

Παιδιατρική

Τόμος 78
Τεύχος 3
Ιούλιος
Αύγουστος
Σεπτέμβριος
2015

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας



Paediatrici

Volume 78
Number 3
July
August
September
2015

Trimonthly publication of the Greek Paediatric Society

Παιδιατρική

Τόμος 78 | Τεύχος 3 | Ιούλιος - Αύγουστος - Σεπτέμβριος 2015

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας

Περιεχόμενα

282

ΕΠΙΣΤΟΛΗ ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗ

Γ.Σ. Βαρλάμης

284

ΒΡΑΧΕΙΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

288

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Δρογούτη Ευτυχία, Τσακαλίδης Χρήστος

298

Διαγνωστικά επίπεδα αναφοράς σε ακτινογραφικές εξετάσεις παιδιατρικών ασθενών

Τριαντοπούλου Σωτηρία, Τσαπάκη Βιργινία, Τριαντοπούλου Χαρίκλεια

318

Ανασκόπηση των παραγόντων κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στα παιδιά και των μεθόδων απεικόνισης

Κουρέλης Γεώργιος, Γαλετσέλλη Μαριάνθη

334

Επανασίτιση και αποκατάσταση εμμηνορρυσίας και οστικής πυκνότητας των εφήβων με ψυχογενή ανορεξία

Βλαχοπαπαδοπούλου Ελπίς-Αθηνά, Δουλγεράκη Άρτεμις, Τσίτσικα Άρτεμις

346

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Οικογενής μεσογειακός πυρετός σε παιδιατρικούς ασθενείς: εμπειρία 30 χρόνων

Τραχανά Μαρία, Σγουροπούλου Βασιλική, Πρατσίδου-Γκέροτση Πολυξένη, Φαρμάκη Ευαγγελία, Τζιμούλη Βασιλική, Παρδαλός Γρηγόρης, Κανακούδη-Τσακαλίδου Φλωρεντία

Πρόεδρος

Α. Κωνσταντόπουλος

Συντακτική επιτροπή

Διευθυντής

Γ. Σ. Βαρλάμης

Μέλη

Σ. Ανδρονίκου

Ε. Γαλανάκης

Α. Ευαγγελίου

Α. Θωμαΐδου

Μ. Κανάριου

Α. Καπόγιαννης

Σ. Κίτσιου-Τζέλη

Ε. Μανταδάκης

Π. Παναγιωτοπούλου-Γαρταγάνη

Α. Παπαδοπούλου

Β. Παπαευαγγέλου

Α. Παπαθανασίου

Α. Σιαμοπούλου-Μαυρίδου

Α. Συρίγου-Παπαβασιλείου

Υποβολή εργασιών
e-mail: grammateia@e-child.gr

Οδηγίες προς τους συγγραφείς:
<http://e-child.gr/publications/instructions-to-authors>

Ιδιοκτήτης
Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία
Μπακοπούλου 15,15451, Ν.
Ψυχικό
Τηλ.: 2107771140
e-mail: grammateia@e-child.gr

Ετήσια συνδρομή: €40
Ειδικευόμενοι, φοιτητές: €20

358

Πολυκαταγραφική μελέτη του ύπνου σε παιδιά με ιδιοπαθή επιληψία

Γόγον Μαρία, Χαϊδοπούλου Κατερίνα, Εμποριάδου Μαρία, Χατζηστυλιανού Μαρία, Παυλίδου Εντέρπη, Παύλου Ενάγγελος

372

Η δεκαετής εμπειρία μας στη δημιουργία γαστροστομίας σε βρέφη και παιδιά: μια κριτική ανάλυση των ενδείξεων, των τεχνικών και αποτελεσμάτων

Καρέτσος Χρήστος, Αντωνίου Δημήτρης, Μαυρίδης Γεώργιος

378

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Καλοήθης παγκρεατική υπερενζυμαμία ή σύνδρομο Gullo (περιγραφή περίπτωσης)

Ζησιμοπούλου Γεωργία, Μανωλάκη Νίνα

382

Κέτωση από ιογενή γαστρεντερίτιδα και βελτίωση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος σε ασθενή με σύνδρομο West

Γκαμπέτα Αναστασία, Παυλίδου Εντέρπη, Ευαγγελίου Αθανάσιος, Παύλου Ενάγγελος

388

Σύνδρομο Παναγιωτόπουλος. Περιγραφή περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Κουφοπούλου Ελένη, Αθανασοπούλου Παναγιώτα, Ντόκου Αικατερίνη, Θεοδώρου Βιργινία, Μανωλάκη Νίνα

Paediatrici

Volume 78 | Number 3 | July - August - September 2015

Trimonthly publication of the Greek Paediatric Society

Contents

282

EDITORIAL

G.S. Varlamis

284

SHORT ABSTRACTS

288

REVIEW ARTICLES

Necrotising enterocolitis

Eftychia Drogouti, Christos Tsakalidis

298

Diagnostic reference levels in pediatric radiology

Triantopoulou Sotiria, Tsapaki Virginia, Triantopoulou Charikleia

318

Review of risk factors for ischaemic stroke in children and imaging modalities

Kourelis George, Galetselli Marianthi

334

Refeeding, menses resumption and improvement of bone density of adolescent girls with anorexia nervosa

Elpis-Athina Vlachopapadopoulou, Artemis Doulgeraki, Artemis Tsitsika

346

ORIGINAL ARTICLES

Familial Mediterranean Fever in pediatric patients: A 30-year appraisal

Maria Trachana, Vasiliki Sgouropoulou, Polyxeni Pratsidou-Gertsis, Evangelia Farmaki, Vasiliki Tzimouli, Grigoris Pardalos, Florentia Kanakoudi-Tsakalidou

President

A. Constantopoulos

Editorial board

Director

G. S. Varlamis

Members

S. Andronikou

E. Galanakis

A. Evangelidou

L. Thomaidou

M. Kanariou

A. Kapogiannis

S. Kitsiou-Tzeli

E. Mantadakis

P. Panagiotopoulou-Gartagani

A. Papadopoulou

V. Papaevangelou

A. Papatheanasiou

A. Siamopoulou-Mavridou

A. Syrigou-Papavasiliou

Manuscript submissione-mail: grammateia@e-child.gr**Instructions to authors:**<http://e-child.gr/publications/instructions-to-authors>**Owner**Greek Paediatric Society
15, Mpakopoulou st.
GR - 15451, N. Psychiko
Tel.: +302107771140
e-mail: grammateia@e-child.gr**Annual subscription****All foreign countries: US\$50****358****Polysomnographic study of sleep in children with idiopathic epilepsy***Maria Gogou, Katerina Haidopoulou, Maria Eboriadou, Evangelos Pavlou***372****A decade of experience with gastrostomy placement in infants and children: A critical evaluation of indications, techniques and results***Karetsos Chris, Antoniou Dimitris, Mavridis Georgios***378****CASE REPORT****Benign pancreatic hyperenzymemia or Gullo's syndrome: a case report***Georgia Zisimopoulou, Nina Manolaki***382****Ketosis and electroencephalographical improvement following viral gastroenteritis in patient with West syndrome***Gkampeta Anastasia, Pavlidou Efterpi, Evangeliou Athanasios, Pavlou Evangelos***388****Panayiotopoulos syndrome. Case report and review of the literature***Koufopoulou Eleni, Athanassopoulou Panagiota, Dokou Aikaterini, Theodorou Virginia, Manolaki Nina*

ΕΠΙΣΤΟΛΗ ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗ

Aγαπητοί μου συνάδελφοι,

Με μια δικαιολογημένη καθυστέρηση, που οφείλεται σε περισσότερες από μία αιτίες, κυκλοφορεί και το παρόν τεύχος του περιοδικού μας, όπου εμφανίζονται σημαντικές “δουλειές” με πολύ ενδιαφέροντα θέματα από παιδίατρους και παιδοχειρουργούς, άλλοτε παλαιούς και έμπειρους και άλλοτε νεότερους αλλά φερέλπιδες.

Οι *ανασκοπήσεις* είναι πολύ ενδιαφέρουσες και πάλι. Περιλαμβάνουν τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα των πρόωρων νεογνών, τα διαγνωστικά επίπεδα **αναφοράς** στις ακτινολογικές εξετάσεις των παιδιών και τους παράγοντες κινδύνου των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

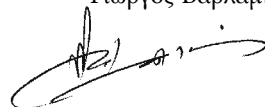
Στις *ερευνητικές* εργασίες δημοσιεύονται η βραβευμένη, εξαιρετικά ενδιαφέρουσα, κλινική μελέτη του μεσογειακού πυρετού, καθώς και η πρωτότυπη πολυκαταγραφική μελέτη διαταραχών του ύπνου σε επιληπτικά παιδιά, από δύο αντίστοιχες έμπειρες ομάδες ερευνητών της Θεσσαλονίκης. Δημοσιεύεται επίσης μια πολύ ενδιαφέρουσα κριτική μελέτη χειρουργικών μεθόδων και των αποτελεσμάτων τους για τη δημιουργία γαστροστομίας σε παιδιά από Αθηναϊκή ομάδα παιδοχειρουργών.

Οι *ενδιαφέρουσες περιπτώσεις* που περιγράφονται στο τεύχος αυτό, είναι τρεις. Αναφέρονται σε περιπτώσεις τριών συνδρόμων: “Gullo”, “West” και “Παναγιωτόπουλος”. Δύο από αυτές είναι καλοήθειες, όπως είναι γνωστό και σε μία υπάρχει καλή εξέλιξη.

Είναι ευχάριστη διαπίστωση ότι τα θέματα που έχουν δημοσιευτεί στο περιοδικό μας, αλλά και γενικότερα που αποστέλλονται, μπορεί στην πλειονότητά τους να προέρχονται από εξειδικευμένες κλινικές ή εργαστηριακές ή μικτές ερευνητικές Μονάδες, αλλά έχουν ευρύ και συνηθέστατα πρακτικό ενδιαφέρον για το μαχόμενο παιδίατρο.

Με την ευκαιρία αυτή, ο υπογράφων, που έχει ασκήσει και εξειδικευμένη και γενική Παιδιατρική, επιθυμώ να τονίσω ότι παρά την οικονομική κρίση της Οικονομίας μας, οφείλουμε να συνεχίσουμε το ερευνητικό μας έργο. Το έργο αυτό, όμως, δεν μπορεί παρά να προέρχεται συνήθως από εξειδικευμένες Μονάδες. Ο μαχόμενος παιδίατρος και ο γενικός γιατρός αντλεί γνώση από την εξειδίκευση αυτή και είναι εύλογο ότι εμπλουτίζει την εμπειρία του, με σκοπό πάντα τη βελτίωση της παρεχόμενης περίθαλψης και πρόληψης των παθήσεων του παιδικού πληθυσμού. Στο σημείο αυτό ας μου επιτραπεί να εκφράσω το παράπονό μου από την επίσημη Πολιτεία για την πάρα πολύ μεγάλη - αδικαιολόγητα μεγάλη - καθυστέρηση στην αναγνώριση εξειδικεύσεων και υποειδικοτήτων στην Παιδιατρική. Ας ελπίσουμε και ας ευχηθούμε να εισακουστεί το πάγιο αυτό αίτημα των παιδίατρων της Ελλάδας.

Γιώργος Βαρλάμης



Ομ. Καθηγητής ΑΠΘ

ΒΡΑΧΕΙΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΘΕΜΑ - ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Δρογούτη Ευτυχία, Τσακαλίδης Χρήστος

Οι Δρογούτη και Τσακαλίδης ανασκοπούν βιβλιογραφικά το πολύ ενδιαφέρον θέμα της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, μιας από τις πιο σημαντικές διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος στη νεογνική ηλικία. Στο άρθρο αυτό περιγράφονται η συχνότητα, οι διαφορές εκδηλώσεις της πάθησης μεταξύ των τελειομήνων (η μειοψηφία) και των πρόωρων νεογνών, η μέχρι σήμερα γνωστή αιτιολογία και οι σύγχρονες θεραπευτικές ενέργειες.

Διαγνωστικά επίπεδα αναφοράς σε ακτινογραφικές εξετάσεις παιδιατρικών ασθενών

Τριαντοπούλου Σωτηρία, Τσαπάκη Βιργινία, Τριαντοπούλου Χαρίκλεια

Είναι γνωστό ότι τα παιδιά είναι μια ιδιαίτερα ευαίσθητη στην ακτινοβολία ομάδα. Για το λόγο αυτό έχει αρχίσει να υλοποιείται η θέσπιση διαγνωστικών επιπέδων αναφοράς στις ακτινογραφικές εξετάσεις των παιδιών διεθνώς. Οι κυρίες Τριαντοπούλου και συν. πραγματεύονται με εμβρίθεια το θέμα αυτό, μεταφέροντας τη διεθνή εμπειρία και παραθέτοντας επαρκή στοιχεία που βοηθούν τον ακτινολόγο και ενημερώνουν τον παιδίατρο και οποιονδήποτε γιατρό θα ασχοληθεί με παιδιατρικό ασθενή. Το άρθρο τους είναι επίκαιρο δεδομένου ότι και στη χώρα μας προωθείται η καθιέρωση διαγνωστικών επιπέδων αναφοράς ακτινολογικών εξετάσεων.

Ανασκόπηση των παραγόντων κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στα παιδιά και των μεθόδων απεικόνισης

Κουρέλης Γεώργιος, Γαλετσέλλη Μαριάνθη

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια δεν είναι στα παιδιά τόσο συχνά όσο στους ενήλικες. Ωστόσο η αιτιολογία τους, αλλά και η αντιμετώπισή τους είναι άκρως ενδιαφέρουσα. Ο παιδίατρος οφείλει να γνωρίζει την αιτιολογία, την κλινική εικόνα και τη θεραπευτική αντιμετώπιση, αφού αποτελεί τον πρώτο γιατρό που θα κατευθύνει το μικρό ασθενή με τη σημαντική αυτή παθολογική κατάσταση. Οι Κουρέλης και Γαλετσέλλη στο άρθρο αυτό προσφέρουν συστηματοποιημένη τη διεθνή εμπειρία ως προς την αιτιολογία, την κλινική εικόνα, τη μεθόδευση του εργαστηριακού ελέγχου και την θεραπευτική αντιμετώπιση της σπουδαιότητας αυτής πάθησης.

Επανασίτιση και αποκατάσταση εμμηνορρυσίας και οστικής πυκνότητας των εφήβων με ψυχογενή ανορεξία

Βλαχοπαπαδοπούλου Ελπίς-Αθηνά, Δουλγεράκη Άρτεμις, Τσίτσικα Άρτεμις

Η ψυχογενής ανορεξία (ΨΑ) είναι η 3η σε συχνότητα χρόνια νόσος της εφηβείας και αφορά κυρίως τα κορίτσια. Συνήθεις επιπλοκές της είναι η αμηνόρροια και οι σκελετικές διαταραχές. Οι Βλαχοπαπαδοπούλου και συν ανασκοπούν τη διεθνή βιβλιογραφία με σκοπό τη διερεύνηση της συσχέτισης της φάσης επανασίτισης με την επανεμφάνιση εμμήνου ρύσεως και την αποκατάσταση του σκελετικού προφίλ. Συμπεραίνουν ότι η συμμόρφωση στο πλάνο επανασίτισης και η τακτική παρακολούθηση, βοηθούν στην ανάκτηση της εμμηνορρυσίας και της οστικής πυκνότητας.

Ερευνητικές εργασίες

SHORT ABSTRACTS

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Οικογενής μεσογειακός πυρετός σε παιδιατρικούς ασθενείς: εμπειρία 30 χρόνων

Τραχανά Μαρία, Σγουροπούλου Βασιλική, Πρατσίδου-Γκέροση Πολυξένη, Φαρμάκη Ευαγγελία, Τζιμούλη Βασιλική, Παρδαλός Γρηγόρης, Κανακούδη-Τσακαλίδου Φλωρεντία

Την εμπειρία τους ως προς τις κλινικές εκδηλώσεις, τα εργαστηριακά ευρήματα, μεταξύ των οποίων και τη γονιδιακή ταυτότητα της νόσου, την εξέλιξη επίσης του οικογενούς μεσογειακού πυρετού, αναλύουν οι Τραχανά και συν. Τόσο ο αριθμός των ασθενών, όσο και η οργάνωση της μελέτης και της παρακολούθησής τους, αλλά και αυτή καθ' εαυτή η ανάλυση και παρουσίαση των δεδομένων καθιστούν την - άλλωστε βραβευμένη - αυτή μελέτη ιδιαίτερα αξιόλογη.

Πολυκαταγραφική μελέτη του ύπνου σε παιδιά με ιδιοπαθή επιληψία

Γώγου Μαρία, Χαϊδοπούλου Κατερίνα, Εμποριάδου Μαρία, Χατζηστυλιανού Μαρία, Παυλίδου Εντέρπη, Παύλου Ενάγγελος

Σκοπός της πρωτότυπης αυτής μελέτης των Γώγου και συν είναι να διερευνηθεί η ύπαρξη διαταραχών του ύπνου σε παιδιά με ιδιοπαθή επιληψία με τη μέθοδο της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου και να συγκριθεί η συχνότητά τους με εκείνη σε πληθυσμό υγιών παιδιών, δεδομένου ότι οι διαταραχές του ύπνου αποτελούν συχνό πρόβλημα μεταξύ των παιδιών με επιληψία. Τα κυριότερα συμπεράσματα είναι ότι η βαρύτητά τους είναι μεγαλύτερη μεταξύ παιδιών με ανεπαρκή έλεγχο της νόσου και ότι εκτός από τις διαταραχές της αναπνοής, επηρεασμένες στα παιδιά αυτά είναι η αποτελεσματικότητα του ύπνου και η διάρκεια του ύπνου REM.

Η δεκαετής εμπειρία μας στην δημιουργία γαστροστομίας σε βρέφη και παιδιά: μια κριτική ανάλυση των ενδείξεων, των τεχνικών και αποτελεσμάτων

Καρέτσος Χρήστος, Αντωνίου Δημήτρης, Μανρίδης Γεώργιος

Οι Καρέτσος και συν. παρουσιάζουν και συζητούν την εμπειρία τους για τη δημιουργία γαστροστομίας στα παιδιά με τρεις διαφορετικές μεθόδους. Συμπεραίνουν ότι, παρόλο που μείζονες τουλάχιστον επιπλοκές δεν υπήρξαν με καμία μέθοδο, η ασφαλέστερη, ωστόσο και γρήγορη μέθοδος αποδεικνύεται η ενδοσκοπική διαδερμική.

Περιγραφές ενδιαφερουσών περιπτώσεων

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Καλοήθης παγκρεατική υπερενζυμαϊμία ή σύνδρομο Gulló (Περιγραφή περίπτωσης)

Ζησιμοπούλου Γεωργία, Μανωλάκη Νίνα

Οι κυρίες Ζησιμοπούλου και Μανωλάκη περιγράφουν περίπτωση κοριτσιού 2 ετών με το σχετικά πρόσφατα περιγραφέν σύνδρομο Gulló που ανακαλύφθηκε σε τυχαία εξέταση αίματος του παιδιού. Πρόκειται για καλοήθη παγκρεατική υπερενζυμαϊμία.

Κέτωση από ιογενή γαστρεντερίτιδα και βελτίωση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος σε ασθενή με σύνδρομο West

Γκαμπέτα Αναστασία, Παυλίδου Εντέρπη, Ευαγγελίου Αθανάσιος, Παύλου Ενάγγελος

Οι Γκαμπέτα και συν περιγράφουν περίπτωση κοριτσιού 21 μηνών που έπασχε από σύνδρομο West και που εμφάνισε βελτίωση τόσο της κλινικής όσο και της εγκεφαλογραφικής εικόνας της στη διάρκεια γαστρεντερίτιδας. Οι συγγραφείς προβαίνουν σε σύντομη και ενδιαφέρουσα ανασκόπηση του θέματος.

Σύνδρομο Παναγιωτόπουλος. Περιγραφή περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας
Κουφοπούλου Ελένη, Αθανασοπούλου Παναγιώτα, Ντόκου Αικατερίνη, Θεοδώρου Βιργινία, Μανωλάκη Νίνα

Μία ακόμη περίπτωση καλοήθους συνδρόμου, του συνδρόμου Παναγιωτόπουλος, περιγράφουν οι Κουφοπούλου και συν. Η κλινική εικόνα ήταν η κλασική του συνδρόμου με εμέτους. Οι γαστρεντερικές διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος που προβάλλονται στο σύνδρομο, παρασύρουν τη διάγνωση, συνήθως σε εκείνη των κυκλικών εμέτων. Οι συγγραφείς συζητούν διεξοδικά τη διεθνή βιβλιογραφία.

--	--

Νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Ευτυχία Δρογούτη, Χρήστος Τσακαλίδης

Περίληψη

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK), είναι μια από τις πιο σοβαρές διαταραχές του γαστρεντερικού κατά τη νεογνική ηλικία. Είναι συχνή και καταστροφική νόσος, που επηρεάζει κυρίως πρόωρα νεογνά. Το 90% των νεογνών που αναπτύσσουν NEK είναι πρόωρα, ωστόσο η NEK εμφανίζεται επίσης σε τελειόμηνα και σε σχεδόν τελειόμηνα νεογνά. Περιγράφηκε αρχικά το 1965, όμως η αιτιολογία της παραμένει ασαφής. Αρκετοί παράγοντες φαίνεται πως πυροδοτούν την τέλεια καταιγίδα της NEK και ανάμεσα σ' αυτούς η διάρκεια κύησης, το βάρος γέννησης, η φλεγμονή, η ισχαιμία, η σίτιση με φόρμουλα και η διαταραχή στη χλωρίδα του εντέρου. Παρά την εκτενή έρευνα και την πρόοδο στη φαρμακευτική και χειρουργική της θεραπεία τις τελευταίες 6 δεκαετίες, σχετικά μικρή πρόοδος έχει σημειωθεί στην τελική έκβαση των ασθενών με NEK. Το παρόν άρθρο, περιγράφει νέες προσεγγίσεις στην παθογένεση της NEK και συνοψίζει κάποιες δυνητικά ευεργετικές στρατηγικές για την πρόληψή της.

Λέξεις κλειδιά: νεκρωτική εντεροκολίτιδα, πρόωρο νεογνό, παθογένεση

Αλληλογραφία

Ευτυχία Δρογούτη
Αγγιάλου 2, 59100, Βέροια
Τ. 6998424202
e-mail: edrogouti@yahoo.com

*Ευτυχία Δρογούτη
Χρήστος Τσακαλίδης
Β' Μονάδα Εντατικής
νοσηλείας Νεογνών
Αριστοτελείου
Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης,
Νοσοκομείο
"Παπαγεωργίου"
Θεσσαλονίκης*

Correspondence

Efychia Drogouti
59100, Veroia
T. +306998424202
e-mail: edrogouti@yahoo.
com

Necrotising enterocolitis

Efychia Drogouti, Christos Tsakalidis

Abstract

Necrotising enterocolitis (NEC) is among the most critical disorders of gastrointestinal tract during neonatal period. It is an all too common and devastating disease affecting primarily pre-term neonates. Although 90% of infants who develop NEC are born premature, full-term and near-term infants also develop the disease. First described in 1965, the etiology of NEC remains incompletely understood. Several factors appear to trigger the perfect storm of NEC, including gestational age, birth weight, inflammation, ischemia, formula feeding or abnormal gut microbiota. Despite extensive research and advance in medical and surgical treatment over the last six decades, relatively little progress has been made toward improving the outcome of patients with NEC. This article, aims to describe new insights into the pathogenesis of NEC as well as to summarize some potential beneficial strategies in the prevention of NEC.

Keywords: necrotising enterocolitis, premature neonate, pathogenesis

Εισαγωγή

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, είναι οξεία φλεγμονώδης νόσος του εντέρου του νεογνού. Είναι μία από τις πιο κοινές και καταστροφικές νοσολογικές οντότητες της νεογνικής ηλικίας και από τις πιο δύσκολες στην αντιμετώπισή τους. Περιγραφές περιστατικών που προσομοιάζουν με NEK, χρονολογούνται πριν από το 1960, αλλά η πλήρης αναγνώριση της συμπίπτει με την ανάπτυξη των μονάδων νοσηλείας νεογνών ανά τον κόσμο (1). Η χρήση των κριτηρίων κατάταξης της NEK κατά Bell καθιερώθηκε στη δεκαετία του 70 (2). Παρά την πρόοδο στη φροντίδα των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών, η συχνότητα της NEK και η επακόλουθη νοσηρότητα και θνητότητά της δεν έχουν μειωθεί σημαντικά (3). Εκτενείς βάσεις δεδομένων από τον Καναδά και τις Η.Π.Α. δείχνουν μέση συχνότητα της NEK 7% σε νεογνά με βάρος σώματος <1.500gr (4)(5) και μέση θνητότητα 15-30% (6,7). Το κόστος της NEK δεν είναι αμελητέο, και ιδίως στην εποχή της κρίσης. Μόνο στις Η.Π.Α. δαπανώνται 5 δισεκατομμύρια δολάρια ανά έτος για τη νοσηλεία πασχόντων από NEK (8).

Διαφορές στη NEK τελειόμηνων-πρόωρων νεογνών: Η NEK προσβάλλει κυρίως πρόωρα νεογνά. Μόνο το 10% των περιπτώσεων NEK αφορούν σε τελειόμηνα (9). Στα νεογνά με διάρκεια κύησης >35 εβδομάδων που αναπτύσσουν NEK, φαίνεται πως η υποξία-ισχαιμία αποτελούν το βασικό προάγγελο της νόσου. Τα νεογνά αυτά, είναι πιθανότερο (σε σχέση με τα νεογνά με διάρκεια κύησης <35 εβδομάδων που θα αναπτύξουν NEK) να έχουν χαμηλά Apgar, περιγεννητική ασφυξία, λοίμωξη ή συγγενείς διαμαρτίες (ιδίως του καρδιαγγειακού και γαστρεντερικού συστήματος) που οδηγούν σε ισχαιμία των μεσεντέριων αγγείων (10). Ιδιαίτερα τα όψιμα πρόωρα νεογνά (νεογνά με διάρκεια κύησης 35-36 εβδομάδων), είναι πιθανότερο να αναπτύξουν NEK αν έχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου όπως η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, πολυκυτταραιμία, υπογλυκαιμία, λοίμωξη, αν υπέστησαν αφαιμαξομετάγγιση και τοποθέτηση ομφαλικών αγγείων και αν γεννήθηκαν από μητέρα με διαβήτη κύησης ή χοριοαμνιονίτιδα (10-12). Αντίθετα, σύμφωνα με τη βαθύτερη κατανόηση της NEK σε μοριακό επίπεδο που επισυμβαίνει τα τελευταία χρόνια, φαίνεται πως στα πρόωρα νεογνά, η φλεγμονώδης απάντηση έχει τον εκλυτικό ή κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεση της NEK (13, 14).

Λοιμώξεις και NEK: Μετά από δεκαετίες εξαντλητικής έρευνας, δεν έχει απομονωθεί κάποιος συγκεκριμένος μικροβιακός παράγοντας που να σχετίζεται σταθερά με την πρόκληση

Efychia Drogouti
Christos Tsakalidis
Second Neonatal Intensive
Care Unit, Aristotle Uni-
versity of Thessaloniki,
Hospital "Papageorgiou",
Thessaloniki

NEK. Ενώ η πλειοψηφία των κρουσμάτων NEK παρατηρούνται σποραδικά, έχουν αναφερθεί “επιδημίες” NEK σε μονάδες νεογνών (15). “Επιδημία” NEK, έχει καταγραφεί μετά από κατανάλωση formula επιμολυσμένης με *enterobacter sakazaki* (16). Δυσανοχή σίτισης και επακόλουθη NEK, μπορεί να προκληθεί από επιμολυσμένους στοματογαστρικούς καθετήρες. Ιδιαίτερα τα νεογνά που λαμβάνουν H2 αναστολείς, έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες για επιμόλυνση του στοματογαστρικού καθετήρα. Οι H2 αναστολείς ελαττώνουν την οξύτητα του στομάχου και διευκολύνουν την ανάπτυξη μικροβίων. Μια μελέτη έδειξε πως καθετήρες σίτισης που παρέμειναν επί μια εβδομάδα, βρέθηκαν επιμολυσμένοι σε ποσοστό 57%. Το 75% των νεογνών που σιτίστηκαν μέσω επιμολυσμένων καθετήρων εμφάνισε δυσανοχή σίτισης και 10% από αυτά ανέπτυξαν NEK εκ των οποίων περίπου τα μισά οδηγήθηκαν στο χειρουργείο. Τα νεογνά που κατέλιξαν στο χειρουργείο, ανέπτυξαν NEK με παθογόνους μικροοργανισμούς όμοιους με αυτούς που απομονώθηκαν από τους καθετήρες σίτισης (*enterobacter* ή *Klebsiella*) (17). Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις NEK σχετιζόμενες με εντεροϊούς (*rotavirus*, *echovirus*, *coronavirus*, *torovirus*, *norovirus*) και στελέχη *Candida* (18,19). Ιικές εντεροτοξίνες, όπως η NSP4 του ροταϊού, επάγουν μια εκκριτική απάντηση που προκαλεί υδαρείς διάρροιες σε ώριμα βρέφη και αιμορραγική εντερίτιδα ή NEK στα πρόωρα νεογνά (20). Τα νεογνά με NEK που σχετίζεται με το ροταϊό, έχουν περισσότερες πιθανότητες για νέα νόσηση από NEK (21).

Μικροβίωμα και NEK: Μικροβίωμα ονομάζονται οι πολύπλοκες οικολογικές κοινότητες, που κυριολεκτικά μοιράζονται το χώρο του σώματος μας. Ο όρος επινοήθηκε από τον βραβευμένο με Nobel μικροβιολόγο Lederberg (22). Εκτιμάται πως το μικροβίωμα κάθε ατόμου απαρτίζεται από 10-100 τρισεκατομμύρια μικροβιακά κύτταρα και είναι πλέον κοινώς αποδεκτό πως η εντερική χλωρίδα, επηρεάζει τη λειτουργία του εντέρου και το ανοσοποιητικό σύστημα (23). Μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα και ανθρώπους, έδειξαν πως το ανθρώπινο μικροβίωμα παραμένει σχετικά σταθερό προϊόντος του χρόνου. Ωστόσο, η σύνθεσή του μπορεί να επηρεαστεί σημαντικά από τη διατροφή, έκθεση σε αντιβιοτικά ή άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, η επίδραση των αντιβιοτικών στο μικροβίωμα είναι ριζική και άμεση και η ανάκτηση των βακτηριακών πληθυσμών μετά την έκθεση σε αντιβιοτικά είναι συνήθως ελλιπής (24). Μελέτες του πλακούντα και του μηκωνίου, νεογνών σε διαφορετική διάρκεια κύησης, απέδειξαν την παρουσία μικροβίων σε αυτά. Δεν είναι απολύτως κατανοητή η προέλευση αυτών των μικροβίων, πιθανολογείται όμως πως προέρχονται από τον κόλπο, τη στοματική κοιλότητα και το γαστρεντερικό σωλήνα της μητέρας. Έτσι παράγοντες που μπορεί να μεταβάλλουν το μικροβίωμα της μητέρας -όπως η διατροφή της ή φάρμακα- μπορούν δευτερογενώς να επηρεάσουν το κύημα. Φαίνεται πως τα πρόωρα νεογνά, έχουν διαφορετικούς μικροβιακούς πληθυσμούς στον πλακούντα, στο αμνιακό υγρό και στο μηκόνιο σε σύγκριση με τα τελειόμηνα νεογνά. Δεν είναι διευκρινισμένο αν αυτός ο διαφορετικός μικροβιακός εποίκισμός προκαλεί τον πρόωρο τοκετό (25-27). Οι διαφορές στη σύνθεση του μικροβιώματος στα θηλάζοντα και μη βρέφη δεν είναι ξεκάθαρες, φαίνεται όμως πως προστατευτικός δρώντα μικρόβια (*bifidobacterium* και *lactobacillus*) παρατηρούνται συχνότερα στο μικροβίωμα των θηλαζόντων νεογνών (28). Το νεογνό που αναπτύσσει NEK, έχει διαφοροποιήσεις στο μικροβίωμά του. Παρουσιάζει πολυάριθμα gram-αρνητικά παθογόνα με υψηλά επίπεδα λιποπολυσακχαριτών του κυτταρικού τοιχώματος (29-32).

Στην επιφάνεια του εντερικού βλεννογόνου, σήματα από μικροβιακούς συνδέτες (όπως οι λιποπολυσακχαρίτες) μεταφέρονται μέσω μιας σύνθετης διεργασίας (cross-talk) σε κατάλληλους επιθηλιακούς υποδοχείς, τους υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων δομών (Pattern Recognition Receptor-PRR) όπως οι TLRs (Toll like receptors), FPRs (formylated peptide receptors) και NODs (nucleotide-binding oligomerization domains) (33). Ενεργοποίηση των PRRs, επάγει ρυθμιστικά μονοπάτια (mitogen-activated protein kinase -MAPK, nuclear factor κB NfκB, αντιδράσεις εξαρτώμενες από κασπάσες) που καθορίζουν βλεννογόνιες και υποβλεννογόνιες αποκρίσεις. Ανάλογα με το προσλαμβανόμενο σήμα, η τελική απόκριση μπορεί να είναι κυτταροπροστατευτική (οδηγώντας σε αποκατάσταση και αύξηση) ή καταστροφική εάν πυροδοτηθεί απόπτωση και φλεγμονώδης απόκριση (9,14,33,34). Η αιμορραγική-ισχαιμική νέκρωση που παρατηρείται στη NEK, μπορεί να είναι αποτέλεσμα της φλεγμονής που προκαλείται από ενδογενείς παράγοντες όπως ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων

(platelet activating factor PAF) προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και το σύστημα του συμπληρώματος (35).

Πολλές μελέτες τα τελευταία χρόνια, αφορούν τον Toll Like Receptor 4 (TLR4). Ο TLR4 είναι ο υποδοχέας (PRR) των λιποπολυσακχαριτών (LPS), που αποτελούν συστατικό της εξωτερικής μεμβράνης των Gram αρνητικών βακτηρίων (36). Σε μοντέλα ζώων, η χορήγηση λιποπολυσακχαριτών σε συνδυασμό με συστηματικό stress, μπορεί να προκαλέσει NEK, αποδεικνύοντας το ρόλο των λιποπολυσακχαριτών και κατ'επέκταση του TLR4 στην παθολογία της NEK (37-39). Ενεργοποίηση του TLR4 στα κύτταρα του εντέρου από βακτήρια, οδηγεί σε βλάβη του εντερικού φραγμού και ελαττωμένη επιθηλιακή αποκατάσταση. Κάποιοι μελετητές θεωρούν πως το πρόωρο νεογνό έχει μια προδιάθεση για την ανάπτυξη της NEK, λόγω της επίμονα αυξημένης έκφρασης του TLR4 στο ανώριμο έντερό του (40).

Υπάρχει τρόπος “χειραγώγησης” του μικροβιώματος προς αποτροπή της NEK;

Αν ισχύει η υπόθεση πως η διαταραχή στο μικροβίωμα του εντέρου σχετίζεται με φλεγμονώδεις νόσους όπως η NEK, τότε ίσως είναι δυνατή η “διάσωση” των μικροβιακών κοινότητων πριν από την έναρξη της νόσου.

Προβιοτικά: Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, πρόκειται για ζωντανούς μικροοργανισμούς, που όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες δρουν ευεργετικά στην υγεία του ξενιστή. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, τα προβιοτικά έχουν μελετηθεί εκτενώς σε σχέση με την πρόληψη της NEK. Έξι πρόσφατες μετα-αναλύσεις επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα των από του στόματος προβιοτικών στην ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης της NEK (41- 46). Ο πιθανός προστατευτικός μηχανισμός τους, μπορεί να περιλαμβάνει την επαγωγή ποικιλότητας του εντερικού μικροβιώματος και την εισαγωγή των ευεργετικών *lactobacillus* και *bifidobacterium* (47).

Είναι ωστόσο απαραίτητα περισσότερα δεδομένα, έτσι ώστε να καθοριστεί η καλά ανεκτή και αποτελεσματική δοσολογία τους, το είδος του χορηγούμενου μικροοργανισμού ή ο συνδυασμός τους και οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της χορήγησής τους (48).

Μεταφύτευση κοπράνων: Αποτελεί μια πιθανή θεραπευτική επιλογή, για την τροποποίηση του μικροβιώματος του πρόωρου νεογνού. Η μεταφύτευση κοπράνων, έχει φανεί αποτελεσματική στην ανθεκτική κολίτιδα προκαλούμενη από *Clostridium difficile*, και σε ορισμένες φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Πραγματοποιείται με άμεση τοποθέτηση κοπράνων από υγιή δότη, στο ανώτερο ή κατώτερο πεπτικό του λήπτη (49-51). Υπάρχουν πάντως αρκετοί περιορισμοί στην εφαρμογή της μεθόδου στους νεογνολογικούς ασθενείς (για παράδειγμα η επιλογή του δότη) (52).

Η προστατευτική δράση του μητρικού γάλακτος έναντι της NEK: Η χορήγηση του μητρικού γάλακτος είναι ίσως η πιο αποτελεσματική στρατηγική στην καταπολέμηση της NEK (53-55). Φαίνεται πως η NEK μπορεί να είναι 6-10 φορές πιο συχνή στα πρόωρα βρέφη που σιτίζονται με φόρμουλα έναντι αυτών που σιτίζονται αποκλειστικά με μητρικό γάλα (53). Υπάρχει μάλιστα μια δοσοεξαρτώμενη σχέση της ευεργετικής δράσης του μητρικού γάλακτος και της ποσότητας μητρικού γάλακτος που χορηγήθηκε (55).

Πολλά συστατικά του μητρικού γάλακτος, θεωρείται πως εμπλέκονται στον προστατευτικό του ρόλο κατά της ανάπτυξης της NEK. Μεταξύ αυτών τα εξής:

Νιτρικά/νιτρώδη: μπορούν να μετατραπούν σε μονοξείδιο του αζώτου (NO) εντός του γαστρεντερικού σωλήνα, που μέσω της αγγειοδιασταλτικής του δράσης βελτιώνει την εντερική αιματική ροή (56).

L-αργινίνη: αμινοξύ που συμμετέχει στη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου και φαίνεται να είναι ανεπαρκές σε πρόωρα βρέφη (57).

L-γλουταμίνη: αμινοξύ που διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των εντερικών κυττάρων (58).

Ολιγοσακχαρίτες (Human milk oligosaccharides-HMOs): Οι ολιγοσακχαρίτες του μητρικού γάλακτος είναι άπεπτοι υδατάνθρακες, που πιστεύεται πως δρουν επηρεάζοντας τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου, τροποποιώντας τις δράσεις των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και παρέχοντας ένα υπόστρωμα για τον πολλαπλασιασμό των *Lactobacillus* και *Bifidobacteria* (59-61).

Λακτοφερρίνη: γλυκοπρωτεΐνη με αντιμικροβιακές ιδιότητες. Επίσης φαίνεται πως καταστέλλει την απελευθέρωση κυτοκινών από μονοκύτταρα και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των εντερικών κυττάρων (62-64).

Αυξητικοί παράγοντες: επάγουν τον πολλαπλασιασμό, την ωρίμανση και τη μετανάστευση των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων (65).

Μελέτες των τελευταίων χρόνων, έδειξαν πως το μητρικό γάλα περιέχει ευρεία ποικιλία των μικροβίων. Πιο πρόσφατα, ιστοί ανθρώπινου μαστού αξιολογήθηκαν για την παρουσία των μικροβίων. Ανιχνεύθηκαν έτσι μεγάλοι πληθυσμοί μικροβίων εντός του ιστού, ακόμη και σε γυναίκες που δεν είχαν θηλάσει. Ο ρόλος των μικροβίων αυτών μένει να διευκρινιστεί (66).

Αμνιακό υγρό - πιθανές δράσεις του έναντι της NEK: Το ανθρώπινο έμβρυο καταπίνει περισσότερα από 200 ml αμνιακού υγρού ανά χιλιόγραμμο βάρους ανά ημέρα, μια διαδικασία απαραίτητη για τη φυσιολογική ανάπτυξη του εντέρου (67). Το αμνιακό υγρό, περιέχει θρεπτικά συστατικά και αυξητικούς παράγοντες που επάγουν την ωρίμανση και διατηρούν αντιμικροβιακές δράσεις. Μελέτες σε χοίρους, έδειξαν πως η κατάποση αμνιακού υγρού, αν πραγματοποιηθεί πριν από την εκδήλωση NEK, μπορεί να δράσει προστατευτικά έναντι αυτής, καταστέλλοντας προφλεγμονώδεις αποκρίσεις προκαλούμενες από τη σίτιση και τον εντερικό εποικισμό (68). Σε μοντέλα τρωκτικών, έγχυση βλαστικών κυττάρων αμνιακού υγρού στο περιτόναιο, φάνηκε πως μετρίασε τη φλεγμονή στην πορεία της NEK (69). Το αμνιακό υγρό (σε πειραματικά μοντέλα), ελαττώνει την παραγωγή TNF- α στα δενδριτικά κύτταρα και ελαττώνει την έκφραση της IL-6 στα εντερικά κύτταρα (70). Η χορήγηση σε πρόωρα νεογνά, διαλύματος που προσομοιάζε το αμνιακό υγρό, περιέχοντας επιδερμικό αυξητικό παράγοντα έγινε καλά ανεκτή σε πειράματα, δεν έχουν όμως πραγματοποιηθεί επαρκείς μελέτες (71,72).

Βελτιστοποίηση των μεθόδων διάγνωσης της NEK

Απεικόνιση: Η απλή ακτινογραφία κοιλίας που κυρίως χρησιμοποιείται στη διάγνωση της NEK, δεν έχει επαρκή βαθμό ευαισθησίας. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μαγνητικής τομογραφίας στην ανίχνευση βλάβης του εντέρου, υπερτερεί αυτής της απλής ακτινογραφίας (73), είναι ωστόσο δύσκολο να πραγματοποιηθεί στο ασταθές νεογνό που πάσχει από NEK. Ο επί κλίνης υπέρηχος κοιλίας, είναι η πιο ελπιδοφόρα διαγνωστική προσέγγιση για τη NEK, ιδιαίτερα όσον αφορά στην αναγνώριση μη βιώσιμων τμημάτων του εντέρου (74-77). Το φάσμα των αλλαγών στο εντερικό τοίχωμα που ανιχνεύεται με τον υπέρηχο, είναι πολύ ευρύτερο από αυτό της απλής ακτινογραφίας. Δυνητικά, ο υπέρηχος κοιλίας, προσφέρει σημαντικά διαγνωστικά πλεονεκτήματα, όμως η άμεση εκτίμηση της ύπαρξης ενδοπεριτοναϊκού υγρού, του περισταλτισμού του εντέρου, του πάχους του εντερικού τοιχώματος και της αγγείωσης του εντέρου. Μπορεί ακόμη να απεικονίσει την εντερική πνευμάτωση και την ύπαρξη αέρα στην πυλαία φλέβα. (78,79). Το μεγαλύτερο μειονέκτημα του υπερήχου, είναι πως η ευαισθησία του εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εμπειρία του εξεταστή (72).

Βιοδείκτες ειδικό της NEK: Στην πορεία της NEK, συχνά εμφανίζονται θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία και ουδετεροπενία, υπονατριαιμία, μεταβολική οξέωση και θετικές καλλιέργειες αίματος, καμιά όμως απ' αυτές τις εργαστηριακές εξετάσεις δεν είναι ειδική στη διάγνωση της NEK. Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής αξιόπιστοι βιοδείκτες για την αναγνώριση των ασθενών που θα αναπτύξουν NEK ή για το πότε θα την εμφανίσουν. Η αναγνώριση των νεογνών υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη NEK, ίσως είναι εφικτή στο μέλλον μελετώντας το μικροβίωμα των κοπράνων του νεογνού και προσδιορίζοντας την έκφραση πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη

φλεγμονή σε επιχρίσματα του στοματικού βλεννογόνου (80,81). Υπάρχει επίσης η φιλοδοξία της αξιοποίησης του ομφαλίου αίματος, για τον εντοπισμό νεογνών σε κίνδυνο για την ανάπτυξη NEK. Μια ιταλική μελέτη που περιέλαβε 332 ασθενείς σε τρεις ευρωπαϊκές μονάδες εντατικής θεραπείας νεογνών, έδειξε πως δείκτες οξειδωτικού στρες (όπως υδροϋπεροξειδία) ήταν σημαντικά αυξημένοι σε νεογνά που εμφάνισαν NEK σε σύγκριση με υγιή νεογνά (82).

Συμπεράσματα: Παρά την πρόοδο στη φροντίδα των πρόωρων και εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών, τα ποσοστά εμφάνισης NEK στους ασθενείς αυτούς, δεν έχουν μεταβληθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Ο ευεργετικός ρόλος του μητρικού γάλακτος στην πρόληψη της ανάπτυξης της NEK είναι κοινώς αποδεκτός. Μέριμνα θα πρέπει να ληφθεί, ώστε να αυξηθεί το ποσοστό των νεογνών που σιτίζονται αποκλειστικά με μητρικό γάλα. Εξορθολογισμός στη χρήση αντιβιοτικών και μέτρα για την πρόληψη λοιμώξεων στις μονάδες νεογνών, μπορούν να συμβάλουν σε κάποιο βαθμό στον περιορισμό της συχνότητας της NEK. Υψηλός βαθμός υποψίας θα πρέπει να διατηρείται στην έγκαιρη αναγνώριση των νεογνών που αναπτύσσουν τη νόσο. Τα επόμενα χρόνια, η αξιοποίηση των γνώσεών μας σε σχέση με το μικροβίωμα και η ανεύρεση ειδικών βιοδεικτών στη διάγνωση της NEK είναι δυνατόν να δώσουν νέες δυνατότητες στην αντιμετώπισή της.

Βιβλιογραφία

1. Josef Neu, M.D., and W. Allan Walker, M.D. Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med* 2011; 364:255-264 January 20, 2011 DOI: 10.1056/NEJMra1005408
2. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978 Jan;187(1):1-7.
3. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet.* 2006 Oct 7;368(9543):1271-83.
4. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006 Nov;20(6):498-506.
5. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte Met al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics.* 2002 Jul;110(1 Pt 1):143-51.
6. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon Cet al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg.* 2009 Jun;44(6):1072-5
7. Clark RH, Gordon P, Walker WM, Laughon M, Smith PB, Spitzer AR. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2012 ;32(3):199-204
8. Bisquera JA, Cooper TR, Berseth CL. Impact of necrotizing enterocolitis on length of stay and hospital charges in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2002 Mar;109(3):423-8.
9. Renu Sharma, MDA and Mark Lawrence Hudak. A Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis: Past, Present, and Future. *Clin Perinatol Clin Perinatol.* 2013 Mar; 40(1): 27-51. Published online 2013 Jan 17. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.012
10. D K Lambert, R D Christensen, E Henry, G E Besner, V L Baer, S E Wiedmeier et al. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multi-hospital health-care system. *J Perinatol.* 2007 Jul;27(7):437-43. Epub 2007 Mar 29.
11. Maayan-Metzger A, Itzhak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. *J Perinatol.* July 2004 24, 494-499.
12. Manogura AC, Turan O, Kush ML, Kush ML, Berg C, Bhide A, et al. Predictors of necrotizing enterocolitis in preterm growth- restricted neonates. *Am J Obstetr Gynecol.* 2008 Jun;198(6):638.e1-5 doi: 10.1016/j.ajog.2007.11.048. Epub 2008 Jan 14
13. Neu J, Mihatsch W. Recent developments in necrotizing enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012 Jan;36(1 Suppl):30S-5S. doi: 10.1177/0148607111422068
14. Sharma R, Tepas JJ. Microecology, intestinal epithelial barrier and necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2010 *Pediatr Surg Int.* 2010 Jan; 26(1): 11-21. Published online 2009 Dec 5. doi: 10.1007/s00383-009-2536-2
15. Boccia D, Stolfi I, Lana S, Moro ML. Nosocomial necrotising enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures. *Eur J Pediatr.* 2001 Jun;160(6):385-91.

