

# Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

20  
23

ΤΟΜΟΣ 73,  
ΤΕΥΧΟΣ 3,  
ΙΟΥΛΙΟΣ  
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ  
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256

56η Παιδιατρική  
Θεραπευτική Ενημέρωση / Τεύχος 2

22-23 Απριλίου 2023

|                                                |   |
|------------------------------------------------|---|
| 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  
23

ΤΟΜΟΣ 73,  
ΤΕΥΧΟΣ 3,  
ΙΟΥΛΙΟΣ  
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ  
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ

# Δελτίο

## Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

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

### ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

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

### PUBLISHED BY:

**ZITA**  
MEDICAL  
MANAGEMENT

### ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

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

*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 Ρώμα

Βασιλική Συριοπούλου  
Χρύσα Τζουμάκα-Μπακούλα

### ΕΠΙΤΕΛΙΚΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ με αλφαβητική σειρά

Γεωργία Αυγερινού  
Ελισάβετ Γεωργιάδου

Παναγιώτα Παναγιώτου  
Ειρήνη Νίκαινα

Σοφία Σακκά  
Κλεονίκη Ρόκα

### ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

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

Παναγιώτα Περβανίδου  
Μαρία Μοσχόβη  
Φλώρα Μπακοπούλου  
Εμμανουήλ Ζουμάκης  
Χρήστος Γιαπιτζάκης  
Αδαμαντία Μαλλιάρου  
Ειρήνη Ορφανού

Αθανασία 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 (Μίσιγκαν, 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. Mary Zupanc (Γουϊσκόνσιν, ΗΠΑ)

### ΙΔΡΥΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΧΩΡΕΜΗΣ

### ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

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

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

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  
23

VOLUME 73,  
ISSUE 3,  
JULY  
AUGUST  
SEPTEMBER

# Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens

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

## OWNER

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

## PUBLISHED BY:

**ZITA**  
MEDICAL  
MANAGEMENT

## ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

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

## EDITOR-IN-CHIEF

**Christina Kanaka-Gantenbein**

## HONORARY EDITOR-IN-CHIEF

**George P. Chrousos**

## ASSOCIATE CHIEF EDITOR

**Maria Theodoridou**

## HONORARY EDITORS

Christos Kattamis  
Eleftheria Roma  
Vasiliki Syriopoulou  
Chrysa Tzoumaka-Bakoula

## Core Editorial Board (In Alphabetical order)

Georgia Avgerinou  
Elissavet Georgiadou  
Panagiota Panagiotou  
Irin Nikaina  
Sophia Sakka  
Kleoniki Roka

## EDITORIAL BOARD

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

## INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD FOR "ANNALS OF CLINICAL PAEDIATRICS"

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

## FOUNDER KONSTANTINOS CHOREMIS

## EDITORIAL DIRECTORS

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

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

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

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

The subscribers are invited to submit their subscription at the site of the First Department  
of pediatrics: <https://firstpediatrics-uoa.com/syndromes/>

# 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 ιδρυμάτων, 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) Περίληψεις

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

### γ) Κείμενο

Οι πρωτότυπες εργασίες αποτελούνται από την εισαγωγή, το υλικό, τη μεθοδολογία, τα αποτελέσματα και τη συζήτηση. Η εισαγωγή θα πρέπει

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

#### δ) Ευχαριστίες

Απευθύνονται προς όσους έχουν ουσιαστικά συμβάλει στη διεξαγωγή της μελέτης.

#### ε) Βιβλιογραφικές παραπομπές

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές αναφέρονται στο κείμενο με αραβικούς αριθμούς σε εκθέτη πριν την τελεία (π.χ. υποδοχέας<sup>1</sup>) κατ'αύξοντα αριθμό με τη σειρά που εμφανίζονται. Στη βιβλιογραφία αναγράφονται οι παραπομπές με τη σειρά και αρίθμηση που εμφανίζονται στο κείμενο. Ακολουθούνται οι απαιτήσεις της International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) για τα χειρόγραφα που υποβάλλονται για δημοσίευση σε βιο-ιατρικά περιοδικά (Uniform Requirements for Manuscripts - URM - Submitted to Biomedical Journals) -πρώην σύστημα Vancouver.

#### Παραδείγματα βιβλιογραφικών παραπομπών:

##### Ι. Περιοδικά

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

##### Τακτική έκδοση περιοδικού:

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

##### Συμπληρωματικό τεύχος περιοδικού:

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

##### Χωρίς συγγραφέα:

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

##### Προσδιορισμός τύπου άρθρου:

Schreiner GF, Lange L. Ethanol modulation of macrophage influx in glomerulonephritis (abstract). Am Soc Nephrol 1991;2:562. Spargo PM, Manners

JM. DDAVP and open heart surgery (letter). Anaesthesia 1989;44:363-364.

#### II. Βιβλία

##### Κεφάλαιο σε βιβλίο:

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

##### Σύγγραμμα ή μονογραφία:

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

##### Δημοσίευση σε τόμο πρακτικών:

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

##### Διδακτορική διατριβή:

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

#### III. Ηλεκτρονικές πηγές

##### Έγγραφο από ιστοσελίδα:

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

##### Έγγραφο σε ηλεκτρονική μορφή:

Drasin, Todd, Dutson, Erik and Gracia, Carlos. Use of a robotic system as surgical first assistant in advanced laparoscopic surgery. Journal of the American College of Surgeons, 199(3) [online]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T91-4D4JGYH-3/2/325a8fdeac-be909ee940a8f4c429104b> [accessed 2004 Sep 22].

#### στ) Πίνακες και εικόνες

Οι πίνακες να έχουν διπλό διάστημα στοίχισης και να αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Περιλαμβάνουν βραχύ τίτλο, καθώς και επεξήγηση όλων των συντμήσεων στο κάτω μέρος (π.χ., αρτηριακή πίεση και όχι ΑΠ). Να αποφεύγονται οι κάθετες γραμμές. Τα σχήματα, τα διαγράμματα, οι φωτογραφίες, οι χάρτες κι οποιοδήποτε άλλο απεικονιστικό υλικό χαρακτηρίζονται ως εικόνες θα πρέπει να είναι άριστης ποιότητας, με μορφή φωτογραφιών ή και πρωτοτύπων.

#### ΥΠΟΒΟΛΗ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

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

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

# Instructions to authors

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

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

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

**3) Review Articles.** Review articles include complete comprehensive contemporary articles, updated information or articles devoted to innovative new areas of development. The number of pages should not exceed 15 - 20 and a short summary in both Greek and English should be included. References should be limited to a maximum of 70.

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

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

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

All submitted articles should be accompanied by a letter stating that:

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

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

## PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens accepts manuscripts prepared in accordance with the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors, as updated in November 2003 (<http://www.icmje.org>). The manuscript should be prepared in double - spaced throughout on single sided with 2,5 cm margins all around (up, down, right and left) using Times New Roman, font size 12. Title page, abstract in both Greek and English, key words, text, references, tables and pictures, should be prepared on a different page. Page numbers might be placed in the middle of the down margin with no punctuation.

### a) Title page

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

### b) Abstracts

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

### c) The text

The text should be organized as follows: Introduction, Methods, Results and Discussion. The introduction should describe the purpose of



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

#### **d) Acknowledgements**

Addressed to all having significantly contributed to the study.

#### **e) References**

Citations for the reference section of submitted works should be in numerical sequence (e.g. 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). Pittsburgh (PA) Univ of Pittsburgh, 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)**

# Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                                                                |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Χαιρετισμός Καθηγήτριας Χ. Κανακά - Gantenbein</b>                                          | 2     |
| <b>Επιστημονικό Πρόγραμμα Συνεδρίου</b>                                                        | 3-7   |
| • Οι πολλαπλές εκδηλώσεις των τελομεροπαθειών                                                  | 8-21  |
| • Η Παιδιατρική Παρακολούθηση των Ασθενών με Αιμοσφαιρινοπάθειες μέσα από κλινικά παραδείγματα | 22-39 |
| • Προβλήματα διαταραχών πήξης/αιμόστασης στην καθημερινή παιδιατρική πράξη                     | 40-51 |
| • Επεισόδια απώλειας συνείδησης στα παιδιά                                                     | 52-68 |
| • Δερματικές κηλίδες. Πότε ζητάμε εκτίμηση από Παιδονευρολόγο;                                 | 69-77 |



# Annales

## Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

### CONTENTS

|                                                                                 |       |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Professor's C. Kanaka - Gantenbein introduction</b>                          | 2     |
| <b>Scientific Program</b>                                                       | 3-7   |
| • The multiple faces of telomeropathies                                         | 8-21  |
| • Monitoring of pediatric patients with Thalassemia- clinical cases             | 22-39 |
| • Disorders of haemostasis/coagulation in everyday paediatric clinical practice | 40-51 |
| • Transient loss of consciousness in children                                   | 52-68 |
| • Skin spots. When do we ask a pediatric neurologist for an assessment?         | 69-77 |



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

Διευθύντρια: Χριστίνα Κανακά - Gantenbein



# 56<sup>η</sup> ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ



**Σάββατο 22 & Κυριακή 23 Απριλίου 2023**

Αμφιθέατρο Δ. Μητρόπουλος

Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Αθηνών

[www.56therapeftiki-enimerosi2023.gr](http://www.56therapeftiki-enimerosi2023.gr)

Χορηγούνται 14  
μόρια Συνεχιζόμενης  
Ιατρικής Εκπαίδευσης  
(CME - CPD credits)  
από τον Π.Ι.Σ.

**ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ**

## ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

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

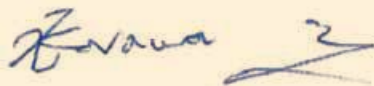
Φέτος, μετά την άρση των μέτρων λόγω της παρελθούσας πανδημίας, η **56η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ** οργανώνεται πλέον με φυσική παρουσία ώστε να υπάρξει -όπως παλιά- η δυνατότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ όλων των παιδιάτρων και η χαρά της διαζώσης επικοινωνίας που τόσο στερηθήκαμε όλοι λόγω της πανδημίας.

Η **56η Θεραπευτική Ενημέρωση** θα πραγματοποιηθεί στο **Αμφιθέατρο «Δ. ΜΗΤΡΟΠΟΥΛΟΣ»** του **Διεθνούς Συνεδριακού Κέντρου** του **Μεγάλου Μουσικής Αθηνών**. Κρατάμε την παράδοση και θα συναντηθούμε με ανοιξιάτικη διάθεση, το Σαββατοκύριακο του Θωμά, στις **22-23 Απριλίου 2023**.

Ιδιαίτερη πρόσκληση απευθύνεται στους νέους μας παιδίατρους που θα κρατήσουν στα χέρια τους την υγεία των παιδιών της χώρας μας!

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 & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών  
Νοσοκομείο Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

### ΠΡΟΣΥΝΕΔΡΙΑΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ 56ης ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ 2023 Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΑΒΒΑΤΟ 22 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2023

**08:30-09:15** Προσέλευση - Εγγραφές

**09:15-09:30** Χαιρετισμοί  
Χρ. Κανακά-Gantenbein

**09:30-12:00** 1<sup>η</sup> ΣΥΝΕΔΡΙΑ Kahoot!  
ΚΑΛΟΗΘΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ Ο ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ  
Προεδρείο: Α. Καττάμης - Δ. Κυριακοπούλου

**09:30-10:00** Ουδετεροπενία: από τον παιδίατρο στον ειδικό  
Κ. Σβερώνη, Κ. Τουτουδάκη, Θ. Πετροπούλου

**10:00-10:25** Ηωσινοφιλία: Μια σταδιακή προσέγγιση  
Α. Κοντογεώργου, Ε. Ρηγάτου

**10:25-10:50** Παιδιατρική παρακολούθηση ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες  
Π. Δελαπόρτα

**10:50-11:15** Οι πολλαπλές εκδηλώσεις των τελομεροπαθειών  
Θ. Ξανθάκη, Κ. Ρόκα

**11:15-11:45** Προβλήματα διαταραχών πήξης/αιμόστασης στην καθημερινή  
παιδιατρική πράξη  
Ε. Περγάντου, Α. Μιχαλοπούλου

**11:45-12:00** Συζήτηση

**12:00-12:30** ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

### ΣΑΒΒΑΤΟ 22 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2023

- 12:30-14:45 2<sup>η</sup> ΣΥΝΕΔΡΙΑ **Kahoot!**  
**ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ**  
*Προεδρείο: R. Pons – Γ. Βάρτζελης*
- 12:30-13:00 Σπασμοί επί πυρετού  
**Ε. Κόλλια**
- 13:00-13:30 Κεφαλαλγία  
**Β. Ζούβελου**
- 13:30-14:00 Λιποθυμικό Επεισόδιο  
**Μ. Γιώργη**
- 14:00-14:30 Δερματικές κηλίδες. Πότε ζητάμε εκτίμηση από Παιδονευρολόγο;  
**Ε. Κόκκινου**
- 14:30-14:45 **Συζήτηση**
- 14:45-15:30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ ΕΛΑΦΡΟΥ ΓΕΥΜΑΤΟΣ
- 15:30-17:45 3<sup>η</sup> ΣΥΝΕΔΡΙΑ **Kahoot!**  
**ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ**  
*Προεδρείο: Π. Περβανίδου – Αι. Παπανικολάου*
- 15:30-16:00 Καθυστέρηση του λόγου  
**Α. Μοσχοβίτη, Αι. Κουμπαρέλου**
- 16:00-16:30 Κοινωνικές δυσκολίες  
**Ε.-Ε. Μακρίδη, Ε. Αγγέλη**
- 16:30-17:00 Μαθησιακές δυσκολίες  
**Δ. Ζυγογιώργος, Σ. Ανεσιάδου**
- 17:00-17:30 Υπερκινητικότητα  
**Θ. Παππά, Α. Πετρόπουλος**
- 17:30-17:45 **Συζήτηση**

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

### ΣΑΒΒΑΤΟ 22 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2023

17:45-18:30 ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ – ΠΕΠΡΑΓΜΕΝΑ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ – ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ ΔΙΑΛΕΞΗ

*Προεδρείο:* Σ. Σιαχανίδου – Ε. Λυκοπούλου

Κλιματική αλλαγή: Επίδραση στην υγεία των παιδιών

**Χρ. Κανακά-Gantenbein**

18:30-20:15 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ  
**ΝΕΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ**

*Προεδρείο:* Θ. Πετροπούλου - Ε. Ορφανού

18:30-19:00 Κατευθυντήριες οδηγίες για τον νεογνικό ίκτερο

**Σ. Σιαχανίδου**

19:00-19:30 Αναθεωρημένα αναπτυξιακά ορόσημα

**Π. Περβανίδου**

19:30-20:00 Κατευθυντήριες οδηγίες των ESPGHAN / NASPGHAN για τα ηωσινοφιλικά νοσήματα του πεπτικού στα παιδιά

**Α. Παπαδοπούλου**

20:00-20:15 **Συζήτηση**

20:15-21:15 ΤΕΛΕΤΗ ΕΝΑΡΞΗΣ

20:15-20:30 **ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΙ ΕΠΙΣΗΜΩΝ**

20:30-21:00 **ΔΙΑΛΕΞΗ ΠΡΟΣ ΤΙΜΗΝ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΔΙΑΤΕΛΕΣΑΝΤΩΝ ΜΕΛΩΝ ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ**

*Προεδρείο:* Χ. Κανακά-Gantenbein – Β. Λαδής

50 χρόνια Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας:

Παρελθόν, Παρόν και Μέλλον

**Α. Καττάμης**

21:00-21:15 **ΒΡΑΒΕΥΣΕΙΣ**

**Καθ. Χρ. Καττάμης**, Ιδρυτής Μονάδας Ομότιμος Καθηγητής

**Γιάννης Λιάρης**, Ιδρυτής & Πρόεδρος Δ.Σ., Αστική Μη Κερδοσκοπική Εταιρεία ΚΑΡΚΙΝΑΚΙ

**Natasha Clive – Βρέκοσι**, Πρόεδρος Δ.Σ. Σωματείο «Αντιμετώπιση Παιδικού Τραύματος»



## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

### ΚΥΡΙΑΚΗ 23 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2023

- 09:00-11:15 **ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ I**  
**ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΥΠΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ:**  
**ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ**  
*Προεδρείο: Φ. Μπακοπούλου – Α. Καδίτης*
- 09:00-09:30 Η διατροφή ως μέσον ανοσολογικής ρύθμισης αλλεργικών νοσημάτων.  
Μύθος ή αλήθεια;  
**Μ. Κουλούρη**
- 09:30-10:00 Χορτοφαγία στα παιδιά (Vegan / Vegetarian): Είναι ασφαλές;  
Τι πρέπει να γνωρίζουμε;  
**Ε. Γεωργιάδου**
- 10:00-10:30 Το βρέφος με τα σιτιστικά προβλήματα: Διερεύνηση και αντιμετώπιση  
**Μ. Αραμπατζή**
- 10:30-11:00 Από τη φυσιολογία έως τις επιπτώσεις των διαταραχών του ύπνου  
**Ν. Νικολαΐδης**
- 11:00-11:15 **Συζήτηση**
- 11:15-11:30 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕΣ**
- 11:30-13:15 **ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ II**  
**ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ**  
*Προεδρείο: Ε. Χαρμανδάρη – Ε. Τσιτσάμη*
- 11:30-12:00 Νέα θεραπευτικά σκευάσματα στην κλινική πράξη  
της Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας  
**Ε. Χαρμανδάρη**
- 12:00-12:30 Τεχνολογία Σακχαρώδους Διαβήτη  
**Ι. Βασιλάκης**
- 12:30-13:00 Ραχίτιδα και νέες θεραπείες  
**Σ. Σακκά**
- 13:00-13:15 **Συζήτηση**



## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

### ΚΥΡΙΑΚΗ 23 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2023

- 13:15-15:30 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΙΙΙ  
**ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ**  
*Προεδρείο: Α. Λουρίδα - Β. Σπούλου*
- 13:15-13:35 Εμβόλια mRNA: Τελικός απολογισμός στη συμβολή τους στην πανδημία και μελλοντικές προοπτικές  
**Β. Σπούλου**
- 13:35-14:05 Η επιδημιολογία των λοιμώξεων στην εποχή μετά την πανδημία  
**Α. Μίχος**
- 14:05-14:25 Διαγνωστικές μέθοδοι Λοιμώξεων. Ορθή αξιολόγηση από τον Παιδίατρο  
**Ε. Μπότσα**
- 14:25-14:45 Αντιμετώπιση του νεογνού με εμπύρετο. Τι έχει αλλάξει;  
**Μ. Νόνη**
- 14:45-15:30 Συζήτηση
- 15:30 Συμπεράσματα – Λήξη Συνεδρίου

## Οι πολλαπλές εκδηλώσεις των τελομεροπαθειών

Κλεονίκη Ρόκα

Πανεπιστημιακή Ογκολογική Αιματολογική Μονάδα, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Πλήρες Μέλος του Ευρωπαϊκού Δικτύου Αναφοράς GENTURIS

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι τελομεροπάθειες ή διαταραχές της βιολογίας των τελομερών αποτελούν ομάδα νοσημάτων που προκαλούνται από γενετικές παραλλαγές που διαταράσσουν τον μηχανισμό συντήρησης των τελομερών.

Εκτός από τη συγγενή δυσκεράτωση, που είναι η πρώτη περιγραφείσα τελομεροπάθεια, οι ασθενείς είναι δυνατό να παρουσιάζουν ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, μυελική ανεπάρκεια, ηπατική ίνωση ή πρώιμο γκριζάρισμα μαλλιών μεμονωμένα ή και σε συνδυασμό. Επιπλέον, είναι δυνατό να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συγκεκριμένων τύπων κακοήθειας. Οι κλινικές εκδηλώσεις των τελομεροπαθειών παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια και είναι δυνατό να διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή ακόμη σε μέλη και της ίδιας οικογένειας.

Οι σύγχρονες εξελίξεις στις τεχνικές μέτρησης του μήκους των τελομερών βελτίωσαν την αναγνώριση των ασθενών με διαταραχές της βιολογίας τους, επέτρεψαν τη λεπτομερέστερη μελέτη των συνδρόμων βραχέων τελομερών, ενώ πρόσφατα ανέδειξαν την ύπαρξη και συνδρόμων μακρών τελομερών.

Η παρούσα ανασκόπηση επικεντρώνεται στην περιγραφή του φάσματος των κλινικών εκδηλώσεων των τελομεροπαθειών καθώς και των υποκείμενων μηχανισμών προκειμένου να αυξηθεί η υποψία στον κλινικό παιδίατρο.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: τελομερή, μήκος τελομερών, τελομεροπάθειες, διαταραχές της βιολογίας των τελομερών, συγγενής δυσκεράτωση**

### Εισαγωγή

Η πρώτη παρατήρηση ότι τα «σπασμένα» χρωμοσώματα παρουσιάζουν αστάθεια και τάση για δημιουργία αναδιατάξεων και συντήξεων, σε αντίθεση με τα άκρα τους που παρουσιάζουν σταθερότητα, έγινε μόλις την δεκαετία του 1930 από τους H.Muller και B.McClintock. Μάλιστα, ο Muller χρησιμοποιώντας τις ελληνικές λέ-

ξεις «τέλος» και «μέρος», εισήγαγε για πρώτη φορά τον όρο «τελομερές» προκειμένου να περιγράψει τα άκρα των χρωμοσωμάτων χωρίς ωστόσο η μοριακή φύση του τελομερούς να είναι τότε γνωστή.<sup>(1-3)</sup>

Το 1961, ο Hayflick με τα πειράματά του απέδειξε ότι τα ανθρώπινα εμβρυικά κύτταρα είχαν έναν μέγιστο δυνατικό αριθμό 50-60 κυτταρικών διαιρέσεων, πέρα

### Υπεύθυνη επικοινωνίας

Κλεονίκη Ρόκα, MD, PhD, Παιδιάτρος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ,  
Email: kleonikiroka@hotmail.com, nikiroka@med.uoa.gr

από τον οποίο σταματούσαν να πολλαπλασιάζονται και μετέπιπταν σε κατάσταση γήρανσης. Στα πειράματα αυτά φάνηκε επίσης ότι τα κύτταρα που αποψύχονταν διατηρούσαν στην «μνήμη» τους το επίπεδο της κυτταρικής διαίρεσης που βρίσκονταν προηγουμένως και συνέχιζαν να διαιρούνται μόνο μέχρι ένα προκαθορισμένο μέγιστο όριο, το οποίο έκτοτε ονομάζεται και «όριο Hayflick». Τα ευρήματα αυτά του Hayflick ανέστρεψαν την μέχρι τότε θεωρία του Carrel ότι τα κύτταρα είναι αθάνατα και διαθέτουν την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται επ' αόριστον.<sup>(4)</sup>

Στις αρχές του 1970, οι Watson και Olovnikov παρατήρησαν την ασυμμετρία στην αντιγραφή του γραμμικού DNA και διατύπωσαν τις θεωρίες του προβλήματος της προστασίας και της αντιγραφής των τελικών άκρων.<sup>(5, 6)</sup>

Το 1978, οι Blackburn και Gall, ανακάλυψαν την DNA αλληλουχία στο πρωτόζωο *Tetrahymena Thermophila* και μερικά χρόνια αργότερα, οι Blackburn και Greider διαπίστωσαν την ύπαρξη της τελομεράσης, μιας τελικής τρανσφεράσης που επέτρεπε την προσθήκη επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών στα άκρα των χρωμοσωμάτων.<sup>(7-9)</sup>

Σήμερα περισσότερες από 35000 δημοσιεύσεις έχουν δημοσιευτεί σχετικά με τα τελομερή, τη βιολογία τους, την συσχέτισή τους με την ηλικία αλλά και πλήθος νοσημάτων στον άνθρωπο.

### Βασικές έννοιες στη βιολογία των τελομερών

Τα τελομερή είναι μη σηματοδοτούμενα νουκλεοπρωτεϊνικά συμπλέγματα, τα οποία καλύπτουν τα άκρα κάθε βραχίονα των γραμμικών χρωμοσωμάτων στα ευκαρυωτικά κύτταρα και ο ρόλος τους θεωρείται κρίσιμος για την διατήρηση της χρωμοσωμικής σταθερότητας. Στον άνθρωπο τα τελομερή χαρακτηρίζονται από επαναλήψεις της αλληλουχίας TTAGGG. Αν δεν υπήρχαν τα τελομερή, μετά από κάθε κυτταρική διαίρεση θα υπήρχε απώλεια γενετικών πληροφοριών (Εικόνα 1).<sup>(10)</sup>

Σε κάθε κυτταρική διαίρεση, το μήκος των τελομερών μικραίνει κατά περίπου 50-200bp και η βράχυνση αυτή με τα μέχρις στιγμής δεδομένα δεν φαίνεται να οδηγεί σε απώλεια γενετικών πληροφοριών. Όταν τα τελομερή φθάσουν σε ένα κρίσιμο μήκος περίπου 4 kbp, τα κύτταρα δεν μπορούν πλέον να διαιρεθούν

και μεταπίπτουν σε γήρανση ή απόπτωση.<sup>(11)</sup> Τα δυσλειτουργικά τελομερή ενεργοποιούν τον καταρράκτη επιδιόρθωσης της βλάβης DNA, οδηγούν τα κύτταρα σε γήρανση και σχετίζονται με γενετική αστάθεια.<sup>(1)</sup>

Βασικές δομές που συμμετέχουν στους μηχανισμούς συντήρησης των τελομερών είναι:

- **Το σύμπλεγμα της τελομεράσης:** πρόκειται για μεγάλο ριβονουκλεοπρωτεϊνικό σύμπλεγμα, υπεύθυνο για τη προοδευτική σύνθεση των επαναληπτικών DNA αλληλουχιών TTAGGG στα άκρα των τελομερών. Αποτελείται από:

1. Μία ανάστροφη τρανσκριπτάση, την telomerase reverse transcriptase (hTERT)
2. μία RNA συνιστώσα (TERC) και
3. ειδικές για κάθε είδος σχετιζόμενες βοηθητικές πρωτεΐνες (πχ δυσκερίνη) (Εικόνα 1).

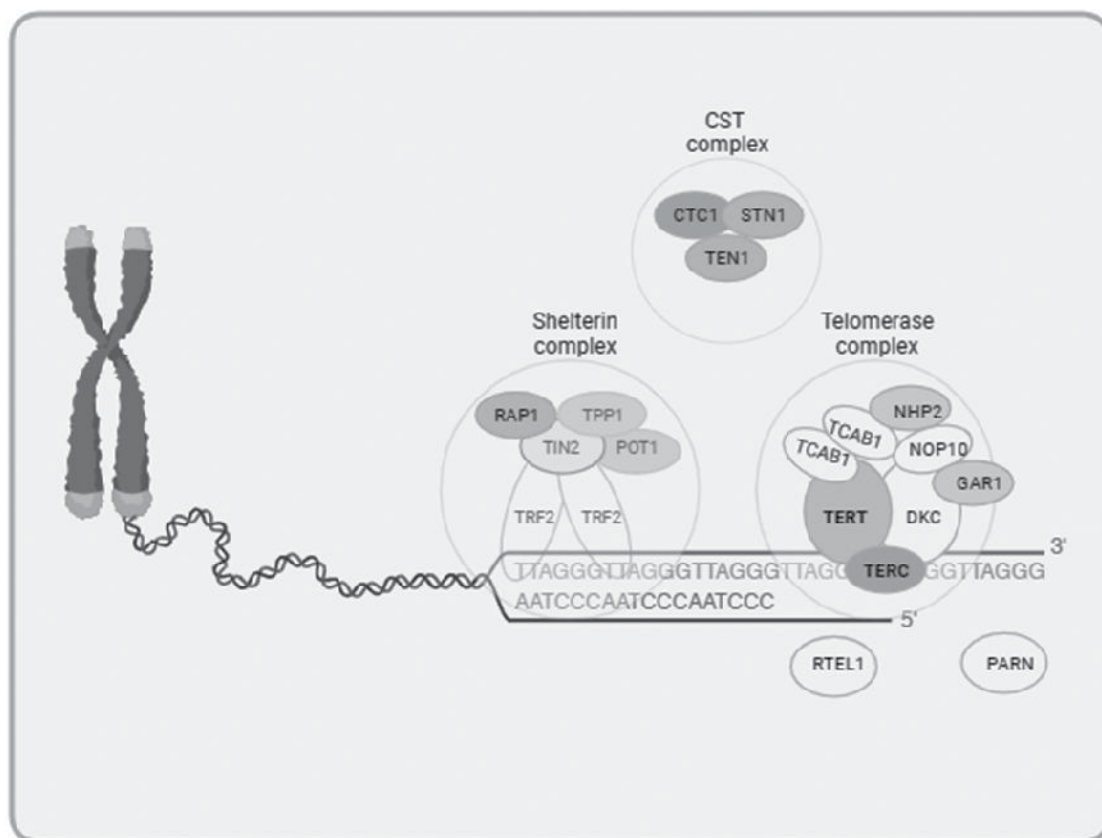
Τα επίπεδα της τελομεράσης διαφέρουν κατά τη διάρκεια της ζωής, είναι αυξημένα κατά την εμβρυϊκή ζωή και υποχωρούν μετά τη γέννηση. Σημειώνεται δε, ότι η έκφραση της τελομεράσης μετά τη γέννηση περιορίζεται στα γεννητικά κύτταρα, τα βλαστοκύτταρα και τους άμεσους προγόνους αυτών των κυττάρων, δηλαδή τα ενεργοποιημένα Τ κύτταρα και μονοκύτταρα. Όλα τα άλλα είδη κυττάρων, είτε εκφράζουν την τελομεράση σε πολύ χαμηλά επίπεδα, είτε στερούνται πλήρως δραστηριότητας της τελομεράσης. Στην περίπτωση που η τελομεράση αρχίσει να υπερεκφράζεται, τότε τα κύτταρα καθίστανται «αθάνατα» ή καρκινικά.<sup>(12)</sup>

- **Το πρωτεϊνικό σύμπλεγμα Shelterin:** προστατεύει τη δομή του τελομερούς, συνδέεται στο DNA του τελομερούς και λειτουργεί ως διαμεσολαβητής στην σύνδεση της τελομεράσης στο τελομερές. Αποτελείται από 6 διακριτούς πρωτεϊνικούς παράγοντες και συγκεκριμένα από τον Telomeric Repeat Binding Factor 1 (TRF1), τον Telomeric Repeat Binding Factor 2 (TRF2), Repressor Activator Protein 1 (RAP1), τον Interacting Nuclear Factor 2 (TIN2), τον Protector of Telomeres 1 (POT1) καθώς και τον POT1-TIN2 organizing protein (TPP1).<sup>13</sup>

- **Σχετιζόμενο σύμπλεγμα** είναι επίσης το CST, που αποτελείται από 3 στοιχεία: το conserved telomere protection component 1 (CTC1), το suppressor of cdc thirteen 1 (STN1), και το telomeric pathway with STN1 (TEN1). Το σύμπλεγμα CST συμμετέχει στην προφύλαξη των τελομερών, αλληλεπιδρά με το σύμπλεγμα

**Πίνακας 1.** ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΑΙ ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΔΥΣΚΕΡΑΤΩΣΗΣ.  
(ADOPTED FROM DOKAL ET AL,2015)

| Κλινικό χαρακτηριστικό/ανωμαλία                                     | % ασθενών |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Μείζονα/κύρια χαρακτηριστικά</b>                                 |           |
| Μελάγχρωση δέρματος                                                 | 89        |
| Ονυχοδυστροφία                                                      | 88        |
| Μυελική ανεπάρκεια                                                  | 85,5      |
| Λευκοπλακία                                                         | 78        |
| <b>Άλλα αναγνωρισμένα χαρακτηριστικά</b>                            |           |
| Δακρύρροια                                                          | 30,5      |
| Μαθησιακές δυσκολίες/ Διανοητική καθυστέρηση/                       | 25,4      |
| Πνευμονική νόσος/ίνωση                                              | 20,3      |
| Κοντό ανάστημα                                                      | 19,5      |
| Εκσεσημασμένη τερηδόνα                                              | 16,9      |
| Στένωση οισοφάγου                                                   | 16,9      |
| Πρώιμη απώλεια μαλλιών/πρώιμο γκριζάρισμα μαλλιών/αραιές βλεφαρίδες | 16,1      |
| Υπεριδρωσία                                                         | 15,3      |
| Κακοήθεια (Συμπαγείς όγκοι/Οξείς μυελογενής λευχαιμία)              | 9,8       |
| Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης                                    | 7,6       |
| Ηπατική νόσος/ Πεπτικό έλκος/ εντεροπάθεια                          | 7,3       |
| Αταξία/Παρεγκεφαλιδική υποπλασία                                    | 6,8       |
| Υπογοναδισμός/κρυψορχία                                             | 5,9       |
| Μικροκεφαλία                                                        | 5,9       |
| Στένωση ουρήθρας/Φίμωση                                             | 5,1       |
| Οστεοπόρωση/άσηπτη νέκρωση/σκολίωση                                 | 5,1       |
| Κώφωση                                                              | 0.8       |



**Εικόνα 1.** Σχηματική παρουσίαση τελομερούς (αριστερά), του συμπλέγματος Shelterin (μέση), του συμπλέγματος της τελομεράσης (δεξιά) καθώς και του συμπλέγματος CST (άνω)

Roka K, Solomou E, Kattamis A, Stiakaki E. Telomere biology disorders: from dyskeratosis congenita and beyond. *Postgrad Med J.* 2024 Nov 22;100(1190):879-889. doi: 10.1093/postmj/qgae102. PMID: 39197110.

TRF2: Telomeric Repeat Binding Factor 2

RAP1: TRF2, Repressor/Activator Protein 1

TIN2: Interacting Nuclear Factor 2

POT1: Protector of Telomeres 1

TPP1: POT1-TIN2 organizing protein

TERT: Telomerase Reverse transcriptase catalytic component

TERC: RNA component

DKC: Dyskerin

NHP2: Nuclear Protein Family A, member 2

NOP10: Nuclear Protein Family A,

member 3

TCAB1: Telomerase Cajal body protein 1

CTC1: Telomere protection component 1

STN1: suppressor of cdc thirteen 1

TEN1: telomeric pathway with STN1

Shelterin και ρυθμίζει την πρόσβαση της τελομεράσης στο τελομερές. Τέλος, φαίνεται να αναστέλλει την δράση της τελομεράσης αποτρέποντας την υπερβολική έκταση των τελομερών.<sup>(14)</sup>

#### Μήκος τελομερών και παράγοντες διαμόρφωσης

Το μήκος των τελομερών (telomere length, TL) πα-

ρουσιάζει εύρος με ανώτερα και κατώτερα φυσιολογικά όρια που διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία.<sup>(15)</sup> Τόσο το TL αλλά και ο ρυθμός μείωσης του TL (telomere attrition) μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της ζωής (Εικόνα 2). Συγκεκριμένα, το TL παρουσιάζει μια ραγδαία μείωση της τάξης των 270bp ετησίως από την γέννηση μέχρι και την ηλικία των 4 ετών. Ακολουθεί

### Πίνακας 2. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΩΝ ΤΕΛΟΜΕΡΩΝ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

#### Σύνδρομα βραχέων τελομερών

| Γονίδιο        | Πρωτεΐνη            | Τύπος κληρονομικότητας | Φαινότυπος                | Συχνότητα                          |
|----------------|---------------------|------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| <i>DKC1</i>    | Dyskerin            | XLR                    | DC, HHS, IPF              | 16% του συνόλου<br>22% των άρρενων |
| <i>TERT</i>    | hTERT               | AD                     | DC, AA, IPF, LD, MDS, AML | 23.5%                              |
|                |                     | AR                     | HHS                       | 1%                                 |
| <i>TERC</i>    | κωδικοποιεί hTR RNA | AD                     | DC, AA, IPF, LD, MDS, AML | 15%                                |
| <i>RTEL1</i>   | RTEL1               | AD                     | IPF, AA, LD, DC           | 14.5%                              |
|                |                     | AR                     | DC, HHS                   | 7.5%                               |
| <i>TINF2</i>   | TIN2                | AD                     | DC, HHS, RS, IPF          | 12.5%                              |
| <i>CTC1</i>    | CTC1                | AR                     | DC, CP                    | 3%                                 |
| <i>PARN</i>    | PARN                | AD                     | IPF                       | 2%                                 |
|                |                     | AR                     | DC, HHS                   | 2%                                 |
| <i>WRAP53</i>  | TCAB1               | AR                     | DC, HHS                   | 1.5%                               |
| <i>ACD</i>     | TPP1                | AD                     | AA                        | 1%                                 |
|                |                     | AR                     | HHS                       | 0.5%                               |
| <i>DCLRE1B</i> | Apollo              | AR                     | DC, HHS                   | Πολύ σπάνια                        |
| <i>MDM4</i>    | MDM4                | AD                     | AA, HNSCC                 | Πολύ σπάνια                        |
| <i>NAF1</i>    | NAF1                | AD                     | IPF, LD, MDS              | Πολύ σπάνια                        |
| <i>NHP2</i>    | NHP2                | AR                     | DC                        | Πολύ σπάνια                        |
| <i>NOP10</i>   | NOP10               | AR                     | DC                        | Πολύ σπάνια                        |
| <i>NPM1</i>    | NPM1                | AD                     | DC                        | Πολύ σπάνια                        |
| <i>POT1</i>    | POT1                | AR                     | CP                        | Πολύ σπάνια                        |
| <i>RPA1</i>    | RPA1                | AD                     | DC                        | Πολύ σπάνια                        |
| <i>STN1</i>    | STN1                | AR                     | CP                        | Πολύ σπάνια                        |
| <i>USB1</i>    | USB1                | AR                     | PN, RTS                   | N/A                                |
| <i>ZCCHC8</i>  | ZCCHC8              | AD                     | PF                        | Πολύ σπάνια                        |

#### Σύνδρομα μακρών τελομερών

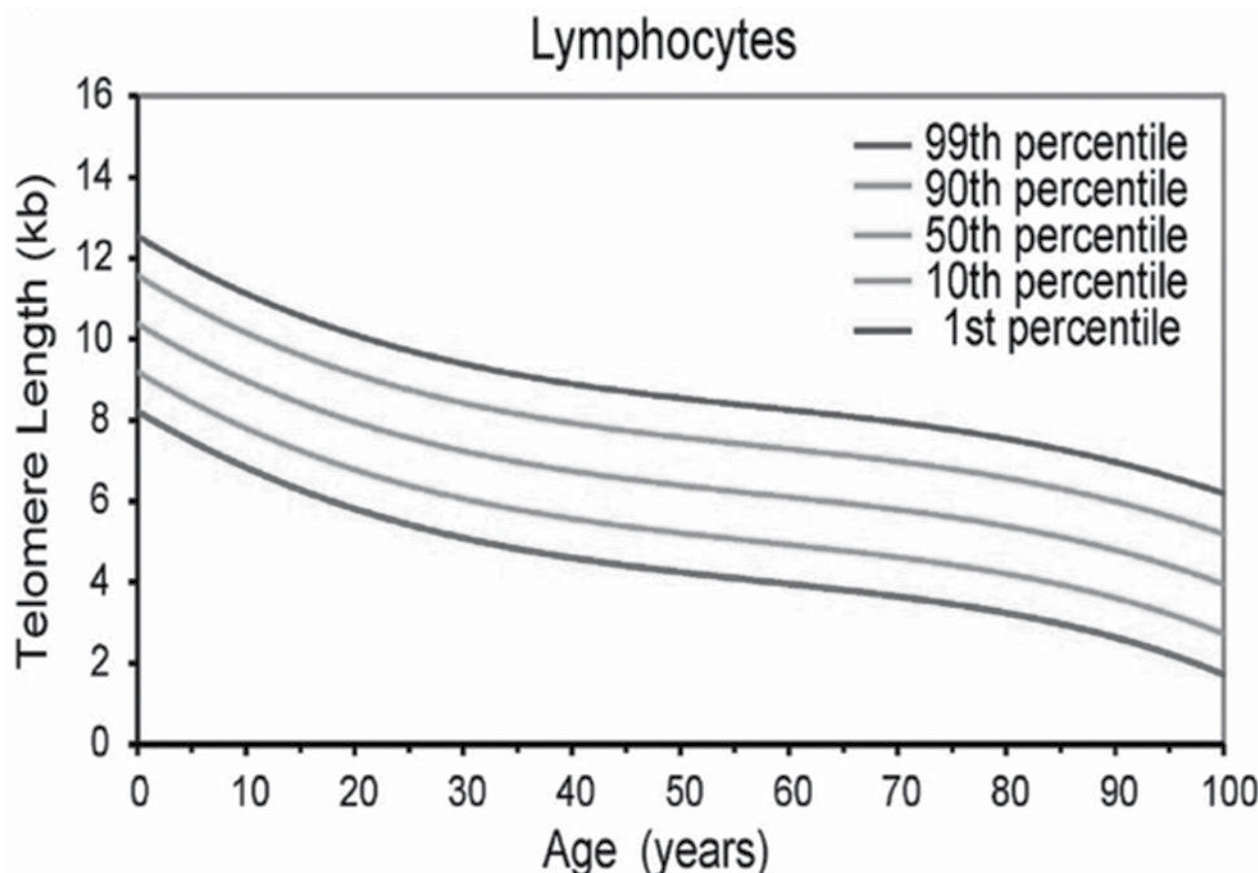
| Gene           | Protein | Type of inheritance | Phenotype     | Frequency |
|----------------|---------|---------------------|---------------|-----------|
| <i>ACD</i>     | TPP1    | AD, AR              | Μελάνωμα      | N/A       |
| <i>TERT</i>    | TERT    | AD                  | Μελάνωμα      | N/A       |
| <i>TINF2</i>   | TIN2    | AD                  | Μελάνωμα      | N/A       |
| <i>POT1</i>    | POT1    | AD                  | μελάνωμα, CLL | N/A       |
| <i>TERF2IP</i> | RAP1    | AD                  | μελάνωμα, CLL | N/A       |

XLR: φυλοσύνδετος υπολειπόμενος  
τύπος κληρονομικότητας  
AD: αυτοσωματικός επικρατητικός  
τύπος κληρονομικότητας  
AR: αυτοσωματικός υπολειπόμενος  
τύπος κληρονομικότητας  
DC: συγγενής δυσκεράτωση

HHS: Hoyerall Hreidarrson syndrome  
IPF: ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση  
AA: απλαστική αναιμία  
LD: πνευμονική νόσος  
MDS: μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο  
AML: οξεία μυελογενής λευχαιμία  
RS: Revesz syndrome

CP: Coats Plus syndrome  
HNSCC: Head and neck squamous cell carcinoma  
PN: ποικιλόδερμα με ουδετεροπενία  
RTS: Rothmund-Thomson syndrome  
CLL: χρόνια λεμφοκυτταρική  
λευχαιμία



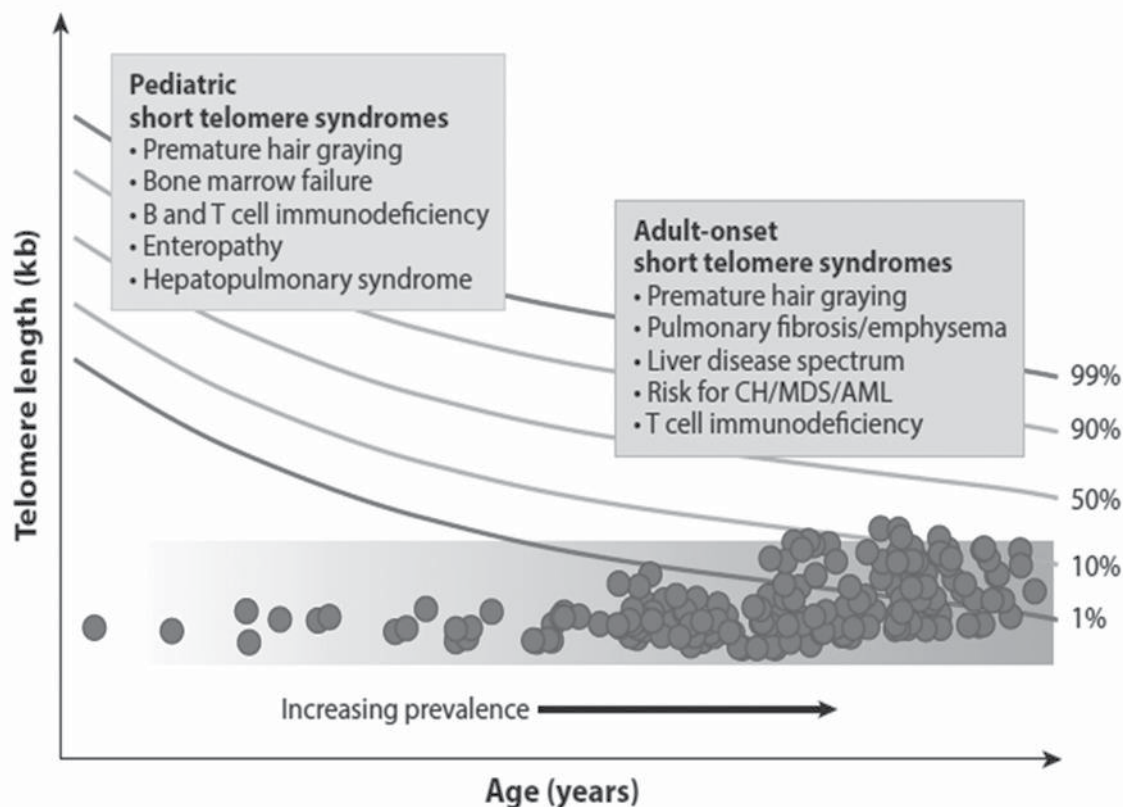


**Εικόνα 2.** Το μήκος των τελομερών παρουσιάζει ένα φυσιολογικό εύρος με ανώτερα και κατώτερα όρια ανάλογα με την ηλικία. Ο ρυθμός μείωσης του μήκους των τελομερών δεν είναι ίδιος κατά τη διάρκεια της ζωής. Είναι σημαντικά μεγαλύτερος κατά τα 4 πρώτα έτη της ζωής, ακολουθεί μία περίοδος σχετικής σταθεροποίησης μέχρι την ενηλικίωση και στη συνέχεια παρουσιάζει σχετικά σταθερό ρυθμό μείωσης της τάξης των 50bp ετησίως. (Adopted from Armanios et al.)

