

# Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

20  
21

ΤΟΜΟΣ 71,  
ΤΕΥΧΟΣ 1,  
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ  
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ  
ΜΑΡΤΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256

## 54η Παιδιατρική Θεραπευτική Ενημέρωση / Τεύχος 1

ΜΕΘΥΜΕ  
ΑΣΦΑΛΕΙΣ

8-9 Μαΐου 2021

|                                                                                  |   |
|----------------------------------------------------------------------------------|---|
| ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑΣ Χ. ΚΑΝΑΚΑ - GANTENBEIN                                   | 2 |
| ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ                                                 | 3 |
| ΣΥΝΗΘΕΣΤΕΡΑ ΠΑΙΔΟΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ<br>ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΑΞΗ | 6 |

## Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens

|                                                                              |   |
|------------------------------------------------------------------------------|---|
| PROFESSOR'S C. KANAKA - GANTENBEIN INTRODUCTION                              | 2 |
| SCIENTIFIC PROGRAM                                                           | 3 |
| COMMON PEDIATRIC ENDOCRINOLOGICAL PROBLEMS<br>IN EVERY DAY CLINICAL PRACTICE | 6 |

20  
21

ΤΟΜΟΣ 71,  
ΤΕΥΧΟΣ 1,  
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ  
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ  
ΜΑΡΤΙΟΣ

# Δελτίο

## Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

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

### ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

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

### PUBLISHED BY:

**ZITA**  
MEDICAL  
MANAGEMENT

### ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού  
+30 22994 40962,  
E - mail: g.kouloumpis@  
zitamanagement.com

### ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Χριστίνα Κανακά - Gantenbein

### ΕΠΙΤΙΜΟΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Γεώργιος Π. Χρούσος

### ΑΝ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Μαρία Θεοδωρίδου

### ΕΠΙΤΙΜΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χρήστος Καττάμης  
Ελευθερία Ρώμα

Βασιλική Συριοπούλου  
Χρύσα Τζουμάκα-Μπακούλα

### ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Ευαγγελία Χαρμανδάρη  
Αντώνης Καττάμης  
Σουλτάνα Σιαχανίδου  
Βασιλική Σπούλου  
Αθανάσιος Μίχος  
Αθανάσιος Καδίτης  
Μαρία-Ροζέ Πονς Ροντριγκεθ  
Δέσποινα Μπριάντα

Παναγιώτα Περβανίδου  
Μαρία Μοσχόβη  
Φλώρα Μπακοπούλου  
Εμμανουήλ Ζουμάκης  
Χρήστος Γιαπιτζάκης  
Αδελφότητα Μαλλιαρού  
Ειρήνη Ορφανού  
Αθανασία Λουρίδα

Αλεξάνδρα Παπαδοπούλου  
Ευαγγελία Λυκοπούλου  
Θεώνη Πετροπούλου  
Αικατερίνη Σαλαβούρα  
Αντίνα Σάντου  
Άννα Σκιαθίτου  
Ευανθία Μπότσα  
Ελισάβετ Γεωργιάδου

### ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΟΥ «ΔΕΛΤΙΟΥ Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝ. ΑΘΗΝΩΝ»

1. Stylianos Antonarakis (Γενεύη, Ελβετία)
2. Alexis Arzimanoglou (Λυόν, Γαλλία)
3. Peter Bader (Φρανκφούρτη, Μείν, Γερμανία)
4. Tadej Battelino (Λουμπλιάνα, Σλοβενία)
5. Margherita Bonamico (Ρώμη, Ιταλία)
6. Athos Busvaros (Βοστώνη, Μασαχουσέτη, ΗΠΑ)
7. Claudia Chiriboga (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
8. George Coukos (Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ)
9. Basil Daras (Βοστώνη, ΗΠΑ)
10. Raif Geha (Βοστώνη, ΗΠΑ)
11. Donald Greydanus (Μίτσιγκαν, ΗΠΑ)
12. Stella Kourembanas (Ανόβερο, Γερμανία)

13. Olga Kordonouri (Ανόβερο, Γερμανία)
14. Hugo Lagercrantz (Στοκχόλμη, Σουηδία)
15. Maria New (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
16. Constantine Stratakis (Βηθεσδά, ΗΠΑ)
17. Charalambos Pothoulakis (Λος Άντζελες, ΗΠΑ)
18. Manuel Roig (Βαρκελώνη, Ισπανία)
19. Dimitrios Spentzos (Βοστώνη, ΗΠΑ)
20. Thomas Walsh (Βηθεσδά, ΗΠΑ)
21. Michael Wessels (Βοστώνη, ΗΠΑ)
22. Theoklis Zautis (Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ)
23. Stergios Zacharoulis (Σάτον, Ηνωμένο Βασίλειο)
24. Mary Zupanc (Γουϊσκόνσιν, ΗΠΑ)

### ΙΔΡΥΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΧΩΡΕΜΗΣ

### ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Χωρέμης (1954 - 1965)  
Ν. Ματσaniώτης (1966 - 1993)  
Χ. Καττάμης (1994-1998)

Α. Μεταξωτού (1999 - 2000)  
Γ. Χρούσος (2001-2018)  
Χ. Κανακά - Gantenbein (2019- )

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

Οι εργασίες που υποβάλλονται προς κρίση για δημοσίευση να αποστέλλονται  
στην ηλεκτρονική διεύθυνση [annalsofclinicalpediatrics@gmail.com](mailto:annalsofclinicalpediatrics@gmail.com)

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

Παρακαλούνται οι κ.κ. συνδρομητές να στέλνουν τη συνδρομή τους στη Διευθύντρια-  
Καθηγήτρια Χριστίνα Κανακά-Gantenbein - Α.Π.Κ.Π.Α. - Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»,  
Γουδή, 11527 Αθήνα, τηλ. 210-7473121

20  
21

VOLUME 71,  
ISSUE 1,  
JANUARY  
FEBRUARY  
MARCH

# Annals

## of Clinical Pediatrics of the University of Athens

THREEMONTHLY NATIONAL CERTIFIED SCIENTIFIC JOURNAL  
GREEK OFFICIAL JOURNAL 19/16 - 1 - 1985, "AGHIA SOPHIA" CHILDREN'S HOSPITAL

### OWNER

FIRST DEPARTMENT  
OF PAEDIATRICS, ATHENS  
UNIVERSITY - «AGHIA  
SOPHIA» CHILDREN'S  
HOSPITAL, ATHENS,  
GREECE

### PUBLISHED BY:

**ZITA**  
MEDICAL  
MANAGEMENT

### ZITA MEDICAL

#### MANAGEMENT S.A.

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

### EDITOR-IN-CHIEF

**Christina Kanaka-Gantenbein**

### HONORARY EDITOR-IN-CHIEF

**George P. Chrousos**

### ASSOCIATE CHIEF EDITOR

**Maria Theodoridou**

### HONORARY EDITORS

Christos Kattamis  
Eleftheria Roma

Vasiliki Syriopoulou  
Chrysa Tzoumaka-Bakoula

### EDITORIAL BORD

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

### INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD FOR "ANNALES OF CLINICAL PAEDIATRICS"

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

### FOUNDER KONSTANTINOS CHOREMIS

### EDITORIAL DIRECTORS

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

*Cover image: Greek ancient statue  
with title «Statue of a Child», Eastern  
Mediterranean, 200 - 300 A.D., Height  
13 in. (33.02 cm), current location in the  
Los Angeles County Museum of Art*

Manuscripts for publication should be submitted to the e-mail address:  
[annalsofclinicalpediatrics@gmail.com](mailto:annalsofclinicalpediatrics@gmail.com)

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

The subscribers are requested to send their subscription to Professor Christina Kanaka-Gantenbein, Chairwoman, First Department of Paediatrics, University of Athens - «Aghia Sophia» Children's Hospital, Goudi, 115 27 Athens, Greece, Tel. +30 210-7473121

# Οδηγίες προς τους συγγραφείς

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

Για τον σκοπό αυτό δημοσιεύει:

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

Οι υποβαλλόμενες εργασίες πρέπει να συνοδεύονται από επιστολή στην οποία όλοι οι συγγραφείς δηλώνουν ότι: α) συμφωνούν με τις παρούσες «οδηγίες προς τους συγγραφείς», β) συμφωνούν να υποβάλλουν το άρθρο αυτό στο Δελτίο Παιδιατρικής, γ) όλοι οι συγγραφείς συμμετείχαν σε όλες τις φάσεις της εργασίας αυτής κατά τρόπο ουσιαστικό, δ) το άρθρο δεν δημοσιεύτηκε, ούτε θα δημοσιευτεί εν όλω ή εν μέρει σε άλλο έντυπο, μέχρι να ολοκληρωθεί η κρίση του στο Δελτίο Παιδιατρικής, ε) δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων μεταξύ των συγγραφέων ή μεταξύ αυτών και άλλων ιδρυμάτων ή ιδρυμάτων, στ) όλες οι κλινικές έρευνες θα πρέπει να συνοδεύονται από γραπτή δήλωση των συγγραφέων ότι δόθηκε πληροφόρηση με την συναίνεση των μετεχόντων, όπως επιβάλλεται από τη διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, με την αναθεώρηση του 2000, καθώς και ότι η επιτροπή αρμόδια για θέματα Ιατρικής Ηθικής του Ιδρύματος όπου τελέστηκε η εργασία έλεγε και ενέκρινε το σχετικό πρωτόκολλο εργασίας, ζ) για πειρά-

ματα σε ζώα πρέπει να αναφέρεται η λήψη σχετικής άδειας από τις αρμόδιες υπηρεσίες του νοσοκομείου, ιδρύματος ή άλλης αρμόδιας Αρχής και ότι τηρήθηκαν οι αρχές της φροντίδας των ζώων.

## ΣΥΝΤΑΞΗ ΤΩΝ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Το Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών δέχεται προς δημοσίευση κείμενα ή άρθρα τα οποία συμμορφώνονται προς τις απαιτήσεις της International Committee of Medical Editors (ICMJE) για τα κείμενα ή άρθρα που υποβάλλονται για δημοσίευση σε βιοϊατρικά περιοδικά (Uniform Requirements for Manuscripts - URM - Submitted to Biomedical Journals), με την αναθεώρηση του Νοεμβρίου του 2003 ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Το κείμενο δακτυλογραφείται με διπλό διάστημα και περιθώριο 2,5 εκατ. στις δύο πλευρές. Περιλαμβάνει: Σελίδα τίτλου, περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά, λέξεις ευρετηριασμού, κείμενο, ευχαριστίες/αναφορές σε επιδοτήσεις - χορηγίες, βιβλιογραφία, πίνακες και εικόνες με τους αντίστοιχους υπότιτλους. Καθένα από τα ανωτέρω αρχίζει σε χωριστή σελίδα και οι σελίδες αριθμούνται διαδοχικά αρχίζοντας από τη σελίδα του τίτλου.

### α) Σελίδα τίτλου

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

### β) Περίληψης

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

### γ) Κείμενο

Οι πρωτότυπες εργασίες αποτελούνται από την εισαγωγή, το υλικό, η μεθοδολογία, τα αποτελέσματα και τη συζήτηση. Η εισαγωγή θα πρέπει να περιγράφει τον σκοπό της μελέτης και τη σχέση με προηγούμενα δημοσιευμένες μελέτες στον κλάδο. Το υλικό και η μεθοδολογία θα πρέπει να είναι



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

#### δ) Ευχαριστίες

Απευθύνονται προς όσους έχουν ουσιαστικά συμβάλλει στη διεξαγωγή της μελέτης.

#### ε) Βιβλιογραφικές παραπομπές

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

#### Παραδείγματα βιβλιογραφικών παραπομπών:

##### I. Περιοδικά

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

##### • Τακτική έκδοση περιοδικού:

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

##### □ Συμπληρωματικό τεύχος περιοδικού:

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

##### □ Χωρίς συγγραφέα:

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

##### □ Προσδιορισμός τύπου άρθρου:

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

##### II. Βιβλία

##### □ Κεφάλαιο σε βιβλίο:

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

##### □ Σύγγραμμα ή μονογραφία:

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

##### □ Δημοσίευση σε τόμο πρακτικών:

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

##### □ Διδακτορική διατριβή:

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

##### III. Ηλεκτρονικές πηγές

##### □ Έγγραφο από ιστοσελίδα:

Royal College of General Practitioners. The primary health care team. RCGP website 2003 [cited 2004 Sep 22]; Available from: URL: [http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21\\_OCT\\_03.pdf](http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21_OCT_03.pdf)

##### □ Έγγραφο σε ηλεκτρονική μορφή:

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

##### στ) Πίνακες και εικόνες

Οι πίνακες να έχουν διπλό διάστημα στοίχισης και να αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Περιλαμβάνουν βραχύ τίτλο, καθώς και επεξήγηση όλων των συντμήσεων στο κάτω μέρος (π.χ., αρτηριακή πίεση και όχι ΑΠ). Να αποφεύγονται οι κάθετες γραμμές. Τα σχήματα, τα διαγράμματα, οι φωτογραφίες, οι χάρτες κι οποιοδήποτε άλλο απεικονιστικό υλικό χαρακτηρίζονται ως εικόνες. Θα πρέπει να είναι αρίστης ποιότητας, με μορφή φωτογραφιών ή και πρωτοτύπων. Στο πίσω μέρος των εικόνων θα πρέπει να σημειώνεται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας και το όνομα του πρώτου συγγραφέα, καθώς και ένα βέλος το οποίο να δείχνει το πάνω μέρος της εικόνας. Οι πίνακες και οι εικόνες θα πρέπει να είναι σε διαστάσεις ίσες με το πλάτος του μονόστλου (8,0 cm) ή με το πλάτος όλης της σελίδας (16,8 cm). Το μέγιστο μήκος τους μαζί με τις λεζάντες δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερο από 22 cm.

##### ΥΠΟΒΟΛΗ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

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

Οι εργασίες που υποβάλλονται προς κρίση για δημοσίευση να αποστέλλονται στην ηλεκτρονική διεύθυνση [annalsofclinicalpediatrics@gmail.com](mailto:annalsofclinicalpediatrics@gmail.com)

# Instructions to authors

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

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

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

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

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

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

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

All submitted articles should be accompanied by a letter stating that: a) All authors agree with the aforementioned "instructions to authors", b) All authors agree to submit the article to The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens, c) The contribution of each author to the submitted study was equally significant, d) Neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere until the completion of its evaluation for the The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens, e) The authors disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the manuscript or with a company making a competing product. There should be no conflict of interest among the authors or between the authors and other institutions, f) Manuscripts describing

human research must clearly indicate the accordance of all experimental procedures with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 and a written informed consent of the participants should be provided by the authors, g) When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals.

## PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

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

### a) Title page

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

### b) Abstracts

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

### c) The text

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

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

#### **d) Acknowledgements**

Addressed to all having significantly contributed to the study.

#### **e) References**

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

#### **Examples of reference citations:**

##### *I. Journals*

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

##### **Regular journal publication:**

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

##### **Supplement:**

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

##### **No author's name available:**

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

##### **Definition of the type of the article:**

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

##### *II. Books*

##### **Book chapter:**

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

##### **Monograph:**

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

##### **Proceedings record:**

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

##### **Dissertation:**

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

##### *III. Digital or electronic sources*

##### **Internet obtained material:**

Royal College of General Practitioners. The primary health care team. RCGP website 2003 [cited 2004 Sep 22]; Available from: URL: [http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21\\_OCT\\_03.pdf](http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21_OCT_03.pdf)

##### **Article in digital form:**

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

##### **Tables and figures**

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

#### **SUBMISSION OF MANUSCRIPTS**

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

Papers for publication should be submitted to the e-mail address: [annalsofclinicalpediatrics@gmail.com](mailto:annalsofclinicalpediatrics@gmail.com)

# Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                                        |       |
|------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Χαιρετισμός Καθηγήτριας Χ. Κανακά - Gantenbein</b>                  | 2     |
| <b>Επιστημονικό Πρόγραμμα Συνεδρίου</b>                                | 3-5   |
| • Συγγενής Υπερπλασία Επινεφριδίων                                     | 6-12  |
| • Το πρόβλημα της παιδικής παχυσαρκίας σε διεθνές και ελλαδικό επίπεδο | 13-20 |
| • Πρώιμη Ήβη-Τι πρέπει να γνωρίζει ο παιδίατρος                        | 21-33 |
| • Μοριακή διερεύνηση συνηθέστερων παιδοενδοκρινολογικών προβλημάτων    | 34-41 |
| • Διερεύνηση χαμηλού αναστήματος - Τι πρέπει να γνωρίζει ο παιδίατρος  | 42-50 |
| • ΣΔ τύπου 1 στην εποχή της πανδημίας COVID-19                         | 51-59 |
| • Υπασβεσταιμία στη νεογνική και παιδική ηλικία                        | 60-69 |
| • Υποθυρεοειδισμός από τη Νεογνική Ηλικία έως την Εφηβεία              | 70-79 |

# Annales

## Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

### CONTENTS

|                                                                                   |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Professor's C. Kanaka - Gantenbein introduction</b>                            | 2     |
| <b>Scientific Program</b>                                                         | 3-5   |
| • Congenital Adrenal Hyperplasia                                                  | 6-12  |
| • The problem of childhood obesity in Greece and worldwide                        | 13-20 |
| • Precocious Puberty-What the pediatrician should know                            | 21-33 |
| • Molecular investigation of the most common pediatric endocrine genetic diseases | 34-41 |
| • Short Stature: What a Pediatrician Needs to Know                                | 42-50 |
| • Diabetes Mellitus during the COVID-19 pandemic                                  | 51-59 |
| • Hypocalcemia in neonates, infants and children                                  | 60-69 |
| • Hypothyroidism from Neonatal Age to Adolescence                                 | 70-79 |





Α΄ Παιδιατρική Κλινική  
Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

Διευθύντρια: Χριστίνα Κανακά - Gantenbein

## 54<sup>η</sup> ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ



8 - 9 ΜΑΪΟΥ 2021

ΜΕΝΟΥΜΕ  
ΑΣΦΑΛΕΙΣ

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Χορήγηση πιστοποιητικού με δεκαπέντε (15) μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης  
(CME - CPD credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

### Χαιρετισμός Διευθύντριας

Αγαπητοί Συνάδελφοι

Όπως όλοι γνωρίζετε, η Α΄ Παιδιατρική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών που εδράζεται στο Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία» είναι η αρχαιότερη και μεγαλύτερη Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική της χώρας. Η Α΄ Παιδιατρική Κλινική, υπό τη Διεύθυνση του αείμνηστου καθηγητή Νικολάου Μασσανιώτη εγκαινίασε το 1968 τις ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ, μία επιστημονική εκδήλωση που εδραιώθηκε και αγαπήθηκε από κάθε Έλληνα Παιδίατρο. Οι ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ συνεχίστηκαν και υπό την διεύθυνση των άλλων διευθυντών της Κλινικής και είναι πλέον θεσμός. Λαμβάνουν χώρα κάθε χρόνο το Σαββατοκύριακο του Θωμά, αμέσως μετά τις εορταστικές ημέρες του Πάσχα. Η επιστημονική αυτή εκδήλωση λόγω της πολύπλευρης προόδου στην Παιδιατρική εμπλουτίστηκε τα τελευταία χρόνια με ένα Επιστημονικό Συμπόσιο ειδικού ενδιαφέροντος που λαμβάνει χώρα το πρωί του Σαββάτου και αποσκοπεί στην ενημέρωση των Παιδιάτρων σε κάποιο ειδικό Γνωστικό Αντικείμενο της Παιδιατρικής. Φέτος το Συμπόσιο είναι αφιερωμένο στην Παιδιατρική Ενδοκρινολογία, έναν τομέα της παιδιατρικής με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για κάθε παιδίατρο.

Όπως όλοι γνωρίζουμε, πέρυσι, το 2020, η απρόσμενη Πανδημία του κορωνοϊού SARS - CoV - 2 και οι γενικότερες επίπλοκες εξελίξεις κατέστησαν την πραγματοποίηση των Θεραπευτικών Ενημερώσεων το Σαββατοκύριακο του Θωμά, στις 25 - 26 Απριλίου 2020 αδύνατη, αλλά η Κλινική μας πιστή στο αίσημα ευθύνης να είναι κοντά σε κάθε παιδίατρο και να συμβάλλει ακούραστα στη συνεχιζόμενη εκπαίδευση, πραγματοποίησε με επιτυχία διαδικτυακά την 53<sup>η</sup> Θεραπευτική Ενημέρωση στις 12 - 13 Σεπτεμβρίου 2020, με την προγραμματισμένη θεματολογία της 53<sup>ης</sup> Θεραπευτικής Ενημέρωσης, ώστε να έχουμε την ευκαιρία ανταλλαγής γνώσεων και απόψεων.

Φέτος, με την εξοικείωση πλέον που έχουμε αποκτήσει όλοι στη διαδικτυακή εκπαίδευση και ενημέρωση, επιστρέφουμε στο παραδοσιακό μας χρονοδιάγραμμα και η 54<sup>η</sup> ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ θα πραγματοποιηθεί ξανά το Σαββατοκύριακο του Θωμά, στις 8 και 9 Μαΐου 2021, με τις συνθήκες που επιβάλλει η πανδημία.

Ευελπιστούμε να βγούμε όλοι ΥΓΙΕΙΣ από την παγκόσμια αυτή δοκιμασία και να συνεχίζουμε και στο μέλλον με καλύτερες συνθήκες να μοιραζόμαστε μαζί τη γνώση και τη χαρά της επικοινωνίας!

Με τις θερμότερες μου Ευχές για Υγεία και Ευημερία!

**Καθηγήτρια Χριστίνα Κανακά - Gantenbein**

Καθηγήτρια - Διευθύντρια Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής  
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών  
Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

**Επιστημονικό Πρόγραμμα****Σάββατο 8 Μαΐου 2021****ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ:****Συνηθέστερα παιδοενδοκρινολογικά προβλήματα  
στην καθημερινή παιδιατρική πρακτική**

- 10.00 - 10.15** Χαιρετισμοί  
*Χ. Κανακά - Gantenbein*
- 10.15 - 12.10** 1<sup>η</sup> ΣΥΝΕΔΡΙΑ  
Προεδρείο: *Γ. Π. Χρούσος - Ευ. Χαρμανδάρη*
- 10.15 - 10.40** Συγγενής υπερηλασία επινεφριδίων, *Ευ. Χαρμανδάρη*
- 10.40 - 11.05** Το πρόβλημα της παιδικής παχυσαρκίας σε διεθνές και ελληνικό επίπεδο, *Γ. Παττόγλου*
- 11.05 - 11.30** Πρώιμη ήβη - Τι πρέπει να γνωρίζει ο παιδίατρος, *Μ. Μπίνου*
- 11.30 - 11.55** Μοριακή διερεύνηση συνηθέστερων παιδοενδοκρινολογικών προβλημάτων, *Α. Σεργεδάκη*
- 11.55 - 12.10** Συζήτηση
- 12.10 - 12.20** ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ
- 12.20 - 15.00** 2<sup>η</sup> ΣΥΝΕΔΡΙΑ  
Προεδρείο: *Χρ. Κανακά - Gantenbein - Α. Βουτετάκης*
- 12.20 - 12.45** Διερεύνηση χαμηλού αναστήματος - Τι πρέπει να γνωρίζει ο παιδίατρος, *Ν. Νικολαΐδης*
- 12.45 - 13.10** ΣΔ τύπου 1 στην εποχή της πανδημίας COVID-19, *Ι. Φαράκλα*
- 13.10 - 13.35** Υπασθεστικότητα στη νεογνική και παιδική ηλικία, *Ε. Κοτεδάκη*
- 13.35 - 14.00** Διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας στην παιδική ηλικία, *Α. Τάλλου*
- 14.00 - 14.45** Identifying new genes and diseases in Pediatric Endocrine Oncology, *Κ. Στρατάκης*
- 14.45 - 15.00** Συζήτηση
- 15.00 - 15.30** ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ
- 15.30 - 16.15** Συζήτηση με τους ειδικούς

## Επιστημονικό Πρόγραμμα

Σάββατο 8 Μαΐου 2021

### ΠΡΩΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 16.15 - 17.45** ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ  
Συντονίστριες: *Ε. Λυκοπούλου - Σ. Σιαχανίδου - Ε. Ορφανού*
- 16.15 - 16.35** Υπερτροφία γαστροκνημίων και αδένωμα υπόφυσης, *Ε. Τσεντεμίδου*
- 16.35 - 16.55** Ηπατοπάθεια σε νεογνό, *Μ. Γιαννίκη*
- 16.55 - 17.15** Δυστροφία και αναιμία σε βρέφος, *Ε. Θεοδώρου*
- 17.15 - 17.45** Συζήτηση
- 17.45 - 18.15** ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ ΔΙΑΛΕΞΗ  
Προεδρείο: *Χ. Μπακούλα - Ε. Ρώμα*  
  
Παιδοενδοκρινολογία και πανδημία COVID-19,  
*Χρ. Κανακά - Gantenbein*
- 18.15 - 20.15** ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ  
Πανδημία COVID-19 - Μία πολυδιάστατη νόσος  
Προεδρείο: *Μ. Θεοδωρίδου - Α. Λουρίδα*
- 18.15 - 18.35** COVID-19 στα παιδιά: η εμπειρία της Κλινικής μας, *Α. Μίχος*
- 18.35 - 18.55** Διαταραχές αιμόστασης σε παιδιά με COVID-19, *Ε. Περγάντου*
- 18.55 - 19.15** COVID-19 και ανοσολογικό σύστημα, *Ε. Τσιτσάμη*
- 19.15 - 19.35** Οι επιδράσεις της πανδημίας στις καθημερινές συνήθειες, τη συμπεριφορά και τα συναισθήματα παιδιών και εφήβων: παγκόσμια και ελληνικά δεδομένα, *Α. Στριγγάρης*
- 19.35 - 20.15** Συζήτηση
- 20.15 - 21.00** ΤΙΜΗΤΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ  
Προεδρείο: *Γ. Π. Χρούσος - Χρ. Κανακά - Gantenbein*  
  
Η επικοινωνία της επιστήμης την εποχή της μετα - αλήθειας  
Προσκεκλημένος Ομιλητής: *Α. Γερμενής*
- 21.00 - 21.30** Συζήτηση



**Επιστημονικό Πρόγραμμα****Κυριακή 9 Μαΐου 2021****ΔΕΥΤΕΡΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ****09.30 - 11.30 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ I**Προεδρείο: **Ε. Ορφανού - Α. Σκιαθίτου**09.30 - 09.50 Η ανίχνευση της περιγεννητικής κατάθλιψης από τον παιδίατρο, **Π. Περβανίδου**09.50 - 10.10 Προωρότητα και καρδιομεταβολικός κίνδυνος. Υπάρχει σχέση; **Σ. Σιαχανίδου**10.10 - 10.30 Άτυπες προβολές νεοπλασματικών νοσημάτων, **Ε. Ρηγάτου**10.30 - 10.50 Γνωστικές και εκπαιδευτικές ανάγκες εφήβων με ιστορικό νεοπλασματικής νόσου, **Φ. Μπακοπούλου**

10.50 - 11.30 Συζήτηση

**11.30 - 13.20 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ II**Σύγχρονες θεραπείες και τεχνολογίες αιχμής  
Προεδρείο: **Α. Σάντου - Θ. Πετροπούλου**11.30 - 11.50 Γονιδιακή θεραπεία στη νωτιαία μυϊκή ατροφία, **R. Pons**11.50 - 12.10 Gene editing, **Α. Καττάμης**12.10 - 12.30 Ο δρόμος προς το τεχνητό πάγκρεας - Πόσο κοντά βρισκόμαστε στη λύση; **Ι. Α. Βασιλάκης**12.30 - 12.50 Διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για το ρόλο της καλπροτεκτίνης κοπράνων στη διάγνωση και παρακολούθηση των νοσημάτων του πεπτικού στα παιδιά, **Α. Παπαδοπούλου**

12.50 - 13.20 Συζήτηση

**13.20 - 13.30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ****13.30 - 14.30 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ III**Προεδρείο: **Μ. Θεοδωρίδου - Β. Συριοπούλου**13.30 - 13.50 Εμβόλια Covid 19: Σημερινές γνώσεις και μελλοντικές προκλήσεις, **Β. Σπούλου**13.50 - 14.10 Μη COVID-19 παιδιατρικές λοιμώξεις, **Ε. Μπότσα**

14.10 - 14.30 Συζήτηση

**14.30 - 15.15 Συμπεράσματα - Λήξη Συνεδρίου**

## Συγγενής Υπερπλασία Επινεφριδίων

Ε. Χαρμανδάρη

Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων 'Η Αγία Σοφία', Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Συγγενής Υπερπλασία των Επινεφριδίων (ΣΥΕ) αποτελεί ομάδα νοσημάτων που κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλονται σε έλλειψη ενός από τα ένζυμα που απαιτούνται για τη βιοσύνθεση της κορτιζόλης στον φλοιό των επινεφριδίων. Η πιο συχνή μορφή της νόσου είναι η έλλειψη της 21-υδροξυλάσης, η οποία ευθύνεται για το 90-95% όλων των περιπτώσεων Συγγενούς Υπερπλασίας των Επινεφριδίων. Η κλασική μορφή της έλλειψης της 21-υδροξυλάσης χαρακτηρίζεται από διαταραχή της λειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων, διαταραχή της λει-

τουργίας του μυελού των επινεφριδίων και συνολικές μεταβολικές διαταραχές που οφείλονται στην υπερκορτιζολαιμία ή/και υπερανδρογοναιμία. Τα βραδείας και παρατεταμένης αποδέσμευσης σκευάσματα υδροκορτιζόνης παρέχουν τη δυνατότητα μιας πιο φυσιολογικής θεραπείας υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή, με καταστολή της υπερπαραγωγής επινεφριδιακών ανδρογόνων χωρίς υπερκορτιζολαιμία, ενώ η συνεχής υποδόρια έγχυση υδροκορτιζόνης αποτελεί επίσης κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση σε επιλεγμένους ασθενείς με την κλασική μορφή της νόσου.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ:** Συγγενής Υπερπλασία των Επινεφριδίων, κορτιζόλη, αλδοστερόνη, επινεφριδιακά ανδρογόνα

### Εισαγωγή

Η Συγγενής Υπερπλασία των Επινεφριδίων (ΣΥΕ) αποτελεί μια ομάδα νοσημάτων που κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλονται σε έλλειψη ενός από τα ένζυμα που απαιτούνται για τη βιοσύνθεση της κορτιζόλης στον φλοιό των επινεφριδίων. Η πιο συχνή μορφή της νόσου είναι η έλλειψη της 21-υδροξυλάσης, η οποία ευθύνεται για το 90-95% όλων των περιπτώσεων Συγγενούς Υπερπλασίας Επινεφριδίων<sup>1-4</sup>.

Μεταλλάξεις του γονιδίου της 21-υδροξυλάσης

οδηγούν σε ελαττωμένη σύνθεση γλυκοκορτικοειδών και συχνά αλατοκορτικοειδών από τον φλοιό των επινεφριδίων, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (corticotropin-releasing hormone, CRH) και της κορτικοτροπίνης (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) από τον υποθάλαμο και την πρόσθια υπόφυση, αντίστοιχα, υπερπλασία των επινεφριδίων και αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων και πρόδρομων στεροειδών από τα επινεφρίδια. Η συγκεκριμένη ανασκόπηση θα επικεντρωθεί στην πιο συχνή μορφή της ΣΥΕ, την έλλειψη

### Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ευαγγελία Χαρμανδάρη, MD, MSc, PhD, MRCP(UK), CCST(UK), Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας  
Email: evangelia.charmandari@googlegmail.com



της 21-υδροξυλάσης<sup>1-4</sup> (Εικόνα 1).

Εκτός από τη διαταραχή της λειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων, οι ασθενείς με κλασική ΣΥΕ παρουσιάζουν και διαταραχή της λειτουργίας του μυελού των επινεφριδίων, όπως αποδεικνύεται από τις σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις επινεφρίνης και ελεύθερης μετανεφρίνης στο πλάσμα και στα ούρα συγκριτικά με φυσιολογικά άτομα. Αυτή η διαταραχή της λειτουργίας του μυελού των επινεφριδίων οφείλεται στην ελαττωμένη παραγωγή κορτιζόλης, όπως επίσης και σε διαταραχές της διάπλασης του μυελού των επινεφριδίων. Ο βαθμός της διαταραχής της λειτουργίας του μυελού των επινεφριδίων συσχετίζεται στενά με τη βαρύτητα διαταραχής της λειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων, όπως και με την ενζυματική δραστηριότητα της 21-υδροξυλάσης. Επομένως, όσο πιο αυξημένη είναι η ενεργότητα του ενζύμου και κατά συνέπεια όσο πιο ήπια είναι η διαταραχή της λειτουργίας του επινεφριδιακού φλοιού, τόσο πιο αυξημένες είναι και οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης μετανεφρίνης, άρα τόσο πιο ήπια είναι η διαταραχή της λειτουργίας του μυελού των επινεφριδίων. Επίσης, η μέτρηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της ελεύθερης μετανεφρίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης πρόβλεψης του φαινοτύπου της νόσου με ακρίβεια ανάλογη με αυτήν του γονοτυπικού ελέγχου. Και οι δύο αυτές μέθοδοι είναι πιο ακριβείς στις πιο σοβαρές μορφές της νόσου<sup>5</sup>.

### Κλινικές εκδηλώσεις

Το κλινικό φάσμα της έλλειψης της 21-υδροξυλάσης είναι αρκετά ευρύ και κυμαίνεται από τις πιο σοβαρές έως και τις πιο ήπιες μορφές, ανάλογα με τον βαθμό ενζυματικής δραστηριότητας της 21-υδροξυλάσης. Αντίστοιχα, 3 κύριες κλινικές φαινοτυπικές μορφές της νόσου έχουν περιγραφεί: i) η κλασική μορφή με σύνδρομο απώλειας άλατος, η οποία ευθύνεται για το 75% όλων των περιπτώσεων της κλασικής ΣΥΕ και χαρακτηρίζεται από έλλειψη κορτιζόλης και αλδοστερόνης, υπερπαραγωγή ανδρογόνων νωρίς κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής και αρρενοποίηση των έξω γεννητικών οργάνων σε προσβεβλημένα θήλεα νεογνά, ii) η κλασική απλή αρρενοποιητική μορφή, η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική αρρενοποίηση, επιτάχυνση της σωματικής αύξησης και της οστικής ηλικίας αλλά ήπια ή καθόλου έλλειψη αλατοκορτικοειδών και

iii) η μη κλασική μορφή, μια ήπια μορφή ΣΥΕ, η οποία μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να συνοδεύεται από σημειολογία υπερπαραγωγής ανδρογόνων μετά τη γέννηση<sup>1-4</sup>.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της κλασικής μορφής με σύνδρομο απώλειας άλατος περιλαμβάνουν αρρενοποίηση κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, συμπτωματολογία απώλειας άλατος και σημεία υπερανδρογοναιμίας μετά τη γέννηση. Η αρρενοποίηση κατά την εμβρυϊκή ζωή οφείλεται στο ότι οι ασθενείς εκτίθενται σε υψηλές συγκεντρώσεις ανδρογόνων από το πρώτο τρίμηνο της ενδομήτριας ζωής, γεγονός που οδηγεί σε αρρενοποίηση των έξω γεννητικών οργάνων σε προσβεβλημένα θήλεα νεογνά και ποικίλου βαθμού υπέρχρωση και αύξηση του μεγέθους του πέους σε προσβεβλημένα αρρένα νεογνά. Το σύνδρομο απώλειας άλατος εκδηλώνεται συνήθως στη 2-3<sup>η</sup> εβδομάδα ζωής με μη ειδικά συμπτώματα, όπως ανορεξία, εμέτους, νωθρότητα και στασιμότητα ή απώλεια βάρους. Οι κρίσεις επινεφριδιακής ανεπάρκειας χαρακτηρίζονται από υπονατριαιμία, υπερκαλιαιμία, μεταβολική οξέωση και υποογκαιμικό shock και μπορεί να απειλήσουν σοβαρά τη ζωή του ασθενούς. Σημεία υπερπαραγωγής ανδρογόνων μετά τη γέννηση περιλαμβάνουν επιτάχυνση της σωματικής αύξησης και αρχικά υψηλό ανάστημα, επιτάχυνση της οστικής ηλικίας, πρόωρη σύγκλειση των επιφύσεων και χαμηλό τελικό ανάστημα, πρόωμη εμφάνιση τρίχωσης εφηβαίου και μασχαλών, αύξηση του μεγέθους του πέους στα αγόρια χωρίς συνοδό αύξηση του μεγέθους των όρχεων, προοδευτική αύξηση του μεγέθους της κλειτορίδας στα κορίτσια, ακμή, υπερτρίχωση και διαταραχές εμμήνου ρύσεως στις έφηβες και κεντρική πρόωμη ήβη και στα δύο φύλα<sup>1-4</sup>.

Οι ασθενείς με την απλή αρρενοποιητική μορφή της νόσου συνήθως διατηρούν φυσιολογική παραγωγή αλατοκορτικοειδών και εκδηλώνονται κλινικά κυρίως με σημεία αρρενοποίησης κατά την ενδομήτρια ή εξωμήτρια ζωή. Αν και τα κορίτσια διαγιγνώσκονται αμέσως μετά τη γέννηση λόγω αμφίβολων έξω γεννητικών οργάνων, τα αγόρια μπορεί να παραμείνουν αδιάγνωστα για πολλά χρόνια. Η καθυστέρηση της διάγνωσης σε αυτήν τη μορφή της νόσου οδηγεί σε μεγαλύτερη επιτάχυνση της οστικής ηλικίας και πιο χαμηλό τελικό ανάστημα συγκριτικά με αυτό που αποκτούν οι ασθε-

νείς με σύνδρομο απώλειας άλατος<sup>1-4</sup>.

### Διάγνωση

Η διάγνωση της κλασικής ΣΥΕ στηρίζεται στην αξιολόγηση και διερεύνηση των αμφίβολων έξω γεννητικών οργάνων, τον νεογνικό έλεγχο, ο οποίος δεν είναι διαθέσιμος ακόμη στη χώρα μας, τον βιοχημικό και ενδοκρινολογικό έλεγχο, καθώς και τη γενετική ανάλυση.

Η έλλειψη της 21-υδροξυλάσης αποτελεί την πιο συχνή αιτία αρρενοποίησης των έξω γεννητικών οργάνων σε καρυστυπικά θήλεα νεογνά. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παραπέμπονται άμεσα σε εξειδικευμένο Παιδίατρο Ενδοκρινολόγο για περαιτέρω αξιολόγηση και εργαστηριακή διερεύνηση. Αρχικά γίνεται προσδιορισμός του καρυστύπου του ασθενούς και πιστοποιείται η παρουσία μήτρας και ωοθηκών. Για την αξιολόγηση των έξω γεννητικών οργάνων σε αρρενοποιημένα θήλεα νεογνά χρησιμοποιούνται το Prader score και το Anogenital score, ενώ το PVE System χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του βαθμού αρρενοποίησης των έξω και έσω γεννητικών οργάνων σε θήλεα νεογνά. Στο σύστημα αυτό το P υποδηλώνει το Μήκος και πλάτος της υπερτροφικής κλειτορίδας, το V την Απόσταση του κόλπου από την ουροδόχο κύστη και από την ουρήθρα και το E το Prader score<sup>1-4</sup>.

Η κλασική ΣΥΕ θεωρείται νόσος κατάλληλη για νεογνικό έλεγχο γιατί: 1) μπορεί να απειλήσει τη ζωή του ασθενούς, 2) μπορεί να διαγνωσθεί εύκολα με απλό ορμονικό έλεγχο και 3) γιατί η πρόωγη διάγνωση και θεραπεία προλαμβάνουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η διάγνωση υποδηλώνεται από αυξημένες συγκεντρώσεις 17-υδροξυπρογεστερόνης στο αίμα που συλλέγεται σε κάρτες 'Guthrie'. Για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ότι τελειόμηνια νεογνά που νοσούν ή βρίσκονται κάτω από οποιασδήποτε μορφής stress ή πρόωρα νεογνά έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις 17-υδροξυπρογεστερόνης, κυρίως στην 29η εβδομάδα κύησης όταν η λειτουργία των διαφόρων ενζύμων στεροειδογένεσης είναι ελαττωμένη.

Ο βιοχημικός έλεγχος της κλασικής ΣΥΕ στηρίζεται στη μέτρηση της 17-υδροξυπρογεστερόνης πριν και μετά από δοκιμασία διέγερσης με ACTH, το γνωστό Synacthen test, όπως και σε μετρήσεις ανδρογόνων στο αίμα και στεροειδών (pregnanetriol) στα ούρα<sup>1-4</sup>.

Η διάγνωση της νόσου επιβεβαιώνεται με τον γενετικό έλεγχο και προσδιορισμό των μεταλλάξεων του γονιδίου της 21-υδροξυλάσης. Η κλινική έκφραση της νόσου συσχετίζεται με τη λιγότερο βαριά μετάλλαξη και κατά συνέπεια με την υπολειπόμενη ενζυματική δραστηριότητα της 21-υδροξυλάσης. Επίσης, η συσχέτιση μεταξύ φαινοτύπου-γονοτύπου είναι περισσότερο στενή στις πιο σοβαρές και πιο ήπιες μορφές της νόσου. Δεδομένου ότι σε ένα ποσοστό 1-2% οι μεταλλάξεις αυτές είναι αυτόματες, είναι απαραίτητο να γίνεται γενετική εξέταση και των γονέων για την προγεννητική διάγνωση και καθοδήγηση σε περίπτωση μελλοντικής εγκυμοσύνης της μητέρας<sup>1-7</sup>.

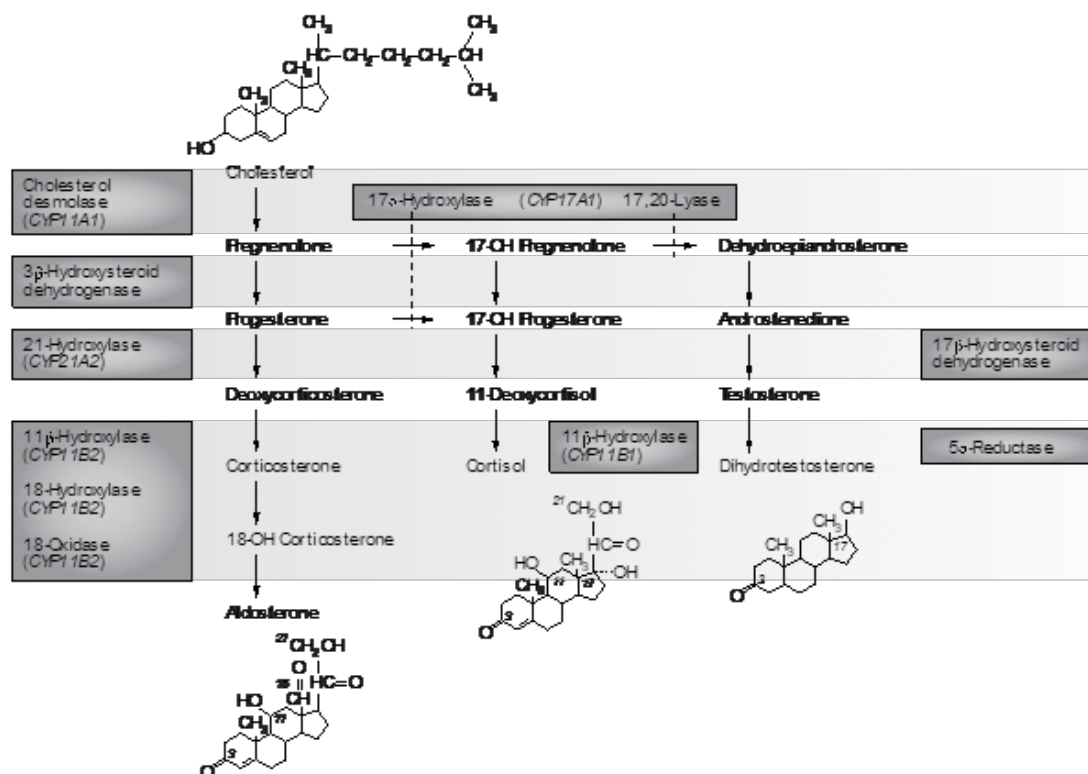
### Φαρμακευτική θεραπεία

Η αντιμετώπιση της νόσου περιλαμβάνει τη φαρμακευτική θεραπεία, την αντιμετώπιση των αμφίβολων έξω γεννητικών οργάνων, την ψυχολογική υποστήριξη και κατεύθυνση από ψυχολόγους και την προγεννητική διάγνωση και θεραπεία.

