

# Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

20  
22

ΤΟΜΟΣ 72,  
ΤΕΥΧΟΣ 4,  
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ  
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ  
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256

55η Παιδιατρική  
Θεραπευτική Ενημέρωση / Τεύχος 4

7-8 Μαΐου 2022

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑΣ Χ. ΚΑΝΑΚΑ - GANTENBEIN	2
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ	3
ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ	8

**Annals**  
of Clinical Pediatrics  
of the University of Athens

PROFESSOR'S C. KANAKA - GANTENBEIN INTRODUCTION	2
SCIENTIFIC PROGRAM	3
CURRENT ISSUES IN PEDIATRIC CARE	8



20  
22ΤΟΜΟΣ 72,  
ΤΕΥΧΟΣ 4,  
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ  
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ  
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ

# Δελτίο

## Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

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

### ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

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

### PUBLISHED BY:

**ZITA**  
MEDICAL  
MANAGEMENT

### ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

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

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](mailto: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  
TOMOS 72,  
TEYXOS 4,  
OCTOBER  
NOVEMBER  
DECEMBER

# Annals

## of Clinical Pediatrics of the University of Athens

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

### OWNER

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

### PUBLISHED BY:

**ZITA**  
MEDICAL  
MANAGEMENT

### ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

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

### EDITOR-IN-CHIEF

**Christina Kanaka-Gantenbein**

### HONORARY EDITOR-IN-CHIEF

**George P. Chrousos**

### ASSOCIATE CHIEF EDITOR

**Maria Theodoridou**

### HONORARY EDITORS

Christos Kattamis  
Eleftheria Roma

Vasiliki Syriopoulou  
Chrysa Tzoumaka-Bakoula

### 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 - )

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

Manuscripts for publication should be submitted to the e-mail address:  
[annalsofclinicalpediatrics@gmail.com](mailto: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-uoaa.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](http://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 περιλήψης. Η αγγλική περίληψη ακολουθεί το τέλος της ελληνικής περιλήψης. 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](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 [annalsclinicalpediatrics@gmail.com](mailto:annalsclinicalpediatrics@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. receptor<sup>1</sup>.) 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](http://www.icmje.org)).

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

##### *I. Journals*

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

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

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

##### **Supplement:**

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

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

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

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

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

##### *II. Books*

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

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

##### **Monograph:**

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

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

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

##### **Dissertation:**

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

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

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

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

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

Drasin, Todd, Dutson, Erik and Garcia, Carlos. Use of a robotic system as a surgical first assistant in advanced laparoscopic surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 199(3) [online]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T91-4D4JGYH-3/2/325a8f-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](mailto:annalsofclinicalpediatrics@gmail.com)**



## 1+1... Εκσυγχρονισμός - Ανάπτυξη

Δύο μεγάλες Εταιρείες ενώνουν τις δυνάμεις τους και σας προσφέρουν Υπηρεσίες marketing, χρηματοοικονομικών και αναπτυξιακών ευκαιριών.

Στο όραμα σας για εκσυγχρονισμό του **ιατρείου** σας και αποτελεσματικότερη διεξόδυση στο κοινό σας, έχετε τώρα την πιο αξιόπιστη επιλογή!



**ZITA**  **BSS**  
MEDICAL MANAGEMENT

# Δελτίο

Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>Χαιρετισμός Καθηγήτριας Χ. Κανακά - Gantenbein</b>	2
<b>Επιστημονικό Πρόγραμμα Συνεδρίου</b>	3-7
• Νευροανάπτυξη και Ποικιλότητα του Φύλου	8-12
• Το Σύστημα της Ανταμοιβής στην Παιδιατρική	13-20
• Οξαλουρία	21-35
• Νέες Θεραπείες στη Μεσογειακή Αναιμία	36-43
• Νεότερα από την έρευνα του RSV	44-50



# Annales

## Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

### CONTENTS

<b>Professor's C. Kanaka - Gantenbein introduction</b>	2
<b>Scientific Program</b>	3-7
• Neurodevelopment and Gender Diversity	8-12
• The Brain Reward System in Pediatrics	13-20
• Oxaluria	21-35
• Novel therapies in Thalassemia	36-43
• Advances in RSV research	44-50



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

Διευθύντρια: Χριστίνα Κανακά - Gantenbein

# 55<sup>n</sup> ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ



Σάββατο 7 & Κυριακή 8 Μαΐου 2022

Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Μεγάρου Μουσικής Αθηνών

[www.55therapeftiki-enimerosi2022.gr](http://www.55therapeftiki-enimerosi2022.gr)

Θα χορηγηθούν  
13 μόρια Συνεχιζόμενης  
Ιατρικής Εκπαίδευσης  
(CME - CPD credits)  
από τον Π.Ι.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<sup>η</sup> 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<sup>η</sup> 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<sup>ης</sup> Θεραπευτικής ενημέρωσης που παρουσιάστηκαν το Σάββατο 7 Μαΐου, κατανεμήθηκαν στα δύο τεύχη του ΔΕΛΤΙΟΥ με ποικιλία θεμάτων, ώστε τόσο στο 1<sup>ο</sup> όσο και στο 2<sup>ο</sup> 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 Ι  
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 ΙΙ  
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 Οξαιουρία  
**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

## Νευροανάπτυξη και Ποικιλότητα του Φύλου

Παναγιώτα Περβανίδου

Μονάδα Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής

Α΄ Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το φύλο αποτελεί σημαντική παράμετρο στην κατανόηση των νευροαναπτυξιακών χαρακτηριστικών από την παιδική ηλικία ως την ενήλικη ζωή. Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές (νοητική αναπηρία, διαταραχή στο φάσμα του αυτισμού, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας κ.ά.) στο σύνολό τους συναντώνται συχνότερα και έχουν μελετηθεί κατεξοχήν σε αγόρια και άνδρες. Η βιβλιογραφία πρόσφατα μόνο έχει εστιάσει σε φαινοτύπους κοριτσιών και γυναικών και στην κατανόηση

των διαφορών του βιολογικού φύλου στον εγκέφαλο και στη συμπεριφορά. Επιπρόσθετα, τελευταίες μελέτες δείχνουν υψηλότερα ποσοστά ποικιλότητας στην ταυτότητα του φύλου σε άτομα με νευροαναπτυξιακές διαταραχές σχετικά με τον γενικό πληθυσμό. Η κατανόηση των διαφορών του βιολογικού φύλου αλλά και του σημείου τομής μεταξύ ποικιλότητας του φύλου και νευροποικιλότητας αποτελεί πεδίο ιδιαίτερου κλινικού και ερευνητικού ενδιαφέροντος.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Νευροανάπτυξη, Αυτισμός, Φύλο, Νευροποικιλότητα, Ποικιλότητα του Φύλου, Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές**

### Εισαγωγή: Νευροανάπτυξη και Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές

Ο όρος «νευροανάπτυξη» αναφέρεται στην ωρίμανση του κεντρικού νευρικού συστήματος και στην ανάπτυξη των λειτουργικών δεξιοτήτων των ανθρώπων, όπως ο λόγος και η ομιλία, η αδρή και η λεπτή κινητικότητα, η γνωστική-προσαρμοστική και η κοινωνική-συναισθηματική ανάπτυξη. Ως Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές (ΝΑΔ) περιγράφονται στο διαγνωστικό σύστημα DSM-5 μία ομάδα καταστάσεων με κοινά χαρακτηριστικά, οι οποίες είναι η Νοητική Αναπηρία, ΝΑ (Intellectual Disability, ID), η Διαταραχή στο Φάσμα του Αυτισμού, ΔΦΑ (Autism Spectrum Disorder, ASD), η Διαταραχή Ελλειμματικής-Προσοχής Υπερκινητικότητας,

ΔΕΠΥ (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD), οι Κινητικές Διαταραχές (Motor Disorders), οι Επικοινωνιακές Διαταραχές (Communication Disorders) και η Ειδική Μαθησιακή Διαταραχή (Specific Learning Disorder) (1). Οι καταστάσεις αυτές εμφανίζονται κατά κανόνα στην παιδική ηλικία πριν την ενήβωση, έχουν χρόνια πορεία, μπορεί να προβάλλουν με διαφορετικό τρόπο σε κάθε ηλικία, έχουν ομοιότητες αλλά και συχνά συνυπάρχουν μεταξύ τους. Παρότι τυπικά μιλάμε για «Φάσμα» στον Αυτισμό, στην πραγματικότητα όλες οι νευροαναπτυξιακές καταστάσεις παρουσιάζουν ένα μεγάλο φαινοτυπικό εύρος και συχνά άτομα με πολύ διαφορετικά χαρακτηριστικά μπορεί να φέρουν την ίδια διάγνωση (1). Οι ΝΑΔ στο σύνολό τους είναι πιο

### Υπεύθυνη επικοινωνίας

Παναγιώτα Περβανίδου, Email: ppervanid@med.uoa.gr

συχνές στο άρρεν φύλο και η τυπική περιγραφή των συμπτωμάτων, ειδικά στον αυτισμό και τη ΔΕΠΥ, βασίζεται κυρίως σε μελέτες αγοριών και ανδρών (2). Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει δείξει ότι κορίτσια και γυναίκες με ΝΑΔ υπο-αναγνωρίζονται και υπο-διαγιγνώσκονται (3). Πρόσφατη μετα-ανάλυση σε μεγάλο αριθμό ατόμων έδειξε ότι από τα παιδιά που πληρούν τα κριτήρια ΔΦΑ η πραγματική αναλογία ανδρών-γυναικών δεν είναι 4:1, όπως συνήθως αναφέρεται, αλλά μάλλον 3:1. Αυτό φαίνεται να αποτελεί μία διαγνωστική «προκατάληψη» για το φύλο (gender bias) που σημαίνει ότι τα κορίτσια με αυτισμό έχουν μικρότερες πιθανότητες να λάβουν διάγνωση σχετικά με τα αγόρια.

Πέραν όμως από την κατανόηση των διαφορών του φύλου (sex differences) στον εγκέφαλο και τη συμπεριφορά των παιδιών με ΝΑΔ, τα τελευταία χρόνια, η βιβλιογραφία έχει εστιάσει σε ένα ποσοστό ατόμων, κυρίως στο φάσμα του αυτισμού, το οποίο εμφανίζει ποικιλότητα στην ταυτότητα του φύλου (gender identity).

### Διαφορές του φύλου

Οι παράγοντες που συμβάλλουν στον αυξημένο αριθμό αγοριών και ανδρών με ΝΑΔ είναι πολύπλοκοι και περιλαμβάνουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών, ορμονικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (2). Οι γενετικοί παράγοντες πιθανώς σχετίζονται με διαφορές στα φυλετικά χρωμοσώματα μεταξύ αρσενικών (XY) και θηλυκών (XX) ατόμων. Οι πιο επικρατείς θεωρίες αφορούν μικρότερη γενετική μεταβλητότητα στις γυναίκες λόγω του διπλού χρωμοσώματος X και τη θεωρία του υψηλότερου γενετικού ουδού στα θήλα, που απαιτεί περισσότερα περιβαλλοντικά ή άλλα «χτυπήματα» (hits) προκειμένου να εκδηλωθεί ο φαινότυπος της ΝΑΔ (2). Αρκετές μελέτες έχουν συνδέσει την προγεννητική έκθεση στα στεροειδή του φύλου (ανδρογόνα) με την εμφάνιση χαρακτηριστικών αυτισμού (4). Η θεωρία του «ακραίου ανδρικού εγκεφάλου» που αναπτύχθηκε από τον Baron-Cohen και την ομάδα του προτείνει ότι τα άτομα με ΔΦΑ έχουν υπεραρρενοποιημένο εγκέφαλο, με υψηλά χαρακτηριστικά «συστηματοποίησης» και χαμηλά «ενσυναίσθησης» [5-9]. Τέλος, είναι πιθανό περιβαλλοντικοί παράγοντες που δρουν κατά την πρώιμη εγκεφαλική ανάπτυξη να επιδρούν με διαφορετικό τρόπο στα άρρενα από ότι στα θήλα (2).

### Ποικιλότητα του φύλου

Η ταυτότητα του φύλου (gender identity) είναι διαφορετική έννοια από το «φύλο κατά τη γέννηση» (sex assigned at birth) το οποίο ταξινομείται ως αρσενικό ή θηλυκό με βάση την εμφάνιση των έξω γεννητικών οργάνων. Μερικά άτομα, ωστόσο, γεννιούνται με χρωμοσωμικά, γεννητικά ή ορμονικά χαρακτηριστικά του φύλου, τα οποία ποικίλουν του δυαδικού αρσενικού-θηλυκού (άτομα intersex) και τα οποία μπορεί να καταχωρηθούν ή να ανατραφούν ως άρρενα ή θήλα (10-11). Η ταυτότητα του φύλου είναι η αίσθηση ή η αντίληψη που έχει το άτομο για το φύλο του, η οποία μπορεί να συμπίπτει ή όχι με το φύλο κατά τη γέννηση. Σύμφωνα με την τρέχουσα πρακτική, χρησιμοποιείται ο όρος «cisgender» για να περιγράψει τα άτομα των οποίων η ταυτότητα του φύλου και το φύλο κατά τη γέννηση συμπίπτουν. Για τα άτομα των οποίων η ταυτότητα του φύλου και το φύλο κατά τη γέννηση δεν συμπίπτουν υπάρχει ένα μεγάλο εύρος στην ονομασία, όπως διεμφυλικά ή διαφυλικά άτομα (transgender), μη-δυαδικά (non-binary), με ρευστό φύλο (genderfluid), άφυλα (agender), με «παράξενο» φύλο (genderqueer), με διπλή ταυτότητα (bigender) και άλλα. Οι ονομασίες αυτές εμπίπτουν στο φάσμα της ποικιλότητας του φύλου (transgender και gender-diverse). Τα προθέματα «cis» και «trans» είναι λατινικοί όροι που σημαίνουν «αυτή η πλευρά» και «η άλλη πλευρά» και είναι γνωστή η χρήση τους στη στερεοϊσομέρεια, στην οργανική χημεία. Η ταυτότητα του φύλου δεν ταυτίζεται και δεν προσδιορίζει υποχρεωτικά τον σεξουαλικό προσανατολισμό ενός ατόμου. Υπολογίζεται ότι η ποικιλότητα του φύλου (gender diversity) αφορά 0.4-1.3% του γενικού πληθυσμού, αν και τα ποσοστά μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τους ορισμούς (10-11).

### Μελέτες σε άτομα με Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές και Δυσφορία του φύλου

Σε λίγες μελέτες ατόμων με Δυσφορία του Φύλου (Gender Dysphoria) -που ορίζεται ως έντονο στρες και δυσφορία που προκύπτει από την αναντιστοιχία μεταξύ φύλου κατά τη γέννηση και ταυτότητας του φύλου- έχει διερευνηθεί η σχέση μεταξύ αυτισμού/χαρακτηριστικών αυτισμού και ποικιλότητας του φύλου. Οι μελέτες αυτές ανέδειξαν αυξημένα ποσοστά ποικιλότητας του



φύλου σε παιδιά και εφήβους με Διαταραχή στο Φάσμα του Αυτισμού, όπως και σε ενήλικες με την ίδια διάγνωση. Παρότι οι μελέτες αυτές είναι περιορισμένες σε αριθμό και με μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ τους, τα ποσοστά δυσφορίας του φύλου αναφέρονται της τάξης του 4-5,4%, ποσοστό πολλαπλάσιο σχετικά με άτομα του γενικού πληθυσμού (12-18).

Αντίστοιχα, μελέτες σε άτομα με Δυσφορία του Φύλου έδειξαν αυξημένα ποσοστά αυτισμού ή χαρακτηριστικών αυτισμού (12-14). Η Δυσφορία του Φύλου είναι μία σπάνια κατάσταση με υψηλό ποσοστό ψυχιατρικής συννοσηρότητας, της τάξης του 50%, με πιο επικρατεί τις διαταραχές διάθεσης, άγχους και χρήσης ουσιών. Η ΔΦΑ βρέθηκε ως συνυπάρχουσα κατάσταση σε ποσοστά μεταξύ 4.8% και 26% σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες που παρακολουθούνται σε ιατρεία δυσφορίας του φύλου. Άλλες πάλι μελέτες έχουν εστιάσει σε μεμονωμένα χαρακτηριστικά αυτισμού, τα οποία επίσης εντοπίζονται σε υψηλότερο βαθμό σε άτομα με Δυσφορία του Φύλου (18-22).

### Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές και Ταυτότητα του Φύλου

Μεγάλη πρόσφατη μελέτη σε 5 βάσεις δεδομένων διερεύνησε την ύπαρξη χαρακτηριστικών αυτισμού, διάγνωσης αυτισμού και/ή άλλων νευροαναπτυξιακών καταστάσεων σε άτομα με trans ή ποικίλο φύλο συγκριτικά με άτομα cis φύλου. Η μελέτη στο σύνολο του πληθυσμού έδειξε ότι τα άτομα trans και ποικίλου φύλου είχαν 3.03 ως 6.36 φορές αυξημένη πιθανότητα να είναι στο φάσμα του αυτισμού σχετικά με τα άτομα cis φύλου. Επιπρόσθετα, παρουσίασαν αυξημένη πιθανότητα να έχουν και χαρακτηριστικά που συνδέονται με τον αυτισμό, όπως αισθητηριακή ευαισθησία, υψηλά χαρακτηριστικά συστηματοποίησης και χαμηλά ενσυναίσθησης, καθώς φυσικά και υψηλά ποσοστά συννοσηρότητας με άλλες νευροαναπτυξιακές και ψυχιατρικές διαταραχές. Στη μελέτη αυτή των 5 βάσεων δεδομένων η ποικιλότητα του φύλου φάνηκε ότι δεν είναι ειδική μόνο για τον αυτισμό, όπως ως τώρα φαινόταν σε μικρότερες μελέτες, αλλά συνδέεται και με τη ΔΕΠΥ και με άλλες νευροαναπτυξιακές αλλά και ψυχιατρικές καταστάσεις. (11)

Σε άλλη μελέτη παιδιών από την Αυστραλία, μέσης ηλικίας 10,9 ετών, διαπιστώθηκε ποικιλότητα του φύ-

λου στο 3,1% ψυχιατρικού πληθυσμού και ανάλογα με τη διάγνωση ως εξής: στο 5,2% παιδιών με αυτισμό, στο 2,5% παιδιών με ΔΕΠΥ, 4,7% παιδιών με νοητική αναπηρία, 2,6% παιδιών με κατάθλιψη, 4,7% παιδιών με άγχος, ενώ στον γενικό πληθυσμό, όπως αναφέρθηκε, τα ποσοστά είναι 0.7% (23).

### Βιολογικοί σύνδεσμοι ή/και κοινωνική κατασκευή

Η υπερεκπροσώπηση του trans και ποικίλου φύλου στα άτομα με αυτισμό και άλλες νευροαναπτυξιακές καταστάσεις μπορεί να σχετίζεται με το ότι τα άτομα με ΝΑΔ προσαρμόζονται πιο δύσκολα στις κοινωνικές νόρμες. Επιπρόσθετα, συνεισφέρει και το ότι τα άτομα με ΔΦΑ ενσωματώνουν και κατανοούν σε μικρότερο βαθμό τις κοινωνικές πληροφορίες για την ανάπτυξη της ταυτότητας του φύλου. Τα transgender και gender-diverse άτομα μπορεί να είναι πιθανότερο να αναφέρουν τα χαρακτηριστικά αυτισμού στα πλαίσια του αισθήματος ότι «δεν ταιριάζουν κοινωνικά», δεν ενσωματώνονται εύκολα στα κοινωνικά στερεότυπα περί δυαδικού φύλου, αλλά και στα πλαίσια των μακρόχρονων αρνητικών εμπειριών και του στρες.

Η προγεννητική έκθεση στα στεροειδή του φύλου γνωρίζουμε ότι μπορεί να επιδρά τόσο στα χαρακτηριστικά αυτισμού όσο και στη σεξουαλική συμπεριφορά, ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα που να συνδέουν την προγεννητική έκθεση στα στεροειδή με την ταυτότητα του φύλου. Τέλος, κοινοί γενετικοί μηχανισμοί αλλά και περιβαλλοντικοί παράγοντες συνδέουν όλες τις νευροαναπτυξιακές καταστάσεις μεταξύ τους και η ΔΦΑ, η ΔΕΠΥ, η ειδική μαθησιακή διαταραχή συχνά συνυπάρχουν, ενώ παρουσιάζουν συνύπαρξη και με άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις.

### Συστάσεις για παιδιάτρους και άλλους επαγγελματίες

Τα παραπάνω δεδομένα μεταφράζονται στην κλινική πράξη στη βάση της κατανόησης της νευροδιαφορετικότητας. Τα άτομα με αυτισμό, τα άτομα με trans φύλο και άλλες ομάδες ανήκουν συχνά στο περιθώριο, ενώ η συνύπαρξή τους μπορεί να φέρει τεράστιο στρες, περιθωριοποίηση και επιπλέον προβλήματα ψυχικής υγείας στα άτομα και τις οικογένειές τους.

Επιπρόσθετα, η σεξουαλική διαπαιδαγώγηση και η

σεξουαλική υγεία των παιδιών, εφήβων και ενηλίκων είναι μέρος της φροντίδας υγείας. Η επικοινωνία με τα άτομα και τις οικογένειές τους πρέπει να γίνεται με κατάλληλο τρόπο και με τη χρήση της κατάλληλης γλώσσας σχετικά με την ταυτότητα και τον προσανατολισμό, ειδικότερα των ατόμων που παρουσιάζουν μεγαλύτερους κινδύνους ψυχικής και σωματικής υγείας λόγω

του στρες και των διακρίσεων. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής έχει εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες για την προαγωγή της υγείας και τη θετική ανάπτυξη των παιδιών και εφήβων με trans ή ποικίλο φύλο στα πλαίσια του ρόλου των παιδίατρων, μεταξύ άλλων, να υπερασπίζονται την ποικιλότητα κάθε είδους στα παιδιά και τους εφήβους (25). ■

## ABSTRACT

**Neurodevelopment and Gender Diversity****Panagiota Pervanidou**

Unit of Developmental and Behavioral Pediatrics

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

Sex and Gender are important parameters in understanding neurodevelopmental traits, from childhood to adulthood. Neurodevelopmental disorders (intellectual disability, autism spectrum disorder, attention deficit-hyperactivity disorder etc), as a group, are found and studied primarily in boys and men. Only recently, the literature has focused on the phenotypes of girls and women and the understanding of

sex and gender differences in brain and behavior. In addition, recent studies show higher rates of diversity in gender identity in individuals with neurodevelopmental disorders relatively to the general population. The understanding of sex differences and the intersection between neurodiversity and gender diversity is a field of considerable clinical and research interest and discussion.

**KEY WORDS: Neurodevelopment, Autism, Sex, Gender, Neurodiversity, Gender Diversity, Neurodevelopmental Disorders**

## REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). 2013.
2. May T, Adesina I, McGillivray J, Rinehart NJ. Sex differences in neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(4):622-626.
3. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(6):466-474.
4. Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G. Fetal testosterone and autistic traits. *Br J Psychol*. 2009;100(Pt 1):1-22.
5. Baron-Cohen S, Auyeung B, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Abdallah MW, Melgaard L, et al., Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Mol Psychiatry*. 2015;20(3):369-76.
6. Baron-Cohen S, Lombardo MV, Auyeung B, Ashwin E, Chakrabarti B, Knickmeyer R. Why are autism spectrum conditions more prevalent in males? *PLoS Biol*. 2011;9(6):e1001081.
7. Lai MC, Lombardo MV, Auyeung B, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(1):11-24.
8. Baron-Cohen S, Tsompanidis A, Auyeung B, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Abdallah M, et al., Foetal oestrogens and autism. *Mol Psychiatry*. 2020;25(11):2970-2978.

9. Greenberg DM, Warrier V, Allison C, Baron-Cohen S. Testing the Empathizing-Systemizing theory of sex differences and the Extreme Male Brain theory of autism in half a million people. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Nov 27;115(48):12152-12157.
10. Meerwijk EL, Sevelius JM. Transgender Population Size in the United States: a Meta-Regression of Population-Based Probability Samples. *Am J Public Health*. 2017;107(2):e1-e8.
11. Warrier V, Greenberg DM, Weir E, Buckingham C, Smith P, Lai MC, et al., Elevated rates of autism, other neurodevelopmental and psychiatric diagnoses, and autistic traits in transgender and gender-diverse individuals. *Nat Commun*. 2020;11(1):3959.
12. Janssen A, Huang H, Duncan C. Gender Variance Among Youth with Autism Spectrum Disorders: A Retrospective Chart Review. *Transgend Health*. 2016;1(1):63-68.
13. Strang JF, Kenworthy L, Dominska A, Sokoloff J, Kenealy LE, Berl M et al. Increased gender variance in autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Sex Behav*. 2014;43(8):1525-33.
14. Nabbijohn AN, van der Miesen AIR, Santarossa A, Peragine D, de Vries ALC, Popma A, et al., Variance and the Autism Spectrum: An Examination of Children Ages 6-12 Years. *J Autism Dev Disord*. 2019;49(4):1570-1585.
15. George R, Stokes MA. Gender identity and sexual orientation in autism spectrum disorder. *Autism*. 2018;22(8):970-982.
16. Lai MC, Kasseh C, Besney R, Bonato S, Hull L, Mandy W, et al., Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(10):819-829.
17. Lai MC, Lombardo MV, Auyeung B, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(1):11-24.
18. Heylens G, Aspeslagh L, Dierickx J, Baetens K, Van Hoorde B, De Cuypere G, et al., The Co-occurrence of Gender Dysphoria and Autism Spectrum Disorder in Adults: An Analysis of Cross-Sectional and Clinical Chart Data. *J Autism Dev Disord*. 2018;48(6):2217-2223.
19. Akgül GY, Ayaz AB, Yildirim B, Fis NP. Autistic Traits and Executive Functions in Children and Adolescents With Gender Dysphoria. *J Sex Marital Ther*. 2018;44(7):619-626.
20. van der Miesen AIR, de Vries ALC, Steensma TD, Hartman CA. Autistic Symptoms in Children and Adolescents with Gender Dysphoria. *J Autism Dev Disord*. 2018;48(5):1537-1548.
21. Oien RA, Cicchetti DV, Nordahl-Hansen A. Gender Dysphoria, Sexuality and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Map Review. *J Autism Dev Disord*. 2018;48(12):4028-4037.
22. de Freitas LD, Léda-Rêgo G, Bezerra-Filho S, Miranda-Scippa Â. Psychiatric disorders in individuals diagnosed with gender dysphoria: A systematic review. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;74(2):99-104.
23. McPhate L, Williams K, Vance A, Winther J, Pang K, May T. Gender Variance in Children and Adolescents with Neurodevelopmental and Psychiatric Conditions from Australia. *Arch Sex Behav*. 2021;50(3):863-871.
24. Strang JF, van der Miesen AI, Caplan R, Hughes C, daVanport S, Lai MC. Both sex- and gender-related factors should be considered in autism research and clinical practice. *Autism*. 2020;24(3):539-543.
25. Rafferty J; COMMITTEE ON PSYCHOSOCIAL ASPECTS OF CHILD AND FAMILY HEALTH; COMMITTEE ON ADOLESCENCE; SECTION ON LESBIAN, GAY, BISEXUAL, AND TRANSGENDER HEALTH AND WELLNESS. Ensuring Comprehensive Care and Support for Transgender and Gender-Diverse Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2018;142(4):e20182162.