μια περίοδος μέχρι και την νεαρή ενήλικη ζωή, όπου το TL παρουσιάζει σχετική σταθερότητα και στη συνέχεια σημειώνεται βαθμιαία μείωση με ρυθμό περίπου 50bp ετησίως κατά την ενήλικη ζωή.<sup>(16)</sup> Ωστόσο, εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι υπέργηροι άνω των 100 ετών παρουσιάζουν αύξηση του μήκους των τελομερών κατά  $59 \pm 25$ bp ετησίως οι άνδρες και κατά  $48 \pm 11$ bp ετησίως οι γυναίκες.<sup>(17)</sup> Τέλος, σημειώνεται ότι σύμφωνα με μελέτες, τα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν μεγαλύτερο TL συγκριτικά με τα τελειόμηνα κατά το χρόνο της γέννησης, διαφορά που παύει να παρατηρείται μετά τον 1<sup>ο</sup> χρόνο ζωής.<sup>(16)</sup>

Το μήκος των τελομερών εκτός από την ηλικία, φαί-

νεται να επηρεάζεται από πλήθος παραγόντων που περιλαμβάνουν: ενδογενείς παράγοντες που επηρεάζουν το TL, ενδογενείς παράγοντες που επηρεάζουν το ρυθμό μείωσης του TL καθώς και εξωγενείς/περιβαλλοντικούς παράγοντες. Το TL τείνει να είναι μεγαλύτερο στις γυναίκες και στους Αφροαμερικανούς, καθώς και σε παιδιά γονέων μεγαλύτερης ηλικίας. Το 2022, η μελέτη των Schneider et al, σε 472432 Άγγλους έδειξε ότι η συνολική θνητότητα αυξάνεται στατιστικά σημαντικά ανά σταθερά απόκλιση (SD) μείωσης του μήκους των τελομερών (HR:1,12, 95% CI:1,10-1,13) και εμφανίζει σημαντική συσχέτιση με συγκεκριμένα «νοσήματα φθοράς» πχ.πνευμονοπάθεια, καρδιαγγειακή ή ηπατι-



**Εικόνα 3.** Φαινότυπος συνδρόμων βραχέων τελομερών ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης (Adopted from Armanios M. 2022)

κή νόσο.<sup>(11, 18, 19)</sup> Εξωγενείς παράγοντες που επηρεάζουν το μήκος των τελομερών είναι το κάπνισμα, η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο, η ακτινοβολία, η κατανάλωση καπνού και αλκοόλ, η χρόνια φλεγμονή καθώς και το stress.<sup>(20)</sup>

Τέλος, γενετικές διαταραχές σε γονίδια που διαταράσσουν του μηχανισμούς συντήρησης των τελομερών, επηρεάζουν το μήκος τους και είναι υπεύθυνα για την εκδήλωση νοσημάτων που είναι γνωστά ως τελομεροπάθειες ή ως διαταραχές της βιολογίας των τελομερών.

## Τελομεροπάθειες-Διαταραχές της βιολογίας των τελομερών

Πρόκειται για ετερογενή ομάδα νοσημάτων που προκαλούνται από γενετικές μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με το σύστημα συντήρησης των τελο-

μερών.<sup>(21, 22)</sup> Οι ασθενείς με διαταραχές της βιολογίας των τελομερών (Telomere biology disorders, TBDs) παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια ως προς τις κλινικές εκδηλώσεις και χαρακτηρίζονται επίσης από προδιάθεση για ανάπτυξη συγκεκριμένων τύπων καρκίνου.

## Σύνδρομο βραχέων τελομερών

Τα σύνδρομα βραχέων τελομερών (Short telomere syndromes, STS) αποτελούν τις συνηθέστερες από τις διαταραχές της βιολογίας των τελομερών, χαρακτηρίζονται από ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, ποικίλη βαρύτητα καθώς και βραχύ TL. Λόγω της διαδικασίας γήρανσης στην οποία μεταπίπτουν τα κύτταρα με βραχεία τελομερή, τα STS θεωρούνται νοσήματα «πρόωρης γήρανσης».<sup>(21, 23)</sup> Το γνωστότερο STS είναι η συγγενής δυσκεράτωση (Dyskeratosis congenita, DC) που περιγράφηκε για 1<sup>η</sup> φορά το 1910.

| Βρέφη                                                                                                 | Παιδιά                                                                                               | Έφηβοι                                                                             | Ενήλικες                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| ➤ Εντεροκολίτιδα<br>Ανοσοανεπάρκεια                                                                   | ➤ Μυελική ανεπάρκεια                                                                                 | ➤ Μυελική ανεπάρκεια<br>Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο<br>Ανοσοανεπάρκεια                | ➤ IPF, εμφύσημα<br>Διάμεση πνευμονοπάθεια<br>Ανοσοανεπάρκεια                       |
| ➤ Χαμηλό βάρος γέννησης<br>Υποπλασία παρεγκεφαλίδας<br>Αναπτυξιακή διαταραχή<br>Αμφιβληστροειδοπάθεια | ➤ Ανοσοανεπάρκεια<br>Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο<br>Εντεροπάθεια                                        | ➤ Καρκίνος από πλακώδη<br>κύτταρα<br>Εντεροπάθεια                                  | ➤ Μυελική ανεπάρκεια<br>MDS/AML<br>Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο<br>Κρυπτογενής κίρρωση |
| ➤ Στένωση βλεννογόνων                                                                                 | ➤ Κλασική τριάδα<br>Στένωση βλεννογόνων<br>Άσηπτη νέκρωση<br>Α-V δυσπλασίες<br>Αμφιβληστροειδοπάθεια | ➤ Στένωση βλεννογόνων<br>Άσηπτη νέκρωση<br>Α-V δυσπλασίες<br>Οστεοπόρωση/Κατάγματα | ➤ Καρκίνος από πλακώδη<br>κύτταρα                                                  |

**Εικόνα 4.** Κλινικές εκδηλώσεις συνδρόμων βραχέων τελομερών ανάλογα με την ηλικία

Οι Alder et al βρήκαν ότι TL κάτω από την 1<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση (ΕΘ) για την ηλικία έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την διάγνωση της DC που αγγίζει το 97% και 91% αντίστοιχα.<sup>(24)</sup> Η παρατήρηση αυτή σε συνδυασμό με την ανάπτυξη ειδικών και αξιόπιστων μεθόδων μέτρησης του TL, καθώς και η ανεύρεση των σχετιζόμενων παθογενετικών παραλλαγών επιτρέπουν την αναγνώριση όλο και περισσότερων ασθενών με STS. Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατή η λεπτομερέστερη αποτύπωση των κλινικών εκδηλώσεων των STS, αν και μόλις στο 80% αυτών είναι σήμερα γνωστή η σχετιζόμενη γενετική παραλλαγή.<sup>(21)</sup>

Ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης, η Armanios M διαχωρίζει τα σύνδρομα βραχέων τελομερών σε δύο κλινικούς φαινότυπους (Εικόνα 3):

- **Παιδιατρικού τύπου STS:** στα οποία τα συμπτώματα αναπτύσσονται σε ιστούς υψηλού κυτταρικού πολλαπλασιασμού, όπως ο μυελός των οστών και η γαστρεντερική οδός.
- **STS τύπου ενήλικα:** όπου τα συμπτώματα αφορούν ιστούς χαμηλού κυτταρικού πολλαπλασιασμού, όπως οι πνεύμονες και το ήπαρ.

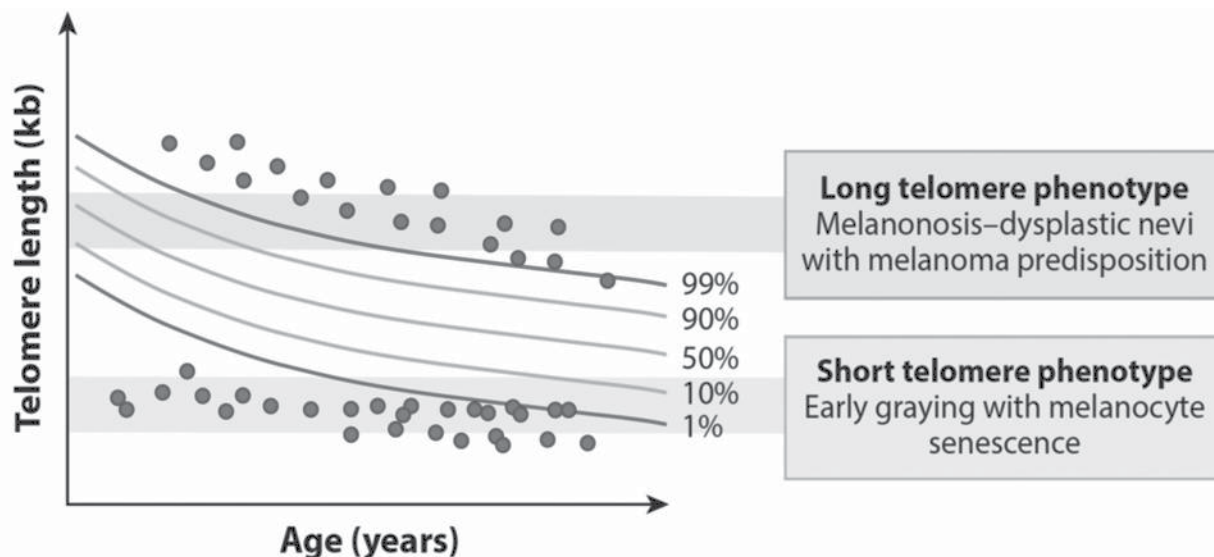
Επισημαίνεται ότι στον μεν φαινότυπο παιδιατρικού τύπου, το TL είναι συνήθως κάτω από την 1<sup>η</sup> ΕΘ για την ηλικία, ενώ στον τύπου ενήλικα το TL ενδέχεται να βρίσκεται μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 10<sup>ης</sup> ΕΘ για την ηλικία.<sup>(25, 26)</sup> Σε γενικές γραμμές, γενετικές παραλλαγές που επηρεάζουν σημαντικά τους μηχανισμούς συντήρησης των τελομερών εκδηλώνονται σε μικρότερες ηλικίες και σχετίζονται με βαρύτερες μορφές.<sup>(27)</sup>

Τέλος, τα STS χαρακτηρίζονται από ποικίλη διεισδυτικότητα, πλειοτροπία και γενετική επίσπευση. Είναι δηλαδή δυνατό στην ίδια οικογένεια να εμφανίζεται ολόκληρο το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων.<sup>(22)</sup>

#### **Σύνδρομα βραχέων τελομερών και κλινικές εκδηλώσεις**

Η πρώτη περιγραφή της κλασικής μορφής DC χρονολογείται στις αρχές του 1900 και περιλαμβάνει την χαρακτηριστική τριάδα της ονυχοδυστροφίας, της λευκοπλακίας του στοματικού βλεννογόνου και της δικτυωτής μελάγχρωσης του δέρματος που εμφανίζονται συνήθως στην ηλικία των 6, 7 και 8 ετών αντίστοιχα.

Επιπλέον, σύνδρομα που μέχρι πρότινος θεωρού-



Εικόνα 5. Σύνδρομα βραχέων και μακρών τελομερών και μήκος τελομερών (Adopted from Armanios M.2022)

νταν ως διακριτά από την DC, βρέθηκε ότι παρουσιάζουν βραχέα τελομερή και πλέον αναφέρονται ως βαριές μορφές DC/STS:

(α) **Hoyeraal-Hreidarsson syndrome** (HHS, OMIM#305000): εμφανίζεται σε βρέφη και απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον 4 από τα παρακάτω 6 κριτήρια-νοητική υστέρηση, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, μικροκεφαλία, πρόωμη μυελική ανεπάρκεια, ανοσοανεπάρκεια και υποπλασία παρεγκεφαλίδας,

(β) **Revesz syndrome** (RS, OMIM#268130): οι ασθενείς με RS παρουσιάζουν σημεία του HSS και επιπλέον αμφοτερόπλευρη εξιδρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια που θεωρείται παθογνωμονικό σημείο του συνδρόμου,

(γ) **Coats-plus syndrome** (CRMCC, OMIM#612199): ονομάζεται και cerebretinal microangiopathy with calcifications and cysts και χαρακτηρίζεται από αποφρακτική μικροαγγειοπάθεια που επηρεάζει τον εγκέφαλο, τα μάτια, τα οστά και τον γαστρεντερικό σωλήνα. Οι ασθενείς αυτοί είναι δυνατό να παρουσιάζουν αμφιβληστροειδικές τηλεαγγειεκτασίες, ενδοκράνιες επασβεστώσεις και λευκοδυστροφία, κύστες εγκεφάλου καθώς και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πυλαίας υπέρτασης και αιμορραγίας πεπτικού.

Σήμερα, εκτός από την κλασική τριάδα, πλήθος κλινικών εκδηλώσεων δερματικών και μη έχουν περιγραφεί και αφορούν σχεδόν στο σύνολο των συστημάτων του ανθρώπινου σώματος (Πίνακας 1). Μερικοί ασθενείς με TBD είναι δυνατό να προβάλλουν με λιγότερο τυπικά συμπτώματα που εμφανίζονται στην ενήλικη ζωή, όπως ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, μεμονωμένη απλαστική αναιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, οξεία μυελογενής λευχαιμία, ηπατική κίρρωση ή και συνδυασμός αυτών. Σε αυτές τις περιπτώσεις αναφερόμαστε στις λεγόμενες «κρυπτικές μορφές DC ή STS».<sup>(20)</sup>

Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι δυνατό να διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς (Εικόνα 4). Αναλυτικότερα, οι ασθενείς με STS είναι δυνατό να παρουσιάζουν:

- **Αιματολογικές εκδηλώσεις:** Οι ασθενείς με STS παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μυελικής ανεπάρκειας (Bone Marrow Failure, BMF). Αρχικά, οι ασθενείς παρουσιάζουν κυτταροπενία μίας σειράς-συνηθέστερα θρομβοπενία που αργότερα εξελίσσεται σε πανκυτταροπενία. Υπολογίζεται ότι περίπου 80% των ασθενών θα εμφανίζουν σημεία BMF μέχρι την ηλικία των 30 ετών. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η μυελική ανεπάρκεια είναι δυνατό να εμφανιστεί πριν την εκδήλωση της κλασικής τριάδας συμπτωμάτων και να θεωρηθεί ως ιδιοπαθής απλαστική αναιμία.<sup>(27)</sup>



Σύμφωνα με μελέτες, η συχνότητα υποκείμενης TBD σε απλαστική αναιμία κυμαίνεται μεταξύ 1-8%.<sup>(28, 29)</sup> Επισημαίνεται ότι ασθενείς με απλαστική αναιμία μη ανταποκρινόμενοι στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία, θα πρέπει να διερευνώνται για ενδεχόμενο υποκείμενο STS.<sup>(29)</sup>

Οι ασθενείς με STS αναπτύσσουν μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (myelodysplastic syndrome, MDS) σε ποσοστό που φθάνει το 20%.<sup>(30)</sup> Πρόσφατα, οι Reilly et al βρήκαν ότι 2,7% των ασθενών με MDS που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση χωρίς να έχουν κλινική υποψία TBD βρέθηκαν να έχουν μικρότερη ηλικία διάγνωσης, βραχύτερο TL και να φέρουν σπάνιες TERT παραλλαγές που σχετίζονται με TBD.<sup>(31)</sup>

Τέλος, οι ασθενείς με DC παρουσιάζουν αυξημένη προδιάθεση να αναπτύξουν οξεία μυελογενή λευχαιμία (Acute myelogenous leukemia, AML).<sup>(32)</sup>

- **Εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα:** Η πνευμονική νόσος είναι η συνηθέστερη εκδήλωση DC και STS στην ενήλικη ζωή. Είναι δυνατό να προβάλλει είτε συνηθέστερα ως ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, είτε πιο σπάνια και κυρίως σε γυναίκες ως εμφύσημα.<sup>(33)</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι περίπου 90% των ασθενών που φέρουν γενετικές παραλλαγές σε γονίδια που εμπλέκονται στους μηχανισμούς συντήρησης των τελομερών παρουσιάζουν χρόνια πνευμονική νόσο.<sup>(33)</sup>

- **Εκδηλώσεις από το ήπαρ:** Οι ηπατικές εκδηλώσεις στους ασθενείς με TBD ποικίλλουν από απλή αύξηση των ηπατικών ενζύμων, μέχρι ηπατική κίρρωση, μη αλκοολική νόσο του ήπατος, εστιακή οζώδη υπερπλασία και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Η συχνότητα της ηπατικής συμμετοχής εκτιμάται μεταξύ 7 έως και 40%, ανάλογα με το είδος των διαταραχών ηπατικής λειτουργίας που μελετώνται. Σε πρόσφατη προοπτική μελέτη ασθενών με επιβεβαιωμένη TBD, 40% παρουσίαζαν ηπατική συμμετοχή με 49% αυτών να εμφανίζουν αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων ενδεικτικών χολόστασης και 39% αυξημένη ηχογένεια ήπατος. Οι ασθενείς με TBD είναι επίσης δυνατό να παρουσιάζουν ηπατοπνευμονικό σύνδρομο (πνευμονική επιπλοκή βαριάς ηπατικής νόσου).

- **Εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα:** οι συνηθέστερες εκδηλώσεις είναι η στένωση οισοφάγου, οι διαταραχές κατάποσης, η εντεροπάθεια με εικόνα ατροφίας λαχνών που είναι δυνατό να μι-

μείται κοιλιοκάκη καθώς επίσης και εντεροκολίτιδα σχετιζόμενη με ανοσοανεπάρκεια Β-κυτταρικής προέλευσης. Οι εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα παρατηρούνται σε ποσοστό 16% των ασθενών με STS.<sup>(34, 35)</sup>

- **Προδιάθεση σε καρκίνο:** Τα σύνδρομα βραχέων τελομερών θεωρούνται σύνδρομα γενετικής προδιάθεσης σε καρκίνο με ιδιαίτερη τάση ανάπτυξης επιθηλιακών καρκίνων και αιματολογικών κακοηθειών.<sup>(21)</sup> Η συχνότητα ανάπτυξης καρκίνου βρέθηκε να είναι 12,8% από το Telomere Syndrome Registry με μόλις 2,8% να είναι συμπαγείς όγκοι.<sup>(36)</sup>

Στη μελέτη του National Cancer Institute Inherited bone marrow failure syndrome από τους Alter et al βρέθηκε αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης καρκίνου κεφαλής και τραχήλου από πλακώδη κύτταρα (observed/expected ratio: 74 και 215 αντίστοιχα), καθώς επίσης και αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λευχαιμίας κυρίως οξείας μυελογενούς (24 και 73 αντίστοιχα). Η συχνότητα ανάπτυξης καρκίνου κεφαλής και τραχήλου από πλακώδη κύτταρα σε ασθενείς με DC αυξανόταν ακόμη περισσότερο μετά από μεταμόσχευση (432 και 1561 αντίστοιχα), όπως επίσης αυξανόταν και η πιθανότητα ανάπτυξης λεμφώματος (observed/expected ratio για Hodgkin λέμφωμα: 164 και για non-Hodgkin λέμφωμα: 141).<sup>(32)</sup>

- **Άλλες εκδηλώσεις:** Η πρώτη εκδήλωση STS είναι δυνατό να είναι ευκαιριακή λοίμωξη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με HHS. Ανοσολογική δυσλειτουργία είναι δυνατό να εμφανίζει περίπου 27% των ασθενών με TBD, γι' αυτό και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για ενδεχόμενη ανοσοανεπάρκεια.<sup>(37)</sup> Σε γενικές γραμμές, ανοσοανεπάρκεια Β-κυττάρων ανευρίσκεται συχνότερα σε βρέφη και παιδιά, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες είναι δυνατό να παρατηρείται ανοσοανεπάρκεια Τ κυτταρικής αρχής με αποτέλεσμα ευκαιριακές λοιμώξεις.<sup>(27)</sup>

Επίσης, οι ασθενείς με STS είναι δυνατό να παρουσιάζουν αγγειακές ανωμαλίες καθώς και αιμορραγία γαστρεντερικού κυρίως λόγω παρουσίας τηλεαγγειεκτατικών βλαβών. Τέλος, περιγράφονται στένωση ουρήθρας, φίμωση, υποσπαδίας, οδοντιατρικές ανωμαλίες καθώς και δομικές ανωμαλίες στον εγκέφαλο (πχ υποπλασία ή ατροφία παρεγκεφαλίδας, εγκεφαλική ατροφία, διαταραχές μεσολοβίου).<sup>(38)</sup>

### Σύνδρομο μακρών τελομερών

Τα σύνδρομα μακρών τελομερών ανήκουν επίσης στις διαταραχές της βιολογίας των τελομερών και χαρακτηρίζονται από τελομερή με TL μεγαλύτερο από την 99<sup>η</sup> ΕΘ για την ηλικία (Εικόνα 5). Πρόκειται για ομάδα νοσημάτων που περιγράφηκαν πρόσφατα και δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητά.<sup>(21)</sup> Μέχρι στιγμής, τα νοσήματα αυτά φαίνονται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σπάνιων καρκίνων και συγκεκριμένα γλοιώματος, ορώδους καρκίνου ωοθηκών οριακής κακοήθειας, αδενοκαρκινώματος πνευμόνων και νευροβλαστώματος, ενώ παρατηρείται χαμηλότερος κίνδυνος ανάπτυξης μη νεοπλασματικών νοσημάτων όπως η καρδιαγγειακή νόσος.<sup>(39)</sup>

### Διαταραχές της βιολογίας των τελομερών και σχετιζόμενα γονίδια

Το πρώτο σχετιζόμενο γονίδιο με διαταραχή της βιολογίας των τελομερών που περιγράφηκε από τον Heiss et al ήταν το DKC1 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη δυσκερίνη.<sup>(40, 41)</sup> Φαίνεται ότι η μοριακή επίπτωση των DKC1 παραλλαγών είναι η αποσταθεροποίηση του TERC με αποτέλεσμα βραχεία ή ανώμαλα τελομερή σε ασθενείς με DC.<sup>(42)</sup>

Το 2001, αναγνωρίστηκαν ετερόζυγες TERC μεταλλάξεις σε ένα υπότυπο DC κληρονομούμενο με αυτοσωματικό επικρατητικό χαρακτήρα, γεγονός που αποτελεί την πρώτη συσχέτιση της τελομεράσης με τη συγγενή δυσκεράτωση.<sup>(43)</sup> Ακολούθησε το 2005, η ανεύρεση μεταλλάξεων στο γονίδιο TERT σε ασθενείς με DC ή απλαστική αναιμία.<sup>(44)</sup>

Έκτοτε, έχουν αναγνωριστεί 17 συνολικά γονίδια σχετιζόμενα με TBDs, τα οποία εξηγούν περίπου το 80% αυτών, ενώ για το υπόλοιπο 20% δεν υπάρχει ακόμη γνωστή αιτιολογία (Πίνακας 2).

Όσον αφορά στα σύνδρομα μακρών τελομερών μέχρι στιγμής έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις σε 5 σχετιζόμενα με τελομερή γονίδια, TERT, POT1, TPP1, TERF2IP και TINF2 (Πίνακας 2).<sup>(22)</sup>

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι διαφορετικές μεταλλάξεις στα ίδια γονίδια που σχετίζονται με το μηχανισμό συντήρησης των τελομερών είναι δυνατό να προκαλούν τόσο σύνδρομο βραχέων όσο και σύνδρομο μακρών τελομερών. Συγκεκριμένα, αυτή η «παράδοξη» συμπεριφορά είναι δυνατό να παρατηρείται σε γενετι-

κές παραλλαγές στα γονίδια TERT, TPP1 και στο TEL.<sup>(22)</sup>

### Διαγνωστικά κριτήρια συγγενούς δυσκεράτωσης/ διαταραχών της βιολογίας των τελομερών

Με βάση τα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, υποψία διάγνωσης DC ή συνδρόμων βραχέων τελομερών θα πρέπει να τίθεται σε ασθενείς με:

1. Την κλασική τριάδα (ονυχοδυστροφία, λευκοπλακία, δικτυωτή μελάγχρωση δέρματος)
2. Μία από τις 3 βλεννοδερματικές εκδηλώσεις, μυελική ανεπάρκεια ή άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό της DC (Πίνακας 1)
3. Απλαστική αναιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση σχετιζόμενη με γνωστή παθογενετική γενετική παραλλαγή σχετιζόμενη με διαταραχή
4. Τέσσερις ή περισσότερες εκδηλώσεις HHS της βιολογίας των τελομερών
5. Δύο ή περισσότερα χαρακτηριστικά DC και πολύ βραχεία τελομερή (<1<sup>η</sup> ΕΘ για την ηλικία συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες)

### Συμπεράσματα

Αναμφισβήτητα, στο διάστημα που έχει μεσολαβήσει από την πρώτη περιγραφή της συγγενούς δυσκεράτωσης, έχουν επιτελεσθεί σημαντικές εξελίξεις στην κατανόηση της βιολογίας των τελομερών και την επίδρασή τους στην απόπτωση και την παθογένεση της νόσου. Οι διαταραχές της βιολογίας των τελομερών πλέον αποτελούν ομάδα νοσημάτων με κύριο χαρακτηριστικό την πρόωμη γήρανση και αποτελούν «νόσο πρότυπο» για την μελέτη εκφυλιστικών νοσημάτων ή νοσημάτων «γήρανσης» καθώς το μήκος των τελομερών βραχύνεται. Η γνώση των κλινικών και γενετικών κριτηρίων επιτρέπει την ανίχνευση και καλύτερη αποτύπωση των εκδηλώσεων της διαταραχής της βιολογίας των τελομερών. Το γεγονός αυτό αναμένεται να επιτρέψει ενδεχόμενες συσχετίσεις γονότυπου και φαινότυπου, με σκοπό τη βέλτιστη υποστήριξη και αντιμετώπιση τόσο των κλινικών εκδηλώσεων όσο και των πιθανών επιπλοκών από τις χορηγούμενες θεραπείες. Η αυξημένη υποψία του παιδιάτρου αλλά και εν γένει των επαγγελματιών υγείας τέλος, αναμένεται να επιτρέψει την πρόωμη ανίχνευση της νόσου και να βελτιώσει την συνολική παροχή υπηρεσιών υγείας στην ιδιαίτερη αυτή ομάδα ασθενών. ■



## ABSTRACT

**The multiple faces of telomeropathies**

Kleoniki Roka

Paediatrician, MD, PhD, Senior Attending Physician

Division of Pediatric Hematology-Oncology, First Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece

Telomeropathies or telomere biology disorders are considered a group of diseases characterized by wide variability arising from pathogenic variants involved in telomere maintenance mechanisms.

Besides Dyskeratosis Congenita-the first described telomeropathy-individuals may present with either isolated idiopathic pulmonary fibrosis, bone marrow failure, liver fibrosis, early hair greying, or in comparison. They may also show an increased risk of developing specific cancer types. Clinical manifestations vary from

patient to patient, even within the same family.

Recent advances in telomere length measurement have improved the identification of patients with telomere biology disorders, allowed in-depth study of short telomere syndromes, and recently highlighted the existence of long telomere syndromes. This review focuses on describing the wide spectrum of clinical manifestations of telomeropathies, as well as the underlying pathophysiologic mechanisms to increase awareness in pediatricians.

**KEY WORDS:** telomeres, telomere length, telomeropathies, telomere biology disorders, dyskeratosis congenita

## REFERENCES

- Herrmann M, Pusceddu I, März W, Herrmann W. Telomere biology and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(8):1210-22.
- McClintock B. The Stability of Broken Ends of Chromosomes in Zea Mays. *Genetics*. 1941;26(2):234-82.
- Muller H. The remarking of chromosomes. *Collecting Net*. 1938;13:181-98.
- Hayflick L. THE LIMITED IN VITRO LIFETIME OF HUMAN DIPLOID CELL STRAINS. *Exp Cell Res*. 1965;37:614-36.
- Watson JD. Origin of concatemeric T7 DNA. *Nat New Biol*. 1972;239(94):197-201.
- Olovnikov AM. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol*. 1973;41(1):181-90.
- Blackburn EH, Gall JG. A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in Tetrahymena. *J Mol Biol*. 1978;120(1):33-53.
- Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*. 1985;43(2 Pt 1):405-13.
- Greider CW, Blackburn EH. A telomeric sequence in the RNA of Tetrahymena telomerase required for telomere repeat synthesis. *Nature*. 1989;337(6205):331-7.
- Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*. 2015;350(6265):1193-8.
- Kam MLW, Nguyen TTT, Ngeow JYY. Telomere biology disorders. *NPJ Genom Med*. 2021;6(1):36.
- Shalaby T, Hiyama E, Grotzer MA. Telomere maintenance as therapeutic target in embryonal tumours. *Anticancer Agents Med Chem*. 2010;10(3):196-212.
- Lin J, Epel E. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. *Ageing Res Rev*. 2022;73:101507.

### REFERENCES

14. Lim CJ, Cech TR. Shaping human telomeres: from shelterin and CST complexes to telomeric chromatin organization. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(4):283-98.
15. Armanios M. Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. *J Clin Invest.* 2013;123(3):996-1002.
16. Gorenjak V, Petrelis AM, Stathopoulou MG, Visvikis-Siest S. Telomere length determinants in childhood. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(2):162-77.
17. Vaiserman A, Krasnienkov D. Telomere Length as a Marker of Biological Age: State-of-the-Art, Open Issues, and Future Perspectives. *Front Genet.* 2020;11:630186.
18. Demanelis K, Jasmine F, Chen LS, Chernoff M, Tong L, Delgado D, et al. Determinants of telomere length across human tissues. *Science.* 2020;369(6509).
19. Schneider CV, Schneider KM, Teumer A, Rudolph KL, Hartmann D, Rader DJ, et al. Association of Telomere Length With Risk of Disease and Mortality. *JAMA Intern Med.* 2022;182(3):291-300.
20. Roka K, Solomou EE, Kattamis A. Telomere biology: from disorders to hematological diseases. *Front Oncol.* 2023;13:1167848.
21. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet.* 2012;13(10):693-704.
22. Armanios M. The Role of Telomeres in Human Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2022;23:363-81.
23. Byrjalsen A, Brainin AE, Lund TK, Andersen MK, Jelsig AM. Size matters in telomere biology disorders – expanding phenotypic spectrum in patients with long or short telomeres. *Hereditary Cancer in Clinical Practice.* 2023;21(1):7.
24. Alder JK, Hanumanthu VS, Strong MA, DeZern AE, Stanley SE, Takemoto CM, et al. Diagnostic utility of telomere length testing in a hospital-based setting. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(10):E2358-e65.
25. Bhala S, Savage SA. What is the future of telomere length testing in telomere biology disorders? *Expert Rev Hematol.* 2023;16(7):475-8.
26. Revy P, Kannengiesser C, Bertuch AA. Genetics of human telomere biology disorders. *Nature Reviews Genetics.* 2023;24(2):86-108.
27. Schratz KE. Extrahematopoietic manifestations of the short telomere syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):115-22.
28. Tometten M, Kirschner M, Meyer R, Begemann M, Halfmeyer I, Vieri M, et al. Identification of Adult Patients With Classical Dyskeratosis Congenita or Cryptic Telomere Biology Disorder by Telomere Length Screening Using Age-modified Criteria. *Hemasphere.* 2023;7(5):e874.
29. Cantu C, Proytcheva MA. Bone marrow failure syndromes, a practical approach to diagnosis. *Journal of Hematopathology.* 2015;8(3):101-12.
30. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Telomere length in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2015;100(1):49-54.
31. Reilly CR, Myllymäki M, Redd R, Padmanaban S, Karunakaran D, Tesmer V, et al. The clinical and functional effects of TERT variants in myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2021;138(10):898-911.
32. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica.* 2018;103(1):30-9.
33. Alder JK, Armanios M. Telomere-mediated lung disease. *Physiol Rev.* 2022;102(4):1703-20.
34. Mangaonkar AA, Patnaik MM. Short Telomere Syndromes in Clinical Practice: Bridging Bench and Bedside. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(7):904-16.
35. Jonassaint NL, Guo N, Califano JA, Montgomery EA, Armanios M. The gastrointestinal manifestations of telomere-mediated disease. *Ag-ing Cell.* 2013;12(2):319-23.
36. Schratz KE, Haley L, Danoff SK, Blackford AL, DeZern AE, Gocke CD, et al. Cancer spectrum and outcomes in the Mendelian short tel-

## REFERENCES

- omere syndromes. *Blood*. 2020;135(22):1946-56.
37. Aggarwal N, Ma X, Gutierrez-Rodriguez F, Shalhoub R, Darden I, Patel BA, et al. Characterizing Immunodeficiency in Patients with Telomere Biology Disorders. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):5826-7.
38. Fiesco-Roa M, García-de Teresa B, Leal-Anaya P, van 't Hek R, Wegman-Ostrosky T, Frías S, et al. Fanconi anemia and dyskeratosis congenita/telomere biology disorders: Two inherited bone marrow failure syndromes with genomic instability. *Front Oncol*. 2022;12:949435.
39. Haycock PC, Burgess S, Nounu A, Zheng J, Okoli GN, Bowden J, et al. Association Between Telomere Length and Risk of Cancer and Non-Neoplastic Diseases: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Oncol*. 2017;3(5):636-51.
40. Knight S, Vulliamy T, Copplestone A, Gluckman E, Mason P, Dokal I. Dyskeratosis Congenita (DC) Registry: identification of new features of DC. *Br J Haematol*. 1998;103(4):990-6.
41. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, Klauck SM, Wiemann S, Mason PJ, et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat Genet*. 1998;19(1):32-8.
42. Tummala H, Walne A, Dokal I. The biology and management of dyskeratosis congenita and related disorders of telomeres. *Expert Rev Hematol*. 2022;15(8):685-96.
43. Vulliamy T, Marrone A, Goldman F, Dearlove A, Bessler M, Mason PJ, et al. The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Nature*. 2001;413(6854):432-5.
44. Vulliamy TJ, Walne A, Baskaradas A, Mason PJ, Marrone A, Dokal I. Mutations in the reverse transcriptase component of telomerase (TERT) in patients with bone marrow failure. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;34(3):257-63.

# Η Παιδιατρική Παρακολούθηση των Ασθενών με Αιμοσφαιρινοπάθειες μέσα από κλινικά παραδείγματα

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 αιμοσφαιρινοπάθειες αποτελούν μία ετερογενή ομάδα κληρονομικών παθήσεων του αίματος, που χαρακτηρίζονται από μία ή περισσότερες γενετικές διαταραχές της δομής και της σύνθεσης των πρωτεϊνικών αλυσίδων της σφαιρίνης. Κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Παρά τη βελτίωση των εργαστηριακών και μοριακών μεθόδων παραμένει πρόκληση σε κάποιες περιπτώσεις η έγκαιρη διάγνωση και η σωστή παρακολούθηση των ασθενών. Σε αυτό το άρθρο παρουσιάζονται 3 ενδιαφέρουσες περιπτώσεις που διέφυγαν τη διάγνωση και επιπλέον γίνεται αναφορά στο ρόλο των Παιδιάτρων της κοινότητας στην παρακολούθηση των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΕΙΑΣ:** αιμοσφαιρινοπάθειες, διάγνωση, παιδιατρική παρακολούθηση

## Αιμοσφαιρινοπάθειες

### Εισαγωγή

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες αποτελούν μία ετερογενή ομάδα κληρονομικών παθήσεων του αίματος, που χαρακτηρίζονται από μία ή περισσότερες γενετικές διαταραχές της δομής και της σύνθεσης των πρωτεϊνικών αλυσίδων της σφαιρίνης. Κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Στους ομοζυγώτες ή τους διπλούς ετεροζυγώτες, η κλινική εικόνα παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια και η βαρύτητα της εξαρτάται τόσο από τον γονότυπο, όσο και από τη συνύπαρξη συγκεκριμένων μοριακών τροποποιητικών παραγόντων καθώς και από περιβαλλοντικούς παράγοντες<sup>1,2</sup>.

Έχουν περιγραφεί πάνω από 1560 μεταλλάξεις (HbVar<https://globin.bx.psu.edu/hbvar/>), οι οποίες αφορούν κυρίως τα γονίδια των αιμοσφαιρινών, και επηρεάζουν τόσο τη δομή όσο και τον βαθμό σύνθεσης των αντίστοιχων πρωτεϊνικών αλυσίδων. Υπάρχουν όμως και μεταλλάξεις που επηρεάζουν τις ρυθμιστικές αλληλουχίες της έκφρασης των γονιδίων μέσα στο σύμπλεγμα του 16 ή του 11 χρωμοσώματος. Από τις μεταλλάξεις αυτές, περίπου οι 500 έχουν κλινικές επιπτώσεις<sup>3</sup>.

