experiences with substance abuse and with the fetus' exposure to drugs in utero during the pregnancy period. The social and mental functionality of children of substance abusing parents have been investigated to a lesser extend. The occurrence of internalized and externalized disorders as well as the transgenerational transmission of addiction appear as the commonest effects of parental substance abuse on children's

Αλεξάνδρα Κερασιώτη
Δανάη Παπαδάτου
Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Alexandra Kerasioti
Danai Papadatou
Faculty of Nursing, University of
Athens

mental health. The accumulation and interplay of multiple risk factors increase the likelihood of occurrence of mental disorders. The role of the pediatrician is extremely important because he can contribute to the early identification and dealing with the early symptoms of psychopathology on children of substance abusing parents by referring them to mental health services. The early diagnosis as well as the existence of suitable therapeutic interventions can improve the functionality of these children.

Key words: Children's mental health, substance-abusing parents, parental substance abuse, addiction, psychopathology

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον για τη μελέτη των συνεπειών της γονεϊκής χρήσης στα παιδιά έχει αυξηθεί καθώς η εξάρτηση από ουσίες εξαπλώνεται πληττοντας εκατομμύρια οικογενειών και αποτελώντας σημαντική πηγή σωματικών και ψυχοκοινωνικών προβλημάτων. Ένα στα έξι παιδιά ζουν με γονείς χρήστες παράνομων ουσιών(1). Περίπου ένα εκατομμύριο παιδιά στο Ηνωμένο Βασίλειο ζουν με έναν ενήλικο που έκανε χρήση ουσιών τον περασμένο χρόνο και σχεδόν μισό εκατομμύριο με κάποιον που έκανε χρήση τον προηγούμενο μήνα(2). Η απουσία σχετικών επιδημιολογικών ερευνών, με εξαίρεση έρευνες για παιδιά αλκοολικών (3), δεν επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό του αριθμού των παιδιών σε διεθνές επίπεδο.

Στην Ελλάδα το Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης και Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά (ΕΚΤΕΠΝ) δεν καταγράφει την ύπαρξη γονεϊκής ιδιότητας στους εξαρτημένους που αιτούνται θεραπείας, με αποτέλεσμα να μην υφίστανται δεδομένα σχετικά με τα παιδιά τους. Σύμφωνα με στοιχεία της Μονάδας Απεξάρτησης 18άνω (Ψ.Ν.Α.), και συγκεκριμένα του Ειδικού Προγράμματος Εξαρτημένων Μητέρων με τα Παιδιά τους, κατά το διάστημα 2006-2009 από το σύνολο των εξαρτημένων γυναικών που αναζήτησαν θεραπεία, ποσοστό 39% ήταν μητέρες. Στα έτη 2011 και 2012 αυτό το ποσοστό αυξήθηκε κατά 50% και 51% αντίστοιχα. Τα παραπάνω δεδομένα δεν υποκαθιστούν την έλλειψη επιδημιολογικών ερευνών, που είναι απολύτως αναγκαίες για την καλύτερη αξιολόγηση της έκτασης του προβλήματος και το σχεδιασμό αρτιότερης παρέμβασης.

Τα παιδιά εξαρτημένων γονέων "παράμελονται" ερευνητικά καθώς στο επίκεντρο τοποθετούνται συνήθως οι εξαρτημένοι γονείς, επειδή επικρατεί η αντίληψη ότι η διερεύνηση των βιωμάτων τους και οι υπό μελέτη ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις θα ωφελήσουν εμμέσως και τα παιδιά τους(4,5).

Η διερεύνηση των συνεπειών της γονεϊκής χρήσης ουσιών διχάζει την επιστημονική κοινότητα, καθώς μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν την απόρροια δυσμενών συνεπειών για τα παιδιά από την έκθεσή τους στη χρήση των γονιών, ενώ άλλοι θεωρούν ότι οι αρνητικές επιπτώσεις οφείλονται στη συσσώρευση πολλών στρεσογόνων περιβαλλοντικών, κοινωνικών και ψυχικών παραγόντων που σχετίζονται με τη χρήση και την ελλιπή γονεϊκή φροντίδα ή/και κακοποίηση των παιδιών(6,7,8). Σε κάθε περίπτωση εμπλέκεται ένα σύνολο παραγόντων αφού η γονεϊκή χρήση δε συνεπάγεται απαραίτητα κακοποίηση των παιδιών(9).

Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφονται οι βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες συνέπειες στην ψυχική υγεία των παιδιών, όπως η ανάπτυξη ψυχοπαθολογίας, η διαγενεακή μεταβίβαση της εξάρτησης, η αναστροφή ρόλων και η ψυχική ανθεκτικότητα καθώς και οι παράγοντες που επηρεάζουν την ψυχική εξέλιξη των παιδιών.

Αλληλογραφία

Αλεξάνδρα Κερασιώτη
Αγίας Τριάδος 30, 13231
Πετρούπολη, Αθήνα
Τηλ.: 6973803247
e-mail: alkerasioti@yahoo.gr

Correspondence

Alexandra Kerasioti
Agias Triados 30, 13231 Pe-
troupoli, Athens
Tel.: +30 6973803247
e-mail: alkerasioti@yahoo.gr

Μ Ε Θ Ο Δ Ο Ι

Η αρχική αναζήτηση ερευνών έγινε μέσω βιβλιογραφικών βάσεων ερευνητικών δεδομένων: Medline, Scopus, ScienceDirect, CINAHL, PubMed, ERIC, PsychInfo, WilsonSelectPlus για την περίοδο 1990 - 2014 αποδίδοντας περιορισμένο αριθμό ερευνών. Γι' αυτό χρησιμοποιήθηκαν συνδυασμοί λέξεων-κλειδιών: "παιδιά εξαρτημένων γονέων", "γονεϊκή χρήση ουσιών", "εξαρτημένοι γονείς" κ.α. Στη συνέχεια εφαρμόστηκε η μέθοδος της χιονοστιβάδας (snowball method) για την εύρεση πρόσθετων σχετικών άρθρων. Ως γλώσσα αναζήτησης ορίστηκε η αγγλική. Οι έρευνες που εστιάζουν στα βιώματα των παιδιών περιλαμβάνουν κυρίως παιδιά γονέων εξαρτημένων από το αλκοόλ, ενώ σπανίζουν μελέτες σχετικά με παιδιά εξαρτημένων από παράνομες ψυχοτρόπες ουσίες που βιώνουν διαφορετική, μη συγκρίσιμη πραγματικότητα(10).

Η προγεννητική έκθεση του εμβρύου στη χρήση ουσιών, με έμφαση στις σωματικές και οργανικές συνέπειες, αποτελεί το κυρίως αντικείμενο έρευνας όσον αφορά στα παιδιά των εξαρτημένων γονέων(11,12). Η μεταγεννητική εξέλιξη των παιδιών (κοινωνική και ψυχική προσαρμογή και ευεξία) έχει μελετηθεί σε μικρότερη κλίμακα και στηρίζεται κυρίως στις γονεϊκές μαρτυρίες μέσω συνεντεύξεων είτε σε συλλογή ερωτηματολογίων που διερευνούν τη συσχέτιση ατομικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξη των παιδιών. Ελάχιστες έρευνες χρησιμοποιούν ποιοτικές μεθόδους για τη συλλογή δεδομένων από τα ίδια τα παιδιά για το προσωπικό τους βίωμα(13). Στην Ελλάδα οι δημοσιεύσεις περιγράφουν το φαινόμενο θεωρητικά ή περιορίζονται σε μελέτες ατομικών περιπτώσεων και μικρών δειγμάτων εστιάζοντας στις συνέπειες που έχει η προγεννητική έκθεση στη γονεϊκή χρήση στην οργανική ανάπτυξη των παιδιών(14).

Η πλειοψηφία των ερευνών στηρίζεται σε δείγματα μητέρων που αναζητούν βοήθεια σε κέντρα απεξάρτησης(15). Σε μικρό αριθμό μελετών διερευνώνται οι συνέπειες της πατρικής χρήσης στη ζωή των παιδιών ή συγκρίνονται οι συνέπειες της πατρικής και μητρικής χρήσης στα παιδιά(5,12). Σε αυτό ενδεχομένως συνηγορεί το γεγονός ότι η άσκηση του γονεϊκού ρόλου θεωρείται προνόμιο και καθήκον των γυναικών(16) ή/και η ύπαρξη υψηλού ποσοστού μονογονεϊκών οικογενειών με κύριο φροντιστή την εξαρτημένη μητέρα(5).

Ο μεγαλύτερος αριθμός ερευνών προέρχεται από τις ΗΠΑ και το Ηνωμένο Βασίλειο, γεγονός που δυσχεραίνει την υιοθέτηση συμπερασμάτων στον υπόλοιπο ευρωπαϊκό και δη στον ελληνικό χώρο λόγω των υπάρχοντων πολιτισμικών και περιβαλλοντικών διαφορών. Συχνά είναι δύσκολος ο διαχωρισμός μελετών που διερευνούν αποκλειστικά τη χρήση αλκοόλ από εκείνες που αφορούν άλλες εξαρτησιογόνες ουσίες(17). Δεν είναι πάντα ευκρινές το πώς ορίζεται καθώς και τι συμπεριλαμβάνει η "γονεϊκή χρήση ουσιών".

Το σύνηθες φαινόμενο της πολυτοξικομανίας, της παράλληλης δηλαδή χρήσης διαφόρων ψυχοτρόπων ουσιών, οδήγησε στο να συμπεριληφθούν στην παρούσα ανασκόπηση μελέτες που δε διαχωρίζουν τη χρήση αλκοόλ και άλλων ουσιών (φαρμάκων συνταγογραφημένων ή μη, κανναβιδοειδών, οπιούχων και αμφεταμινών). Έρευνες που αφορούν αποκλειστικά στη γονεϊκή χρήση αλκοόλ έχουν εξαιρεθεί.

Τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης συνοψίζονται σε δύο ενότητες: α) στις επιπτώσεις στην ψυχική υγεία των παιδιών και β) στους παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση ψυχικών επιπτώσεων.

α. Επιπτώσεις στην ψυχική υγεία των παιδιών από τη γονεϊκή χρήση

Η εκδήλωση ψυχοπαθολογίας θεωρείται η σοβαρότερη συνέπεια για τα παιδιά. Δημιουργείται από την αλληλεπίδραση τεσσάρων παραγόντων επικινδυνότητας: α) του ανασφαλούς δεσμού μητέρας-παιδιού, β) των ατομικών χαρακτηριστικών του παιδιού (πχ. ταμπεραμέντο, βιολογική ευαλωτότητα), γ) της μη αποτελεσματικής γονεϊκής φροντίδας και δ) των αντιξοοτήτων που αντιμετωπίζει η οικογένεια

Συντομογραφίες

ΔΕΠΥ: Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητας

(18), δηλαδή ενός συνδυασμού ενδογενών και εξωγενών μεταβλητών. Αν και τα περισσότερα παιδιά εκτίθενται και στους τέσσερις αυτούς παράγοντες επικινδυνότητας, δεν αναπτύσσουν όλα, ούτε πάντοτε, προβλήματα συμπεριφοράς και συναισθηματικές διαταραχές. Η συσσώρευση στρεσογόνων ψυχοκοινωνικών παραγόντων και η μεταξύ τους αλληλεπίδραση αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ψυχικών διαταραχών.

Εξωτερικευμένα προβλήματα συμπεριφοράς (π.χ. διαταραχή διαγωγής, επιθετικότητα, παραβατικότητα, εξάρτηση από ουσίες) και *εσωτερικευμένες διαταραχές* (π.χ. κατάθλιψη, άγχος) παρατηρούνται σε αυξημένο βαθμό τόσο κατά την παιδική και εφηβική τους ηλικία(19,20,21), όσο και κατά την ενήλικη ζωή(22). Διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με παιδιά γονιών που δεν είναι χρήστες, να νοσηλευτούν σε νεαρή ηλικία σε ψυχιατρική κλινική(23) και να αναπτύξουν εξάρτηση από ουσίες(24,25,26,27,28).

Επίσης, σύμφωνα με συγκριτικές μελέτες, τα παιδιά εξαρτημένων γονέων εμφανίζουν σε μεγαλύτερο βαθμό εξωτερικευμένα προβλήματα σε σχέση με παιδιά μη εξαρτημένων(29) όπως και σε σημαντικά υψηλότερο βαθμό εσωτερικευμένα συμπτώματα σε σχέση με παιδιά μη εξαρτημένων και αλκοολικών(30). Σημειώνεται επίσης ο αυξημένος κίνδυνος για τα παιδιά τοξικομανών και αλκοολικών να εκδηλώσουν ένα ευρύ φάσμα διαταραχών στο τέλος της εφηβείας(31).

Γενικότερα, η γονεϊκή χρήση ουσιών σε συνδυασμό με την έκθεση των παιδιών σε σκληρές βίαιες ευνοεί την ανάπτυξη προβλημάτων με προεξάρχοντα την υπερκινητικότητα, συναισθήματα αβοηθητότητας, άγχους και χαμηλής αυτοεκτίμησης, φτωχές κοινωνικές δεξιότητες, συμπτώματα μετατραυματικού στρες(32), μείζονα καταθλιπτική και μετατραυματική διαταραχή.

Άλλωστε, οι γονείς χρήστες συχνά εμφανίζουν ιστορικό κακοποίησης και παραμέλησης(20), το οποίο επαναλαμβάνουν στις σχέσεις με τα παιδιά τους, με συνέπεια τη βίωση τραυματικών εμπειριών και τη δυσχερή συναισθηματική αυτορρύθμιση, τον κίνδυνο για ψυχιατρική νοσηλεία του παιδιού, την εμφάνιση συμπτωμάτων ενοούρησης, μεθοριακής προσωπικότητας, ψυχαναγκαστικής-καταναγκαστικής διαταραχής, μαθησιακών δυσκολιών(33), και γενικότερα την εμφάνιση εσωτερικευμένων και εξωτερικευμένων προβλημάτων(20,34). Ερευνητές σημειώνουν την υψηλή συνάφεια μεταξύ παιδικής κακοποίησης, χρήσης και *διαγενεακής μεταβίβασης* της παραμέλησης συντηρώντας το φαύλο κύκλο εξάρτησης-παραμέλησης(35,36). Αντίθετα, όταν η οικογένεια είναι σε θέση να παρέχει στήριξη και οι γονείς χρήστες αναπτύσσουν θετικές σχέσεις με το παιδί τους, τότε η εμφάνιση διαταραχών μετριάζεται σε σημαντικό βαθμό(20).

Ερευνητικά δεδομένα επισημαίνουν επίσης μεγαλύτερες δυσκολίες στη σχολική, κοινωνική και οικογενειακή λειτουργικότητα των παιδιών, παραβατικότητα και ενδεχομένως μελλοντική εξάρτηση από ουσίες(19). Τα παιδιά εξαρτημένων γονέων μπορεί να είναι θύματα ή θύτες σχολικού εκφοβισμού(37), έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να διαγνωστούν με κάποια ψυχική διαταραχή κατά τη διάρκεια της ζωής τους(38) και να βιώσουν δυσκολίες στις διαπροσωπικές τους σχέσεις(39). Γενικά, η έλλειψη εμπιστοσύνης που χαρακτηρίζει τις πρώιμες σχέσεις τους εσωτερικεύεται και χαρακτηρίζει τις μετέπειτα(40) επαφές τους δημιουργώντας κοινωνικά και συναισθηματικά προβλήματα κατά την εφηβεία και την ενήλικη ζωή.

Η εξάρτηση από ουσίες κατά την εφηβεία, συχνά αποτελεί για τον έφηβο στρατηγική "αυτοθεραπείας", επίλυσης δύσκολων βιωμάτων της παιδικής ηλικίας(41,42) και συναισθηματικής ρύθμισης(43), υποκαθιστώντας τις ανεπαρκείς οικογενειακές σχέσεις και σταθεροποιώντας το οικογενειακό σύστημα σε μια δυσλειτουργική ισορροπία. Συσχετίζεται με την ύπαρξη ενός ανασφαλούς δεσμού γονιού-παιδιού(44,45), που ωθεί τους εφήβους στην αναζήτηση εξωτερικών ρυθμιστών συναισθήματος αφού το σύστημα δεσμού με σημαντικά πρόσωπα αποδεικνύεται ανεπαρκές.

Παιδιά που εμφανίζουν ταυτόχρονα Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερ-

κινητικότητα (ΔΕΠΥ) με διαταραχές διαγωγής στην παιδική ηλικία διατρέχουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο για μετέπειτα χρήση και εξάρτηση ουσιών(46). Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώνονται αφού σε δείγμα εξαρτημένων ενηλίκων βρέθηκε ότι πάνω από τους μισούς είχαν διαγνωστεί με ΔΕΠΥ, αγχώδεις και διαταρακτικές διαταραχές στην παιδική ηλικία(47,48).

Αν και οι *εσωτερικευμένες διαταραχές* (π.χ. διαταραχές διάθεσης, αγχώδεις διαταραχές, δυσχέρεια στις κοινωνικές δεξιότητες), αποτελούν επίσης παράγοντα επικινδυνότητας για μετέπειτα χρήση ουσιών(19), ωστόσο οι *εξωτερικευμένες διαταραχές* προβλέπουν σε μεγαλύτερο βαθμό την παραβατικότητα και τη χρήση(49) καθώς αποτελούν πρόδρομη συμπεριφορά έναρξης της χρήσης(50) και συναναστροφής με παραβατικούς συνομηλίκους(51).

Ένα άλλο συχνό φαινόμενο που καταγράφεται από τους κλινικούς στις οικογένειες με εξάρτηση είναι η *γονεοποίηση*, δηλαδή τα παιδιά φροντίζουν τις ανάγκες των γονιών τους και αναλαμβάνουν ρόλους πριν να είναι συναισθηματικά και αναπτυξιακά έτοιμα(52). Αυτό μπορεί να τους προκαλέσει αμφίθυμα συναισθήματα καθώς άλλοτε θυμώνουν επειδή "θυσιάζονται" επειδή η χρήση των γονέων τους "έκλεψε" την παιδική τους ηλικία(53) και άλλοτε νιώθουν περηφάνια λόγω της κοινωνικής αναγνώρισης που δέχονται(52). Η αναστροφή ρόλων μπορεί να αποτελέσει μακροπρόθεσμα πηγή αυτοεκτίμησης συμβάλλοντας στην πρόωρη ωρίμανση του παιδιού που αναπτύσσει υψηλά επίπεδα *ψυχικής ανθεκτικότητας* (resilience). Ενδέχεται ωστόσο να περιορίσει τη συναισθηματική έκφραση ευνοώντας την ανάπτυξη συναισθημάτων ανεπάρκειας, ανασφάλειας, χαμηλής αυτοεκτίμησης, μοναξιάς και απομόνωσης από συνομηλίκους(54,55) οδηγώντας παράλληλα σε εξουθένωση(56). Το παιδί αναπτύσσει την τάση να ευχαριστεί συνεχώς τους άλλους και να αναζητά την επιβεβαίωση και έγκρισή τους, αφού η εικόνα εαυτού που διαμορφώνει στηρίζεται στην ικανότητα φροντίδας των αναγκών άλλων προσώπων(57). Επίσης, η μετάβαση των νεαρών εφήβων από το οικογενειακό περιβάλλον στην αυτονομία και ενήλικη ζωή, άλλοτε δυσχεραίνεται λόγω της έγνοιας που συνεχίζουν να έχουν για τους γονείς τους, ενώ άλλοτε συνεπάγεται μεγαλύτερη ανακούφιση και ανεμελιά(52).

Συχνά αναφέρονται επίσης περιπτώσεις παιδιών εξαρτημένων γονέων που δε γίνονται χρήστες ουσιών και επιτυγχάνουν καλύτερα από τα αναμενόμενα αποτελέσματα ή εμφανίζονται αλώβητα από τα βιώματά τους ζώντας μια υγιή, λειτουργική ζωή ως ενήλικες(58). Τα παιδιά αυτά διαθέτουν ψυχική ανθεκτικότητα, καθώς ενεργοποιούν στρατηγικές που τα βοηθούν να ανταπεξέρχονται στη στρεσογόνο καθημερινότητα και να προσαρμόζονται στις αντίξοες συνθήκες ζωής(52), ενώ παράλληλα διακρίνονται από αυτοπεποίθηση και κοινωνικές δεξιότητες. Τα ανθεκτικά παιδιά χρησιμοποιούν λιγότερο *εσωτερικευμένες* και *εξωτερικευμένες* στρατηγικές αποφυγής των αντίξοων δυσκολιών και διαχειρίζονται με περισσότερο προσαρμοστικό τρόπο το άγχος τους(59). Στη διαχείριση δύσκολων καταστάσεων, συμβάλλουν παράγοντες όπως η επίγνωση για τη γονεϊκή χρήση και η εξάλειψη μυστικών περί χρήσης, η ύπαρξη πηγών κοινωνικής στήριξης(60), η ψυχική υγεία της μητέρας και διατήρηση ασφαλούς δεσμού μαζί της καθώς και η συμμετοχή της σε πρόγραμμα απεξάρτησης(1), η ύπαρξη πνευματικότητας (θρησκευτικών πεποιθήσεων, πρακτικών, παραδόσεων), η υψηλή ικανότητα διανοητικοποίησης(61,62), η έκθεση σε λιγότερη βία, οι γονεϊκές δεξιότητες και η εξωτερική απόδοση αιτίων όσον αφορά στα τραυματικά βιώματα(63).

β. Παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση αρνητικών ψυχικών επιπτώσεων

Η μακροχρόνια γονεϊκή χρήση και τα τραυματικά παιδικά βιώματα των γονιών συχνά οδηγούν τη μητέρα ή/και τον πατέρα σε συναισθηματική απομάκρυνση, παραμέληση ή απουσία από τη ζωή των παιδιών τους(64). Οι περιορισμένες γονεϊκές δεξιότητες καθιστούν τους γονείς ανεπαρκείς στο να ανταποκριθούν με ευαισθησία στις ανάγκες των παιδιών με αποτέλεσμα να διατηρούν ανασφαλείς δεσμούς(65),

κυρίως αποδιοργανωτικού τύπου(66). Οι πρώιμες τραυματικές τους εμπειρίες, συμβάλλουν στη δυσπροσαρμοστικότητα που εμφανίζουν(67) και αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών και χρήσης ουσιών συντηρώντας τη διαγενεακή μεταβίβαση της εξάρτησης.

Η χαμηλή οικογενειακή συνοχή που διακρίνει την οικογένεια των χρηστών, η χαμηλή αυτοεκτίμηση(48), η μεταβίβαση της παραβατικότητας ως γονεϊκή νόρμα από τη μια γενιά στην άλλη, η υψηλή ανοχή της παραβατικής συμπεριφοράς και οι ανεπαρκείς ικανότητες ανατροφής των παιδιών από τους γονείς τους (π.χ. ελλιπής και ασυνεπής επιτήρηση και πειθαρχία), μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχές συμπεριφοράς που ευνοούν τη συναναστροφή με παραβατικούς εφήβους και τη χρήση(68).

Ενώ οι περισσότεροι ερευνητές εστιάζονται στις συνέπειες της πρώιμης αρνητικής σχέσης με τη μητέρα, κάποιοι άλλοι εστιάζουν στο ρόλο του πατέρα. Πιο συγκεκριμένα, ως προβλεπτικοί παράγοντες επικινδυνότητας για τη διαγενεακή μετάδοση της χρήσης θεωρούνται η φτωχή σχέση πατέρα-παιδιού, η μίμηση ενός αρνητικού πατρικού προτύπου, η ύπαρξη πιθανής γενετικής ευαλωτότητας για χρήση καθώς και η προσβασιμότητα στις ουσίες(69). Ο βαθμός κοινωνικής δυσπροσαρμοστικότητας των γονέων, ιδίως των πατεράδων, επηρεάζει την ψυχοκοινωνική προσαρμογή των παιδιών(3).

Οι ερευνητές τονίζουν τη σημασία των σχέσεων γονιών-παιδιού για την πρόληψη της χρήσης αφού σύμφωνα με τις θεωρίες της κοινωνικής μάθησης και κοινωνικής εξέλιξης, η κοινωνικοποίηση και οι υγιείς σχέσεις με τους γονείς και σημαντικούς άλλους (π.χ. παππού, γιαγιά) λειτουργούν ως πρότυπα μίμησης προκοινωνικών συμπεριφορών(70). Τα παιδιά υιοθετούν γενικότερα στάσεις και συμπεριφορές, που οι γονείς θεωρούν κατάλληλες τόσο για νόμιμες όσο και για παράνομες ουσίες(71). Η τροποποίηση γονεϊκών συμπεριφορών στο πλαίσιο προγραμμάτων απεξάρτησης μπορεί να συμβάλει στη διακοπή της διαγενεακής μετάδοσης της εξάρτησης. Αυτό συνεπάγεται τη δυνατότητα αποφυγής επανάληψης της χρήσης και την ύπαρξη "ασυνέχειας" μεταξύ των γενεών που, σύμφωνα με το μοντέλο κοινωνικής εξέλιξης, οφείλεται σε διαφορετικές εμπειρίες κοινωνικοποίησης(72).

Άλλος παράγοντας που σχετίζεται με εσωτερικευμένες και εξωτερικευμένες διαταραχές είναι η βιολογική ευαλωτότητα του παιδιού, απόρροια της προγεννητικής έκθεσής του στη χρήση, όπως η νευροσυμπεριφορική αναστολή (neurobehavior inhibition)(73) και τα νευρολογικά μαλακά σημεία (neurological soft signs), οι αργές ή μη ακριβείς λεπτές κινητικές κινήσεις, η δυσκολία στην ταχεία εναλλαγή των κινήσεων (δυσδιαδοχοκίνηση) και ο φτωχός συντονισμός κατά την εκτέλεση κινητικών δραστηριοτήτων, που φανερώνουν εξελικτικές παρεκκλίσεις στη νευρολογική ανάπτυξη(74). Φαίνεται ότι κάποια παρέκκλιση στη σωματική και νευρολογική ωρίμανση δημιουργεί ένα γενικότερο αναπτυξιακό έλλειμμα, που προδιαθέτει για νευροβιολογική δυσλειτουργία η οποία, σε αλληλεπίδραση με περιβαλλοντικούς παράγοντες, οδηγεί σε συναισθηματική και συμπεριφορική δυσλειτουργία(75) αυξάνοντας την πιθανότητα για ανάπτυξη ψυχοπαθολογίας και στη συνέχεια εξάρτησης από ουσίες.

Η ύπαρξη ψυχιατρικών διαταραχών στους γονείς συσχετίζεται επίσης με την εμφάνιση ψυχικών διαταραχών στα παιδιά(76). Για παράδειγμα, η γονεϊκή κατάθλιψη συσχετίζεται με περιορισμένη λειτουργικότητα στην άσκηση του γονεϊκού ρόλου(77) που συνεπάγεται αρνητικές συνέπειες στη σύναψη ασφαλούς συναισθηματικού δεσμού, στη λειτουργικότητα και εξέλιξη του παιδιού(65).

Επίσης, περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως οι αντίξοες συνθήκες και γεγονότα ζωής, επιδρούν στην ανάπτυξη ψυχοπαθολογίας(78,79). Συγκεκριμένα, το βίωμα συνεχών αποχωρισμών και απωλειών τόσο σε πραγματικό όσο και σε συμβολικό επίπεδο, όπως ο πρώιμος αποχωρισμός από τη μητέρα λόγω στερητικών, η εγκατάλειψη λόγω χρήσης, φυλάκισης, νοσηλείας ή απεξάρτησης, το διαζύγιο, η καθημερινή "παρουσία-απουσία" των γονιών λόγω χρήσης, η απώλεια της "κανονικότητας" και παιδικότητας(5,80) και η φυσική απώλεια αποτελούν επίσης παράγοντες επικινδυνότητας για την ψυχική ισορροπία.

Η διάλυση της οικογένειας και οι αλλαγές των γονεϊκών εικόνων διαταράσσουν τη σχέση με τους γονείς και την οικογενειακή ζωή δημιουργώντας περιβάλλον συνεχούς αστάθειας και συσχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα για παραβατική δραστηριότητα και χρήση και στα δύο φύλα(81). Η φυσική απουσία του γονιού λειτουργεί τραυματικά για την εξέλιξη(82), αφού δημιουργείται ψυχική ευαλωτότητα που, σε συνάρτηση με άλλους στρεσογόνους παράγοντες, οδηγεί στην ανάπτυξη ψυχιατρικών διαταραχών αργότερα στη ζωή(83). Μη επεξεργασμένες απώλειες δημιουργούν άγχος και θλίψη και συνδέονται με συμπεριφορές υψηλού κινδύνου(84).

Σ Υ Μ Π Ε Ρ Α Σ Μ Α Τ Α

Το βίωμα της γονεϊκής εξάρτησης συσχετίζεται με σοβαρές διαταραχές, ωστόσο δε συνεπάγεται απαραίτητα την εμφάνιση δυσμενών συνεπειών στα παιδιά. Φαίνεται ότι η σχέση μεταξύ πρώιμων εμπειριών και μετέπειτα αρνητικών συνεπειών δεν είναι γραμμική, αλλά υπόκειται σε μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση και εξελικτική διαδικασία μεταξύ βιωμάτων του παρελθόντος και κυρίαρχων σε μια δεδομένη χρονική στιγμή συνθηκών. Υφίστανται δηλαδή πολυπαραγοντικές αιτιώδεις σχέσεις μεταξύ περιβάλλοντος και ψυχοπαθολογίας, με τη γονεϊκή χρήση να αποτελεί έναν από τους παράγοντες επικινδυνότητας.

Η διεξαγωγή διαχρονικών συγκριτικών μελετών καθώς και η διερεύνηση παραγόντων που έχουν παραμεληθεί, όπως η πατρική χρήση, μπορούν να διαφωτίσουν αυτές τις αιτιώδεις σχέσεις διευκολύνοντας το σχεδιασμό κατάλληλων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Οι ειδικοί υγείας, όπως ο παιδίατρος, μπορούν να εντοπίσουν συμπτώματα που χρήζουν θεραπείας και να παραπέμπουν σε ανάλογες υπηρεσίες συμβάλλοντας στη διακοπή της διαγενεακής μεταβίβασης του φαύλου κύκλου εξάρτησης-βίας-ψυχικού τραύματος και ψυχοπαθολογίας και παράλληλα στην πρόληψη και εξοικονόμηση πόρων στην ψυχική υγεία. Άλλωστε η πλειοψηφία των ερευνητών συγκλίνει στη σπουδαιότητα της έγκαιρης παρέμβασης αφού μπορεί να λειτουργήσει επανορθωτικά τροποποιώντας τις αναπαραστάσεις γονέων και παιδιών και μεταβάλλοντας τις αρνητικές συνέπειες της εξάρτησης.