Η θεραπεία σε ασθενείς με κλασική έλλειψη 21-υδροξυλάσης συνίσταται στη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, και πιο συγκεκριμένα υδροκορτιζόνης, η οποία αποτελεί το φάρμακο εκλογής κατά την παιδική και εφηβική ηλικία προκειμένου να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των μακράς δράσης γλυκοκορτικοειδών στην αύξηση. Δεδομένου ότι οι ασθενείς με κλασική ΣΥΕ δεν μπορούν να παράγουν αυξημένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης σε καταστάσεις stress, απαιτούνται υψηλότερες από τις συνηθισμένες δόσεις κορτιζόλης κατά τη διάρκεια εμπύρετων νοσημάτων και μικρών ή μεγάλων χειρουργικών επεμβάσεων. Εκτός από τα γλυκοκορτικοειδή, σε ασθενείς με σύνδρομο απώλειας άλατος είναι απαραίτητη η χορήγηση αλατοκορτικοειδών (0.1-0.3 mg/day), ενώ κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας χρειάζεται η επιπρόθετη χορήγηση NaCl<sup>1-4</sup>.

Οι στόχοι της φαρμακευτικής θεραπείας στη ΣΥΕ είναι δύο: 1) η υποκατάσταση γλυκοκορτικοειδών και αλατοκορτικοειδών για την πρόληψη των επινεφριδιακών κρίσεων και 2) η καταστολή της υπερέκκρισης CRH και ACTH με αποτέλεσμα την ελάττωση της υπερπαραγωγής ανδρογόνων από τον φλοιό των επινεφριδίων. Ο δεύτερος αυτός στόχος είναι και ο δυσκολότερος.

Περιορισμοί της θεραπείας υποκατάστασης με γλυ-



**Εικόνα 1:** Βιοσύνθεση στεροειδών ορμονών στον φλοιό των επινεφριδίων.

κορτικοειδή και αλατοκορτικοειδή περιλαμβάνουν: i) αδυναμία να αναπαραχθεί η φυσιολογική παραγωγή κορτιζόλης με την εξωγενή χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, ii) υπεραντίδραση των υπερτροφικών επινεφριδίων στην ACTH και iii) δυσκολία καταστολής της έκκρισης της ACTH από την πρόσθια υπόφυση. Για τους λόγους αυτούς η καταστολή της παραγωγής ανδρογόνων από τον φλοιό των επινεφριδίων είναι πιο δύσκολη από την πρόληψη των επινεφριδιακών κρίσεων και συχνά απαιτεί τη χορήγηση μεγαλύτερων των φυσιολογικών δόσεων γλυκοκορτικοειδών. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα ασθενείς με σημαντική έλλειψη της 21-υδροξυλάσης να εκδηλώνουν συμπτωματολογία ιατρογενούς συνδρόμου Cushing ή υπερανδρογονισμό ή συνδυασμό υπερκορτιζολαιμίας και υπερανδρογοναιμίας<sup>8-12</sup>.

Η αδυναμία να αναπαράγουμε τη φυσιολογική έκκριση της κορτιζόλης με τη χρήση των σκευασμάτων υδροκορτιζόνης που χρησιμοποιούμε κατά την παιδική και εφηβική ηλικία οφείλεται κυρίως στις φαρμα-

κοκινητικές ιδιότητες αυτών των σκευασμάτων. Πιο συγκεκριμένα, τα σκευάσματα υδροκορτιζόνης έχουν σχεδόν πλήρη βιοδιαθεσιμότητα, με αποτέλεσμα πολύ υψηλότερες του φυσιολογικού συγκεντρώσεις κορτιζόλης μέσα σε 1-2 ώρες μετά τη χορήγηση αλλά πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, με αποτέλεσμα οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης να ελαττώνονται μονοεκθετικά γρήγορα και να είναι μη ανιχνεύσιμες 4-6 ώρες αργότερα. Αυτό είναι πιο έκδηλο στα κορίτσια, τα οποία έχουν πολύ πιο μικρό χρόνο ημίσειας ζωής από τα αγόρια<sup>8-10</sup>.

Επίσης, η εφηβεία αποτελεί επιπρόσθετο παράγοντα δυσκολίας καταστολής του φλοιού των επινεφριδίων παρά την ικανοποιητική θεραπεία υποκατάστασης και τη συμμόρφωση στη θεραπεία. Η κάθαρση της κορτιζόλης αυξάνει λόγω μεταβολών της ενεργότητας της 11β-HSD1, οδηγώντας σε ελαττωμένη μετατροπή κορτιζόνης σε κορτιζόλη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της κορτιζόλης μπορεί να είναι μικρός, μέχρι και 40 min σε εφήβους συγκριτικά με 60-80 min σε προεφηβικούς ή μετα-εφηβικούς ασθενείς. Επιπλέον, η αυξημένη έκκρι-

ση GH αυξάνει τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης, ενώ η οιστραδιόλη τόσο σε αγόρια όσο και σε κορίτσια αυξάνει τις συγκεντρώσεις της CBG. Το τελικό αποτέλεσμα όλων αυτών των μεταβολών στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της κορτιζόλης είναι η ελάττωση των συγκεντρώσεων της κορτιζόλης και η μη ικανοποιητική καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, εάν οι δόσεις της υδροκορτιζόνης δεν αλλάζουν<sup>8-10</sup>.

Νέες φαρμακευτικές θεραπείες που έχουν διερευνηθεί και μελετηθεί για την κλασική μορφή της ΣΥΕ σε παιδιά και εφήβους τα τελευταία χρόνια περιλαμβάνουν: 1) σκευάσματα υδροκορτιζόνης (HC) τα οποία μιμούνται πιο στενά τη φυσιολογική έκκριση της κορτιζόλης (βραδείας και παρατεταμένης αποδέσμευσης σκευάσματα HC, διπλής αποδέσμευσης σκευάσματα HC) και 2) τη συνεχή υποδόρια έγχυση υδροκορτιζόνης.

Τα βραδείας και παρατεταμένης αποδέσμευσης σκευάσματα υδροκορτιζόνης δημιουργήθηκαν με βάση την τεχνολογία πολλαπλών στιβάδων. Έχουν ένα εσωτερικό πυρήνα πάνω στον οποίο εναποτίθεται η υδροκορτιζόνη (κίτρινο χρώμα) και ακολουθούν επικαλύψεις με στιβάδες οι οποίες διασφαλίζουν τη βραδεία και παρατεταμένη αποδέσμευση του φαρμάκου. Τα σκευάσματα αυτά αναπαράγουν την πρωινή αύξηση των συγκεντρώσεων κορτιζόλης, έχουν σχετική βιοδιαθεσιμότητα συγκριτικά με την υδροκορτιζόνη 89% και όταν χορηγούνται σε δόση 20 mg το βράδυ (23:00h) και 10 mg το πρωί (07:00h) οδηγούν σε συγκεντρώσεις κορτιζόλης παραπλήσιες με αυτές που παρατηρούνται φυσιολογικά σε υγιή άτομα. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση των βραδείας και παρατεταμένης αποδέσμευσης σκευασμάτων υδροκορτιζόνης παρέχει φυσιολογική θεραπεία υποκατάστασης σε ασθενείς με κλασική ΣΥΕ, η οποία αναμένεται να βελτιώσει την καταστολή των επινεφριδιακών ανδρογόνων και τον έλεγχο της νόσου γενικότερα, την ποιότητα ζωής των ασθενών και να ελαττώσει τη συννοσηρότητα που οφείλεται σε χορήγηση χαμηλότερων ή υψηλότερων από τις απαραίτητες δόσεις γλυκοκορτικοειδών<sup>13-15</sup>.

Εκτός από τα βραδείας αποδέσμευσης σκευάσματα υδροκορτιζόνης, έχουν γίνει προσπάθειες να μιμηθούμε τη φυσιολογική έκκριση κορτιζόλης με τη συνεχή υποδόρια χορήγηση υδροκορτιζόνης. Προοπτικές

μελέτες έδειξαν ότι η συνεχής υποδόρια έγχυση υδροκορτιζόνης οδηγεί σε έναν πιο φυσιολογικό κίρκαδικό βιορυθμό κορτιζόλης, συγκριτικά με τη συμβατική θεραπεία, με φυσιολογικές συγκεντρώσεις κορτιζόλης και ACTH τις πρωινές ώρες και αποκατάσταση των βραδινών συγκεντρώσεων της κορτιζόλης. Η θεραπεία αυτή αποδείχθηκε ασφαλής και μπορεί να αποτελέσει θεραπεία εκλογής για επιλεγμένους ασθενείς με επινεφριδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι δεν ρυθμίζονται καλά με την κλασική θεραπεία<sup>16</sup>.

Για την υποδόρια χορήγηση υδροκορτιζόνης χρησιμοποιούμε αντλίες ανάλογες με αυτές της ινσουλίνης. Πριν χορηγήσουμε υδροκορτιζόνη με αντλία, θα πρέπει να προσδιορίσουμε την κάθαρση της κορτιζόλης στον ασθενή, δεδομένου ότι η κάθαρση παίζει σημαντικό ρόλο στον υπολογισμό των δόσεων υδροκορτιζόνης που θα χορηγήσουμε με την αντλία. Η κάθαρση της κορτιζόλης μπορεί να υπολογισθεί μετά από χορήγηση ενδοφλέβιας υδροκορτιζόνης και συχνές αιμοληψίες για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων της κορτιζόλης για τουλάχιστον 90 λεπτά. Όταν γνωρίζουμε την κάθαρση της κορτιζόλης, τότε μπορούμε να υπολογίσουμε την ποσότητα της υδροκορτιζόνης που πρέπει να χορηγηθεί σε 1 ώρα και κατά συνέπεια και όλο το 24ωρο. Στη συνέχεια, για να χορηγήσουμε την υδροκορτιζόνη χρησιμοποιούμε τη ρύθμιση της αντλίας που αφορά στο βασικό ρυθμό. Η υδροκορτιζόνη κατανέμεται σε 6ωρα με το 30% να χορηγείται από τα μεσάνυχτα μέχρι τις 6 πμ, το 40% μεταξύ 6 πμ και 12 πμ, το 20% μεταξύ 12 πμ και 6 μμ και το 10% μεταξύ 6 μμ και μεσάνυχτα.

Συμπερασματικά, η κλασική ΣΥΕ χαρακτηρίζεται από διαταραχή της λειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων, διαταραχή της λειτουργίας του μυελού των επινεφριδίων και συνοδές μεταβολικές διαταραχές που οφείλονται στην υπερκορτιζολαιμία ή/και υπερανδρογοναιμία. Τα βραδείας και παρατεταμένης αποδέσμευσης σκευάσματα υδροκορτιζόνης παρέχουν τη δυνατότητα μιας πιο φυσιολογικής θεραπείας υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή, με καταστολή της υπερπαραγωγής επινεφριδιακών ανδρογόνων χωρίς υπερκορτιζολαιμία, ενώ η συνεχής υποδόρια έγχυση υδροκορτιζόνης αποτελεί επίσης κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση σε επιλεγμένους ασθενείς με την κλασική μορφή της νόσου. ■

## ABSTRACT

## Congenital Adrenal Hyperplasia

E. Charmandari

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of autosomal recessive disorders resulting from deficiency of one of the enzymes required for synthesis of cortisol in the adrenal cortex. The most frequent form of the disease is steroid 21-hydroxylase deficiency, which accounts for 90-95% of all cases of CAH. Classic CAH is characterized by impaired adrenocortical function, impaired adrenomedullary function and several metabolic abnormalities owing to intermittent hypercortisolism and/or hyper-

androgenism. The sustained- and delayed-release formulations of hydrocortisone are able to mimic physiologic cortisol secretion more closely than conventional hydrocortisone treatment, and offer the prospect of an improved outcome with sufficient suppression of adrenal androgens without exposure to supraphysiologic cortisol concentrations. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion may be reserved for selected patients with the classic form of the disease.

**KEY WORDS:** Congenital adrenal hyperplasia, cortisol, andosterone, adrenal androgens

## REFERENCES

1. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005; 365(9477): 2125-36.
2. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017; 390(10108): 2194-2210.
3. Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med*; 383(13): 1248-1261.
4. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(11):4043-4088.
5. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, Weise M, Keil MF, Rogol AD, Van Wyk JJ, Bornstein SR. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med*. 2000; 343(19): 1362-8.
6. Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017; 46(2): 435-458.
7. Lao Q, Merke DP. Molecular genetic testing of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency should include CAH-X chimera. *Eur J Hum Genet*. 2021 Apr 7. doi: 10.1038/s41431-021-00870-5.
8. Charmandari E, Hindmarsh PC, Johnston A, Brook CG. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(6): 2701-8.
9. Charmandari E, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC. Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol*. 2001; 169(1): 65-70.
10. Hindmarsh PC, Charmandari E. Variation in absorption and half-life of hydrocortisone influence plasma cortisol concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 82(4): 557-61.
11. Charmandari E, Chrousos GP. Metabolic syndrome manifestations in classic congenital adrenal hyperplasia: do they predispose to atherosclerotic cardiovascular disease and secondary polycystic ovary syndrome? *Ann NY Acad Sci*. 2006; 1083:37-53.
12. Torky A, Sinaii N, Jha S, Desai J, El-Maouche D, Mallappa A, Merke DP. Cardiovascular Disease Risk Factors and Metabolic Morbidity in a Longitudinal Study of Congenital Adrenal Hyperplasia. *J*



## REFERENCES

- Clin Endocrinol Metab. 2021; doi: 10.1210/clinem/dgab133.
13. Jones CM, Mallappa A, Reisch N, Nikolaou N, Krone N, Hughes BA, O'Neil DM, Whitaker MJ, Tomlinson JW, Storbeck KH, Merke DP, Ross RJ, Arlt W. Modified-Release and Conventional Glucocorticoids and Diurnal Androgen Excretion in Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(6):1797-1806.
  14. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, Brac de la Perriere A, Hirschberg AL, Juul A, Newell-Price J, Perry CG, Prete A, Rees DA, Reisch N, Stikkelbroeck N, Touraine P, Maltby K, Treasure FP, Porter J, Ross RJ. Modified-release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; doi: 10.1210/clinem/dgab05.
  15. Nella AA, Mallappa A, Perritt AF, Gounden V, Kumar P, Sinaii N, Daley LA, Ling A, Liu CY, Soldin SJ, Merke DP. A Phase 2 Study of Continuous Subcutaneous Hydrocortisone Infusion in Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(12): 4690-4698.
  16. Mallappa A, Nella AA, Sinaii N, Rao H, Gounden V, Perritt AF, Kumar P, Ling A, Liu CY, Soldin SJ, Merke DP. Long-term use of continuous subcutaneous hydrocortisone infusion therapy in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 89(4):399-407.
  17. Bryan SM, Honour JW, Hindmarsh PC. Management of altered hydrocortisone pharmacokinetics in a boy with congenital adrenal hyperplasia using a continuous subcutaneous hydrocortisone infusion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(9): 3477-80.

# Το πρόβλημα της παιδικής παχυσαρκίας σε διεθνές και ελλαδικό επίπεδο

Γ. Παλτόγλου

Α΄ Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ως παχυσαρκία ορίζεται η περίσσεια λιπώδους ιστού σε σχέση με την ελεύθερη λίπους μάζα σώματος. Παιδιά και έφηβοι που είναι παχύσαρκοι είναι πιο πιθανό να γίνουν παχύσαρκοι ενήλικες, συνεπώς είναι πιθανότερο να εμφανίσουν νοσηρότητα κατά την ενήλικη ζωή. Η διάγνωση της παχυσαρκίας γίνεται με τη χρήση ανθρωπομετρικών δεικτών αλλά και με χρήση νεότερων τεχνικών μελέτης της σύστασης σώματος. Ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης που διενεργήθηκε με αφορμή των 54ων θεραπευτικών ενημερώσεων της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών είναι να συνοψίσει τα τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν την παιδική και εφηβική παχυσαρκία στην Ελλάδα και διεθνώς, κάνοντας αναφορά στην επίδραση της πανδημίας λόγω λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2. Η σύγχρονη προσέγγιση στην αντιμετώπιση της παιδικής

και εφηβικής παχυσαρκίας στοχεύει στην απώλεια βάρους χρησιμοποιώντας πρακτικές χαμηλού κινδύνου, όπως η αλλαγή του τρόπου ζωής (lifestyle intervention), διαιτητική εκπαίδευση και προγράμματα φυσικής δραστηριότητας, ως επιλογές πρώτης γραμμής, ακολουθούμενα από φαρμακοθεραπεία και βαριατρική χειρουργική σε επιλεγμένες περιπτώσεις ως επιλογές δεύτερης γραμμής. Προκειμένου να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά η παιδική και εφηβική παχυσαρκία χρειάζεται να δημιουργηθούν εξειδικευμένα κέντρα τα οποία θα έχουν τη δυνατότητα παροχής συμβουλευτικής και αποδοχής παραπομπών από την πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Οι ιδιαίτερες συνθήκες της πανδημίας καθιστούν απαραίτητη την ανάπτυξη δομών παροχής φροντίδας e-health, όπου τα εξειδικευμένα κέντρα θα μπορούν να επεκτείνουν ακόμα περισσότερο την επωφελή τους δράση.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: παιδική παχυσαρκία, οστεοσαρκοπενία, covibesity, e-health**

## 1. Εισαγωγή

Ως παχυσαρκία ορίζεται η περίσσεια λιπώδους ιστού σε σχέση με την ελεύθερη λίπους μάζα σώματος<sup>1</sup>. Η παχυσαρκία αποτελεί τον τέταρτο σε συχνότητα παράγοντα κινδύνου με 4,72 εκατομμύρια θανάτους να

αποδίδονται σε αυτήν παγκοσμίως και 12.381 στην Ελλάδα (**Διάγραμμα 1**)<sup>2</sup>. Επιπλέον, θεωρείται πως παγκοσμίως η παχυσαρκία είναι υπεύθυνη για το 41% των καρκίνων της μήτρας, περισσότερους από το 10% των καρκίνων της χοληδόχου κύστεως, των νεφρών,

## Υπεύθυνος επικοινωνίας

Γεώργιος Παλτόγλου, Παιδίατρος – Παιδοενδοκρινολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α. Email: gpaltoglou@med.uoa.gr, Τηλέφωνο: +3069444443121

του ήπατος και του εντέρου, το 40% των περιπτώσεων καρδιαγγειακής νόσου και της πλειονότητας των περιπτώσεων διαβήτη τύπου 2<sup>3,4</sup>. Η παιδική παχυσαρκία έχει χαρακτηριστεί ως μια σύγχρονη επιδημία, λόγω της αυξημένης επίπτωσης, τόσο κατά την παιδική ηλικία όσο και κατά την εφηβεία, ενώ χαρακτηριστικά τα αντίστοιχα ποσοστά είναι υψηλότερα μεταξύ των αρρένων<sup>5</sup>. Η παχυσαρκία στην παιδική ηλικία φαίνεται πως ξεκινά από τη γενετική προδιάθεση και τον τρόπο που αυτή αλληλοεπιδρά με επιτρεπτικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, η δράση των οποίων ξεκινά από την ενδομήτριο ζωή και εκτείνεται σε όλη την παιδική και εφηβική ηλικία<sup>6</sup>. Πρέπει να σημειωθεί ότι ενδοκρινικό παθογενετικό αίτιο παχυσαρκίας είναι σπάνιο και συνήθως συνοδεύεται από ελάττωση του ρυθμού αύξησης των ασθενών<sup>6</sup>. Παιδιά και έφηβοι που εμφανίζουν παχυσαρκία είναι πιο πιθανό να γίνουν παχύσαρκοι ενήλικες, συνεπώς είναι πιθανότερο να εμφανίσουν νοσηρότητα κατά την ενήλικη ζωή μέσω υπό μελέτη παθοφυσιολογικών μηχανισμών, ενώ κεντρική είναι η υπόθεση ότι η παχυσαρκία αποτελεί μια κατάσταση χρόνιας υποξείας φλεγμονής<sup>7,8</sup>. Αν και ο λιπώδης ιστός θεωρείτο αρχικά ένα όργανο αποθήκευσης, έχει από καιρό αναγνωριστεί ως ένα μεταβολικά ενεργό ενδοκρινικό όργανο που επηρεάζει πολλαπλές βιολογικές διαδικασίες που απαρτίζουν την ενεργειακή ομοιόσταση (διατροφική πρόσληψη, ρύθμιση του μεταβολισμού και των συγκεντρώσεων των ενεργειακών υποστρωμάτων της γλυκόζης και των λιπών) αλλά και άλλων λειτουργιών, όπως η ανοσολογική απάντηση και η αναπαραγωγική λειτουργία<sup>9</sup>. Ο λιπώδης ιστός μέσω των κυττάρων του μπορεί να απαντά σε ορμονικά σήματα που δέχεται από άλλους ενδοκρινείς αδένες και το κεντρικό νευρικό σύστημα μπορεί να τροποποιεί ορμόνες μεταβάλλοντας τη δράση τους (στεροειδή φύλου, γλυκοκορτικοειδή)<sup>9</sup>. Επιπρόσθετα εκφράζει στα κύτταρα του και εκκρίνει μόρια με σημαντική ορμονική δράση, τις αδιποκυτοκίνες (αδιπονεκτίνη, λεπτίνη, ρεζιστίνη κ.ά.). Ιδιαίτερη σημασία έχει η αλληλεπίδραση των μορίων αυτών με το οξειδωτικό στρες (οξειδωση και αντιοξειδωση). Φαίνεται πως είναι κεντρικής σημασίας στο ρόλο του λιπώδους ιστού ως ενδοκρινικό όργανο αλλά και στον παθοφυσιολογικό ρόλο που αναφέρθηκε παραπάνω<sup>10</sup>.

Ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης που συντά-

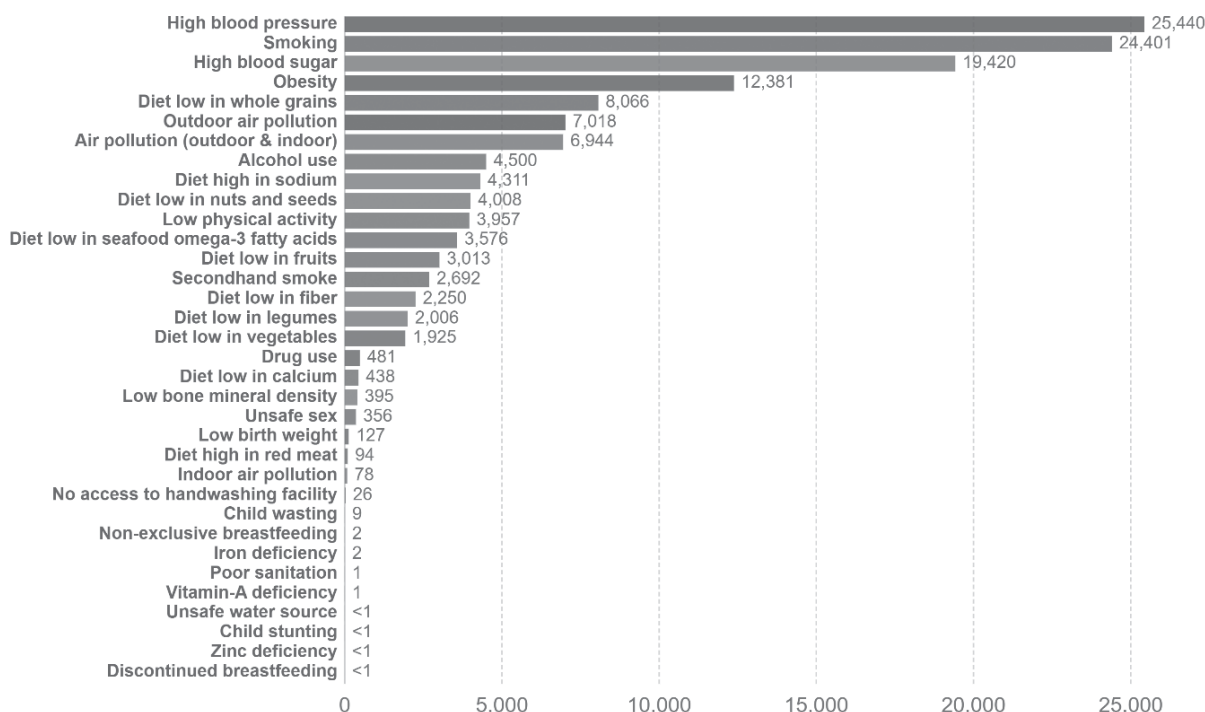
χθηκε εξ αφορμής των 54ων θεραπευτικών ενημερώσεων της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών είναι να συνοψίσει τα τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν την παιδική και εφηβική παχυσαρκία στην Ελλάδα και διεθνώς, κάνοντας αναφορά στην επίδραση της πανδημίας λόγω λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2 και της νόσου Covid-19. Ακόλουθα περιγράφονται πρότυπες στρατηγικές αντιμετώπισης, καθώς και νεότερα δεδομένα που δείχνουν τα ευεργετικά αποτελέσματα αυτών των στρατηγικών ακόμα και αν δεν υπάρχει σημαντική αλλαγή σε δείκτες μάζας σώματος.

## 2. Διάγνωση της παχυσαρκίας

Ο πλέον συνηθισμένος δείκτης για τον χαρακτηρισμό του σωματικού βάρους ενός ατόμου είναι ο δείκτης μάζας σώματος, οριζόμενος ως βάρος σώματος σε χιλιόγραμμα προς το ύψος του ατόμου σε μέτρα στο τετράγωνο (Body Mass Index/BMI), ο οποίος αποτελεί ένα μέτρο του βάρους σώματος σταθμισμένο με το ύψος του ατόμου<sup>1</sup>. Πρέπει να σημειωθεί πως ο δείκτης BMI έχει αμφισβητηθεί για το κατά πόσο αποτελεί τον πλέον σημαντικό δείκτη σύστασης σώματος, ιδιαίτερα σε ψηλά ή μυώδη άτομα, εντούτοις ο εύκολος υπολογισμός του και η ευρεία χρήση του στην έρευνα έχει δώσει πολλά δεδομένα καθιστώντας τον κεντρικό στην κλινική προσέγγιση της παχυσαρκίας<sup>11</sup>. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO), για τους ενήλικες ορίζεται το άτομο ως υπέρβαρο όταν το BMI βρίσκεται μεταξύ 25–30 kg/m<sup>2</sup> και ως παχύσαρκο όταν το BMI είναι πάνω από 30 kg/m<sup>2</sup><sup>12</sup>. Στα παιδιά και τους εφήβους ο BMI μεταβάλλεται με την ηλικία ακολουθώντας τη μεταβολή του βάρους σώματος και του ύψους, μια μεταβολή που είναι ανάλογη του φύλου και του σταδίου ενήριωξης<sup>12</sup>. Ως εκ τούτου είναι απαραίτητη η χρήση ειδικών εκατοστιαίων καμπυλών για την ηλικία και το φύλο προκειμένου να προσδιοριστεί αν ένα άτομο είναι φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρο ή παχύσαρκο<sup>13</sup>. Σύμφωνα με την προσέγγιση της WHO, όταν το BMI ενός παιδιού ή εφήβου βρίσκεται μεταξύ 85ης και 95ης εκατοστιαίας θέσης για το φύλο και την ηλικία, τότε το άτομο χαρακτηρίζεται ως υπέρβαρο, ενώ, αν βρίσκεται πάνω από την 95η εκατοστιαία θέση, χαρακτηρίζεται ως παχύσαρκο<sup>12</sup>. Εναλλακτικά χρησιμοποιούνται τα

## Number of deaths by risk factor, Greece, 2017

Total annual number of deaths by risk factor, measured across all age groups and both sexes.

Our World  
in Data

Source: IHME, Global Burden of Disease (GBD)

CC BY

**Διάγραμμα 1:** Ανάλυση του αριθμού θανάτων ανά αίτιο στην Ελλάδα το έτος 2017. Πηγή: <https://ourworldindata.org/obesity>

κριτήρια της διεθνούς επιτροπής για την παχυσαρκία "International Obesity Task Force" (IOTF), βάσει των ειδικών για τον κάθε πληθυσμό καμπυλών ανάπτυξης (π.χ. του ελληνικού)<sup>13,14</sup>. Σύμφωνα με αυτά τα κριτήρια, το ανώτερο όριο του φυσιολογικού βάρους σώματος είναι η εκατοστιαία καμπύλη η οποία, προβαλλόμενη στα 18 έτη, αντιστοιχεί σε τιμή BMI 25 kg/m<sup>2</sup>, το ανώτερο όριο του υπέρβαρου σε τιμή BMI 30 kg/m<sup>2</sup> και το ανώτερο όριο του παχύσαρκου σε τιμή BMI 35 kg/m<sup>2</sup><sup>13</sup>. Πρέπει να σημειωθεί πως οι μεμονωμένες μετρήσεις του BMI δεν διακρίνουν μεταξύ λιπώδους και μη-λιπώδους μάζας ούτε εμπεριέχουν πληροφορίες για την κατανομή του λίπους<sup>15</sup>. Συμπληρωματικές ανθρωπομετρικές μετρήσεις, όπως η περίμετρος μέσης, η περίμετρος ισχίων και οι αναλογίες περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων και περιμέτρου μέσης προς ανάστη-

μα, είναι χρήσιμες και παρέχουν πολλές πληροφορίες<sup>15</sup>. Μέθοδοι υψηλού κόστους, όπως η υπολογιστική και μαγνητική τομογραφία, η μέθοδος διπλής ενεργειακής απορρόφησης (Dual Energy X-ray absorptiometry, DXA) και το υπερηχογράφημα, έχουν χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της λιπώδους μάζας, ενώ ιδιαίτερα υποσχόμενες και εύχρηστες είναι οι μέθοδοι επαγωγής (bio-impedance, BIA), όπου μέσω της διόδου ηλεκτρικού ρεύματος και αλγορίθμων υπολογίζεται η λιπώδης ιστός, αλλά και η μυϊκή και οστική μάζα (Πίνακας 1)<sup>16,17</sup>.

### 3. Επιδημιολογία της Παιδικής και Εφηβικής Παχυσαρκίας στην Ελλάδα και διεθνώς

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), η παγκόσμια επίπτωση της παχυσαρκίας στον γενικό πληθυσμό έχει τριπλασιαστεί ανάμεσα στα έτη 1975



**Διάγραμμα 2:** Η σύγχρονη προσέγγιση της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας απαιτεί δομημένη παρέμβαση από ομάδα ειδικών – διεπιστημονική ομάδα (multidisciplinary team, MDT)

και 2016. Το έτος 2016 1,9 δισεκατομμύρια ενήλικες ήταν υπέρβαροι (BMI>25), ενώ περισσότεροι από 650 εκατομμύρια από αυτούς ήταν παχύσαρκοι (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>). Αν εκφράσουμε σε ποσοστά, η προοδευτική αύξηση έχει οδηγήσει στο έτος 2016 το 39% του παγκόσμιου πληθυσμού (39% των αντρών και 40% των γυναικών) ηλικίας άνω των 18 ετών να είναι υπέρβαροι. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την παχυσαρκία το έτος 2016 είναι 13% του παγκόσμιου πληθυσμού (11% των αντρών και 15% των γυναικών) ηλικίας άνω των 18 ετών.

Όσον αφορά την παιδική και εφηβική παχυσαρκία εκτιμάται από την WHO ότι το έτος 2019 περίπου 38,2 εκατομμύρια παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι, ενώ παλαιότερα η παιδική παχυσαρκία θεωρείτο πρόβλημα χωρών υψηλού εισοδήματος, σήμερα αυξάνεται περισσότερο σε αστικά περιβάλλοντα χωρών χαμηλού ή μεσαίου εισοδήματος. Στην Αφρική ο αριθμός

των υπέρβαρων παιδιών ηλικίας κάτω των 5 ετών έχει αυξηθεί κατά 24% από το έτος 2000, ενώ πλέον των μισών υπέρβαρων ή παχύσαρκων παιδιών ηλικίας κάτω των 5 ετών διαβίει στην Ασία. Για την ηλικιακή ομάδα 5 έως 19 ετών το έτος 2016 πάνω από 340 εκατομμύρια άτομα ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Το έτος 2016 η επίπτωση της υπερβαρότητας και της παχυσαρκίας στις ηλικίες 5 έως 19 έτη έχει αυξηθεί και στα δυο φύλα από 4% το έτος 1975 σε 18% (18% των κοριτσιών και 19% των αγοριών). Η αντίστοιχη αύξηση της παχυσαρκίας στην ηλικιακή ομάδα 5 έως 19 ετών είναι επίσης εντυπωσιακή, από περίπου 1% το έτος 1975, σε 124 εκατομμύρια (6% κοριτσιών και 8% αγοριών) το έτος 2016<sup>18</sup>.

Η επίπτωση της παχυσαρκίας είναι υψηλότερη στην Ελλάδα σε σχέση με άλλες χώρες του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) και ανέρχεται στο 17% του συνολικού πληθυσμού<sup>19</sup>. Υπολογίζεται πως το 41% των παιδιών ηλικίας 5 έως 9 έτη στην Ελλάδα είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα (45,2%



**Πίνακας 1. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΠΛΑΧΝΙΚΟΥ ΛΙΠΟΥΣ**

|                | Πλεονέκτημα                                                                             | Μειονέκτημα                                                                                   |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| DXA            | Χαμηλή ακτινοβολήση, Ταχεία μέθοδος                                                     | Υψηλό κόστος,<br>Δυσχερής διάκριση υποδόριου και σπλαχνικού λίπους                            |
| Υπερηχογράφημα | Χαμηλό κόστος, όχι ακτινοβολήση                                                         | Χαμηλή διαγνωστική ακρίβεια                                                                   |
| CT             | Ακρίβεια, Προσδιορισμός συγκεκριμένων περιοχών λίπους                                   | Υψηλό κόστος,<br>Υψηλή ακτινοβολία                                                            |
| MRI            | Ακρίβεια,<br>Προσδιορισμός συγκεκριμένων περιοχών λίπους,<br>Όχι ακτινοβολήση           | Υψηλό κόστος                                                                                  |
| PET            | Ακρίβεια,<br>Προσδιορισμός συγκεκριμένων περιοχών λίπους,<br>Προσδιορισμός μεταβολισμού | Υψηλό κόστος, Ακτινοβολήση                                                                    |
| BIA            | Χαμηλό κόστος, Όχι ακτινοβολήση                                                         | Διαφορές στους αλγορίθμους συσκευών,<br>Απαιτείται έλεγχος εγκυρότητας σε ειδικούς πληθυσμούς |

Συντμήσεις: DXA: μέθοδος διπλής ενεργειακής απορρόφησης, CT: υπολογιστική τομογραφία, MRI: μαγνητική τομογραφία, PET: τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, BIA: μέθοδος ανάλυσης σύστασης σώματος με επαγωγή

αγόρια και 36,5% κορίτσια), ενώ ο αντίστοιχος μέσος όρος των χωρών του ΟΟΑΣΑ είναι 31,4% (34,0% αγόρια και 28,6% κορίτσια)<sup>20</sup>. Η παχυσαρκία έχει αυξημένη επίπτωση σε μειονότητες και μετανάστες, ενώ και όταν ένας πληθυσμός πλήττεται από οικονομική κρίση, τότε αυξάνει και η επίπτωση της παχυσαρκίας, ενώ προστατευτικός φαίνεται να είναι ο ρόλος της οικογένειας<sup>21</sup>. Η ίδια η παιδική παχυσαρκία εξάλλου έχει ψυχολογικό αντίκτυπο στο άτομο και στην οικογένεια καθιστώντας πολλές φορές απαραίτητη την παραπομπή σε ψυχοθεραπευτική συμβουλευτική<sup>6</sup>.

#### **4. Επίδραση της πανδημίας λόγω λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2 και της νόσου Covid-19 στην παιδική και εφηβική παχυσαρκία**

Η λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2 χαρακτηρίστηκε από τη WHO ως πανδημία στις 11 Μαρτίου 2020. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν πως κατά το διάστημα της πανδημίας υπάρχει αύξηση του βάρους των παιδιών και των εφήβων<sup>22</sup>. Σε μια ανασκόπηση της πρόσφατης

βιβλιογραφίας φαίνεται πως οι κύριοι παράγοντες που συντελούν στην αύξηση του βάρους σώματος είναι η αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης λόγω αυξημένου αριθμού γευμάτων και ποσότητας τροφής, αυξημένης πρόσληψης ετοιμωμένων γευμάτων πλούσιων σε θερμίδες<sup>22</sup>. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι επιβαρυντικό ρόλο είχαν τα μέτρα κοινωνικής απόστασης που υιοθετήθηκαν με το κλείσιμο των σχολικών μονάδων, των αθλητικών δραστηριοτήτων και της μεγαλύτερης παραμονής των ατόμων εντός της οικίας τους<sup>23</sup>. Είναι εξάλλου γνωστό πως όταν το άτομο βιώνει έντονο ή/και χρόνιο stress (distress) συχνά οδηγείται σε συμπεριφορές όπως «συναισθηματική» λήψη φαγητού (“comfort eating”) ή επιλογή συγκεκριμένων πλούσιων σε θερμίδες τροφών, ενώ η αυξημένη έκκριση γλυκοκορτικοειδών επηρεάζει τον φαινότυπο της παχυσαρκίας και ενδέχεται να έχει ευοδωτική επίδραση στην εξέλιξη της ινσουλινικής αντίστασης και του μεταβολικού συνδρόμου<sup>24</sup>. Οι πιο πάνω παράγοντες οδήγησαν σε αλλαγή των συμπεριφορών και οδηγούν σε αύξηση των

δεικτών παχυσαρκίας (“conibesity”)<sup>23</sup>. Δεν πρέπει να μη σημειωθεί πως η λοίμωξη με τον ιό SARS-CoV-2 είναι πιθανότερο να προκαλέσει σοβαρή νόσο ή θάνατο σε άτομα με παχυσαρκία παρά σε άτομα με φυσιολογικό δείκτη BMI, ακόμα και στην παιδική ηλικία<sup>25</sup>.

### 5. Τεκμηριωμένες στρατηγικές αντιμετώπισης της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας

Η σύγχρονη προσέγγιση στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας στοχεύει στην απώλεια βάρους χρησιμοποιώντας πρακτικές χαμηλού κινδύνου, όπως η αλλαγή του τρόπου ζωής (lifestyle intervention), διαιτητική εκπαίδευση και προγράμματα φυσικής δραστηριότητας, ως επιλογές πρώτης γραμμής, ακολουθούμενα από φαρμακοθεραπεία και βαριατρική χειρουργική σε επιλεγμένες περιπτώσεις ως επιλογές δεύτερης γραμμής<sup>26</sup>. Πρέπει να σημειωθεί ότι παιδιά και έφηβοι που λαμβάνουν εκτεταμένη ψυχοθεραπευτική συμβουλευτική ή έχουν λάβει φαρμακοθεραπεία στα πλαίσια κλινικών δοκιμών ή που έχουν αντιμετωπιστεί με βαριατρική χειρουργική πρέπει να μεταβούν με συγκροτημένο τρόπο σε δομή παροχής φροντίδας ενηλίκων<sup>6</sup>. Η σύγχρονη προσέγγιση της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας απαιτεί δομημένη παρέμβαση από ομάδα ειδικών-διεπιστημονική ομάδα (multidisciplinary team, MDT) (**Διάγραμμα 2**). Δεδομένα από το Ιατρείο Αντιμετώπισης Αυξημένου Βάρους της δείχνουν 12 μήνες δομημένης παρέμβασης από ομάδα ειδικών, ανεξάρτητα από το φύλο και το στάδιο ενήβωσης, έχουν επωφελές αποτέλεσμα στο βάρος σώματος, σε καρδιομεταβολικούς δείκτες καθώς και στο μήκος των τελομερών των ατόμων που δέχτηκαν και παρακολούθησαν τακτικά την παρέμβαση.

Προκειμένου να συμβάλει στην αντιμετώπιση της αυξημένης επίπτωσης της υπερβαρότητας και παχυσαρκίας στην παιδική και εφηβική ηλικία η Α' Παιδιατρική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την επίβλεψη της καθηγήτριας κυρίας Χαρμανδάρη σχεδίασε, οργάνωσε και πραγματοποίησε το Πρόγραμμα με τίτλο: “Ανάπτυξη Εθνικού Συστήματος Πρόληψης και Αντιμετώπισης της Υπερβαρότητας και Παχυσαρκίας κατά την Παιδική και Εφηβική Ηλικία” με σύνθημα “Χάνω Βάρος – Κερδίζω Ζωή”, το οποίο σκοπό είχε την παροχή εξειδικευμένης και λεπτομερούς καθοδήγησης σε όλους τους ιατρούς

πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας για την εξατομικευμένη διαχείριση αυτών των ατόμων. Ειδικότερα, χρησιμοποιώντας τεχνολογίες πληροφορικής και τηλεπικοινωνιών δημιουργήθηκε ένας πλήρης ηλεκτρονικός φάκελος ασθενούς και ένας θεραπευτικός αλγόριθμος για την παροχή εξειδικευμένης συμβουλής σε Παιδιάτρους και Γενικούς Ιατρούς για τη διαχείριση της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας. Το σύστημα είναι προσβάσιμο στην ακόλουθη ηλεκτρονική διεύθυνση: <https://app.childhood-obesity.gr/>. Το πρόγραμμα έχει βραβευτεί με το χάλκινο βραβείο στην κατηγορία “e-Health/H1.1 Digital Applications for Integrated Patient care” στο πλαίσιο των Healthcare Business Awards το έτος 2016 και στα πλαίσια του 12th STATE THE ART ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΦΗΒΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ (Ζάππειο Μέγαρο, Αθήνα, 5-6 Απριλίου 2019) η εργασία μας με τίτλο: “PEDOBESITY: ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ” πήρε το βραβείο “ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΑΡΑΓΚΟΣ” της Ελληνικής Εταιρείας Εφηβικής Ιατρικής.

Εκτός από το «Εθνικό Πρόγραμμα για την Πρόληψη και την Αντιμετώπιση της Υπερβαρότητας και της Παχυσαρκίας στην Παιδική και Εφηβική ηλικία», λειτουργεί στην Α' Παιδιατρική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και εξειδικευμένο ιατρείο αντιμετώπισης της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας με συμμετοχή παιδοενδοκρινολόγων, ειδικευμένων στην παιδική παχυσαρκία ιατρών, ειδικού στη φυσική αγωγή, ειδικού ψυχολόγου και διοικητικού προσωπικού. Στα πλαίσια του ιατρείου υπάρχει εκτεταμένη ερευνητική δραστηριότητα και δημοσίευση των ερευνητικών αποτελεσμάτων σε συνέδρια και επιστημονικά περιοδικά. Σημαντική διάκριση για το έργο ήταν τα βραβεία GOLD AWARD και PLATINUM AWARD τα οποία χορηγήθηκαν στην κατηγορία “Ερευνητικό Έργο σε Πανεπιστήμια /Εκπαιδευτικά Ιδρύματα /Ερευνητικά Κέντρα / Νοσοκομεία” από τα Healthcare Business Awards 2020.

