

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

20
19

ΤΟΜΟΣ 69,
ΤΕΥΧΟΣ 4,
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256



ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ	10, 26, 41, 51
ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ	61
IN MEMORIAM	66

Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens

REVIEW ARTICLE	10, 26, 41, 51
CASE REPORT	61
IN MEMORIAM	66

20
19

ΤΟΜΟΣ 69,
ΤΕΥΧΟΣ 4,
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

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

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

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

PUBLISHED BY:

ZITA
MEDICAL
MANAGEMENT

ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

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

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Χριστίνα Κανακά - Gantenbein

ΕΠΙΤΙΜΟΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Γεώργιος Π. Χρούσος

ΑΝ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Μαρία Θεοδωρίδου

ΕΠΙΤΙΜΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χρήστος Καττάμης
Ελευθερία Ρώμα

Βασιλική Συριοπούλου
Χρύσα Τζουμάκα-Μπακούλα

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

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

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

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

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

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

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

ΙΔΡΥΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΧΩΡΕΜΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

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

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

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

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

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
19

VOLUME 69,
ISSUE 4,
OCTOBER,
NOVEMBER
SEPTEMBER

Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens

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

OWNER

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

PUBLISHED BY:

ZITA
MEDICAL
MANAGEMENT

ZITA MEDICAL

MANAGEMENT S.A.

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

EDITOR-IN-CHIEF

Christina Kanaka-Gantenbein

HONORARY EDITOR-IN-CHIEF

George P. Chrousos

ASSOCIATE CHIEF EDITOR

Maria Theodoridou

HONORARY EDITORS

Christos Kattamis
Eleftheria Roma
Vasiliki Syriopoulou
Chrysa Tzoumaka-Bakoula

EDITORIAL BORD

Evagelia Charmandari	Panagiota Pervanidou	Alexandra Papadopoulou
Antonis Kattamis	Maria Moschovi	Evagelia Lykopoulou
Sultana Siahaniidou	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 στην συναίνεση των μετεχόντων, όπως επιβάλλεται από τη διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, με την αναθεώρηση του 2000, καθώς και ότι η επιτροπή αρμόδια για θέματα Ιατρικής Ηθικής του Ιδρύματος όπου τελέστηκε η εργασία έλεγξε και ενέκρινε το σχετικό πρωτόκολλο εργασίας, ζ) για 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 συμβάλλει στη διεξαγωγή της μελέτης.

ε) Βιβλιογραφικές παραπομπές

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

Παραδείγματα βιβλιογραφικών παραπομπών:

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.

II. Βιβλία

□ Κεφάλαιο σε βιβλίο:

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

□ Σύγγραμμα ή μονογραφία:

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

□ Δημοσίευση σε τόμο πρακτικών:

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

□ Διδακτορική διατριβή:

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

III. Ηλεκτρονικές πηγές

□ Έγγραφο από ιστοσελίδα:

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

□ Έγγραφο σε ηλεκτρονική μορφή:

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



ZiTA CONGRESS ZiTA MEDICAL MANAGEMENT

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ
ΩΥΘ
ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΥΓΕΙΑ ΟΜΟΡΦΙΑ

ΔΙΑΤΡΟΦΗ | ΥΓΕΙΑ | ΟΜΟΡΦΙΑ
ΩΥΘ FORUM

Στηρίζουμε κάθε σας δημιουργική σκέψη & προσπάθεια διάχυσης επιστημονικής γνώσης

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



www.zita-group.com

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

Τηλ: +30 22994 40962

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

Follow us



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Αντι-ιικά φάρμακα για την θεραπεία της γρίπης

Δ. Κούκου, Ε. Κουτούζη, Α. Μίχος, Β. Συριοπούλου 10

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Νεκρωτική εντεροκολίτιδα και νευροανάπτυξη

Ε. Νίκαινα, Μ. Γιαννίκη, Τ. Σιαχανίδου 26

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Κίνδυνος αιφνιδίου θανάτου στο σύνδρομο Dravet με μετάλλαξη του γονιδίου SCN1A

Ε. Κόκκινου, R. Pons 41

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Ποια συμπτώματα περιγράφουν οι γονείς σχετιζόμενα με τη θεραπεία για καρκίνο των παιδιών τους

Σ. Γαλανού, Π. Περδικάρης 51

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Αγόρι 6 ετών με βλάβες τριχωτού κεφαλής Λευχαιμία δέρματος / (Leukemia cutis)

Κ. Βελαλή, Μ. Βαλάρη, Γ. Αυγερινού, Θ. Πετροπούλου, Κ. Στεφανάκη, Α. Καττάμης 61

IN MEMORIAM

Χαράλαμπος Θεοδωρίδης 66

CONTENTS

REVIEW

Antiviral drugs for treatment of influenza

D. Koukou, E. Koutouzis, A. Michos, V. Syriopoulou 10

REVIEW

Necrotizing enterocolitis and neurodevelopment

E. Nikaina, M. Gianniki, T. Siahaidou 26

REVIEW

Risk of SUDEP in Dravet syndrome with SCN1A gene mutation

E. Kokkinou, R. Pons 41

REVIEW

Treatment-related symptom profiles in children with cancer according to their parents' perspectives

S. Galanou, P. Perdicaris 51

CASE REPORT

A 6-year-old boy with scalp lesions, Leukemia cutis

K. Velali, M. Valari, G. Avgerinou, T. Petropoulou, K. Stefanaki, A. Kattamis 61

IN MEMORIAM

Charalambos Theodoridis 66

Αντι-ιικά φάρμακα για τη θεραπεία της γρίπης

Δ. Κούκου, Ε. Κουτούζης, Α. Μίχος, Β. Συριοπούλου

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το άρθρο αυτό επικεντρώνεται στα εγκεκριμένα αντι-ιικά φάρμακα για τη θεραπεία και πρόληψη της γρίπης στα βρέφη, τα παιδιά και τους ενήλικες. Γίνεται σύντομη ανασκόπηση των διαθέσιμων αντιγριπικών φαρμάκων, του μηχανισμού

δράσης, της φαρμακοκινητικής, της δοσολογίας, των συνηθέστερων ανεπιθύμητων ενεργειών τους και της ανάπτυξης ανοχής. Επίσης αναφέρονται οι ενδείξεις και η διάρκεια χορήγησής τους για τη θεραπεία ή προφύλαξη έναντι της γρίπης.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: γρίπη, αντι-ιικά φάρμακα, αμανταδίνη, ριμανταδίνη, ζαναμιβίρη, μπαλοξαβίρη μαρβοξίλη, οσελταμιβίρη, περαμιβίρη

Εισαγωγή

Η γρίπη είναι οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού, οφείλεται στους ιούς της γρίπης Α, Β και C και συνήθως προκαλεί εποχικές επιδημίες και σπανιότερα πανδημίες.^{1,2,3} Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) εκτιμά ότι το 20% του πληθυσμού μολύνεται με τον ιό της γρίπης κάθε χρόνο, προκαλώντας ένα δισεκατομμύριο λοιμώξεις, τρία έως πέντε εκατομμύρια περιπτώσεις σοβαρής νόσου και 300.000-500.000 θανάτους.^{1,3} Τόσο οι επιδημίες όσο και οι πανδημίες της γρίπης αποτελούν σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία. Ο εμβολιασμός που παραμένει η πρωταρχική μέθοδος για την πρόληψη λοιμώξεων, δεν προλαμβάνει τις επιδημίες της γρίπης, λόγω της συχνής μετάλλαξης του ιού, που επιβάλλει την ετήσια παρασκευή νέου εμβολίου και επανάληψη του εμβολιασμού ετησίως.¹⁻⁴ Επιπλέον, η εφαρμογή του εμβολια-

σμού γίνεται σε μικρό ποσοστό του πληθυσμού, κυρίως σε άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου (Πίνακας 1).

Η νόσηση από γρίπη μπορεί να είναι από ασυμπτωματική ή ήπια έως σοβαρή που απαιτεί νοσηλεία, προκαλεί σοβαρές επιπλοκές και μπορεί να έχει θανατηφόρα έκβαση. Ιδιαίτερα, νοσούν σοβαρά άτομα μεγάλης ηλικίας, έγκυες γυναίκες, παιδιά <2 ετών και άτομα που πάσχουν από ορισμένες χρόνιες παθήσεις¹⁻⁶ (Πίνακας 1).

Τρεις κατηγορίες αντι-ιικών φαρμάκων έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας για τη θεραπεία της γρίπης:⁵⁻⁸ α) οι αναστολείς M2 ή αδαμαντίνες, οι οποίες αναστέλλουν τη λειτουργία της πρωτεΐνης M2 των ιών της γρίπης Α, β) οι αναστολείς της νευραμινιδάσης (NA), που είναι αποτελεσματικοί κατά των ιών της γρίπης Α και Β και γ) αντι-ιικά φάρμακα που αναστέλλουν τη δράση της

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Δήμητρα-Μαρία Κούκου, Παιδιάτρος, Εξειδικευόμενη στη Λοιμωξιολογία
E-mail: dmkoukou@gmail.com

Πίνακας 1 . ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΝΟΣ ΑΤΟΜΟΥ ΝΑ ΕΜΦΑΝΙΣΕΙ ΣΟΒΑΡΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΓΡΙΠΗ

Παθολογικές καταστάσεις

- Βρογχικό άσθμα
- Χρόνια πνευμονική νόσο (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κυστική ίνωση)
- Νοσήματα του αίματος (δρεπανοκυτταρική αναιμία)
- Ενδοκρινικά νοσήματα (σακχαρώδης διαβήτης)-
- Παχυσαρκία (άτομα με δείκτη μάζας σώματος [BMI] 40 ή υψηλότερο)
- Καρδιακές παθήσεις (συγγενείς καρδιοπάθειες, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια)
- Μεταβολικά νοσήματα (όπως κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές
- Διαταραχές των νεφρών και του ήπατος
- Νευροαναπτυξιακές διαταραχές)

Άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα όπως:

- Άτομα με HIV ή AIDS
- Άτομα με παθήσεις που απαιτούν χρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων
- Άτομα σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία για κακοήθειες

Άλλα άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο από τη γρίπη:

- Ενήλικες ≥ 65 ετών
- Παιδιά < 2 ετών *
- Άτομα ≤ 19 ετών με μακροχρόνια χορήγηση ασπιρίνης
- Εγκυες γυναίκες και γυναίκες έως δύο εβδομάδες μετά το τέλος της εγκυμοσύνης
- Άτομα που ζουν σε γηροκομεία και άλλες μονάδες μακροχρόνιας φροντίδας

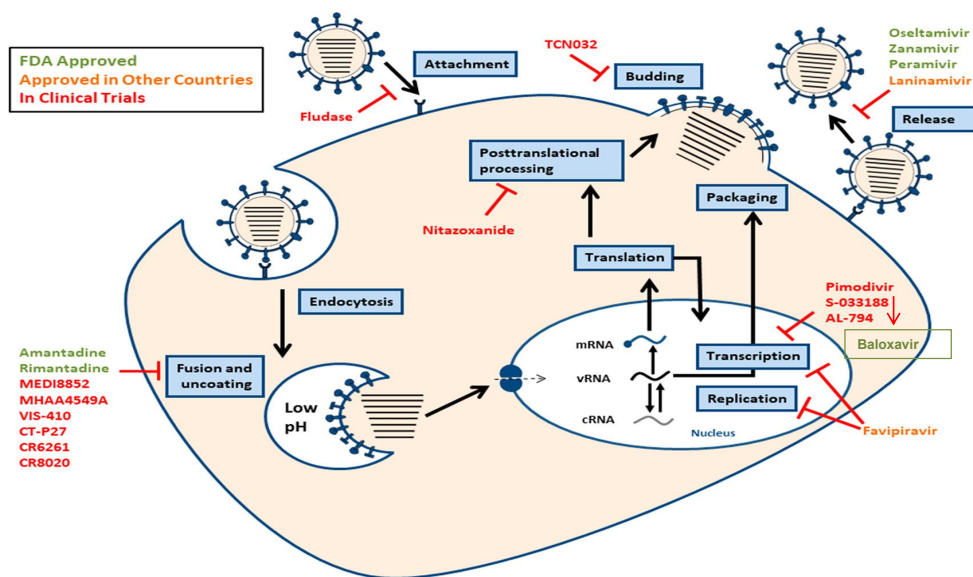
* Παρόλο που όλα τα παιδιά ≤ 5 ετών θεωρούνται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για σοβαρές επιπλοκές της γρίπης, ο υψηλότερος κίνδυνος αφορά σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, με τα υψηλότερα ποσοστά νοσηλείας και θνησιμότητας σε βρέφη μικρότερα των 6 μηνών.

ενδονουκλεάσης της όξινης πολυμεράσης, των ιών της γρίπης Α και Β με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η μεταγραφή του ιικού mRNA.⁹⁻¹¹

Τα αντι-ιικά φάρμακα κατά της γρίπης είναι δραστικά όταν η θεραπεία ξεκινάει νωρίς μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου, έτσι χρησιμοποιούνται ευρέως σε πολλές χώρες με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής.¹⁻⁵ Οι αναστολείς M2, δηλαδή η αμανταδίνη και η ριμανταδίνη, έχουν αποσυρθεί λόγω της ανάπτυξης αντοχής του ιού της γρίπης Α σε αυτά τα φάρμακα και επιπλέον γιατί δεν είναι δραστικά κατά του ιού της γρίπης Β.^{5,6,8,12-15}

Σήμερα διατίθενται τέσσερα εγκεκριμένα από τον Εθνικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής (FDA) αντι-ιικά φάρμακα που συνιστώνται για τη θεραπεία της γρίπης: η φωσφορική οσελταμιβίρη (*Tamiflu*®), η ζαναμιβίρη (*Relenza*®), η περαμιβίρη (*Rapivab*®, *Alpivab*®) και η μπαλοξαβίρη μαρβοξίλη (*Xofluza*®).^{5,6,8,9}

Η ταχεία ανάπτυξη αντοχής στους αναστολείς νευραμινιδάσης και κυρίως στην οσελταμιβίρη πριν από το 2009,^{5,6,15,16,17,18} προκάλεσε ανησυχία με αποτέλεσμα την προσπάθεια ανάπτυξης νέων φαρμάκων.⁷ Οι ιδανικοί στόχοι για δημιουργία νέων φαρμάκων κατά



Εικόνα 1. Σχηματική παράσταση του κύκλου ζωής του ιού της γρίπης και τρόπος δράσης των αντι-ϊικών φαρμάκων. Τα εγκεκριμένα από την FDA φάρμακα εμφανίζονται με πράσινο χρώμα. Αυτά που έχουν εγκριθεί σε άλλες χώρες με πορτοκαλί και αυτά σε κλινικές δοκιμές με κόκκινο χρώμα. (Shaw ML. HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892353/" The Next Wave of Influenza Drugs. ACS Infect Dis. 2017;3(10):691-694)

της γρίπης είναι: α) να έχουν διαφορετικό μηχανισμό δράσης από στους αναστολείς της νευραμινιδάσης, β) να μην επηρεάζονται από τους γνωστούς μηχανισμούς ανοχής, γ) να είναι δραστικά έναντι των ιών Α και Β της γρίπης, δ) να υπερτερούν σε δράση της οσελταμίβιρης ή να δρουν συνεργικά με αυτήν και ε) να είναι αποτελεσματικά όταν χορηγούνται οποτεδήποτε μετά την έναρξη της λοίμωξης (>2 ημέρες). Αν και δεν είναι δυνατόν όλοι αυτοί οι στόχοι να επιτευχθούν από ένα μόνο φάρμακο, εντούτοις αυτό δείχνει την προσπάθεια που καταβάλλουν οι ερευνητές για την ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών φαρμάκων κατά της γρίπης (**Εικόνα 1**)⁷.

Τα υπό ανάπτυξη αντιγριπικά φάρμακα περιλαμβάνουν: α) αναστολείς της πολυμεράσης του ιού της γρίπης (Pimodivir, S-033188, Favipiravir), β) μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της γρίπης (MEDI8852 (MedImmune), MHAA4549A (Genentech), VIS-410 (Visterra), CT-P27 (Celltrion), CR6261 (Crucell), και CR8020 (Crucell) και γ) αντι-ϊικά που παρεμβαίνουν σε

λειτουργίες των κυττάρων του ξενιστή και εμποδίζουν την προσκόλληση του ιού ή τον πολλαπλασιασμό του (**Εικόνα 1**).⁷ Στο άρθρο αυτό γίνεται σύντομη ανασκόπηση των αντιγριπικών φαρμάκων που έλαβαν άδεια κυκλοφορίας.

Αναστολείς M2: Αμανταδίνη και Ριμανταδίνη

Το πρώτο αντι-ϊικό φάρμακο για τη θεραπεία της γρίπης Α ήταν η αμανταδίνη (Symmetrel), η οποία έλαβε άδεια κυκλοφορίας το 1966 και ακολούθως κυκλοφόρησε η ριμανταδίνη (Rimantadine) το 1993.^{1,5,6,12} Η αμανταδίνη και η ριμανταδίνη έχουν δράση έναντι του ιού της γρίπης Α, αλλά όχι έναντι των ιών της γρίπης Β και C. Η αντι-ϊική δράση των αδαμανταδινών αφορά την αναστολή της λειτουργίας της πρωτεΐνης M2 των ιών της γρίπης Α να μεταφέρει ιόντα, η οποία επηρεάζει δύο διαφορετικά στάδια στην αναπαραγωγή του ιού.^{1,5,6,8,12,14}

Η αμανταδίνη απορροφάται καλά από το πεπτικό σύστημα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα

φθάνουν την μέση τιμή 0,5 έως 0,8 µg/mL μετά από χορήγηση 100 mg, δύο φορές την ημέρα σε υγιείς νέους ενήλικες.^{1,5,12} Οι ηλικιωμένοι χρειάζονται μόνο το ήμισυ της δοσολογίας που απαιτείται για τους νέους ενήλικες.⁵ Η αμανταδίνη αποβάλλεται σε μεγάλο βαθμό αμετάβλητη στα ούρα μέσω σπειραματικής διήθησης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) είναι 12 έως 18 ώρες.^{5,6,12} Η δέσμευση της αμανταδίνης με πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 67%. Τα επίπεδα της αμανταδίνης στη ρινική έκκριση και στο σίελο προσεγγίζουν τα επίπεδα του ορού, ενώ τα επίπεδα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι 52%¹². Η θεραπεία της γρίπης Α με αμανταδίνη, από ευαίσθητα στελέχη του ιού, εάν ξεκινήσει εντός 48 ωρών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, μειώνει τη διάρκεια των συμπτωμάτων της γρίπης κατά 50%.^{5,6,12} Το φάρμακο προκαλεί στο 5-10% των περιπτώσεων ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), κυρίως άγχος, αϋπνία και δυσκολία συγκέντρωσης, οι οποίες εξαφανίζονται μετά την διακοπή της θεραπείας.^{1,5,6,12}

Η ριμανταδίνη απορροφάται βραδέως από το γαστρεντερικό σύστημα. Το μέγιστο της συγκέντρωσής της στο πλάσμα φθάνει κατά μέσο όρο στις 2 έως 6 ώρες μετά από τη χορήγηση.^{1,5,12} Η απορρόφηση δε φαίνεται να επηρεάζεται από την ταυτόχρονη χορήγηση τροφής. Μετά από χορήγηση 100 mg δύο φορές ημερησίως, οι ελάχιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε υγιείς ενήλικες είναι 0,4 έως 0,5 µg/mL.⁵ Σε βρέφη που λαμβάνουν δόση 3 mg/kg ημερησίως, τα μέγιστα επίπεδα του ορού κυμαίνονται από 0,1 έως 0,6 µg/mL.^{1,5} Ο χρόνος υποδιπλασιασμού στο πλάσμα ($t_{1/2}$) είναι 24 έως 36 ώρες.⁵ Σε ασθενείς με αιμοκάθαρση με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια η κάθαρση της ριμανταδίνης μειώνεται κατά 40%. Η ριμανταδίνη φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματική με την αμανταδίνη.^{5,12}

Η αντοχή των στελεχών της γρίπης Α στην αμανταδίνη αυξήθηκε ραγδαία από το 2003-2004 παγκοσμίως.^{5,6,12} Το ποσοστό των ανθεκτικών στην αμανταδίνη στελεχών του ιού της γρίπης Α αυξήθηκε από 0,4% κατά την περίοδο 1994-1995 σε 12,3% το 2004.⁶ Επίσης κατά τη διάρκεια της εποχικής γρίπης το 2005-2006, το Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων των ΗΠΑ (CDC) διαπίστωσε ότι 193 (92%) από 209 στελέχη ιού της γρίπης Α (H3N2) που απομονώθηκαν από ασθενείς σε 26 διαφορετικές πολιτείες, είχαν μετάλλαξη στο αμινοξύ 31 του

γονιδίου M2, που προσδίδει αντίσταση στις αδαμανταδίνες.⁶ Η αντοχή στις αδαμανταδίνες παραμένει υψηλή για τα στελέχη της γρίπης Α, H3N2 και H1N1, που απομονώθηκαν το 2009.⁶ Ως εκ τούτου, η χρήση της αμανταδίνης και της ριμανταδίνης για την θεραπεία ή χημειοπροφύλαξη έναντι της γρίπης έχει εγκαταλειφθεί σήμερα λόγω της υψηλής αντοχής των στελεχών της γρίπης Α (A/H1N1 και A/H3N2) στα φάρμακα αυτά και επειδή δεν είναι δραστικές έναντι του ιού της γρίπης Β.^{5,6,12}

Αναστολείς της νευραμινιδάσης (NA)

Οι αναστολείς της που έχουν αδειοδοτηθεί για τη θεραπεία της γρίπης περιλαμβάνουν την οσελταμιβίρη, η οποία διατίθεται ως δισκία ή υγρό εναιώρημα, τη ζαναμιβίρη ως εισπνεόμενη σκόνη και τη περαμιβίρη για ενδοφλέβια χορήγηση.^{1,5,6,12} Οι αναστολείς της NA συνδέονται με το ένζυμο της NA του ιού της γρίπης με αποτέλεσμα την αναστολή της απελευθέρωσης του ιού από τα μολυσμένα κύτταρα.^{1,5,6,15}

Φωσφορική Οσελταμιβίρη (Oseltamivir) Μηχανισμός Δράσης

Η οσελταμιβίρη (*Tamiflu*) εγκρίθηκε από τον FDA τον Δεκέμβριο του 2000 για τη θεραπεία της γρίπης Α και Β. Το φάρμακο δρα ειδικά στο ένζυμο NA που είναι κοινό στους ιούς της γρίπης Α και Β. Η οσελταμιβίρη είναι αιθυλεστέρας (προφάρμακο), ο οποίος μετά από υδρόλυση από τις ηπατικές εστεράσες, μετατρέπεται σε καρβοξυλιομένη οσελταμιβίρη που είναι δραστική.^{5,6,15} Το προφάρμακο έχει αυξημένη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα σε σχέση με τη δραστική ουσία. Ο μηχανισμός δράσης της οσελταμιβίρης είναι η αναστολή της NA του ιού της γρίπης, με επακόλουθο παρέμβαση στην αποσυσσωμάτωση και την απελευθέρωση νέων ιικών αντιγράφων.^{1,5,6,15}

Το ένζυμο NA του ιού της γρίπης είναι σταθερό, δεν υφίσταται εύκολα μετάλλαξη και κοινό για τους ιούς της γρίπης Α/H1N1, Α/H2N2, Α/H3N2 και Α/H5N1 και τον ιό της γρίπης Β.^{5,15-18} Αντοχή του ιού της γρίπης στην οσελταμιβίρη διαπιστώθηκε σε μικρό ποσοστό (4,4%) σε προοπτική μελέτη, στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), όπου εξετάστηκαν στελέχη από νεαρά βρέφη που έλαβαν οσελταμιβίρη¹⁸ και στο 18% των παιδιών στην Ιαπωνία.¹⁶

Πίνακας 2. ΑΝΤΙ-ΙΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΤΗΣ ΕΠΟΧΙΚΗΣ ΓΡΙΠΗΣ 2018-2019¹

Φάρμακο (Ιδιοσκεύασμα)	Μορφές που διατίθενται	Δόση για θεραπεία	Δόση για προφύλαξη	Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ)
Αναστολείς Νευραμινιδάσης (Neuraminidase Inhibitors)				
Oseltamivir ² (Tamiflu)	30 mg, 45 mg, 75 mg Capsules 6 mg/mL πόσιμο διάλυμα	<1 έτους 3 mg /kg PO X2 ³ X 5 ημέρες ⁴ 1-12 έτη: 30-75 mg PO X2 ⁸ X 5 ημέρες ⁴ ≥13 ετών: 75 mg PO X2 X 5 ημέρες ⁴ Νεφρική δυσλειτουργία: Ενήλικες και παιδιά > 40 kg ⁹ CrCl> 30-60 mL/min: 30 mg X2 CrCl> 10-30 mL/min: 30 mg X1 ΑΚ: 30 mg μετά από κάθε ΑΚ (μπορεί να ξεκινήσει αμέσως εάν τα συμπτώματα γρίπης αναπτύσσονται μεταξύ συνεδριών αιμοκάθαρσης) Περιτονοδιάλυση: 30 mg μετά την ανταλλαγή NA (όχι σε αιμοκάθαρση): δεν συνιστάται	<1 έτος: 3 mg/ kg PO X1 ⁵ X 7 ημέρες ^{6,7} 1-12 έτη: 30-75 mg PO X1 ⁸ X 7 ημέρες ^{6,7} ≥13 ετών: 75 mg PO X1 X 7 ημέρες ^{6,7} Νεφρική δυσλειτουργία: Ενήλικες και παιδιά > 40 kg ⁹ : CrCl> 30-60 mL/min: 30 mg X 1 CrCl> 10-30 mL/min: 30 mg μέρα παρά μέρα ΑΚ: 30 mg μετά από κάθε αιμοκάθαρση (η αρχική δόση πριν ξεκινήσει η ΑΚ) Περιτονοδιάλυση: 30 mg μετά την περιτονοδιάλυση, μία φορά την εβδομάδα NA (όχι σε αιμοκάθαρση): δεν συνιστάται	Συνήθεις ☐ Ναυτία, έμετος και κεφαλαλγία ☐ Η λήψη του φαρμάκου με τροφή μπορεί να ελαχιστοποιήσει τις ΑΕ από το γαστρεντερικό
Zanamivir ² (Relenza)	5mg/συσκευασίες σκόνης για εισπνοή ¹⁰	≥7 ετών 2 εισπνοές 2 φορές την ημέρα X 5 ημέρες	≥5 ετών 2 εισπνοές μία φορά την ημέρα X 7 ημέρες	☐ Διάρροια, ναυτία, ιγμορίτιδα, πυρετός, και αρθραλγία ☐ Εισπνοή ζαναμιβίρης μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με άσθμα ή ΧΑΠ ☐ Αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε πρωτεΐνες του γάλακτος
Peramivir ¹¹ (Rapivab, Alpivab)	200 mg/20mL φιαλίδιο μιας χρήσης	Εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε 15-30 λεπτά	Δεν έχει εγκριθεί από το FDA για προφύλαξη	☐ Διάρροια και ουδετεροπενία

		2-12 ετών: 12 mg/kg (μέγ. 600 mg) ≥13 ετών: 600 mg Νεφρική ανεπάρκεια 2-12 ετών: CrCl 30-49 mL/min: 4 mg/kg CrCl 10-29 mL/min: 2 mg/kg ≥13 ετών: CrCl 30-49 mL/min: 200 mg CrCl 10-29 mL/min: 100 mg AK: Η δόση μετά την AK (βασισμένη σε CrCl)		
Αναστολείς Όξινης Πολυμεράσης Ενδονουκλεάσης (Polymerase Acidic (PA) Endonuclease Inhibitors)				
Baloxavir marboxil ¹¹ (Xofluza)	20 mg, 40 mg tablets	≥ 12 ετών: <80 kg: 40 mg από το στόμα εφάπαξ ≥80 kg: 80 mg από το στόμα εφάπαξ	Συνιστάται σε άτομα ηλικίας ≥ 12 ετών και βάρους ≥40 kg	☐ Καλά ανεκτή ☐ Ναυτία και έμετο σε πολύ μικρότερο ποσοστό από ότι η oseltamivir

AE= Ανεπιθύμητες ενέργειες, PO=Από το στόμα, FDA= Εθνικός Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων, ΧΑΠ= Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, AK=Αιμοκάθαρση, NA=Νεφρική ανεπάρκεια, CDC= Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων (Antiviral drugs for influenza Med Lett Drugs Ther 2019;61:1-4).

1. Η Amantadine και Rimantadine δεν συνιστώνται λόγω της υψηλής αντοχής των στελεχών της γρίπης Α και επειδή δεν είναι δραστικές έναντι του ιού της γρίπης Β.
2. Η oseltamivir και zanamivir έχουν έγκριση από το FDA για τη θεραπεία της οξείας απλής γρίπης και για προφύλαξη. Δεν έχουν έγκριση για τη θεραπεία σοβαρής ή με επιπλοκές γρίπης.
3. Αν και το FDA δεν έχει εγκρίνει τη χρήση της oseltamivir σε παιδιά ηλικίας <2 εβδομάδων, το CDC συνιστά στα βρέφη ηλικίας <2 εβδομάδων να λάβουν θεραπεία με δόση 3 mg/kg. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής έχει συστήσει δόση 3,5 mg /kg για βρέφη ηλικίας 9-11 μηνών (DW Kimberlin et al., J Infect Dis 2013 207: 709). Για τη θεραπεία των πρόωγων νεογνών, βλέπε συστάσεις του CDC (www.cdc.gov/flu).
4. Σε σοβαρή νόσο ή ανοσοκαταστολή, η oseltamivir χορηγείται πάνω από 5 ημέρες (π.χ. 10 ημέρες).
5. Αν και δεν έχει εγκριθεί από το FDA προφύλαξη σε παιδιά <1 έτους, το CDC συνιστά τα παιδιά 3 μηνών έως ηλικίας <1 έτους να λαμβάνουν 3 mg/kg μία φορά την ημέρα. Η προφύλαξη γενικά δεν συνιστάται σε πρόωρα βρέφη ή βρέφη ηλικίας <3 μηνών (www.cdc.gov/flu).
6. Η διάρκεια προφύλαξης που συνιστάται από το CDC είναι 7 ημέρες μετά την τελευταία γνωστή έκθεση. Η συνιστώμενη διάρκεια στο ενημερωτικό δελτίο της oseltamivir και zanamivir είναι 10 ημέρες.
7. Για τον έλεγχο επιδημιών σε ιδρύματα το CDC συνιστά την προφύλαξη για τουλάχιστον 2 εβδομάδες και τη συνέχιση για μία εβδομάδα μετά το τέλος της επιδημίας. Σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή ορισμένοι συνιστούν για προφύλαξη θεραπευτικές δόσεις, δύο φορές την ημέρα, μετά την έκθεση.
8. Εγκεκριμένες από το FDA δόσεις για παιδιά ηλικίας 1-12 ετών: ≤ 15 kg: 30 mg; > 15-23 kg: 45 mg. > 23-40 kg: 60 mg. > 40 kg: 75 mg.
9. Συνιστάται από το CDC.
10. Διατίθεται σε κουτί που περιέχει 5 συσκευασίες (η κάθε μία περιέχει τέσσερις κυψέλες 5 mg του δραστικού φαρμάκου σε ένα φορέα λακτόζη) και μια συσκευή εισπνοής Diskhaler. Το Zanamivir δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε νεφελοποιητή.
11. Έχει εγκριθεί από το FDA για τη θεραπεία οξείας, απλής γρίπης χωρίς επιπλοκές.

Φαρμακοκινητική

Η οσελταμιβίρη έχει καλή βιοδιαθεσιμότητα. Το 75% τουλάχιστον του χορηγούμενου από το στόμα φαρμάκου φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία υπό τη μορφή καρβοξυλιομένης οσελταμιβίρης.^{5,6} Σε υγιείς ενήλικες, οι μέγιστες και μέσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι κατά μέσο όρο 0,35 μg/mL και 0,14 μg/mL, αντίστοιχα, μετά από δόση 75 mg.⁵ Η συγχορήγηση με τροφή δεν επηρεάζει σημαντικά την απορρόφηση του φαρμάκου και τη μέγιστη συγκέντρωση του στο πλάσμα. Επίσης, τόσο η οσελταμιβίρη όσο και η καρβοξυλιομένη μορφή της μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες της καρβοξυλικής οσελταμιβίρης είναι μόνο 3%, ενώ του προφαρμάκου 42%.^{5,6}

Ο χρόνος ημιζωής της οσελταμιβίρης μετά τη χορήγηση από το στόμα είναι 1 έως 3 ώρες ενώ της καρβοξυλιομένης οσελταμιβίρης είναι 6 έως 10 ώρες.^{5,6,18-20} Η κύρια οδός απομάκρυνσης της οσελταμιβίρης, αφού μετατραπεί >90% του προφαρμάκου σε καρβοξυλιομένο άλας, απεκκρίνεται εξ ολοκλήρου από τους νεφρούς, μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής έκκρισης.^{8,18} Οι συγκεντρώσεις του καρβοξυλίου της οσελταμιβίρης στον ορό επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία και συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) μικρότερη από 30 mL/min.^{8,18} **(Πίνακας 2)**

Σε βρέφη ηλικίας μηδέν έως 8 μηνών, δόση οσελταμιβίρης 3mg/kg παρέχει ικανοποιητικά επίπεδα φαρμάκου, αν και υπάρχει μεγαλύτερη διακύμανση των επιπέδων σε βρέφη μικρότερα των 3 μηνών. Σε ασθενείς ηλικίας 9 έως 11 μηνών απαιτείται δόση 3,5 mg/kg^{5,6,8,18} **(Πίνακες 2 και 3)**. Η οσελταμιβίρη απεκκρίνεται ελάχιστα στο μητρικό γάλα και προτιμάται για τη θεραπεία γυναικών που θηλάζουν.¹⁸

Ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της οσελταμιβίρης είναι η ναυτία με ή χωρίς έμετο.^{5,6,8,18} Σε κλινικές μελέτες που έγιναν για την αξιολόγηση της ασφάλειας του φαρμάκου, περίπου το 10% των ασθενών ανέφεραν ναυτία χωρίς έμετο και ένα επιπλέον 10% εμφάνισε έμετο.^{5,6,18,19} Τα επεισόδια ναυτίας και εμέτου ήταν συνήθως ήπια έως μέτρια και εμφανίστηκαν τις δύο πρώ-

τες ημέρες της χορήγησης του φαρμάκου. Ποσοστό μικρότερο από 1% των συμμετεχόντων στη μελέτη χρειάστηκε να διακόψει την οσελταμιβίρη λόγω ναυτίας ή εμέτου¹⁹. Η λήψη του φαρμάκου με τροφή μπορεί να βοηθήσει στην ανακούφιση των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε μερικούς ασθενείς.¹⁹ Αϋπνία και ίλιγγος επίσης παρατηρήθηκαν συχνότερα στα άτομα που έλαβαν οσελταμιβίρη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.^{5,8,12,19} Δεν έχουν περιγραφεί αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με την οσελταμιβίρη ή το καρβοξυλίο της. Ούτε το προφάρμακο ούτε ο ενεργός μεταβολίτης της επηρεάζονται από ισομορφές του κυτοχρώματος P450⁵.