Β Ι Β Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

1. VanDeMark, NR, Russell, LA, O' Keefe, M, Finkelstein, N, Noether, CD, Gampel, J. Children of mothers with histories of substance abuse, mental illness, and trauma. *Journal of Community Psychology* 2005; 33: 445-459.
2. Manning, V, Best, DW, Faulkner, N, Titherington, E. New estimates of the number of children living with substance misusing parents: Results from UK national household surveys. *BMC Public Health* 2009; 9: 377.
3. Fals-Stewart, W, Kelley, ML, Cooke, CG, Golden, JC. Predictors of the psychosocial adjustment of children living in households of parents in which fathers abuse drugs - The effects of postnatal parental exposure. *Addict Behav* 2003; 28: 1013-1031.
4. Hogan, DM. Annotation: The psychological development and welfare of children of opiate and cocaine users: review and research needs. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39: 609-620.
5. Barnard, M, McKeganey, N. The impact of parental problem drug use on children: what is the problem and what can be done to help? *Addiction* 2004; 99: 552-559.
6. Kettinger, LA, Nair, P, Schuler, ME. Exposure to environmental risk factors and parenting attitudes among substance-abusing women. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2000; 26: 1-11.

7. Suchman, NE, Luthar, SS. Maternal addiction, child maladjustment and socio-demographic risks: Implications for parenting behaviours. *Addiction* 2000; 95: 1417-1428.
8. McKeganey, N, Barnard, M, McIntosh, J. Paying the price for their parents' addiction: meeting the needs of the children of drug-using parents. *Drugs: education, prevention and policy* 2002; 9: 233-246.
9. Barnard, M. Forbidden questions: drug-dependent parents and the welfare of their children. *Journal of Addiction* 1999; 94: 1109-1111.
10. Fals-Stewart, W, Kelley, ML, Fincham, FD, Golden, J, Logsdon, T. Emotional and behavioral problems of children living with drug-abusing fathers: Comparisons with children living with alcohol-abusing and non-substance-abusing fathers. *Journal of Family Psychology* 2004; 18: 319-330.
11. Cooke, CG, Kelley, ML, Fals-Stewart, W, Golden, J. A comparison of the psychosocial functioning of children with drug- versus alcohol-dependent fathers. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2004; 30: 695-710.
12. Phillips, SD, Gleeson, JP, Waites-Garett, M. Substance-abusing parents in the criminal justice system: Does substance abuse treatment improve their children's outcomes? *Journal of Offender Rehabilitation* 2009; 48: 120-138.
13. Johnson, JL, Leff, M. Children of substance abusers: Overview of research findings. *Pediatrics* 1999; 103: 1085-1099.
14. Γεωργιάκας Π. Εξαρτημένοι γονείς και παιδιά. *Τετράδια Ψυχιατρικής* 2003; 82: 18-24.
15. Collins, CC, Grella, CE, Hser, YI. Effects of gender and level of parental involvement among parents in drug treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2003; 29: 237-261.
16. Stewart, D, Gossop, M, Trakada, K. Drug dependent parents: Childcare responsibilities, involvement with treatment services, and treatment outcomes. *Addict Behav* 2007; 32: 1657-1668.
17. Kroll, B. Living with an elephant: Growing up with parental substance misuse. *Child and Family Social Work* 2004; 9: 129-140.
18. Greenberg, MT. Attachment and psychopathology in childhood. In: Cassidy J, Shaver PR, editors. *Handbook of attachment: Theory, research, and clinical applications*. 1st ed. New York: Guilford Press; 1999.p. 469.
19. Wilens, TE, Biederman, J, Bredin, E, Haahes, AL, Abrantes, A, Neft, D et al. A family study of the high-risk children of opioid- and alcohol-dependent parents. *Am J Addict* 2002; 11: 41-51.
20. Hanson, RF, Self-Brown, S, Fricker-Elhai, A, Kilpatrick, DG, Saunders, BE, Resnick, H. Relations among parental substance use, violence exposure and mental health: The national survey of adolescents. *Addict Behav* 2006; 31: 1988-2001.
21. Gance-Cleveland, B, Mays, MZ, Steffen, A. Association of adolescent physical and emotional health with perceived severity of parental substance abuse. *JSPN* 2008; 13: 15-25.
22. Cuijpers, P, Steunenbergh, B, van Straten, A. When children of problem drinkers grow old: Does the increased risk of mental disorders persist? *Addict Behav* 2006; 31: 2284-2291.
23. Gabel, S, Shindledecker, R. Parental substance abuse and suspected child abuse/

maltreatment predict outcome in children's inpatient treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 919-924.

24. Moss, HB, Vanyukov, M, Majumder, PP, Kirisci, L, Tarter, RE. Prepubertal sons of substance abusers: influences of parental and familial substance abuse on behavioral disposition, IQ, and school achievement, *Addict Behav* 1995; 20: 345-358.

25. Chassin, L, Curran, PJ, Hussong, AM, Colder, CR. The relation of parent alcoholism to adolescent substance use: A longitudinal follow-up study. *J Abnorm Psychol* 1996; 105: 70-80.

26. Hoffmann, JP, Su, SS. Parent substance use disorder, mediating variables and adolescent drug use: a non-recursive model. *Addiction* 1998; 93: 1351-1364.

27. Hopfer, CJ, Stallings, MC, Hewitt, JK, Crowley, TJ. Family transmission of marijuana use, abuse, and dependence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 834-841.

28. Riggs, NR, Chou, CP, Pentz, MA. Protecting against intergenerational problem behavior: Mediational effects of prevented marijuana use on second-generation parent-child relationships and child impulsivity. *Drug Alcohol Depend* 2009; 100: 153-160.

29. Gabel, S, Shindledecker, R. Behavior problems in sons and daughters of substance abusing parents. *Child Psychiatry Hum Dev* 1992; 23: 99-115.

30. Fals-Stewart, W, Fincham, FD, Kelley, ML. Substance-abusing parents' attitudes toward allowing their custodial children to participate in treatment: A comparison of mothers versus fathers. *Journal of Family Psychology* 2004; 18: 666-671.

31. Marmorstein, NR, Iacono, WG, McGue, M. Alcohol and illicit drug dependence among parents: Associations with offspring externalizing disorders. *Psychol Med* 2009; 39: 149-155.

32. Howell, KH. Resilience and psychopathology in children exposed to family violence. *Aggression and Violent Behavior* 2011; 16: 562-569.

33. Rivinus, TM, Levoy, D, Matzko, M, Seifer, R. Hospitalized children of substance-abusing parents and physically and sexually abused children: A comparison. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 1019-1023.

34. Douglas, KR, Chan, G, Gelernter, J, Arias, AJ, Anton, RF, Weiss, RD et al. Adverse childhood events as risk factors for substance dependence: Partial mediation by mood and anxiety disorders. *Addict Behav* 2010; 35: 7-13.

35. Austin, MJ, Osterling, LK. Substance abuse interventions for parents involved in the child welfare system: evidence and implications. *Journal of Evidence-Based Social Work* 2008; 5: 157-189.

36. Dunn, MG, Tarter, RE, Mezzich, AC, Vanyukov, M, Kirisci, L, Kirillova, G. Origins and consequences of child neglect in substance abuse families. *Clin Psychol Rev* 2002; 22: 1063-1090.

37. Aldridge, T. Family values: Rethinking children's needs living with drug-using parents. *Druglink* 1999; March/ April: 8-11.

38. Kelley, ML, Fals-Stewart, W. Psychiatric disorders of children living with drug-abusing, alcohol-abusing, and non-substance-abusing fathers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 621-628.

39. Newcomb, MD, Rickards, S. Parent drug-use problems and adult intimate relations: Associations among community samples of young adult women and men.

Journal of Counseling Psychology 1995; 42:141-154.

40. Howland Thompson, S. Working with children of substance-abusing parents. *Young Children* 1998; 53: 34-37.
41. Roberts, CA. Drug use among inner-city African American women: The process of managing loss. *Qualitative Health Research* 1999; 9: 620-638.
42. Hardesty, M, Black, T. Mothering through addiction: A survival strategy among Puerto Rican adults. *Qualitative Health Research* 1999; 9: 602-619.
43. Schindler, A, Thomasius, R, Sack, PM, Gemeinhardt, B, Küstner, U, Eckert, J. Attachment and substance use disorders: A review of the literature and a study in drug dependent adolescents. *Attachment & Human Development* 2005; 7: 207-228.
44. Schindler, A, Thomasius, R, Sack, PM, Gemeinhardt, B, Küstner, U. Insecure family bases and adolescent drug abuse: A new approach to family patterns of attachment. *Attachment & Human Development* 2007; 9: 111-126.
45. Schindler, A, Thomasius, R, Petersen, K, Sack, PM. Heroin as an attachment substitute? Differences in attachment representations between opioid, ecstasy and cannabis abusers. *Attachment & Human Development* 2009; 11: 307-330.
46. Wilens, TE, Biederman, J, Kiely, K, Bredin, E, Spencer, TJ. Pilot Study of Behavioral and Emotional Disturbances in the High-risk children of parents with opioid dependence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 779-785.
47. Hahesy, AL, Wilens, TE, Biederman, J, Van Patten, SL, Spencer, T. Temporal association between childhood psychopathology and substance use disorders: Findings from a sample of adults with opioid or alcohol dependency. *Psychiatry Res* 2002; 109: 245-253.
48. Clark, DB, Kirisci, L, Moss, HB. Early adolescent gateway drug use in sons of fathers with substance use disorders. *Addict Behav* 1998; 23: 561-566.
49. Grella, CE, Stein, JA, Greenwell, L. Associations among childhood trauma, adolescent problem behaviors, and adverse adult outcomes in substance-abusing women offenders. *Psychology of Addictive Behaviors* 2005; 19: 43-53.
50. Wilson, JJ, Nunes, EV, Greenwald, S, Weissman, M. Verbal deficits and disruptive behavior disorders among children of opiate-dependent parents. *Am J Addict* 2004; 13: 202-212.
51. Moss, HB, Lynch, KG, Hardie, TL. Affiliation with deviant peers among children of substance dependent fathers from pre-adolescence into adolescence: associations with problem behaviours. *Drug Alcohol Depend* 2003; 71: 117-125.
52. Bancroft, A, Wilson, S, Cunningham-Burley, S, Backett-Milburn, K, Masters, H. Parental drug and alcohol misuse: Resilience and transition among young people. Edinburgh: Joseph Rowntree Foundation; 2004.
53. Murphy, AP, Ponterotto, JG, Cancelli, AA, Chinitz, SP. Daughter's perspectives on maternal substance abuse: Pledge to be a different kind of mother. *The Qualitative Report* 2010; 15: 1328-1364.
54. Brown, EM. *My Parent's Keeper*. Canada: Raincoast Books; 1989.
55. Cooklin, A. Children as carers of parents with mental illness. *Psychiatry* 2008; 8: 17-20.
56. Moore, T, McArthur, M, Noble-Carr, D. Different but the same? Exploring the experiences of young people caring for a parent with an alcohol or other drug issue. *Journal of Youth Studies* 2011; 14: 161-177.

57. Kelley, ML, French, A, Bountress, K, Keefe, HA, Schroeder, V, Steer, K et al. Parentification and family responsibility in the family of origin of adult children of alcoholics. *Addict Behav* 2007; 32: 675-685.
58. Moe, J, Johnson, JL, Wade, W. Resilience in children of substance users: In their own words. *Subst Use Misuse* 2007; 42: 381-398.
59. Pilowsky, DJ, Zybert, PA, Vlahov, D. Resilient children of injection drug users. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 1372-1379.
60. Moe, J, Johnson, JL, Wade, W. Resilience in children of substance users: In their own words. *Substance Use & Misuse* 2007; 42: 381-398.
61. Howell, KH. Resilience and psychopathology in children exposed to family violence. *Aggression and Violent Behavior* 2011; 16: 562-569.
62. Ostler, T, Bahar, SO, Jessee, A. Mentalization in children exposed to parental methamphetamine abuse: relations to children's mental health and behavioral outcomes. *Attachment & Human Development* 2010; 12: 193-207.
63. Ronel, N, Haimoff-Ayal, R. Risk and Resilience: The family experience of adolescents with an addicted parent. *International Journal of Offender Therapy and Comparative Criminology* 2010; 54: 448-472.
64. Jacobvitz, D, Leon, K, Hazen, N. Does expectant mothers' unresolved trauma predict frightened/ frightening maternal behaviour? Risk and protective factors. *Dev Psychopathol* 2006; 18: 363-379.
65. Espinosa, M, Beckwith, L, Howard, J, Tyler, R, Swanson, K. Maternal psychopathology and attachment in toddlers of heavy cocaine-using mothers. *Infant Mental Health Journal* 2001; 22: 316-333.
66. Motz, M, Leslie, M, DeMarchi, G. Breaking the cycle: Using a relational approach to address the impact of maternal substance use on regulation and attachment in children, zero to three. Toronto, Ontario, Canada: Health Canada; 2007.
67. Suchman, N, McMahon, TJ, Slade, A, Luthar, SS. How early bonding, depression, illicit drug use, and perceived support work together to influence drug-dependent mother's caregiving. *Am J Orthopsychiatry* 2005; 75: 431-445.
68. Stanger, C, Dumenci, L, Kamon, J, Burstein, M. Parenting and children's externalizing problems in substance-abusing families. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology* 2004; 33, 590-600.
69. Castro, FG, Brook, JS, Brook, DW, Rubenstein, E. Paternal, perceived maternal, and youth risk factors as predictors of youth stage of substance use: A longitudinal study. *J Addict Dis* 2006; 25: 65-75.
70. Kelley, ML, Klostermann, K, Doane, AN, Mignone, T, Lam, WKK, Fals-Stewart, W et al. The case for examining and treating the combined effects of parental drug use and interparental violence on children in their homes. *Aggress Violent Behav* 2010; 15: 76-82.
71. Fawzy, FI, Coombs, RH, Gerber, B. Generational continuity in the use of substances: the impact of parental substance use on adolescent substance use. *Addict Behav* 1983; 8: 109-114.
72. Bailey, JA, Hill, KG, Oesterle, S, Hawkins, JD. Parenting practices and problem behavior across three generations: Monitoring, harsh discipline, and drug use in the intergenerational transmission of externalizing behavior. *Dev Psychol* 2009; 45: 1214-1226.

- 73.** Chapman, K, Tarter, RE, Kirisci, L, Cornelius, MD. Childhood neurobehavior disinhibition amplifies the risk of substance use disorder: Interaction of parental history and prenatal alcohol exposure. *J Dev Behav Pediatr* 2007; 28: 219-224.
- 74.** Wilson, JJ, Pine, DS, Cargan, A, Goldstein, RB, Nunes, EV, Weissman, MM. Neurological soft signs and disruptive behavior among children of opiate dependent parents. *Child Psychiatry Hum Dev* 2003; 34: 19-34.
- 75.** Tarter, RE, Vanyukov, M, Giancola, P, Dawes, M, Blackson, T, Mezzich, A et al. Etiology of early age onset substance use disorder: A maturational perspective. *Development and Psychopathology* 1999; 11: 657-683.
- 76.** Stanger, C, Kamon, J, Dumenci, L, Higgins, ST, Bickel, WK, Grabowski, J et al. Predictors of internalizing and externalizing problems among children of cocaine and opiate dependent parents. *Drug Alcohol Depend* 2002; 66: 199-212.
- 77.** Gerra, G, Leonardi, C, Cortese, E, Zaimovic, A, Dell' Agnello, G, Manfredini, M et al. Childhood neglect and parental care perception in cocaine addicts: Relation with psychiatric symptoms and biological correlates. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 601-610.
- 78.** Lukaszewicz, M, Neveu, X, Blecha, L, Falissard, B, Reynaud, M, Gasquet, I. Cognitive and behavioural effects: Pathways to substance-related disorder: A structural model approach exploring the influence of temperament, character, and childhood adversity in a national cohort of prisoners. *Alcohol Alcohol* 2008; 43: 287-295.
- 79.** Douglas, KR, Chan, G, Gelernter, J, Arias, AJ, Anton, RF, Weiss, RD et al. Adverse childhood events as risk factors for substance dependence: Partial mediation by mood and anxiety disorders. *Addict Behav* 2010; 35: 7-13.
- 80.** Hogan, DM. The impact of opiate dependence on parenting processes: Contextual, physiological and psychological factors. *Addiction Research & Theory* 2007; 15: 617-635.
- 81.** Keller, TE, Catalano, RF, Haggerty, KP, Fleming, CB. Parent figure transitions and delinquency and drug use among early adolescent children of substance abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2002; 28: 399-427.
- 82.** Bowlby, J. *Attachment and Loss, Vol I: Attachment*. New York: Basic Books; 1969.
- 83.** Rutter, M. Psychosocial resilience and protective mechanisms. *Am J Orthopsychiatry* 1987; 57: 316-331.
- 84.** Lu, W, Mueser, KT, Rosenberg, SD, Jankowski, MK. Correlates of adverse childhood experiences among adults with severe mood disorders. *Psychiatr Serv* 2008; 59: 1018-1026.

Αποκάλυψη γενωμικών ανακατατάξεων (CNVs) με την εφαρμογή του Μοριακού Καρυοτύπου σε ασθενείς με αυτισμό και διαταραχές αυτιστικού φάσματος

Κοσμά Κωνσταντίνα, Τζέτη Μαρία, Οικονομάκης Βασίλης, Σύρμου Αρετή, Περβανίδου Νένη, Φρυσιρά Ελένη, Κίτσιου-Τζέλη Σοφία, Καναβάκης Εμμανουήλ

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Σκοπός. Ο αυτισμός και οι διαταραχές αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ) θεωρούνται ισόβιες νευροαναπτυξιακές διαταραχές και μόνο σε λίγες περιπτώσεις των ασθενών αυτών εντοπίζονται χρωμοσωμικές ανωμαλίες με τις κλασικές κυτταρογενετικές τεχνικές. Η παρούσα μελέτη περιγράφει την εφαρμογή του μοριακού καρυοτύπου ως διαγνωστικό εργαλείο σε ασθενείς με αυτισμό ή ΔΑΦ.

Υλικά και μέθοδοι. Από το 2008-2012 μελετήθηκαν με μοριακό καρυότυπο 88 ασθενείς με αυτισμό ή ΔΑΦ, άγνωστης αιτιολογίας και φυσιολογικό συμβατικό καρυότυπο. Οι συστοιχίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν υψηλής ευκρίνειας 4X180K και 1X244K, με δυνατότητα ανίχνευσης 8.9 Kb (>170.000 και > 236.000 ανιχνευτές αντιστοίχως).

Αποτελέσματα. Μικροελλείμματα ή μικροδιπλασιασμοί (CNVs) μεγέθους 0.08-19.01 Mb ανιχνεύθηκαν σε 51/88 (58%) άτομα με αυτισμό ή ΔΑΦ, που παρουσίαζαν επίσης σπασμούς (8/51), υποτονία (1/51), παχυσαρκία (2/51), νοητική υστέρηση (9/51), βαρηκοΐα (1/51) και δυσμορφικά χαρακτηριστικά (2 / 51). Στα CNVs που εντοπίστηκαν υπάρχουν γονίδια που σχετίζονται με τον αυτισμό ή ΔΑΦ (*NRXN1*, *SHANK3*, *DOCK8*, *ZNF92*, *ASMT*, *HSFX1*, *KCNH7*, *CHRFAM7A*, *CHRNA7*, *KCND2*, *CNTNAP3*, *MAOA*, *MAOB*, *STS*, *VCX*) ή αποτελούν τα ίδια γνωστές χρωμοσωμικές περιοχές μικρό-ελλειμμάτων ή μικρό-διπλασιασμών υψηλού κινδύνου για αυτισμό ή ΔΑΦ (1q21.1, 2q37.2, 2p16.3, 5p15.32p14.3, 7p22.3, 10q26.3, 12q24.22q24.3, 15q11.2q11.3, 18q22.3q23, 21q22.3).

Συμπεράσματα. Σε ασθενείς με αυτισμό ή ΔΑΦ και μη συνδρομικό φαινότυπο, η ανάλυση array CGH θεωρείται υποχρεωτική για τον εντοπισμό πιθανών υπομικροσκοπικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Για την οικογένεια η εφαρμογή αυτού του ελέγχου συμβάλλει περαιτέρω στην παροχή ολοκληρωμένης γενετικής συμβουλευτικής, στον καθορισμό της πρόγνωσης του ασθενούς και στον σχεδιασμό προγεννητικού ελέγχου σε επόμενες κυήσεις.

Detection of submicroscopic genomic rearrangements (CNVs), with molecular karyotype in patients with autism or autistic spectrum disorders (ASD)

Kosma Konstantina, Tzeti Maria, Oikonomakis Vasilios, Syrmou Areti, Pervanidou Neni, Fryssira Eleni, Kitsiou-Tzeli Sofia, Kanavakis Emmanuel

A B S T R A C T

Aim: Autism or autistic spectrum disorders (ASD) is a lifelong neurodevelopmental disorder and a few cases of chromosomal abnormalities are found by conventional cytogenetic techniques, while the microarray Comparative Genomic Hybridization analysis (array-CGH) allows the identification of submicroscopic genomic rearrange-

Κοσμά Κωνσταντίνα
Τζέτη Μαρία
Οικονομάκης Βασίλης
Σύρμου Αρετή
Φρυσιρά Ελένη
Κίτσιου -Τζέλη Σοφία
Καναβάκης Εμμανουήλ
Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής
Πανεπιστημίου Αθηνών,
Χωρέμιο Ερευνητικό
Εργαστήριο, Νοσοκομείο Παιδών
"Η Αγία Σοφία"

Περβανίδου Νένη
Α' Παιδιατρική Κλινική του
Πανεπιστημίου Αθηνών
Νοσοκομείο Παιδών "Η Αγία
Σοφία"

Kosma Konstantina
Tzeti Maria
Oikonomakis Vasilios
Syrmou Areti
Fryssira Eleni
Kitsiou-Tzeli Sofia
Kanavakis Emmanuel
Department of Medical Genet-
ics, Medical School, University of
Athens, Choremeio Research
Laboratory, Agia Sophia Child-
rens Hospital

Pervanidou Neni
1st Department of Pediatric,
Medical School, University of
Athens, Agia Sophia Childrens
Hospital

ments. This study describes the application of array-CGH, as a diagnostic tool for the investigation of patients with autism or ASD.

Materials-Methods: From 2008-20012, 88 patients with autism or ASD of unknown aetiology but with normal previous conventional karyotype and other genetic tests were studied with molecular karyotype. High resolution 4x180K and 1x244K Agilent arrays were used in the study (>170.000 and >236.000 probes respectively, average resolution of 8.9 Kb).

Results: Submicroscopic genomic rearrangements (CNVs), ranging in size from 0.08 to 19.01 Mb were detected in 51/88 (58%) patients, some of which also presented seizures (8/51), hypotonia (1/51), obesity (2/51), mental retardation (9/51), hearing loss (1/51) and dysmorphic features (2/51). Detected CNVs contain genes associated with autism or ASD (*NRXN1*, *SHANK3*, *DOCK8*, *ZNF92*, *ASMT*, *HSFX1*, *KCNH7*, *CHRNA7*, *CHRNA7*, *KCND2*, *CNTNAP3*, *MAOA*, *MAOB*, *STS*, *VCX*) as well as loci deleted or duplicated considered as high risk for autism or ASD: (1q21.1, 2q37.2, 2p16.3, 5p15.32p14.3, 7p22.3, 10q26.3, 12q24.22q24.3, 15q11.2q11.3, 18q22.3q23, 21q22.3).

Conclusions: In patients with autism or ASD and non-syndromic phenotype, array CGH analysis is mandatory to detect possible submicroscopic chromosomal abnormalities. For the family, positive results of array-CGH, provides comprehensive genetic counseling, which includes determining the patient's prognosis and planning antenatal diagnosis in subsequent pregnancies.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο αυτισμός είναι ισόβια νευροαναπτυξιακή διαταραχή που περιλαμβάνει δυσκολίες στην κοινωνική κατανόηση, συναλλαγή και συναισθηματική αμοιβαιότητα, στην επικοινωνία με περιορισμένο και επαναλαμβανόμενο πρότυπο δραστηριοτήτων, καθώς και στην ανάπτυξη γνωσιακών λειτουργιών, με συχνά ανακόλουθη επεξεργασία αισθητηριακών προσλήψεων. Οι διαταραχές αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ), περικλείουν όλες τις μορφές αυτισμού με βαρύτητα και κλινική ποικιλομορφία διαφόρου βαθμού(3-5).

Στο σοβαρό άκρο των διαταραχών αυτισμού συνυπάρχουν νοητική υστέρηση, συγγενείς ανωμαλίες, δυσμορφικά φαινοτυπικά στοιχεία, ενώ στο ήπιο άκρο το νοητικό ηλικό είναι εντός ή πλησίον του φυσιολογικού εύρους(6).

Ο αυτισμός/ΔΑΦ αποτελεί ένα πολύ σημαντικό κοινωνικό αλλά και ιατρικό φορτίο στον πληθυσμό με συχνή αιτία παραπομπών σε παιδιατρικές και αναπτυξιολογικές κλινικές. Η αναλογία πασχόντων αρρένων/ θηλέων είναι 3-4/1 (7,8), ενώ προσβάλλονται άτομα όλων των φυλών και κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου(6). Από το 1980 και μετά, όλο και περισσότερες έρευνες καταγράφουν ραγδαία αύξηση του αυτισμού, με επιπολασμό να ανέρχεται σε 1:500 - 1:1000, δηλαδή υψηλότερο από εκείνο του συνδρόμου Down, της δισχιδούς ράχης και του καρκίνου σε παιδιά(7,9-11), ενώ ο συνολικός επιπολασμός του αυτισμού/ΔΑΦ εκτιμάται σήμερα ότι είναι 1%(9,12). Στη χώρα μας όπως υπολογίζεται με βάση στοιχεία της Ελληνικής Εταιρίας Προστασίας Αυτιστικών Ατόμων υπάρχουν 4.000-5.000 πάσχοντες (παιδιά και ενήλικες) με αυτισμό, περί τους 20.000 με 40.000 με ΔΑΦ, και ετησίως διαγιγνώσκονται νέες περιπτώσεις ΔΑΦ σε 300-400 παιδιά(13). Στην πραγματικότητα όλες οι σύγχρονες επιδημιολογικές αναλύσεις δείχνουν ότι η παρατηρούμενη φαινομενική 'επιδημία αυτισμού' μπορεί να μην αντικατοπτρίζει πραγματική αύξηση στον επιπολασμό των διαταραχών του αυτιστικού φάσματος και μάλλον αποδίδεται στην αυξημένη ενημέρωση των γονέων από τους ιατρούς και τα ΜΜΕ που οδηγεί στην πιο ολοκληρωμένη και έγκαιρη διάγνωση με τα ευρύτερα διαγνωστικά κριτήρια. Η μικρότερη ηλικία κατά την διάγνωση και η καταγραφή ηπιότερων περιπτώσεων διαφαίνεται ότι μπορεί να εξηγήσει τουλάχιστον τα 2/3 της αύξησης(5).

Αλληλογραφία

Σοφία Κίτσιου-Τζέλη
Θηβών & Λεβαδείας, ΤΚ:11527
Τηλ.: 2107477464
email: skitsiou@med.uoa.gr

Correspondence

Kitsiou-Tzeli Sofia
Thivon & Livadias, 11527
Tel.: +30 2107477464
email: skitsiou@med.uoa.gr

Γενετικό υπόβαθρο του αυτισμού / ΔΑΦ

Σήμερα ο αυτισμός αποδίδεται σε πολυπαραγοντικό μοντέλο, και στην αιτιοπαθογένειά του εμπλέκονται πολλοί ακόμη παράγοντες, όπως νευροανατομικοί, καθώς και διάφορες συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις που αλληλεπιδρούν με διαφορετικό τρόπο και ποσοστό στην εμφάνιση και εξέλιξή του(14).

Η συμβολή γενετικών παραγόντων στην εκδήλωση αυτισμού/ ΔΑΦ είχε ήδη φανεί από αρκετές παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες, από τις οποίες είχε προκύψει ότι ο κίνδυνος επανεμφάνισης της πάθησης σε οικογένεια με ένα ήδη πάσχον τέκνο ανέρχεται σε ~4-8%(11,15), δηλαδή πολύ υψηλότερος από τον κίνδυνο του γενικού πληθυσμού, ενώ ο κίνδυνος σε 3ο παιδί εκτοξεύεται σε 30-50%(14,16).

Γενετική διάγνωση μέχρι πρόσφατα ετίθετο μόνο στο 10-15% του συνόλου των περιπτώσεων με αυτισμό ή ΔΑΦ, (όπως οζώδης σκλήρυνση, σύνδρομο εύθραυστου χρωμοσώματος X/ Sotos/ Moebius/ Prader-Willi/ Angelman/ Rett)(17,18). Επίσης σε ~5% των ασθενών με αυτισμό ή ΔΑΦ έχουν περιγραφεί ποικίλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες εμφανείς στον κλασικό καρυότυπο (όπως ανευπλοειδισμοί διπλασιασμοί, ελλείμματα, μεταθέσεις, αναστροφές δακτυλιοειδή χρωμοσώματα, κ.α)(19,20).

Σύγχρονες μελέτες γενετικής σύνδεσης (linkage analysis studies), μελέτες συσχέτισης υποψήφιων γονιδίων (candidate gene studies) και μελέτες σύνδεσης ολόκληρου του γονιδιώματος (genome wide association studies, GWAS) έχουν εντοπίσει γενετικούς τόπους- γονίδια που πιθανόν είναι παθογενετικοί του αυτισμού, αν και κανένα μεμονωμένο γονίδιο δεν φαίνεται να εξηγεί μια μεγάλη κατηγορία ασθενών με αυτισμό. Οι γενετικοί τόποι που πιθανολογείται ότι έχουν άμεση συσχέτιση με την εκδήλωση του αυτισμού υπερβαίνουν έως σήμερα τους 400 και εδράζονται σε πληθώρα χρωμοσωμάτων, με την πλειονότητα στα χρωμοσώματα 1p, 2q, 3q, 6p, 6q, 7q, 9q, 15q, 16p, 17q, 19p, 19q, Xp και Xq(21,22).