16. Van Acker J, de Smet F, Muyldermans G, Bougateg A, Naessens A, Lauwers S. Outbreak of necrotizing enterocolitis associated with *Enterobacter sakazakii* in powdered milk formula *J Clin Microbiol*. 2001 Jan; 39(1): 293–297. doi: 10.1128/JCM.39.1.293-297.2001
17. Mehall JR, Kite CA, Saltzman DA, Walleit T, Jackson RJ, Smith SD. Prospective study of the incidence and complications of bacterial contamination of enteral feeding in neonates. *J Pediatr Surg*. 2002 Aug;37(8):1177-82.
18. Tzialla C, Civardi E, Borghesi A, Sarasini A, Baldanti F, Stronati M. Emerging viral infections in neonatal intensive care unit. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 Oct; 24 Suppl 1:156-8. doi: 10.3109/14767058.2011.607588. Epub 2011 Aug 31.
19. Sharma R, Hudak ML, Premachandra BR, Stevens G, Monteiro CB, Bradshaw JA et al. Clinical manifestations of rotavirus infection in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Volume 45, Issue 1, February 2002, Pages 15–21doi:10.1016/j.jmii.2011.09.023
20. Sharma R, Garrison RD, Tepas JJ 3rd, Mollitt DL, Pieper P, Hudak ML et al. Rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: an insight into a potentially preventable disease? *J Pediatr Surg*. 2004 Mar;39(3):453-7.
21. Stringer MD, Brereton RJ, Drake DP, Kiely EM, Capps SN, Spitz L. Recurrent necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 1993;28(8):979-81.
22. Lederberg J, Mccray A. “Ome sweet” omics: a genealogical treasury of words. *Scientist* April 2, 2001, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/13313/title/-Ome-Sweet--Omics---A-Genealogical-Treasury-of-Words/>
23. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009 May; 9(5): 313–323. doi: 10.1038/nri2515
24. Carlisle EM and Morowitz MJ. The intestinal microbiome and necrotizing enterocolitis *Curr Opin Pediatr*. 2013 Jun;25(3):382-7. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283600e91.
25. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014 May 21;6(237):237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.
26. Moles L, Gomez M, Heilig H, Bustos, G, Fuentes G, Willem de Vos et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS* June 28, 2013 DOI: 10.1371/journal.pone.0066986
27. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One* 2014; 9(3): e90784. Published online 2014 Mar 10. doi: 10.1371/journal.pone.0090784
28. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics* 2012 May;129(5):950-60. doi: 10.1542/peds.2011-2736. Epub 2012 Apr 2.
29. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, Sharma R, Hudak ML, Neu J et al. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One* 2013; Published: December 30, 2013 DOI: 10.1371/journal.pone.0083304
30. Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One* 2011Published: June 6, 2011 DOI: 10.1371/journal.pone.0020647
31. Claud EC, Keegan KP, Brulc JM, M Brulc J, Lu L, Bartels D, Glass E et al. Bacterial community structure and functional contributions to emergence of health or necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome* 2013 *Microbiome* 2013 1:20VDOI: 10.1186/2049-
32. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol* 2015 *Semin Immunopathol*. 2015; 37: 47–55. Published online 2014 Nov 25. doi: 10.1007/s00281-014-0454-4
33. Sharma R, Young C, Neu J. Molecular modulation of intestinal epithelial barrier: contribution of microbiota. *J Biomed Biotechnol*. 2010 *Journal of Biomedicine and Biotechnology* Volume 2010 (2010), Article ID 305879, 15 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2010/305879>
34. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):65-80. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.080. Epub 2008 Nov 19.
35. Wu SF, Caplan M, Lin HC. Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope. *Pediatr Neonatol*. 2012 Jun;53(3):158-63. doi: 10.1016/j.pedneo.2012.04.001. Epub 2012 Jun 8.
36. Poltorak AI, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, et al, Defective LPS sign-

- aling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science*. 1998 Dec 11;282(5396):2085-8.
37. Hotta T, Yoshida N, Yoshikawa T, Sugino S, Kondo M Lipopolysaccharide-induced colitis in rabbits. *Res Exp Med (Berl)*. 1986;186(1):61-9.
38. Feng J, El-Assal ON, Besner GE Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2005 Aug;14(3):167-74.
39. Feng J, Besner GE Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor promotes enterocyte migration and proliferation in neonatal rats with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2007 Jan;42(1):214-20.
40. Afrazi A, Sodhi C, Richardson W, Neal M, Good M, Siggers R et al. New Insights Into the Pathogenesis and Treatment of Necrotizing Enterocolitis: Toll-Like Receptors and Beyond *Pediatr Res*. 2011 Mar; 69(3): 183–188. doi: 10.1203/PDR.0b013e3182093280
41. Barclay, A.R.; Stenson, B.; Simpson, J.H.; Weaver, L.T.; Wilson, D.C. Probiotics for necrotizing enterocolitis: A systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Nov;45(5):569-76.
42. Deshpande, G.; Rao, S.; Patole, S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birth weight: A systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007, 369, 1614–1620. [CrossRef]
43. Alfaleh, K.; Anabrees, J.; Bassler, D. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A meta-analysis. *Neonatology* 2010, 97, 93–99. [CrossRef] [PubMed]
44. Deshpande, G.; Rao, S.; Patole, S.; Bulsara, M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010, 125, 921–930. [Cross-Ref] [PubMed]
45. Wang, Q.; Dong, J.; Zhu, Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: An updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *J. Pediatr. Surg*. 2012, 47, 241–248. [CrossRef] [PubMed]
46. Alfaleh, K.; Anabrees, J.; Bassler, D.; Al-Kharfi, T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014, 4. [CrossRef]
47. Zhou P, Li Y, Ma L and Lin H. The Role of Immunonutrients in the Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Very Low BirthWeight Infants *Nutrients*. 2015 Sep; 7(9): 7256–7270. Published online 2015 Aug 28. doi: 10.3390/nu7095334
48. Erica M. Carlislea and Michael J. Morowitzb The intestinal microbiome and necrotizing enterocolitis *Current Opinion In Pediatrics* June 2013 Vol.25-Issue 3:p382-387
49. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM et al., “Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications,” *Cell Host and Microbe* 2012 Volume 12, Issue 5, 15 November 2012, Pages 611–622 doi:10.1016/j.chom.2012.10.012
50. T. J. Borody, E. F. Warren, S. Leis, R. Surace, and O. Ashman, “Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy,” *Journal of Clinical Gastroenterology* 08/2003; 37(1):42-7. DOI: 10.1097/00004836-200307000-00012
51. J. S. Bakken, “Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection” *Anaerobe*. 2009;15:285–9.[PubMed]
52. Terrin G, Scipione A and De Curtis M Update in Pathogenesis and Prospective in Treatment of Necrotizing Enterocolitis *BioMed Research International* Volume 2014 (2014), Article ID 543765 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/543765>
53. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*. 1990; 336 (8730):1519–1523
54. Newburg DS, Walker WA. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatric Research* (2007) 61, 2–8; doi:10.1203/01.pdr.0000250274.68571.18
55. Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants’ risk of necrotizing enterocolitis or death *J Perinatol*. 2009 Jan;29(1):57-62. doi: 10.1038/jp.2008.117. Epub 2008 Aug 21.
56. Petersson J, Phillipson M, Jansson EA, Patzak A, Lundberg JO, Holm L. Dietary nitrate increases gastric mucosal blood flow and mucosal defense *American Journal of Physiology. Gas-*

- trointestinal and Liver Physiology 2007, 292 (3): G718-24
57. Polycarpou E, Zachaki S, Tsolia M, Papaevangelou V, Polycarpou N, Briana DD et al. Enteral L-arginine Supplementation for Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates: A Double-Blind Randomized Pilot Study of Efficacy and Safety. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 37:5 2013 Sep pg 617-22
58. Rhoads JM1, Argenzio RA, Chen W, Rippe RA, Westwick JK, Cox AD et al. L-glutamine stimulates intestinal cell proliferation and activates mitogen-activated protein kinases. *The American journal of physiology.* 1997;272(5 Pt 1):G943-953.[PubMed]
59. Newburg DS, Ruiz-Palacios GM, Morrow AL. Human milk glycans protect infants against enteric pathogens. *Annual review of nutrition.* 2005 Vol. 25: 37-58 (Volume publication date July 2005) DOI: 10.1146/annurev.nutr.25.050304.092553
60. Bode L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond. *Nutr Rev.* 2009 Nov;67 Suppl 2:S183-91. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00239.x.
61. Weng M, Walker WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *Journal of developmental origins of health and disease.* 2013 *J Dev Orig Health Dis.* 2013 Jun 1; 4(3): 10.1017/S2040174412000712. Published online 2013 Jan 8. doi: 10.1017/S2040174412000712
62. Valenti P, Antonini G. Lactoferrin: an important host defence against microbial and viral attack. *Cellular and molecular life sciences: CMLS.* 2005ARTICLE in *CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES CMLS* 62(22):2576-87 · DECEMBER 2005
63. Haversen L, Ohlsson BG, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Mattsby-Baltzer I. Lactoferrin down-regulates the LPS-induced cytokine production in monocytic cells via NF-kappa B. *Cellular immunology.* 2002 *Cell Immunol.* 2002 Dec;220(2):83-95.
64. Buccigrossi V, de Marco G, Bruzzese E, Ombrato L, Bracale I, Polito G et al. Lactoferrin induces concentration-dependent functional modulation of intestinal proliferation and differentiation. *Research (2007)* 61, 410-414; doi:10.1203/pdr.0b013e3180332c8d
65. Good M, Sodhi C, and Hackam D Evidence based feeding strategies before and after the development of necrotizing enterocolitis *Expert Rev Clin Immunol.* 2014 Jul; 10(7): 875-884.
66. Neu J Preterm infant nutrition, gut bacteria, and necrotizing enterocolitis *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015 May;18(3):285-8. doi: 10.1097/MCO.000000000000169.
67. Lima-Rogel et al Mortensen, Grethe, "The Use of Simulated Amniotic Fluid in Preventing Feeding Intolerance and Necrotizing Enterocolitis" (2011). Master of Arts in Nursing Theses. Paper 35, http://sophia.stkate.edu/ma_nursing
68. Siggers JL, Ostergaard MV, Siggers RH, Mette V. Østergaard, Siggers R, Skovgaard K et al. Postnatal amniotic fluid intake reduces gut inflammatory responses and necrotizing enterocolitis in preterm neonates University of Copenhagen. *AJP Gastrointestinal and Liver Physiology* 03/2013; 304(10). DOI: 10.1152/ajpgi.00278.2012
69. Zani A, Cananzi M, Fascetti-Leon F, Lauriti G, Smith VV, Bollini S, et al. Amniotic fluid stem cells improve survival and enhance repair of damaged intestine in necrotising enterocolitis via a COX-2 dependent mechanism. *Gut* 2013 Mar 24 doi: 10.1136/gutjnl-2012-303735
70. Siggers J, Ostergaard MV, Siggers RH, Skovgaard K, Mølbak L, Thymann T et al Postnatal amniotic fluid intake reduces gut inflammatory responses and necrotizing enterocolitis in preterm neonates *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013 May 15;304(10):G864-75. doi: 10.1152/ajpgi.00278.2012. Epub 2013 Mar 21.
71. T Sullivan SE, Calhoun DA, Maheshwari A, Ashmeade TL, Auerbach DA, Hudak ML et al Tolerance of simulated amniotic fluid in premature neonates *Ann Pharmacother.* 2002 Oct;36(10):1518-24.
72. Kim JH Necrotizing enterocolitis: The road to zero *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014 Feb;19(1):39-44. doi: 10.1016/j.siny.2013.10.001. Epub 2013 Nov 21.
73. Maalouf EF, Fagbemi A, Duggan PJ, Jayanthi S, Counsell SJ, Lewis HJ et al. Magnetic resonance imaging of intestinal necrosis in preterm infants. *Pediatrics.* 2000 Mar;105(3 Pt 1):510-4.
74. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US *Radiology.* 2005 May;235(2):587-94.

75. Muchantef K, Epelman M, Darge K, Kirpalani H, Laje P, Anupindi SA. Sonographic and radiographic imaging features of the neonate with necrotizing enterocolitis: correlating findings with outcomes. *Pediatr Radiol*. 2013 Nov;43(11):1444-52. doi: 10.1007/s00247-013-2725-y. Epub 2013 Jun 15.
76. Silva CT, Daneman A, Navarro OM, Moore AM, Moineddin R, Gerstle JT et al. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol*. 2007 Mar;37(3):274-82. Epub 2007 Jan 16
77. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Morag I, Moore AM, Kim JH et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2007 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374854>
78. Muchantef K, Epelman M, Darge K, Kirpalani H, Laje P, Anupindi SA et al. Sonographic and radiographic imaging features of the neonate with necrotizing enterocolitis: correlating findings with outcomes. *Pediatric Radiology* November 2013, Volume 43, Issue 11, pp 1444-1452. First online: 15 June 2013
79. Staryszak J, Stopa J, Kucharska-Miąsik I, Osuchowska M, Guz W and Witold Błaż W. Usefulness of Ultrasound Examinations in the Diagnostics of Necrotizing Enterocolitis. *Pol J Radiol*. 2015 Jan 1;80:1-9. doi: 10.12659/PJR.890539. eCollection 2015.
80. Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS*. 2011 *PLoS One*. 2011;6(6):e20647. doi: 10.1371/journal.pone.0020647. Epub 2011 Jun 6.
81. Warner BB, Ryan AL, Seeger K, Leonard AC, Erwin CR, Warner BW. Ontogeny of salivary epidermal growth factor and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2007 Apr;150(4):358-63.
82. Perrone S, Tataranno ML, Negro S, Cornacchione S, Longini M, Proietti F et al. May oxidative stress biomarkers in cord blood predict the occurrence of necrotizing enterocolitis in preterm infants? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Apr;25 Suppl 1:128-31. doi: 10.3109/14767058.2012.663197. Epub 2012 Mar 6.

Διαγνωστικά επίπεδα αναφοράς σε ακτινογραφικές εξετάσεις παιδιατρικών ασθενών

Σωτηρία Τριαντοπούλου, Βιργινία Τσαπάκη, Χαρίκλεια Τριαντοπούλου

Περίληψη

Η ύπαρξη διαγνωστικών επιπέδων αναφοράς (ΔΕΑ) στην Ακτινοδιάγνωση είναι πολύ σημαντική ιδιαίτερα στους παιδιατρικούς ασθενείς, οι οποίοι αποτελούν μια πολύ ακτινοεαίσθητη ομάδα. Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η μελέτη των δημοσιεύσεων που ορίζουν ΔΕΑ σε παιδιατρικές ακτινολογικές εξετάσεις, σε τοπικό, εθνικό ή διεθνές επίπεδο.

Από τη μελέτη της σύγχρονης βιβλιογραφίας είναι φανερό ότι είναι πολύ λίγες οι χώρες που έχουν ορίσει εθνικά ΔΕΑ: από τις Ευρωπαϊκές χώρες μόνο η Αυστρία, η Γαλλία, η Αγγλία και η Φινλανδία ενώ από τις χώρες εκτός Ευρώπης η Ινδία, η Βραζιλία και η Κένυα η οποία έχει ορίσει ΔΕΑ σε τοπικό μόνο επίπεδο. Οι κύριες εξετάσεις που συμπεριλαμβάνονται είναι οι ακτινογραφίες θώρακα, κεφαλής, κοιλίας και πύελου. Στις περισσότερες μελέτες οι εξεταζόμενοι χωρίζονται σε ηλικιακές κατηγορίες και οι πιο συχνές εκφράσεις των ΔΕΑ είναι το 75ο εκατοστημόριο της δόσης εισόδου ή του γινομένου δόσης επιφανείας (ΓΔΕ).

Επειδή ο αριθμός των ασθενών σε κάποιες ηλικιακές κατηγορίες είναι πολύ μικρός, δεν είναι πάντα εφικτός ο υπολογισμός ΔΕΑ. Κρίνεται απαραίτητη λοιπόν η συμμετοχή περισσότερων κέντρων για μεγαλύτερη συλλογή δεδομένων καθώς και η συμμετοχή περισσότερων κρατών στην προσπάθεια ορισμού ΔΕΑ στις παιδιατρικές ακτινολογικές εξετάσεις. Στην Ελλάδα έχει ήδη ξεκινήσει η εφαρμογή προγράμματος για τη θέσπιση ΔΕΑ σε παιδιατρικές ακτινολογικές εξετάσεις.

Λέξεις κλειδιά: Διαγνωστικά Επίπεδα Αναφοράς, Παιδιατρικοί ασθενείς, Ακτινολογία, Δόση Εισόδου, Γινόμενο Δόσης Επιφανείας.

Αλληλογραφία

Τριαντοπούλου Σωτηρία
Αγίας Όλγας 3-5, 14233
Νέα Ιωνία
Τ. 2132057132
F. 2132057158
e-mail: iro.trnt@gmail.com

Σωτηρία Τριαντοπούλου
Βιργινία Τσαπάκη
Χαρίκλεια Τριαντοπούλου
Κωνσταντοπούλειο
Γενικό Νοσοκομείο
Νέας Ιωνίας-Αγία Όλγα

Correspondence

Eftychia Drogouti
59100, Veroia
T. +302132057132
F. +302132057158
e-mail: iro.trnt@gmail.com

Diagnostic reference levels in pediatric radiology

Triantopoulou Sotiria, Tsapaki Virginia, Triantopoulou Charikleia

Summary

The existence of diagnostic reference levels (DRL) in pediatric radiology is really important, as children are extremely radiosensitive.

The purpose of this study is to present all the articles in bibliography that define DRLs in pediatric radiology either in a local, national or international level.

In recent literature the only European countries that have defined national DRLs are Austria, France, England and Finland. Out of the non-European countries only India and Brazil have defined national DRLs and Kenya has defined local DRLs. The main radiographic procedures that are included are chest, skull, pelvis and abdomen X-ray examinations. In most countries the children are divided according to age and the most common expression of DRL is the 75th percentile of Entrance Surface Dose or Dose Area Product value (DAP).

In many studies, the number of patients in some age categories was small and as a result the definition of DRL was not always possible. It is recommended that more health departments should be encouraged to take part in the study so that more data can be collected. In addition more countries should participate in this effort for DRL definition in pediatric radiology, as dose reduction in children undergoing X-rays examinations is of great importance.

Keywords: Diagnostic Reference Levels, Pediatrics, Radiology, Entrance Surface Dose, DAP

Εισαγωγή

Η μεγάλη συμβολή της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στην ιατρική απεικόνιση και διάγνωση έχει ως αποτέλεσμα την αυξανόμενη έκθεση των ατόμων σε ακτινοβολία (1). Στα πλαίσια της ακτινοπροστασίας -προστασίας των ατόμων από ιοντίζουσα ακτινοβολία- κρίνεται απαραίτητη η βελτιστοποίηση της ιατρικής έκθεσης των εξεταζομένων. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, η θέσπιση των Διαγνωστικών Επιπέδων Αναφοράς βοηθάει στην αποφυγή μη απαραίτητων υψηλών δόσεων κατά τις ακτινογραφικές εξετάσεις (2). Τα ΔΕΑ αναφέρονται ως επίπεδα δόσης στις ιατρικές ακτινοδιαγνωστικές πράξεις, για εξετάσεις ομάδων ασθενών τυπικού μεγέθους ή τυπικών ομοιωμάτων (3). Δεν αποτελούν όρια δόσης, όμως η χρήση τους είναι επιτακτική αφού όπως αναφέρθηκε υποδεικνύουν την ύπαρξη υψηλών δόσεων σε εξεταζομένους (4).

Ιδιαίτερη σημασία έχει η θέσπιση ΔΕΑ για τις ακτινολογικές εξετάσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς καθώς αυτοί αποτελούν ομάδα ασθενών ιδιαίτερα ευαίσθητη στην ακτινοβολία. Ο κύριος λόγος είναι ότι στα παιδιά, σε αντίθεση με τους ενήλικες, τα κύτταρα των ιστών έχουν αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα, δηλαδή αναπτύσσονται και πολλαπλασιάζονται με αυξημένο ρυθμό. Συνεπώς αυξάνεται ο κίνδυνος από έκθεση σε ακτινοβολία (5). Έχει διαπιστωθεί ότι ο θυρεοειδής αδένας, ο εγκέφαλος και το αιμοποιητικό σύστημα είναι μέρη ιδιαίτερα ακτινοευαίσθητα σε μικρές ηλικίες (6). Επίσης, το προσδόκιμο ζωής είναι μεγαλύτερο στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες, με αποτέλεσμα να αυξάνεται σε αυτά η πιθανότητα να παρουσιαστούν στο μέλλον οι επιπτώσεις που μπορεί να επιφέρει η έκθεση σε ακτινοβολία (5).

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να παρουσιαστούν τα ΔΕΑ όπως αυτά έχουν θεσπιστεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκά ΔΕΑ) είτε αυτά είναι τοπικά, εθνικά ή διεθνή καθώς και τα ΔΕΑ εκτός Ευρώπης στις ακτινογραφικές εξετάσεις παιδιατρικών ασθενών. Στη μελέτη αυτή δε συμπεριλαμβάνονται ΔΕΑ για οδοντιατρικές ακτινογραφίες.

*Triantopoulou Sotiria
Tsapaki Virginia
Triantopoulou Charikleia
Konstantopouleio General
Hospital - Agia Olga*

1. Ευρωπαϊκά διαγνωστικά επίπεδα αναφοράς

1.1. Τοπικά διαγνωστικά επίπεδα αναφοράς

Στη σύγχρονη βιβλιογραφία τοπικά ΔΕΑ έχουν καθιερωθεί μόνο στην Αγγλία. Υπάρχουν δύο τέτοιες μελέτες όπου στη μία από αυτές (7) έχουν οριστεί τοπικά ΔΕΑ με βάση τα δεδομένα από παιδιατρικές εξετάσεις σε νοσοκομεία της Αγγλίας και ένα νοσοκομείο της Ιρλανδίας, ενώ στη δεύτερη τα ΔΕΑ έχουν οριστεί από δεδομένα που συλλέχτηκαν από τρία νοσοκομεία της Αγγλίας (8). Οι κύριες ακτινογραφικές εξετάσεις που έχουν συμπεριληφθεί είναι η ακτινογραφία θώρακος, κοιλίας, πύελου ενώ στη μία από αυτές έχουν συμπεριληφθεί και ακτινογραφίες κεφαλής. Η κύρια διαφορά των δύο αυτών μελετών είναι ότι στην πρώτη (7) οι ασθενείς χωρίζονται σε ομάδες σύμφωνα με την ηλικία τους ενώ σε αυτή των Montgomery et al (8) αναφέρεται ότι η κατηγοριοποίηση των ασθενών σε σχέση με το βάρος είναι πιο αντιπροσωπευτική αφού ασθενείς ίδιας ηλικίας μπορεί να έχουν μεγάλη διαφορά ως προς το βάρος και κατά συνέπεια ως προς την απορροφούμενη δόση. Προτείνονται λοιπόν κάποιοι παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με το ύψος και το βάρος κάθε παιδιού με τη βοήθεια των οποίων είναι δυνατή η σύγκριση της δόσης κάθε ασθενούς με αυτή ενός παιδιού 5 ετών. Ως ΔΕΑ ορίζονται η μέση τιμή και το 75%, αντίστοιχα για κάθε μελέτη, της κατανομής δόσεων εισόδου για κάθε εξέταση. Οι τιμές των ΔΕΑ που ορίστηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Τοπικά ΔΕΑ στην παιδιατρική ακτινολογία: Αγγλία (7, 8)

ΧΩΡΑ	ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	ΗΛΙΚΙΑ(ΕΤΗ)	ΔΕΑ(μGy)	
Αγγλία/Ιρλανδία	Κοιλία (ΠΟ)	1	330 (I)	
		5	752 (I) / 700 (A)	
		15	2600 (A)	
		Θώρακας (ΠΟ/ΟΠ)	0	70 (A)
			1	57 (I) / 90 (A)
	5		53 (I) / 150 (A)	
	10		66 (I)	
	15		88 (I) / 100 (A)	
	Πύελος (ΠΟ)	0	210 (A)	
		1	265 (I)	
		5	475 (I)	
		10	807 (I) / 730 (A)	
		15	892 (I) / 1320 (A)	
	Κεφαλή (ΠΟ)	5	1370 (A)	
		Κεφαλή (Π)	5	820 (A)
Αγγλία	Θώρακας	5	70	
	Κοιλία	5	700	
	Πύελος	5	700	

Συντομώσεις: ΔΕΑ: Διαγνωστικά Επίπεδα Αναφοράς, (A): Αγγλία, (I): Ιρλανδία, ΠΟ: προσθιοπίστια προβολή, ΟΠ: οπισθοπίστια προβολή, Π: πλάγια προβολή.

Συντομογραφίες

ΔΕΑ: Διαγνωστικά
Επίπεδα Αναφοράς
ΙΑ: Ιονισμός αέρα
ΓΚΕ: Γινόμενο Ιονισμού Αέρα (Κετμα) -
Επιφανείας
ΓΔΕ: Γινόμενο Δόσης -
Επιφανείας
MCU: Κυστεο-
ουρηθρογραφία
ΙΑΕΕ: Ιονισμός του
Αέρα στην Επιφάνεια
Εισόδου

Η κύρια δυσκολία που υπήρχε κατά τη διαδικασία συλλογής δεδομένων ήταν πως τα νοσοκομεία δεν ήταν στο σύνολό τους παιδιατρικά. Αυτό επιφέρει δυσκολίες τόσο στη συλλογή των δεδομένων όσο και στο γεγονός ότι τα γενικά νοσοκομεία δεν έχουν ούτε εξειδικευμένο εξοπλισμό αλλά ούτε και προσωπικό άρτια καταρτισμένο για την πραγματοποίηση παιδιατρικών εξετάσεων. Επίσης, τα δεδομένα από την Ιρλανδία δεν ήταν επαρκή αλλά και ο εξοπλισμός είναι τέτοιος που δεν επιτρέπει τη σύγκριση των δεδομένων με αυτά από νοσοκομεία άλλων χωρών. Το αποτέλεσμα της δυσκολίας απόκτησης δεδομένων είναι πως σε κάποιες εξετάσεις είναι δύσκολο να προταθούν ΔΕΑ για όλες τις ηλικίες. Τέλος, προτείνεται η διαδικασία θέσπισης ΔΕΑ να πραγματοποιείται τόσο για εξετάσεις όπου χρησιμοποιείται αντιδιαχυτικό διάφραγμα όσο και για αυτές όπου δε χρησιμοποιείται, αφού η χρήση αντιδιαχυτικού διαφράγματος επηρεάζει σημαντικά τη δόση που δέχονται οι εξεταζόμενοι.

Στην Ελλάδα δεν έχουν θεσπιστεί ακόμα ΔΕΑ για τις παιδιατρικές ακτινολογικές εξετάσεις, αλλά ξεκίνησε η εφαρμογή προγράμματος με σκοπό την καταγραφή και ανάλυση των δόσεων σε παιδιατρικούς ασθενείς και στη συνέχεια τη θέσπιση ΔΕΑ. Η κατηγοριοποίηση των παιδιών πραγματοποιείται ανάλογα με το βάρος και την ηλικία τους. Τα δεδομένα που συλλέγονται αφορούν ακτινογραφίες κεφαλής, θώρακα, κοιλίας και πύελου. Από τις ακτινοσκοπικές εξετάσεις συλλέγονται δεδομένα για κυστεο-ουρηθρογραφία, βαριούχο γέυμα και βαριούχο υποκλυσμό. Η καταγραφή των δόσεων γίνεται είτε με τη μέτρηση του ιονισμού αέρα είτε με το γινόμενο ιονισμού αέρα - επιφανείας, δηλαδή του γινομένου της ποσότητας Ιονισμού αέρα (Κετμα) επί την επιφάνεια του πεδίου ακτινοβολίας (9).

1.2. Εθνικά διαγνωστικά επίπεδα αναφοράς

Από τις Ευρωπαϊκές χώρες, οι μόνες που έχουν ορίσει Εθνικά ΔΕΑ για παιδιατρικές ακτινολογικές εξετάσεις είναι η Αυστρία, η Γαλλία, η Αγγλία και η Φινλανδία.

Στην Αυστρία (10) η καθιέρωση των ΔΕΑ έχει πραγματοποιηθεί για τις ακτινογραφίες θώρακος, κοιλίας και κρανίου. Ως ΔΕΑ ορίστηκαν για διαφορετικές ηλικίες το 75% των κατανομών δόσεων ΙΑ δηλαδή της ποσότητας της ενέργειας που μεταφέρεται από τη δέση ακτίνων Χ στα φορτισμένα σωματίδια ανά μονάδα μάζας αέρα και το 75% των κατανομών δόσεων ΓΚΕ δηλαδή του γινομένου της ποσότητας Ιονισμού αέρα (Κετμα) επί την επιφάνεια του πεδίου ακτινοβολίας (Πίνακας 2). Όμως τα περιορισμένα δεδομένα σε κάποιες ηλικιακές ομάδες, όπως στις ακτινογραφίες κεφαλής στην ηλικία των 15 ετών και εξετάσεις κοιλίας στην ηλικία των 15 ετών και των νεογνών, δεν επέτρεψαν τη στατιστική ανάλυση με αποτέλεσμα να μη μπορούν να προσδιοριστούν ΔΕΑ για αυτές τις κατηγορίες. Επίσης, ακτινογραφίες των άκρων δε συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη αφού η δόση από την εξέταση αυτή δε θεωρείται ότι συνεισφέρει σημαντικά στη συνολική ατομική δόση του εξεταζόμενου. Οι μετρήσεις των δόσεων θεωρήθηκε προτιμότερο να πραγματοποιηθούν με υπολογισμό από τις παραμέτρους έκθεσης σε κάθε εξέταση και όχι με δοσίμετρα θερμοφωταύγειας.

Στη Γαλλία πραγματοποιήθηκε μια μελέτη (11) όπου ορίστηκαν ΔΕΑ για τις ακτινογραφίες θώρακος, κοιλίας, πύελου και κεφαλής για διάφορες ηλικιακές ομάδες (Πίνακας 3) και τα συνέκριναν με αυτά της Γαλλικής Ακτινολογικής Εταιρίας. Παρόλο που η μελέτη αυτή διήρκεσε πέντε χρόνια, τα δεδομένα από παιδιατρικές ακτινολογικές εξετάσεις ήταν λίγα, αφού πολλά ακτινολογικά τμήματα δε δέχτηκαν να συμμετάσχουν, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη η στατιστική τους ανάλυση. Επίσης, υπήρχε μεγάλη ανομοιομορφία στο βάρος των παιδιών ίδιας ηλικίας με αποτέλεσμα να καθίσταται δύσκολη η σύγκριση των δόσεων.

Στην Αγγλία, το 2009, μετά από μελέτη που πραγματοποιήθηκε από το 2000 έως το 2005 (12), παρουσιάστηκε μια ανασκόπηση των ΔΕΑ και εκτός από αυτά των ενηλίκων παρουσιάστηκαν και ΔΕΑ για τρεις παιδιατρικές ακτινολογικές εξετάσεις (Πίνακας 4). Βέβαια, παρόλο που συμμετείχαν 316 νοσοκομεία της Αγγλίας, μόνο το 4% των δεδομένων προέρχονταν από παιδιατρικές εξετάσεις. Η κατηγοριοποίηση των παιδιών πραγματοποιήθηκε με βάση την ηλικία και ως ΔΕΑ ορίστηκε το 75% του γινομένου δόσης επιφανείας. Μετά από σχετική σύγκριση φάνηκε ότι τα εθνικά ΔΕΑ ήταν από 4 έως 10 φορές υψηλότερα από τα αντίστοιχα τοπικά τα οποία έχουν οριστεί σε παιδιατρικό νοσοκομείο της Αγγλίας.

Πίνακας 2: Εθνικά ΔΕΑ στην παιδιατρική ακτινολογία: Αυστρία (10)

ΧΩΡΑ	ΕΞΕΤΑΣΗ	ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	ΔΕΑ - ΙΑ (μGy)	ΔΕΑ - ΓΚΕ (μGy*m ²)
Αυστρία	Θώρακας (ΠΟ/ΟΠ)	0	50	1.7
		1	60	2.3
		5	70	2.6
		10	90	3.7
		15	110	7.3
	Κεφαλή (ΠΟ/ΟΠ)	0	350	15
		1	600	25
		5	750	35
		10	900	45
		15	1000	50
	Κεφαλή (Π)	0	300	10
		1	400	20
		5	500	25
		10	550	30
		15	600	35
Κοιλία (ΠΟ/ΟΠ)	0	200	6	
	1	300	9	
	5	400	20	
	10	750	50	
	15	1000	70	

Συντομώσεις: ΔΕΑ: Διαγνωστικά Επίπεδα Αναφοράς,
 ΠΟ: προσθιοπίσθια προβολή, ΟΠ: οπισθοπρόσθια προβολή,
 Π: πλάγια προβολή, ΙΑ: Ιονισμός αέρα, ΓΚΕ: Γινόμενο Kerma Επιφανείας.

Πίνακας 3: Εθνικά ΔΕΑ στην παιδιατρική ακτινολογία: Γαλλία (11)

ΧΩΡΑ	ΕΞΕΤΑΣΗ	ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	ΔΕΑ - ΙΑ (μGy)	
Γαλλία	Θώρακας (ΠΟ)	0-1	80	
	Θώρακας (ΟΠ)	5	100	
	Θώρακας (Π)	5	200	
	Κεφαλή (ΠΟ/ΟΠ)	5	1500	
	Κεφαλή (Π)	5	1000	
	Πύελος (ΠΟ)	0-1	200	
			5	900
	Κοιλία (ΠΟ/ΟΠ)	5	1000	

Συνομειώσεις: ΔΕΑ: Διαγνωστικά Επίπεδα Αναφοράς, ΠΟ: προσθιοπίσθια προβολή, ΟΠ: οπισθοπροσθια προβολή, Π: πλάγια προβολή, ΙΑ: Ιονισμός αέρα.

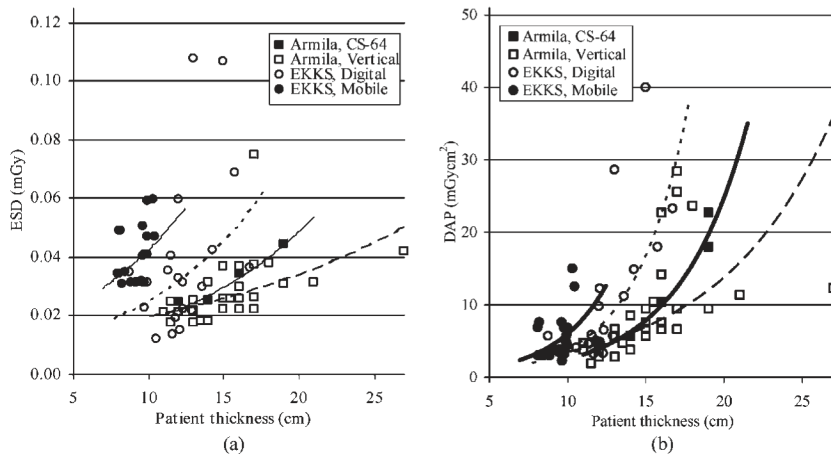
Πίνακας 4: Εθνικά ΔΕΑ στην παιδιατρική ακτινολογία: Αγγλία (12)

ΧΩΡΑ	ΕΞΕΤΑΣΗ	ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	ΔΕΑ - ΓΚΕ (μGy*m ²)
Αγγλία	ΚΥΣΤΕΟ- ΟΥΡΗΘΡΟΓΡΑΦΙΑ	0	0.3
		1	0.7 (0.8)
		5	0.8 (0.8)
		10	1.5
		15	2.5
	ΒΑΡΙΟΥΧΟ ΓΕΥΜΑ	0	0.4
		1	1.1 (1.2)
		5	1.3 (1.2)
		10	2.4
		15	6.4
	ΛΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ ΜΕ ΒΑΡΙΟ	0	0.4
		1	1.2 (1.3)
5		1.3 (1.3)	
10		2.9	
15		3.5	

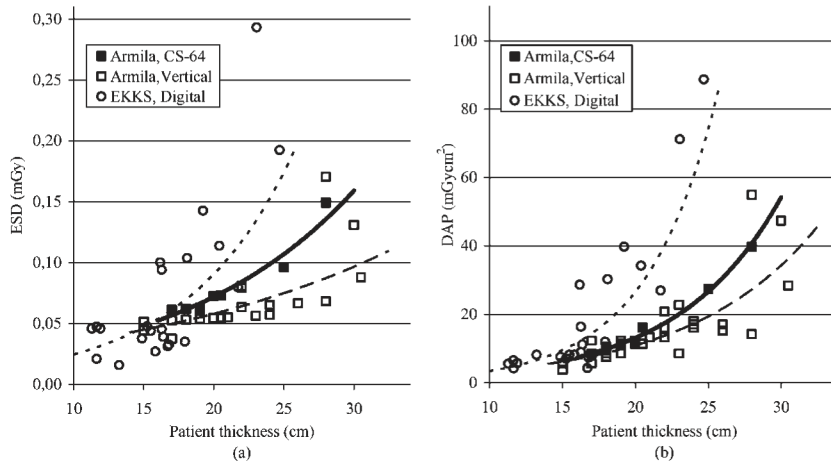
Συνομειώσεις: ΔΕΑ: Διαγνωστικά Επίπεδα Αναφοράς, ΓΔΕ: Γινόμενο Δόσης Επιφανείας. Οι τιμές στις παρενθέσεις αντιπροσωπεύουν την τιμή ΓΔΕ για την ηλικιακή κατηγορία 1-5 ετών.

Στην Φινλανδία, τα εθνικά παιδιατρικά ΔΕΑ παρουσιάζονται ως μία καμπύλη (Εικόνα 1) η οποία παρουσιάζει τη δόση εισόδου (75%) ή την τιμή ΓΔΕ (75%) ως συνάρτηση του πάχους προβολής του ασθενούς (13). Η κατηγοριοποίηση των ασθενών πραγματοποιήθηκε με βάση το μέγεθός τους (5 κατηγορίες), το οποίο υπολογίστηκε από το ύψος και το βάρος του κάθε ασθενούς. Τα δεδομένα προήλθαν από 8 νοσοκομεία και συνολικά υπήρχαν δεδομένα από 700 ασθενείς. Καθώς η συλλογή δεδομένων από άλλες ακτινολογικές εξετάσεις ήταν ανεπαρκής και δεν επέτρεπε τη στατιστική τους ανάλυση, ΔΕΑ ορίστηκαν μόνο για την εξέταση της ακτινογραφίας θώρακα.

Εικόνα 1: Εθνικά διαγνωστικά επίπεδα αναφοράς στην παιδιατρική ακτινολογία: Φινλανδία (13)



Καμπύλες δόσης εισόδου (a) και τιμών γινομένου δόσης επιφανείας (ΓΔΕ) (b) ως συνάρτηση του πάχους του ασθενούς σε προσθιοπίσθια και οπισθοπρόσθια προβολή σε ακτινογραφία θώρακα. (13)



Καμπύλες δόσης εισόδου (a) και τιμών γινομένου δόσης επιφανείας (ΓΔΕ) (b) ως συνάρτηση του πάχους του ασθενούς σε πλάγια προβολή σε ακτινογραφία θώρακα. (13)

Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής το 1998 πραγματοποιήθηκε μία μελέτη (“NEXT survey” (14)) όπου παρουσιάστηκαν αντιπροσωπευτικά εθνικά ΔΕΑ (Πίνακας 5) για την ακτινογραφία θώρακος για παιδιά 15 μηνών και βάρους περίπου 10 κιλών (14, 15). Μελετήθηκε μόνο μία προβολή της εξέτασης αφού η συχνότητα πραγματοποίησης των εξετάσεων ήταν αρκετά μικρή. Τα ΔΕΑ ορίστηκαν από δεδομένα που ως επί το πλείστον αποκτήθηκαν από τις παραμέτρους έκθεσης που καταγράφθηκαν κατά τη διάρκεια των εξετάσεων. Αν και η πλειοψηφία των ακτινογραφιών πραγματοποιήθηκε χωρίς τη χρήση αντιδιαχτυτικού διαφράγματος, στη μελέτη αυτή παρουσιάζονται ΔΕΑ με/και χωρίς, τη χρήση αντιδιαχτυτικού διαφράγματος. Βέβαια, επειδή η μελέτη πραγματοποιήθηκε το 1998 και δημοσιεύτηκε το 2004, τα δεδομένα που παρουσιάζονται είναι με τη χρήση μηχανημάτων παλαιότερης τεχνολογίας.

Πίνακας 5: Εθνικά ΔΕΑ στην παιδιατρική ακτινολογία: Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (14)

ΧΩΡΑ	ΕΞΕΤΑΣΗ	ΗΛΙΚΙΑ (ΜΗΝΕΣ)	ΔΕΑ - ΙΑ (μGy)	ΕΦΙΚΤΗ ΔΟΣΗ (mGy)
Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής	Θώρακος (ΟΠ) χωρίς χρήση αντιδιαχτυτικού διαφράγματος	15 (μάζα 10 κιλά)	0.06	0.04
	Θώρακος (ΟΠ) με χρήση αντιδιαχτυτικού διαφράγματος	15 (μάζα 10 κιλά)	0.12	0.07

Συντομώσεις: ΔΕΑ: Διαγνωστικά Επίπεδα Αναφοράς, ΟΠ: οπισθοπρόσθια προβολή, ΙΑ: Ιονισμός αέρα.

1.3. Διεθνή διαγνωστικά επίπεδα αναφοράς

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες για να θεσπιστούν ΔΕΑ σε παιδιατρικές ακτινολογικές εξετάσεις σε διεθνές επίπεδο. Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες για τα ΔΕΑ έκθεσης για ιατρικούς λόγους (2) κάθε κράτος πρέπει να καθορίζει τα δικά του εθνικά ΔΕΑ και εφόσον ο διαθέσιμος εξοπλισμός και η κατάρτιση του προσωπικού δε διαφέρει σημαντικά μεταξύ των χωρών είναι προτιμότερη η ύπαρξη εναρμονισμένων και κοινών επιπέδων. Στην πρόσφατη βιβλιογραφία υπάρχουν τέσσερις ευρωπαϊκές μελέτες που έχουν στόχο την καθιέρωση κοινών Ευρωπαϊκών ΔΕΑ για παιδιατρικές ακτινολογικές εξετάσεις.

Το 1998 οι Schneider et al (16) πραγματοποίησαν μελέτη με σκοπό τον επαναπροσδιορισμό των ΔΕΑ στην ακτινογραφία θώρακος, τα οποία είχαν καθιερωθεί από 4 παλαιότερες Ευρωπαϊκές μελέτες. Ο σκοπός αυτού του επαναπροσδιορισμού ήταν ότι τα προτεινόμενα ΔΕΑ αναφέρονταν σε ασθενή ηλικίας 5 ετών και οι δόσεις μεταξύ των νεογνών, των παιδιών 5 και 10 ετών ήταν παρόμοιες. Έτσι θεωρήθηκε πιθανό ότι ένα μεγάλο μέρος των νεογνών εκτίθενται σε μεγάλο ποσό ακτινοβολίας. Γι' αυτό το λόγο τα παλαιότερα δεδομένα αναλύθηκαν ξανά, μετά από κατηγοριοποίησή τους ανάλογα με την ηλικία. Στη συνέχεια τα δεδομένα από κάθε ηλικιακή κατηγορία επανακατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, τη “βέλτιστη” και τη “μη βέλτιστη” τεχνική, με βάση την ικανοποίηση ακτινολογικών κριτηρίων. Ως ΔΕΑ ορίστηκε για κάθε ηλικία η μέση τιμή ή το 75ο εκατοστημόριο της δόσης εισόδου των εξετάσεων που πραγματοποιήθηκαν με τη “βέλτιστη” τεχνική (Πίνακας 6). Η επέκταση αυτής της μελέτης και σε άλλους τύπους ακτινολογικών εξετάσεων όπως κεφαλής, κοιλίας, πυέλου και σπονδυλικής στήλης θεωρήθηκε απαραίτητη.

Τα δεδομένα δόσεων που παρουσιάζονται στις Ευρωπαϊκές οδηγίες ξανά αναλύθηκαν και από τη Διεθνή Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας (17). Η αιτία ήταν ότι δεν ήταν φανερό κάποια συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και δόσης αφού τα δεδομένα είχαν κατηγοριοποιηθεί σε λίγες ομάδες μεγάλου εύρους ηλικιών. Έτσι πραγματοποιήθηκε μια νέα κατηγοριοποίηση με σκοπό την κανονικοποίηση των δόσεων σε αυτή που αντιστοιχεί στο πλησιέστερο μέγεθος (standard

sized) ασθενούς. Προτάθηκε μια νέα μέθοδος για τον υπολογισμό του πάχους του ασθενούς βασισμένη στο ύψος και το βάρος του κάθε ασθενούς. Τα νέα ΔΕΑ που ορίστηκαν (Πίνακας 7) ήταν το 75ο εκατοστημόριο της δόσης εισόδου ή του ΓΔΕ για τις ηλικιακές κατηγορίες νεογνών, 1, 5, 10 και 15 ετών για ακτινογραφίες θώρακος, κοιλίας, κεφαλής, πύελου και κυστεο-ουρηθρογραφίας.

Πίνακας 6: Διεθνή ΔΕΑ στην παιδιατρική ακτινολογία: ακτινογραφία θώρακος με τη βέλτιστη τεχνική (16)

ΕΞΕΤΑΣΗ	ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	ΔΕΑ - ΔΟΣΗ ΕΙΣΟΔΟΥ (μGy)	
		ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	75 ^ο ΕΚΑΤΟΣΤΗΜΟΡΙΟ
Θώρακας (ΠΟ)	Νεογνά	31	37
Θώρακας (ΠΟ)	10 μηνών	48	67
Θώρακας (ΠΟ) με κινητό	10 μηνών	84	123
Θώρακας (ΠΟ/ΟΠ)	5 ετών	46	63
Θώρακας (Π)	5 ετών	86	125
Θώρακας (ΠΟ) με κινητό	5 ετών	52	68
Θώρακας (ΠΟ/ΟΠ)	10 ετών	64	86
Θώρακας (Π)	10 ετών	196	192
Θώρακας (ΠΟ) με κινητό	10 ετών	82	112

Συντομοίσεις: ΔΕΑ: Διαγνωστικά Επίπεδα Αναφοράς, ΠΟ: προσθιοπίσθια προβολή, ΟΠ: οπισθοπρόσθια προβολή, Π: πλάγια προβολή.

Πίνακας 7: Διεθνή ΔΕΑ στην παιδιατρική ακτινολογία (17)

ΕΞΕΤΑΣΗ	ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	ΔΕΑ - ΔΟΣΗ ΕΙΣΟΔΟΥ (mGy)	ΔΕΑ- ΓΔΕ (Gy*cm ²)
Θώρακας (ΠΟ/ΟΠ)	Νεογνό	0.05	-
	1	0.05	-
	5	0.07	-
	10	0.12	-
Κοιλία (ΠΟ/ΟΠ)	1	0.4	-
	5	0.5	-
	10	0.8	-
	15	1.2	-
Πύελος (ΠΟ)	1	0.5	-
	5	0.6	-
	10	0.7	-
	15	2	-
Κεφαλή (ΠΟ/ΟΠ)	1	0.8	-
	5	1.1	-
	10	1.1	-
	15	1.1	-
Κεφαλή (Π)	1	0.5	-
	5	0.8	-
	10	0.8	-
	15	0.8	-
Κυστεο-ουρηθρογραφία	Νεογνό	-	0.6
	1	-	0.9
	5	-	1.2
	10	-	2.4

Συντομώσεις: ΔΕΑ: Διαγνωστικά Επίπεδα Αναφοράς, ΠΟ: προσθιοπίσθια προβολή, ΟΠ: οπισθοπροσθια προβολή, Π: πλάγια προβολή, ΓΔΕ: Γινόμενο Δόσης Επιφανείας.

Οι Smans et al (18) πραγματοποίησαν μια ακόμα μελέτη με σκοπό την πρόταση προκαταρκτικών ΔΕΑ για ακτινογραφίες θώρακα και κοιλίας, για εξετάσεις της άνω και κάτω γαστρεντερικής οδού, της κυστεο-ουρηθρογραφίας καθώς και για καρδιολογικές εξετάσεις. Για τη συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια τα οποία στάλθηκαν σε νοσοκομεία και σε τμήματα νεογνών σε 11 χώρες - μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Τα ΔΕΑ ορίστηκαν με βάση την ηλικία των παιδιών (Πίνακας 8). Οι δόσεις εκφράστηκαν ως δόση εισόδου και ΓΔΕ, ενώ έγινε και προσπάθεια υπολογισμού της ενεργού δόσης, αλλά επειδή κάθε κέντρο χρησιμοποίησε διαφορετικούς παράγοντες μετατροπής, ήταν δύσκολο να πραγματοποιηθεί σύγκριση των τιμών ενεργού δόσης μεταξύ των τμημάτων. Ένα μειονέκτημα αυτής της μελέτης είναι πως κατά τη συλλογή των δεδομένων δε συμπεριλήφθηκε η ποιότητα της εικόνας που αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα στη διαγνωστική ακτινολογία.

Το 2004 ξεκίνησε η εφαρμογή του Ευρωπαϊκού προγράμματος “Dose Datamed 2” με σκοπό να συγκεντρώσει δεδομένα δόσεων από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοδιαγνωστικές εξετάσεις στην Ευρωπαϊκή Ένωση και να διευκολύνει την περαιτέρω υλοποίηση των οδηγιών Ακτινοπροστασίας 154. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες με τη χρήση ηλεκτρονικών ερωτηματολογίων και τα τελικά αποτελέσματα ανακοινώθηκαν το Μάιο του 2014. Οι ακτινολογικές εξετάσεις που λήφθηκαν υπόψη ήταν ακτινογραφία θώρακος, κεφαλής, κοιλίας και πύελου. Η κατηγοριοποίηση των ασθενών έγινε με βάση την ηλικία (4 ηλικιακές κατηγορίες) ή το βάρος και ως ΔΕΑ θεωρήθηκαν το 75ο εκατοστημόριο της δόσης εισόδου και των τιμών ΓΔΕ (Πίνακας 9). Μετά την υλοποίηση του προγράμματος έγινε φανερή η ανάγκη για την καθιέρωση Ευρωπαϊκών ΔΕΑ αφού λιγότερες από τις μισές χώρες έχουν καθιερώσει εθνικά ΔΕΑ. Επίσης, ακόμα και σε κάποιες χώρες όπου υπάρχουν εθνικά ΔΕΑ, αυτά θα πρέπει να αναθεωρηθούν αφού έχουν βασιστεί σε παλιά δεδομένα που δεν αντιπροσωπεύουν τις νέες τεχνικές (19).

2. Διαγνωστικά επίπεδα αναφοράς εκτός Ευρώπης

Από τις χώρες εκτός Ευρώπης, μόνο η Ινδία, η Κέννα και η Βραζιλία έχουν καθιερώσει ΔΕΑ. Τα ΔΕΑ της Κέννας έχουν θεσπιστεί σε τοπικό επίπεδο ενώ της Ινδίας και της Βραζιλίας σε εθνικό επίπεδο.

Στην Κέννα, τα τοπικά ΔΕΑ ορίστηκαν για 5 διαφορετικές ηλικιακές κατηγορίες και οι δόσεις υπολογίστηκαν μέσω ενός ερωτηματολογίου το οποίο συμπληρώθηκε για διάφορες ακτινολογικές εξετάσεις σε ένα παιδιατρικό νοσοκομείο (20). Πιο συγκεκριμένα, οι εξετάσεις αυτές ήταν ακτινογραφία θώρακος, κοιλίας, ρινοφαρυγγικού χώρου, λεκάνης, αυχενικής μοίρας, θωρακοσφυϊκής μοίρας, κεφαλής, ιγμορείων, κάτω γνάθου, ισχίου, οστού της κλειδός και άκρων. Τα ΔΕΑ ορίστηκαν τόσο με αλλά και χωρίς τη χρήση αντιδιαχτυτικού διαφράγματος και οι τιμές τους για τις πιο συνήθεις εξετάσεις παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Στην Ινδία, δεδομένα δόσεων για τη θέσπιση εθνικών ΔΕΑ συλλέχθηκαν από 22 νοσοκομεία (21). Παρόλο που τα δεδομένα ήταν για 4 ηλικιακές ομάδες, ως ΔΕΑ ορίστηκε το 75% του ιονισμού του αέρα στην επιφάνεια εισόδου για την ηλικιακή ομάδα παιδιών 5-9 ετών (Πίνακας 11). Οι ακτινολογικές εξετάσεις που συμπεριλήφθηκαν είναι ακτινογραφία θώρακος, κοιλίας, πύελου, κεφαλής, αρθρώσεων του ισχίου, θωρακικής και οσφυϊκής μοίρας. Κρίθηκε όμως απαραίτητο να πραγματοποιηθούν επιπλέον μελέτες ώστε να καθιερωθούν ΔΕΑ για όλες τις ηλικιακές ομάδες αφού σε διαφορετικές ηλικίες τα παιδιά βρίσκονται σε διαφορετικό στάδιο ανάπτυξης.

Στη Βραζιλία πραγματοποιήθηκε μία μελέτη το 2004 με σκοπό τη θέσπιση εθνικών ΔΕΑ τόσο για ενήλικες όσο και για παιδιά (22). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση δοσιμέτρων θερμοφωταύγειας και συνολικά συλλέχθηκαν δεδομένα από 194 παιδιά. Τα παιδιά δεν κατηγοριοποιήθηκαν σε ομάδες, αλλά ορίστηκε μία τιμή ΔΕΑ για κάθε μία από τις πιο συνήθεις ακτινολογικές εξετάσεις, όπως ακτινογραφία θώρακα, κεφαλής, ρινικής κοιλότητας και σπονδυλικής στήλης (Πίνακας 12). Λόγω του ότι η τιμή ΔΕΑ για την ακτινογραφία θώρακος στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν δύο φορές υψηλότερη από τις διεθνείς συστάσεις,

Πίνακας 8: Διεθνή ΔΕΑ στην Παιδιατρική ακτινολογία (18)

ΕΞΕΤΑΣΗ	ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	ΔΕΑ - ΔΟΣΗ ΕΙΣΟΔΟΥ (mGy)	ΔΕΑ- ΓΔΕ (Gy*cm ²)
Θώρακας	<1	131	8.8
	1-2	240	13.6
	2-3	143	18.9
	3-8	228	23.3
	8-12	434	39.5
	>12	455	-
Κοιλία	<1	700	-
	1-2	-	-
	2-3	-	-
	3-8	1000	-
	8-12	-	-
	>12	-	-
Πύελος	<1	640	-
	1-2	-	-
	2-3	-	-
	3-8	924	-
	8-12	-	-
	>12	-	-
Απεκκριτική κυστεο- ουρηθρογραφία	<1	-	18.7
	1-2	-	-
	2-3	-	53.3
	3-8	-	-
	8-12	-	132.2
	>12	-	316.5

Συγτομεύσεις: ΔΕΑ: Διαγνωστικά Επίπεδα Αναφοράς, ΓΔΕ: Γινόμενο Δόσης Επιφανείας.

κρίθηκε απαραίτητη η επανάληψη της έρευνας αλλά και η διεύρυνσή της σε περισσότερες ακτινολογικές εξετάσεις.

