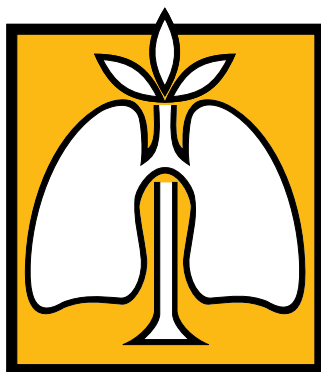


17^η ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ
**ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ**

**ΕΥΚΑΜΠΤΗ ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗ
ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΣΘΜΑΤΟΣ**



ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
ΚΩΣΤΑΣ Ν. ΠΡΙΦΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2008

17^η ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ

**ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ**

**ΕΥΚΑΜΠΤΗ ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗ
ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΣΘΜΑΤΟΣ**

ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
ΚΩΣΤΑΣ Ν. ΠΡΙΦΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2008

17^η ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ
Αλλεργιολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Πεντέλης

ΣΥΝΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ
Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος: Α. Κουμπουρλής

Μέλη: Μ. Ανθρακόπουλος

Π. Γιάλλουρος

Μ. Εμποριάδου

Χ. Κατσαρδής

Ε. Μαντζουράνη

Π. Παναγιωτοπούλου-Γαρταγάνη

Ν. Παπαδόπουλος

Σ. Πίπης

Κ. Πρίφτης

Ι. Τσανάκας

Θ. Τσιλιγιάννης

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος: Κ. Πρίφτης

Μέλη: Μ. Ανατολιωτάκη

Κ. Δούρος

Δ. Μερμής

Μ. Παπαδόπουλος

Δ.Σ. ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΠΑΙΔΟΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Πρόεδρος: Ε. Μαντζουράνη

Αντιπρόεδρος: Α. Καδίτης

Γ. Γραμματέας: Θ. Τσιλιγιάννης

Ταμίας: Π. Δουρίδας

Έφορος: Π. Παναγιωτοπούλου -
Γαρταγάνη

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

Μ. Ανθρακόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής Πνευμονολογίας, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Πάτρας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πάτρας

Π. Γιάλλουρος

Επιμελητής, Παιδοπνευμονολογική Μονάδα, Νοσοκομείο Αρχιεπίσκοπος Μακάριος ΙΙΙ, Λευκωσία

Μ. Ανατολιωτάκη

Επιμελήτρια, Αλλεργιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης

B. Karadag

Associated Professor of Paediatrics, University of Marmara, Division of Pediatric Pulmonology, Istanbul, Turkey

A. Κουμπουρλής

Professor of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine, Chief, Division Pulmonary Medicine, Schneider Children's Hospital, New York, USA

Φ. Κυρβασίλης

Λέκτορας Παιδιατρικής Πνευμονολογίας, Γ Παιδιατρική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

JM. Lopes dos Santos

Director of Department of Pediatrics, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal.

Ε. Μαντζουράνη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Ε. Μανουσάκης

Επιμελητής, Αλλεργιολογικό Τμήμα, Β Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων "Π & Α Κυριακού"

Δ. Μερμίρη

Επιμελήτρια, Αλλεργιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης

Γ. Μοσχόπουλος

Ειδικευόμενος Ακτινολογίας, Κλινικό Εργαστήριο Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Πάτρας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πάτρας

Μ. Μπαρτσώτα

Ειδικευόμενη Παιδιατρικής, Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Αρχιεπίσκοπος Μακάριος ΙΙΙ, Λευκωσία

Π. Νικολαΐδου-Καρπαθίου

Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Διευθύντρια Γ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Αττικό Νοσοκομείο

Ν. Νικολάου

Fellow in Paediatric Respiratory Medicine and Allergy, North West Lung Centre, Wythenshawe Hospital, University of Manchester, Manchester, UK.

B. Ξεπαπαδάκη

Επιμελήτρια, Αλλεργιολογικό Τμήμα, Β Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων "Π & Α Κυριακού"

M. Παπαδόπουλος

Επιστημονικός συνεργάτης, Αλλεργιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης

E. Παναγιωτοπούλου

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Πάτρας

K. Πρίφτης

Αναπληρωτής Διευθυντής, Αλλεργιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης

M. Τρίγκα

Επιμελήτρια, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Πάτρας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πάτρας

I. Τσανάκας

Καθηγητής Παιδιατρικής Πνευμονολογίας, Γ Παιδιατρική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

Θ. Τσιλιγιάννης

τ. Διευθυντής, Παιδιατρικό Τμήμα, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

J.A. Warner

Reader of Allergy and Immunology, Imperial College London, London, UK

J.O. Warner

Professor of Pediatrics, Imperial College London, London, UK

R.E. Wood

Professor, Pediatrics and Otolaryngology, Division of Pulmonary Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	7
Ο ρόλος της εύκαμπτης βρογχοσκόπησης στη χρόνια πυώδη βρογχίτιδα.....	9
Δ. Μερμίρη, Μ. Ανατολιωτάκη, Μ. Παπαδόπουλος, Κ. Πρίφτης	
Μπορεί να υποκαταστήσει ο απεικονιστικός έλεγχος τη βρογχοσκόπηση;	16
Ε. Παναγιωτοπούλου, Γ. Μοσχόπουλος, Μ. Ανθρακόπουλος	
Εύκαμπτη Βρογχοσκόπηση στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας	26
Α. Κουμπουρλής	
Interventional Bronchoscopy in Pediatrics	34
R. Wood	
Early life origins of asthma in the context of primary prevention	37
J.O. Warner	
Allergen avoidance in primary, secondary and tertiary prevention	52
J.A. Warner	
Ο μητρικός θηλασμός ως όπλο στην πρόληψη του άσθματος: τα δεδομένα	61
Μ. Τρίγκα, Σ. Φούζας, Μ. Ανθρακόπουλος	
Ο ρόλος της διατροφής στην βρεφική και παιδική ηλικία στην πρόληψη του άσθματος	75
Ν. Νικολάου, Κ. Πρίφτης	
Επαναχορήγηση φαρμάκου που συνδέεται με πρόκληση εξανθήματος	82
Μ. Μανουσάκης	
Δοκιμασία βρογχοδιαστολής.....	87
Μ. Παπαδόπουλος, Κ. Πρίφτης	
Αντιασθματική αγωγή στα πρώτα δύο χρόνια της ζωής. Ναι	96
Φ. Κυρβασίλης	
Αντιασθματική αγωγή σε επεισόδια βήχα και συριγμού σε βρέφη μέχρι 2 ετών: Όχι	100
Π. Ξεπαπαδάκη	

Diagnosing endobronhial tuberculosis	107
<i>B. Karadag</i>	
Paediatric sub-specialization in Europe: the case of Allergology	111
<i>J. M. Lopes dos Santos</i>	
Περίληψεις Αναρτημένων Ανακοινώσεων (Poster)	121
Συζήτηση Περιστατικών (Grand Round Discussion)	137

Πρόλογος

Όπως κάθε χρόνο, μόλις ετοιμάστηκαν τα Πρακτικά της 17ης Διημερίδας Παιδιατρικών Αναπνευστικών Παθήσεων και απομένει η εκτύπωσή τους. Η διαδικασία της προετοιμασίας ήταν μακρά, επίπονη, και παρά το βαρύ φορτίο των υποχρεώσεων, όλοι οι συγγραφείς παρέδωσαν έγκαιρα τα κείμενά τους.

Η έκδοση των Πρακτικών ενός Συνεδρίου, πέραν των άλλων, διευκολύνει την παρακολούθηση των θεμάτων που παρουσιάζονται σε αυτό. Ειδικότερα όμως, τα Πρακτικά του Συνεδρίου που ασχολείται με θέματα Παιδιατρικής Πνευμονολογίας και Παιδιατρικής Αλλεργιολογίας στην Ελλάδα, έχουν επιπλέον την αποστολή να αποτελέσουν βήμα όπου παρουσιάζεται και γίνεται ευρύτερα προσιτή η σύγχρονη γνώση. Τέλος, αποτελεί δείγμα γραφής των ανθρώπων που ασχολούνται με το αντικείμενο στην Ελλάδα.

Κεντρικά θέματα αυτής της Διημερίδας επελέγησαν να είναι «η εύκαμπτη βρογχοσκοπηση» και η «πρόληψη του άσθματος». Το πρώτο αποτελεί θέμα που έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω της ευρείας εφαρμογής της βρογχοσκόπησης με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο τα τελευταία χρόνια στην κλινική παιδιατρική. Είναι επεμβατική μέθοδος, αλλά σαφώς απλούστερη από όσο θεωρείτο, και επιπλέον ασφαλής. Η αξία και το ενδιαφέρον του δεύτερου θέματος είναι προφανής. Η μεγάλη συχνότητα της νόσου καθιστά απολύτως αναγκαία την προσπάθεια όχι μόνο αντιμετώπισης αλλά και πρόληψης της νόσου. Παράλληλα, η σύγχρονη βασική επιστημονική γνώση έχει επιτρέψει την επανεξέταση θέσεων που είχαν εκληθεί ως θέσφατα.

Καταβλήθηκε κάθε προσπάθεια για να τηρηθεί η παράδοση ώστε να είναι και αυτή μια ακόμα Διημερίδα υψηλού επιστημονικού επιπέδου. Προσκλήθηκαν πολλοί γνωστοί ξένοι, όπως και Έλληνες ομιλητές, προκειμένου να εξασφαλιστεί η ποιότητα των παρουσιάσεων. Τους ευχαριστούμε όλους.

Εκ μέρους της Οργανωτικής Επιτροπής θα ήθελα να εκφράσω ειλικρινείς ευχαριστίες προς τα μέλη της Επιστημονικής Επιτροπής που δέχθηκαν και φέτος να συμμετάσχουν και να στηρίξουν την Εκδήλωση.

Ευχαριστούμε τους χορηγούς που με την προσφορά τους κατέστησαν δυνατή την υλοποίηση και αυτής, της 17ης Διημερίδας.

Ευχαριστούμε τέλος, τον κύριο Μ. Στεφανάκη που επιμελήθηκε τεχνικά την έκδοση και αυτού του τόμου.

Ο Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής
Κώστας Ν. Πρίφτης

Ο ρόλος της εύκαμπτης βρογχοσκόπησης στη χρόνια πυώδη βρογχίτιδα

Δ. Μερμίρη, Μ. Ανατολιωτάκη, Μ. Παπαδόπουλος, Κ. Πρίφτης

Παρότι στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες οι βρογχεκτασίες και οι χρόνιες βακτηριακές λοιμώξεις των αεραγωγών στα παιδιά αποτελούσαν πρόβλημα των προηγούμενων δεκαετιών, τα πολύ τελευταία χρόνια, παρατηρείται αναζωπύρωση του ενδιαφέροντος. Διαπιστώνεται ότι το πρόβλημα δεν είναι ιδιαίτερα σπάνιο στις μέρες μας, ενδεχομένως να είναι περισσότερο αναγνωρίσιμο.¹⁻³

Εκτός από τα νοσήματα στα οποία ανεπαρκεί ο βλεννοκροσσωτός μηχανισμός (κυστική ίνωση, πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών) και τις ανοσοανεπάρκειες, που η ανάπτυξη βρογχεκτατικών βλαβών αποτελεί συστατικό χαρακτηριστικό της νόσου, παραμένει ικανός αριθμός παιδιών με βρογχεκτασίες ευκολότερα ή δυσκολότερα απεικονίσιμες, ή ακόμα μη-απεικονίσιμες, που χαρακτηρίζονται από παρόμοια, συνήθως ηπιότερη χρόνια συμπτωματολογία.^{4,5}

Η αναζωπύρωση του ενδιαφέροντος μπορεί να έχει προκύψει για ποικίλους λόγους. Πρώτα, ίσως να πρόκειται για αληθινά συχνότερο πρόβλημα, και αυτό να συμβαίνει παρά τη μείωση των κοινών βακτηριακών λοιμώξεων που έχει επιτευχθεί στις ανεπτυγμένες χώρες (εμβολιασμοί, αντιβιοτικά, καλύτερη υγιεινή και διατροφή). Πιθανολογείται ότι η αναγνώριση του άσθματος ως φλεγμονώδους νόσου, μη λοιμώδους αιτιολογίας, οδήγησε στην υπερδιάγνωση, και κάποιες φορές ίσως, στην παράληψη χορήγησης αντιμικροβιακής αγωγής. Συνεπώς, η επιμονή στην αντιασθματική αγωγή παρά την ατυπία των συμπτωμάτων, μπορεί να επέτρεψε την εγκατάσταση βακτηριακών λοιμώξεων στους αεραγωγούς με ήπια αλλά επίμονη συμπτωματολογία, και κάποιες φορές την ανάπτυξη βρογχεκτατικών βλαβών. Επιπλέον, η πρόοδος της τεχνολογίας προσέφερε εντυπωσιακές δυνατότητες για λεπτομερέστερη απεικόνιση των αεραγωγών. Τέλος, η ευρεία χρήση της ινοβρογχοσκόπησης, έδωσε μεγάλη ώθηση στην καλύτερη αναγνώριση αλλά και κατανόηση των χρόνιων λοιμώξεων των αεραγωγών με μη ειδική κλινική προβολή.^{1,2,6-10} Συνεπώς, παρότι στις ανεπτυγμένες χώρες έχουν μειωθεί οι λοιμώξεις του αναπνευστικού, η υπερδιάγνωση του άσθματος, ίσως οδήγησε σε παραμέληση ή υποτίμηση κάποιων περιπτώσεων που δεν είχαν θορυβώδη κλινική εικόνα. Η καλύτερη απεικόνιση και η ινοβρογχοσκόπηση φαίνεται ότι οδήγησαν στη σωστότερη εκτίμηση των ορίων του προβλήματος.

Στο κείμενο που ακολουθεί επιχειρείται σύντομη παρουσίαση της κλινικής οντότητας που χαρακτηρίζεται ως χρόνια πυώδη βρογχίτιδα και συζητείται η συμβολή του εύκαμπτου βρογχοσκοπίου στην αναγνώριση και αντιμετώπιση της.

Ορισμός

Ο όρος «*χρόνια πυώδης βρογχίτιδα*» (chronic suppurative bronchitis) ή «*επίμονη βακτηριακή βρογχίτιδα*» (persistent bacterial bronchitis) ή «*χρόνια πυώδης πνευμονική νόσος*» (chronic suppurative lung disease) χρησιμοποιείται για να περιγράψει την κλινική οντότητα που προβάλλει με εικόνα βρογχεκτασίας χωρίς απεικονιστική επιβεβαίωση.¹

Οι βρογχεκτασίες ως «μη αναστρέψιμη διάταση των περιφερικών αεραγωγών», συνήθως επιβεβαιώνονται με την αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT).¹¹ Χαρακτηρίζονται από διάταση των βρόγχων στην περιφέρεια του πνεύμονα, πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων, απουσία της μείωσης της διαμέτρου του βρόγχου κατά την πορεία του προς την περιφέρεια και κάποιες φορές, ενσφήνωση βλέννης σε διατεταμένους βρόγχους. Ωστόσο, ο ορισμός που βασίζεται στην απεικονιστική επιβεβαίωση έχει αδυναμίες. Κατ' αρχήν πρόκειται για βλάβη προοδευτικά εξελισσόμενη και δεν είναι γνωστό το σημείο από το οποίο και μετά, γίνεται ανιχνεύσιμη από την HRCT. Μπορεί να υπάρχει η συμπτωματολογία, αλλά η βλάβη να μην έχει εγκατασταθεί πλήρως και να μην είναι ακόμα απεικονίσιμη. Επιπλέον η έννοια του «μη αναστρέψιμου» δεν έχει πλήρη εφαρμογή στα παιδιά, αφού η δυναμική του αναπτυσσόμενου πνεύμονα μπορεί να τροποποιήσει τη βλάβη που έχει προκληθεί, καθώς επίσης τα ευρήματα να είναι ασταθή και σε περιόδους κλινικής ύφεσης να μεταβάλλονται. Τέλος, οι γνώσεις και η ακολουθούμενη μεθοδολογία βασίζεται σε μελέτες στους ενηλίκους.^{1-3,12,13}

Παρότι οι όροι *χρόνια πυώδης βρογχίτιδα*, *επίμονη βακτηριακή βρογχίτιδα*, *χρόνια πυώδης πνευμονική νόσος*, καθώς επίσης *προ-βρογχεκτασία* έχουν χρησιμοποιηθεί από διάφορους συγγραφείς για να περιγράψουν την οντότητα που αναφέρθηκε, με προσπάθεια περαιτέρω ταξινόμησης, δεν υπάρχει ομοφωνία γιατί τις περισσότερες φορές επιχειρείται προσέγγιση από διαφορετική αφετηρία.^{1-3,14-16}

Κλινική προβολή

Κύριο χαρακτηριστικό είναι ο χρόνιος υγρός βήχας. Τα στοιχεία του υγρού βήχα υποδηλώνει την παρουσία βλέννης στους μεγάλους αεραγωγούς και φαίνεται να επηρεάζεται από την ποσότητα και την σύσταση (ρευστότητα) της βλέννης.^{1,17} Μικρή ποσότητα βλέννης άλλωστε υπάρχει και όταν ο βήχας είναι ξηρός.¹⁸ Οι καταστάσεις που παρατηρείται χρόνια υπερέκκριση βλέννης στα παιδιά δεν είναι συνήθεις. Τέτοιες είναι η χρόνια βρογχίτιδα, τα σύνδρομα από εισρόφηση, οι βρογχεκτασίες, ειδικές πνευμονικές λοιμώξεις (π.χ. φυματίωση), και η τραχειο-βρογχομαλάκυνση.

Επειδή τα μικρότερα παιδιά σπάνια αποχρέμπουν τα εκκρίματα που υπάρχουν στους αεραγωγούς (συνήθως τα καταπίνουν) ο χαρακτηρισμός του υγρού βήχα και ως παραγωγικού δεν αρμόζει για αυτά, αλλά για τα μεγαλύτερα. Κατά την απόχρεμψη τα πτύελα συνήθως είναι βλεννοπυώδη. Σε αντίθεση με το άσθμα, όπου ο βήχας είναι περισσότερο νυκτερινός, στη χρόνια πυώδη βρογχίτιδα είναι κυρίως πρωινός. Ο συριγμός δεν είναι συνήθης, ενώ κατά την ακρόαση οι ρόγχοι είναι μάλλον ασταθείς και παύουν μετά την αποβολή των εκκρινμάτων. Συστηματικά συμπτώματα μπορεί να απουσιάζουν ή, όταν υπάρχουν, είναι μη ειδικά και ασαφή, όπως ανορεξία και καταβολή.

Η ένταση των συμπτωμάτων εξαρτάται από το βαθμό, την έκταση και τη διάρκεια της ενδοβρογχικής λοίμωξης. Σε κάθε περίπτωση, δεν είναι ειδικά. Απαιτείται λήψη σχολαστικού ιστορικού και υψηλός δείκτης υποψίας για να μην εκληφθούν ως εκδηλώσεις

άσθματος ή εκδηλώσεις στα πλαίσια απλών υποτροπιάζουσών ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού.

Η ακτινογραφία θώρακα δεν είναι διαγνωστική.

Παθογένεια

Η χρόνια πυώδης βρογχίτιδα συνδέεται άμεσα με επίμονη βακτηριακή λοίμωξη των αεραγωγών.^{3,18} Τα βακτήρια που συνήθως απομονώνονται στα πτύελα ή στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα είναι τα μη ελутροφόρα στελέχη *H. influenzae*, ο *S. pneumoniae*, και η *M. catarrhalis*.^{3,19,20}

Τα βακτήρια μπορεί να διασπαρούν από τους ανώτερους αεραγωγούς στους κατώτερους, σε περιόδους που ο μηχανισμός βλεννοκροσσώτης κάθαρσης ανεπαρκεί, όπως με την ευκαιρία κοινών παροδικών ιώσεων του αναπνευστικού ή των μικρο-ειροσφίσεων. Η πλημμελής λειτουργία του διευκολύνεται περαιτέρω σε συνθήκες που δεν είναι επαρκώς αποτελεσματικός ο μηχανικός μηχανισμός του βήχα, όπως συμβαίνει σε νευρομυϊκά νοσήματα, στο σύνδρομο μέσου λοβού, ή με την ενσφήνωση βυσμάτων βλέννης στο δύσκολο άσθμα. Ο επίμονος αποικισμός των κατώτερων αεραγωγών και η ουδετεροφιλική φλεγμονή προκαλεί χρόνια υπερέκκριση βλέννης, φλεγμονή των αεραγωγών και χρόνιο βήχα. Μετά την αρχική προσκόλληση και το σχηματισμό από τα βακτήρια μικροαποικιών, ακολουθεί η έκφραση των επιφανειακών μορίων (quorum sensing) και ο σχηματισμός βιομεμβράνης (biofilms) μέσα στη βλέννη που επαλείφει τους αεραγωγούς.²¹ Σε πολλούς ασθενείς τέτοιες αποικίες είναι παροδικές, λόγω των προστατευτικών μηχανισμών της φυσικής ανοσίας. Σε μερικούς άλλους όμως, οι μικροοργανισμοί αναπτύσσονται μέσα στις βιομεμβράνες με τη χρήση φυσικών φραγμών και άλλων μηχανισμών αντίστασης στην κάθαρση, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενδοβρογχικής λοίμωξης. Φλεγμονώδη κύτταρα, κυρίως ουδετερόφιλα, με την παραγωγή της ελαστάσης και μυελοπεροξιδάσης προσπαθούν να εκριζώσουν τους μικροοργανισμούς με υπερπαραγωγή βλέννης προάγοντας το μηχανισμό του φαύλου κύκλου. Προοδευτικά οι μικροοργανισμοί διασπείρονται με νέες αποικίες και η λοίμωξη επεκτείνεται.²²

Ανάλογα με την ικανότητα του ίδιου του λοιμογόνου παράγοντα, τη συνεισφορά άλλων, και τις ιδιαιτερότητες του ίδιου του ξενιστή, μπορεί να προκύψουν βλάβες που να οδηγήσουν στην ανάπτυξη βρογχεκτασιών. Μπορεί να συμβεί άμεσα, όπως στην περίπτωση των βλαβών μετά από λοίμωξη με αδενοϊό ή μυκόπλασμα πνευμονίας, μπορεί να συμβεί προοδευτικά, όπως σε περίπτωση επίμονης ατελεκτασίας ή δυσλειτουργίας του μηχανισμού κατάποσης. Σε μερικές περιπτώσεις χρόνιας πυώδους βρογχίτιδας έχει διαπιστωθεί δυσλειτουργία της φυσικής ή της επίκτητης ανοσίας.^{23,24}

ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΩΔΗΣ ΒΡΟΓΧΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΣΘΜΑ

Η σχέση της χρόνιας πυώδους βρογχίτιδας με το άσθμα δεν είναι σαφής. Τα επίπεδα της σύγχυσης μπορεί να είναι ποικίλα:

1. Κατ' αρχήν, επειδή ο χρόνιος βήχας (>4 εβδομάδες) μπορεί να αποτελεί τη μόνη κλινική εκδήλωση του άσθματος, να εκλαμβάνεται ως άσθμα. Στην πραγματικότητα πρόκειται για υπερ-διάγνωση χαρακτηρίζοντας τον χρόνιο υγρό/παραγωγικό βήχα ως σύμπτωμα υποκείμενου άσθματος.^{8,25}
- 2) Η κλινική προβολή πράγματι, να είναι εκείνη του άσθματος, παρότι συνυπάρχει ο υγρός βήχας και η βλεννοπυώδης απόρριψη. Ως φαίνεται, οι υποτροπιάζουσες ιογενείς

λοιμώξεις μπορεί να τροφοδοτούν και να συντηρούν την υποκείμενη βρογχική υπεραπαντητικότητα. Άλλωστε, η συνυπάρχουσα τραχειο-βρογχο-μαλάκυνση ή η στένωση των βρόγχων λόγω συσσώρευσης των εκκρινμάτων, μπορεί να διευκολύνει την παραγωγή μουσικών ρόγχων.^{5,26-28}

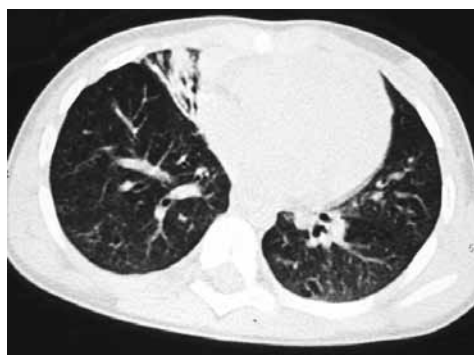
- 3) Η θορυβώδης αναπνοή να προέρχεται από εκκρίματα στο ανώτερο αναπνευστικό (rattling) που συνοδεύουν το χρόνιο υγρό βήχα. Εδώ, δεν πρόκειται για συριγμό (wheezing), αλλά για παρερμηνεία αυτού που αναφέρουν οι γονείς.^{29,30}

- 4) Να συνυπάρχουν και οι δύο οντότητες.