Παρά την σύνδεση όμως του αυτισμού με αρκετούς γενετικούς παράγοντες, η μέχρι σήμερα συσχέτιση αυτού με υποψήφια γονίδια θεωρείται ότι είναι ακόμη αρκετά αδύναμη, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη η συμφωνία των αποτελεσμάτων προηγούμενων και ανεξαρτήτων ερευνητικών μελετών. Το κυριότερο εμπόδιο ως προς τη διερεύνηση του γενετικού υποστρώματος του αυτισμού/ΔΑΦ είναι η πολυπλοκότητα και πολυπαραγοντικότητα του. Επειδή όμως ο αυτισμός/ΔΑΦ συνθέτει ένα περίπλοκο κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα, τόσο για την οικογένεια όσο και για την ιατρική και ερευνητική κοινότητα, συνεχίζονται με ταχύ ρυθμό οι προσπάθειες παγκοσμίως με στόχο να διευκρινισθεί το γενετικό υπόβαθρο, ώστε να μπορεί να προσφερθεί γενετική συμβουλευτική.

Η συμβολή της νέας τεχνολογίας του Μοριακού Καρυότυπου στην γενετική διερεύνηση του αυτισμού/ΔΑΦ

Η νέα τεχνολογία του μοριακού καρυότυπου ή μικροσυστοιχιών συγκριτικού γενωμικού υβριδισμού (array-CGH) συμβάλλει ουσιαστικά στη διάγνωση όλων των χρωμοσωμικών ανωμαλιών και μάλιστα και όσων δεν είναι εμφανείς με τον κλασικό χρωμοσωμικό έλεγχο, δηλαδή ακόμη και ανακατατάξεων γενωμικών τμημάτων μικρότερων των 5 έως 10 μεγαβάσεων (Mb)(23).

Αναλυτικότερα η χρησιμότητά του έγκειται στην αποκάλυψη και χαρτογράφηση ποσοτικών αλλαγών των αντιγράφων του DNA (Copy Number Variations, CNVs), δηλαδή μικροελλειμμάτων ή μικροδιπλασιασμών. Τα CNVs με μέγεθος από μερικές κιλοβάσεις (Kb) έως πολλές μεγαβάσεις (Mb) δεν είναι πάντα παθολογικά αλλά απλά φυσιολογικές πολυμορφικές αλλαγές (Copy Number Polymorphisms/ CNPs). Όταν τα CNVs είναι παθογόνα μπορεί να έχουν τις εξής συνέπειες: α) πιθανή επίπτωση στον αριθμό αντιγράφων ενός γονιδίου, με συνέπεια τη μεταβολή της σύνθεσης της πρωτεΐνης (gene dosage), β) κατάργηση της λειτουργίας γονιδίων, γ) αλλαγή της δομής γονιδίων, και δ) απορρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων. Όλα τα ανωτέρω οδηγούν σε παθολογικούς φαινοτύπους(24-26).

Επιπλέον, με array-CGH είναι δυνατή η εντόπιση με ακρίβεια των θέσεων που γίνονται

οι θραύσεις των CNVs, καθώς και η διευκρίνιση της χρωμοσωμικής προέλευσης των υπεράριθμων χρωμοσωμικών δεικτών (markers), πράγμα που δεν είναι δυνατόν να γίνει με το συμβατικό καρυότυπο(27-28).

ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 88 ασθενείς με βάση την κλινική διάγνωση του αυτισμού/ΔΑΦ (56 αγόρια, 32 κορίτσια) από το σύνολο των ελεγχθέντων (2008-2012) στο Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής(13,29,30). Οι ηλικίες των ασθενών ποικίλλουν από 2 έως 36 έτη (μέση ηλικία: 9 έτη). Οι ασθενείς της μελέτης είχαν φυσιολογικό συμβατικό καρυότυπο κατά τον έλεγχο που είχαν προηγηθεί, ενώ πολλοί από αυτούς και κατά περίπτωση είχαν υποβληθεί επιπλέον σε μια σειρά από άλλους γενετικούς ελέγχους οι οποίοι απέβησαν αρνητικοί (εύθραυστο χρωμόσωμα X/ FRAX, σύνδρομο Rett, σύνδρομο μικροελλειμμάτων όπως Angelman, Williams, κ.α). Σε ορισμένους ασθενείς υπήρχε ιστορικό σπασμών (11/88), υποτονία (2/88), παχυσαρκία (2/88), ή εμφάνιζαν νοητική υστέρηση/NY (13/88), μακροκεφαλία (2/88), μικροκεφαλία (1/88), βαρηκοΐα (2/88) ή/και ιδιόμορφα χαρακτηριστικά(3/88) Στα λεπτομερή ιστορικά από κάθε ασθενή της μελέτης καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία, το ατομικό (προγεννητικό-μεταγεννητικό) /οικογενειακό ιστορικό, τα στοιχεία της λεπτομερούς κλινικής γενετικής εκτίμησης από έμπειρους κλινικούς γενετιστές καθώς και τα αποτελέσματα του κλινικοεργαστηριακού ελέγχου (παιδοψυχιατρικός, αναπτυξιολογικός, νευρολογικός, νευροαπεικονιστικός /ηλεκτροεγκεφαλογραφικός, μεταβολικός, ακουσολογικός, οφθαλμολογικός, καρδιολογικός κ.α).

Πριν τα διερευνήσει κάθε ασθενούς με μοριακό καρυότυπο στο Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής είναι απαραίτητο να δοθεί κατάλληλη η γενετική συμβουλευτική στην οικογένεια, με σκοπό να προετοιμαστούν οι γονείς ή/και οι ενήλικοι ασθενείς για τα αναμενόμενα αποτελέσματα, και να αποφασίσουν έγκαιρα εάν ο μοριακός καρυότυπος είναι ο τύπος της εξέτασης που επιθυμούν. Ακολουθεί η έγγραφη συγκατάθεση των κηδεμόνων των ανήλικων ασθενών. Σε ειδικές περιπτώσεις ο ίδιος έλεγχος επεκτείνεται και σε συγγενείς πρώτου (γονείς ή/ και πάσχοντα αδέρφια) ή δευτέρου βαθμού, ώστε να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα και η κληρονομικότητα στην οικογένεια.

Μεθοδολογία μοριακού καρυοτύπου (array-CGH)

Το εργαστηριακό πρωτόκολλο που ακολουθείται στην παρούσα μελέτη βασίζεται στο πρωτόκολλο array CGH της εταιρείας Agilent (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) και αναφέρεται αναλυτικά σε δημοσιεύσεις(27,28,31). Χρησιμοποιήθηκαν οι μικροσυστοιχίες συγκριτικού γενωμικού υβριδισμού της εταιρείας Agilent 1X244K με διακριτική ευκρίνεια 12 kb και χαρακτηριστικά που αναφέρονται παραπάνω. Αρχικά γίνεται πέψη γενωμικού DNA του ασθενή και DNA αναφοράς ατόμου ίδιου φύλου από δεξαμενή γενετικού υλικού (Promega Corporation, Madison, WI) με δύο περιοριστικές ενδονουκλεάσες (AluI and RsaI) (Promega Corporation) και ακολουθείται σήμανση με χρήση του Agilent Genomic DNA labelling Kit σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Το DNA του ασθενούς και το DNA αναφοράς σημαίνονται με φθορίζουσες χρωστικές Cy3 και Cy5 αντίστοιχα και υβριδοποιούνται μαζί σε μικροσυστοιχίες 60-μερών ολιγονουκλεοτιδίων για 40 ώρες στους 65°C σε κλίβανο με περιστρεφόμενη βάση (Agilent Technologies) στα 20 rpm. Οι μικροσυστοιχίες κατόπιν πλένονται και σαρώνονται στο Σαρωτή Agilent Microarray (G2565CA).

Η εξαγωγή των δεδομένων γίνεται με τη χρήση εξειδικευμένου λογισμικού (Feature Extraction 9.1 Agilent Technologies) και η ανάλυση των αποτελεσμάτων με το λογισμικό CGH Analytics v.3.4 (Agilent Technologies). Οι γενωμικές αλλαγές αριθμού

αντιγράφων ταυτοποιούνται με τη βοήθεια του στατιστικού αλγορίθμου ADM1 (Aberration Detection Method 1) με κατώφλι διακριτικότητας 6.7, επιτρέποντας την ανίχνευση χρωμοσωμικών μεσοδιαστήματων (intervals) οποιουδήποτε μήκους για τα οποία ο λόγος $\log_2$ DNA ασθενούς/δείγμα αναφοράς είναι σημαντικά διαφορετική από το μηδέν. Για την αποδοχή μιας ανωμαλίας, ο ελάχιστος αριθμός των ανιχνευτών που περιλαμβάνονται στην περιοχή της έλλειψης ή του διπλασιασμού ορίζονται τα 4 ολιγονουκλεοτίδια.

Για τη θέση των γονιδίων στα γενωμικά τμήματα των ελλειμμάτων και διπλασιασμών, χρησιμοποιούνται οι εξής βάσεις δεδομένων: Decipher (<http://www.sanger.ac.uk/PostGenomics/decipher/>), Ecaruca (<http://www.ECARUCA.net>), UCSC (<http://genome.ucsc.edu/>), Ensembl (<http://www.ensembl.org>), Database of Genomic Variants (<http://projects.tcag.ca/variation/>), OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man/ www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM) καθώς και οι βάσεις δεδομένων αυτισμού (SFARI: <https://gene.sfari.org/autdb>, AUTDB: <http://autism.mindspec.org/autdb>).

Από τις βάσεις δεδομένων συγκεντρώνονται και πληροφορίες για το μέγεθος και τη θέση εντοπισμού της κάθε χρωμοσωμικής περιοχής, τα γονίδια που περιέχει, αλλά και την ύπαρξη πολυμορφικών περιοχών CNPs. Γίνεται επίσης σύγκριση των ευρημάτων με υπάρχουσες βιβλιογραφικές αναφορές για καταγεγραμμένα γενετικά σύνδρομα.

Τα γονεϊκά δείγματα DNA μελετώνται με τον ίδιο τρόπο.

Στο Εργαστήριο έχει ήδη δημιουργηθεί βάση δεδομένων, όπου αποθηκεύονται τα κλινικά στοιχεία των ασθενών καθώς και τα αποτελέσματα του ελέγχου από τον μοριακό καρυότυπο.

Α Π Ο Τ Ε Λ Ε Σ Μ Α Τ Α

Από τους 88 ασθενείς που μελετήθηκαν με αυτισμό ή ΔΑΦ, με ή χωρίς άλλα στοιχεία παθολογικού φαινοτύπου, εντοπίστηκαν γενωμικές ανακατατάξεις/ CNVs σε 51/88 (58%), (31 αγόρια /20 κορίτσια) οι οποίες περιλαμβάνονται στις διεθνείς βάσεις δεδομένων για τον αυτισμό καθώς και στη πρόσφατη βιβλιογραφία. Από τους ασθενείς αυτούς 36 είχαν μόνο ένα σημαντικής σημασίας CNV (κυρίως έλλειμμα), 14 είχαν δύο CNVs και 1 ασθενής είχε τρία CNVs. Στο σύνολο των 51 ασθενών με παθολογικά CNVs, 44 ήταν τα μικροελλείμματα και 23 οι μικροδιπλασιασμοί, με μέγεθος που κυμαίνεται από 0.007Mb έως 57.7 Mb.

Ο φαινότυπος σε κάθε έναν από το σύνολο των 51 ασθενών με παθολογικά CNVs φαίνεται στον Πίνακα 1: εκτός από τον αυτισμό ή ΔΑΦ, ορισμένοι είχαν επιπροσθέτως ιστορικό σπασμών (8/51), υποτονία (1/51), παχυσαρκία (2/51), ενώ κάποιοι εμφάνιζαν νοητική υστέρηση/NY (9/51), βαρηκοΐα (1/51) ή/και ιδιόμορφα χαρακτηριστικά (2/51).

Σε 14 περιπτώσεις ασθενών με παθολογικά αποτελέσματα (ένα ή περισσότερα CNVs), μετά τον ίδιο έλεγχο και των γονέων με μικροσυστοιχίες της ίδιας ευκρίνειας, προσδιορίστηκε ότι 12 παθολόνα CNVs ήταν de novo, 4 πατρικής και 6 μητρικής προέλευσης.

Σ Υ Ζ Η Τ Η Σ Η

Μεταξύ των CNVs που εντοπίστηκαν και διεθνώς θεωρούνται ως κοινά ή “επανεμφανιζόμενα” CNVs, ορισμένα (όπως ελλείμματα ή διπλασιασμοί: 2p16, 15q11, 16p11.2, 17q21.31 και Xq21.31) αποτελούν ήδη αναγνωρισμένα σύνδρομα μικροελλειμμάτων και μικροδιπλασιασμών έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία σε άτομα με διάφορες νευροψυχιατρικές διαταραχές, όπως ο αυτισμός. Επιπροσθέτως άλλα CNVs που εντοπίστηκαν σε ασθενείς μας, είναι σε ήδη χαρακτηρισμένες περιοχές και έχουν συνδεθεί τόσο με ΔΑΦ όσο και με ήπιες μορφές NY (όπως ελλείμματα ή διπλασιασμοί: 5p15.2, 9p13.1, 15q11.2, 16p11.2)(32,33).

Από την κατηγορία των ασθενών με 1 παθολογικό CNV [36/51] ιδιαίτερο ενδια-

φέρουν έχουν ορισμένα ευρήματα όπως στους ασθενείς 88 και 324 που είχαν μικροελλείμματα διαφορετικού μεγέθους (0,077Mb και 0,25Mb αντιστοίχως) στο χρωμόσωμα 2p16.3, με αποτέλεσμα μερική απαλοιφή του γονιδίου NRXN1. Το ένα εκ των ανωτέρω ελλειμμάτων είχε κληρονομηθεί από τον πατέρα, ενώ στον άλλο ασθενή δεν ήταν δυνατή η μελέτη των γονέων. Το γονίδιο NRXN1 ανήκει σε ομάδα γονιδίων που εντοπίζονται στην προσυναπτική περιοχή και κωδικοποιούν πρωτεΐνες που επηρεάζουν την ωρίμανση και την λειτουργία των γλουταμινεργικών συνάψεων(34,35). Με τον αυτισμό και την σχιζοφρένεια έχουν συσχετισθεί σημειακές μεταλλάξεις -ελλείμματα και άλλες βλάβες του NRXN1 γονιδίου(36-38), ενώ σε μια μόνο δημοσίευση φαίνεται ότι διαφορετικά μετάγραφα του γονιδίου NRXN1 έχουν ρόλο τόσο στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, όσο και της καρδιάς(37). Οι ασθενείς μας όμως κορίτσια με ΔΑΦ, δεν εμφανίζουν καρδιοπάθεια.

Στην ίδια κατηγορία ασθενών με 1 παθολογικό CNV άλλοι 2 ασθενείς: [433 και 480], είχαν μικροδιπλασιασμό στην περιοχή 7p22.2-p21.2 που θεωρείται υποψήφια για αυτισμό, καθώς περιέχει το γονίδιο *Q6NUR6(91)*. Ένας άλλος ασθενής [59], έχει μεγάλο de novo διπλασιασμό στο χρωμόσωμα 15q11.2q14 (εμφανές και στον κλασικό καρυότυπο, ως υπεράριθμο χρωμόσωμα marker). Ο διπλασιασμός στη περιοχή αυτή είναι γνωστό ότι προδιαθέτει σε ΔΑΦ, ιδιαίτερα εάν είναι μητρικής προέλευσης(27). Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει άλλη ασθενής [119] που έχει έλλειμμα στην χρωμοσωμική περιοχή 16q24.2-q24.3 (3Mb) και εμφανίζει συνδρομικό φαινότυπο αυτισμού, ακριβώς όπως οι 4 προηγούμενες περιπτώσεις στην βιβλιογραφία που είχαν ποικίλου βαθμού NY, ιδιόμορφο προσωπείο και παθολογική μαγνητική εγκεφάλου(37). Στην περιοχή αυτή περιγράφονται τα γονίδια ANKRD11, ZNF11 και CDH15 που θεωρούνται κρίσιμης σημασίας για το νέο αυτό σύνδρομο μικροελλείμματος. Η δική μας ασθενής ενώ είχε μεγαλύτερο έλλειμμα από τις προηγούμενες περιπτώσεις, περιλαμβάνεται ην κρίσιμη περιοχή, επιβεβαιώνοντας έτσι την συμμετοχή των 3 γονιδίων στον παρατηρούμενο φαινότυπο αυτού του νέου συνδρόμου μικροελλείμματος.

Στο χρωμόσωμα X βρέθηκαν σε άρρενες της παρούσης μελέτης 14 παθολογικές ανακατατάξεις / CNVs. Δύο αγόρια, [69 και 64], με ΔΑΦ, ηλικίας 4 και 5 ετών είχαν διπλασιασμό στη χρωμοσωμική περιοχή Xp 22.31, μεγέθους 1,65 και 1,61Mb αντιστοίχως, όπου περιέχονται 5 OMIM παθογόνα γονίδια (STS, HDHD1A, VCX, PNPLA4 και VCX2)(39). Και στις δύο περιπτώσεις πρόκειται για διπλασιασμό που είχε κληρονομηθεί από την μητέρα. Ο ίδιος διπλασιασμός στην περιοχή Xp22.31 μελετήθηκε σε προηγούμενη μελέτη σε 29 αγόρια που είχαν NY αλλά και υψηλή επίπτωση συμπεριφορικών προβλημάτων με αυτιστικά στοιχεία(21). Η αυξημένη δραστηριότητα του διπλασιασμένου γονιδίου STS, το οποίο διαφεύγει της διαδικασίας αδρανοποίησης του χρωμοσώματος X, προτείνεται ότι έχει σημαντικό ρόλο σε διαδικασίες νευροφυσιολογίας και συμπεριφοράς(40).

Από τους ασθενείς της μελέτης μας όπου διαπιστώθηκαν περισσότερα του ενός παθολογικά CNVs (14/51), δύο (1 αγόρι [35] και 1 κορίτσι [22]) είχαν το ίδιο κοινό μικροέλλειμμα 17q21.3 (αναγνωρισμένο σύνδρομο), αλλά διαφορετικό φαινότυπο, προφανώς λόγω της παρουσίας δεύτερου-τροποποιητικού CNV(27,41,42). Συγκεκριμένα, η ασθενής μας [22] εμφάνιζε ένα επιπλέον de novo μικροέλλειμμα στο χρωμόσωμα 15q11.2, μεγέθους 0.413Mb, με αποτέλεσμα την απαλοιφή του γονιδίου PWRN1, το οποίο χαρακτηρίζεται από πατρική αποτύπωση (paternally imprinted). Στο μικροέλλειμμα 15q11.2 στην ασθενή αυτή θα μπορούσαν να αποδοθούν τα επιπρόσθετα φαινοτυπικά ευρήματα που προσομοιάζουν με το σύνδρομο Prader Willi, όπως η παχυσαρκία της(27,43-45). Ο άλλος μας ασθενής [35], εκτός από το μικροέλλειμμα 17q21.3, φέρει ένα επιπλέον μικροέλλειμμα Xq21.3 μητρικής προέλευσης και μεγέθους 0,168Mb. Το μικροέλλειμμα αυτό οδηγεί στην απαλοιφή του γονιδίου PCDH11X που θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι συμβάλλει στον σοβαρότερο φαινότυπο του ασθενούς(46).

Έτσι από την παρούσα μελέτη επιβεβαιώνεται η χρησιμότητα της παραπομπής

ασθενών με αυτισμό/ΔΑΦ, για γενετική διάγνωση με μοριακό καρυότυπο. Με βάση όμως τα πρόσφατα ευρήματα όλων των τελευταίων σχετικών μελετών, ο μοριακός καρυότυπος θα καθιερωθεί σύντομα στην πρώτη γραμμή του διαγνωστικού ελέγχου, αφού αποτελεί μεγάλο πρόβλημα η μη δυνατότητα εντόπισης φυσικών χαρακτηριστικών στα περισσότερα άτομα που εμφανίζουν αυτισμό/ΔΑΦ, ενώ ούτε υπάγονται στα πλαίσια δυσμορφικού συνδρόμου και ως εκ τούτου υποβάλλονται σε πολυάριθμες διαγνωστικές εξετάσεις.

Σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες από επιτροπές εμπειρογνομόνων στον αυτισμό/ΔΑΦ καθώς και, θεωρείται πλέον ότι η γενετική διάγνωση που προκύπτει με τον μοριακό καρυότυπο είναι ανεκτίμητης σημασίας(47), και πρακτικά χρήσιμη διότι έχει ως συνέπεια τα εξής σημαντικά οφέλη: α) έγκαιρη ιατρική παρέμβαση/θεραπεία, με σκοπό την βελτίωση της αναπτυξιακής καθυστέρησης (48-51) β) προγραμματισμό του προσυμπτωματικού ελέγχου για αναμενόμενες συνοδές επιπλοκές, γ) αποφυγή επιπρόσθετων ειδικών κλινικοεργαστηριακών διαγνωστικών εξετάσεων και τερματισμό της διαγνωστικής "οδύσσειας", δ) παροχή ορθής γενετικής καθοδήγησης για τον κίνδυνο επανάληψης αυτισμού σε επόμενα παιδιά της οικογένειας και ε) πληροφόρηση σχετικά με τις δυνατότητες ανίχνευσης άλλων πασχόντων συγγενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Asperger H. [Autism in childhood]. *Folia clinica internacional*. 1969;19(2):76-92. *Autismo en la edad infantil*.
2. Kanner L, Eisenberg L. Child psychiatry, mental deficiency. *The American Journal of Psych*. 1958;114(7):609-15.
3. Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psych*. 2004;45(1):135-70.
4. Goldson E. Autism: an update. *Advances in pediatrics*. 2009;56:187-201.
5. Miles JH. Autism spectrum disorders--a genetics review. *Genetics in medicine Journal of the American College of Medical Genetics*. 2011;13(4):278-94.
6. Valicenti-McDermott M, Hottinger K, Seijo R, Shulman L. Age at diagnosis of autism spectrum disorders. *The Journal of pediatrics*. 2012;161(3):554-6.
7. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004;113(5):e472-86. Epub 2004/05/04.
8. Volkmar FR, Szatmari P, Sparrow SS. Sex differences in pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 1993;23(4):579-91.
9. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *The American journal of psychiatry*. 2005;162(6):1133-41.
10. Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 10:3-8.
11. Zhao X, Leotta A, Kustanovich V, Lajonchere C, Geschwind DH, Law K, et al. A unified genetic theory for sporadic and inherited autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(31):12831-6.
12. Bremer A, Giacobini M, Eriksson M, Gustavsson P, Nordin V, Fernell E, et al. Copy number variation characteristics in subpopulations of patients with autism spectrum disorders. *American Journal of Medical Genetics Part B, Neuropsychiatric ge-*

netics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics. 2011;156(2):115-24.

13. Giannikou K, Fryssira H, Oikonomakis V, Syrmou A, Kosma K, Tzetis M, et al. Further delineation of novel 1p36 rearrangements by array-CGH analysis: narrowing the breakpoints and clarifying the “extended” phenotype. *Gene*. 2012;506(2):360-8.

14. Keller F, Persico AM. The neurobiological context of autism. *Mol Neurobiol*. 2003;28(1):1-22

15. Chudley AE, Gutierrez E, Jocelyn LJ, Chodirker BN. Outcomes of genetic evaluation in children with pervasive developmental disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 1998;19(5):321-5.

16. Folstein SE, Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nat Rev Genet*. 2001;2(12):943-55. Epub 2001/12/06.

17. Akefeldt A, Gillberg C, Larsson C. Prader-Willi syndrome in a Swedish rural county: epidemiological aspects. *Dev Med Child Neurol*. 1991;33(8):715-21.

18. Steffenburg S, Gillberg CL, Steffenburg U, Kyllerman M. Autism in Angelman syndrome: a population-based study. *Pediatr Neurol*. 1996;14(2):131-6.

19. Vorstman JA, Staal WG, van Daalen E, van Engeland H, Hochstenbach PF, Franke L. Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Mol Psychiatry*. 2006;11(1):1, 18-28.

20. Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine--an updated primer. *The New England journal of medicine*. 2010;362(21):2001-11. Epub 2010/05/28.

21. Xu J, Zwaigenbaum L, Szatmari P, Scherer SW. Molecular cytogenetics of autism. *Curr Genomics*. 2004;5:347-64.

22. Wassink TH, Brzustowicz LM, Bartlett CW, Szatmari P. The search for autism disease genes. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2004;10(4):272-83.

23. Miller DT. Genetic testing for autism: recent advances and clinical implications. Expert review of molecular diagnostics. 2010;10(7):837-40.

24. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*. 2006;444(7118):444-54.

25. Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, Qi Y, et al. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nature genetics*. 2004;36(9):949-51.

26. Sebat J, Lakshmi B, Troge J, Alexander J, Young J, Lundin P, et al. Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science*. 2004;305(5683):525-8.

27. Kitsiou-Tzeli S, Fryssira H, Giannikou K, Syrmou A, Kosma K, Kakourou G, et al. Microdeletion and microduplication 17q21.31 plus an additional CNV, in patients with intellectual disability, identified by array-CGH. *Gene*. 2012;492(1):319-24.

28. Kitsiou-Tzeli S, Tzetis M, Sofocleous C, Vrettou C, Xaidara A, Giannikou K, et al. De novo interstitial duplication of the 15q11.2-q14 PWS/AS region of maternal origin: Clinical description, array CGH analysis, and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2010;152A(8):1925-32.

29. Kitsiou-Tzeli S, Konstantinidou A, Sofocleous C, Kosma K, Syrmou A, Giannikou K, et al. Familial Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a 320.6-kb Xq22.2 duplication and the pathological findings of a male fetus. *Birth defects research Part A, Clinical*

and molecular teratology. 2012;94(6):494-8.

30. Tzetzis M, Kitsiou-Tzeli S, Frysira H, Xaidara A, Kanavakis E. The clinical utility of molecular karyotyping using high-resolution array-comparative genomic hybridization. Expert review of molecular diagnostics. 2012;12(5):449-57.

31. Tzetzis M, Stefanaki K, Syrmou A, Kosma K, Leze E, Giannikou K, et al. An unusual case of Cat-Eye syndrome phenotype and extragonadal mature teratoma: review of the literature. Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology. 2012;94(7):561-6.

32. Mefford HC, Sharp AJ, Baker C, Itsara A, Jiang Z, Buysse K, et al. Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. The New England journal of medicine. 2008;359(16):1685-99.

33. Kumar RA, KaraMohamed S, Sudi J, Conrad DF, Brune C, Badner JA, et al. Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism. Human molecular genetics. 2008;17(4):628-38.

34. Kirov G, Rujescu D, Ingason A, Collier DA, O'Donovan MC, Owen MJ. Neurexin 1 (NRXN1) deletions in schizophrenia. Schizophrenia bulletin. 2009;35(5):851-4.

35. Rujescu D, Ingason A, Cichon S, Pietilainen OP, Barnes MR, Toulopoulou T, et al. Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. Human molecular genetics. 2009;18(5):988-96.

36. Ching MS, Shen Y, Tan WH, Jeste SS, Morrow EM, Chen X, et al. Deletions of NRXN1 (neurexin-1) predispose to a wide spectrum of developmental disorders. American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics. 2010;153B(4):937-47.

37. Bayou N, Belhadj A, Daoud H, Briault S, Helayem MB, Chaabouni H, et al. Exploring the 7p22.1 chromosome as a candidate region for autism. Journal of biomedicine & biotechnology. 2010;2010:423894.

38. Kim SJ, Brune CW, Kistner EO, Christian SL, Courchesne EH, Cox NJ, et al. Transmission disequilibrium testing of the chromosome 15q11-q13 region in autism. American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics. 2008;147B(7):1116-25.

39. Li F, Shen Y, Kohler U, Sharkey FH, Menon D, Coulleaux L, et al. Interstitial microduplication of Xp22.31: Causative of intellectual disability or benign copy number variant? European journal of medical genetics. 2010;53(2):93-9.

40. Carrascosa-Romero MC, Suela J, Alfaro-Ponce B, Cepillo-Boluda AJ. [X-chromosome-linked ichthyosis associated to epilepsy, hyperactivity, autism and mental retardation, due to the Xp22.31 microdeletion]. Revista de neurologia. 2012;54(4):241-8. Epub 2012/02/09. Ictiosis ligada al cromosoma X asociada a epilepsia, hiperactividad, autismo y retraso mental, por microdelecion Xp22.31.

41. Koolen DA, Sharp AJ, Hurst JA, Firth HV, Knight SJ, Goldenberg A, et al. Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. Journal of medical genetics. 2008;45(11):710-20.

42. Kirchhoff M, Bisgaard AM, Duno M, Hansen FJ, Schwartz M. A 17q21.31 microduplication, reciprocal to the newly described 17q21.31 microdeletion, in a girl with severe psychomotor developmental delay and dysmorphic craniofacial features. European journal of medical genetics. 2007;50(4):256-63.

43. Buiting K, Nazlican H, Galetzka D, Wawrzik M, Gross S, Horsthemke B. C15orf2 and a novel noncoding transcript from the Prader-Willi/Angelman syndrome region show monoallelic expression in fetal brain. *Genomics*. 2007;89(5):588-95.
44. Duker AL, Ballif BC, Bawle EV, Person RE, Mahadevan S, Alliman S, et al. Paternally inherited microdeletion at 15q11.2 confirms a significant role for the SNORD116 C/D box snoRNA cluster in Prader-Willi syndrome. *European journal of human genetics : EJHG*. 2010;18(11):1196-201.
45. Chen Y, Liu YJ, Pei YF, Yang TL, Deng FY, Liu XG, et al. Copy number variations at the Prader-Willi syndrome region on chromosome 15 and associations with obesity in whites. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(6):1229-34.
46. Speevak MD, Farrell SA. Non-syndromic language delay in a child with disruption in the Protocadherin11X/Y gene pair. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2011;156B(4):484-9.
47. Girirajan S, Rosenfeld JA, Coe BP, Parikh S, Friedman N, Goldstein A, et al. Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy-number variants. *The New England journal of medicine*. 2012;367(14):1321-31.
48. Sallows GO, Graupner TD. Intensive behavioral treatment for children with autism: four-year outcome and predictors. *American journal of mental retardation : AJMR*. 2005;110(6):417-38.
49. Howlin P, Magiati I, Charman T. Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. *American journal on intellectual and developmental disabilities*. 2009;114(1):23-41.
50. Magiati I, Charman T, Howlin P. A two-year prospective follow-up study of community-based early intensive behavioural intervention and specialist nursery provision for children with autism spectrum disorders. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2007;48(8):803-12.
51. Altemeier WA, Altemeier LE. How can early, intensive training help a genetic disorder? *Pediatric annals*. 2009;38(3):167-70, 72.