Κλινικές ενδείξεις και συνιστώμενες δόσεις

Η οσελταμιβίρη είναι εγκεκριμένη για τη θεραπεία και την προφύλαξη από γρίπη σε ασθενείς ηλικίας ≥2 εβδομάδων **(Πίνακας 3)**. Η αποτελεσματικότητα της οσελταμιβίρης για τη θεραπεία της γρίπης έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες, δύο από αυτές αναφέρονται παρακάτω. Πρόκειται για μελέτες φάσης III, η μία διεξήχθη σε 60 κέντρα των ΗΠΑ²⁰ και η άλλη πραγματοποιήθηκε σε 63 κέντρα στην Ευρώπη, τον Καναδά και την Κίνα.²¹ Οι ασθενείς έλαβαν οσελταμιβίρη εντός 36 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Από το σύνολο 1355 ασθενών που συμμετείχαν σε αυτές τις δύο κλινικές δοκιμές, στους 849 (63%) επιβεβαιώθηκε στη συνέχεια η λοίμωξη από γρίπη (95% με γρίπη Α). Η διάρκεια της νόσου μεταξύ αυτών που έλαβαν οσελταμιβίρη μειώθηκε κατά περίπου 1,3 ημέρες σε σύγκριση με τους λήπτες του εικονικού φαρμάκου και στις δύο μελέτες.^{20,21}

Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία εντός 24 ωρών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων, η διάρκεια της νόσου μειώθηκε σχεδόν κατά 2 ημέρες.^{21,22} Οι ασθενείς που έλαβαν οσελταμιβίρη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο είχαν ταχύτερη επιστροφή στις δραστηριότητές τους.²⁰ Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ναυτία εμφανίστηκε στο 17% και 12% των ασθενών στις ΗΠΑ και στις διεθνείς μελέτες, αντίστοιχα.^{20,21}

Η χορήγηση οσελταμιβίρης για χημειοπροφύλαξη 6 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της αιχμής της γρίπης, μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό της γρίπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.²³ Η

Πίνακας 3. ΟΣΕΛΤΑΜΙΒΙΡΗ (TAMIFLU) ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΒΡΕΦΗ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑ ΗΛΙΚΙΑΣ ΔΥΟ ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ ΚΑΙ ΑΝΩ

Για πρόωρα βρέφη η δόση ρυθμίζεται σύμφωνα με την ηλικία κύησης	28-38 εβδομάδες κύησης: 1 mg/kg ανά δόση από του στόματος (PO) δύο φορές την ημέρα για 5 ημέρες 38-40 εβδομάδες κύησης : 1.5 mg/kg ανά δόση PO δύο φορές την ημέρα X 5 ημέρες > 40 εβδομάδες κύησης: 3 mg/kg ανά δόση PO δύο φορές την ημέρα X 5 ημέρες
Για τελειόμηνα βρέφη μέχρι ηλικίας 8 μηνών	3 mg /kg ανά δόση PO δύο φορές την ημέρα για 5 ημέρες
Βρέφη ηλικίας 9-11 μηνών	3,5 mg/kg ανά δόση PO δύο φορές την ημέρα X 5 ημέρες
Παιδιά 12-23 μηνών	30 mg από του στόματος δύο φορές την ημέρα X 5 ημέρες
12 μηνών και άνω (δοσολογία βασίζεται στο βάρος σώματος)	15 kg: 30 mg PO δύο φορές την ημέρα X 5 ημέρες 16-23 kg: 45 mg PO δύο φορές την ημέρα X 5 ημέρες 24-40 kg: 60 mg PO δύο φορές την ημέρα X 5 ημέρες > 40 kg: 75 mg PO δύο φορές την ημέρα X 5 ημέρες
Ενήλικες	75 mg PO δύο φορές την ημέρα X 5 ημέρες

αποτελεσματικότητα για την πρόληψη της γρίπης με αποδεδειγμένη καλλιέργεια έφτασε στο 90%.^{5,6,22,23} Η συνιστώμενη δοσολογία της οσελταμιβίρης για τη θεραπεία και χημειοπροφύλαξη της γρίπης για παιδιά και ενήλικες αναγράφεται στους **Πίνακες 2 και 3**.

Η θεραπεία με οσελταμιβίρη πρέπει να ξεκινάει εντός δύο ημερών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων της γρίπης για να είναι αποτελεσματική. Σε άτομα με σοβαρή νόσο ή ανοσοκαταστολή η θεραπεία με οσελταμιβίρη πρέπει να χορηγείται πάνω από 5 ημέρες (π.χ. 10 ημέρες).⁵ Η οσελταμιβίρη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή και μπορεί να χορηγηθεί με ρινογαστρικό καθετήρα σε ασθενείς με πρόβλημα στην κατάποση. Σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν ή να απορροφήσουν την από του στόματος ή με εντερική χορήγηση οσελταμιβίρη, λόγω γαστρικής στάσης, δυσαπορρόφησης ή αιμορραγίας του πεπτικού συνιστάται ενδοφλέβια χορήγηση περαμιβίρης.^{5,22}

Ζαναμιβίρη (Zanamivir)

Μηχανισμός δράσης, φάσμα και αντοχή

Η ζαναμιβίρη (*Relenza*) έλαβε έγκριση από το FDA για

τη θεραπεία της γρίπης Α και Β τον Ιούλιο του 1999. Η ζαναμιβίρη παρεμβαίνει στη λειτουργία του ενζύμου NA του ιού της γρίπης και προκαλεί επακόλουθες παρεμβολές στην αποδόμηση και πολλαπλασιασμό του ιού.^{5,6,12,15} Το φάρμακο δεν έχει καλή βιοδιαθεσιμότητα όταν λαμβάνεται από το στόμα γι' αυτό και χορηγείται με εισπνοή μέσω του στόματος.^{5,6,12,23} Μειωμένη ευαισθησία του ιού στη ζαναμιβίρη έχει τεκμηριωθεί και σχετίζεται με μεταλλάξεις που οδηγούν σε αλλαγές αμινοξέων στην ιική NA ή στην αιμοσυγκολλητίνη ή και στα δύο.^{5,12} Η μετάλλαξη της NA έχει ως αποτέλεσμα 1000 φορές μείωση της ενζυμικής της δραστηριότητας. Η διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της ζαναμιβίρης και της οσελταμιβίρης έχει αποδειχθεί σε ανθεκτικά στελέχη *in vitro*.⁵

Φαρμακοκινητική

Περισσότερο από το 75% της από του στόματος εισπνεόμενης δόσης ζαναμιβίρης εναποτίθεται στο στοματοφάρυγγα, το οποίο στη συνέχεια καταπίνεται. Περίπου 10% έως 20% της δόσης κατανέμεται στους αεραγωγούς και τους πνεύμονες και το υπόλοιπο πα-

Πίνακας 4. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΑΝΤΙ-ΙΙΚΩΝ ΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

	Baloxavir Marboxil	Peramivir	Oseltamivir
Μηχανισμός δράσης	Αναστολέας ενδονουκλεάσης	Αναστολέας νευραμινιδάσης	Αναστολέας νευραμινιδάσης
Αντι-ϊική δράση	Ιοί γρίπης τύπου Α και Β, συμπεριλαμβανομένων στελεχών ανθεκτικών στους ΝΑ	Ιοί γρίπης τύπου Α και Β, συμπεριλαμβανομένων αναδυόμενων στελεχών	Ιοί γρίπης τύπου Α και Β
Δέσμευση με πρωτεΐνες	> 90%	< 30%	42%
Ο χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	79	20	1 - 3
Δοσολογία	≥12 ετών Βάρος <80 kg: 40 mg εφάπαξ Βάρος ≥ 80 kg: 80 mg εφάπαξ	2-12 ετών: 12 mg/kg (μέγ. 600 mg) ≥13 ετών: 600 mg	<1 έτους* 3 mg /kg PO X2 X 5 ημέρες ⁴ 1-12 έτη: 30-75 mg PO X2 ⁸ X 5 ημέρες ≥13 ετών: 75 mg PO X2X 5 ημέρες

ΝΑ, Αναστολείς νευραμινιδάσης * Χορήγηση σε πρόωρα βλέπε πίνακας 3

ραμένει στη συσκευή.²⁵ Η εισπνεόμενη ζαναμιβίρη συγκεντρώνεται στο βλεννογόνο του αναπνευστικού συστήματος σε συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν κατά πολύ τις συγκεντρώσεις του φαρμάκου που απαιτούνται για την αναστολή του πολλαπλασιασμού των ιών της γρίπης Α και Β.^{5,25,26} Η μέση συγκέντρωση της ζαναμιβίρης υπερβαίνει τα 1000 ng/mL στα πτύελα 6 ώρες μετά την εισπνοή και παραμένει ανιχνεύσιμη για 24 ώρες.^{5,27} Μόνο το 5% έως 15% της συνολικής δόσης απορροφάται και απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Ως εκ τούτου η δοσολογία της ζαναμιβίρης δεν απαιτεί προσαρμογή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Το φάρμακο που δεν απορροφάται απεκκρίνεται στα κόπρανα.^{5,27}

Ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα

Η ζαναμιβίρη είναι καλά ανεκτή. Μπορεί να προκαλέσει βήχα, αλλά η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που προκαλεί είναι η αναπνευστική δυσχέρεια. Σε ορισμέ-

νους ασθενείς με άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο.^{5,6} Στις περιπτώσεις που εμφανίζεται βρογχόσπασμος ή μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με βρογχοδιασταλτικά ταχείας δράσης και το φάρμακο να διακόπτεται. Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.⁵

Κλινική χρήση και συνιστώμενες δόσεις

Η αποτελεσματικότητα της ζαναμιβίρης στην αντιμετώπιση της γρίπης Α και Β έχει αποδειχθεί σε τρεις κλινικές μελέτες.^{24,27,28} Συνολικά συμμετείχαν στις μελέτες αυτές 1588 ασθενείς, από τους οποίους οι 1167 (73%) μολύνθηκαν με γρίπη. Οι ασθενείς έλαβαν ζαναμιβίρη δύο φορές την ημέρα (10 mg με εισπνοή), η οποία συγκρίθηκε με εισπνεόμενο εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν ζαναμιβίρη βελτιώθηκαν μία έως 2,5 ημέρες πιο γρήγορα από ότι οι λήπτες του εικονικού φαρμάκου. Η συνδυασμένη ανάλυση αυτών των μελετών έδειξε ότι η ζαναμιβίρη μειώνει τη διάρκεια των

συμπτωμάτων κατά περίπου 1,5 ημέρες¹⁵. Παρόμοια ευρήματα έχουν αποδειχθεί σε παιδιά που έχουν μολυνθεί από τον ιό της γρίπης.²⁹ Η αποτελεσματικότητα έχει τεκμηριωθεί τόσο για τη γρίπη Α όσο και για τη γρίπη Β^{5,6}. Η εισπνεόμενη ζαναμιβίρη (10 mg μία φορά την ημέρα χορηγούμενη για 4 εβδομάδες) για προφύλαξη από την εποχική γρίπη μειώνει την πιθανότητα επιβλαβών εργαστηριακά γρίπης (με ή χωρίς συμπτώματα) κατά 31%, τη νόσο από γρίπη κατά 67% και τη γρίπη με πυρετό κατά 84%.³⁰

Η ζαναμιβίρη ενδείκνυται για τη θεραπεία απλής γρίπης Α και Β χωρίς επιπλοκές. Η συνιστώμενη δόση της ζαναμιβίρης για τη θεραπεία της γρίπης σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας ≥ 7 ετών είναι δύο εισπνοές των 5 mg η κάθε μία, δύο φορές την ημέρα για 5 ημέρες^{5,6,8,15} (**Πίνακας 2**). Συνιστάται να ληφθούν δύο δόσεις την πρώτη ημέρα της θεραπείας με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 2 ωρών μεταξύ των δόσεων. Τις επόμενες ημέρες, οι δόσεις θα πρέπει να απέχουν 12 ώρες.^{5,6} Οι ασθενείς που έχουν προγραμματιστεί να χρησιμοποιήσουν εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό ταυτόχρονα με τη ζαναμιβίρη θα πρέπει η χορήγηση του βρογχοδιασταλτικού να προηγείται. Δεν ενδείκνυται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία⁵.

Περαμιβίρη (Peramivir)

Μηχανισμός δράσης, φάσμα και αντοχή

Η περαμιβίρη είναι νέος αναστολέας της κυκλοπεντανικής νευραμινιδάσης του ιού της γρίπης.^{5,6,8,31} Εκτός από την ομάδα καρβοξυλίου που υπάρχει στην οσελταμιβίρη και ζαναμιβίρη, η οποία συνδέεται με τα αμινοξέα R118, R292 και R317, μιμείται τα υπολείμματα του σιαλικού οξέος της κυτταρικής μεμβράνης και συνδέεται με τη δραστική θέση της νευραμινιδάσης, ανταγωνιζόμενη με αυτό τον τρόπο το νευραμινικό οξύ. Έτσι παρεμποδίζεται ο πολλαπλασιασμός του ιού.^{5,6,31}

Η περαμιβίρη εγκρίθηκε από το FDA τον Δεκέμβριο του 2014 για τη θεραπεία της οξείας μη επιπλεγμένης γρίπης σε ασθενείς που έχουν πρόβλημα να λάβουν από του στόματος ή εισπνεόμενα αντι-ϊικά φάρμακα.^{5,6,8,31} Για αρκετό διάστημα πριν από την έγκρισή του, το φάρμακο είχε χρησιμοποιηθεί σε πάσχοντες από γρίπη, με άδεια χρήσης έκτακτης ανάγκης, κατά τη διάρκεια της πανδημίας γρίπης H1N1 το 2009³². Η περαμιβίρη είναι πολύ αποτελεσματική έναντι των στε-

λεχών της γρίπης Α και Β καθώς και των αναδυόμενων στελεχών του ιού της γρίπης. Κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι το φάρμακο είναι καλά ανεκτό σε ενήλικες και παιδιά.^{5,6,8,32}

Φαρμακοκινητική

Η περαμιβίρη χορηγείται παρεντερικά λόγω της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας που έχει όταν χορηγείται από το στόμα. Ο μέσος χρόνος T_{max} μετά από έγχυση του φαρμάκου για 30 λεπτά ενδοφλεβίως είναι περίπου 30 έως 40 λεπτά. Το ποσοστό δέσμευσης του φαρμάκου με πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι μικρότερο από 30%. Ο χρόνος ημίσειας ζωής μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 600 mg περαμιβίρης είναι περίπου 20 ώρες.^{5,33,34} Η νεφρική απέκκριση είναι η μόνη τεκμηριωμένη οδός αποβολής της περαμιβίρης και των μεταβολιτών της από τον οργανισμό. Στους ανθρώπους το φάρμακο δεν μεταβολίζεται σημαντικά και περίπου το 90% της χορηγούμενης περαμιβίρης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Η αιμοκάθαρση και η συνεχής φλεβική αιμοδιήθηση αφαιρεί το 73% έως 81% του φαρμάκου.^{5,6,33} Η δόση πρέπει να μειώνεται για τιμές CrCl μικρότερες από 50 mL/min.⁸ (**Πίνακας 2**). Στα παιδιά χορήγηση 12 mg/kg έχει την ίδια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια όπως στους ενήλικες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα

Η περαμιβίρη γενικά προκαλεί ήπιες έως μέτριες αυτοπεριοριζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως διάρροια, ναυτία, έμετο και ουδετεροπενία.^{5,34} Σπανιότερα μπορεί να προκαλέσει ζάλη, κεφαλαλγία, υπνηλία, νευρική κατάσταση, αϋπνία, αίσθημα διέγερσης, κατάθλιψη, εφιάλτες, υπεργλυκαιμία, υπερχολερυθριναιμία, αύξηση αρτηριακής πίεσης, κυστίτιδα, ανορεξία και πρωτεϊνουρία^{5,8}. Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή με συγχορήγηση οσελταμιβίρης.

Κλινική χρήση και συνιστώμενες δόσεις

Η χορήγηση περαμιβίρης ως εφάπαξ ενδοφλέβια δόση, παρέχει πολύτιμη θεραπευτική εναλλακτική λύση για ασθενείς με σοβαρή νόσο ή σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν αντιγριπικά φάρμακα από άλλες οδούς.^{5,6,34} Η σύγκριση της περαμιβίρης με εικονικό φάρμακο, σε κλινικές μελέτες, φαίνεται να μειώνει

σημαντικά το χρόνο της νόσου, να ανακουφίζει από τα συμπτώματα και να συμβάλλει στην επανέναρξη των φυσιολογικών δραστηριοτήτων.^{34,35} Το φάρμακο επιταχύνει την κάθαρση του ιού με μέση διάρκεια των συμπτωμάτων της γρίπης 78, 81 και 81,8 ωρών σε ασθενείς που έλαβαν 300 mg ή 600 mg περαμιβίρη εφάπαξ ή 75 mg οσελταμιβίρη δύο φορές ημερησίως αντίστοιχα. Οι δύο ομάδες περαμιβίρης δεν υπολείπονταν σε αποτελεσματικότητα από την ομάδα της οσελταμιβίρης.³⁵

Η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας περαμιβίρης για λοιμώξεις της γρίπης Β έδειξε υπεροχή έναντι της οσελταμιβίρης στη μείωση της διάρκειας του πυρετού (μία έναντι τριών ημερών) στην ομάδα παιδιών ηλικίας 5 έως 18 ετών, αλλά δεν είχε διαφορά σε μελέτη παιδιών ηλικίας κάτω των 9 ετών.³⁶ Η ένδειξη χορήγησης περαμιβίρης στις ΗΠΑ προορίζεται για τη θεραπεία της οξείας μη επιπλεγμένης λοίμωξης από τον ιό της γρίπης σε άτομα που έχουν συμπτώματα για δύο ημέρες ή λιγότερο.³⁷ Η συνιστώμενη δόση είναι για παιδιά 2-12 ετών: 12 mg/kg (μέγιστη 600 mg) και για παιδιά ≥ 13 ετών: 600 mg, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση για 15 έως 30 λεπτά.^{5,8,34} Απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε σημαντική νεφρική δυσλειτουργία⁸ (Πίνακας 2).

Συμπερασματικά, η περαμιβίρη έχει ισχυρή αντι-ιική δράση έναντι των ιών της γρίπης Α και Β με καλό προφίλ ασφάλειας. Η χορήγηση μέσω ενδοφλέβιας οδού παρέχει εναλλακτική λύση για ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν από του στόματος φάρμακα. Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές και ουδετεροπενία που είναι αυτοπεριοριζόμενες. Προς το παρόν η περαμιβίρη έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της γρίπης χωρίς επιπλοκές. Η πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών και διασταυρούμενης αντοχής με την οσελταμιβίρη παραμένει μια πρόκληση για την κλινική πρακτική. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη για συνεχή ανάπτυξη αντι-ιικών φαρμάκων έναντι της γρίπης (Εικόνα 1).

Μπαλοξαβίρη μαρβοξίλη (Baloxavir marboxil)

Μηχανισμός δράσης, φάσμα και αντοχή

Για πρώτη φορά μετά από σχεδόν 20 χρόνια εγκρίθηκε από το FDA, τον Οκτώβριο του 2018, νέα κατηγορία

αντι-ιικού φαρμάκου για τη γρίπη, η μπαλοξαβίρη μαρβοξίλη (εμπορική ονομασία, *Xofluza*).^{5,9,11} Η μπαλοξαβίρη μαρβοξίλη είναι προφάρμακο που υδρολύεται στον οργανισμό και μετατρέπεται σε δραστικό φάρμακο τη μπαλοξαβίρη.^{5,9,10,11,38} Το φάρμακο στοχεύει στην αναστολή της λειτουργίας της ενδονουκλεάσης της όξινης πολυμεράσης του ιού της γρίπης με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η μεταγραφή του ιικού mRNA και ο πολλαπλασιασμός του ιού, νωρίς στον κύκλο ζωής του ιού της γρίπης.^{5,11,38} Από τα 5 στάδια του κύκλου ζωής του ιού της γρίπης στο κύτταρο του ξενιστή (είσοδος ιού στα κύτταρα του ανθρώπου, είσοδος γενετικού υλικού του ιού στον πυρήνα των κυττάρων, αντιγραφή του ιού, συναρμολόγηση και εκκόλαψη και τέλος απελευθέρωση), η μπαλοξαβίρη στοχεύει στο τρίτο στάδιο της αντιγραφής του ιού.

Αυτός είναι νέος μηχανισμός δράσης σε σύγκριση με τους αναστολείς της NA και της πρωτεΐνης M2. Οι αναστολείς της NA στοχεύουν στο τελικό στάδιο του κύκλου ζωής του ιού και μπλοκάρουν στην απελευθέρωσή του από τα μολυσμένα κύτταρα. Η μπαλοξαβίρη είναι δραστική κατά των ιών της γρίπης Α και Β, καθώς και σε στελέχη ανθεκτικά στην οσελταμιβίρη.^{5,9,10,11,38}

Δεδομένου ότι η μπαλοξαβίρη στοχεύει σε μια ιική πρωτεΐνη, η ανάπτυξη αντοχής του ιού της γρίπης στο φάρμακο θα μπορεί να γίνει σχετικά εύκολα. Μέχρι σήμερα, υπάρχουν αναφορές με μειωμένη ευαισθησία του ιού της γρίπης στην μπαροξαβίρη που απομονώθηκαν από κυτταρικές καλλιέργειες και επίσης από ασθενείς σε κλινικές δοκιμές⁹. Η συνδυασμένη θεραπεία μπαλοξαβίρης με οσελταμιβίρη για τη γρίπη, ενδέχεται να αυξήσει το φραγμό επιλογής ανθεκτικών στελεχών στην μπαλοξαβίρη που φαίνεται να είναι ανησυχητική με μια μόνο δόση φαρμάκου.^{5,9,10,11}

Φαρμακοκινητική

Μετά από λήψη μιας δόσης 40 mg ή 80 mg ανάλογα με το βάρος σώματος, η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) επιτυγχάνεται συνήθως σε τέσσερις ώρες. Η συγχρόνηση με τροφή μειώνει την C_{max} και την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) περίπου 48% και 36% αντίστοιχα^{5,9,40}. Ωστόσο, η μπαλοξαβίρη μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από τη λήψη των γευμάτων με εξαίρεση τα γαλακτοκομικά προϊόντα που πρέπει να αποφεύγονται, όπως και η συγχρόνηση αντιόξινων, καθαρτικών,

πολυβιταμινών, ή άλλων προϊόντων που περιέχουν πολυδύναμα κατιόντα (ασβέστιο, αλουμίνιο, σίδηρο, μαγνήσιο, σελήνιο ή ψευδάργυρο) που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της μπαλοξαβίρης στον ορό. Το φάρμακο δεσμεύεται περίπου 93% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.^{5,8}

Η μπαλοξαβίρη μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω της 5' διφωσφογλυκοκουρονυλοτρανσφεράσης (UGT1A3) με μικρή συμβολή του κυτοχρώματος (CYP3A4).^{5,9,11} Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 79,1 ώρες.^{5,9,11} Μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένης μπαλοξαβίρης διαπιστώθηκε ότι απεκκρίνεται κυρίως μέσω των κοπράνων (80,1%) και το υπόλοιπο μέσω των ούρων. Η φαρμακοκινητική της μπαλοξαβίρης δεν επηρεάζεται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) 50 mL/min και άνω.⁵ Το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.⁵

Κλινικές μελέτες

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μπαλοξαβίρης για τη θεραπεία και πρόληψη της γρίπης έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες που έχουν ολοκληρωθεί ή βρίσκονται σε εξέλιξη και μερικές από αυτές αναπτύσσονται κατωτέρω.^{39,40,41} Σε διπλή τυφλή μελέτη φάσης III (CAPSTONE-1), που περιέλαβε 1436 ασθενείς (ηλικίας 12-64 ετών) με επιβεβαιωμένη χωρίς επιπλοκές γρίπη Α ή Β, εφάπαξ δόση της μπαλοξαβίρης βρέθηκε ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στην ανακούφιση των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς έλαβαν εφάπαξ δόση μπαλοξαβίρης 40 mg ή 80 mg (ανάλογα με το βάρος τους) ή 75 mg οσελταμιβίρης δύο φορές την ημέρα για 5 ημέρες ή εικονικό φάρμακο, εντός 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων της γρίπης.³⁹ Ο διάμεσος χρόνος ανακούφισης των συμπτωμάτων, στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με μπαλοξαβίρη ήταν μικρότερος έναντι του εικονικού φαρμάκου (53,7 ώρες έναντι 80,2 ωρών, $P < 0,001$). Αλλά δε διέφερε από της οσελταμιβίρης (53,8 ώρες).³⁹ Παρόλο που δεν υπήρξε διαφορά, όσον αφορά στο χρόνο της κλινικής έκβασης μεταξύ μπαλοξαβίρης και οσελταμιβίρης, η μπαλοξαβίρη ήταν ανώτερη από την οσελταμιβίρη στη μείωση του ιικού φορτίου, 24 ώρες έναντι 72 ($P < 0,001$) και 96 ώρες για το εικονικό φάρμακο ($P < 0,001$). Η μπαλοξαβίρη ήταν καλά ανεκτή και μόνο το 4,4% των ασθενών ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως διάρροια και

ναυτία σε αντίθεση με το εικονικό φάρμακο (3,9%) και την οσελταμιβίρη (8,4%).³⁹

Σε εξέλιξη βρίσκεται επίσης τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή κλινική μελέτη φάσης III (CAPSTONE 2)⁴⁰ σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ή οσελταμιβίρη σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές της γρίπης. Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών, με πυρετό και με συμπτώματα γρίπης διάρκειας ≤ 48 ωρών, που είχαν τουλάχιστον ένα παράγοντα υψηλού κινδύνου σύμφωνα με τα κριτήρια του CDC (**Πίνακας 1**). Η μελέτη συμπεριέλαβε 2.184 τυχαιοποιημένους ασθενείς κυρίως με άσθμα ή χρόνια πνευμονική νόσο. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής αναμένεται να διασφαλίσουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε άτομα υψηλού κινδύνου.⁴⁰

Επίσης η κλινική μελέτη NCT03684044 βρίσκεται σε εξέλιξη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του συνδυασμού θεραπείας μπαλοξαβίρης με κάποιο αναστολέα της νευραμινιδάσης σε ασθενείς με σοβαρή γρίπη.⁴⁰ Άλλες δύο σε εξέλιξη κλινικές μελέτες, οι NCT03653364 και NCT03629184, αναμένεται να αξιολογήσουν την ασφάλεια, φαρμακοκινητική και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η πρώτη σε παιδιά μικρότερα του έτους και η 2^η σε παιδιά 1-12 ετών.

Η μπαλοξαβίρη μαρβοξίλη επίσης αξιολογήθηκε σε κλινική μελέτη για προφύλαξη μετά από έκθεση στον ιό της γρίπης σε ενήλικες και εφήβους, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη συμμετείχαν 374 άτομα, εκ των οποίων 303 ήταν ενήλικες και έφηβοι ≥ 12 ετών, που έλαβαν μπαλοξαβίρη, οκτώ (3%) άτομα ήταν ενήλικες 65 ετών και άνω και 12 (4%) άτομα ήταν έφηβοι 12 έως 17 ετών.⁴² Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ) στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα που εμφανίστηκε στο 6% των ατόμων που έλαβαν μπαλοξαβίρη και στο 7% σε αυτούς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο.⁴²

Ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκαλέσει η μπαλοξαβίρη είναι σπάνιες και έχουν αναφερθεί στο 20,7% των ενηλίκων και εφήβων που έλαβαν μπαλοξαβίρη και στο 24,6% και 24,8% των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή οσελταμιβίρη αντίστοιχα. Οι

συχνότερες περιελάμβαναν διάρροια (3%), βρογχίτιδα (2%), ρινοφαρυγγίτιδα (1%), κεφαλαλγία (1%) και ναυτία (1%).^{5,39,40}

Όσον αφορά την αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα, η μπαλοξαβίρη, όπως και η χρήση οποιουδήποτε αναστολέα NA όταν χορηγείται εντός 48 ωρών πριν ή σε διάστημα <2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση του ενδορινικού ζώντος εξασθενημένου εμβολίου της γρίπης (FluMist Quadrivalent) μπορεί να αναστείλει την αντιγραφική του ιού του εμβολίου και να μειώσει την αποτελεσματικότητά του.^{5,8}

Κλινικές ενδείξεις

Το Baloxavir marboxil διατίθεται για χορήγηση από το στόμα σε δισκία 20 mg και 40 mg. Έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της γρίπης τύπου Α και Β χωρίς επιπλοκές, σε ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών με βάρος σώματος τουλάχιστον 40 kg, εντός 48 ωρών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων.^{5,8} Χορηγείται από το στόμα, με ή χωρίς τροφή, εφάπαξ, σε δόση 40 mg σε άτομα βάρους σώματος <80 kg και 80 mg σε άτομα βάρους ≥80 kg.^{5,8,9,11} **(Πίνακας 2).**

Το φάρμακο είναι δραστικό και σε στελέχη με αντοχή στην οσελταμιβίρη. Κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του συνδυασμού θεραπείας μπαλοξαβίρης με κάποιο αναστολέα της NA σε ασθενείς με σοβαρή γρίπη καθώς και σε παιδιά <12 ετών.⁵

Συμπερασματικά η έγκριση της μπαλοξαβίρης μαρβοξίλης για τη θεραπεία της γρίπης αποτελεί σημαντικό βήμα καθώς αντιπροσωπεύει νέα κατηγορία φαρμάκων (αναστολέας της ενδονουκλεάσης), έναντι του ιού της γρίπης. Το βασικό πλεονέκτημα της μπαλοξαβίρης είναι η εφάπαξ χορήγηση, η οποία αυξάνει τη συμμόρφωση. Δεν φαίνεται να έχει σημαντικό κλινικό πλεονέκτημα έναντι της οσελταμιβίρης, αν λάβουμε υπόψιν το χρόνο ανακούφισης των συμπτωμάτων από τη χορήγηση του φαρμάκου. Παρόλα ταύτα, έχει την ικανότητα να μειώνει το ιικό φορτίο μέσα σε 24 ώρες από τη έναρξη της θεραπείας, έναντι 72 ωρών από τη χορήγηση οσελταμιβίρης, πράγμα που καθιστά το φάρμακο ανώτερο στην πρόληψη της μετάδοσης του ιού. Επιπλέον, είναι πιθανό η ταχεία μείωση του ιικού

φορτίου να έχει καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα, όσον αφορά τη βλάβη του πνεύμονα με ελάττωση της φλεγμονής. Αυτό όμως θα πρέπει να εξετασθεί σε περιπτώσεις γρίπης με επιπλοκές.

Η έγκριση της μπαλοξαβίρης ανοίγει νέους δρόμους στη χρήση συνδυασμένης θεραπείας μπαλοξαβίρης με οσελταμιβίρη για τη γρίπη, όπως δείχνουν προκλινικά δεδομένα με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Ειδικότερα, η συνδυασμένη θεραπεία ενδέχεται να αυξήσει το φραγμό επιλογής ανθεκτικών στελεχών στην μπαλοξαβίρη που φαίνεται να είναι ανησυχητική με μια μόνο δόση φαρμάκου.

Μελλοντικοί στόχοι για την μπαλοξαβίρη είναι η έγκριση για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για επιπλοκές της γρίπης. Σε εξέλιξη βρίσκεται κλινική μελέτη φάσης III (CAPSTONE-2)^{40,41} για την αντιμετώπιση ασθενών με παράγοντες κινδύνου. Επίσης, αναμένεται να αξιολογηθεί το κλινικό αποτέλεσμα της μπαλοξαβίρης σε συνδυασμό με αναστολείς νευραμινιδάσης, όταν η θεραπεία αρχίζει μετά από 48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων της γρίπης. Τέλος οι ερευνητές θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση για αξιολόγηση της συχνότητας και της μεταδοτικότητας των ανθεκτικών στελεχών.

