

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

20
20

ΤΟΜΟΣ 70,
ΤΕΥΧΟΣ 1,
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ,
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ,
ΜΑΡΤΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256

53η Παιδιατρική
Θεραπευτική Ενημέρωση / Τεύχος 1
[25-26 Απριλίου 2020]

SARS-CoV-2

ΜΕΘΟΥΜΕ
ΑΣΦΑΛΕΙΣ

12-13 Σεπτεμβρίου 2020

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ	3
ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑΣ Χ. ΚΑΝΑΚΑ - GANTENBEIN	7
ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ	8
ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΘΕΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΤΑ ΕΜΒΟΛΙΑ	37
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ	59

Annals
of Clinical Pediatrics
of the University of Athens

SCIENTIFIC PROGRAM	3
PROFESSOR'S C. KANAKA - GANTENBEIN INTRODUCTION	7
CONGENITAL INFECTIONS	8
HOT TOPICS IN THE FIELDS OF INFECTIONS AND VACCINATIONS	37
INFECTIONS OF THE SKIN AND SCALP	59

20
20ΤΟΜΟΣ 70,
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 ΡώμαΒασιλική Συριοπούλου
Χρύσα Τζουμάκα-Μπακούλα**ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**Ευαγγελία Χαρμανδάρη
Αντώνης Καττάμης
Σουλτάνα Σιαχανίδου
Βασιλική Σπούλου
Αθανάσιος Μίχος
Αθανάσιος Καδίτης
Μαρία-Ροζέ Πονς Ροντριγκεθ
Δέσποινα ΜπριάνταΠαναγιώτα Περβανίδου
Μαρία Μοσχόβη
Φλώρα Μπακοπούλου
Εμμανουήλ Ζουμάκης
Χρήστος Γιαπιτζάκης
Αδαμαντία Μαλλιαρού
Ειρήνη Ορφανού
Αθανασία ΛουρίδαΑλεξάνδρα 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

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
20

VOLUME 70,
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 BOARD

Evagelia Charmandari	Panagiota Pervanidou	Alexandra Papadopoulou
Antonios 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

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). 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 συμβάλει στη διεξαγωγή της μελέτης.

ε) Βιβλιογραφικές παραπομπές

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

Παραδείγματα βιβλιογραφικών παραπομπών:

Ι. 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.

ΙΙ. 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.

ΙΙΙ. Ηλεκτρονικές πηγές

□ Έγγραφο από ιστοσελίδα:

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

□ Έγγραφο σε ηλεκτρονική μορφή:

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

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).

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

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

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Επιστημονικό Πρόγραμμα Συνεδρίου	3-6
---	-----

Χαιρετισμός Καθηγήτριας Χ. Κανακά - Gantenbein	7
---	---

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

• Αντιμετώπιση νεογνού εγκύου που πάσχει από τοξοπλάσμωση	8-13
• Υποτροπιάζων έρπης γεννητικών οργάνων: Πόσο επικίνδυνος είναι για το νεογνό	14-20
• Νεογνό εγκύου με ιστορικό σύφιλης: Διαγνωστική προσπέλαση και αντιμετώπιση»	21-27
• Θεραπεία συγγενούς CMV λοίμωξης: Υπάρχει ομοφωνία σήμερα;	28-36

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΘΕΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΤΑ ΕΜΒΟΛΙΑ

• Τι νεότερο στις λοιμώξεις;	37-46
• Τι νεότερο στα εμβόλια;	47-50
• Περίπτωση διφθερίτιδας σε παιδί μετά από 30 χρόνια στη χώρα μας: Σκέψεις και προβληματισμοί.	51-58

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

• Προσέγγιση της φθειρίωσης τριχωτού κεφαλής και ψώρας από τον παιδίατρο	59-71
• Μυκητίαση του τριχωτού της κεφαλής, διάγνωση και θεραπεία από τον παιδίατρο	72-76

Annales

Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

CONTENTS

Scientific Program	3-6
---------------------------	-----

Professor's C. Kanaka - Gantenbein introduction	7
--	---

CONGENITAL INFECTIONS

• Treatment of congenital toxoplasmosis	8-13
• Recurrent Genital Herpes Simplex Virus: What is the risk for the neonate	14-20
• Congenital Syphilis: diagnosis and treatment	21-27
• The treatment of the congenital CMV infection. Has a consensus been established?	28-36

HOT TOPICS IN THE FIELDS OF INFECTIONS AND VACCINATIONS

• What is new in Pediatric Infectious Diseases	37-46
• What's new in vaccines?	47-50
• A case of diphtheria after 30 years in our country: Thoughts and considerations	51-58

INFECTIONS OF THE SKIN AND SCALP

• Approach of head lice infestation and scabies by the Paediatrician	59-71
• Tinea Capitis, diagnosis and treatment by pediatricians	72-76



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

Διευθύντρια: Χριστίνα Κανακά-Gantenbein

53^η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ



(25-26 ΑΠΡΙΛΙΟΥ)

ΜΕΝΟΥΜΕ
ΑΣΦΑΛΕΙΣ

12-13 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2020

(ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΕΑΤΡΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ)

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΜΟΝΟ ΜΕΣΩ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟΥ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Χορήγηση πιστοποιητικού με μόρια δεκατέσσερα (14) Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης
(CME-CPD credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

Επιστημονικό Πρόγραμμα Σάββατο 12 Σεπτεμβρίου 2020

ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ: ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ

- 09.00-09.30** Εγγραφές
- 09.30-10.00** Έναρξη-Χαιρετισμός
Καθηγήτρια-Διευθύντρια Χρ. Κανακά-Gantenbein
- 10.00-11.40** ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ
Προεδρείο: Μ. Θεοδωρίδου, Σ. Συριοπούλου
- 10.00-10.20** Αντιμετώπιση νεογνού εγκύου που πάσχει από τοξοπλάσμωση
Ι. Κοντού
- 10.20-10.40** Υποτροπιάζων Έρπητας γεννητικών οργάνων: Πόσο επικίνδυνος είναι για το νεογνό; Χ. Λιάκου
- 10.40-11.00** Νεογνό εγκύου με ιστορικό σύφιλης: Διαγνωστική προσπέλαση και αντιμετώπιση, Χ. Ασημάκη
- 11.00-11.20** Θεραπεία συγγενούς CMV λοίμωξης: Υπάρχει ομοφωνία σήμερα;
Ι. Βάκη
- 11.20-11.40** Συζήτηση-Σχολιασμός, Σ. Σιαχανίδου
- 11.40-12.10** ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ
- 12.10-13.30** ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΘΕΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΤΑ ΕΜΒΟΛΙΑ
Προεδρείο: Α. Μίχος - Β. Σπούλου
- 12.10-12.30** Τι νεότερο στις λοιμώξεις; Δ. Κούκου
- 12.30-12.50** Τι νεότερο στα εμβόλια; Μ. Νόνη
- 12.50-13.10** Κρούσμα διφθερίτιδας στην Ελλάδα μετά από 30 χρόνια. Σκέψεις και προβληματισμοί, Θ. Γεωργακοπούλου
- 13.10-13.30** Συζήτηση
- 13.30-14.30** ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ
Προεδρείο: Α. Λουρίδα, Τ. Τσιβτανίδου-Κάκουρου
- 13.30-13.50** Προσέγγιση της φθειρίδας τριχωτού κεφαλής και ψώρας από τον παιδίατρο, Μ. Βαλάρη
- 13.50-14.10** Μυκητίαση τριχωτού κεφαλής, διάγνωση και θεραπεία από τον παιδίατρο, Α. Αλεξόπουλος
- 14.10-14.30** Συζήτηση
- 14.30-16.00** Συζήτηση με τους ειδικούς

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Σάββατο 12 Σεπτεμβρίου 2020

ΠΡΩΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 16.00-17.00** ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ
Συντονίστριες: **Ε. Λυκοπούλου, Θ. Πετροπούλου**
- Τροφές που πυροδοτούν ενδογενή κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα: Κληρονομική Δυσανεξία στη Φρουκτόζη, μια πρόκληση για τον παιδίατρο, **Β. Κανονιέρη**
 - Αγόρι 6 ετών με βλάβες τριχωτού κεφαλής, **Κ. Βελαλή**
- 17.00-17.15** Συζήτηση
- 17.15-17.30** Χαιρετισμός
Καθηγήτρια-Διευθύντρια Χρ. Κανακά-Gantenbein
- 17.30-18.55** ΤΙΜΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ
Προεδρείο: **Γ.Π. Χρούσος, Χρ. Κανακά-Gantenbein**
- 17.30-18.15** ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ ΔΙΑΛΕΞΗ
Επικοινωνία στην άσκηση της παιδιατρικής
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΙ ΚΡΙΣΗ
Χρ. Κανακά-Gantenbein
Τεκμηριωμένη θεραπευτική επιλογή και εμπειρία, **Μ. Μηλίγκος**
- 18.15-18.55** ΤΙΜΗΤΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ
Η νομική διάσταση της παιδιατρικής πράξης
Προσκεκλημένη ομιλήτρια: **Α. Φουντεδάκη**

18.55-19.25 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

ΔΕΥΤΕΡΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 19.25-20.40** ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ
Νέες προκλήσεις στην εξάσκηση της παιδιατρικής
Προεδρείο: **Ε. Χαρμανδάρη, Ε. Ορφανού**
- 19.25-19.45** Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην παιδική παχυσαρκία,
Ε. Χαρμανδάρη
- 19.45-20.05** Κληρονομικοί υποτροπιάζοντες πυρετοί: Πότε ζητάμε και πώς διαβάζουμε τον γενετικό έλεγχο, **Ε. Τσιτσάμη**
- 20.05-20.25** Κέντρα εμπειρογνωμοσύνης για σπάνια νοσήματα - Κτίζοντας ευρωπαϊκά δίκτυα αναφοράς, **Α. Κατάμης - Α. Βουτετάκης**
- 20.25-20.40** Συζήτηση
- 20.40-21.00** Η Διαχρονική πορεία μίας ιστορικής Μονάδας
Προεδρείο: **Β. Συριοπούλου, Χρ. Μπακούλα**
Η μονάδα λοιμωδών νόσων ΜΑΚΚΑ, **Μ. Θεοδωρίδου**

Επιστημονικό Πρόγραμμα Κυριακή 13 Σεπτεμβρίου 2020

ΤΡΙΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

09.15-10.30	ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ I Προεδρείο: <i>Αικ. Σαλαβούρα, Α. Καδίτης</i>
09.15-09.35	Αλλεργία στις τροφές: Ο σημαντικός ρόλος του παιδίατρου στην ανακάλυψη της νόσου με πολλά πρόσωπα, <i>Μ. Κουλούρη</i>
09.35-09.55	Σύγχρονη αντιμετώπιση του άσθματος, <i>Γ. Κοητσίδα</i>
09.55-10.15	Πως κρατάμε ασφαλή τα παιδιά γύρω και μέσα στο νερό: νέες οδηγίες της ΑΑΠ, <i>Ε. Γεωργιάδου</i>
10.15-10.30	Συζήτηση
10.30-11.30	ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ II Προεδρείο: <i>Σ. Σιαχανίδου, Α. Σκιαθίτου</i>
10.30-10.50	Οστεοπενία των νεογνών - παρακολούθηση από τον παιδίατρο, <i>Ε. Νίκαινα</i>
10.50-11.10	Η αντιμετώπιση της Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) και ο ρόλος του παιδίατρου, <i>Ν. Περβανίδου</i>
11.10-11.30	Αγγειίτιδες της παιδικής ηλικίας, <i>Ρ. Σμέρλα</i>
11.30-11.50	ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ
11.50-13.30	ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ III Αμφιλεγόμενα θέματα-Αντιγνώμιες Προεδρείο: <i>Ε. Ρώμα, Φ. Μπακοπούλου</i>
11.50-12.30	Αντιγνώμιες στη Γαστρεντερολογία- PPIs, <i>Α. Παπαδοπούλου, Μ. Ρογαλίδου</i>
12.30-12.50	Συμπληρώματα διατροφής- Ενίσχυση υγείας ή καλυμμένοι κίνδυνοι; <i>Χ. Τσιτσιμπίκου</i>
12.50-13.10	Σύγχρονες απόψεις στη χορήγηση σιδήρου, <i>Μ. Μοσχόβη</i>
13.10-13.30	Συζήτηση
13.30-14.45	ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ IV Λοιμώξεις Προεδρείο: <i>Μ. Θεοδωρίδου, Β. Συριοπούλου</i>
13.30-13.50	Κορωνοϊός SARS-CoV-2. Νέο -εμφανιζόμενη λοίμωξη, <i>Ε. Μπότσα</i>
13.50-14.15	Εργαστηριακή διάγνωση της COVID-19 λοίμωξης, <i>Α. Μίχος</i>
14.15-14.35	Ανοσιακή απάντηση στον ιό SARS-CoV2 και ανάπτυξη εμβολίων, <i>Β. Σπούλου</i>
14.35-14.45	Συζήτηση

Χαιρετισμός Διευθύντριας

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Το Συμπόσιο του 2020 που είναι αφιερωμένο στις παιδιατρικές λοιμώξεις και πραγματοποιείται στο πλαίσιο της 53ης Θεραπευτικής Ενημέρωσης έχει ένα μοναδικό πλεονέκτημα. Η παγκόσμια επιδημία με τον ιό SARS-CoV-2 έστρεψε τους προβολείς του ενδιαφέροντος στις λοιμώξεις και τις επιδημίες από λοιμώδη αίτια. Άλλωστε, η Ιστορία διδάσκει ότι η απειλή των επιδημιών είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την πορεία της ανθρωπότητας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι παρά τις εξελίξεις που έχουν γίνει σε όλους τους τομείς της Λοιμωξιολογίας (πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία), υπάρχουν πολλές προκλήσεις για τον αιώνα που διανύουμε όπως οι νεοεμφανιζόμενες λοιμώξεις. Κύριο θέμα του Συμποσίου είναι οι εξελίξεις στο κεφάλαιο των λοιμώξεων που μεταδίδονται συγγενώς. Εξάλλου, πρόσφατα απασχόλησαν τον επιστημονικό κόσμο οι πιθανές επιπτώσεις της λοίμωξης με τον ιό SARS-CoV-2 στην έγκυο και το νεογνό.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον θα έχουν οι εισηγήσεις για τον κορωνοϊό, οι λοιμώξεις του δέρματος και τα εμβόλια. Η ανταλλαγή γνώσεων, προβληματισμών και απόψεων θα συμβάλει στην επιτυχία της επιστημονικής μας συνάντησης.

Σας καλωσορίζω και σας ευχαριστώ για τη συμμετοχή σας στο Συμπόσιο και πιστεύω ότι τα κείμενα που περιλαμβάνει το 1ο Τεύχος του Δελτίου θα είναι εξαιρετικά χρήσιμα.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Καθηγήτρια Χριστίνα Κανακά-Gantenbein

Καθηγήτρια-Διευθύντρια

Α' Παιδιατρικής Κλινικής

Ιατρικής Σχολής

Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Αντιμετώπιση νεογνού εγκύου που πάσχει από τοξοπλάσμωση

Ι. Κοντού

Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η τοξοπλάσμωση προκαλείται από μόλυνση με το πρωτοζωικό παράσιτο *Toxoplasma gondii*. Η συγγενής τοξοπλάσμωση αποτελεί ιδιαίτερη εκδήλωση μόλυνσης από *Toxoplasma gondii* ενδομήτρια, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί ως ήπια ή σοβαρή νεογνική νόσος. Οι εκδηλώσεις της συγγενούς τοξοπλάσμωσης μπορεί να μη γίνουν εμφανείς μέχρι τη δεύτερη ή την τρίτη

δεκαετία της ζωής. Η συγγενής τοξοπλάσμωση παραμένει δύσκολη πρόκληση όσον αφορά τη θεραπεία για τον παιδίατρο και το γυναικολόγο. Σε αυτό το άρθρο παρέχουμε πληροφορίες των κύριων εκδηλώσεων της νόσου, με ιδιαίτερη έμφαση στην αντιμετώπιση νεογνού με συγγενή τοξοπλάσμωση με βάση τα πρόσφατα δεδομένα από τη βιβλιογραφία.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: συγγενής τοξοπλάσμωση, *Toxoplasma gondii*, θεραπεία**Εισαγωγή**

Η τοξοπλάσμωση είναι ζωνοστός με παγκόσμια κατανομή. Προκαλείται από το παράσιτο *Toxoplasma gondii*. Οι γάτες είναι ο τελικός ξενιστής και η αποθήκη του παρασίτου. Αποβάλλουν στο περιβάλλον ωκύστες, οι οποίες μπορούν να μολύνουν πολλά είδη ζώων. Ο άνθρωπος μπορεί να μολυνθεί είτε καταπίνοντας τις ωκύστες (που έχουν μολύνει λαχανικά, χώμα, νερό) είτε καταναλώνοντας ατελώς ψημένο κρέας, κυρίως χοιρινό, μοσχάρι ή πρόβειο, το οποίο περιέχει κύστες με το παράσιτο. Τα άτομα με φυσιολογικό ανοσολογικό σύστημα συνήθως αναπτύσσουν ασυμπτωματική λοίμωξη ή με ήπια κλινικά συμπτώματα (κυρίως γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια). Εντούτοις, σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα η λοίμωξη από τοξόπλασμα μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή, με

προσβολή διαφόρων οργάνων και αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις.

Όταν η λοίμωξη από τοξόπλασμα συμβεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να προσβληθεί το έμβρυο. Η συγγενής τοξοπλάσμωση είναι η λοίμωξη του νεογνού που προκαλείται από τη διαπλακουντιακή μεταφορά του παρασίτου από τη μητέρα που μολύνθηκε κατά τη διάρκεια της κύησης. Τα νεογνά που μολύνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να είναι ασυμπτωματικά στη γέννηση, μπορεί όμως να εκδηλώσουν αργότερα συμπτώματα, όπως χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, στραβισμό, επιληψία και ψυχοκινητική καθυστέρηση.¹ Η διάγνωση συνήθως απαιτεί ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις, ενώ η θεραπεία εξαρτάται ανάλογα με την κλινική μορφή της νόσου που παρουσιάζει ο εκάστοτε ασθενής.

Στην παρούσα εισήγηση θα εστιάσουμε στην αντιμε-

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ιωάννα Κοντού, Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος

E-mail: ioannakontou@yahoo.gr

τώπιση της τοξοπλάσμωσης σε νεογνό εγκύου που πάσχει από τοξοπλάσμωση. Καθότι ο κύκλος του παρασίτου είναι από τη φύση του αρκετά περίπλοκος και στον κύκλο αυτόν εμπλέκονται έμψυχα και άψυχα μέρη της φύσης, είναι κατανοητό ότι δεν γίνεται να υπεισέλθει κανείς εις βάθος στην αντιμετώπιση της νόσου, αν δεν κατέχει τις βασικές γνώσεις για τον βιολογικό κύκλο του παρασίτου.

Τοξόπλασμα

Το *T. gondii* υπάγεται στα παράσιτα, και πιο συγκεκριμένα στα πρωτόζωα. Έχει χαρακτηριστική τοξοειδή κατασκευή, η οποία χρησιμεύει για την είσοδό του στα κύτταρα του ξενιστή. Είναι παράσιτο που προσβάλλει πολλά είδη θηλαστικών και πτηνών. Ο τελικός ξενιστής του τοξοπλάσματος είναι η γάτα. Η γάτα είναι δηλαδή το μόνο ζώο στη φύση στην οποία το τοξόπλασμα ολοκληρώνει τον σεξουαλικό του κύκλο.

Τρεις είναι οι κύριες μορφές του παρασίτου: Ωοκύστεις (περιβάλλον), Κύστεις με βραδυζωίτες (ιστοί) και Βλαστικές μορφές ή τροφοζωίτες ή ταχυζωίτες (εσωτερικό του οργανισμού). Οι ωοκύστεις είναι παράγωγο της σεξουαλικής αναπαραγωγής-πολλαπλασιασμού του παρασίτου στον εντερικό σωλήνα της γάτας και άλλων αιλουροειδών. Οι ταχυζωίτες (tachyzoites) είναι οι ταχέως πολλαπλασιαζόμενες ενδοκυττάρειες μορφές. Προκαλούν αιματογενή διασπορά του παρασίτου και μπορεί να εισβάλουν σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα και επομένως όλα τα όργανα. Οι βραδυζωίτες (bradyzoites) είναι οι βραδέως πολλαπλασιαζόμενες μορφές, οι οποίες είναι εγκυστωμένες στους ιστούς, όπου μπορούν να παραμείνουν διά βίου (στους μυς, στον αμφιβληστροειδή, στον εγκέφαλο ή και αλλού).² Οι δύο τελευταίες μορφές του παρασίτου απαντώνται στον άνθρωπο και τους άλλους ενδιάμεσους ξενιστές.

Η κάθετη μετάδοση μπορεί να συμβεί κατά την πρωτοπαθή λοίμωξη της εγκύου από τοξόπλασμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μέσω διαπλακουντιακής μεταφοράς ταχυζωιτών κατά την αιματογενή διασπορά του παρασίτου.

Επιδημιολογία

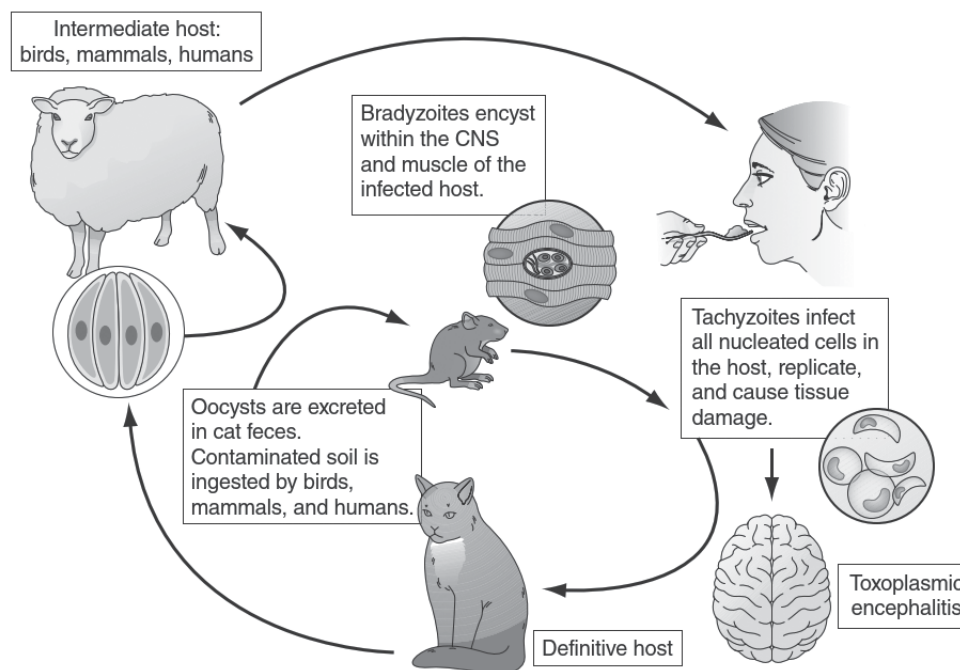
Υπολογίζεται ότι το ένα τρίτο του πληθυσμού της γης έχει μολυνθεί από το τοξόπλασμα.³ Ο επιπολασμός της νόσου διαφέρει αρκετά από χώρα σε χώρα. Τα πιο υψηλά ποσοστά ανίχνευσης θετικών αντισωμάτων έναντι της τοξο-

πλάσμωσης αναφέρονται στη Βραζιλία, στην Κεντρική Αμερική και την Κεντρική Αφρική (50-80%). Ακολουθούν η Κεντρική και η Νότιος Ευρώπη (30-20%).⁴ Γενικώς, θερμά και υγρά κλίματα ευνοούν το παράσιτο και πιο συγκεκριμένα την επιβίωση των ωοκύστεων στο περιβάλλον έως και για 18 μήνες.

Βιολογικός κύκλος του τοξοπλάσματος

Το *T. gondii* έχει δύο κύκλους πολλαπλασιασμού, έναν μονογονικό ή ατελή κύκλο και έναν σεξουαλικό ή πλήρη κύκλο. Ο μονογονικός ή ατελής κύκλος συντελείται στον άνθρωπο ή στα σαρκοφάγα ζώα μετά από βρώση κρέατος μολυσμένου με κύστεις. Ο πλήρης κύκλος συντελείται στη γάτα και ξεκινάει όταν η γάτα καταναλώσει κύστεις του παρασίτου που υπάρχουν στους ιστούς, π.χ. σε έναν μολυσμένο ποντικό. Οι βλαστικές μορφές ή ταχυζωίτες στο λεπτό έντερο της γάτας πολλαπλασιάζονται είτε με σχιζογονία είτε με παραγωγή αρσενικών και θηλυκών μορφών, ακολουθεί γονιμοποίησή τους και δημιουργία ωοκύστεων (αυτή η μορφή δημιουργείται μόνο στον οργανισμό της γάτας και άλλων ειδών αιλουροειδών).

Το παράσιτο μπορεί να μολύνει τον άνθρωπο και τα άλλα σαρκοφάγα ζώα με δύο τρόπους. Ο πρώτος, ο οποίος είναι και ο πιο συνηθισμένος για τον άνθρωπο, είναι η κατανάλωση μολυσμένου με κύστεις του παρασίτου ωμού ή ατελώς ψημένου κρέατος, κυρίως χοιρινού, αρνίσου ή μοσχάρσιου. Οι βραδυζωίτες που περιέχονται στις κύστεις του παρασίτου, αφού εισέρθουν στο γαστρεντερικό σύστημα του ανθρώπου, μετατρέπονται σε ταχυζωίτες και ακολούθως μολύνουν διάφορα όργανα. Ο δεύτερος τρόπος να μολυνθεί ο άνθρωπος είναι με την κατάποση ωοκύστεων, οι οποίες έχουν αποβληθεί στα περιττώματα της γάτας κατά την πρωτολοίμωξη από τοξόπλασμα. Οι ωοκύστεις όταν αποβάλλονται στο περιβάλλον από τις γάτες δεν είναι άμεσα μολυσματικές. Ακόμη και αν τις καταπιεί ο άνθρωπος ή κάποιο άλλο ζώο δεν μπορεί να μολυνθεί και κατ'επέκταση να νοσήσει από το τοξόπλασμα. Προκειμένου οι ωοκύστεις να γίνουν μολυσματικές, θα πρέπει να παραμείνουν 2-3 ημέρες εκτεθειμένες στον αέρα, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, οπότε και μετατρέπονται σε σποροφόρες και άρα μολυσματικές για τους ενδιάμεσους ξενιστές, όπως είναι και ο άνθρωπος. Οι ωοκύστεις μπορεί να μολύνουν το νερό, το χώμα, τα λαχανικά και τα έντομα.



Εικόνα 1. Κύκλος ζωής του *Toxoplasma gondii* (πηγή: Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th Edition. McGraw-Hill Education; 2015. p. 1399-1405).

Διάγνωση τοξοπλάσμωσης

Η διάγνωση της λοίμωξης από *T. gondii* γίνεται κατά κύριο λόγο εμμέσως με μία σειρά ορολογικών μεθόδων, τα αποτελέσματα των οποίων ερμηνεύονται σε συνδυασμό με τα κλινικά ευρήματα⁵. Τα IgM αντισώματα συνήθως εμφανίζονται μία εβδομάδα μετά τη μόλυνση και μπορεί να παραμείνουν θετικά για περισσότερο από ένα έτος. Τα IgG αντισώματα εμφανίζονται δύο εβδομάδες μετά την πρωτοπαθή λοίμωξη και γενικά παραμένουν θετικά εφ' όρου ζωής.

Η διάγνωση της λοίμωξης από τοξόπλασμα είναι εύκολη όταν τεθεί η υποψία στην οξεία φάση και ανευρεθούν θετικά τα IgM και αρνητικά τα IgG αντισώματα έναντι του τοξοπλάσματος σε ασθενή με συμβατά συμπτώματα. Όμως, στην πράξη συνήθως στην πρωτοδιάγνωση ανευρίσκονται θετικά τα IgM και τα IgG αντισώματα, οπότε στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να προσδιορίζεται η δεσμευτική ικανότητα των αντισωμάτων (avidity) με σκοπό να προσδιοριστεί αν πρόκειται για οξεία λοίμωξη. Στην περίπτωση εγκύου, έχει ιδιαίτερη σημασία να διασαφηνιστεί αν πρόκειται για πρωτολοίμωξη ή αναζωπύρωση πα-

λαιάς λοίμωξης, διότι το έμβρυο κινδυνεύει να μολυνθεί ή και να νοσήσει κυρίως στην περίπτωση πρωτολοίμωξης.

Η διάγνωση της οξείας λοίμωξης από τοξόπλασμα στην έγκυο τίθεται ορολογικώς, με την ανεύρεση σε δύο διαδοχικά δείγματα αίματος, διαφοράς δύο εβδομάδων, ορομετατροπής στα IgG αντισώματα ή στα IgM. Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της λοίμωξης του εμβρύου είναι η διενέργεια ειδικής για το *T. gondii* αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (polymerase chain reaction-PCR) στο αμνιακό υγρό, με υψηλή ευαισθησία (92%) αν η ορομετατροπή έχει συμβεί μετά το πρώτο τρίμηνο.⁶ Με τον υπερηχογραφικό έλεγχο του εμβρύου μπορεί να τεθεί εμμέσως η διάγνωση της συγγενούς τοξοπλάσμωσης με την ανεύρεση ενδοκράνιων αποπιτανώσεων ή υδροκέφαλου μετά την 21η εβδομάδα κύησης.

Μετά τη γέννηση, ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει εκτίμηση των ειδικών έναντι του *T. gondii* αντισωμάτων IgG, IgM, IgA και IgE του νεογέννητου και της μητέρας του. Η διάγνωση συγγενούς τοξοπλάσμωσης μπορεί να τεθεί με: α) PCR του αίματος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού από το νεογέννητο και του αμνιακού υγρού

σε εργαστήρια αναφοράς, β) θετικά IgG αντισώματα σε συνδυασμό με θετικά έναντι του *T. gondii* IgA, γ) σταθερός ή αυξανόμενος τίτλος αντισωμάτων ειδικών IgG στο νεογνό σε σχέση με αυτόν της μητέρας και ανίχνευση ειδικών IgM μετά το πρώτο τρίμηνο ζωής του παιδιού και δ) επιπλέον, απαιτείται οφθαλμολογικός, ακουστικός και νευρολογικός έλεγχος, καθώς και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου για τυχόν εντόπιση παθολογικών ευρημάτων.

Κλινικές εκδηλώσεις συγγενούς τοξοπλάσμωσης

Όταν η λοίμωξη από τοξόπλασμα αποκτάται ενδομητρίως, ευτυχώς στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ασυμπτωματική. Στις περιπτώσεις που η λοίμωξη προκαλέσει συμπτώματα, αυτά μπορεί να γίνουν εμφανή είτε κατά τη διάρκεια της κυοφορίας του εμβρύου είτε μετά τη γέννησή του είτε ακόμη και αργότερα κατά τη διάρκεια της ζωής του. Αυτό συμβαίνει διότι η συγγενής λοίμωξη από τοξόπλασμα μπορεί να προκαλέσει εμφανείς με απεικονιστικές μεθόδους βλάβες, όπως υδροκέφαλο, αποτιτανώσεις εγκεφάλου, ηπατοσπληνομεγαλία, όμως προκαλεί και βλάβες όπως χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, νοητική υστέρηση, έκπτωση της ακοής, οι οποίες θα γίνουν εμφανείς είτε στη γέννηση είτε και χρόνια αργότερα. Στις κλινικές εκδηλώσεις της συγγενούς τοξοπλάσμωσης περιλαμβάνονται επίσης ο ίκτερος, η αναιμία, η θρομβοκυτταροπενία και οι σπασμοί.

Η χαρακτηριστική τριάδα της συγγενούς τοξοπλάσμωσης είναι υδροκέφαλος, αποτιτανώσεις εγκεφάλου και χοριοαμφιβληστροειδίτιδα. Αυτή είναι και η πιο σοβαρή μορφή της νόσου στο νεογνό, με πολύ σοβαρές συνέπειες, δηλαδή νοητική υστέρηση, επιληψία και μειωμένη όραση του νεογνού ή του βρέφους. Κατά την κλινική εξέταση αμέσως μετά τη γέννηση, ευρήματα της λοίμωξης διαπιστώνονται σε λιγότερο από το 10-30% των νεογνών που πάσχουν από συγγενή τοξοπλάσμωση. Στην περίπτωση που η συγγενής λοίμωξη του νεογνού δεν είναι εμφανής κλινικά κατά τη γέννηση, διαφύγει η διάγνωση στο νεογνό και δεν χορηγηθεί η ενδεδειγμένη θεραπεία, έχει σοβαρές συνέπειες με εκδήλωση χοριοαμφιβληστροειδίτιδας νευρολογικών ανωμαλιών, νοητικής ή και κινητικής υστέρησης και κώφωσης.

Παράγοντες που επηρεάζουν την πιθανότητα και τη βαρύτητα της συγγενούς τοξοπλάσμωσης

Ο κίνδυνος συγγενούς λοίμωξης από τοξόπλασμα εξαρ-

τάται από το πότε νόσησε από οξεία τοξοπλάσμωση η μητέρα.⁷ Ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης του τοξοπλάσματος αυξάνει όσο πιο αργά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μολυνθεί η έγκυος. Πιο συγκεκριμένα, η πιθανότητα κάθετης μετάδοσης είναι 15% στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, 44% στο δεύτερο τρίμηνο και 71% στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.⁸ Αντίστροφα, οι εκδηλώσεις της συγγενούς τοξοπλάσμωσης στο παιδί είναι σοβαρότερες όσο πιο νωρίς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συμβεί η μόλυνση του εμβρύου.

Αντιμετώπιση νεογνού εγκύου που πάσχει από τοξοπλάσμωση

Η πλειοψηφία των νεογνών με συγγενή τοξοπλάσμωση αν δεν λάβουν θεραπεία θα αναπτύξουν μακροπρόθεσμα σοβαρές κυρίως νευρολογικές επιπλοκές, είτε παρουσιάζουν συμπτώματα κατά τη γέννηση είτε όχι. Για το λόγο αυτόν συνιστάται να λαμβάνουν θεραπεία:

-Νεογνά με προγεννητική διάγνωση (ανεξάρτητα από το αν η μητέρα τους έλαβε αγωγή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή όχι).

-Νεογνά με επιβεβαιωμένη λοίμωξη με ορολογικές μεθόδους ή PCR.

-Νεογνά με πρόσφατη λοίμωξη της μητέρας από *T. gondii* και τη χαρακτηριστική τριάδα κλινικών συμπτωμάτων (χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, ενδοκράνιες αποτιτανώσεις ή και υδροκέφαλο).⁹

Η **πρώτης γραμμής θεραπεία** είναι η **πυριμεθαμίνη σε συνδυασμό με σουλφαδιαζίνη και φολινικό οξύ για ένα χρόνο**. Η χορήγηση θεραπείας έχει αποδειχθεί ότι μειώνει μακροπρόθεσμα τις νευρολογικές, γνωσιακές και ακουστικές επιπτώσεις, ενώ παράλληλα προλαμβάνει την εμφάνιση νέων οφθαλμικών βλαβών. Πιο συγκεκριμένα, χορηγείται πυριμεθαμίνη σε δόση 2mg/kg/ημέρα χωρισμένη σε δύο δόσεις για τις πρώτες 2 ημέρες, από την τρίτη ημέρα 1 mg/kg/ημέρα για 6 μήνες και ακολούθως 1 mg/kg 3 φορές την εβδομάδα, Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή, για άλλους 6 μήνες. Η σουλφαδιαζίνη χορηγείται σε δόση 100mg/kg/ημέρα, χωρισμένη σε δύο δόσεις, και το φολινικό οξύ (αλλιώς γνωστό και ως λευκοβορίνη) σε δόση 5-10mg/kg/ημέρα, 3 φορές την εβδομάδα, Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή ή και συχνότερα ανάλογα με τον αριθμό των λευκοκυττάρων. Επιπροσθέτως, επί απειλητικής για την όραση αμφιβληστροειδίτιδας ή αυξημένου λευκώματος στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό

Πίνακας 1. ΜΕΤΡΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗΣ

Μέτρα πρόληψης	Επισημάνσεις
Αποφυγή κατανάλωσης ωμού ή όχι καλά ψημένου κόκκινου κρέατος	Το κρέας θα πρέπει να μαγειρεύεται μέχρι να αλλάξει το χρώμα του και να μην είναι ροζ χρώματος στο κέντρο
Αποφυγή επαφής των χεριών με το στόμα όταν χειριζόμαστε ωμό κρέας ή με άλλα τρόφιμα. Μετά την επαφή με ωμό κρέας πλένουμε καλά τα χέρια και τα σκεύη με απλό σαπούνι	1η: επεξεργασία ωμού κρέατος είναι πιο επικίνδυνη όταν υπάρχει πληγή στα χέρια 2η: ΟΧΙ δοκιμή του ωμού κιμά κατά την προετοιμασία του (ζύμωμα για κεφτεδάκια ή μπιφτέκια)
Τα καπνιστά κρέατα θεωρούνται γενικά ασφαλή. Η κατάψυξη στους -20°C για τουλάχιστον 24 ώρες θανατώνει το τοξόπλασμα	
Κατανάλωση μόνο γαλακτοκομικών προϊόντων από παστεριωμένο ή βρασμένο γάλα κατά την εγκυμοσύνη	
Πλύσιμο ή ξεφλούδισμα των λαχανικών και των φρούτων που καταναλώνονται ωμά	
Μέτρα απεντόμωσης και αποπαρασίτωσης για προστασία των τροφίμων	
Αποφυγή αδέσποτων γατών. Οικόσιτες γάτες: αλλαγή της άμμου καθημερινά και πλύσιμο της λεκάνης με σχεδόν βραστό νερό. Χρήση γαντιών και καλό πλύσιμο των χεριών με νερό και σαπούνι αμέσως μετά την αλλαγή της άμμου. Αποφυγή χορήγησης ωμού κρέατος στις γάτες, ει δυνατόν να μην κυνηγάει άγρια πουλιά και τρωκτικά	
Χρήση γαντιών και καλό πλύσιμο των χεριών με νερό και σαπούνι αμέσως μετά την κηπουρική και άλλες εργασίες κατά την οποία ο άνθρωπος έρχεται σε επαφή με ζώα	

Cohen J., Powderly W., Opal S. *Infectious diseases*, 4th edition. Elsevier; 2016. p. 1753-1756.

(>1000mg/dl) χορηγείται πρεδνιζολόνη ή πρεδνιζόνη σε δόση 1mg/kg/ημέρα, χωρισμένο σε δύο δόσεις, μέχρι υποχωρήσεώς τους.

Συνιστάται να διενεργείται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος με γενική αίματος για έγκαιρη ανίχνευση παρενεργειών των χορηγούμενων φαρμάκων και κλινική παρακολούθηση ακόμα και μετά την ολοκλήρωση της αγωγής για την εκδήλωση απώτερων οφθαλμολογικών και νευρολογικών επιπλοκών.

Τα περισσότερα μωρά με συγγενή τοξοπλάσμωση που λαμβάνουν θεραπεία έχουν καλή πρόγνωση. Παρ' όλα αυτά, τα έμβρυα με υπερηχογραφικές ενδείξεις ενδοκρανιακών βλαβών είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές νευρολογικές βλάβες ή ακόμα και θάνατο.^{10,11}

Η πρόληψη της νόσησης της εγκύου από τοξοπλάσμωση είναι σημαντική. Τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται φαίνονται στον **Πίνακα 1.** ■

ABSTRACT

Treatment of congenital toxoplasmosis**I. Kontou**

Toxoplasmosis is caused by infection with the protozoan parasite *Toxoplasma gondii*. Congenital toxoplasmosis is a particular manifestation of *Toxoplasma gondii* infection, which may present as a mild or severe neonatal disease. Manifestations of congenital toxoplasmosis may not become apparent until the second or third decade of life. This

pathology remains a difficult challenge in terms of therapy for the pediatrician and gynecologist. In this article we provide information on the main manifestations of the disease, with particular emphasis on the treatment of newborns with congenital toxoplasmosis based on recent data from the literature.