Οι διαταραχές που προκύπτουν διακρίνονται σε:

Α) Ποσοτικές διαταραχές στον ρυθμό σύνθεσης μιας ή περισσότερων πολυπεπτιδικών αλυσίδων. Στην ομάδα αυτή ανήκουν τα Μεσογειακά σύνδρομα ή Θαλασσαιμίες οι πιο συχνές κληρονομούμενες μονο-

### Υπεύθυνη επικοινωνίας

Πολυξένη Δελαπόρτα, Email: polyxenidelaporta@yahoo.gr, Τηλ: 2107467775

γονιδιακές ασθένειες παγκοσμίως με εκτιμώμενη β- ή α- φορεία 1,5% και 7% αντίστοιχα του παγκόσμιου πληθυσμού. Περί τις 200 παθολογικές παραλλαγές αφορούν τα α γονίδια, ενώ μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί πάνω από 300 παθολογικές παραλλαγές που αφορούν τα β γονίδια. Σπανιότερες μεταλλάξεις εντοπίζονται και στα γ και δ γονίδια. Με βάση την αλυσίδα της οποίας η σύνθεση διαταράσσεται, διακρίνουμε διαφόρους τύπους θαλασσαιμίας, την α, β, γ, δβ, δ, γδβ, εγδβ, όπως και συνδυασμούς αυτών.

Β) Ποιοτικές ή Δομικές διαταραχές στη δομή των πρωτεϊνικών αλυσίδων. Περιλαμβάνεται η ομάδα των παραλλαγών (variants) της αιμοσφαιρίνης ή των ανώμαλων αιμοσφαιρινών. Ορισμένες από τις διαταραχές αυτές δεν έχουν κλινικές επιπτώσεις, ενώ άλλες οδηγούν σε δυσλειτουργία ή αστάθεια της δομής της αιμοσφαιρίνης (ασταθείς αιμοσφαιρίνες), με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η μεταφορά οξυγόνου, ή ν απροκαλείται αιμόλυση με αποτέλεσμα σοβαρά κλινικά προβλήματα. Οι διαταραχές αυτές ταξινομούνται με βάση την αλυσίδα της οποίας η δομή διαταράσσεται, όπως και από το είδος της μοριακής διαταραχής. Οι περισσότερες αφορούν διαταραχή της δομής της β- (HbS, HbC, HbD, HbE) όμως καταγράφονται και διαταραχές στην α-αλυσίδα (HbIcaria), στη δ-(HbA2 Agrinio) και των δβ- (Hb Lepore).<sup>4</sup>

Πρόσφατα η κατηγοριοποίηση των ασθενών με θαλασσαιμία γίνεται ανάλογα με την ανάγκη τους για μεταγγίση αίματος (εικόνα 1)<sup>5</sup>. Ως εκ τούτου οι ασθενείς με Μεταγγισοεξαρτώμενη θαλασσαιμία (TDT) παρουσιάζουν συχνά σοβαρή αναιμία στην πρώιμη παιδική ηλικία και η επιβίωση τους εξαρτάται από τη διαβίου 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>6,7</sup>. Στον πίνακα 1 περιλαμβάνονται τα πρόσφατα κλινικά κριτήρια ταξινόμησης TDT/NTDT<sup>8,9</sup>.

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση στην επιβίωση των ασθενών τόσο με δρεπανοκυτταρική νόσο όσο και μεσογειακή αναιμία που οφείλεται στην βελ-

τίωση της θεραπευτικής αντιμετώπισης τους<sup>10,11,12</sup>. Ωστόσο, πρόκληση παραμένει σε κάποιες περιπτώσεις η έγκαιρη διάγνωση και η σωστή παρακολούθηση των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες για την ορθή και έγκαιρη αντιμετώπιση επιπλοκών των νόσων και κατ' επέκταση την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών όπως φαίνεται στην αναφορά των επόμενων κλινικών περιπτώσεων.

### Ερωτήσεις:

1) Η μητέρα είναι:

α) ετεροζυγώτης β μεσογειακής αναιμίας

β) ετεροζυγώτης α-μεσογειακής αναιμίας

γ) έχει σιδηροπενία

Δ) κανένα από τα παραπάνω

2) Το παιδί είναι σύνθετος ετεροζυγώτης για β-MA?

1. Ναι

2. Όχι

Οι σωστές απαντήσεις είναι ότι η μητέρα είναι ετεροζυγώτης β-μεσογειακής αναιμίας και ο ασθενής είναι διπλός ετεροζυγώτης μεσογειακής αναιμίας.

Σχολιασμός απάντησης: Ο πατέρας είναι κλασικός ετεροζυγώτης β-μεσογειακής αναιμίας (υπόχρωμη MCHC:19,9pg, μικροκυτταρική MCV:63fl, αναιμία Hb:12.3 g/dl) με συμβατά ηλεκτροφορητικά ευρήματα HbA2:5.6%, HbF:0.6%. Η μητέρα είναι σιωπηλός φορέας παρουσιάζει υποχρωμία (MCHC: 26,7pg) και μικροκυττάρωση (MCV:72fl) με φυσιολογική αιμοσφαιρίνη, φυσιολογική ηλεκτροφόρηση (HbA2: 2.6%, HbF:0.2%) και φυσιολογικά επίπεδα φερριτίνης. Μόνο ο γονιδιακός έλεγχος θα δώσει την απάντηση της φορείας. Η μητέρα είναι ετεροζυγώτης για τη παραλλαγή +1480 που είναι μια β+++ παθογόνος παραλλαγή. Η υποχρωμία και η μικροκυττάρωση επί απουσίας σιδηροπενίας αποτελεί ένδειξη για περαιτέρω έλεγχο με μοριακές τεχνικές. Ο ασθενής έχει εργαστηριακή μοριακή και κλινική εικόνα συμβατή με μεσογειακή αναιμία.

Στον πίνακα 3 παραθέτονται τα βασικά εργαστηριακά ευρήματα φαινοτύπων β και δβ θαλασσαιμίας<sup>13</sup>

2<sup>η</sup> ερώτηση:

Θα ξεκινήσω τον ασθενή μεταγγίσεις?

-Ναι

-Όχι

Η σωστή απάντηση είναι **ΝΑΙ** γιατί σύμφωνα με τα

| Globin chain balance     |                                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                     |        |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Genotypes                | β-thalassaemia                                                                     | $\beta/\beta^{silent}$                                                            | $\beta/\beta^0, \beta/\beta^+, \beta/\beta^1$                                     | Combination of $\beta^{thal}/\beta$ with $\alpha$ -gene multiplication<br>$\beta^{silent}/\beta^{silent}, \beta^{silent}/\beta^0, \beta^{silent}/\beta^+, \beta^0/\beta^0, \beta^0/\beta^+, \beta^+/\beta^+, \beta^1/\beta^0, \beta^1/\beta^+, \beta^1/\beta^1$<br>Combination of $\beta^{thal}/\beta^{thal}$ with either $\alpha$ -thalassaemia or increased fetal haemoglobin production | $\beta^0/\beta^0, \beta^0/\beta^+, \beta^+/\beta^0, \beta^+/\beta^+, \beta^1/\beta^1$<br>( $\beta^{silent}/\beta^{silent}, \beta^{silent}/\beta^0, \beta^{silent}/\beta^+, \beta^0/\beta^0$ with $\alpha$ -globin gene multiplication) |        |
|                          | α-thalassaemia                                                                     | $- \alpha/\alpha\alpha$                                                           | $- \alpha^1/- \alpha, - \alpha^1/\alpha\alpha$                                    | $- -/- \alpha, - \alpha/\alpha^{Hb}, \alpha^{Hb}/\alpha^{Hb}, - -/\alpha^{Hb}\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | $- -/- \alpha, \alpha^{Hb}/\alpha^{Hb}, - -/\alpha^{Hb}\alpha, - -/-$                                                                                                                                                                  |        |
| Haematological indexes   |                                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                     |        |
| Clinical phenotype       |                                                                                    | Normal                                                                            |                                                                                   | Mild                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Moderate                                                                                                                                                                                                                               | Severe |
| Transfusion requirements | Non-transfusion-dependent thalassaemia                                             |                                                                                   | Transfusion-dependent thalassaemia                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |        |
|                          |  |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |        |
| Thalassaemia             |                                                                                    | Minor                                                                             |                                                                                   | Intermedia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                        | Major  |

**Εικόνα 1.** Ταξινόμηση της θαλασσαιμίας αιματολογικοί και κλινικοί φαινότυποι συσχετίζονται με τους γονοτύπους και τη σοβαρότητα της ανισορροπίας μεταξύ των αλυσίδων σφαιρίνης.<sup>5</sup>

δημοσιευμένα κριτήρια <sup>14</sup>θα ξεκινήσουμε μεταγίσεις: σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη μεσογειακή αναιμία και 1) Hb < 7 g/dl σε 2 διαδοχικές μετρήσεις με διαφορά τουλάχιστον 15 ημερών και αφού αποκλείσουμε την συνύπαρξη άλλων αιτιών που δυνητικά μπορούν να προκαλέσουν αναιμία (όπως π.χ. λοίμωξη) 2) ή Hb > 7 αλλά συνυπάρχουν δυσμορφίες προσώπου, ανεπαρκής ανάπτυξη, εστίες εξωμυελικής αιμοποίησης, κατάγματα. Η συχνότητα των μεταγίσεων είναι ανά 2-4 εβδομάδες, με στόχο διατήρησης της αιμοσφαιρίνης προ μετάγισης σε επίπεδα 9.5-10.5 gr/dl.

Σε παιδιά με εμμένουσα υπόχρωμη (MCH < 27) ή/και μικροκυτταρική (MCV < 70 + ηλικία) αναιμία Hb < 9-10 gr/dl χωρίς σιδηροπενία ± σπληνομεγαλία είναι απαραίτητη η παραπομπή στον Παιδοαιματολόγο για αποκλεισμό αιμοσφαιρινοπαθειών.

### Παθοφυσιολογία Μεσογειακής Αναιμίας

Η παθοφυσιολογία της Μεσογειακής Αναιμίας οφείλεται κυρίως στην ανισορροπία μεταξύ των α και β αλυσίδων σφαιρίνης που οδηγεί στην αιμόλυση και

στην αναποτελεσματική αιμοποίηση. Στην α-θαλασσαιμία, η περίσσεια αλυσίδων γ-σφαιρίνης σχηματίζει την αιμοσφαιρίνη Barts (γ4) ενώ η περίσσεια αλυσίδων β-σφαιρίνης σχηματίζει την αιμοσφαιρίνη H (β4). Στη β-θαλασσαιμία η περίσσεια αλυσίδων α-σφαιρίνης παράγουν ασταθή α-τετραμερή, τα οποία προκαλούν σημαντικό οξειδωτικό στρες που οδηγεί σε βλάβες στον κυτταροσκελετό. Η αναποτελεσματική ερυθροποίηση χαρακτηρίζεται από πρόωρη απόπτωση των πρόδρομων ερυθροκυτταρικών μορφών. Μελέτες στην αναποτελεσματική ερυθροποίηση έχουν δείξει διαταραχή σε διάφορα μονοπάτια όπως υπερλειτουργία των μονοπατιών JAK/AKT/mTOR και SMAD2/3 καθώς επίσης και στην έκφραση διαφόρων μορίων που εμπλέκονται στην ερυθροποίηση (π.χ. TGF-β, HSP70)<sup>15</sup>. Λόγω της χρόνιας αναιμίας παρατηρείται αυξημένη παραγωγή ερυθροποιητίνης που επιδεινώνει την αναποτελεσματική ερυθροποίηση, εξωμυελικές εστίες και εξωμυελική αιμοποίηση (ηπατοσπληνομεγαλία και επιδείνωση της αναιμίας). Οι διαταραχές στην ομοιοστασία του σιδήρου παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιο-



Πίνακας 1. Κλινικά κριτήρια ταξινόμησης TDT - NTDT.<sup>9</sup>

| Clinical Criteria                      | TDT More Likely                   | NTDT More Likely                            |
|----------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|
| Age at presentation                    | ≤2 years                          | >2 years                                    |
| Degree of anemia at presentation       | Severe                            | Mild to severe                              |
| Clinical anemia affecting daily living | Yes                               | No                                          |
| Splenomegaly at presentation           | Severe                            | Mild to severe                              |
| Jaundice                               | No                                | Mild                                        |
| Skeletal deformities                   | Yes                               | Negative to mild                            |
| Growth retardation                     | Moderate to Severe                | Negative to moderate                        |
| Transfusion requirements               | Lifelong, dependence for survival | None, occasional, or frequent but temporary |
| Hb levels                              | 6-7 gm/dL                         | 8-10 gm/dL                                  |
| Nucleated RBCs                         | Numerous                          | Negative to few                             |
| Reticulocytes                          | >10%                              | <10%                                        |

TDT: transfusion dependent thalassemia; NTDT: non-transfusion dependent thalassemia; RBCs: red blood cells.

λογία της νόσου. Η αναποτελεσματική ερυθροποίηση φαίνεται να επηρεάζει περισσότερο τα επίπεδα επιδίνης σε σχέση με τις συγκεντρώσεις σιδήρου. Παρά τις αυξημένες συγκεντρώσεις σιδήρου, η παραγωγή της επιδίνης είναι παθολογικά κατεσταλμένη, αυξάνοντας την απελευθέρωση του σιδήρου από τα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα και την απορρόφηση του από τα εντεροκύτταρα, οδηγώντας στην υπερφόρτωση σιδήρου. Στη ρύθμιση της επιδίνης συμμετέχουν μόρια όπως ο GDF-15 και η ερυθροφερρόνη (εικόνα 3)<sup>16,17</sup>.

## 2<sup>ο</sup> Περιστατικό

Άρρεν 7 ετών παραπέμπεται λόγω υπόχρωμης μικροκυτταρικής αναιμίας (Hb: 6,8 g/dl, MCV: 57fl, MCH:15.2pg) η οποία διαπιστώθηκε κατά τη διάρκεια νοσηλείας από γρίπη H1N1. Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb) του παιδιού κυμαίνονταν 8-9 gr/dl. Σε ηλεκτροφόρηση που έγινε σε ιδιωτικό εργαστήριο δόθηκε η επόμενη απάντηση: HbA2 :1.2%, HbF 4.1%, Χ κλάσμα: 5%. Από το ατομικό ιστορικό του παιδιού πρόκειται για πρώτο τόκο, φυσιολογικός τοκετός με βάρος γέννησης 2950 gr που εμφάνισε νεογνικό ίκτερο στο 2<sup>ο</sup> 24ωρο ζωής και έλαβε φωτοθεραπεία για 48 ώρες. Δεν ελάμβανε συστηματική αγωγή. Από την αντικειμενική

εξέταση παρουσιάζει ωχρότητα, ικτερική χροιά επιπεφυκότων, ηπατοσπληνομεγαλία σε (Ήπαρ ψηλαφητό: +3 cm, σπλήν ψηλαφητό: +1cm) και φυσιολογική ανάπτυξη Β.Σ. 24.5kg (25-50<sup>ο</sup>ΕΘ) ΥΣ:124 cm (25-50<sup>ο</sup>ΕΘ)

Με βάση τα εργαστηριακά ευρήματα (πίνακας 3) το παιδί έχει:

1. Β-μεσογειακή αναιμία μη μεταγγισιοεξαρτώμενη
2. **Αιμοσφαιρινοπάθεια Η (HbH)**
3. είναι ετεροζυγώτης α μεσογειακής
4. είναι ετεροζυγώτης β μεσογειακής

Η σωστή απάντηση είναι ότι το παιδί πάσχει από HbH.

Σχολιασμός απάντησης: Τόσο η μητέρα όσο και ο πατέρας έχουν υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία με φυσιολογική HbA2. Άρα ως πιθανές διαγνώσεις τίθενται τόσο η ετεροζυγωτία της β Μεσογειακής αναιμίας (σιωπηλοί φορείς) όσο και της α-μεσογειακής αναιμίας. Το παιδί παρουσιάζει υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία με αιμοσφαιρίνη Η στην ηλεκτροφόρηση και έγκλειστα τύπου α από την μορφολογία των ερυθροκυττάρων ευρήματα που θέτουν τη διάγνωση της ΗΒΗ. Το κλάσμα Χ που δόθηκε ως απάντηση στην ηλε-

κτροφόρηση του παιδιού από το ιδιωτικό εργαστήριο χωρίς εμπειρία στις αιμοσφαιρινοπάθειες αντιστοιχεί στην αιμοσφαιρίνη Η.

### Αιμοσφαιρινοπάθεια Η

Η α-μεσογειακή αναιμία (ΜΑ) χαρακτηρίζεται από μειωμένη παραγωγή των α-αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Είναι κληρονομική νόσος και μεταβιβάζεται με τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα. Στην Ελλάδα 7% του γενικού πληθυσμού είναι φορείς α+ΜΑ (με συχνότερο το έλλειμμα 3.7 κιλοβάσεις -α3.7) και άλλο 1% είναι φορείς κάποιου α<sup>0</sup> ελλείμματος ή α<sup>+</sup> παθολογικής παραλλαγής. Οι φορείς των μεταλλάξεων στα α-γονίδια είναι δύσκολο να διαγνωσθούν καθώς οι αιματολογικές τους παράμετροι είναι συνήθως εντός φυσιολογικών ορίων και επίσης δεν παρατηρείται αύξηση στα επίπεδα της HbA2 ή της HbF. Το κλινικό φάσμα της α-ΜΑ είναι ιδιαίτερος ευρύ και κυμαίνεται από ασυμπτωματική έως βαρύτατη συνδρομή που είναι ασύμβατη με τη ζωή και προκαλεί ενδομήτριο θάνατο. Προκαλείται συχνότερα από ελλείμματα τμημάτων του DNA (deletions), τα οποία άλλοτε μειώνουν (α<sup>+</sup>) και άλλοτε εμποδίζουν τελείως (α<sup>0</sup>) την παραγωγή των α-αλυσωναπό το παθολογικό αλληλίο. Πιο σπάνια προκαλείται όμως και από μεταλλάξεις που αδρανοποιούν το α-γονίδιο (μη ελλειμματικές - nondeletional, α<sup>+</sup>). Κάθε φυσιολογικό άτομο έχει 4 α-γονίδια. Υπάρχουν 4 βασικές φαινοτυπικές κατηγορίες α-μεσογειακής αναιμίας : 1) Η απώλεια ή αδρανοποίηση ενός από τα τέσσερα α-γονίδια δεν συνοδεύεται από αιματολογικές διαταραχές και ονομάζεται ήπια ετερόζυγος α-ΜΑ. 2) Η έλλειψη δύο α-γονιδίων από το ίδιο χρωμόσωμα ονομάζεται βαρειάετερόζυγος α-ΜΑ. Το άτομο είναι ασυμπτωματικό, αλλά συνήθως εμφανίζει μια ήπια υπόχρωμη, μικροκυτταρική αναιμία. 3) Η αιμοσφαιρινοπάθεια Η είναι η πιο σοβαρή μορφή της α-μεσογειακής αναιμίας που είναι συμβατή με τη ζωή. Οφείλεται σε συνδυασμό μεταλλάξεων που έχουν σαν αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής των α-αλυσίδων στο περίπου 25% της φυσιολογικής. Η σχετική περίσσεια των β-αλυσίδων σχηματίζει ένα τετραμερές γνωστό ως HbH (β4), απ' όπου η νόσος πήρε το όνομά της<sup>18</sup>. Στην εμβρυϊκή και νεογνική περίοδο η σχετική περίσσεια των γ-αλυσίδων σχηματίζει ένα άλλο τετραμερές γνωστό ως HbBart's (γ4). Η κλινική έκφραση της νόσου ποικίλλει, από ήπια

αναιμία μέχρι σοβαρή που να απαιτεί μεταγγίσεις (κατά τη διάρκεια λοιμώξεων ή εγκυμοσύνης, και πολύ σπάνια συστηματικές μεταγγίσεις). Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνονται υποχρωμία, μικροκυττάρωση, ανισοποικιλοκυττάρωση και αυξημένα δικτυοερυθροκύτταρα. Κλινικά ευρήματα περιλαμβάνουν ίκτερο, ηπατοσπληνομεγαλία, χολολιθίαση (>30% των ασθενών και αποτελούν αίτια χολοκυστίτιδος και ανιούσης χολαγγειίτιδος)<sup>19</sup> και καθυστέρηση ανάπτυξης στα παιδιά. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων αιμοσφαιρινοπάθειας Η έχει γονοτύπους που οδηγούν σε ήπια ή ενδιαμέσου βαρύτητας κλινική εικόνα (επίπεδα αιμοσφαιρίνης περίπου 8-10g/dl). Σπάνια εκδηλώνεται σαν εμβρυϊκός ύδρωπας.

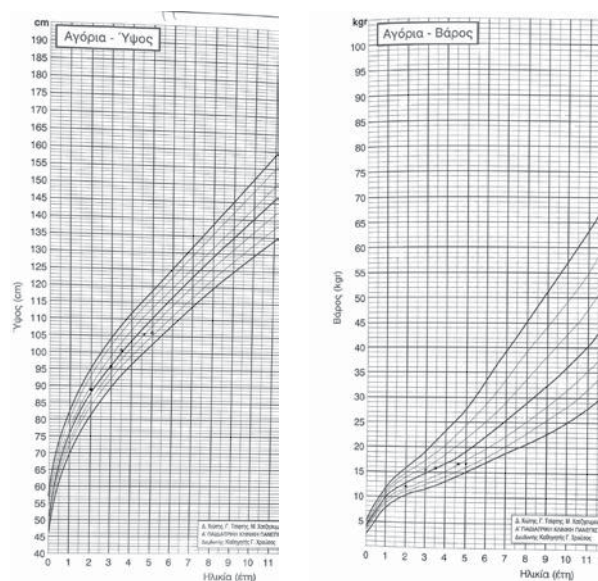
Η HbH δεν μπορεί να διανείμει οξυγόνο στους ιστούς, είναι δηλαδή λειτουργικά ανενεργής και επί πλέον είναι ασταθής και η κατακρήμνισή της προκαλεί τον σχηματισμό των χαρακτηριστικών εγκλείστων, καθώς βλάβη της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης και αιμόλυση. Εκτός της χρόνιας αιμόλυσης όμως, οι πάσχοντες από αιμοσφαιρινοπάθεια Η παρουσιάζουν και ένα βαθμό αναποτελεσματικής ερυθροποίησης<sup>20</sup>. Η θεραπεία των ασθενών περιλαμβάνει το φυλλικό οξύ (2-5 mg/ημ), ιδιαίτερα στα παιδιά προκειμένου να ανταποκριθούν στις ανάγκες της αυξημένης ερυθροποίησης<sup>21,22</sup>. Επιπλέον παρά το γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς έχουν σπληνομεγαλία, η σπληνεκτομή δεν συστήνεται όταν διατηρούν σταθερά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, δεν απαιτούν συχνές μεταγγίσεις και δεν έχουν υπερσπληνισμό. Η απώλεια και των τεσσάρων α-γονιδίων είναι ασύμβατη με την ζωή, καθώς το έμβρυο είτε αποβιώνει ενδομητρίως, είτε αναπτύσσει ύδρωπα και αποβιώνει μετά τον τοκετό.

### Θεραπεία Μεσογειακής Αναιμίας

Η θεραπεία της ΜΑ (μεταγγισιοεξαρτώμενη και μη-μεταγγισιοεξαρτώμενη) συνοψίζεται στην εικόνα 4<sup>5</sup>. Η θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με θαλασαιμία περιλαμβάνει τη συντηρητική θεραπεία (μεταγγίσεις, αποσιδήρωση, αντιμετώπιση επιπλοκών που προκαλούνται ή σχετίζονται από τη νόσο), τη ριζική θεραπεία (μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων) και τις νέες θεραπευτικές επιλογές<sup>23</sup>. Η πρόοδος στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της β-μεσογειακής αναιμίας νόσου έδωσε τη δυνατότητα να αναπτυχθούν

**Πίνακας 2.** 1ο ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ, ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ.

|                                    | ΑΣΘΕΝΗΣ                                  | ΜΗΤΕΡΑ                    | ΠΑΤΕΡΑΣ                 |
|------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Hb (g/dl)                          | 6,7                                      | 13,6                      | 12,3                    |
| Ht(%)                              | 22,9                                     | 43                        | 39                      |
| RBC ( $\times 100^3/\mu\text{L}$ ) | 3,75                                     | 5,09                      | 6,15                    |
| MCV (fL)                           | 61                                       | 72                        | 63                      |
| MCH (pg)                           | 17,9                                     | 26,7                      | 19,9                    |
| MCHC (g/dl)                        | 29,3                                     | 31,6                      | 31,4                    |
| RDW (%)                            | 23,5                                     | 13                        | 14                      |
| RET (%)                            | 5,83                                     | 1,59                      | 1,3                     |
| Fer ( $\mu\text{g/L}$ )            | 135                                      | 42                        | 70                      |
| HbA2 (%)                           | 4,9                                      | 2,6                       | 5,6                     |
| HbF (%)                            | 3,8                                      | 0,2                       | 0,6                     |
| Genotype                           | IVSI-110/+1480<br>$\beta^{++}/\beta^{+}$ | +1480/N<br>$\beta^{++}/N$ | IVSI-110/N<br>$B^{+}/N$ |



**Εικόνα 2.** 1ο Περιστατικό Καμπύλες Ανάπτυξης παιδιού

**Πίνακας 3.** Εργαστηριακά ευρήματα φαινοτύπων β και δβ θαλασσαιμίας <sup>13</sup>

| Αιματολογικοί<br>Φαινότυποι                     | ΕΤΕΡΟΖΥΓΟΙ |           |           |                    |                    |                         |                         |            | ΟΜΟΖΥΓΟΙ                |                         |            |
|-------------------------------------------------|------------|-----------|-----------|--------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|------------|-------------------------|-------------------------|------------|
|                                                 | Hb         | MCH<br>pg | MCV<br>fl | Ανωμαλ.<br>ερυθρών | Αντιστ.<br>ερυθρών | HbA<br>(%)              | HbA <sub>2</sub><br>(%) | HbF<br>(%) | HbA<br>(%)              | HbA <sub>2</sub><br>(%) | HbF<br>(%) |
| <b>β-θαλασσαιμία</b><br>(Υψηλή A <sub>2</sub> ) |            |           |           |                    |                    |                         |                         |            |                         |                         |            |
| β° Βαρύς τ.                                     | Φ ή Μ      | <27       | <79       | ++                 | A                  | 92-95                   | >3.5                    | <4         | 0                       | 2-5                     | 95-98      |
| β° Ήπιος τ.                                     | Φ ή Μ      | <27       | <79       | ++                 | A                  | 92-95                   | >3.5                    | <4         | >40                     | 2-5                     | 30-60      |
| β** Μεσογειακός τ.                              | Φ ή Μ      | <27       | <79       | ++                 | A                  | 92-95                   | >3.5                    | <4         | >70                     | 2-5                     | 15-30      |
| (Υψηλή A <sub>2</sub> +F)                       |            |           |           |                    |                    |                         |                         |            |                         |                         |            |
| Dutch type                                      | Φ ή Μ      | <27       | <79       | ++                 | A                  | 92-95                   | >3.5                    | >4         | 0                       | 2-5                     | 95-98      |
| (Φυσιολ. A <sub>2</sub> +F)                     |            |           |           |                    |                    |                         |                         |            |                         |                         |            |
| Τύπος 1 (β** σιωπηρός τ.                        | Φ          | Φ         | Φ         | 0, +               | Φ                  | 92-95                   | <3.5                    | <2         | >80                     | 2-5                     | <20        |
| Τύπος 2 (β* ή β°)                               | Φ ή Μ      | <27       | <79       | +, ++              | A                  | 92-95                   | <3.5                    | <2         | ~5                      | 2-5                     | 90         |
| <b>δβ-θαλασσαιμία</b>                           |            |           |           |                    |                    |                         |                         |            |                         |                         |            |
| δ°β* Corfu                                      | Φ ή Μ      | <27       | <79       | +, ++              | A                  | 92-95                   | ~3                      | 3-4        | 5                       | 0                       | 95         |
| (δβ)* Υψηλή F                                   | Φ ή Μ      | <27       | <79       | +, ++              | A                  | 80                      | <3.5                    | 10-20      | 0                       | 0                       | 95-98      |
| (δβ) Lepore                                     | Φ ή Μ      | <27       | <79       | +, ++              | A                  | 80<br>Hb Lepore<br>8-10 | <3.5                    | >5         | 0<br>Hb Lepore<br>10-20 | 0                       | 80         |

Φ: φυσιολογική, Μ: μειωμένη, Α: αυξημένη

νέες θεραπευτικές μέθοδοι<sup>5,24,25</sup> οι οποίες μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες με βάση το παθογενετικό μηχανισμό που στοχεύουν 1) ανισορροπία στις αλυσίδες α/β-σφαιρίνης 2) αναποτελεσματική ερυθροποίηση και 3) διαταραχές στο μεταβολισμό του σιδήρου. 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.

Ακολουθεί ένας αλγόριθμος διερεύνησης της υπόχρωμης μικροκυτταρικής αναιμίας (εικόνα 5)<sup>9</sup>.

Ολοκληρώνοντας το κεφάλαιο της Μεσογειακής Αναιμίας θα αναφερθούμε τι περιλαμβάνει ο ρόλος του παιδίατρου στην παρακολούθηση των παιδιών με αιμοσφαιρινοπάθειες:

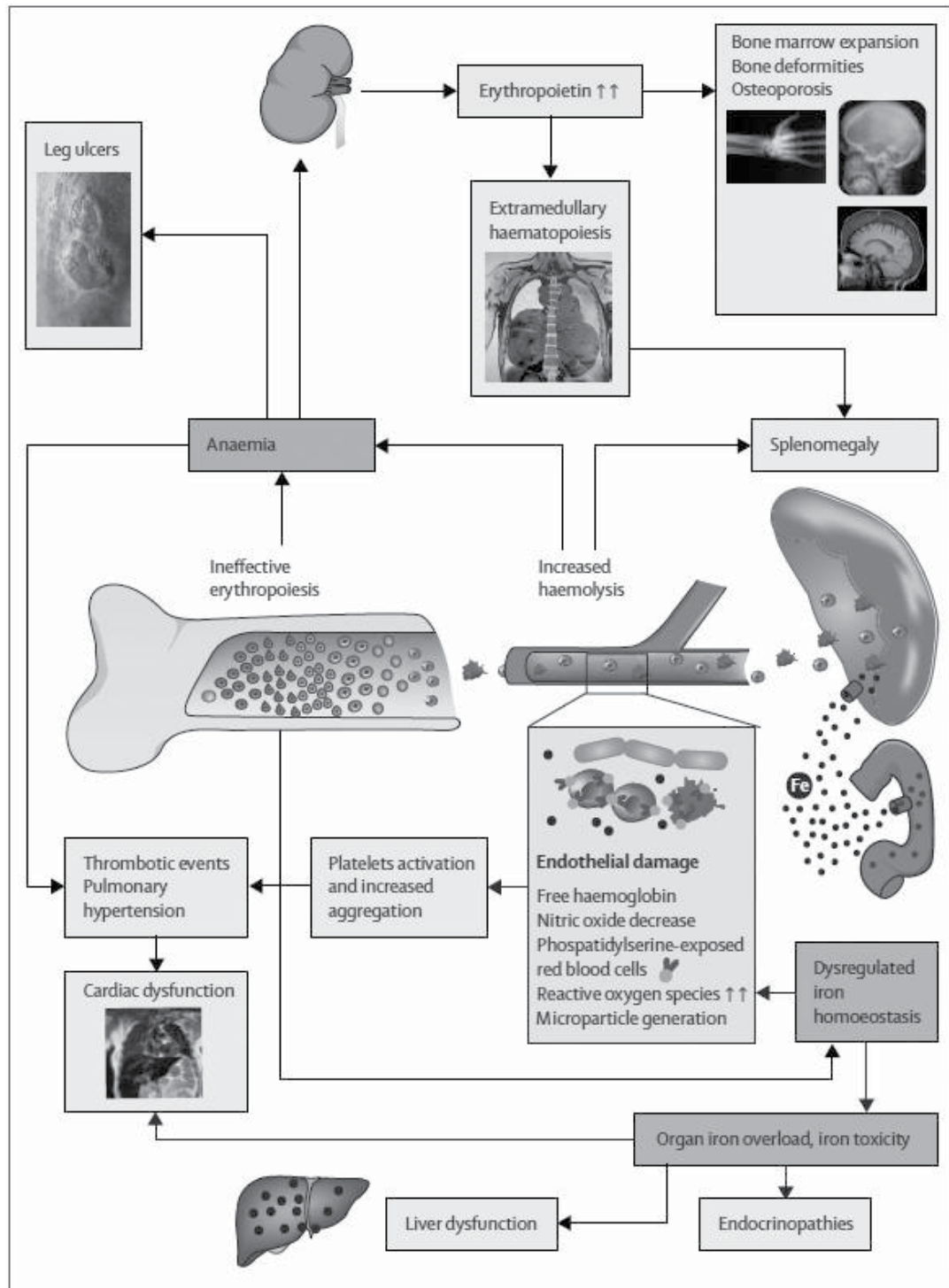
1) Κλινική εκτίμηση: και ιδιαίτερα η καταγραφή των καμπυλών ανάπτυξης. Όπως σε κάθε παιδί και κυρίως στα παιδιά με μεσογειακή αναιμία (λόγω της

χρόνιας αναιμίας) η σωστή αντιμετώπιση της αναιμίας αντικατοπτρίζεται από την σταθερότητα του φυσιολογικού ρυθμού αύξησης στις καμπύλες ανάπτυξης (αφού έχουν αποκλειστεί άλλα παθολογικά αίτια).

2) Εμβολιαστικό πρόγραμμα: Τα παιδιά με μεσογειακή αναιμία εμβολιάζονται σύμφωνα με το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού και επιπλέον χρήζουν ετήσιο αντιγριπικό εμβολιασμό λόγω ομάδας υψηλού κινδύνου για νόσηση.

3) Οδηγίες διατροφής: ακολουθούν τις διατροφικές οδηγίες των υγιών παιδιών αντίστοιχης ηλικίας με εξαίρεση την αποφυγή τροφών με σίδηρο λόγω αιμοσιδήρωσης

4) Αρχική αντιμετώπιση λοιμώξεων: Σε έντονη ωχρότητα, αδυναμία ή/και παρατεινόμενη δεκατική πυρετική κίνηση χρήζουν εκτίμησης με γενική αίματος για αποκλεισμό πιθανής αιμολυτικής κρίσης. Σύσταση για διακοπή υδροξυουρίας και αποσιδήρωσης κατά τη διάρκεια της λοίμωξης



Εικόνα 3. Παθοφυσιολογία της Μεσογειακής αναιμίας<sup>5</sup>



**Πίνακας 3.** 2ο ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ

|                          | ΠΑΙΔΙ        | ΜΗΤΕΡΑ    | ΠΑΤΕΡΑΣ  |
|--------------------------|--------------|-----------|----------|
| Hb (g/dl)                | 8,6          | 10,8      | 13,4     |
| Ht (%)                   | 32,2         | 33,6      | 41,2     |
| RBCx100 <sup>3</sup> /μL | 5,64         | 4,95      | 5,03     |
| MCV (fL)                 | 57           | 67,9      | 82       |
| MCH (pg)                 | 15,2         | 21,8      | 26,6     |
| MCHC (g/dl)              | 26,7         | 32,1      | 32,5     |
| RDW (%)                  | 17,6         | 13        | 14       |
| RET (%)                  | 2,17         |           |          |
| Fer (μg/L)               | 31           | 30        | 120      |
| HbA2 (%)                 | 1,1          | 2,2       | 2,5      |
| HbF (%)                  | 0,5          | 0,3       | 0,5      |
| HbH (β4) (%)             | 15           |           |          |
| NRBC                     | 2%           |           |          |
| Έγκλειστα                | (+++)        | (-)       | (-)      |
| Genotype                 | α-3.7/- -med | αα/- -med | α-3.7/αα |

Ο ρόλος του παιδίατρου ΔΕΝ περιλαμβάνει την αντιμετώπιση-θεραπεία της αναιμίας, και των επιπλοκών της(μεταγγίσεις, φαρμακευτική αγωγή - υδροξυουρία /αποσιδήρωση παρακολούθηση αιμοσιδήρωσης και συμβουλευτική). Τα προηγούμενα ανήκουν στην αρμοδιότητα του παιδοαιματολόγου. Ο σημαντικότερος ρόλος του Παιδίατρου στην παρακολούθηση ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες είναι η στενή επικοινωνία με αιματολόγο/κέντρο παρακολούθησης.

### 3<sup>ο</sup> ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Αγόρι 4ετών παραπέμπεται για διερεύνηση σπληνομεγαλίας και αναιμίας (Hb 6.7 gr/dl) που διαπιστώθηκε κατά τη διάρκεια διερευνητικής λαπαροτομής λόγω οξείας κοιλίας. Από το ατομικό του ιστορικό είναι δίδυμος κύηση, 36 εβδομάδων, καισαρική τομή, με βάρος γέννησης: 3kg. Οι γονείς γνώριζαν ότι είναι ετεροζυγώτες αιμοσφαιρινοπαθειών χωρίς να γνωρίζουν το είδος της αιμοσφαιρινοπάθειας και χωρίς να τους έχει δοθεί προγεννητική συμβουλευτική. Κατά την διάρκεια της διερευνητικής λαπαροτομίας το παιδί έλαβε μια με-

τάγγιση. Από την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε ικτερική χροιά επιπεφυκότων, ηπατοσπληνομεγαλία (Ήπαρ: ψηλαφητό +2cm, σπλήν: ψηλαφητός +2cm) με φυσιολογική ανάπτυξη Β.Σ. 21kg (90<sup>η</sup> ΕΘ) ΥΣ:106 cm (75<sup>η</sup> ΕΘ). Από το υπερηχογράφημα κοιλίας: επιβεβαιώθηκε η σπληνομεγαλία (Σπλήν: αυξημένες διαστάσεις 13.5 cm)

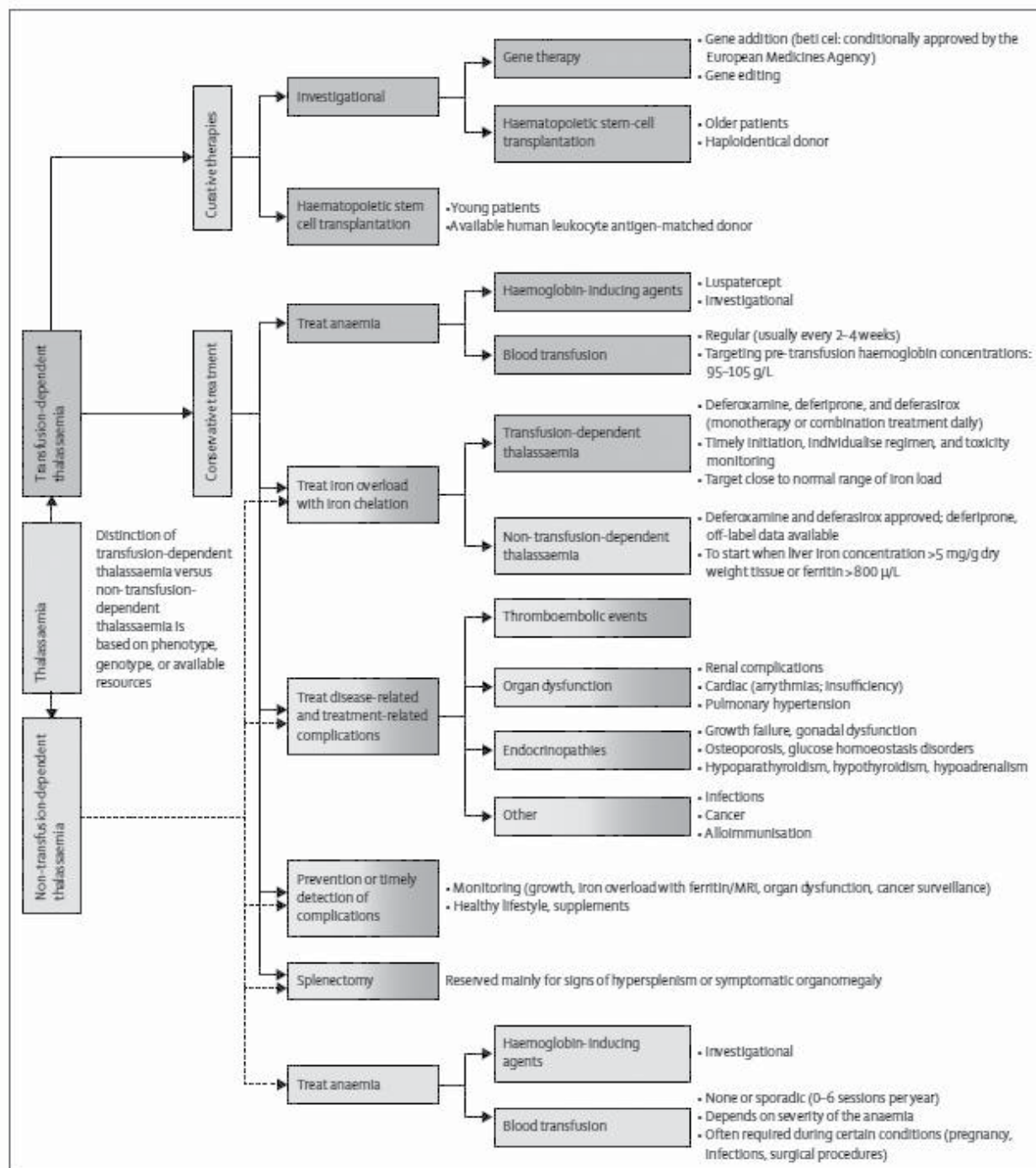
Τι διάγνωση έχει ο ασθενής?