Αντιγριπικά φάρμακα στην εγκυμοσύνη και γαλουχία

Η οσελταμιβίρη και η ζαναμιβίρη φαίνεται να είναι ασφαλή φάρμακα για χορήγηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.^{5,8,43} Άμεση θεραπεία με οσελταμιβίρη συνιστάται στις έγκυες γυναίκες που νοσούν από γρίπη και στις λεχωίδες ≤2 εβδομάδες μετά τον τοκετό.^{5,8,44} Η οσελταμιβίρη απεκκρίνεται ελάχιστα στο μητρικό γάλα και προτιμάται για τη θεραπεία γυναικών που θηλάζουν.^{5,8} Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της μπαλοξαβίρης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Η αντι-ιική προφύλαξη θεωρείται ασφαλής σε εγκύους που είχαν στενή επαφή με πάσχοντες από γρίπη.⁴⁵ Η ζαναμιβίρη προτιμάται για προφύλαξη λόγω της περιορισμένης συστηματικής απορρόφησης του φαρμάκου, αλλά και η οσελταμιβίρη αποτελεί εναλλακτική λύση, ειδικά σε έγκυες γυναίκες με αναπνευστικά προβλήματα.^{5,8} ■

ABSTRACT

Antiviral drugs for treatment of influenza**D. Koukou, E. Koutouzis, A. Michos, V. Syriopoulou**

First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens

This article focuses on the clinically relevant approved antiviral medications licensed for the treatment or prevention of influenza in infants, children and adults. A brief overview of available anti-influenza drugs, their mech-

anism of action, pharmacokinetics, dosage, their most common side effects and resistance development are described. Their indications and duration of treatment or prophylaxis for influenza are also mentioned.

KEY WORDS: Influenza, antiviral drugs, amantadine, baloxavir marboxil, oseltamivir, peramivir, rimantadine, zanamivir

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clark NM, Lynch JP 3rd. Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:373-92.
2. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017;390:697-708.
3. World Health Organization (WHO). Influenza (seasonal). Fact Sheet; March 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
4. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-8):1-62.
5. Aoki FY. Antiviral Drugs for Influenza and Other Respiratory Virus Infections In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 9th ed. Philadelphia: Copyright © 2020 by Elsevier, Inc. p560
6. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60:1-24
7. Shaw ML. The Next Wave of Influenza Drugs. *ACS Infect Dis*. 2017;3:691-694.
8. Antiviral drugs for treatment and prophylaxis of seasonal influenza. *Med Lett Drugs Ther*. 2019;61:1-4.
9. O'Hanlon R, Shaw ML. Baloxavir marboxil: the new influenza drug on the market. *Curr Opin Virol*. 2019;35:14-18.
10. Uyeki TM. A step forward in the treatment of influenza. *N Engl J Med* 2018;379(10):975-977.
11. Yang T. Baloxavir Marboxil: The First Cap-Dependent Endonuclease Inhibitor for the Treatment of Influenza. *Ann Pharmacother*. 2019;53:754-759
12. Hayden FG, Aoki FY. Amantadine, rimantadine, and related agents. In: Yu VL, Merigan TC, White NJ, et al, eds. *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999:1344-1365.
13. Bright RA, Medina MJ, Xu X, Perez-Oronoz G, Wallis TR, Davis XM, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet*. 2005;366:1175-1181
14. Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA*. 2006;295:891-894.

15. Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet*. 2000;355:827–835.
16. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet*. 2004;364:759–765.
17. Dharan NJ, Gubareva LV, Meyer JJ, Okomo-Adhiambo M, McClinton RC, Marshall SA, et al. Infections with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in the United States. Oseltamivir-Resistance Working Group. *JAMA*. 2009;301:1034–1041.
18. Kimberlin DW, Acosta EP, Prichard MN, Sánchez PJ, Ampofo K, Lang D et al. Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged <2 years with influenza. *J Infect Dis*. 2013;207:709–720.
19. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA*. 1999;282:1240–1246.
20. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. U.S. Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA*. 2000;283:1016–1024.
21. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet*. 2000;355:1845–1850.
22. McClellan K, Perry CM. Oseltamivir: a review of its use in influenza. *Drugs*. 2001;61(2):263–83.
23. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med*. 1999;341:1336–1343.
24. Makela MJ, Pauksens K, Rostila T, et al. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect*. 2000;40:42–48.
25. Cass LM, Brown J, Pickford M, Fayinka S, Newman SP, Johansson CJ, Bye A, et al. Pharmacoscintigraphic evaluation of lung deposition of inhaled zanamivir in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 1999; ;36 Suppl 1:21–31.
26. Calfee DP, Peng AW, Hussey EK, Lobo M, Hayden FG. Safety and efficacy of once daily intranasal zanamivir in preventing experimental human influenza A infection. *Antivir Ther (Lond)*. 1999;4:143–149.
27. MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet*. 1998;352:1877–1881.
28. Lalezari J, Klein T, Stapleton JT, et al. The efficacy and safety of inhaled zanamivir in the treatment of influenza in otherwise healthy and 'high risk' individuals in North America. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44:42.
29. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, Henderson FW, Hammond J, Reilly L, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:410–417.
30. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:31–35.
31. Castillo R, Holland LE, Boltz DA. Peramivir and its use in H1N1 influenza. *Drugs Today (Barc)*. 2010;46:399–408.
32. Sugaya N, Kohno S, Ishibashi T, Wajima T, Takahashi T. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous peramivir in children with 2009 pandemic H1N1 influenza A virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:369–377.
33. Chairat K, Tarning J, White NJ, Lindegardh N. Pharmacokinetic properties of anti-influenza neuraminidase inhibitors. *J Clin Pharmacol*. 2013;53:119–139.

34. Wester A, Shetty AK Peramivir injection in the treatment of acute influenza: a review of the literature. *Infect Drug Resist.* 2016;9:201-14.
35. Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, et al. Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:5267-5276.
36. Hikita T, Hikita H, Hikita F, Hikita N, Hikita S. Clinical effectiveness of peramivir in comparison with other neuraminidase inhibitors in pediatric influenza patients. *Int J Pediatr.* 2012;2012:834181.
37. Alame MM, Massaad E, Zaraket H. Peramivir: A Novel Intravenous Neuraminidase Inhibitor for Treatment of Acute Influenza Infections *Front Microbiol.* 2016;7:450-46
38. Locke SC, Splawn LM, Cho JC. Baloxavir marboxil: a novel cap-dependent endonuclease (CEN) inhibitor for the treatment of acute uncomplicated influenza. *Drugs Today (Barc).* 2019;55:359-366
39. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med.* 2018;379:913-923.
40. Ng KE. Xofluza (Baloxavir Marboxil) for the Treatment of Acute Uncomplicated Influenza. *P T.* 2019;44(1):9-11
41. Abraham GM, Morton JB, Saravolatz LD. Baloxavir: A Novel Antiviral Agent in the Treatment of Influenza. *Clin Infect Dis.* 2020 ;71:1790. ahead of print.
42. Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, Kinoshita M, de Jong MD, Lee N, et al. Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts. *N Engl J Med.* 2020 . ahead of print.
43. Ehrenstein V, Kristensen NR, Monz BU, Clinch B, Kenwright A, Sørensen HT. Oseltamivir in pregnancy and birth outcomes. *BMC Infect Dis.* 2018;18:519.
44. Oboho IK, Reed C, Gargiullo P, Leon M, Aragon D, Meek J, et al. Benefit of Early Initiation of Influenza Antiviral Treatment to Pregnant Women Hospitalized With Laboratory-Confirmed Influenza. *J Infect Dis.* 2016;214:507-15
45. Graner S, Svensson T, Beau AB, Damase-Michel C, Engeland A, Furu K, et al. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. *BMJ.* 2017;356:j629.

Νεκρωτική εντεροκολίτιδα και νευροανάπτυξη

Ε. Νίκαινα, Μ. Γιαννίκη, Τ. Σιαχανίδου

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK) είναι μια σοβαρή επιπλοκή της προωρότητας που αφορά κυρίως πολύ πρόωρα ή/και πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά. Παρά τις εξελίξεις στη φροντίδα των πρόωρων νεογνών, τόσο η θνητότητα, όσο και η νοσηρότητα μετά από NEK, εξακολουθούν να είναι υψηλές. Η NEK προσβάλλει συνήθως τα νεογνά σε μια περίοδο γρήγορης ανάπτυξης του εγκεφάλου τους, όταν αυτός είναι ιδιαίτερα ευάλωτος. Πρόσφατες έρευνες, τόσο σε πειραματόζωα, όσο και σε νεογνά, έχουν συσχετίσει τη NEK, ιδίως τη σοβαρή NEK που χρειάζεται χειρουργική αντιμετώπιση, με δυσμενή νευροαναπτυξιακή έκβαση. Η παθογένεση των νευροαναπτυξιακών

διαταραχών είναι πολυπαραγοντική, με την φλεγμονώδη απάντηση στην εντερική βλάβη, τη διατροφή και την παρουσία άλλων περιγεννητικών προβλημάτων να παίζουν σημαντικό ρόλο. Τα πάσχοντα από NEK νεογνά μπορεί να παρουσιάζουν διαταραχές αντίληψης, κινητικότητας και συμπεριφοράς, καθώς και σοβαρές αισθητηριακές αναπηρίες όπως τύφλωση ή/και κώφωση. Η παρακολούθηση των νεογνών αυτών είναι απαραίτητη για την πρόωπη διάγνωση και την έγκαιρη αντιμετώπιση. Υπό έρευνα βρίσκονται νεότερες παρεμβάσεις που αφορούν αφενός στην αντιμετώπιση της NEK, αφετέρου στην πρόληψη των νευροαναπτυξιακών διαταραχών μετά από NEK.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΕΙΑΣ: Νεκρωτική εντεροκολίτιδα, NEK, πρόωρα νεογνά

Εισαγωγή

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK) είναι μια σοβαρή επιπλοκή της προωρότητας και η σημαντικότερη επείγουσα κατάσταση του γαστρεντερικού συστήματος των πρόωρων που νοσηλεύονται στις νεογνικές μονάδες. Παρά τις εξελίξεις στη φροντίδα των πρόωρων νεογνών, η NEK εξακολουθεί να αποτελεί πρόβλημα, δεδομένης της επιβίωσης όλο και περισσότερων πρόωρων νεογνών. Αν και η ακριβής συχνότητα της νόσου

δεν είναι γνωστή, σύμφωνα με εκτιμήσεις κυμαίνεται μεταξύ 1-4 ανά 1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών.^{1,2} Το 90% των περιπτώσεων αφορά σε πρόωρα νεογνά και κυρίως σε αυτά με βάρος γέννησης (ΒΓ) <1500gr ή/και ηλικία κύησης (ΗΚ) <32 εβδομάδων. Σε αυτή την ομάδα νεογνών, η συχνότητα της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 3-14%, ενώ τα ποσοστά ποικίλλουν ανάλογα με τη βαρύτητα της NEK και την χρονική περίοδο κατά την οποία έγινε η συλλογή των δεδομένων της μελέτης.^{3,4}

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ειρήνη Νίκαινα, Παιδίατρος - Νεογνολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας Νεογνών, Νοσοκομείο Παίδων Η Αγία Σοφία
E-mail: enikaina@gmail.com, Τηλ. 2132013524

Η θνητότητα μετά από NEK κυμαίνεται μεταξύ 11-51%, με τα υψηλότερα ποσοστά να αφορούν τα νεογνά με βάρος γέννησης <1000gr και αυτά στα οποία η NEK αντιμετωπίστηκε χειρουργικά.⁵ Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, η συνολική θνητότητα της NEK εκτιμήθηκε στο ποσοστό του 23,5% (95% CI 18,5% -28,8%), με τη χειρουργική NEK να φτάνει στο 34,5%.⁵ Ένα ποσοστό των θανάτων λόγω NEK (5%-30,5%) συμβαίνει μετά την έξοδο από τη ΜΕΝΝ. Εκτός όμως από τη θνητότητα, υπάρχουν και μακροχρόνιες επιπλοκές της NEK όπως το σύνδρομο βραχέος εντέρου και η εντερική ανεπάρκεια (συχνότητα 15-35%), καθώς και οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές.^{5,6}

Παθογένεια της NEK

Αν και η αιτιολογία της δεν είναι πλήρως κατανοητή, η NEK θεωρείται πολυπαραγοντική νόσος. Συνδυασμός παραγόντων, όπως η ανωριμότητα του εντέρου και των εντερικών ανοσολογικών μηχανισμών, η ανάπτυξη-διείσδυση μικροβίων στον εντερικό βλεννογόνο, η ιστική βλάβη και η προκαλούμενη, μέσω φλεγμονώδους αντίδρασης, ισχαιμική νέκρωση φαίνεται ότι συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου.^{1,7}

Ενώ, παλαιότερα, το εμβρυϊκό περιβάλλον θεωρούνταν στείρο μικροβίων, είναι πλέον γνωστό ότι η απραχία του αποικισμού του γαστρεντερικού σωλήνα ξεκινά ενδομητρίως, τόσο μέσω της εντερικής και κολπικής χλωρίδας της μητέρας, όσο και μέσω του μικροβιώματος του πλακούντα. Η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας (πληθυσμός μικροοργανισμών που διαβίει εντός του εντέρου) και του μικροβιώματος (το σύνολο των γονιδίων των μικροβίων που αποτελούν την εντερική μικροχλωρίδα), που είναι υπεύθυνα για την προστασία του εντέρου και την ανοσορρύθμιση, καθορίζεται ουσιαστικά κατά τη γέννηση και διαμορφώνεται σταδιακά τα 3 πρώτα χρόνια της ζωής, με την επίδραση διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η σίτιση (μητρικός θηλασμός ή γάλα πρώτης βρεφικής ηλικίας), το είδος του τοκετού (φυσιολογικός ή καισαρική τομή) και οι αντιβιώσεις.^{1,6}

Η διαταραχή στην ισορροπία του μικροβιώματος, που είναι γνωστή ως δυσβίωση, χαρακτηρίζεται από μεταβολή του αριθμού και της ποικιλότητας των μικροβίων.⁸ Η αντικατάσταση των μη παθογόνων μικροοργανισμών του εντέρου από παθογόνους, αποτελεί

έναν από τους βασικότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη NEK, μέσω επαγωγής φλεγμονώδους αντίδρασης στο εντερικό επιθήλιο. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η υπερλειτουργία του υποδοχέα TLR4, ως απάντηση στους λιποπολυσακχαρίτες (LPS) των εντερικών βακτηρίων, λειτουργεί ως σήμα για την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα kappa-β, ενός μεταγραφικού παράγοντα υπεύθυνου για την παραγωγή ποικίλων κυτταροκινών και χημειοκινών. Ο σημαντικός ρόλος του υποδοχέα TLR4 στη NEK, ο οποίος εκφράζεται σε υψηλότερο τίτλο στα πρόωρα νεογνά σε σύγκριση με τα τελειόμηνα, επιβεβαιώθηκε από το γεγονός ότι σε πειραματόζωα με μεταλλάξεις στον υποδοχέα αυτόν, δεν παρατηρήθηκε NEK.⁹ Η ενεργοποίηση της IL-8, ως επακόλουθο της επαγόμενης φλεγμονώδους αντίδρασης, προσελκύει ουδετερόφιλα, τα οποία μέσω ανοσολογικών μηχανισμών προκαλούν αγγειοσυστολή, ισχαιμία και βλάβη του εντέρου.¹⁰ Στη βλάβη του εντερικού επιθηλίου και κατ' επέκταση του εντερικού φραγμού, συμβάλλει και η διαταραχή της ισορροπίας των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού (SCFA), που φυσιολογικά παράγονται από τα βακτήρια του εντέρου και προστατεύουν το εντερικό βλεννογόνο, ελαττώνοντας τη συγκέντρωση οξυγόνου και νιτρώδους στο εντερικό περιβάλλον και επομένως τη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου και, επιπλέον, επιδρώντας στη ρύθμιση της περισταλτικότητας του εντέρου.^{11,12} Στην **Εικόνα 1**, φαίνονται συνοπτικά οι προστατευτικοί μηχανισμοί του εντέρου του πρόωρου νεογνού, η κατάργηση των οποίων οδηγεί στη NEK (Εικόνα 1).

Ο άξονας εντέρου - εγκεφάλου

Η έννοια του άξονα εντέρου-εγκεφάλου έχει πρωτοπεριγραφεί πριν από 40 περίπου χρόνια, στηριζόμενη στο γεγονός ότι μία βλάβη σε επίπεδο εντερικού βλεννογόνου δύναται να επάγει συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, επηρεάζοντας το αναπτυσσόμενο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Κ.Ν.Σ.).¹³ Ο άξονας αυτός αποτελεί αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ εντέρου και εγκεφάλου, η οποία επιτυγχάνεται μέσω της μετάδοσης νευρικών, ορμονικών και ανοσολογικών σημάτων. Κεντρικά τμήματα του άξονα αυτού αποτελούν ο άξονας υποθάλαμος - υπόφυση, το αυτόνομο νευρικό σύστημα και το μεταιχμιακό σύστημα, κυρίως ο ιππόκαμπος, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τον έλεγχο του

εντέρου.¹ Το κεντρικό και το περιφερικό τμήμα (έντερο) του άξονα αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με σήματα που μεταφέρονται μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του εντερικού νευρικού πλέγματος, που εδράζεται στο εντερικό τοίχωμα.

Αλλαγές στην σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου, οδηγούν σε παραγωγή μεταβολιτών από το εντερικό μικροβίωμα (λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου π.χ. βουτυρικό, οξικό, προπιονικό, αμινοξέα π.χ. τρυπτοφάνη, νευροδιαβιβαστές π.χ. σεροτονίνη, GABA, ντοπαμίνη, και βιταμίνες π.χ. βιταμίνη Β και φυλλικό οξύ), οι οποίοι προκαλούν επιγενετικές αλλαγές στα εγκεφαλικά κύτταρα του ξενιστή και κατ' επέκταση την συμπεριφορά του.¹⁴ Πειραματικά μοντέλα σε ποντίκια έχουν αναδείξει μικρού βαθμού συστηματική φλεγμονή και χρησιμοποίηση διαφορετικών λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου στον εγκέφαλο, μετά από επιτάχυνση της ωρίμανσης του εντερικού φραγμού, προκαλούμενη από διατροφικούς παράγοντες,¹⁵ ενώ σε μελέτη των Ong και συν., διατροφο-εξαρτώμενες αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου συσχετίστηκαν με αλλαγές στη μικροδομή της λευκής ουσίας του εγκεφάλου.¹⁶ Τέλος, σε άλλη μελέτη σε πειραματόζωα, διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ εντερικού μικροβιώματος και διαταραχής της ισορροπίας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αγχώδους διαταραχής.¹⁷ Στην εικόνα 2, φαίνονται οι διάφοροι μηχανισμοί και μονοπάτια που συσχετίζουν τη NEK με τη διαταραχή της ανάπτυξης του εγκεφάλου και την εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών (Εικόνα 2).

Συσχέτιση NEK και διαταραχής της νευροανάπτυξης

Η συσχέτιση της NEK με την νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των νεογνών αποτελεί πεδίο εκτεταμένης έρευνας τις τελευταίες δεκαετίες. Ποικίλοι παράγοντες συνδέουν τη NEK με διαταραχή της νευροανάπτυξης στα πρόωρα νεογνά, με σημαντικότερους εξ αυτών την ανεπαρκή θρέψη, την υποξία-ισχαιμία, το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή και τη συχνά συνυπάρχουσα νοσηρότητα (π.χ. σηψαιμία, μηχανικός αερισμός, βρογχοπνευμονική δυσπλασία, εγκεφαλική αιμορραγία, αμφιβληστροειδοπάθεια προωρότητας). Οι παράγοντες αυτοί επιδρούν δυσμενώς και προκαλούν βλάβη στον ανώριμο εγκέφαλο, ο οποίος, στη φάση που συνήθως συμ-

βαίνει η NEK, βρίσκεται σε στάδιο ταχύτατης αύξησης και ανάπτυξης, διαφοροποίησης νευρικών κυττάρων, ανάπτυξης νευραξόνων και δενδριτών και δημιουργίας συνάψεων.⁶

Μια από τις πρώτες αναφορές για τη σχέση της NEK με δυσμενή νευροανάπτυξη ήταν αυτή των Walsh και συν., οι οποίοι, στα τέλη της δεκαετίας του 1980, ανέφεραν ότι νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (ΠΧΒΓ) και με NEK σταδίου III είχαν μικρότερη περίμετρο κεφαλής σε διορθωμένη ηλικία 20 μηνών συγκριτικά με μάρτυρες ίδιας ηλικίας κύησης. Το 1/3 περίπου των νεογνών με NEK παρουσίασε σοβαρή νευροαναπτυξιακή αναπηρία.¹⁸ Έκτοτε έχουν δημοσιευτεί διάφορες μελέτες, στην πλειονότητά τους αναδρομικές μελέτες ασθενών – μαρτύρων, που μελέτησαν τη σχέση της NEK με την εγκεφαλική βλάβη και τη δυσμενή νευροανάπτυξη. Στον Πίνακα 1, παρουσιάζονται τα ευρήματα μελετών των τελευταίων 20 ετών που συσχετίζουν τη NEK με δυσμενή νευροαναπτυξιακή έκβαση.

Η συχνότητα σοβαρών νευροαναπτυξιακών διαταραχών – αναπηρίας σε ασθενείς με ιστορικό NEK κυμαίνεται μεταξύ 24,8% - 61,1%.⁵ Σε μια πρόσφατη μεταανάλυση, πρόωρα νεογνά με NEK εμφάνισαν συχνότερα νευροαναπτυξιακές διαταραχές (40%) σε σύγκριση με πρόωρα, ίδιας ηλικίας, χωρίς NEK (29%, $p < 0,001$) και ο εκτιμώμενος κίνδυνος ήταν 1,59 (95% CI 1,42-1,79).¹⁹ Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές είναι συχνότερες σε νεογνά με μικρότερο ΒΓ και σοβαρότερη NEK που χρειάζεται χειρουργική επέμβαση.²⁰⁻²² Στη μελέτη των Fullerton και συν. διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος σοβαρής νευροαναπτυξιακής βλάβης, σε διορθωμένη ηλικία 18-24 μηνών, ήταν σχεδόν 2πλάσιος (24% έναντι 17%, αντίστοιχα) σε νήπια με ιστορικό NEK που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά σε σύγκριση με ανάλογης ηλικίας νήπια χωρίς NEK (Σχετικός κίνδυνος -RR 1,87, 95% CI 1,58-2,20, $p < 0,001$). Νήπια με NEK που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά είχαν επίσης κίνδυνο για σοβαρή νευροαναπτυξιακή βλάβη, που όμως ήταν μικρότερος (RR 1,32, 95% CI 1,03-1,69, $p = 0,027$).²³

Όσον αφορά στις επιμέρους νευροαναπτυξιακές διαταραχές που μελετήθηκαν, σταθερό εύρημα στη βιβλιογραφία είναι η χαμηλότερη νοητική επίδοση ασθενών με NEK.^{20,22-28} Στις περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες, η εκτίμηση των παιδιών έγινε σε διορθωμένη ηλικία 18-36 μηνών, με το Mental developmental

Index (MDI) της κλίμακας Bayley Scales of Infant Development (BSID). Νήπια με ιστορικό NEK, παρουσίασαν χαμηλότερα σκορ στο MDI σε σύγκριση με νήπια χωρίς NEK.^{20,26-28} Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη, οι Allendorf και συν. έδειξαν ότι η διαφορά αυτή στο MDI διαπιστώνεται μόνο μεταξύ ασθενών με NEK που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά και μαρτύρων χωρίς NEK, αφορά δε τόσο τις λεκτικές όσο και τις μη λεκτικές ικανότητες.²⁰ Τα νήπια με ιστορικό χειρουργικής NEK φαίνεται, επίσης, ότι παρουσιάζουν συχνότερα σοβαρή νοητική υστέρηση (MDI<70) συγκριτικά με παρόμοιας ηλικίας παιδιά με ιστορικό NEK που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά, καθώς και με μάρτυρες χωρίς NEK, με τα ποσοστά να κυμαίνονται από 14-50%.^{21-23, 26-27}

Οι μελέτες στις οποίες έγινε εκτίμηση της νοητικής επίδοσης σε μεγαλύτερες ηλικίες είναι λιγότερες και τα αποτελέσματά τους αντιφατικά. Το 2019, οι Van Shaik και συν., οι οποίοι μελέτησαν, με το τεστ RAKIT (Revised Amsterdam Child Intelligence Test), τη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη προώρων με ιστορικό NEK συγκριτικά με πρόωρα χωρίς NEK, δεν διαπίστωσαν διαφορά στις νοητικές επιδόσεις σε ηλικία 5 ετών ($97,8 \pm 12,5$ vs. $100,4 \pm 16,0$, $p=0,262$).²⁹ Σε ηλικία 7 ετών, όταν εξετάστηκαν βασικές εκπαιδευτικές ικανότητες (διάβασμα, γράψιμο, μαθηματικά), παιδιά με NEK παρουσίασαν περισσότερες δυσκολίες σε σύγκριση με αυτά χωρίς NEK, αλλά η διαφορά δεν ήταν σημαντική³⁰. Σε αντίθεση με τα ευρήματα αυτά, σε μια τελευταία μελέτη από τη Γερμανία, παιδιά ηλικίας 6 ετών με ιστορικό NEK που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά, είχαν χαμηλότερο IQ σε σχέση με παιδιά χωρίς NEK.³¹ Επίσης, στη μελέτη των Roze και συν., ασθενείς με NEK εμφάνισαν, σε ηλικία 9 περίπου ετών (6,2-13,3 έτη), χαμηλότερη συνολικά νοητική επίδοση ($p<0,01$), χαμηλότερη εκτελεστική επίδοση, επιλεκτική προσοχή και έλεγχο προσοχής ($p<0,05$) σε σύγκριση με παιδιά χωρίς NEK.³² Ως αποτέλεσμα των δυσκολιών αυτών, 28% των παιδιών που είχαν εμφανίσει NEK σε νεογνική ηλικία χρειάζονται ειδική σχολική εκπαίδευση και 21% λογοθεραπεία, όπως έδειξε μια πρόσφατη μεταανάλυση.¹⁹

Όσον αφορά στην κινητική ανάπτυξη, η εγκεφαλική παράλυση (ΕΠ) αποτελεί τη συχνότερα αναφερόμενη νευροαναπτυξιακή διαταραχή σε παιδιά με NEK.¹⁹ Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά ΕΠ σε νήπια και παιδιά με ιστορικό NEK σε

σύγκριση με μάρτυρες χωρίς NEK, αν και η διαφορά δεν ήταν πάντα σημαντική. Τα ποσοστά ΕΠ βρέθηκαν σαφώς υψηλότερα όταν η εκτίμηση έγινε σε μικρότερη ηλικία (18-36 μηνών) και σε περιπτώσεις χειρουργικής NEK.^{21-24,29} Ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης ήταν σχεδόν διπλάσιος σε παιδιά με NEK συγκριτικά με παιδιά ίδιας ηλικίας κύησης χωρίς NEK (RR 1,84, 95% CI 1,38 - 2,45).¹⁹

Κατά την εκτίμηση με το Psychomotor developmental Index (PDI) της κλίμακας BSID, οι κινητικές επιδόσεις στην ηλικία των 18-36 μηνών βρέθηκαν χαμηλότερες σε νήπια με ιστορικό NEK, και ιδιαίτερα σε αυτά με χειρουργική NEK, συγκριτικά με νήπια χωρίς ιστορικό NEK.^{20,22-24,26-27,30} Τα παιδιά αυτά, επίσης, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίζουν σοβαρή ψυχοκινητική καθυστέρηση (PDI<70) σε σύγκριση με τους μάρτυρες (17-50%), με τα μεγαλύτερα ποσοστά να αφορούν τη χειρουργική NEK.^{20-23,26-28} Μελέτες σε μεγαλύτερες ηλικίες ανέδειξαν και πάλι διαφορές, όμως οι διαταραχές ήταν ηπιότερες. Οι Rose και συν. κατέγραψαν διαφορές στη λεπτή κινητικότητα και τον συντονισμό μεταξύ παιδιών ηλικίας 6-13 ετών με ιστορικό NEK και παιδιών ανάλογης ηλικίας χωρίς NEK.³² Πιο πρόσφατα, οι Van Shaik και συν. δεν βρήκαν διαφορά στις κινητικές επιδόσεις παιδιών ηλικίας 5 ετών με ιστορικό NEK σε σύγκριση με παιδιά χωρίς ιστορικό NEK.²⁹

Η συμπεριφορά και οι διαταραχές της είναι ένας τομέας ανάπτυξης που έχει μελετηθεί λιγότερο. Η πρώτη αναφορά έγινε το 2000 όταν οι Sonntag και συν. ανέφεραν ότι νήπια με ιστορικό NEK υπολείπονταν στην ανάπτυξη της προσωπικότητας και στην κοινωνικότητα, σε διορθωμένη ηλικία 20 μηνών, συγκριτικά με νήπια χωρίς NEK.²⁵ Σε μεταγενέστερη μελέτη, ο κίνδυνος ανάπτυξης Διαταραχής Ελλειμματικής προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) σε παιδιά ηλικίας 7 ετών με ιστορικό NEK ήταν σχεδόν διπλάσιος σε σύγκριση με παιδιά χωρίς NEK. Εντούτοις, όταν λήφθηκαν υπόψη διάφοροι άλλοι προγεννητικοί και περιγεννητικοί παράγοντες, ο κίνδυνος αυτός δεν ήταν πλέον σημαντικός.³⁰ Ήπιες και οριακές διαταραχές συμπεριφοράς σε ασθενείς με NEK έχουν αναφερθεί και σε άλλες μελέτες, αλλά η συχνότητα τους δεν είναι σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με παιδιά χωρίς NEK.^{29,32-33}

Τέλος, παιδιά με ιστορικό NEK έχουν αυξημένο κίνδυνο αισθητηριακής αναπηρίας (τύφλωση και κώφω-

ση) συγκριτικά με παιδιά χωρίς NEK. Το εύρημα αυτό είναι σταθερό στις μελέτες, αλλά οι αναφερόμενες διαφορές δεν είναι πάντα στατιστικά σημαντικές. Στη μελέτη των Blakely και συν., 30% των παιδιών με NEK παρουσίασαν ήπιες διαταραχές όρασης.²⁴ Τύφλωση έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό 2-8,7% σε παιδιά με ιστορικό NEK έναντι 0,6-2,6% σε παιδιά χωρίς NEK (Πίνακας 1). Κώφωση έχει καταγραφεί σε ποσοστά που κυμαίνονται από 1-6,5% σε παιδιά με ιστορικό NEK έναντι 0-1,7% σε παιδιά χωρίς ιστορικό NEK. Σε συμφωνία με όλα τα προηγούμενα, οι αισθητηριακές βλάβες είναι συχνότερες σε παιδιά με ιστορικό χειρουργικής NEK συγκριτικά με παιδιά με NEK που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά ή με τους μάρτυρες.²¹⁻²³

Φαίνεται επομένως, με όλες τις νευροαναπτυξιακές παραμέτρους που μελετήθηκαν, ότι η NEK που χρειάστηκε χειρουργική αντιμετώπιση συσχετίστηκε με συχνότερες και σοβαρότερες νευροαναπτυξιακές διαταραχές και βλάβες. Αλλά και το είδος της επέμβασης έχει συσχετιστεί με την έκβαση, π.χ. η διενέργεια κολοστομίας έχει συσχετιστεί με χειρότερη νευροαναπτυξιακή έκβαση συγκριτικά με την εντερική τελικοτελική αναστόμωση.³⁴ Οι πιθανοί μηχανισμοί υποστηρίζεται ότι αφορούν την ίδια τη νόσο και τη βαρύτητά της (σοβαρότερη φλεγμονή ή/και συνοδός λοίμωξη-βακτηριαιμία)³⁵, αλλά και την υπόλοιπη περιγεννητική συννοσηρότητα των παιδιών αυτών ή τις ιατρικές παρεμβάσεις (π.χ. παρατενόμενος μηχανικός αερισμός, παρεντερική διατροφή, κατασταλτικά/τοξικά φάρμακα, μεταγγίσεις αίματος, αναισθησία για χειρουργική επέμβαση, κ.α.).^{20-21,23}

Συσχέτιση NEK και εγκεφαλικής βλάβης

Με τις ενδείξεις της συσχέτισης της NEK με τη νευροαναπτυξιακή αναπηρία να πληθαίνουν, διάφοροι ερευνητές έθεσαν το ερώτημα της πιθανής υποκείμενης δομικής βλάβης του εγκεφάλου.