KEY WORDS: Congenital toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, treatment

REFERENCES

1. Kim K, Kasper LH. Toxoplasma infections. In: Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th Edition. McGraw-Hill Education; 2015. p. 1399-1405.
2. Montoya G., Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet. 2004; 363 (9425): 1965-1976.
3. Dubey P, Jones J.L. Toxoplasma gondii infection in humans and animals in the United States. Int J Parasitol. 2008; 38 (11): 1257-1278.
4. Pappas G., Roussos N., Falagas M.E. Toxoplasmosis snapshots: global status of Toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. Int J Parasitol. 2009; 39 (12): 1385-1394.
5. Montoya G. Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis. J Infect Dis. 2002; 185 (1): S73-S882.
6. Wallon M., Franck J., Thulliez P., Wallon M., Franck J, Thulliez P. et al.: Accuracy of real-time polymerase chain reaction for Toxoplasma gondii in amniotic fluid. Obstet Gynecol. 2010; 115 (4):727-733.
7. Desmonts G., Couvreur J. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. Bull NY Acad Med. 1974; 50 (2): 146-159.
8. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Thiebaut R., Leproust S., Chene G., Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet. 2007; 369 (9556): 115-122.
9. Pinazo M-J, Aldasoro E, Calvo-Cano A, Picado A, Munoz J, Gascon J. Blood and tissue protozoa. In: Jonathan Cohen William Powderly Steven Opal. Infectious diseases, 4th edition. Elsevier; 2016. p. 1753-1756.
10. McLeod R., Boyer K. M. Toxoplasmosis. In: Robert M. Kliegman, Joseph St Geme. Nelson Textbook of Pediatrics, 21st edition. Elsevier; 2019. p.1865-1877
11. Boyer KM., Nadipuram SM. Toxoplasmosis. In: James Cherry, Gail J. Demmler-Harrison, Sheldon L. Kaplan, William J. Steinbach, Peter J Hotez. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Elsevier; 2018. p. 2208-2223.

Υποτροπιάζων έρπης γεννητικών οργάνων: Πόσο επικίνδυνος είναι για το νεογνό

Χ. Λιάκου

Νοσοκομείο «Ιασώ Παίδων», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η HSV λοίμωξη κατά την εγκυμοσύνη είναι ιδιαίτερης σημασίας, καθώς η μόλυνση του εμβρύου συνδέεται με σοβαρή νοσηρότητα και θνητότητα. Ο κίνδυνος μετάδοσης της HSV λοίμωξης κατά τη γέννηση καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από το ιστορικό HSV λοίμωξης της μητέρας. Μητέρες με έρπητα γεννητικών οργάνων λόγω υποτροπής κατά τη γέννηση έχουν 10 έως 30 φορές μικρότερη πιθανότητα μετάδοσης του HSV στο νεογέννητο συγκριτικά με την πρωτοπαθή HSV λοίμωξη. Οι γυναίκες αυτές λαμβάνουν κατασταλτική αντι-ϊική θεραπεία προφύλαξης μετά τις 36 εβδομάδες κύησης και σε ενεργό νόσο επιλέγεται καισαρική τομή, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος νεογνικής μόλυνσης. Ασυμπτωματικό

νεογνό μητέρας με ιστορικό υποτροπιάζοντα έρπητα γεννητικών οργάνων σε ύφεση παρακολουθείται κλινικά, χωρίς περαιτέρω ανάγκη για εργαστηριακή αξιολόγηση HSV λοίμωξης και η εμπειρική χορήγηση ακυκλοβίρης δεν συστήνεται. Στην περίπτωση υποτροπής με ενεργείς HSV βλάβες γεννητικών οργάνων κατά τη γέννηση, λαμβάνεται ο απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος και χορηγείται θεραπεία επί θετικών αποτελεσμάτων. Πλήρης διαγνωστικός έλεγχος με λήψη ENY και άμεση έναρξη ενδοφλέβιας ακυκλοβίρης σε νεογνό μητέρας με υποτροπιάζοντα έρπητα γεννητικών οργάνων πραγματοποιείται μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις συμπτωματικών νεογνών με ενδείξεις HSV λοίμωξης.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: υποτροπιάζων έρπης, ακυκλοβίρη, λοιμώξεις κύησης, νεογνική λοίμωξη

Εισαγωγή

Οι λοιμώξεις από απλό ερπητοϊό (Herpes Simplex Virus, HSV) τύπου 1 (HSV-1) και τύπου 2 (HSV-2) απασχολούν κατά την κύηση, λόγω του κινδύνου σοβαρής νοσηρότητας και θνητότητας στο έμβρυο και το νεογνό. Η επίπτωση νεογνικής HSV λοίμωξης εκτιμάται σε 1/2000-3000 γεννήσεις και σχετίζεται συνήθως με την ερπητική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων της μητέρας.¹ Και οι δύο τύποι του ερπητοϊού μπορούν να προκαλέσουν νεογνικό έρπητα. Ο συνηθέστερα ταυτοποιούμενος τύπος από τις βλά-

βες των γεννητικών οργάνων είναι ο HSV-2 (70-85%) με δυσμενέστερη πρόγνωση για το κύημα.

Η έγκυος γυναίκα είναι δυνατό να μολυνθεί από HSV καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο σε 85-90% των περιπτώσεων η μετάδοση του ιού στο κύημα είναι περιγεννητική και αφορά μητέρες με ενεργείς ερπητικές βλάβες γεννητικών οργάνων μετά την 28η εβδομάδα κύησης. Η μόλυνση του εμβρύου γίνεται συνηθέστερα κατά τη δίοδό του από το γεννητικό κανάλι της επιτόκου κατά την εξέλιξη του φυσιολογικού τοκετού ή άλλοτε ως ανιούσα λοίμω-

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Χριστίνα Λιάκου, Επιστημονική Συνεργάτης Νοσοκομείου «Ιασώ Παίδων», E-mail: chrisliakou_med@hotmail.com

Πίνακας 1. ΕΙΔΟΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ, ΤΥΠΟΣ ΙΟΥ ΑΠΟ ΤΙΣ ΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ

Λοίμωξη Εγκύου	PCR/Καλλιέργεια Γεννητικής βλάβης	Ορολογικός έλεγχος (IgG αντισώματα για HSV-1 και HSV-2)
Πρωτοπαθής	Θετική (οποιοδήποτε τύπος)	Αρνητικός HSV-1 ΚΑΙ Αρνητικός HSV-2
Πρώτο επιβεβαιωμένο επεισόδιο- μη πρωτοπαθής λοίμωξη	Θετική HSV-1	Αρνητικός HSV-1 ΚΑΙ Θετικός HSV-2
	Θετική HSV-2	Αρνητικός HSV-2 ΚΑΙ Θετικός HSV-1
Υποτροπιάζουσα	Θετική HSV-1	Θετικός HSV-1
	Θετική HSV-2	Θετικός HSV-2

ξη σε παρατεταμένη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων. Λιγότερο συχνή είναι η ενδομήτρια μετάδοση κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και σπάνια η μεταγεννητική μέσω κακής υγιεινής των χεριών.

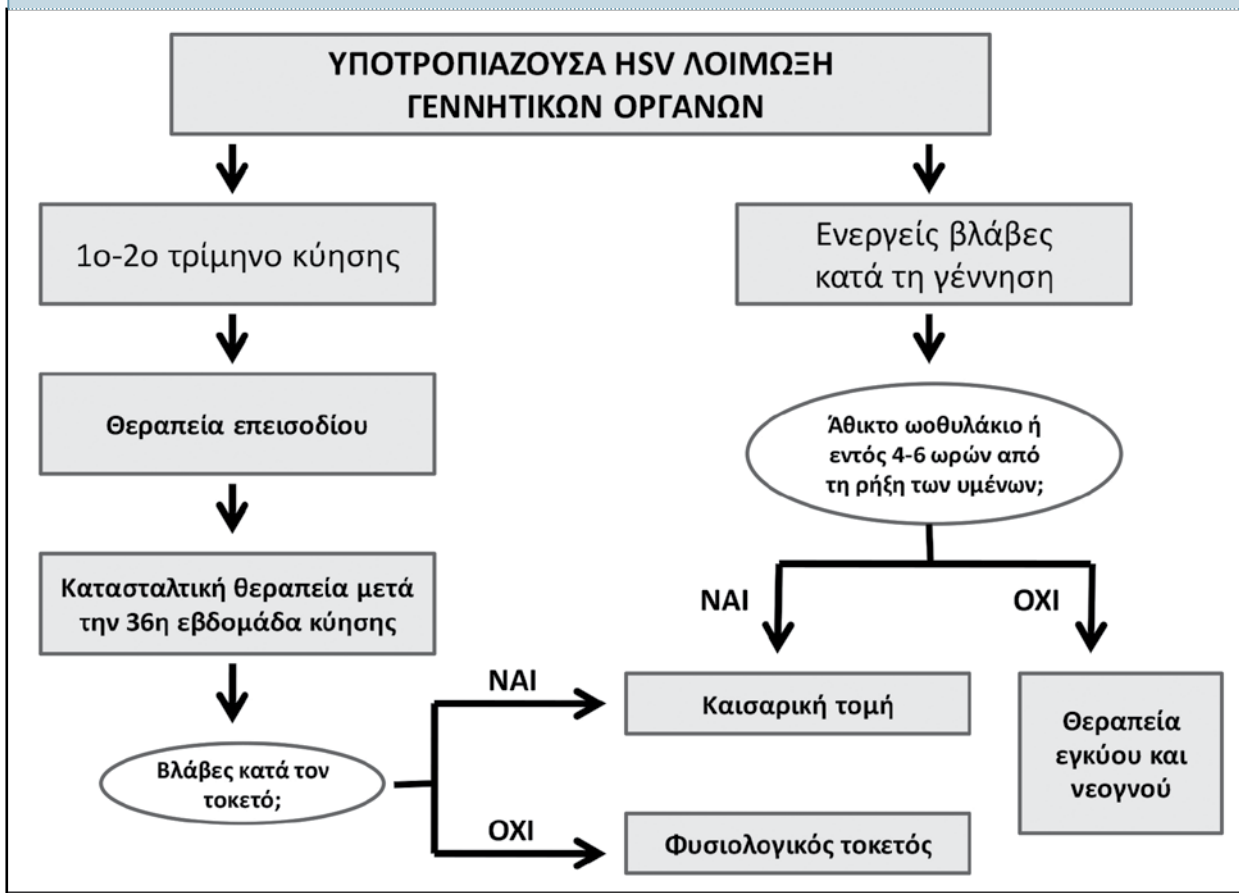
Ο έρπης των γεννητικών οργάνων στην κύηση μπορεί να είναι πρωτοπαθής, υποτροπιάζων ή να εκδηλώνεται ως πρώτο επεισόδιο μη πρωτοπαθούς έρπητα. Στον πρωτοπαθή έρπητα κατά την κύηση εκδηλώνεται το πρώτο επεισόδιο ερπητικών βλαβών στα γεννητικά όργανα της γυναίκας, με απουσία IgG αντισωμάτων για HSV-1 και HSV-2.² Στην υποτροπιάζουσα μορφή, ο ιός απομονώνεται στις βλάβες των γεννητικών οργάνων, ενώ συγχρόνως ανευρίσκεται θετικός τίτλος IgG αντισωμάτων για τον ίδιο τύπο HSV. Τέλος, στην περίπτωση πρώτου επεισοδίου μη πρωτοπαθούς έρπητα, ο τύπος έρπητα που απομονώνεται στις βλάβες των γεννητικών οργάνων είναι διαφορετικός από τον ορολογικά θετικό τύπο HSV (Πίνακας 1).

Ο κίνδυνος μετάδοσης του HSV στο κύημα ωστόσο διαφοροποιείται και είναι χαμηλότερος σε γυναίκες με υποτροπιάζουσα ερπητική λοίμωξη γεννητικών οργάνων. Η πιθανότητα μετάδοσης HSV στο νεογνό κατά την πρωτοπαθή λοίμωξη της εγκύου είναι υψηλή (50%), ενώ μειώνεται σημαντικά σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσας ερπητικής λοίμωξης (2-3%).³

Ακόμα και σε περιπτώσεις φυσιολογικού τοκετού σε ενεργό υποτροπιάζουσα HSV λοίμωξη γεννητικών οργάνων, ο κίνδυνος μόλυνσης του νεογνού δεν υπερβαίνει το 5%. Ο σημαντικά χαμηλότερος κίνδυνος νεογνικής μόλυνσης σε υποτροπή HSV σχετίζεται πιθανώς με τον προστατευτικό ρόλο των ειδικών για HSV μητρικών IgG ανοσοσφαιρινών, που διέρχονται διαπλακουντιακά, αλλά και το μικρότερο ιικό φορτίο στο γεννητικό σωλήνα κατά την υποτροπή.⁴

Εκτιμάται ότι η HSV εμβρυϊκή λοίμωξη κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης είναι δυνατό να οδηγήσει σε ενδομήτριο θάνατο, αποβολή ή σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες στο 1% των περιπτώσεων. Η μόλυνση του εμβρύου κατά το τρίτο τρίμηνο κύησης [κίνδυνος αυξημένος σε πρωτοπαθή λοίμωξη (30-50%) και μικρότερος σε υποτροπή (2-5%)], σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν] οδηγεί σε πρόωρο τοκετό ή νεογνική λοίμωξη με τη μορφή 1) εντοπισμένης νόσου σε δέρμα, οφθαλμούς και στοματική κοιλότητα (Skin, Eye, Mouth, SEM λοίμωξη, 45%), 2) ερπητικής εγκεφαλίτιδας με ή χωρίς SEM συμμετοχή (30%) και 3) σοβαρής διάσπαρτης νόσου με ηπατική, πνευμονική και νευρολογική συμμετοχή (25%). Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι εμφανείς κατά τις πρώτες 4-6 εβδομάδες ζωής. Ωστόσο, η HSV λοίμωξη με τη μορφή SEM και σοβαρής διάσπαρτης νόσου γίνεται αντιληπτή ήδη κατά

Πίνακας 2. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΓΚΥΟΥ ΣΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ HSV ΛΟΙΜΩΞΗ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ



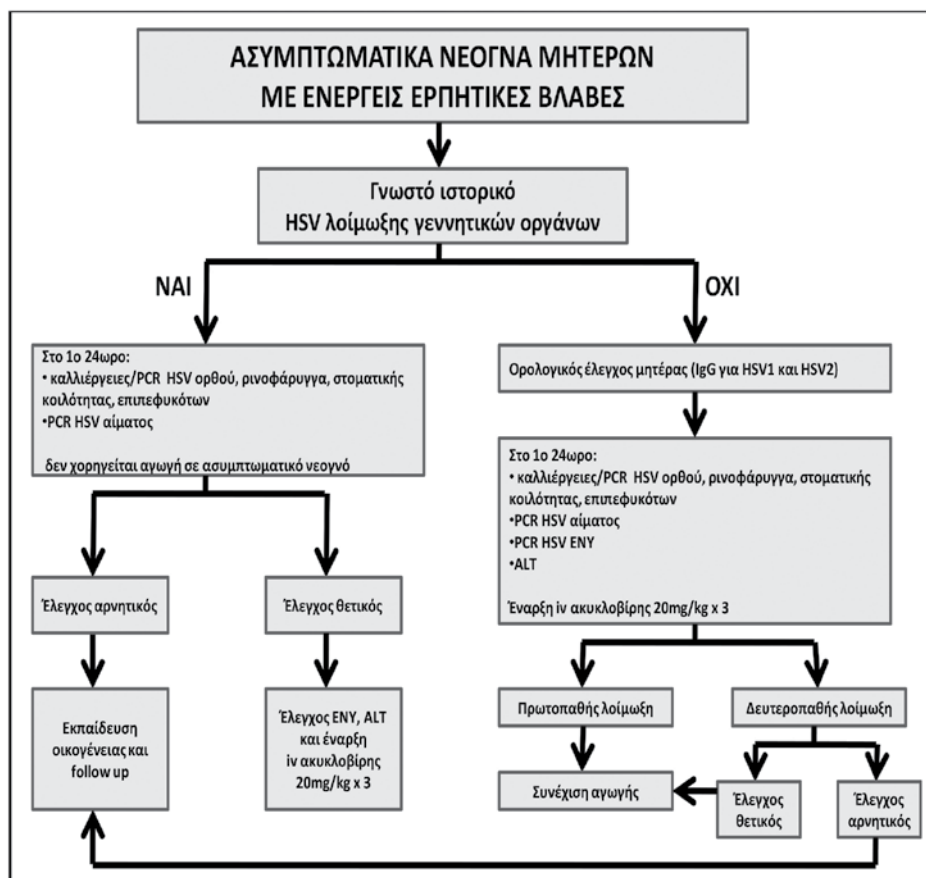
τις 2 πρώτες εβδομάδες ζωής. Η θνητότητα της SEM, εγκεφαλίτιδας και σοβαρής διάσπαρτης νόσου με χορήγηση αντι-ιικής αγωγής υπολογίζεται σε 10%, 30% και 80%, αντίστοιχα.

Λόγω του υψηλού κινδύνου σοβαρής νοσηρότητας και θνητότητας του νεογνού από HSV λοίμωξη, ακόμα και επί χορήγησης αντι-ιικής αγωγής, είναι αναγκαία η πρόληψη της περιγεννητικής μετάδοσης HSV. Η λήψη ενός λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού αναφορικά με ερπητικές λοιμώξεις της εγκύου και του συντρόφου της κατά την έναρξη της κύησης είναι ουσιώδης. Παρ' όλα αυτά, η απουσία σχετικού ιστορικού δεν αποκλείει τη λοίμωξη, καθώς οι περισσότερες γυναίκες νοσούν υποκλινικά. Ο καθολικός ορολογικός έλεγχος των εγκύων σε μορφή ρουτίνας (screening) με μέτρηση IgG ανοσοσφαιρινών για

HSV-1 και HSV-2 δεν συστήνεται.

Αντιμετώπιση εγκύου με υποτροπιάζοντα έρπητα γεννητικών οργάνων. Μετά την 36η εβδομάδα κύησης, το Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτήρων-Γυναικολόγων συστήνει τη χορήγηση ακυκλοβίρης ως μέσο προφύλαξης από την υποτροπή (400mg x 3/ημέρα) σε όλες τις εγκύους με ιστορικό υποτροπιάζουσας HSV λοίμωξης γεννητικών οργάνων (Πίνακας 2).⁵ Η οδηγία αυτή περιλαμβάνεται και στα ευρωπαϊκά πρωτόκολλα αντιμετώπισης της HSV λοίμωξης κατά την κύηση.⁶ Εναλλακτικά, για λόγους συμμόρφωσης και ανοχής, προτείνεται η βαλακυκλοβίρη (500mg x 2/ημέρα), με μικρότερη κλινική εμπειρία ωστόσο κατά την κύηση συγκριτικά με την ακυκλοβίρη.² Η έγκυος με ιστορικό HSV λοίμωξης γεννητικών οργάνων, εάν εμφανίσει επεισόδιο υποτροπής κατά το

Πίνακας 3. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ ΜΗΤΕΡΑΣ ΜΕ ΕΝΕΡΓΕΙΣ ΕΡΠΗΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ



πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης, είναι δυνατό να λάβει θεραπεία με ακυκλοβίρη (400mg x 3 για 5 ημέρες ή 800 mg x 2 για 5 ημέρες ή 800 mg x3 για 2 ημέρες). Σε πολλές περιπτώσεις η υποτροπή είναι μικρής διάρκειας με ήπια συμπτωματολογία, οπότε και επιλέγεται να μη χορηγηθεί αγωγή κατά τις πρώτες 35 εβδομάδες κύησης.⁶

Σε περίπτωση υποτροπής HSV λοίμωξης, επί απουσίας ενεργών ερπητικών βλαβών στον γεννητικό σωλήνα κατά το τέλος της κύησης, πραγματοποιείται φυσιολογικός τοκετός.⁷ Η παρουσία ερπητικών βλαβών στα γεννητικά όργανα κατά τη γέννηση αποτελεί απόλυτη ένδειξη διενέργειας καισαρικής τομής. Η καισαρική τομή μειώνει σημαντικά αλλά δεν αποκλείει την πιθανότητα μόλυνσης του νεογνού και για

το λόγο αυτόν οι πρόσφατες οδηγίες διαχείρισης των νεογνών σε ιστορικό μητρικής HSV λοίμωξης είναι ίδιες, ανεξάρτητα από το είδος τοκετού.⁸ Οστόσο, επί ενεργού ερπητικής νόσου, σε ρήξη των εμβρυϊκών υμένων διάρκειας άνω των 4-6 ωρών, ο κίνδυνος μόλυνσης του εμβρύου από HSV είναι αυξημένος ακόμα και σε περίπτωση καισαρικής τομής.⁹ Για το λόγο αυτόν, επί πολύωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων θα πρέπει να χορηγηθεί αγωγή με ακυκλοβίρη τόσο στην επίτοκο όσο και στο νεογνό.

Έλεγχος σε υποψία νεογνικής HSV λοίμωξης. Η έκταση του ελέγχου που πρόκειται να ληφθεί στο νεογνό καθορίζεται κυρίως από τους εξής παράγοντες: α) την ύπαρξη ενεργού HSV λοίμωξης γεννητικών οργάνων στη μητέρα, β) το είδος λοίμωξης (πρωτο-

παθής ή υποτροπιάζουσα) όπως καθορίζεται από το ατομικό ιστορικό ή/και τους ορολογικούς δείκτες, γ) τις συνθήκες γέννησης (φυσιολογικός τοκετός ή καισαρική, ρήξη εμβρυϊκών υμένων διάρκειας >4-6 ώρες επί ενεργών βλαβών γεννητικών οργάνων, δ) την κλινική κατάσταση του νεογνού.

Σε περίπτωση ενεργών HSV βλαβών γεννητικών οργάνων της μητέρας κατά τη γέννηση, είναι ουσιώδης η διάκριση μεταξύ πρωτοπαθούς και υποτροπιάζουσας λοίμωξης, καθώς μεταβάλλει σημαντικά την πρόγνωση και διαχείριση του νεογνού.¹⁰ Εάν δεν υπάρχει γνωστό ιστορικό κλινικά εμφανούς έρπητα γεννητικών οργάνων πριν από την κύηση, ο ορολογικός έλεγχος της μητέρας και ο ιολογικός έλεγχος των βλαβών βοηθούν στη διαφορική διάγνωση (**Πίνακας 1**).

Σε ύποπτα για HSV λοίμωξη νεογνά αξιολογούνται: 1) καλλιέργειες ή PCR για HSV από στοματική κοιλότητα, ρινοφάρυγγα, επιπεφυκότες και ορθό, 2) καλλιέργεια ή PCR για HSV από φυσαλιδώδεις βλάβες του δέρματος, 3) PCR για HSV εγκεφαλονωτιαίου υγρού, 4) PCR για HSV αίματος και 5) μέτρηση τρανσαμινασών, κυρίως ALT.

Αντιμετώπιση νεογνού μητέρας με υποτροπιάζοντα έρπητα γεννητικών οργάνων. Ο μητρικός θηλασμός δεν αντενδείκνυται στα νεογνά μητέρων με υποτροπιάζοντα έρπητα γεννητικών οργάνων, εφόσον δεν συνυπάρχουν ερπητικές βλάβες στο μαστό. Η χορήγηση ακυκλοβίρης στη μητέρα επίσης δεν αποτελεί αντένδειξη χορήγησης μητρικού γάλακτος στο νεογνό.¹¹ Συστήνεται ωστόσο οι ενεργείς βλάβες να είναι καλυμμένες και να τηρούνται οι προβλεπόμενοι κανόνες υγιεινής των χεριών.

Το νεογνό μητέρας με ιστορικό HSV λοίμωξης χωρίς ενεργό νόσο κατά τη γέννηση παραμένει στο θάλαμο νεογνών ή rooming-in με τις βασικές προφυλάξεις που αφορούν όλα τα νεογνήνητα. Σε νεογνά μητέρων με ενεργείς ερπητικές βλάβες λόγω υποτροπής HSV λαμβάνονται προφυλάξεις επαφής. Ορισμένοι ειδικοί συνιστούν ότι οι προφυλάξεις επαφής δεν είναι αναγκαίες σε περίπτωση που έχει πραγματοποιηθεί καισαρική τομή και ρήξη των εμβρυϊκών υμένων διάρκειας <4 ωρών.¹²

Νεογνά που έχουν γεννηθεί από μητέρες με ιστορικό υποτροπιάζουσας HSV λοίμωξης γεννητικών

οργάνων, χωρίς ενεργείς ερπητικές βλάβες κατά τη γέννηση, παρακολουθούνται κλινικά για σημεία λοίμωξης (πυρετός, υποθερμία, νωθρότητα, ευερεθιστότητα, φυσαλιδώδες εξάνθημα, σπασμοί κ.λπ.), χωρίς να χρειάζεται να ληφθεί περαιτέρω έλεγχος HSV λοίμωξης και δεν χορηγείται αντι-ιική θεραπεία. Είναι απαραίτητο ωστόσο να δίνονται οδηγίες στους γονείς για πιθανά κλινικά σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει να τους ανησυχήσουν κατά τις πρώτες 6 εβδομάδες ζωής μετά την έξοδό τους από το μαιευτήριο.

Στην περίπτωση που κατά τη γέννηση η μητέρα παρουσιάζει ενεργείς ερπητικές βλάβες γεννητικών οργάνων, η διαχείριση του νεογνού εξαρτάται από το είδος της λοίμωξης (πρωτοπαθής ή υποτροπιάζουσα), καθώς αυτό μεταβάλλει καθοριστικά τον κίνδυνο νεογνικής λοίμωξης (**Πίνακας 3**). Η προφυλακτική χορήγηση ακυκλοβίρης σε ασυμπτωματικά νεογνά μητέρων με υποτροπή HSV λοίμωξης δεν συστήνεται.^{8, 13}

Εάν η επίτοκος έχει γνωστό ιστορικό ερπητικής λοίμωξης, λαμβάνονται PCR αίματος και PCR/καλλιέργειες επιπεφυκώτων, ρινοφάρυγγα, στοματικής κοιλότητας και ορθού κατά τις πρώτες 12-24 ώρες ζωής και επί αρνητικών αποτελεσμάτων δεν χορηγείται φαρμακευτική αγωγή.⁸ Επί αποτελεσμάτων συμβατών με HSV λοίμωξη ή σε συμπτωματικό νεογνό, διενεργείται επιπλέον έλεγχος ENY και χορηγείται ενδοφλέβια αγωγή με ακυκλοβίρη [20mg/kg x 3, για 14 (SEM) έως 21 (εγκεφαλίτιδα ή σοβαρή διάσπαρτη νόσος) ημέρες]. Στην περίπτωση που η μητέρα δεν διαθέτει γνωστό ιστορικό ερπητικής λοίμωξης γεννητικών οργάνων, αλλά έχει ενεργείς βλάβες κατά τον τοκετό, ο πλήρης έλεγχος για HSV λαμβάνεται εξ αρχής και το νεογνό τίθεται άμεσα σε ενδοφλέβια αγωγή με ακυκλοβίρη. Με ορολογικές μεθόδους και προσδιορισμό των IgG ανοσοσφαιρινών για HSV1 και HSV2, είναι δυνατό να διακριθεί η πρωτοπαθής από την υποτροπιάζουσα HSV λοίμωξη. Εφόσον ο ορολογικός έλεγχος είναι ενδεικτικός υποτροπής, ο εργαστηριακός έλεγχος είναι αρνητικός και το νεογνό παραμένει ασυμπτωματικό, η χορήγηση ακυκλοβίρης διακόπτεται.

Συμπέρασμα

Ο υποτροπιάζων έρπης των γεννητικών οργάνων

συγκριτικά με την πρωτοπαθή HSV λοίμωξη αποτελεί κατάσταση με σημαντικά ευνοϊκότερη πρόγνωση και πορεία και η συσχέτισή του με σοβαρή συγγενή HSV λοίμωξη είναι περιορισμένη. Στις περισσότερες περιπτώσεις η λοίμωξη της μητέρας δεν είναι ενεργός κατά τη γέννηση και το νεογνό χρειάζεται κλινική παρακολούθηση χωρίς περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο ή θεραπεία. Η προσεκτική αξιολόγηση του ιστορικού της εγκύου, η χορήγηση προφύλαξης με

ακυκλοβίρη μετά τις 36 εβδομάδες της κύησης προγεννητικά, η καισαρική τομή, όποτε απαιτείται, και η κλινική παρακολούθηση του βρέφους κατά τις πρώτες 6 εβδομάδες ζωής αποτελούν συνήθως επαρκή μέτρα διαχείρισης. Ο περαιτέρω εργαστηριακός έλεγχος και η πιθανή χορήγηση αντι-ιικής θεραπείας αφορούν μόνο περιπτώσεις μητέρων με ενεργείς βλάβες γεννητικών οργάνων ή συμβατή κλινική συμπτωματολογία του νεογνού. ■

ABSTRACT

Recurrent Genital Herpes Simplex Virus: What is the risk for the neonate**C. Liakou**

Iaso Children's Hospital, Athens

During pregnancy, the major concern of maternal HSV infection is transmission to the fetus, as neonatal infection can result in serious morbidity and mortality. The risk of transmitting HSV to an infant during delivery is determined in part by the mother's previous immunity to HSV. Women with a recurrent HSV infection who are shedding HSV at delivery are 10 to 30 times less likely to transmit the virus to their newborn infants than are women with primary genital HSV infections. Management strategies for women who have genital herpes during pregnancy include mainly suppressive antiviral therapy starting at 36 weeks to reduce the risk of recurrence at labor and cesarean delivery for selected women to reduce

the risk of neonatal transmission. An asymptomatic infant whose mother has known recurrent genital infection but no genital lesions at delivery should be observed for signs of infection with no need for HSV laboratory evaluation and empiric parenteral acyclovir. In case of genital lesions due to recurrent infection at delivery specimens for HSV detection from surface and blood PCR should be obtained and the neonate is going to be treated accordingly. A full diagnostic evaluation including CSF and prompt initiation of intravenous acyclovir during maternal recurrent genital HSV infection should be undertaken only in rare cases of infants developing symptoms indicative of HSV disease.

KEY WORDS: recurrent herpes, acyclovir, infections in pregnancy, neonatal infection

REFERENCES

1. Patton ME, Bernstein K, Liu G, et al. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 Among Pregnant Women and Sexually Active, Non pregnant Women in the United States. *Clin Infect Dis* 2018; 67:1535.
2. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
3. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003; 289:203.
4. Johnston C, Magaret A, Selke S, et al. Herpes simplex virus viremia during primary genital infection. *J Infect Dis* 2008; 198:31.
5. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1489. Reaffirmed 2020.
6. Sénat MV, Anselem O, Picone O, Renesme L, Sananès N, Vauloup-Fellous C, Sellier Y, Laplace JP, Sentilhes L. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:93-101.
7. Westhoff GL, Little SE, Caughey AB. Herpes simplex virus and pregnancy: a review of the management of antenatal and peripartum herpes infections. *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66:629.
8. American Academy of Pediatrics. Herpes simplex. In: *Red Book: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st ed, Kimberlin DW (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2018. p.437.
9. Joyce J, Embree J, Pyram H, Poliquin V. Should Caesarian Section Be Offered to Women With Recurrent Genital Herpes Simplex Lesions After >4 Hours of Ruptured Membranes? *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(8):1054-1056.
10. Gutierrez K, Pinsky B, Arvin AM. Herpes simplex viruses 1 and 2. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th, Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2014. p.1933.
11. Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
12. Riley LE, Wald A. Genital herpes simplex virus infection and pregnancy. (cited Feb 2020). Available at <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-herpes-simplex-virus-infection-management-and-prevention>.
13. Kimberlin DW, Baley J, Committee on infectious diseases, Committee on fetus and newborn. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics.* 2013;131(2):e635.

Νεογνό εγκύου με ιστορικό σύφιλης: Διαγνωστική προσπέλαση και αντιμετώπιση»

Χ. Ασημάκη

Παιδίατρος - Λοιμωξιολόγος, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συγγενής σύφιλη, ένα νόσημα γνωστό από την αρχαιότητα, εξακολουθεί να αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας καθώς αντιστοιχεί σε 1.000.000 κήσεις το χρόνο σε ολόκληρο τον κόσμο. Παρά τη βελτίωση των στρατηγικών πρόληψης και αντιμετώπισης, είναι ένα υπολογίσιμο αίτιο εμβρυϊκής και νεογνικής θνητότητας παγκοσμίως. Οφείλεται στο *Treponema pallidum* και μεταδίδεται από τη μητέρα στο νεογνό καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διαπλακουντιακά, αλλά και κατά τον τοκετό. Η ενδομήτρια λοίμωξη του νεογνού μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυϊκό θάνατο, εμβρυϊκό ύδρωπα, προωρότητα, γέννηση νεογνού με συμβατή κλινική εικόνα, αλλά και

νεογνού ασυμπτωματικού στη γέννηση, που θα εμφανίσει όμως στη μετέπειτα ζωή του εκδηλώσεις από διάφορα όργανα. Είναι, επομένως, εξαιρετικά σημαντική η ορολογική παρακολούθηση της εγκύου και η αναγνώριση των περιπτώσεων που χρειάζεται να λάβουν θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εξίσου σημαντικός είναι και ο ρόλος του παιδίατρου-νεογνολόγου, ο οποίος οφείλει να αναγνωρίσει έγκαιρα σημεία από το ιστορικό, την κλινική εικόνα, αλλά και από το εργαστηριακό προφίλ του νεογνού, προκειμένου παιδιά που έχουν μεγάλη πιθανότητα να έχουν μολυνθεί να λάβουν αμέσως μετά τον τοκετό την κατάλληλη θεραπεία.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: συγγενής σύφιλη, *Treponema pallidum*, διαπλακουντιακή μετάδοση

Εισαγωγή

Συγγενής σύφιλη εκδηλώνεται σε ένα νεογνό όταν η σπειροχαίτη *Treponema pallidum* μεταδίδεται από την έγκυο γυναίκα στο έμβρυο. Η λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυϊκό θάνατο, προωρότητα ή σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων. Περίπου 60-90% των νεογνών με συγγενή σύφιλη είναι ασυμπτωματικά και συνήθως οι πολύ σοβαρές περιπτώσεις είναι κλινικά έκδηλες ήδη από τη γέννηση. Η μόλυνση του νεογνού μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με διαπλακουντιακή μετάδοση των σπειροχαιτών στην εμβρυϊκή κυκλοφορία ή κατά τον τοκετό από

την επαφή του νεογνού με μολυσμένα υγρά της μητέρας.² Η διαπλακουντιακή μετάδοση μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με μεγαλύτερη όμως συχνότητα καθώς η εγκυμοσύνη προχωρά. Γυναίκες με πρωτογενή ή δευτερογενή σύφιλη που δεν λαμβάνουν θεραπεία είναι πιθανότερο να μεταδώσουν τη νόσο στο μωρό τους από τις γυναίκες με όψιμη λανθάνουσα σύφιλη.³ Το τρεπόννημα δεν μεταδίδεται μέσω του μητρικού γάλακτος και η μετάδοση είναι δυνατόν να συμβεί κατά το θηλασμό μόνο αν υπάρχει λύση της συνέχειας του δέρματος στο μαστό της μητέρας. Όσον αφορά το

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Χαρά Ασημάκη, Παιδίατρος - Λοιμωξιολόγος, E-mail: hara_asimakia@yahoo.gr

μηχανισμό με τον οποίο οι σπειροχαίτες δημιουργούν βλάβες στον αναπτυσσόμενο οργανισμό, πιστεύεται ότι μετά την είσοδό τους στην εμβρυϊκή κυκλοφορία διασπείρονται σε όλα σχεδόν τα όργανα. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι αποτέλεσμα της φλεγμονώδους αντίδρασης. Τα οστά, το ήπαρ, το πάγκρεας, οι νεφροί, το έντερο και ο σπλήνας είναι τα όργανα που προσβάλλονται συχνότερα.

Επιδημιολογία

Τα ποσοστά συγγενούς σύφιλης στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης παρουσιάζουν σταθερή μείωση από το 2005 και μετά, παρά τις επιδημικές εξάρσεις στους ομοφυλόφιλους άνδρες (MSM). Είναι γεγονός, βέβαια, ότι τα ποσοστά συγγενούς σύφιλης διαφέρουν μεταξύ των ευρωπαϊκών κρατών και ποικίλλουν από 0,1 έως 39,8 περιπτώσεις ανά 100.000 γεννήσεις. Στην Ελλάδα μεταξύ των ετών 2004-2018, το υψηλότερο ποσοστό κρουσμάτων καταγράφηκε το 2011, 3 κρούσματα που αντιστοιχεί σε 2,82 περιπτώσεις ανά 100.000 γεννήσεις.⁴ Γενικώς ανά έτος σπανίως καταγράφονται κρούσματα, με το ερωτηματικό μήπως η εικόνα αυτή οφείλεται σε υποδήλωση του νοσήματος στη χώρα μας. Αντιθέτως αύξηση του αντίστοιχου ποσοστού παρατηρήθηκε στις ΗΠΑ από το 2012 και μετά λόγω αυξανόμενων ποσοστών πρωτογενούς, δευτερογενούς και πρώιμης λανθάνουσας σύφιλης μεταξύ γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Ανησυχία έχει επίσης προκαλέσει η αύξηση των περιπτώσεων συγγενούς σύφιλης και στην Ιαπωνία, όπου η συνεχιζόμενη επιδημία στους ετεροφυλόφιλους επηρεάζει τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.⁴

Κλινική εικόνα

Η συγγενής σύφιλη διακρίνεται σε πρώιμη, η οποία εκδηλώνεται τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής, και σε όψιμη, η οποία εκδηλώνεται στη μετέπειτα ζωή και συνήθως στην εφηβεία.

Πρώιμη συγγενής σύφιλη: Το πάσχον νεογνό μπορεί να γεννηθεί πρόωρο, λιποβαρές για την ηλικία κύησης ή με ύδρωπα ανά σάρκα. Συνήθως οι κλινικές εκδηλώσεις αρχίζουν την 3η-8η εβδομάδα ζωής και περιλαμβάνουν βλάβες του δέρματος και των βλεννογόνων, αιμολυτική αναιμία, ίκτερο, ηπατοσπληνομεγαλία, γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια

και οστικές αλλοιώσεις. Η συφιλιδική ροδάνθη, που είναι η συχνότερη δερματική βλάβη, προβάλλει ως κηλιδοβλατιδώδες, διάσπαρτο, συμμετρικό, χαλκόχρωο εξάνθημα, εμφανέστερο στο πρόσωπο, στις παλάμες και τα πέλματα με υφέσεις και εξάρσεις για εβδομάδες. Μία άλλη μορφή δερματικής βλάβης είναι η συφιλιδική πέμφυγα, που εκδηλώνεται με φυσαλιδώδεις και πομφολυγώδεις βλάβες σε παλάμες και πέλματα που έχουν την τάση να ρήγνυνται και να προκαλούν αποφολίδωση του δέρματος. Όσον αφορά τους βλεννογόνους, χαρακτηριστικές είναι οι ραγάδες στα χείλη και στο ορθό που μπορεί να οδηγήσουν στη δημιουργία ουλών, τα ομαλά κονδυλώματα και η συφιλιδική ρινίτιδα. Το ρινικό έκκριμα είναι επίμονο, αρχικά ορώδες, αλλά στην πορεία μπορεί να γίνει πυοαιματηρό (**Εικόνα 1**). Η βλάβη του ρινικού βλεννογόνου μπορεί να επεκταθεί και στα ρινικά οστά και να προκληθεί καθίζηση της ρίζας της ρινός. Οι οστικές αλλοιώσεις είναι συχνές στη νόσο, αφορούν τα μακρά οστά και περιλαμβάνουν περιοστίτιδα, οστεΐτιδα και οστεοχονδρίτιδα (**Εικόνα 2**).

Χαρακτηριστική είναι η οστεοχονδρίτιδα της άνω επίφυσης της κνήμης (σημείο Wimberger). Η κινητικότητα του μέλους που πάσχει περιορίζεται σημαντικά από το άλγος (ψευδοπαράλυση του Parrot). Η προσβολή του ΚΝΣ είναι συχνή, συνήθως, όμως, υποκλινική. Στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνονται ακόμα πυρετός, καθυστέρηση της σωματικής αύξησης, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας του νεογνού (λευκή πνευμονία από εστιακή αποφρακτική ίνωση), νεφρίτιδα, οφθαλμολογικές βλάβες όπως χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, γλαύκωμα και εντερική απόφραξη.