# Το Σύστημα της Ανταμοιβής στην Παιδιατρική

**Νικόλας Χρ. Νικολαΐδης<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, 11527, Ελλάδα

<sup>2</sup>Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπανίων Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων Παίδων, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, 11527, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύστημα της ανταμοιβής είναι ένα σύνολο νευροανατομικών δομών που παρακινεί τους ζώντες οργανισμούς να προσεγγίσουν ερεθίσματα ή να εμπλακούν σε συμπεριφορές που αυξάνουν τη φυσική κατάσταση και την επιβίωσή τους. Αποτελείται από την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή, τον επικλινή πυρήνα και τον προμετωπιαίο φλοιό που επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω ντοπαμινεργικών συνάψεων. Το σύστημα της ανταμοιβής επικοινωνεί με σημαντικές δομές του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως το σύστημα του στρες, ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή, και ενεργοποιείται ή καταστέλλεται από ορμόνες, εξαρτησιογόνες ουσίες και συμπεριφορές. Η νευρωνική ντοπαμινεργική επικοινωνία μεταξύ των δομών αυτών αναπτύσσεται και καθιερώνεται κατά τις κρίσιμες περιόδους στην παιδι-

ατρική (ενδομήτρια ζωή, η ηλικία από τη γέννηση έως τα 5 έτη και η εφηβεία), αναδεικνύοντας τον σημαντικό ρόλο που έχει να διαδραματίσει ο μάχιμος παιδίατρος προκειμένου τα παιδιά και οι έφηβοι να είναι υγιή και ευτυχισμένα. Στην παρούσα ανασκόπηση, θα αναφερθώ σε σημαντικούς σταθμούς της ιστορίας του συστήματος της ανταμοιβής, θα περιγράψω την ντοπαμινεργική μεταγωγή σήματος μεταξύ των δομών του συστήματος της ανταμοιβής και θα παραθέσω χαρακτηριστικά παραδείγματα της εμπλοκής του συστήματος της ανταμοιβής κατά τις κρίσιμες νευροαναπτυξιακές περιόδους της παιδιατρικής. Τέλος, θα αναδείξω τον σημαντικό ρόλο του παιδίατρου στην καλλιέργεια υγιών ανταμοιβιογόνων συμπεριφορών σε παιδιά, εφήβους και γονείς.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: επικλινή πυρήνας, κοιλιακή καλυπτρική περιοχή, ντοπαμίνη, ντοπαμινεργικός νευρώνας, προμετωπιαίος φλοιός, σύστημα ανταμοιβής.**

## Ιστορική Αναδρομή

Η πρώτη ένδειξη για την ύπαρξη του συστήματος ανταμοιβής στον εγκέφαλο ήρθε το 1954 από τους ερευνητές James Olds και Peter Milner, οι οποίοι διαπίστωσαν ότι η ηλεκτρική διέγερση χαμηλής τάσης ορισμένων περιοχών του εγκεφάλου του αρουραίου λει-

τουργούσε ως ανταμοιβή στη διδασκαλία των ζώων να τρέχουν λαβύρινθους και να λύνουν προβλήματα<sup>1</sup>. Η έρευνα τις επόμενες δύο δεκαετίες έδειξε ότι η ντοπαμίνη είναι μια από τις κύριες χημικές ουσίες που βοηθούν τη νευρωνική σηματοδότηση σε αυτές τις περιοχές. Το 1957 ο Arvid Carlsson έδειξε ότι η ντοπαμίνη - η

## Υπεύθυνος επικοινωνίας

Νικόλας Χρ. Νικολαΐδης, MD, PhD, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, 11527, Ελλάδα. Τηλ: 6942952006. E-mail: nnicolaides@bioacademy.gr

χημική ουσία που παράγεται από λεβοντόπα, ή L-dopa - δρα ως ένας νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο που περνά σήματα μεταξύ γειτονικών νευρώνων<sup>2</sup>. Χορηγώντας ένεση λεβοντόπα σε κατατονικά κουνέλια, ο Arvid Carlsson αποκατέστησε τη διάδοση των νευροχημικών σημάτων στον εγκέφαλο των ζώων αυτών, επιτρέποντας την κίνησή τους. Τα αποτελέσματα των πειραμάτων του Arvid Carlsson έθεσαν τη βάση για τη χορήγηση της λεβοντόπα σε ασθενείς με νόσο Parkinson. Το 2000 απονεμήθηκε στον Arvid Carlsson το βραβείο Nobel στη Φυσιολογία και Ιατρική. Δεκατέσσερα χρόνια αργότερα οι John W. Kebabian και Paul Greengard έδειξαν ότι η ντοπαμίνη σηματοδοτεί μέσω κυκλικού AMP εξιχνιάζοντας το ντοπαμινεργικό μονοπάτι μεταγωγής σήματος στη νευροδιαβίβαση<sup>3</sup>. Οι μελέτες που ακολούθησαν αργότερα ανέδειξαν τον πρωταγωνιστικό ρόλο του σηματοδοτικού αυτού μονοπατιού στη μελανοραβδωτή οδό (υπεύθυνη για την κινητικότητα), στη μεσοφλοιώδη οδό (ανώτερες γνωστικές λειτουργίες, μνήμη, μάθηση, συμπεριφορά), καθώς και στη μεσομεταιχμιακή οδό (κίνητρα και ανταμοιβή).

### Ντοπαμίνη, ντοπαμινεργικοί υποδοχείς και μεταγωγή σήματος

Η βιοσύνθεση της ντοπαμίνης λαμβάνει χώρα τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα όσο και στην περιφέρεια (νεφρός, έντερο)<sup>4</sup>. Στους προσυναπτικούς νευρώνες η τυροσίνη μετατρέπεται σε λεβοντόπα (L-dopa) με τη δράση του ενζύμου της τυροσινικής υδροξυλάσης (καθοριστικό στάδιο για την ταχύτητα της αντίδρασης), χρησιμοποιώντας τετραϋδροβιοπτερίνη, οξυγόνο και σίδηρο ως συμπράγοντες. Ακολουθώντας, η αποκαρβοξυλάση της dopa μετατρέπει την L-dopa σε ντοπαμίνη, χρησιμοποιώντας ως συμπράγοντα τη φωσφορική πυριδοξάλη. Η ντοπαμίνη μεταφέρεται από το κυτταρόπλασμα σε συναπτικά κυστίδια με ένα κυστικό μεταφορέα μονοαμίνης (VMAT2) και αποθηκεύεται μέχρι να απελευθερωθεί στη συναπτική σχισμή. Η αποδόμηση των μορίων ντοπαμίνης καταλύεται από τη μονοαμινοξειδάση (MAO) που εδράζεται στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη<sup>4</sup>.

Η ντοπαμίνη δεσμεύεται και δρα στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς οι οποίοι κατατάσσονται σε δύο κατηγορίες: την κατηγορία D1 και την κατηγορία D2. Στην κατηγορία D1 υπάγονται οι D1R και D5R, ενώ

στην κατηγορία D2 υπάγονται οι D2R, D3R και D4R<sup>5</sup>. Ανεξαρτήτως κατηγορίας, οι ντοπαμινεργικοί υποδοχείς αποτελούν μέλη της οικογένειας των υποδοχέων που συνδέονται με G πρωτεΐνες [G protein-coupled receptors (GPCRs)]<sup>6</sup>. Η πρόσδεση της ντοπαμίνης στους υποδοχείς της κατηγορίας D1 αλλάζει τη στερεοδομή του υποδοχέα με αποτέλεσμα η Gα υπομονάδα να ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση που καταλύει τη μετατροπή του ATP σε κυκλικό AMP (cAMP). Ο δεύτερος αυτός μηνύτορας (cAMP) ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A (PKA) με αποτέλεσμα τη φωσφορλίωση σημαντικών υποστρωμάτων που αυξάνουν τη διεγερσιμότητα των νευρώνων, οδηγώντας σε μακροπρόθεσμη ενίσχυση της νερωνικής επικοινωνίας (long-term potentiation) στον ιππόκαμπο (κέντρο μνήμης) και στον προμετωπιαίο φλοιό (καθορισμός μοτίβου-προτύπου συμπεριφοράς)<sup>6</sup>. Αντιθέτως, η ενεργοποίηση των υποδοχέων της κατηγορίας D2 στέλνει την ανασταλτική Gα υπομονάδα στην αδενυλική κυκλάση, αποτρέποντας την ενεργοποίηση της τελευταίας και μειώνοντας τα επίπεδα του cAMP<sup>6</sup>.

Η αδιάκοπη πρόσδεση της ντοπαμίνης στον οικείο υποδοχέα οδηγεί στην απευαισθητοποίησή του μέσω στρατολόγησης της οικογένειας κινασών πρωτεΐνης-υποδοχέα G (GRK) και της β-αρρεστίνης, που επάγουν το σχηματισμό του συμπλέγματος υποδοχέα/πρωτεΐνης (GPCR/AP2/β-αρρεστίνη/κλαθρίνη<sup>7</sup>. Το πολυπρωτεϊνικό αυτό σύμπλεγμα εσωτερικεύεται σε κοιλώματα επικαλυμμένα, οδηγώντας τον υποδοχέα σε ανακύκλωση στην κυτταροπλασματική μεμβράνη ή σε αποδόμηση στο πρωτεάσωμα. Κατά συνέπεια, η συνεχής ενεργοποίηση του ντοπαμινεργικού υποδοχέα έχει ως αποτέλεσμα την απευαισθητοποίησή του λόγω ενδοκυττάρωσης<sup>7</sup>. Η κυτταρική διαδικασία αυτή αποτελεί τη βάση της μειωμένης ανταμοιβής, όταν ο οργανισμός έρχεται σε επαφή με ανταμοιβογόνα ερεθίσματα κατ' επανάληψη.

### Το ντοπαμινεργικό σύστημα της ανταμοιβής

Το σύστημα ανταμοιβής (γνωστό και ως μεσοφλοιομεταιχμιακό κύκλωμα) είναι μια ομάδα νευρικών δομών που είναι υπεύθυνες για την ανάδειξη κινήτρων (δηλαδή την επιθυμία ή λαχτάρα για ανταμοιβή), για τη συνειρμική μάθηση και για συναισθήματα θετικού σθένους, ιδιαίτερα εκείνα που περιλαμβάνουν την ευχαρίστηση ως



βασικό συστατικό (π.χ. χαρά, ευφορία και έκσταση)<sup>8,9</sup>. Η ανταμοιβή είναι η ελκυστική και παρακινητική ιδιότητα ενός ερεθίσματος που προκαλεί συμπεριφορά προσέγγισης<sup>8</sup>. Ως ερέθισμα ανταμοιβής ορίζεται «κάθε ερέθισμα, αντικείμενο, γεγονός, δραστηριότητα ή κατάσταση που έχει τη δυνατότητα να μας κάνει να το προσεγγίσουμε και να το καταναλώσουμε»<sup>8</sup>.

Το σύστημα ανταμοιβής είναι ένα υψηλά συντηρημένο κατά την εξέλιξη σύστημα που παρακινεί τους ζώντες οργανισμούς να προσεγγίσουν ερεθίσματα ή να εμπλακούν σε συμπεριφορές που αυξάνουν τη φυσική κατάσταση (σεξ, τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε ενέργεια κ.λπ.). Η επιβίωση για τους περισσότερους οργανισμούς εξαρτάται από τη μεγιστοποίηση της επαφής με ευεργετικά ερεθίσματα και την ελαχιστοποίηση της επαφής με τα επιβλαβή ερεθίσματα. Η γνωστική ανταμοιβή χρησιμεύει στην αύξηση της πιθανότητας επιβίωσης και αναπαραγωγής προκαλώντας συνειρμική μάθηση και πυροδοτώντας θετικά έντονα συναισθήματα<sup>8</sup>. Έτσι, η ανταμοιβή είναι ένας μηχανισμός που εξελίχθηκε για να βοηθήσει στην αύξηση της προσαρμοστικής ικανότητας και της επιβίωσης των ζώντων οργανισμών<sup>10</sup>.

Οι πρωταρχικές ανταμοιβές είναι μια κατηγορία ερεθισμάτων που διευκολύνουν την επιβίωση του εαυτού και των απογόνων και περιλαμβάνουν ομοιοστατικές (π.χ. εύγευστο φαγητό) και αναπαραγωγικές (π.χ. σεξουαλική επαφή και γονική επένδυση) ανταμοιβές<sup>8</sup>. Οι εγγενείς ανταμοιβές είναι ανταμοιβές χωρίς όρους που είναι ελκυστικές και παρακινούν τη συμπεριφορά επειδή είναι εγγενώς ευχάριστες. Οι εξωτερικές ανταμοιβές (π.χ. χρήματα ή το να βλέπει κανείς την αγαπημένη του αθλητική ομάδα να κερδίζει ένα παιχνίδι) είναι ανταμοιβές υπό όρους που είναι ελκυστικές και παρακινούν τη συμπεριφορά, αλλά δεν είναι εγγενώς ευχάριστες<sup>11</sup>. Οι εξωτερικές ανταμοιβές αντλούν την κινητήρια αξία τους ως αποτέλεσμα μιας μαθημένης συσχέτισης (δηλαδή της προετοιμασίας) με τις εγγενείς ανταμοιβές<sup>8</sup>. Οι εξωτερικές ανταμοιβές μπορεί επίσης να προκαλέσουν ευχαρίστηση (π.χ. ευφορία από το κέρδος πολλών χρημάτων σε μια λοταρία), αφού διαμορφωθούν κλασικά με εγγενείς ανταμοιβές<sup>8</sup>.

Το σύστημα της ανταμοιβής αποτελείται από την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (Ventral Tegmental Area), τον επικλινή πυρήνα (Nucleus Accumbens) και

τον προμετωπιαίο φλοιό (Prefrontal Cortex) και επικοινωνεί με σημαντικές νευροανατομικές δομές, όπως ο ιππόκαμπος (κέντρο μνήμης και μάθησης) και η αμυγδαλή (κέντρο φόβου και θυμού).

Κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (VTA): είναι σημαντική για την απόκριση σε ερεθίσματα και ενδείξεις που υποδεικνύουν ότι υπάρχει ανταμοιβή. Τα ερεθίσματα ανταμοιβής (και όλα τα εθιστικά φάρμακα) δρουν στο κύκλωμα ενεργοποιώντας τη VTA για να απελευθερώσει σήματα ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα, είτε άμεσα είτε έμμεσα. Η VTA επικοινωνεί με τον προμετωπιαίο φλοιό απελευθερώνοντας ντοπαμίνη στη συναπτική σχισμή και καθιερώνοντας μοτίβα και πρότυπα συμπεριφοράς με γνώμονα το ερέθισμα<sup>12</sup>.

Επικλινής πυρήνας (NAc): εμπλέκεται ευρέως στην απόκτηση συμπεριφοράς όταν τροφοδοτείται από την VTA και στην πρόκληση συμπεριφοράς όταν τροφοδοτείται από τον προμετωπιαίο φλοιό. Το κέλυφος του NAc προβάλλει στην ωχρά και στη VTA, ρυθμίζοντας τις μεταίχμιακές και αυτόνομες λειτουργίες. Αυτό ρυθμίζει τις ενισχυτικές ιδιότητες των ερεθισμάτων και τις βραχυπρόθεσμες πτυχές της ανταμοιβής. Το NAc Core προβάλλει στη μέλαινα ουσία και συμμετέχει στην ανάπτυξη συμπεριφορών αναζήτησης ανταμοιβής και στην έκφρασή της. Εμπλέκεται στη χωρική μάθηση, την υπό όρους απόκριση και την παρορμητική επιλογή<sup>12</sup>.

Προμετωπιαίος φλοιός (PFC): Οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες της VTA προβάλλουν στο PFC, ενεργοποιώντας τους γλουταμινεργικούς νευρώνες που προβάλλουν σε πολλαπλές άλλες περιοχές, συμπεριλαμβανομένου του Ραχιαίου ραβδωτού σώματος και του NAc, επιτρέποντας τελικά στο PFC να μεσολαβεί σε εξέχουσες και υπό όρους συμπεριφορές ως απόκριση σε ερεθίσματα<sup>13</sup>. Συγκεκριμένα, η αποχή από εθιστικά φάρμακα ενεργοποιεί το PFC, τη γλουταμινεργική προβολή στο NAc, η οποία οδηγεί σε έντονες επιθυμίες και ρυθμίζει την αποκατάσταση των συμπεριφορών εθισμού που προκύπτουν από την αποχή. Το PFC αλληλεπιδρά επίσης με το VTA μέσω της μεσοφλοιώδους οδού και βοηθά στη συσχέτιση περιβαλλοντικών ενδείξεων με την ανταμοιβή<sup>13</sup>.

### Κέντρα ηδονής (hedonic hotspots)

Η ευχαρίστηση είναι συστατικό της ανταμοιβής, αλλά

δεν είναι όλες οι ανταμοιβές ευχάριστες (π.χ. τα χρήματα δεν προκαλούν ευχαρίστηση, εκτός εάν αυτή η ανταπόκριση εξαρτηθεί από όρους)<sup>8</sup>. Τα ερεθίσματα που είναι φυσικά ευχάριστα και επομένως ελκυστικά είναι γνωστά ως εγγενείς ανταμοιβές, ενώ τα ερεθίσματα που είναι ελκυστικά και παρακινούν τη συμπεριφορά προσέγγισης, αλλά δεν είναι εγγενώς ευχάριστα, ονομάζονται εξωγενείς ανταμοιβές<sup>8</sup>. Οι εξωτερικές ανταμοιβές (π.χ. χρήματα) ανταμείβουν ως αποτέλεσμα ενός μαθημένου συσχετισμού με μια εγγενή ανταμοιβή<sup>8</sup>. Συνεπώς, οι εξωτερικές ανταμοιβές λειτουργούν ως παρακινητικοί μαγνήτες που προκαλούν αντιδράσεις «want» αλλά όχι «like», μόλις αποκτηθούν<sup>8</sup>.

Το σύστημα ανταμοιβής περιέχει κέντρα ευχαρίστησης ή ηδονικά hotspots – δηλαδή δομές του εγκεφάλου που μεσολαβούν στην ευχαρίστηση ή στις αντιδράσεις «like» από εγγενείς ανταμοιβές. Από τον Οκτώβριο του 2017 έχουν εντοπιστεί ηδονικά hotspots σε υποδιαμερίσματα εντός του κελύφους του NAc, της κοιλιακής ωχράς, καθώς και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου<sup>14,15</sup>. Το hotspot εντός του κελύφους του NAc εντοπίζεται στο πρόσθιο τεταρτημόριο του έσω κελύφους, ενώ το ηδονικό ψυχρό σημείο βρίσκεται σε μια πιο οπίσθια περιοχή. Η οπίσθια κοιλιακή ωχρά περιέχει επίσης ένα ηδονικό hotspot, ενώ το πρόσθιο κοιλιακό ωχρό σημείο περιέχει ένα ηδονικό ψυχρό σημείο. Οι μικροενέσεις οπιοειδών, ενδοκανναβινοειδών και ορεξίνης είναι ικανές να αυξήσουν τις προτιμήσεις σε αυτά τα hotspots<sup>14,15</sup>. Τα ηδονικά hotspots που βρίσκονται στην πρόσθια και την οπίσθια νησίδα ινιακού φλοιού έχουν αποδειχθεί ότι ανταποκρίνονται σε ορεξίνη και οπιοειδή, όπως και το επικαλυπτόμενο ηδονικό ψυχρό σημείο στην πρόσθια νησίδα και στην οπίσθια πλευρά του ινιακού φλοιού<sup>14</sup>. Από την άλλη πλευρά, το hotspot του παραβραχιόνιου πυρήνα έχει αποδειχθεί μόνο ότι ανταποκρίνεται στους αγωνιστές των υποδοχέων βενζοδιαζεπίνης.

Τα ηδονικά hotspots συνδέονται λειτουργικά, καθώς η ενεργοποίηση ενός hotspot έχει ως αποτέλεσμα τη στρατολόγηση των άλλων, όπως καταδεικνύεται από την επαγόμενη έκφραση του c-Fos, ενός άμεσου πρώιμου γονιδίου. Επιπλέον, η αναστολή ενός hotspot έχει ως αποτέλεσμα την άμβλυνση των αποτελεσμάτων της ενεργοποίησης ενός άλλου hotspot<sup>14,15</sup>. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη ενεργοποίηση κάθε ηδονικού hotspot

μέσα στο σύστημα ανταμοιβής πιστεύεται ότι είναι απαραίτητη για τη δημιουργία της αίσθησης μιας έντονης ευφορίας.

### **Το σύστημα της ανταμοιβής στις κρίσιμες αναπτυξιακές περιόδους της παιδιατρικής**

Το ντοπαμινεργικό σύστημα της ανταμοιβής διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστάση του ανθρώπινου οργανισμού, ιδίως κατά τις κρίσιμες αναπτυξιακές περιόδους της παιδιατρικής: την ενδομήτρια ζωή, τις ηλικίες από γεννήσεως έως 5 ετών και την εφηβεία.

### **Ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (intrauterine growth restriction)**

Η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης έχει συσχετισθεί με σαφή προτίμηση κατανάλωσης εύγευστων φαγητών πλούσιων σε σάκχαρα και λίπη κατά την εξωμήτριο ζωή. Ο συσχετισμός αυτός έχει αποδοθεί σε μεταβολικό επαναπρογραμματισμό που οδηγεί σε παρορμητικότητα για γλυκές ανταμοιβές στην παιδική ηλικία<sup>16</sup>, σε προτίμηση σε υδατάνθρακες και χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών στη νεαρή ενήλικη ζωή<sup>17</sup>, καθώς και σε υψηλότερη πρόσληψη λίπους σε μεγαλύτερη ηλικία<sup>18</sup>. Η ανεπαίσθητη αλλά επίμονη διατροφική ανισορροπία που προκύπτει, συμβάλλει αδιαμφισβήτητα στην ανάπτυξη παχυσαρκίας και χρόνιων μη μεταδοτικών νοσημάτων στην ενήλικη ζωή<sup>19</sup>. Σε μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ως ζωικά μοντέλα αρουραίοι, οι απόγονοι της πρώτης γενιάς εγκύων στις οποίες περιόρισαν την πρόσληψη πρωτεΐνης (μοντέλο IUGR) εμφάνισαν νευροχημικές διαφορές στο ντοπαμινεργικό σύστημα της ανταμοιβής, όπως αυξημένο αριθμό νευρώνων θετικών στην τυροσινική υδροξυλάση στη VTA, αυξημένη έκφραση του μεταφορέα της ντοπαμίνης στη VTA και στον NAc και υψηλότερα επίπεδα ντοπαμίνης στον PFC<sup>20</sup>. Δεν αποτελεί έκπληξη ότι αυτές οι αλλαγές συσχετίστηκαν με δυσλειτουργίες σε συμπεριφορές που εξαρτώνται από την ντοπαμίνη, συμπεριλαμβανομένης της προτίμησης για γλυκά διαλύματα και της εμφάνισης υπερκινητικότητας ως απάντηση στην κοκαΐνη ή σε δίαιτα πλούσια σε λιπαρά. Παρόμοια αποτελέσματα σε μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαίωσαν τις αλλαγές που συντελούνται στο σύστημα της ανταμοιβής στην ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης σε ζωικά μοντέλα<sup>21,22</sup>.

### Από τη γέννηση έως τα πέντε έτη ζωής

Αμέσως μετά τον τοκετό πρώτο μέλημα είναι η τοποθέτηση του νεογνού στην κοιλιά της μητέρας. Αυτή η επαφή δέρμα-με-δέρμα (skin-to-skin contact) μειώνει τις υψηλές από το στρες του τοκετού συγκεντρώσεις της κορτιζόλης στη μητέρα και στο νεογνό και αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ωκυτοκίνης στον εγκέφαλο τόσο της μητέρας όσο και του νεογνού<sup>23</sup>. Η ωκυτοκίνη παράγεται κυρίως από μαγνοκυτταρικούς νευρώνες του παρακοιλιακού πυρήνα (PVN) και του υπεροπτικού πυρήνα του υποθαλάμου. Οι άξονες αυτών των νευρώνων καταλήγουν στη νευροϋπόφυση, όπου η ωκυτοκίνη εκκρίνεται κατά ώσεις στην κυκλοφορία. Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι ένας σημαντικός αριθμός νευραξόνων από τον PVN προβάλλει στον NAc, διεγείροντας την παραγωγή ντοπαμίνης και ενεργοποιώντας το σύστημα της ανταμοιβής τόσο στη μητέρα όσο και στο νεογνό<sup>24</sup>. Η ωκυτοκινεργική διέγερση του NAc αποτελεί τη νευροχημική βάση του αισθήματος της ανταμοιβής και κατά τη διάρκεια του μητρικού θηλασμού, τόσο στη θηλάζουσα μητέρα όσο και στο θηλάζον νεογνό ή βρέφος. Ο PVN δεν επικοινωνεί μέσω ωκυτοκίνης μόνο με τον NAc, αλλά και με τη VTA<sup>25</sup>. Η νευρωνική επικοινωνία αυτή φαίνεται να διέπει την ανταμοιβή που βιώνουν τα παιδιά κατά την κοινωνικοποίησή τους στο νηπιακό σταθμό και αργότερα στο σχολείο.