Πίνακας 9: Διεθνή ΔΕΑ στην παιδιατρική ακτινολογία (19)

ΕΞΕΤΑΣΗ	ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	ΔΕΑ - ΔΟΣΗ ΕΙΣΟΔΟΥ (mGy)	ΔΕΑ- ΓΔΕ (Gy*cm ²)
Θώρακας (ΠΟ)	Νεογνό	0.08	10
	5	0.1	50
Θώρακας (ΟΠ)	5	0.1	
Θώρακας (Π)	5	0.2	40
	10	-	60
Κοιλία	1	-	90
	5	1	250
	10	-	350
Κεφαλή (ΠΟ/ΟΠ)	1	-	200
	5	1.5	300
Κεφαλή (Π)	1	-	200
	5	1	250
Πύελος (ΠΟ)	Βρέφος	0.2	-
	5	0.9	150
	10	-	250

Συντομεύσεις: ΔΕΑ: Διαγνωστικά Επίπεδα Αναφοράς, ΠΟ: προσθιοπίσθια προβολή, ΟΠ: οπισθοπροσθια προβολή, Π: πλάγια προβολή, ΓΔΕ: Γινόμενο Δόσης Επιφανείας.

Πίνακας 10: Μη Ευρωπαϊκά ΔΕΑ στην παιδιατρική ακτινολογία - Κέννα (20)

ΕΞΕΤΑΣΗ	ΗΛΙΚΙΑ [ΜΗΝΕΣ]	ΗΛΙΚΙΑ [ΜΗΝΕΣ]	ΔΕΑ - ΙΑΕΕ (μGy)
		ΧΩΡΙΣ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑ	ΜΕ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑ
Θώρακας (ΠΟ)	<1	50	-
	1-12	50	-
	13-60	60	-
	61-120	70	-
	121-180	90	-
Θώρακας (ΠΟ σε όρθια θέση)	13-60	-	120
	61-120	-	140
	121-180	-	150
Θώρακας (Π-χωρίς διαφραγμα) (Π-με διάφραγμα σε όρθια θέση)	<1	-	-
	1-12	90	-
	13-60	110	260
	61-120	130	310
	121-180	-	320
Κοιλία (ΠΟ)	<1	70	220
	1-12	80	200
	13-60	130	280
	61-120	170	370
	121-180	200	490
Κοιλία (σε πλάγια θέση)	<1	90	-
	1-12	90	-
	13-60	170	-
	61-120	310	-
	121-180	410	-

Πίνακας 10: Μη Ευρωπαϊκά ΔΕΑ στην παιδιατρική ακτινολογία - Κέννα (20)

ΕΞΕΤΑΣΗ	ΗΛΙΚΙΑ [ΜΗΝΕΣ]	ΗΛΙΚΙΑ [ΜΗΝΕΣ]	ΔΕΑ - ΙΑΕΕ (μGy)
		ΧΩΡΙΣ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑ	ΜΕ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑ
Πύελος (ΠΟ)	<1	-	-
	1-12	100	130
	13-60	120	150
	61-120	250	280
	121-180	360	330
Κεφαλή (ΠΟ)	<1	-	210
	1-12	170	220
	13-60	210	300
	61-120	220	360
	121-180	300	410
Κεφαλή (Π)	<1	-	200
	1-12	140	200
	13-60	170	240
	61-120	200	270
	121-180	260	240
Κεφαλή (ΠΓ)	13-60	190	-
	61-120	320	-
	121-180	420	-
Κεφαλή σε προβολή κατά Townes	13-60	200	-

Συντομώσεις: ΔΕΑ: Διαγνωστικά Επίπεδα Αναφοράς, ΠΟ: προσθιοπίσθια προβολή, ΟΠ: οπισθοπρόσθια προβολή, Π: πλάγια προβολή, ΠΓ: πωγωνορινική προβολή, ΙΑΕΕ:ιονισμός αέρα στην επιφάνεια εισόδου.

Πίνακας 11: Μη Ευρωπαϊκά ΔΕΑ στην παιδιατρική ακτινολογία - Ινδία (21)

ΕΞΕΤΑΣΗ	ΗΛΙΚΙΑ [ΕΤΗ]	ΔΕΑ - ΙΑΕΕ (μGy)
Θώρακας (ΠΟ/ΟΠ)	5-9	0.2
Θώρακας (Π)	5-9	0.3
Θωρακική μοίρα σσ (ΠΟ)	5-9	0.3
Θωρακική μοίρα σσ (Π)	5-9	0.6
Οσφυική μοίρα σσ (ΠΟ)	5-9	0.7
Οσφυική μοίρα σσ (Π)	5-9	1.3
Κουλία (ΠΟ)	5-9	0.5
Πύελος	5-9	0.7
Κεφαλή (ΠΟ)	5-9	0.6
Κεφαλή (Π)	5-9	0.5
Αρθρώσεις ισχίου (ΠΟ)	5-9	0.8

Συντομεύσεις: ΔΕΑ: Διαγνωστικά Επίπεδα Αναφοράς, ΠΟ: προσθιοπίσθια προβολή, ΟΠ: οπισθοπροσθια προβολή, Π: πλάγια προβολή, ΙΑΕΕ: ιονισμός αέρα στην επιφάνεια εισόδου, σσ: σπονδυλική στήλη.

Πίνακας 12: Μη Ευρωπαϊκά ΔΕΑ στην παιδιατρική ακτινολογία - Βραζιλία (22)

ΕΞΕΤΑΣΗ	ΗΛΙΚΙΑ [ΕΤΗ]	ΔΕΑ - ΙΑΕΕ (μGy)
Θώρακας (ΠΟ)	<15	0.20
Θώρακας (ΟΠ)	<15	0.35
Θώρακας (Π)	<15	0.56
Κεφαλή (ΠΟ)	<15	1.06
Κεφαλή (Π)	<15	0.83

Συντομεύσεις: ΔΕΑ: Διαγνωστικά Επίπεδα Αναφοράς, ΠΟ: προσθιοπίσθια προβολή, ΟΠ: οπισθοπροσθια προβολή, Π: πλάγια προβολή.

Συμπεράσματα

Ο υπολογισμός των ΔΕΑ για τις παιδιατρικές ακτινολογικές εξετάσεις είναι πολύ σημαντικός για την προστασία των παιδιών από μεγάλη έκθεσή τους σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. Στη βιβλιογραφία, η κατηγοριοποίηση των παιδιών για τον υπολογισμό των ΔΕΑ γίνεται κυρίως με βάση την ηλικία ή το βάρος. Η πιο συχνή κατηγοριοποίηση είναι η ηλικιακή αφού αποτελεί και την πιο εύκολη λύση αλλά από άλλους υποστηρίζεται ότι είναι προτιμότερη η κατηγοριοποίηση των παιδιών με βάση το βάρος, αφού παιδιά της ίδιας ηλικίας μπορεί να έχουν διαφορετική σωματική ανάπτυξη και έτσι να υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις βάρους στην ίδια ηλικιακή κατηγορία. Μία άλλη προσέγγιση, πιο ολοκληρωμένη, είναι η κατηγοριοποίηση με βάση την ηλικία αλλά με τη χρήση συγχρόνως παραγόντων μετατροπής οι οποίοι υπολογίζονται με βάση το ύψος και το βάρος του κάθε παιδιού.

Οι πιο συχνές εκφράσεις των ΔΕΑ είναι το 75% της δόσης εισόδου ή του ΓΔΕ. Σε λίγες μελέτες χρησιμοποιείται αντί για το 75ο εκατοστημόριο η μέση τιμή της κατανομής. Σε κάποιες μελέτες επειδή θεωρείται ότι η χρήση ενός μοναδικού παράγοντα οπισθοσκέδασης δεν είναι αντιπροσωπευτική, αντί για τη δόση εισόδου χρησιμοποιείται για την έκφραση των ΔΕΑ οι όροι IA ή IAEE. Αν και η ενεργός δόση είναι η πιο χρήσιμη έκφραση, αυτή αφενός είναι δύσκολο να υπολογιστεί και αφετέρου καθιστά δύσκολη τη σύγκριση των τιμών μεταξύ διαφορετικών κρατών αφού κάθε ομάδα χρησιμοποιεί για τον υπολογισμό της διαφορετικούς τροποποιητικούς παράγοντες.

Η μέτρηση των δόσεων κατά τη διάρκεια ακτινολογικών εξετάσεων μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε άμεσα με τη χρήση δοσιμέτρων θερμοφωταύγειας είτε έμμεσα με τον υπολογισμό από τις παραμέτρους έκθεσης. Τα τελευταία χρόνια η χρήση των δοσιμέτρων θερμοφωταύγειας χάνει σταδιακά την αξία της και θεωρείται προτιμότερος ο υπολογισμός της δόσης από τις παραμέτρους έκθεσης.

Μία πολύ σημαντική παράμετρος κατά τη διάρκεια μιας ακτινογραφικής εξέτασης είναι η χρήση ή μη του αντιδιαχτυτικού διαφράγματος. Σε πολλά κέντρα διαφόρων χωρών κατά την ακτινογραφική εξέταση παιδιών δε χρησιμοποιείται αντιδιαχτυτικό διάφραγμα αφού αυξάνει σε μεγάλο βαθμό τη δόση που δέχεται ο ασθενής και παράλληλα έχει φανεί ότι η διαγνωστική ποιότητα της εικόνας είναι καλή και χωρίς αυτό. Παρόλα αυτά επειδή σε κάποια κέντρα χρησιμοποιείται αντιδιαχτυτικό διάφραγμα είναι επιθυμητό να καθορίζονται τιμές ΔΕΑ τόσο με όσο και χωρίς τη χρήση αντιδιαχτυτικού διαφράγματος.

Επειδή τα παιδιά αποτελούν πολύ ακτινοεναίσθητη ομάδα, στα κέντρα όπου πραγματοποιούνται παιδιατρικές ακτινολογικές εξετάσεις, είναι απαραίτητη η σωστή εκπαίδευση του προσωπικού. Η χρήση των κατάλληλων παραμέτρων έκθεσης -διαφορετικών από αυτές των ενηλίκων- είναι πολύ σημαντική αφού μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της δόσης που λαμβάνει ο ασθενής χωρίς να μειώνεται η διαγνωστική ποιότητα της εικόνας. Σημαντικός τρόπος μείωσης της δόσης είναι η χρήση όσο δυνατόν μικρότερου πεδίου, άρα κατά συνέπεια μικρότερη τιμή του ΓΔΕ. Επίσης πολύ σημαντική είναι η σωστή χρήση των διαφραγμάτων αφού επιτρέπει τη μείωση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας η οποία αυξάνει τη δόση ενώ παράλληλα υποβαθμίζει την ποιότητα της εικόνας. Οι δύο τελευταίοι παράγοντες είναι το πιο συχνό σφάλμα που οδηγεί σε αύξηση της έκθεσης. Είναι επιθυμητό κατά τη διάρκεια μιας ακτινολογικής εξέτασης να χρησιμοποιούνται αποδεκτές πρακτικές (τιμές τάσης, ταχύτητα φιλμ, χρήση αντιδιαχτυτικού διαφράγματος) όπως αυτές προτείνονται από τις Ευρωπαϊκές οδηγίες. Εκτός από την εκπαίδευση του προσωπικού πολύ σημαντική είναι η ύπαρξη σωστού εξοπλισμού αλλά και ο σωστός ποιοτικός τους έλεγχος.

Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας είναι φανερό ότι κατά την προσπάθεια καθορισμού ΔΕΑ, σε κάποιες κατηγορίες δεν ήταν εφικτός ο υπολογισμός τους. Ο κύριος λόγος ήταν ο μικρός αριθμός ασθενών που δεν επέτρεπε τη στατιστική ανάλυση, είτε επειδή τα νοσοκομεία που συμμετείχαν δεν ήταν στο σύνολό τους παιδιατρικά, είτε επειδή σε κάποιες περιπτώσεις υπήρχαν κέντρα που δε δέχθηκαν να συμμετέχουν στις μελέτες. Επίσης, ΔΕΑ στις περισσότερες μελέτες έχουν

θεοπιστεί για πολύ λίγα είδη εξετάσεων και κυρίως για την ακτινογραφία θώρακα. Συνεπώς θα πρέπει να επεκταθούν οι μελέτες ώστε να καθιερωθούν ΔΕΑ και για ακτινογραφίες σε άλλα μέρη του σώματος.

Τέλος, τόσο στην Ευρώπη όσο και στις άλλες ηπείρους είναι φανερό ότι είναι πολύ λίγες οι χώρες που έχουν καθιερώσει εθνικά ΔΕΑ για τις παιδιατρικές ακτινολογικές εξετάσεις. Επίσης, επειδή κάποιες μελέτες είναι παλαιότερης χρονολογίας συνιστάται η μελέτη εκ νέου και η αναθεώρηση των τιμών αφού αυτές αντιπροσωπεύουν τεχνικές και εξοπλισμό παλαιάς τεχνολογίας. Δεδομένου ότι τα παιδιά αποτελούν μια από τις πιο ακτινοεναίσθητες ομάδες, είναι απαραίτητη η ενθάρρυνση για μεγαλύτερη συμμετοχή των χωρών ώστε να θεοπιστούν ΔΕΑ για όλες τις χώρες, με σκοπό την αποφυγή έκθεσης των παιδιών σε υψηλά επίπεδα δόσεων ακτινοβολίας.

Βιβλιογραφία

1. Omolola AM, Bidemi IA, Ademola AJ, Olutayo SA. Entrance Surface Dose from pediatric diagnostic X-ray examinations in a developing world setting: Are we “ALARA Principle” compliant?. *Br J Med Med Res* 2013; 3:2288-2298.
2. European Commission, Radiation Protection 109, Guidance on Diagnostic Reference Levels (DRLs) for medical exposures. 1999; Directorate-General Environment, Nuclear Safety and civil Protection.
3. Simantirakis G, Koukorava C, Kalathaki M, Pafilis C, Kaisas I, Economides S et al. Reference levels and patient doses in interventional cardiology procedures in Greece. *Eur Radiol* 2013; 23:2324-2332.
4. IAEA human health series. Dosimetry in diagnostic radiology for paediatric patients. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2013; (ISSN 2075-3772; no. 24).
5. Alzen G, Benz-Bohm G. Radiation protection in pediatric radiology. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108:407-414.
6. Martin L, Ruddlesden R, Makepeace C, Robinson L, Mistry T, Starritt H. Paediatric x-ray radiation dose reduction and image quality analysis. *J Radiol Prot* 2013; 33:621-633.
7. Diagnostic Reference Levels Position Paper. Medical council 3 September 2004. http://www.hse.ie/eng/about/Who/qualityandpatientsafety/safepatientcare/medexpradiationunit/Diagnostic_Reference_Levels.pdf.
8. Montgomery A, Martin CJ. A study of the application of paediatric reference levels. *Br J Radiol* 2000; 73:1083-1090.
9. Ελληνική Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας: Συλλογή δοσιμετρικών στοιχείων παιδιατρικών εξετάσεων [Webpage, Internet]. Αθήνα: 2015; <http://eeae.gr/ενημέρωση/ανακοινώσεις/4979-συλλογή-δοσιμετρικών-στοιχείων-παιδιατρικών-εξετάσεων>
10. Billinger J, Nowotny R, Homolka P. Diagnostic Reference Levels in Pediatric Radiology in Austria. *Eur Radiol* 2010; 20:1572-1579.
11. Roch P, Aubert B. French Diagnostic Reference Levels in Diagnostic Radiology, Computed Tomography and Nuclear Medicine: 2004 – 2008 Review. *Radiat Prot Dosimetry* 2013; 154:52-75.
12. Hart D, Hillier MC, Wall BF. National reference doses for common radiographic, fluoroscopic and dental X-ray examinations in the UK. *Br J Radiol* 2009; 82:1-12.
13. Kiljunen T, Järvinen H, Savolainen S. Diagnostic reference levels for thorax X-ray examinations of paediatric patients. *Br J Radiol* 2007; 80; 452-459.
14. Moyal AE. Nationwide evaluation of X-Ray trends (NEXT): Tabulation and graphical summary of 1998 Pediatric chest survey. In: Conference of Radiation Control Program Directors; Inc., Frankfort, Kentucky: 2004.
15. NCRP Report No.172: Reference Levels and Achievable Doses in Medical and Dental Imaging: Recommendations for the United States. Recommendations of the National Council on Radiation Protection and Measurements. September 30, 2012.
16. Schneider K, Kohn MM, Ernst G. The derivation of Reference Dose values to chest X Rays in Paediatric Radiography. *Radiat Prot Dosimetry* 1998; 80:199-202.

17. Hart D, Wall BF. Development of Diagnostic Reference Levels in Paediatric Radiology (IAEA-CN-85-56). In: Radiological Protection of Patients in Diagnostic and Interventional Radiology, eds: Nuclear Medicine and Radiotherapy; 2001 March 26-30; Vienna: International Atomic Energy Agency; 2001. p. 483-487.
18. Smans K, Vaño E, Sanchez R, Schultz F.W., Zoetelief J., Kiljunen T., et al. Results of a European survey on patient doses in Paediatric Radiology. *Radiat Prot Dosimetry* 2008; 129:1-3.
19. http://ddmed.eu/_media/news/ddm2_project_report_part_2_final_rb_16052014.pdf , last updated 16/05/2014, project launched by DG TREN of European Commission.
20. Wambani JS, Korir JK, Korir IK, Kilaha S. Establishment of Local Diagnostic Reference Levels in Paediatric screen-film Radiography at a children's
21. Sonawane AU, Sunil Kumar JVK, Meghraj Singh, Pradhan AS. Suggested Diagnostic Reference Levels for Paediatric X-ray examinations in India. *Radiat Prot Dosimetry* 2010; 147:423-428.
22. Freitas MB, Yoshimura EM. Diagnostic Reference Levels for the most frequent radiological examinations carried out in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2009; 25:95-104.

--	--

Ανασκόπηση των παραγόντων κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στα παιδιά και των μεθόδων απεικόνισης

Κουρέλης Γεώργιος, Γαλετσέλλη Μαριάνθη

Περίληψη

Οι παράγοντες κινδύνου που έχουν συσχετιστεί με ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ΙΑΕΕ στα παιδιά περιλαμβάνουν πλειάδα παθολογικών καταστάσεων, όπως καρδιολογικά νοσήματα, διαταραχές των αγγείων, διαταραχές του μηχανισμού πήξης και αιματολογικά νοσήματα, λοιμώξεις, διαταραχές του μεταβολισμού, γενετικά σύνδρομα, τραύμα, χρήση φαρμάκων ή άλλων ουσιών.

Επιπλέον η εξέλιξη των απεικονιστικών τεχνικών προσφέρει στον κλινικό ιατρό μια πληθώρα δυνατοτήτων ως προς τη διάγνωση των ΙΑΕΕ. Κάθε μια από αυτές τις τεχνικές παρουσιάζει, όπως είναι αναμενόμενο, πλεονεκτήματα αλλά και μειονεκτήματα.

Στο παρόν άρθρο επιχειρείται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με ΙΑΕΕ στα παιδιά, καθώς και αναφορά στις δυνατότητες απεικόνισης που έχει στη διάθεσή του ο κλινικός ιατρός.

Λέξεις κλειδιά: ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, παιδιά, παράγοντες κινδύνου, απεικόνιση

Αλληλογραφία

Κουρέλης Γεώργιος
e-mail: gkourelis@yahoo.gr

*Κουρέλης Γεώργιος
Γαλετσέλλη Μαριάνθη
Β' Παιδιατρική Κλινική
Ε.Σ.Υ., Νοσοκομείο
Παίδων "Παναγιώτης
& Αγλαΐα Κυριακού",
Αθήνα*

Correspondence

Kourelis George
e-mail: gkourelis@yahoo.gr

Review of risk factors for ischaemic stroke in children and imaging modalities

Kourelis George, Galetselli Marianthi

Risk factors that have been associated with ischaemic stroke in children include a wide spectrum of disease, such as cardiac disease, vascular abnormalities, coagulation and haematological disorders, infections, disorders of metabolism, genetic syndromes, trauma and drug abuse.

On top of that, the evolution of the imaging modalities offers the clinician several potential regarding diagnosis of ischaemic stroke. Each of these modalities has each own advantages and disadvantages, as expected.

We conducted a review of the literature regarding ischaemic stroke in children, as well as synopsis of the different imaging modalities available for the clinician.

Keywords: ischaemic stroke, children, risk factors, imaging

Εισαγωγή

Τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΙΑΕΕ) στα παιδιά έχουν συσχετιστεί με πολλούς παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι διαφέρουν σημαντικά από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου των ενηλίκων, όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, η χοληστερολαιμία, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αθηρωμάτωση (1-3,11), καθώς επίσης και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση (20). Στα παιδιά πολλές φορές (σε ποσοστό έως και 25%) συνυπάρχουν >1 παράγοντες κινδύνου για ΙΑΕΕ, κάτι που υποδηλώνει την ανάγκη ολοκλήρωσης της πλήρους διερεύνησης του επεισοδίου, ακόμα και όταν κάποιος από τους γνωστούς παράγοντες είναι εμφανής από το ιστορικό ή έχει ταυτοποιηθεί από τον εργαστηριακό, απεικονιστικό ή άλλο παρακλινικό έλεγχο (4-5). Η ταυτοποίηση παραγόντων κινδύνου εξαρτάται από τον πληθυσμό που μελετάται καθώς επίσης και από το πόσο ενδελεχής είναι ο έλεγχος που γίνεται για τη διερεύνηση του επεισοδίου. Σε βρέφη >1 μηνός και στα μεγαλύτερα παιδιά με ΙΑΕΕ ταυτοποιείται κάποιος παράγοντας κινδύνου σε ποσοστό τουλάχιστον 50% έως και 70-90%, ενώ ενδιαφέρον είναι πως περίπου το 50% των παιδιών δεν παρουσιάζουν κάτι το αξιοσημείωτο από το ατομικό τους αναμνηστικό (2,5-7,13-18).

Ο απεικονιστικός έλεγχος του εγκεφάλου σε ασθενή με πιθανό ΙΑΕΕ στην οξεία φάση πραγματοποιείται για τον αποκλεισμό ενδοκράνιας αιμορραγίας ή άλλων καταστάσεων που απαιτούν διαφορετική αντιμετώπιση από τα ΙΑΕΕ (π.χ. χωροκατακτητική εξεργασία), καθώς και για την εκτίμηση του βαθμού της εγκεφαλικής βλάβης με καθορισμό του υπεύθυνου αγγειακού κλάδου, η βλάβη του οποίου οδήγησε στην ισχαιμία. Παράλληλα ο απεικονιστικός έλεγχος γίνεται για την ανάδειξη βλαβών στα μεγάλα αγγεία του τραχήλου και τα μεγάλα ενδοκρανιακά αρτηριακά στελέχη, καθώς επίσης και για τον προγραμματισμό της λήψης θεραπευτικών παρεμβάσεων (138).

I. Παράγοντες κινδύνου

A. Καρδιολογικά νοσήματα

Τα καρδιολογικά νοσήματα είναι από τα πλέον αναγνωρισμένα και συχνά αίτια ΙΑΕΕ στα παιδιά, στα οποία αποδίδονται από 20 έως περίπου 35% των περιπτώσεων (2,3,13-18,20). Σε αυτά περιλαμβάνονται συγγενείς καρδιοπάθειες (ιδίως οι κυανωτικές, οι οποίες σχετίζονται δευτεροπαθώς με την ανάπτυξη πολυκυτταραιμίας, η οποία αυξάνει ξεχωριστά τον κίνδυνο για

*Kourelis George
Galetselli Marianthi*

θρομβοεμβολική νόσο και εγκεφαλικό έμφρακτο,¹ αλλά και για εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση (31-32), παθήσεις του καρδιακού μυός (μυοκαρδίτιδες, μυοκαρδιοπάθειες), διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (κυρίως κολπική μαρμαρυγή, σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου, σκελικοί αποκλεισμοί), βαλβιδοπάθειες (ρευματικός πυρετός, ενδοκαρδίτιδα, προσθετικές βαλβίδες, μύξωμα, ραβδομύωμα), καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτου αιτιολογίας, καρδιακό έμφρακτο. Όλες αυτές οι διαταραχές μπορούν να οδηγήσουν στη δημιουργία θρόμβων και να προκαλέσουν εμβολικά ΙΑΕΕ (1,5,34) συνήθως μέσω της ενεργοποίησης του μηχανισμού πήξης (5,35-36) (παρουσία ανώμαλης επιφάνειας ή ξένου σώματος, διαταραχή στη ροή του αίματος στις καρδιακές κοιλότητες με στάση ή στροβιλώδη ροή). Η παρουσία επικοινωνίας από δεξιά προς τα αριστερά (π.χ. ανοιχτό ωοειδές τρήμα, άλλη ανωμαλία στα πλαίσια σύμπλοκης καρδιοπάθειας) έχει συσχετιστεί με παράδοξο θρομβοεμβολικό επεισόδιο και ΙΑΕΕ (21-22,28-29,33,35). Σημειώνεται πως οι επεμβατικές και οι διαγνωστικές πράξεις (θεραπευτικοί και διαγνωστικοί καθετηριασμοί) καθώς και οι παρηγορικές ή διορθωτικές χειρουργικές επεμβάσεις σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΙΑΕΕ (5,23-25,30) όπως για παράδειγμα η επέμβαση Fontan. Παιδιά με σύμπλοκες καρδιοπάθειες που έχουν υποβληθεί στη συγκεκριμένη επέμβαση παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για ΙΑΕΕ αρκετά χρόνια μετά, ιδιαίτερα όμως τον πρώτο μετεπεμβατικό χρόνο (27). Παρά το γεγονός αυτό η χειρουργική αποκατάσταση των συγγενών καρδιοπαθειών βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία και ελαττώνει (χωρίς να εξαφανίζει) τον μακροχρόνιο κίνδυνο για θρομβοεμβολική νόσο και ΙΑΕΕ; (30) αντίθετα τα παιδιά με μη διορθωμένες συγγενείς καρδιοπάθειες εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για ΙΑΕΕ (54). Τονίζεται πως σπάνια ανευρίσκεται ενδοκαρδιακός θρόμβος σε παιδιά με υποκείμενο καρδιολογικό πρόβλημα και ΙΑΕΕ. Με το δεδομένο της συνύπαρξης >1 παράγοντα κινδύνου για ΙΑΕΕ στα παιδιά σε μεγάλο ποσοστό, ο έλεγχος του επεισοδίου, όπως ήδη έχει τονιστεί, θα πρέπει να ολοκληρώνεται προς κάθε κατεύθυνση ακόμα και μετά την αναγνώριση κάποιας καρδιολογικής πάθησης πριν αποδοθεί το ΙΑΕΕ αποκλειστικά στην πάθηση αυτή.

Β. Διαταραχές πήκτικότητας

Οι διαταραχές του μηχανισμού πήξης και η παρουσία προθρομβωτικών παραγόντων (κληρονομικών ή επίκτητων) αποτελούν επίσης παράγοντα που έχει συσχετιστεί με τα ΙΕΑΑ στα παιδιά σε σημαντικό ποσοστό (20-70% περίπου) (5,36,38-43). Η μεγάλη διακύμανση της ταυτοποίησης διαταραχών του μηχανισμού πήξης ως παραγόντων κινδύνου για ΙΑΕΕ στα παιδιά οφείλεται στη διαφορετική γεωγραφική κατανομή του πληθυσμού που μελετάται, σε γενετικές διαφορές, στην έκταση του ελέγχου που πραγματοποιείται στα διάφορα κέντρα και πιθανόν σε άλλους παράγοντες. Ο κλινικός ιατρός θα θέσει στη διαφορική του διάγνωση τέτοιες καταστάσεις σε παιδιά με ΙΑΕΕ, ιδιαίτερα όταν από το ατομικό ιστορικό υπάρχουν στοιχεία για υποτροπιάζοντα ΙΑΕΕ, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και απ' το οικογενειακό ιστορικό στοιχεία για θρομβοεμβολική νόσο, ιδιαίτερα σε μικρή ηλικία (παιδιά, έφηβοι, νεαροί ενήλικες) και πολλαπλές αυτόματες αποβολές (5,38-40). Οι κυριότερες προθρομβωτικές καταστάσεις που έχουν συσχετιστεί με ΙΑΕΕ είναι η ανεπάρκεια των πρωτεϊνών S και C, η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, η ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III και πλασμινογόνου, η αύξηση των επιπέδων λιποπρωτεΐνης A και ομοκυστεΐνης στο πλάσμα (49-51), η παρουσία αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων, οι μεταλλάξεις του γονιδίου της προθρομβίνης, του γονιδίου της MTHFR (44) και η μετάλλαξη Leiden του παράγοντα V (45,52-53). Στα κορίτσια εφηβικής ηλικίας ένας ακόμα παράγοντας που σχετίζεται με ΙΑΕΕ είναι η εγκυμοσύνη, κατά τη διάρκεια της οποίας παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στο προφίλ των παραγόντων πήξης (αύξηση του ινωδογόνου, αναστολή της ινωδολύσης μέσω αύξησης των φυσιολογικών αναστολέων της πήξης, ελάττωση των επιπέδων πρωτεΐνης S και C, αύξηση της αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, αύξηση της προσκολλητικότητας των αιμοπεταλίων, αύξηση των επιπέδων παραγόντων VII, VIII, IX, X, XII). Επίσης η χρήση αντισυλληπτικών σχετίζεται με δόσοεξαρτώμενη αύξηση του κινδύνου για εγκεφαλική θρόμβωση (46-47), με ιδιαίτερη ανησυχία για τους έφηβους οι οποίοι ταυτόχρονα κάνουν χρήση καπνού ή έχουν αρτηριακή υπέρταση ή υπερλιπιδαιμία.⁴⁸

Οι περισσότερες από τις ανωτέρω καταστάσεις είναι σπάνιες στις διάφορες παιδιατρικές σειρές, επομένως είναι δύσκολο για κάθε μία από αυτές να υπάρξει συσχέτιση με αυξημένο

Συνομογραφίες

ΙΑΕΕ: ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
 ΚΝΣ: κεντρικό νευρικό σύστημα
 ΣΕΛ: συστηματικός ερυθματώδης λύκος
 ΕΕΑ: εστιακή εγκεφαλική αρτηριοπάθεια

κίνδυνο για ΙΑΕΕ. Φαίνεται πως η πιθανότητα για ΙΑΕΕ αυξάνει όταν κάποια από τις ανωτέρω διαταραχές (ή και άλλες ακόμα πιο σπάνιες) συνυπάρχει σε παιδιά που παρουσιάζουν και άλλους παράγοντες κινδύνου. Επομένως θεωρείται λογικό σε παιδιά με ΙΑΕΕ να γίνεται μια εκτίμηση τουλάχιστον των πιο συχνών προθρομβωτικών καταστάσεων, ακόμα κι αν έχει ταυτοποιηθεί κάποιος άλλος παράγοντας κινδύνου.

Γ. Αγγειοπάθειες - Αρτηριοπάθειες

Ο όρος αυτός είναι περισσότερο περιγραφικός και περιλαμβάνει διαταραχές των αγγείων που αιματώνουν τον εγκέφαλο και οι οποίες προδιαθέτουν για ΙΑΕΕ. Σε παιδιά οι παθήσεις των εγκεφαλικών αγγείων με την πρόοδο των απεικονιστικών τεχνικών αναγνωρίζονται όλο και συχνότερα ως μείζονα αίτια ΙΑΕΕ και έχουν συσχετιστεί με αυτά σε ποσοστό έως και 80% (5,7,55,77-78,90). Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται καταστάσεις, όπως:

1. Διαχωριστικά ανευρύσματα της πρόσθιας ή της οπίσθιας κυκλοφορίας (του συστήματος δηλαδή των καρωτίδων ή των σπονδυλικών αρτηριών αντίστοιχα), τα οποία συνήθετα παρατηρούνται στο εξωκρανικό τμήμα των έσω καρωτίδων, μπορεί όμως να δημιουργηθούν και ενδοκρανικά.⁵⁶ Ο αρτηριακός διαχωρισμός των αγγείων της εγκεφαλικής κυκλοφορίας έχει συσχετιστεί με ΙΑΕΕ σε ποσοστό έως και 20% και μπορεί να συμβεί μετά από τραυματισμό στην περιοχή του τραχήλου και της κεφαλής, μπορεί όμως να είναι και αυτόματος στα παιδιά (5,7,56-58,68,70-71). Άλλες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε διαχωρισμό των αγγείων της εγκεφαλικής κυκλοφορίας και συνεπώς σε ανάπτυξη ΙΑΕΕ είναι γενετικά σύνδρομα (π.χ. Marfan, Ehlers-Danlos), αορτική στένωση, αυτοσωμική επικρατής πολυκυστική νόσος των νεφρών, νόσος Μογασογιά, ινομυϊκή δυσπλασία και φαρυγγικές λοιμώξεις (30).

2. Η νόσος Μογασογιά, η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική μη ειδική μη φλεγμονώδη αποφρακτική αγγειοπάθεια των άπω ενδοκρανιακών κλάδων των έσω καρωτίδων (και σπανιότερα άλλων αγγείων του εγκεφάλου) με σχηματισμό παράπλευρης κυκλοφορίας. Η κατάσταση αυτή μπορεί να είναι ιδιοπαθής (περίπου 66%), έχει συσχετιστεί όμως με διάφορες νοσολογικές οντότητες, όπως τη δρεπανοκυτταρική νόσο, τη νευροϊνωμάτωση τύπου I,⁷⁹ την τρισωμία 21 και την έκθεση σε κρανιακή ακτινοθεραπεία (στις περιπτώσεις αυτές χαρακτηρίζεται ως σύνδρομο Μογασογιά). Η νόσος Μογασογιά έχει συσχετιστεί με 2 γενετικούς τόπους (17q25, 3p24.2-p26) (87-89) και στην παιδική ηλικία χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα ΙΑΕΕ και σοβαρή νευρολογική συνδρομή με αναπτυξιακή καθυστέρηση (59,72-73).

3. Αγγειίτιδες του ΚΝΣ στα πλαίσια:

i. συστηματικών αγγειϊτίδων και αυτοάνοσων νοσημάτων (ΣΕΛ, κοκκιωμάτωση του Wegener, σύνδρομο Churg-Strauss, συστηματικό σκληρόδερμα, σύνδρομο Sjogren, σαρκοειδωση, ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, αρτηρίτιδα Takayasu, κρουσφαιριναιμία, πορφύρα των Henoch-Schonlein, δερματομυοσίτιδα - πολυμυοσίτιδα, νόσος Kawasaki) (30,60-61)

ii. πρωτοπαθούς αγγειϊτίδας του ΚΝΣ (μη λοιμώδης κοκκιωματώδης νεκρωτική αγγειϊτίδα) (60,62-63,86)

iii. αγγειοπάθειας μετά από ανεμευλογία (νεκρωτική αρτηρίτιδα) (9,55,64-65,74,76,80-81), η οποία φαίνεται να προσβάλλει την άπω έσω καρωτίδα, το εγγύς τμήμα της πρόσθιας και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και τα βασικά γάγγλια (χωρίς να φαίνεται συσχετισμός ΙΑΕΕ μετά από εμβολιασμό για ανεμευλογία (82) ή στα πλαίσια άλλων λοιμώξεων (ιογενών, βακτηριακών, μυκητιασικών και άλλων)

iv. αγγειοπάθειας μετά από ακτινοθεραπεία (136)

4. Η παροδική (ή εστιακή) εγκεφαλική αρτηριοπάθεια, η οποία είναι περιγραφικός όρος και περιλαμβάνει τις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες παρατηρείται ετερόπλευρη αρτηριακή στένωση χωρίς να αναγνωρίζεται κάποια υποκείμενη αιτία (π.χ. διαχωρισμός, νόσος Μογασογιά, δρεπανοκυτταρική νόσος κτλ) (78,90). Η περιγραφική αυτή οντότητα είναι η πλέον συχνή αρτηριοπάθεια που συσχετίζεται με ΙΑΕΕ (έως και 30%) και χαρακτηρίζεται από μονοφασική εξέλιξη της εγκεφαλικής αγγειοπάθειας, η οποία συνήθως μετά τους πρώτους 6 μήνες από το επεισόδιο σταθεροποιείται ή και παρουσιάζει κάποια βελτίωση. Η προσβολή συνήθως αφορά

σε μεγάλα και μέσου μεγέθους αγγεία (άπω έσω καρωτίδες, εγγύς μέσες εγκεφαλικές, εγγύς πρόσθιες εγκεφαλικές). Ο όρος δεν μπορεί με ασφάλεια να χρησιμοποιηθεί κατά την οξεία φάση ενός ΙΑΕΕ, καθώς με βάση τα απεικονιστικά ευρήματα δεν μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ της κατάστασης αυτής και άλλων προοδευτικών αγγειοπαθειών (όπως η νόσος Μογανογα) ή αγγειϊτιδών, οι οποίες αρχικά εκδηλώνονται ετερόπλευρα. Απαιτείται παρακολούθηση και επανάληψη του απεικονιστικού ελέγχου κατά προτίμηση με μαγνητική αγγειογραφία εγκεφάλου σε διάστημα 1 έτους προκειμένου να αποκλειστεί εξέλιξη της αγγειοπάθειας με αμφοτερόπλευρη εντόπιση των βλαβών, απεικόνιση νέων εμφράκτων κ.τ.λ., ευρήματα τα οποία συνηγορούν υπέρ της παρουσίας κάποιας άλλης αγγειοπάθειας πέραν της ΕΕΑ (94,95). Παρά την απεικονιστική σταθεροποίηση των βλαβών στην ΕΕΑ, η οντότητα αυτή έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής του ΙΑΕΕ. Η εστιακή εγκεφαλική αρτηριοπάθεια έχει συσχετιστεί με λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος, ενώ ως παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που να ερμηνεύουν τη πιθανή αυτή συσχέτιση έχουν προταθεί η πρόκληση άμεσης βλάβης του ενδοθηλίου των αγγείων από τον λοιμογόνο παράγοντα και η διαταραχή των παραγόντων της πήξης στα πλαίσια της λοίμωξης (77,78,90-93).

5. Η ινομυϊκή δυσπλασία, η οποία είναι μια τμηματική μη αθηρωματική μη φλεγμονώδης αγγειοπάθεια που προσβάλλει μεσαίου και μικρού μεγέθους αγγεία (τυπικά τις νεφρικές αρτηρίες και το εξωκρανικό τμήμα των έσω καρωτίδων, περίπου 3-4εκ. από τον διχασμό τους). Τα ΙΑΕΕ σε ασθενείς με ινομυϊκή δυσπλασία συνήθως οφείλονται σε στένωση ή διαχωρισμό των προσβεβλημένων αγγείων είτε από θρομβοεμβολικό επεισόδιο λόγω στένωσης στο επίπεδο των εγκεφαλικών αρτηριών (96-98,135).

6. Ημικρανία - αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες - συγγενής υποπλασία / αγενεσία του αγγειακού δικτύου

Δ. Αιματολογικά νοσήματα

Μια από τις πλέον αναγνωρισμένες αιματολογικές διαταραχές που έχουν συσχετιστεί με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (τόσο ΙΑΕΕ όσο και αιμορραγικά) στα παιδιά είναι η δρεπανοκυτταρική νόσος, με την επίπτωση ανά έτος στα προσβεβλημένα παιδιά να ανέρχεται στο 285 / 100.000 (η επίπτωση ανά έτος στον γενικό πληθυσμό υπολογίστηκε στο 1,29 / 100.000) (20,99-101). Παθοφυσιολογικά οι μηχανισμοί που ενέχονται στην πρόκληση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο περιλαμβάνουν την αναιμία, τις αποφράξεις των μικρών αγγείων, τη διαταραχή της λειτουργίας του ενδοθηλίου και τη στάση της αιματικής ροής, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε βλάβες από επαναϊμάτωση (102). Στη δρεπανοκυτταρική νόσο έχουν περιγραφεί διάφορες μορφές αγγειοπάθειας των εγκεφαλικών αγγείων από τον απεικονιστικό έλεγχο, όπως μεγάλα ΙΑΕΕ κυρίως στην περιοχή των μέσων εγκεφαλικών αρτηριών (και λιγότερο συχνά στις πρόσθιες και οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες), προοδευτική αγγειοπάθεια των ενδοκρανιακών τμημάτων των έσω καρωτίδων με ανάπτυξη περιφερικής παράπλευρης κυκλοφορίας ή συνδρόμου Μογανογα, μικρά έμφρακτα στην περιοχή των βασικών γαγγλίων και της εν τω βάθει λευκής ουσίας της πρόσθιας κυκλοφορίας, “σιωπηρά” έμφρακτα (δηλαδή χωρίς κλινική συνδρομή ή με συνδρομή που διαρκεί <24 ώρες) εντοπιζόμενα κυρίως στις φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές του μετωπιαίου και βρεγματικού λοβού, όπως επίσης και στην περιοχή διαχωρισμού φαιάς και λευκής ουσίας, όπως επίσης και έμφρακτα του ινιακού λοβού στα πλαίσια αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας, η οποία έχει περιγραφεί στα πλαίσια οξέος θωρακικού συνδρόμου. Τα “σιωπηρά” έμφρακτα φαίνεται να συσχετίζονται με έκπτωση στις νοητικές λειτουργίες, ιδίως στη συμπεριφορά και τη μάθηση, ενώ σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση αγγειακού επεισοδίου με κλινική συνδρομή (103-106). Σημειώνεται πως η δρεπανοκυτταρική νόσος έχει συσχετιστεί και με άλλα αγγειακά εγκεφαλικά (εκτός των αρτηριακών ισχαιμικών) συμβάματα, όπως ενδοκρανιακή, ενδοκοιλιακή και υπαραχνοειδή αιμορραγία, θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων και δημιουργία επισκληριδίων αιματομάτων (100-101,107). Οι παράγοντες κινδύνου που έχουν συσχετιστεί με ΙΑΕΕ σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο περιλαμβάνουν χαμηλή αιμοσφαιρίνη, λευκοκυττάρωση, υπέρταση, παρουσία “σιωπηλών” εμφράκτων στον απεικονιστικό έλεγχο του εγκεφάλου, ιστορικό οξέος θωρακικού συνδρόμου και αυξημένη ταχύτητα ροής αίματος στο τελικό τμήμα των έσω καρωτίδων και το εγγύς τμήμα των μέσων εγκεφαλικών αρτηριών, που ελέγχεται με

διακρανιακό Doppler (101). Ο προσδιορισμός της ταχύτητας ροής στα ανωτέρω αγγεία με διακρανιακό Doppler χρησιμοποιείται ως screening test για την αναγνώριση των παιδιών με αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλικό έμφρακτο και την πρόληψη των επεισοδίων αυτών (108,110-111).

Άλλες αιματολογικές διαταραχές που έχουν συσχετιστεί με ΙΑΕΕ περιλαμβάνουν την σιδηροπενική αναιμία, την πολυκυτταραιμία και τη θρομβοκυττάρωση (5,43,111-113). Επίσης θετική συσχέτιση έχει αναφερθεί και σε ουραιμικό - αιμολυτικό σύνδρομο, θρομβωτική - θρομβοπενική πορφύρα, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία (30).

Ε. Μεταβολικές διαταραχές - γενετικά νοσήματα

Αρκετές είναι οι διαταραχές του μεταβολισμού και τα γενετικά σύνδρομα που έχουν συσχετιστεί με ΙΑΕΕ στα παιδιά. Οι περισσότερες από αυτές τις καταστάσεις είναι έως και εξαιρετικά σπάνιες στα παιδιά και αναφορές υπάρχουν μόνο από περιγραφές περιπτώσεων.

Σπάνια αλλά καλά αναγνωρισμένη αιτία εμφράκτων τόσο του αρτηριακού όσο και του φλεβικού δικτύου είναι η ομοκυστινουρία, η οποία είναι το αποτέλεσμα ενζυμικών διαταραχών (συνθεσία της β-κυσταθειονίνης, μεθυλτρανοσφεράση της ομοκυστεΐνης και μετάλλαξη MTHFR)(115). Η υπερομοκυστεΐναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΙΑΕΕ στα παιδιά (5,49-51). Παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΙΑΕΕ στα παιδιά αποτελούν και τα αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης Α. Τόσο τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης όσο και λιποπρωτεΐνης Α ενέχονται στην πρόκληση διαταραχών του μηχανισμού της πήξης, δρώντας ως προθρομβωτικοί παράγοντες.

Το σύνδρομο MELAS (Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke - like episodes) αποτελεί μιτοχονδριακό νόσημα, το οποίο έχει συσχετιστεί με υποτροπιάζοντα ΙΑΕΕ, με τις ισχαιμικές αλλοιώσεις να εντοπίζονται συνήθως στα πρόσθια εγκεφαλικά ημισφαίρια. Τα επεισόδια πιθανόν να είναι αποτέλεσμα διαταραχής του κυτταρικού μεταβολισμού με συνέπεια τη διαταραχή της αιματικής ροής στα μικρά εγκεφαλικά αγγεία ή διαταραχής των αυτορρυθμιστικών μηχανισμών αιμάτωσης του εγκεφάλου (122).

Η νόσος του Fabry είναι μια φυλοσύνδετη διαταραχή των σφιγγολιπιδίων, που οφείλεται σε ανεπάρκεια της α-γαλακτοσιδάσης. Περιλαμβάνει διάφορες συστηματικές εκδηλώσεις (οφθαλμολογικές, νεφρολογικές, καρδιολογικές, δερματολογικές, νευρολογικές) και συσχετίζεται με ΙΑΕΕ συνήθως της πρόσθιας κυκλοφορίας, κυρίως σε νεαρούς και μέσης ηλικίας ενήλικες (116-119,123).

Το σύνδρομο CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy) αποτελεί την πιο συχνή κληρονομική μορφή εγκεφαλικών επεισοδίων, η οποία έχει συσχετιστεί με μεταλλάξεις στο γονίδιο NOTCH3 του χρωμοσώματος 19 (19q12). Αν και πρόκειται για διαταραχή που τυπικά αφορά ενήλικες, έχει περιγραφεί και σε παιδιά (120,130).

Οι διαταραχές των λιπιδίων είναι καλά αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και αθηρωμάτωση στους ενήλικες. Σε μελέτες έχουν συσχετισθεί και με ΙΑΕΕ στα παιδιά (11,36).

Διάφορα νευροδερματικά σύνδρομα έχουν συσχετιστεί με ΙΑΕΕ στα παιδιά, όπως η οζώδης σκλήρυνση, η νευροϊνομάτωση τύπου I, το σύνδρομο Osler - Weber - Rendu, η νόσος Sturge-Weber, το σύνδρομο vonHippel - Lindau και το σύνδρομο PHACES (5,35,124-125).

Τέλος συσχέτιση με ΙΑΕΕ φαίνεται να υπάρχει και με διάφορες άλλες καταστάσεις, όπως τρισωμία 21, σύνδρομο Marfan, σύνδρομο Ehlers - Danlos, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες.

ΣΤ. Λοιμώξεις

Διάφορες λοιμώξεις έχουν συσχετιστεί με ΙΑΕΕ στα παιδιά. Κάποιες από αυτές είναι η λοίμωξη από τον ιό της ανεμευλογιάς (όπως έχει αναφερθεί σε άλλο σημείο), η HIV λοίμωξη πιθανώς στα πλαίσια αγγειίτιδας του ΚΝΣ (έχει συσχετιστεί και με αιμορραγίες του εγκεφάλου) (127-128,134), οι λοιμώξεις του ΚΝΣ από μυκόπλασμα, γλαμύδια, εντεροϊούς, παρβοϊό Β19, ιό της γρίπης Α, ρικέτσιες, μπαρτονέλλα, βρουκέλλα (127,131-132), ασπέργιλλο, ιό της παρωτίτιδας, μπορρέλια, νόσο του Lyme, κυστικέρκωση, μύκητες, η μηνιγγίτιδα από βακτήρια ή μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και η ιογενείς εγκεφαλίτιδες (20,74,132), η σφηαιμία (14,16,20,121).

Όπως έχει σημειωθεί και σε άλλο σημείο, οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού έχουν συσχετιστεί με την εστιακή εγκεφαλική αρτηριοπάθεια καθώς και με αυξημένο κίνδυνο αρτηριακού διαχωρισμού.

Ζ. Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Μεταξύ των παιδιών με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο φαίνεται πως υπάρχει υπεροχή των αγοριών, μεταξύ των οποίων τα επίπεδα τεστοστερόνης αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικά επεισόδια (20,133,137). Τόσο ΙΑΕΕ όσο και αιμορραγικά έχουν περιγραφεί μετά από χρήση διαφόρων ουσιών (κοκαΐνη, ecstasy, αμφεταμίνες, PCP).

II. Απεικονιστικές μέθοδοι**A. Απεικόνιση με τεχνικές μαγνητικού συντονισμού**

Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (Magnetic Resonance Imaging) αποτελεί την πιο ευαίσθητη απεικονιστική μέθοδο για την ανίχνευση ισχαιμικών εγκεφαλικών αλλοιώσεων, τις οποίες και μπορεί να απεικονίσει εντός ωρών από την εγκατάστασή τους (129). Η χρήση σκιαγραφικού μπορεί να αναδείξει παθολογικές εικόνες αντανακλώντας την επιβραδυνόμενη ροή αίματος από την παράπλευρη κυκλοφορία εντός λεπτών από την στιγμή απόφραξης ενός αρτηριακού κλάδου, ενώ οι τεχνικές διάχυσης (diffusion - weighted imaging - DWI) μπορούν να αποδώσουν απεικονιστικά περιοχές εγκεφαλικής ισχαιμίας εντός 3-30 λεπτών από την εγκατάστασή τους (85,109,114,126,139-142). Η απεικόνιση της αιμάτωσης με τεχνικές μαγνητικού συντονισμού (MR perfusion techniques - MRP) μπορεί να ποσοτικοποιήσει την σχετική εγκεφαλική αιματική ροή με τη χρήση σκιαγραφικού υλικού (γαδολίνιο), δεν είναι όμως αναγκαίες για τη διάγνωση των ΙΑΕΕ (83,84). Ειδικές τεχνικές μαγνητικού συντονισμού (Gradient Echo pulses sequences-GRE) είναι ισοδύναμες με την υπολογιστική τομογραφία στην ανάδειξη ενδοκρανιακής αιμορραγίας (ICH) (145), ενώ υπερτερούν αυτής στην ανίχνευση χρόνιας αιμορραγίας (143-146).

Οι ακολουθίες μαγνητικής αγγειογραφίας (Magnetic Resonance Angiography) χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση των εγκεφαλικών αγγείων και την ανίχνευση αγγειακών ανωμαλιών, όπως στενώσεις, αποφράξεις, ανευρύσματα κτλ. Οι πλέον συχνές τεχνικές που χρησιμοποιούνται είναι οι εξαρτώμενες από την αιματική ροή (ουσιαστικά εκμεταλλεύονται τη διαφορά σήματος μεταξύ του κυκλοφορούντος αίματος από τους γύρω στατικούς ιστούς για να αποδώσουν την απεικονιστική τους διάκριση) και εκείνες που ενισχύουν την αντίθεση μεταξύ των ιστών με τη χρήση σκιαγραφικού.

Η απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (MRI, MRA, DWI) για πιθανό ΙΑΕΕ χρειάζεται 15-35 λεπτά. Για την μέγιστη αξιοπιστία της εξέτασης απαιτείται πλήρης συνεργασία και ακινητοποίηση του ασθενούς, κάτι που στα παιδιά στην μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι εφικτό μόνο με γενική αναισθησία και αποτελεί μειονέκτημα της μεθόδου.

Η MRI εγκεφάλου αποτελεί την απεικονιστική εξέταση εκλογής για βρέφη και παιδιά με κλινική υποψία ΙΑΕΕ και πρέπει να διενεργείται το ταχύτερο δυνατό (147). Υπερτερεί σε ευαισθησία της αξονικής τομογραφίας, ιδίως με τις τεχνικές diffusion στην οξεία φάση, ενώ παρέχει καλύτερη απεικόνιση του οπίσθιου κρανιακού βόθρου και δεν εκθέτει τον ασθενή σε

ακτινοβολία. Μπορεί να χρειαστεί επανάληψη του απεικονιστικού ελέγχου μετά από 24 ώρες για την ανίχνευση βλαβών που δεν ήταν εμφανείς αρχικά. Ο έλεγχος πρέπει να ολοκληρώνεται με MRA εγκεφάλου και τραχήλου για τον έλεγχο των μεγάλων ενδο-και εξωκρανιακών αρτηριών αντίστοιχα, καθώς και με Axial T₁ MRI ακολουθία τραχήλου για την ανίχνευση πιθανού διαχωρισμού. Ειδικές τεχνικές μαγνητικού συντονισμού (GRE) επιτυγχάνουν παρόμοια αποτελέσματα στην ανίχνευση ICH με την CT.