### 6. Συζήτηση - Συμπεράσματα

Είναι κοινός τόπος πως η επίπτωση της παιδικής παχυσαρκίας αυξάνει τόσο στην Ελλάδα όσο και παγκόσμια. Παιδιά και έφηβοι που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι είναι πολύ πιθανό να είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ενή-

λικες, ενώ στοιχεία μεταβολικού συνδρόμου, αυξημένης ινσουλινικής αντίστασης και οστεοσαρκοπενίας φαίνεται ότι αναπτύσσονται ακόμα και από την παιδική ηλικία. Ιδιαίτερα επιβαρυντικά δρα η συγκυρία της πανδημίας από τον ιό Sars-CoV-2 που φαίνεται ότι οδηγεί μέσω των αναγκαστικών αλλαγών του τρόπου ζωής αλλά και του υψηλού stress σε επίταση τόσο των παθογενετικών παραγόντων όσο και των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που ενέχονται στην ανάπτυξη επιπλοκών από την παχυσαρκία. Η σύγχρονη προσέγγιση του προβλήματος της παιδικής παχυσαρκίας σε συνδυασμό με την αύξηση της επίπτωσης της υπερβαρότητας και της παχυσαρκίας

κάνει απαραίτητη την ενίσχυση των πολιτικών υγείας με σύγχρονα μέσα που θα στοχεύουν στην παροχή εξειδικευμένης φροντίδας υγείας στο μεγαλύτερο δυνατό μέρος του επίνουσου πληθυσμού. Μέσω των πολιτικών αυτών θα δημιουργηθούν εξειδικευμένα κέντρα τα οποία θα έχουν τη δυνατότητα παροχής συμβουλευτικής και αποδοχής παραπομπών από την πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Τέλος, οι ιδιαίτερες συνθήκες της πανδημίας καθιστούν απαραίτητη την ανάπτυξη δομών παροχής φροντίδας e-health, όπου τα εξειδικευμένα κέντρα θα μπορούν να επεκτείνουν ακόμα περισσότερο την επωφελή τους δράση. ■

## ABSTRACT

### The problem of childhood obesity in Greece and worldwide

G. Paltoglou

First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens

Obesity can be defined as the excess of adipose tissue in relation to the fat free mass. Children and adolescents that are overweight or obese have a higher likelihood to be overweight or obese adults. Diagnosis of obesity is facilitated by employing anthropometric measurements but also use of novel body composition analysis techniques. The aim of the present review that was conducted for the 54th Congress of the First Department of Pediatrics of the National and Kapodistrian University of Athens, was to summarize the latest epidemiologic data on obesity in Greece and worldwide, referring to the Sars-CoV-2 virus pandemic. The current management ap-

proach to pediatric obesity aims in weight reduction by employing as a first line lifestyle interventions, dietary training, and physical activity programs and as a second line pharmacotherapy and bariatric surgery as part of clinical trials. Furthermore, establishment of specialized tertiary centers that can provide counseling and be able to accept referrals from primary care providers is required. Finally, the unique situation elicited by the Covid-19 pandemic makes even greater the necessity of e-health provision from the above-mentioned tertiary centers aiming to expand and counteract the adverse effects of the pandemic on childhood obesity.

**KEY WORDS:** childhood obesity, osteosarcopenia, covibesity, e-health

## REFERENCES

1. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120 Suppl 4:S164-192.
2. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1923-1994.
3. Annett S, Moore G, Robson T. Obesity and Cancer Metastasis: Molecular and Translational Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12).
4. Aparecida Silveira E, Vaseghi G, de Carvalho San-

### REFERENCES

- tos AS, Kliemann N, Masoudkabar F, Noll M, Moham-madifard N, Sarrafzadegan N, de Oliveira C. Visceral Obesity and Its Shared Role in Cancer and Cardio-vascular Disease: A Scoping Review of the Pathophys-iology and Pharmacological Treatments. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23).
5. Bibiloni MD, Pons A, Tur JA. Prevalence of Overweight and Obesity in Adolescents: A Systematic Review. *ISRN Obes*. 2013;2013:392747.
6. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, Yanovski JA. Pediatric Obesity-As-sessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-757.
7. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, Gitto E, Arrigo T. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(1):378-400.
8. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Ben-nett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardi-ovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med*. 2010;362(6):485-493.
9. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine or-gan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-2556.
10. Paltoglou G, Schoina M, Valsamakis G, Salakos N, Avlo-niti A, Chatzinikolaou A, Margeli A, Skevaki C, Papagi-anni M, Kanaka-Gantenbein C, Papassotiriou I, Chrou-sos GP, Fatouros IG, Mastorakos G. Interrelations among the adipocytokines leptin and adiponectin, oxidative stress and aseptic inflammation markers in pre- and early-pubertal normal-weight and obese boys. *Endo-crine*. 2017;55(3):925-933.
11. Despres JP. From syndrome X to cardiometabolic risk: clinical and public health implications. *Proc Nutr Soc*. 2020;79(1):4-10.
12. Gungor NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(3):129-143.
13. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Estab-lishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-1243.
14. Chiotis D, Krikos X, Tsiftis G, Hatzisymeon M, Mania-ti-Christidi M, Dacou-Voutetaki A. Body mass index and prevalence of obesity in subjects of Hellenic ori-gin aged 0-18 years living in the Athens area. *Ann Clin Pediatr Univ Atheniensis*. 2004(51):139-154.
15. Stefanaki C, Pervanidou P, Boschiero D, Chrousos GP. Chronic stress and body composition disorders: im-plications for health and disease. *Hormones (Athens)*. 2018;17(1):33-43.
16. Stefanaki C, Peppas M, Boschiero D, Chrousos GP. Healthy overweight/obese youth: early osteosarcopenic obesi-ty features. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(9):767-778.
17. Wang H, Chen YE, Eitzman DT. Imaging body fat: tech-niques and cardiometabolic implications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(10):2217-2223.
18. Tragomalou A, Moschonis G, Manios Y, Kassari P, Io-akimidis I, Diou C, Stefanopoulos L, Lekka E, Maglav-eras N, Delopoulos A, Charmandari E. Novel e-Health Applications for the Management of Cardiometabol-ic Risk Factors in Children and Adolescents in Greece. *Nutrients*. 2020;12(5).
19. OECD. Health at a Glance 2019.
20. OECD. Overweight and obesity among children.
21. Shiba K, Kondo N. The Global Financial Crisis and Over-weight among Children of Single Parents: A Nation-wide 10-Year Birth Cohort Study in Japan. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(6).
22. Stavridou A, Kapsali E, Panagouli E, Thirios A, Polychro-nis K, Bacopoulou F, Psaltopoulou T, Tsoia M, Sergen-tanis TN, Tsitsika A. Obesity in Children and Adolescents during COVID-19 Pandemic. *Children (Basel)*. 2021;8(2).
23. Khan MA, Moverley Smith JE. "Covibesity," a new pan-demic. *Obes Med*. 2020;19:100282.
24. Pervanidou P, Chrousos GP. Stress and obesity/meta-bolic syndrome in childhood and adolescence. *Int J Pediatr Obes*. 2011;6 Suppl 1:21-28.
25. Yu W, Rohli KE, Yang S, Jia P. Impact of obesity on COVID-19 patients. *J Diabetes Complications*. 2021;35(3):107817.
26. Gonzalez-Muniesa P, Martinez-Gonzalez MA, Hu FB, Despres JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, Moreno LA, Bray GA, Martinez JA. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17034.

# Πρώιμη Ήβη-Τι πρέπει να γνωρίζει ο παιδίατρος

**Μ. Μπίνου**

Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η έναρξη της εφηβείας σηματοδοτεί την αρχή μιας πολύπλοκης διεργασίας που οδηγεί στην ολοκλήρωση της ωρίμανσης του γεννητικού συστήματος. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει την ανάπτυξη των πρωτογενών και δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου και την απόκτηση της ικανότητας αναπαραγωγής. Οι μεταβολές αυτές πραγματοποιούνται μετά από ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-γονάδων και

την παραγωγή των στεροειδών του φύλου από τις γονάδες. Οι φυσιολογικές αλλαγές που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της εφηβείας ακολουθούν συγκεκριμένη αλληλουχία, αλλά η ηλικία έναρξης και η ταχύτητα των μεταβολών αυτών παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές από άτομο σε άτομο. Στο άρθρο αυτό γίνεται ανασκόπηση της αιτιολογίας, αξιολόγησης, διερεύνησης και αντιμετώπισης της πρώιμης ήβης.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: πρώιμη ήβη, γονάδες, αναστολή**

## Εισαγωγή

Η εφηβεία εκδηλώνεται με την έναρξη της έκκρισης κατά ώσεις της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH, gonadotropin-releasing hormone) από τον υποθάλαμο και την ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-γονάδων. Η παλμική έκκριση GnRH από τον υποθάλαμο διεγείρει την έκκριση των γοναδοτροπινών, LH (luteinizing hormone, ωχρινοτρόπος ορμόνη) και FSH (follicle-stimulating hormone, ωοθυλακιότροπος ορμόνη), από την πρόσθια υπόφυση. Οι γοναδοτροπίνες οδηγούν στην αύξηση του μεγέθους και ωρίμανση των γονάδων (ωοθήκες, όρχεις) και την παραγωγή των στεροειδών του φύλου (οιστρογόνα,

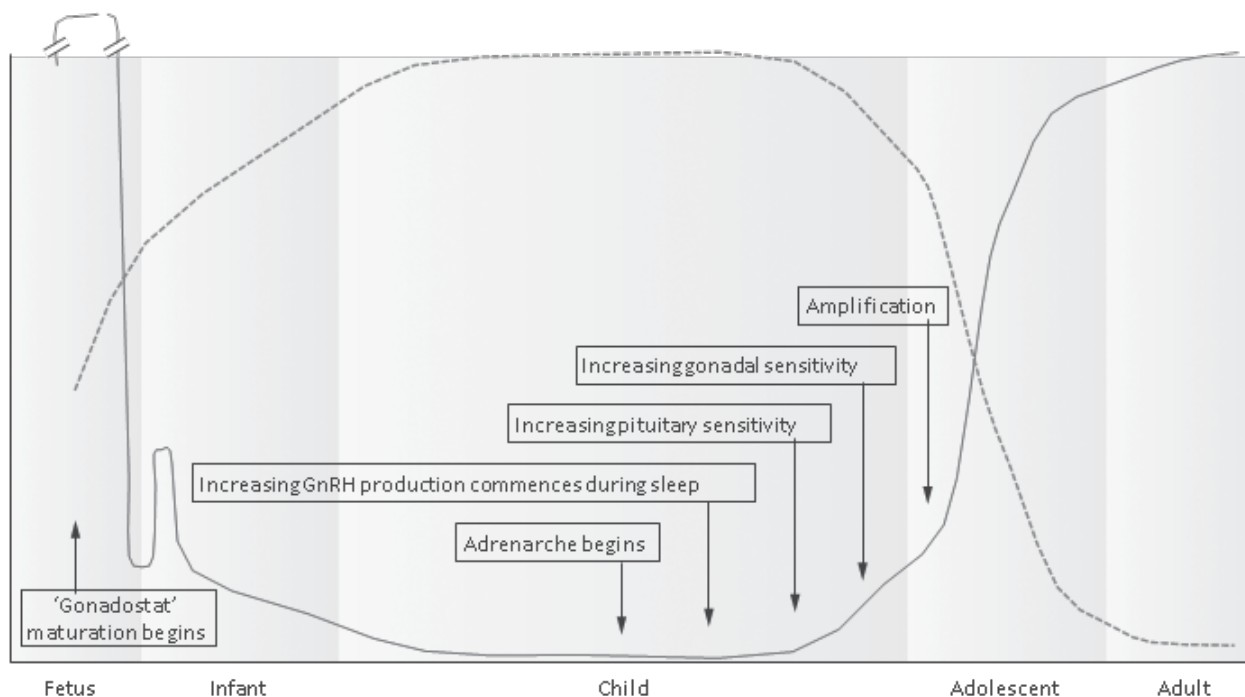
ανδρογόνα)<sup>1,2</sup>. Οι συγκεντρώσεις των γοναδοτροπινών και των στεροειδών του φύλου σε όλη τη διάρκεια της ζωής, από την εμβρυϊκή ηλικία μέχρι και την ενηλικίωση, είναι άμεσα εξαρτημένες από την ευαισθησία του 'γοναδοστάτη' του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στον μηχανισμό παλίνδρομης αρνητικής ανάδρασης των στεροειδών του φύλου. Η ευαισθησία αυτή του 'γοναδοστάτη' είναι ελαττωμένη κατά την εμβρυϊκή και πρώτη βρεφική ηλικία και συνοδεύεται από αύξηση των συγκεντρώσεων των γοναδοτροπινών, αυξάνει κατά την παιδική ηλικία και οδηγεί σε ελάττωση των συγκεντρώσεων των γοναδοτροπινών και ελαττώνεται και πάλι σταδιακά κατά την εφηβεία και

## Υπεύθυνη επικοινωνίας

Μαρία Μπίνου, MD, MSc, Επικουρική Επιμελήτρια Παιδιατρικής Τηλ/Fax: 2107467451

Email: mmpinou@hotmail.com





- ..... LH, FSH and sex steroid levels (relative to adult)
- ..... 'Gonadostat' setting (sensitivity to negative feedback)

**Εικόνα 1:** Οι συγκεντρώσεις των γοναδοτροπινών και των στεροειδών του φύλου από την εμβρυϊκή ηλικία μέχρι και την ενηλικίωση και η συσχέτισή τους με την ευαισθησία του 'γοναδοστάτη' του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στον μηχανισμό παλίνδρομης αρνητικής ανάδρασης των στεροειδών του φύλου. Αναπροσαρμογή από Wagner IV et al. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8: 246-254.

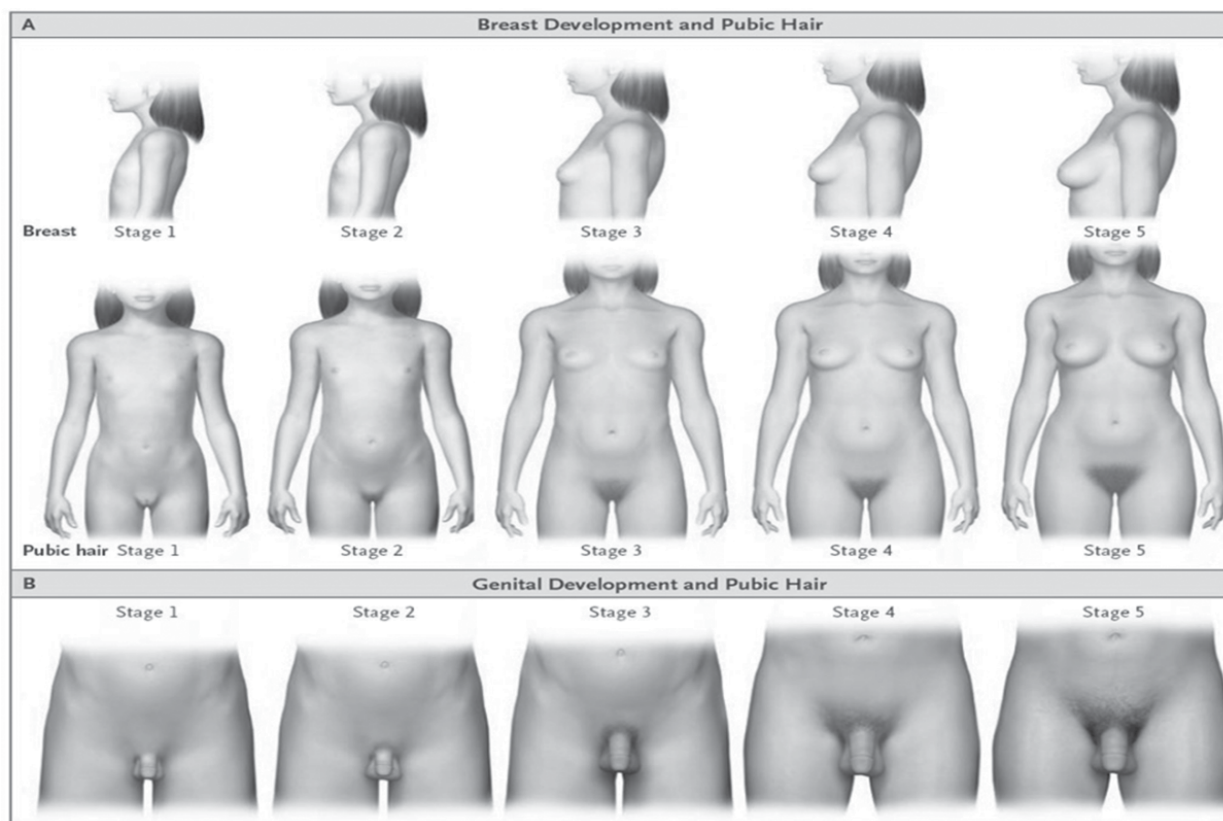
ενήλικη ζωή, οδηγώντας σε προοδευτική αύξηση των συγκεντρώσεων των γοναδοτροπινών και στεροειδών του φύλου<sup>1,2</sup> (**Εικόνα 1**).

Η αξιολόγηση της έναρξης και εξέλιξης της εφηβείας γίνεται με βάση τη σταδιοποίηση κατά Tanner. Στα κορίτσια η έναρξη της εφηβείας χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη μαστών σταδίου II κατά Tanner, ενώ στα αγόρια υποδηλώνεται από την αύξηση του μεγέθους των όρχεων <sup>3</sup> 4 mL <sup>3,4</sup> (**Εικόνα 2**).

Οι κλινικοί γιατροί που αξιολογούν ασθενείς με πρόωμη ήβη πρέπει να απαντήσουν σε μια σειρά από ερωτήσεις: Είναι η εφηβεία πραγματικά πρόωμη; Ποιός είναι ο υποκείμενος μηχανισμός; Συνοδεύεται από κίνδυνο σοβαρής νόσου, όπως ενδοκρανιακή βλάβη; Είναι πι-

θανόν να εξελιχθεί η εφηβεία και αν ναι, θα επηρεάσει τη φυσιολογική σωματική, ψυχολογική και κοινωνική ανάπτυξη του παιδιού; Ποιά είναι η ενδεδειγμένη διαγνωστική προσέγγιση και ποιά η κατάλληλη θεραπεία; Πώς θα γίνει η παρακολούθηση του παιδιού κατά τη διάρκεια της θεραπείας;

Οι πρώτες μελέτες που προσδιόρισαν το φυσιολογικό εύρος της ηλικίας έναρξης της εφηβείας, οι οποίες περιέγραψαν και τη σταδιοποίηση κατά Tanner, πραγματοποιήθηκαν στα τέλη της δεκαετίας του 1960 από τους Marshall & Tanner<sup>3,4</sup>. Με βάση τις μελέτες αυτές, φυσιολογική θεωρείται η εφηβεία όταν αρχίζει μεταξύ των 8 και 13 ετών στα κορίτσια και 9 ½ και 13 ½ ετών στα αγόρια<sup>3,4</sup>. Ωστόσο, ο καθορισμός των χρονολογικών ορίων με βάση τα οποία χαρακτηρίζεται η εφηβεία



**Εικόνα 2:** (Α) Εξέλιξη του μεγέθους των μαστών και της τρίχωσης του εφηβαίου στα κορίτσια κατά την εφηβεία. Σταδιοποίηση κατά Tanner. (Β) Εξέλιξη του μεγέθους των έξω γεννητικών οργάνων και της τρίχωσης του εφηβαίου στα αγόρια κατά την εφηβεία. Σταδιοποίηση κατά Tanner (Αναπροσαρμογή από τη βιβλιογραφική αναφορά 11).

σαν πρώτη ήταν αντικείμενο εκτεταμένων συζητήσεων.

Μελέτες στις Η.Π.Α. έδειξαν ότι σε κορίτσια της μαύρης φυλής και σε μικρότερο βαθμό σε κορίτσια της λευκής φυλής η έναρξη της ήβης παρατηρήθηκε νωρίτερα από ό,τι αναμενόταν. Στη μελέτη Pediatric Research In Office Setting (PROS), που συμπεριέλαβε 17,000 κορίτσια, η ανάπτυξη του στήθους ή/και της τρίχωσης του εφηβαίου παρατηρήθηκε σε ποσοστό 27.2% σε κορίτσια της μαύρης φυλής και σε 6.7% σε κορίτσια της λευκής φυλής στην ηλικία των 7 ετών. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις προτάθηκε το να χαρακτηρίζεται η ήβη ως πρώτη όταν παρατηρείται πριν από την ηλικία των 6 ετών στα κορίτσια της μαύρης φυλής και πριν από την ηλικία των 7 ετών σε όλα τα υπόλοιπα κορίτσια<sup>5</sup>. Ωστόσο, η αξιοπιστία των συστά-

σεων αυτών αμφισβητήθηκε όταν μεταγενέστερες ανασκοπήσεις μεγάλου αριθμού κοριτσιών με έναρξη εφηβείας μεταξύ 7 και 8 ετών (λευκή φυλή) και 6 με 8 ετών (μαύρη φυλή) έδειξαν ότι σε ποσοστό 12% των περιπτώσεων επρόκειτο για μη ιδιοπαθή πρώτη ήβη, γεγονός που υποδηλώνει ότι η εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου σε ηλικίες μεταξύ 6 και 8 ετών δεν είναι απαραίτητα καλοήθης και απαιτεί εργαστηριακή διερεύνηση και παρακολούθηση<sup>6</sup>. Έτσι, οι περισσότεροι Παιδοενδοκρινολόγοι, τόσο στην Ευρώπη όσο και στις Η.Π.Α., χαρακτηρίζουν ως πρώτη την ήβη όταν εκδηλώνεται πριν από την ηλικία των 8 ετών στα κορίτσια και των 9 ετών στα αγόρια.

Η έναρξη της εφηβείας επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Εκτός από την εθνικότητα, άλλοι παράγοντες που συσχετίζονται με ενωρίς εμφάνιση της εφη-

βείας περιλαμβάνουν την ενωρίς εμμηναρχή της μητέρας, το χαμηλό βάρος γέννησης, την υπερβολική αύξηση του βάρους σώματος ή παχυσαρκία στη βρεφική και πρώτη παιδική ηλικία, την υιοθεσία (ο κίνδυνος αυξάνει κατά 10-20 φορές), την έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες με οιστρογονική δράση ή την απουσία του πατέρα από το σπίτι<sup>7,9</sup>. Οι παράγοντες αυτοί ευθύνονται για ένα μικρό ποσοστό της διακύμανσης του χρόνου έναρξης της ήβης και δεν λαμβάνονται υπόψη στον καθορισμό των χρονικών ορίων στην πράξη. Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι η έναρξη της εφηβείας σε 'φυσιολογικό' χρονικό διάστημα δεν αποκλείει μια υποκείμενη παθολογική εξεργασία<sup>7,9</sup>.

### Αιτιολογία Πρώιμης Ήβης

Όταν αξιολογούμε έναν ασθενή με κλινική εικόνα πρώιμης ήβης, θα πρέπει αρχικά να καθορίσουμε κατά πόσο η εφηβεία είναι εξαρτώμενη ή μη εξαρτώμενη από τις γοναδοτροπίνες. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ των δύο αυτών κατηγοριών έχει ιδιαίτερη σημασία τόσο για τη διαγνωστική προσέγγιση όσο και τη θεραπεία. Σαν πρώιμη ήβη εξαρτώμενη από τις γοναδοτροπίνες (κεντρική ήβη) χαρακτηρίζεται η πρώιμη ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου που οφείλεται σε πρώιμη ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων, ενώ σαν πρώιμη ήβη μη εξαρτώμενη από τις γοναδοτροπίνες (περιφερική ήβη) χαρακτηρίζεται η πρώιμη ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου η οποία οφείλεται σε παραγωγή στεροειδών ορμονών ανεξάρτητα από την έκκριση των γοναδοτροπινών. Επιπρόσθετα, τρεις παραλλαγές της φυσιολογικής εφηβείας έχουν περιγραφεί: η μεμονωμένη πρώιμη θηλαρχή, η πρώιμη αδρεναρχή (εφηβαρχή) και η πρώιμη εμμηναρχή.

Τα αίτια της κεντρικής πρώιμης ήβης διακρίνονται σε αυτά που δεν συνοδεύονται από διαταραχές του ΚΝΣ, όπως η ιδιοπαθής πρώιμη ήβη, η οποία αποτελεί την πιο συχνή αιτία κεντρικής πρώιμης ήβης σε κορίτσια, γενετικά αίτια και η χρόνια έκθεση σε στεροειδή του φύλου και σε αίτια που συνοδεύονται από διαταραχές του ΚΝΣ, όπως το υποθαλαμικό αμάρτωμα, οι όγκοι του ΚΝΣ, οι συγγενείς διαμαρτίες του ΚΝΣ και επίκτητες παθήσεις<sup>10,11</sup> (**Πίνακας 1Α**).

Η περιφερική πρώιμη ήβη μπορεί να οφείλεται σε αυτόνομη ενεργοποίηση των γονάδων, η οποία παρα-

τηρείται στο σύνδρομο McCune-Albright και σε υποτροπιάζουσες κύστες της ωοθήκης που οφείλονται σε σωματικές ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου GNAS και οδηγούν σε αυξημένη μεταγωγή του σήματος στο Gs μονοπάτι, σε γαμετικές μεταλλάξεις του γονιδίου GNAS που οδηγούν σε απώλεια ή αύξηση της λειτουργικότητάς του και σε οικογενή πρώιμη ήβη που οφείλεται σε ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα της LH και παρατηρείται μόνο σε άνδρες (τεστοτοξίκωση). Επίσης, η περιφερική πρώιμη μπορεί να οφείλεται σε όγκους των ωοθηκών ή των όρχεων, όγκους που εκκρίνουν hCG, παθήσεις των επινεφριδίων, όπως η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων και οι επινεφριδιακοί όγκοι, έκθεση σε εξωγενείς παράγοντες, όπως τα στεροειδή του φύλου και οι ενδοκρινικοί διαταράκτες, και σε σοβαρού βαθμού μη θεραπευόμενο υποθυρεοειδισμό (Σύνδρομο van-Wyk-Grumbach)<sup>10,11</sup> (**Πίνακας 1Β**).

### Κλινική Αξιολόγηση

Το πρώτο βήμα στην αξιολόγηση ενός παιδιού με πρώιμη ήβη είναι η λήψη πλήρους οικογενειακού ιστορικού, το οποίο θα πρέπει να περιλαμβάνει την ηλικία έναρξης της ήβης στους γονείς και στα αδέρφια. Το ατομικό αναμνηστικό θα πρέπει να περιλαμβάνει την ηλικία έναρξης, καθώς και την εξέλιξη των σταδίων της ήβης, λοιμώξεις, ακτινοβολία, κακώσεις του ΚΝΣ, όπως και κάθε ένδειξη πιθανής διαταραχής της λειτουργίας του ΚΝΣ (κεφαλαλγίες, αύξηση της περιμέτρου της κεφαλής, διαταραχές της όρασης ή σπασμοί). Συμπτώματα ανεπάρκειας ορμονών της πρόσθιας ή/και οπίσθιας υπόφυσης θα πρέπει επίσης να αναζητηθούν.

Κατά την κλινική εξέταση απαραίτητη είναι η σταδιοποίηση κατά Tanner<sup>3,4</sup>. Το πρώτο εμφανές σημείο της εφηβείας στο 70% των κοριτσιών είναι η ανάπτυξη των μαστών, γνωστή σαν θηλαρχή. Η εμφάνιση τρίχωσης του εφηβαίου είναι γνωστή σαν εφηβαρχή και παρατηρείται πρώτη στο 20-30% των κοριτσιών. Ανεξάρτητα από το ποιο σημείο παρατηρείται πρώτο, το άλλο συνήθως ακολουθεί μέσα σε 6 μήνες. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην αξιολόγηση των παχύσαρκων κοριτσιών, στα οποία θα πρέπει η αξιολόγηση της ανάπτυξης των μαστών να γίνεται τόσο με επισκόπηση όσο και με ψηλάφηση για να αποφευχθεί πιθανή υπερεκτίμηση. Στα κορίτσια η πρώιμη τρίχωση του εφηβαίου σε

**Πίνακας 1α. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΗΒΗΣ****Χωρίς διαταραχές του ΚΝΣ**

Ιδιοπαθής (92-95% κορίτσια, 50% αγόρια)

Γενετικά αίτια (μεταλλάξεις στα γονίδια GPR54, KISS-1 MKRN3, σύνδρομο William-Beuren)

Δευτερογενώς μετά από χρόνια έκθεση σε στεροειδή του φύλου

**Διαταραχές του ΚΝΣ**

Υποθαλαμικό αμάρτωμα

Όγκοι του ΚΝΣ

Αστροκύττωμα, κρανιοφαρυγγίωμα, επενδύωμα, οπτικό ή υποθαλαμικό γλοίωμα, αδένωμα που εκκρίνει LH, νευροϊνώματα, δυσγεμινώματα

Συγγενείς Διαμαρτίες του ΚΝΣ

Αραχνοειδής κύστη, υπερχιασματική κύστη, υδροκέφαλος, δισχιδής ράχη, διαφραγματο-οπτική δυσπλασία, μυελομηνιγγοκήλη, αγγειακές δυσπλασίες

Επίκτητες παθήσεις

Λοιμώξεις και φλεγμονώδεις εξεργασίες του ΚΝΣ, τραύμα, ακτινοβολία, χημειοθεραπεία, περιγεννητική ασφυξία

απουσία ανάπτυξης των μαστών υποδηλώνει πρώιμη αδρεναρχή, παθήσεις των επινεφριδίων ή έκθεση σε ανδρογόνα. Στα αγόρια η πρώιμη τρίχωση του εφηβαίου σε συνδυασμό με προεφηβικό όγκο όρχεων υποδηλώνει πρώιμη αδρεναρχή, παθήσεις των επινεφριδίων και άλλα αίτια περιφερικής πρώιμης ήβης<sup>10,11</sup>.

Κατά την κλινική εξέταση θα πρέπει, επίσης, να προσδιορισθούν όλα τα σωματομετρικά στοιχεία και να υπολογισθεί ο ετήσιος ρυθμός αύξησης, ο οποίος παρουσιάζει επιτάχυνση σε εξελισσόμενη πρώιμη ήβη. Η δυσαρμονία των κλινικών σημείων ήβης σε σχέση με το εφηβικό άλμα ύψους πρέπει να εκτιμάται πάντοτε γιατί είναι πιθανόν να υποδηλώνει συνυπάρχουσα ενδοκρινοπάθεια (π.χ. υποθυρεοειδισμό, έλλειψη αυξητικής ορμόνης).

Θα πρέπει, επίσης, να καταγραφεί η παρουσία ακμής, λιπαρότητας δέρματος και μαλλιών, όπως και το αν υπάρχουν ψηλαφητές μάζες στην κοιλιά, πύελο ή όρχεις. Η πλήρης νευρολογική εξέταση είναι ιδιαίτερα σημαντική και για τα δύο φύλα, κυρίως, όμως, για τα αγόρια στα οποία νευρολογικές διαταραχές παρατηρούνται σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50% σε κεντρική πρώιμη ήβη. Τέλος, θα πρέπει να αναζητηθούν κλινικά σημεία ενδεικτικά συγκεκριμένων παθήσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε πρώιμη ήβη, όπως είναι η νευροϊνωμάτωση τύπου I, στην οποία χαρακτηριστικές είναι οι δερματικές υπερχρωματικές κηλίδες και τα νευ-

**Πίνακας 1β. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΗΒΗΣ**

Αυτόνομη ενεργοποίηση των γονάδων

Σύνδρομο McCune-Albright

Υποτροπιάζουσες κύστεις της ωοθήκης

Γαμετικές Μεταλλάξεις του γονιδίου GNAS

Οικογενής πρώιμη ήβη (Τεστοτοξίκωση)

Όγκοι

Ωοθηκικοί όγκοι που προέρχονται από τα κοκκιώδη κύτταρα

Ωοθηκικοί όγκοι που εκκρίνουν ανδρογόνα

Όγκοι των όρχεων που προέρχονται από τα κύτταρα Leydig

Όγκοι που εκκρίνουν hCG

Ηπάτωμα, Χοριοεπιθηλίωμα, Τεράτωμα

Παθήσεις των Επινεφριδίων

Συγγενής Υπερπλασία των Επινεφριδίων

Επινεφριδιακοί όγκοι

Έκθεση σε εξωγενείς παράγοντες

Στεροειδή του φύλου

Ενδοκρινικοί διαταράκτες

DDT, Dichlorodiphenyltrichloroethane

Σοβαρός, μη θεραπευόμενος υποθυρεοειδισμός

Σύνδρομο van-Wyk-Grumbach

**Πίνακας 2. ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΗΣ ΚΑΙ ΜΗ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΗΒΗΣ**

| Κριτήρια                     | Εξελισσόμενη ΠΗ                                                                  | Μη-Εξελισσόμενη ΠΗ                                                  |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Κλινικά</b>               |                                                                                  |                                                                     |
| Εξέλιξη των σταδίων Tanner   | Εξέλιξη από το ένα στάδιο στο άλλο σε 3-6 μήνες                                  | Σταθεροποίηση ή υποχώρηση των σημείων εφηβείας                      |
| Ρυθμός αύξησης               | Επιτάχυνση (> 6 cm/yr)                                                           | Συνήθως φυσιολογικός για τη χρονολογική ηλικία                      |
| Οστική ηλικία                | Συνήθως αύξηση > 1 χρόνο                                                         | Συνήθως < 1 χρόνο από τη χρονολογική ηλικία                         |
| Προβλεπόμενο τελικό ανάστημα | Κάτω από το ύψος-στόχο ή με πτωτική τάση σε διαδοχικές μετρήσεις                 | Μέσα στο εύρος του ύψους-στόχου                                     |
| <b>Ανάπτυξη της Μήτρας</b>   |                                                                                  |                                                                     |
| Υπερηχογράφημα πυέλου        | Όγκος της μήτρας > 2 mL ή μήκος > 34mm, διάταση πυθμένα, πάχυνση του ενδομητρίου | Όγκος της μήτρας < 2 mL ή μήκος < 34mm, προεφηβικό, σωληνώδες σχήμα |
| <b>Συγκεντρώσεις Ορμονών</b> |                                                                                  |                                                                     |
| Οιστραδιόλη                  | Συνήθως ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις                                               | Συνήθως μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις ή κοντά στο όριο ανίχνευσης   |
| LH μετά από GnRH             | Στο εφηβικό εύρος                                                                | Στο προεφηβικό εύρος                                                |

ροϊνώματα, και το σύνδρομο McCune Albright με τις χαρακτηριστικές καφεοειδείς (*cafe-au-lait*) κηλίδες και την πολυοστική ινώδη δυσπλασία<sup>10,119</sup>.

Η αξιολόγηση του υποκείμενου μηχανισμού και της δυνατότητας εξέλιξης της πρώιμης ήβης συνιστάται γενικά σε όλα τα αγόρια με πρώιμη ήβη, καθώς και στα κορίτσια με ανάπτυξη μαστών σταδίου III κατά Tanner ή σταδίου II κατά Tanner με επιπρόσθετα κριτήρια, όπως η επιτάχυνση του ρυθμού σωματικής αύξησης, ή συμπτώματα και σημεία ενδεικτικά διαταραχής του ΚΝΣ ή περιφερικής πρώιμης ήβης. Στον **Πίνακα 2** φαίνονται τα κριτήρια διαφοροδιάγνωσης μεταξύ εξελισσόμενης και μη εξελισσόμενης πρώιμης ήβης. Όταν τα κριτήρια αυτά μεταβάλλονται, είναι προτιμότερο ο θεράπων γιατρός να περιμένει μερικούς μήνες και να αξιολογήσει και πάλι τον ασθενή έτσι ώστε να αποφύγει τη χορήγηση θεραπείας που πιθανόν δεν είναι απαραίτητη<sup>11</sup>.

### Οστική Ηλικία

Η αξιολόγηση της επίδρασης των στεροειδών του φύλου στην ωρίμανση των επιφύσεων γίνεται με τον προσδιορισμό της οστικής ηλικίας. Η οστική ηλικία σε άτομα με πρώιμη ήβη είναι γενικά μεγαλύτερη από τη χρονολογική ηλικία. Η οστική ηλικία μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί για να προβλεφθεί το τελικό ανάστημα, αν και ο προσδιορισμός αυτός δεν είναι ακριβής. Για τον προσδιορισμό της οστικής ηλικίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως άτλαντας αναφοράς ο άτλαντας των Greulich and Pyle<sup>12, 13</sup>. Οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί και ερευνητές χρησιμοποιούν μια παραλλαγή της αρχικής μεθόδου των Greulich and Pyle κατά την οποία γίνεται σύγκριση της συνολικής εικόνας της ακτινογραφίας του αριστερού χεριού και καρπού με αντίστοιχες ακτινογραφίες του άτλαντα που προέρχονται από 'φυσιολογικά' παιδιά και επιλέγεται η πιο κοντινή εικόνα, η οποία αντιστοιχεί σε συγκεκριμένη οστική



**Πίνακας 3.** ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ LH ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΕΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΗΒΗΣ

| Συγγραφέας              | Πρωτόκολλο                                  | Χρόνος Μέγιστης συγκέντρωσης LH (min) | Μέθοδος | Cut-off συγκέντρωσης LH                 |
|-------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|---------|-----------------------------------------|
| Oerter KE et al., 1990  | GnRH (100 mcg)                              | NA                                    | RIA     | > 15 U/L (κορίτσια) > 25 U/L (αγόρια)   |
| Neely EK et al., 1995   | GnRH (100 mcg)                              | 30                                    | ICMA    | > 5 U/L (αγόρια, κορίτσια)              |
| Cavallo A et al., 1995  | GnRH (100 mcg)                              | 30, 45, 60                            | IRMA    | > 15 U/L                                |
| Eckert KL et al., 1996  | GnRH (100 mcg)                              | 40                                    | ICMA    | > 8 U/L                                 |
| Brito VN et al., 1999   | GnRH (100 mcg)                              | 30-45                                 | IFMA    | > 6.9 U/L (κορίτσια) > 9.6 U/L (αγόρια) |
| Brito VN et al., 2004   | LH 2 hrs μετά από 3.75 mcg depot Leuprolide | 120                                   | IFMA    | > 10 U/L (κορίτσια)                     |
| Resende EA et al., 2007 | GnRH (100 mcg)                              | 30-45                                 | ICMA    | > 3.3 U/L (κορίτσια) > 4.1 U/L (αγόρια) |
|                         |                                             | 30-45                                 | IFMA    | > 4.2 U/L (κορίτσια) > 3.3 U/L (αγόρια) |

RIA: Radioimmunoassay, IRMA: Immunoradiometric assay, IFMA: Immunofluometric assay, ICMA: Immunochemiluminescent assay

ηλικία. Άν και η μέθοδος αυτή έχει το πλεονέκτημα ότι είναι γρήγορη και κατά συνέπεια εύχρηστη, δεν λαμβάνει υπόψιν διαφορές στην ωρίμανση των επί μέρους οστών του καρπού και των μετακαρπίων, ενώ οι διαδοχικές ακτινογραφίες που έχει ο άτλαντας αντιστοιχούν σε ηλικίες παιδιών που απέχουν μεταξύ τους κατά 6 μήνες με 1 χρόνο. Επιπλέον, η μέθοδος αυτή παρουσιάζει σημαντικές διαφορές μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών (inter-observer variation), καθώς και του ίδιου παρατηρητή (intra-observer variation)<sup>14</sup>.

Από την άλλη πλευρά, η μέθοδος αξιολόγησης της οστικής ηλικίας κατά Tanner and Whitehouse προκύπτει από μια ιδιαίτερα σταθερή μαθηματική βάση. Στη μέθοδο αυτή 13 (RUS) ή 20 (RUS + Carpal) οστά του αριστερού χεριού ή/και καρπού ταξινομούνται σε ένα από 9 στάδια τα οποία αντιστοιχούν σε συγκεκριμένους αριθμούς. Το άθροισμα των αριθμών αυτών δίνει ένα τελικό βαθμό με βάση τον οποίο καθορίζε-

ται η οστική ηλικία. Η μέθοδος Tanner and Whitehouse είναι πολύ πιο ακριβής, αλλά χρειάζεται περισσότερο χρόνο, ειδική εκπαίδευση και προηγούμενη εμπειρία για τη σωστή χρήση της. Τόσο για τη μέθοδο Greulich and Pyle όσο και για την Tanner and Whitehouse έχουν αναπτυχθεί εξισώσεις για τον υπολογισμό του τελικού αναστήματος<sup>14,15</sup>.

### Μετρήσεις Ορμονών

Οι συγκεντρώσεις των στεροειδών του φύλου θα πρέπει να προσδιορίζονται το πρωί με τη χρήση μεθόδων των οποίων τα όρια ανίχνευσης να έχουν προσαρμοσθεί στον παιδιατρικό πλυθυσμό. Στα περισσότερα αγόρια με πρώιμη ήβη οι συγκεντρώσεις τεστοστερόνης είναι συνήθως μέσα στα φυσιολογικά για την εφηβεία όρια. Στα κορίτσια οι συγκεντρώσεις οιστραδιόλης ποικίλλουν ιδιαίτερα και έχουν χαμηλή ευαισθησία για τη διάγνωση της πρώιμης ήβης, καθώς το 41% των



κοριτσιών με κεντρική πρώιμη ήβη έχουν συγκεντρώσεις οιστραδιόλης σε προεφηβικά όρια. Πολύ υψηλές συγκεντρώσεις οιστραδιόλης ( $> 100 \text{ pg/mL} = 367 \text{ pmol/L}$ ), σε συνδυασμό με κατεσταλμένες γοναδοτροπίνες, υποδηλώνουν κύστη ωοθήκης ή όγκο<sup>16</sup>.

Ο προσδιορισμός των συγκεντρώσεων των γοναδοτροπινών με πολύ ευαίσθητες μεθόδους είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τη διάγνωση. Καθοριστική για την αξιολόγηση των παιδιών με πρώιμη ήβη είναι η μέτρηση των γοναδοτροπινών μετά από διέγερση με GnRH ή αγωνιστή της GnRH. Γενικά, μέγιστες συγκεντρώσεις της LH μετά από διέγερση που κυμαίνονται μεταξύ 5-8 IU/L υποδηλώνουν εξελισσόμενη κεντρική πρώιμη ήβη, αλλά υπάρχει αλληλοεπικάλυψη μεταξύ προεφηβικών τιμών και τιμών που παρατηρούνται σε ενωρίς ήβη. Η μέτρηση των συγκεντρώσεων της LH με μέθοδο ανοσοχημειοφωταύγειας είναι περισσότερο ευαίσθητη και ακριβής από αυτήν του ανοσοφθορισμού<sup>17</sup>.

