

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

20
21

ΤΟΜΟΣ 71,
ΤΕΥΧΟΣ 3,
ΙΟΥΛΙΟΣ
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256

54η Παιδιατρική Θεραπευτική Ενημέρωση / Τεύχος 3

ΜΕΝΟΥΜΕ
ΑΣΦΑΛΕΙΣ 8-9 Μαΐου 2021

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

Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens

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



20
21ΤΟΜΟΣ 71,
ΤΕΥΧΟΣ 3,
ΙΟΥΛΙΟΣ
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής

Πανεπιστημίου Αθηνών

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΜΕ ΕΘΝΙΚΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ
ΦΕΚ 19/16-1-1985, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»**ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ**Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ - ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΠΑΙΔΩΝ
«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»**PUBLISHED BY:****ZITA**
MEDICAL
MANAGEMENT**ZITA MEDICAL
MANAGEMENT S.A.**Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού
+30 22994 40962,
E - mail: g.kouloumpis@
zitamanagement.com**ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ****Χριστίνα Κανακά - Gantenbein****ΕΠΙΤΙΜΟΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ****Γεώργιος Π. Χρούσος****ΑΝ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ****Μαρία Θεοδωρίδου****ΕΠΙΤΙΜΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**Χρήστος Καττάμης
Ελευθερία ΡώμαΒασιλική Συριοπούλου
Χρύσα Τζουμάκα-Μπακούλα**ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**Ευαγγελία Χαρμανδάρη
Αντώνης Καττάμης
Σουλτάνα Σιαχανίδου
Βασιλική Σπούλου
Αθανάσιος Μίχος
Αθανάσιος Καδίτης
Μαρία-Ροζέ Πονς Ροντριγκεθ
Ειρήνη ΝίκαιναΠαναγιώτα 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 (Λουμπλιάνη, Σλοβενία)
5. Margherita Bonamico (Ρώμη, Ιταλία)
6. Athos Busvaros (Βοστώνη, Μασαχουσέτη, ΗΠΑ)
7. Claudia Chiriboga (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
8. George Coukos (Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ)
9. Basil Daras (Βοστώνη, ΗΠΑ)
10. Raif Geha (Βοστώνη, ΗΠΑ)
11. Donald Greydanus (Μίτσιγκαν, ΗΠΑ)
12. Stella Kourembanas (Ανόβερο, Γερμανία)

13. Olga Kordonouri (Ανόβερο, Γερμανία)
14. Hugo Lagercrantz (Στοκχόλμη, Σουηδία)
15. Maria New (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
16. Constantine Stratakis (Βηθεσδά, ΗΠΑ)
17. Charalambos Pothoulakis (Λος Άντζελες, ΗΠΑ)
18. Manuel Roig (Βαρκελώνη, Ισπανία)
19. Dimitrios Spentzos (Βοστώνη, ΗΠΑ)
20. Thomas Walsh (Βηθεσδά, ΗΠΑ)
21. Michael Wessels (Βοστώνη, ΗΠΑ)
22. Theoklis 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-)

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

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

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

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

20
21

VOLUME 71,
ISSUE 3,
JULY
AUGUST
SEPTEMBER

Annals

of Clinical Pediatrics of the University of Athens

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

OWNER

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

PUBLISHED BY:

ZITA
MEDICAL
MANAGEMENT

ZITA MEDICAL

MANAGEMENT S.A.

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

EDITOR-IN-CHIEF

Christina Kanaka-Gantenbein

HONORARY EDITOR-IN-CHIEF

George P. Chrousos

ASSOCIATE CHIEF EDITOR

Maria Theodoridou

HONORARY EDITORS

Christos Kattamis
Eleftheria Roma

Vasiliki Syriopoulou
Chrysa Tzoumaka-Bakoula

EDITORIAL BORD

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD FOR "ANNALES OF CLINICAL PAEDIATRICS"

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

FOUNDER KONSTANTINOS CHOREMIS

EDITORIAL DIRECTORS

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

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

Manuscripts for publication should be submitted to the e-mail address:
annalsofclinicalpediatrics@gmail.com

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

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

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

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

Για τον σκοπό αυτό δημοσιεύει:

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

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

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

ΣΥΝΤΑΞΗ ΤΩΝ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

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

α) Σελίδα τίτλου

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

β) Περίληψης

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

γ) Κείμενο

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

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

δ) Ευχαριστίες

Απευθύνονται προς όσους έχουν ουσιαστικά συμβάλει στη διεξαγωγή της μελέτης.

ε) Βιβλιογραφικές παραπομπές

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

Παραδείγματα βιβλιογραφικών παραπομπών:

Ι. Περιοδικά

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

• Τακτική έκδοση περιοδικού:

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

□ Συμπληρωματικό τεύχος περιοδικού:

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

□ Χωρίς συγγραφέα:

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

□ Προσδιορισμός τύπου άρθρου:

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

II. Βιβλία

□ Κεφάλαιο σε βιβλίο:

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

□ Σύγγραμμα ή μονογραφία:

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

□ Δημοσίευση σε τόμο πρακτικών:

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

□ Διδακτορική διατριβή:

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

III. Ηλεκτρονικές πηγές

□ Έγγραφο από ιστοσελίδα:

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

□ Έγγραφο σε ηλεκτρονική μορφή:

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

στ) Πίνακες και εικόνες

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

ΥΠΟΒΟΛΗ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

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

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

Instructions to authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

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

a) Title page

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

b) Abstracts

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

c) The text

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

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

d) Acknowledgements

Addressed to all having significantly contributed to the study.

e) References

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

Examples of reference citations:

I. Journals

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

Regular journal publication:

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

Supplement:

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

No author's name available:

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

Definition of the type of the article:

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

II. Books

Book chapter:

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

Monograph:

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

Proceedings record:

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

Dissertation:

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

III. Digital or electronic sources

Internet obtained material:

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

Article in digital form:

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

Tables and figures

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

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

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

Papers for publication should be submitted to the e-mail address: annalsofclinicalpediatrics@gmail.com

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Χαιρετισμός Καθηγήτριας Χ. Κανακά - Gantenbein	2
Επιστημονικό Πρόγραμμα Συνεδρίου	3-5
• Γνωστικές και Εκπαιδευτικές Ανάγκες Εφήβων με Ιστορικό Νεοπλασματικής Νόσου	6-15
• Γονιδιακή Θεραπεία στη Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία	16-24
• Γενετική Τροποποίηση στην Κλινική Πράξη	25-29
• Ο δρόμος προς το τεχνητό πάγκρεας - Πόσο κοντά βρισκόμαστε στη λύση;	30-39
• Κατευθυντήριες οδηγίες της Γαστρεντερολογικής Επιτροπής της ESPGHAN για τη χρήση της μέτρησης της καλπροτεκτίνης κοπράνων στις γαστρεντερικές διαταραχές της παιδικής ηλικίας	40-48
• COVID-19 Vaccines: Σημερινές γνώσεις και μελλοντικές προοπτικές	49-55
• Μη COVID-19 παιδιατρικές λοιμώξεις	56-60

Annales

Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

CONTENTS

Professor's C. Kanaka - Gantenbein introduction	2
Scientific Program	3-5
• Cognitive and Educational Needs of Adolescents with a History of Neoplastic Disease	6-15
• Gene Therapy in Spinal Muscular Atrophy	16-24
• Gene Editing in Clinical Practice	25-29
• The road to artificial pancreas – are we close enough?	30-39
• The use of fecal calprotectin measurement in paediatric gastrointestinal disorders.	
Summary of the Position Paper of the ESPGHAN Gastroenterology Committee	40-48
• COVID Vaccines 19: Current knowledge and future prospects	49-55
• Non COVID-19 pediatric infections	56-60



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

Διευθύντρια: Χριστίνα Κανακά - Gantenbein

54^η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ



8 - 9 ΜΑΪΟΥ 2021

ΜΕΝΟΥΜΕ
ΑΣΦΑΛΕΙΣ

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

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

Χαιρετισμός Διευθύντριας

Αγαπητοί Συνάδελφοι

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

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

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

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

Με τις θερμότερες μου Ευχές για Υγεία και Ευημερία!

Καθηγήτρια Χριστίνα Κανακά - Gantenbein

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

Επιστημονικό Πρόγραμμα Σάββατο 8 Μαΐου 2021

ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ: Συνηθέστερα παιδοενδοκρινολογικά προβλήματα στην καθημερινή παιδιατρική πρακτική

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

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Σάββατο 8 Μαΐου 2021

ΠΡΩΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 16.15 - 17.45** ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ
Συντονίστριες: **Ε. Λυκοπούλου** - **Σ. Σιαχανίδου** - **Ε. Ορφανού**
- 16.15 - 16.35** Υπερτροφία γαστροκνημίων και αδένωμα υπόφυσης, **Ε. Τσεντεμίδου**
- 16.35 - 16.55** Ηπατοπάθεια σε νεογνό, **Μ. Γιαννίκη**
- 16.55 - 17.15** Δυστροφία και αναιμία σε βρέφος, **Ε. Θεοδώρου**
- 17.15 - 17.45** Συζήτηση
- 17.45 - 18.15** ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ ΔΙΑΛΕΞΗ
Προεδρείο: **Χ. Μπακούλα** - **Ε. Ρώμα**

Παιδοενδοκρινολογία και πανδημία COVID-19,
Χρ. Κανακά - **Gantenbein**
- 18.15 - 20.15** ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ
Πανδημία COVID-19 - Μία πολυδιάστατη νόσος
Προεδρείο: **Μ. Θεοδωρίδου** - **Α. Λουρίδα**
- 18.15 - 18.35** COVID-19 στα παιδιά: η εμπειρία της Κλινικής μας, **Α. Μίχος**
- 18.35 - 18.55** Διαταραχές αιμόστασης σε παιδιά με COVID-19, **Ε. Περγάντου**
- 18.55 - 19.15** COVID-19 και ανοσολογικό σύστημα, **Ε. Τσιτσάμη**
- 19.15 - 19.35** Οι επιδράσεις της πανδημίας στις καθημερινές συνήθειες, τη συμπεριφορά και τα συναισθήματα παιδιών και εφήβων: παγκόσμια και ελληνικά δεδομένα, **Α. Στριγγάρης**
- 19.35 - 20.15** Συζήτηση
- 20.15 - 21.00** ΤΙΜΗΤΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ
Προεδρείο: **Γ. Π. Χρούσος** - **Χρ. Κανακά** - **Gantenbein**

Η επικοινωνία της επιστήμης την εποχή της μετα - αλήθειας
Προσκεκλημένος Ομιλητής: **Α. Γερμενής**
- 21.00 - 21.30** Συζήτηση

Επιστημονικό Πρόγραμμα**Κυριακή 9 Μαΐου 2021****ΔΕΥΤΕΡΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ****09.30 - 11.30 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ I**Προεδρείο: **Ε. Ορφανού - Α. Σκιαθίτου****09.30 - 09.50** Η ανίχνευση της περιγεννητικής κατάθλιψης από τον παιδίατρο, **Π. Περβανίδου****09.50 - 10.10** Προωρότητα και καρδιομεταβολικός κίνδυνος. Υπάρχει σχέση; **Σ. Σιαχανίδου****10.10 - 10.30** Άτυπες προβολές νεοπλασματικών νοσημάτων, **Ε. Ρηγάτου****10.30 - 10.50** Γνωστικές και εκπαιδευτικές ανάγκες εφήβων με ιστορικό νεοπλασματικής νόσου, **Φ. Μπακοπούλου****10.50 - 11.30** Συζήτηση**11.30 - 13.20 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ II**Σύγχρονες θεραπείες και τεχνολογίες αιχμής
Προεδρείο: **Α. Σάντου - Θ. Πετροπούλου****11.30 - 11.50** Γονιδιακή θεραπεία στη νωτιαία μυϊκή ατροφία, **R. Pons****11.50 - 12.10** Gene editing, **Α. Καττάμης****12.10 - 12.30** Ο δρόμος προς το τεχνητό πάγκρεας - Πόσο κοντά βρισκόμαστε στη λύση; **I. Α. Βασιλάκης****12.30 - 12.50** Διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για το ρόλο της καλπροτεκτίνης κοπράνων στη διάγνωση και παρακολούθηση των νοσημάτων του πεπτικού στα παιδιά, **Α. Παπαδοπούλου****12.50 - 13.20** Συζήτηση**13.20 - 13.30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ****13.30 - 14.30 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ III**Προεδρείο: **Μ. Θεοδωρίδου - Β. Συριοπούλου****13.30 - 13.50** Εμβόλια Covid 19: Σημερινές γνώσεις και μελλοντικές προκλήσεις, **Β. Σπούλου****13.50 - 14.10** Μη COVID-19 παιδιατρικές λοιμώξεις, **Ε. Μπότσα****14.10 - 14.30** Συζήτηση**14.30 - 15.15** Συμπεράσματα - Λήξη Συνεδρίου

Γνωστικές και Εκπαιδευτικές Ανάγκες Εφήβων με Ιστορικό Νεοπλασματικής Νόσου

Φ. Μπακοπούλου

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο παιδικός καρκίνος και η θεραπεία του έχουν νευρογνωστικές απώτερες επιπλοκές καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής των παιδιών και των εφήβων, επιβιώναντων από καρκίνο της παιδικής ηλικίας. Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, η συνηθέστερη μορφή παιδικού καρκίνου, παρουσιάζει κορύφωση επίπτωσης στις ηλικίες μεταξύ 1 και 4 ετών, δηλαδή σε μια περίοδο έντονης ανάπτυξης του εγκεφάλου, ιδιαίτερα ευάλωτη στις επιδράσεις τοξικών παραγόντων λόγω της υψηλότερης μεταβολικής δραστηριότητας και της μικρότερης σταθερότητας της νεοσυντιθέμενης μυελίνης. Η θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας περιλαμβάνει υψηλής δραστηριότητας πολυχημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, οι οποίες σχετίζονται με γνωστικά ελλείμματα και μεταβολές στη δομή και τη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ο παιδικός καρκίνος φαίνεται να επηρεάζει γενικά τη νοημοσύνη και συγκεκριμένα την προσοχή, την επεξεργασία πληροφορι-

ών, τις εκτελεστικές λειτουργίες, την ανάκληση μνήμης, τις ψυχοκινητικές και λεκτικές δεξιότητες που -με τη σειρά τους- επηρεάζουν αρνητικά τις ακαδημαϊκές και μαθησιακές επιδόσεις των επιβιώναντων. Ωστόσο, η «πλαστικότητα» του εγκεφάλου κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής παρέχει ένα περιθώριο ευκαιρίας να ελαχιστοποιηθούν οι τοξικές επιπτώσεις, εφόσον γίνει έγκαιρα ειδική εκπαιδευτική παρέμβαση. Δεδομένου ότι τα ποσοστά επιβίωσης των παιδιών και των εφήβων με καρκίνο αυξάνονται με σταθερό ρυθμό, η διαβίου παρακολούθησή τους για νευρογνωστικές απώτερες επιπλοκές είναι επιτακτικής σημασίας, προκειμένου να βελτιωθεί η εκπαίδευση, η προοπτική εργασίας και η γενικότερη ποιότητα ζωής τους. Οι επαγγελματίες υγείας, οι εκπαιδευτικοί, το ευρύτερο κοινό, οι επιβιώσαντες και οι γονείς τους θα πρέπει να είναι ενήμεροι σχετικά με τις γνωστικές και εκπαιδευτικές συνέπειες του παιδικού καρκίνου.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: παιδικός καρκίνος, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, επιβιώσαντες, μαθησιακές δυσκολίες, νοημοσύνη

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Φλώρα Μπακοπούλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Εφηβικής Ιατρικής Μονάδα Αξιολόγησης και Πιστοποίησης Εφήβων με Μαθησιακές Δυσκολίες Ειδικό Κέντρο Εφηβικής Ιατρικής (Ε.Κ.Ε.Ι.) και Έδρα UNESCO Εφηβικής Υγείας και Ιατρικής
Tel: 6973208208 e-mail: fbacopoulou@med.uoa.gr

Η έννοια της μάθησης αφορά στην απόκτηση νέων ή στον μετασχηματισμό υφισταμένων γνώσεων, εμπειριών, δεξιοτήτων και συμπεριφορών¹. Μολονότι το ατομικό γνωστικό υπόβαθρο είναι σημαντικό, η φύση της μάθησης επηρεάζεται σε πολύ μεγάλο βαθμό και από το κοινωνικό περιβάλλον. Η μάθηση ελέγχεται από περίπλοκους γνωστικούς και νοητικούς μηχανισμούς, η διαταραχή των οποίων επηρεάζει σημαντικά τις μαθησιακές ικανότητες. Ο γνωστικός ψυχολόγος Tolman έχει περιγράψει τον τρόπο με τον οποίο δημιουργούνται οι γνωστικοί χάρτες στον εγκέφαλο, με τη διαμόρφωση και επεξεργασία των πληροφοριών, τονίζοντας περαιτέρω τη γνωστική φύση της μάθησης².

Σχεδόν 5,5% των παιδιών και των εφήβων ηλικίας 5-17 ετών πάσχουν από χρόνια νοσήματα ή καταστάσεις που δυσχεραίνουν την παρακολούθηση στο σχολείο (περίπου 0,6% του πληθυσμού), καθιστούν αναγκαία την ένταξή τους σε προγράμματα ειδικής αγωγής (3,7% του πληθυσμού) ή την απουσία τους από το σχολείο για μεγάλες χρονικές περιόδους (1,2% του πληθυσμού)³.

Ο παιδικός καρκίνος και η θεραπεία του φαίνεται πως έχουν ιατρικές, νευρογνωστικές και ψυχολογικές απώτερες επιπλοκές καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής των παιδιών και των εφήβων, επιβιώναντων από καρκίνο της παιδικής ηλικίας (ΕΚΠΗ). Είναι δε αξιοσημείωτο ότι ο καρκίνος της παιδικής ηλικίας απουσίαζε σε μεγάλο βαθμό από την παγκόσμια ατζέντα για την υγεία μέχρι το 2018 που αναπτύχθηκε παγκόσμια πρωτοβουλία για τον καρκίνο της παιδικής ηλικίας (*Global Initiative for Childhood Cancer*) (Πίνακας 1).

Η σύγχρονη παγκόσμια ατζέντα για την υγεία παρέχει μια μοναδική ευκαιρία για να επιταχυνθεί η πρόοδος στη φροντίδα και τον έλεγχο του παιδικού καρκίνου παγκοσμίως. Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί μεγάλη έμφαση στις γνωστικές επιπτώσεις του παιδιατρικού καρκίνου, καθώς ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι ο παιδιατρικός καρκίνος, ο τύπος καρκίνου, και κυρίως η θεραπεία του, επηρεάζουν αρνητικά τις μαθησιακές ικανότητες και τις εκπαιδευτικές επιδόσεις των ΕΚΠΗ^{4,5}.

Το επιστημονικό ενδιαφέρον για τις εκπαιδευτικές επιδόσεις των ΕΚΠΗ έχει προκύψει από την παρατήρηση ότι παιδιά και έφηβοι με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) ή όγκους του ΚΝΣ, που υποβάλλονται σε

χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, παρουσιάζουν μειωμένες γνωστικές λειτουργίες. Η έμφαση που δίνεται σε αυτούς τους τύπους καρκίνου οφείλεται στο γεγονός ότι οι δύο αυτοί τύποι αναλογούν σε περίπου 40% των περιπτώσεων παιδικού καρκίνου παγκοσμίως⁶.

Η ΟΛΛ είναι η συνηθέστερη μορφή παιδικού καρκίνου, που αντιστοιχεί σχεδόν στο 25% των καρκίνων σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 15 ετών⁷. Η αξιοσημείωτη βελτίωση στα ποσοστά επιβίωσης, από περίπου 10% στην δεκαετία του 1960 σε 90% στις ημέρες μας⁸, οφείλεται στη μεγάλη αποτελεσματικότητα των σύνθετων πρωτοκόλλων χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με την προφυλακτική θεραπεία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ).

Ο παιδικός καρκίνος φαίνεται να επηρεάζει γενικά την νοημοσύνη. Πιο συγκεκριμένα, οι ΕΚΠΗ μπορεί να παρουσιάζουν σημαντικά ελλείμματα στην προσοχή, την επεξεργασία πληροφοριών, τις εκτελεστικές λειτουργίες, την ανάκληση μνήμης, τις ψυχοκινητικές και λεκτικές δεξιότητες, που επηρεάζουν αρνητικά τις ακαδημαϊκές και μαθησιακές επιδόσεις των ΕΚΠΗ^{9,10}. Οι όροι 'chemo brain' και 'chemo fog' χρησιμοποιούνται συχνά για να περιγράψουν τα προβλήματα σκέψης και μνήμης που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία στους ΕΚΠΗ.

Μια αναδρομική μελέτη κοορτής 593 ενηλίκων επιβιώναντων ΟΛΛ και 409 μαρτύρων με αδελφική συγγένεια, από 23 κέντρα των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής και του Καναδά, έδειξε ότι οι επιβιώσαντες βίωσαν δυσκολίες στο σχολείο. Οι επιβιώσαντες ΟΛΛ στην παιδική ηλικία είχαν χαμηλότερες βαθμολογίες στα σχολικά μαθήματα και φοιτούσαν σε τμήματα ειδικής αγωγής ή σε τμήματα μαθησιακών δυσκολιών 3-4 φορές συχνότερα απ' ό, τι τα αδέλφια τους που δεν είχαν ιστορικό καρκίνου. Επιπρόσθετα, όταν οι ΕΚΠΗ φοιτούσαν σε τέτοια τμήματα, χρειάζονταν περισσότερο χρόνο να ολοκληρώσουν τις σπουδές τους σε σχέση με τα αδέλφια τους. Επίσης, οι επιβιώσαντες από ΟΛΛ είχαν περισσότερες πιθανότητες να απουσιάσουν από το σχολείο για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα, ή ακόμη και να επαναλάβουν ένα σχολικό έτος. Από την άλλη πλευρά, τα ποσοστά αποφοίτησης από κολέγια ή σχολεία δε διέφεραν ανάμεσα στους ΕΚΠΗ και στα αδέλφια τους. Οι επιβιώσαντες είχαν τις ίδιες πιθανότητες με τους αδερφούς και τις αδερφές τους

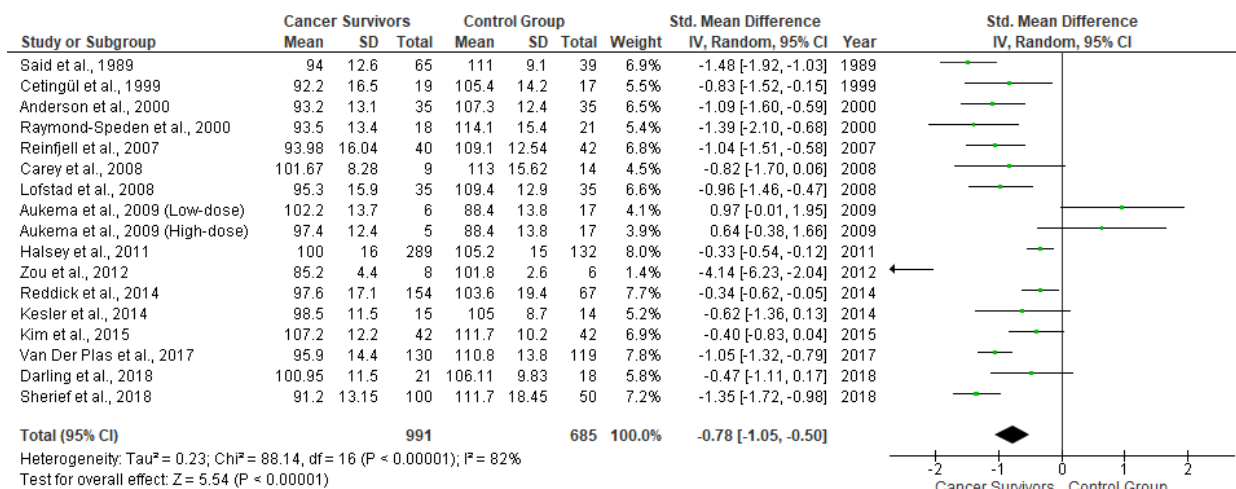
Πίνακας 1. Ο ΧΑΡΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Σεπτέμβριο 2000 	United Nations Millennium Development Goals (MDG) MDG4: Μείωση κατά 2/3 της παιδικής θνησιμότητας < 5 ετών έως 2015
Σεπτέμβριο 2011	United Nations General Assembly Ψήφισμα 66/2: πολιτική διακήρυξη της συνεδρίασης υψηλού επιπέδου της Γενικής Συνέλευσης για την πρόληψη και τον έλεγχο των μη μεταδοτικών νοσημάτων (Non-Communicable Diseases, NCD)
Μάιο 2013 	World Health Assembly Ψήφισμα 66.10: εγκρίνει παγκόσμιο σχέδιο δράσης WHO 2013-2020 για πρόληψη και έλεγχο NCD - στόχος 25% μείωση NCD θνησιμότητας έως 2025
Σεπτέμβριο 2015 	United Nations Sustainable Development Goals (SDG) SDG3: Εξασφάλιση υγιούς ζωής και προώθηση ευημερίας για όλους σε όλες τις ηλικίες
Μάιο 2017	World Health Assembly Ψήφισμα 70.12: Πρόληψη και έλεγχος του Καρκίνου στο πλαίσιο ολοκληρωμένης προσέγγισης (ενίσχυση εθνικών συστημάτων υγείας για αύξηση επιβίωσης, μείωση θνησιμότητας, βελτίωση ποιότητας ζωής)
Σεπτέμβριο 2018	World Health Organization Παγκόσμια πρωτοβουλία για τον Καρκίνο της Παιδικής Ηλικίας Global Initiative for Childhood Cancer

να ολοκληρώσουν τη δευτεροβάθμια εκπαίδευση και να αποκτήσουν ένα πανεπιστημιακό πτυχίο. Μολαταύτα, τα παιδιά που είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στην κρανιακή χώρα με δόση 24 Gy ή μεγαλύτερη, καθώς και τα παιδιά που διαγνώστηκαν σε μικρότερη ηλικία (κάτω των 6 ετών), είχαν χαμηλότερες βαθμολογίες στο σχολείο καθώς και λιγότερες πιθανότητες να φοιτήσουν σε κολέγιο¹¹.

Η μετα-ανάλυση 20 μελετών των Zhou και συνεργατών¹² σε 853 ΕΚΠΗ και 600 μάρτυρες επιβεβαίωσε ότι τα νευρογνωστικά ελλείμματα λόγω χημειοθεραπείας και/ή ακτινοθεραπείας σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες επιβίωσαντες από ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας, είναι μετρήσιμα σε κλινικό, δομικό και λειτουργικό επίπεδο.

Η ερευνητική μας ομάδα δημοσίευσε πρόσφατα μια μετα-ανάλυση¹³ 16 μελετών που περιλάμβαναν συνολικά 1.676 παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 16 ετών (991 επιβίωσαντες από ΟΛΛ και 685 υγιείς μάρτυρες) που αξιολογήθηκαν ως προς το νοητικό τους πηλίκο IQ (Intelligence Quotient) με την Κλίμακα Νοημοσύνης Wechsler για Παιδιά (είτε την αρχική έκδοση της κλίμακας WISC, ή την τρίτη, τέταρτη και την αναθεωρημένη έκδοσή της WISC-III, WISC-IV και WISC-R, αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικά χαμηλότερο συνολικό δείκτη νοημοσύνης στους ΕΚΠΗ σε σχέση με τους μάρτυρες στις αναπτυξιακά ευάλωτες περιόδους της παιδικής ηλικίας και της εφηβείας. Συγκεκριμένα, το μέσο συνολικό IQ βρέθηκε μεταξύ 85,2 - 107,2



Εικόνα 1. Forest plot μετα-ανάλυσης μελετών σχετικά με το μέσο συνολικό IQ (βάσει WISC) σε παιδιά και εφήβους επιβιώσαντες από ΟΛΛ και υγιείς μάρτυρες. IQ, intelligence quotient; WISC, Wechsler Intelligence Scale for Children; ΟΛΛ, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία¹³

στους ΕΚΠΗ και μεταξύ 88,4 - 114,1 στους μάρτυρες, όπως φαίνεται αναλυτικά στην Εικόνα 1. Η διαφορά στο μέσο συνολικό IQ μεταξύ μαρτύρων και ΕΚΠΗ κυμάνθηκε από -13,8 έως 20,6.

Κλινικά σημαντικές διαφορές στις γνωστικές λειτουργίες αναφορικά με το IQ καταδείχθηκαν όχι μόνο στη συνολική αλλά και στη λεκτική και πρακτική νοημοσύνη, μεταξύ ΕΚΠΗ και υγιών μαρτύρων (Εικόνες 2 & 3).

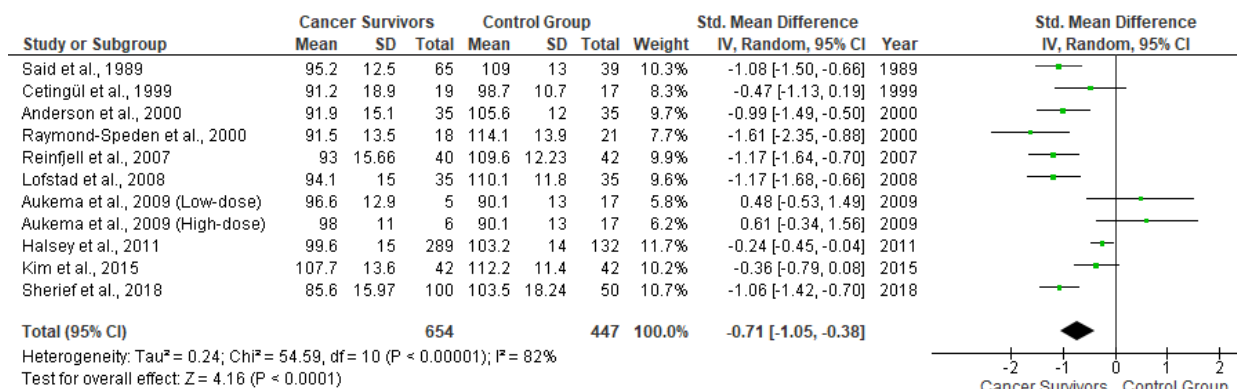
Λεκτική νοημοσύνη είναι η ικανότητα να χειρίζεται κάποιος με ευκολία τη γλώσσα και να κατανοεί οδηγίες και σημασίες. Εκδηλώνεται ως δεξιότητα των παιδιών να χρησιμοποιούν με άνεση τη μητρική τους γλώσσα, να μπορούν να διατυπώνουν με σαφήνεια τις σκέψεις τους και να κατανοούν όσα ακούν από τους συνομιλητές τους. Τα παιδιά με ανεπτυγμένη τη λεκτική νοημοσύνη τα καταφέρνουν συνήθως καλά στην ανάγνωση, στον γραπτό λόγο, στην αφήγηση ιστοριών, στις ξένες γλώσσες και στην απομνημόνευση λέξεων και ημερομηνιών.

Πρακτική νοημοσύνη είναι η ικανότητα του παιδιού να κατανοεί και να οργανώνει οπτικά ερεθίσματα μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα. Εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ικανότητά του να χρησιμοποιεί με ευέλικτο τρόπο διάφορες στρατηγικές μεθόδους ώστε

να λύνει προβλήματα. Η πρακτική νοημοσύνη χαρακτηρίζεται από την ικανότητα προσαρμογής σε νέες καταστάσεις και την προσαρμογή του ατόμου στις διάφορες καταστάσεις του εξωτερικού κόσμου.

Η ΟΛΛ αποτελεί νόσο κυρίως της πρώτης παιδικής ηλικίας, με κορύφωση της επίπτωσης στις ηλικίες μεταξύ 1 και 4 ετών¹⁴, δηλαδή σε μια περίοδο έντονης ανάπτυξης του εγκεφάλου και ιδιαίτερα ευάλωτη στις επιδράσεις τοξικών παραγόντων. Από αναπτυξιακή άποψη, σε αντίθεση με τους ενήλικες, κάθε προσβολή των αναπτυσσόμενων νευρωνικών δικτύων του παιδιατρικού εγκεφάλου, είτε από βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), είτε από τοξικούς παράγοντες (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία), έχει σημαντική επίπτωση, η οποία δεν αναμένεται να είναι στατικής φύσεως¹⁵. Η θεραπεία της ΟΛΛ περιλαμβάνει υψηλής δραστηριότητας αντιλευχαιμική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, οι οποίες, σύμφωνα με απεικονιστικές και γνωστικές μελέτες σχετίζονται με γνωστικά ελλείμματα και μεταβολές στη δομή και τη λειτουργία του ΚΝΣ⁸.