Όψιμη σύφιλη: Προβάλλει συνήθως με συμπτώματα και σημεία από το ΚΝΣ, τους οφθαλμούς, τα δόντια και τα οστά. Έτσι, η κλινική εικόνα περιλαμβάνει προέχον μέτωπο, καθίζηση της ρίζας της ρινός, θολωτή υπερώα, προέχουσα κάτω γνάθο, οδοντωτούς και αιχμηρούς άνω μέσους μόνιμους τομείς (δόντια Hutchinson) (**Εικόνα 3**), πάχυνση των στερνοκλειδικών διαρθρώσεων (σημείο Hyguménaké), αμφοτερόπλευρη αρθρίτιδα των γονάτων (αρθρώσεις Clutton) και κνήμες με τη μορφή κυρτής σπάθης. Από τους οφθαλμούς μπορεί να υπάρχουν διάμεση κερατίτιδα, θολερότητα του κερατοειδούς και τύφλωση. Η προσβολή του ακουστικού

νεύρου μπορεί να οδηγήσει σε κώφωση, ενώ από το ΚΝΣ μπορεί να εμφανιστούν ημιπληγία ή και σπασμοί λόγω συφιλιδικής μηνιγγοαγγειϊτιδας.

Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου δυσχεραίνεται από την αδυναμία καλλιέργειας, απομόνωσης και ταυτοποίησης του βακτηρίου. Χρήσιμες εργαστηριακές τεχνικές αποτελούν η ανεύρεση της σπειροχαΐτης με ανίχνευση του αντιγόνου της ή και ορολογικά. Η διάγνωση τίθεται με:

1. Ανεύρεση της ωχράς σπειροχαΐτης (μικροσκόπηση σε σκοτεινό πεδίο).
2. Ανάδειξη της με ειδικές χρώσεις ή με ιστοπαθολογική εξέταση.
3. Ανίχνευση του αντιγόνου της με άμεσο ανοσοφθορισμό.
4. Ανίχνευση του DNA του βακτηρίου με PCR⁵ (εφαρμόζεται σε δείγμα αίματος και ΕΝΥ, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα αλλά δεν είναι ευρέως διαδεδομένη).
5. Ορολογικές δοκιμασίες.
6. Ενοφθαλμισμός υλικού από πλακούντα ή δερματικές βλάβες σε κουνέλι (είναι η εξέταση αναφοράς για τη συγγενή σύφιλη,⁶ αλλά επειδή ενέχει πειράματα σε ζώα δεν έχει ευρεία χρήση).

Ορολογικές δοκιμασίες: Διακρίνονται στις μη ειδικές δοκιμασίες και στις ειδικές ορολογικές δοκιμασίες. Οι μη ειδικές ανιχνεύουν αντισώματα έναντι ιστικών αντιγόνων καρδιολιπίνης που προέρχονται από τη βλαπτική δράση της σπειροχαΐτης στους ιστούς. Συνήθως χρησιμοποιούνται η VDRL και η RPR. Οι μέθοδοι αυτές είναι εύχρηστες, φθηνές και έχουν μεγάλη ευαισθησία, αλλά χαμηλή ειδικότητα. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν κατά τη διαδρομή άλλων νοσημάτων, όπως η ηπατίτιδα, η λοιμώδης μονοπυρήνωση, η ενδοκαρδίτιδα, αυτοάνοσα νοσήματα. Οι δοκιμασίες αυτές χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση νεογνών με πιθανή σύφιλη γιατί παρέχουν ποσοτικά αποτελέσματα τα οποία μπορούν να συγκριθούν με εκείνα της μητέρας και συμβάλλουν στο να διευκρινιστεί κατά πόσον είναι πιθανή η συγγενής λοίμωξη.⁷ Ο τίτλος στο νεογνό είναι συνήθως υποδιπλάσιος από της μητέρας. Αν ο τίτλος της μητέρας είναι χαμηλός, οι μη ειδικές τρεπονημικές δοκιμασίες του νεογνού μπορεί να είναι αρνητικές, αλλά

παραμένει ο κίνδυνος για συγγενή σύφιλη. Συνήθως οι δοκιμασίες αυτές αρνητικοποιούνται μετά από 6 μήνες. Αν οι μη ειδικές ορολογικές δοκιμασίες αποβούν θετικές στη μητέρα, το αποτέλεσμα θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με μια από τις ειδικές τρεπονημικές δοκιμασίες.

Οι ειδικές τρεπονημικές δοκιμασίες που ελέγχουν IgG αντισώματα έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, παραμένουν όμως θετικές για όλη τη ζωή του ασθενούς και επομένως, δεν χρησιμοποιούνται στην παρακολούθηση της νόσου. Επιπλέον, δεν συμβάλλουν στη διασαφήνιση μεταξύ της παθητικής μεταφοράς αντισωμάτων από τη μητέρα και την ενδογενή παραγωγή IgG αντισωμάτων από το έμβρυο/νεογνό. Για το λόγο αυτόν δεν χρησιμοποιούνται ως εργαλείο για την αξιολόγηση της πιθανότητας συγγενούς σύφιλης στο νεογνό, παρά μόνο για την επιβεβαίωση αυτής στην έγκυο. Χρησιμοποιούνται κυρίως οι FTA-ABS, η TRHA-TP και η TPI. Η ανίχνευση IgM αντισωμάτων, που δεν περνούν τον πλακούντα, θα επιβεβαίωνε τη λοίμωξη στο έμβρυο. Δυστυχώς, δοκιμασία για ανίχνευση ειδικών IgM αντισωμάτων που να είναι επαρκώς ευαίσθητη και ειδική δεν είναι διαθέσιμη ως εξέταση ρουτίνας.⁸ Από αυτές η FTA-ABS-IgM που χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν αποσύρθηκε από το CDC λόγω χαμηλής ευαισθησίας.

Αξιολόγηση νεογνού μητέρας με ιστορικό σύφιλης

Η διάγνωση της συγγενούς σύφιλης θεωρείται πιθανή σε όλα τα νεογνά μητέρων με θετικές μη ειδικές και ειδικές τρεπονημικές δοκιμασίες. Οι ειδικές τρεπονημικές δοκιμασίες είναι απαραίτητες για να αποκλειστεί το ψευδώς θετικό αποτέλεσμα μιας μη ειδικής δοκιμασίας. Η αρχική προσέγγιση ενός νεογνού που γεννήθηκε από μητέρα με θετικό εργαστηριακό έλεγχο θα πρέπει να περιλαμβάνει:

- Μία ποσοτική μη τρεπονημική δοκιμασία (VDRL ή RPR) στον ορό του νεογνού, στο ίδιο εργαστήριο και με τις ίδιες μονάδες μέτρησης με αυτό που διενεργήθηκε στη μητέρα, ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση του τίτλου.
- Αντικειμενική εξέταση για σημεία και συμπτώματα συμβατά με συγγενή σύφιλη και μικροσκόπηση σκοτεινού πεδίου ή φθορίζοντα αντισώματα σε οποιοδήποτε ύποπτο σωματικό υγρό (ρινικό έκκριμα, υγρό

από φυσαλλίδα δέρματος).

- Εξέταση του πλακούντα ή του ομφαλίου λώρου με ειδικά φθορίζοντα αντιτρεπονημικά αντισώματα.

Ο περαιτέρω έλεγχος και η αντιμετώπιση του νεογνού εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες όπως:

- Τα αποτελέσματα του ορολογικού ελέγχου του νεογνού.

- Η αγωγή που έχει λάβει η μητέρα για σύφιλη. Σημαντικό ρόλο παίζουν η χρονική στιγμή που έλαβε θεραπεία (πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης), η επάρκεια αλλά και το είδος της θεραπείας (πενικιλίνη ή άλλο φάρμακο).

- Η πιθανότητα η θεραπεία που χορηγήθηκε να μην είναι ικανή να αποτρέψει τη μετάδοση της νόσου στο νεογνό. Υψηλότερος τίτλος αντισωμάτων και άγνωστη διάρκεια της σύφιλης στη μητέρα έχουν συσχετιστεί με αποτυχία της θεραπείας να αποτρέψει τη συγγενή λοίμωξη.⁹

Αντιμετώπιση

Α. Επιβεβαιωμένη συγγενής σύφιλη ή αρκετά υψηλή πιθανότητα συγγενούς σύφιλης

Η λοίμωξη του νεογνού θεωρείται επιβεβαιωμένη ή πολύ πιθανή όταν υπάρχουν ένα από τα ακόλουθα:

1. Παθολογικά ευρήματα στην κλινική εξέταση.
2. VDRL ή RPR θετικά στο νεογνό και μάλιστα σε τίτλο μεγαλύτερο από αυτόν της μητέρας κατά 2 αραιώσεις.
3. Θετική μικροσκόπηση σκοτεινού πεδίου ή θετικά φθορίζοντα αντισώματα σε υλικό από τον πλακούντα ή τον ομφάλιο λώρο.

Τα νεογνά αυτά θα πρέπει να υποβάλλονται και σε περαιτέρω έλεγχο ο οποίος περιλαμβάνει:

1. ΟΝΠ και υπολογισμό WBC, πρωτεΐνης και VDRL ENY.
2. Γενική εξέταση αίματος για μέτρηση WBC και PLT.
3. Ακτινογραφίες μακρών οστών, ακτινογραφία θώρακος, έλεγχο ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, υπερηχογράφημα εγκεφάλου, οφθαλμολογικό έλεγχο και ακουσολογικό έλεγχο.

Τα νεογνά αυτά θα πρέπει να λάβουν 10 μέρες ενδοφλέβια αγωγή με κρυσταλλική πενικιλίνη G.¹⁰ Αν και τα αποτελέσματα από το ENY δεν διαφοροποιούν την αγωγή, η ΟΝΠ θεωρείται αναγκαία γιατί καθορίζει την ανάγκη για περαιτέρω παρακολούθηση του ENY.

Β. Πιθανή συγγενής σύφιλη

Πρόκειται για νεογνά τα οποία έχουν φυσιολογική κλι-



Εικόνα 1. Νεογνό με ρινικό έκκριμα-χειλίτιδα
https://www.wikiwand.com/en/Congenital_syphilis (τελευταία ανάκτηση 30.7.2020)

νική εξέταση, θετική VDRL ή RPR, σε τίτλο όμως χαμηλότερο από εκείνον της μητέρας, και νεογνά των οποίων η μητέρα δεν έχει λάβει επαρκή αγωγή. Σε αυτά τα νεογνά προτείνεται ο ακόλουθος έλεγχος:

1. ΟΝΠ και υπολογισμό WBC, πρωτεΐνης και VDRL ENY.
2. Γενική εξέταση αίματος για μέτρηση WBC και PLT.
3. Ακτινογραφίες μακρών οστών, ακτινογραφία θώρακος, έλεγχος ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, υπερηχογράφημα εγκεφάλου, οφθαλμολογικός έλεγχος και ακουσολογικός έλεγχος.

Και σε αυτήν την κατηγορία νεογνών προτείνεται από το CDC και την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής θεραπεία με κρυσταλλική πενικιλίνη G ενδοφλεβίως για 10 μέρες, αν κάποια από τις παραπάνω εξετάσεις είναι παθολογική ή αν το αποτέλεσμα της ΟΝΠ δεν μπορεί να ερμηνευτεί σωστά λόγω αιμορραγικού δείγματος. Τα νεογνά που θα λάβουν 10ήμερη αγωγή δεν χρειάζονται απαραίτητως πλήρη έλεγχο, όμως το αποτέλεσμα της ΟΝΠ καθορίζει αν υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω παρακολούθηση του ENY.



Εικόνα 2. Ακτινολογική εικόνα συγγενούς σύφιλης
<https://relaped.com/wp-content/uploads/2018/08/Congenital-syphilis.pdf>
(τελευταία ανάκτηση 30.7.2020)



Εικόνα 3. Οδόντες του Hutchinson
<https://eyesoncambodia.wordpress.com/2013/07/23/90-for-90-congenital-syphilis-9/>
(τελευταία ανάκτηση 30.7.2020)

Γ. Νεογνά με μικρότερες πιθανότητες για συγγενή σύφιλη

Νεογνά ασυμπτωματικά, με θετικό ορολογικό έλεγχο, αλλά τίτλο VDRL ή RPR χαμηλότερο κατά δύο αραιώσεις από εκείνον της μητέρας, των οποίων η μητέρα έλαβε κατάλληλη θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεν χρειάζονται περαιτέρω έλεγχο. Η θεραπεία της μητέρας θεωρείται ικανοποιητική, όταν έχει λάβει επαρκή θεραπεία, έχει ικανοποιητική ανταπόκριση βάσει των ορολογικών δεικτών, ανάλογα με το στάδιο της νόσου στην οποία βρίσκεται, όταν η θεραπεία ολοκληρώθηκε τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από τον τοκετό και η μητέρα δεν παρουσιάζει ενδείξεις υποτροπής ή επαναλοίμωξης (αύξηση του τίτλου των ορολογικών δοκιμασιών τουλάχιστον κατά 2 αραιώσεις).

Σε νεογνά που πληρούν τα παραπάνω κριτήρια το CDC και η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής προτείνουν μια ενδομυϊκή δόση βενζαθενικής πενικιλίνης G. Άλλοι ειδικοί προτείνουν παρακολούθηση του νεογνού και αν δεν παρατηρηθεί πτώση του τίτλου των ορολογικών δοκιμασιών, να χορηγηθεί θεραπεία μετά.

Νεογνά των οποίων η μητέρα έλαβε θεραπεία πριν από τον τοκετό δεν χρήζουν περαιτέρω αντιμετώπισης. Κάποιοι ειδικοί προτείνουν χορήγηση μιας ενδομυϊκής δόσης βενζαθενικής πενικιλίνης G σε όσα νεογνά είναι πιθανό να μην έχουν σωστή περαιτέρω ιατρική παρακολούθηση. Τέλος, νεογνά που είναι ασυμ-

πτωματικά και έχουν αρνητικές μη ειδικές τρεπονημικές δοκιμασίες δεν χρειάζεται να λάβουν θεραπεία, εκτός και αν υπάρχει ασάφεια σχετικά με την επαρκή θεραπεία της μητέρας, οπότε λαμβάνουν κι αυτά ενδομυϊκά πενικιλίνη.

Οι ειδικοί συστήνουν, όταν υπάρχει η παραμικρή αμφιβολία, να χορηγείται ενδομυϊκά πενικιλίνη, καθώς είναι ασφαλές φάρμακο και η χορήγησή του προτιμάται ενώπιον του κινδύνου να διαγνωσθεί η νόσος μεταγενέστερα που θα έχουν ήδη δημιουργηθεί μη αναστρέψιμες βλάβες.

Θεραπεία

Η παρεντερική χορήγηση πενικιλίνης είναι η θεραπεία εκλογής για τη συγγενή σύφιλη. Είναι το μοναδικό φάρμακο με επιβεβαιωμένη αποτελεσματικότητα και ελάχιστη τοξικότητα για την πρόληψη της κάθετης μετάδοσης της σύφιλης. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αποτελεσματικότητα άλλων αντιμικροβιακών φαρμάκων. Για νεογνά ή βρέφη στα οποία απαιτείται θεραπεία για συγγενή σύφιλη, αλλά παρουσιάζουν αλλεργία στην πενικιλίνη ή αναπτύσσουν στην πορεία αλλεργική αντίδραση, το CDC και η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής προτείνουν απευαισθητοποίηση και θεραπεία με πενικιλίνη. Στην περίπτωση που χρησιμοποιηθεί άλλη κατηγορία αντιμικροβιακού

φαρμάκου (όπως η κεφτριαξόνη), είναι απαραίτητη η παρακολούθηση τόσο των ορολογικών δεικτών όσο και η παρακολούθηση του ΕΝΥ. Για την ενδομυϊκή χορήγηση χρησιμοποιείται βενζαθενική πενικιλίνη G, 50.000U/kg άπαξ. Για την 10ήμερη θεραπεία χρησιμοποιείται κρυσταλλική πενικιλίνη G, 50.000U/kg κάθε 12 ώρες για νεογνά <7 ημερών και κάθε 8 ώρες για νεογνά >7 ημερών ή εναλλακτικά προκαϊνική πενικιλίνη G για 10 μέρες επίσης. Σε περίπτωση που χαθούν παραπάνω από μία ημέρες θεραπείας, το σχήμα επαναλαμβάνεται από την αρχή. Σε ασυμπτωματικά νεογνά με θετικό ορολογικό έλεγχο, αλλά αρνητική VDRL ΕΝΥ, μερικοί ειδικοί προτείνουν 3 εβδομαδιαίες δόσεις βενζαθενικής πενικιλίνης G, 50.000u/kg ενδομυϊκά. Η όψιμη συγγενής σύφιλη θεραπεύεται όπως ακριβώς και η πρώιμη. Εντός 24 ωρών από την έναρξη της θεραπείας ένα μικρό ποσοστό παιδιών με συγγενή σύφιλη θα αναπτύξουν την αντίδραση Jarisch-Herxheimer. Πρόκειται για μια οξεία φλεγμονώδη απάντηση στην ταχεία καταστροφή των σπειροχαιτών και εκδηλώνεται με πυρετό, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, υπόταση ή ακόμα και με κυκλοφορική κατάρριψη του ασθενούς και θάνατο. Τα κορτικοειδή δεν φαίνεται να βοηθούν και η αντιμετώπιση είναι υποστηρικτική.

Παρακολούθηση του βρέφους

Βρέφη τα οποία είχαν θετικό ορολογικό έλεγχο για σύφιλη ή γεννήθηκαν από μητέρα που ήταν θετική για σύφιλη κατά τον τοκετό, πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά και εργαστηριακά.¹¹ Όσα βρέφη έλαβαν θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθούνται για να επιβεβαιωθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία. Συστήνεται η προσεκτική κλινική εξέταση για σημεία της νόσου σε ηλικία 2, 4, 6, 12 μηνών, αλλά και ο ακουσολογικός έλεγχος, ο οφθαλμολογικός έλεγχος και η αξιολόγηση της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης ετησίως για τα πρώτα χρόνια της ζωής. Όσον αφορά τον ορολογικό έλεγχο, ποσοτική VDRL ή RPR θα πρέπει να γίνονται κάθε 2-3 μήνες μέχρι να αρνητικοποιηθεί ο τίτλος. Ο τίτλος της VDRL ή RPR του βρέφους με συγγενή σύφιλη θα πρέπει να μειώνεται μέχρι την ηλικία των 3 μηνών (υποτετραπλασιασμός ισοδύναμος με 2 αραιώσεις) και να αρνητικοποιηθεί μέχρι την ηλικία των 6-12 μηνών, εφόσον το παιδί θεραπεύτηκε πλήρως. Νεογνά τα οποία δεν μολύνθηκαν ποτέ από τη μη-

τέρα και η παρουσία ορολογικών δεικτών οφειλόταν σε παθητική μεταφορά IgG αντισωμάτων αρνητικοποιούν νωρίτερα μέχρι τους 6 μήνες ζωής.¹² Ένδειξη αποτυχίας θεραπείας με επιμονή ή αύξηση του τίτλου της VDRL ή RPR πέραν της ηλικίας των 12-18 μηνών, επιβάλλουν νέα ΟΝΠ για έλεγχο κυττάρων, πρωτεΐνης και VDRL ΕΝΥ και νέο κύκλο ενδοφλέβιας χορήγησης πενικιλίνης για 10 μέρες, ακόμα και αν το παιδί έλαβε προηγουμένως θεραπεία. Ειδικά για την αξιολόγηση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, σε νεογνά στα οποία η ΟΝΠ ανέδειξε παθολογικά ευρήματα (θετική VDRL ΕΝΥ, αυξημένα WBC ή πρωτεΐνη ΕΝΥ), η ΟΝΠ θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 6 μήνες μέχρι τα αποτελέσματα να είναι φυσιολογικά. Παθολογική εξέταση ΕΝΥ ως προς τον αριθμό των WBC ή την πρωτεΐνη, που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη αιτία, ή θετική VDRL ΕΝΥ, απαιτούν νέα 10ήμερη ενδοφλέβια θεραπεία για το ενδεχόμενο της νευροσύφιλης.

Έκβαση

Στις ΗΠΑ, η θνητότητα για τη συγγενή σύφιλη ανέρχεται στο 6-8%. Το 90% περίπου των περιπτώσεων που δεν έχουν καλή έκβαση σχετίζεται με έλλειψη επαρκούς προγεννητικής παρακολούθησης. Η εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας για συγγενή σύφιλη τους 3 πρώτους μήνες της ζωής του παιδιού αποτρέπει μερικές, αλλά όχι όλες τις κλινικές εκδηλώσεις. Η διάμεση κερατίτιδα και η οστεοχονδρίτιδα της άνω επίφυσης της κνήμης μπορούν να εξελιχθούν παρά την κατάλληλη θεραπεία.

Πρόληψη συγγενούς σύφιλης

Η πρόληψη της συγγενούς σύφιλης επιτυγχάνεται με τον ορολογικό έλεγχο όλων των εγκύων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την έγκαιρη θεραπεία με πενικιλίνη αυτών και των συντρόφων τους. Ακολούθως, η πρόληψη της μετάδοσης της λοίμωξης στο νεογνό ολοκληρώνεται με τη θεραπεία που λαμβάνει το ίδιο. Επομένως, όλες οι γυναίκες θα πρέπει να ελέγχονται για σύφιλη στην πρώτη επίσκεψη στο γυναικολόγο κατά το πρώτο 3μηνο της εγκυμοσύνης και σε περιοχές υψηλού κινδύνου, ξανά μεταξύ 28ης-32ης εβδομάδας κύησης. Οι έγκυες με σύφιλη, μετά τη θεραπεία, θα πρέπει να παρακολουθούνται ορολογικά ανά μήνα μέχρι το τέλος της κύησης. ■

ABSTRACT

Congenital Syphilis: diagnosis and treatment**H. Asimaki**

Congenital Syphilis, an ancient disease, is a significant public health problem, complicating 1.000.000 pregnancies per year throughout the world. Despite wide understanding of the disease and the optimal preventive strategies, congenital syphilis remains a major cause of fetal and neonatal mortality globally. The bacteria responsible for the infection is *Treponema pallidum* and can be passed from an infected mother via transplacental transmission at any time during pregnancy, or possibly at birth from contact with maternal lesions. Intrauterine infection with *Treponema pallidum* can result in stillbirth, hydrops fetalis, preterm birth or a neonate asymptomatic at birth. Untreated infants, regardless of whether they

have manifestations in early infancy, may develop late manifestations, which usually appear after 2 years of age and involve the central nervous system (CNS), bones and joints, teeth, eyes, and skin. Some consequences of intrauterine infection may not become apparent until many years after birth. Therefore it is extremely important for a pregnant woman to be followed up with serology testing during the pregnancy and in case there is a possibility of an infection, the mother must be treated as soon as possible. The role of the pediatrician is to recognize the neonates which, according to the clinical and the laboratory findings, should receive treatment early after the delivery.

KEY WORDS: congenital syphilis, *Treponema pallidum*, transplacental transmission

REFERENCES

- Centers for Diseases Control and Prevention. STD Surveillance case definitions. <http://www.cdc.gov/std/stats/CaseDefinitions-2014.pdf> (Accessed on March 212014).
- Qureshi F, Jacques SM, Reyes MP. Placental histopathology in syphilis. *Hum Pathol* 1993;24:779.
- FIUMARA NJ, FLEMING WL, DOWNINGJG, FOOD FL. The incidence of prenatal syphilis at the Boston City Hospital. *N Engl J Med* 1952;247:48.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis and congenital syphilis in Europe. A review of epidemiological trends (2007–2018) and options for response.
- Grimprel E, Sanchez PJ, Wendel GD, Et al. Use of polymerase chain reaction and rabbit infectivity testing to detect *Treponema pallidum* in amniotic fluid, fetal and neonatal sera, and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1991;29:1711.
- Sanchez PJ, Wendel GD Jr, Grimprel E, et al. Evaluation of molecular methodologies and rabbit infectivity testing for the diagnosis of congenital syphilis and neonatal central nervous system invasion by *Treponema pallidum*. *J Infect Dis* 1993;167:148.
- American Academy of Pediatrics. Syphilis. In: red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31sted, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018. P. 773.
- Herremans T, Kortbeek L, Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:495.
- McFarlin BL, Bottoms SF, Dock BS, Isada NB. Epidemic syphilis: maternal factors associated with congenital infection. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:535.
- Workowski KA, Bolan GA, Centers of Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
- Kollman TR, Dobson S. Syphilis. In : Infectious Diseases of the fetus and Newborn Infant, 7th, Remington GS, Klein JO, Wilson CB, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2011. P524.
- Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical features and follow – up of congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 2013; 40:85.

Θεραπεία συγγενούς CMV λοίμωξης: Υπάρχει ομοφωνία σήμερα;

Ι. Βάκη

Νοσοκομείο «Ιαώ Παίδων», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο κυτταρομεγαλοϊός (HCMV) ιός ανήκει στην οικογένεια των ερπητοϊών και αποτελεί το συχνότερο αίτιο συγγενούς ιογενούς λοίμωξης (0,2-2,0%). Από τα έμβρυα που θα μολυνθούν από τον ιό, ποσοστό 10-15% θα είναι συμπτωματικά από τη γέννηση εμφανίζοντας νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (SNHL), διανοητική καθυστέρηση, μικροκεφαλία, σπασμούς ή πάρεση-παράλυση και χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια.

Συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο μελετών η θεραπευτική προσέγγιση των νεογνών με συμπτωματική CMV λοίμωξη, αλλά και η αναγνώριση εκείνων των ασυμπτωματικών νεογνών με αυξημένο κίνδυνο απώτερων επιπλοκών από τον ιό που θα ωφεληθούν από την αντι-ϊική αγωγή. Δημιουργεί ακόμα ερωτηματικά στη βιβλιογραφία και αντικείμενο μελετών η χορήγηση προ-

φυλακτικής αγωγής σε εγκύους με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή CMV λοίμωξη.

Η ενδοφλέβια γκανκυκλοβίρη και η από του στόματος βαλγκανκυκλοβίρη έχουν μελετηθεί και χορηγούνται στη θεραπεία της συγγενούς συμπτωματικής CMV λοίμωξης. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ως προς το όφελος στη θεραπεία της ήπιας ή ασυμπτωματικής συγγενούς CMV λοίμωξης.

Συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο μελετών η προφύλαξη του εμβρύου από τη συγγενή CMV λοίμωξη. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που αναφέρουν όφελος του εμβρύου και του νεογνού μέσω παθητικής ανοσοποίησης με τη χορήγηση υπεράνοσης γ-σφαιρίνης. Επίσης, υπό μελέτη είναι η χορήγηση αντι-ϊικής αγωγής με βαλακυκλοβίρη στην έγκυο.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: συγγενής λοίμωξη, εγκυμοσύνη, μικροκεφαλία, ενδοκράνιες αποτιτανώσεις

Εισαγωγή

Η μετάδοση στην κύηση του ιού CMV γίνεται συχνότερα επί πρωτογενούς λοίμωξης. Σποραδικά γίνεται και επί επανενεργοποίησης του ιού ή επαναλοιμώξεως από άλλο στέλεχος του ιού και η έκβαση ακολουθεί την ίδια πορεία με τη μετάδοση μετά από πρωτοπαθή λοίμωξη. Σε Δυτική Ευρώπη, Αυστραλία, Καναδά και

Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, η συχνότητα συγγενούς CMV λοίμωξης είναι 5-7 περιστατικά /1.000 γεννήσεις. Στη μαύρη φυλή τα περιστατικά συγγενούς CMV λοίμωξης είναι 10-12/1.000 γεννήσεις, ενώ σε Λατινική Αμερική, Αφρική και Ασία τα ποσοστά είναι υψηλότερα, με 10-30 νεογνά με συγγενή CMV λοίμωξη/1.000 γεννήσεις.¹ Η δυνατότητα μετάδοσης υφίσταται σε όλη

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ιλία Βάκη, Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος, Επιστημονική συνεργάτις Νοσοκομείο «Ιαώ Παίδων», Αθήνα, E-mail: ilia.vaki@yahoo.gr

τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δυσμενέστερη όμως είναι η έκβαση στα νεογνά στο πρώτο μισό της κύησης.

Στις ανεπτυγμένες χώρες, με υψηλό εισόδημα, το 50% των μολυσμένων νεογνών γεννιούνται από μητέρες που έχουν έρθει σε επαφή με τον CMV πριν από την εγκυμοσύνη (μη πρωτοπαθής λοίμωξη), ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες με οροθετικότητα του πληθυσμού σχεδόν καθολική (>98%), η μετάδοση αφορά επαναλοίμωξη και αναζωπύρωση κυρίως με παρόμοια ποσοστά συγγενούς νόσου, όπως και η οξεία πρωτοπαθής λοίμωξη (11-13%).^{1,2,3,4,5} Στον Πίνακα 1 περιγράφεται η πιθανότητα κάθετης μετάδοσης της λοίμωξης από CMV επί πρωτοπαθούς λοίμωξης και επί αναζωπύρωσης ή επαναλοίμωξης από τον ιό.^{6,7,8,9}

Επιδημιολογικά και σε επίπεδο πληθυσμού διαφαίνεται από τα παραπάνω ότι η επανενεργοποίηση ή επαναλοίμωξη συμβάλλει σε μεγαλύτερο βαθμό στη συγγενή CMV λοίμωξη.³ Επιπλέον, προκύπτει ότι ο κίνδυνος συμπτωματικής λοίμωξης και κυρίως της νευροαισθητήριας απώλειας ακοής είναι παρόμοιος σε πρωτοπαθή και μη πρωτοπαθή λοίμωξη. Αυτό επιβάλλει πρόληψη μετάδοσης της CMV λοίμωξης στην εγκυμοσύνη ανεξαρτήτως οροθετικότητας ή μη.

Η μετάδοση της CMV λοίμωξης κατά το τρίτο τρίμηνο κύησης έχει μεγαλύτερη πιθανότητα ενδομήτριας μετάδοσης του ιού στο έμβρυο. Η πιθανότητα της συμπτωματικής νόσου όμως σε έμβρυο και νεογνό στην προγεννητική περίοδο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης δεν χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες-κατάλοιπα στο παιδί. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος σοβαρών συμπτωμάτων από το ΚΝΣ και νευροαισθητήριας βαρηκοΐας εμφανίζεται στην πρωτοπαθή λοίμωξη της μητέρας και εφόσον η λοίμωξη συμβεί περίξ της σύλληψης έως το δεύτερο τρίμηνο κύησης.^{10,11} Στον Πίνακα 2 περιγράφεται η πιθανότητα κάθετης μετάδοσης του CMV αναλόγως της ηλικίας κύησης.^{6,7,8,9}

Προφύλαξη από τον CMV

Η προφύλαξη της εγκύου από πρωτοπαθή CMV λοίμωξη έχει δοκιμαστεί μέσω εμβολιασμού. Πιο συγκεκριμένα βρίσκεται σε κλινική δοκιμή φάσης 2 ο εμβολιασμός οροαρνητικών γυναικών με εμβόλιο ανασυνδυασμένης γλυκοπρωτεΐνης Β. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ως προς την παραγωγή προστατευτικών αντισωμάτων δεν ξεπέρασε το 50%. Ταυτόχρονα, πα-

ρατηρήθηκε ταχέως φθίνουσα αντισωματική απάντηση, γεγονός που δεν μπορεί να εξασφαλίσει προστασία για μεγάλο χρονικό διάστημα.¹³

Ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για τη μητρική CMV λοίμωξη είναι η επαφή των εγκύων με νήπια ηλικίας μικρότερης των 2 ετών, καθώς ο ιός κυρίως απεκκρίνεται σε σάλιο και σε ούρα και μπορεί να εκκρίνεται για μήνες ή χρόνια στα βιολογικά υγρά των μικρών νηπίων. Στον Πίνακα 3 συνοψίζονται οι οδηγίες πρόληψης της μετάδοσης του CMV στην εγκυμοσύνη.¹³

Πρόληψη κάθετης μετάδοσης CMV λοίμωξης

Η παθητική ανοσοποίηση με CMV-υπεράνοση γ-σφαιρίνη σε δόση 200u/kg/24h επικρατεί στη βιβλιογραφία ως μέτρο αποφυγής μετάδοσης της πρωτοπαθούς CMV λοίμωξης από την έγκυο μητέρα στο έμβρυο. Περιέχει αντισώματα έναντι g B πρωτεΐνης του περιβλήματος του CMV ιού σε τίτλο >1/4.000.000. Είναι ανθρώπινης προέλευσης. Μέχρι σήμερα υπάρχουν 2 τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης (1 και 2),¹³ μία διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη (placebo-controlled)¹³ και 2 μελέτες παρατήρησης¹³ που παραθέτουν στοιχεία ως προς την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της γ-σφαιρίνης. Στις τρεις από τις τέσσερις μελέτες¹⁴ δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση υπεράνοσης γ-σφαιρίνης.

Στην Εικόνα 1 απεικονίζεται το σκεύασμα της CMV-υπεράνοσης σφαιρίνης. Αντίθετα, αναφέρονται μείωση ιαιμίας και ιικού φορτίου της μητέρας, μείωση της φλεγμονής του πλακούντα με αποτέλεσμα την καλύτερη οξυγόνωση του εμβρύου και μείωση της εισόδου του ιού στα κύτταρα. Υπήρξε μία μελέτη τυχαιοποίησης στην οποία δεν προκύπτει όφελος από τη χορήγηση γ-σφαιρίνης, ενώ αντίθετα προέκυψαν και κάποιες μαιευτικές επιπλοκές (πρώτος τοκετός, προεκλαμψία, χαμηλός ρυθμός ανάπτυξης εμβρύου).¹³ Τουλάχιστον μία μελέτη τυχαιοποίησης είναι σε εξέλιξη (NCT01376778), γεγονός που θα συμβάλλει στην αποσαφήνιση του ρόλου της προφύλαξης στην έγκυο με χορήγηση γ-σφαιρίνης.

Η χορήγηση θεραπείας με γ-σφαιρίνη απαιτεί τεκμηρίωση ή αυξημένη πιθανότητα της νόσου στο έμβρυο (συσχέτιση με συμπτωματική νόσο μεγαλύτερη στο πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο κύησης). Η διάγνωση οξείας λοίμωξης στο πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο

Πίνακας 1. ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΘΕΤΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ CMV ΛΟΙΜΩΞΗΣ^(6,7,8,9)

	Συχνότητα στην κύηση	Πιθανότητα συγγενούς λοίμωξης	Πιθανότητα συμπτωματικής νόσου στο νεογνό
Πρωτογενής λοίμωξη μητέρας	0.7-4.0%	40-50%	10-15%
Επανενεργοποίηση λοίμωξης ή επαναλοίμωξη	1-14%	0.2-2.0%	<10%

Πίνακας 2. ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΘΕΤΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΗΣ CMV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ^(6,7,8,9)

	Προ σύλληψης (1-10 εβδ. προ ΤΕΡ)	Πέριξ σύλληψης (1 εβδ. προ ΤΕΡ)	1ο τρίμηνο κύησης	2ο τρίμηνο κύησης	3ο τρίμηνο κύησης
Bodeus J Clin Virol 2010			34.5%	44%	73%
Revello J Clin Virol 2011			42.2%	43.5%	64%
Gindes BJOG 2008			-	-	75%
Enders J Clin Virol 2011	16.7%	34.5%	30.1%	38.2%	72.2%

*ΤΕΡ: Τελευταία έμμηνος ρύση

κύησης δεν αποτελεί άμεση ένδειξη θεραπείας. Παρακάτω παρατίθενται οι οδηγίες-συστάσεις της Αμερικανικής Ακαδημίας Μαιευτικής 2016, σύμφωνα με τις οποίες:

- Οι έγκυοι με πρωτοπαθή CMV λοίμωξη έχουν πιθανότητα κάθετης μετάδοσης στο έμβρυο σε ποσοστό 30-50%.
- Η διάγνωση της πρωτοπαθούς CMV λοίμωξης στην εγκυμοσύνη στηρίζεται στην ανεύρεση CMV-IgM θετικών, CMV-IgG θετικών, χαμηλής IgG avidity ή ορομετατροπής των IgG αντισωμάτων.
- Η αμνιοκέντηση είναι το καλύτερο διαγνωστικό εργαλείο της συγγενούς CMV λοίμωξης και καλό είναι να γίνει >21 εβδομάδες κύησης ή διάστημα μεγαλύτερο των 6 εβδομάδων από τη μητρική λοίμωξη.¹²
- Δεν προτείνεται καθολικός έλεγχος όλων των εγκύων για τη διάγνωση CMV λοίμωξης.

- Η προγεννητική θεραπεία με γ-σφαιρίνη ή η αντι-ιική θεραπεία με βαλακυκλοβίρη συνιστάται μόνο στο πλαίσιο πρωτοκόλλου μελέτης.¹⁴

Εξετάζεται μελέτη φάσεως 2 (διπλή - τυφλή) για την πρόληψη της κάθετης μετάδοσης CMV με τη χορήγηση βαλακυκλοβίρης (NCT02351102). Η βαλακυκλοβίρη είναι προφάρμακο της ακυκλοβίρης. Στα υπάρχοντα ερευνητικά πρωτόκολλα χορηγείται σε δόση 8g/24h και με τα σημερινά δεδομένα υπάρχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα ότι με τη χορήγηση βαλακυκλοβίρης υπάρχει αυξημένη πιθανότητα γέννησης ασυμπτωματικών νεογνών.

Μέχρι σήμερα ένδειξη θεραπείας με γ-σφαιρίνη στην έγκυο αποτελεί η μέτρηση PCR CMV DNA στο αμνιακό υγρό ή στο αίμα ομφαλικής φλέβας >20w και η παρουσία παθολογικού υπερηχογραφήματος εμβρύου. Στον **Πίνακα 4** φαίνονται τα υπερηχογραφικά ευρήματα που συχνότερα συναντώνται σε έμβρυο με συγγενή

Πίνακας 3. ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ CMV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ¹³

1	Μη χρησιμοποιείτε κοινά σκεύη φαγητού με νήπια
2	Μην τοποθετείτε μασητικά μωρών-νηπίων στο στόμα σας
3	Αποφύγετε επαφή με σάλια όταν φιλάτε μωρό ή νήπιο
4	Πλένετε προσεκτικά χέρια με σαπούνι και νερό μετά από αλλαγή πάνας ή τάισμα ή σκούπισμα μύτης νηπίου
5	Πιο σπάνια: συχνό πλύσιμο παιχνιδιών ή σκεπάσματα που έρχονται σε επαφή με ούρα ή σάλιο νηπίου
6	Μη μοιράζετε οδοντόβουρτσες με νήπια



CMV- Υπεράνωση σφαιρίνη



Βαλγκανκυκλοβίρη-θεραπεία από του στόματος (Valcyte)

Εικόνα 1. Σκευάσματα για την αντιμετώπιση CMV λοίμωξης

CMV λοίμωξη: σοβαρές και ήπιες εγκεφαλικές βλάβες καθώς και βλάβες εξωεγκεφαλικές.¹⁴

Θεραπεία του νεογνού με CMV λοίμωξη

Η θεραπεία της συγγενούς CMV λοίμωξης συστήνεται μόνο σε νεογνά με συμπτωματική λοίμωξη. Ως συμπτωματική λοίμωξη ορίζεται η παρουσία πετεχειώδους εξανθήματος, IUGR (ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης), η μικροκεφαλία, η ηπατοσπληνομεγαλία και ο ίκτερος ή η προσβολή του ΚΝΣ, όπως μικροκεφαλία, κοιλιομεγαλία, ενδοκοιλιακές αποτιτανώσεις, περικοιλιακή αύξηση ηχογένειας, φλοιώδεις ή ενδοεγκεφαλικές δυσμορφίες, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, νευροαισθητήρια απώλεια ακοής ή ανίχνευση του

CMV στο ΕΝΥ. Στην πλειοψηφία των συμπτωματικών νεογνών εργαστηριακά ανευρίσκεται έμμεση υπερχολευθριναιμία, θρομβοπενία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα.¹³ Στον **Πίνακα 5** περιγράφονται οι ορισμοί της συγγενούς CMV λοίμωξης και νόσου. Αρχικά η θεραπεία ήταν επίπονη με ενδοφλέβια χορήγηση γκανκυκλοβίρης για 6 εβδομάδες.¹⁶ Η γκανκυκλοβίρη είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της γουανοσίνης και αναστολέας της DNA-πολυμεράσης του ιού CMV. Υπήρξαν μελέτες που έδειξαν ότι 6mg/kg/δόση γκανκυκλοβίρης αντιστοιχούν αποτελεσματικά σε 16 mg/kg/δόση βαλγκανκυκλοβίρης.¹⁶ Η βαλγκανκυκλοβίρη αποτελεί προ-φάρμακο της γκανκυκλοβίρης. Στην **Εικόνα 1** απεικονίζεται το σκεύασμα της βαλγκανκυκλοβίρης

Πίνακας 4. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΝ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΣΤΗΝ CMV ΛΟΙΜΩΞΗ¹³

	Σοβαρές εγκεφαλικές υπερηχογραφικές ανωμαλίες	Μέτριες εγκεφαλικές υπερηχογραφικές ανωμαλίες	Εξωεγκεφαλικές ανωμαλίες
1	Κοιλιομεγαλία $\geq 15\text{mm}$	Ηπια κοιλιομεγαλία ($>10\text{-}15\text{mm}$)	Υπερηχογενές έντερο
2	Περικοιλιακή αύξηση ηχογένειας	Ενδοκοιλιακές προσκολλήσεις	Ηπατομεγαλία-ενδοηπατικές επασβεστώσεις
3	Υδροκέφαλος	Ενδοεγκεφαλικές επασβεστώσεις	Σπληνομεγαλία
4	Μικροκεφαλία	Υποεπενδυματικές κύστες	IUGR ($<5\text{η ΕΘ}$)
5	Εγκεφαλική υποπλασία	Κύστες χοριοειδούς πλέγματος	Ολιγάμνιο
6	Πορεγκεφαλία	Ασβεστοποίηση αγγείων στα βασικά γάγγλια	Πολυυδράμνιο
7	Λισεγκεφαλία		Ασκίτης
8	Περικοιλιακές κυστικές αλλοιώσεις λευκής ουσίας		Πλευριτική συλλογή
9	Αγενεσία μεσολοβίου		Εμβρυϊκός ύδρωπας
10			Αύξηση διαστάσεων πλακούντα $>40\text{mm}$

IUGR: Intrauterine Uterine Growth Retardation

ΕΘ: Εκατοστιαία θέση

(Valcyte), που είναι η θεραπεία από του στόματος.

