

# Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

20  
20

ΤΟΜΟΣ 70,  
ΤΕΥΧΟΣ 4,  
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ,  
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ,  
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256



|                                                                    |        |
|--------------------------------------------------------------------|--------|
| ΤΙΜΗΤΙΚΗ ΑΝΑΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΑΡΘΡΟΥ-<br>IN MEMORIAM ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΜΑΤΣΑΝΙΩΤΗΣ | 10     |
| ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ                                                  | 16, 28 |
| ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ                                                     | 38     |
| ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ                                               | 46     |
| IN MEMORIAM                                                        | 54     |

## Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens

|                                                                        |        |
|------------------------------------------------------------------------|--------|
| HONORARY REPUBLICATION OF ARTICLE-<br>IN MEMORIAM NIKOLAOS MATSANIOTIS | 10     |
| REVIEW                                                                 | 16, 28 |
| CLINICAL STUDY                                                         | 38     |
| CASE REPORT                                                            | 46     |
| IN MEMORIAM                                                            | 54     |

20  
20ΤΟΜΟΣ 70,  
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»**ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ****Χριστίνα Κανακά - Gantenbein****ΕΠΙΤΙΜΟΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ****Γεώργιος Π. Χρούσος****ΑΝ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ****Μαρία Θεοδωρίδου****ΕΠΙΤΙΜΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**Χρήστος Καττάμης  
Ελευθερία ΡώμαΒασιλική Συριοπούλου  
Χρύσα Τζουμάκα-Μπακούλα**ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**Ευαγγελία Χαρμανδάρη  
Αντώνης Καττάμης  
Σουλτάνα Σιαχανίδου  
Βασιλική Σπούλου  
Αθανάσιος Μίχος  
Αθανάσιος Καδίτης  
Μαρία-Ροζέ Πονς Ροντριγκεθ  
Δέσποινα ΜπριάνταΠαναγιώτα Περβανίδου  
Μαρία Μοσχόβη  
Φλώρα Μπακοπούλου  
Εμμανουήλ Ζουμάκης  
Χρήστος Γιαπιτζάκης  
Αδαμαντία Μαλλιάρου  
Ειρήνη Ορφανού  
Αθανασία ΛουρίδαΑλεξάνδρα Παπαδοπούλου  
Ευαγγελία Λυκοπούλου  
Θεώνη Πετροπούλου  
Αικατερίνη Σαλαβούρα  
Αντίνα Σάντου  
Άννα Σκιαθίτου  
Ευανθία Μπότσα  
Ελισάβετ Γεωργιάδου**ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΟΥ «ΔΕΛΤΙΟΥ Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝ. ΑΘΗΝΩΝ»**

1. Stylianos Antonarakis (Γενεύη, Ελβετία)
2. Alexis Arzimanoglou (Λυόν, Γαλλία)
3. Peter Bader (Φρανκφούρτη, Μείν, Γερμανία)
4. Tadej Battelino (Λουμπλιάν, 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 (Μίσιγκαν, 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 Zaoutis (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- )**PUBLISHED BY:****ZITA**  
MEDICAL  
MANAGEMENT**ZITA MEDICAL  
MANAGEMENT S.A.**Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού  
+30 22994 40962,  
E - mail: g.kouloumpis@  
zitamanagement.com

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

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

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

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

20  
20

TOMOS 70,  
TEYXOS 4,  
OCTOBER,  
NOVEMBER,  
DECEMBER

# 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 Siahaidou         | 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. +30 210-7473 121

# 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 ινστιτούτων, στ) όλες οι κλινικές έρευνες θα πρέπει να συνοδεύονται από γραπτή δήλωση των συγγραφέων ότι δόθηκε πληροφορημένη συναίνεση των μετεχόντων, όπως επιβάλλεται από τη διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, με την αναθεώρηση του 2000, καθώς και ότι η επιτροπή αρμόδια για θέματα Ιατρικής Ηθικής του Ιδρύματος όπου τελέστηκε η εργασία έλεγε και ενέκρινε το σχετικό πρωτόκολλο εργασίας, ζ) για πειρά-

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

## ΣΥΝΤΑΞΗ ΤΩΝ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

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

### α) Σελίδα τίτλου

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

### β) Περίληψη

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/icmpje.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](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](mailto:annalsofclinicalpediatrics@gmail.com)

# Instructions to authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

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

### a) Title page

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

### b) Abstracts

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

### c) The text

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

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

#### **d) Acknowledgements**

Addressed to all having significantly contributed to the study.

#### **e) References**

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

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

###### *I. Journals*

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

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

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

###### **Supplement:**

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

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

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

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

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

###### *II. Books*

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

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

###### **Monograph:**

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

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

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

###### **Dissertation:**

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

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

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

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

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

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

###### **f) Tables and figures**

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

#### **SUBMISSION OF MANUSCRIPTS**

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

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

# Δελτίο

## Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

### ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

#### IN MEMORIAM

N. Ματσaniώτης ..... 10

#### ΤΙΜΗΤΙΚΗ ΑΝΑΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΑΡΘΡΟΥ

*Η υγεία του παιδιού οικογενειακή, ιατρική και κοινωνική ευθύνη*

N. Ματσaniώτης ..... 11

#### ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

*Σύνδρομο Γενικευμένης Αντίστασης ή Υπερευαισθησίας στα Γλυκοκορτικοειδή*

N. X. Νικολαΐδης ..... 16

#### ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

*Διατροφικές Συνήθειες Υπέρβαρων και Παχύσαρκων Παιδιών και Εφήβων*

A. Καρίνου, E. Χαρμανδάρη ..... 28

#### ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

*Πανδημία COVID-19. Εμπειρία από τις εισαγωγές υπόπτων περιστατικών- ανάλυση και προβληματισμοί*

A. Έξαρχος, E. Μπαρμπούτη, A. Κοντογεώργου, M. Νικολάου, Π. Παναγιώτου, X. Γεωργακόστα, E. Μπότσα ..... 38

#### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

*Έφηβη με υποτροπιάζοντα επεισόδια εγκεφαλοπάθειας*

M. Τσιντή, E. Τσιτσάμη ..... 46

#### IN MEMORIAM

Δημήτρης Χατζής ..... 54



# Annales

## Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

### CONTENTS

#### IN MEMORIAM

N. Matsaniotis 10

#### HONORARY REPUBLICATION OF ARTICLE

*Child health, family, medical and social responsibility*

N. Matsaniotis 11

#### REVIEW

*Generalized Glucocorticoid Resistance or Hypersensitivity Syndromes*

N. C. Nicolaides 16

#### REVIEW

*Dietetic Habits of overweight and obese children and adolescents*

A. Karinou, E. Charmandari 28

#### CLINICAL STUDY

*"COVID-19 Pandemic: Experience from a Pediatric ward for "suspected" patients - analysis and thoughts*

A. Exarchos, E. Bampouti, A. Kontogiorgou, M. Nikolaou, P. Panagiotou, C. Georgokosta, E. Botsa 38

#### CASE REPORT

*A 14-year-old girl suffered recurrent neuropsychiatric events with seizures and hallucinations*

M. Tsinti, E. Tsitsami 46

#### IN MEMORIAM

Dimitris Chatzis 54



**Νικόλαος Ματσανιώτης**

## In Memoriam

Δέκα χρόνια πέρασαν από τον θάνατο του Ακαδημαϊκού Νικολάου Ματσανιώτη, Καθηγητή και Διευθυντή της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για 25 χρόνια (1968-1993).

Η σκιαγράφηση της πολυτάλαντης Προσωπικότητας του δασκάλου αποτελεί δύσκολο έργο για να επιχειρηθεί, όμως θα πρέπει να αναφερθεί ότι υπήρξε επιβλητική μορφή στη παιδιατρική του τόπου με πολύχρονες και πολύπλευρες διεθνώς αναγνωρισμένες δραστηριότητες στον χώρο της επιστήμης και της ζωής. Δυο περίπου γενιές φοιτητών, γιατρών και παιδιάτρων μαθήτευσαν δίπλα στον άνθρωπο του στοχασμού και της δράσης. Σε όσους είχαν την τύχη να τον γνωρίσουν εμφύσησε την αγάπη για την Ελληνική οικογένεια, την αφοσίωση στην επιστήμη και τον σεβασμό για το έργο των δασκάλων μας.

Ως ελάχιστο αντίδωρο μνήμης για ότι προσέφερε σε μαθητές και συνεργάτες ο Νικόλαος Ματσανιώτης, αναδημοσιεύεται από το Δελτίο της Κλινικής κείμενο του με τίτλο: Η υγεία του παιδιού οικογενειακή, ιατρική και κοινωνική ευθύνη

Μαρία Θεοδωρίδου

Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής ΕΚΠΑ

ΕΙΣΗΓΗΣΗ ΣΤΟ 16<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ  
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 18 ΙΟΥΝΙΟΥ 1978

# Η υγεία του παιδιού οικογενειακή, ιατρική και κοινωνική ευθύνη

**Ν. Ματσaniώτης**

Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Οποιαδήποτε απόπειρα εκτίμησης της υγείας των παιδιών υποχρεωτικής προϋποθέτει παράλληλη εκτίμηση του μορφωτικού και του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου της οικογένειας, καθώς και της γενικότερης δομής της κοινωνίας στην οποία μεγαλώνουν τα παιδιά αυτά.

Γι' αυτό, παρά το γεγονός ότι θα επικεντρώσω τη σημερινή ομιλία μου στην υγεία των παιδιών και τον παιδίατρο, ο τίτλος της περιλαμβάνει την αναπόσπαστη οικογενειακή και κοινωνική ευθύνη.

Θα ήθελα τώρα να προβληματιστούμε λίγο στο τι είναι υγεία και τι είναι ιατρική. Πολλές παρεξηγήσεις θα είχαν λείψει αν είχαμε όλοι, γιατροί και λαός, κοινή αντίληψη για τη σημασία των δύο αυτών λέξεων. Μόνον έτσι θα γίνει δυνατή η οριοθέτηση των ευθυνών του ιατρικού σώματος απέναντι στο κοινωνικό σύνολο. Όπως συμβαίνει με πολλές λέξεις ευρύτερης έννοιας, όπως π.χ. ελευθερία, δικαιοσύνη, δημοκρατία, έτσι και η υγεία παρουσιάζει ανυπέρβλητες δυσκολίες αντικειμενικού ορισμού. Στις περιπτώσεις αυτές συχνά καταφεύγουμε στον αρνητικό ορισμό και προκειμένου για την υγεία λέγουμε ότι είναι το αντίθετο του πόνου, της αρρώστιας, του δεν αισθανόμαστε καλά.

Η ανεπάρκεια και η ατέλεια του αρνητικού ορισμού είναι προφανείς. Τον ατελέστερο όμως και περισσότερο ουτοπικό ορισμό, όσο κι αν αυτό σας φανεί παράξενο, τον έδωσε η παγκόσμια οργάνωση υγείας πριν από 30 χρόνια. Χαρακτήρισε την υγεία σαν την κατάσταση

της απόλυτης σωματικής, πνευματικής και κοινωνικής ευεξίας και όχι απλώς της απουσίας αρρώστιας ή αναπηρίας. Με τον ορισμό της Π.Ο.Υ. κοινωνία και ιατρική καλούνται να πετύχουν το ακατόρθωτο, την ουτοπική έννοια της ανθρώπινης ευτυχίας. Μπορεί οι σύγχρονοι κοινωνιολόγοι, φιλόσοφοι, πολιτικοί να πιστεύουν ό,τι θέλουν για το ανθρώπινο είδος και τις αξίες του. Εκείνο που μπορούμε εμείς οι γιατροί να βεβαιώσουμε είναι ότι η υγεία ασφαλώς είναι το θεμέλιο της ευτυχίας. Η ιατρική όμως δεν είναι. Αν ο ορισμός της υγείας, δηλαδή ο στόχος ο δικός μας, δεν γίνει πιο προσγειωμένος, απλούστερος και πάνω απ' όλα επιτεύξιμος, τότε δεν θα μπορέσουμε να δημιουργήσουμε τα μέσα και ν' αναπτύξουμε τη μεθοδολογία για την επιτυχία του.

Ο ορισμός της ιατρικής και του ιατρού, παρά τις δυσκολίες του, μοιάζει να είναι ευκολότερος. Η ελληνική ρίζα της λέξεως είναι συνώνυμη με την ίαση, κατ' επέκταση με τη θεραπεία. Η λατινική ρίζα του γιατρού είναι από το ρήμα *DOCERE* που σημαίνει διδάσκω, εκπαιδεύω και *DOCTOR* με όλες τις λατινογενείς παραλλαγές του σημαίνει άνθρωπος μορφωμένος ικανός να διδάξει. Δηλαδή ο γιατρός συνδυάζει εξ ορισμού τις ιδιότητες του θεραπευτού και του εκπαιδευτού και το έργο του συνδυάζει τη θεραπεία και τη διδασκαλία για την υγεία, δηλαδή την πρόληψη. Η ευφορία για τη σοφία του ανθρώπου και για τις βασικές ανθρώπινες αξίες ξεκίνησε με το τέλος του 2<sup>ου</sup> παγκοσμίου πολέμου και συνεχίστηκε με τις θεαματικές επιστημονικές

κατακτήσεις που επακολούθησαν: σπούτνικ, ο άνθρωπος στο φεγγάρι, μεταμοσχεύσεις καρδιάς. Όλα αυτά δημιούργησαν και ακόμη συντηρούν, ουτοπικές προσδοκίες από την ιατρική και τους γιατρούς. Τα τελευταία όμως λίγα χρόνια η ροή των πραγμάτων αναστράφηκε. Άρχισε να συνειδητοποιείται ότι το κύκλωμα της υγείας είναι πραγματικά πολύπλοκο και ότι επηρεάζεται αποφασιστικά από εξωιστορικούς παράγοντες και θεσμούς, πολιτικούς, οικονομικούς, κοινωνικούς, οι οποίοι δεν επιδέχονται γρήγορες και σημαντικές μεταβολές. Ζούμε σε μια εποχή που γίνεται αντιληπτό πως και οι φυσικοί πόροι του πλανήτη μας και οι δυνατότητες της ανθρώπινης τεχνολογίας και επιστήμης έχουν όρια. Η λιτότητα αναδύεται σαν καινούργια διάσταση κοινωνικής ευθύνης, πιο ισχυρή ακόμη και από την ατομική ελευθερία.

Στο νέο αυτό πλαίσιο των ανθρώπινων πραγμάτων, η προστασία της υγείας ως θέμα ατομικής ευθύνης και η προστασία της υγείας του παιδιού ως θέμα οικογενειακής ευθύνης, παίρνει καινούργιο χαρακτήρα, καινούργιες διαστάσεις. Το μέλλον της υγείας μιας δεδομένης κοινωνίας θα εξαρτηθεί σε μεγάλο βαθμό από το τι θα συνεισφέρουν τα άτομα που την απαρτίζουν για τη διατήρηση της δικής τους υγείας.

Έχει ειπωθεί πολύ σωστά, ότι 99 στους 100 ανθρώπους γεννιούνται υγιείς και πεθαίνουν πρόωρα, κατ'εξοχήν από προσωπικά τους σφάλματα, όπως αυτά εκφράζονται με τη συμπεριφορά τους, αλλά και από τις αντιξοότητες του περιβάλλοντος στη διαμόρφωση όμως του οποίου οι ίδιοι έχουν συμβάλλει αρνητικά είτε ενεργητικά είτε παθητικά. Πρόχειρα παραδείγματα οι μεγάλες πληγές του σημερινού ανθρώπου που έχουν τις ρίζες τους στην υπερφαγία, στο κάπνισμα, στην παρανοϊκή οδική συμπεριφορά.

Ένα έθνος είναι τόσο υγιές όσο τα παιδιά του και τόσο πετυχημένο όσο οι γονείς τους. Το σημαντικότερο στοιχείο για την αύξηση της προσδοκίμου επιβίωσης είναι η μόρφωση. Οι επεκτάσεις της διαπίστωσης αυτής, για την υγεία του παιδιού, είναι τεράστιες. Η μόρφωση των γονιών μπορεί να ξεπεράσει τις ατέλειες του οποιουδήποτε συστήματος υγείας, όπως επίσης μπορεί να αξιοποιήσει στο ακέραιο τα θετικά στοιχεία και του ανεπαρκέστερου συστήματος. Στις μορφωτικά

προηγμένες κοινωνίες, το εκκρεμές παλινδρομεί με μονοτέλεια στο χώρο των βασικών ανθρώπινων αξιών, εκείνων που στήριξαν τη ζωή των περασμένων γενεών. Επιστροφή στο θηλασμό, δυσπιστία για τα φάρμακα, αποκατάσταση μιας λογικής σχέσεως αυθεντίας των γονιών για το παιδί. Ειδικότερα για τα φάρμακα, συχνά εκφράζεται κάτι που είπε ο OLIVEL HOLMS πριν από έναν αιώνα: «με την εξαίρεση το πολύ 50 φαρμάκων, αν πετάξουμε τα υπόλοιπα στη θάλασσα τόσο το καλύτερο για τους ανθρώπους και τόσο το χειρότερο για τα ψάρια». Αντίθετα, σε λιγότερο ανεπτυγμένες κοινωνίες, η διατροφή με ξένο γάλα, η υπερφαγία, η ανθυγιεινή διατροφή με τα υπεραλατισμένα υπερθερμιδικά κατασκευάσματα, η εύκολη προσφυγή στις παρακλινικές εξετάσεις, στην πολυφαρμακία, στην αφαίρεση των αμυγδαλών, της σκληροκοειδούς και η αδιαφορία για εκπαίδευση σε θέματα υγείας, η παράλογα υποχωρητική ή η βάρβαρη βίαιη ανατροφή των παιδιών αποτελούν συνηθισμένο τρόπο ζωής. Σ' αυτόν ακριβώς το χώρο ανθεί το κλίμα των άμετρων προσδοκιών από την ιατρική για τους γιατρούς. Είναι αδύνατο να κατανοηθεί ότι η υγεία δεν αγοράζεται αλλά κερδίζεται, βιώνεται.

Τα τελευταία χρόνια όλο και συχνότερα υποστηρίζεται ότι η συμβολή της ιατρικής και του γιατρού ελάχιστα επίδραση μόνο έχει πάνω στην υγεία. Η αλήθεια είναι ότι ο γιατρός ασκεί μικρή επίδραση μόνο στους δείκτες της υγείας που επινοήθηκαν τον περασμένο αιώνα, γι' άλλους σκοπούς, όπως π.χ. στη νοσηρότητα, τη θνησιμότητα. Ποιος όμως μπορεί να αμφισβητήσει τη συμβολή μας στο προσωπικό επίπεδο λειτουργίας της ιατρικής ή στην πρόληψη;

Η αρχή της ιατρικής βρίσκεται εκεί που χάνεται η ταξινομική εποπτεία του χρόνου. Γεγονός που υποδηλώνει την αιώνια αλήθεια. Η ιατρική και οι φορείς της ικανοποιούν τη ζωτική ανάγκη ανακούφισης του πόνου και του άγχους του ανθρώπου. Μόνο έτσι μπορεί να εξηγηθεί η μαγική ιατρική των πρωτόγονων κοινωνιών, οι θεραπευτές των Φιλιππίνων στις μέρες μας, το νερό του Καματερού, αλλά και η μεγάλη πελατεία του σύγχρονου ικανού επαγγελματία θεραπευτού. Και βεβαίως όταν έρχεται η ίαση, η αυτόματη, αυτή που δεν βοηθήθηκε από κανένα εξωγενή παράγοντα, ο καλός

θεραπευτής δεν αρνείται ποτέ να την καρπωθεί. Να λοιπόν μια λειτουργία του γιατρού, η θεραπεία του ψυχογενούς εποικοδομήματος κάθε νόσου, λειτουργία και προσφορά απόλυτα ευεργετική για τον άρρωστο που είναι αδύνατο να μετρηθεί αντικειμενικά. Θυμηθείτε το παιδί με την κρίση του βρογχικού άσθματος, την αγχώδη, ταραγμένη φυσιognωμία του. Και μόνη η παρουσία μας πολύ πριν δράση το οποιοδήποτε φάρμακο που δώσαμε, εξαφανίζει το ψυχολογικό εποικοδόμημα, με αποτέλεσμα άμεση βελτίωση. Να πώς εξηγείται ακόμη η θρηνηλογία για την απώλεια του καλού οικογενειακού γιατρού των περασμένων γενεών, έστω κι αν σήμερα ξέρουμε την ιατρική ανεπάρκειά του με αντικειμενικά δεδομένα.

Ο σημερινός παιδίατρος στον τόπο μας αφιερώνει τη μεγαλύτερη δραστηριότητά του στην τρέχουσα διαγνωστική και θεραπευτική της καθημερινής πράξης που τις περισσότερες φορές έχουν στόχο μικρά προβλήματα υγείας. Αφιερώνει ακόμα ένα μικρότερο ποσοστό δραστηριότητας στην πρόληψη και μόνο ένα ελάχιστο στην εκπαίδευση των γονιών στο πλαίσιο της διαδικασίας διατήρησης και προαγωγής της υγείας του παιδιού.

Ο κόσμος και οι εκφραστές της πολιτικής του βούλησης δεν φαίνονται ιδιαίτερα ευχαριστημένοι, ούτε από την κατανομή της δραστηριότητάς μας ούτε από τον τρόπο που παρέχουμε τις υπηρεσίες μας. Για τον τελευταίο είναι χαρακτηριστική η εργασία της KORSCH και των συνεργατών της, που δημοσιεύθηκε πριν από 10 χρόνια. Μόνο 24% των γονιών παιδιών που εξετάσθηκαν στα εξωτερικά ιατρεία του σημαντικότερου Νοσοκομείου Παίδων του LOS ANGELES ήταν ευχαριστημένοι από τις παιδιατρικές υπηρεσίες που τους προσφέρθηκαν. 50% απάντησαν ουδέτερα και οι υπόλοιποι 26% ήταν δυσαρεστημένοι. Τα αίτια της δυσαρέσκειάς τους, έλεγαν, ήταν η έλλειψη φιλικού κλίματος, η αδιαφορία του γιατρού για την κατανόηση των προβλημάτων τους, οι ανεπαρκείς εξηγήσεις για την αρρώστια του παιδιού τους και η χρησιμοποίηση δυσνόητων ιατρικών όρων.

Νομίζω ότι επιβάλλεται να προσπαθήσουμε να αναζητήσουμε τα αίτια στη δυσαρέσκεια του κοινού για τη συμπεριφορά μας, τόσο στο επίπεδο των διαπρο-

σωπικών σχέσεων όσο και στην κατανομή της δραστηριότητάς μας. Γιατί δηλαδή ενδιαφερόμαστε σχεδόν αποκλειστικά για την αρρώστια της στιγμής και όχι για τα γενικότερα προβλήματα των αρρώστων μας; Γιατί δεν μας ελκύει ιδιαίτερα η πρόληψη και γιατί ελάχιστα μόνο ενδιαφερόμαστε για την εκπαίδευση του λαού για θέματα υγείας; Γιατί, με άλλα λόγια, βλέπει αλλιώς ο γιατρός το ρόλο του και αλλιώς ο άρρωστος και η κοινωνία το ρόλο του γιατρού;

Θα προσπαθήσω να περιγράψω ό,τι έχει πέσει στην αντίληψή μου, είτε από τη βιβλιογραφία είτε από προσωπική εμπειρία.

Στο θέμα της βελτίωσης των διαπροσωπικών σχέσεων γιατρού - ασθενούς, παιδίατρο - γονέων, πρέπει να συνεκτιμηθούν πολλοί παράγοντες. Από την πλευρά του κοινού: μόρφωση, ανατροφή, προσδοκίες από την ιατρική και το γιατρό. Είναι ατύχημα ότι δεν έχει γίνει συνείδηση της σημερινής κοινωνίας ότι ο γιατρός πρέπει να κρίνεται με γνώμονα την ορθολογική χρησιμοποίηση της τρέχουσας ιατρικής γνώσης και όχι τις ατέλειες και τις ανεπάρκειες της ιατρικής επιστήμης.

Από την πλευρά του γιατρού: ανατροφή, μόρφωση, ιατρική και γενικότερη εκπαίδευση, προπτυχιακή και μεταπτυχιακή, ειδικά για θέματα διαπροσωπικών σχέσεων του με τον άρρωστο και πάνω απ' όλα τα κίνητρα που τον ώθησαν να γίνει γιατρός. Η σωστή εκπαίδευση πάνω στο θέμα αυτό προϋποθέτει βέβαια εμπειρότατο δάσκαλο της ιατρικής τέχνης και μικρό αριθμό δεκτικών εκπαιδευομένων.

Όλοι ξέρουμε ότι 90% των παιδιατρικής που ασκούμε είναι οι ασήμαντες σύντομες αυτοϊασιμες αρρώστιες, οι αιτιάσεις των γονιών για ανύπαρκτα προβλήματα υγείας των παιδιών τους, τα συνήθη προβλήματα συμπεριφοράς και οι εμβολιασμοί. Μόνο 5% είναι οι πραγματικά σοβαρές αρρώστιες που μπορεί ν' απειλούν ακόμη και τη ζωή και άλλα 5% τα χρονιότερα προβλήματα των παιδιών, για τα οποία θα μιλήσουμε παρακάτω.

Δεν είναι λίγοι εκείνοι που από καιρό υποστηρίζουν ότι ο φοιτητής και ο γιατρός είναι καλύτερα να εκπαιδεύονται στα απλά και τα συχνά, παρά στα δύσκολα και τα σπάνια. Η διαφωνία μου πάνω σε μια τέτοια τοποθέτηση είναι ριζική. Ασφαλώς πρέπει να βελτιώσου-



με την εκπαίδευσή μας στα μικρά συχνά θέματα της παιδιατρικής καθημερινότητας. Αλλά ας μην ξεχνάμε ότι η διάκριση του σημαντικού από το ασήμαντο στην ιατρική και ακόμη περισσότερο στην παιδιατρική, προϋποθέτει πολλή γνώση και πολλή πείρα.

Η συχνότητα μιας αρρώστιας έχει μικρότερη σημασία από τις επιπτώσεις της. Και οι σπανιότερες ασθένειες είναι ακριβώς εκείνες που συχνότερα έχουν βαριές συνέπειες. Η διαφορά ανάμεσα στη ζωή και το θάνατο, την υγεία και την αναπηρία, στηρίζεται ακριβώς πάνω στη μικρή διαφορά που χωρίζει το σημαντικό από το ασήμαντο.