B. Απεικόνιση με τεχνικές υπολογιστικής τομογραφίας

Ο απεικονιστικός έλεγχος με τεχνικές υπολογιστικής τομογραφίας πλεονεκτεί έναντι του μαγνητικού συντονισμού στο ότι διενεργείται εντός δευτερολέπτων και ελαττώνει κατά πολύ την ανάγκη για χορήγηση αναισθησίας. Παρ' όλα αυτά η απλή υπολογιστική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό (Non Contrast Computed Tomography) θεωρείται ανεπαρκής τεχνική για τη διάγνωση οξέος ΙΑΕΕ, καθώς υστερεί σημαντικά της diffusion MRI στην πρόωμη απεικόνιση των βλαβών (148) (παθολογικά ευρήματα στην CT εγκεφάλου έχουν αναφερθεί σε χρόνο <6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων ΙΑΕΕ, πολλές φορές όμως τα ευρήματα απουσιάζουν κατά τον χρόνο αυτό και αναδεικνύονται αργότερα. Η ευαισθησία της CT χωρίς σκιαγραφικό για ανίχνευση εγκεφαλικής ισχαιμίας αυξάνει μετά το πρώτο 24ωρο). Επιπλέον η CT εκθέτει τον ασθενή σε ακτινοβολία, κάτι που έχει συσχετιστεί στα παιδιά με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας δια βίου, ακόμα και με χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας, ενώ υστερεί (σε σχέση με την MRI) και στην απεικόνιση του οπισθίου κρανιακού βόθρου (75).

Οι υπολογιστική αγγειογραφία (CTA) βασίζεται στη σκιαγράφιση του αγγειακού αυλού μετά τη χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού. Η ποιότητα της απεικόνισης βασίζεται στο πάχος των τομών, την απουσία κίνησης, τον συγχρονισμό χορήγησης σκιαγραφικού - απεικόνισης, τις τεχνικές προδιαγραφές του εξοπλισμού και την εκπαίδευση - εμπειρία του τεχνικού και του απεικονιστή. Η CTA υπολείπεται της κλασικής αγγειογραφίας στην απεικόνιση των άπω αρτηριακών κλάδων του εγκεφάλου, ενώ η λήψη λεπτών τομών (απαραίτητες για την ποιοτικότερη απεικόνιση) αυξάνουν σημαντικά τις δόσεις ακτινοβολίας στις οποίες εκτίθεται ο ασθενής συγκριτικά με την απλή CT.

Οι τεχνικές απεικόνισης της αιμάτωσης του εγκεφάλου με τη βοήθεια CT (CT perfusion) μπορούν να προσφέρουν υπολογισμό της σχετικής εγκεφαλικής αιματικής ροής και του όγκου αίματος για τον δεδομένο όγκο εγκεφαλικού ιστού που εξετάζεται (67,69). Η ακτινοβολία στην οποία εκτίθεται ο ασθενής με τις τεχνικές αυτές είναι μεγαλύτερη ακόμα και από την CTA.

Η υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς σκιαγραφικό αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής στην οξεία φάση πιθανού ΙΑΕΕ σε πολλά κέντρα, λόγω της ευρείας διαθεσιμότητας του κατάλληλου εξοπλισμού, της ταχείας διεκπεραίωσης της εξέτασης και της υψηλής ευαισθησίας που παρουσιάζει για τον αποκλεισμό ενδοκρανιακής αιμορραγίας (149,150). Πρέπει να διενεργείται το ταχύτερο δυνατό, μόλις ο ασθενής σταθεροποιηθεί αιμοδυναμικά. Στα παιδιά με κλινική εικόνα ΙΑΕΕ αποτελεί αποδεκτή μέθοδο απεικόνισης του εγκεφάλου στην περίπτωση που η πραγματοποίηση MRI δεν είναι εφικτή εντός 48 ωρών από την εμφάνιση του επεισοδίου, όταν υπάρχουν αντενδείξεις για τη διενέργεια MRI (π.χ. βηματοδότης) και όταν υπάρχει ανάγκη για άμεση απεικόνιση σε ασταθή ασθενή (146). Η CTA και η CTP έχουν ένδειξη σε ασθενείς με υποψία αγγειακής βλάβης, είναι όμως προτιμότερο να διενεργούνται οι αντίστοιχες απεικονιστικές εξετάσεις με μαγνητικό συντονισμό (MRA, MRP) για την αποφυγή περαιτέρω έκθεσης σε ακτινοβολία.

Γ. Κλασική αγγειογραφία με καθετηριασμό (CA)

Η κλασική αγγειογραφία αποτελεί επεμβατική τεχνική, αναδεικνύει όμως την ανατομία των αγγείων με μεγαλύτερη λεπτομέρεια από οποιαδήποτε άλλη απεικονιστική μέθοδο (gold - standard). Στα περισσότερα παιδιά χρειάζεται γενική αναισθησία προκειμένου να πραγματοποιηθεί η επεμβατική αυτή πράξη, ενώ οι επιπλοκές περιλαμβάνουν βλάβη των αγγείων στο σημείο του καθετηριασμού (συνήθως η μηριαία αρτηρία), διαχωρισμό ή διάτρηση των αγγείων που πρόκειται να απεικονιστούν από την είσοδο του καθετήρα, θρόμβωση, εγκεφαλικό επεισόδιο,

αντίδραση στο σκιαγραφικό και φυσικά επιπλοκές από τη χορήγηση αναισθησίας. Αποτελεί την πλέον ευαίσθητη εξέταση για τον έλεγχο των εγκεφαλικών αγγείων και υπερτερεί της MRA και CTA στην απεικόνιση των μικρότερων κλάδων αυτών. Παρ' όλα αυτά η πιθανότητα απεικόνισης ανωμαλίας κάποιου μεγαλύτερου αγγείου με CA όταν ο έλεγχος με MRA είναι αρνητικός είναι σχετικά μικρή (19,26,37,66). Αγγειακές βλάβες όπως δυσπλασίες, ανευρύσματα, διαχωρισμός, αγγειίτιδες και αγγειοπάθειες απεικονίζονται καλύτερα με CA (149), η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ένα χρόνο και σε συνδυασμό με την θεραπευτική παρέμβαση (π.χ. εμβολισμό) για την αποφυγή πολλαπλών διενεργειών καθετηριασμών. Η CA παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες για την παράπλευρη κυκλοφορία και για την κατάσταση αιμάτωσης του εγκεφαλικού ιστού.

Σημειώνεται πως κατά το πρώτο έτος της ηλικίας οι κίνδυνοι από την CA είναι αυξημένοι εξαιτίας της μικρής διαμέτρου του αγγειακού δέντρου, επομένως πρέπει να υπάρχει σαφής ένδειξη για τη διενέργειά της στη βρεφική ηλικία (12). Σε πολλές περιπτώσεις οι MRA και CTA είναι επαρκείς για την απεικόνιση των εγκεφαλικών αγγείων στις ηλικίες αυτές, με την CA να αποτελεί επιλογή στην περίπτωση που θα χρειαστεί κάποια επεμβατική ενδοαγγειακή θεραπευτική πράξη, με την οποία μπορούν να πραγματοποιηθούν σε ένα χρόνο.

Τέλος σημειώνεται πως η CA μπορεί να απεικονίσει με μεγαλύτερη ακρίβεια από την MRA το αγγειακό δέντρο του εγκεφάλου και να αναδείξει την ειδική του ανατομία στις περιπτώσεις προεγχειρητικού σχεδιασμού (π.χ. νόσος Moyamoya). Στις περιπτώσεις αυτές η CA μπορεί να συμπληρωθεί με λειτουργικό έλεγχο της αιμάτωσης του εγκεφάλου (MRP, CTP, SPECT, PET).

Η CA σπάνια πραγματοποιείται στην οξεία φάση ασθενούς με κλινική υποψία ΙΑΕΕ, καθώς οι υπάρχουσες μη επεμβατικές τεχνικές προσφέρουν υψηλή διαγνωστική ακρίβεια και παρουσιάζουν λιγότερες επιπλοκές. Η CA ενδείκνυται σε καταστάσεις που οι υπόλοιπες τεχνικές είναι μη διαγνωστικές (υποψία βλάβης που δεν μπορεί να απεικονιστεί με τις διαθέσιμες μη επεμβατικές μεθόδους), αλλά και όταν προγραμματίζεται παρεμβατική πράξη, με την οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ένα χρόνο.

Δ. Υπερηχογραφικός έλεγχος με Doppler

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος είναι χρήσιμος για τον έλεγχο του εγκεφαλικού παρεγχύματος σε νεογνά και βρέφη με ανοιχτή πρόσθια πηγή. Δεν απαιτεί χορήγηση αναισθησίας ή κάποιας ειδικής προετοιμασίας. Η ευαισθησία του στην ανάδειξη εγκεφαλικών ισχαιμικών αλλοιώσεων είναι χαμηλότερη της MRI ή της CT, ενώ δεν παρέχει τόσο καλή αξιολόγηση του οπισθίου κρανιακού βόθρου (9,10). Ο έλεγχος με υπερήχους είναι χρήσιμος για την ανάδειξη παρεγχυματικής ή ενδοκοιλιακής αιμορραγίας σε βρέφη, καθώς και για την αδρή εκτίμηση της εγκεφαλικής ανατομίας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε καταστάσεις αδυναμίας διενέργειας MRI (π.χ. βρέφος που βρίσκεται σε βαριά κλινική κατάσταση και δεν μπορεί να μετακινηθεί, αντένδειξη για χορήγηση αναισθησίας κτλ).

Ο έλεγχος με Doppler βασίζεται στις μεταβολές της αιματικής ροής, οι οποίες αντανακλούν το βαθμό της στένωσης του υπό εξέταση αγγείου. Το διακρανιακό Doppler (Transcranial Doppler - TCD) ελέγχει την βατότητα στα ενδοκρανιακά αγγεία του δακτυλίου του Willis, με τα ευρήματά του να παρουσιάζουν καλή συσχέτιση με τις ανωμαλίες που ανιχνεύονται στην MRA (8). Το TCD χρησιμοποιείται κυρίως σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο για τον προσδιορισμό εκείνων που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν εγκεφαλικό επεισόδιο, παρουσιάζει όμως ευρεία αποδοχή και σε περιπτώσεις ΙΑΕΕ ως μη επεμβατική μέθοδος εκτίμησης της βατότητας των ενδοκρανιακών αγγείων. Τέλος σημειώνεται πως με το έγχρωμο Doppler μπορούν να ελεγχθούν και τα αγγεία του τραχήλου (καρωτίδες και σπονδυλικές αρτηρίες).

Κύρια σημεία

- Τα ΙΑΕΕ στα παιδιά παρουσιάζουν συσχέτιση με πολλούς παράγοντες κινδύνου. Απαιτείται

ενδεδειγμένης έλεγχος για την αναγνώριση αυτών, ενώ είναι σημαντικό το γεγονός ότι συχνά συνυπάρχουν >1 στον ίδιο ασθενή, τροποποιώντας την ανάγκη για θεραπευτική παρέμβαση και την πρόγνωση.

- Ο κλινικός ιατρός μπορεί να επιλέξει εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή τη μέθοδο απεικόνισης ανάλογα με την περίπτωση (π.χ. βρέφος, έφηβος) και τις δυνατότητες (π.χ. διαθέσιμος εξοπλισμός, εκπαίδευση ακτινολόγων, δυνατότητα χορήγησης γενικής αναισθησίας με ανάγκη παρουσίας αναισθησιολόγου ή ιατρού ΜΕΘ). Πρέπει όμως να γνωρίζει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της κάθε μιας, τόσο όσον αφορά την δυνατότητα διάγνωσης ΙΑΕΕ, όσο και άλλους παράγοντες, όπως την επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ακτινοβολία.

Βιβλιογραφία

1. K. S. Carvalho and B. P. Garg, "Arterial strokes in children," *Neurologic Clinics*, vol. 20, no. 4, pp. 1079–1100, 2002
2. S. Lanthier, L. Carmant, M. David, A. Larbrisseau, and G. de Veber, "Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome," *Neurology*, vol. 54, no. 2, pp. 371–378, 2000
3. A. R. Riela and E. S. Roach, "Etiology of stroke in children," *Journal of Child Neurology*, vol. 8, no. 3, pp. 201–220, 1993
4. G. DeVeber, E. S. Roach, A. R. Riela, and M. Wiznitzer, "Stroke in children: recognition, treatment, and future directions," *Seminars in Pediatric Neurology*, vol. 7, no. 4, pp. 309–317, 2000
5. V. Ganesan, M. Prengler, M. A. McShane, A. M. Wade, and F. J. Kirkham, "Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke," *Annals of Neurology*, vol. 53, no. 2, pp. 167–173, 2003
6. deVeber G. Canadian Paediatric Ischemic Stroke Study Group. Canadian Paediatric Ischemic Stroke Registry: Analysis of children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2000;48:514–514
7. Chabrier S, Husson B, Lasjaunias P, Landrieu P, Tardieu M. Stroke in childhood: outcome and recurrence risk by mechanism in 59 patients. *J Child Neurol*. 2000;15:290–294
8. Abboud MR, Cure J, Granger S, Gallagher D, Hsu L, Wang W et al; STOP study. Magnetic resonance angiography in children with sickle cell disease and abnormal transcranial Doppler ultrasonography findings enrolled in the STOP study. *Blood*. 2004;103:2822–2826
9. Golomb MR, Dick PT, MacGregor DL, Armstrong DC, DeVeber GA. Cranial ultrasonography has a low sensitivity for detecting arterial ischemic stroke in term neonates. *J Child Neurol*. 2003;18:98–103
10. Childs AM, Cornette L, Ramenghi LA, Tanner SF, Arthur RJ, Martinez D et al. Magnetic resonance and cranial ultrasound characteristics of periventricular white matter abnormalities in newborn infants. *ClinRadiol*. 2001;56:647–655
11. DeVeber G. Arterial ischemic strokes in infants and children: an overview of current approaches. *SeminThrombHemost*. 2003;29:567-73
12. Rollins N, Dowling M, Booth T, Purdy P. Idiopathic ischemic cerebral infarction in childhood: depiction of arterial abnormalities by MR angiography and catheter angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:549–556
13. Chung B, Wong V. Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects. *Pediatrics*. 2004;114:e206–e212
14. Ghandehari K, Izadi-Mood Z. Incidence and etiology of pediatric stroke in southern Khorasan. *ARYA Atherosclerosis Journal*. 2007;3:29-33
15. Salih MA, bdel-Gader AG, Al-Jarallah AA, Kentab AY, Alorainy IA, Hassan HH et al. Stroke in Saudi children. Epidemiology, clinical features and risk factors. *Saudi Med J*. 2006;27Suppl 1:S12-S20
16. Siddiqui TS, Rehman A, Ahmed B. Etiology of strokes and hemiplegia in children presenting at Ayub Teaching Hospital, Abbottabad. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2006;18:60-63
17. Shi KL, Wang JJ, Li JW, Jiang LQ, Mix E, Fang F et al. Arterial ischemic stroke: experience in Chinese children. *Pediatr Neurol*. 2008;38:186-90

18. Auvichayapat N, Tassniyom S, Hantragool S, Auvichayapat P. The etiology and outcome of cerebrovascular diseases in Northeastern Thai children. *J Med Assoc Thai.* 2007;90:2058-62
19. Husson B, Lasjaunias P. Radiological approach to disorders of arterial brain vessels associated with childhood arterial stroke: a comparison between MRA and contrast angiography. *Pediatr Radiol.* 2004;34:10-15
20. Lo W, Stephens J, Fernandez S. Pediatric stroke in the United States and the impact of risk factors. *J Child Neurol* 2009;24:194-203
21. M. W. I. Webster, H. J. Smith, D. N. Sharpe et al., "Patent foramen ovale in young stroke patients," *The Lancet*, vol. 2, no. 8601, pp. 11-12, 1988
22. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med.* 2001;345:1740-1746
23. Menache CC, du Plessis AJ, Wessel DL, Jonas RA, Newburger JW. Current incidence of acute neurologic complications after open-heart operations in children. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1752-1758
24. Domi T, Edgell D, McCrindle B.W, William G.W, MacGregor D, Kaplan D, et al. Frequency and predictors of vasoocclusive strokes associated with congenital heart disease. *Ann Neurol.* 2002;52:S129-133
25. Monagle P, Karl TR. Thromboembolic problems after the Fontan operation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2002;5:36-47
26. Husson B, Rodesch G, Lasjaunias P, Tardieu M, Sébire G. Magnetic resonance angiography in childhood arterial brain infarcts: a comparative study with contrast angiography. *Stroke.* 2002;33:1280-1285
27. Chun DS, Schamberger MS, Flaspohler T, Turrentine MW, Brown JW, Farrell AG et al. Incidence, outcome, and risk for stroke after the Fontan procedure. *Am J Cardiol* 2004; 93: 117-9
28. Schuchlenz HW, Weihs W, Beitzke A, Stein JI, Gamillscheg A, Rehak P. et al. Transesophageal echocardiography for quantifying size of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Stroke* 2002; 33: 293-6
29. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, Gan R, Chen X, Liguori C, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischaemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 944-8
30. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, Deveber , et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke.* 2008;39:2644-2691
31. Cottrill CM, Kaplan S. Cerebral vascular accidents in cyanotic congenital heart disease. *Am J Dis Child.* 1973;125:484-487
32. Phornphutkul C, Rosenthal A, Nadas AS, Berenberg W. Cerebrovascular accidents in infants and children with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 1973;32:329-334
33. Agnetti A, Carano N, Sani E, Tchana B, Allegri V, Bernasconi S et al. Cryptogenic stroke in children: possible role of patent foramen ovale. *Neuropediatrics.* 2006;37:53-56
34. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2005;6:219 -228
35. F. J. Kirkham, "Stroke in childhood," *Archives of Disease in Childhood*, vol. 81, no. 1, pp. 85-89, 1999
36. Kirkham FJ, Prengler M, Hewes DK, Ganesan V. Risk factors for arterial ischaemic stroke in children. *J Child Neurol* 2000; 15: 299-307
37. du Mesnil, de Rochemont R, Heindel W, Wesselmann C, Krüger K, Lanfermann H et al. Nontraumatic subarachnoid hemorrhage: value of repeat angiography. *Radiology.* 1997;202:798-800
38. Nestoridi E, Buonanno FS, Jones RM, Krishnamoorthy K, Grant PE, Van Cott EM et al. "Arterial ischemic stroke in childhood: the role of plasma-phase risk factors," *Current Opinion in Neurology*, vol. 15, no. 2, pp. 139-144, 2002
39. F. J. Kirkham, "Is there a genetic basis for pediatric stroke?" *Current Opinion in Pediatrics*, vol. 15, no. 6, pp. 547-558, 2003

40. M. Bonduel, G. Sciuccati, M. Hepner, A. F. Torres, G. Pieroni, and J. P. Frontroth, "Pre-thrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis," *Archives of Neurology*, vol. 56, no. 8, pp. 967–971, 1999
41. Lynch JK. Cerebrovascular disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004;4:129–138
42. Barnes C, deVeber G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thrombosis Research* 2004
43. DeVeber G, Monagle P, Chan A, MacGregor D, Curtis R, Lee S et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol*. 1998;55:1539–43
44. Zak I, Sarecka-Hujar B, Kopyta I, Emich-Widera E, Marszal E, Wendorff J et al. T allele of the 677C > T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an increased risk of ischemic stroke in Polish children. *J Child Neurol*. 2009;24:1262–1267
45. Herak DC, Antolic MR, Krleza JL, Pavic M, Dodig S, Duranovic V, et al. Inherited prothrombotic risk factors in children with stroke, transient ischemic attack, or migraine. *Pediatrics*. 2009;123:e653–e660
46. Lidegaard Ø, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002;65:197–205
47. Lidegaard O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *BMJ*. 1993;306:956–963
48. Lidegaard O. Smoking and use of oral contraceptives: impact on thrombotic diseases. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:S357–S363
49. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, von Eckardstein A. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood*. 1999;94:3678–3682
50. van Beynum IM, Smeitink JA, den Heijer M, te Poele Pothoff MT, Blom HJ. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for ischemic stroke in children. *Circulation*. 1999;99:2070–2072
51. Prengler M, Sturt N, Krywawych S, Surtees R, Liesner R, Kirkham F. Homozygous thermolabile variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a potential risk factor for hyperhomocysteinemia, CVD, and stroke in childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43:220–225
52. Sträter R, Becker S, von Eckardstein A, Heinecke A, Gutsche S, Junker R, et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood—a 5-year follow-up study. *Lancet*. 2002;360:1540–1545
53. Ganesan V, Prengler M, Wade A, Kirkham FJ. Clinical and radiological recurrence after childhood arterial ischemic stroke. *Circulation*. 2006;114:2170–2177
54. Kumar K. Neurological complications of congenital heart disease. *Indian J Pediatr*. 2000;67:287–291
55. Sebire G, Fullerton H, Riou E, deVeber G. Toward the definition of cerebral arteriopathies of childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16:617–622
56. Fullerton HJ, Johnston SC, Smith WS. Arterial dissection and stroke in children. *Neurology*. 2001;57:1155–1160
57. Chabrier S, Lasjaunias P, Husson B, Landrieu P, Tardieu M. Ischaemic stroke from dissection of the craniocervical arteries in childhood: report of 12 patients. *Eur J Paediatr Neurol*. 2003;7:39–42
58. Rafay MF, Armstrong D, DeVeber G, Domi T, Chan A, MacGregor DL. Craniocervical arterial dissection in children: clinical and radiographic presentation and outcome. *J Child Neurol*. 2006;21:8–16
59. Ishii K, Isono M, Kobayashi H, Kamida T. Temporal profile of angiographical stages of moyamoya disease: when does moyamoya disease progress? *Neurol Res*. 2003;25:405–410
60. Benseler S, Schneider R. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:43–50
61. Graf WK, Milstein JM, Sherry DD. Stroke and mixed connective tissue disease. *J Child Neurol*. 1993;8:256–259
62. Lanthier S, Lortie A, Michaud J, Laxer R, Jay V, deVeber G. Isolated angitis of the CNS in children. *Neurology*. 2001;56:837–842
63. Gallagher KT, Shaham B, Reiff A, Tournay A, Villablanca JP, Curran J, et al. Primary angii-

- tis of the central nervous system in children: 5 cases. *J Rheumatol.* 2001;28:616–623
64. Sebire G, Meyer L, Chabrier S. Varicella as a risk factor for cerebral infarction in childhood: a case-control study. *Ann Neurol.* 1999;45:679–680
65. Askalan R, Laughlin S, Mayank S, Chan A, MacGregor D, Andrew M, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke.* 2001;32:1257–1262
66. Young N, Dorsch NW, Kingston RJ, Markson G, McMahon J. Intracranial aneurysms: evaluation in 200 patients with spiral CT angiography. *EurRadiol.* 2001;11:123–130
67. Nabavi DG, Kloska SP, Nam EM, Freund M, Gaus CG, Klotz E, et al. MOSAIC: Multimodal Stroke Assessment Using Computed Tomography: novel diagnostic approach for the prediction of infarction size and clinical outcome. *Stroke.* 2002;33:2819–2826.
68. Oelerich M, Stögbauer F, Kurlmann G, Schul C, Schuierer G. Craniocervical artery dissection: MR imaging and MR angiographic findings. *EurRadiol* 1999; 9: 1385-91.
69. Kilpatrick MM, Yonas H, Goldstein S, Kassam AB, Gebel JM Jr, Wechsler LR et al. CT-based assessment of acute stroke: CT, CT angiography, and xenon-enhanced CT cerebral blood flow. *Stroke.* 2001;32:2543–2549
70. Silverboard G, Tart R. Cerebrovascular arterial dissection in children and young adults. *SeminPediatrNeurol* 2000; 7: 289-300.
71. Hasan I, Wapnick S, Tenner MS, Couldwell W. Vertebral artery dissection in children: A comprehensive review. *PediatrNeurosurg* 2002; 37: 168-77
72. Bonduel M, Hepner M, Sciuccati G, Torres AF, Tenenbaum S. Prothrombotic disorders in children with moyamoya syndrome. *Stroke* 2001; 32: 1786-92
73. Manceau E, Giroud M, Dumas R. Moyamoya disease in children. A review of the clinical and radiological features and current treatment. *Child's NervSyst* 1997; 13: 595-600
74. Takeoka M, Takahashi T. Infectious and inflammatory disorders of the circulatory system and stroke in children. *CurrOpinNeurol* 2002; 15: 159-64
75. Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:289–296
76. Moriuchi H, Rodriguez W. Role of Varicella zoster virus in stroke syndromes. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 648-53
77. Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, Johnston SC. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics* 2007;119:495–501
78. Amlie-Lefond C1, Bernard TJ, Sébire G, Friedman NR, Heyer GL, Lerner NB et al. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study. *Circulation* 2009;119:1417–1423
79. Rea D, Brandsema JF, Armstrong D, Parkin PC, deVeber G, MacGregor D et al. Cerebral arteriopathy in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics* 2009
80. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology* 2008;70:853–860
81. Miravet E, Danchaivijitr N, Basu H, Saunders DE, Ganesan V. Clinical and radiological features of childhood cerebral infarction following varicella zoster virus infection. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:417–422
82. Donahue JG, Kieke BA, Yih WK, Berger NR, McCauley JS, Baggs J et al. Varicella vaccination and ischemic stroke in children: is there an association? *Pediatrics* 2009;123:e228–e234
83. Eastwood JD, Lev MH, Wintermark M, Fitzek C, Barboriak DP, DeLong DM et al. Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:1869–1875
84. Sunshine JL, Bambakidis N, Tarr RW, Lanzieri CF, Zaidat OO, Suarez JI et al. Benefits of perfusion MR imaging relative to diffusion MR imaging in the diagnosis and treatment of hyperacute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:915–921
85. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 1995;37:231–241
86. Benseler SM, deVeber G, Hawkins C, Schneider R, Tyrrell PN, Aviv RI et al. Angiography-

- negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease. *Arthritis Rheum* . 2005;52:2159–2167
87. Ikeda H, Sasaki T, Yoshimoto T, Fukui M, Arinami T. Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. *Am J Hum Genet*. 1999;64:533–537
88. Nanba R, Tada M, Kuroda S, Houkin K, Iwasaki Y. Sequence analysis and bioinformatics analysis of chromosome 17q25 in familial moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* . 2005;21:62–68
89. Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Matsushima T, Fukui M. Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. *J Child Neurol*. 2000;15:179–182
90. Ciceri EF, Cuccharini V, Chiapparini L, Saletti V, Valvassori L (2011) -Paediatric Stroke: Review of the Literature and Possible Treatment Options, including Endovascular Approach *Stroke Res Treat* ; 2011: 781612
91. Chabrier S, Rodesch G, Lasjaunias P, Tardieu M, Landrieu P, Sèbire G. Transient cerebral arteriopathy: a disorder recognized by serial angiograms in children with stroke. *J Child Neurol* 1998;13:27–32
92. Ganesan V, Chong WK, Cox TC, Chawda SJ, Prengler M, Kirkham FJ. Posterior circulation stroke in childhood: risk factors and recurrence. *Neurology* 2002;59:1552–1556
93. Bernard TJ, Goldenberg NA, Tripputi M, Manco-Johnson MJ, Niederstadt T, Nowak-Göttl U. Anticoagulation in childhood-onset arterial ischemic stroke with non-moyamoya arteriopathy: findings from the Colorado and German (COAG) collaboration. *Stroke* 2009;40:2869–2871
94. Danchaiwijitr N, Cox TC, Saunders DE, Ganesan V. Evolution of cerebral arteriopathies in childhood arterial ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2006;59:620–626
95. Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, Schneider R, Armstrong D, Tyrrell PNet et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1291–1297
96. Diez-Tejedor E, Munoz C, Frank A. Cerebellar infarction in children and young adults related to fibromuscular dysplasia and dissection of the vertebral artery. *Stroke* 1993; 24: 1096
97. Emparanza JI, Aldamiz-Echevarria L, Perez-Yarza E, Hernandez J, Peña B, Gaztañaga R. Ischaemic stroke due to fibromuscular dysplasia. *Neuropediatrics* 1989; 20: 181-2
98. Shields WD, Ziter FA, Osborn AG, Allen J. Fibromuscular dysplasia as a cause of stroke in infancy and childhood. *Paediatrics* 1977; 59: 899-901
99. Earley CJ, Kittner SJ, Feeser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA et al. Stroke in children and sickle-cell disease: Baltimore-Washington cooperative young stroke study; *Neurology* , vol. 51, no. 1, pp. 169–176, 1998
100. Prengler M, Pavlakis SG, Prohovnik I, Adams RJ. Sickle cell disease: the neurological complications. *Ann Neurol*. 2002;51:543–552
101. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moehr JW et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* . 1998;91:288–294
102. G.J.Kato, R.P.Hebbel, M.H. Steinberg, and M.T.Gladwin; Vasculopathy in sickle cell disease: biology, pathophysiology, genetics, translational medicine, and new research directions; *American Journal of Hematology* , vol.84, no.9, pp.618–625, 2009
103. Moser FG, Miller ST, Bello JA, Pegelow CH, Zimmerman RA, Wang WC et al. The spectrum of brain MR abnormalities in sickle-cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17:965–972
104. Armstrong FD, Thompson RJ Jr, Wang W, Zimmerman R, Pegelow CH, Miller S, et al. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. *Neuropsychology Committee of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Pediatrics* . 1996;97:864–870
105. Miller ST, Macklin EA, Pegelow CH, Kinney TR, Sleeper LA, Bello JA, et al. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr*. 2001;139:385–390
106. Henderson JN, Noetzel MJ, McKinstry RC, White DA, Armstrong M, DeBaun MR. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and silent cerebral infarcts are associated with severe acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood*. 2003;101:415–419
107. Naran AD, Fontana L. Sickle cell disease with orbital infarction and epidural hematoma. *Pediatr Radiol*. 2001;31:257–259

108. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Clinical alert from the National Heart, Lung, and Blood Institute September 18, 1997
109. Yenari MA, Palmer JT, Sun GH, de Crespigny A, Mosely ME, Steinberg GK. Time-course and treatment response with SNX-111, an N-type calcium channel blocker, in a rodent model of focal cerebral ischemia using diffusion-weighted MRI. *Brain Res.* 1996;739:36–45
110. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, Gallagher D, Vichinsky E, Abboud MR, et al. STOP Study. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood.* 2004;103:3689–3694
111. Wang WC. The pathophysiology, prevention, and treatment of stroke in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol.* 2007;14:191–197
112. Hartfield DS, Lowry NJ, Keene DL, Yager JY. Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children. *Pediatr Neurol* 16:50–53, 1997
113. Gunther G, Junker R, Strater R, Schobess R, Kurnik K, Kosch A et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates: role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke* 31:2437–2441, 2000
114. van Everdingen KJ, van der Grond J, Kappelle LJ, Ramos LM, Mali WP. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke. *Stroke.* 1998;29:1783–1790
115. Cardo E, Campistol J, Caritg J, Ruiz S, Vilaseca MA, Kirkham F, et al. Fatal haemorrhagic infarct in an infant with homocystinuria. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41:132–135
116. Rolfs A, Böttcher T, Zschesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet.* 2005;366:1794–1796
117. Brouns R, Sheorajpanday R, Braxel E, Eyskens F, Baker R, Hughes D, et al. Middelheim-Fabry Study (MiFaS): a retrospective Belgian study on the prevalence of Fabry disease in young patients with cryptogenic stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109:479–484
118. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A–replacement therapy in Fabry’s disease. *N Engl J Med.* 2001;345:9–16
119. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med.* 2006;8:539–548
120. Golomb MR, Sokol DK, Walsh LE, Christensen CK, Garg BP. Recurrent hemiplegia, normal MRI, and NOTCH3 mutation in a 14-year-old: is this early CADASIL? *Neurology.* 2004;62:2331–2332
121. Herguner MO, Incecik F, Elkay M, Altunbasak S, Baytok V. Evaluation of 39 children with stroke regarding etiologic risk factors and treatment. *Turk J Pediatr.* 2005;47:116–119
122. Iizuka T, Sakai F, Suzuki N, Hata T, Tsukahara S, Fukuda M et al. Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. *Neurology* 59:816–824, 2002
123. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *J Pediatr* 144:S20–S26, 2004
124. Guillermo JS, Creange A, Kalifa C, Grill J, Rodriguez D, Doz F et al. Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients. *Brain* 126:152–160, 2003
125. Bhattacharya JJ, Luo CB, Alvarez H, Rodesch G, Pongpech S, Lasjaunias PL. PHACES syndrome: a review of eight previously unreported cases with late arterial occlusions. *Neuroradiology* 46:227–233, 2004
126. Yuh WT, Crain MR, Loes DJ, Greene GM, Ryals TJ, Sato Y. MR imaging of cerebral ischemia: findings in the first 24 hours. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991;12:621–629
127. Park YD, Belman AL, Kim TS, Kure K, Llena JF, Lantos G “Stroke in pediatric acquired immunodeficiency syndrome,” *Annals of Neurology*, vol. 28, no. 3, pp. 303–311, 1990
128. D. M. Moriarty, J. O. Haller, J. P. Loh, and S. Fikrig, “Cerebral infarction in pediatric acquired immunodeficiency syndrome,” *Pediatric Radiology*, vol. 24, no. 8, pp. 611–612, 1994
129. Lövblad KO, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:1061–1066
130. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with sub-

- cortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet*. 1995;346:934–939
131. J. S. Hutchison, R. Ichord, A. M. Guerguerian, and G. DeVeber, "Cerebrovascular disorders," *Seminars in Pediatric Neurology*, vol. 11, no. 2, pp. 139–146, 2004
 132. Salih MA, Abdel-Gader AG, Al-Jarallah AA, Kentab AY, Gadelrab MO, Alorainy IA et al. "Infectious and inflammatory disorders of the circulatory system as risk factors for stroke in Saudi children," *Saudi Medical Journal*, vol. 27, supplement 1, pp. S41–S52, 2006
 133. Normann S, de Veber G, Fobker M, Langer C, Kenet G, Bernard TJ, et al. Role of endogenous testosterone concentration in pediatric stroke. *Ann Neurol* 2009;66:754–758
 134. Patsalides AD, Wood LV, Atac GK, Sandifer E, Butman JA, Patronas NJ. Cerebrovascular disease in HIV-infected pediatric patients: neuroimaging findings. *AJR Am JRoentgenol* 179:999–1003, 2002
 135. Camacho A, Villarejo A, Moreno T, Simon R, Munoz A, Mateos F. Vertebral artery fibromuscular dysplasia: an unusual cause of stroke in a 3-year-old child. *Dev Med Child Neurol* 45:709–711, 2003.
 136. Omura M, Aida N, Sekido K, Kakehi M, Matsubara S. Large intracranial vessel occlusive vasculopathy after radiation therapy in children: clinical features and usefulness of magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:241–249, 1997
 137. Golomb MR, Fullerton HJ, Nowak-Gottl U, Deveber G. Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the international pediatric stroke study. *Stroke* 2009;40:52–57
 138. Molina CA, Saver JL. Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke: emerging pharmacological, mechanical, and imaging strategies. *Stroke* 2005 Oct; 36(10):2311–20
 139. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studies by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995;37:231–241
 140. Sorensen AG, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH, Lev MH, Huang-Hellinger FR et al. Hyperacute stroke: evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echoplanar MR imaging. *Radiology* 1996;199:391–401
 141. Li F, Han S, Tatlisumak T, Carano RA, Irie K, Sotak CH, et al. A new method to improve in-bore middle cerebral artery occlusion in rats: demonstration with diffusion- and perfusion-weighted imaging. *Stroke* 1998, 29:1715–1720
 142. Karl-Olof Löfblad, Hans-Joachim Laubach, Alison E. Baird, François Curtin, Gottfried Schlaug, Robert R. Edelman et al. Clinical Experience with Diffusion-Weighted MR in Patients with Acute Stroke. *Am J Neuroradiol* 19:1061–1066, June 1998
 143. Patel MR, Edelman RR, Warach S. Detection of hyperacute primary intraparenchymal hemorrhage by magnetic resonance imaging. *Stroke*. 1996;27:2321–2324
 144. Fiebich JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004.35502–506.506
 145. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823–30
 146. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007 Jan 27; 369(9558):293–8
 147. Paediatric Stroke Working Group. Stroke in childhood: Clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation. November 2004. The Lavenham Press Ltd, Suffolk
 148. Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, Detre JA, Edelman RR, Jaigobin C et al. -based guideline: the role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;75:177–85
 149. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. 2009; 40(11):3646–3678
 150. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013;44:870–947

Επανασίτιση και αποκατάσταση εμμηνορρυσίας και οστικής πυκνότητας των εφήβων με ψυχογενή ανορεξία

Ελπίς-Αθηνά Βλαχοπαπαδοπούλου, Άρτεμις Δουλγεράκη, Άρτεμις Τσίτσικα

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ψυχογενής ανορεξία (ΨΑ) είναι η 3η σε συχνότητα χρόνια νόσος της εφηβείας και αφορά κυρίως τα κορίτσια. Η αμηνόρροια και η χαμηλή οστική πυκνότητα είναι σημαντικές επιπλοκές αυτής της διατροφικής διαταραχής. Στόχος της ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της συσχέτισης της φάσης επανασίτισης με την επανεμφάνιση εμμήνου ρύσεως και την αποκατάσταση του σκελετικού προφίλ.

Μέθοδοι: Ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας της τελευταίας εικοσαετίας και επικέντρωση σε εργαστηριακά και απεικονιστικά δεδομένα που αναδεικνύουν την επίδραση της επανασίτισης στην αποκατάσταση της εμμήνου ρύσεως και στην αύξηση της οστικής πυκνότητας.

Αποτελέσματα: Οι ενδοκρινολογικές διαταραχές που συμβάλλουν στη διακοπή της εμμήνου ρύσεως περιλαμβάνουν διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας, υπερκορτιζολαιμία, υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, χαμηλά επίπεδα λεπτίνης και χαμηλά επίπεδα ινσου-λινόμορφου παράγοντα-I. Η αμηνόρροια της ψυχογενούς ανορεξίας αποδίδεται σε προεφηβικού τύπου έκκριση της ωχρινότροπου ορμόνης και σε δυσλειτουργική απάντηση του υποθαλάμου στην έκκριση των οιστρογόνων. Η πρωτοπαθής αμηνόρροια είναι αρνητικός προγνωστικός παράγων για την αποκατάσταση της εμμήνου ρύσεως. Καλό προγνωστικό σημείο από ορμονολογικής πλευράς είναι τα υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης και ανασταλτίνης κατά την έναρξη της αμηνόρροιας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το “ιδανικό” ποσοστό λίπους ώστε να επανέλθει η έμμηνος ρύση είναι τουλάχιστον 23-25%, του σωματικού βάρους. Η βελτίωση της οστικής πυκνότητας είναι πολύ αργή, χρειάζεται τουλάχιστον 2 έτη για να βελτιωθεί και επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες.

Συμπέρασμα: Η καλή συμμόρφωση με το πρόγραμμα επανασίτισης, σε συνδυασμό με την κατάλληλη συμβουλευτική και ψυχοθεραπεία, συμβάλλουν στην αποκατάσταση των ενδοκρινικών διαταραχών, στην ανάκτηση της εμμήνου ρύσεως και στην βελτίωση της σκελετικής υγείας.

Λέξεις κλειδιά: οστική πυκνότητα, εμμηνορρυσία, ψυχογενής ανορεξία, ποσοστό λίπους

Αλληλογραφία

Ελπίς-Αθηνά
Βλαχοπαπαδοπούλου
Τ. 2132009851
F. 2132009531
Κ. 6932247228
e-mail: elpis.vl@gmail.com

*Ελπίς-Αθηνά
Βλαχοπαπαδοπούλου
Τμήμα
Ενδοκρινολογικό-
Αύξησης και Ανάπτυξης
Νοσοκομείο Παιδών “Π.
& Α. Κυριακού”*

*Άρτεμις Δουλγεράκη
Τομέας Νοσημάτων
Μεταβολισμού Οστών
και Μεταβολισμού
Μετάλλων, Ινστιτούτο
Υγείας του Παιδιού,
Νοσοκομείο Παιδών
“Αγία Σοφία”*

*Άρτεμις Τσίτσικα
Μονάδα Εφηβικής
Υγείας (Μ.Ε.Υ) Β’
Παιδιατρική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών
Νοσοκομείο Παιδών “Π.
& Α. Κυριακού”*

Correspondence

Elpis-Athina Vlachopapadopoulou
 T. +302132009851
 F. +302132009531
 K. +306932247228
 e-mail: elpis.vl@gmail.com

Refeeding, menses resumption and improvement of bone density of adolescent girls with anorexia nervosa

Elpis-Athina Vlachopapadopoulou, Artemis Doulgeraki, Artemis Tsitsika

Abstract

Background: Anorexia nervosa (AN) is the 3rd most common chronic disorder in adolescence, affecting mostly females. Amenorrhea and osteopenia are amongst the most serious complications. The aim of this review is to assess the effect of refeeding on recovery of menses and skeletal health.

Methods: In-depth literature review during the last twenty years, focusing on laboratory and imaging data which describe the effect of refeeding on gonadal function and bone density.

Results: The endocrine abnormalities that result in menses cessation are thyroid function dysregulation, hypercortisolemia, hypogonadotropic hypogonadism, low leptin levels and low levels of insulin-like growth factor I. Amenorrhea is attributed to prepubertal secretion of luteinizing hormone, and loss of the positive feedback in response to estrogen. Primary amenorrhea is a negative predictor of menses resumption. From an endocrine point of view, whilst good predictive value is associated with higher cortisol levels as well as higher estradiol and inhibin-B levels at the time of menses cessation. There is evidence that resumption of menses is expected when body fat percentage is approximately 23-25% of total body weight. With regards to bone status, it seems that the skeleton is slow to recover, as it takes on average two years for bone mineral density to improve.

Conclusions: Proper compliance to refeeding regime for anorexia nervosa, as well as proper counseling and psychotherapy leads to a slow, gradual improvement of body composition and bone profile, as well as, resumption of menses, in a large percentage of patients.

Keywords: bone mineral density, anorexia, amenorrhea, hypogonadotropic hypogonadism, body composition

Εισαγωγή

Η ψυχογενής ανορεξία είναι η τρίτη σε συχνότητα χρόνια νόσος στην εφηβεία μετά από το βρογχικό άσθμα και την παχυσαρκία. Η έναρξη της είναι συνήθως στην εφηβεία και αφορά συνηθέστερα στα κορίτσια, με πιθανότητα εμφάνισης 0,3-1%. Ο υψηλότερος επιπολασμός απαντάται στις έφηβες και φτάνει το 0,7% (1). Πλήρης ανάκαμψη του βάρους και της συμπεριφοράς σε σχέση με την πρόσληψη τροφής και βελτίωση της εικόνας σώματος επιτυγχάνεται στο 50-70% των εφήβων που υποβάλλονται σε θεραπεία. Προοπτική μελέτη έδειξε ότι το 76% των εφήβων που υπεβλήθησαν σε θεραπεία, δεν είχαν πλέον τη διάγνωση της διαταραχής πρόσληψης τροφής 10 χρόνια μετά τη διάγνωση (2). Η αποκατάσταση της πλήρους σωματικής και ψυχολογικής υγείας μπορεί να χρειαστεί 5-7 χρόνια (3).

Διαγνωστικά κριτήρια

- Οι ασθενείς εμφανίζουν άρνηση να διατηρήσουν το σωματικό βάρος στα κατώτερα φυσιολογικά όρια για το ύψος και την ηλικία.
 - Έντονος φόβος αύξησης του βάρους και φόβος παχυσαρκίας παρά το γεγονός ότι είναι πολύ αδύνατες.
 - Διαταραγμένη εικόνα σώματος, αρνητική επίπτωση στην αυτοεκτίμηση (4).
- Η διατροφική αυτή διαταραχή χαρακτηρίζεται από πολύ περιορισμένη πρόσληψη τροφής και

Elpis-Athina Vlachopapadopoulou

Dept. of Endocrinology
 - Growth and Development, Children's Hospital
 "P. & A. Kyriakou"

Artemis Doulgeraki

Dept. of Bone and Mineral Metabolism, Institute of Child Health, Children's Hospital "Agia Sofia"

Artemis Tsitsika

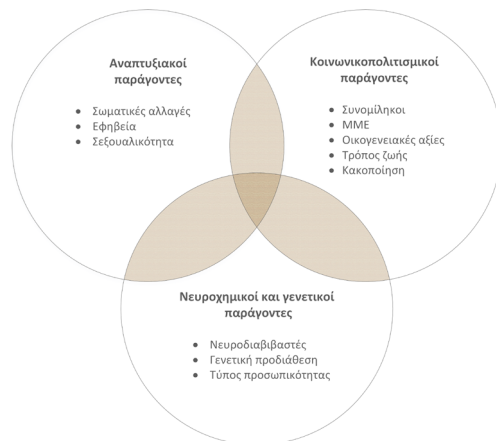
Adolescent Health Unit,
 2nd Pediatric Clinic
 University of Athens,
 Children's Hospital "P. & A. Kyriakou"

έντονη φυσική δραστηριότητα, η οποία έχει ως αποτέλεσμα πολύ χαμηλό βάρος σώματος. Συνοδεύεται επίσης από διαταραγμένη εικόνα σώματος, άρνηση της κατάστασης του χαμηλού βάρους και των επιπτώσεών του στην υγεία, φόβο αύξησης βάρους και παχυσαρκίας (1). Στο DSM-IV περιλαμβάνονταν και η αμηνόρροια ως διαγνωστικό κριτήριο το οποίο δεν περιλαμβάνεται στο DSM-V, με το σκεπτικό ότι η ψυχογενής ανορεξία απαντάται και στα αγόρια και ότι μπορεί να εμφανισθεί στα κορίτσια πριν την έναρξη της εμμηνου ρύσεως (EP). Διακρίνονται δύο τύποι ΨΑ: στον ένα υπάρχει έντονος περιορισμός της πρόσληψης τροφής, ενώ στον άλλον παρεμβάλλονται επεισόδια έντονης πρόσληψης τροφής και έμετοι, δηλαδή βουλιμικά επεισόδια (5). Το χαμηλό βάρος ορίζεται ως δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) $<17,5\text{kg}/\text{m}^2$, ή βάρος σώματος χαμηλότερο από το 85% του ιδανικού βάρους. Υπάρχουν προτάσεις για τη θεώρηση του βάρους ως χαμηλού με ΔΜΣ $<18,5\text{kg}/\text{m}^2$ (5).

Αιτιολογία - Συνοδές διαταραχές

Στην εκδήλωση της ΨΑ συμβάλλουν ψυχοαναπτυξιακοί, κοινωνικοπολιτισμικοί και νευροχημικοί παράγοντες. Οι ψυχοαναπτυξιακοί παράγοντες περιλαμβάνουν τις αλλαγές που συμβαίνουν στο σώμα στην εφηβεία, τις ανησυχίες σχετικά με τη σεξουαλικότητα και την αγωνία για τη μετάβαση στο ρόλο και τις ευθύνες του ενήλικα. Οι κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες αφορούν στην επίδραση της διαφήμισης και της εικόνας που προβάλλουν τα μέσα μαζικής ενημέρωσης, την πίεση από τους συνομηλίκους και τις αξίες της οικογένειας. Στους νευροχημικούς και γενετικούς παράγοντες σημαντικοί είναι η κληρονομικότητα, οι νευροδιαβιβαστές και ο τύπος προσωπικότητας (Σχήμα). Μελέτες έχουν δείξει ότι στο οικογενειακό ιστορικό συναντώνται με αυξημένη πιθανότητα ΨΑ ή βουλιμία και κατάθλιψη (6), ψυχαναγκαστική διαταραχή ή ψυχαναγκαστικός τύπος προσωπικότητας (7). Είναι πιθανόν να συνυπάρχουν άλλες ψυχιατρικές διαγνώσεις όπως κατάθλιψη σε ποσοστό 50-75%, αγχώδης διαταραχή σε ποσοστό 60% ή ψυχαναγκαστική νεύρωση 20% και κατανάλωση αλκοόλ σε ποσοστό 12-27%.

Σχήμα: Αιτιολογικοί παράγοντες



Οι επιπλοκές είναι πολύ χαμηλό ποσοστό υποδόριου λίπους, αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αμηνόρροια, οστεοπενία, ορθοστατική υπόταση, βραδυκαρδία, υποθερμία, καρδιομυοπάθεια, αρρυθμίες, δυσκοιλιότητα, υπογλυκαιμία, υπερχοληστερολαιμία και αυξημένη θνητότητα (4). Η σημαντική υπόταση, η βραδυκαρδία και η υποθερμία αποτελούν ενδείξεις νοσηλείας. Είναι πιθανό να εκδηλωθεί διαταραχή της γνωσιακής λειτουργίας, λόγω απώλειας λευκής και φαιάς εγκεφαλικής ουσίας. Μετά την αποκατάσταση του βάρους η λευκή ουσία αυξάνεται, αλλά κάποιο έλλειμμα της φαιάς ουσίας μπορεί να παραμείνει (2).

Συντομογραφίες

ΨΑ: Ψυχογενής
Ανορεξία
AN: Anorexia Nervosa
EP: Έμμηνος Ρύση
ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας
Σώματος
IGF-I: Ινσουλινόμορφος
Παράγων I
LH: Luteinizing Hor-
mone , Ωχρινοτρόπος
ορμόνη
FSH: Follicle Stimu-
lating Hormone,
Θυλακιοτρόπος ορμόνη
AMH: Antimul-
lerian Hormone,
αντιμυλλέριος παράγων
NICE: The National
Institute for Health and
Care Excellence

Ενδοκρινολογικές διαταραχές-Αμηνόρροια

Οι ενδοκρινολογικές διαταραχές περιλαμβάνουν διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας, υπερκορτιζολαιμία, υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, χαμηλά επίπεδα λεπτίνης και χαμηλά επίπεδα ινσουλινόμορφου παράγοντα-I (IGF-I) (Πίνακας) (8-9). Συχνά συνυπάρχει αυξημένη σωματική δραστηριότητα, η οποία συμβάλλει στα χαμηλά επίπεδα λεπτίνης (9).

Πίνακας: Ενδοκρινολογικές διαταραχές

ΑΔΕΝΑΣ	ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΜΕΤΑΒΟΛΗ
Θυρεοειδής	↓T4, ↓T3, ↑rT3
Επινεφρίδια	↑ Κορτιζόλη
Γονάδες	↓ LH, ↓ FSH, ↓ E2, ↓ Τεστοστερόνη
ΥΠΟΦΥΣΗ	↓ Αυξητική ορμόνη, ↓ IGF-I
Λιπώδης Ιστός	↓ Λεπτίνη

Στην εφηβική ηλικία, η αναγνώριση της αμηνόρροιας μπορεί να καθυστερήσει λόγω του ότι αποδίδεται στις φυσιολογικές διακυμάνσεις της διάρκειας του κύκλου που παρατηρούνται στα έφηβα κορίτσια. Υπάρχουν αρκετές δημοσιεύσεις σχετικά με τη διάρκεια του κύκλου στην εφηβεία, που αναφέρουν ότι τυπικά η διάρκεια του κύκλου συνήθως δεν υπερβαίνει τις 45 ημέρες και κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την εμμηναρχή (10-11).