**Βογιατζή Λ
Σδούγκα Μ**
ΜΕΘ Παιδων, Ιπποκράτειο
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

**Ηλία Σ
Μηριασούλης Γ**
ΜΕΘ Παιδων, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Ηρακλείου,
Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο,
Κρήτη

**Σιδερή Γ
Παπαδάτος Ι**
ΜΕΘ Παιδων, Νοσοκομείο
Παιδων "Αγλαΐα Κυριακού",
Αθήνα

**Βαγγελακούδη Ε
Καλαμπαλίκης Π**
ΜΕΘ Παιδων, Νοσοκομείο
Παιδων "Αγία Σοφία", Αθήνα

**Βασιλοπούλου Μ
Σιανίδου Λ**
ΜΕΘ Παιδων, Νοσοκομείο
Παιδων Πεντέλης, Αθήνα

Ροηλίδης Ε
3η Παιδιατρική Κλινική,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

**Vogiatzi L
Sdougla M**
PICU, Hippokraton Hospital of
Thessaloniki

**Ilia S
Briasoulis G**
PICU, University Hospital of
Heraklion

**Sideri G
Papadatos I**
PICU, Children's Hospital Aglaia
Kyriakou

**Vagelakoudi E
Kalabalikis P**
PICU, Children's Hospital Agia
Sophia

**Vasilopoulou M
Sianidou L**
PICU, Pentelis General Children's
Hospital

Roilidis E
3rd Paediatric Department, Aris-
totle University of Thessaloniki

Διηθητική καντιντίαση στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδων: Πανελλήνια πολυκεντρική μελέτη

Βογιατζή Λ, Ηλία Σ, Σιδερή Γ, Βαγγελακούδη Ε, Βασιλοπούλου Μ, Σδούγκα Μ, Μηριασούλης Γ, Παπαδάτος Ι, Καλαμπαλίκης Π, Σιανίδου Λ, Ροηλίδης Ε

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Σκοπός: Η καταγραφή κλινικών πρακτικών πρόληψης και αντιμετώπισης της διηθητικής καντιντίας σε κάθε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) Παιδων και η διερεύνηση της επιδημιολογίας και της έκβασης της καντιντίας σε εθνικό επίπεδο.

Μέθοδοι: Πανελλήνια, πολυκεντρική μελέτη. Καταγράφηκαν οι κατά τμήματα πρακτικές πρόληψης και αντιμετώπισης της καντινταιμίας και διενεργήθηκε αναδρομική μελέτη επεισοδίων καντινταιμίας που συνέβησαν στη διάρκεια της πενταετίας 2005-2009, στις 7 ΜΕΘ Παιδων που συμμετείχαν.

Αποτελέσματα: Οι κλινικές πρακτικές (πρωτόκολλα αντικατάστασης καθετήρων, λήψη καλλιεργείων ρουτίνας και χρήσης αντιβιοτικών) ήταν παρόμοιες μεταξύ των ΜΕΘ Παιδων. Σε όλες τις ΜΕΘ Παιδων χορηγούνταν προφυλακτικά αντιμυκητιακά σε ογκολογικούς και μεταμοσχευμένους ασθενείς. Διαφορές υπήρχαν στο είδος της αντιμυκητιακής αγωγής πρώτης γραμμής και στη διάρκεια θεραπείας της καντινταιμίας. Καταγράφηκαν 22 επεισόδια καντινταιμίας, με διάμεση επίπτωση 6.4 περιπτώσεις/1000 εισαγωγές. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 8.2 (0.3-16.6) έτη. *Candida albicans* απομονώθηκε στο 45.4% των επεισοδίων και *Candida parapsilosis* στο 22.7%. Σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με καντινταιμία καταγράφηκε παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα, ουροκαθετήρα, μηχανικού αερισμού και χορήγηση αντιβιοτικών με αναερόβια δράση. Ολική παρεντερική διατροφή (ΟΠΔ) χορηγήθηκε σε 5 (22.7%) ασθενείς. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν χρόνια υποκείμενη νόσο, 5 ήταν ογκολογικοί ασθενείς και τα δύο τρίτα των ασθενών με καντινταιμία ήταν ήδη αποικισμένοι με *Candida*. Η αμφοτερικίνη Β αποτελούσε την κύρια θεραπευτική εκλογή (54.5%). Η θνησιμότητα στις 30 μέρες ανερχόταν στο 18.2%.

Συμπέρασμα: Η παρούσα μελέτη προσθέτει επιδημιολογικά και κλινικά στοιχεία για την καντινταιμία σε μια ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών. Η καντινταιμία στα παιδιά που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ Παιδων έχει σημαντική επίπτωση και ακολουθεί την παγκόσμια τάση για επικράτηση των εκτός *C. Albicans* ειδών *Candida*.

Λέξεις κλειδιά: καντινταιμία, ΜΕΘ Παιδων, παιδιά, κάντιντα, επιδημιολογία.

Invasive Candidiasis in Pediatric Intensive Care Unit

Vogiatzi L, Ilia S, Sideri G, Vagelakoudi E, Vasilopoulou M, Sdougla M, Briasoulis G, Papadatos I, Kalabalikis P, Sianidou L, Roilidis E

A B S T R A C T

Purpose: To record the practices for prevention and management of invasive candidiasis in PICU, and investigate the epidemiology of candidiasis and its outcome nationwide.

Methods: Multicenter national study among PICUs throughout Greece. A question-

naire referring to local practices of prevention and management of candidemia was filled in and a retrospective study of episodes that occurred during 5yrs was conducted in all 7 Greek PICUs.

Results: Clinical practices regarding surveillance cultures, catheter replacement protocols and antibiotic use were similar although case-mix differed. In all PICUs prophylactic antifungal treatment was administered in transplant and neutropenic oncology patients. Discrepancy existed between PICUs concerning first-line antifungal agents and treatment duration of candidemia. Twenty-two candidemias were nationally recorded between 2005-2009 with a median incidence of 6.4 cases/1000 admissions. Median age was 8.2 (0.3-16.6) years. *Candida albicans* was isolated in 45.4% of episodes followed by *Candida parapsilosis* (22.7%). Common findings were presence of central venous and urinary catheters as well as mechanical ventilation and administration of antibiotics with anti-anaerobic activity in almost all patients with candidemia. Total parenteral nutrition was administered to 5 (22.7%) patients. Most of the patients had a chronic underlying disease, 5 were oncology patients and two thirds of those with candidemia were colonized with *Candida* spp. Lipid amphotericin B formulations were the predominant therapeutic choice (54.5%). Thirty-day mortality was 18.2%.

Conclusion: This first national study adds information to the epidemiology of candidemia in critically ill children. In these special patients, candidemia has relatively low incidence and tends towards non-*albicans* *Candida* preponderance.

Key words: candidemia, PICU, children, *Candida*, epidemiology

Η *Candida* αντιπροσωπεύει την τρίτη σε σειρά συχνότητας αιτία αιματογενών λοιμώξεων σε νοσηλευόμενα παιδιά(1). Η συνολική συχνότητα της καντιναιμίας έχει διπλασιαστεί κατά τις τελευταίες δεκαετίες(2,3). Η επίπτωση και η θνησιμότητα της καντιναιμίας είναι υψηλότερη μεταξύ των βαρέως πασχόντων ασθενών-στους ενήλικες σχεδόν τα μισά επεισόδια καντιναιμίας συμβαίνουν στους ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ(4). Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτεςέχουν διεξαχθεί σε ΜΕΘ ενηλίκων(5-7) ωστόσο παρόμοια δεδομένα λείπουν σε παιδιά. Οι Blyth και συν., σε μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη, έδειξαν ότι η επίπτωση και η θνησιμότητα της καντιναιμίας ήταν υψηλότερη στους ενήλικες από ότι στα παιδιά (1.8 vs 0.9/100,000 πληθυσμού και 10% vs 30%, $p<0.001$, αντίστοιχα) -ωστόσο, οι ασθενείς της ΜΕΘ παιδών δεν μελετήθηκαν ξεχωριστά(8). Από όσο γνωρίζουμε, λίγα δεδομένα υπάρχουν ειδικά για την καντιναιμία στη ΜΕΘ Παίδων(9,10). Η επίπτωση της καντιναιμίας σε παιδιατρικούς ασθενείς γενικά ποικίλει μεταξύ 0.21-10.5 περιπτώσεις /1000 εισαγωγές σε διάφορες μελέτες(2,8,11,12). Η κατανομή των στελεχών *Candida* και η έκβαση των ασθενών επίσης ποικίλει μεταξύ των διαφόρων κέντρων, γεγονός που συνδέεται άμεσα με διαφορές στις κατά τόπους πρακτικές πρόληψης, προφύλαξης και αντιμετώπισης καθώς και με γεωγραφικές διαφορές. Η έλλειψη συμφωνημένων πρωτοκόλλων για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων από *Candida* σε ασθενείς της ΜΕΘ παιδών συμβάλλει στις διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των διαφόρων κέντρων και δημιουργεί δυσκολίες στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Προκειμένου να βελτιώσουμε την αντιμετώπιση της καντιναιμίας στη ΜΕΘ παιδών διεξαγάμε μια πανελλήνια πολυκεντρική μελέτη συμπεριλαμβάνοντας την συντριπτική πλειοψηφία των παιδιών που δέχτηκαν εντατική νοσηλεία στη χώρα και καταγράψαμε αναδρομικά επεισόδια καντιναιμίας παράλληλα με τις κατά τόπους πρακτικές πρόληψης και θεραπείας.

Αλληλογραφία

Εμμανουήλ Ροιλίδης
Κωνσταντινουπόλεως 49,
ΤΚ: 54642, Θεσσαλονίκη.
Τηλ.: 23 10892444
Fax: 23 10992981
e-mail: roilides@med.auth.gr

Correspondence

Roilidis Emmanouil
Konstantinoupoleos 49,
54642, Thessaloniki
Tel.: +30 23 10892444
Fax: +30 23 10992981
e-mail: roilides@med.auth.gr

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Διερεύνηση κλινικών πρακτικών στις ΜΕΘ Παίδων. Επικοινωνήσαμε και με τις 7 ΜΕΘ Παίδων στην Ελλάδα, αλλά μόνο 5 από αυτές συμμετείχαν στη μελέτη καθώς οι άλλες 2 δεν είχαν κανένα περιστατικό με καντινταιμία και επί πλέον δεν ήταν σε πλήρη λειτουργία κατά το διάστημα της μελέτης. Οι ΜΕΘ Παίδων που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν: ΜΕΘ Παίδων Νοσοκομείου Παίδων "Αγλαΐα Κυριακού" (ΜΕΘ Α), ΜΕΘ Παίδων Νοσοκομείου Παίδων "Αγία Σοφία" (ΜΕΘ Β), ΜΕΘ Παίδων Νοσοκομείου Παίδων Πεντέλης (ΜΕΘ Γ), ΜΕΘ Παίδων Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΜΕΘ Δ) και ΜΕΘ Παίδων Νοσοκομείου "Ιπποκράτειο" Θεσσαλονίκης (ΜΕΘ Ε). Καταγράφηκε ο αριθμός των κρεβατιών και των εισαγωγών, η συνολική θνησιμότητα και το είδος των ασθενών (παθολογικοί, χειρουργικοί, ογκολογικοί, καρδιολογικοί, μεταμοσχευμένοι) που εισήχθησαν σε κάθε ΜΕΘ παίδων κατά την χρονική περίοδο της μελέτης. Μελετήθηκαν επίσης οι κλινικές πρακτικές σχετικά με τη διαχείριση των μυκητιασικών λοιμώξεων που ήταν σε εφαρμογή σε κάθε ΜΕΘ παίδων.

Αναδρομική μελέτη καντινταιμίας

Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη: 1. Θετική καλλιέργεια αίματος για *Candida* στην διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ Παίδων 2. Παραμονή των ασθενών στη ΜΕΘ Παίδων για >48 ώρες από την εισαγωγή τους την ημέρα της θετικής καλλιέργειας αίματος. Εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που παρουσίαζαν καντινταιμία κατά την εισαγωγή τους. Οι περιπτώσεις καντινταιμίας εντοπίστηκαν από τη μελέτη των αρχείων του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του κάθε Νοσοκομείου που συμμετείχε στη μελέτη. Η ταυτοποίηση των στελεχών *Candida* έγινε σύμφωνα με τις μεθόδους που χρησιμοποιούσε το κάθε εργαστήριο [Vitek 2 αυτοματοποιημένο σύστημα σε 4 Νοσοκομεία και APIID32 σε ένα (και τα δύο από τη BioMerieux, Marcy l'Etoile, France)]. Η μελέτη εγκρίθηκε από τα Επιστημονικά Συμβούλια των συμμετεχόντων Νοσοκομείων.

Τα κλινικά δεδομένα καταγράφηκαν από τους ιατρικούς και νοσηλευτικούς φακέλους. Περιλάμβαναν δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των αρρώστων καθώς και λεπτομέρειες σχετικά με την κλινική πορεία και τη θεραπεία του επεισοδίου της καντινταιμίας.

Η διάρκεια της καντινταιμίας ορίστηκε ως ο χρόνος που μεσολαβούσε από τη μέρα της πρώτης θετικής καλλιέργειας αίματος για *Candida* μέχρι τη μέρα της πρώτης αρνητικής καλλιέργειας αίματος. Περιπτώσεις όπου *Candida* απομονώθηκε σε δείγματα ιστών ή άλλα στείρα υγρά εκτός από αίμα (περιτοναϊκό ή πνευμονικό υγρό, χολή κλπ) ή όταν υπήρχαν στοιχεία χοριοαμφιβληστροειδίτιδας, ενδοφθαλμίτιδας ή ενδοκαρδίτιδας, θεωρήθηκαν περιπτώσεις γενικευμένης καντινταιμίας.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS (έκδοση 19). Η σύγκριση των κατηγορικών μεταβλητών έγινε με τη δοκιμασία χ^2 . Η σύγκριση των συνεχών μεταβλητών έγινε με τη δοκιμασία *t*-test (μεταβλητές με κανονική κατανομή) ή με τη δοκιμασία Mann-Whitney (μεταβλητές με μη κανονική κατανομή). Αμφίπλευρο $p < 0.05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον Πίνακα 1. Οι ασθενείς που εισήχθησαν στις ΜΕΘ Α, Β και Ε ήταν παρόμοιοι καθώς και οι ασθενείς των ΜΕΘ Γ και Δ.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά ΜΕΘ Παίδων που συμμετείχαν στη μελέτη

Χαρακτηριστικά	A	B	Γ	Δ	E	Σύνολο
Αριθμός κλινών	6	10	6	6	8	36
Μέσος αριθμός εισαγωγών /έτος	184	243	78	113	128	746
Συνολική θνησιμότητα	9.6%	12.2%	7.9%	3.7%	13.4%	9.4%
Επεισόδια καντινταιμίας /1000 εισαγωγές	6.5	3.3	0	14.1	6.2	6.4
Θνησιμότητα περιστατικών καντινταιμίας	0/6	1/4	ΜΕ	1/8	2/4	4/22 (18.2%)
Είδος περιστατικών						
Παθολογικά	++++	+++	+++	+++	+++	
Χειρουργικά	+++	++	+++	+++	++	
Ογκολογικά	++	++	+	+	++	
Καρδιολογικά	+	+	+	+	+	
Μεταμοσχεύσεις		++				

+: σπάνια, ++: λιγότερο συχνά, +++: συχνά, ++++: πολύ συχνά, ΜΕ: μη εφαρμόσιμο

ΜΕΘ Παίδων, Νοσοκομείο Παίδων «Αγλαΐα Κυριακού» (Α), Παίδων, Νοσοκομείο Παίδων "Αγία Σοφία" (Β), ΜΕΘ Παίδων, Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης (Γ) (και οι 3 Αθήνα), ΜΕΘ Παίδων, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου (Δ) and ΜΕΘ Παίδων, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης (Ε)

Σε όλες τις ΜΕΘ λαμβάνονταν καλλιέργειες ρουτίνας 2 φορές την εβδομάδα από το βρογχικό, ούρα και αίμα καθώς και επί κλινικών ενδείξεων λοίμωξης. Στις περισσότερες ΜΕΘ Παίδων καλλιέργειες φαρυγγικού επιχρίσματος λαμβάνονταν μία φορά την εβδομάδα ή επί κλινικών ενδείξεων. Καλλιέργειες γαστρικού υγρού και επιχρίσματος ορθού δεν λαμβάνονταν ως ρουτίνα. Οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες (ΚΦΚ), οι κεντρικοί αρτηριακοί καθετήρες και οι περιφερικές αρτηριακές γραμμές αντικαθιστούνταν επί κλινικών ενδείξεων (απόφραξη, λοίμωξη ή αποικισμός) σε όλες τις ΜΕΘ Παίδων καθώς και οι ρινογαστρικοί και οι καθετήρες ουροδόχου κύστεως. Η στοματοφαρυγγική καντιντίαση αντιμετωπιζόταν με χορήγηση νυστατίνης τοπικά. Προφυλακτική αντιμυκητιακή αγωγή χορηγούνταν σε μεταμοσχευμένους και ουδετεροπενικούς αιματολογικούς/ογκολογικούς ασθενείς σύμφωνα με τα πρωτόκολλα των αντίστοιχων ογκολογικών τμημάτων και τμημάτων μεταμοσχεύσεων. Η φλουκοναζόλη και η βορικοναζόλη ήταν οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι αντιμυκητιακοί παράγοντες. Δεν υπήρχαν συγκεκριμένα πρωτόκολλα για την αντιμυκητιακή προφύλαξη των μη ουδετεροπενικών ασθενών, ωστόσο υπήρχε μια τάση για πρώιμη χορήγηση εμπειρικής αντιμυκητιακής αγωγής σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για καντινταιμία όπως αποικισμός με *Candida* σε >1 σημείο, ανοσοκαταστολή, παρουσία ΚΦΚ, χορήγηση ΟΠΔ και ευρέως φάσματος αντιβιοτικών και πρόσφατη χειρουργική επέμβαση κοιλιάς. Σε 2/5 ΜΕΘ Παίδων η θετική καλλιέργεια βρογχικού για *Candida* αξιολογούνταν ως δείκτης για έναρξη πρώιμης εμπειρικής αγωγής. Σε όλες τις ΜΕΘ Παίδων χορηγούνταν εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή σε σηπτικούς ασθενείς χωρίς εστία λοίμωξης που δεν παρουσίαζαν κλινική βελτίωση παρά την χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος. Η παρουσία μυκητουρίας αρχικά αντιμετωπιζόταν με αντικατάσταση του καθετήρα και, αν επέμενε, ξεκινούσε θεραπεία με φλουκοναζόλη, σε όλες τις ΜΕΘ παιδών. Οι ίδιοι αντιμυκητιακοί παράγοντες χρησιμοποιούνταν για εμπειρική

και στοχευμένη θεραπεία πρώτης εκλογής.

Πρώτης επιλογής αντιμυκητιακός παράγοντας ήταν η φλουконаζόλη σε 2/5 ΜΕΘ Παίδων ενώ στις ΜΕΘ Α, Β και Ε χρησιμοποιούσαν αρχικά λιποειδικά συμπλέγματα αμφοτερικίνης Β για τη θεραπεία της καντινταιμίας ανεξάρτητα από το υπεύθυνο στέλεχος. Στη ΜΕΘ Δ χρησιμοποιούσαν εχινοκανδίνες για καντινταιμία που οφείλεται σε είδη *Candida* εκτός *C.albicans*. Μεταξύ των πέντε ΜΕΘ Παίδων, σε τρεις η θεραπεία της καντινταιμίας διαρκούσε 14 μέρες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών αίματος ενώ στις άλλες δύο η θεραπεία διαρκούσε 21 μέρες. Σε καμία από τις ΜΕΘ Παίδων δεν υπήρχε γραπτό πρωτόκολλο για τη χρήση των αντιβιοτικών.

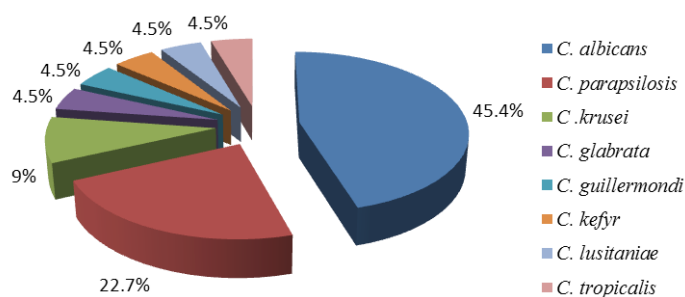
Επιδημιολογία των επεισοδίων καντινταιμίας

Συνολικά καταγράφηκαν πανελλήνια 22 επεισόδια καντινταιμίας κατά τη πενταετία 2005-2009. Η διάμεση επίπτωση της καντινταιμίας ήταν 6.4 περιπτώσεις/1000 εισαγωγές. Δεν υπήρχαν ασθενείς με καντινταιμία στην ΜΕΘ Γ κατά την περίοδο της μελέτης. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, οι παράγοντες κινδύνου, το είδος των στελεχών *Candida*, η διάρκεια της καντινταιμίας και η θνησιμότητα στις 30 μέρες φαίνονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά ΜΕΘ Παίδων που συμμετείχαν στη μελέτη

Χαρακτηριστικά	Αριθμός (Σύνολο n=22)
Φύλο (άρρεν)	12 (54.5%)
Διάμεση ηλικία (έτη, εύρος)	8.2 (0.3-17)
Υποκείμενη χρόνια νόσος	16 (72.7%)
Διάμεση διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ Παίδων προ της λοίμωξης (μέρες, εύρος)	18.5 (4-615)
Επεμβατικός μηχανικός αερισμός	19 (86.3%)
Ουροκαθετήρας	22 (100%)
Κεντρικός φλεβικός καθετήρας	22 (100%)
Ολική παρεντερική διατροφή	5 (22.7%)
Χειρουργείο	9 (45%)
Κακοήθεια	5 (22.7%)
Αντιβιοτικά με αναερόβιο δράση	22 (100%)
Προληγθείσα έκθεση σε αντιμυκητιασικά	6 (27.2%)
Προληγθείς αποικισμός με <i>Candida</i> spp. (≥1 σημείο)	16 (72.7%)
Non- <i>C. albicans</i> καντινταιμία	12 (54.5%)
Διάμεση διάρκεια καντινταιμίας (μέρες)	3.5 (1-30)
Αφαίρεση κεντρικού φλεβικού καθετήρα	18 (81.8%)
Θνησιμότητα στις 30 μέρες	4 (18.2%)

Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 8.2 (0.3-16.6) έτη. Ο διάμεσος χρόνος νοσηλείας στη ΜΕΘ πριν το επεισόδιο της καντινταιμίας ήταν 18.5 (4-615) μέρες. Κοινά ευρήματα ήταν η παρουσία ΚΦΚ και ουροκαθετήρων, μηχανικού αερισμού και χρήση αντιβιοτικών με αναερόβια δράση σε σχεδόν όλους τους ασθενείς με καντινταιμία. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν υποκείμενη χρόνια νόσο και 5 (22.7%) ήταν ογκολογικοί ασθενείς. Εννέα ασθενείς είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση πριν το επεισόδιο της καντινταιμίας και ΟΠΔ χορηγούνταν σε 5 (22.7%) ασθενείς. Έξι ασθενείς λάμβαναν αντιμυκητιακά φάρμακα πριν το επεισόδιο και σε πέντε από αυτούς επρόκειτο για λοίμωξη εκ διαφυγής. Είδη *Candida* εκτός *C.albicans* απομονώθηκαν σε 54.5% των περιπτώσεων, κυρίως σε ασθενείς που είχαν ήδη εκτεθεί σε αντιμυκητιακούς παράγοντες παρ' όλο που λόγω του μικρού αριθμού των περιστατικών δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Στο 73% των ασθενών με καντινταιμία απομονώθηκε *Candida* από τουλάχιστον ένα στείρο ή μη στείρο σημείο του σώματος πριν το επεισόδιο και 8 ασθενείς ήταν αποικισμένοι σε ≥ 2 σημεία. Οι ασθενείς μετά το επεισόδιο της καντινταιμίας παρακολουθούνταν με τακτικές καλλιέργειες αίματος μέχρι την αρνητικοποίησή τους. Οφθαλμολογική και καρδιολογική εξέταση δεν γινόταν ως ρουτίνα στους ασθενείς παρά μόνο σε περιπτώσεις παρατεταμένης καντινταιμίας. Η διάμεση διάρκεια της καντινταιμίας ήταν 3.5 (1-30) μέρες, ενώ σε τρεις περιπτώσεις με παρατεταμένη καντινταιμία παρατηρήθηκε γενικευμένη καντιντίαση και θάνατος. Η κατανομή των στελεχών *Candida* που απομονώθηκαν φαίνεται στο γράφημα 1.



Γράφημα 1

Κατανομή στελεχών *Candida* στις ΜΕΘ Παιδων

Όλοι οι ασθενείς εκτός από δύο έλαβαν αντιμυκητιακή αγωγή. Από τις 20 περιπτώσεις όπου χορηγήθηκαν αντιμυκητιακοί παράγοντες η πλειοψηφία έλαβε αμφοτερικίνη Β (12 περιπτώσεις), ενώ φλουконаζόλη χορηγήθηκε σε 5 περιπτώσεις και κασποφουγκίνη σε 3 περιπτώσεις. Συνδυαστική θεραπεία χορηγήθηκε σε 4 ασθενείς ως θεραπεία 2ης εκλογής και όλοι κατέληξαν. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ΚΦΚ αφαιρέθηκαν (18 περιπτώσεις) μετά τη διάγνωση της καντινταιμίας. Οι ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία αντιμετωπίστηκαν με αφαίρεση του ΚΦΚ και οι επακόλουθες καλλιέργειες αίματος ήταν αρνητικές. Η θνησιμότητα στις 30 μέρες ήταν 18.2%. Στην ανάλυση που έγινε η έκβαση δεν συσχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με την παρουσία χρόνιας υποκείμενης νόσου, κακοήθειας, είδος *Candida* ή αφαίρεση του ΚΦΚ.

Σ Υ Ζ Η Τ Η Σ Η

Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη επιδημιολογική μελέτη καντινταιμίας σε ΜΕΘ Παιδων σε εθνικό επίπεδο. Βρήκαμε ότι οι κλινικές πρακτικές δεν διαφέρουν ιδιαίτερα ανάμεσα στις ΜΕΘ Παιδων παρά την απουσία γραπτών πρωτοκόλλων. Υπάρχουν κάποιες διαφορές ως προς το είδος των νοσηλευόμενων περιστατικών

αλλά και την θνησιμότητα. Η διάμεση επίπτωση της καντινταιμίας συνολικά ήταν 6.4 περιπτώσεις /1000 εισαγωγές. Η χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος, μηχανικού αερισμού, η παρουσία ΚΦΚ και ουροκαθετήρα καθώς και προηγηθείς αποικισμός με *Candida* αποτελούσαν συχνούς παράγοντες κινδύνου. Λιποειδικά συμπλέγματα αμφοτερικίνης Β αποτελούσαν τη συχνότερη θεραπευτική επιλογή. Η θνησιμότητα στις 30 μέρες ήταν 18.2%.

Όλες οι ΜΕΘ Παίδων ήταν πολυδύναμες και νοσήλευαν παθολογικά και χειρουργικά περιστατικά, ενώ ένα μικρό ποσοστό αυτών ήταν ογκολογικοί και καρδιολογικοί ασθενείς. Οι ΜΕΘ Α, Β και Ε είχαν περισσότερες εισαγωγές/έτος και υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας, πιθανόν λόγω του γεγονότος ότι δέχονταν ασθενείς σε βαρύτερη κατάσταση καθώς αποτελούν κέντρα αναφοράς για τη Νότια (ΜΕΘ Α, Β) και τη Βόρεια (ΜΕΘ Ε) Ελλάδα. Η συνολική θνησιμότητα (διάμεση τιμή 9.4%) είναι κάπως υψηλότερη από αυτή που αναφέρεται από άλλα κέντρα στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ (2.1%-6.2%)(13-15). Από όσο γνωρίζουμε, υπάρχει μόνο μία πρόσφατη μελέτη που αναφέρεται στη θνησιμότητα των ασθενών της ΜΕΘ Παίδων στην Ελλάδα. Στη μελέτη αυτή η θνησιμότητα ήταν ανάλογη με την προβλεπόμενη θνησιμότητα όπως αυτή εκτιμήθηκε με το PRISMscore (III) και ως εκ τούτου σε αντιστοιχία με την κλινική βαρύτητα των ασθενών που μελετήθηκαν(16).

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ΜΕΘ Παίδων σχετικά με τις εφαρμοζόμενες κλινικές πρακτικές. Η συχνότητα αλλαγής των καθετήρων είναι παρόμοια μεταξύ των ΜΕΘ Παίδων και συμφωνεί με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες(17,18). Όσον αφορά πρακτικές προφύλαξης και θεραπείας οι αναφερόμενες κλινικές πρακτικές είναι σε συμφωνία με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες τόσο της Αμερικανικής Εταιρείας Λοιμώξεων (IDSA, 2009) όσο και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμώξεων (ESCMID, 2012)(19,20). Οι ακολουθούμενες πρακτικές πρόληψης και εμπειρικής θεραπείας των μη ουδετεροπενικών βαρέως πασχόντων ασθενών εξαρτιόταν σε μεγάλο βαθμό από κλινική κρίση του θεράποντος ιατρού, γεγονός που αντικατοπτρίζει την έλλειψη κλινικών δεδομένων για αυτή την κατηγορία ασθενών. Υπήρχε διαφορά όσον αφορά στη διάρκεια θεραπείας της καντινταιμίας σε 2/5 ΜΕΘ Παίδων όπου η θεραπεία διαρκούσε περισσότερο, γεγονός που μπορεί να οφείλεται σε ασάφειες σχετικά με τους στόχους θεραπείας.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με καντινταιμία ήταν σε μηχανικό αερισμό, λάμβαναν αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, έφεραν ΚΦΚ και καθετήρα ουροδόχου κύστεως και σε σημαντικό αριθμό αυτών καταγράφηκε η παρουσία κακοήθειας, προηγηθείσα πρόσφατη χειρουργική επέμβαση και χορήγηση ΟΠΔ. Όλα τα ανωτέρω αποτελούν γνωστούς παράγοντες κινδύνου για καντινταιμία(1,9,21-23). Σε μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη σε παιδιά με καντινταιμία σε νοσοκομείο της Γερμανίας, παρόλο που το ποσοστό των ογκολογικών ασθενών ήταν μεγαλύτερο, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια(24). Στην δική μας μελέτη, 16/22 (72%) ασθενείς έπασχαν από χρόνια προϋπάρχοντα νοσήματα, μόνο 5 εκ των οποίων σχετιζόταν με κακοήθεια. Συνοδά προβλήματα αυτών των ασθενών όπως παρατεταμένη νοσηλεία, υποθρεψία και μακρόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών πιθανόν να σχετίζονται με τη νοσηρότητα.