Στον αιώνα μας και μάλιστα στις τελευταίες δεκαετίες, είναι οικουμενική διαπίστωση ότι το κοινωνικό σύνολο, κατ' επέκταση και το ιατρικό, ή έστω και με ανάστροφη ιεράρχηση, έχει καταξιώσει σαν οικονομικά και κοινωνικά αποδοτική την αιματηρή ιατρική, την ιατρική των ενέσεων, των πολλών φαρμάκων και των πολλών παρακλινικών εξετάσεων. Χειρουργούμε τη φίμωση σε χρονιάρικα παιδιά, βγάζουμε τη σκληρωκοειδή, μια και το δείχνει η εξέταση του αίματος ότι πρέπει να βγει και αφαιρούμε τις αμυγδαλές, μήπως και πειράζουν την καρδιά και τα νεφρά. Να κάνετε κι αυτές τις εξετάσεις, για να είμαστε σίγουροι!!

Ο χρόνος που αφιερώνει ο γιατρός στον άρρωστο δεν μετράει. Είτε 10 λεπτά αφιερώσει είτε 45, η αμοιβή είναι η ίδια. Αλλοίμονο στον εικονοκλάστη. Ιατρικό συμβούλιο που διαρκεί μία ώρα - δίχως να λογαριάζεται ο χρόνος μεταβάσεως - επιστροφής - και που συχνά συνεπάγεται την ανάληψη τεράστιας ευθύνης από τον γιατρό αμείβεται με το 1/3 της αμοιβής μιας αδενοειδεκτομής.

Λίγοι, ακόμη και μέσα στην αίθουσα αυτή, γνωρίζουν το όνομα έστω και ενός που επήρε NOBEL στην ιατρική, ενώ είναι δύσκολο να βρεθεί ενήλικος μέσα σ' όλη τη Θεσσαλονίκη που να μην έχει ακούσει για τον BARNARD. Γιατί λοιπόν απορεί και διαμαρτύρεται η κοινωνία μας ότι οι γιατροί ασχολούνται λίγο με την πρόληψη και καθόλου με την εκπαίδευση του λαού για θέματα της υγείας;

Το κοινωνικό σύνολο και το ιατρικό σώμα έχουν, κατά τη γνώμη μου, υποχρέωση να αναϊεραρχήσουν

και τις υλικές και τις ηθικές αξίες και αμοιβές στην ιατρική. Η υλική και ηθική αμοιβή του γιατρού πρέπει να εξαρτάται από τον χρόνο που διαθέτει και από την ποιότητα της ιατρικής που προσφέρει, όχι από την ειδικότητά του ή τι κάνει στον άρρωστο.

Τελειώνοντας, θα ήθελα να επισημάνω τις σημαντικές μεταβολές που σημειώθηκαν τα τελευταία χρόνια στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα της παιδικής ηλικίας, καθώς και ορισμένα προβλήματα της σχεδόν καθημερινής παιδιατρικής πράξης που ήταν περίπου άγνωστα πριν από λίγες δεκαετίες. Επίσης, θα επιχειρήσω να σκιαγραφήσω αδρά τους μελλοντικούς στόχους μας. Και όλα αυτά με τη σκέψη ότι είναι επιτακτικό για την υγεία των παιδιών του τόπου μας να κάνουμε όλοι μας, πανεπιστημιακοί, νοσοκομειακοί και ασκούντες παιδίατροι, τις επιβαλλόμενες, τις αναγκαίες προσπάθειες για τη σωστή προσαρμογή μας στις νέες απαιτήσεις και τους νέους στόχους.

Τα ατυχήματα και οι δηλητηριάσεις, οι συγγενείς σωματικές και λειτουργικές ανωμαλίες, τα κακοήγη νοσήματα και οι αυτοκτονίες βρίσκονται σε διαρκή άνοδο. Αντίθετα, τα λοιμώδη νοσήματα χάρη στην άνοδο του μορφωτικού επιπέδου του λαού και στην προληπτική παιδιατρική, βρίσκονται στην τελική ευθεία της εξαφάνισης. Διακόψαμε τον δαμαλισμό απόλυτα δικαιολογημένα και το ίδιο δικαιολογημένη είναι η πρόβλεψη ότι την ίδια τύχη θα έχουν μετά 20-30 χρόνια τα εμβόλια που σήμερα θεωρούνται μοντέρνα όπως της ιλαράς, της ερυθράς κ.λπ.

Ο κατάλογος των προβλημάτων των παιδιών, για την επίλυση των οποίων δεν αισθανόμαστε ιδιαίτερα προετοιμασμένοι, περιλαμβάνει τις δυσκολίες μάθησης, τα σχολικά προβλήματα, τις αισθητηριακές διαταραχές, το φάσμα των αλλεργικών εκδηλώσεων, την πνευματική καθυστέρηση, τα προβλήματα της εφηβείας και άλλα μικρότερης σημασίας.

Από κανέναν μας δεν διαφεύγει ότι μεγάλα προβλήματα της υγείας των παιδιών διαμορφώνονται από κοινωνικούς παράγοντες που δεν μπορούν να ελεγχθούν από εμάς. Το τροχαίο ατύχημα δεν είναι ιατρικό πρόβλημα. Το αποτέλεσμα του όμως είναι. Το ίδιο ισχύει για τη σωματική και την ψυχική κακοποίηση του παιδιού. Για τη ρύπανση του αέρα που εισπνέουν τα παι-

διά μας, για τη ρύπανση του νερού που κολυμπάμε, για τη ρύπανση του πνεύματός τους από τις ασχήμιες της κοινωνίας των ενηλίκων με χαρακτηριστικό εκπρόσωπο την ελληνική τηλεόραση.

Η ποιότητα της ιατρικής δεν εξαρτάται μόνον από την ποιότητα των υπηρεσιών των ιατρών. Τεχνολογικά μέσα, το προσωπικό που τους πλαισιώνει και το σύστημα της υγείας μέσα στο οποίο κινούνται, έχουν αποφασιστική σημασία για το επίπεδο της ιατρικής περίθαλψης κατ'επέκταση για την υγεία των παιδιών. Από την ειδικότερη σκοπιά της παιδιατρικής, είναι σαφές ότι η βελτίωση της υγείας των παιδιών συναρτάται προς τη βελτίωση της προληπτικής ιατρικής, στην οποία περιλαμβάνεται ο οικογενειακός προγραμματισμός, οι γενετικές συμβουλές, η προγεννητική διαγνωστική, η μέριμνα για τα νεογνά που κινδυνεύουν ιδιαίτερα, η

επιμόρφωση των γονιών, η σωστή διατροφή και η ανάπτυξη υγιεινών συνηθειών, όπως η αποφυγή της παχυσαρκίας, του καπνίσματος και της επικίνδυνης οδικής συμπεριφοράς.

Χάρηκα ιδιαίτερα όταν είδα στο πρόγραμμα ότι η στρογγυλή τράπεζα θ'ασχοληθεί με τη σχολική υγιεινή. Αισιοδοξώ ότι θα δοθεί η έμφαση που πρέπει στην εκπαίδευση του 1.500.000 παιδιών, που κάθονται για χρόνια στα θρανία, σε θέματα υγείας και στην ανάπτυξη σωστής συμπεριφοράς που να προστατεύει και να προάγει την υγεία. Από την επιτυχία ενός τέτοιου προγράμματος εξαρτάται η υγεία του έθνους μας. Η τοποθέτηση της ελληνικής παιδιατρικής οικογένειας απέναντι στις νέες διαστάσεις του θέματος υγεία, μπορεί να συντηρήσει το πρόβλημα ή όπως αισιοδοξώ να γίνει η λύση του. ■

# Σύνδρομο Γενικευμένης Αντίστασης ή Υπερευαισθησίας στα Γλυκοκορτικοειδή

Ν. Χ. Νικολαΐδης

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα γλυκοκορτικοειδή ρυθμίζουν ένα πλήθος σημαντικών βιολογικών λειτουργιών συμβάλλοντας καθοριστικά στη διατήρηση της ομοιόστασης. Σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο, οι δράσεις των γλυκοκορτικοειδών διαμεσολαβούνται από τον οικείο τους υποδοχέα, τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών, ο οποίος δρα ως μεταγραφικός παράγοντας επάγοντας ή καταστέλλοντας την έκφραση πολλών γονιδίων-στόχων. Μεταβολές σε ένα ή περισσότερους μηχανισμούς της σηματοδότησης των γλυκοκορτικοειδών μπορούν να οδηγήσουν σε μεταβολή της ευαισθησίας των

ιστών στα γλυκοκορτικοειδή, η οποία μπορεί να έχει την μορφή της αντίστασης ή υπερευαισθησίας στις ορμόνες αυτές με σημαντικό βαθμό νοσηρότητας. Στην παρούσα ανασκόπηση, θα αναφερθώ στις ποικίλες δράσεις των γλυκοκορτικοειδών, θα παρουσιάσω το σηματοδοτικό μονοπάτι των γενωμικών, μη-γενωμικών και μιτοχονδριακών δράσεων του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών και θα συνοψίσω τις κλινικές εκδηλώσεις και την παθογένεια των συνδρόμων γενικευμένης αντίστασης ή υπερευαισθησίας στα γλυκοκορτικοειδή.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: γλυκοκορτικοειδή, σύνδρομο γενικευμένης αντίστασης στα γλυκοκορτικοειδή, σύνδρομο γενικευμένης υπερευαισθησίας στα γλυκοκορτικοειδή, υποδοχέας των γλυκοκορτικοειδών**

## Εισαγωγή

Τα γλυκοκορτικοειδή αποτελούν μέλη της οικογένειας των στεροειδών ορμονών, τα οποία συντίθενται στο φλοιό των επινεφριδίων και εκκρίνονται στη συστηματική κυκλοφορία υπό τον έλεγχο του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Οι ορμόνες αυτές διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης και ρυθμίζουν ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών βιολογικών λειτουργιών, όπως την διατήρηση του καρδιαγγειακού τόνου, τον μεταβολισμό με κύρι-

ες καταβολικές δράσεις στους ινσουλινοευαίσθητους ιστούς, την ποιότητα και την ποσότητα της ανοσολογικής αντίδρασης έναντι διαφόρων παθογόνων και τις λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος<sup>1-4</sup>. Περίπου 20% των γονιδίων που εκφράζονται στα λευκύτταρα του ανθρώπου ρυθμίζονται θετικά ή αρνητικά από τα γλυκοκορτικοειδή<sup>5</sup>. Σε φαρμακολογικές δόσεις, τα γλυκοκορτικοειδή αποτελούν ισχυρά αντιφλεγμονώδη/ανοσοκατασταλτικά/αποπτωτικά σκευάσματα και χορηγούνται σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών ετησί-

## Υπεύθυνος επικοινωνίας

Νικόλας Χρ. Νικολαΐδης, MD, PhD, Παιδίατρος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Εξειδικευμένος στην Παιδιατρική Ενδοκρινολογία  
Τηλ: 6942952006. E-mail: nnicolaides@bioacademy.gr

ως για τη θεραπεία φλεγμονωδών, αλλεργικών, αυτοάνοσων και λεμφοϋπερπλαστικών ασθενειών<sup>6</sup>.

### **Υποδοχέας των γλυκοκορτικοειδών: Ένα γονίδιο με πολλαπλές πρωτεϊνικές ισομορφές**

Σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο, τα γλυκοκορτικοειδή σηματοδοτούν μέσω του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (hGR, human glucocorticoid receptor), ο οποίος ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών και στην υπεροικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων, και δρα ως ορμονο-εξαρτώμενος μεταγραφικός παράγοντας (πρωτεΐνη που επηρεάζει θετικά ή αρνητικά την έκφραση γονιδίων-στόχων)<sup>7</sup>. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις, πολλές δράσεις των γλυκοκορτικοειδών διαμεσολαβούνται και από τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (hMR, human mineralocorticoid receptor), λόγω της κοινής εξέλιξης των δύο πρωτεϊνών<sup>8</sup>.

Στον άνθρωπο, το γονίδιο του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (NR3C1) εδράζεται στο χρωμόσωμα 5 και αποτελείται από 10 εξόνια. Τα εξόνια 2-9 είναι υπεύθυνα για την έκφραση της πρωτεΐνης, ενώ το εξόνιο 1 αποτελείται από σημαντικές ρυθμιστικές αλληλουχίες DNA (υποκινητές) που επιτρέπουν την έναρξη της μεταγραφής<sup>7</sup>. Η εναλλακτική χρήση του εξονίου 9α ή 9β δίνει γένεση στις δύο κύριες ισομορφές, τον hGRα και τον hGRβ. Αν και οι δύο αυτές πρωτεϊνικές ισομορφές έχουν κοινά τα πρώτα 727 αμινοξέα, διαφέρουν ως προς την κυτταρική εντόπιση, την ικανότητα σύνδεσης με τον προσδέτη και τη μεταγραφική ενεργότητα. Ο υποδοχέας hGRα αποτελείται από 777 αμινοξέα, αντιπροσωπεύει τον κλασικό υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών, εντοπίζεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα και δεσμεύει τα γνωστά φυσικά και συνθετικά γλυκοκορτικοειδή διαμεσολαβώντας τις γενωμικές και πολλές από τις μη γενωμικές δράσεις των ορμονών αυτών. Ο υποδοχέας hGRβ αποτελείται από 742 αμινοξέα, εντοπίζεται κυρίως στον πυρήνα, δεν δεσμεύει γλυκοκορτικοειδή και ο ρόλος του παραμένει μέχρι στιγμής αίνιγμα στην φυσιολογία των ενδοκρινών αδένων. Οι πρώτες μελέτες είχαν δείξει ότι η ισομορφή αυτή ασκεί αρνητική επικρατούσα δράση επί της μεταγραφικής ενεργότητας του hGRα<sup>9-11</sup>. Νεότερα ερευνητικά δεδομένα έδειξαν ότι ο hGRβ επηρεάζει τη μεταγραφή μιας ξεχωριστής ομάδας γονιδίων, ανεξάρτητα από τη

δράση του hGRα<sup>12, 13</sup>. Επιπρόσθετα, οι οκτώ εναλλακτικές θέσεις έναρξης της μετάφρασης του mRNA του hGRα μπορούν να δώσουν γένεση σε οκτώ διαφορετικές ισομορφές του hGRα (hGRα-A, hGRα-B, hGRα-C1, hGRα-C2, hGRα-C3, hGRα-D1, hGRα-D2, and hGRα-D3) και ενδεχομένως σε οκτώ διαφορετικές ισομορφές για τον hGRβ<sup>14</sup>. Οι ισομορφές αυτές έχουν προοδευτικά μικρότερα αμινοτελικά άκρα, διακριτές ενδοκυττάρειες εντοπίσεις, καθώς και διαφορετική μεταγραφική ενεργότητα.

### **Το σηματοδοτικό μονοπάτι των γλυκοκορτικοειδών στην ομοιόσταση**

Στο κύτταρο-στόχος και σε απουσία προσδέτη, ο hGRα εντοπίζεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα συνδεδεμένος με πρωτεΐνες θερμικού shock (HSPs, heat shock proteins) και ανοσοφυλλίνες (Εικόνα 1). Κατά την σύνδεσή του με τον προσδέτη, ο υποδοχέας αλλάζει στερεοδομή, αποδεσμεύεται από το λοιπό πολυπρωτεϊνικό σύμπλεγμα και, όντας ενεργοποιημένος, μεταναστεύει στον πυρήνα, όπου ως ομο- ή ετεροδιμερές προσδένεται στις ειδικές αλληλουχίες που αποκρίνονται στα γλυκοκορτικοειδή (GREs, glucocorticoid-response elements), επάγοντας ή καταστέλλοντας την έκφραση πολλών γονιδίων-στόχων<sup>1, 7</sup>. Εναλλακτικά, ο ενεργοποιημένος υποδοχέας μπορεί να τροποποιήσει τη γονιδιακή έκφραση ανεξάρτητα από την πρόσδεσή του στο DNA, αλληλεπιδρώντας - πιθανώς ως μονομερές - με άλλους μεταγραφικούς παράγοντες, όπως η ενεργοποιητική πρωτεΐνη-1 (AP-1, activator protein-1), ο πυρηνικός παράγοντας κΒ (NF-κΒ, nuclear factor-κΒ) και οι μεταγωγείς σήματος και ενεργοποιητές της μεταγραφής (STATs, signal transducers and activators of transcription)<sup>1, 7</sup>.

Πέραν των γενωμικών δράσεων των γλυκοκορτικοειδών, πληθαίνουν ολοένα και περισσότερο οι βιβλιογραφικές αναφορές για τις μη-γενωμικές δράσεις των ορμονών αυτών<sup>15</sup>. Οι δράσεις αυτές εμφανίζονται σε απύρνα κύτταρα και δεν απαιτούν τις διαδικασίες της μεταγραφής και της μετάφρασης. Φαίνεται ότι διαμεσολαβούνται από τον hGRα που αγκυροβολεί στην κυτταροπλασματική μεμβράνη και ο οποίος, όταν ενεργοποιηθεί, ενεργοποιεί με την σειρά του ταχεία σηματοδοτικά μονοπάτια [mitogen-activated protein kinase (MAPK) και phosphatidylinositol 3-kinase (PI<sub>3</sub>K)]

(Εικόνα 1)<sup>15</sup>. Ο μηχανισμός πρόσδεσης του hGRa στην κυτταροπλασματική μεμβράνη παραμένει, μέχρι στιγμής, αδιευκρίνιστος<sup>15</sup>.

Εκτός από την κυτταροπλασματική, πυρηνική και μεμβρανική εντόπιση, ο hGRa έχει εντοπισθεί και στα μιτοχόνδρια, οργάνδια που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή ενέργειας, την απόπτωση, την ομοιόσταση του ασβεστίου, την θερμογένεση και την απόκριση στα στρεσογόνα ερεθίσματα. Στα μιτοχόνδρια έχουν ανακαλυφθεί GREs στα οποία, όταν προσδεθεί ο hGRa, φαίνεται να επηρεάζεται η έκφραση του μιτοχονδριακού DNA<sup>16</sup>. Επίσης, η πρόσδεση του hGRa σε θέσεις του πυρηνικού DNA οδηγεί σε επαγωγή της έκφρασης μιτοχονδριακών μεταγραφικών παραγόντων, πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην αναπνευστική αλυσίδα, καθώς και ενζύμων με σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση των μιτοχονδρίων<sup>16</sup>.

### Το σηματοδοτικό μονοπάτι των γλυκοκορτικοειδών στην κακόσταση

Όλα τα ομοιοστατικά συστήματα διέπονται από τη δι-αχρονική ρήση «Μηδέν άγαν», δηλαδή επιτυγχάνουν βέλτιστη ομοιοστατική λειτουργία στο μέσο της ομοιοστατικής ενεργότητας του συστήματος. Μικρότερη ή μεγαλύτερη ομοιοστατική ενεργότητα οδηγεί σε αλλόσταση ή κακόσταση<sup>1</sup>. Μεταβολές σε έναν ή περισσότερους μοριακούς μηχανισμούς της δράσης του hGRa μπορούν να οδηγήσουν σε μεταβολή της ευαισθησίας των ιστών στα γλυκοκορτικοειδή, η οποία μπορεί να έχει την μορφή της 'αντίστασης' ή της 'υπερευαισθησίας' και μπορεί να συνοδεύεται από σημαντικού βαθμού νοσηρότητα και αυξημένη θνησιμότητα (Πίνακας 1). Δύο καταστάσεις κακόστασης της σηματοδότησης των γλυκοκορτικοειδών είναι το σύνδρομο πρωτοπαθούς γενικευμένης αντίστασης στα γλυκοκορτικοειδή και το σύνδρομο γενικευμένης υπερευαισθησίας στα γλυκοκορτικοειδή.

### Σύνδρομο Πρωτοπαθούς Γενικευμένης Αντίστασης στα Γλυκοκορτικοειδή

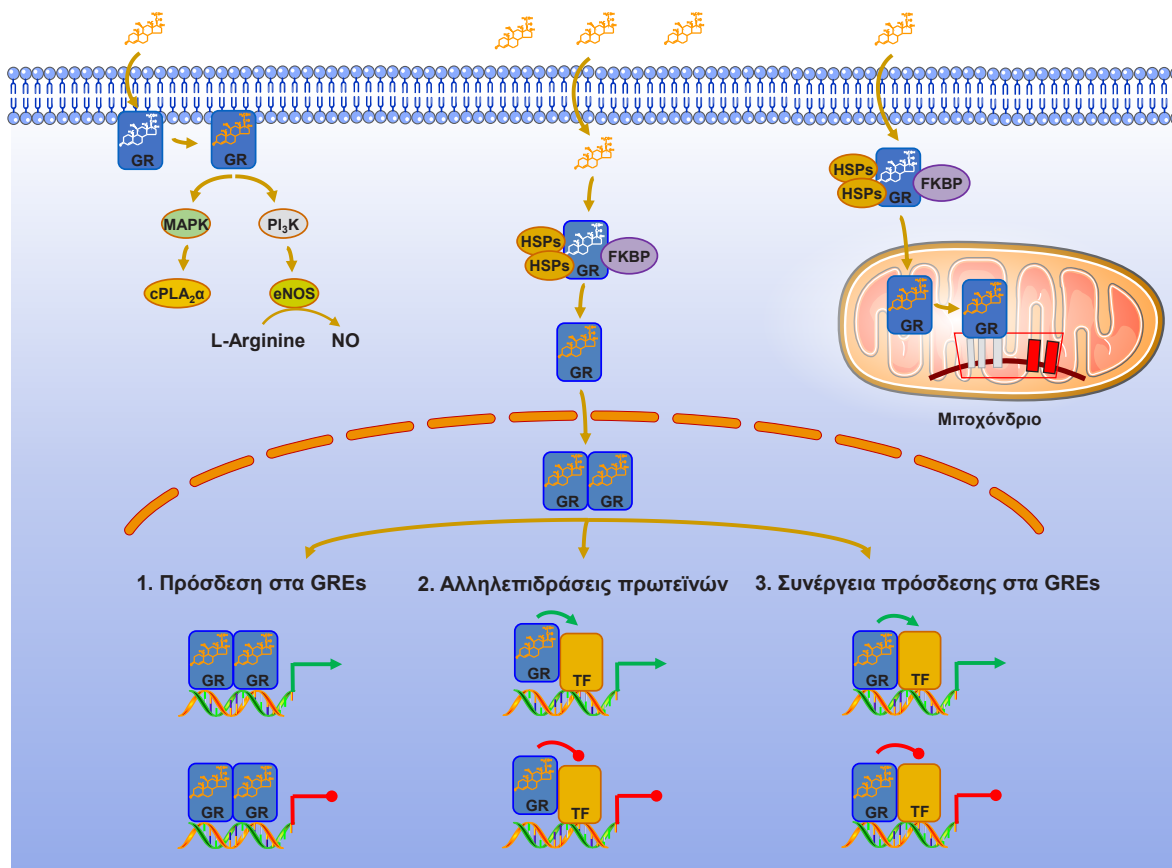
Το σύνδρομο πρωτοπαθούς γενικευμένης αντίστασης στα γλυκοκορτικοειδή ή σύνδρομο «Χρούσος» (προς τιμήν του Καθηγητή κυρίου Γεώργιου Π. Χρούσου που πρωτοπεριέγραψε το σύνδρομο αυτό) είναι μια σπάνια, οικογενής ή σποραδική πάθηση, η οποία χαρακτη-

ρίζεται από γενικευμένη ελάττωση της ευαισθησίας των ιστών στα γλυκοκορτικοειδή<sup>17-23</sup>. Η μοριακή βάση του συνδρόμου έχει αποδοθεί σε γενετικές βλάβες (σημειακές μεταλλάξεις, προσθήκες ή απαιολιφές βάσεων) του γονιδίου NR3C1, οι οποίες διαταράσσουν έναν ή περισσότερους από τους μοριακούς μηχανισμούς δράσης του υποδοχέα, μεταβάλλοντας την ευαισθησία των ιστών στα γλυκοκορτικοειδή (Εικόνα 2)<sup>17-23</sup>. Οι ασθενείς με σύνδρομο «Χρούσος» παρουσιάζουν διαταραχή στους μηχανισμούς παλίνδρομης αρνητικής ρύθμισης λόγω δυσλειτουργούντων υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών με αποτέλεσμα την αντισταθμιστική ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και την επακόλουθη αύξηση των συγκεντρώσεων της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH, adrenocorticotrophic hormone) στο πλάσμα και της κορτιζόλης στον ορό. Επίσης, οι ασθενείς διατηρούν τον κιρκάδιο ρυθμό και φυσιολογική απόκριση στο στρες, ενώ εμφανίζουν αντίσταση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων σε καταστολή με δεξαμεθαζόνη χωρίς κλινικές εκδηλώσεις υπερκορτιζολαιμίας. Η υπερέκκριση της ACTH οδηγεί σε υπερπλασία των επινεφριδίων και σε αυξημένη παραγωγή στεροειδών από τα επινεφρίδια, τα οποία έχουν ανδρογόνο- ή/και αλατοκορτικοειδική δράση<sup>17-23</sup>.