Η διερεύνηση της αμηνόρροιας ή της αραιομηνόρροιας εφόσον επιμένει 2 χρόνια μετά την εμμηναρχή πρέπει να λαμβάνει υπόψη την πιθανότητα της ψυχογενούς ανορεξίας και να λαμβάνεται λεπτομερές σχετικό ιστορικό. Η λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια οφείλεται σε χαμηλό βάρος, άγχος, υπερβολική άσκηση ή συνδυασμό και των τριών. Εάν συνυπάρχει άγχος και έντονη άσκηση, η αμηνόρροια μπορεί να εκδηλωθεί σε έφηβες με βάρος στα κατώτερα φυσιολογικά όρια ή ακόμα και με φυσιολογικό βάρος (12). Το έλλειμμα ενέργειας, το οποίο μπορεί να υφίσταται και με φυσιολογικό βάρος, φαίνεται να είναι ο κύριος παράγοντας που οδηγεί στην εκδήλωση της αμηνόρροιας, τόσο όταν υπάρχει σημαντική απώλεια βάρους, όσο και σε περιόδους έντονης άσκησης (12). Σε μελέτη από το Hong Kong, η ψυχογενής ανορεξία απαντάται στο 6% των εφήβων με δευτεροπαθή αραιομηνόρροια-αμηνόρροια (13).

Η επανεμφάνιση της εμμήνου ρύσεως είναι σοβαρή ένδειξη ανάκαμψης-ύφεσης της ψυχογενούς ανορεξίας. Η αμηνόρροια της ψυχογενούς ανορεξίας αποδίδεται σε προεφηβικού τύπου έκκριση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και σε δυσλειτουργική απάντηση του υποθαλάμου στην έκκριση των οιστρογόνων, καταργείται η θετική απάντηση της LH στα οιστρογόνα πριν την ωορρηξία. Η πιθανότητα εμμένοντος υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού αυξάνει, όσο νεαρότερη είναι η ηλικία εμφάνισης της ΨΑ.

Προγνωστικοί παράγοντες για επανεμφάνιση εμμήνου ρύσεως

Οι κλινικοί παράγοντες που μπορούν να προβλέψουν την επανεμφάνιση της εμμήνου ρύσεως κατά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί. Η ανάκτηση του φυσιολογικού βάρους σώματος είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την αποκατάσταση της εμμήνου ρύσεως. Η λεπτίνη φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία αυτή, η οποία σχετίζεται και με την αύξηση των γοναδοτροπινών. Έχει προταθεί ότι είναι αναγκαία η επίτευξη ενός οριακού επιπέδου λεπτίνης, ως προϋπόθεση για την ενεργοποίηση του υποθαλαμο-υποφυσιακού-γοναδικού άξονα. Η αύξηση του βάρους σώματος οδηγεί σε αύξηση του υποδόριου λίπους, αύξηση των επιπέδων λεπτίνης και των γοναδοτροπινών. Ένα ποσοστό

γυναικών παραμένει με χαμηλές γοναδοτροπίνες για χρόνια μετά την αποκατάσταση του φυσιολογικού βάρους. Το βάρος πριν την έναρξη της ΨΑ, το βάρος κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και το βάρος κατά την έξοδο έχουν προγνωστική σημασία. Δεν υπάρχει συμφωνία για το ποιο είναι το βάρος στόχος, ιδιαίτερα στην εφηβεία, όπου υπάρχει ακόμα ανάπτυξη και αύξηση του ύψους. Δεν υπάρχει ομοφωνία ούτε στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας, της Αμερικανικής Παιδιατρικής Εταιρείας ή του Εθνικού Ινστιτούτου για την αριστεία στην υγεία και τη φροντίδα (the National Institute for Health and Care Excellence, NICE). Ορισμένοι κλινικοί συνιστούν ότι η αποκατάσταση του ΔΜΣ μεταξύ 14ης-39ης εκατοστιαίας θέσης είναι επαρκής (14), ενώ άλλοι συνιστούν την αποκατάσταση στο 85% του ιδανικού βάρους (15).

Πρόσφατη μελέτη από τον Dempfle και συνεργάτες προσπαθεί να διερευνήσει τους παράγοντες αυτούς. Τα ευρήματά τους δείχνουν ότι η πρωτοπαθής αμηνόρροια ήταν αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για την αποκατάσταση της ΕΡ, ενώ η δευτεροπαθής αμηνόρροια ήταν καλύτερο προγνωστικό στοιχείο. Όσο υψηλότερο ήταν το βάρος πριν τη διάγνωση, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα εμμένουσας αμηνόρροιας. Ισχυρή αρνητική προγνωστική αξία ήταν ο συνδυασμός πρωτοπαθούς αμηνόρροιας και υψηλού βάρους έναρξης (16). Επίσης, η μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας είχε αρνητική προγνωστική επίδραση, ενώ η επίτευξη του βάρους στόχου κατά την έξοδο είχε θετική προγνωστική αξία.

Ο μέσος όρος ΔΜΣ των εφήβων κοριτσιών στα οποία αποκαταστάθηκε η ΕΡ ήταν 18kg/m² και ήταν υψηλότερος από το μέσο όρο του ΔΜΣ των κοριτσιών με εμμένουσα αμηνόρροια. Η επίτευξη φυσιολογικού βάρους, το οποίο τοποθετείται στην 15η-20η Ε.Θ. του ΔΜΣ, πριν το εξιτήριο, είναι ο παράγοντας που ελέγχεται από τη θεραπευτική ομάδα και μπορεί να επηρεάσει την έκβαση (15).

Πρόσφατη μελέτη που διερευνά την επίδραση της οικογενειακής θεραπείας στην αποκατάσταση της ΕΡ σε έφηβες με ΨΑ καταλήγει ότι οι έφηβες με περισσότερα χαρακτηριστικά διατροφικής διαταραχής κατά την έναρξη έχουν υψηλότερο ποσοστό αποκατάστασης. Το βάρος αποκατάστασης τοποθετείται στο 95% του ιδανικού και δίνεται έμφαση στην εξατομίκευση, όσον αφορά το βάρος στο οποίο εμφανίστηκε η αμηνόρροια (17). Περαιτέρω, η αύξηση του ποσοστού λίπους προβλέπει την επανέναρξη της εμμήνου ρύσεως, ενώ τα υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης κατά την έναρξη αυξάνουν την πιθανότητα ανάκαμψης. Οι Misra και συνεργάτες έδειξαν ότι οι έφηβες με ΨΑ των οποίων η έμμηνος ρύση επανήλθε είχαν υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης σε σχέση με αυτές των οποίων η αμηνόρροια επέμεινε. Τα επίπεδα κορτιζόλης και στις δύο ομάδες ήταν ψηλότερα από αυτά των γυναικών με φυσιολογικό βάρος. Υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης στη διάγνωση είναι θετικός προγνωστικός παράγων για επανάκτηση σωματικού λίπους και η επίδραση της στην έμμηνο ρύση φαίνεται να διαμεσολαβείται μέσω του ποσοστού λίπους και όχι της επίδρασής της στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες (17). Καλό προγνωστικό σημείο επίσης, από ορμονολογικής πλευράς είναι τα υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης, θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), αντιμυλλέριου ορμόνης (AMH) και ανασταλτίνης κατά την έναρξη της αμηνόρροιας (18). Τα παραπάνω ευρήματα δείχνουν ότι όσο λιγότερο κατασταλαμμένη είναι η ωθητική λειτουργία κατά την έναρξη, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα για επανεμφάνιση της εμμήνου ρύσεως με την αύξηση του σωματικού βάρους.

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη φαρμακολογική θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα. Ο κύριος στόχος της θεραπείας στις μελέτες που χορηγήθηκαν οιστρογόνα είναι η βελτίωση της οστικής πυκνότητας αλλά και η αποκατάσταση των διαταραχών στο γνωστικό και λεκτικό επίπεδο και στις διαταραχές της μνήμης. Οι μελέτες μέχρι τώρα έδειξαν ότι η χορήγηση αντιουλληπτικών δεν βελτιώνει την οστική πυκνότητα (19-21), ενώ μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση φυσιολογικών δόσεων οιστρογόνων (100μg 17β-οιστραδιόλης διαδερμικά 2 φορές την εβδομάδα) αυξάνουν την οστική πυκνότητα, δεδομένα που είναι ενθαρρυντικά για την αντιμετώπιση νεαρών εφήβων όπου ικανοποιητική αποκατάσταση του βάρους δεν επιτυγχάνεται παρά την θεραπεία από διεπιστημονική ομάδα (22).

Επανάστίσιση και ανάκτηση εμμηνορρυσίας: Απεικονιστικά δεδομένα που προκύπτουν από τη μελέτη της σύστασης σώματος

Η επαναφορά της εμμηνου ρύσεως των ασθενών με ψυχογενή ανορεξία είναι σημαντικός θεραπευτικός στόχος και δείκτης ανάκαμψης στη φάση της σταδιακής επαναστίσισης (22-24). Η παρατεταμένη αμηνόρροια επιδεινώνει τον σκελετό, αφού αναστέλλει την επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας, σε μια περίοδο κρίσιμη για την ολοκλήρωση της ανάπτυξης του σκελετού, όπως είναι η εφηβεία (25). Επισημαίνεται ότι η αύξηση του ΔΜΣ δεν αρκεί για τη βελτίωση του σκελετικού προφίλ, απαιτείται παράλληλα η φυσιολογική λειτουργία των γονάδων (26).

Οι μελέτες που αποσκοπούν στην εντόπιση παραμέτρων με προγνωστική αξία για την επανεμφάνιση ΕΡ, ώστε να βρουν εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη, χρησιμοποιούν συχνά τη μέθοδο της απορροφησιομετρίας με διπλοενεργειακή δέσμη φωτονίων (DXA), η οποία θεωρείται η μέθοδος εκλογής για τη μελέτη της σύστασης σώματος.

Υπάρχει συσχέτιση του ποσοστού λίπους και της ανάκτησης της εμμηνορρυσίας, και αν ναι, σε ποιο ποσοστό λίπους αναμένεται ανάκαμψη;

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση αναδεικνύει δεκαέξι μελέτες, πέντε εκ των οποίων συμπεραίνουν ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση (27-31). Οι μελέτες αυτές ωστόσο έχουν μεθοδολογικά προβλήματα, αφού δεν αναφέρονται όλες στη μέθοδο DXA, περιλαμβάνουν λίγες ασθενείς και βραχεία περίοδο παρακολούθησης (ένα έτος).

Στον αντίποδα βρίσκονται έντεκα μελέτες που αναφέρουν θετική συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού λίπους και της επαναφοράς της περιόδου. Φαίνεται ότι ο λιπώδης ιστός επηρεάζει έμμεσα τις γονάδες, μέσω των διακυμάνσεων της λεπτίνης που παράγεται από τα λιποκύτταρα (31,32). Επίσης, το ποσοστό λίπους συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα κορτιζόλης ορού στη διάγνωση (17) και έχει γενικότερη προγνωστική αξία στην ψυχογενή ανορεξία (33,34).

Από τις έντεκα μελέτες που συσχετίζουν το ποσοστό λίπους με την επανεμφάνιση περιόδου, μόνο τρεις ορίζουν το “ιδανικό” ποσοστό λίπους ώστε να επανέλθει η περίοδος στη φάση της επαναστίσισης. Συγκεκριμένα, σε μελέτη των Misra και συνεργατών (17), η περίοδος επανεμφανίστηκε, σε όλες οι έφηβες με ψυχογενή ανορεξία και ποσοστό λίπους >24.4%, ενώ όλες οι έφηβες με ποσοστό λίπους <18.1% είχαν αμηνόρροια (φυσιολογικό ποσοστό λίπους για τα κορίτσια στην εφηβεία: 29-33%) (35). Στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι η διαχρονική αύξηση της λιπώδους μάζας από τιμές κάτω του μέσου όρου στη διάγνωση, σε τιμές άνω του μέσου όρου στην επαναστίσιση, σχεδόν δεκαπλασίαζε την πιθανότητα ανάκαμψης της εμμηνορρυσίας (odds ratio 9.5). Σε ότι αφορά τον δείκτη μάζας σώματος, οι ίδιοι ερευνητές προτείνουν τιμή ΔΜΣ >20±2 kg/m², ώστε να επανέλθει η περίοδος (17).

Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν και από τη δεύτερη μελέτη (31), με περίοδο παρακολούθησης 18 μηνών, όπου η μέση τιμή ποσοστού λίπους στα κορίτσια με επαναφορά της εμμηνου ρύσεως ήταν 23.1%, ενώ σε τιμές <18% δεν υπήρχε καμία ασθενής με περίοδο. Οι ερευνητές τονίζουν ότι το “ιδανικό” ποσοστό λίπους πρέπει να συνεκτιμάται με το βαθμό σωματικής δραστηριότητας, αφού σε εφήβους που κάνουν πρωταθλητισμό, βρήκαν ότι απαιτείται ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό λίπους για την ανάκαμψη της περιόδου, περίπου 26.2% (31). Η τρίτη μελέτη δείχνει ότι καλύτερη πρόγνωση ως προς την εμμηνορρυσία έχουν τα κορίτσια με ποσοστό λίπους 26±4%, συγκρινόμενα με ασθενείς των οποίων το αντίστοιχο ποσοστό είναι 21 ± 4%. (16).

Τι γίνεται με τα αγόρια;

Υπάρχει μόνο μία μελέτη, στην οποία καταγράφεται θετική συσχέτιση μεταξύ ποσοστού λίπους και επιπέδων τεστοστερόνης. Αγόρια με υπογοναδισμό έχουν λιγότερο λιπώδη ιστό, ο οποίος έχει τάση συσσώρευσης στην κοιλιακή χώρα και λιγότερο στα άκρα (36).

Συνοψίζοντας, υπάρχουν ενδείξεις ότι το ποσοστό λίπους συσχετίζεται θετικά με την επανεμφάνιση της εμμηνορρυσίας στη φάση της επανασίτισης. Η ηλικία, το φύλο και ο βαθμός σωματικής άσκησης καθορίζουν το “ιδανικό” ποσοστό λίπους, το οποίο προς το παρόν δε μπορεί να καθοριστεί απόλυτα, αν και φαίνεται ότι κυμαίνεται στο 23-25%. Η συνεισφορά της μεθόδου DXA είναι σημαντική, όχι μόνο στην εκτίμηση της οστικής πυκνότητας, αλλά και της σύστασης σώματος.

Επανασίτιση και ανάκτηση της οστικής πυκνότητας: Απεικονιστικά δεδομένα με τη μέθοδο DXA

Η ψυχογενής ανορεξία προδιαθέτει σε οστική απώλεια, σε μια ηλικία πολύ κρίσιμη για την επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας. Ο οστικός μεταβολισμός διαταράσσεται, αφού η οστική απορρόφηση υπερτερεί του οστικού σχηματισμού και γι' αυτό το σπογγώδες οστό, που είναι μεταβολικά πολύ ενεργό, φαίνεται να επηρεάζεται περισσότερο από το φλοιώδες οστό.

Η οστεοπενία στα πλαίσια της ψυχογενούς ανορεξίας έχει μελετηθεί εκτενώς και συσχετίζεται με την ελάττωση του σωματικού βάρους, της λιπώδους μάζας, την παρουσία υπογοναδισμού, καθώς και τη διατροφική ανεπάρκεια ασβεστίου ή/και βιταμίνης D. Παράλληλα, δυσλειτουργεί και ο άξονας σωματομεδίνης-αυξητικής ορμόνης (37). Οι ενήλικες ασθενείς παρουσιάζουν οστεοπενία σε ποσοστό 50%, ενώ το 30% έχει οστεοπόρωση, και μάλιστα πιο συχνά στην οσφύ (σπογγώδη οστά) και λιγότερο στο ισχίο (φλοιώδες οστό). Μία στις τρεις ασθενείς υφίσταται κάταγμα, *ακόμα* και με φυσιολογική οστική πυκνότητα, ως αποτέλεσμα της διαταραχής της μικροαρχιτεκτονικής του οστού (38).

Οι μελέτες που εξετάζουν τη συσχέτιση μεταξύ της βελτίωσης της οστικής πυκνότητας και της αύξησης του βάρους ή του ΔΜΣ, στη φάση της επανασίτισης, ανέρχονται σε τριάντα. Στις περισσότερες διαπιστώνεται ότι ο σκελετός αργεί να ανταποκριθεί στην επανασίτιση, αφού απαιτούνται τουλάχιστον δύο έτη (39-41). Ακόμα όμως και αν βελτιωθεί το σκελετικό προφίλ, η κορυφαία οστική μάζα δεν επιτυγχάνεται πάντα (42). Από τις ίδιες μελέτες προκύπτει ότι, χωρίς αύξηση του σωματικού βάρους, όποιες θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης του υπογοναδισμού κι αν χρησιμοποιηθούν, δεν αρκούν ώστε να καταγραφεί βελτίωση της οστικής πυκνότητας (25,37,40,42,43).

Η επιτυχής επανασίτιση δρα αναβολικά στα οστά, συμβάλλοντας στην αύξηση της οστικής πυκνότητας (44-46). Τιμή ΔΜΣ >17.5kg/m² οδηγεί σε αύξηση της οστικής πυκνότητας κατά μία σταθερή απόκλιση σε ένα έτος, με παράλληλη αύξηση των βιοχημικών δεικτών οστικού σχηματισμού (οστική αλκαλική φωσφατάση, οστεοκαλσίνη) και ελάττωση των δεικτών οστικής απορρόφησης (π.χ. δεοξυπυριδινολίνη ούρων) (47).

Η επίδραση της άσκησης δεν πρέπει να αγνοηθεί, αφού επηρεάζει την ποιότητα της μυοσκελετικής μονάδας. Στη διάγνωση της διαταραχής, όταν ο ΔΜΣ είναι πολύ χαμηλός, η έντονη άσκηση επιδεινώνει την οστική απώλεια, ενώ στη φάση ανάρρωσης και επανασίτισης, μπορεί να βελτιώσει την οστική μάζα, αρκεί να είναι μέτριας έντασης. Η συνεκτίμηση της μυϊκής μάζας είναι απαραίτητη, αφού συσχετίζεται θετικά με την οστική πυκνότητα (48-52).

Το σκελετικό προφίλ επηρεάζεται αρνητικά και από τη διάρκεια νόσου, καθώς και από την ηλικία εμφάνισης της διατροφικής διαταραχής (δυομενέστερη εικόνα έχουν οι ασθενείς που νόσησαν πριν την εμμηναρχή) (53-55).

Τα δεδομένα μέχρι σήμερα οδηγούν στη διαπίστωση ότι η οστική πυκνότητα επηρεάζεται αρνητικά, πιο πολύ στην οσφυ (δοκιδώδες οστό) και λιγότερο στο ισχίο ή στην ολόσωμη λήψη (φλοιώδη οστά). Προγνωστικοί παράγοντες για βελτίωση της οστικής πυκνότητας είναι η πρόσληψη βάρους, ο ΔΜΣ στη διάγνωση, αλλά και ο ΔΜΣ μετά τη θεραπεία (>17.5 kg/m²), η μυϊκή και η λιπώδης μάζα, η ηλικία έναρξης της διατροφικής διαταραχής καθώς και η διάρκειά της. Η πρόσληψη βάρους επηρεάζει θετικά το μεταβολισμό και τη μικροαρχιτεκτονική του οστού, και μάλιστα σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα, μειώνοντας την επίπτωση των καταγμάτων.

Επειδή πάσχει κυρίως ο οστικός σχηματισμός, η λήψη διφωσφονικών δεν αποδίδει ιδιαίτερα στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης είναι αναγκαία, αλλά όχι ικανή συνθήκη ώστε να βελτιωθεί η οστική πυκνότητα. Από τη στιγμή ανάκτησης της εμμηνορρυσίας, αναμένεται σταθεροποίηση και στη συνέχεια αργή βελτίωση της οστικής πυκνότητας, καθώς και αύξηση του βάρους και του πλάτους των οστών.

Συμπερασματικά, η συμμόρφωση στο πλάνο επανασίτισης και η τακτική παρακολούθηση χρησιμοποιώντας ως εργαλείο, μεταξύ άλλων, και τη μέθοδο DXA, βοηθά στην ανάκτηση της εμμηνορρυσίας και της οστικής πυκνότητας. Η αποκατάσταση της εμμήνου ρύσεως αποτελεί πρωταρχικό στόχο της θεραπείας της ψυχογενούς ανορεξίας για την πρόληψη σοβαρών απώτερων σωματικών και ψυχιατρικών επιπλοκών. Δεν υπάρχουν τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματική θεραπεία. Η θεραπεία πρέπει να αντιμετωπίζει τα αίτια και εάν υπάρχουν ψυχιατρικές συνοσηρότητες, είναι απαραίτητο να αντιμετωπίζονται. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η έγκαιρη παρέμβαση, η οποία εφαρμόζεται από διεπιστημονική ομάδα που περιλαμβάνει τον παιδίατρο, παιδίατρο-ενδοκρινολόγο, παιδοψυχίατρο, διατροφολόγο και νοσηλεύτη-επισκέπτη υγείας είναι αποτελεσματική σε μεγάλο ποσοστό. Η πρόωπη αναγνώριση της ΨΑ, η συνεργασία και παρέμβαση σε όλη την οικογένεια προλαμβάνουν την εξέλιξη σε μόνιμη παθολογική κατάσταση.

Βιβλιογραφία

1. Fitzpatrick KK, Lock J Anorexia nervosa, *BMJ Clin Evid*. 2011 Apr 11;2011. pii: 1011
2. Strober M, Freeman R, Morrell Atypical anorexia nervosa: separation from typical cases in course and outcome in along term prospective study *Int J Eat Disord* 1999; 25:135-42
3. Strober M, Freeman R, Morrell W. The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents survival analysis of recovery, relapse an outcome predictors over 10-15 years in a prospective study *Int J Eat Disord* 1997; 22:339-60
4. Yager J, Andersen AE. Anorexia nervosa *N Engl J Med* 2005;353:1481-8.
5. Uher R, Rutter M. Classification of feeding and eating disorders: review of evidence and proposal for ICD-11 *World Psychiatry* 2012;11:80-92
6. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, Kaye W. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes *Am J Psychiatry* 2000; 157:393-401
7. Lilenfeld LR, Kaye WH, Greeno CG, Merikangas KR, Plotnikov K, Police C, et al. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first degree relatives effects of comorbid substance dependence *Int J Eat Disord* 1997; 22:253-64
8. Miller KK. Endocrine dysregulation in anorexia nervosa *Update J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: 2939-49
9. American Academy of Pediatrics. Clinical Report-Identification and management of eating disorders in children and adolescents www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-2821
10. Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1021-5
11. World Health Organization multicenter study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls II Longitudinal study of menstrual patterns in the early postmenarchal period, duration of bleeding episodes and menstrual cycles *J Adolesc Health Care* 1986; 7:236-44
12. Gordon C. Functional hypothalamic Amenorrhea *N Engl J Med* 2010;363:365-71.
13. Chung PW, Chan SS, Yiu KW, Lao TT, Chung TK. Menstrual disorders in a Pediatric and Adolescent Gynecology Clinic: Patient presentations and longitudinal outcome *Hong Kong*

Med J. 2011 Oct;17(5):391-7

14. Le Grange D, Doyle PM, Swanson SA, Ludwig K, Glunz C, Kreipe RE. Calculation of expected body weight in adolescents with eating disorders *Pediatrics* 2012;129(2):e438-e446
15. Faust JP, Goldschmidt AB, Anderson KE, Glunz C, Brown M, Loeb KL et al. Resumption of menses in anorexia nervosa during a course of family based treatment *J Eat Disord* 2013;1:12
16. Dempfle A, Herpertz-Dahlmann B, Timmesfeld N, Schwarte R, Egberts KM, Pfeiffer E et al. Predictors of the resumption of menses in adolescent anorexia nervosa. *BMC Psychiatry* 2013; 13:308-17
17. Misra M, Prabhakaran R, Miller KK, Tsai P, Lin A, Lee N et al. Role of cortisol in menstrual recovery in adolescent girls with anorexia nervosa *Pediatr Res* 2006; 59:598-603
18. van Elburg AA, Eijkemans MJC, Kas MJH, Themmen APN, de Jong FH, van Engeland et al. Predictors of recovery of ovarian function during weight gain in anorexia nervosa *Fertility and sterility* 2007;87:902-8
19. Golden NH, Lanzkowsky L, Schebendach J, Palestro CJ, Jacobson MS, Shenker IR. The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002;15:135-43.
20. Munoz MT, Morande G, Garcia_Centenera JA, Hervas F, Pozo J, Argente J. The effects of estrogen administration on bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa *Eur J Endocrinol* 2002;146:45-50.
21. Strokosch GR, Friedman AJ, Wu SC, Kamin M. Effects of an oral contraceptive (norgestimate/ethinyl estradiol) on bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa: a double-blind placebo-controlled study *J Adolesc Health* 2006; 39:819-27
22. Misra M, Katzman D, Miller KK, Mendes N, Snelgrove D, Russel M et al. Physiologic oestrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa *J Bone Min Res* 2011; 26:2430-38
23. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders, 3rd edition, 2006
24. Herpertz S, Herpertz-Dahlmann B, Fichter M, Tuschen-Caffier B, Zeeck A. S3-Leitlinie Diagnostik und Behandlung der Essstörungen, New York: Sprinher-Verlag Berlin Heidelberg, 2011
25. Dominguez J, Goodman L, Sen Gupta S, Mayer L, Etu SF, Walsh BT et al. Treatment of anorexia nervosa is associated with increases in bone mineral density and recovery is a biphasic process involving both nutrition and return of menses. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 92-99
26. Jacoangeli F, Masala S, Staar Mezzasalma F, Fiori R, Martinetti A, Ficoneri C et al. Amenorrhea after weight recover in anorexia nervosa: role of body composition and endocrine abnormalities. *Eat Weight Disord* 2006; 11(1): e20-6
27. Tinahones FJ, Martinez-Alfaro B, Gonzalo-Marin M, Garcia-Almeida JM, Garrido-Sanchez L, Cardona F. Recovery of menstrual cycle after therapy for anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2005; 10(3): e52-55
28. Golden NH, Jacobson MS, Schebendach J, Solanto MV, Hertz SM, Shenker IR. Resumption of menses in anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151(1): 16-21
29. Schmidt MH, Klein M. Determination of body fat in treatment of anorexia nervosa. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 1997; 25(1): 27-34
30. Moreno MV, Djeddi DD, Jaffrin MY. Assessment of body composition in adolescent subjects with anorexia nervosa by bioimpedance. *Med Eng Phys* 2008; 30(6): 783-791
31. Pitts S, Blood E, Divasta A, Gordon CM. Percentage body fat by dual-energy X-ray absorptiometry is associated with menstrual recovery in adolescents with anorexia nervosa. *J Adolesc Health* 2014; 54(6): 739-741
32. Misra M, Miller KK, Almazan C, Ramaswamy K, Aggarwal A, Herzog DB et al. Hormonal and body composition predictors of soluble leptin receptor, leptin and free leptin index in adolescent girls with anorexia nervosa and controls and relation to insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7): 3486-3495
33. Bodell LP, Mayer LE. Percent body fat is a risk factor for relapse in anorexia nervosa: a replication study. *Int J Eat Disord* 2011; 44(2): 118-23
34. Mayer L, Roberto C, Glasofer D, Fischer S, Gallagher D, Wang J et al. Does percent body

- fat predict outcome in anorexia nervosa? *Am J Psychiatry* 2007; 164: 970-972
35. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Body fat percentages measured by dual-energy X-ray absorptiometry corresponding to recently recommended body mass index cutoffs for overweight and obesity in children and adolescents aged 3-18 y. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1416-21
36. Misra M, Katzman DK, Cord J, Manning SJ, Mickley D, Herzog DB et al. Percentage extremity fat, but not percentage trunk fat, is lower in adolescent boys with anorexia nervosa than in healthy adolescents. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1478-1484
37. Zuckerman-Levin N, Hochberg Z, Latzer Y. Bone health in eating disorders. *Obes Rev* 2014; 15: 215-223
38. Faje AT, Fazeli PK, Miller KK, Katzman DK, Ebrahimi S, Lee H. Fracture risk and areal bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2014; 47: 458-466
39. Compston JE, McConachie C, Stott C, Hannon RA, Kaptoge S, Debiram I et al. Changes in bone mineral density, body composition and biochemical markers of bone turnover during weight gain in adolescents with severe anorexia nervosa: a 1-year prospective study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 77-84
40. Schulze U, Schuler S, Schlamp D, Schneider P, Mehler-Wex C. Bone mineral density in partially recovered early onset anorexic patients- a follow-up investigation. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2010; 4: 20-31
41. Legrouid-Gerot I, Vignau J, d'Herbomez M, Flipo RM, Cortet B. Predictive factors of change in BMD at 1 and 2 years in women with anorexia nervosa: a study of 146 cases. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2855-2861
42. Jayasinghe Y, Grover SR, Zacharin M. Current concepts in bone and reproductive health in adolescents with anorexia nervosa. *BJOG* 2008; 115: 304-315
43. Michala L, Antsaklis A. Anorexia nervosa: a psychiatric illness with gynecological manifestations. A survey of knowledge and practice among Greek gynecologists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 153: 170-2
44. Garcia-De Alvaro MT, Munoz-Calvo MT, Martinez G, Barrios V, Hawkins F, Argente J. Regional skeletal bone deficit in female adolescents with anorexia nervosa: influence on the degree of malnutrition and weight recovery in a two year longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 1223-1231
45. Bass SL, Saxon L, Corral AM, Rodda CP, Strauss BJ, Reidpath D et al. Near normalization of lumbar spine bone density in young women with osteopenia recovered from adolescent onset anorexia nervosa: a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005, 18: 897-907
46. Olmos JM, Valero C, del Barrio AG, Amado JA, Hernandez JL, Menendez-Arango J et al. Time course of bone loss in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2010; 43: 537-42
47. Viapiana O, Gatti D, Dalle Grave R, Todesco T, Rossini M, Braga V et al. Marked increases in bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with anorexia nervosa gaining weight. *Bone* 2007; 40: 1073-1077
48. Hofman M, Landewe-Cleuren S, Wojciechowski F, Kruseman AN. Prevalence and clinical determinants of low bone mineral density in anorexia nervosa. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 80-84
49. del Valle MF, Perez M, Santana-Sosa E, Fiuza-Luces C, Bustamante-Ara N, Gallardo C et al. Does resistance training improve the functional capacity and well being of very young anorexic patients? A randomized controlled trial. *J Adolesc Health* 2010; 46: 352-358
50. Waugh EJ, Woodside DB, Beaton DE, Cote P, Hawker GA. Effects of exercise on bone mass in young women with anorexia nervosa. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 755-763
51. Diamanti A, Bizzari C, Gambarara M, Calce A, Montecchi F, Cappa M et al. Bone mineral density in adolescent girls with early onset of anorexia nervosa. *Clin Nutr* 2007; 26: 329-334
52. Miller KK, Lee E, Lawson E, Misra M, Minihan J, Grinspoon S et al. Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2931-2937
53. Eriksen SA, Prietzel H, Ibsen JR, Lauritsen MB, Vestergaard P, Telleus GK. Bone and vitamin D status in patients with anorexia nervosa. *Dan Med J* 2014; 61: A4940
54. Tanaka K, Hisada K, Unno K, Iijima M, Unno A, Tokita A et al. Bone mineral density in children and adolescent girls with anorexia nervosa in Japan. *Pediatr Int* 2007; 49: 637-640

55. Trombetti A, Richert L, Herrmann F, Chevalley T, Graf JD, Rizzoli R. Selective determinants of low bone mineral mass in adult women with anorexia nervosa. *Int J Endocrinol* 2013; doi 10.1155/2913/897193

--	--

Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός σε παιδιατρικούς ασθενείς: Εμπειρία 30 χρόνων

Μαρία Τραχανά*, Βασιλική Σγουροπούλου*, Πολυξένη Πρασιίδου-Γκέρτση, Ευαγγελία Φαρμάκη, Βασιλική Τζιμούλη, Γρηγόρης Παρδαλός, Φλωρεντία Κανακούδη-Τσακαλίδου

*ισότιμη συμμετοχή

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός (ΟΜΠ) είναι το συχνότερο κληρονομούμενο αυτοφλεγμονώδες νόσημα. Η διάγνωση βασίζεται σε κλινικά κριτήρια και υποστηρίζεται από τη γονοτύπηση. Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή της 30ετούς εμπειρίας από τη διαχείριση ασθενών με ΟΜΠ σε παιδορευματολογικό εξωτερικό ιατρείο.

Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 70 παιδιά (46♂), ως προς τις κλινικές εκδηλώσεις και τα εργαστηριακά ευρήματα, κατά την έναρξη και πορεία της νόσου, για 30 έτη (1986-2015). Παράλληλα εκτιμήθηκε περιοδικά με σύγχρονα εργαλεία, η βαρύτητα της νόσου και της υποκλινικής φλεγμονής.

Αποτελέσματα: Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου ήταν $3,54 \pm 3,08$ χρόνια και ο συνολικός χρόνος παρακολούθησης 9,88 χρόνια/ασθενή. Το 75,7% των ασθενών είχαν τυπική έκφραση της νόσου στην έναρξη με συχνότερες εκδηλώσεις: περιοδικά εμπύρετα (100%), κοιλιακό άλγος (84,3%), ρευματικές εκδηλώσεις (αρθρίτιδα/αρθραλγίες 44,3%), και θωρακαλγία (40%). Σε 64/67 ασθενείς εντοπίστηκαν ≥ 1 μεταλλάξεις (ομοζυγώτες 16, απλοί ετεροζυγώτες 23, διπλοί ετεροζυγώτες 25) με συχνότερες τις M694V (57,1%) και M680I (37%) και συχνότερη διπλή ετεροζυγωτία, την M694V/M680I (26,5%). Η M694V ήταν σημαντικά συχνότερη σε ασθενείς με ρευματικές εκδηλώσεις ($p=0.008$). Πλήρη ή μερική απάντηση στην κολχικίνη εμφάνισε το 44,2% και 47% των ασθενών αντίστοιχα, και καμία απάντηση το 8,6%. Σε έναν μη απαντητή, η νόσος ελέγχθηκε με βιολογικό παράγοντα anti-IL1. Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε μέχρι σήμερα αμυλοείδωση.

Συμπέρασμα: Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι τα παιδιά με ΟΜΠ, που κατοικούν στην Ελλάδα έχουν τυπικό φαινότυπο με ήπια πορεία της νόσου και συχνότερες μεταλλάξεις τις αναμενόμενες για Κανκάσιους. Η συστηματική παρακολούθηση και αντιμετώπιση των ασθενών σε οργανωμένο Κέντρο αποτρέπει τη μη συμμόρφωση στη θεραπεία και συντελεί στην άριστη έκβαση της νόσου.

Λέξεις κλειδιά: Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός, φαινότυπος, υποκλινική φλεγμονή, γονοτύπηση, MEFV μεταλλάξεις

Αλληλογραφία

Μαρία Τραχανά
Κλειούς 6, 54633, Θεσσαλονίκη
Τ. 2310892498
e-mail: mtrachan@auth.gr

Μαρία Τραχανά
Βασιλική Σγουροπούλου
Πολυξένη Πρασιίδου-Γκέρτση
Ευαγγελία Φαρμάκη
Βασιλική Τζιμούλη
Γρηγόρης Παρδαλός
Φλωρεντία Κανακούδη-Τσακαλίδου
Παιδιατρικό Ανοσολογικό και ρευματολογικό Κέντρο Αναφοράς, 1η παιδιατρική Κλινική, ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης.

Correspondence

Maria Trachana
 Klious 6, 54633, Thes-
 saloniki
 T. +302310892498
 e-mail: mtrachan@auth.gr

Familial Mediaterranean Fever in pediatric patients: A 30-year appraisal

Maria Trachana, Vasiliki Sgouropoulou, Polyxeni Pratsidou-Gertsi, Evangelia Farmaki, Vasiliki Tzimouli, Grigoris Pardalos, Florentia Kanakoudi-Tsakalidou

Abstract

Background: Familial Mediterranean Fever (FMF) is the commonest heritable autoinflammatory disease. Diagnosis is based on clinical criteria supported by genotyping. The objective was the 30-year appraisal regarding the management of FMF patients in an Outpatient Pediatric Rheumatology Clinic.

Methods: Seventy children (46F) were studied in respect to clinical manifestations and laboratory findings for 30 years (1986-2015) from the disease onset and during their disease course. The disease gravity and subclinical inflammation were in parallel periodically assessed by applying contemporary tools.

Results: The mean age at onset was 3.54 ± 3.08 years and the cumulative follow-up time 9.88 years/patient. 75.7% of patients had a typical phenotype at onset, most frequently periodic febrile episodes (100%), abdominal pain (84.3%), rheumatic manifestations (arthritis/arthralgias 44.3%) and chest pain (40%). 64/67 patients carried ≥ 1 mutations (homozygotes 16, monozygotes 23, compound heterozygotes 25); the commonest mutations were M694V (57.1%) and M680I (37%), while the commonest compound heterozygosity, M694V/M680I (26.5%). M694V was significantly detected in patients with rheumatic manifestations ($p=0.008$). A complete or partial colchicine response was recorded in 44.2% and 47% of patients respectively, and unresponsiveness in 8.6% of them. In one refractory patient, treatment with biologics (anti-IL1) tamed the disease activity. No cases of amyloidosis ever developed so far.

Conclusions: These findings indicate that children with FMF who resident in Greece, have a typical phenotype with a mild disease course and carry the expected for Caucasians mutations. Their systemic follow-up and management in Organized Centers hinders non-compliance and contributes to an excellent disease outcome.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, phenotype, subclinical inflammation, genotyping, MEFV mutations

Εισαγωγή

Ο Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός (ΟΜΠ) είναι το συχνότερο μονογονιδιακό αυτοφλεγμονώδες νόσημα που μεταβιβάζεται κυρίως με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Τα τελευταία χρόνια επανήλθε δυναμικά στο κλινικό και ερευνητικό προσκήνιο, χάρη στις πρόσφατες εξελίξεις στη μοριακή διάγνωση, στην αναγνώριση άτυπων φαινοτύπων, στην ανακάλυψη νέων εργαλείων εκτίμησης της βαρύτητας της νόσου και στην εφαρμογή νέων στοχευμένων θεραπειών για τις ανθεκτικές περιπτώσεις (1-3).

Πρόκειται για χρόνια νόσημα που μπορεί να συναντήσει σήμερα ο παιδίατρος, ιδιαίτερα στις τρέχουσες περιόδους μαζικής μετανάστευσης από περιοχές υψηλού επιπολασμού της νόσου, καθώς σε 60% των περιπτώσεων οι κρίσεις εκδηλώνονται πριν την ηλικία των 10 ετών. Πέρα από τα χαρακτηριστικά αυτοπεριοριζόμενα περιοδικά επεισόδια πυρετού και ορογονίτιδας, πλέον αναγνωρίζονται και άτυπες εκδηλώσεις του σε άλλοτε άλλη συχνότητα με συμμετοχή ποικίλων οργάνων, όπως μόνο δέρματος (ερυσιπελατοειδές εξάνθημα), μυών (υποτροπιάζουσες απύρετες μυαλγίες ή κράμπες) ή ήπατος (φλεγμονώδης μη αμυλοειδική ηπατίτιδα) (2,4). Επιπλέον, πρόσφατα δεδομένα αναδεικνύουν ότι σε περιόδους ελεύθερες κρίσεων μπορεί να υπάρχει υποκλινική φλεγμονή (5,6). Επιπλοκή της ανεξέλεγκτης ενεργότητας της νόσου είναι η ανάπτυξη αμυλοείδωσης η οποία αποδίδεται σε ανεπαρκή ή απουσία θεραπείας (2,7,8).

Maria Trachana
 Vasiliki Sgouropoulou
 Polyxeni Pratsidou-Gertsi
 Evangelia Farmaki
 Vasiliki Tzimouli
 Grigoris Pardalos
 Florentia Kanakoudi-
 Tsakalidou
 Pediatric Immunology and
 Rheumatology Referral
 Center, First Department
 of Pediatrics, Aristotle
 University Thessaloniki,
 Ippokraton Hospital
 Thessaloniki, Greece

Ο ΟΜΠ σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο MEFV (από τα αρχικά MEditerraneanFeVer), που εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 16, στη θέση 16p13.3 και περιλαμβάνει 10 εξόνια (9,10). Το γονίδιο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη πυρίνη, η οποία εκφράζεται κυρίως στα πολυμορφοπύρινα και συμμετέχει στη ρύθμιση της φλεγμονής. Πιο συγκεκριμένα η πυρίνη αποτελεί συστατικό του φλεγμονοσώματος, ενός πρωτεϊνικού συμπλέγματος που ρυθμίζει την παραγωγή μιας φλεγμονογόνου κυτταροκίνης, της IL-1β. Σε περιπτώσεις μεταλλάξεων της πυρίνης και επί ευκαιρία κάποιου εξωγενούς ή ενδογενούς παράγοντα (π.χ. λοίμωξη ή stress) πυροδοτείται μια υπέρμετρη ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος (αυτοφλεγμονή) και ανεξέλεγκτη παραγωγή IL-1β, που ευθύνεται για τις κρίσεις του ΟΜΠ (2,10-12).

Πάνω από 300 MEFV μεταλλάξεις έχουν επίσημα καταγραφεί μέχρι σήμερα στη διεθνή βάση δεδομένων INFEVERS, που εντοπίζονται κυρίως στο εξόνιο 10, αλλά και στα 2,3 και 5 (13). Οι 5 πιο συχνές μεταλλάξεις σε μεσογειακούς λαούς είναι οι M694V, V726A, M680I, M694I και E148Q και αποτελούν το 74% του συνόλου των μεταλλάξεων. Με τη μοριακή γενετική ανάλυση (γονοτύπηση) μπορεί να εντοπιστούν 1,2 ή περισσότερες μεταλλάξεις (απλή ετεροζυγωτία, συνδυασμένη ετεροζυγωτία ή ομοζυγωτία) (2,9,13).

Η κλινική διάγνωση της νόσου βασίζεται σε κριτήρια κατάταξης. Λόγω της ολοένα διευρυνόμενης φαινοτυπικής ετερογένειας κατά καιρούς προτείνονται διάφορα περιγραφικά κριτήρια, αλλά κατά κανόνα χρησιμοποιούνται αυτά του Tel Hashomer (14). Πολύ πρόσφατα προτάθηκαν νέα και για πρώτη φορά ποσοτικοποιημένα κριτήρια (Πίνακας 1), που απαιτούν μία ελάχιστη βαθμολογία (score 60) για την επιβεβαίωση της διάγνωσης (15). Παρά τις τεράστιες εξελίξεις στη γονοτύπηση, σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες οδηγίες των ειδικών, η διάγνωση του ΟΜΠ παραμένει κλινική, υποστηριζόμενη από τη γονοτύπηση αλλά όχι αποκλειόμενη όταν δεν εντοπιστούν μεταλλάξεις (15-17).

Η θεραπεία είναι η δια βίου λήψη κολχικίνης και σε ανθεκτικές περιπτώσεις η χορήγηση αντι-IL-1 βιολογικών παραγόντων (2,18-21). Με την προγραμματισμένη περιοδική παρακολούθηση

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια για την κλινική διάγνωση του ΟΜΠ κατά Eurofever

Παρουσία	Σκορ
Διάρκεια επεισοδίων <2 ημέρες	9
Θωρακαλγία	13
Κοιλιακά άλγη	9
Καταγωγή από Ανατολ. Μεσόγειο (Τούρκοι, Αρμένιοι, Εβραίοι μη Εσκενάζοι, Άραβες)	22
Καταγωγή από Βόρεια Μεσόγειο (Ιταλοί, Ισπανοί, Έλληνες)	7
Απουσία	
Αφθώδους στοματίτιδας	9
Κνιδωτικού εξανθήματος	15
Τραχηλικών διογκωμένων λεμφαδένων	10
Διάρκεια επεισοδίων > 6 ημέρες	13
Ελάχιστο σκορ	60

και συμμόρφωση στη θεραπεία, η έκβαση του ΟΜΠ και η ποιότητα ζωής των πασχόντων είναι πολύ ικανοποιητική (2,5,19).

Προηγούμενες δημοσιεύσεις από τον Ελληνικό χώρο περιέγραψαν τον κλινικό φαινότυπο και γονότυπο του ΟΜΠ σε παιδιατρικούς ασθενείς (22,23). Μακροχρόνια όμως αποτύπωση του ΟΜΠ για τη χώρα μας, αναφορικά με το κλινικό και εργαστηριακό προφίλ του νοσήματος αλλά και της πορείας και έκβασης του δεν έχει ακόμη δημοσιευθεί.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή της 30ετούς εμπειρίας από τη διαχείριση παιδιατρικών ασθενών με ΟΜΠ σε παιδορευματολογικό εξωτερικό ιατρείο.

Ασθενείς - Μέθοδοι

Στη μελέτη συμμετείχαν 70 ασθενείς (άρρηνες: θήλειες 24:46), που παρακολουθήθηκαν μεταξύ 04/1986 και 02/2015.

Η μελέτη περιλάμβανε: α) Την καταγραφή των δημογραφικών, κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων των ασθενών, κατά την έναρξη της νόσου, στους 6 μήνες και στη συνέχεια ανά έτος καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης. β) Γονοτύπηση (αναζήτηση μεταλλάξεων). γ) Εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και της υποκλινικής φλεγμονής.

Αναζήτηση μεταλλάξεων:

Μετά από λήψη συναίνεσης από τους γονείς, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε γονοτύπηση. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ARMS (Amplification Refractory Mutation Systems), από το 2005 η μέθοδος NIRCA, (Non-Isotopic RNase Cleavage Assay) ακολουθούμενη από μελέτη αλληλούχισης των βάσεων (sequencing) και από το 2013 η μέθοδος strip assay (11,24,25).

Ποσοτικοποιημένη αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου:

Η βαρύτητα της νόσου εκτιμήθηκε με τη χρήση κατάλληλου εργαλείου, του FMF50, σε τρία διαφορετικά στιγμιότυπα μετά την έναρξη της αγωγής: 6 μήνες, ένα χρόνο και 5 χρόνια ή ενωρίτερα σε όσους δεν συμπλήρωσαν την 5ετία (7,28). Το εργαλείο αυτό ελέγχει την έκβαση της νόσου και την απάντηση στη θεραπεία εξετάζοντας 6 κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους (Πίνακας 3). Ως βελτίωση της πορείας της νόσου σύμφωνα με το FMF50 θεωρείται, όταν υπάρχει 50% βελτίωση σε 5/6 παραμέτρους, χωρίς ταυτόχρονη επιδείνωση σε 1/6 (28).

Πρόωρη αντίχνευση υποκλινικής φλεγμονής σε περιόδους κλινικής ύφεσης: Χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης NLR, που εκφράζει τον λόγο πολυμορφοσπύρηνα/λεμφοκύτταρα (Neutrophil-to-Lym-

Πίνακας 3: Αξιολόγηση της ανταπόκρισης των ασθενών με ΟΜΠ στη θεραπεία σύμφωνα με το εργαλείο FMF50

Παράμετροι αξιολόγησης
1. % αλλαγή στη συχνότητα των επεισοδίων με τη θεραπεία
2. % αλλαγή στη διάρκεια των επεισοδίων με τη θεραπεία
3. Σφαιρική αξιολόγηση της βαρύτητας νόσου από τον ασθενή/γονέα (VAS 0-10)
4. Σφαιρική αξιολόγηση της βαρύτητας νόσου από τον ιατρό (VAS 0-10)
5. % αλλαγή στον αριθμό των επεισοδίων αρθρίτιδας με τη θεραπεία
6. % αλλαγή στην τιμή της CRP, TKE ή SAA (αμυλοειδές Α) με τη θεραπεία (τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά το τελευταίο επεισόδιο)

Απόκριση: 50% βελτίωση σε 5/6 παραμέτρους, χωρίς ταυτόχρονη επιδείνωση σε 1/6

phocyte Ratio) και αποτελεί έναν δείκτη πρόωμης ανίχνευσης υποκλινικής φλεγμονής. Τιμές άνω του 1,65 έχουν συσχετιστεί θετικά με την ύπαρξη υποκλινικής φλεγμονής (29-31).

Στατιστική ανάλυση:

Για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο “Statistical Package for the Social Science SPSS for Windows” (έκδοση 17.0, Chicago, IL). Υπολογίστηκαν η μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση (mean, SD) για συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή και η διάμεση τιμή (median) για τις υπόλοιπες μεταβλητές με μη κανονική κατανομή. Για τη σύγκριση των ποσοστών διαφόρων παραμέτρων μεταξύ των ασθενών που είχαν την επικρατούσα μετάλλαξη και αυτών που δεν την είχαν, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 . Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το $p < 0,05$.

Αποτελέσματα

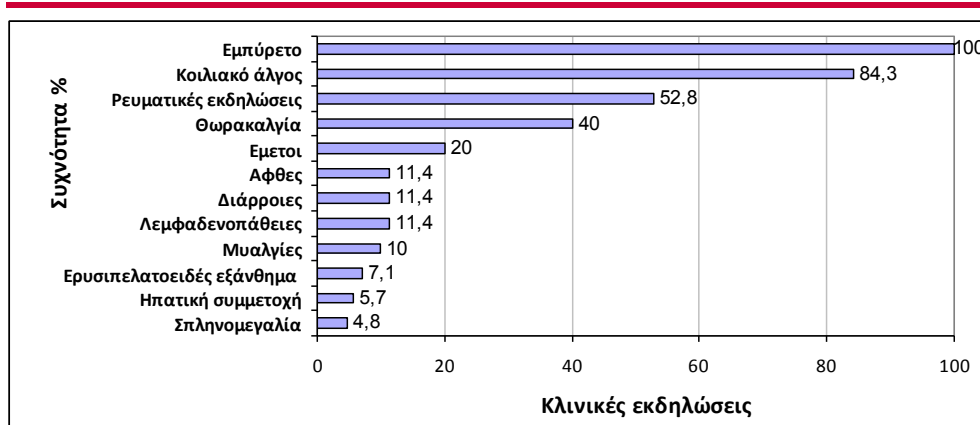
Τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα των 70 ασθενών της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Κατά τη διάγνωση της νόσου, 54/70 ασθενείς πληρούσαν τα διαγνωστικά κλινικά κριτήρια κατά Tel Hashomer και 64/70 ασθενείς τα ποσοτικοποιημένα κατά Eurofever (Πίνακας 1). Με τα τελευταία αυτά κριτήρια το ποσοστό ευαισθησίας για τη διάγνωση του ΟΜΠ ανήλθε από 77.14% σε 91.40% ($p=0.03$). Και τα 2 διαγνωστικά κριτήρια πληρούσαν 51/70 ασθενείς. Από τους 70 ασθενείς που όλοι κατοικούσαν στην Ελλάδα, καταγωγή από περιοχές υψηλού κινδύνου για ΟΜΠ -περιοχή της Ανατολικής Μεσογείου (Αρμενία/Γεωργία/Μ. Ασία/Πόντος)- είχαν οι 20, από την Βόρειο Μεσόγειο (Ελλάδα) οι 44 και 6 ασθενείς είχαν μκτική καταγωγή, δηλαδή προγόνους και από τις δύο παραπάνω περιοχές. Θετικό οικογενειακό ιστορικό συμβατό με ΟΜΠ είχαν οι 27/70 (38,6%).

Α) Φαινότυπος των ασθενών στην έναρξη της νόσου

Το 75,7% των ασθενών είχαν τυπική έκφραση της νόσου με συχνότερες εκδηλώσεις στην έναρξη τα περιοδικά εμπύρετα (100%), κοιλιακό άλγος (84,3%), ρευματικές εκδηλώσεις (αρθρίτιδα/αρθραλγίες, 52,85%) και θωρακαλγία (40%) (Εικόνα 1). Οι αρθρώσεις που εμφάνισαν συχνότερα προσβολή ήταν οι ποδοκνημικές (10,8%) και τα γόνατα (8,1%). Οι δερματικές εκδηλώσεις εμφανίζονταν ως μονήρεις ερυσιπελατοειδείς πλάκες με συνήθη εντόπιση στις ποδοκνημικές. Σπανιότερες εκδηλώσεις στην έναρξη της νόσου ήταν η λεμφαδενοπάθεια (11,4%), οι μυαλγίες (10%), η σπληνομεγαλία (4,8%) και η ασυμπτωματική ηπατική δυσλειτουργία (5,7%).