Κατά την κρίσιμη περίοδο από τη γέννηση έως τα πέντε έτη ζωής, οι ανεπιθύμητες πρώιμες εμπειρίες (οποιαδήποτε μορφή παιδικής κακοποίησης, μητρικός αποχωρισμός) δρουν ως ισχυρά στρεσογόνα ερεθίσματα που διεγείρουν το σύστημα του στρες (άξονας υποθαλάμου-υπόφυση-επινεφριδίων και υπομέλας τόπος/αυτόνομο νευρικό σύστημα) και μειώνουν την ενεργότητα του συστήματος της ανταμοιβής<sup>26</sup>. Αρουραίοι πρώτης γενιάς που αποχωρίστηκαν τη μητέρα τους αμέσως μετά τη γέννηση και παρέμειναν σε αποκλεισμό για 2 εβδομάδες εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα μεθυλίωσης στον NAc, σε σύγκριση με αρουραίους που παρέμειναν με τη μητέρα τους και απόλαυσαν τη μητρική φροντίδα και θαλπωρή<sup>27</sup>. Στη μελέτη αυτή όλα τα νησίδια κυτοσίνης-γουανίνης (CpG islands) στο γονίδιο του υποδοχέα της ντοπαμίνης (D1R) στον NAc των αρουραίων με μητρικό αποχωρισμό και αποκλεισμό είχαν στατιστικώς σημαντικά αυξημένα επίπεδα μεθυλίωσης σε σύγκριση με τους αρουραίους με υψη-

λή μητρική φροντίδα<sup>27</sup>. Το αποτέλεσμα αυτό δείχνει ότι σημαντικές επιγενετικές τροποποιήσεις, όπως η μεθυλίωση, λαμβάνουν χώρα και στα γονίδια που εμπλέκονται στο σύστημα της ανταμοιβής σε στρεσογόνες καταστάσεις. Εκτός από τις επιγενετικές τροποποιήσεις στο χρόνιο στρες, μελέτες έχουν δείξει ότι ο CRH μειώνει την ανταπόκριση και την ενεργοποίηση των μετασυναπτικών νευρώνων του NAc στη ντοπαμίνη, καθώς και τη βιοσύνθεση της ντοπαμίνης μέσω διαμεσολαβητών φλεγμονής τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα όσο και στην περιφέρεια<sup>28</sup>. Επιπροσθέτως του CRH, η κορτιζόλη σε οξύ στρες φαίνεται ότι διεγείρει το σύστημα της ανταμοιβής, ενώ οι αυξημένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης σε καταστάσεις χρόνιου στρες προκαλούν καταστολή του συστήματος της ανταμοιβής, οδηγώντας στην ανηδονία που συχνά βιώνουν οι χρονίως στρεσαρισμένοι οργανισμοί<sup>29</sup>.

Τα τελευταία 20 χρόνια, ολοένα και περισσότερες μελέτες σε *in vivo* ζωικά μοντέλα και στον άνθρωπο έδειξαν την απορρύθμιση του συστήματος της ανταμοιβής στην παιδική παχυσαρκία ήδη στα πρώτα πέντε χρόνια ζωής<sup>30</sup>. Στα νορμοβαρή άτομα ορμονικά σήματα από την περιφέρεια, όπως η γκρελίνη, η λεπτίνη και η ινσουλίνη, δρουν τόσο στον υποθάλαμο όσο και στο σύστημα της ανταμοιβής, εξασφαλίζοντας την ισορροπία μεταξύ υποθαλαμικής ομοιοστάσης και ανταμοιβής<sup>31</sup>. Σε παχύσαρκα άτομα παρατηρείται αντίσταση στην γκρελίνη, τη λεπτίνη και την ινσουλίνη με αποτέλεσμα να επιτείνεται η επιθυμία (want) προς εύγευστα φαγητά γέρνοντας την ισορροπία προς την ηδονική συμπεριφορά εις βάρος της ομοιοστατικής συμπεριφοράς προς την τροφή<sup>31</sup>.

### Εφηβεία

Η εφηβεία είναι μια περίοδος κατά την οποία οι οργανισμοί υφίστανται δραματικές φυσικές, ορμονικές και συμπεριφορικές αλλαγές καθώς μεταβαίνουν από τους ανήλικους σε ενήλικες. Ο εγκέφαλος υφίσταται πληθωρική ανάπτυξη κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, με το πάχος της φλοιώδους φαιάς ουσίας, ιδιαίτερα στον προμετωπιαίο φλοιό (PFC), να μειώνεται πριν σταθεροποιηθεί σε επίπεδα ενηλίκων και με τον όγκο της λευκής ουσίας να αυξάνεται μέχρι την πρώιμη ενήλικη ζωή<sup>32</sup>. Αυτές οι αλλαγές πιθανότατα προκύπτουν από κυτταρικές, μοριακές και συνδεδετικές νευροπρο-

σαρμογές στην εφηβεία, καθώς οι μεταθανάτιες μελέτες δείχνουν δραματικές αλλαγές που εξαρτώνται από την ηλικία στη μυελίνωση, τη νευρωνική δομή και την πυκνότητα των συνάψεων κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου<sup>32</sup>.

Από την έναρξη της εφηβείας μέχρι την ενήλικη ζωή παρατηρείται αύξηση της ντοπαμινεργικής νεύρωσης του συστήματος της ανταμοιβής, καθώς και αύξηση της έκφρασης και ενεργότητας των D1 και D2 υποδοχέων στο PFC<sup>32</sup>. Παρόμοιες αλλαγές συμβαίνουν και στον NAc με αυξημένη έκφραση των D1 και D2 υποδοχέων<sup>32</sup>. Οι νευροανατομικές και λειτουργικές αυτές μεταβολές στο ντοπαμινεργικό σύστημα της ανταμοιβής θεωρούνται υπεύθυνες για το μοτίβο συμπεριφοράς των εφήβων με κύρια χαρακτηριστικά τις δραστηριότητες με ρίσκο, την αμφισβήτηση των γονέων, την επιθυμία για μεγαλύτερη επιβράβευση και την τάση για επιβεβαίωση<sup>33</sup>.

Ολοένα και περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι οι νευρικές δομές που ανταποκρίνονται σε διαφόρων ειδών ανταμοιβές εμπλέκονται επίσης και στην επεξεργασία των κοινωνικών ανταμοιβών<sup>34</sup>. Το «Μου αρέσει» - ένα δημοφιλές χαρακτηριστικό στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης - έχει κοινά χαρακτηριστικά τόσο με χρηματικές όσο και με κοινωνικές ανταμοιβές ως μέσο ανατροφοδότησης που διαμορφώνει την ενισχυτική μάθηση. Παρά την πανταχού παρουσία του Like, λίγα είναι γνωστά σχετικά με τους νευρικούς συσχετισμούς της παροχής αυτής της ανατροφοδότησης σε άλλους χρήστες των μέσων κοινωνικής δικτύωσης. Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη ο Sherman και συνεργάτες χαρτογράφησαν τις νευρικές συσχετίσεις της παροχής «Μου αρέσει» σε άλλους στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης<sup>35</sup>. Πενήντα οκτώ έφηβοι και νεαροί ενήλικες συμμετείχαν σε σάρωση λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) κατά την εμφάνιση φωτογραφιών Instagram. Οι ερευνητές εξέτασαν τις νευρικές αποκρίσεις όταν οι συμμετέχοντες έδιναν θετική ανατροφοδότηση σε άλλους ή ελάμβαναν ανατροφοδότηση από άλλους. Η εμπειρία παροχής Likes σε άλλους στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης συσχετίστηκε με την ενεργοποίηση του

συστήματος της ανταμοιβής, συμπεριλαμβανομένου του ραβδωτού σώματος και της κοιλιακής περιοχής<sup>35</sup>. Οι ίδιες νευροανατομικές περιοχές φαίνεται να εμπλέκονται επίσης στην εμπειρία λήψης Likes από άλλους, αλλά σε μεγαλύτερο βαθμό και ένταση. Η έντονη ενεργοποίηση του συστήματος της ανταμοιβής κατά τη λήψη Like θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για τη συχνά παρατηρούμενη κατάχρηση των μέσων κοινωνικής δικτύωσης σε βαθμό εθισμού<sup>35</sup>.

### **Επίλογος – Καλλιεργώντας υγιείς ανταμοιβιογόνες συμπεριφορές σε παιδιά και εφήβους**

Ο παιδίατρος ως μάχιμος υπερασπιστής των δικαιωμάτων του παιδιού και εφήβου στην κοινωνία των ενηλίκων οφείλει να συμβουλεύσει το παιδί και τον έφηβο να καλλιεργήσουν συμπεριφορές που να στηρίζονται σε υγιή κίνητρα, προκειμένου αφενός να διεγείρεται το ντοπαμινεργικό σύστημα της ανταμοιβής εντός των ομοιοστατικών ορίων και αφετέρου να αποτρέπεται η απευαισθητοποίηση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων μετά από εθισμό σε επιβλαβείς ουσίες και κίνητρα. Συνιστούμε τη μεσογειακή διατροφή σε πέντε δομημένα γεύματα (πρωινό, δεκατιανό, μεσημεριανό, απογευματινό και βραδινό) με κατανάλωση λαχανικών, φρούτων, πρωτεΐνης και περιορισμό στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Καλό θα ήταν ένα γλυκό της αρεσκείας του παιδιού ή του εφήβου να το προτείνουμε μία φορά την εβδομάδα. Είμαστε υπέρ της κοινωνικοποίησης των παιδιών στον παιδικό σταθμό, στην παιδική χαρά και στη συναναστροφή με άλλα συνομήλικα, προκειμένου να επιτυγχάνεται η ωκυτονεργική ενεργοποίηση του συστήματος της ανταμοιβής. Υγιείς συνήθειες, όπως η καθημερινή άσκηση και η συμμετοχή σε αθλήματα και εξωσχολικές δραστηριότητες θα πρέπει να επικροτούνται, ενώ θα πρέπει να συμβουλευόμαστε την αποφυγή της πολύωρης ενασχόλησης με τις οθόνες (τηλεόραση, υπολογιστές, κινητά νέας τεχνολογίας) και τα μέσα κοινωνικής δικτύωσης. Οι ίδιες παραινήσεις θα πρέπει να δίδονται και στους γονείς, αλλά να τηρούνται ευλαβικά και από τους παιδίατρους προς όφελος της κοινωνίας των πολιτών. ■

**The Brain Reward System in Pediatrics**Nicolas C. Nicolaides<sup>1,2</sup><sup>1</sup>First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, 11527, Greece.<sup>2</sup>Reference Center for Rare Pediatric Endocrine Disorders, First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, 11527, Greece

The brain reward system is a set of neuroanatomical structures that motivate living organisms to approach stimuli or engage in behaviors that increase their fitness and survival. It consists of the ventral tegmental area, the nucleus accumbens and the prefrontal cortex that communicate with each other through dopaminergic synapses. The reward system communicates with important structures of the central nervous system, such as the stress system, the hippocampus and the amygdala, and is activated or suppressed by hormones, addictive substances and behaviors. Neuronal dopaminergic communication between these structures develops and is established during critical

periods in pediatrics (intrauterine life, age from birth to 5 years and adolescence), highlighting the important role that the combat pediatrician has to play in children and adolescents to be healthy and happy. In this review, I will refer to important milestones in the history of the reward system, describe the dopaminergic signal transduction between the structures of the reward system, and provide typical examples of reward system involvement during critical neurodevelopmental periods in pediatrics. Finally, I will highlight the important role of the pediatrician in cultivating rewarding behaviors in children, adolescents and parents.

**KEY WORDS:** brain reward system, dopamine, dopaminergic neuron, nucleus accumbens, prefrontal cortex, ventral tegmental area

1. Olds J and Milner P (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47(6):419-427.
2. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T (1957) 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists *Nature* 180(4596):1200.
3. Keibarian JW and Greengard P (1971) Dopamine-sensitive adenylyl cyclase: possible role in synaptic transmission. *Science* 174(4016):1346-1349.
4. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bitencourt JC, Correa RG (2019) Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol* 39(1):31-59.
5. Zhuang Y, Xu P, Mao C et al. Structural insights into the human D1 and D2 dopamine receptor signaling complexes. *Cell* 184(4):931-942.e18.
6. Savica R, Benarroch EE (2014) Dopamine receptor signaling in the forebrain: recent insights and clinical implications. *Neurology* 83(8):758-767.
7. Del'guidice T, Lemasson M, Beaulieu JM (2011) Role of Beta-arrestin 2 downstream of dopamine receptors in the Basal Ganglia. *Front Neuroanat* 5:58.
8. Schultz W (2015) Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. *Physiol Rev* 95(3):853-951.
9. Berridge KC, Kringelbach ML (2015) Pleasure systems in the brain. *Neuron* 86 (3):646-664.
10. Bryan K, Ian W (2001) *An Introduction to Brain and Behavior* (1st ed.). New York: Worth. pp. 438-441.
11. Duarte IC, Afonso S, Jorge H, Cayolla R, Ferreira C, Castelo-Branco M (2017). Tribal love: the neural correlates of passionate engagement in football fans. *Soc Cogn Affect Neurosci* 12(5):718-728.
12. Kokane SS, Perrotti LI (2020) Sex Differences and the Role of Estradiol in Mesolimbic Reward Circuits and Vulnerability to Cocaine and Opiate Addiction. *Front*



- Behav Neurosci 14:74.
13. Koob GF, Volkow ND (2016) Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 3(8):760-773.
  14. Castro DC, Berridge KC (2017) Opioid and orexin hedonic hotspots in rat orbitofrontal cortex and insula. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114(43):E9125-E9134.
  15. Morales I, Berridge KC (2020) 'Liking' and 'wanting' in eating and food reward: Brain mechanisms and clinical implications. *Physiol Behav* 227:113152.
  16. Silveira PP, Agranonik M, Faras H, Portella AK, Meaney MJ, Levitan RD (2012) Preliminary evidence for an impulsivity-based thrifty eating phenotype. *Pediatr. Res* 71:293-298.
  17. Kaseva N, Wehkalampi K, Hemio K, et al. (2013) Diet and nutrient intake in young adults born preterm at very low birth weight. *J Pediatr* 163:43-48.
  18. Perala MM, Mannisto S, Kaartinen NE, et al. (2012) Body size at birth is associated with food and nutrient intake in adulthood. *PLoS One* 7:e46139.
  19. Portella AK, Silveira PP (2014) Neurobehavioral determinants of nutritional security in fetal growth-restricted individuals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1331:15-33.
  20. Alves MB, Dalle Molle R, Desai M, Ross MG, Silveira PP (2015) Increased palatable food intake and response to food cues in intrauterine growth-restricted rats are related to tyrosine hydroxylase content in the orbitofrontal cortex and nucleus accumbens. *Behav Brain Res* 287:73-81.
  21. Dalle Molle R, Laureano DP, Alves MB, et al. (2015) Intrauterine growth restriction increases the preference for palatable foods and affects sensitivity to food rewards in male and female adult rats. *Brain Res* 1618:41-49.
  22. Laureano DP, Dalle Molle R, Alves MB, et al. (2016) Intrauterine growth restriction modifies the hedonic response to sweet taste in newborn pups - Role of the accumbal  $\mu$ -opioid receptors. *Neuroscience* 322:500-508.
  23. Olza-Fernández I, Marín Gabriel MA, Gil-Sanchez A, Garcia-Segura LM, Arevalo MA (2014) Neuroendocrinology of childbirth and mother-child attachment: the basis of an etiopathogenic model of perinatal neurobiological disorders. *Front Neuroendocrinol* 35(4):459-472.
  24. Dölen G and Malenka RC (2014) The emerging role of nucleus accumbens oxytocin in social cognition. *Biol Psychiatry* 76(5):354-355.
  25. Preston SD (2017) The rewarding nature of social contact. *Science* 357(6358):1353-1354.
  26. Nicolaides NC, Kyrtzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E (2015) Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 22(1-2):6-19.
  27. Sasagawa T, Horii-Hayashi N, Okuda A, Hashimoto T, Azuma C, Nishi M (2017) Long-term effects of maternal separation coupled with social isolation on reward seeking and changes in dopamine D1 receptor expression in the nucleus accumbens via DNA methylation in mice. *Neurosci Lett* 641:33-39.
  28. Stanton CH, Holmes AJ, Chang SWC, Joormann J (2019) From Stress to Anhedonia: Molecular Processes through Functional Circuits. *Trends Neurosci* 42(1):23-42.
  29. Montoya ER, Bos PA, Terburg D, Rosenberger LA, van Honk J (2014) Cortisol administration induces global down-regulation of the brain's reward circuitry. *Psychoneuroendocrinology* 47:31-42.
  30. García-Cabrero R, Carbia C, Riordan KJO, Schellekens H, John F Cryan JF (2021) Microbiota-gut-brain axis as a regulator of reward processes. *J Neurochem* 157(5):1495-1524.
  31. Egecioglu E et al. (2011) Hedonic and incentive signals for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord* 12(3):141-151.
  32. Reynolds LM and Flores C (2021) Mesocorticolimbic Dopamine Pathways Across Adolescence: Diversity in Development. *Front Neural Circuits* 15:735625.
  33. van Duijvenvoorde ACK, Peters S, Braams BR, Crone EA (2016) What motivates adolescents? Neural responses to rewards and their influence on adolescents' risk taking, learning, and cognitive control. *Neurosci Biobehav Rev* 70:135-147.
  34. Meshi D, Tamir DI, Heekeren HR (2015) The Emerging Neuroscience of Social Media. *Trends Cogn Sci* 19(12):771-782.
  35. Sherman LE, Hernandez LM, Greenfield PM, Dapretto M (2018) What the brain 'Likes': neural correlates of providing feedback on social media. *Soc Cogn Affect Neurosci* 13(7):699-707.



# Οξαλουρία

**Νικόλαος Στεργίου**

Παιδίατρος-Παιδονεφρολόγος  
Διευθυντής ΕΣΥ  
Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ  
Νοσοκομείο Παιδών "Η Αγία Σοφία"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οξαλουρία είναι το νόσημα που συνδέεται με αυξημένη συγκέντρωση οξαλικών οξέων στα ούρα και στο αίμα. Διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Η πρωτοπαθής υπεροξαλουρία τύπου Ι (PH-I) είναι η πιο συχνή (80%) και πιο σοβαρή μορφή της νόσου. Είναι μία σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομική διαταραχή του μεταβολισμού που προκαλεί υπερβολική παραγωγή οξαλικών στο ήπαρ. Είναι νόσημα ορφανό, έχει καθυστερημένη διάγνωση και μεγάλη κλινική ετερογένεια. Ο νεφρός είναι το πρώτο όργανο που προσβάλλεται, προκαλώντας πολλαπλή λιθίαση, νεφρασβέστωση, πρώιμη νεφρική ανεπάρκεια και συστηματική οξάλωση. Η πρόγνωση εξαρτάται από την έγκαιρη θεραπεία. Η συντηρητική αντιμετώπιση (υψηλή πρόσληψη υγρών, πυριδοξίνη, αναστολείς κρυστάλλωσης) πρέπει να εφαρμοσθεί νωρίς για να καθυστερήσει τη νεφρική βλάβη. Η αιμοδιάλυση/περιτοναϊκή κάθαρση δεν είναι αποτελεσματική στην απομάκρυνση της περίσσειας των οξαλικών. Η μεμονωμέ-

νη νεφρική μεταμόσχευση δεν έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα διότι η νεφρασβέστωση επανεμφανίζεται στο μόσχευμα. Η προληπτική μεταμόσχευση ήπατος ή η ταυτόχρονη μεταμόσχευση ήπατος και νεφρού, όταν υπάρχει ήδη μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη, είναι η θεραπεία εκλογής για την υποκείμενη νόσο και την καταστολή υπερπαραγωγής οξαλικού οξέος. Το σκεύασμα Oxlumo (Lumasiran) από το 2020 αποτελεί μια νέα θεραπευτική ερευνητική προσέγγιση για την PH-I που χρησιμοποιεί τη θεραπευτική παρεμβολή RNA (RNAi) με τεχνική ενδοκυττάριας γονιδιακής σίγασης, στοχεύοντας το ένζυμο γλυκολική οξειδάση με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής οξαλικών οξέων στο ήπαρ. Η πρώιμη διάγνωση δίνει καλύτερη πρόγνωση, με επιθετική συντηρητική θεραπεία και εφόσον χρειασθεί προληπτική μεταμόσχευση. Οι νεότερες θεραπευτικές επιλογές δίνουν βάσιμη ελπίδα στους ασθενείς με PH-I να παραμείνουν μακριά από το τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας με καλύτερη ποιότητα ζωής.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: PH-I, λιθίαση, νεφρασβέστωση, νεφρική ανεπάρκεια, μεταμόσχευση, παρεμβολή RNA (RNA interference)**

**Η** οξαλουρία είναι το νόσημα που συνδέεται με αυξημένη συγκέντρωση οξαλικών οξέων στα ούρα και στο αίμα. Διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή υπεροξαλουρία.

## Πρωτοπαθής υπεροξαλουρία

Προκαλείται από μεταλλάξεις ενζύμων στο ήπαρ που προκαλούν αυξημένη παραγωγή οξαλικών οξέων. Υπάρχουν τρεις τύποι ανάλογα με το ένζυμο που

### Υπεύθυνος επικοινωνίας

Νικόλαος Στεργίου, nikolaosstergiou1@gmail.com  
Τηλ: 6944348621

## Πίνακας 1. ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΕΡΟΞΑΛΟΥΡΙΑΣ

### ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΟΞΑΛΟΥΡΙΑ

Εντερική υπεροξαλουρία	Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου	Αύξηση πρόδρομων ουσιών
Εκτεταμένες εντερικές εκτομές με άθικτο κόλο	Νόσος Crohn	Λήψη Ethylene glycol
Νησιδοειλική παράκαμψη	Χολοπαγκρεατικές ανωμαλίες (και κυστική ίνωση)	Κατάχρηση βιταμίνης C
Μερική γαστρεκτομή		Αποικισμός του παχέος εντέρου με βακτηρίδια που μεταβολίζουν τα οξαλικά
Χειρουργείο βαριατρικής		

υφίσταται τη μετάλλαξη. Ο τύπος I που αφορά στο 70–80% των περιπτώσεων και οφείλεται στην έλλειψη του ενζύμου Alanineglyoxylateaminotransferase (AGT) του γονιδίου AGXT που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2q37.3, ο τύπος II που αναλογεί στο 10% των περιπτώσεων και προέρχεται από την έλλειψη του ενζύμου D-glyceratedehydrogenase (GRHPR) του γονιδίου GRHPR στο χρωμόσωμα 10 και ο τύπος III που αναλογεί στο 10% των περιπτώσεων και οφείλεται στην έλλειψη του ενζύμου 4- hydroxyl -2-oxoglutaratealdolase (HOGA) του γονιδίου HOGA1 του χρωμόσωματος 9. (1,2)

### Δευτεροπαθής υπεροξαλουρία

Προκαλείται από αυξημένη πρόσληψη οξαλικών, υπερβολική πρόσληψη προμεταβολιτών οξαλικού ή αλλαγή στην εντερική χλωρίδα. Υπάρχουν τρεις τύποι δευτεροπαθούς υπεροξαλουρίας:

- Η εντερική μορφή
- Η διαιτητική μορφή
- Η ιδιοπαθής μορφή

Ο πίνακας 1 περιγράφει αναλυτικά τα αίτια της δευτεροπαθούς υπεροξαλουρίας. (3,4)

### ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΟΞΑΛΟΥΡΙΑ (PH)

Η πρωτοπαθής υπεροξαλουρία είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομική διαταραχή του μεταβολισμού του γλυοξυλικού οξέος κατά την οποία υπάρχει υπερβολική παραγωγή οξαλικών. Η πιο συχνή διαταραχή είναι πρωτοπαθής υπεροξαλουρία τύπου I (PH-I) και οφείλεται σε ανεπάρκεια του ενζύμου AGT

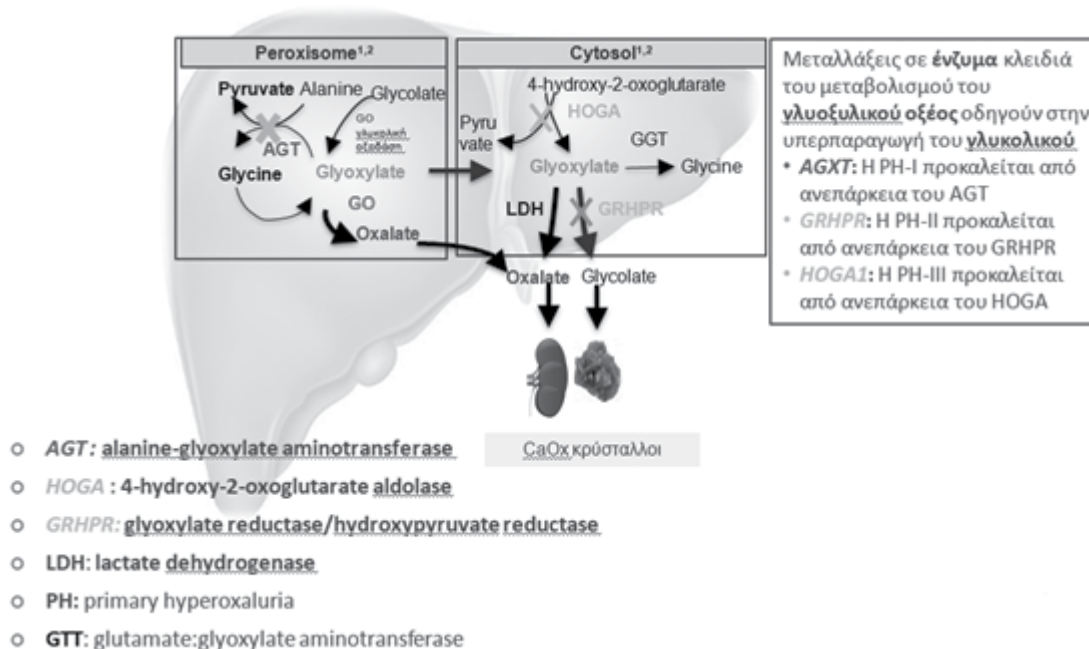
(αλανίνη -γλυοξυλικήαμινοτρανσφεράσης). Η πρωτοπαθής υπεροξαλουρία τύπου I είναι ένα ορφανό νόσημα. «Ορφανή» νόσος καλείται εκείνη για την οποία δεν έχουν διενεργηθεί εκτενείς έρευνες και/ή για την οποία δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία, γεγονός που δημιουργεί στους ασθενείς την αίσθηση ότι είναι «ορφανοί» στον κόσμο της υγειονομικής περίθαλψης. Οι ασθενείς που προσβάλλονται μπορεί να δυσκολεύονται να βρουν ιατρό με εμπειρία στο νόσημά τους και η διάγνωση συχνά καθυστερεί να τεθεί.

### ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ο πληθυσμός αναφοράς προβλέπεται να είναι διπλάσιος από τον αρχικά εκτιμώμενο, απαντάται πολύ συχνότερα σε κλειστούς πληθυσμούς και παρουσιάζει μεγάλη κλινική ετερογένεια. Έχουν αναφερθεί υψηλότερα ποσοστά σε ιστορικά απομονωμένους πληθυσμούς, όπως στις Καναρίους Νήσους (νησί La Gomera), και είναι πιο συχνό σε πληθυσμούς που έχουν μεγαλύτερη συγγένεια εξ αίματος. Η συχνότητά της είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, δεδομένου ότι πολλές περιπτώσεις εντοπίζονται αργά ή δεν εντοπίζονται ποτέ. Η βιβλιογραφία αναφέρει 1-3 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού και εμφάνιση περίπου 1:100.000 γεννήσεις. Ευρίσκεται τουλάχιστον στο 1% του παιδιατρικού πληθυσμού με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. (1)

### ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΕΡΟΞΑΛΟΥΡΙΑΣ

Το οξαλικό οξύ είναι ένα δικαρβοξυλικό οξύ (C<sub>2</sub>O<sub>4</sub>H<sub>2</sub>,



**Εικόνα 1.** Μεταβολισμός γλυοξυλικού οξέος

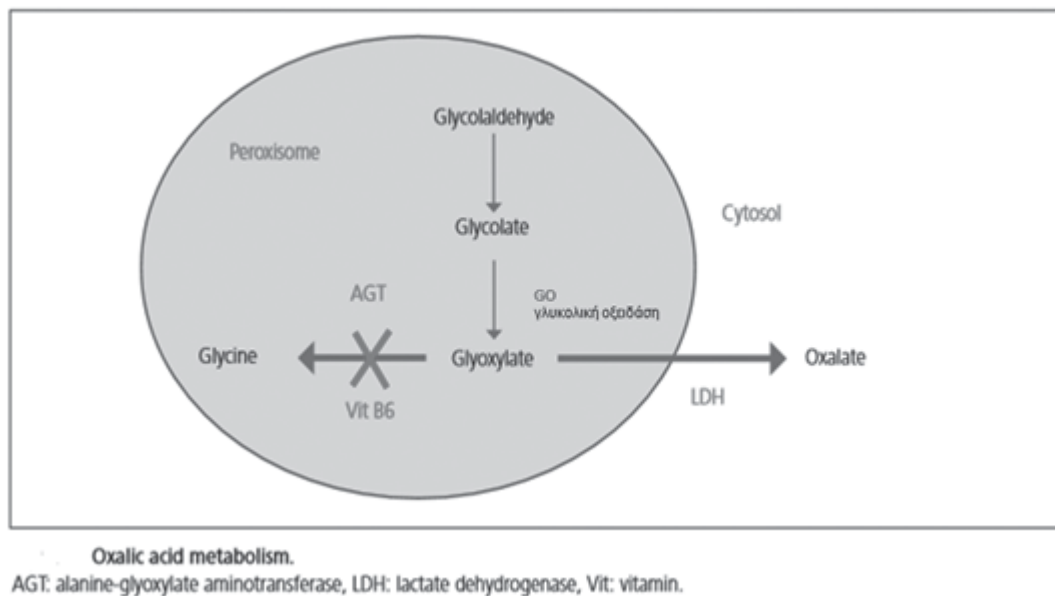
μοριακού βάρους 90Da) που προέρχεται κυρίως από τον ενδογενή μεταβολισμό και μόνο ένα μικρό μέρος προέρχεται από τη διατροφή. Παράγεται στο ήπαρ από γλυοξυλικό οξύ. Η αποκαρβοξυλίωση του γλυοξυλικού οξέος πραγματοποιείται κυρίως από την αλανινο-γλυοξυλική αμινοτρανσφεράση (AGT) στο υπεροξειδωσώμα του ανθρώπινου ηπατοκυττάρου, το οποίο καταλύει την τρανσαμινοποίηση της L-αλανίνης και του γλυοξυλικού σε πυροσταφυλικό και γλυκίνη. Ωστόσο, και η γλουταμινική-γλυοξυλική αμινοτρανσφεράση (glutamate-glyoxylateaminotransferase- GGT) μπορεί επίσης να καταλύσει την τρανσαμινοποίηση της αλανίνης και του γλυοξυλικού σε επίπεδο περίπου του 65%. Σε κανονικές συνθήκες μόνο μέρος του γλυοξυλικού οξέος μετατρέπεται σε οξαλικό από τη γαλακτική αφυδρογονάση (LDH). Το γλυκολικό οξύ μεταβολίζεται σε γλυοξυλικό με το ένζυμο γλυκολική οξειδάση (GO). Τα αυξημένα επίπεδα του ενζύμου γλυκολική οξειδάση (GO) αυξάνουν την ποσότητα του διαθέσιμου γλυοξυλικού οξέος, ενός υποστρώματος για την παραγωγή του οξαλικού οξέος.

Στην πρωτοπαθή υπεροξαλουρία τύπου I η απουσία ή η έλλειψη της δραστηριότητας του ενζύμου AGT, το γλυοξυλικό οξύ οξειδώνεται σε οξαλικό οξύ, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα οξαλικού οξέος στα ούρα και στο πλάσμα στα οποία οφείλονται και οι εκδηλώσεις της νόσου αποτελούν τις υποκείμενες αιτίες των εκδηλώσεων της νόσου. (Εικόνα 1).

Η ανεπάρκεια του ενζύμου AGT στη PH-I προκαλεί πέραν της αύξηση του οξαλικού οξέος και αύξηση του γλυκολικού οξέος. Η βιταμίνη B<sub>6</sub> δρα ως συνένζυμο αυξάνοντας το μεταβολισμό του γλυοξυλικού οξέος σε γλυκίνη.

Η κλωνοποίηση του cDNA AGXT και η γνώση της τρισδιάστατης δομής του έχουν δώσει σημαντικές πληροφορίες για τις λειτουργίες της πρωτεΐνης και των αλλαγών στην αλληλουχία αμινοξέων σε περισσότερες από 150 μεταλλάξεις που έχουν αναφερθεί. (1) (Εικόνα 2)

Τα οξαλικά οξέα δεν μεταβολίζονται στον άνθρωπο και δεν δεσμεύονται με πρωτεΐνες. Διηθούνται από το σπείραμα, εκκρίνονται επίσης από το σωληνάριο και



**Εικόνα 2.** Μεταβολισμός οξαλικού οξέος

απεκκρίνονται αμετάβλητα μέσω των νεφρών, ούτως ώστε ο νεφρός είναι το πρώτο όργανο που προσβάλλεται, προκαλώντας πολλαπλή λιθίαση, νεφρασβέστωση και πρώιμη νεφρική ανεπάρκεια. Με την πρόοδο της νεφρικής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση (HD), το οξαλικό ασβέστιο εναποτίθεται μαζικά σε ιστούς και προκαλείται οξάλωση. (Εικόνα 3)

Η αποβολή του οξαλικού οξέος στα ούρα είναι συνήθως μικρότερη από 45 mg/ημέρα ή 0,45 mmol/l/1,73 m<sup>2</sup> ανά ημέρα (τα mg μετατρέπονται σε mmol πολλαπλασιάζοντας επί 0,01136). Παθολογική τιμή είναι η απέκκριση οξαλικού στα ούρα > 45 mg/ημέρα/1,73 m<sup>2</sup> (συχνά > 80).

Η δευτεροπαθής υπεροξαλουρία είναι λιγότερο σοβαρή μορφή της νόσου (<70mg/dl) και συνήθως δεν οδηγεί σε συστηματική οξάλωση.

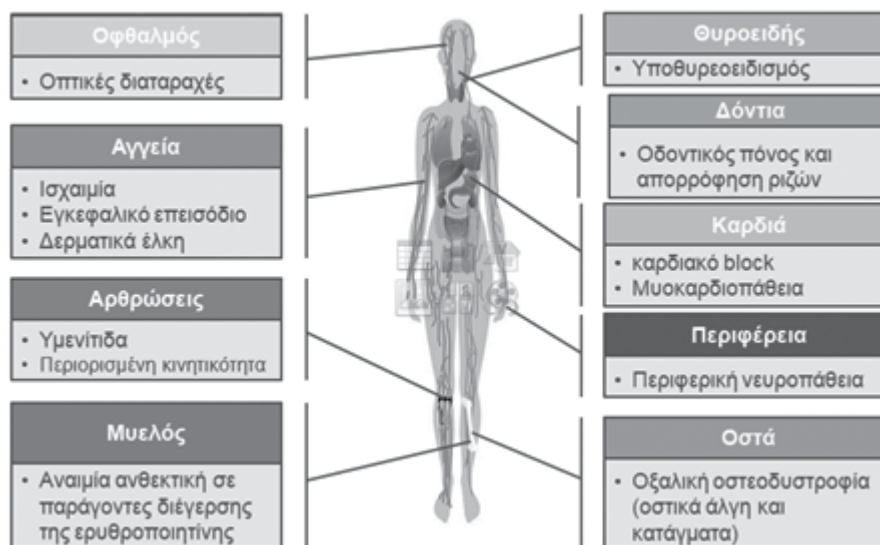
Η διάγνωση βασίζεται στο οικογενειακό ιστορικό, την παρουσία λιθίασης και/ή νεφρασβέστωσης, υπεροξαλουρίας, εναποθέσεις οξαλικού σε κοκκιώματα ιστών, μοριακή ανάλυση DNA και ανάλυση των ενζύμων.

Για τη διάγνωση απαιτείται υψηλή διαγνωστική υποψία. Δυστυχώς, σε πολλές περιπτώσεις διαγιγνώσκεται

μετά την επανεμφάνιση της νόσου στο μόσχευμα μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Η διάμεση καθυστέρηση της διάγνωσης της PH-I είναι 5.5 χρόνια στους ενήλικους. Υπάρχει χαμηλή επίγνωση για το νόσημα, μικρή πρόσβαση σε εργαστήρια κατάλληλα για διάγνωση και η γενετική διάγνωση αργεί να εκκινηθεί. Δεδομένης της σπανιότητας της νόσου και της γενετικής και κλινικής ετερογένειας, δεν ήταν δυνατόν να βρεθούν στοιχεία μέσω τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Ως εκ τούτου, οι συστάσεις καταρτίζονταν από επιστημονικές δημοσιεύσεις ομάδας ειδικών εμπειρογνομόνων. Σε αυτό το πλαίσιο, μια ομάδα ευρωπαϊκών εμπειρογνομόνων συνέταξε συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία, της υπεροξαλουρίας οι οποίες δημοσιεύθηκαν το 2012 ( OxalEurope, 2012). (1)

### ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ

Υπάρχει σημαντική ετερογένεια παρουσίασης της νόσου και στην εξέλιξή της σε νεφρική ανεπάρκεια. Αυτή η μεγάλη κλινική μεταβλητότητα δεν σχετίζεται με γονιδιακές μεταλλάξεις ή με το βαθμό της υπολειπόμενης ενζυμικής δραστηριότητας. Όμως, υπάρχουν παράγοντες που αναστέλλουν και προάγουν την κρυστάλλω-



**Εικόνα 3.** Συχνά σημεία και συμπτώματα της οξάλωσης

ση των οξαλικών και ρυθμίζουν το γενετικό πρότυπο, το οποίο ευνοεί την ευρεία κλινική ετερογένεια.

### ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΟΞΑΛΟΥΡΙΑ ΤΥΠΟΥ I

Οι πιο σοβαρές μορφές εμφανίζονται στην πρωτοπαθή υπεροξαλουρία τύπου I, με αναφορές παιδικών μορφών που εμφανίζονται τους πρώτους μήνες της ζωής, για τους οποίους υπάρχει υψηλό ποσοστό πρώιμης θνησιμότητας. Οι πιο συνηθισμένες μορφές εμφανίζονται γύρω στη δεύτερη δεκαετία της ζωής και πολλοί ασθενείς αντιμετωπίζονται με υποτροπιάζουσα λιθίαση, με την κατάσταση να περνά χρόνια αδιάγνωστη.

Στην πραγματικότητα, η πρωτοπαθής υπεροξαλουρία διαγιγνώσκεται συχνά (30%-60%) μετά την επανεμφάνιση των εναποθέσεων οξαλικού οξέος στο νεφρικό μόσχευμα πράγμα που είναι ακόμη πιο ατυχές, όταν το μόσχευμα προέρχεται από ζώντα δότη. Υπάρχουν λιγότερο επιθετικές παραλλαγές που διαγιγνώσκονται στην ενηλικίωση λόγω της παρουσίας λιθίασης και/ή νεφρασβέστωσης, οι οποίες έχουν μακροχρόνια επιβίωση, ακόμη και όταν ο ασθενής βρίσκεται σε αιμοκάθαρση. Υπάρχουν ακόμη και ηλικιωμένοι ασθενείς που δεν αναπτύσσουν νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Η υποτροπιάζουσα νεφρολιθίαση, η νεφρασβέστωση, η αιματοουρία, οι ουρολοιμώξεις και η ταχεία ανά-

πτυξη νεφρικής ανεπάρκειας είναι εξέχουσες κλινικές εκδηλώσεις. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η νεφρασβέστωση είναι τυπική και συνοδεύεται από νεφρολιθίαση ή εμφανίζεται μόνη της. (1)

### ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΕΡΟΞΑΛΟΥΡΙΑΣ ΤΥΠΟΥ I

Υπάρχουν τρεις κλινικοί φαινότυποι:

1. Ο νεογνικός τύπος με 100% νεφρική ανεπάρκεια και συστηματική οξάλωση,
2. ο νεανικός τύπος με ουρολιθίαση, νεφρασβέστωση και 50% νεφρική ανεπάρκεια και
3. η όσιμη εμφάνιση της νόσου με νεφρολιθίαση.

#### ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΟΞΑΛΟΥΡΙΑ ΤΥΠΟΥ II,III

Στις περιπτώσεις υπεροξαλουρίας II, η νόσος είναι συνήθως λιγότερο επιθετική και μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών (περίπου 20%) αναπτύσσουν νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Οι περιπτώσεις υπεροξαλουρίας τύπου III είναι ακόμη λιγότερο συχνές (10%) και πιο καλοήθεις, αν και η εμπειρία είναι πιο περιορισμένη σε αυτούς τους ασθενείς.

### ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΕΡΟΞΑΛΟΥΡΙΑΣ ΤΥΠΟΥ I

Τα συμπτώματα εμφανίζονται από μικρή ηλικία <1 έτους

Πίνακας 2. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΝΑ ΗΛΙΚΙΑ			
ΗΛΙΚΙΑ			
Βρεφική	Παιδική	Ενήλικες	Υποτροπή
Νεφρασβέστωση	Κωλικός νεφρού	Ήπια έως μέτρια μείωση της νεφρικής λειτουργίας	Επακόλουθη αύξηση της κρεατινίνης του ορού
Νεφρική δυσλειτουργία	Αιματουρία	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	Κρύσταλλοι οξαλικού Ca στη βιοψία νεφρού
Μειωμένη ανάπτυξη	Ουρολοιμωξη	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	
Ουρολοιμωξη	Υποτροπιάζουσα ουρολιθίαση	Τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας	
Τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας	Νεφρασβέστωση	Υποτροπιάζουσα νεφρολιθίαση	
	Αμφοτερόπλευρη απόφραξη και οξεία νεφρική ανεπάρκεια	Νεφρασβέστωση	

έως >60 ετών. Τα πιο πολλά συμπτώματα εμφανίζονται μέχρι την ηλικία των 10 ετών και 85–90% των συμπτωμάτων εμφανίζονται μέχρι την ηλικία των 20. Η νεφρολιθίαση είναι το πιο κοινό εύρημα και συνοδεύεται από:

- Αιματουρία
- Κοιλιακό άλγος
- Ουρολοιμωξη
- Δυσουρία
- Αποβολή λίθου

Οι περισσότεροι ασθενείς καταλήγουν σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας και αιμοδιάλυση. Η υποτροπιάζουσα νεφρολιθίαση, η νεφρασβέστωση, η αιματουρία, οι ουρολοιμώξεις και η ταχεία ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας είναι εξέχουσες κλινικές εκδηλώσεις. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η νεφρασβέστωση είναι τυπική και συνοδεύεται από νεφρολιθίαση ή εμφανίζεται μόνη της. Παρόλο που πρόκειται για ασθένεια με σαφώς καθορισμένη ταυτότητα, δεδομένου ότι είναι σπάνια, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα νεφρολιθίαση συνήθως αποκλείονται τα αίτια της δευτεροπαθούς υπεροξαλουρίας και οι πιο συχνές αιτίες νε-

φρολιθίασης. Χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια συμπτωμάτων. Τα κλινικά χαρακτηριστικά ανά ηλικία απεικονίζονται στον Πίνακα 2.

#### ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η έγκαιρη διάγνωση είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Το εμπεριστατωμένο οικογενειακό ιστορικό, η παρουσία κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου στην εξέταση του ιζήματος της γενικής ούρων και, εάν η διαγνωστική υποψία επιμένει, ειδικές εξετάσεις για υπεροξαλουρία, είναι απαραίτητες σε ύποπτες περιπτώσεις. Ο έλεγχος του οξαλικού οξέος στα ούρα είναι το πρώτο βήμα στη διάγνωση της πρωτοπαθούς υπεροξαλουρίας. Η οξαλουρία υψηλότερη από 45 mg/ημέρα/1,73 m<sup>2</sup> (> 0,5mmol/1,73 m<sup>2</sup>/ημέρα) σε τουλάχιστον δύο δείγματα ούρων 24 ωρών είναι τυπική της πρωτοπαθούς υπεροξαλουρίας, μόλις αποκλειστούν τα αίτια της δευτεροπαθούς υπεροξαλουρίας. Τιμές οξαλικών μεγαλύτερες από 80–90 mg/ημέρα κάνουν πιθανή τη διάγνωση της πρωτοπαθούς υπεροξαλουρίας τύπου I.

Επίσης, αυξημένα επίπεδα γλυκολικού οξέος ούρων



είναι τυπικά της πρωτοπαθούς υπεροξαλουρίας τύπου I και, αν και έχει χαμηλή διαγνωστική ειδικότητα και ευαισθησία, οι τιμές γλυκολικού οξέος ούρων > από 45 mg /ημέρα (> 0,5 mmol/1,73 m<sup>2</sup>/ημέρα) είναι ενδεικτικές της πρωτοπαθούς υπεροξαλουρίας τύπου I. Σε βρέφη και μικρά παιδιά, στα οποία η συλλογή ούρων είναι δύσκολη, ένα πρωινό δείγμα μπορεί να είναι ένας καλός οδηγός. Αυτά τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται σύμφωνα με τις τιμές αναφοράς για την ηλικία του ασθενούς.

Τα αυξημένα επίπεδα L-γλυκερικού είναι ενδεικτικά της πρωτοπαθούς υπεροξαλουρίας τύπου II.

### ΕΝΖΥΜΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η βιοψία ήπατος ενδείκνυται, όταν δεν υπάρχει μετάλλαξη στα γονίδια AGXT, GRHPR ή HOGA1, προκειμένου να αποκλειστούν πλήρως οι γνωστές παραλλαγές της πρωτοπαθούς υπεροξαλουρίας και μετρήσεις των επιπέδων της δραστηριότητας του ενζύμου AGT. (2)

### ΑΝΑΛΥΣΗ DNA

Η διάγνωση της πρωτοπαθούς υπεροξαλουρίας πρέπει να επιβεβαιωθεί με ανάλυση DNA του γονιδίου AGT (AGXT), η οποία παρέχει επιπλέον πληροφορίες σχετικά με τον τύπο της μετάλλαξης και τους πολυμορφισμούς της. Όταν υπάρχουν πιθανές μη κοινές μεταλλάξεις, είναι απαραίτητη η γενετική ανάλυση των άλλων μελών της οικογένειας. Δεδομένου ότι η ανάλυση DNA είναι μια μη επεμβατική μέθοδος, έχει γίνει ένα προτιμώμενο διαγνωστικό τεστ όταν υπάρχει κλινική και βιοχημική υποψία για πρωτοπαθή υπεροξαλουρία και χρησιμοποιείται επίσης για τον προγεννητικό έλεγχο και τη διάγνωση άλλων μελών της οικογένειας μόλις γίνει γνωστή η μετάλλαξη. (1)

### ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Δεδομένου ότι η ενζυμική διαταραχή (AGT) εκφράζεται μόνο στο ήπαρ, οι δοκιμές ενζύμων που πραγματοποιούνται στο αμνιακό υγρό δεν είναι χρήσιμες. Ωστόσο, μέσω ανάλυσης DNA σε έγκυες γυναίκες και συγγενείς, μπορούμε να επιβεβαιώσουμε προγεννητικά τις πιο συχνές μεταλλάξεις. Αυτή είναι η πιο χρήσιμη διαγνωστική διαδικασία, καθώς καθιστά δυνατή την ανάλυση του γονιδίου AGXT από κύτταρα αμνιακού υγρού ή με βιοψία χοριακών λαχνών. Οι μοριακές τεχνικές είναι η

κύρια διαγνωστική μέθοδος πρωτοπαθούς υπεροξαλουρίας, καθώς μπορεί να πραγματοποιηθεί με DNA από οποιοδήποτε κύτταρο του σώματος και παρέχει λιγότερο ασαφείς πληροφορίες από τον προσδιορισμό της δραστηριότητας του ενζύμου σε βιοψία ήπατος.

### ΕΞΕΛΙΞΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΕΡΟΞΑΛΟΥΡΙΑΣ ΤΥΠΟΥ I

Οι ομόζυγοι ή διπλά ετερόζυγοι ασθενείς με μεταλλάξεις του γονιδίου AGXT οδηγούν σε ανεπάρκεια του ενζύμου AGT και υπερπαραγωγή οξαλικού οξέος. Τα αυξημένα οξαλικά οξέα ούρων οδηγούν στη δημιουργία λίθων στους νεφρούς, νεφρασβέτωση και νεφρική προσβολή. Καθώς μειώνεται η νεφρική λειτουργία, τα οξαλικά στο αίμα αυξάνονται. Σε προχωρημένο στάδιο της νόσου, η συστηματική οξάλωση μπορεί να γίνει απειλητική για τη ζωή.

Η πρόγνωση της εξαρτάται από την έγκαιρη θεραπεία. Μετά τη διάγνωση η νεφρική προσβολή γίνεται σε μικρή ηλικία:

- 10 ετών: 79%
- 20 ετών: 51%
- 30 ετών: 27%

Η μέση ηλικία για αιμοκάθαρση είναι τα 33 έτη.

Οι μισοί ασθενείς έχουν τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια έως την ηλικία των 25 ετών και η θνητότητα στα βρέφη είναι 52%.

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεν υπάρχουν εγκεκριμένες θεραπείες για το νόσημα. Η συντηρητική αντιμετώπιση της νόσου (αύξηση πρόσληψης υγρών και χορήγηση αναστολέων κρυστάλλωσης των ούρων) πρέπει να γίνει σε πρώιμο στάδιο και στοχεύει στη μείωση του κορεσμού του οξαλικού ασβεστίου των ούρων. Η πρόσληψη υγρών πρέπει να είναι > 3 l/m<sup>2</sup> EΣ/ημέρα και το pH των ούρων πρέπει να διατηρείται μεταξύ 6,2 και 6,8. Αυτές οι γενικές οδηγίες ισχύουν για όλες τις καταστάσεις υπεροξαλουρίας και η αποτελεσματικότητά τους εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου. Ως εκ τούτου, σε σοβαρές περιπτώσεις υπεροξαλουρίας η αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι συνήθως πολύ περιορισμένη.

### ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΚΡΥΣΤΑΛΛΩΣΗΣ

Τα συνιστώμενα σχήματα αναστολεις της κρυστάλλω-

σης είναι:

**Διάλυμα κιτρικού καλίου:** σχηματίζει σύμπλοκα με ασβέστιο, μειώνοντας την καθίζηση οξαλικού ασβεστίου και αυξάνει το pH των ούρων. Συνιστάται ημερήσια δόση κιτρικού καλίου 0,1-0,15 g/kg. Σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, το κιτρικό κάλιο πρέπει να αντικατασταθεί από κιτρικό νάτριο.

Οι θειαζίδες (σε συνδυασμό με το κιτρικό κάλιο) μπορεί να είναι ένα χρήσιμο συμπλήρωμα για τη μείωση της υπερσβεστιουρίας και την αύξηση του όγκου των ούρων.

**Ορθοφωσφορικό οξύ:** μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις 30-40 mg/kg/ημέρα.

**Μαγνήσιο:** είναι γνωστός αναστολέας της ασβεστοποίησης και επιπλέον μειώνει την απορρόφηση οξαλικού όταν χορηγείται μαζί με τροφή. Η συνιστώμενη δόση είναι 500 mg/ημέρα/m<sup>2</sup>.

Η τοποθέτηση γαστροστομίας μπορεί να απαιτείται σε βρέφη και μικρά παιδιά για την επίτευξη αυτών των στόχων. (1,5)

Χρειάζεται προσοχή στη χορήγηση αναλόγων βιταμίνης D διότι μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση σε αυτούς τους ασθενείς, λόγω της αύξησης της απορρόφησης του ασβεστίου με αποτέλεσμα να προκαλέσει πιθανώς υπερκορεσμό του οξαλικού ασβεστίου στα ούρα.

## ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η μείωση της πρόσληψης οξαλικού δεν είναι πολύ χρήσιμη στην πρωτοπαθή υπεροξαλουρία, δεδομένου ότι παραμένει η ενδογενής παραγωγή του οξαλικού από το ήπαρ. Ωστόσο, μπορεί να είναι πιο χρήσιμο σε περιπτώσεις εντερικής υπεροξαλουρίας.

Τα τρόφιμα που είναι πλουσιότερα σε οξαλικό είναι τα εξής: ξηροί καρποί, δαμάσκηνα, σοκολάτα, τσάι, Coca-Cola, παντζάρια, φράουλες κ.λπ.

Η πρόσληψη ασβεστίου δεν πρέπει να περιορίζεται, καθώς η εντερική απορρόφηση οξαλικού οξέος αυξάνεται ως αποτέλεσμα αυτού.

Η υπερβολική πρόσληψη βιταμίνης C πρέπει να αποφεύγεται, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αιμοκάθαρση, δεδομένου ότι το ασκορβικό οξύ μπορεί να μεταβολίζεται απευθείας στο οξαλικό ασβέστιο.

## ΠΥΡΙΔΟΞΙΝΗ

Η πυριδοξίνη (βιταμίνη B<sub>6</sub>) είναι ίσως η μόνη μέθοδος ικανή να μειώσει αποτελεσματικά την παραγωγή οξα-

λικού, αλλά ισχύει μόνο για περιπτώσεις υπεροξαλουρίας τύπου I.

Η βιταμίνη B<sub>6</sub> δρα ως συνένζυμο, αυξάνοντας τον μεταβολισμό του γλυοξυλικού σε γλυκίνη.

Η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg/kg/ημέρα έως και 20mg/kg/ ημέρα το μέγιστο. Ωστόσο, η ασφάλεια αυτών των δόσεων δεν είναι γνωστή και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αισθητηριακής νευροπάθειας και ως εκ τούτου συνιστάται να μην υπερβαίνει το 1g/ημέρα σε ενήλικες και να προσαρμόζεται η δόση για παιδιά και βρέφη.

Η ανταπόκριση θεωρείται ότι είναι > 30% μείωση της οξαλουρίας μετά από τρεις μήνες θεραπείας στη μέγιστη δόση.

Από το γενετικό έλεγχο προκύπτει ότι υπάρχει μια υποομάδα ασθενών που φέρουν μετάλλαξη στα γονίδια G170Arg και Phe152Ile που οδηγεί στην ανώμαλη έκφραση του ενζύμου AGT στα μιτοχόνδρια και οι ασθενείς αυτοί έχουν δείξει καλύτερη ανταπόκριση στη χορήγηση πυριδοξίνης.(1,5)

## ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗΣ

Η λιθίαση στην πρωτοπαθή υπεροξαλουρία συνήθως περιλαμβάνει ταυτόχρονη παρουσία και νεφρασβέστωσης. Θεραπεία με λιθοτριψία ενέχει τον κίνδυνο της εφαρμογής ηχητικών κυμάτων σε περιοχές νεφρασβέστωσης. Ως εκ τούτου, η ενδοσκοπική αντιμετώπιση είναι συνήθως η θεραπεία επιλογής, ενώ η ανοιχτή χειρουργική επέμβαση είναι εξαιρετική σε αυτόν τον τομέα.

## ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

Μόλις διαπιστωθεί η νεφρική ανεπάρκεια, όλα τα γενικά μέτρα που αναφέρθηκαν είναι συνήθως αναποτελεσματικά και πρέπει να προγραμματιστεί θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Η αιμοκάθαρση και, ακόμη περισσότερο, η περιτοναϊκή κάθαρση έδειξαν ότι είναι αναποτελεσματικές στην κάθαρση του οξαλικού οξέος που παράγεται στην πρωτοπαθή υπεροξαλουρία.

Το οξαλικό είναι ένα μικρό μόριο, φιλτράρεται εύκολα, αλλά η ποσότητα οξαλικού που παράγεται από το ήπαρ στην πρωτοπαθή υπεροξαλουρία μπορεί να είναι σημαντικά υψηλότερη (350-600 mg/dl ημερησίως) από την ικανότητα κάθαρσης της συμβατικής

αιμοκάθαρσης (80-180 mg/dl σε ενήλικες), με αποτέλεσμα καθημερινή εναπόθεση οξαλικού ασβεστίου 180-360mg/ ημέρα.

Από τις μελέτες φαίνεται ότι για να επιτευχθεί ισορροπία οξαλικού στην αιμοκάθαρση οι συνεδρίες θα πρέπει να παραταθούν από 13 σε 15 ώρες, κάτι που δεν είναι πρακτικό.

Επομένως, η αιμοκάθαρση πρέπει να χρησιμοποιείται ενώ ο ασθενής περιμένει μεταμόσχευση, με υψηλής αποτελεσματικότητας και εντατικά πρωτόκολλα αιμοκάθαρσης.

### ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Η μεμονωμένη νεφρική μεταμόσχευση έχει αποφέρει δυσάρεστα αποτελέσματα. Μετά τη μεταμόσχευση η επανεμφάνιση της νεφρασβέστωσης είναι αναμενόμενη, ειδικά σε περιπτώσεις επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας ή επεισοδίων απόρριψης, και ως εκ τούτου θα πρέπει να τη θεωρούμε ως προσωρινή λύση συντήρησης ενώ σχεδιάζεται μεταμόσχευση ήπατος. Επομένως, δεδομένου του υψηλού κινδύνου ταχείας ανάπτυξης νεφρασβέστωσης, η μεμονωμένη νεφρική μεταμόσχευση θα πρέπει να προορίζεται για λιγότερο σοβαρές μορφές PH με μια λογική καλή ανταπόκριση στα συντηρητικά μέτρα και τη βιταμίνη Β<sub>6</sub>. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία και εξελίσσεται πολύ αργά. Η έγκαιρη μεταμόσχευση (στη φάση της «προ-αιμοκάθαρσης») είναι μια δύσκολη απόφαση, δεδομένης της αβεβαιότητας της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης, με καλύτερη επιλογή να προγραμματιστεί το συντομότερο δυνατό μετά την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Η επιλογή μοσχεύματος από ζώντα δότη συνιστάται να μην λαμβάνεται υπόψη η κακή πρόγνωση της μεμονωμένης μεταμόσχευσης νεφρού, αν και μπορεί να εξεταστεί σε ειδικές περιπτώσεις. Η εμφάνιση νεφρασβέστωσης στο μόσχευμα οφείλεται στην ταχεία εναπόθεση οξαλικού ασβεστίου. Ως εκ τούτου, είναι βασικό να εφαρμοστεί ένα επιθετικό πρωτόκολλο πριν και αμέσως μετά τη μεταμόσχευση, μεγιστοποιώντας το ανοσοκατασταλτικό πρωτόκολλο και εφαρμόζοντας όλα τα μέτρα που περιγράφονται (πυριδοξίνη, αναστολείς κρυστάλλωσης και θειαζιδικά διουρητικά). Η τακτική παρακολούθηση της οξαλουρίας και η συχνή απεικόνιση είναι απαραίτητη. (2)

### ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΥ

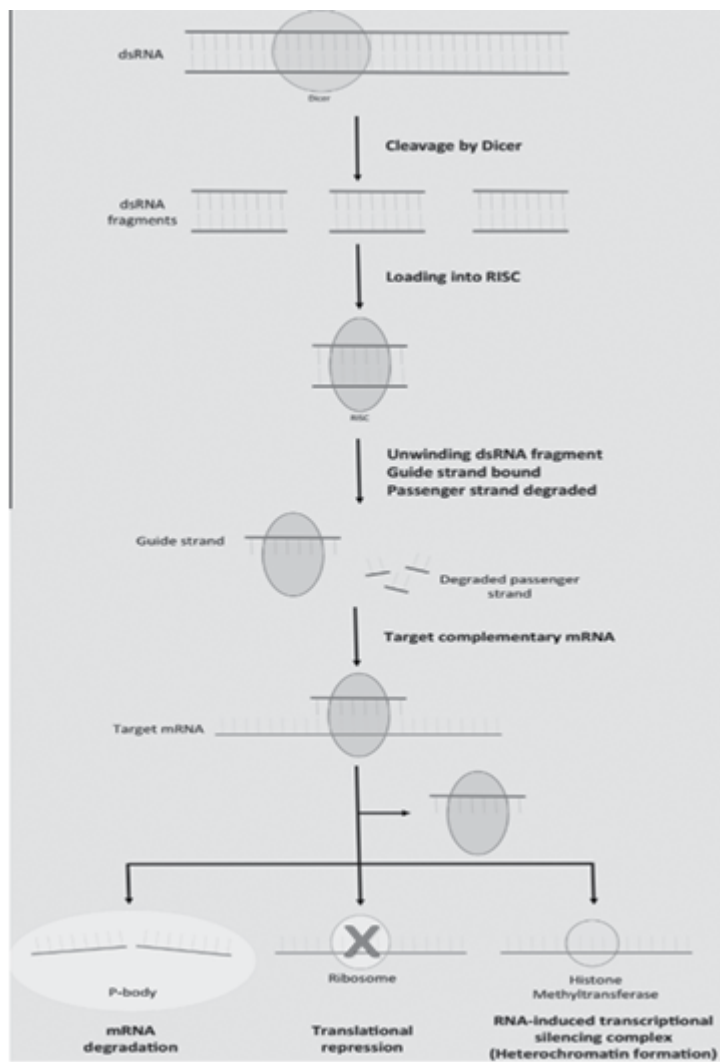
Μόλις υπάρξει βέβαιη διάγνωση της PH-I, η προτεραιότητα και πιθανή θεραπεία είναι η μεταμόσχευση ήπατος. Η μεταμόσχευση ήπατος αναστρέφει το υποκείμενο μεταβολικό ελάττωμα και τις κλινικές του συνέπειες. Το αποτέλεσμα βελτιώνεται όταν οι ασθενείς υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νωρίς (GFR: 20–30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) για περιορισμό της συστηματικής οξάλωσης. Εφόσον είναι προχωρημένη και μη αναστρέψιμη νεφρική λειτουργία, η ένδειξη είναι διπλή μεταμόσχευση ήπατος και νεφρού. Πρέπει να επισημανθεί ότι η διπλή μεταμόσχευση πρέπει να προγραμματιστεί νωρίς (GFR: 15 - 30 ml /min/1,73 m<sup>2</sup>), προκειμένου να αποφευχθούν εναποθέσεις οξαλικού στους ιστούς. Η ταχεία εξέλιξη της οξάλωσης, όταν διαπιστωθεί η νεφρική ανεπάρκεια, υποδεικνύει ότι η μεταμόσχευση ήπατος πρέπει να πραγματοποιηθεί πριν από την ανάπτυξη της, αποφεύγοντας έτσι την ανάγκη για διπλή μεταμόσχευση. Η έγκαιρη μεταμόσχευση ήπατος, δηλαδή πριν υπάρξει μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη, θα πρέπει να είναι η επιλογή σε σοβαρές περιπτώσεις εφόσον έχουμε ακριβή και έγκαιρη διάγνωση. (1,2)

### ΠΑΡΕΜΒΟΛΗ RNA – RNA INTERFERENCE (RNAi)

Πρόκειται για επαναστατική θεραπευτική πλατφόρμα που επιτρέπει την ανάπτυξη πρωτοποριακών φαρμάκων. Το 1990 έγινε η 1<sup>η</sup> επιστημονική δημοσίευση σχετικά με το φαινόμενο RNAi, όπου οι Napoli και Jorgensen περιέγραψαν ότι οι μωβ *petunias* έγιναν λευκές. (6) Το 1998 οι Fire και Mello δημοσίευσαν ένα άρθρο σχετικά με τη γονιδιακή σίγαση στα νηματοειδή και δημιουργήθηκε ο όρος RNAi και το 2006 παίρνουν το βραβείο Nobel for Physiology or Medicine. (7) Το 2017 ξεκινάει οι μελέτες ILLUMINATE A και B, που είναι οι μελέτες Φάσης III με παράγοντα RNAi therapeutic για την πρωτοπαθή υπεροξαλουρία τύπου I (PH-I) και το 2019 έχουμε τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης ILLUMINATE A. Τελικά το 2020 το σκεύασμα Oxilumo λαμβάνει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρώπη (5,9,10,11,12,13,14)

### RISC (RNA-induced silencing complex)

Είναι ένα σύμπλοκο πολλαπλών πρωτεϊνών, συγκεκριμένα μια ριβονουκλεοπρωτεΐνη, η οποία λειτουργεί στη γονιδιακή σίγαση μέσω μιας ποικιλίας μονοπατιών μεταγραφής και μετάφρασης. Χρησιμοποιεί θραύ-



**Εικόνα 4.** Το RISC αποδομεί το mRNA

σματα μονόκλωνου RNA (ssRNA), όπως microRNA (miRNA), ή δίκλωνο μικρό παρεμβαλλόμενο RNA (small interfering RNA - siRNA) και το σύμπλεγμα λειτουργεί ως βασικό εργαλείο στη γονιδιακή ρύθμιση. Ο μονός κλώνος του RNA λειτουργεί ως πρότυπο για το RISC για την αναγνώριση του συμπληρωματικού αγγελιοφόρου RNA (mRNA). Μόλις βρεθεί, μία από τις πρωτεΐνες του RISC, η Argonaute, ενεργοποιεί και διασπά το mRNA. (15)

Αυτή η διαδικασία ονομάζεται παρεμβολή RNA (RNAi) και βρίσκεται σε πολλούς ευκαρυωτικούς ορ-

γανισμούς. Είναι μια βασική διαδικασία για την άμυνα κατά των ιογενών λοιμώξεων, καθώς πυροδοτείται από την παρουσία δίκλωνου RNA (dsRNA). (16)

Το RNase III Dicer είναι ένα κρίσιμο τμήμα του RISC που ξεκινά τη διαδικασία παρεμβολής RNA παράγοντας δίκλωνο siRNA ή μονόκλωνο miRNA. Η ενζυματική διάσπαση του dsRNA εντός του κυττάρου παράγει τα μικρά θραύσματα siRNA μήκους 21-23 νουκλεοτιδίων με μια προεξοχή 3' δύο νουκλεοτιδίων. (17)

Τα θραύσματα dsRNA φορτώνονται στο RISC με κάθε κλώνο να έχει διαφορετική θέση με βάση το φαινόμε-

νο του κανόνα ασυμμετρίας και επιλογή ενός κλώνου ως οδηγού κλώνου έναντι του άλλου με βάση τη θερμοδυναμική σταθερότητα.

Το νεοπαραχθέν miRNA ή siRNA με τις μονόκλωνες αλληλουχίες του καθοδηγεί το RISC για να στοχεύσει το mRNA για αποδόμηση. Ο κλώνος με το λιγότερο θερμοδυναμικό σταθερό άκρο 5' επιλέγεται από την πρωτεΐνη Argonaute και ενσωματώνεται στο RISC. (18,19) Αυτός ο κλώνος είναι γνωστός ως ο οδηγός κλώνος που στοχεύει το mRNA για αποδόμηση και το άλλο σκέλος, γνωστό ως σκέλος passenger, αποδομείται από το RISC. (20) (Εικόνα 4)

### LUMASIRAN

Το siRNA (lumasiran) είναι ένα δίκλωνο μόριο RNA που περιλαμβάνει 21-25 νουκλεοτίδια σε μήκος και έχει σχεδιαστεί ειδικά για να συνδεθεί με το mRNA-στόχο που προέρχεται από το γονίδιο που προκαλεί τη νόσο. Το συνθετικό siRNA είναι το ενεργό συστατικό της θεραπείας RNAi. Στα κύτταρα του ιστού-στόχου το siRNA ενσωματώνεται στο ενδογενές σύμπλοκο RISC (RNAi-induced silencing complex) στο κυτταρόπλασμα. Το RISC καθοδηγεί το siRNA για να στοχεύσει ειδικά το mRNA του γονιδίου που προκαλεί τη νόσο. Το mRNA στόχος του γονιδίου που προκαλεί τη νόσο αποδομείται και προκαλείται καταστολή της παραγωγής της πρωτεΐνης που προκαλεί τη νόσο. Χρησιμοποιώντας συνθετικά siRNA για την άμεση καταστολή της παραγωγής παθογόνων πρωτεϊνών, η θεραπεία RNAi είναι μια καινοτόμος φαρμακευτική αγωγή που στοχεύει ειδικά τη νόσο στην πηγή της. Το RISC αποικοδομεί το mRNA και αποτρέπει τη σύνθεση της πρωτεΐνης που κωδικοποιείται από αυτό το mRNA. Είναι μια καταλυτική διαδικασία, η οποία μπορεί να μειώσει τη γονιδιακή έκφραση έως και 99%. (5)

### ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Το lumasiran είναι ένα μικρό παρεμβαλλόμενο ριβονουκλεϊκό οξύ διπλής έλικας, small interfering RNA (siRNA), υποδορίως χορηγούμενο, και χρησιμοποιεί τον φυσιολογικό μηχανισμό RNA interference (RNAi) και στοχεύει στη σίγαση του mRNA του γονιδίου HAO1 το οποίο κωδικοποιεί το ένζυμο glycolate oxidase (GO) στο ήπαρ, μειώνοντας τα επίπεδα του ενζύμου μέσω παρεμβολής στο RNA. Τα μειωμένα επίπεδα του ενζύ-

μου GO μειώνουν την ποσότητα του διαθέσιμου γλυοξυλικού οξέος, ενός υποστρώματος για την παραγωγή του οξαλικού οξέος. Αυτό οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του οξαλικού οξέος στα ούρα και στο πλάσμα σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεροξαλουρία τύπου I. Καθώς το ένζυμο GO βρίσκεται αντίθετα από τη ροή του ελαττωματικού ενζύμου αλανίνη - γλυοξυλικού οξέος αμινοτρανσφεράσης (AGT), το οποίο προκαλεί την PH-I, ο μηχανισμός δράσης του lumasiran δεν εξαρτάται από την υποκείμενη μετάλλαξη του γονιδίου AGXT. Είναι η πρώτη εγκεκριμένη θεραπεία για την πρωτοπαθή υπεροξαλουρία τύπου I. Οι κλινικές μελέτες επιβεβαιώνουν το θεραπευτικό όφελος για τους ασθενείς με PH-I

### ΜΕΛΕΤΕΣ

Οι μελέτες ILLUMINATE (A-B-C) είναι μελέτες φάσης 3 για ασθενείς με PH-I

Για τη φάση 1/2 του LUMASIRAN τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν: Οι ενήλικες και οι παιδιατρικοί ασθενείς που έλαβαν Lumasiran παρουσίασαν κλινικά σημαντικές και παρατεταμένες μειώσεις του οξαλικού στα ούρα σε φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα.

Οι πολλαπλές δόσεις Lumasiran έχουν δείξει ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με PH-I χωρίς διακοπή από τη μελέτη ή σχετιζόμενες με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες Τα δεδομένα υποστήριξαν αυτή τη θεραπευτική υπόθεση και τη συνέχιση της χορήγησης Lumasiran σε μια ομάδα ασθενών με πρωτοπαθή υπεροξαλουρία τύπου I στις δοκιμές Φάσης 3 ILLUMINATE (A-B-C). (9,10,11)

Η ILLUMINATE-A κατέδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα και στα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο παρατηρήθηκε μια μείωση 60,5% το 6ο μήνα του λόγου οξαλικού/κρεατινίνη στο σέλος του lumasiran και αύξηση 8.5% στο σέλος του εικονικού φαρμάκου (placebo), καθώς και ταχεία και συστηματική μείωση των οξαλικών ούρων 24ωρου. Στο δευτερεύον καταληκτικό σημείο έδειξε ταχεία και διατηρημένη μείωση των οξαλικών στο πλάσμα από την αρχή έως τον μήνα 6 της μελέτης. (4)

Η μείωση των οξαλικών ούρων 24ωρου αναπαράχθηκε στο Placebo/Lumasiran Crossover Group στην περίοδο παράτασης της μελέτης για 6 μήνες ακόμη (12 μήνες).



**Πίνακας 3. ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΧΗΜΑ ΤΟΥ OXLUMO ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΒΑΡΟΣ ΣΩΜΑΤΟΣ**

Σωματικό βάρος	Δόση φόρτισης	Δόση συντήρησης (θα πρέπει να ξεκινά 1 μήνα μετά την τελευταία δόση φόρτισης)
<10 kg	6 mg/ kg μία φορά το μήνα για 3 μήνες	3 mg/ kg μία φορά το μήνα
10kg - < 20 kg	6 mg/ kg μία φορά το μήνα για 3 μήνες	6 mg/ kg μία φορά κάθε 3 μήνες
>20 kg	3 mg/ kg μία φορά το μήνα για 3 μήνες	3 mg/ kg μία φορά κάθε 3 μήνες

Οι ασθενείς που αρχικά εντάχθηκαν στο lumasiran (Lumasiran/Lumasiran) είχαν μια παρατεταμένη μείωση των οξαλικών ούρων 24ωρου έως τον μήνα 12 (μέση μείωση από την αρχική τιμή 64,1%).

Οι ασθενείς που αρχικά εντάχθηκαν σε εικονικό φάρμακο και πέρασαν σε lumasiran (Placebo/Lumasiran) παρουσίασαν σε παρόμοια χρονική περίοδο ίδια μείωση των οξαλικών ούρων 24ωρου (μέση μείωση 57,3% μετά από 6 μήνες θεραπείας). (5,12,13,14)

Η μελέτη ILLUMINATE B έδειξε:

Γρήγορη και παρατεταμένη μείωση στο δείγμα ούρων του λόγου Oxalate/Creatinine σε όλες τις ομάδες βάρους των ασθενών (21,22,23,24)

- 84.2% σε ασθενείς <10 kg
- 69.1% σε ασθενείς 10 to <20 kg
- 69.7% σε ασθενείς ≥20 kg

Και τέλος η μελέτη ILLUMINATE-C έδειξε ότι:

Τα δεδομένα από την 6μηνη περίοδο αρχικής ανάλυσης της μελέτης έδειξαν ουσιαστικές μειώσεις του οξαλικού οξέος πλάσματος και στις δύο ομάδες ασθενών με πρωτοπαθή υπεροξαλουρία τύπου I και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (στάδιο 3b-5), με αποδεκτό προφίλ ασφάλειας.

Στους ασθενείς σε αιμοκάθαρση (ομάδα B), παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στο οξαλικό οξύ πλάσματος (0-24h) μεταξύ των συνεδριών αιμοκάθαρσης από την έναρξη έως τον μήνα 6. Η αντίδραση στο σημείο της ένεσης ήταν η πιο κοινή σχετιζόμενη με το φάρμακο ανεπιθύμητη ενέργεια.

Οι αλλαγές αυτού του μεγέθους του οξαλικού οξέος πλάσματος μπορεί να επηρεάσουν μακροπρόθεσμα κλινικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με τη συστηματική οξάλωση, τα οποία θα αξιολογηθούν περαιτέρω κατά την περίοδο

παράτασης της μελέτης.

Όλες οι μετρήσεις του οξαλικού ούρων έδειξαν ευρήματα παρόμοια με την ομάδα A (εκτός αιμοκάθαρσης).

Η παρόμοια αύξηση του γλυκολικού οξέος πλάσματος στις ομάδες A και B συγκριτικά με προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς με σχετικά διατηρημένη νεφρική λειτουργία (ILLUMINATE-A και ILLUMINATE-B) υποδηλώνουν παρόμοια φαρμακοδυναμική του Lumasiran ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία. (25)

### OXLUMO

Το OXLUMO(Lumasiran) έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας από το 2020 και ενδείκνυται για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς υπεροξαλουρίας τύπου I (PH-I) σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η θεραπεία όμως θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό έμπειρο στη διαχείριση της υπεροξαλουρίας.

Το Oxlumo χορηγείται με υποδόρια ένεση. Η συνιστώμενη δόση του Oxlumo αποτελείται από δόσεις φόρτισης χορηγούμενες μία φορά κάθε μήνα επί 3 μήνες, ακολουθούμενες από δόσεις συντήρησης, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.

Η χορήγηση της δόσης βασίζεται στο σωματικό βάρος. Η δόση για τον ασθενή (σε mg) και ο όγκος (σε ml) θα πρέπει να υπολογίζονται ως εξής:

Σωματικό βάρος ασθενούς (kg) × δόση (mg/kg) = συνολική ποσότητα (mg) που πρέπει να χορηγηθεί. Συνολική ποσότητα (mg) διηρημένη ανά συγκέντρωση (189 mg/ml) = συνολικός όγκος του φαρμακευτικού προϊόντος (ml) που πρέπει να ενεθεί.

### ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Όσον αφορά το προφίλ ασφαλείας του Lumasiran:

- Δεν διαπιστώθηκαν θάνατοι ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες.
- Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με το σημείο της ένεσης.
- Όλες ήταν παροδικές και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.
- Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν ερυθρότητα, άλγος, κνησμός.
- Δεν διαπιστώθηκαν ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Δεν διαπιστώθηκαν αλλαγές σε σημαντικούς βιοχημικούς δείκτες ή στο ΗΚΓ. (5)

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πρωτοπαθής υπεροξαλουρία είναι μια μία σπάνια αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομική διαταραχή του μεταβολισμού η οποία προκαλεί υπερβολική παραγωγή οξαλικών. Είναι νόσημα ορφανό και έχει καθυστερημένη διάγνωση και μεγάλη κλινική ετερογένεια.

Ο νεφρός είναι το πρώτο όργανο που προσβάλλεται, προκαλώντας πολλαπλή λιθίαση, νεφρασβέστωση και πρόωμη νεφρική ανεπάρκεια και συστηματική οξάλωση.

Δεν υπάρχουν εγκεκριμένες θεραπείες για το νόσημα και η πρόγνωση της πρωτοπαθούς υπεροξαλουρίας εξαρτάται από την έγκαιρη θεραπεία.

Η συντηρητική αντιμετώπιση της νόσου (υψηλή πρόσληψη υγρών, πυριδοξίνης και αναστολείς κρυστάλλωσης) πρέπει να υιοθετηθεί νωρίς για να καθυ-

στερήσει τη βλάβη των νεφρών.

Η θεραπεία με αιμοκάθαρση είναι αναποτελεσματική στη θεραπεία περίσσειας οξαλικού.