α. Απεικόνιση εγκεφάλου: Διάφορες μελέτες έχουν δημοσιευτεί με το ερώτημα της συσχέτισης της NEK με απεικονιστικά ευρήματα του εγκεφάλου. Το 2005, οι Hintz και συν. ανέφεραν ότι νεογνά με χειρουργική NEK εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό εικόνα κυστικής περικολιλιακής λευκομαλάκυνσης (PVL) σε υπερηχογραφικό έλεγχο του εγκεφάλου τους, σε χρονολογική ηλικία 2 εβδομάδων, σε σύγκριση με νεογνά χωρίς NEK (14% vs 7%, $p=0,005$).²¹ Τα ευρήματα αυτά είναι παρόμοια με τα αποτελέσματα και άλλων μελετών.^{22,36} Ανάλογο εύρημα, είχαν και πιο πρόσφατα οι Kidokoro και συν., οι οποίοι μελετώντας 325 νεογνά, με HK <32 εβδομάδων, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η NEK είναι προγνωστικός παράγοντας για σοβαρή κυστική PVL (grade III-IV) στην MRI εγκεφάλου σε διορθωμένη ηλικία 37-42 εβδ [Odds ratio 6,8 (95% CI 1,68-28), $p=0,008$].³⁷ Επιπλέον της PVL, η NEK έχει συσχετιστεί και με άλλες βλάβες στην απεικόνιση εγκεφάλου, όπως ενδοκοιλιακή αιμορραγία (IVH), κοιλιομεγαλία και διάχυτες βλάβες της λευκής ουσίας. Σε πρόσφατη μεταανάλυση, οι Matei και συν. συμπέραναν ότι η IVH και η PVL είναι συχνότερες σε πρόωρα βρέφη και νήπια με ιστορικό NEK [Σχετικός κίνδυνος για IVH: 1,38 (95% CI 1,15 - 1,66) και για την PVL: 1,87 (95% CI 1,29 - 2,71)] σε σύγκριση με παρόμοιας ηλικίας πρόωρα χωρίς NEK.¹⁹ Οι διάχυτες βλάβες της λευκής ουσίας σχετίζονται συχνότερα με χειρουργική NEK³⁸ και αφορούν κυρίως την ινιακή περικολιλιακή περιοχή και το μεσολόβιο.³⁹ Επιπλέον, η συνύπαρξη νεογνικής λοίμωξης με τη NEK διπλασιάζει τον κίνδυνο βλάβης της λευκής ουσίας του εγκεφάλου [RR 2,2 (95% CI 1,31-3,74)].⁴⁰

β. Περίμετρος κεφαλής: Η επίδραση της NEK στην ανάπτυξη του εγκεφάλου έχει μελετηθεί και μέσω της παρακολούθησης της αύξησης της περιμέτρου κεφαλής. Οι Kidokoro και συν. συσχέτισαν τη NEK με πλημμελή ανάπτυξη του εγκεφάλου, η οποία εκτιμήθηκε με μέτρηση της αμφιβρεγματικής διαμέτρου του εγκεφάλου στην MRI, ήδη σε διορθωμένη ηλικία 37-42 εβδ.³⁷ Διάφορες μελέτες, σε παιδιά με ιστορικό NEK στη νεογνική ηλικία, έχουν συσχετίσει, επίσης, τη NEK με ανεπαρκή αύξηση της περιμέτρου κεφαλής στη διορθωμένη ηλικία των 24 μηνών, ενώ η χειρουργική NEK βρέθηκε ότι σχετίζεται συχνότερα με μικρότερη περίμετρο κεφαλής.^{21,26} Σε μεγαλύτερες ηλικίες, οι παρατηρούμενες διαφορές στην περίμετρο κεφαλής δεν είναι σημαντικές, σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες.^{29,32-33} Εξάιρεση αποτελεί μια πολύ πρόσφατη μελέτη, στην οποία διαπιστώθηκε ότι παιδιά με ιστορικό NEK είχαν μικρότερη περίμετρο κεφαλής σε ηλικία 6 ετών σε σύγκριση με παιδιά χωρίς NEK (48,8±2,0 cm vs. 50,1 ± 2,1 cm, αντίστοιχα, $p = 0,004$).³¹

Πρόληψη νευροαναπτυξιακών διαταραχών μετά από NEK

Μέθοδοι πρόληψης των νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά με ιστορικό NEK δεν έχουν αναπτυχθεί, μέχρι στιγμής, παρά μόνο σε πειραματικό επίπεδο. Πρόσφατα, η χορήγηση σε πειραματόζωα, από του στόματος, της αντιοξειδωτικής ουσίας N-ακετυλ-L-κυστεΐνη, συνδεδεμένης με δενδρομερή (νανοσωματίδια που συσσωρεύονται στη μικρογλοία σε μοντέλα νευροφλεγμονής), 48 ώρες μετά την πρόκληση της NEK, ελάττωσε την ενεργοποίηση της μικρογλοίας, εμπόδιζε τη δημιουργία εγκεφαλικών βλαβών και βελτίωσε τις νευροαναπτυξιακές δυνατότητες των πειραματόζωων.⁴¹ Επιπλέον, ενδιαφέρον έχει η μελέτη της επίδρασης που έχει η χορήγηση σε πειραματόζωα αμνιακού υγρού (προερχόμενο από χοίρους, επίμυες ή ακόμα και από γυναίκες μετά από καισαρική τομή), μέσω της εντερικής οδού, στην πρόληψη και θεραπεία της NEK.² Τα πρώτα δεδομένα είναι ευνοϊκά και δείχνουν ελάττωση της συχνότητας και της βαρύτητας της NEK, λόγω ελάττωσης της φλεγμονής, και ιδίως του TLR4-εξαρτώμενου φλεγμονώδους μονοπατιού, το οποίο σχετίζεται με την προκαλούμενη εγκεφαλική βλάβη μετά από NEK.

Οι προσπάθειες λοιπόν για την πρόληψη ή τον περιορισμό της εξέλιξης της οφειλόμενης σε NEK εγκεφαλικής βλάβης στρέφονται στην πρόληψη της NEK εξ αρχής, στην εύρεση της βέλτιστης θεραπευτικής της αντιμετώπισης και στη στενή παρακολούθηση των νεογνών με ιστορικό NEK.

α. Πρόληψη NEK: Με τις ενδείξεις συσχέτισης της NEK με δυσμενή νευροαναπτυξιακή έκβαση να πληθαίνουν και δεδομένου ότι δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες, μέχρι στιγμής, για τη βέλτιστη συντηρητική, και κυρίως, χειρουργική προσέγγιση των πρόωρων νεογνών με NEK, ιδιαίτερη σημασία για την έκβαση των νεογνών αυτών έχει η πρόληψη της NEK. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε μία ανασκόπηση των μέτρων πρόληψης της NEK, που αφορούν κυρίως τρεις τομείς: τη σίτιση των πρόωρων, τη χορήγηση προβιοτικών και τη χρήση αντιβιοτικών.⁴²

Όσον αφορά στη σίτιση, αποτελεί πλέον τεκμηριωμένη γνώση ότι η χορήγηση μητρικού γάλατος, ή γάλατος δότριας, μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο NEK συγκριτικά με τη διατροφή των πρόωρων με τροπο-

ποιημένο γάλα (formula).⁴²⁻⁴³ Έχει επίσης προταθεί η συστηματική χορήγηση πρωτογάλατος στο στοματοφάρυγγα των πρόωρων ως μέτρο πρόληψης της NEK, χωρίς όμως τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα να μπορούν να υποστηρίξουν σαφώς μια τέτοια πρακτική.⁴⁴ Όσον αφορά στη χορήγηση προβιοτικών (μικροοργανισμών με ανοσοτροποποιητική δράση, που παρεμποδίζουν τον αποικισμό του εντερικού επιθηλίου από παθογόνα και ευνοούν την ανάπτυξη των μη παθογόνων βακτηρίων) φαίνεται ότι, παρά την ετερογένεια ως προς την πρακτική εφαρμογή τους, τα προβιοτικά ελαττώνουν την επίπτωση της NEK στα νεογνά υψηλού κινδύνου (μέση εκτιμώμενη θεραπευτική δράση – σχετικός κίνδυνος RR 0,53; 95% CI 0,42-0,66).⁴⁵ Μάλιστα, το 2020, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής δημοσίευσε οδηγίες για τη χορήγηση προβιοτικών στα νεογνά ως μεθόδου πρόληψης της NEK σταδίου II ή III, που αφορούν τόσο το είδος όσο και τη δοσολογία του χορηγούμενου προβιοτικού.⁴⁶ Ο περιορισμός της χρήσης των αντιβιοτικών μπορεί επίσης να συμβάλλει στην πρόληψη της NEK. Η παράταση της αρχικής αντιβιοτικής αγωγής (μετά τον τοκετό), για περισσότερο από 4 ημέρες, σε πρόωρα νεογνά με αρνητική καλλιέργεια αίματος, καθώς και η χορήγηση προφυλακτικής per os αντιβιοτικής αγωγής (που έχει υποστηριχθεί από κάποιους ερευνητές για την πρόληψη της NEK), φαίνεται ότι τελικά αυξάνουν τον κίνδυνο NEK και πρέπει να αναθεωρηθούν ως κλινικές πρακτικές.⁴² Άλλοι περιγεννητικοί παράγοντες που φαίνεται να ελαττώνουν την πιθανότητα εμφάνισης NEK στα νεογνά υψηλού κινδύνου είναι η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών σε έγκυες με επικείμενο πρόωρο τοκετό, καθώς και η χορήγηση ιβουπροφαίνης (έναντι της παλαιότερα χρησιμοποιούμενης ινδομεθακίνης) σε νεογνά για τη σύγκλειση του βοταλείου.⁴⁷ Όσον αφορά στην πρόληψη της χειρουργικής NEK, η οποία σχετίζεται με χειρότερη έκβαση, η διατήρηση του κορεσμού αιμοσφαιρίνης σε υψηλότερα επίπεδα (91–95% έναντι 85–89%) φαίνεται ότι ελαττώνει τον κίνδυνο.⁴⁷ Από τις υπόλοιπες μελετώμενες παρεμβάσεις (π.χ. χορήγηση λακτοφερίνης, συμπληρώματος αργινίνης, N-ακετυλ-κυστεΐνης, ερυθροποιητίνης ή ω3-λιπαρών οξέων) και πρακτικές (π.χ. όγκος σίτισης, νηστεία ή πρώιμη χορήγηση

μικρών ποσοτήτων γάλατος, ρυθμός αύξησης της σίτισης, περιοριστική ή ελεύθερη στρατηγική μεταγωγίσεων κλπ), καμία δεν είχε επίδραση στην πιθανότητα εμφάνισης NEK, τουλάχιστον με τα δεδομένα που έχουν, μέχρι στιγμής, δημοσιευτεί.

β. Θεραπεία NEK και νευροαναπτυξιακή έκβαση:

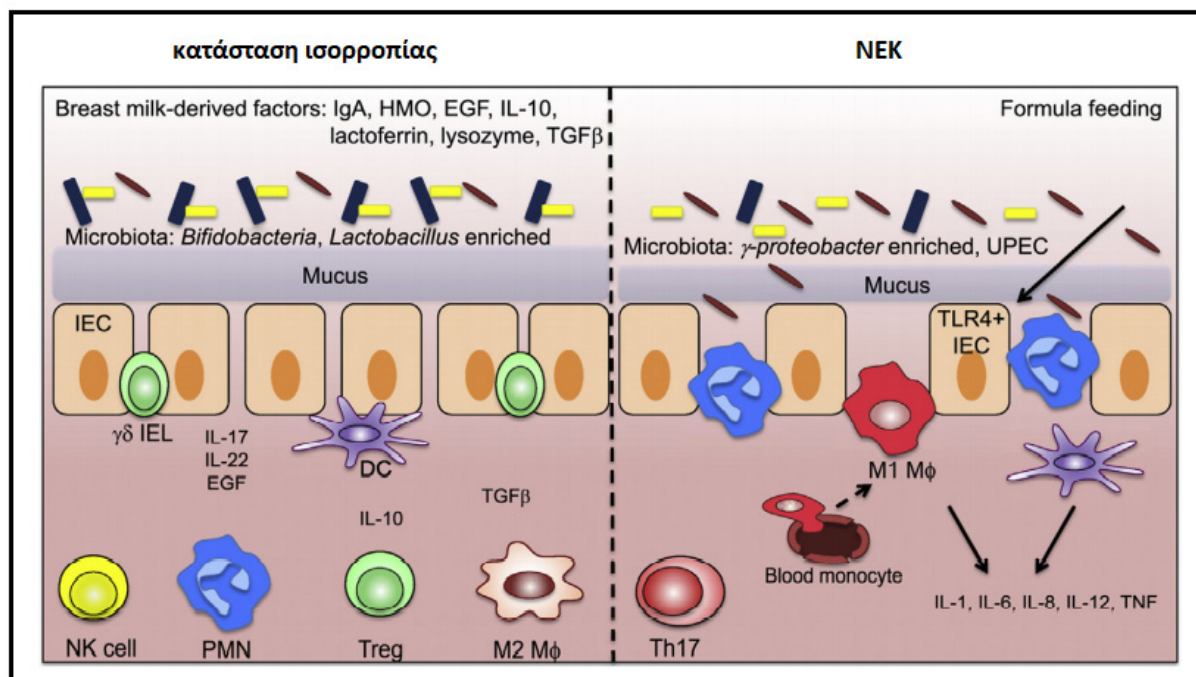
Η θεραπευτική αντιμετώπιση της NEK περιλαμβάνει τη διακοπή της εντερικής σίτισης, τη χορήγηση αντιβιοτικών, την υποστήριξη του κυκλοφορικού και αναπνευστικού συστήματος του νεογνού και σε προχωρημένες περιπτώσεις, την χειρουργική επέμβαση, χωρίς να υπάρχουν μέχρι στιγμής, σαφείς και ευρέως αποδεκτές οδηγίες για τη βέλτιστη χειρουργική προσέγγιση ασθενών με NEK. Οι πιθανές επιλογές χειρουργικής αντιμετώπισης της NEK με διάτρηση εντέρου, περιλαμβάνουν την τοποθέτηση περιτοναϊκής παροχέτευσης και τη λαπαροτομία με εντερική εκτομή, με ή χωρίς της δημιουργία στομίας.¹ Η επιλογή κάποιας προσέγγισης εξαρτάται από τη σταθερότητα του ασθενούς και την εμπειρία του χειρουργού. Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα που σχετίζουν τη φλεγμονή του εντέρου με την ενεργοποίηση του άξονα εντέρου – εγκεφάλου και την εγκεφαλική βλάβη φαίνεται ότι μπορεί να έχουν κλινικές προεκτάσεις, καθώς υποστηρίζουν πιθανώς την πρώιμη εκτομή του προσβεβλημένου τμήματος εντέρου σε νεογνά και βρέφη με NEK.¹ Αν και συχνά προτιμάται η περιτοναϊκή παροχέτευση ως αντιμετώπιση στα πολύ ευάλωτα, ασταθή, νεογνά, το νεκρωτικό και φλεγμονώδες έντερο που παραμένει μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες για τον αναπτυσσόμενο εγκεφαλο. Με στόχο την εύρεση της βέλτιστης χειρουργικής αντιμετώπισης, είναι σε εξέλιξη μια μεγάλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (*NEST trial*), τα αποτελέσματα της οποίας αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

γ. Παρακολούθηση νεογνών μετά τη NEK: Η φροντίδα για την αντιμετώπιση των επιπλοκών της NEK βασίζεται κυρίως στην εφαρμογή τακτικής παρακολούθησης των νεογνών με ιστορικό NEK, με στόχο την πρώιμη ανίχνευση διαταραχών και την καλύτερη αντιμετώπισή τους. Η συστηματική καταγραφή της

σωματικής αύξησης και η δομημένη εκτίμηση της ψυχοκινητικής εξέλιξης των ασθενών αυτών αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισής τους. Η ικανοποιητική αύξηση του ύψους (γραμμική αύξηση) και της περιμέτρου κεφαλής, καθώς και η ικανοποιητική αύξηση της ελεύθερης λίπους μάζας σώματος (μυϊκής μάζας), αποτελούν προγνωστικούς δείκτες της μακροχρόνιας νευροαναπτυξιακής εξέλιξης των ΠΧΒΓ νεογνών και σχετίζονται με καλύτερη έκβαση (υψηλότερα νοητικά και κινητικά σκορ, μεγαλύτερη ταχύτητα επεξεργασίας ερεθισμάτων, βελτιωμένη μνήμη εργασίας και υψηλότερο IQ).^{37,48} Συνεπώς η διόρθωση της ανεπαρκούς αύξησης, ιδίως τους πρώτους μήνες ζωής, είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς βελτιώνει τη νευροαναπτυξιακή έκβαση. Εξίσου σημαντική, όμως, είναι και η συστηματική αναπτυξιακή παρακολούθηση των παιδιών αυτών, ιδίως όταν συνυπάρχουν παθολογικά ευρήματα στην απεικόνιση εγκεφάλου, με στόχο την έγκαιρη ανίχνευση διαταραχών και συνεπώς την έναρξη των κατάλληλων παρεμβάσεων.⁴⁸

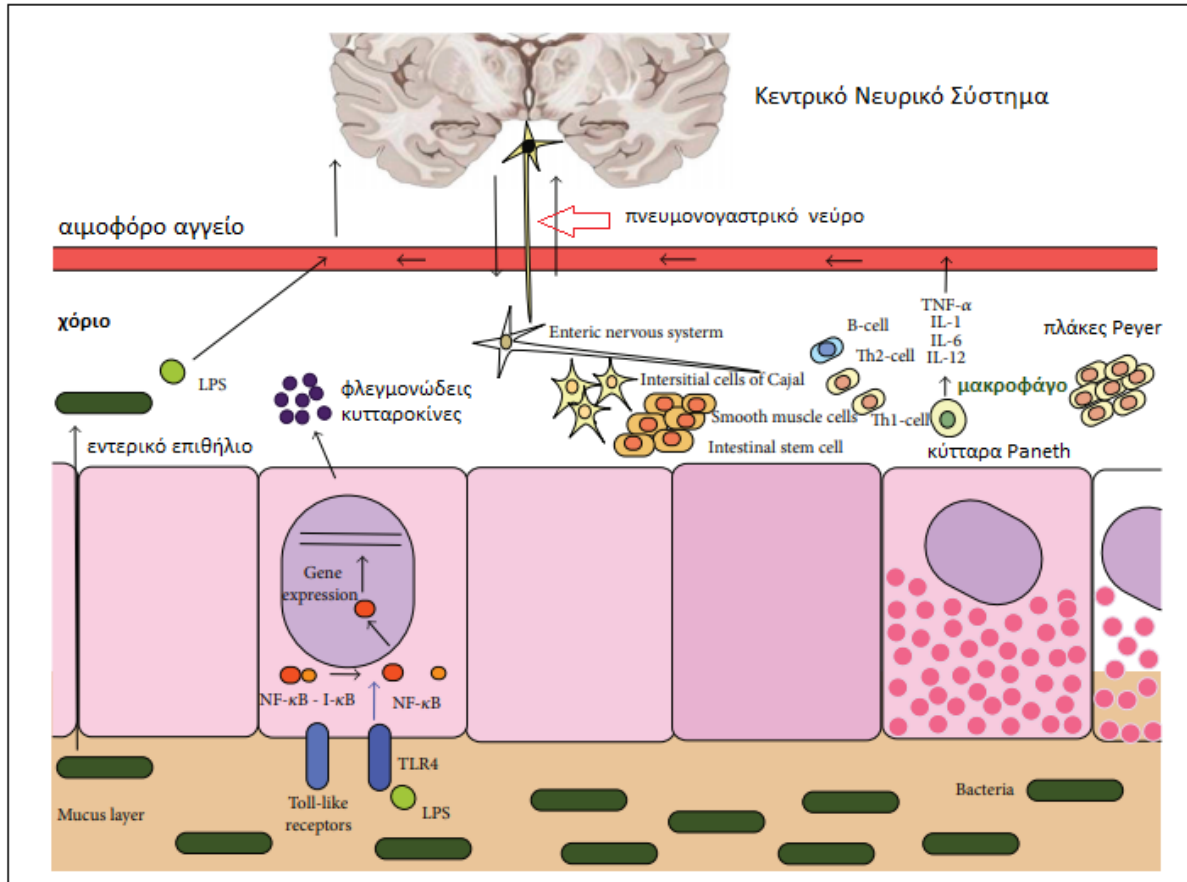
Συμπέρασμα

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα είναι μια σοβαρή επιπλοκή της προωρότητας, που οδηγεί σε δυσμενή νευροαναπτυξιακή έκβαση ένα σημαντικό ποσοστό των νεογνών που την παρουσιάζουν. Τα προσβεβλημένα νεογνά συχνά παρουσιάζουν διαταραχές σε νοητικό και κινητικό επίπεδο, καθώς και στη συμπεριφορά τους, ενώ παράλληλα μπορεί να εμφανίζουν σοβαρές αισθητηριακές αναπηρίες, όπως τύφλωση ή/και κώφωση. Η βαρύτητα των νευροαναπτυξιακών διαταραχών σχετίζεται με τη σοβαρότητα της βλάβης του εντερικού επιθηλίου, όπως αναδεικνύεται από τη δυσμενέστερη έκβαση παιδιών στα οποία η NEK ήταν προχωρημένη και χρειάστηκε χειρουργική αντιμετώπιση. Οι παιδίατροι, γνωρίζοντας την πιθανότητα δυσμενούς νευροαναπτυξιακής έκβασης των ασθενών με NEK, πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένοι στοχεύοντας στην πρώιμη αναγνώριση των διαταραχών αυτών, και στην έγκαιρη υποστήριξη και θεραπεία. ■



Εικόνα 1: Το έντερο του πρόωρου νεογνού σε κατάσταση ισορροπίας (Α) και στη NEK (Β).

Σε κατάσταση ισορροπίας, η ομοιοστάση ρυθμίζεται από ευεργετικά βακτήρια (*Bifidobacteria* και *Lactobacillus*) και τα συστατικά του μητρικού γάλακτος (ανοσοσφαιρίνη Α, ολιγοσακχαρίτες του ανθρώπινου γάλακτος [HMO], επιδερμικός αυξητικός παράγοντας [EGF], IL-10, λυσοζύμη, λακτοφερρίνη, TGF-β). Στο έντερο του πρόωρου νεογνού, τα γδ ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα (IELs) αποτελούν ανοσολογικά κύτταρα πρώτης γραμμής για την διατήρηση της επιθηλιακής ακεραιότητας μέσω IL-17A and EGF. Παράλληλα, τα κύτταρα-φονείς (NK) συνδράμουν στην επιδιόρθωση βλαβών του επιθηλιακού φραγμού. Σημαντικό ρόλο στον αρχικό αποικισμό του νεογνικού εντέρου έχουν και τα πολυμορφοπύρηνα (PMN), παρέχοντας προστασία ως απάντηση σε "απειλές" από δυνητικά παθογόνα βακτήρια μέσω της παραγωγής IL-22. Τέλος, τα ιστικά μακροφάγα (Mφ) και τα δενδριτικά κύτταρα (DCs) ενισχύουν την συμβίωση με το εντερικό μικροβίωμα, συνθέτοντας IL-10, η οποία, σε συνδυασμό με τον TGF-β, ενισχύει την παραγωγή και τη δράση των Τ ρυθμιστικών κυττάρων (Treg). Στη NEK, η απουσία των προστατευτικών συστατικών του μητρικού γάλακτος και η δυσβιωτική χλωρίδα (πχ *Gammaproteobacter*) έχουν ως αποτέλεσμα την "κατάρρευση" του φραγμού και τη βακτηριακή διείσδυση, γεγονός που - μέσω σήματος δια του Toll-like υποδοχέα 4 (TLR-4) - "επιστρατεύει" εντός του εντέρου ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα, τα οποία μαζί με τα ιστικά δενδριτικά κύτταρα DCs, επάγουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1b, TNF, IL-8, and IL-12), που ενεργοποιούν την Th1 και Th17 απάντηση (Από: Adams Chapman I. Clin Perinatol 2018;45:453–466).⁷



Εικόνα 2: Παθογενετικοί μηχανισμοί εγκεφαλικής βλάβης και νευροαναπτυξιακών διαταραχών μετά από ΝΕΚ
 Προτεινόμενος μηχανισμός για την παθοφυσιολογία του άξονα εντέρου-εγκεφάλου: Το πνευμονογαστρικό νεύρο συμβάλλει στην αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ του εντερικού νευρικού συστήματος και του μεταιχμιακού συστήματος στο Κεντρικό Νευρικό σύστημα. Το εντερικό μικροβίωμα φαίνεται να επηρεάζει την ανάπτυξη και λειτουργία του εγκεφάλου διαμέσου του εντερικού νευρικού συστήματος, μέσω του υποδοχέα TLR4 (Από: Sherman MP, Zaghouani H, Niklas V. *Pediatr Res* 2015;77:127–135).⁴⁹

Πίνακας 1: Επίδραση της ΝΕΚ στη νευροαναπτυξιακή έκβαση - συνοπτικά αποτελέσματα μελετών της τελευταίας 20ετίας

Μελέτη	Σχεδιασμός μελέτης	Νευροαναπτυξιακή διαταραχή
Hupberg 2020 ⁵¹	Ιστορική μελέτη ασθενών – μάρτυρων (2009-2014) Νεογνά με BI <1500gr XNEK (n=43) / Χειρουργική SIP (n=41) / Μάρτυρες (n=2157) Ηλικία εκτίμησης: 6 έτη Εργαλείο εκτίμησης: WPSSI-III	- Ανημέμενος σχετικός κίνδυνος για IQ score < 85 στους ασθενείς με XNEK σε σχέση με τους μάρτυρες: RR 3,0 (95% CI 1,8–4), p < 0,001. - Δεν υπάρχει διαφορά στη συχνότητα της ΕΠ ανάμεσα σε ασθενείς με XNEK και στους μάρτυρες (p=1,000) - Σε μια υποομάδα 41 ασθενών με XNEK και 41 μάρτυρων με παρόμοια περιγεννητικά χαρακτηριστικά: ασθενείς με XNEK είχαν χαμηλότερο IQ score σε σχέση με τους μάρτυρες (85 ± 17 έναντι 94 ± 14, p = 0,023)
Hansen 2019 ³³	Ιστορική μελέτη ασθενών – μάρτυρων (2002-2011) NEK (n=163) / Μάρτυρες (n=237). Ηλικία εκτίμησης: 10,5 έτη (5,6 -15,6 έτη) Εργαλεία εκτίμησης: SDQ, GMFCS	- Μέτρια / Σοβαρή ΕΠ ήταν συχνότερη σε παιδιά με NEK (3,1% έναντι 0,9%, p=0,130) - Διαταραχή συμπεριφοράς: συχνότερη σε παιδιά με NEK σε σχέση με τους μάρτυρες (23,9% έναντι 17,8%, p=0,130) - Διαταραχή όρασης: συχνότερη σε παιδιά με NEK (3,7% έναντι 2,6). - Διαταραχή ακοής: συχνότερη σε παιδιά με NEK (3,1% έναντι 1,3%),
Van Shaik 2019 ²⁹	Αναδρομική μελέτη ασθενών-μάρτυρων (1996-2006) Νεογνά με BI <1500gr ή και HK <32 εβδο NEK (n=58) / χωρίς NEK (n=110) Ηλικία εκτίμησης: 5 έτη Εργαλεία εκτίμησης: RAKIT, M-ABC, CBCL	- Χωρίς διαφορά στο RAKIT score: 97,8 (± 12,5) έναντι 100,4 (± 16,0), p=0,262 - Χωρίς διαφορά στο M-ABC percentile score: 29,1 (± 27,6) έναντι 33 (± 24,7), p=0,347 - ΕΠ: Ασθενείς με NEK 1,7 % έναντι 0,9% σε ασθενείς χωρίς NEK (p=1,000) - Χωρίς διαφορά στο CBCL συνολικά και στα υποσυνολικά, p=0,497 - Διαταραχή όρασης: Ασθενείς με NEK 5,2% έναντι 0,9% σε ασθενείς χωρίς NEK (p=0,119)
Allendorf 2018 ²⁰	Αναδρομική μελέτη ασθενών-μάρτυρων (2006-2013) Νεογνά με BI <1500gr: NEK (n=37): 13 ΣNEK και 24 XNEK / Μάρτυρες (n=37) Ηλικία εκτίμησης: ΔΟ 24 μηνών Εργαλείο εκτίμησης: BSID-II	- Υψηλότερο MDI στους μάρτυρες σε σχέση με τους ασθενείς (100 έναντι 90, p=0,008). - Η διαφορά οφείλεται κυρίως στους ασθενείς με XNEK (p=0,002) - Υψηλότερο PDI στους μάρτυρες σε σχέση με τους ασθενείς (104 έναντι 96, p=0,065).
Fullerton 2017 ²³	Πολυκεντρική αναδρομική μελέτη (1999-2012) Νεογνά με BI = 401-1000gr ή και HK: 22-27 εβδο. 417 με ΣNEK / 449 με XNEK / 9063 μάρτυρες Ηλικία εκτίμησης: ΔΟ 18-24 μηνών Εργαλείο εκτίμησης: BSID-II	- MDI < 70: 16 % σε XNEK / 12% σε ΣNEK / 8 % στους μάρτυρες - PDI < 70: 20 % σε XNEK / 14% σε ΣNEK / 8 % στους μάρτυρες - ΕΠ: 21 % σε XNEK / 10% σε ΣNEK / 7 % στους μάρτυρες - Αμφοτερόπλευρη τύφλωση: 3 % σε XNEK / 1 % σε ΣNEK / 1 % στους μάρτυρες - Αντίκλη ενίσχυσης της ακοής: 4% σε XNEK / 3% σε ΣNEK / 1 % στους μάρτυρες
Hayakawa 2015 ³⁶	Πολυκεντρική αναδρομική μελέτη (2003-2012) Νεογνά με BI <1500gr XNEK (n=44) / FIP (n=47) / MRI (n=42) / Μάρτυρες (n=261)	- Νευροαναπτυξιακή διαταραχή: - Μάρτυρες: 42,3% - NEK 61,1% - FIP 46,7% - MRI 75 % - Μόνο στους ασθενείς με MRI διέφερε σημαντικά η συχνότητα νευροαναπτυξιακής διαταραχής σε σχέση με τους μάρτυρες (p=0,021)

	Ηλικία εκτίμησης: ΔΟ 18 μηνών Εργαλείο εκτίμησης: Δεν αναφέρεται σαφώς	
Wadhawan 2014 ²²	Πολυκεντρική αναδρομική μελέτη (2000-2005) BI = 401 - 1000 γρ: XNEK (n=472) / ΣNEK (n=437) / SIP (n=282) / Χωρίς NEK ή SIP (n=8184) Ηλικία εκτίμησης: ΔΟ 18-22 μήνες Εργαλεία εκτίμησης: Amiel-Tison assessment, BSID-II	- MDI < 70: 50,6 % σε XNEK / 52,9% σε SIP/ 30,4 % στην ομάδα χωρίς NEK ή SIP (p<0,0001) - PDI<70: 46,3% σε XNEK / 49,6% σε SIP/ 20% στην ομάδα χωρίς NEK ή SIP (p<0,0001) - EPI: 22,5% σε XNEK / 17,0% σε SIP/ 5,3% στην ομάδα χωρίς NEK ή SIP (p<0,0001) - Τύφλωση: 5,24% σε XNEK / 3,40% σε SIP/ 0,57% στην ομάδα χωρίς NEK ή SIP (p<0,0001) - Κώφωση: 8,42% σε XNEK / 4,76% σε SIP/ 1,68% στην ομάδα χωρίς NEK ή SIP (p<0,0001) - Ο κίνδυνος νευροαναπτυξιακής διαταραχής ήταν όμοιος σε ασθενείς με NEK και ασθενείς με SIP
Shah 2012 ²⁸	Πληθυσμιακή μελέτη (1998-2009) BI = 401 - 1000 γρ: XNEK (n=32) / ΣNEK (n=30) / SIP (n= 18) / Χωρίς NEK ή SIP (n=785) Ηλικία εκτίμησης: ΔΟ 18-22 μήνες Εργαλείο εκτίμησης: BSID-II, Amiel-Tison assessment	- Χαμηλότερο MDI στους ασθενείς με NEK (77,8 ± 19,4) έναντι των μαρτύρων (87,3 ± 17,6) (p=0,001) - Χαμηλότερο PDI στους ασθενείς με NEK (84,4 ± 22,2) έναντι των μαρτύρων (91,4 ± 15,6) (p=0,04) και στους ασθενείς με XNEK (73,9 ± 19,9) έναντι αυτών με ΣNEK (91,6 ± 21,7) (p=0,03) - Ασθενείς με NEK είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα για PDI < 70: OR 2,64 (95% CI 1,18 - 5,91).
Pike 2012 ³⁰	Αναδρομική μελέτη ασθενών μαρτύρων (2002-2007) Ασθενείς με NEK (n=119) / Μαρτύρες (n=6439) Ηλικία εκτίμησης: 7 ετών Εργαλεία εκτίμησης: MATHS, SDQ	- Χωρίς διαφορά στην επίδοση στο γράψιμο, το διάβασμα και τα μαθηματικά - Αυξημένος κίνδυνος ελαττωμένης λειτουργικότητας (προσαρμοσμένο OR 1,55 (95% CI 1,05 - 2,29), ιδίως ήπιας διαταραχής (προσαρμοσμένο OR 1,61 (95% CI 1,03 - 2,53)) - EPI: 7% σε ασθενείς με NEK έναντι 3% σε ασθενείς χωρίς NEK (ns) - Διαταραχές συμπεριφοράς: 28,9% σε ασθενείς με NEK έναντι 22,5% σε ασθενείς χωρίς NEK (ns)
Roze 2011 ³²	Αναδρομική μελέτη ασθενών μαρτύρων (1996-2002) XNEK (n=17) / ΣNEK (n=15) / SIP (n=20) / Χωρίς NEK ή SIP (n=31) Ηλικία εκτίμησης: 9,3 έτη (6,2-13,3 έτη) Εργαλεία εκτίμησης: GMFCS, M-ABC, WISC-III, CBCL	- Ασθενείς με NEK-SIP: χαμηλότερη συνολικά νοητική επίδοση (p<0,01), χαμηλότερη εκτελεστική επίδοση, επιλεκτική προσοχή και χαμηλότερος έλεγχος προσοχής (p<0,05) - Ασθενείς με NEK-SIP: χειρότερη επίδοση στη λεπτή κινητικότητα και τον συντονισμό (p<0,05) - EPI: Ασθενείς με NEK-SIP 15 % έναντι 5% σε ασθενείς χωρίς NEK (p=0,08)
Blakely 2006 ²⁴	Προοπτική πολυκεντρική μελέτη (2001 - 2002) Νεογνά με BI = 401 - 1000 γρ, με XNEK ή SIP (n=71) Ηλικία εκτίμησης: 18-22 μήνες ΔΟ	- MDI<70: 45% - PDI<70: 32% - EPI: 24% (Μέτρια/σοβαρή 12%)