Τρεις ασθενείς (4,2%) ήταν μονοσυμπτωματικοί στην έναρξη της νόσου (εμφάνιζαν μόνο περιοδικό πυρετό). Από τους ασθενείς αυτούς ένας εμφάνισε επιπλέον ρευματικές εκδηλώσεις (αρθραλγίες) στην πορεία της νόσου.

Εικόνα 1: Κατανομή κλινικών εκδηλώσεων ασθενών με Οικογενή Μεσογειακό Πυρετό



Πίνακας 2: Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα των 70 ασθενών με Οικογενή Μεσογειακό Πυρετό

Παρουσία	Σκορ
Δημογραφικά δεδομένα	
Μέση ηλικία έναρξης νόσου ± SD (χρόνια)	3,54 ± 3,08
Κορίτσια, n (%)	46 (65,71)
Διάστημα από την έναρξη νόσου ως τη διάγνωση (χρόνια)	3,1
Χρόνος παρακολούθησης ανά ασθενή (χρόνια)	9,88
Θετικό οικογενειακό ιστορικό, n (%)	27 (38,6)
Κλινικές εκδηλώσεις στην έναρξη n (%)	
Περιοδικά εμπύρετα	70 (100)
Κοιλιακό άλγος	59 (84,3)
Ρευματικές εκδηλώσεις (αρθρίτιδα / αρθραλγίες), n (%)	31 (44,3)
Θωρακαλγία	28 (40)
Γονιδιακός έλεγχος, n (%)	
Ομοζυγωτία	16 (25)
Διπλή ετεροζυγωτία	23 (35,9)
Απλή ετεροζυγωτία	25 (39)
Απόκριση στη θεραπεία, n (%)	
Πλήρης	31(44,2)
Μερική	29 (41,4)
Μερική απόκριση λόγω μη συμμόρφωσης	4 (5,73)
Μη απόκριση	6 (8,6)

Αναφορικά με τη συχνότητα και τη διάρκεια των κρίσεων κατά την έναρξη, η πλειονότητα των ασθενών (75,7%) εμφάνιζε 1 κρίση/μήνα και το υπόλοιπο 24,3% 1-3 κρίσεις/6μηνο. Η διάρκεια των κρίσεων ήταν 1-3 ημέρες στο 70,3% των ασθενών και >3 ημέρες στο 29,7%.

Σε 21/70 (30%) ασθενείς καταγράφηκαν πυροδοτικοί παράγοντες για την εκδήλωση κρίσεων. Το 14,3% των ασθενών δήλωσαν ως πυροδοτικό παράγοντα τις λοιμώξεις και ένα αντίστοιχο ποσοστό ασθενών (14,3%) την κόπωση. Άλλοι πυροδοτικοί παράγοντες, όπως stress, έμμηνος ρύση και εμβολιασμός αναφέρθηκαν με μικρότερες συχνότητες.

Β) Γονότυπος των ασθενών

Γονοτυπικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε σε 67/70 ασθενείς. Σε 64 από αυτούς εντοπίστηκαν 1 ή περισσότερες μεταλλάξεις του MEFV γονιδίου. Ο τύπος και η συχνότητα των μεταλλάξεων συνοψίζονται στην Εικόνα 2. Ομοζυγώτες ως προς την ίδια μετάλλαξη ήταν 16/64 ασθενείς (6 ως προς την M694V, 5 ως προς την M680I, 3 ως προς την R202Q και 2 ως προς την E148Q). Σε 25/64 ασθενείς, ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις και στα 2 γονίδια (διπλοί ετεροζυγώτες), με συχνότερη διπλή ετεροζυγωτία την M694V/M680I που διαπιστώθηκε σε 16/64 (25%). Τέλος, σε 23/64 ασθενείς, μεταλλάξεις ανιχνεύθηκαν μόνο στο 1 γονίδιο (απλοί ετεροζυγώτες) (Πίνακας 1). Η κατανομή των μεταλλάξεων συνοψίζονται στην Εικόνα 2, με συχνότερες τις μεταλλάξεις M694V (54,6%) και M680I (39%).

Εικόνα 2: Συχνότητα μεταλλάξεων σε 64 ασθενείς με Οικογενή Μεσογειακό Πυρετό



*Άλλες μεταλλάξεις: M694I, M694Q, E140Q, P369S

Γ) Συσχέτιση φαινότυπου-γονότυπου

Η παρουσία της μετάλλαξης M694V (είτε σε ομοζυγωτία είτε σε διπλή ετεροζυγωτία) βρέθηκε ότι ήταν σημαντικά συχνότερη σε ασθενείς με ρευματικές εκδηλώσεις σε σύγκριση με ασθενείς που δεν εμφάνιζαν αντίστοιχες εκδηλώσεις κατά τις κρίσεις (76% έναντι 38.8%, $p=0.008$).

Αντίθετα, η παρουσία της μετάλλαξης M694V δεν σχετίστηκε με μικρότερη ηλικία έναρξης νόσου, με συχνότερες κρίσεις, με μεγαλύτερη διάρκεια των κρίσεων, με συχνότερη εμφάνιση υποκλινικής φλεγμονής σε περιόδους κλινικής ύφεσης ($NLR>1.65$), με την ανταπόκριση στη θεραπεία καθώς και με τη βαρύτητα της νόσου κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (όλα τα $p>0.05$).

Δ) Ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία και έκβαση της νόσου.

Πλήρη απάντηση στην κολχικίνη εμφάνισε το 44,2%, των ασθενών, μερική το 41,4%, μερική απόκριση λόγω μη συμμόρφωσης το 5,73% και καμία το 8,6%. Σε ένα μη απαντητή, η νόσος ελέγχθηκε τελικά μόνο με anti-IL1 βιολογικό παράγοντα.

Βελτίωση πάνω από 50%, σύμφωνα με το εργαλείο FMF50, πέτυχαν στους 6 και 12 μήνες οι 48/53 (90,5%) ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα τα στοιχεία για FMF50 εκτίμηση. Όσον αφορά το δείκτη πρόωμης ανίχνευσης υποκλινικής φλεγμονής (NLR), από τα 48 παιδιά τα οποία δεν εμφάνιζαν κρίσεις υπό θεραπεία και για τα οποία υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία, υποκλινική φλεγμονή διαπιστώθηκε, στα 7 [(14,8%), παθολογικός λόγος NLR (median 2,14)]. Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε μέχρι σήμερα αμυλοείδωση.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη στηρίχθηκε στη μακροχρόνια παρακολούθηση παιδιών με ΟΜΠ, ώστε να αποτυπωθεί ο κλινικός φαινότυπος, ο γονότυπος, η παρουσία υποκλινικής φλεγμονής στο μεσοδιάστημα των κρίσεων και η έκβαση της νόσου, με τη χρήση σύγχρονων εργαλείων αξιολόγησης (2,15,28).

Από τη μελέτη του κλινικού φαινότυπου διαπιστώθηκε ότι οι περισσότεροι από τους παιδιατρικούς ασθενείς έχουν έναρξη των κρίσεων ΟΜΠ στη νηπιακή ηλικία (mean 3.5 χρόνια), με τυπικό κλινικό φαινότυπο (περιοδικά εμπύρετα 100%, συνοδά κοιλιακά άλγη 84.3%). Το εύρημα αυτό επισημαίνει ότι, ο κλινικός παιδίατρος, εάν είναι ευαισθητοποιημένος, μπορεί να υποπτεύεται έγκαιρα τον ΟΜΠ, και να παραπέμπει τον ασθενή σε οργανωμένο κέντρο παρακολούθησης όπου, πέρα από τις τυπικές, θα αναζητηθούν και πιο σπάνιες εκδηλώσεις της νόσου, όπως π.χ. δερματική ή ηπατική συμμετοχή (1,2,4). Επίσης διαπιστώθηκε ότι, η ενδεδειγμένη αναζήτηση ευρημάτων ενδεικτικών για ΟΜΠ όπως π.χ. νεφρικής ανεπάρκειας λόγω αμυλοείδωσης, στο οικογενειακό περιβάλλον, μπορεί να αποκαλύψει άλλους, ακόμη και αδιάγνωστους συγγενείς με ΟΜΠ. Στην παρούσα μελέτη, θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΟΜΠ βρέθηκε περίπου σε 40% των ασθενών. Τέλος, είναι δυνατόν ορισμένοι ασθενείς, στην έναρξη της νόσου, να εμφανίζουν μόνο περιοδικό πυρετό διάρκειας ολίγων ημερών. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει ότι ο παιδίατρος στη διαφορική διάγνωση ενός περιοδικού πυρετού θα πρέπει να περιλαμβάνει και τον ΟΜΠ (2,32).

Η εφαρμογή της γονοτύπησης σε 67/70 ασθενείς μας, έδειξε παρουσία μεταλλάξεων, συμβατών για ΟΜΠ, σε 64/67 (στους υπόλοιπους 3 αναμένονται τα αποτελέσματα). Οι συχνότερες μεταλλάξεις που ανιχνεύθηκαν M694V (54,6%) και M680I (39%) καθώς και ο συνδυασμός τους σε διπλή ετεροζυγωτία M694V/M680I, είναι αυτές που βρίσκονται και στους άλλους λαούς της Β. Μεσογείου (2,17,22,23,33). Η ομοζυγωτία M694V (6/64, 9.3%) βρέθηκε σε χαμηλή συχνότητα, αντίθετα από άλλους μεσογειακούς λαούς (16,23,33,34). Ωστόσο, και στις περιπτώσεις απλής ετεροζυγωτίας (μονοζυγωτία) με άτυπες ή πολύ ήπιες εκδηλώσεις, αν δεν υπάρχει δυνατότητα περαιτέρω διερεύνησης με τη μέθοδο NGS, συνιστάται η έναρξη θεραπείας με κολχικίνη γιατί, όπως προαναφέρθηκε, η διάγνωση της νόσου είναι κυρίως κλινική και δεν αποκλείεται εάν δεν βρεθούν οι αναμενόμενες μεταλλάξεις (17). Στις περιπτώσεις αυτές, που σήμερα κατατάσσονται στον προσομοιάζοντα με ΟΜΠ φαινότυπο (FMF-like), εφόσον έχουν μακρές περιόδους κλινικής και εργαστηριακής ύφεσης, μπορεί να δοκιμαστεί στην εφηβεία διακοπή της κολχικίνης, υπό τον όρο της στενής παρακολούθησης (32).

Σε ότι αφορά τη συσχέτιση φαινοτύπου και γονοτύπου, τα ευρήματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι, η μετάλλαξη M694V σχετίζεται με την παρουσία ρευματικών εκδηλώσεων στις κρίσεις της νόσου, εύρημα που συνάδει με προηγούμενες δημοσιεύσεις τόσο στον ελληνικό όσο και στον διεθνή χώρο (9,16,23). Αντίθετα, η μετάλλαξη αυτή δε σχετίζεται με βαρύτερο κλινικό φαινότυπο όπως έχει προηγουμένως αναφερθεί (9,17).

Ός προς την εκτίμηση της βαρύτητας και ενεργότητας της νόσου, η πιλοτική εφαρμογή σε έλληνες ασθενείς με ΟΜΠ των νέων εργαλείων ποσοτικής αξιολόγησης της πορείας και θεραπευτικής ανταπόκρισης στην κολχικίνη αποτέλεσε σημαντικό βοήθημα στη σφαιρική αξιολόγηση των ασθενών (3,27). Ειδικότερα, με το εργαλείο FMF50 ήταν εφικτός ο χαρακτηρισμός του κλινικού φαινοτύπου σε βαρύ (0/70 ασθενείς της μελέτης) ή ήπιο (70/70), (27). Παράλληλα, η χρήση του δείκτη ανίχνευσης υποκλινικής φλεγμονής NLR, αποκάλυψε υποκλινική φλεγμονή σε 15% των ασθενών που φαινομενικά ήταν σε ύφεση με CRP αρνητική,

και οδήγησε στην επανεκτίμηση της επάρκειας της δόσης κολχικίνης (5,6,30,31). Η εντόπιση των ασθενών αυτών και η επανεκτίμηση της θεραπείας έχει μεγάλη σημασία για αποτροπή εγκατάστασης αμυλοείδωσης (18,19, 35,36). Από τους 70 ασθενείς της μελέτης, διαπιστώθηκε ότι οι 6 ήταν ανθεκτικοί στη θεραπεία με κολχικίνη παρά την καλή συμμόρφωση. Σήμερα, οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίζονται με αντι-IL1 βιολογικούς παράγοντες (12,21,35-38). Αυτή η στοχευμένη θεραπεία εφαρμόστηκε με επιτυχή ανταπόκριση σε 1/6 ανθεκτικούς ασθενείς μας και αναμένεται η συναίνεση και των υπολοίπων 5 περιπτώσεων για την έναρξή της.

Συνοψίζοντας, τα ευρήματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι, στην περιοχή μας, ο ΟΜΠ έχει ήπια πορεία/έκβαση όταν οι ασθενείς έχουν καλή συμμόρφωση στη θεραπεία, με αποτέλεσμα να αποτρέπεται η εγκατάσταση αμυλοείδωσης ακόμη και στους ανθεκτικούς στην κολχικίνη ασθενείς. Πιθανώς το εύρημα αυτό να οφείλεται σε γενετικούς ή επιγενετικούς παράγοντες, όπως, στην απουσία πολυμορφισμών του γονιδίου SAA (10, 18) ή σε επιδράσεις του περιβάλλοντος στην κλινική έκφραση της νόσου (39). Η καλή συμμόρφωση των ασθενών προϋποθέτει συστηματική παρακολούθηση σε οργανωμένα κέντρα, τα οποία επιτρέπουν τη συνολική εκτίμησή τους με σύγχρονα εργαλεία και την τροποποίηση της θεραπείας εάν υπάρχει υποκλινική φλεγμονή, ώστε οι παιδιατρικοί αυτοί ασθενείς να μεταβούν στους αντίστοιχους ιατρούς ενηλίκων με ανενεργό νόσο και χωρίς συννοσηρότητες.

Βιβλιογραφία

1. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmun Rev* 2014; 13:388-390.
2. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next of kin. *Nat Rheum Rev* doi: 10.1038/nrrheum.2013.174 2013.
3. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis* 2014;73: 2168-2173.
4. Rigante D, Lopalco G, Tarantino G, Compagnone A, Fastiggi M, Cantarini M. Non-canonical manifestations of familial Mediterranean fever: a changing paradigm. *Clin Rheumatol* 2015 Mar 13. [Epub ahead of print] doi 10.1007/s10067-015-2916-z.
5. Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Yüksel S, Acar B, Gökmen D, Ekim M. Possible effect of sub-clinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 149-152.
6. Bayram MT, Çankaya T, Bora E, Kavukçu S, Ülgenalp A, Soylu A, et al. Risk factors for sub-clinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2015 Feb 11. [Epub ahead of print] doi 10.1007/s00296-015-3227-z.
7. Kapoor S. Assessing disease severity and activity in patients with familial Mediterranean fever. *Inflammation* 2014; 37: 833-834.
8. Ben-Zvi I, Danilesko I, Yahalom G, Kukuy O, Rahamimov R, Livneh A, et al. Risk factors for amyloidosis and impact of kidney transplantation on the course of familial Mediterranean fever. *IMAJ* 2012; 14: 221-224.
9. Ben-Chetrit E, Touitou I. The impact of MEFV gene identification on FMF: an appraisal after 15 years. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (3 Suppl 72): S3-6.
10. Soriano A, Pras E. Familial Mediterranean Fever: Genetic Update. *IMAJ* 2014; 16: 274-276.
11. Eisenberg S, Aksentijevich I, Deng Z, Kastner DL, Matzner Y. Diagnosis of familial Mediterranean fever by a molecular genetics method. *Ann Intern Med* 1998; 129: 539-542.
12. Cantarini L, Lopalco G, Cattalini M, Vitale A, Galeazzi M, Rigante M. Interleukin-1 as Ariadne's Thread in Autoinflammatory and Autoimmune Disorders. *IMAJ* 2015; 17: 93-97.
13. Milhavel F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, et al. The inf-fevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat* 2008; 29: 803-808.
14. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-1885.
15. Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015;

- 74: 799-805.
16. Gül A. Familial Mediterranean fever phenotype and MEFV variations. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32: 12-13.
17. Giancane G, TerHaar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015;74: 635-641.
18. Sozeri B, Kasapcopur O. Biological agents in familial Mediterranean fever focusing on colchicine resistance and amyloidosis. *Curr Med Chem* 2015; Mar 11. [Epub ahead of print] doi 10.2174/0929867322666150311152300.
19. La Regina M, Ben-Chetrit E, Gasparyan AY, Livneh A, Ozdogan H, Manna R. Current trends in colchicine treatment in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31:41-46.
20. Özçakar ZB, Elhan AH, Yalçınkaya F. Can colchicine response be predicted in familial Mediterranean fever patients? *Rheumatology (Oxford)* 2014 ; 53: 1767-1572.
21. Grattagliano I, Bonfrate L, Ruggiero V, Scaccianoce G, Palasciano G, Portincasa P. Novel therapeutics for the treatment of familial Mediterranean fever: from colchicine to biologics. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95:89-97.
22. Κανακούδη-Τσοκαλίδου Φ, Παρδαλός Γ, Παπαμύσχου Μ, Αθανασιάδης Ι, Μαλακά-Ζαφειρίου Κ. Οι ρευματικές εκδηλώσεις του οικογενούς μεσογειακού πυρετού στα 3 πρώτα χρόνια της ζωής ως αιτία καθυστέρησης στη διάγνωση της νόσου. *Παιδιατρική* 1998, 61:41-49.
23. Κανακούδη-Τσοκαλίδου Φ, Δέλτας Κ, Πρατοΐδου-Γκέρτση Π, Ρώσση Ε, Τραχανά Μ, Γιαγλής Σ και συν. Μοριακή μελέτη 50 παιδιών με κλινικό σύνδρομο περιοδικού πυρετού. *Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος* 2008; 20:52-58.
24. Ritis K, Giaglis S, Spathari N, Micheli A, Zonios D, Tzoanopoulos D, et al. Non-isotopic RNase cleavage assay for mutation detection in MEFV, the gene responsible for familial Mediterranean fever, in a cohort of Greek patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:438-443.
25. Ozturk C, Halicioğlu O, Coker I, Gulez N, Sutçuoğlu S, Karaca N, et al. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol* 2012;31: 493-501.
26. Kilim Y, Magal N, Shohat M. Expanding the panel of MEFV mutations for routine testing of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever. *IMAJ* 2011;13: 206-208.
27. Schnekenberg RP, Németh AH. Next-generation sequencing in childhood disorders. *Arch Dis Child* 2014;9: 284-290.
28. Ozen S, Demirkaya E, Duzova A, Erdogan O, Erken E, Gul A. et al. FMF50: a score for assessing outcome in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2014;73: 897-901.
29. Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, Karaaslan E, Taşkın S, Bütün I et al. Simple Markers for Subclinical Inflammation in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Med Sci Monit* 2015; 21: 298-303.
30. Celikbilek M, Dogan S, Akyol L, Borekci E, Zararsiz G, Kozan M et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with familial Mediterranean fever. *J Clin Lab Anal* 2015;29: 80-83.
31. Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydin B, Senel S, Sancakdar E, Sencan M. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? *Biomed Res Int* 2013: 185317. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/185317>.
32. Hentgen V, Grateau G, Stankovic-Stojanovic K, Amselem S Jéru I. Familial Mediterranean Fever in Heterozygotes: Are We Able to Accurately Diagnose the Disease in Very Young Children? *Arthritis Rheum* 2013; 65:1654-1662.
33. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1862-1866.
34. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1851-1861.
35. Soylemezoglu O, Arga M, Fidan K, Gonen S, Emeksiz HC, Hasanoglu E, et al. Unresponsiveness to colchicine therapy in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the

M694V mutation. *J Rheumatol* 2010; 37: 182-189.

36. Gül A. Treatment of familial Mediterranean fever: colchicine and beyond. *Isr Med Assoc J.* 2014;16:281-284.

37. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling, Hachulla E, Galeotti C, Semerano L, et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis* 2015 15; 10:19. doi: 10.1186/s13023-015-0228-7.

38. Brik R, Butbul-Aviel Y, Lubin S, Ben Dayan E, Rachmilewitz-Minei T, Tseng L, et al. Canakinumab for the treatment of children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a 6-month open-label, single-arm pilot study. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 3241-3243.

39. Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, Koné-Paut I, Polar A, Woo P. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis* 2014;73:662-667.

--	--

Πολυκαταγραφική μελέτη του ύπνου σε παιδιά με ιδιοπαθή επιληψία

Μαρία Γώγου, Κατερίνα Χαϊδοπούλου, Μαρία Εμποριάδου, Μαρία Χατζηστυλιανού, Εντέρπη Παυλίδου, Ενάγγελος Παύλου

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι διαταραχές του ύπνου αποτελούν συχνό πρόβλημα μεταξύ των παιδιών με επιληψία, ενώ ορισμένες μελέτες τις συσχετίζουν με ανεπαρκή έλεγχο της νόσου. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί η ύπαρξη διαταραχών του ύπνου σε παιδιά με ιδιοπαθή επιληψία με τη μέθοδο της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου και να συγκριθεί η συχνότητά τους με εκείνη σε πληθυσμό υγιών παιδιών.

Μέθοδος: Μελετήθηκαν 40 παιδιά με ιδιοπαθή επιληψία και 27 υγιή παιδιά με τη μέθοδο της ολονύχτιας πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Αναπνευστικές παράμετροι και παράμετροι σχετικές με την αρχιτεκτονική του ύπνου καταγράφηκαν. Η στατιστική επεξεργασία έγινε με τη χρήση SPSS και το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 0,05.

Αποτελέσματα: Οι ομάδες ασθενών και μαρτύρων ήταν συγκρίσιμες ως προς την ηλικία, το φύλο, το Δείκτη Μάζας Σώματος και τη συχνότητα υπερτροφίας αμυγδαλών ή αδενοειδών εκβλαστήσεων. Τα παιδιά με επιληψία παρουσίαζαν σημαντικά μεγαλύτερο δείκτη αποφρακτικών απνοιών (και υποπνοιών) και σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα Συνδρόμου Αποφρακτικών Απνοιών Ύπνου σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά. Παράλληλα, παρουσίαζαν σημαντικά μικρότερη αποτελεσματικότητα ύπνου και τάση για μικρότερη διάρκεια σταδίου REM. Όταν τα παιδιά με καλό έλεγχο κρίσεων συγκρίθηκαν με τα παιδιά με φτωχό έλεγχο, τα παιδιά της δεύτερης ομάδας παρουσίαζαν σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια απνοϊκών γεγονότων. Αντίθετα, μεταξύ παιδιών με γενικευμένη και εστιακή επιληψία δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές.

Συμπέρασμα: Οι διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο εμφανίζονται συχνότερα σε παιδιά με επιληψία. Παράλληλα, επηρεασμένες στα παιδιά αυτά είναι η αποτελεσματικότητα του ύπνου και η διάρκεια του ύπνου REM. Οι διαταραχές του ύπνου πρέπει να αναζητώνται συστηματικά κατά τη χρόνια παρακολούθηση παιδιών με επιληψία.

Λέξεις κλειδιά: διαταραχές ύπνου, επιληψία, παιδιά, άπνοιες ύπνου, πολυκαταγραφική μελέτη

Αλληλογραφία

Μαρία Γώγου
Δημητρίου Νίκα 44,
60100, Κατερίνη
e-mail: mariaangogou@
gmail.com

Μαρία Γώγου
Μαρία Χατζηστυλιανού
Εντέρπη Παυλίδου
Ενάγγελος Παύλου
Β' Παιδιατρική Κλινική
Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ.
ΑΧΕΠΑ

Κατερίνα Χαϊδοπούλου
Μαρία Εμποριάδου
Δ' Παιδιατρική Κλινική
Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ.
Παπαγεωργίου

Correspondence

Maria Gogou
Dimitriou Nika 44, 60
100, Katerini
e-mail: mariaangogou@gmail.com

Polysomnographic study of sleep in children with idiopathic epilepsy

Maria Gogou, Katerina Haidopoulou, Maria Eboriadou, Evangelos Pavlou

Abstract

Introduction: Sleep disorders consist a frequent problem in children with epilepsy, while some studies correlate them with poor seizure control. The aim of our study is to investigate through polysomnography the prevalence of sleep disorders in children with idiopathic epilepsy in comparison to healthy children.

Methods: Totally 40 children with idiopathic epilepsy and 27 healthy children underwent overnight polysomnography. Respiratory and sleep architecture parameters were collected and analyzed. Statistical analysis was performed with SPSS software and level of significance was set at 0.05.

Results: The epilepsy and control group were similar in age, gender, Body Mass Index, and in frequency of hypertrophic adenoids or tonsils. The mean value of the Obstructive Apnea (-Hypopnea) Index and the prevalence of the Obstructive Sleep Apnea Syndrome were significantly higher in children with epilepsy in comparison to healthy children. Besides, children with epilepsy had a significantly lower sleep efficiency and a trend for shorter REM duration. Epileptic children with poor seizure control presented significantly longer apneic events compared to children with good seizure control. On the contrary, no significant differences were detected in respiratory and sleep architecture parameters between generalized and focal epilepsy.

Conclusion: Our findings show that sleep breathing disorders are significantly more frequent in children with epilepsy than in healthy children. Sleep efficiency and REM stage duration are also disturbed and this can have a negative impact on quality of life, as well as on memory and learning. Children with epilepsy should be systematically screened for sleep problems during their follow-up.

Keywords: sleep disorders, epilepsy, children, sleep apneas, polysomnography

1. Εισαγωγή

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία οι διαταραχές του ύπνου αποτελούν συχνά αναφερόμενο πρόβλημα μεταξύ των παιδιών με επιληψία, όπως αποτυπώνεται σε μελέτες που διεξήχθησαν με τη χρήση ερωτηματολογίου (1,2). Παράλληλα, υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν την ύπαρξη ορισμένων από αυτές με ανεπαρκή έλεγχο της επιληπτικής νόσου, με διαταραχές της συμπεριφοράς αλλά και με δυσμενείς νευροαναπτυξιακές επιπτώσεις (3,4).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί η ύπαρξη διαταραχών του ύπνου σε παιδιά με ιδιοπαθή επιληψία με τη μέθοδο της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου και να συγκριθεί η συχνότητά τους με εκείνη σε πληθυσμό υγιών παιδιών.

2. Μεθοδολογία

2. Α Ταυτότητα μελέτης

Πρόκειται για περιγραφική μελέτη διασταύρωσης, η οποία διεξήχθη στο Εργαστήριο Μελέτης Ύπνου της Β' Παιδιατρικής Κλινικής Α.Π.Θ. στο Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ και έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

2. Β Πληθυσμός

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από δύο ομάδες παιδιών: την ομάδα των ασθενών και την ομάδα των υγιών μαρτύρων (ομάδα ελέγχου). Στην ομάδα των ασθενών περιλαμβάνονται παιδιά διαγνωσμένα με επιληψία ιδιοπαθούς αιτιολογίας. Η διάγνωση της επιληψίας βασίστηκε στα κριτήρια της International League Against Epilepsy. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν παιδιά

Maria Gogou
Evangelos Pavlou
2nd Department of Pediatrics, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, University General Hospital of Thessaloniki AHEPA

Katerina Haidopoulou
Maria Eboriadou
4th Department of Pediatrics, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, General Hospital of Thessaloniki Papageorgiou

με προκλητή, συμπτωματική ή κρυπτογενή επιληψία (π.χ. παιδιά με παθολογικά ευρήματα στην MRI εγκεφάλου ή παιδιά με υποκείμενο μεταβολικό νόσημα). Παράλληλα, αποκλείστηκαν παιδιά με επιληψία και συνυπάρχον χρόνιο νόσημα.

Στην ομάδα ελέγχου περιλαμβάνονται υγιή παιδιά χωρίς ιστορικό επιληψίας και χωρίς γνωστό ιστορικό άλλου χρόνιου νοσήματος που αντλήθηκαν από το Τακτικό Ιατρείο Γενικής Παιδιατρικής της Β' Παιδιατρικής Κλινικής Α.Π.Θ. του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου για τη συμπλήρωση πιστοποιητικών υγείας.

2. Γ Διαδικασία

Κατά την πρώτη επίσκεψη ελήφθη ατομικό ιατρικό ιστορικό του παιδιού και οικογενειακό ιστορικό και το κάθε παιδί εκτιμήθηκε κλινικά. Η κλινική αυτή εκτίμηση περιελάμβανε μέτρηση ανθρωπομετρικών στοιχείων, υπολογισμό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και λεπτομερή κατά συστήματα παιδιατρική εξέταση. Επίσης, υπολογίστηκε το z-score για κάθε τιμή του ΔΜΣ με τη βοήθεια μιας online εφαρμογής του Παιδιατρικού Νοσοκομείου της Φιλαδέλφειας των Η.Π.Α. Κατά τη δεύτερη επίσκεψη διενεργήθηκε ολονύχτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Η μελέτη ύπνου πραγματοποιήθηκε με υπνογράφο (Sleep Screen Apnoe Screen Cardio, εταιρεία VIASYS) και περιελάμβανε με παράλληλη καταγραφή ηλεκτροεγκεφαλογραφικής δραστηριότητας, οφθαλμογραφήματος και ηλεκτρομυογραφήματος, καταγραφή καρδιακού ρυθμού, καταγραφή αναπνευστικών κινήσεων θώρακα και κοιλίας. Για τη σταδιοποίηση του ύπνου χρησιμοποιούνται οι θέσεις C3 και C4. Η παρακολούθηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης διενεργείται με παλμική. Για την καταγραφή της ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα χρησιμοποιείται αφενός αισθητήρας αντίχνευσης θερμότητας (θερμίστορας) και αφετέρου ρινικός μετατροπέας πίεσης. Η καταγραφή του τελοεκπνευστικού CO₂ στη διάρκεια της εξέτασης γίνεται με ειδικό ρινικό αισθητήρα.

2. Δ Ορισμοί

Η εξέταση θεωρήθηκε έγκυρη όταν η διάρκεια του ύπνου ήταν τουλάχιστον 5 ώρες. Η βαθμονόμηση του υπνογράμματος έγινε με τις οδηγίες της American Academy of Sleep Medicine του 2007 (5). Ο ύπνος χωρίζεται σε REM και NREM. Ο NREM αναλύεται περαιτέρω σε στάδιο N1, N2, N3 (Slow Wave Sleep: SWS). Η βαθμονόμηση των αναπνευστικών γεγονότων βασίστηκε επίσης στις οδηγίες της Academy of Sleep Medicine του 2007. Όταν ο αριθμός των αποφρακτικών και μικτών απνοιών ανά ώρα ύπνου είναι ≥ 1 (για παιδιά ≤ 12 ετών) ή > 5 (για παιδιά > 12 ετών), γίνεται λόγος για σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών ύπνου (ΣΑΑΥ) (6).

2. Ε Στατιστική ανάλυση

Οι ποσοτικές μεταβλητές περιγράφονται με τη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση. Αντίστοιχα ακολουθεί παραμετρική ανάλυση με τη δοκιμασία t-test για τη σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δύο ομάδων. Η σχέση ποιοτικών μεταβλητών θα ελεγχθεί με τη δοκιμασία χ^2 (chi-square test). Σ' όλες τις στατιστικές αναλύσεις το επίπεδο σημαντικότητας θα οριστεί ως 0,05 και αμφίπλευρο. Οι στατιστικές αναλύσεις θα εφαρμοστούν με το στατιστικό πακέτο SPSS.

Παράλληλα, η ομάδα των ασθενών θα διααιρεθεί σε υποομάδες και θα αναλυθεί περαιτέρω ανάλογα με: i) την εντόπιση της επιληψίας (εστιακή-γενικευμένη) και ii) το βαθμό ελέγχου της νόσου (ικανοποιητικός-ανεπαρκής)

3. Αποτελέσματα

3. Α Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

Συνολικά μελετήθηκαν 40 παιδιά με ιδιοπαθή επιληψία (ασθενείς) και 27 υγιή παιδιά (μάρτυρες) ηλικίας 5-14 ετών. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα επιδημιολογικά-δημογραφικά στοιχεία των 2 ομάδων της μελέτης.

Όσον αφορά στην ομάδα των παιδιών με επιληψία, 21 παιδιά (52,5%) παρουσίαζαν ανεπαρκή έλεγχο των κρίσεων, ενώ σε 19 παιδιά (47,5%) ο βαθμός ελέγχου χαρακτηρίστηκε

Συντομογραφίες

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος
 Κ.Ν.Σ.: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
 ΣΑΑΥ: Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών Ύπνου
 SWS: SlowWaveSleep
 Care Excellence

ικανοποιητικός. Αναλυτικά οι διαγνώσεις φαίνονται στον πίνακα 2. Επιπλέον, 22 παιδιά (55%) εμφάνιζαν γενικευμένη επιληψία και 18 εστιακή (45%). Η πλειοψηφία των παιδιών με επιληψία (32 παιδιά) λάμβαναν 1 αντιεπιληπτικό φάρμακο (Πίνακας 3). Αναλυτικότερα τα αντιεπιληπτικά φάρμακα φαίνονται στο σχήμα 1.

Πίνακας 1: Επιδημιολογικά στοιχεία της ομάδας ασθενών και της ομάδας μαρτύρων

Μεταβλητή	Παιδιά με επιληψία (40)	Υγιή παιδιά (27)	pvalue
Μέση ηλικία (έτη)	10,61±2.4111±2	0,48	0,53
ΔΜΣ z-score	0,76±0,97	0,61±0,84	0,3
Φύλο (λόγος θηλέων προς αρρένων)	1,10	1,88	
Υπερτροφία αμυγδαλών/αδενοειδών εκβλαστήσεων (% ναι)	7,5 (3/40)	7,69(2/27)	0,97
Καυκάσια φυλή (% ναι)	100	100	1

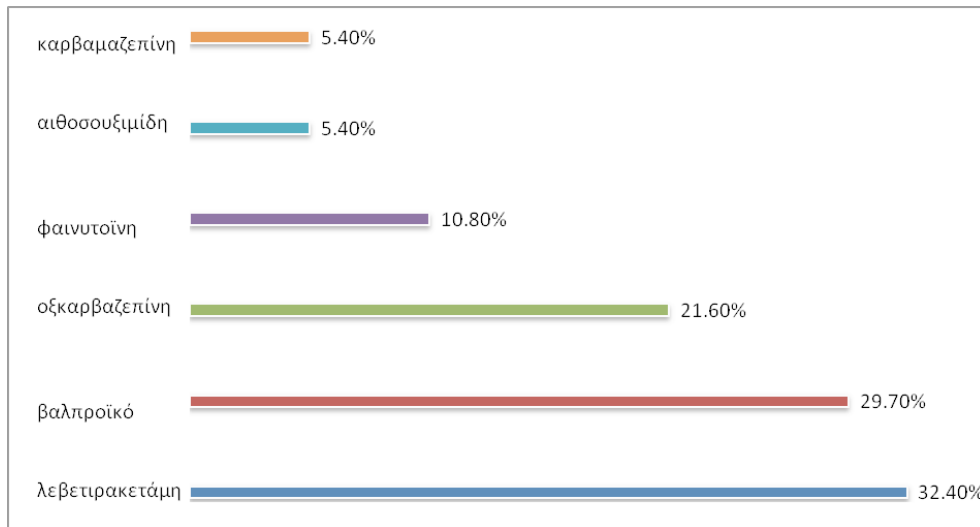
Πίνακας 2: Οι διαγνώσεις των επιληπτικών συνδρόμων στην ομάδα των ασθενών

ΔΙΑΓΝΩΣΗ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΙΔΙΩΝ	ΠΟΣΟΣΤΟ
Ρολάνδιος επιληψία	15/40	37,5%
Αφαιρέσεις	3/40	7,5%
Νεανική μυοκλονική επιληψία	3/40	7,5%
Σύνδρομο Παναγιωτόπουλος	1/40	2,5%
Νυχτερινή επιληψία μετωπιαίου λοβού	1/40	2,5%
Ιδιοπαθής γενικευμένη επιληψία	12/40	30%
Ιδιοπαθής εστιακή επιληψία	5/40	12,5%

Πίνακας 3: Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά της ομάδας των παιδιών με επιληψία

Μεταβλητή	Αριθμός παιδιών με επιληψία (% ποσοστό)
Ανεπαρκής έλεγχος των κρίσεων	21 (52,5%)
Γενικευμένος τύπος επιληψίας	22 (55%)
Κρίσεις κατά την εγρήγορση	21 (51,5%)
Χρήση αντιεπιληπτικών	37 (92,5%)
Χρήση 1 αντιεπιληπτικού	32 (80%)
Χρήση 2 αντιεπιληπτικών	3 (7,5%)
Χρήση > 2 αντιεπιληπτικών	2 (5%)

Σχήμα 1: Συχνότητα χρήσης των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στην ομάδα των παιδιών με επιληψία

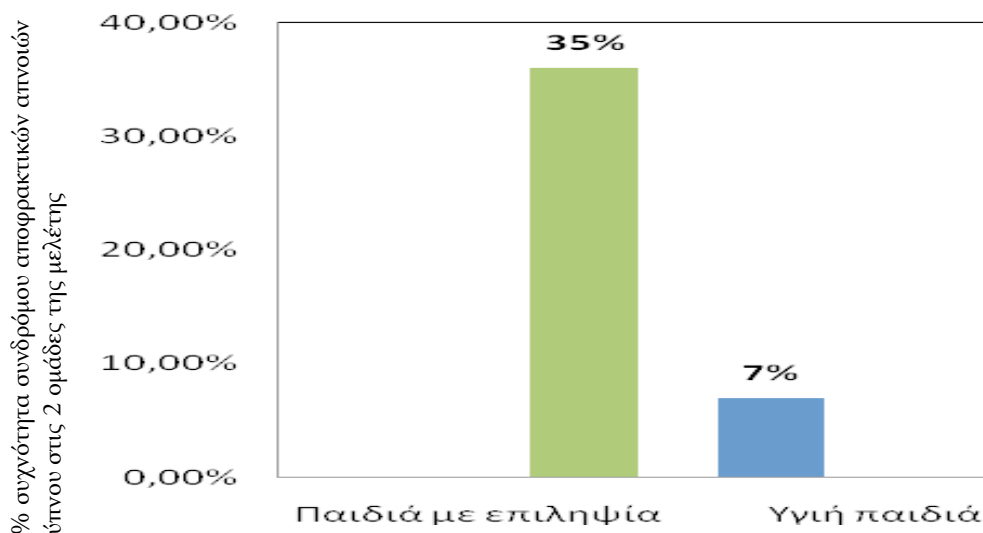


3. Β Αποτελέσματα πολυκαταγραφικής μελέτης

3. Β i) Αναπνευστικές παράμετροι

Ο δείκτης αποφρακτικών απνοιών ύπνου και ο δείκτης αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών ύπνου ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα των παιδιών με επιληψία. Παράλληλα, η διάρκεια της μακρύτερης άπνοιας είχε την τάση να είναι μεγαλύτερη στην ομάδα των επιληπτικών παιδιών. Η συχνότητα τόσο του ΣΑΑΥ ήταν, επίσης, σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα των παιδιών με επιληψία (Σχήμα 2). Οι υπόλοιπες αναπνευστικές παράμετροι δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων παιδιών (Πίνακας 4).

Σχήμα 2: Η συχνότητα του ΣΑΑΥ ανευρέθη σημαντικά μεγαλύτερη μεταξύ των επιληπτικών παιδιών σε σχέση με την ομάδα υγιών παιδιών



Πίνακας 4: Σύγκριση βασικών αναπνευστικών παραμέτρων του ύπνου μεταξύ παιδιών με επιληψία και δείγματος υγιών παιδιών

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΕΠΙΛΗΨΙΑ	ΥΓΗ ΠΑΙΔΙΑ	p value
Δείκτης αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών	2,46±1,22	1,21±0,83	0,027
Δείκτης αποφρακτικών απνοιών	1,55±0,96	0,64±0,5	0,036
Δείκτης κεντρικών απνοιών	0,46±0,43	0,31±0,29	0,21
SpO ₂ (%)	96,7±1	97,1±0,7	0,17
Δείκτης αποκορεσμών	1,14±1,09	1,57±1,49	0,21
Τελοεκπνευστικό CO ₂ (mm Hg)	40,21±3,79	38,99±2,94	0,15
Μεγαλύτερη άπνοια (sec)	18,85±6,29	16,4±3,91	0,057

3. Β ii) Αρχιτεκτονική του ύπνου

Όπως αποτυπώνεται στον πίνακα 5, η αποτελεσματικότητα του ύπνου στην ομάδα των παιδιών με επιληψία ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά. Όσον αφορά τα στάδια του ύπνου, το στάδιο REM είχε την τάση να καταλαμβάνει μικρότερο ποσοστό της ολικής διάρκειας ύπνου στα επιληπτικά παιδιά, ενώ η διάρκεια των υπόλοιπων σταδίων δεν παρουσίαζε αξιόλογες διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Παρομοίως, οι διαφορές στις υπόλοιπες παραμέτρους του ύπνου μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν σημαντικές.

Πίνακας 5: Παράμετροι της αρχιτεκτονικής του ύπνου στις δύο ομάδες της μελέτης

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΕΠΙΛΗΨΙΑ	ΥΓΗ ΠΑΙΔΙΑ	p value
Διάρκεια ύπνου (hr)	6,7±0,76	6,9±0,71	0,22
Λανθάνων χρόνος ύπνου (min)	27,34±20,35	20,61±11,13	0,32
Αποτελεσματικότητα ύπνου (%)	80±12	88±8	<0,01
N1+N2 στάδιο (%)	50,4±9,14	48,07±6,78	0,24
N3 στάδιο (%)	32±10,48	30,69±6,89	0,54
REM στάδιο (%)	18,63±5,88	21,24±4,65	0,051
Αριθμός αφυπνίσεων ανά ώρα ύπνου	1,06±1,01	0,79±,76	0,26

3. Γ Ανάλυση υποομάδων

3. Γ i) Με βάση τον έλεγχο των κρίσεων

Στην ομάδα των επιληπτικών παιδιών συνολικά 19 παιδιά παρουσίαζαν καλό έλεγχο των κρίσεων και 21 ανεπαρκή. Οι δύο αυτές ομάδες δεν παρουσίαζαν αξιόλογες διαφορές ως προς τα επιδημιολογικά τους χαρακτηριστικά με εξαίρεση τη μέση ηλικία που είχε την τάση να είναι μικρότερη μεταξύ των παιδιών με ανεπαρκή έλεγχο των κρίσεων (Πίνακας 6). Οι αναπνευστικές παράμετροι του ύπνου και οι παράμετροι της αρχιτεκτονικής του δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Εξαίρεση αποτελεί η διάρκεια της μεγαλύτερης άπνοιας που ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα των παιδιών με ανεπαρκή έλεγχο της νόσου (Πίνακας 7, 8).

Πίνακας 6: Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά παιδιών με καλό και ανεπαρκή έλεγχο των κρίσεων

Παράμετρος Ανεπαρκούς έλεγχος (21)	Καλός έλεγχος (19)	pvalue
Μέση ηλικία (έτη)	9,9±2,25 11,26±2,180,06	
ΔΜΣ z-score	0,89±1,070,62±0,850,28	
Φύλο (λόγος θηλέων προς αρρένων)	0,9 1,110,37	
Υπερτροφία αμυγδαλών/αδενοειδών εκβλαστήσεων (% ναι)	4,7% (1/21) 10,5% (2/19)	0,48

Πίνακας 7: Αναπνευστικές παράμετροι ύπνου σε παιδιά με καλό και ανεπαρκή έλεγχο των κρίσεων

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	ΚΑΛΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	p value
Δείκτης αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών	2,68±1,22	2,21±1,20	0,22
Δείκτης αποφρακτικών απνοιών	1,64±0,91	1,38±0,99	0,4
Συχνότητα ΣΑΑΥ (%)	38,1	37,5	0,92
Δείκτης κεντρικών απνοιών	0,55±0,51	0,33±0,31	0,19
SpO ₂ (%)	96,6±1,2	96,8±1,08	0,58
Δείκτης αποκορεσμών	1,32±1,05	1,12±0,94	0,27
Τελοεκπνευστικό CO ₂ (mm Hg)	40,59±2,68	39,57±4,7	0,15
Μεγαλύτερη άπνοια (sec)	20,52±7,26	16,47±4,10	0,03

Πίνακας 8: Διαφορές στην αρχιτεκτονική του ύπνου μεταξύ παιδιών με καλό και ανεπαρκή έλεγχο των κρίσεων

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	ΚΑΛΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	p value
Διάρκεια ύπνου (hr)	6,8±0,79	6,5±0,74	0,36
Λανθάνων χρόνος ύπνου (min)	30,11±25,55	24,1±18,59	0,64
Αποτελεσματικότητα ύπνου (%)	78,51±12,6	82,5±11,2	0,29
N1+N2 στάδιο (%)	51,16±8,5	49,51±9,99	0,58
N3 στάδιο (%)	29,5±8,61	34,73±12,4	0,14
REM στάδιο (%)	19,18±6,41	18±5,3	0,53
Αριθμός αφυπνίσεων ανά ώρα ύπνου	1,13±0,99	1,19±0,89	0,5

3. Γ ii) Με βάση την εντόπιση (εστιακή ή γενικευμένη)

Συνολικά 22 παιδιά παρουσίαζαν γενικευμένου τύπου επιληψία και 18 εστιακή. Τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των ομάδων φαίνονται στον πίνακα 9. Η συχνότητα του ΣΑΑΥ ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων και επιπλέον τόσο οι αναπνευστικές όσο και οι παράμετροι της αρχιτεκτονικής του ύπνου δεν παρουσίαζαν αξιολογές διαφορές μεταξύ παιδιών με γενικευμένη και εστιακή επιληψία. (Πίνακας 10, 11)

Πίνακας 9: Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά επιληπτικών παιδιών με γενικευμένη ή εστιακή επιληψία

Παράμετρος Γενικευμένη (22)	Εστιακή (18)	pvalue
Μέση ηλικία (έτη)	10,88±2,42 10,2±2,48	
ΔΜΣz-score	0,75±1,02 0,92±1,70,66	
Φύλο (λόγος θηλέων προς αρρένων)	1,2 0,8 0,75	
Υπερτροφία αμυγδαλών/αδενοειδών εκβλαστήσεων (% ναι)	9,9% (2/22) 5,5% (1/18)	1
Ανεπαρκής έλεγχος κρίσεων (% ναι)	54% (12/22) 50% (9/18)	1

Πίνακας 10: Αναπνευστικές παράμετροι σε παιδιά με γενικευμένη και εστιακή επιληψία

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ	ΕΣΤΙΑΚΗ	p value
Δείκτης αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών	1,99±0,99	2,49±1,35	0,16
Δείκτης αποφρακτικών απνοιών	1,38±0,89	1,71±0,92	0,37
Συχνότητα ΣΑΑΥ (%)	31,8	38,8	0,8
Δείκτης κεντρικών απνοιών	0,59±0,44	0,56±0,48	0,51
SpO ₂ (%)	96,9±1,2	96,2±1,5	0,18
Δείκτης αποκορεσμών	1,19±1,12	1,17±1,01	0,88
Τελοεκπνευστικό CO ₂ (mm Hg)	39,9±4,05	40,65±3,8	0,55
Μεγαλύτερη άπνοια (sec)	19±7,96	18,47±2,98	0,77

Πίνακας 11: Παράμετροι της αρχιτεκτονικής του ύπνου σε παιδιά με γενικευμένη και εστιακή επιληψία

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ	ΕΣΤΙΑΚΗ	p value
Διάρκεια ύπνου (hr)	6,7±0,74	6,69±0,81	0,96
Λανθάνων χρόνος ύπνου (min)	30,57±20,61	36,76±24,26	0,63
Αποτελεσματικότητα ύπνου (%)	78,14±13,32	82,53±10,59	0,26
N1+N2 στάδιο (%)	48,72±9,03	51,99±9,17	0,58
N3 στάδιο (%)	29,5±8,61	34,73±12,4	0,27
REM στάδιο (%)	20,07±6,8	17,26±4,6	0,14
Αριθμός αφυπνίσεων ανά ώρα ύπνου	0,88±0,72	1,34±1,14	0,41

4. Συζήτηση

Στη διεθνή βιβλιογραφία οι μελέτες που διερευνούν την ποιότητα του ύπνου σε παιδιά με επιληψία είναι ολιγάριθμες. Διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: εκείνες που διεξήχθησαν με χρήση ερωτηματολογίου και σε εκείνες που χρησιμοποίησαν πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (1-4, 7-16).

Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι οι συγκεκριμένες μελέτες παρουσιάζουν ορισμένους περιορισμούς ως προς τη μεθοδολογία τους. Ειδικότερα:

1. Δε διευκρινίζεται αν ο πληθυσμός των παιδιών με επιληψία που μελετήθηκαν ήταν παιδιά με ιδιοπαθή επιληψία ή αν συνυπήρχε και κάποια άλλη παθολογική κατάσταση (π.χ. μεταβολικό νόσημα, εγκεφαλική παράλυση, γενετικό σύνδρομο).
2. Στις περισσότερες μελέτες τα παιδιά με επιληψία που συμμετείχαν ήταν παιδιά που είχαν παραπεμφθεί σε ειδικά Ιατρεία Ύπνου λόγω αναφερόμενων από τους γονείς προβλημάτων ύπνου και δε αποτελούσαν ένα τυχαίο δείγμα παιδιών με επιληψία.
3. Στις περισσότερες από τις παραπάνω μελέτες δεν περιλαμβάνεται ομάδα μαρτύρων.
4. Σε καμία από τις παραπάνω έρευνες δεν ελέγχθηκε η συμβολή στην εμφάνιση διαταραχών του ύπνου (κυρίως διαταραχών της αναπνοής) γνωστών ανατομικών παραγόντων κινδύνου, όπως η παχυσαρκία ή η υπερτροφία αμυγδαλών-αδενοειδών εκπλαστήσεων.

Στη δική μας μελέτη έγινε προσπάθεια να αποφευχθούν ή να ελαχιστοποιηθούν οι παραπάνω περιορισμοί. Για το λόγο αυτό συμμετείχαν αποκλειστικά παιδιά με ιδιοπαθή επιληψία και συμπεριλήφθηκε ομάδα υγιών μαρτύρων. Η επιλογή τόσο της ομάδας των ασθενών όσο και της ομάδας ελέγχου δε βασίστηκε στην ύπαρξη αναφερόμενων προβλημάτων ύπνου.

Η σύγκριση των επιδημιολογικών στοιχείων μεταξύ της ομάδας ασθενών και της ομάδας ελέγχου δείχνει ότι οι δύο ομάδες είναι παρόμοιες ως προς την ηλικία, το φύλο, το ΔΜΣ και τη συχνότητα υπερτροφικών αμυγδαλών-αδενοειδών εκπλαστήσεων. Αυτό σημαίνει ότι οι όποιες διαφορές ως προς τις παραμέτρους του ύπνου παρατηρηθούν μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων δε μπορούν να αποδοθούν στην ύπαρξη συγγενικών ανατομικών παραγόντων.