Η κλινική εικόνα του συνδρόμου «Χρούσος» έχει ευρύ φάσμα και κυμαίνεται από ασυμπτωματικές περιπτώσεις μέχρι κλινικές εκδηλώσεις ανεπαρκούς δράσης των γλυκοκορτικοειδών, υπερέκκρισης αλατοκορτικοειδών ή/και ανδρογόνων<sup>20, 24</sup>. Οι κλινικές εκδηλώσεις ανεπαρκούς δράσης των γλυκοκορτικοειδών είναι σπάνιες και έχουν περιγραφεί σε ένα παιδί με υπογλυκαιμικούς γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς επί πυρετού, σε ένα νεογνό με σοβαρού βαθμού υπογλυκαιμία, εκσεσημασμένη κόπωση κατά την σίτιση, αυξημένη επιρρέπεια σε λοιμώξεις και ταυτόχρονη ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, καθώς και σε ενήλικες με χρόνια κόπωση<sup>21</sup>. Οι κλινικές εκδηλώσεις υπερέκκρισης αλατοκορτικοειδών περιλαμβάνουν την υπέρταση και την υποκαλιαιμική αλκάλωση. Οι κλινικές εκδηλώσεις υπερέκκρισης ανδρογόνων περιλαμβάνουν αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα σε καρυστυπικά θήλεα βρέφη κατά τη γέννηση, πρώιμη ήβη που δεν εξαρτάται από τις γοναδοτροπίνες, ακμή, υπερτρίχωση και υπογονιμότητα και στα δύο φύλα, ανδρικού τύπου



Εικόνα 1

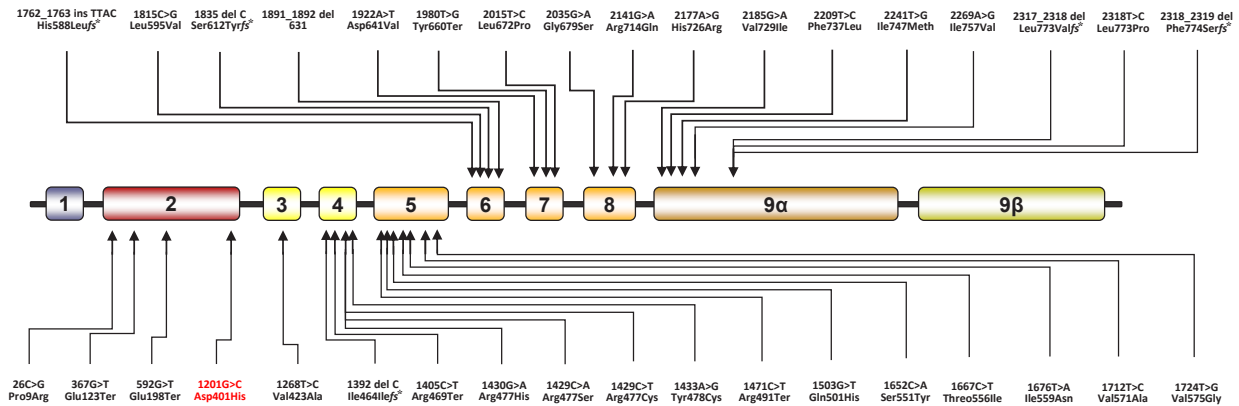


**Εικόνα 1.** Άξονας μεταγωγής σήματος των γλυκοκορτικοειδών. cPLA<sub>2</sub>α: cytosolic phospholipase A2 alpha; eNOS: endothelial nitric oxide synthetase; FKBP: immunophilins; GR: glucocorticoid receptor; GREs: glucocorticoid response elements; HSP: heat shock proteins; MAPK: mitogen-activated protein kinases; NO: nitric oxide; PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase; TF: transcription factor.

αλωπεκία και διαταραχές εμμήνου ρύσεως στις γυναίκες, και oligospermia στους άνδρες<sup>21</sup>. Το ευρύ αυτό κλινικό φάσμα του συνδρόμου «Χρούσος» αποδίδεται στην ποικίλου βαθμού ανταπόκριση των ιστών-στόχων στα γλυκοκορτικοειδή, αλατοκορτικοειδή και/ή ανδρογόνα, στη διακύμανση της ενεργότητας ενζύμων που εμπλέκονται στην απενεργοποίηση ή ενεργοποίηση ορμονών, όπως η 11β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση και η 5α-αναγωγάση, καθώς και σε άλλους γενετικούς και επιγενετικούς παράγοντες, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η σπλαχνική παχυσαρκία<sup>17,18</sup>.

Κατά τη διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με σύν-

δρομο «Χρούσος», απαιτείται η λήψη λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού. Αν και το κλινικό φάσμα είναι ευρύ, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση σε κλινικές εκδηλώσεις που υποδηλώνουν μεταβολές στην ενεργότητα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων<sup>17-23</sup>. Συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, σπασμοί ή διαταραχές όρασης θα πρέπει να αξιολογούνται με ιδιαίτερη προσοχή. Στις γυναίκες, η συχνότητα των καταμηνίων κύκλων θα πρέπει να καταγράφεται. Στα παιδιά, θα πρέπει να αξιολογείται η αύξηση και η εφηβεία. Κατά την κλινική εξέταση, θα πρέπει να αξιολογηθούν σημεία αυξημένων συγκε-



**Εικόνα 2.** Απεικόνιση των μεταλλάξεων στο γονίδιο NR3C1 που προκαλούν σύνδρομο «Χρούσος». Με κόκκινο χρώμα σημειώνεται η μετάλλαξη hGRaD401H που έχει βρεθεί σε ασθενή με σύνδρομο πρωτοπαθούς γενικευμένης υπερευαισθησίας στα γλυκοκορτικοειδή.

ντρώσεων αλατοκορτικοειδών ή/και ανδρογόνων<sup>17-23</sup>.

Ο ενδοκρινολογικός έλεγχος του συνδρόμου «Χρούσος» περιλαμβάνει πρωινή μέτρηση των συγκεντρώσεων ACTH πλάσματος, κορτιζόλης ορού, ενεργότητας ρενίνης στο πλάσμα, αλδοστερόνης ορού, ανδρογόνων, ολικής χοληστερόλης, HDL, LDL, τριγλυκεριδίων, καθώς και γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας<sup>17-23</sup>. Οι ασθενείς έχουν υψηλές πρωινές συγκεντρώσεις κορτιζόλης ορού και αυξημένη ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ώρου χωρίς οποιαδήποτε κλινική εκδήλωση υπερκορτιζολαιμίας. Κατά συνέπεια, ο προσδιορισμός της ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24ώρου σε δύο ή τρεις συνεχόμενες μέρες είναι πολύ σημαντικός για τη διάγνωση του συνδρόμου «Χρούσος». Όμως, τόσο η αυξημένη ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ώρου όσο και η υψηλή συγκέντρωση κορτιζόλης ορού ποικίλουν ανάμεσα στους ασθενείς λόγω διαφορετικού βαθμού διαταραχής του άξονα μεταγωγής σήματος των γλυκοκορτικοειδών<sup>18</sup>. Οι συγκεντρώσεις ACTH πλάσματος μπορεί να είναι φυσιολογικές ή ψηλές, ενώ ο κικράδιος ρυθμός έκκρισης της ACTH και της κορτιζόλης, καθώς και η ανταπόκριση στα στρεσογόνα ερεθίσματα διατηρούνται<sup>17-23</sup>.

Οι ασθενείς με σύνδρομο «Χρούσος» θα πρέπει να υποβάλλονται στη δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη για να αξιολογηθεί ο βαθμός αντίστασης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων στα γλυ-

κορτικοειδή. Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται από το στόμα σε αυξανόμενες δόσεις των 0.3, 0.6, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 και 3.0 mg και το επόμενο πρωί να μετρώνται οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης και δεξαμεθαζόνης ορού. Οι συγκεντρώσεις δεξαμεθαζόνης θα πρέπει να μετρώνται για να αποφευχθεί ο κίνδυνος μη συμμόρφωσης του ασθενούς στη χορηγούμενη δόση ή η πιθανότητα αυξημένης κάθαρσης του φαρμάκου<sup>18</sup>.

Για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση, απαιτείται η διενέργεια δοκιμασιών πρόσδεσης στη δεξαμεθαζόνη και ενσωμάτωσης της θυμιδίνης στα περιφερικά λεμφοκύτταρα του ασθενούς. Σε ασθενείς με τη νόσο, η ικανότητα πρόσδεσης του μεταλλαγμένου υποδοχέα των λεμφοκυττάρων στη δεξαμεθαζόνη είναι μειωμένη σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα. Οι δοκιμασίες ενσωμάτωσης θυμιδίνης δείχνουν αντίσταση στην επαγωγή από δεξαμεθαζόνη καταστολή της ενσωμάτωσης θυμιδίνης μετά από διέγερση με φυτοαιμαγλουτινίνη. Τέλος, η αλληλούχηση της κωδικοποιούσας περιοχής του γονιδίου NR3C1 μπορεί να αναδείξει κάποια γενετική βλάβη. Έχουν περιγραφεί, ωστόσο, περιπτώσεις ασθενών στους οποίους δεν βρέθηκε κάποια βλάβη του γονιδίου του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών<sup>18</sup>.

Ο σκοπός της θεραπείας στο σύνδρομο «Χρούσος» είναι η ελάττωση της αυξημένης έκκρισης της ACTH προκειμένου να κατασταλεί η υπερέκκριση των αλατοκορτικοειδών ή/και των ανδρογόνων. Στους ασθενείς

**Πίνακας 1.** ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΕ «ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ»  
Η «ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ» ΤΩΝ ΙΣΤΩΝ ΣΤΑ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

| Όργανο-Στόχος            | Υπερευαισθησία στα Γλυκοκορτικοειδή<br>Υπερέκκριση Γλυκοκορτικοειδών                         | Αντίσταση στα Γλυκοκορτικοειδή<br>Ανεπάρκεια       |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Κεντρικό Νευρικό Σύστημα | Αϋπνία, Άγχος, Κατάθλιψη,<br>Διαταραχές νόησης                                               | Καταβολή, Υπνηλία, Αδιαθεσία,<br>Διαταραχές νόησης |
| Ήπαρ                     | + Γλυκονεογένεση, + Λιπογένεση                                                               | Υπογλυκαιμία,<br>Αντίσταση στο Διαβήτη             |
| Λιπώδης Ιστός            | Συσσώρευση ενδοκοιλιακού λίπους<br>(Μεταβολικό σύνδρομο)                                     | Απώλεια βάρους, Δυσκολία πρόσληψης βάρους          |
| Αγγεία                   | Υπέρταση                                                                                     | Υπόταση                                            |
| Οστά                     | Οστεοπόρωση                                                                                  |                                                    |
| Φλεγμονή/Ανοσία          | Ανοσοκαταστολή, Καταστολή<br>φλεγμονής,<br>Ευπάθεια σε συγκεκριμένες λοιμώξεις<br>και όγκους | + Φλεγμονή, + Αυτοανοσία,<br>+ Αλλεργία            |

αυτούς χορηγούνται υψηλές δόσεις συνθετικών γλυκοκορτικοειδών, όπως δεξαμεθαζόνη (1-3 mg)<sup>17-23</sup>. Η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται προσεκτικά λαμβάνοντας υπόψη τις κλινικές εκδηλώσεις και το βιοχημικό προφίλ των ασθενών. Θα πρέπει να τονισθεί ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικό να καταστέλλεται επαρκώς ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων για να αποφεύγεται η ανάπτυξη ACTH-εξαρτώμενων αδενωμάτων. Η χορήγηση υψηλών δόσεων δεξαμεθαζόνης έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου «Χρούσος» και την επαναφορά των συγκεντρώσεων ACTH και ανδρογόνων στα φυσιολογικά επίπεδα.

#### **Σύνδρομο Γενικευμένης Υπερευαισθησίας στα Γλυκοκορτικοειδή**

Το σύνδρομο γενικευμένης υπερευαισθησίας στα γλυκοκορτικοειδή είναι ένα σπάνιο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από γενικευμένη υπερευαισθησία των ιστών στα γλυκοκορτικοειδή και αντιρροπιστική υποενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων<sup>25-27</sup>. Η μοριακή βάση του συνδρόμου έχει

αποδοθεί, μέχρι στιγμής, σε ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ή πολυμορφισμούς στο γονίδιο NR3C1. Οι ασθενείς με σύνδρομο γενικευμένης υπερευαισθησίας στα γλυκοκορτικοειδή έχουν κλινικές εκδηλώσεις μεταβολικού συνδρόμου με αξιοσημείωτες χαμηλές συγκεντρώσεις ACTH πλάσματος και κορτιζόλης ορού. Γνωστοί πολυμορφισμοί του γονιδίου NR3C1 που συνδέονται με αυξημένη ευαισθησία των ιστών στα γλυκοκορτικοειδή είναι ο N363S και ο BclI<sup>28, 29</sup>. Μέχρι σήμερα, μόνο ένας ασθενής έχει περιγραφεί με κλινικές εκδηλώσεις συνδρόμου γενικευμένης υπερευαισθησίας στα γλυκοκορτικοειδή, όπως σπλαχνική παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία<sup>30</sup>. Ο ασθενής είχε μια σημειακή ετερόζυγη αντικατάσταση G → C στο νουκλεοτίδιο 1201 του γονιδίου NR3C1 με αποτέλεσμα την αντικατάσταση του ασπαρτικού οξέος από ιστιδίνη στην θέση 401 στο αμινοτελικό άκρο του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών<sup>30</sup>. Σε in vitro δοκιμασίες, ο μεταλλαγμένος υποδοχέας hGRaD401H είχε αυξημένη ικανότητα επαγωγής της έκφρασης γονιδίων-στόχων των γλυκοκορτικοειδών σε σύγκριση με τον φυσικού-τύπου υποδοχέα (hGRaWT)<sup>30</sup>. Στην διε-

θνή βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές σε περιστατικά με σύνδρομο γενικευμένης υπερευαισθησίας στα γλυκοκορτικοειδή χωρίς πολυμορφισμούς ή μεταλλάξεις στο γονίδιο NR3C1<sup>31-35</sup>. Η αιτιολογία των περιστατικών αυτών παραμένει εν πολλοίς άγνωστη.

### Η Καθοριστική Συμβολή της Μοριακής και Δομικής Βιολογίας στα Σύνδρομα Γενικευμένης Αντίστασης ή Υπερευαισθησίας στα Γλυκοκορτικοειδή

Η ομάδα του Καθηγητή κυρίου Γεώργιου Π. Χρούσου έχει ανακαλύψει τις περισσότερες από τις μεταλλάξεις του γονιδίου NR3C1 που έχουν περιγραφεί παγκοσμίως και έχει προσδιορίσει τους μοριακούς μηχανισμούς με τους οποίους οι μεταλλαγμένοι υποδοχείς επηρεάζουν την μεταγωγή σήματος των γλυκοκορτικοειδών<sup>36-68</sup>. Συγκεκριμένα, διερευνήθηκαν συστηματικά οι ακόλουθοι μοριακοί μηχανισμοί: 1) η μεταγραφική ενεργότητα των μεταλλαγμένων υποδοχέων συγκριτικά με τον φυσικού-τύπου υποδοχέα hGRa, 2) η ικανότητα των μεταλλαγμένων υποδοχέων να ασκούν επικρατούσα αρνητική δράση στον υποδοχέα hGRa, 3) η χημική συγγένεια των μεταλλαγμένων υποδοχέων για πρόσδεση στην δεξαμεθαζόνη, 4) η ενδοκυττάρια κατανομή και ο χρόνος μετακίνησης των μεταλλαγμένων υποδοχέων στον πυρήνα μετά από πρόσδεση στην δεξαμεθαζόνη, 5) η ικανότητα πρόσδεσής τους με το DNA, 6) η αλληλεπίδρασή τους με τον συνενεργοποιητή GRIP1 (glucocorticoid receptor-interacting protein-1) και 7) η αλλαγή της στερεοδομής των μεταλλαγμένων υποδοχέων σε σύγκριση με τον φυσικού-τύπου υποδοχέα hGRa.

Πρόσφατα, περιγράψαμε μια νέα περίπτωση με σύνδρομο «Χρούσος» σε ένα αγόρι ηλικίας 9 ετών, που παρουσιάστηκε με ιστορικό κόπωσης, άγχους και υπέρτασης υπό αγωγή, χωρίς κλινικές εκδηλώσεις συνδρόμου Cushing<sup>50</sup>. Στον ενδοκρινολογικό έλεγχο, ο ασθενής είχε κορτιζόλη ορού (08:00) 42,4 μg/dL (φ.τ.: 5-25 μg/dL), ACTH πλάσματος (08:00) 208,6 pg/mL (φ.τ.: 9-52 pg/mL), τεστοστερόνη: 11 ng/dL (φ.τ.: 3-10 ng/dL) και ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 137,6 μg/m<sup>2</sup>/24h (16-125 μg/m<sup>2</sup>/24h). Στην δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη δεν παρατηρήθηκε καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Στην μαγνητική τομογραφία υπόφυσης δεν αναδείχθηκε αδένωμα. Στον ασθενή βρήκαμε μια νέα ετερόζυγη με-

τάλλαξη νουκλεοτιδίου (T → C) στη θέση 1268 (εξόνιο 3) του γονιδίου NR3C1, που οδηγεί σε αντικατάσταση της βαλίνης (V) από αλανίνη (A) στη θέση αμινοξέος 423 της περιοχής πρόσδεσης στο DNA της πρωτεΐνης<sup>50</sup>. Σε σύγκριση με τον φυσικού-τύπου υποδοχέα, ο hGRaV423A είχε σημαντικά μειωμένη μεταγραφική ενεργότητα, μειωμένη ικανότητα πρόσδεσης στο DNA, καθώς και καθυστέρηση μετατόπισης στον πυρήνα μετά από ενεργοποίηση με δεξαμεθαζόνη<sup>50</sup>. Οι μελέτες δομικής βιολογίας έδειξαν ότι η παρουσία βαλίνης στην θέση 423 του φυσικού-τύπου υποδοχέα εξασφάλιζε το κατάλληλο υδρόφοβο περιβάλλον στην περιοχή πρόσδεσης του hGRa με το DNA. Η αντικατάσταση της βαλίνης από αλανίνη στον μεταλλαγμένο υποδοχέα hGRaV423A οδηγούσε σε διάσπαση του υδρόφου περιβάλλοντος με αποτέλεσμα την είσοδο μορίων νερού στην εν λόγω περιοχή και, κατά συνέπεια, την μειωμένη ικανότητα πρόσδεσης του μεταλλαγμένου υποδοχέα στο DNA<sup>50</sup>.

Περιγράψαμε, επίσης, ένα περιστατικό με παροδική γενικευμένη υπερευαισθησία στα γλυκοκορτικοειδή<sup>69</sup>. Πρόκειται για ένα κορίτσι ηλικίας 9 ετών με προοδευτική αύξηση του βάρους κατά 10kg το τελευταίο 8μηνο. Στην αντικειμενική εξέταση, το κορίτσι ήταν προεφηβικό και είχε πανσεληνοειδές προσώπιο, οπισθοτραχηλική απόθεση λίπους, κεντρική παχυσαρκία και ερυθροϊώδεις ραβδώσεις. Στις καμπύλες των σωματομετρικών παραμέτρων, παρατηρήθηκε επιβράδυνση της κατά μήκος αύξησης με συνοδό αυξημένη πρόσληψη βάρους. Στον εργαστηριακό έλεγχο είχε φυσιολογικές συγκεντρώσεις γλυκόζης και λιπιδόγραμμα χωρίς παθολογικά ευρήματα. Στον ορολογικό έλεγχο διαπιστώθηκαν θετικά IgG αντισώματα έναντι αδενοϊών. Ο ενδοκρινολογικός έλεγχος ανέδειξε χαμηλές συγκεντρώσεις ACTH πλάσματος και κορτιζόλης ορού, οι οποίες παρέμειναν σταθερά χαμηλές καθόλη την διάρκεια του 24ώρου και οι οποίες δεν παρουσίασαν αύξηση στη δοκιμασία χορήγησης CRH<sup>69</sup>. Στη διαφορική διάγνωση εντάσσεται το ιατρογενές Cushing, η πρωτοπαθής γενικευμένη υπερευαισθησία στα γλυκοκορτικοειδή και η παραμένουσα ή παροδική γενικευμένη υπερευαισθησία στα γλυκοκορτικοειδή. Στο ιστορικό, οι γονείς δεν αναφέρουν λήψη γλυκοκορτικοειδών ή άλλων φαρμάκων, ενώ η αλληλούχηση του γονιδίου NR3C1 δεν ανέδειξε πολυμορφισμό ή μετάλ-

λαξη. Επιπρόσθετα, με την πάροδο τριών μηνών από την εισαγωγή, οι κλινικές εκδηλώσεις της ασθενούς βελτιώθηκαν και οι συγκεντρώσεις ACTH πλάσματος και κορτιζόλης ορού επανήλθαν εντός φυσιολογικών ορίων. Συνεπώς, η διάγνωση ήταν παροδική γενικευμένη υπερευαισθησία στα γλυκοκορτικοειδή. Στο περιστατικό αυτό, προχωρήσαμε σε μελέτη του μεταγραφωμικού προφίλ της ασθενούς (RNA sequencing)<sup>69</sup>. Βρήκαμε 903 διαφορετικώς εκφραζόμενα γονίδια, εκ των οποίων τα 106 γονίδια ήταν σε αυξημένη έκφραση (up-regulated) και τα 797 γονίδια ήταν σε μειωμένη έκφραση (down-regulated) κατά την οξεία φάση της νόσου σε σύγκριση με την φάση αποδρομής. Η πλειοψηφία των διαφορετικώς εκφραζόμενων γονιδίων ήταν γονίδια-στόχοι του NF-κΒ, αποτέλεσμα το οποίο δείχνει ότι πιθανώς κάποιος ιός οδήγησε σε παροδική αυξημένη ευαισθησία των ιστών στα γλυκοκορτικοειδή<sup>69</sup>.

### Συμπεράσματα

Τα σύνδρομα γενικευμένης αντίστασης ή υπερευαισθησίας στα γλυκοκορτικοειδή είναι σπάνιες παθολογικές καταστάσεις. Το σύνδρομο «Χρούσος» χαρακτηρίζεται από γενικευμένη αντίσταση των ιστών-στόχων στα γλυκοκορτικοειδή λόγω γενετικών βλαβών στο γονίδιο

NR3C1. Το ευρύ κλινικό φάσμα και η δυσκολία να τεθεί η διάγνωση συμβάλλουν στη χαμηλά αναφερόμενη συχνότητα του συνδρόμου. Συνιστούμε μέτρηση της ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24ώρου και αλληλούχηση του γονιδίου NR3C1 σε ασθενείς με υψηλή υποψία του συνδρόμου. Η θεραπεία συνίσταται σε χορήγηση υψηλών δόσεων δεξαμεθαζόνης, οι οποίες θα πρέπει να ρυθμίζονται προσεκτικά προκειμένου να επιτευχθεί βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα και ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών των συνθετικών γλυκοκορτικοειδών. Από την άλλη πλευρά, το σύνδρομο γενικευμένης υπερευαισθησίας στα γλυκοκορτικοειδή χαρακτηρίζεται από αυξημένη ευαισθησία των ιστών στα γλυκοκορτικοειδή και από αντιρροπιστική υποενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων λόγω πολυμορφισμών ή μεταλλάξεων στο γονίδιο NR3C1. Σε ολοένα αυξανόμενο αριθμό περιστατικών με υπερευαισθησία στα γλυκοκορτικοειδή δεν εντοπίζεται γενετική βλάβη στο εν λόγω γονίδιο. Αδιαμφισβήτητα, η αλματώδης πρόοδος της μοριακής και δομικής βιολογίας θα συμβάλει καθοριστικά στην διαλεύκανση των αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών στα σύνδρομα γενικευμένης αντίστασης ή υπερευαισθησίας στα γλυκοκορτικοειδή. ■

### ABSTRACT

## Generalized Glucocorticoid Resistance or Hypersensitivity Syndromes

N. C. Nicolaides

First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens

Glucocorticoids regulate a broad spectrum of physiologic functions and contribute substantially to the achievement of homeostasis. At the molecular and cellular level, these pleiotropic glucocorticoid actions are mediated by a ubiquitously expressed transcription factor, the human glucocorticoid receptor, which induces or represses the expression of numerous target genes. Any alterations in the glucocorticoid signal transduction may impair tissue sensitivity to glucocorti-

coids that might take the form of glucocorticoid resistance or glucocorticoid hypersensitivity, two conditions that are associated with increased morbidity. In this Review, I discuss the numerous glucocorticoid functions, I present the genomic, nongenomic and mitochondrial glucocorticoid signaling cascade, and I summarize the clinical manifestations and pathogenesis of Primary Generalized Glucocorticoid Resistance or Hypersensitivity Syndromes.

**KEY WORDS:** generalized glucocorticoid hypersensitivity syndrome, generalized glucocorticoid resistance syndrome, glucocorticoid receptor, glucocorticoids



### REFERENCES

1. Chrousos GP, Kino T. Glucocorticoid signaling in the cell. Expanding clinical implications to complex human behavioral and somatic disorders. *Ann NY Acad Sci.* 2009; 1179:153-66.
2. Glucocorticoids, Overview. Nicolaides NC, Charmandari E, Chrousos GP. In *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (2nd Edition), edited by Ilpo Huhtaniemi and Luciano Martini, New York 2018, pp. 64-71.
3. Chrousos GP, Charmandari E, Kino T. Glucocorticoid action networks—an introduction to systems biology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:563–564.
4. Chrousos GP. The glucocorticoid receptor gene, longevity, and the complex disorders of Western societies. *Am. J. Med.* 2004;117:204–207.
5. Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M, O'Shea JJ, Chrousos GP, Bornstein SR. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB J.* 2002;16:61-71.
6. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005;353:1711-23.
7. Nicolaides NC, Galata Z, Kino T, Chrousos GP, Charmandari E. The human glucocorticoid receptor: Molecular basis of biologic function. *Steroids* 2010;75:1-12.
8. Bridgham JT, Carroll SM, Thornton JW. Evolution of hormone-receptor complexity by molecular exploitation. *Science* 2006;312:97-101.
9. Bamberger CM, Bamberger AM, de Castro M, Chrousos GP. Glucocorticoid receptor  $\beta$ , a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. *J Clin Invest* 1995;95:2435-2441.
10. Charmandari E, Chrousos GP, Ichijo T, Bhattacharyya N, Vottero A, Souvatzoglou E, Kino T. The human glucocorticoid receptor (hGR)  $\beta$  isoform suppresses the transcriptional activity of hGR $\alpha$  by interfering with formation of active coactivator complexes. *Mol Endocrinol* 2005;19:52-64.
11. Yudit MR, Jewell CM, Bienstock RJ, Cidlowski JA. Molecular origins for the dominant negative function of human glucocorticoid receptor  $\beta$ . *Mol Cell Biol* 2003;23:4319-4330.
12. Kino T, Manoli I, Kelkar S, Wang Y, Su YA, Chrousos GP. Glucocorticoid receptor (GR)  $\beta$  has intrinsic, GR $\alpha$ -independent transcriptional activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;381:671-675.
13. Kino T, Su YA, Chrousos GP. Human glucocorticoid receptor isoform  $\beta$ : recent understanding of its potential implications in physiology and pathophysiology. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:3435-3448.
14. Lu NZ, Cidlowski JA. Translational regulatory mechanisms generate N-terminal glucocorticoid receptor isoforms with unique transcriptional target genes. *Mol Cell* 2005;18:331-342.
15. Nicolaides NC, Kino T, Roberts ML, Katsantoni E, Sertedaki A, Moutsatsou P, Psarra AG, Chrousos GP, Charmandari E. The Role of S-Palmitoylation of the Human Glucocorticoid Receptor (hGR) in Mediating the Nongenomic Glucocorticoid Actions. *J Mol Biochem.* 2017;6(1):3-12.
16. Psarra AM, Sekeris CE. Glucocorticoids induce mitochondrial gene transcription in HepG2 cells: role of the mitochondrial glucocorticoid receptor. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(10): 1814-1821.
17. Charmandari E, Kino T. Chrousos syndrome: a seminal report, a phylogenetic enigma and the clinical implications of glucocorticoid signaling changes. *Eur J Clin Invest* 2010; 40:932-942.
18. Nicolaides NC, Charmandari E. Chrousos syndrome: from molecular pathogenesis to therapeutic management. *Eur J Clin Invest* 2015;45:504-514.
19. Nicolaides N, Lamprokostopoulou A, Sertedaki A, Charmandari E. Recent advances in the molecular mechanisms causing primary generalized glucocorticoid resistance. *Hormones (Athens).* 2016;15(1):23-34.
20. Charmandari E, Kino T, Ichijo T, Chrousos GP. Generalized glucocorticoid resistance: clinical aspects, molecular mechanisms, and implications of a rare genetic disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1563-72.
21. Nicolaides NC, Charmandari E. Novel insights into the molecular mechanisms underlying generalized glucocorticoid resistance and hypersensitivity syndromes. *Hormones (Athens).* 2017;16(2):124-138.