Η χρόνια πυώδης βρογχίτιδα μπορεί να προέκυψε λόγω της βαρύτητας του υποκείμενου άσθματος (π.χ. επίμονη ατελεκτασία), είτε λόγω υποκείμενης ανατομικής ιδιαιτερότητας (π.χ. σύνδρομο μέσου λοβού) (Εικόνα 1).^{20,31}

Ως εκ τούτου, καθίσταται προφανές ότι για να επιτευχθεί η διαφοροδιάγνωση είναι απαραίτητο να δίδεται ιδιαίτερη σημασία στη λήψη του ιστορικού και στα συνοδά λοιπά χαρακτηριστικά (π.χ. ατοπία, ηλικία έναρξης, ανταπόκριση στην αντιασματική αγωγή ή τα αντιβιοτικά).

Σε κλινικό επίπεδο φαίνεται ότι υπάρχουν ποικίλοι φαινότυποι. Πεδίο ιδιαίτερου ερευνητικού ενδιαφέροντος παραμένει η σχέση των λειτουργικών χαρακτηριστικών, όπως είναι η βρογχική υπεραπαντητικότητα, και των ιστολογικών χαρακτηριστικών, όπως προκύπτουν από την κυτταρολογική εξέταση του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος και τη βιοψία βρογχικού βλεννογόνου, με την κλινική προβολή και την απώτερη έκβαση των παιδιών με χρόνια πυώδη βρογχίτιδα.³²



Εικόνα 1. Κορίτσι 2,5-ετών, με υποτροπιάζοντα “ασθματικά επεισόδια” από εξαμήνου. Παρατηρείται ατελεκτασία έσω τμήματος μέσου λοβού με παρουσία βρογχεκτατικών βλαβών.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΥΚΑΜΠΤΗΣ ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗΣ

Η διάγνωση της χρόνιας πυώδους βρογχίτιδας στο παιδί με το χαρακτηριστικό ιστορικό μπορεί να τεθεί με βεβαιότητα με δύο τρόπους: κλινικά, με την εκτίμηση στην ανταπόκριση στην αντιβιοτική αγωγή, και βρογχοσκοπικά με την επιβεβαίωση των βλεννοπυωδών εκκριμάτων κατά την ενδοσκόπηση.

Εφόσον έχουν αποκλεισθεί από τον σχετικό έλεγχο άλλα αίτια και η HRCT δεν επιβεβαιώνει την παρουσία βρογχεκτασιών, χορηγείται από το στόμα αντιβιοτικό σε υψηλή δόση, όπως αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό οξύ (90 mg/kg/ημέρα) επί δύο εβδομάδες και εκτιμάται η ανταπόκριση.^{3,19}

Άλλα κέντρα χρησιμοποιούν εξ αρχής τη βρογχοσκόπηση προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση, να αποκλεισθούν άλλα παράλληλα αίτια, όπως η τραχειομαλάκυνση και να ληφθεί δείγμα βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος για καλλιέργεια.^{9,33,34}

Ξεχωριστό ενδιαφέρον παρουσιάζει η εργασία της Chang και συν⁹ που περιγράφει τα βρογχοσκοπικά ευρήματα σε 33 παιδιά με «χρόνια πυώδη πνευμονική νόσο» 28 από τα οποία είχαν απεικονιστικά (HRCT) βρογχεκτατικές αλλοιώσεις. Ανάλογα με τα ενδοσκοπικά

χαρακτηριστικά, τα ευρήματα ταξινομήθηκαν σε πέντε ομάδες: μόνο ανωμαλία βλεννογόνου / φλεγμονή (I), βρογχομαλάκυνση (II), βλάβη αποφρακτικού τύπου (III), συνδυασμός μαλάκυνσης-απόφραξης (IV), χωρίς μακροσκοπική ανωμαλία (V). Συχνότερες βλάβες ήταν αυτές του βλεννογόνου (I) 58,3%, μετά εκείνες τύπου II (18,8%), μετά τύπου III (16,7%), μετά τύπου IV (4,2%) ενώ μόνο σε ένα παιδί δεν υπήρχαν παθολογικά ευρήματα. Δομικές βλάβες (II, III, IV) υπήρχαν στο 39,7% των παιδιών που ελέγχθηκαν και αντιστοιχούσαν με τα ευρήματα στην HRCT χωρίς να συσχετίζονται με πιθανολογούμενη αιτιολογία.

Στο Τμήμα μας²⁰ είχαμε την ευκαιρία να καταγράψουμε την εμπειρία από τον έλεγχο 55 παιδιών με σύνδρομο μέσου λοβού (επίμονη ή υποτροπιάζουσα ατελεκτασία του μέσου λοβού ή/και της γλωσσίδας) ηλικίας 5,7 ετών (4 μήνες-12,5 έτη). Όλα είχαν χρόνια βήχα, τα 39 (70,5%) και συριγμό, τα 36 (65,4%) με απόχρεμψη. Βρογχεκτασίες ανιχνεύθηκαν στα 15 (27,3%). Οίδημα βρογχικού βλεννογόνου παρατηρήθηκε στα 32 (58,2%), πυώδη εκκρίματα σε 26 (47,3%) ουλώδης ιστός σε 10 (18,2%), σε ένα ξένο σώμα και σε ένα ενδοβρογχικός όγκος.³⁵ Θετική καλλιέργεια βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος αναπτύχθηκε στο 54,5%. Είναι ενδιαφέρον ότι τα παιδιά που είχαν αυξημένα ηωσινόφιλα στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα είχαν καλύτερη απώτερη έκβαση. Επιπλέον, η ομάδα των παιδιών με σύνδρομο μέσου λοβού είχε συχνότερα βρογχική υπεραπαντητικότητα σε σχέση με ομάδα παιδιών από γενικό πληθυσμό με «ενεργό» άσθμα.²⁶ Αποδόθηκε στις υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού που φαίνεται ότι συντηρούν την υπεραπαντητικότητα.

Σε άλλη μελέτη³⁶ που διαπιστώθηκε πρωτοπαθής μαλάκυνση των μεγάλων αεραγωγών στα 67 από τα 96 (69,8%) παιδιά απομονώθηκε τουλάχιστον ένα κοινό παθογόνο (*H. influenza B*, *S. pneumoniae*, και *Staphylococcus aureus* σε ποσοστά 34%, 30%, και 22% αντίστοιχα). Παράλληλα, τα 58 (60%) είχαν χρόνια παραγωγικό βήχα.

Από τα στοιχεία των πιο πάνω εργασιών προκύπτει ότι η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση που διενεργείται με βαθειά καταστολή ή γενική αναισθησία με αυτόματη αναπνοή, άρα διατηρείται η πραγματική δυναμική των αεραγωγών, συμβάλει στη συλλογή πληροφοριών που μπορεί να είναι χρήσιμες ή ακόμα καθοριστικές στη θεραπευτική διαχείριση του νεαρού ασθενούς. Προκύπτει επίσης ότι λόγω της χρησιμότητας αλλά και της απλότητας της εξέτασης, ο έλεγχος είναι καλύτερα να γίνεται πριν από την έναρξη της αντιβιοτικής αγωγής, προκειμένου να χορηγηθεί η καταλληλότερη αγωγή.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Τη βάση της αντιμετώπισης της χρόνιας πυώδους βρογχίτιδας αποτελεί η σωστή αντιβιοτική αγωγή. Συνιστώνται μακροχρόνια σχήματα τεσσάρων έως οκτώ εβδομάδων. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις μπορεί να χορηγούνται μακροχρονιότερα σχήματα.³ Παράλληλα, επιβάλλεται η υποκατάσταση του ανεπαρκούς βλεννοκροσσώτου μηχανισμού για την παροχέτευση των βλεννοπυωδών εκκρίματων με τη φυσιοθεραπεία. Ασφαλώς, γίνεται προσπάθεια αντιμετώπισης τυχόν άλλων προβλημάτων που διευκολύνουν τη συντήρηση του φαύλου κύκλου. Υπό αυτήν την έννοια υπάρχει ελαστικότητα στη χορήγηση αντι-ασθματικής αγωγής, αλλά η τελική απόφαση εξατομικεύεται.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ενδιαφέρον για τη χρόνια πυώδη βρογχίτιδα στα παιδιά έχει αναζωπυρωθεί τα τελευταία χρόνια. Χαρακτηριστική εκδήλωση της νόσου αποτελεί ο χρόνιος υγρός βήχας

που στα μεγαλύτερα παιδιά συνοδεύεται από απόχρεμψη. Συνδέεται άμεσα με επίμονη βακτηριακή λοίμωξη των αεραγωγών. Λόγω των παθογενετικών ιδιοτεροτήτων η κατάσταση συντηρείται με το μηχανισμό του φαύλου κύκλου. Η συμβολή της ινοβρογχοσκόπησης είναι ουσιαστική. Για την αντιμετώπιση απαιτείται πρωτίστως, μακροχρόνια αντιβιοτική αγωγή και παροχέτευση των βλεννοποιδών εκκρίσεων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. Chronic Wet Cough: Protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 519-531.
2. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, Spencer DA: The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004; 59: 324-327.
3. Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis *Thorax* 2007; 61: 80-88.
4. Chang AB, Masel JP, Boyce NC, Wheaton G, Torzillo PJ. Non-CF bronchiectasis: clinical and HRCT evaluation. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 477-483.
5. Santamaria F, Montella S, Camera L, Palumbo C, Greco L, Boner AL. Lung structure abnormalities, but normal lung function in pediatric bronchiectasis. *Chest* 2006; 130: 480-486.
6. Jones K, Gruffydd-Jones K. Management of acute asthma attacks associated with respiratory tract infection: a postal survey of general practitioners in the U.K *Respir Med* 1996; 90: 419-425.
7. Kozyskyj AL, Dahl ME, Ungar WJ, Becker AB, Law BJ. Antibiotic treatment of wheezing in children with asthma: What is the practice? *Pediatrics* 2006; 117: e1104-e1110.
8. Barbi E, Longo G. Chronic and recurrent cough, sinusitis and asthma. Much ado about nothing. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(Suppl 18): 22-24.
9. Chang AB, Boyce NC, Masters IB, Torzillo PJ, Masel JP. Bronchoscopic findings in children with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease. *Thorax* 2002; 57: 935-938.
10. Karadag B, Karakoc F, Ersu R, Kut A, Bakac S, Dagli E. Non-Cystic-Fibrosis Bronchiectasis in children: A persisting problem in developing countries. *Respiration* 2005; 72: 233-238.
11. Webb WR, Muller NL, Naidich DP. Airway diseases. High-resolution CT of the lung. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001.
12. Gaillard EA, Carty H, Heaf D, Smyth RL. Reversible bronchial dilatation in children: comparison of serial high-resolution computer tomography scans of the lungs. *Eur J Radiol* 2003; 47: 215-220.
13. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J* 2008; 31: 396-406.
14. Seear M, Wensley D. Chronic cough and wheeze in children: do they all have asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: 342-345.
15. Couriel J. Assessment of the child with recurrent chest infections. *Br Med Bull.* 2002; 61: 115-132.
16. Callahan CW, Redding GJ. Bronchiectasis in children: orphan disease or persistent problem? *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 492-6.
17. Hashimoto Y, Murata A, Mikami M, Nakamura S, Yamanaka E, Kudoh S. Influence of the rheological properties of airway mucus on cough sound generation. *Respirology* 2003; 8: 45-51.
18. Chang AB, Eastburn MM, Gaffney J, et al. Cough quality in children: a comparison of subjective vs. bronchoscopic findings. *Respir Res* 2005; 6: 3.
19. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006; 129: 1132-1141.
20. Priftis KN, Mermiri D, Papadopoulou A, Anthracopoulos MB, Vaos G, Nicolaidou P. The role of

- timely intervention in middle lobe syndrome in children. *Chest* 2005; 128: 2504-2510.
21. Williams P. Quorum sensing, communication and cross-kingdom signalling in the bacterial world. *Microbiology* 2007; 153: 3923-3938.
 22. Cole P. The damaging role of bacteria in chronic lung infection. *J Antimicrob Chemo* 1997; 40(Suppl A): 5-10.
 23. Grissell T, Chang AB, Gibson PG. Impaired toll-like receptor 4 and substance P gene expression is linked to airway bacterial colonisation in children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 380-385.
 24. Babu PB, Chidekel A, Shaffer TH. Association of interleukin-8 with inflammatory and innate immune components in bronchoalveolar lavage of children with chronic respiratory diseases. *Clin Chim Acta* 2004; 350: 195-200.
 25. Weinberger M, Abu-Hasan M. Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma. *Pediatrics* 2007; 120: 855-864.
 26. Priftis KN, Anthracopoulos MB, Mermiri D, Papadopoulou A, Xepapadaki P, Tsakanika C, et al. Bronchial hyperresponsiveness, atopy, and bronchoalveolar lavage eosinophils in persistent middle lobe syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 805-811.
 27. Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calabrese F, Panizzolo C, et al. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 975-981.
 28. Pohunek P, Warner JO, Turzikova J, Kudrmann J, Roche WR. Markers of eosinophilic inflammation and tissue re-modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 43-51.
 29. Elphick HE, Sherlock P, Foxall G, Simpson EJ, Shiell NA, Primhak RA, Everard ML. Survey of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child* 2001; 84: 35-39.
 30. Cane RS, McKenzie SA. Parents' interpretations of children's respiratory symptoms on video. *Arch Dis Child* 2001; 84: 31-34.
 31. Rama M, Yousef E. Bronchiectasis and chronic asthma: how common in pediatrics? *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 354-358.
 32. Regamey N, Ochs M, Hilliard TN, Móhlfeld C, Cornish N, Fleming L, et al. Increased airway smooth muscle mass in children with asthma, cystic fibrosis, and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 837-843.
 33. Saglani S, Nicholson AG, Scallan M, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Payne DN, et al. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? *Eur Respir J* 2006; 27: 29-35.
 34. Saito J, Harris WT, Gelfond J, Noah TL, Leigh MW, Johnson R, et al. Physiologic, bronchoscopic, and bronchoalveolar lavage fluid findings in young children with recurrent wheeze and cough. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 709-719.
 35. Vaos G, Zavras N, Priftis K, Pierrakos P. Bronchial granular cell tumor in a child: impact of diagnostic delay on the type of surgical resection. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1326-1328.
 36. Boogaard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MW, Tiddens HA, de Jongste JC, Merkus PJ. Tracheomalacia and bronchomalacia in children: incidence and patient characteristics. *Chest* 2005; 128: 3391-3397.

Μπορεί να υποκαταστήσει ο απεικονιστικός έλεγχος τη βρογχοσκόπηση;

Ε. Παναγιωτοπούλου, Γ. Μοσχόπουλος, Μ. Ανθρακόπουλος

Για πολλά χρόνια η απλή ακτινογραφία θώρακα υπήρξε η μόνη απεικονιστική μέθοδος για τη διάγνωση των νοσημάτων του πνεύμονα, του μεσοθωρακίου και του θωρακικού κλωβού. Σήμερα, η αξονική (υπολογιστική) τομογραφία (Computed Tomography, CT) και ο μαγνητικός συντονισμός (μαγνητική τομογραφία, Magnetic Resonance Imaging, MRI) κατέστησαν δυνατή τη λεπτομερή απεικόνιση της ανατομίας του θώρακα, ενώ η εισαγωγή της τομογραφίας εκπομπής πρωτονίων (Positron Emission Tomography, PET), με την απεικόνιση της μεταβολικής δραστηριότητας του πνεύμονα, έχει συμβάλει στην αντιμετώπιση των νεοπλασματικών εξεργασιών.

Σε ότι αφορά την απεικόνιση ανατομικών λεπτομερειών, η CT υψηλής ευκρίνειας (High Resolution CT, HRCT) διαθέτει την υψηλότερη, από κάθε άλλη μέθοδο, ευαισθησία και ειδικότητα για την εκτίμηση εστιακής ή διάχυτης πνευμονικής νόσου. Η ελικοειδής αξονική τομογραφία (Helical ή Spiral ή Volumetric Computed Tomography, HCT) και πιο πρόσφατα η χρήση συστημάτων πολλαπλών τομών (Multislice CT, MSCT) επέφερε μείζονες βελτιώσεις στην απεικόνιση των αεραγωγών, των πνευμονικών και συστηματικών αγγείων και των οζιδίων του πνεύμονα. Τέλος, η MRI ενδείκνυται στη διερεύνηση της καρδιάς, των μεγάλων αγγείων, του μεσοπνευμόνιου χώρου και των πυλών, ενώ οι νεότερες εξελίξεις στην απεικόνιση των αγγείων (MR Angiography, MRA και CT Pulmonary Angiography, CTPA), φαίνεται ότι θα συμβάλουν σημαντικά στην αντιμετώπιση της οξείας και χρόνιας πνευμονικής εμβολής.¹

Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ

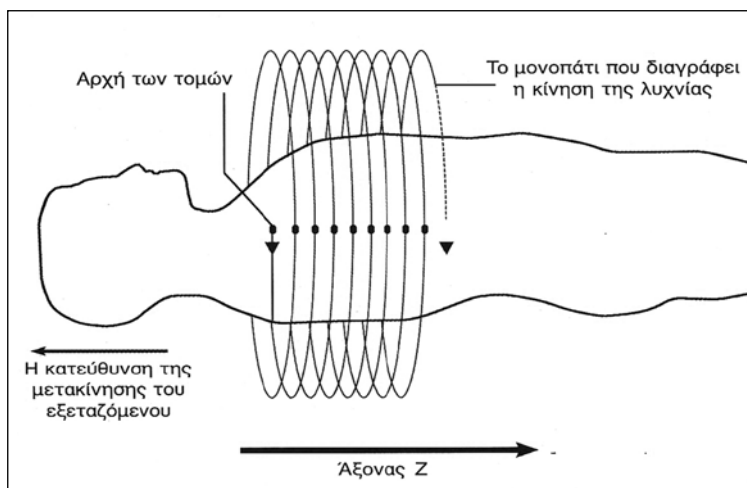
Η CT εισήχθη στην κλινική πράξη στις αρχές της δεκαετίας του 1970 και υπήρξε μια επαναστατική αλλαγή, όχι μόνο για την ακτινοδιαγνωστική αλλά και για ολόκληρο τον ιατρικό κλάδο. Με τη μέθοδο αυτή η ολική σάρωση μιας ανατομικής περιοχής επιτυγχάνεται με τη διαδοχική αλληπάλληλη σάρωση ("step-and-shoot" mode). Όμως, η τεχνική αυτή έχει σαν αποτέλεσμα μεγάλη διάρκεια εξέτασης και υψηλή πιθανότητα ελλιπούς καταγραφής ανατομικών λεπτομερειών (π.χ. οζίδια πνεύμονα) λόγω κίνησης (αναπνοή, κατάποση, κινήσεις ασθενούς).

Με την εμφάνιση το 1989 της HCT με συνεχή περιστροφή της λυχνίας ακτίνων-Χ και συνεχώς μετακινούμενη τράπεζα (όπου ξαπλώνει ο εξεταζόμενος) στο εσωτερικό του «σώματος» του αξονικού τομογράφου (gantry), η συλλογή των δεδομένων για την ανακατασκευή

των εικόνων μετατράπηκε από ασυνεχής σε συνεχή διαδικασία στο χρόνο και το χώρο. Με τη νέα τεχνική, η σάρωση πραγματοποιείται ως ένα ελικοειδούς μορφής μονοπάτι (path) της λυχνίας γύρω από τον ασθενή (Εικόνα 1), με βασικότερα πλεονεκτήματα:²⁻⁴

- α) την απόλυτη γειτονία (contiguity) των διαδοχικών τομών και την πολύ ταχύτερη σάρωση, που έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση ή και εξάλειψη των σφαλμάτων αναπνοής,
- β) τη συνεχή κάλυψη της ανατομίας σε συνδυασμό με τη δυνατότητα μεταβολής του διαστήματος ανακατασκευής (reconstruction interval) και επικάλυψης (overlap) των τομών –είτε κατά τη διάρκεια της σάρωσης, είτε αναδρομικά– με αποτέλεσμα την αύξηση της ευκρίνειας και τον περιορισμό του φαινομένου «μερικού όγκου» (partial volume effect) χωρίς αύξηση της δόσης ακτινοβολίας στον ασθενή (δεν υπάρχει ανάγκη επανασάρωσης, όπως θα συνέβαινε στη συμβατική CT), και
- γ) την τρισδιάστατη πληροφορία (raw data) και τη συνέχεια των δεδομένων, γεγονός που διευρύνει τις εφαρμογές της CT, περιλαμβανομένης της δυνατότητας δυναμικής (πολυφασικής) εξέτασης οργάνων μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού, CT-αγγειογραφία, ανασύνθεσης προβολών σε πολλαπλά επίπεδα (Multiplanar Reformation, MPR) και τρισδιάστατης εξωτερικής (3-D Multidetector CT, 3-D MDCT) ή εσωτερικής («εικονική» ενδοσκόπηση, π.χ. βρογχοσκόπηση – Virtual Bronchoscopy, VB) απεικόνισης οργάνων με ανασύνθεση (3-D reconstruction).⁵⁻⁸

Η ανάγκη κάλυψης ευρέως ανατομικού πεδίου (π.χ. θώρακας ή κοιλιά ενηλίκου) στη διάρκεια ενός κρατήματος της αναπνοής απαιτεί πάχος δέσμης της ακτινοβολίας (collimation) 5-8 mm. Αν και η διακριτική ικανότητα (resolution) στο εγκάρσιο επίπεδο εξαρτάται από τη γεωμετρία του αξονικού τομογράφου και τον αλγόριθμο ανασύνθεσης (reconstruction kernel) που έχει επιλεγεί, η διακριτική ικανότητα κατά τον επιμήκη άξονα (άξονας-z, δηλαδή άξονας κίνησης της τράπεζας του τομογράφου) καθορίζεται κυρίως από το εύρος τομής (collimated slice width) και τον αλγόριθμο παρεμβολής (interpolation algorithm). Η χρησιμοποίηση μεγάλου πάχους collimation οδηγεί σε σημαντική ανομοιογένεια της χωρικής διακριτικής ικανότητας (spatial resolution) μεταξύ του επιπέδου



Εικόνα 1. Σχηματική παρουσίαση της διαδικασίας της HRCT (παραπομπή υπ' αριθ. 3).

τομής (in-plane resolution, συνήθως της τάξης 0,5-0,7 mm, αναλόγως του αλγόριθμου ανασύνθεσης) και του άξονα-z. Έτσι, η επίτευξη ιδανικής διακριτικής ικανότητας, η οποία προϋποθέτει ίσες διαστάσεις κατά τους τρεις άξονες (κυβικό σχήμα) των voxel (Voxel: στοιχείο όγκου, δηλαδή ο στοιχειώδης κύβος που μαζί με πλήθος άλλους συναποτελούν την ακτινοβοληθείσα κάθε φορά «φέτα» ιστού. Pixel: στοιχείο εικόνας, δηλαδή η επιφάνεια του voxel που «χρωματίζεται» στην οθόνη) είναι πρακτικά δυνατή με τεχνολογία μονής σειράς ανιχνευτών (single-slice HCT) μόνο σε περίπτωση σάρωσης πολύ περιορισμένης ανατομικά περιοχής.