Προϋπάρχων αποικισμός με *Candida* αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για καντινταιμία στους ενήλικες και συμπεριλαμβάνεται σε διάφορα κλινικά μοντέλα πρόβλεψης καντινταιμίας(27-29). Σε μια μελέτη ασθενών σε ΜΕΘ Παίδων η παρουσία αποικισμού με *Candida* αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση καντινταιμίας(30). Οι περισσότεροι από τους ασθενείς της δικής μας μελέτης (73%) ήταν αποικισμένοι με *Candida* πριν το επεισόδιο καντινταιμίας. Παρόλο που δεν έχουμε δεδομένα αποικισμού του συνόλου των ασθενών που νοσηλεύονταν στις ΜΕΘ Παίδων κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε μια πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη σε μια από αυτές (ΜΕΘ Ε) το συνολικό ποσοστό των νοσηλευόμενων ασθενών που ήταν αποικισμένοι με *Candida* σε ≥ 1 σημείο ανερχόταν στο 34.2% (Vogiatzi et al. 30th

ESPID, Thessaloniki Greece 2012, abstractno. 1174). Επισημαίνουμε ότι το αναπνευστικό σύστημα ήταν το συχνότερο σημείο αποικισμού, γεγονός που πιθανά δικαιολογεί την πρώιμη εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Η διάμεση επίπτωση της καντινταιμίας πανελλήνια ήταν 6.4 περιπτώσεις/1000 εισαγωγές (διακύμανση 0-14.1 περιπτώσεις/1000 εισαγωγές). Παρόμοια μελέτη από την Ιταλία σε ενήλικες ανέφερε επίπτωση 10.1 περιπτώσεις/1000 εισαγωγές (6), ενώ στη μελέτη των Zaoutis και συν η επίπτωση της καντινταιμίας, σε ασθενείς που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ Παίδων, ήταν 3.5 περιπτώσεις/1000 εισαγωγές κατά την περίοδο 1997-2004(9). Καντινταιμία που οφειλόταν σε είδη *Candida* εκτός *C.albicans* ξεπέρασε το 50% των περιπτώσεων κατ' αντιστοιχία με την παγκόσμια τάση για επικράτηση ειδών *Candida* εκτός *C.albicans*(8,12,26,31,32).

Η πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης μας (73.7%) έλαβε λιποειδικές μορφές αμφοτερικίνης Β ως πρώτη θεραπευτική εκλογή. Σε μια από τις μεγαλύτερες μελέτες που περιλάμβαναν παιδιά οι Blyth και συν βρήκαν ότι το 61.3% των παιδιών με καντινταιμία έλαβαν κάποια μορφή αμφοτερικίνης Β (8). Σε δύο ακόμη μελέτες που περιλάμβαναν ασθενείς μετά τη νεογνική περίοδο, τα ποσοστά θεραπείας με αμφοτερικίνη Β ήταν παρόμοια(11,25). Σημειώνεται ότι η μελέτη μας αναφέρεται αποκλειστικά σε ασθενείς που εξ ορισμού είναι βαρέως πάσχοντες, οπότε μικρό ποσοστό αυτών είναι υποψήφιοι για θεραπεία με φλουκοναζόλη. Η χρήση των εχινοκανδινών ήταν περιορισμένη κατά τη διάρκεια της μελέτης. Δύο ασθενείς δεν έλαβαν καμιά θεραπεία αλλά αντιμετωπίστηκαν με αφαίρεση του ΚΦΚ και είχαν ευνοϊκή έκβαση. Οι περιπτώσεις αυτές οφείλονται πιθανότατα σε αποικισμό του καθετήρα. Στη μελέτη μας η έκβαση δεν επηρεάστηκε από την αφαίρεση ή όχι του ΚΦΚ, ωστόσο δεν καταγράφηκε ο χρόνος αφαίρεσης του ΚΦΚ ενώ σε 2 περιπτώσεις η αφαίρεση του ΚΦΚ και μόνο ήταν αρκετή για την ίαση παρά την έλλειψη αντιμυκητιακής αγωγής. Πότε και αν θα πρέπει να αφαιρεθεί ο ΚΦΚ και σε ποιές περιπτώσεις δικαιολογείται συντηρητική αντιμετώπιση είναι ερωτήματα που μένει να απαντηθούν.

Υπήρχαν μεγάλες διακυμάνσεις στην έκβαση των ασθενών μεταξύ των ΜΕΘ Παίδων (0-50%) αλλά ο μικρός αριθμός περιπτώσεων δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων. Η συνολική θνησιμότητα στις 30 μέρες δεν συσχετιζόταν με το είδος των στελεχών *Candida* και συμφωνεί με τα αποτελέσματα των Dutta και συν οι οποίοι σε μελέτη 226 παιδιών δεν βρήκαν διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ καντινταιμίας από *C. Albicans* και από είδη *Candida* εκτός *C.albicans*(25). Άλλες μελέτες ωστόσο έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα γεγονός που πιθανά σχετίζεται με το είδος των ασθενών που περιλαμβάνονται στις μελέτες(10,12,26,33).

Η μελέτη μας έχει δύο περιορισμούς. Πρώτον, ο μικρός αριθμός των περιπτώσεων καντινταιμίας σε κάθε ΜΕΘ Παίδων αλλά και το σύνολο κατά τη διάρκεια της πενταετίας που διήρκεσε η μελέτη, κάνει δύσκολη την στατιστική ανάλυση. Δεύτερον, λόγω του αναδρομικού χαρακτήρα της μελέτης δεν καταγράφηκε η κλινική βαρύτητα των περιστατικών καθώς δεν χρησιμοποιούσαν όλες οι ΜΕΘ Παίδων το ίδιο σύστημα κλινικής αξιολόγησης. Παρόλα αυτά, η μελέτη μας περιγράφει για πρώτη φορά την επιδημιολογία και την αντιμετώπιση της καντινταιμίας σε ένα πολύ ιδιαίτερο πληθυσμό ασθενών που δεν έχει μελετηθεί επαρκώς μέχρι σήμερα (παιδιά σε μονάδα εντατικής θεραπείας) σε εθνικό επίπεδο. Ελπίζουμε να συνεισφέρει στα υπάρχοντα δεδομένα και πρακτικές σχετικά με την καντινταιμία πανελλήνια και να προσφέρει το υπόβαθρο για τη διεξαγωγή μελλοντικών μελετών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Ann Intensive Care* 2012; 2:6.
2. Abelson JA, Moore T, Bruckner D, Deville J, Nielsen K. Frequency of fungemia in hospitalized pediatric patients over 11 years at a tertiary care institution. *Pediatrics* 2005;116:61–67.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–1554.
4. Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32(Suppl 2):S87–S91.
5. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med* 2009;37:1612–1618.
6. Tortorano AM, Dho G, Prigitano A, Breda G, Grancini A, Emmi V et al. Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006–2008). *Mycoses* 2012; 55:73–79.
7. Guo F, Yang Y, Kang Y, Zang B, Cui W, Qin B, Qin Y et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China: a multicentre prospective observational study. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:1660–1668.
8. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriott D et al. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics* 2009;123:1360–1368.
9. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, Walsh TJ et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis* 2010; 51:e38–e45.
10. Singhi SC, Reddy TC, Chakrabarti A. Candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:369–374.
11. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, Ozkaya G. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. *Mycoses* 2008; 51:248–257.
12. Dotis J, Prasad PA, Zaoutis T, Roilides E. Epidemiology, risk factors and outcome of *Candida parapsilosis* bloodstream infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:557–560.
13. Brady AR, Harrison D, Black S, Jones S, Rowan K, Pearson G et al. Assessment and optimization of mortality prediction tools for admissions to pediatric intensive care in the United Kingdom. *Pediatrics* 2006;117:e733–e742.
14. Epstein D, Wong CF, Khemani RG, Moromisato DY, Waters K, Kipke MD et al. Race/ethnicity is not associated with mortality in the PICU. *Pediatrics* 2011; 127:e588–e597.
15. Gullberg N, Kalzen H, Luhr O, Gothberg S, Winsa O, Markstrom A et al. Immediate and 5-year cumulative outcome after paediatric intensive care in Sweden. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:1086–1095.
16. Volakli EA, Sdougka M, Drossou-Agakidou V, Emporiadou M, Reizoglou M, Giaila M. Short-term and long-term mortality following pediatric intensive care. *Pediatr Int* 2012;54:248–255.
17. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011;52:e162–e193.

18. Joram N, de Saint Blanquat L, Stamm D, Launay E, Gras-Le Guen C. Healthcare-associated infection prevention in pediatric intensive care units: a review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:2481–2490
19. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC et al. ESC-MID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 (Suppl 7):38–52
20. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503–535
21. Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream Candida infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. *J Clin Microbiol* 2010; 48:4200–4206
22. Filioti J, Spiroglou K, Panteliadis CP, Roilides E. Invasive candidiasis in pediatric intensive care patients: epidemiology, risk factors, management, and outcome. *Intensive Care Med* 2007;33:1272–1283
23. Peman J, Canton E, Linares-Sicilia MJ, Rosello EM, Borrell N, Ruiz-Perez-de-Pipaon MT et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream fungal isolates in pediatric patients: a Spanish multicenter prospective survey. *J Clin Microbiol* 2011;49:4158–4163
24. Tragiannidis A, Fegeler W, Rellensmann G, Debus V, Muller V, Hoernig-Franz I et al. Candidaemia in a European Paediatric University Hospital: a 10-year observational study. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:E27–E30
25. Dutta A, Palazzi DL. Candida non-albicans versus Candida albicans fungemia in the non-neonatal pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:664–668
26. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, Hoffman JA, Groll AH, Bin-Hussain I et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1252–1257
27. Leon C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, Leon MA, Nolla J, Jorda R et al. Fungal colonization and/or infection in non neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:233–242
28. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care* 2011; 1:37
29. Leroy G, Lambiotte F, Thevenin D, Lemaire C, Parmentier E, Devos P et al. Evaluation of “Candidascore” in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care* 2011; 1:50
30. Singhi S, Rao DS, Chakrabarti A. Candida colonization and candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:91–95
31. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43:1829–1835
32. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1298–1302
33. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:634–643

Διακομιδές νεογνών στην Αττική. Συγκριτική μελέτη δύο χρονικών περιόδων

Στέλλα Μούσκου, Χρήστος Βαράκης, Δημήτρης Πύρρος, Νικολέττα Ιακωβίδου

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Εισαγωγή: Στην Ελλάδα, λόγω γεωγραφικών ιδιαιτεροτήτων και της κατανομής των κέντρων παροχής εξειδικευμένης φροντίδας, η διακομιδή νεογνών αποτελεί αναγκαιότητα.

Σκοπός: Η συγκριτική καταγραφή των κυριότερων αιτίων διακομιδής νεογνών στην Αττική καθώς και των νοσηλευτηρίων παραπομπής και αποδοχής των νεογνών σε δυο χρονικές περιόδους.

Υλικό και μέθοδος: Υλικό της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν όλα τα νεογνά τα οποία χρειάστηκαν διακομιδή στην Αττική το 2009 και το 2012, όπως αυτά καταγράφηκαν στην Κεντρική Υπηρεσία του ΕΚΑΒ. Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS 18.

Αποτελέσματα: Το 2009 διακομίστηκαν 1152 νεογνά και το 2012 845 νεογνά στην Αττική. Το μεγαλύτερο ποσοστό νεογνών (62,6% το 2009 και 63,9% το 2012) διακομίστηκε εντός Αττικής από τις δύο κινητές μονάδες νεογνών της Αττικής και προερχόταν κυρίως από τα δημόσια Μαιευτήρια με MENN (25,4% το 2009 και 32,1% το 2012) αλλά και χωρίς MENN (19,8% το 2009, 17,8% το 2012). Το δεύτερο σε συχνότητα τύπο μεταφοράς αποτελούν οι διακομιδές από την περιφέρεια με ασθενοφόρο του τοπικού ΕΚΑΒ (20,2%). Με αερομεταφορά διακομίστηκε το 17,2% το 2009 και το 15,8% το 2012. Όσον αφορά στις αιτίες επείγουσας διακομιδής, η προωρότητα, η αναπνευστική δυσχέρεια, η πληρότητα θέσεων στις MENN και η συγγενής καρδιοπάθεια κατέχουν τις πρώτες θέσεις ενώ η προγραμματισμένη μεταφορά λόγω ανάγκης εκτίμησης από γιατρό κάποιας υποειδικότητας της παιδιατρικής καταλαμβάνει ποσοστό 15,3% και 12,8% το 2009 και 2012 αντίστοιχα.

Συμπεράσματα: Η ανάγκη για επείγουσα αλλά και για προγραμματισμένη διακομιδή νεογνών στην Αττική παραμένει υψηλή. Καθώς η πλειονότητα των διακομιδών προέρχεται από τα δημόσια μαιευτήρια με και χωρίς MENN, αύξηση των κλινών και στελέχωση με εξειδικευμένο προσωπικό θα μείωνε τον αριθμό των διακομιδών.

Λέξεις κλειδιά: διακομιδή, αεροδιακομιδή, νεογνό, Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών

Neonatal transports in Attica: a comparative study of two time periods

Stella Mouskou, Christos Varakis, Dimitris Pyrros, Nicoletta Iacovidou

A B S T R A C T

Introduction: Neonatal Transport (NS) in Greece constitutes a necessity due to geographical characteristics of the country and the distribution of tertiary Neonatal Units.

Aim: The comparative study of the main causes of neonatal transport in Attica as well as the referral and admission hospitals in two different time periods.

Materials and Methods: All neonates which were transferred in Attica during 2009 and 2012, according to the Hellenic National Centre of Emergency Care (HNCEC). Analysis was performed using SPSS 18.

Στέλλα Μούσκου
Δημήτρης Πύρρος
Κεντρική Υπηρεσία ΕΚΑΒ, Αθήνα

Χρήστος Βαράκης
Οικονομολόγος, Διδάκτωρ
Πανεπιστημίου Αθηνών

Νικολέττα Ιακωβίδου
Νεογνολογική Κλινική, Αρεταίειο
Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή,
ΕΚΠΑ

Stella Mouskou
Dimitris Pyrros
National Centre of Emergency
Care (EKAB) Headquarters

Christos Varakis
Economologist, Dr. Univ. Athens

Nicoletta Iacovidou
Neonatal Department, Medical
School, National and Kapodis-
trian University of Athens

Results: In 2009, 1152 neonates were transported in Attica while 845 during 2012. Of the total number of neonatal transports, 62,6% in 2009 and 63,9% in 2012 was transported by the flying squad of the HNCEC from maternity hospitals of the public sector in the region of Attica with and without NICU (25,4% in 2009 and 32,1% in 2012 and 19,8% in 2009 and 17,8% in 2012), respectively. 20,2% was transported from regional hospitals without neonatal transport unit while 17,2% during 2009 and 15,8% in 2012 neonates were picked-up from the air transport unit. Concerning the aetiology for emergency transport, prematurity, respiratory distress, congenital heart disease and no availability of cot in the NICU are the main reasons, while scheduled transports for a consultation were performed in a percentage of 15,3% and 12,8% during 2009 and 2012 respectively.

Conclusions: NS is performed frequently in Greece. As the majority of NS comes from maternity hospitals of the public sector with or without NICU, staffing with specialized personnel and increase in beds would lead to NS reduction.

Key words: transport, air transport, neonate, NICU

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διακομιδή νεογνών αποτελεί υπηρεσία αυξημένου κινδύνου καθώς ασχολείται με μια ιδιαίτερα ευπαθή ομάδα ασθενών, τα νεογνά και ιδιαίτερα τα πρόωρα και προβληματικά. Όταν η ανάγκη αυτή είναι γνωστή πριν από τον τοκετό, ιδανικά πρέπει να μεταφέρεται η έγκυος (in-utero διακομιδή). Υπάρχουν όμως και καταστάσεις όπως ο πρόωρος τοκετός και τα περιγεννητικά νοσήματα, που δεν μπορούν πάντα να προβλεφθούν(1-2).

Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα περισσότερα μαιευτήρια μπορούν να παρέχουν μόνο μέχρι κάποιου βαθμού ειδική φροντίδα και βραχεία νοσηλεία σε νεογνά, υπάρχει συνεχής ανάγκη μεταφοράς των πασχόντων νεογνών μετά τον τοκετό σε εξειδικευμένα κέντρα για παροχή εντατικής νοσηλείας, χειρουργική αντιμετώπιση ή για άλλη εξειδικευμένη υπηρεσία. Υπολογίζεται ότι ποσοστό 1%-2% των νεογνών μετά τον τοκετό χρήζει νοσηλείας σε ΜΕΝΝ(3).

Ως εκ τούτου, ένα οργανωμένο σύστημα μεταφοράς σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες, αποτελεί βασικό στοιχείο της ολοκληρωμένης περιγεννητικής φροντίδας που πρέπει να παρέχεται(4).

Η ανάγκη για διακομιδή εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες π.χ. γεωγραφικές συνθήκες, παρεχόμενες μαιευτικές υπηρεσίες και περιγεννητική νοσηρότητα. Στην Ελλάδα, λόγω των γεωγραφικών ιδιαιτεροτήτων της χώρας και της κατανομής των κέντρων παροχής εξειδικευμένης φροντίδας, η διακομιδή νεογνών αποτελεί αναγκαιότητα. Διακομιδή νεογνών με ασθενοφόρο αλλά και με εναέρια μέσα (αεροπλάνα της πολιτικής και πολεμικής αεροπορίας και ελικόπτερα του ΕΚΑΒ) διενεργούνται καθημερινά με αποδέκτες κυρίως τις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (ΜΕΝΝ) της Αττικής.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συγκριτική καταγραφή των κυριότερων αιτιών διακομιδής νεογνών προς ΜΕΝΝ της Αττικής καθώς και των νοσηλευτηρίων προέλευσης αλλά και αποδοχής των νεογνών σε δυο χρονικές περιόδους.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Τον πληθυσμό της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν όλα τα νεογνά τα οποία χρειάστηκαν διακομιδή στην Αττική από 1/1/2009-31/12/2009 και από 1/1/2012-31/12/2012. Καθώς όλες οι διακομιδές νεογνών διεκπεραιώνονται μέσω της Υπηρεσίας Διακομιδής Νεογνών της Κεντρικής Υπηρεσίας του ΕΚΑΒ Αθηνών, μελετήθηκαν αναδρομικά τα στοιχεία από τις τηλεφωνικές κλήσεις που αφορούσαν στη διακομιδή νεογνών στην Αττική τόσο για επείγουσα όσο και για

Αλληλογραφία

Στέλλα Μούσκου
Εφέσου 15, Παπάγου
15669, Αθήνα
e-mail: stell_i_m@yahoo.com

Correspondence

Stella Mouskou
Efessou 15, Papagou
15669, Athens
e-mail: stell_i_m@yahoo.com

προγραμματισμένη μεταφορά.

Τα παραπέμποντα νοσηλευτήρια στην Αττική χωρίστηκαν σε 5 κατηγορίες ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι ΜΕΝΝ Νεογνών και τη δημόσια ή ιδιωτική φύση τους. Αναλυτικότερα:

- 1) Δημόσια Μαιευτήρια με ΜΕΝΝ της Αττικής (Αλεξάνδρα, Μαρίκα Ηλιάδη, Αττικό, Γ.Ν. Νίκαιας "Άγιος Παντελεήμων")
- 2) Ιδιωτικά Μαιευτήρια με ΜΕΝΝ της Αττικής (Ιασώ, Λητώ, Μητέρα για το 2009 καθώς το 2012 προστέθηκαν τα μαιευτήρια Ρέα και Γαία)
- 3) Δημόσια Νοσηλευτήρια με ΜΕΝΝ της Αττικής (Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία" και "Π.&Α. Κυριακού")
- 4) Δημόσια Μαιευτήρια χωρίς ΜΕΝΝ της Αττικής (Αγία Όλγα, Μαγγίνειο, Θριάσειο, Τζάνειο) και
- 5) Ιδιωτικές Μαιευτικές Κλινικές χωρίς ΜΕΝΝ της Αττικής (Νίκη Ίλιον)

Όσον αφορά στο μέσο μεταφοράς, τα νεογνά από τα περιφερειακά νοσοκομεία διακομίστηκαν με ασθενοφόρα του τοπικού ΕΚΑΒ ενώ όλα τα υπόλοιπα διεκπεραιώθηκαν από τις δύο κινητές μονάδες διακομιδής νεογνών της Αττικής, η μία με έδρα το Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών "Η Αγία Σοφία" (ΚΙΜ Νεογνών "Αγία Σοφία") και η άλλη με έδρα το ΕΚΑΒ (ΚΙΜ Νεογνών ΕΚΑΒ). Σε αυτά περιλαμβάνονται και τα νεογνά που μεταφέρθηκαν στην Αττική με αεροδιακομιδή είτε στο στρατιωτικό αεροδρόμιο της Ελευσίνας και σπανιότερα στο ελικοδρόμιο "Σακέττα" είτε στο διεθνές αεροδρόμιο "Ελ. Βενιζέλος" και μεταφέρθηκαν με μία από τις δύο ΚΙΜ Νεογνών στη ΜΕΝΝ αποδοχής.

Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε μέσω του στατιστικού προγράμματος SPSS18.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

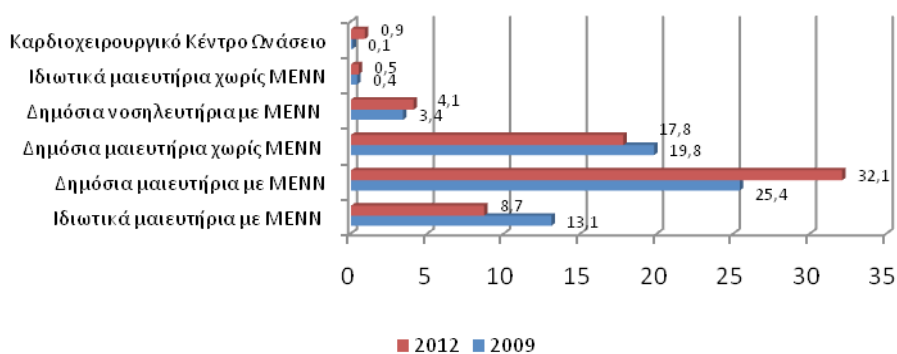
Το 2009 έγιναν 1152 και το 2012 845 επείγουσες και προγραμματισμένες διακομιδές νεογνών με αποδέκτες τις ΜΕΝΝ και τα νοσηλευτήρια της Αττικής. Στο μεγαλύτερο ποσοστό φαίνεται να διακομίστηκαν αγόρια, κυρίως το φθινόπωρο, με σαφή υπεροχή την πρώτη μέρα ζωής ενώ όσον αφορά στο είδος της μεταφοράς, εντός Αττικής διεκπεραιώνονται διακομιδές σε ποσοστό σταθερά μεγαλύτερο από το 60%. Η αναλυτική κατανομή όσον αφορά στο φύλο, στο είδος μεταφοράς, στην εποχική κατανομή και στο είδος μεταφοράς παρουσιάζεται στον πίνακα 1.

Το μεγαλύτερο ποσοστό νεογνών (62,6% το 2009 και 63,9% το 2012) διακομίστηκε εντός Αττικής από τις δύο κινητές μονάδες νεογνών της Αττικής. Τα δημόσια Μαιευτήρια με ΜΕΝΝ (25,4% το 2009 και 32,1% το 2012) αλλά και χωρίς ΜΕΝΝ (19,8% το 2009, 17,8% το 2012) φαίνεται να διακομίζουν τον μεγαλύτερο αριθμό νεογνών. Η αναλυτική κατανομή σύμφωνα με την κατηγορία νοσηλευτηρίου προέλευσης φαίνεται στο Γράφημα 1. Όσον αφορά στις αιτίες επείγουσας διακομιδής, η πρωτότητα, η αναπνευστική δυσχέρεια, η πληρότητα θέσεων στις ΜΕΝΝ και η συγγενής καρδιοπάθεια κατέχουν τις πρώτες θέσεις ενώ η προγραμματισμένη μεταφορά λόγω ανάγκης εκτίμησης από γιατρό κάποιας υποειδικότητας της παιδιατρικής καταλαμβάνει ποσοστό 15,3% και 12,8% το 2009 και 2012 αντίστοιχα (Γράφημα 2). Οι διακομιδές από την περιφέρεια με ασθενοφόρο του τοπικού ΕΚΑΒ, αποτελούν τον δεύτερο σε συχνότητα τύπο μεταφοράς σε ποσοστό 20,2%. Η Καλαμάτα και η Κόρινθος διακομίζουν συνολικά το 45% των διακομισθέντων νεογνών της περιφέρειας ενώ οι αυξομειώσεις που παρατηρούνται στους υπόλοιπους νομούς, δεν φαίνεται να επηρεάζουν το τελικό συνολικό ποσοστό. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 2012 δεν διακομίστηκε κανένα νεογνό στην Αθήνα από το Γ.Ν. Λαμίας, ενώ το 2009 έφτασε το 7,3%. Η αναπνευστική δυσχέρεια αποτελεί την κυριότερη αιτία διακομιδής (61,4% το 2009, 66,7% το 2012) με διαφορά από την πρωτότητα που αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία (Γράφημα 3) (Γράφημα 4).

Με αερομεταφορά διακομίστηκε το 17,2% το 2009 και το 15,8% το 2012. Στην

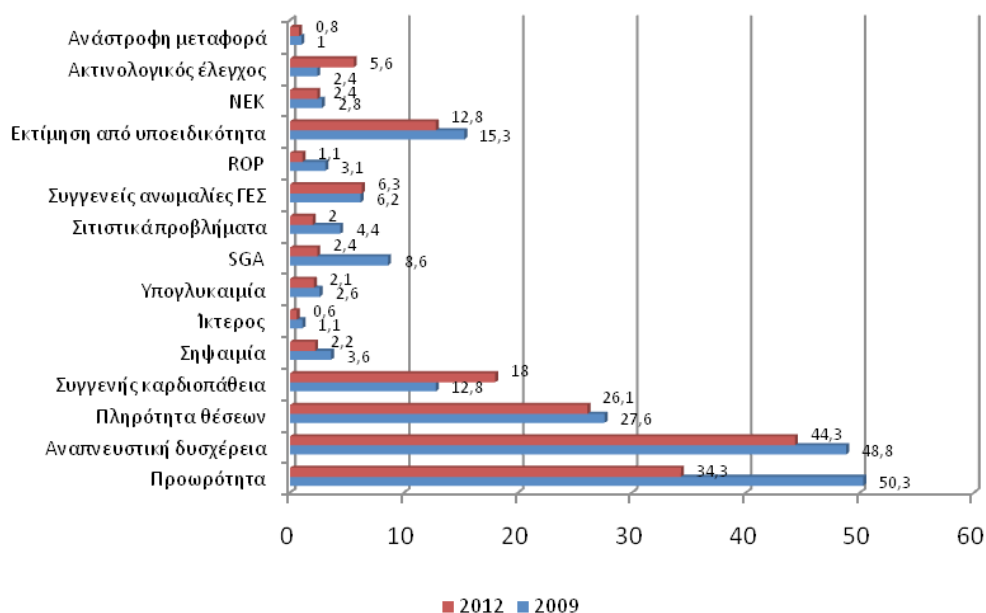
Πίνακας 1: Κατανομή του πληθυσμού της μελέτης ανάλογα με το φύλο, την εποχή, το είδος και την ηλικία μεταφοράς

	2009	2012
Φύλο	Αριθμός(%)	Αριθμός(%)
Άρρεν	683(59,3)	491(58,1)
Θήλυ	469(40,8)	354(41,9)
Εποχική κατανομή		
Άνοιξη	276(24)	206(24,4)
Καλοκαίρι	300(26)	217(25,7)
Φθινόπωρο	311(27)	226(26,7)
Χειμώνας	265(23)	196(23,2)
Είδος μεταφοράς		
Περιφέρεια	233(20,2)	171(20,2)
Αττική	721(62,6)	540(63,9)
Αερομεταφορά	198(17,2)	134(15,8)
(μέσω υπηρεσίας αερομεταφορών EKAB)	173(15,01)	133(15,7)
Ηλικία μεταφοράς		
1η μέρα ζωής	648(56,3)	556(65,8)
2η-7η μέρα ζωής	302(26,2)	137(16,2)
8η-28η μέρα ζωής	110(9,5)	97(11,5)
29η-250η μέρα ζωής	92(8)	55(6,5)
Σύνολο διακομισθέντων νεογνών	1152	845



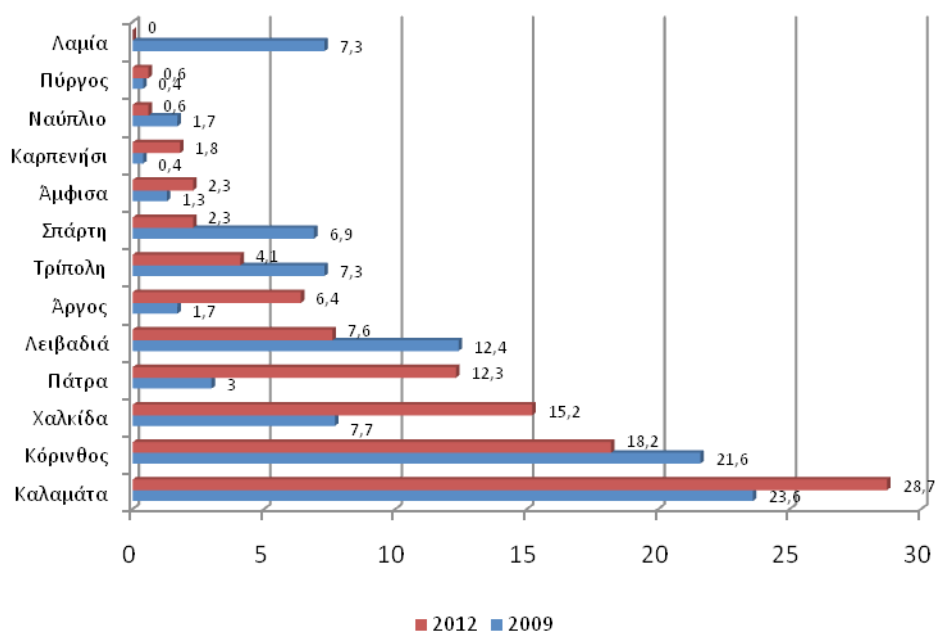
Γράφημα 1

Μεταβολή στην κατανομή των νεογνών σύμφωνα με την κατηγορία νοσηλευτηρίου προέλευσης στην Αττική