Η μεμονωμένη νεφρική μεταμόσχευση έχει αποφέρει δυσάρεστα αποτελέσματα διότι μετά την μεταμόσχευση η επανεμφάνιση της νεφρασβέστωσης στο μόσχευμα είναι αναμενόμενη.

Η προληπτική μεταμόσχευση ήπατος ή ταυτόχρονη μεταμόσχευση ήπατος και νεφρού, όταν υπάρχει ήδη μη αναστρέψιμη βλάβη στο νεφρό, είναι η θεραπεία εκλογής για τη θεραπεία της υποκείμενης νόσου και για την καταστολή της υπερπαραγωγής οξαλικού οξέος.

Νέα θεραπευτική ερευνητική προσέγγιση έγινε το 2020 με την κυκλοφορία του σκευάσματος Oxilumo (Lumasiran) που χρησιμοποιεί την θεραπεία με RNA interference (RNAi) με τεχνική ενδοκυττάριας γονιδιακής σίγασης με αποτέλεσμα να μειώνεται η παραγωγή οξαλικών από το ήπαρ στοχεύοντας στο ένζυμο γλυκολική οξειδάση (GO).

Εν ολίγοις, όσο νωρίτερα γίνει η διάγνωση της πρωτοπαθούς υπεροξαλουρίας, τόσο καλύτερες είναι οι πιθανότητες βελτίωσης της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής σε συγκεκριμένους ασθενείς που λαμβάνουν επιθετική συντηρητική θεραπεία και εφόσον είναι απαραίτητο προληπτική μεταμόσχευση.

Οι νεότερες θεραπευτικές επιλογές δίνουν βάσιμη ελπίδα στους ασθενείς με πρωτοπαθή υπεροξαλουρία να παραμείνουν μακριά από το τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας με καλύτερη ποιότητα ζωής. ■

## OXALURIA

Oxaluria is a disease associated with an increased concentration of oxalates in the urine and blood. It is divided into primary and secondary. Primary hyperoxaluria type I (PH-I) is the most common (80%) and most severe form of the disease. It is a rare autosomal recessive inherited metabolic disorder that causes excessive production of oxalates in the liver. It is an orphan disease, with retarded diagnosis and great clinical heterogeneity. The kidney is the first organ to be affected, causing multiple lithiasis, nephrocalcinosis, premature renal failure, and systemic oxalosis. The prognosis depends on early treatment. Conservative treatment (high fluid intake, pyridoxine, crystallization inhibitors) should be applied early to delay renal damage. Hemodialysis / peritoneal dialysis is not effective in removing excess oxalates. Individual kidney transplantation does not have satisfactory

results because nephrocalcinosis reappears in the graft. Preventive liver transplantation, or simultaneous liver and kidney transplantation when there is already irreversible kidney damage, is the appropriate treatment for the subject disease and suppression of oxalic acid overproduction. A new therapeutic research approach for PH I realised in 2020 with the formulation Oxlumo (Lumasiran) which uses therapeutic RNA interference (RNAi) with intracellular gene silencing technique, thereby reducing the production of oxalates in the liver, targeting the enzyme glycolate oxidase. Early diagnosis gives a better prognosis of patients, with aggressive conservative treatment and if preventive transplantation is needed. Newer treatment options give patients with PH-I hope to stay away from end-stage renal disease with a better quality of life

**KEY WORDS: PH I , lithiasis, nephrocalcinosis, renal failure, transplantation, RNA interference**

1. Víctor Lorenzo, Armando Torres, Eduardo Salido. Primary hyperoxaluria, *Nefrologia* 2014;34(3):398-412
2. Principal discussant: Pierre Cochat. Primary hyperoxaluria type 1, *Kidney International*, Vol. 55 (1999), pp. 2533–2547
3. Robert H Glew, Yijuan Sun, Bruce L Horowitz, Konstantin N Konstantinov, Marc Barry, Joanna R Fair, Larry Masie, and Antonios H Tzamaloukas. Nephropathy in dietary hyperoxaluria: A potentially preventable acute or chronic kidney disease *World J Nephrol.* 2014 Nov 6; 3(4): 122–142.
4. Lama Nazzal , Sonika Puri , David S Goldfarb. Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Mar;31(3):375-82.
5. Sander F. Garrelfs, M.D., Yaacov Frishberg, M.D., Sally A. Hulton, M.D., Michael J. Koren, M.D., William D. O'Riordan et al Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1, *N Engl J Med* 384;13 nejm.org April 1, 2021
6. Napoli C, Lemieux C, Jorgensen R. Introduction of a Chimeric Chalcone Synthase Gene into Petunia Results in Reversible Co-Suppression of Homologous Genes in Trans. *Plant Cell.* 1990;2(4):279-289.
7. A, Fire1, S Xu, M K Montgomery, S A Kostas, S E Driver, C C Mello, Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans.* *Nature*, 1998 Feb 19;391(6669):806-11.
8. Tracy McGregor, MD. Final Results from the Phase 1/2 Trial of Lumasiran and Program Updates , Presented at OHF International Workshop (Boston, MA, USA) June 21-22, 2019, MED-US-GO1-2000072
9. Sally Hulton, MD Interim Results from the Phase 2 OLE Trial of Lumasiran. Presented at ASN (Washington DC, USA) November 7-10, 2019, RPD-0000288
10. Yaacov Frishberg, MD. Results from the Ongoing Phase 2 Open-Label Extension Study of Lumasiran, an Investigational RNAi Therapeutic, in Patients with Primary Hyperoxaluria Type 1 (PH1). Presented at ASN (Virtual), October 22-25, 2020, RPD-0000589
11. Jeffrey Saland, MD. 12-Month Analysis of ILLUMINATE-A, a Phase 3 Study of Lumasiran: Sustained Oxalate Lowering and Kidney Stone Event Rates in Primary

## REFERENCES

- Hyperoxaluria Type 1. Presented at ASN (Virtual), October 22-25, 2020, RPD-0000607
12. Sander Garrelfs, MD. ILLUMINATE-A, a Phase 3 Study of Lumasiran, an Investigational RNAi Therapeutic, in Children and Adults with Primary Hyperoxaluria Type 1 (PH1) Presented at ERA-EDTA (Virtual), June 7, 2020, RPD-0000479
  13. Jeffrey Saland, Jaap Groothoff, Yaacov Frishberg, Sally Hulton, Michael Koren, J. Scott Overcash et al 12-Month Analysis of ILLUMINATE-A, a Phase 3 Study of Lumasiran: Sustained Oxalate Lowering and Kidney Stone Event Rates in Primary Hyperoxaluria Type 1 ASN 2020 Annual Meeting | October 22–25, 2020
  14. Martinez J, Tuschl T (2004). "RISC is a 5' phosphomonoester-producing RNA endonuclease". *Genes & Development*. 18 (9): 975–980.
  15. Pratt AJ, MacRae IJ. "The RNA-induced silencing complex: A versatile gene-silencing machine". *Journal of Biological Chemistry*. 284 (27): 17897–17901. (2009).
  16. Vermeulen A, Behlen L, Reynolds A, Wolfson A, Marshall W, Karpilow J, Khvorova A (2005). "The contributions of dsRNA structure to Dicer specificity and efficiency". *RNA*. 11 (5): 674–682.
  17. Siomi H, Siomi MC (2009). "On the road to reading the RNA-interference code". *Nature*. 457 (7228): 396–404.
  18. Preall, Jonathan B.; He, Zhengying; Gorra, Jeffrey M.; Sontheimer, Erik J. (2006-03-07). "Short Interfering RNA Strand Selection Is Independent of dsRNA Processing Polarity during RNAi in *Drosophila*". *Current Biology*. 16 (5): 530–535.
  19. Gregory RI, Chendrimada TP, Cooch N, Shiekhattar R (2005). "Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing". *Cell*. 123 (4): 631–640.
  20. Georges Deschênes, Pierre Cochat, Daniella Magen, William van't Hoff, Mini Michael, David Sas, et al ILLUMINATE-B, a Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Lumasiran, an RNAi Therapeutic, in Young Children with Primary Hyperoxaluria Type 1 (PH1) ASN 2020 Annual Meeting | October 22–25, 2020
  21. Xiangling Wang, MD. Disease Manifestations, Treatment, and Healthcare Resource Use (HRU) in Primary Hyperoxaluria Type 1 (PH1): An International Online Chart Review Study. Presented at ASN (Virtual), October 22-25, 2020, RPD-0000604
  22. Tracy McGregor, MD. GO Forward for PH1 Patients: Results from ILLUMINATE A and ILLUMINATE B, Phase 3 Clinical Trials of Lumasiran. Presented at OXAL Europe (Virtual), December 1, 2020, RPD-0000639
  23. Mini Michael, MD ILLUMINATE-B, a Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Lumasiran, an RNAi Therapeutic, in Young Children with Primary Hyperoxaluria Type 1 (PH1), Presented at ASN (Virtual), October 22-25, 2020, RPD-0000611
  24. Mini Michael, Jaap W. Groothoff, Hadas Shasha-Lavsky, John C. Lieske, Yaacov Frishberg, Eva Simkova et al ILLUMINATE-C, a Single-Arm, Phase 3 Study of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1 and CKD3b-5, Including Those on Hemodialysis, ASN Kidney Week 2021; November 4–7, 2021; San Diego, CA.

## Νέες Θεραπείες στη Μεσογειακή Αναιμία

Πολυξένη Δελαπόρτα, Αντώνης Καττάμης

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για Σπάνια Αιματολογικά Νοσήματα, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι θαλασσαιμίες είναι μια ομάδα κληρονομούμενων διαταραχών της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης που χαρακτηρίζονται από χρόνια αναιμία ποικίλης βαρύτητας. Οι διαθέσιμες συμβατικές θεραπείες για τη θαλασσαιμία έχουν πολλές προκλήσεις και περιορισμούς. Η καλύτερη κατανόηση της παθολογίας της, έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών, οι περισσότερες από τις οποίες

βρίσκονται επί του παρόντος σε κλινικές δοκιμές. Στόχος των νέων θεραπειών είναι η μείωση στη κατανάλωση αίματος, η αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης και η βελτίωση της συνολικής ποιότητας ζωής των ασθενών. Σε αυτήν την ανασκόπηση, γίνεται αναφορά των νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων που βρίσκονται σε εξέλιξη για την πρόωθηση της φροντίδας των ασθενών με θαλασσαιμία.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: θαλασσαιμία, κλινικές μελέτες, νέες θεραπείες

### Μεσογειακή Αναιμία Εισαγωγή

Οι θαλασσαιμίες αποτελούν τις πιο συχνές κληρονομούμενες μονογονιδιακές ασθένειες

παγκοσμίως με εκτιμώμενη β- ή α- φορεία 1,5% και 5% αντίστοιχα του παγκόσμιου πληθυσμού<sup>1,2</sup>. Περισσότερο από το 90% των ασθενών ζει σε τροπικές ζώνες, από την υποσαχάρια Αφρική έως τη Μεσόγειο, τη Μέση Ανατολή, την Ινδία και τη Νοτιοανατολική Ασία<sup>3,4</sup>. Χαρακτηρίζονται από αυτοσωμικές υπολειπόμενες κληρονομούμενες διαταραχές στην παραγωγή της αιμοσφαιρίνης (Hb). Πρόσφατα η κατηγοριοποίηση των ασθενών με θαλασσαιμία γίνεται ανάλογα με την ανάγκη τους για μεταγγίση αίματος. Ως εκ τούτου οι ασθενείς με Μεταγγισοεξαρτώμενη θαλασσαιμία (TDT) παρουσιάζουν συχνά σοβαρή αναιμία στην πρώιμη παιδική ηλικία και η επιβίωση τους εξαρτάται

από τη δια βίου θεραπεία με μεταγγίσεις. Οι ασθενείς με μη-Μεταγγισοεξαρτώμενη θαλασσαιμία (NTDT) παρουσιάζουν συνήθως ήπια έως μέτρια αναιμία και μπορεί να απαιτούν περιστασιακά ή για σύντομο χρονικό διάστημα ανάγκη για μεταγγίσεις, για θεραπεία ή για πρόληψη επιπλοκών της νόσου π.χ. λοιμώξεις, εγκυμοσύνη, χειρουργεία, ανεπαρκής αύξηση, εξωμυελικές εστίες, πνευμονική υπέρταση<sup>5,6</sup>. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση στην επιβίωση των ασθενών που οφείλεται στην βελτίωση της θεραπευτικής αντιμετώπισης τους<sup>7,8</sup>. Ωστόσο, πρόκληση παραμένει η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των συμβατικών θεραπειών καθώς και η συμμόρφωση των ασθενών στις θεραπείες που λαμβάνουν.

Η πρόοδος στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου έδωσε τη δυνατότητα να αναπτυχθούν νέες θεραπευτικές μέθοδοι<sup>9,10,11</sup> οι οποίες μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες με βάση το

### Υπεύθυνη επικοινωνίας

Πολυξένη Δελαπόρτα, Email: polyxenidelaporta@yahoo.gr

Τηλ: 2107467775



παθογενετικό μηχανισμό που στοχεύουν 1) ανισορροπία στις αλυσίδες α/β-σφαιρίνης 2) αναποτελεσματική ερυθροποίηση και 3) διαταραχές στο μεταβολισμό του σιδήρου (Εικόνα 1). Αυτή η νέα γνώση, μαζί με την πρόοδο στην ιατρική των μεταγγίσεων έχουν μετατρέψει τη θαλασσαιμία από παιδιατρική νόσο με κακή πρόγνωση σε χρόνια νόσο της μέσης ηλικίας.

Σε αυτή την ανασκόπηση, θα αναφερθούμε στις νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις που βρίσκονται επί του παρόντος σε εξέλιξη με σκοπό την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με θαλασσαιμία.

### **1) ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ ΜΕΤΑΞΥ α/β ΑΛΥΣΙΔΩΝ**

#### **1α) Μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων**

Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) από HLA συγγενή δότη είναι μια καθιερωμένη ριζική θεραπεία για παιδιά με TDT. Η ανάλυση των δεδομένων EBMT από το 2000-2010 έδειξε συνολική επιβίωση (OS) και επιβίωση χωρίς επιπλοκές (EFS) για παιδιά που μεταμοσχεύθηκαν από συγγενή HLA δότη (MSD) 91% και 83%, αντίστοιχα <sup>12</sup>.

Η απλοταυτόσημη HSCT από συγγενή δότη μπορεί να διευρύνει την ομάδα δοτών σε γονείς ή μη συμβατά αδέρφια, αλλά σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο GVHD. Το αίμα του ομφάλιου λώρου (UCB) είναι μια εναλλακτική πηγή για αλλογενή μεταμόσχευση, με μειωμένο κίνδυνο για οξύ και χρόνια GVHD. Ωστόσο, ο μικρός αριθμός αιμοποιητικών κυττάρων (HSCs) στο UCB συμβάλλει στην καθυστερημένη μεταμόσχευση και στην αποτυχία του μοσχεύματος, ή πολλές φορές απαιτείται συνδυασμός και μια πρόσθετη πηγή HSCs, περιορίζοντας αυτή την επιλογή σε μικρά παιδιά <sup>13,14</sup>.

#### **1β) Γονιδιακή Θεραπεία**

Η γονιδιακή θεραπεία, χρησιμοποιώντας είτε προσθήκη γονιδίου είτε γονιδιακή επεξεργασία, αναδύεται ταχέως ως η πιθανή θεραπευτική επιλογή για την TDT β-θαλασσαιμία. Επειδή χρησιμοποιούνται αυτόλογα HSC, δεν υφίσταται το πρόβλημα της διαθεσιμότητας δότη και επιπλέον σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο λοίμωξης, απόρριψης μοσχεύματος και GVHD σε σύ-

γκριση με την αλλογενή HSCT. Ωστόσο, ο βαθμός της φαινοτυπικής διόρθωσης μπορεί να είναι ελλιπής και τα μακροπρόθεσμα δεδομένα εξακολουθούν να λείπουν. Η γονιδιακή θεραπεία χρησιμοποιεί HSCs, που συλλέγονται μετά από κινητοποίηση με αυξητικούς παράγοντες, για ex vivo προσθήκη ή επεξεργασία γονιδίου. Ακολουθεί αυτόλογη μεταμόσχευση των τροποποιημένων HSCs μετά από μυελοφαιστική προετοιμασία. Οι τρέχουσες προσεγγίσεις προσθήκης γονιδίου χρησιμοποιούν έναν λεντιϊκό φορέα, που περιέχει ένα λειτουργικό γονίδιο β-σφαιρίνης και βασικά ρυθμιστικά στοιχεία, για τη διαμόλυνση των HSCs. Ο φορέας LentiGlobin BB305 περιέχει ένα γονίδιο β-σφαιρίνης που κωδικοποιεί τη β-σφαιρίνη με μία μόνο υποκατάσταση αμινοξέος, το T87Q. Στις μελέτες φάσης 1,2 του LentiGlobin, με διάμεση παρακολούθηση 26 μηνών, 15 από τους 22 (68%) ασθενείς με TDT μπόρεσαν να διακόψουν τις μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων <sup>15</sup>. Τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα για ασθενείς με μη (β0/β0) γονότυπους, 12 από τους 13 σταμάτησαν τις μεταγγίσεις σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν γονότυπο β0/β0 ή ομόζυγους γονότυπους IVS1-110 εκ των οποίων μόνο 3 από τους εννέα σταμάτησαν τις μεταγγίσεις. Το αρχικό προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό που αναμενόταν για τη μυελοφαιστική προετοιμασία. Οι τροποποιήσεις στη διαδικασία διαμόλυνσης σε δοκιμές φάσης 3 έχουν βελτιωθεί. Τα αρχικά δεδομένα αυτών των δοκιμών έδειξαν επίτευξη τόσο καλύτερων επιπέδων αιμοσφαιρίνης όσο και αύξηση των ποσοστών χωρίς μεταγγίσεις ακόμα και σε ασθενείς με γονότυπο β0/β0 <sup>16</sup>.

Με την προσθήκη γονιδίου, υπάρχει πιθανός κίνδυνος μεταλλαξογένεσης μέσω της αδρανοποίησης ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου ή της ενεργοποίησης ενός ογκογονιδίου επειδή οι λεντιϊοί ενσωματώνονται σε όλο το γονιδίωμα <sup>17</sup>. Ενώ οι φορείς γ-ρετροϊών τείνουν να ενσωματώνονται στις περιοχές προαγωγέα και ενισχυτή (promoter and enhancer regions), οι λεντιϊοί ενσωματώνονται τυχαία σε ενεργά μεταγραφωμένα γονίδια, μειώνοντας τον κίνδυνο μεταλλαξογένεσης <sup>18</sup>. Πράγματι, δεν έχουν υπάρξει αναφορές μεταλλαξογένεσης στις δοκιμές γονιδιακής θεραπείας με LentiGlobin και GLOBE στη θαλασσαιμία. Από την άλλη πλευρά, περιπτώσεις OML και μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου παρατηρήθηκαν στη μελέτη γο-

νιδιακής θεραπείας σε δρεπανοκυτταρική αναιμία (LentiGlobin), οι οποίες δεν οφείλονταν στη θεραπεία και αποδόθηκαν είτε σε επιπλοκή της νόσου είτε συσχέτιση με το θεραπευτικό σχήμα προετοιμασίας που έλαβαν οι ασθενείς <sup>19</sup>.

### 1γ) Gene Editing

Τεχνικές γονιδιακής τροποποίησης έχουν εφαρμοστεί για την *ex vivo* αλλαγή της γονιδιακής έκφρασης σε HSCs. Μέχρι στιγμής, οι τεχνικές τροποποίησης γονιδίων στοχεύουν το γονίδιο BCL11a, το οποίο κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα, που καταστέλλει την παραγωγή του γονιδίου της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης (HbF) <sup>20</sup>. Οι συνεχιζόμενες κλινικές δοκιμές, με τη χρήση διαφορετικών τεχνικών επεξεργασίας γονιδίων, στοχεύουν στη κατάργηση της περιοχής ενισχυτή του BCL11a ειδικής για τα ερυθροκύτταρα οδηγώντας σε μειωμένη έκφραση του BCL11a γονιδίου και επανεργοποίηση του γονιδίου που παράγει HbF <sup>21</sup>. Αποτελέσματα από τη χρήση του κυτταρικού προϊόντος CTX001 που αποτελείται από αυτόλογα CD34+ HSCs τροποποιημένα με την τεχνική Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)-Cas9 έδειξαν ότι 15 ασθενείς (ηλικίας 18-32 ετών) με TDT παρέμειναν ελεύθεροι μεταγίσεων με ταυτόχρονη αύξηση τόσο στη συνολική Hb όσο και στην HbF <sup>22</sup>. Η τοξικότητα ήταν ανάλογη της μυελοαφανιστικής προετοιμασίας. Απαιτούνται μακροπρόθεσμα αποτελέσματα για την αξιολόγηση της ασφάλειας της μεθόδου, καθώς η αστάθεια του γονιδιώματος, μια εκτεταμένη αναδιάταξη των χρωμοσωμάτων και η ενεργοποίηση της οδού p53 έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με την τεχνική CRISPR-Cas9.

### 1δ) Παράγοντες που επάγουν την παραγωγή εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης

Γίνονται σημαντικές προσπάθειες για την αύξηση στην παραγωγή γ-σφαιρίνης και HbF με τη βοήθεια νέων φαρμακευτικών μορίων. Το πιο αξιοσημείωτο από όλα είναι το IMR-687, ένας ισχυρός, ειδικός και εξαιρετικά εκλεκτικός αναστολέας μικρών μορίων φωσφοδιεστεράσης (PDE) 9, που αυξάνει τα ενδοκυττάρια επίπεδα cGMP και επανεργοποιεί την HbF <sup>23</sup>. Μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης II, είναι σε εξέλιξη για την αξι-

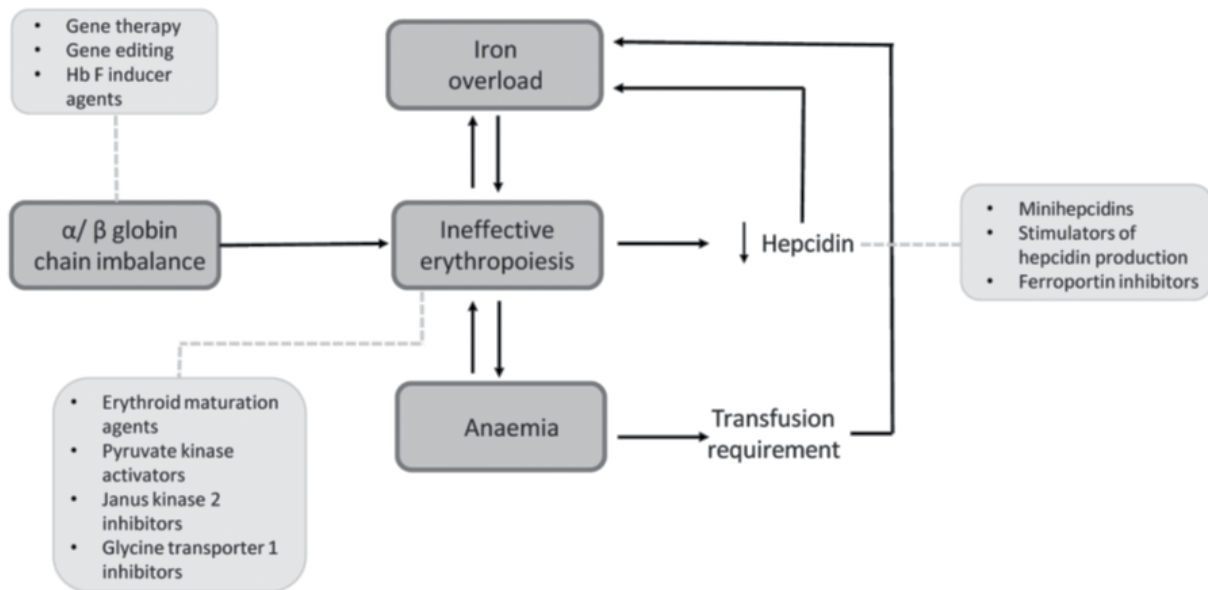
ολόγηση της ασφάλειας, της ανεκτικότητας, της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής του IMR-687 (NCT04411082) σε TDT και NTDT ενήλικους ασθενείς.

Η βενσεραζίδη, ένα από του στόματος φάρμακο που χρησιμοποιείται στη νόσο του Πάρκινσον, αύξησε τα F κύτταρα κατά 10% σε καλλιέργειες πρόδρομων μορφών ερυθροκυττάρων, αν και δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην παραγωγή HbF σε ασθενείς με Νόσος Πάρκινσον που έλαβαν το φάρμακο <sup>24</sup>. Το σιρόλιμους, ένας ανοσοκατασταλτικός παράγοντας, φαίνεται ότι αυξάνει την παραγωγή HbF σε κυτταρικές σειρές ερυθρολευχαιμίας.