	Εργαλείο εκτίμησης: BSID-II	
	- Ήπια διαταραχή όρασης: 30%. Τύφλωση 3% - Κώφωση 5%	
Soraihan 2006 ²⁷	Προσοπτική μελέτη (1995-2000) Νεογνά με $BF < 1250$ gr και $HK < 32$ εβδο NEK ($v=51$) (στάδιο II/ III) / Μάρτυρες ($v=102$) Ηλικία εκτίμησης: ΔΟ 36 μήνες Εργαλείο εκτίμησης: BSID-II, Stanford-Binet Intelligence scales.	- Χαμηλότερο MDI στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες ($85,2 \pm 23,4$ έναντι $95,4 \pm 13,4$, $p=0,001$). - $MDI < 70$: 17,4% σε ασθενείς με NEK έναντι 4% στους μάρτυρες ($p=0,01$). - ΕΠ: Ασθενείς με NEK 17,4 % έναντι 8 % σε ασθενείς χωρίς NEK ($p=0,08$) - Διαταραχή όρασης* Ασθενείς με NEK 8,7 % έναντι 1 % σε ασθενείς χωρίς NEK ($p=0,03$) - Διαταραχή ακοής: Ασθενείς με NEK 1 % έναντι 0 % σε ασθενείς χωρίς NEK ($p=0,31$)
Hintz 2005 ²¹	Πολυκεντρική αναδρομική μελέτη (1995-1998) Νεογνά με $BF=401 - 1000$ gr 121 ΣNEK / 124 με ΧNEK / 2703 μάρτυρες Ηλικία εκτίμησης: ΔΟ 18-22 μήνες Εργαλείο εκτίμησης: BSID-II	- ΕΠ: 24 % σε ΧNEK / 12% σε ΣNEK / 15 % στους μάρτυρες. ΧNEK – Μάρτυρες: $p=0,006$. ΣNEK – Μάρτυρες: ns - Τύφλωση: 4,1 % σε ΧNEK / 0,8% σε ΣNEK / 1% στους μάρτυρες. ΧNEK – Μάρτυρες: $p=0,01$. ΣNEK – Μάρτυρες: ns - Κώφωση: 4,1 % σε ΧNEK / 0,8% σε ΣNEK / 1,5 % στους μάρτυρες. ΧNEK – Μάρτυρες: $p=0,045$. ΣNEK – Μάρτυρες: ns - Χαμηλότερο MDI στους ασθενείς με ΧNEK σε σχέση με τους μάρτυρες (72 ± 18 έναντι $79,5 \pm 18,4$, $p < 0,0001$). - Χαμηλότερο PDI στους ασθενείς με ΧNEK σε σχέση με τους μάρτυρες ($74 \pm 19,1$ έναντι $82,6 \pm 18,6$, $p < 0,0001$). - $MDI < 70$: 44% σε ασθενείς με ΧNEK έναντι 31% στους μάρτυρες ($p=0,003$). - $PDI < 70$: 37% σε ασθενείς με ΧNEK έναντι 22% στους μάρτυρες ($p=0,0003$).
Salhab 2004 ²⁶	Αναδρομική μελέτη ασθενών μάρτυρων (1995-2002) Νεογνά με $BF=401 - 1000$ gr : NEK ($v=12$) (στάδιο II/ III) / Μάρτυρες ($v=31$) Ηλικία εκτίμησης: ΔΟ 18-22 μήνες Εργαλείο εκτίμησης: BSID-II	- Χαμηλότερο MDI στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες (74 ± 14 έναντι 81 ± 13 , ns) - $MDI < 70$: 42% στους ασθενείς έναντι 19% στους μάρτυρες (ns). - Χαμηλότερο PDI στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες (66 ± 18 έναντι 88 ± 14 , $p < 0,001$) - $PDI < 70$: 50% στους ασθενείς έναντι 6% στους μάρτυρες ($p=0,003$).
Somtag 2000 ²⁵	Μελέτη ασθενών – μάρτυρων (1992-1996) Νεογνά με $BF < 1500$ gr: NEK ($v=20$) (στάδιο II/ III) / Μάρτυρες ($v=40$) Ηλικία εκτίμησης: ΔΟ 12 μηνών και 20 μηνών Εργαλείο εκτίμησης: Griffiths Developmental Scales	- Χαμηλότερες κινητικές επιδόσεις σε ηλικία 12 μηνών σε παιδιά με ιστορικό NEK ($p=0,04$) - Χαμηλότερες νοητικές επιδόσεις σε ηλικία 20 μηνών σε παιδιά με ιστορικό NEK ($p=0,003$) - Χαμηλότερη επίδοση παιδιών με ιστορικό NEK στην ανάπτυξη της προσοπικότητας / κοινωνικότητας σε ηλικία 20 μηνών ($p < 0,05$) - Χαμηλότερη επίδοση σε παιδιά με ιστορικό NEK στην ακοή και την ομιλία σε ηλικία 20 μηνών ($p < 0,05$)

NEK: νεκροτική εντεροκολίτιδα, ΧNEK: χειρουργική NEK, ΣNEK: συντηρητική NEK, SIP: Spontaneous Intestinal Perforation, FIP: Focal intestinal perforation, MRI: Meconium-related ileus, EPI: εγκυφοδική παρόλωση, BF: βάρος γέννησης, HK: Έκταστομία Θέση, ΔΟ: διορθωμένη ηλικία, RAKIT: Revised Amsterdam Child Intelligence Test, M-ABC: Movement Assessment Battery for Children, CBCL: Child Behavior Checklist, SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire, BSID: Bayley Scales of Infant Development, PDI: Psychomotor development index, MDI: Mental development index, MMAHS: Multi-Attribute Health Status, WPPSI-III: Wechsler preschool and primary scale of intelligence test, WISC-III: Wechsler Intelligence Scale for Children, ns: non-significant

ABSTRACT

Necrotizing enterocolitis and neurodevelopment

E. Nikaina, M. Gianniki, T. Siahaidou

A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a severe complication of prematurity, mostly affecting very premature and/or very low birth weight neonates. Despite advances in neonatal care, mortality and morbidity after NEC are still high. NEC affects neonatal brain in a period of rapid growth, when the brain is very vulnerable. Research in both animals and human neonates has related NEC, especially the severe, surgically managed NEC, to unfavorable neurodevelopmental outcomes. The pathogenesis of neurodevelopmental disorders after NEC is multifactorial, with both nutri-

tional and non-nutritional factors (such as other perinatal comorbidities and the inflammatory response to intestinal damage), playing important roles. Affected neonates present cognitive, motor and behavioral delays, along with sensory deficits (deafness and/or blindness). Periodic follow up is of paramount importance to ensure early diagnosis and adequate management of emerging disorders. Newer research focusing on appropriate management of NEC and also on prevention of neurodevelopmental disability is underway.

KEY WORDS: Necrotizing enterocolitis, NEC, neonates, premature

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moschopoulos C, Kratimenos P, Koutroulis I, Shah BV, Mowes A, Bhandari V. The Neurodevelopmental Perspective of Surgical Necrotizing Enterocolitis: The Role of the Gut-Brain Axis. *Mediators Inflamm* 2018;7456857.
2. Eaton S, Rees CM, Hall NJ. Current Research on the Epidemiology, Pathogenesis, and Management of Necrotizing Enterocolitis. *Neonatology* 2017;111:423-430.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Waldemar AC, Shankaram S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA* 2015;314:1039-1051.
4. Eaton S. Necrotizing enterocolitis symposium: Epidemiology and early diagnosis. *J Pediatr Surg* 2017;52:223-225.
5. Jones IH, Hall NJ. Contemporary Outcomes for Infants with Necrotizing Enterocolitis-A Systematic Review. *J Pediatr* 2020;220:86-92.e3.
6. Niemark HJ, De Meij TG, van Ganzewinkel CJ, de Boer NKH, Andriessen P, Hutten MC, et al. Necrotizing Enterocolitis, Gut Microbiota, and Brain Development: Role of the Brain-Gut Axis. *Neonatology* 2019;115:423-431.
7. Adams Chapman I. Necrotizing Enterocolitis and Neurodevelopmental Outcome. *Clin Perinatol*. 2018;45:453-466.
8. La Rosa PS, Warner BB, Zhou Y, Weinstock GM, Sodergren E, Hall-Moore CM, et al. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 12522-7.
9. Hackam DJ, Sodhi CP. Toll-like receptor-mediated intestinal inflammatory imbalance in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018;6:229-238.e1.
10. Neu J, Pammi M. Necrotizing enterocolitis: the intestinal microbiome, metabolome and inflammatory mediators. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23: 400-5.
11. Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL, et al. Microbiota-activated PPAR-γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science* 2017; 357: 570-5
12. Ge X, Pan J, Liu Y, Wang H, Zhou W, Wang X. Intestinal crosstalk between microbiota and serotonin

- and its impact on gut motility. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018; 19: 190–5.
13. Track NS. The gastrointestinal endocrine system. *Can Med Assoc J*. 1980;122:287–292.
 14. Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav* 2014;13(1):69–86.
 15. Marungruang N., E. Arévalo Sureda, A. Lefrançoise, Westrom B, Nyman M, Prykhodko O, et al. Impact of dietary induced precocious gut maturation on cecal microbiota and its relation to the blood-brain barrier during the postnatal period in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30(6):e13285.
 16. Ong IM, Gonzalez JG, McIlwain SJ, Sawin EA, Schoen AJ, Adluru N, et al. Gut microbiome populations are associated with structure-specific changes in white matter architecture. *Transl Psychiatry* 2018;8:6
 17. Huo R, B. Zeng, L. Zeng, Cheng K, Li B, Luo Y, et al. Microbiota modulate anxiety like behavior and endocrine abnormalities in hypothalamic pituitary-adrenal axis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:489.
 18. Walsh MC, Kliegman RM, Hack M. Severity of necrotizing enterocolitis: influence on outcome at 2 years of age. *Pediatrics* 1989;84:808–814.
 19. Matei A, Montalva L, Goodbaum A, Lauriti G, Zani A. Neurodevelopmental impairment in necrotizing enterocolitis survivors: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020;105:432–439.
 20. Allendorf A, Dewitz R, Weber J, Bakthiar S, Schloesser R, Rolle U. Necrotizing enterocolitis as a prognostic factor for the neurodevelopmental outcome of preterm infants - match control study after 2years. *J Pediatr Surg* 2018;53:1573–1577.
 21. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;115:696–703.
 22. Wadhawan R, Oh W, Hintz SR, Blakely ML, Das A, Bell EF, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants with spontaneous intestinal perforation or surgical necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2014;34:64–70.
 23. Fullerton BS, Hong CR, Velazco CS, Mercier CE, Morrow KA, Edwards EM, et al. Severe neurodevelopmental disability and healthcare needs among survivors of medical and surgical necrotizing enterocolitis: A prospective cohort study. *J Pediatr Surg* 2017;S0022-3468(17)30651-6.
 24. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, McDonald S, Stoll BJ, Stevenson DK, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. *Pediatrics* 2006;117:e680–e687.
 25. Sonntag J, Grimmer I, Scholz T, Metze B, Wit J, Obladen M. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 2000;89:528–532.
 26. Salhab WA, Perlman JM, Silver L, Sue Broyles R. Necrotizing enterocolitis and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants <1000 g. *J Perinatol* 2004;24:534–540
 27. Soraisham AS, Amin HJ, Al-Hindi MY, Singhal N, Sauve RS. Does necrotising enterocolitis impact the neurodevelopmental and growth outcomes in preterm infants with birthweight < or =1250 g?. *J Paediatr Child Health* 2006;42:499–504.
 28. Shah TA, Meinzen-Derr J, Gratton T, Steichen J, Donovan EF, Yolton K, et al. Hospital and neurodevelopmental outcomes of extremely low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation. *J Perinatol* 2012;32:552–558.
 29. van Schaik J, Liem KD, Akkermans R, der Sanden RN, Janssen A. Neurodevelopmental Outcomes among preterm infants surviving Necrotizing Enterocolitis Compared to Matched Controls: A 5-Year Follow-up Study. *Pediatr Res Child Health* 2019; 2: 1–7.
 30. Pike K, Brocklehurst P, Jones D, Kenyon S, Salt A, Taylor D, et al. Outcomes at 7 years for babies who developed neonatal necrotising enterocolitis: the ORACLE Children Study [published correction appears in *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013

- Sep;98(5):e1]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012;97:F318-F322.
31. Humberg A, Spiegler J, Fortmann MI, Zemlin M, Marissen J, Swoboda I, et al. Surgical necrotizing enterocolitis but not spontaneous intestinal perforation is associated with adverse neurological outcome at school age. Sci Rep 2020;10:2373.
32. Roze E, Ta BD, van der Ree MH, Tanis JC, van Baeckel KNJA, Hulscher JBF, et al. Functional impairments at school age of children with necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation. Pediatr Res 2011;70:619-625.
33. Hansen ML, Jensen IV, Gregersen R, Juhl SM, Greisen G. Behavioural and neurodevelopmental impairment at school age following necrotising enterocolitis in the newborn period. PLoS One 2019;14:e0215220.
34. Ta BD, Roze E, van Baeckel KN, Bos AF, Rassouli-Kirchmeier R, Hulscher JB. Long-term neurodevelopmental impairment in neonates surgically treated for necrotizing enterocolitis: enterostomy associated with a worse outcome. Eur J Pediatr Surg 2011;21:58-64.
35. Martin CR, Dammann O, Allred EN, Patel S, O'Shea M, Kuban KC, et al. Neurodevelopment of extremely preterm infants who had necrotizing enterocolitis with or without late bacteremia. J Pediatr 2010;157:751-6.e1.
36. Hayakawa M, Taguchi T, Urushihara N, Yokoi A, Take H, Shiraishi J, et al. Outcome in VLBW infants with surgical intestinal disorder at 18 months of corrected age. Pediatr Int 2015;57:633-638.
37. Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW, Woodward LJ, Neil JJ, Inder TE. Brain injury and altered brain growth in preterm infants: predictors and prognosis. Pediatrics 2014;134(2):e444-e453.
38. Merhar SL, Ramos Y, Meinzen-Derr J, Kline-Fath BM. Brain magnetic resonance imaging in infants with surgical necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation versus medical necrotizing enterocolitis. J Pediatr. 2014;164:410-2.e1.
39. Pogribna U, Yu X, Burson K, Burson K, Zhou Y, Lasky RE, Narayana PA, et al. Perinatal clinical antecedents of white matter microstructural abnormalities on diffusion tensor imaging in extremely preterm infants. PLoS One 2013;8:e72974.
40. Procianny RS, Silveira RC. Association between high cytokine levels with white matter injury in preterm infants with sepsis. Pediatr Crit Care Med 2012;13:183-187.
41. Niño DF, Zhou Q, Yamaguchi Y, et al. Cognitive impairments induced by necrotizing enterocolitis can be prevented by inhibiting microglial activation in mouse brain. Sci Transl Med 2018;10:eaan0237.
42. Jin YT, Duan Y, Deng XK, Lin J. Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants - an updated review. World J Clin Pediatr 2019;8:23-32.
43. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2018;6: CD002971
44. Tao J, Mao J, Yang J, Su Y. Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs. Eur J Clin Nutr. 2020;1-10.
45. Patel RM, Underwood MA. Probiotics and necrotizing enterocolitis. Semin Pediatr Surg 2018; 27: 39-46
46. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellof M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;70:664-680.
47. Xiong T, Maheshwari A, Neu J, Ei-Saie A, Pammi M. An Overview of Systematic Reviews of Randomized-Controlled Trials for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. Neonatology 2020;117:46-56.
48. Hickey M, Georgieff M, Ramel S. Neurodevelopmental outcomes following necrotizing enterocolitis. Semin Fetal Neonatal Med 2018;23:426-432
49. Sherman MP, Zaghouni H, Niklas V. Gut microbiota, the immune system, and diet influence the neonatal gut-brain axis. Pediatr Res 2015;77:127-135.

Κίνδυνος αιφνιδίου θανάτου στο σύνδρομο Dravet με μετάλλαξη του γονιδίου *SCN1A*

Ε. Κόκκινου, R. Pons

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο αιφνίδιος μη αναμενόμενος θάνατος σε περίπτωση επιληψίας (SUDEP) αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στη σχετιζόμενη με την επιληψία θνησιμότητα. Ωστόσο, υπάρχει ένα σημαντικό ποσοστό ιατρών που δεν γνωρίζει αυτό τον κίνδυνο. Η υποκείμενη αιτιοπαθοφυσιολογία του αιφνιδίου θανάτου στην επιληψία δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή. Αποδίδεται σε δυσλειτουργία του οργανισμού σε τρεις μηχανισμούς που είτε μεμονωμένα είτε συνδυαστικά (αναπνευστική, καρδιακή ή/και εγκεφαλική δυσλειτουργία) φαίνεται να συντελούν στην εκδήλωση

του SUDEP. Επιπλέον, όλο και περισσότερο το ερευνητικό ενδιαφέρον εστιάζεται στον πιθανό ρόλο της γενετικής στο μηχανισμό πρόκλησης του SUDEP, και, μέχρι στιγμής, έχει αποδειχθεί η συμμετοχή του γονιδίου Sodium voltage-gated Channel Alpha subunit 1 (*SCN1A*) που είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της α υποομάδας του διαύλου νατρίου με την ονομασία NaV1.1 και είναι γνωστό ως το κύριο επιληπτογόνο γονίδιο στο σύνδρομο Dravet. Εάν, εν τέλει, υπάρχουν «SUDEP γονίδια», όπως για παράδειγμα το *SCN1A*, μένει να αποδειχθεί στο μέλλον.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: *SCN1A* γονότυπος-φαινότυπος, επιληψία, σύνδρομο Dravet, αιφνίδιος θάνατος, αιφνίδιος θάνατος στην επιληψία (SUDEP)

Γενικά

Το γονίδιο *SCN1A* είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της α υποομάδας του διαύλου νατρίου (Nav1.1.), εδράζεται στην περιοχή 24 του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 2, και όλο και περισσότερο με το πέρασμα του χρόνου αποδεικνύεται ότι διαδραματίζει ενεργό ρόλο στην παθοφυσιολογία πολλών νοσημάτων του ανθρώπου.¹ Πρώτη φορά, το 2000, αποδείχθηκε η συσχέτισή του με την εκδήλωση επιληψίας και έκτοτε είναι γνωστό ως ένα από τα πιο σημαντικά «επιληπτικά» γονίδια.² Η πιο γνωστή και περισσότερο καταγε-

γραμμένη - περιγραφείσα μέχρι στιγμής εκδήλωση επιληψίας με την οποία έχει συνδυαστεί το γονίδιο *SCN1A* είναι αυτή του συνδρόμου Dravet (Dravet Syndrome, DS). Ωστόσο, το συγκεκριμένο γονίδιο φαίνεται ότι εμπλέκεται και σε πλήθος άλλες συννοσηρότητες - μη επιληπτικές καταστάσεις, όπως για παράδειγμα είναι η ημιπληγική ημικρανία, οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού (autism spectrum disorders, ASD) και ο αιφνίδιος ανεξήγητος θάνατος στην επιληψία (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP).¹ Πίνακας 1

Οι νοσολογικές διαταραχές που οφείλονται σε με-

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ελευθερία Κόκκινου, MD, MSc, Παιδίατρος, Ακαδημαϊκή Υπότροφος Παιδιατρικής Νευρολογίας, Ειδική Μονάδα Παιδονευρολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Τηλ.6972206581, e-mail: el_kok@otenet.gr

ταλλάξεις του γονιδίου *SCN1A* αποτελούν πρότυπο επιληπτικής διαυλοπάθειας, με ευρύ φαινοτυπικό φάσμα από τις αυτοπεριοριζόμενες και φαρμακοευαίσθητες επιληψίες [π.χ. η γενικευμένη επιληψία με πυρετικούς σπασμούς συν (GEFS+)] μέχρι τις αναπτυξιακές φαρμακοανθεκτικές επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες.¹ Οι τελευταίες επιληπτικές διαταραχές συνήθως εκδηλώνονται κατά τη βρεφική περίοδο, με τους ασθενείς να εμφανίζουν διάφορες μορφές σπασμών και ορισμένοι ψυχοκινητική καθυστέρηση, διαταραχές κινητικότητας, ψυχιατρικές εκδηλώσεις και αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας.³ Με λίγα λόγια, οι *SCN1A*-σχετιζόμενες διαταραχές παρουσιάζουν πολλές και διαφορετικές συννοσηρότητες και διαφορετική πρόγνωση, ως αποτέλεσμα διαφορετικών «λειτουργικών ελλειμμάτων» του εν λόγω γονιδίου.¹

ΣΥΝΔΡΟΜΟ DRAVET

Το σύνδρομο Dravet περιγράφηκε πρώτη φορά το 1978 από την Charlotte Dravet ως σοβαρή μυοκλονική επιληψία της βρεφικής ηλικίας και αργότερα το 1989 μετονομάστηκε σε σύνδρομο Dravet.⁴ Πρόκειται για μία σπάνια μορφή πρώιμης έναρξης γενετικού επιληπτικού συνδρόμου που χαρακτηρίζεται από ανθεκτική επιληψία και νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση.³ Η επίπτωσή του ανέρχεται σε 1:20.000-40.000 άτομα, με 2 φορές μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στα αγόρια.⁵ Η γενετική (γονιδιακή) βάση του συνδρόμου ανακαλύφθηκε το 2001 και αφορά μετάλλαξη στο γονίδιο *SCN1A*.⁶

Σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 80% των ασθενών με DS έχει ταυτοποιηθεί παθολογικό αλληλίο (μετάλλαξη) στο γονίδιο *SCN1A*, καθιστώντας το ως το πιο συχνό επιληπτικό σύνδρομο με γενετική βάση.⁶ Οι μισοί περίπου από τους ασθενείς έχουν μη νοηματικές μεταλλάξεις, πρώιμα κωδικόνια λήξης ή κωδικόνια παραλλαγής (truncation variants) και οι άλλοι μισοί παρανοηματικές μεταλλάξεις (missense variants).^{1,6} Πίνακας 2 Ωστόσο, αν και το μεγαλύτερο μέρος των παθολογικών αλληλίων είναι δυνατόν να ταυτοποιηθεί με τη μέθοδο αλληλούχισης του DNA κατά Sanger ή τη μέθοδο αλληλούχισης επόμενης γενιάς, υπάρχει ένα ποσοστό περίπου 3% των ασθενών που έχουν είτε παθολογικούς γενετικούς πολυμορφισμούς είτε μικροελλείψεις ή διπλασιασμούς, που μπορεί να μην ταυτοποιηθούν,

εάν δεν εφαρμοστεί η ενδεδειγμένη γενετική/γονιδιακή εξέταση.^{1,6} Για παράδειγμα, έχει περιγραφεί παθογενετικός μηχανισμός όπου ένα δηλητηριώδες εξόνιο, προηγουμένως κρυμμένο σε ένα εντρόνιο, επηρεάζει το μάτισμα των πρωτεϊνών στους νευρώνες.^{7,8} Τέλος, τα τελευταία χρόνια, έχει ξεκινήσει προσπάθεια συσχέτισης του γονοτύπου είτε με συγκεκριμένο είδος θεραπείας ή με τον καθορισμό της πρόγνωσης της νόσου.⁹ Πίνακας 3

Τα περισσότερα παθογόνα αλληλία εμφανίζονται εκ νέου (de novo) στα προσβεβλημένα παιδιά, όμως υπάρχει και ένα ποσοστό μικρότερο του 10% των περιπτώσεων που κληρονομούνται από γονείς με μωσαϊκισμό είτε προσβεβλημένους είτε όχι.¹⁰ Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις, η κληρονομικότητα του παθογόνου αλληλίου μπορεί να ακολουθεί τον επικρατή τύπο κληρονομικότητας στο πλαίσιο οικογενειακού ιστορικού GEFS+.¹¹

Το σύνδρομο Dravet αποτελεί την πρότυπη αναπτυξιακή - επιληπτική εγκεφαλοπάθεια με μέσο όρο ηλικίας έναρξης σπασμών αυτή των 6 μηνών (και ανώτερο όριο εκείνο των 15 μηνών).¹² Το βρέφος συνήθως εμφανίζει πυρετικούς σπασμούς, είτε κλονικούς στη μία πλευρά του σώματος είτε γενικευμένους τονικοκλονικούς. Το πρώτο επεισόδιο σπασμών, στους μισούς περίπου ασθενείς, είναι δυνατόν να εξελιχθεί σε επιληπτική κατάσταση (status epilepticus) με περαιτέρω ακολουθία σπασμών. Σε περίπτωση που το βρέφος εμφανίσει ημιπληγικούς σπασμούς, η πλεύριση/πλαγίωση ποικίλλει μεταξύ των παροξυσμών, γεγονός καθοριστικό-χαρακτηριστικό για τη διάγνωση του νοσήματος. Στη συνέχεια, στις ηλικίες 1 έως 5 ετών, εκδηλώνονται και άλλες μορφές σπασμών, όπως σύνθετες εστιακές κρίσεις, εστιακές με απώλεια συνείδησης, αφαιρέσεις, μυοκλονίες και μη σπασμωδική επιληπτική κατάσταση (nonconvulsive status epilepticus). Η πρώιμη εκδήλωση πολλαπλών διαφορετικών μορφών σπασμών, ιδίως των μυοκλονικών κρίσεων, φαίνεται ότι αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα. Με την πάροδο του χρόνου, οι κρίσεις πυροδοτούνται όλο και λιγότερο από την παρουσία εμπύρετης κατάστασης και εκδηλώνονται πιο συχνά στη διάρκεια του ύπνου.¹³ Όσον αφορά το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), στα 2 πρώτα χρόνια της ζωής συνήθως δεν παρουσιάζει χαρακτηριστικά παθολογικά ευρήματα (ακόμη μπορεί να είναι

και φυσιολογικό), στη συνέχεια, όμως, εξελίσσεται με καταγραφή γενικευμένων αιχμών-κυμάτων, πολυαιχμών-κυμάτων ή/και πολυεστιακών εκφορτίσεων.¹

Η αναπτυξιακή εξέλιξη των ασθενών με DS συνήθως είναι εντός του φυσιολογικού τον πρώτο χρόνο της ζωής (αν και αναφέρονται ήπιες αναπτυξιακές διαταραχές ως έλλειμμα στον οπτικοκινητικό συντονισμό), με στασιμότητα στην ηλικία μεταξύ του 1ου και 2ου χρόνου της ζωής και στη συνέχεια, σε αρκετούς εξ αυτών, προοδευτική επιδείνωση με διαταραχές του λόγου και ποικίλου βαθμού νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση.³ Ο βαθμός της νοητικής υστέρησης ποικίλλει από βαριά, στους μισούς σχεδόν ασθενείς, έως μέτρια, στους περισσότερους από τους υπόλοιπους. Σε μικρότερο βαθμό αναφέρονται ασθενείς με ήπιες μαθησιακές διαταραχές ή ακόμη και με φυσιολογική νοημοσύνη.¹⁴ Ορισμένοι, επίσης, ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν προβλήματα συμπεριφοράς είτε με στοιχεία διαταραχής αυτιστικού χαρακτήρα είτε ψυχιατρικής φύσης, όπως επιθετικότητα, αγχώδης διαταραχή, εμμονές και στερεοτυπίες.³

Επιπλέον, όσον αφορά τον τομέα της αδρής κινητικότητας, η ανεξάρτητη βάδιση σημειώνεται συνήθως στην ηλικία των 16-18 μηνών, με κάποιο βαθμό αστάθειας. Μετά την εφηβεία, οι ασθενείς συχνά αναπτύσσουν πολύ ήπια σπαστικότητα με χαρακτηριστικό τύπο βαδίσματος, με κάμψη στην περιοχή του γόνατος και στη λεκάνη-ισχίο («crouch gait»).¹⁵ Συνοπτικά, οι διαταραχές κινητικότητας εκδηλώνονται με αταξία, τρόμο, δυσαρθρία, πυραμιδική και εξωπυραμιδική σημειολογία.^{3,15}

Τέλος, ο αιφνίδιος ανεξήγητος θάνατος στην επιληψία και η επιληπτική κατάσταση είναι τα πιο συχνά αίτια θανάτου στους ασθενείς με σύνδρομο Dravet.³

ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΑΝΕΞΗΓΗΤΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΗΨΙΑ

Ως αιφνίδιος ανεξήγητος θάνατος στην επιληψία (SUDEP) ορίζεται ο ξαφνικός, μη αναμενόμενος, θάνατος, σε ασθενείς με ιστορικό επιληψίας, παρουσία ή όχι αυτοπτών μαρτύρων, χωρίς αναγνωρισμένη αιτία τραυματισμού ή πνιγμονής, στα πλαίσια αποδεδειγμένου ή μη επεισοδίου σπασμών, και επί απουσία τεκμηριωμένης επιληπτικής κατάστασης, όπου η μετά θάνατον εξέταση (νεκροψία) δεν αναδεικνύει δομικό

ή τοξικολογικό αίτιο θανάτου. Δεν υπάρχει ειδική διαγνωστική εξέταση για το SUDEP και κανένα εύρημα στην αυτοψία δεν είναι παθογνωμονικό.^{16,17}

Γενικά, τα παιδιά με επιληψία αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.¹⁸ Ο θάνατος στα παιδιά με επιληψία μπορεί να είναι το αποτέλεσμα επιπλοκής των σπασμών (π.χ. εισρόφηση, ασφυξία, τραυματισμός ή πνιγμονή), επίμονης σπασμωδικής επιληπτικής κατάστασης, υποκείμενου νοσήματος (π.χ. νευροεκφυλιστική νόσος) ή SUDEP.¹⁹ Ο αιφνίδιος ανεξήγητος θάνατος στην επιληψία είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου στα παιδιά με επιληψία σε ποσοστό 0.2-0.3/1000 παιδιά με επιληψία ανά έτος. Όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνους για εκδήλωση SUDEP είναι η εκδήλωση των σπασμών σε μικρή ηλικία, το αρρεν φύλο, οι γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί, οι σπασμοί κατά τη διάρκεια της νύχτας, η αυξημένη συχνότητα εκδήλωσης των σπασμών λόγω μη καλού ελέγχου της επιληψίας, η πολυφαρμακοθεραπεία και η μη συμμόρφωση στην αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή.¹⁶⁻¹⁹

Η αιτιοπαθογένεια του SUDEP είναι άγνωστη, ωστόσο εικάζεται ότι μπορεί να είναι το αποτέλεσμα διαταραχής στην αναπνοή, στον καρδιακό ρυθμό ή στην εγκεφαλική λειτουργία.¹⁶⁻¹⁹ Δεδομένα από μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματικά (ζωικά) μοντέλα προκρίνουν ως πιθανό υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό αλλαγές είτε μεμονωμένες ή σε συνδυασμό στα 3 αυτά επίπεδα (εγκεφαλικό, καρδιακό και αναπνευστικό).^{20,21}

Η έλλειψη οξυγόνου κατά τη διάρκεια των σπασμών πρωτοπεριγράφηκε το 1899, όταν ο Hughlings Jackson παρατήρησε ότι τόσο ασθενείς του όσο και πειραματόζωα (μαϊμούδες) παρουσίαζαν κυάνωση στη διάρκεια των σπασμών.^{19,22} Έκτοτε, παρόμοια παρατήρηση έχει καταγραφεί και από άλλους ερευνητές, σε αρκετούς ασθενείς, με παρουσία άπνοιας^{19,22} και αποκορεσμού^{19,24} στη διάρκεια ορισμένων επιληπτικών επεισοδίων, συνήθως περισσότερο παρατεταμένης διάρκειας. Ωστόσο, η αναπνευστική δυσλειτουργία για να οδηγήσει σε SUDEP πρέπει να είναι αρκετά παρατεταμένη και σοβαρού βαθμού, γεγονός όχι τόσο συχνό, με αποτέλεσμα να θεωρείται ότι είναι δυνατόν να επέλθει αιφνίδιος θάνατος στην επιληψία και μέσω καρδιακής ανεπάρκειας δευτεροπαθούς λόγω υποαε-

ρισμού κατά τη διάρκεια του επιληπτικού επεισοδίου.¹⁹

ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΑΝΕΞΗΓΗΤΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ *SCN1A* ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ

Τα παιδιά-ασθενείς με σύνδρομο Dravet εμφανίζουν 15 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο αιφνιδίου ανεξήγητου θανάτου σε σχέση με άλλες μορφές βρεφικής-παιδικής επιληψίας και ισχύουν οι ίδιοι παράγοντες κινδύνου.^{25,26} Το ποσοστό θνησιμότητας στο σύνδρομο Dravet κυμαίνεται από 3.7% έως 17% και οι σχετιζόμενοι θάνατοι με SUDEP αντιστοιχούν στο 53-61% των αναφερόμενων θανάτων, σε σχέση με το 14.5% σε ασθενείς με νεοεμφανιζόμενη επιληψία. Οι γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί (ιδίως στη διάρκεια της νύχτας) και τα συχνά επαναλαμβανόμενα επεισόδια status epilepticus θεωρούνται μείζονος σημασίας παράγοντες κινδύνου για SUDEP.²⁵⁻²⁸ Επιπλέον, αν και είναι δύσκολος ο συσχετισμός της πρώιμης έγκαιρης αποτελεσματικής θεραπείας του συνδρόμου Dravet με μικρότερο κίνδυνο SUDEP, είναι γενικά αποδεκτό ότι η αντιμετώπιση επιληπτικής κατάστασης και η μείωση της διάρκειας και της συχνότητας των σπασμών νωρίς στη διάγνωση θα συντελέσει στη μείωση του σχετικού κινδύνου SUDEP και θα βελτιώσει τη νευρογνωσιακή εξέλιξη και πρόγνωση.^{12,25-28}