Πολλές μελέτες προσδιόρισαν τα όρια διαχωρισμού (cut-off) μεταξύ προεφηβικών και εφηβικών συγκεντρώσεων της LH. Οι πιο πρόσφατες από τις μελέτες αυτές έδειξαν ότι τα αντίστοιχα όρια συγκεντρώσεων της LH είναι  $> 3.3 \text{ U/L}$  για τα κορίτσια και  $> 4.1 \text{ U/L}$  για τα αγόρια για τις μεθόδους ανοσοχημειοφωταύγειας<sup>18</sup> (Πίνακας 3). Μελέτες που προσδιόρισαν τόσο τις βασικές συγκεντρώσεις των LH και FSH όσο και τις συγκεντρώσεις τους μετά από διέγερση με GnRH σε προεφηβικά παιδιά και παιδιά με κεντρική πρώιμη ήβη, έδειξαν ότι οι βασικές συγκεντρώσεις LH  $> 0,1 \text{ IU/L}$  προσδιόρισαν την κεντρική πρώιμη ήβη με ευαισθησία 94% και ειδικότητα 88%. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις της LH που βρέθηκαν σε τυχαία μέτρηση να είναι μεγαλύτερες ή ίσες του  $0,3 \text{ IU/L}$  είχαν 100% ειδικότητα για μέγιστες συγκεντρώσεις της LH πάνω από  $5 \text{ IU/L}$ . Ωστόσο, εκτός και αν οι συγκεντρώσεις της LH είναι εμφανώς αυξημένες, συνιστάται η επιβεβαίωση της διάγνωσης της κεντρικής πρώιμης ήβης με δοκιμασία πρόκλησης πριν από την έναρξη της θεραπείας<sup>11,18</sup>.

Η μέτρηση των συγκεντρώσεων της FSH δεν είναι χρήσιμη για τη διάγνωση της κεντρικής πρώιμης ήβης, αν και πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις συνήθως υποδηλώνουν μη εξαρτώμενη από γοναδοτροπίνες πρώιμη ήβη. Στα αγόρια με μη εξαρτώμενη από τις γοναδοτροπίνες πρώιμη ήβη πρέπει να πραγματοποιείται μέ-

τρηση των συγκεντρώσεων της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) σε όλες τις περιπτώσεις για να αποκλεισθεί η διάγνωση των όγκων που παράγουν hCG. Άλλες εξετάσεις περιλαμβάνουν έλεγχο της θυρεοειδικής λειτουργίας και προσδιορισμό των πρόδρομων μορφών των στεροειδών των επινεφριδίων<sup>10,11</sup>.

### Υπερηχογράφημα ελάσσονος πυέλου ή όρχεων

Στα κορίτσια το υπερηχογράφημα μήτρας και ωοθηκών μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση ωοθηκικών κύστεων ή όγκων. Οι αλλαγές στη μορφολογία της μήτρας λόγω έκθεσης στα οιστρογόνα μπορεί να χρησιμοποιηθούν σαν δείκτης εξέλιξης της εφηβείας. Ο όγκος της μήτρας, ο οποίος είναι μεγαλύτερος από  $2 \text{ mL}$ , έχει 89% ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της πρώιμης ήβης, ενώ ο όγκος των ωοθηκών, η προσθιοπίσθια διάμετρος της μήτρας και η επιμήκης διάμετρος της μήτρας, αν και είναι σημαντικά αυξημένα σε κορίτσια με πρώιμη ήβη συγκριτικά με συνομήλικα προεφηβικά κορίτσια, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν από μόνα τους για να θέσουν τη διάγνωση. Το υπερηχογράφημα των όρχεων μπορεί να εντοπίσει μη ψηλαφητούς όγκους των όρχεων που προέρχονται από τα κύτταρα Leydig και θα πρέπει να πραγματοποιείται σε περιπτώσεις μη συμμετρικής αύξησης του μεγέθους των όρχεων ή σε περιπτώσεις περιφερικής πρώιμης ήβης<sup>19,20</sup>.

### Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου

Σε όλες τις περιπτώσεις εξελισσόμενης κεντρικής πρώιμης ήβης θα πρέπει να γίνεται μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου για να προσδιορίσει κατά πόσο υπάρχει μια υποκείμενη βλάβη του υποθαλάμου ή/και της υπόφυσης. Η παρουσία μιας τέτοιας βλάβης είναι συχνότερη στα αγόρια (40-90%) από ό,τι στα κορίτσια (8-33%) με κεντρική πρώιμη ήβη, ενώ είναι πολύ πιο σπάνια όταν ή ήβη ξεκινήσει μετά την ηλικία των 6 ετών στα κορίτσια (περίπου 2%)<sup>21,22</sup>. Έχει προταθεί ότι η χρήση ενός αλγορίθμου που στηρίζεται στην ηλικία και στις συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης μπορεί να βοηθήσει στο να αποφευχθεί η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου στο  $1/3$  των κοριτσιών, ωστόσο αυτή η πρακτική δεν έχει εκτενώς τεκμηριωθεί. Σύμφωνα με τον αλγόριθμο αυτό, η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου είναι απαραίτητη σε κορίτσια ηλικίας μικρότερης των 6 ετών ή σε κορίτσια μεγαλύτερης ηλικίας στα οποία οι συγκε-

ντρώσεις οιστραδιόλης βρίσκονται πάνω από την 45<sup>η</sup> ΕΘ (23).

### Αντιμετώπιση Κεντρικής Πρώιμης Ήβης

Οι στόχοι της αντιμετώπισης της πρώιμης ήβης είναι: 1) η διάγνωση και θεραπεία της υποκείμενης αιτίας, 2) η καθυστέρηση της εξέλιξης της εφηβείας μέχρι τη φυσιολογική για την έναρξη της εφηβείας ηλικία του παιδιού, 3) η καταστολή της επιτάχυνσης του ρυθμού σωματικής αύξησης και σκελετικής ωρίμανσης και η βελτίωση του τελικού αναστήματος, 4) η πρόληψη των συναισθηματικών διαταραχών του παιδιού, 5) η ανακούφιση του άγχους των γονέων, 6) η καθυστέρηση της έναρξης της σεξουαλικής δραστηριότητας και η πρόληψη ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης και 7) η ελάττωση του κινδύνου σεξουαλικής κακοποίησης.

Η θεραπεία με GnRH ανάλογα (GnRHa) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της εξελισσόμενης κεντρικής πρώιμης ήβης. Τα GnRH ανάλογα προκαλούν συνεχόμενη διέγερση των γοναδοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης, οδηγώντας σε απευαισθητοποίηση και ελάττωση της έκκρισης της LH και σε μικρότερο βαθμό της FSH. Πολλά GnRH ανάλογα είναι διαθέσιμα σε depot μορφή. Σε ανοιχτές, μη συγκριτικές, προοπτικές μελέτες η συστηματική χρήση των GnRHa οδήγησε σε υποχώρηση ή σταθεροποίηση των συμπτωμάτων της εφηβείας. Η καταστολή της έκκρισης της LH σε δοκιμασία πρόκλησης με GnRH είναι ενδεικτική του ότι η θεραπεία είναι αποτελεσματική<sup>10, 11, 24-27</sup>.

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες που να αξιολογούν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της θεραπείας με GnRHa ως προς το τελικό ανάστημα στην κεντρική πρώιμη ήβη. Σε περίπου 400 κορίτσια που πήραν αυτήν τη θεραπεία μέχρι την ηλικία των 11 χρόνων κατά μέσο όρο, το μέσο ύψος μετά την ενηλικίωση ήταν περίπου 160 εκατοστά. Το μέσο ύψος που κέρδισαν τα άτομα αυτά με τη θεραπεία στις περισσότερες μελέτες κυμαίνεται από 3-10 εκατοστά<sup>28</sup>. Παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν το ύψος που κερδίζουν οι ασθενείς με τη θεραπεία με GnRHa περιλαμβάνουν την οστική ηλικία κατά την αρχική αξιολόγηση, το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ διάγνωσης και έναρξης της θεραπείας, τη χρονολογική ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας και τη διάρκεια της θεραπείας. Το τελικό ανάστημα είναι περισσότερο

αυξημένο όσο πιο σύντομα αρχίζει η θεραπεία μετά τη διάγνωση, όσο πιο μικρή είναι η χρονολογική και η οστική ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας και όσο πιο μεγάλη είναι η διάρκεια της θεραπείας<sup>29</sup>.

Η θεραπεία με GnRHa μπορεί να συνοδεύεται από τοπικές επιπλοκές, όπως πόνος, ερύθημα, φλεγμονώδης αντίδραση και άσηπτα αποστήματα στα σημεία των ενέσεων (παρατηρούνται σε 3-13% των περιπτώσεων), και σπανιότερα από πονοκεφάλους, εξάψεις και άλλα συμπτώματα που παρατηρούνται σε εμμηνόπαυση λόγω καταστολής των οιστρογόνων. Αν και έχουν εκφραστεί ανησυχίες σχετικά με την επικράτηση της παχυσαρκίας και οστεοπόρωσης, προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και η οστική πυκνότητα είναι φυσιολογικά μετά τη διακοπή της θεραπείας<sup>30</sup>.

### Συναινετική δήλωση των ενδοκρινολογικών εταιριών ESPE/LWPES

Τον Ιούνιο του 2019 οι ενδοκρινολογικές εταιρείες ESPE/LWPES δημοσίευσαν μια συναινετική δήλωση για τη χορήγηση των GnRHa σε παιδιά με πρώιμη ήβη. Σύμφωνα με τη δήλωση αυτή, τα κλινικά κριτήρια για την έναρξη της θεραπείας με GnRHa περιλαμβάνουν την εξελισσόμενη εφηβεία και την επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης για διάστημα μεγαλύτερο από 3-6 μήνες, με εξαίρεση την ανάπτυξη στήθους σταδίου 3 κατά Tanner ή τη σημαντικά προχωρημένη οστική ηλικία. Στα κορίτσια η έναρξη θεραπείας πριν από τα 6 χρόνια βοηθά σημαντικά στη βελτίωση του τελικού αναστήματος, ενώ έναρξη θεραπείας μετά τα 6 χρόνια θα πρέπει να αποφασίζεται ανά περίπτωση. Η χορήγηση της θεραπείας για ψυχοκοινωνικούς λόγους ή για την καθυστέρηση της εμμήνου ρύσεως θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη περίσκεψη. Τα υιοθετημένα παιδιά θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως και τα μη υιοθετημένα παιδιά<sup>31</sup>.

Ευαίσθητες μέθοδοι προσδιορισμού ορμονών θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τόσο για την αρχική διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση κατά τη θεραπεία των ασθενών. Οι μετρήσεις αναφοράς της LH μπορεί να είναι διαγνωστικές, ενώ οι συγκεντρώσεις της LH μετά από διέγερση είναι σημαντικές, αν και δεν υπάρχουν σαφή όρια διαχωρισμού λόγω αλληλεπικάλυψης των τιμών σε προεφηβικά παιδιά και παιδιά με αρχόμε-

νη ήβη. Οι συγκεντρώσεις των στεροειδών των γονάδων μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση, ωστόσο δεν επαρκούν από μόνες τους για να θέσουν τη διάγνωση. Το υπερηχογράφημα μήτρας και ωοθηκών βοηθά στη διαφορική διάγνωση μεταξύ κεντρικής πρώιμης ήβης και πρώιμης θηλαρχής σε συνδυασμό με τη δοκιμασία πρόκλησης με GnRH<sup>31</sup>.

Η μαγνητική τομογραφία υποθαλάμου και υπόφυσης θα πρέπει να γίνεται σε όλα τα αγόρια με κεντρική πρώιμη ήβη και σε κορίτσια με κεντρική πρώιμη ήβη ηλικίας μικρότερης των 6 ετών, όπως και σε κορίτσια με νευρολογικά ευρήματα και ταχεία εξέλιξη της εφηβείας. Είναι αμφιλεγόμενο το κατά πόσο κορίτσια με κεντρική πρώιμη ήβη μεταξύ των 6 και 8 ετών χρειάζονται μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Ο έλεγχος κατά τη θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει έλεγχο αύξησης και εξέλιξης της εφηβείας κάθε 3-6 μήνες, καθώς και περιοδικό έλεγχο οστικής ηλικίας. Η χορήγηση GH ή οξανδρολόνης, παράλληλα με GnRHa, θα πρέπει να αποφασίζεται ανά περίπτωση.

Η διακοπή της θεραπείας με GnRHa συνιστάται να γίνεται σε χρονολογική ηλικία περίπου 11 ετών και οστική ηλικία περίπου 12 ετών γιατί τότε συνοδεύεται με το μέγιστο τελικό ανάστημα. Το πότε θα διακοπεί η θεραπεία θα πρέπει να αποφασισθεί με βάση τη χρονολογική ηλικία, τη διάρκεια θεραπείας, την οστική ηλικία, το ύψος, το ύψος-στόχο και τον ρυθμό αύξησης. Η ωοθηκική λειτουργία έχει μελετηθεί σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 31 ετών και είναι φυσιολογική, με έναρξη της εμμήνου ρύσεως 2-61 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό, ωστόσο, να γίνουν μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας για την αξιολόγηση της γονιμότητας και στα δύο φύλα<sup>31</sup>.

Η παχυσαρκία στην παιδική ηλικία συνοδεύεται από ενωρίτερη έναρξη της εφηβείας και η ενωρίς ήβη συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα παχυσαρκίας. Ο ΔΜΣ σε παιδιά με κεντρική πρώιμη ήβη είναι συνήθως υψηλότερος από τον μέσο όρο κατά την έναρξη της θεραπείας και η μακροπρόθεσμη θεραπεία με GnRHa δεν οδηγεί σε παχυσαρκία. Η οστική πυκνότητα είναι φυσιολογική σε νεαρούς ενήλικες που θεραπεύθηκαν με GnRHa.

Η ανάπτυξη του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ) ή μορφολογίας πολυκυστικών ωοθηκών δεν διαφέρει από τον γενικό πληθυσμό. Η πρώιμη

αδρεναρχή και ινσουλινοαντοχή είναι παράγοντες που προδιαθέτουν σε ΣΠΩ, ωστόσο, όμως, δεν είναι σαφές αν η παρουσία αυτών των καταστάσεων σε συνδυασμό με την κεντρική πρώιμη ήβη αυξάνει τον κίνδυνο ΣΠΩ. Τέλος, υπάρχουν λίγα τεκμήρια σχετικά με το αν η κεντρική πρώιμη ήβη οδηγεί σε ψυχολογικά προβλήματα ή προβλήματα συμπεριφοράς ή κατά πόσο η θεραπεία με GnRHa συνοδεύεται από βελτίωση της ψυχολογικής κατάστασης. Για τον λόγο αυτό δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με τη χορήγηση GnRHa για τη βελτίωση της ψυχολογικής κατάστασης του ασθενούς<sup>31</sup>.

### Αντιμετώπιση Περιφερικής Πρώιμης Ήβης

Η αντιμετώπιση της περιφερικής πρώιμης ήβης συνίσταται στην αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας. Χειρουργική επέμβαση συνιστάται για την αντιμετώπιση των όγκων των γονάδων, ενώ ο ρόλος της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας σε όγκους των κοκκιωδών κυττάρων των ωοθηκών σταδίου Ι δεν έχει προσδιορισθεί. Σε μεγάλες κύστες των ωοθηκών (με όγκο > 20 mL και διάμετρο > 3,4 cm και ιδιαίτερα αυτές με όγκο > 75 mL και διάμετρο > 5,2 cm) συνιστάται παροχέτευση για να αποφευχθεί η πιθανότητα συστροφής. Αν υπήρξε έκθεση σε εξωγενή στεροειδή, θα πρέπει να γίνει διακοπή<sup>32, 33</sup>.

Στο σύνδρομο McCune-Albright η χορήγηση αναστολέων της αρωματάσης για την ελάττωση της παραγωγής των οιστρογόνων, καθώς και ειδικών ρυθμιστών του υποδοχέα των οιστρογόνων (SERMs, selective estrogen receptor modulators) έχουν χρησιμοποιηθεί για να παρέμβουν στη δράση των οιστρογόνων. Περιρισμένα δεδομένα από μικρές μελέτες δείχνουν ότι οι στρατηγικές αυτές είναι αποτελεσματικές σε κάποιες περιπτώσεις. Η θεραπεία με αναστολείς της αρωματάσης οδηγεί σε σημαντική ελάττωση του ρυθμού σωματικής αύξησης και οστικής ηλικίας σε 12-36 μήνες στο σύνδρομο McCune-Albright, ενώ ο μέσος όγκος των ωοθηκών, η οιστραδιόλη και οι δείκτες μεταβολισμού του ασβεστίου πέφτουν μετά από 6 μήνες, αλλά παρουσιάζουν μια αύξηση και πάλι μετά από 24-36 μήνες από την έναρξη της θεραπείας<sup>34</sup>.

Συμπερασματικά, η αντιμετώπιση των παιδιών με πρώιμη ήβη συνίσταται σε διερεύνηση της αιτιολογίας με τη βοήθεια του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης,

καθώς και τον προσδιορισμό της οστικής ηλικίας, των γοναδοτροπινών και των στεροειδών του φύλου. Αν η LH βρίσκεται σε εφηβικά όρια, συνιστάται μαγνητική τομογραφία υποθαλάμου/υπόφυσης και δοκιμασία πρόκλησης με GnRH. Αν η LH βρίσκεται σε προεφηβικά όρια και τα στεροειδή του φύλου είναι αυξημένα, θα πρέπει να γίνει περαιτέρω έλεγχος για να διερευνηθεί η αιτιολογία περιφερικής πρώιμης ήβης. Εάν οι συγκεντρώσεις της LH και των στεροειδών του φύλου είναι

σε προεφηβικά όρια, συνιστάται δοκιμασία πρόκλησης με GnRH για να προσδιορισθεί κατά πόσο υπάρχει ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων και το ενδεχόμενο της εξέλιξης της εφηβείας. Εάν η εφηβεία είναι μη εξελισσόμενη, συνιστάται επανέλεγχος σε 3 – 6 μήνες, ενώ, εάν η εφηβεία είναι εξελισσόμενη, συνιστάται θεραπεία με GnRHα μέχρι την ηλικία των 11 ετών και τακτική παρακολούθηση από Παιδιάτρο Ενδοκρινολόγο. ■

## ABSTRACT

**Precocious Puberty-What the pediatrician should know****M. Binou**

First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens

Puberty arises as a result of activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, which leads to increased secretion of gonadal steroids, and is characterized by the development of primary and secondary sexual characteristics, ultimately leading to the attainment of reproductive capacity. The physical changes that

take place during pubertal development follow a certain sequence of events, however, the age of onset and the rate of pubertal maturation vary considerably among individuals. This review discusses the etiology, evaluation, investigation and management of children with precocious puberty.

**KEY WORDS: precocious puberty, gonadal, suspension**

## REFERENCES

1. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: Part I: The endocrine basis of puberty. *Pediatr Rev.* 2011; 32(6): 223-9.
2. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: part II: clinical aspects of puberty. *Pediatr Rev.* 2011; 32(7): 281-92.
3. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969; 44(235): 291-303.
4. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970; 45(239): 13-23.
5. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics.* 1997; 99(4): 505-12.
6. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics.* 2003; 111(1): 47-51.
7. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003; 24: 668-693.
8. Hayes P. International adoption, "early" puber-

### REFERENCES

- ty, and underrecorded age. *Pediatrics*. 2013; 131(6):1029-31.
9. Matchock RL, Susman EJ. Family composition and menarcheal age: anti-inbreeding strategies. *Am J Hum Biol* 2006; 18: 481- 491.
10. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008; 358(22): 2366-77.
11. Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018; 32(4): 343-354.
12. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd ed. Stanford, CaliforniaQ Stanford University Press, 1959.
13. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr* 1995; 126: 955-958.
14. Bull RK, Edwards PD, Kemp PM, Fry S, Hughes IA. Bone age assessment: a large-scale comparison of the Greulich and Pyle, and Tanner and Whitehouse (TW2) methods. *Arch Dis Child*. 1999; 81(2): 172-3.
15. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, Marshall WA, Healey MJR, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height. 2nd ed. LondonQ Academic Press, 1983.
16. Roger M, Lahlou N, Chaussain JL. Gonadotropin-releasing hormone testing in pediatrics. In: Ranke MB, ed. *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. Heidelberg, Germany: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1996: 346-69.
17. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1424-1429.
18. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 127: 47-52.
19. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 891-898.
20. Liu G, Duranteau L, Carel J-C, Monroe J, Doyle DA, Shenker A. Leydig-cell tumors caused by an activating mutation of the gene encoding the luteinizing hormone receptor. *N Engl J Med* 1999; 341: 1731-1736.
21. Stanhope R. Gonadotrophin-dependent precocious puberty and occult intracranial tumors: which girls should have neuro-imaging? *J Pediatr* 2003; 143: 426-427.
22. De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V, Bertelloni S, Urso L, Galluzzi F, Pasquino AM, Pozzan G, Guarneri MP, Cisternino M, De Luca F, Gargantini L, Pilotta A, Sposito M, Tonini G. Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: Suppl 1:687-693.
23. Cantas-Orsdemir S, Garb JL, Allen HF. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018; 31(7): 701-710.
24. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: Suppl 1:723-737.
25. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou F, Lahlou N, Blumberg J, Chaussain JL. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(6): 1973-8.
26. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 119-124.
27. Bhatia S, Neely EK, Wilson DM. Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implications for monitoring thera-



## REFERENCES

- py. *Pediatrics* 2002; 109: E30-E30.
28. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 135-147.
29. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(10): 4711-6.
30. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF Jr, Crigler JF Jr, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(12): 4480-8.
31. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, Charmandari E, Lee PA. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr.* 2019; 91(6): 357-372.
32. Pectasides D, Pectasides E, Psyrris A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 1-12.
33. Linam LE, Darolia R, Naffaa LN, et al. US findings of adnexal torsion in children and adolescents: size really does matter. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 1013-1019.
34. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskkeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7 Suppl 1:S4.

## Μοριακή διερεύνηση συνηθέστερων παιδοενδοκρινολογικών προβλημάτων

Α. Σεργτεδάκη

Εργαστήριο Μοριακής Ενδοκρινολογίας, Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία».

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ενδοκρινικές διαταραχές αντιπροσωπεύουν ένα ευρύ φάσμα σπάνιων και πολύπλοκων ασθενειών του ενδοκρινικού συστήματος οι οποίες εμφανίζονται διάφορους κλινικούς φαινοτύπους και οφείλονται σε ποικίλα γενετικά αίτια. Η πρόοδος στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών των ενδοκρινολογικών γενετικών νοσημάτων, σε συνδυασμό με την αλματώδη ανάπτυξη της τεχνολογίας ανάλυσης του DNA, άλλαξαν δραματικά τις μοριακές διαγνωστικές μεθόδους οι οποίες επιτρέπουν σήμερα την έγκαιρη και ακριβή διάγνωση των κληρονομικών ενδοκρινολογικών νοσημάτων. Η γενετική διάγνωση εξηγεί τα κλινικά χαρακτηριστικά, επιτρέπει την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και την πρόγνωση επιπλοκών και συννοσημάτων, ενώ προσφέρει τη δυνατότητα ελέγχου και έγκαιρης διάγνωσης σε άλλα συμπτωματικά ή ασυμπτωματικά μέλη της οικογένειας του ασθενούς. Κάθε νόσημα αναλόγως της υποκείμενης

γενετικής βλάβης απαιτεί διαφορετική εργαστηριακή προσέγγιση. Η επιτυχής γενετική ανάλυση βασίζεται σε πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της σωστής αναγνώρισης των ατόμων που δικαιούνται γενετικό έλεγχο, της γνώσης των διαθέσιμων μεθοδολογικών δυνατοτήτων ελέγχου αλλά και τους περιορισμούς τους. Η επιλογή της κατάλληλης για κάθε νόσημα εργαστηριακής δοκιμασίας στηρίζεται στη φύση του υπό εξέταση γενετικού νοσήματος και του υποψήφιου γονιδίου ή γονιδίων. Προϋπόθεση για επιτυχή γενετική διάγνωση είναι η συνεργασία του θεράποντος ιατρού με το εργαστήριο. Το λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, ο κλινικός έλεγχος, ο βιοχημικός έλεγχος και τα απεικονιστικά ευρήματα προσδιορίζουν με ακρίβεια τον φαινότυπο του ασθενούς και αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα αναγνώρισης του/των γενετικών αιτιών του υπό εξέταση νοσήματος.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Ενδοκρινολογικά γενετικά νοσήματα, γενετική ανάλυση, ανάλυση DNA, Αλληλούχιση Επόμενης Γενιάς (NGS)**

### Εισαγωγή

Οι ενδοκρινικές διαταραχές στα παιδιά και τους εφήβους επηρεάζουν σημαντικά τη φυσιολογική τους ανά-

πτυξη και αύξηση, καθιστώντας την έγκαιρη αναγνώριση αλλά και σωστή αντιμετώπιση τους σε κρίσιμα αναπτυξιακά στάδια πολύ σημαντική. Οι διαταραχές

### Υπεύθυνη επικοινωνίας

Αμαλία Σεργτεδάκη, PhD Human Genetics, Ε.ΔΙ.Π.  
email: aserted@med.uoa.gr

αυτές αντιπροσωπεύουν ένα ευρύ φάσμα σπάνιων και πολύπλοκων ασθενειών του ενδοκρινικού συστήματος οι οποίες εμφανίζουν διάφορους κλινικούς φαινοτύπους και οφείλονται σε ποικίλα γενετικά αίτια, όπως γενετικές παραλλαγές ενός γονιδίου (μονογονιδιακά νοσήματα), περισσοτέρων γονιδίων (ολίγο-γονιδιακά νοσήματα), αλλαγές στον αριθμό αντιγράφων (ελλείψεις, διπλασιασμοί) ή μεγάλες χρωμοσωμικές βλάβες.

Η πρόοδος στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών των ενδοκρινολογικών γενετικών νοσημάτων (σπάνιων και συχνών), σε συνδυασμό με την αλματώδη ανάπτυξη της τεχνολογίας ανάλυσης του DNA, άλλαξαν δραματικά τις μοριακές διαγνωστικές μεθόδους οι οποίες επιτρέπουν την έγκαιρη και ακριβή διάγνωση των κληρονομικών ενδοκρινολογικών νοσημάτων.

Ο κύριος στόχος του εργαστηρίου που διενεργεί τον γενετικό έλεγχο είναι ο προσδιορισμός των παθολογικών γενετικών παραλλαγών (μεταλλάξεων) οι οποίες είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση του φαινότυπου και κατά συνέπεια του νοσήματος. Τεράστιο ρόλο στην επιτυχή αναγνώριση του γενετικού αιτίου έχει το λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό το οποίο καθοδηγεί το εργαστήριο σχετικά με το νόσημα, τον τύπο κληρονομικότητας (υπολειπόμενος, επικρατής, φυλοσύνδετος) και των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών του ασθενούς και της οικογένειας υποδεικνύοντας τη βέλτιστη εργαστηριακή μεθοδολογία προκειμένου να τεθεί η γενετική διάγνωση.

Κάθε νόσημα, αναλόγως της υποκείμενης γενετικής βλάβης, απαιτεί διαφορετική εργαστηριακή προσέγγιση. Για παράδειγμα, για τις μεγάλες χρωμοσωμικές βλάβες (Σύνδρομο Turner 45,X ή μωσαϊκισμοί ή Klinefelter 47, XXY) απαιτείται ο κλασικός καρυότυπος ή ο μοριακός καρυότυπος (array CGH), για μεγάλες ελλείψεις ή διπλασιασμούς εφαρμόζεται μοριακός καρυότυπος (array CGH) ή Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) και για τις σημειακές παθολογικές παραλλαγές, τις μικρές ελλείψεις/διπλασιασμούς απαιτείται αλληλούχιση του DNA.

Συχνή αιτία των γενετικών νοσημάτων (συμπεριλαμβανομένων των ενδοκρινολογικών) είναι οι σημειακές παθολογικές παραλλαγές ενός γονιδίου το οποίο συνδέεται με το νόσημα. Χρυσός κανόνας αναγνώρισης αυτών των μεταλλάξεων θεωρείται η μεθοδολογία της PCR και της αλληλούχισης κατά Sanger του υπεύθυνου

για το συγκεκριμένο νόσημα γονιδίου. Η μεθοδολογία αυτή έχει μεγάλη ειδικότητα και ευαισθησία, είναι όμως χρονοβόρα και οικονομικά ακριβή, καθώς η δυνατότητα ανάλυσης προσφέρεται για τη βήμα προς βήμα ανάλυση ενός γονιδίου σε έναν ασθενή κάθε φορά. Αρκετά συχνά όμως η μελέτη ενός γονιδίου δεν οδηγεί στην αναγνώριση της γενετικής αιτιολογίας του νοσήματος, με αποτέλεσμα να απαιτείται η διερεύνηση περισσότερων γονιδίων ή ομάδας γονιδίων τα οποία συνδέονται με ένα φαινότυπο (διαδοχική αλληλούχιση).

Την τελευταία δεκαετία αναπτύχθηκε η τεχνολογία της μαζικής παράλληλης αλληλούχισης επόμενης γενιάς (Next Generation Sequencing-NGS), η οποία επιτρέπει την αλληλούχιση πολλών γονιδίων σε μεγάλο αριθμό ασθενών ταυτόχρονα. Στην τεχνολογία αυτή στηρίζονται η αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος (Whole Genome Sequencing - WGS), η αλληλούχιση όλων των κωδικοποιουσών περιοχών του γονιδιώματος (Whole Exome Sequencing - WES) και η αλληλούχιση 4.500 γονιδίων με κλινική σημασία (Clinical Exome Sequencing). Η μεθοδολογία του NGS μπορεί να εφαρμοστεί, επίσης, για διαγνωστικούς σκοπούς σε μικρότερο αριθμό γονιδίων στόχων (Targeted Gene Panels), τα οποία είναι γνωστό ότι συνδέονται με ένα συγκεκριμένο νόσημα/φαινότυπο.

Στο εργαστήριο Μοριακής Ενδοκρινολογίας της Μονάδας Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη της Α' Παιδιατρικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Ε.Κ.Π.Α., μέρος του θεσμοθετημένου Κέντρου Εμπειρογνωμοσύνης Σπανίων Παιδιατρικών Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων στο Νοσοκομείο Παιδών "Η Αγία Σοφία", εφαρμόζονται μέθοδοι μοριακής γενετικής για τη διάγνωση ενδοκρινολογικών νοσημάτων όπως: Συγγενής Υπερπλασία Επινεφριδίων, Συγγενής Υποπλασία Επινεφριδίων, Μονογονιδιακός Σακχαρώδης Διαβήτης, Συγγενής Υπερινσουλισμός, Πολλαπλή Υποφυσιακή Ανεπάρκεια, Υπογοναδοτροφικός Υπογοναδισμός, Διαταραχές Διαφοροποίησης του Φύλου, Χαμηλού TSH Συγγενής Υποθυρεοειδισμός, Αντίσταση στα Γλυκορτικοειδή, Υποαλδοστερονισμός, Ψευδοϋποαλδοστερονισμός, Υπεραλδοστερονισμός.

Για καθένα από τα παραπάνω ενδοκρινολογικά νοσήματα ακολουθείται διαφορετική εργαστηριακή προσέγγιση. Αν το νόσημα είναι μονογονιδιακό και ο φαινότυπος συνδέεται με ένα μόνο γονίδιο, εφαρμό-

ζεται η αλληλούχιση κατά Sanger του υπεύθυνου γονιδίου. Στην περίπτωση μονογονιδιακών νοσημάτων με τον ίδιο φαινότυπο αλλά με γενετική ετερογένεια, εφαρμόζεται η μεθοδολογία NGS σε στοχευμένη ομάδα γονιδίων. Σε νοσήματα με ποικίλο φαινότυπο, όπως η Πολλαπλή Υποφυσιακή Ανεπάρκεια ή οι Διαταραχές Διαφοροποίησης του Φύλου, εφαρμόζεται η μεθοδολογία NGS, είτε με στοχευμένο έλεγχο γονιδίων με κλινική σημασία (Clinical Exome) είτε με στοχευμένο έλεγχο όλων των εξονικών περιοχών του ανθρώπινου γονιδιώματος (Whole Exome Sequencing) (Σχήμα 1).

### Μονογονιδιακά νοσήματα

Ως Μονογονιδιακό νόσημα ορίζεται το νόσημα το οποίο οφείλεται σε παθολογική παραλλαγή ή παραλλαγές ενός γονιδίου. Παρά το γεγονός ότι παθολογικές παραλλαγές ενός γονιδίου μπορεί να ευθύνονται για την εμφάνιση ενός νοσήματος σε έναν ασθενή, οι υπεύθυνες παθολογικές παραλλαγές σε μία συγκεκριμένη κληρονομική ασθένεια μπορεί να συνδέονται με ένα από πολλά διαφορετικά γονίδια, όπως, για παράδειγμα, η Συγγενής Υπερπλασία των Επινεφριδίων (ΣΥΕ) και ο Μονογονιδιακός Σακχαρώδης Διαβήτης (ΜΣΔ) MODY. Είναι, επίσης, γνωστό ότι ορισμένα γονίδια μπορούν να προκαλέσουν όχι μόνο διαφορετικούς αλλά εντελώς αντίθετους φαινοτύπους, ανάλογα με τη μετάλλαξη. Παραδείγματα είναι τα γονίδια *ABCC8*, *KCNJ11* και *GCK*, τα οποία, σύμφωνα με την εκφραζόμενη μετάλλαξη, μπορούν να οδηγήσουν είτε σε Νεογνικό Διαβήτη, είτε σε Συγγενή Υπερινσουλινισμό, είτε σε ΜΣΔ MODY.

### Διερεύνηση ΣΥΕ λόγω υπολειπότητας ή ανεπάρκειας της 21 Υδροξυλάσης

Η ΣΥΕ αποτελεί ομάδα κληρονομικών διαταραχών της επινεφριδιακής στεροειδογένεσης οι οποίες οφείλονται σε ανεπάρκεια ενός από τα ένζυμα που συμμετέχουν στη σύνθεση της κορτιζόλης από χοληστερόλη. Η ΣΥΕ κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και το 90-95% των περιπτώσεων οφείλονται σε παθολογικές παραλλαγές του γονιδίου *CYP21A2* που έχουν ως αποτέλεσμα έλλειψη ή μειωμένη έκκριση του ενζύμου της 21 Υδροξυλάσης<sup>1</sup>. Το υπόλοιπο 5-10% είναι αποτέλεσμα παθολογικών παραλλαγών γονιδίων οι οποίες οδηγούν σε ελλείψεις/ανεπάρκειες

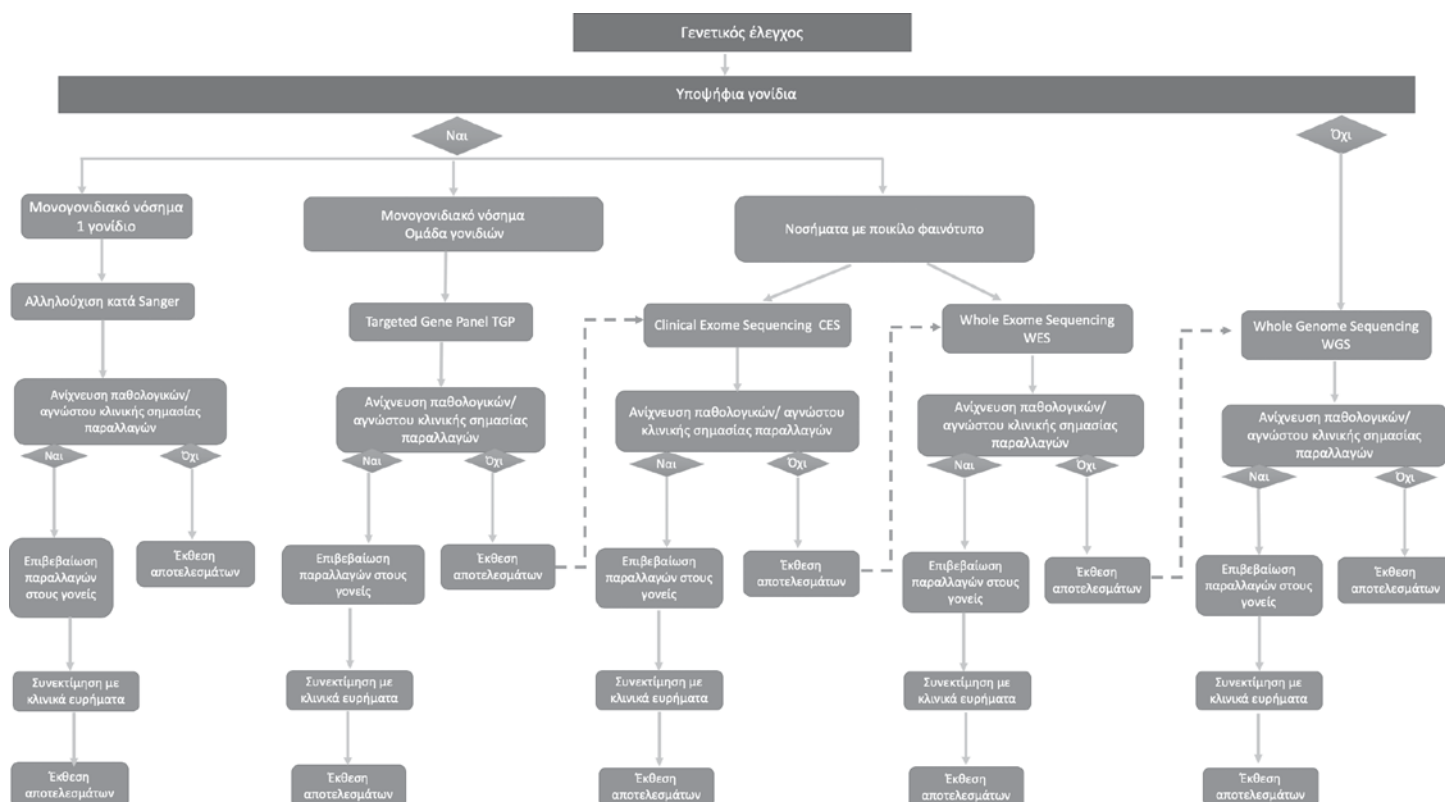
άλλων ενζύμων της στεροειδογένεσης, όπως, για παράδειγμα, το *CYP11B1* (ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης). Στους ασθενείς με υποψία ΣΥΕ ο βιοχημικός έλεγχος, ο κλινικός φαινότυπος και το οικογενειακό ιστορικό καθοδηγούν το μοριακό έλεγχο ως προς το γονίδιο που πρέπει να εξεταστεί.

Η μη κλασική μορφή ΣΥΕ λόγω έλλειψης/ανεπάρκειας της 21 Υδροξυλάσης αποτελεί ένα από τα συχνότερα γενετικά καθοριζόμενα ενδοκρινολογικά νοσήματα, με συχνότητα από 1:100 έως 1:1000 σε διάφορους πληθυσμούς<sup>2,3</sup> και στον Ελληνικό πληθυσμό ~1:500, σύμφωνα με μελέτη του Εργαστηρίου μας. Ο γενετικός έλεγχος των ασθενών αυτών γίνεται με αλληλούχιση κατά Sanger του γονιδίου *CYP21A2* για τον προσδιορισμό των παθολογικών παραλλαγών και εφαρμογή της μεθοδολογίας MLPA για αναγνώριση πιθανών απαλείψεων ή διπλασιασμών.

Λόγω της πολυπλοκότητας της γενομικής περιοχής, της μεγάλης ομολογίας γονιδίου-ψευδογονιδίου, των παρατηρούμενων γενετικών αναδιατάξεων (διπλασιασμοί, απαλείψεις και χιμαιρικά γονίδια), καθώς και της συνύπαρξης 2 ή και περισσότερων παθολογικών παραλλαγών στο ίδιο αλληλίο είναι απαραίτητος ο έλεγχος και των 2 γονέων του ασθενούς (εφ' όσον είναι διαθέσιμοι). Με αυτό τον τρόπο διευκρινίζεται αν οι παθολογικές παραλλαγές που ανιχνεύθηκαν είναι *cis* ή *trans*, δεδομένου ότι το 65-70% των ασθενών με ΣΥΕ είναι σύνθετοι ετεροζυγώτες και η ηπιότερη εκ των δύο παθολογικών παραλλαγών είναι αυτή που καθορίζει τον φαινότυπο. Στη ΣΥΕ, κατά κανόνα, ο γονότυπος καθορίζει και τον φαινότυπο. Αναφέρονται, βέβαια, και περιπτώσεις απόκλισης γονότυπου - φαινότυπου, ενώ περίπου 1% των παθολογικών παραλλαγών είναι *de novo*. Στην περίπτωση της ΣΥΕ λόγω έλλειψης 11β υδροξυλάσης η μεθοδολογία που ακολουθείται είναι η αλληλούχιση κατά Sanger του γονιδίου *CYP11B1* στον ασθενή και η επιβεβαίωση των ευρημάτων στους γονείς, εάν είναι διαθέσιμοι.

### Διερεύνηση ΜΣΔ MODY

Ο MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) είναι μία μονογονιδιακή μορφή ΣΔ, η οποία εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία, κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατητικό χαρακτήρα και οφείλεται στη διαταραχή ενός γονιδίου που έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της



**Σχήμα 1.** Αλγόριθμος διερεύνησης γενετικού ενδοκρινολογικού νοσήματος.

έκκρισης της ινσουλίνης. Είναι σπάνιο νόσημα και αφορά το 2-5% των διαβητικών ασθενών και το 2-6% των παιδιατρικών διαβητικών ασθενών, ενώ συχνά κατηγοριοποιείται ως ΣΔ1 ή ΣΔ2. Παρά το γεγονός ότι πρόκειται για μονογονιδιακό νόσημα, ο MODY δεν αποτελεί μια οντότητα, αλλά παρουσιάζει γενετική, μεταβολική και κλινική ετερογένεια. Αναφέρονται 14 διαφορετικοί τύποι MODY και κάθε τύπος ορίζεται από το γονίδιο οι παθολογικές παραλλαγές του οποίου ευθύνονται για την εμφάνιση του<sup>4</sup>. Οι συχνότεροι τύποι MODY είναι οι GCK-MODY, HNF1A-MODY, HNF4A-MODY, HNF1B-MODY ABCC8-MODY (Πίνακας 1). Κάθε τύπος εμφανίζει διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά και απαιτεί διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με GCK-MODY παρουσιάζουν ήπια υπεργλυκαιμία, ρυθμιζόμενη με δίαιτα, ενώ οι ασθενείς με HNF1A-MODY και HNF4A-MODY συχνά κατηγοριοποιούνται ως ΣΔ1 και αντιμετωπίζονται με ινσουλίνη και όχι με σουλφονιουρίες, επηρεάζοντας έτσι την ποιότητα της ζωής των ασθενών.

Εως πρόσφατα η ακολουθούμενη μεθοδολογία στους ασθενείς με υποψία MODY ήταν η διαδοχική αλληλούχηση κατά Sanger των υποψήφιων γονιδίων τα οποία υποδείκνυε ο φαινότυπος του ασθενούς. Στην περίπτωση μη αναγνώρισης της μετάλλαξης στο υπό εξέταση γονίδιο η ανάλυση συνεχιζόταν σε επόμενο πιθανό γονίδιο προκειμένου να ταυτοποιηθεί η γενετική αιτιολογία του νοσήματος. Η μεθοδολογία αυτή, της αλληλούχησης κατά Sanger, έχει μεγάλη ειδικότητα και ευαισθησία είναι όμως χρονοβόρα, δαπανηρή και όχι πάντα αποτελεσματική.