## REFERENCES

22. Charmandari E, Kino T, Souvatzoglou E, Vottero A, Bhattacharyya N, Chrousos GP. Natural glucocorticoid receptor mutants causing generalized glucocorticoid resistance: molecular genotype, genetic transmission, and clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1939-49.
23. Charmandari E, Chrousos GP, Kino T. Identification of natural human glucocorticoid receptor (hGR) mutations or polymorphisms and their functional consequences at the hormone-receptor interaction level. *Methods Mol Biol* 2009;590:33-60.
24. Chrousos GP, Vingerhoeds A, Brandon D, Eil C, Pugeat M, DeVroede M, Loriaux DL, Lipsett MB. Primary cortisol resistance in man: a glucocorticoid receptor-mediated disease. *J Clin Invest* 1982;69:1261-1269.
25. Charmandari E. Primary generalized glucocorticoid resistance and hypersensitivity. *Horm Res Paediatr* 2011;76:145-155.
26. Charmandari E. Primary generalized glucocorticoid resistance and hypersensitivity: the end-organ involvement in the stress response. *Sci Signal* 2012;5:pt5.
27. Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Primary generalized familial and sporadic glucocorticoid resistance (Chrousos syndrome) and hypersensitivity. *Endocr Dev* 2013;24:67-85.
28. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):15-31.
29. Quax RA, Manenschijn L, Koper JW, Hazes JM, Lamberts SW, van Rossum EF, Feelders RA. Glucocorticoid sensitivity in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:670-686.
30. Charmandari E, Ichijo T, Jubiz W, Baid S, Zachman K, Chrousos GP, Kino T. A novel point mutation in the amino terminal domain of the human glucocorticoid receptor (hGR) gene enhancing hGR-mediated gene expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4963-4968.
31. Iida S, Nakamura Y, Fujii H, Nishimura J, Tsugawa M, Gomi M, Fukata J, Tarui S, Moriwaki K, Kitani T. A patient with hypocortisolism and Cushing's syndrome-like manifestations: cortisol hyperreactive syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:729-737.
32. Fujii H, Iida S, Gomi M, Tsugawa M, Kitani T, Moriwaki K. Augmented induction by dexamethasone of metallothionein IIa messenger ribonucleic acid in fibroblasts from a patient with cortisol hyperreactive syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:445-449.
33. Newfield RS, Kalaitzoglou G, Licholai T, Chilton D, Ashraf J, Thompson EB, New MI. Normocortisolemic Cushing's syndrome initially presenting with increased glucocorticoid receptor numbers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:14-21.
34. Russcher H, Smit P, van Rossum EF, van den Akker EL, Brinkmann AO, de Heide LJ, de Jong FH, Koper JW, Lamberts SW. Strategies for the characterization of disorders in cortisol sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:694-701.
35. Krysiak R, Okopien B. 2012 Glucocorticoid hypersensitivity syndrome-a case report. *West Indian Med J*. 61:844-846.
36. Hurley DM, Accili D, Stratakis CA, Karl M, Vamvakopoulos N, Rorer E, Constantine K, Taylor SI, Chrousos GP. Point mutation causing a single amino acid substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. *J Clin Invest* 1991;87:680-686.
37. Karl M, Lamberts SW, Detera-Wadleigh SD, Encio IJ, Stratakis CA, Hurley DM, Accili D, Chrousos GP. Familial glucocorticoid resistance caused by a splice site deletion in the human glucocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:683-689.
38. Malchoff DM, Brufsky A, Reardon G, McDermott P, Javier EC, Bergh CH, Rowe D, Malchoff CD. A mutation of the glucocorticoid receptor in primary cortisol resistance. *J Clin Invest* 1993;91:1918-1925.
39. Karl M, Lamberts SW, Koper JW, Katz DA, Huizenga NE, Kino T, Haddad BR, Hughes MR, Chrousos GP. Cushing's disease preceded by generalized glucocorticoid resistance: clinical consequences of a novel, dominant-negative glucocorticoid receptor mutation. *Proc Assoc Am Physicians* 1996;108:296-307.

### REFERENCES

40. Kino T, Stauber RH, Resau JH, Pavlakis GN, Chrousos GP. Pathologic human GR mutant has a trans-dominant negative effect on the wild-type GR by inhibiting its translocation into the nucleus: importance of the ligand-binding domain for intracellular GR trafficking. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5600-5608.
41. Ruiz M, Lind U, Gafvels M, Eggertsen G, Carlstedt-Duke J, Nilsson L, Holtmann M, Stiernä P, Wikstrom AC, Werner S. Characterization of two novel mutations in the glucocorticoid receptor gene in patients with primary cortisol resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:363-371.
42. Charmandari E, Kino T, Ichijo T, Zachman K, Alatasianos A, Chrousos GP. Functional characterization of the natural human glucocorticoid receptor (hGR) mutants hGR $\alpha$ R477H and hGR $\alpha$ G679S associated with generalized glucocorticoid resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1535-1543.
43. Mendonca BB, Leite MV, de Castro M, Kino T, Elias LL, Bachega TA, Arnhold IJ, Chrousos GP, Latronico AC. Female pseudohermaphroditism caused by a novel homozygous missense mutation of the GR gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1805-1809.
44. Vottero A, Kino T, Combe H, Lecomte P, Chrousos GP. A novel, C-terminal dominant negative mutation of the GR causes familial glucocorticoid resistance through abnormal interactions with p160 steroid receptor coactivators. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2658-2667.
45. Charmandari E, Raji A, Kino T, Ichijo T, Tiulpakov A, Zachman K, Chrousos GP. A novel point mutation in the ligand-binding domain (LBD) of the human glucocorticoid receptor (hGR) causing generalized glucocorticoid resistance: the importance of the C terminus of hGR LBD in conferring transactivational activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3696-3705.
46. Charmandari E, Kino T, Ichijo T, Jubiz W, Mejia L, Zachman K, Chrousos GP. A novel point mutation in helix 11 of the ligand-binding domain of the human glucocorticoid receptor gene causing generalized glucocorticoid resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3986-3990.
47. McMahon SK, Pretorius CJ, Ungerer JP, Salmon NJ, Conwell LS, Pearen MA, Batch JA. Neonatal complete generalized glucocorticoid resistance and growth hormone deficiency caused by a novel homozygous mutation in Helix 12 of the ligand binding domain of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1). *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:297-302.
48. Nader N, Bachrach BE, Hurt DE, Gajula S, Pittman A, Lescher R, Kino T. A novel point mutation in the helix 10 of the human glucocorticoid receptor causes Generalized Glucocorticoid Resistance by disrupting the structure of the ligand-binding domain. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2281-2285.
49. Zhu HJ, Dai YF, Wang Q, Li M, Lu L, Zhao WG, Xing XP, Pan H, Li NS, Gong FY. Generalized glucocorticoid resistance accompanied with an adrenocortical adenoma and caused by a novel point mutation of human glucocorticoid receptor gene. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124:551-555.
50. Roberts ML, Kino T, Nicolaides NC, Hurt DE, Katsantoni E, Sertedaki A, Komianou F, Kassiou K, Chrousos GP, Charmandari E. A novel point mutation in the DNA-binding domain (DBD) of the human glucocorticoid receptor causes primary generalized glucocorticoid resistance by disrupting the hydrophobic structure of its DBD. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E790-E795.
51. Nicolaides NC, Roberts ML, Kino T, Braatvedt G, Hurt DE, Katsantoni E, Sertedaki A, Chrousos GP, Charmandari E. A novel point mutation of the human glucocorticoid receptor gene causes primary generalized glucocorticoid resistance through impaired interaction with the LXXLL motif of the p160 coactivators: dissociation of the transactivating and transrepressive activities. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E902-E907.
52. Nicolaides NC, Geer EB, Vlachakis D, Roberts ML, Psarra AM, Moutsatsou P, Sertedaki A, Kossida S, Charmandari E. A novel mutation of the hGR gene causing Chrousos syndrome. *Eur J Clin Invest* 2015;45:782-791.
53. Nicolaides NC, Skyrle E, Vlachakis D, Psarra AM, Moutsatsou P, Sertedaki A, Kossida S, Charmandari E. Functional characterization of the hGR $\alpha$ T556I

## REFERENCES

- causing Chrousos syndrome. *Eur J Clin Invest* 2016;46:42-49.
54. Bouligand J, Delemer B, Hecart AC, Meduri G, Viengchareun S, Amazit L, Trabado S, Feve B, Guiochon-Mantel A, Young J, Lombres M. Familial glucocorticoid receptor haploinsufficiency by non-sense mediated mRNA decay, adrenal hyperplasia and apparent mineralocorticoid excess. *PLoS One* 2010;5:e13563.
  55. Lin L, Wu X, Hou Y, Zheng F, Xu R. A novel mutation in the glucocorticoid receptor gene causing resistant hypertension: a case report. *Am J Hypertens* 2019;32:1126-1128.
  56. Paragliola RM, Costella A, Corsello A, Urbani A, Concolino P. A Novel Pathogenic Variant in the N-Terminal Domain of the Glucocorticoid Receptor, Causing Glucocorticoid Resistance. *Mol Diagn Ther* 2020;24(4):473-485.
  57. Tatsi C, Xekouki P, Nioti O, Bachrach B, Belyavskaya E, Lyssikatos C, Stratakis CA. A novel mutation in the glucocorticoid receptor gene as a cause of severe glucocorticoid resistance complicated by hypertensive encephalopathy. *J Hypertens* 2019;37:1475-1481.
  58. Al Argan R, Saskin A, Yang JW, D'Agostino MD, Rivera J. Glucocorticoid resistance syndrome caused by a novel NR3C1 point mutation. *Endocr J* 2018;65:1139-1146.
  59. Vitellius G, Fagart J, Delemer B, Amazit L, Ramos N, Bouligand J, Le Billan F, Castinetti F, Guiochon-Mantel A, Trabado S, Lombès M. Three novel heterozygous point mutations of NR3C1 causing glucocorticoid resistance. *Hum Mutat* 2016;37:794-803.
  60. Velayos T, Grau G, Rica I, Pérez-Nanclares G, Gaztambide S. Glucocorticoid resistance syndrome caused by two novel mutations in the NR3C1 gene. *Endocrinol Nutr* 2016;63:369-371.
  61. Vitellius G, Trabado S, Hoeffel C, Bouligand J, Ben-net A, Castinetti F, Decoudier B, Guiochon-Mantel A, Lombres M, Delemer B; investigators of the MUTA-GR Study. Significant prevalence of NR3C1 mutations in incidentally discovered bilateral adrenal hyperplasia: results of the French MUTA-GR Study. *Eur J Endocrinol* 2018;178:411-423.
  62. Ma L, Tan X, Li J, Long Y, Xiao Z, De J, Ren Y, Tian H, Md TC. A novel glucocorticoid receptor mutation in primary generalized glucocorticoid resistance disease. *Endocr Pract* 2020; 11. doi: 10.4158/EP-2019-0475. Online ahead of print
  63. Cannavò S, Benvenga S, Messina E, Moleti M, Ferrara F. Comment to 'Glucocorticoid resistance syndrome caused by a novel NR3C1 point mutation' by Al Argan et al. *Endocr J* 2019;66:657.
  64. Trebble P, Matthews L, Blaikley J, Wayte AW, Black GC, Wilton A, Ray DW. Familial glucocorticoid resistance caused by a novel frameshift glucocorticoid receptor mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E490-E499.
  65. Vitellius G, Delemer B, Caron P, Chabre O, Bouligand J, Pussard E, Trabado S, Lombres M. Impaired 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in glucocorticoid-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:5205-5216.
  66. Molnár Á, Patócs A, Likó I, Nyíró G, Rácz K, Tóth M, Sárman B. An unexpected, mild phenotype of glucocorticoid resistance associated with glucocorticoid receptor gene mutation case report and review of the literature. *BMC Med Genet* 2018;19:37.
  67. Donner KM, Hiltunen TP, Jänne OA, Sane T, Kontula K. Generalized glucocorticoid resistance caused by a novel two-nucleotide deletion in the hormone-binding domain of the glucocorticoid receptor gene NR3C1. *Eur J Endocrinol* 2012;168:K9-K18.
  68. Murani E, Reyer H, Ponsuksili S, Fritschka S, Wimmers K. A substitution in the ligand binding domain of the porcine glucocorticoid receptor affects activity of the adrenal gland. *PLoS One* 2012;7:e45518.
  69. Nicolaides NC, Lamprokostopoulou A, Polyzos A, Kino T, Katsantoni E, Triantafyllou P, Christophoridis A, Katzos G, Dracopoulou M, Sertedaki A, Chrousos GP, Charmandari E. Transient generalized glucocorticoid hypersensitivity. *Eur J Clin Invest* 2015;45(12):1306-15.

# Διατροφικές Συνήθειες Υπέρβαρων και Παχύσαρκων Παιδιών και Εφήβων

Α. Καρίνου, Ε. Χαρμανδάρη

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Η υπερβαρότητα και η παχυσαρκία αποτελούν πολύ σοβαρά προβλήματα δημόσιας υγείας τον 21ο αιώνα, καθώς αυξάνουν τον κίνδυνο νόσησης από διαβήτη τύπου 2, καρδιαγγειακές παθήσεις, και κάποια είδη καρκίνου. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να προσδιορίσει τη σχέση μεταξύ των διατροφικών συνηθειών/ διατροφικών προτύπων και του κινδύνου παχυσαρκίας μεταξύ των παιδιών.

**Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed με τις ακόλουθες λέξεις κλειδιά: "obesity," "eating habits" "dietary pattern," "childhood," "children," "adolescents. Τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού των άρθρων για συμπερίληψη στην παρούσα ανασκόπηση ήταν τα εξής: (1) οι μελέτες να αφορούν σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά (ηλικία < 18 ετών), (2) οι μελέτες να αφορούν στην αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών/ προτύπων μέσω ερωτηματολογίου, (3) η έκβαση των μελετών να είναι η συχνότητα κατανάλωσης των διάφορων τροφίμων, (4) οι μελέτες να είναι πρωτογενείς, δημοσιευμένες από 01/01/2015 έως 31/12/2020 και γραμμένες στην αγγλική γλώσσα.

**Αποτελέσματα:** Από την ηλεκτρονική αναζήτηση

της διεθνούς βιβλιογραφίας προέκυψαν 1202 μελέτες, εκ των οποίων οι 16 συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση. Η πλειοψηφία των μελετών (n=14) ήταν συγχρονικές μελέτες. Οι μελέτες ανέφεραν από δύο έως τέσσερα διατροφικά πρότυπα. Το διατροφικό πρότυπο που βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπερβαρότητας και παχυσαρκίας περιλάμβανε την κατανάλωση λιπαρών τυριών, ζαχαρούχων ποτών, επεξεργασμένων τροφίμων, γρήγορου φαγητού, σνακ, ζωικών προϊόντων, πλήρους γάλατος και εκλεπτυσμένων σπόρων. Από την άλλη, το διατροφικό πρότυπο που περιλάμβανε την κατανάλωση λαχανικών, φρούτων, δημητριακών ολικής αλέσεως, ψαριών, ξηρών καρπών, οσπρίων και γιαουρτιού δε σχετίστηκε με τον κίνδυνο παχυσαρκίας.

**Συμπεράσματα:** Τα παιδιά και οι έφηβοι που τηρούν τα διατροφικά πρότυπα που αποτελούνται από τρόφιμα ενοχοποιημένα για ανάπτυξη παχυσαρκίας, είναι πιθανότερο να αναπτύξουν παχυσαρκία. Για την πρόληψη της παχυσαρκίας κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, και της μείωσης του κινδύνου ανάπτυξης παχυσαρκίας κατά την ενήλικη ζωή είναι απαραίτητο να αναπτυχθούν αποτελεσματικές προσεγγίσεις που θα στοχεύουν στην υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών προτύπων.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ:** Διατροφικό Πρότυπο, Διατροφική Συνήθεια, Έφηβος, Παιδί, Παχυσαρκία



## Εισαγωγή

Η υπερβαρότητα και παχυσαρκία στα παιδιά και στους εφήβους είναι ένα από τα πιο σοβαρά προβλήματα δημόσιας υγείας τον 21ο αιώνα. Κάθε χρόνο, όλο και περισσότερα παιδιά παρουσιάζουν υπερβαρότητα ή παχυσαρκία. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της παιδικής παχυσαρκίας έχει αυξηθεί εντυπωσιακά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες.<sup>1</sup> Η παχυσαρκία είναι μια πολυπαραγοντική νόσος και έχει επίσης περιγραφεί ως φαινότυπος πολυάριθμων παθολογιών.<sup>1</sup> Το 2019 περισσότερα από 38.2 εκατομμύρια παιδιά κάτω των 5 ετών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Επίσης, το 2016 πάνω από 340 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι ηλικίας 5-19 ετών ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Ο επιπολασμός της υπερβαρότητας και της παχυσαρκίας μεταξύ παιδιών και εφήβων ηλικίας 5-19 ετών αυξήθηκε δραματικά από 4% το 1975 σε 18% το 2016.<sup>2</sup> Στην Ευρώπη, 1 στα 3 παιδιά είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα.<sup>3</sup>

Η αστικοποίηση, ο καθιστικός τρόπος ζωής και η αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες είναι οι κύριοι λόγοι που αυξάνεται ο επιπολασμός της παχυσαρκίας. Σε ένα μικρό ποσοστό παιδιών, η παχυσαρκία είναι αποτέλεσμα ενδοκρινικών, συνδρομικών ή μονογονιδιακών αιτιών. Κυριότερα όμως εντοπίζεται η συσχέτιση με τις καθημερινές διατροφικές συνήθειες και με τον τρόπο ζωής.<sup>1</sup>

Η παχυσαρκία κατά την παιδική και εφηβική ηλικία μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την υγεία των παιδιών, καθώς συνοδεύεται από πολλές συνοσηρότητες, όπως μεταβολικές, καρδιαγγειακές, κινητικές, νευρολογικές, ηπατικές, πνευμονικές και νεφρολογικές διαταραχές. Επιπροσθέτως, τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά είναι πιθανό να παραμείνουν παχύσαρκα στην ενήλικη ζωή, και υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος να αναπτύξουν σοβαρά χρόνια νοσήματα, όπως σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακή νόσο.<sup>4</sup>

Η παιδική ηλικία είναι μια περίοδος της ζωής του ατόμου που διαμορφώνει τον χαρακτήρα και τις επιλογές του, επομένως ερευνώντας τις διατροφικές συνήθειες των παιδιών και παρεμβαίνοντας με σωστό τρόπο, υπάρχει πιθανότητα να αποφευχθεί η παχυσαρκία κατά την ενήλικη ζωή και η εμφάνιση σοβαρών προβλημάτων υγείας στη μετέπειτα ζωή τους.<sup>4</sup>

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης της διεθνούς βιβλιογραφίας ήταν να μελετήσει τις διατροφικές συ-

νήθειες των υπέρβαραν και παχύσαρκων παιδιών.

## Μέθοδος

Η ανασκόπηση διεξάχθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο-πρόταση «Προτιμώμενα στοιχεία αναφοράς για συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις» (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA). Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση άρθρων στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση των μελετών ήταν: eating habits, dietary patterns, obese, children.

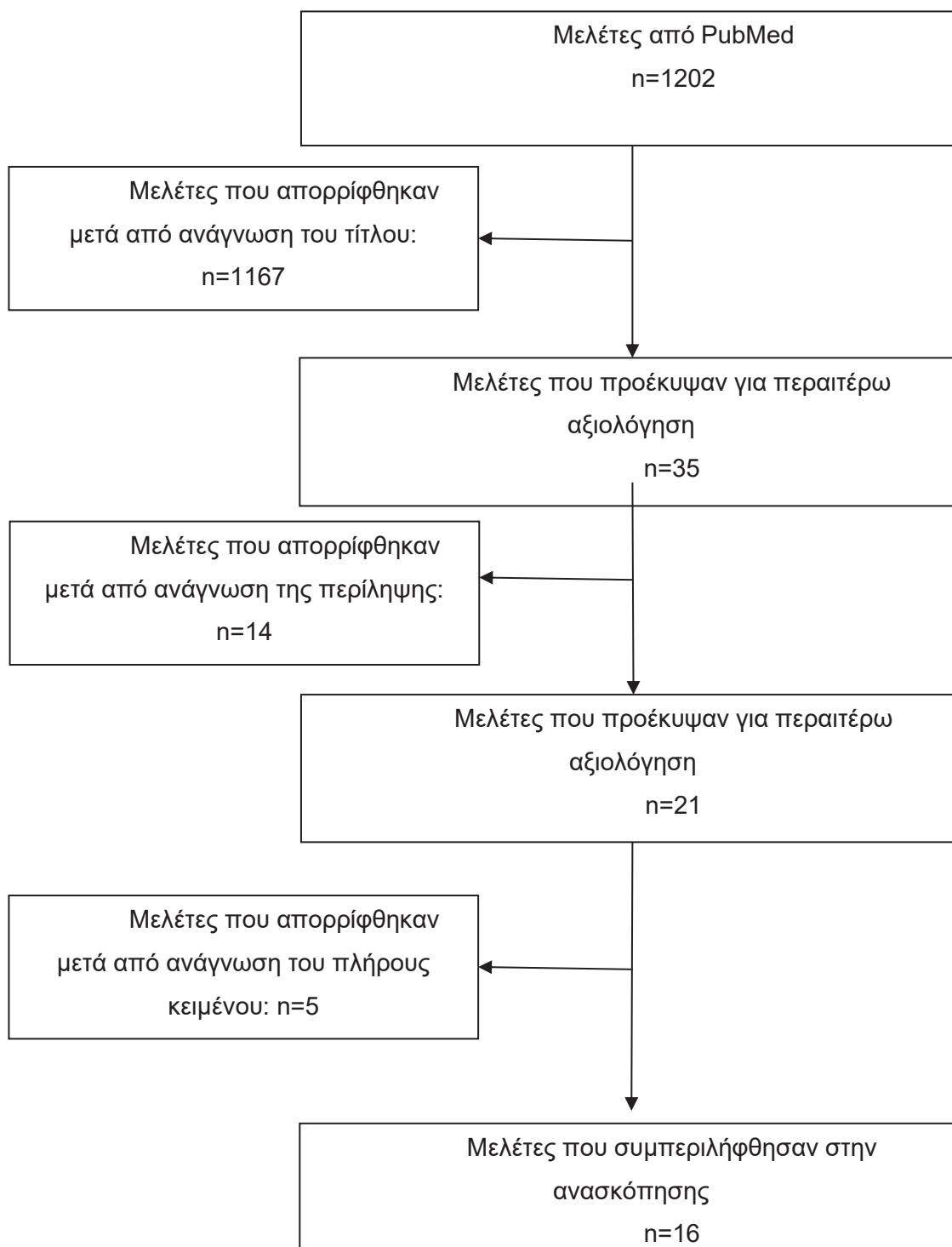
Από το σύνολο των άρθρων που προέκυψαν από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αφαιρέθηκαν τα διπλότυπα άρθρα και εκείνα που απέμειναν ελέγχθηκαν ως προς τον τίτλο τους και σε όσα ο τίτλος δεν ήταν συμβατός με τον σκοπό της συστηματικής ανασκόπησης απορρίφθηκαν. Έπειτα πραγματοποιήθηκε η ανάγνωση των περιλήψεων 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 σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά (ηλικία < 18 ετών) και αξιολογούσαν τις διατροφικές συνήθειες των παιδιών μέσω ερωτηματολογίου, ερευνητικά άρθρα που δημοσιεύθηκαν σε επιστημονικά περιοδικά από 01/01/2015 έως 1/12/2020 και άρθρα γραμμένα στην αγγλική γλώσσα. Στην ανασκόπηση δε συμπεριελήφθησαν δευτερογενείς μελέτες (ανασκοπήσεις, μετα-ανάλυσεις), ποιοτικές μελέτες και μελέτες περίπτωσης, καθώς και μελέτες που ήταν δημοσιευμένες σε γλώσσα άλλη πέρα της αγγλικής.

## Αποτελέσματα

Από την ηλεκτρονική αναζήτηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προέκυψαν 1202 μελέτες. Από αυτές, 1167 απορρίφθηκαν έπειτα από την ανάγνωση του τίτλου, 14 έπειτα από την ανάγνωση της περίληψης και 5 μετά από την πλήρη ανάγνωση του κειμένου. Τελικά, στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν 16 μελέτες (Σχήμα 1: Διάγραμμα Ροής).