Η νέα επανάσταση στην απεικόνιση με CT προέκυψε με την επίτευξη διατάξεων πολλαπλών σειρών ανιχνευτών (multidetector rows – π.χ. 4, 8, 16, 32, 64 και τελευταία 128) σε καινούργιας τεχνολογίας «σώμα» (slip-ring gantry) ελικοειδούς αξονικού τομογράφου καθώς και με την περαιτέρω ελάττωση του χρόνου περιστροφής της λυχνίας (στα τελευταία μοντέλα μπορεί να υπάρχει και δεύτερη λυχνία). Έτσι, σε αξονικό τομογράφο 64-MSCT με χρόνο περιστροφής (revolution, REV) 0,5 sec μπορούν να ληφθούν 64×2 λεπτές τομές/sec. Οι βελτιώσεις αυτές επιτρέπουν τη σάρωση πολύ μεγαλύτερου όγκου στη διάρκεια μιας άπνοιας, με αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση της διακριτικής ικανότητας και τη δυνατότητα ικανοποιητικής απεικόνισης της ανατομίας ακόμη και σε βρέφη και μικρά παιδιά που αδυνατούν να συνεργασθούν. Ωστόσο, στις περιπτώσεις αυτές συνήθως απαιτείται καταστολή. Ας σημειωθεί ότι σήμερα μπορούν να επιτευχθούν $REV \leq 330 \text{ msec}$.⁹

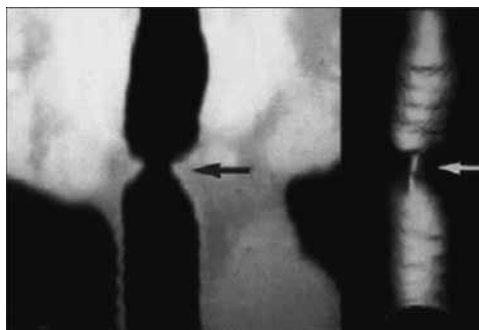
ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΝΕΑΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Η αύξηση της χωρικής διακριτικής ικανότητας κατά τον άξονα-z με τη λήψη επικαλυπτόμενων τομών και τη χρήση της νεότερης τεχνολογίας MSCT επιτρέπει την ανασύνθεση των εικόνων για τη δημιουργία τόσο δισδιάστατων (MPR), όσο και τρισδιάστατων (3-D MDCT, VB) εικόνων εξαιρετικής ποιότητας χωρίς τεχνικά σφάλματα (ψευδενδείξεις, artifacts) «τύπου σκαλοπατιών» (stair-stepping effect). Τα σφάλματα αυτά μπορεί να προκύψουν κυρίως λόγω μη ιδανικής παρεμβολής (interpolation), δηλαδή ειδικού αλγόριθμου που δίνει τη δυνατότητα να ορίζεται κατά τον άξονα-z η θέση των εικόνων και το ποσοστό επικάλυψής τους και βοηθά στην απόλπιψη των σφαλμάτων κίνησης.

Ανασύνθεση σε πολλαπλά επίπεδα (MPR)

Οι δισδιάστατες ανασυνθέσεις στην HCT και MSCT, με την επιτευχθείσα σήμερα υψηλή ευκρίνεια, συνιστούν πλέον πολύτιμο εργαλείο στην ολοκλήρωση της διαγνωστικής διαδικασίας καθώς αίρουν τους περιορισμούς της αποκλειστικής εγκάρσιας απεικόνισης.

Οι MPR σε ένα μόνο επίπεδο ή με «παρακολούθηση» καμπύλων δομών επιτρέπουν την ακριβέστερη μέτρηση των διαστάσεων φυσιολογικών δομών και ανωμαλιών κατά τον κατακόρυφο άξονα, καθώς το μήκος υποεκτιμάται όταν υπολογίζεται μόνο με βάση την απεικόνιση των εγκαρσίων τομών. Εξάλλου, η δυνατότητα παρακολούθησης της καμπύλης κάποιας επιμήρους δομής με αυλό που διέρχεται από πολλαπλά πεδία (π.χ. της τραχείας) επιτρέπει την ορθή απεικόνιση του εύρους του αυλού καθ' όλο το μήκος της (Εικόνα 2). Επίσης, οι MPR καθιστούν δυνατή την ακριβή ανάλυση των οριζόντιων ορίων (interfaces) των διαφόρων δομών στο επίπεδο της κορυφής του πνεύμονα, του αορτο-πνευμονικού παραθύρου και του διαφράγματος. Πάντως, η ορθή γνωμάτευση των MPR απαιτεί την ανάγνωσή τους σε συνδυασμό με τις κλασικές εγκάρσιες τομές. Οι MPR εκτελούνται ταχύτατα και δεν προϋποθέτουν υψηλή υπολογιστική ισχύ.^{2,5,6}



Εικόνα 2. MPR που δείχνει στένωση της τραχείας μετά από τρχειοστομία (παραπομπή υπ' αριθ. 2).

Τρισδιάστατη ανασύνθεση (3D-reconstruction)

Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες τεχνικές τρισδιάστατης ανασύνθεσης του πνεύμονα είναι η «Προβολή Φωτοσκιασμένης Επιφάνειας» (Surface Shaded Display, SSD) και η Ογκομετρική Αναπαράσταση (Volume Rendering Technique, VRT). Η τρισδιάστατη αγγειογραφία, μια εξαιρετικά ενδιαφέρουσα εφαρμογή της HCT και MSCT, δεν αναπτύσσεται στο παρόν κεφάλαιο.

Στην SSD εφαρμόζεται ένας ουδός (threshold), με τη βοήθεια του οποίου αποκλείονται τα pixel με τιμές πυκνότητας

χαμηλότερες του ουδού, ενώ με μια λεπτομερή διεργασία «κατάτμησης» (partitioning) αποκλείονται τα pixel με τιμές πυκνότητας υψηλότερες του ουδού. Στα εναπομείναντα pixel εφαρμόζεται μέσω του υπολογιστή ένας συντελεστής όγκου (Ratio Volume) και δημιουργείται μια επιφάνεια στην οποία εφαρμόζεται μια υποθετική φωτεινή πηγή. Οι αντανakλάσεις που δημιουργούνται στην επιφάνεια μετατρέπονται σε διαβαθμίσεις του γκριζου παρέχοντας μια τρισδιάστατη εικόνα.³ Η τεχνική αυτή έχει το προσόν ότι οι ανασυνθέσεις εκτελούνται γρήγορα χωρίς υπερβολικές απαιτήσεις υπολογιστικής ισχύος. Όμως η ποιότητα της τρισδιάστατης εικόνας εξαρτάται από τις τιμές του ουδού που επιλέγεται, αφού απεικονίζονται μόνο οι ιστοί με τιμές πυκνοτήτων που περιλαμβάνονται στις τιμές που έχουν επιλεγεί.^{3,5,6}

Στην τεχνική VRT χρησιμοποιείται η λεγόμενη «εκατοστιαία» ή «πιθανολογική» κατηγοριοποίηση (percentage or probabilistic classification), όπου σε κάθε voxel των πρωτογενών δεδομένων (raw data) αποδίδεται τιμή ως ποσοστό του εύρους τιμών των ιστών που αντιπροσωπεύονται στα δεδομένα της σάρωσης. Με τη μέθοδο αυτή περιορίζονται σημαντικά οι ψευδενδείξεις και παρέχεται η δυνατότητα δημιουργίας «διαφανούς» ιστού που δίνει την αίσθηση του βάθους στην απεικόνιση των ανατομικών δομών (εικονική βρογχογραφία, virtual bronchography).^{5,6} Οι πολύ υψηλές απαιτήσεις σε υπολογιστική ισχύ προκειμένου να πραγματοποιηθεί η VRT έχουν πλέον εκπληρωθεί με τη ραγδαία εξέλιξη της τεχνολογίας των υπολογιστών. Όπως αναφέρθηκε, η VRT επιτρέπει τόσο την εξωτερική (3-D MDCT, Εικόνα 3), όσο και την εσωτερική (ενδοσκοπική) απεικόνιση ανατομικών δομών, επιτρέποντας εντυπωσιακή απεικόνιση της ανατομίας.^{5,6,10,11}

Εικονική βρογχοσκόπηση (VB)

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η μέθοδος αναφοράς για τη διερεύνηση νοσημάτων των αεροφόρων οδών είναι η κλασική βρογχοσκόπηση, συνήθως με το (εύκαμπτο) ινοβρογχοσκόπιο (EB).^{12,13}

Η απεικόνιση ενός περιβάλλοντος μέσω πληροφοριών επεξεργασμένων από υπολογιστή αποδίδεται με τον όρο «εικονική πραγματικότητα» (virtual reality). Βρίσκει εφαρμογή στα ηλεκτρονικά παιχνίδια (video-games), στους εξομοιωτές πτήσεων κ.ά., ενώ στην ακτινοδιαγνωστική εφαρμόζεται ως «εικονική ενδοσκόπηση» (αεραγωγοί, έντερο, αγγεία) και προϋποθέτει τη δυνατότητα επεξεργασίας τεράστιου όγκου δεδομένων που λαμβάνονται

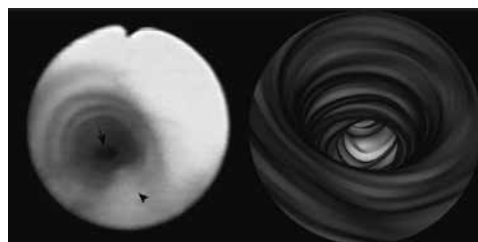


Εικόνα 3. Τρισδιάστατη απεικόνιση 16-MSCT που δείχνει προοδευτικά επιδεινούμενη στένωση (από το κέντρο προς την περιφέρεια μεταξύ των οριζοντίων γραμμών Α και Β) της τραχείας («τραχεία εν είδει καρώτου») λόγω πλήρων τραχειακών δακτυλίων στα πλαίσια αγγειακού δακτυλίου τύπου πνευμονικής αγκύλης (ανώμαλη έκφυση αριστερής πνευμονικής αρτηρίας, ring-sling syndrome) σε κορίτσι 4 ετών (παραπομπή υπ' αριθ. 11).

και για τον προεγχειρητικό έλεγχο τραχειοστομίας καθώς και για την εκτίμηση του μεγέθους stent (ή μπαλονιού για διαστολές) προκειμένου να βελτιστοποιηθούν οι πιθανότητες επιτυχούς τοποθέτησής του. Επίσης, η VB μπορεί να χρησιμοποιηθεί, ως λιγότερο επεμβατική μέθοδος, στην μετεγχειρητική παρακολούθηση ασθενών με γνωστή στένωση (π.χ. διόρθωση συγγενούς στένωσης, μεταμόσχευση κ.ά.).¹⁴

κατά την HCT και ιδιαίτερα την MSCT. Στη VB αξιοποιείται η φυσική αντίθεση (μεγάλη διαφορά πυκνοτήτων) μεταξύ του ενδοαυλικού αέρα και του περιβάλλοντος ιστού και, με τη χρήση ειδικού λογισμικού, επιτυγχάνεται από το χρήστη η «πλοήγηση» μέσα στον αυλό των βρόγχων. Για την απεικόνιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί η τεχνική SSD ή VRT (η υπεροχή της VRT έχει ήδη συζητηθεί) και, με την παρεμβολή ειδικού αλγόριθμου, που ονομάζεται αλγόριθμος προοπτικής (algorithm perspective rendering), προβάλλονται τελικά μέσω της εικονικής camera (virtual camera, VC) σε πραγματικό χρόνο (real time) τρισδιάστατες ενδοσκοπικές εικόνες (τεχνική “fly through”) (Εικόνα 4).^{5-8,10,11}

Με τους νέους MSCT τομογράφους, η VB μπορεί να απεικονίσει αεραγωγούς μέχρι 6^{ης}-7^{ης} γενεάς σε ενήλικους και 3^{ης}-4^{ης} στα παιδιά. Μπορεί να αναδείξει με μεγάλη ακρίβεια εστιακή στένωση ή απόφραξη του τραχειοβρογχικού δένδρου που εύκολα περνά απαρατήρητη κατά τη μελέτη των εγκαρσίων τομών. Η συνεκτίμηση με MPR καθορίζει αποτελεσματικά το μήκος της στένωσης και βοηθά στον προγραμματισμό της χειρουργικής στρατηγικής. Το ίδιο ισχύει



Εικόνα 4. Βρογχοσκοπική απεικόνιση τραχείας (εικόνα εύκαμπτου βρογχοσκοπίου αριστερά και εικονικής βρογχοσκόπησης [VB] δεξιά) του ίδιου παιδιού με την Εικόνα 3 στο επίπεδο του φυσιολογικού εξωθωρακικού τμήματος της τραχείας. Φαίνεται το οπίσθιο μεμβρανώδες τοίχωμα της τραχείας (κεφαλή βέλους) με τραχειακούς δακτυλίους τύπου-C, ενώ περιφερικότερα διακρίνονται οι πλήρεις δακτύλιοι τύπου-O (βέλος) στο εστενωμένο τραχειακό τμήμα (παραπομπή υπ' αριθ. 11).

Με την εξέλιξη της τεχνολογίας, η αύξηση της ταχύτητας σάρωσης των καινούργιων MSCT φαίνεται ότι θα υπερκεράσει το πρόβλημα των ψευδενδείξεων λόγω των αναπνευστικών κινήσεων σε ασθενείς που δεν μπορούν να κρατήσουν την αναπνοή τους.¹⁵ Ωστόσο, το πρόβλημα των υψηλών δόσεων ακτινοβολίας, ιδίως σε παιδιά, δεν έχει προς το παρόν αντιμετωπισθεί επαρκώς.¹⁶

Τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της VB συνοψίζονται στον Πίνακα 1.⁶⁻⁸

Η ΕΜΠΕΡΙΑ ΣΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΚΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Η πρώτη μελέτη VB σε παιδιατρικό πληθυσμό αφορούσε σε 8 παιδιά στο Ισραήλ: 3 με υποψία τραχειοβρογχομαλάκυνσης, 3 με υποψία αγγειακού δακτυλίου και 2 που προσήλθαν για μετεγχειρητικό έλεγχο (διόρθωση κολποκοιλιακής επικοινωνίας, μεταμόσχευση πνεύμονα). Η μελέτη αυτή συμπέρανε ότι η VB έχει συμπληρωματικό ρόλο στην ΕΒ, όμως δεν μπόρεσε να αναδείξει τη σφύζουσα συμπίεση στο επίπεδο της τρόπιδας –ορατή κατά την

Πίνακας 1. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα εικονικής βρογχοσκόπησης.

Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
• Εντόπιση, εκτίμηση της σοβαρότητας και του σχήματος μιας στένωσης/απόφραξης του αεραγωγού • Δυνατότητα «παράκαμψης» της στένωσης/απόφραξης, οσοδήποτε σοβαρής, και εκτίμηση της βατότητας περιφερικότερα • Δυνατότητα διαδραστικού ελέγχου όλων των παραμέτρων της VC και σύγχρονης προβολής εγκαρσίων, στεφανιαίων και οβελιαίων τομών, MPR και 3-D ανασύνθεσης με εντοπισμό της VC ανά πάσα στιγμή σε όλες τις προβολές • Δυνατότητα ακριβούς εντόπισης εξωαυλικού αιτίου πίεσης του αεραγωγού (δυνατότητα «διαφανούς» τοιχώματος του αεραγωγού με σύγχρονη επισκόπηση του εσωτερικού αυλού και των δομών του μεσοθωρακίου – δυνατότητα περιστροφής των απεικονιζόμενων δομών στο χώρο για ανάδειξη των ανατομικών σχέσεων) • Δυνατότητα επανάληψης της εξέτασης πολλές φορές χωρίς ενόχληση του ασθενούς ή επιβάρυνση σε ακτινοβολία • Προετοιμασία επεμβατικών μεθόδων, όπως χαρτογράφηση των βλαβών και καθοδήγηση της διαβρογχικής βιοψίας, τοποθέτηση stent, θεραπεία με laser, κρυοθεραπεία και ενδοβρογχική βραχυθεραπεία • Αποτελεσματική διδασκαλία της βρογχοσκόπησης σε εκπαιδευόμενους γιατρούς	• Αδυναμία εκτίμησης χροιάς και υφής βλεννογόνου ή ανάδειξης πολύ μικρών βλαβών (<2 mm) • Αδυναμία διάκρισης αληθινής απόφραξης από βλέννη • Αδυναμία ικανοποιητικής εκτίμησης «δυναμικής» βλάβης (π.χ. τραχειο/βρογχο-μαλάκυνση, δυσκινησία φωνητικών χορδών) • Αδυναμία επεμβατικών χειρισμών (όμως συμπληρωματικός ρόλος στην εφαρμογή τους) • Περιορισμοί λόγω μη συνεργασίας του ασθενούς (βαρέως πάσχοντες, βρέφη και μικρά παιδιά) με αποτέλεσμα ψευδενδείξεις λόγω των αναπνευστικών κινήσεων • Σημαντική δόση ακτινοβολίας • Το πρόβλημα των μεγάλων αναγκών σε μνήμη έχει υπερκερασθεί με τα νέα συστήματα Pacs

εύκαμπτη βρογχοσκόπηση– στους ασθενείς με αγγειακό δακτύλιο. Ωστόσο, η 3-D MDCT βοήθησε ώστε να επιβεβαιωθεί το υπεύθυνο για τη συμπίεση της τραχείας αγγείο.¹⁷

Έκτοτε, σειρά μελετών επιβεβαίωσε την ακρίβεια των ευρημάτων της VB με ή χωρίς MPR ή 3-D MDCT συγκριτικά με την EB σε περιστατικά με στένωση της τραχείας,^{11,18-22} σε τραχειακό βρόγχο,²³ σε εισρόφηση ξένου σώματος,^{19,24-27} και σε ενδοβρογχική απόφραξη άλλης αιτιολογίας (κοκκιώματα τραχείας, θηλώματα, όγκοι).^{19,20} Επίσης, η 3-D MDCT σε συνδυασμό με την EB βοήθησε στην καλύτερη προεγχειρητική μορφολογική ανάλυση περιστατικών οισοφαγικής ατρησίας με τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο και τραχειομαλάκυνση.²⁸ Ωστόσο, η VB δεν μπόρεσε να διαγνώσει γλωττιδικά διαφράγματα,¹⁹ δυσλειτουργία φωνητικών χορδών¹⁹ καθώς και αρκετές περιπτώσεις τραχειο/βρογχο-μαλάκυνσης.¹⁹⁻²² Ο συνδυασμός της VB με MPR ή 3-D MDCT δείχθηκε ότι βελτιώνει την ακρίβεια της κλασικής CT διάγνωσης.²⁰ Δεν εκπλήσσει το γεγονός ότι η στατική απεικόνιση των αεραγωγών με CT υπολείπεται της EB στη διάγνωση δυναμικών βλαβών (δυσλειτουργία φωνητικών χορδών, τραχειο/βρογχο-μαλάκυνση) των αεραγωγών.

Οι Koppen και συν.²⁹ περιέγραψαν τη διερεύνηση 31 περιπτώσεων κάποιας παραλλαγής συνδρόμου Scimitar με ή χωρίς απόλυμα και άλλες συγγενείς διαμαρτίες με χρήση κλασικής CT, MPR ή 3-D MDCT, ενώ οι Yedururi και συν.³⁰ σε πρόσφατη δημοσίευση συζήτησαν την ακτινοδιαγνωστική προσέγγιση συγγενών διαμαρτιών ως αιτίου συνήθων κλινικών εκδηλώσεων από το αναπνευστικό, συμπεριλαμβανομένων μεθόδων όπως MPR, 3-D MDCT και VB.

Ο ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

Σήμερα η αξονική τομογραφία παραμένει η απεικονιστική μέθοδος εκλογής για την ενδελεχή μελέτη του πνεύμονα.⁹ Όμως το τίμημα της εντυπωσιακής προόδου στην απεικόνιση της ανατομίας του πνευμονικού παρεγχύματος και των αεραγωγών (σήμερα μάλιστα ακόμη και της φυσιολογίας του πνεύμονα) είναι οι υψηλές δόσεις ακτινοβολίας των ασθενών, ιδιαίτερα των παιδιών. Πρέπει να τονισθεί ότι οι δόσεις ακτινοβολίας των διαφόρων οργάνων στα παιδιά είναι πολύ μεγαλύτερες από εκείνες των ενηλίκων, ότι τα παιδιά (ιδίως τα κορίτσια) είναι πολύ πιο ευαίσθητα σε καρκίνους από χαμηλή δόση ακτινοβολίας από ότι οι ενήλικοι, και ότι η χρήση της CT στην παιδιατρική αυξάνεται με ολόένα μεγαλύτερους ρυθμούς.^{16,31} Έχει υπολογισθεί ότι το 2000 η CT αποτελούσε στα μεγάλα νοσοκομεία των ΗΠΑ το 10% των ακτινολογικών εξετάσεων και ευθυνόταν για τα δύο τρίτα της συνολικής δόσης ακτινοβολίας,³² ενώ εκτιμάται ότι 11% περίπου των εξετάσεων με CT γίνεται σε παιδιά.³³

Φαίνεται ότι στα παιδιά μπορούν να επιτευχθούν εξίσου καλές ποιοτικά απεικονίσεις με μικρότερες δόσεις ακτινοβολίας. Έτσι, έχουν προταθεί οδηγίες για τη μείωση της δόσης ακτινοβολίας ανάλογα με το μέγεθος του ασθενούς.^{34,35} Αν και υπάρχουν έντονες διαφωνίες μεταξύ των ειδικών για την επιλογή των παραμέτρων προκειμένου να μειωθεί η δόση, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι στην ακτινοδιαγνωστική θα πρέπει πάντα να εφαρμόζεται η οδηγία ALARA (As Low As Reasonably Achievable).³⁶ Στόχος πρέπει να είναι η διαγνωστική επάρκεια και όχι η βέλτιστη ποιότητα της απεικόνισης, εφόσον η τελευταία συνεπάγεται αυξημένη δόση ακτινοβολίας για τον ασθενή χωρίς να υπάρχει διαγνωστικό κέρδος (low dose C).³³

Σήμερα, κρίνεται απαραίτητη η εκπαίδευση των ακτινολόγων αλλά και των άλλων ιατρών στην κατανόηση της σχέσης μεταξύ των παραμέτρων της CT, της ποιότητας απεικόνισης, της δόσης ακτινοβολίας και των κινδύνων για τον ασθενή. Επίσης, απαιτείται

περαιτέρω έρευνα για τον καθορισμό των ιδανικών παραμέτρων της CT για την απεικόνιση των διαφόρων οργάνων στον παιδιατρικό πληθυσμό.^{31,33}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ραγδαία εξέλιξη της αξονικής τομογραφίας με την ελικοειδή CT και σήμερα πλέον με τα συστήματα πολλαπλών τομών έχει επιτύχει με μη επεμβατικό τρόπο την εντυπωσιακή απεικόνιση της ανατομίας του πνευμονικού παρεγχύματος και των αεραγωγών. Ωστόσο, η στατική απεικόνιση υπολείπεται της ινοβρογχοσκόπησης στη διάγνωση δυναμικών βλαβών, όπως δυσκινησία των φωνητικών χορδών και τραχειο-/βρογχο-μαλάκυνση, αν και ο απεικονιστικός έλεγχος συμπληρώνει τη βρογχοσκόπηση στην επιβεβαίωση του αιτίου εξωγενούς συμπίεσης του αυλού. Επίσης, δεν είναι δυνατή η απεικόνιση του χρώματος και της υφής του βρογχικού βλεννογόνου. Επομένως, ο απεικονιστικός έλεγχος δεν μπορεί προς το παρόν να υποκαταστήσει τη βρογχοσκόπηση.

Πρέπει ακόμη να τονισθεί ότι η απεικονιστική ευκρίνεια συνεπάγεται σημαντικό «κόστος» στη δόση με την οποία ακτινοβολούνται οι ασθενείς, ιδίως τα παιδιά. Γίνονται προσπάθειες ώστε να καθορισθούν οι ιδανικές παράμετροι ακτινοβολήσης για κάθε εξέταση και ηλικιακή ομάδα προκειμένου η επίτευξη διαγνωστικής ευκρίνειας να συνδυασθεί με την ελάχιστη δυνατή δόση ακτινοβολίας στον ασθενή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Müller ML. Computed tomography and magnetic resonance imaging: past, present and future. *Eur Respir J* 2002; 19(Suppl 35): 3s-12s.
2. Grenier PA, Beigelman-Aubry C, Fitita C, Prkceux F, Brauner MW, Lenoir S. New frontiers in CT imaging of airway disease. *Eur Radiol* 2002; 12: 1022-1044.
3. Αλειφερόπουλος Δ, Καλλιβωκάς Σ. Αξονική τομογραφία. Ακτινοτεχνολογία: Αρχές – Σύγχρονες εφαρμογές. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας; 2003.
4. Gerhard K. The evolution and state-of-the-art principles of multislice computed tomography. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 470-476.
5. Remy J, Remy-Jardin M, Artaud D, Fribourg M. Multiplanar and three-dimensional reconstruction techniques in CT: impact on chest diseases. *Eur Radiol* 1998; 8: 335-351.
6. Ferretti GR, Bricault I, Coulomb M. Virtual tools for imaging of the thorax. *Eur Respir J* 2001; 18: 381-392.
7. De Wever W, Vandecaveye V, Lanciotti S, Verschakelen JA. Multidetector CT-generated virtual bronchoscopy: an illustrated review of potential clinical indications. *Eur Respir J* 2004; 23: 776-782.
8. Ferguson S, McLennan G. Virtual bronchoscopy. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 488-491.
9. Hoffman EA, Clough AV, Christensen GE, Lin C-L, McLennan G, Reinhardt JM, et al. The comprehensive imaging-based analysis of the lung: a forum for team science. *Acad Radiol* 2004; 11: 1370-1380.
10. Naidich DP, Gruden JF, McGuinness G, McCauley DI, Bhalla M. Volumetric (helical/spiral) CT (VCT) of the airways. *J Thorac Imaging* 1997; 12: 11- 28.
11. Kagadis GC, Panagiotopoulou EC, Priftis KN, Vaos G, Nikiforidis GC, Anthracopoulos MB. Preoperative evaluation of the trachea in a child with pulmonary artery sling using 3-dimensional computed tomographic imaging and virtual bronchoscopy. *Pediatr Surg* 2007; 42: E9-E13.