Στην περίπτωση του ΜΣΔ MODY στο εργαστήριο μας εφαρμόζεται η μεθοδολογία NGS σε στοχευμένη ομάδα γονιδίων και συγκεκριμένα των γονιδίων *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B*, *INS*, *ABCC8* και *KCNJ11* επιτρέποντας τον ταυτόχρονο έλεγχο 10-12 ασθενών σε 7 γονίδια σε μία δοκιμασία. Η εφαρμογή αυτή του NGS πλεονεκτεί έναντι των συμβατικών τεχνικών αλληλούχησης για τους εξής λόγους:

- Αυξάνει την ευαισθησία και την ειδικότητα της αλ-



**Πίνακας 1.** ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΣΥΧΝΟΤΕΡΩΝ ΤΥΠΩΝ ΜΣΔ MODY

| Γονίδιο | Ηλικία Εμφάνισης              | Λειτουργία γονιδίου              | Παθοφυσιολογία                        | Θεραπεία                   |
|---------|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| GCK     | Από τη γέννηση                | Ένζυμο                           | Αισθητήρας της γλυκόζης στο β κύτταρο | Δίαιτα                     |
| HNF1A   | Εφηβεία Νεαρή ηλικία Ενήλικες | Μεταγραφικός παράγοντας          | Δυσλειτουργία β κυττάρου              | Σουλφονιλουρίες/ Ινσουλίνη |
| HNF4A   | Εφηβεία Νεαρή ηλικία Ενήλικες | Μεταγραφικός παράγοντας          | Δυσλειτουργία β κυττάρου              | Σουλφονιλουρίες/ Ινσουλίνη |
| HNF1B   | Εφηβεία Νεαρή ηλικία Ενήλικες | Μεταγραφικός παράγοντας          | Δυσλειτουργία β κυττάρου              | Ινσουλίνη                  |
| INS     | Εφηβεία Νεαρή ηλικία Ενήλικες | Ρύθμιση δραστικότητας β κυττάρων | Μεταλλάξεις INS                       | Ινσουλίνη                  |
| ABCC8   | Εφηβεία Νεαρή ηλικία Ενήλικες | Ρύθμιση έκκρισης ινσουλίνης      | Δυσλειτουργία Διαύλου KATP            | Σουλφονιλουρίες/ Ινσουλίνη |
| KCNJ11  | Εφηβεία Νεαρή ηλικία Ενήλικες | Ρύθμιση έκκρισης ινσουλίνης      | Δυσλειτουργία Διαύλου KATP            | Σουλφονιλουρίες/ Ινσουλίνη |

ληλούχισης, παρέχοντας κάλυψη έως και 100% των κωδικοποιουσών περιοχών των προς εξέταση γονιδίων.

- Μειώνει το χρόνο διάγνωσης, αφού δίνει τη δυνατότητα παράλληλης μελέτης ομάδας γονιδίων αντί για τη διαδοχική ανάλυση ενός γονιδίου κάθε φορά.

- Μειώνει το κόστος εξέτασης, αφού επιτρέπει την ταυτόχρονη διερεύνηση πολλών γονιδίων σε πολλούς ασθενείς.

- Προσφέρει υψηλά ποσοστά μοριακής διάγνωσης σε ασθενείς με ΣΔ.

- Επιπλέον, η εφαρμογή αυτής της μεθοδολογίας στο εργαστήριο μας επέτρεψε την ανάλυση του γονιδίου *ABCC8* του οποίου η ανάλυση με αλληλούχιση κατά Sanger είναι χρονοβόρα και οικονομικά ασύμφορη λόγω του μεγάλου μεγέθους του και αποκάλυψε ότι ο *ABCC8*-MODY είναι συχνός υπότυπος MODY στον ελληνικό πληθυσμό<sup>5</sup>.

Τα δείγματα στα οποία δεν ανιχνεύεται μετάλλαξη σε ένα από τα 7 γονίδια ελέγχονται για την πιθανότητα ελλείψεων μεγάλου μέρους ή και ολόκληρου του γονιδίου (περίπου το 50% των ασθενών με *HNF1B*-MODY φέρει ετερόζυγες απαλείψεις του γονιδίου) με την με-

θοδολογία του Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). Ο συνδυασμός του NGS και του MLPA επιτυγχάνει διάγνωση στο 40% των ασθενών με υποψία ΜΣΔ MODY.

Η ακριβής μοριακή διάγνωση του υπότυπου MODY αποτελεί παράδειγμα εξατομικευμένης ιατρικής, αφού προσδιορίζει τον τύπο του ΣΔ, υποδεικνύει την κατάλληλη θεραπεία, εξηγεί τα κλινικά χαρακτηριστικά, επιτρέπει την πρόγνωση επιπλοκών και συννοσηροτήτων και προσφέρει τη δυνατότητα ελέγχου και έγκαιρης διάγνωσης σε άλλα συμπτωματικά ή ασυμπτωματικά μέλη της οικογένειας του ασθενούς.

### Νοσήματα με ποικίλα γενετικά αίτια

#### Διερεύνηση Πολλαπλής Υποφυσιακής Ανεπάρκειας (ΠΥΑ)

Η υπόφυση είναι ο κεντρικός ρυθμιστής της αύξησης, του μεταβολισμού, της αναπαραγωγής και της ομοιόστασης. Ως Υποφυσιακή Ανεπάρκεια (ΥΑ) ορίζεται η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης, GH (Μεμονωμένη Υποφυσιακή Ανεπάρκεια) ή και περισσότερων υποφυσιακών ορμονών (Πολλαπλή Υποφυσιακή Ανεπάρ-

κεια), οι οποίες παράγονται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, και συγκεκριμένα της θυρεοειδοτρόπου (TSH), ωχρινοτρόπου (LH), θυλακιοτρόπου (FSH), προλακτίνης (PRL) και φλοιοεπινεφριδιοτρόπου (ACTH). Συχνά η υποφυσιακή ανεπάρκεια εμφανίζεται ως μέρος συνδρόμου που περιλαμβάνει εξω-υποφυσιακές ανωμαλίες και διαταραχές της μέσης γραμμής. Η ΥΑ είναι ποικίλης αιτιοπαθογένειας, έκτασης και βαρύτητας και η συχνότητά της υπολογίζεται σε 1:4000 έως 1:10000 γεννήσεις<sup>6</sup>.

Σήμερα, παρά το γεγονός ότι έχουν αναγνωρισθεί περισσότερα από 30 γονίδια, τα οποία εκφράζονται στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, υποθάλαμο ή/και στην υπόφυση<sup>7</sup> σε ασθενείς με ΠΥΑ, το 80% των περιπτώσεων παραμένει χωρίς γενετική αιτιολογία, ενώ στις οικογενείς περιπτώσεις ΠΥΑ, χωρίς άλλα συνδρομικά χαρακτηριστικά, συχνότερη γενετική αιτία είναι οι παθολογικές παραλλαγές του γονιδίου *PROT1*<sup>8</sup>.

Ο φαινότυπος των ασθενών με ΠΥΑ είναι ποικίλος και είναι πιθανόν παθολογικές παραλλαγές διαφορετικών γονιδίων να οδηγούν στον ίδιο φαινότυπο, ενώ διαφορετικοί φαινότυποι μπορεί να οφείλονται στην ίδια μετάλλαξη. Κατά συνέπεια η διερεύνηση των ασθενών με ΠΥΑ χωρίς συνδρομικά χαρακτηριστικά γίνεται στοχευμένα με αλληλούχιση κατά Sanger του γονιδίου *PROT1* ή *POU1F1*, αναλόγως των ορμονικών ελλείψεων που παρουσιάζουν, ενώ σε ασθενείς με ΠΥΑ και εξω-υποφυσιακές ανωμαλίες και διαταραχές της μέσης γραμμής η διερεύνηση βασίζεται στη μεθοδολογία του NGS, και συγκεκριμένα στην εφαρμογή του CES ή WES. Οι μεθοδολογίες αυτές παράγουν πολύ μεγάλο όγκο δεδομένων, τα οποία αναλύονται με τη χρήση προγραμμάτων βιοπληροφορικής. Για παράδειγμα, ένα CES παράγει 6.000-7.000 παραλλαγές και ένα WES περίπου 30.000 παραλλαγές.

Σύμφωνα με τα κλινικά δεδομένα και τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου, σχεδιάζεται *in silico* μία ομάδα γονιδίων τα οποία είναι γνωστό ότι συνδέονται με την ΠΥΑ και αναζητούνται οι παραλλαγές που φέρει ο ασθενής στα γονίδια αυτά. Τα ευρήματα φιλτράρονται βάσει της συχνότητάς τους στον γενικό πληθυσμό (<1%), του τύπου της παραλλαγής (ανεμηνεύσιμη, παρεμηνεύσιμη κ.λπ.), της παθογονικότητάς τους (βάσει εργαλείων βιοπληροφορικής) και του τρόπου κληρονόμησης (επικρατής,

υπολειπόμενος, φυλοσύνδετος). Αν στα ευρήματα δεν αναγνωριστεί γνωστή μετάλλαξη, τότε οι υποψήφιες νέες παραλλαγές κατηγοριοποιούνται βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών που έχουν οριστεί από το American College of Medical Genetics<sup>9</sup> και τα οποία, συνδυάζοντας διάφορα κριτήρια και κανόνες, ταξινομούν την παραλλαγή ως παθογόνο, πιθανά παθογόνο, αβέβαιης κλινικής σημασίας, πιθανά καλοήγη ή καλοήγη. Οι συνδεόμενες με τον φαινότυπο του εξεταζόμενου παθολογικές παραλλαγές επιβεβαιώνονται με αλληλούχιση κατά Sanger στον ασθενή και τους γονείς του.

Παρατίθεται ένα παράδειγμα άρρενος νεογνού με ΠΥΑ (ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης), έκτοπη θέση νευροϋπόφυσης, λέπτυνση του μίσχου και μικρού μεγέθους αλλά φυσιολογικής εντόπισης αδενοϋπόφυσης, κεντρικό υποθυρεοειδισμό, επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, υποπλαστικούς όρχεις και μικροπείσμο.

Ο ασθενής αρχικά ελέγχθηκε για παθολογικές παραλλαγές των γονιδίων *HESX1*, *LHX3*, *LHX4* και *PROT1* με αλληλούχιση κατά Sanger και στη συνέχεια διερευνήθηκε με WES προκειμένου να τεθεί η γενετική διάγνωση. Με την εφαρμογή του WES από το σύνολο των 20.000 γονιδίων-στόχων αλληλουχήθηκαν 18.900 γονίδια εκ των οποίων το 88.92% διαβάστηκε >20x. Συνολικά ανιχνεύθηκαν 38.032 παραλλαγές σε 12.337 γονίδια. Με την εφαρμογή των εργαλείων βιοπληροφορικής, τη χρήση του HPO (Human Phenotype Ontology), καθώς και τη διερεύνηση των γονιδίων που συνδέονται με ΠΥΑ, Σύνδρομο Διατομής του Μίσχου (PSIS) και Υπογοναδοτροφικό Υπογοναδισμό αναγνωρίστηκαν 3 παθολογικές παραλλαγές σε 3 γονίδια, τα οποία συνδέονται με τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του ασθενούς. Παθολογικές παραλλαγές των γονιδίων αυτών έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, μικρή υπόφυση, καθώς και σε ασθενείς με Καμπομελική Δυσπλασία και αναστροφή του φύλου.

Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με πρόσφατες μελέτες οι οποίες έχουν δείξει ότι παθολογικές παραλλαγές ενός υποσύνολου γονιδίων είναι δυνατόν να προκαλούν διαταραχές στην ανάπτυξη, στη διαφοροποίηση ή στον προσδιορισμό της κυτταρικής μοίρας των κυτάρων της υπόφυσης, δημιουργώντας συνήθως έναν

σύνθετο φαινότυπο των ασθενών με ΠΥΑ. Έτσι, γονίδια τα οποία έως πρόσφατα συνδεόνταν με τον Υπογοναδοτροφικό Υπογοναδισμό σήμερα συνδέονται και με την ΠΥΑ, υποδεικνύοντας συχνά δυ-γονιδιακή ή ολιγο-γονιδιακή γενετική αιτιολογία<sup>10,11</sup>.

### Συμπέρασμα

Η πρόοδος στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών των ενδοκρινολογικών γενετικών νοσημάτων και η αλματώδης ανάπτυξη της τεχνολογίας ανάλυσης του DNA άλλαξαν δραματικά τις μοριακές διαγνωστικές μεθόδους, οι οποίες επιτρέπουν σήμερα την έγκαιρη και ακριβή διάγνωση των κληρονομικών ενδοκρινολογικών νοσημάτων, αποφεύγοντας τη «διαγνωστική οδύσσεια» των ασθενών και διευκολύνοντας τον θεράποντα ιατρό, αλλά προσφέροντας και γενετική συμβουλευτική στον ασθενή και την οικογένειά του.

Η εφαρμογή της μαζικής παράλληλης αλληλούχησης,

NGS, αυξάνει την ευαισθησία και την ειδικότητα της αλληλούχησης, μειώνει το κόστος εξέτασης και τον χρόνο διάγνωσης και προσφέρει υψηλά ποσοστά μοριακής διάγνωσης σε ασθενείς με αδιευκρίνιστα γενετικά αίτια. Η αυξανόμενη χρήση της μεθοδολογίας του NGS στη διάγνωση φέρει, επίσης, μια σειρά προκλήσεων, κυρίως σχετιζόμενων με την ερμηνεία των ευρημάτων, της σύνδεσης τους με τον φαινότυπο, της εκτίμησης των αποτελεσμάτων αβέβαιης σημασίας, καθώς και των γενετικών ευρημάτων που δεν σχετίζονται με το υπό διερεύνηση νόσημα.

Προϋπόθεση για την επιτυχή γενετική διάγνωση είναι η συνεργασία του θεράποντος ιατρού με το εργαστήριο. Το λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, τα κλινικά χαρακτηριστικά, ο βιοχημικός έλεγχος και τα απεικονιστικά ευρήματα προσδιορίζουν με ακρίβεια τον φαινότυπο του ασθενούς και αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα αναγνώρισης του/των γενετικών αιτίων του υπό εξέταση νοσήματος. ■

### ABSTRACT

## Molecular investigation of the most common pediatric endocrine genetic diseases

A. Sertedaki

Laboratory of Molecular Endocrinology, Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, First Department of Paediatrics Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 'Aghia Sophia' Children's Hospital, Athens.

Endocrine disorders represent a wide range of rare and complex diseases of the endocrine system, that exhibit various clinical phenotypes and are due to a variety of genetic causes. Advances in understanding the molecular mechanisms of endocrine genetic diseases combined with the rapid development of DNA analysis technology have dramatically changed the molecular diagnostic methods enabling the timely and accurate diagnosis of inherited endocrine diseases. Genetic diagnosis explains the clinical phenotype, allows the selection of the appropriate treatment and the prognosis of complications and co-morbidities, while offering the possibility of early diagnosis in other symptomatic or asymptomatic members of the patient's family.

Each disease, depending on the underlying genetic defect, requires a different laboratory approach. Successful genetic analysis is based on many factors, including the correct identification of individuals entitled to genetic testing and knowledge of the available methodological testing options and their limitations. The selection of the appropriate laboratory test for each disease is based on the nature of the genetic disease in question and of the candidate gene or genes. Detailed patient's and family history, clinical examination, biochemical testing and imaging findings accurately identify the patient's phenotype and significantly increase the likelihood of identifying the genetic cause(s) of the disease in question.

**KEY WORDS:** Endocrine disorders, molecular genetics, DNA analysis, Next Generation Sequencing

## REFERENCES

1. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017;17:31431–9.
2. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 2000;21:245–91
3. Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med*. 2020; 383;1248-1261
4. Hattersley AT, et al., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;27:47-63.
5. Tatsi EB, Kanaka-Gantenbein C, Scorilas A, Chrousos GP, Sertedaki A. Next generation sequencing targeted gene panel in Greek MODY patients increases diagnostic accuracy. *Pediatr Diabetes*. 2020;21:28-39.
6. National Library of Medicine, U. Combined pituitary hormone deficiency. February 26, 2019; Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/combined-pituitary-hormone-deficiency>
7. Fang, Q., et al., Genetics of Combined Pituitary Hormone Deficiency: Roadmap into the Genome Era. *Endocr Rev*. 2016;37: p. 636-675.
8. Giordano, M. Genetic causes of isolated and combined pituitary hormone deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:679-691.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-24.
10. Raivio T, Avbelj M, McCabe MJ Genetic overlap in kallmann syndrome, combined pituitary hormone deficiency, and septo-optic dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:E694–E699.
11. Cangiano B, Swee DS, Quinton R, Bonomi M. Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism: peculiarities and phenotype of an oligogenic disease. *Hum Genet*. 2021;140:77-111.

## Διερεύνηση χαμηλού αναστήματος – Τι πρέπει να γνωρίζει ο παιδίατρος

Ν.Χ. Νικολαΐδης

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ως χαμηλό ανάστημα ορίζεται το ανάστημα που είναι μικρότερο κατά δύο τουλάχιστον σταθερές αποκλίσεις από τον μέσο όρο αναστήματος παιδιών της ίδιας ηλικίας, φύλου και κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης. Το χαμηλό ανάστημα μπορεί να αποτελεί φυσιολογική παραλλαγή της αύξησης ή ενδέχεται να είναι κλινική εκδήλωση ενός συνδρόμου ή ενός χρόνιου συστηματικού νοσήματος. Στόχος της διερεύνησης ενός παιδιού ή εφήβου με χαμηλό ανάστημα είναι να αναγνωριστούν τα παιδιά ή οι έφηβοι που έχουν παθολογικά αίτια και να αντιμετωπισθούν καταλλήλως. Η διερεύνηση αυτή μπορεί να γίνει αρχικά από τον γενικό παιδίατρο και περιλαμβάνει τη λεπτομερή λήψη του ιατρικού ιστορικού, την ενδελεχή αντικειμενική εξέταση και τη διενέργεια του αρχικού εργαστηριακού ελέγχου. Η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης πρέπει, ακολούθως, να τεκμηριώνεται με τις δοκιμασίες πρόκλησης, παρά τους σημαντικούς περιορισμούς που παρουσιάζουν.

Παράλληλα με τη βασισμένη σε ενδείξεις ιατρική, η αλματώδης πρόοδος της γενετικής και της βιοτεχνολογίας έχουν επιτρέψει μια βαθύτερη κατανόηση της γενετικής-μοριακής βάσης του χαμηλού αναστήματος. Η ταυτοποίηση νέων μεταλλάξεων σε γνωστά γονίδια και η ανακάλυψη μεταλλάξεων και πολυμορφισμών σε άγνωστα γονίδια ρίχνουν φως στην αιτιοπαθογένεια του μέχρι πρότινος «ιδιοπαθούς» χαμηλού αναστήματος. Τέλος, σημειώνεται σημαντική πρόοδος και στον τομέα της θεραπευτικής του χαμηλού αναστήματος, δεδομένου ότι η καθημερινή υποδόρια χορήγηση της αυξητικής ορμόνης τείνει να γίνει εβδομαδιαία με αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναφερθώ στη βιολογία και φυσιολογία της αύξησης και θα παρουσιάσω τα αίτια και τη διερεύνηση του χαμηλού αναστήματος, αποσαφηνίζοντας σε ποια παιδιά και πότε θα χορηγηθεί αυξητική ορμόνη.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ:** αύξηση, αυξητική ορμόνη, ετήσιος ρυθμός αύξησης, χαμηλό ανάστημα.

### Υπεύθυνος επικοινωνίας

Νικόλας Χρ. Νικολαΐδης, MD, PhD

Παιδίατρος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Εξειδικευόμενος στην Παιδιατρική Ενδοκρινολογία

Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Τηλ: 6942952006. E-mail: nnicolaidis@bioacademy.gr



### Εισαγωγή

Όλα τα βιολογικά συστήματα που συμβάλλουν στην ομοιοστάση του ανθρώπινου οργανισμού διέπονται από τη διαχρονική ρήση του Λακεδαιμονίου Χίλωνος (600-520 π.Χ.) «Μηδέν Ἄγαν», δηλαδή τίποτα δεν πρέπει να είναι υπερβολικό. Σύμφωνα με αυτή τη ρήση, η λειτουργία του κάθε ομοιοστατικού συστήματος θεωρείται βέλτιστη στο μέσο της ομοιοστατικής ενεργότητας, ενώ η ανεπαρκής ή η αυξημένη ομοιοστατική λειτουργία οδηγεί σε καταστάσεις που χρήζουν διερεύνησης<sup>1</sup>. Κατά συνέπεια, τόσο το χαμηλό ανάστημα όσο και το υψηλό ανάστημα είναι καταστάσεις που πρέπει να διερευνηθούν αρχικά από τον γενικό παιδίατρο και στη συνέχεια από τον παιδίατρο-ενδοκρινολόγο.

Το «πρέπον» ανάστημα στην Αρχαία Ελλάδα ήταν δείκτης υγείας και, ταυτόχρονα, απαραίτητη προϋπόθεση για έναν άνδρα για να λάβει μέρος σε αθλητικές δοκιμασίες ή σε πολεμικές συγκρούσεις. Εκτός από το ανάστημα, η συμμετρία του σώματος φαίνεται ότι συνέβαλλε στο υγιές σώμα. Ο φημισμένος γλύπτης Πολύκλειτος (460 – 415 π.Χ.) στο έργο του «Δορυφόρος» ή «Κανών» (440 π.Χ.) εισήγαγε τον «κανόνα του επτά». Σύμφωνα με τον κανόνα αυτό, το συνολικό ύψος της σύνθεσης για να είναι συμμετρική θα πρέπει να είναι επτά φορές το ύψος του κεφαλιού. Ο κανόνας του Πολύκλειτου ήταν μια σημαντική καινοτομία στη συμμετρία των γλυπτών του 5ου αιώνα π.Χ. και ακολουθείται διαχρονικά στον χώρο της γλυπτικής. Σήμερα το ανάστημα και η συμμετρία του ανθρώπινου σώματος αποτελούν σημαντικά πεδία στην Παιδιατρική Ενδοκρινολογία, με τα οποία τόσο ο γενικός παιδίατρος όσο και ο παιδίατρος-ενδοκρινολόγος θα πρέπει να είναι επαρκώς εξοικειωμένοι.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναφερθώ στη φυσιολογία και βιολογία της αύξησης και ακολούθως στον ορισμό, τα αίτια και τη διαγνωστική διερεύνηση του παιδιού με χαμηλό ανάστημα, αποσαφηνίζοντας σε ποια παιδιά και πότε θα χορηγηθεί αυξητική ορμόνη.

### Βιολογία της αύξησης

Η κατά μήκος αύξηση του ανθρώπινου σώματος επιτελείται από τα χονδροκύτταρα της αυξητικής πλάκας στην επίφυση των οστών. Η πλάκα αυτή αποτελείται από 5 διακριτές κυτταρικές ζώνες: τη ζώνη ηρεμίας, τη ζώνη του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, την υπερτροφική ζώνη, τη ζώνη ασβεστοποίησης και τη ζώνη οστε-

οποίησης. Σε αυτές τις κυτταρικές ζώνες επιδρούν ποικίλοι γενετικοί παράγοντες, το ενδομήτριο περιβάλλον, το εξωμήτριο περιβάλλον με σημαντικές επιγενετικές τροποποιήσεις, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες στα πλαίσια χρόνιων νοσημάτων, η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία με σημαντικό τον ρόλο του κολλαγόνου και των πρωτεογλυκανών, παρακρινείς παράγοντες [παραθормόνη, μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών (BMPs)] και ενδοκρινείς παράγοντες, όπως η αυξητική ορμόνη (GH), οι σωματομεδίνες (IGF-1 και IGF-2), η θυροξίνη, η οιστραδιόλη, τα ανδρογόνα και τα γλυκοκορτικοειδή<sup>2</sup>.

Αδιαμφισβήτητα, το γενετικό υλικό που κληροδοτείται στα παιδιά από τους γονείς διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του τελικού αναστήματος ενός παιδιού. Το ύψος είναι ένα υψηλά κληρονομήσιμο πολυγονιδιακό χαρακτηριστικό για το οποίο έχουν εντοπισθεί πάνω από 700 κοινοί γενετικοί τόποι με γενετικές μελέτες τελευταίας τεχνολογίας [genome-wide association studies (GAS)]<sup>3</sup>. Εκτός από την γενετική πληροφορία που φέρει το αναπτυσσόμενο έμβρυο από τους γονείς, η διατροφή της μητέρας, η ομοιοστάση του πλακούντα και η δράση των σωματομεδινών IGF-1 και IGF-2 επηρεάζουν την ενδομήτρια αύξηση.

Στη βρεφική ηλικία και ιδιαίτερα από τον 6<sup>ο</sup> μήνα και μετά, όπου γίνεται η εισαγωγή των αλεσμένων τροφών και των δημητριακών, η ενδεχόμενη παρουσία κοιλιοκάκης είναι ανασταλτικός παράγοντας αρχικά για την πρόσληψη βάρους και στη συνέχεια για την κατά μήκος αύξηση. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η κοιλιοκάκη επηρεάζει την πρόσληψη ύψους είναι: α) η δυσασπορρόφηση, β) η προκύπτουσα σιδηροπενική αναιμία, γ) η φτωχή συμμόρφωση με τις διαιτητικές οδηγίες και δ) η ενδεχόμενη ανεπαρκής ποσότητα ή δράση της αυξητικής ορμόνης στα πλαίσια αυτοάνοσης υποφυσίτιδας, αντίστασης στην αυξητική ορμόνη ή χαμηλών επιπέδων λεπτίνης<sup>4</sup>. Τόσο στην κοιλιοκάκη όσο και στα πλαίσια χρόνιων νοσημάτων, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες επιδρούν αρνητικά στη λειτουργία των χονδροκυττάρων της αυξητικής πλάκας, επιβραδύνοντας την αύξηση του παιδιού<sup>5</sup>.

Τέλος, η αυξητική ορμόνη, οι σωματομεδίνες IGF-1 και IGF-2 και η θυροξίνη ευοδώνουν ποικιλοτρόπως τη γένεση και ομαλή λειτουργία των χονδροκυττάρων της αυξητικής πλάκας, ενώ τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, επάγουν την απόπτωση και αναστέλλουν την ωρίμανση των χονδροκυτ-

τάρων και, παράλληλα, επιβραδύνουν τον σχηματισμό νεοαγγείων στην αυξητική πλάκα, περιορίζοντας την προσφορά θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου στα χονδροκύτταρα. Τα ανδρογόνα οδηγούν σε επιμήκυνση των οστών, ενώ τα οιστρογόνα επιταχύνουν τη γήρανση των χονδροκυττάρων, οδηγώντας στη σύγκλειση των επιφύσεων<sup>6</sup>.

### Φυσιολογία της αύξησης

Η κατά μήκος αύξηση στον άνθρωπο είναι συνεχής αλλά όχι γραμμική. Διακρίνεται σε 4 φάσεις<sup>7</sup>, ως ακολούθως:

1. Ενδομήτρια αύξηση: Καθορίζεται περισσότερο από το ενδομήτριο περιβάλλον (διατροφή μητέρας, ομοιοστάση πλακούντα), από γενετικούς παράγοντες και από τις σωματομεδίνες IGF-1 και IGF-2.

2. Βρεφική ηλικία: Στα πρώτα 2 χρόνια ζωής παρατηρείται ταχεία αύξηση (30-35 cm για τα 2 χρόνια). Ιδιαίτερα μετά τον πρώτο χρόνο το προνήπιο βαδίζει περισσότερο σύμφωνα με το γενετικά καθορισμένο δυναμικό αύξησης.

3. Παιδική ηλικία: Κατά την περίοδο αυτή η αύξηση έχει σχετικά σταθερό ρυθμό και παρουσιάζει μια μικρή επιβράδυνση λίγο πριν την έναρξη της εφηβείας. Ο ρυθμός αύξησης ανά ηλικιακό εύρος καθορίζεται ως ακολούθως:

- Από 2 έως 4 ετών: 5,5-9 cm/έτος.
- Από 4 έως 6 ετών: 5-8,5 cm/έτος.
- Από 6 ετών έως την εφηβεία: 4-6 cm/χρόνο τα αγόρια, 4,5-6,5 cm/χρόνο τα κορίτσια.

4. Εφηβεία: Στην εφηβική περίοδο παρατηρείται η «εκρηκτική» αύξηση κατά 8-14 cm/έτος ως αποτέλεσμα της επίδρασης της τεστοστερόνης και της οιστραδιόλης στην έκκριση και δράση της αυξητικής ορμόνης στην αυξητική πλάκα. Η εφηβική «εκρηκτική» αύξηση αρχίζει μεταξύ 8 και 10 ετών στα κορίτσια, ενώ στα αγόρια ξεκινά μεταξύ 10 και 12 ετών<sup>8</sup>.

### Χαμηλό ανάστημα

Ως χαμηλό ανάστημα ορίζεται το ανάστημα που είναι μικρότερο κατά δύο τουλάχιστον σταθερές αποκλίσεις από το μέσο όρο αναστήματος παιδιών της ίδιας ηλικίας, φύλου και κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, δηλαδή κάτω από την 3<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση στις καμπύλες της κατά ύψος αύξησης του συγκεκριμένου πληθυ-

σμού και φύλου<sup>2</sup>. Αποτελεί μια από τις πιο συχνές αιτίες παραπομπής σε παιδίατρο-ενδοκρινολόγο. Τα αγόρια παραπέμπονται για διερεύνηση χαμηλού αναστήματος πιο συχνά (1,9:1) σε μικρότερες ηλικίες και για λιγότερο σημαντικές αποκλίσεις ύψους σε σύγκριση με τα κορίτσια. Όμως, στα κορίτσια διαπιστώνονται πιο συχνά οργανικά αίτια σε ποσοστό 40% σε σύγκριση με τα αγόρια (15%). Στόχος της διερεύνησης ενός παιδιού ή εφήβου με χαμηλό ανάστημα είναι να αναγνωριστούν τα παιδιά ή οι έφηβοι που έχουν παθολογικά αίτια και να αντιμετωπισθούν καταλλήλως.

Τα αίτια του χαμηλού αναστήματος είναι ποικίλα και αναφέρονται στον **Πίνακα 1**. Τα συχνότερα αίτια είναι το οικογενές χαμηλό ανάστημα και η ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της αύξησης και της ενήβωσης σε ποσοστό που υπερβαίνει το 60%. Πολλά γνωστά σύνδρομα μπορεί να εκδηλωθούν ή να συνοδεύονται με χαμηλό ανάστημα, όπως το σύνδρομο Turner, το σύνδρομο Noonan, το σύνδρομο Silver-Russel, το σύνδρομο Prader-Willi, το σύνδρομο CHARGE, το σύνδρομο Bloom, η νευροϊνωμάτωση τύπου 1 κ.ά. Η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης αφορά στο μικρό ποσοστό της τάξης του 2%, ενώ δεν θα πρέπει να λησμονούνται οι περιπτώσεις μη-συμμετρικού χαμηλού αναστήματος που παρατηρούνται στην αχονδροπλασία και υποχονδροπλασία σε ποσοστό της τάξης του 2% (**Πίνακας 1**)<sup>2</sup>.

Τα παιδιά με οικογενές χαμηλό ανάστημα έχουν κληρονομήσει σχετικά χαμηλό ανάστημα από τους γονείς<sup>9</sup>. Η αύξηση παραμένει σταθερά κάτω από την 3<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση και ο ρυθμός αύξησης παραμένει σταθερός. Η έναρξη και η πρόοδος της ήβης είναι φυσιολογική και το τελικό ανάστημα είναι χαμηλό, αλλά εντός του ύψους που καθορίζεται γενετικά από τους γονείς (ύψος-στόχος). Στα παιδιά με οικογενές χαμηλό ανάστημα η οστική ηλικία δεν υπολείπεται της χρονολογικής ηλικίας<sup>9</sup>. Αν και παλαιότερα το οικογενές χαμηλό ανάστημα εθεωρείτο ως φυσιολογική παραλλαγή της αύξησης, ολοένα και περισσότερες μελέτες αναδεικνύουν τη γενετική βάση, δεικνύοντας ότι πρόκειται για κληρονομήσιμες μορφές χαμηλού αναστήματος. Σε σχετικά πρόσφατη μελέτη που συμπεριλήφθηκαν 87 παιδιά με οικογενές χαμηλό ανάστημα η αλληλούχηση νεότερης γενιάς (next-generation sequencing) για γονίδια που κωδικοποιούν κολλαγόνο (COL2A1, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COL10A1, COL11A1 και COL11A2) έδειξε παθολογικό γε-

νετικό τόπο στα 10 από τα 87 παιδιά (11,5%)<sup>10</sup>. Από την άλλη πλευρά, η ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της αύξησης και της ενήβωσης χαρακτηρίζεται από καθυστέρηση πρόσληψης ύψους και έναρξης ήβης. Το ύψος-στόχος των γονέων είναι φυσιολογικό και επιτυγχάνεται ως τελικό ανάστημα. Η ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της αύξησης και της ενήβωσης είναι πιο συχνή στα αγόρια που έχουν, συνήθως, θετικό οικογενειακό ιστορικό (πατέρας που άργησε να ξυριστεί, μητέρα με καθυστέρηση εμφάνισης πρώτης εμμηνου ρύσεως). Η οστική ηλικία υπολείπεται της χρονολογικής. Στα πλαίσια διαφορικής διάγνωσης της καθυστέρησης της εφηβείας, η ιδιοσυστασιακή καθυστέρησης της αύξησης και της ενήβωσης διακρίνεται δύσκολα από τον συγγενή υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό. Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε από τον Gao Y και συνεργάτες φάνηκε ότι η ινχιμπίνη Β στον ορό, με εύρος τιμών 56–113 pg/ml για αγόρια και 20 pg/ml για κορίτσια, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικός δείκτης για να διακριθεί η ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της αύξησης και της ενήβωσης από τον συγγενή υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό<sup>10</sup>.

### Διαγνωστική προσέγγιση παιδιού με χαμηλό ανάστημα

Η αρχική προσέγγιση ενός παιδιού με χαμηλό ανάστημα γίνεται από τον γενικό παιδίατρο και περιλαμβάνει τη λεπτομερή λήψη του περιγεννητικού ιστορικού (σύλληψη, ηλικία κύησης, βάρος γέννησης, μήκος γέννησης, περίμετρος κεφαλής, είδος τοκετού, Apgar score, επιπλοκές, περιγεννητική περίοδος, νεογνικός ίκτερος, νεογνική υπογλυκαιμία), την καταγραφή του οικογενειακού ιστορικού (γενεαλογικό δέντρο όπου σημειώνονται τα ύψη, ηλικίες, προβλήματα υγείας, φαρμακευτική αγωγή, πρώτη έμμηνος ρύση της μητέρας και πρώτο ξύρισμα του πατέρα), καθώς και τη λήψη του ατομικού ιστορικού (ενοχλήματα από γαστρεντερικό, κενώσεις, αρθραλγίες, οξέα ή χρόνια νοσήματα, ατυχήματα, επεμβάσεις ή νοσηλείες, ψυχοκοινωνικό ιστορικό – απόδοση στο σχολείο, φάρμακα). Ακολουθώντας, μετράμε τις σωματομετρικές παραμέτρους του παιδιού (ύψος, βάρος και περίμετρος κεφαλής) και τις σημειώνουμε με ακρίβεια στις καμπύλες αύξησης στις οποίες αναφέρονται οι φυσιολογικές τιμές του ύψους και του βάρους των ελλήνων παιδων, οι οποίες προέκυ-

ψαν από μετρήσεις 9.797 ατόμων, ηλικίας 0-18 ετών, της περιοχής της Αθήνας που πραγματοποιήθηκαν στη χρονική περίοδο 2000-2001<sup>11</sup>. Στις καμπύλες αυτές σημειώνονται και όλες οι μετρήσεις των σωματομετρικών παραμέτρων που υπάρχουν καταγεγραμμένες στο βιβλίο υγείας του παιδιού. Είναι, επίσης, απαραίτητος ο υπολογισμός αναλογίας άνω/κάτω ημιμορίου του σώματος. Το κάτω ημιμόριο ορίζεται από το άνω όριο της ηβικής σύμφυσης μέχρι το έδαφος, ενώ το άνω ημιμόριο από τη διαφορά μεταξύ του ύψους σε όρθια θέση και του κάτω ημιμορίου.

Στη συνέχεια μετράμε το ύψος των γονέων και υπολογίζουμε το μεσογονεϊκό ανάστημα ή ύψος-στόχος (target height) που αποτελεί εκτίμηση του γενετικού δυναμικού του παιδιού. Για τα κορίτσια προσθέτουμε το ύψος των γονέων σε εκατοστά, αφαιρούμε 13 cm και το σύνολο διαιρείται δια του 2. Για τα αγόρια προσθέτουμε το ύψος των γονέων σε εκατοστά, προσθέτουμε 13 cm και το σύνολο διαιρείται δια του 2. Στην προκύπτουσα μέση τιμή προσθαφαιρούμε 4,5 cm ως μια σταθερή απόκλιση. Έχοντας υπολογίσει και καταγράψει το ύψος-στόχος, υπολογίζουμε τον ετήσιο ρυθμό αύξησης (EPA) σε cm/έτος. Καλό θα ήταν να εκτιμηθεί εκ νέου ένα παιδί με χαμηλό ανάστημα σε 6 μήνες από τον ίδιο θεράποντα ιατρό στο ίδιο αναστημόμετρο για να υπολογισθεί με ακρίβεια ο EPA. Καταστάσεις που χρήζουν άμεσης διερεύνησης είναι όταν:

- Από 2 έως 4 ετών, ο EPA είναι μικρότερος από 5,5 cm/έτος.
- Από 4 έως 6 ετών, ο EPA είναι μικρότερος από 5 cm/έτος.
- Από 6 ετών έως την εφηβεία, ο EPA είναι μικρότερος των 4 cm/έτος για αγόρια ή μικρότερος των 4,5 cm/έτος για κορίτσια.

Σε παιδιά με χαμηλό ανάστημα και EPA μεγαλύτερο από τα ως άνω ηλικιακά όρια η διάγνωση είναι, συνήθως, οικογενές χαμηλό ανάστημα ή ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της αύξησης και της ενήβωσης, εφόσον η κλινική εικόνα και η οστική ηλικία συμβαδίζουν με όσα αναφέρθηκαν στην αντίστοιχη πιο πάνω παράγραφο. Παιδιά με χαμηλό ανάστημα αλλά με EPA μικρότερο από τα πιο πάνω όρια θα πρέπει να διερευνώνται για πιθανά παθολογικά αίτια (χαμηλό ανάστημα στα πλαίσια χρονίας νόσου ή χαμηλό ανάστημα γενετικής ή ενδοκρινικής αιτιολογίας).

**Πίνακας 1. ΑΙΤΙΑ ΧΑΜΗΛΟΥ ΑΝΑΣΤΗΜΑΤΟΣ<sup>2</sup>.**

| Αίτιο Χαμηλού Αναστήματος                                                                                                                                                                                                                                                                      | Συχνότητα |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Μεμονωμένο χαμηλό ανάστημα</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Οικογενές χαμηλό ανάστημα</li> <li>• Ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της αύξησης και της ενήβωσης</li> <li>• Ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα</li> </ul>                                                                        | > 60%     |
| <b>Χαμηλό ανάστημα στα πλαίσια συνδρόμου</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Σύνδρομο Turner</li> <li>• Σύνδρομο Noonan</li> <li>• Σύνδρομο Silver-Russel</li> <li>• Σύνδρομο Prader-Willi</li> <li>• Σύνδρομο CHARGE</li> <li>• Σύνδρομο Bloom</li> <li>• Αναιμία Fanconi</li> </ul> | 5%        |
| <b>Διαταραχές του άξονα GH-IGF-1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης</li> <li>• Αντίσταση στην αυξητική ορμόνη</li> <li>• Βιοανενεργή αυξητική ορμόνη</li> <li>• Ανεπάρκεια σωματομεδινών (IGFs)</li> <li>• Βιοανενεργός IGF-1</li> </ul>                | 2%        |
| <b>Χρόνια συστηματικά νοσήματα</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Κοιλιοκάκη</li> <li>• Δυσασπορρόφηση</li> <li>• Νεφρική νόσος</li> <li>• Νοσήματα καρδιαγγειακού</li> <li>• Νοσήματα αναπνευστικού</li> <li>• Νευρομυικά νοσήματα</li> <li>• Ενδοκρινικά νοσήματα</li> </ul>       | 2%        |
| <b>Σκελετικές δυσπλασίες</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αχονδροπλασία</li> <li>• Υποχονδροπλασία</li> </ul>                                                                                                                                                                      | 2%        |
| <b>Παιδιά που γεννήθηκαν με χαμηλό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης</b>                                                                                                                                                                                                                    | 2%        |
| <b>Ψυχοκοινωνικό χαμηλό ανάστημα</b>                                                                                                                                                                                                                                                           | < 1%      |

Ακολουθεί η αντικειμενική εξέταση από την οποία μπορεί να προκύψουν σημεία τα οποία να κατευθύνουν τον εργαστηριακό έλεγχο και την τελική διάγνωση. Η αντικειμενική εξέταση θα πρέπει να είναι κατά συστήματα, να περιλαμβάνει την εκτίμηση των σταδίων κατά Tanner της ήβης και να στοχεύει στην

αναζήτηση δυσμορφικών σημείων, ανωμαλιών μέσης γραμμής (λαγώχειλο, λυκόστομα, σχιστίες), σημείων που παραπέμπουν σε συγκεκριμένα γενετικά σύνδρομα (σύνδρομο Down, σύνδρομο Turner ή σύνδρομο Noonan), καθώς και στην ανάδειξη σημείων που χαρακτηρίζουν ενδοκρινοπάθειες, όπως η ανεπάρκεια αυ-

ξητικής ορμόνης (χαμηλό ανάστημα με συσσώρευση κοιλιακού λίπους), το σύνδρομο Cushing (αύξηση βάρους και ταυτόχρονη μείωση του EPA, πανσεληνοειδές προσωπίο, συσσώρευση λίπους στον αυχένα, ραβδώσεις στην κοιλιακή χώρα). Επίσης, σημαντική κρίνεται η αναζήτηση σημείων που υποδηλώνουν χωροκατακτητική εξεργασία στην περιοχή της υπόφυσης-οπτικού χιάσματος (κρανιοφαρυγγίωμα) ή σε άλλη περιοχή στο κεντρικό νευρικό σύστημα (κεφαλαλγία που αφυπνίζει, πρωινοί έμετοι, υπνηλία κ.ά.). Τέλος, δεν θα πρέπει να λησμονείται η πιθανή παρουσία σημείων οποιασδήποτε χρόνιας συστηματικής νόσου (π.χ. χρόνια νεφρική ανεπάρκεια).

#### **Αρχικός εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος διερεύνησης χαμηλού αναστήματος**

Εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να γίνεται σε κάθε παιδί με χαμηλό ανάστημα και πτώση του ρυθμού αύξησης διασταυρώνοντας δύο καμπύλες αύξησης ή/και EPA μικρότερο από 5 cm για ηλικίες 4 έως 6 ετών και μικρότερο από 4 cm για ηλικίες από 6 ετών έως την εφηβεία. Επίσης, εργαστηριακός έλεγχος συνιστάται εάν υπάρχει υποψία συστηματικής, ενδοκρινικής ή γενετικής νόσου. Με βάση τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες, συστήνεται ο ακόλουθος εργαστηριακός έλεγχος<sup>12, 13</sup>:

- Γενική αίματος, φερριτίνη και ταχύτητα καθίζησης ερυθρών προς αποκλεισμό αναιμίας ή χρόνιου νοσήματος.
- Ουρία, κρεατινίνη και ηλεκτρολύτες ορού για αποκλεισμό νεφρικής νόσου.
- Ηπατικά ένζυμα, ολικά λευκώματα και αλβουμίνη για αποκλεισμό ηπατοπάθειας ή δυσαπορρόφησης.
- Ολική IgA, anti- t-TG IgA, EMA-IgA, DGP AGA IgA ως ορολογικός έλεγχος για κοιλιοκάκη.
- Γενική ούρων για αποκλεισμό νεφρικής σωληναριακής οξέωσης.
- TSH, fT4, Προλακτίνη, LH, FSH, Τεστοστερόνη, Οιστραδιόλη, Κορτιζόλη, ACTH ως έλεγχος του προσθίου λοβού της υπόφυσης.
- IGF-1, IGFBP3 ως δείκτες αύξησης
- Καρυότυπος περιφερικού αίματος στα κορίτσια προς αποκλεισμό του συνδρόμου Turner.
- Ακτινογραφία οστικής ηλικίας: Πρόκειται για την ακτινογραφία της αριστερής άκρας χειρός, η οποία θα

πρέπει να γνωματεύεται από ειδικό (παιδίατρος-ενδοκρινολόγος ή ακτινολόγος). Για την εκτίμηση της οστικής ηλικίας ο ειδικός συγκρίνει τον βαθμό ωρίμανσης κυρίως των επιφύσεων των φαλάγγων και δευτερευόντως των οστών του καρπού με τις αντίστοιχες εικόνες στον άτλαντα των Greulich-Pyle Atlas<sup>14</sup> ή των Tanner-Whitehouse (TW2)<sup>15</sup>. Η εκτίμηση της οστικής ηλικίας επιτρέπει την εκτίμηση του δυναμικού αύξησης, καθώς και μια αδρή εκτίμηση του τελικού αναστήματος του παιδιού ως ενήλικας.