## Διάγραμμα Ροής



Οι Naja et al. (2015) εξέτασαν τη σχέση μεταξύ των διατροφικών προτύπων και της υπερβαρότητας/παχυσαρκίας σε 446 έφηβους ηλικίας 13 – 19 ετών από το Λίβανο. Εντοπίστηκαν 2 διατροφικά πρότυπα, το δυτικό και το παραδοσιακό Λιβανέζικο. Το 10% των συμμετεχόντων στη μελέτη ήταν παχύσαρκοι ( $BMI\ z\text{-score} \geq 2$ ) και το 31.2% ήταν υπέρβαροι ( $BMI\ z\text{-score} \geq 1$ ). Τα άτομα που ανήκαν στο τρίτο τριτημόριο των βαθμολογιών του Δυτικού προτύπου είχαν σημαντικά υψηλότερες πιθανότητες υπερβαρότητας σε σύγκριση με εκείνα που ανήκουν στο 1ο τριτημόριο [OR (95% CI): 2.3 (1.12, 4.73)]. Δεν βρέθηκε σημαντική σχέση μεταξύ του παραδοσιακού λιβανικού προτύπου και των πιθανοτήτων υπέρβαρου πληθυσμού της μελέτης. Δεν βρέθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των δύο προτύπων με την παχυσαρκία ( $\Delta M\bar{S}\ z\text{-score} \geq 2$ ).<sup>5</sup>

Στη μελέτη των Zhang et al. (2015), όπου το δείγμα αποτέλεσαν 1282 παιδιά και έφηβοι ηλικίας 7 – 17 ετών που κατοικούσαν στην Κίνα, αναγνωρίστηκαν 3 διατροφικά πρότυπα, το σύγχρονο, το παραδοσιακό βόρειο και το παραδοσιακό νότιο. Τα άτομα στα υψηλότερα τεταρτημόρια των σύγχρονων και παραδοσιακών βόρειων διατροφικών προτύπων βρέθηκαν να έχουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο παχυσαρκίας [OR (95% CI): 3.10 (1.52 – 6.32) και 2.42 (1.34 – 4.39), αντίστοιχα], δηλαδή το σύγχρονο διατροφικό πρότυπο και το παραδοσιακό βόρειο διατροφικό πρότυπο συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο παχυσαρκίας.<sup>6</sup>

Οι Gutiérrez-Pliego et al. (2016) προσδιόρισαν τη σχέση μεταξύ των διατροφικών προτύπων και του  $\Delta M\bar{S}$  σε ένα δείγμα 373 εφήβων ηλικίας 14 – 16 ετών. Το 24.3% ήταν υπέρβαροι και το 8.5% ήταν παχύσαρκοι. Βρέθηκαν τρία βασικά διατροφικά μοτίβα: το «δυτικοποιημένο» (υψηλή κατανάλωση σε δημητριακά, σνακ, επιδόρπια, γλυκά και ζάχαρη και σόδα), το «πλούσιο σε πρωτεΐνες / λίπος» και το «συνετό μοτίβο». Οι συμμετέχοντες με το υψηλότερο τριτημόριο του συνετού διατροφικού προτύπου είχαν χαμηλότερο  $\Delta M\bar{S}$  ( $r = -0.576$ ,  $p < 0.01$ ). Επίσης, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του  $\Delta M\bar{S}$  και υψηλών βαθμολογιών για δυτικοποιημένη ( $r = 0.316$ ,  $p < 0.01$ ) και για διατροφή πλούσια σε «πρωτεΐνες / λίπος» ( $r = 0.307$ ,  $p < 0.01$ ).<sup>7</sup>

Οι Kepper et al. (2016) εξέτασαν τη σχέση μεταξύ του  $\Delta M\bar{S}$  και της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών σε παιδιά προσχολικής ηλικίας ( $n=78$ ) στη Λουιζιάνα.

Το 12.82% των παιδιών ήταν υπέρβαροι ( $85th \leq \Delta M\bar{S} < 95th$ ) και το 10.26% ήταν παχύσαρκα ( $\Delta M\bar{S} \geq 95th$ ). Η μέση κατανάλωση φρούτων ήταν 14.36 μερίδες ανά εβδομάδα, ενώ η μέση κατανάλωση λαχανικών ήταν 17.59 μερίδες ανά εβδομάδα. Η κατανάλωση λαχανικών συσχετίστηκε αρνητικά με τη βαθμολογία  $\Delta M\bar{S}\ z$  ( $b = -0.02$ ,  $p = 0.04$ ).<sup>8</sup>

Οι Yang et al. (2016) διερεύνησαν τα διατροφικά πρότυπα μεταξύ 641 παιδιών που κατοικούσαν σε αστικές περιοχές και 949 παιδιών που κατοικούσαν σε αγροτικές περιοχές στην Κίνα. Τα παιδιά που κατοικούσαν σε αγροτικές περιοχές κατανάλωναν κυρίως το γεύμα τους σε καντίνα (57.7%), ενώ η πλειοψηφία των παιδιών που κατοικούσαν σε αστικές περιοχές κατανάλωναν το γεύμα τους στο σπίτι (67.4%). Αναγνωρίστηκαν τρία διατροφικά πρότυπα: το «Δυτικό», η «Διατροφή με κρέας» και το «Δυτικό και Κινέζικο». Η υπερβαρότητα / παχυσαρκία και η κεντρική παχυσαρκία ήταν πιο συχνή στους μαθητές που κατοικούσαν σε αστικές περιοχές ( $p < 0.05$ ). Το δυτικό πρότυπο διατροφής σχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου υπερβαρότητας/παχυσαρκίας [OR (95% CI): 1.925 (1.299–2.852)], και κεντρικής παχυσαρκίας [5.511 (2.222–13.667)], ενώ το διατροφικό πρότυπο κρέατος σχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου αρτηριακής υπέρτασης [1.576 (1.156–2.147)].<sup>9</sup>

Οι Borges et al. (2018) διερεύνησαν τα διατροφικά πρότυπα 6784 εφήβων ηλικίας 10 – 18 ετών με υπερβαρότητα και παχυσαρκία. Το 17.7% των εφήβων ήταν υπέρβαροι και το 4.6% ήταν παχύσαρκοι. Καταγράφηκαν τέσσερα διατροφικά πρότυπα: το «Παραδοσιακό βραζιλιάνικο», το «σνακ», το «γρήγορο φαγητό» και το «πρωινό με γάλα, φρούτα και δημητριακά». Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι όσο υψηλότερη είναι η προσκόλληση στο διατροφικό πρότυπο «σνακ» [OR (95% CI): 1.50 (1.13, 1.99),  $p < 0.001$ ] και στο διατροφικό πρότυπο «γρήγορου φαγητού» [1.55 (1.12, 2.12),  $p < 0.001$ ] τόσο υψηλότερες είναι οι πιθανότητες ένας έφηβος να είναι υπέρβαρος.<sup>10</sup>

Οι Choy et al. (2018) αξιολόγησαν τη σχέση των διατροφικών προτύπων με τους δείκτες διατροφικής κατάστασης (υπερβαρότητα/παχυσαρκία, αναιμία) παιδιών ηλικίας 24 – 59 μηνών από τη Σαμόα. Πρόκειται για μια συγχρονική μελέτη βασισμένη στην κοινότητα, όπου το δείγμα αποτέλεσαν 305 ζεύγη μητέρων – παιδιών από 10 χωριά στο νησί Upolu της Σαμόα. Ανα-

γνωρίστηκαν δύο διατροφικά πρότυπα, το μοντέρνο και νεο-παραδοσιακό. Η νεο-παραδοσιακή διατροφή συσχετίστηκε με την αγροτική κατοικία, τη χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση, την υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης C και την χαμηλότερη πρόσληψη ζάχαρης. Το νεο-παραδοσιακό πρότυπο συσχετίστηκε θετικά με υπερβαρότητα / παχυσαρκία των παιδιών [προσαρμοσμένο OR (95% CI): 4.23 (1.26, 14.17),  $p=0.06$ ].<sup>11</sup>

Οι Kelishadi et al. (2018) προσδιόρισαν τη σχέση μεταξύ των διατροφικών προτύπων με το μεταβολικό σύνδρομο (Metabolic Syndrome, MetS) 3843 μαθητών ηλικίας 7 – 18 ετών, που ζούσαν σε 30 επαρχίες στο Ιράν. Αναγνωρίστηκαν τρία διατροφικά πρότυπα: (α) το «Υγιεινό», (β) το «Δυτικό» και (γ) τα «Γλυκά». Ο επιπολασμός του MetS ήταν 5% (αγόρια 5.5% και κορίτσια 4.5%). Το 37.3% των συμμετεχόντων δεν είχαν κανένα παράγοντα του MetS. Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν ότι οι μαθητές με το διατροφικό πρότυπο «Γλυκό» είχαν υψηλότερο κίνδυνο για κοιλιακή παχυσαρκία (OR 1.29, 95% CI 1.01-1.66), αυξημένη αρτηριακή πίεση (OR 1.35, 95% CI 1.01-1.81) και MetS (OR 1.33; 95% CI 1.02-1.74). Τα άλλα δύο διατροφικά πρότυπα δεν συσχετίστηκαν με το MetS και τα συστατικά του.<sup>12</sup>

Οι Rutayisire et al. (2018) διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ των διατροφικών προτύπων και της υπερβαρότητας/ παχυσαρκίας 8900 παιδιών ηλικίας 3 – 6 ετών που ζούσαν σε 4 πόλεις της Ανατολικής Κίνας. Προέκυψαν δύο διατροφικά πρότυπα: το παραδοσιακό κινέζικο πρότυπο και το μοντέρνο πρότυπο. Το 26.1% των παιδιών ήταν υπέρβαρα / παχύσαρκα, εκ των οποίων το 62.9% ήταν αγόρια. Η τήρηση του σύγχρονου διατροφικού τρόπου συσχετίστηκε θετικά με την ηλικία των παιδιών ( $p<0.05$ ), ενώ η τήρηση του παραδοσιακού διατροφικού τρόπου συσχετίστηκε θετικά με το επίπεδο εκπαίδευσης ( $p<0.05$ ). Το υψηλότερο τριτημόριο οποιουδήποτε διατροφικού προτύπου δε συσχετίστηκε σημαντικά με το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία.<sup>13</sup>

Οι Shi et al. (2018) εξέτασαν τη σχέση μεταξύ των διατροφικών προτύπων, της πρόσληψης θρεπτικών ουσιών και της παχυσαρκίας σε 288 παιδιά προσχολικής ηλικίας στην Αυστραλία. Το 17.4% των παιδιών ήταν υπέρβαρα και το 14.2% παχύσαρκα. Αναγνωρί-

στηκαν τρία διατροφικά πρότυπα: το «παραδοσιακό», το «επεξεργασμένο» και το «συνειδητοποιημένο για την υγεία». Το «παραδοσιακό» διατροφικό πρότυπο συσχετίστηκε θετικά με την παχυσαρκία [OR (95% CI): 1.35 (1.00-1.80)], αλλά η συσχέτιση έγινε μη σημαντική μετά την προσαρμογή για την κατανάλωση ενέργειας και πρωτεϊνών [1.15 (0.82-1.63)]. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των άλλων δύο διατροφικών προτύπων και της παχυσαρκίας.<sup>14</sup>

Οι Zhen et al. (2018) αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ των διατροφικών προτύπων και του κινδύνου παχυσαρκίας σε 489 παιδιά ηλικίας 6 – 14 ετών. Αναγνωρίστηκαν δύο διατροφικά μοτίβα, το παραδοσιακό κινέζικο και το σύγχρονο. Το 7.57% των συμμετεχόντων ήταν υπέρβαροι, ενώ 11.45% ήταν παχύσαρκοι. Οι συμμετέχοντες στο υψηλότερο τεταρτημόριο του παραδοσιακού τρόπου διατροφής ήταν πιο πιθανό να έχουν μεγαλύτερη ηλικία, να ζουν στο κέντρο της Κίνας, να έχουν χαμηλότερο επιπολασμό της παχυσαρκίας και υψηλότερη πρόσληψη ενέργειας από εκείνους στο χαμηλότερο τεταρτημόριο. Το υψηλότερο τεταρτημόριο και το δεύτερο υψηλότερο τεταρτημόριο του παραδοσιακού κινέζικου τρόπου διατροφής συσχετίστηκε αντιστρόφως με μεταγενέστερη παχυσαρκία σε σύγκριση με τα παιδιά στο χαμηλότερο τεταρτημόριο άνω των 5 ετών [OR (95% CI): 0.19 (0.09, 0.40) για το Q4, 0.47 (0.33, 0.67) για το Q3]. Επίσης, τα παιδιά στο υψηλότερο τεταρτημόριο του σύγχρονου διατροφικού προτύπου συσχετίστηκαν θετικά με μεταγενέστερη παχυσαρκία σε σύγκριση με τα παιδιά στο χαμηλότερο τεταρτημόριο άνω των 5 ετών [2.02 (1.17, 3.48)].<sup>15</sup>

Οι Baran et al. (2019) αξιολόγησαν τον αντίκτυπο της διατροφής ενός παιδιού κατά το πρώτο έτος της ζωής στον επιπολασμό του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στην προσχολική ηλικία. Τα παχύσαρκα παιδιά θήλασαν για το μικρότερο χρονικό διάστημα, το αγελαδινό γάλα εισήχθη στη διατροφή τους νωρίτερα, άρχισαν να τρώνε το ίδιο φαγητό με την υπόλοιπη οικογένεια νωρίτερα και έλαβαν λαχανικά, φρούτα, δημητριακά και προϊόντα κρέατος στη διατροφή τους αργότερα.<sup>16</sup>

Οι Liu et al. (2019) περιέγραψαν τα διατροφικά πρότυπα παιδιών ηλικίας 6 – 17 ετών από μικρές και μεσαίες πόλεις και τα συσχέτισαν με την παιδική παχυσαρκία. Προσδιορίστηκαν δύο διατροφικά πρότυπα: ένα δυτικοποιημένο πρότυπο και ένα παραδοσιακό

κινέζικο μοτίβο. Το δυτικοποιημένο μοτίβο βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας [1.49 (1.21, 1.84)].<sup>17</sup>

Οι Nasreddine et al. (2019) στόχευαν στον εντοπισμό διατροφικών προτύπων μεταξύ 525 παιδιών προσχολικής ηλικίας στο Λίβανο και στην αξιολόγηση της σχέσης τους με αυξημένο βάρος σώματος. Το 9.1% των παιδιών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Αναγνωρίστηκαν δύο πρότυπα, «Γρήγορο φαγητό και γλυκά» και «Παραδοσιακά Λιβανέζικα». Τα παιδιά που ανήκουν στο τρίτο τριτημόριο των βαθμολογιών παραδοσιακού πρότυπου διατροφής είχαν σημαντικά χαμηλότερες πιθανότητες υπερβαρότητας/ παχυσαρκίας σε σύγκριση με το πρώτο τριτημόριο [OR (95% CI): 0,33 (0,11, 0,97)]. Το υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας και τα συχνά γεύματα φαγητού με την οικογένεια προέβλεπαν την τήρηση του παραδοσιακού πρότυπου φαγητού, ενώ η παρουσία μονογονεϊκής οικογένειας σχετίστηκε αρνητικά.<sup>18</sup>

Οι Arroyo et al. (2020) εξέτασαν την υπόθεση ότι τα διατροφικά πρότυπα με χαμηλής ποιότητας τρόφιμα σχετίζονται με το αυξημένο βάρος. Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 882 έφηβοι από τη Χιλή με μέση ηλικία τα 12 έτη. Η πλειοψηφία των εφήβων ταξινομήθηκαν ως υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (51.6%). Αναγνωρίστηκαν τέσσερα διατροφικά πρότυπα: το «Πρωινό / ελαφρύ δείπνο», τα «Φυσικά τρόφιμα», το «Δυτικό» και το «Σνακ». Από τη μελέτη βρέθηκε ότι οι έφηβοι με μεγαλύτερη προσήλωση στα διατροφικά πρότυπα «Δυτικό» ή «Σνακ» είχαν υψηλότερες πιθανότητες να ταξινομηθούν ως υπέρβαροι [OR (95%CI): 1.67 (1.103-2.522) και 1.86 (1.235– 2.792), αντίστοιχα] από εκείνους με χαμηλότερη προσήλωση. Το διατροφικό πρότυπο "Φυσικά τρόφιμα" συσχετίστηκε επίσης με το υπερβολικό βάρος [1.83 (1.219-2.754)].<sup>19</sup>

Τέλος, στη μελέτη των Dalrymple et al. (2020), όπου το δείγμα αποτέλεσαν 482 παιδιά ηλικίας 3 ετών (50% κορίτσια), των οποίων οι μητέρες ήταν παχύσαρκες, αναγνωρίστηκαν τρία διατροφικά πρότυπα, το «υγιεινό / συνετό», το πρότυπο «Αφρικής / Καραϊβικής», και το «Επεξεργασμένα / σνακ». Το πρότυπο «Επεξεργασμένα / σνακ» συσχετίστηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα παχυσαρκίας [OR (95% CI): 1.53 (1.07 – 2.19)]. Επίσης, το διατροφικό πρότυπο «Αφρικής / Καραϊβικής» συσχετίστηκε με χαμηλότερη περιφέρεια βραχίονα ( $\beta$

= -0.23), ενώ το διατροφικό πρότυπο «υγιή / συνετό» με χαμηλότερο άθροισμα πτυχών του δέρματος ( $\beta$  = -1.36 cm). Συγκριτικά με τα παιδιά με φυσιολογικό ΔΜΣ, τα παχύσαρκα παιδιά είχαν υψηλότερες βαθμολογίες στις υποκλίμακες του CEBQ «ανταπόκριση σε τρόφιμα» ( $p=0.001$ ), «απόλαυση φαγητού» ( $p=0.02$ ) και «επιθυμία για κατανάλωση» ( $p=0.03$ ). Από την άλλη, η βαθμολογία των υποκλιμάκων «αποφυγή τροφής», «αργή κατανάλωση φαγητού» και «ανταπόκριση κορεσμού» ( $p<0.008$ ) συσχετίστηκαν αντιστρόφως με την παχυσαρκία.<sup>20</sup>

### Συζήτηση

Η υπερβαρότητα και παχυσαρκία έχουν λάβει διαστάσεις επιδημίας παγκοσμίως. Ο επιπολασμός αυτών των ασθενειών σε παιδιά και εφήβους αυξάνεται καθημερινά τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες.<sup>7</sup> Η παχυσαρκία αντιπροσωπεύει έναν κρίσιμο παράγοντα κινδύνου για πολλές χρόνιες ασθένειες, όπως ο διαβήτης τύπου 2, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και κάποια είδη καρκίνου.<sup>21</sup>

Η διατροφή αποτελεί έναν τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου της παχυσαρκίας. Η κατανόηση των διατροφικών προτύπων μπορεί να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τους συσχετισμούς μεταξύ της ποιότητας της διατροφής και της επίδρασής της στην υγεία, ειδικά σε σχέση με την παχυσαρκία.<sup>22</sup> Η ανάλυση των διατροφικών προτύπων έχει αναγνωριστεί ως μια πιο ρεαλιστική αναπαράσταση των διατροφικών συνηθειών, δεδομένου ότι λαμβάνει υπόψη τις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ θρεπτικών συστατικών και άλλων συστατικών μιας διατροφής, καθιστώντας έτσι δυνατή την επέμβαση για την αλλαγή των διατροφικών συνηθειών.<sup>22</sup>

Από την παρούσα ανασκόπηση, βρέθηκε ότι το ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων (Food Frequency Questionnaire, FFQ) ήταν μια από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μεθόδους για την αξιολόγηση μεμονωμένων μακροθρεπτικών προσλαμβανόμενων τροφών και θρεπτικών ουσιών στις μελέτες. Θεωρείται ότι είναι κατάλληλο για τη διερεύνηση των διατροφικών προτύπων βάσει των συχνοτήτων. Η ανάπτυξη καταλόγων τροφίμων (που κυμαίνονται από 5 έως 350 αντικείμενα) είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχία ενός FFQ,



με τον μέσο όρο να είναι 79. Τα δεδομένα διατροφικής πρόσληψης συλλέχθηκαν πιο συχνά χρησιμοποιώντας ένα FFQ, από πολλαπλές ανακλήσεις 24 ωρών, από ερωτηματολόγιο διατροφικών συνηθειών, και ημερολόγιο τροφής 3 ημερών. Σε όλες τις μελέτες, τα παιδιά και οι έφηβοι ταξινομήθηκαν ως υπέρβαροι ή παχύσαρκοι σύμφωνα με τον ΔΜΣ.

Οι μελέτες αξιολόγησαν από δύο έως τέσσερα διατροφικά πρότυπα η καθεμιά.<sup>5-20</sup> Διαφορετικές μελέτες έδιναν το ίδιο όνομα σε ένα διατροφικό πρότυπο, αν και αυτό δεν σημαίνει ότι τα είδη διατροφής που παρατηρούνται σε αυτά τα πρότυπα είναι τα ίδια. Μπορεί να ποικίλλουν λόγω της ετερογένειας και της ιδιαιτερότητας του πληθυσμού (όπως γεωγραφικά, οικονομικά και πολιτιστικά χαρακτηριστικά), αν και μπορούν να παρατηρηθούν πολλές ομοιότητες. Η ανάλυση των διατροφικών προτύπων ταξινομεί τα τρόφιμα σε ομάδες, λαμβάνοντας υπόψη ολόκληρη τη διατροφή, περιγράφοντας τις διατροφικές συμπεριφορές και τις αλληλεπιδράσεις των τροφίμων και των θρεπτικών συστατικών που καταναλώνονται μαζί, παρακολουθώντας έτσι αυτά τα διατροφικά πρότυπα μεταξύ των παιδιών ως πρόβλεψη ασθενειών ενηλίκων.<sup>10-15</sup>

Τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης δείχνουν μια θετική σχέση μεταξύ ορισμένων διατροφικών προτύπων και της ανάπτυξης υπέρβαρου και παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους σε διάφορα μέρη του κόσμου. Τα παιδιά που ακολουθούν τις διατροφικές συνήθειες που χαρακτηρίζονται από συχνή κατανάλωση ανθυγιεινών δυνητικά παθογόνων τροφών (συμπεριλαμβανομένων λιπαρών τυριών, ζαχαρούχων ποτών, επεξεργασμένων τροφίμων, γρήγορου φαγητού, καραμελών, σνακ, κέικ, ζωικών προϊόντων, πλήρες γάλα) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να γίνουν υπέρβαροι ή παχύσαρκα.

Από την άλλη, τα διατροφικά πρότυπα που παρουσίαζαν πιο αδύναμη σχέση με τον κίνδυνο να είναι ένα παιδί υπέρβαρο ή παχύσαρκο ήταν εκείνα στα οποία τα παιδιά κατανάλωναν περισσότερα υγιεινά τρόφιμα (φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως, ψάρια, ξηροί καρποί, όσπρια και γιαούρτι), δηλαδή, τρόφιμα που ταξινομούνται ως υγιή με χαμηλή περιεκτικότητα ζάχαρης και λίπους. Για παράδειγμα, στη μελέτη των Dalrymple et al. (2020) τα παιδιά ηλικίας 3 ετών με παχυσαρκία είχαν υψηλότερες βαθμολογίες στο διατροφικό πρότυπο «επεξεργασμένο / σνακ»,

που ορίστηκε ως μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε γλυκά, πατατάκια, επεξεργασμένα τρόφιμα, κέικ και μπισκότα.<sup>20</sup>

Όσον αφορά τις διατροφικές συμπεριφορές, η ανταπόκριση στα τρόφιμα και η απόλαυση του φαγητού συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη μέτρηση βραχίονα και μέσης, βάρος-για-ηλικία, βάρος-για-ύψος και ΔΜΣ, και μεγαλύτερη πιθανότητα για την ανάπτυξη παχυσαρκίας. Αντίθετα, η αργή κατανάλωση φαγητού και η ανταπόκριση του κορεσμού συσχετίστηκαν αντιστρόφως με τα ίδια μέτρα σύνθεσης του σώματος, υποδηλώνοντας ότι αυτά τα χαρακτηριστικά είναι προστατευτικά έναντι ενός παθογόνου περιβάλλοντος.<sup>20</sup> Είναι σημαντικό ότι η αργή κατανάλωση είναι ένας τροποποιήσιμος τρόπος διατροφής που μπορεί να μειώσει την υπερβολική αύξηση βάρους στην παιδική ηλικία.

Μερικές μελέτες έδειξαν ότι τα διατροφικά πρότυπα που αποτελούν μέρος της τοπικής κουλτούρας σχετίζονται με χαμηλό κίνδυνο παχυσαρκίας, όπως η «συνδυαστική διατροφή», με τρόφιμα από τη βραζιλιάνικη κουλτούρα, μια αγροτική διατροφή με Μεξικάνικο φαγητό, η παραδοσιακή διατροφή της Νοτιοανατολικής Ασίας και της Κίνας, ή η διατροφή με παραδοσιακά κινέζικα τρόφιμα.

Από τις μελέτες φαίνεται ότι τροποποιημένες συμπεριφορές σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, σε παιδιά σχολικής ηλικίας και εφήβους υψηλού κινδύνου θα μπορούσαν να συμβάλουν σε στρατηγικές δημόσιας υγείας για την πρόληψη της παιδικής παχυσαρκίας.<sup>20</sup> Οι τοπικές πολιτικές για τη δημόσια υγεία και τη διατροφή θα πρέπει να είναι πιο εστιασμένες στις διατροφικές συνήθειες των παιδιών. Η κατανόηση των διατροφικών συνηθειών των εφήβων σύμφωνα με τα διατροφικά τους πρότυπα μπορεί να καθοδηγήσει την ανάπτυξη υγιών διατροφικών συστάσεων βάσει του συνδυασμού μεταξύ ομάδων τροφίμων, και όχι μόνο σε θρεπτικά συστατικά ή διατροφική επάρκεια.<sup>10</sup>

Η παρούσα ανασκόπηση χαρακτηρίζεται από μερικούς περιορισμούς. Αρχικά, αναζητήθηκαν άρθρα σε 1 βάση δεδομένων και συμπεριελήφθησαν μελέτες που ήταν δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα μετά το 2015. Ένας άλλος περιορισμός της ανασκόπησης είναι η ετερογένεια των μελετών ως προς το σχεδιασμό τους και τον υπό μελέτη πληθυσμό. Τέλος, η επιλογή των με-

λετών ως προς τον τίτλο, την περίληψη και το πλήρες κείμενο έγινε από ένα μόνο άτομο.