Σε ορισμένα πειραματικά ζωικά μοντέλα ποντικών με έλλειψη του γονιδίου *SCN1A* αναφέρονται εκδηλώσεις αυτόματων, αυθόρμητων, απρόκλητων σπασμών, με αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και περιπτώσεις αιφνιδίου θανάτου, μέσω ενεργοποίησης του παρασυμπαθητικού συστήματος κατά τη διάρκεια των σπασμών. Σε άλλα ζωικά μοντέλα ποντικών *SCN1A* διαταραχής διαπιστώθηκε εκδήλωση καρδιακής αρρυθμίας, που συνήθως προηγούνταν των σπασμωδικών κρίσεων, προκρίνοντας την θεωρία ότι ορισμένες μεταλλάξεις του γονιδίου *SCN1A* μπορούν να προδιαθέσουν σε αιφνίδιο θάνατο μέσω νευροκαρδιακών ή μεμονωμένων καρδιακών μηχανισμών.^{20,26,28}

Γενικά, η α υποομάδα του διαύλου νατρίου (Nav1.1.), εκτός από το να εκφράζεται στον εγκέφαλο, εκφράζεται και στον κολποκοιλιακό κόμβο της καρδιάς, όπου συμβάλλει στον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού.²⁹ Κατ' επέκταση, το ερώτημα που τίθεται είναι εάν ο αυξημένος κίνδυνος του αιφνιδίου θανάτου στην επιληψία σε ασθενείς με *SCN1A*-σχετιζόμενες επιληψίες

και σύνδρομο Dravet είναι αποτέλεσμα της απώλειας λειτουργίας της α υποομάδας του διαύλου νατρίου στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στην καρδιά ή και στα δύο. Προκειμένου να απαντηθεί αυτό το ερώτημα, ο Kalume και οι συνεργάτες του έκαναν ποντίκια με ιστό-στοχευμένη απαλοιφή της α υποομάδας του διαύλου νατρίου είτε στον εγκέφαλο είτε στην καρδιά και τα σύγκριναν φαινοτυπικά με ποντίκια Dravet με καθολική απαλοιφή της α υποομάδας του διαύλου νατρίου.^{20,26,29} Η συνδυαστική καταγραφή βίντεο-ΗΕΓ και ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) επί αυτόματων σπασμών κατέδειξε επεισόδια κρίσιμης βραδυκαρδίας στη διάρκεια της τονικής φάσης των σπασμών και παρουσία μεγάλου βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού και μειωμένης μεσοκρίσιμης μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού.^{20,26,30-32} Τα ευρήματα αυτά βρέθηκαν στα ποντίκια με την καθολική ή/και την εγκεφαλική έλλειψη της α υποομάδας του διαύλου νατρίου, όχι όμως και σε εκείνα με την έλλειψη στην καρδιά.³⁰⁻³² Επιπλέον, σε μία μελέτη που περιλάμβανε 20 ασθενείς με σύνδρομο Dravet, διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά με σύνδρομο Dravet παρουσίασαν μειωμένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού σε σύγκριση είτε με υγιή παιδιά της ίδιας ηλικίας και του ίδιου φύλου είτε με παιδιά που είχαν άλλα επιληπτικά σύνδρομα της ίδιας ηλικίας και του ίδιου φύλου.³³ Από τα ανωτέρω στοιχεία προκύπτει ότι πιθανόν υπάρχει μη φυσιολογική ρύθμιση της δραστηριότητας του κολποκοιλιακού κόμβου μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Επιπρόσθετα, γενικά οι ασθενείς με *SCN1A*-σχετιζόμενες διαταραχές, οπότε και με σύνδρομο Dravet, αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης SUDEP μέσω πιθανής δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως αποδεικνύεται με την εμφάνιση βραδυκαρδίας και παράτασης P και QT διαστήματος σε ορισμένους εξ αυτών.³⁴ Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί περιπτώσεις αιφνιδίου θανάτου σε άτομα χωρίς γνωστό ιστορικό επιληψίας, όπου στη μετα-θάνατον διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας του αιφνιδίου θανάτου, διαπιστώθηκαν ΗΚΓ διαταραχές και μεταλλάξεις στο γονίδιο *SCN1A*. Συγκεκριμένα, σε μία περίπτωση αναφέρονται δύο περιστατικά αιφνιδίου βρεφικού θανάτου, χωρίς προηγηθέν ιστορικό σπασμών, όπου με λειτουργικές δοκιμασίες ανευρέθηκαν αλληλόμορφα του γονιδίου *SCN1A* να προκαλούν

πρωτεϊνο-αλλαγές στη λειτουργία του διαύλου.^{35,36} Σε μία άλλη περίπτωση, περιγράφεται αιφνίδιος θάνατος στην παιδική ηλικία σε παιδί με γνωστό ιστορικό πυρετικών σπασμών. Ο αδερφός του διεγνώσθη αργότερα με σύνδρομο Dravet, που αρχικά αποδόθηκε σε εκ νέου μετάλλαξη του *SCN1A*, αλλά στη συνέχεια, στα πλαίσια ερευνητικής μελέτης, διαπιστώθηκε ότι ο πατέρας ήταν μωσαϊκός και ότι την ίδια παθογόνο μετάλλαξη έφερε και το παιδί που είχε πεθάνει.³⁶

Εκτός όμως από τις λειτουργικές και ιστοπαθολογικές αλλαγές σε καρδιακό επίπεδο, στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν δεδομένα σχετικά με νευροπαθολογικές αλλαγές στον εγκέφαλο ατόμων που βίωσαν αιφνίδιο θάνατο. Μεταξύ αυτών των ατόμων συμπεριλαμβάνονται και ασθενείς με *SCN1A* επιληψία, σε ορισμένους εκ των οποίων διαπιστώθηκαν αλλαγές στον εγκεφαλικό ιστό, κυρίως στο επίπεδο του ιππόκαμπου, όπως είναι για παράδειγμα η παρουσία διπλής στιβάδας κοκκιωδών κυττάρων στην περιοχή του οδοντωτού πυρήνα.^{35,37}

Συνοψίζοντας, η συσχέτιση μεταξύ *SCN1A* και SUDEP διευρύνει το φάσμα των διαταραχών που συσχετίζονται με το *SCN1A* από τους πυρετικούς σπασμούς και την επιληψία μέχρι τον αιφνίδιο μη αναμενόμενο θάνατο. Μάλιστα, ο νέος αυτός συσχετισμός υποστηρίζει περαιτέρω την προσπάθεια κατανόησης των μηχανισμών που διέπουν τον αιφνίδιο θάνατο στην επιληψία[†], και αναγνωρίζεται η γενετική βάση του, με τα νευροκαρδιακά γονίδια να αποτελούν τους πρώτους υποψήφιους γενομικούς βιοδείκτες του SUDEP σε μελλοντικές μελέτες.^{38,39}

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι τις τελευταίες δύο δεκαετίες αρκετές διεθνείς και εθνικές οργανώσεις που ασχολούνται με την επιληψία, μεταξύ των οποίων η Αμερικανική Ένωση Επιληψίας και το Αμερικανικό Ίδρυμα Επιληψίας, έχουν προσπαθήσει κατά καιρούς να διατυπώσουν επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και ενημέρωσης περιπτώσεων ασθενών που αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιφνιδίου θανάτου. Ωστόσο, μέχρι στιγμής σε όλες τις προσπάθειες καταγράφεται δυσκολία κατάρτισης τέτοιου είδους επίσημων οδηγιών, δεδομένου της ασάφειας που υφίσταται σχετικά με τους αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς του SUDEP.⁴⁰

Παρά ταύτα, τόσο οι ασθενείς και οι φίλοι και οι οι-

κογένειες ατόμων με επιληψία όσο και οι ιατροί συμφωνούν ότι θα πρέπει να παρέχεται η κατάλληλη ενημέρωση σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης του SUDEP.⁴¹ Η πρώτη κατηγορία, των ασθενών και φίλων και οικογενειών ατόμων με επιληψία, θεωρεί ότι η ενημέρωση από τους ιατρούς προς τους ασθενείς και τις οικογένειές τους θα πρέπει να γίνει σε σύντομο χρονικό διάστημα από τη στιγμή που θα τεθεί η διάγνωση της επιληψίας, συμπεριλαμβανομένου οδηγίων πρόληψης και αντιμετώπισης τέτοιου επεισοδίου. Από την άλλη η δεύτερη κατηγορία, των ιατρών, συμφωνεί με το δικαίωμα, ανάγκη και υποχρέωση αυτής της ενημέρωσης προς τους ασθενείς τους, ωστόσο εμφανίζει μεγάλο βαθμό αναβλητικότητας παροχής τέτοιου είδους ενημέρωσης, προβάλλοντας ποικίλες αιτιάσεις. Ότι, για παράδειγμα, υπάρχει ανομοιογένεια του πληθυσμού με επιληψία (νεογνά-βρέφη-παιδιά-έφηβοι-ενήλικες), αλλά και του είδους της επιληψίας και του σχετικού κινδύνου εμφάνισης SUDEP ανά ηλικιακή ομάδα και είδος διάγνωσης. Επιπλέον, αιτώνται τόσο έλλειψη εκπαίδευσης για τέτοιου είδους ενημέρωση όσο και απουσία επίσημων θεσπισμένων κατευθυντήριων οδηγιών παρακολούθησης για πρόληψη και αντιμετώπιση ανάλογου συμβάντος.⁴¹⁻⁴⁴ Ακόμη και οι ήδη υπάρχουσες στην αγορά συσκευές παρακολούθησης κατά τη διάρκεια του ύπνου είτε επεισοδίων άπνοιας είτε καρδιακών αρρυθμιών δεν έχουν λάβει επίσημη αναγνώριση και οδηγία για την παρακολούθηση, πρόληψη και αντιμετώπιση επεισοδίου SUDEP.⁴⁵

Σε κάθε περίπτωση, πάντως, ανεξαρτήτως των όποιων δυσκολιών, υπάρχει ανάγκη σχετικής ενημέρωσης των ασθενών και των οικογενειών τους, η οποία πρέπει να παρέχεται από παιδονευρολόγο, σε συνεννόηση και συνεργασία με παιδοκαρδιολόγο, παιδοπνευμονολόγο, παιδοψυχίατρο σε περίπτωση ανάγκης εκτίμησης - παρακολούθησης του ασθενούς και, παράλληλα, ενημέρωση και του παιδιάρου του ασθενούς για τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης SUDEP.³ Πίνακας 4 ■

† Εις μνήμην της ασθενούς Μ.Β (ημερομηνία γέννησης 20/04/2015) που διεγνώσθη με το γενετικό σύνδρομο *Dravet*, απεβίωσε αιφνιδίως σε ηλικία 3.5 ετών (ημερομηνία θανάτου 18/11/2018) και ο θάνατός της αποτέλεσε την αφορμή για την συγγραφή της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

Πίνακας 1. ΕΥΡΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ SCN1A

ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΛΟΓΩ SCN1A	ΜΗ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΛΟΓΩ SCN1A
Σύνδρομο Dravet [Dravet syndrome (DS)]	Ημιπληγική Ημικρανία (Hemiplegic Migraine)
Γενικευμένη Επιληψία με πυρετικούς σπασμούς συν [Generalized Epilepsy with Febrile Seizures plus (GEFS+)]	Φάσμα Αυτιστικών διαταραχών (Autism Spectrum Disorders)
Πυρετικοί σπασμοί (Febrile seizures)	Αιφνίδιος Ανεξήγητος Θάνατος στα πλαίσια Επιληψίας [Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP)]
Μυοκλονική - Ατονική Επιληψία (Myoclonic - Atonic Epilepsy)	
Βρεφική επιληψία με μεταναστευτικούς εστιακούς σπασμούς (Epilepsy of Infancy with Migrating Focal seizures)	
Πρώιμης έναρξης Αναπτυξιακές και Επιληπτικές Εγκεφαλοπάθειες [Early Onset Developmental and Epileptic Encephalopathies(DEEs)]	

Πίνακας 2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ/ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ SCN1A

Παρανοηματικές [Missense (49%)]	Περικοπές [Truncation (51%)]
	Μη νοηματική (Nonsense, 17%)
	Μετατόπιση του πλαισίου ανάγνωσης (Frameshift, 18%)
	Στην περιοχή του ματίσματος (Splice site, 9%)
	Ένθεση/απαλοιφή/έλλειμμα (Insert/Deletion, 2%)
	Επαναδιάταξη (Rearrangements, 5%)
Τροποποίηση της λειτουργίας της πρωτεΐνης (Κέρδος ή Απώλεια, Gain or Loss of function;)	Μείωση ή Απώλεια της λειτουργίας της πρωτεΐνης (Loss of function)
Φαινότυπος (;)	Βαρύς φαινότυπος

Πίνακας 3. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΓΟΝΟΤΥΠΟΥ - ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ ΣΤΙΣ ΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ *SCN1A*

Μείωση ή Απώλεια Λειτουργίας της πρωτεΐνης (οι διαύλοι δεν μπορούν να ανοίξουν)	Ενίσχυση Λειτουργίας της πρωτεΐνης (οι διαύλοι δεν μπορούν να κλείσουν)
1. Φάρμακα εκλογής (ενίσχυση των GABAεργικών ανασταλτικών μονοπατιών) & άλλες θεραπείες • Βαλπροϊκό οξύ (VPA) • Στιριπεντόλη (stiripentol, STP) • Βενζοδιαζεπίνες (BDZ) • Κανναβιδιόλη (cannabidiol) • Φενφλουραμίνη (fenfluramine) • Κετογόνος δίαιτα • Τοπιραμάτη (topiramate) • Βρωμΐδια (bromide) • Διέγερση πνευμονογαστρικού νεύρου (vagal nerve stimulation)	Φάρμακα εκλογής (που δεσμεύουν τους διαύλους νατρίου) • Καρβαμαζεπίνη (carbamazepine) • Λαμοτριγίνη (lamotrigine) • Φαινυτοΐνη (phenytoin)
2. Φάρμακα που αντενδείκνυνται (που δεσμεύουν τους διαύλους νατρίου και οξύνουν περαιτέρω το νόσημα) • Καρβαμαζεπίνη (carbamazepine) • Λαμοτριγίνη (lamotrigine) • Φαινυτοΐνη (phenytoin)	
3. Φάρμακα υπό διερεύνηση • Γονιδιακή Θεραπεία (viral-delivery non-AAV & two-AAV) • Τεχνητός μεταγραφικός παράγοντας θετικής ρύθμισης της έκφρασης του <i>SCN1A</i> στα GABAεργικά κύτταρα • Αντινοσηματική ολιγονουκλεοτιδική θεραπεία (antisense oligonucleotide)	

Πίνακας 4. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΥΖΗΤΗΣΗΣ ΓΙΑ SUDEP ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΡΟΣΦΑΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ DRAVET

1. Με την επιβεβαίωση της διάγνωσης της *SCN1A*-σχετιζόμενης επιληψίας/επιληπτικού συνδρόμου, ενημέρωση του ασθενούς και της οικογένειάς του από τον παιδονευρολόγο σχετικά με τη διάγνωση και τις επιπλοκές αυτής
2. Συζήτηση σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης αιφνιδίου θανάτου (SUDEP), τους παράγοντες κινδύνου και την ύπαρξη ή όχι δυνατόν μεθόδους αποφυγής, ανίχνευσης και πρόληψης επεισοδίου SUDEP
3. Παραπομπή του ασθενούς για εκτίμηση και, αναλόγως των ευρημάτων της αρχικής εκτίμησης και κλινικής πορείας του ασθενούς, παρακολούθησή του και από παιδοκαρδιολόγο, παιδοπνευμονολόγο και παιδοψυχίατρο, για καλύτερη πρόληψη και αντιμετώπιση τυχόν επιβαρυντικών παραγόντων εκδήλωσης επεισοδίου SUDEP

ABSTRACT

Risk of SUDEP in Dravet syndrome with *SCN1A* gene mutation

E. Kokkinou, R. Pons

First Department of Paediatrics, Athens University, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece

Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is the leading cause of epilepsy-related mortality, and yet many physicians do not know about this risk of sudden death. The underlying physiological mechanisms that lead to SUDEP are still largely unknown; however, it is hypothesized that there may be a disruption in respiration, heart rhythm or cerebral shut-down. Moreover, there is active investigation

into potential mechanisms involving evidence for a role for genetics in SUDEP. Epilepsy-associated genes have been postulated to underlie a risk of SUDEP, including *SCN1A*-related epilepsies (i.e. Dravet syndrome). Whether *SCN1A* is a "SUDEP gene" is a matter of debate, as this would require a proof that *SCN1A* independently confers SUDEP risk beyond epilepsy severity.

KEY WORDS: *SCN1A*-related phenotypes, epilepsy, Dravet syndrome, sudden infant death syndrome, sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Scheffer IE, Nabbour R. SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia* 2019;60(S3):S17-S24
2. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000;24:343-345
3. Anwar A, Saleem S, Patel UK, Arumaithurai K, Malik P. Dravet syndrome: An overview. *Cureus* 2019;11(6):1-11
4. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011;52:3-9
5. Rocha MS, Avi PH, Aguiar PHP, Ortega MM. Genetics in epilepsy, Dravet and SUDEP: A systematic review. *J Neurol Stroke* 2019;9(5):290-298
6. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68:1327-1332
7. Mulley JC, Nelson P, Guerrero S, Dibbens L, Iona X, McMahon JM et al. A new molecular mechanism for severe myoclonic epilepsy of infancy: exonic deletions in SCN1A. *Neurology* 2006;67:1094-1095
8. Carvill GL, Engel KL, Ramamurthy A, Cochran JN, Roovers J, Stamberger H et al. Aberrant inclusion of a poison exon causes Dravet syndrome and related SCN1A-associated genetic epilepsies. *Am J Hum Genet* 2018;103:1022-1029
9. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* 2012;135:2329-2336
10. Myers CT, Hollingsworth G, Muir AM, Schneider AL, Thuesmann Z, Knupp A et al. Parental mosaicism in "De Novo" epileptic encephalopathies. *N Engl J Med* 2018;378:1646-1648
11. Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, Saint-Martin C, Bouteiller D, Graber D et al. Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *J Med Genet* 2010;47:404-410
12. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). In: Bureau M, Genton P, Dravet C editors. *Epileptic Syndromes in Infancy. Childhood and Adolescence*. Montrouge, France: John Libbey Eurotext, 2012;125-126
13. Losito E, Kuchenbuch M, Chemaly N, Laschet J, Chiron C, Kaminska A et al. Age-related "Sleep/nocturnal" tonic and tonic clonic seizure clusters are under diagnosed in patients with Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav* 2017;74:33-40
14. Vadlamudi L, Dibbens LM, Lawrence KM, Iona X, McMahon JM, Murrell W et al. Timing of de novo mutagenesis-a twin study of sodium-channel mutations. *N Engl J Med* 2010;363:1335-1340
15. Rodda JM, Scheffer IE, McMahon JM, Berkovic SF, Graham HK. Progressive gait deterioration in adolescents with Dravet syndrome. *Arch Neurol* 2012;69:873-878
16. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms and prevention. *Lancet Neurol* 2016;15(10):1075-1088
17. Shankar R, Donner EJ, McLean B, Nashef L, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. *Epileptic Disord* 2017;19(1):1-9
18. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2012;53(2):227-233
19. Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, Richerson GB. SUDEP Mechanisms: The pathway to prevention. *Nat Rev Neurol* 2014;10(5):271-282
20. Kalume F, Westenbroeck RE, Cheah CS, Yu FH, Oakley JC, Scheuer T et al. Sudden unexpected death in a mouse model of Dravet syndrome. *J Clin Invest* 2013;123:1798-1808
21. Devinsky O. Sudden unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med* 2011;365:1801-1811
22. Jackson JH. On asphyxia in slight epileptic paroxysms. *Lancet* 1899;153:79-80
23. Watanabe K, Hara K, Hakamada S, Negoro T, Sugiyama M, Matsumoto A et al. Seizures with apnea in children. *Pediatrics* 1982;70:87-90

24. James MR, Marshall H, Carew-McColl M. Pulse oximetry during apparent tonic-clonic seizures. *Lancet* 1991;337:394-395
25. Millichap JJ, Koh S, Laux LC, Nordli Jr DR. Child Neurology: Dravet syndrome. When to suspect the diagnosis. *Neurology* 2009;73(13):59-62
26. Kearney Jennifer. Sudden unexpected death in Dravet syndrome. *Epilepsy Currents* 2013;13(6):264-265
27. Skluzacek JV, Watts KP, Parsy O, Wical B, Camfield P. Dravet syndrome and parent associations: The IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia* 2011;52(2):95-101
28. Gataullina S, Dulac O. *Seizure* 2017;44:58-64
29. Glasscock E. Genomic biomarkers of SUDEP in brain and heart. *Epilepsy Behav* 2014;0:172-179
30. Maier SKG, Westenbroek RE, Yamanushi TT, Dobrzynski H, Boyett MR, Catterall WA, Scheuer T. An unexpected requirement for brain type sodium channels for control of heart rate in the mouse sinoatrial node. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:3507-3512
31. Auerbach DS, Jones J, Clawson BC, Offord J, Lenk GM, Ogiwara I et al. Altered cardiac electrophysiology and SUDEP in a model of Dravet syndrome. *PLoS One* 2013;8:77843
32. Cheah CS, Yu FH, Westenbroek RE, Kalume FK, Oakley JC, Potter GB et al. Specific deletion of Nav1.1 sodium channels in inhibitory interneurons causes seizures and premature death in a mouse model of Dravet syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:14646-14651
33. Delogu AB, Spinelli A, Battaglia D, Dravet C, De Nisco A, Saracino A et al. Electrical and autonomic cardiac function in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011;52(S2):55-58
34. Ergul Y, Ekici B, Tatli B, Nisli K, Ozmen M. QT and P wave dispersion and heart rate variability in patients with Dravet syndrome. *Acta Neurol Belg* 2013;113:161-166
35. Brownstein CA, Goldstein RD, Thompson CH, Haynes RL, Giles E, Sheidley B et al. SCN1A variants associated with sudden infant death syndrome. *Epilepsia* 2018;59(4):56-62
36. Halvorsen M, Petrovski S, Shellhaas R, Tang Y, Crandall L, Goldstein D et al. Mosaic mutations in early-onset genetic diseases. *Genet Med* 2016;18(7):746-749
37. Catarino CB, Liu JY, Liagkouras I, Gibbons VS, Labrun RW, Ellis R et al. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain* 2011;134(Pt 10):2982-3010
38. Bagnall RD, Crompton DE, Petrovski S, Lam L, Cutmore C, Garry SI et al. Exome-based analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control, and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 2016;79:522-534
39. Bagnall RD, Crompton DE, Semsarian C. Genetic basis of sudden unexpected death in epilepsy. *Front Neurol* 2017;20(8):348
40. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Hesdorffer DC, Smithson WH et al. Practice guideline summary: sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors. *Am Acad Neurol* 2017;88(17):180-187
41. Collard SS, Regmi P. Qualitative insights into the feelings, knowledge, and impact of SUDEP: A narrative synthesis. *Epilepsy & Behavior* 2019;94:20-28
42. So EL, Bainbridge J, Buchhalter JR, Donnelly J, Donner EJ, Finucane A et al. Report of the American Epilepsy Society and the Epilepsy Foundation Joint Task Force on Sudden Unexplained Death in Epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(4):917-922
43. Ranachandran Nair R, Jack SM, Strohm S. To discuss or not? Recommendations from bereaved relations. *Epilepsy Behav* 2016;56:20-25
44. Ranachandran Nair R, Jack SM, Meaney BF, Ronen GM. SUDEP: what do parents want to know? *Epilepsy Behav* 2013;29(3):560-564
45. Risdale L, Viridi C, Noble A, Morgan M. Explanations given by people with epilepsy for using emergency medical services: a qualitative study. *Epilepsy Behav* 2012;25(4):529-533

Ποια συμπτώματα περιγράφουν οι γονείς σχετιζόμενα με τη θεραπεία για καρκίνο των παιδιών τους

Σ. Γαλανού¹, Π. Περδικάρης²

¹ Παιδιατρικό Κέντρο, Αθηνών

² Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η μελέτη των συμπτωμάτων που βιώνουν τα παιδιά με καρκίνο σε θεραπεία, όπως προσδιορίζονται και βιώνονται από τους γονείς, που είναι οι κύριοι φροντιστές τους από τη διάγνωση της νόσου, τη θεραπεία αλλά και μετά την ολοκλήρωση αυτής.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pub Med, Cinahl και Scopus με τις λέξεις κλειδιά: chemotherapy (χημειοθεραπεία), paediatric cancer (παιδικός καρκίνος), parents (γονείς), perspectives (αντιλήψεις), radiotherapy (ακτινοθεραπεία), symptoms (συμπτώματα) και treatment (θεραπεία). Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν μελέτες που αφορούσαν στην αξιολόγηση των συμπτωμάτων που βιώνουν ανήλικα παιδιά με καρκίνο τα οποία υποβάλλονται σε θεραπεία, όπως προσδιορίζονται και βιώνονται από τους γονείς. Οι μελέτες ήταν πρωτογενείς, δημοσιευμένες από 01/01/2015 έως 31/12/2019 και γραμμένες στην αγγλική ή ελληνική γλώσσα. Η ανασκόπηση διεξήχθη σύμφωνα με τη μέθοδο-πρόταση PRISMA.

Αποτελέσματα: Στην ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν 6 μελέτες. Σύμφωνα με τις αναφορές των γονέων, τα πιο συχνά εμφανιζόμενα συμπτώματα στα

παιδιά, ήταν η ναυτία, ο έμετος, η κόπωση, ο πόνος και η απώλεια όρεξης λήψης τροφής. Τα πιο επιβαρυντικά συμπτώματα φαίνεται να ήταν ο πόνος, η ναυτία η ανησυχία για τη λήψη θεραπείας και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της και η αποχή από δραστηριότητες με φίλους. Συγκρίνοντας τις αναφορές γονέων-παιδιών, παρατηρήθηκε πιο συχνή αναφορά της θλίψης και της κόπωσης από τους γονείς. Σε πολλές περιπτώσεις, οι αναφορές συμφωνούσαν στην αναγνώριση του συμπτώματος, αλλά όχι στην συχνότητά εμφάνισής του.

Συμπεράσματα: Τα παιδιά που πάσχουν από καρκίνο καλούνται να αντιμετωπίσουν πολυάριθμα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά την ολοκλήρωσή της. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι γονείς είναι οι κύριοι φροντιστές των παιδιών, κρίνεται αναγκαίο να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες προκείμενου να διαπιστωθεί αν υπάρχει καλή συμφωνία μεταξύ των αναφορών των γονέων και των παιδιών. Η σωστή και έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων συμβάλλει στην καλύτερη αντιμετώπισή τους και κατ' επέκταση στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των παιδιών με καρκίνο.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Αντιλήψεις, γονείς, θεραπεία, καρκίνος της παιδικής ηλικίας, συμπτώματα

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Γαλανού Σοφία Νοσηλεύτρια, MSc(c) Τηλέφωνο: 6970136230

Email: sofia__galanou@hotmail.com

Εισαγωγή

Οι κακοήθειες αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου σε παιδιά μετά τη βρεφική ηλικία και τη δεύτερη αιτία θανάτου μετά τα ατυχήματα. Η συνολική επίπτωση του καρκίνου της παιδικής ηλικίας είναι 50-200 παιδιά ανά εκατομμύριο παιδικού πληθυσμού.¹ Ωστόσο, η αλματώδης πρόοδος στη θεραπεία του καρκίνου της παιδικής ηλικίας έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των παιδιών με κακοήθεια.⁽²⁾ Από τα παιδιά που έχουν διαγνωσθεί με καρκίνο, το 85-90% αυτών επιβιώνει για τουλάχιστον πέντε χρόνια μετά τη διάγνωση, ενώ περισσότερο από το 70% υπολογίζεται ότι θα ζήσει πάνω από δέκα χρόνια.⁽³⁾

Σκοπός της θεραπείας είναι η βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης, η ελαχιστοποίηση της τοξικότητας και η διατήρησης της ποιότητας ζωής των νεαρών ασθενών.² Παρά τη σημαντική βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των παιδιών με καρκίνο, η σοβαρότητα και η δυσφορία των συμπτωμάτων που βιώνουν τα παιδιά που υποβάλλονται σε θεραπεία εξακολουθούν να υφίστανται. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων μπορεί να καθυστερήσει τη θεραπεία, την αποτελεσματικότητα της, και την ανάρρωση του παιδιού.⁴ Επιπλέον, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας ή της ίδιας της νόσου μπορούν να επηρεάζουν τόσο την γνωστική συμπεριφορά όσο και την ψυχολογική κατάσταση των ασθενών.⁽⁵⁾

Τα παιδιά που βρίσκονται σε μικρή ηλικία, αντιμετωπίζουν δυσκολίες ως προς την έκφραση των εμπειριών και των απόψεων τους. Τα παιδιά σχολικής ηλικίας δυσκολεύονται να αντιληφθούν και να διατυπώσουν τις εμπειρίες που καλούνται να αντιμετωπίσουν λόγω της νόσου.⁶ Σε πολλές περιπτώσεις, τα παιδιά δεν αναφέρουν τον πόνο που αισθάνονται είτε επειδή θεωρούν ότι δεν θα γίνουν πιστευτά, είτε επειδή φοβούνται ότι αν αναφέρουν τον πόνο, δε θα μπορέσουν να συμμετέχουν στις δραστηριότητες τους όπως πριν.⁷ Συνεπώς, οι γονείς, ως βασικοί φροντιστές των παιδιών, καθίστανται κύριοι υπεύθυνοι για την εκτίμηση του πόνου και άλλων συμπτωμάτων που βιώνουν τα παιδιά, μέσω της αξιολόγησης της συμπεριφοράς τους⁸

Οι γονείς αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι των εμπειριών που βιώνουν τα παιδιά τους κατά τη δι-

άρκειας της ζωής τους.⁷ Για τον λόγο αυτό, θεωρείται απαραίτητη η συμμετοχή τους στη θεραπεία του παιδιού τους, όπως επιβάλλει το πρότυπο της οικογενειοκεντρικής Φροντίδας.⁷ Ανάλογα με το στάδιο της ανάπτυξης που βρίσκονται τα παιδιά, οι γονείς μπορούν να συμβάλλουν σημαντικά στη θεραπεία, καθώς η απουσία τους μπορεί να καταστήσει τη διαχείριση του πόνου και τον έλεγχο των υπόλοιπων συμπτωμάτων πιο δύσκολα.⁹ Παράλληλα, οι γονείς αποτελούν τον συνδετικό κρίκο μεταξύ των παιδιών και των επαγγελματιών υγείας. Επιπλέον, ο ρόλος των γονέων είναι ιδιαίτερα σημαντικός, καθώς αποτελούν τους κύριους φροντιστές των παιδιών στο σπίτι. Με αυτό τον τρόπο, μπορούν άμεσα να αναγνωριστούν τα συμπτώματα και να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία από τους φροντιστές υγείας, έγκαιρα και υπεύθυνα.¹

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης της διεθνούς βιβλιογραφίας ήταν να μελετήσει τα συμπτώματα που βιώνουν τα παιδιά με καρκίνο τα οποία υποβάλλονται σε θεραπεία, όπως προσδιορίζονται και βιώνονται από τους γονείς, που είναι οι κύριοι φροντιστές τους από τη διάγνωση της νόσου μέχρι και μετά την ολοκλήρωση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων.

Μέθοδος

Η ανασκόπηση διεξάχθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο-πρόταση «Προτιμώμενα στοιχεία αναφοράς για συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις» (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA). Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση άρθρων στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Cinahl και Scopus ώστε να εντοπιστούν μελέτες που να αφορούν στην αξιολόγηση των συμπτωμάτων που βιώνουν ανήλικα παιδιά με καρκίνο τα οποία υποβάλλονται σε θεραπεία, όπως προσδιορίζονται και βιώνονται από τους γονείς. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση των μελετών ήταν: chemotherapy (χημειοθεραπεία), paediatric cancer (παιδικός καρκίνος), parents (γονείς), perspectives (αντιλήψεις), radiotherapy (ακτινοθεραπεία), symptoms (συμπτώματα) και treatment (θεραπεία).

Από το σύνολο των άρθρων που προέκυψαν από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αφαιρέθηκαν

τα διπλότυπα άρθρα και εκείνα που απέμειναν ελέγχθηκαν ως προς τον τίτλο τους και σε όσα ο τίτλος δεν ήταν συμβατός με τον σκοπό της συστηματικής ανασκόπησης απορρίφθηκαν. Έπειτα πραγματοποιήθηκε η ανάγνωση των περιλήψεων των υπόλοιπων μελετών και απορρίφθηκαν όσες δεν πληρούσαν τις προϋποθέσεις για να συμπεριληφθούν στην ανασκόπηση. Όσες μελέτες απέμειναν, αναζητήθηκαν ως πλήρη κείμενα και από αυτές απορρίφθηκαν όσες δεν θα παρείχαν τις απαραίτητες πληροφορίες, σχετικά με το θέμα και τον σκοπό της ανασκόπησης.