Το 2015 οι Kimberlin και συνεργάτες συνέκριναν τη χορήγηση βαλγκανκυκλοβίρης σε συμπτωματικά CMV νεογνά στις 6 εβδομάδες θεραπείας και στους 6 μήνες θεραπείας. Στην ομάδα που έλαβε θεραπεία συνολικής διάρκειας 6 μηνών φάνηκαν καλύτερα ακοολογικά αποτελέσματα στους 12 και 24 μήνες και καλύτερη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη.¹⁷

Επομένως, η θεραπεία των νεογνών με συμπτωματική συγγενή CMV λοίμωξη συνιστάται για 6 μήνες με βαλγκανκυκλοβίρη (Valcyte) από του στόματος σε δόση 16mg/kg 2 φορές ημερησίως για διάστημα όχι μεγαλύτερο των 6 μηνών.¹³ Η έναρξη της αγωγής σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα ασφαλή δεδομένα δεν πρέπει να ξεπερνά τον πρώτο μήνα ζωής.¹³

Φάρμακα όπως η γκανκυκλοβίρη αλλά και η βαλγκανκυκλοβίρη παρουσιάζουν τοξικότητες και ειδικά

στην τόσο ευαίσθητη νεογνική ηλικία.¹³ Επομένως, κατά τη χορήγηση του φαρμάκου συστήνεται:

- Προσδιορισμός απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων εβδομαδιαίως για 6 εβδομάδες και κατόπιν μηνιαίως μέχρι το τέλος της αγωγής.
 - Έλεγχος τρανσαμινασών ανά μήνα.
 - Αναπροσαρμογή της δόσης ανάλογα με το βάρος και τον απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων.
 - Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το όφελος του προσδιορισμού του ιικού φορτίου του CMV κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής.
- Ως προς την παρακολούθηση (followup) των μωρών με συγγενή CMV λοίμωξη ανεξάρτητα με το αν έλαβαν αγωγή προτείνεται¹³:
- Οφθαλμολογικός έλεγχος στην έναρξη της αγωγής και επανάληψη αυτής όπως ορίζεται από τον οφθαλμίατρο.

Πίνακας 5. ΟΡΙΣΜΟΙ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ CMV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΚΑΙ ΝΟΣΟΥ

- **Σοβαρού ή μετρίου βαθμού συγγενής CMV νόσος**
 - ✓ Πολλαπλές εκδηλώσεις συμβατές: θρομβοπενία, πετέχειες, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, IUGR, ηπατίτιδα (αυξημένες τρανσαμινάσες ή χολερυθρίνη) ή
 - ✓ Προσβολή ΚΝΣ : μικροκεφαλία, κοιλιομεγαλία, ενδοεγκεφαλικές επασβεστώσεις, περικοιλιακή ηχογένεια, φλοιϊκές ή εγκεφαλικές διαμαρτίες, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, νευροαισθητήρια απώλεια ακοής ή ανίχνευση CMV στο ENY
- **Ήπια συμπτωματική συγγενής CMV νόσος**
Μπορεί να προβάλλει με μία έως δύο μεμονωμένες εκδηλώσεις συγγενούς CMV λοίμωξης (ήπια ηπατομεγαλία ή μεμονωμένη θρομβοπενία ή αύξηση ALT)
- **Ασυμπτωματική συγγενής CMV λοίμωξη με μεμονωμένη νευροαισθητήρια απώλεια ακοής**
Όχι εμφανείς ανωμαλίες συμβατές με συγγενή CMV λοίμωξη
- **Ασυμπτωματική συγγενής CMV λοίμωξη**
Χωρίς εμφανείς ανωμαλίες- φυσιολογική ακοή

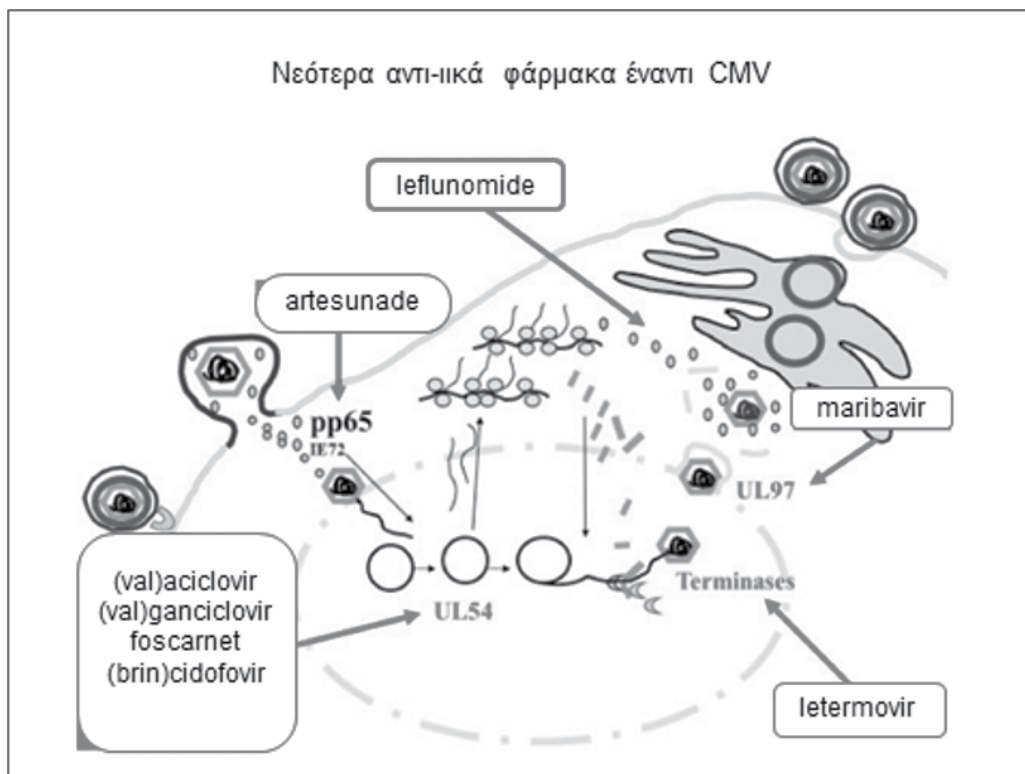
- Ακοολογικός έλεγχος ανά 6 μήνες για τα πρώτα 3 χρόνια ζωής και κατόπιν ετησίως μέχρι την ηλικία των 5-6 ετών (για κάποιους συγγραφείς έως την ηλικία των 19 ετών).
- Αναπτυξιακή αξιολόγηση κατά το πρώτο έτος ζωής και κατόπιν εξατομίκευση αναλόγως της περίπτωσης.
- Νευρολογική εκτίμηση.
- Στις περιπτώσεις που θα χρειαστεί, παρέμβαση με εργοθεραπεία και λογοθεραπεία.

Ερωτήματα - Προβληματισμοί

- Θα ωφεληθεί ένα βρέφος αν ξεκινήσουμε αγωγή μετά τον πρώτο μήνα ζωής;
Είναι σε εξέλιξη μη τυχαιοποιημένη μελέτη έναρξης αγωγής με βαλγκανκυκλοβίρη σε βρέφη με συγγενή CMV λοίμωξη και βαρρηκοΐα έως τη 12η εβδομάδα ζωής. Στόχος η βελτίωση της βαρρηκοΐας (NCT02005822). Είναι σε εξέλιξη κλινική μελέτη αποτελεσματικότητας

χορήγησης βαλγκανκυκλοβίρης σε βρέφη 6-12 μηνών (NCT02606266). Σε εξέλιξη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης 2 χορήγησης βαλγκανκυκλοβίρης σε νήπια με τεκμηριωμένη συγγενή CMV λοίμωξη μέχρι την ηλικία των 4 ετών (NCT01649869).

- Πώς μπορούμε να επιλέξουμε βρέφη με ασυμπτωματική συγγενή CMV λοίμωξη που θα ωφεληθούν από την αντι-ϊκή αγωγή;
Μέχρι σήμερα δεν έχουμε αξιόπιστους βιοδείκτες αναγνώρισης βρεφών σε κίνδυνο. Πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες που θα πρέπει να συσχετιστούν με την εμφάνιση νευροαισθητήριας βαρρηκοΐας (SNHL) σε ασυμπτωματικά νεογνά αποτελούν:
 - Ο τύπος λοίμωξης της μητέρας (πρωτοπαθής ή μη πρωτοπαθής λοίμωξη).
 - Τρίμηνο λοίμωξης μητέρας.
 - Ιικό φορτίο εγκύου.
 - Ιικό φορτίο αμνιακού υγρού ή αίματος νεογνού στη γέννηση.



Εικόνα 2. Μηχανισμός δράσης νεότερων αντι-ιικών φαρμάκων. Από Frange P, Leruez-Ville M. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2018;48, 495-502

- Ανίχνευση CMV-DNA στο ΕΝΥ.
- Παθολογικό υπερηχογράφημα εγκεφάλου νεογνού.
- Ευρήματα στην MRI εγκεφάλου.

Νεότερα αντι-ιικά φάρμακα για τη θεραπεία της συγγενούς CMV λοίμωξης^{18,19}

Είναι σε εξέλιξη δοκιμές νέων φαρμάκων όπως το foscarnet και το cidofovir που είναι αναστολείς της DNA πολυμεράσης του ιού (**Εικόνα 2**). Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα λόγω της τοξικότητας που αναπτύσσουν στον ασθενή, ενώ η αντι-ιική τους δράση είναι πολύ ικανοποιητική.¹⁹

Το maribavir είναι benzimidazole, αναστολέας τερμινάσης της UL 97 κινάσης του CMV. Είναι σε εξέλιξη κλινική μελέτη και τα μέχρι τώρα αποτελέσματα είναι ελπιδοφόρα.¹⁹

Το Prevmis (letermovir)¹⁸ είναι αναστολέας της ιικής τερμινάσης του CMV και παρεμβάλλεται στο ιικό PUL 56. Έχει καλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα

και όχι τοξικότητα. Έχει πάρει έγκριση από τον FDA στις 9/11/2017 και από την Ευρωπαϊκή Ένωση στις 8/1/2018 για προφύλαξη από την CMV λοίμωξη στους οροθετικούς HSCT ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών που πρόκειται να υποβληθούν σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Εξελίσσονται κλινικές μελέτες φάσεων 2 και 3 στους παιδιατρικούς υπό μεταμόσχευση ασθενείς. Χρειάζονται όμως και άλλες μελέτες ασφάλειας ώστε το letermovir να χρησιμοποιηθεί και στην αντιμετώπιση της συγγενούς CMV λοίμωξης.

Επιπλέον, βρίσκεται σε κλινική μελέτη φάσης 2 το brincidofovir,¹⁹ προφάρμακο του cidofovir, με καλή μέχρι τώρα αποτελεσματικότητα στην ιαμμία από CMV, αλλά και με καλή δράση έναντι και των άλλων ερπητοϊών. Για την ώρα επιδεικνύει καλή από του στόματος φαρμακοκινητική και μείωση στη νεφροτοξικότητα.

Τέλος, το filociclovir,¹⁹ ένα ακυκλικό νουκλεοσίδιο, το οποίο φαίνεται να λειτουργεί ικανοποιητικά στην

πρόληψη από τον HHV6 και τον αδενοϊό. Ενώ είναι καλά τα αποτελέσματα και ως προς τον CMV ιό, αδρανοποιώντας την UL 54 και την UL 97 της DNA πολυμεράσης του CMV. Ήδη εξελίσσεται κλινική μελέτη NCT01433835 φάσης 1, όπου δεν εντοπίζεται σημαντική τοξικότητα και τα μηνύματα είναι ελπιδοφόρα. Οι κλινικές μελέτες σε όλα αυτά τα καινούργια φάρμακα έχουν κυρίως ως στόχο τους υπό μεταμόσχευση HSCT ασθενείς. Τα ενθαρρυντικά όμως αποτελέσματα θα βρουν μελλοντικά εφαρμογή και στα νεογνά με συγγενή CMV λοίμωξη.

Συμπεράσματα

Σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα δεδομένα για τη θεραπεία της συγγενούς CMV λοίμωξης:

- Προφυλακτική χορήγηση CMV-υπεράνοσης σφαιρίνης ή αντι-ιικής αγωγής χορηγείται υπό προϋποθέσεις στην εγκυμοσύνη.
- Θεραπεύονται νεογνά με μέτρια έως σοβαρού βαθμού συμπτωματική συγγενή νόσο από κυτταρομεγαλοϊό με από του στόματος βαλγκανκυκλοβίρη ή σε ειδικές περιπτώσεις με ενδοφλέβια γκανγκκυκλοβίρη και για διάστημα όχι μεγαλύτερο των 6 μηνών.
- Η έναρξη της θεραπευτικής αγωγής οριοθετείται μέσα στον πρώτο μήνα ζωής.
- Έλεγχος τοξικότητας με προσδιορισμό ουδετεροφίλων και τρανσαμινασών κατά τη διάρκεια της αντι-ιικής αγωγής.
- Εκπαίδευση των εγκύων για την αποφυγή λοίμωξης από τον κυτταρομεγαλοϊό. ■

ABSTRACT

The treatment of the congenital CMV infection. Has a consensus been established?

I. Vaki

Iaso Children's Hospital, Athens

Human cytomegalovirus (HCMV), a prototypic beta-herpes virus is highly adapted to humans as the main cause of congenital viral infection (0.2-2.0%). Between 10 and 15% of congenitally infected infants are acutely symptomatic at birth and most of the survivors have serious long term complications such as neurosensory hearing loss, mental retardation, microcephaly, seizures, chorioretinitis.

It continues to be a matter of debate the treatment of symptomatic neonates with congenital CMV infection and the recognition of the asymptomatic neonates having possibility of ultimate complications and the probable benefit of being treated. It is also on the basis of consensus discussions in

the literature the use of cytomegalovirus immunoglobulin for prophylaxis or treatment of infected mothers.

The intravenous ganciclovir and the oral valganciclovir have been studied for the treatment of infants with congenital cytomegalovirus infection. It is questionable whether there is any benefit treating with antivirals (ganciclovir or valganciclovir) the mild or asymptomatic congenital CMV infection. Treatment options for fetal cytomegalovirus infection during pregnancy to prevent or reduce the severity of the probable disease are limited. Management options of the infected fetus include therapy with CMV-hyperimmunoglobulin or antiviral drugs.

KEY WORDS: congenital infection, pregnancy, microcephaly, CNS calcification

REFERENCES

1. Fowler KB, Boppana SB, MD. Congenital Cytomegalovirus Infection. *Seminars in Perinatology*, 2018.
2. Yinon Y, Ferine D, Yudin MH. Screening, diagnosis and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. *ObstetGynecolSurv* 2010, 65(11):736-743.
3. Ross SA, Arora N, Novac Z, Fowler KB, Britt WJ, Boppana SB. Cytomegalovirus reinfections in healthy seroimmune women. *JInfect.Dis.* 2010, 201(3):386-389.
4. Marsico C., Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus Infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital. J.Pediatr* 2017, 43: 38.
5. O'Sullivan C, Arulkumaran S, Lakasing L, Jauniaux E, Murphy K. Sequence and timing of Intracranial changes in Cytomegalovirus in pregnancy: a case report and Literature Review. *Case rep. ObstetGynecol* 2017.
6. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Isaac ML, Amaral FR, Carneiro CG., Aragon DC. Congenital Cytomegalovirus Infection as a cause of Sensorineural Hearing Loss in a highly immune population. *Pediatr. Infect. Dis* 2011; 30(12):1043-1046.
7. deVries JJ, van Zwet EW, Dekker FW, Kroes AC, Verkerk PH, Vossen AC. The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model. *Rev Med Virol.* 2013, 32(4):241-9.
8. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *RevMedVirol* 2007, 17(5):355-63.
9. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *RevMed Virol* 2007, 17(4):253-76.
10. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006, 35(2):216-20
11. Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, Lichtert E, Verbruggen K, Piérard D, Camfferman FA, Gucciardo L, Gordts F. Hearing loss with cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 2019;144(2).
12. Enders M, Daiminger A, Exler S, Enders G. Amniocentesis for prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection: challenging the 21 weeks' threshold. *PrenatDiagn* 2017. 37(9):940-42.
13. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017: 1473-3099(17),30143-3.
14. Navti O., Hughes BL., Tang JW., Konje J. Comprehensive review and update of cytomegalovirus infection in pregnancy. *The obstetrician and Gynecologist* 2016;18:301-7.
15. S. Kadambari, E.J. William, S. Luck c, P.D. Griffiths, M. Sharland. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Human Development* 87(2011), 723-28.
16. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143(1):16-25.
17. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG et al. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *N Engl J Med* 2015;372:933-43.
18. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J ObstetGynecol*, 2020;DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.018.
19. Acosta E, Bowlin T, Brooks J, Chiang L, Hussenn I, Kimberlin D, et al. Advances in the Development of Therapeutics for Cytomegalovirus infections. *The J Infect Dis* 2020;221 (Supplement_1), S32-S44.

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΘΕΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΤΑ ΕΜΒΟΛΙΑ

Τι νεότερο στις λοιμώξεις;

Δ. Κούκου

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πρόκειται για σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την πανδημία του νέου ιού SARS-CoV-2 στα παιδιά και τα νεογνά. Επίσης, γίνεται αναφορά σε πρόσφατες μελέτες σχετικά με τη θεραπεία επιπλεγμένων λοιμώξεων στα παιδιά με νεότερα αντιμικροβιακά, όπως η κεφαλοσπορίνη 5ης γενιάς κεφταρολίνη. Τέλος, παρουσιάζεται πρόσφατη δημοσίευση σχετι-

κά με βραχύτερα σχήματα αντιμετώπισης της λανθάνουσας φυματίωσης σε παιδιά και ενήλικες, που προτείνονται από την Αμερικανική Εταιρεία Ελέγχου της Φυματίωσης (National Tuberculosis Controllers Association, NTCA) και το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων της Αμερικής (Centers for Disease Control and Prevention, CDC).

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: SARS-CoV-2, COVID-19, παιδιά, νεογνά, κεφταρολίνη, λανθάνουσα φυματίωση

Ι. Νεότερα δεδομένα σχετικά με την πανδημία από τον SARS-CoV-2 στα παιδιά και τα νεογνά

Ο νέος κορωνοϊός SARS-CoV-2 παρουσιάστηκε για πρώτη φορά στις 3 Ιανουαρίου 2020 από το Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων και Πρόληψης της Κίνας (China CDC), ως αιτία μιας ομάδας περιστατικών ιογενούς πνευμονίας, που εντοπίστηκαν στην πόλη Wuhan της Κίνας.¹ Στις 11 Φεβρουαρίου 2020 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ονόμασε τη νόσο, που προκαλείται από το νέο ιό και περιλαμβάνει το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο, ως COVID-19 (2019 coronavirus disease). Μέχρι σήμερα ο SARS-CoV-2 έχει εξαπλωθεί σε περισσότερες από 200 χώρες σε όλο τον κόσμο και από τις 12 Μαρτίου 2020 έχει πάρει διαστάσεις πανδη-

μίας.² Σύμφωνα με διεθνείς μελέτες από Ασία, Ευρώπη και Αμερική, ο SARS-CoV-2 προκαλεί λοίμωξη, που κυμαίνεται από ασυμπτωματική φορεία του ιού, ήπια συμπτωματολογία που μοιάζει με απλό κρυολόγημα έως και σοβαρή γριπώδη συνδρομή και ιογενή πνευμονία, που μπορεί να καταλήξει σε σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο και θάνατο.³ Θάνατοι από COVID-19 παρατηρούνται κυρίως σε ενήλικες μεγάλης ηλικίας με συννοσηρότητες.

Τα πρώτα δεδομένα, που περιγράφουν τη λοίμωξη στα παιδιά επικεντρώνονται στα συμπτώματα του αναπνευστικού και το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο, που εμφανίζεται κυρίως στους ενήλικες. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι τα παιδιά με COVID-19 νοσούν

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Δήμητρα-Μαρία Κούκου, Παιδίατρος, MSc, PhD, Εξειδικευόμενη Λοιμωξιολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Επικοινωνία: dmkoukou@gmail.com

λιγότερο σοβαρά συγκριτικά με τους ενήλικες.⁴ Στη μελέτη του Dong et al από την Κίνα, που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Pediatrics*, περιγράφεται μία πολύ μεγάλη σειρά παιδιών (2.143 παιδιά) με ύποπτη ή επιβεβαιωμένη λοίμωξη COVID-19.⁵ Οι συγγραφείς βρήκαν ότι το 4% των επιβεβαιωμένων ή πιθανών κρουσμάτων είχε ασυμπτωματική λοίμωξη. Το ποσοστό αυτό είναι σίγουρα υποεκτιμημένο, καθώς πολλές από τις ασυμπτωματικές περιπτώσεις παιδιών είναι πιθανό να μην είχαν ελεγχθεί. Από τα παιδιά που είχαν συμπτώματα, μόνο το 5% είχε δύσπνοια ή υποξαιμία (το ποσοστό αυτό είναι πολύ μικρότερο από αυτό που αναφέρεται στους ενήλικες) και το 0,6% εμφάνισε το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο ή πολυοργανική ανεπάρκεια (ποσοστό που επίσης είναι πολύ μικρότερο από τους ενήλικες). Επίσης, σημαντικό εύρημα της μελέτης ήταν ότι τα παιδιά προσχολικής ηλικίας και τα βρέφη ήταν πιο πιθανό να εκδηλώσουν σοβαρή κλινική εικόνα από τα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας.

Αν και τα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες είναι λιγότερο πιθανό να νοσήσουν σοβαρά από COVID-19,⁶ ωστόσο υπάρχουν ομάδες παιδιών με αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή νόσηση. Τα δεδομένα σχετικά με τη βαρύτητα της νόσου COVID-19 σε ειδικές ομάδες παιδιών είναι παρόμοια με τα δεδομένα για τους υπόλοιπους κορωνοϊούς. Για παράδειγμα σε μία μελέτη από την Κίνα βρέθηκε ότι νοσηλευόμενα παιδιά σε μονάδα εντατικής θεραπείας που εμφάνισαν σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό κάποιον κορωνοϊό παρά κάποιον άλλον ιό του αναπνευστικού.⁷ Σε μία άλλη μελέτη σε νοσηλευόμενα παιδιά με λοίμωξη του αναπνευστικού από τη Νορβηγία απομονώθηκε κορωνοϊός στο 10% των παιδιών.⁸ Επίσης η μικρή ηλικία, η υποκείμενη παθολογία του αναπνευστικού και η ανοσοκαταστολή είναι καταστάσεις που συνδέονται με πιο σοβαρή έκβαση της λοίμωξης από κορωνοϊό στα παιδιά.⁹

Επιπλέον ο κίνδυνος για σοβαρή νόσο από COVID-19 είναι δύσκολο να προσδιοριστεί εξαιτίας των συλλομώξεων που υπάρχουν στα παιδιά. Σύμφωνα με τη μελέτη από τη Νορβηγία, βρέθηκε ότι τα παιδιά με κορωνοϊό είχαν συλλοίμωξη και από άλλους ιούς σχεδόν στα 2/3 των περιπτώσεων.⁸ Στη μελέτη του Dong et al, ο έλεγχος για άλλους ιούς δεν ήταν σταθερός και περίπου στα 2/3 των περιπτώσεων η διάγνωση

COVID-19 ήταν κλινική και όχι εργαστηριακή. Φάνηκε ότι τα παιδιά χωρίς εργαστηριακή επιβεβαίωση είχαν πιο σοβαρή νόσο από τα παιδιά με εργαστηριακή διάγνωση COVID-19, πιθανώς λόγω της συλλοίμωξης και από άλλα παθογόνα.

Ένα ζήτημα με πολλές αντικρουόμενες απόψεις είναι ο ρόλος των παιδιών στην εξάπλωση του ιού στην κοινότητα. Τα δεδομένα που έχουμε μέχρι στιγμής δείχνουν ότι τα παιδιά έχουν συνήθως συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό και κατ' επέκταση φορεία κορωνοϊού στο ρινοφάρυγγα παρά από το κατώτερο αναπνευστικό.¹⁰ Υπάρχουν επίσης δεδομένα σχετικά με την απέκκριση του ιού από τα κόπρανα για πολλές εβδομάδες μετά τη διάγνωση, γεγονός που θέτει το ερώτημα για μετάδοση του ιού μέσω της κοπρανοστοματικής οδού, κυρίως ανάμεσα στα βρέφη και τα παιδιά προσχολικής ηλικίας που δεν έχουν έλεγχο των σφιγκτήρων, καθώς και για τον πολλαπλασιασμό του ιού στον εντερικό σωλήνα.¹¹ Η παρατεταμένη απέκκριση του ιού στις εκκρίσεις του αναπνευστικού και τα κόπρανα έχει επιπτώσεις στη μετάδοση του ιού στους παιδικούς σταθμούς, στα σχολεία και τις οικογένειες. Επίσης, όπως είναι γνωστό, οι κορωνοϊοί είναι ανιχνεύσιμοι σε μεγάλο πληθυσμό υγιών παιδιών και αυτό μπορεί να συμβαίνει και στην περίπτωση του COVID-19. Έτσι η παρατεταμένη απέκκριση του ιού από συμπτωματικά άτομα σε συνδυασμό με την πιθανή απέκκριση από ασυμπτωματικά άτομα είναι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν και να κατευθύνουν ανάλογα τις αρχές δημόσιας υγείας με σκοπό τη μείωση της εξάπλωσης του ιού.

Τέλος, σχετικά με τον SARS-CoV-2 και την κάθετη μετάδοσή του υπάρχουν πολλές μελέτες που περιγράφουν COVID-19 σε εγκύους,¹² στις οποίες δεν φαίνεται ο ιός να προκαλεί επιπλοκές ή σοβαρή νόσο σε αντίθεση με τους προηγούμενους κορωνοϊούς (SARS και MERS) ή με τη γρίπη. Τα τρέχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα συνηγορούν για χαμηλά ποσοστά μετάδοσης του SARS-CoV-2 περιγεννητικά, ενώ παραμένει αδιευκρίνιστο αν η μετάδοση του ιού μπορεί να γίνει ενδομήτρια από τις μητέρες με COVID-19 στα νεογνά τους. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συστήνει τα παρακάτω σχετικά με τη διαχείριση των νεογνών που γεννιούνται από μητέρες με COVID-19:¹³

- Τα νεογνά μπορούν να αποκτήσουν το SARS-CoV-2

μετά τη γέννηση. Το ανώριμο ανοσοποιητικό σύστημα αφήνει τα νεογνά ευάλωτα σε άλλες σοβαρές αναπνευστικές ιογενείς λοιμώξεις, προκαλώντας ανησυχία ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει σοβαρή νόσο στα νεογνά.

- Μετάδοση μπορεί να γίνει από μητέρες με COVID-19 αερογενώς με σταγονίδια και με επαφή, λόγω της αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης αερολυμάτων ιού από τη μητέρα, ιδιαίτερα σε περίπτωση ανάνηψης του νεογνού.

- Όταν το φυσικό περιβάλλον το επιτρέπει, τα νεογνήτα πρέπει να διαχωρίζονται από τις μητέρες με COVID-19 μετά τη γέννηση.

- Ο SARS-CoV-2 δεν έχει ανιχνευθεί στο μητρικό γάλα μέχρι σήμερα. Οι μητέρες με COVID-19 μπορούν να αντλούν το μητρικό γάλα με άσηπτες συνθήκες, το οποίο θα χορηγείται στα νεογνά τους από μη μολυσμένο άτομο μέχρι να θεσμοθετηθούν συγκεκριμένα μητρικά κριτήρια για τον μητρικό θηλασμό.

- Τα νεογνά που γεννιούνται από μητέρες με COVID-19 θα πρέπει να εξετάζονται για τον SARS-CoV-2 σε 24 ώρες και αν εξακολουθούν να βρίσκονται στο μαιευτήριο, σε 48 ώρες μετά τη γέννηση. Να σημειωθεί ότι έχουν αναφερθεί νεογνά που εξετάζονται αρνητικά σε 24 ώρες, αλλά θετικά σε 48-72 ώρες.

- Ένα νεογνήτο, που έχει τεκμηριωμένη μόλυνση από SARS-CoV-2 (ή που παραμένει σε κίνδυνο να εκδηλώσει COVID-19 λόγω μη ελέγχου στη γέννηση), απαιτεί συχνή παρακολούθηση ως εξωτερικός ασθενής μέσω τηλεφωνικής, τηλεϊατρικής ή προσωπικής αξιολόγησης έως 14 ημέρες μετά την έξοδο.

- Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, οι μητέρες με COVID-19 συνιστάται να διατηρούν απόσταση τουλάχιστον 2 μέτρων από το νεογνήτο. Σε περίπτωση στενότερης επαφής, πρέπει να χρησιμοποιούν μάσκα και σωστή υγιεινή χεριών για τη φροντίδα των νεογνών έως ότου α) είναι απύρετες για 72 ώρες χωρίς χρήση αντιπυρετικών και β) έχουν περάσει τουλάχιστον 7 ημέρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων.

- Η μητέρα με COVID-19, της οποίας το νεογνήτο χρειάζεται νοσοκομειακή περίθαλψη, θα πρέπει να μην το επισκέπτεται έως ότου: α) είναι απύρετη για 72 ώρες χωρίς χρήση αντιπυρετικών, β) δεν έχει αναπνευστικά συμπτώματα και γ) είναι αρνητική τουλάχιστον σε δύο διαδοχικές εξετάσεις SARS-CoV-2 ρινοφαρυγγικού

επιχρίσματος, που ελήφθησαν με μεσοδιάστημα 24 ωρών. Οι παραπάνω συστάσεις βασίζονται στις πιο συντηρητικές συστάσεις του CDC για την εφαρμογή προληπτικών μέτρων μετάδοσης του COVID-19.

II. Νεότερα αντιμικροβιακά φάρμακα για τη θεραπεία επιπλεγμένων λοιμώξεων στα παιδιά: Ceftaroline fosamil

Η ανάπτυξη αντοχής στα αντιμικροβιακά από Gram-θετικά βακτήρια φαίνεται ότι αυξάνεται συνεχώς, προκαλώντας την ανησυχία και το ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας.¹⁴ Επιπλέον, όλο και περισσότερο γίνονται αναφορές στη βιβλιογραφία για αποτυχίες στη θεραπεία παιδιών με διηθητικές λοιμώξεις από ανθεκτικά Gram-θετικά βακτήρια. Ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) αποτελεί πρόκληση στη θεραπευτική του αντιμετώπιση, καθώς προκαλεί δύσκολα ελεγχόμενες και επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και πνευμονία. Μέχρι πρόσφατα τα αντιμικροβιακά φάρμακα, που είχαν πάρει έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (US Food and Drug Administration, FDA) για τη θεραπεία λοιμώξεων στα παιδιά, που προκαλούνται από MRSA, περιορίζονταν σε vancomycin, teicoplanin, clindamycin, linezolid και daptomycin.¹⁵

Η vancomycin και η teicoplanin είναι ακόμα πρώτης εκλογής αντιμικροβιακά για την αντιμετώπιση της διηθητικής MRSA λοίμωξης. Η vancomycin έχει μειονεκτήματα, όπως η νεφροτοξικότητα, το μικρό θεραπευτικό εύρος, η χαμηλή συγκέντρωση στους ιστούς και το ποσοστό αποτυχίας στην αντιμετώπιση μικροβιαίας από MRSA στα παιδιά φτάνει το 30% με 50%.¹⁶ Η teicoplanin, αν και δεν είναι νεφροτοξική, εντούτοις τελευταία αναφέρονται θεραπευτικές αποτυχίες. Εναλλακτικά φάρμακα είναι η linezolid και η daptomycin, που έχουν όμως περιορισμούς. Η linezolid ως βακτηριοστατικό δεν προτιμάται για αντιμετώπιση μικροβιαίας και η daptomycin δεν έχει ακόμα επίσημη έγκριση για χρήση στα παιδιά.¹⁷ Νεότερα αντιμικροβιακά όπως telavancin, dalbavancin και oritavancin δεν έχουν εφαρμογή ακόμα σε παιδιατρικούς ασθενείς, καθώς δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες και μελέτες φαρμακοκινητικής σε αυτά.

Η ceftaroline fosamil (Zinforo της εταιρείας Pfizer) εί-

και νέα κεφαλοσπορίνη 5ης γενιάς, που μεταβολίζεται in vivo στην ουσία ceftaroline και έχει ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα.¹⁸⁻¹⁹ Πήρε έγκριση από τον FDA το 2010 για θεραπεία ενηλίκων με πνευμονία της κοινότητας και για οξείες μικροβιακές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων. Το 2015 ο FDA ενέκρινε τη χρήση της ceftaroline fosamil για τη θεραπεία μικροβιαμίας από *Staphylococcus aureus*, που σχετίζεται με οξείες μικροβιακές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων στους ενήλικες. Το 2016 πήρε έγκριση για χρήση σε παιδιά μεγαλύτερα των 2 μηνών με οξείες μικροβιακές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων και πνευμονία της κοινότητας, όταν τα υπεύθυνα μικρόβια μπορεί να είναι ο MRSA και ο ανθεκτικός *Streptococcus pneumoniae*.²⁰

Η ceftaroline fosamil, όπως και τα υπόλοιπα β-λακταμικά αντιμικροβιακά έχουν βακτηριοκτόνο δράση αναστέλλοντας τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των μικροβίων, καθώς δεσμεύονται στις πρωτεΐνες «penicillin-binding protein-PBP». Η ceftaroline ξεχωρίζει από τα υπόλοιπα β-λακταμικά λόγω της ενισχυμένης συγγένειας σε μεταλλαγμένες PBPs, που καθιστούν τα άλλα β-λακταμικά αναποτελεσματικά έναντι του *Staphylococcus aureus* και *Streptococcus pneumoniae*. Στο *Staphylococcus aureus* το μεταλλαγμένο γονίδιο *mecA*, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη PBP2a, προσφέρει αντίσταση στη methicillin, ενώ η αντοχή των β-λακταμικών στο *Streptococcus pneumoniae* προέρχεται από μετάλλαξη στις πρωτεΐνες PBP1A, PBP2X και PBP2B. Αντίθετα με τα άλλα β-λακταμικά, η ceftaroline έχει μοναδική συγγένεια για αυτές τις μεταλλαγμένες πρωτεΐνες PBPs, ώστε να είναι αποτελεσματική έναντι του MRSA και του ανθεκτικού στην penicillin *Streptococcus pneumoniae*.²⁰

Η ceftaroline fosamil έχει ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα έναντι Gram-θετικών και Gram-αρνητικών βακτηρίων και κυρίως έναντι του MRSA και ανθεκτικών στελεχών *Streptococcus pneumoniae*.²⁰ Είναι δραστική έναντι μικροβίων που προκαλούν συχνά λοιμώξεις στην παιδική ηλικία, όπως *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* και *Moraxella catarrhalis*, αλλά και στη νεογνική, όπως *Group B streptococcus*, *CoNS* και Gram-αρνητικών παθογόνων όπως *Escherichia coli* και *Klebsiella pneumoniae* [με εξαίρεση αυτών που παράγουν ένζυμα extended-spectrum β-lactamase (ESBL) ή καρβαπανεμάσες].²¹ (Πίνακας 1) Σε διεθνείς μελέτες επιτή-

ρησης κλινικών στελεχών, η MIC90 της ceftaroline για τον MSSA και MRSA ήταν 0.25–0.5 mg/L και 1–2 mg/L, αντίστοιχα. Ακόμα και αν η MICs της ceftaroline για τα στελέχη MRSA ήταν 4 φορές μεγαλύτερη από τα στελέχη MSSA, η πλειοψηφία των στελεχών *Staphylococcus aureus* ήταν ευαίσθητη στη ceftaroline. Επίσης, η ceftaroline είχε δραστικότητα και έναντι στελεχών *Staphylococcus aureus* με ετερογενή ενδιάμεση αντοχή στη βανκομυκίνη (vancomycin-intermediate *S. aureus*, VISA) με MICs ανάμεσα σε 0.25 και 4 mg/L. Ακόμα, η ceftaroline έχει εξαιρετική δραστικότητα έναντι στελεχών *Streptococcus pneumoniae* ανεξάρτητα από την ευαισθησία τους σε άλλα αντιμικροβιακά που έχουν MIC90 ≤0.016 και ≤0.25 mg/L για penicillin-ευαίσθητα και penicillin-ανθεκτικά *Streptococcus pneumoniae* στελέχη, αντίστοιχα.²¹ Επιπλέον, η ceftaroline έχει ένδειξη σε στελέχη *Streptococcus pneumoniae* ανθεκτικά στις κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς, στηρίζοντας το ρόλο της στη θεραπεία λοιμώξεων από πολυανθεκτικό *Streptococcus pneumoniae*.²²

Η βασική φαρμακοκινητική της ceftaroline στηρίζεται σε μελέτες σε ενήλικες. Χορηγείται ως υδατοδιαλυτό προ-φάρμακο, τη ceftaroline fosamil, η οποία γρήγορα μεταβολίζεται από ένζυμα φωσφατάσης στη βιοδραστική μορφή, τη ceftaroline, και στη συνέχεια υδrolύεται στον ανενεργό μεταβολίτη ceftaroline M-1. Επιτυγχάνεται μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από χορήγηση μίας δόσης 50-1000 mg. Επαναλαμβανόμενη χορήγηση του φαρμάκου για 14 ημέρες δε φαίνεται να προκαλεί σημαντική συσσώρευση και η δέσμευσή της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή, περίπου 20%. Η ceftaroline δεν επάγει ούτε αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP και έχει ελάχιστες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Οι μεταβολίτες της αποβάλλονται κυρίως από τα νεφρά και για αυτό χρειάζεται αναπροσαρμογή της δόσης με βάση την κάθαρση κρεατινίνης ≤50 mL/min. Στα παιδιά 2 μηνών με 2 ετών η δόση που συνιστάται είναι 8 mg/kg κάθε 8 ώρες. Σε παιδιά >2 ετών και εφήβους η ceftaroline χορηγείται σε δόση 12 mg/kg κάθε 8 ώρες, εφόσον το βάρος σώματος ≤33 kg, και 400 mg κάθε 8 ώρες ή 600 mg κάθε 12 ώρες, εφόσον το βάρος σώματος >33 kg (Πίνακας 2).