Συμπερασματικά, η παρούσα ανασκόπηση έδειξε ότι τα παιδιά και οι έφηβοι που τηρούν τα διατροφικά πρότυπα που αποτελούνται από ανθιυγιεινά τρόφιμα είναι πιθανότερο να αναπτύξουν παχυσαρκία. Ωστόσο, είναι σημαντικό να μελετηθούν και πρόσθετοι παράγοντες,

όπως οι διατροφικές συνήθειες των γονέων και η σωματική δραστηριότητα του παιδιού. Για την πρόληψη της παιδικής παχυσαρκίας και την μείωση του κινδύνου ανάπτυξης παχύσαρκων ενηλίκων είναι απαραίτητο να αναπτυχθούν αποτελεσματικές προσεγγίσεις που θα στοχεύουν στην υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών προτύπων. ■

## ABSTRACT

**Dietetic Habits of overweight and obese children and adolescents****A. Karinou, E. Charmandari****First Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens, Greece**

**Aim:** Overweight and obesity are serious public health problems of the 21st century, as they increase the risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, as well as some types of cancer. The purpose of this review was to determine the relation between eating habits / eating patterns and the risk of obesity among children and adolescents.

**Methodology:** PubMed was searched using the following keywords: "obesity," "eating habits," "dietary pattern," "childhood," "children," adolescents. The criteria for selecting and/or excluding articles were: (1) studies related to overweight and obese children (age <18 years), (2) studies that identified the eating habits / eating patterns through a questionnaire, (3) the outcome of the studies was the frequency of consumption of various foods, and (4) the studies were original, published from 01/01/2015 to 31/12/2020 and written in English.

**Results:** From the search of the international lit-

erature, 1202 studies emerged, of which 16 were included in the review. Most of the studies (n = 14) were cross-sectional. Studies reported two to four dietary patterns. The dietary pattern, which included the consumption of fatty cheeses, sugary drinks, processed foods, fast food, snacks, animal products, whole milk, and refined seeds, was associated with an increased risk of developing obesity. On the other hand, the dietary pattern that included the consumption of vegetables, fruits, whole grains, fish, nuts, legumes, and yogurt was not associated with the risk of developing obesity.

**Conclusion:** Children and adolescents who follow a diet consisting of obesogenic foods are more likely to develop obesity. To prevent childhood obesity and reduce the prevalence of obesity in adulthood, it is necessary to develop effective approaches aimed at adopting healthy eating patterns.

**KEY WORDS:** Eating Pattern, Eating Habit, Adolescent, Child, Obesity

### REFERENCES

1. Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(3):129-143. doi:10.4274/jcrpe.1471
2. WHO. Obesity and overweight. Published 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Nittari G, Scuri S, Petrelli F, Pirillo I, Di Luca NM, Grappasonni I. Fighting obesity in children from European world health organization member states. Epidemiological data, medical-social aspects, and prevention programs. *Clin Ter*. 2019;170(3):E223-E230. doi:10.7417/CT.2019.2137
4. Lefebvre CM, John RM. The effect of breastfeeding on childhood overweight and obesity: A systematic review of the literature. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2014;26(7):386-401. doi:10.1002/2327-6924.12036
5. Naja F, Hwalla N, Itani L, Karam S, Mehio Sibai A, Nasreddine L. A Western dietary pattern is associated with overweight and obesity in a national sample of Lebanese adolescents (13-19 years): A cross-sectional study. *Br J Nutr*. 2015;114(11):1909-1919. doi:10.1017/S0007114515003657
6. Zhang J, Wang H, Wang Y, et al. Dietary patterns and their associations with childhood obesity in China. *Br J Nutr*. 2015;113(12):1978-1984. doi:10.1017/S0007114515001154
7. Gutiérrez-Pliego LE, Del Socorro Camarillo-Romero E, Montenegro-Morales LP, De Jesus Garduño-García J. Dietary patterns associated with body mass index (BMI) and lifestyle in Mexican adolescents. *BMC Public Health*. 2016;16(1):850. doi:10.1186/s12889-016-3527-6
8. Kepper M, Tseng TS, Volaufova J, Scribner R, Nuss H, Sothorn M. Pre-school obesity is inversely associated with vegetable intake, grocery stores and outdoor play. *Pediatr Obes*. 2016;11(5):e6-e8. doi:10.1111/ijpo.12058
9. Yang Y, Hu XM, Chen TJ, Bai MJ. Rural-urban differences of dietary patterns, overweight, and bone mineral status in Chinese students. *Nutrients*. 2016;8(9). doi:10.3390/nu8090537
10. Borges CA, Marchioni DML, Levy RB, Slater B. Dietary patterns associated with overweight among Brazilian adolescents. *Appetite*. 2018;123:402-409. doi:10.1016/j.appet.2018.01.001
11. Choy CC, Wang D, Baylin A, et al. Dietary patterns are associated with child, maternal and household-level characteristics and overweight/obesity among young Samoan children. *Public Health Nutr*. 2018;21(7):1243-1254. doi:10.1017/S1368980017003913
12. Kelishadi R, Heshmat R, Mansourian M, et al. Association of dietary patterns with continuous metabolic syndrome in children and adolescents; A nationwide propensity score-matched analysis: The CASPIAN-V study. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10(1):52. doi:10.1186/s13098-018-0352-3
13. Rutayisire E, Wu X, Huang K, et al. Dietary patterns are not associated with overweight and obesity in a sample of 8900 Chinese preschool children from four cities. *J Nutr Sci*. 2018;7:1-7. doi:10.1017/jns.2018.15
14. Shi Z, Makrides M, Zhou SJ. Dietary patterns and obesity in preschool children in Australia: A cross-sectional study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(2):406-412. doi:10.6133/apjcn.032017.19
15. Zhen S, Ma Y, Zhao Z, Yang X, Wen D. Die-

## REFERENCES

- tary pattern is associated with obesity in Chinese children and adolescents: Data from China Health and Nutrition Survey (CHNS). *Nutr J*. 2018;17(1). doi:10.1186/s12937-018-0372-8
16. Baran J, Weres A, Czenczek-Lewandowska E, et al. Early eating patterns and overweight and obesity in a sample of preschool children in south-east Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17). doi:10.3390/ijerph16173064
17. Liu D, Zhao LY, Yu DM, et al. Dietary patterns and association with obesity of children aged 6–17 years in medium and small cities in China: Findings from the CNHS 2010–2012. *Nutrients*. 2019;11(1). doi:10.3390/nu11010003
18. Nasreddine L, Shatila H, Itani L, Hwalla N, Jomaa L, Naja F. A traditional dietary pattern is associated with lower odds of overweight and obesity among preschool children in Lebanon: a cross-sectional study. *Eur J Nutr*. 2019;58(1):91–102. doi:10.1007/s00394-017-1574-0
19. Arroyo AM, Aguilar CC, Molina XP, Sanchez XC, Fisberg RM. Dietary patterns of adolescents from the Chilean growth and obesity cohort study indicate poor dietary quality. *Nutrients*. 2020;12(7):1–19. doi:10.3390/nu12072083
20. Dalrymple K V., Flynn AC, Seed PT, et al. Associations between dietary patterns, eating behaviours, and body composition and adiposity in 3-year-old children of mothers with obesity. *Pediatr Obes*. 2020;15(5):e12608. doi:10.1111/ijpo.12608
21. Rtveladze K, Marsh T, Barquera S, et al. Obesity prevalence in Mexico: impact on health and economic burden. *Public Health Nutr*. 2014;17(1):233–239. doi:10.1017/S1368980013000086
22. Liberali R, Kupek E, Assis MAA de. Dietary Patterns and Childhood Obesity Risk: A Systematic Review. *Child Obes*. 2020;16(2):70–85. doi:10.1089/chi.2019.0059

# Πανδημία COVID-19. Εμπειρία από τις εισαγωγές υπόπτων περιστατικών-ανάλυση και προβληματισμοί

**Α. Έξαρχος, Ε. Μπαρμπούτη, Α. Κοντογεώργου, Μ. Νικολάου, Π. Παναγιώτου, Χ. Γεωργοκόστα, Ε. Μπότσα**  
Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο SARS-CoV-2, βήτα κορωνοϊός, είναι ο αιτιολογικός παράγοντας της πιο πρόσφατης πανδημίας που ξεκίνησε το Δεκέμβριο του 2019 στην Κίνα. Τα συμπτώματα της νόσου COVID-19 στα παιδιά δεν διαφέρουν ιδιαίτερα από άλλες συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού. Το γεγονός αυτό καθιστά δύσκολη την διάκριση ασθενών με COVID-19 από τις περιπτώσεις κοινών λοιμώξεων στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Στη συγκεκριμένη μελέτη περιλαμβάνονται 1.067 περιστατικά που πληρούσαν τα κλινικά ή/και επιδημιολογικά κριτήρια πιθανού κρούσματος COVID-19 και τα οποία εισήχθησαν για νοσηλεία στην κλινική υπόπτων περιστατικών ΠΚ3, σε διάστημα εννέα μηνών. Όλα τα περιστατικά κατά την εισαγωγή στην κλινική ελέγχθηκαν με RT-PCR ρινοφαρυγγικού και σπάνια στοματοφαρυγγικού για την πιθανότητα μόλυνσης από τον νέο κορωνοϊό. Από το σύνολο των περιστατικών μόλις 28 ασθενείς διαγνώστηκαν με COVID-19. Οι ασθενείς με COVID-19 παρουσία-

ζαν ήπια ή μέτρια συμπτωματολογία κατά την εισαγωγή τους. Η πλειονότητα των υπόλοιπων περιστατικών αποτελούσαν κοινές λοιμώξεις του ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού, καθώς και λοιμώξεις του γαστρεντερικού και του ουροποιητικού συστήματος. Τέλος, ένας μικρός αριθμός περιστατικών (n=51) αποτελούν διαγνώσεις που απαντώνται πιο σπάνια στην κλινική πράξη.

Επιβεβαιώθηκε η μικρή επίπτωση του νέου κορωνοϊού στον παιδιατρικό πληθυσμό (2,6% επί του συνόλου των πιθανών κρουσμάτων) και η ηπιότερη κλινική εικόνα του, συγκριτικά με τον πληθυσμό των ενηλίκων. Δυσχερής είναι η διάκριση της νόσου COVID-19 από τις κοινές λοιμώξεις του παιδιατρικού πληθυσμού με κριτήριο την κλινική εικόνα. Σε κάθε περίπτωση κρίνεται απαραίτητος ο συνδυασμός ισχυρής κλινικής υποψίας με τα επιδημιολογικά κριτήρια για την καλύτερη διαλογή των πιθανών κρουσμάτων COVID-19 από τα υπόλοιπα περιστατικά.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: COVID-19, SARS CoV2, παιδί, κορωνοϊός, πανδημία**



### Εισαγωγή

Ο SARS CoV2 αποτελεί το αίτιο της πιο πρόσφατης πανδημίας που ξεκίνησε στην πόλη Wuhan της Κίνας το Δεκέμβριο του 2019.<sup>1</sup> Ανήκει στην οικογένεια των β-κορωνοϊών, οι οποίοι είναι RNA ιοί, θετικής πολικότητας με περίβλημα. Χαρακτηριστικό της δομής τους είναι η παρουσία της γλυκοπρωτεΐνης επιφανείας S η οποία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην προσκόλληση του ιού στο μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE2), στα επιθηλιακά κύτταρα του ξενιστή<sup>2</sup>. Τα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού αποτελούν τα κύτταρα στόχους των κορωνοϊών. Λόγω αυτού η μετάδοση μπορεί να γίνει με διαφορετικούς τρόπους μέσω σταγονιδίων ή μέσω της κοπρανοστοματικής οδού, γεγονός που εξηγεί την επίδραση του SARS-COV-2 κυρίως στο αναπνευστικό σύστημα αλλά και την πολυοργανική επίπτωση της νόσου<sup>2,3</sup>.

Η λοίμωξη από SARS-COV-2 διαδράμει με ηπιότερη κλινική εικόνα στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σχέση με τους ενήλικες<sup>4</sup> και μόνο ένα μικρό ποσοστό αυτών χρήζουν νοσηλείας<sup>5</sup>. Ο ακριβής μηχανισμός εξαιτίας του οποίου η λοίμωξη διαδράμει με ήπιες κλινικές εκδηλώσεις στους παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει αποσαφηνιστεί επακριβώς λόγω των περιορισμένων δεδομένων που υπάρχουν έως τώρα σε ότι αφορά τη λοίμωξη στα παιδιά. Παρά τις ηπιότερες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, αυτή προσβάλλει όλα τα παιδιά ανεξαρτήτου ηλικίας, με τα νήπια να εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαλωτότητα στη νόσο με βάση τις έως τώρα μελέτες. Η νόσος στους παιδιατρικούς ασθενείς διαδράμει χωρίς ειδικά συμπτώματα. Τα πιο κοινά συμπτώματα της SARS CoV2 λοίμωξης είναι ο πυρετός και ο βήχας, ωστόσο αυτή μπορεί να εκδηλωθεί με μια πλειάδα άλλων συμπτωμάτων όπως κακουχία, μυαλγίες, κεφαλαλγία, ναυτία, εμέτους, διάρροια, ανοσμία και αγευσία<sup>6,7</sup>. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ένας μεγάλος αριθμός παιδιατρικών ασθενών που νοσηλεύονται ως περιστατικά ύποπτα για COVID-19 να έχουν τελικά αρνητική RT-PCR για τον ιό.

Σκοπός, λοιπόν της συγκεκριμένης μελέτης είναι η απόκτηση γνώσης σχετικά με τις κλινικές εκφάνσεις της νόσου COVID-19 στον παιδιατρικό πληθυσμό καθώς και η καλύτερη διάκριση των ύποπτων περιστατικών για λοίμωξη COVID-19 σε συσχέτιση με ένα συνδυ-

ασμό κλινικών κι επιδημιολογικών κριτηρίων.

### Υλικό και μεθοδολογία

Η παρούσα έρευνα διεξήχθη στην κλινική νοσηλείας ύποπτων κρουσμάτων ΠΚ3 της Α' Παιδιατρικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών του Νοσοκομείου Παιδών «Η Αγία Σοφία» κι αφορά τη μελέτη 1.067 παιδιατρικών ασθενών που εισήχθησαν στην κλινική σε ένα διάστημα 9 μηνών από το Μάρτιο έως τον Νοέμβριο του 2020. Τα δεδομένα που παρουσιάζονται συλλέχτηκαν κατά την νοσηλεία των ασθενών στην κλινική καθώς και από το ιατρικό ιστορικό τους.

Με βάση τις οδηγίες του Center for Disease Control and Prevention (CDC), κάθε παιδί ηλικίας < 16 ετών θεωρείται ασθενής ύποπτος για λοίμωξη SARS CoV2 εφόσον πληροί τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια<sup>8</sup>:

- Ασθενείς με σοβαρή οξεία λοίμωξη αναπνευστικού που χρήζουν νοσηλείας ή νοσηλεύονται με εμπύρετο χωρίς σαφή αιτιολογία.
- Ασθενείς με σοβαρή χρόνια υποκείμενη νόσο που εκδηλώνουν οξεία λοίμωξη αναπνευστικού με πυρετό και βήχα ή δύσπνοια.

Στη συγκεκριμένη μελέτη έγινε ανάλυση των επιδημιολογικών και δημογραφικών δεδομένων των ασθενών, του ιατρικού ιστορικού τους καθώς και της κλινικής εικόνας κατά την εισαγωγή τους και της τελικής διάγνωσης σε κάθε περίπτωση. Η επιβεβαίωση των παιδιατρικών ασθενών με νόσο COVID-19 έγινε με την χρήση της RT-PCR για ανίχνευση RNA του ιού σε ρινοφαρυγγικό ή στοματοφαρυγγικό δείγμα.

### Αποτελέσματα

Από το σύνολο των 1.067 ασθενών 540 ήταν αγόρια (50,6 %) και 527 κορίτσια (49,4%) σε αναλογία φύλου 1:1. Το ηλικιακό εύρος εκτεινόταν από 1 μήνα έως 16 έτη με διάμεση ηλικία τους 48,3 μήνες. 44.5% (n=475) των ασθενών ήταν Ελληνικής ιθαγένειας, 22.5% (n=241) πρόσφυγες, 21.9% (n=234) Ρομά και 11% (n=117) μετανάστες κυρίως από Βαλκανικές χώρες. Εκατό σαράντα επτά παιδιά (13.7%) έπασχαν από χρόνια υποκείμενο νόσημα όπως χρόνια πνευμονοπάθεια, καρδιαγγειακά νοσήματα ή ανοσοκαταστολή ποικίλης αιτιολογίας.

Ο πυρετός (61.7%) και ο βήχας/δύσπνοια (12.8%)

ήταν τα πιο συχνά συμπτώματα με τα οποία προσέρχονταν οι παιδιατρικοί ασθενείς ενώ σε λιγότερες περιπτώσεις παρατηρήθηκαν συμπτώματα όπως έμετοι, διαρροϊκές κενώσεις, εμπύρετοι σπασμοί και λοιμώξεις μαλακών μορίων. Οι κεφαλαλγίες, οι μυαλγίες και η κόπωση ήταν από τα πιο σπάνια συμπτώματα στους παιδιατρικούς ασθενείς. Στην πλειονότητα των περιστατικών η νόσος διέδραμε με ήπια ή μέτρια κλινική εικόνα, ενώ ελάχιστα περιστατικά (0,93%) εμφάνισαν σοβαρή νόσο με αιμοδυναμική αστάθεια κι έχρηζαν νοσηλείας στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

### Ασθενείς θετικοί για SARS CoV2

28 ασθενείς διαγνώστηκαν με COVID-19 (2,6%), 21 από αυτούς (75%) ήταν Ρομά ή πρόσφυγες. Ειδικότερα, μόλις 1,5% (7/475) των SARS CoV2 θετικών ασθενών ήταν Καυκάσιοι Ελληνικής ιθαγένειας, 4,6% (11/241) ήταν πρόσφυγες, 2,1% (5/234) ήταν Ρομά και 4,3% (5/117) ήταν μετανάστες κυρίως από Βαλκανικές χώρες. Η διάμεση ηλικία των θετικών περιστατικών ήταν 34 μήνες με 12 περιπτώσεις (43%) ηλικίας κάτω του έτους. Η αναλογία φύλου ήταν 1:1 με 14 αγόρια και 14 κορίτσια. Δύο από τα θετικά κρούσματα είχαν υποκείμενο νόσημα. Ειδικότερα, ένα βρέφος με ιστορικό προωρότητας και βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας και ένα νήπιο με λευχαιμία. Τα κύρια κλινικά συμπτώματα των ασθενών ήταν ο πυρετός (71%) και ο βήχας/δύσπνοια (35%), ενώ λιγότερο συχνά εμφάνιζαν συμπτωματολογία από το γαστρεντερικό (17,8%) ή άλλα συμπτώματα (14,2%) όπως μυαλγίες και λοιμώξεις μαλακών μορίων. Τα πιο συχνά κοινά κλινικά ευρήματα κατά την αρχική εξέταση ήταν τα εξέρυθρα παρίσθια και οι διογκωμένοι λεμφαδένες. Η πλειονότητα των θετικών κρουσμάτων εμφάνισε ήπια ή μέτρια κλινική εικόνα της νόσου χωρίς επιπλοκές, ενώ μόνο ένας ασθενής με COVID-19 εμφάνισε σοβαρή νόσο με πνευμονική εμβολή και χρειάστηκε νοσηλεία στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).

### Ασθενείς αρνητικοί για SARS CoV2

Από το σύνολο των παιδιατρικών ασθενών που εισήχθησαν ως ύποπτα κρούσματα για νόσο COVID-19 και οι οποίοι ήταν αρνητικοί για SARS CoV2 λοίμωξη, η πλειονότητα (46%) αφορούσε άλλες λοιμώξεις του ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού, ενώ ένα 20%

εμφάνιζε συμπτωματολογία από το γαστρεντερικό. Από τις υπόλοιπες διαγνώσεις των ασθενών αυτών, το 19% αφορούσε λοιμώξεις του ουροποιητικού, 4% λοιμώξεις μαλακών μορίων και 11% αφορούσε λοιπές παθήσεις (Πίνακας 1).

Μεταξύ των ασθενών που ήταν αρνητικοί για COVID-19 υπήρχαν ορισμένες ιδιαίτερες διαγνώσεις όπως σαλμονέλλωση (n=8), σιγκέλλωση (n=1), λείσμανίαση (n=4), κοκκύτης (n=1) και φυματίωση (n=1). Τέσσερις ασθενείς διαγνώστηκαν με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ενώ δύο χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση λόγω σκληροκοιτίτιδας. Νοσηλεύτηκε επίσης ένας ασθενής με οξεία παγκρεατίτιδα και μία περίπτωση ασθενούς με αυτοάνοση θρομβοπενία. Αναφέρουμε ακόμη, τρία περιστατικά πρώτης διάγνωσης αιματολογικής κακοήθειας καθώς κι ένα περιστατικό πρώτης διάγνωσης σακχαρώδους διαβήτη που εισήχθη στην κλινική μας με εμπύρετο και κοιλιαλγία στα πλαίσια διαβητικής κετοξέωσης. Τέλος επισημαίνουμε την περίπτωση τεσσάρων περιστατικών με αρνητική PCR για SARS CoV2 τα οποία διαγνώστηκαν με νόσο Kawasaki (Πίνακας 2). Ένα από αυτά εμφάνισε αντισώματα θετικά στον SARS CoV2 και χρειάστηκε νοσηλεία στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας λόγω αιμοδυναμικής αστάθειας οπότε κι αντιμετωπίστηκε ως πιθανό πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο (MIS-C). Οι υπόλοιποι τρεις ασθενείς δεν ήταν δυνατόν να ελεγχθούν για αντισώματα έναντι του SARS CoV2 διότι ο αντίστοιχος ορολογικός έλεγχος δεν ήταν διαθέσιμος την περίοδο της νοσηλείας τους. Και τα τέσσερα αυτά περιστατικά είχαν ταχεία ανάρρωση με την ενδεδειγμένη θεραπεία.

### Συζήτηση

Στη συγκεκριμένη μελέτη αναλύσαμε τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα 1.067 παιδιατρικών ασθενών που εισήχθησαν στην κλινική μας ως ύποπτα κρούσματα για COVID-19. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι ποσοστό των παιδιών που προσβάλλονται από τον ιό SARS-CoV2 είναι πολύ μικρότερο από αυτό των ενηλίκων. Στη μελέτη μας μόνο 2,6% των ύποπτων περιστατικών για COVID-19 ήταν θετικά στον ιό SARS CoV2. Η διάγνωση εξόδου στην πλειονότητα των υπόλοιπων περιπτώσεων αφορούσε κυρίως λοιμώξεις του ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού και του

**Πίνακας 1. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΞΟΔΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΕΙΣΗΧΘΗΣΑΝ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΩΣ “ΥΠΟΠΤΑ ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ COVID-19” ΚΑΙ ΕΙΧΑΝ ΑΡΝΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ RT-PCR ΓΙΑ SARS-COV2**

| Διάγνωση                          | Αριθμός περιστατικών (ποσοστό) |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού  | 259 (25%)                      |
| Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού | 218 (21%)                      |
| Λοιμώξεις γαστρεντερικού          | 209 (20%)                      |
| Λοιμώξεις ουροποιητικού           | 197 (19%)                      |
| Λοιμώξεις μαλακών μορίων          | 41 (4%)                        |

**Πίνακας 2. ΑΣΥΝΗΘΕΙΣ ΔΙΑΓΝΩΣΕΙΣ ΕΞΟΔΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΕΙΣΗΧΘΗΣΑΝ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΩΣ “ΥΠΟΠΤΑ ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ COVID-19” ΚΑΙ ΕΙΧΑΝ ΑΡΝΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ RT-PCR ΓΙΑ SARS-COV2**

| Διάγνωση                              | Αριθμός περιστατικών (ποσοστό) |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| Σαλμονέλωση                           | 8 (0.74%)                      |
| Λοίμωξη κεντρικού νευρικού συστήματος | 7 (0.65%)                      |
| Λεϊσμανίαση                           | 4 (0.37%)                      |
| Λοίμωξη από καμπυλοβακτηρίδιο         | 4 (0.37%)                      |
| Νόσος Kawasaki                        | 4 (0.37%)                      |
| Σταφυλοκοκκικό αποφολιδωτικό σύνδρομο | 4 (0.37%)                      |
| Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου | 4 (0.37%)                      |
| Κακοήθειες/Λευχαιμίες                 | 3 (0.28%)                      |
| Σακχαρώδης διαβήτης                   | 2 (0.18%)                      |
| Σκωληκοειδίτιδα                       | 2 (0.18%)                      |
| Οξεία παγκρεατίτιδα                   | 1 (0.09%)                      |
| Κοκκύτης                              | 1 (0.09%)                      |

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| Φυματίωση                      | 1 (0.09%) |
| Οστεομυελίτιδα                 | 1 (0.09%) |
| Σιγκέλλωση                     | 1 (0.09%) |
| Ανεμευλογιά                    | 1 (0.09%) |
| Βρουκέλλωση                    | 1 (0.09%) |
| Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα | 1 (0.09%) |
| Κακοποίηση ανηλίκου            | 1 (0.09%) |

γαστρεντερικού συστήματος. Δεδομένα από διεθνείς μελέτες επιβεβαιώνουν ότι το ποσοστό των θετικών περιστατικών για COVID-19 είναι χαμηλό στον παιδιατρικό πληθυσμό. Μια μελέτη που αναλύει τη διασπορά του ιού σε παγκόσμιο επίπεδο συλλέγοντας στοιχεία από 23 χώρες αναφέρει ότι μόλις το 1,9% (8.113 από 424.978) των επιβεβαιωμένων περιπτώσεων COVID-19 ήταν παιδιατρικοί ασθενείς<sup>9</sup>.

Τα ποσοστά νοσοκομειακής περίθαλψης για ύποπτα κρούσματα COVID-19 στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν σημαντικά υψηλότερα από τον Σεπτέμβριο έως τον Νοέμβριο μετά την τουριστική περίοδο στην Ελλάδα και συνέπεσαν με το άνοιγμα των σχολείων το φθινόπωρο. Συγχρόνως, την ίδια περίοδο παρατηρήθηκε αύξηση των ασθενών με θετική PCR για COVID-19. Μια πιθανή εξήγηση είναι ο αυξημένος αριθμός παιδιών που εξετάστηκαν για COVID-19 ως προϋπόθεση για την επάνοδο στο σχολείο, ακόμη και με ήπια συμπτώματα. Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν ισχυρά στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι η επιστροφή στο σχολείο οδηγεί σε αυξημένη μετάδοση λοίμωξης από SARS-CoV2 και κατά συνέπεια αύξηση των κρουσμάτων.