Τα κριτήρια εισαγωγής που τέθηκαν ήταν τα εξής: άρθρα που αφορούσαν στην αξιολόγηση των συμπτωμάτων παιδιατρικών ασθενών με καρκίνο από τους γονείς ή φροντιστές τους, ερευνητικά άρθρα που δημοσιεύθηκαν σε επιστημονικά περιοδικά από 01/01/2015 έως 31/12/2019 και άρθρα γραμμένα στην αγγλική και ελληνική γλώσσα. Στην ανασκόπηση δε συμπεριελήφθησαν δευτερογενείς μελέτες (ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις) και μελέτες περίπτωσης, καθώς και μελέτες που ήταν δημοσιευμένες σε γλώσσα άλλη πέρα της αγγλικής και της ελληνικής.

Αποτελέσματα

Από την ηλεκτρονική αναζήτηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, προέκυψαν 67 μελέτες. Από αυτές 12 άρθρα αφαιρέθηκαν διότι ήταν διπλότυπα, 46 απορρίφθηκαν έπειτα από την ανάγνωση του τίτλου, 3 έπειτα από την ανάγνωση της περίληψης και ένα μετά από την πλήρη ανάγνωση του κειμένου. Επίσης, στα εναπομένοντα άρθρα προστέθηκε ένα άρθρο που βρέθηκε μετά από ανάγνωση της βιβλιογραφίας. Τελικά, στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν 6 μελέτες (Διάγραμμα Ροής).

Σκοπός της έρευνας των Zhukovsky et al 15 ήταν να προσδιοριστούν τα συμπτώματα παιδιών με καρκίνο ηλικίας 7-18 ετών και να αξιολογηθεί η ύπαρξη και ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ των συμπτωμάτων που ανέφεραν τα παιδιά (n=60) και οι φροντιστές τους (n=60). Τα πιο συχνά συμπτώματα που ανέφεραν τα παιδιά ηλικίας 7-10 ετών ήταν η κόπωση (40%) και ο κνησμός (30%), ενώ τα παιδιά ηλικίας 11-18 ετών ήταν ο πόνος (50%) και η έλλειψη ενέργειας (45%). Σύμφωνα με τις αναφορές των γονέων τα πιο συχνά

συμπτώματα στα παιδιά ηλικίας 7-10 ετών ήταν η κόπωση (40%) και το αίσθημα λύπης (36%), ενώ στα παιδιά ηλικίας 11-18 ετών ήταν η έλλειψη ενέργειας (60%) και ο πόνος (54%). Το μόνο σύμπτωμα που βρέθηκε να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των παιδιών 11-18 και των φροντιστών ήταν το αίσθημα λύπης (odds ratio=3.77), το οποίο ανέφεραν πιο συχνά οι φροντιστές. Επίσης, στη μελέτη βρέθηκε να υπάρχει μέτρια έως καλή συμφωνία της βαθμολογίας της κλίμακας rMSAS, τόσο στο σύνολο όσο και στις υποκλίμακες της, μεταξύ των παιδιών και των φροντιστών, με την λιγότερο ισχυρή συσχέτιση να παρουσιάζεται στην υποκλίμακα των ψυχολογικών συμπτωμάτων (r=0.46). Η βαθμολογία μεταξύ των παιδιών και των φροντιστών για κάθε σύμπτωμα είχε μεγαλύτερη μεταβλητότητα, με το δείκτη Kappa να κυμαίνεται από -0.30 (95%CI: -0.43 - -0.01) έως 0.91 (95%CI: 0.75 - 1.00). Τέλος, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στο εισόδημα των φροντιστών ή στο μορφωτικό τους επίπεδο και στο βαθμό συμφωνίας συμπτωμάτων παιδιών-φροντιστών.⁽¹¹⁾

Σε μία άλλη μελέτη, των Yilmaz et al 16, αξιολογήθηκε η σχετιζόμενη με τον καρκίνο κόπωση σε πρόσφατα διαγνωσμένα παιδιά που νοσηλεύονταν σε ογκολογικές παιδιατρικές κλινικές. Η κόπωση αξιολογήθηκε μέσω των κλιμάκων «Child Fatigue Scale-24h (CFS-24h)», που συμπληρωνόταν από τα παιδιά και «Parent Fatigue Scale-24h (PFS-24h)», που συμπληρωνόταν από τους γονείς. Η συλλογή των δεδομένων έγινε δύο συνεχόμενες μέρες κατά τη δεύτερη και τρίτη εβδομάδα του πρώτου κύκλου χημειοθεραπειών. Κατά την 1η μέτρηση, η μέση βαθμολογία της κόπωσης, σύμφωνα με τα παιδιά (CFS-24h), ήταν 26.5 ± 9.5 , ενώ σύμφωνα με τις μητέρες (PFS-24h) 47.7 ± 10.0 . Κατά τη 2η μέτρηση, η μέση βαθμολογία της κόπωσης, σύμφωνα με τα παιδιά (CFS-24h), ήταν 28.0 ± 9.6 , ενώ σύμφωνα με τις μητέρες (PFS-24h) 50.1 ± 10.6 . Η μέση βαθμολογία της κόπωσης διέφερε σημαντικά μεταξύ των παιδιών και των μητέρων, τόσο κατά την 1η, όσο και κατά την 2η μέτρηση ($z=-2.228$, $p<0.05$ και $z=-3.845$, $p<0.05$, αντίστοιχα). Όμως δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της ηλικίας των μητέρων και του μορφωτικού τους επιπέδου και των μέσων βαθμολογιών της κλίμακας PFS-24h, κατά την πρώτη και δεύτερη μέ-

τρηση ($p > 0.05$), ωστόσο παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό παιδιών που είχαν οι μητέρες αυτές ($p < 0.05$).¹¹

Σκοπός της μελέτης των Dupuis et al 17 ήταν η εκτίμηση των συμπτωμάτων που βίωναν παιδιά με καρκίνο, καθώς και παιδιά που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων εξαιτίας κάποιας κακοήθειας. Τα πιο συχνά συμπτώματα που ανέφεραν τα παιδιά κατά την πρώτη μέρα, ήταν η κόπωση (32.8%), η μεταβολή της όρεξης για λήψη τροφής (είτε περισσότερο είτε λιγότερο σε σχέση με το συνηθισμένο, 24.8%), ο πόνος (14.2%) καθώς και η αλλοίωση της γεύσης (14.2%). Ανάμεσα στα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα από τους γονείς, ήταν η κόπωση (39.9%), η μεταβολή της όρεξης για λήψη τροφής (είτε περισσότερο είτε λιγότερο σε σχέση με το συνηθισμένο, 25.2%), η αλλοίωση της γεύσης (18.2%) και το αίσθημα λύπης ή απογοήτευσης (18.2%).⁶

Οι Agraci et al 18 προσδιόρισαν τα διατροφικά προβλήματα που αντιμετώπιζαν παιδιά με καρκίνο σύμφωνα με τις απόψεις των γονέων τους. Τα κυριότερα διατροφικά συμπτώματα που εμφάνιζαν τα παιδιά, σύμφωνα με τις αναφορές των γονέων τους, ήταν η ανορεξία (85.5%), η ναυτία (84.1%), ο έμετος (81.2%), η κόπωση (79.7%) και η βλεννογονίτιδα (66.7%). Άλλα συχνά συμπτώματα των παιδιών ήταν η δυσκοιλιότητα (46.4%), η διάρροια (39.1%), ο πόνος (39.1%) και η αλλοίωση της γεύσης (30.4%). Σύμφωνα με τους γονείς, οι παράγοντες που σχετίζονταν με την εμφάνιση των διατροφικών προβλημάτων στα παιδιά ήταν: (α) ψυχολογικοί παράγοντες σχετιζόμενοι με τις δυσμενείς επιπτώσεις της διάγνωσης και της θεραπείας (100%), (β) οι τροφές που δίνονταν στο νοσοκομείο (65.2%), δηλαδή τρόφιμα με δυσάρεστες γεύσεις και οσμές, ακατάλληλο μέγεθος μερίδας και η εμφάνιση των τροφίμων, (γ) το νοσοκομειακό περιβάλλον (31.9%) και (δ) συναισθηματικοί παράγοντες (13.0%).⁽¹³⁾

Οι Tutelman et al 18 εξέτασαν την επίπτωση και τα χαρακτηριστικά του πόνου, από την πλευρά των γονέων/φροντιστών, σε παιδιά με καρκίνο, τα οποία είτε βρίσκονταν σε θεραπεία, είτε είχαν θεραπευτεί πριν την εγγραφή τους στη μελέτη. Το 75% των γονέων ανέφερε ότι το παιδί τους βίωσε πόνο κατά τον

προηγούμενο μήνα. Το 59% των γονέων ανέφερε ότι τα παιδιά τους βίωναν σημαντικού βαθμού πόνο. Επίσης, από τα παιδιά που βρίσκονταν σε ενεργή θεραπεία, 79 ανέφεραν πόνο σημαντικά μεγάλης ($t=7.53$, $p < .001$), μέτριας ($t=6.19$, $p < .001$) και ελάχιστης έντασης ($t=2.45$, $p < .05$) σε σχέση με τα παιδιά που είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία τους. Ο πόνος δεν σχετίστηκε με την ηλικία και το φύλο τους. Τέλος, παρατηρήθηκε ότι η πιο συχνά αναφερόμενη πηγή πόνου για τα παιδιά που βρίσκονταν σε ενεργή θεραπεία, ήταν το είδος θεραπείας κατά του καρκίνου (χημειοθεραπεία, ακτινοβολία, φαρμακευτική και/ή χειρουργική επέμβαση) (79.7%), όπως και για το 28.5% των παιδιών που είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία τους.¹⁴

Τέλος, σε μια πρόσφατη ποιοτική μελέτη οι Antill Keener et al 19, περιέγραψαν την κόπωση που βίωναν παιδιά με καρκίνο, καθώς και την επίδραση της στην ποιότητα ζωής τους, όπως την αντιλαμβάνονταν οι γονείς τους ($n=11$). Οι γονείς συνήθως αναφέρονταν στην κόπωση, όταν περιέγραφαν στιγμές όπου το παιδί τους ήταν πολύ άρρωστο. Συχνά, οι γονείς συνέδεαν την κόπωση με συμπτώματα όπως ήταν ο έμετος, η ναυτία και η κυκλοθυμία. Κάποιοι από τους γονείς δήλωσαν ότι τα παιδιά τους κοιμόντουσαν για πολλές ώρες ή μέρες και έτσι αντιλαμβάνονταν ότι η κατάσταση υγείας του παιδιού τους δεν ήταν καλή. Οι γονείς/φροντιστές ανέφεραν ότι τα παιδιά τους είχαν διάφορα επίπεδα κόπωσης και αντιμετώπιζαν πνευματικά, σωματικά και συναισθηματικά συμπτώματα, ως αποτέλεσμα της κόπωσης. Επίσης, οι γονείς θυμόντουσαν διάφορες στιγμές όπου τα παιδιά δεν μπορούσαν να ανταπεξέλθουν στις απαιτήσεις της καθημερινότητας, λόγω έλλειψης ενέργειας, με αποτέλεσμα να αλλάξουν τις συνηθισμένες δραστηριότητές τους. Πέντε από τους γονείς επισήμαναν την αλλαγή διάθεσης των παιδιών αλλά δεν μπορούσαν να αντιληφθούν την αιτία που την προκαλούσε, κάτι το οποίο συνέβαινε κυρίως στους γονείς των μικρότερων παιδιών (≤ 2 ετών). Μόνο δύο γονείς, του μικρότερου και του μεγαλύτερου ηλικιακά παιδιού της μελέτης, συνειδητοποίησαν ότι η κόπωση που ένιωθε το παιδί επηρέαζε την ποιότητα της ζωής του. Κάποιοι από τους γονείς, θεωρούσαν ότι η κόπωση είτε οφειλόταν στην νοσηλεία, είτε

ήταν προσωρινό αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας και των στεροειδών που λάμβαναν. Μολονότι όλοι οι γονείς περιέγραψαν συμπτώματα κόπωσης, η πλειοψηφία αυτών (n=9) εξέφρασε την έκπληξη τους ως προς το πόσο κανονική είχε παραμείνει η καθημερινότητα τους, χωρίς να έχουν αντιληφθεί ότι το παιδί τους αισθανόταν κόπωση. Οι περισσότεροι γονείς θεωρούσαν την θεραπεία του καρκίνου ως την πηγή πολλών προβλημάτων που βίωναν τα παιδιά τους.¹⁵

Συζήτηση

Από την παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, απορρέει ότι τα συμπτώματα που βιώνουν τα παιδιά που πάσχουν από καρκίνο εμφανίζουν εντυπωσιακή ποικιλομορφία. Από τις αξιολογήσεις των γονέων των παιδιών, αλλά και από τα ίδια τα παιδιά, προκύπτει ότι τόσο τα ψυχολογικά συμπτώματα, όσο και τα σωματικά, που εμφανίζονται από τη στιγμή της διάγνωσης, κατά τη διάρκεια αλλά και μετά την περάτωση της θεραπείας, επηρεάζουν πολύ την ποιότητα ζωής των παιδιών και τη ψυχολογία τους. Πιο συγκεκριμένα, ο πόνος, η κόπωση, η έλλειψη ενέργειας, οι διαταραχές διάθεσης και η απώλεια όρεξης για λήψη τροφής, φαίνεται να είναι από τα πιο συχνά συμπτώματα που καλούνται να αντιμετωπίσουν τα παιδιά με καρκίνο. Ωστόσο, πολλές φορές οι αναφορές παιδιών και γονέων, φαίνονται να διαφέρουν σημαντικά, είτε ως προς την συχνότητα εμφάνισης του συμπτώματος, είτε ως προς την αναγνώριση του.

Αναλυτικότερα, ένα από τα συχνότερα αναφερόμενα συμπτώματα ήταν ο πόνος, που βρέθηκε να επηρεάζει το 39.1% έως 62.3% των παιδιών με καρκίνο. Σύμφωνα με την μελέτη των Tutelman et al 17, το 75% των γονέων ανέφεραν ότι το παιδί τους βίωσε πόνο κατά τον προηγούμενο μήνα από τη διεξαγωγή της μελέτης. Το ποσοστό των παιδιών με σοβαρό, μέτριο και ήπιο πόνο ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα των παιδιών που λάμβαναν θεραπεία συγκρινόμενο με τα παιδιά που είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία τους.¹⁴ Επίσης, η κόπωση βρέθηκε να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για το 32.8% έως 80% των παιδιών. Τα παιδιά λόγω κόπωσης και έλλειψης ενέργειας, δεν μπορούσαν να ανταποκριθούν στις απαιτήσεις της καθημερινότητας και συνεπώς αναγκάστηκαν να αλλάξουν τις συνήθειες τους ή ακόμα και να απέχουν εντελώς από τις δραστηριό-

τητες που έκαναν στο παρελθόν.¹⁵ Αξίζει να σημειωθεί, ότι σε μελέτη στην Ελλάδα, τόσο τα παιδιά και οι έφηβοι, όσο και οι γονείς τους ανέφεραν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κόπωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους.¹⁶

Επιπλέον, τα παιδιά που υποβάλλονται σε θεραπεία κατά του καρκίνου, παρουσιάζουν διατροφικά προβλήματα. Ένα από τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα, είναι η απώλεια όρεξης για λήψη τροφής, που επηρεάζει το 25.2% έως το 85.5% των παιδιών που νοσούν. Η απώλεια όρεξης για λήψη τροφής κυρίως οφειλόταν στη νοσηλεία των παιδιών στο νοσοκομείο, όπου είτε το φαγητό του νοσοκομείου τους ήταν απωθητικό, είτε, λόγω της νοσηλείας τους, ένιωθαν ότι ήταν απομονωμένα από το οικογενειακό περιβάλλον τους. Επιπλέον, το αυξημένο άγχος που αισθάνονταν, κατά τη νοσηλεία τους, φαίνεται ότι πυροδότησε την εμφάνιση διατροφικών διαταραχών.¹³

Ο καρκίνος της παιδικής ηλικίας είναι ένα νόσημα με πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και επιπλοκές στα παιδιά. Ο τρόπος και η συχνότητα που βιώνουν τα παιδιά τα συμπτώματα και ο τρόπος που τα αντιλαμβάνονται οι γονείς, σε πολλές περιπτώσεις φαίνεται να ποικίλει. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη ότι οι γονείς είναι οι κύριοι φροντιστές των παιδιών, δύναται να επηρεάσουν είτε θετικά είτε αρνητικά τη ψυχολογία των παιδιών αλλά και την ποιότητα ζωής τους. Για τον λόγο αυτό, κρίθηκε αναγκαίο να εξεταστεί αν υπάρχει συμφωνία μεταξύ των αναφορών γονέων- παιδιών, προκειμένου τα παιδιά να αισθανθούν ότι δεν είναι μόνα τους στη μάχη με τον καρκίνο και η αντιμετώπιση της νόσου να γίνει με τις λιγότερες δυνατές ανεπιθύμητες ενέργειες και επιπλοκές. Σε πέντε μελέτες όπου έγινε αξιολόγηση των συμπτωμάτων τόσο από τους γονείς όσο και από τα ίδια τα παιδιά, παρατηρήθηκαν διαφορές στις αναφορές τους. Σημαντική διαφορά εντοπίστηκε στον τρόπο που αντιλαμβάνονταν οι γονείς την κόπωση και τον τρόπο που τη βίωναν τα παιδιά, σύμφωνα με την μελέτη των Yilmaz et al¹⁶, όπου πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της κόπωσης σε δύο μετρήσεις, τόσο από τα παιδιά, όσο και από τους γονείς (μητέρες). Ειδικότερα, η μέση βαθμολογία της κόπωσης διέφερε σημαντικά μεταξύ των παιδιών και των μη-

τέρων, τόσο κατά την 1η, όσο και κατά την 2η μέτρηση, καθώς οι μητέρες εκτιμούσαν σχεδόν δύο φορές πιο συχνά την κόπωση σε σύγκριση με τα παιδιά.⁽¹²⁾

Στη μελέτη των Zhukovsky et al¹⁵, παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην αξιολόγηση της θλίψης μεταξύ γονέων-παιδιών, με τους γονείς να κάνουν πολύ πιο συχνά αναφορά σε αυτήν. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε να υπάρχει μέτρια έως καλή συμφωνία μεταξύ των παιδιών και των γονέων/φροντιστών σχετικά με την ανίχνευση των συμπτωμάτων, με την λιγότερο ισχυρή συσχέτιση να αφορά τα ψυχολογικά συμπτώματα.⁽¹¹⁾

Η παρούσα ανασκόπηση χαρακτηρίζεται από μερικούς περιορισμούς. Αρχικά, παρέχει ευρήματα μελετών δημοσιευμένων από το 2015 και μετά, αποκλείοντας μελέτες δημοσιευμένες πριν από αυτό το χρονικό διάστημα, που μπορεί να περιέχουν σημαντικά αποτελέσματα. Παράλληλα, οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν χαρακτηρίζονται από ετερογένεια ως προς το σχεδιασμός τους, τα εργαλεία συλλογής των δεδομένων και τον υπο μελέτη πληθυσμό. Επίσης, οι μελέτες αφορούσαν σε γονείς των οποίων τα παιδιά έπασχαν από διάφορους τύπους καρκίνου και βρίσκονταν σε διαφορετικό στάδιο θεραπείας. Ένας άλλος περιορισμός της ανασκόπησης αποτελεί η έλλειψη αξιολόγησης της ποιότητας των μελετών, ενώ η αξιολόγηση τους ως προς τον τίτλο, την περίληψη και τον πλήρες κείμενο έγινε από μόνο ένα άτομο.

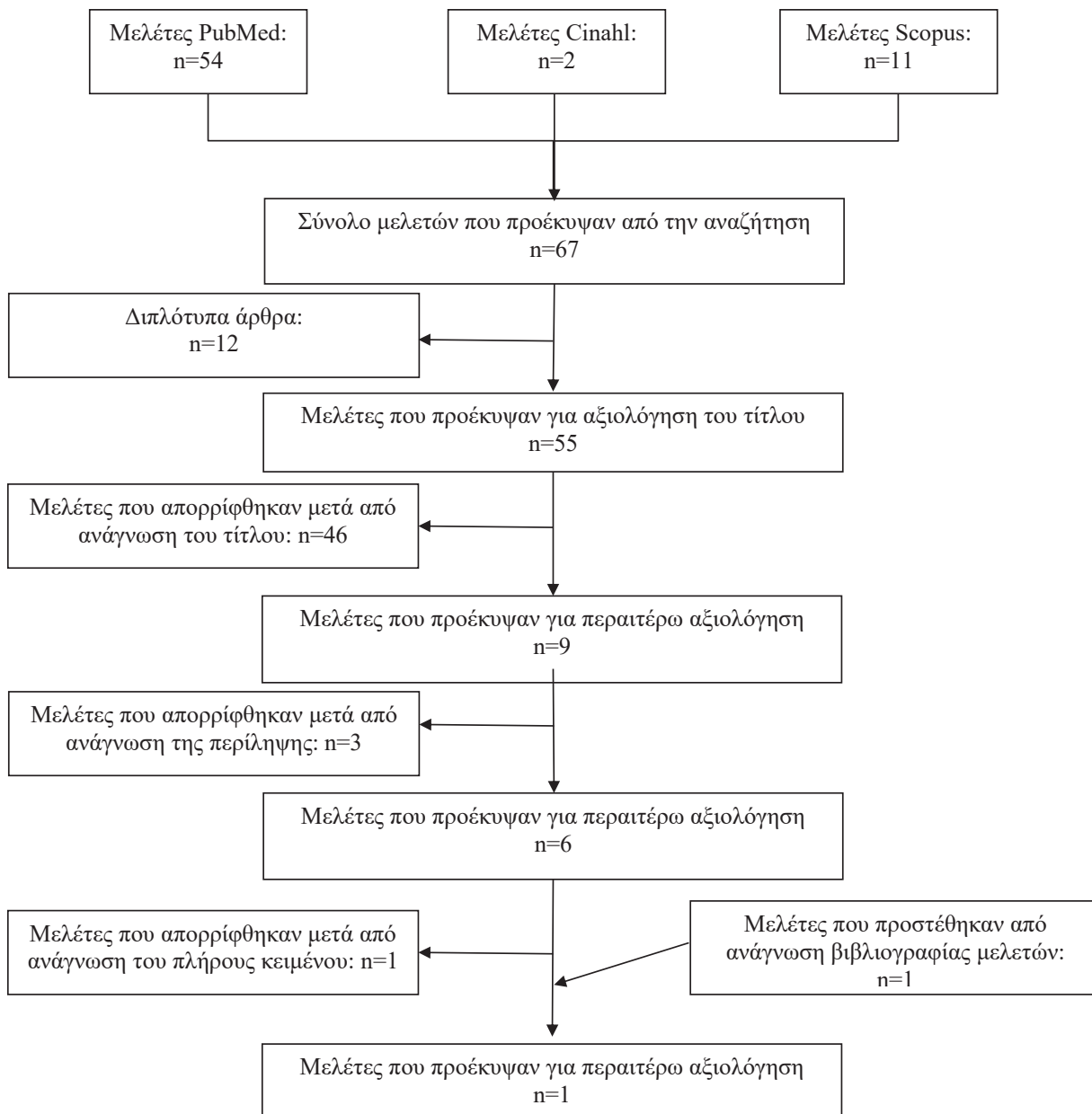
Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, τα παιδιά βιώνουν πολυάριθμα συ-

μπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά το πέρας της σύμφωνα με τις αναφορές των γονέων. Τα πιο συχνά εμφανιζόμενα συμπτώματα στα παιδιά, σύμφωνα με τις αναφορές των γονέων τους, ήταν η ναυτία, ο έμετος, η κόπωση, ο πόνος και η απώλεια όρεξης για λήψη τροφής. Επιπλέον, τα πιο ενοχλητικά-επιβαρυντικά συμπτώματα φαίνεται να ήταν ο πόνος, η ναυτία η ανησυχία για τη λήψη θεραπείας και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της και η αποχή από δραστηριότητες με φίλους. Συγκρίνοντας τις αναφορές γονέων-παιδιών, παρατηρήθηκε πιο συχνά να αναφέρεται το αίσθημα θλίψης και η κόπωση από τους γονείς.

Οι αναφορές γονέων-παιδιών συμφωνούσαν στην αναγνώριση του συμπτώματος, αλλά όχι στην συχνότητα εμφάνισης του. Οι γονείς αποτελούν τον συνδετικό κρίκο μεταξύ των παιδιών και των επαγγελματιών υγείας. Η κατανόηση και η αναγνώριση των συμπτωμάτων που βιώνουν παιδιά με καρκίνο από τους γονείς τους έχει ως στόχο την σωστή και άμεση ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας για την καλύτερη και αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση αυτών, καθώς και την προαγωγή της ποιότητας της ζωής των παιδιών. Για αυτούς τους λόγους είναι ιδιαίτερα σημαντικό να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες που να αξιολογούν τη συμφωνία μεταξύ των αναφορών των γονέων και των παιδιών, αλλά και να αναπτυχθούν εργαλεία με τα οποία οι γονείς να μπορούν να εκτιμούν την ένταση και τη συχνότητα των συμπτωμάτων στα παιδιά που πάσχουν από καρκίνο της παιδικής ηλικίας. ■

Διάγραμμα Ροής



Πίνακας 1: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΛΕΤΩΝ ΠΟΥ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΦΘΗΚΑΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

Συνγραφείς (έτος, χώρα) Είδος Μελέτης	Σκοπός	Δείγμα	Εργαλεία Αξιολόγησης	Αποτελέσματα
Antill Keener et al (2019, ΗΠΑ) Ποιοτική μελέτη	Η αξιολόγηση της κόπωσης και η επίδραση της στην ποιότητα ζωής των παιδιών που πάσχουν από καρκίνο.	11 γονείς/φροντιστές παιδιών με καρκίνο ηλικίας 1-12 ετών, που υποβόλθηκαν σε θεραπεία.	Προσωπικές συνεντεύξεις, από τους ίδιους τους ερευνητές (face-to-face, μέσω τηλέφωνου)	Οι γονείς αντιλαμβάνονται την κόπωση που αισθάνεται το παιδί τους ως αποτέλεσμα άλλων συμπτωμάτων, δέχονται τη συμπεριφορά του παιδιού ως μια νέα φυσιολογική συμπεριφορά ενώ αναγνωρίζουν την κόπωση ως προεידопητικό σήμα. Οι γονείς αντιλαμβάνονται με διαφορετικό τρόπο την κόπωση που σχετίζεται με τον καρκίνο.
Arpaci et al (2018, Τουρκία) Συγχρονική μελέτη	Η περιγραφή των διατροφικών προβλημάτων που αντιμετωπίζουν παιδιά που πάσχουν από καρκίνο, σύμφωνα με τις απόψεις των γονέων.	69 γονείς νοσηλευόμενων παιδιών με καρκίνο ηλικίας 3-18 ετών που λάμβαναν θεραπεία για τουλάχιστον ένα μήνα.	Ερωτηματολόγιο που δημιουργήθηκε από τους ίδιους τους ερευνητές	Τα πιο συχνά διατροφικά συμπτώματα, σύμφωνα τους γονείς, ήταν η έλλειψη όρεξης για τροφή (85.5%), η ναυτία (84.1%), ο έμετος (81.2%), η κόπωση (79.7%) και η βλεννογονίτιδα (66.7%).
Baggott et al (2014, ΗΠΑ) Περιγραφική μελέτη	Η διερεύνηση ύπαρξης συμφωνίας μεταξύ των συμπτωμάτων που αναφέρουν τα παιδιά με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία και αυτών που αναφέρουν οι γονείς/ κηδεμόνες τους.	107 παιδιά ηλικίας 10-18 ετών και 107 γονείς ή κηδεμόνες των παιδιών.	1) MSAS 10-18 για παιδιά ηλικίας 10-18 και τους γονείς/κηδεμόνες τους 2) KPS για παιδιά ηλικίας 10-18 ετών	Παρατηρήθηκε συμφωνία κατά μέσο όρο στα 20 από τα 31 συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους γονείς/κηδεμόνες και τα παιδιά. Οι γονείς βρέθηκε ότι υπερεκτιμούσαν 7 από τα συμπτώματα που εμφάνιζαν τα παιδιά ενώ σπάνια υποεκτιμούσαν συμπτώματα.
Duouis et al (2017, Καναδάς) Μελέτη κοόρτης	Η αξιολόγηση της αξιοπιστίας και της εγκυρότητας της κλίμακας SS-Pedi από τις αναφορές των παιδιών με καρκίνο ή παιδιών που έχουν κάνει μεταμόσχευση μυελού των οστών ή αιμοποιητικών κυττάρων και των γονέων τους.	Παιδιά ηλικίας 8-18 ετών με διάγνωση καρκίνου ή μεταμόσχευση μυελού των οστών/αιμοποιητικών κυττάρων και οι γονείς τους.	1) SS-Pedi (παιδιά και γονείς) 2) «Global symptom change» (μόνο παιδιά)	Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα από τους γονείς, ήταν η κόπωση, η μετβολή της όρεξης, λήψης τροφής, η αλλοίωση της γεύσης και το αίσθημα λήθης, ή απογοήτευσης.
Tutelman et al (2017, Καναδάς) Συγχρονική μελέτη	Η επίπτωση και τα χαρακτηριστικά του πόνου, σε παιδιά που έπασχαν από καρκίνο, σύμφωνα με τις απόψεις των γονέων.	230 γονείς/φροντιστές παιδιών με καρκίνο, που βρίσκονταν σε θεραπεία ή που είχαν θεραπευτεί.	Ηλεκτρονικό ερωτηματολόγιο που δημιουργήσαν οι ίδιοι οι ερευνητές.	Το 75% των γονέων ανέφερε ότι το παιδί τους βίωσε πόνο κατά τον προηγούμενο μήνα από τη διάγνωση της έρευνας.
Yilmaz et al (2016, Τουρκία) Μελέτη κοόρτης	Η αξιολόγηση σύμφωνα με τις αναφορές των μητέρων και των νεαρών ασθενών των επιπέδων κόπωσης των παιδιών με πρόσφατη διάγνωση καρκίνου.	26 παιδιά ηλικίας 7-12 ετών, τα οποία λάμβαναν θεραπεία και οι μητέρες τους.	1) Child Fatigue Scale-24 h 2) Parent Fatigue Scale-24 h	Οι μητέρες ανέφεραν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κόπωσης σε σχέση με τα παιδιά, τόσο κατά την 1 ^η , όσο και κατά τη 2 ^η μέτρηση.

ABSTRACT

Treatment-related symptom profiles in children with cancer according to their parents' perspectives**S. Galanou¹, P. Perdicaris²**¹Athens Pediatric Center²Department of Nursing, University of Peloponnese

Aim: The purpose of this systematic review of the international literature was to study the symptoms experienced by children with cancer who undergoing treatment, as identified and experienced by parents, who are the main caregivers of them from the time of diagnosis of the disease, treatment and after completion of treatment.

Methodology: International bibliography was searched on the electronic databases PubMed, Cinahl and Scopus with the following keywords: chemotherapy, perspective, parent, cancer of childhood, radiotherapy, symptoms and treatment. The review included studies that evaluated the symptoms experienced by children with cancer undergoing treatment, as identified and experienced by the parents. The studies were primary, published from 01/01/2015 to 31/12/2019 and written in English or Greek. The review was conducted according to the PRISMA method.

Results: The review included 6 studies. Accord-

ing to the parents' reports, the most common symptoms in children were nausea, vomiting, fatigue, pain and loss of appetite. The most annoying-aggravating symptoms seemed to be pain, nausea, anxiety about taking treatment and its side effects, and abstaining from activities with friends. Comparing parent-child reports, grief and fatigue were reported more frequently by parents. In many cases, parents and children identified the same symptom but did not report the same frequency of its occurrence.

Conclusion: Children with cancer are facing several symptoms during or after treatment. Given that parents are the primary caregivers of children, it is of great importance that more studies should be conducted to assess the level of agreement between parent-child reports. Proper and in time recognition of symptoms contributes to their better treatment and consequently to the improvement of the quality of their life

KEY WORDS: Childhood cancer, educational needs, information needs, parents

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719–31.
2. Saletta F, Seng MS, Lau LMS. Advances in paediatric cancer treatment. *Transl Pediatr.* 2014;3(2):156–82.
3. Noone A-M, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, et al. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992–2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Apr;26(4):632–41.
4. Miller E, Jacob E, Hockenberry MJ. Nausea, pain, fatigue, and multiple symptoms in hospitalized children with cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2011;38(5):E382–393.
5. Marusak HA, Iadipalo AS, Harper FW, Elrahal F, Taub JW, Goldberg E, et al. Neurodevelopmental

- tal consequences of pediatric cancer and its treatment: applying an early adversity framework to understanding cognitive, behavioral, and emotional outcomes. *Neuropsychol Rev*. 2018;28(2):123–75.
6. Dupuis LL, Johnston DL, Baggott C, Hyslop S, Tomlinson D, Gibson P, et al. Validation of the Symptom Screening in Pediatrics Tool in Children Receiving Cancer Treatments. *J Natl Cancer Inst*. 2017;110(6):661–8.
7. Uhl K, Burns M, Hale A, Coakley R. The Critical Role of Parents in Pediatric Cancer-Related Pain Management: a Review and Call to Action. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(4):37.
8. van Dijk M, Tibboel D. Update on pain assessment in sick neonates and infants. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(5):1167–81.
9. Eccleston C, Fisher E, Law E, Bartlett J, Palermo TM. Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 [cited 2020 Sep 3];(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009660.pub3/abstract>
10. Olagunju AT, Sarimiye FO, Olagunju TO, Habeebu MYM, Aina OF. Child's symptom burden and depressive symptoms among caregivers of children with cancers: an argument for early integration of pediatric palliative care. *Ann Palliat Med*. 2016;5(3):157–65.
11. Zhukovsky DS, Rozmus CL, Robert RS, Bruera E, Wells RJ, Chisholm GB, et al. Symptom profiles in children with advanced cancer: Patient, family caregiver, and oncologist ratings. *Cancer*. 2015;121(22):4080–7.
12. Yilmaz HB, Gerçeker GÖ, Muslu GK. Evaluating the cancer related fatigue by children, mothers, and nurses in Turkish pediatric oncology patients. *Eur J Oncol Nurs*. 2016;23:66–71.
13. Arpacı T, Toruner EK, Altay N. Assessment of Nutritional Problems in Pediatric Patients with Cancer and the Information Needs of Their Parents: A Parental Perspective. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2018 Jun;5(2):231–6.
14. Tutelman PR, Chambers CT, Stinson JN, Parker JA, Fernandez CV, Witteman HO, et al. Pain in Children With Cancer: Prevalence, Characteristics, and Parent Management. *Clin J Pain*. 2018;34(3):198–206.
15. Antill Keener T. Childhood Cancer-Related Fatigue and Day-to-Day Quality of Life. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2019;36(2):74–85.
16. Perdikaris P, Merkouris A, Patiraki E, Tsoumakas K, Vasilatou-Kosmidis E, Matziou V. Evaluating cancer related fatigue during treatment according to children's, adolescents' and parents' perspectives in a sample of Greek young patients. *Eur J Oncol Nurs*. 2009;13(5):399–408.