- 1) Β-μεσογειακή αναιμία
- 2) Ομοζυγώτης δρεπανοκυτταρικής αναιμίας
- 3) Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία
- 4) Ετεροζυγώτης Δρεπανοκυτταρικής αναιμίας
- 5) Τίποτα από τα παραπάνω

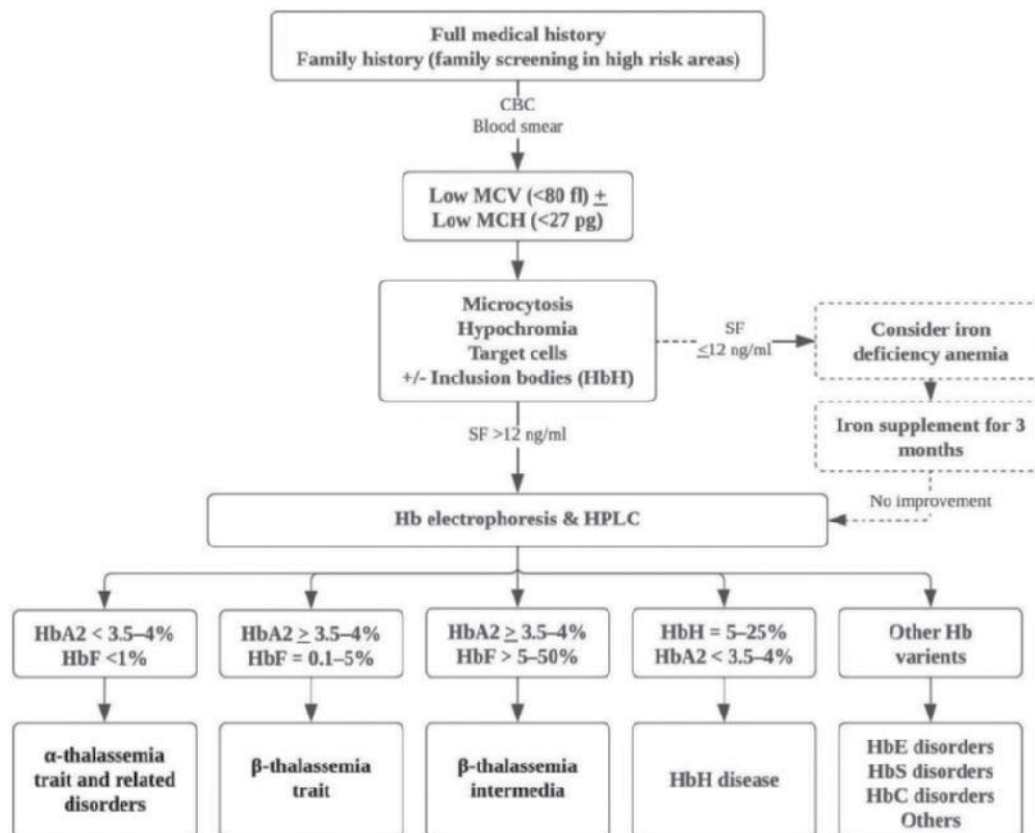
Σωστή απάντηση : Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία

Σχολιασμός απάντησης: Με βάση τα εργαστηριακά αποτελέσματα του πίνακα 4 η μητέρα είναι ετεροζυγώτης δρεπανοκυτταρικής (HbS:33%, HbF:0.2%, θετικό τεστ δρεπάνωσης) ενώ ο πατέρας ετεροζυγώτης β-μεσογειακής αναιμίας (υπόχρωμη MCH:23pg, μικροκυτταρική: MCV:68fl αναιμία Hb:12.7 gr/dl, με αυξημένη HbA2:4.8%). Ο ασθενής έχει μικροδρεπανοκυτταρική

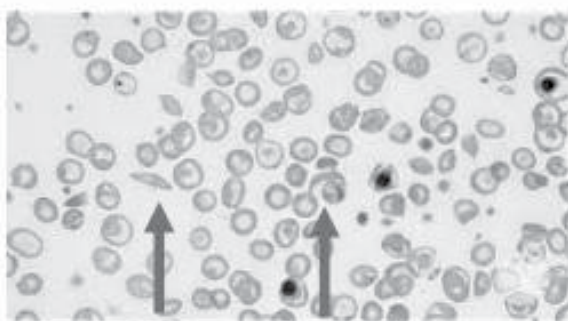




Εικόνα 4. Θεραπεία Μεσογειακής Αναιμίας<sup>5</sup>



**Εικόνα 5.** Αλγόριθμος διερεύνησης Υπόχρωμης Μικροκυτταρικής Αναιμίας 9



**Εικόνα 6.** Περιστατικό 3. Μορφολογία ερυθρών ασθενούς

αναιμία γιατί έχει υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία με HbS: 62%, HbF :16% και HbA2: 4.7%, τεστ δρεπανώ-

σεως θετικό και σπληνομεγαλία. Από την μορφολογία των ερυθροκυττάρων (εικόνα 6) παρατηρούνται δρεπανοκύτταρα και ο γονιδιακός έλεγχος επιβεβαιώνει τη διάγνωση (πίνακας 4).

## Δρεπανοκυτταρική Αναιμία

Η Δρεπανοκυτταρική αναιμία (SCA), ομόζυγη δρεπανοκυτταρική (βS/βS) οφείλεται σε μια σημειακή μετάλλαξη στο κωδικόνιο 6 του φυσιολογικού γονιδίου της β-αλυσίδας (HBB), που αντικαθιστά η θυμίνη μια αδενίνη (A→T) με αποτέλεσμα την παραγωγή βαλίνης (ένα υδρόφοβο αμινοξύ) αντί του γλουταμικού οξέος, που είναι υδρόφιλο. Αν και όλοι οι ασθενείς με SCA παρουσιάζουν την ίδια γενετική βλάβη, η κλινική εικόνα των ασθενών παρουσιάζει μεγάλη κλινική ετερογένεια

**Πίνακας 4.** 3ο ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ, ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ

|                     | ΑΣΘΕΝΗΣ     | ΜΗΤΕΡΑ | ΠΑΤΕΡΑΣ    |
|---------------------|-------------|--------|------------|
| Hb (gr/dl)          | 10,3        | 12,1   | 12,7       |
| Ht (%)              | 32          | 36,2   | 38,1       |
| RBC (100 3/μL)      | 4,79        | 4,33   | 5,56       |
| MCV (fL)            | 67          | 83,6   | 68,4       |
| MCH (pg)            | 23,3        | 28     | 22,7       |
| MCHC (g/dl)         | 32,3        | 32,1   | 33,2       |
| RDW (%)             | 20          | 13,6   | 14         |
| RET (%)             | 3,33        | 1,3    | 1,56       |
| Fer (μg/L)          | 169         | 60     | 124        |
| HbA2 (%)            | 4,7         | 2,3    | 4,8        |
| HbF (%)             | 16,3        | 0,2    | 0,7        |
| HbS (%)             | 62,3        | 33,1   |            |
| Test<br>δρεπανώσεως | Θετικό      | Θετικό |            |
| Genotype            | IVSI-110/βs | βs/N   | IVSI-110/N |

<sup>26,27</sup>. Στην Ελλάδα, η μέση συχνότητα φορέων της νόσου είναι περίπου 1-1,5% με ετερογενή κατανομή. Σε περιοχές με αυξημένη ελονοσία οι συχνότητες κυμαίνονται από 6-23%. Περιοχές με υψηλή συχνότητα είναι η Χαλκιδική (23%) και ο Ορχομενός (20%), ενώ χαμηλότερη συχνότητα (<10%) υπάρχει στην Καρδίτσα, την Άρτα, την Ηλεία, τη Μεσσηνία, τη Βόρεια Εύβοια, τη Λήμνο και τη Μυτιλήνη<sup>28</sup>.

Σύμφωνα με την Πανελλήνια καταγραφή των αιμοσφαιρινοπαθειών το 2015, βρίσκονται εν ζωή 1032 πάσχοντες με SCD, από τους οποίους οι 855 είναι διπλοί ετεροζυγώτες HbS/β-thal και 177 ομοζυγώτες HbS/S<sup>29</sup>. Η θνησιμότητα από δρεπανοκυτταρική αναιμία (SCD) έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια στην παιδική ηλικία, ενώ έχει αυξηθεί στις ηλικίες 20-24 ετών<sup>30</sup>.

Η Δρεπανοκυτταρική αναιμία χαρακτηρίζεται από χρόνια αιμολυτική αναιμία (εξωαγγειακή και ενδοαγγειακή αιμόλυση, με μέση διάρκεια ζωής των παθολογικών ερυθρών 17 ημέρες), β) από αγγειοαποφρακτικές κρίσεις, γ) χρόνιες βλάβες οργάνων, δ) αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις και ε) ψυχοκοινωνικά προβλή-

ματα<sup>4</sup>. Οι ασθενείς παρουσιάζουν οξεία και χρόνια συμπτώματα (εικόνα 7).

Η πιο συχνή επιπλοκή είναι οι αγγειοαποφρακτικές κρίσεις που πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα μέσα σε 30 min από την έναρξη του πόνου. Υπάρχουν δημοσιευμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα από το Υπουργείο Υγείας (2018)<sup>31</sup>. Η πιο συχνή αιτία θανάτου στη Δρεπανοκυτταρική Νόσο είναι το οξύ θωρακικό σύνδρομο (ACS)<sup>32</sup>. Πάνω από τα μισά παιδιά με ομόζυγο SCD (HbSS) εμφανίζουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο ACS την πρώτη δεκαετία της ζωής τους<sup>33</sup>. Στο πίνακα 5 αναφέρονται τα πιο συχνά οξεία συμβάματα και η αρχική τους αντιμετώπιση.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών συνοψίζεται στον πίνακα 6. Περιλαμβάνει την υδροξυουρία, L-γλουταμίνη, voxelator<sup>34</sup>. Χημειοπροφύλαξη με αντιβίωση (αμοξικιλίνη) συστήνεται στα παιδιά από ηλικίας 2 μηνών έως και 5 ετών λόγω λειτουργικής ανατομικής ασπληνίας σε δόση 125mgx2/ημέρα για παιδιά <3 ετών και δόση 250 mgx2/ημέρα για παιδιά 3-5 ετών<sup>35</sup>. Μια από τις σοβαρές επιπλοκές της Δρεπανοκυτταρι-

|                                                                                                                                                                       | ΕΚΤΙΜΗΣΗ / ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Επώδυνες Αγγειοαποφρακτικές κρίσεις (δακτυλίτιδα, μεταφύσεις μακρών οστών, σπονδυλική στήλη, πύελο, στέρνο, πλευρές, γνάθο, μεσεντέρια αγγεία, κλπ)                   | ΑΜΕΣΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ – ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΒΑΡΥΤΗΤΑ   |
| Πυρετός και λοίμωξη (σηψαιμία, πνευμονία, μηνιγγίτιδα, οστεομυελίτιδα)                                                                                                | ΑΜΕΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ, ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΕΠΙ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ |
| Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια                                                                                                                                              | ΑΜΕΣΗ                                               |
| Πριαπισμός                                                                                                                                                            | ΑΜΕΣΗ ΙΔΙΩΣ ΑΝ ΕΠΙΜΕΝΕΙ >1 ΩΡΑ                      |
| Οξύ ικτερικό επεισόδιο (Χολολιθίαση, Χολοκυστίτιδα, ενδοηπατική χολόσταση)                                                                                            | ΑΜΕΣΗ                                               |
| Κρίση Ηπατικού εγκλωβισμού                                                                                                                                            | ΑΜΕΣΗ                                               |
| Οξεία Αναιμία (απλαστικής ή αιμολυτικής αιτιολογίας)                                                                                                                  | ΑΜΕΣΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ / ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΒΑΡΥΤΗΤΑ      |
| Κρίση Σπληνικού εγκλωβισμού                                                                                                                                           | ΑΜΕΣΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ                                  |
| Οξύ θωρακικό σύνδρομο                                                                                                                                                 | ΑΜΕΣΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ                                  |
| Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο                                                                                                                                         | ΑΜΕΣΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ                                  |
| Πολυοργανική Ανεπάρκεια                                                                                                                                               | ΑΜΕΣΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ                                  |
| Οξέα οφθαλμολογικά συμβάματα (Υφαιμα, απόφραξη κεντρικής αρτηρίας αμφιβληστροειδούς, κογχικές και περικογχικές μολύνσεις, έμφρακτα κόγχου, σύνδρομο συμπίεσης κόγχου) | ΑΜΕΣΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ / ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΒΑΡΥΤΗΤΑ   |

**Εικόνα 7.** Οξέα και χρόνια συμβάματα<sup>31</sup>(Υπουργείο Υγείας 2018, Θεραπευτικά πρωτόκολλα )

κής νόσου είναι τα έμφρακτα του σπλήνα, που οδηγεί σε λειτουργική ασπληνία στο 94% των ασθενών με SCD. Σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών μια λοίμωξη από μικρόβια με κάψα όπως (πνευμονιόκκοκος, μηνιγγιτιδόκκοκος, αιμόφιλος) μπορεί να οδηγήσει σε μικροβιαιμία και θάνατο σε λιγότερο από 24 ώρες.<sup>36</sup>

### **Κριτήρια παραπομπής για εισαγωγή σε ασθενή με SCD**

- 1) Εμπύρετο >38°C
- 2) Έντονη ωχρότητα
- 3) Θωρακικό άλγος ± δύσπνοια
- 4) Σοβαρό κοιλιακό άλγος
- 5) Διαρροϊκές κενώσεις με εμέτους και αφυδάτωση
- 6) Πριαπισμός >30 min
- 7) Νευρολογικές διαταραχές

### **Κριτήρια για κατ'οίκον παρακολούθηση σε ασθενή με SCD**

1. Δυσκολία σίτισης
2. Ρινίτιδα, Βήχας , συμπτώματα από ανώτερο αναπνευστικό
3. Οστικά άλγη που υφίστανται με από του στόματος αναλγητικά
  - Ενυδάτωση
  - Παρακεταμόλη , NSAIDS
  - Ζεστό μπάνιο

Ολοκληρώνοντας το κεφάλαιο της Δρεπανοκυτταρικής Αναιμίας θα αναφερθούμε στο τι περιλαμβάνει ο ρόλος του παιδίατρου στην παρακολούθηση των παιδιών με Δρεπανοκυτταρική αναιμία:

- 1) Κλινική εκτίμηση: όπως και στους ασθενείς με Μεσογειακά σύνδρομα είναι απαραίτητη η καταγραφή

**Πίνακας 5. ΣΥΧΝΑ ΟΞΕΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**

| Οξέα Συμβάματα                                                                                                                                     | Αρχική Αντιμετώπιση                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Αγγειοαποφρακτική κρίση                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Αξιολόγηση άλγους με ειδικά εργαλεία</li> <li>-Χορήγηση αναλγητικών μέσα σε 30-60 min από την έναρξη του άλγους</li> <li>-Αποφυγή ψύχους</li> <li>-Ενυδάτωση αλλά αποφυγή υπερενυδάτωσης</li> <li>-Δ/Δ ανάλογα με την εντόπιση του άλγους (σηπτική αρθρίτιδα, σπληνικός εγκλωβισμός)</li> </ul> |
| Οξύ Θωρακικό Σύνδρομο<br><br>✓ εμπύρετο & νέα διήθηση στην Ro θώρακα ± ευρήματα από το αναπνευστικό<br><br>Αίτια: έμφακτο, λοίμωξη, λιπώδης εμβολή | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Εισαγωγή στο νοσοκομείο</li> <li>- Διατήρηση SpO<sub>2</sub>&gt;95%</li> <li>- Αποφυγή υπερενυδάτωσης</li> <li>-Αναπνευστική φυσιοθεραπεία</li> <li>-Έναρξη αντιβιοτικών ευρέους φάσματος</li> <li>-Μετάγγιση ή Αφαιμάξη ή Αφαιμαξομετάγγιση ανάλογα με οδηγίες παιδοαιματολόγου</li> </ul>     |
| Πυρετός                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Καλλιέργειες αίματος</li> <li>- Αντιβιοτική αγωγή ευρέους φάσματος μέσα σε 30 min από έναρξη εμπυρέτου</li> <li>- Αποκλεισμό Γρίπης</li> <li>-Δ/Δ σοβαρών λοιμώξεων (π.χ. οστεομυελίτιδα)</li> <li>-Εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου</li> </ul>                     |
| Σπληνικός Εγκλωβισμός                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Αυξημένη πιθανότητα σε &lt;5 ετών παιδιά</li> <li>-Εκπαίδευση γονέων για ψηλάφηση σπλήνα</li> <li>-Εκτίμηση μεγέθους σπληνός σε κάθε επίσκεψη</li> <li>-Ένδειξη για απλή μετάγγιση</li> <li>- Σύσταση για σπληνεκτομή ή έναρξη συστηματικών μεταγγίσεων</li> </ul>                              |
| Απλαστική κρίση                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Αναιμία με χαμηλά ΔΕΚ</li> <li>-Λοίμωξη από Parvo 19 είναι η πιο συχνή αιτία</li> <li>-Ισχυρή ένδειξη για απλή μετάγγιση ΣΕΑ</li> </ul>                                                                                                                                                         |
| Αγγειακό Εγκεφαλικό                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Ετήσιο ΔιακρανιακόDoppler από 2-16 ετών</li> <li>-Σε ισχυρή υποψία MRI/MRA/CT</li> <li>- Συχνότερο τα ισχαιμικά από τα αιμορραγικά</li> <li>- Ένδειξη αφαιμαξομεταγγίσεων</li> <li>- Δευτερογενής πρόληψη με συστηματικές μεταγγίσεις</li> </ul>                                                |

των καμπυλών ανάπτυξης οι οποίες μπορούν να επηρεαστούν από τη χρόνια αναιμία και την υποξία, και επιπλέον σημαντική καταγραφή των ορόσημων ψυχοκινητικής εξέλιξης για αποκλεισμό πιθανών σιωπηλών

εμφράκτων.

2) Εμβολιαστικό πρόγραμμα: Τα παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία εμβολιάζονται σύμφωνα με το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού και επιπλέον χρή-



**Πίνακας 6. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΕΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟ FDA)**

| Φάρμακο                 | Ενδείξεις                                                                                                                                              | Μηχανισμός δράσης                                                                                                                                                                                                         | Δόση                                                                                           | Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες                                                                                                                                               |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Υδροξουρία</b>       | 1998:Ενήλικες για μείωση των επώδυνων κρίσεων<br><br>2017: Παιδιά >2 ετών για μείωση :<br><br>1) των επώδυνων κρίσεων<br><br>2) ανάγκη για μεταγγίσεις | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Αύξηση της HbF</li> <li>- Μείωση της φλεγμονής (Μείωση WBC&amp;PLT)</li> <li>- Μείωση έκφρασης μορίων προσκόλλησης</li> <li>- Αύξηση παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου</li> </ul> | Έναρξη με 20mg/kg (max δόση 30-35 mg/kg)                                                       | Ουδετεροπενία (13%)<br><br>Θρομβοπενία (7%)<br><br>Ναυτία (3%)                                                                                                              |
| <b>L-γλουταμίνη</b>     | 2017 : ενήλικες και παιδιά (>5 ετών ) για μείωση των σοβαρών επιπλοκών (κρίσεις , οξύ θωρακικό)                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Αύξηση του NAD στα δρεπανοκύτταρα</li> <li>- Μείωση του οξειδωτικού στρες στα ερυθροκύτταρα</li> </ul>                                                                           | Δόση ανάλογα του βάρους:<br><br><30 kg: 5grBID<br><br>30-65kg: 10gr BID<br><br>>65kg: 15gr BID | Δυσκοιλιότητα (21%)<br><br>Ναυτία (19%)<br><br>Κοιλιακό άλγος (17%)<br><br>Κεφαλαλγία (18%)<br><br>Βήχας (16%)                                                              |
| <b>Voxelektor (FDA)</b> | 2019:Ενήλικες και παιδιά >12 ετών για αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης                                                                                | Αλλοστερικός τροποποιητής της αιμοσφαιρίνης:<br><br><ul style="list-style-type: none"> <li>- Μείωση της αιμόλυσης</li> <li>- Μείωση του ποσοστού της Hb που πολυμερίζεται</li> </ul>                                      | 1500mg/ημέρα pos                                                                               | Κεφαλαλγία (26%)<br><br>Διάρροια (20%)<br><br>Ναυτία (19%)<br><br>Κοιλιακό άλγος (17%)<br><br>Κεφαλαλγία (19%)<br><br>Εξάνθημα (14%)<br><br>Πυρετός(12%)<br><br>Κόπωση(14%) |



ζουν ανοσοποίησης με PPSV23 >2 ετών, MenACWY>2 μηνών και με MenB-4C> 6 εβδομάδων ως ομάδα υψηλού κινδύνου καθώς και με ετήσιο αντιγριπικό εμβολιασμό.

3) Οδηγίες διατροφής: ακολουθούν τις διατροφικές οδηγίες των υγιών παιδιών αντίστοιχης ηλικίας με έμφαση σε φρούτα και λαχανικά (λόγω αντιοξειδωτικών) και αποφυγή τροφών με σίδηρο

4) Σε επώδυνες κρίσεις πρέπει να δίνονται οδηγίες για άμεση έναρξη NSAIDs και ενυδάτωση καθώς και αποφυγή έκθεσης ψύχους που αποτελεί αίτιο εκδήλωσης αγγειοαποφρακτικής κρίσης

5) Λοιμώξεις: αντιμετωπίζονται επιθετικά με αντιβιοτικά ευρέους φάσματος για αιμόφιλο, πνευ-

μονιόκκοκο, σταφυλόκοκο, μηνιγγιτιδόκοκο και σαλμονέλα. Σύσταση για διακοπή υδροξυουρίας. Επί έντονης χωρότητα, αδυναμία ή/και παρατεινόμενη δεκατική πυρετική κίνηση χρήζουν άμεσης εκτίμησης με γενική αίματος για πιθανή αιμολυτική κρίση ή σπληνικό/ηπατικό εγκλωβισμό.

Ο ρόλος του παιδίατρο ΔΕΝ περιλαμβάνει την αντιμετώπιση-θεραπεία της αναιμίας, και των επιπλοκών της. Τα προηγούμενα ανήκουν στην αρμοδιότητα του παιδοαιματολόγου. Είναι απαραίτητη η συνεργασία του παιδοαιματολόγου με τον παιδίατρο στα παιδιά με χρόνια αιματολογικά νοσήματα όπως Μεσογειακή Αναιμία και πολύ περισσότερο στα παιδιά με Δρεπανοκυτταρική νόσο ■

## ABSTRACT

### Monitoring of pediatric patients with Thalassemia- clinical cases

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

Hemoglobinopathies are a heterogeneous group of hereditary blood diseases, characterized by one or more genetic disorders of the structure and composition of the globin protein chains. Thalassemia and Sickle Cell anemia are inherited with the autosomal recessive manner. Despite the improvement of lab-

oratory and molecular methods, early diagnosis and precise monitoring of patients remains a challenge in some cases. Three interesting cases that escaped diagnosis are presented in this article. Moreover the role of Paediatricians in monitoring patients with hemoglobinopathies is mentioned.

**KEY WORDS: hemoglobinopathies, diagnosis, Pediatric monitoring**

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weatherall D.J. "Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias." *Nat Rev Genet* 2001;2:245-255.
2. Steinberg M.H. "Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia." *Scientific World Journal* 2009;9: 46-67.
3. Traeger-Synodinos J., C.L. Harteveld, J.M. Old, M. Petrou, R. Galanello, P. Giordano, M. Angastioniotis, et al. "EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies." *Eur J Hum Genet* 2014;23(4): 426-437.
4. Λαδής Β. ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ-ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ, 2019
5. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassemia. *Lancet*. 2022;399(10343):2310-2324.
6. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Beta-Thalassemias. *N Engl J Med* 2021; 384: 727-43.
7. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD.

- Thalassaemia. *Lancet* 2018; 391: 155-67.
8. Asadov, C.; Alimirzoeva, Z.; Mammadova, T.; Aliyeva, G.; Gafarova, S.; Mammadov, J. Beta-Thalassemia intermedia: A comprehensive overview and novel approaches. *Int. J. Hematol.* 2018; 108: 5-21.
9. Hwazen ShashNon-Transfusion-Dependent Thalassemia: A Panoramic Review *Medicina* 2022;58(10):1496.
10. Ballas SK, Zeidan AM, Duong VH, DeVaux M, Heeney MM. The effect of iron chelation therapy on overall survival in sickle cell disease and beta-thalassemia: a systematic review. *Am J Hematol.* 2018; 93: 943-52.
11. Farmakis D, Giakoumis A, Angastiniotis M, Eleftheriou A. The changing epidemiology of the ageing thalassaemia populations: a position statement of the Thalassaemia International Federation. *Eur J Haematol* 2020; 105: 16-23.
12. Musallam K., Vitrano A., Meloni A., Pollina S., Karimi M., El-Beshlawy A., et al. Survival and causes of death in 2033 patients with non-transfusion-dependent beta-thalassemia. *Haematologica* 2021; 106: 2489-92.
13. Καττάμης Χ. "Διαχρονική εξέλιξη της μελέτης και αντιμετώπισης της Μεσογειακής αναιμίας." *Δελτίο Α'Παιδ. Κλιν. Παν/μίου Αθηνών.* 2004;51 (23): 229-239
14. Cappellini M., Cohen A.<sup>2</sup>, Porter J., Taher A., Viprakasit V., et al. Guidelines for the management of TDT. 3rd ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2014.
15. Oikonomidou PR, Rivella S. What can we learn from ineffective erythropoiesis in thalassemia? *Blood Rev* 2018; 32: 130-43.
16. Kattamis A, Papassotiriou I, Palaiologou D, Filia Apostolaki F., Galani A, Ladis V., et al. The effects of erythropoietic activity and iron burden on hepcidin expression in patients with thalassemia major. *Haematologica* 2006; 91: 809-12.
17. Rivella S. Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia. *Blood* 2019; 133: 51-58.
18. Waye JS, Chui DHK. The  $\alpha$ -globin gene cluster: genetics and disorders. *Clin Invest Med.* 2001; 24(2):103-109.
19. Fucharoen S, Viprakasit V. HbH disease: clinical course and disease modifiers. *Hematology.* 2009; ASH Education Program Book
20. Papassotiriou I, Traeger-Synodinos J, Kanavakis E., Karagiorga M., Stamoulakatou A, Kattamis C. Erythroid marrow activity and haemoglobin H levels in haemoglobin H disease. *Journal of Pediatric Hematology Oncology.* 1998; 20:539-544.
21. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001; 79(8):704-712.
22. Καναβάκης, Joanne Traeger-Συνοδινού, Βαρβάρα Ντούνα. Α- Μεσογειακή αναιμία, αιμοσφαιρινοπάθεια Η και ασταθείς α-αλυσίδες. *haema* 2011; 2(3): 254-261.
23. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Beta-Thalassemias. *N Engl J Med* 2021; 384: 727-43.
24. Taher AT, Bou-Fakhredin R, Kattamis A, Viprakasit V, Cappellini M. 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.
25. Musallam KM, Bou-Fakhredin R, Cappellini MD, Taher AT. 2021 update on clinical trials in beta-thalassemia. *Am J Hematol* 2021; 96: 1518-31.
26. Brousseau DC, Owens PL, Mosso AL, Panepinto JA, Steiner CA. Acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease. *JAMA.* 2010; 303(13):1288-1294.
27. Marotta C.A., J.T. Wilson, B.G. Forget and S.M. Weissman. "Human beta-globin messenger RNA. III. Nucleotide sequences derived from complementary DNA." *J Biol Chem* 1977; 252(14): 5040-5053.
28. Kattamis C. "Screening for Hemoglobinopathies (Thalassemias and Other Abnormal Hemoglobins)." In Bickel, H., Guthrie, R., Hammarsen, G. (Ed.) *Neonatal screening for inborn errors of metabolism*, 1980; 133-147. Springer Berlin, Heidelberg.
29. Voskaridou E., Kattamis A., Fragodimitri C., Kourakli A, Chalkia P., Diamantidis M., et al National registry of hemoglobinopathies in Greece: updated demographics, current trends in affected births, and causes of mortality. *Ann Hematol.* 2019; 98(1):55-66.
30. Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999-2009).

- PediatrBloodCancer. 2013; 60(9):1482–6.
31. Υπουργείο Υγείας, Θεραπευτικά πρωτόκολλα για τη Δρεπανοκυτταρική Αναιμία 2018
32. Beck C. et al Canadian guidelines Paediatrics & Child Health, 2022
33. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood 1995; 86:776–783.
34. Brandow AM. and Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. Journal of Hematology & Oncology 2022;15(1):20.
35. Gaston MH, Verter JL, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. N Engl J Med. 1986; 314(25):1593–1599.
36. Pai VB, Nahata MC. Duration of penicillin prophylaxis in sickle cell anemia: issues and controversies. Pharmacotherapy 2000;20:110-117.

## Προβλήματα διαταραχών πήξης/αιμόστασης στην καθημερινή παιδιατρική πράξη

Ελένη Περγάντου-Συντονίστρια Διευθύντρια  
Αικατερίνη Μιχαλοπούλου-Επιμελήτρια Α'

Κέντρο Αιμορροφιλίας/Μονάδα Αιμόστασης και Θρόμβωσης για Παιδιά και Εφήβους, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαδικασία της αιμόστασης περιλαμβάνει ένα σύνολο πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των κυττάρων του αίματος και του ενδοθηλίου των αγγείων, με τελικό στόχο τον έλεγχο της αιμορραγίας. Οι διαταραχές της αιμόστασης διακρίνονται σε α) κληρονομικές, που οφείλονται σε ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία συγκεκριμένων παραγόντων της πήξης

και β) επίκτητες. Σε αυτό το άρθρο παρουσιάζονται πέντε ενδιαφέροντα περιστατικά διαταραχών της πήξης/αιμόστασης σε παιδιατρικούς ασθενείς που αφορούν την καθημερινή κλινική πρακτική και αναλύεται η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγισή τους.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΕΙΑΣ: αιμόσταση, παιδιατρικοί ασθενείς, καθημερινή παιδιατρική πράξη**

Η διαδικασία της αιμόστασης περιλαμβάνει ένα σύνολο πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ κυττάρων του αίματος και του ενδοθηλίου των αγγείων, με τελικό στόχο τον έλεγχο της αιμορραγίας.<sup>1</sup> Λαμβάνει χώρα σε σημεία όπου υπάρχει τραυματισμός και λύση της συνέχειας του αγγειακού ενδοθηλίου, ενώ παράλληλα λειτουργούν αντιρροπιστικοί μηχανισμοί με σκοπό την παρεμπόδιση της θρόμβωσης. Στην επίτευξη της αιμόστασης συμμετέχουν ταυτόχρονα, δυναμικά και αρμονικά το ενδοθήλιο των αγγείων, τα αιμοπετάλια και οι παράγοντες της πήξης.<sup>2</sup>

Για περιγραφικούς λόγους η αιμόσταση περιγράφεται στα εξής στάδια<sup>2,3</sup> (Εικόνα 1)

1) Πρωτογενής αιμόσταση: Περιλαμβάνει τη σύσπασση του τραυματισμένου αγγείου και τη δημιουργία του πρωτογενούς αιμοπεταλιακού θρόμβου (λευκός θρόμβος).

2) Δευτερογενής αιμόσταση: Περιλαμβάνει τη δημιουργία ενός πλέγματος ινώδους που σταθεροποιεί το θρόμβο (θρόμβος ινικής). Στη διαδικασία συμμετέχουν οι παράγοντες πήξης, αλλά και οι φυσικοί ανασταλτές.

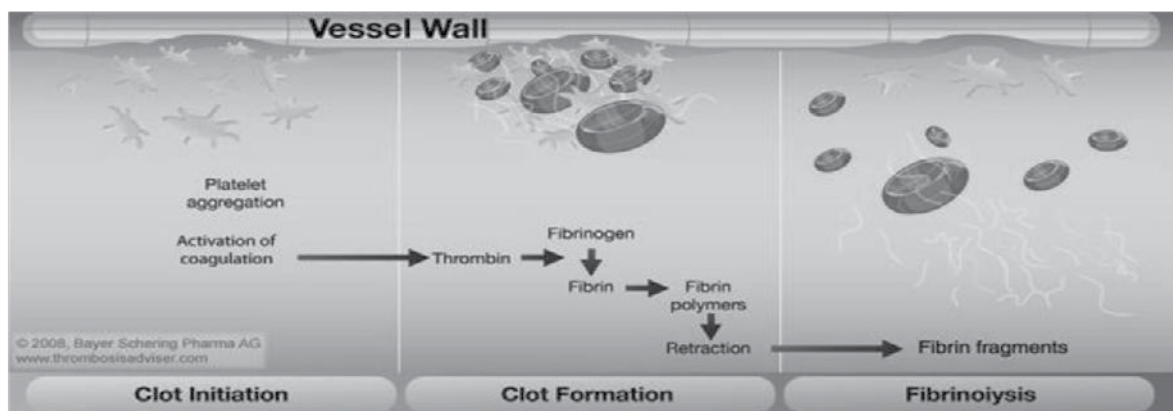
3) Ινωδολύση: Διαδικασία που αποτρέπει την υπερβολική δημιουργία θρόμβου και μεσολαβεί στη διάλυσή του.

### Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ελένη Περγάντου, Συντονίστρια Διευθύντρια

Κέντρο Αιμορροφιλίας/Μονάδα Αιμόστασης και Θρόμβωσης για Παιδιά και Εφήβους, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

Email: hpergantou@gmail.com, Τηλ: 2132013756



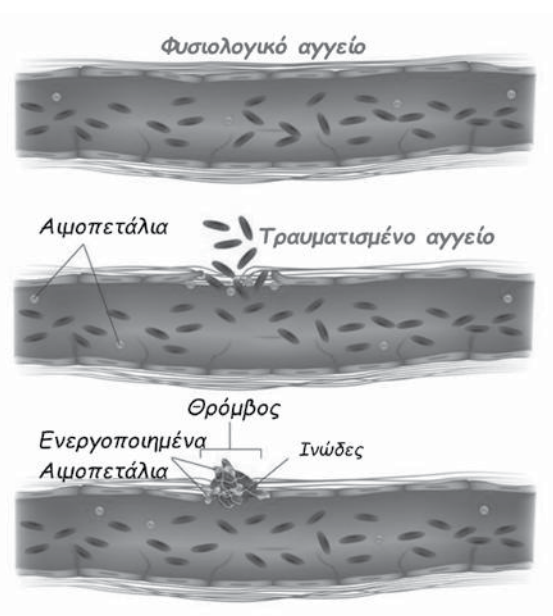
**Εικόνα 1 :** Τα στάδια αιμόστασης. [www.thrombosisadviser.com](http://www.thrombosisadviser.com), Bayer Schering Pharma AG, 2008

### 1. Πρωτογενής Αιμόσταση.

Περιλαμβάνει τη σύσπαση του τραυματισμένου αγγείου και τη δημιουργία του πρωτογενούς αιμοπεταλιακού θρόμβου.

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες η ενδοαυλική επιφάνεια του αγγείου είναι κατ' εσχόλην αντιθρομβωτική. Ειδικότερα, το άθικτο ενδοθήλιο ευοδώνει την αγγειοδιαστολή, αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων προλαμβάνοντας τη θρόμβωση. Ο τραυματισμός ενός αγγείου προκαλεί την άμεση συστολή του μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η οποία αφενός περιορίζει την απώλεια αίματος, αφετέρου επιταχύνει την έναρξη της αιμοστατικής διαδικασίας. Ο μηχανισμός συστολής του αγγείου είναι πολύ γρήγορος και σε πολύ μικρά αγγεία αρκεί για να ελεγχθεί η αιμορραγία, είναι όμως ανεπαρκής σε περίπτωση εκτεταμένου τραυματισμού. Στο ενδοθήλιο άλλωστε συντίθενται και εκκρίνονται πληθώρα πρωτεϊνών[όπως το κολλαγόνο, η προστακυκλίνη, t-PA, PAI-1, ο παράγοντας VIII, ο παράγοντας von Willebrand (vWF)], που είναι σημαντικοί σε διάφορες φάσεις της αιμόστασης.

Άμεσα, σχεδόν ταυτόχρονα με τη συστολή του αγγείου, αρχίζει η διαδικασία παραγωγής του πρωτογενούς αιμοπεταλιακού θρόμβου, με την προσκόλληση, την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων στο σημείο της ενδοθηλιακής βλάβης, με τη μεσολάβηση του VWF, αλλά και του περιεχομένων των κοκκίων των αιμοπεταλίων (που περιέχουν ADP, TxA2, VWF, ινωδογόνο κλπ).<sup>1</sup> Ο θρόμβος που σχηματίζεται με τη διαδικασία της πρωτογενούς αιμόστασης ονομάζεται «λευκός θρόμβος», γιατί στο εσωτερικό του δεν



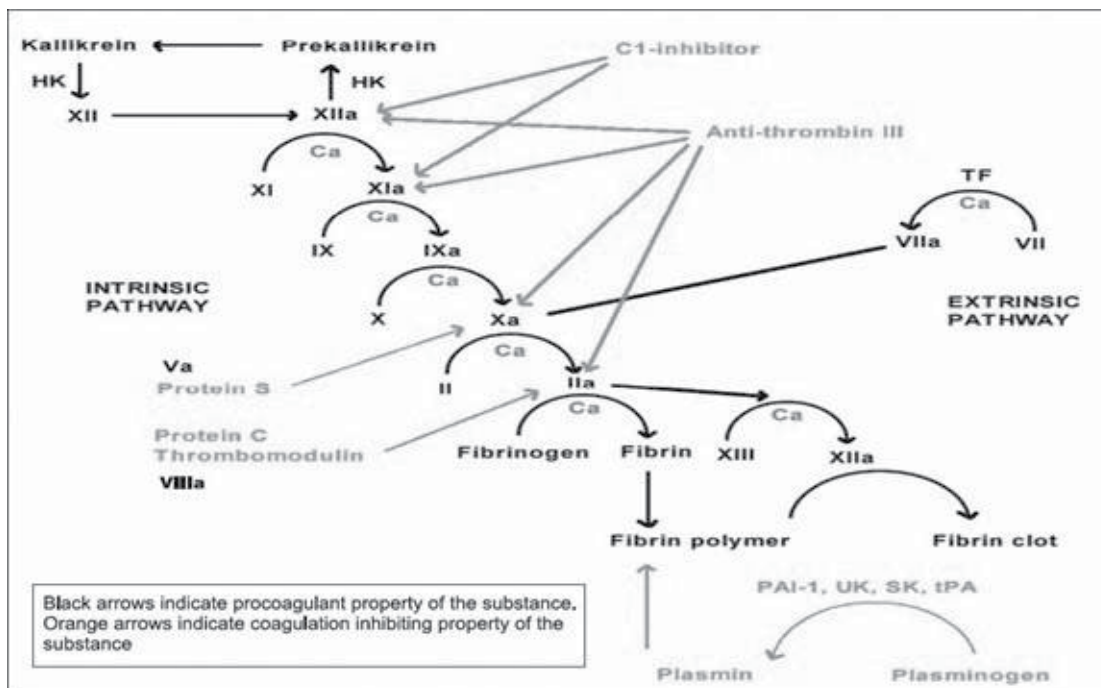
**Εικόνα 2:** Η διαδικασία της πρωτογενούς αιμόστασης  
*Hemophilia in Pictures /WFH edition 2005*

έχουν ακόμα παγιδευτεί ερυθροκύτταρα.<sup>3</sup> (Εικόνα 2)

### 2. Δευτερογενής αιμόσταση.

Περιλαμβάνει τη δημιουργία ενός πλέγματος ινών που σταθεροποιεί το θρόμβο (θρόμβος ινικής). Στη διαδικασία συμμετέχουν οι παράγοντες πήξης, αλλά και οι φυσικοί ανασταλτές της πήξης.

Το κλασικό μοντέλο της πήξης περιγράφει έναν «καταρράκτη» από αντιδράσεις, που αποτελούν τη διαδο-



**Σχήμα 1:** Δευτερογενής αιμόσταση-Κλασικό μοντέλο του καταρράκτη της πήξης<sup>3</sup>

χική ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξης μέσω 2 ξεχωριστών οδών: την ενεργοποίηση της «εξωγενούς» οδού μέσω ενεργοποίησης του ιστικού παράγοντα (TF) και του VII την ενεργοποίηση της «ενδογενούς οδού» μέσω του συστήματος επαφής και των παραγόντων XII, XI, IX, VIII. Η κοινή οδός (κοινή για εξωγενή και ενδογενή οδό) περιλαμβάνει τους παράγοντες X, V, II, I και καταλήγει στην παραγωγή θρομβίνης (IIa) και ινώδους, το οποίο μετατρέπεται σε αδιάλυτο θρόμβο (ινική) με την επίδραση του παράγοντα XIII.<sup>2,3</sup> (Σχήμα 1)

Οι φυσιολογικοί ανασταλτές του μηχανισμού πήξης ρυθμίζουν και ελέγχουν τη διαδικασία του σχηματισμού θρόμβου, έτσι ώστε αυτός να περιορίζεται στο σημείο της βλάβης αλλά και να λύεται ικανοποιητικά, όταν αυτό απαιτείται. Περιλαμβάνουν i) την αντιθρομβίνη (AT) που αναστέλλει τη θρομβίνη και τους IXa, Xa, XIa, ii) τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI) που αναστέλλει τον ιστικό παράγοντα (TF), και iii) το σύμπλοκο πρωτεΐνης C (PC), πρωτεΐνης S (PS) και θρομβομοντουλίνης (TM) που αναστέλλει τους Va, VIIIa. Και τα 3 συστήματα φυσικών ανασταλτών αναστέλλουν τελικά την παραγωγή θρομβίνης και την

υπερπαραγωγή θρόμβων.<sup>3</sup>(Σχήμα 1)

### 3) Μηχανισμός ινωδόλυσης

Πρόκειται για ένα σύνολο ενζύμων και αναστολέων που αποτελούν τον κύριο μηχανισμό που προστατεύει από θρόμβωση. Περιλαμβάνει ένα ανενεργό προένζυμο, το πλασμινογόνο (Plg) το οποίο αφού μετατραπεί σε ενεργό ένζυμο (πλασμίνη) διασπά την ινική σε διαλυτά προϊόντα. Η ενεργοποίηση του Plg γίνεται κυρίως από τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA) που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η πλασμίνη διασπά το ινωδογόνο (ινωδογονόλυση), και το ινώδες (ινωδόλυση), και τα προϊόντα αυτών των διασπάσεων είναι τα FDP's και τα D-dimers.