12. Wood RE. Spelunking in the pediatric airways: explorations with the flexible fiberoptic bronchoscope. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31: 785-789.
13. Ανθρακόπουλος Μ. Βρογχοσκόπηση βρεφών και παιδιών με το εύκαμπτο βρογχοσκόπιο. 3^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Πνευμονολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα 1-4.12.1994, Τόμος Πρακτικών, σελ 152-161.
14. Jones CM, Athanasiou T. Is virtual bronchoscopy an efficient diagnostic tool for the thoracic surgeon? *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 365-374.
15. Jones CM, Athanasiou T, Nair S, Aziz O, Purkayastha S, Vlachos K, et al. Do technical parameters affect the diagnostic accuracy of virtual bronchoscopy in patients with suspected airway stenosis? *Eur J Radiol* 2005; 55: 445-451.
16. Brenner DJ, Elliston CD, Hall EJ, Berdon WE. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 289-296.
17. Konen E, Katz M, Rozenman J, Ben-Shlush A, Itzchak Y, Szeinberg A. Virtual bronchoscopy in children: early clinical experience. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 1699-1702.
18. Wai-man Lam W, Tam PK, Chan F-L, Cheng W. Esophageal atresia and tracheal stenosis: use of three-dimensional CT and virtual bronchoscopy in neonates, infants, and children. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 1009-1012.
19. Burke AJ, Vining DJ, McGuirt WF, Postma G, Browne JD. Evaluation of airway obstruction using virtual endoscopy *Laryngoscope* 2000; 110: 23-29.
20. Sorantin E, Geiger B, Lindbichler F, Eber E, Schimpl G. CT-based virtual tracheobronchoscopy in children – comparison with axial and multiplanar reconstruction: preliminary results. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 8-15.
21. Honnef D, Wildberger JE, Das M, Hohl C, Mahnen AH, Barker M, et al. Value of virtual tracheobronchoscopy from 16-slice multidetector-row spiral computed tomography for assessment of suspected tracheobronchial stenosis in children. *Eur Radiol* 2006; 16: 1684-1691.
22. Heyer CM, Nuesslein TG, Jung D, Peters SA, Lemburg SP, Rieger CH, et al. Tracheobronchial anomalies and stenosis: detection with low-dose multidetector CT with virtual tracheobronchoscopy – comparison with flexible tracheobronchoscopy. *Radiology* 2007; 242: 542-549.
23. Heyer CM, Kagel T, Lemburg SP, Nicolas V, Rieger CH. Evaluation of tracheobronchial anomalies in children using low-dose multidetector CT: report of a 13-year-old boy with a tracheal bronchus and recurrent pulmonary infections. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 168-173.
24. Haliloglu M, Ciftci AO, Oto A, Gumus B, Cahit Tanyel F, Senocak ME. CT virtual bronchoscopy in the evaluation of children with suspected foreign body aspiration. *Eur J Radiol* 2003; 48: 188-192.
25. Koşucu P, Ahmetoğlu A, Koramaz İ, Orhan F, Özdemir O, Dinç H, et al. Low-dose MDCT and virtual bronchoscopy in pediatric patients with foreign body aspiration. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1771-1777.
26. Kocaoglu M, Bulakbasi N, Soylu K, Demirbag S, Tayfun C, Somuncu I. Thin-section axial multidetector computed tomography and multiplanar reformatted imaging of children with suspected foreign-body aspiration: is virtual bronchoscopy overemphasized? *Acta Radiol* 2006; 47: 746-751.
27. Adaletli I, Kurugoglu S, Ulus S, Ozer H, Elicevik M, Kantarci F, et al. Utilization of low-dose multidetector CT and virtual bronchoscopy in children with suspected foreign body aspiration. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 33-40.
28. Briganti V, Oriolo L, Buffa V, Garofalo S, Cavallaro S, Calisti A. Tracheomalacia in oesophageal atresia: morphological considerations by endoscopic and CT study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 11-15.
29. Konen E, Raviv-Zilka L, Cohen RA, Epelman M, Boger-Megiddo I, Bar-Ziv J, et al. Congenital pulmonary venolobar syndrome: spectrum of helical CT findings with emphasis on computerized reformatting. *Radiographics* 2003; 23: 1175-1184.
30. Yedururi S, Guillerman RP, Chung T, Braveman RM, Dishop MK, Giannoni CM, et al. Multimodality imaging of tracheobronchial disorders in children. *Radiographics* 2008 Feb 25 [Epub ahead of

print].

31. Brenner DJ, Elliston CD, Hall EJ, Berdon WE. Reply – Taking care of children. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 716-717.
32. Mettler AF, Wiest PW, Locken JA, Kesley CA. CT scanning: patterns of use and dose. *J Radiol Prot* 2000; 177: 353-359.
33. Mazrani W, McHugh K, Marsden PJ. The radiation burden of radiological investigations. *Arch Dis Child* 2007; 92: 1127-1131.
34. Patertson A, Frush DP, Donnelly LF. Helical CT of the body: are settings adjusted for pediatric patients? *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 297-301.
35. Donnelly LF, Emery KH, Brody AS, Laor T, Gyls-Morin VM, Anton CG, et al. Minimizing radiation dose for pediatric body applications of single-detector helical CT: strategies at a large children's hospital. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 303-306.
36. Judy PF. Comment on "In x-ray computed tomography, technique factors should be selected appropriate to patient size" [*Med Phys* 2001; 28: 1543-1545]. *Med Phys* 2001; 28: 2389.

Εύκαμπτη Βρογχοσκόπηση στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Α. Κουμπουρλής

Η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση (ΕΒ) αποτελεί σημαντικό μέρος των διαγνωστικών αλλά και θεραπευτικών μεθόδων για πολλούς ασθενείς που νοσηλεύονται στις παιδιατρικές και νεογνικές Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).¹⁻³ Οι ενδείξεις για τη χρήση της ΕΒ στη ΜΕΘ είναι γενικά παρόμοιες με αυτές που ισχύουν για τους ασθενείς εκτός Μονάδας (επισκόπηση των ανώτερων και κατώτερων αεραγωγών, λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (ΒΚΕ), αναρρόφηση εκκρίματων).^{1,3} Παράλληλα, υπάρχουν σημαντικές διαφορές εξ αιτίας της πολυπλοκότητας των προβλημάτων που έχουν οι ασθενείς στη ΜΕΘ, και των συνθηκών κάτω από τις οποίες πραγματοποιείται η εξέταση.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται περιληπτικά οι ιδιαιτερότητες της ΕΒ στη ΜΕΘ.

ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Οι περισσότερες βρογχοσκοπήσεις πραγματοποιούνται σε εξωτερικούς ασθενείς οι οποίοι διαφέρουν σημαντικά από τους νοσηλεύόμενους, ακόμα περισσότερο από εκείνους που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ. (Πίνακας 1). Οι μεν είναι συνήθως βρέφη ή παιδιά που έχουν συγκεκριμένο (συνήθως χρόνιο) αναπνευστικό πρόβλημα (π.χ. επίμονο συριγμό, υποτροπιάζουσες πνευμονίες) αλλά κατά τα άλλα είναι σε καλή κλινική κατάσταση. Αντίθετα, οι ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ έχουν (ή μπορεί να δημιουργήσουν) σημαντική αναπνευστική ανεπάρκεια, καθώς και ανεπάρκεια από άλλα όργανα και συστήματα (π.χ. καρδιοαγγειακό, κεντρικό νευρικό, νεφρούς, ήπαρ).

ΜΕΓΕΘΟΣ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ

Η είσοδος του βρογχοσκοπίου μέσα στον αυλό της τραχείας ή των βρόγχων δημιουργεί εξ αντικειμένου μερική απόφραξη του αεραγωγού. Ο βαθμός της απόφραξης εξαρτάται από το μέγεθος της τραχείας/βρόγχων σε σχέση με τη διάμετρο του βρογχοσκοπίου. Σε αντίθεση με τους ενηλίκους στους οποίους η διάμετρος της τραχείας είναι περίπου 20-25 mm, η διάμετρος της τραχείας τους κυμαίνεται από περίπου 2,5 mm (πρώωρα νεογνά) μέχρι 5-7 mm (παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας). Η διάμετρος του αεραγωγού είναι ακόμα μικρότερη όταν τα παιδιά που είναι διασωληνωμένα αφού εξ αντικειμένου η διάμετρος του τεχνητού αεραγωγού είναι μικρότερη από τη διάμετρο της τραχείας. Ως αποτέλεσμα αυτού, η χρήση ακόμα και του μικρότερου βρογχοσκοπίου (2,2 mm) θα δημιουργήσει απόφραξη μέχρι και 80-90% του αεραγωγού (Πίνακας 2). Αυτός ο βαθμός απόφραξης όχι

Πίνακας 1. Διαφορές μεταξύ ασθενών της ΜΕΘ και εξωτερικών ασθενών που υφίστανται βρογχοσκόπηση

	Ασθενείς ΜΕΘ	Εξωτερικοί Ασθενείς
Κλινική κατάσταση	Σοβαρή ή κρίσιμη	Σταθερή
Είδος προβλημάτων	Πολλαπλά, από διάφορα όργανα	Συνήθως αναπνευστικά
Αναπνευστικό σύστημα	Αναπνευστική ανεπάρκεια	Συνήθως σταθερή
Αιμοδυναμική κατάσταση	Ευμετάβλητη/ανεπαρκής	Σταθερή
Είδος αναπνοής	Συνήθως τεχνητή	Συνήθως αυτόματη
Διασωλήνωση	Συνήθως ναι	Συνήθως όχι

Πίνακας 2. Διάμετρος του ενδοτραχειακού σωλήνα και βαθμός απόφραξης από το εύκαμπτο βρογχοσκόπιο ανάλογα με την ηλικία.

	Τραχειοσωλήνας	Καθετήρας αναρρόφησης	Εξωτερική διάμετρος εύκαμπτου βρογχοσκοπίου	Βαθμός απόφραξης
Πρόωρο	2,5-3,0 mm	5 Fr (1,6 mm)	2,2 mm	70-90%
Τελειόμηνο	3,0 – 4,0 mm	5-8 Fr (1,6-2,6 mm)	2,2 mm 2,8 mm	55-70% 70-90%
6-18 μηνών	3,5 – 4,0 mm	8 Fr (2,6 mm)	2.8 mm	70-80%
3 - 8 ετών	4,5 – 6,0 mm	8-10 Fr (2,6-3,1 mm)	2,8 mm 3,8 mm 4,9 mm	50-60% 60-80% >80%
10 -16 ετών	6,5 – 8,0 mm	10-14 Fr (3,1-4,5 mm)	3,8 mm 4,9 mm 5,3 mm	50-60% 60-75% 65-80%

μόνο δημιουργεί σοβαρό πρόβλημα για τον ασθενή, αλλά και για τον γιατρό που εκτελεί την ΕΒ, καθώς εμποδίζει την εύκολη κίνηση του βρογχοσκοπίου, κάνοντας την επέμβαση πολύ δυσκολότερη. Αν και θεωρητικά το παιδιατρικό βρογχοσκόπιο με διάμετρο 2,8 mm, θα μπορούσε να περάσει μέσα από τραχειοσωλήνα διαμέτρου 3 mm, στην πραγματικότητα απαιτείται αεραγωγός διαμέτρου 4 mm για τη σχετικά εύκολη διεξαγωγή της εξέτασης.

Οι διαφορές στο μέγεθος των αεραγωγών καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό τις ενδείξεις για βρογχοσκόπηση. Για παράδειγμα, επειδή η διάμετρος της τραχείας των νεογνών (ειδικά των προώρων) είναι πολύ μικρή, η επέμβαση μπορεί να γίνει μόνο με την χρήση των μικρότερων (ultrathin) βρογχοσκοπίων (2,2 mm) χωρίς τη δυνατότητα αναρρόφησης, γεγονός που σημαίνει ότι η επέμβαση είναι αποκλειστικά διαγνωστική (συνήθως επισκόπηση αεραγωγών). Σε βρέφη που δεν είναι διασωληνωμένα μπορούν να χρησιμοποιηθούν μεγαλύτερα βρογχοσκόπια (2,8-3,5 mm) με σύστημα αναρρόφησης.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η ΕΒ είναι γενικά ασφαλής και δεν δημιουργεί ιδιαίτερα προβλήματα στους περισσότε-

ρους ασθενείς ακόμα και σε αυτούς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ. Ωστόσο, η βρογχοσκόπηση είναι εξ ορισμού επεμβατική μέθοδος που μπορεί να προκαλέσει σειρά προβλημάτων. Συνηθέστερο από αυτά είναι η παροδική επιδείνωση της ανταλλαγής αερίων. Η υποξαιμία η οποία εκφράζεται με τη μείωση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης ($HbSaO_2$) είναι το αποτέλεσμα πολλαπλών μηχανισμών που διαφέρουν ανά ασθενή. Σε ασθενείς με σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα (π.χ. πνευμονία, ατελεκτασία, πνευμονικό οίδημα) που έχουν μειωμένες αναπνευστικές εφεδρείες, η παροδική απόφραξη της τραχείας ή των κυρίων βρόγχων απο το βρογχοσκόπιο μπορεί να είναι αρκετή για να προκαλέσει σοβαρή υποξαιμία ακόμα και όταν ο ασθενής αναπνέει 100% οξυγόνο. Ο δεύτερος μηχανισμός παραγωγής υποξαιμίας οφείλεται στη συχνή ή συνεχή αναρρόφηση μέσω του βρογχοσκοπίου η οποία μπορεί να μειώσει σημαντικά την ποσότητα οξυγόνου που θα φθάσει στις κυψελίδες. Τέλος, η υποξαιμία μπορεί να προκληθεί από την έγχυση μεγάλης ποσότητας φυσιολογικού ορού στη διάρκεια της ΒΚΕ. Το τι συνιστά «μεγάλη ποσότητα» εξαρτάται όχι μόνο από το μέγεθος του ασθενή, αλλά κυρίως, από το μέγεθος του λειτουργικού πνευμονικού ιστού ο οποίος απενεργοποιείται (τουλάχιστον παροδικά) λόγω της παρουσίας του φυσιολογικού ορού στις κυψελίδες και στην αδρανοποίηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα (surfactant).

Η ανάπτυξη υπερκαπνίας οφείλεται στη μείωση του αερισμού των κυψελίδων είτε εξ αιτίας της μερικής απόφραξης της τραχείας που δεν επιτρέπει τη μετακίνηση σημαντικού μέρους από τον αναπνεύσιμο όγκο, είτε εξ αιτίας της αναισθησίας που έχει δοθεί στον ασθενή και της υπόπνοιας που προκαλεί. Αν και το διοξείδιο του άνθρακα (CO_2) μπορεί να φθάσει σε πολύ υψηλά επίπεδα πολύ γρήγορα, συνήθως δεν δημιουργεί ιδιαίτερα προβλήματα. Υπάρχουν δύο μεγάλες εξαιρέσεις: οι ασθενείς με σοβαρή πνευμονική υπέρταση και οι ασθενείς με ενδοκράνια υπέρταση. Στους πρώτους, η υπερκαπνία μπορεί να προκαλέσει σπασμό των πνευμονικών αγγείων και περαιτέρω αύξηση της πνευμονικής υπέρτασης. Στους δεύτερους, η υπερκαπνία προκαλεί αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αγγείων και επιδείνωση του εγκεφαλικού οιδήματος.

Η παρουσία του βρογχοσκοπίου μέσα στην τραχεία μεταξύ των άλλων επιπτώσεων επιφέρει αύξηση της θετικής τελο-εκπνευστικής πίεσης (Positive end-expiratory pressure, PEEP) στους αεραγωγούς η οποία κάτω από φυσιολογικές συνθήκες είναι περίπου 3 cmH₂O. Ο βαθμός αύξησης της πίεσης εξαρτάται από το βαθμό απόφραξης του αεραγωγού και προφανώς ποικίλει από ασθενή σε ασθενή. Επειδή οι περισσότεροι ασθενείς στην ΜΕΘ είναι διασωληνωμένοι και δέχονται ήδη αυξημένη πίεση από τον αναπνευστήρα, οποιαδήποτε επιπλέον αύξηση μπορεί να δημιουργήσει σοβαρές επιπλοκές. Οι επιπλοκές αυτές αφορούν είτε στον πνεύμονα (π.χ. δημιουργία πνευμονοθώρακα), είτε την καρδιοαγγειακή λειτουργία (η αύξηση της PEEP δημιουργεί εμπόδια τόσο στην πνευμονική όσο και στη συστηματική κυκλοφορία). Αυτές οι αιμοδυναμικές μεταβολές συνήθως δεν δημιουργούν προβλήματα σε άτομα με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία και κυκλοφορία. Μπορούν όμως να έχουν σοβαρές επιπτώσεις σε ασθενείς με επιβαρυνόμενη καρδιακή λειτουργία ή σε ασθενείς που έχουν υποστεί επεμβάσεις όπως η Glenn και Fontan στις οποίες η πνευμονική κυκλοφορία διενεργείται με πιέσεις πολύ κατώτερες του φυσιολογικού. Άλλη πιθανή επιπλοκή της αυξημένης PEEP είναι η αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσεως η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκράνιας πίεσεως. Η αύξηση αυτή μπορεί με τη σειρά της να δημιουργήσει σοβαρές επιπλοκές στο κεντρικό νευρικό σύστημα ειδικά σε άτομα που έχουν ήδη ενδοκράνια υπέρταση (π.χ. ασθενείς με εγκεφαλική κάκωση).^{2,4}

Η ΕΒ γενικά δεν προκαλεί πόνο. Είναι όμως σχεδόν βέβαιο ότι σε μικρά παιδιά θα προκαλέσει ανησυχία και φόβο με αποτέλεσμα την πρόκληση ταχυκαρδίας και υπέρτασης,

που μπορούν να έχουν σοβαρές επιπτώσεις σε περίπτωση επιβαρυμένης καρδιακής και εγκεφαλικής λειτουργίας. Αυτές οι επιπλοκές μπορούν συνήθως να προληφθούν με χορήγηση κατάλληλων κατασταλτικών φαρμάκων και αναισθησίας.

Η είσοδος του βρογχοσκοπίου στους αεραγωγούς καθώς και η έγχυση φυσιολογικού ορού στη διάρκεια της ΒΚΕ κατά πάσα πιθανότητα θα διεγείρουν τους υποδοχείς του βήχα. Ο βήχας που ακολουθεί είναι βίαιος, παροξυσμικός και δημιουργεί σημαντικές μεταβολές στην ενδοθωρακική πίεση που μπορεί επίσης να προκαλέσουν πνευμοθώρακα ή πνευμομεσοθωράκιο.

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι αν και το βρογχοσκόπιο αποστειρώνεται πριν τη χρήση του, η επέμβαση αυτή καθ'αυτή δεν πραγματοποιείται κάτω από στείρες συνθήκες. Έτσι υπάρχει πάντα η πιθανότητα να προκληθεί λοίμωξη από παθογόνα που εισέρχονται στους κατώτερους αεραγωγούς μέσω του βρογχοσκοπίου. Επειδή η επέμβαση δεν προκαλεί αιμορραγία η πιθανότητα συστηματικής λοίμωξης είναι ελάχιστη, αλλά τέτοια περιστατικά έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία.⁵

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Επίμονη ή υποτροπιάζουσα ατελεκτασία

Ασθενείς στη ΜΕΘ είναι σε αυξημένο κίνδυνο για τη δημιουργία ατελεκτασίας, οι αιτίες της οποίας είναι πολλαπλές. Αρκετές από αυτές είναι έμμεσα ή άμεσα ιατρογενείς και ως ένα βαθμό αναμενόμενες (π.χ. η σχετική ή πλήρης ακινητοποίηση των ασθενών διευκολύνει εξ αντικειμένου την ανάπτυξη ατελεκτασίας). Άλλες αποτελούν επιπλοκές των διαφόρων θεραπειών (π.χ. ατελεκτασία εξ αιτίας υπόπνοιας λόγω μεγάλων δόσεων αναισθητικών για την αντιμετώπιση του πόνου, ή λόγω εκούσιας αποφυγής λήψης βαθειάς εισπνοής εξ αιτίας το πόνου). Η ατελεκτασία είναι μέρος της παθοφυσιολογίας πολλών πνευμονικών νόσων, όπως η πνευμονία, το σύνδρομο της αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS) ή το αποτέλεσμα αδρανοποίησης του επιφανειοδραστικού παράγοντα, όπως στο σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών (RDS). Τέλος, ατελεκτασία προκαλείται από εξωτερική πίεση στον πνεύμονα (π.χ. παραπνευμονική συλλογή, πνευμοθώρακας, πίεση του διαφράγματος λόγω ηπατομεγαλίας) ή από συμπίεση των αεραγωγών (π.χ. συμπίεση του αριστερού κυρίου βρόγχου λόγω καρδιομεγαλίας, ή διάτασης των μεγάλων αγγείων).⁷

Από τις συνηθέστερες αιτίες ατελεκτασίας σε διασωληνομένους ασθενείς είναι η τοποθέτηση του τραχειοσωλήνα μέσα στον δεξιό (σπανιότερα στον αριστερό) βρόγχο από αβλεψία ή η αδυναμία καθαρισμού βυσμάτων βλέννης.

Ανεξάρτητα από τις αιτίες της, η ατελεκτασία μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση του ασθενή ή τουλάχιστον να επιβραδύνει την πορεία της ανάρρωσης (π.χ. η παρουσία επίμονης ατελεκτασίας αποτελεί πιθανά την πιο συνήθη αιτία για την παραμονή του ασθενή στον αναπνευστήρα).

Σιγμός άγνωστης αιτιολογίας

Ο σιγμός (stridor) είναι ένας τύπος θορυβώδους αναπνοής (noisy breathing) που προκαλείται από στένωση των εξωθωρακικών αεραγωγών (λάρυγγας και άνω τραχεία). Η εκδήλωση σιγμού σε νεογνό είναι η συχνότερη ένδειξη ΕΒ στη νεογνική ΜΕΘ^{8,9} και συνήθως προέρχεται από συγγενή ανωμαλία (π.χ. λαρυγγομαλάκυνση, λαρυγγική κύστη, λαρυγγική μεμβράνη, συγγενής υπογλωτιδική στένωση, αγγειακός δακτύλιος, τραχειομαλάκυνση, στέ-

νωση τραχείας). Σε μεγαλύτερα παιδιά η εκδήλωση σιγμού μπορεί να είναι ιατρογενής (π.χ. πάρεση φωνητικών χορδών εξ αιτίας τραυματισμού του λαρυγγικού νεύρου στη διάρκεια καρδιοαγγειακών εγχειρήσεων, ανάπτυξη υπογλωττιδικής στένωσης λόγω μακρόχρονης ή τραυματικής διασωλήνωσης). Όταν το κύριο σύμπτωμα είναι συριγμός (wheezing) που ακούγεται χωρίς στηθοσκοπιο, είναι πολύ πιθανό να υπάρχει σταθερή απόφραξη στους κεντρικούς αεραγωγούς (π.χ. πίεση της τραχείας από αγγειακό δακτύλιο).¹⁰

Τοποθέτηση τραχειοσωλήνα

Η ακριβής τοποθέτηση του τραχειοσωλήνα σε βρέφη και μικρά παιδιά είναι συχνά δύσκολη λόγω α) του μικρού μήκους της τραχείας τους, β) της συχνής παρουσίας ανατομικών ανωμαλιών (π.χ. τραχειοβρογχιμαλάκυνσης) που απαιτούν τοποθέτηση του σωλήνα σε χαμηλότερη από τη συνήθη θέση, γ) της πιθανής διολίσθησης του σωλήνα συνήθως στα τοιχώματα της κύριας τρόπιδας ή στον δεξιό κύριο βρόγχο επειδή οι νεογνικοί και οι παιδιατρικοί τραχειοσωλήνες είναι χωρίς αεροθάλαμο (uncuffed).¹¹ Ως αποτέλεσμα αυτού οι ασθενείς υποβάλλονται σε πολλαπλές ακτινογραφίες (τουλάχιστον κάθε μέρα) για επιβεβαίωση της θέσης του σωλήνα. Θεωρητικά η θέση θα μπορούσε πολύ εύκολα να επιβεβαιωθεί με απλή παρατήρηση με το βρογχοσκόπιο. Από πρακτική άποψη όμως αυτό δεν είναι εφικτό επειδή για την πρόληψη λοιμώξεων ο κάθε ασθενής θα πρέπει να εξετασθεί με διαφορετικό βρογχοσκόπιο. Έτσι, η EB περιορίζεται σε περιπτώσεις που υπάρχει συγκεκριμένο ανατομικό πρόβλημα ή απαιτείται διασωλήνωση ενός μόνο ενός βρόγχου.