Πρόσφατα στην Ευρώπη εγκρίθηκε η χορήγηση της ceftaroline fosamil για τα νεογνά και βρέφη από

Πίνακας 1. ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΕΝΑΝΤΙ GRAM ΘΕΤΙΚΩΝ ΚΑΙ GRAM ΑΡΝΗΤΙΚΩΝ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ CEFTAROLINE FOSAMIL ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ

Ενδείξεις	Κλινική αποτελεσματικότητα έναντι παθογόνων	
	Gram Θετικά βακτήρια	Gram αρνητικά βακτήρια (non-ESBL producers)
Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus anginosus</i> group (περιλαμβάνει <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> και <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus dysgalactiae</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Morganella morganii</i>
Μικροβιακή πνευμονία κοινότητας	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	• <i>Escherichia coli</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Haemophilus parainfluenzae</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i>

Πίνακας 2. ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ CEFTAROLINE FOSAMIL ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ

Ηλικία	Απόλυτες ενδείξεις (έγκριση FDA) • Μικροβιακή πνευμονία της κοινότητας • Οξεία μικροβιακή λοίμωξη δέρματος και μαλακών μορίων	Σχετικές ενδείξεις (περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας) • Επιπλεγμένη μικροβιακή πνευμονία της κοινότητας • MRSA μικροβιαίμια και ενδοκαρδίτιδα • Κυστική ίνωση
<2 μηνών	18mg/kg/μέρα σε 3 δόσεις	
2 μηνών έως 2 ετών	24 mg/kg/μέρα σε 3 δόσεις	2-6 μηνών: 30 mg/kg/μέρα σε 3 δόσεις
		6 μηνών έως 2 ετών: 45 mg/kg/μέρα σε 3 δόσεις
2 ετών έως 18 ετών	36 mg/kg/μέρα σε 3 δόσεις	45 mg/kg/μέρα σε 3 δόσεις
	Μέγιστη δόση 1.200 mg/μέρα σε 2-3 δόσεις	Μέγιστη δόση 1.800 mg /μέρα σε 3 δόσεις

τη γέννηση έως και <2 μηνών. Επίσης, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) η ceftaroline fosamil πήρε έγκριση μόνο για οξείες μικροβιακές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων σε νεογνά και βρέφη ηλικίας 12 ημερών έως <2 μηνών και ηλικίας κύησης

μεγαλύτερης των 34 εβδομάδων.²³ Σύμφωνα με πρόσφατη δημοσίευση μελέτης ασφάλειας, φαρμακοκινητικής και αποτελεσματικότητας της ceftaroline fosamil σε νεογνά και πολύ μικρά βρέφη, ηλικίας 7-60 ημερών, με όψιμη νεογνική λοίμωξη φαίνεται

ότι το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό και ασφαλές. Τα κλινικά δεδομένα και η μελέτη φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής έδειξαν ότι η χορήγηση του σκευάσματος σε δοσολογία 6 mg/kg ανά 8 ώρες σε ενδοφλέβια έγχυση 1 ώρας είναι καλή και ανεκτή για τα νεογνά και τα μικρά βρέφη ηλικίας <2 μηνών.²³ (Πίνακας 2)

Συμπερασματικά η ceftaroline fosamil είναι νέα κεφαλοσπορίνη, αποτελεσματική για τη θεραπεία σοβαρών παιδιατρικών λοιμώξεων από ανθεκτικά στελέχη, συμπεριλαμβανομένου του MRSA και του ανθεκτικού στην πενικιλίνη *S. pneumoniae*, είναι καλά ανεκτή και μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τη νεογνική ηλικία χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

III. Νεότερες συστάσεις για την αντιμετώπιση της λανθάνουσας φυματίωσης

Η λοίμωξη από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης στα παιδιά περιλαμβάνει: τη μόλυνση από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και τη νόσο. Η έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο γίνεται αερογενώς. Κάποια από τα παιδιά που θα εκτεθούν στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης θα μολυνθούν και θα αναπτύξουν ανοσολογική απάντηση σε αυτό (λανθάνουσα φυματίωση). Ένα ποσοστό αυτών θα νοσήσει, καθώς θα αναπτύξει σημεία και συμπτώματα, που συνήθως συνοδεύονται από ακτινολογικά και μικροβιολογικά ευρήματα. Τα βρέφη και τα πολύ μικρά παιδιά έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσήσουν από φυματίωση και να παρουσιάσουν εξωπνευμονική νόσο (π.χ. μηνιγγίτιδα).

Το 1/4 του παγκόσμιου πληθυσμού είναι μολυσμένο με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Οι περισσότεροι από αυτούς έχουν λανθάνουσα φυματίωση (ΛΦ) και αν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα, το 5-10% αυτών θα αναπτύξει ενεργό φυματίωση. Στις ΗΠΑ το 80% των περιστατικών ενεργούς φυματίωσης οφείλεται σε μη θεραπευμένη ΛΦ. Ως προς τα παιδιά, υπολογίζεται ότι 70 εκατομμύρια έχουν μολυνθεί με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και ένα εκατομμύριο εξ αυτών νοσεί. Το 25% των παιδιών που νοσεί πεθαίνει και για αυτό η φυματίωση θεωρείται μία από τις σημαντικότερες αιτίες θνησιμότητας στα παιδιά ηλικίας <5 ετών.

Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΛΦ

εκδόθηκαν από το Centers for Disease Control (CDC) και το National Tuberculosis Controllers Association (NTCA) της Αμερικής το 2000²⁴ και επικαιροποιήθηκαν το 2003. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2000, η θεραπεία εκλογής της ΛΦ ήταν ισονιαζίδη για 9 μήνες. Το 2017 έγινε ανασκόπηση μελετών και μετα-ανάλυση, που εξετάζει διάφορα σχήματα αντιμετώπισης της ΛΦ ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Σκοπός της μετα-ανάλυσης ήταν να εκτιμηθούν βραχύτερες θεραπείες με καλή ανεκτικότητα, υψηλό ποσοστό ολοκλήρωσης της θεραπείας και κατ'επέκταση υψηλή αποτελεσματικότητα. Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη θεραπεία της ΛΦ δημοσιεύθηκαν το 2020 από το CDC και το NTCA της Αμερικής στο περιοδικό MMWR.²⁵

Οι οδηγίες αφορούν σε ασθενείς (παιδιά και ενήλικες) που είναι μολυσμένοι με μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης ευαίσθητο στην ισονιαζίδη ή τη ριφαμπικίνη. Περιλαμβάνουν τρία βραχεία σχήματα (3-4 μηνών) με βάση τις ριφαμυκίνες (ριφαμπικίνη ή ριφαπεντίνη) και δύο σχήματα μονοθεραπείας με ισονιαζίδη. Τα βραχεία σχήματα είναι τα εξής: εβδομαδιαία χορήγηση ισονιαζίδης και ριφαπεντίνης για 3 μήνες ή καθημερινή χορήγηση ριφαμπικίνης για 4 μήνες ή καθημερινή χορήγηση ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης για 3 μήνες. Τα μακροχρόνια σχήματα είναι η καθημερινή χορήγηση ισονιαζίδης για 6 ή 9 μήνες. Η ριφαπεντίνη (εμπορικό όνομα Priftin®, Sanofi) ανήκει στις ριφαμυκίνες και χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιμικροβιακά για τη θεραπεία της φυματίωσης. Το 1998 πήρε έγκριση στις ΗΠΑ για τη θεραπεία της ενεργούς φυματίωσης και το 2014 ο FDA ενέκρινε τη χρήση της σε συνδυασμό με την ισονιαζίδη για τη θεραπεία της ΛΦ.

Η σύγκρισή τους αφορά στην αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την πιθανότητα ολοκλήρωσης του σχήματος (Πίνακας 3). Σύμφωνα με τις οδηγίες, σε περιπτώσεις ασθενών που υπάρχει καλή ανοχή των φαρμάκων και δεν υπάρχει αλληλεπίδραση με άλλες θεραπείες, πρέπει να προτιμώνται τα βραχεία σχήματα (3-4 μηνών) με βάση τις ριφαμυκίνες (ριφαμπικίνη ή ριφαπεντίνη) συγκριτικά με τη μακροχρόνια χορήγηση ισονιαζίδης (6-9 μήνες), καθώς είναι εξίσου αποτελεσματικά. Η μακροχρόνια μονοθεραπεία με ισονιαζίδη

Πίνακας 3. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΟ CDC ΚΑΙ ΤΗΝ NTCA ΣΧΗΜΑΤΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΥΤΩΝ

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα	Ενδείξεις	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Ισονιαζίδη και Ριφαπεντίνη μία φορά/βδομάδα για 3 μήνες	• Παιδιά >2 ετών • Ενήλικες • HIV θετικά άτομα	• εξίσου αποτελεσματική θεραπεία με 9 μήνες ισονιαζίδη • λιγότερο τοξική • μεγάλη πιθανότητα ολοκλήρωσης του σχήματος	• μεγάλο κόστος • μεγάλος αριθμός χαπιών • ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως γριπώδης συνδρομή, υπόταση, συγκοπτικό επεισόδιο • αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα
Ριφαμπικίνη καθημερινά για 4 μήνες	• Παιδιά όλων των ηλικιών • Ενήλικες • Δεν υπάρχουν δεδομένα για HIV θετικά άτομα	• εξίσου αποτελεσματική θεραπεία με 9 μήνες ισονιαζίδη • λιγότερο τοξική • μεγάλη πιθανότητα ολοκλήρωσης σχήματος	• αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα, όπως βαρφαρίνη, αζόλες, αντιρετροϊκά, αντισυλληπτικά (εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί Ριφαμπουτίνη) • πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής (σε HIV θετικά άτομα με χαμηλά CD4 κύτταρα)
Ισονιαζίδη και Ριφαμπικίνη καθημερινά για 3 μήνες	• Παιδιά όλων των ηλικιών • Ενήλικες • HIV θετικά άτομα	• εξίσου αποτελεσματική θεραπεία με >6 μήνες ισονιαζίδη • ίδια πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ή ηπατοτοξικότητας	• εμφάνιση επιπλοκών • πιθανότητα μη ολοκλήρωσης του σχήματος • αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα • πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής
Ισονιαζίδη καθημερινά για 6 μήνες	• Παιδιά όλων των ηλικιών • Ενήλικες • HIV θετικά άτομα	• μειώνει τον κίνδυνο νόσου σε παιδιά και ενήλικες με θετική δερμοαντίδραση Mantoux	• εμφάνιση επιπλοκών • μικρή πιθανότητα ολοκλήρωσης σχήματος • πιθανότητα ηπατοτοξικότητας

είναι αποτελεσματική, αλλά ο ασθενής έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσει ηπατοτοξικότητα και χαμηλότερη πιθανότητα να την ολοκληρώσει. Θεραπεία με ισονιαζίδη για 6 μήνες μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά σε άτομα που δεν μπορούν να λάβουν τα βραχύτερα σχήματα εξαιτίας μη ανεκτικότητας της ρι-

φαμπικίνης ή ριφαπεντίνης ή λόγω αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα.

Η δοσολογία των φαρμάκων τόσο στα βραχυχρόνια όσο και στα μακροχρόνια σχήματα αντιμετώπισης της ΛΦ σε παιδιά και ενήλικες παρουσιάζεται αναλυτικά στον **Πίνακα 4.** ■

Πίνακας 4. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΟ CDC ΚΑΙ ΤΗΝ ΝΤΣΑ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Θεραπεία	Διάρκεια	Δοσολογία (ημερησίως)	Συχνότητα	Σύνολο δόσεων
Ισονιαζίδη και Ριφαπεντίνη	3 μήνες	Παιδιά ≥12 ετών και ενήλικες Ισονιαζίδη: 15 mg/kg, 900mg max Ριφαπεντίνη: 10.0-14.0 kg 300mg 14.1-25.0 kg 450mg 25.1-32.0 kg 600mg 32.1-49.9 kg 750mg >50.0 kg 900 mgmax Παιδιά 2-11 ετών Ισονιαζίδη: 25 mg/kg, 900 mg max Ριφαπεντίνη: βλέπε παραπάνω	1 φορά/βδομάδα	12
Ριφαμπικίνη	4 μήνες	Ενήλικες: 10 mg/kg Παιδιά: 15-20 mg/kg Max: 600 mg	Καθημερινά	120
Ισονιαζίδη και Ριφαμπικίνη	3 μήνες	Ενήλικες Ισονιαζίδη: 5 mg/kg, 300 mg max Ριφαμπικίνη: 10 mg/kg, 600 mg max Παιδιά Ισονιαζίδη: 10-20mg/kg, 300 mgmax Ριφαμπικίνη: 15-20mg/kg, 600 mg max	Καθημερινά	90
Ισονιαζίδη	6 μήνες	Ενήλικες Ισονιαζίδη: 5 mg/kg, 300 mg max Παιδιά Ισονιαζίδη: 10-20mg/kg, 300 mg max	Καθημερινά	180
		Ενήλικες Ισονιαζίδη: 15 mg/kg, 900 mg max Παιδιά Ισονιαζίδη: 20-40mg/kg, 900 mg max	Δύο φορές/βδομάδα	52
Ισονιαζίδη	9 μήνες	Ενήλικες Ισονιαζίδη: 5 mg/kg, 300 mg max Παιδιά Ισονιαζίδη: 10-20mg/kg, 300 mg max	Καθημερινά	270
		Ενήλικες Ισονιαζίδη: 15 mg/kg, 900 mg max Παιδιά Ισονιαζίδη: 20-40mg/kg, 900 mg max	Δύο φορές/βδομάδα	76

max (maximum dose): μέγιστη δόση

ABSTRACT

What is new in Pediatric Infectious Diseases**D. Koukou**

A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

This is a review of the literature regarding current knowledge of pediatric infectious diseases. Three topics are presented: review of the pandemic of novel SARS-CoV-2 in pediatric population, treatment of complicated infections in children with the

5th generation cephalosporin ceftaroline fosamil and guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection with short-course rifamycin-based regimens (recommendations from the NTCA and CDC).

KEY WORDS: SARS-CoV2, COVID-19, infants, children, ceftaroline fosamil, latent tuberculosis

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. Feb 20 2020;382(8):727-733.
2. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Feb 24 2020.
4. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease. *Pediatrics*. Mar 16 2020.
5. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. Mar 16 2020.
6. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. Jun 2020;109(6):1088-1095.
7. Li YT, Liang Y, Ling YS, Duan MQ, Pan L, Chen ZG. The spectrum of viral pathogens in children with severe acute lower respiratory tract infection: A 3-year prospective study in the pediatric intensive care unit. *J Med Virol*. Sep 2019;91(9):1633-1642.
8. Heimdal I, Moe N, Krokstad S, et al. Human Coronavirus in Hospitalized Children With Respiratory Tract Infections: A 9-Year Population-Based Study From Norway. *J Infect Dis*. Apr 8 2019;219(8):1198-1206.
9. Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. Characteristics and Outcomes of Coronavirus Infection in Children: The Role of Viral Factors and an Immunocompromised State. *J Pediatric Infect Dis Soc*. Mar 28 2019;8(1):21-28.
10. Cai J, Xu J, Lin D, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. Feb 28 2020.
11. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. May 2020;158(6):1831-1833 e1833.
12. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. Mar 7 2020;395(10226):809-815.
13. Puopolo K. HM, Kimberlin D., Cummings J. Initial guidance: Management of infants born to mothers with COVID-19: American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Section on Neonatal Perinatal Medicine and Committee on Infectious Diseases; April 2, 2020 2020.
14. Larro B, Gong W, Vendetti N, et al. Bloodstream Infections in Hospitalized Children: Epidemiology and Antimicrobial Susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J*. May 2016;35(5):507-510.
15. Syriopoulou V, Dailiana Z, Dmitriy N, Utili R, Pa-

- than R, Hamed K. Clinical Experience with Daptomycin for the Treatment of Gram-positive Infections in Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. May 2016;35(5):511-516.
16. Welsh KJ, Abbott AN, Lewis EM, et al. Clinical characteristics, outcomes, and microbiologic features associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in pediatric patients treated with vancomycin. *J Clin Microbiol*. Mar 2010;48(3):894-899.
 17. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. Feb 1 2011;52(3):285-292.
 18. Kollef MH. New antimicrobial agents for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Crit Care Resusc*. Dec 2009;11(4):282-286.
 19. Laudano JB. Ceftarolinefosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *J Antimicrob Chemother*. Apr 2011;66Suppl 3:iii11-18.
 20. Yim J, Molloy LM, Newland JG. Use of Ceftaroline Fosamil in Children: Review of Current Knowledge and its Application. *Infect Dis Ther*. Mar 2017;6(1):57-67.
 21. Sader HS, Fritsche TR, Kaniga K, Ge Y, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of PPI-0903M (T-91825), a novel cephalosporin, tested against a worldwide collection of clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother*. Aug 2005;49(8):3501-3512.
 22. McGee L, Biek D, Ge Y, et al. In vitro evaluation of the antimicrobial activity of ceftaroline against cephalosporin-resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. Feb 2009;53(2):552-556.
 23. Bradley JS, Stone GG, Chan PLS, et al. Phase 2 Study of the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Ceftaroline Fosamil in Neonates and Very Young Infants With Late-onset Sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. May 2020;39(5):411-418.
 24. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep*. Jun 9 2000;49(RR-6):1-51.
 25. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep*. Feb 14 2020;69(1):1-11.

Τι νεότερο στα εμβόλια;

Μ. Νόνη

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα ανασκόπηση περιγράφει τις νεότερες εξελίξεις στον τομέα των εμβολίων σύμφωνα με πρόσφατες δημοσιεύσεις στη διεθνή βιβλιογραφία.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: εμβόλια, HPV, μηνιγγιτιδόκοκκος τύπου B, ιός Zika, πανδημικό εμβόλιο έναντι του ιού της γρίπης

Εμβολιασμός έναντι του HPV

Η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human papillomavirus, HPV) θεωρείται μια από τις πιο συχνές σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις. Οι περισσότεροι άνθρωποι έρχονται σε επαφή με μερικούς από τους 150 τύπους του ιού πολύ σύντομα μετά την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας. Η παρουσία του ιού πυροδοτεί μια υπέρμετρη κυτταρική ανάπτυξη που μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού, προκαρκινικών κυττάρων, καθώς και στην εκδήλωση κακοήθειας στην περίπτωση που δεν υπάρξει έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση.

Σύμφωνα με πρόσφατη έκθεση του CDC, 35.000 άνθρωποι στις ΗΠΑ εκδηλώνουν κακοήθεια που σχετίζεται με τον HPV και σε ποσοστό άνω του 90% προκαλούνται από τους εννέα τύπους HPV που καλύπτονται από τα εμβόλια που κυκλοφορούν (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 και 58). Φαίνεται, επίσης, πως καθώς η κάλυψη του πληθυσμού με το εμβόλιο έναντι του HPV αυξάνεται, ο επιπολασμός των τεσσάρων τύπων HPV που περιλαμβάνονταν στα πρώτα εμβόλια που κυκλοφόρησαν (6, 11, 16 και 18) μειώθηκε κατά 86% στις γυναίκες ηλικίας

14-19 ετών και κατά 71% μεταξύ των ατόμων ηλικίας 20 έως 24 ετών.

Τον περασμένο Ιούνιο, το CDC συνέστησε επίσημα τον εμβολιασμό για όλες τις γυναίκες και τους άνδρες μέχρι την ηλικία των 26 ετών, ενώ το εμβόλιο έχει λάβει έγκριση και για ενήλικες έως 45 ετών. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, τα άτομα που εμβολιάζονται πριν από την ηλικία των 15 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν δύο δόσεις του εμβολίου και η δεύτερη δόση να χορηγείται έξι μήνες έως ένα έτος μετά την πρώτη. Όσοι εμβολιάζονται σε μεγαλύτερες ηλικίες πρέπει να λαμβάνουν τρεις δόσεις, με τη δεύτερη δόση να χορηγείται ένα έως δύο μήνες μετά την πρώτη δόση και η τρίτη δόση να χορηγείται έξι μήνες μετά την πρώτη δόση.

Έχοντας συμπληρώσει πάνω από μια δεκαετία μετά την εισαγωγή του πρώτου εμβολίου έναντι του HPV, μόνο το 51,1% των Αμερικανών εφήβων έχει ολοκληρώσει το εμβολιαστικό σχήμα, ενώ περίπου το 68% των εφήβων έχει λάβει τουλάχιστον μία δόση. Το χαμηλό ποσοστό ολοκλήρωσης του εμβολιαστικού σχήματος οφείλεται πιθανότατα στην παρουσία ανασταλτικών παραγόντων, όπως η ελλιπής ενημέρωση, η απουσία ασφαλιστικής κάλυψης κ.ά. Σε μια προσπάθεια να απλο-

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Μαρία Νόνη, MD, MSc, PhD, Παιδιάτρος-Εξειδίκτη Λοιμωξιολογίας,

Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΠΑ «Η Αγία Σοφία»

ποηθούν τα εμβολιαστικά σχήματα, αρκετές κλινικές μελέτες επιδιώκουν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα του εμβολιαστικού σχήματος μίας δόσης.

Σύμφωνα με έρευνα που δημοσιεύτηκε πρόσφατα, μια εφάπαξ δόση του εμβολίου έναντι του HPV φαίνεται πως μπορεί να προσφέρει ίδια προστασία με τις συνιστώμενες δύο ή τρεις δόσεις. Η έρευνα των Deshmukh και συν.¹ αξιολόγησε τον επιπολασμό των τεσσάρων τύπων HPV των πρώτων εμβολίων μεταξύ των γυναικών σύμφωνα με τον αριθμό των δόσεων εμβολίου που είχαν λάβει. Για την έρευνα χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από το 2009 έως το 2016 της Έρευνας για την Εθνική Υγεία και τη Διατροφή (NHANES), μιας μελέτης που αξιολογεί την κατάσταση υγείας και θρέψης των ενηλίκων και των παιδιών στις Ηνωμένες Πολιτείες. Οι ερευνητές εντόπισαν 1.620 γυναίκες ηλικίας 18 έως 26 ετών που στην πλειοψηφία τους ανήκαν στη λευκή φυλή. Από αυτές, 1.004 δεν είχαν εμβολιαστεί, 106 είχαν λάβει μία δόση, 126 είχαν λάβει δύο δόσεις και 384 είχαν λάβει τρεις δόσεις. Οι τύποι 6, 11, 16 και 18 του HPV ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό λιγότερο συχνοί μεταξύ των γυναικών που έλαβαν μία, δύο ή τρεις δόσεις σε σύγκριση με τις μη εμβολιασμένες γυναίκες. Τα ποσοστά επιπολασμού σε αυτές τις ομάδες ήταν 2,4%, 5,1%, 3,1% και 12,5% αντίστοιχα. Αντιθέτως, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των γυναικών που έλαβαν μία έναντι δύο δόσεων ή μία έναντι τριών δόσεων, υποδηλώνοντας ότι η εφάπαξ δόση πιθανόν να μπορεί να προσφέρει παρόμοιο βαθμό προστασίας. Η μελέτη διαπίστωσε επίσης ότι οι γυναίκες της μαύρης φυλής είχαν περισσότερες πιθανότητες να φέρουν έναν από τους τέσσερις τύπους του HPV συγκριτικά με εκείνες της λευκής φυλής (10,8% έναντι 6,6% αντίστοιχα), καθώς επίσης και γυναίκες με περισσότερους από πέντε σεξουαλικούς συντρόφους κατά τη διάρκεια της ζωής τους συγκριτικά με εκείνες που είχαν λιγότερους (11,6% έναντι 3,3% αντίστοιχα).

Περαιτέρω μελέτες είναι αναγκαίες προκειμένου να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα και την παρατεταμένη διάρκεια προστασίας του εμβολιαστικού σχήματος μίας δόσης, κάτι που θα απλουστεύσει σημαντικά το εμβολιαστικό σχήμα και θα βελτιώσει το ποσοστό εμβολιαστικής κάλυψης μεταξύ των εφήβων.

Εμβολιασμός έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου τύπου B
Η *Neisseria meningitidis* παραμένει μια από τις κύριες

μικροβιακές αιτίες πρόκλησης μηνιγγίτιδας, σηψαιμίας και άλλων σοβαρών διεισδυτικών λοιμώξεων. Η πλειοψηφία των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων οφείλεται στους τύπους A, B, C, W, X και Y. Στις ΗΠΑ αλλά και στην Ευρώπη, ένα ποσοστό των περιστατικών διεισδυτικής νόσου από μηνιγγιτιδόκοκκο στα νεογνά οφείλεται στον τύπο B. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες η κυκλοφορία συζευγμένων πολακχαριδικών εμβολίων έναντι των τύπων A, C, W, Y έχει συμβάλει σημαντικά στον περιορισμό των διεισδυτικών λοιμώξεων, ενώ τα τελευταία χρόνια κυκλοφόρησαν δύο εμβόλια έναντι του τύπου B, τα οποία προς το παρόν συστήνονται μόνο σε συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες.

Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν δύο νέες μελέτες που αφορούν τον εμβολιασμό έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου τύπου B. Η έρευνα των Ladhani και συν.² διερεύνησε την επίδραση που είχε η εισαγωγή του 4CMenB το 2015 στο εμβολιαστικό πρόγραμμα των νεογνών του Ηνωμένου Βασιλείου. Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του 2018, το 93% των παιδιών είχε λάβει 2 δόσεις του εμβολίου και το 88% είχε λάβει 3 δόσεις μέχρι την ηλικία των 2 ετών. Παρατηρήθηκε μείωση κατά 75% στα νοσήματα από μηνιγγιτιδόκοκκο τύπου B σε σειρές παιδιών που πληρούσαν το ηλικιακό κριτήριο εμβολιασμού και μείωση κατά 45% σε σειρές παιδιών τα οποία δεν πληρούσαν όλα τα ηλικιακά κριτήρια εμβολιασμού. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου άγγιζε το 24% για μία δόση, το 64% για δύο δόσεις και το 71% για 3 δόσεις, ενώ η συνολική αποτελεσματικότητα του εμβολίου για την πρόληψη νοσημάτων υπολογίστηκε στο 59%. Η προστασία που παρέχει το εμβόλιο παρέμενε για 2 έτη μετά την ολοκλήρωση της τρίτης δόσης.

Στη δεύτερη μελέτη, η ομάδα των Marshall και συν.³ μελέτησε την επίδραση του 4CMenB στη φορεία από *N. meningitidis* σε μια ομάδα 24.000 μαθητών ηλικίας 15-18 που προέρχονταν από 237 σχολεία της Νότιας Αυστραλίας. Διαπιστώθηκε, λοιπόν, ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη φορεία τύπων μηνιγγιτιδόκοκκου, μεταξύ των οποίων και του τύπου B, ανάμεσα σε μαθητές που έλαβαν δύο δόσεις του εμβολίου και σε εκείνους που έλαβαν μία δόση στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης.

Οι συγκεκριμένες μελέτες υπογραμμίζουν τη σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί στον εμβολιασμό έναντι

του μηνιγγιτιδόκοκκου τύπου B, αλλά και την ανάγκη για περαιτέρω βελτίωση των εμβολίων που κυκλοφορούν.

Εμβολιασμός έναντι του ιού Zika

Ο ιός Zika (Zika virus, ZIKV) ανήκει στους φλαβοϊούς και μεταδίδεται με τα κουνούπια του γένους *Aedes aegypti*. Οι λοιμώξεις από ZIKV θεωρούνταν αρχικά ασυμπτωματικές με αυτοπεριοριζόμενο χαρακτήρα και είχαν συσχετιστεί με την εκδήλωση του συνδρόμου Guillain-Barre στους ενήλικες. Η έξαρση, όμως, κρουσμάτων που παρατηρήθηκε στην Αμερική την περίοδο 2015-2016 συνδέθηκε με την εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών (π.χ. μικροκεφαλία) σε νεογνά μητέρων που είχαν νοσήσει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατέστησε επιτακτική την ανάγκη ανάπτυξης εμβολίου έναντι του ZIKV.

Μέχρι σήμερα, όλες οι προσπάθειες για την ανάπτυξη του εμβολίου είχαν επικεντρωθεί στο περίβλημα του ιού. Ειδικότερα η αξιοποίηση των μη δομικών πρωτεϊνών NS1 του ιού ως ανοσογόνου παράγοντα δεν είχε μελετηθεί επαρκώς, αν και υπήρχαν στοιχεία που έδειχναν ότι οι συγκεκριμένες πρωτεΐνες δύναται να συμβάλλουν στην αποφυγή του κινδύνου ενίσχυσης της λοίμωξης οφειλόμενης σε αντισώματα, όπως έχει παρατηρηθεί με τα αντισώματα έναντι του περιβλήματος (antibody-dependent enhancement of infection).

Πρόσφατα περιγράφηκε η δημιουργία ενός νέου DNA εμβολίου έναντι του ZIKV που κωδικοποιεί μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη ZIKVNS1, παρέχοντας προστασία έναντι της ZIKV λοίμωξης σε ανοσοεπαρκή ποντίκια.⁴ Αναγνωρίστηκαν, επίσης, ειδικοί επίτοποι των T λεμφοκυττάρων έναντι των NS1 in vivo και αποδείχτηκε ότι οι απαντήσεις των T λεμφοκυττάρων έναντι των NS1 διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην προστασία έναντι της ZIKV λοίμωξης. Μάλιστα, οι ερευνητές της μελέτης διαπίστωσαν ότι το εμβόλιο που οδηγεί σε παραγωγή αντισωμάτων έναντι των NS1 αποτυγχάνει να παρέχει προστασία όταν απουσιάζει μια φυσιολογική T κυτταρική απάντηση. Οι παρατηρήσεις αυτές τονίζουν τη σημασία της χρησιμοποίησης των NS1 ως στόχου για την παρασκευή εμβολίων έναντι του ZIKV που στηρίζονται στα T λεμφοκύτταρα.

Οι επιστήμονες συχνά χρησιμοποιούν τα ποντίκια

προκειμένου να δοκιμάσουν τις πρώιμες μορφές των εμβολίων, αλλά πολλές φορές οι κλινικές μελέτες αποτυγχάνουν όταν προχωρούν στη συνέχεια σε ανθρώπινες δοκιμές. Αυτό σημαίνει ότι απαιτείται αρκετός χρόνος ακόμα προκειμένου να παρασκευαστεί ένα αποτελεσματικό και ασφαλές εμβόλιο έναντι του ZIKV.

Πανδημικό εμβόλιο έναντι του ιού της γρίπης

Κάθε χρόνο γίνεται προσπάθεια να προβλεφθούν τα χαρακτηριστικά των εποχικών στελεχών της γρίπης προκειμένου να αναπτυχθούν τα κατάλληλα εμβόλια που θα αποτρέψουν την έξαρση της νόσου. Η συγκεκριμένη διαδικασία είναι χρονοβόρα και ακριβή όχι μόνο διότι η παραγωγή των εμβολίων στηρίζεται στη χρησιμοποίηση αυγών και κυτταροκαλλιέργειών, αλλά γιατί ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας δημοσιεύει στοιχεία για τα πιθανώς επικρατούντα στελέχη της γρίπης λίγους μόνο μήνες πριν από την έναρξη της περιόδου της γρίπης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αρκετά συχνά να παρατηρούνται προβλήματα επάρκειας των εμβολίων ή αναποτελεσματικότητάς τους στις περιπτώσεις εκείνες που ο ιός μεταλλάσσεται στο μεσοδιάστημα.

Η παρασκευή ενός πανδημικού εμβολίου είναι μια πολλά υποσχόμενη λύση λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι το συγκεκριμένο εμβόλιο θα στοχεύει περιοχές του ιού που είναι κοινές σε όλα τα στελέχη και δεν μεταλλάσσονται. Το πανδημικό εμβόλιο δύναται να παρασκευαστεί κατά τη διάρκεια όλου του έτους χωρίς περιορισμό στον όγκο παραγωγής, καθώς δεν θα στηρίζεται στη χρησιμοποίηση αυγών ή κυτταροκαλλιέργειών.

Τέσσερις κλινικές μελέτες έχουν προς το παρόν επιβεβαιώσει την ασφάλεια του πανδημικού εμβολίου. Πρόσφατα ολοκληρώθηκε η πρώτη κλινική μελέτη Φάσης 2 με ανθρώπινες δοκιμές που επιβεβαίωσε την παραγωγή προστατευτικών αντισωμάτων έναντι του ιού της γρίπης⁵. Συγκεκριμένα, σε κλινικό δείγμα 175 εθελοντών οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η χορήγηση μίας δόσης του εμβολίου οδήγησε σε ανοσιακή απάντηση στατιστικά σημαντικότερη έναντι της χορήγησης placebo. Αυτό που μένει να αποδειχθεί μέσα από τις κλινικές μελέτες Φάσης 3 είναι το κατά πόσο το εμβόλιο δρα όντως αποτρεπτικά έναντι της νόσησης από τους ιούς της γρίπης. ■

ABSTRACT

What's new in vaccines?

M. Noni

A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

This review describes the latest developments in the field of vaccines, according to recent publications in the international literature.

KEY WORDS: vaccines, HPV, meningococcal type B, Zika virus, pandemic influenza virus vaccine

REFERENCES

1. Sonawane K, Nyitray AG., Nemutlu GS, Swartz MD, Chhatwal J, Deshmukh AA. Prevalence of Human Papillomavirus Infection by Number of Vaccine Doses Among US Women. JAMA Network Open, 2019; 2 (12): e1918571 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18571.
2. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR., Campbell H, White J, Edelstein M, et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England DOI: 10.1056/NEJMoa1901229.
3. Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM, et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia DOI: 10.1056/NEJMoa1900236.
4. Grubor-Bauk B, Wijesundara DK, Masavuli M, Abbink P, Peterson RL, Prow NA, et al. NS1 DNA vaccination protects against Zika infection through T cell-mediated immunity in immunocompetent mice. Sci Adv. 2019 ;5(12),2388.
5. Pleguezuelos O, Dille J, de Groen S, Oftung F, Niesters HGM, Islam MA, et al. Immunogenicity, Safety, and Efficacy of a Standalone Universal Influenza Vaccine, FLU-v, in Healthy Adults: A Randomized Clinical Trial. Ann Intern Med. 2020.doi: 10.7326/M19-0735.

Περίπτωση διφθερίτιδας σε παιδί μετά από 30 χρόνια στη χώρα μας: Σκέψεις και προβληματισμοί.

Θεανώ Γεωργακοπούλου
Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με την εφαρμογή θεραπείας και συστηματικού εμβολιασμού έχει μειωθεί σημαντικά η θνητότητα από τη διφθερίτιδα. Ωστόσο, η νόσος ενδημεί σε αρκετές περιοχές του κόσμου και τοξινογόνα στελέχη συνεχίζουν να κυκλοφορούν παγκοσμίως. Η εμφάνιση αυτόχθονης περίπτωσης διφθερίτιδας με θανατηφόρο κατάληξη στη χώρα μας τον Νοέμβριο 2019 μετά από 30 χρόνια ανέδειξε προκλήσεις αναφορικά με την εγρήγορση και την ετοιμότητα στη διαχείρισή του. Επρόκειτο για 8χρονο αγόρι με επιβαρυνμένο ατομικό ιστορικό, ατελώς εμβολιασμένο, το οποίο διαγνώστηκε με διφθερίτιδα από τοξινογόνο στέλεχος *C. diphtheriae*. Το παιδί κατέληξε από σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, πριν γίνει εφικτή η ανεύρεση και χορήγηση διφθεριτικής αντιτοξίνης (DAT). Πραγματοποιήθηκε έλεγχος από ομάδα επιστημόνων των στενών επαφών της περίπτωσης στο οικογενειακό, σχολικό και νοσοκομειακό περιβάλλον. Ελήφθησαν καλλιέργειες φαρυγγικού επιχρίσματος για ανεύρεση ασυμπτωματικής

φορείας, έγινε έλεγχος της εμβολιαστικής κατάστασης, χορηγήθηκε αναμνηστική δόση εμβολίου όπου ο εμβολιασμός ήταν ατελής και χημειοπροφύλαξη για επτά ημέρες σε όλες τις στενές επαφές. Ο έλεγχος φορείας ανέδειξε την ύπαρξη ενός ασυμπτωματικού φορέα με το ίδιο τοξινογόνο στέλεχος *C. diphtheriae* σε συμμαθητή του, ο οποίος ανήκε σε ειδική πληθυσμιακή ομάδα και ήταν ατελώς εμβολιασμένος. Με αφορμή την περίπτωση αυτή αναδεικνύεται ο ιδιαίτερος ρόλος της ασυμπτωματικής φορείας, καθώς η είσοδος τοξινογόνων στελεχών σε ευαίσθητους πληθυσμούς θέτει τα άτομα και το περιβάλλον τους σε κίνδυνο.

Η διατήρηση επιδημιολογικής επιτήρησης υψηλού επιπέδου, η εφαρμογή συστηματικών προγραμμάτων εμβολιασμού σε παιδιά και ενήλικες με τις βασικές και τις αναμνηστικές δόσεις εμβολίου και η διαθεσιμότητα μικρών αποθεμάτων DAT αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την αποφυγή εμφάνισης παρόμοιων περιστατικών στο μέλλον.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: διφθερίτιδα, DAT, επιδημιολογική επιτήρηση, εμβολιασμός

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Θεανώ Γεωργακοπούλου, Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος, Προϊσταμένη Τμήματος, Νοσημάτων που προλαμβάνονται με Εμβολιασμό & Συγγενών Λοιμώξεων, Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), Τηλ.: 6945221563, E-mail: georgakopoulou.theano@gmail.com

Περίπτωση διφθερίτιδας και δράσεις προάσπισης δημόσιας υγείας

Στις 27/11/2019 το Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης του ΕΟΔΥ ενημερώθηκε μέσω του συστήματος υποχρεωτικής δήλωσης νοσημάτων (ΣΥΔΝ) για περίπτωση διφθερίτιδας σε αγόρι 8 ετών, ελληνικής εθνικότητας, με επιβαρυνμένο ατομικό ιστορικό, εμβολιασμένο με τρεις τουλάχιστον δόσεις εμβολίου DTaP, με ελεύθερο επιδημιολογικό ιστορικό χωρίς αναφερόμενο ταξίδι ή επαφή με άτομο που επέστρεψε από ενδημική χώρα. Τα συμπτώματα ξεκίνησαν στις 21/11/19 και την επομένη το παιδί εισήχθη στη ΜΕΘ παιδιατρικού νοσοκομείου της Αθήνας με υπερπυρεξία και κλινική εικόνα λαρυγγίτιδας, πνευμονίας και αναπνευστικής δυσχέρειας. Ο ασθενής καλύφθηκε με αντιμικροβιακή αγωγή, αλλά στη συνέχεια επιβαρύνθηκε και κατέληξε στις 26/11/19 λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας, πριν γίνει επιβεβαιωτική ανεύρεση και χορήγηση DAT. Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο του βρογχικού εκκρίματος απομονώθηκε *C. diphtheriae*, το στέλεχος εστάλη στη συνέχεια στο Εργαστήριο Αναφοράς Κορυνοβακτηριδίων στο Λονδίνο, όπου ταυτοποιήθηκε με PCR *C. diphtheriae* και η έκφραση του γονιδίου της τοξίνης με δοκιμασία Elek.

Πρόκειται για την πρώτη αυτόχθονη περίπτωση διφθερίτιδας στη χώρα μας μετά από 30 χρόνια. Η περίπτωση της διφθερίτιδας στη χώρα μας μηδενίστηκε το 1983 και έκτοτε μόνο τρεις σποραδικές περιπτώσεις έχουν περιγραφεί (την περίοδο 1992-1994).¹

Αμέσως μετά τη δήλωση της περίπτωσης, ξεκίνησε η επιδημιολογική διερεύνηση από ομάδα επιστημόνων του ΕΟΔΥ σε συνεργασία με την αρμόδια Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας, προκειμένου να εντοπισθούν οι στενές επαφές του στο οικογενειακό και σχολικό περιβάλλον, όπως και στο Νοσοκομείο όπου νοσηλεύτηκε, και να εφαρμοστούν τα απαραίτητα προληπτικά μέτρα με βάση το σχετικό πρωτόκολλο του WHO.² Αναγνωρίστηκαν όλες οι στενές επαφές από τις οποίες ελήφθη φαργγικό επίχρισμα για έλεγχο φορέας και αφού ελέγχθηκε η εμβολιαστική τους κατάσταση χορηγήθηκε αναμνηστική δόση εμβολίου σε όσους ήταν ατελώς εμβολιασμένοι. Παράλληλα, τους χορηγήθηκε χημιοπροφύλαξη (κλαριθρομυκίνη) για επτά ημέρες και συστάθηκε καθημερινός έλεγχος για παρουσία κλινικών συμπτωμάτων.

Τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου των επαφών ανέδειξαν ένα δείγμα φαργγικού επιχρίσματος θετικό για τοξινογόνο *C. diphtheriae*, ίδιο με το στέλεχος της περίπτωσης, σε συμμαθητή του στο σχολείο. Το παιδί ανήκε σε ειδική πληθυσμιακή ομάδα, ήταν ατελώς εμβολιασμένο και παρέμεινε ασυμπτωματικός φορέας σε όλη τη διάρκεια της διερεύνησης. Η ανίχνευση ενός φορέα οδήγησε σε δεύτερο κύκλο διερεύνησης επαφών στην οικογένειά του κατά τον οποίο δεν αναδείχθηκε άλλος ασυμπτωματικός φορέας. Ακολούθησε χορήγηση στον φορέα αντιμικροβιακής αγωγής για 10 ημέρες και αναμνηστικής δόσης εμβολίου, ενώ παράλληλα χορηγήθηκε σε όλα τα μέλη της οικογένειάς του χημιοπροφύλαξη και έγινε συμπληρωματικός εμβολιασμός. Ο φορέας έμεινε σε απομόνωση σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας του και επέστρεψε στο σχολείο μετά την αρνητικοποίηση δύο διαδοχικών δειγμάτων φαργγικού επιχρίσματος με μεσοδιάστημα 24 ωρών.

Βραχεία ανασκόπηση περί διφθερίτιδας

Η διφθερίτιδα είναι λοιμώδης νόσημα που προσβάλλει κυρίως το φάρυγγα, το λάρυγγα, τις αμυγδαλές και τη μύτη. Περιστασιακά μπορεί να προσβάλλει το δέρμα και τους βλεννογόνους όπως ο επιπεφυκότας κ.λ.π.³⁻⁵

Το όνομα της ασθένειας προέρχεται από την ελληνική λέξη διφθέρα, που σημαίνει δέρμα κατεργασμένο και από τις δύο πλευρές και που αναφέρεται στις χαρακτηριστικές ψευδομεμβράνες που παράγονται. Η νόσος περιγράφηκε τον 5ο αιώνα π.Χ. από τον Ιπποκράτη, ενώ επιδημίες περιγράφηκαν τον 6ο αιώνα μ.Χ. από τον Αέτιο. Το βακτήριο παρατηρήθηκε για πρώτη φορά σε διφθεριτικές μεμβράνες από τον Klebs το 1883 και καλλιεργήθηκε από τον Löffler το 1884.⁵⁻⁶

Αιτιολογικός παράγοντας της διφθερίτιδας είναι κυρίως το τοξινογόνο στέλεχος του κορυνοβακτηριδίου της διφθερίτιδας (*Corynebacterium diphtheriae*), ενός Gram-θετικού βακίλου. Η παραγωγή της τοξίνης εμφανίζεται μόνο όταν ο βάκιλος επιμολυνθεί από έναν λυσιγόνο β-κορυνοβακτηριοφάγο που μεταφέρει τις γενετικές πληροφορίες για την τοξίνη (τοξινογόνο γονίδιο). Μεταδίδεται κυρίως με σταγονίδια που εκπέμπουν ασθενείς και υγιείς μικροβιοφορείς καθώς και με επαφή με δερματικές και άλλες βλάβες.^{3-5,7}

Δεν έχουν ταυτοποιηθεί άλλα σημαντικά υπόδοχα

εκτός από τον άνθρωπο.⁸ Ο χρόνος επώασης κυμαίνεται από 2 ως 5 ημέρες αλλά μπορεί να φτάσει και τις 10 ημέρες. Άλλα κορυνοβακτηρίδια *C. ulcerans* και πολύ σπάνια *C. pseudotuberculosis* μπορεί να παράγουν διφθεριτική τοξίνη παρά το γεγονός ότι τα στελέχη ανήκουν σε διαφορετικά είδη και έχουν άλλες οδούς μετάδοσης.⁹

Κλινική εικόνα

Η έναρξη των συμπτωμάτων είναι σταδιακή με πυρετό, τοπικό άλγος, δυσκαταποσία και διόγκωση των σύστοιχων λεμφαδένων. Οι αμυγδαλές καλύπτονται μετά από 2-3 ημέρες από λευκόφαιο επίχρισμα που στη συνέχεια γίνεται ρυπαρό, δύσσομο και επεκτείνεται στο φάρυγγα, τη μαλακή υπερώα και τη σταφυλή. Οι ψευδομεμβράνες (παθognωμονικό σημείο) προσκολλώνται στους υποκείμενους ιστούς και η προσπάθεια αποκόλλησής τους προκαλεί τοπική αιμορραγία. Ο κύριος παθογόνος παράγοντας για τα σοβαρά περιστατικά διφθερίτιδας είναι η εξωτοξίνη που παράγεται από το τοξινογόνο στέλεχος, η οποία μπορεί να απορροφηθεί από το σημείο λοίμωξης και να προκαλέσει ως επιπλοκή ιστικές βλάβες σε διάφορα συστήματα και ιδιαίτερα την καρδιά, το νευρικό σύστημα και τους νεφρούς.³⁻⁵ Παρά το γεγονός ότι δεν είναι όλα τα *C. diphtheriae* τοξινογόνα, τα μη τοξινογόνα στελέχη μπορεί επίσης να προκαλέσουν σοβαρή νόσο όπως π.χ. ενδοκαρδίτιδα. Η διαφοροδιάγνωση της αναπνευστικής νόσου θα πρέπει να περιλάβει κατά βάση άλλα νοσήματα που προκαλούν μεμβρανώδη φαρυγγίτιδα (**Πίνακας 1**).¹⁰

Η δερματική διφθερίτιδα, που προκαλείται από τοξινογόνα ή μη στελέχη του *C. diphtheriae*, είναι συνήθως ήπια και συνίσταται σε δυσδιάκριτες πληγές ή ρηχά έλκη. Παρά το γεγονός ότι σπάνια εξελίσσεται σε διεισδυτική ή συστηματική νόσο, η δερματική διφθερίτιδα μπορεί να λειτουργήσει ως δεξαμενή μετάδοσης και να οδηγήσει σε αναπνευστικές ή δερματικές λοιμώξεις σε ευπαθή άτομα.⁸

Εργαστηριακός έλεγχος

Η διάγνωση της διφθερίτιδας γίνεται συνήθως με βάση την κλινική εικόνα καθώς είναι επιτακτική ανάγκη η άμεση έναρξη θεραπείας. Ο έγκαιρος εργαστηριακός έλεγχος είναι εξαιρετικά σημαντικός για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και την εφαρμογή των κατάλληλων

μέτρων πρόληψης και ελέγχου. Για την εργαστηριακή ταυτοποίηση απαιτείται απομόνωση του *C. diphtheriae* με καλλιέργεια από κλινικά δείγματα (ρινικό ή φαρυγγικό επίχρισμα, επίχρισμα από ψευδομεμβράνη, πληγή ή δερματική βλάβη) και έλεγχος τοξιγονικότητας. Η λήψη των δειγμάτων θα πρέπει να γίνει πριν από την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής. Οι άμεσες αναλύσεις και η RT-PCR μπορούν να ανιχνεύσουν το τοξινογόνο γονίδιο του *C. diphtheriae* μέσα σε λίγες ώρες αλλά η επιβεβαίωση της έκφρασής του πρέπει να γίνει με τη χρήση της τροποποιημένης δοκιμασίας Elek (διαρκεί 24-48 ώρες). Μπορεί επίσης να ληφθεί δείγμα ορού πριν τη χορήγηση αντιτοξίνης για τη μέτρηση ειδικών αντισωμάτων. Η ανεύρεση μη προστατευτικού τίτλου ($<0,01\text{IU/ml}$) μπορεί να υποστηρίξει τη διάγνωση εφόσον οι καλλιέργειες είναι αρνητικές.^{2,9,11-13}

Θεραπεία

Η διφθεριτική αντιτοξίνη (DAT), υπεράνοσος αντιπρός που παράγεται σε άλογα, παρασκευάστηκε στα τέλη του 19ου αιώνα και αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας για τη διφθερίτιδα. Τα αντισώματα εξουδετερώνουν μόνο την τοξίνη πριν από την είσοδό της στα κύτταρα, και έτσι είναι εξαιρετικά σημαντικό η DAT να χορηγείται μόλις πιθανολογείται η διάγνωση. Ο βαθμός προστασίας σχετίζεται αντίστροφα με τη διάρκεια της κλινικής ασθένειας που προηγείται από τη χορήγησή της. Αν και η ελάχιστη θεραπευτική δόση δεν έχει προσδιοριστεί ποτέ, οι εμπειρικές δοσολογικές συστάσεις (20.000 έως 100.000 μονάδες) βασίζονται στην υπόθεση ότι η διάρκεια της ασθένειας και η έκταση των μεμβρανών καθορίζουν την επιβάρυνση του ασθενούς από την τοξίνη.⁴

Η DAT αποτελεί θεμέλιο της θεραπείας της διφθερίτιδας αλλά και των διαγνωστικών εξετάσεων εδώ και πολλές δεκαετίες. Ωστόσο, αρκετές χώρες έχουν σταματήσει την παρασκευή δικών τους προμηθειών DAT μετά την έναρξη μαζικών εμβολιασμών στη δεκαετία του 1940/50 και την επακόλουθη μείωση των περιστατικών διφθερίτιδας. Επιπλέον, η παραγωγή για εξαγωγή σε διάφορες χώρες μειώθηκε ή διακόπηκε, οδηγώντας σε αποθέματα με ξεπερασμένη ημερομηνία λήξης σε ορισμένες χώρες και σε συνολική έλλειψη προϊόντος σε άλλες.¹⁴ Η σημερινή κατάσταση σε όλη την Ευρώπη ενέχει κινδύνους για τους ασθενείς με διφθερίτιδα,

Πίνακας 1. ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΙΦΘΕΡΙΤΙΔΑΣ¹⁰

Άλλοι λοιμογόννοι παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν μεμβρανώδη φαρυγγίτιδα

- 1. Group A β-hemolytic *Streptococcus*
- 2. *Staphylococcus aureus*
- 3. *Arcanobacterium hemolyticum*
- 4. *Candida albicans*
- 5. *Borelia vincenti* (κυνάγχη του Vincent)
- 6. *Haemophilus influenzae*
- 7. Ιοί: EBV, adenovirus, *Herpes simplex*
- 8. Άλλοι παράγοντες: *Toxoplasma*

Η χρήση ορισμένων αντι-νεοπλασματικών παραγόντων μπορεί να προκαλέσει το σχηματισμό φαρυγγικής μεμβράνης, π.χ. μεθοτρεξάτη

Η μακρόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών (π.χ. πρεδνιζολόνης) μπορεί να προκαλέσει στοματική καντιντίαση

μιας και ουσιαστικά καλούνται να αντιμετωπιστούν χωρίς DAT, σηματοδοτώντας μια άτυπη επιστροφή σε μια εποχή όπου η παθητική ανοσοποίηση δεν ήταν διαθέσιμη. Πιθανή λύση στο πρόβλημα θα μπορούσε να είναι η δημιουργία ενός κεντρικού αποθέματος για όλα τα ευρωπαϊκά κράτη. Επίσης, ελπιδοφόρα είναι και η ανάπτυξη και χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων μαζικής παραγωγής (mAbs).¹⁵

Η χορήγηση αντιβιοτικών δεν έχει κανένα αποτέλεσμα σε εγκατεστημένες βλάβες, αποσκοπεί όμως στη θανάτωση του βακτηρίου με σκοπό τον τερματισμό παραγωγής τοξίνης, βελτίωση της τοπικής λοίμωξης, πρόληψη της διασποράς σε επαφές που δεν έχουν μολυνθεί και περιορισμό της φορέας που μπορεί να επιμείνει ακόμη και μετά την κλινική βελτίωση. Η χρήση μακρολιδών (ερυθρομυκίνης, αζιθρομυκίνης, κλαριθρομυκίνης) και βενζαθινικής πενικιλίνης για 14 ημέρες έχει αποδειχτεί αποτελεσματική έναντι του *C. diphtheriae*.^{4, 7, 9}

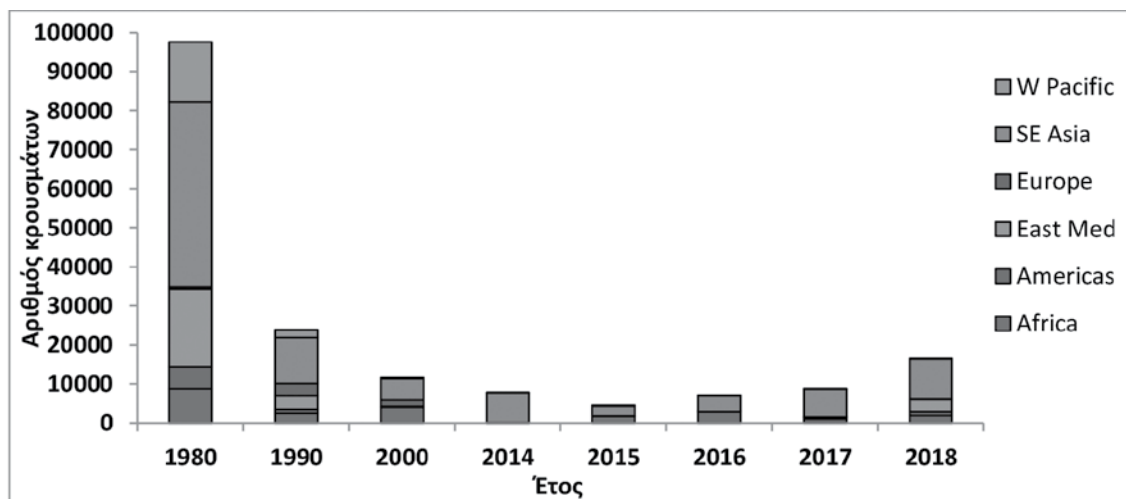
Πρόληψη μέσω εμβολιασμού

Το τοξοειδές της διφθερίτιδας αναπτύχθηκε γύρω στο 1924 αλλά η ευρεία χρήση του άρχισε στις αρχές

της δεκαετίας του 1930.³ Τα εμβόλια με τοξοειδές της διφθερίτιδας εισήχθησαν για πρώτη φορά στην Ευρώπη τη δεκαετία του 1940 και στις μέρες μας είναι διαθέσιμα σε συνδυασμό με άλλα αντιγόνα. Ο WHO συνιστά τον αρχικό εμβολιασμό με 3 δόσεις εμβολίου, ο οποίος να ακολουθείται από 3 επαναληπτικές δόσεις (12-23 μηνών, 4-7 ετών και 9-15 ετών).⁷ Μετά από μια αρχική σειρά τριών δόσεων στους ενήλικες και τεσσάρων δόσεων στα βρέφη επιτυγχάνονται προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων (>0,1 IU/mL) σε 95% των εμβολιασθέντων. Το τοξοειδές της διφθερίτιδας έχει υπολογιστεί ότι έχει κλινική αποτελεσματικότητα 97%.⁶ Το εμβόλιο μπορεί να προσφέρει αποτελεσματική προστασία από την εξωτοξίνη που παράγεται από τα *C. diphtheriae* και *C. ulcerans*, όμως εμβολιασμένα άτομα μπορούν ακόμα να μολυνθούν από τα βακτήρια, να γίνουν ασυμπτωματικοί φορείς των στελεχών που παράγουν τοξίνη και να τα μεταδώσουν σε άλλους. Το ποσοστό εμβολιασμού των παιδιών στα κράτη της Ευρωπαϊκής Ένωσης είναι υψηλό και ξεπερνά το 95%. Η εμβολιαστική κάλυψη παιδιών στη χώρα μας έναντι της διφθερίτιδας με 3 δόσεις έως 12 μηνών είναι εξίσου υψηλή και κυμαίνεται γύρω στο 95%, σύμφωνα με τις τελευταίες μελέτες εμβολιαστικής κάλυψης.^{16, 17} Ωστόσο, διεθνή στοιχεία αναφορικά με την ανοσία σε πληθυσμιακό επίπεδο καταγράφουν σημαντικό ποσοστό ευπαθών ατόμων κυρίως σε ενήλικες και ηλικιωμένους.^{18, 19} Οροεπιδημιολογική μελέτη σε δείγμα ελληνικού πληθυσμού κατέγραψε προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων μόνο στο 37,1% των ενηλίκων >50 ετών.²⁰ Τα κενά στην ανοσία αγέλης, ειδικά στους ενήλικες, μπορεί να οφείλονται σε εξασθένηση των προστατευτικών αντισωμάτων είτε λόγω χαμηλότερης φυσικής έκθεσης είτε λόγω έλλειψης αναμνηστικού εμβολιασμού.^{9, 19, 21}

Επιδημιολογία

Πριν από την εφαρμογή εμβολιασμού η διφθερίτιδα αποτελούσε μια σημαντική αιτία θνησιμότητας. Στοιχεία από τον Καναδά καταγράφουν θνησιμότητα άνω των 50 ανά 100.000 πληθυσμού πριν από τη χρήση της διφθεριτικής αντιτοξίνης.⁵ Επίσης, πριν από τη διενέργεια του διευρυμένου προγράμματος εμβολιασμών από τον WHO (WHO/EPI) το 1974, υπολογίζεται ότι είχαμε σχεδόν ένα εκατομμύριο περιστατικά διφθερίτιδας



Εικόνα 1: Δηλωμένα κρούσματα διφθερίτιδας ανά περιοχή ευθύνης WHO, 1980-2018.²³

ετησίως σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος με αποτέλεσμα 50.000-60.000 θανάτους.²²

Η ενεργητική ανοσοποίηση των παιδιών έχει αλλάξει σημαντικά την επιδημιολογία της διφθερίτιδας, μειώνοντάς τη σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες που έχουν καλά εφαρμοσμένα προγράμματα εμβολιασμού. Ωστόσο, η νόσος συνεχίζει να επιφέρει σημαντική παιδική νοσηρότητα και θνησιμότητα σε αναπτυσσόμενες χώρες με ατελή προγράμματα εμβολιασμού των παιδιών. Παγκοσμίως η επίπτωση της διφθερίτιδας παρουσίασε σταθερή μείωση κατά το δεύτερο μισό του 20ού αιώνα και έπειτα (**Εικόνα 1**).²³ Ωστόσο, εκτός από τα ενδημικά κράτη, αναδύθηκε εκ νέου κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990 σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες λόγω της κατάπτωσης των υπηρεσιών υγείας στην πρώην Σοβιετική Ένωση. Τα τελευταία έτη ο αριθμός των κρουσμάτων στα κράτη της Ε.Ε./ΕΟΧ παραμένει σε χαμηλά επίπεδα (**Πίνακας 2**).²⁴ Τα κρούσματα είναι στην πλειονότητά τους δερματική διφθερίτιδα και είναι εισαγόμενα από ενδημικές περιοχές. Μόνο η Λετονία αναφέρει συνεχιζόμενη μετάδοση αυτόχthonων κρουσμάτων από το 2012. Ως προς την ηλικιακή κατανομή συνήθως αφορούν ενήλικες 45-64 ετών.²⁴ Ένα μικρό ποσοστό του πληθυσμού μπορεί να είναι φορείς τοξινογόνων ή μη τοξινογόνων στελεχών του *C. diphtheriae*. Ευρωπαϊκές μελέτες έχουν καταγράψει

ποσοστά φορείας 0,5 ανά 1.000 κατοίκους σε παιδιά στην Ελλάδα²⁵ και 0,7 ανά 1.000 σε ιταλικό πληθυσμό²⁶, ενώ πολυκεντρική μελέτη κατέδειξε ποσοστά φορείας μη τοξινογόνων στελεχών που κυμαίνονταν από κανένα (σε Βουλγαρία, Φινλανδία, Ελλάδα, Ιρλανδία, Ιταλία) έως 4,0 ανά 1.000 κατοίκους στην Τουρκία.²⁷

Συμπεράσματα

Πριν από την εφαρμογή θεραπείας, η θνητότητα της διφθερίτιδας έφτανε σχεδόν το 50%. Στα νεότερα χρόνια, μετά την εφαρμογή θεραπείας και συστηματικού εμβολιασμού, η θνητότητα περιορίστηκε στο 10%, αλλά παραμένει ακόμη σημαντική.⁸ Η εμφάνιση μετά από 30 χρόνια στη χώρα μας περίπτωσης διφθερίτιδας με θανατηφόρο κατάληξη σε ατελώς εμβολιασμένο παιδί που βρισκόταν μέσα σε πληθυσμό με υψηλή εμβολιαστική κάλυψη δεν είναι μη αναμενόμενη, καθώς αντίστοιχα περιστατικά καταγράφηκαν στην Ισπανία και στο Βέλγιο.^{28, 29} Στόχος της εφαρμογής των συντονισμένων προληπτικών μέτρων είναι η ανίχνευση ενός ενδεχόμενου μελλοντικού κρούσματος διφθερίτιδας το συντομότερο δυνατό ώστε να εφαρμοστεί θεραπευτική αντιμετώπιση και να χορηγηθεί άμεσα διφθεριτική αντιτοξίνη (DAT). Λόγω των σημαντικών ελλείψεων που παρατηρούνται σε πολλά ευρωπαϊκά κράτη οι αρχές δημόσιας υγείας θα πρέπει να μεριμνήσουν για την

Πίνακας 2. ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΗΛΩΜΕΝΩΝ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ ΔΙΦΘΕΡΙΤΙΔΑΣ Ε.Ε./ΕΟΧ, 2013-2017²⁴

Έτος	Συνολικός αριθμός δηλωμένων κρουσμάτων	Κράτη Δήλωσης
2013	32	BE (1), FR (6), DE (4), IT (1), LV (14), SE (2), UK (4)
2014	38	AT (2), FR (6), DE (8), IT (1), LV (13), NL (1), NO (2), ES (1), SE (3), UK (1)
2015	65	BE (3), FI (1), FR (14), DE (14), IE (1), LV (10), NL (5), NO (2), ES (1), SE (8), UK (6)
2016	49	AT (2), BE (6), FR (8), DE (11), IE (1), IT (1), LV (6), NL (2), NO (1), ES (1), SE (4), UK (6)
2017	39	BE (1), FR (7), DE (11), IT (1), LV (3), NL (4), NO (1), SE (4), UK (7)
Συνολικά	223	AT (4), BE (11), FI (1), FR (41), DE (48), IE (2), IT (4), LV (46), NL (12), NO (6), ES (3), SE (21), UK (24)

ύπαρξη αποθέματος ώστε να διασφαλίζεται η βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών. Η ασυμπτωματική φορεία του αναπνευστικού συστήματος σε εμβολιασμένα άτομα παραμένει μια σημαντική οδός μετάδοσης της διφθερίτιδας και αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας ιδιαίτερα για τις ευπαθείς ομάδες του πληθυσμού με ατελή εμβολιασμό ή ανοσοκαταστολή. Η εφαρμογή του βασικού εμβολιασμού και των αναμνηστικών δόσεων έναντι της διφθερίτιδας σε παιδιά και ενήλικες παραμένει εξαιρετικά σημαντική, δεδομένου ότι η ανοσία εξασθενεί με το πέρασμα του χρόνου.

Η διατήρηση επιδημιολογικής επιτήρησης υψηλού επιπέδου, η εφαρμογή συστηματικών προγραμμάτων εμβολιασμού με τις βασικές και τις αναμνηστικές δόσεις εμβολίου σε παιδιά και ενήλικες και η διαθεσιμότητα αποθεμάτων DAT αποτελούν τον ακρογωνιαίο

λίθο για την αποφυγή εμφάνισης παρόμοιων περιστατικών στο μέλλον.

Ευχαριστίες

Θερμές ευχαριστίες απευθύνονται σε όλους τους επιστήμονες που συνετέλεσαν στη διάγνωση, αντιμετώπιση και επιδημιολογική διερεύνηση της περίπτωσης διφθερίτιδας που περιγράφεται. Συγκεκριμένα (αλφαβητικά): *Efstratiou A* (WHO Global Collaborating Centre for Reference and Research on Diphtheria and Streptococcal Infections, Public Health England), *Fry N* (WHO Collaborating Centre for *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*, Public Health England), *Λεμπέση Ε* (Μικροβιολογικό Τμήμα Γ.Ν. Παίδων «Π. & Α. Κυριακού»), *Μαγαζιώτου Ι* (ΕΟΔΥ), *Νικολάου Φ* (ΜΕΘ, Γ.Ν. Παίδων «Π. & Α. Κυριακού»), *Τρυφινόπουλου Κ* (ΚΕΔΥ, ΕΟΔΥ), *Τσιόδρας Σ* (ΕΟΔΥ), *Φλούντζη Α* (ΚΕΔΥ, ΕΟΔΥ). ■

ABSTRACT

A case of diphtheria after 30 years in our country: Thoughts and considerations**T. Georgakopoulou**

Hellenic National Public Health Organization

The introduction of treatment and systematic vaccination has significantly reduced mortality from diphtheria. However, the disease is endemic in many parts of the world and toxic strains continue to circulate worldwide. The emergence of an indigenous diphtheria case with a deadly outcome in our country in November 2019, after 30 years, has raised challenges in terms of alertness and readiness in its management. An 8-year-old boy with underline conditions and incomplete vaccination was diagnosed with diphtheria from a toxigenic strain of *C. diphtheriae*. The child passed away due to respiratory distress syndrome, before it was possible to find and administer DAT. Investigation of all close contacts in the family, the school and the hospital setting was conducted by a team of scientists. Pharyngeal swabs were obtained to test asymptomatic carriage and vaccination status was

checked. A booster dose was administered to all cases where vaccination was found incomplete while chemoprophylaxis was given for seven days to all close contacts. Testing revealed one of his classmates to be an asymptomatic carrier with the same toxigenic strain of *C. diphtheriae*. The child belonged to a subpopulation group and was incompletely vaccinated.

This case highlights the special role of asymptomatic carriage, as the entry of toxigenic strains into susceptible populations puts both individuals and their environment at risk. Maintenance of high-level epidemiological surveillance, implementation of systematic vaccination programs in children and adults with both primary and booster doses, and availability of DAT stockpile are the cornerstone to prevent similar incidents in the future.

KEY WORDS: diphtheria, DAT, epidemiological surveillance, diphtheria vaccination

REFERENCES

1. Αλεξάνδρου-Αθανασούλη Ε, Τσαπρούνη Κ, Οικονόμου Σ, Τζανακάκη ΤΖ, Κρεμαστινού ΤΖ, Πάγκαλη Α και συνεργάτες DIPNET. Μελέτη επιπολασμού φορέας κορυνοβακτηριδίου διφθερίτιδας σε φαρυγγικό επίχρισμα. 4ο Εθνικό Συνέδριο Κλινικής Μικροβιολογίας & Νοσοκομειακών Λοιμώξεων Αθήνα 2009.
2. WHO. Surveillance standards for vaccine-preventable diseases, 2nd edition. Geneva: World Health Organization, 2018.
3. Bishai WR and Murphy JR. Diphtheria and other Corynebacterial Infections. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J editors. Harrison's principles of internal medicine, 20th ed. McGraw-Hill Education 2018.
4. McGregor RR. Corynebacterium Diphtheriae. In: Mandell G, Bennett JE, Dolin R editors. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Elsevier 2010. pp. 2687-2694.
5. Tiwari T and Wharton M. Diphtheria Toxoid. In: Plotkin S, Orenstein WA, Offit PA editors. Vaccines. 7th ed. Elsevier. pp. 261-275.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015. pp. 107-118.
7. WHO. Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(31):417-35.
8. Faulkner A, Bozio CH, Acosta A, Tiwari T. Diphtheria. In: Roush SW, Baldy LM, Kirkconnell Hall MA, editors. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt01-dip.html> Page last reviewed: 29 May 2019.
9. Zakikhany K, Efstratiou A. Diphtheria in Europe: current problems and new challenges. Future Microbiol.

- 2012;7(5):595-607.
10. CDC. Check list for assessing a patient with suspected diphtheria. Available from: <http://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/dip-cklist-diag.pdf>
11. Begg N and WHO Regional Office for Europe. Manual for the management and control of diphtheria in the European region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1994. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/108107>
12. Roush S, Beall B, McGee L, Cassiday P, Bowen MD, Icenogle J, et al. Laboratory Support for Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. In: Roush SW, Baldy LM, Kirkconnell Hall MA, editors. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt01-dip.html> Page last reviewed: 29 May 2019.
13. Seth-Smith HMB, Egli A. Whole Genome Sequencing for Surveillance of Diphtheria in Low Incidence Settings. *Front. Public Health* 2019;7:235. doi: 10.3389/fpubh.2019.0023523.
14. Wagner KS, Stickings P, White JM, Neal S, Crowcroft NS, Sesardic D, et al. A review of the international issues surrounding the availability and demand for diphtheria antitoxin for therapeutic use. *Vaccine*. 2009;28(1):14-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.09.094>
15. Both L, White J, Mandal S, Efstratiou A. Access to diphtheria antitoxin for therapy and diagnostics. *Euro Surveill*. 2014 Jun 19;19(24). pii: 20830.
16. Panagiotopoulos T, Papamichael D, Stavrou D, Laggas D, Gavana M, Salonikioti A, et al. Report: Greek national study on vaccination coverage in children, 2012. (In Greek).
17. Georgakopoulou T, Menegas D, Katsioulis A, Theodoridou M, Kremastinou J, Hadjichristodoulou C. A cross-sectional vaccination coverage study in preschool children attending nurseries-kindergartens: Implications on economic crisis effect. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Jan 2;13(1):190-197. doi: 10.1080/21645515.2016.1230577
18. Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H, Baron S, Berbers G, Conyn-van Spaendonck MA, et al. The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. ESEN Project. European Sero-Epidemiology Network. *Epidemiol Infect* 2000;125(1):113-25.
19. di Giovine P, Kafatos G, Nardone A, Andrews N, Olander RM, Alfarone G, et al. Comparative seroepidemiology of diphtheria in six European countries and Israel. *Epidemiol Infect*. 2013;141(1):132-42.
20. Λουρίδα Α, Παυλοπούλου Ι, Θεοδωρίδου Μ, Κίκης Γ, Πατεράκη Ε, Συριοπούλου Β. Έλεγχος επιπέδου ανοσίας με προσδιορισμό αντισωμάτων έναντι διφθερίτιδας και τετάνου σε δείγμα ελληνικού πληθυσμού. *Ιατρική* 1997;72(4):368-371.
21. Galazka A. The changing epidemiology of diphtheria in the vaccine era. *J Infect Dis*. 2000 Feb;181 Suppl 1:S2-9.
22. Walsh JA, Warren KS. Selective primary health care: an interim strategy for disease control in developing countries. *N Engl J Med* 1979;301(18):967-974.
23. WHO. WHO vaccine-preventable disease monitoring system, 2019 global summary. Global and regional immunization profile. Available at: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_gloprofile.pdf
24. ECDC. Diphtheria: Annual epidemiological report for 2017. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/diphtheria-annual-epidemiological-report-2017> (Published 19 Jun 2019).
25. Alexandrou-Athanasoulis H, Giannaki M, Theodoridou M, Pangalis A. Surveillance of diphtheria in Greece, abstr. A4.1, P53. Programme and abstracts of the ninth international meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria, ELGWD and Diphtheria Surveillance Network (DIPNET), Vouliagmeni, Greece, 2006.
26. Von Hunolstein C, Alfarone G, Scopetti F, Pataracchia M, La Valle R, Franchi F, et al. Molecular epidemiology and characteristics of *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* strains isolated in Italy during the 1990s. *J Med Microbiol* 2003;52:181-188.
27. Wagner KS, White JM, Neal S, Crowcroft NS, Kuprevičienė N, Paberza R, et al. Screening for *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* in patients with upper respiratory tract infections 2007-2008: a multi-centre European study. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(4):519-525.
28. ECDC. Rapid risk assessment. A case of diphtheria in Spain, 15 June 2015. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-case-diphtheria-spain-15-june-2015>
29. ECDC. Rapid risk assessment: A fatal case of diphtheria in Belgium, 30 March 2016. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-fatal-case-diphtheria-belgium-30-march-2016>

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Προσέγγιση της φθειρίασης τριχωτού κεφαλής και ψώρας από τον παιδίατρο

Μ. Βαλάρη

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φθειρίαση του τριχωτού της κεφαλής και η ψώρα είναι συχνές δερματικές παθήσεις μεταξύ των παιδιών και των εφήβων. Αυτές οι δερματικές παρασιτώσεις είναι ευρέως διαδεδομένες σε όλο τον κόσμο. Ο κνησμός είναι το πιο κοινό σύμπτωμα. Το άρθρο αυτό περιγράφει την επιδημιολογία, τη μετάδοση, τις κλινικές εκδηλώσεις, τη διάγνωση και την πρόληψη αυτών των παθήσεων. Μετά από ενδείξεις για αντοχή στα φθειροκτόνα, οι νέες τοπικές θεραπείες περιλαμβάνουν benzylalcohol 5% lotion, spinosad 0,9% suspension. Επίσης θα αναφερθούν αποτελεσματικές επιλογές από εναλλακτικές θερα-

πίες για την αντιμετώπιση της φθειρίασης του τριχωτού της κεφαλής. Οι επιπλοκές της ψώρας περιλαμβάνουν το δευτεροπαθές μολυσματικό κηρίο, τη μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα και τον ρευματικό πυρετό. Τοπική εφαρμογή permethrin ή benzyl benzoate ή από του στόματος ivermectin είναι αποτελεσματικές θεραπείες. Η ψώρα μπορεί να διαγνωστεί γρήγορα χρησιμοποιώντας μη επεμβατικές διαγνωστικές τεχνικές όπως δερματοσκόπηση. Σε χώρες με υψηλό επιπολασμό ψώρας, η μαζική χορήγηση φαρμάκων μειώνει τον επιπολασμό της ψώρας και του μολυσματικού κηρίου.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: φθειρίαση τριχωτού κεφαλής, ψώρα, παιδιά

Εισαγωγή

Η φθειρίαση του τριχωτού της κεφαλής και η ψώρα είναι συχνές παθήσεις της παιδικής ηλικίας. Και οι δύο αυτές παρασιτώσεις προκαλούν έντονο κνησμό κυρίως τη νύχτα με συνέπεια την επίσκεψη σε παιδίατρο. Το άρθρο αυτό αναφέρεται στην προσέγγιση από τον παιδίατρο των δύο αυτών παρασιτώσεων ήτοι στη διάγνωση, αντιμετώπιση και πρόληψη της φθειρίασης του τριχωτού κεφαλής και της ψώρας της παιδικής ηλικίας.

Α. ΦΘΕΙΡΙΑΣΗ ΤΡΙΧΩΤΟΥ ΚΕΦΑΛΗΣ

Οι ψείρες παρασιτούν αποκλειστικά στον άνθρωπο και διακρίνονται σε τριχωτού της κεφαλής (*Pediculus humanus capitis*), σώματος (*Pediculus humanus corporis* or *humanus*) και εφηβαίου (*Pthirus pubis*). Η ψείρα του τριχωτού της κεφαλής και του σώματος είναι μορφολογικά παρόμοιες και διαφέρουν από την ψείρα του εφηβαίου.

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Μανθούλα Βαλάρη, Παιδίατρος-Παιδοδερματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία», email: mvalari@otenet.gr

Η φθειρίαση του τριχωτού της κεφαλής είναι ο συχνότερος τύπος φθειρίασης στα παιδιά. Τα τελευταία χρόνια οι γονείς και άλλα άτομα μη γιατροί συχνότατα βάζουν τη διάγνωση της φθειρίασης του τριχωτού της κεφαλής στα παιδιά και η εύκολη διαθεσιμότητα αντιφθειρικών προϊόντων συχνά έχουν αφαιρέσει τον παιδίατρο και γενικά το γιατρό από τη διαδικασία της θεραπείας. Σε μελέτη που διεξήχθη στην Αθήνα το 2011 και αφορούσε τη συμπεριφορά των γονέων σχετικά με την αντιμετώπιση της φθειρίασης του τριχωτού της κεφαλής του παιδιού τους βρέθηκε ότι το 73% των γονέων συμβουλευτήκε το φαρμακοποιό και το 15% αυτών κάποιον γιατρό σχετικά με αυτό.

Ωστόσο, το ενδεχόμενο της εσφαλμένης διάγνωσης και εξαιτίας αυτού της ακατάλληλης χρήσης των φθειροκτόνων και της εμφάνισης αντοχής τόσο στα διαθέσιμα όσο και στα νεότερα προϊόντα, πολλά από τα οποία δεν έχουν τεκμηριωμένες ενδείξεις αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας, απαιτούν την αυξημένη συμμετοχή του γιατρού και ειδικότερα του παιδιάτρου στη διάγνωση και θεραπεία.

Αιτιολογικός παράγων

Οι ενήλικες ψείρες του τριχωτού κεφαλής έχουν μήκος 2 έως 3 mm και χρώμα ανοικτό γκρι, αν και το χρώμα ποικίλλει. Οι κόνιδες έχουν διάμετρο λιγότερο από 1 mm. Η θηλυκή ενήλικη ψείρα εναποθέτει περίπου 10 αυγά (ή κόνιδες) την ημέρα. Οι ζωντανές κόνιδες έχουν το χρώμα της τρίχας του ατόμου που έχει φθειρίαση, ενώ το περίβλημα από τις άδειες κόνιδες είναι ευκολότερα ορατό καθώς είναι λευκό. Τα αυγά (ή κόνιδες) επώάζονται με τη ζέστη του σώματος για 8 έως 10 ημέρες, μόλις εκκολαφθούν οι νύμφες αφήνουν το κέλυφος, μεγαλώνουν για περίπου 9 έως 12 ημέρες, μετά ζευγαρώνουν ως ενήλικες ψείρες και οι θηλυκές αφήνουν τα αυγά τους. Η θηλυκή ψείρα ζει μέχρι 3 ή και 4 εβδομάδες. Εάν δεν γίνει θεραπεία, αυτός ο κύκλος μπορεί να επαναλαμβάνεται από μόνος του, κάθε 3 εβδομάδες. Η ψείρα τρέφεται εγχύοντας μικρές ποσότητες από σίελο και απομυζώντας μικρές ποσότητες από το αίμα του τριχωτού της κεφαλής κάθε λίγες ώρες.

Επιδημιολογία και μετάδοση

Η φθειρίαση του τριχωτού της κεφαλής είναι συχνότερη μεταξύ παιδιών ηλικίας 3 έως 12 ετών, στα κορίτσια, και τους θερμούς μήνες του χρόνου. Προσβάλλονται

όλες οι κοινωνικοοικονομικές ομάδες παγκοσμίως. Η φθειρίαση είναι σπανιότερη σε άτομα της μαύρης φυλής. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ προσβάλλονται περίπου 6 με 12 εκατομμύρια άνθρωποι το χρόνο.

Η μετάδοση της φθειρίασης συμβαίνει κυρίως με άμεση επαφή κεφαλιών μέσα στην οικογένεια και συχνότερα στο σχολείο που είναι η κύρια πηγή μόλυνσης. Έμμεση μετάδοση διά μέσου επαφής με προσωπικά αντικείμενα ατόμου με φθειρίαση όπως χτένες, βούρτσες, καπέλα είναι σπανιότερη, αν και η μετάδοση με αυτόν τον τρόπο από πολλούς αμφισβητείται. Οι ψείρες περπατούν από κεφάλι σε κεφάλι, δεν μπορούν να πηδήξουν ή να πετάξουν.

Κλινική εικόνα

Ο κνησμός είναι το συχνότερο σύμπτωμα της φθειρίασης του τριχωτού της κεφαλής, αλλά πάρα πολλά παιδιά είναι ασυμπτωματικά. Στην πρώτη προσβολή της κεφαλής από φθειρίαση ο κνησμός μπορεί να μη δημιουργηθεί για 4 έως 6 εβδομάδες, επειδή παίρνει χρόνο να αναπτυχθεί ευαισθησία στο σίελο της ψείρας. Ο κνησμός προκαλεί αϋπνία και απουσίες από το σχολείο. Οι ενήλικες ψείρες ή τα αυγά (κόνιδες) βρίσκονται στα μαλλιά συνήθως πίσω από τα αυτιά και στην ινιακή χώρα.

Εκδορές και εφελκίδες από δευτεροπαθείς μικροβιακές λοιμώξεις με *Staphylococcus aureus* και *Streptococcus pyogenes* μπορεί να συμβούν και συχνά συνοδεύονται με σύστοιχη λεμφαδενίτιδα. Η συνύπαρξη φθειρίασης του τριχωτού της κεφαλής πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις μολυσματικού κηρίου τριχωτού κεφαλής. Στη βάση του αυχένα συχνά υπάρχουν κνησμώδεις βλατίδες. Οπισθοωτιαίοι και οπισθοϊνιακοί λεμφαδένες δεν είναι σπάνιοι. Σοβαρής βαρύτητας σιδηροπενική αναιμία παρατηρείται σε παιδιά με βαριά και χρόνια φθειρίαση του τριχωτού της κεφαλής.