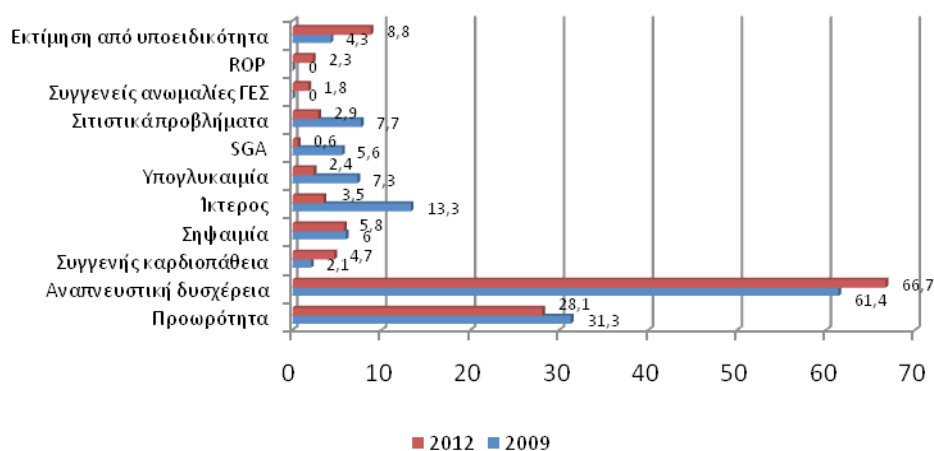
Γράφημα 2

Συγκριτική παρουσίαση της διαφοροποίησης των αιτιών διακομιδής στην Αττική ανάμεσα στις δύο περιόδους



Γράφημα 3

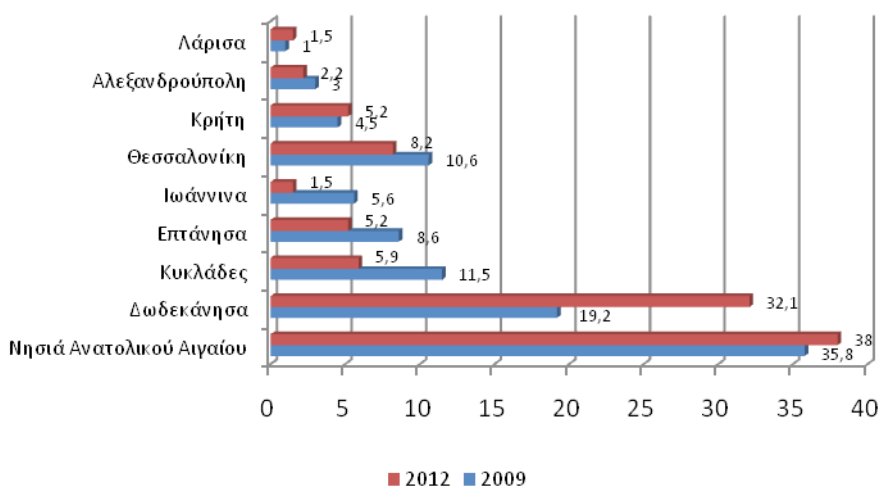
Συγκριτική παρουσίαση των κατανομών νεογνών που διακομίστηκαν σε ΜΕΝΝ στην Αττική ανά νοσοκομείο προέλευσης της περιφέρειας στις δυο χρονικές περιόδους



Γράφημα 4

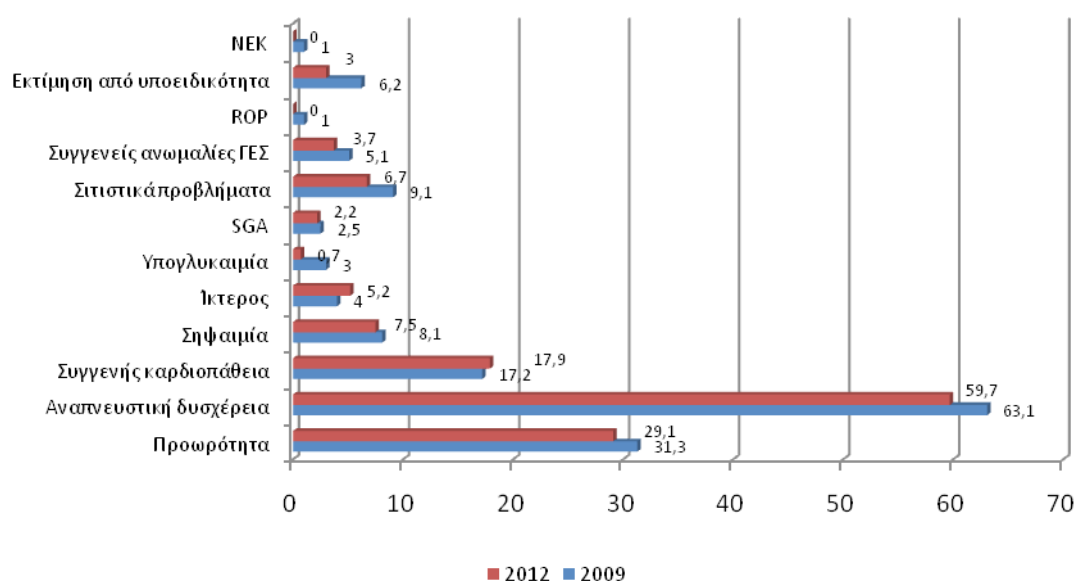
Συγκριτική παρουσίαση της διαφοροποίησης των αιτιών διακομιδής από την περιφέρεια σε ΜΕΝΝ της Αττικής ανάμεσα στις δύο περιόδους

πλειοψηφία οι διακομιδές διεκπεραιώθηκαν μέσω της υπηρεσίας αεροδιακομιδών του ΕΚΑΒ (173 και 133 νεογνά το 2009 και το 2012 αντίστοιχα) (Πίνακας 1). Τα νησιά του Ανατολικού Αιγαίου διακομίζουν περισσότερο από 35% των νεογνών ενώ από τις περιοχές με ΜΕΝΝ, η Θεσσαλονίκη με 10,6% το 2009 και 8,2% το 2012 κατέχει την πρώτη θέση (Γράφημα 5). Όσον αφορά στις αιτίες διακομιδής περισσότερα από τα μισά νεογνά (63,1% το 2009, 59,7% το 2012) διακομίστηκαν λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας ενώ σημαντικό είναι και το ποσοστό των νεογνών με συγγενή καρδιοπάθεια (17,2% το 2009, 17,9% το 2012) (Γράφημα 6).



Γράφημα 5

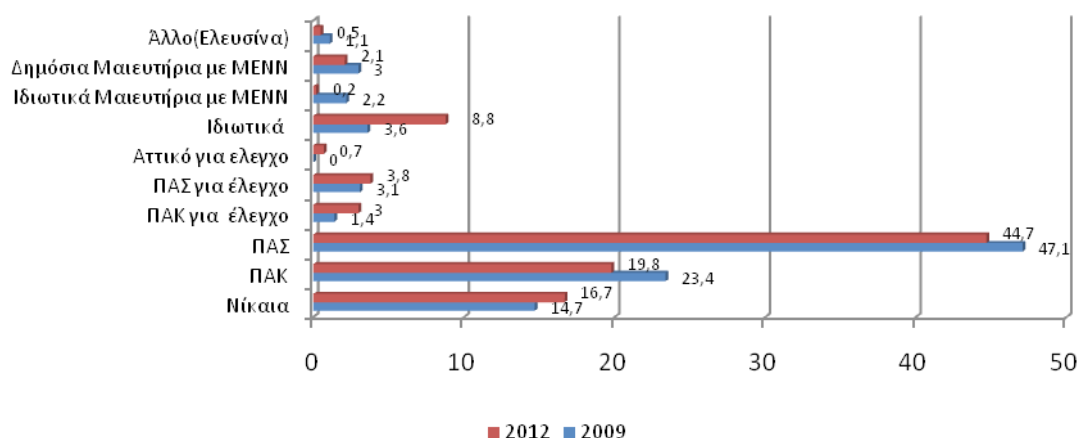
Συγκριτική παρουσίαση των κατανομών νεογνών που διακομίστηκαν σε ΜΕΝΝ στην Αττική με αεροδιακομιδή στις δυο χρονικές περιόδους



Γράφημα 6

Συγκριτική παρουσίαση της διαφοροποίησης των αιτιών αεροδιακομιδής σε ΜΕΝΝ στην Αττική ανάμεσα στις δύο περιόδους

Τέλος, όσον αφορά στο νοσηλευτήριο εισαγωγής, αποδέκτες του μεγαλύτερου ποσοστού ήταν οι ΜΕΝΝ των δύο νοσοκομείων παιδών Αθηνών, το “Αγία Σοφία” (47,1% το 2009, 44,7% το 2012) και το “Π.&Α. Κυριακού” (23,4% το 2009, 19,8% το 2012) ενώ από τα μαιευτήρια τα οποία διαθέτουν ΜΕΝΝ, στο Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας “Ο Άγιος Παντελεήμων” εισήχθη το μεγαλύτερο ποσοστό (14,7% και 16,7% το 2009 και το 2012 αντίστοιχα). Αξίζει να αναφερθεί και ο αριθμός των νεογνών τα οποία διακομίζονται προγραμματισμένα κυρίως στα δύο νοσοκομεία παιδών για έλεγχο (καρδιολογικό, ακτινολογικό, νευρολογικό) (4,5% το 2009, 7,5% το 2012) (Γράφημα 7).



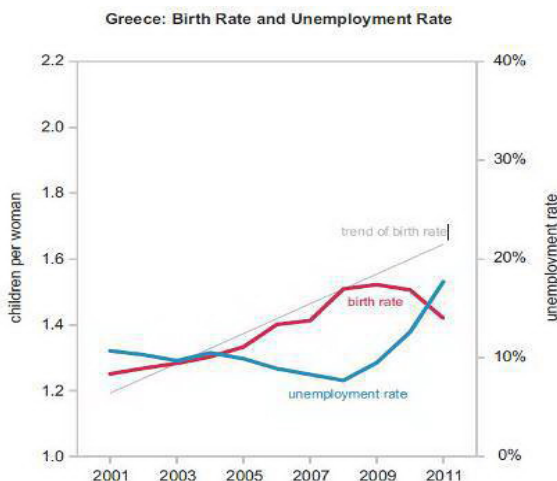
Γράφημα 7

Συγκριτική παρουσίαση των κατανομών νεογνών σύμφωνα με τα νοσηλευτήρια εισαγωγής στις δυο χρονικές περιόδους

Σ Υ Ζ Η Τ Η Σ Η

Τον πληθυσμό της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν όλα τα νεογνά τα οποία διακομίστηκαν σε ΜΕΝΝ στην Αττική το 2009 και 2012. Το μεγαλύτερο ποσοστό νεογνών μεταφέρθηκε την πρώτη μέρα ζωής (56,3% το 2009 και 65,8% το 2012) ενώ ποσοστό 6,5%-8% του πληθυσμού που μελετήθηκε αποτελούσαν ασθενείς ηλικίας από 29 έως και 270 ημερών, ημερολογιακή ηλικία η οποία δεν εντάσσεται στον ακριβή ορισμό του νεογνού, δικαιολογείται όμως από το γεγονός ότι πολλά νεογνά κυρίως λόγω προωρότητας ή ανάγκης υποστήριξης του αναπνευστικού συστήματος νοσηλεύονται επί μακρό στις ΜΕΝΝ. Στην πλειονότητα τα βρέφη αυτά μεταφέρθηκαν προκειμένου να υποβληθούν σε ακτινολογικό/καρδιολογικό ή άλλο έλεγχο. Υπάρχουν Μονάδες Διακομιδής, όπως στη Σλοβενία, οι οποίες έχουν ορίσει ως πληθυσμό διακομιδής όχι μόνο νεογνά, αλλά και βρέφη μικρότερα των 6 μηνών(5).

Η πλειονότητα των διακομιδών διενεργείται στην Αττική με ασθενοφόρο, σε ποσοστό το οποίο παρά τη μείωση του συνολικού αριθμού των διακομιζομένων νεογνών παραμένει σχετικά σταθερό (N=721, 62,6% το 2009 και N=540, 63,9% το 2012), κάτι που παρατηρείται και στις άλλες μορφές διακομιδής (διακομιδές από περιφέρεια αλλά και στις αεροδιακομιδές). Η αριθμητική αυτή μείωση φαίνεται να ακολουθεί τη συνολική μείωση στον αριθμό των γεννήσεων στη χώρα μας, καθώς σύμφωνα με την Ελληνική Στατιστική Αρχή το 2009 οι γεννήσεις ανέρχονταν στις 117,933 ενώ το 2012 στις 100,371(6). Η μελέτη του Γερμανικού Ινστιτούτου Max Planck υποστηρίζει ότι η οικονομική κρίση επηρεάζει αρνητικά τη συχνότητα των γεννήσεων, καθώς στο χρονικό διάστημα μετά την έναρξη της κρίσης, ο ρυθμός γεννήσεων στα 28 κράτη-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης ακολουθούσε ταχεία μείωση καθώς οι δείκτες της ανεργίας παρουσίαζαν αύξηση. Ως αποτέλεσμα, η οικονομική κρίση έβαλε τέλος και στην άνοδο του ρυθμού γεννήσεων που παρατηρούνταν σε ευρωπαϊκή κλίμακα. Όπως επισημαίνει η ίδια μελέτη, στην Ελλάδα ο συντελεστής γονιμότητας (αριθμός παιδιών που γεννά μια γυναίκα κατά τη διάρκεια της ζωής της) παρουσίαζε ανοδική τάση από τις αρχές του αιώνα μέχρι και το 2009 ενώ από το 2010 έως το 2011, ο δείκτης γονιμότητας κυμαίνεται περίπου στο 1,39 για το γενικό γυναικείο πληθυσμό της χώρας, όταν για την ομαλή ανανέωση του πληθυσμού, ο δείκτης γονιμότητας θα πρέπει να είναι άνω του 2,1(7) (Γράφημα 8).



Γράφημα 8

Μείωση του ρυθμού γεννήσεων με την αύξηση της ανεργίας στην Ελλάδα σύμφωνα με τη μελέτη του Γερμανικού Ινστιτούτου Max Planck (<http://www.demographic-research.org/Volumes/Vol29/4>)

Ιδιαίτερη εντύπωση κάνει το γεγονός ότι ο μεγαλύτερος αριθμός διακομιδών προέρχεται από τα δημόσια μαιευτήρια με ΜΕΝΝ της Αττικής (25,4%, 2009 και 32,1%, 2012). Στο ποσοστό αυτό συμπεριλαμβάνονται 127 (17,7%) και 99 νεογνά (18,4%) το 2009 και 2012 αντίστοιχα, τα οποία μεταφέρθηκαν για έλεγχο (καρδιολογικό/ακτινολογικό και εκτίμηση από γιατρό υποειδικότητας της παιδιατρικής) και ακόμη μεγαλύτερος αριθμός νεογνών που διακομίστηκε λόγω πληρότητας θέσεων στις ΜΕΝΝ των μαιευτηρίων γέννησής τους (27,6% και 26,1% το 2009 και 2012 αντίστοιχα), ποσοστό το οποίο φαίνεται να παραμένει σχετικά σταθερό παρά την πάροδο της τριετίας. Αξίζει να σημειωθεί η μείωση στον αριθμό των διακομιζομένων νεογνών από ιδιωτικά μαιευτήρια με ΜΕΝΝ της Αττικής (από 13,1% το 2009 σε 8,7% το 2012) η οποία φαίνεται να οφείλεται στη λειτουργία δύο καινούριων ΜΕΝΝ (Γαία, Ρέα). Παρόλα αυτά, ο μεγάλος αριθμός επειγουσών διακομιδών από μαιευτήρια με ΜΕΝΝ επιβεβαιώνει την έλλειψη κλινών στις ΜΕΝΝ αλλά και την ανάγκη κάλυψης των τμημάτων αυτών από εξειδικεύσεις.

Το πρόβλημα της πληρότητας θέσεων σε ΜΕΝΝ δεν αποτελεί αποκλειστικότητα της Ελλάδας. Υπάρχουν μελέτες όπου το ποσοστό διακομιδών νεογνών από Μονάδες επιπέδου 3 λόγω πληρότητας είναι πολύ μικρότερο (8%) ή αντίθετα υψηλότερο (37%) από αυτό της παρούσας μελέτης. Πρέπει να επισημανθεί, ότι η τακτική αυτή αποτελεί παράβαση στις συστάσεις του κανονισμού Critical Standards Advisory Group που απαιτεί οι τριτοβάθμιες μονάδες νεογνών να μην διακομίζουν τα νεογνά υψηλού κινδύνου που νοσηλεύονται σε αυτές(8). Οι διακομιδές λόγω πληρότητας θέσεων, όσο και οι διακομιδές λόγω ανάγκης εξειδικευμένου ελέγχου, υποδηλώνουν συγκεκριμένη ανεπάρκεια του συστήματος στην παροχή επιπέδου Εντατικής Νοσηλείας και ολοκληρωμένης φροντίδας.

Ακόμα και αν λυθεί το θέμα της πληρότητας, παραμένει ένας σημαντικός αριθμός διακομιδών που γίνονται για διάφορους κλινικούς λόγους. Τις πρώτες θέσεις στη μελέτη μας καταλαμβάνουν στην Αττική -ανεξάρτητα από τη χρονική περίοδο- η αναπνευστική δυσχέρεια (44,3-48,8%) ενώ σε άλλες μελέτες τα ποσοστά κυμαίνονται από 22% έως και 72,7% και η προωρότητα (34,3-50,3%) που σε άλλες μελέτες κυμαίνεται από 38,5% έως και 68,18%(9-11). Περισσότερα από τα μισά νεογνά τόσο από την περιφέρεια (61,4%, 2009 και 66,7%, 2012) όσο και από αεροδιακομιδή (63,1%, 2009 και 59,7%, 2012) διακομίζονται λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας ενώ 1 στα 3 νεογνά διακομίζεται λόγω προωρότητας (31,3%, 2009 και 29,1%, 2012 από αερομεταφορά) (31,3%, 2009 και 28,1%, 2012 από περιφέρεια). Η μικρή μείωση που παρατηρείται στα ποσοστά αυτά, πιθανόν να οφείλεται στην καλύτερη ενημέρωση και εκπαίδευση όλων όσων εμπλέκονται στη φροντίδα του εμβρύου και νεογνού καθώς και στην ενδομήτρια διακομιδή, γεγονός όμως που χρήζει περαιτέρω μελέτης.

Η συγγενής καρδιοπάθεια αποτελεί επίσης σημαντική αιτία διακομιδής νεογνών τόσο με αεροδιακομιδή όσο και στην Αττική (17,2-17,9% και 12,8-18% το 2009 και το 2012 αντίστοιχα). Τα πάσχοντα από συγγενή καρδιοπάθεια νεογνά προέρχονται σχεδόν αποκλειστικά από Μονάδες Νεογνών τόσο της Αττικής αλλά και της περιφέρειας, οι οποίες καθώς έχουν τη δυνατότητα καρδιολογικού ελέγχου έχουν και τη δυνατότητα της διάγνωσης. Στην παρούσα μελέτη το ποσοστό παραμένει σχετικά σταθερό όσον αφορά στις αεροδιακομιδές ενώ φαίνεται να παρουσιάζει μια σχετική μικρή αύξηση στην Αττική και στην επαρχία, ενώ σε άλλες μελέτες κυμαίνεται από 6-35%(9-10). Η σχετική αύξηση των πασχόντων νεογνών που διακομίζονται το 2012 δικαιολογείται από την αναστολή λειτουργίας της καρδιοχειρουργικής Μονάδας του Νοσοκομείου Παίδων “Η Αγία Σοφία”. Τα νεογνά στην περίοδο αυτή αντιμετωπίστηκαν στα καρδιοχειρουργικά Κέντρα του “Γνωσείου” και του “Μητέρα” (3,6% το 2009, 8,8% το 2012). Προηγούμενες μελέτες επισημαίνουν βελτίωση στην έκβαση και χαμηλότερο κόστος όταν οι επεμβάσεις αυτές γίνονται σε εξειδικευμένα κέντρα και από χειρουργούς με μεγάλη εμπειρία(12). Καθώς, κατά την περίοδο της μελέτης μας, τα Καρδιοχειρουργικά Κέντρα βρίσκονται αποκλειστικά στην Αττική, το ποσοστό των

νεογνών που διακομίζονται λόγω συγγενούς καρδιοπάθειας, πιστεύεται ότι μπορεί να μειωθεί προς όφελος όχι μόνο των νεογνών και της οικογένειας τους αλλά και της πολιτείας, με τη δημιουργία παιδιατρικού καρδιοχειρουργικού κέντρου στη βόρεια Ελλάδα.

Όσον αφορά τα άλλα αίτια διακομιδής νεογνών φαίνεται να υπάρχει μείωση σε όλα σχεδόν, κατά τη σύγκριση ανάμεσα στις δυο χρονικές περιόδους, γεγονός που πιθανό να οφείλεται στην καλύτερη κατάρτιση των παιδιατρών (θεωρητικά και πρακτικά) στα αντίστοιχα κέντρα κυρίως της περιφέρειας αλλά και της Αττικής. Μεγάλη είναι η μείωση στον αριθμό των νεογνών που διακομίζονται λόγω νεογνικού ικτέρου αλλά και λόγω προβλημάτων στην σίτιση-κυρίως από την περιφέρεια. Κάτι αντίστοιχο φαίνεται να συμβαίνει με τα SGA νεογνά τα οποία λόγω προγεννητικής διάγνωσης μεταφέρονται ενδομήτρια σε εξειδικευμένα κέντρα.

Η εντυπωσιακή μείωση που παρατηρείται στον αριθμό των διακομιζομένων νεογνών από το Γ.Ν. Λαμίας προς την Αττική το χρονικό διάστημα της μελέτης (7,3% το 2009, 0% το 2012) οφείλεται στο γεγονός ότι τα νεογνά της 5ης ΥΠΕ Θεσσαλίας και Στερεάς Ελλάδας αντιμετωπίζονται στη ΜΕΝΝ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Το παράδειγμα της ΜΕΝΝ της Λάρισας είναι ενδεικτικό της ορθής γεωγραφικής κατανομής των ΜΕΝΝ ανά περιφέρειες, με σκοπό τη βελτίωση στην παρεχόμενη περιγεννητική φροντίδα και τη μείωση των διακομιδών, με όλες τις αρνητικές επιπτώσεις που μπορεί να συνεπάγονται.

Σε σχέση με μελέτες του εξωτερικού όπου η αναστροφή μεταφορά μπορεί να φτάνει στο 91% των προγραμματισμένων διακομιδών(8), στην Ελλάδα με βάση τα δεδομένα της παρούσας μελέτης το ποσοστό είναι μικρότερο από 1% (N=10 νεογνά, 0,9% το 2009 και N=7, 0,8% το 2012). Συγκεκριμένα, τα νεογνά αυτά δεν επέστρεψαν στα μαιευτήρια προέλευσης τους αλλά στις μονάδες νεογνών από όπου είχαν μετακινηθεί για κάποια εξειδικευμένη χειρουργική επέμβαση (αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, συγγενής καρδιοπάθεια).

Τέλος, όσον αφορά στο νοσηλευτήριο εισαγωγής καθώς τα δύο νοσοκομεία παιδών είναι τα μόνα που δεν διαθέτουν μαιευτήριο αλλά διαθέτουν Μονάδες Εντατικής και Ενδιάμεσης Νοσηλείας Νεογνών, παραλαμβάνουν το 64,5-70,5% των νεογνών τα οποία χρήζουν εισαγωγής. Τρίτο σε συχνότητα εισαγωγών βρίσκεται το Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας "Ο Άγιος Παντελεήμων" που αν και διαθέτει μαιευτήριο παραλαμβάνει 14,2-16,7% των νεογνών αυτών, καθώς λόγω της γεωγραφικής του θέσης υποδέχεται μεγάλο ποσοστό νεογνών που μεταφέρονται τόσο με αεροδιακομιδή στο στρατιωτικό αεροδρόμιο της Ελευσίνας όσο και από περιφερειακά νοσοκομεία της Πελοποννήσου.

Όπως φαίνεται στην παρούσα μελέτη, υπάρχει συνεχής ανάγκη τόσο για επείγουσα όσο και για προγραμματισμένη μεταφορά νεογνών στην Αττική. Η δημιουργία μονάδων ενδιάμεσης νοσηλείας στα νοσηλευτήρια της περιφέρειας αλλά και η αύξηση του αριθμού των κλινών στις ΜΕΝΝ της Αττικής θα μείωνε τον αριθμό των νεογνών που χρήζουν επείγουσας διακομιδής. Επιπλέον η στελέχωση των ΜΕΝΝ ή έστω η κάλυψη αυτών από γιατρούς υποειδικοτήτων, θα μείωνε τον αριθμό των προγραμματισμένων μεταφορών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kempley ST, Sinha AK. On behalf of the Thames Regional Perinatal Group. Census of neonatal transfers in London and the South East of England. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89:F521–F6.
2. NNF Teaching Aids: Newborn Care. Hypothermia in newborn. Available at www.newbornwhocc.org
3. Norway NCi. Helsedirektoratets utredningsserie nr. 2/1990. The Norwegian Health Directorate, Oslo. 1990.
4. Fenton AC, Leslie A, Skeoch CH. Optimising neonatal transfer. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2004;89:F215–F9.
5. Grosek S. Air and Ground Transport of Critically Ill Neonates and Infants in Slovenia- 30 Years of Experience. Department for Pediatric Surgery and Intensive Care, University Medical Center Ljubljana.88-91.
6. <http://www.statistics.gr>
7. Goldstein J, Kreyenfeld M, Jasilioniene A, Orsal K. Fertility reactions to the 'Great Recession' in Europe: Recent evidence from order-specific data. Demographic Research 2013;29(art 4):85-104.
8. Gill AB, Bottomley L, Chatfield S, Wood C. Perinatal transport: problems in neonatal intensive care capacity. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2004;89:220-3.
9. Killion C, Stein HM. The Impact of Air Ambulance Transport on Neonatal Outcomes. Newborn and Infant Nursing Reviews. 2009;9:207-11.
10. Kazemian M FS, Zozouni F. Neonatal transport in Tehran: A cause for much concern. Arch Iranian Med. 2004;7(4):256-9.
11. Strand T, Juvkam PC, Sandberg M, Strandekleiv W, Strand H. Neonatal transports- can these patients safely be handed over to another transport team at the airport? Air Medical Journal.19:150-1.
12. Yeager SB HJ, Greco KM, Duff J, Ravi RT and Laussen PC. Pretransport and Post-transport Characteristics and Outcomes of Neonates Who Were Admitted to a Cardiac Intensive Care Unit. Pediatrics. 2006;118:1069-77.

Περίπτωση ιδιοπαθούς γενικευμένης ασβεστοποίησης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Νικόλαος Λαντζούνης, Γεώργιος Κροκιδάς, Νικόλαος Διαμαντόπουλος

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Περιγράφεται περίπτωση δεκάχρονου αγοριού με σημαντικό περιορισμό της κινητικότητας των μεγάλων αρθρώσεων οφειλόμενη σε ασβεστοποίηση των περιαρθρικών μαλακών μορίων και εμφάνιση πολλαπλών ασβεστοποιημένων υποδόριων οζιδίων. Η διάγνωση της ιδιοπαθούς γενικευμένης ασβεστοποίησης έγινε μετά από αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων που προκαλούν έκτοπη ασβεστοποίηση.

Η έκτοπη ασβεστοποίηση μπορεί να οφείλεται είτε σε ιστική αλλοίωση ή βλάβη ποικίλης αιτιολογίας, είτε σε διαταραχή του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου. Η ιδιοπαθής γενικευμένη ασβεστοποίηση αποτελεί μια σπάνια, ειδικά στην παιδική ηλικία, διαταραχή άγνωστης αιτιολογίας κατά την οποία παρατηρείται άθροισμα αλάτων ασβεστίου στο δέρμα, τον υποδόριο ιστό και τους μύες. Ο περιορισμός της κινητικότητας των αρθρώσεων και η συγκέντρωση αλάτων ασβεστίου με τη μορφή οζιδίων στους υποδόριους ιστούς αποτελούν τα συνήθη ευρήματα. Για την αντιμετώπιση αυτής της διαταραχής έχουν δοκιμαστεί διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις χωρίς όμως ικανοποιητική ανταπόκριση. Η χρήση διφωσφονικών ενδεχομένως να συμβάλει στην σταθεροποίηση της νόσου.

Στο άρθρο αυτό ανασκοπούνται οι διάφορες αιτίες έκτοπης ασβεστοποίησης με έμφαση στην ιδιοπαθή μορφή της.

Λέξεις κλειδιά: έκτοπη ασβεστοποίηση, οστεοποίηση, ασβέστιο, διφωσφονικά

Idiopathic calcinosis universalis. Case report and review of the literature.

Nikolaos Lantzounis, Georgios Krokidas, Nikolaos Diamantopoulos

A B S T R A C T

The case of a 10 year old boy with significant mobility limitation of the large joints secondary to periauricular soft tissue calcification and multiple calcified subcutaneous nodules is presented. The diagnosis of idiopathic generalized calcinosis was established after exclusion of a number of other primary disorders that can cause ectopic calcification.

Ectopic calcification may be secondary to tissue alteration / damage as a result of various pathologies or deregulation of calcium and phosphorous metabolism. The idiopathic type of ectopic calcification is very rare, especially among children, and is characterized by deposition of calcium salts in the skin, the subcutaneous tissue, the tendons and muscles. Limitation of joint movement and calcified subcutaneous lesions are the typical manifestations. An effective treatment of this disorder is not available although limited evidence supports the use of biphosphonates in halting its progression.

The various causes of ectopic calcification are reviewed in this article with an emphasis on the idiopathic variety of this disorder.

Key words: ectopic calcification, ossification, calcium, biphosphonates

Νικόλαος Λαντζούνης
Γεώργιος Κροκιδάς
Νικόλαος Διαμαντόπουλος
Παιδιατρική Κλινική Γενικού
Νοσοκομείου Παίδων Πατρών
"Καραμανδάνειο"

Nikolaos Lantzounis
Georgios Krokidas
Nikolaos Diamantopoulos

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η έκτοπη ασβεστοποίηση του συνδετικού ιστού χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση αδιάλυτων αλάτων ασβεστίου (υδροξυαπατίτου) στο δέρμα, στον υποδόριο ιστό, στους τένοντες και στους μύες. Εάν τα άλατα του ασβεστίου εναποτεθούν εντός θεμέλιας κολλαγόνου ουσίας προκαλείται παραγωγή γνήσιου οστού, δηλαδή έκτοπη οστεοποίηση. Η έκτοπη ασβεστοποίηση συναντάται συνηθέστερα στα πλαίσια νοσημάτων που επηρεάζουν τη δομή του συνδετικού ιστού ή στα πλαίσια διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου ενώ η ιδιοπαθής ασβεστοποίηση, ειδικά στην παιδική ηλικία, είναι πολύ σπανιότερη. Στο συγκεκριμένο άρθρο παρουσιάζεται η περίπτωση αγοριού ηλικίας 10 ετών με ιδιοπαθή γενικευμένη ασβεστοποίηση και ανασκοπείται η σχετική βιβλιογραφία.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Αγόρι 10 ετών προσκομίστηκε λόγω ανώδυνου περιορισμού της κινητικότητας των μεγάλων αρθρώσεων των άνω και κάτω άκρων η οποία παρουσιάστηκε πριν από περίπου 9 μήνες και έκτοτε παρουσίαζε σταδιακή επιδείνωση. Επιπλέον, πριν από 4 μήνες παρουσιάστηκαν ανώδυνα υποδόρια οζίδια στον κορμό και τα άκρα που κατά καιρούς “πυορροούσαν”.