Δύσκολη διασωλήνωση

Η διασωλήνωση συγκεκριμένων ασθενών είναι συχνά δύσκολη λόγω ανατομικών ανωμαλιών ή τραύματος που δεν επιτρέπει την υπερέκταση του αυχένα ή το άνοιγμα της γνάθου. Σε τέτοιες περιπτώσεις η EB είναι ο μόνος τρόπος για να διασωληνωθεί ο ασθενής.²

Λήψη καλλιέργειών

Καλλιέργειες των ΒΚΕ είναι αναγκαίες για ασθενείς που εισάγονται στην ΜΕΘ με συμπτώματα πνευμονίας (ειδικά ασθενείς σε ανοσοκαταστολή) ή αναπτύσσουν πνευμονία στη διάρκεια διασωλήνωσης για άλλη αιτία.^{1-3,12,13}

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Κάθε επέμβαση δυνητικά μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές και να επιδεινώσουν την κατάσταση του ασθενή. Ο κίνδυνος επιπλοκών στη διάρκεια ή μετά τη βρογχοσκόπηση είναι ιδιαίτερα υψηλός σε ασθενείς της ΜΕΘ, όχι επειδή η επέμβαση γίνεται με πιο «επικίνδυνο» τρόπο αλλά επειδή οι ασθενείς δεν έχουν τη δυνατότητα να ανταπεξέλθουν ακόμα και στις παροδικές αιμοδυναμικές και άλλες μεταβολές. Αυτή η πιθανότητα επιδείνωσης πρέπει να εξηγηθεί από τους θεράποντες ιατρούς και να κατανοηθεί από τους ασθενείς (ή ακριβέστερα τους γονείς), και η απόφαση θα πρέπει να βασιστεί στο αν τα οφέλη δικαιολογούν την επιβάρυνση από την EB.

Εξ αιτίας της σοβαρότητας των πιθανών επιπλοκών, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στην προετοιμασία για την αντιμετώπιση τους. Μεταξύ των πιθανών επιπλοκών ως πιθανότερες θεωρούνται οι αιμοδυναμικές μεταβολές, η ανάπτυξη σημαντικής υποξαιμίας και η πιθανότητα απρόβλεπτης αποσωλήνωσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν επαρκή

δόση κατασταλτικών, αναισθητικών με ή χωρίς μυοχαλαση, έτσι ώστε να παραμείνουν ακίνητοι στη διάρκεια της εξέτασης. Σημαντική εξαίρεση στον κανόνα είναι η περίπτωση που η εξέταση γίνεται για να διαπιστωθεί αν και σε ποιο βαθμό υπάρχει τραχειομαλάκυνση. Η χρήση μυοχαλαρωτικών φαρμάκων αλλάζει την μηχανική του θώρακα και μπορεί να δώσει λανθασμένη εικόνα για τη σοβαρότητα της κατάστασης.

Σε ασθενείς που είναι διασωληνωμένοι είναι απαραίτητο να γίνουν αλλαγές στις διαφορές παραμέτρους του αναπνευστήρα.

FiO₂

Ανεξάρτητα από το αν, και σε τι ποσότητα χορηγείται οξυγόνο, οι ασθενείς θα πρέπει να αναπνέουν 100% οξυγόνο στη διάρκεια της εξέτασης έτσι ώστε να ελαχιστοποιήθουν οι πιθανότητες σημαντικής υποξαιμίας.

Συχνότητα μηχανικών αναπνοών

Γενικά ο αριθμός των μηχανικών αναπνοών θα πρέπει να αυξηθεί σε επίπεδα που να παρέχουν πλήρη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Ο λόγος είναι ότι στη διάρκεια της ΕΒ οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν δόσεις αναισθητικών (και συχνά μυοχαλαρωτικών) μεγαλύτερες του συνηθούς που μπορούν να μειώσουν ή και να σταματήσουν την αυτόματη αναπνοή.

PEEP

Η είσοδος του βρογχοσκοπίου στην τραχεία και τους βρόγχους αυξάνει την ενδοαυλική πίεση και φυσικά ανεβάζει την PEEP σε επίπεδα πολύ ψηλότερα του φυσιολογικού και ακόμα αυτών που χορηγούνται από τον αναπνευστήρα. Για αυτό τον λόγο είναι γενικά καλό να μειωθεί ή και να διακοπεί εντελώς η χορήγηση PEEP από τον αναπνευστήρα στη διάρκεια της ΕΒ. Σύμφωνα με τη δική μας εμπειρία οι περισσότεροι ασθενείς δεν έχουν πρόβλημα στη διάρκεια της βρογχοσκόπησης και δεν απαιτούν ιδιαίτερες ρυθμίσεις της πίεσης. Παρόλα αυτά μειώνουμε συνήθως την PEEP στο μισό σε ασθενείς που έχουν ή είναι σε κίνδυνο να εκδηλώσουν πνευμοθώρακα και σε ασθενείς με συγκεκριμένα καρδιοαγγειακά προβλήματα (π.χ. μετά από επεμβάσεις Glenn και Fontan). Σε περίπτωση που διαπιστώνεται βρογχομαλάκυνση το επίπεδο της PEEP αυξάνεται και εκτιμάται ποιο είναι το καταλληλότερο για τη διεξαγωγή της εξέτασης.

Αναπνεόμενος όγκος

Η μερική απόφραξη του αεραγωγού στη διάρκεια της βρογχοσκόπησης μειώνει τον αναπνεόμενο όγκο (tidal volume) που θα λάβει ο ασθενής από τον αναπνευστήρα. Η μείωση εξαρτάται από το βαθμό απόφραξης και από τον τύπο του αναπνευστήρα. Το συνηθέστερο πρόβλημα είναι ότι η πίεση στον αεραγωγό στη διάρκεια της ΕΒ ξεπερνά τα προκαθορισμένα όρια και ο αναπνευστήρας σταματά να παρέχει την αναπνοή. Σε τέτοιες περιπτώσεις θα χρειαστεί να αλλάξουν τα ανώτατα όρια πίεσης (και φυσικά να ξαναγουρίσουν στα προηγούμενα όρια αμέσως μετά το τέλος της εξέτασης), ή να αλλάξει ο τρόπος της μηχανικής αναπνοής (π.χ. αύξηση του χρόνου εισπνοής ώστε να μη χρειάζονται υψηλά επίπεδα ροής του αέρα). Σύμφωνα με την εμπειρία μας σε ασθενείς που είναι σε κρίσιμη κατάσταση είναι προτιμότερο η αναπνοή στη διάρκεια της βρογχοσκόπησης να δοθεί με αυτοδιατεινόμενο ασκό αερισμού (Ambu-bag).

Συνδετικό σύστημα

Επειδή πολλοί ασθενείς της ΜΕΘ δεν μπορούν να αποσυνδεθούν από τον αναπνευστήρα, είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθεί συνδετικό σύστημα (adaptor) που να επιτρέπει τη συνέχιση της μηχανικής αναπνοής. Αν και υπάρχουν αρκετοί τύποι στην αγορά, οι περισσότεροι είναι προσαρμοσμένοι για τα μεγάλα βρογχοσκόπια που χρησιμοποιούνται στους ενήλικους. Τα παιδιατρικά βρογχοσκόπια δεν εφαρμόζουν καλά με αποτέλεσμα να «χάνεται πίεση» δημιουργώντας έτσι σοβαρά προβλήματα. Τα καλλίτερα συνδετικά συστήματα κατά τη γνώμη μας είναι αυτά που καλύπτονται από ελαστική μεμβράνη με μια οπή στη μέση που επιτρέπει τη διόδο του βρογχοσκοπίου και εφαρμόζει ώστε να μην υπάρχει σημαντική απώλεια πίεσης.

Πιθανές επιπλοκές

Το γεγονός ότι ακόμα και τα μικρά βρογχοσκόπια περνούν με σχετική δυσκολία από τους περισσότερους τραχειοσωλήνες, κάνει πολύ εύκολη τη διολίσθηση του αεραγωγού βαθύτερα στο βρόγχο. Ακόμα πιο επικίνδυνη είναι η πιθανότητα της αποσωλήνωσης όταν αποσύρεται το βρογχοσκόπιο. Για αυτό, εκτός από την προσοχή που απαιτείται από που χειριστή του βρογχοσκοπίου είναι καλό (ή μάλλον επιβάλλεται) να υπάρχει δεύτερο άτομο που να κρατά προσεκτικά αλλά σταθερά τον σωλήνα στη θέση του. Η κατάλληλη θέση του σωλήνα θα πρέπει να επιβεβαιωθεί στο τέλος κάθε επέμβασης.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η ΕΒ είναι ένα από τα πιο σημαντικά διαγνωστικά εργαλεία για την επισκόπηση των αεραγωγών, την εκτίμηση των διαφόρων προβλημάτων και τη διάγνωση αναπνευστικών λοιμώξεων στη ΜΕΘ. Προσφέρει τη δυνατότητα θεραπευτικών χειρισμών, ειδικότερα σε περιπτώσεις ατελεκτασίας. Τέλος, μπορεί να συμβάλει στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της ακολουθούμενης θεραπείας (π.χ. ποια είναι η «ιδανική» θετική πίεση για να διατηρηθούν η τραχεία και βρόγχοι ανοικτοί). Γενικά η ΕΒ μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια αρκεί να έχουν ληφθεί όλα τα απαραίτητα μέτρα για την αποφυγή επιπλοκών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nicolai T. Pediatric bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 31: 150-164.
2. Bronchoscopy in paediatric intensive care. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4: 67-73.
3. Midulla F, de Blic J, Barbato A, Bush A, Eber E, Kotecha S, Haxby E, et al. Flexible endoscopy of paediatric airways. *Eur Respir J* 2003; 22:698-708
4. Kerwin AJ, Croce MA, Timmons SD, Maxwell RA, Malhotra AK, Fabian TC. Effects of fiberoptic bronchoscopy on intracranial pressure in patients with brain injury: a prospective clinical study. *J Trauma* 2000; 48: 878-882.
5. Picard E, Schlesinger Y, Coldberg S, Shwartz S, Kerem E. Fatal pneumococcal sepsis following flexible bronchoscopy in an immunocompromized infant. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 390-392.
6. Kreider ME, Lipson DA. Bronchoscopy for atelectasis in the ICU. A case report and review of the literature. *Chest* 2003; 124: 344-350.
7. Cerda J, Chacón J, Reichhard C, Bertrand P, Holmgren NL, Claverva C, et al. Flexible fiberoptic bronchoscopy in children with heart diseases: a twelve years experience. *Pediatr Pulmonol* 2007;

42: 319-324.

8. Fan LL, Sparks LM, Fix FJ. Flexible Fiberoptic endoscopy for airway problems in a pediatric intensive care unit. *Chest* 1988; 93: 556-560
9. Smith MM, Kuhl G, Carvalho PR, Marostica PJ. Flexible fiber-optic laryngoscopy in the first hours after extubation for the evaluation of laryngeal lesions due to intubation in the pediatric intensive care unit. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 1423-1428.
10. Valletta EA, Pregarz M, Bergamo-Andreis IA, Boner AL. Tracheoesophageal compression due to congenital vascular anomalies (vascular rings). *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 93-105.
11. Bush A. Neonatal bronchoscopy. *Eur J Pediatr* 1994; 153(Suppl 2): S27-S29.
12. Bar-Zohar D, Sivan Y. The yield of flexible Fiberoptic bronchoscopy in pediatric intensive care patients. *Chest* 2004; 126: 1353-1359.
13. Fagon J-Y, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stiphan F, Similowski T, et al. Invasive and non-invasive strategies for the management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621-630.

Interventional Bronchoscopy in Pediatrics

R. Wood

For the purposes of this review, we shall define interventional bronchoscopy as therapeutic bronchoscopy. While the specific indications for bronchoscopy vary from institution to institution, from practitioner to practitioner, in general, it is safe to say that the majority of pediatric bronchoscopy today is diagnostic, rather than therapeutic.

The most traditional example of therapeutic bronchoscopy is the removal of foreign bodies from the airways. This is, and should be, the almost exclusive domain of rigid instrumentation. Flexible bronchoscopes have many advantages for diagnostic purposes, but are severely limited by the small size of the working channel when it comes to utilizing instruments such as forceps, etc. In order to achieve optimal care of pediatric patients, both rigid and flexible instruments are needed.

"INTERVENTIONAL" TECHNIQUES IN PEDIATRIC BRONCHOSCOPY

Selective aspiration

A rigid bronchoscope can be used to position a large-diameter suction tube to remove mucus plugs or blood clots from central airways. However, for more distal lesions, a flexible instrument is needed. The small size of the suction channel in pediatric flexible bronchoscopes can be limiting.

Dilation

The most effective technique is to position an angioplasty balloon catheter with the appropriate inflated diameter under direct (bronchoscopic) visual guidance. The catheter is then inflated to a pressure of 10-20 atmospheres for 1-2 minutes. Care must be taken to utilize a balloon of the appropriate diameter; it is better to underestimate than to overestimate...

Laser ablation

A KTP or argon laser utilizes a bare quartz fiber, 300 or 600 microns in diameter; the fiber can be passed through the suction channel of a pediatric flexible bronchoscope and directed with great precision. Low power settings (2-3 watts) are important; in most cases, the goal is to desiccate, rather than vaporize, the target tissue, allowing the lesion to resolve over time and repeating the procedure in 1-3 weeks if necessary. Vaporization of tissue creates steam, which will cook surrounding tissue...

In adult patients, the goal is most often the removal of malignant tumor masses in patients with non-operable lung cancer, for palliation. In pediatric patients, the goal is to achieve a lasting result without damaging surrounding tissue... the most common laser used in adult patients is the NdYAG laser. This laser has only very limited applicability to pediatric patients. It typically produces a relatively large lesion...

Endobronchial cautery

A small (2Fr or 3Fr) monopolar electrode can be passed through the suction channel of a pediatric flexible bronchoscope to selectively cauterize endobronchial lesions such as granulation tissue, papillomata, etc. As with a laser, the goal is to avoid collateral tissue damage; lower power settings should be used, at least initially

Forceps

There is a huge variety of special forceps available for use with rigid bronchoscopes. In the majority of situations in which forceps are needed, it is best to use rigid instruments. The very small, flexible forceps available for pediatric flexible bronchoscopes are of extremely limited utility. If an endobronchial lesion that is located peripherally (and thus can be reached only with great difficulty, if at all, with rigid instruments) must be removed, a laser or cautery electrode is a better choice.

Stent placement

There are few applications for endobronchial stenting in pediatric patients. For short-term applications, following airway reconstruction, stenting may be appropriate. However, there is no stent that is truly suitable for pediatric patients. The stent most commonly employed in pediatrics is a (one-piece) metal balloon-expandable stent, which becomes incorporated into the bronchial wall and is very difficult to remove; it does not grow with the patient...

Endobronchial glue placement

An uncommon application in pediatrics, but sometimes useful for treatment of a bronchopleural fistula or, occasionally, a tracheoesophageal fistula. The glue (fibrin glue, cyanoacrylate glue) must be applied through a catheter, not directly through the suction channel of the bronchoscope (unless your instrument budget is very big...).

Facilitation of the difficult intubation or selective bronchial intubation

This is one of the most common therapeutic applications of flexible bronchoscopes in pediatrics. There is no child that cannot be intubated with a flexible bronchoscope, if one has the proper instrument and skill in its use. Selective bronchial intubation for large-volume bronchopulmonary lavage can be used in children with pulmonary alveolar proteinosis (the child can then be ventilated around the endobronchial tube, using a nasopharyngeal tube).

Selective bronchial blockage

A bronchoscope can be used to facilitate selective bronchial blockage; examples of

situations in which this might be useful include massive hemorrhage, bronchopleural fistula, and the need for single-lung ventilation when a double-lumen tube will be too large.

"INTERVENTIONAL" TECHNIQUES USED IN ADULT PATIENTS

Not readily adaptable to or useful for pediatric patients

Cryotherapy – selective freezing of endobronchial lesions. There is no cryoprobe small enough to be used in most pediatric patients.

Argon plasma coagulation – a useful technique for removal of large tissue masses, but requires a large-channel bronchoscope and is not so readily adaptable to most pediatric patients.

Brachytherapy – selective placement of a radiation source for therapy of lung cancer.

Bronchial thermoplasty – a still experimental treatment for severe asthma – possibly some application in adolescent patients, but clearly not standard of care...

Photodynamic therapy - treatment of lung cancer.

Bronchoscopic valve placement – a still experimental treatment for severe emphysema.

Early life origins of asthma in the context of primary prevention

J.O. Warner

Asthma may be defined as a chronic disorder of conducting airways associated with both inflammation and structural changes in the airway wall. As a consequence there is variable airflow limitation which is manifest by recurrent cough and wheeze. It is clear that interaction between genotype and environment contributes both to the changes in airway wall structure and independently to the induction of inflammation. However, all asthma guidelines have emphasised the importance of treating the underlying inflammation as well as just relieving the symptoms of asthma. It has been assumed that by suppressing the inflammation, structural changes to the airway wall will be also improved and perhaps if the treatment is introduced early enough, also prevented. However, there is no evidence that any form of pharmacotherapy modifies the natural history of the disease or ever affects a cure. With the possible exception of immunotherapy, no treatment has been shown to modify the natural course of the disease and certainly no cure has been identified. Indeed, beyond the use of inhaled corticosteroids (ICS) and β_2 adrenoceptor agonists which were introduced 30 to 40 years ago, there has been very little change the therapeutic algorithm other than so called "add on therapy" with leukotriene receptor antagonists and long acting β agonists.

Most asthma has its origins in early life and the best predictors of continuation into adulthood are an early age of onset, sensitisation to house dustmite and/or alternaria mould in environments where these are the major allergens, reduced lung function and increased bronchial hyper-responsiveness (BHR) in early life.¹ Even employment of ICS at a very early stage in the disease evolution does not influence outcome. While it is clear that ICS given to preschool children reduce symptoms and exacerbations, they also slow growth and have no carry over effect after the treatment is stopped. Indeed, there are no significant differences in symptoms, lung function or bronchial hyper-responsiveness (BHR) once ICS are stopped after 2 years of treatment, compared with placebo.² Thus it becomes imperative to understand the early life origins of the disease in order to identify targets for prevention and/or early intervention.

EPIDEMIOLOGY OF ALLERGY AND ASTHMA

There has been a progressively increasing prevalence rate for asthma and all related allergic diseases over the last 30 to 40 years (Figure 1). These changes cannot be due to any genetic differences. It is far more likely to have been due to a shift in environmental influences acting on a pre-existing genetic susceptibility. Hitherto, most studies have focused

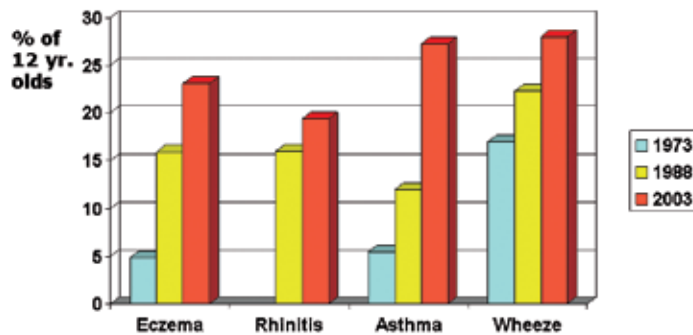


Figure 1. Three consecutive prevalence of allergic diseases studies in 12 year olds in the same stable population in South Wales using identical ascertainment. This shows the considerable and parallel increases in all allergic conditions over the last 3 decades. The only redeeming feature, from a medical perspective, is that in 2003 virtually all wheezers are now labelled as asthmatic. From Burr et al.⁴

on the genetic and environmental influences which affect allergic sensitisation. Very much less attention has been focused on airway wall structure. It has now become clear that concentrating on the cellular and mediator pathways producing an allergic inflammatory response falls short of explaining the origins of the disease. There are independent genetic and environmental factors affecting airway wall structure. Thus it has, for instance, been shown that increased BHR and reduced lung function at 4 weeks of age is predictive of asthma at 6 and 11 years of age independent of allergic sensitisation.³

Studies of migrating populations have shown that first generation immigrants born overseas retain the same prevalence of asthma as found in the country of origin while next generation take on the prevalence of the country of residence.⁵ This suggests that early life influences are most important (Figure 2)

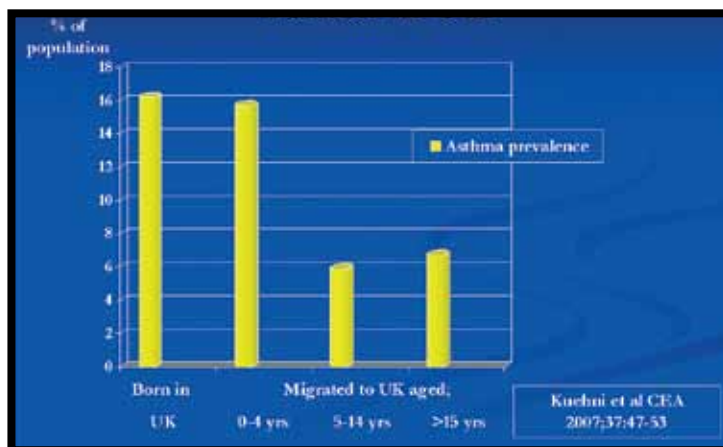


Figure 2. Asthma prevalence rates in S. Asian women based on the timing of migration to UK. Prevalence is significantly higher in those who were either born or arrived in the UK in the first 4 years of life. This suggests that early life environment has a greater effect on disease manifestation than genotype.

ALLERGY AND ASTHMA

Allergy has long been viewed as one of the major risk factors for the development of asthma. Once the disease has manifest, allergy predicts its persistence from childhood through adolescence and into adulthood. Successive studies have demonstrated both the prevalence and severity of asthma and related the allergic disorders, rhinitis and eczema have increased in many countries around the world. However, it is important to note that recent studies are suggesting that the increase may be coming to an end at least in some developed countries.⁶ So far this is exclusively in relation to asthma and not to the other allergic conditions such as eczema and rhinitis which continue to increase in all environments.

The presence of sensitisation to common environmental allergens is very commonly associated with the presence of asthma. Epidemiological evidence would suggest that about 50% of asthma may be attributable to allergy. There is a strong association between the presence of allergy as demonstrated either by raised total IgE or specific IgE antibodies or positive skin prick tests and asthma. Up to 85% of children with asthma have allergies as compared with only 25 to 30% of the whole population. Furthermore, the majority of children who become sensitised to aeroallergens during the first years of life will develop asthma, whereas those children who become sensitised beyond 8 to 10 years of age, have no greater risk of developing asthma than children who have no allergy whatsoever.

Exposure to allergens is a risk factor for the development of allergic sensitisation to those allergens and exposure to allergens in sensitised individuals is a risk factor for exacerbations of asthma, particularly if combined with additional exposure to viruses. There is a significant association between increasing degrees of allergy as represented either by total IgE levels or skin prick test weal sizes and severity of asthma.