Η χημειοθεραπεία προκαλεί βλάβη του DNA, είτε άμεσα ή μέσω αύξησης του οξειδωτικού στρες. Οι Caron και συνεργάτες έδειξαν ότι η μεγάλη ποσότητα οξειδωμένης φωσφατιδυλοχολίνης στο εγκεφαλονω-



Εικόνα 2. Forest plot μετα-ανάλυσης μελετών σχετικά με τη μέση λεκτική νοημοσύνη (βάσει WISC) σε παιδιά και εφήβους επιβίωσαντες από ΟΛΛ και υγιείς μάρτυρες. WISC, Wechsler Intelligence Scale for Children; ΟΛΛ, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία¹³

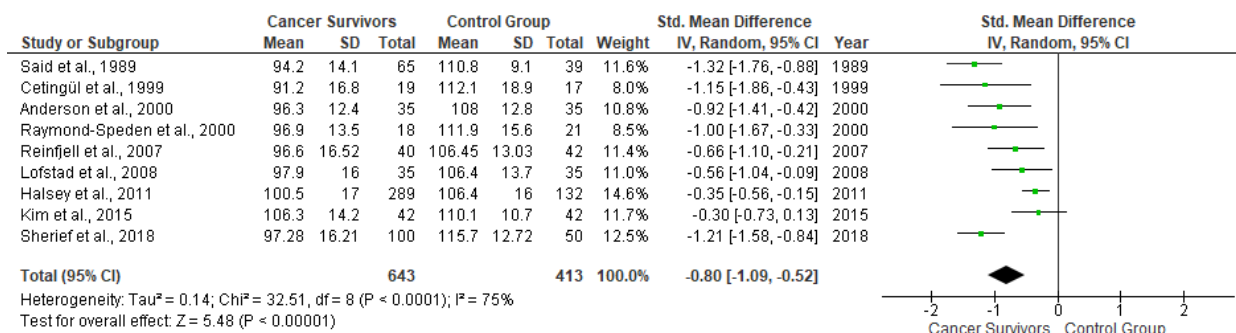
ταίο υγρό σχετίστηκε με μειωμένες εκτελεστικές λειτουργίες σε παιδιά που λάμβαναν χημειοθεραπεία για ΟΛΛ¹⁶. Επίσης, τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο ENY σε ασθενείς βρέθηκαν να είναι αντιστρόφως σχετιζόμενα με τη γνωστική λειτουργία πριν από την θεραπεία, ενώ αυξήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας για ΟΛΛ¹⁷. Η χημειοθεραπεία έχει επίσης σχετισθεί με βράχυνση του μήκους των τελομερών και γήρανση των κυττάρων, νευροφλεγμονή (μέσω συστηματικής απελευθέρωσης κυτοκινών) και ελαττωμένη αγγείωση και ροή αίματος στον εγκέφαλο¹⁸.

Ο εγκέφαλος των παιδιών είναι πιο ευάλωτος στις επιπτώσεις της αντικαρκινικής θεραπείας, δεδομένου ότι η τοξικότητα είναι πιο εύκολο να προκύψει λόγω υψηλότερης μεταβολικής δραστηριότητας και μικρότερης σταθερότητας της νεοσυντιθέμενης μυελίνης¹⁹. Η μελέτη των Cole και συνεργατών²⁰ υποστηρίζει την υπόθεση ότι το οξειδωτικό στρες και η νευροφλεγμονή συμβάλλουν στην επαγόμενη από τη χημειοθεραπεία επιδείνωση της νευρογνωστικής λειτουργίας των παιδιών με ΟΛΛ. Στην εν λόγω μελέτη, σε 350 επιβίωσαντες παιδικής ΟΛΛ, αναγνωρίστηκαν πολυμορφισμοί σε 3 γονίδια που σχετίζονται με αυξημένη ευπάθεια σε οξειδωτικό στρες και/ή νευροφλεγμονή [endothelial nitric oxide synthase (NOS3), catechol-O-methyltransferase (COMT), hemochromatosis (HFE), glutathione S-transferase pi (GSTP1), prostaglandin transporter (SLCO2A1)] ως

προβλεπτικοί δείκτες κατώτερης νευρογνωστικής έκβασης.

Η χημειοθεραπεία αποτελεί ισχυρό νευρο- και γλοιο-τοξικό παράγοντα που μπορεί να διαταράξει την νευρογένεση, τη μυελίνωση, τη διαμόρφωση νευρωνικών δικτύων, την νευρογένεση του ιππόκαμπου (που παίζει καθοριστικό ρόλο στη μνήμη) και τη λήπτυνση του φλοιού του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου¹⁸. Η χημειοθεραπεία είναι από τους βασικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην τοξικότητα του ΚΝΣ, δεδομένου ότι σχετίζεται με λευκοεγκεφαλοπάθεια και μειωμένο όγκο φαιάς και λευκής ουσίας τόσο σε φλοιώδεις, όσο και σε ορισμένες υποφλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου σε περιπτώσεις ΕΚΠΗ από ΟΛΛ, μεταβολές ενδεικτικές της απώλειας κυττάρων και/ή διαταραγμένης ανάπτυξης^{18,21}. Αυτές οι επαγόμενες από τη χημειοθεραπεία μεταβολές στο ΚΝΣ σχετίζονται με νευρογνωστικά ελλείμματα όσον αφορά στη μνήμη, στην ταχύτητα επεξεργασίας, στην προσοχή, στην νοημοσύνη και στις ακαδημαϊκές επιδόσεις¹⁸.

Η λευκοεγκεφαλοπάθεια λόγω χημειοθεραπείας αποτελεί γνωστή επιπλοκή της θεραπείας με μεθοτρεξάτη (η οποία αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής στην παιδική ΟΛΛ), καθώς και της φλουδαράβινης και κυταραβίνης, οι οποίες χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις υποτροπής της ΟΛΛ. Η λευκοεγκεφαλοπάθεια σε ορισμένες περιπτώσεις είναι ήπια και αναστρέψιμη, όμως μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη σε περιπτώ-



Εικόνα 3. Forest plot μετα-ανάλυσης μελετών σχετικά με τη μέση πρακτική νοημοσύνη (βάσει WISC) σε παιδιά και εφήβους επιβίωσαντες από ΟΛΛ και υγιείς μάρτυρες. WISC, Wechsler Intelligence Scale for Children; ΟΛΛ, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία¹³

σεις όπου η μεθοτρεξάτη συνδυάζεται με ακτινοθεραπεία²²⁻²⁷. Ωστόσο, η ενδοραχιαία χορήγηση μεθοτρεξάτης, που δεν συνοδεύεται από ακτινοθεραπεία, μπορεί να προκαλέσει τον ίδιο τύπο τοξικής λευκοεγκεφαλοπάθειας²⁸⁻³¹. Στα τέλη της δεκαετίας του 1990, η νευρογνωστική τοξικότητα είχε αποδοθεί στον συνδυασμό πολυπαραγοντικά σχήματα χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Ωστόσο, οι ΕΚΠΗ από ΟΛΛ που έλαβαν αποκλειστικά χημειοθεραπεία επίσης εμφάνισαν χαμηλότερα IQ³².

Συνεπώς, η σχετική συμβολή της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας στην νευρογνωστική τοξικότητα πιθανώς διαμεσολαβείται από άλλους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί πλήρως. Τέτοιοι παράγοντες κινδύνου είναι τα δοσολογικά σχήματα της ακτινοθεραπείας και της μεθοτρεξάτης, οι τρόποι χορήγησης, οι διαλύτες, η προϋπάρχουσα έλλειψη φυλλικού οξέος, ιδιοσυγκρασιακοί προδιαθεσικοί παράγοντες^{22,33} και γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των χορηγούμενων φαρμάκων⁸. Ο κίνδυνος τοξικών επιδράσεων φαίνεται να επηρεάζεται από την ηλικία, με τα δυσμενέστερα γνωστικά αποτελέσματα να παρουσιάζονται σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή για ΟΛΛ πριν την ηλικία των 6 ετών³², καθώς και σε επιβίωσαντες ΟΛΛ στη μέση ηλικία³⁴.

Οι κοινωνικές προεκτάσεις των γνωστικών και μαθησιακών δυσκολιών που προκαλούνται από τον παιδικό καρκίνο περιλαμβάνουν τον ενδοσχολικό εκφοβισμό (bullying), καθώς και προβλήματα κοινωνικής ένταξης.

Οι μεγάλες περίοδοι απουσίας των ΕΚΠΗ από το σχολείο εξαιτίας των συνεχόμενων ιατρικών παρεμβάσεων αποτελούν έναν ακόμη παράγοντα επιδείνωσης των κοινωνικών τους σχέσεων. Ένας ακόμη παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι το γεγονός ότι κατά τη μακρά διαδικασία αντιμετώπισης των συνολικών επιπτώσεων (σωματικές, ψυχολογικές κ.α.) του παιδικού καρκίνου και της επιστροφής στην φυσιολογική ζωή, οι ΕΚΠΗ ενδέχεται να βιώσουν κοινωνική απομόνωση και χάσουν το κίνητρο να ξεπεράσουν τις δυσκολίες τους. Οι γνωστικές ικανότητες και οι ακαδημαϊκές δεξιότητες καθορίζουν, σε μεγάλο βαθμό, το επάγγελμα και την απασχόληση του κάθε ατόμου, μολονότι η επαγγελματική αποκατάσταση και η συνολική ποιότητα ζωής δεν σχετίζονται πάντοτε με την εκπαίδευση. Μια προηγούμενη μελέτη σε επιβίωσαντες από όγκους του ΚΝΣ ανέφερε υψηλότερα ποσοστά ανεργίας σε σχέση με υγιείς μάρτυρες και επιβίωσαντες από άλλους τύπους παιδικού καρκίνου³⁵.

Ωστόσο, η «πλαστικότητα» του εγκεφάλου κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής παρέχει ένα περιθώριο ευκαιρίας να ελαχιστοποιηθούν οι τοξικές επιπτώσεις εφόσον γίνει παρέμβαση όσο το δυνατόν νωρίτερα. Όσον αφορά σε παιδιά που βιώνουν τις τοξικές επιπτώσεις της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας, οι εξειδικευμένες παρεμβάσεις σε πρώιμο στάδιο είναι απαραίτητες προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι συνέπειες αυτές και να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή έκβαση. Το εκπαιδευτικό περιβάλλον αποτελεί ένα βασικό πεδίο υλοποίησης παρεμβάσεων για επιβίωσαντες από ΟΛΛ.

Η ανάπτυξη ειδικά σχεδιασμένων και οργανωμένων σχολικών τάξεων και προγραμμάτων αποτελούν προτεραιότητα, προκειμένου τα παιδιά και οι έφηβοι ΕΚΠΗ να ξεπεράσουν ενδεχόμενες μαθησιακές, νευρογνωστικές ή ψυχοκοινωνικές δυσκολίες⁶.

Ο σχεδιασμός ευέλικτων τμημάτων και τμημάτων ειδικής αγωγής θα επιτρέψει στους εκπαιδευτικούς να βοηθήσουν τους ΕΚΠΗ να ολοκληρώσουν τη σχολική εκπαίδευση και να βελτιώσουν τόσο τις ακαδημαϊκές τους επιδόσεις, όσο και τη συνολική ποιότητα της ζωής τους. Ορισμένα κέντρα για ασθενείς με καρκίνο έχουν θεσπίσει προγράμματα σχολικής επανένταξης με σκοπό την προσαρμογή των ΕΚΠΗ κατά την επιστροφή τους στο σχολείο. Οι άμεσες εκπαιδευτικές υπηρεσίες και παρεμβάσεις θεωρούνται καθοριστικής σημασίας για την ολιστική φροντίδα των ΕΚΠΗ, έτσι ώστε να αντιμετωπίσουν τις γνωστικές και κοινωνικο-συναισθηματικές τους ανάγκες¹⁵.

Οι εκπαιδευτικοί ειδικής αγωγής θα πρέπει να παρακολουθούν στενά τις επιδόσεις και τη συμπεριφορά των ΕΚΠΗ προκειμένου να εντοπίσουν έγκαιρα πιθανές ελλείψεις στις εκπαιδευτικές τους επιδόσεις και την κοινωνική τους ζωή³⁶. Η στενή νευρογνωστική παρακολούθηση κατά την περίοδο της θεραπείας, θα βοηθήσει τους επαγγελματίες υγείας που συμμετέχουν στη φροντίδα των ΕΚΠΗ να λαμβάνουν περισσότερο ενημερωμένες αποφάσεις σχετικά με τις κλινικές, εκπαιδευτικές και ψυχολογικές παρεμβάσεις. Τα προγράμματα γνωστικής αποκατάστασης, όπως τα 'Attention Process Training'³⁷ και 'Pay Attention!'³⁸, έχουν παρουσιάσει κάποια ποσοστά αποτελεσματικότητας στην αντιμετώπιση προβλημάτων διάσπασης προσοχής σε ασθενείς με λευχαιμία³⁹.

Έχουν επίσης δημιουργηθεί υπολογιστικά προγράμματα με σκοπό τη διαχείριση των ελλειμμάτων της μνήμης εργασίας σε παιδιά με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας⁴⁰. Επιπλέον, η κόπωση και τα προβλήματα που σχετίζονται με τη διάθεση

μπορεί να αντιμετωπιστούν με φαρμακοθεραπεία, ενώ τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη γνωστική δυσλειτουργία των ενηλίκων βρίσκονται υπό διερεύνηση⁴¹. Περαιτέρω, η κοινωνική υποστήριξη μέσω της δικτύωσης και των οργανωμένων ομαδικών δραστηριοτήτων μπορεί να απαλύνει τα συναισθήματα κοινωνικής απομόνωσης.

Πρόσφατα, οι Klonoff-Cohen και συνεργάτες⁴² δημιούργησαν την πρώτη διαδραστική ιστοσελίδα LEAP3 AHEAD (Late Effects Awareness for the Physicians, Patients, specifically, survivors with acute lymphocytic leukemia, and the Public: Advancing Health and Eliminating All Disparities), με σκοπό την επιμόρφωση του κοινού, των ΕΚΠΗ (όλων των ηλικιών) και των επαγγελματιών που συμμετέχουν στην φροντίδα του καρκίνου, σχετικά με τις απώτερες επιπλοκές των επιβιωσάντων από ΟΛΛ καθώς και την παροχή πληροφοριών για την επιτυχή σχολική και κοινωνική επανένταξή τους.

Δεδομένου ότι τα ποσοστά επιβίωσης των παιδιών και των εφήβων που πάσχουν από ΟΛΛ, και από καρκίνο γενικότερα, αυξάνονται με σταθερό ρυθμό, η τακτική δια βίου παρακολούθησή τους για νευρογνωστικές απώτερες επιπλοκές είναι επιτακτικής σημασίας προκειμένου να βελτιωθεί η εκπαίδευση, η προοπτική εργασίας και η γενικότερη ποιότητα ζωής των επιβιωσάντων. Οι κρατικές αρχές και οι ιδιωτικοί φορείς σε ολόκληρο τον κόσμο θα πρέπει να ευαισθητοποιήσουν το κοινό σχετικά με τις γνωστικές και εκπαιδευτικές συνέπειες του παιδικού καρκίνου. Στα επόμενα χρόνια η ενδελεχής γνώση σχετικά με το γονιδιωματικό τοπίο της ΟΛΛ θα αποτελέσει τη βάση για την αξιοποίηση της ιατρικής ακριβείας. Μεγάλες προκλήσεις θα αποτελέσουν ο εντοπισμός προγνωστικών βιοδεικτών, η εισαγωγή μοριακά στοχευμένων δοσολογικών σχημάτων, η βελτίωση των σύνθετων και τοξικών θεραπευτικών σχημάτων, και η ενσωμάτωση θεραπειών που θα αντισταθμίζουν ή θα αποτρέπουν τις γνωστικές επιπλοκές. ■

ABSTRACT

Cognitive and Educational Needs of Adolescents with a History of Cancer**F. Bacopoulou**

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

Pediatric cancer and its treatment can cause neurocognitive late effects throughout the lifespan of children and adolescents, childhood cancer survivors. Pediatric cancer affects intelligence in general; more specifically it affects attention, information processing, executive functions, memory retrieval, psychomotor and verbal skills, all of which negatively influence the academic and overall learning achievements of survivors.

Acute lymphoblastic leukemia, the commonest pediatric cancer, has a peak incidence between 1-4 years of age, a period during which robust brain development is highly vulnerable to toxic effects due to the higher metabolic activity and lower stability of the newly synthesized myelin. The treatment for acute lymphoblastic leukemia includes highly effective chemotherapy and irradiation, both of which are associated with cognitive impairments

and changes in the central nervous system structure and function. On the other hand, brain 'plasticity' early in life provides a 'window' of opportunity to minimize toxic effects by intervening as early as possible. For children experiencing the toxic effects of chemotherapy or radiotherapy, close neurocognitive monitoring along cancer treatment and specialized early interventions are needed to minimize these consequences and achieve the best possible outcomes. As the survival rates of children and adolescents with cancer are steadily increasing, the regular, lifelong follow-up for neurocognitive late effects is imperative to improve their education and employment prospects and overall, their quality of life. State authorities and private organizations across the globe must raise awareness about the cognitive and educational consequences of pediatric cancer.

KEY WORDS: cancer, acute lymphoblastic leukemia, survivors, learning difficulties, IQ

REFERENCES

1. De Houwer J, Barnes-Holmes, D and Moors A. What is learning? On the nature and merits of a functional definition of learning. *Psychon Bull Rev* 2013;20:631- 642.
2. Çeliköz N, Erişen Y, Şahin M. Cognitive learning theories. In: Akdemir AS, Kaya Z, Akdemir OA, editors. *Learning and Teaching: Theories, Approaches and Models*, 1st English Ed. Ankara: Çözüm Publishing; 2016.
3. Wenger BL, Kaye HS, La Plante MP. Disabilities Among Children. *Disability Statistics Abstract* No. 15. In: U.S. Department of Education, National Institute on Disability and Rehabilitation Research; Washington, DC; 1995.
4. Van Dongen-Melman JE. Developing psychosocial aftercare for children surviving cancer and their families. *Acta Oncol* 2000;39:23 - 31.
5. Mohrmann C, Henry J, Hauff M, Hayashi RJ. Neurocognitive outcomes and school performance in solid tumor cancer survivors lacking therapy to the central nervous system. *J Pers Med* 2015; 5:83 - 90.
6. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) National Cancer Policy Board, Hewitt M, Weiner SL, Simone JV. *Childhood cancer survivorship: improving care and quality of life*. Washington, DC: National Academies Press. 2003.
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, et al. *SEER Cancer Statistics Re-*

REFERENCES

- view, 1975-2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2013.
8. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015;373: 1541 - 1552.
9. Vardy J, Wefel JS, Ahles T, Tannock IF, Schagen SB. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: An international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol* 2008;19:623 - 629.
10. Brown RT, Sawyer MB, Antoniou G, Toogood I, Rice M, Thompson N, et al. A 3-year follow-up of the intellectual and academic functioning of children receiving central nervous system prophylactic chemotherapy for leukemia. *J Dev Behav Pediatr* 1996;17:392 - 398.
11. Haupt R, Fears TR, Robison LL, Mills JL, Nicholson HS, Zeltzer LK, et al. Educational attainment in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 1994;272: 1427 - 1432.
12. Zhou C, Zhuang Y, Lin X, Michelson AD and Zhang A. Changes in neurocognitive function and central nervous system structure in childhood acute lymphoblastic leukaemia survivors after treatment: A meta-analysis. *Br J Haematol* 2020;188:945 - 961.
13. Mavrea K, Efthymiou V, Katsibardi K, Tsarouhas K, Kanaka-Gantenbein C, Spandidos DA, et al. Cognitive function of children and adolescent survivors of acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *Oncol Lett* 2021;21(4):262.
14. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2020;395:1146 - 1162.
15. Rey-Casserly C, Meadows ME. Developmental perspectives on optimizing educational and vocational outcomes in child and adult survivors of cancer. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:243 - 250.
16. Caron JE, Krull KR, Hockenberry M, Jain N, Kaemingk K, Moore IM. Oxidative stress and executive function in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:551 - 556.
17. Cole PD, Beckwith KA, Vijayanathan V, Roychowdhury S, Smith AK, Kamen BA. Folate homeostasis in cerebrospinal fluid during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Neurol* 2009;40:34 - 41.
18. Ikonomidou C. Chemotherapy and the pediatric brain. *Mol Cell Pediatr* 2018;5:8.
19. Pääkkö E, Harila-Saari A, Vanionpää L, Himanen S, Pyhtinen J, Lanning M. White matter changes on MRI during treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: Correlation with neuropsychological findings. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:456 - 461.
20. Cole PD, Finkelstein Y, Stevenson KE, Blonquist TM, Vijayanathan V, Silverman LB, et al. Polymorphisms in genes related to oxidative stress are associated with inferior cognitive function after therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2015;33:2205 - 2211.
21. van der Plas E, Schachar RJ, Hitzler J, Crosbie J, Guger SL, Spiegler BJ, et al. Brain structure, working memory and response inhibition in childhood leukemia survivors. *Brain Behav* 2016;7:e00621.
22. Cruz-Sanchez FF, Artigas J, Cervos-Navarro J, Rossi ML, Ferszt R. Brain lesions following combined treatment with methotrexate and craniospinal irradiation. *J Neurooncol* 1991;10:165 - 171.
23. Antunes NL, Souweidane MM, Lis E, Rosenblum MK, Steinhilber PG. Methotrexate leukoencephalopathy presenting as Klüver-Bucy syndrome and uncinat seizures. *Pediatr Neurol* 2002;26:305 - 308.
24. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ; Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002;20: 4643 - 4648.
25. Lai R, Abrey LE, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Treatment-induced leukoencephalopathy in primary CNS lymphoma: A clinical and autopsy study. *Neurology* 2004;62:451 - 456.
26. Rubinstein LJ, Herman MM, Long TF, Wilbur JR. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy: A complication of treated central nervous system leukemia and lymphoma. *Cancer* 1975;35:291 - 305.
27. Stone JA, Castillo M, Mukherji SK. Leukoencephalopathy complicating an Ommaya reservoir and chemotherapy. *Neuroradiology* 1999;41:134 - 136.
28. Abelson HT. Methotrexate and central nervous sys-

REFERENCES

- tem toxicity. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1999 - 2001.
29. Allen JC, Rosen G, Mehta BM, Horten B. Leukoencephalopathy following high-dose iv methotrexate chemotherapy with leucovorin rescue. *Cancer Treat Rep* 1980;64:1261 - 1273.
30. Omuro AM, DeAngelis LM, Yahalom J, Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J, et al. Chemoradiotherapy for primary CNS lymphoma: An intent-to-treat analysis with complete follow-up. *Neurology* 2005;64:69 - 74.
31. Lövgren K, Kelkar P, Ozdoba C, Ramelli G, Remonda L, Schroth G. Pure methotrexate encephalopathy presenting with seizures: CT and MRI features. *Pediatr Radiol* 1998;28:86 - 91.
32. Sleurs C, Lemiery J, Vercruysse T, Nolf N, Van Calster B, Deprez S, et al. Intellectual development of childhood ALL patients: A multicenter longitudinal study. *Psychooncology* 2017;26:508 - 514.
33. Perry A, Schmidt RE. Cancer therapy-associated CNS neuropathology: An update and review of the literature. *Acta Neuropathol* 2006;111:197 - 212.
34. Krull KR, Brinkman TM, Li C, Armstrong GT, Ness KK, Srivastava DK, et al. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol* 2013;31:4407 - 4415.
35. Dumas A, Berger C, Auquier P, Michel G, Fresneau B, Allodji RS, et al. Educational and occupational outcomes of childhood cancer survivors 30 years after diagnosis: A French cohort study. *Br J Cancer* 2016;114:1060 - 1068.
36. Bisen-Hersh EB, Hiney PN, Walker EA. Disruption of learning processes by chemotherapeutic agents in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia and preclinical models. *J Cancer* 2011;2:292 - 301.
37. Sohlberg M, Mateer C. Attention Process Training (APT). Washington, DC: Association for Neuropsychological Research and Development. 1987.
38. Thomson J, Kerns K. Pay Attention! A children's attention process training program. 2nd ed. Wake Forest, NC: Lash & Associates Publishing. 2005.
39. Penkman L. Remediation of attention deficits in children: A focus on childhood cancer, traumatic brain injury and attention deficit disorder. *Pediatr Rehabil* 2004;7:111 - 123.
40. Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, Johnson M, Gustafsson P, Dahlström K, et al. Computerized training of working memory in children with ADHD - a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:177 - 186.
41. Shaw EG, Rosdhal R, D'Agostino RB Jr, Lovato J, Naughton MJ, Robbins ME, et al. Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: Effect on cognitive function, mood, and quality of life. *J Clin Oncol* 2006;24:1415 - 1420.
42. Klonoff-Cohen H, Navarro A, Klonoff EA. Late effects awareness website for pediatric survivors of acute lymphocytic leukemia. *PLoS One* 2018;13:e0193141.

Γονιδιακή Θεραπεία στη Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία

Ε. Κόκκινου, R.Pons

Α' Παιδιατρικής Κλινικής, Ιατρικής Σχολής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων ²Η Αγία Σοφία²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία (NMA, Spinal Muscular Atrophy, SMA) είναι ένα από τα πιο συχνά γενετικά νοσήματα που χαρακτηρίζεται από προοδευτική αδυναμία των σκελετικών και αναπνευστικών μυών, με αποτέλεσμα σημαντικού βαθμού ανεπάρκεια. Η διαταραχή αυτή οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου επιβίωσης του κινητικού νευρώνα 1 (Survival Motor Neuron 1 gene, SMN1) που έχουν ως συνέπεια μειωμένη έκφραση της πρωτεΐνης SMN και εκφύλιση του κατώτερου κινητικού νευρώνα. Για το νόσημα αυτό δεν υπήρχαν διαθέσιμα φάρμακα για θεραπεία. Τα τελευταία όμως χρόνια, λαμβάνοντας υπόψη και τη σχετικά πρόσφατη ταυτοποίηση της γενετικής βάσης του νοσήματος, έχουν πραγματοποιηθεί και συνεχώς πραγματοποιούνται κλινικές μελέτες φάσης 1-3 με θεραπευτικές προσεγγίσεις

για τη νόσο, που περιλαμβάνουν είτε γονιδιακή θεραπεία αντικατάστασης είτε τροποποιητικές θεραπείες, με αποτέλεσμα τόσο η Υπηρεσία Υγείας και Φαρμάκων της Αμερικής (Food and Drug Administration, FDA) όσο και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) να έχουν ήδη εγκρίνει ορισμένες από αυτές και να έχουν χορηγηθεί σε αρκετούς ασθενείς σε όλο τον κόσμο, συμπεριλαμβανομένης και της χώρας μας, με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. Ωστόσο, η διαθεσιμότητα των εν λόγω αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων έχουν εγείρει πλήθος ηθικών, ιατρικών και οικονομικών θεμάτων προς συζήτηση και αντιμετώπιση. Το συγκεκριμένο άρθρο είναι μία ανασκόπηση σχετικά με τις διαθέσιμες νέες θεραπείες για την NMA.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΗΤΗΡΙΟΥ: νωτιαία μυϊκή ατροφία, νόσος του κινητικού νευρώνα, νευρομυϊκή διαταραχή, γονιδιακή θεραπεία, τροποποιητική θεραπεία

Εισαγωγή

Η Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία (NMA, Spinal Muscular Atrophy, SMA) θεωρείται μία από τις πιο συχνές αιτίες βρεφικής θνησιμότητας, οφειλόμενη σε γενετικούς παράγοντες. Ο όρος «NMA/SMA» χρησιμοποιείται για να συμπεριλάβει/χαρακτηρίσει μία ποικίλη, ετερογενή, ομάδα κληρονομούμενων νευρομυϊκών διαταραχών

και περιγράφει την υποκείμενη μακροπαθολογία της νόσου, που χαρακτηρίζεται από ατροφία και εκφύλιση των προσθίων κεράτων στο νωτιαίο μυελό και στο εγκεφαλικό στέλεχος, με αποτέλεσμα την προοδευτική συμμετρική μυϊκή αδυναμία και ατροφία. Στις κλινικές εκδηλώσεις αυτής της ομάδας νευρομυϊκών διαταραχών δύναται να εμπλέκονται και άλλα όργανα ή τμήμα-

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Roser Pons, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νευρολογίας, Υπεύθυνη Ειδικής Μονάδας Παιδονευρολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Γ. Ν. Παίδων Αθηνών «Η Αγία Σοφία», Τηλ.2107467603, e-mail: roserpons@med.uoa.gr

τα του νευρικού συστήματος.¹

Η SMA πρωτοπεριγράφηκε στα τέλη του 1800, και συγκεκριμένα ο Guido Werdnig του Πανεπιστημίου της Βιέννης το 1891 παρουσίασε το πρώτο περιστατικό SMA σε ομιλία με θέμα «Περίπτωση μυϊκής δυστροφίας με ευρήματα από τον νωτιαίο μυελό», όπου περιέγραψε δύο ασθενείς με προοδευτική αδυναμία στα κάτω άκρα, συνοδό τρόμο στα άνω άκρα, πρόωρο θάνατο και ευρήματα συμμετρικής απώλειας προσθίων κεράτων άμφω σε αυτοψία. Παράλληλα, την ίδια χρονιά ο Johann Hoffman του Πανεπιστημίου της Χαϊδελβέργης περιέγραψε ασθενείς με παρόμοια ευρήματα και εισήγαγε τον όρο SMA για να περιγράψει βρέφη με προοδευτική αδυναμία, τρόμο και θάνατο από πνευμονία νωρίς στην παιδική ηλικία. Επίσης, ο Hoffman παρατήρησε ότι τα προσβεβλημένα βρέφη γεννιούνταν από υγιείς γονείς και ότι το ίδιο νόσημα συνέβαινε και στα αδέρφια τους. Μισό αιώνα αργότερα τόσο ο Wohlfart και οι συνεργάτες του όσο και οι Kugelberg και WELANDER περιέγραψαν πιο ήπιες μορφές SMA. Το 1961 οι Byers και Banker ταξινόμησαν για πρώτη φορά τους ασθενείς με SMA σε 3 ομάδες/κατηγορίες με βάση την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων. Το 1992 υιοθετήθηκε ένα σύστημα ταξινόμησης στο οποίο οι διαφορετικοί τύποι SMA διακρίθηκαν βάσει του υψηλότερου επιπέδου κινητικής λειτουργίας (π.χ. κάθισμα ή όρθια στάση).²

Σήμερα γνωρίζουμε ότι η SMA είναι ένα γενετικό μονογονιδιακό νόσημα που κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο. Μελέτες αναφέρουν ότι περίπου 98% των περιπτώσεων φέρουν το παθολογικό γονίδιο από προηγούμενες γενιές (και οι δύο γονείς είναι φορείς) και μόνο στο 2% μπορεί να εμφανιστεί μετάλλαξη πρώτη φορά εκ νέου (de novo). Το 1995 ανακαλύφθηκε/ταυτοποιήθηκε το υπεύθυνο γονίδιο *SMN1* (survival motor neuron 1, κινητικός νευρώνας επιβίωσης 1) που βρίσκεται στη χρωμοσωμική περιοχή 5q και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη SMN. Η συχνότητα της νόσου είναι 1:6.000-10.000 και η συχνότητα των φορέων υπολογίζεται σε 1:54 (1:40-60).³ Στην Ελλάδα η SMA θεωρείται ότι αποτελεί το τρίτο πιο συχνό γενετικό νόσημα μετά τη μεσογειακή αναιμία και την ινοκυστική νόσο και, παρότι δεν υπάρχουν επίσημες επιδημιολογικές μελέτες, υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο γεννιούνται περίπου 10 παιδιά με τη νόσο.⁴