Όσον αφορά στις αναπνευστικές παραμέτρους που μετρήθηκαν με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, ο δείκτης αποφρακτικών απνοιών (και υποπνοιών) ύπνου βρέθηκε ότι είναι σημαντικά μεγαλύτερος μεταξύ των παιδιών με επιληψία. Γενικά, με την έλευση του ύπνου και την εξέλιξη των σταδίων του λαμβάνουν χώρα μια σειρά από αλλαγές στην κεντρική ρύθμιση της αναπνευστικής λειτουργίας, οι οποίες διαμορφώνουν τη λεγόμενη “αναπνευστική αστάθεια” κατά τον ύπνο. Οι αλλαγές αυτές αποδίδονται στην καταστολή συγκεκριμένων κέντρων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (Κ.Ν.Σ.) κατά τον ύπνο (π.χ. κέντρα εγρήγορης με wake-

οι νευρώνες) και στην ενεργοποίηση άλλων (π.χ. υπναγωγές περιοχές του Κ.Ν.Σ.) (17). Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται ελάττωση της τονικής δραστηριότητας των διαστολέων μυών του φάρυγγα (γενειογλωσσικός μυς, μύες της υπερώας, υοειδείς μύες), οι οποίοι συμβάλλουν στη διατήρηση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού. Κεντρικές άπνοιες μπορούν να εμφανίζονται κατά τη μετάβαση από την εγρήγορση στον ύπνο (18).

Η επιληψία μπορεί να προδιαθέσει στην εμφάνιση άπνοιών κατά τον ύπνο επιτείνοντας τα παραπάνω φαινόμενα. Σπασμοί που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της νύχτας διαταράσσουν την αρχιτεκτονική του ύπνου και αυξάνουν έτσι τον αριθμό των άπνοιών λόγω έναρξης ύπνου. Επιπλέον, παθολογικές επιληπτικές και επιληπτόμορφες εκφορτίσεις είναι δυνατό να αποδιοργανώνουν τη φυσιολογική αποστολή ώσεων από ανώτερες περιοχές του Κ.Ν.Σ. στους πυρήνες ελέγχου της αναπνοής που βρίσκονται στο στέλεχος (19).

Δε θα έπρεπε, βέβαια, να παραβλέψουμε το εύρημα ορισμένων μελετών ότι ο αυξημένος αριθμός αντιεπιληπτικών φαρμάκων αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση αποφρακτικών άπνοιών στα παιδιά αυτά (11). Στο δικό μας πληθυσμό η συντριπτική πλειοψηφία των επιληπτικών παιδιών (35 από τα 40) λάμβανε ≤ 1 αντιεπιληπτικά φάρμακα, οπότε η συμβολή της πολυφαρμακίας στην πρόκληση υπνικών άπνοιών δε μπορούσε να μελετηθεί. Μεμονωμένα, βέβαια, αντιεπιληπτικά φάρμακα θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο για διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο μέσω μηχανισμών όπως η αύξηση του σωματικού βάρους, η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς (π.χ. βαλπροϊκό, καρβαμαζεπίνη) ή η γενικευμένη μυϊκή υποτονία (π.χ. βαρβιτουρικά, βενζοδιαζεπίνες) (20,21). Ωστόσο, από τα παιδιά της μελέτης μας κανένα δεν εμφάνιζε παχυσαρκία ή υποθυρεοειδισμό και επίσης από τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνταν δεν έχει συσχετιστεί στη βιβλιογραφία με διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο (22).

Παρόλο που ο δείκτης κεντρικών άπνοιών ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα των παιδιών με επιληψία, η μέση τιμή του δε διέφερε σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα υγιών παιδιών. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι κεντρικού τύπου άπνοιες είναι γενικά σπανιότερες από τις αποφρακτικές μετά τη νεογνική και βρεφική ηλικία.

Πέρα από τη σημαντική διαφορά στους δείκτες αποφρακτικών γεγονότων κατά τον ύπνο, ανιχνεύθηκε από τη συγκεκριμένη μελέτη και σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα του ΣΑΑΥ στην ομάδα των επιληπτικών παιδιών με καταγεγραμμένη συχνότητα 35%. Σε ανάλογες πολυκαταγραφικές μελέτες μεταξύ παιδιών με επιληψία οι Kaleyias και συν. (2008) και Jain και συν. (2013) καταγράφουν συχνότητα του ΣΑΑΥ σε αυτόν τον πληθυσμό παιδιών της τάξης του 20% και 42% αντίστοιχα (12,15). Αν σκεφτεί κανείς ότι η επίπτωση της επιληψίας στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό είναι της τάξης του 1% και η αντίστοιχη του ΣΑΑΥ 3%, η τυχαία συνύπαρξη αυτών των δύο καταστάσεων θα ήταν μόνο 0,3‰ (19).

Εκτός, όμως, από τη συμβολή της επιληπτικής νόσου στην εμφάνιση διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο είναι δυνατό και οι ίδιες διαταραχές αναπνοής να επηρεάσουν την πορεία της επιληπτικής νόσου και ειδικότερα τον έλεγχο της νόσου. Τα άπνοϊκά γεγονότα προκαλούν αφυπνίσεις (φλοιώδεις ή υποφλοιώδεις), οι οποίες ελαττώνουν τη συνολική διάρκεια του ύπνου και, όπως είναι γνωστό, η στέρηση ύπνου μειώνει τον ουδό εμφάνισης σπασμών (23).

Βέβαια, σύμφωνα με τα ανωτέρω, θα αναμενόταν οι διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο και το ΣΑΑΥ να έχουν μεγαλύτερη βαρύτητα σε ασθενείς με όχι τόσο καλό έλεγχο της νόσου, στους οποίους οι επιληπτικές ή επιληπτόμορφες εκφορτίσεις αναμένεται να είναι συχνότερες. Στη μελέτη μας ο δείκτης αποφρακτικών άπνοιών (και υποπνοιών) και η συχνότητα του ΣΑΑΥ είναι μεγαλύτερα στην ομάδα των επιληπτικών παιδιών με ανεπαρκή έλεγχο κρίσεων, χωρίς ωστόσο η διαφορά να εγγίζει επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Αντίθετα, η διάρκεια της μέγιστης άπνοιας ήταν σημαντικά μεγαλύτερη μεταξύ των παιδιών με ανεπαρκή έλεγχο. Τα αντίστοιχα δεδομένα της βιβλιογραφίας ποικίλλουν. Οι Becker και συν. (2004) εντόπισαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μέγιστης άπνοιας και του ελέγχου των κρίσεων. Από την

άλλη, στη μελέτες των Kaleyias και συν. (2008) δεν ανιχνεύτηκε σημαντική διαφορά στις αναπνευστικές παραμέτρους του ύπνου μεταξύ παιδιών με καλό και ανεπαρκή έλεγχο, ενώ κατά τους Jain και συν. (2012) το ΣΑΑΥ είναι σημαντικά συχνότερο σε παιδιά με ανθεκτική επιληψία αλλά η συγκεκριμένη μελέτη είναι βασισμένη μόνο σε ερωτηματολόγιο (11,13,15).

Ως προς τις διαφορές μεταξύ γενικευμένων και εστιακών επιληψιών, στη μελέτη μας δεν εντοπίστηκαν αξιόλογες διαφορές στις αναπνευστικές παραμέτρους του ύπνου μεταξύ των ομάδων αυτών, παρά τη μικρή υπεροχή του δείκτη αποφρακτικών απνοιών (και υποπνοιών) στην ομάδα της εστιακής επιληψίας. Στην υπόλοιπη βιβλιογραφία σε 3 μελέτες δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις αναπνευστικές παραμέτρους του ύπνου μεταξύ γενικευμένης και εστιακής επιληψίας, ενώ σε 1 η συχνότητα του ΣΑΑΥ ήταν σημαντικά συχνότερη στην εστιακή επιληψία (7,11-13).

Από την άλλη, θα πρέπει να αναφερθεί ότι το ΣΑΑΥ συνδέεται με ποικίλες δυσμενείς νευροαναπτυξιακές επιπτώσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν κακές ακαδημαϊκές επιδόσεις, διάσπαση συγκέντρωσης και προσοχής, υστέρηση στην ανάπτυξη του λόγου (προφορικού και γραπτού) (24). Παρόμοιες, όμως, επιπτώσεις στην ανάπτυξη του παιδιού εμφανίζει και η ίδια η επιληπτική νόσος και έτσι η συνύπαρξη των δύο αυτών καταστάσεων στην παιδική ηλικία μπορεί να αποβεί ιδιαίτερος επιζήμια ως προς το τελικό νευροαναπτυξιακό προφίλ των παιδιών αυτών (25,26).

Η επίδραση που ασκεί το ΣΑΑΥ στην επιληψία μπορεί να αποδειχθεί και από τις επιπτώσεις που έχει η αντιμετώπισή του. Σε μια σειρά κλινικών μελετών μεταξύ παιδιών με επιληψία, στα οποία το ΣΑΑΥ αντιμετωπίστηκε (είτε χειρουργικά είτε με τη χρήση συσκευών συνεχούς θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης-CPAP), παρατηρήθηκε βελτίωση της κλινικής εικόνας της νόσου που περιελάμβανε ελάττωση της συχνότητας των σπασμών (27). Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να ανοίξει νέους δρόμους στη θεραπευτική αντιμετώπιση της επιληπτικής νόσου στην παιδική ηλικία.

Σχετικά με την αρχιτεκτονική του ύπνου μεταξύ παιδιών με επιληψία υπάρχουν στη βιβλιογραφία μικρές μελέτες του τύπου ασθενών-μαρτύρων, οι οποίες συγκρίνουν παραμέτρους της αρχιτεκτονικής του ύπνου είτε παιδιών με επιληψία και υγιών παιδιών είτε παιδιών με διαφορετικούς τύπους επιληψίας (13-16,28-30). Οι συχνότερες μεταβολές που καταγράφονται περιλαμβάνουν ελαττωμένη αποτελεσματικότητα ύπνου, μικρότερη διάρκεια των σταδίων REM και N3, αυξημένο αριθμό αφυπνίσεων μέσα στη νύχτα και αυξημένη διάρκεια του σταδίου N1 (31).

Στη δική μας μελέτη ο πληθυσμός των παιδιών με αποκλειστικά ιδιοπαθή επιληψία παρουσίαζε σημαντικά μικρότερη αποτελεσματικότητα του ύπνου σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά, εύρημα που συμφωνεί με την προαναφερθείσα βιβλιογραφία. Η μέση τιμή της αποτελεσματικότητας του ύπνου και στην ομάδα των ασθενών και στην ομάδα των μαρτύρων ήταν παρόμοιες με τη μέση τιμή της αποτελεσματικότητας του ύπνου για τους αντίστοιχους πληθυσμούς σε προϋπάρχουσες ξενόγλωσσες μελέτες. Ένας προφανής λόγος για την ελαττωμένη αποτελεσματικότητα ύπνου μεταξύ των παιδιών με επιληψία θα μπορούσε να είναι η επιληπτική ή και επιληπτόμορφη εγκεφαλική δραστηριότητα που επεμβαίνει στο φυσιολογικό εγκεφαλικό ρυθμό και διαταράσσει την ομαλή εξέλιξη του ύπνου. Από την ανάλυση των υπόλοιπων υποομάδων (καλός-ανεπαρκής έλεγχος, γενικευμένη-εστιακή επιληψία) δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα του ύπνου.

Όσον αφορά στα στάδια του ύπνου, το στάδιο REM στη μελέτη μας είχε την τάση να καταλαμβάνει μικρότερο ποσοστό του συνολικού χρόνου ύπνου σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά. Επίσης, ήταν σημαντικά μικρότερο μεταξύ των παιδιών με ρολάνδιο επιληψία, όταν αυτά συγκρίθηκαν με τα υγιή παιδιά. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με μεγάλο μέρος της προϋπάρχουσας βιβλιογραφίας, σύμφωνα με το οποίο το στάδιο REM έχει σημαντικά μικρότερη διάρκεια μεταξύ παιδιών με επιληψία (τόσο παιδιών με φαρμακοανθεκτικές μορφές όσο και

παιδιών με καλοήθεις ιδιοπαθείς επιληψίες με καλό έλεγχο των κρίσεων) (15,16). Μια πιθανή εξήγηση για αυτήν τη μείωση του ύπνου REM παρέχεται από το γεγονός ότι η παθολογική εγκεφαλική δραστηριότητα στους ασθενείς αυτούς μέσω των αφυπνίσεων που προκαλεί αυξάνει το χρόνο του ύπνου σε ελαφρύτερα στάδια και ελαττώνει τη συνολική ποσότητα βαθύτερων σταδίων, όπως το REM. Από την άλλη, ο ύπνος REM λόγω του αποσυγχρονισμού της φλοιικής δραστηριότητας που συνεπάγεται αποτρέπει την εμφάνιση επιληπτικών εκφορτίσεων (31).

Με τη λογική αυτή αναμένεται το ποσοστό του REM ύπνου να είναι επίσης σημαντικά χαμηλότερο στα παιδιά με αναποτελεσματικό έλεγχο της νόσου σε σύγκριση με τα παιδιά με καλό έλεγχο. Παρόλα αυτά, τέτοια διαφορά δεν προέκυψε στη δική μας μελέτη, σε αντίθεση με ορισμένες προγενέστερες (15).

Όσον αφορά στην επίδραση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η λεβετιρακετάμη (το συχνότερα χρησιμοποιούμενο φάρμακο στη μελέτη μας) βελτιώνει ορισμένες παραμέτρους του ύπνου (αυξάνει την αποτελεσματικότητα, μειώνει τις αφυπνίσεις), ενώ αντίθετα ελαττώνει τη διάρκεια του ύπνου REM. Το βαλπροϊκό (το δεύτερο σε συχνότητα φάρμακο στον πληθυσμό μας) δεν προκύπτει από τα μέχρι στιγμής δεδομένα ότι επηρεάζει την αρχιτεκτονική του ύπνου. Ο λόγος που τα αντιεπιληπτικά φάρμακα τροποποιούν την αρχιτεκτονική του ύπνου πρέπει να αναζητηθεί στη δράση που ασκούν στους νευροδιαβιβαστές του Κ.Ν.Σ. και στους υποδοχείς τους (22).

Η συγκεκριμένη μελέτη παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Ο σχεδιασμός της (δεν ήταν προοπτική μελέτη) εκ των πραγμάτων θέτει ορισμένους περιορισμούς ως προς τις συσχετίσεις που μπορούν να διερευνηθούν και με το επίπεδο αξιοπιστίας, σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικανικής Νευρολογικής Εταιρείας. Από την άλλη, το γεγονός ότι δεν υπήρχε εκτεταμένη καταγραφή ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος κατά τον ύπνο δε μας επέτρεψε να συσχετίσουμε την εγκεφαλική δραστηριότητα με την εμφάνιση ή τη βαρύτητα συγκεκριμένων διαταραχών του ύπνου.

5. Συμπεράσματα

Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί την 1η συστηματική μελέτη διαταραχών του ύπνου σε παιδιά με επιληψία στην Ελλάδα. Επιπλέον, αποτελεί μια από τις ελάχιστες μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία που βασίζονται στη διενέργεια πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου, περιλαμβάνουν ως ομάδα ασθενών παιδιά με ιδιοπαθή επιληψία αποκλειστικά και ως ομάδα μαρτύρων υγιή παιδιά και μελετούν τόσο αναπνευστικές όσο και παραμέτρους της αρχιτεκτονικής του ύπνου. Τα ευρήματά μας δείχνουν ότι οι διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο εμφανίζονται συχνότερα σε παιδιά με επιληψία. Μάλιστα, από τη μελέτη μας διαφαίνεται ότι η βαρύτητά τους είναι μεγαλύτερη μεταξύ παιδιών με ανεπαρκή έλεγχο της νόσου. Το γεγονός αυτό είναι σημαντικό για τον κλινικό παιδίατρο και παιδονευρολόγο, καθώς η αντίληψη και η αντιμετώπιση των διαταραχών αυτών θα απορούσε να προσθέσει νέα δεδομένα στη θεραπευτική προσέγγιση των παιδιών αυτών.

Εκτός από τις διαταραχές της αναπνοής, όμως, επηρεασμένες στα παιδιά αυτά είναι η αποτελεσματικότητα του ύπνου και η διάρκεια του ύπνου REM και αυτό μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τόσο την καθημερινή ποιότητα ζωής όσο και λειτουργίες όπως η εγκατάσταση της μνήμης και η μάθηση.

Τελειώνοντας, από τα αποτελέσματά μας προκύπτει ότι οι διαταραχές του ύπνου πρέπει να αναζητώνται συστηματικά κατά τη χρόνια παρακολούθηση παιδιών με επιληψία, ακόμη και σε καλοήθεις μορφές.

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν έλαβαν καμία μορφή χρηματικής επιδότησης ή χορηγίας για τη συγκεκριμένη εργασία.

Βιβλιογραφία

1. ChanB, CheongEY, NgSF, ChanYC, LeeQU, ChanKY. Evaluation of sleep disturbances in children with epilepsy: a questionnaire-based case-control study. *Epilepsy Behav* 2011;21:437-40
2. Ong LC, Yang WW, Wong SW, alSiddiq F, Khu YS. Sleep habits and disturbances in Malaysian children with epilepsy. *J Paediatr Child Health* 2010; 46:80-4
3. Samaitienė R, Norkūnienė J, Tumienė B, Grikinienė J. Sleep and behavioral problems in rolandic epilepsy. *Pediatr Neurol* 2013; 48:115-22
4. Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Daytime behavior and sleep disturbance in childhood epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5:708-15
5. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. American Academy of Sleep Medicine, 2007, pp. 47-8
6. Katz ES, Marcus CL. Diagnosis of obstructive sleep apnea. In: Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH, Gozal D, editors. Principles and practice of pediatric sleep medicine. 2nd edition, Elsevier Saunders: New York, 2014, pp. 221-30
7. Maganti R, Hausman N, Koehn M, Sandok E, Glurich I, Mukesh BN. Excessive daytime sleepiness and sleep complaints among children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 8:272-7
8. Larson AM, Ryther RC, Jennesson M, Geffrey AL, Bruno PL, Anagnos CJ, et al. Impact of pediatric epilepsy on sleep patterns and behaviors in children and parents. *Epilepsia* 2012; 53:1162-9
9. Wirrell E, Blackman M, Barlow K, Mah J, Hamiwka L. Sleep disturbances in children with epilepsy compared with their nearest-aged siblings. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47:754-9
10. Tang SS, Clarke T, Owens J, Pal DK. Sleep behavior disturbances in rolandic epilepsy. *J Child Neurol* 2011; 26:239-43
11. Jain SV, Simakajornboon S, Shapiro SM, Morton LD, Leszczyszyn DJ, Simakajornboon N. Obstructive sleep apnea in children with epilepsy: prospective pilot trial. *Acta Neurol Scand* 2012; 125:3-6
12. Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, Glauser TA. Obstructive sleep apnea and primary snoring in children with epilepsy. *J Child Neurol* 2013; 28:77-82
13. Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Sleep disturbance in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4:651-8
14. Bruni O, Novelli L, Luchetti A, Zarowski M, Meloni M, Cecili M, et al. Reduced NREM sleep instability in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Clin Neurophysiol* 2010; 121:665-71
15. Kaleyias J, Cruz M, Goraya JS, Valencia I, Khurana DS, Legido A, et al. Spectrum of polysomnographic abnormalities in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2008;39:170-6
16. Pereira AM, Bruni O, Ferri R, Palmi A, Nunes ML. The impact of epilepsy on sleep architecture during childhood. *Epilepsia* 2012; 53:1519-25
17. Carroll JL, Donnelly DF. Respiratory physiology and pathophysiology during sleep. In: Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH, Gozal D, editors. Principles and practice of pediatric sleep medicine. 2nd edition, Elsevier Saunders: New York, 2014, pp. 179-94
18. McKay LC, Atalla A, Morrell MJ. Physiology and neural control of breathing during sleep. *Eur Respir Monogr* 2010;50: 1-16
27. Ramelli GP, Donati F, Bianchetti M, Vassella F. Apnoeic attacks as an isolated manifestation of epileptic seizures in infants. *Eur J Paediatr Neurol* 1998;2:187-91
19. Hoellinger P, Khatami R, Gugger M, Hess CW, Bassetti CL. Epilepsy and obstructive sleep apnea. *Eur Neurol* 2006; 55:74-9
20. Kanemura H, Sano F, Maeda Y, Sugita K, Aihara M. Valproate sodium enhances body weight gain in patients with childhood epilepsy: a pathogenic mechanisms and open-label clinical trial of behavior therapy. *Seizure* 2012; 21:496-500
21. Verrotti A, Laus M, Scardapane A, Franzoni E, Chiarelli F. Thyroid hormones in children with epilepsy during long-term administration of carbamazepine and valproate. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:81-6

22. Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia* 2014; 55:26-37
23. Liu DB, Zhou LF, Zhong JW, Wang J. Changes of sleep architecture in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2004;42:284-6
24. Bourke R, Anderson V, Yang JS, Jackman AR, Killedar A, Nixon GM, et al. Cognitive and academic functions are impaired in children with all severities of sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2011;12:489-96
25. Kwon S, Seo HE, Hwang SK. Cognitive and other neuropsychological profiles in children with newly diagnosed benign rolandic epilepsy. *Korean J Pediatr* 2012; 55:383-7
26. Braakman HM, Ijff DM, Vaessen MJ, Debeij-van Hall MH, Hofman PA, Backes WH, et al. Cognitive and behavioural findings in children with frontal lobe epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16:707-15
27. Segal E, Vendrame M, Gregas M, Loddenkemper T, Kothare SV. Effect of treatment of obstructive sleep apnea on seizure outcomes in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2012; 46:359-62
28. Bruni O, Novelli L, Luchetti A, Zarowski M, Meloni M, Cecili M, et al. Reduced NREM sleep instability in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Clin Neurophysiol* 2010; 121:665-71
29. Nunes ML, Ferri R, Arzimanoglou A, Curzi L, Appel CC, Costa da Costa J. Sleep organization in children with partial refractory epilepsy. *J Child Neurol* 2003; 18:763-6
30. Eisensehr I, Parrino L, Noachtar S, Smerieri A, Terzano MG. Sleep in Lennox-Gastaut syndrome: the role of the cyclic alternating pattern (CAP) in the gate control of clinical seizures and generalized polyspikes. *Epilepsy Res* 2001; 46:241-50
31. Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 26:394-404

Η δεκαετής εμπειρία μας στη δημιουργία γαστροστομίας σε βρέφη και παιδιά: μια κριτική ανάλυση των ενδείξεων, των τεχνικών και αποτελεσμάτων

Καρέτσος Χρήστος, Αντωνίου Δημήτρης, Μαυρίδης Γεώργιος

Περίληψη

Σκοπός: Η παρουσίαση της εμπειρίας μας στη δημιουργία γαστροστομίας την τελευταία δεκαετία στην κλινική μας.

Υλικό-μέθοδος: Την χρονική περίοδο 2005-2015 τοποθετήθηκαν 40 γαστροστομίες σε ασθενείς που έπασχαν από νευρολογικά και μεταβολικά σύνδρομα. Η ηλικία των παιδιών αυτών κυμαίνονταν από 11 μηνών έως 14 ετών. Σε 10 ασθενείς η γαστροστομία έγινε με ανοιχτή λαπαροτομή, σε 25 με την μέθοδο της διαδερμικής ενδοσκοπικής γαστροστομίας (percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG) και σε 5 παιδιά με συνδυασμό λαπαροσκοπικής και διαδερμικής γαστροστομίας. Η επιλογή έγινε με κριτήρια την εμπειρία του παιδοχειρουργού και την γενική κατάσταση του ασθενούς.

Αποτελέσματα: Όλες οι επεμβάσεις ολοκληρώθηκαν χωρίς συμβάματα και μείζονες επιπλοκές. Οι ελάσσονες επιπλοκές ήταν σε 1 μόλυνση του τραύματος στην ομάδα της ανοιχτής λαπαροτομής, 1 μικρή αιμορραγία και η εμφάνιση 5 κοκκιωμάτων στις PEG, λόγω της εκτροφής του βλεννογόνου του στομάχου δια της μικρής οπής της γαστροστομίας. Η προοδευτική σίτιση στους ασθενείς με PEG άρχισε την 1η μετ., ενώ στους υπόλοιπους την 4η ημέρα. Η διάρκεια νοσηλείας στις PEG και λαπαροσκοπικές γαστροστομίες ήταν μικρότερη κατά περίπου 4 ημέρες και ο μετεγχειρητικός πόνος ελάχιστος.

Συμπεράσματα: Η ενδοσκοπική διαδερμική γαστροστομία είναι γρήγορη και ασφαλή. Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές απύσες και το άλγος ελάχιστο. Η εμπειρία του χειρουργού και η γνώση των ενδείξεων και αντενδείξεων θα καθορίσουν την τεχνική που θα επιλεγεί.

Λέξεις κλειδιά: Διαδερμική ενδοσκοπική γαστροστομία, γαστροστομία, επιπλοκές.

Αλληλογραφία

Καρέτσος Χρήστος
Ιερού Λόχου 18, Μαρούσι
Τ. 6948596864
e-mail: chrisskaretsos@
hotmail.com

*Καρέτσος Χρήστος
Αντωνίου Δημήτρης
Μαυρίδης Γεώργιος
Β' Παιδοχειρουργική
Κλινική Νοσοκομείου
Παιδών "Η Αγία
Σοφία", Αθήνα*

Correspondence

Karetsos Chris
 Ierou Lochou 18 Amara-
 rousion, Athens
 T. 6948596864
 e-mail: chrisskaretsos@
 hotmail.com

A decade of experience with gastrostomy placement in infants and children: A critical evaluation of indications, techniques and results

Karetsos Chris, Antoniou Dimitris, Mavridis Georgios

Abstract

Purpose: The presentation of our experience in gastrostomy placement in the last 10 years in our institute.

Materials and Methods: From 2005-2015, 40 gastrostomies placed in patients with neurological and metabolic syndromes. The age of children's was ranged from 11 months to 14 years. In 10 patients the gastrostomy was placed with the open technique, in 25 with the percutaneous endoscopic technique and in 5 children with the laparoscopic assisted peg technique. The choice of technique was based on surgeon's experience and the general condition of the patient.

Results: All the procedures were performed uneventfully and without major complications. The minor complications were 1 wound infection in the open group, 1 minor hemorrhage and 5 granulomas in the peg group due to eversion of mucosa of the stomach through the small incision. The progressive feeding in the peg group started in the first postoperative day while in the other groups in the fourth postoperative day. The duration of hospitalization was shorter in the peg and lap+peg group about 4 days in comparison with the open group. The postoperative pain was negligible.

Conclusions: The percutaneous endoscopic gastrostomy is fast and safe technique. The postoperative complications and the pain are minimum. The experience of the surgeon and the knowledge of indications and contraindications are the criteria in which must be based the selection of the technique.

Keywords: Percutaneous endoscopic gastrostomy, gastrostomy, complications

Εισαγωγή

Η τοποθέτηση καθετήρα γαστροστομίας για σίτιση είναι μία από τις πιο συχνές επεμβάσεις που πραγματοποιούνται στα παιδιά. Αυτοί οι καθετήρες είναι διαθέσιμοι σε παιδιά που δεν μπορούν να καλύψουν τις διατροφικές τους ανάγκες χωρίς υποστήριξη. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να έχουν νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση, μη ελεγχόμενη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ή άλλες αιτίες αδυναμίας θρέψης και ανάπτυξης. Οι καθετήρες γαστροστομίας είναι κατά κανόνα εύκολα ανεκτοί και προσδίδουν καλύτερη ποιότητα ζωής σε σχέση με την παρεντερική και ρινογαστρική οδό σίτισης.

Ο καθετήρας γαστροστομίας μπορεί να τοποθετηθεί χρησιμοποιώντας μία από τις ακόλουθες τεχνικές: 1) την ανοιχτή ή Stamm μέθοδο, 2) την διαδερμική ενδοσκοπική προσπέλαση (PEG), 3) την λαπαροσκοπική τεχνική (LAP) και 4) την λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενη διαδερμική ενδοσκοπική μέθοδο (LAPEG) (1).

Η αρχική περιγραφή της δημιουργίας γαστροστομίας έγινε το 1984 από τον Stamm (2). Ενώ αυτή η τεχνική συνεχίζει να χρησιμοποιείται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, ωστόσο προϋποθέτει μεγάλη χειρουργική τομή και συνεπώς σημαντικό μεταχειρητικό άλγος. Η εξέλιξη της τεχνολογίας οδήγησε σε λιγότερο επεμβατικές τεχνικές όπως την ενδοσκοπική

*Karetsos Chris
 Antoniou Dimitris
 Mavridis Georgios
 2nd Department of
 Pediatric Surgery, Aghia
 Sophia Children's Hospi-
 tal, Athens, Greece*

προσπέλαση (PEG), η οποία περιγράφηκε αρχικά από τον Gauderer (3). Η τεχνική αυτή έγινε άμεσα δημοφιλής λόγω της ελάχιστης επεμβατικής φύσεως της, της ταχύτητας, του χαμηλού κόστους, της ανεκτικότητας από τους ασθενείς και της γρήγορης μετεγχειρητικής οίτισης. Ωστόσο η έλλειψη άμεσης όρασης της ενδοκοιλιακής κοιλότητας και ο ακούσιος τραυματισμός γειτονικών δομών περιόρισε τον αρχικό ενθουσιασμό. Το 1990, η λαπαροσκοπική δημιουργία γαστροστομίας έκανε την εμφάνισή της, συνδυάζοντας την ελάχιστη επεμβατική φύση της PEG και την ασφάλεια της ανοιχτής μεθόδου. Δύο λαπαροσκοπικές παραλλαγές έχουν περιγραφεί, η λαπαροσκοπική (LAP) και η λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενη διαδερμική ενδοσκοπική προσπέλαση (LAPEG) (4,5).

Μέχρι τώρα δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να καταδεικνύουν την υπεροχή της μίας ή της άλλης μεθόδου. Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι να εξετάσει και να συγκρίνει τις διάφορες τεχνικές δημιουργίας γαστροστομίας που εφαρμόστηκαν στην κλινική μας την τελευταία δεκαετία, εστιάζοντας κυρίως στην διαδερμική ενδοσκοπική μέθοδο.

Υλικό-Μέθοδος

Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη όλων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε γαστροστομία στην κλινική μας την τελευταία δεκαετία. Καταγράφηκαν τα επιδημιολογικά και δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, η αιτία δημιουργίας γαστροστομίας, το ιστορικό, η συμπτωματολογία, οι τεχνικές και οι επιπλοκές, τόσο οι διεγχειρητικές όσο και οι μετεγχειρητικές.

Πιο αναλυτικά από τον Ιανουάριο του 2005 έως τον Δεκέμβριο του 2015 υποβλήθηκαν σε γαστροστομία 40 παιδιά. 17 ασθενείς ήταν αγόρια και 23 κορίτσια. Η ηλικία των ασθενών κυμάνθηκε από 11 μηνών έως 14 ετών (μέση ηλικία: 7,2 έτη). Το βάρος τους ήταν από 5 έως 62Kg (μ.ο:18 Kg).

Όσον αφορά την αιτία δημιουργίας γαστροστομίας, η αδυναμία θρέψης, οι δυσκολίες οίτισης και η στασιμότητα βάρους, οι οποίες συνυπήρχαν ή όχι, με νευρολογική διαταραχή ήταν παρούσες στο 55% των ασθενών (αρ. ασθενών: 22). Σε 16 ασθενείς η αιτία ήταν η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (40%), ενώ σε 2 (5%) η ύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου.

Όσον αφορά στην τεχνική PEG, ο ασθενής λαμβάνει γενική αναισθησία, τοποθετείται σε ύπτια θέση με ένα υποστήριγμα κάτωθεν του επιγαστρίου για την ανύψωση του στομάχου (Εικόνα 1).

Η παρασκευή του χειρουργικού πεδίου γίνεται κατά τον συνήθη τρόπο με διάλυμα betadine. Μετά την εισαγωγή και προώθηση του ενδοσκοπίου έως τον στόμαχο, γίνεται εμφύσηση αέρα στον στόμαχο και σημειώνουμε το σημείο της μέγιστης διάγνωσης (Εικόνα 2).

Εκτελείται τομή 1-1,5 εκατοστού σ' αυτό το σημείο (Εικόνα 3). Εν συνεχεία εισάγεται ο στυλεός δια μέσου του οποίου εισέρχεται το οδηγό σύρμα (Εικόνα 4 Α, Β). Το σύρμα συλλαμβάνεται με την βοήθεια ενδοσκοπικής λαβίδας και εξέρχεται από την στοματική κοιλότητα. Με τη βοήθεια του οδηγού εισάγεται ο καθετήρας γαστροστομίας από το στόμα και εξέρχεται από την χειρουργική τομή (Εικόνα 5 Α, Β). Η θέση, η λειτουργικότητα και η ακεραιότητα του καθετήρα επιβεβαιώνεται πάντα ενδοσκοπικά (Εικόνα 6,7).

Αποτελέσματα

Σε 10 ασθενείς (25%) η γαστροστομία έγινε με την ανοιχτή μέθοδο (Stamm) technique, σε 25 (62,5%) με την τεχνική PEG και σε 5 (12,5%) με την λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενη διαδερμική ενδοσκοπική μέθοδο.

Η διάρκεια της επέμβασης στην ομάδα της PEG κυμάνθηκε από 5 έως 15 λεπτά (μ.ο:10 λεπτά), στην ομάδα με την Stamm τεχνική από 40 έως 55 λεπτά (μ.ο:45 λεπτά) και στην ομάδα της LAPEG από 50 έως 65 λεπτά (μ.ο: 55 λεπτά).

Η οίτιση ξεκινούσε πάντα την 1 ημετεγχειρητική ημέρα στην ομάδα της PEG, ενώ στις υπόλοιπες την 4η μετεγχειρητική ημέρα.



Εικόνα 1: Θέση ασθενούς



Εικόνα 2: Εισαγωγή ενδοσκοπίου. Είναι εμφανές το σημείο της μέγιστης διάγνωσης



Εικόνα 3: Τομή στο σημείο της μέγιστης διάγνωσης



A



B

Εικόνα 4: Α. Εισαγωγή στυλεού
B. Εισαγωγή οδηγού σύρματος

Η διάρκεια της νοσηλείας κυμάνθηκε από 2 έως 7 ημέρες (μέση διάρκεια: 3,7 ημέρες) με την μικρότερη τιμή να αντιστοιχεί στην ομάδα της PEG και την μέγιστη στην ομάδα με την ανοιχτή μέθοδο. Τρεις μήνες μετά την αρχική επέμβαση, ο καθετήρας γαστροστομίας αντικαθίσταται με κομβίο χαμηλού προφίλ με μπαλόνι. Η διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών ήταν από 3 έως 36 μήνες (μέση διάρκεια: 12,7 μήνες).

Μετεγχειρητικό άλγος παρουσιάστηκε σε 6 ασθενείς με την Stamm τεχνική (60%), ενώ στις άλλες δύο ομάδες ήταν ελάχιστο. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως δεν σημειώθηκε καμία μετατροπή της PEG ή της LAPEG σε ανοιχτή κατά την διάρκεια του χειρουργείου. Στα παιδιά με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση καμία επιδείνωση δεν σημειώθηκε.

Διεγχειρητικά 1 ασθενής παρουσίασε μία μικρή αιμορραγία με την ανοιχτή μέθοδο (2,5%). Μετεγχειρητικά 1 ακόμα ασθενής της ίδιας ομάδας εμφάνισε διαπύσηση τραύματος. 5 ασθενείς στην ομάδα της PEG εμφάνισαν κοκκίωμα τραύματος λόγω της εκτροφής του βλεννογόνου του στομάχου δια της μικρής χειρουργικής τομής.

Συζήτηση

Κατά την διάρκεια των 4 τελευταίων ετών στους περισσότερους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστροστομία χρησιμοποιήθηκε η PEG ή LAPEG τεχνική. Η πιο σημαντική παράμετρος που λήφθηκε υπ' όψιν για την επιλογή της χειρουργικής τεχνικής ήταν η ασφάλεια και οι πιθανές επιπλοκές τόσο κατά την τοποθέτηση όσο και μετά απ' αυτήν. Η διάρκεια της επέμβασης στην PEG ήταν μικρότερη. Συγκρίνοντας την PEG και τις LAP τεχνικές, το ποσοστό μετατροπής σε ανοιχτή επέμβαση καθώς και οι διεγχειρητικές επιπλοκές ήταν ανύπαρκτες. Η PEG αναπτύχθηκε με σκοπό την μείωση της νοσηρότητας, της θνητότητας και του κόστους που σχετίζονται με την ανοιχτή μέθοδο. Η αποτελεσματικότητα της και η αποφυγή της λαπαροτομίας οδήγησαν την υιοθέτηση της τεχνικής ως μέθοδο εκλογής. Παρά τα πλεονεκτήματα της όμως, η PEG εμφανίζει ακόμα κάποια προβλήματα που αφορούν στο τραύμα, ενώ ενέχει τον κίνδυνο του ακούσιου τραυματισμού κοίλου σπλάγχνου. Ενώ τα ποσοστά μείζονων επιπλοκών, όπως η τρώση κοίλου σπλάγχνου, στην βιβλιογραφία αγγίζουν το 17,5%, στη δική μας μελέτη είναι μηδενικά (6). Οι ελάσσονες επιπλοκές έφτασαν το 10%, σε σύγκριση με τα βιβλιογραφικά δεδομένα που φτάνουν το 22,5% (6).

Όσον αφορά τις λαπαροσκοπικές τεχνικές, το κύριο πλεονέκτημα τους είναι η ικανότητα άμεσης όρασης του στομάχου κατά την τοποθέτηση του καθετήρα γαστροστομίας και ως εκ τούτου η αποφυγή τραυματισμού κοίλου σπλάγχνου. Τόσο η λαπαροσκοπική όσο και η λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενη διαδερμική ενδοσκοπική τεχνική μπορούν να εφαρμοσθούν σε βρέφη και μικρότερα παιδιά, αρκεί να υπάρχει ο κατάλληλος εξοπλισμός και η απαραίτητη εμπειρία του ενδοσκόπου. Στα μειονεκτήματα των τεχνικών αυτών περιλαμβάνονται η μεγάλη διάρκεια της επέμβασης, το υψηλό κόστος και η πιθανή τρώση κοίλων σπλάγχνων κατά την τοποθέτηση του ομφαλικού trocar (7).

Δεν ανευρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και του βάρους των ασθενών και της συχνότητας των επιπλοκών τόσο στην PEG όσο και στις LAP τεχνικές (8). Αν και οι μικροί ασθενείς είναι υποψήφιοι για την PEG ή τις LAP τεχνικές, πολύ χαμηλού βάρους (<1,5Kg) βρέφη με συνοσηρότητες, σοβαρές σκελετικές ανωμαλίες ή προηγηθείσες μείζονες επεμβάσεις στην κοιλία μπορεί να ωφεληθούν περισσότερο με την Stamm τεχνική.

Η δημιουργία γαστροστομίας πρέπει να θεωρείται σημαντική επέμβαση με πιθανές σοβαρές επιπλοκές. Η επιλογή της μεθόδου θα πρέπει να στηρίζεται στο μέγεθος του ασθενούς, τις συνυπάρχουσες παθήσεις, το ιστορικό προηγηθεισών χειρουργικών επεμβάσεων και την σωματική του διάπλαση.

Αν και όλες οι αναφερθείσες τεχνικές είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές, η PEG αποδεικνύεται η πιο γρήγορη μέθοδος που συνδυάζει άριστο αισθητικό αποτέλεσμα και μικρότερο χρόνο νοσηλείας.

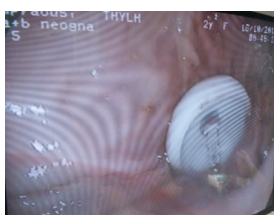


A



B

Εικόνα 5: Α. Δέσιμο του οδηγού σώματος με τον καθετήρα γαστροστομίας
Β. Εξαγωγή του καθετήρα από την τομή



Εικόνα 6: Ενδοσκοπική επιβεβαίωση



Εικόνα 7: Τελικό αποτέλεσμα

Βιβλιογραφία:

- (1). Laura Baker, Alana L. Beres, Robert Baird: A systematic review and meta-analysis of gastrostomy insertion. *Journal of Pediatric Surgery* 50 (2015) 718–725.
- (2). Stamm M. Gastrostomy by a new method. *Med Newsl* 1984;65.
- (3). Gauderer M, Ponsky J, Izant RJ. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *J Pediatr Surg* 1980;15(6):872–5.
- (4). Zamakhshary M, Jamal M, Blair G, et al. Laparoscopic vs percutaneous endoscopic gastrostomy tube insertion: a new pediatric gold standard? *J Pediatr Surg* 2005;40(5):859–62
- (5). Georgeson K. Laparoscopic fundoplication and gastrostomy. *Semin Laparosc Surg* 1998;5:25–30.
- (6). Khattak IU, Kimber C, Kiely EM, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy in paediatric practice: complications and outcome. *J Pediatr Surg* 1998;33:67-72
- (7). Begum Akay, Tony R. Capizzani, Alice M. Lee, Robert A. Drongowski, James D. Geiger, Ronald B. Hirschl, George B. Mychaliska. Gastrostomy tube placement in infants and children: is there a preferred technique? *Journal of Pediatric Surgery* (2010) 45, 1147–1152
- (8). Jessica Gonzalez-Hernandez, Yahya Daoud, Anne C. Fischer, Bradley Barth, Hannah G. Piper. Endoscopic button gastrostomy: Comparing a sutured endoscopic approach to the current techniques. *Journal of Pediatric Surgery* (2015) article in press.

--	--

Καλοήθης παγκρεατική υπερενζυμιαία ή σύνδρομο Gullo

Γεωργία Ζησιμοπούλου, Νίνα Μανωλάκη

Περίληψη

Η καλοήθης παγκρεατική υπερενζυμιαία ή σύνδρομο Gullo χαρακτηρίζεται από τη χρόνια αύξηση συνήθως όλων των παγκρεατικών ενζύμων στον ορό, χωρίς την παρουσία παγκρεατικής ή άλλης νόσου, με καλοήθη πορεία. Περιγράφεται η περίπτωση ασυμπτωματικού κοριτσιού ηλικίας δύο ετών με αυξημένες τιμές αμυλάσης και λιπάσης στον ορό, που διαπιστώθηκαν σε τυχαίο έλεγχο. Από την κλινική εξέταση και τον παρακλινικό έλεγχο, περιλαμβανομένου απεικονιστικού ελέγχου με υπερηχογράφημα κοιλίας και μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία, δεν προέκυψε παθολογικό εύρημα. Με την ταυτοποίηση του συνδρόμου αποφεύγονται περιττές εξετάσεις και καθησυχάζεται ο ασθενής ως προς το καλό της πρόγνωσης. Ανασκοπείται η τρέχουσα βιβλιογραφία.

Λέξεις κλειδιά: καλοήθης παγκρεατική υπερενζυμιαία, σύνδρομο Gullo, αμυλάση, λιπάση, μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία

Αλληλογραφία

Γεωργία Ζησιμοπούλου
Θηβών και Παπαδια-
μαντοπούλου, Γουδί
11527, Αθήνα
Τ. 6939613133
e-mail: dr_zis@yahoo.gr

Γεωργία Ζησιμοπούλου
Νίνα Μανωλάκη
Β' Παιδιατρική Κλινική,
Νοσοκομείο Παιδών
Αθηνών "Η Αγία Σοφία"

Correspondence

Georgia Zisimopoulou
Thivon & Papadiaman-
topoulou, Goudi, 115 27,
Greece
T. +306939613133
e-mail: dr_zis@yahoo.gr

Benign pancreatic hyperenzymemia or Gullo's syndrome: a case report

Georgia Zisimopoulou, Nina Manolaki

Abstract

Benign pancreatic hyperenzymemia or Gullo's syndrome is characterized by chronic elevation usually of all pancreatic enzymes in serum, in the absence of pancreatic or other disease. We report the case of a 2-year old asymptomatic girl with elevated serum levels of amylase and lipase. The physical examination was unremarkable. Possible causes of pancreatic hyperenzymemia were excluded by laboratory investigations and USS and MRCP imaging. Pancreatic hyperenzymemia, found in a 5-year old sibling of the patient, confirmed the diagnosis of familial benign pancreatic hyperenzymemia.

Keywords: benign pancreatic hyperenzymemia, Gullo's syndrome, amylase, lipase, magnetic cholangiopancreatography

Εισαγωγή

Η καλοήθης παγκρεατική υπερενζυμαμία ή σύνδρομο Gullo, που περιγράφηκε από τον Lucio Gullo το 1996, χαρακτηρίζεται από χρόνια αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων στον ορό, χωρίς την παρουσία παγκρεατικής ή άλλης νόσου (1). Διακρίνονται δύο μορφές του συνδρόμου, η οικογενής και η σποραδική (2). Ασθενής με καλοήθη παγκρεατική υπερενζυμαμία στην οικογένεια του οποίου υπάρχει τουλάχιστον ένα μέλος με όμοια κλινική και εργαστηριακή εικόνα θεωρείται ότι έχει την οικογενή μορφή του συνδρόμου. Οι πρώτες αναφορές του συνδρόμου αφορούσαν σε ενήλικες. Στη συνέχεια, καταγράφηκαν περιπτώσεις και σε παιδιά, αλλά είναι λίγες στη βιβλιογραφία.

Περιγραφή περίπτωσης

Πρόκειται για κορίτσι 2 ετών, το οποίο εισήχθη στην κλινική λόγω αυξημένων τιμών αμυλάσης, του παγκρεατικού ισοενζύμου της, και λιπάσης στον ορό καθώς αμυλάσης στα ούρα, χωρίς κλινική συμπτωματολογία. Οι αυξημένες αυτές τιμές διαπιστώθηκαν σε εργαστηριακό έλεγχο που έγινε προ πενταμήνου λόγω ιογενούς συνδρομής και, έκτοτε, παρέμειναν αυξημένες με διακυμάνσεις σε περιοδικούς επανελέγχους. Η ασθενής είναι το δεύτερο παιδί της οικογένειας με ελεύθερο ατομικό ιστορικό.

Κατά την εισαγωγή, η ασθενής ήταν σε καλή κατάσταση, ασυμπτωματική, χωρίς παθολογικά κλινικά ευρήματα, με βάρος σώματος 10.5kg (10η-25η ΕΘ) και ύψος 82cm (10η-25η ΕΘ). Οι τιμές της αμυλάσης και της λιπάσης στον ορό ήταν 241 U/l και 843 U/l, αντίστοιχα. Ακολούθησε εκτενής παρακλινικός έλεγχος για παθήσεις που θα μπορούσαν να σχετίζονται με αύξηση παγκρεατικών ενζύμων, όπως παθήσεις χοληφόρων και νεφρών, δυσλιπιδαιμία, αυτοάνοσα νοσήματα (αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, ερυθματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, κοιλιοκάκη), παθήσεις θυρεοειδούς, χωρίς να προκύψει παθολογικό εύρημα. Φυσιολογικό ήταν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας χλωριούχων ιδρώτα (31mEq/l). Σε υπερηχογραφικό έλεγχο, το πάγκρεας είχε φυσιολογικό μέγεθος και ηχοδομή με φυσιολογική την απεικόνιση των λοιπών συμπαγών οργάνων, ενώ και η μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP) ήταν φυσιολογική.

Με τα ανωτέρω ευρήματα, έγινε έλεγχος παγκρεατικών ενζύμων στα άλλα μέλη της οικογένειας και, ενώ οι γονείς είχαν φυσιολογικές τιμές, η αδελφή της ασθενούς, ηλικίας 5 χρόνων και

Georgia Zisimopoulou
Nina Manolaki
B' Department of
Pediatrics, "Agia Sophia"
Children's Hospital

ασυμπτωματική, είχε επίσης αυξημένες τιμές αμυλάσης και λιπάσης στον ορό και αμυλάσης ούρων. Σε μετέπειτα παρακολούθηση για δύο χρόνια, οι τιμές των ενζύμων εξακολουθούσαν να είναι αυξημένες με διακυμάνσεις και το παιδί παρέμεινε ασυμπτωματικό.

Συζήτηση

Τα παγκρεατικά ένζυμα αποτελούν το 90% της συνολικής παγκρεατικής έκκρισης. Εκκρίνονται από τις αδενοκυψέλες του παγκρέατος με διαδικασία εξωκύττωσης ως προένζυμα και ενεργοποιούνται στο δωδεκαδάκτυλο. Η έκκρισή τους ρυθμίζεται ορμονικά (ακετυλοχολίνη, χολοκυστοκινίνη, σεκρετίνη και VIP).

Η αμυλάση, εκτός από το πάγκρεας, εκκρίνεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις και στους σιελογόνους αδένες. Το 25% της αμυλάσης και της λιπάσης εκκρίνονται από τους νεφρούς, αλλά σε ένα ποσοστό η αμυλάση και σχεδόν πλήρως η λιπάση επανααρροφώνται από τα νεφρικά σωληνάκια. Τα κυκλοφορούντα στον ορό παγκρεατικά ένζυμα απομακρύνονται από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και κυρίως από το ήπαρ (3).

Η παγκρεατική υπερενζυμαμία οφείλεται είτε σε αυξημένη απελευθέρωση των ενζύμων στο αίμα, είτε σε μειωμένη νεφρική κάθαρση (3).

Η αυξημένη απελευθέρωση οφείλεται είτε σε απόφραξη του παγκρεατικού πόρου είτε σε καταστροφή των αδενοκυψελών. Ανατομικές ανωμαλίες ή και νεοπλασίες του παγκρέατος και των χοληφόρων προκαλούν απόφραξη του παγκρεατικού πόρου και μπορεί να είναι η αιτία της υπερενζυμαμίας με ή χωρίς τη συνύπαρξη κλινικής εικόνας παγκρεατίτιδας (3). Εικόνα χρόνιας ή υποτροπιάζουσας παγκρεατίτιδας υπάρχει στην IgG4 παγκρεατίτιδα καθώς και σε κληρονομικές μορφές σχετιζόμενες με μεταλλάξεις στα γονίδια SPINK1, PRSS1, CFTR. Νοσήματα του μεταβολισμού, όπως η διαβητική κετοξέωση και οι δυσλιπιδαιμίες, μπορεί να συνοδεύονται από αύξηση των τιμών λόγω καταστροφής των αδενοκυψελών. Το ίδιο συμβαίνει και στην ηπατίτιδα Β καθώς ο ιός μπορεί να δράσει και στο πάγκρεας. Στην τελευταία αυτή περίπτωση έχει ενοχοποιηθεί βέβαια και η δυσλειτουργία του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος στην κάθαρση των ενζύμων σε χρόνια ηπατική νόσο ή κίρρωση.

Η ελαττωμένη νεφρική κάθαρση οφείλεται είτε σε παθολογία των νεφρών (νεφρική ανεπάρκεια, όγκοι) είτε σε μακροενζυμαμία. Τα μακροένζυμα (μακροαμυλάση ή μακρολιπάση) είναι ένζυμα μεγάλου μοριακού βάρους, τα οποία δημιουργούνται από τον πολυμερισμό πολλών μορίων αμυλάσης ή λιπάσης, αντίστοιχα, ή με τη σύνδεση τους με άλλες πρωτεΐνες του ορού. Οι πρωτεΐνες αυτές είναι συνήθως ανοσοσφαιρίνες IgA ή IgG. Λόγω του μεγάλου μοριακού τους βάρους δεν απεκκρίνονται στο νεφρικό σπείραμα με αποτέλεσμα τα υψηλά επίπεδα στον ορό. Συγκεκριμένα η μακροαμυλάση μπορεί να είναι παγκρεατικής ή και σιαλικής προέλευσης. Θεωρείται ότι είναι καλοήθης κατάσταση αλλά μπορεί να συνοδεύει παθήσεις όπως κοιλιοκάκη, ΙΦΝΕ, συστηματικό ερυθριματώδη λύκο, ρευματοειδή αρθρίτιδα, κακοήθειες και λοίμωξη από HIV (3).