Ανασταλτές του ινωδολυτικού μηχανισμού είναι i) ο ανασταλτής 1 του πλασμινογόνου (PAI-1) που παράγεται στο ενδοθήλιο των αγγείων και στο ήπαρ και αναστέλλει τον t-PA, ii) η α2 -αντιπλασμίνη που είναι αναστολέας της πλασμίνης.

B. Εργαστηριακή διερεύνηση διαταραχών αιμόστασης<sup>2</sup>(Πίνακας 1)



## 1. Διερεύνηση πρωτογενούς αιμόστασης

1) Επίχρισμα περιφερικού αίματος (Αιμοπετάλια =  $150.000-400.000/\text{mm}^3$ )

Η εκτίμηση του αριθμού των αιμοπεταλίων δεν πρέπει να γίνεται μόνο με τους αυτόματους αναλυτές, αλλά και με επίχρισμα περιφερικού αίματος στο μικροσκόπιο, προκειμένου να συνεκτιμηθεί το μέγεθος, η παρουσία σωρών και άλλων μορφολογικών αλλοιώσεων (πχ γιγάντια αιμοπετάλια όπως επί θρομβασθένειας Bernard-Soulier, κληρονομικής θρομβοπενίας MYH9 κλπ)

2) Χρόνος ροής

Αποτελεί ιστορικά μέθοδο in vivo εκτίμησης της αιμοπεταλιακής λειτουργίας. Πρακτικά έχει αντικατασταθεί με την εκτίμηση της ολικής αιμοπεταλιακής λειτουργίας με τους αναλυτές PFA-100 και PFA-200 σε ολικό αίμα. Ελέγχονται οι διαταραχές λειτουργικότητας αιμοπεταλίων (θρομβασθένειες Glanzmann, Bernard-Soulier), αλλά και η δράση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη)

3) Διερεύνηση αιμοπεταλιακής λειτουργίας

Γίνεται με φωτομετρική μέτρηση της ικανότητας διαφόρων ουσιών που δρουν ως αγωνιστές να επάγουν invitro την ενεργοποίηση και συσσωρευση των αιμοπεταλίων. Χρησιμοποιείται πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια. Με την προσθήκη διαφόρων αγωνιστών (επινεφρίνη, κολλαγόνο, ριστοσετίνη, ανάλογο θρομβίνης, ADP) τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται ή όχι. Στη θρομβασθένεια Glanzmann τα αιμοπετάλια του ασθενούς δεν αντιδρούν σε κανέναν αγωνιστή, πλην της ριστοσετίνης. Αντίθετα στη θρομβασθένεια Bernard-Soulier το δείγμα των αιμοπεταλίων του ασθενούς δεν αντιδρά μόνο στη ριστοσετίνη, ενώ αντιδρά φυσιολογικά στους υπόλοιπους αγωνιστές.<sup>2</sup>

## 2. Διερεύνηση δευτερογενούς αιμόστασης

1) Χρόνος προθρομβίνης (PT), (φ.τ.: 10-14''), **INR= 0.8-1.2**

Με το PT ελέγχεται η δραστηριότητα των παραγόντων πήξης της εξωγενούς και της κοινής οδού αιμόστασης (VII, X, V, II, I). Το INR είναι ένας διεθνής κανονικοποιημένος λόγος (International Normalized Ratio) που ουσιαστικά έχει θεσπιστεί από τον WHO ώστε να υπάρχει δυνατότητα σύγκρισης μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων που χρησιμοποιούν διαφορετικά αντι-

δραστήρια όσον αφορά στις τιμές του PT, και χρησιμοποιείται κυρίως για την παρακολούθηση ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά.

2) Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT), (φ.τ.: 20-40'')

Με το APTT ελέγχεται η δραστηριότητα των παραγόντων πήξης της ενδογενούς και της κοινής οδού αιμόστασης (XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I). Κλασικά, π.χ. στους ασθενείς με αιμορροφιλία A και B, το APTT βρίσκεται παρατεταμένο λόγω ανεπάρκειας των παραγόντων VIII, και IX, αντίστοιχα.

3) Χρόνος θρομβίνης (TT), (φ.τ.: 11-16'')

Με το TT ελέγχεται η ανεπάρκεια του ινωδογόνου και η δυσινωδογοναιμία. Επίσης διαπιστώνεται παράταση TT σε παρουσία ηπαρίνης στο δείγμα, αλλά και επί παρουσίας FDP's.

4) Ποσοτικός προσδιορισμός ινωδογόνου (I), (φ.τ.: 200-400mg%)

Ελέγχεται σε περιπτώσεις υποϊνωδογοναιμίας.

5) Μέτρηση παραγόντων πήξης (φ.τ.: 50-150%)

Οι εξετάσεις παραγόντων πήξης χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν την επί τοις εκατό (%) δραστηριότητα των επιμέρους παραγόντων πήξης σε δείγματα ασθενών. Ελέγχονται οι παράγοντες XII, XI, X, IX, VIII, VII, V, II και VWF. Αξίζει να σημειωθεί ότι όλοι οι παράγοντες πήξης είναι ηπατοεξαρτώμενοι, γιατί συντίθενται στο ήπαρ, πλην του VIII και του vWF που συντίθενται και αποθηκεύονται στο αγγειακό ενδοθήλιο. Επιπλέον, οι παράγοντες II, VII, IX, X είναι βιταμινο K- εξαρτώμενοι, γιατί συντίθενται στο ήπαρ και χρειάζεται η καρβοξυλίωσή τους μέσω της βιταμίνης K προκειμένου να είναι δραστικοί.

Έτσι είναι αντιληπτό πως είναι σημαντική η διαταραχή των παραγόντων πήξης στα νοσήματα ήπατος αλλά και στις διαταραχές απορρόφησης ή ανεπάρκειες της βιτ.Κ. Με τη μέτρηση των παραγόντων πήξης ελέγχονται οι κληρονομικές ανεπάρκειες (π.χ. αιμορροφιλίες, νόσος von Willebrand, ανεπάρκειες XII, XI, X, VII, V, II), καθώς και οι επίκτητες διαταραχές των παραγόντων πήξης, στα πλαίσια γενικευμένων νοσημάτων (π.χ. σηψαιμία, ΔΕΠ, κακοήθειες, COVID-19, κλπ).<sup>2</sup>

6) Παράγοντας XIII

Η κληρονομική ανεπάρκεια του XIII είναι σπάνια (1:2.000.000) και χαρακτηρίζεται από φυσιολογικούς χρόνους πήξης PT, APTT και σοβαρή αιμορραγική δι-

**Πίνακας 1. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ**

| 1 | Πρωτογενής αιμόσταση   | Μέτρηση αιμοπεταλίων - Επίχρισμα | Χρόνος ροής - PFA-100 | Διερεύνηση αιμοπεταλιακής λειτουργίας- Aggregationtests |           |                    |             |
|---|------------------------|----------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|-----------|--------------------|-------------|
| 2 | Δευτερογενής αιμόσταση | PT                               | APTT                  | TT                                                      | I         | Μέτρηση παραγόντων | XIII        |
| 3 | Επίκτητοι αναστολείς   | LA                               | ACA                   | Anti-β2GPI                                              |           |                    |             |
| 4 | Ινωδόλυση              | D-dimers                         | Plg                   | α2- antiplasmin                                         | t-PA      | PAI-1              |             |
| 5 | Θρομβοφιλία            | AT                               | PC                    | PS                                                      | FV Leiden | FII 20210A         | MTHFR C677T |

άθεση. Στις περιπτώσεις ασθενών με σοβαρή αιμορραγική διάθεση που δεν διαπιστώνονται παθολογικές τιμές σε άλλες εξετάσεις, είναι αναγκαίο να ελέγχονται τα επίπεδα του XIII για κληρονομική (ή και επίκτητη) διαταραχή.<sup>3</sup>

### ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

#### Περίστατικό 1

Πρόκειται για αγόρι ηλικίας 10 μηνών, φαινοτυπικά υγιές, που γεννήθηκε με φυσιολογικό τοκετό και έχει μια μεγαλύτερη αδερφή 3.5 ετών.

Από το ιστορικό αναφέρονται υποδόρια αιματώματα μετά από αιμοληψία στη νεογνική περίοδο στα πλαίσια παρακολούθησης ικτέρου και «εύκολες» εκχυμώσεις.

Κατά την προσέλευση στο Νοσοκομείο παρουσίαζε έντονο άλγος στην περιοχή του δεξιού γόνατος και από την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε αίμαρθρο στην άρθρωση του δεξιού γόνατος (εικόνες 3,4), με οίδημα και περιορισμό στην κίνηση, χωρίς να αναφέρεται σημαντικός μηχανισμός κάκωσης.

Από το οικογενειακό ιστορικό αναφέρεται ότι η μητέρα παρουσίαζε επίσης εύκολες εκχυμώσεις από μικρή ηλικία και είχε εμμηνορρυσία με μέση διάρκεια 7 ημέρες και μεγάλη απώλεια αίματος. Το λοιπό οικογενειακό ιστορικό ήταν ελεύθερο. Από τον εργαστηριακό έλεγχο, διαπιστώθηκαν τα εξής : ο ασθενής είχε φυσιολογική τιμή αιμοπεταλίων, PT = 12 sec (φτ 10-14 sec), APTT= 94.3 sec (φτ 20-40sec), TT = 14 sec (φτ 10-16 sec), Ινωδογόνο = 252 mg/dl (φτ 200-400 mg/



**Εικόνες 3,4:** Αίμαρθρο δεξιού γόνατος σε αγόρι ηλικίας 10 μηνών. Φωτογραφίες από προσωπικό μου αρχείο του Τμήματος

dl), PFA-100 (Coll/epinephrine) : 115 sec (φτ<142 sec), PFA-100 (Coll/ADP) : 95 sec (φτ< 102 sec), mixingtest= φυσιολογικό

**Ερώτηση 1<sup>a</sup>** : Ποια πιστεύετε ότι είναι η πιθανή διάγνωση στο συγκεκριμένο ασθενή;

- 1) Διαταραχή αιμοπεταλίων
- 2) Διαταραχή παραγόντων πήξης
- 3) Σύνδρομο Ehlers-Danlos
- 4) Θρομβασθένεια Glanzmann
- 5) Νόσος von Willebrand

Η σωστή απάντηση είναι η 2<sup>a</sup> : Ο ασθενής πάσχει από αιμορροφιλία Α.

Από τον περαιτέρω έλεγχο, ο ασθενής διαπιστώθηκε ότι έχει επίπεδα παράγοντα VIII < 1% (φτ 50-150%) και φυσιολογικές τιμές για όλους τους άλλους παράγοντες

**Πίνακας 2:** Δοκιμασία DDAVP στην δεύτερη ασθενή με νόσο vonWillebrand τύπου 2.

|                               | APTT     | VIII | Rcof  | vWFAg |
|-------------------------------|----------|------|-------|-------|
| πριν τη χορήγηση DDAVP        | 39.5 sec | 27%  | <12 % | 12%   |
| 60 min μετά τη χορήγηση DDAVP | 33.7 sec | 82%  | 15%   | 30%   |

**Πίνακας 3:** Δοκιμασία DDAVP στον τρίτο ασθενή με vonWillebrand τύπου 1

|                               | APTT     | VIII | Rcof | vWFAg |
|-------------------------------|----------|------|------|-------|
| πριν τη χορήγηση DDAVP        | 37.2 sec | 63%  | 30%  | 33%   |
| 60 min μετά τη χορήγηση DDAVP | 30.1 sec | 235% | 166% | 171%  |

πήξης (II,V,VII,IX,XI,XII,XIII,Rcof,vWFAg)

**Ερώτηση 2<sup>α</sup>:** Ποια είναι η συνηθέστερη κλινική εκδήλωση της αιμορροφιλίας;

- 1) Οι ρινορραγίες
- 2) Τα αίμαρθρα
- 3) Τα μυϊκά αιματώματα
- 4) Οι εκχυμώσεις
- 5) Η αιματουρία
- 6) Το 2 και το 3

Η σωστή απάντηση είναι η 6<sup>η</sup>: Οι πιο συχνές κλινικές εκδηλώσεις της αιμορροφιλίας είναι τα αίμαρθρα και τα μυϊκά αιματώματα.

Η αιμορροφιλία είναι η πιο γνωστή κληρονομική διαταραχή της αιμόστασης και μεταβιβάζεται με το φυλοσύνδετο χρωμόσωμα X. Οφείλεται σε ανεπάρκεια του παράγοντα πήξης VIII (αιμορροφιλία A) ή του παράγοντα IX (αιμορροφιλία B) και η διαταραχή προκύπτει από μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τους αντίστοιχους παράγοντες. Η συχνότητα είναι 1/5.000-

10.000 γεννήσεις αρρένων, ενώ η αιμορροφιλία A είναι πιο συχνή (80-85%) από την αιμορροφιλία B (10-15%). Ανάλογα με τα επίπεδα του ανεπαρκούντος παράγοντα εξάλλου, η αιμορροφιλία διακρίνεται σε βαριά < 1%, μέσης βαρύτητας 1-5% και ήπια > 5-30%.<sup>4</sup>

Όσον αφορά το εργαστηριακό έλεγχο οι ασθενείς με αιμορροφιλία, έχουν τα κάτωθι: φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων, PFA-100, χρόνο θρομβίνης και χρόνο προθρομβίνης, ενώ έχουν παρατεταμένο χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής (APTT), λόγω των χαμηλών επιπέδων VIII ή IX.

Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με βαριά αιμορροφιλία γίνεται με ενδοφλέβια έγχυση συμπυκνωμάτων παράγοντα VIII ή IX, επί ανάγκης για τον έλεγχο αιμορραγίας και κατά την προετοιμασία για τη διενέργεια επεμβατικών διαδικασιών, ή ως θεραπεία προφύλαξης με στόχο την άνοδο των επιπέδων επίπεδα VIII ή IX > 1-3%.<sup>4,5</sup> Η προφύλαξη στα παιδιά με βαριά αιμορροφιλία ξεκινάει νωρίς, από 12-18 μηνών ή μετά

**Πίνακας 4 :** Εργαστηριακός έλεγχος αιμόστασης στην περίπτωση του τέταρτου ασθενή

| PT<br>(10-14 sec) | APTT<br>(20-39 sec) | II<br>(60-120%) | V<br>(60-120%) | VII<br>(60-120%) | VIII<br>(50-150%) | IX<br>(50-150%) | X<br>(60-120%) | XI<br>(50-150%) | XII<br>(50-150%) |
|-------------------|---------------------|-----------------|----------------|------------------|-------------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------|
| 16.4 sec          | 108.7 sec           | 30%             | 78%            | 95%              | 3%                | 14%             | 106%           | 3%              | 8%               |

**Πίνακας 5 :** Εργαστηριακός έλεγχος αιμόστασης στην περίπτωση της πέμπτης ασθενούς

| PT<br>(10-14 sec) | APTT<br>(20-39 sec) | II<br>(60-120%) | V<br>(60-120%) | VII<br>(60-120%) | VIII<br>(50-150%) | Rcof<br>(50-150%) | vWFag<br>(50-150%) | IX<br>(50-150%) | X<br>(60-120%) | XI<br>(50-150%) | XII<br>(50-150%) |
|-------------------|---------------------|-----------------|----------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------|
| 15.4 sec          | 105.8 sec           | 75%             | 76%            | 51%              | 107%              | 129%              | 110%               | 66%             | 124%           | 87%             | 73%              |

**Πίνακας 6 :** Εργαστηριακός έλεγχος αιμόστασης στην περίπτωση του τέταρτου ασθενούς κατά την αρχική εκτίμηση και μετά από τρεις μήνες.

|                  | PT<br>(10-14 sec) | APTT<br>(20-39 sec) | II<br>(60-120%) | V<br>(60-120%) | VII<br>(60-120%) | VIII<br>(50-150%) | IX<br>(50-150%) | X<br>(60-120%) | XI<br>(50-150%) | XII<br>(50-150%) |
|------------------|-------------------|---------------------|-----------------|----------------|------------------|-------------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------|
| Αρχική εκτίμηση  | 16.4 sec          | 108.7 sec           | 30%             | 78%            | 95%              | 3%                | 14%             | 106%           | 3%              | 8%               |
| Τρεις μήνες μετά | 12.3 sec          | 38.7 sec            | 74%             | -              | -                | 137%              | 121%            | -              | 144%            | 136%             |

**Πίνακας 7 :** Εργαστηριακός έλεγχος αιμόστασης στην περίπτωση του πέμπτου ασθενούς κατά την αρχική εκτίμηση και μετά από δύο μήνες.

|                 | PT<br>(10-14 sec) | APTT<br>(20-39 sec) | II<br>(60-120%) | V<br>(60-120%) | VII<br>(60-120%) | VIII<br>(50-150%) | Rcof<br>(50-150%) | vWFag<br>(50-150%) | IX<br>(50-150%) | X<br>(60-120%) | XI<br>(50-150%) | XII<br>(50-150%) |
|-----------------|-------------------|---------------------|-----------------|----------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------|
| Αρχική εκτίμηση | 15.4 sec          | 95 sec              | 75%             | 76%            | 51%              | 107%              | 129%              | 110%               | 66%             | 124%           | 87%             | 73%              |
| Δύο μήνες μετά  | 14.4 sec          | 38.3 sec            | -               | -              | 43%              | -                 | -                 | -                  | -               | -              | -               | -                |

το πρώτο αίμαρθρο (earlyprophylaxis), με στόχο την πρόληψη της αιμορροφιλικής αρθροπάθειας τη 2<sup>η</sup> με 3<sup>η</sup> δεκαετία ζωής.<sup>6</sup>

### Περιστατικό 2

Πρόκειται για κορίτσι 17 ετών, φαινοτυπικά υγιές, που παρουσίασε σε ηλικία 5 ετών σοβαρή μετεγχειρητική αιμορραγία, την 4<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα μετά από αμυγδαλεκτομή. Από το ατομικό ιστορικό, αναφέρονταν έως τότε μόνο «εύκολες εκχυμώσεις». Από το οικογενειακό ιστορικό αναφέρεται ότι η μητέρα της ασθενούς αλλά και άλλες συγγενείς της, παρουσίαζαν έντονη μηνορραγία. Στην πορεία σε ηλικία 12 ετών, η ασθενής μετά την έναρξη της εμμήνου ρύσεως παρουσίαζε έντονες μηνορραγίες, με σημαντική απώλεια αίματος, που οδηγούσαν σε σοβαρή σιδηροπενική αναιμία και εύκολη κόπωση. Από τον εργαστηριακό έλεγχο, διαπιστώθηκαν τα εξής: Η ασθενής είχε φυσιολογική τιμή αιμοπεταλίων, PT = 12.4 sec (φτ 10-14 sec), APTT = 33.7 sec (φτ 20-40 sec), TT = 14.4 sec (φτ 10-16 sec), Ινωδογόνο = 317 mg/dl (φτ 200-400 mg/dl), VIII-C = 35 % (φτ 50-150%), vWRCof = < 10 % (φτ 50-150%), vWFAg = 15 % (φτ 50-150%), vWRCof/vWFAg = 0.3, XIII = Κ.Φ., Ομάδα αίματος Ο Rh +. Συμπέρασμα: διάγνωση νόσου vonWillebrand.

Σημειώνεται ότι από τον έλεγχο των γονέων της βρέθηκε ότι και η μητέρα της πάσχει από τη νόσον vonWillebrand [έλεγχος μητέρας: VIII-C = 32 % (φτ 50-150%), vWRCof = < 10 % (φτ 50-150%), vWFAg = 13 % (φτ 50-150%), έλεγχος πατέρα: VIII-C = 68 % (φτ 50-150%), vWRCof = < 110 % (φτ 50-150%), vWFAg = 122 % (φτ 50-150%)].

Με βάση τις μετρήσεις των VIII, RCoF, vWFAg και το κλάσμα vWRCof/vWFAg στην ασθενή, ετέθη η διάγνωση της νόσου vonWillebrand τύπου II.

Πραγματοποιήθηκε στη συνέχεια δοκιμασία με υποδόρια χορήγηση DDAVP (Minurin 0.3 μg/kg BΣ), χωρίς ικανοποιητική ανταπόκριση σε σχέση με την άνοδο των επιπέδων VIII, Rcof, vWFAg όπως φαίνεται και στον πίνακα 2.

### Περιστατικό 3

Πρόκειται για αγόρι ηλικίας 8 ετών, φαινοτυπικά υγιές, που παρουσιάζει έντονες ρινορραγίες από την ηλικία των 3 ετών. Από την ΩΡΛ εκτίμηση διαπιστώθηκαν

κίρσοι στο δεξιό ρώθωνα, ενώ από το οικογενειακό ιστορικό αναφέρονται ρινορραγίες στον πατέρα και επεισόδιο θρομβοφλεβίτιδας στη μητέρα με θετικό έλεγχο θρομβοφιλίας και λήψη ασπιρίνης. Από τον εργαστηριακό έλεγχο, διαπιστώθηκαν τα εξής: ο ασθενής είχε φυσιολογική τιμή αιμοπεταλίων, PT = 11.6 sec (φτ 10-14 sec), APTT = 36.4 sec (φτ 20-39 sec), (φτ 10-16 sec), Ινωδογόνο = 262 mg/dl (φτ 200-400 mg/dl), VIII-C = 63 % (φτ 50-150%), vWRCof = 30 % (φτ 50-150%), vWFAg = 33 % (φτ 50-150%), vWRCof/vWFAg = 0.9, PFA-100 (Coll/epinephrine) : 142 sec (φτ < 142 sec), PFA-100 (Coll/ADP) : 134 sec (φτ < 102 sec)

XIII = Κ.Φ., Ομάδα αίματος Ο Rh +.

Με βάση τις μετρήσεις των VIII, RCoF, vWFAg και το κλάσμα vWRCof/vWFAg, ετέθη η διάγνωση της νόσου vonWillebrand τύπου I.

Πραγματοποιήθηκε στη συνέχεια δοκιμασία με χορήγηση DDAVP με άριστη ανταπόκριση, όπως φαίνεται στον πίνακα 3.

**Ερώτηση 3<sup>α</sup>:** Τι από τα παρακάτω δεν ισχύει για τη νόσο vonWillebrand;

1) Ο πιο συχνός τύπος είναι η νόσος vonWillebrand τύπου I

2) Συχνές εκδηλώσεις της νόσου αποτελούν οι εκχυμώσεις, οι ρινορραγίες και οι μηνορραγίες στις γυναίκες

3) Οι μετρήσεις του παράγοντα επηρεάζονται από παράγοντες όπως π.χ. stress, λοιμώξεις, φάση εμμηνορρυσιακού κύκλου

4) Η χορήγηση του DDAVP είναι αποτελεσματική σε όλους τους τύπους της νόσου

5) Η συχνότητα είναι ίδια και στα δύο φύλα

Η σωστή απάντηση είναι η 4<sup>η</sup>: Η χορήγηση του DDAVP δεν είναι αποτελεσματική σε όλους τους τύπους της vWD. Ειδικότερα, δεν χρησιμοποιείται στη vWD τύπου 3 και δεν είναι αποτελεσματική σε κάποιες περιπτώσεις vWD τύπου 2.

Η νόσος vonWillebrand (vonWillebrandDisease-vWD) αποτελεί την πιο συχνή κληρονομική διαταραχή της αιμόστασης, επιδημιολογικά η συχνότητα της στο γενικό πληθυσμό που προσεγγίζει το 1%, ενώ εκδηλώνεται με κλινικά συμπτώματα περίπου στο 0,1%. Έλαβε την ονομασία του προς τιμή του Φινλανδού ιατρού E.V. Willebrand, που την περιέγραψε για πρώτη φορά το



1926 και είναι αποτέλεσμα της ανεπάρκειας ή της δυσλειτουργίας του παράγοντα πήξης του αίματος von Willebrand.<sup>7</sup>

Η νόσος κληρονομείται με αυτοσωμικό τρόπο (επικρατούντα ή υπολειπόμενο) και ταξινομείται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τη φύση της διαταραχής. Πιο συγκεκριμένα, η ανεπάρκεια του παράγοντα μπορεί να είναι ποσοτική (μερική όπως στην vWD τύπου 1 ή πλήρης όπως στην vWD τύπου 3) ή η νόσος να οφείλεται σε ποιοτική διαταραχή του παράγοντα vonWillebrand, όπως στη vWD τύπου 2, ενώ άλλες μορφές της νόσου είναι η επίκτητη vWD και η platelettypevWD. Όσον αφορά τη συχνότητα η vWD τύπου 1 αφορά το 65-80% των περιπτώσεων, η vWD τύπου 2 το 20-35% των περιπτώσεων, ενώ η vWD τύπου 3 απαντάται σπανιότατα σε συχνότητα περίπου 1/1.000.000 του γενικού πληθυσμού.<sup>7,8</sup>

Οι κύριες εκδηλώσεις αφορούν αιμορραγίες κυρίως από τους βλεννογόνους, όπως από τη ρινική κοιλότητα (επιστάξεις-ρινορραγία), ουλορραγία, αυτόματες και εκτεταμένες εκχυμώσεις, αιμορραγίες από τον γαστρεντερικό σωλήνα και το ουροποιητικό σύστημα καθώς και μηνορραγίες στις γυναίκες που πάσχουν από τη νόσο. Κατά συνέπεια, η διάγνωση της νόσου μπορεί να γίνει με αφορμή μετεγχειρητική αιμορραγία (ειδικά όταν η επέμβαση αφορά τους βλεννογόνους πχ. αμυγδαλεκτομή /αδενοειδεκτομή), μεγάλη ή παρατεταμένη αιμορραγία μετά από οδοντιατρικές εργασίες, παρατεταμένη αιμορραγία μετά από τον τοκετό, υποτροπιάζουσες ρινορραγίες ή συχνές, αυτόματες και εκτεταμένες εκχυμώσεις.<sup>7,8</sup>

Είναι αξιοσημείωτο ότι, ενώ τα παθολογικά γονίδια του παράγοντα κληρονομούνται εξίσου και στα δύο φύλα, η νόσος εκδηλώνεται συχνότερα στις γυναίκες προφανώς λόγω της απώλειας αίματος κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας, του τοκετού και της λοχείας.<sup>9,10</sup>

Για τη διάγνωση της νόσου ιδιαίτερα χρήσιμο είναι το ατομικό και το οικογενειακό ιστορικό και η αιμορραγική διάθεση, όπως προκύπτει με τη χρήση σταθμισμένων ερωτηματολογίων, που φυσικά πρέπει να συνδυάζεται με τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου. Είναι χαρακτηριστικό ότι στην περίπτωση της vWD τύπου 1 σε μεγάλο βαθμό η διάγνωση γίνεται σε μεγαλύτερες ηλικίες μετά από εκτεταμένες οδοντιατρι-

κές εργασίες ή βαριές εμμηνορρυσιακές αιμορραγίες (στις γυναίκες), ενώ σε αρκετές περιπτώσεις η vWD στον ενήλικα γονέα διαπιστώνεται με αφορμή έλεγχο μετά από τη διάγνωση της νόσου στα παιδιά του.<sup>8</sup>

Κατά την εργαστηριακή διερεύνηση, η άσκηση και το stress, οι φλεγμονές, η κύηση, ο τοκετός, η λήψη ορμονικών σκευασμάτων και αντισυλληπτικών δισκίων προηγηθείσα μετάγγιση παραγώγων αίματος, καθώς και πρόσφατο χειρουργείο ή τραύμα μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα άνοδο των τιμών του παράγοντα. Αντίθετα, ελαττωμένες ανευρίσκονται σε συγκεκριμένες φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου, σε υποθυρεοειδισμό και στα άτομα με ομάδα αίματος Ο λόγω αυξημένης κάθαρσής του. Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω απαιτούνται επανειλημμένες μετρήσεις, ώστε να τεθεί η διάγνωση ή να αποκλειστεί η νόσος vonWillebrand, ειδικά στις περιπτώσεις ιστορικού αιμορραγικής διάθεσης.<sup>7,10</sup>

Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξάλλου της νόσου vonWillebrand εξαρτάται από τον τύπο της νόσου, τη βαρύτητα αυτής αλλά και το λόγο για τον οποίο θα χορηγηθεί η θεραπεία. 12 Πιο συγκεκριμένα: 1) η δεσμοπρεσσίνη (DDAVP), είναι συνθετικό ανάλογο της αντιδιουρητικής ορμόνης και ευοδώνει την απελευθέρωση των παραγόντων vWF και VIII από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μεγακαρυοκύτταρα, μπορεί να χορηγηθεί υποδορίως, ενδοφλεβίως ή ενδορρινικά στη vWD τύπου 1 και σε κάποιες περιπτώσεις vWD τύπου 2, αλλά δε χορηγείται σε vWD τύπου 3, 2)Τα συμπυκνώματα παράγοντα vWF(τα σκευάσματα που κυκλοφορούν στη Ελλάδα περιέχουν και παράγοντα VIII) χορηγούνται ενδοφλεβίως για την αντιμετώπιση και την πρόληψη αιμορραγίας (σε περιπτώσεις που απαιτείται προετοιμασία πριν από επεμβατικές διαδικασίες) σε όλους τους τύπους της νόσου vonWillebrand.<sup>13</sup>

Επίσης, χρήσιμες στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου είναι οι αντιϊνωδολυτικές ουσίες, όπως το τρανεξαμικό οξύ, που μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα, ενδοφλέβια αλλά και τοπικά, σε συνδυασμό με τις άλλες θεραπείες και συμβάλλει στη σταθεροποίηση του θρόμβου, κυρίως σε αιμορραγίες από τους βλεννογόνους.<sup>12,14,15</sup>

### Περιστατικά 4 και 5

Στην τέταρτη περίπτωση πρόκειται για αγόρι ηλικίας 27 μηνών, φαινοτυπικά υγιές, με ελεύθερο ατομικό



και οικογενειακό ιστορικό που παρουσίασε οξεία ρινορραγία και αιμορραγία από το ορθό, στη διαδρομή ιογενούς λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού, ενώ είχε προηγηθεί ιογενής γαστρεντερίτιδα προ 5 ημέρου. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν τα εξής PT = 16.4 sec (φτ 10-14 sec), APTT = 108.7 sec (φτ 20-39 sec), TT = 15.8 sec (φτ 11-16 sec), Ινωδογόνο = 241 mg/dl (φτ 200-400 mg/dl), Mixingtest = παθολογικό. Η μέτρηση των παραγόντων πήξης φαίνεται στον πίνακα 4.

Η περίπτωση 5 αφορά κορίτσι ηλικίας 3 ετών, φαινοτυπικά υγιούς, που ελέγχθηκε στα πλαίσια προεγχειρητικού ελέγχου αδενοειδεκτομής/αμυγδαλεκτομής, ενώ αναφερόταν προηγηθείσα ιογενής λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού προ εβδομάδος. Το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης και σε αυτή την περίπτωση ήταν αρνητικό.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν τα εξής PT = 15.4 sec (φτ 10-14 sec), APTT = 105.8 sec (φτ 20-40 sec), TT = 15.1 sec (φτ 11-16 sec), Ινωδογόνο = 268 mg/dl (φτ 200-400 mg/dl), Mixingtest = παθολογικό. Η μέτρηση των παραγόντων πήξης φαίνεται στον πίνακα 5.

**Ερώτηση 4:** Πού πιστεύετε ότι οφείλεται η παράταση του APTT στους παραπάνω ασθενείς;

- 1) Κληρονομική ανεπάρκεια παραγόντων
- 2) Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- 3) Δράση ηπαρίνης
- 4) Ηπατική νόσος
- 5) Θετικό αντιπηκτικό λύκου (LA) +/- επίκτητοι αναστολείς παραγόντων πήξης
- 6) Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Η σωστή απάντηση η 5<sup>η</sup>: Οι ασθενείς παρουσίαζαν παράταση του APTT επειδή είχαν θετικό αντιπηκτικό λύκου, με ( περίπτωση 4) ή χωρίς ( περίπτωση 5) επίκτητους ανασταλτές έναντι των παραγόντων πήξης.

**Ερώτηση 5:** Ποια θεωρείτε ότι είναι η πιο σωστή σύσταση σχετικά με το επικείμενο χειρουργείο αμυγδαλεκτομής/αδενοειδεκτομής στην περίπτωση 5;

1. Η επέμβαση μπορεί να προχωρήσει κανονικά, γιατί δεν υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας
2. Το χειρουργείο είναι προτιμότερο να αναβληθεί μέχρι η τιμή του APTT να επανέλθει σε φυσιολογική τιμή

3. Το χειρουργείο μπορεί να προχωρήσει, εφόσον υπάρχει διαθέσιμο πλάσμα που θα δοθεί περιεγχειρητικά

4. Η ασθενής πρέπει να διερευνηθεί για συστηματικό ερυθματώδη λύκο

Η σωστή απάντηση είναι η 2<sup>η</sup>: Σε περιπτώσεις θετικοποίησης του αντιπηκτικού λύκου συστήνεται αναβολή των επεμβατικών διαδικασιών μέχρι η τιμή του APTT να επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα.

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, από τα οποία το πιο γνωστό είναι το αντιπηκτικό λύκου (Lupus Anticoagulant- LA), είναι ετερογενής ομάδα μη ειδικών αντισωμάτων που κατευθύνονται έναντι των φωσφολιπιδίων και αρνητικά φορτισμένων συμπλεγμάτων φωσφολιπιδίων-πρωτεϊνών στα αιμοπετάλια και σε άλλα κύτταρα.<sup>16,17</sup> Το αντιπηκτικό λύκου εξάλλου παρεμβαίνει στις εξετάσεις πήξης που εξαρτώνται από φωσφολιπίδια και με αυτό τον τρόπο θετικοποιεί την εξέταση για αντιπηκτικό λύκου. Βρίσκεται συνήθως θετικό σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο, χωρίς όμως να περιορίζεται μόνο σε αυτούς.<sup>16-18</sup>

Στα παιδιά, η ανεύρεση θετικού αντιπηκτικού λύκου συχνά είναι τυχαία, στα πλαίσια διερεύνησης παράτασης APTT προεγχειρητικά ή μετά από ιογενείς λοιμώξεις.<sup>19,20</sup> Συνήθως τα αντισώματα αυτά είναι παροδικά, δεν έχουν κλινική σημασία και δεν συνδυάζονται με αιμορραγική διάθεση. Αντίθετα, η ύπαρξή τους στον παιδιατρικό πληθυσμό, ειδικά όταν επιμένουν, μπορεί να συνδυάζεται σπάνια με θρομβώσεις και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.<sup>21-24</sup> Η ανεύρεση επίμονα θετικού αντιπηκτικού λύκου εξάλλου όπως και των υπολοίπων αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και κυρίως των β2-GPI, ενδέχεται να σχετίζεται με την ύπαρξη υποκείμενου αυτοανόσου νοσήματος, όπως π.χ. συστηματικού ερυθματώδους λύκου. Απαιτείται συνεπώς στενή παρακολούθηση και επανέλεγχος, σε συνδυασμό πάντα και με την κλινική εικόνα, ενώ σε περίπτωση επιμονής πρέπει να πραγματοποιείται περαιτέρω διερεύνηση, ώστε να υπάρξει έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση.<sup>19,20,24,25</sup>

Η διαχείριση των παιδιατρικών ασθενών σε περιπτώσεις θετικού αντιπηκτικού λύκου περιλαμβάνει παρακολούθηση και επανεκτίμηση εντός των επόμενων 3 μηνών. Σε σπάνιες περιπτώσεις οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αιμορραγική διάθεση ή θρόμβωση. Στην

περίπτωση θετικών ΛΑσυνιστάται αποφυγή των επεμβατικών διαδικασιών μέχρι τον επανέλεγχο, ο οποίος συνιστάται να γίνεται μετά από 2-3 μήνες.<sup>22,23,26</sup>

Στους παρακάτω πίνακες 6 και 7, φαίνονται τα αποτελέσματα του εργαστηριακού επανελέγχου των ασθενών μετά από τρίμηνο (περίπτωση 4) και δίμηνο (περίπτωση 5), αντίστοιχα.

Αμφότεροι οι ασθενείς δεν εμφάνισαν αιμορραγική διάθεση, ο έλεγχος του αντιπηκτικού του λύκου (με τη μέθοδο PNP), ήταν πλέον και στις δύο περιπτώσεις αρνητικός, ενώ η πέμπτη ασθενής υπεβλήθη επιτυχώς στο χειρουργείο αμυγδαλεκτομής/αδενοειδεκτομής, χωρίς αιμορραγικά συμβάματα. ■

### ABSTRACT

#### Disorders of haemostasis/coagulation in everyday paediatric clinical practice

Pergantou H, Michalopoulou A.

Haemophilia Centre and Haemostasis/Thrombosis Unit for Children and Adolescents, Aghia Sophia Children's Hospital, Athens, Greece.

The process of haemostasis includes a total of complex interactions between blood cells and the vascular endothelium, with the aim of haemorrhage cessation. Disorders of haemostasis fall in two main categories: a) hereditary, when there is a genetic predisposition that

leads to deficiency or dysfunction of specific coagulation factors and b) acquired. In this article, five interesting cases of haemostasis/coagulation disorders in everyday paediatric clinical practice are presented and their diagnostic and therapeutic approach is analyzed.

**KEY WORDS:** haemostasis, paediatric patients, everyday paediatric practice

### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Magnette A, Chatelain M, Chatelain B, Ten Cate H, Mullier F. Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories. *Thromb J*. 2016; 12:14:49
2. Practical –Haemostasis .com- A Practical guide and laboratory resource for haemostasis
3. Prydzial ELG, Lee FMH, Lin BH, Carter L, Tegegn T, Belletruti M. et al Blood coagulation dissected. *Transfus Apher Sci*. 2018 Aug; 57(4):449-457
4. Srivastava A ,Santagostino E , Dougall A ,Kitchen S, Sutherland M, Pipe S, Carcao M. et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition . *Haemophilia*. 2020 : 26(Suppl 6) : 1 - 158
5. Iorio A, Iserman E, Blanchette V, Dolan G, Escuriola Ettingshausen C, Hermans C et al. Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement *Haemophilia*. 2017. May; 23(3):e170-e179, 2.
6. Mahlangu JN, Blanchette V, Klamroth R. Redefining prophylaxis in the modern era. *Haemophilia*. 2021; 27(Suppl. 3):21–27.
7. Lillicrap D. Von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Blood*. 2013; 122: 3735-3740
8. James PD, Connell NT, Ameer B, Paola J, Eikenboom J, Giraud N et al. ASH ISTH NHFwfh 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021; 5(1):280-300.
9. Zia A, Jain S, Kouides P, Zhang S, Gao A, Salas N et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter prospective US cohort. *Haematologica* 2020 Volume 105(7):1969-1976.