Διάγνωση

Η ενεργός λοίμωξη στηρίζεται στην ανεύρεση ζωντανών ψειρών, νυμφών και κόνιδων και ειδικά οι κόνιδες να είναι κοντά στο τριχωτό. Η ανεύρεση ζωντανών ψειρών στο τριχωτό της κεφαλής είναι δύσκολο επειδή οι ψείρες είναι μικρές, μετακινούνται γρήγορα και αποφεύγουν το φως. Η επισκόπηση των μαλλιών και του

τριχωτού της κεφαλής είναι μία πολύ ευρέως διαδεδομένη πρακτική. Ωστόσο, με αυτόν τον τρόπο μπορεί να χαθεί η διάγνωση στα τρία τέταρτα των περιπτώσεων που όμως ανιχνεύονται χτενίζοντας τα (στεγνά) μαλλιά με μία λεπτή για κόνιδες χτένα. Προτείνεται επίσης η τεχνική του χτενίσματος βρεγμένων μαλλιών, καθώς είναι πιο ευαίσθητη από το χτένισμα στεγνών μαλλιών. Γενικά, κόνιδες που ανευρίσκονται σε απόσταση μεγαλύτερη από 1 cm από το τριχωτό της κεφαλής είναι απίθανο να είναι ζωντανές, αν και μερικοί ερευνητές σε θερμά κλίματα έχουν βρει ζωντανές κόνιδες πιο μακριά από το τριχωτό της κεφαλής.

Είναι σημαντικό να μη συγχέονται οι ζωντανές κόνιδες με νεκρές ή περιπτώσεις άδειων αυγών. Επίσης, είναι σημαντικό να μη συγχέονται οι κόνιδες με πιτυρίδα από σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, ψωρίαση, υπολείμματα από σπρέι ή από άλλα προϊόντα μαλλιών. Οι κόνιδες είναι δύσκολο να αφαιρεθούν επειδή είναι κολλημένες πάνω στις τρίχες με την ουσία σαν κόλλα που παράγει η ψείρα. Η μικροσκοπική εξέταση επιτρέπει τη διάκριση μιας ζωντανής κόνιδας από πιτυρίδα. Η δερματοσκόπηση διακρίνει τα αυγά που περιέχουν νύμφες από τα άδεια, από την πιτυρίδα και τα υπολείμματα από προϊόντα μαλλιών.

Θεραπεία

Ποτέ δεν υποβάλλουμε σε θεραπεία παιδιά στα οποία η διάγνωση της φθειρίασης του τριχωτού της κεφαλής δεν είναι ξεκάθαρη με την ανεύρεση ζωντανών ψειρών. Η ιδεώδης θεραπεία για τη φθειρίαση θα πρέπει να είναι ασφαλής, χωρίς τοξικά χημικά, εύκολα διαθέσιμη, εύκολη στη χρήση, αποτελεσματική και φθηνή. Επίσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, όταν επιλέγεται μία θεραπεία, η αντοχή του φαρμάκου στην περιοχή (εάν είναι γνωστή).

Φθειροκτόνα (τοπικά)

Η καθιερωμένη θεραπεία για την αντιμετώπιση της φθειρίασης του τριχωτού της κεφαλής είναι τοπική εφαρμογή χημικών φθειροκτόνων.

Πυρεθρίνες και Περμεθρίνη (Πυρεθροειδή)

Οι Πυρεθρίνες / Pyrethrins και Περμεθρίνη / Permethrin (pyrethroids) είναι διαθέσιμα για τη θεραπεία της φθειρίασης του τριχωτού της κεφαλής από το 1980 και θε-

ωρούνται από τον FDA σαν μη συνταγογραφούμενα προϊόντα (OTC/ Over-the-counter).

Πυρεθρίνες (Pyrethrins Plus Piperonyl Butoxide)

Παρασκευάζονται από φυσικό εκχύλισμα από τα χρυσάνθεμα. Οι πυρεθρίνες αναμειγνύονται και συσκευάζονται μαζί με Piperonyl Butoxide (π.χ. RID, δεν είναι διαθέσιμο στην Ελλάδα). Οι πυρεθρίνες είναι νευροτοξικές για τις ψείρες, αλλά έχουν χαμηλή τοξικότητα στα θηλαστικά. Πρέπει να αποφεύγονται σε άτομα που είναι αλλεργικά στα χρυσάνθεμα. Αυτά τα προϊόντα κυκλοφορούν κυρίως σε σαμπουάν, τα οποία εφαρμόζονται σε στεγνά μαλλιά για 10 λεπτά και μετά ξεπλένονται. Καμιά από αυτές τις φυσικές πυρεθρίνες δεν έχει υπολειμματική δράση και δεν είναι εξ ολοκλήρου ωοκτόνος. Αυτό καθιστά απαραίτητη μια δεύτερη θεραπεία μετά από 7 έως 10 μέρες, για να φονευθούν οι πρόσφατα αναδυόμενες νύμφες από τα αυγά που επιβίωσαν από την πρώτη θεραπεία.

Permethrin (1%) (Περμεθρίνη)

Η περμεθρίνη (permethrin 1%) (Nix) είναι συνθετικό πυρεθροειδές. Έχει ακόμα μικρότερη τοξικότητα για τα θηλαστικά από ό,τι έχουν οι πυρεθρίνες και δεν προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις σε άτομα με αλλεργίες σε φυτά. Το προϊόν είναι κρέμα που εφαρμόζεται στα μαλλιά στο κεφάλι για 10 min και μετά ξεπλένεται. Η περμεθρίνη έχει υπολειμματική δράση, καθώς αφήνει ένα υπόλοιπο στα μαλλιά, το οποίο προορίζεται για να σκοτώσει τις νύμφες που αναδύονται από το 20% έως 30% των αυγών που δεν σκοτώθηκαν με την πρώτη εφαρμογή. Ωστόσο, προτείνεται η εφαρμογή να επαναλαμβάνεται εάν υπάρχουν ζωντανές ψείρες 7 με 10 ημέρες αργότερα, αν και μερικοί ειδικοί προτείνουν σαν ρουτίνα την επανάληψη της θεραπείας. Ωστόσο, τα κοντίσιονερ και τα σιλικονούχα πρόσθετα, που υπάρχουν σχεδόν σε όλα τα σαμπουάν, παρεμποδίζουν την προσκόλληση της περμεθρίνης στην τρίχα και μειώνουν την υπολειμματική δράση της. Η φαινοθρίνη (phenothrin) Ivaliten σαμπουάν είναι ένα συνθετικό πυρεθροειδές διαθέσιμο στην Ελλάδα.

Υψηλά επίπεδα αντοχής στις πυρεθρίνες αλλά και τα συνθετικά πυρεθροειδή, περμεθρίνη και φαινοθρίνη, συμπεριλαμβανόμενης της διασταυρούμενης αντίστασης, έχουν αναφερθεί ευρέως από το 1990 σε Αγγλία,

Γαλλία, Ισραήλ, Αργεντινή και Αμερική. Μοριακές έρευνες έδειξαν μια ισχυρή σχέση μεταξύ κληρονομικών υπολειπόμενων μεταλλάξεων knock down resistance (kdr) στην α' υπομονάδα του VSSC (Voltage sensitive sodium channel) γονιδίου και της επιβίωσης των ψειρών της κεφαλής μετά την έκθεση σε πυρεθροειδή.

Μαλαθείον/Malathion (0,5%)

Το οργανοφωσφορικό (cholinesterase inhibitor) malathion 0,5% είναι αποτελεσματικό και ασφαλές φάρμακο για τη φθειρίαση του τριχωτού της κεφαλής, εάν ακολουθηθούν σωστά οι οδηγίες. Κυκλοφορεί σαν λοσιόν που εφαρμόζεται σε στεγνά μαλλιά και μετά αφήνεται να στεγνώσει η λοσιόν στον αέρα, για 8 έως 12 ώρες. Το malathion έχει υψηλή ωκτόνο δράση και μία εφαρμογή αρκεί για τους περισσότερους ασθενείς. Ωστόσο, η θεραπεία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται εάν μετά από 7 έως 10 ημέρες βρεθούν ζωντανές ψείρες.

Το κύριο πρόβλημα είναι ότι το προϊόν περιέχει υψηλή ποσότητα αλκοόλ (78% isopropyl alcohol), που το κάνει εύφλεκτο. Το μαλαθείο χρησιμοποιείται στη θεραπεία εκείνων των περιπτώσεων φθειρίασης του τριχωτού της κεφαλής, στις οποίες υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ανοχής σε άλλα φθειροκτόνα προϊόντα. Δεν χορηγείται ποτέ σε παιδιά κάτω των 2 ετών.

Αντοχή στο μαλαθείο έχει αναφερθεί στην Αγγλία και τη Γαλλία, επειδή στις χώρες αυτές το μαλαθείο κυκλοφορεί κάποιες δεκαετίες. Στις ΗΠΑ το μαλαθείο είχε αποσυρθεί για πολλά χρόνια και επανακυκλοφόρησε το 1999. Το σκεύασμα του μαλαθείου που κυκλοφορεί στις ΗΠΑ διαφέρει από αυτό που κυκλοφορεί στην Ευρώπη γιατί περιέχει επιπλέον terpineol, dipentene και λάδι βελόνας πεύκου, τα οποία από μόνα τους έχουν φθειροκτόνες ιδιότητες και ίσως καθυστερούν την ανάπτυξη αντοχής.

Στην Ελλάδα κυκλοφορεί το PARAPLUS spray, συνδυασμός malathion, piperonyl butoxide, permethrine (0.25+2+0.5) % w/w. Αντενδείκνυται το PARAPLUS spray, σε παιδιά ηλικίας κάτω των 30 μηνών και σε παιδιά με άσθμα ή δύσπνοια επειδή υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης βρογχόσπασμου.

Benzyl alcohol 5% lotion

Benzyl alcohol 5% lotion (Ulesfia) εγκρίθηκε στις ΗΠΑ από τον FDA (Food and Drug Administration) τον Απρί-

λιο του 2009 για τη θεραπεία της φθειρίασης σε παιδιά μεγαλύτερα των 6 μηνών. Το benzyl alcohol 5% σκοτώνει τις ψείρες με ασφυξία, αλλά δεν έχει δράση στα αυγά. Εφαρμόζεται τοπικά για 10 λεπτά και η θεραπεία επαναλαμβάνεται με διάστημα 1 εβδομάδας. Σε 2 τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές διπλές τυφλές ελεγχόμενες μελέτες, στις ΗΠΑ, με τελικό σημείο επιτυχίας της θεραπείας τη μη ανίχνευση ζωντανών ψειρών 14 ημέρες μετά την τελευταία εφαρμογή του προϊόντος, η αποτελεσματικότητα του benzyl alcohol 5% ήταν (75,0%–76,2%) στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με το placebo (4,8%–26,2%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες, όπως παροδικός ερεθισμός στη θέση εφαρμογής, και απορροφάται ελάχιστα μετά από τοπική εφαρμογή. Η benzyl alcohol lotion 5% είναι διαθέσιμη με συνταγή και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε νεογνά, επειδή έχει συσχετιστεί με το «neonatal gasping syndrome» («σύνδρομο ασθμαίνοντος νεογνού»).

Spinosad (εναιώρημα 0,9%)

Το spinosad (suspension 0,9%) (Natroba) εγκρίθηκε από τον FDA το 2011 για τοπική χρήση σε παιδιά. Αντενδείκνυται για παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών καθώς περιέχει benzyl alcohol. Οι χημικές ενώσεις σπινωσίνη Α και σπινωσίνη D παράγονται μέσω φυσικής ζύμωσης από το βακτηρίδιο εδάφους *Saccharopolyspora spinosa* και σε φυσική αναλογία 5:1 μαζί, και είναι γνωστές με τον γενικό όρο spinosad. Η δράση του spinosad φαίνεται να είναι τόσο φθειροκτόνος όσο και ωκτόνος, καθώς είναι νευροτοξικό για τις ψείρες και παραμένει αρκετές ημέρες ώστε να έχει δράση και στις αναπτυσσόμενες προνύμφες όταν αυτές σχηματίσουν νευρικό σύστημα. Υπεροχή του spinosad έναντι της permethrin έχει αναφερθεί με ποσοστά επιτυχίας της θεραπείας από 84% έως 87% σε σύγκριση με 43% έως 45%. Οι παρενέργειες ήταν σπάνιες και ήπιες, κυρίως στο σημείο εφαρμογής. Το spinosad εφαρμόζεται σε στεγνά μαλλιά και ξεπλένεται 10 λεπτά μετά την εφαρμογή. Μία δεύτερη θεραπεία εφαρμόζεται σε 7 ημέρες εάν βρεθούν ζωντανές ψείρες. Είναι ασφαλές φάρμακο χωρίς ανιχνεύσιμη απορρόφηση, αν και η ασφάλειά του σε παιδιά κάτω των 4 ετών δεν έχει αποδειχθεί.

Ivermectin 0,5% λοσιόν

Ivermectin (Sklice), είναι ανθελμινθικός παράγοντας

που χρησιμοποιείται ευρέως, εγκρίθηκε σε μορφή λοσιόν από τον FDA το 2012 για παιδιά 6 μηνών ή μεγαλύτερα με φθειρίαση του τριχωτού της κεφαλής. Η ivermectin προκαλεί παράλυση και θάνατο των ψειρών. Σε δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες διπλές τυφλές μελέτες που έγιναν στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, η αποτελεσματικότητα της λοσιόν ivermectin 0,5%, 14 ημέρες μετά από μία μόνο εφαρμογή, βρέθηκε να είναι 76,1% και 71,4%. Η ivermectin δεν έχει απευθείας ωοκτόνο δράση. Η ivermectin lotion εφαρμόζεται σε στεγνά μαλλιά και τριχωτό κεφαλής για 10 λεπτά και μετά ξεπλένεται και απαιτείται μόνο 1 εφαρμογή. Οι παρενέργειες είναι σπάνιες, όπως ερεθισμός του δέρματος, ερυθρότητα και ξηροδερμία. Ο προσδιορισμός στο αίμα των επιπέδων του φαρμάκου, μετά από 10 λεπτά εφαρμογής του σε παιδιά με φθειρίαση του τριχωτού της κεφαλής, λόγω απορρόφησης, ανιχνεύθηκε σε επίπεδα σημαντικά χαμηλότερα από αυτά που βρέθηκαν ασφαλή μετά από χορήγηση δισκίων ivermectin.

Παράγοντες από του στόματος Ivermectin

Η ivermectin (Stromectol; Merck) είναι ανθελμινθικός παράγων δομικά όμοιος με τα αντιβιοτικά μακρολίδες, χωρίς όμως αντιμικροβιακή δράση. Μία δόση από το στόμα ivermectin 200 mcg/kg, που επαναλαμβάνεται σε 10 ημέρες, έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική εναντίον της φθειρίασης του τριχωτού της κεφαλής. Σε μελέτη, μία δόση από το στόμα ivermectin 400 mcg/kg, που επαναλαμβάνεται σε 7 ημέρες, έχει αναφερθεί ότι ήταν πιο αποτελεσματική εναντίον της φθειρίασης του τριχωτού της κεφαλής από την 0,5% malathion lotion. Εάν η ivermectin περάσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μπλοκάρει σημαντικές νευρικές διαβιβάσεις, και τα μικρά παιδιά είναι υψηλού κινδύνου για αυτήν την παρενέργεια του φαρμάκου. Έτσι η ivermectin δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά που το βάρος τους είναι λιγότερο από 15 kg. Δεν έχει προς το παρόν εγκριθεί από τον FDA για την αντιμετώπιση της φθειρίασης. Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

Αποφρακτικοί παράγοντες

Τοπικοί αποφρακτικοί παράγοντες συνιστώνται ως θεραπεία για τη φθειρίαση του τριχωτού της κεφαλής σε ορισμένες χώρες, καθώς θεωρούνται ιατροτεχνολογι-

κά προϊόντα. Πιστεύεται ότι επικαλύπτουν τις ψείρες και προκαλούν ή την παρατεταμένη ακινητοποίησή τους ή απόφραξη των αναπνευστικών οδών των ψειρών, ασφυξία και τελικά θάνατο. Οι τοπικοί αποφρακτικοί παράγοντες απαιτούν δύο έως τρεις εφαρμογές δεδομένου ότι έχουν μικρή ωοκτόνο δράση. Μπορούν να ταξινομηθούν σε συνθετικές ενώσεις (π.χ. silicone oils) και φυσικά έλαια (π.χ. coconut oil). Μπορούν να είναι μεμονωμένες ή συνδυασμένες με άλλες μη νευροτοξικές χημικές ουσίες (π.χ. benzyl alcohol) ή νευροτοξικούς παράγοντες (π.χ. έλαιο ευκαλύπτου, έλαιο λεβάντας). Οι τεκμηριωμένες ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα των αποφρακτικών παραγόντων στην αντιμετώπιση της φθειρίασης του τριχωτού της κεφαλής είναι περιορισμένες. Πρόσφατη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για την αντιμετώπιση της φθειρίασης του τριχωτού κεφαλής έδειξε ότι οι αποφρακτικοί παράγοντες μπορεί να είναι ανώτεροι ή εξίσου αποτελεσματικοί με τα νευροτοξικά φθειροκτόνα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ελάχιστες και ήπιες.

Η τοπική εφαρμογή αποφρακτικών παραγόντων, όπως λιπαρές αλοιφές, ζελέ παραφίνης, λάδι ελιάς ή μαγιονέζα, έχουν χρησιμοποιηθεί σαν φθειροκτόνα (επειδή πνίγουν τις φθείρες) αλλά χωρίς επιστημονική τεκμηρίωση. Απαιτούνται μελέτες για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα αυτών των αποφρακτικών παραγόντων και προς το παρόν δεν συστήνονται. Προϊόντα όπως τα ζελέ που χρησιμοποιούνται στο χτένισμα των μαλλιών ίσως προσφέρουν κάποιο αποτέλεσμα.

Dimethicone λοσιόν (4% γραμμική σιλικόνη μακράς αλύσου σε βάση πτητικής σιλικόνης) σε δύο θεραπείες διάρκειας 8 ωρών, που εφαρμόστηκαν σε διάστημα μεταξύ τους μίας εβδομάδας, εξάλειψαν τις ψείρες του τριχωτού κεφαλής (ασφυξία) στο 69% των συμμετεχόντων ασθενών στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Φυσικά προϊόντα

Πολλά προϊόντα που περιέχουν διάφορα έλαια, όπως έλαια καρύδας, είναι ευρέως διαδεδομένα για τη θεραπεία της φθειρίασης. Στην Ελλάδα το έτος 2011 σε μελέτη βρέθηκε ότι το 38% των παιδιών με φθειρίαση του τριχωτού της κεφαλής χρησιμοποίησαν προϊόντα που περιέχουν έλαια για την αντιμετώπισή της. Ευαισθητοποίηση και δερματίτιδα στο σημείο επαφής μπορεί να προκαλέσουν πολλά από αυτά τα έλαια (π.χ.,

ylang ylang έλαιο), μία αιτία που μπορεί να περιορίζει τη χρήση τους. Αν και πολλά φυτά παράγουν φυσικά φθειροκτόνα για τη δική τους προστασία, όταν αυτά τα φθειροκτόνα συντίθενται χημικά για χρήση στους ανθρώπους, όπως τα pyrethroids, μερικά από αυτά τα χημικά έχουν τοξικές επιδράσεις. Σαν φυσικά προϊόντα δεν χρειάζονται να εγκριθούν από τον FDA ή τον ΕΟΦ, όπως τα φαρμακευτικά, και μέχρι να είναι διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα, η χρήση τους πρέπει να αποφεύγεται σε βρέφη και παιδιά.

Αποξήρανση (Αφυδάτωση)

Η συσκευή AirAll είναι μια προσαρμοσμένη μηχανή που χρησιμοποιεί 30 λεπτών εφαρμογή ζεστού αέρα στην προσπάθεια αποξήρανσης των ψειρών. Μία μελέτη έδειξε ότι είχε σχεδόν 100% καταστροφή των αυγών και 80% θνησιμότητα των εκκολαφθέντων ψειρών. Η συσκευή είναι υψηλού κόστους και ο χειριστής χρειάζεται ειδική εκπαίδευση για τη χρήση της. Οι συνήθειες οικιακές συσκευές για το στέγνωμα των μαλλιών δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της φθειρίασης του τριχωτού κεφαλής, διότι έρευνες έχουν δείξει ότι ο αέρας από αυτές μπορεί να προκαλέσει αερογενή μεταφορά των ζωντανών ψειρών σε άλλους στο κοντινό περιβάλλον.

Μηχανική αφαίρεση

Για την αντιμετώπιση της φθειρίασης επίσης χρησιμοποιούνται διάφοροι μηχανικοί τρόποι. Ένας δημοφιλής μηχανικός τρόπος στη Μεγάλη Βρετανία είναι το χτένισμα των βρεγμένων μαλλιών με ειδική χτένα για κόνιδες (Bug Buster kit). Συστήνεται λούσιμο δύο φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες και χτένισμα με την ειδική για κόνιδες χτένα των υγρών μαλλιών κάθε φορά. Τα βρεγμένα μαλλιά φαίνεται ότι επιβραδύνουν τη μετακίνηση των ψειρών, οι οποίες τραυματίζονται με το χτένισμα και σπανίως επιβιώνουν. Η μέθοδος αυτή παίρνει χρόνο, δεν είναι τοξική και σε μικρές μελέτες στη Βρετανία, όπου υπάρχει μεγάλη αντίσταση στα τοπικά φθειροκτόνα, βρέθηκε αποτελεσματική περισσότερο από αυτά.

Αφαίρεση των κόνιδων μετά τη θεραπεία με φθειροκτόνα δεν είναι απαραίτητο για να προληφθεί η μετάδοση (επειδή μόνο οι ζωντανές ψείρες προκαλούν φθειρίαση). Ωστόσο, επειδή κανένα φθειροκτόνο δεν είναι 100% αποτελεσματικό στα αυγά, προτείνεται από

κάποιους άλλους μηχανική αφαίρεση της κόνιδας μετά τη θεραπεία με οποιαδήποτε προϊόν. Δεν έχει αποδειχθεί κανένα κλινικό όφελος σε μελέτες για το ξίδι ή τα προϊόντα με βάση το ξίδι που εφαρμόστηκαν στα μαλλιά λίγα λεπτά πριν από το χτένισμα για την αφαίρεση της κόνιδας επειδή υποτίθεται ότι βοηθούν να χαλαρώσει η «κόλλα» που συνδέει τις κόνιδες με τα μαλλιά.

Επιμένουσα φθειρίαση του τριχωτού της κεφαλής μετά από θεραπεία

Όταν ο παιδίατρος αντιμετωπίζει μια περίπτωση επιμένουσας φθειρίασης του τριχωτού της κεφαλής μετά από θεραπεία με φθειροκτόνο πρέπει να σκέφτεται διάφορες πιθανότητες όπως:

- Λάθος διάγνωση (μη ενεργός φθειρίαση)
- Μη συμμόρφωση με τη θεραπεία (δεν ακολουθήθηκαν σωστά οι οδηγίες εφαρμογής)
- Επαναμόλυνση (οι ψείρες αποκτήθηκαν μετά τη θεραπεία)
- Βαριά φθειρίαση (μεγάλος αριθμός ψειρών)
- Έλλειψη δράσης στα αυγά ή υπολειμματικής δράσης του προϊόντος
- Αντοχή των ψειρών στα φθειροκτόνα. Η αντοχή πρέπει να θεραπεύεται με παράγοντα άλλης κατηγορίας.

Περιβαλλοντικά μέτρα

Εάν διαγνωσθεί μια περίπτωση φθειρίασης της κεφαλής, όλα τα μέλη της οικογένειας πρέπει να εξετάζονται και μόνο εκείνα που έχουν ζωντανές ψείρες ή κόνιδες μέχρι ένα εκατοστό κοντά στο τριχωτό της κεφαλής πρέπει να θεραπεύονται. Είναι σωστό να υποβάλλονται σε θεραπεία τα μέλη της οικογένειας που μοιράζονται το ίδιο κρεβάτι με κάποιο που έχει ενεργό φθειρίαση, ακόμη και αν δεν ανευρίσκονται ψείρες.

Μόνο αντικείμενα, ρούχα, κλιννοσκεπάσματα, έπιπλα ή χαλιά που έχουν έλθει σε επαφή με το κεφάλι του άτόμου με τη φθειρίαση 24 έως 48 ώρες πριν από τη θεραπεία πρέπει να καθαρίζονται, δεδομένου ότι η ψείρα δεν επιβιώνει μακριά από το κεφάλι πέραν των 48 ωρών σχεδόν ποτέ. Τα κλιννοσκεπάσματα και τα ρούχα μπορούν να απολυμανθούν με πλύσιμο στο πλυντήριο στους 60°C και σιδέρωμα ή στεγνό καθάρισμα για ρούχα που δεν πλένονται στο πλυντήριο, όπως παλτά, καπέλα κ.λπ., επειδή σε θερμοκρασία μεγαλύτερη από 54°C σκοτώνο-

νται οι ψείρες ή οι κόνιδες. Τα έπιπλα, τα χαλιά, οι θέσεις του αυτοκινήτου και άλλα υφασμάτινα αντικείμενα πρέπει να καθαρίζονται με ηλεκτρική σκούπα. Αντικείμενα που δεν μπορούν να πλυθούν μπορεί να αποθηκευθούν σε κλειστό πλαστικό σάκο για 2 εβδομάδες, χρονικό διάστημα κατά το οποίο οι κόνιδες θα γίνουν νύμφες και θα πεθάνουν επειδή δεν θα βρουν αίμα για τροφή.

Πρόληψη

Η πρόληψη της φθειρίασης του τριχωτού της κεφαλής εξ ολοκλήρου είναι προφανώς αδύνατη, επειδή τα παιδιά έρχονται σε στενή επαφή κεφάλι - κεφάλι πολύ συχνά. Τα παιδιά πρέπει να μάθουν να μη μοιράζονται τα προσωπικά τους αντικείμενα όπως καπέλα, μαντήλια, χτένες, βούρτσες ή πετσέτες. Επίσης να μην ακουμπούν το κεφάλι τους στο κεφάλι άλλων παιδιών στη διάρκεια του παιχνιδιού ή άλλων δραστηριοτήτων.

Β. ΨΩΡΑ

Η ψώρα είναι έντονα κνησμώδης δερματοπάθεια, η οποία προκαλείται από το άκαρι *Sarcoptes scabiei*, αποκλειστικά παράσιτο του ανθρώπου. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, το 2017, πρόσθεσε την ψώρα στον κατάλογο των παραμελημένων τροπικών ασθενειών, αναγνωρίζοντας την ανάγκη για καλύτερη κατανόηση της βαρύτητας της νόσου και τη μεγάλης κλίμακας δράση για την καταπολέμησή της.

Επιδημιολογία της ψώρας

Παγκοσμίως υπολογίζεται ότι η ψώρα προσβάλλει περίπου 200 έως 300 εκατομμύρια άτομα ετησίως, με διακύμανση στη συχνότητα ανάμεσα σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η κακή υγιεινή, ο υποσιτισμός, η φτώχεια, ο συγχρωτισμός πολλών ανθρώπων, η έλλειψη στέγης, η μειωμένη πρόσβαση στις μονάδες υγείας, οι πόλεμοι και η ανοσοανεπάρκεια. Παιδιά κάτω των δύο ετών και τα ηλικιωμένα άτομα διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο. Ψώρα υπάρχει στην Αμερική και άλλες ανεπτυγμένες χώρες. Στις χώρες υψηλού εισοδήματος, κρούσματα εμφανίζονται συχνά σε ιδρύματα, στους άστεγους πληθυσμούς και στις ομάδες που ζουν σε συνθήκες συγχρωτισμού.

Μορφολογία και οικολογία του παρασίτου

Το άκαρι της ψώρας είναι λευκωπό, έχει σχήμα ημι-

σφαιρικό και 4 ζεύγη ποδιών. Το θηλυκό έχει διαστάσεις 0,4 x 0,3 χιλιοστά και το αρσενικό το μισό μέγεθος. Το γονιμοποιημένο θηλυκό σκάβει μία σήραγγα στην κερατίνη στιβάδα επεκτεινόμενη κάθε μέρα περί τα 2 χιλιοστά και εναποθέτει 2-3 αυγά. Μέσα σε 3-4 μέρες τα αυγά εκκολάπτονται και δημιουργούνται οι νύμφες. Οι νύμφες ανέρχονται από την αύλακα στην επιφάνεια του δέρματος, όπου αυτές ωριμάζουν σε ενήλικα ακάρεα σε διάστημα 14 έως 17 ημερών. Το αρσενικό άκαρι ζει κυρίως στην επιφάνεια του δέρματος, όπου έρχεται σε επαφή με το θηλυκό άκαρι και μετά το αρσενικό πεθαίνει σύντομα, ενώ το θηλυκό αρχίζει να σκάβει τη σήραγγά του. Ο συνολικός χρόνος ζωής του ακάρεως είναι από 4 έως 6 εβδομάδες.

Μετάδοση της ψώρας

Η ψώρα είναι πολύ μεταδοτική νόσος. Η μετάδοσή της από άτομο σε άτομο γίνεται με άμεση επαφή με το δέρμα του πάσχοντος ατόμου. Η μεταδοτικότητα είναι μεγάλη μέσα στην οικογένεια. Βρέφη ηλικίας κάτω των 2 ετών έχουν τη μεγαλύτερη συχνότητα. Η μετάδοση από ρούχα ή κλινοσκεπάσματα συμβαίνει σπάνια και μόνον εάν μολύνθηκαν αυτά από το πάσχον άτομο πρόσφατα. Ωστόσο, ακάρεα ψώρας μπορεί να παραμείνουν ζωντανά ακόμη και 3 μέρες στα έπιπλα και τα δάπεδα. Η μεταδοτικότητα σχετίζεται και με τον αριθμό ακάρεων, όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των ακάρεων τόσο μεγαλύτερη είναι και η μεταδοτικότητα του ατόμου (π.χ. στον νορβηγικό τύπο ψώρας).

Κλινική εικόνα

Ο κνησμός είναι το κύριο σύμπτωμα της ψώρας και συνήθως είναι εντονότερος τη νύκτα. Ο κνησμός προκαλείται από την αλλεργική αντίδραση του ξενιστή μόλις αρχίσει να ευαισθητοποιείται στο άκαρι και τα προϊόντα του (σίελο, αυγά και περιττώματα). Ο κνησμός ωστόσο μπορεί να προκαλείται και από μη ισταμινικούς μηχανισμούς όπως την τρυπτάση, τον υποδοχέα της PAR-2 και τους δίαυλους ιόντων TRPV1 και TRPA. Συμπτώματα και κλινικά ευρήματα στην ψώρα αρχίζουν 2 έως και 6 εβδομάδες μετά την πρώτη έκθεση και εάν συμβαίνει επανамόλυνση σε 24 έως 48 ώρες.

Η σήραγγα είναι το κλασικό, παθογνωμονικό σημείο της ψώρας και συνήθως ανευρίσκεται στα μεσοδακτύλια διαστήματα των χεριών, στις παλάμες (θέναρ,

υποθέναρ), στην έσω επιφάνεια πηγεοκαρπικών στους ενήλικες και στα πέλματα στα βρέφη και τα μικρά παιδιά. Οι σήραγγες μπορεί να είναι λίγες ή πολλές. Οι αρχικές βλάβες που βλέπουμε στην ψώρα είναι σήραγγες, βλατίδες, οζίδια και φυσαλιδοφυλκταινίδια.

Επειδή αναπτύσσεται έντονος και διαρκής κνησμός, αυτό οδηγεί στη δημιουργία εκδορών και στο σχηματισμό εφελκίδων. Αυτές οι επικρατούσες δευτεροπαθείς βλάβες μπορεί να καλύπτουν τις αρχικές σήραγγες. Το μολυσματικό κηρίο είναι μία συχνή επιπλοκή. Οι εκζεματοειδείς βλάβες μπορεί δευτεροπαθώς να επιμολυνθούν με *Staphylococcus*, *Streptococcus* ή και τα δύο.

Στα μεγαλύτερα παιδιά, εφήβους και ενήλικες, τα μεσοδακτύλια διαστήματα των χεριών, ποδιών, η έσω επιφάνεια πηγεοκαρπικής και αγκώνων, οι μασχालιαίες και βουβωνικές πτυχές, η περιοχή μέσης/περιομφαλικά, γύρω από την άλω των μαστών (κυρίως γυναίκες) και τα γεννητικά όργανα (κυρίως άνδρες) είναι τα κλασικά σημεία προσβολής.

Στα βρέφη και τα παιδιά κάτω από 2 ετών οι βλάβες είναι συνήθως γενικευμένες και ανευρίσκονται και στο κεφάλι, στον τράχηλο, στις παλάμες και τα πέλματα, περιοχές οι οποίες συνήθως δεν προσβάλλονται σε μεγαλύτερα παιδιά, εφήβους και ενήλικες. Στα βρέφη οι βλάβες είναι συνήθως φυσαλίδες, φλύκταινες και βλατίδες. Φυσαλίδες και φλύκταινες ειδικότερα ανευρίσκονται στις παλάμες και τα πέλματα. Οι σήραγγες είναι δύσκολο να βρεθούν, καθώς αυτές μπορούν να καταστραφούν από δευτεροπαθείς εκδορές, εφελκίδες ή εκζεματοποίηση.

Νορβηγική ψώρα

Η νορβηγική ή εφελκιδοποιημένη ψώρα είναι σπάνια στα παιδιά και χαρακτηρίζεται από εφελκιδοποιημένες, υπερκερατωσικές πλάκες, οι οποίες μπορεί να εντοπίζονται στα χέρια και τα πόδια ή να είναι γενικευμένες. Οι ασθενείς δεν έχουν κνησμό και δεν υπάρχουν σήραγγες. Αυτή η μορφή ψώρας είναι πολύ μεταδοτική. Προδιαθεσικοί παράγοντες για νορβηγική ψώρα είναι ανοσοανεπάρκεια (AIDS, κακοήθεια), βαριά νευρολογικά νοσήματα, σύνδρομο Down, διανοητική υστέρηση.

Οζώδης ψώρα

Η οζώδης ψώρα, μία σπάνια κλινική μορφή ψώρας, εμφανίζεται με έντονα κνησμών, κοκκίνο-καφέ χρώματος οζίδια, λίγα σε αριθμό, που εντοπίζονται συνήθως

σε μασχालιαίες πτυχές, βουβωνικές πτυχές, άνω μέρος του θώρακος και γεννητικά όργανα του άρρενος, και τα οποία παραμένουν μετά τη θεραπεία της ψώρας. Τα οζίδια δεν περιέχουν ζωντανά ακάρεα και δεν είναι ένδειξη ενεργού νόσου. Θεωρούνται ότι είναι έντονες κοκκιωματοδεις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο νεκρό άκαρι και υποστρέφονται μόνες τους σε εβδομάδες ή μήνες.

Τοπικές επιπλοκές

Λόγω του κνησμού δημιουργούνται εκδορές και τραυματισμός του δέρματος με αποτέλεσμα να έχουμε επιπλοκή της ψώρας με μολυσματικό κηρίο από *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) ή *S. aureus*. Οι αλληλεπιδράσεις των ακάρεων και του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής από τα ακάρεα πρωτεϊνών που αναστέλλουν το συμπλήρωμα, προάγουν την επιβίωση του *S. pyogenes* και την ανάπτυξη του *S. aureus*. Μολυσματικό κηρίο σε ψώρα είναι συνηθισμένο σε περιοχές με υψηλά ποσοστά ψώρας, ενώ και μόνο η θεραπεία της ψώρας μειώνει τα ποσοστά μολυσματικού κηρίου σε αυτές τις περιοχές.

Συστηματικές επιπλοκές

Οι συστηματικές επιπλοκές της ψώρας οφείλονται κυρίως στη δευτερογενή βακτηριακή λοίμωξη. Η λοίμωξη με *S. pyogenes* μπορεί να οδηγήσει σε οξεία μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα. Οι επιδημίες της οξείας μεταστρεπτοκοκκικής σπειραματονεφρίτιδας συνδέονται με επιμόλυνση με *S. pyogenes* των βλαβών της ψώρας. Επακόλουθες πιθανές μακροχρόνιες επιδράσεις, όπως χρόνια νεφρική νόσος, συνδέονται με ψώρα και δευτεροπαθή επιμόλυνση. Η επιμόλυνση με *S. pyogenes* των βλαβών της ψώρας είναι πιθανώς ένας σημαντικός παράγοντας οξέος ρευματικού πυρετού και επακόλουθης ρευματικής καρδιοπάθειας, αν και αυτή η συσχέτιση δεν έχει αποδειχθεί οριστικά. Οι δευτεροπαθείς μικροβιακές λοιμώξεις επίσης προδιαθέτουν τους ασθενείς με ψώρα για μικροβιαμία και σηψαιμία.

Διάγνωση

Η ψώρα συνήθως διαγιγνώσκεται με το ιστορικό και την κλινική εξέταση. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με την ανεύρεση σε μικροσκοπική εξέταση του

ακάρως ή αυγών του σε δείγμα υλικού που λαμβάνεται με αποξέση από σήραγγες, ή, αν δεν υπάρχουν, τότε από την πιο πρόσφατη βλατιδώδη βλάβη. Υπάρχουν πολλά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Ωστόσο, θεραπεία πρέπει να γίνεται εάν υπάρχουν ισχυρά κλινικά ευρήματα ψώρας, ακόμη και εάν δεν επιβεβαιωθεί μικροσκοπικά.

Πρόσφατα, αρκετές μη επεμβατικές *in vivo* διαγνωστικές τεχνικές, όπως η δερματοσκόπηση, χρησιμοποιούνται για να διαγνωστεί γρήγορα η ψώρα. Σε δύο μελέτες, η ευαισθησία στη διάγνωση της δερματοσκόπησης ήταν ισοδύναμη με την απόξεση του δέρματος και μικροσκόπηση (91% έναντι 90% αντίστοιχα). Η βιντεοδερματοσκόπηση (μεγέθυνση $\times 1.000$), όπως και η συνεστιακή μικροσκοπία (reflectance confocal microscopy) επίσης τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται αξιόπιστα για τη διάγνωση της κλασικής και εκζεματοποιημένης ψώρας.

Η χρήση δοκιμασίας PCR (polymerase chain reaction), με βάση το γονίδιο του μιτοχονδριακού κυτοχρώματος c οξειδάσης 1 (cox 1) του *Sarcoptes scabiei var. Hominis*, φαίνεται να υπόσχεται ότι θα συμβάλει στη διάγνωση της ψώρας.

Θεραπεία

Γενικές αρχές

Οι γενικές αρχές της θεραπείας πρέπει να συζητιούνται με όλη την οικογένεια και εάν είναι δυνατόν οι οδηγίες να δίνονται γραπτώς. Είναι σημαντικό να υποβάλλονται σε θεραπεία την ίδια στιγμή, εκτός από τον πάσχοντα, όλα τα μέλη της οικογένειας και όλα τα άτομα που είναι σε στενή φυσική επαφή, ακόμη και αν είναι ασυμπτωματικοί, για την αποφυγή επαναμόλυνσης.

Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας του 2017, για την αντιμετώπιση της ψώρας η τοπική θεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλες τις περιοχές του δέρματος, συμπεριλαμβανομένου του τριχωτού της κεφαλής (εκτός προσώπου), των πτυχών, του ομφαλού, των έξω γεννητικών οργάνων, των δακτύλων και των μεσοδακτυλίων διαστημάτων των χεριών και ποδιών και του υπονύχιου δέρματος το βράδυ και να παραμένει για 8 έως 12 ώρες. Προηγείται της εφαρμογής της κρέμας ένα χλιαρό μπάνιο ή ντους. Το δέρμα

πρέπει να είναι κρύο και στεγνό. Μετά την εφαρμογή του φαρμάκου οι ασθενείς πρέπει να φορούν καθαρά ρούχα, όπως και κλινოსκεπάσματα.

Τα ρούχα, οι πετσέτες και τα κλινოსκεπάσματα και οτιδήποτε άλλο ήρθε σε επαφή με το δέρμα του πάσχοντος κάποια στιγμή τις τελευταίες 3 μέρες πριν από τη θεραπεία θα πρέπει να πλένονται με ζεστό νερό στο πλυντήριο στους 60°C. Το στεγνό καθάρισμα επίσης σκοτώνει τα ακάρια. Τα χαλιά, οι καναπέδες, οι καρέκλες καθαρίζονται με ηλεκτρική σκούπα. Επειδή τα ακάρια σκοτώνονται σε 4 μέρες, εάν στο διάστημα αυτό δεν έλθει σε επαφή με το ανθρώπινο σώμα, τα αντικείμενα πρέπει να σφραγίζονται σε πλαστικές σακούλες και να αποθηκεύονται για 7 μέρες, εάν δεν μπορούν να πλυθούν.