### 2) ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΑΝΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗΣ

#### 2α) Luspatercept

Οι συνδέτες των μορίων αυξητικού παράγοντα-β που ανήκουν στην υπεροικογένεια (TGF-β), μέσω της δέσμευσής τους από τον υποδοχέα ακτιβίνης IIB (ActRIIB), εμπλέκονται στη διαφοροποίηση των τελικών μορφών των πρόδρομων ερυθροκυττάρων που είναι ανεξάρτητες από την παραγωγή ερυθροποιητίνης. Σε προκλινικά πειράματα, οι συνδέτες ActRIIB εμποδίζουν τη δέσμευση ορισμένων μορίων της υπεροικογένειας TGF-β, όπως ο αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης (GDF)11, GDF8, καθώς και τα μόρια BM 6, BMP10 και Activin B, στο υποδοχέα της ActRIIB αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του μονοπατιού Smad 2/3 <sup>25</sup>. Τα πρώτα φάρμακα στην κατηγορία αυτή είναι το luspatercept και το sotatercept, που είναι ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες σύντηξης και αποτελούνται από μια τροποποιημένη μορφή της εξωκυττάριας περιοχής του ανθρώπινου ActRIIB συνδεδεμένη με την περιοχή Fc της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G1. Και τα δύο φάρμακα παρουσίασαν αποτελεσματικότητα σε β-θαλασσαιμικούς ασθενείς στις αρχικές δοκιμές. Μια Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη του luspatercept BELIEVE trial (NCT02604433) σε ασθενείς με β-TDT έδειξε ότι το 21,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με luspatercept σε σύγκριση με το 4,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο παρουσίασαν μείωση  $\geq 33\%$  της κατανάλωσης αίματος κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 13-24 συγκριτικά με την κατανάλωση προ



**Εικόνα 1:** Νέες θεραπείες και μονοπάτια που στοχεύουν

της χορήγησης του φαρμάκου <sup>26</sup>. Συνολικά, κατά τις πρώτες 24 εβδομάδες της μελέτης, οι μέσες αλλαγές στο φορτίο μεταγγίσης στην ομάδα Luspaterscept ήταν -2,20 μονάδες RBC σε σύγκριση με +0,72 μονάδες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η ανταπόκριση στο φάρμακο παρουσίαζε ετερογένεια και με καλύτερη ανταπόκριση στους πιο ήπιους γονοτύπους (μέση τιμή -5.32 μονάδες RBC). Το προφίλ τοξικότητας ήταν αποδεκτό. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν οστικά άλγη, αρθραλγίες, ζάλη, υπέρταση και υπερουριχαιμία. Τα αρχικά αποτελέσματα από την 5ετή ανοιχτή φάση παρακολούθησης έδειξαν διατήρηση στη μείωση κατανάλωσης αίματος και μείωση στην εναπόθεση σιδήρου <sup>27</sup>.

Μια τυχαίοποιημένη διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 2, BEYOND (NCT03342404) του Luspaterscept σε ασθενείς με NTD β-θαλασσαιμικούς ασθενείς έδειξε ότι το 52,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Luspaterscept εμφάνισαν μέση αύξηση της Hb  $\geq 1.5$  g/dL σε σύγκριση με 0% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου <sup>28</sup>. Το Luspaterscept έχει πάρει έγκριση επί του παρόντος για τη θεραπεία της αναιμίας σε ενήλικες ασθενείς με β-TDT (FDA No-

έμβριο 2019, EMA Ιούνιο 2020). Χορηγείται υποδορίως κάθε 3 εβδομάδες σε δόση έναρξης 1 mg/kg, η οποία μπορεί να τιτλοποιηθεί έως και 1,25 mg/kg. Δεδομένα από τη χρήση του φαρμάκου στην κλινική πρακτική έχουν αρχίσει να παρουσιάζονται <sup>29</sup>

### **2β) Ενεργοποιητές Πυρουβικής Κινάσης**

Το ένζυμο πυρουβική κινάση (PK) παίζει σημαντικό ρόλο στο τελευταίο στάδιο της γλυκόλυσης στα RBC, η παρουσία του οποίου είναι απαραίτητη για την παραγωγή ενέργειας στα RBC. Με βάση τις προκλινικές μελέτες που έγιναν σε επίμυες με ανεπάρκεια PK, η ανεπάρκεια της PK επηρεάζει όχι μόνο την επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, αλλά και την ωρίμανση των πρόδρομων μορφών των ερυθροκυττάρων. Η από του στόματος λήψη σε υγιή άτομα, ενός μορίου ενεργοποιητή της PK γνωστός ως AG-348 (mitarivat) έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει το ATP και ότι είναι αποτελεσματικό και ασφαλές σε ασθενείς με ανεπάρκεια PK <sup>30</sup>. Τα ίδια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μοντέλα επίμυων με β-θαλασσαιμία. Τα πρώτα αποτελέσματα από μια φάση II πολυκεντρική μελέτη (NCT03692052) του mitarivat, σε 15 ενήλικες ασθενείς με NTDT ανέδειξαν αύξηση

της Hb κατά  $\geq 1,0$  g/dL σε 11 ασθενείς στις 12 εβδομάδες παρακολούθησης με βελτίωση των δεικτών ερυθροποίησης και αιμόλυσης<sup>31</sup>. Σύντομα αναμένεται να ξεκινήσουν δύο διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, φάση III πολυκεντρικές μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και την ασφάλειας του mitarivat σε ενήλικες ασθενείς με TDT (ENERGIZE-T, NCT04770779) και ενήλικες ασθενείς με NTDT (ENERGIZE, NCT04770753).

### **2γ) Αναστολείς Janus kinase 2**

Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αναστολή της κινάσης Janus 2 (JAK2) όχι μόνο βελτίωσε την αναποτελεσματική ερυθροποίηση αλλά επιπλέον μείωσε το μέγεθος του σπληνός σε ένα πειραματικό μοντέλο ποντικίου με NTDT. Περισσότερα δεδομένα από άλλες προκλινικές μελέτες με μοντέλα ποντικών TDT και NTDT έδειξαν επίσης ότι οι αναστολείς JAK2 είναι σε θέση να μειώσουν τη σπληνομεγαλία. Όμως στη μελέτη φάσης IIa ενός σκέλους για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του αναστολέα JAK2 (ρουξολιτινίμη) (INCB018424; INC424) (NCT02049450) χορηγούμενο από το στόμα σε 30 ενήλικες με TDT και σπληνομεγαλία, αν και παρατηρήθηκε μείωση του μεγέθους του σπλήνα στους ασθενείς που έλαβαν ρουξολιτινίμη, δεν υπήρχε κλινικά σημαντική βελτίωση ούτε της Hb πριν από τη μετάγγιση, ούτε μείωση της κατανάλωσης αίματος. Επιπλέον, αν και τα επίπεδα της εψιδίνης αυξήθηκαν στην ομάδα θεραπείας με ρουξολιτινίμη, δεν υπήρχαν σημαντικές αλλαγές στο φορτίο σιδήρου<sup>32</sup>. Για όλους τους παραπάνω λόγους, η μελέτη δεν προχώρησε στη φάση III.

### **2δ) Αναστολέας μεταφοράς γλυκίνης 1**

Η από του στόματος χορήγηση βιτοπερτίνης (RO-4917838), ένας μικρομοριακός εκλεκτικός αναστολέας του μεταφορέα της γλυκίνης 1 (GlyT1) που οδηγεί σε μείωση της αναιμίας και της αιμόλυσης, βελτιώνει την in vivo επιβίωση των ερυθροκυττάρων και μειώνει την αναποτελεσματική ερυθροποίηση σε επίμυες με β-θαλασσαιμία<sup>33</sup>. Ωστόσο στη μελέτη φάσης II (NCT03271541) στην οποία συμμετείχαν 12 ενήλικες NTDT και έλαβαν από του στόματος το bitopertin, τα πρόδρομα αποτελέσματα απέτυχαν να δείξουν στατιστικά σημαντικές αλλαγές σε αιματολογικές και βιοχη-

μικούς δείκτες της νόσου.<sup>34</sup>

## **3) ΡΥΘΜΙΣΤΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ**

### **3α) Ενίσχυση δράση εψιδίνης**

Οι μικροεψιδίνες (minihepcidines) είναι γνωστό ότι περιορίζουν την απορρόφηση σιδήρου. Αν και η χρήση των μικροεψιδινών σε νεαρά ποντίκια Hbbth3/+ οδήγησε σε βελτίωση της αναποτελεσματικής ερυθροποίησης, της αναιμίας, της σπληνομεγαλίας και της υπερφόρτωση σιδήρου<sup>35</sup>, οι αντίστοιχες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία δεν επέδειξαν ανάλογα αποτελέσματα. Τόσο η LJPC-401, μια συνθετική ανθρώπινη εψιδίνη (χορηγείται υποδόρια sc) αξιολογήθηκε σε πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη (NCT03381833) φάση II όσο και η PTG-300, μια άλλη συνθετική εψιδίνη (sc), αξιολογήθηκε στη φάση II TRANSCEND (NCT03802201) δοκιμή σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία έχουν ανασταλεί λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας<sup>36</sup>.

### **3β) Διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνης 6**

Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη ρύθμιση του σιδήρου περιλαμβάνουν αύξηση της ηπατικής σύνθεσης της εψιδίνης με την καταστολή του γονιδίου διαμεμβρανικής πρωτεάσης σερίνης 6 (TMPRSS6). Σε μοντέλα επίμυων με NTDT, η αναστολή του TMPRSS6 με μικρό παρεμβαλλόμενο RNA (siRNA) ή ολιγονουκλεοτίδια (antisense oligonucleotides) οδήγησε σε αύξηση της εψιδίνης, βελτίωση της αναιμίας και μείωση στην εναπόθεση σιδήρου<sup>37</sup>. Δύο μελέτες είναι σε εξέλιξη και αναμένονται τα αποτελέσματά τους. Η πρώτη είναι φάση I, τυχαιοποιημένη, μονή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη (NCT04718844) για τη αξιολόγηση της ασφάλειας, της ανεκτικότητας, της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής ανταπόκρισης του SLN124 (τροποποιημένο siRNA που στοχεύει το αγγελιοφόρο RNA, TMPRSS6) σε ενήλικες με NTDT (α- και β-θαλασσαιμία) και MDS. Η δεύτερη είναι η φάση IIa, τυχαιοποιημένη δοκιμή (NCT04059406) σε ενήλικες με NTDT που θα χορηγείται TMPRSS6-LRx (έναν συνδέτης γενιάς 2+ συζευγμένο ASO που στοχεύει το TMPRSS6).

### **3γ) Αναστολείς Φερροπορτίνης**

Η απευθείας αναστολή του υποδοχέα της φερροπορτίνης αντιπροσωπεύει μια νέα θεραπευτική προ-

σέγγιση<sup>38</sup>. Το VIT-2763 είναι ένας από του στόματος αναστολέας της φερροπορτίνης που έχει σχεδιαστεί ειδικά για να στοχεύει τον άξονα εψιδίνης-φερροπορτίνης.

Προκλινικά δεδομένα από μοντέλα ποντικών NTDT έδειξε ότι το VIT-2763 μείωσε τα επίπεδα σιδήρου στα όργανα και βελτίωσε τις αιματολογικές παραμέτρους ( αύξηση Hb και αριθμό των RBC)<sup>39</sup>. Μια φάση I, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 72 υγιείς ενήλικες εθελοντές και έδειξε ότι το από του στόματος χορηγούμενο VIT-2763 ήταν καλά ανεκτό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και δεν υπήρχαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (AE)<sup>40</sup>. Μια δοκιμή φάσης IIa (VIT-2763-THAL-201) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του VIT-2763 σε

ασθενείς με NTDT είναι επί του παρόντος σε εξέλιξη.

### **Συμπεράσματα**

Η θαλασσαιμία παραμένει μια χρόνια ασθένεια, με σημαντικό ποσοστό των ασθενών παγκοσμίως να αντιμετωπίζονται ανεπαρκώς. Ο τομέας της θαλασσαιμίας έχει εξελιχθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες. Η τελειοποίηση των συντηρητικών θεραπειών, μαζί με την εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση, έχουν βελτιώσει δραματικά τη ζωή των ασθενών. Νέοι θεραπευτικοί παράγοντες που στοχεύουν σε διαφορετικά μονοπάτια της παθοφυσιολογίας της νόσου βρίσκονται υπό εξέλιξη. Ωστόσο χρειάζονται επιπλέον μελέτες για ασφαλή συμπεράσματα στην αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα των φαρμάκων. ■

## ABSTRACT

### **Novel therapies in Thalassemia**

**Delaporta P., Kattamis A.**

Reference Center for Rare Hematologic Diseases, Thalassemia Unit, First Department of Pediatrics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, "Aghia Sophia Children's Hospital", Athens, Greece

The thalassaemias are a group of inherited disorders of haemoglobin synthesis characterised by chronic anaemia of varying severity. Currently available conventional therapies in thalassaemia have many challenges and limitations. A better understanding of the pathology of thalassaemia has led to the development of new treatment options, most of which are currently

in clinical trials. These could have the potential of reducing red blood cell transfusion burden, raising haemoglobin levels, and improving patients' overall quality of life. In this review, we will provide an overview of the novel therapeutic approaches that are currently under development to advance the care of thalassaemia patients.

**KEY WORDS: thalassaemia, clinical trial, novel therapies**



### REFERENCES

1. Piel FB, Weatherall DJ. The alpha-thalassemias. *N Engl J Med* 2014; 371(20): 1908-16.
2. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of beta-thalassemia. *Eur J Haematol* 2020; 105(6): 692-703.
3. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008; 86(6): 480-7.
4. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012; 26 Suppl 1: S3-6.
5. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. beta-Thalassemias. *N Engl J Med* 2021; 384: 727-43.
6. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet* 2018; 391: 155-67.
7. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2\* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 42. 4. Taher AT, Cappellini MD. How I manage medical complications of betathalassemia in adults. *Blood* 2018; 132: 1781-91
8. Taher AT, Cappellini MD. How I manage medical complications of beta thalassemia in adults. *Blood* 2018; 132: 1781-91.
9. Taher AT, Bou-Fakhredin R, Kattamis A, Viprakasit V, Cappellini MD. Improving outcomes and quality of life for patients with transfusion-dependent beta-thalassemia: recommendations for best clinical practice and the use of novel treatment strategies. *Expert Rev Hematol* 2021; 14: 897-908.
10. Musallam KM, Bou-Fakhredin R, Cappellini MD, Taher AT. 2021 update on clinical trials in beta-thalassemia. *Am J Hematol* 2021; 96: 1518-31
11. Kattamis A., Kwiatkowski J., Aydinok Y. Thalassaemia. *Lancet* 2022 in press
12. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(4): 536-41.
13. Oikonomopoulou C, Goussetis E. HSCT remains the only cure for patients with transfusion-dependent thalassemia until gene therapy strategies are proven to be safe. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(12): 2882-8.
14. Wang X, Zhang X, Yu U, Wang C, Yang C, Li Y, et al. Co-Transplantation of Haploidentical Stem Cells and a Dose of Unrelated Cord Blood in Pediatric Patients with Thalassemia Major. *Cell Transplant* 2021; 30: 963689721994808.
15. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S, et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. *N Engl J Med* 2018; 378(16): 1479-93.
16. Yannaki E, Locatelli F, Kwiatkowski JL, Porter JB, Thrasher AJ, Hongeng S, et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy for the treatment of transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: updated long-term efficacy and safety results. *Hemasphere* 2021; 5(S2): 86-7
17. Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, Armant M, Berry CC, Blanche S, et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2010; 363(4): 355-64.
18. Wu C, Dunbar CE. Stem cell gene therapy: the risks of insertional mutagenesis and approaches to minimize genotoxicity. *Front Med* 2011; 5(4): 356-71.
19. Hsieh MM, Bonner M, Pierciey FJ, Uchida N, Rottman J, Demopoulos L et al. Myelodysplastic syndrome unrelated to lentiviral vector in a patient treated with gene therapy for sickle cell disease. *Blood Adv* 2020; 4(9): 2058-63
20. Basak A, Sankaran VG. Regulation of the fetal hemoglobin silencing factor BCL11A. *Ann NY Acad Sci* 2016; 1368(1): 25-30.
21. Smith EC, Luc S, Croney DM, Woodworth MB, Greig LC, Fujiwara Y, et al. Strict in vivo specificity of the Bcl11a erythroid enhancer. *Blood* 2016; 128(19): 2338-42.
22. Locatelli F, Ailincă-Luchian A, Bobruff Y, Cappellini M, Corbacioglu S, Domm J. et al. CTX001 for transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: safety and efficacy results from the ongoing climb thal-111 study of autologous crispr-cas9-modified cd34+ hematopoietic stem and progenitor cells. *Hemasphere* 2021; 5(Supplement 2): 335.
23. McArthur JG, Svenstrup N, Chen C, Fricot A, Carvalho C, Nguyen J et al. A novel, highly potent and selective phosphodiesterase-9 inhibitor for the treatment of



- sickle cell disease. *Haematologica* 2020; 105: 623-31
24. Santos M, Olops L, Vendrame F, Tavares AHJ, Leonardo DP, de Azevedo PC, et al. Benserazide as a potential novel fetal hemoglobin inducer: an observational study in non-carriers of hemoglobin disorders. *Blood Cells Mol Dis* 2021; 87: 102511.
  25. Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, Chartier C, Negre O, Veiga J, et al. An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia. *Nat Med* 2014; 20(4): 398-407.
  26. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. *N Engl J Med* 2020; 382(13): 1219-31.
  27. Taher AT, Viprakasit V, Hermine O, Portee J, Piga A, Kuo K, et al. Sustained Reductions in Red Blood Cell (RBC) Transfusion Burden and Events in  $\beta$ -Thalassemia with Luspatercept: Longitudinal Results of the Believe Trial. *Blood* 2020; 136(Supplement 1): 45-6
  28. Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A, Voskaridou E, Perrotta S, Piga A, et al. The BEYOND study: results of a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study of luspatercept in adult patients with non-transfusion dependent beta-thalassemia. *Hemasphere* 2021; 5(Supplement 2): 1.
  29. Delaporta P, Delicou S, M Kouraklis-Symeonidis A, Diamantidis M, Vlachaki E, Xydaki A, et al. Real-world data on the use of luspatercept in greek patients with transfusion dependent thalassemia. *Hemasphere suppl* 2022, in press
  30. Yang H, Merica E, Chen Y, Cohen M, Goldwater R, Kosinski P et al. Phase 1 single- and multiple-ascending dose randomized studies of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of AG-348, a first-in-class allosteric activator of pyruvate kinase r, in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2019; 8: 246-59
  31. Kuo KH, Layton DM, Lal A, Al-Samkari H, Bhatia J, Tonget Bo, et al. Results from a phase 2, open-label, multicenter study of the oral pyruvate kinase activator mitapivat in adults with non-transfusion dependent alpha- or beta-thalassemia [abstract]. *Hemasphere* 2021; 5 (S2): 92
  32. Taher AT, Karakas Z, Cassinerio E, Siritanaratkul N, Kattamis A, Aurelio Maggio A et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in regularly transfused patients with thalassemia: results from a phase 2a study. *Blood* 2018; 131: 263-5.
  33. Matte A, Federti E, Winter M, Koerner A, Harmeier A, Norman Mazer et al. Bitopertin, a selective oral GLYT1 inhibitor, improves anemia in a mouse model of  $\beta$ -thalassemia. *JCI Insight* 2019; 4: e130111.
  34. Taher AT, Viprakasit V, Cappellini MD, Kraus D, Cech P, Volz D, et al. Haematological effects of oral administration of bitopertin, a glycine transport inhibitor, in patients with non-transfusion-dependent beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2021; 194: 474-7
  35. Casu C, Oikonomidou PR, Chen H, Nandi V, Ginzburg Y, Prasad P. et al. Minihepcidin peptides as disease modifiers in mice affected by beta-thalassemia and polycythemia vera. *Blood* 2016; 128: 265-76.
  36. Motta I, Bou-Fakhredin R, Taher AT, Cappellini M. Beta thalassemia: new therapeutic options beyond transfusion and iron chelation. *Drugs* 2020; 80: 1053-63
  37. Schmidt PJ, Toudjarska I, Sendamarai AK, Racie T, Milstein S, Bettencourt B et al. An RNAi therapeutic targeting *Tmprss6* decreases iron overload in *Hfe(-/-)* mice and ameliorates anemia and iron overload in murine beta-thalassemia intermedia. *Blood* 2013; 121: 1200-8.
  38. Porter J, Taher A, Viprakasit V, Kattamis A, Coates T, Garbowskiet M, et al. Oral ferroportin inhibitor vamiport for improving iron homeostasis and erythropoiesis in beta-thalassemia: current evidence and future clinical development. *Expert Rev Hematol* 2021; 14: 633-44.
  39. Manolova V, Nyffenegger N, Flace A, Varol A, Doucerain C, Sundstrom H, et al. Oral ferroportin inhibitor ameliorates ineffective erythropoiesis in a model of beta-thalassemia. *J Clin Invest* 2019; 130: 491-506.
  40. Richard F, van Lier JJ, Roubert B, Haboubi T, Göhring U, Dürrenberger F. Oral ferroportin inhibitor VIT-2763: first-in-human, phase 1 study in healthy volunteers. *Am J Hematol* 2020; 95: 68-77.

## Νεότερα από την έρευνα του RSV

**Τάνια Σιαχανίδου**

Μονάδα Νεογνών, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής,  
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
Νοσοκομείο Παιδών «η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρά την πρόοδο της ιατρικής, ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) εξακολουθεί να αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Ο RSV είναι το κύριο αίτιο νοσηλείας λόγω λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού κατά τον πρώτο χρόνο ζωής. Επιπλέον, οι λοιμώξεις από RSV κατά τη βρεφική ηλικία έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για τη μετέπειτα εμφάνιση επεισοδίων υποτροπιάζοντος συριγμού και άσθματος. Αν και έχουν αναγνωριστεί πληθυσμοί υψηλού κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη από RSV, συμπεριλαμβανομένων των βρεφών που γεννήθηκαν πρόωρα και των βρεφών με βρογχοπνευμονική δυσπλασία ή συγγενή καρδιοπάθεια, η συντριπτική πλειοψηφία (έως 85%) των παιδιών που νοσηλεύονται λόγω RSV λοίμωξης γεννιούνται υγιή, χωρίς γνωστούς παράγοντες κινδύνου. Ως εκ τούτου, η πρόσφατη έρευνα επικεντρώνεται στην

ανάπτυξη ασφαλών και αποτελεσματικών τρόπων πρόληψης της λοίμωξης από RSV που θα μπορούσαν να είναι οικονομικοί και διαθέσιμοι για χρήση σε όλα τα νεογνά και βρέφη. Σε αυτό το πλαίσιο, οι νέες προσεγγίσεις περιλαμβάνουν εμβόλια για έγκυες γυναίκες για την προστασία των νεογνών τους κατά τους πρώτους μήνες της ζωής μέσω διπλακουντιακής μεταφοράς μητρικών αντισωμάτων, μονοκλωνικά αντισώματα που χορηγούνται σε βρέφη, σε μία δόση, για άμεση προστασία έως και 5 μήνες μετά τη χορήγηση και παιδιατρικά εμβόλια με στόχο την παροχή ανοσίας που διαρκεί για χρόνια. Επίσης, αρκετά νέα αντιικά φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης από RSV είναι υπό μελέτη. Αυτές οι νέες προοπτικές ελπίζουμε ότι θα μειώσουν στο εγγύς μέλλον την επιβάρυνση που προκαλεί ο RSV στην υγεία των παιδιών και στη δημόσια υγεία.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΕΙΑΣ: αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, βρογχιολίτιδα, πρόληψη, θεραπεία, βρέφη.**

### Εισαγωγή

Εξήντα και πλέον χρόνια από την απομόνωση του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV), αρχικά στον χιμπατζή (1956) και στη συνέχεια στον άνθρωπο (1957), ο ιός εξακολουθεί να αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως (1). Προσβάλλει σχεδόν όλα τα παιδιά μέχρι την ηλικία των 2 χρόνων, αλλά λόγω ποικιλοτήτων των στελεχών και μη ικανοποιητικής ανοσίας ο RSV αποτελεί συχνό, επίσης, αίτιο οξείας λοίμωξης του

αναπνευστικού σε μεγαλύτερα παιδιά και σε ενήλικες, ιδιαίτερα ενήλικες άνω των 65 χρόνων (2,3). Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η σοβαρή λοίμωξη από RSV στη βρεφική ηλικία συσχετίζεται με τη μετέπειτα εμφάνιση επεισοδίων υποτροπιάζοντος συριγμού (4).

Ο RSV είναι ένας αρνητικής πολικότητας, μονής έλικας, RNA ιός με περίβλημα, της οικογένειας Pneumoviridae, και ταξινομείται στο γένος Orthopneumovirus. Διακρίνεται σε 2 αντιγονικές

### Υπεύθυνη επικοινωνίας

Τάνια Σιαχανίδου, e-mail: siahan@med.uoa.gr, Τηλέφωνο: 2132013517, 2132013889  
Κινητό 6944 976085

υποομάδες, την Α και τη Β, που εμφανίζουν διαφορές στην αλληλουχία του γονιδιώματος και μπορεί να κυκλοφορούν ταυτόχρονα την ίδια εποχή, αν και συνήθως επικρατεί η μία από τις δύο κάθε χρόνο. Ο ιός έχει 10 γονίδια που κωδικοποιούν 11 πρωτεΐνες (1,3). Χρησιμοποιεί τις πρωτεΐνες του, και ιδιαίτερα τις πρωτεΐνες του περιβλήματος, την G και την F, για να προσβάλλει τα κύτταρα του ξενιστή. Συγκεκριμένα, συνδέεται με το αναπνευστικό επιθήλιο μέσω της πρωτεΐνης G, ενώ διεισδύει στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού μέσω της πρωτεΐνης σύντηξης F σχηματίζοντας συγκύτια (1,3).

Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, ο RSV ευθύνεται για περισσότερα από 33 εκατομμύρια επεισόδια οξείας λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού ανά έτος, παγκοσμίως, σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 χρόνων (5). Από τις λοιμώξεις αυτές, ποσοστό περίπου 10% είναι σοβαρές με ανάγκη εισαγωγής σε νοσοκομείο και μεγάλο αριθμό θανάτων (59.600 θάνατοι/έτος παγκοσμίως). Ο αριθμός των θανάτων είναι ακόμη μεγαλύτερος (118.200 θάνατοι/έτος), όταν υπολογίζονται και οι θάνατοι λόγω RSV λοίμωξης στην κοινότητα. Το σύνολο σχεδόν των θανάτων (99%) συμβαίνει στις αναπτυσσόμενες χώρες (5). Σε αναπτυσσόμενες χώρες, όπως σε χώρες της Ευρώπης, η μέση ετήσια επίπτωση σοβαρής λοίμωξης από RSV με ανάγκη εισαγωγής σε νοσοκομείο κυμαίνεται από 8,6 έως 22,3 ανά 1000 παιδιά, ηλικίας μικρότερης του 1 έτους (6). Εύλογα, το οικονομικό κόστος της λοίμωξης από RSV είναι πολύ υψηλό και υπολογίζεται σε 50-57 εκατομμύρια λίρες ετησίως για παιδιά ηλικίας 0-5 χρόνων στο Ηνωμένο Βασίλειο (7). Αναμφισβήτητα, η πρόληψη είναι πολύ σημαντική.