10. Committee on Adolescent Health Care, Committee on Gynecologic Practice. Von Willebrand Disease in Women. Committee Opinion. Number 580 • December 2013
11. Zia A, Jain S, Kouides P, Zhang S, Gao A, Salas N, Lau M, Brady L. Identifying Bleeding Disorders in Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding. *Haematologica* Vol. 105 No. 7 (2020): July, 2020
12. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, Growet JM et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021;5(1):301-325.
13. Rodeghiero F, Castaman G and Tassetto A. How I treat von Willebrand disease. *Blood*, 6 August 2009. Volume 114, Number 6
14. Laguna P, Mital A. Diagnostics and treatment of prolonged menstrual bleedings in girls with von Willebrand disease. *Journal of Transfusion Medicine* 2021, vol. 14, no. 4, 239–242
15. Jacobson A, Vesely SK, Koch T, Campbell J and O'Brien SH. Patterns of von Willebrand Disease Screening in Girls and Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding. *Obstetrics and Gynecology*. Vol. 131, No. 6, June 2018
16. Κουσουλάκου Α, Η. Κυριάκου Η, Μελισσάρη Ε. Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ως επίκτητος θρομβοφιλικός παράγοντας: κλινικοεργαστηριακή και θεραπευτική προσέγγιση. *Ελληνική Αγγειοχειρουργική*, Τεύχος 12, 2008
17. Keeling D, Mackie I, Moor GW, Greer IA, Greaves M and British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *British Journal of Haematology*. 2012, 157, 47–58
18. Myones BL, Jung LK. Pediatric Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Medscape*. Updated: Aug 25, 2021
19. MacDermott E, Lehman TJA. Antiphospholipid syndrome in children: review of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Future Rheumatol.* (2007) 2(2), 203-211
20. Peker E, Kavaklı K, Balkan C, Karapinar D and Aydemir B. Incidence and Clinical Importance of Lupus Anticoagulant in Children With Recurrent Upper Respiratory Tract Infection. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 17(2) 220-224
21. Garciaslabão A, Cavalcanti Trindade V, Henriques Mota LM, Castro Oliveira Andrade D, Silva CA. Managing Antiphospholipid Syndrome in Children and Adolescents: Current and Future Prospects. *Pediatric Drugs* (2022) 24:13–27
22. Jinca C, Serban M, Ursu E, Pascala NA, Beleiu O, Savescu D, et al. Lupus anticoagulant in children – a confounding factor in diagnosis and targeted therapy. *Revista Română de Medicină de Laborator* Vol. 29, Nr. 3, Iulie, 2021
23. Knobe K, Tedgård U, Sandström P-E, Hillarp A. Lupus anticoagulants in two children- bleeding due to nonphospholipid-dependent antiprothrombin antibodies. *European Journal of Pediatrics*, (2012), 171(9), 1383-1387
24. Torres-Jimenez AR, Ramirez-Nova V, Cespedes-Cruz AI, Sanchez-Jara B, Velazquez-Cruz A et al. Primary antiphospholipid syndrome in pediatrics: beyond thrombosis. Report of 32 cases and review of the evidence. *Pediatric Rheumatology* (2022) 20:13
25. Harrison Shawa, Amin Hedayat, and David Cotter. Atypical presentation of pediatric antiphospholipid syndrome. *JAAD Case Reports* 2021;16:50-2.
26. Wincup C and Ioannou J. The Differences Between Childhood and Adult Onset Antiphospholipid Syndrome. *Frontiers in Pediatrics*. November 2018, Volume 6, Article 362

## Επεισόδια απώλειας συνείδησης στα παιδιά

Μελπομένη Γιώργη

Παιδίατρος – Παιδονευρολόγος, Επιμελήτρια Β ΕΣΥ, Γ Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα επεισόδια παροδικής απώλειας της συνείδησης είναι συχνά στα παιδιά. Περίπου 15-35% των παιδιών και εφήβων θα παρουσιάσουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο απώλειας συνείδησης, με τα υψηλότερα ποσοστά να αφορούν κορίτσια εφηβικής ηλικίας. Παρόλο που στην πλειοψηφία των περιπτώσεων πρόκειται για καλοήγη επεισόδια νευρογενούς συγκοπής, άλλες, πιο σοβαρές αιτίες, όπως η καρδιογενής συγκοπή ή άλλα μη συγκοπτικά φαινόμενα με παρόμοια κλινική προβολή, όπως μια επιληπτική κρίση, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Τα επεισόδια παροδικής απώλειας συνείδησης περιλαμβάνουν τραυματικά και μη τραυματικά αίτια. Στη δεύτερη ομάδα ανήκουν τα συγκοπτικά επεισόδια, τα επιληπτικά επεισόδια, οι ψυχογενείς κρίσεις, αλλά και άλλα σπάνια αίτια ποικίλης βαρύτητας, όπως τα επεισόδια κρατήματος αναπνοής ή ένας ενδοκράνιος όγκος. Η δομημένη προσέγγιση

του παιδιού με επεισόδιο απώλειας συνείδησης, που περιλαμβάνει τη λήψη αναλυτικού ατομικού και οικογενειακού ιστορικού ακολουθούμενη από λεπτομερή φυσική εξέταση, οδηγεί στις περισσότερες περιπτώσεις στην αναγνώριση της υποκείμενης αιτίας. Η εστίαση στο καρδιαγγειακό και νευρικό σύστημα, καθώς και η εκτίμηση της ψυχοκοινωνικής κατάστασης του παιδιού αποτελούν τις σημαντικότερες παραμέτρους αξιολόγησης κατά την αρχική προσέγγιση. Δεδομένου ότι ένα επεισόδιο απώλειας συνείδησης προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία στους γονείς και αποτελεί συχνά διαγνωστικό πρόβλημα στον ιατρό που καλείται να το διερευνήσει, θεμελιώδη βήματα στη διαχείριση είναι η διασφάλιση της σωστής διάγνωσης και στη συνέχεια η εκπαίδευση των φροντιστών και του ίδιου του παιδιού σχετικά με την κατάσταση.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: επεισόδιο απώλειας συνείδησης, συγκοπή, επιληπτική κρίση, καρδιογενής συγκοπή, ψυχογενής συγκοπή**

### Υπεύθυνη επικοινωνίας

Μελπομένη Γιώργη

Τηλ: 6979533587

Mail: mel.giorgi@hotmail.com

### Εισαγωγή

Τα επεισόδια απώλειας της συνείδησης αποτελούν κοινό σύμπτωμα του πληθυσμού, αφού 50% των ανθρώπων θα παρουσιάσουν κάποια στιγμή στη ζωή τους τέτοιο επεισόδιο. Τα ποσοστά στα παιδιά έως 18 ετών κυμαίνονται μεταξύ 15-35%<sup>1</sup>. Τα επεισόδια απώλειας συνείδησης της παιδικής ηλικίας είναι πιο συχνά στους εφήβους. Υπολογίζεται ότι περίπου 30% των εφήβων θα παρουσιάσουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο απώλειας συνείδησης, με τα υψηλότερα ποσοστά να αφορούν τα έφηβα κορίτσια<sup>2</sup>. Επιπλέον, 1-3% των επισκέψεων στο παιδιατρικό Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) αφορά παιδιά με επεισόδιο απώλειας συνείδησης<sup>3</sup>. Περίπου 30% των παιδιών θα παρουσιάσουν υποτροπές<sup>4</sup>.

Ένα επεισόδιο απώλειας συνείδησης σε παιδί προκαλεί δικαιολογημένο άγχος τόσο στους γονείς, που είναι μάρτυρες του επεισοδίου, όσο και στον ιατρό που καλείται να το διαχειριστεί. Αν και στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για «αθώα» συμβάματα, ο αποκλεισμός σοβαρών υποκείμενων νοσημάτων και καταστάσεων είναι απαραίτητος και πολλές φορές δύσκολος.

Τα επεισόδια απώλειας συνείδησης που συνήθως προκαλούν διαγνωστική πρόκληση είναι τα ονομαζόμενα παροδικά επεισόδια απώλειας συνείδησης, στα οποία ο ασθενής ανακτά τις αισθήσεις του και φτάνει για ιατρική εξέταση όταν είναι πλέον καλά. Πρόκειται για έναν περιγραφικό όρο, που περιγράφει το σύμπτωμα, οι υποκείμενες αιτίες του οποίου είναι πολλές. Έτσι, ως παροδικό επεισόδιο απώλειας συνείδησης (transient loss of consciousness—TLOC) ορίζεται η αιφνίδια, βραχείας διάρκειας πραγματική ή φαινομενική απώλεια της συνείδησης, που χαρακτηρίζεται από απώλεια της επίγνωσης, απώλεια ή αλλαγές του μυϊκού τόνου και του ελέγχου της κίνησης και απώλεια της απαντητικότητας, που ακολουθείται από αυτόματα και πλήρη αποκατάσταση, ενώ συχνά υπάρχει αμνησία της περιόδου κατά την οποία το άτομο ήταν αναισθητό<sup>5</sup>.

Τα παροδικά επεισόδια απώλειας συνείδησης ταξινομούνται σε επεισόδια τραυματικής και μη τραυματικής αιτιολογίας. Τα επεισόδια τραυματικής αιτιολογίας προκύπτουν μετά από κάκωση της κεφαλής και δεν θα γίνει αναφορά στο παρόν κείμενο. Στα επεισόδια μη τραυματικής αιτιολογίας ανήκουν τα συγκοπτικά επει-

σόδια, τα επιληπτικά επεισόδια, οι ψυχογενείς κρίσεις, αλλά και άλλα σπάνια αίτια, ποικίλης βαρύτητας, όπως τα επεισόδια κρατήματος αναπνοής ή ένας ενδοκράνιος όγκος (εικόνα 1).

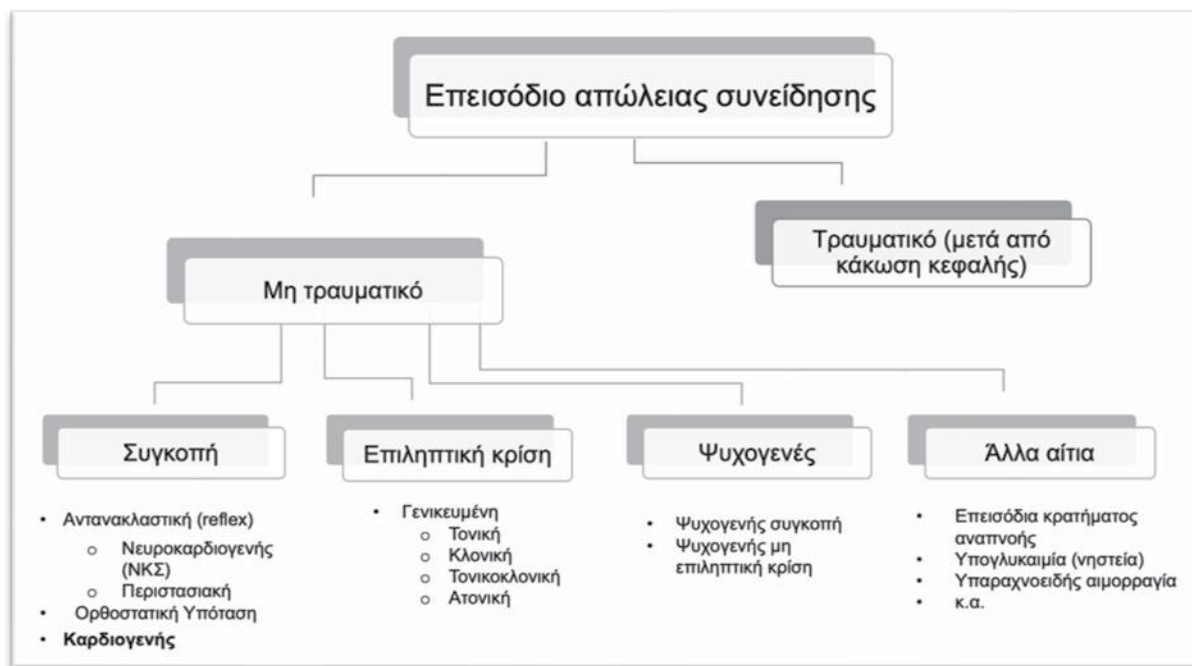
Επειδή ένα παροδικό επεισόδιο απώλειας συνείδησης, ως περιγραφικός όρος, αποτελεί σύμπτωμα πολλών διαφορετικών υποκείμενων καταστάσεων, βασικό ρόλο στη συγκεκριμένη ταξινόμηση παίζει ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός του επεισοδίου. Όταν, για οποιοδήποτε λόγο συμβεί υποάρδευση του εγκεφάλου, επέρχεται μια παροδική νευρωνική δυσλειτουργία, που οδηγεί σε εγκεφαλική απορρύθμιση και μπορεί να εκδηλωθεί ως επεισόδιο απώλειας συνείδησης. Παρομοίως, η παθολογική παροξυσμική νευρωνική διέγερση που υπάρχει στο πλαίσιο ενός εγκατεστημένου παθολογικού νευρωνικού δικτύου, όπως συμβαίνει στην επιληψία, μπορεί επίσης να οδηγήσει στην ίδια εκδήλωση. Έτσι, η υποάρδευση του εγκεφάλου αποτελεί τον κύριο μηχανισμό που οδηγεί στη συγκοπή, η υπερβολική παθολογική νευρωνική διέγερση οδηγεί στην επιληπτική κρίση, ενώ ο ψυχολογικός μηχανισμός της μετατροπής μπορεί να προκαλέσει μια ψυχογενή κρίση<sup>5</sup>.

Η αναγνώριση της αιτίας ενός παροδικού επεισοδίου απώλειας συνείδησης είναι σημαντική, ειδικά όταν αυτή οφείλεται σε καρδιολογικά ή νευρολογικά αίτια, αφού θα καθορίσει τα επόμενα βήματα της διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης του ασθενούς.

### Συγκοπή

Η συγκοπή είναι ένα από τα πιο κοινά παροξυσμικά συμβάματα της παιδικής ηλικίας. Ορίζεται ως αιφνίδια, αυτοπεριοριζόμενη απώλεια της συνείδησης, βραχείας διάρκειας με συνοδό απώλεια του μυϊκού τόνου, ακολουθούμενη από αυτόματα και πλήρη αποκατάσταση, χωρίς κανένα νευρολογικό υπόλειμμα. Προσυγκοπή ή προσυγκοπτικό επεισόδιο είναι η κατάσταση που κάποιος βιώνει όταν αισθάνεται ότι επέρχεται απώλεια της συνείδησης, χωρίς ωστόσο αυτό να συμβαίνει, ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζει παροδική απώλεια του μυϊκού του τόνου. Ο όρος συγκοπή προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη «συγκόπτω» και αποτυπώνει τη διακοπή της επαφής με το περιβάλλον, όταν το άτομο απωλέσει τις αισθήσεις του.

Οι αιτίες της συγκοπής είναι πολλές στο παιδιατρικό



**Εικόνα 1.** Ταξινόμηση παροδικών επεισοδίων απώλειας συνείδησης

πληθυσμό με κοινό παρονομαστή όλων, την υποάρδευση του εγκεφάλου. Αυτή μπορεί να προκύψει μέσω δύο βασικών τρόπων: είτε την πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) είτε τη μείωση της καρδιακής παροχής. Έτσι, ανάλογα με το αίτιο, ένα συγκοπτικό επεισόδιο μπορεί να ταξινομηθεί στους εξής τύπους<sup>5</sup>:

- Στην αντανακλαστική ή νευρογενή συγκοπή (reflexor neurally-mediated syncope)
- Στη συγκοπή από ορθοστατική υπόταση
- Στην καρδιογενή συγκοπή, που αποτελεί και την πιο σοβαρή μορφή και η οποία περιλαμβάνει καρδιολογικές παθήσεις, δυνητικά επικίνδυνες για τη ζωή.

## Αντανακλαστική ή νευρογενής συγκοπή

Η αντανακλαστική συγκοπή αποτελεί την πιο κοινή μορφή συγκοπής σε παιδιά και ενήλικες. Διαχωρίζεται περαιτέρω σε 3 υποτύπους: α) τη νευροκαρδιογενή συγκοπή, β) την περιστασιακή συγκοπή και γ) τη συγκοπή από υπερευαίσθησία του καρωτιδικού βολβού ή σύνδρομο σφικτού κολλάρου<sup>6</sup>. Στην καθημερινή κλινική πράξη, αλλά και γενικότερα στον πληθυσμό, όροι όπως λιποθυμία, βαγοτονικό επεισόδιο, παρasympathetico-tonia κ.α. αναφέρονται στην αντανακλαστική

συγκοπή (πίνακας 1).

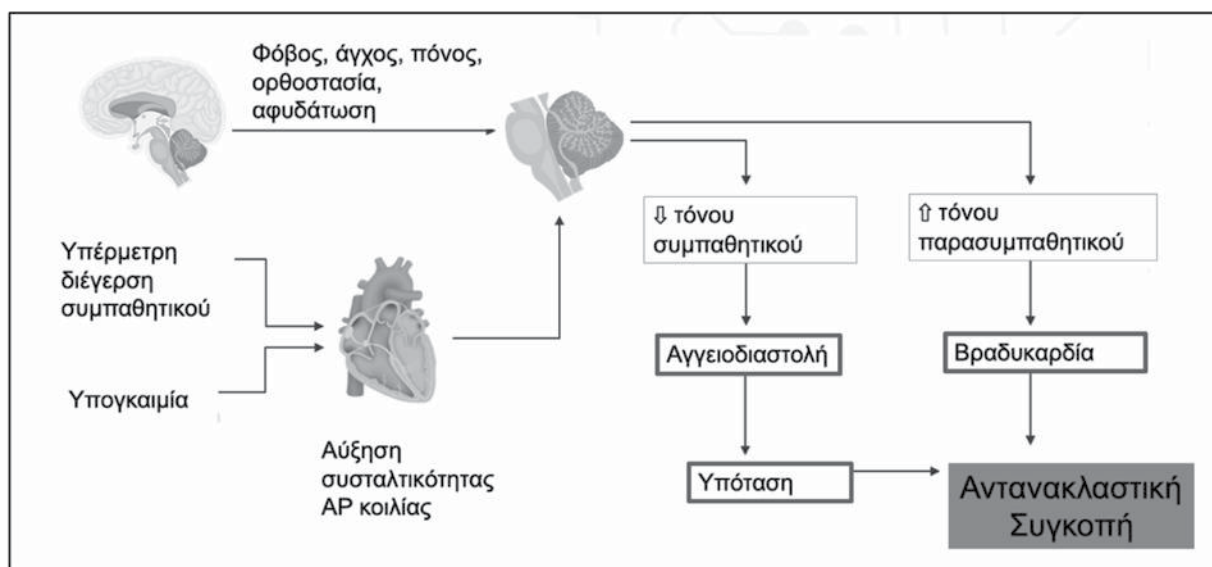
Υπάρχουν διάφοροι προδιαθεσικοί παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν αντανακλαστική συγκοπή. Η ορθοστασία, η ζέστη, ο συνωστισμός, η κόπωση, αισθήματα όπως ο φόβος, ο πόνος, το άγχος, αλλά και καταστάσεις όπως η αφυδάτωση, μπορούν να οδηγήσουν στη λεγόμενη νευροκαρδιογενή συγκοπή. Το επεισόδιο συμβαίνει κυρίως σε όρθια θέση. Συγκεκριμένες περιστάσεις, όπως ο βήχας, η ούρηση, η αφόδευση οδηγούν στην περιστασιακή συγκοπή είτε κατά τη διάρκειά τους είτε αμέσως μετά, ενώ η άσκηση πίεσης στον καρωτιδικό βολβό μπορεί να επιφέρει συγκοπή εκ της πίεσης αυτού.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός έγκειται στην ενεργοποίηση ενός αντανακλαστικού που προκαλεί αγγειοδιαστολή ή/και βραδυκαρδία. Σε συνθήκες που προκαλούν υπόταση για οποιοδήποτε λόγο (π.χ. ορθοστασία, αφυδάτωση κ.ά.) κινητοποιείται το συμπαθητικό σύστημα, οδηγώντας σε αγγειοσυσπασση και αυξημένη καρδιακή παροχή, ενώ παράλληλα αναστέλλεται το παρασυμπαθητικό σύστημα, που φυσιολογικά επιτελεί αντίθετες δράσεις<sup>6</sup>. Υπό ορισμένες συνθήκες, ο φυσιολογικός αυτός ομοιοστατικός μηχανισμός δεν



**Πίνακας 1.** ΤΥΠΟΙ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΗΣ ΣΥΓΚΟΠΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

| Αντανακλαστική (reflex) συγκοπή                               |                                                                              |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Τύπος                                                         | Εκλυτικά αίτια                                                               |
| Νευροκαρδιογενής συγκοπή ή βαγοτονία ή παρασυμπαθητικοτονία   | Ορθοστασία, ζέστη, συνωστισμός, κούραση, αφυδάτωση, φόβος, άγχος, πόνος κ.α. |
| Περιστασιακή συγκοπή                                          | Αφόδευση, ούρηση, βήχας, γέλιο, φτέρνισμα κ.α.                               |
| Υπερευαίσθησία καρωτιδικού βολβού (Σύνδρομο σφικτού κολλάρου) | Πίεση καρωτιδικού βολβού                                                     |

**Εικόνα 2.** Παθοφυσιολογία αντανακλαστικής συγκοπής. Lecturio. (n.d.). Vasovagal Syncope — Pathophysiology. Retrieved from <https://www.lecturio.com>

ενεργοποιείται, με αποτέλεσμα ο τόνος του συμπαθητικού να μειώνεται, ο τόνος του παρασυμπαθητικού να αυξάνεται, ώστε να εγκαθίσταται αγγειοδιαστολή, υπόταση και βραδυκαρδία ή ασυστολία, που οδηγούν σε μειωμένη αιμάτωση του εγκεφάλου (υποάρδευση) και τελικά σε απώλεια της συνείδησης (εικόνα 2).

Ένα επεισόδιο αντανακλαστικής συγκοπής τυπικά προβάλλει με πρόδρομα συμπτώματα, όπως ναυτία, καρηβαρία ή κεφαλαλγία, αίσθημα ζάλης, θόλωση ή αμαύρωση της όρασης, εφίδρωση, ωχρό και ψυχρό δέρμα, ταχύπνοια, αίσθημα παλμών, υπόταση και βραδυκαρδία σε άλλοτε άλλους συνδυασμούς. Τα πρόδρομα συμπτώματα μπορεί να διαρκέσουν από λίγα δευτερόλεπτα μέχρι 1 λεπτό (συνήθως 10-20 sec). Ακολουθεί

η συγκοπτική φάση, στην οποία το άτομο έχει απολέσει τη συνείδηση, εμφανίζει χαλαρό - συνήθως - μυϊκό τόνο, ενώ εξακολουθεί να παρουσιάζει έντονη ωχρότητα, κρύο δέρμα, εφίδρωση και βραδυκαρδία. Τα μάτια είναι συνήθως ανοιχτά και οι κόρες σε μυδρίαση. Ο σφυγμός είναι αδύναμος και βραδύς, ενώ η αρτηριακή πίεση (αν μετρηθεί) είναι χαμηλή. Αν η συγκεκριμένη φάση παραταθεί, λόγω της εγκεφαλικής υποξίας, μπορεί να εμφανιστούν τονικές ή κλονικές κινήσεις, συνήθως μικρής έντασης, ασύμμετρες και ασυντόνιστες. Πολύ σπάνια μπορεί να υπάρχει απώλεια ούρων. Η συγκοπτική φάση διαρκεί συνήθως 1-2 λεπτά. Ακολουθεί η μετασυγκοπτική φάση, στην οποία το άτομο ανακτά τις αισθήσεις γρήγορα, ενώ μπορεί για λίγη ακόμη ώρα

**Πίνακας 2. ΤΥΠΟΙ ΟΡΘΟΣΤΑΤΙΚΗΣ ΥΠΟΤΑΣΗΣ**

| Ορθοστατική υπόταση - συγκοπή                   |                                                          |                                                                                                      |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Τύπος                                           | Ορισμός                                                  | Μηχανισμός – εκλυτικά αίτια                                                                          |
| <b>Άμεση</b><br>Εντός 15sec όρθιας στάσης       | ↓ ΣΑΠ > 40 mmHg<br>↓ ΔΑΠ > 20 mmHg                       | Προσωρινή διαταραχή των φυσιολογικών μηχανισμών αντιρρόπησης της πτώσης ΑΠ στην απότομη αλλαγή θέσης |
| <b>Κλασσική</b><br>Εντός 3min όρθιας στάσης     | ↓ ΣΑΠ ≥ 20 mmHg<br>↓ ΔΑΠ ≥ 10 mmHg                       | Δομική δυσλειτουργία ΑΝΣ<br>• Πρωτοπαθής (ν Parkinson)<br>• Δευτεροπαθής (ΣΔ)                        |
| <b>Καθυστερημένη</b><br>>3min όρθιας στάσης     | ↓ ΣΑΠ ≥ 20 mmHg<br>↓ ΔΑΠ ≥ 10 mmHg                       | Ήπια δυσλειτουργία ΑΝΣ<br>Φάρμακα                                                                    |
| <b>Σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας (POTS)</b> | ↑παλμών>40 bpm σε παιδιά έως 18ετών<br>Αμελητέα πτώση ΑΠ | Κακή φυσική κατάσταση, λοίμωξη, χρόνια κόπωση<br>Εφηβεία<br>Συνήθως μετά από 10min όρθιας θέσης      |

να αισθάνεται ζάλη και κεφαλαλγία. Κατά κανόνα, στα επεισόδια αντανάκλαστικής συγκοπής, η επαναφορά στο φυσιολογικό είναι σχετικά άμεση και πλήρης.

### Συγκοπή από ορθοστατική υπόταση

Το συγκοπτικό επεισόδιο σε έδαφος ορθοστατικής υπότασης προκύπτει όταν επέλθει απότομη πτώση της ΑΠ κατά την έγερση από ύπτια ή καθιστή σε όρθια θέση. Ως ορθοστατική υπόταση ορίζεται η πτώση της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΣΑΠ)  $\geq 20$  mmHg/ και της Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΔΑΠ)  $\geq 10$  mmHg σε διάστημα έως 3 λεπτά από την έγερση σε όρθια θέση. Η ορθοστατική υπόταση μπορεί να είναι συμπτωματική ή ασυμπτωματική. Φαίνεται ότι λειτουργικές και δομικές βλάβες του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ) εμπλέκονται στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που οδηγεί σε ανεπαρκή αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και του καρδιακού ρυθμού κατά την όρθια στάση, με αποτέλεσμα επεισόδιο απώλειας συνείδησης<sup>6</sup>. Φυσιολογικά, προσαγωγές ίνες από τις καρωτίδες και το αορτικό τόξο μεταφέρουν σήματα στο αγγειοκινητικό κέντρο που εδράζεται στον προμήκη μυελό και από εκεί, απαγωγές

ίνες ρυθμίζουν τις δύο βασικές παραμέτρους του καρδιαγγειακού: τον καρδιακό ρυθμό και τον περιφερικό αγγειακό τόνο, ο οποίος παίζει και τον σημαντικότερο ρόλο. Είτε σε πρωτοπαθείς είτε σε δευτεροπαθείς καταστάσεις δυσλειτουργίας του ΑΝΣ, οι συμπαθητικές ίνες του καρδιαγγειακού αδυνατούν να αυξήσουν τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις στην όρθια θέση, με αποτέλεσμα το αίμα να λιμνάζει στο φλεβικό δίκτυο κάτω από το διάφραγμα, να μειώνεται η φλεβική επιστροφή και το ποσοστό του CO<sub>2</sub> στο αίμα, καταλήγοντας σε ορθοστατική υπόταση και τελικά σε συγκοπή.

Η συγκοπή από ορθοστατική υπόταση ταξινομείται στην άμεση (initial)(εμφάνιση επεισοδίου απώλειας συνείδησης μέσα σε 15sec όρθιας θέσης), στην κλασσική (classical) (εμφάνιση επεισοδίου απώλειας συνείδησης σε διάστημα <3λεπτών όρθιας θέσης) και στην καθυστερημένη ορθοστατική υπόταση (delayed) (εμφάνιση επεισοδίου απώλειας συνείδησης σε διάστημα >3λεπτών όρθιας θέσης)<sup>6,7</sup>. Στην ίδια κατηγορία κατατάσσεται και το σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας (postural orthostatic tachycardia syndrome - POTS), παρόλο που δεν υπάρχει ταυτόχρονα ορθοστατική υπόταση. Ως προς τις τιμές πτώσης της ΑΠ και του καρδια-

**Πίνακας 3.** ΑΙΤΙΕΣ ΚΑΡΔΙΟΓΕΝΟΥΣ ΣΥΓΚΟΠΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ. ΠΟΛΛΕΣ ΦΟΡΕΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΝΩΤΕΡΩ, ΠΧ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΑ ΜΕ ΑΡΡΥΘΜΙΑ

| Αίτια καρδιογενούς συγκοπής                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1. Δομικές / λειτουργικές ανωμαλίες</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Δυσλειτουργία μυοκαρδίου: Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια, Διατατική Μυοκαρδιοπάθεια, Μυοκαρδίτιδα (λοιμώδης, φλεγμονώδης)</li> <li>Στένωση αορτής, βαλβιδοπάθειες</li> <li>Στεφανιαία νόσος (π.χ. νόσος Kawasaki)</li> <li>Πνευμονική υπέρταση</li> <li>Συγγενείς δομικές ανωμαλίες καρδιάς και αγγείων (π.χ. τετραλογία Fallot)</li> </ul>                        |
| <p><b>2. Αρρυθμίες</b></p> <p><u>Ταχυαρρυθμίες</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>διαυλοπάθειες: long-QT, short-QT, Brugada s, WPW s.</li> <li>Πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία</li> <li>Παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία</li> <li>Κοιλιακή ταχυκαρδία</li> </ul> <p><u>Βραδυαρρυθμίες</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Κολποκοιλιακός αποκλεισμός</li> <li>Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (πολύ σπάνια στα παιδιά)</li> </ul> |

κού ρυθμού στην κάθε μορφή, αυτές αναγράφονται στον πίνακα 2<sup>6,7</sup>.

Παράγοντες και καταστάσεις που προδιαθέτουν στην εμφάνιση ορθοστατικής υπότασης είναι η απότομη έγερση σε όρθια θέση, η έγερση μετά από παρατεταμένη κατάκλιση, μετά από γεύμα, η χρήση φαρμάκων, δομικές ή λειτουργικές διαταραχές του ΑΝΣ, η υπέρμετρη αγγειοδιαστολή που μπορεί να συμβεί κατά την άσκηση, λοιμώξεις, αφυδάτωση και γενικά οι καταστάσεις υπογκαιμίας, κ.α.

Στις περιπτώσεις που η ορθοστατική υπόταση είναι συμπτωματική εκδηλώνεται με συμπτώματα όπως ζάλη, κεφαλαλγία, αίσθημα αδυναμίας, ναυτία, αίσθημα παλμών, ωχρότητα και εφίδρωση, διαταραχές όρασης και ακοής, ίλιγγο κ.ά. Ακραία και τελική εκδήλωση αυτών αποτελεί η συγκοπή. Τα συμπτώματα παρουσιάζουν διαβαθμίσεις στην ένταση, μπορεί να υποστρέψουν αν το άτομο καθίσει ή ξαπλώσει και συνήθως είναι χειρότερα το πρωί, μετά από γεύμα ή κατά την άσκηση.

Στα παιδιά, η πιο συχνή μορφή είναι αυτή της άμεσης ορθοστατικής υπότασης, καθώς οι υπόλοιπες οφείλονται κυρίως σε βλάβες του ΑΝΣ, στο πλαίσιο εκφυλι-

στικών παθήσεων που αφορούν τους ενήλικες, όπως η νόσος Parkinson ή ο Σακχαρώδης Διαβήτης. Στην άμεση ορθοστατική υπόταση εγκαθίσταται ουσιαστικά μια προσωρινή, παροδική δυσλειτουργία των μηχανισμών αντιρρόπησης των φυσιολογικών διεργασιών που απαιτούνται για τη διατήρηση φυσιολογικής ΑΠ κατά την απότομη αλλαγή θέσης. Το αποτέλεσμα είναι η γρήγορη και συνήθως υπερβολική πτώση της ΑΠ (ΣΑΠ > 40 mmHg, ΔΑΠ > 20 mmHg), σύντομα μετά την έγερση σε όρθια θέση.

Η δεύτερη πιο συχνή μορφή δυσανεξίας του ΑΝΣ που απαντάται κυρίως στους εφήβους και περισσότερο στα κορίτσια είναι το σύνδρομο POTS<sup>8</sup>. Η συγκεκριμένη οντότητα, που εμφανίζεται συνήθως μετά την ηλικία των 9 ετών, καθ' όλη τη φάση της εφηβείας ή και κατά το πέρας αυτής, συνδέεται με τις φυσιολογικές ορμονικές διεργασίες που επιτελούνται στη δυναμική αυτή περίοδο της ανάπτυξης. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι ετερογενής, όπως και η κλινική πορεία, αφού σε κάποια άτομα υποχωρεί κατά την ενήλικη ζωή, ενώ σε άλλα επιμένει δια βίου. Είναι από τις καταστάσεις που συνήθως εκδηλώνονται με συμπτώματα όπως ζάλη, αδυναμία, καρηβαρία, κόπωση και σπάνια

**Πίνακας 4.** ΚΥΡΙΑ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΤΑΞΥ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΓΕΝΟΥΣ ΣΥΓΚΟΠΗΣ.

|                              | Καρδιογενής Συγκοπή                                                                                                                                                   | Αντανακλαστική Συγκοπή                                                                                                            |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Εκλυτικός παράγοντας</b>  | Άσκηση, κολύμπι, έντονο stress, δυνατός θόρυβος, πυρετός (σπάνια)                                                                                                     | Ορθοστασία, πόνος, άγχος, ζέστη, αφυδάτωση                                                                                        |
| <b>Πρόδρομα συμπτώματα</b>   | Συνήθως κανένα<br>• Αίσθημα παλμών<br>• Πόνος στο στήθος                                                                                                              | Συχνά<br>• Ζάλη, ναυτία, ωχρότητα, εφίδρωση, θολή όραση κλπ                                                                       |
| <b>Κλινικές εκδηλώσεις</b>   | ΑΙΦΝΙΔΙΑ απώλεια συνείδησης, που μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό<br>Σύντομης διάρκειας (<15 sec τονικές ή μυοκλονικές κινήσεις<br>Ανώμαλος καρδιακός ρυθμός, φύσημα | Ωχρότητα, εφίδρωση<br>Έναρξη κινήσεων μετά την απώλεια συνείδησης<br>Ασύγχρονες, μικρής διάρκειας μυοκλονικές κινήσεις/ τινάγματα |
| <b>Μετά το επεισόδιο</b>     | Γρήγορη ανάκτηση αισθήσεων<br>Μπορεί να χρειαστεί ανάνηψη ή απινίδωση<br>Απουσία νευρολογικού ελλείμματος                                                             | Ανάκτηση αισθήσεων σε sec ή 1-2 λεπτά, αυτόματη<br>Απουσία νευρολογικού ελλείμματος                                               |
| <b>Ατομικό ιστορικό</b>      | Συγγενής καρδιοπάθεια<br>Πνευμονική υπέρταση<br>Γενετικά σύνδρομα (Noonan, Williams, Down, Kearns-Sayre, Pompe, κα)<br>Διαυλοπάθειες                                  | Προηγούμενο επεισόδιο<br>Ιστορικό ζάλης                                                                                           |
| <b>Οικογενειακό ιστορικό</b> | Θετικό για αιφνίδιο θάνατο<br>Καρδιοπάθειες<br>Αρρυθμίες                                                                                                              | Θετικό για αντανακλαστική συγκοπή                                                                                                 |

οδηγούν σε συγκοπή.

Τέλος, παρόλο που δεν εκδηλώνεται με υπόταση, αξίζει να αναφερθεί και το σύνδρομο ορθοστατικής υπέρτασης, αφού ανήκει στις καταστάσεις «δυσανεξίας» του ΑΝΣ. Πρόκειται για μια κλινική οντότητα που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 2012 και η οποία συνίσταται στην απότομη αύξηση της ΑΠ κατά την έγερση σε όρθια θέση<sup>9</sup>. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν είναι ξεκάθαρος, πιστεύεται ωστόσο ότι οφείλεται σε υπέρμετρη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος κατά την έγερση. Στους ενήλικες εμφανίζεται στο έδαφος συστηματικής αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) και θεωρείται προδιαθεσικός παράγοντας για καρδιαγγειακά προβλήματα και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Στους εφήβους, που είναι και η κύρια εμπλεκόμενη παιδιατρική ηλικιακή ομάδα, εκδηλώνεται με ζάλη ή και συγκοπή κατά την απότομη αλλαγή θέσης ή την

παρατεταμένη ορθοστασία και αναγνωρίζεται ως ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΑΥ στην ενήλικη ζωή.

### Καρδιογενής Συγκοπή

Η συγκοπή καρδιογενούς αιτιολογίας αποτελεί την πιο σοβαρή μορφή συγκοπτικού επεισοδίου. Είναι σπάνια στον παιδιατρικό πληθυσμό και αφορά περίπου το 4% των παιδιών με επεισόδιο απώλειας συνείδησης. Οφείλεται στην οξεία μείωση της καρδιακής παροχής, που οδηγεί σε εγκεφαλική υποάρδευση και τελικά σε συγκοπή. Δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες της καρδιάς και διαταραχές αγωγιμότητας αποτελούν τις κύριες ομάδες παθήσεων που μπορούν να οδηγήσουν σε καρδιογενή συγκοπή, ανακοπή ή ακόμη και αιφνίδιο θάνατο<sup>10</sup>. Στον πίνακα 3 αναγράφονται οι κύριες αιτίες καρδιογενούς συγκοπής στα παιδιά<sup>10,11</sup>.

**Πίνακας 5. ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΣΥΓΚΟΠΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ**

|                        | <b>Συγκοπή</b>                                                                                                                                                                                                                           | <b>Επιληπτικός σπασμός</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Εκλυτικός παράγοντας   | Συνήθως ναι:<br>• Πόνος, άγχος, όρθια θέση                                                                                                                                                                                               | Συνήθως όχι<br>-Φωτεινά ερεθίσματα (Flash)<br>-Αϋπνία                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Πρόδρομα συμπτώματα    | Συχνά<br>-Καρηβαρία, σκοτοδίνη, θόλωση όρασης, υπόκωφη αντίληψη ήχων<br>-Σημεία από ΑΝΣ: εφίδρωση, ωχρότητα, ναυτία, ζάλη, αίσθημα παλμών (καρδιογενής συγκοπή!)                                                                         | Κανένα ή αύρα (ειδική για κάθε ασθενή)<br>-Οπτική, οσφρητική, dejavou                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Θέση παιδιού           | Κυρίως όρθια                                                                                                                                                                                                                             | Οποιαδήποτε                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Διάρκεια               | Απώλεια συνείδησης, συνήθως για λίγα sec, με γρήγορη αποκατάσταση                                                                                                                                                                        | Συνήθως μεγαλύτερη διάρκεια (μεταξύ λίγων sec έως 1-3 λεπτά)                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Σημειολογία επεισοδίου | Συνήθως χαλαρός μυϊκός τόνος<br>Παθολογικές κινήσεις παρόμοιες σπασμών, συνήθως <u>ακολουθούν</u> την πτώση<br>Ο τραυματισμός είναι σπάνιος (σταδιακή εγκατάσταση επεισοδίου), αν δήγμα της γλώσσας συνήθως στην κορυφή ή στο κέντρο της | Συνήθως στερεότυπο<br>Έναρξη κινήσεων ταυτόχρονα με απώλεια συνείδησης:<br>-Σύγχρονες, ρυθμικές, συμμετρικές<br>-Τονικές, κλονικές, μυοκλονικές, αυτοματισμοί (καταποτικές, μασητικές κινήσεις, γλείψιμο χειλιών)<br>-Γενικευμένες ή εστιακές (ημιμόριο)<br>Απουσία ανταπόκρισης στα ερεθίσματα<br>Ο τραυματισμός είναι συχνός. Αν δήγμα γλώσσας, συνήθως στο πλάι |
| Οφθαλμοί               | Συχνά ανοιχτοί                                                                                                                                                                                                                           | Σχεδόν πάντα ανοιχτοί (προσήλωση, βολβοστροφή)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Χρώμα δέρματος         | ωχρό                                                                                                                                                                                                                                     | κυανό                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Απώλεια ούρων/κοπράνων | Πολύ σπάνια (ούρα)                                                                                                                                                                                                                       | Συχνή                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Μετάτο επεισόδιο       | Απουσία συμπτωμάτων με το πέρας του επεισοδίου<br>Σχετικά άμεση αποκατάσταση επιπέδου συνείδησης (σε sec ή 1-2 λεπτά)<br>Συνήθως υπάρχει ανάμνηση της περιόδου πέριξ του επεισοδίου                                                      | Παρατεταμένη περίοδος μέχρι αποκατάστασης επιπέδου συνείδησης (υπνηλία, σύγχυση, κεφαλαλγία), πάρεση Todd's<br>Η αναπνοή συνήθως βαθιά<br>Συνήθως δεν υπάρχει ανάμνηση του επεισοδίου ή της πέριξ αυτού περιόδου                                                                                                                                                   |

Η κλινική προβολή ενός καρδιογενούς συγκοπτικού επεισοδίου μπορεί να είναι παρόμοια με ένα επεισόδιο αντανakλαστικής συγκοπής ή ορθοστατικής υπότασης, συνήθως όμως απουσιάζουν τα πρόδρομα

συμπτώματα ή όταν υπάρχουν μπορεί να είναι το αίσθημα παλμών ή προκάρδιο άλγος/αμέσως πριν. Κατά κανόνα τα επεισόδια συμβαίνουν κατά την άσκηση, ενώ, ανάλογα με την αιτία, όπως πχ. στο σύνδρομο

**Πίνακας 6. ΚΥΡΙΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΓΚΟΠΗΣ, ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΨΥΧΟΓΕΝΟΥΣ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ**

|                        | Συγκοπή                                                                                                                               | Επιληπτικός σπασμός                                                                                                                   | Ψυχογενής συγκοπή                                                                                     |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Εκλυτικός παράγοντας   | Συνήθως ναι<br>• Πόνος, άγχος, όρθια θέση                                                                                             | Συνήθως όχι<br>• Φωτεινά ερεθίσματα (Flash)                                                                                           | Συνήθως ναι (διαμάχη)                                                                                 |
| Πρόδρομα συμπτώματα    | Ζάλη, εφίδρωση<br>Αίσθημα παλμών                                                                                                      | Κάνενα ή αύρα (ειδική για κάθε ασθενή)                                                                                                | Μη ειδική απόσυρση                                                                                    |
| Θέση                   | Όρθια                                                                                                                                 | Οποιαδήποτε                                                                                                                           | Υπτια ή καθιστή                                                                                       |
| Είδος κινήσεων         | Έναρξη μετά την απώλεια συνείδησης<br>Ασύγχρονες, ασύμμετρες<br>Μυοκλονικές κινήσεις/<br>τινάγματα<br>Μικρού εύρους, μικρής διάρκειας | Έναρξη ταυτόχρονα με απώλεια συνείδησης<br>Σύγχρονες, ρυθμικές, συμμετρικές κινήσεις<br>Τονικές, Κλονικές, μυοκλονικές, αυτοματισμοί) | Κυμαινόμενη ένταση, εντόπιση, συχνότητα, Πλάγιες κινήσεις κεφαλής<br>Κινήσεις λεκάνης (pelvis thrust) |
| Οφθαλμοί               | Συχνά ανοιχτοί                                                                                                                        | Σχεδόν πάντα ανοιχτοί<br>προσήλωση, βολβοστροφή                                                                                       | Συνήθως κλειστοί                                                                                      |
| Ζωτικά σημεία/δέρμα    | Βραδυκαρδία, υπόταση, ωχρότητα                                                                                                        | Ταχυκαρδία, κυάνωση                                                                                                                   | Χωρίς αλλαγές                                                                                         |
| Απώλεια ούρων/κοπράνων | Πολύ σπάνια (ούρα)                                                                                                                    | Συχνή                                                                                                                                 | Σπάνια                                                                                                |
| Τραυματισμός γλώσσας   | Όχι (σπάνια στην κορυφή)                                                                                                              | Συχνά (στο πλάι)                                                                                                                      | Σπάνια (κορυφή γλώσσας)                                                                               |
| Διάρκεια               | < 1 λεπτό                                                                                                                             | 1-3 λεπτά                                                                                                                             | 3 λεπτά έως ώρες                                                                                      |
| Μετά το επεισόδιο      | Επαναφορά σε sec ή 1-2 λεπτά                                                                                                          | Παρατεταμένη σύγχυση, διαταραχή ομιλίας, υπνηλία. Πάρεση Todd's                                                                       | Αργή επαναφορά, σαν ξύπνημα από ύπνο                                                                  |

**Πίνακας 7. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΒΡΕΦΩΝ ΜΕ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ BRUE**

|                                                            | Βρέφη χαμηλού κινδύνου             | Βρέφη υψηλού κινδύνου                           |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Ηλικία                                                     | >60 ημερών                         | <60 ημερών                                      |
| Ηλικία κύησης                                              | ≥32εβδ. ή ηλικία σύλληψης ≥45 εβδ. | <32 εβδ. ή ηλικία σύλληψης <45 εβδ.             |
| Αριθμός επεισοδίων                                         | Ένα, μεμονωμένο                    | Περισσότερα από 1, υποτροπιάζοντα ή σε clusters |
| Διάρκεια                                                   | <1 λεπτού                          | >1 λεπτού                                       |
| Ανάνηψη από εξιδεικευμένο προσωπικό                        | Όχι                                | Ναι                                             |
| Ανησυχητικά στοιχεία από το ατομικό, οικογενειακό ιστορικό | Όχι                                | Ναι                                             |
| Ανησυχητικά ευρήματα από την κλινική εξέταση               | Όχι                                | Ναι                                             |



long-QT, μπορεί να συμβούν και με ερεθίσματα όπως ο δυνατός θόρυβος, το τρόμαγμα ή το κολύμπι. Στοιχεία από το ιστορικό και την κλινική εξέταση που υποδηλώνουν συγκοπή καρδιογενούς αιτιολογίας είναι τα εξής:

- Επεισόδιο κατά την άσκηση
- Επεισόδιο σε κατακεκλιμένη θέση ή στον ύπνο
- Επεισόδιο μετά από δυνατό θόρυβο, έντονο stress ή τρόμαγμα

- Απουσία πρόδρομων συμπτωμάτων ή όταν υπάρχουν: αίσθημα παλμών (φερούγισμα) ή πόνος στο στήθος πριν το επεισόδιο συγκοπής

- Θετικό οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου (ειδικά <30 ετών), αρρυθμιών (π.χ. long-QTsyndrome), μυοκαρδιοπάθειας

- Παιδί με γνωστό ιστορικό καρδιοπάθειας

- Ακουστό καρδιακό φύσημα ή άλλα παθολογικά ευρήματα από την κλινική εξέταση καρδιαγγειακού

Στον πίνακα 4 αναγράφονται τα κύρια διαφοροδιαγνωστικά χαρακτηριστικά μεταξύ αντανάκλαστικής και καρδιογενούς συγκοπής. Παιδί που παρουσιάζει συγκοπτικό επεισόδιο (ειδικά αν συμβεί κατά τη διάρκεια ή στο ρεακτικής άσκησης) και έχει θετικό οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό υπέρ καρδιολογικού προβλήματος ή παθολογικά ευρήματα από την κλινική εξέταση της καρδιάς, θα πρέπει να παραπέμπεται σε παιδοκαρδιολόγο.

### ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

Οι νευρολογικές καταστάσεις που μιμούνται ή προβάλλουν με επεισόδιο παροδικής απώλειας της συνείδησης στα παιδιά, το οποίο λανθασμένα μπορεί να εκληφθεί ως συγκοπτικό, είναι ποικίλες και μπορούν αδρά να κατηγοριοποιηθούν σε επιληπτικές κρίσεις, αγγειακά επεισόδια, διαταραχές στην κυκλοφορία του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) και άλλα πιο σπάνια αίτια, όπως η καταπληξία - ναρκοληψία. Δεδομένου ότι πολύ συχνά τα συγκοπτικά επεισόδια συνοδεύονται από κινητικά φαινόμενα, η υποψία μιας επιληπτικής κρίσης αποτελεί και το συνηθέστερο αίτιο παραπομπής ενός παιδιού με συγκοπή στον παιδονευρολόγο.

### Επιληπτικό επεισόδιο

Παρόλο που αιτιολογικά ένα επιληπτικό επεισόδιο οφείλεται σε εντελώς διαφορετικό μηχανισμό απ' αυτόν της συγκοπής, η κλινική μεταξύ τους διάκριση

μπορεί να είναι δύσκολη. Έως και 5% των περιπτώσεων συγκοπής στα παιδιά μπορεί να χαρακτηριστούν λανθασμένα ως επιληπτική κρίση<sup>12</sup>.

Ο επιληπτικός σπασμός σε αντίθεση με τη συγκοπή, αποτελεί ένα «θετικό» φαινόμενο και οφείλεται στην αιφνίδια, παροξυσμική, παθολογική διέγερση των νευρώνων του εγκεφάλου. Η θέση της ομάδας των νευρώνων που εκφορτίζονται και ο βαθμός εξάπλωσης της εκφόρτισης στον εγκέφαλο, καθορίζουν την κλινική έκφραση των σπασμών. Έτσι, ο επιληπτικός σπασμός μπορεί να προβάλλει με κινητικά φαινόμενα (τονικές και κλονικές συσπάσεις, συνήθως ρυθμικές και έντονες), με αυξημένο ή χαλαρό μυϊκό τόνο, με αισθητικά (οπτικά, ακουστικά, οσφρητικά) και ψυχικά (φόβος, πανικός, ευφορία) συμπτώματα, με εκδηλώσεις από το ΑΝΣ (ταχυκαρδία, εφίδρωση), με διαταραχές στη συμπεριφορά και στο επίπεδο συνείδησης, σε ποικίλους συνδυασμούς των ανωτέρω<sup>13</sup>. Τα επεισόδια που κατά κύριο λόγο συγχέονται με τα συγκοπτικά είναι οι γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις (τονικές, κλονικές, τονικοκλονικές και ατονικές), στις οποίες η απώλεια της συνείδησης είναι κατά κανόνα πλήρης.

Ο διαχωρισμός της επιληπτικής ή μη φύσης επεισοδίων απώλειας συνείδησης βασίζεται περισσότερο στην περιγραφή τους και λιγότερο σε διαγνωστικές εξετάσεις. Είναι πολύ σημαντικό να ζητηθεί από τους μάρτυρες, αλλά και από το ίδιο το παιδί, όταν είναι δυνατόν, λεπτομερή περιγραφή του περιστατικού. Η καταγραφή σε βίντεο μέσω κινητού τηλεφώνου ή άλλης συσκευής αποτελεί εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο για την αποσαφήνιση του επεισοδίου. Οι ακόλουθες πληροφορίες είναι σημαντικές:

- Χρονική τοποθέτηση του επεισοδίου (εγρήγορη ή ύπνος και σε ποια φάση αυτού)
- Δραστηριότητα αμέσως πριν την έναρξη του επεισοδίου (παιχνίδι, σχολείο, άσκηση, τουαλέτα, πολύωρη ορθοστασία, κλάμα, πόνος, τραυματισμός κλπ)
- Πρόδρομα σημεία ή συμπτώματα (αίσθημα ζάλης, ναυτία, εφίδρωση, αίσθημα παλμών, θόλωση της όρασης, εμβοές, ωχρότητα, κυάνωση κλπ)
- Περιγραφή σημειολογίας του επεισοδίου (επίπεδο συνείδησης, κινήσεις, μυϊκός τόνος, θέση οφθαλμών, δυνατότητα ομιλίας και άρθρωση, σιελόρροια, απώλεια ούρων/ κοπράνων)
- Διάρκεια

**Πίνακας 8. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΠΟ ΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ ΠΑΡΑΠΕΜΠΟΥΝ**

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Χρόνος/<br/>δραστηριότητα</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ύπνος - επιληπτικό</li> <li>• Άσκηση - καρδιογενές</li> <li>• Τραυματισμός κεφαλής</li> </ul>                                                                                               |
| <b>Πρόδρομα<br/>συμπτώματα</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Πόνος ή αίσθημα παλμών - καρδιογενές</li> <li>• Δύσπνοια - αναφυλαξία, καρδιογενές</li> <li>• Κανένα - επιληπτικό</li> <li>• Σοβαρή κεφαλαλγία - αγγειακό επεισόδιο, αυξημένη ΕΠ</li> </ul> |
| <b>Διάρκεια</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;1 min- συγκοπή</li> <li>• 2-3 min- επιληπτικό</li> <li>• &gt;5-10 min - ψυχογενές</li> </ul>                                                                                            |
| <b>Κινητικά φαινόμενα</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ήπια - συγκοπή</li> <li>• Έντονα - επιληπτική κρίση</li> <li>• Μεταβαλλόμενα - ψυχογενές</li> <li>• Τραυματισμός κατά το επεισόδιο - καρδιογενές, επιληπτικό</li> </ul>                     |
| <b>Μετά το επεισόδιο</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Άμεση επαναφορά - συγκοπή</li> <li>• Υπνηλία, σύγχυση - επιληπτικό</li> </ul>                                                                                                               |
| <b>Λοίμωξη</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μυοκαρδίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, ν Kawasaki</li> <li>• Μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα</li> </ul>                                                                                                     |
| <b>Ατομικό ιστορικό</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Νευροαναπτυξιακά προβλήματα - επιληψία</li> <li>• Γενετικά σύνδρομα - καρδιοπάθειες, επιληψία</li> <li>• Συγγενής καρδιοπάθεια</li> <li>• Μεταβολικά νοσήματα</li> </ul>                    |
| <b>Οικογενειακό ιστορικό</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Καρδιοπάθεια, αρρυθμίες, αιφνίδιος θάνατος</li> </ul>                                                                                                                                       |

• Κατάσταση του παιδιού αμέσως μετά τη λήξη του επεισοδίου (σύγχυση, υπνηλία, αίσθημα παλμών, δυσαρθρία, τραυματισμός).

Η λήψη λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, με έμφαση στην ύπαρξη προηγούμενου παρόμοιου επεισοδίου, σε προϋπάρχουσες νευροαναπτυξιακές διαταραχές, χρόνια προβλήματα υγείας ή θετικό οικογενειακό ιστορικό για επιληψία ή καρδιακά νοσήματα και αιφνίδιους θανάτους, μπορεί να κατευθύνει προς κάποια διάγνωση.

Τέλος, αν και τα περισσότερα παιδιά έχουν ήδη επιστρέψει στην προηγούμενη φυσιολογική τους κατάσταση όταν φτάνουν στο γιατρό, πρέπει να εξετάζονται διεξοδικά. Η λεπτομερής αντικειμενική και νευρολογική εξέταση προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες. Δυσμορφικά χαρακτηριστικά, κηλίδες ή αιμαγγειώματα δέρματος, σημεία τραυματισμού, μάκρο- ή μικροκεφαλία, επίπεδο συνείδησης, νευροαναπτυξια-

κό και νοητικό επίπεδο, λεκτική επικοινωνία, παρουσία εστιακής νευρολογικής σημειολογίας (π.χ. πάρεση, αταξία, δυσαρθρία), ακρόαση καρδιάς, έλεγχος κυκλοφορικού και αναπνευστικού συστήματος, έλεγχος για σημεία μηνιγγισμού, εξέταση οφθαλμών και βυθοσκόπηση είναι κάποια από τα βασικά σημεία της εξέτασης. Η ολοκληρωμένη προσέγγιση όλων των παραπάνω παραμέτρων είναι πολλές φορές αρκετή και ικανή να διαχωρίσει την επιληπτική ή μη φύση ενός επεισοδίου απώλειας συνείδησης. Γενικά, ενδεικτικά σημεία υπέρ ενός επιληπτικού επεισοδίου είναι:

- Ο στερεότυπος χαρακτήρας (σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια)
- Η αιφνίδια έναρξη, χωρίς κάποιο πρόδρομο σύμπτωμα
- Η έναρξη των κινητικών εκδηλώσεων ταυτόχρονα ή και πριν την απώλεια συνείδησης
- Οι κινήσεις είναι συνήθως έντονες ρυθμικές ή

**Πίνακας 9. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ ΠΑΡΑΠΕΜΠΟΥΝ**

|                                       |                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Καρδιαγγειακό σύστημα</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αρρυθμία</li> <li>• Φύσημα, Ήχοι τριβής</li> <li>• Υπόταση / υπέρταση</li> <li>• Παθολογικά ευρήματα ΗΚΓ</li> </ul>                                                      |
| <b>Νευρικό σύστημα</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης</li> <li>• Εστιακή σημειολογία (πάρεση, ασυμμετρία προσώπου)</li> <li>• Αταξία, τρόμος, κάθετος νυσταγμός</li> <li>• Δυσαρθρία</li> </ul> |
| <b>Δέρμα</b>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπομελανωτικές κηλίδες -TSC (αρρυθμίες, επιληψία, υδροκέφαλος)</li> <li>• Cafeau lait κηλίδες – NF1 (επιληψία, υδροκέφαλος)</li> <li>• Εξάνθημα (μηνιγγίτιδα)</li> </ul> |
| <b>Περίμετρος κεφαλής</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Υδροκέφαλος</li> <li>• Γενετικά σύνδρομα (επιληψία, καρδιοπάθεια)</li> <li>• Συγγενείς λοιμώξεις (επιληψία, καρδιοπάθεια)</li> </ul>                                     |
| <b>Σωματομετρικά στοιχεία - θρέψη</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεταβολικό νόσημα</li> <li>• Γενετικό νόσημα</li> <li>• Νευρογενής ανορεξία</li> </ul>                                                                                   |
| <b>Δυσμορφικά στοιχεία</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Συγγενής καρδιοπάθεια (Noonan, Williams, Down, Prader-Willi)</li> <li>• Επιληψία (Rett, Down, Angelman)</li> </ul>                                                       |

η πτώση στο έδαφος εξαιρετικά αιφνίδια

- Η παρουσία μετακριτικής περιόδου (υπνηλία, σύγχυση) πριν το παιδί επιστρέψει στην προηγούμενη του κατάσταση

- Η παρουσία πάρεσης (πάρεση Todd's) ή δυσαρθρίας / αφασίας εκπομπής λόγου μετά το πέρας του επεισοδίου

- Η παρουσία υποκείμενου νευρολογικού υποστρώματος (πχ παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές, συνδρομικά χαρακτηριστικά, νοητική υστέρηση)

Από την άλλη μεριά, στοιχεία όπως η παρουσία παραπεταμένων επεισοδίων σε έφηβες, με διακύμανση στο επίπεδο εγρήγορσης και εναλλαγές στις κινητικές εκδηλώσεις, κατευθύνουν προς ένα ψυχογενές λειτουργικό επεισόδιο, ενώ αλλαγές στο χρώμα του δέρματος, που προηγούνται της απώλειας συνείδησης και των κινητικών φαινομένων μπορεί να υποδηλώνουν συγκοπή και όχι επιληπτικό σπασμό. Στοιχεία από το ιστορικό και την κλινική εξέταση που βοηθούν στο διαχωρισμό μεταξύ επιληπτικού και συγκοπτικού επεισοδίου αναγράφονται στον πίνακα 5<sup>14</sup>.

#### ΨΥΧΟΓΕΝΗΣ ΣΥΓΚΟΠΗ

Ως ψυχογενής συγκοπή ή ψευδοσυγκοπή ορίζεται το παροδικό επεισόδιο φαινομενικής αλλαγής του επιπέδου συνείδησης και της συμπεριφοράς, με συνοδά κινητικά φαινόμενα, που μοιάζει με αντανάκλαστική συγκοπή, όμως δεν υπάρχει πραγματική απώλεια της συνείδησης ή τυπικά σημεία συγκοπής, όπως υπόταση ή/και βραδυκαρδία. Ανήκει στο φάσμα των λειτουργικών νευρολογικών διαταραχών και συγκεκριμένα στις Διαταραχές Μετατροπής. Το υπόβαθρο είναι κατά κανόνα ψυχολογικό. Η συχνότητα στα παιδιά κυμαίνεται περίπου στο 4%<sup>15</sup>. Η ψυχογενής συγκοπή μοιράζεται αρκετά κοινά χαρακτηριστικά με τις μη-επιληπτικές ψυχογενείς κρίσεις, όπου η πρώτη ομοιάζει περισσότερο με συγκοπή και η δεύτερη με επιληπτική κρίση (επικρατούν οι κινητικές εκδηλώσεις), και θα μπορούσε κάποιος να πει πως ουσιαστικά πρόκειται για δύο εκφράσεις μιας κοινής οντότητας, όπου το υπόβαθρο είναι ψυχολογικό. Πολλά άτομα μπορεί να παρουσιάζουν και τα δύο είδη κρίσεων<sup>5</sup>.

Σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης των ψυχιατρικών

κών νοσημάτων DSM-5, σε πολλές ψυχιατρικές οντότητες εμφανίζονται συμπτώματα όπως ζάλη, καρηβαρία, απώλεια της συνείδησης. Μεταξύ αυτών, οντότητες που έχουν συνδεθεί με επεισόδια απώλειας συνείδησης είναι η Διαταραχή Σωματομετατροπής, το σύνδρομο Munchausen's, η Κατάθλιψη, η διαταραχή πανικού, η διαταραχή της Προσποίησης κ.α.. Επίσης, ψυχολογικές επιβαρυντικές καταστάσεις για ένα παιδί, όπως το άγχος, η σχολική φοβία, το Bullying, η κακοποίηση κ.ά. μπορούν να αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για την εκδήλωση ψυχογενών κρίσεων.

Η διάκριση μιας ψυχογενούς κρίσης από τη συγκοπή είναι δύσκολη. Μέχρι και 50% των περιπτώσεων ψευδοσυγκοπής, αρχικά μπορεί να διαγνωστούν λανθασμένα ως αντανakλαστική συγκοπή. Όταν όμως τεθεί η σωστή διάγνωση, αυτό και μόνο συμβάλει σημαντικά στη μείωση των επεισοδίων. Τα κύρια ενδεικτικά κλινικά σημεία υπέρ ψυχογενούς κρίσης είναι:

- Αργή έναρξη και μεταβαλλόμενες κινήσεις (stop-and-go). Βίαιες, απότομες, άρρυθμες κινήσεις, απότομες κινήσεις πύελου
- Ελεγχόμενη πτώση στο έδαφος
- Συνήθως κλειστά μάτια, που ανοίγουν δύσκολα
- Απουσία ταχυκαρδίας, βραδυκαρδίας, υπότασης (συχνά ↑ ΑΠ)
- Χωρίς ωχρότητα ή κυάνωση
- Συχνά υπεραερισμός
- Μεγάλης διάρκειας επεισόδια (έως και ώρες)
- Συνήθως πολύ συχνά επεισόδια, πολλαπλά ακόμα και την ίδια μέρα

Τα κύρια χαρακτηριστικά που βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ ψυχογενούς, συγκοπτικού και επιληπτικού επεισοδίου αναγράφονται στον πίνακα 6.

### Σπάνια αίτια

#### Επεισόδια κρατήματος αναπνοής

Επεισόδια κρατήματος αναπνοής με συνοδό απώλεια συνείδησης συμβαίνουν σε περίπου 5% των βρεφών και μικρών παιδιών, ηλικίας 6 μηνών έως 4 - 6 ετών. Ουσιαστικά είναι συγκοπτικά επεισόδια και οφείλονται σε διαταραχή της ρύθμισης του ΑΝΣ, που φαίνεται να κληρονομείται με τον επικρατητικό αυτοσωματικό τρόπο με ατελή διεισδυτικότητα. Περίπου 20%-30% των γονιών συμπτωματικών παιδιών, ανα-

φέρουν παρόμοια επεισόδια στην παιδική τους ηλικία. Η σιδηροπενική αναιμία έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα επεισοδίων κρατήματος αναπνοής. Τα επεισόδια αποτελούν ακούσια αντίδραση σε κάποιο δυσάρεστο ερέθισμα. Κατά κανόνα, επεισόδια κρατήματος αναπνοής δε συμβαίνουν ποτέ μετά την ηλικία των 8 ετών. Ο όρος κράτημα αναπνοής αποτελεί λεκτική ανακρίβεια, καθώς η διακοπή της αναπνοής συμβαίνει ουσιαστικά κατά την εκπνοή. Υπάρχουν δύο τύποι κρατήματος αναπνοής: ο ωχρός και ο κυανωτικός τύπος, που είναι και ο συχνότερος<sup>16</sup>.

Κυανωτικά επεισόδια: Συνήθεις εκλυτικοί παράγοντες είναι ο θυμός, ο πόνος, το άγχος ή ο φόβος. Η κυάνωση εμφανίζεται γρήγορα και ακολουθείται σύντομα από αδυναμία και απώλεια συνείδησης. Το κλάμα μπορεί να μην εμφανιστεί καν σε επεισόδια που προκαλούνται από πόνο, ενώ συχνά συνεχίζεται και μετά την ανάκτηση των αισθήσεων. Τα επεισόδια μεγαλύτερης διάρκειας συνοδεύονται από αλλαγή στον μυϊκό τόνο και τρομώδεις κινήσεις άκρων και κορμού. Οι οφθαλμοί συνήθως προσηλώνονται προς τα πάνω. Σπάνια μπορεί να εκδηλώνονται γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί ή θέσεις αποφλοιώσης και απεγκεφαλισμού. Μετά από μικρό επεισόδιο, το παιδί επιστρέφει σύντομα στην πρότερη δραστήρια εικόνα του, ενώ σε μεγαλύτερης διάρκειας, συνήθως ακολουθεί ύπνος. Η χρονική ακολουθία της κυάνωσης, της άπνοιας και της απώλειας συνείδησης είναι καθοριστική για τη διάγνωση. Τα κυανωτικά επεισόδια συγχέονται εύκολα με σπασμούς. Στη διαφορική διάγνωση μεταξύ των δύο σημαντικό ρόλο παίζουν η αναζήτηση εκλυτικών παραγόντων, η απουσία αναπνοής, το χρώμα του προσώπου και η ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού.

Ωχρά επεισόδια: Το εκλυτικό αίτιο είναι συνήθως ένα επώδυνο, αιφνίδιο ερέθισμα, όπως το χτύπημα της κεφαλής. Το παιδί σπάνια κλαίει - συνήθως γίνεται αμέσως ωχρό, υποτονικό και χάνει τις αισθήσεις του αρκετά δευτερόλεπτα αργότερα, με αποτέλεσμα η συσχέτιση των δύο γεγονότων να μη γίνεται πάντα. Μετά την αρχική υποτονία, μπορεί εμφανιστούν τονική σύσπαση και κλονικές κινήσεις των άκρων. Όπως και στα κυανωτικά επεισόδια, οι κινήσεις αυτές οφείλονται στην ενεργοποίηση του στελέχους (brainstem release phenomenon) και όχι σε επιληπτική δραστηριότητα. Τα ωχρά επεισόδια είναι ως επί τω πλείστω τρομακτικά και οι γονείς

πιστεύουν πως το παιδί τους είναι νεκρό. Η διάρκεια είναι δύσκολο να προσδιοριστεί (συνήθως <1 λεπτού), λόγω του πανικού που βιώνει ο μάρτυρας. Με τη λήξη του επεισοδίου, το παιδί συνήθως κοιμάται και ξυπνάει απόλυτα φυσιολογικό. Τα ωχρά συγκοπτικά επεισόδια αποδίδονται σε αντανakλαστική ασυστολία και βραδυκαρδία και χειρισμοί Valsalva (π.χ. πίεση οφθαλμικών βολβών), δυνητικά μπορούν να τα προκαλέσουν.

Τόσο για τα κυανωτικά όσο και για τα ωχρά συγκοπτικά επεισόδια, δεν υπάρχει ειδική εξέταση που να επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Η κύρια διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τις επιληπτικές κρίσεις και την καρδιογενή συγκοπή, ιδίως στην περίπτωση των ωχρών επεισοδίων<sup>17</sup>. Η ύπαρξη εκλυτικού παράγοντα (π.χ. τραυματισμός κεφαλής, κλάμα κλπ) με επακόλουθη αλλαγή του χρώματος είναι τυπικά στα επεισόδια κρατήματος αναπνοής, όχι όμως μιας επιληπτικής κρίσης. Στις δύσκολες περιπτώσεις, η διενέργεια βίντεο-ηλεκτροεγκεφαλογραφικής καταγραφής είναι χρήσιμη. Έλεγχος με γενική αίματος και μέτρηση φερριτίνης ορού, για ενδεχόμενη σιδηροπενική αναιμία, επίσης συστήνονται. Τέλος, στα ωχρά συγκοπτικά επεισόδια, συστήνεται και εκτίμηση από παιδοκαρδιολόγο.

Η πρόγνωση είναι άριστη και η νευροανάπτυξη φυσιολογική. Το σημαντικότερο στη διαχείριση τέτοιων επεισοδίων είναι ο καθησυχασμός και η ενημέρωση των γονέων για τους σωστούς χειρισμούς. Η συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου σε σιδηροπενική αναιμία, φαίνεται να μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων κρατήματος αναπνοής. Το όφελος από τη χορήγηση σιδήρου σε παιδιά που δεν έχουν αναιμία, δεν έχει σαφώς μελετηθεί. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις παρατεταμένων, ωχρών επεισοδίων κρατήματος αναπνοής, που συνδυάζονται με επεισόδια σοβαρής βραδυκαρδίας ή ασυστολίας, η ατροπίνη και η τοποθέτηση βηματοδότη έχουν χρησιμοποιηθεί, προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα των επεισοδίων.

#### Επεισόδια BRUE σε βρέφη

Η βρεφική ηλικία χαρακτηρίζεται από ραγδαίες διαδικασίες ωρίμανσης τόσο σε σωματικό όσο και σε νευροαναπτυξιακό επίπεδο. Ποίκιλα φαινόμενα λαμβάνουν χώρα σ' αυτή την ηλικία, είτε ως φυσιολογικές παραλλαγές της ωρίμανσης είτε ως παθολογικές εκδηλώσεις διαφόρων νοσημάτων. Πολλά έχουν παροξυσμικό

χαρακτήρα και συχνά ανησυχούν τους γονείς, που απευθύνονται στον παιδίατρο αναζητώντας απάντηση. Άλλοτε, μπορεί να προβάλουν ως αιφνίδια, μεμονωμένα συμβάματα αλλαγής ή απώλειας του επιπέδου συνείδησης, με ιδιαίτερα θορυβώδη κλινική εικόνα. Τα τελευταία, που παλαιότερα αναφέρονταν στη βιβλιογραφία με τον ευρύ όρο ALTE (Apparent Life Threatening Events), πλέον - σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Παιδιατρικής Εταιρίας (AAP) του 2016 - έχουν αντικατασταθεί από τον πιο σαφή όρο BRUE (Brief Resolved Unexplained Events - σύντομο παροδικό ανεξήγητο συμβάν)<sup>18</sup>. Ως BRUE ορίζεται το επεισόδιο σε βρέφος μικρότερο του ενός έτους, κατά τη διάρκεια του οποίου ο παρατηρητής αναφέρει ένα αιφνίδιο, σύντομο διάρκειας (<1 λεπτού) γεγονός, το οποίο λύθηκε και περιελάμβανε τουλάχιστον ένα από τα εξής: α) κυάνωση ή ωχρότητα, β) απούσα, μειωμένη ή άρρυθμη αναπνοή, γ) σημαντική μεταβολή του μυϊκού τόνου (υπερτονία ή υποτονία) και δ) επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης. Όπως επισημαίνεται και στην ορολογία του, το επεισόδιο BRUE, είναι μια διάγνωση εξ αποκλεισμού σε ένα, κατά τα άλλα, υγιές βρέφος. Πριν τεθεί η διάγνωση BRUE, παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να προβάλουν με τέτοια εικόνα, πρέπει να αποκλειστούν. Αυτές αφορούν προβλήματα αναπνευστικού, λοιμώξεις, προβλήματα γαστρεντερικού, γενετικές και μεταβολικές καταστάσεις, νευρολογικά προβλήματα, καθώς και τραυματικά αίτια, ατυχηματικά ή μη (κακοποίηση).

Τα βρέφη με επεισόδιο BRUE κατατάσσονται σε χαμηλού ή υψηλού κινδύνου για την ύπαρξη υποκείμενης αιτίας με βάση την ηλικία τους, την ηλικία κύησης (προωρότητα), το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό (π.χ. σιτιστικά προβλήματα, οικογ. ιστορικό αιφνίδιου θανάτου, αρρυθμιών), την κλινική εξέταση, τη διάρκεια και τον αριθμό των επεισοδίων και την ανάγκη χρήσης τεχνικών ανάνηψης. Αν και στην αρχική δημοσίευση συμπεριλαμβάνονταν κριτήρια κατάταξης και κατευθυντήριες συστάσεις μόνο για τα χαμηλού κινδύνου βρέφη, το 2019 η AAP με νέα δημοσίευση πρότεινε κριτήρια ταξινόμησης και πλαίσιο διαχείρισης και για τα βρέφη υψηλού κινδύνου<sup>19</sup>. Η εν λόγω κατάταξη αναγράφεται στον πίνακα 7.

Με βάση τις οδηγίες διαχείρισης από την AAP για τα βρέφη χαμηλού κινδύνου δεν ενθαρρύνεται η εισαγω-



γή στο νοσοκομείο, η διενέργεια εξετάσεων ή η απεικόνιση, αλλά η βραχεία κλινική παρακολούθηση και/ή η διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ).

Αντίθετα, για τα βρέφη υψηλού κινδύνου συστήνεται περαιτέρω διερεύνηση είτε με εισαγωγή στο νοσοκομείο είτε όχι. Η αρχική προσέγγιση περιλαμβάνει μακρόχρονη οξυμετρία, κλινική παρακολούθηση για πιθανή επανεμφάνιση επεισοδίου και καλύτερη αποσαφήνιση αυτού, αξιολόγηση σίτισης και κατάποσης, σύνδεση με την Κοινωνική Υπηρεσία και αντίστοιχος έλεγχος (ακτινογραφίες, απεικόνιση, βυθοσκόπηση) στις περιπτώσεις που τίθεται υποψία κακοποίησης. Συστήνονται επίσης η διενέργεια ΗΚΓ, εργαστηριακού ελέγχου (γενική αίματος, γλυκόζη, αέριο αίματος και μέτρηση γαλακτικού, ιολογικός έλεγχος αναπνευστικού). Στις περιπτώσεις που δεν δοθεί εξήγηση, συστήνεται παραμονή στο νοσοκομείο και περαιτέρω έλεγχος, αναλόγως των ενδείξεων και της κλινικής πορείας του βρέφους.

Αξιίζει να σημειωθεί πως, η εφαρμογή των κριτηρίων BRUE για τη διάγνωση σοβαρών υποκείμενων νοσημάτων, φαίνεται σιγά σιγά να αποκτά βαρύτητα. Σύμφωνα με μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη κοορτής, <5% των βρεφών με επεισόδιο BRUE κατέληξαν με μια σοβαρή διάγνωση. Η εφαρμογή των κριτηρίων κατάταξης σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου βρέφη έδειξε αρνητική προγνωστική αξία 90% και θετική 23%<sup>20</sup>.

### ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΠΑΙΔΙΟΥ ΜΕ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΣΥΝΕΙΔΗΣΗΣ

Η δομημένη προσέγγιση ενός παιδιού με επεισόδιο απώλειας συνείδησης συνίσταται στην λεπτομερή λήψη του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, στη λεπτομερή περιγραφή του επεισοδίου, συμπεριλαμβανομένων των συνθηκών αμέσως πριν, των συμπτωμάτων, της διάρκειας και της κατάστασης του παιδιού αμέσως μετά, καθώς και στην πλήρη φυσική εξέταση, η οποία θα συμπεριλαμβάνει και τη μέτρηση ζωτικών σημείων (ΑΠ σε ύπτια/ καθιστή και όρθια θέση, σφύξεις). Επίσης, η διενέργεια ΗΚΓ συστήνεται σε όλα τα παιδιά με επεισόδιο απώλειας συνείδησης. Όταν τα παιδιά με επεισόδιο απώλειας συνείδησης. Όταν τα παραπάνω γίνουν σωστά, αρκούν για τη διάγνωση στο 50% των περιπτώσεων. Στις περιπτώσεις που παραμένουν ασαφείς ή υπάρχουν στοιχεία ενδεικτικά υπέρ κάποιας κατάστασης, θα πρέπει να ακολουθεί παραπομπή στον ειδικό ιατρό, ο οποίος θα καθορίσει την πε-

ραιτέρω διερεύνηση.

Βασικό μέλημα στην προσέγγιση των παιδιών με επεισόδιο απώλειας συνείδησης αποτελεί η αναγνώριση καρδιολογικών αιτιών, που δυνητικά μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή, αλλά και σοβαρών νευρολογικών ή άλλων καταστάσεων, όπως η επιληψία, που χρήζουν ειδικής αντιμετώπισης. Στοιχεία από το ιστορικό και την κλινική εξέταση, ενδεικτικά για τέτοιες καταστάσεις αναγράφονται στους πίνακες 8 και 9.

Εργαστηριακός έλεγχος συστήνεται στις περιπτώσεις που παραπέμπουν σε οργανικά αίτια, όπως η σιδηροπενική αναιμία στα επεισόδια κρατήματος αναπνοής. Ανάλογα λοιπόν με τις ενδείξεις, στις βασικές εξετάσεις περιλαμβάνονται: γενική εξέταση αίματος, φερριτίνη, βιοχημικός έλεγχος (νεφρική, ηπατική λειτουργία, ηλεκτρολύτες), έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας, μεταβολικός έλεγχος (αέριο αίματος, αμμωνία, αμινογράμμο, γαλακτικό οξύ), τοξικολογικές εξετάσεις και έλεγχος λοίμωξης.

Ο απεικονιστικός έλεγχος διενεργείται εξατομικευμένα και εξαρτάται από τις ενδείξεις που έχουν προκύψει από το ιστορικό και την κλινική εξέταση. Υπερηχογράφημα καρδιάς συστήνεται στα παιδιά που, είτε από την εξέταση είτε από το ΗΚΓ, προκύπτουν στοιχεία υπέρ δομικών ανωμαλιών. Οακτινολογικός έλεγχος μπορεί να συνεισφέρει στις ύποπτες περιπτώσεις για κάκωση μυοσκελετικού, για κακοποίηση, για λοίμωξη αναπνευστικού (μπορεί να συναξιολογηθεί και ο καρδιοθωρακικός δείκτης). Η απεικόνιση του νευρικού συστήματος με αξονική ή μαγνητική τομογραφία κατά κανόνα δεν προσφέρει στην αρχική διαγνωστική προσέγγιση ενός συγκοπτικού επεισοδίου. Συστήνεται μόνο στις περιπτώσεις που είτε από το ιστορικό είτε από την εξέταση (εστιακή νευρολογική σημειολογία, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, στοιχεία υπέρ αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης) τίθεται υποψία δομικής ενδοκράνιας βλάβης ή επιληψίας.

Άλλες περισσότερο εξειδικευμένες εξετάσεις, όπως το τεστ ανακλινόμενης τράπεζας (tilttest), η τοποθέτηση Holterρυθμού / πίεσης και το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, γίνονται στις άτυπες περιπτώσεις που δεν έχει τεθεί διάγνωση, ειδικά όταν τα επεισόδια είναι συχνά, σ' αυτές που δεν έχουν ανταποκριθεί στις θεραπευτικές παρεμβάσεις και βέβαια στις περιπτώσεις που παραπέμπουν σε συγκεκριμένη παθολογία,



όπως οι αρρυθμίες ή η επιληψία. Ειδικά για το tilttest, η διενέργεια του οποίου δεν είναι εύκολη στα παιδιά (έλλειψη συνεργασίας, ταλαιπωρία, 4ωρη νηστεία), η διαγνωστική του αξία θεωρείται από πολλούς αμφίβολη. Συστήνεται στα άτυπα επεισόδια συγκοπής, στα πολλαπλά επεισόδια και σ' αυτά που επιμένουν, παρά την τήρηση των μη φαρμακολογικών οδηγιών πρόληψης. Παρόλο που έχει χαμηλή θετική προγνωστική αξία στα παιδιά (συχνά ψευδώς θετικό, σπανιότερα ψευδώς αρνητικό), ένα θετικό αποτέλεσμα μπορεί να καθησυχάσει γιατρό και γονείς, αφού συμβάλει στη διάγνωση, ενώ ταυτόχρονα, η ίδια η διαδικασία μπορεί να λειτουργήσει εκπαιδευτικά για το παιδί. Επίσης, μπορεί να είναι χρήσιμο στις περιπτώσεις των ψυχογενών επεισοδίων, αφού μέσω της

καταγραφής των παραμέτρων του (σφύξεις, ΗΚΓ, ΑΠ) αποτυπώνεται η σταθερότητα που αναμένεται σε τέτοια επεισόδια.

### Συμπέρασμα

Τα επεισόδια παροδικής απώλειας συνείδησης είναι συχνά στα παιδιά. Στην πλειοψηφία τους αφορούν καλοήθεις καταστάσεις, όπως η αντανakλαστική συγκοπή. Η αναγνώριση της αιτίας αποτελεί το πιο σημαντικό βήμα για τη σωστή διαχείριση. Βασικό ρόλο σ' αυτό παίζει η δομημένη λήψη ιστορικού και η πλήρης, λεπτομερής κλινική εξέταση. Η διενέργεια παρακλινικού ελέγχου και η παραπομπή σε εξειδικευμένο ιατρό γίνεται εξατομικευμένα στις περιπτώσεις που παραπέμπουν σε παθολογικά οργανικά αίτια. ■

## ABSTRACT

### Transient loss of consciousness in children

Melpomeni Giorgi

Pediatrician Consultant in Ped. Neurology 3rd Dept of Pediatrics University of Athens  
"Attikon" University Hospital

Transient loss of consciousness (TLOC) is common in children. 15-35% of children and adolescents will present with at least one episode of TLOC, with female teenagers accounting for the highest percentage. Although neurally mediated syncope is the most common cause of TLOC, other more serious causes, such as cardiac syncope or epileptic seizures must be taken into consideration. TLOC episodes may be of traumatic or non-traumatic origin. Neurally mediated syncope, seizures, psychogenic episodes and other rare causes such as breath-holding spells or loss of consciousness due to intracranial tumors belong to the non-traumatic causes of TLOC.

A structured approach to the child with a TLOC, which includes a detailed personal and family history-taking, followed by a thorough physical examination, leads to the identification of the underlying cause in most cases. Detailed assessment of cardiac, neurological and psychosocial status are of great importance during the initial approach. A TLOC episode can be understandably worrying to parents and cause a diagnostic dilemma to the investigating physician. The mainstay of the correct management in these cases are firstly to establish the correct diagnosis and secondly to educate caregivers and the child himself about the condition.

**KEY WORDS:** loss of consciousness, syncope, seizure, psychogenic syncope, cardiac syncope

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Villafane J, Miller JR, Glickstein J, Johnson JN, Wagner J, Snyder CS, et al. Loss of Consciousness in the Young Child. *PediatrCardiol* 2021 Feb;42(2):234-254.
2. Hu E, Liu X, Chen Q, Wang C. Investigation on the Incidence of Syncope in Children and Adolescents Aged 2-18 Years in Changsha. *Front Pediatr* 2021 Mar 22;9:638394.
3. Naganna P, Hussain nm, Hussain M. Approach to the pre-school child with sudden loss of consciousness, *Paediatrics and Child Health* 2020;06.003.
4. Friedman NR, Ghosh D, Moodley M. Syncope and paroxysmal disorders other than epilepsy. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editors. *Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice*. 5th ed. China: Elsevier, Inc; 2012. p. 906–10.
5. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018 Jun 1;39(21):1883-1948.
6. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):e43-e80.
7. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011 Apr;21(2):69-72.
8. Yan H, Wang S, Cai H, Zhang J, Liu P, Wang Y, Zou R and Wang C (2021) Prognostic Value of Biomarkers in Children and Adolescents With Orthostatic Intolerance. *Front Pediatr*. 9:752123.
9. Hu Y, Jin H and Du J (2020) Orthostatic Hypertension in Children: An Update. *Front. Pediatr*. 8:425.
10. Hammond BH, Zahka KG, Aziz PF. Sudden Cardiac Death: A Pediatrician's Role. *Pediatr Rev*. 2019 Sep;40(9):456-467.
11. Kanjwal K, Calkins H. Syncope in Children and Adolescents. *CardiolClin*. 2015 Aug;33(3):397-409.
12. Singhi P, Saini AG. Syncope in Pediatric Practice. *Indian J Pediatr*. 2018 Aug;85(8):636-640.
13. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521.
14. Sansevere AJ, Avalone J, Strauss LD, Patel AA, Pinto A, Ramachandran M, Fernandez IS, et al. Diagnostic and Therapeutic Management of a First Unprovoked Seizure in Children and Adolescents with a Focus on the Revised Diagnostic Criteria for Epilepsy. *J Child Neurol*. 2017 Jul;32(8):774-788.
15. Li C, Zhang Y, Liao Y, Han L, Zhang Q, Fu J, et al. Differential Diagnosis Between Psychogenic Pseudosyncope and Vasovagal Syncope in Children: A Quantitative Scoring Model Based on Clinical Manifestations. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jan 27;9:839183.
16. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Breath-Holding Spells in Pediatrics: A Narrative Review of the Current Evidence. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(1):22-29.
17. Douglas E Crompton, Samuel F Berkovic. The borderland of epilepsy: clinical and molecular features of a phenomenon that mimics epileptic seizures. *Lancet Neurol* 2009; 8: 370–81
18. Tieder JS, Bonkowsky JL, Etzel RA, et al. Brief Resolved Unexplained Events (Formerly Apparent Life-Threatening Events) and Evaluation of Lower-Risk Infants. *Pediatrics*. 2016; 137(5):e20160590.
19. Merritt JL 2nd, Quinonez RA, Bonkowsky JL, Franklin WH, Gremse DA, Herman BE et al. A Framework for Evaluation of the Higher-Risk Infant After a Brief Resolved Unexplained Event. *Pediatrics*. 2019 Aug;144(2):e20184101.
20. Tieder JS, Sullivan E, Stephans A, Hall M, DeLaroche AM, Wilkins V, et al. Risk Factors and Outcomes After a Brief Resolved Unexplained Event: A Multicenter Study. *Pediatrics*. 2021 Jul;148(1):e2020036095.