Στο 95% περίπου των περιπτώσεων η νόσος οφείλεται σε ομόζυγη έλλειψη των εξονίων 7 και/ή 8 του γονιδίου *SMN1* (OMIM:600354) και στο υπόλοιπο 5% οι περισσότεροι ασθενείς είναι σύνθετοι ετεροζυγώτες για έλλειψη και σημειακή μετάλλαξη του *SMN1*. Ωστόσο, η ποικιλομορφία στην κλινική έκφραση του νοσήματος εξαρτάται από την παρουσία στην ίδια γενετική θέση ενός άλλου αντιγράφου γονιδίου, του *SMN2*. Στον άνθρωπο υπάρχουν δύο μορφές γονιδίου *SMN*, το τελομερικό *SMN1* και το κεντρομερικό *SMN2*. Το γονίδιο *SMN1* παράγει πλήρους μήκους αντίγραφα αγγελιοφόρου RNA (mRNA) που κωδικοποιούν την πλήρως λειτουργική SMN πρωτεΐνη. Το γονίδιο *SMN2* είναι πανομοιότυπο με το γονίδιο *SMN1*, με μόνη διαφορά την αντικατάσταση μία κυτοσίνης από τυροσίνη (840C>T), με αποτέλεσμα τον αποκλεισμό του εξονίου 7 κατά τη διάρκεια του ματίσματος του προ-mRNA στο 85% των αντιγράφων. Η επακόλουθη τροποποιημένη (κολοβή) πρωτεΐνη δεν είναι λειτουργική και πολύ γρήγορα αποδομείται/καταστρέφεται. Σε ένα ποσοστό 15% των αντιγράφων mRNA υπάρχει το εξόνιο 7 και μπορεί να παραχθεί κάποιου βαθμού λειτουργική πρωτεΐνη.¹⁻³

Συνοψίζοντας, λοιπόν, όλοι οι ασθενείς με SMA παρουσιάζουν πλήρη έλλειψη έκφρασης του *SMN1* γονιδίου και ποικιλία έκφρασης του *SMN2* γονιδίου, ενώ αναγνωρίζεται ότι ο αριθμός των *SMN2* αντιγράφων συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη βαρύτητα του SMA τύπου. Δηλαδή, όσο περισσότερα αντίγραφα *SMN2* υπάρχουν σε έναν ασθενή, τόσο ηπιότερα τα συμπτώματα που εμφανίζει. Χωρίς *SMN2* αντίγραφα, η απώλεια της *SMN1* λειτουργίας μπορεί να είναι μοιραία/θανατηφόρα, ενώ άτομα με 5 ή περισσότερα *SMN2* αντίγραφα μπορεί να μην εμφανίσουν καθόλου συμπτώματα. Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω δεδομένα, σήμερα η SMA ταξινομείται σε 5 κατηγορίες, με την αντίστοιχη ονοματολογία, ήτοι SMA τύπου 0, SMA τύπου I (παλαιότερα γνωστή ως νόσος Werdnig-Hoffman ή οξεία SMA), SMA τύπου II (παλαιότερα γνωστή ως νόσος Dubowitz ή χρόνια SMA), SMA τύπου III (παλαιότερα γνωστή ως νόσος Kugelberg-Welander ή νεανική SMA), SMA τύπου IV (εφηβικού/ενηλικίου τύπου έναρξης).¹ **Πίνακας 1**

Οι ασθενείς με SMA τύπου I δεν μπορούν να κατακτήσουν την καθιστή θέση και τα συμπτώματα εμφανίζονται στην πρώτη βρεφική ηλικία (<6 μηνών) με υπο-

Πίνακας 1. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ SMA ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΝΟΣΟΥ ΧΩΡΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μορφή Συχνότητα	Ηλικία έναρξης συμπτωμάτων	Επίπεδο Κινητικής Λειτουργίας	Συνήθη χαρακτηριστικά	Προσδόκιμο επιβίωσης	Αριθμός SMN2 αντιγράφων
Τύπος 0 (<5%)	Εμβρυικά Προγεννητικά	Αναπνευστική υποστήριξη	- Μειωμένη ενδομήτρια κινητικότητα - Ανάγκη υποστήριξης αναπνευστικής λειτουργίας από τη γέννηση - Σοβαρή μυϊκή αδυναμία και υποτονία - Απουσία αντανακλαστικών - Διπληγία προσώπου - Συγκάμψεις αρθρώσεων - Πιθανή ευρεία συστηματική δυσλειτουργία	< 6 μηνών	0-1
Τύπος I (~60%)	0-6 μηνών	Αδυναμία καθιστής θέσης χωρίς υποστήριξη	- Φτωχός έλεγχος κεφαλής - Αδυναμία καθίσματος χωρίς υποστήριξη - Παράδοση αναπνοή, αναπνευστική ανεπάρκεια - Μυϊκή αδυναμία και υποτονία - Απόντα ή μειωμένα αντανακλαστικά - Οφθαλμική συμμετοχή	< 2 ετών	2 (1-3)
Τύπος II (~10%)	6-18 μηνών	Καθιστή θέση, αδυναμία ανεξάρτητης όρθιας στάσης	- Προοδευτική μυϊκή αδυναμία και υποτονία - Μειωμένα αντανακλαστικά - Αναπνευστική δυσλειτουργία - Μυοσκελετικές ανωμαλίες - Τρόμος χεριών	> 2 ετών	3 (2-4)
Τύπος III (<5%)	>18 μηνών	Βάδιση	- Προοδευτική μυϊκή αδυναμία και υποτονία - Ενδεχόμενη απώλεια ικανότητα βάδισης - Πιθανόν τρόμος χεριών	Ενήλικο ζωή	3,4
Τύπος IV (~20%)	>21 ετών	Όλες οι κινητικές λειτουργίες	- Πολύ ήπια, αλλά προοδευτική μυϊκή αδυναμία και υποτονία - Διαταραχές βάδισης	Ενήλικο ζωή	≥4

τονία (υποτονικό βρέφος), μειωμένη αυτόματη κινητικότητα και παράδοξο πρότυπο αναπνοής. Το προσδόκιμο επιβίωσης συσχετίζεται με το βαθμό ανεπάρκειας των αναπνευστικών μυών και είναι μικρότερο από τα 2 πρώτα έτη ζωής, χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Οι ασθενείς με SMA τύπου II εκδηλώνουν μία ηπιότερη έκφραση της νόσου με έναρξη των συμπτωμάτων σε ηλικία μεταξύ 6 έως 18 μηνών. Σε αυτόν τον τύπο οι ασθενείς μπορούν να κάθονται χωρίς υποστήριξη, αλλά δεν κατορθώνουν να βαδίσουν ανεξάρτητα, από το αναπνευστικό σύστημα συνήθως έχουν ανάγκη χρήσης μηχανήματος μη επεμβατικού αερισμού πριν από την ενήλικη ζωή και από το ορθοπεδικό σύστημα εμφανίζουν επιπλοκές, όπως σοβαρού βαθμού σκολίωση και συγκάμψεις στις αρθρώσεις. Οι ασθενείς των πρώτων κατηγοριών του νοσήματος (I και II) αρκετά συχνά παρουσιάζουν καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης και δυσφαγία, με ανάγκη αναπροσαρμογής της διατροφής και της καθημερινής θερμιδικής πρόσληψης με χρήση υπερπρωτεϊνικών και υπερθερμιδικών συμπληρωμάτων ή στις πιο βαριές περιπτώσεις με τοποθέτηση γαστροστομίας. Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται διεπιστημονική προσέγγιση αποκατάστασης από θεραπευτές για αναπνευστική, ορθοπεδική, ψυχολογική, φυσιοθεραπευτική, λογοθεραπευτική και διατροφική υποστήριξη. Οι ασθενείς με SMA τύπου III και IV αποτελούν τις ακόμη ηπιότερες μορφές έκφρασης της νόσου με καθυστερημένη έναρξη των συμπτωμάτων, ικανότητα ανεξάρτητης βάδισης και ποικίλου βαθμού κλινική εικόνα. Επιπλέον, στον SMA τύπο IV συνήθως δεν εκδηλώνονται συμπτώματα απειλητικά για τη ζωή του ασθενούς.^{1,2,5}

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η πρωτεΐνη SMN εκφράζεται ευρέως στον ανθρώπινο οργανισμό και γενικά στα ευκαρυωτικά κύτταρα, με μεγαλύτερο βαθμό έκφρασης στα κύτταρα του εγκεφάλου, του ήπατος, των νεφρών και του νωτιαίου μυελού και μέτριο επίπεδο έκφρασης στα μυοκαρδιακά και μυοσκελετικά κύτταρα. Βρίσκεται τόσο στο κυτταρόπλασμα όσο και στον πυρήνα των κυττάρων που εκφράζεται. Συμμετέχει ποικιλοτρόπως στον μεταβολισμό του RNA, τόσο μέσω του ρόλου της στη «συναρμολόγηση» του σπλίσσματος (spliceosome), όσο και στην επιδιόρθωση του DNA, στην κυτταρική σηματοδότηση, στην ενδοκύτωση και στην αυτοφαγία. Θεωρητικά, η πρωτεΐνη

SMN χρειάζεται για την ομαλή λειτουργία όλων των κυττάρων, παρόλο που τα αποτελέσματα της ανεπάρκειάς της εντοπίζονται εμφανέστερα μέχρι στιγμής κυρίως στους κινητικούς νευρώνες.⁵

Από τη στιγμή που πρωτοπεριγράφηκε το νόσημα μέχρι το 2017 η αντιμετώπιση των ασθενών με SMA ήταν, αφενός, υποστηρικτική, επικεντρωμένη κυρίως στην αντιμετώπιση των ενδεχόμενων συννοσηρών καταστάσεων ως συνέπεια της εξελικτικής πορείας της νόσου και, αφετέρου, ανακουφιστική, φροντίζοντας για την τελική έκβαση/θνησιμότητα των ασθενών με SMA τύπου I και II. Οι ασθενείς αναλόγως με την ηλικία, τον τύπο της νόσου και τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων παρακολουθούνταν/εκτιμώνταν για την επάρκεια της αναπνευστικής τους λειτουργίας, για το βαθμό σκολίωσης και τη θρεπτική τους κατάσταση, υποεκτιμώντας το μακροχρόνιο ψυχολογικό φορτίο της προοδευτικής φυσικής δυσκολίας στους ίδιους και στους φροντιστές τους.²

Όμως, με την ανακάλυψη του γονιδίου *SMN*, την έκφραση και το ρόλο της πρωτεΐνης SMN και τη συνεχή πρόοδο στην καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων γενετικών και παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου τα τελευταία 10 χρόνια πραγματοποιήθηκαν και πραγματοποιούνται αρκετές κλινικές μελέτες που στοχεύουν, εάν είναι δυνατόν, στη θεραπεία της νόσου. Γενικά, οι μέχρι στιγμής εφαρμόσιμες και διαθέσιμες θεραπευτικές στρατηγικές διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: στις SMN-στοχευμένες και στις μη-SMN-στοχευμένες.^{3,5,6,7} **Πίνακας 2**

Στην πρώτη κατηγορία ο στόχος δράσης της θεραπείας είναι η πρωτεΐνη-κινητικός νευρώνας επιβίωσης (SMN), και πιο συγκεκριμένα η αύξηση της έκφρασής της είτε με επανέκφραση του *SMN1* ή με τροποποίηση της διαδικασίας του ματίσματος του *SMN2*, ώστε να συμπεριλαμβάνεται το εξόνιο 7. Στη δεύτερη κατηγορία ο στόχος δράσης της θεραπείας δεν είναι η πρωτεΐνη SMN και γενικά ο κινητικός νευρώνας, αλλά συστατικά/στοιχεία του μυός.^{3,5,6}

Αναλυτικότερα, όσον αφορά την πρώτη θεραπευτική κατηγορία, η επανέκφραση του *SMN1* μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας έναν ανασυνδυασμένο φορέα αδενοϊού (AAV9) που κωδικοποιεί την πλήρους μήκους SMN πρωτεΐνη και δεν εξαρτάται από το γονίδιο *SMN2*, ενώ η τροποποίηση του ματίσματος του

Πίνακας 2. ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗ ΝΩΣΤΙΑΙΑ ΜΥΪΚΗ ΑΤΡΟΦΙΑ									
Πρωτεύον κύτταρο στόχος	Κινητικοί Νευρώνες					Μύες			
Μηχανισμός	Αντικατάσταση γονιδίου SMN	Τροποποίηση ματίσματος SMN2			β-αδρενεργικοί αγωνιστές	Αντιμυοστατίνη	Ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη	Ενεργοποίηση Τροπονίνης	Ετεροαυτοπρωμυδίνη
Φαρμακολογική Κατηγορία	AAV9	Αντιγονιματικό Ολιγονουκλεοτίδιο (ASO)	Τροποποιητές ματίσματος	β-αδρενεργικοί αγωνιστές					
Όνομα προϊόντος	Zolgensma	Nusinersen	Risdiplam	Branaplam	Αλβουτερόλη	RO7239361	SRK-105	Reldesemtiv	
Εταιρεία	Avexis (Novartis)	Biogen	Roche	Novartis		Roche	Scholar Rock	Cytokinetics	
Οδός χορήγησης	ενδοφλέβια	ενδορραχιαία	Από το στόμα	Από το στόμα	Από το στόμα	Υποδόρια	Ενδοφλέβια	Από το στόμα	
Επίπεδο έγκρισης	FDA	FDA/EMA			Εκτός ενδείξεων				
Συμπληρωμένη Φάση Κλινικής Μελέτης σε ασθενείς	I	III σε SMA τύπου 1 & 2 I σε SMA τύπου 3							
Τρέχουσες Μελέτες	III σε SMA τύπου 1 I σε SMA τύπου 2		III σε SMA τύπου 1,2,3	I/II			II		

SMN2 μπορεί να γίνει με δύο μέχρι στιγμής εγκεκριμένες μεθόδους. Η πρώτη μέθοδος βασίζεται σε ένα αντινοσηματικό ολιγονουκλεοτίδιο που τροποποιεί το μάτισμα του προ-mRNA του *SMN2* με στόχο την αύξηση της παραγωγής πλήρους μήκους *SMN* πρωτεΐνης. Η δεύτερη μέθοδος χρησιμοποιεί μικρά μόρια τροποποιητές ματίσματος που δρουν απευθείας με το συνδεώσωμα προάγοντας τη συμπερίληψη του εξονίου 7. Και οι τρεις θεραπείες που στοχεύουν στην αύξηση της παραγωγής της πρωτεΐνης *SMN* έχουν δοκιμαστεί σε κλινικές μελέτες φάσης 1 έως 3 σε συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς ασθενείς διαφόρων ηλικιών (και σε ηλικίες <6 εβδομάδες ζωής) με αποδεδειγμένα αποτελέσματα σημαντικής βελτίωσης, τόσο σε επίπεδο κινητικότητας όσο και στην επιβίωση.^{3,5,6}

Όσον αφορά τις θεραπευτικές μεθόδους που δεν βασίζονται/δεν στοχεύουν στην αύξηση της έκφρασης της *SMN* πρωτεΐνης, εστιάζονται στην αύξηση της μυϊκής μάζας των ασθενών με SMA, όπως για παράδειγμα, με τη χρήση ουσιών/φαρμάκων που αναστέλλουν τη δραστηριότητα της μυοστατίνης. Επίσης, φάρμακα που επιβραδύνουν τον ρυθμό απελευθέρωσης του ασβεστίου από το σύμπλεγμα τροπονίνης των ταχέως σκελετικών μυϊκών ινών έχουν τη δυνατότητα να αντιμετωπίσουν συμπτώματα της νόσου. Τέλος, φάρμακα που δρουν νευροπροστατευτικά επέδειξαν δυνατότητα βελτίωσης των SMA συμπτωμάτων (π.χ. το riluzole και το olesoxime), όμως λόγω περιορισμένης αποτελεσματικότητας έχουν αποσυρθεί.^{3,5,6}

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΑΤΙΣΜΑΤΟΣ *SMN2*

1. NUSINERSEN

Το πρώτο φάρμακο που έλαβε έγκριση να χορηγηθεί στους ασθενείς με SMA ήταν το Nusinersen (τον Δεκέμβριο του 2016 από το Food and Drug Administration, FDA - Υπηρεσία Υγείας και Φαρμάκων της Αμερικής και τον Ιούνιο του 2017 από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων - European Medicines Agency, EMA) το οποίο είναι ένα αντινοσηματικό ολιγονουκλεοτίδιο που προάγει τη συμπερίληψη του εξονίου 7 στα mRNA αντίγραφα του *SMN2*. Το συγκεκριμένο φάρμακο συνδέεται σε μία ιντρονική σιωπηλή περιοχή ματίσματος στο ιντρόνιο 7 του *SMN2* και εμποδίζει τη δράση άλλων παραγόντων ματίσματος, προάγοντας ταυτόχρονα την ενσωμάτωση του εξονίου 7 στο mRNA. Ο συγκεκριμέ-

νος μηχανισμός δράσης επιτρέπει τη μετάφραση μεγαλύτερου/υψηλότερου επιπέδου πλήρους λειτουργικής *SMN* πρωτεΐνης με σημαντικό βαθμό βελτίωσης της επιβίωσης και της παθολογίας σε διαφορετικά πειραματικά μοντέλα SMA. Το ταξίδι του εν λόγω φαρμάκου μέχρι την έγκριση και την εμπορευματοποίησή του υποστηρίχθηκε από αρκετές δοκιμές, καταδεικνύοντας την αποτελεσματικότητά του, χωρίς καμία μείζονα ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με αυτό. Δεδομένα από αρκετά προγράμματα πρόσβασης επιβεβαιώνουν το θεραπευτικό όφελος με βελτίωση της κινητικής λειτουργίας των ασθενών. Γενικά, είναι ένα ασφαλές φάρμακο, ωστόσο υπάρχουν κάποιες αναφορές για ανάπτυξη υδροκεφάλου.^{3,5,6}

Τα αντινοσηματικά ολιγονουκλεοτίδια δεν διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, για αυτό σε όλες τις κλινικές μελέτες το Nusinersen χορηγήθηκε ενδορραχιαία με συχνότητα τέσσερις φορές σε δύο μήνες στην αρχική περίοδο φόρτισης και στη συνέχεια κάθε τέσσερις μήνες στην περίοδο συντήρησης. Η ενδορραχιαία χορήγηση του φαρμάκου αποτελεί πρόκληση για ορισμένους ασθενείς με SMA με σημαντικού βαθμού σκολίωση ή σε εκείνους με σπονδυλοδεσία, που μπορεί να ξεπεραστεί με καθοδήγηση μέσω αξονικού τομογράφου, με βιντεοφλουοροαγγειογραφία, με υπερηχογραφική καθοδήγηση και νεότερες τεχνικές, όπως οι υποδόριοι ενδοθηλικοί καθετήρες.^{3,5,6}

Είναι πλέον ξεκάθαρο ότι η ανταπόκριση στο nusinersen δεν είναι καθολική, με ορισμένους ασθενείς να εμφανίζουν καλύτερη ανταπόκριση σε σχέση με άλλους. Ένα καθοριστικός παράγοντας είναι η ηλικία έναρξης της θεραπείας, ωστόσο υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που δεν έχουν ακόμη καθοριστεί επακριβώς. Θέματα που προβληματίζουν σχετικά με τη χορήγηση του nusinersen είναι η αδυναμία/έλλειψη συστηματικής χορήγησης του φαρμάκου και οι τυχόν εν δυνάμει μακροχρόνιες ανεπιθύμητες ενέργειες της παρουσίας χαμηλών επιπέδων *SMN* πρωτεΐνης στους περιφερικούς ιστούς, καθώς το φάρμακο επαναφέρει την έκφραση της *SMN* πρωτεΐνης μόνο στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Υπάρχουν δεδομένα από προκλινικές μελέτες με ενδείξεις ότι η *SMN* πρωτεΐνη είναι σημαντική στους περιφερικούς ιστούς. Οι ασθενείς με SMA που είναι υπό θεραπεία με nusinersen χρειάζεται να είναι υπό στενή παρακολούθηση, προκειμένου να

διασφαλιστεί ότι η προσέγγιση μόνο του κεντρικού νευρικού συστήματος παραμένει επαρκής σε βάθος χρόνου.^{3,5,6}

2. ΜΙΚΡΑ ΜΟΡΙΑ

Το Risdiplam είναι ένα μικρό μόριο που τροποποιεί το μάτισμα του γονιδίου *SMN2* δεσμεύοντας δύο θέσεις στο pre-mRNA του *SMN2*, μία θέση στο ιντρόνιο 7 και μία θέση στο εξόνιο 7. Η μοναδική αυτή ειδικότητα σύνδεσης σε δύο θέσεις αυξάνει τα επίπεδα πλήρους μήκους SMN mRNA και πρωτεΐνης, ενώ ταυτόχρονα μειώνει το μάτισμα άλλων προ-mRNA και αποφεύγει την πιθανότητα δράσεων εκτός στόχου. Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι το εν λόγω φάρμακο μπορεί να φθάσει στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στα περιφερικά όργανα σε *in vivo* μελέτες, καθώς και ότι μπορεί να αυξήσει σε σημαντικό βαθμό την πρωτεΐνη SMN στο αίμα, στον εγκέφαλο και στους μύες, με αύξηση της επιβίωσης σε διαφορετικά μοντέλα ποντικών με SMA. Ένα από τα πλεονεκτήματα αυτού του φαρμάκου είναι η από του στόματος χορήγησή του. Επιπλέον, η συστηματική από του στόματος χορήγηση του risdiplam προκρίνει την υπόθεση της πιθανής δράσης του και σε άλλους ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού. Αξίζει να σημειωθεί ότι πολλές μελέτες, τόσο σε ανθρώπους όσο και ζωικά μοντέλα, υποδεικνύουν ότι η νόσος SMA στην πραγματικότητα πρέπει να θεωρείται ως πολυσυστηματική διαταραχή με συμμετοχή της νευρομυϊκής σύναψης, της γαστρεντερικής οδού, του καρδιαγγειακού συστήματος, των πνευμόνων και του ήπατος.^{3,5,6}

Σε πολλές χώρες, μεταξύ των οποίων και στην Ελλάδα, το risdiplam έχει αρχίσει να χορηγείται στα πλαίσια προγράμματος πρώιμης πρόσβασης σε ασθενείς με SMA τύπου I και II, στους οποίους δεν μπορούν να λάβουν τις εγκεκριμένες μέχρι στιγμής θεραπείες για SMA ή δεν μπορούν να τις συνεχίσουν, σύμφωνα με τον θεράποντα ιατρό.^{3,5,6}

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ *SMN1*

1. Onasemnogene abeparvovec

Το Onasemnogene abeparvovec, αρχικά γνωστό ως AVXS-101, είναι μία γονιδιακή θεραπεία αντικατάστασης/υποκατάστασης του γονιδίου *SMN1*. Χορηγείται εφάπαξ και είναι σχεδιασμένο ώστε να παρέχει σταθερή έκφραση της πρωτεΐνης SMN στους κινητικούς νευρώνες. Χρησιμοποιεί ένα μη αναπαραγόμενο καψίδιο σχετιζόμενο

με αδενοϊό (AAV9) που μεταφέρει αποτελεσματικά ένα λειτουργικό αντίγραφο (τον άγριο τύπο) του γονιδίου *SMN1* στα κύτταρα του κινητικού νευρώνα. Η κωδικοποιούσα περιοχή του ανασυνδυασμένου ιού σχηματίζει ένα ενδομοριακό διπλής έλικας DNA. Το χαρακτηριστικό της αυτοδιαθεσιμότητας του φορέα AAV9, συνδυαζόμενο με έναν υβριδικού τύπου ορνιθο-κυτταρομεγαλοϊού ενισχυτή και υποκινητή της β-ακτίνης, καθιστά ικανή τη γρήγορη, συνεχή και παρατεταμένη έκφραση της πρωτεΐνης SMN. Ο σχηματισμός αυτός του φορέα αδενοϊού που μεταφέρει το *SMN1* συμπληρωματικό ανασυνδυασμένο DNA μπορεί να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εισέρχεται στους κινητικούς νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Λαμβάνοντας υπόψη την καθολική έκφραση της πρωτεΐνης SMN, η συστηματική χορήγηση έχει το πλεονέκτημα της αύξησης της έκφρασης της πρωτεΐνης SMN και σε άλλα όργανα του ανθρώπινου οργανισμού.^{3,5,6}

Το Μάιο του 2020 ο EMA επιχορήγησε την υποθετική έγκριση της εν λόγω ουσίας για ασθενείς με SMA με ομόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου *SMN1*, με παρουσία *SMN2* αντιγράφων μέχρι 3 και βάρος σώματος μέχρι 21 κιλά.^{3,5,6}

Το κύριο πλεονέκτημα αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης είναι ότι χρειάζεται μόνο μία ενδοφλέβια χορήγηση και μπορεί να οδηγήσει σε συστηματική έκφραση της πρωτεΐνης SMN. Ωστόσο, είναι ανάγκη πολύ στενής παρακολούθησης για έλεγχο της ασφάλειας και της αντοχής, καθώς έχουν αναφερθεί σε ζωικά μοντέλα περιστατικά οξείας ηπατοτοξικότητας και τοξικότητας σε αισθητικούς νευρώνες μετά από ενδοφλέβια χορήγηση υψηλών δόσεων του εν λόγω φαρμάκου. Επιπλέον, ένα άλλο ζήτημα που χρειάζεται προσοχή είναι η παρουσία ήδη υπαρχόντων αντισωμάτων έναντι του AAV9 στους ασθενείς με SMA.^{3,5,6}

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΕ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΟΥΝ ΣΤΗΝ ΑΥΞΗΣΗ ΤΩΝ ΜΥΩΝ

1. Ενεργοποιητής της τροπονίνης

Η Reldesemtiv (γνωστή παλαιότερα ως Tirasemtiv, CY 5021 και CK-2127107) είναι ένα εκλεκτικό μικρό μόριο ενεργοποιητής της ταχείας σκελετικής μυϊκής τροπονίνης που ευαισθητοποιεί το σαρκομερίδιο στη δράση του ασβεστίου και ενισχύει τη σύσπαση, μέσω αύξησης της συγγένειας της τροπονίνης C στο ασβέστιο. Η ουσία αυτή χορηγείται από το στόμα. Έχει μελετηθεί σε μελέτες

φάσης 1 και 2, χωρίς ιδιαίτερα δοσοεξαρτώμενα προβλήματα ασφάλειας ή ανεκτικότητας αλλά και χωρίς ισχυρές ενδείξεις αποτελεσματικότητας. Τώρα σχεδιάζεται μελέτη επιβεβαίωσης φάσης 3.^{3,5,6}

2. Παράγοντας έναντι της μυοστατίνης (SRK-105)

Ο SRK-105 είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που, ειδικά, αναστέλλει τη δράση της μυοστατίνης, προάγοντας την ανάπτυξη/πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των μυϊκών κυττάρων και βελτιώνοντας τη μυϊκή ισχύ σε ποντικούς με SMA. Σε μελέτη φάσης I επιβεβαιώθηκε η ασφάλεια και η ανεκτικότητα της εν λόγω ουσίας και αναμένονται τα αποτελέσματα μελέτης φάσης 2 σε ασθενείς με SMA τύπου II και III.^{3,5,6}

Συζήτηση - Συμπέρασμα

Η αντιμετώπιση της Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας (SMA) αλλάζει ριζικά και πολλά θέματα πρέπει να ληφθούν υπόψη, καθώς οι κλινικοί ιατροί χρησιμοποιούν αυτές τις καινοτόμες, αποτελεσματικές και ακριβές νέες θεραπείες.

Ανεξάρτητα από το είδος της θεραπευτικής προσέγγισης, όλες οι μέχρι στιγμής μελέτες που έχουν παρουσιασθεί επέδειξαν καλύτερη αποτελεσματικότητα σε παιδιά που δεν είχαν ακόμη εμφανίσει συμπτώματα της νόσου (ασυμπτωματικά) ή με το μικρότερο χρονικό διάστημα εκδήλωσης κλινικής συμπτωματολογίας. Αυτό είναι μία συνέπεια της γρήγορης διαδικασίας γήρανσης που συμβαίνει τους πρώτους 6 μήνες ζωής στους ασθενείς με SMA και ο σκοπός της προσυμπτωματικής θεραπείας είναι η πρόωγη επιβίωση των κινητικών νευρώνων. Σε πρόσφατες μελέτες βρέθηκε ότι η μέση ηλικία διάγνωσης είναι οι 4.7 μήνες ζωής στην SMA τύπου I, οι 15.6 μήνες ζωής στην SMA τύπου II και τα 4.34 έτη ζωής στην SMA τύπου III, καταδεικνύοντας και υποστηρίζοντας την ανάγκη νεογνικού ελέγχου, προκειμένου να επιτευχθεί η καλύτερη αποτελεσματικότητα των νέων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών.^{3,6}

Όλες οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι στιγμής προσφέρουν στους ασθενείς και το συνιστώμενο πρότυπο φροντίδας. Θεωρείται αρκετά απίθανο ότι οι νέες θεραπευτικές επιλογές θα ωφελήσουν ασθενείς που δεν βρίσκονται υπό συνεχή άριστη νευρομυϊκή, θρεπτική, ορθοπεδική και αναπνευστική παρακολούθηση και φρο-

ντίδα. Για το λόγο αυτό είναι πρωταρχικής σημασίας η καθιέρωση ενός προτύπου φροντίδας, εάν είναι δυνατόν, πριν ή τουλάχιστον ταυτόχρονα με την έναρξη αυτών των καινοτόμων θεραπευτικών αγωγών. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ασθενείς με SMA τύπου I και έχει ήδη καταγραφεί. Αν και οι νέες αυτές θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν αλλάξει δραματικά την πρόγνωση του νοσήματος, δεν υπάρχει μέχρι στιγμής κανένας ασθενής συμπτωματικός με SMA τύπου I που έλαβε θεραπεία και μπορεί να θεωρηθεί φυσιολογικός, καταδεικνύοντας την ανάγκη διεπιστημονικής προσέγγισης, παρακολούθησης και αντιμετώπισης των ασθενών.^{3,6}

Επιπλέον, η σύγκριση των αποτελεσμάτων των διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων οφείλει να είναι πολύ προσεκτική και αυστηρή, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, τη διάρκεια της νόσου και της εκδήλωσης συμπτωμάτων, το βασικό επίπεδο λειτουργικότητας και, φυσικά, τη διάρκεια της θεραπείας.^{3,6}

Τέλος, από τη στιγμή που οι συμπτωματικοί ασθενείς με SMA δεν θεραπεύονται με την έννοια της πλήρους ίασης, παρατηρείται βαθμός πίεσης τόσο από τους ίδιους τους ασθενείς όσο και από τους γονείς τους για πρόσβαση σε πρόσθετες φαρμακευτικές αγωγές. Παρά ταύτα, με σημερινά δεδομένα, δεν υπάρχει καμία αποδεδειγμένη λογική που να υποστηρίζει ότι ο συνδυασμός δύο φαρμάκων θα έχει ένα πιο κερδοφόρο αποτέλεσμα. Ενδεχόμενοι συνδυασμοί διαφορετικών φαρμάκων που αυξάνουν τα επίπεδα της πρωτεΐνης SMN ή τη μυϊκή μάζα πρέπει να ελεγχθούν σε κλινικές δοκιμές/μελέτες.^{3,5,6}

Ο ενθουσιασμός της θεραπευτικής πρόσβασης για μία νόσο που θεωρούνταν αθεράπευτη για πάνω από έναν αιώνα δεν θα πρέπει να κάνει τους ασθενείς και τις οικογένειές τους, τους φροντιστές ή τους φορείς χάραξης πολιτικής να ξεχνούν το κόστος αυτών των νέων θεραπειών. Η υποστήριξη της καινοτομίας στη Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία, και γενικότερα στις σπάνιες παθήσεις, μπορεί να υποστηριχθεί μόνο μεγιστοποιώντας το όφελος δράσης του φαρμάκου με ταυτοποίηση/αναγνώριση των προσυμπτωματικών και των καλύτερα ανταποκρινόμενων ασθενών, καθώς και με καθορισμό κριτηρίων διακοπής χορήγησης των φαρμάκων σε όσους δεν ανταποκρίνονται στις θεραπευτικές προσεγγίσεις.^{3,5,6} ■

ABSTRACT

Gene Therapy in Spinal Muscular Atrophy

E. Kokkinou, R. Pons

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

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is one of the most common inherited neuromuscular disorders. It causes progressive muscle weakness and results in significant disability. Until recently, there were no drugs available for the treatment of SMA. Several phase 1-3 studies have demonstrated the efficacy of disease-modifying approaches including gene replacement therapy and splicing modifiers. Recently, Food and Drug Adminis-

tration (FDA) and European Medical Agency (EMA) approved the antisense oligonucleotide nusinersen, the first SMA disease-modifying treatment and gene replacement therapy by onasemnogene abeparvovec. However, the availability of effective approaches has raised up ethical, medical and financial issues. This review covers the available data and the new challenges of SMA therapeutic strategies.

KEY WORDS: spinal muscular atrophy; motorneuron disease; neuromuscular disease; gene therapy; therapeutics

REFERENCES

1. Prior TW, Leach ME and Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. GeneReviews 2020
2. Ross LF and Kwon JM. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present and Future. NeoReviews 2020;20(8):437-449
3. Ramdas S and Servais L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data. Exp Opin Pharmacotherapy 2020;21(3):307-315
4. Kekou K, Svingou M, Sofocleous C, Mourtzi N, Nitsa E, Konstantinidis G et al. Evaluation of Genotypes and Epidemiology of Spinal Muscular Atrophy in Greece: A Nationwide Study Spanning 24 Years. J Neuromuscul Dis 2020;7(3):247-256
5. Ojala KS, Reedich EJ, DiDonato CJ and Meriney SD. In Search of a Cure: The Development of Therapeutics to Alter the Progression of Spinal Muscular Atrophy. Brain Sciences 2021;11(194)
6. Messina S and Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. J Clin Med 2020;9(2222)
7. Bharucha-Goebel D and Kaufmann P. Treatment Advances in Spinal Muscular Atrophy. Curr Neurol Neurosci Rep 2017;17(91)

Γενετική Τροποποίηση στην Κλινική Πράξη

Α. Καττάμης, Ι. Binenbaum, Π. Δελαπόρτα

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι τεχνικές γονιδιακής τροποποίησης έχουν γνωρίσει σημαντική εξέλιξη τα τελευταία χρόνια, κυρίως λόγω της ανακάλυψης της γενετικής 'μηχανής' CRISPR/Cas9. Το σύστημα δημιουργεί σπασίματα στην DNA αλυσίδα σε συγκεκριμένα σημεία του γονιδίου που μπορούν να προκαθορισθούν. Το σύστημα είναι ιδανικό για να

μεταβάλλει την έκφραση των γονιδίων. Οι πρώτες θεραπείες γονιδιακής τροποποίησης των αιμοσφαιρινοπαθειών έχουν ήδη δώσει αποτελέσματα. Στις μελέτες αυτές ο στόχος είναι η αποσίωψη της έκφρασης του γονιδίου BCL11A που ελέγχει την παραγωγή της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: γονιδιακή τροποποίηση, θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική

Γονιδιακή Τροποποίηση

Εισαγωγή

Σε αντίθεση με τη γονιδιακή θεραπεία όπου ο στόχος είναι η προσθήκη ενός γονιδίου, η γονιδιακή τροποποίηση αφορά στη χρήση διαφόρων τεχνολογιών που μπορεί να οδηγήσουν σε στοχευμένες γενομικές αλλαγές. Η εξέλιξη των τεχνικών αυτών έγινε σταδιακά στις προηγούμενες δεκαετίες και οδήγησε στην προγραμματισμένη τροποποίηση του γονιδίου. Οι πιο συχνές είναι η ομόλογη αναδιάταξη (homologous recombination), η zinc-finger nucleases, και η transcription-activator like effector nucleases (TALEN). Αναμφισβήτητα, η ανακάλυψη και τροποποίηση για εφαρμογή της μοριακής μηχανής που ονομάζεται CRISPR /Cas έχει φέρει επανάσταση στον χώρο της γονιδιακής τροποποίησης, κυρίως διότι η αλληλουχία-στόχος μπορεί εύκολα να προγραμματιστεί με RNA οδηγούς. Η χρήση τεχνικών γονιδιακής τροποποίησης αποτελεί ένα μεγάλο για στοχεύση του της επόμενης δεκαετίας για τη θεραπεία πολλών νοσημάτων, όπως η θαλασσαιμία και η δρεπα-

νοκυτταρική αναιμία, που αφορούν ιδιαίτερα τη χώρα μας.

CRISPR-Cas9

Το σύστημα CRISPR-Cas9 είναι ένας φυσικός μηχανισμός άμυνας σε προκαρυωτικούς οργανισμούς που έχει χρησιμοποιηθεί ως μία πλατφόρμα που στοχεύει δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA), οδηγούμενη από ριβονουκλεϊκό οξύ (RNA), με στόχο την επεξεργασία γονιδίων¹.

Το σύστημα CRISPR-Cas9 από το είδος *Streptococcus pyogenes* βασίζεται σε μια μόνο πρωτεΐνη, τη νουκλεάση Cas9, και δύο μη-κωδικά RNA, το crRNA (crRNA) και το tracrRNA, για στοχεύση του DNA.

- Το crRNA είναι υπεύθυνο για την αναγνώριση της ακολουθίας στόχου και την ειδικότητα του συμπλέγματος CRISPR-Cas9 μέσω ζευγαρώματος βάσεων, κατά Watson-Crick, με μια αλληλουχία (συνήθως) 20 νουκλεοτιδίων στο στοχευόμενο DNA. Το 5' άκρο μήκους 20 νουκλεοτιδίων του crRNA είναι υπεύθυνο

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Αντώνης Καττάμης

Email: ankatt@med.uoa.gr, Τηλ: 2107452125

για αυτήν την αναγνώριση του DNA. Η αλλαγή αυτών των 20 νουκλεοτιδίων στο crRNA μεταβάλλει την ειδικότητα της ακολουθίας του συμπλέγματος CRISPR-Cas9 και επιτρέπει τη στόχευση συγκεκριμένης ακολουθίας άλλων θέσεων (στόχων).

- Το tracrRNA υβριδοποιείται με το 3' άκρο του crRNA για να σχηματίσει μια διπλή δομή RNA που στη συνέχεια προσδένεται από την ενδονουκλεάση Cas9 για να σχηματίσει το καταλυτικά ενεργό σύμπλοκο CRISPR-Cas9, το οποίο μπορεί στη συνέχεια να κόψει το DNA στόχο.

Αυτά τα δύο μη-κωδικά RNA μπορούν, επιπλέον, να ενωθούν με έναν συνδετικό βρόχο 4 νουκλεοτιδίων για να σχηματίσουν ένα χιμαιρικό RNA που ονομάζεται μονός οδηγός RNA (single-guide RNA, sgRNA). Το σύμπλοκο CRISPR-Cas9 (sgRNA/Cas9) σχηματίζει μια ριβονουκλεοπρωτεΐνη (RNP).

Το σύμπλοκο CRISPR-Cas9 (sgRNA/Cas9) προσδένεται σε δίκλωνες αλληλουχίες DNA που περιλαμβάνουν συμπληρωματική αλληλουχία με τα πρώτα 20 νουκλεοτιδία του sgRNA, εφόσον η αλληλουχία στόχος ακολουθείται από ένα μοτίβο PAM (protospacer adjacent motif).

Το PAM είναι ένα βραχύ μοτίβο DNA, ακριβώς δίπλα στην αλληλουχία DNA στόχο που χρειάζεται η ενδονουκλεάση Cas9 για την αναγνώριση μιας αλληλουχίας ως θέσης στόχου¹.

Μόλις το σύμπλοκο CRISPR-Cas9 (sgRNA/Cas9) προσδεθεί στο DNA σε μια θέση στόχο, δύο ανεξάρτητες περιοχές με ενεργότητα νουκλεάσης της Cas9 θα κόψουν το καθένα από τους κλώνους του DNA 3 βάσεις ανοδικά της θέσης PAM, αφήνοντας ένα αμβλύ άκρο DNA με δίκλωνη θραύση (double-strand break, DSB)¹. Ο σχηματισμός της DSB συγκεκριμένης θέσης είναι το πρώτο από τα δύο βασικά βήματα στην επεξεργασία του γονιδιώματος. Το δεύτερο βήμα είναι η επιδιόρθωση της DSB. Τα κύτταρα χρησιμοποιούν δύο κύριες οδούς επιδιόρθωσης DNA για να επιλύσουν την DSB: την μη ομόλογη συγκόλληση των άκρων (NHEJ) και την επισκευή μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού (HDR) (Σχήμα 1).

Η NHEJ είναι ένας ισχυρός μηχανισμός επιδιόρθωσης ιδιαίτερα ενεργός στην πλειονότητα των κυτταρικών τύπων, συμπεριλαμβανομένων των μη διαιρούμενων κυττάρων. Ωστόσο, η NHEJ είναι επιρρεπής σε σφάλματα και συχνά μπορεί να οδηγήσει στη διαγραφή ή προσθήκη μεταξύ ενός και αρκετών εκατοντάδων

νουκλεοτιδίων στη θέση της DSB, αν και συνηθέστερα αυτές οι τροποποιήσεις είναι μικρότερες των 20 νουκλεοτιδίων¹. Αν αυτές οι μικρές προσθήκες/διαγραφές (indels) συμβούν εντός ενός ανοιχτού πλαισίου ανάγνωσης, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα το γονίδιο να διαταραχθεί λειτουργικά λόγω μετατόπισης του πλαισίου ή διαγραφής κρίσιμων κατάλοιπων αμινοξέων από την εκφραζόμενη πρωτεΐνη. Ομοίως, η διαταραχή κρίσιμων ρυθμιστικών στοιχείων μπορεί να τροποποιήσει σημαντικά το επίπεδο έκφρασης γονιδίων στόχων.

BCL11A

Το γονίδιο BCL11A κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα με υψηλή έκφραση στον εγκέφαλο, τα Β-λεμφοκύτταρα και τις προγονικές σειρές ερυθρών στους ενήλικες, που δρα ως καταστολέας του γονιδίου ανθρώπινης γ-σφαιρίνης και ασκεί αυτή την επίδραση συνδεόμενος απευθείας στο γενετικό τόπο της σφαιρίνης στο χρωμόσωμα 11. Παραλλαγές της αλληλουχίας εντός του γονιδίου BCL11A (που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 2) έχουν δείχθει να συσχετίζονται με την έκφραση της HbF σε μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (GWAS)²⁻⁴.

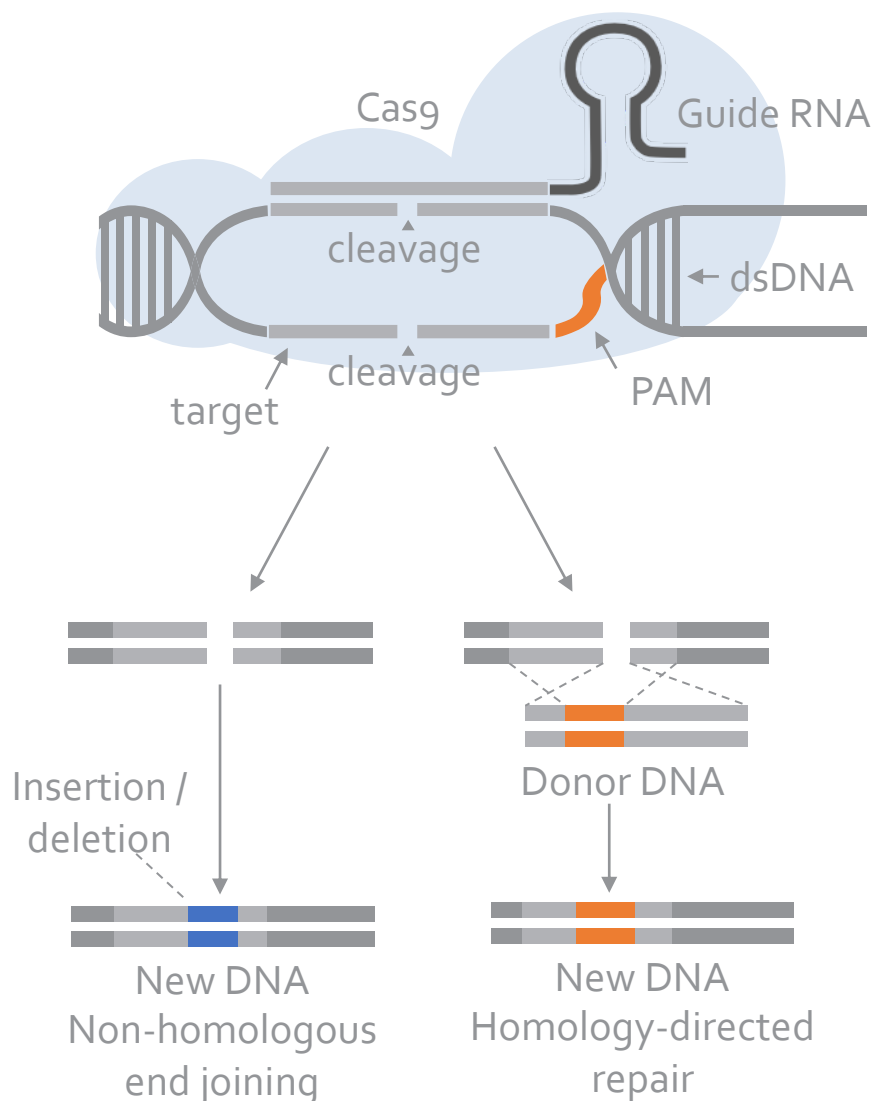
Εξασθένιση του BCL11A σε πρωτογενή ανθρώπινα προγονικά κύτταρα ερυθράς σειράς οδήγησε σε αύξηση της HbF⁵. Επιπλέον, η απενεργοποίηση του BCL11A να διαταράσσει την αναπτυξιακή γονιδιακή σίγηση του γονιδίου της ανθρώπινης εμβρυϊκής γ-σφαιρίνης σε δι-αγονιδιακά ποντίκια⁶. Εξαρτημένη απενεργοποίηση σε ενήλικους διαγονιδιακούς μύες με δρεπανοκυτταρική νόσο οδηγεί σε επανενεργοποίηση της γ-σφαιρίνης και βελτίωση των συμπτωμάτων⁷.

Απλοειδείς παρανοσηματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο BCL11 σχετίζονται με παραμονή της HbF σε επίπεδα από 8.7 έως 20.8%⁸ και απλο-ανεπάρκεια του BCL11A σχετίζεται με παραμονή της HbF σε επίπεδα 3.1-29.7% και, όπου έχει μετρηθεί, περίπου 50% μείωση του αγγελιοφόρου ριβονουκλεϊκού οξέως (mRNA) του BCL11A σε μη θαλασσαιμικούς ασθενείς⁸⁻¹⁰.

Αρχικά αποτελέσματα γονιδιακής τροποποίησης

CTX001

Η πιο προχωρημένη μελέτη γονιδιακής τροποποίησης για τη θεραπεία αιμοσφαιρινοπαθειών αφορά το



Σχήμα 1. Το σύμπλοκο CRISPR-Cas9. Η επιδιόρθωση των διπλών DNA θραυσμάτων επιτυγχάνεται με μη ομόλογο σύνδεση άκρων ή με ομόλογο σύνδεση άκρων.

προϊόν **CTX001**¹¹. Το σύμπλοκο CRISPR-Cas9 που χρησιμοποιείται στο **CTX001 στοχεύει** στη θέση της DSB εντός της περιοχής του ενισχυτή του γονιδίου BCL11A. Μέσω της επιδιόρθωσης του DNA, μέσω NHEJ, γίνεται προσθήκη ή διαγραφή (indels) ενός ή περισσότερων νουκλεοτιδίων, διαταράσσοντας μια βασική θέση πρόσδεσης μεταγραφικού παράγοντα (GATA1), που τελικά οδηγεί σε μειωμένη έκφραση του BCL11A και ως αποτέλεσμα στην επαγωγή της HbF. Πιο συγκεκριμένα, ο στόχος της CRISPR-Cas9 γονιδιακής τροποποίησης

είναι η ειδική για την ερυθροειδή σειρά περιοχή ενισχυτή του γονιδίου BCL11A που εντοπίζεται στο ιντρόνιο 2, μεταξύ των εξωνίων 2 και 3 στο χρωμόσωμα 2. Ειδικότερα, οι τροποποιήσεις που δημιουργούνται με τον οδηγό υψηλής ειδικότητας (SPY101) στοχεύουν μία κρίσιμη περιοχή πρόσδεσης μεταγραφικού παράγοντα (GATA1) σε μια ειδική για την ερυθρά σειρά περιοχή ενισχυτή (περιοχή υπερευαισθησίας στην DNάση I +58, DHS + 58) του γονιδίου BCL11A. Καθώς η SPY101-RNP στοχεύει με ακρίβεια τη μη-κωδική ει-

δική για την ερυθροειδή σειρά περιοχή ενισχυτή του γονιδίου BCL11A και όχι την ίδια την κωδική αλληλουχία του BCL11A, η SPY101-RNP αναμένεται να ρυθμίσει τα επίπεδα έκφρασης του γονιδίου και της πρωτεΐνης BCL11A σε κύτταρα αποκλειστικά της ερυθροειδούς γραμμής και να μην επηρεάσει τις μη ερυθροειδείς αιμοποιητικές γραμμές. Η SPY101-RNP εισάγει DSBs στο DNA με εξαρτώμενο από την αλληλουχία τρόπο. Η επιδιόρθωση της DSB με NHEJ οδηγεί σε προσθήκες/διαγραφές (indels) στο DNA με στόχο να διαταράξουν την πρόσδεση του GATA1, μειώνοντας εκ τούτου τη μεταγραφή του BCL11A, με παράλληλη αύξηση των επιπέδων της γ-σφαιρίνης και της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης.

Το CTX001 είναι ένα κυτταρικό προϊόν που αποτελείται από αυτόλογα CD34+ ανθρώπινα αιματοποιητικά αρχέγονα και προγονικά κύτταρα (hHSPCs), τροποποιημένα με γονιδιακή τροποποίηση μέσω CRISPR-Cas9. Τα hHSPC συλλέγονται από τον ασθενή μετά από μυελική κινητοποίηση. Το προϊόν CTX001 επανεγχέεται στον ασθενή, ο οποίος έχει υποβληθεί σε μυελοκατασταλτική θεραπεία με busulfan. Στο συνέδριο της Αμερικανικής Εταιρείας Αιματολογίας το 2020 παρουσιάστηκαν οι πρώτοι 10 ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες που θεραπεύτηκαν με αυτήν τη μέθοδο.

Η παρουσίαση αυτή αποτελεί σε συνέχεια του αντίστοιχου άρθρου, όπου παρουσιάστηκαν οι πρώτοι 2 ασθενείς¹². Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, όλοι οι ασθενείς είχαν πετύχει τους αρχικούς στόχους της μελέτης. Πιο συγκεκριμένα, και οι 7 ασθενείς με θαλασσαιμία πέτυχαν σταθερά υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, χωρίς τις ανάγκες μεταγγίσεων, ήδη μετά τον τρίτο μήνα από την έγχυση του προϊόντος. Η αιμοσφαιρίνη τους, που ήταν πάνω από 10 mg/dl, ήταν >90% εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη (HbF). Στους 3 ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία η αποτελεσματικότητα

της εκτιμήθηκε από απουσία και κρίσεων δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Όλοι οι ασθενείς διατηρούσαν υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης με περίπου 50% εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη και δεν χρειαζόντουσαν μεταγγίσεις. Η διαδικασία της γονιδιακής τροποποίησης ήταν καλά ανεκτή με τοξικότητα που οφειλόταν κυρίως στο παρασκευαστικό σχήμα.

Προοπτικές

Η πρώτη αυτή η μελέτη άνοιξε νέους ορίζοντες στη θεραπεία των αιμοσφαιρινοπαθειών που αποτελεί πρότυπο μονογονιδιακού νοσήματος. Ήδη έχει ξεκινήσει μελέτη διόρθωση της βλάβης που οδηγεί στην παραγωγή της αιμοσφαιρίνης S. Η επιτυχία των μελετών αυτών αναμένεται να μεταφερθεί και σε άλλα νοσήματα. Νοσήματα, όπως νόσος HIV, νεοπλασματικά νοσήματα, οφθαλμολογικά νοσήματα, όπως συγγενής αμαύρωση Leber, νευρολογικά προβλήματα, όπως η μυϊκή δυστροφία Duchenne, έχουν αποτελέσει πεδίο έρευνας και πιθανής άμεσης μελλοντικής εφαρμογής¹³.

Συμπεράσματα

Η γονιδιακή τροποποίηση έχει πια μεταφερθεί από τη φάση αποτύπωσης των διεργασιών στη φύση σε ισχυρό όπλο στα χέρια των ερευνητών για τη μελέτη της δομής και λειτουργίας των γονιδίων. Τα πρώτα βήματα κλινικής χρήσης της για θεραπεία σοβαρών νοσημάτων είναι πια πραγματικότητα. Οι πρώτοι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες έχουν θεραπευθεί και θεωρούνται ότι έχουν ξεπεράσει το βασικό τους νόσημα. Αν και το μέλλον εμφανίζεται ιδιαίτερα ελπιδοφόρο, οι μακροχρόνιες επιπλοκές της γονιδιακής τροποποίησης πρέπει να αποτυπωθούν καλύτερα προτού η τεχνική αυτή γενικευθεί σε περισσότερους ασθενείς και νοσήματα. ■

ABSTRACT

Gene Editing in Clinical Practice**A. Kattamis, I. Binenbaum, P. Delaporta**

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

Gene editing techniques have evolved significantly in recent years mainly due to the discovery of the CRISPR/Cas9 genetic 'machine'. The system creates strand breaks at specific points of the gene DNA which can be predetermined. The system is ideal for altering

gene expression. The first gene editing therapies for hemoglobinopathies already have demonstrated the first results. In these studies, the goal is to silence the expression of the BCL11A gene that controls fetal hemoglobin production.

KEY WORDS: gene editing, thalassemia, sickle cell

REFERENCES

1. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012;337(6096):816-21.
2. Menzel S, Garner C, Gut I, Matsuda F, Yamaguchi M, Heath S, et al. A QTL influencing F cell production maps to a gene encoding a zinc-finger protein on chromosome 2p15. *Nat Genet*. 2007;39(10):1197-9
3. Lettre G, Sankaran VG, Bezerra MA, Araújo AS, Uda M, Sanna S, Cao A, Schlessinger D, Costa FF, Hirschhorn JN, Orkin SH. DNA polymorphisms at the BCL11A, HBS1L-MYB, and beta-globin loci associate with fetal hemoglobin levels and pain crises in sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(33):11869-74.
4. Uda M, Galanello R, Sanna S, Lettre G, Sankaran VG, Chen W, et al. Genome-wide association study shows BCL11A associated with persistent fetal hemoglobin and amelioration of the phenotype of beta-thalassemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(5):1620-5.
5. Sankaran VG, Menne TF, Xu J, Akie TE, Lettre G, Van Handel B, et al. Human fetal hemoglobin expression is regulated by the developmental stage-specific repressor BCL11A. *Science*. 2008;322(5909):1839-42.
6. Sankaran VG, Xu J, Ragoczy T, Ippolito GC, Walkley CR, Maika SD, et al. Developmental and species-divergent globin switching are driven by BCL11A. *Nature*. 2009;460(7259):1093-7.
7. Xu J, Peng C, Sankaran VG, Shao Z, Esrick EB, Chong BG, et al. Correction of sickle cell disease in adult mice by interference with fetal hemoglobin silencing. *Science*. 2011 Nov 18;334(6058):993-6.
8. Dias C, Estruch SB, Graham SA, McRae J, Sawiak SJ, Hurst JA, et al. BCL11A Haploinsufficiency Causes an Intellectual Disability Syndrome and Dysregulates Transcription. *Am J Hum Genet*. 2016;99(2):253-74.
9. Basak A, Hancarova M, Ulirsch JC, Balci TB, Trkova M, Pelisek M, Vlckova M, Muzikova K, Cermak J, Trka J, Dymant DA, Orkin SH, Daly MJ, Sedlacek Z, Sankaran VG. BCL11A deletions result in fetal hemoglobin persistence and neurodevelopmental alterations. *J Clin Invest*. 2015 Jun;125(6):2363-8.
10. Funnell AP, Prontera P, Ottaviani V, Piccione M, Giambona A, Maggio A, et al. 2p15-p16.1 microdeletions encompassing and proximal to BCL11A are associated with elevated HbF in addition to neurologic impairment. *Blood*. 2015 Jul 2;126(1):89-93.
11. CTX001-111. A Phase 1/2 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. 2018; Clinical Study Protocol, Vertex Pharmaceuticals Incorporated
12. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2021;384(3):252-260.
13. Rautela I, Uniyal P, Thapliyal P, Chauhan N, Bhushan Sinha V, Dev Sharma M. An extensive review to facilitate understanding of CRISPR technology as a gene editing possibility for enhanced therapeutic applications, *Gene* 2021; 785:1456

Ο δρόμος προς το τεχνητό πάγκρεας – Πόσο κοντά βρισκόμαστε στη λύση;

ΙΑ. Βασιλάκης

Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπανί-
ων Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων Παιδων, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Κα-
ποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εκατό χρόνια από την ανακάλυψη της ινσουλίνης αυτή εξακολουθεί να αποτελεί μέχρι σήμερα τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης του Σακχαρώδη Διαβήτη. Στόχος των ερευνητών είναι η υποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας του β-κυττάρου του παγκρέατος, που στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) έχει υποστεί καταστροφή με αυτοάνοσο μηχανισμό. Το «τεχνητό πάγκρεας» ή υποδόριο εξωτερικό «κλειστό κύκλωμα» αποτελείται από μια αντλία ινσουλίνης, ένα σύστημα καταγραφής γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο και ένα αλγόριθμο ελέγχου με στόχο τη χορήγηση της κατάλληλης ποσότητας ινσουλίνης για τη διατήρηση ευγλυκαιμίας. Αποτελεί το προϊόν της προόδου της τεχνολογίας στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔτ1. Παρά, όμως, την αλματώ-

δη εξέλιξη των τελευταίων ετών και τη διάχυση της χρήσης της τεχνολογίας του διαβήτη στα παιδιά και εφήβους με ΣΔτ1, εκείνα δεν φαίνεται να πετυχαίνουν στην πλειοψηφία τους τους γλυκαιμικούς στόχους. Με τις θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν, όπως το 2ης γενιάς υβριδικό κλειστό κύκλωμα, και παρά τα προβλήματα προς επίλυση για το πλήρως «κλειστό κύκλωμα», δίδεται η δυνατότητα στα άτομα με Διαβήτη να βελτιώσουν τη γλυκαιμική τους ρύθμιση. Η εκπαίδευση και οι ρεαλιστικές προσδοκίες, που θα διαμορφώσουν τα άτομα με ΣΔτ1 με τη βοήθεια της θεραπευτικής ομάδας που τα υποστηρίζει, καθιστά την τεχνολογία σύμμαχό τους στην προσπάθεια να μειώσουν τον κίνδυνο μακροχρόνιων επιπλοκών του Διαβήτη, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής τους.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: κλειστό κύκλωμα, τεχνητό πάγκρεας,
σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, τεχνολογία διαβήτη**

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1) είναι μια κατάσταση απόλυτης ανεπάρκειας ινσουλίνης που προκαλείται από την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος και αποτελεί από τα συχνότερα

χρόνια νοσήματα της παιδικής ηλικίας. Η πρώτη περιγραφή του «Διαβήτη» έγινε από τον αρχαίο Έλληνα ιατρό Αρεταίο τον Καππαδόκη (120-200 μ.Χ.) και προέρχεται από το ρήμα διαβαίνω, όπως διαβαίνει τα νερό λόγω της πολυδιψίας και της πολυουρίας από τον ορ-

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Ιωάννης- Ανάργυρος Εμ. Βασιλάκης, MD, Παιδίατρος, Παιδοενδοκρινολόγος –Διαβητολόγος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ
E-mail: vasilakisioan@yahoo.gr, Τηλ: 2107467583

γανισμό του ασθενούς. Σήμερα, 100 χρόνια μετά την ανακάλυψη της ινσουλίνης από τους Banting και Best το 1921, που αποτελεί ορόσημο για τα άτομα με Διαβήτη, τις οικογένειές τους αλλά και την Ιατρική γενικότερα, η ινσουλίνη συνεχίζει να αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας του ΣΔτ1, ενώ η εξέλιξη βασίζεται στην προσπάθεια για την όσο το δυνατόν πιο πιστή μίμηση της φυσιολογικής έκκρισής της, με σκοπό την επίτευξη και διατήρηση ευγλυκαιμίας.

Από τη μελέτη DCCT φάνηκε ότι η ελάττωση της HbA1c κάτω από 7% ελαττώνει τον κίνδυνο των μακροχρόνιων επιπλοκών του ΣΔτ1, κάτι που επιτεύχθηκε με εντατικοποιημένα σχήματα θεραπείας, με αύξηση, όμως, των υπογλυκαιμιών, παράγοντας που έπρεπε να ξεπαραστεί¹. Η εντατικοποίηση της φροντίδας του Διαβήτη επιτεύχθηκε με την αλματώδη πρόοδο της τεχνολογίας του Διαβήτη, δηλαδή τις συσκευές και το λογισμικό που τα άτομα με Διαβήτη χρησιμοποιούν για τη διαχείριση του Διαβήτη τους. Έτσι, από την εκτίμηση του σακχάρου αίματος στα ούρα περάσαμε στη μέτρηση του σακχάρου στο τριχοειδικό αίμα και την αυτομέτρηση, από τη βόεια στην ανθρώπινη ανασυνδυασμένη ινσουλίνη, στη συνέχεια στα ανάλογα ινσουλίνης ταχείας ή υπερταχείας δράσης αλλά και σε αυτά της βασικής ινσουλίνης με φιλικότερους τρόπους χορήγησης (στυλό ινσουλίνης). Με την έλευση της 3^{ης} χιλιετίας η αντλία συνεχούς χορήγησης ινσουλίνης και τα συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης εισήχθησαν στην καθημέρα πράξη.

Με το βλέμμα στην υποκατάσταση της λειτουργίας του β-κυττάρου και με τη βοήθεια των *in silico* μαθηματικών μοντέλων του ανθρώπινου μεταβολισμού της γλυκόζης που αναπτύχθηκαν από τη δεκαετία του '80, καθιστώντας το Διαβήτη από τις καλύτερα ποσοτικοποιημένες καταστάσεις του ανθρώπινου σώματος, αναπτύχθηκε παράλληλα και η έρευνα για το λεγόμενο «τεχνητό πάγκρεας». Της προσπάθειας, δηλαδή, να κλείσει το κύκλωμα της αντλίας ινσουλίνης που εγχέει συνεχώς την αναγκαία ποσότητα ινσουλίνης, λαμβάνοντας υπόψιν τα επίπεδα σακχάρου αίματος σε πραγματικό χρόνο (μέσω ενός συστήματος συνεχούς καταγραφής γλυκόζης) υπό τον έλεγχο ενός αλγορίθμου ελέγχου για την επίτευξη αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου αποφεύγοντας τις υπερ- και υπογλυκαιμίες, καθώς και τις μεγάλες διακυμάνσεις σακχάρου, μειώ-

νοντας σημαντικά τις επιπλοκές του Διαβήτη² (Σχήμα 1). Και ενώ η πρώτη αντλία ινσουλίνης εμφανίστηκε το 1968 και το πρώτο σύστημα τεχνητού παγκρέατος αναπτύχθηκε το 1980 (Biostator)³, τεράστια πρόοδος σημειώθηκε έκτοτε, με τα επιμέρους συστήματα να γίνονται όλο και πιο φορητά, ενώ αυξήθηκε η ακρίβεια και η αποτελεσματικότητά τους με τη μείωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων και τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, όπως αποδείχθηκε σε τυχαιοποιημένες μελέτες⁴.

Στην Παιδιατρική Διαβητολογία εισήχθησαν από το 2019 όροι, όπως η διακύμανση της γλυκόζης και ο χρόνος εντός στόχου (Time In Range), τα οποία προκύπτουν από τη συνεχή καταγραφή γλυκόζης και βάσει των οποίων πλέον εκτιμάται καλύτερα η ρύθμιση του ατόμου με Διαβήτη σε σχέση με την HbA1c⁵, ενώ κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν στο ΣΔτ1 διαμορφώνονται πλέον βάσει αυτών⁶. Και όλα αυτά ενώ ήδη βρίσκονται στην αγορά συστήματα υβριδικού κλειστού κυκλώματος 2^{ης} γενιάς (Advanced Hybrid Closed Loop) με αναγγελία μόνο του γεύματος⁷ και ενώ βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο μελέτες πλήρως κλειστού κυκλώματος «τεχνητού παγκρέατος» μονο- ή δυορμονικού (με συνεχή χορήγηση ινσουλίνης και γλυκαγόνης)^{8,9}. Όμως, παρά τη μεγάλη διείσδυση της τεχνολογίας στη θεραπεία του Διαβήτη που στην Ευρώπη είναι πιο προσβάσιμη σε κάθε κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, σε σχέση με τις ΗΠΑ, και η οποία βελτιώνει αθροιστικά τη ρύθμιση του Διαβήτη, η ρύθμιση των παιδιών και εφήβων, όπως προκύπτει από βάση δεδομένων ασθενών των ΗΠΑ, απέχει από τους γλυκαιμικούς στόχους και επιδεινώνεται, καθώς φαίνεται ότι το φορτίο στην καθημερινότητα των ατόμων με Διαβήτη παραμένει μεγάλο^{10,11,12}.

Γλυκαιμικοί στόχοι παιδιών και εφήβων με ΣΔτ1 και συστήματα καταγραφής γλυκόζης

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Κοινότητας για το Διαβήτη στα Παιδιά και τους Εφήβους (ISPAD- International Society of Paediatric and Adolescent Diabetes) του 2018, η θεραπεία του ΣΔτ1 στοχεύει σε επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c <7%, προγευματικές τιμές σακχάρου 70-130mg/dl και μεταγευματικές 90-180mg/dl.¹³

Σήμερα υπάρχουν συστήματα συνεχούς υποδόριας

καταγραφής γλυκόζης (CGMS- continuous glucose monitoring system), που από το 1999 ξεκίνησε ως τυφλή 3ημερη καταγραφή και από το 2005 εξελίχθηκε σε καταγραφή σε πραγματικό χρόνο (real time CGMS- RT-CGMS) και διαλείπουσης σάρωσης συνεχούς υποδόριας καταγραφής γλυκόζης (isCGMS- intermittently scanned CGMS) από το 2014. Οι αισθητήρες διαρκούν από 6 έως 14 ημέρες, ενώ υπάρχει και εμφυτεύσιμος υποδόριος αισθητήρας γλυκόζης που διαρκεί 3 μήνες¹⁴, καταγράφουν ανά λεπτό ή 5λεπτο τη γλυκόζη στο μεσοκυττάριο υγρό αλλά και πληροφορούν για την τάση που αυτή έχει κάθε στιγμή. Τα συστήματα αυτά κυκλοφορούν είτε αυτόνομα αλλά είτε και σε συνεργασία με αντλίες ινσουλίνης. Τα αυτόνομα συστήματα που κυκλοφορούν στην Ελλάδα είναι το Abbott Freestyle LibreTM, το οποίο είναι το μόνο isCGMS που καλύπτεται από τον ΕΟΠΥΥ για το ΣΔτ1, το σύστημα RT-CGMS POCtechTM που καλύπτεται, επίσης, από τον ΕΟΠΥΥ, το Guardian ConnectTM της Medtronic και το Glucomen DayTM της Menarini, καθώς και στο εξωτερικό το Dexcom G6TM που δεν χρειάζεται βαθμονόμηση με μετρήσεις γλυκόζης στο τριχοειδικό αίμα.

Τα περισσότερα από τα συστήματα αυτά επικοινωνούν, μετά από χορήγηση συγκατάθεσης, με τη χρήση λογισμικού Διαβήτη (Diabetes Software) μέσω εφαρμογών κινητού τηλεφώνου και του διαδικτύου με συμβατές πλατφόρμες από τις οποίες μπορεί όλη αυτή η πληροφορία να συστηματοποιηθεί, να επεξεργαστεί και υπό προϋποθέσεις να διαμοιραστεί στο θεράποντα ιατρό ή τους γονείς του παιδιού και εφήβου με ΣΔτ1, ακόμη και σε πραγματικό χρόνο. Από το 2019 οι κλινικοί στόχοι για παιδιά και εφήβους με ΣΔτ1 είναι:

- «Χρόνος εντός στόχου» (TIR- Time In Range, 70- 180mg/dl) >70%
- «Χρόνος κάτω του στόχου» (TBR- Time Below Range, <70mg/dl) < 4% (ιδιαίτερως για κλινικά σημαντική υπογλυκαιμία <54mg/dl, <1%, δηλαδή λιγότερο από 15 λεπτά ημερησίως)
- «Χρόνος άνω του στόχου» (TAR- Time Above Range, >180mg/dl) <25% (ιδιαίτερα για πολύ υψηλές τιμές σακχάρου >250mg/dl, <5%)

Ενώ και η διακύμανση των τιμών σακχάρου (coefficient of variation- CV) συστήνεται να βρίσκεται κάτω του 36%⁵. Να σημειωθεί, επίσης, με τις ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες διαμορφώθηκε συγκεκριμένο

πρότυπο αναφοράς φιλικής στον έφηβο ή το γονέα του παιδιού με Διαβήτη αλλά και στο θεράποντα (AGP- ambulatory glucose profile). Άλλωστε έχει βρεθεί ότι, ακόμη και σε άτομα χωρίς ΣΔ, η μεγαλύτερη διακύμανση της γλυκόζης από τη νεαρή ενήλικη ζωή συσχετίζεται με αυξημένη επασβέστωση μέσου χιτώνα των στεφανιαίων αρτηριών και η υψηλότερη γλυκόζη αίματος σε άτομα χωρίς ΣΔ, ακόμη και στα πλαίσια τιμών που θεωρούνται εντός στόχου στη ρύθμιση ατόμων με ΣΔ, συνοδεύεται από αυξημένη πιθανότητα μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών^{15,16}. Τέλος έκπτωση νοητικών λειτουργιών, όπως η χωρική μνήμη εργασίας (spatial working memory), προκαλείται μετά πρόκλησης οξείας υπεργλυκαιμίας ακόμη και σε εφήβους με ΣΔτ1¹⁷.

Τα ανωτέρω μας βοηθούν, μάλιστα σε μεγαλύτερο βαθμό από την HbA1c, να εκτιμήσουμε τη διακύμανση του σακχάρου που αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου επιπλοκών του Διαβήτη, βοηθούν στην καλύτερη αναγνώριση ημερήσιων προτύπων, καθώς και του κινδύνου υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας. Στην εποχή της COVID-19, όπου υπάρχει δυσκολία στη μέτρηση HbA1c αλλά και ελαττωμένη δια ζώσης επαφή με το θεράποντα ιατρό, η εκτίμηση των αναφορών των συστημάτων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης βοηθά στην τηλεϊατρική και τη διατήρηση επαφής θεράποντα-ασθενούς, έστω με τηλεδιάσκεψη.^{18,19} Τα συστήματα αυτά βοηθούν στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου κατά μόνας, αλλά κυρίως όταν συνδυάζονται με αντλία ινσουλίνης και όσο το άτομο με διαβήτη είναι διατεθειμένο να συμμετάσχει ενεργά στη ρύθμισή του (κάνοντας π.χ. περί τα 30 σαρώσεις ημερησίως, όταν φέρει isCGMS)²⁰. Φαίνεται μάλιστα να ανατρέπεται το εύρημα της DCCT σχετικά με τα υψηλότερα επίπεδα υπογλυκαιμιών όσο βελτιώνεται η HbA1c, αφού σε ασθενείς σε σχήμα πολλαπλών ενέσεων και RT-CGMS το ποσοστό χρόνου σε κλινικά σημαντική υπεργλυκαιμία δεν διέφερε μεταξύ ασθενών με διαφορετική HbA1c²¹, Στους ασθενείς μάλιστα με τα ίδια επίπεδα HbA1c ο χρόνος σε υπογλυκαιμία ήταν μικρότερος σε αυτούς που έφεραν RT-CGMS, σε σχέση με όσους έκαναν μετρήσεις σακχάρου αίματος (Self- Monitored Blood Glucose- SMBG)²².

Αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης

Η αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης (CSII-

continuous subcutaneous insulin infusion) ήταν από τις πρώτες απόπειρες της τεχνολογίας να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του ΣΔτ1. Αποτελείται από μια δεξαμενή αναλόγου ινσουλίνης υπερταχείας δράσης (lispro, aspart, glulisine ή fast aspart) και ένα μηχανισμό με έμβολο που χορηγεί ινσουλίνη μέσω ενός σωληνίσκου που καταλήγει σε πλαστικό ή σπανιότερα μεταλλικό καθετήρα μήκους 6-17mm, που τοποθετείται κάθετα ή υπό γωνία, τον οποίο αλλάζει ο ασθενής ανά 2-3 ημέρες. Ο βασικός ρυθμός χορήγησης ρυθμίζεται από τον θεράποντα κατ'αντιστοιχία με τη βασική ινσουλίνη του πολλαπλού σχήματος ινσουλινοθεραπείας, ενώ υπάρχει δυνατότητα προσωρινής αύξησης ή μείωσής του για πεπερασμένο χρονικό διάστημα λόγω π.χ. ασθένειας ή σωματικής άσκησης αντίστοιχα. Επίσης, χορηγούνται γευματικές ή/και διορθωτικές δόσεις bolus, βάσει προρυθμισμένων από τον θεράποντα ιατρό συντελεστών γευματικής ινσουλίνης, ευαισθησίας στην ινσουλίνη και στόχου διόρθωσης, που είναι διαφορετικοί ανά ώρα της ημέρας, με τη βοήθεια συστημάτων αυτόματου υπολογισμού της δόσης μετά την καταχώρηση στο σύστημα από τον ασθενή της γλυκόζης και της ποσότητας υδατανθράκων που πρόκειται να καταναλώσει στο γεύμα. Τα συστήματα αυτά μειώνουν τον κίνδυνο συσσώρευσης ινσουλίνης από προηγούμενο bolus και πρόκληση υπογλυκαιμίας.

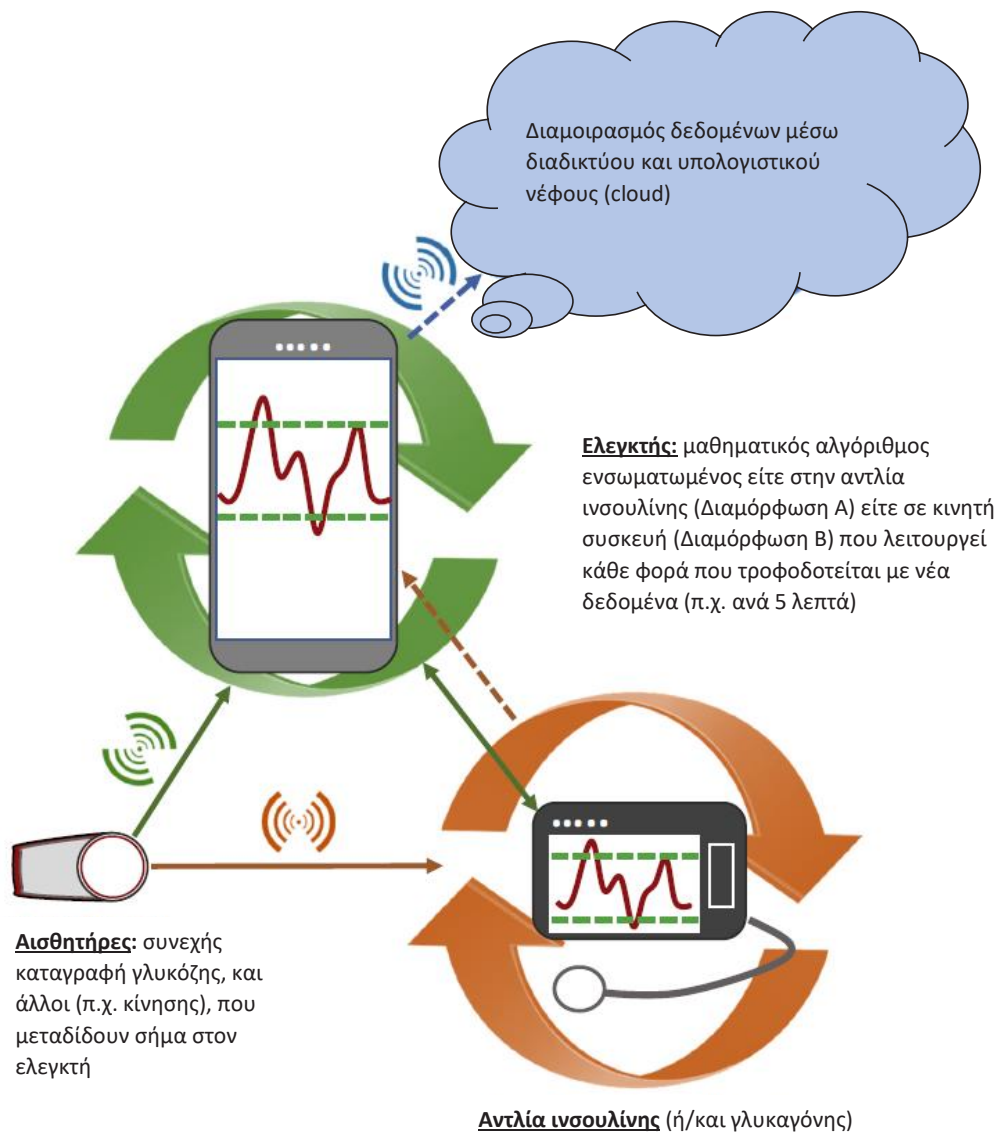
Στην Ελλάδα κυκλοφορούν οι Medtronic 640g που συνδυάζεται με RT-CGMS (Guardian™ 2 Link και αισθητήρα Enlite™), η Roche Accucheck Combo™ και Dana RS™ της Sooil που καλύπτονται από τον ΕΟΠΥΥ. Υπάρχουν, επίσης, αντλίες ινσουλίνης, λεγόμενες ως patch αντλίες, που όλο το σύστημα κολλάει στο δέρμα του ασθενούς και είναι εξ ολοκλήρου αναλώσιμο και συνήθως μικρότερο σε διαστάσεις, χωρίς να έχει σωληνίσκο και το οποίο ελέγχεται από ένα τηλεχειριστήριο (στην Ελλάδα κυκλοφορούν οι Omnipod DASH™ της Insulet και η Equil™ της MicroTech Medical η οποία καλύπτεται από τον ΕΟΠΥΥ).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, οι ενδείξεις τοποθέτησης αντλίας ινσουλίνης δεν είναι απόλυτες και αφορούν τα παιδιά και εφήβους που με το επαρκές υποστηρικτικό περιβάλλον των γονέων τους θέλουν να εντατικοποιήσουν τη φροντίδα του διαβήτη τους. Μεταξύ άλλων, επωφελούνται παιδιά με βελονοφοβία, παιδιά ηλικίας κάτω των 7 ετών μιας και υπάρχει δυνα-

τότητα χορήγησης μικρών δόσεων ινσουλίνης, αθλητές, καθώς και νεαρές γυναίκες προ της εγκυμοσύνης και έφηβοι με υπεργλυκαιμία τις πρώτες πρωινές ώρες («φαινόμενο της αυγής») και παιδιά και έφηβοι με ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία²³. Μάλιστα, αν συνδυάζουν την αντλία με σύστημα υποδόριας συνεχούς καταγραφής γλυκόζης και σύστημα διακοπής της ινσουλίνης σε υπογλυκαιμία (low glucose suspend- LGS) ή σύστημα πρόβλεψης της υπογλυκαιμίας με προσωρινή διακοπή της βασικής έγχυσης ινσουλίνης, όταν το σύστημα προβλέψει τιμή γλυκόζης αισθητήρα για την επόμενη μισή ώρα κάτω από ένα όριο (π.χ. 70mg/dl) που έχει τεθεί (predictive low glucose suspend-PLGS που εισήχθη για πρώτη φορά από την εταιρεία Medtronic το 2015), μειώνουν την πιθανότητα υπογλυκαιμίας²⁴.

Από τις αρχές του 2000 υπήρχαν βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστήριζαν τη χρήση των αντλιών ινσουλίνης σε παιδιά και εφήβους με ΣΔτ1 σε σχέση με το πολλαπλό σχήμα ινσουλινοθεραπείας (Multiple Daily Injection-MDI), με μείωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, βελτίωση της διακύμανσης γλυκόζης και βελτίωση της HbA1c μέχρι και 1,1%, αλλά η χρήση συνεχούς καταγραφής γλυκόζης σε συνδυασμό με την αντλία ινσουλίνης (sensor augmented pump therapy) υπερτερεί της CSII. Στην ανάπτυξή της βοήθησε η ανακάλυψη νέων -ταχύτερης δράσης και σταθερότερων διαλυμάτων- ινσουλινών. Τυχαίοι μελέτες σε σύγκριση με άτομα με διαβήτη που χρησιμοποιούσαν σχήμα πολλαπλών ενέσεων ή ακόμη και μεταναλύσεις μελετών έδειξαν βελτίωση της HbA1c και μείωση των επεισοδίων υπογλυκαιμίας αλλά κυρίως καλύτερη ποιότητα ζωής και λιγότερες επιπλοκές από τη νόσο, με τα δεδομένα από μεγάλες βάσεις δεδομένων ασθενών, όπως η SWEET (real life data), να είναι περισσότερο υποστηρικτικά υπέρ της χρήσης αντλιών ινσουλίνης, αφού περιλαμβάνουν και τις πρόσφατες τεχνολογίες που έχουν ενσωματωθεί σε αυτές. Συχνό πρόβλημα της χρήσης των αντλιών ινσουλίνης είναι η απόφραξη καθετήρα έγχυσης ινσουλίνης, για το λόγο αυτό η εκπαίδευση στην αλλαγή καθετήρα και την αναγνώριση και αντιμετώπιση της απόφραξης βοηθά στην πρόληψη επεισοδίων διαβητικής κετοξέωσης, που δεν είναι περισσότερα σε σχέση με το πολλαπλό σχήμα ενέσεων²³.

Συστήματα «κλειστού κυκλώματος» ή «τεχνητό πάγκρεας»



Διαμόρφωση Α: Ενσωματωμένος έλεγχος κλειστού κυκλώματος. Ο αλγόριθμος ελέγχου λειτουργεί μέσα στην αντλία ινσουλίνης, που λαμβάνει τα δεδομένα γλυκόζης κατευθείαν από τον αισθητήρα. Μπορεί να διαβιβάζει τα δεδομένα σε κινητή συσκευή και μέσω διαδικτύου στο υπολογιστικό νέφος

Διαμόρφωση Β: Έλεγχος κλειστού κυκλώματος σε κινητή συσκευή. Ο αλγόριθμος ελέγχου λειτουργεί σε κινητή συσκευή, η οποία λαμβάνει τα δεδομένα γλυκόζης κατευθείαν από τον αισθητήρα και της ινσουλίνης από την αντλία και ελέγχει την αντλία ινσουλίνης. Μπορεί να διαβιβάζει τα δεδομένα μέσω διαδικτύου στο υπολογιστικό νέφος

Σχήμα 1: Σχηματική απεικόνιση συστήματος «κλειστού κυκλώματος» με την Α και Β διαμόρφωσή του (τροποποιημένο από Kovatchev B. *Century of Diabetes Technology: Signals, Models, and Artificial Pancreas Control. Trends Endocrinol Metab* 2019 Jul;30(7):432-444)

Το ιδανικό «τεχνητό πάγκρεας», και ιδιαίτερα το εξωτερικό υποδόριο σύστημα που περιγράψαμε, θα είχε τα εξής χαρακτηριστικά: σύντομη ενασχόληση ημερησίως, ελάχιστα τεχνικά προβλήματα, μειωμένο φορτίο συναγερμών, λιγότερες ή μηδενικές βαθμονομήσεις και, ως προς την εμφάνιση, το μικρότερο δυνατό μέγεθος, το μικρότερο αριθμό καθετήρων και σύστημα αισθητήρα γλυκόζης και καθετήρα έγχυσης ινσουλίνης στην ίδια συσκευή με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια και αποτελεσματικότητα στην επίτευξη ευγλυκαιμίας, χωρίς υπογλυκαιμικά επεισόδια, αποφορτίζοντας το άτομο με ΣΔτ1 από το βάρος της φροντίδας του.

Ο δρόμος, όπως τον έχει χαράξει το Ίδρυμα για την Έρευνα του Νεανικού Διαβήτη (Juvenile Diabetes Research Foundation- JDRF) από το 2006 με το Artificial Pancreas Project, είναι μεν ανηφορικός αλλά έχει ήδη αποδώσει καρπούς²⁵ (Σχήμα 2). Έτσι, αξιόλογες ομάδες από όλο τον κόσμο διεξήγαγαν μελέτες με κλειστό κύκλωμα (μονο- ή δυορμονικό), αρχικά in silico και στη συνέχεια σε ολοένα και μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, ενηλίκων αλλά στη συνέχεια και παιδιών, και σε ολοένα και πιο ελεύθερες συνθήκες διαβίωσης. Μια μετανάλυση των μελετών αυτών ανέδειξε υπεροχή σε ποσοστό «χρόνου κοντά σε ευγλυκαιμία» (70- 180mg/dl) στατιστικά σημαντικά υψηλότερο, 15,15% τις νυκτερινές ώρες και 9,62% στο 24ωρο, ποσοστό του χρόνου με γλυκόζη αισθητήρα >180mg/dl (-8,52%) και <70mg/dl (-1,49%) στο 24ωρο, με προβλήματα των μελετών να αποτελούν οι μικρές σειρές ασθενών και ο μικρός χρόνος παρακολούθησής τους.⁸

Το πρώτο υβριδικό (με αναγγελία γεύματος) σύστημα που έλαβε άδεια κυκλοφορίας από τον FDA (το Σεπτέμβριο του 2016 για ενήλικες και από το 2018 για παιδιά >7 ετών) ήταν της Medtronic 670G και στην αυτόματη λειτουργία ρύθμιζε το βασικό ρυθμό χορήγησης αυτόματα με γλυκαιμικό στόχο τα 120mg/dl με καλά αποτελέσματα, όσον αφορά το TIR κυρίως τη νύχτα και το χρόνο σε υπογλυκαιμία, σε σχέση με την αντλία ινσουλίνης με αισθητήρα και PLGS στην πιλοτική μελέτη²⁶ αλλά και σε δεδομένα από βάσεις ασθενών. Δυστυχώς, όμως, τα δεδομένα από βάσεις ασθενών στη συνέχεια έδειξαν ότι, λόγω πολλών συναγερμών και εύκολης σχετικά εξόδου από την αυτόματη λειτουργία, οι περισσότεροι χρήστες σταματούσαν να χρησιμοποιούν στην αυτόματη λειτουργία την 670G 1

έτος μετά την τοποθέτησή της²⁷. Και ενώ και άλλα συστήματα υβριδικού κλειστού κυκλώματος βρίσκονται σε φάση υλοποίησης και πιλοτικές μελέτες, το 2^η γενιάς υβριδικό κλειστό κύκλωμα είναι ήδη στην αγορά με αυτό της εταιρείας Tandem t:slim X2 Control IQ™ (με αισθητήρα 10 ημερών Dexcom G6) να έχει κλείσει 1 έτος και ήδη υπάρχουν δεδομένα (real world data σε 7800 ασθενείς με ΣΔτ1) που δείχνουν βελτίωση της ρύθμισης με παραμονή σε αυτόματη λειτουργία σε σχέση με αντλία και αισθητήρα με PLGS.⁽²⁸⁾

Στην Ελλάδα διατίθεται το σύστημα της Medtronic 780G™ από τις αρχές Ιανουαρίου 2021 με αυτόματη ρύθμιση του βασικού ρυθμού ανά 5 λεπτά με στόχο τα 100 ή 110 ή 120 mg/dl, χρήση πλέον των τιμών του αισθητήρα (Guardian 3 sensor™ 7 ημερών βαθμονομούμενο) για ρύθμιση της χορήγησης ινσουλίνης, αυτόματες bolus διορθώσεις των υψηλών τιμών σακχάρου και διαμοιρασμό μέσω κινητού τηλεφώνου των δεδομένων σε πραγματικό χρόνο, όπως και ειδοποιήσεις σε κινητές συσκευές π.χ. των γονέων. Έλαβε CE mark για παιδιά > 7 ετών από τον Ιούνιο του 2020 και οι πιλοτικές μελέτες ανέδειξαν βελτιωμένη γλυκαιμική ρύθμιση^{7,29}.

Υπάρχει, επίσης, διαθέσιμο στην Ευρώπη και το CamAPS FX (με αντλία ινσουλίνης Dana RS και αισθητήρα γλυκόζης Dexcom G6™)³⁰. Ακολουθούν και άλλα συστήματα, όπως το πρώτο με patch αντλία ινσουλίνης (Omnipod 5™ με αισθητήρα γλυκόζης Dexcom G6™) (31) με κατεύθυνση να είναι όσο πιο «ανοικτά» γίνεται, αξιοποιώντας συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης, αντλίες ινσουλίνης και αλγορίθμους ελέγχου (π.χ. Proportional Integral Derivative, Model Predictive Control, Fuzzy Logic).

Τα προβλήματα προς επίλυση για την εφαρμογή του πλήρως κλειστού κυκλώματος, ακόμη και κατά τη διάρκεια της ημέρας, χωρίς αναγγελία γεύματος ενδεικτικά είναι τα μεικτά γεύματα, οι διάφοροι τύποι φυσικής δραστηριότητας, φάρμακα, ασθένεια, δουλειά σε βάρδιες, ηλικία, εγκυμοσύνη, παράγοντες σχετιζόμενοι με απορρόφηση της ινσουλίνης (λιποατροφία, λιποϋπερτροφία, αστάθεια διαλύματος γλυκαγόνης), ακρίβεια αισθητήρων γλυκόζης, υπάρχοντα διαλύματα ινσουλίνης, απόφραξη καθετήρων, ασφάλεια πρωτοκόλλων επικοινωνίας συσκευών και άλλα. Ενώ μεγάλη είναι και η πρόοδος σε άλλου τύπου «κλειστά συστήματα», όπως αυτά των εφαρμογών διαβήτη (Diabetes



Σχήμα 2: Τα 6 στάδια ανάπτυξης του «τεχνητού παγκρέατος», σύμφωνα με το Artificial Pancreas Project του JDRF (τροποποιημένο από Juvenile Diabetes Research Foundation- JDRF).

Software), κάποια από τα οποία, όπως έδειξαν μελέτες, αποτελούν ισότιμο μέλος της Ομάδας Διαβήτη του Κέντρου που τα χρησιμοποιεί και βοηθούν στη διαχείριση του τεράστιου όγκου της πληροφορίας που προκύπτει για τον ασθενή αλλά και το θεράποντα³². Μια τέτοια προσπάθεια γίνεται και από τη Μονάδα μας σε συνεργασία με το ΕΜΠ στα πλαίσια του προγράμματος ENDORSE, που με μηχανισμούς παιχνοποίησης γίνεται προσπάθεια για εκπαίδευση του παιδιού και εφήβου με ΣΔτ1, προαγωγή της αυτοφροντίδας και υποστήριξη θεραπευτικών αποφάσεων³³.

Συμπερασματικά, θα λέγαμε ότι ζούμε σε μια εποχή που η τεχνολογία του Διαβήτη εξελίσσεται ραγδαία και δίνει απλόχερα τη βοήθειά της στα άτομα με Διαβήτη και τις οικογένειές τους. Το «τεχνητό πάγκρεας» ή «κλειστό κύκλωμα» είναι ήδη πλήρως κλειστό για τη νύκτα, ενώ γίνεται εντατική έρευνα αυτό να κλείσει πλήρως και κατά τη διάρκεια της ημέρας. Συστήματα υβριδικού κλειστού κυκλώματος 2^{ης} γενιάς είναι ήδη στην διάθεση των ατόμων με Διαβήτη.

Η ανάπτυξη λογισμικού Διαβήτη που βοηθά στη

λήψη θεραπευτικών αποφάσεων αλλά και βάσεων δεδομένων, όπου καταχωρούνται και επεξεργάζονται τα δεδομένα γλυκόζης και ινσουλίνης των ατόμων με Διαβήτη, τους δίνει τη δυνατότητα να έρθουν πιο κοντά στη θεραπευτική ομάδα, ειδικά σε καιρό πανδημίας.

Αυτό που πρέπει να εξασφαλιστεί είναι η ισότιμη πρόσβαση στην τεχνολογία του Διαβήτη, καθώς επίσης και η επαρκής εκπαίδευση στη σωστή χρήση της. Τα άτομα με Διαβήτη με τη σειρά τους θα πρέπει με τη βοήθεια της θεραπευτικής ομάδας να μην απεμπολούν τα διαχρονικά και βασικά στοιχεία της εκπαίδευσης στο Διαβήτη και να διαμορφώνουν ρεαλιστικές προσδοκίες από τα διάφορα εργαλεία που έχουν στη διάθεσή τους, έτσι ώστε να τα χρησιμοποιούν προλαμβάνοντας τις μακροχρόνιες επιπλοκές του Διαβήτη και βελτιώνοντας την ποιότητα της ζωής τους. ■

Συντομογραφίες: **AGP:** ambulatory glucose profile, **AHCL:** Advanced Hybrid Closed Loop, **CGMS:** Continuous glucose monitoring, **DCCT:** Diabetes Control and Complications Trial, **HCL:**

Hybrid Closed Loop, **isCGMS**: Intermittently scanned continuous glucose monitoring, **ISPAD**: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, **JDRF**: Juvenile Diabetes Research Foundation, **LGS**: low glucose suspend, **MDI**:

Multiple Daily Injection, **PLGS**: predictive low glucose suspend, **RT-CGMS**: real time continuous glucose monitoring, **SMBG**: Self-monitored blood glucose, **TAR**: Time Above Range, **TBR**: Time Below Range, **TIR**: Time In Range

ABSTRACT

The road to artificial pancreas – are we close enough?

IA. Vasilakis,

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

At the centennial of the discovery of insulin, this hormone remains the cornerstone of diabetes management. The substitution of the beta cell function, mimicking the physiological secretion of insulin, is the goal of intensive research. The "Artificial pancreas" or subcutaneous "closed loop" system, is the paramount product of diabetes technology. It consists of an insulin pump, a real-time continuous glucose monitoring system and a control algorithm, aiming to deliver insulin automatically maintaining euglycemia. Although the recent advances in diabetes technology are major and its penetrance among children and adolescents with diabetes is high, they do not seem to achieve the

glycemic targets set for minimizing the risk of diabetic complications. The therapeutic modalities that are already commercially available, like the advanced hybrid closed loop system, and although there are many problems to be solved till the fully closed loop system became a reality, offer people with diabetes the chance to improve diabetes control. Diabetes education and realistic expectations of diabetes technology, in the context of interaction with the Diabetes Team, are crucial for people with diabetes to better implement diabetes technology in everyday life, ameliorate disease burden, prevent diabetes complications and improve quality of life.

KEY WORDS: closed loop, artificial pancreas, type 1 diabetes mellitus, diabetes technology

REFERENCES

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Relationship of Glycemic Exposure (HbA1c) to the Risk of Development and Progression of Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*, 1995;44: 968-43
2. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol*. 1979; 236(6):E667-77.
3. Rizza RA, Gerich JE, Haymond MW, Westland RE, Hall LD, Clemens AH et al. Control of Blood Sugar in Insulin-Dependent Diabetes: Comparison of an Artificial Endocrine Pancreas, Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, and Intensified Conventional Insulin Therapy. *N Engl J Med* 1980; 303:1313-1318
4. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN et al. STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363:311–320
5. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019; 42(8): 1593–1603.
6. Moser O, Riddell MC, Eckstein ML, Adolfsson P, Rabasa-Lhoret R, Van den Boom L et al. ISPAD Guidelines: Glucose management for exercise using continuous

- glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA). *Pediatr Diabetes* 2020; 21(8): 1375-1393
7. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, Criego A, Laffel L, Schatz D et al. (FLAIR Study Group) A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet* 2021; 397: 208–19
8. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 361:k1310
9. El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, Magyar KL, Ekhlaspour L, Sinha M et al. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet* 2017; Jan 28; 389(10067):369-380.
10. Addala A, Auzanneau M, Miller K, Maier W, Foster N, Kapellen T et al. A Decade of Disparities in Diabetes Technology Use and HbA1c in Pediatric Type 1 Diabetes: A Transatlantic Comparison. *Diabetes Care* 2021; 44(1):133-140.
11. Dovc K, Battelino T. Time in range centered diabetes care. *Clin Pediatr Endocrinol* 2021; 30(1): 1–10.
12. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther* 2019 Feb; 21(2):66-72.
13. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pilley K et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27:105-114.
14. Kropff J, Choudhary P, Neupane S, Barnard K, Bain SC, Kapitza C et al. Accuracy and Longevity of an Implantable Continuous Glucose Sensor in the PRECISE Study: A 180-Day, Prospective, Multicenter, Pivotal Trial. *Diabetes Care* 2017; 40(1):63-68.
15. Feng FW, Li Z, Guo W, Fan X, Zhou F, Zhang K et al. Association Between Fasting Glucose Variability in Young Adulthood and the Progression of Coronary Artery Calcification in Middle Age. *Diabetes Care* 2020; 43(10):2574-2580.
16. Emanuelsson F, Marott S, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Benn M et al. Impact of Glucose Level on Micro- and Macrovascular Disease in the General Population: A Mendelian Randomization Study. *Diabetes Care* 2020; 43(4):894-902.
17. Omladič JŠ, Ozimič AS, Vovk A, Šuput D, Repovš G, Dovc K, et al. Acute Hyperglycemia and Spatial Working Memory in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43(8):1941-1944.
18. Regelman MO, Conroy R, Gourgari E, Gupta A, Guttman-Bauman I, Heksch R et al. Pediatric Endocrinology in the Time of COVID-19: Considerations for the Rapid Implementation of Telemedicine and Management of Pediatric Endocrine Conditions, *Horm Res Paediatr* 2020; 93(6):343-350.
19. Kompala T, Neinstein AB. Telehealth in type 1 diabetes, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021; 28(1):21-29.
20. Gomez-Peralta F, Dunn T, Landuyt K, Xu Y, Merino-Torres JF. Flash glucose monitoring reduces glycemic variability and hypoglycemia: real-world data from Spain. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8:e001052.
21. Oliver N, Gimenez M, Calhoun P, Cohen N, Moscardo V, Hermanns N et al. Continuous Glucose Monitoring in People With Type 1 Diabetes on Multiple-Dose Injection Therapy: The Relationship Between Glycemic Control and Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2020; 43(1):53-58.
22. Ahmadi SS, Westman K, Pivodic A, Ólafsdóttir AF, Dahlqvist S, Hirsch IB et al. The Association between HbA1c and Time in Hypoglycemia during CGM and Self-Monitoring of Blood Glucose in People with Type 1 Diabetes and Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Clinical Trial (GOLD-4), *Diabetes Care* 2020; 43(9):2017-2024.
23. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, de Bock M, Forlenza G, Roman R et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27:302-325.
24. Alotaibi A, Al Khalifah R, McAssey K. The efficacy and safety of insulin pump therapy with predictive low glucose suspend feature in decreasing hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(7):1256-1267.
25. Trevitt S, Simpson S, Wood A. Artificial Pancreas Device Systems for the Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes: What Systems Are in Development? *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10(3):714-23.

26. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(3):155-163.
27. Lal RA, Basina M, Maahs DM, Hood K, Buckingham B, Wilson DM et al. One Year Clinical Experience of the First Commercial Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Care* 2019; 42(12):2190-2196.
28. Breton MD, Kovatchev BP. One Year Real-World Use of Control-IQ Advanced Hybrid Closed-Loop Technology. *Diabetes Technol Ther* 2021 Mar 30 (ahead of print).
29. Collyns OJ, Meier RA, Betts ZL, Chan DSH, Frampton C, Frewen CM et al. Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44(4):969-975.
30. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* 2018; 392(10155):1321-1329.
31. Forlenza GP, Buckingham BA, Brown SA, Bode BW, Levy CJ, Criego AB et al. First Outpatient Evaluation of a Tubeless Automated Insulin Delivery System with Customizable Glucose Targets in Children and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(6).
32. Fleming GA, Petrie JR, Bergenstal RM, Holl RW, Peters AL, Heinemann L. Diabetes digital app technology: benefits, challenges, and recommendations. A consensus report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. *Diabetologia* 2020; 63(2):229-241.
33. Zarkogianni K, Athanasiou M, Mitsis K, Vasilakis I, Kosteria I, Perakis K et al. The ENDORSE pilot trial (abstract accepted for oral presentation- abstract Nr. 489) 14th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD 2021) , 2021(virtual).

Κατευθυντήριες οδηγίες της Γαστρεντερολογικής Επιτροπής της ESPGHAN για τη χρήση της μέτρησης της καλπροτεκτίνης κοπράνων στις γαστρεντερικές διαταραχές της παιδικής ηλικίας

Β. Μ. Καραγιάννη και Α. Παπαδοπούλου

Μονάδα Μονάδα Γαστρεντερολογίας και Ήπατολογίας

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στη δημοσιευθείσα εργασία της ESPGHAN έγινε ανασκόπηση των υπάρχοντων δεδομένων της βιβλιογραφίας, με στόχο την εκτίμηση της αξίας της χρήσης της καλπροτεκτίνης κοπράνων (ΚΚ) σε διάφορες γαστρεντερικές διαταραχές της παιδικής ηλικίας. Η επιτροπή κατέληξε σε 28 συστάσεις που σχετίζονται με τη δειγματοληψία κοπράνων, τις μεθόδους μέτρησης της ΚΚ και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτών των μετρήσεων. Οι συγγραφείς κατέληξαν πως θα πρέπει να δοθεί έμφαση στον καθορισμό ενός διεθνούς κλινικού πλαισίου αναφορικά με τις τιμές της ΚΚ. Οι περιορισμοί στη χρήση της ΚΚ στην κλινική πράξη αφορούν την ποικιλία στις μεθόδους ανάκτησης του δείγματος, την αξιοπιστία των διαφόρων kit ελέγχου και την ανάγκη να καθοριστούν τοπικές τιμές αναφοράς της ΚΚ, λόγω της επίδρασης διαφόρων παραγόντων

σε αυτές, όπως της ηλικίας, της διαίτας, του μικροβιώματος και των φαρμάκων. Η κύρια χρησιμότητα της ΚΚ, προς το παρόν, είναι στη διάγνωση και την παρακολούθηση παιδιών με ΙΦΝΕ, καθώς και στη διαφοροδιάγνωσή τους από τις λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές. Επίσης, αύξησή της μπορεί να προειδοποιήσει για κίνδυνο ανάπτυξης Νεκρωτικής Εντεροκολίτιδας (NEK) και συμμετοχής του γαστρεντερικού σε παιδιά με πορφύρα Henoch-Schonlein. Μικρή μόνο αξία έχει στην αλλεργία στην πρωτεΐνη του αγελαδινού γάλακτος, την κοιλιοκάκη και την Κυστική Ίνωση. Δεν συστήνεται χρήση της ΚΚ στη διαφοροδιάγνωση βακτηριακής – ιογενούς γαστρεντερίτιδας, τη διάγνωση της λοίμωξης από *H. pylori*, της βακτηριακής υπεράνπτυξης λεπτού εντέρου, της οξείας σκωλικοειδίτιδας και των πολυπόδων παχέος εντέρου.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: καλπροτεκτίνη κοπράνων, φλεγμονώδης νόσος εντέρου, νόσος Crohn, ελκώδης κολίτιδα, λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές, αλλεργία στο γάλα αγελάδας

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Α. Παπαδοπούλου, Μονάδα Γαστρεντερολογίας και Ήπατολογίας,

Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παίδων «ΗΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ», e-mail: a.papadopoulou@paidon-agiasofia.gr

Εισαγωγή

Από το 1980 έως και σήμερα η χρήση της καλπροτεκτίνης κοπράνων στην κλινική πράξη γνωρίζει μεγάλη αύξηση σε πληθώρα κλινικών οντοτήτων, από τις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου (ΙΦΝΕ) έως τις λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές.

Η καλπροτεκτίνη ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών S100, που έχουν ρυθμιστική δράση σε φλεγμονώδεις διεργασίες. Αποτελείται από δύο βαριές και μία ελαφριά πολυπεπτιδική αλυσίδα και είναι πρωτεΐνη δεσμευτική του ασβεστίου και του ψευδαργύρου. Απαντάται σε πληθώρα ιστών και υγρών, είναι όμως πρωτίστως παρούσα στο κυτταρόπλασμα των ουδετεροφίλων και των μονοκυττάρων. Είναι ανθεκτική στην ενζυμική αποδόμηση και, συνεπώς, διατηρείται και μετράται εύκολα στα κόπρανα.

Τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου χαρακτηρίζονται από συσσώρευση ουδετερόφιλων στον βλεννογόνο. Η ενεργοποίηση και ο θάνατος αυτών των κυττάρων οδηγεί σε απελευθέρωση μεγάλων ποσών καλπροτεκτίνης στον αυλό του εντέρου και κατ' επέκταση στα κόπρανα. Η καλπροτεκτίνη θεωρείται, λοιπόν, ένας χρήσιμος δείκτης φλεγμονής του εντέρου, αφού ο προσδιορισμός της γίνεται εύκολα, μη επεμβατικά, γρήγορα και τα αποτελέσματα είναι αναπαράξιμα.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESPGHAN δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη συλλογή κατάλληλων δειγμάτων κοπράνων, την ανάλυση των δειγμάτων με πιστοποιημένα εργαλεία και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Συστήνεται, λοιπόν, η συλλογή δειγμάτων για προσδιορισμό καλπροτεκτίνης να γίνεται απευθείας από τα κόπρανα -χωρίς να προηγηθεί επεξεργασία τους- οποιαδήποτε ώρα της ημέρας. Γενικά, απαιτούνται δείγματα των 50-100 mg. Δεν θα πρέπει να συλλέγονται δείγματα από πάνες, ιδίως όταν πρόκειται για υδαρείς κενώσεις, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε πλασματική αύξηση της συγκέντρωσης της καλπροτεκτίνης, λόγω της απορρόφησης νερού από την πάνα. Δεν είναι αξιόπιστα τα δείγματα κοπράνων που συλλέγονται κατά τη διάρκεια ή μετά από καθαρισμό εντέρου ή/και ενδοσκόπηση κατώτερου πεπτικού, ενώ τα επίπεδα της ΚΚ μπορεί να είναι αυξημένα επί παρουσίας αίματος στα κόπρανα για λόγους πέραν της φλεγμονής του εντέρου (π.χ.: αιμορροΐδες, έμμηνος ρύση, πρωκτικά συρρίγια). Τα δείγματα κοπράνων διατηρούνται έως και 3 ημέρες σε θερμοκρα-

σία δωματίου πριν υποστούν επεξεργασία, ενώ έως και περισσότερες από 7 ημέρες εάν μπουν άμεσα σε ψύξη.

Όσον αφορά τη μέτρηση, γίνεται ποσοτικός προσδιορισμός της ΚΚ με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA σε mg/kg, ενώ συγκρίσιμα αποτελέσματα έχουν οι ημιποσοτικές και ποιοτικές μέθοδοι προσδιορισμού της καλπροτεκτίνης κοπράνων. Στην αγορά κυκλοφορούν και rapid tests με επίσης συγκρίσιμα αποτελέσματα με αυτά των εργαστηρίων. Ωστόσο, η ομάδα των ειδικών συστήνει στον κάθε ασθενή να χρησιμοποιείται κάθε φορά η ίδια μέθοδος ανάκτησης του δείγματος και το ίδιο διαγνωστικό kit για τη μέτρηση της ΚΚ, τόσο για τη διάγνωση, όσο και για την παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου. Αυτό οφείλεται στο ότι παρατηρήθηκε μεγάλη διακύμανση στις μεθόδους ανάκτησης των δειγμάτων κοπράνων, καθώς και στα αποτελέσματα που προκύπτουν, ακόμα και ανάμεσα σε διαφορετικά kit του ίδιου κατασκευαστή.

Τιμές αναφοράς ΚΚ

Οι περισσότερες κατασκευάστριες εταιρείες των διαγνωστικών kits έχουν καθορίσει ως φυσιολογικές τις τιμές ΚΚ <50 mg/g κοπράνων. Ωστόσο, θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι οι τιμές της παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση ανάμεσα στα υγιή άτομα. Τα επίπεδα της μπορεί να επηρεαστούν από πληθώρα παραγόντων, όπως η ηλικία, το φύλο, η διαίτα, το μικροβίωμα και τα φάρμακα. Επομένως, αναφορικά με τις ΙΦΝΕ η διαγνωστική αξία της ΚΚ είναι μεγαλύτερη όταν χρησιμοποιείται ως όριο, αυτό των 100 mg/g.

Η **ESPGHAN** προτείνει το κάθε κέντρο να επιβεβαιώνει ότι το συνιστώμενο όριο τιμής της ΚΚ του τεστ που έχει υιοθετήσει είναι αξιόπιστο, όσον αφορά τον ανιχνευτικό έλεγχο για την παρουσία φλεγμονής του εντερικού βλεννογόνου.

Αναφορικά με την ηλικία-φύλο :

Είναι ευρέως γνωστό ότι τα επίπεδα ΚΚ στα παιδιά είναι υψηλότερα, συγκριτικά με τους ενήλικες. Πληθώρα μελετών σε παιδιατρικούς ασθενείς έχει επιχειρήσει να καθορίσει όρια τιμών της ΚΚ για επιμέρους ηλικιακές ομάδες, αλλά λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας των τιμών της στις νεαρές ηλικίες τα αποτελέσματα ποικίλλουν σημαντικά. Ωστόσο, στην πλειοψηφία αυτών των μελετών καθιερώνεται μια διαφορά στα επίπεδα ΚΚ, όσον αφορά

τα παιδιά άνω των 4^{ων} και κάτω των 4^{ων} ετών.

Συμπεράσματα:

α) Κάθε απόφαση κλινικής παρέμβασης στον παιδιατρικό ασθενή πρέπει να βασίζεται όχι μόνο στα επίπεδα της ΚΚ, αλλά να συνυπολογίζεται το συνολικό κλινικό προφίλ του ασθενούς.

β) Σε πρόωρα νεογνά και βρέφη < 1 έτους οι τιμές της καλπροτεκτίνης κοπράνων μπορεί να είναι αυξημένες, χωρίς να υπάρχει υποκείμενη φλεγμονώδης διεργασία και γι' αυτό θα πρέπει να αξιολογούνται με ιδιαίτερη προσοχή, μέχρι να καθιερωθούν με σαφήνεια τιμές αναφοράς γι' αυτή την ηλικιακή ομάδα.

γ) Σε παιδιά > 4 ετών μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα όρια των ενηλίκων (ΦΤ: <50 μg/g), αν και υγιή παιδιά μπορεί να έχουν και τιμές ≥ 100 μg/g.

Συστάσεις:

α) πάντοτε να δίνεται η ίδια προσοχή τόσο στις απόλυτες τιμές ΚΚ, όσο και στο σύνολο της κλινικής εικόνας του ασθενούς.

(Βαθμός σύστασης: Ισχυρή, Συμφωνία: 100%)

β) σε παιδιά < 4 ετών δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως όριο αυτό των < 100 μg/g. (Βαθμός σύστασης: Ισχυρή, Συμφωνία: 92,85%)

γ) σε παιδιά > 4 ετών θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χρησιμοποιείται ως όριο αυτό των 50 μg/g, καθώς οι τιμές αναφοράς σε αυτές τις ηλικίες δεν έχουν ακόμα προσδιοριστεί με απόλυτη βεβαιότητα.

(Βαθμός σύστασης: Ισχυρή, Συμφωνία: 92,8%)

Τέλος, δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση των τιμών της ΚΚ με το φύλο.

Αναφορικά με τη διαίτα, οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι οι τιμές της ΚΚ σε αποκλειστικά θηλάζοντα βρέφη ήταν σημαντικά υψηλότερες, συγκριτικά με αυτά που ακολουθούσαν μικτή διατροφή, ενώ σε άλλες δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Τα δεδομένα, λοιπόν, είναι αντικρουόμενα και κατά συνέπεια η ESPGHAN δεν συστήνει ειδική διαίτα πριν τη δειγματοληψία για μέτρηση της ΚΚ.

Επίσης, η διαβίωση σε αστικό ή αγροτικό περιβάλλον δεν φαίνεται να επηρεάζει την ΚΚ, ούτε αποδεικνύεται συσχέτιση των επιπέδων της με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.

Τέλος, συνιστάται προσοχή στην ερμηνεία της ελαφρώς αυξημένης ΚΚ όταν ο ασθενής λαμβάνει μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή/και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, καθώς αυξημένη ΚΚ μπορεί να βρεθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν φάρμακα, τα οποία έχουν φλεγμονώδη επίδραση στο γαστρεντερικό σύστημα (π.χ. εντεροπάθεια από ΜΣΑΦ).

Στη συνέχεια, γίνεται αναφορά στην ερμηνεία των επιπέδων της ΚΚ σε κάθε γαστρεντερική διαταραχή ξεχωριστά:

ΙΦΝΕ

Είναι πλέον ευρέως αποδεκτή και γνωστή η χρήση της ΚΚ τόσο για τη διάγνωση, όσο και για την παρακολούθηση ασθενών με ΙΦΝΕ. Η ΚΚ αντανάκλα τη διήθηση του βλεννογόνου από φλεγμονώδη κύτταρα (κυρίως ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα) και κατά συνέπεια η δραστηριότητα της νόσου φαίνεται πως είναι ο κύριος συντελεστής των παρατηρούμενων επιπέδων της. Εκτενής ανασκόπηση των Degraeuwe et al θέτει ως βέλτιστο όριο της ΚΚ για ΙΦΝΕ τα 212 μg/g, ενώ σε αρκετές μελέτες χρησιμοποιείται ως όριο η τιμή των 100 μg/g. Αντίθετα, η έκταση της νόσου δεν συσχετίζεται κατ' ανάγκη με τα επίπεδα της ΚΚ.

Πολυκεντρική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο Crohn έδειξε καλή διαγνωστική αξία της ΚΚ σε παιδιά τόσο με κολίτιδα της Crohn, όσο και τελική ειλεΐτιδα (Shaoul R et al, 2012), επιβεβαιώνοντας τα ήδη υπάρχοντα ευρήματα για συγκρίσιμα επίπεδα καλπροτεκτίνης στην ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. (Aomatsu T et al, 2011). Επιπρόσθετα, σε ν.Crohn χωρίς συμμετοχή του παχέος εντέρου αυξημένες τιμές ΚΚ μπορεί να υποδηλώνουν ενεργό νόσο στο λεπτό έντερο. Τέλος, είναι γενικώς αποδεκτό ότι αυξημένα επίπεδα ΚΚ συσχετίζονται με εντερική φλεγμονή σε ιστολογικό επίπεδο. Ωστόσο, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κατηγοριοποίηση της δραστηριότητας της νόσου σε ήπια, μέτρια, βαριά, παρά μόνο αν πραγματοποιηθεί ενδοσκόπηση.

Συμπεράσματα:

1) Η ΚΚ είναι καλύτερος δείκτης της πιθανότητας ΙΦΝΕ σε σχέση με τους δείκτες φλεγμονής του ορού (CRP, TKE). Μπορεί, λοιπόν, να χρησιμοποιηθεί για την επιλογή των παιδιών που πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω για

ΙΦΝΕ. Όταν υπάρχει ισχυρή υποψία ΙΦΝΕ, δεν χρειάζεται η ΚΚ ως δοκιμασία *screening*, καθώς η ενδοσκόπηση είναι υποχρεωτική. Ωστόσο, μπορεί να έχει αξία στον έλεγχο/παρακολούθηση της νόσου.

2) Ο βαθμός αύξησης της ΚΚ δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαφοροδιάγνωση των ΙΦΝΕ από άλλα αίτια φλεγμονής του εντέρου ή για τη δ/δ της νόσου *Crohn* από την ελκώδη κολίτιδα ούτε για να καθοριστεί η έκταση της νόσου.

3) Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τα επίπεδα της ΚΚ σε ασθενείς με νόσο *Crohn* με μεμονωμένη συμμετοχή του ανώτερου πεπτικού.

4) Σε οξεία βαριά κολίτιδα τα επίπεδα της ΚΚ δεν συσχετίζονται με το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Συστάσεις:

1) Εάν η διάγνωση της ΙΦΝΕ είναι προφανής, θα πρέπει να διενεργείται άμεσα διαγνωστική ενδοσκόπηση, χωρίς αναμονή των αποτελεσμάτων της ΚΚ, ώστε να αποφεύγεται άσκοπη καθυστέρηση της διάγνωσης.

(Βαθμός σύστασης: Ισχυρή, Συμφωνία: 100%)

2) Η ΚΚ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως προγνωστικός δείκτης της βαριάς κολίτιδας.

(Βαθμός σύστασης: Ισχυρή, Συμφωνία: 100%)

Σχετικά με την παρακολούθηση ασθενών με ΙΦΝΕ:

Σε παιδιά με ν.*Crohn* οι κατευθυντήριες οδηγίες των ECCO/ESPGHAN δηλώνουν ότι η ΚΚ είναι χρήσιμη για τον έλεγχο τόσο της ύφεσης, όσο και της υποτροπής της φλεγμονής του εντέρου. Ωστόσο, δεν έχει προσδιοριστεί συγκεκριμένη τιμή-όριο για τη λήψη αποφάσεων. Αντίθετα, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την ελκώδη κολίτιδα καθορίζουν το όριο των 250 μg/g πάνω από το οποίο θα πρέπει να προβαίνουμε σε ενδοσκοπικό έλεγχο του ασθενούς. Καθώς τα επίπεδα της ΚΚ αρχίζουν να ανεβαίνουν πριν από την κλινική και ενδοσκοπική υποτροπή, χρησιμεύουν για τον εντοπισμό των ασθενών με ΙΦΝΕ που είναι υψηλού κινδύνου για υποτροπή (Molander P et al, 2015). Συγκεκριμένα, μελέτες δείχνουν ότι οι τιμές ΚΚ που "προειδοποιούν" για υποτροπή της νόσου κυμαίνονται από 400 έως 800 μg/g στην παιδιατρική *Crohn* και ελκώδη κολίτιδα (Kolho K et al, van Rhee PF).

Όσον αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΙΦΝΕ και την ανταπόκριση της ΚΚ σε αυτή: Μετά την έναρξη βιολογικού παράγοντα, όπως η ινφλιξιμάμη, μπορεί να παρατηρηθεί επαναφορά των τιμών της

στο φυσιολογικό εντός 2 εβδομάδων, ενώ με την αποκλειστική εντερική σίτιση η πτώση των επιπέδων της είναι λιγότερο ξεκάθαρη και μπορεί να απαιτηθούν 6-8 εβδομάδες αγωγής προκειμένου να επιτευχθεί.

Συμπεράσματα:

1) Σε ασθενείς που βρίσκονται σε κλινική ύφεση, με ήπια ή απύουσα κλινική συμπτωματολογία, η ΚΚ μπορεί να επιβεβαιώσει την ύφεση.

2) Εάν κατά την παρακολούθηση των ασθενών διαπιστώνονται επανειλημμένα υψηλές τιμές ΚΚ, θα πρέπει να εκτιμάται το ενδεχόμενο ενδοσκόπησης

3) Δεν έχει καθοριστεί ιδανικό μεσοδιάστημα για τον προσδιορισμό των επιπέδων ΚΚ. Αυτό πρέπει να καθορίζεται κατά περίπτωση.

Συστάσεις:

1) Κατά την εργαστηριακή διερεύνηση ασθενών με ΙΦΝΕ θα πρέπει να γίνεται μέτρηση της ΚΚ τουλάχιστον κάθε 6 μήνες, ακόμα και επί ύφεσης, εκτός εάν η κλινική εικόνα υποδηλώνει υποτροπή, οπότε μπορεί να χρειάζεται το προσδιορισμός της νωρίτερα.

(Βαθμός σύστασης: Ασθενής, Συμφωνία: 100%)

2) Σε ασθενείς με κλινική ύφεση αλλά επίπεδα ΚΚ > 300 μg/g θα πρέπει να εκτιμάται το ενδεχόμενο ενδοσκόπησης, καθώς το συγκεκριμένο όριο "προβλέπει" με ακρίβεια τη φλεγμονή του βλεννογόνου.

(Βαθμός σύστασης: Ασθενής, Συμφωνία: 92,85 %)

Όσον αφορά παιδιά με *Crohn* που έχουν υποστεί εντερεκτομή και ασθενείς μετά από κολεκτομή, συνιστώνται επανειλημμένες μετρήσεις της ΚΚ μετά την επέμβαση για έγκαιρη ανίχνευση τυχόν ασυμπτωματικής υποτροπής που χρήζει ενδοσκόπησης, ενώ μετά την κολεκτομή για έγκαιρη ανίχνευση τυχόν φλεγμονής της αναστόμωσης ή ληκυθίτιδας.

Λειτουργικές Γαστρεντερικές Διαταραχές:

-Βρεφικοί κολικοί

Ένας πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός που προτείνεται για τους κολικούς 1ου τριμήνου είναι η φλεγμονή του εντέρου. Διεξήχθη συνεπώς μελέτη, που συνέκρινε τις τιμές της ΚΚ ανάμεσα σε βρέφη με κολικούς και υγιή βρέφη (Olafsdottir E et al, 2002) και δεν κατέληξε σε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες. Άλλες μελέτες (Rhoads JM et al, 2018), ωστόσο, έδειξαν αυξημένες τιμές ΚΚ σε βρέφη με διά-

γνωση κολικών, με βάση τα κριτήρια Ρώμης IV. Επειδή τα δεδομένα είναι ασυνεπή, η σύσταση είναι να μην χρησιμοποιείται η ΚΚ σε βρέφη με κολικούς.

- Διαταραχές Λειτουργικού κοιλιακού άλγους (λειτουργική δυσπεψία, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ), κοιλιακή ημικρανία, λειτουργικό κοιλιακό άλγος).

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ αυτών και των ΙΦΝΕ συχνά είναι δύσκολη, καθώς τα συμπτώματα μπορεί να είναι μη ειδικά και συχνά αλληλοεπικαλυπτόμενα. Πληθώρα μελετών σύγκριναν τις τιμές της ΚΚ μεταξύ παιδιών με ΙΦΝΕ και παιδιών με λειτουργικά κοιλιακά άλγη, αλλά και υγιείς μάρτυρες. Η μελέτη των Olafsdottir et al, καθώς και μελέτες από Νορβηγία και Πολωνία έδειξαν ότι τα παιδιά με ΙΦΝΕ είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ΚΚ σε σχέση με τις άλλες 2 ομάδες. Αντίθετα, Αμερικανική μελέτη έδειξε σημαντικά αυξημένα επίπεδα ΚΚ σε παιδιά με ΣΕΕ/λειτουργικό κοιλιακό άλγος, συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Στη μελέτη των Di Nardo et al δεν βρέθηκε διαφορά στην ΚΚ ανάμεσα στα παιδιά με ΣΕΕ και τα υγιή παιδιά. Τέλος, η μελέτη των Diederer et al διερεύνησε τα τύπου ΙΦΝΕ συμπτώματα σε παιδιά με ΙΦΝΕ και κλινική ύφεση, στα οποία η βιοχημική ύφεση ορίστηκε με επίπεδα ΚΚ < 250 μg/g. Δεν βρέθηκε διαφορά στην ΚΚ ανάμεσα στα παιδιά με και χωρίς τύπου ΙΦΝΕ συμπτώματα που βρίσκονταν σε κλινική ύφεση. Οι συγγραφείς, λοιπόν, συμπέραναν ότι η επιμονή των συμπτωμάτων σε παιδιά με ΙΦΝΕ που βρίσκονται σε ύφεση δεν φαίνεται να συσχετίζεται με συνεχιζόμενη φλεγμονή του βλεννογόνου.

Συμπεράσματα:

1) Τα επίπεδα της ΚΚ σε παιδιά με διαταραχές λειτουργικού κοιλιακού άλγους είναι παρόμοια με των υγιών παιδιών.

2) Τα επίπεδα της ΚΚ σε παιδιά με συμπτώματα ΣΕΕ είναι ελαφρώς υψηλότερα απ' ό,τι στα υγιή παιδιά, αλλά χαμηλότερα σε σχέση με τα παιδιά με ΙΦΝΕ.

Συστήνεται η χρήση της καλπροτεκτίνης κοπράνων σαν εργαλείο για τη διαφορική διάγνωση των διαταραχών λειτουργικού κοιλιακού άλγους από την οργανική νόσο.

(Βαθμός σύστασης: Ισχυρή, Συμφωνία: 92,85 %)

Λειτουργική δυσκοιλιότητα

Τα επίπεδα της ΚΚ στην πλειοψηφία των παιδιών με λειτουργική δυσκοιλιότητα δεν διαφέρουν από αυτά στα

υγιή παιδιά.

Συστήνεται να μην μετράται η ΚΚ σε παιδιά με δυσκοιλιότητα, καθώς δεν μπορεί να διαφοροδιαγνώσει μεταξύ της λειτουργικής δυσκοιλιότητας και της πλειοψηφίας των οργανικών αιτιών της (π.χ.: νόσος Hirschprung).

(Βαθμός σύστασης: Μέτρια, Συμφωνία: 87,71 %)

Αλλεργία στην πρωτεΐνη του αγελαδινού γάλακτος (ΑΓΑ)

Στην ΑΓΑ το ενδιαφέρον στράφηκε στην ΚΚ μετά από μελέτες που έδειξαν αυξημένα επίπεδα της σε παιδιά με τροφική αλλεργία. Το 2011 η μελέτη των Dupriet et al έδειξε ότι τα επίπεδα της ΚΚ σε παιδιά με τροφική αλλεργία ήταν 2 φορές υψηλότερα σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Παρομοίως, τυχαioποιημένη μελέτη των Beser et al σύγκρινε τις τιμές της ΚΚ ανάμεσα σε βρέφη με non-IgE ΑΓΑ, IgE ΑΓΑ και υγιή παιδιά τόσο αρχικά, όσο και μετά από δίαιτα αποκλεισμού και έδειξε ότι τα βρέφη με non-IgE ΑΓΑ είχαν υψηλότερες τιμές ΚΚ σε σχέση με τις 2 άλλες ομάδες τόσο αρχικά, όσο και μετά τη δίαιτα αποκλεισμού. Αντίθετα, πρόσφατη μελέτη των Diaz M et al, 2018 δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά της ΚΚ ανάμεσα στα βρέφη με non-IgE ΑΓΑ και τα υγιή.

Επιπλέον, πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει την πιθανή συσχέτιση των επιπέδων της ΚΚ στα πρώτα χρόνια της ζωής (που χρησιμεύει σαν ένας δείκτης πρώιμης φλεγμονής του εντέρου) με τη μετέπειτα εκδήλωση αλλεργικών νοσημάτων. Στα πλαίσια της μελέτης PASTURE μετρήθηκε η ΚΚ σε βρέφη ηλικίας 2 μηνών που ζούσαν σε επαρχιακές περιοχές 5 ευρωπαϊκών χωρών (αγροτικές και μη) και βρέθηκαν αυξημένες τιμές της σε αυτά που ζουν σε αγροτικές περιοχές, με αδερφό/ή και στα θηλάζοντα. Επίσης, τα βρέφη με τιμή ΚΚ > 90^η ΕΘ βρέθηκαν πως είχαν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ατοπική δερματίτιδα και βρογχικό άσθμα έως την ηλικία των 6 ετών σε σχέση με αυτά με τιμές < 90^η ΕΘ. Οι συγγραφείς επιχειρηματολόγησαν ότι ενωρίς αλλαγές στο ανοσολογικό σύστημα του εντέρου έχουν μακροπρόθεσμη επίπτωση στην ανάπτυξη αλλεργικών νοσημάτων. Σε αντίθεση έρχεται με αυτά τα ευρήματα Φιλανδική μελέτη που δείχνει ότι υψηλά επίπεδα ΚΚ στην ηλικία των 6 μηνών μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο IgE- μεσολαβούμενων ατοπικών νοσημάτων και σε μικρότερο βαθμό τον κίνδυνο οποιουδήποτε αλλεργικού νοσήματος έως την ηλικία των 2 ετών.

Συμπέρασμα:

Τα επίπεδα της ΚΚ ποικίλουν σημαντικά στα παιδιά με ατοπικές νόσους, καθιστώντας δύσκολη τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την επάρκεια αυτής της εξέτασης στη διάγνωση και το χειρισμό αλλεργικών νοσημάτων.

Σύσταση:

Να μην χρησιμοποιείται η ΚΚ ούτε ως διαγνωστικό εργαλείο, ούτε ως προγνωστικός δείκτης της αλλεργίας στην πρωτεΐνη του αγελαδινού γάλακτος στα παιδιά.

(Βαθμός σύστασης: Μέτρια, Συμφωνία: 92,85 %)

Κοιλιοκάκη

Μελέτες των Biskou et al και Balamtekin et al δείχνουν ότι τα επίπεδα ΚΚ είναι σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με κοιλιοκάκη κατά τη διάγνωση, ιδιαίτερα σε αυτούς με υψηλότερα επίπεδα ορολογικών δεικτών της νόσου ή κλασική συμπτωματολογία. Ωστόσο, δεν υπάρχει συσχέτιση των τιμών της με τα ιστολογικά ευρήματα και τα επίπεδα των αντισωμάτων της ιστικής τρανσγλουταμινάσης. Συνολικά, τα επίπεδα ΚΚ παρουσιάζουν μεγάλη μεταβλητότητα και αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των ατόμων με ενεργό νόσο και τους υγιείς μάρτυρες. Έχει μελετηθεί πιθανή χρήση της ΚΚ στην εκτίμηση της συμμόρφωσης στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και της ιστολογικής ανάρρωσης, χωρίς όμως να αναδειχθεί συσχέτιση.

Συμπέρασμα:

Η ΚΚ είναι αυξημένη σε ασθενείς με κοιλιοκάκη κατά τη διάγνωση, αλλά οι τιμές της ποικίλλουν σημαντικά ανά ασθενή.

Σύσταση:

Να μην γίνεται χρήση της ΚΚ ως δείκτη για τη διάγνωση ή την παρακολούθηση της κοιλιοκάκης.

(Βαθμός σύστασης: Μέτρια, Συμφωνία: 92,85 %)

Κυστική Ίνωση (ΚΙ)

Η ενδοσκόπηση με κάψουλα σε ασθενείς με ΚΙ αποκάλυπτει πληθώρα φλεγμονωδών αλλοιώσεων, όπως έλκη και διαβρώσεις του βλεννογόνου, που περιλαμβάνονται στον όρο Εντεροπάθεια της Κυστικής Ίνωσης. Οι μελέτες των Bruzesse et al και Rumman et al έδειξαν αυξημένα επίπεδα ΚΚ σε παιδιά με ΚΙ, με την τελευταία να

ενισχύει τη θεωρία μια γενικευμένης Εντεροπάθειας της ΚΙ, ανεξαρτήτως της επάρκειας της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Αντίθετα, στις μελέτες των Ellemunter et al και Adriaanse et al τα επίπεδα ΚΚ ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με παγκρεατική ανεπάρκεια, συγκριτικά με τους ασθενείς με επαρκή παγκρεατική λειτουργία. Στη δεύτερη υπήρξε, επίσης, θετική συσχέτιση της ΚΚ με την ηλικία και το z-score βάρους προς ύψος αλλά όχι με το φύλο. Επειδή, όμως, στην ίδια μελέτη, στους ενήλικες ασθενείς, δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση ΚΚ και BMI, τα αποτελέσματα αναφορικά με την κατάσταση θρέψης θεωρήθηκαν μη καταληκτικά.

Η ΚΚ παράγεται όχι μόνο από τα ουδετερόφιλα του εντέρου αλλά και από αυτά του πνεύμονα και, ακολούθως, τα πτύελα που περιέχουν καλπροτεκτίνη εν μέρει καταπίνονται και αποβάλλονται στα κόπρανα. Έτσι, καθίσταται δύσκολο να καθοριστεί αν η ΚΚ αντανάκλα την πνευμονική ή εντερική φλεγμονή. Σε πρόσφατη μελέτη ασθενών με ΚΙ που έλαβαν Ivacaftor βρέθηκε εκτός από βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας και της κατάστασης θρέψης και πτώση της τιμής ΚΚ σε 16 ασθενείς.

Συμπέρασμα:

Η ΚΚ μπορεί να θεωρηθεί δείκτης φλεγμονής του εντέρου στην ΚΙ, αλλά δεν υπάρχουν αρκετές αποδείξεις για τη συσχέτιση μεταξύ ΚΚ και εντεροπάθειας. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να προσδιοριστεί η θέση της ΚΚ σε ασθενείς με παγκρεατική επάρκεια, η συσχέτιση των τιμών της με την ηλικία, καθώς και η συμβολή της καλπροτεκτίνης των πνευμόνων στα επίπεδα της καλπροτεκτίνης κοπράνων.

Σύσταση:

Να γίνεται με προσοχή η ερμηνεία των τιμών της ΚΚ σε επίπεδο ασθενούς ως δείκτης της Εντεροπάθειας της Κυστικής Ίνωσης.

(Βαθμός σύστασης: Μέτρια, Συμφωνία: 92,85 %)

Λοιμώδης γαστρεντερίτιδα (Ιογενής, βακτηριακή, παρασιτική)

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ βακτηριακής και μη βακτηριακής γαστρεντερίτιδας είναι πολύ σημαντική στον καθορισμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Οι μελέτες των Sykora et al και Duman et al υποδεικνύουν ότι η ΚΚ είναι σημαντικά υψηλότερη σε γαστρεντερίτιδα βακτηριακής αιτιολογίας, συγκριτικά με την ιογενή. Αντίθετα,

Πίνακας 1. ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΛΠΡΟΤΕΚΤΙΝΗΣ ΣΕ ΛΟΙΠΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Πάθηση	Συμπέρασμα	Σύσταση
Λοίμωξη από <i>H. Pylori</i> (H.P)	Η λοίμωξη από H.P., είτε είναι ασυμπτωματική είτε σχετίζεται με συμπτώματα, δεν επηρεάζει τη συγκέντρωση της ΚΚ.	Μη χρήση της ΚΚ ούτε για ανιχνευτικό έλεγχο ούτε για παρακολούθηση της λοίμωξης από H.P. ούτε άλλης πάθησης που σχετίζεται με το H.P. (Βαθμός σύστασης: Μέτρια, Συμφωνία: 92,85 %)
Νεανικοί Πολύποδες παχέος εντέρου	α) Σχετίζονται με αυξημένη ΚΚ, αν και φυσιολογικές τιμές της δεν αποκλείουν τη διάγνωση. β) Η ΚΚ σαν ανιχνευτική εξέταση δε μπορεί να διαφοροδιαγνώσει τους νεανικούς πολύποδες παχέος εντέρου από την Ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.	Να μην χρησιμοποιείται η ΚΚ σαν ανιχνευτικό εργαλείο σε παιδιά με υποψία νεανικών πολυπόδων παχέος εντέρου. (Βαθμός σύστασης: Ασθενής, Συμφωνία: 85,71 %)
Βακτηριακή Υπερανάπτυξη λεπτού εντέρου (SIBO)	Δεν υπάρχουν διαφορές στα επίπεδα ΚΚ μεταξύ παιδιών με SIBO, σε σύγκριση με τον πληθυσμό ελέγχου	Να μην χρησιμοποιείται η ΚΚ για τη διάγνωση SIBO σε προηγουμένως υγιή παιδιά. (Βαθμός σύστασης: Ασθενής, Συμφωνία: 92,85%)
Σύνδρομο Βραχέως εντέρου (SBS)	Η ΚΚ μπορεί να είναι αυξημένη σε παιδιά με SBS που έχουν Βακτηριακή Υπερανάπτυξη λεπτού εντέρου.	Να μην χρησιμοποιείται η ΚΚ ως εξέταση ρουτίνας σε παιδιά με SBS. (Βαθμός σύστασης: Ασθενής, Συμφωνία: 100 %)
Πορφύρα Henoch- Schonlein	Η ΚΚ είναι χρήσιμη εξέταση στην αναγνώριση γαστρεντερικής συμμετοχής σε παιδιά με πορφύρα H-S	Η ΚΚ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση γαστρεντερικής συμμετοχής σε παιδιά με πορφύρα H-S, επί απουσίας εμφανούς αιμορραγίας. (Βαθμός σύστασης: Ασθενής, Συμφωνία: 100 %)

η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ανάμεσα σε νοσηλευόμενα παιδιά με γαστρεντερίτιδα από ροταϊό και γαστρεντερίτιδα από *Salmonella enteritidis* στη μελέτη των Czud et al. Επιπλέον, η χρήση της ΚΚ ως βιοδείκτη της βαρύτητας της νόσου είναι αμφιλεγόμενη. Φαίνεται να συσχετίζεται με την κλινική βαρύτητα της νόσου, με εξαίρεση τη λοίμωξη από *Clostridium difficile* σε ενήλικες, όπου οι τιμές της είναι σημαντικά αυξημένες, αλλά δεν έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη βαρύτητά της.

Συμπέρασμα:

Η ΚΚ είναι σημαντικά υψηλότερη στη βακτηριακή, συγκριτικά με την ιογενή και χωρίς απομόνωση παθογό-

νου οξεία γαστρεντερίτιδα. Ωστόσο, καθώς οι κατευθυντήριες οδηγίες για την οξεία γαστρεντερίτιδα δεν συνιστούν ως ρουτίνα τη διενέργεια μικροβιολογικού ελέγχου σε μη νοσηλευόμενα παιδιά, η μέτρηση της ΚΚ στην γαστρεντερίτιδα ίσως να μην έχει μεγάλη χρησιμότητα.

Σύσταση:

Μη χρήση της ΚΚ στην οξεία γαστρεντερίτιδα για τη διαφορική διάγνωση της βακτηριακής από την ιογενή.
(Βαθμός σύστασης: Μέτρια, Συμφωνία: 100 %)

Οξεία σκωληκοειδίτιδα (ΟΣ)

Στη μελέτη των Ambe et al το 2016 έγινε ποιοτική ανά-

λυση με τη χρήση ειδικών αντισωμάτων έναντι της καλπροτεκτίνης στην σκωληκοειδή απόφυση. Στα δείγματα από ασθενείς με οξεία σκωληκοειδίτιδα διαπιστώθηκε έντονη ανοσοϊστοχημική χρώση, ενώ στη μη φλεγμαίνουσα σκωληκοειδή απόφυση δεν διαπιστώθηκε αντίδραση. Η συσσώρευση κυττάρων-φορέων καλπροτεκτίνης στην ΟΣ υποστηρίζει τη χρήση της ΚΚ ως ένα νέο πιθανό διαγνωστικό εργαλείο σε ασθενείς με υποψία της νόσου. Επειδή μελέτες που συγκρίνουν τα επίπεδα της ΚΚ μεταξύ ασθενών με και χωρίς οξεία σκωληκοειδίτιδα χρησιμοποιούν διαφορετικά όρια τιμών της και η ευαισθησία και ειδικότητα της εξέτασης κυμαίνεται από 73,3-100% και 27-100% αντίστοιχα, προτείνεται ως προτιμότερη η χρήση ενός πάνελ βιοδεικτών (WBC, CRP, ΚΚ). Συγκεκριμένα, στις μελέτες των Huckins et al, Gonzales et al και Benito et al η χρήση αυτού του panel έχει υψηλή ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία στον αποκλεισμό της νόσου αλλά χαμηλή ειδικότητα.

Συμπεράσματα:

1) Τα επίπεδα καλπροτεκτίνης στον ορό και τα κόπρανα είναι αυξημένα στην οξεία σκωληκοειδίτιδα.

2) Για τη διάγνωση της ΟΣ η χρήση της καλπροτεκτίνης ορού και κοπράνων δεν έχει φανεί να είναι πιο αποτελεσματική από τους κλασσικούς δείκτες φλεγμονής.

3) Ο συνδυασμός βιοδεικτών φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της καλπροτεκτίνης ορού και κοπράνων, έχει υψηλή ευαισθησία και χαμηλή ειδικότητα στην αναγνώριση παιδιών σε κίνδυνο για ΟΣ.

Σύσταση:

Μη χρήση της ΚΚ, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλους βιοδείκτες φλεγμονής, στον ανιχνευτικό έλεγχο παιδιών με κοιλιακό άλγος για την παρουσία οξείας σκωληκοειδίτιδας.

(Βαθμός σύστασης: Μέτρια, Συμφωνία: 100 %)

Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα (NEK)

Πρόκειται για βαριά φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, κατά την αρχική φάση της οποίας ΚΚ εκκρίνεται στον αυλό του εντέρου, λόγω βλάβης του βλεννογόνου. Μελέτες των Pergialiotis et al και Carroll et al δείχνουν σημαντική, παροδική, ενωρίς αύξηση της ΚΚ σε πρόωρα βρέφη με NEK, συγκριτικά με τα υγιή. Ωστόσο, θα πρέπει να συνυπολογιστεί ότι η συγκέντρωσή της μπορεί να

είναι πλασματικά αυξημένη ως και 30% λόγω απορρόφησης νερού από την πάνα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι η ΚΚ δεν βρέθηκε να σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου ούτε να βοηθάει στον προσδιορισμό της ανάγκης χειρουργικής αντιμετώπισής της, ενώ οι τιμές της παρέμεναν φυσιολογικές σε περιπτώσεις εντοπισμένων διατρήσεων του εντέρου. Σε άλλη μελέτη, των Thuijls et al, αξίζει να αναφερθεί ότι στο 50% των βρεφών με NEK δεν κατέστη καν δυνατή η συλλογή δείγματος κοπράνων.

Συμπέρασμα:

Τα σταθερά αυξημένα ή διαρκώς αυξανόμενα επίπεδα ΚΚ σε διαδοχικές μετρήσεις μπορεί να υποδηλώνουν κίνδυνο ανάπτυξης NEK και συνεπώς μπορεί να χρησιμεύσουν στην πρόβλεψή της. Διαδοχικές μετρήσεις ΚΚ μπορεί να είναι χρήσιμες στην παρακολούθηση των βρεφών με NEK. (π.χ. εκτίμηση του κινδύνου/οφέλους της διακοπής της εντερικής σίτισης.)

Σύσταση:

Οι διαδοχικές μετρήσεις ΚΚ μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως ένα μη επεμβατικό διαγνωστικό εργαλείο για την επισημάνση του κινδύνου ανάπτυξης Νεκρωτικής Εντεροκολίτιδας. (Βαθμός σύστασης: Μέτρια, Συμφωνία: 100%)

Η χρήση της μέτρησης της καλπροτεκτίνης σε λοιπές παθήσεις φαίνεται στον Πίνακα 1.

Συμπέρασμα:

Ενώ η μέτρηση των επιπέδων της καλπροτεκτίνης κοπράνων χρησιμοποιείται πλέον ευρύτατα ως δείκτης φλεγμονής του εντέρου, το άρθρο της ESPGHAN επισημαίνει τους περιορισμούς που υπεισέρχονται στη χρήση της και παρέχει στοιχειοθετημένες συστάσεις ή, όπου αυτό δεν καθίσταται δυνατό, ομοφωνίες των ειδικών. Είναι αδιαμφισβήτητο ότι η κύρια χρήση της ΚΚ είναι στη διάγνωση και την παρακολούθηση παιδιών με ΙΦΝΕ, χωρίς όμως να μπορεί να διαφοροδιαγνώσει τη ν. Crohn από την ελκώδη κολίτιδα ούτε να καθορίσει την έκταση της νόσου ή το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Χρησιμεύει, ωστόσο, για την επιβεβαίωση ύφεσης, αλλά και στο να τεθεί η υποψία υποτροπής.

Στις άλλες φλεγμονώδεις και ανοσολογικές οντότητες του γαστρεντερικού η αξία της ΚΚ παραμένει αμφισβητήσιμη. Έχει μικρή αξία ως διαγνωστικός ή προ-

γνωστικός δείκτης στην αλλεργία στο γάλα αγελάδας, καθώς και τη διαγνώση και την παρακολούθηση της κοιλιοκάκης και της κυστικής ίνωσης. Δεν συστήνεται η μέτρησή της για τη διαφοροδιάγνωση βακτηριακής – ιογενούς γαστρεντερίτιδας, τη διάγνωση της λοίμωξης από *H.pylori*, της βακτηριακής υπερανάπτυξης λεπτού εντέρου, της οξείας σκωλικοειδίτιδας και των πολυπόδων παχέος εντέρου. Αύξηση των επιπέδων της μπορεί

να υποδείξει κίνδυνο ανάπτυξης Νεκρωτικής Εντεροκολίτιδας και γαστρεντερική συμμετοχή σε παιδιά με πορφύρα H-S.

Τέλος, σχετικά με τις λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές, η μέτρηση της καλπροτεκτίνης κοπράνων χρησιμεύει στη διαφοροδιάγνωση από τις ΙΦΝΕ, ενώ δεν έχει ένδειξη στους βρεφικούς κολικούς και τη διαφοροδιάγνωση λειτουργικής και οργανικής δυσκοιλιότητας. ■

ABSTRACT

The use of fecal calprotectin measurement in paediatric gastrointestinal disorders. Summary of the Position Paper of the ESPGHAN Gastroenterology Committee

V.M Karagianni and A. Papadopoulou

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

The objective of the Gastroenterology Committee of the ESPGHAN was to review the evidence of the use of faecal calprotectin (FC) measurements in different gastrointestinal disorders in children. A total of 28 recommendations were voted concerning sampling, measurement methods and results interpretation. Emphasis must be paid to the global clinical context as to FC values. Limitations for the use of FC in clinical practice include variability in extraction methodology, performance of test kits as well as the need to establish local reference ranges due the influence of individual factors such as age, diet, microbiota and drugs. The main utility

of FC measurement at present is in the diagnosis and monitoring of IBD as well as to differentiate it from functional gastrointestinal disorders. A rise in FC concentration, may alert to the risk of developing necrotizing enterocolitis and help identifying gastro-intestinal involvement in children with Henoch-Schönlein purpura. FC measurement is of little value in Cow's Milk Protein Allergy, coeliac disease and cystic fibrosis. The use of FC is not proposed to distinguish bacterial from viral acute gastroenteritis, nor to diagnose *Helicobacter Pylori* infection, small intestinal bacterial overgrowth, acute appendicitis or intestinal polyps.

KEY WORDS: fecal calprotectin, intestine, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, position paper

REFERENCES

1. Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Kolho KL, Lionetti P, Miele E, Orel R, Papadopoulou A, Pienar C, Schäppi MG, Wilschanski M, Thapar N. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 Apr 1;72(4):617-640.

COVID-19 Vaccines: Σημερινές γνώσεις και μελλοντικές προοπτικές

Β. Σπούλου

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανάπτυξη ασφαλών και αποτελεσματικών εμβολίων έναντι της λοίμωξης COVID19 φαίνεται ότι είναι ο μόνος τρόπος για τον έλεγχο της πανδημίας. Σήμερα έχουν αδειοδοτηθεί 9 σκευάσματα παγκόσμια και έχουν χορηγηθεί πάνω από 900.000.000 δόσεις εμβολίων. Στην Ευρώπη μέχρι σήμερα έχουν πάρει έγκριση 2 εμβόλια που χρησιμοποιούν mRNA ως φορέα του αντιγόνου S του ιού (Pfizer και Moderna) και δύο εμβόλια που χρησιμοποιούν ως ιικούς φορείς του γονιδίου της πρωτεΐνης S του ιού και έχουν εμβολιαστεί πάνω από 170.000.000 άτομα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί είναι εξαιρετικά σπάνιες και αφορούν σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις, επεισόδια πάρεσης προσωπικού, σύνδρομο Guillen- Barre και αναζωπύρωση έρπητα ζωστήρα. Ιδιαίτερη ανησυχία προκάλεσαν 28 περιστατικά αρτηριακής θρόμβωσης, σε συνδυασμό με θρομβοπενία, που συσχετίστηκαν με το εμβόλιο AstraZeneca και είναι πιθανόν να

υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση.

Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων που έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως μέχρι σήμερα κυμαίνεται από 50% (corona Vac), 60-90% (AstraZeneca) και 94-95% (Pfizer-Moderna). Η μελέτη της επίδρασης του μαζικού εμβολισμού με το εμβόλιο της Pfizer στο Ισραήλ ανέδειξε μείωση στις νέες μολύνσεις, στις νοσηλείες και στους θανάτους. Μελέτες της αντιγονικότητας του εμβολίου δείχνουν μειωμένη παραγωγή αντισωμάτων σε ηλικιωμένους και άτομα με υποκείμενη ανοσοκαταστολή, ενώ η διάρκεια των αντισωμάτων φαίνεται ότι είναι περιορισμένη. Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων έναντι των νέων μεταλλάξεων είναι υπό επιτήρηση, αν και προς το παρόν φαίνεται ότι διατηρείται σε μεγάλο βαθμό. Η μελλοντική χρήση των εμβολίων COVID 19 σε παιδιά θα πρέπει να πληροί υψηλές προδιαγραφές ασφάλειας και να αποδεικνύουν την ικανότητά τους να εμποδίζουν τη μετάδοση του ιού στις ευπαθείς ομάδες.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Εμβόλια COVID 19, ασφάλεια, αποτελεσματικότητα, ανοσολογική μνήμη, παιδιά

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Βάνα Σπούλου, Καθηγήτρια Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας

Email: vsoulou@med.uoa.gr

Εισαγωγή

Έχουν περάσει σχεδόν 16 μήνες από την εμφάνιση του ιού SARS-CoV-2 στην Κίνα και η παγκόσμια κοινότητα υφίσταται ακόμα τις καταλυτικές συνέπειες της επιδημίας. Οι αριθμοί είναι εντυπωσιακοί. Περισσότερα από 140.000.000 άτομα έχουν νοσήσει από τον ιό και πάνω από 3.000.000 έχουν χάσει τη ζωή τους μέχρι σήμερα, ενώ αδιευκρίνιστος είναι ο αριθμός των ατόμων που παρουσιάζει τις μακροχρόνιες επιπλοκές της λοίμωξης.

Παρά τις προσπάθειες της παγκόσμιας κοινότητας για αποτελεσματική αντιική θεραπεία, γρήγορα έγινε αντιληπτό ότι τις μεγαλύτερες πιθανότητες ελέγχου της επιδημίας για μια ακόμα φορά θα είχε η ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων. Η τεχνογνωσία αρκετών δεκαετιών που αποκτήθηκε από τις προσπάθειες ανάπτυξης εμβολίων έναντι του HIV, σε συνδυασμό με την περιορισμένη εμπειρία από τις προσπάθειες ανάπτυξης εμβολίων έναντι των παλαιότερων κορωνοϊών SARS και MERS, είχαν ως αποτέλεσμα την ταχύτατη ανάπτυξη εμβολίων έναντι SARS-CoV-2 μέσα σε διάστημα λίγων μηνών. Ακολουθώντας, μεγάλες ερευνητικές ομάδες συνεργάστηκαν σε παγκόσμιο επίπεδο, ώστε να ολοκληρωθούν ταχύτατα οι προκλινικές μελέτες που ήταν απαραίτητες για την κυκλοφορία των πρώτων εμβολίων, οι φαρμακευτικές εταιρείες πήραν το ρίσκο μαζικής παραγωγής πριν ολοκληρωθεί η προκλινική αξιολόγηση και οι ρυθμιστικές αρχές δούλεψαν με εντατικούς ρυθμούς για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, ώστε να διατεθούν γρήγορα στην κυκλοφορία ασφαλή και αποτελεσματικά εμβόλια¹. Σήμερα έχουν αδειοδοτηθεί 9 σκευάσματα και έχουν χορηγηθεί πάνω από 900.000.000 δόσεις εμβολίων, ενώ υπό αξιολόγηση βρίσκονται 7 ακόμα σκευάσματα (**Εικόνα 1**). Στην Ευρώπη μέχρι σήμερα έχουν πάρει έγκριση 2 εμβόλια που χρησιμοποιούν mRNA ως φορέα του αντιγόνου S του ιού (Pfizer και Moderna) και δύο εμβόλια που χρησιμοποιούν ως ιικούς φορείς του γονιδίου της πρωτεΐνης S του ιού και έχουν εμβολιαστεί 170.000.000 άτομα. Στην Ελλάδα έχουν χορηγηθεί περίπου 3.000.000 δόσεις και ο αριθμός των πλήρως εμβολιασμένων ατόμων πλησιάζει το 1.000.000.

Τα πρώτα αποτελέσματα από τη μαζική εφαρμογή των εμβολίων δημοσιεύονται συνεχώς και μας δίνουν τη δυνατότητα επαναξιολόγησης των προκλινικών δε-

δομένων όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους.

Ασφάλεια εμβολίων

Τα αποτελέσματα των προκλινικών μελετών σχετικά με την ασφάλεια των εμβολίων έναντι COVID 19 αναφέρουν ως συχνότερες παρενέργειες τοπικά συμπτώματα ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας που παρατηρούνται συχνότερα μετά τη δεύτερη δόση των εμβολίων^{2,3}.

Από την επιτήρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την ευρεία χρήση τους στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχουν καταγραφεί μέχρι πρόσφατα 400 σοβαρές παρενέργειες, εκ των οποίων 334 (0,02%) αφορούσαν το εμβόλιο της Pfizer και 65 (0,02%) το εμβόλιο της AstraZeneca. Ως σοβαρές μετά από εμβόλιο Pfizer αναφέρονται σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις με συχνότητα 0,5 περιστατικά /1.000.000 εμβολιασμούς. Επίσης, έχουν καταγραφεί επεισόδια πάρεσης προσωπικού μετά από εμβόλιο Pfizer και AstraZeneca σε ποσοστό 0,3/100.000, σύνδρομο Guillen Barre μετά από το εμβόλιο της AstraZeneca (0,3/100.000) και αναζωπύρωση έρπητα ζωστήρα μετά από εμβόλιο Pfizer σε ποσοστό 0,8/100.000.

Ιδιαίτερη ανησυχία προκάλεσαν 28 περιστατικά αρτηριακής θρόμβωσης, σε συνδυασμό με θρομβοπενία, που συσχετίστηκαν με το εμβόλιο AstraZeneca και παρατηρήθηκαν κυρίως σε γυναίκες 6 έως 24 ημέρες μετά τη χορήγηση του εμβολίου⁴. Όλοι οι ασθενείς είχαν χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα ινωδογόνου και αυξημένα επίπεδα D-dimer, ενώ ο έλεγχος για αντισώματα έναντι του παράγοντα αιμοπεταλίων 4 (PF4) ήταν θετικός σε 22 ασθενείς, εύρημα που υποδηλώνει την πιθανή αιτιολογική συσχέτιση της παρενέργειας με το εμβόλιο (Vaccine-Induced Idiopathic Thrombocytopenia)⁵. Παρά την αρχική ανησυχία και την αναστολή της χρήσης του συγκεκριμένου εμβολίου σε ορισμένες χώρες της Ευρώπης, επειδή τα περιστατικά αυτά ήταν εξαιρετικά σπάνια, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης του EMA (18 Μαρτίου 2021) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη από τον εμβολιασμό υπερβαίνουν τους κινδύνους από την ίδια τη νόσο και συνέστησε τη συνέχιση του εμβολιασμού με το συγκεκριμένο σκεύασμα.

Αποτελεσματικότητα εμβολίων

Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων κατά του

COVID-19 Vaccine Development – In Focus (1/3)

Company	Description	Geography	Pre-Clinical	Phase I	Phase II	Phase III	Submission/Approval
 moderna	mRNA-1273						
 BIONTECH	BNT162b2						
 AstraZeneca	AZD1222						
 THE GAMALEYA NATIONAL CENTER	Sputnik V						
 sinovac	CoronaVac						
 BHARAT BIOTECH	Covaxin						
 ISC	EpiVacCorona						
 CanSinoBio	Convidecia						

Source: ABPI, Market Watch, Medicine.net, GlobalData and various portals and Company websites

Note 1: Also approved in Algeria, Argentina, Belarus, Bolivia, Guinea, Hungary, Iran, Pakistan, Paraguay, Republic of Serbia, Tunisia, Turkmenistan, United Arab Emirates, Venezuela, West Bank

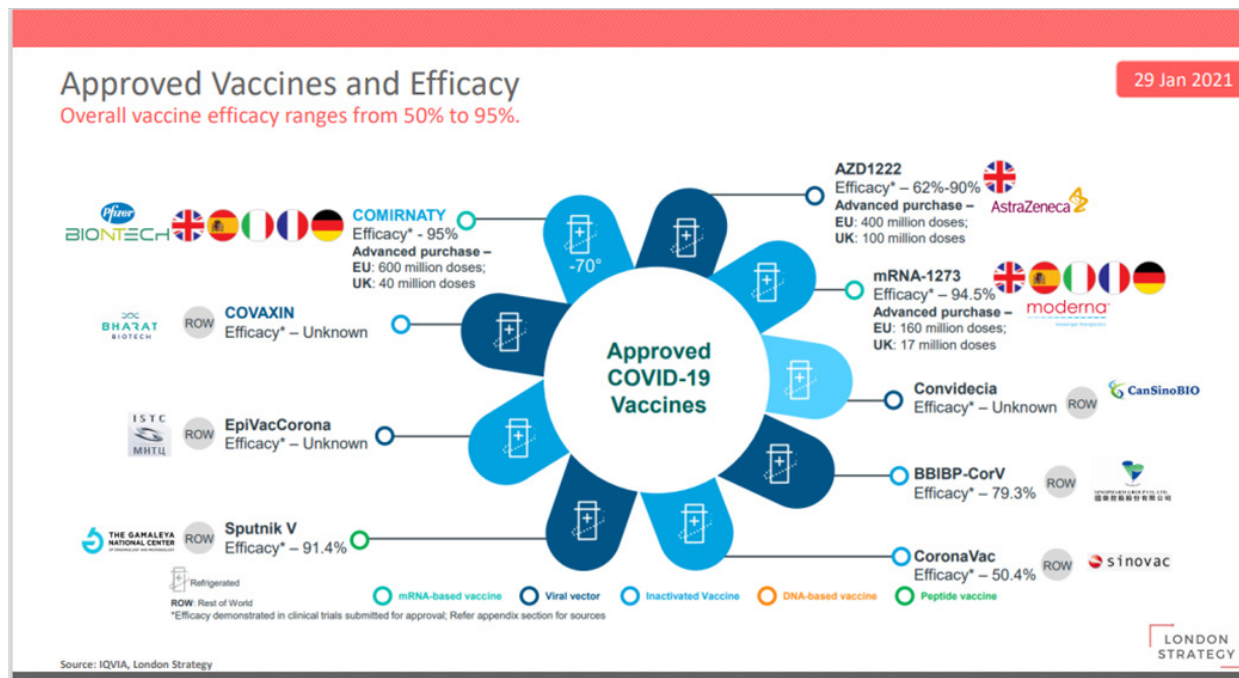
LONDON
STRATEGY**Εικόνα 1:** Εμβόλια έναντι SARS-CoV2 τα οποία έχουν πάρει έγκριση κυκλοφορίας.

COVID-19 ενάμιση σχεδόν χρόνο μετά το ξέσπασμα της επιδημίας παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος για τη διακοπή εξάπλωσης του ιού.

Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων που έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως μέχρι σήμερα κυμαίνεται από 50% (corona Vac), 60-90% (AstraZeneca) και 90-65% (Pfizer-Moderna) (**Εικόνα 2**). Η μελέτη της επίδρασης του μαζικού εμβολισμού με το εμβόλιο της Pfizer στη δυναμική της πανδημίας στο Ισραήλ ανέδειξε ότι μέσα σε 2 μήνες μετά την έναρξη του προγράμματος εμβολιασμού, με το 85% των ατόμων ηλικίας άνω των 60 ετών να έχουν ήδη εμβολιαστεί με δύο δόσεις (24 Φεβρουαρίου 2021), σημειώθηκε μείωση κατά 77% περίπου των νέων περιστατικών, 45% μείωση του ποσοστού θετικών εξετάσεων, μείωση κατά 68% στις νοσηλείες και μείωση κατά 67% στις σοβαρές νοσηλείες σε σύγκριση με την περίοδο πριν από τον εμβολιασμό^{6,7}.

Αντίστοιχες μελέτες δεν έχουν δημοσιευτεί ακόμα από την ευρεία χρήση του εμβολίου της AstraZeneca, η μελέτη όμως των εξουδερωτικών αντισωμάτων που προκαλούνται μετά από δύο δόσεις των εμβολίων Pfizer και AstraZeneca είναι παρόμοια.

Άγνωστη παραμένει ακόμα η διάρκεια προστασίας των εξουδερωτικών αντισωμάτων (NAbs) έναντι του RBD της πρωτεΐνης Spike (S-RBD) του ιού SARS-CoV-2 που παράγονται μετά από εμβολιασμό και εμποδίζουν την πρόσδεση του ιού με τον υποδοχέα ACE των κυττάρων του αναπνευστικού επιθηλίου. Σε μελέτη μας σε ομάδα 80 υγιεινομικών που εμβολιάστηκαν (24 άνδρες, μέση ηλικία: 49 έτη) μετρήθηκαν αντισώματα Spike-RBD IgG-Abs πριν και μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου της Pfizer και συγκρίθηκαν με ορούς από 40 ασθενείς τουλάχιστον 14 ημέρες μετά την επιβεβαίωση της νόσου με PCR. Στην ομάδα των εμβολιασμένων ο γεωμετρικός μέσος τίτλος (GMT) αντισωμάτων πριν τη δεύτερη δόση του εμβολίου ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε σύγκριση με τους ασθενείς. Η δεύτερη δόση, όμως, προκάλεσε σημαντική αύξηση των αντι-RBD IgG-Abs και στις δύο ηλικιακές ομάδες των εμβολιασμένων και 21 μέρες μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου τα αντισώματα στους εμβολιασμένους, ειδικά στους νεότερους, ήταν σημαντικά υψηλότερα από εκείνα των ατόμων που είχαν περάσει φυσική λοίμωξη⁸.



Εικόνα 2. Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων έναντι SARS-CoV-2 κυμαίνεται από 50-95% ανάλογα με το σκεύασμα.

Αντίστοιχη μελέτη σε ηλικιωμένους άνω των 80 ετών ανέδειξε τη μειωμένη αντιγονικότητα του εμβολίου σε σχέση με τις νεότερες ηλικιακές ομάδες και κυρίως τους άνδρες (**Σχήμα 1**). Επίσης, άτομα με υποκείμενα νοσήματα είχαν χαμηλότερη αντισωματική απάντηση μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου. Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν την ανάγκη για έγκαιρη ολοκλήρωση του εμβολιαστικού σχήματος με 2 δόσεις των υπερηλίκων, καθώς και ατόμων με υποκείμενα νοσήματα.

Άγνωστη παραμένει ακόμα η διάρκεια παραμονής υψηλών τίτλων αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό. Οι πρώτες μελέτες δείχνουν μια μείωση των συγκεντρώσεων των αντισωμάτων μεταξύ 2 και 4 εβδομάδων μετά τη δεύτερη δόση. Αντίστοιχες μελέτες της κινητικής των αντισωμάτων μετά από φυσική λοίμωξη, επίσης, δείχνουν ταχεία πτώση στους επόμενους 6 με 12 μήνες μετά από τη νόσηση (**Σχήμα 2**). Στη λοίμωξη από SARS-CoV-2 η ανάπτυξη αντισωμάτων δεν είναι η μοναδική παράμετρος της προστασίας.

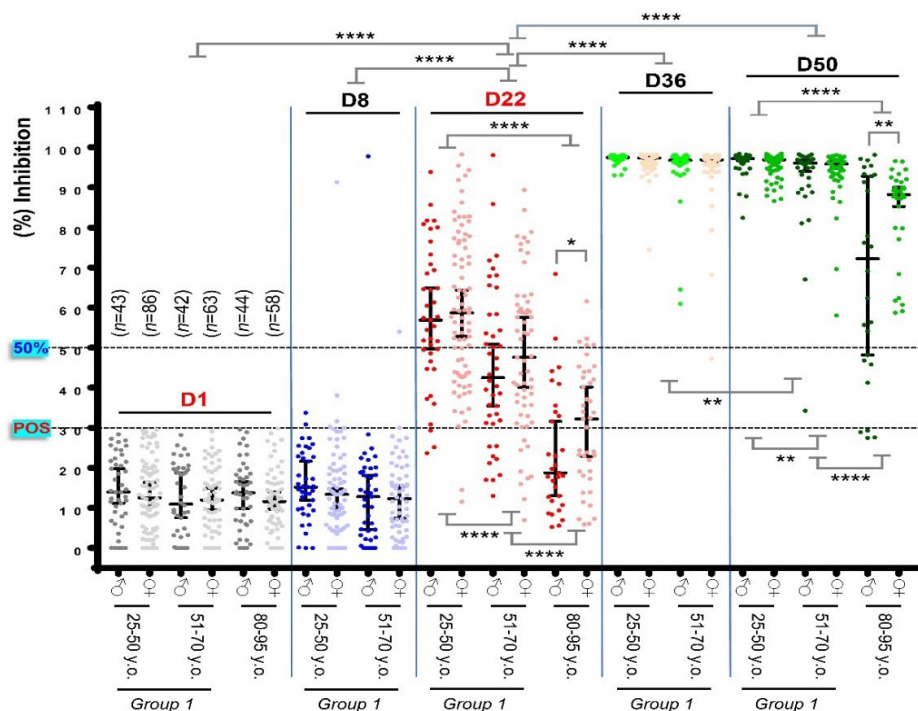
Το σκέλος της κυτταρικής ανοσίας είναι επίσης σημαντικό για τη διάρκεια προστασίας και τα εμβόλια που χρησιμοποιούν τις νέες πλατφόρμες mRNA και αδενόϊ-

ών έχουν στόχο τη δημιουργία κυτταρικής ανοσολογικής απάντησης, η οποία, σε αντίθεση με τη βραχύβια αντισωματική απάντηση, διατηρείται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και προστατεύει από σοβαρή επαναλοίμωξη⁹.

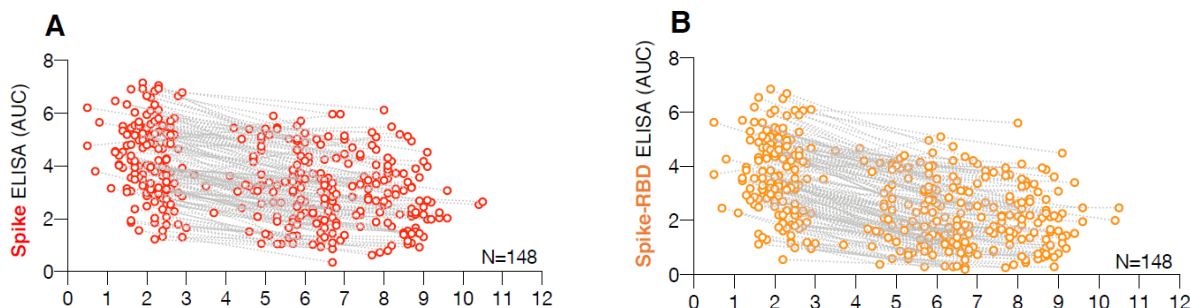
Μελετήσαμε τη δημιουργία αντιγονοειδικών T και B κυττάρων μετά από εμβολιασμό με το BNT162b2 και διαπιστώσαμε την επαγωγή T-κυτταρικής ανοσίας κυρίως μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου, εύρημα που πιστοποιεί τη δημιουργία ανοσολογικής μνήμης μετά τον εμβολιασμό.

Αποτελεσματικότητα εμβολίων έναντι μεταλλάξεων

Απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχία των εμβολίων έναντι COVID-19 είναι η ικανότητα τους να παράγουν εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι των μεταλλάξεων του ιού SARS-CoV-2 που έχουν ήδη αρχίσει να εμφανίζονται, προκαλώντας ανησυχίες ότι ενδέχεται να θέσουν σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα του εμβολίου. Σε πρόσφατη μελέτη των Liu et al, όπου μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα των εξουδετερωτικών αντισωμάτων που παράγονται από τον εμβολιασμό με το εμβόλιο BNT162b2 έναντι των μεταλλάξεων UK-B.1.1.7 και SA-



Σχήμα 1: Η αντιγονικότητα του εμβολίου Pfizer διαφέρει ανά ηλικία με τους υπερήλικες να παρουσιάζουν μειωμένη παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων Terpos E, et al. Am J Hematol. 2021, Apr 10. doi: 10.1002/ajh.26185.



Σχήμα 2: Η κινητική των αντισωμάτων μετά από κλινική νόσηση με COVID19 δείχνει σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων στους 8 μήνες. Terpos E, et al. Eur J Intern Med 2021.

B.1.351, αναφέρεται ότι είναι αποτελεσματικά έναντι των μεταλλάξεων της ακίδας που ανιχνεύονται στο βρετανικό στέλεχος UK-N501Y, ενώ δεν είναι εξίσου αποτελεσματικά έναντι των μεταλλάξεων του στελέχους SA-N501Y/K417N/E484K¹⁰. Τα ευρήματα εγείρουν ανησυχία σχετικά με την αποτελεσματικότητα των συγκεκριμένων εμβολίων έναντι των συγκεκριμένων -αλλά και νέων- μεταλλάξε-

ων του SARS-CoV-2 που αναδεικνύονται συνεχώς, όπως η πρόσφατη μετάλλαξη που ανιχνεύτηκε στην Ινδία και έχει προκαλέσει νέο μεγάλο επιδημικό κύμα.

Μελλοντικές προκλήσεις: Εμβόλια έναντι COVID19 στα παιδιά

Οι μελέτες για την ασφάλεια και αντιγονικότητα των

εμβολίων mRNA σε παιδιατρικούς πληθυσμούς έχουν αρχίσει, ενώ ήδη έχουν εκδοθεί οδηγίες για τον εμβολιασμό παιδιατρικών πληθυσμών αυξημένου κινδύνου. Είναι προφανές ότι η υιοθέτηση εμβολιαστικής στρατηγικής έναντι COVID-19 στα παιδιά έχει ακόμα πολύ δρόμο¹¹.

Δεδομένου ότι η συχνότητα εμφάνισης και η επιβάρυνση της νόσου του COVID-19 είναι πολύ χαμηλή στα παιδιά, ο εμβολιασμός δεν πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο για την αυτοπροστασία τους αλλά για την προστασία των ομάδων αυξημένου κινδύνου, ηλικιωμένων ή των ατόμων με υποκείμενα νοσήματα. Για το σκοπό αυτό τα εμβόλια COVID-19 που θα χρησιμοποιηθούν στα παιδιά θα πρέπει να αποδειχθούν ότι είναι αποτελεσματικά στη διακοπή ή τη μείωση της μετάδοσης του ιού.

Μέχρι σήμερα οι μελέτες δεν έχουν αξιολογήσει την επίδραση του εμβολιασμού στην πρόληψη της μετάδοσης και η αδειοδότησή τους έγινε με βάση την ικανότητά τους να παρέχουν ατομική προστασία στον εμβολιαζόμενο. Απαραίτητος, λοιπόν, προς αυτή την κατεύθυνση είναι ο σχεδιασμός μελετών μέτρησης ιικού φορτίου στον ρινοφάρυγγα του εμβολιαζόμενου, ώστε να μπορεί να εκτιμηθεί η δυνατότητα των εμβολίων που θα χρησιμοποιηθούν να

διακόπτουν τη μετάδοση του ιού.

Τα θέματα ασφάλειας των εμβολίων, επίσης, θα πρέπει να αξιολογηθούν υπό το πρίσμα της δεδομένης ήπιας συμπτωματολογίας της λοίμωξης COVID19 στα παιδιά¹². Με βάση τα σημερινά δεδομένα ασφάλειας, το εμβόλιο της Astra Zeneca δεν πληροί τις προϋποθέσεις χορήγησής του σε παιδιατρικούς πληθυσμούς.

Ενώ ο κόσμος φαίνεται να περιμένει να εμβολιαστεί για να επιστρέψει στην κανονική ζωή, τα συνεχή περιοριστικά μέτρα έχουν προκαλέσει σημαντικές καθυστερήσεις στην υλοποίηση των εμβολιασμών που προβλέπονται στο ΕΠΕ παγκόσμια, ενώ περισσότερο φαίνεται να πλήττονται οι αναπτυσσόμενες χώρες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες το ποσοστό καθυστέρησης εμβολιασμών σε βρέφη ηλικίας 5-18 μηνών έχει αυξηθεί στο διπλάσιο σε σύγκριση με τα προηγούμενα έτη. Συμπερασματικά, μέχρι να υπάρξει ένα ασφαλές εμβόλιο COVID που ταυτόχρονα να εμποδίζει αποτελεσματικά και τη μετάδοση του ιού, ώστε να είναι κατάλληλο για χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό, θα πρέπει να συνεχίσουμε να εμβολιάζουμε υγιή και ευάλωτα παιδιά, σύμφωνα με τα προτεινόμενα χρονοδιαγράμματα, για την αποφυγή μελλοντικών επιδημιών με ασθένειες που μπορούν να προληφθούν από εμβόλια. ■

COVID Vaccines 19: Current knowledge and future prospects

V. Spoulou

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

Developing safe and effective vaccines against COVID19 infection is the only way to control the pandemic. Today, 9 formulations have been licensed worldwide and more than 900,000,000 doses have been administered. In EU countries 4 vaccines have been licensed, two using mRNA as a vector of the S antigen of the virus and two vaccines using as viral vectors of the S protein of the virus and more than 170,000,000 people have been vaccinated.

Adverse reactions have been reported to be extremely

rare and include severe anaphylactic reactions, episodes of paralysis, Guillen Barre syndrome, and herpes zoster recurrence. Of particular concern were 28 cases of arterial thrombosis in combination with thrombocytopenia with a possible causal association with the AstraZeneca vaccine. The effectiveness of vaccines that have been widely used ranges from 50% to 95%. A study of the effect of mass vaccination with the Pfizer vaccine in Israel showed a significant reduction in new infections, hospitalizations and deaths.

Vaccine immunogenicity studies show reduced antibody production in the elderly and subjects with underlying immunosuppression while antibody duration appears to be limited. The efficacy of vaccines against new viral mutations is being monitored, al-

though at present it seems to be largely maintained. The future use of COVID 19 vaccines in children should meet high safety standards and demonstrate their ability to prevent the transmission of the virus to vulnerable groups.

KEY WORDS: COVID 19 Vaccines, Safety, Efficacy, Immune Memory, Children

REFERENCES

1. Kashte S, Gulbake A, ElAmin S, Gupta A. COVID19 vaccines: rapid development, implications, challenges and future prospects. *Hum Cell*. 2021;34:711-733.
2. Castells M, and Phillips E. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines, *N Engl J Med*. 2021;384:643-649.
3. El Sahly E, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403-16.
4. Elkout T, MacLure K, Analysis of Thrombotic Adverse Reactions of COVID19 AstraZeneca Vaccine reported to EudraVigilance database Mansour, medRxiv preprint, 2021 doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.19.21253980>
5. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Apr 16. doi: 10.1056/NEJMoa2105385. Online ahead of print.
6. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz M. et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting, *N Engl J Med*, 2021;384:1412-23.
7. Rossman H, Shilo S, Meir T, Gorfine M, Shalit U, Segal E. COVID-19 dynamics after a national immunization program in Israel. 2021 Apr 19. doi: 10.1038/s41591-021-01337-2. Online ahead of print.
8. Padoan A, Dall'Omo L, Rocca F, Barbaro F, Cosma C, Basso D, et al. Antibody response to first and second dose of BNT162b2 in a cohort of characterized health-care workers. *Clin Chim Acta*. 2021 Apr 20;519:60-63. doi: 10.1016/j.cca.2021.04.006. Online ahead of print.
9. Goel R, Apostolidis S, Painter M, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O, et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARSCoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. *Sci. Immunol*. 2021;10:1126
10. Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, B Fontes, Garfias C. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum — Preliminary Report *N Engl J Med*. 2021;384:1466-1468.
11. Kim j, Marks F, Clemens J. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat Med*. 2021;27:205-211.
12. Eberhardt C, Siegrist CA. Is there a role for childhood vaccination against COVID-19?. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32:9–16

Μη COVID-19 παιδιατρικές λοιμώξεις

Ε. Μπότσα

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πανδημία COVID-19 που ξεκίνησε το Δεκέμβριο του 2019 από την Κίνα τροποποίησε σημαντικά τα επιδημιολογικά δεδομένα άλλων λοιμωδών νοσημάτων στη διάρκεια αυτού του χρονικού διαστήματος. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της επίπτωσης λοιμώξεων του αναπνευστικού και συγκεκριμένα της γρίπης και της λοίμωξης από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό αλλά και των εντεροϊών, συγκεκριμένα στο νότιο ημισφαίριο. Η επιδημιολογική αυτή μεταβολή αποτελεί ενδεχο-

μένως αποτέλεσμα πολλών παραμέτρων. Η τήρηση αυστηρών μέτρων ατομικής υγιεινής (χρήση μάσκας, υγιεινή χεριών και τήρηση αποστάσεων), ο αντιγριπικός εμβολιασμός, ο περιορισμός των δραστηριοτήτων και των σχολικών δραστηριοτήτων συνετέλεσαν στην τροποποίηση των εποχικών νοσημάτων. Προβληματισμό εγείρει για το μέλλον αυτή η ιδιαίτερη κατάσταση, καθώς υπάρχει ο κίνδυνος επιδημικών εξάρσεων από αυτά τα παθογόνα στο μέλλον.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: COVID-19, SARS CoV2, παιδί, κορωνοϊός, λοιμώξεις

Εισαγωγή

Ο SARS CoV2 αποτελεί το αίτιο της πιο πρόσφατης πανδημίας που ξεκίνησε στην πόλη Wuhan της Κίνας το Δεκέμβριο του 2019.¹ Η νόσος COVID-19 φαίνεται να προκάλεσε μεταβολή στα επιδημιολογικά δεδομένα των υπόλοιπων λοιμωδών νοσημάτων και κυρίως των λοιμώξεων του αναπνευστικού σε παγκόσμιο επίπεδο² (Εικόνα 1)

Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV)

Η παγκόσμια ετήσια επίπτωση νοσηλείας με λοίμωξη από RSV σε παιδιά ηλικίας < 5 ετών υπολογίζεται σε 3.4 εκατομμύρια με το 5% των θανάτων αυτής της ηλικίας να οφείλονται στη λοίμωξη από RSV. Ενδεικτικά, τον Δεκέμβριο του 2020 το κέντρο ελέγχου και πρόληψης

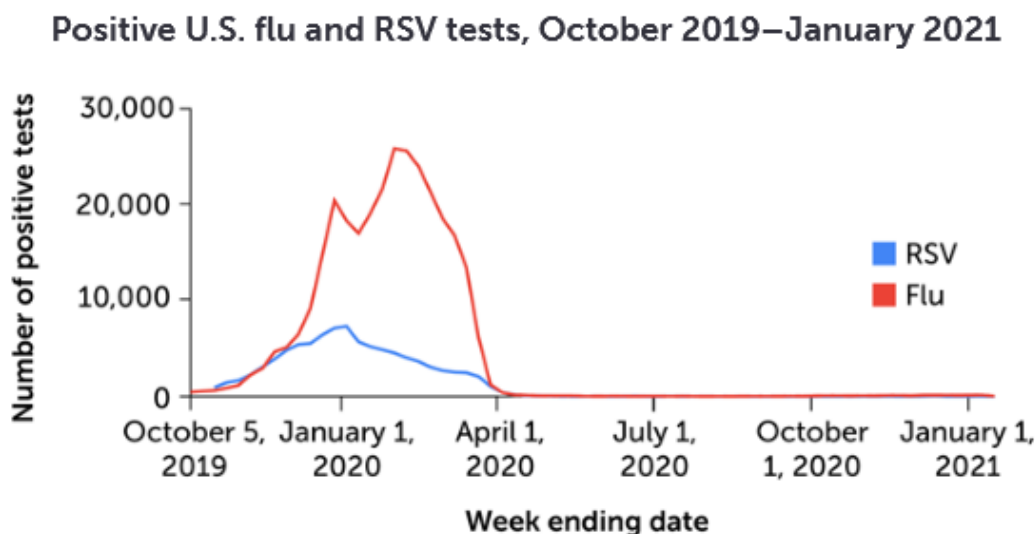
λοιμώξεων (CDC) ανακοίνωσε μόλις 120 περιστατικά RSV λοίμωξης, συγκριτικά με 24.280 περιστατικά που είχαν καταγραφεί το Δεκέμβριο του 2019.³ Πιθανότερος παράγοντας της εντυπωσιακής μείωσης της επίπτωσης της συγκεκριμένης νόσου είναι η τήρηση των μέτρων ατομικής υγιεινής και κοινωνικής αποστασιοποίησης (Εικόνα 2).

Γρίπη

Δραματική μείωση σημειώθηκε και στα καταγεγραμμένα περιστατικά γρίπης. Ετησίως η γρίπη προσβάλλει από 3 έως 11% του πληθυσμού με χιλιάδες θανάτους και εκατομμύρια νοσηλείες. Σύμφωνα με το CDC, μετά την εφαρμογή των μέτρων για τον περιορισμό εξάπλωσης της νόσου COVID-19 την άνοιξη του 2020 παρα-

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ευανθία Μπότσα, MD, PhD, Παιδίατρος – Λοιμωξιολόγος,
E-mail: evanthiabotsa@gmail.com, Phone: +306945559966



C. CHANG

SOURCE: CDC [NATIONAL RESPIRATORY AND ENTERIC VIRUS SURVEILLANCE SYSTEM](#), CDC [FLUVIEW](#)**Εικόνα 1.** Διάγραμμα καταγραφής θετικών διαγνωστικών τεστ για γρίπη και RSV λοίμωξης στις ΗΠΑ

τηρήθηκε μείωση των θετικών διαγνωστικών τεστ για γρίπη από 20% σε 1% και το ποσοστό παρέμεινε τόσο χαμηλό έως και σήμερα. Τον Δεκέμβριο του 2019 είχαν καταγραφεί 50.526 περιστατικά γρίπης, ενώ τον Δεκέμβριο του 2020 μόλις 454, παρά το γεγονός ότι ο αριθμός των διαγνωστικών τεστ παρέμεινε αμετάβλητος⁴. Η δραστηριότητα της γρίπης στην Ελλάδα παραμένει σε χαμηλά για την εποχή επίπεδα⁵ (**Εικόνα 3**)

Ρινοϊοί

Οι ρινοϊοί παρουσιάζουν την ίδια κατανομή με αντίστοιχες περιόδους των προηγούμενων ετών, ενδεχομένως γιατί, λόγω της ανατομικής δομής του ιού, παρουσιάζουν μεγαλύτερη αντοχή σε αντισηπτικά και την εφαρμογή υγιεινής των χεριών. Μελέτη που δημοσιεύθηκε από το Ηνωμένο Βασίλειο αναδεικνύει τη μείωση της επίπτωσης και των ρινοϊών σε ενήλικες κατά τη διάρκεια της αυστηρής απαγόρευσης κυκλοφορίας και τη σταδιακή άνοδο των περιστατικών μετά τη σταδιακή χαλάρωση των μέτρων με τον αριθμό των κρουσμάτων να αγγίζει αυτά των προηγούμενων ετών μετά το άνοιγμα των σχολείων. Φαίνεται, λοιπόν,

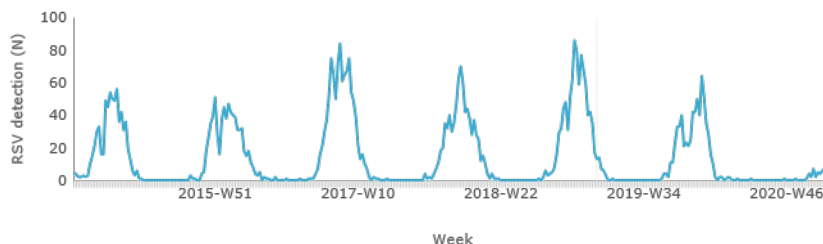
ότι τα μέτρα ατομικής υγιεινής που εφαρμόζονται στα σχολεία με τη δυσκολία των παιδιών να τηρήσουν τις αποστάσεις δεν αρκούν για να περιορίσουν το συγκεκριμένο νόσημα στους παιδιατρικούς ασθενείς και, ως εκ τούτου, και στους ενήλικες⁶ (**Εικόνα 4**).

Λοιπές λοιμώξεις

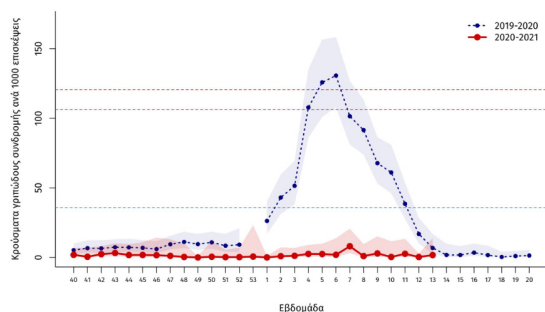
Στο σύνολο των αναπνευστικών λοιμώξεων έχει παρατηρηθεί, επίσης, μείωση σε περιστατικά λοιμώξεων από παραϊνφλουένζα και μεταπνευμονοϊό, με ισχυρό συσχετισμό αυτού με την απαγόρευση κυκλοφορίας των πολιτών^{7,8}. Μελέτη από νοσοκομείο της Βόρειας Ιταλίας, από το τμήμα των επειγόντων περιστατικών, από το 2018-2020 αναδεικνύει μείωση των περιστατικών ανεμοβλογιάς κατά 80% και καμία καταγραφή για περιστατικά ιλαράς, ερυθράς, κοκκύτη και οστρακιάς για το 2020⁹ (**Εικόνα 5**).

Δεδομένα από τη νοσηλεία παιδιών στην κλινική

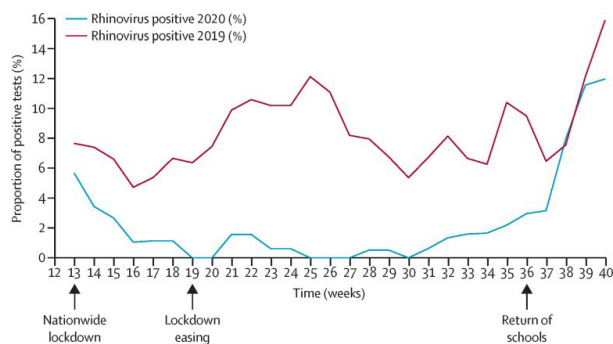
Η δική μας εμπειρία από τους 1690 ασθενείς που εισήχθησαν συνολικά στην κλινική υπόπτων περιστατικών COVID-19 της Α' Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής



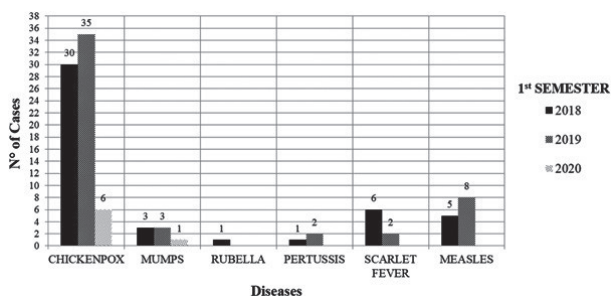
Εικόνα 2. Διάγραμμα επίπτωσης RSV λοίμωξης ανά έτος από το 2015 έως το 2020 βάσει των δεδομένων καταγραφής του ECDC



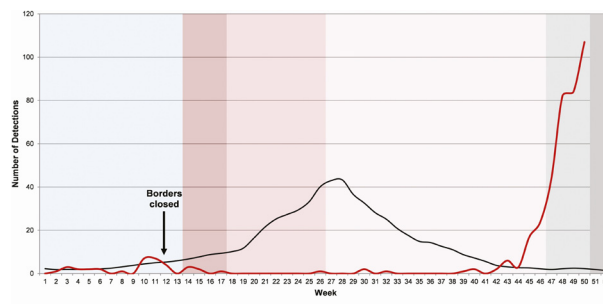
Εικόνα 3. Διάγραμμα εκτίμησης αριθμού γριπώδους συνδρομής ανά 1000 επισκέψεις, κατά εβδομάδα. Σύνολο χώρας, περίοδοι γρίπης 2019-2020, 2020-2021. ΕΟΔΥ



Εικόνα 4. Θετικά διαγνωστικά τεστ ανίχνευσης ρινοϊού σε ενήλικες σε συνάρτηση με τα περιοριστικά μέτρα. (Poole S, Brendish N, Tanner A, Clark T. Physical distancing in schools for SARS-CoV-2 and the resurgence of rhinovirus Lancet Respir Med. 2020 Dec;8(12):e92-e93).



Εικόνα 5. Καταγραφή επιδημικών παιδιατρικών νοσημάτων στο τμήμα επειγόντων περιστατικών το 1ο τρίμηνο 2018-2020. (Belingeri M et al. Effects of COVID-19 lockdown on epidemic diseases of childhood. J. Med. Virol. 2020. Jul 11 : 10.1002/jmv.26253).



Εικόνα 6. Καταγραφή RSV στα παιδιά στην Αυστραλία έως την εβδομάδα 50 2020. Clin Infect Dis, ciaa1906

κής σε χρονικό διάστημα 12 μηνών από τον Μάρτιο του 2020 έως τον Μάρτιο του 2021 επιβεβαιώνει τα βιβλιογραφικά δεδομένα, καθώς δεν ανιχνεύθηκε κανένα περιστατικό γρίπης και RSV, παρά την εργαστηριακή αναζήτηση των συγκεκριμένων ιών στα περιστατικά λοιμώξεων του αναπνευστικού. Η πλειονότητα αφορούσε άλλες λοιμώξεις του ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού με συχνότερα παθογόνα ρινοϊό, αδενοϊό και μικροβιακές λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις του γαστρεντερικού αφορούσαν το 20% των περιστατικών (λοίμωξη από σαλμονέλα, σιγκέλλα, καμπυλοβακτηρίδιο), το 19% αφορούσε λοιμώξεις του ουροποιητικού και το 15% αφορούσε άλλες λοιμώξεις (λοίμωξη κεντρικού νευρικού συστήματος, λεισμανίαση, βρουκέλλωση, κοκκύτη, φυματίωση, μηνιγγιτιδοκοκκική σηψαιμία).

Σημαντική παρατήρηση αποτελεί η καθυστερημένη επίσκεψη των ασθενών στο νοσοκομείο και η βαρύτητα των λοιμώξεων κατά την εισαγωγή τους στην κλινική.

Για τη συχνότητα των μικροβιακών λοιμώξεων δεν

υπάρχουν καταγεγραμμένα δεδομένα που να αναδεικνύουν μείωση στην επίπτωσή τους. Ως εκ τούτου, κρίνεται αναγκαία η συνέχιση των εμβολιασμών των παιδιατρικών ασθενών όλων των ηλικιών, σύμφωνα με το εμβολιαστικό πρόγραμμα της χώρας μας.

Η μεταβολή των επιδημιολογικών δεδομένων των αναπνευστικών λοιμώξεων αποτελεί θετικό δείκτη για το τρέχον έτος, όμως εγείρει προβληματισμό για την εξέλιξη των λοιμώξεων στη μετά COVID-19 εποχή, καθώς μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού παραμένει επίνωσο σε συγκεκριμένα παθογόνα. Παράδειγμα αποτελεί η Αυστραλία, όπου ενώ αρχικά είχε παρατηρηθεί μείωση 85% στις RSV λοιμώξεις, μετά τον έλεγχο της COVID-19 λοίμωξης παρατηρήθηκε επιδημική έξαρση περιστατικών RSV με περισσότερα από 6.000 κρούσματα σε μία χρονική περίοδο που δεν καταγράφονταν περισσότερα από μερικές εκατοντάδες¹⁰.

Επιτακτική κρίνεται η ανάγκη ετοιμότητας επιδημικών εξάρσεων παθογόνων ακόμη και εκτός εποχικής κατανομής και η θωράκιση του πληθυσμού με τα απαραίτητα εμβόλια. ■

ABSTRACT

Non COVID-19 pediatric infections

E. Botsa

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

COVID-19-pandemic, has modified epidemiology of other infections with dramatic reduction in incidence of various infectious diseases, such as influenza and respiratory syncytial virus in the southern hemisphere and enteroviral diseases in the northern hemisphere in 2020. This dramatic dip is probably due to COVID-19 precautions. The

same handwashing and social distancing that can prevent the spread of SARS-CoV-2, can prevent the spread of other viruses and pathogens. But that could mean trouble ahead. A lack of cases ironically leads to a growing population susceptible to infection, so future outbreaks could be larger and more unpredictable.

KEY WORDS: COVID-19, SARS CoV2, children, coronavirus, infections

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. Baker R, Park S, Yang W, Vecchi G, Metcalf J, Grenfell B. The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Dec 1;117(48):30547-30553.
3. Britton P.N., Hu N, Saravanos G, Shrapnel J, Davis J, Snelling T et al. COVID-19 public health measures and respiratory syncytial virus. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Nov;4(11):e42-e43.
4. Centers for Disease Control and Preventions. CDC website 2020; Available from: <https://www.cdc.gov/rsv/>
5. Εθνικός οργανισμός δημόσιας υγείας ΕΟΔΥ website 2021; Available from <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/10/13.2021-FLU-WEEK.pdf>
6. Poole S, Brendish N, Tanner A, Clark T. Physical distancing in schools for SARS-CoV-2 and the resurgence of rhinovirus *Lancet Respir Med*. 2020 Dec;8(12):e92-e93.
7. Parry M, Shah A, Sestovic M, Salter S. Precipitous Fall in Common Respiratory Viral Infections During COVID-19. *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 7, Issue 11, November 2020, ofaa511.
8. Redlberger-Fritz M, Kundi M, Aberle S, Puchhammer-Stöckl E. Significant impact of nationwide SARS-CoV-2 lockdown measures on the circulation of other respiratory virus infections in Austria. *J Clin Virol*. 2021 Apr;137:104795.
9. Belingheri M, Paladino M.E., Piacenti S., Riva M.A. Effects of COVID-19 lockdown on epidemic diseases of childhood. *J. Med. Virol*. 2020. Jul 11 : 10.1002/jmv.26253.
10. Foley D, Yeoh D, Minney-Smith C, Martin A, Mace A, Si-kazwe C, et al. The Interseasonal Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Australian Children Following the Reduction of Coronavirus Disease 2019–Related Public Health Measures. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa1906