### Πρόληψη των λοιμώξεων από RSV

Πρόληψη για τη λοίμωξη από RSV είναι δυνατόν να επιτευχθεί σε μεγάλο βαθμό με την εφαρμογή κανόνων υγιεινής, την αποφυγή της επαφής με πάσχοντες, την αποφυγή της έκθεσης σε καπνό τσιγάρου και τη διατροφή των βρεφών με μητρικό γάλα (8). Η σημασία της εφαρμογής των προληπτικών μέτρων υγιεινής είναι καλά γνωστή. Είναι ενδιαφέρον ότι με την εφαρμογή των μέτρων ατομικής προστασίας (κοινωνική απόσταση, μάσκες, υγιεινή χεριών) κατά την πρόσφατη επιδημία από τον ιό SARS-CoV-2, οι περιπτώσεις βρογ-

χιολίτιδας από RSV ελαττώθηκαν κατά 70% έως >99% σε διάφορες χώρες (9), ενώ στη συνέχεια, με τη χαλάρωση των μέτρων, καταγράφηκε αύξηση νωρίτερα από την αναμενόμενη περίοδο έξαρσης του ιού (10).

Επιπλέον, για την πρόληψη της RSV λοίμωξης, η έρευνα κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες επικεντρώνεται στην παθητική ανοσοποίηση με τη χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων που εμποδίζουν την είσοδο του RSV στον ξενιστή, καθώς και στη δημιουργία εμβολίων (1). Τα μονοκλωνικά αντισώματα στοχεύουν αντιγονικούς επιτόπους πρωτεϊνών του RSV, κυρίως επιτόπους της πρωτεΐνης σύντηξης F, η οποία πλεονεκτεί ως στόχος, σε σύγκριση με άλλες πρωτεΐνες του περιβλήματος του ιού, γιατί η αλληλουχία των αμινοξέων της είναι σταθερή μεταξύ διαφορετικών στελεχών του RSV (11).

Το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα για παθητική ανοσοποίηση έναντι του RSV και το μόνο διαθέσιμο στο εμπόριο, μέχρι σήμερα, είναι το Palivizumab (Synagis), το οποίο δεσμεύει την αντιγονική θέση II της πρωτεΐνης F του RSV. Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση κατανέμεται αιματογενώς στους ιστούς και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 3-4 εβδομάδες (12). Η χορήγησή του (15 mg/Kg μηνιαίως) κατά τους μήνες έξαρσης του RSV (Νοέμβριος-Απρίλιος) ενδείκνυται σε βρέφη υψηλού κινδύνου για σοβαρή RSV λοίμωξη, όπως πρόωρα με ή χωρίς βρογχοπνευμονική δυσπλασία, βρέφη με αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια ή άλλες παθήσεις (8,13). Είναι ασφαλές και αρκετά αποτελεσματικό. Όμως, χρειάζεται να χορηγηθεί σε 17-23 βρέφη για να αποφευχθεί η εισαγωγή στο νοσοκομείο σε 1 βρέφος, αποτελούν "αγκάθι" οι ενδομυϊκές ενέσεις κάθε μήνα και το κόστος είναι υψηλό για όλες τις χώρες και απαγορευτικό για τις αναπτυσσόμενες, όπου καταγράφεται η πλειονότητα των θανάτων από RSV (8,12). Επιπλέον, είναι γνωστό ότι ποσοστό έως 85% των βρεφών που χρειάζονται νοσηλεία λόγω RSV λοίμωξης είναι τελειόμηνα, προηγουμένως υγιή, χωρίς ένδειξη χορήγησης του Palivizumab (8,14). Ιδανικά χρειάζεται ένα νέο μονοκλωνικό αντίσωμα, χαμηλότερου κόστους, τουλάχιστον ίσης ή μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας και μακράς δράσης, ώστε να μπορεί να χορηγηθεί μαζικά σε όλα στα βρέφη και με μια εφ'άπαξ χορήγηση να προστατεύει από την RSV λοίμωξη καθ' όλη την περίοδο έξαρσης του ιού (1).

### Νέα μονοκλωνικά αντισώματα για προφύλαξη από σοβαρή RSV λοίμωξη

Μία πολύ σημαντική εξέλιξη της έρευνας για τον RSV μόλις την τελευταία δεκαετία, που οδήγησε στη δημιουργία νέων μονοκλωνικών αντισωμάτων, ήταν η αναγνώριση των δυο μορφών της πρωτεΐνης σύντηξης F (της pre-F και της post-F) και της διαφορετικότητάς τους πριν και μετά τη σύντηξη του ιού με τα κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου του ανθρώπου (ξενιστή). Η pre-F (ενεργός μορφή) ενεργοποιείται πριν τη σύντηξη, ακολουθώντας αναδιπλώνεται φέρνοντας κοντά τον RSV στα κύτταρα-“στόχο” του ξενιστή και στη συνέχεια, μετά τη σύντηξη, αλλάζει μορφή και μετατρέπεται στην post-F. Σε σύγκριση με την post-F, η pre-F έχει περισσότερες και ισχυρότερες αντιγονικές θέσεις που δυνητικά αποτελούν στόχο μονοκλωνικών αντισωμάτων. Συγκεκριμένα, οι αντιγονικές θέσεις Ø, V και III βρίσκονται μόνο στην pre-F και χάνονται μετά τη σύντηξη, ενώ οι θέσεις II, IV και I είναι κοινές (15).

Με στόχο την πρόληψη της σοβαρής RSV λοίμωξης δημιουργήθηκε από τη φαρμακευτική εταιρεία Regeneron πριν μερικά χρόνια ένα νέο μονοκλωνικό αντίσωμα (Suptavumab) έναντι της αντιγονικής θέσης V της pre-F. Το Suptavumab ήταν ισχυρότερο από το Palivizumab, έως 36 φορές in vitro και 10-40 φορές σε πειραματόζωα in vivo, και είχε μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής (36 ημέρες) (16,17). Πραγματοποιήθηκε μια μεγάλη τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, κλινική μελέτη φάσης 3 σε 1154 πρόωρα βρέφη, ηλικίας κύησης  $\leq 35$  εβδομάδων και χρονολογικής ηλικίας  $\leq 6$  μηνών, στα οποία χορηγήθηκαν 1 ή 2 δόσεις Suptavumab συγκριτικά με placebo και τα βρέφη παρακολούθηθηκαν για 5 μήνες (18). Όμως, προς μεγάλη απογοήτευση, διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα της RSV λοίμωξης δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων μελέτης (18). Η αποτυχία επίτευξης του στόχου της μελέτης αποδόθηκε στην εμφάνιση μιας μη αναμενόμενης μετάλλαξης στη θέση V της pre-F στα κυκλοφορούντα στελέχη του RSV ομάδας B. Μετά από αυτό η Regeneron διέκοψε την παραγωγή του Suptavumab.

Επιτυχέστερη φαίνεται, μέχρι στιγμής, η προσπάθεια της AstraZeneca που σε συνεργασία με τη Sanofi δημιούργησε το Nirsevimab, ένα νέο ανασυνδυασμένο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει στην αντιγονική θέση Ø της pre-F. Προηγουμένως είχε βρεθεί ότι έναντι της θέσης Ø αναπτύσσονται ισχυ-

ρά εξουδετερωτικά αντισώματα (19). Το Nirsevimab έχει πολύ μεγαλύτερη εξουδετερωτική ικανότητα για τον RSV σε σύγκριση με το Palivizumab (150-πλάσια in vitro και >10 φορές μεγαλύτερη in vivo). Επιπλέον, το Nirsevimab είναι μακράς δράσης, καθώς λόγω τροποποίησης που έγινε στη σύνθεση των αμινοξέων του, με αντικατάσταση 3 αμινοξέων της Fc περιοχής (Met252Tyr/Ser254Thr/Thr256Glu) με ειδική τεχνολογία (YTE technology), επιτεύχθηκε αύξηση της σύνδεσής του με τους FcRn υποδοχείς και αυξημένος χρόνος ημίσειας ζωής (80-120 ημέρες). Τούτο δίνει τη δυνατότητα της χορήγησης μίας μόνο δόσης Nirsevimab για ολόκληρη την περίοδο έξαρσης του RSV.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μιας τυχαίοποιημένης, πολυκεντρικής (164 κέντρα από 23 χώρες) μελέτης φάσης 2β σε 1453 πρόωρα βρέφη, ηλικίας κύησης 29-35 εβδομάδων και χρονολογικής ηλικίας <1 έτους, στα οποία χορηγήθηκε 1 δόση Nirsevimab (50 mg IM) συγκριτικά με placebo στην έναρξη της RSV περιόδου (20). Τα βρέφη παρακολούθηθηκαν για 5 μήνες. Διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση της συχνότητας λοίμωξης από RSV στην ομάδα που χορηγήθηκε Nirsevimab συγκριτικά με την ομάδα που χορηγήθηκε placebo. Η κίνδυνος λοίμωξης από RSV ήταν κατά 74% μικρότερος και κατά 81% μικρότερος ήταν ο κίνδυνος εισαγωγής στο νοσοκομείο στην ομάδα του Nirsevimab συγκριτικά με την ομάδα placebo (20). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι το Nirsevimab είναι το 1<sup>ο</sup> μονοκλωνικό αντίσωμα που προστατεύει τα πρόωρα βρέφη καθ' όλη την περίοδο έξαρσης του RSV με μόνο μία δόση.

Ήδη είναι σε εξέλιξη μελέτες φάσης 3 της AstraZeneca, στις οποίες μελετάται η αποτελεσματικότητα της χορήγησης Nirsevimab συγκριτικά με placebo σε υγιή πρόωρα ηλικίας κύησης >34 εβδομάδων και σε τελειόμηνα βρέφη (MELODY trial, NCT03979313), καθώς και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης Nirsevimab συγκριτικά με Palivizumab σε πρόωρα βρέφη ηλικίας κύησης  $\leq 35$  εβδομάδων, βρέφη με βρογχοπνευμονική δυσπλασία και βρέφη με συγγενή καρδιοπάθεια (MEDLEY trial, NCT03959488). Οι μελέτες αυτές αναμένεται να ολοκληρωθούν έως το έτος 2023 και θα αποτελέσουν τη βάση για την έγκριση της εμπορικής χρήσης του Nirsevimab. Αρχικά αποτελέσματα, που δημοσιεύθηκαν τον Μάρτιο 2022, έδειξαν ότι το μονοκλωνικό αυτό αντίσωμα είναι ασφαλές (21) και η χορήγησή του πριν

την περίοδο έξαρσης του RSV σε υγιή πρόωρα ηλικίας κύησης >34 εβδομάδων και σε τελειόμηνα βρέφη είναι αποτελεσματική και ελαττώνει τη συχνότητα λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού από RSV κατά 74,5% (95% διάστημα αξιοπιστίας 49,6 έως 87,1%,  $P < 0,001$ ) συγκριτικά με τη χορήγηση placebo (22).

Παρόμοιες μελέτες έχουν ξεκινήσει από τη φαρμακευτική εταιρεία Merck για ένα άλλο νέο μονοκλωνικό αντίσωμα (MK-1654) μακράς δράσης που στοχεύει στην αντιγονική θέση IV της πρωτεΐνης F του RSV. Το μονοκλωνικό αντίσωμα MK-1654 μελετάται σε υγιή πρόωρα ηλικίας κύησης >28 εβδομάδων και σε τελειόμηνα βρέφη συγκριτικά με τη χορήγηση placebo (NCT04767373), καθώς και σε πρόωρα με ή χωρίς βρογχοπνευμονική δυσπλασία και σε βρέφη με συγγενή καρδιοπάθεια συγκριτικά με τη χορήγηση Palivizumab (NCT04938830). Οι μελέτες αναμένεται να ολοκληρωθούν κατά τα έτη 2024 και 2026, αντίστοιχα.

### Εμβόλια για προφύλαξη από RSV λοίμωξη

Παρότι στη δημιουργία ενός αποτελεσματικού και ασφαλούς εμβολίου για την πρόληψη της RSV λοίμωξης έχει δοθεί μεγάλη προτεραιότητα από διάφορους φορείς και από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (1), η δημιουργία του, σε σύγκριση με τα μονοκλωνικά αντισώματα, έχει καθυστερήσει πιθανά λόγω της αποτυχίας του 1<sup>ου</sup> εμβολίου για βρέφη το 1960 με αδρανοποιημένο RSV ιό σε φορμόλη. Τα βρέφη που εμβολιάστηκαν, μετά από φυσική μόλυνση με τον ιό, αντί να προστατευτούν, εμφάνισαν βαριά νόσο με αυξημένο αριθμό εισαγωγών σε νοσοκομείο (έως 80% των πασχόντων) και υπήρξαν και θάνατοι (23). Όμως σήμερα, μεγάλος αριθμός εμβολίων έναντι του RSV (τουλάχιστον 34 συνολικά) είναι υπό μελέτη, ενώ περισσότερα από 20 εμβόλια, ποικίλης τεχνολογίας (ζώντα εξασθενημένα, πρωτεϊνικά, με νανοσωματίδια, με φορείς π.χ. αδενοϊό, RNA/mRNA εμβόλια) μελετώνται για ενδορρινική ή ενδομυϊκή χορήγηση στον άνθρωπο. Οι πληθυσμοί «στόχος» περιλαμβάνουν βρέφη και μικρά παιδιά, ηλικιωμένους και έγκυες γυναίκες (24).

Ο εμβολιασμός των εγκύων αποσκοπεί στη δημιουργία αντισωμάτων από τις έγκυες και στην παθητική μεταφορά τους μέσω του πλακούντα στο έμβρυο και στο νεογνό κατά το πρότυπο των εμβολίων γρίπης και κοκκύτη. Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα

μιας μελέτης φάσης 3 στην οποία χορηγήθηκε σε έγκυες γυναίκες με αναμενόμενο τοκετό περί την έναρξη της RSV περιόδου εμβόλιο νανοσωματιδίων της φαρμακευτικής εταιρείας Novavax (25). Τα νανοσωματίδια δημιουργήθηκαν με προηγμένη τεχνολογία από την πρωτεΐνη F του RSV και εκφράζουν ισχυρούς αντιγονικούς επιτόπους της pre-F (θέση 0 και VIII), καθώς και επιτόπους κοινούς στην pre-F και post-F (θέση II και IV). Μελετήθηκαν 4636 έγκυες που εμβολιάστηκαν με μία δόση εμβολίου ή με placebo, IM, στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης και τα 4579 ζώντα τελειόμηνα νεογνά τους. Στη μελέτη συμμετείχαν 87 κέντρα από 11 χώρες του βορείου και νοτίου ημισφαιρίου. Με τον εμβολιασμό οι έγκυες ανέπτυξαν υψηλό τίτλο εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του RSV, τα οποία πέρασαν μέσω του πλακούντα στα νεογνά. Στην ομάδα του εμβολίου, το ποσοστό των βρεφών που εμφάνισαν βρογχιολίτιδα ή χρειάστηκαν εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω RSV λοίμωξης, έως τις 90 ημέρες ζωής, ήταν μικρότερο κατά 39,4% (97.5% διάστημα αξιοπιστίας: -1,0 έως 63,7%) και κατά 44,4% (95% διάστημα αξιοπιστίας: 19,6 έως 61,5%), αντίστοιχα, συγκριτικά με την ομάδα placebo. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική μόνο ως προς την ελάττωση των εισαγωγών στο νοσοκομείο (25). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, συστήθηκε από τους FDA (Food and Drug Administration) και EMA (European Medicines Agency) να διεξαχθεί μια επιπλέον μελέτη φάσης 3 προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα του εμβολίου αυτού πριν δοθεί η έγκριση για την κυκλοφορία του στο εμπόριο.

Παράλληλα, άλλα 5 εμβόλια για την πρόληψη της RSV λοίμωξης μελετώνται σε κλινικές δοκιμές φάσης 3. Από τα 5 εμβόλια, ένα είναι mRNA εμβόλιο της εταιρείας Moderna για ενήλικες  $\geq 60$  χρόνων, δύο είναι εμβόλια με φορείς της Janssen και της Bavarian Nordic για ενήλικες  $\geq 18$  και  $\geq 60$  χρόνων, αντίστοιχα, και τα άλλα δύο είναι πρωτεϊνικά εμβόλια της Glaxo και της Pfizer για ενήλικες  $\geq 60-65$  χρόνων και εγκύους (24). Πιθανόν τα εμβόλια για τις έγκυες θα είναι τα πρώτα που θα συμβάλλουν στην εφαρμογή ενός καθολικού εμβολιασμού για τον RSV.

### Αντιμετώπιση της λοίμωξης από RSV – Νέα φάρμακα για θεραπεία

Είναι γνωστό ότι η αντιμετώπιση της βρογχιολίτι-



δας από RSV είναι κυρίως υποστηρικτική με αναρροφήσεις των εκκρίσεων του αναπνευστικού, χορήγηση οξυγόνου και ενυδάτωση (26). Η ριμπαβιρίνη έχει μεν έγκριση ως αντιικό φάρμακο και είναι διαθέσιμη στο εμπόριο από το 1980, ωστόσο αμφισβητείται η κλινική της αποτελεσματικότητα και δεν συνιστάται από την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής για την αντιμετώπιση της βρογχιολίτιδας από RSV. Επιπλέον, έχει ενοχοποιηθεί για τερατογόνο και μεταλλαξιογόνο δράση, η δε εισπνεόμενη ριμπαβιρίνη έχει πολύ υψηλό κόστος. Σήμερα, η θεραπεία με ριμπαβιρίνη έχει περιοριστεί σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου (π.χ. μεταμοσχευμένοι ασθενείς) με σοβαρή λοίμωξη από RSV, σε μικρές μελέτες (11).

Διάφορα νέα αντιικά φάρμακα μελετώνται ως θεραπεία της RSV λοίμωξης, δρώντας ως αναστολείς της εισόδου του RSV στα κύτταρα του ξενιστή (π.χ. ALX-0171, RV521, AK0529/ziresovir, JNJ-53718678, MDT-637, GS-5806) ή ως αναστολείς του πολλαπλασιασμού του ιού (π.χ. PC786, EDP-938) (27). Το ALX-0171 είναι ένα τριδύναμο νανοσωματίδιο (θραύσματα αντισωμάτων) που χορηγείται με εισπνοή και δεσμεύει την πρωτεΐνη σύντηξης F του RSV στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού. Σε πρόσφατη διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική (50 κέντρα σε 16 χώρες) μελέτη φάσης 2β χορηγήθηκε εισπνεόμενο ALX-0171, άπαξ ημερησίως, για 3 ημέρες συγκριτικά με placebo σε νοσηλεύόμενα παιδιά ηλικίας έως 2 χρόνων με RSV λοίμωξη (28). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν

ότι η χορήγηση του ALX-0171 δεν βελτίωσε την έκβαση της νόσου, καθώς δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων το χρονικό διάστημα έως την κλινική ανταπόκριση ( $SpO_2 > 92\%$  για 4 ώρες σε αέρα δωματίου και επαρκής σίτιση), ούτε η μεταβολή του σκορ βαρύτητας 30 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας (28). Κατά την άποψη των συγγραφέων, τα αντιικά φάρμακα έναντι του RSV ενδεχομένως δεν μπορούν να βελτιώσουν την πορεία της νόσου από τη στιγμή που η λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού έχει εγκατασταθεί (28).

Ωστόσο, αναμένονται τα αποτελέσματα και άλλων μελετών με διαφορετικά αντιικά φάρμακα χορηγούμενα από του στόματος ή με εισπνοή σε παιδιά και ενήλικες. Προς το παρόν, οι μελέτες είναι φάσης 1 ή 2, ενώ καμία δεν έχει προχωρήσει στη φάση 3 (27).

### Συμπεράσματα

Για την πρόληψη της RSV λοίμωξης είναι γνωστή η αξία της εφαρμογής μέτρων υγιεινής και η προστατευτική δράση του μητρικού θηλασμού στα βρέφη. Επιπλέον, υπάρχει πρόοδος στη δημιουργία νέων μονοκλωνικών αντισωμάτων μακράς δράσης έναντι του RSV, καθώς και εμβολίων κυρίως για εγκύους και ενήλικες  $\geq 60$  χρόνων. Υπό μελέτη είναι, επίσης, νέα φάρμακα για θεραπεία, τα οποία, όμως, χρειάζονται χρόνο για να προχωρήσουν και υπάρχουν δυσκολίες. Οι νέες αυτές προοπτικές δίνουν την ελπίδα για περιορισμό στο εγγύς μέλλον του προβλήματος που προκαλεί ο RSV στην υγεία των παιδιών μας και στη δημόσια υγεία. ■

## ABSTRACT

**Advances in RSV research****Tania Siahaniidou**

Despite advances in medicine, the respiratory syncytial virus (RSV) continues to be a burden on public health worldwide. RSV is the leading cause of hospitalization due to lower respiratory tract infections (LRTI) within the first year of life. Moreover, RSV infections during infancy have been associated with an increased long-term risk for recurrent wheezing and the development of asthma. Although populations with higher susceptibility to develop severe RSV infection have been recognized, including infants born prematurely and infants with bronchopulmonary dysplasia or congenital heart disease, the vast majority (up to 85%) of children hospitalized due to RSV infection are born healthy at term with no known risk factors. Thus, recent research is focusing on the devel-

opment of safe and effective preventive tools against RSV infection that could be affordable and available for use in all neonates and infants. In this context, the new approaches currently being tested include maternal vaccines for pregnant women to protect neonates during the first months of life through transplacental transfer of maternal antibodies, monoclonal antibodies administered to infants, in a single dose, for immediate protection for up to 5 months post administration, and pediatric vaccines aiming to provide immunity lasting for years. Also several new antiviral agents for treatment of RSV infection are currently under study. These new perspectives will hopefully reduce, in the near future, the burden of RSV infection on children's and public health.

**KEY WORDS:** respiratory syncytial virus, bronchiolitis, prevention, treatment, infants.

## REFERENCES

1. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci* 2021;17:4073-4091.
2. Ang LW, Mak TM, Cui L, Leo YS, Lee VJM, Lin RT. Characterisation of respiratory syncytial virus activity in children and adults presenting with acute respiratory illness at primary care clinics in Singapore, 2014-2018. *Influenza Other Respir Viruses* 2020;14:412-419.
3. Coultas JA, Smyth R, Openshaw PJ. Respiratory syncytial virus (RSV): a scourge from infancy to old age. *Thorax* 2019;74:986-993.
4. Mejias A, Wu B, Tandon N, Chow W, Varma R, Franco E, et al. Risk of childhood wheeze and asthma after respiratory syncytial virus infection in full-term infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:47-56.
5. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al; RSV Global Epidemiology Network. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017;390:946-958.
6. Reeves RM, van Wijhe M, Tong S, Lehtonen T, Stona L, Teirlinck AC, et al; RESCEU Investigators. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospital Admissions in Children Younger Than 5 Years in 7 European Countries Using Routinely Collected Datasets. *J Infect Dis* 2020;222(Suppl 7):S599-S605.
7. Cromer D, van Hoek AJ, Newall AT, Pollard AJ, Jit M. Burden of paediatric respiratory syncytial virus disease and potential effect of different immunisation strategies: a modelling and cost-effectiveness analysis for England. *Lancet Public Health* 2017;2:e367-e374.
8. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for Palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for Respiratory Syncytial Virus infection (POLICY STATEMENT). *Pediatrics* 2014;134:415-420.
9. Gastaldi A, Donà D, Barbieri E, Giaquinto C, Bont LJ, Bar-

### REFERENCES

- al di E. COVID-19 Lesson for Respiratory Syncytial Virus (RSV): Hygiene Works. *Children (Basel)* 2021;8:1144.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. ECDC website 2022; Available from: URL: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> [accessed 2022 March 31].
11. Barr R, Green CA, Sande CJ, Drysdale SB. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther Adv Infect Dis* 2019;6:2049936119865798.
12. Taveras J, Ramilo O, Mejias A. Preventive Strategies for Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Infants. *Neoreviews* 2020;21:e535-e545.
13. Μητσιάκος Γ, Ανατολίτου Φ, Γαβρίλη Σ, Καπετανάκης Ι, Χαρίτου Α. Επικαιροποίηση των οδηγιών χορήγησης Palivizumab. Ελληνική Νεογνολογική Εταιρεία 2018. Available from: URL: <https://neognologiki.gr/πρωτόκολλα/>
14. Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, et al; Medicines for Neonates Investigator Group. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PLoS One* 2014;9:e89186.
15. Flynn JA, Durr E, Swoyer R, Cejas PJ, Horton MS, Galli JD, et al. Stability Characterization of a Vaccine Antigen Based on the Respiratory Syncytial Virus Fusion Glycoprotein. *PLoS One* 2016;11:e0164789.
16. Simões EAF, Bont L, Manzoni P, Fauroux B, Paes B, Figueras-Aloy J, et al. Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Infect Dis Ther* 2018;7:87-120.
17. Mejias A, Garcia-Maurino C, Rodriguez-Fernandez R, Peebles ME, Ramilo O. Development and clinical applications of novel antibodies for prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection. *Vaccine* 2017;35:496-502.
18. Simões EAF, Forleo-Neto E, Geba GP, Kamal M, Yang F, Cicirello H, et al. Suptavumab for the Prevention of Medically Attended Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants. *Clin Infect Dis* 2021;73:e4400-e4408.
19. McLellan JS, Chen M, Joyce MG, Sastry M, Stewart-Jones GB, Yang Y, et al. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. *Science* 2013;342:592-598.
20. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al; Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2020;383:415-425.
21. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al; MEDLEY Study Group. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med* 2022;386:892-894.
22. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med* 2022;386:837-846.
23. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:422-434.
24. RSV Vaccine and mAb Snapshot [cited 20 Sep 28]. Available from: URL: <https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/> [accessed 2022 March 31].
25. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simões EAF, et al; Prepare Study Group. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *N Engl J Med* 2020;383:426-439.
26. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Bailey JE, Gadomski AM, et al; American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134:e1474-e1502.
27. Domachowske JB, Anderson EJ, Goldstein M. The Future of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention and Treatment. *Infect Dis Ther* 2021;10(Suppl 1):47-60.
28. Cunningham S, Piedra PA, Martinon-Torres F, Szymanski H, Brackeva B, Dombrecht E, et al; RESPIRE study group. Nebulised ALX-0171 for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in hospitalised children: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:21-32.