Παιδιά όλων των ηλικιών μπορούν να μολυνθούν με SARS-CoV2 και να αναπτύξουν COVID-19<sup>10</sup>. Μια μελέτη από τους Göttinger et al. τον Απρίλιο του 2020 (η αρχή της ευρωπαϊκής πανδημίας), που περιελάμβανε 582 παιδιά <18 ετών από τις ευρωπαϊκές χώρες με SARS CoV2, έδειξε ότι το 39% ήταν ηλικίας κάτω των 2 ετών και το 34% άνω των 10 ετών<sup>11</sup>. Σύμφωνα με τους συγγραφείς αυτής της μελέτης, η πιθανότητα σοβαρής

νόσου μπορεί να αυξηθεί σε παιδιά ηλικίας <1 μηνός. Μια έκθεση από την Κίνα περιέγραψε επίσης υψηλότερο ποσοστό σοβαρής νόσου σε παιδιά ηλικίας <1 έτους σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα παιδιά<sup>12</sup>. Στη μελέτη μας, το 43% των ασθενών με COVID-19 ήταν κάτω του 1 έτους. Όλοι τους είχαν ήπια συμπτώματα και γρήγορη ανάρρωση. Οι δύο ασθενείς που χρειάστηκαν εισαγωγή στη ΜΕΘ (1 με θρομβοεμβολισμό και ένας με «σύνδρομο τύπου Kawasaki») ήταν και οι δύο ηλικίας άνω των 10 ετών. Παρά τις προκαταρκτικές αναφορές, τα ευρήματά μας δείχνουν ότι το ποσοστό σοβαρής νόσου ήταν χαμηλότερο στα πολύ μικρά παιδιά και υψηλότερο στα παιδιά ≥ 10 ετών. Μια πιθανή εξήγηση αυτού είναι ότι οι νεότεροι ασθενείς είχαν ήπια μορφή COVID-19 και λίγες προϋπάρχουσες συννοσηρότητες, ενώ οι μεγαλύτεροι είχαν αυξημένο ποσοστό προϋπάρχουσας συννοσηρότητας και ανέπτυξαν πιο σοβαρή νόσο. Αυτά τα ευρήματα ευθυγραμμίζονται με τη μελέτη των Zachariah et al. οι οποίοι διερεύνησαν 14 παιδιά <1 έτους με COVID-19, χωρίς καμία περίπτωση σοβαρής νόσου<sup>13</sup>. Οι Naïm Ouldali et al. σε μια δημοσίευση της μελέτης τους τον Δεκέμβριο του 2020 αναφέρουν ότι η ηλικία > 10 ετών είναι ένας παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται ανεξάρτητα με την αυξημένη βαρύτητα της μόλυνσης από COVID-19, ενώ τα παιδιά <90 ημερών είχαν τον χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής νόσου<sup>14</sup>.

Δύο από τους ασθενείς μας με COVID-19 (7%) είχαν υποκείμενα νοσήματα, πράγμα που υποδηλώνει ότι τα παιδιά με συννοσηρότητες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο νόσησης ή εντοπίζονται ευκολότερα σε περι-

πτωση νόσησης από COVID-19 λόγω πολλαπλών επισκέψεων στο νοσοκομείο. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι οι ίδιοι παράγοντες κινδύνου που αναφέρθηκαν στους ενήλικες ισχύουν και για τα παιδιά, συμπεριλαμβανομένων των συννοσηροτήτων, όπως η προωρότητα με χρόνια πνευμονική νόσο, ο διαβήτης, ο καρκίνος, γενετικές καταστάσεις (πχ κυστική ίνωση) και το χρόνιο άσθμα. Δεδομένης της πτωχής πρόγνωσης που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς με COVID-19 και υποκείμενες παθήσεις, χρειάζονται περισσότερα στοιχεία για να επιβεβαιωθεί μια παρόμοια τάση και σε παιδιά με συννοσηρότητες.

Στη μελέτη μας, παρατηρήσαμε ενδείξεις φυλετικών ή / και εθνικών και κοινωνικοοικονομικών ανισοτήτων στη μόλυνση από SARS CoV2. Οι Ρομά και οι πρόσφυγες είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα μόλυνσης από SARS CoV2 με το 75% των θετικών ασθενών να προέρχεται από αυτές τις μειονοτικές ομάδες. Ένα 4,6% των παιδιών προσφύγων που εισήχθησαν στο νοσοκομείο ήταν θετικά στον ιό SARS CoV 2. Το ποσοστό μεταξύ των Ρομά ήταν 2,1%, ενώ μεταξύ των Ελλήνων που δεν ανήκουν σε μειονότητες μόνο 1,5%. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης του ιού σε αυτούς τους πληθυσμούς σχετίζεται πιθανώς με οικονομικές και κοινωνικές συνθήκες (π.χ. φτώχεια, πολυεθνικά νοικοκυριά, περιορισμένη πρόσβαση ή εμπόδια στην ιατρική περίθαλψη). Είναι γνωστό ότι οι Ρομά έχουν νομαδικό τρόπο ζωής και οι πρόσφυγες μένουν σε πυκνοκατοικημένα στρατόπεδα και κέντρα κράτησης με έλλειψη κατάλληλης υγιεινής και κοινωνικής απόστασης. Επομένως, απαιτείται υψηλό επίπεδο υποψίας για νόσο COVID-19 σε ασθενείς από αυτές τις ομάδες που προσέρχονται για εξέταση στα νοσοκομεία.

Τα συμπτώματα του COVID-19 είναι μη ειδικά και το κλινικό φάσμα της νόσου κυμαίνεται από ασυμπτωματικούς ασθενείς έως ασθενείς με σοβαρή πνευμονία και θάνατο. Είναι ευρέως αποδεκτό μέχρι στιγμής ότι τα παιδιά εμφανίζουν ήπια συμπτωματολογία της νόσου. Ο πυρετός και ο βήχας ήταν τα κύρια συμπτώματα της λοίμωξης από SARS CoV2 στους ασθενείς μας. Ωστόσο, αυτά τα δύο συμπτώματα δεν είναι παθογνωμονικά για την COVID-19. Περισσότερο από το 60% των ασθενών που παρουσιάστηκαν με πυρετό ή / και βήχα ήταν αρνητικοί για COVID-19 και τελικά διαγνώστηκαν με άλλες λοιμώξεις του αναπνευστικού

και του γαστρεντερικού σωλήνα. Η μελέτη επιβεβαιώνει ότι οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου συχνά αλληλεπικαλύπτονται με αυτές πολλών άλλων κλινικών συνδρόμων. Σπάνιες ιατρικές ή ακόμη και χειρουργικές καταστάσεις μπορεί να εμφανιστούν με συμπτώματα που προσομοιάζουν το COVID-19. Η έγκαιρη και σωστή αναγνώριση των περιπτώσεων COVID-19 και η κατάλληλη απομόνωση των παιδιών που έχουν προσβληθεί από το SARS CoV2 εξακολουθούν να αποτελούν πρόκληση. Για να ξεπεράσουμε αυτό το πρόβλημα, αποφασίσαμε ότι όλα τα παιδιά που παρουσιάζουν είτε πυρετό, είτε συμπτώματα από την αναπνευστική ή γαστρεντερική οδό, καθώς και περιπτώσεις χωρίς σαφή διάγνωση, θα αντιμετωπίζονται ως πιθανές θετικές περιπτώσεις SARS-CoV2 έως ότου λάβουμε τα αποτελέσματα της δοκιμασίας PCR. Με αυτόν τον τρόπο μειώνουμε τον κίνδυνο ενδοκοινοκομειακής μετάδοσης της νόσου και προστατεύουμε το υγειονομικό προσωπικό από πιθανή έκθεση στον ιό. Οι παιδίατροι πρέπει επίσης να γνωρίζουν τις άτυπες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου COVID-19. Οι δερματικές εκδηλώσεις και η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση που συνοδεύονταν από πνευμονική εμβολή ήταν αντίστοιχα τα αρχικά και μόνα ευρήματα σε δύο από τους ασθενείς μας που διαγνώστηκαν θετικοί στο SARS-CoV2. Όσον αφορά το πρόσφατα περιγραφέν πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο στα παιδιά (MIS - C), δεν υπήρχε ασθενής στην μελέτη μας με νόσο Kawasaki και θετικό τεστ PCR για το SARS-CoV2, ενώ έχουμε διαχειριστεί 4 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια για τη νόσο Kawasaki και είχαν αρνητική PCR για COVID-19. Ωστόσο, ένας από αυτούς βρέθηκε να έχει αντισώματα για το SARS CoV2. Τα υπόλοιπα τρία περιστατικά νοσηλεύτηκαν στην κλινική μας σε πρότερη περίοδο, πριν από τη διάθεση ορολογικών εξετάσεων για το SARS-CoV2. Ως αποτέλεσμα, δεν μπορέσαμε να εντοπίσουμε τη σχέση μεταξύ αυτών των δύο ιατρικών παθήσεων στην ομάδα ασθενών μας. Οι περισσότεροι από τους θετικούς ασθενείς με SARS-CoV2 είχαν ήπια κλινική πορεία χωρίς σοβαρές επιπλοκές και παρέμειναν αιμοδυναμικά σταθεροί καθ'όλη τη σύντομη παραμονή τους στο νοσοκομείο. Μόνο ο ασθενής με την πνευμονική εμβολή χρειάστηκε εισαγωγή στη ΜΕΘ. Τα διαθέσιμα στοιχεία από την τρέχουσα μελέτη μας ευθυγραμμίζονται με την



αναφερόμενη ευνοϊκή έκβαση σε παιδιατρικές περιπτώσεις, που είναι συνήθως εξαιρετική λόγω των ήπιων μορφών της νόσου στα παιδιά.

### Συμπεράσματα

Αυτή η μελέτη υπογραμμίζει το ευρύ κλινικό φάσμα της νόσου COVID-19 στα παιδιά. Τα κλινικά ευρήματα αλληλεπικαλύπτονται με αυτά πολλών άλλων κλινικών συνδρόμων, ακόμη και σπάνιων παθολογικών ή χειρουργικών καταστάσεων. Παρατηρήσαμε υψηλότερα ποσοστά μόλυνσης από SARS CoV2 σε παιδιά από μειονοτικές ομάδες, πιθανώς λόγω των δυσμενών κοινωνικών τους συνθηκών. Επομένως, απαιτείται υψηλότερη κλινική υποψία για παιδιά που παρουσιάζουν πυρετό και συμπτώματα είτε από την αναπνευστική ή / και από τη γαστρεντερική οδό που προέρχονται από μειονοτικές ομάδες ακόμη και χωρίς κοινά συμπτώματα. Τα υγειονομικό προσωπικό πρέπει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο ώστε να αναγνωρίζει έγκαιρα και να διαχειρίζεται με ασφάλεια πιθανές περιπτώσεις COVID-19. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η νόσος COVID-19 είναι σπάνια σε παιδιατρικούς

ασθενείς και η κλινική πορεία είναι ηπιότερη από ό, τι στους ενήλικες, διαφορετικές ωστόσο μεταξύ βρεφών και εφήβων. Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν μια ηπιότερη πορεία της νόσου σε προσβεβλημένα βρέφη και μια πιο σοβαρή πορεία σε παιδιά ηλικίας  $\geq 10$  ετών, αν και περαιτέρω μελέτη που να λαμβάνει υπόψη μεγαλύτερο αριθμό παιδιών που έχουν προσβληθεί είναι απαραίτητη για να επιβεβαιωθεί αυτή η παρατήρηση. Επιπλέον, η συλλογή περαιτέρω στοιχείων για όλες τις πτυχές της νόσου COVID-19 σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, είναι απαραίτητη για τον καθορισμό και την υιοθέτηση πιο αποτελεσματικών στρατηγικών διαχείρισης της νόσου.

### Ευχαριστίες

Θερμές ευχαριστίες απευθύνονται σε όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της κλινικής που δούλεψε και δουλεύει ακατάπαυστα για την άρτια διαχείριση των ύποπτων περιστατικών COVID-19. Ιδιαίτερες ευχαριστίες στην Καθηγήτρια Διευθύντρια της κλινικής Χριστίνα Κανακά Gantenbein για την υποστήριξη και την καθοδήγηση της. ■

### ABSTRACT

#### “COVID-19 Pandemic: Experience from a Pediatric ward for “suspected” patients - analysis and thoughts

A Exarchos, E. Barmpouti, A. Kontogiorgou, M.Nikolaou, P.Panagiotou, C. Georgokosta, E. Botsa  
First Department of Pediatrics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, “Aghia Sophia Children’s Hospital”, Athens, Greece

SARS-CoV-2, beta coronavirus, is the causative agent of the most recent pandemic that began in December 2019 in China. The symptoms of the disease it causes in children do not differ much from the respiratory and gastrointestinal infections from which they are often affected. This makes it difficult to distinguish COVID-19 cases from cases of common infections in the pediatric population. This study includes 1.067 cases that met the clinical and / or epidemiological criteria of a possible case of COVID-19 and which were admitted for treatment in our clinic over a period

of eight months. All cases during their hospitalization were tested by RT-PCR technique on a nasopharyngeal or oral-pharyngeal sample for the possibility of infection with the novel coronavirus. Of the above, 28 cases were diagnosed with COVID-19. These positive cases showed mild or moderate symptoms at the time of admission. The majority of the rest were other upper or lower respiratory tract infections, as well as gastrointestinal and urinary tract infections. Finally, a small number of cases (n = 51) are diagnoses that are less common in clinical practice. We

## ABSTRACT

therefore observe the small impact of the novel coronavirus on the pediatric population (2.6% of all possible cases) and its milder clinical picture compared to the adult population. In addition, there is an inability to distinguish the clinical pic-

ture from the frequent infections of the pediatric population. It is therefore necessary to combine a strong clinical suspicion with the epidemiological criteria for a better screening of possible COVID-19 cases.

**KEY WORDS:** COVID-19, SARS CoV2, children, coronavirus, pandemic

## REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Xingwang L., Bo Y, Jingdong S, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-733.
2. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS CoV2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020 Jul;251(3):228-248.
3. AlSamman M, Caggiula A, Ganguli S, Misak M, Pourmand A. Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review. *Am J Emerg Med.* 2020 Sep 24:S0735-6757(20)30847-0.
4. De Luca CD, Esposito E, Cristiani L, Mancino E, Nenna R, Cortis E, et al. COVID-19 in children: A brief overview after three months experience. *Paediatr Respir Rev.* 2020 Sep;35:9-14.
5. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A, et al. COVID-NET Surveillance Team. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Aug 14;69(32):1081-1088
6. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020 Jun;145(6):e20200702.
7. Li Y, Guo F, Cao Y, Li L, Guo Y. Insight into COVID-2019 for pediatricians. *Pediatr Pulmonol.* 2020 May;55(5):E1-E4.
8. Centers for Disease Control and Preventions. CDC website 2020; Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life coping/children/symptoms.html>
9. Barton Forbes M, Mehta K, Kumar K, Lu J, Le Saux N, Sampson M, et al. COVID- 19 Infection in Children: Estimating Pediatric Morbidity and Mortality. *Med Rxiv.* 2020. Available: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.05.20091751v1>. Accessed: 6 October 2020.
10. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39:355.
11. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci FI et al. COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Sep;4(9):653-661. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32593339; PMCID: PMC7316447.
12. Dong Y, Mo X, Hu Y, Xin Q, Fang J, Zhongyi J, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics.* Published online March 16, 2020. doi:10.1542/peds.2020-0702
13. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen A, I, Fischer A, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* Published online 03 2020:e202430. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.2430
14. Ouldali N, Yang DD, Madhi F, Levy M, Gaschignard J, Craiu I, et al. Factors associated with severe SARS CoV2 infection. *Pediatrics.* 2020; doi: 10.1542/peds.2020-023432

# Έφηβη με υποτροπιάζοντα επεισόδια εγκεφαλοπάθειας

**Μ. Τσιντή, Έ. Τσιτσάμη**

Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών «η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κορίτσι 14 ετών παρουσίασε υποτροπιάζοντα επεισόδια οξείας νευροψυχιατρικής συμπτωματολογίας με παραλήρημα και σπασμούς. Κατά την εμφάνιση της νόσου ο εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος ανέδειξε αύξηση της ΤΚΕ και αύξηση αλβουμίνης και IgG στο ΕΝΥ ενδεικτική διαταραχής του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα. Αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη (IVIG) και κορτικοστεροειδή ως αυτοάνοση μη ειδική εγκεφαλίτιδα. Κατά την διακοπή των στεροειδών η νόσος υποτροπίασε με νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις και αύξηση ΤΚΕ χωρίς αύξηση CRP. Η παρουσία αντιθυρεοειδικών αντι-

σωμάτων στον ορό έθεσε την πιθανή διάγνωση της Hashimoto εγκεφαλίτιδας. Προστέθηκε αντιεπιληπτική αγωγή. Στο παιδορευματολογικό ιατρείο παραπέμφθηκε για υποτροπή της εγκεφαλίτιδας με παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στο ΕΝΥ και ανίχνευση υψηλού τίτλου Αντιπυρηνικών, anti-Ro/SSA και anti-La/SSB αυτοαντισωμάτων. Διαπιστώθηκε η παρουσία δικτυωτής πελίωσης. Τέθηκε η διάγνωση Νεανικού Νευροψυχιατρικού Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΝΝΨΣΕΛ), χορηγήθηκε υδροξυχλωροκίνη και μυκοφαινόλη μοφετίλ. Δεν παρουσιάστηκε νέα υποτροπή εγκεφαλίτιδας μετά την διακοπή των στεροειδών.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Νεανικός Νευροψυχιατρικός Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΝΝΨΣΕΛ), Εγκεφαλίτιδα Hashimoto, Αντιπυρηνικά Αντισώματα, Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB Αυτοαντισώματα**

## Εισαγωγή

Η εμφάνιση οξείας νευροψυχιατρικής συμπτωματολογίας αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό και θεραπευτικό πρόβλημα<sup>1</sup>. Στις έφηβες και τις νεαρές γυναίκες θέτει πάντοτε την υπόνοια παρουσίας Νευροψυχιατρικού Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΝΨΣΕΛ)<sup>2</sup>. Οι νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις αποτελούν συχνή εκδήλωση του ΣΕΛ<sup>3</sup>. Συνήθως σχετίζονται με υψηλή ενεργότητα νόσου, ωστόσο σε αρκετούς ασθενείς η ΝΨ

εκδήλωση προηγείται της διάγνωσης και της σαφούς εκδήλωσης της κλινικής εικόνας ΣΕΛ έως 2 έτη<sup>4</sup>. Έχει παρατηρηθεί ότι σε 25% των ατόμων με επιληψία συνυπάρχει κάποιο αυτοάνοσο νόσημα<sup>5</sup>. Η διάγνωση που τέθηκε στην ασθενή μας μέχρι να παρουσιαστούν τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα που οδήγησαν στη διάγνωση ΝΝΨΣΕΛ, η εγκεφαλίτιδα Hashimoto (Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis) είναι διάγνωση εργασίας και

## Υπεύθυνη επικοινωνίας

Έλενα Τσιτσάμη, Μονάδα Παιδιατρικής Ρευματολογίας, E-mail: elena@tsitsamis.gr τηλ. 2107467602

αποτελεί ένδειξη αυτοάνοσου νοσήματος, η παρουσία του οποίου θα πρέπει να διερευνάται<sup>1,2</sup>. Άλλωστε η παρουσία κυκλοφορούντων αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων δεν μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση θυρεοειδίτιδας Hashimoto, εφόσον αποτελεί εύρημα και στο 10% του γενικού πληθυσμού<sup>1,2</sup>. Η παρούσα περίπτωση παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον γιατί η αποκλειστική εκδήλωση υποτροπιάζουσας εγκεφαλίτιδας προϋπήρξε για 3 επεισόδια πριν την προσθήκη της ψύχωσης στην κλινική εικόνα αλλά και των δερματικών και ορολογικών ευρημάτων ώστε να τεθεί η διάγνωση ΣΕΛ. Χαρακτηριστικά όλα τα επεισόδια εμφανίστηκαν το 1<sup>ο</sup> 24ωρο εμμήνου ρύσεως. Στο ΣΕΛ έχει παρατηρηθεί ότι οι φυλετικές ορμόνες παίζουν σημαντικό παθογενετικό ρόλο<sup>6</sup>.

Παρουσίαση Περιστατικού Έφηβη 14,5 ετών, με ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό προσκομίστηκε με αλλαγή του επιπέδου συνείδησης, παραλήρημα, σύγχυση, διέγερση και γενικευμένου τονικοκλονικούς σπασμούς που ανταποκρίθηκαν στην ενδοπαρειακή μιδαζολάμη, ενώ από 5ημέρου είχε εικόνα ήπιας εμπύρετης λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού. Το επεισόδιο παρουσιάστηκε την 1η ημέρα εμμήνου ρύσης. Δεν ανιχνεύθηκε εστιακή νευρολογική σημειολογία ή λοίμωξη πλην της ρινοφαρυγγίτιδας.

Ο εργαστηριακός έλεγχος (πίνακες 2 & 3) ανέδειξε μέτρια αύξηση TKE (45 mm 1<sup>η</sup> ώρα) με φυσιολογική CRP, στο ENY ανιχνεύθηκε λεύκωμα χωρίς κύτταρα, η MRI και CT ήταν φυσιολογικές. Το ΗΕΓ ανέδειξε γενικευμένα βραδέα κύματα, εύρημα συμβατό με εγκεφαλίτιδα. Ο αρχικός διαφοροδιαγνωστικός έλεγχος της εγκεφαλίτιδας (πίνακας 1) συμπεριέλαβε τον αποκλεισμό των λοιμώξεων (για λοιμώδη/παραλοιμώδη εγκεφαλίτιδα : mycoplasma, HSV1, HSV2, VZV), του τερατώματος ωοθηκών (για αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα), της θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, των σύμφυτων διαταραχών του μεταβολισμού (αποκλεισμός οργανικών οξυαιμιών και διαταραχών μεταβολισμού των λιπαρών οξέων) και των τοξικολογικών αιτίων εγκεφαλοπάθειας. Οι τιμές ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος (IgG, IgM, IgG, C3, C4) ήταν φυσιολογικές και ο έλεγχος αυτοαντισωμάτων για ΣΕΛ ήταν αρνητικός (ANA, anti-dsDNA:-). Τέλος δεν ανιχνεύθηκαν Αντισώματα έναντι νευρωνικών επιφανειακών αντιγόνων (Neuronal Surface Autoantibodies) NMDAR, LG1, CASPR2, GABAb1R,

AMPA1R, AMPAR2Q ούτε στον ορό ούτε στο ENY ενώ η παρουσία αλβουμίνης και IgG στο ENY ήταν ενδεικτική διαταραχής του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και ο σχετικός λόγος αλβουμίνης και IgG ορού/ ENY απέκλεισε την ενδορραχιαία σύνθεση αντισωμάτων. Ως πιθανά αίτια θεωρήθηκαν η ιογενής εγκεφαλίτιδα ή η παραλοιμώδης μη ειδική αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα. Αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβια ακυκλοβίρη, IVIG 0,4 g/kg για 5ημέρες, IV μεθυλπρεδνιζολόνη (200mg X3 ημέρες) και ακολούθως πρεδνιζολόνη (p.o) για 2 εβδομάδες σε σταδιακή μείωση. Μετά το 2<sup>ο</sup> 24ωρο από την έναρξη θεραπείας υποχώρησαν οι νευρολογικές εκδηλώσεις και ο πυρετός. Παρέμεινε υπολειμματική ήπια αδυναμία αριστερά. Νοσηλεύτηκε για 14 ημέρες, τα στεροειδή διεκόπησαν σταδιακά και εξήλθε χωρίς νευρολογική συμπτωματολογία.

Η ασθενής παρουσίασε υποτροπή με αστάθεια και τρόμο άνω και κάτω άκρων 14 ημέρες μετά την διακοπή των στεροειδών κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα εμμήνου ρύσεως. Στη συμπτωματολογία προστέθηκε 3 ημέρες αργότερα χαμηλή πυρετική κίνηση έως 38°C, παραλήρημα, σύγχυση και διέγερση, συσπάσεις των μυών του προσώπου και παθολογικές θέσεις των άκρων (abnormal limb posture) σε θέση απεγκεφαλισμού, χωρίς παθολογικά ευρήματα από τα υπόλοιπα συστήματα. Δεν ανταποκρίθηκε στην επείγουσα αντιεπιληπτική αγωγή, διασωληνώθηκε στη ΜΕΘ, χορηγήθηκαν αντιϊκή και αντιβιοτική αγωγή και ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης (1gr X3 ημέρες) με υποχώρηση των συμπτωμάτων σε 2 24ωρα. Διαπιστώθηκε αύξηση TKE, 45 mm 1<sup>η</sup> ώρα, φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, φυσιολογικές τιμές θυρεοειδικών ορμονών, με υψηλούς τίτλους αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (anti-TPO: 968 IU/ml, anti-TG 410 IU/ml ). Στο ENY ανιχνεύθηκε αυξημένο λεύκωμα: 95 mg/dl χωρίς παρουσία λευκοκυττάρων. Η MRI εγκεφάλου δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα, ενώ τα ευρήματα στο ΗΕΓ ήταν και πάλι συμβατά με εγκεφαλίτιδα. Ο επανέλεγχος για παρουσία αντισωμάτων έναντι νευρωνικών επιφανειακών αντιγόνων ήταν αρνητικός και στον ορό και στον ENY, ενώ και στην υποτροπή ο ορολογικός έλεγχος για ΣΕΛ ήταν αρνητικός. Αποκλείστηκε η υποτροπιάζουσα ιογενής εγκεφαλίτιδα σε έδαφος ανοσοανεπάρκειας και πιθανότερη διάγνωση θεωρήθηκε η υποτροπιάζουσα αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα. Εξήλθε από το νευρολογικό τμήμα μετά

|                                                                                           |                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Εργαστηριακά ευρήματα (1)</b>                                                          |                                       |
| Διερεύνηση αιτίων εγκεφαλοπάθειας κατά την εμφάνιση νόσου και την 1 <sup>η</sup> υποτροπή |                                       |
| <b>Λοιμώδη</b><br>mycoplasma, HSV1, HSV2, VZV                                             | αρνητικά                              |
| <b>Τοξικολογικά</b><br>βαρέα μέταλλα                                                      | αρνητικά                              |
| <b>Σύμφυτες διαταραχές του μεταβολισμού</b><br>οργανικά οξέα, ελεύθερα λιπαρά οξέα        | αρνητικά                              |
| Υπέρηχος κοιλίας                                                                          | Αποκλεισμός<br>τερατώματος<br>ωοθηκών |

6 ημέρες με p.o μεθυλπρεδνιζολόνη, με οδηγίες για χορήγηση στεροειδών επί μακρόν και έναρξη αντιεπιληπτικής αγωγής (λεβετιρακετάμη).