The one consistent factor that predicts ongoing disease in infant wheezers is the presence of allergy. Allergen avoidance studies in established asthma have shown that it is possible to achieve improvements in control of symptoms with associated reductions in BHR and the need for concomitant asthma therapy. Furthermore, the use of anti IgE has been shown to have appreciable beneficial effects in the management, particularly of more severe disease. However, against this background, it is clear that many allergic individuals do not have asthma. Therefore, there are additional components to the disease process, other than those which result in allergy, contributing considerably to the development, persistence and severity of disease.⁷

THE IMMUNOLOGY OF ALLERGY

The underlying immunological paradigm associated with allergy is the expression of a subtype of T helper lymphocytes labelled TH2 which respond to common allergens by generating a cytokine profile including interleukin 4 (IL4), IL5, IL9 and IL13 as opposed to a TH1 profile generating IL2 and interferon γ which is more associated with the normal response to infection and with autoimmune disease. The cytokines, IL4 and IL13 promote the production of IgE and IL5 amongst other cytokines activates eosinophils. There is a mutual exclusivity between TH1 and TH2 activity with IL4 suppressing TH1 responses and interferon γ suppressing TH2 responses. However, the paradigm has now extended because it is clear that autoimmune disease can coexist more frequently than by chance with allergic disease. Both TH1 and TH2 activity are regulated by the nature of the anti-

gen, the site of exposure (airway, skin, gut etc.) and a range of co-stimulatory signals and cytokines transmitted from antigen presenting cells (APC's) to T-lymphocytes. There are an additional group of T lymphocytes with regulatory function. These down regulate TH1 and TH2 responses both through the generation of the cytokines IL10 and transforming growth factor β (TGF β) and by cell/cell contact. Thus, dysregulation may well explain the demographic trends with increasing prevalence rates for both allergy and autoimmune disease (Figure 3).

THE ONTOGENY OF ALLERGIC IMMUNE RESPONSES

It has been recognised that fetal development occurs in an environment biased towards the TH2 and T regulatory cell immune responses. Both in murine and human pregnancies, a maternal TH1 response to fetopaternal antigens is associated with recurrent early miscarriage or intrauterine growth retardation. That this does not occur is a consequence of regulation of the maternal immune response to fetopaternal antigens by the generation of IL4, IL13, IL10 and TGF- β at the maternofetal interface. It is very rare to find any TH1 cytokines at this location. Inevitably the cytokines which regulate the maternal immune response during pregnancy will have some impact on the developing fetal immune system.

It has been commonly considered that the newborn infant is immunologically naöve. However, it is obvious that the fetus is capable of mounting a significant immune response and pediatricians will be very familiar with the demonstration of immunoglobulin M (IgM) antibodies in relation to maternal infection during pregnancy with rubella, CMV, and toxoplasma, as well as similar responses after maternal immunisations. Studies in fetal baboons immunised with recombinant hepatitis B surface antigen have shown that they are capable

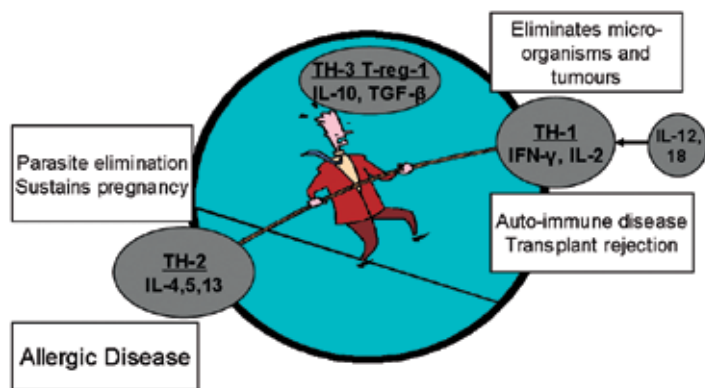


Figure 3. A cartoon representation of the balance of T-helper (TH) lymphocyte responses with their cytokine profiles in various situations. TH-1 responses with the generation of Interferon (IFN)- γ and Interleukin (IL)-2 initiated by IL-12 and 18 amongst many other cytokines from antigen presenting cells are associated with a normal response to infection but also autoimmune disease. TH-2 cytokines, IL-4, 5 and 13, are normally released during parasite infestation but also orchestrate an allergic response. These latter factors also protect the pregnancy against a maternal TH-1 mediated rejection of fetopaternal antigens (equivalent to that of transplant rejection). Exerting a regulatory effect on both TH-1 and TH-2 activity are another group of lymphocytes designated as TH-3 and T-regulatory cells, which generate IL-10 and Transforming Growth Factor (TGF)- β .

of mounting an IgG antibody response where none has occurred in the mother and that this leads to enhanced postnatal responsiveness to repeat immunisation.

There are APC's, T and B lymphocytes detectable from 14 weeks gestation in rudimentary lymphoid follicles in the small bowel. Surface markers on these cells suggest that antigen presentation has occurred with appropriate co-stimulatory signalling to promote a sensitising immune response in T lymphocytes. Furthermore, allergen is detectable in amniotic fluid at around 10% of maternal circulating levels. Similarly IgE can also be detected in amniotic fluid again at 10% of maternal levels and will thus be higher in mothers who either have parasitic infestation or allergy. Dendritic cells in the fetal gut express both the high and low affinity IgE receptors. It can be hypothesised that a phenomenon known as IgE antigen focussing will facilitate sensitisation to extremely low concentrations of allergen. Thus swallowed maternal IgE will fix to high and low affinity IgE receptors on fetal dendritic cells in the small bowel and facilitate the pick up of allergens by dendritic cells allowing them to respond to a 100 to a 1000 fold lower concentrations than would be the case in the absence of IgE. That this phenomenon occurs is perhaps most compellingly been shown in a recent study using proteomic techniques to detect low levels of IgE antibody to specific cow's milk proteins and demonstrating a very strong association between the presence of such IgE antibodies in the mother during pregnancy and the cord blood of the resulting infant. As IgE does not cross the placenta into the fetal circulation, it must have been generated by the fetus.⁸

By 16 weeks gestation, circulating B lymphocytes can be detected with surface IgM. It is, therefore, not surprising that circulating blood mononuclear cells are capable of mounting a specific proliferative response to allergens such as ovalbumin from hen's egg and even the major house dustmite allergen from as early as 22 weeks gestation. By full term the overwhelming majority of newborns are able to mount specific responses to common environmental factors. It has even been shown that a high proliferative response to an allergen at birth is associated with a higher probability of allergic disease later in childhood. Clearly in the presence of TH2 promoting cytokines, it is very likely that this neonatal response will be TH2 biased. Indeed this has been well demonstrated, in that stimulated cord blood mononuclear cells have a dominant production of TH2 rather than TH1 cytokines.

This sophisticated system for sensitizing the fetus with a TH2 biased response may not just be a bystander effect of protecting the pregnancy against maternal TH1 responses. It might also have an evolutionary relevant role in protecting the newborn infant against parasitosis. Clearly this mechanism will facilitate the fetal response to maternal helminth infection. Infants born to helminth infected mothers have a specific TH2 biased immune response to maternal helminth antigens and detectable IgE antibodies to these antigens at birth. Furthermore, although the newborn baby has an obligate exposure to its mother's parasites, it is exceedingly rare for the infant to become infected by these parasites implying a very mature immune response preventing such infection. It is possible that certain properties of allergens have counterparts to parasite antigens leading to stimulation of the same immune response in the parasite-free environment.⁹

While the likely route of primary sensitization to allergen in pregnancy is via the fetal gut, predominantly during the second trimester of pregnancy there is also exposure to allergen directly from maternal to fetal circulation. This is a consequence of active transport of IgG antibody across the placenta complexed with antigens and allergens, predominantly during the third trimester. Studies suggest that the higher the IgG antibody to an allergen,

the less likelihood of subsequent allergic sensitization to those allergens. Variation in timing and concentration of exposure during pregnancy will have subtly different influences on outcomes. Thus there is one study of birch and Timothy grass pollen exposure in pregnancy suggesting that the fetus only mounts a sensitizing cellular response if the pollen season occurs during the first 6 months of pregnancy while exposure in the last 3 months results in tolerance. Concentration of exposure will affect the maternal IgG antibody levels and therefore, it follows that high dose exposure might have a tolerizing effect by generation of high levels of IgG allergen specific antibody and allergen complexes. One study of the children of mothers who had undergone rye grass allergen immunotherapy during pregnancy and consequently had high IgG antibody levels compared to children born to rye grass allergic mothers who did not receive immunotherapy showed fewer positive skin test to rye grass 3 to 12 years later in the offspring. Newborn babies with high levels of IgG antibody to cat and/or pollens have been shown to have a lower probability of generating IgE antibodies to those allergens up to 8 years later. Similarly a study of egg exposure during pregnancy has shown that both very high and very low dose exposure is associated with less allergy in the offspring than in those where the mother had a moderate to low exposure. These observations might explain the remarkable effect of cat and dog ownership during pregnancy and postnatally being associated with less sensitization to these allergens subsequently.

The above studies imply that attempts to reduce allergen exposure in pregnancy might have an adverse rather than favourable effect. Two recent publications have suggested that this may be the case. While at 1 year of age house-mite avoidance has been shown to be associated with somewhat less wheezing by 3 years of age there was an increased rate of sensitization to house dust-mite. Most studies have failed to demonstrate any consistent effect of house-mite avoidance in preventing sensitization or asthma and low level exposure to house-mite has been associated with a greater risk of IgE sensitization and asthma than higher levels. Thus there is currently no justification for making any recommendations about environmental modification during pregnancy to prevent the onset of allergic disease (Figure 4).¹⁰

FETAL GROWTH AND NUTRITION

It is clear that fetal nutrient delivery and its effect on fetal growth will have a significant impact on the ontogeny of immune responses. There have been some odd associations between large head circumference at birth and levels of total IgE at birth, in childhood, and even adulthood. Furthermore, there is an association between large head circumference at birth and asthma requiring medical attention. It is possible that good nutrient delivery to the fetus in early pregnancy programmes for a rapid growth trajectory. This means that the fetus has a continuing high nutrient demand. If this is not met in the latter stages of pregnancy, there will be continued head growth at the expense of relatively poorer nutrition to the body with consequent effects on rapidly dividing tissues such as those in the immune system. This raises the question whether there are any pivotal nutrients which might be important in this process.

Reduced intake of fresh fruit and vegetables is associated with a higher rate of allergic sensitization comparing different populations around Europe. Low cord blood selenium and iron have been associated with higher subsequent risk of persistent wheeze for the

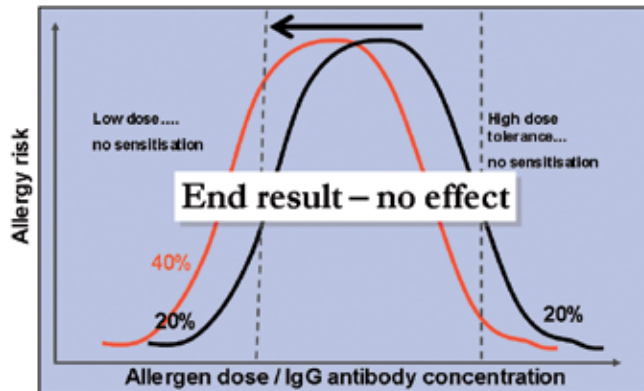


Figure 4. A hypothetical representation of the effect of an increasing dose of allergen exposure on the risks of allergic sensitisation. Very low doses are not sufficient to trigger a response while very large doses induce tolerance, similar to that achieved by immunotherapy, perhaps through the generation of IgG antibodies. Introducing attempts at allergen avoidance usually result in reduced exposure and thus in a whole population there will be no overall reduction in allergy risk, though some individuals may benefit while others suffer, dependent on the level of exposure prior to introduction of attempts at avoidance!

former and both wheeze and eczema for the later. High fish intake during pregnancy has been associated with less food allergy in offspring. Two recent studies have focused on fish oil supplementation during pregnancy. These have produced rather variable results but as a proof of concept, have shown some effects both on cord blood mononuclear cell responses to allergen and on some atopic manifestations. However, the overall effect was small. Interestingly other studies have shown that there are even variations in the polyunsaturated fatty acid constituents of colostrum and mature human milk in allergic rather than non-allergic mothers and these variations in turn have an impact on allergy risk in the infant.¹¹

One other component of the diet which has been suggested as possibly having an impact on allergy risk is vitamin D. This has immuno-regulatory properties with actions via a vitamin D receptor which is present on monocytes, activated T and B lymphocytes. Vitamin D inhibits *in vitro* T cell proliferation and TH1 cytokine production and therefore has the potential to allow up-regulation of TH2 activity. It has been hypothesised that the increase in prevalence of allergic diseases runs in parallel with the increase in vitamin D supplementation particularly during pregnancy.¹² Whether or not there is a relationship, however, remains to be established.

Infant feeding practices clearly have been investigated in great detail in relation to allergy outcomes. The proposed beneficial effect of breast feeding in preventing allergic disease has generated some controversy. A number of studies have suggested significant protective effects while others have either shown no effect or actually increased risks of allergy particularly with duration of breast feeding beyond 4 months of age. However, all these studies are subject to methodological problems not the least of which is the potential for inverse causality in that families' with the highest allergy risk are likely to attempt to breast feed for the longest thereby showing a direct relationship between prolonged breast

feeding and allergy. What is more consistent in systematically reviewing the literature is that breast feeding does reduce the risks of early food allergy and childhood eczema but it is rather more doubtful whether there are any effects which extend beyond the first 2 to 3 years of life.¹³ There is the potential based on the studies of human breast milk that variations in various constituents between lactating mothers will account for lesser protective effects in some circumstances rather than others. This, for instance, may relate to the polyunsaturated fatty acid constituents which in turn, may be affected by maternal health and nutrition.

In situations where breast feeding is not possible, it is usually recommended that infants at high risk of developing allergy should be fed with a hydrolysed milk formula. A very recent systematic review has suggested that extensively hydrolysed casein formulae and partially hydrolysed whey formulae may have some degree of protective effect if breast feeding is not possible. This appears to be most relevant in relation to the use of extensively hydrolysed casein formulae in high risk babies. Whether expensive alternative formulae should be recommended as a whole population intervention to reduce the impact of allergic disease is highly questionable.¹⁴

The other contentious area in relation to infant feeding practices has been the timing of solid food introduction. Most guidelines suggest that weaning onto the more allergenic foods such as milk, egg, wheat, peanut, tree nut, etc, should be significantly delayed and that indeed the weaning process should be very slow in high risk infants. However, the evidence base for this recommendation is highly tenuous and one or two recent studies have suggested that there is no evidence to support delayed introductions of solids beyond 6 months of life in the prevention of eczema or allergic sensitization. More studies are required in this area in order to elaborate on this issue. However, the concept of high dose tolerance is one that needs to be considered. It is, for instance, very interesting to note that mothers of cystic fibrosis children who required treatment with pancreatic extract in the form of a powder, often became allergically sensitized to the pancreatic extract with symptoms of rhinitis and asthma while they were mixing the powder into a paste. However, despite the fact that cystic fibrosis children have a high prevalence of allergy, no children were ever shown to have allergic problems with the pancreatic extract. They, of course, were being fed this product in large doses which one might suggest was inducing tolerance. In keeping with this concept is some evidence that high full cream milk intake at 2 years of age is associated with less asthma at 3 years of age compared with having a low intake. Furthermore, there is a suggestion that the switch from using butter to margarine has increased asthma and allergy rates (Table 1).

THE HYGIENE HYPOTHESIS

The hygiene hypothesis was originally proposed following the observation of an inverse relationship between birth order and the subsequent prevalence of rhino-conjunctivitis. It was suggested that older siblings were transmitting infections to young babies whose immune response was therefore switched from its neonatal TH2 biased pattern to one in which a TH1 response predominated. This, therefore, has a very credible mechanistic explanation. Subsequent studies have shown inverse relationships between the prevalence of a wide range of infections and allergy. This includes such diseases as typhoid, tuberculosis, measles and hepatitis. Whether or not this is an ante- or a postnatal effect could be disputed

Table 1. It illustrates the putative effects, both beneficial and deleterious, of diet on the development of allergic sensitisation and disease.

NUTRITION AND ALLERGY	
Beneficial	Deleterious
• Fresh fruit and veg. • Selenium • Vitamins A, C, E. • Breast feeding • Milk and butter • Magnesium • n-3 PUFAs	• High salt intake • Obesity • Vitamin D? • Unmodified cow milk formulae • N-6 PUFAs

as the sibling effect may also have an impact on cord blood IgE levels. There is, however, also a problem of defining whether the observations relate to inverse causality. It is possible that, for instance, the inverse relationship between tuberculin responsiveness and allergy is because allergic individuals are unable to mount an efficient tuberculin response as a consequence of their immune dysregulation. BCG has not been shown to have a significant effect on subsequent development of allergy in Europe though there may be some effects observed in developing countries.

There is an inverse relationship between antibiotic usage both during pregnancy and in infancy and the prevalence of allergy. Such antibiotic usage will have a potent influence on gut microflora. Thus if this is changed in the mother, it will alter the organisms that will colonise the newborn infant's gut. Certainly the composition of gastrointestinal flora has been shown to be different in allergic compared with non-allergic infants.

The above observations have led to studies of the use of probiotics in pregnancy and infancy in an attempt to reduce allergic disease. One study has shown in a parallel group double blind placebo controlled trial of *Lactobacillus GG* administered to mothers during pregnancy and the infant postnatally that there was less atopic eczema up to 3 years of age compared with the group receiving placebo. However, there was no difference in the degree of allergic sensitization between the two groups. Clearly very much larger studies are required to elaborate on this. It is perhaps naive to think that administration of a single probiotic organism will change outcomes as the gut flora is a complex combination of up to 200 different bacteria. The diverse range of colonising organisms exists in ecological balance and it is impossible to say which is more or less important in relation to modulation of immune responses. Furthermore, probiotic bacteria do not achieve long lasting colonisation and it may be important to use prebiotics to encourage rather more permanent colonisation. As such, children brought up in families that adopt an anthroposophic lifestyle having a diet consisting mainly of fermented vegetables high in prebiotics, have a very different gut flora and much lower prevalence of allergic disease.

The lay media is full of concerns about immunization schedules and their impact in adversely affecting the health of infants. This has included suggestions that immunizations might increase allergy. However, there is absolutely no evidence to support this contention. Indeed, in children with high vaccine coverage, there is transiently a better protection against development of allergy in the first years of life. This is an extremely important

public health message.

The hygiene hypothesis has been used to explain the differences in the development of allergy and allergic diseases in children born and raised on farms. It has been suggested that the farming effect is a consequence of exposure to a number of organisms including *toxoplasma gondii*. Clearly there are very much higher levels of exposure to a number of aeroallergens as well as to endotoxin. Furthermore, if added to this, the infants are fed on milk from the farm, which one assumes based on studies from central Europe, is non pasteurised then there are gut exposures to a wider range of organisms. To what extent these effects are moderated by genotype, such as polymorphisms in the TLR-2 gene is currently being investigated.

Clearly it will be important to establish whether there are any interventions which will negate the effect of hygiene. Factors considered have been the use of TH1 immune stimulators such as *mycobacterium vaccae* or bacterial DNA CpG-motifs. Murine studies have shown dramatic effects but it remains to be established whether it will be safe to proceed to human studies.

It is, however, important to note that exposure to early infection may be a two edged sword. Certain viral respiratory tract infections have a positive association with subsequent asthma. Whether this is a consequence of an underlying immunological aberration increasing the risks of infection as well as allergy and asthma remains to be established. Thus infants infected with respiratory syncytial virus (RSV) are more likely to develop bronchiolitis if they come from atopic families and are themselves atopic. The immune response to RSV in those developing bronchiolitis is TH2 biased compared with infants who have RSV upper respiratory tract infection alone who are more likely to generate interferon γ in response to the infection. Thus the same immune response that leads to bronchiolitis may also lead to allergy thus linking the two conditions. Furthermore, recurrent rhinovirus associated wheeze in infancy is a strong predictor of subsequent asthma. It has now been established that asthmatic airway epithelial cells have an innate inability to generate interferon β in response to rhinovirus infection. This in turn results in an impairment of cell apoptosis and therefore, failed clearance of the virus. Whether or not this defect antedates the onset of asthma, remains to be established. It might explain the association between susceptibility to early recurrent rhinovirus infection, wheezing and subsequent asthma.

While the concept of the hygiene hypothesis has had a considerable beneficial influence on epidemiological and immunological investigation into the origins of allergy over the last 15 years, the term has perhaps outlived its usefulness. Sadly by focusing public attention on the potential allergy promoting effects of cleanliness and avoidance of infection it has had the potential to adversely affected rates of acute infection. It has therefore been suggested that we now remove the focus on hygiene and consider how to capitalise on the components of microbes which reduce allergy risk.¹⁵

The mechanisms by which microbial factors provide a TH1 stimulation is through pattern recognition molecules. CD14 is one such molecule which specifically recognises endotoxin (lipopolysaccharide). Studies have identified a polymorphism in the promoter region of the CD14 gene which manifests as diminished levels of the soluble component of this molecule and is associated with increased intensity of allergy expression in a number but not all populations. CD14 is poorly expressed by fetuses and neonates but is present in a soluble form in amniotic fluid and at very high levels in human breast milk. A reduced

supply of this molecule from the mother, either in amniotic fluid or breast milk, is associated with a higher probability of early onset atopic eczema. Another pattern recognition molecule TLR4 is also important in binding endotoxin when complexed with CD14 to initiate a cytoplasmic signal leading to IL12 production which in turn promotes IFN γ generation. A study in Swedish school children has shown a polymorphism of TLR4 gene to be associated with a higher prevalence of asthma. To what extent these polymorphisms can be overcome by relevant microbial exposure remains to be established. There has been an association between levels of soluble CD14 in breast milk and n-3 polyunsaturated fatty acid levels. Thus supplementation of the maternal diet could conceivably raise levels which might explain the effect of a high fish oil intake in reducing some allergic manifestations.¹¹

AIRWAY REMODELLING

The histo-pathological features characteristic of asthma include not only eosinophilic inflammation but also hypertrophy of airway smooth muscle, increased deposition of collagen within the lamina propria and below the true basement membrane in the lamina reticularis as well as mucus gland hypertrophy. These latter features have all been grouped together and described as being components of a process known as "airway remodelling". This abnormality occurs in parallel with the characteristic eosinophilic inflammation associated with allergy. While in the past it has been assumed that the eosinophilic inflammation damages the epithelium thereby inducing a repair process which leads to remodelling it is equally clear that this process can occur independent of eosinophilic infiltration. Thus elite cross country skiers who have no allergy have a primary neutrophilic rather than eosinophilic inflammation in the airways and also have remodelling. As asthmatics with progressively more severe disease both in infancy and adulthood have a predominance of neutrophils in the airways it could be suggested that these cells contribute more importantly to the remodelling process.

BHR is the one non-invasive measure which has been associated with the pathological changes of remodelling. Increased BHR at 4 weeks of age is associated with asthma at 6 years of age independent of atopy. Furthermore, reduced airway function at 4 weeks is also associated with persistent wheeze at 11 years and this is independent of both atopy and increased BHR. Increased specific airway resistance and allergic sensitisation at 3 years of age in children who had wheeze before 3 years were independent predictors of persistent wheeze at 5 years. One potential interpretation of these observations is that the remodelling process occurs long before the onset of disease or any evidence of allergic inflammation. It is even possible that the changes had occurred antenatally. TGF β is a key factor involved in the regulation of lung airway branching morphogenesis in the first trimester of pregnancy. There is a variable spacial expression of isoforms of TGF β during lung development. TGF β 1 co-localises to the branch clefts with collagen 1 and 3, and fibronectin. TGF β 2 and 3 are expressed in epithelial cells at the tips of the growing lung buds. This has led to the proposal that the remodelled asthmatic airway is the result of reactivation of fetal airway modelling processes. The other possibility is that the modelling process *in utero* has already been adversely affected by the intrauterine environment interacting with genetic factors. Indeed the whole concept of the immunopathology of asthma could be turned on its head in that rather than eosinophilic inflammation inducing remodelling, it is possible that the remodelled or improperly modelled fetal airway increases the risks of persistent

inflammation. Thus it has been shown that inflammatory cells will behave very differently depending on the nature of the collagen matrix.¹⁶

While anti-IL4 and IL5 clearly reduce allergic airway inflammation, there are rather disappointing effects on asthma and BHR. It is likely that these modalities of treatment will not have any significant effect on the remodelled airway. This may also explain why the very early use of inhaled steroids in pre-school children with wheezing does not have any carry over effects once the treatment is stopped.

ENVIRONMENT AND AIRWAY STRUCTURE

Maternal pregnancy smoking has diverse effects on fetal health including an impact on lung growth and development. There are significant differences in lung function in newborn and 4 week old infants born to smoking mothers compared with non-smoking mothers. This in turn is associated with a significantly higher risk of wheezing illnesses in the first year of life. As interactions have been shown with GST-M1 null genotype, it is very likely that there will be other interactions identified in the future. While maternal pregnancy smoking has primarily been associated with early rather than later wheeze and one systematic review suggested that it does not increase the risks of allergy, more recent studies would suggest otherwise. There certainly are interactions between atopy in the family, pregnancy smoking and increased risks of later atopic asthma. Indeed, maternal pregnancy smoking has been associated with modification of fetal immune response. It remains to be established whether exposure to other pollutants such as ozone might also have an interactive effect promoting susceptibility to asthma.

The interaction between diet and genotype in effecting airway structure and function has yet to be investigated. Deficiency of selenium which is relatively common has been associated with an increased risk of persistent asthma and could well interact with GST polymorphisms as selenium is an important substrate for the antioxidant system. Mild vitamin A deficiency in murine models has been associated with reduced expression of lung surfactant and delayed maturation of lung function. To what extent this might contribute to abnormalities of airway structure in humans remains to be established and may again interact with genetic factors.¹⁷

There has been recent interest in the association between obesity and asthma with a number of studies reporting a strong relationship between body mass index and asthma risk in children as well as adults. One study has suggested that weight loss improves asthma control in obese subjects. However, there is also a possibility that the relationship has its origins in early life. Two studies have now shown a significant correlation between reduced lung function in infancy and rapid early post natal weight gain. This latter phenomenon may represent catch up growth as a consequence of late intrauterine growth faltering. This impaired fetal growth may therefore, have an impact on lung development. Rapid postnatal weight gain following lower birth weight often translates into later obesity and may explain the relationship between obesity and asthma, these effects being independent of the presence of atopy.¹⁸

SUMMARY

The two main components of the pathology of asthma namely airway eosinophilic

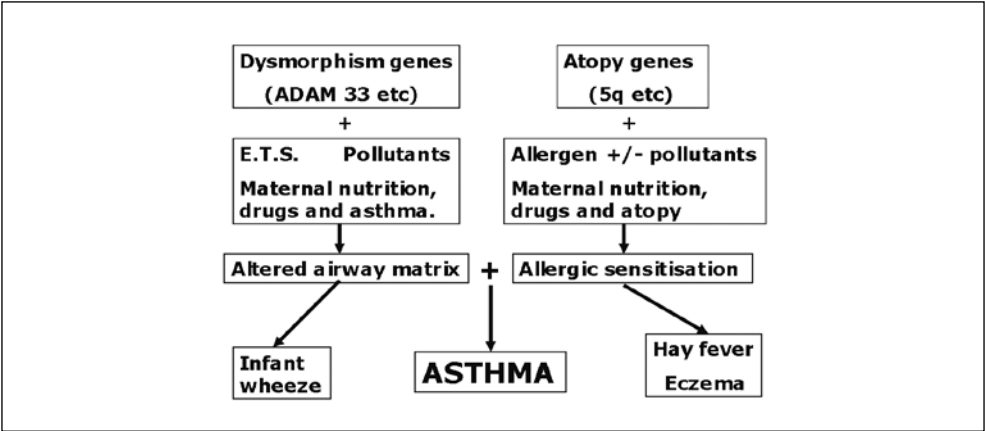


Figure 5. An algorithm demonstrating the 2 independent influences which if they coincide lead to the development of asthma. While genetic factors are distinct there are common environmental determinants.

inflammation and remodelling are both under separate genetic and environmental influences. Both are affected by events occurring from conception onwards and the seeds of both atopy and asthma are sown in early fetal life (Figure 5).

Some genetic polymorphisms increase the risks of allergic sensitisation when associated with environmental factors such as timing and concentration of allergen exposure and variations in the nutrition and health of the mother during pregnancy and lactation. Postnatally, further exposure to allergen in the absence of infection polarises the immune responses towards an allergic phenotype. Some components of a range of organisms would appear to have a down regulatory effect on allergic susceptibility.

Additional gene environment interactions have an effect on airway wall structure and function. These interactions antenatally affect the modelling of the airway in the first place and if reactivated postnatally lead to an abnormal remodelling process. Here the major interactions would appear to be with environmental pollutants such as tobacco smoke,

Table 2. Prevention of asthma

• Choose your maternal genes! • No maternal or grand-maternal smoking • Maternal good nutrition and dietary supplements • Maternal avoidance of paracetamol and antibiotics • No allergen avoidance. ?High dose exposure • Maternal Anti-IgE?? • Breast feeding and rapid weaning • Pre-biotics • Early immunotherapy
All strategies require further studies

diesel particulates and ozone. However, there may also be interactions with nutritional aberrations.

Understanding the interactions between genes and environment in relation to the generation of the two major abnormalities associated with asthma will, in time, lead to the identification of targets for therapeutic intervention. It is hoped that in the future it will be possible to interrupt the inexorable progression to chronic airways disease before it has actually started (Table 2).

REFERENCES

1. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. Longitudinal, population based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *New Eng J Med* 2003; 349: 1414-1422.
2. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier L, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Long-term inhaled corticosteroids in pre-school children at high risk for asthma. *New Eng J Med* 2006; 354: 1985-1997.
3. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 921-927.
4. Burr ML, Wat D, Evans C, Dunstan FDJ, Doull IJM on behalf of the British Thoracic Society research committee. Asthma prevalence in 1973, 1988 and 2003 *Thorax* 2006; 62: 296-299.
5. Kuehni CE, Strippoli M-PF, Low N, Silverman M. Asthma in young south asian women living in the United Kingdom: the importance of early life. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 47-53.
6. Hess J, deJongste JC. Epidemiological aspects of paediatric asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 680-685.
7. Holgate ST, Puddicombe SM, Mullings RE, Bucchieri F, Lordan JL, Fedorov I, et al. New insight into asthma pathogenesis. *Allergy Clin Immunol Int* 2004; 16: 196-201.
8. Bertino E, Bisson C, Martano C, Coscia A, Fabis C, Monti G, et al. Relationship between maternal and fetal specific IgE. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2006; 17: 484-488.
9. Holt P, Naspitz C, Warner JO. Early immunological influences in prevention of allergy and allergic asthma. In: Johansson SGO, Haahtela T, eds. *Prevention of Allergy and Allergic Asthma*. World Allergy Organization Project Report and Guidelines. *Chem Immunol Allergy* 2004; 84: 102-127.
10. Warner JO. Can we prevent allergies and asthma? *Allergy Clin Immunol Int* 2004; 16: 186-191.
11. Warner JO. Developmental origins of asthma and related allergic disorders in *Developmental Origins of Health and Disease*. Editor Gluckmann P, Hanson M. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. pp. 349-369.
12. Wjst M. The vitamin D slant on allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 477-483.
13. Kull I, Bohme M, Wahlgren C-F, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. Breast feeding reduces the risk for childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 657-661.
14. Hays T, Wood RA. A systematic review of the role of hydrolyzed infant formulas in allergy prevention. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 810-816.
15. Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RWR, Pickup J. To clean or not to clean: the hygiene hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 402-425.
16. Pascual RM, Peters SP. Airway remodelling contributes to the progressive loss of lung function in asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 477-486.
17. Warner JO, Jones CA. Foetal origins of lung disease. In: *Foetal origins of cardiovascular and lung*

- disease. Editor DJP Barker. Lung Biology in Health and Disease. New York: Marcell Dekker Inc; 2001. pp. 297-322.
18. Lucas JS, Inskip HM, Godfrey KM, Foreman CT, Warner JO, Gregson RK, et al. Small size at birth and greater postnatal weight gain: relationships to diminished infant lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170; 534-540.

Allergen avoidance in primary, secondary and tertiary prevention

J.A. Warner

Today, many people know at least one person who suffers from some form of allergy. While 30–40 years ago allergies were diagnosed in only a small percentage of people, now up to one third of the population in developed countries is affected by allergic diseases such as asthma, eczema and hayfever. This has great cost implications, both to the sufferers themselves and to the health care providers in each country. It has been estimated that in Europe alone the combined direct and indirect costs of allergic disease amount to about 27 billion Euros per year.¹ As the demand on healthcare budgets is so high it is essential that countries with a high prevalence of allergy work towards methods of primary prevention.² This is not a simple task. We do not have any proven evidence for the causes of the increase and have to rely on reducing known risk factors for the development of disease in individuals, which may not be the same as the factors responsible for the increase in disease in populations.

Known risk factors include allergen exposure, parental smoking, diet and exposure to infection. Currently none of these, either individually or in combination with others, can be directly implicated as the cause of the increase, but all have been shown to be associated with the onset of disease.

The factors that are likely to have the most effect on disease management in the short term are those that, while suggested to be potentially useful in primary prevention, also address the problems of reducing symptoms in already sensitized individuals. Indoor allergens are one such area that might provide possible intervention strategies and it is this theory that is addressed in this review.

The three major sources of indoor allergens associated with sensitization and subsequent allergic disease are house dust mites, pets and moulds. In some inner city areas cockroaches are also an important source.

DISTRIBUTION OF MITE ALLERGEN IN HOMES

Mites and their allergens are found in many countries around the world.³ Despite the dramatic differences in climates worldwide, we create not dissimilar living conditions for ourselves wherever we are. This means that we create domestic environments that are also shared by mites. They vary in their numbers, dependent mostly upon humidity levels. For example, the level of mite allergens in very cold or dry climates is generally <2 µg/g of dust

(e.g. the climates of the Italian Alps, Stockholm, Sweden and Arizona, USA), whereas levels in countries with climates more suited to mite reproduction (e.g. coastal areas of Europe and the USA) generally have mean levels in the range 2–15 µg/g. Regions where the climate is suited to mite growth throughout most of the year (e.g. eastern coasts of Australia, Singapore and South America) have mean allergen levels in the range 10–40 µg/g.⁴

Mite allergens are often ubiquitously distributed throughout houses and are found at many sites that are free of live mites, although sites that mites colonize (beds, carpets and soft furnishings) generally have the higher allergen levels.⁵

Mite populations and their allergens are usually found at their highest level per unit weight of dust in beds, but carpets can contain the largest reservoir in total amount of mite allergens in the house.⁴ Allergen concentrations in soft furnishings are often similar to those found in beds, and both clothing and soft toys can contain very high numbers of mites.⁶

There are a number of factors that are found most frequently to be associated with high mite numbers and high mite allergen concentrations. Numerous studies confirm the association between indoor humidity and mite allergen levels.^{7–13} Further indirect associations with humidity include: altitude of building floors,^{14–16} where higher Der p 1 levels are found in rooms on the ground floor than rooms on higher storeys; ventilation rates,^{7,8,15,17} where low air exchange is associated with higher Der p 1 concentrations; observed dampness;¹⁴ use of concrete floors;¹⁶ and high occupant densities.^{8,18}

The presence of carpets in a home can dramatically increase the total mite allergen load from reservoir sites in the home compared with having smooth floors.^{8,19–22} One study showed that the Der p 1 concentration in dust from carpets could be 6–14 times higher than that from smooth floors and in some homes could be as high as that found in mattresses.⁸

DISTRIBUTION OF CAT AND DOG ALLERGENS

These allergens become widely distributed throughout homes in which pets are resident and also in environments visited by people who have close contact with pets. Cat allergen, Fel d 1, has been found in dust from floors and soft furnishings, in the air and even on walls. It is widely distributed in public places, owing to it being carried on clothing.²³ This wide distribution is probably because Fel d 1 is present on very small particles (they can be as small as 0.2 µm in diameter) that readily become airborne. Dog allergen, Can f 1, is also widely distributed in homes and public places.²⁴ Both cat and dog allergens are found in highest concentrations on upholstered seats,²⁵ the most likely reason again being allergens carried on clothing.

While allergen levels are generally much lower in homes that do not have a cat or dog present, in comparison with those where the animal is present,²⁶ Fel d 1 is detectable in most homes and Can f 1 in up to 85% of homes.²⁷ Frequently the levels are higher in the living-room than the bedroom (possibly owing to the animals not being allowed in bedrooms, or people not sitting in the bedroom in clothes covered in pet allergens). High humidity and poor ventilation give rise to increased pet allergen levels. The presence of fitted carpets is particularly strongly associated with high allergen levels.

Another study demonstrated that damp homes have higher concentrations of cat allergen in the carpets than dry homes, which may be due to a greater settling of the dust in these homes.²⁸ However, in general, pet allergens are found in highest concentrations on upholstered chairs.^{11,25,29} One study, investigating how the allergen was transferred

from homes to schools in New Zealand, found that the average amount of Fel d 1 carried on the clothes of a cat-owning child was 6.1 μg compared with 0.72 μg on the clothes of a non-cat-owning child.³⁰ Wool and polyester garments contained more Fel d 1 than cotton garments (probably because of washing frequency) and girls' clothes contained more Fel d 1 than boys' clothes. It was suggested by the authors that girls might spend more time indoors than boys, therefore being exposed to more allergen, or that girls' clothes require less frequent laundering! In the schools where this study was performed, dust from carpeted areas contained more Fel d 1 than non-carpeted areas and the amount of Fel d 1 correlated with cat ownership rates.

CONTROL OF ALLERGENS IN THE DOMESTIC ENVIRONMENT

Epidemiological models suggest that 2-fold reduction of allergen exposure at a community level would significantly reduce rates of sensitization in early childhood,^{31,32} halve the risk of asthma development in sensitized children,³³ and similarly reduce asthma severity in clinical terms.³⁴

The optimal allergen avoidance is found in schools and institutions at high altitude, where severe asthma sufferers can spend long periods of time in environments that contain very low or undetectable amounts of the common allergens triggering their disease. Beneficial results have been seen when allergic individuals have moved from the humid Mediterranean coast of France, where house dust mite allergen levels are high, to a low-mite environment in the French Alps,³⁵ or from the plains of Italy to the Italian Alps.³⁶ Impressive reductions in the severity of asthma and levels of anti-house dust mite IgE have been seen in both alpine locations, but they are reversed on returning to the high house dust mite environment. In the Netherlands, children admitted to a high-altitude asthma center showed reduction in blood eosinophils, reduced peak flow variability and improved airway hyperresponsiveness.³⁷

Unfortunately not all allergic individuals can be sent to such institutions (although they would be excellent places to spend the vulnerable first year of life in any primary prevention study), so attempts have to be made to recreate these low-allergen havens in normal domestic environments.

Obviously allergen control measures need to be directed towards sites in the home that contain most respirable allergen and where people spend the majority of their time. In most homes this means the living-room and bedroom. The sites that contain most allergen are beds, carpets, soft furnishings, soft toys, and, in some cases, infrequently laundered clothes. Levels in clothing can be as high as in any other domestic site. Clothing is constantly disturbed and is a highly proximal source. Not all allergen-reduction techniques are suitable for all sites of allergen accumulation. Therefore, specific techniques have been developed to deal with specific areas of the homes, e.g. anti-allergy bedcovers, which are likely to be more effective at reducing exposure to allergens in the mattress, duvet and pillow than vacuuming, and are safer than spraying the bed with potentially toxic chemicals.

Any successful allergen-reduction programme is likely to consist of more than one intervention in order to deal appropriately with the different sources of allergens. The most frequently employed techniques include removal of carpets, high-efficiency vacuum-cleaning, bedcovers, dehumidification and increased ventilation, acaricides, and heating or freezing. Other techniques that have been investigated include: ionisers and air filtration devices.

The effectiveness of all of these devices is extremely variable in reducing domestic allergens and whilst several have shown significant reductions in house dust mite allergens in specific source materials, few have been able to translate these reductions into clinical benefit. Some studies do not assess clinical benefit, purely measuring changes in allergen concentrations to assess the effectiveness of the intervention. These studies indicate potentially useful interventions, and people who are looking for techniques to reduce allergen concentrations may wish to try them in their own homes as part of an allergen-reduction schedule, but no clinical benefit has been proven.

PREVENTION

Initially, trials on HDM allergen avoidance appeared successful as tertiary prevention in the treatment of mite allergic asthmatic patients.^{38,39} However, later studies provided conflicting data and recent systematic reviews condemned this approach as not useful in secondary and tertiary prevention of allergic asthma and rhinitis in adults,^{40,41} atopic eczema,⁴² and in children with asthma.⁴¹ The effect of indoor allergen avoidance as primary prevention of early sensitization and later allergic airway disease is still under investigation. Results obtained so far are disappointing.

Ongoing primary prevention cohort studies have tried to evaluate the effect of different intervention strategies. Indeed, most of the birth cohort studies have introduced dietary intervention or avoidance of HDM allergens. End-points of trials (where a significant decrease in environmental indoor allergen exposure is achieved) are specific sensitization and airway symptoms, i.e. cough and wheeze. Comparing the different studies is generally not easy as all studies show different study designs and some studies combine different intervention procedures such as dietary intervention plus avoidance of HDM and pet allergens and tobacco smoke. The earliest trial, the Isle of Wight study, started to recruit newborns in 1990/1991, and the children are now 15–16 years old.^{43–45} This study showed that children at age 8 years tended to have less wheeze (13.8% vs. 27.4%, $P=0.008$) and a lower risk for mite sensitization (OR 0.08; CI 0.02–0.36, $P=0.02$).⁴⁵ By contrast, the Study of Prevention of Allergy in Children in Europe (SPACE) Study, an interventional, prospective study in schoolchildren, was not able to show a significant benefit in the intervention group (using mattress covers).^{46,47} Other ongoing interventional studies are: the PIAMA Study (Prevention of the Incidence of Asthma and Mite Allergy) birth cohort from the Netherlands,^{48–50} the Canadian Allergy and Asthma Prevention Study (birth cohort),⁵¹ the Manchester Allergy and Asthma Study (MAAS, birth cohort)^{52–54} and the Children's Asthma Prevention Study (CAPS) from Australia, also a birth cohort study.^{55,56}

In the MAAS, 291 high-risk infants (both parents atopic) without pets were recruited.⁵² A number of avoidance measures were instituted to decrease inhalant allergen exposure in these families and successfully maintained a low dust mite allergen environment during pregnancy and the children's first 3 years.^{53,54} Children in the active group were less likely to have respiratory symptoms during the first year of life than those in the control group. The most pronounced differences were in the relative risks for severe wheeze with shortness of breath (relative risk 0.44 [95% CI 0.2–1.0], prescribed medication for the treatment of wheeze attacks (0.58 [95% CI 0.36–0.95], and wheezing after vigorous playing, crying, or exertion (0.18 [95% CI 0.04–0.79]).⁵² At age 3 years, children in the active group still had less wheeze and a lower airway resistance; however, the sensitization rate to mite was

higher. Cat ownership was significantly associated with sensitization to cats (RR 24.6 [95% CI 3.04–199], $P=0.003$).^{57,58}

In the PIAMA study, at ages 1 and 2 years, mite-allergen levels were lower than found in previous Dutch studies.^{48–50,59} The intervention measure had a significant effect on mite-allergen levels, without important clinical benefits up to the age of 2 years. The prevalence of night cough without a cold in the second year of life was lower in the group with active covers compared with the group with placebo covers (adjusted OR 0.65; 95% CI 0.4–1.0). No effect of the intervention was seen on other respiratory symptoms, atopic dermatitis, and total and specific IgE.⁵⁹

The Australian study was not able to show any differences at age 5 years and only a slight reduction in sensitization rates (7.2% vs. 10%) in the active group at age 3 years.⁶⁰

The results of these primary prevention studies are therefore fairly disappointing. However, in the German MAS cohort study it was shown that early and high exposure favoured mite sensitization, and that mite-sensitive individuals with a predisposition for asthma who were continuously exposed showed significantly more impairment of lung function at school age than sensitized individuals without exposure or non-sensitized children.⁶¹ This implies that further interventional studies on mite avoidance for primary prevention of asthma could beneficially be performed in smaller subsets of 'at risk' children, whose selection criteria might be derived from the MAS study itself.

Conflicting evidence was also obtained by studies examining the role of pet exposure. It is still unclear how early-life exposure to pets is related to children's risk of developing allergic sensitization and asthma.^{62–67} There are indications that the often described protective effect of pet ownership may be due to reverse causation.⁶⁸ Unfortunately, there is no single primary prevention study selecting only pet allergens for avoidance. Some primary prevention studies such as the MAAS and the Canadian trial avoid pet allergen but avoid HDM allergens in addition.

THE WAY FORWARD

Most recently it has been suggested that the way forward in primary allergy prevention may be by the initiation of immune tolerance induced by early high allergen exposure rather than attempting the almost impossible task of reducing exposure to levels that will not cause sensitisation. It can be hoped that this will provide a more promising route for allergy prevention in the future.

REFERENCES

1. Van Moerbeke D, ed. *European Allergy White Paper*. The UCB Institute of Allergy, Brussels, Belgium 1997.
2. Peat JK, Li J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1–10.
3. Platts-Mills TAE, de Weck AL. Dust mite allergens and asthma – a world-wide problem. Report of an International Workshop, Bad Kreuznach, Federal Republic of Germany, September 1987. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 416–427.
4. Tovey ER. Allergen exposure and control. *Exp Appl Acarol* 1992; 16: 181–202.

5. Marks GB, Tovey ER, Toelle BG, Wachinger S, Peak JK, Woolcock AJ. Mite allergen (Der p 1) concentration in houses and its relation to the presence and severity of asthma in a population of Sydney schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 441-448.
6. Bischoff E, Fischer A. New methods for the assessment of mite numbers and results obtained for several textile objects. *Aerobiologia* 1990; 6: 23-27.
7. Harving H, Korsgaard J, Dahl R. House dust mites and associated environmental conditions in Danish homes. *Allergy* 1993; 48: 106-109.
8. Van Strien RT, Verhoeff AP, Brunekreef B, Van Wijnen JH. Mite antigen in house dust: relationship with different housing characteristic in The Netherlands. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 843-853.
9. Munir AKM, Bjorksten B, Einarsson R, Ekstrand-Tobin A, Moller C, Warner A, et al. Mite allergens in relation to home conditions and sensitisation of asthmatic children from three climatic regions. *Allergy* 1995; 50: 55-64.
10. Chan-Yeung M, Becker A, Lam J, Dimich-Ward H, Ferguson A, Warren P, et al. House dust mite allergen levels in two cities in Canada: effect of season, humidity, city and home characteristics. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 240-246.
11. Custovic A, Fletcher A, Pickering CAC, Francis HC, Green R, Smith A, et al. Domestic allergens in public places III: house dust mite, cat, dog and cockroach allergens in British hospitals. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 53-59.
12. Hirsch TH, Range U, Walther KU, Hederer B, Lössig S, Frey G, et al. Prevalence and determinants of house dust mite allergen in East German homes. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 956-964.
13. Dharmage S, Bailey M, Raven J, Cheng A, Thien F, Rolland J, et al. Residential characteristics influence Der p 1 levels in homes in Melbourne, Australia. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 461-469.
14. Kuehr J, Frischer K, Karmaus W. Natural variation in mite antigen density in house dust and relationship to residential factors. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 229-237.
15. Sundall J, Wickman M, Pershagen G, Nordvall S. Ventilation in homes infested with house dust mites. *Allergy* 1995; 50: 106-112.
16. Luczynska C, Sterne J, Bond J, Azima H, Burney P. Indoor factors associated with concentrations of house dust mite allergen, Der p 1, in a random sample of houses in Norwich, UK. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1201-1209.
17. Harving H, Korsgaard J, Dahl R. Clinical efficacy of reduction in house dust mite exposure in specially de-signed, mechanically ventilated 'healthy' homes. *Allergy* 1994; 49: 866-870.
18. Van de Hoeven WAD, Boer R, Bruin J. The colonisation of new houses by house dust mites (*Acari: Pyroglyphidae*). *Exp Appl Acarol* 1992; 16: 75-84.
19. Arlian LG, Bernstein IL, Gallagher JS. The prevalence of house dust mites, *Dermatophagoides* spp, and associated environmental conditions in homes in Ohio. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 527-532.
20. Meijer GG, van der Heide S, Postma DS, de Reus DM, Koeter GH, van Aalderen WMC. House dust mite exposure in asthmatic and healthy children: the difference is carpeting. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 187-191.
21. De Andrade AD, Charpin D, Birnbaum J, Lanteaume A, Chapman MD, Vervloet D. Clinical aspects of allergic disease. Indoor allergen levels in day nurseries. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1158-1163.
22. Dybendal T, Elsayed S. Dust from carpeted and smooth floors VI. Allergens in homes compared with those in schools in Norway. *Allergy* 1994; 49: 210-216.
23. Custovic A, Taggart SCO, Woodcock A. House dust mite and cat allergen in different indoor environments. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 1164-1168.
24. Custovic A, Green R, Fletcher A, Smith A, Pickering CAC, Chapman MD, et al. Aerodynamic properties of the major dog allergen Can f1: distribution in homes, concentration and particle size of allergen in the air. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 94-98.