#### **Παραπομπή στον παιδίατρο-ενδοκρινολόγο**

Η αξιολόγηση του ιστορικού, της αντικειμενικής εξέτασης και των αποτελεσμάτων του αρχικού εργαστηριακού ελέγχου, καθώς και η εκτίμηση της οστικής ηλικίας συστήνεται να γίνεται από τον παιδίατρο-ενδοκρινολόγο. Οι ενδείξεις για διερεύνηση πιθανής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης είναι οι ακόλουθες:

- Χαμηλό ανάστημα πολύ κάτω από την 3<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση.
- Ύψος μικρότερο από 1,5 σταθερή απόκλιση από το ύψος-στόχος.
- Ύψος μικρότερο από 2 σταθερές αποκλίσεις και ρυθμός αύξησης μικρότερος από 1 σταθερή απόκλιση σε 1 χρόνο.
- Ρυθμός αύξησης μικρότερος από 1,5 σταθερή απόκλιση σε χρονική περίοδο 2 ετών.
- Ρυθμός αύξησης μικρότερος από 2 σταθερές αποκλίσεις σε 1 χρόνο.
- Σημεία ενδοκράνιας βλάβης.
- Σημεία πολλαπλής υποφυσιακής ανεπάρκειας.
- Συμπτώματα και σημεία ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης στη νεογνική ηλικία, όπως υπογλυκαιμία, παρατεταμένος ίκτερος, μικρό πέος ή ανωμαλίες μέσης γραμμής.

Για την τεκμηρίωση της ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες δοκιμασίες, μεταξύ των οποίων έχουν επικρατήσει οι δυναμικές δοκιμασίες διέγερσής της, π.χ. με γλυκαγόνη, κλονιδίνη, L-Dopa κ.ά. Παρά τους περιορισμούς των δοκιμασιών αυτών να αντικατοπτρίζουν επαρκώς την ενδογενή εκκριτική ικανότητα του οργανισμού (ευαισθησία έως 85%, φαρμακολογική και όχι φυσιολογική διέγερση, αποτελέσματα που δεν αναπαράγονται,



ενίστε αντιφατικά αποτελέσματα, αυθαίρετη τιμή cut-off 8-10 ng/ml), χρησιμοποιούνται ευρέως με βάση το Consensus για την τεκμηρίωση ανεπάρκειας έκκρισης της αυξητικής ορμόνης. Ως εκ τούτου, η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης, πέραν των βιολογικών δεικτών ανεπαρκούς ρυθμού αύξησης ενός παιδιού, τεκμηριώνεται όταν η μέγιστη τιμή αυξητικής ορμόνης δεν ξεπερνά τα 10 ng/ml μετά από πρόκληση σε 2 δοκιμασίες.

Όταν τίθεται η διάγνωση ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης ή όταν αναδεικνύονται σημεία που υποδηλώνουν πανυποφυσιακή ανεπάρκεια, ο έλεγχος πρέπει απαραίτητα να περιλαμβάνει απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία υποθαλάμου-υπόφυσης με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού.

Τόσο ο FDA (U.S. Food and Drug Administration) όσο και ο EMA (European Medicines Agency) έχουν εγκρίνει τη χορήγηση αυξητικής ορμόνης: σε παιδιά με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, σε παιδιά με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, σε παιδιά που γεννήθηκαν με χαμηλό βάρος για την ηλικία κύησης [small for gestational age (SGA)] και δεν έχουν πετύχει catch-up μέχρι την ηλικία των 4 ετών, σε παιδιά με ανεπάρκεια SHOX, σε παιδιά με σύνδρομο Turner, σε παιδιά με σύνδρομο Prader-Willi, καθώς και σε παιδιά με σύνδρομο Silver-Russel. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο FDA έχει εγκρίνει τη χορήγηση αυξητικής ορμόνης και στο σύνδρομο Noonan, αλλά και στο ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα<sup>2</sup>.

### Επίλογος – Μελλοντικές προκλήσεις

Η αρχική διερεύνηση του χαμηλού αναστήματος στηρίζεται στη λεπτομερή λήψη του ιστορικού και την ενδελεχή αντικειμενική εξέταση. Ο μάχιμος γενικός παιδίατρος θα πρέπει να είναι εξοικειωμένος με εκείνα τα στοιχεία του ιστορικού και τα σημεία-κλειδιά της

αντικειμενικής εξέτασης που δεικνύουν ότι το χαμηλό ανάστημα δεν αποτελεί φυσιολογική παραλλαγή, αλλά αποτελεί κλινική έκφραση ενός συνδρόμου ή ενός χρόνιου νοσήματος. Τα δύο πιο συχνά αίτια χαμηλού αναστήματος στα παιδιά είναι το οικογενές χαμηλό ανάστημα και η ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της αύξησης και της ενήβωσης. Τονίζεται ότι χαμηλό ανάστημα σε ένα παιδί δεν σημαίνει κατ' ανάγκην ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Αντίθετα, η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης αποτελεί αίτιο χαμηλού αναστήματος σε ποσοστό μόλις 2%<sup>2</sup>. Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένης και της ακτινογραφίας οστικής ηλικίας, μπορεί να σταλεί από τον γενικό παιδίατρο και τα αποτελέσματα να εκτιμηθούν από τον παιδίατρο-ενδοκρινολόγο, ο οποίος θα αποφανθεί βάσει ενδείξεων (evidence-based medicine) αν θα ακολουθήσουν οι δοκιμασίες διέγερσης για να τεκμηριωθεί η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης. Παράλληλα με την Ιπποκράτεια Ιατρική, η αλματώδης πρόοδος της γενετικής και της βιοτεχνολογίας έχουν επιτρέψει μια βαθύτερη κατανόηση της γενετικής-μοριακής βάσης του χαμηλού αναστήματος<sup>2,16</sup>. Οι νέες μεταλλάξεις σε γνωστά γονίδια και η ταυτοποίηση μεταλλάξεων και πολυμορφισμών σε άγνωστα γονίδια ρίχνουν φως στην αιτιοπαθογένεια του μέχρι πρότινος «ιδιοπαθούς» χαμηλού αναστήματος<sup>16</sup>. Τέλος, σημειώνεται σημαντική πρόοδος και στον τομέα της θεραπευτικής του χαμηλού αναστήματος, δεδομένου ότι η καθημερινή υποδόρια χορήγηση της αυξητικής ορμόνης τείνει να γίνει εβδομαδιαία με αποτελεσματικότητα και ασφάλεια<sup>17</sup>. Όλες αυτές οι εξελίξεις θα πρέπει να αξιοποιούνται δεόντως τόσο από τον γενικό παιδίατρο όσο και από τον παιδίατρο-ενδοκρινολόγο έχοντας πάντα κατά νου την Ιπποκράτεια ρήση «ἀσκεῖν περὶ τὰ νοσήματα δύο, ὠφελεῖν ἢ μὴ βλάπτειν».



## ABSTRACT

**Short Stature: What a Pediatrician Needs to Know****N.C. Nicolaides**

Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece

Short stature is defined as height that is two standard deviations or more below the mean for children of the same age, gender and socioeconomic status. Short stature may be a normal variant of growth or may present as a clinical manifestation of a syndrome or a chronic systemic disease. Nevertheless, the aim of investigating a child or adolescent with short stature is to identify children or adolescents who have pathological causes and to treat them appropriately. This investigation can be performed by the general pediatrician and includes a detailed medical history, a thorough objective examination and the performance of the initial laboratory examination. Growth hormone deficiency must be documented by growth hormone stimulation tests, despite significant limitations. Along with evi-

dence-based medicine, the tremendous progress in genetics and biotechnology have allowed a deeper understanding of the genetic-molecular basis of short stature. The identification of new mutations in known genes and the discovery of mutations and polymorphisms in unknown genes have shed light on the etiology of the previously referred to as "idiopathic" short stature. Finally, significant progress is being made in the field of the treatment of short stature, as the daily subcutaneous administration of growth hormone tends to be done weekly with efficiency and safety. In this review, I will present the biology and physiology of growth, and discuss the causes and investigation of short stature, clarifying which children and when growth hormone will be given.

**KEY WORDS:** growth, growth hormone, growth velocity, short stature

## REFERENCES

1. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(7):374-81.
2. Polidori N, Castorani V, Mohn A, Chiarelli F. Deciphering short stature in children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;25(2):69-79.
3. Marouli E, Graff M, Medina-Gomez C, Lo KS, Wood AR, Kjaer TR, et al. Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. *Nature*. 2017;542(7640):186-190.
4. Boguszewski MCS, Cardoso-Demartini A, Geiger Frey MC, Celli A. Celiac disease, short stature and growth hormone deficiency. *Transl Gastrointest Cancer* 2015;4(1):69-75.
5. Sederquist B, Fernandez-Vojvodich P, Zaman F, Säwendahl L. Recent research on the growth plate: Impact of inflammatory cytokines on longitudinal bone growth. *J Mol Endocrinol* 2014;53:T35-44.
6. Nilsson O, Weise M, Landman EB, Meyers JL, Barnes KM, Baron J. Evidence that estrogen hastens epiphyseal fusion and cessation of longitudinal bone growth by irreversibly depleting the number of resting zone progenitor cells in female rabbits. *Endocrinology* 2014;155:2892-9.
7. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989;350:70-94.
8. Kerrigan JR, Rogol AD. The impact of gonadal steroid hormone action on growth hormone secretion during childhood and adolescence. *Endocr Rev* 1992;13:281-98.

### REFERENCES

9. Rajkumar V, Waseem M. Familial Short Stature. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Feb 10.
10. Gao Y, Du Q, Liu L, Liao Z. Serum inhibin B for differentiating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2021 Jan 19. doi: 10.1007/s12020-020-02582-0. Online ahead of print.
11. Chiotis D, Tsiftis G, Hatzisymeon M, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis A. Height and weight of children of Hellenic origin aged 0–18 years (2000–2001): comparison with data collected during the period 1978–1979. *Ann Clin Pediatr Univ Atheniensis* 2003;50(2):136-155.
12. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-7.
13. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(1):1-14.
14. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, Stanford University Press, Stanford 1976.
15. Tanner JM, Healy MJR, Goldstein H, Cameron N. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method). 3rd edition. Saunders, London; 2001.
16. Argente J, Pérez-Jurado LA. Genetic causes of proportionate short stature. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(4):499-522.
17. Säwendahl L, Battelino T, Brod M, Højby Rasmussen M, Horikawa R, Juul RV, Saenger P; REAL 3 study group. Once-Weekly Somapacitan vs Daily GH in Children With GH Deficiency: Results From a Randomized Phase 2 Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):e1847-e1861.

# ΣΔ τύπου 1 στην εποχή της πανδημίας COVID-19

Ι. Φαράκλα

Α΄ Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών  
Νοσοκομείο Παιδών Αγία Σοφία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διάγνωση του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) τίθεται με την παρουσία Διαβητικής Κετοξέωσης ή παρουσία υπεργλυκαιμίας και θετικών αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με ΣΔτ1. Για να εκδηλωθεί η Διαβητική Κετοξέωση είναι απαραίτητη εκτός από την ανεπάρκεια ινσουλίνης και η ύπαρξη στρεσογόνου παράγοντα. Οι μελέτες που αφορούν την πρωτοδιάγνωση ΣΔτ1 κατά τη διάρκεια της Πανδημίας COVID-19 είναι πολύ περιορισμένες και υπάρχει ανησυχία ότι ο ιός SARS-CoV-2 μπορεί να πυροδοτήσει αυτοάνοση προσβολή των β κυττάρων του παγκρέατος. Έχει παρατηρηθεί σε διάφορες χώρες

αύξηση της εμφάνισης περιστατικών σοβαρής διαβητικής κετοξέωσης με πιθανότερη αιτία προς το παρόν να είναι η καθυστερημένη προσέλευση των ασθενών σε νοσοκομεία για συμπτώματα που δεν σχετίζονται με τη νόσηση από τον ιό SARS-CoV-2. Θα πρέπει να ενθαρρύνουμε τις οικογένειες να συνεχίσουν να αναζητούν και να λαμβάνουν κατάλληλη υγειονομική περίθαλψη για προβλήματα υγείας που δεν σχετίζονται με την πανδημία κατά τη διάρκεια αυτής και να διασφαλίσουμε την καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση, παρά την απροσδόκητη αλλαγή τρόπου ζωής, τηρώντας τα μέτρα ατομικής προστασίας.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Σακχαρώδης Διαβήτης, Διαβητική κετοξέωση, Πανδημία, ιός SARS COV 2 (Covid-19)**

## Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1) αποτελεί περίπου το 5% του συνόλου του Σακχαρώδους Διαβήτη στον κόσμο, ενώ το υπόλοιπο 95% περίπου αντιστοιχεί κυρίως στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Η επίπτωση του ΣΔτ1 στη χώρα μας έχει αυξηθεί σημαντικά

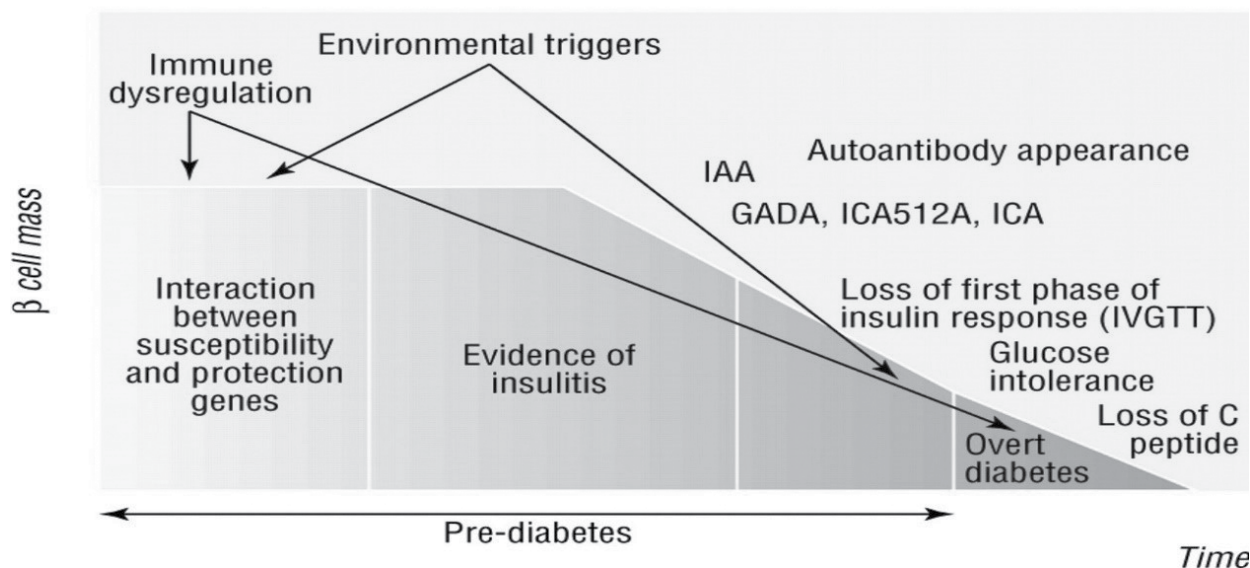
ιδιαίτερα στις μικρότερες ηλικίες (> 60%) την τελευταία 10ετία ακολουθώντας τη γενικότερη παγκόσμια τάση<sup>1</sup>. Παρά το γεγονός ότι τα συμπτώματα είναι πολύ γνωστά (πολυουρία, πολυδιψία κ.λπ.), η κλινική υποψία σε αρκετές περιπτώσεις τίθεται καθυστερημένα, με αποτέλεσμα ένα σχετικά μεγάλο ποσοστό των ασθενών να

## Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ι. Φαράκλα, MD, PhD

Παιδίατρος Επικουρική Ιατρός Α΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής

Email: ioanna.farakla@gmail.com



**Σχήμα 1.** Σχηματοποιημένο μοντέλο παθογένεσης ΣΔτ1

εισάγονται στο νοσοκομείο με Διαβητική Κετοξέωση (~56% σε σύγκριση με ~30% διεθνώς).<sup>2</sup>

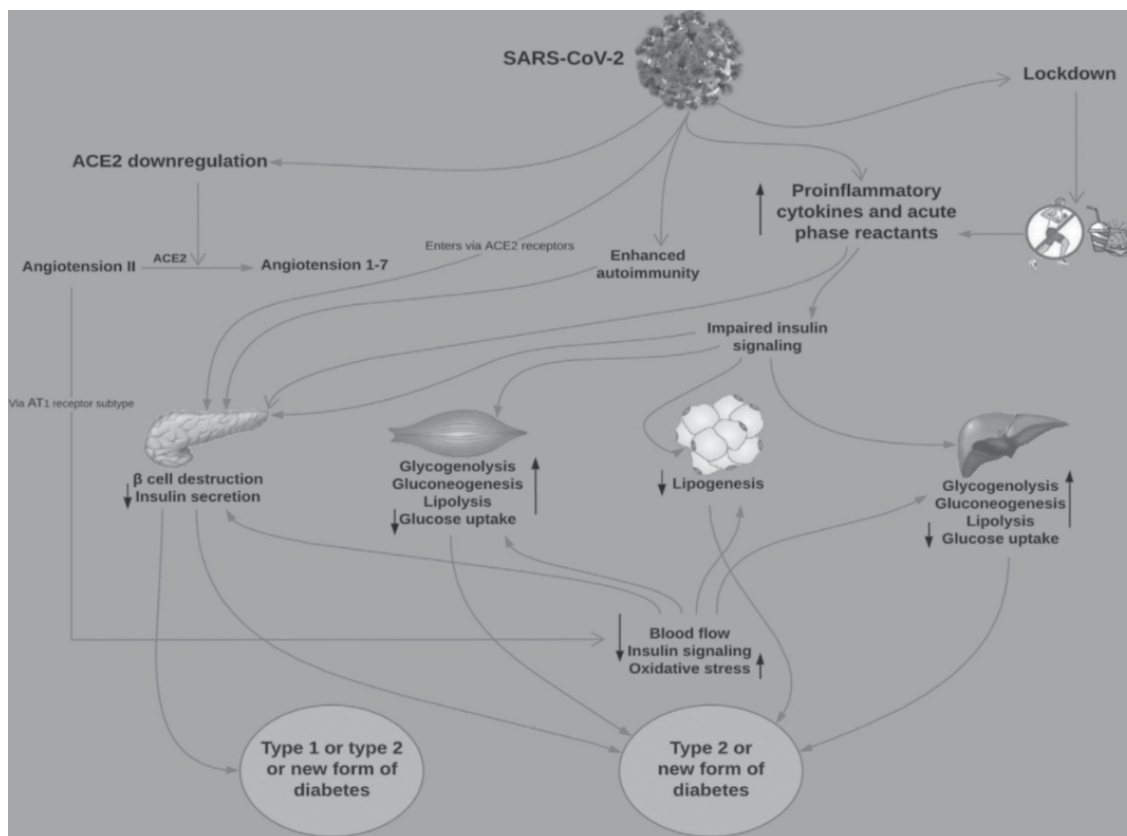
Κατά τη γέννηση η μάζα των β-κυττάρων του παγκρέατος του νεογνού είναι δεδομένη και υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ γονιδίων προστατευτικών και γονιδίων επιβαρυντικών που θα διατηρήσουν στο ακέραιο την ποσότητα των β-κυττάρων. Όταν, όμως, ένα εξωτερικό ερέθισμα αρχίσει την αυτοάνοση προσβολή των β-κυττάρων, τότε αρχίζει η φλεγμονή των β-κυττάρων του παγκρέατος (ινσουλίτιδα) και γενικότερα των νησιδίων Langerhans, με αποτέλεσμα την προοδευτική απώλεια της μάζας τους. Στη φάση αυτή οι τιμές σακχάρου στον ορό είναι φυσιολογικές, όμως υπάρχουν ήδη, ειδικά για το ΣΔτ1, αυτοαντισώματα στην κυκλοφορία του ατόμου. Όταν σημαντικό ποσοστό των β-κυττάρων καταστραφεί, το πρώτο που διαπιστώνεται είναι η απώλεια της πρώτης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης. Εργαστηριακά μπορεί να διαπιστωθεί με τη διενέργεια της καμπύλης ανοχής στη γλυκόζη μετά από ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης. Στην κλινική εκδήλωση του ΣΔτ1 έχει πλέον καταστραφεί το μεγαλύτερο ποσοστό της μάζας των β-κυττάρων<sup>3</sup>. (σχήμα 1)

Για να εκδηλωθεί η Διαβητική Κετοξέωση είναι απαραίτητη εκτός από την ανεπάρκεια ινσουλίνης και η ύπαρξη στρεσογόνου παράγοντα, όπως είναι ο τραυ-

ματισμός, η λοίμωξη, διατροφικοί παράγοντες (κορεσμένα λιπαρά) και άλλα<sup>4</sup>. Τα βιοχημικά κριτήρια της Διαβητικής Κετοξέωσης είναι τα ακόλουθα: pH αίματος < 7,3, υπεργλυκαιμία με γλυκόζη αίματος >200mg/dl, κετοναιμία και κετονουρία. Η σοβαρή Διαβητική Κετοξέωση στοιχειοθετείται από pH <7,1, σύμφωνα με τη Διεθνή Εταιρεία Παιδιατρικής (2018) και τις οδηγίες της διεθνούς Εταιρείας Παιδιατρικής και Εφηβικής Διαβητολογίας (ISPAD)<sup>5</sup>. Η διάγνωση του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1 τίθεται με την παρουσία Διαβητικής Κετοξέωσης ή παρουσία υπεργλυκαιμίας και θετικών αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με ΣΔτ1.<sup>6</sup>

Η εποχιακή κατανομή κατά την πρωτοδιάγνωση του ΣΔτ1 έχει προηγουμένως διερευνηθεί με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει εποχικότητα της κλινικής διάγνωσης του διαβήτη<sup>7-9</sup>. Ωστόσο, υπάρχει μεγάλη ποικιλία στη μεθοδολογία και είναι δύσκολο οι μελέτες να συγκριθούν μεταξύ τους. Μερικές μελέτες απέτυχαν να δείξουν οποιοδήποτε μοτίβο εποχιακής κατανομής που σχετίζεται με την κλινική διάγνωση του διαβήτη, ενώ άλλοι ερευνητές ανέφεραν εποχικότητα σε υποομάδες ασθενών<sup>10,11</sup>.

Οι περισσότερες μελέτες ανέφεραν υψηλότερο ποσοστό περιπτώσεων διαβητικής κετοξέωσης ή κλινι-



**Σχήμα 2:** Η αλληλεπίδραση του SARS-CoV-2 με το μεταβολικό μονοπάτι

κής εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη κατά τους χειμερινούς και φθινοπωρινούς μήνες και χαμηλότερο κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού και της άνοιξης.<sup>7,9,11</sup>

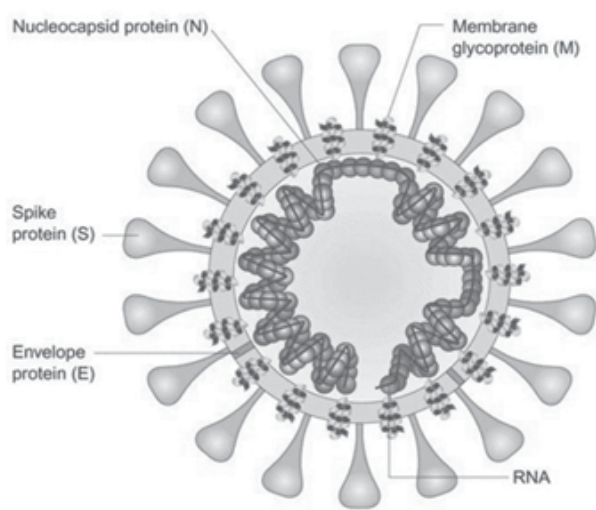
Στη μεγάλη βάση δεδομένων SWEET η εποχιακή κατανομή στην πρωτοδιάγνωση του ΣΔτ1 τεκμηριώνεται με υψηλότερο ποσοστό περιστατικών το φθινόπωρο και το χειμώνα και χαμηλότερο την άνοιξη και το καλοκαίρι. Τα πρότυπα εποχικότητας της πρωτοδιάγνωσης του ΣΔτ1 δεν διαφέρουν ανάλογα με το φύλο ή το γεωγραφικό πλάτος, αλλά διαφέρουν ανάλογα με το έτος εκδήλωσης. Η εποχικότητα αυτή δεν επιβεβαιώνεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.<sup>12</sup> Όπως προαναφέρθηκε, οι ιογενείς λοιμώξεις αποτελούν εκλυτικό παράγοντα για την ενεργοποίηση της αυτοάνοσης διαδικασίας που τελικώς θα οδηγήσει στην εκδήλωση του σακχαρώδους διαβήτη<sup>4,13</sup>.

Τον Μάρτιο του 2020 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανακηρύσσει ως Πανδημία την λοίμωξη από

SARS-CoV-2 (COVID-19) αλλάζοντας τα δεδομένα παγκοσμίως και κατ' επέκταση και στη χώρα μας. Παράλληλα ανακοινώνει ένα σύνολο συστάσεων καθορίζοντας και ιδιαίτερες ομάδες του πληθυσμού ως ομάδες υψηλού κινδύνου. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια ξεκάθαρη τέτοια ομάδα. Η παγκόσμια βιβλιογραφία εμπλουτίζεται όχι μόνο με τις επιπλοκές της νόσου σε άτομα με γνωστό σακχαρώδη διαβήτη, αλλά και με μελέτες παρατήρησης που διαπιστώνουν την αύξηση των νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών ΣΔτ1<sup>14,15</sup>.

Ο τρόπος με τον οποίο ο SARS-CoV-2 επηρεάζει τα κύτταρα του Παγκρέατος και την εμφάνιση Σακχαρώδους Διαβήτη: Το 2006 σε προηγούμενη επιδημία από στέλεχος κορονοϊού είχε αναφερθεί ότι η υπεργλυκαιμία είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου σε νοσηρότητα και θνησιμότητα στη λοίμωξη SARS. Παρ' όλα αυτά, σημαντική παρατήρηση ήταν το γεγονός ότι ασθενείς με ήπια νόσο SARS που δεν έλαβαν γλυκο-





**Εικόνα 3.** Δομή ιού SARS-CoV-2

κορτικοειδή στη θεραπεία τους κατά τη διάρκεια της νόσου είχαν υψηλότερο επίπεδο γλυκόζης νηστείας την πρώτη ημέρα νοσηλείας από εκείνους που αρχικά ήταν ύποπτοι για νόσο SARS, αλλά αργότερα διαγνώστηκαν με πνευμονία από άλλο ιό.<sup>16</sup>

Η μόλυνση με SARS-CoV-2 προκαλείται από τη σύνδεση της πρωτεϊνικής ακίδας (S) του ιού σε έναν κυτταρικό υποδοχέα στα κύτταρα στόχους. Μία μελέτη έδειξε ότι το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 (ACE 2) είναι ένας λειτουργικός υποδοχέας για τη σύνδεση της πρωτεΐνης S του SARS-CoV-2.<sup>17,18</sup> Σημαντική είναι μια πρόσφατη μελέτη, της οποίας τα αποτελέσματα δείχνουν ότι όσο υψηλότερο είναι το επίπεδο έκφρασης του υποδοχέα του ACE 2, τόσο περισσότερο επιβλαβής είναι ο SARS-CoV-2 και φανερώνει ότι τα νησίδια του παγκρέατος είναι ισχυρά ανοσοθετικά για τον υποδοχέα του ACE 2, ενώ οι ιστοί της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος είναι μόνο ασθενώς θετικοί.<sup>19</sup>

Κατά τη λοίμωξη από τον νέο κορονοϊό SARS-CoV-2 φαίνεται ότι πυροδοτείται η αλληλεπίδραση του ξενιστή με τον ιό, έτσι ώστε να υπάρχει μια καταίγιδα φλεγμονωδών κυτοκινών, υπερέκκρισης αυτών, αύξηση επιπέδων ινωδογόνου και d-dimers, αύξηση αντίστασης στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία, με αποτέλεσμα την επιδείνωση της ενδοθηλιακής βλάβης αυξάνοντας την γλοιότητα του αίματος και την καταστροφή του πνευμονικού επιθηλίου. Απότοκος όλων αυτών είναι

καρδιαγγειακά συμβάματα, θρομβοεμβολικά επεισόδια, διαταραχή στο μονοπάτι της γλυκόζης-γλυκοτοξικότητα και θνητότητα.<sup>20,21</sup> Ο ιός προσβάλλει τα β κύτταρα του παγκρέατος προκαλώντας δυσλειτουργία στην εκκριτική ικανότητά τους με μείωση παραγωγής ινσουλίνης. Ταυτόχρονα, ο εγκλεισμός, η κακή διατροφή, η έλλειψη της σωματικής δραστηριότητας μπορεί να επάγουν αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, μπορεί να πυροδοτήσουν το στρες στην αυτοανοσία και προοδευτικά την καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος. (Σχήμα 2)

Ενώ ο ΣΔτ2 αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για τη νόσο COVID-19, ελάχιστα είναι τα επιβεβαιωμένα κρούσματα που έχουν ήδη διαγνωσθεί σε ασθενείς με ΣΔτ1 και ακόμα λιγότερα είναι τα δεδομένα σχετικά με το αν αποτελεί εκλυτικό παράγοντα για την εμφάνιση ΣΔτ1.<sup>22,23</sup> Ο ΣΔτ2 και η παχυσαρκία χαρακτηρίζονται από συστηματική χαμηλού βαθμού φλεγμονή, γεγονός που δεν ισχύει για τα παιδιά με ΣΔτ1.<sup>24</sup>

### Συσχέτιση των 2 πανδημιών, COVID-19 & ΣΔτ1:

Επί του παρόντος, η τεχνική της Αντίστροφης Μεταγραφάσης Αλυσιδωτής Αντίδρασης Πολυμεράσης Πραγματικού Χρόνου (real time RT-PCR) αποτελεί τη μέθοδο εκλογής (gold standard) για τη διάγνωση της λοίμωξης από SARS-CoV-2 στην οξεία φάση τη νόσου.<sup>25</sup> Ωστόσο, κατά τη διαδρομή της νόσου το ιικό φορτίο υποχωρεί, με αποτέλεσμα την αύξηση των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Επίσης, αρκετά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί λόγω προβλημάτων με τη συλλογή δειγμάτων, το RNA extraction, τους αναστολείς ενζύμων και τη μέθοδο RT-PCR.<sup>26,27</sup>

Για την αντιμετώπιση του προβλήματος αυτού χρησιμοποιούνται σήμερα διάφορες ορολογικές δοκιμασίες που βασίζονται στην ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων έναντι πρωτεϊνών του SARS-CoV-2.<sup>28-30</sup> Ο SARS-CoV-2 διαθέτει 4 πρωτεΐνες (Εικόνα 3) που είναι σημαντικές για τις βασικές του λειτουργίες: την πρωτεΐνη spike protein (S), την πρωτεΐνη του νουκλεοκαψιδίου [nucleocapsid protein (N)], την πρωτεΐνη της μεμβράνης [membrane protein (M)] και την πρωτεΐνη του φακέλου που τον περιβάλλει, [envelope protein (E)]<sup>31,32</sup>. Από αυτές η πιο σημαντική είναι η πρωτεΐνη S, και ειδικά η αλληλουχία που είναι απαραίτητη για την πρόσδεση του ιού στον υποδοχέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειο-



τενσίνης 2 (ACE2) του κυττάρου στόχου του ξενιστή [receptor-binding domain (RBD)] και την είσοδό του σε αυτό, και η πρωτεΐνη N που είναι υπεύθυνη για τον πολλαπλασιασμό του γενετικού υλικού του ιού<sup>30,32</sup>.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε με μέτρηση αντισωμάτων κατά του SARS-CoV-2 σε παιδιά μετά το πρώτο κύμα της πανδημίας, ένα στα έξι παιδιά με θετικά αντισώματα εμφάνισε συμπτωματολογία της νόσου, ενώ εξαπλάσιος αριθμός παιδιών με θετικά αντισώματα ήταν ασυμπτωματικά. Και μάλιστα σε αυτά τα παιδιά μέτρησαν και τα επίπεδα αυτοαντισωμάτων για το ΣΔτ1 και σε κανένα δεν βρέθηκαν θετικά.<sup>33</sup> Μετά το δεύτερο κύμα της πανδημίας διαπιστώθηκε αύξηση τόσο των συμπτωματικών ασθενών με τρία στα τέσσερα παιδιά πλέον να έχουν θετικά αντισώματα και να έχουν νοσήσει συμπτωματικά και ο αριθμός των ασυμπτωματικών παιδιών με θετικά αντισώματα να έχει οχταπλασιαστεί. Η αύξηση αυτή πιθανότατα οφείλεται σε συνδυασμό συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης μιας γενικά υψηλότερης έκθεσης λόγω του ανοίγματος των σχολείων και της νόσησης από νέα στελέχη του ιού. Στη μέτρηση επιπέδων αυταντισωμάτων για ΣΔτ1 μετά το δεύτερο κύμα μόνο σε ένα παιδί βρέθηκαν θετικά αυτοαντισώματα, όμως δεν υπήρξε τελικά συσχέτιση με τα θετικά αντισώματα για τον ιό SARS-CoV-2.<sup>34</sup>

Κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της πανδημίας στην Ιταλία καταγράφηκαν ετησίως 23% λιγότερα περιστατικά πρώτης διάγνωσης ΣΔτ1 σε παιδιά, με σημαντικό το γεγονός ότι τα περισσότερα από αυτά είχαν σοβαρή διαβητική κετοξέωση (44,3% το 2019 έναντι 36% το 2020).<sup>35</sup> Διπλάσια αύξηση σε εμφάνιση διαβητικής κετοξέωσης, και δη σοβαρής διαβητικής κετοξέωσης, σε παιδιά και εφήβους κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 καταγράφεται στη Γερμανία και στο Ηνωμένο Βασίλειο σε σύγκριση με τα προηγούμενα χρόνια. Διάφοροι λόγοι συντελούν σε αυτό, όπως ο περιορισμός στην πρόσβαση σε δομές πρωτοβάθμιας υγείας και ο γονεϊκός φόβος να προσεγγίσουν το τμήμα επειγόντων περιστατικών των νοσοκομείων την περίοδο της πανδημίας, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της διάγνωσης.<sup>35-38</sup>

Πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο ανέδειξε σημαντική αύξηση των παιδιών με νέα διάγνωση ΣΔτ1 με ενδείξεις νόσησης ή έκθεσης στον ιό SARS-CoV-2 σε ορισμένα από αυτά.

Εβδομήντα τοις εκατό των παιδιών (21/30) διεγνώσθησαν με διαβητική κετοξέωση και το 52% αυτών (11/21) είχαν σοβαρή διαβητική κετοξέωση (pH: 6,82- 7,05). Δύο από τα 21 παιδιά είχαν θετική PCR για τον ιό SARS-CoV-2 και 3 από τα 16 είχαν IgG θετικά αντισώματα για τον SARS-CoV-2. Στη μελέτη αυτή η πλειοψηφία των παιδιών αναφέρουν συμπτωματολογία σχετική με το διαβήτη λίγες μέρες πριν τη διάγνωση, αμφισβητώντας έτσι την υπόθεση της καθυστερημένης προσέλευσης σε νοσοκομείο ως λόγο αύξησης της συχνότητας διαβητικής κετοξέωσης κατά την έναρξη της νόσου.<sup>39</sup> Επιπρόσθετα, και στην Αυστραλία καταγράφεται σημαντική αύξηση περιστατικών πρώτης διάγνωσης ΣΔτ1 με σοβαρή διαβητική κετοξέωση κατά την πανδημία από το νέο κορονοϊό και τα μέτρα εγκλεισμού, γεγονός που φανερώνει την ανάγκη ενθάρρυνσης των οικογενειών να αναζητούν και να λαμβάνουν υγειονομική περίθαλψη για προβλήματα υγείας που δεν σχετίζονται με την πανδημία<sup>40</sup>

Η επίδραση της πανδημίας και του εγκλεισμού (lock down) στη ρύθμιση του Διαβήτη: Η μακροχρόνια ρύθμιση του ΣΔτ1 επιτυγχάνεται μόνο με συνεχή εκπαίδευση και ενημέρωση των παιδιών των ίδιων αλλά και των γονέων τους και αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της επιτυχίας. Η μεταβολική ρύθμιση δεν μπορεί να είναι κακή γιατί αυξάνει ο κίνδυνος για διαβητική κετοξέωση και δεν μπορεί να είναι αυστηρή γιατί αυξάνει ο κίνδυνος υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

Ο στόχος στη ρύθμιση του διαβήτη σε κάθε παιδί είναι σαφώς η βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης για αποφυγή επιπλοκών. Μέχρι τώρα είχαμε ως δείκτη τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, είναι όμως πλέον σαφές ότι η διακύμανση των τιμών σακχάρου στο αίμα πρέπει να βρίσκεται σε ένα εύλογο διάστημα μεταξύ 70-180 mg/dl και το 70% των ημερήσιων τιμών να βρίσκεται σε αυτό το εύρος.

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας η γλυκαιμική ρύθμιση του διαβήτη είναι πολυπαραγοντική, καθώς υπάρχει μεν μείωση σωματικής δραστηριότητας αλλά και μείωση του καθημερινού σχολικού ή εργασιακού στρες. Παράλληλα καταγράφεται αύξηση των ψυχολογικών προβλημάτων και καταφυγή στην κατανάλωση φαγητού. Συνδυαστικά αυτοί οι παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε βελτίωση, σε επιδείνωση ή σε μη στατιστικά σημαντική αλλαγή στη γλυκαιμική ρύθμιση.

Από τα αποτελέσματα μελετών δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνεχή καταγραφή γλυκόζης στα διάφορα στάδια του 1<sup>ου</sup> lock down, του 2<sup>ου</sup> lock down και της πρόσβασης στη φυσική δραστηριότητα.<sup>41</sup> Παρατηρήθηκε να δίνεται μεγαλύτερη προσοχή στη σύνθεση του γεύματος και η παρουσία των γονέων στο σπίτι, ειδικά σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, ήταν ευεργετική.<sup>42</sup> Φυσικά, η επανένταξη στην καθημερινότητα και τη φυσική δραστηριότητα είναι σημαντική και μόνο θετικά αποτελέσματα μπορεί να έχει τηρώντας τις σωστές συνήθειες με σωστή προφύλαξη και κανόνες υγιεινής. Δεν θα πρέπει να αποθαρρύνονται οι ασθενείς στο να αναζητήσουν την υγειονομική περίθαλψη, ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση, ακόμα και αν αυτό σημαίνει ότι θα πρέπει να γίνει κάποιες φορές και με ασφαλή χρήση τηλεϊατρικής.

Στις μέρες μας η τεχνολογία παίζει σημαντικό ρόλο. Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΣΔτ1 και οι γονείς των παιδιών αυτών χειρίζονται τακτικά συνεχή ή γρήγορη παρακολούθηση της γλυκόζης μέσω συστημάτων συνεχούς καταγραφής (Libre, CGMS). Τα δεδομένα που συλλέγονται από αυτά τα συστήματα μπορούν να αναλυθούν εξ αποστάσεως από τον γιατρό, ο οποίος μπορεί να προτείνει και να συζητήσει με τον ασθενή τη διαχείριση του γλυκαιμικού ελέγχου. Αυτή η νέα ιατρική προσέγγιση έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό κατά τη διάρκεια της πανδημίας με καλά αποτελέσματα.<sup>43</sup> Ακόμη και αν η χρήση τηλεϊατρικής ήταν ο μόνος βιώσιμος τρόπος για την πανδημία, ίσως, υπό

προϋποθέσεις, να μπορούσε να ενσωματωθεί στην επαγγελματική-συνηθισμένη φροντίδα των παιδιών με Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

Προκλήσεις υπάρχουν και στη ρύθμιση ατόμων με ΣΔτ1 που νοσούν από COVID-19, καθώς η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, ο κίνδυνος επιπλοκών και η θνησιμότητα από τον ιό είναι υψηλότερα σε άτομα με πτωχή γλυκαιμική ρύθμιση που ως ένα βαθμό μπορεί να οφείλεται και στα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ιού. Η υδροξυχλωροκίνη προκαλεί υπογλυκαιμία. Αντιιικά φάρμακα όπως το lopinavir και το ritonavir και τα κορτικοστεροειδή μπορούν να οδηγήσουν σε υπεργλυκαιμία συμβάλλοντας στην επιδείνωση της γλυκαιμικής ρύθμισης. Αισιόδοξο είναι ότι σε παιδιά που νοσούν η χρήση τέτοιων φαρμάκων είναι περιορισμένη.<sup>44</sup>

Έχοντας παρουσιάσει δεδομένα της παγκόσμιας βιβλιογραφίας, αξίζει να αναφέρουμε, κλείνοντας, ότι στην κλινική μας γίνεται καταγραφή και προσδιορισμός της συχνότητας της πρωτοδιάγνωσης Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1 κατά την εποχή της Πανδημίας από SARS-CoV-2 και προσπάθεια συσχέτισης των 2 νοσημάτων. Θα θέλαμε να τονίσουμε την αναγκαιότητα της ενθάρρυνσης των οικογενειών να συνεχίσουν να αναζητούν και να λαμβάνουν υγειονομική περίθαλψη για προβλήματα υγείας που δεν είναι συμβατά με της κύριες εκδηλώσεις του ιού, αλλά πιθανά να σχετίζονται με αυτόν και να διασφαλίζεται με τον καλύτερο τρόπο η γλυκαιμική ρύθμιση των ασθενών. ■

## ABSTRACT

**Diabetes Mellitus during COVID-19 pandemic****I. Faracla**

First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens

Type 1 Diabetes mellitus (T1DM) is characterized by the autoimmune destruction of the insulin-producing pancreatic beta cells leading to insulin deficiency and identification of serum autoantibodies against islet cells. Diabetic Ketoacidosis (DKA) or Hyperglycemia without acidosis are the most common initial presentations of T1DM in childhood in most populations. The etiology of T1DM is multifactorial; It seems that several environmental triggers (infections, trauma, nutritional, and/or chemical insults) may initiate the autoimmune pancreatic  $\beta$ -cell destruction in genetically predisposed individuals. There is insufficient data, whether DKA may be more prevalent during the COVID-19 pandemic and whether SARS-CoV-2 may constitute one trig-

gering factor in the initiation of beta cell destruction. A significant increase in the frequency of severe diabetic ketoacidosis at presentation of type 1 diabetes was observed during the initial period of COVID19 restrictions. We hypothesize that concern about presenting to hospital during a pandemic led to a delay in diagnosis. During the pandemic, most countries issued strict governmental recommendations that imposed social distancing and isolation to avoid and minimize community-based viral transmission. We must encourage families to continue to seek and receive appropriate health care for non-pandemic-related health concerns during this global pandemic and to ensure a better glycemic control despite this unexpected change of lifestyle.

**KEY WORDS: Diabetes mellitus, Diabetic ketoacidosis, Pandemic, SARS COV virus 2 (Covi-19)**

## REFERENCES

1. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014;311(17):1778-1786.
2. Flora Tzifi IK, Ioannis Anargyros Vasilakis, Evangelos Christopoulos-Timogiannakis, Diamanto Koutaki, George Chrousos, Christina Kanaka-Gantenbein. Impact of Demographic Factors on Diabetic Ketoacidosis Occurrence at Type 1 Diabetes Onset in Childhood. 55th Annual Meeting of the ESPE, Paris, France. 2016(P2- P293).
3. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ*. 2004;328(7442):750-754.
4. Hyoty H. Viruses in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016;17 Suppl 22:56-64.
5. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:155-177.
6. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:7-19.
7. Levy-Marchal C, Patterson C, Green A. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group. *Diabetologia*. 1995;38(7):823-830.
8. Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med*. 2009;26(7):673-678.
9. Douglas S, McSporran B, Smail P. Seasonality of

### REFERENCES

- presentation of type I diabetes mellitus in children. Scottish Study Group for the Care of Young Diabetics. *Scott Med J*. 1999;44(2):41-46.
10. Ye J, Chen RG, Ashkenazi I, Laron Z. Lack of seasonality in the month of onset of childhood IDDM (0.7-15 years) in Shanghai, China. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11(3):461-464.
11. Kida K, Mimura G, Ito T, Murakami K, Ashkenazi I, Laron Z. Incidence of Type 1 diabetes mellitus in children aged 0-14 in Japan, 1986-1990, including an analysis for seasonality of onset and month of birth: JDS study. The Data Committee for Childhood Diabetes of the Japan Diabetes Society (JDS). *Diabet Med*. 2000;17(1):59-63.
12. Gerasimidi Vazeou A, Kordonouri O, Witsch M, et al. Seasonality at the clinical onset of type 1 diabetes-Lessons from the SWEET database. *Pediatr Diabetes*. 2016;17 Suppl 23:32-37.
13. Op de Beeck A, Eizirik DL. Viral infections in type 1 diabetes mellitus--why the beta cells? *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(5):263-273.
14. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):513-517.
15. Papachristou S, Stamatiou I, Stoian AP, Papanas N. New-Onset Diabetes in COVID-19: Time to Frame Its Fearful Symmetry. *Diabetes Ther*. 2021;12(2):461-464.
16. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006;23(6):623-628.
17. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(6):291-294.
18. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-454.
19. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193-199.
20. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(1):11-30.
21. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E736-E741.
22. Pitocco D, Tartaglione L, Viti L, et al. Lack of type 1 diabetes involvement in SARS-COV-2 population: Only a particular coincidence? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108220.
23. Wargny M, Gourdy P, Ludwig L, et al. Type 1 Diabetes in People Hospitalized for COVID-19: New Insights From the CORONADO Study. *Diabetes Care*. 2020;43(11):e174-e177.
24. Smati S, Tramunt B, Wargny M, et al. Relationship between obesity and severe COVID-19 outcomes in patients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(2):391-403.
25. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105955.
26. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
27. Yang Y, Yang M, Yuan J, et al. Comparative Sensitivity of Different Respiratory Specimen Types for Molecular Diagnosis and Monitoring of SARS-CoV-2 Shedding. *Innovation (N Y)*. 2020;1(3):100061.
28. Xiao SY, Wu Y, Liu H. Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: Proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring. *J Med Virol*. 2020;92(5):464-467.
29. FDA. US Food and Drug Administration. Policy for Diagnostic Tests for Coronavirus Disease-2019 during the Public Health Emergency Washington D.C. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/policy-diagnostic-tests-coronavirus-disease-2019-during-public-health-emergency>. 2020.
30. Hahn SM MJ. Coronavirus (COVID-19) Update:

## REFERENCES

- FDA Alerts Consumers About Unauthorized Fraudulent COVID-19 Test Kits. . <https://www.fdagov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-alerts-consumers-about-unauthorized-fraudulent-covid-19-test-kits>. 2020.
31. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):562-569.
  32. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586-590.
  33. Hippich M, Holthaus L, Assfalg R, et al. A Public Health Antibody Screening Indicates a 6-Fold Higher SARS-CoV-2 Exposure Rate than Reported Cases in Children. *Med (N Y)*. 2021;2(2):149-163 e144.
  34. Hippich M, Sifft P, Zapardiel-Gonzalo J, et al. A Public Health Antibody Screening Indicates a Marked Increase of SARS-CoV-2 Exposure Rate in Children during the Second Wave. *Med (N Y)*. 2021.
  35. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, et al. Has COVID-19 Delayed the Diagnosis and Worsened the Presentation of Type 1 Diabetes in Children? *Diabetes Care*. 2020;43(11):2870-2872.
  36. Basatemur E, Jones A, Peters M, Ramnarayan P. Paediatric critical care referrals of children with diabetic ketoacidosis during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child*. 2021;106(4):e21.
  37. Kamrath C, Monkemoller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA*. 2020;324(8):801-804.
  38. Potier L, Julla JB, Roussel R, et al. COVID-19 symptoms masking inaugural ketoacidosis of type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2021;47(1):101162.
  39. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care*. 2020;43(11):e170-e171.
  40. Lawrence C, Seckold R, Smart C, et al. Increased paediatric presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary centre during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med*. 2021;38(1):e14417.
  41. Di Dalmazi G, Maltoni G, Bongiorno C, et al. Comparison of the effects of lockdown due to COVID-19 on glucose patterns among children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: CGM study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2).
  42. Iughetti L, Trevisani V, Cattini U, et al. COVID-19 and Type 1 Diabetes: Concerns and Challenges. *Acta Biomed*. 2020;91(3):e2020033.
  43. Wagner DV, Barry SA, Stoeckel M, Teplitsky L, Harris MA. NICHD at Its Best for Diabetes at Its Worst: Texting Teens and Their Caregivers for Better Outcomes. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(3):468-475.
  44. Paengsai N, Jourdain G, Salvadori N, et al. Recommended First-Line Antiretroviral Therapy Regimens and Risk of Diabetes Mellitus in HIV-Infected Adults in Resource-Limited Settings. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(10):ofz298.

# Υπασβεσταιμία στη νεογνική και παιδική ηλικία

Ε. Κατεχάκη

Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπασβεσταιμία αποτελεί συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή της παιδικής και νεογνικής ηλικίας ποικίλης βαρύτητας, από ασυμπτωματική έως απειλητική για τη ζωή. Παρατηρείται όταν τα επίπεδα του διορθωμένου ολικού ασβεστίου αίματος στα παιδιά είναι  $\text{Ca} < 8.5 \text{ mg/dl}$  ( $2.12 \text{ mmol/L}$ ), στα τελειόμηνια ή πρόωρα νεογνά με  $\text{BF} > 1500 \text{ gr}$   $\text{Ca} < 8 \text{ mg/dl}$  ( $2 \text{ mmol/L}$ ) και στα πρόωρα νεογνά με  $\text{BF} < 1500 \text{ gr}$   $\text{Ca} < 7 \text{ mg/dl}$  ( $1.75 \text{ mmol/L}$ ). Είναι δυνατόν να οφείλεται σε ανεπαρκή σύνθεση, έκκριση ή αντίσταση στην παραθορμόνη, ανεπάρκεια ή αντίσταση στη βιταμίνη D, διαταραχές των επιπέδων μαγνησίου ή άλλα αίτια. Η πρώιμη νεογνική υπασβεσταιμία συνήθως είναι ασυμπτωματική. Για το λόγο αυτό στα νεογνά υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη υπασβεσταιμίας συστήνεται να γίνεται έλεγχος των επιπέδων ασβεστίου στις 24h και 48h ζωής. Η όψιμη νεογνική υπασβεσταιμία είναι συνήθως συμπτωματική και παρατηρείται μετά τις πρώτες 72h ζωής, συνήθως κατά το τέλος της 1ης εβδομάδας ζωής. Οι περιπτώσεις συμπτωματικής ή σοβαρής υπασβεσταιμίας

αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση  $10\text{--}20 \text{ mg/kg}$  στοιχειακού ασβεστίου που αντιστοιχεί σε  $1\text{--}2 \text{ ml/kg}$  δόση γλυκονικού ασβεστίου 10% σε αργή έγχυση  $10\text{--}20 \text{ min}$  και στη συνέχεια με πιο αργή συνεχή έγχυση στοιχειακού ασβεστίου, με παράλληλη παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας, έως ομαλοποίησης των επιπέδων ασβεστίου. Οι περιπτώσεις ασυμπτωματικής ή ήπιας υπασβεσταιμίας αντιμετωπίζονται με από του στόματος στοιχειακό ασβέστιο  $30\text{--}75 \text{ mg/kg/d}$  και, αναλόγως της αιτιολογίας, παράλληλη χορήγηση βιταμίνης D ή δραστικού μεταβολίτη αυτής και διόρθωση τυχόν συνυπάρχουσας υπομαγνησισμίας. Κατά τη διόρθωση τόσο της οξείας όσο και της χρόνιας υπασβεσταιμίας απαιτείται προσοχή για αποφυγή τυχόν επιπλοκών. Ιδιαίτερα στις περιπτώσεις του υποπαραθυρεοειδισμού στην παιδική ηλικία είναι απαραίτητη η διενέργεια περαιτέρω έρευνας με στόχο τη μακροχρόνια ασφαλή αντιμετώπισή των περιπτώσεων αυτών και τη χρήση νέων θεραπευτικών μεθόδων, όπως η ανασυνδυασμένη PTH.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ:** παραθορμόνη, βιταμίνη D, στοιχειακό ασβέστιο, ενδοφλέβια χορήγηση

### Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ελίνα Κατεχάκη, MD

Τηλ: 6942487144. E-mail: elinak70@gmail.com



## Εισαγωγή

Το ασβέστιο είναι στοιχείο απαραίτητο για τη ζωή. Συμμετέχει σε πολλές βιολογικές διεργασίες, όπως η λειτουργία των κυτταρικών μεμβρανών, η νευρομυϊκή διέγερση και η ηλεκτρική αγωγιμότητα στο μυοκάρδιο, η παραγωγή και η έκκριση ορμονών, ο σχηματισμός θρόμβου και κυρίως η επιμετάλλωση των οστών και η αύξηση του αναπτυσσόμενου σκελετού. Η διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου είναι απαραίτητη για την εξασφάλιση της καλής υγείας του οργανισμού.

## Ομοιοστασία του ασβεστίου

Η ομοιόσταση του ασβεστίου αποτελεί συνάρτηση της διαιτητικής πρόσληψης, της εντερικής απορρόφησης, της σκελετικής εναπόθεσης, αλλά και της νεφρικής επαναρρόφησης και της απέκκρισής του στα ούρα.

Οι ανάγκες σε ασβέστιο δεν διαφέρουν μεταξύ των φυλών. Η διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου κατά την παιδική και εφηβική ηλικία θα επηρεάσει την οστική μάζα και την εμφάνιση καταγμάτων κατά την ενήλικη ζωή. Συστήνεται ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου ως εξής<sup>1</sup>:

- α) σε νεογνά και βρέφη μέχρι 6 μηνών: 200 mg/24ωρο
- β) σε βρέφη 6-12 μηνών: 260 mg/24ωρο
- γ) σε νήπια 1-3 ετών: 700 mg/24ωρο
- δ) σε ηλικίες 4-8 ετών: 1000 mg/24ωρο
- ε) σε ηλικίες 9-18 ετών και για τα δύο φύλα: 1300 mg/24ωρο.

Στους εφήβους πρόσληψη ασβεστίου 800-1000 mg/24ωρο μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την οστική επιμετάλλωση. Το ασβέστιο απορροφάται από το έντερο και τα οστά. Κύριο ρυθμιστικό ρόλο έχουν η παραθορμόνη (PTH) και η βιταμίνη D. Η παραθορμόνη (PTH) προάγει την επαναρρόφηση του ασβεστίου στα νεφρικά σωληνάκια, την απελευθέρωση του ασβεστίου από τα οστά και την 1-υδροξυλίωση της 25(OH)D3 στο νεφρό.

Η εντερική απορρόφηση του ασβεστίου γίνεται κατά μήκος του λεπτού εντέρου, ιδιαίτερα στον 12δάκτυλο και στο εγγύς τμήμα της νήστιδας και λιγότερο στον ειλεό. Η βιταμίνη D περιλαμβάνει τις βιταμίνες D2 (εργοκαλσιφερόλη) και D3 (χοληκαλσιφερόλη). Η βιταμίνη D2 είναι αποκλειστικά τροφικής προέλευσης (φυτικές κυρίως τροφές). Η βιταμίνη D3, αντίθετα, προέρχεται

κατά ένα μικρό μέρος από τις προσλαμβανόμενες τροφές (αυγά, συκώτι, ψάρια που περιέχουν λίπος) και κατά το μεγαλύτερο μέρος της από τη βιοσύνθεση από πρόδρομες ουσίες της στο δέρμα (7-δεϋδροχοληστερόλη), για την οποία είναι απαραίτητη η έκθεση του δέρματος στην ηλιακή ακτινοβολία. Μετά την 25-υδροξυλίωση της βιταμίνης D3 στο ήπαρ παράγεται η 25(OH)D3 (καλσιδιόλη) και στη συνέχεια με την 1-υδροξυλίωση στο νεφρό παράγεται η 1,25(OH)2D3 (καλσιτριόλη), που αποτελεί και την κύρια δραστική μορφή της βιταμίνης D. Η καλσιτριόλη αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου διαμέσου δράσης της στους ειδικούς υποδοχείς της στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η μεταφορά αυτή είναι ενεργητική και είναι υπεύθυνη για την απορρόφηση του 70- 80% του προσλαμβανόμενου ασβεστίου.

Η μεταφορά του ασβεστίου, όμως, από τον εντερικό αυλό στα κύτταρα και στην κυκλοφορία μπορεί να είναι και παθητική, η οποία γίνεται κυρίως στο άπω τμήμα του λεπτού εντέρου, όταν η ποσότητα του ασβεστίου στο έντερο είναι μεγαλύτερη από εκείνη της κυκλοφορίας.

Η κινητοποίηση του ασβεστίου από το σκελετό γίνεται με συνδυασμένη δράση της PTH και της βιταμίνης D που επιδρούν στους οστεοβλάστες, όπου υπάρχουν υποδοχείς τους και ακολουθεί αλληλεπίδραση με τους οστεοκλάστες. Η PTH αυξάνει τον αριθμό και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών διαμέσου δράσης της στην κυτταροκίνη RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand)<sup>2</sup>.

Στο σπείραμα δεν διηθείται το συνδεδεμένο με λεύκωμα ασβέστιο του πλάσματος (40%) αλλά μόνο το υπόλοιπο 60% του ασβεστίου πλάσματος που περιλαμβάνει το σύμπλοκο με φωσφορικά και κιτρικά ανιόντα (10%) και το ελεύθερο ή ιονισμένο ασβέστιο (50%). Το διηθούμενο ασβέστιο επαναρροφάται στο νεφρικό σωληνάριο και φυσιολογικά αποβάλλεται στα ούρα ποσοστό μικρότερο από το 2% του διηθούμενου στο σπείραμα ασβεστίου<sup>3</sup>. Το ιονισμένο ασβέστιο επαναρροφάται ευκολότερα από το σύμπλοκο, γι' αυτό και αποτελεί μόνο το 20% του συνολικού ασβεστίου των ούρων.

Από το διηθούμενο ασβέστιο, το 80-85% επαναρροφάται στα εγγύς σωληνάκια στο νεφρικό φλοιό και στην αγκύλη του Henle στον μυελό παθητικά διαμέσου

κλίσης που δημιουργείται από την επαναρρόφηση Na και H<sub>2</sub>O<sup>4</sup>. Η επαναρρόφηση του ασβεστίου είναι ενεργητική στον άπω νεφρώνα, δηλαδή στο φλοιικό τμήμα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, στο άπω εσπειραμένο και στο μεταξύ τους συνδετικό τμήμα του σωληναρίου. Επιτελείται με την επίδραση κυρίως της PTH, η οποία διεγείρει την επαναρρόφηση διαμέσου ενός ειδικού συστήματος αδενυλικής κυκλάσης και δευτερευόντως μέσω της βιταμίνης D, η οποία επάγει την παραγωγή πρωτεϊνών που δεσμεύουν το ασβέστιο, ενώ αυξάνει και τη δράση της PTH. Το χαρακτηριστικό της επαναρρόφησης ασβεστίου στον άπω νεφρώνα είναι ότι διαχωρίζεται από την επαναρρόφηση του Na. Έτσι, επί χορηγήσεως θειαζιδικών διουρητικών, ενώ μειώνεται η επαναρρόφηση του Na στον άπω νεφρώνα, η επαναρρόφηση του ασβεστίου αυξάνεται.

Επί αυξημένης διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου, η αυξημένη εντερική απορρόφηση του και η επακόλουθη αύξηση του ασβεστίου στον ορό οδηγούν σε καταστολή της PTH, μείωση της επαναρρόφησης του στον άπω νεφρώνα και αυξημένη απέκκρισή του στα ούρα. Εξάλλου, στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle υπάρχουν υποδοχείς ασβεστίου (CaSR) που ενεργοποιούνται από την αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό, με αποτέλεσμα την καταστολή της PTH, τη μείωση της επαναρρόφησης του ασβεστίου στον άπω νεφρώνα και την αυξημένη απέκκρισή του στα ούρα.

Έτσι, επί υπασβεσταιμίας η απέκκριση ασβεστίου στα ούρα μειώνεται, ενώ επί υπερασβεσταιμίας αυξάνεται, με στόχο τη διατήρηση της ομοιόστασης. Στους μηχανισμούς αυτούς συμμετέχουν και οι υποδοχείς ασβεστίου στους παραθυρεοειδείς αδένες (CaSR) που αδρανοποιούνται επί υπασβεσταιμίας και ενεργοποιούνται επί υπερασβεσταιμίας με αντίστοιχη αύξηση ή μείωση της PTH και αντίστοιχη μείωση ή αύξηση της απέκκρισης του ασβεστίου στα ούρα.

### Ομοιοστασία ασβεστίου στο έμβρυο και το νεογνό

Το έμβρυο παρουσιάζει σχετική υπερασβεσταιμία, καθώς το ασβέστιο απορροφάται σε αυξημένο βαθμό στο έντερο της μητέρας του μέσω της παραγωγής 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> από τον πλακούντα. Η μεταφορά αυτή είναι ενεργητική και επιτελείται υπό την επίδραση του PTHrP (PTH related peptide), ενός πεπτιδίου που παράγεται από τους εμβρυικούς παραθυρεοειδείς, άλ-

λους ιστούς του σώματος και τον πλακούντα με δράση ανάλογη της PTH, ευοδώνοντας τη διαπλακουντιακή μεταφορά ασβεστίου στην εμβρυική κυκλοφορία. Η υπερασβεσταιμία του εμβρύου, η επακόλουθη καταστολή της εμβρυικής PTH και η αύξηση της εμβρυικής καλσιτονίνης, δημιουργούν συνθήκες ιδανικές για την επιμετάλλωση του αναπτυσσόμενου εμβρυικού σκελετού<sup>5</sup>. Μετά τον τοκετό η καταστολή της λειτουργίας των παραθυρεοειδών αδένων συνεχίζεται κατά τα πρώτα 24ωρα ζωής, με αποτέλεσμα να παρατηρείται παροδική υπασβεσταιμία (παροδικός νεογνικός υποπαραθυρεοειδισμός). Η έκκριση της παραθορμόνης στο νεογνό αυξάνεται μετά τις πρώτες 48 ώρες ζωής, οπότε αρχίζουν να αυξάνονται τα επίπεδα ασβεστίου και να μειώνονται τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό του νεογνού. Μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες ζωής έχει επιτελεστεί η ωρίμανση της εντερικής και της νεφρικής επαναρρόφησης ασβεστίου.

### Κατανομή του ασβεστίου στον οργανισμό

Το 99% της συνολικής ποσότητας ασβεστίου του οργανισμού περιέχεται στα οστά ως υδροξυαπατίτης, το 1% βρίσκεται στον ενδοκυττάριο και το υπόλοιπο 0,1% στον εξωκυττάριο χώρο. Από το ασβέστιο του πλάσματος το 40% είναι συνδεδεμένο με λευκώματα και κυρίως αλβουμίνη, το 10% κυκλοφορεί ως σύμπλοκο με κιτρικά, φωσφορικά και άλλα ανιόντα και το υπόλοιπο 50% είναι ελεύθερο ή ιονισμένο και είναι το σπουδαιότερο, καθώς είναι αυτό που είναι μεταβολικά ενεργό.

Διαταραχή της συγκέντρωσης των λευκωμάτων του πλάσματος θα επηρεάσει τις τιμές του πρωτεϊνικά συνδεδεμένου και κατ'επέκταση του ολικού ασβεστίου ορού. Αύξηση ή ελάττωση της συγκέντρωσης λευκωματίνης πλάσματος κατά 1 g/dl αυξάνει ή ελαττώνει το ολικό Ca κατά 0,8-1 mg/dl. Τα επίπεδα της αλβουμίνης δεν επηρεάζουν, όμως, την τιμή του ιονισμένου ασβεστίου.

Διορθωμένο Ca ορού (mg/dl) = ολικό Ca ορού (mg/dl) + 0,8 x {(4-λευκωματίνη ορού(g/dl))}

Μεταβολές του pH επηρεάζουν, επίσης, το πρωτεϊνικά συνδεδεμένο ασβέστιο και κατ'επέκταση το ολικό ασβέστιο ορού. Η επίδραση του pH στο ιονισμένο ασβέστιο είναι αντίθετη από την επίδραση στο πρωτεϊνικά δεσμευμένο. Σε οξέωση ελαττώνεται η σύνδεση του ασβεστίου με την αλβουμίνη, με αποτέλεσμα να αυξάνεται το ιονισμένο ασβέστιο, ενώ σε αλκάλωση

αυξάνεται η σύνδεση του ασβεστίου με την αλβουμίνη, οδηγώντας σε μείωση του ιονισμένου ασβεστίου.

Το ιονισμένο ασβέστιο αποτελεί περίπου το 50% του ολικού ασβεστίου στον ορό. Η συγκέντρωσή του ρυθμίζεται από διάφορους παράγοντες, όπως το pH, ο φωσφόρος, η καλσιτονίνη αλλά κυρίως η PTH και η βιταμίνη D, που επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση, τον οστικό μεταβολισμό και την απέκκρισή του στα ούρα. Η σχέση του με την PTH περιγράφεται από ανάστροφη σιγμοειδή καμπύλη. Το set-point της καμπύλης δείχνει την ευαισθησία των παραθυρεοειδών αδένων στα επίπεδα ασβεστίου του πλάσματος. Μικρή μείωση του ιονισμένου ασβεστίου προκαλεί μεγάλη αύξηση της PTH μέσα σε λίγα λεπτά και αντίστροφα.

### Ορισμός υπασβεσταιμίας στα παιδιά

Η υπασβεσταιμία είναι μία ηλεκτρολυτική διαταραχή με ποικίλη αιτιολογία και κλινική εικόνα, από ασυμπτωματική έως πολύ σοβαρή ή και απειλητική για τη ζωή, ανάλογα με το είδος και τη βαρύτητα της υποκείμενης αιτιολογικής διαταραχής και την ταχύτητα εγκατάστασής της.

Ορίζεται ως η πτώση των επιπέδων του διορθωμένου ολικού ασβεστίου αίματος  $\text{Ca} < 8.5 \text{ mg/dl}$  ( $2.12 \text{ mmol/L}$ ) ή του ιονισμένου  $\text{Ca} < 4.65 \text{ mg/dl}$  ( $1.16 \text{ mmol/L}$ ) στα παιδιά,  $\text{Ca} < 8 \text{ mg/dl}$  ( $2 \text{ mmol/L}$ ) ή του ιονισμένου  $\text{Ca} < 4.4 \text{ mg/dl}$  ( $1.1 \text{ mmol/L}$ ) στα τελειόμηνα ή πρόωρα νεογνά με  $\text{BF} > 1500 \text{ gr}$  και  $\text{Ca} < 7 \text{ mg/dl}$  ( $1.75 \text{ mmol/L}$ ) ή του ιονισμένου  $\text{Ca} < 4 \text{ mg/dl}$  ( $1 \text{ mmol/L}$ ) στα πρόωρα νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης  $\text{BF} < 1500 \text{ gr}$ <sup>6</sup>.

### Αίτια νεογνικής υπασβεσταιμίας

Η νεογνική υπασβεσταιμία διακρίνεται σε πρώιμη (εντός των πρώτων 72 ωρών ζωής) και όψιμη (μετά τις πρώτες 72 ώρες ζωής και συνήθως κατά το τέλος της 1<sup>ης</sup> εβδομάδας ζωής).

Η πρώιμη νεογνική υπασβεσταιμία οφείλεται σε προωρότητα (ιδιαίτερα σε  $\text{HK} < 32 \text{ wk}$ ), υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (IUGR) και μικρό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (SGA), σακχαρώδη διαβήτη, προεκλαμψία ή υπερπαραθυρεοειδισμό της μητέρας, αλλά και σε αγωγή είτε της μητέρας (αντιεπιληπτικά, αντιόξινα) είτε του νεογνού (μεταγγίσσεις παραγώγων αίματος, παρεντερική διατροφή, διουρητικά αγκύλης, φωτοθεραπεία). Επίσης, παρατηρείται σε περιπτώσεις

περιγεννητικής ασφυξίας και περιπτώσεις σηψαιμίας<sup>7</sup>.

Η όψιμη νεογνική υπασβεσταιμία οφείλεται συνήθως σε υπερφόρτωση με P (σίτιση με γάλα αγελάδας ή λόγω παρεντερικής διατροφής), αλλά και σε υποπαραθυρεοειδισμό είτε πρωτοπαθή (μεμονωμένο ή συνδρομικό) είτε δευτεροπαθή (λόγω υπερπαραθυρεοειδισμού της μητέρας). Σπανιότερα αίτια είναι ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός, η υπομαγνησιαιμία αλλά και ιατρογενείς παράγοντες. Πιθανόν να σχετίζεται, επίσης, με ανεπάρκεια βιταμίνης D στο νεογνό, δεν έχει αποδειχθεί, όμως, η αιτιολογική συσχέτισή της με τυχόν συνυπάρχουσα σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D της μητέρας.

### Αίτια υπασβεσταιμίας παιδικής ηλικίας

#### Ψευδοϋπασβεσταιμία

Για την αιτιολογική διερεύνηση της υπασβεσταιμίας πρέπει πρώτα να αποκλειστεί η παρουσία ψευδοϋπασβεσταιμίας, είτε λόγω υπολευκωματιναιμίας είτε λόγω χορήγησης συγκεκριμένων γαδολινούχων σκιαγραφικών.

### Υπασβεσταιμία με χαμηλή παραθορμόνη (PTH):

1) Ο υποπαραθυρεοειδισμός: Διακρίνεται σε α) αυτοάνοσο, είτε μεμονωμένο είτε στα πλαίσια πολλαδενικού συνδρόμου (APS1 ή APECED, λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο AIRE), β) ιατρογενή μετά από χειρουργική επέμβαση τραχήλου, ακτινοβολήση τραχηλικής χώρας, ή φαρμακευτική αγωγή, γ) γενετικής αιτιολογίας, είτε μεμονωμένο είτε στα πλαίσια γενετικού συνδρόμου που σχετίζεται με υποπλασία ή απλασία παραθυρεοειδών αδένων (π.χ. σύνδρομο Di George) ή διαταραχή στη σύνθεση της PTH (π.χ. σύνδρομο Kearns - Sayre κ.ά.), δ) οφειλόμενο σε υπομαγνησιαιμία, ε) οφειλόμενο σε εναπόθεση μετάλλων στους παραθυρεοειδείς αδένες (σιδήρου, χαλκού κ.ά) και ζ) λόγω διηθητικών νοσημάτων (αμυλοείδωσης κ.ά.)<sup>8</sup>. Σ' όλες τις παραπάνω περιπτώσεις υπάρχει ανεπάρκεια PTH, η οποία οδηγεί σε αύξηση της νεφρικής αποβολής ασβεστίου, μείωση της παραγωγής  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  και άρα και της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου, μείωση της οστικής διακίνησης του ασβεστίου και μείωση της νεφρικής αποβολής φωσφόρου.

2) Η οικογενής υπασβεσταιμική υπερασβεσταιμία: Προκαλείται ασβεστιουρία μέσω αυξημένης

ευαισθησίας του υποδοχέα του ασβεστίου (Calcium sensing receptor-CaSR) των νεφρικών σωληναρίων και αναστολής της νεφρικής επαναρρόφησης του ασβεστίου<sup>9</sup>.

### Υπασβεσταιμία με αυξημένη παραθορμόνη (PTH):

1) Αντίσταση στη δράση της PTH: Σ' αυτήν την κατηγορία εντάσσεται ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός, μία ετερογενής ομάδα κληρονομικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της PTH. Εκδηλώνεται με υπασβεσταιμία σε συνδυασμό με υπερφωσφαταιμία και υψηλές τιμές PTH. Ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός τύπου 1Α (κληρονομική οστεοδυστροφία Albright) προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου GNAS1, το οποίο κωδικοποιεί την α-υπομονάδα της G-πρωτεΐνης που συνδέεται στον υποδοχέα της PTH. Μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό οδηγούν σε αδυναμία ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης μετά τη σύνδεση της PTH στον υποδοχέα της. Στον τύπο 1Β υπάρχει μεμονωμένη αντίσταση στη δράση της PTH μόνο στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο και δεν παρατηρείται εικόνα οστεοδυστροφίας, ενώ στον τύπο 2 παρατηρείται ελαττωμένη απέκκριση Ρ χωρίς εικόνα οστεοδυστροφίας, ενώ παρατηρείται αύξηση του cAMP μετά από διέγερση με PTH<sup>10</sup>.

2) Ανεπάρκεια βιταμίνης D: Επίκτητη ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να εμφανιστεί εξαιτίας μειωμένης εντερικής πρόσληψης (μειωμένη διαιτητική πρόσληψη, σύνδρομο δυσαπορρόφησης, σύνδρομο βραχείας εντέρου, πρωτοπαθής χολική κίρρωση), μειωμένης έκθεσης στο ηλιακό φως, μειωμένης 25-υδροξυλίωσης (ηπατική νόσος), μειωμένης 1α-υδροξυλίωσης (XNN), αυξημένης νεφρικής απώλειας (παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο που χάνουν πρωτεΐνες που δεσμεύουν τη βιταμίνη D) και αυξημένου ηπατικού καταβολισμού (π.χ. θεραπεία με αντιεπιληπτικά). Οικογενή σύνδρομα ανεπάρκειας της βιταμίνης D αποτελούν οι δύο τύποι ραχίτιδας εξαρτώμενης από τη βιταμίνη D. Στον τύπο 1, λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο της 1-α-υδροξυλάσης, δεν παράγεται η δραστική μορφή της βιταμίνης D (καλσιτριόλη), ενώ στον τύπο 2 παρατηρείται αντίσταση στη δράση της, λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο του υποδοχέα της βιταμίνης D - VDR<sup>11</sup>.

3) Νεφρική νόσος: Η χρόνια νεφρική νόσος

(XNN) προκαλεί υπασβεσταιμία μέσω διαφόρων μηχανισμών. Η μείωση του λειτουργικού νεφρικού παρεγχύματος οδηγεί σε ελάττωση της παραγωγής 1,25(OH)2D3, οδηγώντας σε μειωμένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου. Παράλληλα, η μειωμένη σπειραματική διήθηση ελαττώνει τη νεφρική αποβολή φωσφόρου, οδηγώντας σε υπερφωσφαταιμία και υπασβεσταιμία μέσω δημιουργίας συμπλέγματος με το ιονισμένο ασβέστιο, πρόκλησης αντίστασης στη δράση της PTH στα οστά και μείωσης της λειτουργικότητας της 1α-υδροξυλάσης, η οποία είναι υπεύθυνη για τη νεφρική μετατροπή της 25(OH)D3 σε 1,25(OH)2D3<sup>12</sup>.

4) Αυξημένη απώλεια ασβεστίου από την κυκλοφορία. Παρατηρείται σε περιπτώσεις: α) αυξημένης σκελετικής επιμετάλλωσης, όπως στο σύνδρομο πεινασμένου οστού, μετεγχειρητικά ή μετά την έναρξη θεραπείας σε περιπτώσεις βαριάς ραχίτιδας, αλλά και σε περιπτώσεις οστεοβλαστικών μεταστάσεων<sup>13</sup>, β) οξείας υπερφωσφαταιμίας, λόγω αυξημένης ιστικής εναπόθεσης φωσφορικού ασβεστίου, γ) οξείας παγκρεατίτιδας, λόγω εναπόθεσης ασβεστίου συνδεδεμένου με ελεύθερα λιπαρά οξέα στο περιτόναιο, δ) σπηκτικής καταπληξίας, μέσω της δράσης φλεγμονωδών κυτταροκινών, αλλά και ε) μεταγγίσεων παραγόντων αίματος, λόγω δέσμευσης του ασβεστίου από τα κίτρικά που χρησιμοποιούνται ως αντιπηκτικά.

5) Διαταραχές επιπέδων μαγνησίου: Η υπασβεσταιμία και η υπομαγνησαιμία συχνά συνυπάρχουν και είναι αποτέλεσμα, μειωμένης διαιτητικής πρόσληψης, μειωμένης εντερικής απορρόφησης ή φαρμακευτικής αιτιολογίας. Τόσο η υπομαγνησαιμία συχνότερα όσο και η υπερμαγνησαιμία σπανιότερα μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη έκκριση της PTH ή αντίσταση στη δράση της στους περιφερικούς ιστούς.

### Κλινική εικόνα υπασβεσταιμίας

Η κλινική εικόνα εξαρτάται τόσο από την ταχύτητα όσο και από το βαθμό μείωσης των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό. Παρότι μείωση του συνολικού ασβεστίου κάτω από 7 mg/dl συνοδεύεται συνήθως από συμπτώματα, υπάρχουν άτομα με βαθμιαία εγκατάσταση υπασβεσταιμίας που παραμένουν πλήρως ελεύθερα συμπτωμάτων με επίπεδα ασβεστίου ορού αρκετά χαμηλότερα.

1) Νευρομυϊκές εκδηλώσεις: Κατά την εγκατά-

σταση οξείας υπασβεστιαϊμίας τα αρχικά συμπτώματα είναι οι αιμωδίες, που ακολουθούνται από τη βασική εκδήλωση της υπασβεστιαϊμίας, την τετανία, μία κατάσταση ακούσιων τονικών μυϊκών συσπάσεων, οι οποίες είναι συνήθως επώδυνες. Υπασβεστιαϊμία μικρότερης βαρύτητας μπορεί να συνδέεται με υποκλινική διαταραχή της νευρομυϊκής δραστηριότητας και να αποκαλυφθεί με τις κλασικές δοκιμασίες των σημείων Chvostek και Trousseau. Το σημείο Chvostek παρατηρείται όταν με πλήξη του προσωπικού νεύρου προκαλείται σύσπαση των προσωπικών μυών ετερόπλευρα, ενώ το σημείο Trousseau όταν με εφαρμογή πίεσης με την περιχειρίδα του πιεσομέτρου 20 mmHg πάνω από τη συστολική αρτηριακή πίεση για τουλάχιστον 3 λεπτά προκαλείται εικόνα χειρός μαιευτήρα. Το σημείο Trousseau είναι πιο ειδικό καθώς εμφανίζεται σε περίπου 1-4% του γενικού πληθυσμού, σε αντίθεση με το σημείο Chvostek που παρατηρείται σε 10% του γενικού πληθυσμού<sup>14</sup>. Σε καταστάσεις χρόνιας υπασβεστιαϊμίας μπορεί να εμφανιστούν, επίσης, εύκολη κόπωση, μυϊκή αδυναμία, ευερεθιστότητα, διαταραχές μνήμης, κατάθλιψη, σύγχυση, παραισθήσεις και καλοήθης ενδοκράνια υπέρταση. Περίπου 20% των παιδιών με χρόνια υπασβεστιαϊμία θα αναπτύξουν διανοητική καθυστέρηση.

2) Καρδιακές εκδηλώσεις: Παρατηρείται καθυστερημένη επαναπόλωση, με χαρακτηριστική την επιμήκυνση του διαστήματος QT. Οι διαταραχές επαναπόλωσης μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακές αρρυθμίες και κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

3) Οφθαλμικές εκδηλώσεις: Σε ασθενείς με χρόνια υπασβεστιαϊμία είναι σχετικά συχνή η ανάπτυξη υποκάψιου καταρράκτη. Σπανιότερα έχει αναφερθεί η ανάπτυξη οιδήματος οπτικής θηλής, εξαιτίας καλοήθους ενδοκράνιας υπέρτασης.

4) Δερματικές εκδηλώσεις: Διάφορες δερματικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με χρόνια υπασβεστιαϊμία. Μεταξύ αυτών η ξηρότητα του δέρματος και η ευθραυστότητα των ονύχων είναι οι πιο συχνά εμφανιζόμενες.

5) Ραχίτιδα: Παρατηρούνται σκελετικές ανωμαλίες (διαπλάτυνση μεταφύσεων, ραιβότητα διαφύσεων, ραχιτικό κομβολόγιο, κρανιακές ανωμαλίες), χαμηλή οστική πυκνότητα, οστικά άλγη, μυϊκή αδυναμία και υπολειπόμενη ανάπτυξη.

Η πρώιμη υπασβεστιαϊμία της νεογνικής ηλικίας παρατηρείται εντός των πρώτων 72 ωρών ζωής και συνήθως είναι ασυμπτωματική. Για το λόγο αυτό στα νεογνά υψηλού κινδύνου συστήνεται να γίνεται έλεγχος των επιπέδων ασβεστίου στις 24h και 48h ζωής<sup>15</sup>. Αντίθετα, η όψιμη νεογνική υπασβεστιαϊμία είναι συνήθως συμπτωματική και παρατηρείται μετά τις πρώτες 72h ζωής, συνήθως κατά το τέλος της 1<sup>ης</sup> εβδομάδας ζωής. Εκδηλώνεται με εικόνα ευερεθιστότητας, μειωμένης σίτισης, εμέτων και κοιλιακής διάτασης, ληθαργικότητας, επεισοδίων άπνοιας, κυάνωσης, νεογνικών σπασμών ή ακόμη και με εικόνα σήψης.

### Διαφορική διάγνωση υπασβεστιαϊμίας

Ο προσδιορισμός της παραθορμόνης (PTH) ορού είναι κεντρικής σημασίας και συνήθως κατευθύνει τη διαγνωστική προσέγγιση της υπασβεστιαϊμίας. Η φυσιολογικά αναμενόμενη ανταπόκριση των παραθυρεοειδών στην αληθή υπασβεστιαϊμία, με βάση το κύκλωμα αρνητικής ανατροφοδότησης, είναι η αύξηση της PTH ορού ανάλογη με το βαθμό μείωσης του ιονισμένου ασβεστίου. Έτσι, εύρεση επιπέδων PTH εντός των φυσιολογικών ορίων, παράλληλα με χαμηλό ιονισμένο ασβέστιο, είναι «απρόσφορα» χαμηλή και ένδειξη υποκείμενης παθολογίας των παραθυρεοειδών αδένων. Οπότε, τα επίπεδα της PTH είναι μειωμένα ή στα κατώτερα φυσιολογικά όρια στον υποπαραθυρεοειδισμό, στη χρόνια υπομαγνησισμία και στο σπάνιο σύνδρομο της οικογενούς υπασβεστιαϊμίας με υπερασβεστιουρία, εξαιτίας της αυξημένης ευαισθησίας του CaSR στο ασβέστιο. Αντίθετα, υψηλή PTH με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία είναι ενδεικτική ΧΝΝ, ενώ ανευρίσκεται, επίσης, σε κάθε περίπτωση υπασβεστιαϊμίας από ανεπάρκεια ή αντίσταση στη βιταμίνη D, αλλά και σε καταστάσεις αντίστασης στη δράση της PTH.

Η συγκέντρωση του φωσφόρου ορού είναι επίσης χρήσιμη στη διάκριση μεταξύ των αιτιών της υπασβεστιαϊμίας. Αναμένεται να είναι αυξημένη στη ΧΝΝ, αλλά και στον υποπαραθυρεοειδισμό και τον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό. Επίσης, αυξημένος θα είναι στη ραβδομυόλυση και στο σύνδρομο λύσης όγκου. Αντίθετα, επίπεδα φωσφόρου μειωμένα ή στα κατώτερα φυσιολογικά παρατηρούνται σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια ή αντίσταση στη βιταμίνη D, αλλά και σε περιπτώσεις αυξημένης απώλειας



ασβεστίου από την κυκλοφορία.

Τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης είναι επίσης χρήσιμα στη διαφορική διάγνωση<sup>16</sup>. Υψηλή αλκαλική φωσφατάση παρατηρείται στις οστεοβλαστικές μεταστάσεις, υψηλή ή φυσιολογική σε ΧΝΝ και σε ανεπάρκεια βιταμίνης D, ενώ σε αντίσταση στην ΡΤΗ και στον υποπαραθυρεοειδισμό η συγκέντρωσή της θα είναι φυσιολογική. Οι μετρήσεις της **25(OH)D3** και της **1,25(OH)2D3** είναι χρήσιμες στη διαφορική διάγνωση περιπτώσεων ανεπάρκειας και αντίστασης στη βιταμίνη D.

Η συνολική αποβολή ασβεστίου στα ούρα 24ωρου είναι αυξημένη στην οικογενή υπασβεσταιμία με υπερασβεστιουρία και κατά τη θεραπεία του υποπαραθυρεοειδισμού με συμπληρώματα ασβεστίου ή/και ανάλογα της βιταμίνης D, ενώ είναι συνήθως μειωμένη σ' όλες τις άλλες καταστάσεις που προκαλούν υπασβεσταιμία<sup>16</sup>.

Στην περίπτωση του ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού παρατηρείται μειωμένη ανταπόκριση των περιφερικών ιστών στη δράση της ΡΤΗ, εξαιτίας ανεπαρκούς ανταπόκρισης του cAMP στη σύνδεση της ΡΤΗ με τον υποδοχέα της. Η διάκριση μεταξύ των τύπων 1Α και 1Β γίνεται συνήθως με βάση την κλινική εικόνα, καθώς στον τύπο 1Α παρατηρείται φαινότυπος οστεοδυστροφίας Albright με κοντά μετακάρπια και μετατάρσια, κοντό ανώστημα, παχυσαρκία και έκτοπες επασβεστώσεις, ενώ στον τύπο 1Β εμφανίζονται μόνο διαταραχές του μεταβολισμού ασβεστίου. Στον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου 2 υπάρχει μειωμένη αποβολή φωσφόρου στα ούρα μετά από έγχυση ΡΤΗ, παρά τη φυσιολογική αύξηση στα επίπεδα του cAMP. Τέλος, η εμφάνιση κλινικής εικόνας οστεοδυστροφίας Albright χωρίς διαταραχές του ασβεστίου χαρακτηρίζεται ως ψευδοψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός.

### Θεραπεία υπασβεσταιμίας

Οξέως εμφανιζόμενη υπασβεσταιμία: Η υπασβεσταιμία που συνοδεύεται από συμπτώματα απαιτεί επείγουσα ενδονοσοκομειακή θεραπεία. Ασυμπτωματικοί ασθενείς με επίπεδα διορθωμένου ασβεστίου ορού χαμηλότερα από 7.5 mg/dl μπορεί να εμφανίσουν αιφνιδίως σοβαρή συμπτωματολογία και θα πρέπει, επίσης, να εισάγονται στο νοσοκομείο για αντιμετώπιση.