Το περιγεννητικό ιστορικό και η ψυχοκινητική ανάπτυξη ήταν φυσιολογικά. Σε ηλικία 7 ετών παρουσίασε ένα πρώτο επεισόδιο τονικοκλονικών σπασμών και η MRI του εγκεφάλου ανέδειξε υποπλασία του μεσολοβίου ενώ στο ΗΕΓ διαπιστώθηκε σημαντική ανωριμότητα του βασικού ρυθμού. Περίπου 2 έτη αργότερα παρουσίασε δεύτερο επεισόδιο σπασμών και έγινε σύσταση για έναρξη αντιεπιληπτικής αγωγής η οποία ωστόσο δεν ακολουθήθηκε.

Το οικογενειακό ιστορικό των γονέων και της δεκαεξάχρονης αδελφής του ήταν αρνητικό για επιληψία ή άλλα συστηματικά νοσήματα.

Στην αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκαν φυσιολογική σωματική και νοητική ανάπτυξη. Υπήρχε έντονος περιορισμός του εύρους κίνησης όλων των μεγάλων αρθρώσεων χωρίς παρουσία πόνου, οιδήματος ή στοιχείων φλεγμονής. Η ικανότητα κίνησης ήταν δυσχερής και περιορισμένη με χαρακτηριστική την αδυναμία γρήγορης βάδισης ή ανέγερσης από το βαθύ κάθισμα και τη δυσχέρεια στην ανάβαση σκάλας. Οι μικρές αρθρώσεις των άκρων είχαν φυσιολογική κινητικότητα.

Διαπιστώθηκαν επίσης 6 ανώδυνα υποδόρια οζίδια στην έσω επιφάνεια των βραχιόνων, τη μασχαλιαία χώρα, τη δεξιά κνήμη και τη λαγόνια χώρα με μέγιστη διάμετρο 3 cm, σκληρής υφής, κινητά και ανώδυνα (Εικ. 1 και 2). Το οζίδιο της δεξιάς κνήμης παρουσίαζε εκροή λευκωπού, παχύρρευστου υγρού ενώ σε άλλα οζίδια ήταν ορατή η συγκέντρωση παρόμοιου υγρού. Μικροσκοπική εξέταση του εκκρίματος αποκάλυψε εκτεταμένη παρουσία κρυστάλλων και απουσία μικροοργανισμών ή κυττάρων φλεγμονής.

Η λοιπή γενική παιδιατρική και νευρολογική εξέταση δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα.

Ο συνήθης αιματολογικός και βιοχημικός εργαστηριακός έλεγχος, η TKE και η CRP ήταν φυσιολογικά με εξαίρεση το λιπιδαιμικό προφίλ (ολική χοληστερόλη: 224mg/dl, HDL: 30mg/dl, LDL: 137,4mg/dl, TG: 283 mg/dl).

Η μελέτη του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου ανέδειξε τα εξής: ασβέστιο ορού: 9,68 mg/dl (ΦΤ 8,4-10,8 mg/dl), φωσφόρος ορού: 4,9 mg/dl (ΦΤ: 2,9-5,5 mg/dl), 25-OH βιταμίνη D: 8,3ng/ml (ΦΤ: 10-60ng/ml), παραθορμόνη: 20,1 pg/ml (ΦΤ: 4,6-33,8 pg/ml). Η 24ωρη αποβολή φωσφόρου στα ούρα ήταν φυσιολογική (890mg με ΦΤ: 0,4-1,3g) ενώ του ασβεστίου ήταν ελαφρά αυξημένη (210mg με ΦΤ: <160mg).

Ο ορολογικός έλεγχος για ύπαρξη αυτοάνοσων νοσημάτων (Ra test, ANA, Anti-DNA, anti-Ro, anti-La, κλάσματα συμπληρώματος C3 και C4) ήταν αρνητικός.

Αλληλογραφία

Νικόλαος Λαντζούνης
Δελφών 21, Αγρίνιο, ΤΚ: 30100
Τηλ.: 6974313267
e-mail: lannik@yahoo.com

Correspondence

Nikolaos Lantzounis
Delfon 21, Agrinio, 30100
Tel.: +30 6974313267
e-mail: lannik@yahoo.com

Ο ακτινολογικός έλεγχος των αρθρώσεων ανέδειξε φυσιολογική δομή των οστών και των αρθρικών στοιχείων αλλά εκτεταμένη στικτή ή διάχυτη ή συρρέουσα ασβεστοποίηση των υποδόριων ιστών περιμετρικά των αρθρώσεων των ώμων, των αγκώνων, των γονάτων και των ισχίων (Εικ. 3 και 4). Η ασβεστοποίηση ήταν εντονότερη στην περιοχή των τενόντων αλλά επεκτεινόταν και σε αρκετή απόσταση από τις αρθρώσεις.

Λόγω του ιστορικού των σπασμών διενεργήθηκε νέο ΗΕΓ που έδειξε ανεπαρκή οργάνωση του βασικού ρυθμού και συχνή εμφάνιση παροξυσμικής δραστηριότητας σε αμφότερες τις ινιακές περιοχές. Συστήθηκε έναρξη αντιεπιληπτικής αγωγής με οξυκαρβαμαζεπίνη.

Βάσει της διάχυτης κατανομής των ασβεστοποιήσεων και του μη εντοπισμού πρωτογενούς αιτιολογίας, τέθηκε η διάγνωση της ιδιοπαθούς γενικευμένης ασβεστοποίησης. Η οικογένεια δεν ανταποκρίθηκε στην πρόταση για παρακολούθηση και περαιτέρω έλεγχο.

Σ Υ Ζ Η Τ Η Σ Η

Παρά τους πολύπλευρους μηχανισμούς ελέγχου του μεταβολισμού του ασβεστίου, έκτοπη ασβεστοποίηση ή οστεοποίηση του δέρματος ή/και των υποδόριων ιστών μπορεί να συμβεί όταν τα επίπεδα του ασβεστίου ή/και του φωσφόρου υπερβούν τα όρια διαλυτότητας τους στον ένδο- ή εξω-κυττάριο χώρο. Η ασβεστοποίηση συνίσταται σε καθίζηση αλάτων ασβεστίου εντός διάφορων ιστών ενώ η οστεοποίηση συνίσταται σε εναπόθεση αλάτων ασβεστίου εντός θεμέλιας ουσίας κολλαγόνου και δημιουργία γνήσιου οστίτη ιστού. Η βιβλιογραφική ταξινόμηση των περιπτώσεων έκτοπης ασβεστοποίησης ενίοτε προκαλεί σύγχυση καθώς άλλοτε στηρίζεται στον εντοπισμό (δέρμα / υποδόριο λίπος / μύες / τένοντες), άλλοτε στην έκταση της ασβεστοποίησης (περιορισμένη / διάχυτη / οζώδης) και άλλοτε στην υποκείμενη αιτία. Ως πλέον λογικό σχήμα ταξινόμησης θεωρούμε αυτό που στηρίζεται στην υποκείμενη αιτία όπως προτείνεται από τον Walsh et al(1) με μικρή δική μας τροποποίηση (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Ταξινόμηση της έκτοπης ασβεστοποίησης *

I. Δυστροφική: τραυματισμός ή παθολογικές αλλοιώσεις του υποδόριου ιστού
II. Μεταστατική: διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου ή/και του φωσφόρου
III. Γενετικά αίτια: τεκμηριωμένη γενετική ανωμαλία
IV. Ιατρογενής: εξαγγείωση ή επαφή με διαλύματα ασβεστίου
V. Ιδιοπαθής: απουσία αιτιολογικών παραγόντων

*βιβλ. πηγή (1) με δική μας τροποποίηση

Η δυστροφική ασβεστοποίηση αποτελεί τον συχνότερο τύπο έκτοπης εναπόθεσης ασβεστίου και εμφανίζεται δευτεροπαθώς στα πλαίσια νοσημάτων που τροποποιούν τη φυσιολογική δομή και σύσταση του υποδόριου ιστού ενώ τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου παραμένουν φυσιολογικά(1-5). Τα κυριότερα αίτια δυστροφικής ασβεστοποίησης αναφέρονται στον Πίνακα 2. Συνηθέστερα μεταξύ αυτών των αιτιών είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα και ιδιαίτερα η νεανική δερματομυοσίτιδα. Δυστροφική ασβεστοποίηση παρατηρείται επίσης κατά τη φάση αποκατάστασης τοπικών δερματικών λοιμώξεων ή τραυματισμών.

Συντομογραφίες

FOP: Fibrodysplasia ossificans progressiva - Προοδευτική οστεοποιητική ινοδυσπλασία

POH: Progressive osseous heteroplasia - Προοδευτική οστική ετεροπλασία

AHO: Albright hereditary osteodystrophy - Κληρονομική οστεοδυστροφία Albright

IGA: Ιδιοπαθής γενικευμένη ασβεστοποίηση

Πίνακας 2: Αίτια δυστροφικής ασβεστοποίησης *

Νοσήματα του κολλαγόνου
Panniculitis
Δερματική πορφυρία tarda
Σύνδρομο Ehlers-Danlos
Σύνδρομο Werner
Ελαστικό ψευδοξάνθωμα
Σύνδρομο Rothmund-Thompson
Δερματικά νεοπλάσματα
Δερματικές λοιμώξεις
Δερματικοί τραυματισμοί

*βιβλ. πηγή (1)

Η μεταστατική ασβεστοποίηση προκαλείται σε φυσιολογικούς ιστούς λόγω διαταραχών στο μεταβολισμό του ασβεστίου ή του φωσφόρου και τα συνηθέστερα αίτια της αναφέρονται στον Πίνακα 3. Η ασβεστοποίηση είναι συνήθως διάχυτη και αφορά κυρίως τα αγγεία, τους νεφρούς, τους πνεύμονες και τον γαστρικό βλεννογόνο ενώ μπορούν επίσης να προσβληθούν το δέρμα και οι υποδόριοι ιστοί(1).

Πίνακας 3: Αίτια μεταστατικής ασβεστοποίησης

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
Υπερβιταμίνωση D
Υπερπαραθυρεοειδισμός
Σύνδρομο milk-alkali
Νεοπλάσματα
Σαρκοείδωση

Τα γενετικά αίτια έκτοπης ασβεστοποίησης περιλαμβάνουν τρεις νοσολογικές καταστάσεις: 1) την προοδευτική οστεοποιητική ινοδυσπλασία (Fibrodysplasia ossificans progressiva ή FOP), 2) την προοδευτική οστική ετεροπλασία (Progressive osseous heteroplasia ή POH) και 3) την κληρονομική οστεοδυστροφία Albright. Εδώ μπορεί να ενταχθεί, αν και δεν πρόκειται για αμιγή γενετική διαταραχή και η σχετιζόμενη με την τρισωμία 21 μικροβλατιδώδης δερματική ασβεστοποίηση. Τις οντότητες αυτές θα σχολιάσουμε αναλυτικότερα εν συνεχεία.

Η προοδευτική οστεοποιητική ινοδυσπλασία (FOP) αποτελεί σπανιότατη διαταραχή και οι περισσότερες περιπτώσεις είναι σποραδικές ενώ οι υπόλοιπες κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο(7). Η γενετική αιτιολογία της FOP έχει εντοπιστεί στην μετάλλαξη του διαμεμβρανικού υποδοχέα activin receptor IA(8), που έχει ως συνέπεια την αυξημένη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων προς οστεοβλάστες και την ετερότοπη οστεοποίηση(9,10).

Δύο κλινικά στοιχεία χαρακτηρίζουν την FOP: παραμορφώσεις στα μεγάλα δάκτυλα των ποδιών και προοδευτική έκτοπη οστεοποίηση(7). Άλλες σκελετικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν δυσμορφίες του αντίχειρα και της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ενώ συχνή είναι η βαθμιαία απώλεια της ακοής και η αλωπεκία (11). Τα συμπτώματα της FOP παρουσιάζονται στην πρώτη δεκαετία της ζωής(12) με παροξυσμούς επώδυνων οιδημάτων (flare-ups) στα μαλακά μόρια. Τα οιδήματα προκύπτουν συνήθως μετά από ήσσονος σημασίας τοπικούς τραυματισμούς και αποτελούν τα σημεία έναρξης της έκτοπης οστεοποίησης που βαθμιαία οδηγεί στην αντικατάσταση του συνδετικού ιστού της περιοχής, συμπεριλαμβανομένων συνδέσμων, τενόντων και μυών, από ώριμο οστό.

Η νόσος ενδέχεται να έχει μακρές περιόδους ύφεσης, ωστόσο η σταδιακή άθροιση ετερότοπου οστού οδηγεί στην ακινητοποίηση αρθρώσεων και περιορισμό σε αναπηρικό αμαξίδιο ως την τρίτη δεκαετία της ζωής. Η αντιμετώπιση των ασθενών με FOP είναι υποστηρικτική και ιδιαίτερη έμφαση δίδεται στην αποφυγή χειρουργικής αφαίρεσης του έκτοπου οστού καθώς οι επεμβάσεις πυροδοτούν έναν νέο κύκλο τοπικής οστεοποίησης που καταλήγει σε επιδείνωση της κατάστασης του ασθενή.

Η προοδευτική οστική ετεροπλασία (POH) είναι μια γενετική διαταραχή της μεσεγχυματικής διαφοροποίησης και περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1994(13). Στην POH απουσιάζουν οι χαρακτηριστικές ανωμαλίες των μεγάλων δακτύλων των ποδιών και οι παροξυσμοί που απαντώνται στη FOP. Τα περισσότερα περιστατικά POH είναι σποραδικά, έχει ωστόσο περιγραφεί και μεταβίβαση με αυτοσωματικό επικρατή τρόπο(13,14). Η παθογένεια της POH αποδίδεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου GNAS1 οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα τη διακοπή ή άμβλυνση της ενδοκυττάριας μεταβίβασης σήματος(15). Η POH πρωτοεμφανίζεται στην βρεφική ηλικία με κηλιδοβλατιδώδεις δερματικές βλάβες, για να επεκταθεί στη συνέχεια εν τω βάθει προς το υποδόριο λίπος, τους τένοντες και τους γραμμωτούς μύες της περιοχής(14,16). Η προοδευτική παραγωγή έκτοπου οστού και η αγκύλωση των αρθρώσεων προκαλεί σοβαρή κινητική αναπηρία. Η χειρουργική αφαίρεση του έκτοπου οστού είναι αμφιλεγόμενη λόγω της συχνής υποτροπής και προς το παρόν η υποστήριξη της κινητικότητας με φυσικοθεραπεία αποτελεί τη μόνη δυνατή παρέμβαση.

Σε κάποιες οικογένειες η μεταβίβαση του ίδιου μεταλλαγμένου γονιδίου GNAS1 οδηγεί σε μια διαφορετική νοσολογική οντότητα, την κληρονομική οστεοδυστροφία Albright που χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο ετερογενών κλινικών ευρημάτων όπως κοντό ανάστημα, οστικές ανωμαλίες των άκρων και πολλαπλή ορμονική αντίσταση. Περίπου το 1/3 των ασθενών με ΑΗΟ αναπτύσσουν μικρά, ανώδυνα, υποδόρια οζίδια ασβεστοποιημένου ιστού ενώ η έκταση της ασβεστοποίησης δεν παρουσιάζει συσχέτιση με τα επίπεδα ασβεστίου. Σε πολλές περιπτώσεις πραγματοποιείται οστεοποίηση που, σπανιότερα, επεκτείνεται στους εν τω βάθει ιστούς. Ωστόσο η οστεοποίηση στην ΑΗΟ δεν προκαλεί κατά κανόνα περιορισμό της κινητικότητας και στην περίπτωση χειρουργικής εξαίρεσης δεν έχει παρατηρηθεί υποτροπή(17,18).

Τέλος, ως γενετικώς σχετιζόμενη, αναφέρεται η ιδιοπαθής μικροβλατιδώδης δερματική ασβεστοποίηση η οποία παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση (2/3 του συνόλου των περιστατικών) με την τρισωμία 21(19,20). Η ασβεστοποίηση παρουσιάζεται συνήθως στην παιδική ηλικία με τη μορφή μικρών, λευκών, σκληρών βλατίδων οι οποίες περιέχουν άλατα ασβεστίου, εντοπίζονται στη ραχιαία επιφάνεια χεριών και αντιβραχίων και στο πρόσωπο, χωρίς συμμετοχή των εν τω βάθει ιστών. Λόγω της καλοήθους πορείας με υποστροφή των ασβεστοποιήσεων στην εφηβεία ή την ενήλικη ζωή συνίσταται αποφυγή της εξαίρεσης των βλαβών.

Η ιατρογενής ασβεστοποίηση συνήθως ακολουθεί εξαγγείωση ενδοφλέβιων διαλυμάτων ασβεστίου ή σπανιότερα δερματική επαφή με διαλύματα ασβεστίου. Προκαλεί τοπική, αλλά πιθανώς σημαντικής έκτασης, βλάβη(1,21,22)

Περιπτώσεις έκτοπης ασβεστοποίησης που δεν οφείλονται σε κάποιες από τις προαναφερόμενες αιτίες χαρακτηρίζονται ως ιδιοπαθής ασβεστοποίηση. Με την ορολογία



Εικόνα 1

Οζίδιο στην μασχαλιαία περιοχή με παχύρρευστο περιεχόμενο

αυτή, ή διάφορες παραλλαγές της, έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία αρκετές περιπτώσεις με παρόμοια αλλά και αποκλίνοντα χαρακτηριστικά. Δεν είναι βέβαιο εάν οι περιπτώσεις αυτές αποτελούν διακριτές νοσολογικές οντότητες ή διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις μιας κοινής υποκείμενης διαταραχής. Οι πιο χαρακτηριστικές κλινικές μορφές ιδιοπαθούς ασβεστοποίησης είναι δύο: 1) η ογκόμορφη ασβεστοποίηση (tumoral calcinosis) και 2) η γενικευμένη ασβεστοποίηση (calcinosis universalis).

Η ογκόμορφη ασβεστοποίηση αναφέρεται σε ασβεστοποίηση μαλακών μορίων γύρω από μία ή περισσότερες μεγάλες αρθρώσεις και παρουσιάζεται ως ανώδυνα οζίδια τα οποία μπορεί να φτάσουν σε μέγεθος αρκετών εκατοστών, προκαλώντας περιορισμό στην κινητικότητα της άρθρωσης ή συμπτώματα από την πίεση των παρακείμενων δομών(23-25). Οι ασβεστοποιημένοι όζοι δεν συνέχονται με τα οστά ή τις αρθρώσεις. Σπανιότερα μπορεί να παρατηρηθεί εξέλκωση του δέρματος και εκροή λευκής, παχύρρευστης ουσίας που αποτελείται από άλατα φωσφορικού ασβεστίου και αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων και γιγαντοκυττάρων(26-29). Από παθογενετική άποψη έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη δύο διαφορετικών υποομάδων ογκόμορφης ασβεστοποίησης. Στην πρώτη υποομάδα εντάσσεται το 1/3 του συνόλου των ασθενών και περιλαμβάνονται ασθενείς με αυξημένα επίπεδα φωσφόρου, οικογενή επίπτωση, παρουσία πολλαπλών βλαβών, εμφάνιση στη δεύτερη δεκαετία της ζωής και αυξημένη επίπτωση στη μαύρη φυλή(15,23). Ως αίτιο της υπερφωσφαταιμίας πιθανολογείται σφάλμα στο μεταβολισμό του φωσφόρου και η ανεξάρτητη από την παραθορμόνη αυξημένη επαναρρόφηση φωσφόρου στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια. Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει τα υπόλοιπα 2/3 των ασθενών με σποραδική εμφάνιση και φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου.

Η αντιμετώπιση της ογκόμορφης ασβεστοποίησης συνίσταται στην εξαίρεση των ασβεστοποιημένων όζων εάν προκαλούν πόνο ή μείωση της κινητικότητας. Στα σποραδικά περιστατικά η επανεμφάνιση των όζων είναι ασυνήθιστη ενώ στις οικογενείς περιπτώσεις παρατηρείται συχνά υποτροπή. Σε ασθενείς με υπερφωσφαταιμία έχουν εφαρμοστεί με μερική επιτυχία μέτρα περιορισμού των αυξημένων επιπέδων φωσφόρου όπως δίαιτα πτωχή σε ασβέστιο και φωσφόρο, αντιόξινα και ακεταζολαμίδα(30).

Η ιδιοπαθής γενικευμένη ασβεστοποίηση (ΙΓΑ) αποτελεί σπάνια νοσολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση αλάτων ασβεστίου (υδροξυαπατίτη) στο δέρμα και τον υποδόριο ιστό των άκρων και του κορμού ενώ λιγότερο συχνά εμπλέκονται οι τένοντες των μυών και οι μύες(31-34). Αξίζει να σημειωθεί ότι ο υδροξυαπατίτης στις περιπτώσεις ΙΓΑ έχει διαφορετική χημική σύνθεση από τις περιπτώσεις δυστροφικού τύπου, γεγονός που αντανάκλα το διαφορετικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ασβεστοποίησης(35). Σε ορισμένους ασθενείς, όπως στην περίπτωση που παρουσιάζουμε, οι ασβεστοποιημένες βλάβες συρρέουν κατά τρόπο ώστε να δημιουργούνται εκτεταμένες περιοχές ασβεστοποίησης στον υποδόριο ιστό ή τους μύες. Οι υποδόριες αυτές συγκεντρώσεις ασβεστίου έχουν συνήθως τη μορφή οζιδίων σκληρών στην υφή και ανώδυνων με διάμετρο που κυμαίνεται από λίγα χιλιοστά έως αρκετά εκατοστά. Σε κάποια περιστατικά παρατηρείται εκροή αλάτων ασβεστίου κατόπιν εξελκώσεων των δερματικών βλαβών που μπορεί στη συνέχεια να επιμολυνθούν(36-38). Η συμπτωματολογία εξαρτάται από την εντόπιση και το μέγεθος των βλαβών. Η περιαρθρική εντόπιση ευμεγέθους μάζας ασβεστοποιημένου ιστού μπορεί να επηρεάζει την κινητικότητα της άρθρωσης και να προκαλεί πόνο. Διάχυτες μικρές ασβεστοποιημένες βλάβες με εντόπιση στους τένοντες ή τους μύες ενδέχεται να αποτελούν αίτια μειωμένης κινητικότητας και δυσκαμψίας, όπως συνέβαινε στο περιστατικό μας.

Η πρώτη αναφορά περιστατικού γενικευμένης ασβεστοποίησης έγινε το 1876 από τον Teissier σε γυναίκα 21 ετών(31) ενώ μικρός αριθμός παρόμοιων περιστατικών δημοσιεύονται στα επόμενα χρόνια, με τους συγγραφείς να τονίζουν την έλλειψη διαταραχής στα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου καθώς και την αδυναμία περιορισμού των ασβεστώσεων παρά τις διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις.



Εικόνα 2

Εξελκωμένο οζίδιο στην κνήμη με εκροή παχύρρευστου υγρού γεμάτου με κρυστάλλους αλάτων ασβεστίου

Από το 1960 ως το 2005 στην ιατρική βιβλιογραφία είχαν παρουσιαστεί μόνο δεκαέξι περιστατικά ιδιοπαθούς γενικευμένης ασβεστοποίησης, όπως καταγράφεται από Santili et al(31).

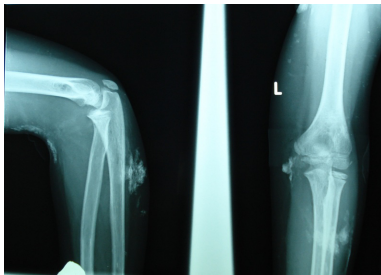
Η διάγνωση της ΙΓΑ γίνεται κατόπιν αποκλεισμού άλλων πρωτοπαθών αιτίων ασβεστοποίησης. Προέχει ο αποκλεισμός αυτοάνοσων νοσημάτων, κυρίως της νεανικής δερματομυοσίτιδας καθώς έχουν αναφερθεί περιστατικά στα οποία η ασβεστοποίηση είχε προηγηθεί άλλων τυπικών εκδηλώσεων της νόσου ως και οκτώ έτη(39). Η διαφοροποίηση της διάχυτης από την ογκόμορφη ασβεστοποίηση στηρίζεται στο ότι στη δεύτερη περίπτωση υπάρχει συχνά ιστορικό τραυματισμού που προηγείται της ασβεστοποίησης, ο αριθμός των βλαβών είναι μικρότερος (συχνά η βλάβη είναι μονήρης), οι όζοι είναι μεγαλύτεροι και πολυλοβωτοί και εντοπίζονται αποκλειστικά περιαρθρικά.

Για την ΙΓΑ δεν υπάρχει ειδική θεραπεία και τα παιδιά αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις θεραπευτικές κατευθύνσεις της δυστροφικής ασβεστοποίησης στο πλαίσιο αυτοάνοσων νοσημάτων και της ΙΓΑ των ενηλίκων με τις οποίες πιθανολογείται ότι μοιράζεται κάποια παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά. Κάποιες θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλάμβαναν τον περιορισμό του ασβεστίου και φωσφόρου ορού με τη χορήγηση παραθυρεοειδούς ορμόνης, υδροξειδίου του αργιλίου ή διλτιαζέμης και τον διαιτητικό περιορισμό της πρόσληψης ασβεστίου-φωσφόρου(2). Ο υποτιθέμενος ρόλος της βιταμίνης Κ στην ασβεστοποίηση των ιστών οδήγησε στη χρήση μικρών δόσεων βαρφαρίνης(40). Επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί κορτικοστεροειδή, είτε με υποδόρια τοπική έγχυση είτε συστηματικά(41). Όλα αυτά τα θεραπευτικά μέτρα έχουν ωστόσο αποδειχτεί αναποτελεσματικά.

Η επιτυχής χρήση των διφωσφονικών σε κάποια περιστατικά δυστροφικής ασβεστοποίησης σε ενήλικες έχει ενθαρρύνει τη χρήση τους και σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΓΑ. Ο μηχανισμός δράσης των διφωσφονικών περιλαμβάνει την αναστολή της δραστηριότητας των οστεοκλαστών και συνεπώς τον περιορισμό της οστικής απορρόφησης(42). Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι τα διφωσφονικά δρουν στα μακροφάγα προκαλώντας την απόπτωσή τους και αναστέλλοντας την παραγωγή κυτοκινών που εμπλέκονται στην εξέλιξη της φλεγμονής, δράσεις που είναι πιθανώς ανασταλτικές της διαδικασίας ασβεστοποίησης του υποδόριου ιστού(43).

Μόνο ένα περιστατικό παιδικής ΙΓΑ έχει αντιμετωπιστεί με χρήση διφωσφονικών και η μακροχρόνια ανταπόκριση υπήρξε σχετικά ικανοποιητική (44). Στην συγκεκριμένο ασθενή, ένα εξάχρονο κορίτσι, χορηγήθηκε ενδοφλεβίως δινατριούχος παμιδρονάτη (Aredia) σε τριήμερο σχήμα 1mg/kg/ημέρα που επαναλαμβανόταν ανά δίμηνο. Μετά από τετραετή χορήγηση της παμιδρονάτης οι υπάρχουσες δερματικές βλάβες παρέμειναν σταθερές ως προς το μέγεθός τους δεν παρατηρήθηκε όμως εμφάνιση νέων βλαβών. Όταν η παμιδρονάτη διεκόπη και αντικαταστάθηκε από πρεδνιζολόνη παρατηρήθηκε επιδείνωση της κλινικής εικόνας της ασθενούς με εμφάνιση πολλαπλών νέων δερματικών βλαβών και έναρξη ασβεστοποίησης του υποδόριου λίπους και των μυών του κοιλιακού τοιχώματος. Η ταχεία επιδείνωση επέβαλε την διακοπή της πρεδνιζολόνης και την επαναχορήγηση παμιδρονάτης, οπότε η κατάσταση του παιδιού σταθεροποιήθηκε. Η σχετική ανταπόκριση στην παμιδρονάτη στο συγκεκριμένο περιστατικό υποδηλώνει ότι η χρήση της αν και δεν επιφέρει παλινδρόμηση ή επούλωση των ήδη υπάρχουσών βλαβών, ίσως συντελεί στην ύφεση της νόσου και συνεπώς αποτελεί τη μοναδική μέχρι στιγμής ικανοποιητική φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΙΓΑ(44).

Οι περισσότερες αναφορές συστήνουν την αποφυγή χειρουργικής εξαίρεσης των δερματικών βλαβών τόσο για πρακτικούς λόγους, όπως στην περίπτωση ύπαρξης πολλαπλών βλαβών, όσο και λόγω της πιθανότητας υποτροπής. Η εξαίρεση μπορεί να εφαρμοστεί σε ιδιαίτερα ευμεγέθεις ασβεστώσεις που προκαλούν περιορισμό της κινητικότητας ή σε βλάβες στις οποίες η εξέλκωση προκαλεί ιδιαίτερα προβλήματα. Συνήθως δεν παρατηρείται επανεμφάνιση, εφόσον η εξαίρεση είναι πλήρης. Τέλος, πρέπει να τονιστεί η σημασία της φυσικοθεραπείας για τη βελτίωση της κινητικότητας των ασθενών.