Ο προσδιορισμός της αμυλάσης των ούρων είναι καίρια εξέταση για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ της αυξημένης απελευθέρωσης της αμυλάσης στον ορό και της ελαττωμένης νεφρικής της κάθαρσης, ενώ ο καθορισμός των ισοενζύμων της αμυλάσης ορού [παγκρεατικού (P) και σιαλικού (S)] εντοπίζει την εστία προέλευσης.

Η καλοήθης παγκρεατική υπερενζυμαμία, οικογενής αν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό ή σποραδική, θεωρείται ότι οφείλεται σε διαταραχή στον μηχανισμό της εξωκύττωσης των παγκρεατικών ενζύμων, χωρίς, όμως, να έχει διευκρινισθεί ακόμη ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός (2,4). Η αύξηση αφορά στην αμυλάση και στο παγκρεατικό της ισοένζυμο, τη λιπάση και τη θρυψίνη. Η αύξηση των τιμών της λιπάσης και της θρυψίνης μπορεί να είναι 8-10 φορές πάνω από το φυσιολογικό και είναι μεγαλύτερη αναλογικά σε σχέση με την αμυλάση και το παγκρεατικό ισοένζυμό της, αλλά δεν έχει διευκρινιστεί για ποιον λόγο συμβαίνει αυτό (1,4,5) ενώ, σε σχετικές μελέτες, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των τιμών των παγκρεατικών

Συντομογραφίες

USS: υπερηχογράφημα
 MRCP: μαγνητική
 χολαγγειο-
 παγκρεατογραφία

ενζύμων και του λίπους της τροφής (4). Χαρακτηριστική είναι η ευρεία διακύμανση των τιμών των ενζύμων ακόμη και από ημέρα σε ημέρα ή και η επάνοδος τους στο φυσιολογικό (4). Μάλιστα, προτείνεται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με παγκρεατική υπερενζυμαϊμία να γίνεται καταγραφή των τιμών για 5 συνεχείς ημέρες και η διακύμανση των τιμών να αποτελεί ένα επιπλέον διαγνωστικό εύρημα της καλοήθους αυτής μορφής. Η διάγνωση θα τεθεί εξ αποκλεισμού και αφού ο ασθενής παραμείνει ασυμπτωματικός για τουλάχιστον 2 χρόνια. Όσον αφορά στις απεικονιστικές μεθόδους, αν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό, αρκεί το υπερηχογράφημα κοιλίας, διαφορετικά και εφόσον για την υπερενζυμαϊμία δεν έχει βρεθεί άλλο σαφές αίτιο, πρέπει να γίνει και MRCP. Σε μελέτες που έγιναν σε ενήλικες, διαπιστώθηκε ότι η διενέργεια MRCP με διέγερση με σεκρετίνη ανέδειξε την ύπαρξη ανατομικής ανωμαλίας του παγκρεατικού πόρου σε 50% των περιπτώσεων ασυμπτωματικής υπερενζυμαϊμίας, αλλά δεν υπάρχουν ακόμη ανάλογα δεδομένα σε παιδιά (6,7,8). Τέλος, όσον αφορά στην οικογενή μορφή του συνδρόμου υπάρχει προφανής γενετική προδιάθεση, αλλά οι μέχρι τώρα μελέτες δεν απέδειξαν καμία συσχέτιση με τα γονίδια CFTR, SPINK1, PRSS1 (9,10).

Οι αυξημένες τιμές παγκρεατικών ενζύμων στον ορό επιβάλλουν διερεύνηση για υποκείμενο νόσημα. Επί αρνητικών ευρημάτων, ιδίως αν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό, θέτουν τη διάγνωση ιδιοπαθούς υπερενζυμαϊμίας, η οποία έχει καλοήθη πορεία, έτσι ώστε να αποφεύγονται άσκοπες εξετάσεις και περιττή ψυχολογική επιβάρυνση τόσο των γονιών όσο και των μικρών ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Gullo L. Chronic nonpathological hyperamylasemia of pancreatic origin *Gastroenterology* 1996;110(6):1905-1908.
2. Lionetti E, Francavilla R, Leonardi S, Tomarchio S, Gennaro A, Franzonello C, et al. Two rare cases of benign hyperlipasemia in children. *WJCC* 2014; 2(1):16-19.
3. Frulloni L, Patrizi F, Bernardoni L, Cavallini G. Pancreatic hyperenzymemia: Clinical significance and diagnostic approach *JOP* 2005; 6(6):536-551.
4. Gullo L. Day-to-day variations of serum pancreatic enzymes in benign pancreatic hyperenzymemia. *ClinGastroenterolHepatol* 2007;5(1):70-74.
5. Gullo L, Ventrucchi M, Barakat B, Migliori M, Tomassetti P, Pezzilli R. Effect of secretin on serum pancreatic enzymes and on the Wirsung duct in chronic nonpathological pancreatic hyperenzymemia. *Pancreatol* 2003; 3(3):191-194.
6. Morteale KJ, Wiesner W, Zou KH, Ros PR, Silverman SG. Asymptomatic nonspecific serum hyperamylasemia and hyperlipasemia: spectrum of MRCP findings and clinical implications. *Abdom ImagingJ* 2004;29(1):109-114.
7. Testoni PA, Mariani A, Curioni S, Giussani A, Masci E. Pancreatic ductal abnormalities documented by secretin-enhanced MRCP in asymptomatic subjects with chronic pancreatic hyperenzymemia. *Amer J Gastroenterol* 2009;104:1780-1786.
8. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Casadei R, Campana D, Rega D, Santini D, et al. Chronic asymptomatic hyperenzymemia is a benign condition in only half of the cases: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:888-893.
9. Gullo L, Mantovani V, Manca M, Migliori M, Bastagli L, Pezzilli R. Mutations of the CFTR gene in idiopathic pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2005; 31(4):350-352.
10. Gullo L, Laghi L, Migliori M, Lucrezio L, Bianchi P, Randolph AE, et al. SPINK1 and PRSS1 mutations in benign pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2008; 37(1):31-35.

Κέτωση από ιογενή γαστρεντε- ρίτιδα και βελτίωση του ηλεκτρο- εγκεφαλογραφήματος σε ασθενή με σύνδρομο West

Γκαμπέτα Αναστασία, Παυλίδου Εντέρπη, Ευαγγελίου Αθανάσιος, Παύλου Ενάγγελος

Περίληψη

Εισαγωγή: Γενικά κατά τη διάρκεια λοίμωξης οι επιληπτικοί σπασμοί επιδεινώνονται. Ωστόσο, σε σπάνιες περιπτώσεις οι επιληπτικοί σπασμοί, κυρίως σε ασθενείς με σύνδρομο West, υποχωρούν αυτόματα ή μειώνονται σε συχνότητα μετά από ιογενή λοίμωξη.

Μέθοδος-αποτελέσματα: Περιγράφεται η περίπτωση κοριτσιού με διαγνωσμένο (από ηλικίας 11 μηνών) σ. West το οποίο στα πλαίσια ιογενούς γαστρεντερίτιδας σε ηλικία 21 μηνών παρουσίασε κλινική και ηλεκτροεγκεφαλογραφική βελτίωση.

Συμπεράσματα: Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η λοίμωξη επιδρά στην παθοφυσιολογία της επιληπτικής δραστηριότητας δεν είναι γνωστός και οι πιθανές εξηγήσεις που δίνονται κατά καιρούς χρειάζεται να στηριχτούν σε πειραματικά και εργαστηριακά δεδομένα ώστε να είναι δυνατή η καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού με τον οποίο μια ιογενής λοίμωξη είναι ικανή να οδηγήσει σε αυτόματη υποχώρηση των σπασμών σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία.

Λέξεις κλειδιά: γαστρεντερίτιδα, σύνδρομο west, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, κέτωση.

Αλληλογραφία

Αναστασία Γκαμπέτα
Στ. Κυριακίδη 1, 54636,
Θεσσαλονίκη
Τ. 2310994815
6936493425
F. 2310993514
e-mail: anastagab@yahoo.
gr

*Γκαμπέτα Αναστασία
Παυλίδου Εντέρπη
Παύλου Ενάγγελος
Β' Παιδιατρική Κλινική
Α.Π.Θ., Νοσοκομείο
"ΑΧΕΠΑ", Θεσσαλονίκη*

*Ευαγγελίου Αθανάσιος
Δ' Παιδιατρική Κλινική
Α.Π.Θ., Νοσοκομείο
Παπαγεωργίου,
Θεσσαλονίκη*

Correspondence

Gkampeta Anastasia
St. Kiriakidi 1 54636,
Thessaloniki
T. +302310994815
+306936493425
F. 2310993514
e-mail: anastagab@yahoo.
gr

Ketosis and electroencephalographical improvement following viral gastroenteritis in patient with West syndrome

Gkampeta Anastasia, Pavlidou Eftერი, Evangeliou Athanasios, Pavlou Evangelos

Abstract

Background: Epileptic seizures generally become more serious following infections. However, in rare cases epileptic seizures, mostly in patients with West syndrome, disappear or decrease in severity after viral infection.

Methods-results: We report an 11 months old female infant diagnosed with West syndrome whose clinical presentation and electroencephalogram findings improved following viral gastroenteritis.

Conclusion: The exact mechanism by which viral infection affects pathophysiology of epileptic activity is still unknown. Possible hypotheses need to be based on experimental and laboratory data for better understanding of the mechanism by which a viral infection may lead to spontaneous resolution of intractable epileptic seizures.

Keywords: gastroenteritis, West syndrome, electroencephalogram, ketosis.

Εισαγωγή

Γενικά οι επιληπτικοί σπασμοί επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια λοίμωξης. Ωστόσο, σε σπάνιες περιπτώσεις οι επιληπτικοί σπασμοί, κυρίως σε ασθενείς με σύνδρομο West, υποχωρούν αυτόματα ή μειώνονται σε συχνότητα μετά από ιογενή λοίμωξη (1). Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η λοίμωξη επιδρά στην παθοφυσιολογία της επιληπτικής δραστηριότητας δεν είναι γνωστός και οι πιθανές εξηγήσεις που δίνονται κατά καιρούς χρειάζεται να στηριχτούν σε πειραματικά και εργαστηριακά δεδομένα ώστε να είναι δυνατή η καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού με τον οποίο μια ιογενής λοίμωξη είναι ικανή να οδηγήσει σε αυτόματη υποχώρηση των σπασμών σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία (2).

Περιγράφεται η περίπτωση βρέφους με διαγνωσμένο σ. West το οποίο στα πλαίσια ιογενούς γαστρεντερίτιδας παρουσίασε κλινική και ηλεκτροεγκεφαλογραφική βελτίωση.

Περιγραφή περίπτωσης

Θήλυ βρέφος 11 μηνών υγιών γονέων χωρίς συγγένεια μεταξύ τους και με ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό προσκομίσθηκε στην κλινική μας προς διερεύνηση συχνών παροξυσμικών φαινομένων με κάμψη κεφαλής και κινήσεις εναγκαλισμού άνω και κάτω άκρων τα οποία ξεκίνησαν από ηλικία 10 μηνών και είχαν αποδοθεί αρχικά σε κολικούς καθώς και σε αλλεργία στο γάλα αγελάδος. Το προγεννητικό και περιγεννητικό ιστορικό του παιδιού ήταν ελεύθερο.

Από την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε υποτονία κεντρικού τύπου και ήπια ψυχοκινητική καθυστέρηση. Διενεργήθηκε ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) το οποίο κατέδειξε υπαρρυθμία καθώς και γενικευμένες παροξυσμικές εκφορτίσεις κυρίως στο δεξιό ημισφαίριο. Ο νευροαπεικονιστικός έλεγχος με MRI εγκεφάλου και ο νευρομεταβολικός έλεγχος (αμμωνία, γαλακτικό οξύ, αμινόγραμμα ορού και ούρων, τεστ σουλφατίδης, οργανικά οξέα ορού, πυροσταφυλικό, βιοτινιδάση και καρνιτίνη) ήταν φυσιολογικός. Ο αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος του παιδιού ήταν επίσης φυσιολογικός.

*Gkampeta Anastasia
Pavlidou Eftერი
Pavlou Evangelos
2nd Pediatric Department,
Aristotle University of
Thessaloniki, AHEPA
Hospital*

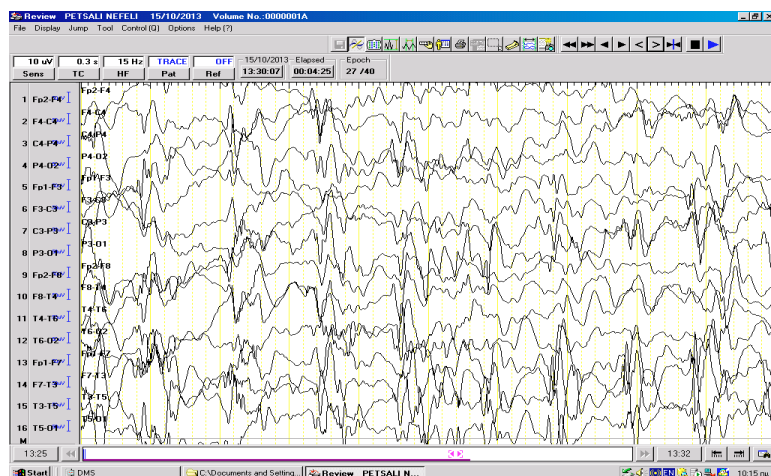
*Evangeliou Athanasios
4th Pediatric Department,
Aristotle University of
Thessaloniki, Papageorgiou
Hospital*

Το παιδί τέθηκε σε αγωγή με βιγκαμπατρίνη με τελική δόση 50mg/kg βάρους σώματος, εμφανίζοντας σαφή κλινική υποχώρηση των επεισοδίων καθώς και ηλεκτροεγκεφαλογραφική βελτίωση. Λόγω της επιμονής των σπασμών το παιδί τέθηκε σταδιακά σε αγωγή με βαλπροϊκό νάτριο με τελική δόση 40mg/kg βάρους σώματος και λεβετιρακετάμη με τελική δόση 50mg/kg βάρους σώματος.

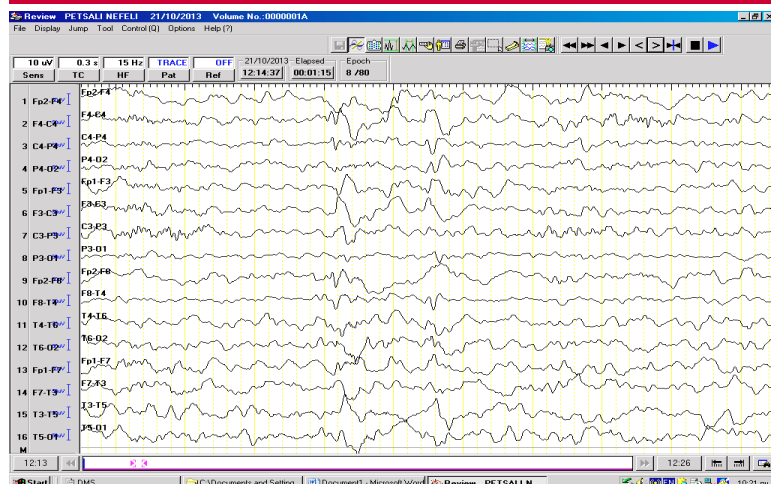
Σε ηλικία 21 μηνών το παιδί παρουσιάζει απύρετη ιογενή γαστρεντερίτιδα με διάρροιες και εμέτους. Το ΗΕΓ είναι ψφαρρυθμικού τύπου με εξαιρετικά συχνή καταγραφή γενικευμένων συμπλεγμάτων αιχμής πολυαιχμής κύματος υψηλού δυναμικού που αποδιοργανώσαν το διάγραμμα (εικόνα 1). Κατά τη διάρκεια 6 ημερών με εικόνα γαστρεντερίτιδας το παιδί εμφάνισε κλινική βελτίωση των σπασμών και σαφή βελτίωση της ηλεκτροεγκεφαλογραφικής του εικόνας, με αραιές παροξυντικές εκφορτίσεις αιχμής κύματος χωρίς αποδιοργάνωση του διαγράμματος (εικόνα 2).

Συζήτηση

Εικόνα 1: Διάγραμμα ψφαρρυθμικού τύπου με εξαιρετικά συχνή καταγραφή γενικευμένων συμπλεγμάτων αιχμής πολυαιχμής κύματος υψηλού δυναμικού που αποδιοργανώνουν το διάγραμμα



Εικόνα 1: Σαφώς βελτιωμένο διάγραμμα κατά τη διάρκεια της ιογενούς γαστρεντερίτιδας, με αραιές παροξυντικές εκφορτίσεις αιχμής κύματος χωρίς αποδιοργάνωση



Η αυτόματη υποχώρηση των σπασμών και η βελτίωση των ευρημάτων στο ΗΕΓ σε παιδιά με σ. West έχει ήδη περιγραφεί από το 1960, όταν οι Hrachony και συνεργάτες περιέγραψαν 44 ασθενείς με αυτόματη υποχώρηση των σπασμών μέσα σε 1-12 μήνες από την έναρξη των σπασμών, χωρίς προφανείς αιτιολογικούς παράγοντες (3). Ωστόσο, η πρώτη περιγραφή αυτόματης υποχώρησης των σπασμών μετά από ιογενή λοίμωξη σε ασθενείς με σ. West έγινε το 1841 από τον West και αφορά τον ίδιο του τον γιό ο οποίος εμφάνισε σ. West σε ηλικία 4 μηνών και σε ηλικία 10 μηνών οι σπασμοί υποχώρησαν αυτόματα μετά από σύντομη ιογενή λοίμωξη (4). Ακολούθησε η περιγραφή τριών ασθενών με σ. West και αυτόματη υποχώρηση των σπασμών μετά από αιφνίδιο εξάνθημα από τους Kurata και συνεργάτες το 1970 (5). Το 1984 οι Terada και συνεργάτες περιέγραψαν 2 ασθενείς με σ. West και αυτόματη υποχώρηση των σπασμών μετά από ιογενή λοίμωξη (6). Ακολούθησε η περιγραφή δύο ασθενών με σ. West και αυτόματη υποχώρηση των σπασμών μετά από γαστρεντερίτιδα από ιο Rota από τους Fujita και συνεργάτες το 1988 (7).

Πολύ αργότερα το 2001 ο Hattoti συγκέντρωσε τις περιγραφές περιπτώσεων από τη βιβλιογραφία (1970-2000) και παρουσίασε 29 ασθενείς με σ. West από τους οποίους οι 25 εμφάνισαν αυτόματη υποχώρηση των σπασμών 1-8 ημέρες μετά από ιογενή λοίμωξη. Από τους ασθενείς αυτούς μόνο στους 16 παρατηρήθηκε επανεμφάνιση των σπασμών 5 ημέρες με 29 μήνες μετά. Στις ιογενείς λοιμώξεις που περιγράφηκαν συμπεριλαμβάνονται το αιφνίδιο εξάνθημα (ιός HHV-6), γαστρεντερίτιδα από ιό Rota, ιλαρά, ανεμευλογιά (8). Το 2004 οι Yamamoto και συνεργάτες περιέγραψαν 16 ασθενείς με σ. West οι οποίοι εμφάνισαν αυτόματη υποχώρηση των σπασμών 1-14 ημέρες μετά την έναρξη ιογενούς λοίμωξης (αιφνίδιο εξάνθημα, κοινό κρυολόγημα, γαστρεντερίτιδα από ιό Rota, ιλαρά, παρωτίτιδα και κυτταρομεγαλοϊό). Κατά τη διάρκεια της υποχώρησης των σπασμών τα 2/3 των ασθενών είχαν βελτίωση και στα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα. Στους 13/16 ασθενείς οι σπασμοί επανεμφανίστηκαν εντός 1-30 μηνών μετά (1,8). Ακολούθησε η περιγραφή των Iwasaki και συν. (2006) οι οποίοι περιέγραψαν την υποχώρηση των σπασμών σε 4 ασθενείς με σ. West μετά από λοίμωξη με τους ιούς HHV-6 και HHV-7 (9). Το 2007 οι Yamamoto και συνεργάτες περιέγραψαν την περίπτωση ενός κοριτσιού 3 ετών με σ. West το οποίο εμφάνισε αυτόματη υποχώρηση των σπασμών και βελτίωση των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών ευρημάτων 1 εβδομάδα μετά την έναρξη ιογενούς λοίμωξης με HHV-7. Μετά από 6 μήνες οι σπασμοί επανεμφανίστηκαν (2). Η πιο πρόσφατη αναφορά στη διεθνή βιβλιογραφία είναι αυτή των Fujita και συνεργατών (10) οι οποίοι περιέγραψαν 11 ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία από τους οποίους οι 6 είχαν διάγνωση συνδρόμου West. Όλοι παρουσίασαν αυτόματη υποχώρηση των σπασμών εντός 3-6 ημερών από την έναρξη ιογενούς λοίμωξης (αιφνίδιο εξάνθημα, ιλαρά, ερπητική στοματίτιδα και κοινό κρυολόγημα).

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η λοίμωξη επιδρά στην παθοφυσιολογία της επιληπτικής δραστηριότητας δεν είναι γνωστός και οι πιθανές εξηγήσεις που δίνονται κατά καιρούς είναι οι εξής: (1) απλή σύμπτωση, (2) άμεση κατασταλτική δράση των ιών στην επιληπτική δραστηριότητα του εγκεφάλου, (3) αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στο αίμα, λόγω της λοίμωξης, γεγονός που λειτουργεί κατασταλτικά έναντι της επιληπτικής δραστηριότητας, (4) αύξηση της συγκέντρωσης των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στο αίμα των ασθενών λόγω αφυδάτωσης στα πλαίσια της λοίμωξης, (5) αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων λόγω ιογενούς λοίμωξης (δράση παρόμοια με αυτή της χορήγησης γ-σφαιρίνης στις φαρμακοανθεκτικές επιληψίες), (6) αύξηση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού λόγω της λοίμωξης και ευκολότερη είσοδος των αντισωμάτων στον εγκέφαλο, (7) παραγωγή κυτοκινών IL-10 και TGF- β οι οποίες παράγονται λόγω της λοίμωξης, έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και καταστέλλουν τις ανοσοπαθολογικές διεργασίες που ενέχονται στην αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου, (8) κετογόνο επίδραση της νηστείας κατά την λοίμωξη (1,8,10). Η καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού με τον οποίο μια ιογενής λοίμωξη είναι ικανή να οδηγήσει σε αυτόματη υποχώρηση των σπασμών σε ασθενείς με σ. West θα συμβάλει στην αποτελεσματικότερη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών.

Βιβλιογραφία

1. Yamamoto H, Yamano T, Nijjima S, Kohyama J, Yamanouchi H. Spontaneous improvement of intractable epileptic seizures following acute viral infections. *Brain Dev.* 2004;26:377-379.
2. Yamamoto H, Kamiyama N, Murakami H, Miyamoto Y, Fukuda M. Spontaneous resolution of intractable epileptic seizures following HHV-7 infection. *Brain Dev.* 2007;29:185-188.
3. Hrachovy RA, Glaze DG, Frost JD Jr. A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. *Epilepsia.* 1991;32:212-214.
4. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet* 1841;1:724-725.
5. Kurata S, Sakai A, Komiyama A. Infantile spasms and exanthema subitum. *No To Hattatsu* 1970;2:315-319.
6. Terada M, Kudo H, Abe T, Naito H, Nihei K. Unexpected improvement of intractable epilepsy following infections. *Brain Dev* 1984;6:422.
7. Fujita Y, Hiyoshi K, Wakasugi N, Sakuta R, Yanagida Y, Fuchigami T, et al. Transient improvement of the West syndrome in two cases following rotavirus colitis *No To Hattatsu.* 1988;20:59-63.
8. Hattori H. Spontaneous remission of spasms in West syndrome--implications of viral infection. *Brain Dev.* 2001;23:705-707.
9. Iwasaki T, Nonoda Y, Ishii M. Remission associated with human herpesvirus infection in west syndrome. *J Child Neurol.* 2006;21:886-890.
10. Fujita Y, Imai Y, Ishii W, Endo A, Arakawa C, Kohira R, et al. Improvement of intractable childhood epilepsy following acute viral infection. *Brain Dev.* 2011;33:62-68.

--	--

Σύνδρομο Παναγιωτόπουλος. Περιγραφή περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Κουφοπούλου Ελένη, Αθανασοπούλου Παναγιώτα, Ντόκου Αικατερίνη, Θεοδώρου Βιργινία, Μανωλάκη Νίνα

Περίληψη

Το σύνδρομο Παναγιωτόπουλος (ΣΠ) είναι καλοήθης επιληπτικό σύνδρομο της παιδικής ηλικίας με συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η τυπική κρίση αρχίζει με εμέτους, συχνά κατά τη διάρκεια του ύπνου, και ακολουθεί βολβοστροφή ή και στροφή της κεφαλής. Ο έμετος είναι το προέχον σύμπτωμα, αλλά μπορεί να επηρεαστούν όλες οι λειτουργίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Συχνά οι κρίσεις διαρκούν πάνω από 30 λεπτά. Η διάγνωση βασίζεται στη χαρακτηριστική συμπτωματολογία και τα ΗΕΓραφικά ευρήματα, τα οποία ανευρίσκονται στο 90% των περιπτώσεων. Οι εκδηλώσεις του συνδρόμου συχνά αποδίδονται σε γαστρεντερίτιδα, ημικρανία, κυκλικούς εμέτους, διαταραχές του ύπνου, συγκοπτικά επεισόδια, εγκεφαλίτιδα, εγκεφαλοπάθεια από φάρμακα ή τοξικές ουσίες. Η πρόγνωση του συνδρόμου είναι πολύ καλή. Οι περισσότεροι ασθενείς (75%) εμφανίζουν μια μόνον κρίση ή μικρό αριθμό κρίσεων και όλοι είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων μετά την ηλικία των 16 ετών. Ο κίνδυνος για επιληψία στην ενήλικη ζωή δεν είναι μεγαλύτερος από ότι στο γενικό πληθυσμό. Λόγω της εξαιρετικά καλοήθους πορείας του συνδρόμου, συχνά δεν χορηγείται αντιεπιληπτική αγωγή, ενώ, όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο, προτιμάται η καρβαμαζεπίνη ή η λεβετιρακετάμη. Πρόσφατα έχει αναφερθεί συσχέτιση του ΣΠ με το γονίδιο SCN1A. Περιγράφεται η περίπτωση κοριτσιού ηλικίας 7 ετών με τυπικές εκδηλώσεις συνδρόμου Παναγιωτόπουλος για αρκετά χρόνια, στο οποίο είχε τεθεί αρχικά η διάγνωση κυκλικών εμέτων. Ανασκοπείται η τρέχουσα βιβλιογραφία.

Λέξεις κλειδιά: Σύνδρομο Παναγιωτόπουλος, αυτόνομες κρίσεις, ινιακές αιχμές.

Αλληλογραφία

Κουφοπούλου Ελένη
Θηβών και Παπαδια-
μαντοπούλου, 11527,
Αθήνα
Τ. 2132013416
e-mail: lena_kfpl@yahoo.gr

*Κουφοπούλου Ελένη
Ντόκου Αικατερίνη
Μανωλάκη Νίνα
Β' Παιδιατρική Κλινική
Νοσοκομείου Παίδων
"Η Αγία Σοφία", Αθήνα*

*Αθανασοπούλου
Παναγιώτα
Θεοδώρου Βιργινία
Νευρολογική Κλινική
Νοσοκομείου Παίδων
"Η Αγία Σοφία", Αθήνα*

Correspondence

Koufopoulou Eleni
Thivon and Michalako-
poulou St., 11527 Athens,
T. +302132013416
e-mail: lena_kfpl@yahoo.gr

Panayiotopoulos syndrome. Case report and review of the literature

Koufopoulou Eleni, Athanassopoulou Panagiota, Dokou Aikaterini, Theodorou Virginia, Manolaki Nina

Abstract

Panayiotopoulos syndrome is benign autonomic epilepsy. A typical episode starts with vomiting, usually during sleep, followed by deviation of the eyes. Seizures frequently last longer than 30 minutes. Vomiting may be the most common symptom, but all functions of the autonomic system can be affected. The clinical manifestations of the syndrome often are attributed to gastroenteritis, migraine, cyclic vomiting, sleep disorders, syncope, encephalitis, intoxication. Diagnosis is based on clinical manifestations and ECG findings present in 90% of the cases. The prognosis is excellent as the majority of patients (75%) have only one or few episodes of seizures and all are symptom-free by the age of 16 years. The risk of epilepsy in adult life is similar to that in the general population. Due to the benign course of the syndrome, treatment is often withheld and, when deemed necessary, carbamazepine and levetiracetam seem to be the antiepileptic drugs of choice. Recently the syndrome has been related to SCN1A gene mutations. We describe the case of a 7-year old girl with Panayiotopoulos syndrome who remained undiagnosed for many years as the manifestations of the syndrome had been attributed to cyclic vomiting. Current literature is reviewed.

Keywords: Panayiotopoulos syndrome, autonomic seizures, occipital spikes.

Εισαγωγή

Το σύνδρομο Παναγιωτόπουλος είναι καλοήθης επιληπτικό σύνδρομο που παρατηρείται αποκλειστικά στην παιδική ηλικία. Σύμφωνα με τις πρόσφατες διεθνείς ομοφωνίες, μπορεί να περιγραφεί ως “καλοήθης επιληπτική διαταραχή εστιακών κρίσεων, που εκδηλώνεται στην πρώιμη και μέση παιδική ηλικία και χαρακτηρίζεται από κρίσεις, συχνά παρατεταμένες, κατά τις οποίες κυριαρχούν τα συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, ενώ στο ΗΕΓ διαπιστώνονται μεταβαλλόμενες ή πολλαπλές εστίες, συχνά με ινιακή επικράτηση (1). Η κλασική κρίση χαρακτηρίζεται από ναυτία και έμετο και ακολουθούν πιο χαρακτηριστικά επιληπτικά συμπτώματα, όπως διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, βολβοστροφή ή/και στροφή της κεφαλής.

Το 1988, ο Χρυσόστομος Παναγιωτόπουλος ήταν ο πρώτος που αναγνώρισε τον έμετο ως επιληπτικό φαινόμενο και σύνθετος σύμπτωμα στα καλοήθη επιληπτικά σύνδρομα της παιδικής ηλικίας και, ένα χρόνο αργότερα, πρότεινε τον ορισμό ενός νέου επιληπτικού συνδρόμου (2). Το 2001, η Διεθνής Λίγκα κατά της Επιληψίας (ILAE) αναγνώρισε την πρώιμης έναρξης καλοήθη παιδική ινιακή επιληψία ή ΣΠ, μαζί με την όψιμης έναρξης παιδική ινιακή επιληψία τύπου Gastaut, ως τα δύο είδη παιδικής ινιακής επιληψίας (3). Στην αναθεωρημένη ορολογία της ILAE 2005-2009 το ΣΠ ορίζεται, πλέον, όχι ως μορφή ινιακής επιληψίας, αλλά ως ξεχωριστό σύνδρομο της παιδικής ηλικίας (4).

Περιγραφή περίπτωσης

Η ασθενής, ηλικίας 7 ετών, προσκομίσθηκε λόγω πολλαπλών επεισοδίων εμέτου από ωρών προ της εισαγωγής. Είχε προηγηθεί νοσηλεία, επίσης λόγω εμέτων, σε άλλο νοσοκομείο από το οποίο είχε λάβει εξιτήριο 24 ώρες πριν από την παρούσα εισαγωγή. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρονταν πολλαπλές νοσηλείες από την ηλικία των 3 ετών, πάντοτε λόγω

*Koufopoulou Eleni
Dokou Aikaterini
Manolaki Nina*
2nd Department of Pediatrics,
Aghia Sophia Children's Hospital,
Athens

*Athanassopoulou Panagiota
Theodorou Virginia*
Neurology Department,
Aghia Sophia Children's Hospital,
Athens

εμέτων. Σύμφωνα με στοιχεία, που αφορούσαν σε τέσσερις προηγούμενες νοσηλείες σε διαφορετικά νοσοκομεία, η αντικεμενική εξέταση του παιδιού και ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικά με μόνο εύρημα σημεία ήπιας αφυδάτωσης. Επειδή από τον κατά καιρούς γινόμενο παρακλινικό έλεγχο σε οξεία φάση (αέρια αίματος, ακυλκαριντίνες, αμινοξέογραμμα αίματος και ούρων, οργανικά οξέα ούρων, αμιλάση αίματος, αντισώματα για κοιλιοκάκη, βυθοσκόπηση, υπερηχογράφημα άνω και κάτω κοιλίας, διάβαση ανώτερου πεπτικού, γαστροσκόπηση με λήψη βιοψιών, ΗΕΓ, MRI εγκεφάλου) δεν είχαν προκύψει παθολογικά ευρήματα, είχε τεθεί η διάγνωση κυκλικών εμέτων.

Κατά την παρούσα νοσηλεία, το παιδί ήταν σε καλή γενική κατάσταση με σημεία ήπιας αφυδάτωσης και ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος φυσιολογικός. Ωστόσο, αυτό που προβληματίσε ήταν η αναφερόμενη από τους γονείς αύξηση της συχνότητας των επεισοδίων. Συγκεκριμένα, ενώ αρχικά τα επεισόδια επαναλαμβάνονταν κάθε τρεις μήνες, τον τελευταίο χρόνο εμφανίζονταν όλο και πιο συχνά, και τον τελευταίο μήνα υπήρχε ένα επεισόδιο σχεδόν ανά εβδομάδα. Επίσης, από τη λήψη του ιστορικού προέκυψε ότι πολλά από τα επεισόδια αυτά εμφανίζονταν τις νυχτερινές ώρες, κατά τη διάρκεια του ύπνου χωρίς το παιδί να αφυπνίζεται, ή αμέσως μετά την αφύπνιση.

Τα στοιχεία αυτά έθεσαν την υπόνοια συνδρόμου Παναγιωτόπουλος και έγινε ΗΕΓ στο οποίο δεν καταγράφηκαν παθολογικές εκφορτίσεις. Ωστόσο, λόγω της αύξησης της συχνότητας των επεισοδίων, η ασθενής αντιμετωπίστηκε ως ΣΠ και άρχισε αγωγή με λεβετιρακετάμη (τελική δόση 30mg/Kg/ημέρα).

Έξι μήνες μετά την έναρξη αγωγής, η ασθενής παραμένει ελεύθερη συμπτωμάτων, χωρίς άλλα επεισόδια εμέτων, με σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Συζήτηση

Το ΣΠ είναι συχνό, καλόηθες εστιακό επιληπτικό σύνδρομο της παιδικής ηλικίας, δεύτερο σε συχνότητα μετά τη ρολάνδειο επιληψία. Η επίπτωσή του στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται σε 2-3 περιπτώσεις ανά 1000 παιδιά (5). Στο 75% των περιπτώσεων το πρώτο επεισόδιο εμφανίζεται σε ηλικία 3-6 ετών, αλλά μπορεί να εμφανιστεί ήδη από την ηλικία του ενός έτους ή ακόμη και στην ηλικία των 14 ετών. Προσβάλλει εξίσου και τα δυο φύλα (1). Οι ασθενείς είναι φυσιολογικά, κατά τα άλλα, παιδιά με κανονική ανάπτυξη.

Οι κρίσεις στο σύνδρομο Παναγιωτόπουλος αφορούν χαρακτηριστικά στο αυτόνομο νευρικό σύστημα. Στα 2/3 των περιπτώσεων συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του ύπνου, είτε αυτός είναι νυκτερινός είτε μεσημεριανός. Το παιδί, αρχικά, έχει πλήρες επίπεδο συνείδησης, διαμαρτύρεται για ναυτία, τάση προς έμετο ή κοιλιακό άλγος, είναι ωχρό, και τελικά κάνει εμετό. Στην περίπτωση που η κρίση συμβεί κατά τη διάρκεια του ύπνου, το παιδί είτε ξυπνάει και διαμαρτύρεται για αντίστοιχα ενοχλήματα, είτε βρίσκεται στο κρεβάτι του από τους γονείς εν μέσω της κρίσης. Καθώς το επεισόδιο εξελίσσεται, μπορεί να εμφανιστεί διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και το παιδί να γίνει συγχυτικό με βολβοστροφή ή/και στροφή της κεφαλής. Ακολουθεί μια περίοδος μεταβαλλόμενου επιπέδου συνείδησης, με επεισόδια εμέτου, ωχρότητα και μυδρίαση, και η κρίση συχνά τερματίζεται με βραχείας διάρκειας εστιακούς ή σπανιότερα γενικευμένους σπασμούς. Οι κρίσεις διαρκούν 5-10 λεπτά, αλλά στο 50% των περιπτώσεων είναι παρατεταμένες. Μερικές φορές παρατείνονται για ώρες, αποτελώντας αυτόνομο status epilepticus. Παρόλα αυτά, ακόμη και μετά από σοβαρές κρίσεις, ο ασθενής συνέρχεται πλήρως μετά από λίγες ώρες (1,5,6,7).

Παρόλο που ο έμετος και η ναυτία είναι τα συχνότερα συμπτώματα (74%), δεν αποτελούν προαπαιτούμενο για τη διάγνωση. Μερικά παιδιά έχουν μόνο τάση προς έμετο και περίπου στο 25% των περιπτώσεων ο έμετος απουσιάζει. Άλλα συμπτώματα που εμφανίζονται είναι: ωχρότητα (28%), κυάνωση (12%), μυδρίαση (7%) ή μύση (2%), ακράτεια ούρων (19%) και κοπράνων (3%), σιελόρροια (10%), αλλαγές της κινητικότητας του εντέρου (διάρροια, βορβορυγμοί) (3%), στύση/οργασμός, κοιλιακός άλγος, ακαθόριστο δυσάρεστο συναίσθημα,

Συντομογραφίες

ΣΠ: Σύνδρομο Παναγιωτόπουλος
 ΗΕΓ: Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
 ΙΛΑΕ: International League Against Epilepsy
 SLES: Syncope like epileptic seizures
 SUDEP: Sudden unexpected death in epilepsy
 ΝΙCΕ: National Institute of Clinical Excellence

βήχας (3%). Πυρετός μπορεί να συνυπάρχει από άλλη αιτία ή να αποτελεί εκδήλωση διαταραχής της θερμορρύθμισης, συνήθως μετά την έναρξη της κρίσης (2%).

Σε ποσοστό περίπου 20%, η αυτόνομη κρίση μπορεί να εμφανιστεί ως συγκοπικό επεισόδιο (SLES) (6,8). Τυπικά, το παιδί δεν ανταποκρίνεται σε ερεθίσματα και γίνεται υποτονικό σαν “πάνινη κούκλα”. Επιπλέον, μπορεί να εμφανιστούν διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, συνηθέστερα ταχυκαρδία (μέχρι 240 σφύξεις/min) και αλλαγές της αρτηριακής πίεσης (9). Τέλος, διαταραχές της αναπνοής ή άπνοια μπορεί να συμβούν στο 7% των περιπτώσεων, και στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί 5 περιπτώσεις καρδιοαναπνευστικής ανακοπής, χωρίς ωστόσο να έχουν καταγραφεί θάνατοι (1, 6, 10).

Για τη διάγνωση του ΣΠ, καίριας σημασίας είναι η συνεκτίμηση των κλινικών και ΗΕΓραφικών ευρημάτων. Χρειάζεται κριτική αξιολόγηση των συμπτωμάτων, της σειράς και της συχνότητας εμφάνισής τους, και της σχέσης τους με άλλες εκδηλώσεις. Αν και, αρχικά, το ΣΠ είχε περιγραφεί ως ινιακή επιληψία, με την πάροδο των ετών έγινε φανερό ότι αυτό δεν ισχύει πάντα. Οι ινιακές αιχμές όντως φαίνεται να κυριαρχούν, αλλά μπορεί να μην παρατηρηθούν στο 1/3 των ασθενών. Στο 90% των περιπτώσεων εμφανίζονται πολυεστιακές λειτουργικές αιχμές, οι οποίες μετατοπίζονται από τη μια εστία στην άλλη, στο ίδιο ή σε διαφορετικά ημισφαίρια (6,8), ενώ στο 10% των περιπτώσεων το ΗΕΓ μπορεί να είναι φυσιολογικό. Για τον λόγο αυτό, πρέπει να γίνονται ΗΕΓ ύπνου ή και περισσότερα του ενός ΗΕΓ. Επομένως, το ΣΠ δεν πρέπει να θεωρείται συνώνυμο των ινιακών αιχμών ή της ινιακής επιληψίας. Τα ΗΕΓραφικά ευρήματα δεν φαίνεται να επηρεάζουν την κλινική βαρύτητα του συνδρόμου ή την πρόγνωση. Απεικονιστικός έλεγχος του κεντρικού νευρικού συστήματος, κυρίως με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, χρειάζεται μόνο για τα παιδιά στα οποία υπάρχει υπόνοια δομικής βλάβης του εγκεφάλου (10).

Πρόσφατα έχει αναφερθεί συσχέτιση του ΣΠ με το γονίδιο SCN1A. Το SCN1A είναι ένα από τα γονίδια που έχουν τη μεγαλύτερη συσχέτιση με την επιληψία. Κωδικοποιεί την α-υπομονάδα του τασεοεξαρτώμενου διαύλου νατρίου NaV1.1, που βρίσκεται σε μυϊκά κύτταρα και σε κύτταρα του ΚΝΣ. Μεταλλάξεις του έχουν βρεθεί σε πάνω από 70% των ασθενών με σύνδρομο Dravet, αλλά και σε ασθενείς με ένα ευρύ φάσμα άλλων επιληπτικών διαταραχών. Πρόσφατες δημοσιεύσεις περιγράφουν επίσης σποραδικές περιπτώσεις ασθενών ή οικογενειών με μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο που εμφανίζουν ΣΠ ή άλλους φαινότυπους όπως μυοκλονική-αστατική επιληψία ή σύνδρομο Lennox-Gastaut (11-13).

Η διαφορική διάγνωση του ΣΠ αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό γιατρό. Τα αυτόνομα συμπτώματα, συχνά, δεν αναγνωρίζονται ως επιληπτικά φαινόμενα, επειδή δύσκολα συνδυάζεται ο έμετος με την επιληψία. Έτσι, αποδίδονται σε γαστρεντερίτιδα, ημικρανία, κυκλικούς εμέτους ή διαταραχές του ύπνου. Όταν οι κρίσεις εκδηλώνονται αποκλειστικά με απώλεια μυϊκού τόνου και συνείδησης, μπορεί να θεωρηθούν καρδιογενή συγκοπικά επεισόδια. Μεγάλης διάρκειας κρίσεις με εμέτους, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και βραχείας διάρκειας σπασμούς μμούνται εγκεφαλίτιδα, ιδίως αν συνυπάρχει πυρετός. Αυτό έχει ως συνέπεια να υποβάλλονται τα παιδιά σε περιττές παρακλινικές εξετάσεις και θεραπείες. Σε αντίθεση με την εγκεφαλίτιδα, τα παιδιά ταχέως επανέρχονται στο φυσιολογικό, συνήθως μετά από ένα σύντομο ύπνο, και το σύνδρομο επιβεβαιώνεται από το ΗΕΓ που γίνεται στα πλαίσια αυτού που αρχικά είχε θεωρηθεί ως εγκεφαλίτιδα. Στη διαφορική διάγνωση των κρίσεων πρέπει, επίσης, να περιλαμβάνεται η εγκεφαλοπάθεια από φάρμακα ή άλλους τοξικούς παράγοντες. Σε σχέση με άλλα επιληπτικά σύνδρομα, η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τη Ρολάνδειο επιληψία, την ιδιοπαθή παιδική ινιακή επιληψία τύπου Gastaut, και τις αυτόνομες κρίσεις που εμφανίζουν παιδιά με υποκείμενες εστιακές ή διάχυτες εγκεφαλικές βλάβες (6,8).

Η πρόγνωση του συνδρόμου Παναγιωτόπουλος είναι εξαιρετικά καλή. Περίπου οι μισοί ασθενείς εμφανίζουν μόνο 2-5 επεισόδια, 25% θα εμφανίσουν ένα μόνον επεισόδιο, ενώ το υπόλοιπο 25% θα εμφανίσει περισσότερα από 6 ή, μερικές φορές, πολύ συχνές κρίσεις. Μικρότερη ηλικία έναρξης φαίνεται να σχετίζεται με συχνότερες κρίσεις (8). Μακράς διάρκειας

κρίσεις δεν επηρεάζουν την πρόγνωση. Συνήθως, 1-2 χρόνια από την έναρξη παρατηρείται ύφεση. Το 13% των ασθενών μπορεί να αναπτύξουν στη συνέχεια Ρολάνδειο επιληψία ή, σπανιότερα, ινιακές κρίσεις κατά τη διάρκεια της παιδικής ή της πρώιμης εφηβικής ηλικίας. Ακόμη και αυτές, όμως, υποχωρούν και, τελικά, όλα τα παιδιά είναι ελεύθερα συμπτωμάτων μετά την ηλικία των 16 ετών. Ο κίνδυνος για επιληψία στην ενήλικη ζωή δεν φαίνεται να είναι μεγαλύτερος από ότι στο γενικό πληθυσμό (6).

Παρά την εξαιρετικά καλή πρόγνωση του συνδρόμου, έχει περιγραφεί μικρός αριθμός περιπτώσεων (1 ανά 200 περιπτώσεις ΣΠ) με απειλητική για τη ζωή καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Το γεγονός ότι, μέχρι σήμερα, δεν έχει καταγραφεί θάνατος στα περιστατικά αυτά, πιθανόν οφείλεται στην έγκαιρη ιατρική παρέμβαση. Παραμένει υπό διερεύνηση ο ρόλος του συνδρόμου ως αιτία αιφνίδιου απροσδόκητου θανάτου στην επιληψία (SUDEP) (1).

Όσον αφορά στη θεραπεία του ΣΠ, δεν υπάρχουν κοινώς αποδεκτές οδηγίες τόσο για την απόφαση χορήγησης ή μη φαρμακευτικής αγωγής όσο και για το είδος της. Δεδομένης της εξαιρετικά καλής πρόγνωσης του συνδρόμου και της μικρής συχνότητας των κρίσεων, στις περισσότερες περιπτώσεις δεν χορηγείται αγωγή. Σύμφωνα με σχετική μελέτη στη Μεγάλη Βρετανία (16), οι γιατροί επιλέγουν τη μη χορήγηση αγωγής στο 40% των περιπτώσεων. Παράγοντες που επηρεάζουν την απόφαση για έναρξη ή μη θεραπείας είναι η συχνότητα και η σοβαρότητα των κρίσεων, καθώς και η προτίμηση των γονιών ή των παιδιών. Δεν υπάρχουν αξιόπιστες μελέτες που να αποδεικνύουν την υπεροχή συγκεκριμένου αντιεπιληπτικού φαρμάκου. Οι περισσότεροι συγγραφείς, όπως και οι εθνικές οδηγίες του NICE της Μεγάλης Βρετανίας, προτείνουν την καρβαμαζεπίνη, αν και έχει παρατηρηθεί ότι, μερικές φορές, μπορεί να επιδεινώσει τις κρίσεις ή τα ΗΕΓ ευρήματα. Από τα νεότερα φάρμακα, χρησιμοποιείται συχνότερα η λεβετιρακετάμη, η οποία φαίνεται να προτιμάται στις ΗΠΑ. Άλλα, δυνητικά αποτελεσματικά, φάρμακα, είναι το βαλπροϊκό νάτριο, η οξυκαρβαζεπίνη, η γκαμπαπεντίνη και η σουλθειάμη (1,15,16).

Στην αντιμετώπιση των κρίσεων στην οξεία φάση χρησιμοποιούνται, συνήθως, οι βενζοδιαζεπίνες. Χρειάζεται προσοχή στη χορήγησή τους λόγω της επιπλέον καταστολής της αναπνοής που προκαλούν. Για τον λόγο αυτό, μερικοί συγγραφείς προτείνουν χορήγηση βενζοδιαζεπινών σε μειωμένη δόση στην περίπτωση των αυτόνομων κρίσεων (17).

Η ασθενής μας είχε επανειλημμένα επεισόδια εμέτων για 4 χρόνια, που είχαν αυξηθεί σε συχνότητα τον τελευταίο χρόνο, είχε υποβληθεί σε εκτενή παρακλινικό έλεγχο από τον οποίο δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα, και νοσηλεύταν με τη διάγνωση κυκλικών εμέτων. Το γεγονός ότι ο έμετος συνέβαινε στη διάρκεια του ύπνου ήταν καθοριστικό για τη διάγνωση, αν και το ΗΕΓ ήταν φυσιολογικό. Ως εκ τούτου, κρίσεις με έμετο στη διάρκεια του ύπνου πρέπει να θέτουν την υπόνοια ΣΠ, ώστε να τίθεται εγκαίρως η διάγνωση και να αποφεύγονται περιττές εξετάσεις.

Βιβλιογραφία

1. Ferrie C, Caraballo R, Covanis A, Demirbilek V, Dervent A, Kivity S, et al. Panayiotopoulos syndrome: a consensus view. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(3): 236-240.
2. Panayiotopoulos CP. Vomiting as an ictal manifestation of epileptic seizures and syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988; 51: 1448-1451.
3. Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42(6):796-803.
4. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51(4): 676-685.
5. Ferrie CD, Caraballo R, Covanis A, Demirbilek V, Dervent A, Fejerman N, et al. Autonomic status epilepticus in Panayiotopoulos syndrome and other childhood and adult epilepsies: A consensus view. *Epilepsia* 2007; 48(6): 1165-1172.

6. Covanis A. Panayiotopoulos syndrome: a benign childhood autonomic epilepsy frequently imitating encephalitis, syncope, migraine, sleep disorder, or gastroenteritis. *Pediatrics* 2006; 118(4): e1237-e1243.
7. Lada C, Skiadas K, Theodorou V, Loli N, Covanis A. A study of 43 Patients with Panayiotopoulos syndrome, a common and benign childhood seizure susceptibility. *Epilepsia* 2003; 44(1): 81–88.
8. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valera T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain* 2008; 131: 2264-2286.
9. Specchio N, Trivisano M, Di Ciommo V, Cappelletti S, Masciarelli G, Volkov J, et al. Panayiotopoulos syndrome: A clinical, EEG, and neuropsychological study of 93 consecutive patients. *Epilepsia* 2010; 51(10): 2098–2107.
10. Dirani M, Yamak W, Beydoun A. Panayiotopoulos syndrome presenting with respiratory arrest: A case report and literature review. *Epilepsy Behav Case Rep* 2015; 3: 12–14.
11. Gambardella A, Marini C. Clinical spectrum of SCN1A mutations. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 5): 20-23.
12. Grosso S, Orrico A, Galli L, Di Bartolo R, Sorrentino V, Balestri P. SCN1A mutation associated with atypical Panayiotopoulos syndrome. *Neurology* 2007; 69(6): 609-611.
13. Livingston JH, Cross JH, Mclellan A, Birch R, Zuberi SM. A novel inherited mutation in the voltage sensor region of SCN1A is associated with Panayiotopoulos syndrome in siblings and generalized epilepsy with febrile seizures plus. *J Child Neurol* 2009; 24(4): 503-508.
14. Passamonti C, Petrelli C, Mei D, Foschi N, Guerrini R, Provinciali L, et al. A novel inherited SCN1A mutation associated with different neuropsychological phenotypes: is there a common core deficit? *Epilepsy Behav* 2015; 43: 89-92.
15. Mellish LC, Dunkley C, Ferrie CD, Pal DK. Antiepileptic drug treatment of rolandic epilepsy and Panayiotopoulos syndrome: Clinical practice survey and clinical trial feasibility. *Arch Dis Child* 2015; 100(1): 62-67.
16. Parisi P, Villa MP, Pelliccia A, Rollo VC, Chiarelli F, Verrotti A. Panayiotopoulos syndrome: diagnosis and management. *Neurol Sci* 2007; 28: 72–79.
17. Lacroix L, Fluss J, Gervais A, Korff CM. Benzodiazepines in the acute management of seizures with autonomic manifestations: Anticipate complications! *Epilepsia* 2011; 52(10): e156–e159.

www.e-child.gr