Η ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου αποτελεί τη

βάση της θεραπείας σ' αυτές τις περιπτώσεις. Στα παιδιά και στα νεογνά με συμπτωματική υπασβεσταιμία συστήνεται να χορηγείται 1-2 ml/kg γλυκονικού ασβεστίου 10% (10-20mg/kg στοιχειακού ασβεστίου) ενδοφλεβίως μέσα σε διάστημα 10-20 λεπτών, κατά προτίμηση σε 50 ή 100 ml διαλύματος γλυκόζης 5%, με συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση, λόγω πιθανής εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών<sup>17</sup>.

Αν δεν υπάρχει γλυκονικό ασβέστιο, μπορεί να χορηγηθεί χλωριούχο ασβέστιο (272 mg στοιχειακού ασβεστίου ανά 10 ml), το οποίο, όμως, είναι πιθανότερο να προκαλέσει δερματική νέκρωση σε περίπτωση διαφυγής.

Στη συνέχεια απαιτείται συνεχής αργή έγχυση ασβεστίου με στόχο την πρόληψη της επανεμφάνισης υπασβεσταιμίας. Προτείνεται η παρασκευή διαλύματος με 11 αμπούλες γλυκονικού ασβεστίου 10%, διαλυμένες σε 1 L διαλύματος γλυκόζης 5% ή Ν/5. Ο ρυθμός έγχυσης στα παιδιά είναι 0.5-1.5mg/kg/h στοιχειακού ασβεστίου και αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό κατά 2mg/dl σε 8-10ώρες. Κατά τη διάρκεια της συνεχούς αυτής έγχυσης συστήνεται τακτικός έλεγχος των επιπέδων ασβεστίου αρχικά ανά 1-2 ώρες και στη συνέχεια ανά 4-6 ώρες, με παράλληλη ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση έως σταθεροποίησης των επιπέδων ασβεστίου (διορθωμένο ολικό Ca >7.5mg/dl)<sup>17</sup>.

Ταυτόχρονα με την ενδοφλέβια χορήγηση, συστήνεται να χορηγούνται και συμπληρώματα ασβεστίου από το στόμα, ενώ εάν υπάρχει ανεπάρκεια της ΡΤΗ θα πρέπει να χορηγείται επιπλέον ένα δραστικό ανάλογο της βιταμίνης D. Εάν τα επίπεδα της 25OHD3 είναι <20ng/ml θα πρέπει να χορηγείται επιπλέον βιταμίνη D.

Χρόνια υπασβεσταιμία: Η από του στόματος χορήγηση ασβεστίου σε παιδιά με χρόνια υπασβεσταιμία προτείνεται να γίνεται με στοιχειακό ασβέστιο 30-75mg/24ωρο σε 2-4 διηρημένες δόσεις<sup>18</sup>.

Υπάρχουν αρκετά άλατα ασβεστίου διαθέσιμα για από του στόματος χορήγηση. Πρέπει, όμως να σημειωθεί ότι διαφέρουν κατά πολύ στην περιεκτικότητά τους σε στοιχειακό ασβέστιο. Έτσι, η περιεκτικότητα σε στοιχειακό ασβέστιο είναι 40% στο ανθρακικό, 21% στο κιτρικό, 13% στο γαλακτικό και μόλις 9% στο γλυκονικό ασβέστιο.

Οι ασθενείς που εμφανίζουν ανεπάρκεια της βιταμί-



νης D και φυσιολογική ηπατική και νεφρική λειτουργία μπορούν να αντιμετωπιστούν με χορήγηση των προδρόμων μορφών της βιταμίνης D, όπως η εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D2) και η χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3). Στον τύπο 2 της εξαρτώμενης από τη βιταμίνη D ραχίτιδας απαιτούνται υψηλές δόσεις βιταμίνης D, εξαιτίας αντίστασης στη δράση της.

Σε ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό, ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό και στον τύπο 1 της εξαρτώμενης από τη βιταμίνη D ραχίτιδας οι πρόδρομες μορφές της βιταμίνης D είναι ανεπαρκείς, καθώς απαιτείται η δράση της PTH και της 1-α-υδροξυλάσης αντίστοιχα για τη μετατροπή τους σε 1,25(OH)2D3. Κατά συνέπεια, απαιτείται η χορήγηση καλσιτριόλης ή αλφακαλσιδόλης. Οι δόσεις έναρξης είναι 1-α-καλσιδόλη {1α(OH)D3}: 0.5 - 3 μg/d συνήθως σε 2 δόσεις στους ενήλικες -ανεπαρκή δεδομένα στα παιδιά- και καλσιτριόλη {1,25(OH)2D3}: 0.25 - 2μg/d σε 2-4 δόσεις στους ενήλικες -20-60ng/kg/d στα παιδιά-, με τις δόσεις να αυξάνονται σταδιακά κάθε 4 έως 7 ημέρες, με στόχο να επιτευχθούν τα κατώτερα όρια του φυσιολογικού εύρους ασβεστίου στον ορό<sup>18</sup>.

Τα τελευταία χρόνια ανασυνδυασμένα ανάλογα της PTH, η τεριπαρατίδη (PTH 1-34) και το Preotact (PTH 1-84), έχουν πάρει έγκριση για τη θεραπεία του υποπαραθυρεοειδισμού στους ενήλικες. Η χορήγηση των σκευασμάτων αυτών σε ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό οδηγεί σε ομαλοποίηση των συγκεντρώσεων ασβεστίου και φωσφόρου ορού και μείωση της νεφρικής απώλειας ασβεστίου. Στον παιδιατρικό πληθυσμό τα σκευάσματα αυτά δεν έχουν πάρει ακόμη έγκριση και χρειάζεται να μελετηθούν μακροχρόνια δεδομένα, προκειμένου να εξασφαλιστεί η ασφάλεια της χορήγησής τους<sup>19</sup>.

Εφόσον επιτευχθούν σταθερές συγκεντρώσεις ασβεστίου στον ορό, τα επίπεδα του ασβεστίου πρέπει να ελέγχονται κάθε 3 ή 6 μήνες με πιθανή αναπροσαρμογή της θεραπευτικής αγωγής. Ο βασικότερος μακροπρόθεσμος κίνδυνος είναι η ανάπτυξη νεφρολιθίασης και νεφρασβεστώσης, ως αποτέλεσμα της υπερασβεστιουρίας. Για το λόγο αυτό η άριστη αντιμετώπιση πρέπει να περιλαμβάνει μία ή περισσότερες συλλογές ούρων 24ώρου το χρόνο. Σε περίπτωση υπερασβεστι-

ουρίας η χρήση θειαζιδικών διουρητικών που αυξάνουν την επαναρρόφηση του ασβεστίου στο άπω σωληνάριο θεωρείται ιδιαίτερα επωφέλης, καθώς μπορεί να ελαττώσει και τις απαιτούμενες δόσεις ασβεστίου και βιταμίνης D.

Στην περίπτωση του συνδρόμου πεινασμένου οστού απαιτούνται συνήθως πολύ μεγάλες δόσεις από του στόματος ασβεστίου και βιταμίνης D, πιθανότατα για μεγάλο χρονικό διάστημα. Τέλος, σε καταστάσεις υπομαγνησαιμίας είναι ευνόητο ότι απαιτείται διόρθωση του ελλείμματος Mg, καθώς η διόρθωση της υπασβεστιαϊμίας είναι δύσκολο να επιτευχθεί εάν δεν αποκατασταθούν πρώτα τα επίπεδα του Mg στον ορό.

Η πρώιμη νεογνική υπασβεστιαϊμία συνήθως είναι ασυμπτωματική και συστήνεται θεραπεία μόνο στις περιπτώσεις τελειόμηνων νεογνών ή πρόωρων νεογνών με ΒΓ>1500gr και διορθωμένο Ca ορού <7mg/dl ή πρόωρων νεογνών με ΒΓ<1500gr και διορθωμένο Ca ορού <6mg/dl. Η θεραπεία των ασυμπτωματικών νεογνών γίνεται με έγκαιρη έναρξη σίτισης ή/και χορήγηση από του στόματος στοιχειακού ασβεστίου 40-80mg/kg/d σε 3-4 δόσεις. Στα βρέφη που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή μπορεί να προστεθεί ασβέστιο με τη μορφή δ/ματος γλυκονικού ασβεστίου 10% σε δόση 500mg/kg/d, που αντιστοιχεί σε χορήγηση στοιχειακού ασβεστίου 50mg/kg/d. Σε περίπτωση παρεντερικής χορήγησης ασβεστίου για περισσότερες από 2 ημέρες συστήνεται να γίνεται διόρθωση και των επιπέδων P<sup>20</sup>.

### Επίλογος

Η υπασβεστιαϊμία αποτελεί μία σχετικά συχνή στον παιδιατρικό πληθυσμό βιοχημική διαταραχή, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή. Για το λόγο αυτό η συμπτωματική και η βαριά υπασβεστιαϊμία απαιτούν έγκαιρη διάγνωση και επείγουσα θεραπευτική αντιμετώπιση. Η προσεκτική αξιολόγηση του ιστορικού, της κλινικής εικόνας και ορισμένων βασικών εργαστηριακών εξετάσεων μπορούν στις περισσότερες περιπτώσεις να οδηγήσουν στην ορθή αιτιολογική διάγνωση και έτσι να κατευθύνουν προς την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. ■

## Hypocalcemia in neonates, infants and children

**E Katechaki**

Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, 11527, Greece

Hypocalcemia is a common metabolic problem in newborn period, infancy and childhood that can range in severity from being asymptomatic to presenting as an acute life-threatening crisis. It is defined as total corrected serum calcium concentration  $\text{Ca} < 8.5 \text{ mg/dl}$  ( $2.12 \text{ mmol/L}$ ) for children,  $\text{Ca} < 8 \text{ mg/dl}$  ( $2 \text{ mmol/L}$ ) for term and preterm neonates weighting  $> 1500 \text{ gr}$  and  $\text{Ca} < 7 \text{ mg/dl}$  ( $1.75 \text{ mmol/L}$ ) for very low birth weight neonates weighting  $< 1500 \text{ gr}$ . Hypocalcemia is commonly due to inadequate levels of parathyroid hormone or vitamin D, resistance to these hormones, disturbance in magnesium levels, or other causes. Early-onset hypocalcemia is generally asymptomatic. Therefore, screening for hypocalcemia at the 24th and 48th hour after birth is warranted for infants with high risk of developing hypocalcemia. Late-onset hypocalcemia, which is generally symptomatic, develops after the first 72h and toward the end of

the first week of life. Elemental calcium of 10 to 20 mg/kg ( $1-2 \text{ mL/kg/dose}$  10% calcium gluconate) is given as a slow intravenous infusion under cardiac monitoring in the acute treatment of hypocalcemia in patients with symptoms, followed by continuous calcium gluconate infusion in slower rate, until normalization of calcium levels. Elemental calcium replacement of 30 to 75 mg/kg/d is recommended for asymptomatic children. Vitamin D or active vitamin D preparations should be added, depending on the cause of hypocalcemia and hypomagnesemia should be corrected. At present, there is no consensus on the management of hypoparathyroidism in children and adolescents and only a few studies are available on the long term outcome of patients with recombinant HPT treatment. Therefore, further research is needed to improve long-term safety of these patients.

**KEY WORDS:** parathyroid hormone, vitamin D, elemental calcium, intravenous infusion

## REFERENCES

1. Holick MF. Vitamin D and the kidney. *Kidney Int* 1987; 32: 912-929.
2. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation. Φυσιολογία ασβεστίου 36 factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3597-3602.
3. Sutton RA. Disorders of renal calcium excretion. *Kidney Int* 1983; 23: 665-673.
4. Friedman PA, Gesek FA. Calcium transport in renal epithelial cells. *Am J Physiol* 1993; 264: 181-198.
5. Schauburger CW, Pitkin RM. Maternal-perinatal calcium relationships. *Obstet Gynecol* 1979; 53:74-76.
6. J. Oden and M. Bourgeois, "Neonatal endocrinology," *Te Indian Journal of Pediatrics*, vol. 67, no. 3, pp. 217-223, 2000.
7. P. S. Venkataraman, R. C. Tsang, I.-W. Chen, and M. A. Sperling, "Pathogenesis of early neonatal hypocalcemia: studies of serum calcitonin, gastrin, and plasma glucagon," *Journal of Pediatrics*, vol. 110, no. 4, pp. 599-603, 1987.
8. Bowl MR, Nesbit MA, Harding B, et al. An interstitial deletion-insertion involving chromosomes 2p25.3 and Xq27.1, near SOX3, causes Xlinked recessive hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 2005; 115: 2822-2831.
9. Brown EM. Clinical lessons from the calcium-sensing receptor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 122-133.
10. Ahmed SF, Dixon PH, Bonthron DT, et al. GNAS1 mutational analysis in pseudohypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 525- 531.
11. Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2130- 2135.
12. Bushinsky DA. Disorders of calcium and phosphorus homeostasis. In: Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM et al, eds. *Primer on kidney diseases*, 4th Ed. Philadelphia, PA, Elsevier Saunders 2005: 120-126.
13. Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcemia. *BMJ* 2008; 336: 1298-1232.
14. Urbano FL. Signs of hypocalcemia: Chvostek's and Trousseau's. *Hosp Physician* 2000; 36: 43-45.
15. A. Jain, R. Agarwal, M. J. Sankar, A. Deorari, and V. K. Paul, "Hypocalcemia in the newborn," *Te Indian Journal of Pediatrics*, vol. 77, no. 10, pp. 1123-1128, 2010.
16. Root AW, Diamond FB. Disorders of mineral homeostasis in children and adolescents hypocalcemia in children and adolescents) In: Sperling MA. *Pediatric Endocrinology*, fourth edition, Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2014, pp. 734-755.
17. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark et al. Management of hypoparathyroidism: present and future. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2313-2324.
18. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008; 359: 391-403.
19. Mishra PE, Schwartz BL, Sarafoglou K, Hook K, Kim Y, et al. Short-Term PTH(1-34) Therapy in Children to Correct Severe Hypocalcemia and Hyperphosphatemia due to Hypoparathyroidism: Two Case Studies. *Case Rep Endocrinol* 2016; 2016: 6838626. Epub 2016 Nov 13.
20. A. Jain, R. Agarwal, M. J. Sankar, A. Deorari, and V. K. Paul, "Hypocalcemia in the newborn," *Te Indian Journal of Pediatrics*, vol. 77, no. 10, pp. 1123-1128, 2010.

## Υποθυρεοειδισμός από τη Νεογνική Ηλικία έως την Εφηβεία

Α. Τάλιου

Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, Ελλάδα

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία του εγκεφάλου. Σοβαρές διαταραχές στην «τροφοδοσία» του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος με τα απαραίτητα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών κατά τις κρίσιμες περιόδους για την ανάπτυξη (1ο τρίμηνο κύησης και νεογνική ηλικία) μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές και μόνιμες δυσλειτουργίες του νευρικού συστήματος. Ο προληπτικός έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας επιβάλλεται κατά την κύηση και τη νεογνική περίοδο και συνιστάται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις στην παιδική και εφηβική ηλικία. Ο ρόλος του Παιδιάτρου πα-

ραμένει καθοριστικός για την επιτυχή εφαρμογή του Νεογνικού Ανιχνευτικού Ελέγχου για το Συγγενή Υποθυρεοειδισμό. Η απόφαση για χορήγηση αγωγής στις περιπτώσεις ήπιου Υποκλινικού Υποθυρεοειδισμού εξατομικεύεται και εξαρτάται από την ηλικία, την αιτιολογία, τον βαθμό, τη χρονιότητα και τα συνυπάρχοντα νοσήματα ή παθολογικά ευρήματα. Στην παρούσα ανασκόπηση αναφέρονται επιγραμματικά η φυσιολογία των θυρεοειδικών ορμονών και αναλυτικότερα ο απαραίτητος προληπτικός έλεγχος λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος από τη νεογνική ηλικία έως την εφηβεία.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: προληπτικός έλεγχος, συγγενής υποθυρεοειδισμός, υποκλινικός υποθυρεοειδισμός**

### Εισαγωγή

Ο θυρεοειδής αδένος είναι υπεύθυνος για τη σύνθεση και την έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών, καθώς και για την ομοιοστάση του ιωδίου στο ανθρώπινο σώμα. Οι θυρεοειδικές ορμόνες ρυθμίζουν τον μεταβολισμό, την ανάπτυξη και πολλές άλλες λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος

επιδρώντας σε όλα σχεδόν τα κύτταρα. Ο θυρεοειδής αδένος, η πρόσθια υπόφυση και ο υποθάλαμος αποτελούν ένα αυτορυθμιζόμενο κύκλωμα που ονομάζεται άξονας Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Θυρεοειδούς (Υ-Υ-Θ). Οι κύριες ορμόνες που παράγονται από τον θυρεοειδή αδένος είναι η θυροξίνη ή τετραϊωδοθυρονίνη (T4) και η τριιωδοθυρονί-

### Υπεύθυνη επικοινωνίας

Άννα Τάλιου, MD

Παιδίατρος, Επιστημονικός συνεργάτης Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» και Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού Αθήνα, 11527, Ελλάδα. Τηλ: 6932241396. E-mail: annataliou@hotmail.com

νη (T3). Η εκλυτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης (TRH) που εκκρίνεται από τον υποθάλαμο, η θυρεοτροπίνη (TSH) που εκκρίνεται από την πρόσθια υπόφυση και η T4 λειτουργούν σε αρμονία για τη διατήρηση ενός κατάλληλου μηχανισμού ομοιόστασης.<sup>1</sup>

### Θυρεοειδικές Ορμόνες και ΚΝΣ

Οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία του εγκεφάλου, λόγω της εξειδικευμένης δράσης τους στα νευρικά και νευρογλοιακά κύτταρα, αφού επηρεάζουν την έκφραση σημαντικού αριθμού γονιδίων τα οποία είναι καθοριστικά για την ανάπτυξη του εγκεφαλικού φλοιού (~20%), τα τελικά στάδια της νευρογένεσης, τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και τη μετανάστευση των νευρικών κυττάρων, καθώς και τη δημιουργία των νευραξόνων και των δενδριτών, τη μυελίνωση και τη συναπτογένεση.

Σοβαρή διαταραχή στην «τροφοδοσία» του ΚΝΣ με τα απαραίτητα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών κατά τις κρίσιμες περιόδους για την ανάπτυξη (1<sup>ο</sup> τρίμηνο κύησης και νεογνική) είναι δυνατόν να οδηγήσει σε σοβαρές και μόνιμες δυσλειτουργίες του νευρικού συστήματος. Συνεπώς, καθίσταται απαραίτητος ο Προληπτικός Έλεγχος για τη διάγνωση του Υποθυρεοειδισμού<sup>2</sup>

### ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ

Ως **Συγγενής Υποθυρεοειδισμός (ΣΥ)** ορίζεται η ανεπάρκεια θυρεοειδικών ορμονών που είναι ήδη παρούσα κατά τη γέννηση και οφείλεται σε δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης-θυρεοειδούς. Είναι το συχνότερο συγγενές νόσημα στην Ενδοκρινολογία με τη συχνότητά του να κυμαίνεται σε 1:2000-1:3000 γεννήσεις (με μεγαλύτερη συχνότητα μετά την εφαρμογή των νεότερων ορίων). Ο ΣΥ αποτελεί τη συχνότερη αιτία ψυχοκινητικής καθυστέρησης που μπορεί να προληφθεί με έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία.<sup>3</sup>

Τα προγράμματα Screening για το ΣΥ συναποτελούν το μεγαλύτερο πρόγραμμα Προληπτικού Ελέγχου διεθνώς, αφού αφορούν ~30% των γεννήσεων σε παγκόσμιο επίπεδο. Στην Ελλάδα το Νεογνικό Πρόγραμμα για το ΣΥ εφαρμόζεται από το 1979 και αφορά το σύνολο των γεννήσεων. Η ανίχνευση βασίζεται στη μέτρηση «αυξημένων» τιμών TSH στην κάρτα Guthrie, δηλαδή άνωθεν του ορίου το οποίο ισχύει για τη χώρα μας (>7mIU/L). Σημειώνεται ότι η κάρτα Guthrie πρέπει να αποστέλλεται από την 3<sup>η</sup> έως την

5<sup>η</sup> ημέρα ζωής.<sup>4</sup>

Τα αίτια του σοβαρού Πρωτοπαθούς Συγγενούς Υποθυρεοειδισμού είναι:

1. Δυσγενεσία (απλασία, υποπλασία, ημιαγενεσία και εκτοπία). Η Δυσγενεσία αποτελεί το 65% των περιπτώσεων μόνιμου σοβαρού πρωτοπαθούς ΣΥ και το 15% των συνολικών περιπτώσεων πρωτοπαθούς ΣΥ. Ως προς το φύλο, το 70% των περιπτώσεων σοβαρού πρωτοπαθούς ΣΥ αφορά θήλεα, ενώ γενικά η αναλογία θήλεα/άρρενα, συμπεριλαμβανομένου του μετρίου και ήπιου ΣΥ, είναι περίπου 1:1 (αντί 2:1 παλαιότερα).

2. Δυσορμονογένεση, που αποτελεί περίπου το 15% των περιπτώσεων σοβαρού μόνιμου ΣΥ και αφορά σε σοβαρή λειτουργική ανεπάρκεια του θυρεοειδούς αδένου που οφείλεται σε μεταλλάξεις σημαντικών γονιδίων.

Η συνήθης κλινική συμπτωματολογία που παρουσιάζει ένα παιδί με ΣΥ περιλαμβάνει υποτονία, υπνηλία, δυσκολίες σίτισης, κρύα άκρα, ομφαλοκήλη και παράταση νεογνικού ικτέρου. Σπανιότερες κλινικές εκδηλώσεις που αφορούν κυρίως περιπτώσεις που καθυστέρησαν να λάβουν αγωγή είναι το βράγχος φωνής, οιδηματώδες και ανέκφραστο προσωπίο, μεγάλη προέχουσα γλώσσα, καθίζηση βάσης ρινός, οιδηματώδη βλέφαρα, χαμηλή πρόσφυση τρίχωσης μετώπου, έντονη ρυτίδωση μετώπου, βραχύς λαιμός και καθυστερημένη σύγκλειση πηγών και ραφών.

### Θεραπεία

Αρχικώς ανευρίσκονται τα ύποπτα περιστατικά από τις μετρήσεις στην κάρτα Guthrie και ακολουθεί επιβεβαίωση και διάγνωση με μέτρηση της TSH στο αίμα. Με βάση τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, τα κριτήρια για την έναρξη αγωγής είναι:

-TSH (αίμα) > 20mU/L.

-TSH (αίμα) 6-20mU/L μετά τις πρώτες 21 ημέρες ζωής (ή επανάληψη σε 1 - 2 εβδομάδες σε οριακές αποκλίσεις των τιμών).

-FT4 χαμηλή για τα ηλικιακά όρια αναφοράς.

-TSH (Guthrie) > 40mU/L, αφού ληφθεί φλεβικό αίμα για επιβεβαίωση, χωρίς αναμονή του αποτελέσματος - σε περίπτωση που δεν είναι εφικτή η επιβεβαίωση με αιμοληψία, έναρξη χωρίς επιβεβαίωση με φλεβικό αίμα.<sup>3,5</sup>

### Συγγενείς διαμαρτίες – Σύνδρομα που συνδέονται με διάγνωση ΣΥ

Συγγενείς καρδιοπάθειες ανευρίσκονται σε ποσοστό



3-10% σε άτομα με ΣΥ, ενώ μόλις 0,5-0,8% στο γενικό πληθυσμό όπως για παράδειγμα στο σύνδρομο Down, DiGeorge, Alagille, Williams-Beuren, Kabuki. Συγγενείς νεφρικές ανωμαλίες παρατηρούνται σε μεταλλάξεις στον παράγοντα μεταγραφής PAX8 που είναι απαραίτητος για την εμβρυική ανάπτυξη του νεφρού και του θυρεοειδούς αδένου. Ο ΣΥ συνδυάζεται με διαταραχές ανάπτυξης πνευμόνων και χοριοαθέτωση (μεταλλάξεις στο NKX2-1), καθώς και με συγγενή νευροαισθητήρια βαρηκοΐα με ή χωρίς βρογχοκήλη (SLC5A5) στο σύνδρομο Pendred. Ένα ακόμη σύνδρομο που συνδυάζει δυσγενεσία θυρεοειδούς, «όρθια» μαλλιά και λυκόστομα είναι το σύνδρομο Bamforth-Lazarus<sup>3</sup>

### Ειδικές κατηγορίες νεογνών

Στα πρόωρα ή χαμηλού και πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά ή αυτά που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΝΝ πρέπει να γίνεται έλεγχος με TSH και FT4 περίπου στις 2 εβδομάδες ζωής και, αναλόγως των αποτελεσμάτων, πιθανώς να επαναλαμβάνεται ο έλεγχος. Ωρίμανση ή ανάκαμψη του άξονα Υ-Υ-Θ μπορεί να παρατηρηθεί σε περίπου 2-6 εβδομάδες. Τα επίπεδα της FT4 είναι καθοριστικά για την απόφαση έναρξης αγωγής.<sup>3</sup>

Στα νεογνά με σύνδρομο Down συστήνεται επανάληψη του ελέγχου στο τέλος της νεογνικής περιόδου, λόγω αρχικά ψευδώς χαμηλών τιμών TSH.<sup>3</sup>

Στις πολύδυμες κυήσεις μπορεί να παρατηρηθούν ψευδώς χαμηλές τιμές TSH στο αρχικό screening, λόγω εμβρυοεμβρικής μεταάγγισης (fetal blood mixing).

Στα νεογνά μητέρων με θυρεοειδοπάθεια (Hashimoto, θητικά Abs, ) πρέπει να γίνεται μέτρηση FT4 και TSH στο αίμα στις 2-3 εβδομάδες ζωής, ανεξαρτήτως του αποτελέσματος στην κάρτα Guthrie η οποία λαμβάνεται κανονικά την 3η έως 5η ημέρα ζωής, ανεξάρτητα από τη σίτιση.<sup>3</sup>

Σε περιπτώσεις χαμηλής FT4, με TSH χαμηλή, εντός των φυσιολογικών ορίων ή ηπίως αυξημένη, η διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνει: α) ανωριμότητα του άξονα υπόφυσης-υποθαλάμου-θυρεοειδούς λόγω προωρότητας, β) Κεντρικό Υποθυρεοειδισμό, μεμονωμένο ή στα πλαίσια συνδρόμου πολλαπλής υποφυσιακής ανεπάρκειας (σημειώνεται ότι η κλινική εικόνα της Συγγενούς Υποφυσιακής Ανεπάρκειας περιλαμβάνει μικροπείσμό με κρυφορχία, υπογλυκαιμία, παρατεινόμενο ίκτερο και εικόνα δυστροφίας), γ) σύνδρομο ευθυρεοειδικού αρρώστου και δ) μειωμένη ευαισθησία στις θυρεοειδικές ορμόνες

Σε όλες τις παραπάνω κατηγορίες ο ρόλος του παιδίατρου είναι καθοριστικής σημασίας για την έγκαιρη αναγνώριση κλινικών σημείων και συμπτωμάτων.

### Ήπιος Υποκλινικός Συγγενής Υποθυρεοειδισμός

Υπάρχει επιφυλακτικότητα στην έναρξη αγωγής σε περιπτώσεις ήπιου (υποκλινικού) Συγγενούς Υποθυρεοειδισμού (TSH στο αίμα 5-8 mIU/L με «φυσιολογική» FT4). Η απόλυτα φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς, τόσο κατά την εμβρυική περίοδο όσο και στους πρώτους μήνες της ζωής, είναι σημαντικότερη για τη φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου, η οποία κατά τους 4 πρώτους μήνες ζωής, αλλά και έως το 1<sup>ο</sup> έτος, είναι αλματώδης. Σε αυτό το σύντομο αλλά πολύτιμο διάστημα η θυρεοειδική λειτουργία πρέπει να είναι άριστη. Η ήπια διαταραγμένη, αλλά και πιθανώς και η «οριακά φυσιολογική», θυρεοειδική λειτουργία τους πρώτους μήνες της ζωής μπορεί να έχουν δυσμενή επίπτωση στην ψυχοκινητική εξέλιξη και τη σχολική επίδοση των παιδιών.<sup>6,7</sup>

**Επαναξιολόγηση της θυρεοειδικής λειτουργίας** σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει επιβεβαιωμένη διάγνωση μόνιμου ΣΥ, ιδίως επί απουσίας δυσγενεσίας θυρεοειδικού αδένου ή γενετικού συνδρόμου, γίνεται με ασφάλεια μετά την ηλικία των 2 - 3 ετών. Σε περίπτωση που η χορηγούμενη δόση είναι σχετικά μικρή για την ηλικία στην περίπτωση που η TSH είναι κατεσταλμένη, η επαναξιολόγηση της θυρεοειδικής λειτουργίας μπορεί να γίνει νωρίτερα. Η σταδιακή μείωση της δόσης γίνεται ανά περιόδους 4-6 εβδομάδων. Μικρή και παροδική αύξηση της TSH μπορεί να παρατηρηθεί κατά την περίοδο αυτή. Εάν TSH > 10 mIU/L κατά την προοδευτική μείωση της LT4 ή μετά τη διακοπή της, οδηγεί σε διάγνωση μόνιμου ΣΥ. Ένδειξη αυξημένης πιθανότητας μόνιμου ΣΥ υπάρχει όταν παρατηρείται ανάγκη συνεχούς αύξησης της χορηγούμενης δόσης με την πρόοδο της ηλικίας. Οι περιπτώσεις υποκλινικού υποθυρεοειδισμού (FT4 φυσιολογική) αφορούν κατά 70% σε μόνιμο ΣΥ (30% του μόνιμου ΣΥ).<sup>3,5</sup>

### ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τον προληπτικό έλεγχο της θυρεοειδικής λειτουργίας σε παιδιά και εφήβους. Δεν συνιστάται ο έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας σε ασυμπτωματικά παιδιά, μπορεί όμως να συμπεριληφθεί στον συνήθη έλεγχο ρουτίνας (TSH και FT4)

. Έλεγχος συνιστάται σε:

-Εμφάνιση Σημείων ή Συμπτωμάτων τα οποία και πρέπει να αναζητούνται.

-Σε παιδιά με Γενετικά Σύνδρομα (π.χ. σύνδρομο Down, σύνδρομο Turner) ή άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες ή παράγοντες κινδύνου (π.χ. ογκολογικοί ασθενείς).

-Σε παιδιά με θετικό Οικογενειακό Ιστορικό.

-Υποπτο Ατομικό Ιστορικό με ιδιαίτερη έμφαση στη νεογνική περίοδο.

-Λήψη φαρμάκων τα οποία επηρεάζουν τη θυρεοειδική λειτουργία (π.χ. αμιοδαρόνη, IFN-α, αντιεπιληπτική αγωγή, βιοτίνη).

-Συνυπάρχοντα Αυτοάνοσα νοσήματα (π.χ. λεύκη, κοιλιοκάκη, ΣΔ Ι).

#### Σημεία και Συμπτώματα υποθυρεοειδισμού

- Βρογχοκήλη.
- Χαμηλό Ανάστημα, Πτώση στις Καμπύλες Αύξησης.
- Μυξοιδηματικό προσώπιο.
- Κόπωση, δυσκολιότητα, δυσανεξία στο κρύο.
- Αύξηση του Βάρους Σώματος.
- Επηρεασμένη σχολική απόδοση.
- Διαταραχές στη διάθεση, συμπεριφορά, ψυχική σφαίρα.
- Ξηροδερμία, Τριχόπτωση.
- Βραδυκαρδία.
- Καθυστέρηση στην έναρξη της Εφηβείας.
- Διαταραχές της Εμμήνου Ρύσεως.

Σπανίως παρατηρείται πρόωμη ήβη στην περίπτωση χρόνιας αύξησης του TSH (σύνδρομο Van Wyk Grumbach).<sup>8</sup>

Παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την αξιοπιστία του ελέγχου είναι η ασθένεια, η φάση ανάρρωσης, ο εμβολιασμός, περίοδοι στρες, η αύπνια, η έλλειψη ύπνου, η επάρκεια Ιωδίου, ενδοκρινικοί διαταράκτες, η ώρα της ημέρας (κυρκαδικός ρυθμός TSH), η εποχή, η θερμοκρασία, η φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου, η υπερβαρότητα και η παχυσαρκία.

#### Αποτελέσματα Θυρεοειδικού Ελέγχου και Περαιτέρω Ενέργειες

- Φυσιολογική TSH με φυσιολογική FT4 δεν χρήζει περαιτέρω ελέγχου.
- Αυξημένη TSH με μειωμένη FT4 συστήνεται έναρξη αγωγής.
- Αυξημένη TSH (>10mIU/L) με φυσιολογική FT4 συστήνεται έναρξη αγωγής.

- Αυξημένη TSH (5-10mIU/L) με φυσιολογική FT4 (ήπιος υποκλινικός υποθυρεοειδισμός). Συστήνεται επανάληψη ελέγχου σε 4-12 εβδομάδες.

- Φυσιολογική TSH με μειωμένη FT4 συστήνεται έναρξη αγωγής.

Πολύ σημαντική θεωρείται η αναζήτηση παραγόντων που επηρεάζουν τα αποτελέσματα. Σε αυτή την περίπτωση συστήνεται επανάληψη του ελέγχου (εάν είναι δυνατόν σε άλλο εργαστήριο) με TSH, FT4, FT3 και αντιθυρεοειδικά αντισώματα (anti-TPO και anti-Tg). Υπερχογράφημα θυρεοειδούς πρέπει να γίνεται, εάν είναι δυνατόν, από ιατρό με εμπειρία στα παιδιά συμπεριλαμβάνοντας μέτρηση των τριών διαστάσεων των δύο λοβών.

Ως **Ήπιος Υποκλινικός Υποθυρεοειδισμός** ορίζεται η ήπια αυξημένη TSH (5-10mIU/L) με φυσιολογική FT4. Η χορήγηση αγωγής υποκατάστασης σε παιδιά με ήπιο υποκλινικό υποθυρεοειδισμό αποτελεί αμφιλεγόμενο θέμα, λόγω της έλλειψης καθολικά αποδεκτών συγκριτικών δεικτών και κριτηρίων και των κατάλληλων μακροχρόνιων μελετών οι οποίες να αποδεικνύουν ποσοτικά τα οφέλη της αγωγής.

**Προδιαθεσικοί παράγοντες** για επιδείνωση της εικόνας των θυρεοειδικών ορμονών αποτελούν τα θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα (ιδιαίτερα τα AntiTPO) σε έδαφος χρόνιας Λεμφοκυτταρικής Θυρεοειδίτιδας Hashimoto, η ύπαρξη βρογχοκήλης, η TSH > 7.5mIU/L και το θήλυ φύλο.<sup>9,11,12</sup>

#### Χρόνια Λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα Hashimoto

Ως χρόνια θυρεοειδίτιδα Hashimoto ορίζεται η χρόνια λεμφοκυτταρική διήθηση των θυρεοειδικών κυττάρων. Προσβάλει κυρίως νεαρά άτομα με μια σαφή υπεροχή του γυναικείου φύλου. Η συχνότητα θήλεα/άρρενα κυμαίνεται περίπου στο 8:1. Ενώ παλαιότερα θεωρείτο νόσημα του γυναικείου φύλου κοντά στην εφηβεία, όλο και περισσότερα περιστατικά αναφέρονται σε νεαρότερες ηλικίες, καθώς και σε αγόρια. Θεωρείται ως η συχνότερη αιτία υποθυρεοειδισμού. Συνήθως αφορά άτομα ασυμπτωματικά, σπάνια μόνο υπάρχουν εκδηλώσεις υποθυρεοειδισμού και ακόμη σπανιότερα αρχική υπερθυρεοειδική φάση. Βρογχοκήλη εμφανίζεται σε ένα μόνο ποσοστό των ασθενών.

Τα εργαστηριακά ευρήματα αφορούν την ύπαρξη θετικών θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων (anti TPO, antiTg). Όσον αφορά τη λειτουργία του θυρεοειδούς, μπορεί να εμφανιστεί με: α) ευθυρεοειδική λειτουργία, β) έκδηλο ή

υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, γ) θυρεοτοξική φάση. Τα υπερηχογραφικά ευρήματα περιλαμβάνουν υποηχογένεια του θυρεοειδικού παρεγχύματος με εστιακή ή διάχυτη ανομοιογένεια, καθώς και αύξηση της ενδοθυρεοειδικής αιματικής ροής.

### Προδιαθεσικοί παράγοντες

Όπως σε όλα τα αυτοάνοσα νοσήματα, υπάρχουν οι γενετικοί παράγοντες στους οποίους επιδρούν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η επάρκεια ή υπερεπάρκεια ιωδίου, διάφορες ιώσεις, κυρίως οι εντεροϊοί (ακόμη και η ενδομήτρια έκθεση σε εντεροϊούς έχει συσχετιστεί με εμφάνιση θυρεοειδικής αυτοανασίας) και η ακτινοβολήση. Οι γενετικοί παράγοντες αφορούν συσχετίσεις με παράγοντες HLA, θετικό οικογενειακό ιστορικό θυρεοειδίτιδας Hashimoto ή γενικά ιστορικό αυτοανασίας, καθώς και γενετικά σύνδρομα (π.χ. σύνδρομο Down, σύνδρομο Turner).

Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι συχνότερη σε συνδυασμό με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως λεύκη, αλωπεκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, κοιλιοκάκη, ατροφική γαστρίτιδα, ΣΕΛ, είτε στα πλαίσια αυτοάνοσου πολύ-ενδοκρινικού συνδρόμου ή μη.

Σπανιότερες εκδηλώσεις αποτελούν η Hashitoxicosis που θεωρείται ότι οφείλεται σε απελευθέρωση αποθηκευμένων θυρεοειδικών ορμονών από το θυρεοειδικό παρέγ-

χυμα κατά τη διέγερση από τα αυτοαντισώματα και σπάνια χρήζει βραχείας θεραπείας, το μακροαδένωμα υπόφυσης από παραμελημένη θυρεοειδίτιδα, η θυρεοειδική εγκεφαλοπάθεια, καθώς και η νεφροπάθεια-πρωτεϊνουρία στα πλαίσια αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας.<sup>13,14</sup>

**Συμπερασματικά**, σε περιπτώσεις ήπιου Υποκλινικού Υποθυρεοειδισμού θα πρέπει πάντα να αναζητούνται παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα του ελέγχου. Συστήνεται επανάληψη των θυρεοειδικών ορμονών σε 4-12 εβδομάδες (δύο «ανεξάρτητες» μετρήσεις). Η ύπαρξη αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, καθώς και η ηλικία του παιδιού (<3 ετών και η εφηβεία θεωρούνται ως οι πλέον ευαίσθητες περίοδοι) μπορεί να επηρεάσουν την απόφαση για έναρξη αγωγής. Σε παχυσαρκία ή υπερβαρότητα<sup>10</sup> πάντα θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας, όπως και σε παιδιά με ύποπτο οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό (νεογνική περίοδος, γενετικό νόσημα, άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, χαμηλό ανάστημα ή χαμηλός ρυθμός αύξησης, φαρμακευτική αγωγή). Στην απόφαση για έναρξη αγωγής με θυροξίνη σημαντικό ρόλο επιτελεί η ύπαρξη τάσης αύξησης της TSH, η «μακροχρόνια» αυξημένη TSH, τα οριακά χαμηλά επίπεδα της FT4, η TSH>7.5mIU/L, η εμφάνιση συμπτωμάτων ή σημείων υποθυρεοειδισμού και η ύπαρξη παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Εάν δεν χορηγηθεί αγωγή, επιβάλλεται η συνέχιση της παρακολούθησης.<sup>9,12</sup> ■

### ABSTRACT

## Hypothyroidism from Neonatal Age to Adolescence

A. Taliou

Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece, Institute of Child Health

Thyroid hormones play an important role with respect to normal brain development and function. Thyroid disorders during critical developmental windows (i.e., 1st trimester of gestation and the neonatal period) may lead to severe neurodevelopmental abnormalities. Screening of thyroid function during pregnancy and during the neonatal period is required. The role of the Pediatrician remains crucial for the successful

implementation of the Neonatal Screening Program for Congenital Hypothyroidism. Initiation of treatment in cases of mild subclinical hypothyroidism must be personalized and depends on age, etiology, degree, chronicity, co-existing disorders and clinical findings. In this review article thyroid hormone physiology and action will be discussed as well as the screening decisions from neonatal to adolescent period.

**KEY WORDS:** screening, congenital hypothyroidism, subclinical hypothyroidism

## REFERENCES

1. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. 2020 May 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29763182.
2. Bernal J. Thyroid Hormones in Brain Development and Function. 2015 Sep 2. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K et al.. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905404.
3. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021 Mar;31(3):387-419.
4. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;28(2):175-87
5. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G et al. ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-AP-PES-ISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb;99(2):363-84
6. Lain SJ, Bentley JP, Wiley V, Roberts CL, Jack M, Wilcken B, Nassar N. Association between borderline neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations and educational and developmental outcomes: a population-based record-linkage study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Sep;4(9):756-765
7. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Jan;4(1):35-43.
8. Gupta J, Lin-Su K. Van Wyk-Grumbach syndrome in a female pediatric patient with trisomy 21: a case report. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2020;2020:2
9. Salerno, M., Capalbo, D., Cerbone, M. et al. Subclinical hypothyroidism in childhood — current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol* 12, 734–746 (2016)
10. Kumar S, Dayal D, Attri S, Gupta A, Bhalla A. Levothyroxine supplementation for obesity-associated thyroid dysfunction in children: a prospective, randomized, case control study. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2019;25(3):107-113
11. Lazar L, Frumkin RB, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1678-82
12. Maria Cristina Vigone, Donatella Capalbo, Giovanna Weber, Mariacarina Salerno, Mild Hypothyroidism in Childhood: Who, When, and How Should Be Treated?, *Journal of the Endocrine Society*, Volume 2, Issue 9, September 2018, Pages 1024–1039
13. Radetti G. Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. *EndocrDev*. 2014;26:158-70
14. Admoni O, Rath S, Almagor T, Elias-Assad G, Tenenbaum-Rakover Y. Long-Term Follow-Up and Outcomes of Autoimmune Thyroiditis in Childhood. *FrontEndocrinol (Lausanne)*. 2020 Jun 5;11:309



ZITA CONGRESS ZITA MEDICAL MANAGEMENT

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ  
**ΩΥΘ**  
ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΥΓΕΙΑ ΟΜΟΡΦΙΑ

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΥΓΕΙΑ ΟΜΟΡΦΙΑ  
**ΩΥΘ FORUM**

## Στηρίζουμε κάθε σας δημιουργική σκέψη & προσπάθεια διάχυσης επιστημονικής γνώσης

- Διοργάνωση συνεδρίων, εκθέσεων, πολιτιστικών εκδηλώσεων και ταξιδίων κινήτρων
- Διαχείριση ιατρικών εταιρειών και οργανισμών
- Website και Ηλεκτρονικό Marketing
- Επιστημονικές Εκδόσεις Περιοδικών
- Χορηγίες
- Γραφιστικό - Δημιουργικό
- Γραμματειακή Υποστήριξη
- Τουρισμός Υγείας
- Νοσοκομειακό Marketing
- Γραφείο Τύπου



**www.zita-group.com**

Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού, 190 01, Αττική, Ελλάδα

Τηλ: +30 22994 40962

k.ge@zita-congress.gr, info@zita-congress.gr, info@zita-management.com

Follow us



**LinkedIn**

**YouTube**