Αγόρι 6 ετών με βλάβες τριχωτού κεφαλής Λευχαιμία δέρματος / (Leukemia cutis)

Κ. Βελαλή¹, Μ. Βαλάρη¹, Γ. Αυγερινού¹, Θ. Πετροπούλου¹, Κ. Στεφανάκη², Α. Καττάμης¹

¹Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

²Παθολογοανατομικό εργαστήριο, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η λευχαιμία δέρματος είναι εξωμυελική εκδήλωση της λευχαιμίας και ορίζεται ως διήθηση του δέρματος από λευχαιμικά κύτταρα. Η πρόδρομη Β οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία περιλαμβάνει περίπου το 2% των οξείων λευχαιμιών και συμβαίνει συχνά κατά την παιδική ηλικία. Η λευχαιμία δέρματος είναι μία σπάνια εκδήλωση σε ασθενείς με πρόδρομη Β οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και συνήθως εκδηλώνεται σαν ασυμπτωματικά ερυθματώδη οζίδια. Περιγράφεται περίπτωση ενός αγοριού 6 ετών το οποίο εμφάνιζε μια ερυθροιώδη επώδυνη πλάκα με εξέλκω-

ση και ένα οζίδιο στο τριχωτό της κεφαλής του. Η βιοψία δέρματος από την πλάκα έδειξε ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα λευχαιμικής διήθησης από πρόδρομα Β λεμφοβλαστικά κύτταρα. Η γενική αίματος ήταν φυσιολογική. Η εξέταση του μυελού των οστών έδειξε μεγάλη διήθηση από βλαστικά κύτταρα και ο ανοσοφαινότυπος έδειξε ευρήματα συμβατά με την διάγνωση της πρόδρομης Β οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας. Η αναγνώριση της λευχαιμίας δέρματος είναι σημαντική για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: λευχαιμία δέρματος, pre-B οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, οζίδιο

Εισαγωγή

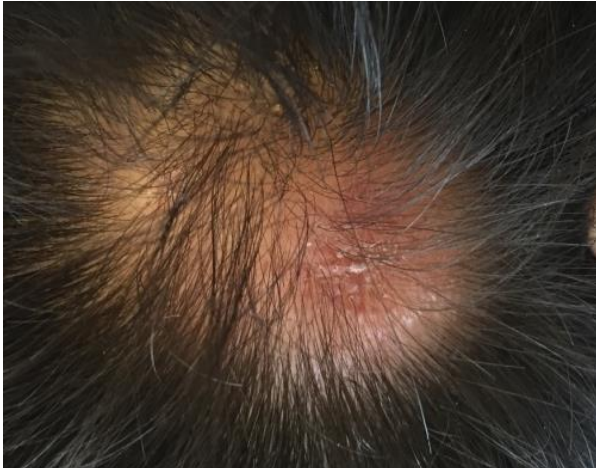
Λευχαιμία δέρματος είναι όρος που χρησιμοποιείται για τις δερματικές εκδηλώσεις της λευχαιμίας που οφείλονται στη διήθηση της επιδερμίδας, του χορίου, ή των υποδόριων ιστών από νεοπλασματικά λευκοκύτταρα. Η λευχαιμία δέρματος εκδηλώνεται συνήθως, συγχρόνως ή μετά τη διάγνωση της συστηματικής λευχαιμίας (διήθηση του μυελού των οστών και συμμετοχή του περιφερειακού αίματος). Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις η λευχαιμία δέρματος εκδηλώνεται μήνες ή ακόμη και χρόνια πριν τη συστηματική λευχαιμία.^{1,2}

Η λευχαιμία είναι η πιο συχνή κακοήθεια της παιδικής ηλικίας και η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) είναι η πιο κοινή λευχαιμία (80%) στα παιδιά. Η συχνότητα της λευχαιμίας δέρματος είναι 10-15% στην οξεία μυελογενή λευχαιμία και περίπου 1% στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Λευχαιμία δέρματος μπορεί να εκδηλωθεί τόσο στις λευχαιμίες που εμφανίζονται κατά τον πρώτο μήνα της ζωής (συγγενείς /νεογνικές), όσο και σε αυτές που εμφανίζονται αργότερα στην παιδική ηλικία.^{2,3}

Η πρόδρομη-B (pre-B) ΟΛΛ είναι μια σπάνια μορφή λευχαιμίας και αποτελεί περίπου το 2% ΟΛΛ. Μέχρι τώρα

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Κυριακή Βελαλή, τηλέφωνο: 6973043982, e-mail: kikivelali@gmail.com



Εικόνα 1. Ερυθρά πλάκα 3 x 2 cm, επώδυνη κατά την ψηλάφηση, σταθερά προσφυόμενη, υπόσκληρης σύστασης, με ήπια διάχυτη απολέπιση, αλωπεκία και μερική εξέλκωση στο τριχωτό κεφαλής στη δεξιά βρεγματική χώρα



Εικόνα 2. Πλάκα ερυθρά με απολέπιση, αλωπεκία, εξέλκωση, ανώδυνη υπόσκληρη και σταθερά προσφυόμενη στους υποκείμενους ιστούς (7^ο 24ωρο)

στην βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί μόνο 11 περιπτώσεις pre-B ΟΛΛ που εκδηλώθηκαν με λευχαιμία δέρματος, εκ των οποίων, μόνο 3 αφορούσαν παιδιά. Η κλινική εικόνα της λευχαιμίας δέρματος στα παιδιά με pre-B ΟΛΛ έχει περιγραφεί ως ανώδυνη, ιώδη οζίδια, που συνήθως εντοπίζονται στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου.^{3,4,5,6,7}

Περιγράφεται η περίπτωση αγοριού ηλικίας 6 ετών με pre-B ΟΛΛ που σαν πρώτη εκδήλωση εμφάνισε μια ερυθροϊώδη επώδυνη πλάκα στο τριχωτό της κεφαλής με μερική εξέλκωση και ένα μικρό ινιακό οζίδιο χωρίς άλλα ευρήματα.

Περιγραφή περίπτωσης

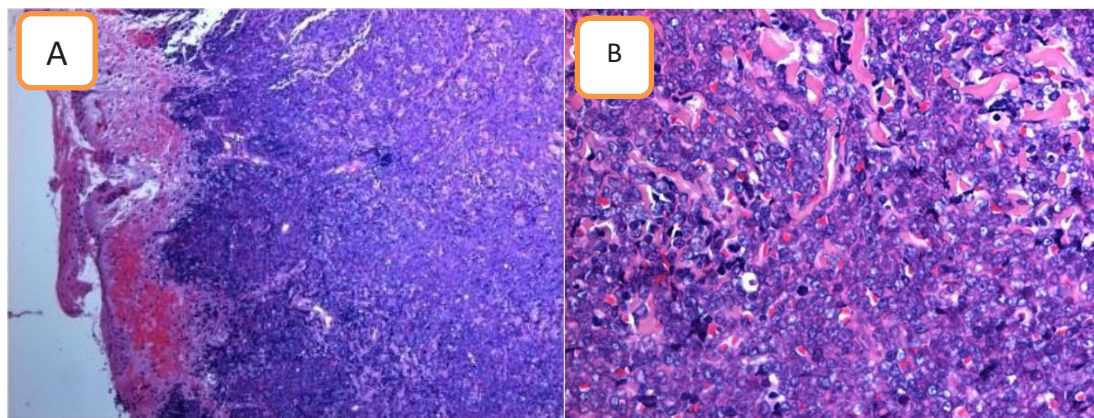
Αγόρι, 6 ετών, εισήχθη στην κλινική μας για διερεύνηση δύο δερματικών βλαβών του τριχωτού κεφαλής που παρουσίαζε από 20 ημέρου επειδή η μεγαλύτερη εξ αυτών έγινε επώδυνη την τελευταία εβδομάδα. Δεν αναφέρθηκαν άλλα συμπτώματα ή ιστορικό κάκωσης της κεφαλής ενώ προ μηνός το παιδί είχε επαφή με κατοικίδιο ζώο.

Πρόκειται για το δεύτερο παιδί της οικογένειας, το οποίο γεννήθηκε με καισαρική τομή μετά από κύηση 35 εβδομάδων, χωρίς επιπλοκές. Από το ατομικό ανα-

μνηστικό αναφέρεται ήπια καθυστέρηση λόγου. Από το οικογενειακό ιστορικό, η μητέρα ανέφερε ότι πάσχει από ψωριασική αρθρίτιδα, ενώ ο πατέρας και η μεγαλύτερη αδελφή ήταν υγιείς.

Κατά την εισαγωγή ο ασθενής ήταν σε καλή γενική κατάσταση, απύρετος. Από την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε στο τριχωτό της κεφαλής στη δεξιά βρεγματική χώρα ερυθροϊώδης πλάκα, 3 x 2 cm, επώδυνη, σταθερά προσφυόμενη, υπόσκληρης σύστασης, με ήπια διάχυτη απολέπιση, διάχυτη αλωπεκία (εύκολη αποκόλληση τριχών) και μικρή εξέλκωση (Εικόνα 1). Επίσης στην ινιακή περιοχή διαπιστώθηκε, ένα οζίδιο 1 x 1,5 cm, υπόσκληρης σύστασης, ελαφρά επώδυνο στην ψηλάφηση καθώς και μικροί τραχηλικοί λεμφαδένες αμφοτερόπλευρα.

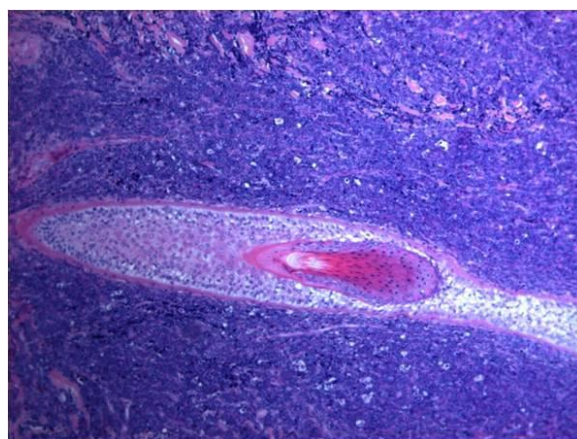
Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε: Αιμοσφαιρίνη 12,5 gr/dl, Αιματοκρίτης 36,8%, Λευκά αιμοσφαίρια 7740/μl, Ουδετερόφιλα 40,6%, Λεμφοκύτταρα 45,8%, Μονοκύτταρα 5,5%, Ηωσινόφιλα 4%, άτυπα λεμφοκύτταρα 2,6%, και Αιμοπετάλια 298000/μl. Εκτενής βιοχημικός έλεγχος (ηπατική, νεφρική λειτουργία), γενική ούρων καθώς και η ακτινογραφία κρανίου, ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Η άμεση μικροσκοπική εξέταση για μύκητες, λεπίων και τριχών, που ελήφθησαν με απόξεση από τις δερματι-



Εικόνα 3. Διήθηση δέρματος και υποδορίου λίπους, από διάχυτα αναπτυσσόμενο πληθυσμό βλαστικών λεμφωματωδών κυττάρων Α Επέκταση των νεοπλασματικών κυττάρων στο θηλώδες χόριο με σύστοιχη εξέλκωση της επιδερμίδας. Β. Μικρού και εν μέρει μεσαίου μεγέθους, με λίγο/ελάχιστο κυτταρόπλασμα και πυρήνα υποστρόγγυλο κυρίως εγκεφαλοειδή.

κές βλάβες ήταν θετική για μυκητίαση του τριχωτού της κεφαλής από πιθανό δερματόφυτο. Επιπλέον ελήφθησαν από τις δερματικές βλάβες με απόξεση λέπια και τρίχες για καλλιέργεια για μύκητες σε Sabouraud's dextrose agar και καλλιέργεια για κοινά μικρόβια. Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή από του στόματος με Amoxicillin / Clavulanic acid (70mg/kg/24h) και Itraconazole (6mg/kg/24h).

Τις επόμενες 7 ημέρες σταδιακά ο πόνος υποχώρησε. Η επανάληψη της άμεσης μικροσκοπικής εξέτασης για μύκητες λεπιών και τριχών ήταν αρνητική. Στις καλλιέργειες από τις δερματικές βλάβες για κοινά μικρόβια και μύκητες (7η μέρα), δεν απομονώθηκε κάποιο παθογόνο αίτιο. Κατά την επανεξέταση, από την αντικειμενική εξέταση, ο ασθενής παρουσίαζε δύο ανώδυνους, ευκίνητους τραχηλικούς λεμφαδένες δεξιά, διαμέτρου 1x1,4 cm και 1x1 cm αντίστοιχα (μικρή αύξηση μεγέθους), ενώ δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική μεταβολή στις δερματικές βλάβες του τριχωτού κεφαλής (Εικόνα 2), ούτε διαπιστώθηκαν άλλα παθολογικά ευρήματα. Η γενική αίματος παρέμεινε σε φυσιολογικά επίπεδα (Αιμοσφαιρίνη 12,9gr/dl, Αιματοκρίτης 38,5%, Λευκά αιμοσφαίρια 7060/μl, Ουδετερόφιλα 37,4%, Λεμφοκύτταρα 51,7%, Μονοπύρνα 3,1%, Ηωσινόφιλα 2,5%, άτυπα λεμφοκύτταρα 3,5%, Αιμοπετάλια 338000/μl). Πραγματοποιήθηκε, βιοψία με γενική αναισθησία και χειρουργική αφαίρεση τμήματος της μεγαλύτερης δερματικής βλάβης της βρεγματικής περιοχής και το τεμάχιο δέρματος εστάλη για ιστολογική



Εικόνα 4. Διαβρωτικού τύπου διήθηση εξαρτηματικών μορίων όπως τριχοθυλάκων

εξέταση και ανοσοϊστοχημικές χρώσεις.

Η ιστολογική εξέταση έδειξε διήθηση μέχρι πλήρους κατάληψης δέρματος και υποδορίου λίπους, από διάχυτα αναπτυσσόμενο πληθυσμό βλαστικών λεμφωματωδών κυττάρων (Εικόνα 3) μικρού και εν μέρει μεσαίου μεγέθους, με λίγο/ελάχιστο κυτταρόπλασμα και πυρήνα υποστρόγγυλο κυρίως εγκεφαλοειδή.

Χαρακτηριστικά ήταν: α) η επέκταση των νεοπλασματικών κυττάρων στο θηλώδες χόριο με σύστοιχη εξέλκωση της επιδερμίδας (Εικόνα 3), β) η διαβρωτικού τύπου διήθηση εξαρτηματικών μορίων όπως τριχοθυλάκων (Εικό-

να 4), γ) η γραμμοειδούς τύπου διήθηση του υποδορίου λίπους. Ο ανοσοιστοχημικός έλεγχος έδειξε στο λεμφωματούδη πληθυσμό έκφραση Tdt+, PAX5/BSAP+, CD22+, CD79a+, CD10+, CD34+, CD20/L-26-/-, HLA-DR+, bcl-2+. Τα ανωτέρω ευρήματα ήταν συμβατά με την διάγνωση του pre-B Λεμφοβλαστικού Λεμφώματος / Λευχαιμίας σύμφωνα με την WHO ταξινόμηση 2017.

Η εξέταση δείγματος μυελού των οστών έδειξε ότι ο μυελός των οστών ήταν διηθημένος κατά περίπου 80% από βλάστες L1 – L2. Ο ανοσοφαινότυπος του μυελού των οστών έδειξε κύτταρα μεσαίου μεγέθους με λίγη κοκκίωση, με ασθενούς έντασης φθορισμού έκφρασης του CD45 σε ποσοστό 74%, CD34++, DR+, CD19+, CD10++, CD20-c-μ ++, CD123+, CD66c+. Ο συνδυασμός των παραπάνω ανοσοφαινοτυπικών δεικτών είναι συμβατός με pre-B ΟΛΛ κατά EGIL, με παθολογική συνέκφραση των δεικτών CD123 και CD66c. Ο κυτταρογενετικός έλεγχος του λευχαιμικού κλώνου έδειξε 52,XY,+X,add(2)(q37),+6,-7,+10,+15,+18,+21,+21.

Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου ανέδειξε 2 υποδόρια οζίδια, το ένα βρεγματικά διαμέτρου 3 cm και το άλλο ινιακά διαμέτρου 2,5 cm και του τραχήλου 2 διογκωμένους λεμφαδένες στο οπίσθιο τραχηλικό τρίγωνο δεξιά, διαμέτρου 0.9 cm και 1.7 cm αντίστοιχα και έναν στο αριστερό οπίσθιο τραχηλικό τρίγωνο, διαμέτρου 1cm. Από τον έλεγχο με αξονική τομογραφία σπλαχνικού κρανίου, θώρακος και άνω και κάτω κοιλίας δεν παρατηρήθηκαν παθολογικά ευρήματα όπως φυσιολογικό ήταν και το υπερηχογράφημα άνω-κάτω κοιλίας και οσχέου. Ο ασθενής ξεκίνησε χημειοθεραπεία βάσει του θεραπευτικού πρωτοκόλλου BFM ALL IC 2009.

Συζήτηση

Η pre-B ΟΛΛ είναι σπάνια μορφή λευχαιμίας (2% των οξείων λευχαιμιών), που εμφανίζεται πιο συχνά στην παιδική ηλικία, αλλά και σε ενήλικες με μέση ηλικία έναρξης 40 ετών. Στο 50% των περιπτώσεων παρουσιάζεται με ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, ή λεμφαδενοπάθεια ενώ η εντόπιση στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι η πιο συχνή εξωμυελική θέση προσβολής. Εκτιμάται αδρά ότι περίπου στο 1.8% ασθενών με pre-B ΟΛΛ η νόσος εκδηλώνεται με πρωτοπαθείς δερματικές εκδηλώσεις.^{4,7}

Η κλινική εικόνα της λευχαιμίας δέρματος παρουσιάζει

μεγάλη ποικιλομορφία και η κλινική εικόνα των βλαβών του δέρματος δεν είναι ειδική για ένα συγκεκριμένο τύπο λευχαιμίας. Οι πιο συχνές και χαρακτηριστικές αλλοιώσεις είναι ερυθρηματώδεις προς ιώδεις βλατίδες, οζίδια, ή / και πλάκες που μπορεί να γίνουν πορφυρικές (ειδικά αν συνυπάρχει θρομβοπενία) και εντοπίζονται στο πρόσωπο, τον κορμό, ή/και τα άκρα. Επιπλέον, σπανιότερα στις βλάβες που έχουν περιγραφεί περιλαμβάνονται κηλίδες, έλκη, φυσαλίδες, και κνιδωτικοί πομφοί.²

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έδειξε ότι μέχρι τώρα έχουν αναφερθεί μόνο 11 ασθενείς pre-B ΟΛΛ, ηλικίας από 15 ημερών έως 73 ετών που εμφάνισαν λευχαιμία δέρματος βάσει της ιστολογικής εξέτασης. Η λευχαιμία δέρματος αναφέρεται ότι εκδηλώθηκε σε νεογνό ηλικίας 15 ημερών σαν υποδόρια οζίδια σταθερά προσφυόμενα στο τριχωτό κεφαλής, πρόσωπο, άκρα και κορμό διάρκειας 8 εβδομάδων, σε βρέφος ηλικίας 5 μηνών σαν σταθερά προσφυόμενο καλά περιγεγραμμένο οζίδιο στο τριχωτό της κεφαλής, διάρκειας 3 μηνών και σε κορίτσι ηλικίας 10 ετών σαν επώδυνος σταθερά προσφυόμενος όγκος στην παρειά, διάρκειας 1 έτους. Και στους 3 ασθενείς υπήρχαν ευρήματα λευχαιμίας (βλάστες) στη γενική αίματος κατά την διάγνωση. Στην νέα περίπτωση pre-B ΟΛΛ που περιγράφουμε η λευχαιμία δέρματος εκδηλώθηκε στον ασθενή μας με 2 βλάβες στο τριχωτό κεφαλής, ένα οζίδιο και μια ερυθροϊώδη επώδυνη πλάκα με μερική εξέλκωση, ένα εύρημα που δεν έχει αναφερθεί ξανά σε παιδιά με αυτή την μορφή λευχαιμίας. Ωστόσο σε ένα ασθενή ηλικίας 67ετών με pre-B ΟΛΛ αναφέρεται ότι η λευχαιμία δέρματος εκδηλώθηκε σαν επώδυνη πλάκα με κεντρική εξέλκωση.^{4,5,6,7,8}

Συμπέρασμα

Η λευχαιμία δέρματος είναι σπάνια εξωμυελική εντόπιση της pre-B ΟΛΛ στα παιδιά και συνήθως εκδηλώνεται με ερυθροϊώδη οζίδια. Εμείς περιγράψαμε σε παιδί με pre-B ΟΛΛ την εκδήλωση της λευχαιμίας δέρματος σαν επώδυνη ερυθροϊώδη πλάκα με μερική εξέλκωση μια κλινική εικόνα που δεν έχει αναφερθεί μέχρι τώρα. Ασυνήθιστες δερματικές βλάβες, άγνωστης αιτιολογίας, που επιμένουν, ανθίστανται στη θεραπεία, αυξάνουν γρήγορα, εμφανίζουν εξελκώσεις ή νεκρώσεις σε παιδιά χρειάζονται βιοψία και διερεύνηση για κακοήθεια. ■

ABSTRACT

A 6-year-old boy with scalp lesions, Leukemia cutis**K. Velali¹, M. Valari, G. Avgerinou, T. Petropoulou¹, K. Stefanaki², A. Kattamis¹**¹First Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens²Pathology laboratory, "Aghia Sophia" Children's Hospital

Leukemia cutis is an extramedullary manifestation of leukemia, defined as cutaneous infiltration by neoplastic leukemic cells. Pre-cursor-B-cell acute lymphoblastic leukemia accounts for approximately 2% of acute leukemias and it occurs most frequently in childhood. Leukemia cutis is a rare manifestation in patients with pre- B-cell acute lymphoblastic leukemia and typically presents as asymptomatic firm erythematous nodules. We report the case of a 6-year-old boy who presented with a erythematous and violaceous tender

plaque with ulceration and a nodule on his scalp. A biopsy specimen from the plaque demonstrated histopathologic and immunohistochemical features of leukemic infiltration of Pre-B lymphoblastic cells. Complete blood count was normal. Bone marrow aspiration showed massive infiltration of blastic cells and flow cytometry immunophenotyping showed findings consistent with the diagnosis of Pre-B acute lymphoblastic leukemia. Recognition of LC is important for early diagnosis of the disease

KEY WORDS: leukemia cutis, pre - B acute lymphoblastic leukemia, nodule

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gru AA, Coughlin CC, Schapiro ML, Lombardi M, Martin A, Bayliss SJ, et al Pediatric aleukemic leukemia cutis: report of 3 cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2015;37(6):477-84.
2. Andriescu EC, Coughlin CC, Cheng CE, Prajapati VH, Huang JT, Schmidt BA, et al. Pediatric leukemia cutis: A case series. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(5):658-663.
3. Millot F, Robert A, Bertrand Y, Mechinaud F, Laureys G, Ferster A, et al. Cutaneous involvement in children with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. The Children's Leukemia Cooperative Group of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Pediatrics*. 1997;100(1):60-4.
4. Huang YY, Liu M, Ruth JS, Potenziani S, Hsu S. Pre-cursor-B-cell ALL leukemia cutis resembling lipomas: an atypical presentation of a rare entity and a review of the literature. *Dermatol Online J*. 2017;23(3). pii: 13030/qt6bs2d542.
5. Anderson PC, Stotland MA, Dinulos JG, Perry AE Acute lymphocytic leukemia presenting as an isolated scalp nodule in an infant. *Ann Plast Surg* 2010;64(2):251-3.
6. Yen A, Sanchez R, Oblender M, Raimer S. Leukemia cutis: Darier's sign in a neonate with acute lymphoblastic leukemia. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(2 Pt 2):375-8.
7. Little AJ, Martinez-Diaz GJ, Gehris RP. Solitary, enlarging painful violaceous tumor on the cheek of a 10-year. Cutaneous precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia (pre-B ALL). *JAMA Dermatol*. 2013;149(5):609-14.
8. Abruzzese E, Del Poeta G, Barbato R, Fratoni S, Trawinska MM, Zangrilli D, et al. Complete regression of cutaneous lesions of refractory Ph+ ALL after 4 weeks of treatment with BMS-354825. *Blood* 2006 Jun 1;107(11):4571-2.

In memoriam

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ



Αξιότιμες και αξιότιμοι κυρίες και κύριοι,

Ο θάνατος είναι ένα από τα αναπτυξιακά στάδια της ζωής, το τελευταίο, που αφορά όλους μας. Άλλωστε, όπως είπε και ο Ευριπίδης, «κανείς μας δεν γνωρίζει αν θα ζει αύριο». Ο χωρισμός είναι οδυνηρός, ιδίως για την οικογένεια, αλλά αυτό που έχει σημασία δεν είναι τόσο ο θάνατος, όσο η ζωή που προηγήθηκε. Καλή ζωή και καλός θάνατος είναι αυτό που όλοι μας επιζητούμε.

Σήμερα, 27-3-2019, αποχαιρετούμε με βαθιά θλίψη τον καθηγητή, γιατρό, σύζυγο, πατέρα, συνάδελφο, και φίλο Χαράλαμπο Θεοδωρίδη, που έζησε μια καλή ζωή και είχε την τύχη να έχει και ένα καλό θάνατο. Θα ήθελα να πω δυο λόγια για τη ζωή του εκλιπόντος, μια ζωή προσφοράς στον άνθρωπο και ιδιαίτερα στο παιδί.

Ο Χαράλαμπος Θεοδωρίδης γεννήθηκε στο Σουδάν το 1935 και αποφοίτησε με «άριστα» από το Γυμνάσιο της Ελληνικής Κοινότητας Μανσούρας Αιγύπτου το 1953. Σπούδασε στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, από την οποία αποφοίτησε το 1960.

Ειδικεύτηκε στην Παιδιατρική στο περίφημο Νοσοκομείο Παίδων της Great Ormond Street και στην Πα-

νεπιστημιακή Κλινική του Birmingham, και απέκτησε την ειδικότητα του Παιδιάτρου το 1966 (1965, LAH Dublin, DCH London).

Εν συνεχεία, εξειδικεύθηκε στην Παιδιατρική Ενδοκρινολογία από το 1966 έως το 1970 στην Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική του Birmingham, με καθηγητή τον Sir Douglas Hubble, και στο Νοσοκομείο Παίδων της Great Ormond Street, με καθηγητή τον Sir Wilfrid Sheldon.

Στο διάστημα αυτό, παράλληλα με την κλινική του δραστηριότητα σαν Registrar, και Senior και Research Fellow, εκπαιδεύτηκε στο εργαστήριο και εφάρμοσε ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές προσδιορισμού ορμονών (FSH, LH, αυξητικής ορμόνης και ινσουλίνης).

Ενδεικτικά αναφέρονται δύο πρωτοποριακές μελέτες και έγκριτες δημοσιεύσεις προσδιορισμού της αυξητικής ορμόνης στην παχυσαρκία και στον παιδικό σακχαρώδη διαβήτη, και οι δύο σε πρώτης γραμμής περιοδικά. Αυτές είναι:

1. Growth hormone response to oral glucose load in children with simple obesity, με συγγραφείς τους C. THEODORIDIS, G. CHANCE, G. BROWN and P. RAYNER

Στο *Lancet* 1: 1068, 1969

Και

2. Plasma insulin and growth hormone levels in untreated diabetic children, με συγγραφείς τους C. THEODORIDIS, G. CHANCE, G. BROWN and BROWN and J. WILLIAMS Στο *Arch. Dis. Child*, 45: 70, 1970

Το 1970 ο Χαράλαμπος Θεοδωρίδης απέκτησε την ειδικότητα του Ενδοκρινολόγου, επέστρεψε στην Ελλάδα, όπου ολοκλήρωσε την Διδακτορική του Διατριβή και όπου εργάστηκε σε ερευνητικά προγράμματα προσδιορισμού ορμονών στο Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, με διευθυντή τον αείμνηστο Καθηγητή Ν. Μатσανιώτη.

Εν συνεχεία, και επί 22 χρόνια, ήταν υπεύθυνος πανεπιστημιακός Επιμελητής Τμήματος για Ενδοκρινολογικά και Παιδιατρικά περιστατικά, ενώ ορίστηκε υπεύθυνος για τη διερεύνηση και παρακολούθηση των ενδοκρινολογικών προβλημάτων των παιδιών και εφήβων της ειδικής Μονάδας (μεταγγίσεων) Μεσογειακής Αναιμίας. Οι μελέτες του σε συνεργασία με τον καθηγητή Χρήστο Καττάμη για το σακχαρώδη διαβήτη στα παιδιά με ομόζυγη Μεσογειακή αναιμία αναγνωρίζονται σήμερα ως πρωτοποριακές και δημοσιεύονται σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά.

Το 1983 εξελέγη Υφηγητής της Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, ενώ το 1986 ανέλαβε την διεύθυνση του Ενδοκρινολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου Παιδων «Παναγιώτης & Αγλαΐα Κυριακού», όπου υπηρέτησε για 17 χρόνια. Το 1989, το Τμήμα διαπιστεύθηκε για χορήγηση ειδικότητας Ενδοκρινολογίας για 2 χρόνια σε παιδίατρους και παθολόγους.

Το έργο του Χαράλαμπου Θεοδωρίδη περιλαμβάνει στον Κλινικό Τομέα τη δημιουργία του πρώτου στην Ελλάδα ανεξάρτητου Τμήματος Παιδοενδοκρινολογίας στο Νοσοκομείο Παιδων «Παναγιώτης και Αγλαΐα Κυριακού», το οποίο αναγνωρίστηκε ως κέντρο 2ετούς εκπαίδευσης των ειδικευομένων στην Παιδοενδοκρινολογία.

Την οργάνωση ειδικών Εξωτερικών Ιατρείων για παι-

διά με ενδοκρινοπάθειες και διαβήτη που κατέστησαν προσιτή την προσέλευση και προήγαν την έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη φροντίδα. Ιδιαίτερα σημαντική ήταν η συνεργασία του τμήματος με ειδικές μονάδες όπως της μεσογειακής αναιμίας και ογκολογίας

Την προαγωγή της έρευνας και της εκπαίδευσης. Οι μελέτες του σε παιδιά με κοντό ανάστημα, χρόνια νοσήματα και σύνδρομο Turner, συνέβαλλαν στη διαμόρφωση των ενδείξεων χορήγησης της αυξητικής ορμόνης.

Το επιστημονικό έργο του τμήματος περιλαμβάνει πολυάριθμες ανακοινώσεις και δημοσιεύσεις, σε Ελληνικά και ξένα περιοδικά, τρία Χωρέμεια Έπαθλα της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας, καθώς και το Βραβείο Σ. Πιτούλη της Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας.

Η μεγάλη παρακαταθήκη του Χαράλαμπου Θεοδωρίδη στην χώρα μας είναι ότι υπήρξε ο μέντορας πολλών παιδιάτρων, που με την περαιτέρω μετεκπαίδευσή τους, οργάνωσαν και στελέχωσαν το υπάρχον τμήμα, αλλά και νέες μονάδες, εξασφαλίζοντας λαμπρή εξέλιξη στην παιδο-ενδοκρινολογία της Ελλάδας. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι δομές που δημιουργήθηκαν συνεχίζουν να εξέχουν και να λειτουργούν με άριστο τρόπο.

Ο Χαράλαμπος Θεοδωρίδης έζησε μια υποδειγματική ζωή, άξια προς μίμηση. Προσέφερε στον Άνθρωπο με πολλούς τρόπους, χρησίμευσε και χρησιμεύει ως μοντέλο ρόλου ενός ευπατρίδη Έλληνα ιατρού και πολίτη. Τον χαρακτήριζε η ευγένεια, η γενναιοδωρία, η καλοσύνη, και η αγάπη για την οικογένεια και τους φίλους. Υπήρξε ένας αγνός Ασκληπιάδης, που ετίμησε την ιατρική και δούλεψε με γνώμονα την Ιπποκρατική παραίνεση «δώστε την βοήθειά σας σε όλους, για την αγάπη του ανθρώπου και για την αγάπη της τέχνης».

Αιωνία του η Μνήμη.

Γεώργιος Χρούσος

Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής-Ενδοκρινολογίας
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών