

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

20
22

ΤΟΜΟΣ 72,
ΤΕΥΧΟΣ 1,
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ
ΜΑΡΤΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256

55η Παιδιατρική
Θεραπευτική Ενημέρωση / Τεύχος 1

7-8 Μαΐου 2022

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑΣ Χ. ΚΑΝΑΚΑ - GANTENBEIN	2
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ	3
ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΕΙΔΙΚΩΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΤΙΣ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	8

Annals
of Clinical Pediatrics
of the University of Athens

PROFESSOR'S C. KANAKA - GANTENBEIN INTRODUCTION	2
SCIENTIFIC PROGRAM	3
UPDATE ON THE PULMONOLOGICAL APPROACH OF SPECIFIC PEDIATRIC DISEASES AND ALLERGIES IN CHILDHOOD	8



20
22ΤΟΜΟΣ 72,
ΤΕΥΧΟΣ 1,
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ
ΜΑΡΤΙΟΣ

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

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

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

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

PUBLISHED BY:

ZITA
MEDICAL
MANAGEMENT

ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

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

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»

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

ΕΠΙΤΕΛΙΚΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ με αλφαβητική σειρά

Γεωργία Αυγερινού
Ελισάβετ ΓεωργιάδουΕυανθία Μπότσα
Ειρήνη ΝίκαιναΝικόλαος Νικολαΐδης
Κλεονίκη Ρόκα

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Ευαγγελία Χαρμανδάρη
Αντώνης Καττάμης
Σουλτάνα Σιαχανίδου
Βασιλική Σπούλου
Αθανάσιος Μίχος
Αθανάσιος Καδίτης
Μαρία-Ροζέ Πονς ΡοντριγκεθΠαναγιώτα Περβανίδου
Μαρία Μοσχόβη
Φλώρα Μπακοπούλου
Εμμανουήλ Ζουμάκης
Χρήστος Γιαπιτζάκης
Αδαμαντία Μαλλιάρου
Ειρήνη ΟρφανούΑθανασία Λουρίδα
Αλεξάνδρα Παπαδοπούλου
Ευαγγελία Λυκοπούλου
Θεώνη Πετροπούλου
Αικατερίνη Σαλαβούρα
Αντίνα Σάντου
Άννα Σκιαθίτου

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

1. Stylianos Antonarakis (Γενεύη, Ελβετία)
2. Alexis Arzimanoglou (Λυόν, Γαλλία)
3. Peter Bader (Φρανκφούρτη, Μείν, Γερμανία)
4. Tadej Battelino (Λουμπλιάνα, Σλοβενία)
5. Margherita Bonamico (Ρώμη, Ιταλία)
6. Athos Busvaros (Βοστώνη, Μασαχουσέτη, ΗΠΑ)
7. Claudia Chiriboga (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
8. George Coukos (Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ)
9. Basil Daras (Βοστώνη, ΗΠΑ)
10. Raif Geha (Βοστώνη, ΗΠΑ)
11. Donald Greydanus (Μίτσιγκαν, ΗΠΑ)
12. Stella Kourembanas (Ανόβερο, Γερμανία)
13. Olga Kordonouri (Ανόβερο, Γερμανία)
14. Hugo Lagercrantz (Στοκχόλμη, Σουηδία)
15. Maria New (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
16. Charalambos Pothoulakis (Λος Άντζελες, ΗΠΑ)
17. Dimitrios Spentzos (Βοστώνη, ΗΠΑ)
18. Thomas Walsh (Βηθεσδά, ΗΠΑ)
19. Michael Wessels (Βοστώνη, ΗΠΑ)
20. Stergios Zacharoulis (Σάτον, Ηνωμένο Βασίλειο)
21. MaryZuranc (Γουϊσκόνσιν, ΗΠΑ)

ΙΔΡΥΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΧΩΡΕΜΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Χωρέμης (1954 - 1965)

Α. Μεταξωτού (1999 - 2000)

Ν. Ματσανιώτης (1966 - 1993)

Γ. Χρούσος (2001-2018)

Χ. Καττάμης (1994-1998)

Χ. Κανακά - Gantenbein (2019-)

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 συνδρομητές να πληρώνουν την συνδρομή τους μέσω της ηλεκτρονι-
κής σελίδας της κλινικής, <https://firstpediatrics-uoa.com/syndromes/>

20
22

VOLUME 72,
ISSUE 1,
JANUARY
FEBRUARY
MARCH

Annals

of Clinical Pediatrics of the University of Athens

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

OWNER

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

PUBLISHED BY:

ZITA
MEDICAL
MANAGEMENT

ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

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

*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*

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

Core Editorial Board (In Alphabetical order)

Georgia Avgerinou
Elissavet Georgiadou

Evanthia Botsa
Irin Nikaina

Nikolaos Nicolaidis
Kleoniki Roka

EDITORIAL BOARD

Evagelia Charmandari
Antonis Kattamis
Sultana Siahaniidou
Vasiliki Spoulou
Athanasios Michos
Athanasios Kaditis
Maria-Roze Pons Rodrigeth

Panagiota Pervanidou
Maria Moschovi
Flora Bacopoulou
Emmanouil Zoumakis
Christos Yapijakis
Adamandia Malliarou
Eirini Orfanou

Athanasia Lourida
Alexandra Papadopoulou
Evagelia Lykopoulou
Theoni Petropoulou
Catherine Salavoura
Antina Sandou
Anna Skiathitou

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD FOR "ANNALS OF CLINICAL PAEDIATRICS"

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

FOUNDER KONSTANTINOS CHOREMIS

EDITORIAL DIRECTORS

K. Choremis (1954 - 1965)
N. Matsaniotis (1966 - 1993)
Ch. Kattamis (1994 - 1998)

A. Metaxotou (1999 - 2000)
G. Chrousos (2001 - 2018)
C. Kanaka - Gantenbein (2019 -)

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 invited to submit their subscription at the site of the First Department
of pediatrics: <https://firstpediatrics-uaa.com/sundromes/>

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 δημοσιευόμενες 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. Δεν ξεπερνούν τις 15 - 25 δακτυλογραφημένες σελίδες, έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη και οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν ξεπερνούν τις 70.

4) Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις. Αναφέρονται σε νέα ή σπάνια νοσήματα των οποίων η καταγραφή προσφέρει νέες πληροφορίες και γνώσεις. Έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη, την απολύτως απαραίτητη βιβλιογραφία και υπογράφονται από το πολύ πέντε συγγραφείς.

5) Γενικά θέματα που έχουν σχέση με την υγεία του παιδιού και της οικογένειας, όπως και θέματα πρακτικής εκπαίδευσης και οργάνωσης υπηρεσιών.

6) Επίκαιρα θέματα. Σύντομη περιγραφή, ενημέρωση νέων απόψεων και τάσεων σε συγκεκριμένα θέματα, με βιβλιογραφία.

Οι υποβαλλόμενες εργασίες πρέπει να συνοδεύονται από επιστολή στην οποία όλοι οι συγγραφείς δηλώνουν ότι: α) συμφωνούν με τις παρούσες «οδηγίες προς τους συγγραφείς», β) συμφωνούν να υποβάλλουν το άρθρο αυτό στο Δελτίο Παιδιατρικής, γ) όλοι οι συγγραφείς συμμετείχαν σε όλες τις φάσεις της εργασίας αυτής κατά τρόπο ουσιαστικό, δ) το άρθρο δεν δημοσιεύτηκε, ούτε θα δημοσιευτεί εν όλω ή εν μέρει σε άλλο έντυπο, μέχρι να ολοκληρωθεί η κρίση του στο Δελτίο Παιδιατρικής, ε) δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων μεταξύ των συγγραφέων ή μεταξύ αυτών και άλλων ιδρυμάτων ή ινστιτούτων, στ) όλες οι κλινικές έρευνες θα πρέπει να συνοδεύονται από γραπτή δήλωση των συγγραφέων ότι δόθηκε πληροφορημένη συναίνεση των μετεχόντων, όπως επιβάλλεται από τη διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, με την αναθεώρηση του 2000, καθώς και ότι η επιτροπή αρμόδια για θέματα Ιατρικής Ηθικής του Ιδρύματος όπου τελέστηκε η εργασία έλεγξε και ενέκρινε το σχετικό πρωτόκολλο εργασίας, ζ) για πειράματα 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 διαμορφώνεται με διπλό διάστημα και διαμόρφωση σελίδας 2,5 εκατ. πάνω, κάτω, δεξιά και αριστερά. Η γραμματοσειρά είναι Times New Roman με μέγεθος γραμματοσειράς 12. Το κείμενο περιλαμβάνει: Σελίδα τίτλου, περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά, λέξεις ευρετηρίου, 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. Ο αριθμός κάθε σελίδας εμφανίζεται στη μέση του κάτω περιθωρίου χωρίς σημεία στίξης.

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, τηλέφωνο και e-mail 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, τη 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 συνοψίζει 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 σε εκθέτη πριν την τελεία (π.χ. υποδοχέας!) 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, Dutton, 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 κ. οποιοδήποτε άλλο απεικονιστικό υλικό χαρακτηρίζονται ως εικόνες θα πρέπει να είναι άριστης ποιότητας, με μορφή φωτογραφιών ή και πρωτοτύπων.

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 Σύνταξης 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 Department of Pediatrics of the Medical School of the National and Kapodistrian University of Athens. Its primary goal is to publish a number of original articles related to clinical and basic research being held by the First Department of Pediatrics of the National and Kapodistrian University of Athens 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. The number of pages should not 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 prepared in double - spaced throughout on single sided with 2,5 cm margins all around (up, down, right and left) using Times New Roman, font size 12. Title page, abstract in both Greek and English, key words, text, references, tables and pictures, should be prepared on a different page. Page numbers might be placed in the middle of the down margin with no punctuation.

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 (e.g. receptor¹.) and 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-3/2/325a8f-deacbe909ee940a8f4c429104b> [accessed 2004 Sep 22].

f) Tables and figures

Tables should be prepared in double spacing, numbered with Arabic numerals in the order appearing in the manuscript. They should include a short title as well as an explanation of the abbreviations used. All figures (whether photographs or graphs) should be clear and high contrast.

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
• Η Συμβολή της νυχτερινής οξυμετρίας στη διάγνωση των διαταραχών αναπνοής στην παιδική ηλικία	8-13
• Η Συμβολή της νυχτερινής οξυμετρίας στη διάγνωση των διαταραχών αναπνοής στην παιδική ηλικία σε συγκεκριμένες νοσολογικές οντότητες	14-27
• Αναπνευστική φροντίδα παιδιατρικών ασθενών με νευρομυϊκά νοσήματα	23-29
• Αναφυλαξία: αναγνώριση και αντιμετώπιση στο παιδιατρικό ιατρείο- επικαιροποιημένα κριτήρια διάγνωσης	30-37
• «Φαρμακευτική αλλεργία: τι να προσέχει ο παιδίατρος»	38-50
• Προνήπιο 17 μηνών με παρατεινόμενο εμπύρετο στην εποχή της πανδημίας COVID-19.	51-58
• «Βρέφος με βλεννοαιματηρές κενώσεις: είναι πάντα αλλεργία στο γάλα;»	59-67

Annales

Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

CONTENTS

Professor's C. Kanaka - Gantenbein introduction	2
Scientific Program	3-5
• The contribution of nocturnal oximetry for the diagnosis of sleep-disordered breathing in children	8-13
• The contribution of nocturnal oximetry for the diagnosis of sleep-disordered breathing in children	14-27
• Respiratory care of pediatric patients with neuromuscular disorders	23-29
• Anaphylaxis: Diagnosis and management in the Pediatric Clinic-Updated diagnostic criteria	30-37
• «Drug allergy: what is important for the pediatrician to be aware of»	38-50
• 17 months old infant presenting with fever of unknown origin during the COVID-19 pandemic	51-58
• Infant with blood and mucus in stool. Is it always a milk allergy?	59-67



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

Διευθύντρια: Χριστίνα Κανακά - Gantenbein

55^η ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ



Σάββατο 7 & Κυριακή 8 Μαΐου 2022

Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Μεγάρου Μουσικής Αθηνών

www.55therapeftiki-enimerosi2022.gr

Για χορηγηθούν
12 μόρια Συνεχόμενης
Επαγγελματικής Βελτίωσης
(CME - CPD credits)
από τον Π.Σ.

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

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», ως η αρχαιότερη και μεγαλύτερη Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική της χώρας, υπό τη Διεύθυνση του αείμνηστου καθηγητή Νικολάου Μαρσανιώτη 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.

Μετά την έλευση της πανδημίας COVID-19 για δύο συνεχείς χρονιές οι Θεραπευτικές Ενημερώσεις έγιναν μόνο με διαδικτυακή μετάδοση.

Φέτος, σύμφωνα με τα ισχύοντα επιδημιολογικά πρωτόκολλα, η **55^η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ** οργανώθηκε ως Υβριδική επιστημονική εκδήλωση, τόσο με φυσική παρουσία όσο και με ταυτόχρονη διαδικτυακή αναμετάδοση, για να είναι προσβάσιμη σε κάθε παιδίατρο της χώρας μας.

Όπως έχει εδραιωθεί τα τελευταία χρόνια, το Σάββατο το πρωί, που είναι αφιερωμένο σε ειδικά γνωστικά αντικείμενα της Παιδιατρικής, στη φετεινή 55^η θεραπευτική Ενημέρωση φιλοξένησε θέματα Παιδιατρικής Πνευμονολογίας και Αλλεργολογίας/ Δερματολογίας τα οποία παρατίθενται στα δύο πρώτα τεύχη του ΔΕΛΤΙΟΥ της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Για να διατηρηθεί το ενδιαφέρον του αναγνώστη, τα Θέματα της 55^{ης} Θεραπευτικής ενημέρωσης που παρουσιάστηκαν το Σάββατο 7 Μαΐου, κατανεμήθηκαν στα δύο τεύχη του ΔΕΛΤΙΟΥ με ποικιλία θεμάτων, ώστε τόσο στο 1^ο όσο και στο 2^ο τεύχος να υπάρχουν θέματα παιδιατρικής Πνευμονολογίας, αλλά και παιδιατρικής Αλλεργολογίας/Δερματολογίας.

Με την ευχή τα κείμενα αυτά να αποτελούν πηγή γνώσης για κάθε Παιδίατρο στις σύγχρονες εξελίξεις της Παιδιατρικής και των ειδικών γνωστικών της αντικειμένων.

Με τις θερμότερες μου Ευχές για Υγεία και Ευημερία!

Καθηγήτρια Χριστίνα Κανακά-Gantenbein, MD, PhD, FMH (CH)

Καθηγήτρια-Διευθύντρια

Α' Παιδιατρικής Κλινικής

Ιατρικής Σχολής

Εθνικού κα Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΠΡΟΣΥΝΕΔΡΙΑΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ 2022 Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΑΒΒΑΤΟ 7 ΜΑΪΟΥ 2022

ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ – ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑΣ

Συνήθη και σπανιότερα παιδοπνευμονολογικά προβλήματα
στην καθημερινή Παιδιατρική πρακτική

ΣΑΒΒΑΤΟ 7 ΜΑΪΟΥ 2022

- 09:15-09:30 **Χαιρετισμοί**
Χρ. Κανακά
- 09:30-11:35 **1Η ΣΥΝΕΔΡΙΑ – ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**
Προεδρείο: **Α. Καδίτης, Π. Παναγιωτοπούλου - Γαρταγάνη**
- 09:30-10:20 Συμβολή της νυκτερινής οξυμετρίας στη διάγνωση αναπνευστικών διαταραχών κατά την παιδική ηλικία
Α. Πολυτάρχου - Α. Μουδάκη
- 10:20-10:45 Αναπνευστική φροντίδα παιδιατρικών ασθενών με νευρομυϊκά νοσήματα
Γ. Κολτσιδά
- 10:45-11:10 Ενδείξεις και εφαρμογή μη επεμβατικού αερισμού σε παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα
Π. Παναγιώτου
- 11:10-11:35 Διάγνωση και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής σε παιδιά με σύνδρομο κεντρικού υποαερισμού
Δ. Κοτζιά
- 11:35-11:50 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΣΑΒΒΑΤΟ 7 ΜΑΪΟΥ 2022

- 11:50-14:30 2 Η ΣΥΝΕΔΡΙΑ - ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ
ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ - ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ
Προεδρείο: **Τ. Τσιβτανίδου - Κάκουρου - Αικ. Σαλαβούρα**
- 11:50-12:15 Η έκθεση των παιδιών σε χημικά στην καθημερινή τους ζωή
Αι. Σαλαβούρα
- 12:15-12:40 Αναφυλαξία: αναγνώριση και αντιμετώπιση στο παιδιατρικό ιατρείο-
επικαιροποιημένα κριτήρια διάγνωσης
Μ. Κουλούρη
- 12:40-13:05 Φαρμακευτική αλλεργία: τι να προσέχει ο παιδίατρος
Κ. Κακλέας
- 13:05-13:30 Αλλεργική Δερματίτιδα εξ Επαφής στα παιδιά:
Κλινικές εκδηλώσεις και συχνά αλλεργιογόνα
Μ. Βαλάρη
- 13:30-13:55 Αλωπεκία στην παιδική ηλικία
Α. Αλεξοπουλος
- 13:55-14:20 Κνίδωση: Διαγνωστική προσέγγιση - Αντιμετώπιση στα παιδιά
Ι. Θανοπούλου
- 14:20-14:30 **Συζήτηση**
- 14:30-15:30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΓΕΥΜΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΣΑΒΒΑΤΟ 7 ΜΑΪΟΥ 2022

ΠΡΩΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 15:30-17:15 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ
Συντονιστές: **Α. Καττάμης, Α. Σάντου, Θ. Πετροπούλου**
- 15:30-16:00 Παρατεινόμενο εμπύρετο στην εποχή του Covid
Α. Ξεάρχος
- 16:00-16:30 Βρέφος με βλεννοαιματηρές κενώσεις: είναι πάντα αλλεργία στο γάλα;
Δ. Ι. Ματαρά
- 16:30-17:00 Κορίτσι 3 ετών με πνευμοθώρακα
Ει. Τζοβάρα
- 17:00-17:15 **Συζήτηση**
- 17:15-18:00 ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ ΔΙΑΛΕΞΗ
Προεδρείο: **Α. Καττάμης**
Τηλεϊατρική στην Παιδιατρική πρακτική-Ευκαιρία ή παγίδα
Χρ. Κανακά-Gantenbein
- 18:00-20:00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ
ΠΑΝΔΗΜΙΑ COVID-19 - ΜΙΑ ΠΟΛΥΔΙΑΣΤΑΤΗ ΝΟΣΟΣ
Προεδρείο: **Μ. Μοσχόβη, Α. Μίχος**
- 18:00-18:25 Γιατί τα παιδιά νοσούν ελαφρύτερα;
Θ. Πετροπούλου
- 18:25-18:50 Παιδιατρικό COVID 19: Από την οξεία λοίμωξη στις μακροχρόνιες εκδηλώσεις- long-term issues
Β. Σπούλου
- 18:50-19:15 Χρόνια αναπνευστικά περιστατικά και COVID-19
Α. Καδίτης
- 19:15-19:40 Ψυχοσυναισθηματικές συνέπειες του εγκλεισμού
Ρ. Καλτσά
- 19:40-20:00 **Συζήτηση**
- 20:00-20:45 ΤΙΜΗΤΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ
Προεδρείο: **Χρ. Κανακά, Γ. Χρούσος**
Πανδημία COVID-19 και Παιδιατρική. Εμπειρίες και διδάγματα για το μέλλον
Μαρία Θεοδωρίδου

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΚΥΡΙΑΚΗ 8 ΜΑΪΟΥ 2022

ΔΕΥΤΕΡΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 09:30-10:30 **ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ I**
Προεδρείο: **Φ. Μπακοπούλου, Α. Παπαδοπούλου**
- 09:30-09:50 Ξένα Σώματα – Καυστικά υγρά
Μ. Ρογαλίδου
- 09:50-10:10 Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια στην παιδική ηλικία
Α. Καπόγιαννης
- 10:10-10:30 Προκλήσεις στην αντιμετώπιση των παιδιατρικών ρευματικών νοσημάτων κατά την εποχή της COVID-19
Ε. Τσιτσάμη
- 10:30-11:50 **ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ II**
Προεδρείο: **Ελ. Ρώμα, Ει. Ορφανού**
- 10:30-10:50 Ο άξονας εγκεφάλου-εντέρου στα πολύ πρόωρα νεογνά
Ειρ. Νίκαινα
- 10:50-11:10 Νευροαναπτυξη και ποικιλότητα του φύλου
Π. Περβανίδου
- 11:10-11:30 Από την τιμωρία στον έπαινο: Το σύστημα της ανταμοιβής στην Παιδιατρική
Ν. Νικολαΐδης
- 11:30-11:50 **Συζήτηση**
- 11:50-12:00 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΚΥΡΙΑΚΗ 8 ΜΑΪΟΥ 2022

- 12:00-13:40 **ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΙΙΙ
ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ**
Προεδρείο: **Χρ. Μπακούλα, Ε. Λυκοπούλου**
- 12:00-12:20 Οξάλουρία
Ν. Στεργίου
- 12:20-12:40 Νέες Θεραπείες στη Μεσογειακή Αναιμία
Π. Δελαπόρτα
- 12:40-13:00 Νέες Θεραπείες στη σκελετική δυσπλασία
Σ. Σακκά
- 13:00-13:20 Νεότερα από την έρευνα του RSV
Σ. Σιαχανίδου
- 13:20-13:40 Ηωσινοφιλία: Το δίλημμα για τον Παιδίατρο
Μ. Μοσχόβη
- 13:40-14:40 **ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΙV - ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ**
Προεδρείο: **Μ. Θεοδωρίδου, Β. Σπούλου, Β. Συριοπούλου**
- 13:40-14:00 Εμβόλια COVID-19: Προσδοκίες και πραγματικότητα
Α. Μίχος
- 14:00-14:20 Ο εμβολιασμός της εγκύου και της θηλάζουσας μητέρας
Α. Λουρίδα
- 14:20-14:40 Επιλογή εργαστηριακού και απεικονιστικού ελέγχου σε λοιμώξεις κοινότητας
Ε. Μπότσα
- 14:40-15:00 **Συμπεράσματα – Λήξη Συνεδρίου**

Η Συμβολή της νυχτερινής οξυμετρίας στη διάγνωση των διαταραχών αναπνοής στην παιδική ηλικία

Αναστασία Πολυτάρχου

Παιδίατρος, Επικουρική Επιμελήτρια Β'

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διάγνωση των αποφρακτικών διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο στα παιδιά είναι σημαντική προκειμένου να εντολιστούν εκείνα που θα ωφεληθούν περισσότερο από την έγκαιρη παρέμβαση. Η πολυπνογραφία είναι μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση του Συνδρόμου Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο, ωστόσο είναι ακριβή και όχι πάντα διαθέσιμη. Η νυχτερινή οξυμετρία, σε συνδυασμό με το ιστορικό και τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης, μπορεί να συμβάλλει στη διάγνωση των παιδιών με ΣΑΑΥ χωρίς υποκείμενα νοσήματα. Συμβάλλει επίσης στην ανίχνευση των παιδιών που θα πρέπει να υποβληθούν άμεσα σε αμυγδαλεκτομή/αδενοτομή, καθώς και στην εκτί-

μηση του μετεγχειρητικού κινδύνου για επιπλοκές από το αναπνευστικό. Ο δείκτης McGill oximetry score χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της βαρύτητας της διαλείπουσας υποξαιμίας. Η μέθοδος έχει υψηλή θετική προγνωστική αξία αλλά σχετικά χαμηλή ευαισθησία. Σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχουν υποκείμενα νοσήματα μπορεί να μειώνεται η θετική προγνωστική αξία της μεθόδου, καθώς η παρουσία κεντρικού τύπου απνοιών με επακόλουθο τους αποκορεσμούς μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Η νυχτερινή οξυμετρία μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες στη διάγνωση των παιδιών με ΣΑΑΥ όταν η πολυπνογραφία δεν είναι διαθέσιμη.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΗΤΗΡΙΟΥ: Νυχτερινή οξυμετρία, Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών Υποπνοιών στον Ύπνο (ΣΑΑΥ), Αμυγδαλεκτομή, Δείκτης αποκορεσμών

Ο ύπνος είναι μια κατάσταση απολύτως απαραίτητη για τον οργανισμό και καλύπτει περίπου το 1/3 της ανθρώπινης ζωής. Πρόκειται για μια κατάσταση φυσικής ανάπαυσης και χαρακτηρίζεται από μειωμένες εκούσιες σωματικές κινήσεις, μειωμένη αντίδραση στα εξωτερικά ερεθίσματα, αυξημένο μεταβολικό ρυθμό και μειωμένο καταβο-

λισμό. Ανάλογα με τις μεταβολές που σημειώνονται στη δραστηριότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος διακρίνονται δύο διακριτές φάσεις του ύπνου: η φάση ταχείας κίνησης των οφθαλμών (Rapid Eye Movement REM) και η φάση χωρίς ταχεία κίνηση των οφθαλμών (Non-REM). Ο νυχτερινός ύπνος χωρίζεται σε κύκλους διάρκειας 90 λεπτών, ο καθένας από

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Αν. Πολυτάρχου, E-mail: apolytarchou@gmail.com, Mobile: 6974440770

τους οποίους περιλαμβάνει τέσσερα στάδια NREM που εναλλάσσονται με ένα στάδιο REM. Η φυσιολογία του ύπνου στα παιδιά παρουσιάζει διαφορές συγκριτικά με αυτή των ενηλίκων και οι ανάγκες σε ύπνο είναι διαφορετικές ανάλογα με την ηλικία του παιδιού.

Η Αποφρακτική Διαταραχή της Αναπνοής στον Ύπνο περιλαμβάνει τις εξής κατηγορίες: 1) το πρωτοπαθές ροχαλητό, το οποίο δε συνοδεύεται από επεισόδια απνοιών, υποπνοιών, υποξαιμίας, υποαερισμού ή αφυπνίσεων (primary snoring), 2) το σύνδρομο αυξημένης αντίστασης αεραγωγών, όπου παρατηρείται ροχαλητό και αφυπνίσεις, αυξημένο έργο αναπνοής, χωρίς όμως αποφρακτικά συμβάματα ή διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων, 3) τον αποφρακτικό υποαερισμό που χαρακτηρίζεται από ροχαλητό και αυξημένη μερική πίεση τελοεκπνευστικού (PETCO₂), χωρίς όμως αποφρακτικά συμβάματα και 4) το Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών και Υποπνοιών στον Ύπνο (ΣΑΑΥ), στο οποίο παρατηρούνται επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού με διαταραχή του αερισμού και της φυσιολογικής δομής του ύπνου^{1,2}.

Η επίπτωση του Συνδρόμου Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο (ΣΑΑΥ) στον παιδιατρικό πληθυσμό κυμαίνεται σε ποσοστό 1-4%³. Στα παιδιά με αυξημένη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού η ενδωλική πίεση κατά την εισπνοή είναι εξαιρετικά αρνητική και συνεπώς, όταν κατά τη διάρκεια του ύπνου ο μυϊκός τόνος των διατεινόντων μυών του φάρυγγα ελαττώνεται, συμπλησιάζουν ή και συμπιπτουν τα τοιχώματα του φάρυγγικού αεραγωγού και μειώνεται ή και διακόπτεται η ροή του αέρα. Αυτό οδηγεί σε υποξαιμία και τελικά σε αφύπνιση, προκειμένου να αποκατασταθεί η αναπνοή. Επαναλαμβάνεται διαρκώς ο κύκλος άπνοια-υποξαιμία-αφύπνιση με αποτέλεσμα τη διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ύπνου. Η βαρύτητα του ΣΑΑΥ στα παιδιά εκφράζεται κυρίως από το δείκτη απνοιών-υποπνοιών (AHI), ο οποίος αντιστοιχεί στον αριθμό των απνοιών (αποφρακτικού, κεντρικού τύπου και μεικτές) και των υποπνοιών ανά ώρα πραγματικού ύπνου. Τιμές του AHI 1-5 επεισόδια/ώρα αντιστοιχούν σε ήπιας βαρύτητας ΣΑΑΥ, τιμές 5-10 επεισόδια/ώρα αντιστοιχούν

σε μέτριας βαρύτητας ΣΑΑΥ και τιμές >10 επεισόδια/ώρα σε σημαντικής βαρύτητας ΣΑΑΥ⁴.

Η διάγνωση του ΣΑΑΥ βασίζεται στο συνδυασμό των αναφερόμενων συμπτωμάτων, των ευρημάτων της φυσικής εξέτασης και επιβεβαιώνεται με τα ευρήματα της πολυπνογραφικής μελέτης. Η πολυπνογραφική μελέτη αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της βαρύτητας του συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο⁵. Ωστόσο, είναι εξέταση με υψηλό κόστος, καθώς απαιτείται ειδικός εξοπλισμός και καταρτισμένο προσωπικό για την πραγματοποίησή της, και δεν είναι διαθέσιμη σε πολλές μονάδες υγείας. Ως εκ τούτου, τα τελευταία χρόνια η χρήση της νυχτερινής οξυμετρίας στη διάγνωση των διαταραχών αναπνοής στον ύπνο στην παιδική ηλικία κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος. Η νυχτερινή οξυμετρία είναι εξέταση με χαμηλότερο κόστος, αξιολογείται εύκολα και γρήγορα και γίνεται καλύτερα ανεκτή από τον ασθενή συγκριτικά με την πολυπνογραφία⁶.

Οι παράμετροι που αξιολογούνται για την ερμηνεία μιας νυχτερινής οξυμετρίας είναι η συνήθης τιμή SpO₂, ο δείκτης αποκορεσμών και η παρουσία σειρών αποκορεσμών (clusters). Σε υγιή παιδιά προσχολικής ηλικίας έχει φανεί πως η συνήθης τιμή SpO₂ κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι >95%⁷. Ως δείκτης αποκορεσμών ODI₃ ορίζεται ο αριθμός των επεισοδίων πτώσης του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης >3% ανά ώρα ύπνου. Από τη μελέτη των Scholle et al προκύπτει ότι η 90^η εκατοστιαία θέση της τιμής του ODI₃ είναι 2,2 επεισόδια/ώρα κατά το 2^ο έτος ζωής. Η αντίστοιχη εκατοστιαία θέση για παιδιά ηλικίας 2-10ετών δεν ξεπερνά τα 1,2 επεισόδια/ώρα και για παιδιά 11-18 δεν ξεπερνά το 0,5 επεισόδια/ώρα⁸.

Ως σειρά αποκορεσμών (cluster) ορίζεται η παρουσία 5 ή περισσότερων πτώσεων του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης ≥4% για χρονικό διάστημα 10-30 λεπτών. Πρώτοι οι Brouillette και συν. το 2000 τόνισαν την κλινική σημασία των σειρών αποκορεσμών στην εκτίμηση της βαρύτητας του ΣΑΑΥ⁹. Μία νυχτερινή οξυμετρία ερμηνεύεται ως θετική για τη διάγνωση ΣΑΑΥ, όταν καταγράφονται τουλάχιστον 3 σειρές αποκορεσμών και τουλάχιστον 3 πτώσεις SpO₂<90%. Λίγα χρόνια αργότερα οι Nixon και συν. διατύπωσαν το McGill oximetry score για την εκτίμηση της βαρύ-

τητας της διαλείπουσας υποξαιμίας κατά τη διάρκεια του ύπνου σε παιδιά με υπνική άπνοια¹⁰. Η βαρύτητα της υποξαιμίας διαβαθμίζεται ως εξής για νυχτερινές οξυμετρικές διάρκειας τουλάχιστον 6 ωρών:

- McGill oximetry score 1: **φυσιολογική ή αμφίβολη μελέτη**. Σύνηθες SpO₂ >95%, λιγότερες από 3 σειρές αποκορεσμών, λιγότερες από 3 πτώσεις SpO₂ <90%.



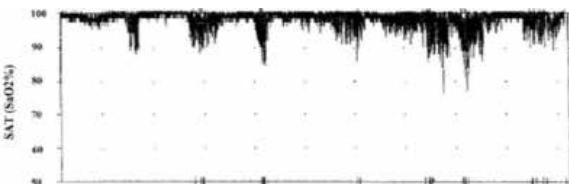
Εικόνα 1: McGill oximetry score 1

- McGill oximetry score 2: **Ήπια διαλείπουσα υποξαιμία**. Τουλάχιστον 3 σειρές αποκορεσμών, 3 ή περισσότερες πτώσεις SpO₂<90% και λιγότερες από 3 πτώσεις SpO₂<85%.



Εικόνα 2: McGill oximetry score 2

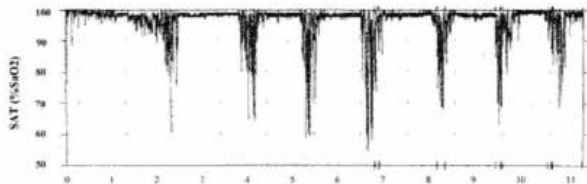
- McGill oximetry score 3: **Μέτρια διαλείπουσα υποξαιμία**. Παρουσία τουλάχιστον 3 σειρών αποκορεσμών, 3 ή περισσότερες πτώσεις SpO₂<85% και λιγότερες από 3 πτώσεις SpO₂<80%.



Εικόνα 3: McGill oximetry score 3

- McGill oximetry score 4: **Σοβαρή διαλείπουσα υποξαιμία**. Παρουσία τουλάχιστον 3 σει-

ρών αποκορεσμών με περισσότερες από 3 πτώσεις SpO₂<80%.



Εικόνα 4: McGill oximetry score 4

Οι ασθενείς με MOS 1 είχαν μέση τιμή OAH1 4,1 επεισόδια/ώρα. Η μέση τιμή του OAH1 για τα παιδιά με MOS 2 ήταν 12,6 επεισόδια/ώρα, για τιμή MOS 3 ήταν 13,3 επεισόδια/ώρα και για MOS 4 ήταν 39,9 επεισόδια/ώρα.

Ο δείκτης MOS έχει υψηλή θετική προγνωστική αξία (98%) στη διάγνωση του ΣΑΑΥ σε παιδιά με κλινική υποψία ΣΑΑΥ, αδενοειδείς εκβλαστήσεις και υπερτροφία αμυγδαλών και χωρίς άλλες συν-νοσηρότητες. Ωστόσο, η ευαισθησία της μεθόδου είναι χαμηλή (43%). Το 47-49% των παιδιών με φυσιολογική ή αμφίβολη νυχτερινή οξυμετρία είχαν ΣΑΑΥ σύμφωνα με τα ευρήματα της πολυπνογραφίας⁹. Έχει προταθεί από τους Brouillette και συν. πως παιδιά με κλινική υποψία ΣΑΑΥ, χωρίς υποκείμενα νοσήματα και MOS>1, μπορούν να υποβάλλονται σε αμυγδαλεκτομή-αδενοτομή χωρίς να προηγηθεί πολυπνογραφία, και κατά προτεραιότητα τα παιδιά με μέτρια ή σοβαρή διαλείπουσα υποξαιμία (MOS 3 ή 4). Αντιθέτως, παραπέμπονται για πολυπνογραφία μόνο τα παιδιά με κλινική υποψία ΣΑΑΥ και φυσιολογική ή αμφίβολη νυχτερινή οξυμετρία.

Ο δείκτης McGill oximetry score έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτες και για την εκτίμηση του μετεγχειρητικού κινδύνου μετά από αμυγδαλεκτομή/αδενοτομή. Έχει φανεί ότι ο κίνδυνος για μετεγχειρητικές επιπλοκές σε παιδιά με MOS 1, ηλικία μικρότερη των 3 ετών και χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου (σύνδρομο Down, άλλα νοσήματα του αναπνευστικού) είναι μικρός^{11,12}. Ο κίνδυνος των μετεγχειρητικών επιπλοκών που αφορούν το αναπνευστικό σύστημα αυξάνεται όταν πρόκειται για μέτρια ή σοβαρή διαλείπουσα υποξαιμία προεγχειρητικά. Οι επιπλοκές αυτές αφορούν την ανάγκη νοσηλείας σε Μονάδα

Εντατικής θεραπείας και την επαναδιασωλήνωση μετεγχειρητικά. Ο παράγοντας αυτός θα πρέπει να συνυπολογίζεται, σύμφωνα και με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Εταιρείας Μελέτης Ύπνου της Αυστραλίας, στη διαμόρφωση της μετεγχειρητικής θεραπευτικής φροντίδας και παρακολούθησης του ασθενή, καθώς και στη μέγιστη χορηγούμενη δόση οπιοειδών από τους Αναισθησιολόγους.

Αναφορικά με τη χρήση της νυχτερινής οξυμετρίας σε παιδιά με υποκείμενα νοσήματα, αρκετές μελέτες περιλαμβάνουν παιδιά με Τρισωμία 21. Η διάγνωση του ΣΑΑΥ στα παιδιά με σύνδρομο Down και η έγκαιρη παρέμβαση είναι καίριας σημασίας για την ομαλότερη ανάπτυξή τους. Προτείνεται όλα τα παιδιά με σύνδρομο Down να πραγματοποιούν πολυπνογραφία στην ηλικία των 4 ετών, κάτι το οποίο δεν είναι εφικτό λόγω του μικρού αριθμού εργαστηρίων ύπνου. Η νυχτερινή οξυμετρία είναι σίγουρα καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς, ενώ μπορεί να πραγματοποιηθεί και κατ'οίκον, οπότε και εξασφαλίζεται η μέγιστη δυνατή συνεργασία και πιο αξιόπιστα αποτελέσματα. Η θετική προγνωστική αξία του δείκτη McGill oximetry score 3 ή 4 στη διάγνωση του ΣΑΑΥ στα παιδιά με σύνδρομο Down παραμένει υψηλή (94%), χωρίς ωστόσο να μπορεί να εκτιμηθεί η ευαισθησία της μεθόδου. Επιπλέον, κάποιοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν MOS 2 το οποίο οφείλεται κατά κύριο λόγο σε κεντρικού και όχι αποφρακτικού τύπου άπνοιες¹³. Τα αποτελέσματα της οξυμετρίας θα πρέπει να αξιολογούνται λαμβάνοντας υπ' όψιν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του

κάθε ασθενούς.

Στην μελέτη των Trucco et al συγκρίνονται παιδιά υγιή με παιδιά με υποκείμενα νοσήματα, όπως συγγενείς καρδιοπάθειες, παχυσαρκία, νοσήματα του αναπνευστικού και νευρολογικά νοσήματα. Οι μελετητές διαπιστώνουν χαμηλότερη θετική προγνωστική αξία του δείκτη McGill oximetry score στα παιδιά με υποκείμενα νοσήματα συγκριτικά με τα υγιή, πιθανά λόγω παρουσίας κεντρικού τύπου άπνοιών που οδηγούν σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα¹⁴. Η νυχτερινή οξυμετρία, σε συνδυασμό και με την καταγραφή του τελοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα, συμβάλλει επιπλέον στη διάγνωση της υποξαιμίας και του κυψελιδικού υποαερισμού σε παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα και σε παιδιά με σύνδρομο Prader-Willi με σκοπό την έγκαιρη έναρξη μη επεμβατικού αερισμού¹⁵.

Συμπερασματικά, η νυχτερινή οξυμετρία είναι εξέταση απλή, εύκολη και με χαμηλό κόστος. Συμβάλλει στη διάγνωση του ΣΑΑΥ σε παιδιά με κλινική υποψία και χωρίς υποκείμενα νοσήματα, έτσι ώστε μικρότερος αριθμός παιδιών να χρειάζεται πολυπνογραφία. Συμβάλλει στην ανίχνευση των παιδιών που θα ωφεληθούν από την έγκαιρη παρέμβαση, καθώς και αυτών που διατρέχουν μεγαλύτερο μετεγχειρητικό κίνδυνο. Σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να αντικαταστήσει την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, ωστόσο γνωρίζοντας τις δυνατότητες και τους περιορισμούς της μεθόδου επιτυγχάνεται ορθή αξιολόγηση των ευρημάτων και κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση. ■

ABSTRACT

The contribution of nocturnal oximetry for the diagnosis of sleep-disordered breathing in children

The diagnosis of sleep-disordered breathing (SDB) in children is crucial in order to identify who will benefit from early intervention. Polysomnography (PSG) is the gold standard tool for the diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) in children with symptoms consistent with SDB, but PSG is expensive and not always available. Nocturnal oximetry in combination with the clinical history and the physical examination can contribute in the diagnosis of OSAS in children without other co-morbidities. Nocturnal oximetry may also contribute both in detecting the children who should

undergo adenotonsillectomy as soon as possible and in evaluating the risk of respiratory complications after adenotonsillectomy. McGill oximetry score (MOS) is used to evaluate the severity of intermittent hypoxemia. MOS has high Positive Predictive Value (PPV) but low sensitivity. For children with co-morbidities the PPV may be lower due to the presence of central apneas leading to desaturation and false positive results. Nocturnal oximetry may provide important information for the diagnosis of OSAS in children when polysomnography is not available.

KEY WORDS: Nocturnal oximetry, Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), Adenotonsillectomy, Oxygen Desaturation Index

REFERENCES

- Messner AH, Pelayo R. Pediatric sleep-related breathing disorders. *Am J Otolaryngol.* 2000 Mar-Apr;21(2):98-107
- Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016;47:69-94
- Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Feb 15;5(2):242-52
- Balbani AP, Weber SA, Montovani JC. Update in obstructive sleep apnea syndrome in children. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2005 Jan-Feb;71(1):74-80
- Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Algorithm for the diagnosis and treatment of pediatric OSA: a proposal of two pediatric sleep centers. *Sleep Med.* 2012;13:217-27
- Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric OSAS. Oximetry can provide answers when polysomnography is not available. *Sleep Med Rev.* 2016;27:96-105
- Urschitz MS, Wolff J, Von Einem V, Urschitz-Duprat PM, Schlaud M, Poets CF. Reference values for nocturnal home pulse oximetry during sleep in primary school children. *Chest.* 2003;123:96-101
- Scholle S, Wiater A, Scholle HC. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: cardiorespiratory parameters. *Sleep Med.* 2011;12:988-996.
- Brouillette RT, Morieli A, Leimanis A, Waters KA, Luciano R, Ducharme FM. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics.* 2000;105:405-412
- Nixon GM, Kermack AS, Davis GM, Manoukian JJ, Brown KA, Brouillette RT. Planning adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: the role of overnight oximetry. *Pediatrics.* 2004;113:e19-e25.
- Lee TT, Lefebvre CE, Gans NE, Daniel SJ. Quantifying respiratory complications post-adenotonsillectomy in patients with normal or inconclusive

- overnight oximetry. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Oct 9;42(1):50
12. Wilson K, Lakheeram I, Morielli A, Brouillette R, Brown K. Can assessment for obstructive sleep apnea help predict postadenotonsillectomy respiratory complications? *Anesthesiology.* 2002;96(2):313-322
 13. Coverstone AM, Bird M, Sicard M, Tao Y, Grange DK, Cleveland C, Molter D, Kemp JS. Overnight pulse oximetry for evaluation of sleep apnea among children with trisomy 21. *J Clin Sleep Med.* 2014 Dec 15;10(12):1309-15
 14. Trucco F, Rosenthal M, Bush A, Tan HL. The McGill score as a screening test for obstructive sleep disordered breathing in children with co-morbidities. *SleepMed.* 2020 Apr;68:173-176. doi: 10.1016/j.sleep.2019.12.010. Epub 2019 Dec 28. PMID: 32044554.
 15. Kaditis AG, Polytarchou A, Moudaki A, Panaghiotopoulou-Gartagani P, Kanaka-Gantenbein C. Measures of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in children with neuromuscular disease or Prader-Willi syndrome. *PediatrPulmonol.* 2020 Aug;55(8):2089-2096

Η Συμβολή της νυχτερινής οξυμετρίας στη διάγνωση των διαταραχών αναπνοής στην παιδική ηλικία σε συγκεκριμένες νοσολογικές οντότητες

Αγγελική Μουδάκη

Παιδίατρος, με ειδική εμπειρία στην Παιδιατρική Πνευμονολογία,
Επικουρική Επιμελήτρια Β'

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι η συνιστώμενη μέθοδος για την αξιολόγηση της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ωστόσο, η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου στα παιδιά απαιτεί εξειδικευμένο εξοπλισμό και προσωπικό, τα οποία δεν είναι συχνά διαθέσιμα. Η συνεχής καταγραφή νυχτερινής οξυμετρίας έχει προταθεί ως μία εναλλακτική διαγνωστική μέθοδος για την αξιολόγηση των αναπνευστικών νοσημάτων στη διάρκεια του ύπνου. Χρησιμοποιούνται κυρίως δύο παράμετροι: ο δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου (ODI3) και το McGill score (MOS). Στο σύνδρομο αποφρακτι-

κής άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ) τα αποτελέσματα της νυχτερινής οξυμετρίας μπορούν να διευκολύνουν τις θεραπευτικές αποφάσεις και να προβλέψουν τις άμεσες σημαντικές αναπνευστικές επιπλοκές μετά την αμυγδαλο-αδενοειδεκτομή. Τα δεδομένα από τη νυχτερινή οξυμετρία παιδιών με νευρομυϊκά νοσήματα και το σύνδρομο Prader Willi δείχνουν χαρακτηριστικές διαταραχές στην οξυγόνωση οι οποίες περιλαμβάνουν το χαμηλό σύννηθες SpO₂, συχνούς αποκορεσμούς στα παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα και σειρές αποκορεσμών κυρίως στα παιδιά με σύνδρομο Prader Willi.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Νυχτερινή οξυμετρία, Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο (ΣΑΑΥ), Νευρομυϊκά νοσήματα, Δείκτης αποκορεσμών, Mc Gill score

Εισαγωγή

Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι η συνιστώμενη μέθοδος για την αξιολόγηση της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια του ύπνου και για τη διαβάθμιση ή την αποδέσμευση από τη συνεχή θετική

πίεση και τον μη επεμβατικό αερισμό σε παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου ή με χρόνια αναπνευστική νόσο. Ωστόσο, η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου στα παιδιά δεν είναι συχνά διαθέσιμη, και ιδιαίτερα σε εργαστήρια με περιορισμένες

Υπεύθυνη επικοινωνίας

A. Μουδάκη E-mail: amoudaki@gmail.com, Mobile: 6978309744

παροχές. Η συνεχής καταγραφή νυχτερινής οξυμετρίας με ή χωρίς καπνομετρία έχει προταθεί ως μία εναλλακτική διαγνωστική μέθοδος για την αξιολόγηση των αναπνευστικών νοσημάτων στη διάρκεια του ύπνου¹.

Σταδιακά έχει ταυτοποιηθεί η ερμηνεία της νυχτερινής οξυμετρίας σε παιδιά με κλινικές εκδηλώσεις διαταραχών της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου. Η σοβαρότητα των διαταραχών αυτών μπορεί να εκφραστεί με δύο παραμέτρους: τον δείκτη αποκορεσμού οξυγόνου (ODI3) και το McGill score (MOS)¹.

Ορισμοί

Ανωμαλίες SpO2 στην υπνική άπνοια:

Σειρές αποκορεσμών: 5 ή περισσότερες πτώσεις SpO2 \geq 4 % για διάρκεια 10 έως 30 λεπτά.

Δείκτης αποκορεσμών (*Oxygen Desaturation Index - ODI*): Η συχνότητα των πτώσεων του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (SpO2) ανά ώρα στη διάρκεια του ύπνου.

Όταν η πτώση του κορεσμού αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 3% από το σύνθετες κορεσμό οξυγόνου, τότε ο δείκτης αποκορεσμών ονομάζεται: ODI3.

Η 90^η ΕΘ για ODI3 αντιστοιχεί στα 2.2 επεισόδια/ώρα για την ηλικία των 2 ετών, <1.2 επεισόδια/ώρα για τις ηλικίες 2-10 ετών και <0.5 επεισόδια/ώρα για τις ηλικίες 11-18 ετών. Η 97.7^η ΕΘ για παιδιά χωρίς διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο για ODI3 αντιστοιχεί σε 2.04 επεισόδια/ώρα.

Δείκτης απνοιών/υποπνοιών (*AHI*): αριθμός απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα νυχτερινού ύπνου. Ο δείκτης αυτός αξιολογείται σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.

Άπνοια: η μείωση \geq 90% της ροής του αέρα σε σχέση με την προηγούμενη βασική τιμή. Ταξινομείται σε κεντρική, αποφρακτική ή μικτή.

Αποφρακτική ονομάζεται η άπνοια που διαρκεί για τουλάχιστον 2 αναπνοές σε σχέση με τη βασική διάρκεια αναπνοών και σχετίζεται με την παρουσία αναπνευστικής προσπάθειας σε όλη τη διάρκεια της απουσίας ροής του αέρα.

Κεντρική άπνοια ορίζεται η άπνοια στην οποία δεν υπάρχει αναπνευστική προσπάθεια και υπάρχουν 2 από τα εξής κριτήρια: α) διάρκεια >20 δευτερόλεπτα, β) διάρκεια για τουλάχιστον 2 αναπνοές σε σχέση με τη

βασική διάρκεια αναπνοών και σχετίζεται με μία αφύπνιση ή αποκορεσμό οξυγόνου \geq 3%, γ) για βρέφη το επεισόδιο διαρκεί για τουλάχιστον 2 αναπνοές σε σχέση με τη βασική διάρκεια αναπνοών και σχετίζεται με βραδυκαρδία (<50 σφύξεις/λεπτό για 5 δευτερόλεπτα ή <60 σφύξεις/λεπτό για 15 δευτερόλεπτα).

Μικτή άπνοια ορίζεται η άπνοια που διαρκεί για τουλάχιστον 2 αναπνοές σε σχέση με τη βασική διάρκεια αναπνοών και σχετίζεται με την απουσία αναπνευστικής προσπάθειας σε ένα μέρος του επεισοδίου και την παρουσία εισπνευστικής προσπάθειας στο άλλο μέρος του επεισοδίου, ανεξάρτητα με τη σειρά εμφάνισης του κάθε μέρους.

Υπόπνοια: η μείωση \geq 30% της ροής του αέρα σε σχέση με την προηγούμενη βασική τιμή, με διάρκεια για τουλάχιστον 2 αναπνοές και υπάρχει \geq 3% αποκορεσμός οξυγόνου σε σχέση με την προηγούμενη βασική τιμή ή σχετίζεται με μία αφύπνιση. Ταξινομείται σε κεντρική ή αποφρακτική.

Αποφρακτική είναι η υπόπνοια στην οποία παρατηρούνται τα εξής κριτήρια: α) ροχαλητό κατά τη διάρκεια του επεισοδίου, β) αυξημένη εισπνευστική επιπέδωση της ρινικής πίεσης σε σχέση με την προηγούμενη βασική τιμή, γ) παράδοση κίνηση του θώρακα και της κοιλιάς κατά τη διάρκεια του επεισοδίου, αλλά όχι πριν το επεισόδιο.

Κεντρική είναι η υπόπνοια στην οποία δεν παρατηρούνται τα ανωτέρω κριτήρια.²

Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο

Οι Αποφρακτικού τύπου διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο περιλαμβάνουν ένα μεγάλο εύρος ανώμαλων τύπων αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου που χαρακτηρίζονται από ροχαλητό και αυξημένο έργο αναπνοής.³ Πολλαπλοί παράγοντες, όπως η υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των αμυγδαλών, η παχυσαρκία, οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και οι νευρομυϊκές διαταραχές, αυξάνουν την αντίσταση στον ανώτερο αεραγωγό, προκαλούν σύμπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα και προδιαθέτουν σε διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου, ιδίως στα στάδια N2 και REM. (4) Ανάλογα με τη συχνότητα των απνοιών – υποπνοιών, των αφυπνίσεων από τον ύπνο, των ανωμαλι-

ών στη διαταραχή των αερίων και του αναπνευστικού έργου, οι αποφρακτικού τύπου διαταραχές του ύπνου ταξινομούνται:

- στο ροχαλητό,
- το σύνδρομο αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού,
- τον αποφρακτικό υποαερισμό και
- το σύνδρομο αποφρακτικού τύπου άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ)⁴.

Στο ΣΑΑΥ παρατηρούνται επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού (υπόπνοιες, αποφρακτικές ή μικτές άπνοιες) και διακοπή της φυσιολογικής οξυγόνωσης, αερισμού και των σταδίων του ύπνου⁵. Τα αποφρακτικά επεισόδια και κατά συνέπεια οι σειρές αποκορεσμών συμβαίνουν συνήθως στα στάδια REM και N2 του ύπνου.⁶

Το ΣΑΑΥ μπορεί να είναι ήπιο, μέτριο και σοβαρό. Το μέτριο – σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ (δείκτης απνοιών/υποπνοιών >5 επεισόδια/ώρα) είναι πιθανό να σχετίζεται με αυξημένη αρτηριακή πίεση, ενούρηση, αναπνευστικές επιπλοκές ή επίμονη απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού μετά την αμυγδαλεκτομή-αδενοειδεκτομή και δεν υφίσταται αυτόματα. Έτσι, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι πιο αποτελεσματικές στο μέτριο – σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ σε σχέση με το ήπιο ΣΑΑΥ (ΑΗΙ: 1-5 επεισόδια/ώρα) ή το πρωτοπαθές ροχαλητό (χωρίς άπνοιες/υπόπνοιες, συχνές αφυπνίσεις στο ύπνο, υποξαιμία ή υπερκαπνία).^{7,8}

Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται η νυχτερινή οξυμετρία ως μία πιο σύντομη και φθηνή μέθοδος για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ στην παιδική ηλικία.⁹

Έχει αποδειχτεί ότι η νυχτερινή οξυμετρία έχει υψηλή θετική και αρνητική προγνωστική αξία για την αντίχνευση του δείκτη απνοιών υποπνοιών >1 επεισόδιο/ώρα και του διαφορετικού βαθμού ΣΑΑΥ.⁶ Επομένως, είναι σπάνιο να παρατηρηθούν περισσότερες από μία πτώσεις του SpO₂ >90% και περισσότερες από δύο σειρές αποκορεσμών σε παιδιά χωρίς ΣΑΑΥ κατά τη νυχτερινή καταγραφής για διάρκεια > 5 ώρες.¹⁰

Οι Nixon και συνεργάτες μελέτησαν το Mc Gill score (MOS) ως ένα σύστημα αξιολόγησης της βαρύτητας της νυχτερινής υποξαιμίας στη διάρκεια του ύπνου και

διαπιστώθηκαν οι παρακάτω διαβαθμίσεις:

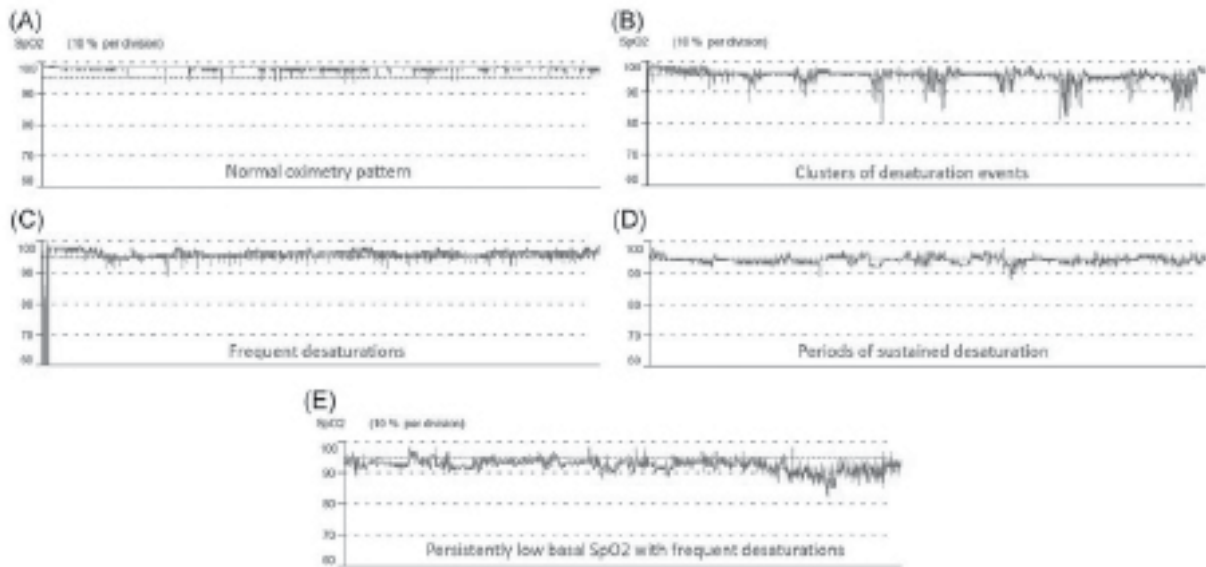
- MOS:1 Φυσιολογική ή αμφίβολη οξυμετρία που αναφέρεται σε σύνηθες SpO₂ >95% με λιγότερες από 3 σειρές αποκορεσμών,
- MOS:2 Ήπια παθολογική οξυμετρία που αναφέρεται σε περισσότερες από 3 πτώσεις SpO₂ κάτω από 90%, αλλά πάνω από 85% και τουλάχιστον 3 σειρές αποκορεσμών,
- MOS:3 Μέτρια παθολογική οξυμετρία που αναφέρεται σε περισσότερες από 3 πτώσεις SpO₂ κάτω από 85%, αλλά πάνω από 80% και τουλάχιστον 3 σειρές αποκορεσμών,
- MOS:4 Σοβαρή παθολογική οξυμετρία που αναφέρεται σε περισσότερες από 3 πτώσεις SpO₂ κάτω από 80% και τουλάχιστον 3 σειρές αποκορεσμών.¹¹

Το McGill score μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση αναπνευστικών επιπλοκών μετά από αμυγδαλεκτομή ή αδενοειδεκτομή. Σε ασθενείς με MOS: 1, σοβαρές μετεγχειρητικές αναπνευστικές επιπλοκές, όπως επαναδιασωλήνωση ή επείγουσα εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, είναι απίθανο να συμβούν εάν: α) η ηλικία είναι > 3 ετών και β) δεν υπάρχει ιστορικό χρόνιου αναπνευστικού ή καρδιαγγειακού νοσήματος, νευρομυϊκή διαταραχή, κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες ή σύνδρομο Down. Επιπλέον, είναι ασύνηθες να υπάρχει ανάγκη για συμπληρωματικό οξυγόνο, προώθηση της κάτω γνάθου για διατήρηση της βατότητας του αεραγωγού, χρήση ρινοφαρυγγικού ή στοματοφαρυγγικού σωλήνα, αερισμό με μάσκα επανεισπνοής ή εισαγωγή στην κλινική για παρακολούθηση.

Σε ασθενείς με MOS:4 υπάρχει κίνδυνος 20-24% για επαναδιασωλήνωση, επείγουσα εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και παρεμβάσεις για διατήρηση της βατότητας του αεραγωγού με μάσκα επανεισπνοής, συνεχής θετική πίεση, χρήση ρινοφαρυγγικού ή στοματοφαρυγγικού σωλήνα αερισμού.^{11,12}

Τιμές ODI3 ≥3.5 επεισόδια/ώρα σχετίζονται με αποκατάσταση του δείκτη ODI3 μετά την αμυγδαλο-αδενοειδεκτομή.

Δεδομένης της θετικής προγνωστικής αξίας της νυχτερινής οξυμετρίας για τις σειρές αποκορεσμών σε παιδιά με υποψία ΣΑΑΥ, η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου δεν απαιτείται για να διενεργηθεί αμυγδαλεκτομή. Ωστόσο, σε ασθενείς με φυσιολογική ή αμφίβολη



Εικόνα 1: Καταγραφές νυχτερινής οξυμετρίας που αναπαριστούν διαφορετικά σχήματα υποξαιμίας. Α) Φυσιολογική καταγραφή παιδιού χωρίς διαταραχές του αναπνευστικού, με σύννητες $SpO_2 > 95\%$ και ελάχιστες πτώσεις SpO_2 (ODI3: 1.6 επεισόδια/ώρα). Β) σειρές αποκορεσμών σε ασθενή με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο (υπερτροφία των αδενοειδών και ροχαλητό πιθανώς στα στάδια REM και N2 του ύπνου (ODI3: 16.2 επεισόδια/ώρα και σύννητες $SpO_2 > 95\%$, αλλά χαμηλότερο από το σύννητες SpO_2 στην Α καταγραφή). Γ) Συχνοί αποκορεσμοί σε ασθενείς με σύνδρομο Prader Willi και νυχτερινός υποαερισμός στην καπνογραφία, φυσιολογικό σύννητες $SpO_2 > 95\%$, αλλά παθολογικό ODI3: 5.9 επεισόδια/ώρα. Δ) περίοδοι συνεχούς αποκορεσμού σε ασθενή με συγγενή μυϊκή δυστροφία, ήπια μειωμένο σύννητες SpO_2 , αυξημένος ODI3: 5.6 επεισόδια/ώρα και διαλείπων υποαερισμός στην καπνογραφία. Ε) επίμονα χαμηλό σύννητες SpO_2 με συχνούς αποκορεσμούς ODI3: 12 επεισόδια/ώρα σε παιδί με εγκεφαλική παράλυση. Η διακεκομμένη κόκκινη γραμμή αντιστοιχεί σε $SpO_2: 95\%$

νυχτερινή οξυμετρία (MOS1) η κλινική υποψία ΣΑΑΥ θα πρέπει να επανελέγχεται με πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, επειδή αρκετά παιδιά με αποφρακτικό δείκτη απνοιών υποπνοιών $AHI > 1$ επεισόδια/ώρα δεν έχουν παθολογικό McGill score.⁹

Σύνδρομο Down

Σε ασθενείς με σύνδρομο Down υπάρχει αυξημένη επίπτωση ΣΑΑΥ (τουλάχιστον 50%) και προδιάθεση για εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης εξαιτίας της παρουσίας χαρακτηριστικών που σχετίζονται με την απόφραξη ανώτερου αεραγωγού, όπως η υποπλασία μέσης γραμμής ή κάτω γνάθου, μακρογλωσσία, στενός ρινοφάρυγγας, υποτονία, θολωτή υπερώα.^{13,14} Σε αυτούς τους ασθενείς η νυχτερινή οξυμετρία είναι προτιμότερη σε σχέση με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου,

διότι είναι δύσκολη η συνεργασία του ασθενούς με αποτέλεσμα να υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για αμφίβολα αποτελέσματα. Η διαπίστωση $MOS > 2$ μπορεί να είναι ενδεικτική για ασθενείς με πιο σοβαρές διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και να είναι υποψήφιοι για θεραπεία για την ανακούφιση της απόφραξης ανώτερου αεραγωγού. Ωστόσο, η διαπίστωση $MOS < 2$ μπορεί να σχετίζεται με κεντρικού τύπου άπνοιες και να μην διαπιστώνονται αποφρακτικά φαινόμενα.¹⁵

Νευρομυϊκά νοσήματα

Τα νευρομυϊκά νοσήματα σχετίζονται με υποαερισμό και/ή αποφρακτικού τύπου διαταραχές της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου. Αυτές οι διαταραχές οφείλονται σε υποτονία των μυών του φάρυγγα, πτώση της γλώσσας, κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες ή υπερτρο-

φία των αδενοειδών εκβλαστήσεων.¹⁶ Σε μελέτη των Kaditis et al. διαπιστώθηκε πως παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα είχαν χαμηλότερο σύνθητες SpO₂ σε σχέση με υγιή παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο ή σε σχέση με τους μάρτυρες.¹⁷ Παρόμοια ευρήματα έχουν διαπιστωθεί και σε έφηβους ή νεαρούς ενήλικες με μυϊκή δυστροφία Duchenne.¹⁸ Σε αυτούς τους ασθενείς η μείωση του σύνθητες SpO₂ οφείλεται στο γεγονός ότι παρουσιάζουν μειωμένο μυϊκό τόνο και τελοεκπνευστική δραστηριότητα του διαφράγματος και των μεσοπλευρίων μυών, με αποτέλεσμα τη μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC), σύμπτωση των τοιχωμάτων των μικρών αεραγωγών και δεξιά προς αριστερά διαφυγή του μη οξυγονωμένου φλεβικού αίματος.¹⁹ Τα παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα έχουν μειωμένη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) ακόμα και όταν είναι ξύπνια, εξαιτίας της δυστροφίας των αναπνευστικών μυών, της παραμόρφωσης του θωρακικού τοιχώματος και της πνευμονοπάθειας λόγω χρόνιας εισρόφησης και υποτροπιάζοντων λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού.¹⁶

Επιπλέον, σε ασθενείς με νευρομυϊκά νοσήματα διαπιστώνονται πιο συχνά σύντομες πτώσεις οξυγόνου διάσπαρτες σε όλη τη διάρκεια της οξυμετρίας και πιο σπάνια οργανωμένες σειρές αποκορεσμών. Οι σύντομης διάρκειας διάσπαρτες πτώσεις οξυγόνου οφείλονται σε περιόδους μερικής αναστολής των αναπνευστικών μυών που συνοδεύονται από παροδική επιδείνωση της διαταραχής αερισμού – αιμάτωσης. Οι δύο τύποι αποκορεσμών, διάσπαρτοι ή σε σειρές, οδηγούν σε αύξηση του δείκτη αποκορεσμών ODI3, γεγονός το οποίο έχει ήδη διαπιστωθεί και σε βρέφη με νωτιαία μυϊκή ατροφία τύπου 1 και 2.^{20,21}

Οι Khan et al. μελέτησαν 21 μη περιπατητικούς ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne, ηλικίας 13 έως 23 ετών. Το 50% των συμμετεχόντων είχαν διακριτές πτώσεις οξυγόνου $\geq 5\%$ που στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν σε σειρές και στο στάδιο ύπνου REM. Καθώς οι περισσότερες πτώσεις SpO₂ ήταν κάτω από 90%, μπορεί να υποτεθεί ότι οι περισσότεροι ασθενείς είχαν θετικό McGill score και μέτριο προς σοβαρό ΣΑΑΥ. Έτσι, κυριαρχούν αποφρακτικές άπνοιες που συνδέονται με επεισόδια αποκορεσμών, υπάρχουν όμως και κεντρικού τύπου άπνοιες που συνδέονται με παράδοξη αναπνοή. Αυτές οι κεντρικού τύπου άπνοιες (ή

ψευδοάπνοιες) προέρχονται από την ανικανότητα των αδύναμων αναπνευστικών μυών να κινήσουν το θωρακικό τοίχωμα, ώστε να δημιουργήσουν ροή αέρα ενάντια στον αποφραγμένο ανώτερο αεραγωγό. Εάν οι ασθενείς αυτοί δεν υποστηριχτούν με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό, η κλινική τους κατάσταση και η συχνότητα των πτώσεων οξυγόνου στην οξυμετρία σταδιακά θα επιδεινωθεί.^{18,22}

Σε πολυκεντρική μελέτη παιδιών και εφήβων με σύνδρομο Prader Willi η μέση τιμή του SpO₂ ήταν κάτω από 95% στο 25% των συμμετεχόντων, το οποίο μπορεί να οφείλεται όχι μόνο στο ΣΑΑΥ αλλά και στην παχυσαρκία και τις επιπτώσεις της στην FRC κατά τη διάρκεια των αφυπνίσεων και του ύπνου. Συνεπώς, η πλειοψηφία των παιδιών με Prader Willi παρουσιάζουν ΣΑΑΥ και σειρές αποκορεσμών συνιστώντας ένα χαρακτηριστικό σχήμα διαταραχής της οξυγόνωσης γι' αυτό το νόσημα. Οι αιτίες που προκαλούν ΣΑΑΥ στους ασθενείς με Prader Willi είναι η παχυσαρκία, η υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων, η υποπλασία του μέσου προσώπου, η μικρογναθία και η υποτονία. Οι κεντρικού τύπου άπνοιες μπορεί να εμφανιστούν στο 25% των βρεφών και των παιδιών με σύνδρομο Prader Willi και μπορεί να είναι άλλη μία αιτία διαλείπουσας υποξαιμίας. Η παρουσία υπερκαπνίας και η υποξαιμία συμβάλλουν στην παθογένεια του ΣΑΑΥ και της κεντρικού τύπου άπνοιας. Συνεπώς, τα παιδιά με σύνδρομο Prader Willi χαρακτηρίζονται από συνδυασμό παθοφυσιολογικών μηχανισμών που επηρεάζουν τη λειτουργία του ανώτερου αεραγωγού, την FRC και τον έλεγχο της αναπνοής. Στη νυχτερινή οξυμετρία διαπιστώνονται διαταραχές που υπάρχουν σε ασθενείς με νευρομυϊκά νοσήματα (χαμηλό σύνθητες SpO₂) και σε ασθενείς με αποφρακτικού τύπου διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο (σειρές αποκορεσμών).²³

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Βρετανικής Εταιρείας Θώρακος, συστήνεται η χρήση μη επεμβατικού αερισμού σε περίπτωση νυχτερινού υποαερισμού για να προληφθεί μια ανεπαρκής αναπνευστική αντιρρόπηση κατά τη διάρκεια μιας λοίμωξης του αναπνευστικού. Παρόλο που η κλινική απόφαση για τη χορήγηση μη επεμβατικού αερισμού σε ασθενείς με νευρομυϊκά νοσήματα και σύνδρομο Prader Willi βασίζεται στα αποτελέσματα νυχτερινής καπνογραφίας, η νυχτερινή

υπερκαπνία συνήθως συνοδεύεται από νυχτερινή υποξαιμία και γι' αυτό τόσο ο αερισμός όσο και η οξυγόνωση βελτιώνονται με τη θετική πίεση στους αεραγωγούς. Ωστόσο, η νυχτερινή καταγραφή του pCO_2 είναι απαραίτητη για τη διάκριση μεταξύ του υποαερισμού που σχετίζεται με υποξαιμία και της υποξαιμίας λόγω άλλων αιτιών.²⁴

Συμπερασματικά, η καταγραφή της νυχτερινής οξυμετρίας σε παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα ή σύνδρομο Prader Willi περιλαμβάνει χαρακτηριστικές διαταραχές της οξυγόνωσης, οι οποίες είναι: χαμηλό σύνθητες SpO_2 και συχνόι αποκορεσμοί σε παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα και σειρές αποκορεσμών σε παιδιά με σύνδρομο Prader Willi. Επιπλέον, η καταγραφή της νυχτερινής οξυμετρίας μαζί με καπνογραφία είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της απάντησης στις θεραπευτικές παρεμβάσεις με αμυγδαλοειδεκτομή, συνεχή θετική πίεση και μη επεμβατικό αερισμό.

Αποφρακτικού τύπου πνευμονοπάθεια

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με την παρουσία της νυχτερινής οξυμετρίας σε αποφρακτικού τύπου πνευμονοπάθεια στην παιδική ηλικία. Δεν υπάρχει ορισμός της κλινικά σημαντικής νυχτερινής υποξαιμίας στην κυστική ίνωση, αλλά η πλειοψηφία των ασθενών αυτών έχουν φυσιολογικό McGill score σε αντίθεση με τα παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο.²⁵ Σε οδηγίες από το Royal College of Paediatrics προτείνεται ότι το σύνθητες $SpO_2 < 95\%$ είναι ενδεικτικό πνευμονικής νόσου, αποφρακτικού υποαερισμού ή κυανωτικής καρδιοπάθειας.²⁶

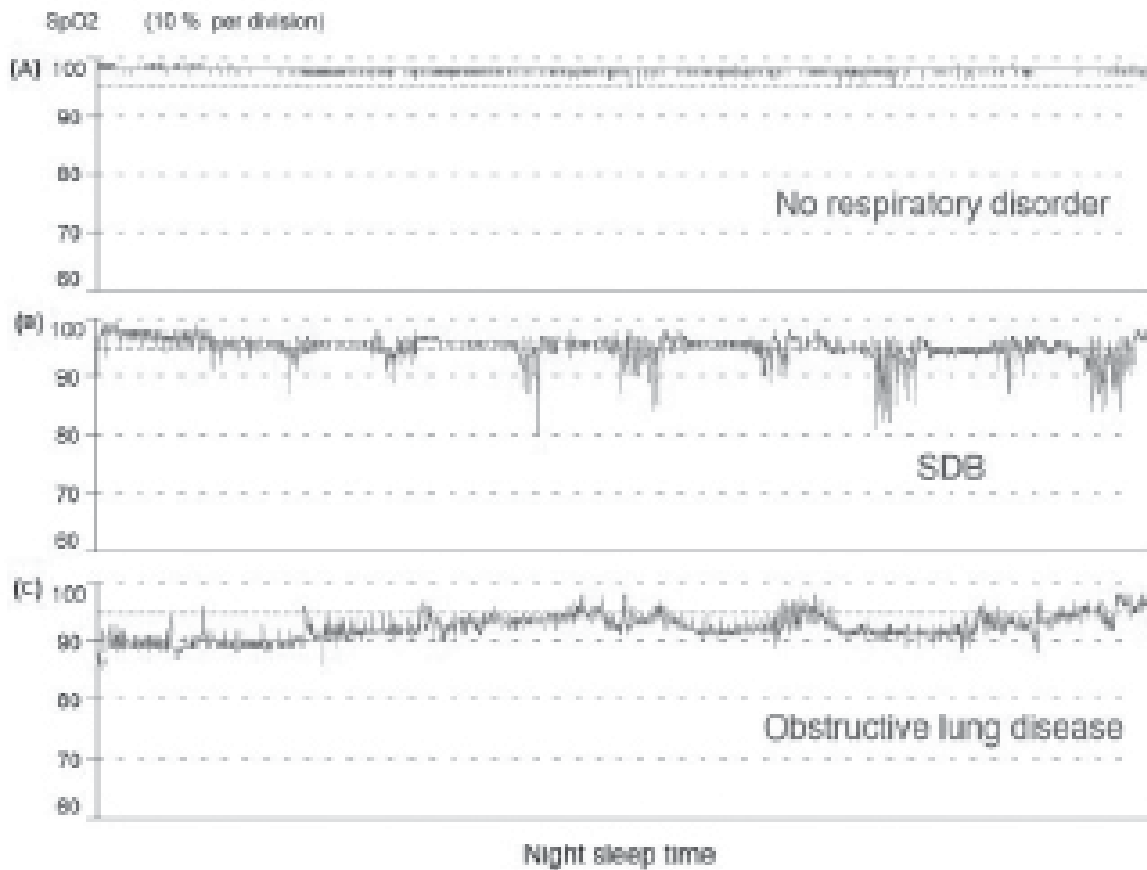
Οι Katsouli et al. μελέτησαν τη νυχτερινή οξυμετρία παιδιών με αποφρακτικού τύπου πνευμονοπάθεια (κυστική ίνωση, μεταλοιμώδης ή μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών αποφρακτική βρογχιολίτιδα) και τη σύγκριναν με παιδιά με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο (ροχαλητό και υπερτροφία των αδενειδών) και φυσιολογικά παιδιά. Από τη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά με αποφρακτικού τύπου πνευμονοπάθεια έχουν μειωμένο σύνθητες SpO_2 , δηλαδή συνεχή αποκορεσμός αιμοσφαιρίνης, ενώ τα παιδιά με αποφρακτικού τύπου διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο εμφανίζουν αυξημένο δείκτη ODI_3 , δηλαδή επαναλαμβανόμενους σύντομους αποκορεσμούς. Παρόλο που είναι αυξημένος ο δείκτης ODI_3 στις αποφρακτικού τύ-

που πνευμονοπάθειες, αυτός ο δείκτης αυξάνεται λιγότερο σε σχέση με τις αποφρακτικού τύπου διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο.¹

Σε παιδιά και ενήλικες με κυστική ίνωση το SpO_2 είναι χαμηλότερο κατά 3.5% κατά τη διάρκεια του NREM σταδίου και κατά 7.4% κατά τη διάρκεια του REM σταδίου ύπνου σε σχέση με το SpO_2 σε εγρήγορση.²⁰ Η συνεχής μείωση του SpO_2 σε χαμηλότερα επίπεδα κατά τη διάρκεια του REM σταδίου ύπνου συμπίπτει με μείωση του μυϊκού τόνου των εισπνευστικών μυών και κατά συνέπεια μείωση της FRC. Η μειωμένη FRC συνοδεύεται από σύμπτωση του τοιχώματος των αεραγωγών στις αντίστοιχες περιοχές του πνεύμονα, δεξιά προς αριστερά μεταφορά του αίματος στα αγγεία και υποξαιμία. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται απόφραξη των μικρών αεραγωγών. Έτσι, παιδιά με αποφρακτικού τύπου πνευμονοπάθεια αναμένεται να έχουν χαμηλότερο σύνθητες SpO_2 σε σχέση με υγιή παιδιά ή με παιδιά με απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού.¹⁹

Σειρές αποκορεσμών εμφανίζονται συνήθως σε παιδιά με απόφραξη του ανώτερου και όχι του κατώτερου αεραγωγού. Σε μελέτη παιδιών με κυστική ίνωση, ηλικίας 7 έως 12 ετών που δεν είχαν λοίμωξη του αναπνευστικού, δεν διαπιστώθηκε παθολογικό McGill score, αλλά στο 7% των συμμετεχόντων διαπιστώθηκε σύνθητες $SpO_2 < 94\%$ για περισσότερο από 15 λεπτά συνεχούς καταγραφής ύπνου.²⁵ Παρόλα αυτά, σύντομοι διαλείποντες αποκορεσμοί μπορούν να εμφανιστούν διάσπαρτοι σε νυχτερινή οξυμετρία παιδιών με νόσο των κατώτερων αεραγωγών. Σε νέους ενήλικες με κυστική ίνωση η πλειοψηφία των σύντομων αποκορεσμών συμβαίνουν κατά τη διάρκεια μερικής διακοπής της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών με αποτέλεσμα παροδικό υποαερισμό και επιδείνωση της ισορροπίας αερισμού – αιμάτωσης. Έτσι, παιδιά με αποφρακτική πνευμονοπάθεια μπορούν να έχουν αυξημένο δείκτη ODI_3 , αλλά όχι στον ίδιο βαθμό σε σχέση με ασθενείς με αποφρακτικού τύπου διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο.²⁰ Η μέση τιμή του νυχτερινού SpO_2 σε παιδιά με κυστική ίνωση και λοίμωξη αναπνευστικού μπορεί να βελτιωθεί ύστερα από θεραπεία με ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή.²⁷

Σε ασθενείς με ιογενή βρογχιολίτιδα η νυχτερινή οξυμετρία χαρακτηρίζεται από χαμηλό σύνθητες SpO_2



Εικόνα 2: Α) καταγραφή νυχτερινής οξυμετρίας σε παιδί χωρίς διαταραχή του αναπνευστικού με σύννητες $SpO_2 \geq 95\%$ και ελάχιστες πτώσεις SpO_2 . Β) Καταγραφή από ασθενή με διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (υπερτροφία αδενειδών, ροχαλητό) που χαρακτηρίζεται από σειρές αποκορεσμών στο στάδιο N2 και REM του ύπνου και σύννητες $SpO_2 > 95\%$, αλλά χαμηλότερο σε σχέση με το SpO_2 παιδιών χωρίς διαταραχή του αναπνευστικού. Γ) Καταγραφή από ασθενή με αποφρακτικού τύπου πνευμονοπάθεια (μεταλοιμώδη αποφρακτική βρογχολίτιδα) με χαμηλό σύννητες SpO_2 και λιγότερους αποκορεσμούς σε σχέση με τον ασθενή με διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο. Η διακεκομμένη κόκκινη γραμμή αντιστοιχεί στο $SpO_2: 95\%$.

και διαλείπουσες πτώσεις SpO_2 . Οι διαλείπουσες πτώσεις μπορεί να σχετίζονται με σύντομα επεισόδια άπνοιας/υπόπνοιας που πυροδοτούνται από τη ρινική συμφόρηση. Ωστόσο, η πτώση του σύννητες SpO_2 είναι πιο σημαντική γιατί σχετίζεται με διαταραχές του αερισμού/αιμάτωσης που οφείλονται σε απόφραξη των βρόγχων. Στο τέλος της νόσου το σύννητες SpO_2 αυξάνεται σε τιμές $>95\%$, ενώ ο αυξημένος δείκτης

ODI3 επιστρέφει στις φυσιολογικές τιμές σε πιο αργό ρυθμό.²⁸

Συμπερασματικά, η σοβαρότητα της νυχτερινής υποξαιμίας σε αποφρακτικού τύπου πνευμονοπάθεια εκφράζεται κυρίως με το σύννητες SpO_2 , ενώ το ODI3 αντανακλά τη σοβαρότητα της υποξαιμίας σε ασθενείς με διαταραχές της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου. ■

ABSTRACT

The contribution of nocturnal oximetry for the diagnosis of sleep-disordered breathing in children

Polysomnography (PSG) is the recommended method for the assessment of respiratory function during sleep. Nonetheless, pediatric polysomnography requests specialized staff and equipment, that is not widely available. Continuous nocturnal oximetry has been proposed as an alternative diagnostic modality for the assessment of sleep-disordered breathing. The two most useful oximetry measures are: (i) the oxygen desaturation ($\geq 3\%$) of hemoglobin index (ODI3) and (ii) the McGill oximetry score (MOS). As

for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), the results of oximetry can facilitate treatment decisions and can also contribute to predicting immediate, major respiratory complications of post-adenotonsillectomy. Nocturnal oximetry tracings from children with neuromuscular diseases (NMD) or Prader Willi Syndrome (PWS) demonstrate characteristic oxygenation abnormalities which include lower basal SpO₂, frequent desaturations in those with NMD, and desaturation clusters especially in patients with PWS.

KEY WORDS: Nocturnal oximetry, Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), Neuromuscular disease (NMD), Oxygen Desaturation Index (ODI3), McGill Oximetry Score (MOS)

REFERENCES

1. Katsouli G, Polytarchou A, Tsaoussoglou M, Loukou I, Chrousos G, Kaditis AG. Nocturnal oximetry in children with obstructive lung disease or sleep-disordered breathing. *Pediatr Pulmonol*. 2019 May;54(5):551-556.
2. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al.; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012 Oct 15;8(5):597-619.
3. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pathophysiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Feb 15;5(2):253-62.
4. Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Algorithm for the diagnosis and treatment of pediatric OSA: a proposal of two pediatric sleep centers. *Sleep Med*. 2012 Mar;13(3):217-27.
5. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Feb;153(2):866-78.
6. Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric OSAS: Oximetry can provide answers when polysomnography is not available. *Sleep Med Rev*. 2016 Jun;27:96-105.
7. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG et al; Childhood Adenotonsillectomy Trial (CHAT). A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2366-76.
8. Lee CH, Kang KT, Weng WC, Lee PL, Hsu WC. Quality of life after adenotonsillectomy for children with sleep-disordered breathing: a linear mixed model analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Aug;78(8):1374-80.
9. Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, Waters KA, Luciano R, Ducharme FM. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2000 Feb;105(2):405-12.
10. Urschitz MS, Wolff J, Von Einem V, Urschitz-Duprat PM, Schlaud M, Poets CF. Reference values for nocturnal home pulse oximetry during sleep in primary school children. *Chest*. 2003 Jan;123(1):96-101.
11. Nixon GM, Kermack AS, Davis GM, Manoukian JJ, Brown KA, Brouillette RT. Planning adenotonsil-

REFERENCES

- lectomy in children with obstructive sleep apnea: the role of overnight oximetry. *Pediatrics*. 2004 Jan;113(1 Pt 1):e19-25.
12. Lee, T.T., Lefebvre, C.E., Gans, N.E. et al. Quantifying respiratory complications post-adenotonsillectomy in patients with normal or inconclusive overnight oximetry. *J of Otolaryngol - Head & Neck Surg* 2013, 42, 50.
 13. Shott SR, Amin R, Chini B, Heubi C, Hotze S, Akers R. Obstructive sleep apnea: Should all children with Down syndrome be tested? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Apr;132(4):432-6.
 14. Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, von Pechmann WS, Ward SL. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics*. 1991 Jul;88(1):132-9.
 15. Coverstone AM, Bird M, Sicard M, Tao Y, Grange DK, Cleveland C, Molter D, Kemp JS. Overnight pulse oximetry for evaluation of sleep apnea among children with trisomy 21. *J Clin Sleep Med*. 2014 Dec 15;10(12):1309-15.
 16. Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax*. 2012 Jul;67 Suppl 1:i1-40.
 17. Kaditis AG, Polytarchou A, Moudaki A, Panaghiotopoulou-Gartagani P, Kanaka-Gantenbein C. Measures of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in children with neuromuscular disease or Prader-Willi syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Aug;55(8):2089-2096.
 18. Khan Y, Heckmatt JZ. Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*. 1994 Feb;49(2):157-61.
 19. Froese AB, Bryan AC. Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology*. 1974 Sep;41(3):242-55.
 20. Muller NL, Francis PW, Gurwitz D, Levison H, Bryan AC. Mechanism of hemoglobin desaturation during rapid-eye-movement sleep in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1980 Mar;121(3):463-9.
 21. Petrone A, Pavone M, Testa MB, Petreschi F, Bertini E, Cutrera R. Noninvasive ventilation in children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007 Mar;86(3):216-21.
 22. Smith PE, Edwards RH, Calverley PM. Mechanisms of sleep disordered breathing in chronic neuromuscular disease: implications for management. *Q J Med*. 1991;81:961-973
 23. Cohen M, Hamilton J, Narang I. Clinically important age-related differences in sleep related disordered breathing in infants and children with Prader-Willi Syndrome. *PLoS One*. 2014 Jun 30;9(6):e101012.
 24. Nixon GM, Brouillette RT. Sleep and breathing in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Sep;34(3):209-17.
 25. Vandeleur M, Walter LM, Armstrong DS, Robinson P, Nixon GM, Horne RSC. How Well Do Children with Cystic Fibrosis Sleep? An Actigraphic and Questionnaire-Based Study. *J Pediatr*. 2017 Mar;182:170-176.
 26. Royal College of Paediatrics and Child Health. Working Party on Sleep Physiology and Respiratory Control Disorders in Childhood. Standards for Services for Children with Disorders of Sleep Physiology. London: Royal College of Paediatrics and Child Health; 2009.
 27. Allen MB, Mellon AF, Simmonds EJ, Page RL, Littlewood JM. Changes in nocturnal oximetry after treatment of exacerbations in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1993 Aug;69(2):197-201.
 28. Kaditis AG, Katsouli G, Malakasioti G, Kaffe K, Gemou-Engesaeth V, Alexopoulos EI. Infants with viral bronchiolitis demonstrate two distinct patterns of nocturnal oxyhaemoglobin desaturation. *Acta Paediatr*. 2015 Mar;104(3):e106-11.

Αναπνευστική φροντίδα παιδιατρικών ασθενών με νευρομυϊκά νοσήματα

Γεωργία Κολτσιδα

Παιδοπνευμονολόγος

Ακαδημαϊκή Υπότροφος Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα νευρομυϊκά νοσήματα συνιστούν μια ετερογενή ομάδα νευρολογικών παθήσεων που αφορούν διαφορετικές δομές του νευρικού συστήματος, όπως τους κινητικούς νευρώνες, τη νευρομυϊκή σύναψη και τους μύες. Παρά το γεγονός ότι δεν αποτελούν συχνές παθήσεις, η φροντίδα των παιδιατρικών ασθενών με νευρομυϊκά νοσήματα μπορεί να αποδειχθεί σύνθετη και απαιτητική για τον γενικό παιδίατρο, αλλά και για τους ειδικούς παιδίατρος που καλούνται σε μια διεπιστημονική συνεργασία με στόχο την ολοκληρωμένη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών. Η

αναπνευστική φροντίδα στις περιπτώσεις αυτές στοχεύει αρχικά στην αξιολόγηση των διαταραχών ύπνου, της ημερήσιας ή νυχτερινής υπερκαπνίας, της αποτελεσματικότητας του βήχα και των διαταραχών σίτισης και κατάποσης. Η θεραπεία, αντιστοίχως, περιλαμβάνει την ενίσχυση της πνευμονικής κάθαρσης με βλεννοδραστικά φάρμακα, αναπνευστική φυσικοθεραπεία και μέσα υποβοήθησης βήχα, όπως είναι το cough assist, τον νυχτερινό ή και ημερήσιο μηχανικό αερισμό, καθώς και τη διασφάλιση επαρκούς και ασφαλούς σίτισης συχνά μέσω γαστροστομίας.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: πνευμονική κάθαρση, μη επεμβατικός αερισμός, αδύναμος βήχας, υποαερισμός

Εισαγωγή

Τα νευρομυϊκά νοσήματα περιλαμβάνουν επίκτητες ή συγγενείς παθήσεις που οφείλονται σε βλάβες του εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού, του κινητικού νευρώνα, των περιφερικών νεύρων, της νευρομυϊκής σύναψης και των μυών (**Πίνακας 1**)¹.

Οι περισσότεροι παιδιατρικοί ασθενείς με νευρομυϊκές διαταραχές εμφανίζουν προοδευτική έκπτωση των αναπνευστικών και προμηκικών μυών, γεγονός που με τη σειρά της προκαλεί αδυναμία έκπτυξης του θώρακα, μη αποτελεσματικό αερισμό και αδύναμο βήχα. Το

γεγονός αυτό οδηγεί σε επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού και ατελεκτασίες που με την πάροδο του χρόνου έχουν σαν αποτέλεσμα τη μείωση της ενδοτικότητας των πνευμόνων, την αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών και τη διαταραχή του αερισμού. Επιβαρυντικοί παράγοντες αποτελούν η εισρόφηση τροφής λόγω δυσφαγίας και δυσκαταποσίας, αλλά και εξαιτίας γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, αλλά και η εισρόφηση σιέλου λόγω σιελόρροιας^{2,3}. Η ανάπτυξη σκολίωσης και η παραμόρφωση του θωρακικού κλωβού επιτείνει την έκπτωση

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Γεωργία Κολτσιδα, Τηλ. Επικοινωνίας: 6981220510, E-mail: gkoltsida@hotmail.com

Πίνακας 1. ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΒΛΑΒΗΣ.

Κεντρικό Νευρικό Σύστημα	Κινητικός νευρώνας	Περιφερικά νεύρα	Νευρομυϊκή σύναψη	Μύες
Τραύμα	Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία	Guillan-Barre syndrome	Μυασθένεια gravis	Μυϊκές δυστροφίες
Chiari malformations	Πολιομυελίτιδα	Πολυνευροπάθεια	Lambert-Eaton syndrome	Μιτοχονδριοπάθειες
Συριγγομυελία	Τέτανος	Charcot- Marie-Tooth	Αλλαντίαση	Νόσος Pompe, Mc Ardle Νόσοι γλυκογόνου
Νεοπλάσματα ΚΝΣ		Λευκοδυστροφία	Συγγενείς μυασθένειες	Μυϊκή δυστροφία Duchenne
Εγκεφαλική παράλυση				Μυϊκή δυστροφία Becker
Εγκάρσια μυελίτιδα				Μυοπάθειες φλεγμονώδους αιτιολογίας (ΣΕΛ, δερματομυοσίτιδα)

της αναπνευστικής λειτουργίας, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθειας. Οι πρώτες ενδείξεις αναπνευστικής ανεπάρκειας στα παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια του ύπνου και κυρίως κατά το στάδιο REM, όπου παρατηρείται μεγαλύτερη χαλάρωση των αναπνευστικών μυών³⁻⁵. Οι διαταραχές ύπνου συνίσταται σε αποφρακτική άπνοια και υπόπνοια, υποαερισμό, συχνές αφυπνίσεις και κατακερματισμό του ύπνου. Ο υποαερισμός κατά τον ύπνο και η συνοδός υπερκαπνία προηγούνται πάντα των διαταραχών αερισμού κατά τη διάρκεια της ημέρας, χωρίς ωστόσο να συνοδεύονται από εμφανή κλινικά συμπτώματα, απαιτώντας υψηλό δείκτη υποψίας από τους θεράποντες ιατρούς⁶⁻⁸.

Πνευμονική Κάθαρση Βήχας

Ο βήχας αποτελεί τον σημαντικότερο αμυντικό μηχανισμό του αναπνευστικού συστήματος και συνίσταται σε 3 στάδια: βαθιά εισπνοή, κλείσιμο της γλωττίδας και ενεργητική εκπνοή με σύσπαση των εκπνευστικών μυών

με αποτέλεσμα την ανάπτυξη υψηλών ενδοθωρακικών πιέσεων και ταχείας εκπνευστικής ροής. Στα παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα καθένα από τα παραπάνω στάδια δύναται να προσβληθεί με αποτέλεσμα αδύναμο βήχα που συχνά σε κρίσιμες περιόδους οξείας ασθένειας αποδυναμώνεται ακόμη περισσότερο. Συνεπώς, οι εκκρίσεις στους αεραγωγούς δεν μπορούν να απομακρυνθούν, οδηγώντας σε παρατεταμένες λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, ατελεκτασίες, βρογχεκτασίες και ίνωση⁹.

Η ενίσχυση του βήχα πραγματοποιείται με συσκευή υποβοήθησης βήχα (cough assist device) που παρέχει μια θετική εισπνευστική και μια αρνητική εκπνευστική πίεση (15-40 cm H₂O), μετακινώντας τις εκκρίσεις προς τη στοματική κοιλότητα, όπου μπορούν στη συνέχεια να απομακρυνθούν, συνήθως με αναρρόφηση. Η συσκευή εφαρμόζεται με μάσκα, επιστόμιο ή και μέσω τραχειοστομίας και γίνεται ανεκτή από τους περισσότερους ασθενείς με ωστόσο έναν σχετικό κίνδυνο βαροτραύματος. Στα πλαίσια της νοσοκομειακής φροντίδας, μελέτες έχουν δείξει πως η χρήση του cough assist δύναται να αναστείλει την ανάγκη για διασωλήνωση ή

Πίνακας 2. ΒΛΕΝΝΟΔΡΑΣΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Κατηγορία	Δράση	Παράδειγμα
Αποχρεμπτικά	Ενυδάτωση βλέννας, πρόκληση βήχα	Υπέρτονο διάλυμα
Βλεννολυτικά	Μείωση ιξώδους, λύση δισουλφιδικών δεσμών	Dornase A
Βλεννοκινητικά	Μετακίνηση της βλέννας	β2 αγωνιστές
Βλεννορυθμιστικά	Μείωση της παραγωγής της βλέννας	Αντιχολινεργικά, αντιβιοτικά, κορτικοστεροειδή

τραχειοστομία με θετικότερη έκβαση της νοσηλείας¹⁰.

Εναλλακτικά, η ενίσχυση του βήχα μπορεί να πραγματοποιηθεί χειρονακτικά με την εφαρμογή θωρακικών ή κοιλιακών πλήξεων από τον φροντιστή σε συγχρονισμό με την προσπάθεια βήχα του ασθενούς. Συχνά η χειρονακτική ενίσχυση του βήχα συνδυάζεται με την τεχνική breath stacking ή με τη χρήση μάσκας ανάνηψης. Η διαταραχές του θωρακικού τοιχώματος και η σκολίωση δυσχεραίνουν την πρακτική αυτή, ενώ σε περιόδους οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού δύναται να εξαντλήσουν τον φροντιστή.

Μέθοδοι μετακίνηση των εκκρίσεων

Η βαθιά εισπνοή εξασφαλίζει αέρα πίσω από παχύρρευστες εκκρίσεις και επιτρέπει τη μετακίνηση τους προς κεντρικούς αεραγωγούς όπου με τον βήχα μπορούν να απομακρυνθούν.

Σε περίπτωση απόφραξης των περιφερικών αεραγωγών από πυκνόρρευστες βλέννες που δεν μπορούν να μετακινηθούν, υπάρχει πληθώρα μεθόδων για την ενίσχυση της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης.

Αναφορικά με τη φαρμακευτική θεραπεία (**Πίνακας 2**), παρά το γεγονός ότι στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται βρογχοδιασταλτικά και βλεννολυτικά σκευάσματα, δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς με νευρομυϊκά νοσήματα. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται συχνά νεφελοποιημένο υπέρτονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 3% που θεωρείται ότι μέσω ώσμωσης συμβάλλει στην ενυδάτωση του επιφανειακού στρώματος βλέννης και του περικροσσωτού επιθήλιου του αυλού των βρογχιολίων και σε αύξηση της ρευστότη-

τας της βλέννης¹¹. Επιπλέον, προκαλεί επαγωγή πτυέλων και βήχα που ίσως συμβάλλουν περαιτέρω στην ελάττωση της απόφραξης του αεραγωγού. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί πως τα υπερωσμωτικά διαλύματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, καθώς δύναται να προκαλέσουν βρογχόρροια και να αναστείλουν τη βλεννοκροσσωτή κάθαρση. Ανάλογα, δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν τη χρήση εισπνεόμενων β2 αγωνιστών (π.χ. σαλβουταμόλης) επί απουσία συριγμού ή άσθματος σε ασθενείς με νευρομυϊκά νοσήματα. Παρόλα αυτά, στην κλινική πράξη προηγείται συχνά της χρήσης νεφελοποιημένου υπέρτονου διαλύματος για την αποφυγή βρογχόσπασμου. Επιπρόσθετα, τα εισπνεόμενα αντιχολινεργικά φάρμακα, όπως το βρωμιούχο ιπρατρόπιο, αναστέλλουν την υπερέκκριση βλέννας που προκαλείται από φλεγμονώδεις διεργασίες ή φάρμακα που επιδρούν σε M3 μουσκαρινικούς υποδοχείς, ωστόσο δεν επιδρούν στο ιξώδες της βλέννας ή τη φυσιολογική παραγωγή της.

Αναπόσπαστο κομμάτι της πνευμονικής κάθαρσης αποτελεί η αναπνευστική φυσικοθεραπεία με τη χρήση χειρονακτικών τεχνικών πλήξεων του θωρακικού τοιχώματος και δόνησης, αλλά και με μεθόδους παρεχέτευσης των εκκρίσεων με την κατάλληλη θέση του σώματος. Οι πλήξεις και οι ταλαντώσεις του θώρακα αυξάνουν τη μέγιστη εκπνευστική ροή και ευνοούν τη μετακίνηση των εκκρίσεων από τους περιφερικούς σε κεντρικούς αεραγωγούς, όπου μπορούν να απομακρυνθούν με το βήχα ή την αναρρόφηση. Η αναπνευστική φυσικοθεραπεία είναι γενικά καλά ανεκτή από τους ασθενείς και εφαρμόζεται εύκολα από τους γονείς ή τους φροντιστές.

Η συσκευή υψηλής συχνότητας ταλαντώσεων του θωρακικού τοιχώματος (**High Frequency Chest Wall Oscillation- HFCWO**) ή chest vest, όπως συχνά αναφέρεται, αποτελεί μια εναλλακτική μέθοδο μετακίνησης των εκκρίσεων από τους περιφερικούς αεραγωγούς. Ο εξοπλισμός συνίσταται από ένα ηλεκτρικό αποσυμπιεστή συνδεδεμένο με ένα γιλέκο. Ο συμπιεστής στέλνει παλμικά κύματα αέρα στο γιλέκο με συχνότητες 5 έως 25 Hz, προκαλώντας έτσι συμπιέσεις του θωρακικού τοιχώματος με αποτέλεσμα τη μετακίνηση των εκκρίσεων προς τη στοματική κοιλότητα. Η αποτελεσματικότητα του HFCWO έχει εξεταστεί κυρίως σε ασθενείς με κυστική ίνωση, ενώ οι μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με νευρομυϊκά νοσήματα είναι περιορισμένες. Ενδεικτικά, μια διπλή τυφλή τυχαίοποιημένη μελέτη με 23 παιδιατρικούς ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση και νευρομυϊκά νοσήματα συνέκρινε την αναπνευστική φυσιοθεραπεία με το HFCWO και ανέδειξε καλύτερη συμμόρφωση με το chest vest, ενώ διαπιστώθηκε μια τάση προς μειωμένη συχνότητα νοσηλειών και υψηλότερα επίπεδα κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης μετά από τη χρήση HFCWO σε σύγκριση με την κλασική αναπνευστική φυσικοθεραπεία¹².

Ο διαπληκτικός αερισμός (**Intrapulmonary Percussive Ventilation – IPV**) αποτελεί μια επιπλέον συσκευή πνευμονικής κάθαρσης που χρησιμοποιείται στα πλαίσια νοσοκομειακής φροντίδας. Το IPV παρέχει πολλαπλές χαμηλού εύρους ριπές αέρα που οδηγούν στην αποκόλληση της παχύρρευστης βλέννας από τα τοιχώματα των αεραγωγών, ενώ παράλληλα επιτρέπει τη χορήγηση νεφελοποιημένων βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων. Μελέτες έχουν δείξει πως το IPV δύναται να συμβάλλει στη λύση επίμονων ατελεκτασιών, ωστόσο χρήζει προσοχής, καθώς η μετακίνηση μεγάλης ποσότητας εκκρίσεων προς τους κεντρικούς αεραγωγούς μπορεί να προκαλέσει απόφραξη και παροδική υποξαιμία¹³.

Μηχανικός αερισμός

Ο μηχανικός αερισμός σε παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα έχει ως στόχο να διορθώσει την υπερκαπνία στον ύπνο ή και κατά τη διάρκεια της ημέρας, να ανακουφίσει από το αυξημένο έργο αναπνοής και τη δύσπνοια, να μειώσει τη συχνότητα νοσηλειών στα πλαίσια λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού, να εμποδίσει

την παραμόρφωση του θωρακικού τοιχώματος και να αυξήσει το προσδόκιμο επιβίωσης¹⁴.

Ο μηχανικός αερισμός διακρίνεται σε μη επεμβατικό, όταν εφαρμόζεται μέσω μάσκας ή επιστομίου, και σε επεμβατικό, όταν παρέχεται μέσω τραχειοστομίας. Η έναρξη του μη επεμβατικού αερισμού συνήθως πραγματοποιείται με τη διάγνωση της υποξαιμίας ή υπερκαπνίας κατά τη διάρκεια του ύπνου, καθώς είναι γνωστό πως τα πρώτα σημεία αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με νευρομυϊκά νοσήματα εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του ύπνου και κυρίως κατά το στάδιο REM, όπου χαρακτηρίζεται από ακόμη μεγαλύτερη χαλάρωση των αναπνευστικών μυών¹⁵. Θα πρέπει να σημειωθεί πως απαιτείται υψηλή κλινική υποψία από τον παιδίατρο και τον ειδικό για τη διάγνωση των διαταραχών ύπνου, καθώς συνήθως δεν συνοδεύονται από εμφανή συμπτώματα ή οι ασθενείς δεν δύνανται να τα επικοινωνήσουν. Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου αποτελεί την πιο ευαίσθητη και ακριβή μέθοδο εκτίμησης της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και του υποαερισμού κατά τον ύπνο, ενώ σε περιπτώσεις που δεν είναι εφικτή η μελέτη ύπνου, επαρκείς πληροφορίες παρέχονται και από τη νυχτερινή οξυμετρία και καπνομετρία.

Η συχνότερη θεραπευτική επιλογή μη επεμβατικού αερισμού σε ασθενείς με νευρομυϊκά νοσήματα είναι η χρήση συσκευών διφασικής χορήγησης πιέσεων (BiPAP) που παρέχουν μια εισπνευστική πίεση (IPAP) για την εξασφάλιση του ενδεδειγμένου όγκου αναπνοής και μια μικρότερη εκπνευστική πίεση (PEEP) που αποτρέπει τη σύμπτυξη των αεραγωγών κατά την εκπνοή, ευνοεί την οξυγόνωση και αναστέλλει τη δημιουργία ατελεκτασιών¹⁶. Το BiPAP εφαρμόζεται με ρινική, ρινοστοματική ή και ολοπροσωπική μάσκα με την πρώτη να αποτελεί συνήθως τη συχνότερη επιλογή εξαιτίας μειωμένων τραυματισμών του δέρματος και κινδύνου εισρόφησης. Το BiPAP μπορεί να εφαρμοστεί και μέσω επιστόμιου κατά τη διάρκεια της ημέρας – mouthpiece ventilation, που χρησιμοποιείται συχνά από ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne¹. Η επιλογή των παραμέτρων του μη επεμβατικού αερισμού πραγματοποιείται ιδανικά με μελέτη ύπνου τιτλοποίησης BiPAP και εξατομικεύεται για κάθε ασθενή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του μη επεμβατικού αερισμού σχετίζονται κυρίως με την εφαρμογή της

μάσκα, όπως εκδορές του δέρματος, ερεθισμός των οφθαλμών αλλά και αεροφαγία και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση¹⁷.

Ο επεμβατικός μηχανικός αερισμός μέσω τραχειοστομίας εφαρμόζεται όταν απαιτείται μηχανικός αερισμός πάνω από 16 ώρες την ημέρα ή δεν μπορεί να επιτευχθεί επαρκής αερισμός και οξυγόνωση με τον μη επεμβατικό αερισμό⁵. Η τραχειοστομία επιτρέπει την ενίσχυση της πνευμονικής κάθαρσης μέσω αναρρόφησης και θεωρείται ασφαλέστερος τρόπος αερισμού, ωστόσο συνδέεται με αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων του αναπνευστικού, τραυματισμούς της τραχείας και δυσφαγία. Παράλληλα, η φροντίδα του ασθενούς καθίσταται πιο δυσχερής και δαπανηρή για την οικογένεια.

Επιπρόσθετες παρεμβάσεις

Η σκολίωση στους νευρομυϊκούς ασθενείς και η συνοδός παραμόρφωση του θωρακικού τοιχώματος αποτελεί μια σοβαρή και αρκετά συχνή επιπλοκή που επηρεάζει σημαντικά την αναπνευστική λειτουργία, οδηγώντας σε περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια¹⁸. Χαρακτηριστικά, η σκολίωση επιφέρει μείωση της ολικής ζωτικής χωρητικότητας, οδηγεί σε χρόνια υποαερισμό και ατελεκτασίες. Η αρχική θεραπευτική προσέγγιση είναι συχνά η χρήση κηδεμόνα και η φυσικοθεραπεία με στόχο να επιβραδύνουν την εξέλιξη του κυρτώματος. Σε αρκετές περιπτώσεις, ωστόσο, απαιτείται η χειρουργική παρέμβαση με τεχνικές σπονδυλοδεσίας σε ασθενείς κοντά στην οστική ωρίμανση ή με non fusion τεχνικές, όπως η τοποθέτηση αναπτυσσόμενων ράβδων σε παιδιά με σημαντικό υπόλοιπο ανάπτυξης. Νεότερες τεχνικές με αυτοεκπτυσσόμενα ή μαγνητικά εκπτυσσόμενα συστήματα (MAGnetic Expansion Control Growing Rods, Vertical Expandable Titanium Rib) κερδίζουν ολοένα και περισσότερη αποδοχή περιορίζοντας τις μετεγχειρητικές επιπλοκές^{19,20}.

Οι διαταραχές σίτισης και κατάποσης είναι επίσης πολύ συχνές σε ασθενείς με νευρομυϊκά νοσήματα, οδηγώντας αρκετούς ασθενείς σε υποθρεψία και επαναλαμβανόμενα επεισόδια εισρόφησης. Το γεγονός αυτό συντείνει σε χρόνια φλεγμονή και απόφραξη των αεραγωγών και επιδεινώνει την αναπνευστική λειτουργία. Η αξιολόγηση της μασίσης και κατάποσης από ειδικό και η πραγματοποίηση βιντεοακτινοσκοπι-

κής μελέτης κατάποσης (Video Fluoroscopic Study of Swallowing) είναι εξαιρετικής σημασίας, όταν τίθεται η υποψία διαταραχών σίτισης και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις από τη χρήση πηκτικών ουσιών μέχρι την τοποθέτηση γαστροστομίας δύναται να αλλάξουν καθοριστικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η σιελόρροια αποτελεί συχνό φαινόμενο σε νευρομυϊκούς ασθενείς και οφείλεται κυρίως στην αδυναμία διαχείρισης των εκκρίσεων λόγω δυσλειτουργίας των προμηκικών μυών, αλλά και στην υπερέκκριση σιέλου στα πλαίσια ανεπιθύμητων ενεργειών ορισμένων φαρμακευτικών ουσιών, όπως των βενζοδιαζεπινών. Η σιελόρροια μπορεί να οδηγήσει σε επεισόδια πνιγμονής και εισρόφησης και να δυσχεράνει την εφαρμογή της μάσκας του μη επεμβατικού αερισμού. Η χορήγηση αντιχολινεργικών φαρμάκων, όπως η σκοπολαμίνη και το γλυκοπυρρολικό οξύ, μειώνουν την παραγωγή σιέλου και βελτιώνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Εναλλακτικά, εφαρμόζεται η έγχυση αλλαντικής τοξίνης (Botox) στους σιελογόνους αδένες, τα αποτελέσματα της οποίας διατηρούνται για αρκετούς μήνες¹³.

Συμπέρασμα

Τα τελευταία 20 χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην αντιμετώπιση και θεραπεία των νευρομυϊκών νοσημάτων, ωστόσο η αναπνευστική ανεπάρκεια αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς αυτούς. Ευτυχώς, πλέον έχουμε στη διάθεσή μας θεραπευτικά μέσα που επιτρέπουν την ολοκληρωμένη αναπνευστική φροντίδα των παιδιών με νευρομυϊκά νοσήματα, και κατά συνέπεια τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους και των οικογενειών τους. Η έγκαιρη αξιολόγηση της νυχτερινής υπερκαπνίας και η εφαρμογή κατά κύριο λόγο μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού έχει αλλάξει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών, έχει μειώσει τη συχνότητα των νοσηλείων τους και την προβλεπόμενη έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας. Η υποστήριξη της πνευμονικής κάθαρσης με τη χρήση βλεννοδραστικών φαρμάκων, συσκευών και τεχνικών ενίσχυσης του βήχα, η αναπνευστική φυσικοθεραπεία, αλλά και η αντιμετώπιση συννοσηροτήτων, όπως η σκολίωση, η σιελόρροια και η δυσφαγία, συμβάλλουν ουσιαστικά στην

προστασία του αναπνευστικού συστήματος. Σε κάθε περίπτωση, η αναπνευστική φροντίδα των ασθενών με νευρομυϊκά νοσήματα απαιτεί τακτική παρακο-

λούθηση και επαναπροσδιορισμό των αναγκών κάθε ασθενούς, καθώς και μια διεπιστημονική συνεργασία και επικοινωνία των παιδιάτρων και των ειδικών. ■

ABSTRACT

Respiratory care of pediatric patients with neuromuscular disorders

Neuromuscular diseases are an heterogenous group of neurological diseases that affect a number of neural structures including motor neurons, neuromuscular junction and muscles. Although, many of the diseases are rare, medical care of these patients can be challenging for the general pediatrician as well as for the specialist, who are called in a multidisciplinary collaboration to achieve a complete therapeutic approach. Respiratory care of neuromuscular

patients aims at identifying sleep disordered breathing, nocturnal and diurnal hypercapnia, effectiveness of cough and swallowing. Therapeutic measures include establishing a pulmonary clearance routine with the use of mucoactive agents, chest physiotherapy, mechanical insufflation-exsufflation, initiating mechanical ventilation, non-invasive or invasive, as well as ensuring a safe and adequate way of nutrition such as gastrostomy tube feeding.

KEY WORDS: pulmonary clearance, non-invasive ventilation, weak cough, hypoventilation

REFERENCES

1. Sheehan DW, Birnkrant DJ, Benditt JO, Eagle M, FINDER JD, Kissel J, et al. Respiratory Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. Vol. 142, PEDIATRICS. 2018. Available from: www.aapublications.org/news
2. Seddon PC, Khan Y. Respiratory problems in children with neurological impairment. *Archives of Disease in Childhood*. 2003 Jan 1;88(1):75–8.
3. Albdewi MA, Liistro G, el Tahry R. Sleep-disordered breathing in patients with neuromuscular disease. Vol. 22, *Sleep and Breathing*. Springer Verlag; 2018. p. 277–86.
4. Trucco F, Pedemonte M, Fiorillo C, Tan HL, Carlucci A, Brisca G, et al. Detection of early nocturnal hypoventilation in neuromuscular disorders. *Journal of International Medical Research*. 2018 Mar 1;46(3):1153–61.
5. Panitch HB. Diurnal hypercapnia in patients with neuromuscular disease. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2010;11:3–8.
6. Bott J, Blumenthal S, Buxton M, Ellum S, Falconer C, Garrod R, et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax*. 2009;64(SUPPL. 1).
7. Panitch HB. Respiratory implications of pediatric neuromuscular disease. *Respiratory Care*. 2017 Jun 1;62(6):826–48.
8. Benditt JO. Respiratory care of patients with neuromuscular disease. *Respiratory Care*. 2019 Jun 1;64(6):679–88.
9. Chatwin M, Toussaint M, Gonçalves MR, Sheers N, Mellies U, Gonzales-Bermejo J, et al. Airway clearance techniques in neuromuscular disorders: A state of the art review. Vol. 136, *Respiratory Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 98–110.
10. Fauroux B, Guillemot N, Aubertin G, Nathan N, Labit A, Clément A, et al. Physiologic benefits of mechanical insufflation-exsufflation in children with neuromuscular diseases. *Chest*. 2008;133(1):161–8.
11. Elkins MR, Bye PT. Mechanisms and applications of hypertonic saline. *J R Soc Med*. 2011 Jul 1;104(1_suppl):2–5.
12. Yuan N, Kane P, Shelton K, Matel J, Becker BC, Moss RB. Safety, tolerability, and efficacy of high-frequency chest wall oscillation in pediatric patients with cere-

REFERENCES

- bral palsy and neuromuscular diseases: An exploratory randomized controlled trial. *Journal of Child Neurology*. 2010;25(7):815–21.
13. Singh H, Nene Y, Mehta TR, Govindarajan R. Efficacy of Botulinum Toxin for Treating Sialorrhea in Neuromuscular Conditions. *Frontiers in Neurology*. 2020 Jun 10;11.
 14. Ward S. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax*. 2005 Dec 1;60(12):1019–24.
 15. Arens R, Muzumdar H. Sleep, sleep disordered breathing, and nocturnal hypoventilation in children with neuromuscular diseases. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2010; Vol. 11: 24–30.
 16. Fauroux B, Khirani S, Griffon L, Teng T, Lanzeray A, Amadio A. Non-invasive Ventilation in Children With Neuromuscular Disease. *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2020;8
 17. Hess DR, Faarc R. Neuromuscular Disease in Respiratory and Critical Care Medicine.
 18. Koumbourlis AC. Scoliosis and the respiratory system. Vol. 7, *Paediatric Respiratory Reviews*. 2006;152–60.
 19. Redding GJ, Mayer OH. Structure-Respiration Function Relationships Before and After Surgical Treatment of Early-onset Scoliosis. *Clinical Orthopaedics & Related Research*. 2011 May;469(5):1330–4.
 20. van den Engel-Hoek L, de Groot IJM, de Swart BJM, Erasmus CE. Feeding and Swallowing Disorders in Pediatric Neuromuscular Diseases: An Overview. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2015 Nov 20;2(4):357–69.

Αναφυλαξία: αναγνώριση και αντιμετώπιση στο παιδιατρικό ιατρείο-επικαιροποιημένα κριτήρια διάγνωσης

Μαρία Γ. Κουλούρη

MD, PhD Παιδίατρος Παιδοαλλεργιολόγος ΕΑΑΚΙ

Ακαδημαϊκή Υπότροφος-Μονάδα Αλλεργιολογίας/Ασθματος Φλεγμονής
Α Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αναφυλαξία αποτελεί μια οξεία, απειλητική για τη ζωή κατάσταση με εκδηλώσεις από πολλαπλά συστήματα του οργανισμού, εξαιτίας της ταχύτατης απελευθέρωσης μεσολαβητών φλεγμονής. Στα παιδιά οι τροφές συνιστούν συχνό αίτιο έκλυσης αναφυλαξίας μέσω της ανοσοσφαιρίνης IgE. Γάλα, αυγά, σιτηρά και σόγια (ΓΑΣΣ) συγκροτούν την ομάδα των συνηθέστερων τροφικών αλλεργιογόνων. Επίσης, το ψάρι και οι ξηροί καρποί περιλαμβάνονται στα ισχυρότερα εκλυτικά αίτια.

Άλλα αίτια είναι τα συντηρητικά σε τροφές και φάρμακα, τα αντιβιοτικά, οι νυγμοί εντόμων κα-

θώς και βιολογικά υλικά. Αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος, όπως γύρεις και μύκητες, είναι ασυνήθη αίτια αναφυλαξίας. Εκλυτικοί παράγοντες, οι οποίοι δρουν ανεξαρτήτως IgE, είναι οι λοιμώξεις, τα σκιαγραφικά και η άσκηση. Η αναγνώριση και η έγκαιρη αντιμετώπιση της αναφυλαξίας από τον ιατρό προλαμβάνει τις περισσότερες φορές τη θανατηφόρο έκβαση. Για το λόγο αυτό η χρήση κοινών κριτηρίων διάγνωσης και πρωτοκόλλων αντιμετώπισης έχει ιδιαίτερη σημασία. Η τελευταία ομοφωνία, με επικαιροποίηση των κριτηρίων, εκδόθηκε το 2020 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Αλλεργίας (WAO).

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: αναφυλαξία, κριτήρια διάγνωσης, παιδιά

Στοιχεία παθοφυσιολογίας

Πολλές από τις κλινικές εικόνες που συναντούνται στην αναφυλαξία, οφείλονται στην πολλαπλή ενεργοποίηση υποδοχέων ισταμίνης.¹

Εκτός από την ισταμίνη, στην αναφυλαξία συντελούν και άλλες ουσίες. Τόσο οι προσταγλανδίνες όσο τα λευκοτριένια και ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF-platelet activation factor) συντελούν στον βρογχόσπασμο και τις αγγειακές διαταραχές (αύξηση

διαπερατότητας και αγγειοδιαστολή). Μία μελέτη κατέδειξε αντίστροφη σχέση μεταξύ της ακετυλο-υδρολάσης του PAF και της σοβαρότητας αναφυλακτικού επεισοδίου.³

Συνηθεις εκλυτικοί παράγοντες της αναφυλαξίας στα παιδιά.

Σύμφωνα με μελέτες, η συνηθέστερη αιτία αναφυλαξίας στα παιδιά είναι οι τροφές^{4, 5, 6} με συχνότητα 8-11% στο

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Μαρία Γ. Κουλούρη, Λεωφόρος Ειρήνης 11, Πεύκη, 15121, Τηλ: 6944332090, E-mail: info@paidi-allergia.gr

γενικό πληθυσμό, ακολουθούμενη από τα τσιμπήματα των εντόμων.⁵

- Οι τροφές που εμπλέκονται συνήθως είναι το γάλα, το αυγό, τα θαλασσινά, το φυστίκι, οι ξηροί καρποί, η σόγια και τα σιτηρά.^{4,7,8}

- Άλλοι εκλυτικοί παράγοντες είναι τα φάρμακα (β-λακταμικά αντιβιοτικά, μη στεροειδή και αντιφλεγμονώδη),^{7,9,10,11} καθώς και οι νυγμοί εντόμων (ειδικά σφήκες και μέλισσες).

- Λιγότερο συχνά αίτια είναι το λάτεξ,^{5,7} τα εμβόλια, [11] αλλά και η άσκηση.¹¹

Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις όπου δεν εντοπίζεται συγκεκριμένη αιτία, όπως στην ιδιοπαθή αναφυλαξία.^{4,7,11}

Επιδημιολογία της Αναφυλαξίας στα παιδιά

Η πραγματική συχνότητα της αναφυλαξίας είναι δύσκολο να εντοπισθεί εξαιτίας διαφορετικών ορισμών και ποικιλίας αναφορών σε διαφορετικά μέρη του πλανήτη, διαφορετικών πληθυσμών μελέτης και θεμάτων σχετικών με την εθνική καταγραφή ανά κράτος.^{7,12,13,14} Σίγουρα, η συχνότητα επηρεάζεται από τους κατά καιρούς ισχύοντες ορισμούς.^{4,15,16} Για παράδειγμα, αν και παρόμοιες, διαφορές στον ορισμό μπορούν να καθορίζουν την αναφυλαξία από «σοβαρή» έως «απειλητική για τη ζωή» αλλεργική αντίδραση.^{15,5} Η συλλογή δεδομένων επηρεάζεται επίσης από τη διαφορετική ορολογία που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση. Στις Η.Π.Α. η έκδοση ICD-10-CM (National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention [CDC])¹⁷ χρησιμοποιεί τόσο τον όρο «αναφυλακτική αντίδραση» και «αναφυλακτικό σοκ», ενώ ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) χρησιμοποιεί το «αναφυλακτικό σοκ» στο ICD-10¹⁸ και την «αναφυλαξία» στο ICD-11.¹⁹

Μια συστηματική ανασκόπηση 49 επιλεγμένων μελετών κατέδειξε ότι η επίπτωση της αναφυλαξίας κυμαίνονταν από 1,5-7,9 σε 100,000 person-years στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό, με αιχμή στην επίπτωση με 313.58 ανά 100,000 person-years, στα παιδιά 0-4 ετών.²⁰

Δεκαετής εθνική καταγραφή στις Η.Π.Α. κατέδειξε συνολική αύξηση στις επισκέψεις επειγόντων για αναφυλαξία, με τη μεγαλύτερη αύξηση να καταγράφεται στα παιδιά 5-17 ετών (από 11.9 ανά 100,000 σε 35.2 ανά 100,000).²¹ Ο ρυθμός των επισκέψεων στα επείγοντα για βρέφη και νήπια ήταν 15-32 επισκέψεις για κάθε 100,000

πληθυσμού.²² Αντίστοιχη μελέτη στην Ισπανία κατέδειξε επίπτωση 1.2 ανά 100,000 ασθενείς.²³

Δεδομένα από τις Η.Π.Α. δείχνουν αύξηση 214%, από 6,40 ανά 100.000 σε 20,5,²⁴ με τη μεγαλύτερη αύξηση να καταγράφεται σε βρέφη και νήπια. (27.3 ανά 100,000).

Αξιολόγηση της Παιδιατρικής Αναφυλαξίας

Κλινική εικόνα: Σημεία και συμπτώματα

Η Αναφυλαξία περιλαμβάνει ένα εκτεταμένο εύρος σημείων και συμπτωμάτων που κυμαίνονται από πομφούς, αγγειοίδημα και βρογχόσπασμο σε καρδιαγγειακή καταπληξία και θάνατο.^{4,5,25} Το δέρμα και οι βλεννογόνοι συμμετέχουν κατά το 80% με 90% των περιπτώσεων.^{4,25} Γενικά, εμπλέκονται τουλάχιστο 2 συστήματα του οργανισμού (δέρμα, αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, πεπτικό). Πάντως, η αναφυλαξία μπορεί να προβάλλει με υπόταση (πτώση της συστολικής πίεσης >30% για την ηλικία), μετά από έκθεση σε υπαίτιο αλλεργιογόνο.^{4,5,25}

Τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν θεσπιστεί από διάφορες ομάδες εργασίας παγκοσμίως στοχεύουν να εντοπίσουν τουλάχιστο το 95% των περιπτώσεων αναφυλαξίας.¹⁵ Μεταξύ των διαφόρων κριτηρίων υπάρχουν ωστόσο διαφορές, οι οποίες φαίνονται στον **Πίνακα 1**.

Συνήθως προεξάρχουν οι δερματικές εκδηλώσεις. Συχνά υπάρχει ιστορικό έκθεσης σε γνωστό εκλυτικό παράγοντα (τσιμπήματα μέλισσας, βρώση φυσιτικού, λήψη αντιβιοτικού), κάποιες φορές ο εκλυτικός παράγοντας δεν είναι σαφής. Τα συμπτώματα μπορεί να εξελιχθούν αργά εντός λίγων ωρών ή ταχέως μέσα σε λίγα λεπτά της ώρας. Παράγοντες που χορηγούνται παρεντερικά χαρακτηρίζονται από ταχύτερη έκλυση συμπτωμάτων σε σχέση με τις τροφές.

Η αναφυλαξία μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια, καταπληξία, πολυοργανική ανεπάρκεια και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Περίπου το 50% των ασθενών μπορεί να εμφανίσουν υποτροπή των συμπτωμάτων 6-12 ώρες μετά την αρχική αντίδραση.⁴ Η συνολική επικινδυνότητα των διφασικών αντιδράσεων κυμαίνεται από <1% έως και 20%.⁵

- Τα πρόδρομα συμπτώματα περιλαμβάνουν το αίσθημα ότι «κάτι δεν πάει καλά». Κνησμός στην υπερώα, στα μάτια και τη μύτη, δακρύρροια, αίσθημα έξαψης και ερύθημα. Ειδικά τα παιδιά, και ειδικότερα τα βρέφη, αδυνατούν να εκφράσουν λεκτικά αυτό που αισθάνονται.

Πίνακας 1. ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑΣ

World Allergy Organization⁴	European Academy of Allergy, Clinical Immunology²⁵	Joint Task Force on Practice Parameters⁵
<p>Οξεία έναρξη (λεπτά έως μερικές ώρες) με ταυτόχρονη συμμετοχή δέρματος, βλεννογόνων ή και των δύο (π.χ. γενικευμένοι πομφοί, κνησμός ή ερυθρότητα, οίδημα χειλέων-γλώσσας-σταφυλής). ΚΑΙ ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟ ΕΝΑ ΑΠΟ ΤΑ ΑΚΟΛΟΥΘΑ:</p> <p>α) Αναπνευστική δυσχέρεια (δύσπνοια, συριγμός-βρογχόσπασμος, σιγμός, μείωση του PEF, υποξαιμία) ΚΑΙ/Η</p> <p>β) Χαμηλή Αρτηριακή Πίεση ή συμπτώματα τελικής οργανικής δυσλειτουργίας (υποτονία, συγκοπή ακράτεια) ΚΑΙ/Η</p> <p>γ) Σοβαρά συμπτώματα από το πεπτικό (έντονο κολλοειδές κοιλιακό άλγος, συνεχείς έμετοι), ειδικά μετά από έκθεση σε αλλεργιογόνα μη τροφικά.</p>	<p>Οξεία έναρξη (λεπτά έως μερικές ώρες) με ταυτόχρονη συμμετοχή δέρματος, βλεννογόνων ή και των δύο (π.χ. γενικευμένοι πομφοί, κνησμός ή ερυθρότητα, οίδημα χειλέων-γλώσσας-σταφυλής).</p> <p>ΚΑΙ ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟ ΕΝΑ ΑΠΟ ΤΑ ΑΚΟΛΟΥΘΑ:</p> <p>α) Αναπνευστική δυσχέρεια (δύσπνοια, συριγμός-βρογχόσπασμος, σιγμός, μείωση του PEF, υποξαιμία) ΚΑΙ/Η</p> <p>β) Χαμηλή Αρτηριακή Πίεση ή συμπτώματα τελικής οργανικής δυσλειτουργίας (υποτονία, συγκοπή ακράτεια)</p>	<p>Οξεία έναρξη (λεπτά έως μερικές ώρες) με ταυτόχρονη συμμετοχή δέρματος, βλεννογόνων ή και των δύο (π.χ. γενικευμένοι πομφοί, κνησμός ή ερυθρότητα, οίδημα χειλέων-γλώσσας-σταφυλής) ΚΑΙ ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟ ΕΝΑ ΑΠΟ ΤΑ ΑΚΟΛΟΥΘΑ :</p> <p>Αιφνίδια αναπνευστικά συμπτώματα (shortness of breath, συριγμός, βήχας, σιγμός, υποξία ΚΑΙ/Η</p> <p>β) Αιφνίδια πτώση ΑΠ και/ή σημεία και συμπτώματα τελικής οργανικής δυσλειτουργίας(υποτονία [καταπληξία], ακράτεια).</p>
<p>Η Αιφνίδια υπόταση και βρογχόσπασμος ή συμμετοχή του λάρυγγα μετά από τεκμηριωμένη ή πιθανή έκθεση σε αλλεργιογόνο, στο οποίο ο ασθενής είναι ευαίσθητος (ώρες ή λεπτά πριν), ακόμη και με απουσία δερματικών συμπτωμάτων</p>	<p>Η Δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα, τα οποία συμβαίνουν ταχύτατα, ύστερα από έκθεση σε αλλεργιογόνο, στο οποίο ο ασθενής είναι ευαίσθητος (από μερικά λεπτά έως αρκετές ώρες):</p> <p>α) Συμμετοχή του δέρματος – βλεννογόνων (γενικευμένη κνίδωση, κνησμός-ερύθημα, οίδημα χειλέων-γλώσσας-σταφυλής</p> <p>β) Αναπνευστική δυσχέρεια (δύσπνοια, συριγμός-βρογχόσπασμος, σιγμός, μειωμένη PEF, υποξαιμία)</p> <p>γ) Μειωμένη ΑΠ ή σχετιζόμενα συμπτώματα (υποτονία [καταπληξία], συγκοπή, ακράτεια)</p> <p>δ) Επίμονα συμπτώματα από το πεπτικό (κολλοειδή κοιλιακά άλγη έμετοι)</p>	<p>Η Δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα, τα οποία συμβαίνουν ξαφνικά μετά από έκθεση σε δυνητικό αλλεργιογόνο ή άλλον προκλητικό παράγοντα για τον συγκεκριμένο ασθενή. (λεπτά έως μερικές ώρες):</p> <p>α) Αιφνίδια συμπτώματα από το δέρμα ή τους βλεννογόνους (γενικευμένη κνίδωση, κνησμός-ερύθημα, οίδημα χειλέων γλώσσας-σταφυλής</p> <p>β) Αιφνίδια αναπνευστικά συμπτώματα και αναπνευστική δυσχέρεια, συριγμός, βήχας, σιγμός, υποξαιμία</p> <p>γ) Αιφνίδια πτώση ΑΠ ή συμπτώματα πολυοργανικής ανεπάρκειας (υποτονία [καταπληξία], ακράτεια</p> <p>δ) Αιφνίδια συμπτώματα από το πεπτικό (κολλοειδή κοιλιακά άλγη, έμετοι)</p>

	<p>Ή Πτώση ΑΠ μετά από έκθεση σε αλλεργιογόνο βλαπτικό για τον ασθενή (από λίγα λεπτά έως λίγες ώρες)</p>	<p>Ή Πτώση ΑΠ μετά από έκθεση σε γνωστό αλλεργιογόνο, στο οποίο ο ασθενής έχει ευαισθησία (λεπτά έως και ώρες)</p>
--	---	--

ΑΠ =αρτηριακή πίεση PEF = peak expiratory flow.

Έτσι, μπορεί να παρατηρηθεί υπερένταση, κλάμα, έμετος στα αρχικά στάδια, σε μεγαλύτερο ποσοστό από ό,τι στα μεγαλύτερα παιδιά.²⁶ Επιπροσθέτως, το μεγαλύτερο παιδί ενδέχεται να αδυνατεί να προσδιορίσει τον εκλυτικό παράγοντα (π.χ. τροφή), ακόμη και αν ο γονέας το γνωρίζει.

Διαφορική διάγνωση

Η αναφυλαξία είναι πρωτίστως μία κλινική διάγνωση. Πρωτεύοντα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια συνιστούν την οξεία έναρξη μέσω συμπτωμάτων από το δέρμα ή/και τους βλεννογόνους, μαζί με αναπνευστική δυσλειτουργία (π.χ. βρογχόσπασμος, συριγμός, αίσθημα έλλειψης αέρα) και/ή επίμονα συμπτώματα από το πεπτικό (εμέτος, κολλοειδή κοιλιακά άλγη) και/ή υπόταση ή συμπτώματα σχετιζόμενα με τελική οργανική ανεπάρκεια (π.χ. υποτονία, συγκοπή, ακράτεια).

Στη διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνονται επίσης καταστάσεις, όπως η μαστοκυττάρωση, η φυσική κνίδωση και η δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών (vocal cord dysfunction). (Πίνακας 2)

Διάγνωση αναφυλαξίας στα παιδιά

Γενικά οι εργαστηριακές εξετάσεις δεν χρησιμεύουν για τη διάγνωση στην οξεία φάση. Η αξία της μέτρησης ισταμίνης στον ορό περιορίζεται στην επιβεβαίωση της διάγνωσης αναδρομικά σε κάποιες περιπτώσεις. Άλλες εξετάσεις (π.χ. μέτρηση αντιγόνων μετά την ανάρρωση) ενδέχεται να παρέχουν πληροφορία για τον εκλυτικό παράγοντα.²⁷

Επίπεδα τρυπτάσης ορού

Παρά το ότι η διάγνωση της αναφυλαξίας είναι κυρίως κλινική, η μέτρηση της τρυπτάσης ορού μπορεί να βοηθήσει στην επισφράγιση της διάγνωσης. Τα επίπεδα μπορεί να αυξηθούν εντός 15 λεπτών από την έναρξη των συμπτωμάτων και να φθάσουν στο υψηλότερο σημείο εντός 3 ωρών, επιστρέφοντας σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από

6-8 ώρες. Οι φυσιολογικές τιμές δεν αποκλείουν την αναφυλαξία, καθώς υπάρχει η τάση να μην αυξάνονται στην τροφική αλλεργία.^{4,5} Αν και κάποιες μελέτες καταδεικνύουν υψηλή ευαισθησία (88%) και θετική προγνωστική αξία (93%), άλλες σημειώνουν χαμηλή ευαισθησία (28%) και αρνητικό προγνωστικό δείκτη και αρνητική προγνωστική αξία (17%).²⁸

Αναστολέας εστεράσης (C1INH), VMA, RAST, δοκιμασία δερματικού αντιγόνου

Άλλες δοκιμασίες μπορεί να είναι χρήσιμες στη διαφοροδιάγνωση από το κληρονομικό αγγειοοίδημα (λειτουργικός προσδιορισμός του αναστολέα της C1 εστεράσης (C1INH)) και τις κακοήθειες (προσδιορισμός βανιλμανδελικού οξέος στα ούρα και επιπέδων σεροτονίνης).

Ο προσδιορισμός ειδικών IgE (RAST) ή οι δερματικές δοκιμασίες νυγμού χρησιμεύουν στην ανίχνευση του αιτίου, μεταγενέστερα από το επεισόδιο.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Πρώτη γραμμή θεραπείας στην αναφυλαξία αποτελεί η ενδομυϊκή χορήγηση αδρεναλίνης. Η χορήγηση επιβάλλεται να γίνεται εγκαίρως και να μην καθυστερεί λόγω χρήσης άλλων σκευασμάτων, όπως είναι τα αντιισταμινικά.^{4,5,25} Η ενδομυϊκή έγχυση στο πρόσθιο-πλάγιο τμήμα του μηρού παρέχει τη βέλτιστη απορρόφηση σε σχέση με τον δελτοειδή και την υποδόρια. Λόγω του υπαρκτού κινδύνου για θανατηφόρες αρρυθμίες, η ενδοφλέβια και ενδοοστική έγχυση γίνεται υπό στενή ενδοοσοκομειακή παρακολούθηση σε περιορισμένες περιπτώσεις. Επειδή η καθυστερημένη χορήγηση αδρεναλίνης σχετίζεται με περισσότερο παρατεταμένα συμπτώματα, συνιστάται να χορηγείται εγκαίρως, ακόμη και σε ήπιας ή μέτριας βαρύτητας περιπτώσεις. Απόλυτη αντένδειξη στη χορήγηση αδρεναλίνης προς αντιμετώπιση της αναφυλαξίας δεν υπάρχει.

Η εξωνοσοκομειακή φροντίδα δέον είναι να αποσκοπεί

Πίνακας 2. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑΣ

Αγγειοοίδημα
Καταπληξία
Καρδιογενής καταπληξία
Υποβολαιμική καταπληξία
Τσιμπήματα εντόμων
Φαιοχρωμοκύττωμα
Αναφυλαξία επαγόμενη με την άσκηση
Ορονοσία
Συγκοπή
Status asthmaticus
Τροφική δηλητηρίαση με θαλασσινά

στη σταθεροποίηση του αεραγωγού, της αναπνοής και της κυκλοφορίας (ABC= Airway, Breath, Circulation) και τη χορήγηση της ενδομυϊκής αδρεναλίνης.

Ασθενείς με σημεία πτωχής κυκλοφορίας τοποθετούνται σε ανάρροπη θέση με τα πόδια ψηλά. Εφόσον ο ασθενής είναι υποτασικός ή εμφανίζει σημεία καταπληξίας, κρυσταλλικά διαλύματα χορηγούνται ταχέως ενδοφλέβια.

Ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία χρήζουν ενδονοσοκομειακής στενής παρακολούθησης. Αλλεργιολογική εκτίμηση χρειάζεται στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Βαριά κλινική εικόνα ή περιπτώσεις όπου απαιτήθηκε παρατεταμένη θεραπεία.
- Ιστορικό ατοπικής νόσου.
- Ασαφές αίτιο.
- Υποτροπιάζοντα επεισόδια αναφυλαξίας.

Ορισμένοι ασθενείς προσκομίζονται σε κατάσταση καταπληξίας (shock) με ή χωρίς δερματική ή γαστρεντερική συμμετοχή. Αν δεν έχει ήδη γίνει αδρεναλίνη, πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατό, εφόσον υπάρχει υπόνοια αναφυλαξίας.

Αν και τα κρυσταλλικά διαλύματα καθώς και οι εισπνεόμενοι β-αγωνιστές μπορεί να δρουν βοηθητικά, ο ρόλος τόσο των αντιισταμινικών (H1 and H2 blockers) όσο και των κορτικοστεροειδών έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση σχετικά με τη θεραπεία πρώτης γραμμής.

Παρακολούθηση ή νοσηλεία;

Ακόμη και αν τα συμπτώματα διαδράμουν ήπια, οι ασθενείς

πρέπει να παρακολουθούνται στενά για κάποιο διάστημα. Αυτό θα εξαρτηθεί από διάφορους παράγοντες, όπως η κλινική βαρύτητα, το αίτιο, η έγκαιρη ή μη χορήγηση αδρεναλίνης. Στις περισσότερες περιπτώσεις αρκεί παρακολούθηση 2-6 ωρών. Κάποια παιδιά ενδέχεται να χρειαστούν παρακολούθηση μέχρι και 24 ώρες ή πολλαπλές δόσεις αδρεναλίνης. Σε κάθε περίπτωση η παρακολούθηση αίρεται μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Παιδιά που χρειάζονται ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, συνεχή έγχυση αδρεναλίνης ή επαναλαμβανόμενη βρογχοδιαστολή έχουν ανάγκη νοσηλείας. Μονάδα εντατικής θεραπείας έχουν ανάγκη τα παιδιά των οποίων η σταθεροποίηση απαιτεί γλυκαγόνη ή αγγειοσυσπαστικά.

Διαχείριση των αεραγωγών

Σε περίπτωση υποξαιμίας ή αναπνευστικής δυσχέρειας πρέπει να παρέχεται οξυγόνο υψηλής ροής (προτιμάται ζεστός υγραποποιημένος αέρας) μέσω απλής μάσκας (όχι μάσκας επανεισπνοής). Εφόσον το παιδί διατηρεί τις αισθήσεις του με κάποια δυσχέρεια στη διατήρηση του αεραγωγού, ο ρινοφαρυγγικός θεωρείται καλύτερος του στοματοφαρυγγικού αεραγωγού.

Η χορήγηση οξυγόνου μέσω συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP) μπορεί να εξετασθεί προτού υιοθετηθεί πιο εξελιγμένη μέθοδος (μη επεμβατικός φαρυγγικός αεραγωγός ή ενδοτραχειακή διασωλήνωση). Σε περίπτωση που ο ασθενής δεν σταθεροποιείται, έχει χαμηλό κορεσμό οξυγόνου και/ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, η χρήση μη επεμβατικής θετικής πίεσης (όπως CPAP) μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή περισσότερο παρεμβατικών μεθόδων. Σε ασθενείς με σημάδια σημαντικής υποξίας πρέπει να εξετάζεται η εφαρμογή περισσότερο εξελιγμένων μεθόδων (υπεργλωττιδική συσκευή, ενδοτραχειακή διασωλήνωση). Ο αεραγωγός διασφαλίζεται εγκαίρως με διασωλήνωση, σε περιπτώσεις απόφραξης ανώτερης αεροφόρου οδού.

Νεφελοποιημένη σαλβουταμόλη ή αλβουτερόλη (2.5-5 mg/δόση) μπορεί να χορηγηθεί σε περίπτωση που ο βρογχοσπασμος δεν λύεται με την αδρεναλίνη. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε σιγμό που οφείλεται σε λαρυγγικό οίδημα.

Χορήγηση αδρεναλίνης

Η αδρεναλίνη αποτελεί το πρώτο φάρμακο επιλογής. Μια δόση 0.01 mg/kg (1:1000 = 1 mg/mL) χορηγείται ενδομυϊκά στην προσθιοπλάγια επιφάνεια του μηρού. Η υποδόρια οδός και ο δελτοειδής μυς δεν συνιστώνται. [5, 25] Η ενδο-

μυϊκή αδρεναλίνη μπορεί να επαναληφθεί εντός 5-15 λεπτών, επί μη ανταπόκρισης των συμπτωμάτων.

Καθώς υπάρχει ευρεία χρήση των προγεμισμένων συσκευών επινεφρίνης, μια απλοποιημένη δοσολογία με βάση το βάρος του παιδιού είναι η ακόλουθη:

- 7.5-15 kg: 0.1 mg (0.1 mg/0.1 mL)
- 15-30 kg: 0.15 mg (0.15 mg/0.15 mL)
- >30 kg: 0.3 mg (0.3 mg/0.5 mL)

Χειρισμός Αρτηριακής Πίεσης

Ασθενείς με επίμονη υπόταση, ανθεκτική στην επινεφρίνη και την τοποθέτηση του ασθενούς σε ανάρρωση θέση, πρέπει να λάβουν bolus κρυσταλλικά διαλύματα σε ρυθμό 20 mL/kg. Επιπρόσθετα, εφόσον ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στα κρυσταλλικά διαλύματα και τη συνεχή έγχυση επινεφρίνης, εξετάζεται η χορήγηση και άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων.

Το ευτυχές είναι ότι τα παιδιά διαθέτουν μηχανισμούς αντιρρόπησης του shock με τους οποίους η αρτηριακή πίεση παραμένει φυσιολογική, παρά την ταχυκαρδία και την υποδιήθηση (μείωση περιφερικών παλμών, κρύα άκρα).²⁹ Συστολική πίεση κάτω από την 5η εκατοστιαία θέση για την ηλικία του ασθενούς αποτελεί ένδειξη μη αντιρροπούμενου shock, η οποία ορίζεται ως ακολούθως:

- < 70 mm Hg σε παιδιά 1-12 μηνών
- < 70 mm Hg + (2× ηλικία σε έτη) για παιδιά 1-10 ετών
- < 90 mm Hg σε παιδιά ≥10 ετών

Η γλυκαγόνη μπορεί να βοηθήσει σε περίπτωση ανθεκτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς (beta blockers). Στα παιδιά η δοσολογία είναι 20-30 mcg/kg (συνολική μέγιστη δόση 1 mg) IV εντός 5 λεπτών, ακολουθούμενη από δόση συντήρησης ενδοφλέβια τιτλοποιούμενη μέχρι το κλινικό αποτέλεσμα, σε 5-15 mcg/λεπτό.

Θεραπεία των δερματικών συμπτωμάτων

Η σετιριζίνη αποτελεί το μοναδικό αντιισταμινικό 2ης γενιάς το οποίο έχει εγκριθεί στις Η.Π.Α. για ενδοφλέβια χορήγηση. Μελέτες δείχνουν την αποτελεσματικότητά του στην οξεία κνίδωση και την αναφυλαξία.^{30,31} Πρόσφατα

το CDC συνιστά τη χρήση της για την αντιμετώπιση της αναφυλαξίας που σχετίζεται με το εμβόλιο έναντι του Covid.³²

Συνιστώμενες δοσολογίες: ενδοφλεβίως εφάπαξ εντός 2 λεπτών

- 6 μηνών έως 5 ετών: 2.5 mg IV
- 6 ετών-11 ετών: 5-10 mg IV
- 12 ετών και άνω: 10 mg IV
- Από του στόματος
- 6 μηνών-5 ετών: 2.5 mg
- 6 ετών και άνω: 5-10 mg

Τα H2 αντισταμινικά δεν συνιστώνται διότι η κατανομή των υποδοχέων τους οποίους αποκλείουν είναι πτωχή στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και ως εκ τούτου ελάχιστη θέση κατέχουν στην αντιμετώπιση της αναφυλαξίας.^{5,33}

Θεραπεία επιβραδυνόμενης αντίδρασης

Η θέση των γλυκοκορτικοειδών θεωρείται αμφισβητούμενη. Η χρήση τους στην αναφυλαξία έχει προέλθει από την αποτελεσματική τους δράση στο άσθμα. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Αλλεργιολογίας, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας και η Ομάδα συνεργασίας για τις κλινικές παραμέτρους δεν συνιστούν πλέον τη χρήση γλυκοκορτικοειδών για την αποτροπή της διφασικής αντίδρασης. Ο χρόνος που χρειάζεται, βάσει της βιοδιαθεσιμότητας αυτών των φαρμάκων, τα καθιστά αναποτελεσματικά στην αρχική φάση της αναφυλαξίας.³⁴

Έκβαση της Αναφυλαξίας στα παιδιά

Η πρόγνωση είναι καλή, ειδικά εάν έχει χρησιμοποιηθεί εγκαίρως επινεφρίνη. Αν και η θνητότητα στα παιδιά είναι εξαιρετικά χαμηλή (1 σε 100,000 πληθυσμού),¹³ οι ασθενείς που έχουν λάβει καθυστερημένα αδρεναλίνη παρουσιάζουν υπόταση ή παρατεταμένα αναπνευστικά συμπτώματα, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο.

Αδιαμφισβήτητη, η γνώση και ετοιμότητα από τον Παιδίατρο αποτελούν βασικούς συντελεστές στην επιτυχημένη διαχείριση ενός αναφυλακτικού επεισοδίου. ■

Anaphylaxis: Diagnosis and management in the Pediatric Clinic-Updated diagnostic criteria

Maria G.Koulouri

MD, PhD Pediatrician Pediatric Allergist, Academic Scholar-Allergy Unit 1st Pediatric Clinic UoA

Anaphylaxis consists an acute life threatening situation which affects multiple organs due to rapid release of inflammation substances. Food is considered the most common cause of IgE mediated anaphylaxis in childhood. Milk, egg, wheat, soya along with fish, nuts and tree nuts are the main food triggers. Molds and pollen are not a usual anaphylaxis cause while other factors such as infections, radio

contrast media and exercise act via a non IgE mediated mechanism. Early recognition and management especially by the Pediatrician is crucial in the optimal outcome. Therefore, common or similar use of criteria both in diagnosis and management are of great importance. The latest update for anaphylaxis criteria was deliberated in 2020 by the World Allergy Organization.

KEY WORDS: anaphylaxis, diagnostic criteria, children

1. Simons EFR. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med*. Nov 2004. 351 (21):2203-17.
2. Ogawa Y, Grant JA. Mediators of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007 May. 27(2):249-60, vii.
3. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med*. 2008 Jan 3. 358(1):28-35.
4. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020 Oct. 13 (10):100472.
5. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, et al. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Apr. 145 (4):1082-1123.
6. Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, McWilliam V, Peters RL, Koplin JJ. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review. *Allergy*. 2019 Jun. 74 (6):1063-1080.
7. Poowuttikul P, Seth D. Anaphylaxis in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Oct. 66 (5):995-1005.
8. Robinson LB, Arroyo AC, Faridi MK, Rudders S, Camargo CA Jr. Trends in US Emergency Department Visits for Anaphylaxis Among Infants and Toddlers: 2006-2015. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 May. 9 (5):1931-1938.
9. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr. 137 (4):1128-1137.
10. Francuzik W, Ruëff F, Bauer A, et al. Phenotype and risk factors of venom-induced anaphylaxis: A case-control study of the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Feb. 147 (2):653-662.
11. Anagnostou K. Anaphylaxis in Children: Epidemiology, Risk Factors and Management. *Curr Pediatr Rev*. 2018. 14 (3):180-186.
12. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St Sauver JL, Weaver A, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Dec. 122(6):1161-5.
13. Ma L, Danoff TM, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr. 133 (4):1075-83.
14. Nagakura KI, Sato S, Asaumi T, Yanagida N, Ebisawa M. Novel insights regarding anaphylaxis in children -With a focus on prevalence, diagnosis, and treatment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 Nov. 31 (8):879-888.

REFERENCES

15. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb. 117(2):391-7.
16. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep. 126 (3):477-80.
17. National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention. ICD-10-CM. ICD-10-CM Browser Tool. Available at <https://icd10cmtool.cdc.gov/?fy=FY2022&query=anaphylaxis>. 2021 Oct 01; Accessed: 1/31/2022.
18. World Health Organization. International Classification of Diseases, 10th ed. ICD-10 Version: 2019. Available at <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/T78.2>. Accessed: 1/31/2022.
19. World Health Organization. International Classification of Diseases, 11th ed. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Available at <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1868068711>. 2021 May; Accessed: 1/31/2022.
20. Panesar SS, Javad S, de Silva D, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013 Nov. 68 (11):1353-61.
21. Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, Shah ND, Campbell RL. Increasing Emergency Department Visits for Anaphylaxis, 2005-2014. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jan - Feb. 5 (1):171-175.
22. Robinson LB, Arroyo AC, Faridi MK, Rudders S, Camargo CA Jr. Trends in US Emergency Department Visits for Anaphylaxis Among Infants and Toddlers: 2006-2015. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 May. 9 (5):1931-1938.
23. Alvarez-Perea A, Ameiro B, Morales C, Zambrano G, Rodríguez A, Guzmán M, et al. Anaphylaxis in the Pediatric Emergency Department: Analysis of 133 Cases After an Allergy Workup. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep - Oct. 5 (5):1256-1263.
24. Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, Shah ND, Campbell RL. National trends in emergency department visits and hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Aug. 29 (5):538-544.
25. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022 Feb. 77 (2):357-377.
26. Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, Ertoy Karagol IH, Arga M, Demirsoy MS, et al. Anaphylaxis in infancy compared with older children. *Allergy Asthma Proc*. 2013 May-Jun. 34(3):233-8.
27. Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Yilmaz EA, Tuncer A, et al. Serum basal tryptase may be a good marker for predicting the risk of anaphylaxis in children with food allergy. *Allergy*. 2014 Feb. 69 (2):265-8.
28. Buka RJ, Knibb RC, Crossman RJ, et al. Anaphylaxis and Clinical Utility of Real-World Measurement of Acute Serum Tryptase in UK Emergency Departments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep - Oct. 5 (5):1280-1287.
29. American Heart Association. Part 12: Pediatric Advanced Life Support. *Circulation*. 2005. 112(Suppl 1):IV-167-87.
30. Abella BS, Berger WE, Blaiss MS, et al. Intravenous Cetirizine Versus Intravenous Diphenhydramine for the Treatment of Acute Urticaria: A Phase III Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Ann Emerg Med*. 2020 Oct. 76 (4):489-500.
31. Blaiss MS, Bernstein JA, Kessler A, et al. The Role of Cetirizine in the Changing Landscape of IV Antihistamines: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2022 Jan. 39 (1):178-192.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Considerations: Preparing for the Potential Management of Anaphylaxis after COVID-19 Vaccination. COVID-19 Vaccination, Interim Clinical Considerations. Available at <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/managing-anaphylaxis.html>. 2022 Feb 11; Accessed: 2/12/2022.
33. Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FE, Sheikh A. H2-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Feb. 112 (2):126-31.
34. Alqurashi W, Ellis AK. Do Corticosteroids Prevent Biphasic Anaphylaxis?. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep - Oct. 5 (5):1194-1205.

«Φαρμακευτική αλλεργία: τι να προσέχει ο παιδίατρος»

Κωνσταντίνος Κακλέας

MD, MRCPCH, MSc, PhD

Παιδίατρος-Παιδοαλλεργιολόγος

Α' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παιδών Αγία Σοφία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα φάρμακα (ΑΥΦ) αποτελούν ένα πρόβλημα που συχνά έρχεται αντιμέτωπος ο γενικός παιδίατρος. Κυρίως εκδηλώνονται με συμπτώματα από το δέρμα, ωστόσο και άλλα όργανα και συστήματα μπορεί να επηρεαστούν, όπως το αναπνευστικό, γαστρεντερικό και τα νεφρά. Ο παιδίατρος έρχεται αντιμέτωπος με το δίλημμα εάν ένας ασθενής που λαμβάνει φαρμακευτική θεραπεία εκδηλώνει ΑΥΦ ή τα συμπτώματα αποτελούν μέρος της νόσου για την οποία λαμβάνει τη θεραπεία. Η ταξινόμηση των ΑΥΦ με βάση τη χρονική διάρκεια που μεσολαβεί από την έναρξη της θεραπείας έως την εκδήλωση των συμπτωμάτων, καθώς και τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των δερματικών εκδηλώσεων τους, μπορούν να οδηγήσουν στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Οι ΑΥΦ διακρίνονται σε άμεσες εφόσον τα συμπτώματα εμφανίζονται 1-6 ώρες μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής και επιβραδυνόμενες όπου τα συμπτώματα εμφανίζονται

αργότερα, ενώ οι πιο συχνές άμεσες ΑΥΦ από το δέρμα είναι η κνίδωση/αγγειοοίδημα και οι πιο πιθανές επιβραδυνόμενες ΑΥΦ είναι η παρουσία κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος. Ο γενικός παιδίατρος πρέπει να είναι πολύ προσεκτικός στην αξιολόγηση του φαρμακευτικού εξανθήματος, καθώς η παρουσία πυρετού και καταβολής, όπως και αιμορραγικών διαβρώσεων στους βλεννογόνους μπορεί να αποτελούν το αρχικό στάδιο σοβαρών ΑΥΦ που χρήζουν παραπομπή στο νοσοκομείο. Η εκπαίδευση των παιδίατρων στην αναγνώριση των ΑΥΦ θα συμβάλει όχι μόνο στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία τους, αλλά και στην κατάλληλη αναγνώριση των ασθενών που χρειάζονται παραπομπή σε παιδοαλλεργιολόγο ή στα νοσοκομεία για περαιτέρω διερεύνηση και αντιμετώπιση, ενισχύοντας με αυτό τον τρόπο την εμπιστοσύνη των γονέων στους παιδίατρος τους και περιορίζοντας την επιβάρυνση του τριτοβάθμιου συστήματος υγείας

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΕΙΑΣ: αντιδράσεις υπερευαισθησίας, φάρμακα, παιδιά, εξανθήματα

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Κωνσταντίνος Κακλέας, koskakl2@yahoo.gr, 6944947793

Πίνακας 1. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑΣ

Κριτήριο	Κλινικές πληροφορίες	Χρονική συσχέτιση έναρξης φαρμάκου/έναρξη εξανθήματος
1. Χρονολογική συσχέτιση αντίδρασης/ έναρξης φαρμάκου	A. Σε ήδη ευαισθητοποιημένους ασθενείς 1. Άμεση αντίδραση (οξεία) 2. Μη άμεση αντίδραση (επιβραδυνόμενη)	≤ 6 ώρες >6 ώρες
	B. Σε de novo ευαισθητοποίηση κατά τη θεραπεία Τυπική επιβραδυνόμενη ευαισθησία	5-10 ημέρες
2. Κλινικές εκδηλώσεις	1. Κνίδωση, αγγειοοίδημα, αναφυλαξία	≤ 6 ώρες
	2. KBE, SJS.TEN, DRESS, AGEP, FDE	>6 ώρες
	3. Συγκεκριμένα συμπτώματα όπως ηπατίτιδα, νεφρίτιδα, κυτταροπενίες	>6 ώρες

KBE: κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, SJS: Stevens Johnson syndrome, TEN: Toxic Epidermal Necrolysis, DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, AGEP: Acute Generalized exanthematous pustulosis, FDE: Fixed Drug Eruption

Εισαγωγή

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα φάρμακα (ΑΥΦ) είναι μη προβλέψιμες, δοσοανεξάρτητες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αποτελούν περίπου το 10-15% των συνολικών αντιδράσεων στα φαρμακευτικά σκευάσματα. Επηρεάζουν το 7% του συνολικού πληθυσμού και αποτελούν σημαντικό πρόβλημα τόσο για τους ασθενείς, όσο και για τους θεράποντες ιατρούς¹. Ταξινομούνται με διαφορετικούς τρόπους, ανάλογα με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, τη χρονική συσχέτιση τους ως προς την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, καθώς και την κλινική συμπτωματολογία². Κυρίως εκδηλώνονται με συμπτώματα από το δέρμα, ωστόσο και άλλα όργανα και συστήματα μπορεί να επηρεαστούν, όπως το αναπνευστικό, γαστρεντερικό και τα νεφρά. Ο παιδίατρος συχνά έρχεται αντιμέτωπος με το δίλημμα εάν ένας ασθενής που λαμβάνει φαρμακευτική θεραπεία εκδηλώνει ΑΥΦ ή τα συμπτώματα αποτελούν μέρος της νόσου για την οποία λαμβάνει τη θεραπεία. Ωστόσο, η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των ΑΥΦ είναι αναγκαία για την καλύτερη πρόγνωση της νόσου. Η παρούσα ανασκόπηση έχει ως πρωταρχικό σκοπό να βοηθήσει το Γενικό Παιδίατρο να αναγνωρίζει εγκαίρως πιθανές ΑΥΦ, να

μπορεί να τις κατατάξει στην κατάλληλη κατηγορία και να γνωρίζει τη βασική θεραπευτική αντιμετώπιση.

Ταξινόμηση αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα φάρμακα

Υπάρχουν διαφορετικοί τρόποι ταξινόμησης των ΑΥΦ, ανάλογα με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, τη χρονολογική συσχέτιση μεταξύ της έναρξης της θεραπείας και της εμφάνισης της αντίδρασης, καθώς και των κλινικών συμπτωμάτων³. Ωστόσο, ο γενικός παιδίατρος θα πρέπει να έχει διαθέσιμο ένα απλό και κατανοητό τρόπο ταξινόμησης των αντιδράσεων υπερευαισθησίας για να μπορεί να φθάσει εύκολα στη διάγνωση. Ο πιο εύχρηστος τρόπος ταξινόμησης των ΑΥΦ για τον γενικό παιδίατρο είναι αυτός που βασίζεται στη χρονολογική συσχέτιση εμφάνισης αντίδρασης-έναρξης θεραπείας και τις κλινικές εκδηλώσεις (**πίνακας 1**).

1. Χρονολογική συσχέτιση

Ανάλογα με το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της έναρξης της θεραπείας και της εκδήλωσης των συμπτωμάτων, οι ΑΥΦ διακρίνονται σε άμεσες εφόσον τα συμπτώματα εμφανίζονται 1-6 ώρες μετά

την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής και επιβραδυνόμενες όπου τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως μετά την 6^η ώρα σε ευαισθητοποιημένους ασθενείς και στους υπόλοιπους μετά από ώρες ή ακόμη και ημέρες από την έναρξη της αγωγής⁴.

2. Κλινικές εκδηλώσεις

Οι άμεσες ΑΥΦ μπορεί να επηρεάσουν κάθε οργανικό σύστημα, ωστόσο το δέρμα είναι το όργανο που αφενός εκδηλώνει συχνότερα συμπτώματα, αφετέρου μπορεί να αποτελέσει οδηγό για την κλινική διάγνωση των αντιδράσεων στα φάρμακα. Οι πιο συχνές **άμεσες** ΑΥΦ από το δέρμα είναι η κνίδωση/αγγειοοίδημα και οι πιο σοβαρές εκδηλώσεις η αναφυλαξία/αναφυλακτική καταπληξία. Από την άλλη πλευρά, οι πιο συχνές **επιβραδυνόμενες** ΑΥΦ από το δέρμα είναι η παρουσία καλοηθών εξανθημάτων και κυρίως κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος. Ο γενικός παιδίατρος έχει χρέος να γνωρίζει πως οι **επιβραδυνόμενες** ΑΥΦ μπορεί να εκδηλώσουν σοβαρές νοσηρότητες που εμφανίζουν συμπτώματα από το δέρμα, όπως η οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (toxic epidermal necrolysis, TEN), το σύνδρομο Stevens–Johnson (SJS) και η αντίδραση στα φάρμακα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)⁵.

Υπάρχουν και άλλες κλινικές εκδηλώσεις ΑΥΦ, οι οποίες ωστόσο διαφεύγουν το σκοπό της παρουσίας αυτής και που περισσότερο αφορούν τον εξειδικευμένο Παιδοαλλεργιολόγο και δε θα αναλυθούν εκτενώς, αλλά αναφέρονται απλά για να τις έχει υπόψη του ο γενικός παιδίατρος, όπως το αγγειϊτιδικό εξάνθημα, το εντοπισμένο φαρμακευτικό εξάνθημα (fixed drug eruption, FDE), το συμμετρικό φάρμακο-εξαρτώμενο εξάνθημα των πτυχών και καμπτικών επιφανειών (symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema SDRIFE), φωτοαλλεργικές αντιδράσεις και τοπικές αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης του φαρμάκου.

Κλινικοί φαινότυποι αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα φάρμακα

1. Κνίδωση, αγγειοοίδημα, αναφυλαξία

Η κνίδωση χαρακτηρίζεται από την ξαφνική εμφάνιση πομφών (περιγεγραμμένες περιοχές ερυθρηματώ-

δους χροιάς, με συνοδό οίδημα) με μεταβαλλόμενο αριθμό, μέγεθος και κατανομή, οι οποίοι μπορεί να συνοδεύονται από αγγειοοίδημα⁶. Οι πομφοί μπορεί να παρουσιαστούν σε κάθε περιοχή του σώματος και συνήθως υποχωρούν εντός 24 ωρών. Είναι κνησμώδεις βλάβες και η διαρκής υποχώρηση και εμφάνιση νέων πομφών είναι χαρακτηριστική.

Όταν το οίδημα στο δέρμα εντοπίζεται στα βαθύτερα στρώματα του χορίου και τον υποδόριο ιστό και είναι πιο εκτεταμένο, τότε καλείται αγγειοοίδημα. Συχνά ο γενικός παιδίατρος θα παρατηρήσει πως ο ασθενής εμφανίζει οίδημα στους οφθαλμούς, χείλη, αυτιά καθώς και στα γεννητικά όργανα. Η παρουσία οιδήματος στο στοματικό βλεννογόνο, τη γλώσσα, φάρυγγα, λάρυγγα μπορεί να είναι επικίνδυνη για τη ζωή λόγω απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού. Το οίδημα συνοδεύεται από αίσθημα πόνου ή καύσου, παρά κνησμού. Συνήθως υποχωρεί βραδύτερα από τον κνιδωτικό πομφό, περίπου σε 2-3 ημέρες ή και περισσότερο⁷. Η κνίδωση και το αγγειοοίδημα συνυπάρχουν στο 50% των περιπτώσεων ΑΥΦ.

Όταν η παρουσία κνίδωσης και αγγειοοιδήματος συνοδεύεται από συμπτώματα από το αναπνευστικό ή/και καρδιαγγειακό, τότε ορίζεται ως αναφυλαξία και ο γενικός παιδίατρος οφείλει να διαγνώσει έγκαιρα την κατάσταση αυτή και να χορηγήσει άμεσα ενδομυϊκά αδρεναλίνη, καθώς η άμεση αντιμετώπιση οδηγεί σε καλύτερη πρόγνωση^{8,9}. Οι οφειλόμενες στα φάρμακα κνίδωση, αγγειοοίδημα και αναφυλαξία συνήθως εμφανίζονται μέσα σε 1 ώρα από τη λήψη του φαρμάκου. Ωστόσο, σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης το αγγειοοίδημα μπορεί να εμφανισθεί μετά από μήνες ή ακόμη και χρόνια θεραπείας, αν και αυτή η αντίδραση δεν αποτελεί τυπική αντίδραση υπερευαισθησίας.

2. Κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα (ΚΒΕ)

Η πιο συχνή ΑΥΦ είναι η παρουσία καλοηθών κηλιδοβλατιδώδων εξανθημάτων (ΚΒΕ-maculopapular exanthema). Παρατηρούνται στο 2% των ασθενών που εισάγονται στα νοσοκομεία¹⁰. Αποτελούνται από ερυθρηματώδεις κηλίδες που προοδευτικά εξελίσσονται σε βλατίδες μεγέθους 1-5 mm και συρρέουν σχηματίζοντας πλάκες. Το εξάνθημα εντοπίζεται στο πρόσωπο, αυχένα, ανώτερο κορμό και τυπικά επεκτείν-

νεται αμφοτερόπλευρα και συμμετρικά προς τα άκρα. Το εξάνθημα μπορεί να συνοδεύεται από κνησμό και χαμηλό πυρετό¹¹. Το εξάνθημα είναι αυτοπεριοριζόμενο επιβραδυνόμενης φύσης. Το εξάνθημα εμφανίζεται συνήθως 5-14 μέρες μετά την έναρξη της θεραπείας και σε κάποιες περιπτώσεις ακόμη και μετά τη διακοπή του φαρμάκου¹². Συνήθως υποχωρεί μέσα σε 7-14 ημέρες μετά την παύση του φαρμάκου. Οι βλάβες υποχωρώντας μπορεί να γίνουν καφεοειδείς και να ακολουθήσει αποφολίδωση. Σε ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν το φάρμακο και είναι ευαισθητοποιημένοι τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν από 6 ώρες μέχρι 5-7 ημέρες από την επανέκθεση στο φάρμακο. Τα πιο συχνά φάρμακα που εμπλέκονται είναι τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, οι σουλφοναμίδες και τα αντιεπιληπτικά σκευάσματα¹³. ΚΒΕ εμφανίζεται στο 5-10% των ασθενών που λαμβάνουν ampicillin, ενώ η συχνότητα αυξάνεται στην παρουσία ιογενούς συνδρομής. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η ύπαρξη ΚΒΕ στα παιδιά με EBV λοίμωξη που λαμβάνουν amoxicillin¹⁴.

3. Φυσαλιδώδη εξανθήματα (ΦΕ)

Η παρουσία φυσαλίδων ή φλυκταινών αποτελεί διαγνωστικό γρίφο για το γενικό παιδίατρο, καθώς μπορεί να παρουσιαστούν τόσο σε ΚΒΕ, όσο και σε πιο σοβαρές παθήσεις, όπως SJS και TEN. Οι νόσοι SJS και TEN ανήκουν στο φάσμα της ίδιας νοσολογικής οντότητας που καλείται επιδερμική νεκρόλυση (EN)¹⁵. Στην EN η πιο ήπια μορφή ονομάζεται μείζον πολύμορφο ερύθημα (Erythema multiforme major-EMM), ενώ οι SJS και TEN αποτελούν τις πιο σοβαρές μορφές¹⁶. Το EMM παρουσιάζεται με τυπικές βλάβες στόχους και ελάχιστη αποκόλληση της επιδερμίδας, η οποία περιορίζεται στο κέντρο των βλαβών, ενώ δεν παρατηρείται συρροή. Το EMM εντοπίζεται κυρίως στα άκρα, αλλά ορισμένες φορές μπορεί να γίνει διάχυτο. Οι ασθενείς δεν έχουν συστηματικά συμπτώματα όπως υψηλό πυρετό και προσβολή δύο ή περισσότερων βλεννογόνων. Αντίθετα, στο SJS/TEN οι βλάβες αρχικά είναι κηλίδες οι οποίες συρρέουν, σχηματίζουν άτυπες βλάβες στόχους και προοδευτικά αναπτύσσονται φυσαλίδες οι οποίες συνοδεύονται από διαφορετικού βαθμού αποκόλληση της επιδερμίδας¹⁷. Δύο ή και περισσότεροι βλεννογόνοι προσβάλλονται με σχηματισμό αιμορραγικών διαβρώσεων και υψηλό πυρετό. Ο ασθενής εμφανίζει

χειρότερη γενική κατάσταση.

Το EMM κυρίως προκαλείται από λοιμώξεις (ιδίως ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού ή από mycoplasma pneumoniae) και προσομοιάζει ως προς τη συμπτωματολογία τη γριππώδη συνδρομή. Αντίθετα, το SJS/TEN στην πλειονότητα των περιπτώσεων προκαλείται από φάρμακα. Το SJS/TEN τυπικά αρχίζει με την παρουσία μικρών φυσαλίδων πάνω σε πορφύρες κηλίδες και άτυπες βλάβες στόχους, οι οποίες είναι διάχυτες και κυρίως εντοπίζονται στον κορμό. Το δέρμα αρχικά είναι επώδυνο και σύντομα αναπτύσσονται πομφόλυγες εντός 12 ωρών, τόσο στο δέρμα όσο και στους βλεννογόνους (στόμα, μύτη, επιπεφυκότες, γεννητικά όργανα, ορθό). Οι ασθενείς είναι σε σοβαρή κατάσταση με υψηλό πυρετό. Οι πομφόλυγες συρρέουν και οδηγούν σε εκτεταμένη αποκόλληση του δέρματος η οποία, ανάλογα με την έκταση, διακρίνεται σε SJS εφόσον περιλαμβάνει <10% της ολικής επιφάνειας σώματος, επικάλυψη SJS/TEN σε 10%-30% και TEN σε >30%. Το σημείο Nikolsky είναι θετικό. Η θνησιμότητα είναι υψηλή (9% σε SJS, 29% σε SJS/TEN επικάλυψη, 48% σε TEN) και κυρίως εξαρτάται από την ηλικία του ασθενή και το εύρος της αποκόλλησης του δέρματος¹⁸. Η έγκαιρη διακοπή του φαρμάκου οδηγεί σε καλύτερη πρόγνωση. Συνήθως οι βλάβες εκδηλώνονται μεταξύ 4 ημερών έως και 4 εβδομάδων από την πρώτη δόση του φαρμάκου, αλλά μπορεί να καθυστερήσουν μέχρι και τις 8 εβδομάδες. Τα πιο συχνά εμπλεκόμενα φάρμακα σε SJS/TEN είναι allopurinol, αντιβακτηριακές σουλφοναμίδες, συμπεριλαμβανομένης της sulfasalazine, ορισμένα αντιεπιληπτικά (carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin), nevirapine καθώς και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) του τύπου της οξικάμης.

4. Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταινώση (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)

Το εξάνθημα χαρακτηρίζεται από την αιφνίδια έναρξη διάχυτων, μη θυλακιδών, μικρών άσηπτων φλυκταινών σε έδαφος συρρέοντος ερυθήματος. Ο κορμός, οι μασχαλιαίες και μηροβουβωνικές πτυχές συχνά αποτελούν περιοχές εντόπισης του εξανθήματος. Οι φλύκταινες συχνά συρρέουν και σχηματίζουν μεγάλες περιοχές όπου παρατηρείται ήπια και επιφα-

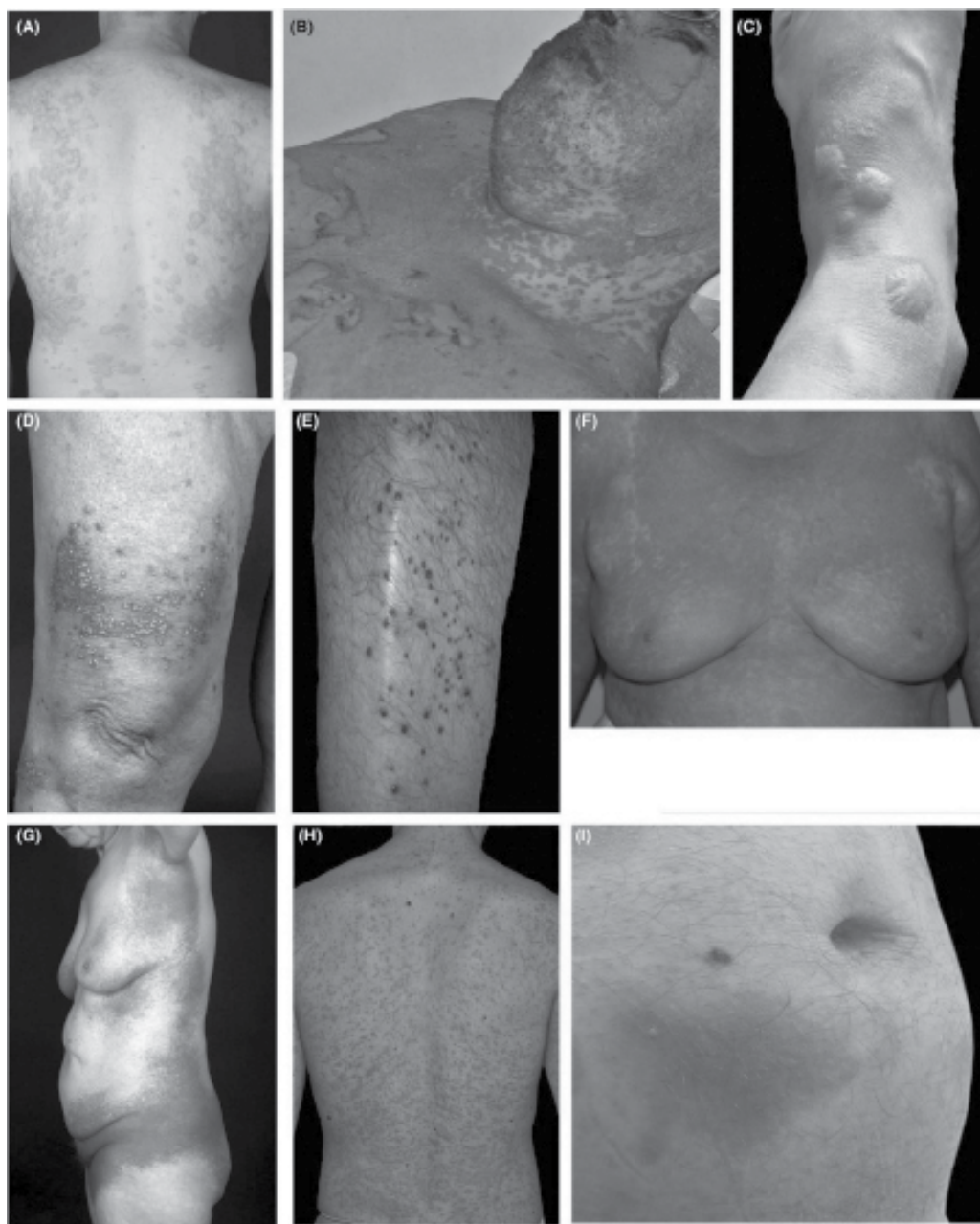
Πίνακας 2. ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΜΕΤΑΞΥ ΕΝΑΡΞΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΚΑΙ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ

Αντίδραση υπερευαισθησίας	Χρονικό διάστημα από έναρξη μέχρι συμπτώματα	Κοινά φάρμακα	Αναλογία φαρμακοεξαρτώμενων αντιδράσεων
Κνίδωση, αγγειοοίδημα, αναφυλαξία	Τυπικά μέσα σε 1 ώρα ^a	Penicillin Cephalosporin ΜΣΑΦ	Συχνά ιδιοπαθές ή μη προκαλούμενο από φάρμακα
SJS/TEN	4–28 ημέρες μετά από έναρξη ^b	Allopurinol, Αντιεπιληπτικά Αντιβακτηριακές σουλφοναμίδες Nevirapine Oxicam-ΜΣΑΦ	Κυρίως προκαλούμενο από φάρμακα
AGEP	1–12 ημέρες μετά από έναρξη ^c	Βέτα-λακταμικά αντιβιοτικά Μακρολίδες Διπταζέμη Terbinafine (Hydroxy-) Chloroquine	Η πλειοψηφία προκαλούμενη από φάρμακα
Αγγειίτιδα	7-21 ημέρες μετά από έναρξη	Βέτα-λακταμικά αντιβιοτικά ΜΣΑΦ Αντιβακτηριακές σουλφοναμίδες	Σπάνια προκαλούμενη από φάρμακα
DRESS	2–8 εβδομάδες μετά από έναρξη	Αντιεπιληπτικά Allopurinol Dapsone Αντιβακτηριακές σουλφοναμίδες	Η πλειοψηφία προκαλούμενη από φάρμακα
SDRIFE ^d	Μέχρι 7 ημέρες	Βέτα-λακταμικά αντιβιοτικά	Η πλειοψηφία προκαλούμενη από φάρμακα
KBE	4–14 ημέρες μετά από έναρξη ^e	Αντιβιοτικά Αντιεπιληπτικά Allopurinol ΜΣΑΦ	Συχνά λοιμώδη εξανθήματα
FDE	30 λεπτά -8 ώρες μετά από επαναχορήγηση	Αντιβακτηριακές σουλφοναμίδες ΜΣΑΦ Βαρβιτουρικά Τετρακυκλίνες Carbamazepine Metamizole	Η πλειοψηφία προκαλούμενη από φάρμακα
Φωτοαλλεργικές αντιδράσεις	Ημέρες-χρόνια	ΜΣΑΦ Promethazine Chlorpromazine	Κυρίως προκαλούμενη από φάρμακα

AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis; DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; FDE, fixed drug eruption; KBE, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα; ΜΣΑΦ, Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα; SDRIFE, symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

a AMEA (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης) προκαλούν αγγειοοίδημα, μη συσχετιζόμενο με κνίδωση, που μπορεί να ξεκινήσει μετά από μήνες ή και χρόνια από την έναρξη της θεραπείας b Ορισμένες φορές πιο αργά με allopurinol.c.Κυρίως 1–2 ημέρες με αντιβιοτικά, συχνά 7–12 ημέρες με άλλα φάρμακα. d Συστηματική ενεργοποίηση αλλεργικής δερματίτιδας εξ επαφής. e. Το χρονικό διάστημα σε επαναλαμβανόμενες αντιδράσεις τυπικά βραχύτερο ως προς αρχική αντίδραση. Σε κηλιδοβλατιδώδη φαρμακευτικά εξανθήματα, η αντίδραση τυπικά εμφανίζεται μετά από 1–4 ημέρες, τυπικό χρονικό διάστημα αντίδρασης για επαναλαμβανόμενες εκθέσεις δεν έχει διερευνηθεί για AGEP, SJS, TEN, and DRESS.

Πηγή: Προσαρμοσμένο από Brockow K. Drug Allergy: Definitions and Phenotypes. St. Louis, MO: Elsevier; 2018



Εικόνα 1. Εικόνες δερματικών εκδηλώσεων φαρμακευτικής υπερευαισθησίας. Α. Κνιδωτικοί πομφοί, Β. Stevens-Johnson σύνδρομο με διαβρώσεις βλεννογόνων και άτυπες βλάβες στόχους, C. Γενικευμένο πομφολυγώδες εντοπισμένο φαρμακευτικό εξάνθημα, D. Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, AGEP, E. Αγγειίτιδα με ψηλαφητή πορφύρα, F. Αντίδραση στα φάρμακα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, DRESS, G. συμμετρικό φάρμακο-εξαρτώμενο εξάνθημα των πτυχών και καμπτικών επιφανειών, SDRIFE, H. Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, I. τοπική αντίδραση στο σημείο έγχυσης του φαρμάκου (προσαρμοσμένος από BrockowK, Ardern-JonesMR, MockenhauptM, AbererW, BarbaudA, CaubetJC, SpiewakR, TorresMJ, MortzCG. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. Allergy. 2019 Jan;74:14-27

Πίνακας 3. ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Αντίδραση υπερευαισθησίας	Πρωτοπαθής βλάβη και τυπικά χαρακτηριστικά	Κατανομή	Άλλα συμπτώματα και επιπλοκές
Κνίδωση,	Πομφοί	Μονήρης ή διάσπαρτοι πομφοί	Συνύπαρξη αγγειοοιδήματος, ΠΡΟΣΟΧΗ για αναφυλαξία
Αγγειοοίδημα	Οίδημα	Κυρίως στο πρόσωπο (βλέφαρα, χείλη), λιγότερο συχνά στα άκρα και τα γεννητικά όργανα Συχνά ασύμμετρο	Συνύπαρξη κνίδωσης, ΠΡΟΣΟΧΗ για αναφυλαξία. ΚΙΝΔΥΝΟΣ απόφραξης ανώτερου αεραγωγού σε προσβολή λάρυγγα, τραχείας (σιγμός)
SJS/TENa	Σκουρόχρωμες ερυθρές κηλίδες και επίπεδες άτυπες βλάβες στόχοι με φυσαλίδες στην κορυφή	Μεμονωμένες/συρρέουσες βλάβες	Πρόδρομα συμπτώματα πυρετού, λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού Προσβολή βλεννογόνων Συστηματικά συμπτώματα
AGEP	Φλύκταινες επί ερυθματώδους βάσης	Ξεκινά στο πρόσωπο ή πτυχές και επεκτείνεται εντός ωρών	Πυρετός, ουδετεροφιλία, παροδική νεφρική ανεπάρκεια
Αγγειίτιδα	Πορφυρικές βλατίδες	Πρωταρχικά στα κάτω άκρα	Μπορεί να γίνει προσβολή εσωτερικών οργάνων, αιμορραγία και νέκρωση ιστών
DRESS	Ποικίλει: κηλίδες, βλατίδες, μικρές επιφανειακές φλύκταινες ή φυσαλίδες, εκζεματοειδής βλάβες, βλάβες δίκην στόχου, πορφύρα	Πρόσωπο, άνω κορμό, άκρα, διάχυτο	Πυρετός, ηωσινοφιλία, λεμφαδενοπάθεια, ηπατίτιδα, μυοκαρδίτιδα, διάμεση πνευμονίτιδα, νεφρίτιδα, θυρεοειδίτιδα, αρθρίτιδα
SDRIFE	Περιεγραμμένο ερύθημα	Καμπτικές περιοχές και πτυχές	Όχι συστηματική προσβολή
KBE	Κηλίδες, βλατίδες	Κορμός > άκρα	Πιθανός χαμηλού βαθμού πυρετός, ηωσινοφιλία, κνησμός
FDE	Ερυθματώδεις κηλίδες, πλάκες	Μονήρεις βλάβες	Υποτροπή στην ίδια θέση μετά από επαναχορήγηση του φαρμάκου
Φωτοαλλεργικές αντιδράσεις	Δερματίτιδα	Περιοχές εκτεθειμένες στον ήλιο, μπορεί να επεκταθεί	Όχι άμεση έκθεση μετά από έκθεση στο φως

Αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης	Ερυθματώδης πλάκα	Σημείο ένεσης φαρμάκου	Όχι συστηματικά συμπτώματα. Σπάνια επεκτείνεται ως ΚΒΕ
--------------------------------	-------------------	------------------------	--

AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis; DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; FDE, fixed drug eruption; ΚΒΕ, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα; ΜΣΑΦ, Μηστερεοειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα; SDRIFE, symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

αΑποκόλληση δέρματος SJS < 10%, SJS/TEN επικάλυψη 10%-30%, TEN > 30%.

Πηγή: Προσαρμοσμένο από Brockow K, Arderm-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, Spiewak R, Torres MJ, Mortz CG. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. Allergy. 2019 Jan;74:14-27.

νειακή αποκόλληση δέρματος, γεγονός που μπορεί να εκληφθεί ως SJS/TEN. Οι ασθενείς εμφανίζουν πυρετό και χαρακτηριστικό εύρημα από τη γενική εξέταση αίματος είναι η λευκοκυττάρωση, με ουδετεροφιλία και ενίοτε ήπια ηωσινοφιλία. Είναι εξαιρετικά σπάνια η προσβολή των εσωτερικών οργάνων. Η αποδρομή του εξανθήματος χαρακτηρίζεται από αποφολίδωση του δέρματος. Η θνησιμότητα έχει προσδιοριστεί στο 4% και είναι υψηλότερη στους ηλικιωμένους. Φάρμακα που συνήθως προκαλούν το AGEP είναι οι αμινοπενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, μακρολίδες και άλλα αντιβιοτικά, όπως και η τερμπιναφίνη, hydroxyl-chloroquine και διλτιαζέμη. Το εξάνθημα συνήθως εμφανίζεται 1-2 ημέρες μετά την έναρξη λήψης του φαρμάκου, αλλά για τη διλτιαζέμη μπορεί να χρειαστούν μέχρι και 11 ημέρες¹⁹.

5. Αντίδραση στα φάρμακα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)

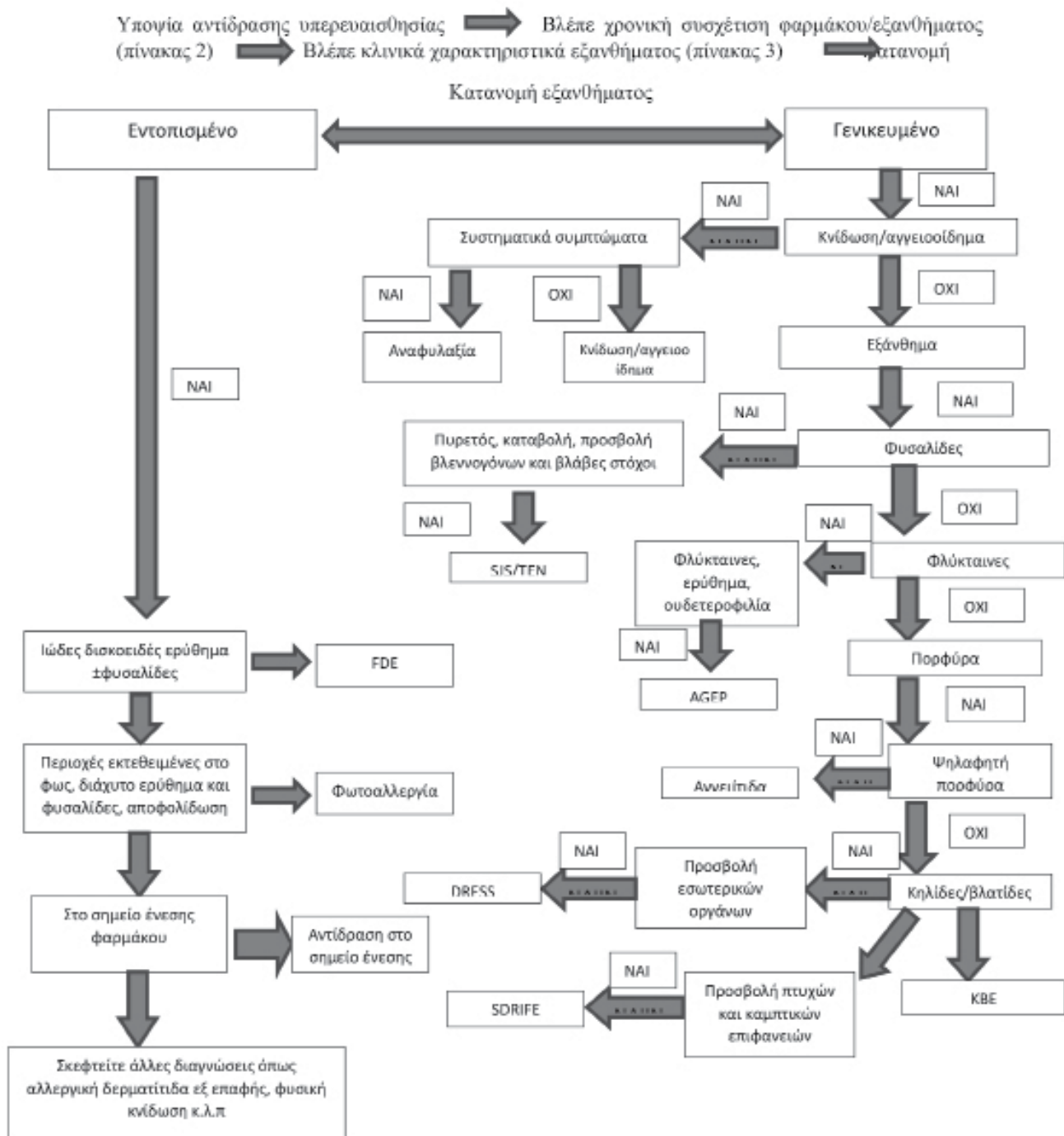
Η Αντίδραση στα φάρμακα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) είναι σοβαρή αντίδραση, η οποία μπορεί να ξεκινήσει ως ΚΒΕ και ακολούθως να γενικευθεί με προσβολή εσωτερικών οργάνων. Χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα αποτελεί το ερυθματώδες οίδημα του κεντρικού τμήματος του προσώπου. Πυρετός, καταβολή και λεμφαδενοπάθεια είναι παρόντα στις περισσότερες περιπτώσεις. Από τη γενική εξέταση του αίματος ανευρίσκονται ηωσινοφιλία, λευκοκυττάρωση και παρουσία άτυπων λεμφοκυττάρων. Ακοκκιοκυττάρωση και αναιμία έχουν περιγραφεί. Στο DRESS υπάρχει προσβολή εσωτερικών οργάνων, όπως ηπατίτιδα με άνοδο των ηπατικών ενζύμων (διπλάσια τιμή από το ανώτερο φυσιολογικό

όριο σε δυο διαφορετικές ημέρες), νεφρίτιδα, πνευμονίτιδα, κολίτιδα, παγκρεατίτιδα και αρθρίτιδα. Το εξάνθημα ξεκινά συνήθως 2-12 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση του φαρμάκου. Στα SJS/TEN, καθώς και στα AGEP, DRESS, το εξάνθημα συνήθως εμφανίζεται με την πρώτη συνεχή χρήση του αιτιολογικού φαρμάκου.

Η θνησιμότητα σχετίζεται συνήθως με την ηπατική ανεπάρκεια και έχει υπολογιστεί στο 2%²⁰. Ακόμη και μετά τη διακοπή του φαρμάκου τα συμπτώματα μπορεί να επιμένουν για μακρό χρονικό διάστημα. Αυτό έχει αποδοθεί στην επανενεργοποίηση ερπητικών ιών (human herpes virus 6/7, Epstein-Barr virus [EBV], cytomegalovirus) που συχνά ανιχνεύονται σε ασθενείς με DRESS. Υψηλού κινδύνου φάρμακα για DRESS αποτελούν τα αντιεπιληπτικά (carbamazepine, lamotrigine, Phenobarbital και phenytoin), minocycline, allopurinol και dapsona. Σε μια πρόσφατη μελέτη η allopurinol και η carbamazepine ήταν υπεύθυνες για το 38% των περιπτώσεων DRESS²⁰.

6. Άλλες φαρμακευτικές αντιδράσεις στα παιδιά
Περιληπτικά άλλες φαρμακευτικές αντιδράσεις στα παιδιά είναι οι εξής:

- Εντοπισμένο φαρμακευτικό εξάνθημα (Fixed drug eruption, FDE). FDE εμφανίζονται από 30 λεπτά έως 8 ώρες μετά από τη λήψη του φαρμάκου, μέχρι και 2 μήνες μετά από τη διακοπή θεραπείας²¹. Οι βλάβες είναι κνησμώδεις, σαφώς περιγεγραμμένες μονήρεις ή πολλαπλές βλατίδες ή πλάκες σκούρου ερυθρού μέχρι πορφυρού χρώματος. Οι βλάβες υφίστανται σε 7-10 ημέρες, αλλά η υπέρχρωση του δέρματος μπορεί να επιμένει για χρόνια²². Συνήθως εντοπίζονται στα χείλη, κορμό, χέρια, πόδια, γεννητικά όργανα. Τα πιο συνήθη φάρμακα που τις προκαλούν είναι αντιμικροβιακά



Σχήμα 1. Αλγόριθμος για τη διάγνωση δερματικών εκδηλώσεων φαρμακευτικής υπερευαισθησίας (προσαρμοσμένος από BrockowK, Arden-JonesMR, MockenhauptM, AbererW, BarbaudA, CaubetJC, SpiwakR, TorresMJ, MortzCG. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. Allergy. 2019 Jan;74(1):14-27)

(amoxicillin, teicoplanin, vancomycin, co-trimoxazole), ΜΣΑΦ (paracetamol, ibuprofen, nimesulide, naproxen, metamizol), barbiturates, sulphonamides²³.

- Αντιδράσεις Φωτοευαισθησίας. Η φαρμακοεξαρτώμενη αντίδραση φωτοευαισθησίας αναφέρεται στην εμφάνιση δερματικού εξανθήματος από την αλληλεπίδραση μεταξύ συγκεκριμένης χημικής ουσίας και του φωτός²⁴. Στον γενικό πληθυσμό αποτελεί το 8% των φαρμακευτικών δερματικών αντιδράσεων²⁵, ωστόσο στα παιδιά δεν είναι τόσο συχνή λόγω της μη χρήσης των φαρμάκων που την προκαλούν, όπως: hydrochlorothiazide και doxycycline. Διακρίνεται σε φωτοτοξική και φωτοαλλεργική, αν και πολλές φορές δεν είναι δυνατόν κλινικά να γίνει η διάκριση μεταξύ τους²⁶. Στη φωτοτοξική αντίδραση η ακτινοβολία αλληλοεπιδρά με τη χημική ουσία και προκαλεί τη δημιουργία ελευθέρων ριζών με κυτταροτοξική δράση. Υπάρχουν 3 κατηγορίες φωτοτοξικών αντιδράσεων²⁷. Η πρώτη συνίσταται σε έντονο και επιβραδυνόμενο ερύθημα και οίδημα που εμφανίζεται 8 με 24 ώρες μετά την έκθεση στο ηλιακό φως. Η hydrochlorothiazide αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα. Στο δεύτερο τύπο ερύθημα χωρίς οίδημα, αλλά με τοπικό κνησμό και αίσθημα καύσου εμφανίζεται μέσα σε 30 λεπτά από την έκθεση στο φως και διαρκεί για μια ή δυο ημέρες. Η doxycycline και τα παράγωγα της πίσσας λιθανθράκων (coal-tar), όπως η anthracene και η acridine, αποτελούν παραδείγματα. Ο τρίτος τύπος σχετίζεται με τις πορφυρίνες και εκδηλώνεται ως ταχύ, παροδικό, κνιδωτικού τύπου εξάνθημα που ενεργοποιείται από τον φωτισμό δωματίου. Αντίθετα, οι φωτοαλλεργίες χρειάζονται μια περίοδο ευαισθητοποίησης πριν από την εκδήλωση των συμπτωμάτων και χαρακτηρίζονται από κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνησμό και εκζεματοειδή δερματίτιδα 1 με 14 ημέρες μετά την έκθεση στο φάρμακο. Δεν εμφανίζονται μόνο σε εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές και ούτε παρουσιάζουν υπέρχρωση, όπως οι φωτοτοξικές αντιδράσεις. Οι φωτοαλλεργικές αντιδράσεις πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από τον λύκο και την ηλιακή κνίδωση. Κοινά φάρμακα που προκαλούν φωτοαλλεργία είναι οι tetracycline, doxycycline, nalidixic acid, voriconazole, amiodarone, hydrochlorothiazide, naproxen, piroxicam, chlorpromazine και thioridazine.

- Αγγειίτιδα. Πιο κοινός τύπος είναι η λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα που εκδηλώνεται με ψηλα-

φητή πορφύρα, πετέχειες και πομφόλυγες. Μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση του δέρματος. Όταν συνοδεύεται από πυρετό, αρθραλγία, αιματουρία ή πρωτεϊνουρία, και λεμφαδενοπάθεια, τότε η ορονοσία (serum sickness) πρέπει να αποκλειστεί. Κλασικό παράδειγμα φαρμάκου σχετιζόμενου με ορονοσία είναι η cefaclor. Φάρμακα που προκαλούν αγγειίτιδα είναι τα ΜΣΑΦ και τα β-λακταμικά αντιβιοτικά.

Τα τυπικά κλινικά συμπτώματα των διαφόρων αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα φάρμακα, καθώς και τα χαρακτηριστικά γνωρίσματά τους αναγράφονται στους **πίνακες 2** και **3**. Φωτογραφίες από τα κοινά φαρμακευτικά εξανθήματα υπάρχουν στην **εικόνα 1**.

Διαφορική διάγνωση αντιδράσεων φαρμακευτικής ευαισθησίας

Το πιο καίριο ερώτημα που έχει ο γενικός παιδίατρος είναι εάν το εξάνθημα οφείλεται στο φάρμακο ή σε λοίμωξη²⁸. Ειδικά στα παιδιά το πιθανότερο αίτιο εξανθήματος είναι οι ιογενείς λοιμώξεις και συγκεκριμένα η ιοί της ιλαράς, ερυθράς, το λοιμώδες ερύθημα (parvovirus B19), το αιφνίδιο εξάνθημα (HHV-6 λοίμωξη) και η οστρακιά (group A streptococcus)²⁹. Η δυσκολία στη διάγνωση οφείλεται στο γεγονός πως το αντιβιοτικό συνταγογραφείται κατά τη διάρκεια της λοίμωξης, ωστόσο η βιβλιογραφία αναφέρει πως η συντριπτική πλειοψηφία των εξανθημάτων οφείλονται στην ιογενή λοίμωξη²⁹. Η χρονολογική συσχέτιση μεταξύ της εκδήλωσης του εξανθήματος και της έναρξης της φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες. Εάν η διάγνωση δεν είναι προφανής, συνίσταται η αποφυγή του αντιβιοτικού και η παραπομπή σε Παιδοαλλεργιολόγο.

Η οξεία ιδιοπαθής κνίδωση είναι επίσης μια από τις νόσους που πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από την ΑΥΦ. Η οξεία κνίδωση δύναται, επίσης, να προκληθεί και από τη λοίμωξη. Σωστή λήψη ιστορικού μπορεί να βοηθήσει τον παιδίατρο. Ιδιαίτερη προσοχή χρήζει το γεγονός πως η κνίδωση κατά τη διάρκεια φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα της αναφυλαξίας.

Η ψωρίαση, ο ομαλός λειχήνας, το έκζεμα και η ροδόχρους πιτυρίαση ανήκουν στις παθήσεις που πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από τις ΑΥΦ. Η ψωρίαση συνήθως παρουσιάζεται με αργυρόχρωμες και λευκές

εφελκίδες πάνω σε σαφώς περιγεγραμμένες ερυθματώδεις πλάκες, με τυπική κατανομή που περιλαμβάνει το τριχωτό της κεφαλής, τις εκτατικές επιφάνειες των αγκώνων και των γονάτων. Η φλυκταινώδης μορφή της ψωρίασης πρέπει να διακριθεί από την AGEP. Επίσης, συγκεκριμένα φάρμακα μπορούν να πυροδοτήσουν ψωριασικές αλλοιώσεις (όπως beta-blockers και tumour necrosis factor [TNF], alpha-blockers)³⁰.

Ο ομαλός λειχήνας μπορεί να μοιάζει με ΚΒΕ, καθώς χαρακτηρίζεται από εξάνθημα με μικρές, επίπεδες, πολυγωνικές βλατίδες ερυθρού χρώματος. Προκαλούν έντονο κνησμό και εξαπλώνονται μέσα σε λίγες εβδομάδες. Η κλινική εκδήλωση του εκζέματος χαρακτηρίζεται από πιο εκτεταμένες βλάβες με απολέπιση (σε αντίθεση με τις μικρότερες και χωρίς απολέπιση βλάβες του ΚΒΕ).

Η ροδόχρους πιτυρίαση αρχικά παρουσιάζει μια ευμεγέθη πλάκα 2-5 εκατοστών που είναι ρόδινη και λεπιδώδης, και καλείται “μητρική πλάκα-herald patch”. Μετά από διάστημα 1-20 ημερών ακολουθεί ένα διάχυτο εξάνθημα από πανομοιότυπες πλάκες μικρότερης διαμέτρου, κυρίως στον κορμό και εγγύς των άκρων. Σπάνια εντοπίζεται στο πρόσωπο, στο τριχωτό της κεφαλής, στα άκρα και στα γεννητικά όργανα. Συνήθως το εξάνθημα είναι ασυμπτωματικό ή συνοδεύεται από ήπιο κνησμό, ενώ σπάνια προηγούνται του εξανθήματος συμπτώματα ιογενούς συνδρομής. Άλλες δερματολογικές νόσοι που πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από τις ΑΥΦ είναι ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, η δερματομυοσίτιδα, το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, η νόσος Kawasaki και η πορφύρα Schönlein-Henoch.

Πότε πρέπει να ανησυχεί ο παιδίατρος

Ο γενικός παιδίατρος πρέπει να είναι πολύ προσεκτικός στην αξιολόγηση του φαρμακευτικού εξανθήματος, καθώς η παρουσία κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος μπορεί να αποτελεί το αρχικό στάδιο των SJS/TEN, DRESS. Πρώιμα σημεία κινδύνου που υποδηλώνουν τη διάγνωση των SJS/TEN είναι η παρουσία μικρών φυσαλίδων ή εφελκίδων με ιώδες ή πορφυρό χρώμα σε δέρμα και βλεννογόνους, έντονος καύσος ή πόνος του δέρματος, πυρετός και καταβολή. Η παρουσία, επίσης, αιμορραγικών διαβρώσεων στους βλεννογόνους, η αποκόλληση του δέρματος και το θετικό σημείο Nikolsky πρέπει να θέτουν τη διάγνωση των SJS/TEN. Όσον αφορά τη διάγνωση του DRESS, το ΚΒΕ επεκτείνεται σε περισσότερο από το 50% της επιφάνειας του σώματος και ταυτόχρονα συνυπάρχει οίδημα προσώπου. Το οίδημα του προσώπου εμφανίζεται και στο AGEP. Η παρουσία υψηλού πυρετού πάνω από 38.5°C συνήθως υποδηλώνει την παρουσία AGEP, DRESS και SJS/TEN.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως το DRESS αρχίζει με εξάνθημα, ακολουθούμενο από ηωσινοφιλία μετά από μερικές ημέρες (συνήθως περισσότερο από 1 εβδομάδα αργότερα), και στη συνέχεια από προσβολή του ήπατος μετά από μια ακόμη εβδομάδα. Επομένως, πρέπει να γίνονται διαδοχικές εργαστηριακές εξετάσεις για την ορθή διάγνωση του DRESS, ειδικά όταν τα τυπικά κλινικά συμπτώματα είναι παρόντα.

Το **σχήμα 1** περιέχει ένα προτεινόμενο αλγόριθμο για τη διάγνωση των δερματικών αντιδράσεων φαρμακευτικής υπερευαισθησίας. ■

«Drug allergy: what is important for the pediatrician to be aware of»

Konstantinos Kakleas MD, MRCPCH, MSc, PhD

Pediatrician-Pediatric Allergist

1st Department of Pediatrics of the National and Kapodistrian University of Athens

The general pediatrician often has to examine patients who develop hypersensitivity drug reactions (HDR). These reactions mainly present with symptoms from the skin, nevertheless other organs and systems may be affected, such as the respiratory system, gastrointestinal and renal system. The main dilemma that pediatricians face on such occasions is whether a patient who receives medical treatment develops clinical manifestations as a part of the underlying condition or the drug itself. HDR classification which is based on the chronology between the onset of treatment and the development of the reaction, as well as the morphologic characteristics of the skin manifestations, can lead to prompt diagnosis and treatment of the reaction. HDR are immediate when they present within 1-6 hours after the first dose of the medication and delayed when

they occur later, whereas the commonest immediate HDR from the skin is urticaria/angioedema and the most frequent delayed is maculopapular rash. The general pediatrician has to be very cautious when interpreting any pharmaceutical rash, since the presence of fever and malaise, as well as hemorrhagic erosions on the mucosae could be the initial manifestation of a more severe HDR that needs to be referred to the hospital. General pediatricians training on HDR recognition, will result not only in the prompt diagnosis and correct treatment, but also in the identification of those patients who require referral to the pediatric allergist or to the hospital for further investigations and treatment. This in turn will increase the parental confidence to the family pediatrician, but also will reduce the workload from unnecessary referrals to the tertiary health system.

KEY WORDS: hypersensitivity reactions, drugs, children, rashes

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69:420-437
2. Brockow K. *Drug Allergy: Definitions and Phenotypes*. St. Louis, MO: Elsevier; 2018
3. Brockow K, Arden-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, Spiewak R, Torres MJ, Mortz CG. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019 Jan;74:14-27.
4. Torres MJ, Romano A, Celik G, Demoly P, Khan DA, Macy E, Park M, Blumenthal K, Aberer W, Castells M, Barbaud A, Mayorga C, Bonadonna P. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clin Transl Allergy*. 2017 Mar 13;7:7.
5. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:309-16.
6. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022 Mar;77:734-766.
7. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018 Aug;73:1575-1596.
8. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022 Feb;77:357-377.

REFERENCES

9. Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Drug-Induced Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Nov;37:629-641.
10. Crisafulli G, Franceschini F, Caimmi S, Bottau P, Liotti L, Saretta F, Bernardini R, Cardinale F, Mori F, Caffarelli C. Mild cutaneous reactions to drugs. *Acta Biomed.* 2019 Jan 28;90:36-43.
11. Bircher AJ, Scherer K. Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Med Clin North Am.* 2010;94:711-725.
12. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: survey in a private practice setting. *Arch Dermatol.* 2000;136:849-854.
13. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology.* 2005;209:123-9.
14. Chew C, Goenka A. QUESTION 2: Does amoxicillin exposure increase the risk of rash in children with acute Epstein-Barr virus infection. *Arch Dis Child.* 2016;101:500-2.
15. Roujeau JC, Mockenhaupt M, Guillaume JC, Revuz J. New evidence supporting cyclosporine efficacy in epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2017;137:2047-2049.
16. Watanabe R, Watanabe H, Sotozono C, Kokaze A, Iijima M. Critical factors differentiating erythema multiforme majus from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN). *Eur J Dermatol.* 2011 Nov-Dec;21:889-94.
17. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparthy K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas).* 2021 Aug 28;57:895.
18. Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg.* 2014;33:10-16
19. De A, Das S, Sarda A, Pal D, Biswas P. Acute Generalised Exanthematous Pustulosis: An Update. *Indian J Dermatol.* 2018 Jan-Feb;63:22-29.
20. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169:1071-1080
21. Shin HT, Chang MW. Drug eruptions in children. *Curr Probl Pediatr.* 2001;31:207-234.
22. Alissa R, Segal , Kevin M. Doherty, John Leggott, Barrett Zlotoff. Cutaneous Reactions to Drugs in Children. *Pediatrics.* 2007;120:e 1082.
23. Ott H. 3rd ed. New York: Wiley; 2011. Hypersensitivity reactions to drugs. *Harper's textbook of pediatric dermatology*; pp. 183.1-183.14.
24. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol.* 2016;34:571-81.
25. Selvaag E. Clinical drug photosensitivity: a retrospective analysis of reports to the Norwegian Adverse Drug Reactions Committee from the years 1970-1994. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1997;13:21-23.
26. Drucker AM, Rosen CF, Drug Saf. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. 2011;34:821-37.
27. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf.* 2002;25:345-372.
28. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Jankulovic M, Cirkovic Velickovic T, Tmusic V, et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children – our 10-year experience in allergy work-up. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:533-538.
29. Goodyear HM, Laidler PW, Price EH, Kenny PA, Harper JL. Acute infectious erythemas in children: a clinico-microbiological study. *Br J Dermatol.* 1991;124:433-438.
30. Rongioletti F, Fiorucci C, Parodi A. Psoriasis induced or aggravated by drugs. *J Rheumatol Suppl.* 2009;83:59-61.

Προνήπιο 17 μηνών με παρατεινόμενο εμπύρετο στην εποχή της πανδημίας COVID-19.

Αθανάσιος Έξαρχος

Ειδικευόμενος Παιδιατρικής

Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το παρατεινόμενο εμπύρετο ή αλλιώς πυρετός αγνώστου αιτιολογίας είναι μια κλινική οντότητα που αποτελεί διαγνωστική πρόκληση για τον κλινικό γιατρό. Το αιτιολογικό φάσμα είναι ιδιαίτερα ευρύ και περιλαμβάνει συγκεκριμένα λοιμώδη νοσήματα, ρευματολογικές και αυτοάνοσες παθήσεις, κακοήθειες αλλά και ιδιαίτερες καταστάσεις, όπως ο πυρετός κεντρικής αιτιολογίας ή ο φαρμακευτικός πυρετός μεταξύ άλλων. Μια σύγχρονη νοσολογική οντότητα που θα πρέπει να συμπεριληφθεί στα πλαίσια διερεύνησης παρατεινόμενου εμπυρέτου εν μέσω της πανδημίας COVID-19 είναι και το πολυσυστηματικό υπερφλεγμονώδες σύνδρομο σχετιζόμενο με COVID-19 (MIS-C). Ωστόσο, σε κάθε περίπτωση, απαιτείται διεξοδική διερεύνηση του περιστατικού για την αποκάλυψη του υποκείμενου αιτίου. Στόχος είναι η έγκαιρη κλινική σκέψη, η επιβεβαίωση της διάγνωσης και η άμε-

ση κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση που σε ορισμένες περιπτώσεις αποβαίνει σωτήρια για τη ζωή του ασθενούς.

Παρουσιάζεται περίπτωση προνήπιου που εμφάνισε παρατεινόμενο εμπύρετο εν μέσω περιόδου υψηλού επιπολασμού της νόσου COVID-19 στον γενικό πληθυσμό. Συνοδά παρατηρήθηκε βουβωνική λεμφαδενίτιδα, ενώ από το ατομικό ιστορικό αναφερόταν έκθεση του πατέρα σε θετικό κρούσμα COVID-19. Αρχικά η κλινική εικόνα του ασθενούς αποδόθηκε σε MIS-C, ωστόσο μετά από μη ανταπόκριση στη χορηγηθείσα θεραπεία πραγματοποιήθηκε ένας πιο ενδελεχής έλεγχος που ανέδειξε δευτεροπαθές αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο. Περαιτέρω διερεύνηση του περιστατικού ανέδειξε υποκείμενη κακοήθεια (ALK + αναπλαστικό λέμφωμα) ως αίτιο πυροδότησης του αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΗΤΗΡΙΟΥ: COVID-19, SARS CoV2, αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, ALK+ λέμφωμα, παρατεινόμενο εμπύρετο

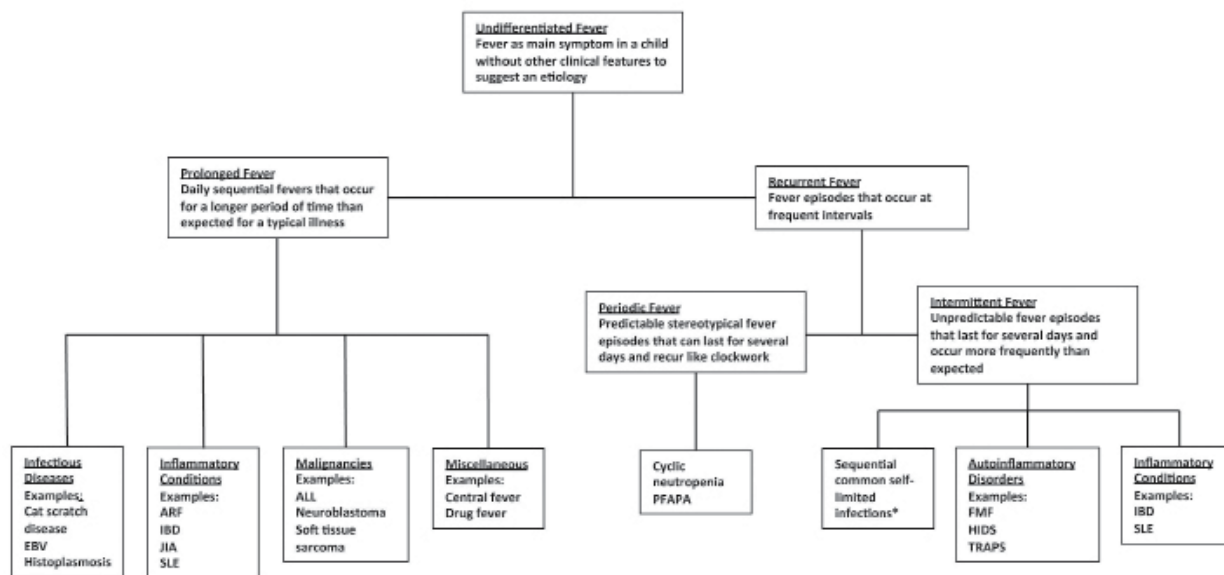
Εισαγωγή

Το παρατεινόμενο εμπύρετο ή πυρετός αγνώστου αιτιολογίας αναφέρεται σε περιπτώσεις ασθενών που εμφανίζουν πυρετική κίνηση με θερμοκρασία σώματος > 38°C τουλάχιστον σε μία μέτρηση την ημέρα για

διάστημα μεγαλύτερο των 14 ημερών, χωρίς ωστόσο σαφή αιτία προέλευσης του εμπυρέτου.^[1] Στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται σε λοιμώξεις, ενώ ακολουθούν αυτοάνοσα/ρευματολογικά και κακοήθη νοσήματα. Σε περίπου ένα τέταρτο των παιδιατρικών

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Αθανάσιος Έξαρχος, E-mail: thanosex2525@hotmail.com, Phone:+306974882830



Εικόνα 1. Διαγνωστικός αλγόριθμος πυρετού αγνώστου αιτιολογίας¹⁴

ασθενών το παρατεινόμενο εμπύρετο υφίεται αυτόματα χωρίς να τεθεί σαφής διάγνωση.²

Περιγραφή Περίπτωσης

Άρρεν 17 μηνών, με ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, διακομίσθηκε στην Πανεπιστημιακή Ογκολογική-Αιματολογική Μονάδα (Π.Ο.Αι.Μ) από παιδιατρική κλινική στην οποία νοσηλεύονταν λόγω παρατεινόμενου εμπυρέτου. Η παρούσα νόσος άρχονταν από 10ημέρου προ της εισαγωγής στην παιδιατρική κλινική με εμπύρετο έως 39,4°C και διαρροϊκές κενώσεις. Αξιοσημείωτα στοιχεία από το πρόσφατο ιστορικό αποτελούσαν ο εμβολιασμός κατά του ιού της ανεμευλογιάς 4 ημέρες προ της έναρξης του εμπυρέτου και αναφερόμενη επαφή του πατέρα με θετικό κρούσμα COVID-19 πέντε εβδομάδες προ της εμφάνισης του εμπυρέτου του τέκνου.

Κατά την εισαγωγή στην παιδιατρική κλινική, το προνήπιο ήταν σε καλή γενική κατάσταση με ήπια ερυθρότητα παρίσθμιων, μικροκηλιδώδες εξάνθημα και βουβωνική λεμφαδενίτιδα κυρίως δεξιά, άνωθεν του εμβολιασμού κατά της ανεμευλογιάς. Ο αρχικός έλεγχος ανέδειξε λευκοπενία με λεμφοκυττάρωση (WBC: 3430/μL, Λ: 70,7%), θρομβοπενία (PLT: 110000/

μL), αναιμία (Hb: 10,4 gr/dL), αρνητικούς δείκτες φλεγμονής (CRP, PCT), ήπια διεύρυνση μεσοθωρακίου στην ακτινογραφία θώρακος πιθανά λόγω του θύμου αδένος και πολλαπλούς αντιδραστικούς λεμφαδένες στον υπέρηχο κοιλίας/βουβώνων. Η καρδιολογική εξέταση ανέδειξε μικρή περικαρδιακή συλλογή, ήπια διάταση της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, με αυξημένη ηχογένεια του τοιχώματός της και φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης.

Αρχικά πραγματοποιήθηκε έλεγχος για ιούς του αναπνευστικού με film array, στοχευμένος έλεγχος για SARS-COV-2 (PCR, αντιγόνο, αντισώματα), RSV, γρίπη A/B, EBV, CMV, HBV, HAV, HCV, μυκόπλασμα και κοινά μικρόβια (καλλιέργειες αίματος, ούρων, φαρυγγικού επιχρίσματος), χωρίς παθολογικά ευρήματα. Εστάλη ανοσολογικός έλεγχος (IgA, IgM, IgG C3, C4, ANA, a-dsDNA) χωρίς ευρήματα και ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος ο οποίος ανέδειξε πανκυτταροπενία και εντονότατη ανοσολογική ενεργοποίηση, συμβατή με υπερφλεγμονώδες σύνδρομο. Βάσει τον κριτηρίων του ΠΟΥ, ετέθη ως πιθανή διάγνωση το πολυσυστηματικό υπερφλεγμονώδες σύνδρομο σχετιζόμενο με COVID-19 (MIS-C).³ Θεραπευτικά χορηγήθηκε εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή με κεφοταξίμη/τείκοπλα-

Πίνακας 1. ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΤΟΥ ΠΥΡΕΤΟΥ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	ΔΙΑΓΝΩΣΗ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΥΠΟΨΙΑ
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ		
Ορολογικός έλεγχος Bartonella	Νόσος εξ ονύχων γαλής	Έκθεση σε γάτες, εκδορές, τοπική λεμφαδενοπάθεια
Ορολογικός έλεγχος EBV	Λοιμώδης μονοκυρήνωση	Κακουχία, λεμφαδενοπάθεια, κυτταροπενίες, αυξημένα ηπατικά ένζυμα
Αντιγονικός έλεγχος για Histoplasma	Ιστοπλάσμωση	Έκθεση σε πτηνά, παραμονή σε περιοχές υψηλού επιπολασμού της νόσου
Αντιγονικός έλεγχος για Blastomyces	Βλαστομύκωση	Δερματικές βλάβες, έκθεση σε κάστορες, λιμνάζοντα νερά/έλη
Ορολογικός έλεγχος για Brucella	Βρουκέλλωση	Κατανάλωση μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών
Ορολογικός έλεγχος για Toxoplasma	Τοξοπλάσμωση	Έκθεση σε γάτες ή λύματά τους, κατανάλωση μη καλά ψημένου κρέατος
Ορολογικός έλεγχος για Francisella	Τουλαραιμία	Δήγμα κρότωνα, κυνήγι λαγού
Mantoux, IGRA	Φυματίωση	Έκθεση σε ενεργή νόσο, ταξίδι σε περιοχή που ενδημεί η νόσος
Έλεγχος Ab/Ag HIV ή PCR	HIV	Κυτταροπενία, σεξουαλική δραστηριότητα, χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών, σύνδρομο ομοιάζον με EBV λοίμωξη
Καλλιέργειες αίματος για σαλμονέλα	Τυφοειδής πυρετός	Ταξίδι, ηπατομεγαλία, ερυθρές κηλίδες
Μικροσκόπηση αίματος για παράσιτα	Ελονοσία	Ταξίδι, αναιμία
Αντιγονικός έλεγχος για Chlamydophila psittaci	Ψιττάκωση	Έκθεση σε πτηνά οικόσιτα και μη
Ορολογικός έλεγχος για Coxiella Burnetii	Πυρετός Q	Συμμετοχή σε γεννήσεις ζώων
Ορολογικός έλεγχος για Leptospira	Λεπτοσπείρωση	Ταξίδι, κολύμβηση σε λίμνες/ποτάμια
ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ/ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ		
ASTO, anti-DNAse B	Ρευματικός πυρετός	Καρδιακό φύσημα, μεταναστευτική αρθρίτιδα, ερύθημα
Καλπροτεκτίνη/Mayer κοπράνων	ΙΦΝΕ	Κακουχία, αναιμία, μεταβολές κενώσεων, κοιλιαγία, απώλεια βάρους
ANA, RF, C3,C4	Λοιπά αυτοάνοσα, ρευματολογικά νοσήματα	Αρθρίτιδα, αναιμία, πρωτεϊνουρία, εξανθήματα
ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ		
Μικροσκόπηση περιφερικού αίματος, βιοψία λεμφαδένα/μυελού οστών	Λευχαιμία, λέμφωμα	Κυτταροπενίες, απώλεια βάρους, αιμορραγία, πετέχιες, λεμφαδενοπάθεια, νυχτερινοί ιδρώτες
ΛΟΙΠΑ ΑΙΤΙΑ		
T4, TSH	Υπερθυρεοειδισμός	Τρόμος, απώλεια βάρους, τριχόπτωση
U/S ή CT κοιλίας	Μάζα κοιλίας	Ψηλαφητός όγκος, κοιλιαγία, απώλεια βάρους, ιστορικό χειρουργείων, εναλλαγές κενώσεων
CT παραρρίνιων κόλπων	Παραρρινοκολπίτιδα	Κεφαλαγία, ρινική συμφόρηση

Πίνακας 2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Παθολογικές μεταβολές στα γονίδια σχετιζόμενα με το HLH	PRF1, UNC13D, STXBP2, STX11
Παθολογικές μεταβολές σε γονίδια σχετιζόμενα με την κοκκίωση και την πήξη	RAB27A, LYST, AP3B1
Φυλοσύνδετο λεμφοϋπερπλασιαστικό σύνδρομο	SH2D1A, XIAP
Σύνδρομο Chediak – Higashi	
Σύνδρομο Gricelli	
Σύνδρομο DiGeorge	
Σύνδρομο Omenn's	

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΣ ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Λοιμώξεις	
Αυτοάνοσα/Ρευματολογικά νοσήματα	
Αιματολογικά/Ογκολογικά νοσήματα	
Παρατεταμένη χρήση φαρμάκων/ουσιών	Φαινυτοΐνη, παρεντερική σίτιση

Πίνακας 3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ (HLH-2004 PROTOCOL)

A) Γενετική διαταραχή συμβατή με HLH ή

B) 5 από τα 8 παρακάτω κλινικοεργαστηριακά κριτήρια:

1. Εμπύρετο	
2. Σπληνομεγαλία	
3. Κυτταροπενία σε 2 ή περισσότερες σειρές	Hb < 9 gr/dL PLTs < 100.000/mL Neutrophils < 1000/ml
4. Υπερτριγλυκεριδαιμία ή υποϊνωδογοναιμία	TRG > 265 mg/dL Fibrinogen < 140mg/dL
5. Υπερφερριτιναιμία	Ferritin > 500ng/mL
6. Αυξημένο sCD25	sCD25 > 2400 U/mL
7. Χαμηλή/Απούσα δραστικότητα NK-κυττάρων	
8. Αιμοφαγοκυττάρωση	Σε μυελό οστών/ήπαρ/σπλήνα/λεμφαδένες

νίνη, γ-σφαιρίνη (4gr/kg), μεθυλπρεδνιζολόνη (2mg/kg/24ωρο και κατόπιν 30mg/kg/24ωρο), διπυριδαμόλη σε αντιθρομβωτική δόση (2mg/kg/24ωρο) και εν συνεχεία αγωγή με αναστολέα των υποδοχέων τύπου Ι της ιντερλευκίνης-1 (Anakinra)⁴.

Λόγω κλινικής και εργαστηριακής επιδείνωσης, ο ασθενής μεταφέρθηκε σε ΜΕΘ για συνέχιση της αγωγής και περαιτέρω υποστήριξη. Στον εργαστηριακό έλεγχο χαρακτηριστικά ευρήματα αποτελούσαν η πανκυτταροπενία (WBC: 2070/μL με neut: 660/μL, Hb: 7,3 gr/dL, PLT: 95.000/μL), η υπερτρανσαμινασαιμία (SGOT:116 IU/L), η υπερτριγλυκεριδαιμία (288 mg/dL), οι αυξημένες τιμές LDH (798 IU/L) και φερριτίνης (445 ng/mL), καθώς και οι διαταραχές στον έλεγχο πήξης με αυξημένη τιμή D-dimers (4,6) και μη μετρήσιμο ινωδογόνο, ενώ οι λοιποί δείκτες φλεγμονής (CRP, PCT, TKE) παρέμεναν αρνητικοί. Η MRI εγκεφάλου-θώρακος-κοιλίας ανέδειξε ασκική συλλογή, μεσεντέρια και βουβωνική λεμφαδενίτιδα, ηπατοσπληνομεγαλία και παρουσία λεμφαδένων στην περιοχή του μεσοθωρακίου, ενώ το μυελόγραμμα ανέδειξε σημαντική αιμοφαγοκυττάρωση.

Πληρώντας κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου (ΑΦΣ), αποφασίστηκε η μεταφορά του ασθενούς σε εξειδικευμένο αιματολογικό τμήμα (Π.Ο.Αι.Μ). Κατά την εισαγωγή του στο τμήμα, ο ασθενής παρουσίαζε πετεχειώδες εξάνθημα κορμού, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, διατεταμένη κοιλία λόγω του ασκίτη και της ηπατοσπληνομεγαλίας, βουβωνικούς λεμφαδένες άμφω. Ο εργαστηριακός έλεγχος επιβεβαίωσε την πανκυτταροπενία (Neut:900/μL, Hb:10,3gr/dL, PLTs:30.000/μL), υπερτριγλυκεριδαιμία (312mg/dL), αυξημένη φερριτίνη (1851ng/mL) και ινωδογόνο στα κατώτερα φυσιολογικά όρια (188mg/dL) μετά τη χορήγηση δύο δόσεων ανθρώπινου ινωδογόνου. Θεραπευτικά συνεχίστηκε ο αλγόριθμος αντιμετώπισης ΑΦΣ με ολοκλήρωση των ώσεων μεθυλπρεδνιζολόνης, συνέχιση της αγωγής με Anakinra κι έναρξη ετοπσίδης. Παράλληλα, έγινε προσπάθεια αναζήτησης του αιτίου του ΑΦΣ. Εστάλη γενετικός έλεγχος πρωτοπαθούς ΑΦΣ και, έχοντας ήδη αποκλείσει κοινές λοιμώξεις και ρευματολογικά νοσήματα, διερευνήθηκε υποκείμενη κακοήθεια. Εστάλη έλεγχος περιφερικού αίματος για ανίχνευση του NPM-ALK με PCR, ο οποίος απέβη θετικός, κατευθύνοντας έτσι τη διάγνωση σε νοσήματα

που εκφράζουν το συγκεκριμένο μετάγραφο, όπως λέμφωμα ή συστηματική ιστιοκυττάρωση. Η διάγνωση του μεγαλοκυτταρικού αναπλαστικού λεμφώματος ALK-1/p80+ επιβεβαιώθηκε άμεσα με βιοψία βουβωνικού λεμφαδένα, οπότε και ο ασθενής ξεκίνησε θεραπεία βάσει πρωτοκόλλου ALCL99, παρουσιάζοντας άμεση κλινικοεργαστηριακή ανταπόκριση με ύφεση του εμπυρέτου και σταδιακή ανάκαμψη των δεικτών που είχαν επηρεαστεί στα πλαίσια του δευτεροπαθούς αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου.

Συζήτηση

Ο όρος «παραινόμενο εμπύρετο» ή «πυρετός αγνώστου αιτιολογίας» αποτελεί διαγνωστική πρόκληση για τον σύγχρονο παιδίατρο, καθότι προκαλείται από πλειάδα οντοτήτων οι οποίες θα πρέπει να συμπεριληφθούν στη διαγνωστική του φαρέτρα (Εικόνα 1). Σε πρότερες μελέτες σχετικά με τον πυρετό αγνώστου αιτιολογίας στον παιδιατρικό πληθυσμό οι λοιμώξεις αποτελούσαν έως και 52% των περιπτώσεων. Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονταν ιογενείς συνδρομές, λοιμώξεις του ουροποιητικού, η οστεομυελίτιδα αλλά και ιδιαίτερες παθήσεις, όπως η φυματίωση, η ελονοσία και ο τυφοειδής πυρετός. Οι συστηματικές φλεγμονώδεις παθήσεις αποτελούσαν το 10-20% και οι νεοπλασματικές παθήσεις το 4-13%. Ένα ποσοστό της τάξης του 12-20% δεν έλαβαν σαφή διάγνωση.⁵

Ένα νεοεμφανισθέν αίτιο εμπυρέτου που μπορεί να διαδράμει για τρία ή και περισσότερα 24ωρα χωρίς σαφή εστία προέλευσης και που θα πρέπει να λάβει υπόψη του ο παιδίατρος στην εποχή της πανδημίας COVID-19 που διανύουμε είναι το πολυσυστηματικό υπερφλεγμονώδες σύνδρομο σχετιζόμενο με COVID-19 στα παιδιά (MIS-C). Χαρακτηρίζεται από κλινικά σοβαρή νόσο που χρήζει νοσηλείας και η οποία σχετίζεται άμεσα με πρόσφατη αποδεδειγμένη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 (RT-PCR, τεστ αντιγόνου ή αντισώματα) ή με πιθανή επαφή του ασθενούς με κρούσμα.⁶ Τα παιδιά που αναπτύσσουν MIS-C είναι γενικά προηγουμένως υγιή άτομα. Η πρωτογενής λοίμωξη COVID-19 σε αυτούς τους ασθενείς είναι γενικά ήπια ή ασυμπτωματική. Συνήθως αναζητούν ιατρική περίθαλψη την 3^η-5^η μέρα μετά την εμφάνιση επίμονου πυρετού > 38°C που μπορεί να συνοδεύεται από γαστρεντερικά συμπτώματα (πόνος, έμετος, διάρροια),

ενδείξεις βλεννογονοδερματικής φλεγμονής (εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα) και που χαρακτηρίζεται εργαστηριακά από λεμφοπενία και υψηλές τιμές δεικτών φλεγμονής. Ένα υποσύνολο ασθενών με MIS-C αναπτύσσει σοβαρή νόσο με καρδιακή συμμετοχή (υπόταση/σοκ, μυοκαρδίτιδα, διάταση των στεφανιαίων αγγείων). Ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες σε συνδυασμό με υποστηρικτική θεραπεία έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του MIS-C, οδηγώντας στις περισσότερες περιπτώσεις στην άμεση επίλυση της φλεγμονής.⁷

Στον παιδιατρικό ασθενή που συνεχίζει να πυρέσσει και να έχει επηρεασμένη κλινική εικόνα παρά τη χορήγηση αντιμικροβιακών σκευασμάτων ευρέως φάσματος, κι εφόσον ο ενδεδειγμένος έλεγχος για πιθανή μικροβιακή προέλευση του εμπυρέτου του είναι αρνητικός, θα πρέπει να τίθεται η υποψία είτε κακοήθους νοσήματος είτε αυτοάνοσου μηχανισμού πρόκλησης του εμπυρέτου του (Πίνακας 1). Μεταξύ των χρόνιων φλεγμονωδών και αυτοάνοσων διαταραχών που μπορούν να εμφανιστούν ως παρατεινόμενο εμπύρετο είναι οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), ο ρευματικός πυρετός, η κοκκιωμάτωση Wegener, η σαρκοείδωση, η Νόσος Behcet και τα ιστιοκυτταρικά σύνδρομα⁸.

Η Αιμοφαγοκυτταρική Λεμφοϊστιοκυττάρωση ή Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο αποτελεί τον κυριότερο εκπρόσωπο της κατηγορίας II των ιστιοκυτταρικών συνδρόμων. Πρόκειται για σπάνιο, δυνητικά θανατηφόρο σύνδρομο έντονης ανοσοδιέγερσης με ελλιπή ανοσορρύθμιση που συχνά υποδιαγιγνώσκεται. Η συχνότητα εμφάνισης του ΑΦΣ στους παιδιατρικούς ασθενείς <18 ετών υπολογίζεται σε 1 στα 100.000 περιστατικά. Χαρακτηριστικό του είναι η αυξημένη δραστηριότητα των φαγοκυττάρων, συγχρόνως με μη αποτελεσματική έναρξη της απόπτωσης και μειωμένη δραστηριότητα των T και NK κυττάρων. Η συστηματική διέγερση κι ενεργοποίηση των μακροφάγων είναι εκείνη που οδηγεί στον καταρράκτη των φλεγμονωδών κυτταροκινών (cytokine storm syndrome) και στην κλινική εικόνα της νόσου.⁹ Το ΑΦΣ διακρίνεται σε πρωτοπαθές και δευτεροπαθές. (Πίνακας 2). Το πρωτοπαθές εμφανίζεται σε μικρότερες ηλικίες και είτε κληρονομείται με υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα ή είναι αποτέλεσμα *de novo* μετάλλαξης, ενώ το δευ-

τεροπαθές σχετίζεται κυρίως με ιογενείς, βακτηριακές, μυκητιασικές και παρασιτικές λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα και κακοήθεις διαταραχές σε ασθενείς χωρίς συγκεκριμένο γενετικό υπόστρωμα.¹⁰

Η διάγνωση του ΑΦΣ τίθεται εφόσον πληρούνται τουλάχιστον πέντε από τα ακόλουθα κριτήρια (HLH 2004): πυρετός, σπληνομεγαλία, κυτταροπενία που επηρεάζει τουλάχιστον δύο από τις τρεις σειρές στο περιφερικό αίμα, υπερτριγλυκεριδαιμία και/ή υποϊνωδογοναιμία, αιμοφαγοκυττάρωση σε εξέταση μυελού των οστών, χαμηλή ή απύουσα φυσική δραστηριότητα φονικών κυττάρων (NK), υπερφερριτιναιμία και αυξημένος διαλυτός υποδοχέας CD25. (Πίνακας 3) *Η αιμοφαγοκυττάρωση στο μυελό των οστών αποτελεί, όπως βλέπουμε, μόνο ένα από τα οκτώ κριτήρια διάγνωσης και η απουσία της δε θα πρέπει να αποτελεί εμπόδιο στην άμεση έναρξη θεραπείας εφόσον πληρούνται τα άλλα διαγνωστικά κριτήρια.*¹¹

Η αντιμετώπιση του ΑΦΣ στοχεύει στην υποστηρικτική φροντίδα του ασθενούς και τον έλεγχο του υπερδιεγερμένου ανοσοποιητικού συστήματος, περιλαμβάνοντας κορτικοστεροειδή και ανοσοσφαιρίνη (IVIg). Επί μη ανταπόκρισης συστήνονται Anakinra, κυκλοσπορίνη και ετοποσιδή. Περισσότερο από το 10% των ασθενών με ΑΦΣ πεθαίνουν εντός 2 μηνών από τη διάγνωση λόγω αιμορραγίας των σπλαχνικών οργάνων, ευκαιριακών λοιμώξεων και πολυοργανικής ανεπάρκειας. Ως εκ τούτου, απαιτείται άμεση παρέμβαση, ακολουθούμενη από αναζήτηση και κατάλληλη θεραπεία των υποκείμενων διαταραχών.¹²

Κι ενώ στην περίπτωση του πρωτοπαθούς ΑΦΣ ο γονιδιακός έλεγχος μπορεί να εντοπίσει την εξαλλαγή που οδηγεί στην πρόκληση της νόσου, στην περίπτωση του δευτεροπαθούς ΑΦΣ απαιτείται εκτενής έλεγχος λόγω της πλειάδας των αιτιών αυτού. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το δευτεροπαθές ΑΦΣ μπορεί να εμφανιστεί σχεδόν με οποιαδήποτε μόλυνση ή κακοήθεια. Οι πιο συχνές λοιμώξεις περιλαμβάνουν ιούς DNA (EBV, κυτταρομεγαλοϊό και αδενοϊό) και ενδοκυτταρικά παθογόνα (π.χ. Leishmania), αλλά ο κατάλογος των λοιμώξεων που έχουν αναφερθεί ότι σχετίζονται με εμφάνιση ΑΦΣ είναι εκτενής και επηρεάζεται από τη γεωγραφική περιοχή (λεισμανίαση και ασθένειες που μεταδίδονται από κρότωνα), εποχή (ιοί γρίπης, ασθένειες που μεταδίδονται από κρότωνα) και κοινωνικο-

οικονομική κατάσταση (φυματίωση). Κακοήθειες που σχετίζονται με ΑΦΣ είναι οι λευχαιμίες και τα λεμφώματα, ιδιαίτερα Τ-κυττάρων και ΝΚ-κυττάρων, το διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β-κυττάρων, το λέμφωμα Hodgkin, και σπανιότερα συμπαγείς όγκοι.¹³

Συμπερασματικά, σε ένα παιδί που προσέρχεται για εξέταση λόγω παρατεινόμενου εμπυρέτου θα πρέπει αρχικά να καθορίζεται το μοτίβο, το ύψος και η διάρκεια του πυρετού. Ένα προσεκτικά ληφθέν, αναλυτικό ιστορικό το οποίο θα περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με εμβολιασμούς, έκθεση σε νοσούντες (φυματίωση, COVID) και ζώα, βρώση μη παστεριωμένων τροφών, ταξίδια, χρήση φαρμακευτικών ουσιών και μια ενδελεχής φυσική εξέταση είναι ίσως τα πιο κρίσιμα βήματα στην αρχική αξιολόγηση. Κατά την κλινική εξέταση, αναζητούνται εξανθήματα, τραυματισμοί, εκδορές και δήγματα, οιδήματα άκρων και αρθρώσεων, και στοιχεία ενδεικτικά πιθανού κακοήθους νοσήματος, όπως ηπατοσπληνομεγαλία, ψηλαφητοί λεμφαδένες σε ασυνήθεις περιοχές και μάζες/διογκώσεις.

Στα πλαίσια του εργαστηριακού ελέγχου θα πρέπει να εξεταστούν όλοι εκείνοι οι λοιμώδεις παράγοντες που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην εμφάνιση παρατεινόμενου εμπυρέτου. Ο έλεγχος θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει έλεγχο ανοσοσφαιρινών και παραγόντων του συμπληρώματος για διερεύνηση πιθανής ανοσοανεπάρκειας, έλεγχο αυτοαντισωμάτων που θα μπορούσαν να κατευθύνουν τη διάγνωση προς αυτοάνοσο/ρευματολογικό νόσημα κι εφόσον υπάρχουν

ενδείξεις, εξειδικευμένες εξετάσεις, όπως καρκινικοί δείκτες, μυελόγραμμα, οστεομυελική ή βιοψία μάζας/λεμφαδένα, για τη διερεύνηση πιθανού αιματολογικού/ογκολογικού νοσήματος. Τέλος, με βάση τα ευρήματα από το ιστορικό και την κλινική εξέταση θα επιλεγεί και ο καταλληλότερος απεικονιστικός έλεγχος.

Στο περιστατικό που περιγράφουμε η διερεύνηση του παρατεινόμενου εμπυρέτου στράφηκε λόγω του ιστορικού του ασθενούς και της πανδημίας της COVID-19 προς την κατεύθυνση του MIS-C. Ωστόσο, λόγω μη ανταπόκρισης στη θεραπεία, επανεκτιμήθηκε το ιστορικό και πραγματοποιήθηκε εκτενέστερος έλεγχος, οδηγώντας στη διάγνωση του αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου. Η άμεση έναρξη θεραπείας είναι, σε συνδυασμό με την αναζήτηση και αντιμετώπιση του εκλυτικού αιτίου, καθοριστικής σημασίας για την επιβίωση των ασθενών αυτών. Στο περιστατικό μας ο αποκλεισμός λοιμώδων παραγόντων και αυτοάνοσων νοσημάτων, σε συνδυασμό με τα ευρήματα από την κλινική εξέταση και τις απεικονίσεις, μας κατεύθυνε στην αναζήτηση και αναγνώριση του υποκείμενου κακοήθους νοσήματος (ALK+ Λέμφωμα).

Η περιγραφή, λοιπόν, της συγκεκριμένης κλινικής περίπτωσης καταδεικνύει τη σημασία που έχουν η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού, η σχολαστική κλινική εξέταση αλλά και ο στοχευμένος εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος που θα κατευθύνει τη διαφοροδιαγνωστική μας σκέψη. ■

17 months old infant presenting with fever of unknown origin during the COVID-19 pandemic

Athanasios Exarchos, Georgia Avgerinou, Maria Filippidou, Antonios Kattamis

Prolonged fever or fever of unknown origin (FUO) is a clinical entity that poses a diagnostic challenge to the clinician. The etiological range is particularly wide and includes specific infectious diseases, rheumatic and autoimmune diseases, malignancies but also special conditions such as central fever or drug fever among others. A modern disease that should be included in the

investigation of prolonged fever in the midst of the COVID-19 pandemic is the multisystemic hyperinflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C). However, in each case, a thorough investigation of the incident is required to reveal the underlying cause. The aim is the timely clinical thinking, the confirmation of the diagnosis and the immediate appropriate therapeutic inter-

vention which in some cases is a lifesaver for the patient.

We are presenting a case of an infant who developed prolonged fever during a period of high prevalence of COVID-19 disease in the general population. Accompanying inguinal lymphadenitis occurred while the family history reported exposure of the father to a positive case of COV-

ID-19. Initially the clinical picture of the patient was attributed to MIS-C, however after non-response to the administered treatment a more thorough investigation was performed which revealed secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (sHLH). Further investigation of the case revealed underlying malignancy (ALK + regenerative lymphoma) as a cause of sHLH.

KEY WORDS: COVID-19, SARS CoV2, HLH, ALK+ lymphoma, FUO

REFERENCES

1. Chow A, Robinson J. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World Journal of Pediatrics*. 2010;7(1):5-10.
2. Chusid M. Fever of Unknown Origin in Childhood. *Pediatric Clinics of North America*. 2017;64(1):205-230.
3. Blumfield E, Levin T, Kurian J, Lee E, Liszewski M. Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated With Coronavirus Disease (COVID-19). *American Journal of Roentgenology*. 2021;216(2):507-517.
4. Bami S, Vagreicha A, Soberman D, Badawi M, Cannone D, Lipton J et al. The use of anakinra in the treatment of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020;67(11).
5. Teach S. Approach to the child with prolonged fever in the pediatric emergency department. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2000;1(2):157-163.
6. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [Internet]. *Who.int*. 2022 [cited 25 April 2022]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
7. Vogel T, Top K, Karatzios C, Hilmers D, Tapia L, Mocerri P et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2021;39(22):3037-3049.
8. Marshall G. Prolonged and recurrent fevers in children. *Journal of Infection*. 2014;68:S83-S93.
9. Nandhakumar D, Loganatha A, Sivasankaran M, Sivabalan S, Munirathnam D. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020;87(7):526-531.
10. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2018;13(1):27-49.
11. Αυγερινού Γ, Παπαδάκης Β, Ρόκα Κ, Πολυχρονοπούλου Σ. Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο στα παιδιά: κλινική προβολή και έκβαση, *Παιδιατρική* 2012;75:114-121
12. Oguz M, Sahin G, Altinel Acoglu E, Polat E, Yucel H, Oztek Celebi F et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients: a single center experience and factors that influenced patient prognosis. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2019;36(1):1-16.
13. Canna S, Marsh R. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2020;135(16):1332-1343.
14. Statler V, Marshall G. Evaluation of Prolonged and Recurrent Unexplained Fevers. *Pediatric Annals*. 2018;47(9).

«Βρέφος με βλεννοαιματηρές κενώσεις: είναι πάντα αλλεργία στο γάλα;»

Δήμητρα-Ιφιγένεια Ματαρά, Θεοδώρα Ζαγγογιάννη, Αντίνα Σάντου
Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πολύ πρώιμης έναρξης Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (ΙΦΝΕ) εμφανίζεται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 ετών, με την υποκατηγορία της νεογνικής ΙΦΝΕ (εμφάνιση σε ηλικίες κάτω των τριών μηνών) να αφορά το 0,25 % των παιδιατρικών περιπτώσεων ΙΦΝΕ. Παρουσιάζουμε ένα σπάνιο περιστατικό πολύ πρώιμης έναρξης ΙΦΝΕ λόγω ανεπάρκειας υποδοχέα της ιντερλευκίνης-10. Βρέφος ηλικίας 40 ημερών εισήχθη λόγω εμπύρετης ουρολοίμωξης με συνοδό πρωκτίτιδα και βλεννοαιματηρές κενώσεις από την ηλικία των 15 ημερών. Από το ιστορικό και την κλινική εκτίμηση ετέθη η υποψία ανοσολογικής διαταραχής και έγινε εκτεταμένος ανοσολογικός και γενετικός έλεγχος στο πλαίσιο πολύ πρώιμης έναρξης ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Η εν-

δοσκόπηση ανώτερου και κατώτερου πεπτικού ανέδειξε μακροσκοπικά άφθες σε όλο το παχύ έντερο και ιστολογικά εικόνα αταξινόμητης κολίτιδας. Η μαγνητική πυέλου ανέδειξε διαπυθθεν όπισθιο ορθοπρωκτικό συρίγγιο. Εκ του ανοσολογικού ελέγχου προέκυψε η ανίχνευση IL-10 μετά από διέγερση με LPS σε επίπεδα φυσιολογικού μάρτυρα, ενώ δεν διαπιστώθηκε η φυσιολογικά αναμενόμενη μείωση της παραγωγής TNFα, IL6 στα διεγερμένα με LPS δείγματα, μετά από επώαση με IL-10. Από τον γενετικό έλεγχο επιβεβαιώθηκε παθογόνος μετάλλαξη του γονιδίου του υποδοχέα Β της ιντερλευκίνης-10, η οποία μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Ο ασθενής δρομολογήθηκε προς μεταμόσχευση μυελού των οστών.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες, πολύ πρώιμης έναρξης ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ανεπάρκεια υποδοχέα IL-10, WES

Εισαγωγή

Το παρατεταμένο εμπύρετο ή πυρετός αγνώστου αιτιολογίας αναφέρεται σε περιπτώσεις ασθενών που εμφανίζουν πυρετική κίνηση με θερμοκρασία σώματος > 38°C τουλάχιστον σε μία μέτρηση την ημέρα για

διάστημα μεγαλύτερο των 14 ημερών, χωρίς ωστόσο σαφή αιτία προέλευσης του εμπυρέτου.^[1] Στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται σε λοιμώξεις, ενώ ακολουθούν αυτοάνοσα/ρευματολογικά και κακοήγη νοσήματα. Σε περίπου ένα τέταρτο των παιδιατρικών

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Δήμητρα-Ιφιγένεια Ματαρά, Ειδικευόμενη Παιδιατρικής Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία» Τηλ. Επικοινωνίας: 6980037484 E-mail: kontifi@gmail.com

Πίνακας 1. ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΙΦΝΕ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ

Κατηγορία	Ταξινόμηση	Εύρος ηλικίας
Παιδιατρικής έναρξης ΙΦΝΕ	Montreal A1	< 17 έτη
Πρώιμης έναρξης ΙΦΝΕ (EOIBD)	Paris A1a	< 10 έτη
Πολύ πρώιμης έναρξης ΙΦΝΕ (VEOIBD)		< 6 έτη
Βρεφικής έναρξης ΙΦΝΕ		< 2 έτη
Νεογνική ΙΦΝΕ		Πρώτες 28 ημέρες ζωής

Μετάφραση από: Uhlig, H. H., Schwerd, T., Koletzko, S., Shah, N., Kammermeier, J., Elkadri, A., Ouahed, J., Wilson, D. C., Travis, S. P., Turner, D., Klein, C., Snapper, S. B., Muisé, A. M., & COLORS in IBD Study Group and NEOPICS (2014). The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 147(5), 990–1007.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023>. Copyright © 2014, Elsevier

Εισαγωγή

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι μια ετερογενής ομάδα νοσημάτων που εκδηλώνονται με μη ελεγχόμενη διάρροια και διαγιγνώσκονται συχνότερα σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες¹. Προκαλείται από πολλούς παράγοντες, όπως το γενετικό υπόβαθρο, τις αλληλεπιδράσεις ξενιστή-μικροβιώματος, τη μικροβιακή δυσβίωση και περιβαλλοντικούς παράγοντες².

Η παιδιατρική τροποποίηση κατά Paris της ταξινόμησης του Μόντρεαλ όρισε ως υποομάδα A1a την πρώιμης έναρξης ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ως την ομάδα των παιδιατρικών ασθενών με ηλικία έναρξης συμπτωμάτων μικρότερη των 10 ετών. Πρόσφατες μελέτες πρότειναν την υποδιαίρεση αυτών με διάγνωση πριν από την ηλικία των 6 ετών ως πολύ πρώιμης έναρξης ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (very early onset inflammatory bowel disease- VEOIBD) και αυτών με διάγνωση πριν από την ηλικία των 2 ετών ως βρεφικής έναρξης ΙΦΝΕ, με βάση τα μοναδικά κλινικά χαρακτηριστικά τους³ (Πίνακας 1).

Η βρεφική ΙΦΝΕ αντιπροσωπεύει μόνο το 1% των συνολικών παιδιατρικών περιπτώσεων ΙΦΝΕ και οι περιπτώσεις με έναρξη εντός των πρώτων 3 μηνών της ζωής παρατηρούνται μόνο στο 0,25%¹. Η νεογνική ΙΦΝΕ αποτελεί πρόκληση τόσο από πλευράς παθοφυσιολογίας όσο και από κλινική άποψη, καθώς τους πρώτους μήνες της ζωής οι ασθενείς μπορεί να έχουν ισχυρότερες γενετικές επιρροές και μικρότερη επίδραση εξωγενών παραγόντων, ενώ διανύουν μια περίοδο

ανάπτυξης του ανοσοποιητικού συστήματος¹. Αν και μικρό το ποσοστό που αφορά σε πολύ πρώιμης έναρξης ΙΦΝΕ, αναφέρεται ότι είναι η πιο ταχέως αναπτυσσόμενη υποομάδα σε επίπτωση⁴.

Η πολύ πρώιμης έναρξης ΙΦΝΕ έχει διακριτά κλινικά χαρακτηριστικά που διαφέρουν από τον τύπο ΙΦΝΕ των ενηλίκων και μερικά από αυτά εμφανίζουν ιστολογική εικόνα «αταξινόμητης ΙΦΝΕ», διαφορετική από αυτή της κλασικής ελκώδους κολίτιδας ή της νόσου του Crohn². Παρουσιάζεται συνήθως με πανκολίτιδα, υποσιτισμό/καθυστέρηση της αύξησης και ανάπτυξης του παιδιού και σοβαρή ανθεκτική νόσο, η οποία μπορεί να σχετίζεται με γνωστό οικογενειακό ιστορικό/γενετικό υπόβαθρο ή μπορεί να είναι μια *de novo* μονογονιδιακή νόσος. Μεταξύ αυτών, τα γονίδια που σχετίζονται με την IL-10 είναι αυτά που εντοπίζονται συχνότερα σε συνδυασμό με ΙΦΝΕ βρεφικής έναρξης (ηλικία έναρξης ≤2 ετών)⁵.

Στην πολύ πρώιμης έναρξης ΙΦΝΕ έχουν εντοπιστεί ποικίλοι μηχανισμοί, συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, της δυσλειτουργίας του επιθηλιακού φραγμού, των διαταραχών των φαγοκυττάρων, των B και των T κυττάρων, της ανοσολογικής απορρύθμισης, των διαταραχών στο μονοπάτι σηματοδότησης που σχετίζεται με την IL-10 και των υπερφλεγμονωδών διαταραχών. Η απορρύθμιση του εντερικού ανοσοποιητικού συστήματος είναι ένα σημαντικό στοιχείο στην παθογένεση της ΙΦΝΕ. Η ανισορροπία μεταξύ των προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών είναι ένα από τα βασικά παθοφυσιολογικά στοιχεία για την

έναρξη, την εξέλιξη και την επίλυση της φλεγμονής⁴.

Στόχος του παρόντος άρθρου είναι η περιγραφή ασθενούς με πολύ πρώιμης έναρξης ΙΦΝΕ και μετάλλαξη του γονιδίου της υποομάδας β του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 10 (IL-10Rb) που διαγνώστηκε στην κλινική μας και η διερεύνηση της μοριακής, ανοσολογικής και γενετικής βάσης του νοσήματος.

Περιγραφή Περιστατικού

Βρέφος άρρεν 40 ημερών προσκομίσθηκε στην κλινική μας λόγω αναφερόμενου εμπύρετου έως 39.2°C με συνοδό μειωμένη σίτιση.

Πρόκειται για τελειόμηνο βρέφος που γεννήθηκε με καισαρική τομή λόγω προηγηθείσας και με ομαλή περιγεννητική περίοδο. Από το οικογενειακό ιστορικό οι γονείς είναι φαινοτυπικά υγιείς, ενώ υπάρχει ένας αδερφός με αυτισμό και ατοπική δερματίτιδα.

Εκ του ατομικού αναμνηστικού, το βρέφος από την ηλικία περίπου των 2 εβδομάδων ζωής παρουσίασε βλεννοαιματηρές κενώσεις, ερυθρότητα, ραγάδα και πρόπτωση του βλεννογόνου του πρωκτού (εικόνα πρωκτίτιδας) και έκχυση κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος προσώπου και κορμού, για τα οποία είχε νοσηλευτεί σε ηλικία 25 ημερών. Η συμπτωματολογία είχε αποδοθεί σε αλλεργία στο γάλα αγελάδος και είχε συστηθεί αποκλεισμός γαλακτοκομικών, σίτιση με στείρα γάλα και αλλεργιολογική εκτίμηση.

Κατά την εισαγωγή στην κλινική μας το βρέφος ήταν σε καλή γενική κατάσταση, με καλή θρέψη, παρουσίαζε ατοπική δερματίτιδα προσώπου και κορμού, μια αφθώδη βλάβη του στοματικού βλεννογόνου και έντονη ερυθρότητα, ραγάδες και skin tags στη περιπρωκτική περιοχή. Από τα υπόλοιπα συστήματα δεν ανευρέθηκαν παθολογικά ευρήματα. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε : WBC: 23540/mm³, Π: 83,9%, Λ: 7,6%, Ε: 0,3%, Hb: 10.5g/dl, Hct: 33.1%, MCV: 98.6, RDW:16.6%, PLTs: 482000/mm³, TPr: 5.1 g/dl, Alb: 3.4 g/dl, CRP: 71.2 mg/L., καλλιέργεια ούρων : E.Coli. Το βρέφος αντιμετωπίστηκε ως ουρολοίμωξη με την κατάλληλη αντιβίωση και διενεργήθηκε υπερηχογράφημα νεφρών-ουρητήρων-κύστεως που ανέδειξε διάταση πυελοκαλυκικού συστήματος δεξιά και σύστοιχου ουρητήρα. Συνεστήθη για το λόγο αυτό διενέργεια κυστεουρηθρογραφίας και χημειοπροφύλαξη με τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη.



Εικόνα 1. Εικόνα περιπρωκτικής φλεγμονής, βαθιές ραγάδες πρωκτού.

Παράλληλα, λόγω του ιστορικού με πρώιμη έναρξη βλεννοαιματηρών κενώσεων και πρωκτίτιδας που δεν ανταποκρινόταν στη χορήγηση στοιχειακού γάλατος, ετέθη η υποψία ανοσιακής διαταραχής και εστάλη ο πρώτος ανοσολογικός έλεγχος με ανοσοφαινότυπο περιφερικού αίματος, DHR και ανοσοσφαιρίνες, τα οποία ήταν φυσιολογικά. Επίσης, έγινε παιδογαστρεντερολογική εκτίμηση και συνεστήθη συνέχιση σίτισης με στοιχειακό γάλα προς αποφυγή περαιτέρω ερεθισμού του βλεννογόνου του εντέρου και συνέχιση παρακολούθησης σε εξωτερική βάση.

Σε ηλικία 4,5 μηνών το βρέφος νοσηλεύθηκε εκ νέου στην κλινική μας λόγω επιδείνωσης των βλεννοαιματηρών κενώσεων κατόπιν αυτόβουλης επανέναρξης σίτισης με γάλα α' βρεφικής ηλικίας από τη μητέρα. Το βρέφος αναπτυσσόταν ικανοποιητικά, με τις σωματομετρικές παραμέτρους μεταξύ 50-75th εκατοστιαίας θέσης. Παρουσίαζε περιπρωκτική φλεγμονή, βαθιές ραγάδες πρωκτού και ατοπικό δέρμα (**Εικ. 1**). Η υπο-

Πίνακας 2. ΧΡΟΝΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

	1η νοσηλεία	2η νοσηλεία	3η νοσηλεία	4η νοσηλεία	5η νοσηλεία
Ηλικία	25 ημερών	4,5 μηνών	5,5 μηνών	6,5 μηνών	7,5 μηνών
Βλεννοαιματηρές κενώσεις	+++	+	-	-	-
Μειωμένη πρόσληψη βάρους	+	-	-	-	-
Ατοπία	+++	+++	+++	-	-
Πρωκτίτιδα	+++	+++	+++	+++	+++
WBC / mm ³	23540		12730	14940	
Hgb (g/dl)	10,5		9,4	8,7	
Hct (%)					
PLT / mm ³	482000			541000	
Tpr (g/dl)	5,1		5,8	6	
CRP (mg/L)	71,2		6,4		
Alb (g/dl)	3,4		3,3	3,8	

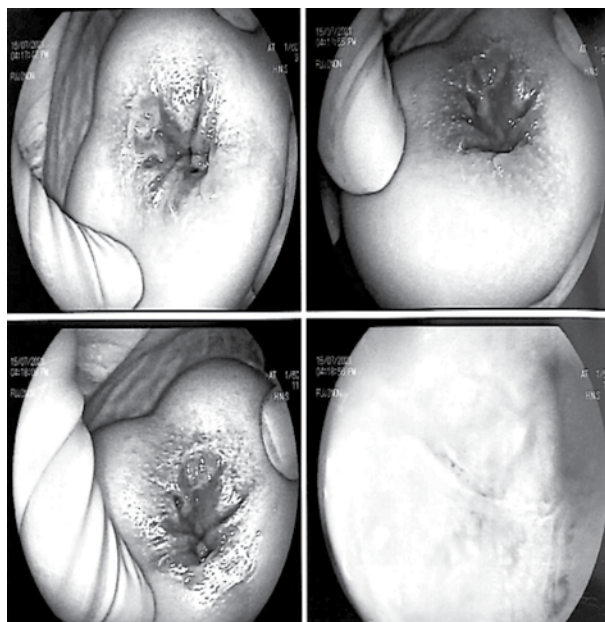
τροπή των συμπτωμάτων αποδόθηκε στη χορήγηση γάλατος αγελάδος και έγινε ισχυρή σύσταση για χορήγηση στοιχειακού γάλατος.

Στο πλαίσιο της παρακολούθησης του βρέφους, διαπιστώθηκε εμμένουσα περιπρωκτική φλεγμονή και βελτίωση μεν των βλεννοαιματηρών κενώσεων αλλά ποτέ ύφεση αυτών, ενώ το παιδί συνέχιζε να έχει καλή ανάπτυξη. Σε ό,τι αφορά τις υπόλοιπες οδηγίες (χημειοπροφύλαξη, διενέργεια κυστεοουρηθρογραφίας, εμβολιασμοί) η συμμόρφωση των γονέων ήταν ελλιπής. Με ισχυρή την υποψία της πολύ πρώιμης έναρξης ΙΦΝΕ συστήθηκε ενδοσκόπηση πεπτικού την οποία οι γονείς αρνήθηκαν.

Σε ηλικία 5,5 μηνών το βρέφος εισήχθη και πάλι λόγω δεύτερου επεισοδίου εμπύρετης ουρολοίμωξης και έντονης περιπρωκτικής φλεγμονής. Το παιδί κλινικά βρισκόταν σε καλή γενική κατάσταση με ικανοποιητική πρόσληψη βάρους, δέρμα εντόνως ατοπικό με επίταση στις δερματικές πτυχές, ενώ η περιπρωκτική χώρα ήταν εντόνως εξέρυθρη, με παρουσία πυώδους εκροής υγρού, μικρή πρόπτωση του βλεννογόνου του

ορθού και εικόνα περιεδρικού αποστήματος. Από τον εργαστηριακό έλεγχο WBC: 12730/mm³, Π: 22%, Λ: 68%, Hb: 9,4, MCV: 59.9, RDW: 18.9, TKE: 43mm, CRP: 6.4 mg/L, TPr: 5.8 gr/dl, Alb: 3.3 gr/dl (**Πίνακας 2**). Παράλληλα με την αντιμετώπιση της ουρολοίμωξης, στο πλαίσιο συνέχισης της διερεύνησης των βλεννοαιματηρών κενώσεων, έγινε η ενδοσκόπηση του πεπτικού σωλήνα που έδειξε μακροσκοπική εικόνα με αφθώδεις βλάβες σε όλο το παχύ έντερο και ιστολογική εικόνα υπέρ αταξινόμητης κολίτιδας (**Εικ. 2**). Η PCR CMV ιστοτεμαχίου ήταν αρνητική. Η MRI πυέλου ανέδειξε μεσοσφιγκτηριακό συριγγώδη πόρο όπισθεν του πρωκτικού δακτυλίου αριστερά της μεσογλουτιαίας σχισμής, απεικονιστική εικόνα συμβατή με διαπυηθέν συρίγγιο (**Εικ. 3**). Έγινε τοπική περιποίηση και χειρουργική εκτίμηση όπου αποφασίσθηκε η τοποθέτηση σετόν σε δεύτερο χρόνο, ενώ χορηγήθηκε ενδοφλέβια αντιβίωση που οδήγησε σε σχετική βελτίωση της φλεγμονής.

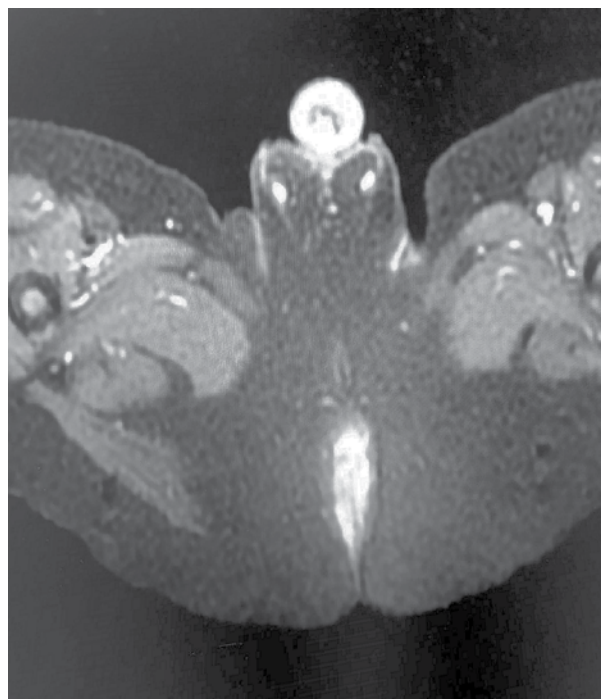
Επιπρόσθετα, στάλθηκε εκτεταμένος ανοσολογικός και γενετικός έλεγχος με την υποψία της πολύ πρώιμης έναρξης ΙΦΝΕ. Ο έλεγχος της κυτταρικής ανοσίας ήταν



Εικόνα 2. Ενδοσκόπηση πεπτικού συστήματος. α) Περιπρωκτική φλεγμονή, ραγάδες, δερματικά ράκη (skin tags). β) Αφθώδεις βλάβες σε όλο το παχύ έντερο.

φυσιολογικός, η έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα FOXP3 φυσιολογικά ανιχνεύσιμη με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής, τα αντισώματα έναντι εντεροκυττάρων αρνητικά και τα άτυπα ANCA ασθενώς θετικά 1:10. Η δοκιμασία παραγωγής IL-10 μετά από διέγερση με LPS κατέδειξε δυνατή την ανίχνευση της IL-10 σε επίπεδα ανάλογα εκείνων του φυσιολογικού μάρτυρα, ενώ δεν διαπιστώθηκε η φυσιολογικά αναμενόμενη μείωση της παραγωγής TNFα και IL6 στα διεγερμένα με LPS δείγματα, μετά από επώαση με IL-10, μείωση που στον μάρτυρα ήταν ορατή. Η παραπάνω εικόνα ήταν συμβατή με ανεπάρκεια του υποδοχέα της IL-10. Το αποτέλεσμα επιβεβαιώθηκε με την επανάληψη της δοκιμασία παραγωγής IL-10 μετά από διέγερση με LPS σε επόμενη νοσηλεία του βρέφους.

Η επόμενη νοσηλεία του παιδιού στην κλινική μας πραγματοποιήθηκε σε ηλικία 7,5 μηνών λόγω υποτροπής αιμορραγικών κενώσεων και πυώδους εκροής από το ορθό. Το βρέφος εξακολουθούσε να είναι σε καλή γενική κατάσταση, καλή όψη και θρέψη αλλά παρουσίαζε έντονα ευρήματα στην περιπρωκτική περιοχή - ερυθρότητα, πυώδη εκροή, ήπια πρόπτωση



Εικόνα 3. MRI πυέλου. Παρουσία μεσοσφιγκτηριακού συριγγώδους πόρου όπισθεν του πρωκτικού δακτυλίου αριστερά της μεσογλουτιαίας σχισμής. Διαπυηθέν συρίγγιο.

του ορθού με σχάσεις του βλεννογόνου (**Εικ. 4**). Από τα υπόλοιπα συστήματα δεν υπήρχαν παθολογικά ευρήματα. Ο γενετικός έλεγχος -που είχε σταλεί στην προηγούμενη νοσηλεία- ολοκληρώθηκε και ανέδειξε παθογόνο ομόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου της υποομάδας Β του ετεροδιμερούς συμπλόκου του υποδοχέα της IL-10. Η διαταραχή κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας και σχετίζεται με εμφάνιση αυτοφλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Συγκεκριμένα, πρόκειται για νουκλεοτιδική αντικατάσταση c.173+2T>G στο χρωμόσωμα 21:34640824 που προκαλεί αλλαγή στο μάτισμα του mRNA.

Έχοντας επιβεβαιώσει τη διάγνωση της ανεπάρκειας του υποδοχέα της IL-10, έγινε HLA γονιδιακή τυποποίηση σε γονείς, βρέφος και αδερφό και διασύνδεση με το τμήμα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών του νοσοκομείου μας εν όψει της τελικής αντιμετώπισης του βρέφους. Μέχρι την επίτευξη της μεταμόσχευσης του μυελού των οστών, ξεκίνησε χορήγηση βιολογικού



Εικόνα 4. Έντονη περιπρωκτική ερυθρότητα, πυώδης εκροή, ήπια πρόπτωση του ορθού, εικόνα πρωκτίτιδας με σχάσεις του βλεννογόνου.

παράγοντα (infliximab) στην προσπάθεια περιορισμού της νόσου, με μερική βελτίωση των συμπτωμάτων.

Συζήτηση

Η αλλεργία στην πρωτεΐνη του γάλατος αγελάδας είναι ένα συχνό φαινόμενο που εκδηλώνεται σε βρέφη στους πρώτους μήνες της ζωής με βλεννοαιματηρές κενώσεις, με ή χωρίς διάρροιες, σε κατά τα άλλα υγιή βρέφη. Οι γονείς δεν αναφέρουν απώλεια βάρους και δεν υπάρχουν συνοδά συμπτώματα ή παθολογικά ευρήματα. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει σίτιση με μητρικό θηλασμό με αποφυγή των γαλακτοκομικών από τη μητέρα ή με υδρολυμένο/στοιχειακό γάλα και συνήθως η αιμορραγία περιορίζεται σημαντικά σε 3-4 μέρες με τα συμπτώματα να υποχωρούν πλήρως σε 1-2 εβδομάδες. Αντίθετα, η ΙΦΝΕ με έναρξη στη βρεφική/νεογνική ηλικία, που επίσης μπορεί να εκδηλώνεται με βλεννοαιματηρές κενώσεις, είναι εξαιρετικά σπάνια και δεν ανταποκρίνεται στη διαιτητική αγωγή. Έτσι, και στην περίπτωση του δικού μας περιστατικού η αρχική διάγνωση ήταν αλλεργία στο γάλα αγελάδας και η αντιμετώπιση περιλάμβανε μητρικό θηλασμό με αποκλεισμό των γαλακτοκομικών από τη μητέρα και συμπλήρωμα με στοιχειακό γάλα. Το γεγονός ότι ένα περίπου μήνα μετά το βρέφος συνέχιζε να έχει συμπτώματα και

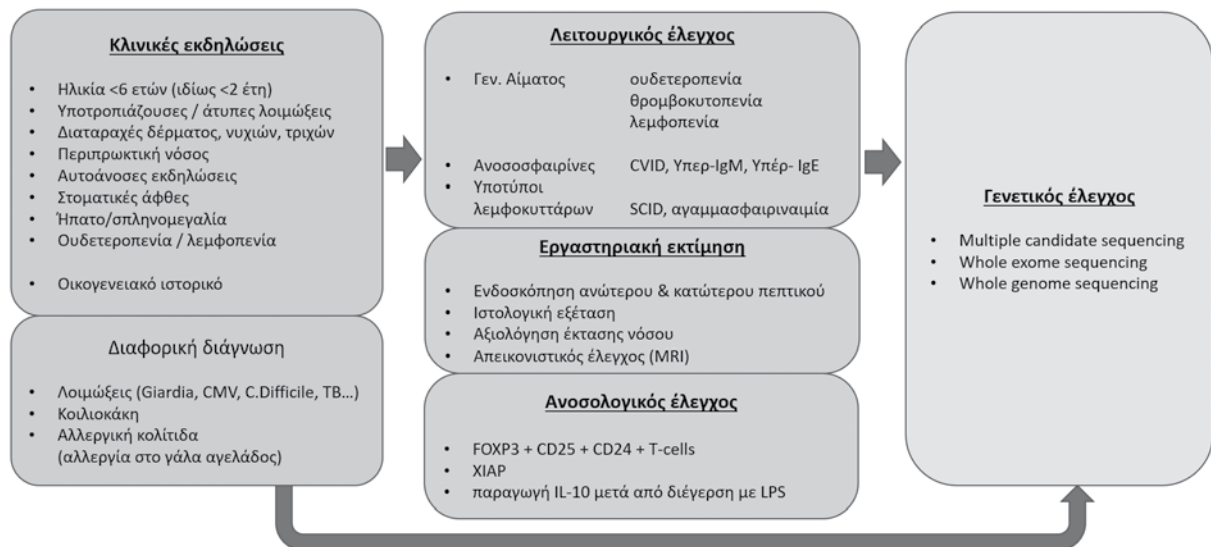
ευρήματα πρωκτοκολίτιδας έθεσε νωρίς την υποψία ανοσολογικού υποστρώματος.

Ένας αυξανόμενος αριθμός γονιδίων έχει εμπλακεί σε μονογονιδιακές μορφές της πολύ πρώιμης έναρξης ΙΦΝΕ και οι τεχνικές αλληλούχισης επόμενης γενιάς έχουν φέρει πραγματική επανάσταση στη διάγνωση της. Περισσότεροι από 200 γενετικοί τόποι έχουν συνδεθεί με την παθογένεση της πολυγονιδιακής ΙΦΝΕ, με περισσότερους από 50 να εμπλέκονται σε μονογονιδιακούς φαινοτύπους, συμπεριλαμβανομένων της ιντερλευκίνης-10 (IL-10), του υποδοχέα IL-10 (IL-10R), του X-συνδεδεμένου αναστολέα της πρωτεΐνης απόπτωσης (XIAP) και των γονιδίων FOXP3⁶. Δυστυχώς, η περιορισμένη διαθεσιμότητα αυτής της τεχνολογίας, που σχετίζεται με την πολυπλοκότητα της VEOIBD, οδηγεί συχνά σε σημαντική καθυστέρηση στην έναρξη ειδικής/κατευθυνόμενης θεραπείας, οδηγώντας σε αυξημένη νοσηρότητα.

Η IL-10 είναι μια αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη που κωδικοποιείται από το αντίστοιχο γονίδιο το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 1. Παράγεται από και επηρεάζει πολλά κύτταρα (μακροφάγα, δενδριτικά, λεμφοκύτταρα, μαστοκύτταρα), ενώ αποτελεί βασικό διαμεσολαβητή στην καταστολή φλεγμονής/αλλεργικών αντιδράσεων. Ο υποδοχέας της είναι ένα ετεροδιμερές που αποτελείται από δύο α, δύο β αλυσίδες⁷.

Η πρόσδεση της IL-10 στον υποδοχέα της οδηγεί στην ενεργοποίηση του μονοπατιού φωσφορυλίωσης μέσω JAK1/STAT-3 και την επακόλουθη καταστολή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1, IL-6, TNF), την αναστολή της διαφοροποίησης των μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων και τελικά την ενεργοποίηση αντιφλεγμονωδών μορίων και την καταστολή της φλεγμονής⁸.

Η ανεπάρκεια του υποδοχέα της IL-10 ως αίτιο της πολύ πρώιμης έναρξης ΙΦΝΕ στη βιβλιογραφία αναφέρθηκε πρώτη φορά το 2009, με βαριά κολίτιδα, με έντονη περιπρωκτική νόσο, εξωεντερικές εκδηλώσεις και σημαντική ανθεκτικότητα στις συνήθεις θεραπείες που χρησιμοποιούνται στην ΙΦΝΕ⁹. Σε ένα άρθρο συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης που δημοσιεύτηκε μόλις τον Απρίλιο του 2022 περιγράφονται συνολικά 286 περιστατικά ανά τον κόσμο με ανεπάρκεια της IL-10 ή του υποδοχέα αυτής¹⁰. Η μέση ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων φαίνεται να είναι ο 1^{ος} μήνας ζωής, ενώ η μέση ηλικία διάγνωσης της γενετικής



Εικόνα 5. Διαγραμματική απεικόνιση κλινικοεργαστηριακής προσέγγισης ασθενών με πολύ πρώιμης έναρξης ΙΦΝΕ.

διαταραχής προκύπτει να είναι οι 16 μήνες ζωής. Σε όλους τους ασθενείς με ανεπάρκεια IL-10 υπήρχε θετικό οικογενειακό ιστορικό, ενώ στις περιπτώσεις ανεπάρκειας του υποδοχέα της IL-10 θετικό οικογενειακό ιστορικό υπήρχε στο 38,2%. Ενδείξεις αυτοανοσίας και εντεροπάθειας υπήρχαν σε όλες τις περιπτώσεις. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια IL10R παρουσίαζαν υψηλή συχνότητα δερματολογικών εκδηλώσεων (50,5%) και στασιμότητα ανάπτυξης (60,5%), ενώ οι ασθενείς με ανεπάρκεια IL10 δεν είχαν αυτές τις επιπλοκές¹⁰.

Σε ό,τι αφορά το δικό μας περιστατικό, εκτός από την κολίτιδα, παρουσίαζε έντονη περιπρωκτική νόσο με δημιουργία αποστήματος, είχε εκδηλώσεις από το δέρμα άλλα ήταν σε καλή γενική κατάσταση και είχε καλή πρόσληψη βάρους, σε αντίθεση με τα περισσότερα περιστατικά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Οι δύο ουρολοιμώξεις που παρουσίασε αποδόθηκαν στην ανωμαλία του ουροποιητικού (ΚΟΠ 5^{ου} βαθμού). Η αντιμετώπιση του ασθενούς μας περιλάμβανε σίτιση με στοιχειακό γάλα για ελαχιστοποίηση του αντιγονικού ερεθισμού του εντέρου και αργότερα πολύ σταδιακή εισαγωγή υποαλλεργικών στερεών τροφών, αντιμετώπιση της περιπρωκτικής νόσου με αντιβίωση και τοπική περιποίηση και έναρξη εγχύσεων με χιμαι-

ρικό μονοκλωνικό αντίσωμα Ινφλιξιμάβη με 10mg/kg, προκειμένου να περιοριστεί έστω μερικώς η τοπική φλεγμονή στο έντερο. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα ήταν μερική, όπως αναφέρεται και στη βιβλιογραφία, χρησιμοποιήθηκε όμως ως προσωρινό μέτρο μέχρι την οριστική αντιμετώπιση που είναι η μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Συμπερασματικά, η πρώιμη διάγνωση υποκείμενου ανοσολογικού υποστρώματος σε ασθενείς με πολύ πρώιμης έναρξης (βρεφική ή νεογνική) ΙΦΝΕ είναι ζωτικής σημασίας, καθώς μπορεί να προλάβει την έναρξη μη απαραίτητων χειρουργείων και αναποτελεσματικών ιατρικών θεραπειών που οδηγούν σε ανεπιθύμητα συνεπακόλουθα. Οι ασθενείς αυτοί που παρουσιάζουν εκσεσημασμένη περιεδρική νόσο, επίμονη εντεροκολίτιδα, εξωεντερικές εκδηλώσεις, συμπεριλαμβανομένων των στοματικών ελκών και εκδηλώσεων από το δέρμα, θα πρέπει να υποβάλλονται σε εκτεταμένο ανοσολογικό και γενετικό έλεγχο (WES) (**Εικ. 5**). ■

Ευχαριστιες

Στη διεξαγωγή της μελέτης αυτής συνέβαλαν σημαντικά οι Μ. Ρογαλίδου, Μ. Λιάτσης, Μ. Τζανουδάκη και Π. Μακρουθανάσης.

ABSTRACT

Infant with blood and mucus in stool. Is it always a milk allergy?

Dimitra- Ifigeneia Matara, Theodora Zaggianni, Adina Sandu

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

Very Early Onset of Inflammatory Bowel Disease (VEOIBD) is a rare disease appearing in children younger than 6 years old, with neonatal-onset IBD (onset within the first 3 months) accounting for only 0,25% of total pediatric IBD cases. This is a case report of VEOIBD due to insufficiency of interleukin-10 receptor in a 40-day-old infant who was admitted due to urinary tract infection accompanied by proctitis and rectal bleeding with mucus since he was 15-day-old. From the clinical assessment, an immune disorder was suspected, and an extended immunological and genetic testing was sent with the suspicion of a VEOIBD. The endoscopy of upper

and lower gastrointestinal tract showed macroscopic aphthae throughout the entire colon associated with histologically unclassified colitis. Pelvic magnetic resonance imaging showed a posterior anorectal fistula. The immunoassay revealed no differences of IL-10 levels between the patient and control samples following LPS stimulation, while no normal reduction of TNF α and IL6 was detected in the LPS-stimulated samples, after incubation with IL-10. Genetic testing confirmed a pathogenic mutation in the interleukin-10 receptor B gene that is transmitted by autosomal recessive inheritance. The patient was proposed a bone marrow transplant.

KEY WORDS: gastrointestinal hemorrhage, primary immunodeficiencies, very early onset idiopathic inflammatory bowel disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, WES

REFERENCES

1. Jung Ok Shim, Solha Hwang, Hye Ran Yang, Jin Soo Moon, Ju Young Chang, Jae Sung Ko et al. Interleukin-10 receptor mutations in children with neonatal-onset Crohn's disease and intractable ulcerating enterocolitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(10):1235-40.
2. Yoji Sasahara, Takashi Uchida, Tasuku Suzuki, Daiki Abukawa. Primary Immunodeficiencies Associated With Early-Onset Inflammatory Bowel Disease in Southeast and East Asia. *Front Immunol* 2022;12:786538.
3. Hua-Hsi Hung, Hung-Chang Lee, Chun-Yan Yeung, Nien-Lu Wang, Tzu-Yin Tang, Harland S. Winter et al. Importance of early detection of infantile inflammatory bowel disease with defective IL-10 pathway. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(21):e25868.
4. Natascha Silva Sandy, Lia Furlaneto Marega, Giane Dantas Bechara, Adriana Gut Lopes Riccetto, Carmen Bonfim, Maria Marluce Dos Santos Vilela et al. Elevated IgA and IL-10 levels in very-early-onset inflammatory bowel disease secondary to IL-10 receptor deficiency. *Rev Paul Pediatr* 2021;40:e2020434.
5. Eun Suk Jung, Britt-Sabina Petersen, Gabriele Mayr, Jae Hee Cheon, Yunkoo Kang, Seok Joo Lee et al. Compound heterozygous mutations in IL10RA combined with a complement factor properdin mutation in infantile-onset inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30(12):1491-1496.
6. Nambu, R., Warner, Ryusuke Nambu, Neil Warner, Daniel J. Mulder, Daniel Kotlarz, Dermot P. B. McGovern, Judy Cho et al. A Systematic Review of Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* S1542-3565(21)00331-1.
7. Holm H. Uhlig, Tobias Schwerd, Sibylle Koletzko, Neil Shah, Jochen Kammermeier, Abdul Elkadri et al. The

- Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2014;147:990–1007.
8. James J Ashton, Sarah Ennis, RMark Beattie. Early-onset paediatric inflammatory bowel disease. *Lancet Child Adolesc Health* 2017;1:147–158.
 9. Paulina Krawiec, Agnieszka Pawłowska-Kamieniak & Elżbieta Pac-Kożuchowska. Interleukin 10 and interleukin 10 receptor in paediatric inflammatory bowel disease: from bench to bedside lesson. *Journal of Inflammation* volume 18, Article number: 13 (2021).
 10. Niusha Sharifinejad, Majid Zaki-Dizaji, Roya Sepahvandi, Farimah Fayyaz, Maria Marluce dos Santos Villela, Gehad ElGhazali, et al. The clinical, molecular, and therapeutic features of patients with IL10/IL10R deficiency: a systematic review. *Clin. Exp. Immunol*, 2022 Apr 27;uxac040.