Τέσσερις μήνες μετά και ενώ βρισκόταν υπό μεθυλπρεδνιζολόνη σε παρήμερο σχήμα, και πάλι κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα EP παρουσίασε πυρετό 38°C, εστιακούς σπασμούς με δευτεροπαθή γενίκευση, παραλήρημα, τρόμο στα άνω και κάτω άκρα με αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά, εμέτους, εύρημα ενδεικτικό συμμετοχής του αυτόνομου νευρικού συστήματος, χωρίς παθολογικά ευρήματα από την υπόλοιπη κλινική εξέταση. Και στο 3<sup>ο</sup> επεισόδιο η TKE παρουσίαζε αύξηση (45 mm 1<sup>η</sup> ω), το ΗΕΓ και πάλι ήταν συμβατό με εγκεφαλίτιδα, οι CT και MRI ήταν φυσιολογικές και η εξέταση ορού και ΕΝΥ για δείκτες αυτοάνοσου αιτιολογίας εγκεφαλίτιδας αρνητική. Επανελέγχθηκαν πολύ υψηλοί τίτλοι αντιθυροειδικών αντισωμάτων, αύξηση TSH (7μIU/ml), με φυσιολογικές ορμόνες θυρεοειδούς ενώ και στο US θυρεοειδούς τα ευρήματα ήταν ενδεικτικά αυτοάνοσης θυροειδίτιδας. Τέθηκε η διάγνωση της εγκεφαλοπάθειας Hashimoto (Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis). Χορηγήθηκε αρχικά IV μεθυλπρεδνιζολόνη 0,8 mg/kg/d με μερική

ανταπόκριση (ανάκτηση συνείδησης σε 12 ω) αλλά επιμονή σύγχυσης οπότε χορηγήθηκαν και πάλι ώσεις IV μεθυλπρ/νης 1gr X3 ημέρες με τις οποίες υποχώρησε η συμπτωματολογία. Η κορτιζονοθεραπεία συνεχίστηκε από το στόμα, αυξήθηκε η δόση αντιεπιληπτικής αγωγής και προστέθηκε ακεταζολαμίδη και θεραπεία υποκατάστασης για τον θυρεοειδή. Για 17 μήνες δεν παρουσίασε νέες κλινικές εκδηλώσεις, υπό T4, ακεταζολαμίδη, λεβετιρακετάμη και έλαβε συνολικά 6 μήνες στεροειδή.

Υποτροπίασε 22 μήνες μετά από την πρώτη εμφάνιση εγκεφαλίτιδας και πάλι κατά την 1η ημέρα EP με εμπύρετο έως 38,4°C, ξαφνική απώλεια συνείδησης με απώλεια μυϊκού τόνου, σύγχυση-διέγερση και τρόμο άνω άκρων. Χορηγήθηκε IVIG 1gr/kg με μερική βελτίωση (υποχώρηση σύγχυσης/διέγερσης). Παρουσίασε ψευδαισθήσεις που αντιμετωπίστηκαν με ώσεις μεθυλπρενιζολόνης (1grX3 ημέρες). Η συμπτωματολογία υποχώρησε και συνεχίστηκε η μεθυλπρενιζολόνη από το στόμα. Στην 3<sup>η</sup> υποτροπή η απεικόνιση ΚΝΣ (MRI/CT) ήταν φυσιολογική. Παρατηρήθηκε ήπια μικροκυτταρική αναιμία (Hb 10,5 g/dl), αύξηση TKE (45 mm 1η ώρα), αυξημένη τιμή TSH: 9,83 μIU/ml, φυσιολογικές



| Εργαστηριακά ευρήματα (2)                                    |                       |                                          |                                                 |                                            |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                              | Εμφάνιση<br>14,5 ετών | υποτροπή<br>(1 μήνα μετά)                | 2 <sup>η</sup><br>υποτροπή<br>(4 μήνες<br>μετά) | 3 <sup>η</sup> υποτροπή<br>(22 μήνες μετά) |
| Hb g/dl                                                      | 13                    | 12,5                                     | 12                                              | 10,5                                       |
| TKE mm 1 <sup>η</sup> ώρα                                    | 45                    | 45                                       | 45                                              | 45                                         |
| TSH μIU/ml/ FT4<br>(ng/dl)                                   | 0.256/ 1,53           | Δεν<br>μετρήθηκαν                        | 7 /1,2                                          | 9,83/1,04                                  |
| αντιθυροειδικά<br>αντισώματα<br>(anti-TPO/ anti-TG<br>IU/ml) |                       |                                          |                                                 |                                            |
| Ορός                                                         | >1000/29,3            | 968/ 410                                 | 3247/27                                         | >1000/ 28,3                                |
| ENY                                                          | Δεν<br>μετρήθηκαν     | αρνητικά                                 | αρνητικά                                        | >1412                                      |
| US θυροειδούς                                                |                       | συμβατός με<br>αυτοάνοση<br>θυροειδίτιδα |                                                 |                                            |
| ANA                                                          | αρνητικά              | αρνητικά                                 | αρνητικά                                        | 1:640                                      |
| anti-dsDNA                                                   | αρνητικά              | αρνητικά                                 | αρνητικά                                        | αρνητικά                                   |
| anti-Ro/SSA, anti-<br>La/SSB IU/ml                           | αρνητικά              | αρνητικά                                 | αρνητικά                                        | 52/37                                      |
| anti-Ribosomal P                                             | αρνητικά              | αρνητικά                                 | αρνητικά                                        | αρνητικά                                   |
| Αντιφωσφολιποδικά<br>αντισώματα                              | αρνητικά              | αρνητικά                                 | αρνητικά                                        | αρνητικά                                   |

| Εργαστηριακά ευρήματα (3)                                                                                                                    |                                 |                                 |                                              |                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                                                                                              | Εμφάνιση<br>14,5 ετών           | υποτροπή<br>(1 μήνα<br>μετά)    | 2 <sup>η</sup> υποτροπή<br>(4 μήνες<br>μετά) | 3 <sup>η</sup> υποτροπή<br>(22 μήνες<br>μετά) |
| ENY: λεύκωμα<br>mg/l/<br>κύτταρα κκχ                                                                                                         | 75 /0                           | 95/ 0                           | 32/ 0                                        | 67/0                                          |
| Διαταραχή<br>αιματοεγκεφαλικού<br>φραγμού                                                                                                    | ναι                             | ναι                             | ναι                                          | ναι                                           |
| Ενδρορραχιαία<br>σύνθεση<br>αντισωμάτων                                                                                                      | όχι                             | όχι                             | όχι                                          | όχι                                           |
| Αντισώματα έναντι<br>νευρωνικών<br>επιφανειακών<br>αντιγόνων<br><br>(NMDAR, LG1,<br>CASPR2, GABAb1R,<br>AMPA1R,<br>AMPA2Q)<br><br>Ορός & ENY | όχι                             | όχι                             | όχι                                          | όχι                                           |
| HEΓ                                                                                                                                          | γενικευμένα<br>βραδέα<br>κύματα | γενικευμένα<br>βραδέα<br>κύματα | γενικευμένα<br>βραδέα<br>κύματα              | γενικευμένα<br>βραδέα<br>κύματα               |
| MRI/CT                                                                                                                                       | Φυσιολογικά<br>ευρήματα         | Φυσιολογικά<br>ευρήματα         | Φυσιολογικά<br>ευρήματα                      | Φυσιολογικά<br>ευρήματα                       |

ορμόνες θυρεοειδούς, πολύ υψηλοί τίτλοι anti TPO στον ορό (>1000  $\mu\text{UI}/\text{m}$ ) και στο ENY (1412  $\mu\text{UI}/\text{ml}$ ), ενώ οι δείκτες στο ENY (0 κύτταρα, λεύκωμα 67  $\text{mg}/\text{dl}$  αύξηση αλβουμίνης και IgG) ανέδειξαν διαταραχή αιματοεγκεφαλικού φραγμού χωρίς ενδοραχιαία σύνθεση αντισωμάτων. Δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι νευρωνικών επιφανειακών αντιγόνων. Βρέθηκε υψηλός τίτλος ANA (τίτλος 1/640) και παρουσία anti-SSA/Ro και anti SSB/La αυτοαντισωμάτων. Εξήλθε μετά από 2 εβδομάδες νοσηλείας υπό χαμηλή δόση στεροειδών, υποκατάσταση T4 και αλλαγή της αντιεπιληπτικής αγωγής. Τρεις εβδομάδες μετά την υποτροπή της εγκεφαλίτιδας η ασθενής παρουσίασε δικτυωτή πελίωση ενώ στη συμπτωματολογία προστέθηκε κεφαλαλγία, κόπωση και φωτοευαισθησία. Επιπλέον διαπιστώθηκε γνωστική δυσλειτουργία. Τέθηκε η διάγνωση Νευροψυχιατρικού Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου, διάχυτης μορφής σύμφωνα με τους ορισμούς του American College of Rheumatology. Χορηγήθηκε ανοσοτροποποιητική αγωγή με υδροξυχλωροκίνη, και μυκοφαινολάτη μοφετίλ. Σταδιακά διακόπηκαν τα στεροειδή και η αντιεπιληπτική αγωγή. Παραμένει για 2 χρόνια χωρίς μείζονα νευροψυχιατρική εκδήλωση με ήπια γνωστική δυσλειτουργία, κεφαλαλγία και φωτοευαισθησία.

### Συζήτηση

Ο ΣΕΛ μπορεί να επιπλακεί με μεγάλο εύρος ΝΨ εκδηλώσεων, για τις οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικές ταξινομήσεις όπως μείζονες (σπασμοί, ψύχωση, οργανικό ψυχosύνδρομο, προσβολή κρανιακών νευρών, κεφαλαλγία, αγγειακά επεισόδια) και ελάσσονες (παραίσθησία με απουσία αντικειμενικών ευρημάτων, αδεξιότητα με απουσία αντικειμενικών ευρημάτων, επίμονη κεφαλαλγία, ψευδοοίδημα οπτικής θηλής, καλοήγηες ενδοκράνια υπέρταση, κατάθλιψη, διαταραχές της διάθεσης, γνωσιακές διαταραχές, άγχος, διαταραχές συμπεριφοράς), κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος, εστιακές ή διάχυτες<sup>6,7</sup>. Μπορεί να προηγούνται, να εκδηλωθούν ταυτόχρονα ή να παρουσιαστούν μετά την διάγνωση<sup>8</sup>. Περίπου στο 50% των ασθενών εκδηλώνονται κατά τον 1<sup>ο</sup> χρόνο από την διάγνωση και σχετίζονται με υψηλή ενεργότητα νόσου όμως σε 28%-40% ασθενών είναι παρούσες 6-52 μήνες πριν τεθεί η διάγνωση ΣΕΛ<sup>9,10,11,12</sup>. Στην περίπτωση

της ασθενούς μας οι ΝΨ εκδηλώσεις προηγήθηκαν 22 μήνες της διάγνωσης χωρίς να ανιχνευθούν αυτοαντισώματα έως την 3<sup>η</sup> υποτροπή οπότε παρουσιάστηκε εξάνθημα, αναιμία, φωτοευαισθησία και ανιχνεύθηκαν Αντιπυρηνικά, Anti-Ro/SSA και Anti-La/SSB αυτοαντισώματα. Ενδεχομένως η χορήγηση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης και η κορτιζονοθεραπεία τροποποίησαν τον τίτλο των αυτοαντισωμάτων αρχικά και κατέστη δυνατή η ανίχνευση τους στην 4<sup>η</sup> υποτροπή και ενώ είχαν παρέλθει 16 μήνες κατά τους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ανοσοτροποποιητική αγωγή<sup>13</sup>.

Η προσθήκη νέων ΝΨ κλινικών εκδηλώσεων σε κάθε υποτροπή αποτελεί εύρημα που κατευθύνει στη διάγνωση ΣΕΛ καθώς στις αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες οι υποτροπές έχουν πανομοιότυπο πρότυπο<sup>1</sup>. Επιπλέον, ο πυρετός η αυξημένη τιμή ΤΚΕ με φυσιολογική τιμή CRP και η πυροδότηση των επεισοδίων την 1<sup>η</sup> ημέρα εμμήνου ρύσεως αποτελούσαν ευρήματα συμβατά με ΣΕΛ ήδη από την αρχική εκδήλωση της νόσου<sup>14</sup>. Άλλωστε στο ΣΕΛ οι ορμόνες του φύλου συμμετέχουν και στην παθογένεια του νοσήματος και στην πυροδότηση υποτροπών<sup>12</sup>.

Το είδος των νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων με τις οποίες εκδηλώθηκε το νόσημα αποτελεί ένα ακόμα διαγνωστικό στοιχείο υπέρ του ΝΨΣΕΛ. Οι σπασμοί αποτελούν συχνή εκδήλωση και μάλιστα την πιο συχνή του νεανικού ΝΨΣΕΛ: στο 7,5% των ασθενών ο Νεανικός ΝΨΣΕΛ παρουσιάζεται με σπασμούς<sup>10</sup>. Τέλος η δικτυωτή πελίωση, η οποία παρουσιάστηκε 22 μήνες μετά την εμφάνιση της νόσου φαίνεται να έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εκδήλωση σπασμών στο ΝΨΣΕΛ ενώ τα anti-Ro/SSA αντισώματα που ανιχνεύθηκαν στην ασθενή έχουν συσχετιστεί με μείζονες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις<sup>4,15</sup>.

Η θεραπευτική επιλογή είναι σε μεγάλο βαθμό εμπειρική σύμφωνα με τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό που υποπτεύεται ο κλινικός καθώς δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες<sup>16</sup>. Ανάλογα με τα κλινικά, τα απεικονιστικά και τα ορολογικά ευρήματα αποδίδεται η συμπτωματολογία ΝΨΣΕΛ σε αγγειακή δυσλειτουργία ή διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού λόγω φλεγμονής<sup>17</sup>. Θα πρέπει να έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο να αποτελούν επιπλοκή της νόσου (για παράδειγμα λόγω ουραιμίας ή υπέρτασης) ή της θεραπείας της (για παράδειγμα εγκεφαλο-

πάθεια από υψηλή δόση στεροειδών ή λοίμωξη ΚΝΣ λόγω ανοσοκαταστολής)<sup>18</sup>.

Στη συγκεκριμένη ασθενή το νόσημα εκδηλώθηκε ως εγκεφαλίτιδα Hashimoto με διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, χωρίς ενδορραχιαία σύνθεση αυτοαντισωμάτων με άμεση ανταπόκριση στην κορτιζονοθεραπεία (Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis). Εφόσον αποκλείστηκαν τα αγγειακά αίτια, ή το ενδεχόμενο η ΝΨ συμπτωματολογία να αποτελεί δευτεροπαθή εκδήλωση, χορηγήθηκε θεραπεία σπλαγγχνικού ΣΕΛ.

### Συμπέρασμα.

Στην παρούσα περίπτωση η κλινική εικόνα ΣΕΛ σταδιακά εκδηλώθηκε σε διάστημα 22 μηνών μετά τις μεμο-

νωμένες ΝΨ εκδηλώσεις. Εκφράστηκε με 4 επεισόδια συμβατά με αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, με παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, πυροδοτούμενα από ΕΡ, ανταποκρινόμενα στη θεραπεία με στεροειδή, οπότε τέθηκε η διάγνωση Hashimoto εγκεφαλίτιδα (Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis) ενώ συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα προσετίθεντο σε κάθε νέο επεισόδιο. Οι εκδηλώσεις εγκεφαλίτιδας με παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis) με την οποία εκδηλώθηκε αρχικά το νόσημα είναι διάγνωση εργασίας και είναι αναγκαίο να διερευνάται η παρουσία υποκείμενου αυτοανόσου νοσήματος. ■

### ABSTRACT

#### A 14-year-old girl suffered recurrent neuropsychiatric events with seizures and hallucinations

M. Tsinti, E. Tsitsami

Pediatric Rheumatology Unit, First Department of Pediatrics, University of Athens, Medical School, Children's Hospital "Aghia Sophia", Athens

A 14-year-old girl suffered recurrent neuropsychiatric events with seizures and hallucinations. On disease presentation ESR elevation and elevated albumin and IgG in CSF suggestive of blood-brain barrier disruption were detected. Other laboratory and imaging findings were insignificant. Treatment with Intravenous Immunoglobulin (IVIG) and corticosteroids for non-specific autoimmune encephalitis led to symptoms resolution. Neuropsychiatric manifestations recurred after steroid withdrawal with elevated ESR and normal CRP values. The diagnosis of probable Hashimoto encephalitis was posed on the basis of the

detection of circulating antithyroid autoantibodies. Antiepileptic treatment was initiated. The patient was referred for pediatric rheumatologic evaluation due to recurrence of autoimmune encephalitis, the detection of antithyroid antibodies in cerebrospinal fluid and of high titers of antinuclear, anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies. Clinical examination revealed livedo reticularis. The diagnosis of Juvenile Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus was posed, treatment with hydroxychloroquine and mycophenolate mofetil was initiated and encephalitis did not recur after steroid withdrawal.

**KEY WORDS:** Juvenile Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus, Hashimoto Encephalitis, Antinuclear Autoantibodies, Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB Autoantibodies

## REFERENCES

1. Graus F Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis, *Lancet Neurol* 2016; 15 (4), 391-404
2. Lancaster E The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis *J Clin Neurol*. 2016; 12(1): 1-13.
3. ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599-608.
4. Govoni M, Bombardieri S, Bortoluzzi A, Caniati L, Casu C, Conti F et al. Factors and comorbidities associated with first neuropsychiatric event in systemic lupus erythematosus: does a risk profile exist? A large multicentre retrospective cross-sectional study on 959 Italian patients *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(1):157-68
5. Ong MS, Kohane IS, Cai T, Gorman MP, Mandl KD. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol*. 2014;71(5):569-74
6. Vivaldo JF, de Amorim JC, Julio PR, de Oliveira RJ, and Appenzeller S. Definition of NPSLE: Does the ACR Nomenclature Still Hold?
7. Vieira-Karuta SC Bertoldo Silval IC, Noronha Liberalessol PB, Bandeirall M, Loris Janz Jr, Alfredo Löhr Jr. Epileptic seizures and EEG features in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 ;66(3A):468-70.
8. G K Bertsias , Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN et al. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:2074-2082. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs
9. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, Isenberg D, Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):265-73.
10. Hanly JG, Li Su, Farewell V, McCurdy G, Fougere L, and Thompson K, Prospective Study of Neuropsychiatric Events in Systemic Lupus Erythematosus *JRheumatol* 2009;36:1449-1459
11. M. Govoni , A. Bortoluzzi, M. Padovan, E. Silvagni, M. Borrelli, F. Donelli, S. Ceruti , F. Trotta The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus *J Autoimm* (2016) 1-32
12. Arvind Kaul, Caroline Gordon, Mary K. Crow, Zahi Touma, Murray B. Urowitz, Ronald van Vollenhoven, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16039 (2016)
13. Sakthiswary R, and D'Cruz D, *Medicine (Baltimore)*. 2014 Oct; 93(16): e86. Published online 2014 Oct 3. Intravenous Immunoglobulin in the Therapeutic Armamentarium of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis
14. Aringer M; Costenbader K; Daikh D; Brinks R; Mosca M; Ramsey-Goldman R; 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus
15. Borowoy AM Pope JE, Silverman E, Fortin PR, Pineau C, Smith CD et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(2):179-85. Neuropsychiatric lupus: the prevalence and autoantibody associations depend on the definition: results from the 1000 faces of lupus cohort.
16. Magro-Checa C1, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs*. 2016 Mar;76(4):459-83. doi: 10.1007/s40265-015-0534-3.
17. Hanly JG Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nature reviews. Rheumatology*, 11 Feb 2014, 10(6):338-347
18. Schwartz N,. Stock AD & Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions *Nature Reviews Rheumatology* volume 15, pages137-152(2019)





Δημήτρης Χατζής

## In Memoriam

Από τον Απρίλιο του 2020 η ιατρική κοινότητα έγινε πτωχότερη με την εκδημία του επί σειρά ετών συνεργάτη της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, του Αλλεργιολόγου-Παιδιάτρου Δημήτρη Χατζή. Ο εκλιπών, εκτός από διαπρεπή λειτουργό της ιατρικής τέχνης, υπήρξε και φωτισμένος ιατροφιλόσοφος, με επίκεντρο της ζωής του τον άνθρωπο και ιδιαίτερα τον ενδεή ασθενή. Συνηθίζεται σε τέτοιες περιπτώσεις να γίνεται αναφορά στις σπουδές και τις περγαμηνές του τιμώμενου. Αν και ο ίδιος, φύσει σεμνός ενδέχεται να το θεωρούσε περιττό, η μνεία στην κλινική και επιστημονική πορεία ενός τέτοιου ανθρώπου εξανθρωπίζει εμάς, τους συνεχιστές του.

Ο Δημήτρης Χατζής ήταν Πτυχιούχος της ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Κατείχε την Παιδιατρική ειδικότητα και ήταν Διπλωματούχος Παιδιατρικής καθώς και Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας των αντιστοίχων Ακαδημιών των Η.Π.Α. Έχοντας εκπονήσει τη Διδακτορική Διατριβή του στο Πανεπιστήμιο Αθηνών, επί σειρά ετών εργάσθηκε ως Μεταδιδακτορικός επιστήμονας στα Πανεπιστήμια Harvard και Tufts καθώς και στο State University of New York. Διετέλεσε Ερευνητής στο Πανεπιστήμιο Tufts, στο Τμήμα Παι-

διατρικής, όπου και κατείχε θέση Διδάσκοντος τόσο στην Παιδιατρική όσο και στην Αλλεργιολογία-Κλινική Ανοσολογία, εκπαιδεύοντας φοιτητές και ειδικευομένους. Έλαβε τη θέση του Assistant Professor στο Πανεπιστήμιο Tufts, στην Αλλεργιολογία και Κλινική Ανοσολογία καθώς και του επισκέπτη Καθηγητή στο ΕΚΠΑ, στην Α' Παιδιατρική Κλινική, με το ίδιο αντικείμενο. Με την επάνοδό του στην Ελλάδα, εργάσθηκε στον Ιδιωτικό τομέα, επιτελώντας ελεύθερο επάγγελμα και διατελώντας Συνεργάτης Αλλεργιολόγος στον Όμιλο Υγεία. Παράλληλα, επί σειρά ετών ήταν Υπεύθυνος Αλλεργιολογικού Ιατρείου στο Χωρέμειο Ερευνητικό Κέντρο (ΕΚΕΙ), Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών καθώς και στο Τμήμα Αλλεργιολογίας και Άσθματος της ίδιας κλινικής. Στα πλαίσια των δραστηριοτήτων του αυτών, συμμετείχε ενεργά στην εκπαιδευτική διαδικασία φοιτητών Ιατρικής, Ειδικευομένων και Παιδιάτρων. Υπήρξε μέλος πολλών ιατρικών Εταιρειών στην Ελλάδα και το εξωτερικό όπου και βραβεύθηκε για το ερευνητικό του έργο. Η συμμετοχή του στην Ιατρική γνώση αποτυπώνεται με τις δημοσιεύσεις του σε Ιατρικά περιοδικά και σε κεφάλαια βιβλίων. Επιπλέον, η σημαντική συμβολή του στην εκπαίδευση επιβεβαιώνεται με τις εκπληκτικές παρουσιάσεις του Δημήτρη, που κο-

σμούσαν τα συνέδριά μας και είναι σίγουρο πως θα μάς μείνουν αξέχαστες.

Πέραν όμως όλων αυτών, ανεξίτηλη παραμένει στη μνήμη η πλήρης ενσυναίσθησης και αγάπης προσέγγιση των ασθενών του, παράδειγμα για καθέναν που ασκεί το ιατρικό λειτουργήμα. Ίσως να ευθύνεται η βαθιά ψυχική και πνευματική του καλλιέργεια, όμως αυτή η φιλοσοφία για την ανθρώπινη ύπαρξη φαίνεται να τον ενίσχυσε και στη σκληρή αναμέτρηση με την προσωπική του ασθένεια. Άνθρωπος με πίστη στο Θεό και τη Θεία δίκη, έχει περάσει στην αιωνιότητα. Η θύμησή του τον καθιστά παρόντα ανάμεσά μας γιατί «τότε μόνο οι νεκροί πεθαίνουν, όταν τους ξεχνούμε...», όπως λέει κι ο ποιητής, Κώστας Ουράνης. Με στίχους του αγαπημένου του Κωνσταντίνου Καβάφη, τον αποχαιρετούμε. Καλή ανάπαυση, αγαπημένε συνάδελφε και δάσκαλε, Δημήτρη!

Το πρώτο σκαλί Εις τον Θεόκριτο παραπονιούνταν μια μέρα ο νέος ποιητής Ευμένης. «Τώρα δυό χρόνια πέρασαν που γράφω κ' ένα ειδύλιο έκαμα μονάχα.

Το μόνον άρτιόν μου έργον είναι. Αλλοίμονον, είν' υψηλή το βλέπω, πολύ υψηλή της Ποίησης η σκάλα· και απ' το σκαλί το πρώτο εδώ που είμαι ποτέ δεν θ' ανεβώ ο δυστυχισμένος». Ειπ' ο Θεόκριτος· «Αυτά τα λόγια ανάρμοστα και βλασφημίες είναι. Κι αν είσαι στο σκαλί το πρώτο, πρέπει νάσαι υπερήφανος κ' ευτυχισμένος. Εδώ που έφθασες, λίγο δεν είναι· τόσο που έκαμες, μεγάλη δόξα. Κι αυτό ακόμη το σκαλί το πρώτο πολύ από τον κοινό τον κόσμο απέχει. Εις το σκαλί για να πατήσεις τούτο πρέπει με το δικαίωμά σου νάσαι πολίτης εις των ιδεών την πόλι. Και δύσκολο στην πόλι εκείνην είναι και σπάνιο να σε πολιτογραφήσουν. Στην αγορά της βρίσκεις Νομοθέτας που δεν γελά κανέναν τυχοδιώκτης. Εδώ που έφθασες, λίγο δεν είναι· τόσο που έκαμες, μεγάλη δόξα». Κωνσταντίνος Π. Καβάφης.

Μαρία Κουλούρη  
Παιδίατρος Παιδοαλλεργιολόγος  
Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