# Δερματικές κηλίδες. Πότε ζητάμε εκτίμηση από Παιδονευρολόγο;

Ελευθερία Κόκκινου

Ακαδημαϊκή Υπότροφος Παιδιατρικής Νευρολογίας, Ειδική Μονάδα Παιδονευρολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου σώματος με ποικίλες λειτουργίες και, που όχι σπάνια, οι διάφορες εκδηλώσεις σε αυτό δεν προέρχονται μόνο από το ίδιο το όργανο, αλλά και από άλλα όργανα, μεταξύ των οποίων το νευρικό σύστημα. Κανείς θα τολμούσε να πει ότι το δέρμα «καθρεφτίζει» τον εγκέφαλο, γεγονός που βρίσκει

εφαρμογή στα νευροδερματικά νοσήματα (παισιότερα γνωστά ως φακωμάτωσεις). Για το λόγο αυτό, μεγάλη σημασία κατά την παιδιατρική εκτίμηση έχει η επισκόπηση του δέρματος, προκειμένου να αναζητηθεί περαιτέρω ειδική παιδονευρολογική εκτίμηση.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ:** δερματικές κηλίδες, CALs κηλίδες, υπέρχρωμες δερματικές κηλίδες, υπόχρωμες δερματικές κηλίδες, νευροδερματικά σύνδρομα, φακωμάτωσεις, νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1), οζώδης σκλήρυνση (TSC)

## Γενικά

Το χρώμα του δέρματος (επιδερμίδας) είναι ένα πολυπαραγοντικό χαρακτηριστικό και ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό στον ανθρώπινο πληθυσμό. Μελέτες απέδειξαν ότι το χρώμα του δέρματος εξαρτάται από: α) την ποσότητα μιας φυσιολογικής χρωστικής, της μελανίνης, που υπάρχει στα μελανοκύτταρα, β) την αγγειοβρίθεια/αιμάτωσή του, γ) την παρουσία καροτίνης και δ) το πάχος της κεράτινης στιβάδας του δέρματος. Γενικά, υπάρχει η τάση διάκρισης των ατόμων σε εκείνα με ανοιχτόχρωμο δέρμα (μικρότερη ποσότητα μελανίνης) και σε εκείνα με σκουρόχρωμο δέρμα (μεγαλύτερη

ποσότητα μελανίνης). Η ποσότητα της μελανίνης εξαρτάται από πλήθος γονιδίων, καθώς επίσης και από την επίδραση των ηλιακών ακτίνων. Μικρές ποσότητες υπεριώδους ακτινοβολίας είναι αναγκαίες για την παραγωγή της βιταμίνης D, ενώ αντίθετα, η υπερέκθεση μπορεί να επιφέρει βλάβες στο DNA, καθώς επίσης οξείας και χρόνιας μορφής βλάβες στο δέρμα, τα μάτια και το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου.<sup>1</sup>

Οι διαταραχές της χρώσης του δέρματος μπορεί να είναι είτε υπομελαγχρωτικές είτε υπερμελαγχρωτικές είτε μικτού τύπου (υπο- και υπερμελαγχρωση μαζί) και συνήθως οφείλονται σε διαταραχή της μελανινογένε-

## Υπεύθυνη επικοινωνίας

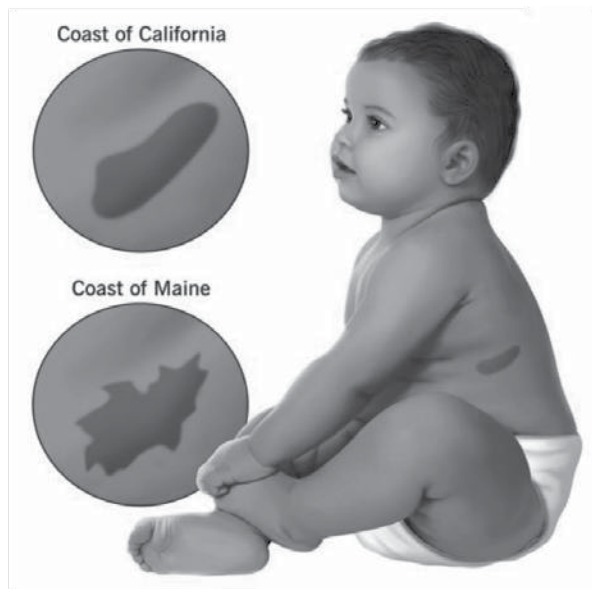
Ελευθερία Κόκκινου, MD, MSc, cPhD, Παιδίατρος-Παιδονευρολόγος, Ακαδημαϊκή Υπότροφος Παιδιατρικής Νευρολογίας, Ειδική Μονάδα Παιδονευρολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Τηλ.6972206581, e-mail: el\_kok@otenet.gr

σης (μελανινοκύτταρα και παραγωγή μελανίνης). Οι διαταραχές του χρώματος του δέρματος μπορεί να είναι γενικευμένες σε όλο το σώμα είτε κατά τόπους εντοπισμένες σε κάποιες περιοχές του σώματος ή με τη μορφή κηλίδων. Επιπλέον, οι διαταραχές αυτές μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή της ζωής του ανθρώπου από τη γέννηση μέχρι και την ενήλικη ζωή και η αιτιολογία τους είναι ποικίλη τόσο σε γενετικά αίτια όσο και σε επίκτητα.<sup>2</sup>

Το χρώμα στις υπέρχρωμες δερματικές κηλίδες μπορεί να κυμαίνεται από ελαφρύ έως σκούρο καφέ και συνήθως πρόκειται για *safe-au-lait* κηλίδες (CALs). Μπορεί να εμφανίζονται ήδη από τη γέννηση ή αργότερα κατά τη διάρκεια των πρώτων χρόνων της ζωής του παιδιού. Το σχήμα τους είναι στρογγυλό ή οβάλ και η διάμετρός τους ποικίλλει από λίγα χιλιοστά έως πάνω από 20 εκατοστά. Διακρίνονται σε δύο είδη, σε εκείνες με ομαλά όρια και σε εκείνες με έντονα όρια και μεγαλώνουν σε αριθμό και σε μέγεθος με την ηλικία. Τέλος, χαρακτηρίζονται από την απουσία συνοδών συμπτωμάτων, όπως για παράδειγμα άλγος ή κνησμό.<sup>1-3</sup> Εικόνα 1

Νοσήματα με παρουσία υπέρχρωμων δερματικών κηλίδων ανήκουν κυρίως στην κατηγορία των νευροδερματικών νοσημάτων (φακωματώσεων), όπως η Νευροϊνωμάτωση τύπου 1, το σύνδρομο Legius, το σύνδρομο McCune Albright, το σύνδρομο Noonan, το σύνδρομο Silver-Russell, το Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome (CMRDS), τα αμαρτώματα PTEN, ο χρωμοσωμικός μωσαϊκισμός, το σύνδρομο Carney και η Νευροϊνωμάτωση τύπου 2. Πίνακας 1 Αξίζει, να σημειωθεί ότι 10% του γενικού πληθυσμού έχει τουλάχιστον 1 υπέρχρωμη κηλίδα (του τύπου CAL), ενώ το 95% των ασθενών με Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (πιο συχνό νευροδερματικό νόσημα) έχει περισσότερες από 6 CAL κηλίδες.

Το χρώμα στις υπόχρωμες δερματικές κηλίδες μπορεί να κυμαίνεται από ηπιώς αποχρωματισμένες (άχρωες) έως πλήρως αποχρωματισμένες (λευκές). Αυτές σπάνια υπάρχουν ήδη από τη γέννηση, συνήθως εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της ζωής του παιδιού ή και αργότερα. Το σχήμα τους είναι λογχοειδές (στρογγυλό στο ένα άκρο και αιχμηρό στο άλλο άκρο) και μεγαλώνουν σε αριθμό και σε μέγεθος με την ηλικία. Και αυτές, επίσης χαρακτηρίζονται από την απουσία συνοδών συμπτωμάτων, όπως για παρά-



**Εικόνα 1.** Υπέρχρωμες δερματικές κηλίδες. [my.clevelandclinic.org/health/diseases/22627-cafe-au-lait-spots](https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22627-cafe-au-lait-spots)

δειγμα άλγος ή κνησμό.<sup>1-3</sup> Εικόνα 2

Νοσήματα με παρουσία υπόχρωμων δερματικών κηλίδων επίσης ανήκουν στην κατηγορία των νευροδερματικών νοσημάτων (φακωματώσεων), όπως είναι ο *Naevus anemicus* (αναιμικός σπίλος), η Οζώδης Σκλήρυνση τύπου 1 και 2 (παρουσία *ash-leaf*/τεφρόφυλλου), ο *Naevus depigmentosus* (αχρωματικός/αποχρωματισμένος σπίλος) και η Υπομελάνωση Ito.

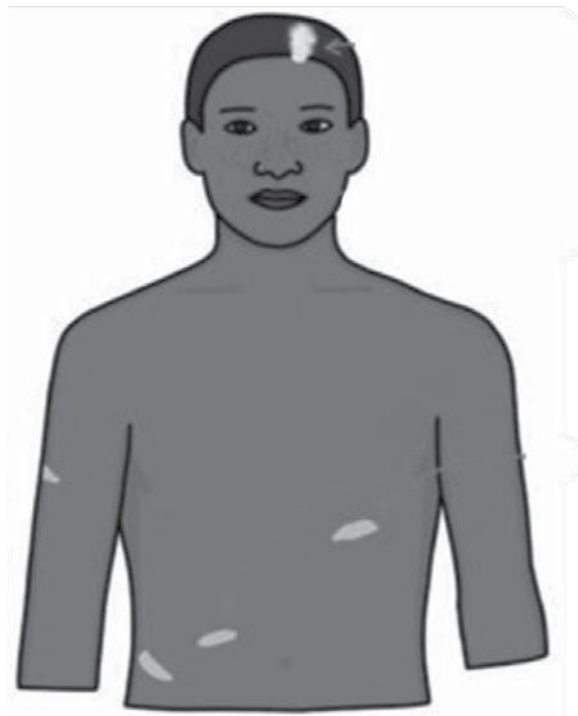
### Νευροδερματικά Νοσήματα Ή Φακωματώσεις

Οι φακωματώσεις (νευροδερματικά νοσήματα) είναι μία ετερογενής ομάδα νοσημάτων με συμμετοχή κυρίως από το δέρμα και το νευρικό σύστημα, αλλά και άλλα όργανα (π.χ. μάτια και οστά). Χαρακτηρίζονται από αργή ανάπτυξη των κλινικών εκδηλώσεων στην παιδική και εφηβική ηλικία, καθώς και για προδιάθεση ανάπτυξης καλοηθών όγκων, και σπανιότερα για κακοήγη εξαλλαγή. Τα νοσήματα αυτά μπορεί να χαρακτηρίζονται από φαινοτυπική και γενετική ποικιλομορφία, όμως μοιράζονται ως κοινό χαρακτηριστικό την προέλευσή τους από διαταραχές στον αναπτυσσόμενο πρωτογενή εμβρυονικό εξωδερμικό ιστό, από τον οποίο προέρχονται τόσο το δέρμα όσο και το νευ-

Πίνακας 1. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΕΡΧΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΚΗΛΙΔΩΝ

| Διαφορική Διάγνωση                                                                                                                      | Κλινικά χαρακτηριστικά                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Legius σύνδρομο                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• συνήθως NF1-τύπου CALMs, ήπιες εφηλίδες</li> <li>• απουσία νευρινωμάτων ή οπτικών γλοιωμάτων</li> <li>• παρόμοια νοητική προσβολή</li> </ul>                                                                                                                       |
| McCune-Albright σύνδρομο                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• οδοντωτού τύπου CALMs</li> <li>• πολυοστική ινώδης δυσπλασία με κάταγμα</li> <li>• πρόωμη ήβη ή άλλοι όγκοι</li> <li>• απουσία νευρινωμάτων</li> </ul>                                                                                                             |
| Noonan σύνδρομο                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• κλασικές CALMs, αλλά λιγότερες</li> <li>• φακίδες και όχι εφηλίδες</li> <li>• στένωση πνευμονικής βαλβίδας με πτύχωση του αυχένα</li> <li>• κοντό ανάστημα, κρυφορχία, σκαφοειδής ή τροπιδοειδής θώρακας, σγουρά μαλλιά, ειδικά χαρακτηριστικά προσώπου</li> </ul> |
| Silver-Russell σύνδρομο                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• κλασικές CALMs, αλλά λιγότερες, απουσία εφηλίδων</li> <li>• ενδομήτρια και εξωμήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, φυσιολογικό μέγεθος κεφαλής</li> <li>• κλινόδακτυλία 5<sup>ου</sup> δακτύλου, υποσπαδίας, ασυμμετρία σώματος</li> </ul>                                |
| Σύνδρομο χρωμοσωμικής ή DNA ευθραυστότητας (π.χ. σύνδρομο Fanconi, Bloom, MMRCS-mismatch repair cancer syndrome)                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• μη συνήθεις CALMs, απουσία εφηλίδων</li> <li>• εξωμήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης με μικροκεφαλία</li> <li>• ευαισθησία στη UV ακτινοβολία (BS), καρκίνος εγκεφάλου και αίματος (MMRCS), συγγενείς δυσμορφίες (FS)</li> </ul>                                         |
| PTEN hamartoma tumor σύνδρομο                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• κλασικές CALMs, αλλά λιγότερες, απουσία εφηλίδων</li> <li>• CALMs στους όρχεις και/ή στον άξονα του πέους στους άνδρες</li> <li>• μακροκεφαλία (3SD πάνω από το μέσο όρο)</li> <li>• υποτονία, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου θυρεοειδούς και μαστού</li> </ul>    |
| Χρωμοσωμικός μωσαϊκισμός και δακτυλιοειδή χρωμοσώματα                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• μη συνήθεις CALMs, χρωστική δυσπλασία</li> <li>• νοητική υστέρηση</li> <li>• καθυστέρηση της ανάπτυξης με μικροκεφαλία</li> <li>• ασυμμετρία σώματος</li> </ul>                                                                                                    |
| Σύνδρομο Sotos, σύνδρομο μελανοκυτταρικού βασικού καρκινώματος, νευροϊνωμάτωση τύπου 2, σύνδρομο επιδερμοειδούς στίλου, σύνδρομο Carney | <ul style="list-style-type: none"> <li>• μη συνήθεις CALMs, απουσία εφηλίδων</li> <li>• φυσικές εκδηλώσεις διαφορετικές από αυτές της NF1</li> </ul>                                                                                                                                                        |





**Εικόνα 2.** Υπόχρωμες δερματικές κηλίδες.  
[zerotofinals.com/medicine/neurology/tuberoussclerosis/](http://zerotofinals.com/medicine/neurology/tuberoussclerosis/)

ρικό σύστημα. Τα περισσότερα νευροδερματικά σύνδρομα ταξινομούνται στα μονογονιδιακά νοσήματα, όμως έχουν αυτοσωματικό επικρατές, αυτοσωματικό υπολειπόμενο και φυλοσύνδετο πρότυπο κληρονομικότητας.<sup>4</sup> Πίνακας 2

Οι παιδίατροι καλό είναι να διαθέτουν βασικές γνώσεις και να είναι εξοικειωμένοι με τα ποικίλα νευροδερματικά νοσήματα λόγω της σχετικά συχνής εμφάνισης αυτών των νοσημάτων στην παιδική ηλικία και της συμμετοχής του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος σε αυτές τις διαταραχές. Μία απλή τακτική επισκόπηση του δέρματος μπορεί συχνά να αποτελέσει το έναυσμα για ευρεία διαφορική διάγνωση και να οδηγήσει σε υψηλότερο επίπεδο φροντίδας των ασθενών σε τέτοιες περιπτώσεις. Επιπλέον, οι πρόσφατες εξελίξεις στις τεχνολογίες της γενετικής έχουν συντελέσει στην περαιτέρω κατανόηση των ειδικών γενετικών ελλειμμάτων και των πρωτεϊνικών λειτουργιών που ευ-

θύνονται για πολλά νευροδερματικά νοσήματα, προωθώντας το πεδίο προς την κατεύθυνση ανάπτυξης στοχευόμενων θεραπειών βιολογική βάσης για πολλές σχετιζόμενες επιπλοκές.

Αρκετά νευροδερματικά νοσήματα ταξινομούνται στις RASοπάθειες, ομάδα διαταραχών που προέρχονται από μεταλλάξεις σε γονίδια που ρυθμίζουν το ενδοκυττάριο MAPK (Ras-Mitogen-Activated Protein Kinase) μεταβολικό μονοπάτι. Αυτό το ενδοκυττάριο μεταβολικό μονοπάτι είναι σημαντικό και είναι υπεύθυνο για λειτουργίες όπως η κυτταρική ανάπτυξη, ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση και η απόπτωση των κυττάρων. Υπάρχει σημαντική φαινοτυπική επικάλυψη μεταξύ των RASοπαθειών, που εκδηλώνονται με ειδικά δυσμορφικά χαρακτηριστικά προσώπου και ανωμαλίες από το δέρμα, την καρδιά, τους οφθαλμούς, το μυοσκελετικό και το γαστρεντερικό σύστημα. Πολλές από αυτές τις διαταραχές, επίσης, εμφανίζουν προδιάθεση τόσο για καλοήθεις όσο και για κακοήθεις όγκους, ενώ σχεδόν όλες συσχετίζονται με ήπια έως σοβαρά αναπτυξιακά ελλείμματα. Στις RASοπάθειες με νευροδερματικά στοιχεία συγκαταλέγονται η Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1), το σύνδρομο Legius και το σύνδρομο Noonan με πολλαπλές εφηλίδες (παλαιότερα γνωστό ως σύνδρομο LEOPARD).<sup>5</sup>

### Νευροϊνωμάτωση Τύπου 1 (NF1)

Η Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1; OMIM 162200; 17q11.2) είναι μία γενετική νόσος, με απρόβλεπτη εξέλιξη και συχνότητα 1:3000-3500 παγκοσμίως. Παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία κλινικής συμπτωματολογίας και επιπλοκών, με εκδηλώσεις κυρίως από το δέρμα, το κεντρικό νευρικό σύστημα και τους οφθαλμούς. Ανήκει στα νευροδερματικά σύνδρομα ή φακωματώσεις. Η συγκεκριμένη γενετική διαταραχή κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατητικό χαρακτήρα (ΑΕ). Εντούτοις, περίπου στις μισές περιπτώσεις των ασθενών δεν υπάρχει κληρονομικό ιστορικό της νόσου, που σημαίνει ότι πρόκειται για σποραδικές περιπτώσεις που προέκυψαν μετά από de novo μετάλλαξη του γονιδίου της NF1 είτε σε ένα από τους γονεϊκούς γαμέτες είτε στο ζυγωτό. Υπολογίζεται ότι η πιθανότητα ένας γαμέτης να έχει υποστεί μία νοσογόνο μετάλλαξη στο γονίδιο της NF1 είναι 1:10.000.<sup>1,2</sup> Η κλινική εκδήλωση



## Πίνακας 2. ΚΥΡΙΟΤΕΡΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΗΘΕΣΤΕΡΩΝ ΝΕΥΡΟΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

| ΝΕΥΡΟΪΝΩΜΑΤΩΣΗ ΤΥΠΟΥ 1 (NF1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ΝΕΥΡΟΪΝΩΜΑΤΩΣΗ ΤΥΠΟΥ 2 (NF2)                                                                                                                              | ΟΖΩΔΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (TSC)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Πιο συχνή (1:3000)</li> <li>• ΑΕ, de novo 50%</li> <li>• Γονίδιο neurofibromin (χρωμόσωμα 17) (ογκοκατασταλτικό) (RAS μονοπάτι)</li> <li>• Παιδική ηλικία</li> <li>• CALs κηλίδες (υπέρχρωση) - 1η εκδήλωση, αυξάνουν με την ηλικία</li> <li>• εφηλίδες μασχαλιαίες &amp; βουβωνικές περιοχές</li> <li>• νευροϊνώματα</li> <li>• γλοιώμα (οπτικού νεύρου, παρεγκεφαλίδας, εγκεφαλικού στελέχους)</li> <li>• οζίδια Lisch</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ΑΕ, de novo</li> <li>• Γονίδιο merlin (χρωμόσωμα 22) (ογκοκατασταλτικό)</li> <li>• Πρώιμη ενήλικο ζωή</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2η σε συχνότητα (1:6000)</li> <li>• ΑΕ, de novo</li> <li>• Γονίδια TSC1 ή TSC2 (ογκοκατασταλτικά) (mTOR μονοπάτι)</li> <li>• Ash-leaf κηλίδες (υπόχρωμες)</li> <li>• Σπασμοί (βρεφικοί) - 1η εκδήλωση</li> <li>• Shagreen δερματικές βλάβες</li> <li>• ινώματα στα νύχια</li> <li>• αγγειοϊνώματα προσώπου</li> <li>• skin tags</li> </ul> |

της νόσου δεν φαίνεται να παρουσιάζει μεγάλες διαφορές μεταξύ των οικογενειών και των σποραδικών περιπτώσεων. Η πλειονότητα των νέων μεταλλάξεων παρατηρείται στο πατρικό χρωμόσωμα, αν και στο μητρικό χρωμόσωμα εμφανίζονται σπανιότερα μεν, σοβαρότερα δε, μικροελλείμματα που περιλαμβάνουν ολόκληρο το γονίδιο και πέριξ αυτού τμήματα του γονιδιώματος. Οι ασθενείς αυτοί εκδηλώνουν βαρύτερες μορφές της νόσου με αυξημένη συχνότητα όγκων σε μικρότερη ηλικία, βαρύτερες νοητικές διαταραχές και χαρακτηριστικά προσώπου που δεν μοιάζουν με αυτά των συγγενών τους.<sup>4-5</sup>

Αν και η πρώτη εκτενής περιγραφή της NF1 έγινε το 1882, το 1987 διευκρινίστηκαν τα διαγνωστικά κριτήρια για την NF1 (πίνακας 1) από τα National Institutes of Health Consensus Development Conference – Neurofibromatosis επιτρέποντας την ακριβή και ενιαία κλινική διάγνωση της νόσου [National Institutes

of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: conference statement], τα οποία αναθεωρήθηκαν πρόσφατα (2021). Πίνακας 3

Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου περιλαμβάνουν τις καφεγαλακτόχρες δερματικές κηλίδες, τη φακίδωση στις δερματικές πτυχές, τα νευρινώματα (δερματικά, υποδόρια, δικτυωτά) και τα οζίδια του Lisch. Σοβαρές επιπλοκές της νόσου αποτελούν η συχνή ανάπτυξη γλοιωμάτων στην οπτική οδό και άλλων ενδοκράνιων νεοπλασμάτων, οι σκελετικές ανωμαλίες, οι αγγειακές βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και των περιφερικών αγγείων καθώς και η εμφάνιση κακοήθων όγκων των ελύτρων των περιφερικών νεύρων (MNSTs). Τα νευρινώματα εμφανίζονται κατά κανόνα μετά την εφηβεία, είναι συνήθως πολλαπλά και εντοπίζονται σε οποιοδήποτε σημείο του δέρματος. Ιστολογικά, πρόκειται για ογκίδια προερχόμενα από τα κύτταρα Schwann που περιβάλλουν τα περιφε-

### Πίνακας 3. ΑΝΑΘΕΩΡΗΜΕΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ (2021) ΝΕΥΡΟΪΝΩΜΑΤΩΣΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 (NF1) ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ NF1 ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ ΔΥΟ ΑΠΟ ΤΑ ΚΑΤΩΘΙ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΜΕ ΚΟΚΚΙΝΟ ΕΠΙΣΗΜΑΙΝΟΝΤΑΙ ΟΙ ΑΛΛΑΓΕΣ ΕΠΙ ΤΩΝ ΑΡΧΙΚΩΝ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ ΤΟΥ 1987

| Κλινικά κριτήρια                                                                                                                                                      | Κλινικά στοιχεία                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. $\geq 6$ καφεγαλοκτόχρους κηλίδες<br>> 5 mm στην προεφηβεία,<br>> 15 mm στη μετεφηβεία                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>* <math>\leq 2-3</math> φυσιολογικά στο γενικό πληθυσμό</li> <li>* συνήθως παρούσες από τη βρεφική ηλικία στους ασθενείς με NF1</li> <li>* συνήθως έχουν ομαλά άκρα</li> </ul>                        |
| 2. $\geq 2$ νευρινώματα οποιοδήποτε τύπου, ή<br>1 πλεξοειδές νευρίνωμα                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>* τα δερματικά και υποδόρια νευρινώματα εμφανίζονται καθυστερημένα στην παιδική ηλικία</li> <li>* το πλεξοειδές νευρίνωμα συνήθως αλλάζει το χρώμα και/ή την υφή του υπερκείμενου δέρματος</li> </ul> |
| 3. Εφηλίδες στη μασχαλαία χώρα ή βουβωνική χώρα άμφω (σημείο Crowe) άμφω                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>* <math>\geq 5</math> έτη ζωής συνήθως εμφανίζονται</li> <li>* σε περιοχές που δεν εκτίθενται στον ήλιο</li> </ul>                                                                                    |
| 4. Γλοίωμα οπτικού νεύρου                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>* Μη ανιχνεύσιμο χωρίς άμεση οφθαλμοσκόπηση</li> <li>* Μπορεί να υπάρχει και στη βρεφική ηλικία</li> <li>* Κρίσιμης σημασίας η πρόωγη ανίχνευση για τη διατήρηση της όρασης</li> </ul>                |
| 5. $\geq 2$ αμαρτώματα ίριδας (οζίδια Lisch) ή<br>$\geq 2$ ανωμαλίες χοριοειδούς                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>* Ηλικιοξεαρτώμενη η παρουσία τους</li> <li>* Δεν ανιχνεύονται χωρίς την εξέταση με σχισμοειδή λυχνία</li> <li>* Δεν επηρεάζουν την όραση</li> </ul>                                                  |
| 6. Μία διακριτή οστική βλάβη (π.χ. δυσπλασία σφηνοειδούς οστού ή μακρού οστού-με συσχετιζόμενη φλοιώδη πάχυνση και στένωση του μυελώδους αυλού-με ή χωρίς ψευδάρθρωση | <ul style="list-style-type: none"> <li>* Δυσπλασία της κνήμης (η πιο συχνή)</li> <li>* Βρέφη &amp; νήπια με προσθιοπλάγια κάμψη των κνημών στην φυσική εξέταση θα πρέπει να ελέγχονται με α/α και να παραπέμπονται σε ορθοπεδικό</li> </ul>  |
| 7. 1 α' βαθμού συγγενής (γονέας, αδερφός ή τέκνο) με NF1, βάσει των ανωτέρω κριτηρίων                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>* προσβεβλημένος γονέας θα πρέπει να έχει κάποια συμπτώματα, ακόμη και ήπια (100% διεισδυτικότητα)</li> </ul>                                                                                         |
| 8. Μία NF1 ετερόζυγο παθολογική μετάλλαξη                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>* NF1 δεν προσπερνά γενιά</li> </ul>                                                                                                                                                                  |

ρικά νεύρα. Μεγάλα δικτυωτά νευρινώματα (plexiform neurofibromas), που εξορμούνται από το έλυτρο βαθύτερων περιφερικών νεύρων, μπορεί να εμφανιστούν και στην παιδική ηλικία. Η πιθανότητα εξαλλαγής τους σε νευροσάρκωμα είναι περίπου 3%. Η αισθητική παραμόρφωση ενίοτε αποτελεί σημαντικό πρόβλημα, ενώ η νοητική υστέρηση, τα μαθησιακά προβλήματα και οι διαταραχές της διάσπασης της προσοχής/υπερκινητικότητας (ADHD) εμφανίζονται συχνότερα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό στους ασθενείς με NF1.<sup>4-5</sup>

Οι ανωτέρω βλάβες που παρατηρούνται στην NF1 μπορούν να διακριθούν σε εντοπισμένες και διάχυτες.

Οι εντοπισμένες διαταραχές συναντώνται σε διάφορα σημεία του δέρματος ή μέσα στο σώμα και δεν εμφανίζουν αξονική συμμετρία, δηλαδή η εμφάνιση ενός μεγάλου νευρινώματος ή μίας δυσπλασίας της κνήμης στο ένα άκρο δεν σημαίνει ότι θα παρατηρηθούν αντίστοιχες βλάβες και στο άλλο άκρο, ενώ οι διάχυτες έχουν γενικότερη επίδραση στον οργανισμό και δεν μπορούν να αποδοθούν σε συγκεκριμένη βλάβη.

Οι καφεγαλακτόχρες κηλίδες είναι συνήθως το πρώτο σημείο της νόσου που γίνεται αντιληπτό και μάλιστα από τους πρώτους μήνες της ζωής ενός ασθενούς. Ο αριθμός ποικίλει και συχνά αυξάνει με την πά-

ροδο του χρόνου.

Τα νευρινώματα αποτελούν καλοήθεις όγκους που μπορούν να αναπτυχθούν σε οποιοδήποτε νεύρο. Τα δερματικά νευρινώματα αναπτύσσονται στις νευρικές απολήξεις και μπορούν να προβάλλουν πάνω από το επίπεδο του δέρματος και ακόμη να καταστούν και μισχωτά.

Τα οζίδια του Lisch είναι αμαρτώματα της ίριδας που δεν προκαλούν βλάβες και προβλήματα στην όραση. Αποτελούν χρήσιμο διαγνωστικό σημείο και απαντώνται πολύ συχνά στους ενήλικες ασθενείς. Στα παιδιά αρχίζουν να εμφανίζονται από την ηλικία των έξι ετών.

Τα γλοιώματα της οπτικής οδού απαντώνται περίπου στο 15% των παιδιών με NF1, αλλά προκαλούν συμπτώματα σε λιγότερο από το ένα τρίτο αυτών. Πρόκειται για πιλοκυτταρικά αστροκυττώματα που εμφανίζουν καλοηθέστερη κλινική πορεία σε σχέση με σποραδικές περιπτώσεις ασθενών που δεν πάσχουν από NF1. Συνήθως εμφανίζονται τα πρώτα χρόνια της ζωής μέχρι την ηλικία των έξι ετών και εντοπίζονται τόσο στην ενδοκογχική μοίρα των οπτικών νεύρων (ενίστε και αμφοτερόπλευρα), όσο και στην περιοχή του οπτικού χιάσματος.

Οι χαρακτηριστικές σκελετικές αλλοιώσεις της NF1 περιλαμβάνουν την εμφάνιση δυσπλαστικής σκολίωσης με ανωμαλίες στα σώματα των σπονδύλων, την απλασία πτέρυγας του σφηνοειδούς οστού και την συγγενή δυσπλασία της κνήμης. Ήπια σκολίωση παρατηρείται στο 10% περίπου των ασθενών αλλά η δυσπλαστική μορφή είναι πολύ λιγότερο συνήθης.

Τέλος, η NF1 προκαλεί και γενικευμένες διαταραχές ο μηχανισμός πρόκλησης των οποίων δεν απόλυτα διευκρινισμένος σε όλες τις περιπτώσεις. Το 50% περίπου των παιδιών με NF1 εμφανίζει διάφορα μαθησιακά προβλήματα, ενώ ένα ποσοστό παρουσιάζει και σύνδρομο ελλειμματικής προσοχής με ή χωρίς υπερκινητικότητα, ενώ η αληθής νοητική υστέρηση είναι λιγότερο συχνή και αφορά άτομα με μεγάλη απώλεια στο γονιδίωμα που περιλαμβάνουν ολόκληρο το γονίδιο NF1 και όμορες περιοχές του γονιδιώματος. Τα παιδιά με NF1 εμφανίζουν κοντύτερο ανάστημα σε σχέση με τα άλλα μέλη της οικογένειάς τους, χωρίς όμως να υπάρχουν αποδείξεις για διαταραχές στη παραγωγή ή τη δράση της αυξητικής ορμόνης, ενώ ενίστε παρατηρείται και η υπαρξη μεγαλοκεφαλίας που σπάνια όμως

σχετίζεται με την παρουσία υδροκεφαλίας.

### Οζώδης Σκλήρυνση (Tuberous Sclerosis Complex, TSC)

Η επίπτωση της Οζώδους Σκλήρυνσης υπολογίζεται σε 1:9.000 άτομα και 60–70% των περιπτώσεων οφείλονται σε νέα μετάλλαξη. Αν λάβουμε υπ' όψιν τις δυσκολίες στην διάγνωση και τους ασυμπτωματικούς ασθενείς, είναι πολύ πιθανόν ότι η συχνότητα είναι μεγαλύτερη και ανέρχεται σε 1: 60000. Η Οζώδης Σκλήρυνση είναι νόσημα που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο.<sup>4</sup>

Οι συνηθέστερες κλινικές εκδηλώσεις αφορούν τον εγκέφαλο, το δέρμα, τους νεφρούς και την καρδιά, φαίνεται όμως ότι μετέχουν όλα τα όργανα με εξαίρεση τους μυς. Οι εκδηλώσεις συνήθως οφείλονται σε αμαρτώματα των οργάνων αυτών, ενώ για τις εκδηλώσεις από τον εγκέφαλο σημαντικό ρόλο παίζουν και διαταραχές της μετανάστευσης νευρώνων. Χαρακτηριστικό της νόσου είναι η πολύ μεγάλη ετερογένεια των κλινικών εκδηλώσεων ακόμη και μεταξύ πασχόντων της ίδιας οικογένειας.<sup>4-5</sup>

Η αρχική κλινική προβολή στην παιδική ηλικία συνήθως αφορά εκδηλώσεις από τον εγκέφαλο και το δέρμα.

Οι επιληπτικές κρίσεις αποτελούν τον συνηθέστερο τρόπο προβολής της νόσου στην παιδική ηλικία. Υπολογίζεται ότι 80–90% των πασχόντων εμφανίζουν επιληψία. Αρκετά συχνή μορφή επιληψίας τον πρώτο χρόνο ζωής αποτελούν οι βρεφικοί σπασμοί (σύνδρομο West).

Η συνηθέστερη εκδήλωση από το δέρμα στα παιδιά είναι οι υπομελανωτικές κηλίδες (λευκές, φυλλοειδείς), που παρατηρούνται στο 90 % των ασθενών. Μερικές φορές σε παιδιά με ανοιχτόχρωμο δέρμα οι κηλίδες δεν είναι εύκολα ορατές. Σε ύποπτες περιπτώσεις πρέπει να αναζητούνται με τη χρήση λυχνίας Wood. Μερικά παιδιά έχουν περιοχές με λευκές τρίχες στην κεφαλή, που αντιστοιχούν με αχρωμικές κηλίδες του υποκειμένου δέρματος. Πρέπει να τονισθεί ότι πολλά φυσιολογικά άτομα έχουν 1-2 λευκές κηλίδες, που φυσικά δεν αρκούν για να θέσουν τη διάγνωση Οζώδους Σκλήρυνσης.

Τα αγγειοινώματα του προσώπου παρατηρούνται σε ποσοστό 70–80% των πασχόντων, αφορούν τις παρει-

### Πίνακας 4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΟΖΩΔΟΥΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ (TSC)

ΒΕΒΑΙΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ TSC ΤΙΘΕΤΑΙ:

A. ΜΕ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ (TSC1 Η TSC2 ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ Η

B. ΜΕ 2 ΜΕΙΖΟΝΑ Η 1 ΜΕΙΖΟΝ ΜΑΖΙ ΜΕ  $\geq 2$  ΕΛΑΣΣΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

ΠΙΘΑΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ TSC ΤΙΘΕΤΑΙ ΜΕ 1 ΜΕΙΖΟΝ Η  $\geq 2$  ΕΛΑΣΣΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

| Μείζονα κριτήρια                                                                                                            | Ελάσσονα κριτήρια                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 1. Υπομελανωτικές κηλίδες ( $\geq 3$ , διαμέτρου τουλάχιστον 5 χιλιοστών)                                                   | 1. Δερματικές βλάβες "confetti"                                |
| 2. Αγγειοινώματα ( $\geq 3$ ) ή ινώδης κεφαλική πλάκα                                                                       | 2. Εντυπώματα στην αδαμαντίνη των οδόντων ( $\geq 3$ )         |
| 3. Ονυχαία ινώματα ( $\geq 2$ )                                                                                             | 3. Ενδοστοματικά ινώματα (στα ούλα και στα χείλη) ( $\geq 2$ ) |
| 4. Πλάκες δέρματος "σαγρέ"                                                                                                  | 4. Αχρωμική πλάκα αμφιβληστροειδούς                            |
| 5. Αμαρτώματα αμφιβληστροειδούς (πολλαπλά)                                                                                  | 5. Αρκετές νεφρικές κύστες                                     |
| 6. Φλοιώδεις δυσπλασίες (φλοιώδη ή υποφλοιώδη φύματα/ογκώματα, εγκεφαλικές ακτινωτές μεταναστευτικές γραμμές λευκής ουσίας) | 6. Μη νεφρικά αμαρτώματα                                       |
| 7. Υποεπενδυματικά οζίδια                                                                                                   |                                                                |
| 8. Υποεπενδυματικό γιγαντοκυτταρικό αστροκύττωμα (SEGA)                                                                     |                                                                |
| 9. Ραβδομύωμα καρδιάς                                                                                                       |                                                                |
| 10. Λεμφαγγειολειομομάτωση*                                                                                                 |                                                                |
| 11. Αγγειομυολιπώματα ( $\geq 2$ )*                                                                                         |                                                                |

ές και τις ρινοχειλικές αύλακες, συνήθως εμφανίζονται μετά τον 4ο–15ο χρόνο και αυξάνουν σε μέγεθος με βραδύ ρυθμό.

Ινώδεις πλάκες (shagreen plaques, peau de chagrin) που χαρακτηρίζονται από τραχύ δέρμα και έχουν ακανόνιστα όρια εμφανίζονται συνήθως στη ράχη. Σπανιότερα παρατηρούνται στο μέτωπο ανάλογες ινώδεις

πλάκες. Περιονύχια ινώματα εμφανίζουν 15–20% των πασχόντων, σε όλες όμως τις περιπτώσεις μετά την εφηβεία.

Εκδηλώσεις στην οζώδη σκλήρυνση μπορεί να έχουμε από την καρδιά (ραβδομύωμα), από το πεπτικό (αμαρτώματα), από τους νεφρούς (αγγειομυολιπώματα). Πίνακας 4 ■

## ABSTRACT

**Skin spots. When do we ask a pediatric neurologist for an assessment?**

Eleftheria Kokkinou

Fellow in Paediatric Neurology, Special Unit of Paediatric Neurology, First Department of Paediatrics, Athens University, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece

The skin is the largest organ of the human body with a variety of functions and, not infrequently, the various manifestations in it come not only from the organ itself, but also from other organs, including the nervous system. No one would dare to say that the

skin "mirrors" the brain, a fact that finds application in neurocutaneous diseases (formerly known as phacomatoses). For this reason, a skin examination is of great importance during the pediatric assessment, in order to seek further special pediatric neurological assessment.

**KEY WORDS:** skin spots, CALs macules, hyperpigmented cutaneous lesions, hypopigmented cutaneous lesions, neurocutaneous disorders, phacomatoses, neurofibromatosis type 1 (NF1), tuberous sclerosis complex disorder (TSC)

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Iwuala C and Taylor SC. Structural and functional differences in skin of colour. Clin Exper Dermatol 2022;47(2):247–250, <https://doi.org/10.1111/ced.14892>
2. Badreshia-Bansal S, Patel M, Taylor SC. Structure and Function of Skin. In: Taylor and Kelly's Dermatology for Skin of Color, 2e. 2016 McGraw-Hill
3. Solano F. Melanins: skin pigments and much more—types, structural models, biological functions, and formation routes. New J Sci 2014;1–28
4. Ruggieri M, Polizzi A, Marceca GP, Catanzaro S, D.Pratico A, Di Rocco C. Introduction to phacomatoses (neurocutaneous disorders) in childhood. Child's Nervous System 2020, <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04758-5>
5. Roser T. Neurocutaneous Disorders. Continuum 2018;24(Child Neurology):96-129