Εικόνα 3 / 4

Στικτές και συρρέουσες εναποθέσεις ασβεστίου στον υποδόριο ιστό και στα μαλακά μέρη πέριξ των αρθρώσεων των γονάτων και των αγκώνων

B I B Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

- 1.** Walsh, J. S., & Fairley, J. A. (1995). Calcifying disorders of the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 33(5), 693-706.
- 2.** Afsarmanesh, N., & Gorn, A. (2009). Calcinosis universalis. *Journal of Hospital Medicine*, 4(1), 71-72.
- 3.** Black, A. S., & Kanat, I. O. (1985). A review of soft tissue calcifications. *The Journal of foot surgery*, 24(4), 243.
- 4.** Rodríguez Cano, L., García Patos, V., Creus, M., Bastida, P., Ortega, J. J., & Castells, A. (2010). Childhood calcinosis cutis. *Pediatric dermatology*, 13(2), 114-117.
- 5.** Terranova, M., Amato, L., Palleschi, G., Massi, D., & Fabbri, P. (2005). A case of idiopathic calcinosis universalis. *Acta dermato-venereologica*, 1(1), 1-1.
- 6.** Shore, E. M., & Kaplan, F. S. (2010). Inherited human diseases of heterotopic bone formation. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(9), 518-527.
- 7.** Kaplan, F. S., Le Merrer, M., Glaser, D. L., Pignolo, R. J., Goldsby, R. E., Kitterman, J. A., ... & Shore, E. M. (2008). Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 22(1), 191-205.
- 8.** Shore EM, Xu M, Feldman GJ, et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nature Genet* 2006; 38:525-527
- 9.** Dinther, M. V., Visser, N., de Gorter, D. J., Doorn, J., Goumans, M. J., de Boer, J., & ten Dijke, P. (2010). ALK2 R206H mutation linked to fibrodysplasia ossificans progressiva confers constitutive activity to the BMP type I receptor and sensitizes mesenchymal cells to BMP-induced osteoblast differentiation and bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(6), 1208-1215.
- 10.** Ronchetti, I., Boraldi, F., Annovi, G., Cianciulli, P., & Quaglini, D. (2013). Fibroblast involvement in soft connective tissue calcification. *Frontiers in Genetics*, 4.
- 11.** Connor, J. M., & Evans, D. A. (1982). Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 64(1), 76-83.
- 12.** Rogers, J. G., & Geho, W. B. (1979). Fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg (Am)*, 61(3), 909-914
- 13.** Kaplan FS, Graver r, MacEwen GD, Gannon FH, Finkel G, Hahn G, Tabas J, Gardner RG, Zasloff MA. (1994) Progressive osseous heteroplasia: A distinct developmental disorder of heterotopic ossification. Two new case reports and follow up of three previously reported cases. *J Bone Joint Surg Am* 76: 425-436.
- 14.** Urtizberea, J. A., Testart, H., Cartault, F., Boccon-Gibod, L., Le Merrer, M., & Kaplan, F. S. (1998). Progressive osseous heteroplasia REPORT OF A FAMILY. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 80(5), 768-771.
- 15.** Shore, E. M., Ahn, J., de Beur, S. J., Li, M., Xu, M., Gardner, R. M., ... & Kaplan, F. S. (2002). Paternally inherited inactivating mutations of the GNAS1 gene in progressive osseous heteroplasia. *New England Journal of Medicine*, 346(2), 99-106.
- 16.** Kaplan, F. S., & Shore, E. M. (2000). Progressive osseous heteroplasia. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15(11), 2084-2094.
- 17.** Mantovani, G. (2011). Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(10), 3020-3030.

- 18.** Wilson, L. C., & Trembath, R. C. (1994). Albright's hereditary osteodystrophy. *Journal of medical genetics*, 31(10), 779-784.
- 19.** Souto RS, Miranda CVR, Bressan AL, Fontenelle E, Scotelaro MFG. Caso para diagnóstico. Idiopathic calcosinosis. *An Bras Dermatol*. 2010;85(3):393-5.
- 20.** Mehta, J. N., Berk, D. R., Hanson, S. G., Lind, A. C., & Mallory, S. B. (2006). Generalized milialike idiopathic calcosinosis cutis. *Archives of dermatology*, 142(9), 1238.
- 21.** Lim, P. P., Kossard, S., & Stapleton, K. (2012). Calcosinosis cutis following contact with calcium chloride solution. *Australasian Journal of Dermatology*, 53(4), e66-e68.
- 22.** Rodriguez-Cano L, Garcia-Patos V. Childhood calcosinosis cutis. *Pediatr Dermatol* 1996;13(2): 114–117.
- 23.** Zvaigzne, C. G., Patton, D. J., Kaur, H., Trevenen, C. L., & Kaura, D. (2012). Subscapular tumoral calcosinosis in a toddler: case report. *Journal of Radiology Case Reports*, 6(6), 10-17.
- 24.** Leung, Y. Y., & Lai, R. (2011). Tumoral calcosinosis: a case report. *Journal of Orthopaedic Surgery*, 19(1), 108-12.
- 25.** Chaabane, S., Chelli-Bouaziz, M., Jelassi, H., Mrad, K., Smida, M., & Ladeb, M. F. (2008). Idiopathic tumoral calcosinosis. *Acta orthopaedica belgica*, 74(6), 837-845.
- 26.** Şenol, U., Karaali, K., Çevikol, C., & Dinçer, A. (2000). MR imaging findings of recurrent tumoral calcosinosis. *Clinical imaging*, 24(3), 154-156.
- 27.** Tharini, G. K., Prabhavathy, D., Hema, N., & Jayakumar, S. (2011). Idiopathic sporadic tumoral calcosinosis in an Indian girl. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 77(4), 536.
- 28.** Alkhooly, A. Z. (2009). Medical treatment for tumoral calcosinosis with eight years of follow-up: a report of four cases. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 17(3), 379-382.
- 29.** Olsen, K. M., & Chew, F. S. (2006). Tumoral Calcosinosis: Pearls, Polemics, and Alternative Possibilities1. *Radiographics*, 26(3), 871-885.
- 30.** Castelein, S., Docquier, P. L., Dubuc, J. E., & Galant, C. (2009). Tumoral calcosinosis in children, a challenging and possibly underdiagnosed condition. *Acta Orthopædica Belgica*, 75(5), 690.
- 31.** Santili, C., Akkari, M., Waisberg, G., Kessler, C., de Alcantara, T., & Delai, P. L. (2005). Calcosinosis universalis: a rare diagnosis. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*, 14(4), 294-298.
- 32.** Ianello S, Camuto M, Cavaleri A, Spina S, Belfiore F. A case of idiopathic multiple calcosinosis cutis. *Minerva Med* 1998;89(10):379–384.
- 33.** Cao LB et al : Idiopathic universal calcosinosis *Chin Med J*, 1983.
- 34.** Qader, M. A., & Almalmi, M. (2010). Diffuse cutaneous calculi (subepidermal calcified nodules): Case study. *Dermatologic therapy*, 23(3), 312-315.
- 35.** Niu, D. M., Lin, S. Y., Li, M. J., Cheng, W. T., Pan, C. C., & Lin, C. C. (2011). Idiopathic calcosinosis cutis in a child: chemical composition of the calcified deposits. *Dermatology*, 222(3), 201-205.
- 36.** Vasili, E., Doci, X., & Hysi, K. (2013). A rare case of disseminated idiopathic calcosinosis cutis. *Cutis; cutaneous medicine for the practitioner*, 91(6), 291-294.
- 37.** Dawn, G., Handa, S., & Kaur, I. (1996). Calcosinosis universalis in childhood. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 62(2), 125.

- 38.** Lanka, P., Lanka, L. R., Ethirajan, N., Krishnaswamy, B., & Manohar, U. (2009). Idiopathic calcinosis cutis. *Indian Journal of Dermatology*, 54(4), 388.
- 39.** Wananukul, S., Pongprasit, P., & Wattanakrai, P. (1997). Calcinosis cutis presenting years before other clinical manifestations of juvenile dermatomyositis: report of two cases. *Australasian journal of dermatology*, 38(4), 202-205.
- 40.** Cukierman, T., Elinav, E., Korem, M., & Chajek-Shaul, T. (2004). Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*, 63(10), 1341-1343.
- 41.** Gonzalez DC, Cros LA, Simon A, Cabre J. Universal calcinosis [in Spanish]. *Actas Dermosifiliogr* 1980; 71:41–50.
- 42.** Russell, R. G. G. (2007). Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*, 119(Supplement 2), S150-S162.
- 43.** J Roelofs, A., Thompson, K., H Ebetino, F., J Rogers, M., & P Coxon, F. (2010). Bisphosphonates: molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages. *Current pharmaceutical design*, 16(27), 2950-2960.
- 44.** Alabaz, D., Mungan, N., Turgut, M., & Dalay, C. (2009). Unusual idiopathic calcinosis cutis universalis in a child. *Case reports in dermatology*, 1(1), 16-22.

Περίπτωση πρωτοπαθούς ψευδουποαλδοστερονισμού

Σαλαβούρα Κατερίνα, Κανακά Χριστίνα, Zennaro Maria-Christina, Λυκοπούλου Ευαγγελία, Λαζοπούλου Δέσποινα

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Περιγράφεται περίπτωση συστηματικής μορφής πρωτοπαθούς ψευδο-υποαλδοστερονισμού σε βρέφος ηλικίας 5 μηνών. Το νόσημα πρόβαλε με βαριά κλινική εικόνα αφυδάτωσης και ηλεκτρολυτικών διαταραχών (υπονατριαιμίας και υπερκαλιαϊμίας) και βαριάς αναπνευστικής δυσχέρειας, που οφειλόταν σε εκτεταμένη πνευμονία. Χρειάστηκε να νοσηλευτεί σε μονάδα εντατικής θεραπείας, όπου χορηγήθηκαν αντιβιοτικά, μηχανικός αερισμός και μακροχρόνια δεξαμεθαζόνη. Εμφανίζει επιδείνωση της εικόνας του και μεταφέρεται σε κεντρικό νοσοκομείο με εικόνα σηψαιμίας και φλοιεπινεφριδιακής ανεπάρκειας. Ο εκτεταμένος έλεγχος δεν απέδειξε λοίμωξη ούτε ανοσολογική διαταραχή. Επιβεβαίωσε όμως, την δευτεροπαθή φλοιεπινεφριδιακή ανεπάρκεια και την ενδοκρινολογική διαταραχή, που συνίσταται σε σημαντική αύξηση της ρενίνης και αλδοστερόνης. Κατά τη νοσηλεία του το βρέφος παρουσίαζε υποτροπιάζοντα επεισόδια wheezing, που δεν ανταποκρίνονταν στη χορήγηση β-διεγερτών και κορτικοστεροειδών και ήταν αδύνατη η αποδέσμευσή του από το οξυγόνο.

Ο συστηματικής μορφής πρωτοπαθής ψευδο-υποαλδοστερονισμός οφείλεται σε διαταραχές της αντλίας νατρίου σε πολλά όργανα συμπεριλαμβανομένου του νεφρού και έχει χαρακτηριστική συμμετοχή από το αναπνευστικό σύστημα με συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά του άσθματος και της ινοκυστικής νόσου. Αντιμετωπίζεται με χορήγηση μεγάλης δόσης άλατος από το στόμα στη βρεφική ηλικία και ιβουπροφένης και οξυγόνου για το αναπνευστικό. Η πρόγνωση του νοσήματος είναι εξαιρετική, χωρίς υπολείμματα σε μεγαλύτερη ηλικία.

A case of systemic form of pseudohypoaldosteronism

Salavoura Katerina, Kanaka Christina, Zennaro Maria-Christina, Lycopoulou Evangelia, Lazopoulou Despoina

A B S T R A C T

We report the case of a 5-month old boy with the systemic form of pseudohypoaldosteronism. On admission the baby was severely dehydrated, presented electrolyte abnormalities (hyponatremia, hyperkalemia) and had a severe pulmonary involvement due to extensive pneumonia. The child entered in ICU, where treatment with antibiotics, mechanical ventilation and long-term therapy with dexamethazone was undertaken. Because of the deterioration of his clinical presentation, he moved to a central hospital with sepsis and secondary adrenal insufficiency. Extended investigation for a bacteriae or viral infection and immunological dysfunction was negative. However, the laboratory investigation confirmed the secondary adrenal insufficiency and the primary hormone dysfunction consisting of significantly increased rennin and aldosterone levels. During hospitalization the baby presented with recurrent episodes of wheezing non-responding to b-blockers and corticosteroids and could not be without oxygen ventilation. Systematic form of pseudohypoaldosteronism was diagnosed which is due to an epithelial sodium channel insufficiency in multiple organs, including the kidney and associated with prominent lung symptoms, mimick-

Σαλαβούρα Κατερίνα
Κανακά Χριστίνα
Zennaro Maria-Christina
Λυκοπούλου Ευαγγελία,
Λαζοπούλου Δέσποινα
1η Παιδιατρική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών

Salavoura Katerina
Kanaka Christina,
Zennaro Maria-Christina
Lycopoulou Evangelia
Lazopoulou Despoina
1st Paediatric Department,
University of Athens

ing asthma and cystic fibrosis. Treatment includes administration of large amounts of salt per se during infancy and early childhood and ibuprofen and oxygen for the respiratory problems. Prognosis is excellent without permanent problems.

Π Ε Ρ Ι Γ Ρ Α Φ Η Π Ε Ρ Ι Π Τ Ω Σ Η Σ

Περιγράφεται βρέφος 5 μηνών, που είναι το 4ο παιδί οικογένειας με γονείς ηλικίας 23 και 19 ετών, το οποίο γεννήθηκε με φυσιολογικό τοκετό και Β γέννησης=4.500gr. Το βρέφος σε ηλικία 2 μηνών νοσηλεύτηκε για γογγυσμό, άρνηση λήψης τροφής και εμέτους. Κατά την αντικειμενική εξέταση παρατηρήθηκε απώλεια βάρους από τη γέννηση (B=3.450 gr, <3η ΕΘ). Λίγες μέρες αργότερα νοσηλεύεται για 2η φορά με αναπνευστική δυσχέρεια και κλινική εικόνα βρογχιολίτιδας. Λόγω επιδείνωσης της κλινικής του εικόνας, εμφάνισης ηλεκτρολυτικών διαταραχών και βαριάς αναπνευστικής δυσχέρειας μεταφέρθηκε στη μονάδα εντατικής θεραπείας, όπου παρέμεινε διασωληνωμένο για 9 ημέρες και συνολικά για 25 ημέρες.

Μεταφέρεται σε κεντρικό νοσοκομείο για περαιτέρω διερεύνηση και αντιμετώπιση. Στην εισαγωγή του παρουσίαζε κατά την αντικειμενική εξέταση επηρεασμένη γενική κατάσταση και έντονη εικόνα αφυδάτωσης, ταχύπνοια (100 αναπνοές/μιν) με εισολκές μεσοπλεύριων διαστημάτων και διάσπαρτους υγρούς κατά την ακρόαση των πνευμόνων.

Εργαστηριακός έλεγχος και θεραπευτική αντιμετώπιση

1η νοσηλεία

Στον εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκε πνευμονία ΔΕ άνω πνευμονικού πεδίου, λευκοκυττάρωση ($\Lambda=18.800\text{mm}^3$, $p=29\%$, $\lambda=56\%$, $\mu=11\%$, $\eta=7\%$), CRP=1mg/L, TKE=59mm την 1η ώρα) και μέτρια υπονατρίαμια ($\text{Na}=132\text{iu/ml}$, $\text{K}=3.5\text{iu/ml}$, $\text{Cl}=106\text{iu/ml}$). Στη μονάδα εντατικής θεραπείας βρέθηκαν $\text{Na}=111\text{iu/ml}$, $\text{K}=7.5\text{iu/ml}$, $\text{pH}=7.22$, $-\text{HCO}_3=18.7\text{mM}$. Ακολούθησε εκτεταμένος έλεγχος λοιμώξεων, που περιλάμβανε το μηνιγγιτιδόκοκκο, πνευμονιόκοκκο, αιμόφιλο, σταφυλόκοκκο, ψευδομονάδα και τους ιούς CMV, EBV, HSV, H1N1 που ήταν αρνητικός.

Το παιδί αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβια διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών και χορήγηση αντιβιοτικών, εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών και άγνωστης διάρκειας δεξαμεθαζόνη. Χορηγήθηκε θεραπεία υποκατάστασης με 9a-fluorohydrocortisone (Florinef) 0.1mg/24ωρο χωρίς όμως να ληφθεί ορμονολογικός εργαστηριακός έλεγχος.

2η νοσηλεία

Κατά τη νοσηλεία αυτή έγινε εκτεταμένος έλεγχος με βάση την βαριά κλινική εικόνα του παιδιού και την ηλικία του.

Αιματολογικός

$\text{Hb}=9.8\text{gr/dl}$, $\text{Ht}=30.5\%$, $\lambda\text{ευκά}=33.750/\text{mm}^3$ ($p=85\%$, $l=5\%$, $\text{rabo}=5\%$) $\text{αιμ}=670.000/\text{mm}^3$, CRP=51.5mg/L, PCT=57.13ng/ml

$\text{K}=7.1\text{ mg/dl}$, $\text{Na}=132\text{ mg/dl}$, $\text{Cl}=96\text{mg/dl}$, $\text{Ca}=10.5\text{ mg/dl}$, $\text{P}=6.7\text{ mg/dl}$, $\text{Mg}=2.3\text{ mg/dl}$,

$\text{pH}=7.5$, $\text{pO}_2=87.6\text{mmHg}$, $\text{pCO}_2=87.6\text{mmHg}$, $\text{EB}=0.5\text{mM/L}$, $-\text{HCO}_3=23.6\text{mM/L}$

Έλεγχος λοιμώξεων:

RSV=(+), adenovirus=(-), Toxo Gondii (IgM-IgG-), Μυκόπλασμα (IgM-IgG-) Anti-HIV=(-), anti-HCV=(-), HBsAg=(+), anti-c=(+), HbeAG=(+), anti-HBs=(-)

Αναπνευστικό:

A/a θώρακα=υπεραερισμός πνευμόνων άμφω

CT θώρακα: εικόνα πυκνοατελεκτασίας με αεροβρογχόγραμμα στο 6ο τμήμα ΔΕ, μικρότερης έκτασης πνευμονικά διηθήματα τύπου ground glass παρηρούνται στα 1, 2, 6 τμήματα AP και πιθανά στο μέσο λοβό.

Αλληλογραφία

Σαλαβούρα Κατερίνα
Τηλ.: 2107777027
e-mail: Salavoura_Katerina@hotmail.com

Correspondence

Salavoura Katerina
Tel.: +30 2107777027
e-mail: Salavoura_Katerina@hotmail.com

pH μετρία οισοφάγου: χωρίς παθολογικά ευρήματα
test ιδρώτα: φυσιολογικό

Καρδιολογικός έλεγχος:
Χωρίς παθολογικά ευρήματα από την ακρόαση. ECHO καρδιάς φυσιολογικό

Ανοσολογικός έλεγχος:
IgG=394 mg/dl, IgA=38 mg/dl, IgM=112 mg/dl
Λεμφοκυτταρικοί πληθυσμοί: φυσιολογικοί

Ορμονολογικός έλεγχος:
TSH=1.02IU/ml (0.5-5), FT3=3,52pg/ml (1.8-5.2), FT4=0,884ng/dl (0.8-1.8)
ACTH=10.43pg/ml, DHEA-S<15ug/dl, Δ4-ανδροστενδιόνη<0.30ng/ml, 17OH
προγεστερόνη=1.37ng/ml (0.15-1.35), τεστοστερόνη=62.0ng/dl, κορτιζόλη=9.62μg/
dl
FSH=1.08miu/ml, LH=3.10=miu/ml, PRL=24.82ng/ml,
Ρενίνη>310pg/ml (3.6-20.1), αλδοστερόνη>5547pmolL (55.5-3051.4)
Synachten test: φυσιολογικό

Έλεγχος ΚΝΣ:
u/s εγκεφάλου φυσιολογικό

Έλεγχος ουροποιητικού:
Γενική ούρων φυσιολογική
Ηλεκτρολύτες ούρων: K=130μM/L, Na=40 μM/L, Cl=23 μM/L,
u/s κοιλίας χωρίς παθολογικά ευρήματα
Η ολοκλήρωση του ελέγχου μας προσανατόλιζε σε βρέφος με βαριά εικόνα
σηψαιμίας, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και εικόνα πνευμονίας άγνωστης αιτιολογίας
και εικόνα δευτεροπαθούς φλοιεπινεφριδιακής ανεπάρκειας, πιθανότατα εξαιτίας
της μακρόχρονης χορήγησης δεξαμεθαζόνης.
Η θεραπευτική αντιμετώπιση του παιδιού είχε το χαρακτήρα επείγοντος και περι-
λάμβανε ενδοφλέβια χορήγηση υγρών (bolus και στάγδην NaCl10%) και ενδο-
φλέβια χορήγηση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών.
Η αντιμετώπιση της φλοιεπινεφριδιακής ανεπάρκειας, η οποία ήταν δευτεροπαθής
(υψηλές τιμές κορτιζόλης ορού, χαμηλές τιμές φλοιοτρόπου, χαμηλές τιμές DHEA
και φυσιολογικό Synachten test) είναι οξεία κατάσταση. Χορηγήθηκαν 8mg/kg
υδροκορτιζόνη bolus και σε 4 ώρες 4mg/kg/6ωρο bolus με συνέχιση της χορήγησης
και σταδιακή ελάττωση την επόμενη εβδομάδα και σταδιακή διακοπή της. Η θεραπεία
με 5-α φλουουδροκορτιζόνη 0.1mg/kg συνεχίστηκε και ακολούθησε σταδιακή
διακοπή της. Λόγω της πιθανής διάγνωσης (υπο) ή ψευδο-υποαλδοστερονισμού
χορηγήθηκαν αρχικά NaCl 10% ενδοφλέβια και κατόπιν per os 20mg/kg/ημερησίως.
Χορηγήθηκαν β-διεγέρτες και πρεδνιζολόνη για το αναπνευστικό πρόβλημα, που
χαρακτηριζόταν από υποτροπές wheezing, με ελλιπή ανταπόκριση και αδυναμία
αποδέσμευσης από τη συνεχή παροχή O₂. Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα
χορηγήθηκε ινδομεθακίνη 30mg/kg σε δύο δόσεις και συνεστήθη μακροχρόνια
χορήγηση οξυγόνου. Εξαιτίας των θετικών δεικτών για ηπατίτιδα Β παραπέμφθηκε
σε ειδικό.

Διαφορική διάγνωση

1. Σηψαιμία παρά την προηγούμενη αντιβιοτική αγωγή (ανοσοανεπάρκεια?)
 2. Σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπονατριαιμία, υπερκαλιαιμία) κατά τη νοσηλεία
- Πρωτοπαθής ψευδο ή (υπο)-αλδοστερονισμός
 - Δευτοπαθής πλήρης επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Σ Υ Ζ Η Τ Η Σ Η

Η διάγνωση του πρωτοπαθούς ψευδουποαλδοστερονισμού τέθηκε με βάση τον εργαστηριακό έλεγχο. Η περίπτωση του συγκεκριμένου παιδιού προβληματίσε λόγω της παρατεταμένης και εκτεταμένης παραμονής των ευρημάτων του αναπνευστικού χωρίς ανοσολογική διαταραχή.

Ο ψευδουποαλδοστερονισμός είναι σπάνιο νόσημα που χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην μεταφορά νατρίου στο άνω τμήμα του νεφρικού σωληναρίου με αποτέλεσμα απώλεια νατρίου και συνοδεύεται από υψηλές τιμές αλδοστερόνης. Διακρίνονται δύο διαφορετικές κλινικές μορφές του νοσήματος. Η συστηματική μορφή, αυτοσωματική υπολειπόμενη, που συνοδεύεται από διαταραχές σε πολλά όργανα δηλαδή το νεφρό, το κόλον, σιελογόνους και ιδρωτοποιούς αδένες. Η νεφρική μορφή χαρακτηρίζεται από διαταραχή μόνο της νεφρικής λειτουργίας και κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Η κλινική προβολή είναι ίδια με συμπτώματα αφυδάτωσης, υπονατριαιμίας και υπερκαλιαιμίας από τους πρώτους μήνες της ζωής(1,2). Η συστηματική μορφή οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο του φορέα Na στα επιθηλιακά κύτταρα (ENaC epithelial sodium channel), ενώ η νεφρική οφείλεται σε μεταλλάξεις του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών στο νεφρό(3,4,5). Ο γονιδιακός έλεγχος στο δικό μας ασθενή δεν έδειξε μεταλλάξεις, πιθανό εξαιτίας της εμπλοκής και άλλων γονιδίων στο νόσημα.

Η συστηματική μορφή έχει ενδιαφέρον εξαιτίας της πνευμονικής συμμετοχής. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα τις πρώτες εβδομάδες ή μήνες από τη γέννηση με χρόνια ρινίτιδα, βήχα, ταχύπνοια και υγρούς ρόγχους κατά την ακρόαση των πνευμόνων, που μοιάζουν με αλλεργικό άσθμα ή ινοκυστική νόσο(6). Η παθογένεια σχετίζεται με το φορέα νατρίου, που υπολειτουργεί με αποτέλεσμα ελαττωμένη απορρόφηση υγρών και νατρίου, που συσσωρεύονται υποενδοθηλιακά. Δηλαδή στη νόσο αυτή υπάρχει συσσώρευση υπερωσμωτικού διαλύματος υποενδοθηλιακά. Η οσμωτικότητα του υποενδοθηλιακού χώρου σχετίζεται με ελάττωση της λειτουργίας των νεφρινισίων και τροποποίηση των αμυντικών μηχανισμών του πνεύμονα με συνέπεια ευαισθησία στις λοιμώξεις(7). Η πρόγνωση του νοσήματος είναι πολύ καλή καθώς τα συμπτώματα από το αναπνευστικό βελτιώνονται μετά την ηλικία των 5 ετών και δεν εγκαθιστούν χρόνια πνευμονοπάθεια ούτε ανάπτυξη βρογχεκτασιών.

Το περιστατικό παρουσιάζεται όχι μόνο εξαιτίας της σπανιότητας της συστηματικής μορφής του ψευδουποαλδοστερονισμού, αλλά και εξαιτίας της ιδιαίτερης προβολής με συμπτωματολογία από το αναπνευστικό. Επίσης, σημειώνεται η ιδιαίτερα καλή πρόγνωση παρά τη βαρύτητα της προβολής στη βρεφική ηλικία. Σημειώνουμε επίσης για διδακτικούς λόγους τη θεραπεία της οξείας φλοιεπινεφριδιακής κρίσης και επισημαίνουμε ότι η αλόγιστη αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή των αναπνευστικών προβλημάτων στη βρεφική ηλικία ενέχει το κίνδυνο της βαριάς αυτής κατάστασης, που είναι δυνητικά θανατηφόρα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Espinasse-Holder M, Vanderbecken S, Cartigny M, Stuckens C, Weil J. Pseudo-hypoaldosteronisme de type Ib: particularites cliniques et problemes nosologiques. A propos de trios cas. Arch Pediatr 1999; 6: 1077-80.
2. Malign-Rogers M. A patient with pseudohypoaldosteronim type 1 and respiratory distress syndrome. Pediatr Nephrol 1999;13:484-486.
3. Kerem E, Bistritzer T, Hanukoglu A, Hofmann T, Zhou Z, Bennett W et al. Pulmonary epithelial sodium-channel dysfunction and excess airway liquid in pseudohypoaldosteronism. N Engl J Med 1999; 341:156-62.
4. Adachi M, Tachibana K, Asakure Y, Abe S, Nakae J, Tajima T et al. Clinical case seminar compound heterozygous mutations in the γ subunit gene of ENaC (1627delG and 1570GàA) in one sporadic Japanese Patient with a systemic form of pseudohypoaldosteronism type1. J Clin Endocrinol Metabol 2001; 86: 9-12.
5. Schaedel C, Marthinsen L, Kristoffersson A, Kornfalt R, Nilsson K, Orlenius B et al. Lung symptoms in pseudoaldosteronism type 1 are associated with deficiency of the alpha-subunit of the epithelial sodium channel. J Pediatr 1999;135: 739-45.
6. Hanukoglu A, Bistritzer T, Rakover Y and Mandelberg A. Pseudohypoaldosteronism with increased sweat and saline electrolyte values and frequent lower respiratory tract infections mimicking cystic fibrosis. J Pediatr 1994;125: 752-5.
7. Marthinsen L, Kornfalt R, Andersson D, Westgren U, Schaedel C. Recurrent Pseudomonas bronchopneumonia and other symptoms as in cystic fibrosis in a child with type I pseudohypoaldosteronism. Acta Paediatr 1998; 86: 472-4.

Ο εμβολιασμός αποτελεί ασπίδα προστασίας για το παιδί σας. Εσείς ακολουθείτε το χρονοδιάγραμμα;



PRE-30-NOV13

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναφέρει ότι τα νοσήματα από πνευμονιόκοκκο αποτελούν σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας διεθνώς, μιας και συνοδεύονται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Ο πνευμονιόκοκκος προκαλεί τόσο διεισδυτικές λοιμώξεις όπως η μηνιγγίτιδα, η βακτηριαιμία και η βακτηριακή πνευμονία όσο και μη διεισδυτικές όπως η οξεία μέση ωτίτιδα και η πνευμονία. Η πρόληψη μέσω του εμβολιασμού είναι η σημαντικότερη ασπίδα προστασίας.

Το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών συνιστά τη χορήγηση των συζευγμένων πνευμονιοκοκκικών εμβολίων σε 4 δόσεις για τα παιδιά, αρχικά στον 2ο μήνα, στη συνέχεια στον 4ο και 6ο μήνα και μία επαναληπτική δόση μεταξύ 12ου και 15ου μήνα.

Εμβολιάστε το παιδί σας με όλα τα εμβόλια που προβλέπει το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών, τηρώντας το χρονοδιάγραμμα.



Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό
Τηλ.: 210 6787800



*Το Prevenar13 δεν προστατεύει από άλλους ορότυπους του Streptococcus pneumoniae εκτός αυτών που περιέχονται στο εμβόλιο, ούτε από άλλους μικροοργανισμούς που προκαλούν διεισδυτική νόσο και μέση ωτίτιδα. Το Prevenar13 δεν παρέχει 100% προστασία κατά των ορότυπων του εμβολίου. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων - 5 ετών ήταν αντιδράσεις στο σημείο εμβολιασμού, πυρετός, ευερεθιστότητα, μειωμένη όρεξη, υπνηλία και πτωχή ποιότητα ύπνου. Σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν αντιδράσεις στο σημείο εμβολιασμού (οίδημα/πρήξιμο, άλγος/ευαισθησία συμπεριλαμβανομένης δυσκολίας στην κίνηση), πυρετός, ευερεθιστότητα, υπνηλία, πτωχή ποιότητα ύπνου, κεφαλαλγίες, έμετος, διάρροια, εξάνθημα, κνίδωση ή εξάνθημα ομοιάζον με κνιδωτικό. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Prevenar 13 σε ενήλικες 18 ετών και άνω ήταν: μειωμένη όρεξη, κεφαλαλγίες, διάρροια, έμετος, εξάνθημα, ρίγη, κόπωση, ερυθρότητα στο σημείο εμβολιασμού, οίδημα/πρήξιμο στο σημείο εμβολιασμού, άλγος/ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού, περιορισμός της κίνησης του βραχίονα, αρθραλγία, μυαλγία.

Παιδιατρική

Έκδοση της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας



Paediatrici

Journal of the Greek Paediatric Society

www.e-child.gr