Για τα περισσότερα φάρμακα, αν και δεν υπάρχουν αξιόπιστες μελέτες, συνιστάται ότι είναι καλύτερο να γίνεται η επανάληψη της εφαρμογής του φαρμάκου μετά από 7 έως 14 μέρες. Η ψώρα θεωρείται ότι θεραπεύτηκε εάν μία εβδομάδα μετά το τέλος της θεραπείας δεν υπάρχουν εκδηλώσεις ενεργού ψώρας (όχι ενεργείς βλάβες, όχι νυχτερινός κνησμός). Ο κνησμός μπορεί να παραμείνει για 2 έως και 6 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Ο κνησμός αντιμετωπίζεται με τοπικά στεροειδή (ήπιας ή μέτριας ισχύος), ενυδατικές κρέμες και συστηματικά αντιισταμινικά. Δευτεροπαθείς λοιμώξεις με *Streptococcus pyogenes* και *Staphylococcus aureus* πρέπει να θεραπεύονται με τα κατάλληλα τοπικά ή συστηματικά αντιβιοτικά.

Φάρμακα

Μέχρι σήμερα για την αντιμετώπιση της ψώρας, μόνο τοπική θεραπεία έχει εγκριθεί από τον FDA, την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμάκων και τον ΕΟΦ (και όχι από το στόματος). Τα συνιστώμενα φάρμακα διαφέρουν από χώρα σε χώρα.

Benzyl benzoate (βενζύλιο βενζοϊκό)

Το benzyl benzoate emulsion 25% χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψώρας καθότι δρα στο νευρικό σύστημα του ακάρως και το φονεύει. Το φάρμακο 24 ώρες μετά την εφαρμογή του πρέπει να ξεπλυθεί. Σύμφωνα με τις τελευταίες (2017) οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας για την αντιμετώπιση της ψώρας, η τοπική θεραπεία με benzyl benzoate lotion 10–25% εφαρμόζεται μία φορά την

ημέρα το βράδυ για δύο συνεχόμενες μέρες με επανάληψη της θεραπείας στις 7 μέρες.

Το benzyl benzoate δεν έχει εγκριθεί από τον FDA. Ενώ δεν είναι διαθέσιμο στις ΗΠΑ ή στον Καναδά, το benzyl benzoate θεωρείται ένα σημαντικό φάρμακο από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) και είναι ευρέως διαθέσιμο εκτός Βορείου Αμερικής.

Το φάρμακο θεωρείται ασφαλές για τα βρέφη και κατά τη διάρκεια της κύησης. Συστήνεται αραιώση σε 12,5% για τα παιδιά και 6,25% για τα βρέφη για να ελαχιστοποιηθεί ο ερεθισμός.

Τοπικός ερεθισμός (συνήθως παροδικός) και δυσάρεστη οσμή είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με ανοικτές πληγές, με βλεννογόνους και οφθαλμούς.

Sulfur precipitated (θείον καθιζηθέν)

Πέντε έως 10% sulfur σε βαζελίνη είναι το παλαιότερο φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψώρας. Δεν υπάρχουν αξιόπιστες μελέτες για την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα του sulfur. Παρ' όλα αυτά, πολλοί γιατροί συνιστούν το sulfur 5% σαν θεραπεία εκλογής σε βρέφη και μικρά παιδιά. Χρωματίζει το δέρμα και τα ρούχα και προκαλεί δυσοσμία και ερεθισμό. Εφαρμόζεται με επάλειψη του σώματος εκτός του προσώπου για 3 συνεχείς μέρες και αφαιρείται με πλύσιμο 24 ώρες μετά την τελευταία εφαρμογή. Η επανάληψη της θεραπείας σε 7 έως 14 ημέρες πιθανότατα βελτιώνει την αποτελεσματικότητα αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος της υπερθεραπείας. Δεν έχει εγκριθεί από τον FDA. Θεωρείται ασφαλές για τα βρέφη και κατά την κύηση.

Συνθετικές πυρεθρίνες

Συνθετικές πυρεθρίνες είναι διαθέσιμες σε μορφή αφρού σε μερικές χώρες και είναι τόσο αποτελεσματικές όσο η κρέμα permethrin 5%. Στην Ελλάδα κυκλοφορεί ο συνδυασμός Esdepallethrine 0.63% aerosol + Piperonyl Butoxide (Spregal spray-αερόλυμα για τοπική χρήση) που έχει δράση στα ακάρεα και τα αυγά της ψώρας. Επειδή είναι σπρέι χρειάζεται μεγάλη προσοχή κατά τη χορήγηση σε ασθματικούς ασθενείς και παιδιά.

Permethrin

Φάρμακο εκλογής (πρώτης γραμμής) ειδικά για τα βρέφη και τα μικρά παιδιά είναι η κρέμα 5% permethrin που

χρησιμοποιείται σε ΗΠΑ, Αγγλία, Αυστραλία και σε άλλες χώρες όπου κυκλοφορεί, καθώς έχει πολύ καλή δραστηριότητα (αποτελεσματικότητα) και χαμηλή τοξικότητα. Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα. Η κρέμα 5% permethrin εφαρμόζεται από το κεφάλι (εκτός προσώπου) έως τα πόδια και ξεπλένεται μετά από 8-12 ώρες. Η θεραπεία επαναλαμβάνεται μετά από 7-14 ημέρες. Η κρέμα 5% permethrin εγκρίθηκε από τον FDA το 1989. Προκαλεί στο άκαρι νευροτοξικότητα, παράλυση και το θάνατό του. Έχουν αναφερθεί ήπιες παρενέργειες, όπως αίσθημα καύσου, κνησμός και ερύθημα. Στις ΗΠΑ είναι πρώτης γραμμής θεραπεία για παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 2 μηνών.

Crotamiton

Η κρέμα crotamiton 10% είναι το λιγότερο αποτελεσματικό φάρμακο στη θεραπεία της ψώρας, ενώ έχει αναφερθεί αντοχή. Πρέπει να χορηγείται καθημερινά για 5 συνεχείς μέρες. Μερικοί συγγραφείς το θεωρούν ως ήπιο αντικνησμών. Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

Lindane

Το lindane 1% κρέμα ήταν το φάρμακο αντιμετώπισης της ψώρας πριν από την permethrin. Το lindane λόγω αναφερθεισών σοβαρών παρενεργειών έχει αποσυρθεί και δεν κυκλοφορεί σε πάρα πολλές χώρες. Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

Ivermectin Λοσιόν 1%

Ivermectin λοσιόν 1% έχει αναφερθεί ότι ήταν τόσο αποτελεσματική λοσιόν όσο και η κρέμα permethrin 5%. Η τοπική εφαρμογή διαλύματος 1% ivermectin για μία εβδομάδα σε μία μικρή ανοικτή μελέτη βρέθηκε ότι ήταν αποτελεσματική και ασφαλής στη θεραπεία της ψώρας σε παιδιά και ενήλικες.

Ivermectin από το στόμα

Η ivermectin είναι ένα από του στόματος αντιπαρασιτικό φάρμακο. Μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της ivermectin στη θεραπεία της ψώρας. Ανασκόπηση συγκριτικών μελετών έχει δείξει ότι θεραπεία με δύο δόσεις ivermectin 200mcg/kg σε διάστημα δύο εβδομάδων είναι τόσο αποτελεσματική είναι μία εφαρμογή κρέμας 5% permethrin.

Η ivermectin δεν έχει εγκριθεί από τον FDA για τη

θεραπεία της ψώρας μέχρι σήμερα. Έχει νευροτοξική δράση και προκαλεί το θάνατο στο άκαρι. Χορηγούνται δύο δόσεις ivermectin, 200 mcg/kg η κάθε μία, σε μεταξύ τους διάστημα 7 έως 14 ημέρες, μαζί με τροφή. Ως παρενέργειες αναφέρονται η κεφαλαλγία και ο κνησμός. Αντοχή του ακάρεως στο φάρμακο έχει αναφερθεί σε ασθενείς με εφελκιδιοποιημένη ψώρα. Η χορήγηση ivermectin δεν έχει εκτιμηθεί σε παιδιά με βάρος σώματος κάτω των 15 Kg, παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών και εγκύους.

Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας για την αντιμετώπιση της ψώρας

Σύμφωνα με τις τελευταίες (2017) οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας για την αντιμετώπιση της ψώρας συστήνεται:

- Θεραπεία (πρώτης γραμμής) με permethrin 5% cream ή benzyl benzoate lotion 10-25% ή ivermectin p.o (θεραπεία μαζικού πληθυσμού).
- Σαν εναλλακτική θεραπεία sulphur 5-10% ointment ή συνθετικές πυρεθρίνες σε μορφή αφρού ή ivermectin 1% lotion.

Για την εφελκιδιοποιημένη (νορβηγική) ψώρα συστήνεται: Α. Εφαρμογή τοπικά permethrin 5% cream ή benzyl benzoate lotion 25% καθημερινά για 7 ημέρες και μετά 2 φορές την εβδομάδα μέχρι την ίαση και Β. Από το στόμα ivermectin 200 mcg/kg τις ημέρες 1, 2 και 8. Σε σοβαρά περιστατικά (ανίχνευση ζωντανού ακάρεως από το δέρμα κατά την επανεξέταση) επιπλέον θεραπεία με ivermectin μπορεί να

χρειασθεί τις ημέρες 9 και 15 ή τις ημέρες 9, 15, 22 και 29.

Μαζική θεραπεία πληθυσμού

Η θεραπεία του πληθυσμού μαζικά συνιστάται για τον έλεγχο της ψώρας σε ενδημικές περιοχές, όπως για παράδειγμα απομακρυσμένες κοινότητες ή μαζικές μετακινήσεις πληθυσμού, και στην αντιμετώπιση επιδημιών σε κλειστές κοινότητες, όπως γηροκομεία ή φυλακές.

Στη μαζική θεραπεία του πληθυσμού όλα τα άτομα θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία ανεξάρτητα από το εάν έχουν συμπτώματα, ενώ επίσης η χορήγηση ivermectin από το στόμα 200 mcg/kg σωματικού βάρους είναι ευκολότερη από τη χορήγηση των καθιερωμένων τοπικών θεραπειών για την ψώρα.

Η ανθεκτικότητα των φαρμάκων για την ψώρα συμπεριλαμβανομένης της περμεθρίνης και της ιβερμεκτίνης είναι μια αναδυόμενη ανησυχία και η επίδραση των προγραμμάτων μαζικής θεραπείας στην ανάπτυξη αντοχής στα φάρμακα απαιτεί μελλοντική μελέτη.

Συμπέρασμα

Η ψώρα είναι μια παρασιτική νόσος που προσβάλλει τους ανθρώπους παγκοσμίως. Νέες διαγνωστικές τεχνικές και θεραπευτικές μέθοδοι μπορεί να συμβάλουν στην καλύτερη αντιμετώπιση της ψώρας. Ο παιδίατρος παίζει βασικό ρόλο στη διάγνωση και έγκαιρη θεραπεία της ψώρας στην παιδική ηλικία, αλλά και στην πρόληψη των απώτερων επιπλοκών της. ■

ABSTRACT

Approach of head lice infestation and scabies by the Paediatrician

M. Valari

A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

Head lice infestation and scabies are common skin diseases among children and adolescents. These cutaneous infestations are widespread throughout the world. Pruritus is the most common symptom. This article will describe the epidemiology, transmission, clinical manifestations, diagnosis and prevention of these conditions. Following evidence for resistance to pediculicides, novel topical therapies include benzyl alcohol 5% lotion, spinosad 0.9% suspension, and ivermectin 0.5% lotion. In addition effective al-

ternative treatment options are discussed for head lice management. Complications of scabies include secondary impetigo, post-streptococcal glomerulonephritis, and rheumatic fever. Topical permethrin, benzyl benzoate and oral ivermectin are effective treatments. Scabies can be rapidly diagnosed using noninvasive diagnostic techniques such as dermoscopy. In countries with high prevalence of scabies mass drug administration decreases the prevalence of scabies and impetigo.

KEY WORDS: Head lice infestation, scabies, children

REFERENCES

1. Coates SJ, Thomas C, Chosidow O, Engelman D, Chang AY. Ectoparasites: Pediculosis and tungiasis J Am Acad Dermatol 2020; 82(3):551-569.
2. Devore CD, Schutze GE. Head Lice. Pediatrics. 2015;135(5):e1355-e1365.
3. Doulgeraki A, Valari M. Parental attitudes towards head lice infestation in Greece. Int J Dermatol 2011;50(6):689-92.
4. Cummings C, Finlay JC, MacDonald NE. Head lice infestations: A clinical update. Paediatr Child Health 2018;23(1):e18-e24.
5. Frankowski BL, Weiner LB; Committee on School Health the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics Head lice. Pediatrics. 2002;110(3):638-43.
6. Alter SJ, McDonald MB, Schloemer J, Simon R, Trevino J. Common Child and Adolescent Cutaneous Infestations and Fungal Infections. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2018;48(1):3-25.
7. Burkhart CN, Burkhart CG. Fomite transmission in head lice. J Am Acad Dermatol. 2007; 56(6): 1044-1047.
8. Burke S, Mir P. Pediculosis causing iron deficiency anaemia in school children. Arch Dis Child 2011;96(10):989.
9. Koch E, Clark JM, Cohen B, Meinking TL, Ryan WG, Stevenson A, Yetman R, Yoon KS. Management of Head Louse Infestations in the United States-A Literature Review. Pediatr Dermatol. 2016;33(5):466-72.
10. Ko CJ, Elston DM. Pediculosis. J Am Acad Dermatol. 2004;50(1):1-12.
11. Bialek R, Zelck UE, Fölster-Holst R. Permethrin treatment of head lice with knockdown resistance-like gene. N Engl J Med 2011;364:386-387.
12. Centers for Disease Control (CDC). Neonatal deaths associated with use of benzyl alcohol—United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1982;31(22):290-291.
13. Pariser DM, Meinking TL, Bell M et al. Topical 0.5%

REFERENCES

- ivermectin lotion for treatment of head lice. *N Engl J Med* 2012;367:1687–1693.
14. Flores-Genuino RNS, Gnilo CMS, Dofitas BL Occlusive versus neurotoxic agents for topical treatment of head lice infestation: A systematic review and meta-analysis *Pediatr Dermatol* 2020;37(1):86-92.
15. Barker SC, Altman PM. A randomised, assessor blind, parallel group comparative efficacy trial of three products for the treatment of head lice in children—melaleuca oil and lavender oil, pyrethrins and piperonylbutoxide, and a “suffocation” product. *BMC Dermatol.* 2010;10(10):6.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites: lice: head lice Available at: www.cdc.gov/parasites/lice/head/prevent.html Accessed February 26, 2020.
17. Leung A, Lam J, Leong KF Scabies: A Neglected Global Disease *Curr Pediatr Rev* 2019;15:1-9.
18. Romani L, Steer AC, Whitfeld MJ, Kaldor JM. Prevalence of scabies and impetigo worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(8): 960-7.
19. Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(8): 1248-53.
20. Chosidow O. Clinical practices. Scabies. *N Engl J Med* 2006 20;354(16):1718-27.
21. Sanders K, Natkemper L, Rosen J, Andersen HH, Hsiang J, Romanelli P, et al. Non-histaminergic itch mediators elevated in the skin of a porcine model of scabies and of human scabies patients. *J Invest Dermatol.* 2019;139(4):971-973.
22. Lee K, Heresi G, Al Hammoud R. Norwegian Scabies in a Patient with Down Syndrome. *J Pediatr* 2019;209:253-253.e1.
23. Yeoh DK, Bowen AC, Carapetis JR. Impetigo and scabies – Disease burden and modern treatment strategies. *J Infect.* 2016;72 suppl:S61-S67
24. Thomas C, Coates SJ, Engelman D, Chosidow O, Chang AY. Ectoparasites: Scabies. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(3):533-548.
25. Engelman D, Cantey PT, Marks M, Solomon AW, Chang AY, Chosidow O, et al The public health control of scabies: priorities for research and action. *Lancet* 2019 Jul 6;394(10192):81-92.
26. Walter B, Heukelbach J, Fengler G, Worth C, Hengge U, Feldmeier H. Comparison of dermoscopy, skin scraping, and the adhesive tape test for the diagnosis of scabies in a resource-poor setting. *Arch Dermatol.* 2011;147(4):468-473.
27. Cinotti E, Labeille B, Cambazard F, Biron AC, Chol C, Leclercq A. Videodermoscopy compared to reflectance confocal microscopy for the diagnosis of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30(9):1573-1577.
28. Hahm JE, Kim CW, Kim SS. The efficacy of a nested polymerase chain reaction in detecting the cytochrome c oxidase subunit 1 gene of *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* for diagnosing scabies. *Br J Dermatol* 2018; 179(4): 889-95.
29. Rosumeck S, Nast A, Dressler C. Evaluation of Ivermectin vs Permethrin for Treating Scabies-Summary of a Cochrane Review. *JAMA Dermatol* 2019 1;155(6):730-732.
30. Romani L, Whitfeld MJ, Koroivueta J, Kama M, Wand H, Tikoduadua L, et al. Mass Drug Administration for Scabies - 2 Years of Follow-up *N Engl J Med.* 2019 ;381(2):186-187.

Μυκητίαση του τριχωτού της κεφαλής, διάγνωση και θεραπεία από τον παιδίατρο

Α. Αλεξόπουλος,

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής ή *Tinea capitis* (TC) είναι κοινή λοίμωξη από μύκητα που προσβάλλει κυρίως τα παιδιά της προεφηβικής ηλικίας. Τα αιτιολογικά παθογόνα ανήκουν σε δύο γένη: τα τριχόφυτα και τα μικρόσπορα. Αν και υπάρχουν αρκετές διαφορές στην επιδημιολογία της TC παγκοσμίως, το τριχόφυτο *T. tonsurans* είναι σήμερα η συνηθέστερη αιτία της δερματοφυτίας του τριχωτού της κεφαλής, με το μικρόσπορο *M. canis* να έρχεται δεύτερο σε συχνότητα. Παρόλο που υπάρχει

ένας αυξανόμενος αριθμός ανθρωπόφιλων μυκητιακών μολύνσεων του τριχωτού της κεφαλής, το *M. canis* παραμένει ο κύριος αιτιολογικός οργανισμός σε πολλές χώρες της λεκάνης της Μεσογείου, με τους κύριους φορείς του να είναι οι αδέσποτες γάτες και οι σκύλοι καθώς και τα κουνέλια και τα ποντίκια. Η δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής απαιτεί πάντα συστηματική θεραπεία επειδή οι τοπικοί αντιμυκητιακοί παράγοντες δεν διεισδύουν στα βαθύτερα στρώματα του θυλάκου της τρίχας.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: δερματοφυτία κεφαλής, παιδιά, μυκητιακή μόλυνση

Εισαγωγή

Η δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής -*Tinea capitis* (TC)- χαρακτηρίζει τη λοίμωξη των τριχοθυλάκων της τρίχας και του περιβάλλοντος δέρματος από διάφορα είδη μύκητα.¹ Προσβάλλει κυρίως τα παιδιά της προεφηβικής ηλικίας και η αναφερόμενη επίπτωσή της στην Ευρώπη υπολογίζεται περίπου στο 1,5%.

Τα δερματόφυτα είναι κερατινόφιλοι οργανισμοί που ανήκουν σε τρία γένη: 1) τριχόφυτα, 2) μικρόσπορα και 3) επιδερμόφυτα. Με βάση το είδος του ξενιστή και τον τρόπο μετάδοσής τους τα δερματόφυτα ταξινομούνται ως ανθρωπόφιλα, ζωόφιλα και γεωφίλα. Η TC προκαλείται κυρίως από ανθρωπόφιλα και ζωόφιλα είδη του γένους των τριχόφυτων και των μικρόσπο-

ρων. Αν και υπάρχουν αρκετές διαφορές στην επιδημιολογία της TC παγκοσμίως, το τριχόφυτο *T. tonsurans* είναι σήμερα η συνηθέστερη αιτία της δερματοφυτίας του τριχωτού της κεφαλής, με το μικρόσπορο *M. canis* να έρχεται δεύτερο σε συχνότητα.²

Παρόλο που υπάρχει ένας αυξανόμενος αριθμός ανθρωπόφιλων μολύνσεων του τριχωτού της κεφαλής, το *M. canis* παραμένει ο κύριος αιτιολογικός οργανισμός σε πολλές χώρες της λεκάνης της Μεσογείου, με τους κύριους φορείς του να είναι οι αδέσποτες γάτες και οι σκύλοι καθώς και τα κουνέλια και τα ποντίκια.

Με βάση το είδος προσβολής της τρίχας, οι δερματοφυτίες ταξινομούνται επίσης σε ενδοτριχικές, εξωτριχικές ή τύπου άχωρα. Στην ενδοτριχική μόλυνση ο μύκη-

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Αλέξης Αλεξόπουλος, Μονάδα Παιδιατρικής Δερματολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, E-mail: atosmedicals@yahoo.co.uk
Τηλ.: 0030 6941557133

τας αναπτύσσεται μέσα στον άξονα του στελέχους της τρίχας, με τις υφές να μετατρέπονται σε αρθροκονίδια (σπόρια) μέσα στην τρίχα, ενώ η εξωτερική επιφάνεια του στελέχους παραμένει άθικτη. Στην εξωτερική μόλυνση ο μύκητας της τρίχας αναπτύσσεται με τρόπο παρόμοιο με την ενδοτριχικού τύπου εκτός από το ότι οι υφές καταστρέφουν την εξωτερική επιφάνεια του στελέχους της τρίχας. Τα σπόρια μπορεί να αναπτυχθούν τόσο μέσα όσο και έξω από τον άξονα της τρίχας. Ο άχωρας χαρακτηρίζεται από την παραγωγή υφών, οι οποίες είναι παράλληλες με τον επιμήκη άξονα της τρίχας. Όταν οι υφές εκφυλίζονται, τότε δημιουργούνται σήραγγες οι οποίες παραμένουν μέσα στον άξονα της τρίχας. Οι λοιμώξεις από ανθρωπόφιλους μύκητες εξωτριχικού τύπου μπορεί δυνητικά να εξαπλωθούν ταχέως, ενώ οι λοιμώξεις του ενδοτριχικού τύπου και του τύπου άχωρα είναι λιγότερο μεταδοτικές (**Εικόνα 1**).

Η κλινική εικόνα της δερματοφυτίας του τριχωτού της κεφαλής εξαρτάται από το γένος του μύκητα, τον τύπο της προσβολής των τριχών και την φλεγμονώδη αντίδραση του συγκεκριμένου ξενιστή^{3, 4} (**Εικόνα 1**). Η κλινική εικόνα της μορφής με μαύρα στίγματα χαρακτηρίζεται από σαφώς αφοριζόμενες περιοχές τριχόπτωσης. Τα μυκητιακά σπόρια πολλαπλασιάζονται μέσα στους άξονες των τριχών. Οι τρίχες σε *Tinea capitis* πάνε στο επίπεδο ή κάτω από την επιφάνεια του τριχωτού, δίνοντας τη χαρακτηριστική εμφάνιση των μαύρων κουκίδων στην περιοχή της βλάβης (αλωπεκία).

Ο τύπος μη-φλεγμονώδους σημηματορροϊκής μορφής δερματοφυτίας χαρακτηρίζεται από διάχυτη συνηθέστερα ή σπανιότερα εντοπισμένη, λεπτή, λευκή, προσκολλημένη πλάκα που προσβάλλει το τριχωτό της κεφαλής και ομοιάζει με πιτυρίδα. Αυτός ο τύπος είναι πιο δύσκολο να διαγνωστεί γιατί μόνο το ένα τρίτο των ασθενών έχει θετικό εύρημα στο άμεσο παρασκεύασμα. Ο τύπος δίκην γκρι αλωπεκίας χαρακτηρίζεται από έντονη τμηματική απολέπιση με συνοδό απώλεια τριχών και μπορεί σχετικά εύκολα να αναγνωρισθεί ως μορφή δερματοφυτίας του τριχωτού της κεφαλής.

Στον τύπο του κηρίου του Κέλσου υπάρχουν μία ή πολλαπλές φλεγμονώδεις βλάβες αλωπεκίας με οζίδια και φλύκταινες στην επιφάνειά τους. Μπορεί να εμφανιστεί διόγκωση των επιχώριων λεμφαδένων, πυρετός, λευκοκυττάρωση και σε ορι-

σμένες περιπτώσεις ακόμη και διάχυτο ιλαροειδές εξάνθημα. Αυτή η μορφή φλεγμονής μπορεί να μιμηθεί την εικόνα της μικροβιακής θυλακίτιδας. Τέλος, ο άχωρας είναι ένας σπάνιος τύπος φλεγμονώδους μορφής TC που χαρακτηρίζεται από ωοειδείς μελιτόχροες εφελκίδες στην προσβεβλημένη περιοχή που ονομάζονται σκυφία. Αυτή η μορφή δυνητικά μπορεί να προκαλέσει μόνιμη μορφή αλωπεκίας αν δεν αναγνωρισθεί και θεραπευθεί έγκαιρα. (**Εικόνα 1**)

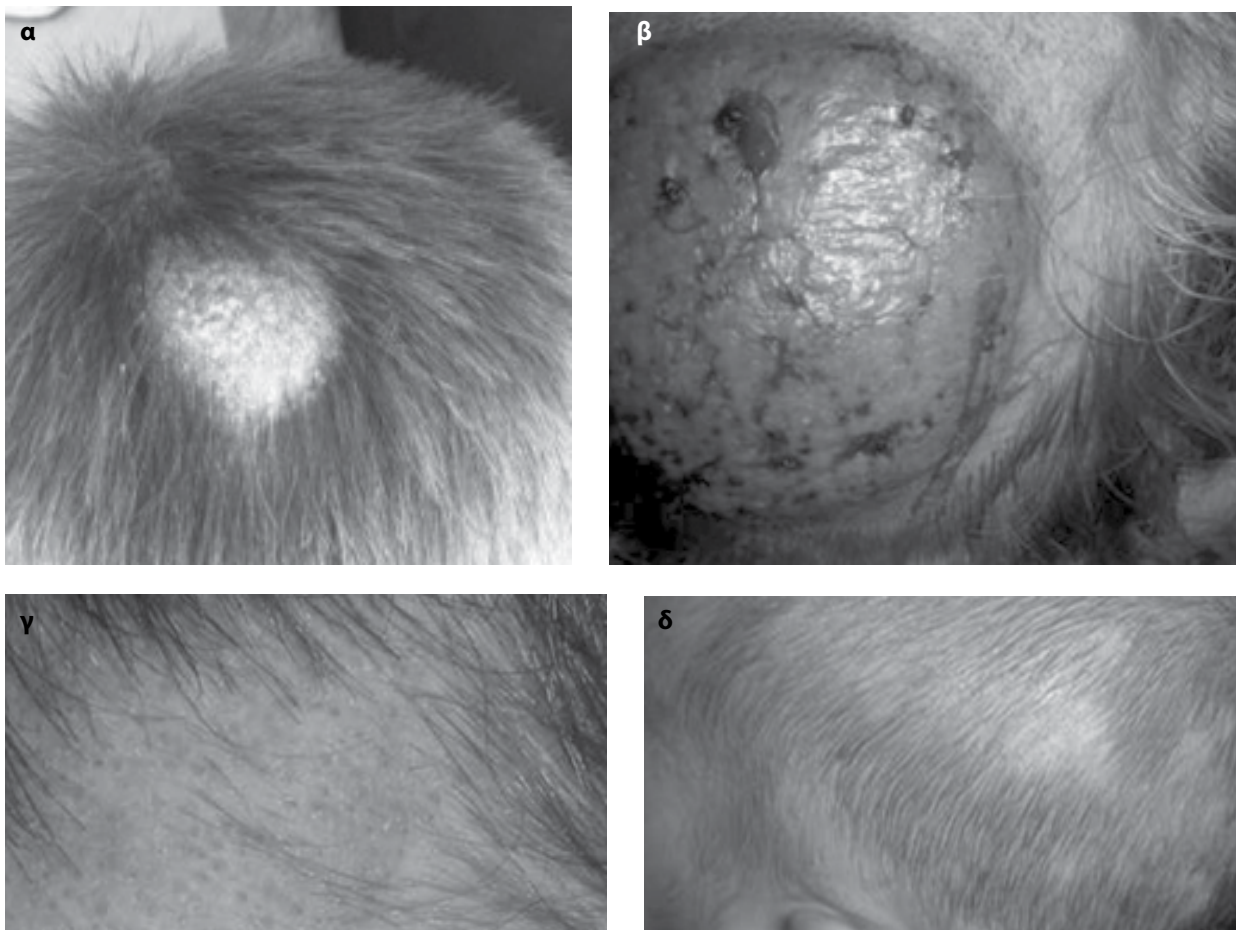
Προκειμένου να γίνει ορθή διάγνωση της δερματοφυτίας του τριχωτού της κεφαλής απαιτείται η άμεση μικροσκοπική εξέταση των αποξεσμάτων του δέρματος και των τριχών. Πρόκειται για μια γρήγορη εξέταση που μπορεί να επιτρέψει στον κλινικό γιατρό να ξεκινήσει τη θεραπεία, εν αναμονή του αποτελέσματος της καλλιέργειας. Η άμεση μικροσκόπηση περιλαμβάνει ποσοστό 5%-15% ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων και η αξιοπιστία της εξαρτάται από την εμπειρία του εξετάζοντος ιατρού καθώς και την ποιότητα της δειγματοληψίας.^{5, 6}

Η διάγνωση τεκμηριώνεται με το θετικό αποτέλεσμα της καλλιέργειας και την ταυτοποίηση του μύκητα. Το συνηθέστερο καλλιεργητικό μέσο είναι το άγαρ Sabouraud και το τελικό αποτέλεσμα εξαρτάται χρονικά από το είδος του μύκητα. Ο χρόνος επώασης κυμαίνεται από δύο έως έξι εβδομάδες.

Η δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής απαιτεί πάντα συστηματική θεραπεία, επειδή οι τοπικοί αντιμυκητιακοί παράγοντες δεν δύνανται να διεισδύσουν στη ρίζα του θύλακα της τρίχας. Η τοπική θεραπεία χρησιμοποιείται μόνο ως βοηθητική θεραπεία σε συνδυασμό με τα συστηματικά αντιμυκητιακά. Στην επιλογή του κατάλληλου αντιμυκητιακού σκευάσματος σημαντικό ρόλο παίζουν η ανοχή, η ασφάλεια και η συμμόρφωση του ασθενούς (**Πίνακας 1**).

Από τα τέλη της δεκαετίας του 1950, η γκριζεοφουλβίνη αποτελούσε το φάρμακο εκλογής για τη συστηματική θεραπεία της TC. Είναι ενεργή κατά των περισσότερων τύπων δερματοφυτίας και έχει πολύ καλό προφίλ ασφαλείας. Το κύριο μειονέκτημα της γκριζεοφουλβίνης είναι η μεγάλη χρονική διάρκεια της απαιτούμενης θεραπείας (8-12 εβδομάδες ή και περισσότερο), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συμμόρφωση των ασθενών.⁷

Οι νεότεροι από του στόματος αντιμυκητιακοί παρά-



Εικόνα. 1 Κλινικές εκδηλώσεις δερματοφυτίας τριχωτού κεφαλής: (α) γκρι αλωπεκία, (β) κηρίον του Κέλσου, (γ) μαύρα στίγματα, (δ) δίκην «σκώρου»

γοντες που περιλαμβάνουν την τερμπιναφίνη, την ιτρακοναζόλη, την κετοконаζόλη και την φλουконаζόλη φαίνεται να έχουν ποσοστά αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητες ενέργειες συγκρίσιμες με αυτές της γκριζεοφουλβίνης σε παιδιά με TC.^{8, 9, 10} Επίσης, τα νεότερα συστηματικά αντιμυκητιακά πλεονεκτούν έναντι της γκριζεοφουλβίνης επειδή απαιτούν μικρότερη διάρκεια θεραπείας. Ωστόσο, η τερμπιναφίνη χρησιμοποιείται κατά προτίμηση για τη θεραπεία του *T. tonsurans* σε παιδιά, αλλά δεν είναι αρκετά αποτελεσματική στη θεραπεία του *M. canis*. Από την άλλη πλευρά, η φλουконаζόλη είναι πιο αποτελεσματική στη θεραπεία του *M. canis* σε σύγκριση με την τερμπιναφίνη.

Αντίστροφα, η γκριζεοφουλβίνη εξακολουθεί να

αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για περιπτώσεις δερματοφυτίας του τριχωτού που προκαλούνται από είδη μικρόσπορων. Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι η γκριζεοφουλβίνη δεν είναι σήμερα διαθέσιμη σε ορισμένες χώρες όπως το Βέλγιο, η Ελλάδα, η Πορτογαλία και η Τουρκία. Συνεπώς, ο κλινικός ιατρός επιπρόσθετα για την επιλογή του κατάλληλου αντιμυκητιακού παράγοντα πρέπει να λάβει υπ' όψιν του το είδος του μύκητα, τη διαθεσιμότητα των σκευασμάτων και την τοπική επιδημιολογία.

Η οδηγία αποφυγής του σχολείου σε παιδιά διαγνωσμένα με TC -για λόγους μεταδοτικότητας- μετά την έναρξη της θεραπείας είναι αμφιλεγόμενη. Πολλοί ειδικοί υποστηρίζουν ότι μετά την έναρξη της

Πίνακας 1. ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΦΥΤΙΑΣ ΤΟΥ ΤΡΙΧΩΤΟΥ ΚΕΦΑΛΗΣ

Αντιμυκητιασικό φάρμακο	Δοσολογία	Διάρκεια θεραπείας
Γκριζεοφουλβίνη Microsize utramicrosize	20-25mg/kg/day 10-15mg/kg/day	6-12 εβδομαδες Μέχρι να γίνει αρνητική κ/α
Τερβιναφίνη	10-20 Kg 62.5mg/day 20-40 kg 125/mg/day >40Kg 250 mg/day	Trichophyton spp 2-4 εβδο. Microsporum spp 8-12 εβδο.
Ιτρακοναζόλη	Caps 5mg/kg Oral sol 3-5 mg/kg	A) 3-6 εβδο. B) ώσεις (1 εβδο. με 2 εβδο. κενό μεταξύ δύο πρώτων ώσεων και τρεις εβδο. κενό μεταξύ 2ης-3ης ώσης) (σύνολο ώσεων: 2-5)
Φλουκοναζόλη	5-6 mg/kg/day 8mg/kg/once weekly	4-6 εβδο. 8-12 εβδο.

θεραπείας τα παιδιά πρέπει, για πρακτικούς λόγους, να μπορούν να επιστρέψουν στο σχολείο διότι ο κίνδυνος μόλυνσης των συμμαθητών τους είναι μικρός. Από την άλλη πλευρά, άλλοι ειδικοί προτείνουν την απαλλαγή από τη σχολική παρακολούθηση, ανεξάρτητα από τον τύπο του δερματόφυτου, για περίπου 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, μια περίοδος που κρίνεται απαραίτητη για τη σημαντική μείωση του μυκητιακού φορτίου της λοίμωξης στο θύλακα της τρίχας.^{11, 12}

Συνεπώς, η κάθε περίπτωση θα πρέπει να εξετασθεί με βάση το είδος του μύκητα και τα επιδημιολογικά δεδομένα της περιοχής. Πρέπει να τονιστεί ότι ο βαθμός μεταδοτικότητας εξαρτάται από τον τύπο του δερματόφυτου, με τους ανθρωπόφιλους μύκητες που προκαλούν εξωτριχικού τύπου μόλυνση να θεωρούνται ως οι πιο μεταδοτικοί. Σε αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται ως μέση λύση η καθυστέρηση της επιστροφής στο σχολείο για μία εβδομάδα από την έναρξη της αγωγής. Επιπρόσθετα, η συστηματική αντιμυκητιακή αγωγή θα πρέπει να ενισχύεται με τοπική αντιμυκητι-

ακή θεραπεία, διότι η τελευταία μπορεί να μειώσει την φορεία των αρθροκονιδίων.

Παραμένει ασαφές αν οι φορείς θα πρέπει να υποβάλλονται είτε σε θεραπεία με τοπικά αντιμυκητιακά σαμπουάν ή/και αντιμυκητιακά φάρμακα από το στόμα είτε να μη λαμβάνουν καθόλου αγωγή. Σε ασυμπτωματικούς φορείς με μέτρια ή σημαντική ανάπτυξη μύκητα στην καλλιέργεια, η θεραπεία από το στόμα μπορεί να αιτιολογηθεί καθώς τα άτομα αυτά είναι πιθανό να αναπτύξουν μια εμφανή κλινική λοίμωξη, αποτελούν σημαντική δεξαμενή μετάδοσης στο περιβάλλον τους και είναι απίθανο να ανταποκριθούν μόνο στην τοπική θεραπεία.

Για όσους ασυμπτωματικούς φορείς παρουσιάζουν μικρό αριθμό σπορίων στην καλλιέργεια, η χρήση σαμπουάν με σουλφίδιο σεληνίου ή το σαμπουάν 2% κετοκοναζόλης δύο φορές την εβδομάδα για διάστημα μέχρι 12 εβδομάδων είναι επαρκής μέθοδος πρόληψης.¹³ Τέλος, τα κατοικίδια ζώα (π.χ. σκύλοι, γάτες, χάμστερ) πρέπει επίσης να εξεταστούν και να αντιμετωπιστούν από τον κτηνίατρο καθότι δυνητικά μπορεί να αποτελούν εστίες επαναμόλυνσης. ■

ABSTRACT

Tinea Capitis, diagnosis and treatment by pediatricians

A. Alexopoulos,

A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

Tinea capitis (TC) is a common dermatophyte infection affecting primarily prepubertal children. The causative pathogens belong to only two genera: Trichophyton and Microsporum. Although there is a great local variation in the epidemiology of TC worldwide, *T. tonsurans* is currently the most common cause of TC with *M. canis* second. Even though there is an emerging number of

anthropophilic scalp infections, *M. canis* remains the predominant causative organism in many countries of the Mediterranean basin, the most important dermatophyte carriers being stray cats and dogs as well as rabbits and mice. TC always requires systemic treatment because topical antifungal agents do not penetrate down to the deepest part of the hair follicle.

KEY WORDS: tinea capitis, children, fungal infection

REFERENCES

1. Gupta AK, Summerbell RC. Tinea capitis. *Med Mycol*. 2000;38:255–287.
2. Hay RJ, Robles W, Midgley G, Moore MK. European Confederation of Medical Mycology Working Party on Tinea Capitis. Tinea capitis in Europe: new perspective on an old problem. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:229–233.
3. Razzaq Adel AA, Sultan AO, Basmiah AM, Aftab A, Nabel N. Prevalence of tinea capitis in southern Kuwait. *Mycoses*. 2007;50:317–320.
4. Fuller LC, Child FJ, Midgley G, Higgins EM. Diagnosis and management of scalp ringworm. *BMJ*. 2003;326:539–541.
5. Robert R, Pihet M. Conventional methods for the diagnosis of dermatophytes. *Mycopathologia*. 2008;166:295–306.
6. Panasiti V, Borroni RG, Devirgiliis V. Comparison of diagnostic methods in the diagnosis of dermatomycoses and onychomycoses. *Mycoses*. 2006;49:26–29.
7. Elewski BE. Treatment of tinea capitis: beyond griseofulvin. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(6 Pt 2):S27–S30.
8. Elewski BE, Cáceres HW, DeLeon L. Terbinafine hydrochloride oral granules versus griseofulvin suspension in children with tinea capitis: results of two randomized, investigator-blinded, multicenter, international, controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:41–54.
9. Foster KW, Friedlander SF, Panzer H. A randomized controlled trial assessing the efficacy of fluconazole in treatment of pediatric tinea capitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:798–809.
10. López-Gómez S, Del Palacio A, Van Cutsem J, Soledad Cuétara M, Iglesias L, Rodríguez-Noriega A. Itraconazole versus griseofulvin in the treatment of tinea capitis: a double-blind randomized study in children. *Int J Dermatol*. 1994;33:743–747.
11. Higgins EM, Fuller LC, Smith CH. Guidelines for the management of tinea capitis. *British Association of Dermatologists. Br J Dermatol*. 2000;143:53–58.
12. Seebacher C, Abeck D, Brasch J. Tinea capitis: ringworm of the scalp. *Mycoses*. 2007;50:218–226.
13. Ilkit M, Demirhindi H. Asymptomatic dermatophyte scalp carriage: laboratory diagnosis, epidemiology and management. *Mycopathologia*. 2008;165:61–71.