25. Custovic A, Green R, Taggart SCO, Smith A, Pickering CAC, Chapman MD, et al. Domestic allergens in public places II: dog (Can f 1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1246-1252.
26. Custovic A, Simpson A, Pahdi H, Green RM, Chapman MD, Woodcock A. Distribution, aerodynamic characteristics, and removal of the major cat allergen Fel d 1 in British homes. *Thorax* 1998; 53: 33-38.
27. Munir AK, Björkstén B, Einarsson R, Schou C, Ekstrand-Tobin A, Warner A, et al. Cat (Fel d 1), dog (Can f 1), and cockroach allergens in homes of asthmatic children from three climatic zones in Sweden. *Allergy* 1994; 49: 508-516.
28. Munir AKM, Einarsson R, Kjellman NIM, Björkstén B. Mite (Der p 1, Der f 1) and cat (Fel d 1) allergens in the homes of babies with a family history of allergy. *Allergy* 1993; 48: 158-163.
29. Berge M, Munir AK, Dreborg S. Concentrations of cat (Fel d 1), dog (Can f 1), and mite (Der f 1 and Der p 1) allergens in the clothing and school environment of Swedish schoolchildren with and without pets. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 25-30.
30. Patchett K, Lewis S, Crane J, Fitzharris P. Cat allergen (Fel d 1) on schoolchildren's clothing and in primary school classrooms in Wellington, New Zealand. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 755-9.
31. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitisation during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 763-769.
32. Munir AKM, Kjellman NIM, Björkstén B. Exposure to indoor allergens in early infancy and sensitisation. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 177-181.
33. Peat JK. Can asthma be prevented? Evidence from epidemiological studies of children in Australia and New Zealand in the last decade. *Clin Exp Allergy* 1997; 28: 261-265.
34. Custovic A, Taggart SCO, Francis HC, Chapman MD, Woodcock A. Exposure to house dust mite allergens and the clinical activity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 98: 64-72.
35. Vervloet D, Penaud A, Razouk H. Altitude and house dust mites. *Am Rev Respir Dis* 1982; 69: 290-296.
36. Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1442-1446.
37. Van Velzen E, van den Bos JW, Benckhuijsen JAW, van Essel T, de Bruijn R, Aalberse R. Effect of allergen avoidance at high altitude on direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation of children with allergic asthma. *Thorax* 1996; 51: 582-584.
38. Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buettner P, Schou C, Wahn U. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 135-138.
39. Platts-Mills TAE, Tovey ER, Mitchell ER, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675-678.
40. Sheikh A, Hurwitz B, Shehata Y. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD001563.
41. Marinho S, Simpson A, Custovic A. Allergen avoidance in the secondary and tertiary prevention of allergic diseases: does it work? *Primary Care Respir J* 2006; 15:152-158.
42. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-191.
43. Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992; 339: 1493-1497.
44. Hide DW, Matthews S, Matthews L, Stevens M, Ridout S, Twiselton R, et al. Effect on allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 842-846.

45. Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax* 2003; 58: 489-493.
46. Arshad SH, Bojarskas J, Tsitoura S, Matthews S, Mealy B, Dean T, et al. Prevention of sensitisation to house dust mite by allergen avoidance in school age children: a randomized controlled study. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 843-849.
47. Halmerbauer G, Gartner C, Schierl M, Arshad H, Dean T, Koller DY, et al. Study on the Prevention of Allergy in Children in Europe (SPACE): allergic sensitization at 1 year of age in a controlled trial of allergen avoidance from birth. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 10-17.
48. Brunekreef B, Smit J, de Jongste J, Neijens H, Gerritsen J, Postma D, et al. The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) birth cohort study: design and first results. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 55-60.
49. Koopman LP, van Strien RT, Kerkhof M, Wijga A, Smit HA, De Jongste JC, et al. Placebo-controlled trial of house dust mite-impermeable mattress covers. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 307-313.
50. van Strien RT, Koopman LP, Kerkhof M, Oldenwening M, de Jongste JC, Gerritsen J, et al. Mattress encasings and mite allergen levels in the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy Study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 490-495.
51. Chan-Yeung M, Manfreda J, Dimich-Ward H, Ferguson A, Watson W, Becker A. A randomized controlled study on the effectiveness of a multifaceted intervention program in the primary prevention of asthma in high-risk infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 657-663.
52. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life. *Lancet* 2001; 358: 188-193.
53. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Hallam C, Craven M, Brutsche M, et al. Manchester Asthma and Allergy Study: low-allergen environment can be achieved and maintained during pregnancy and in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 252-258.
54. Simpson A, Simpson B, Custovic A, Craven M, Woodcock A. Stringent environmental control in pregnancy and early life: the long-term effects on mite, cat and dog allergen. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1183-1189.
55. Mahrshahi S, Peat J, Webb K, Tovey E, Marks G, Mellis, et al. The childhood asthma prevention study (CAPS): design and research protocol of a randomized trial for the primary prevention of asthma. *Control Clin Trials* 2001; 22: 333-354.
56. Mahrshahi S, Peat JK, Marks GB, Mellis CM, Tovey ER, Webb K, et al. Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS). *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 162-168.
57. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, Simpson BM, Pipis SD, Kissen P, et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 433-439.
58. Lowe LA, Woodcock A, Murray CS, Morris J, Simpson A, Custovic A. Lung function at 3 years: effect of pet ownership and exposure to indoor allergens. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 996-1001.
59. Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, Brunekreef B, van Strien RT, Vos AP, et al. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 years: follow up of the PIAMA-study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 329-336.
60. Peat JK, Mahrshahi S, Kemp AS, Marks GB, Tovey ER, Webb K, et al. Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 807-813.
61. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gröber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368: 763-770.
62. Lau S, Illi S, Multicenter Allergy Study Group et al. Early exposure to house-dust mite and cat

- allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000; 356:1392-1397.
63. Ownby PR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002; 288: 963-972.
64. Anyo G, Brunekreef B, de Meer G, Aarts F, Jansson N, van Vliet P. Early, current and past pet ownership: associations with sensitisation, bronchial responsiveness and allergic symptoms in school children. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 361-366.
65. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 611-617.
66. Nafstad P, Magnus P, Gaarder PI, Jaakkola JJK. Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. *Allergy* 2001; 56: 307-312.
67. Perzanowski MS, Ronmark E, Platts-Mills TAE, Lundback B. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 696-702.
68. Ownby PR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002; 288: 963-972.

Ο μητρικός θηλασμός ως όπλο στην πρόληψη του άσθματος: τα δεδομένα

Μ. Τρίγκα, Σ. Φούζας, Μ. Ανθρακόπουλος

Στη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών η συχνότητα των ατοπικών νόσων όπως το άσθμα, η αλλεργική ρινίτιδα, η ατοπική δερματίτιδα και οι τροφικές αλλεργίες έχει αυξηθεί δραματικά, ιδιαίτερα στον παιδικό πληθυσμό. Τα ατοπικά νοσήματα αποτελούν πολύ συχνό πρόβλημα υγείας στο γενικό πληθυσμό και προβληματίζουν ιδιαίτερα τους κλινικούς γιατρούς, που παρέχουν υπηρεσίες υγείας, ιδίως στα παιδιά.

Πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες/γεγονότα της βρεφικής και πρώιμης παιδικής ηλικίας, μεταξύ των οποίων και η διατροφή, φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των ατοπικών νοσημάτων. Στη δεκαετία του 1930 μία μεγάλη μη τυχαίοποιημένη μελέτη σε 20.000 βρέφη από τους Grullee και Sanford¹ έδειξε ότι ο μητρικός θηλασμός είχε εντυπωσιακά προστατευτικό αποτέλεσμα στην ανάπτυξη εκζέματος. Από τότε μέχρι σήμερα, παρά τις πολυάριθμες μελέτες δεν υπάρχει σαφής απάντηση στο ερώτημα αν ο μητρικός θηλασμός μπορεί να παίξει προστατευτικό ρόλο στην εκδήλωση αλλεργικών νοσημάτων.

Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι είναι αδύνατος ο διπλός τυφλός σχεδιασμός και για λόγους βιοηθικής δεν επιτρέπεται η τυχαίοποίηση των μελετών. Αυτές που υπάρχουν έχουν προβλήματα, όπως:² α) στο σχεδιασμό και στη μεθοδολογία (μικρό ή επιλεγμένο δείγμα πληθυσμού, αναδρομική καταγραφή της διατροφής στη βρεφική ηλικία – retrospective recall bias, μη συνυπολογισμός διαφόρων παραγόντων κινδύνου), β) έλλειψη ακριβούς και σαφούς ορισμού των υπό έλεγχο αλλεργικών νοσημάτων, γ) άλλοτε άλλη διάρκεια παρακολούθησης (βρεφική, παιδική ηλικία, εφηβεία, ενήλικος ζωή). Είναι γνωστό ότι η εκδήλωση των συγκεκριμένων νοσημάτων διαφέρει στις διάφορες ηλικίες. Ιδιαίτερα για το άσθμα φαίνεται ότι στην πρώτη παιδική ηλικία συνυπάρχει ο φαινότυπος του πρώιμου παροδικού συριγμού, που είναι απότοκος ιογενών λοιμώξεων, με εκείνον του αλλεργικού άσθματος. Οι δύο φαινότυποι έχουν μείζονες διαφορές όσον αφορά στη φυσική πορεία, στους παράγοντες κινδύνου, στους υποκείμενους μηχανισμούς και στις συνέπειες στην πνευμονική λειτουργία. Όμως αμφότεροι μπορεί να έχουν ορισθεί ως «άσθμα» σε μελέτες ελέγχου της συχνότητας της νόσου στα πρώτα χρόνια ζωής.

Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχουν και άλλοι λόγοι που ερμηνεύουν τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των μελετών. Το ανθρώπινο γάλα είναι ανοσολογικά πολύπλοκο. Ανιχνεύονται σ' αυτό τροφικά αλλεργιογόνα που σε μερικά βρέφη προκαλούν ευαισθητοποίηση, ενώ άλλα αναπτύσσουν ανοχή, σε εξάρτηση με ποικίλους άγνωστους παράγοντες. Επίσης, πιθανόν να υπάρχουν γενετικές διαφορές στην αλληλεπίδραση μητέρας-βρέφους που

παίζουν ρόλο στο εάν ο θηλασμός θα αποτελέσει προστατευτικό ή όχι παράγοντα στην εκδήλωση άσθματος ή άλλων αλλεργικών νοσημάτων.²

Η ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΓΑΛΑΚΤΟΣ

Η αλληλεπίδραση μεταξύ μητρικού γάλακτος, γαστρεντερικού και ανοσιακού συστήματος του βρέφους είναι πολύπλοκη. Υπάρχουν κάποια στοιχεία στο ανθρώπινο γάλα που θεωρείται ότι προστατεύουν το βρέφος από την ανάπτυξη αλλεργίας ενώ άλλα ίσως επιδρούν επιβαρυντικά (Πίνακας 1).²

Πίνακας 1. Παράγοντες μητρικού γάλακτος που θεωρείται ότι ευοδώνουν ή προστατεύουν από αλλεργία.²

	Ευοδωτικοί	Προστατευτικοί
Αντιγόνα	Αλλεργιογόνα που ευαισθητοποιούν	Αλλεργιογόνα στα οποία επάγεται ανοχή
Κυτταροκίνες	IL-4, IL-5, IL-13	TGF-β, soluble CD-14
Ανοσοσφαιρίνες		s-IgA στην ovalbumin
LCPUFAs	ω-6	ω-3
Χημειοκίνες	RANTES, IL-8	
Πρωτεΐνες ηωσινοφίλων	ECP	
Πολυαμίνες		Σπερμίνη, σπερμιδίνη

Η εκκριτική IgA (s-IgA) ίσως προσφέρει παθητική προστασία στο ανοσιακό σύστημα του βρέφους. Σε κάποιες μελέτες, χαμηλά επίπεδα s-IgA στο μητρικό γάλα έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο αλλεργίας στο γάλα αγελάδας.

Οι κυτταροκίνες IL-4, IL-5 και IL-13, που εμπλέκονται κυρίως στην παραγωγή IgE και τη συσσώρευση ηωσινοφίλων, ανιχνεύονται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στο γάλα των ατοπικών γυναικών σε σύγκριση με τις μη ατοπικές. Ο TGF-β, μία από τις σημαντικότερες κυτταροκίνες του ανθρώπινου γάλακτος αυξάνει την ικανότητα του βρέφους να παράγει IgA έναντι των β-lactoglobulin, casein, gliadin και ovalbumin. Το διαλυτό CD-14 (soluble CD-14) ίσως προστατεύει από την ανάπτυξη αλλεργιών, γιατί υπάρχει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα και παίζει σημαντικό ρόλο στην επαγωγή Th1 απάντησης έναντι των μικροβίων.

Η συγκέντρωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μακράς αλύσου (LCPUFAs) και ειδικότερα η σχέση ω-3:ω-6 θεωρείται ότι παίζει ρόλο στην αλλεργιογονικότητα-ανοσοπροστασία του μητρικού γάλακτος. Υψηλότερα επίπεδα ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης (ECP) στο μητρικό γάλα έχουν συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα αλλεργίας στο γάλα αγελάδας και ατοπικής δερματίτιδας στα βρέφη.

Τα τελευταία χρόνια εγείρεται ιδιαίτερο ενδιαφέρον όσον αφορά στο θηλασμό από ατοπικές μητέρες. Έχει παρατηρηθεί ότι το γάλα ατοπικών γυναικών περιέχει υψηλότερα επίπεδα IL-4, IL-8, RANTES, IgE, και ω-6:ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, που όλα θεωρούνται ότι επάγουν ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα σε βρέφη που λαμβάνουν το συγκεκριμένο γάλα. Όμως τα επίπεδα του TGF-β, που θεωρείται ότι προστατεύει έναντι

της ανάπτυξης αλλεργίας, δεν είναι υψηλότερα σ' αυτές τις γυναίκες.

Είναι ασαφές το πώς εκφράζονται διαφορετικοί μηχανισμοί ανοσορρύθμισης στο δίδυμο μητέρα-βρέφος και απαιτείται εκτενής έρευνα για να καθορισθεί η πολύπλοκη αλληλεπίδραση των ανοσορρυθμιστικών σε συνάρτηση, πιθανότατα, με γενετικούς παράγοντες στην εκδήλωση αλλεργικών νοσημάτων στο βρέφος.

Ο ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ: ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Τα αποτελέσματα των μελετών που ερευνούν το ρόλο του μητρικού θηλασμού στην ανάπτυξη αλλεργίας και άσθματος διαιρούνται σε τρεις κατηγορίες. Ο θηλασμός α) μειώνει τον κίνδυνο, β) αυξάνει τον κίνδυνο ή γ) έχει ουδέτερη επίδραση. Επίσης σε πολλές μελέτες έχουν διερευνηθεί ξεχωριστά τα αποτελέσματα του μητρικού θηλασμού στα βρέφη υψηλού κινδύνου έναντι εκείνων χαμηλού κινδύνου για την εκδήλωση ατοπικής νόσου. Ως υψηλού κινδύνου γενικά ορίζονται τα βρέφη με ένα ή περισσότερους συγγενείς πρώτου βαθμού με αλλεργικό νόσημα, άσθμα στις περισσότερες μελέτες.

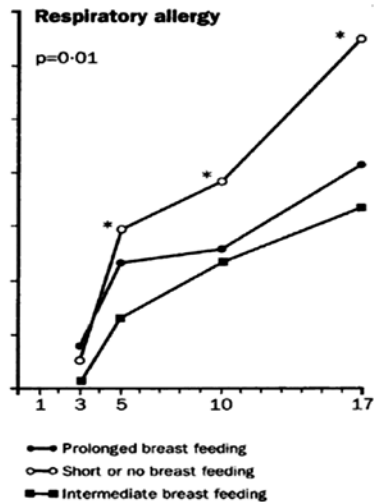
ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ

Στις δεκαετίες του 1970 και 1980 αρκετές μελέτες έδειξαν ότι τα βρέφη που θηλάζουν έχουν μειωμένη συχνότητα ατοπικής δερματίτιδας και επεισοδίων συριγμού σε σχέση με εκείνα που λαμβάνουν γάλα πρώτης βρεφικής ηλικίας (ΠΒΗ).

Οι Lucas και συν.³ πραγματοποίησαν την πρώτη τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη για το ρόλο του μητρικού θηλασμού στην πρόληψη της αλλεργίας. Συνολικά 446 πρόωρα βρέφη τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ανθρώπινο γάλα που είχε διατηρηθεί σε τράπεζα γάλακτος είτε γάλα ΠΒΗ. Από τα βρέφη με οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας, 41% ανέπτυξαν αλλεργική αντίδραση μέχρι την ηλικία των 18 μηνών εάν είχαν λάβει γάλα ΠΒΗ, σε σύγκριση με 16% εκείνων που έλαβαν ανθρώπινο γάλα. Όμως, στο συνολικό πληθυσμό των βρεφών δεν αναδείχθηκε αυτή η διαφορά. Τα συμπεράσματα της μελέτης αυτής είναι περιορισμένης αξίας διότι δεν υποστηρίζονται από ανοσολογικούς δείκτες και τα πρόωρα βρέφη, αν και αποτελούν μια πολύ ενδιαφέρουσα ομάδα για την μελέτη του κινδύνου ανάπτυξης αλλεργικών νοσημάτων, δεν αντιπροσωπεύουν το γενικό πληθυσμό. Επίσης η διάρκεια παρακολούθησης των βρεφών ήταν μόνο 18 μήνες.

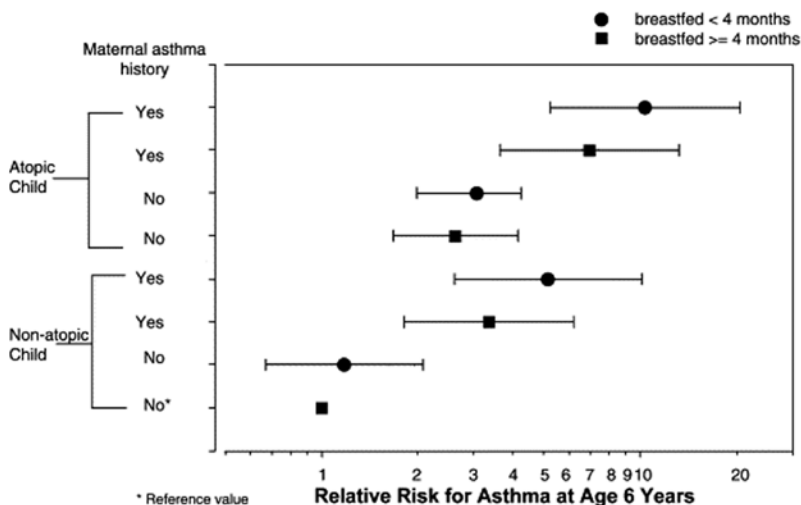
Μία Φινλανδική ομάδα ερευνητών παρακολούθησε 236 βρέφη από τη γέννησή τους μέχρι την ηλικία των 17 ετών για να μελετήσει την επίδραση του μητρικού θηλασμού στην ανάπτυξη ατοπικών νοσημάτων (έκζεμα, τροφική αλλεργία, άσθμα).⁴ Η παράταση του μητρικού θηλασμού για ≥ 6 μήνες σε σχέση με θηλασμό βραχείας διάρκειας (<1 μήνα) ή καθόλου φάνηκε να προστατεύει από την εκδήλωση αναπνευστικής αλλεργίας στις ηλικίες των 5, 10 και 17 ετών (Σχήμα 1). Στη μελέτη αυτή έγινε προοπτική καταγραφή της διάρκειας του μητρικού θηλασμού καθώς και επαρκής ορισμός του άσθματος στις διάφορες ηλικίες. Οι συγγραφείς σχολιάζουν ότι το μητρικό γάλα προστατεύει έναντι της αποπίας ίσως επειδή προάγει την ωρίμανση του εντερικού φραγμού, ελαττώνει την έκθεση σε τροφικά αντιγόνα, εμποδίζοντας πιθανόν την απορρόφησή τους εξ αιτίας της εκκριτικής IgA και των άλλων ανοσοσφαιρινών που περιέχει, και επιδρά ευεργετικά στην εντερική χλωρίδα.

Πληθυσμός 2602 παιδιών στην Αυστραλία, που γεννήθηκαν μεταξύ 1989 και 1992, μελετήθηκε προοπτικά από τη γέννηση για τη διερεύνηση διαφόρων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος.⁵ Δείχθηκε ότι ο κίνδυνος άσθματος στην ηλικία των 6 ετών,



Σχήμα 1. Συχνότητα αναπνευστικής αλλεργίας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των 17 ετών σε σχέση με τον τρόπο διατροφής στη βρεφική ηλικία.⁴

αφού λήφθηκαν υπ' όψη διάφοροι παράγοντες κινδύνου (φύλο, ηλικία κύησης, έκθεση σε λοιμώξεις και κάπνισμα στο σπίτι) αυξάνει με τη διακοπή του αποκλειστικού μητρικού θηλασμού πριν τους 4 μήνες ζωής (OR 1,35 95% CI 1,00-1,82 $p=0,049$). Η σχέση μεταξύ διάρκειας αποκλειστικού θηλασμού και άσθματος δεν αλλάζει με την παρουσία ατοπίας (τουλάχιστον μία θετική απάντηση σε δερματικές δοκιμασίες νυγμού που έγιναν στην ηλικία των 6 ετών σε 4 κοινά αεροαλλεργιογόνα) στο παιδί ή με το ιστορικό άσθματος της μητέρας (Σχήμα

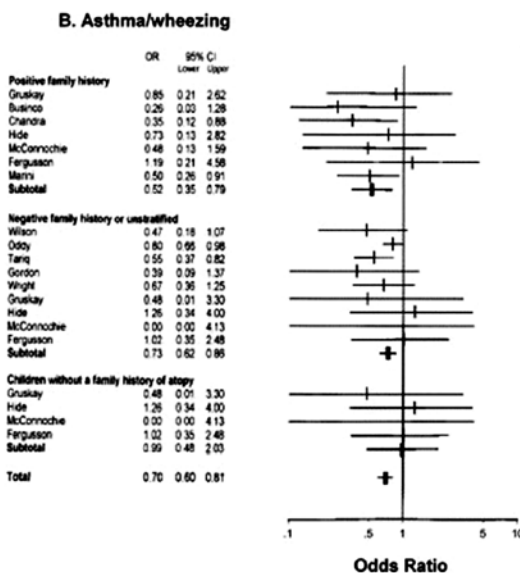


Σχήμα 2. Κίνδυνος άσθματος σε ηλικία 6 ετών σε σχέση με την παρουσία ατοπίας στο παιδί, το ιστορικό της μητέρας και τη διάρκεια του αποκλειστικού θηλασμού.⁵

2). Οι συγγραφείς τονίζουν ότι ο πληθυσμός της μελέτης τους είναι αντιπροσωπευτικός του γενικού πληθυσμού (περιλαμβάνει και πρόωρα βρέφη), οι πληροφορίες για τη διάρκεια του μητρικού θηλασμού έχουν καταγραφεί προοπτικά και στο follow-up των 6 ετών συμμετείχε το 91% του αρχικού πληθυσμού. Επίσης στην ανάλυση των αποτελεσμάτων ελήφθησαν υπ' όψη διάφοροι δυνητικοί παράγοντες κινδύνου και ο ορισμός του άσθματος ήταν σαφής (διάγνωση άσθματος οποτεδήποτε από γιατρό και συριγμός τους τελευταίους 12 μήνες στην ηλικία των 6 ετών).

Η επίδραση του μητρικού θηλασμού στην εκδήλωση άσθματος μελετήθηκε προοπτικά σε ένα μεγάλο αριθμό 4089 παιδιών που γεννήθηκαν σε συγκεκριμένη περιοχή της Στοκχόλμης, Σουηδία μεταξύ Φεβρουαρίου 1994 και Νοεμβρίου 1996, (μελέτη BAMSE).⁶ Η καταγραφή της διάρκειας του μητρικού θηλασμού έγινε στους 2 και στους 12 μήνες ζωής. Πληροφορίες για συμπτώματα σχετικά με άσθμα και άλλες αλλεργικές νόσους καταγράφηκαν στις ηλικίες 1, 2 και 4 ετών. Στην ηλικία των 4 ετών εκτιμήθηκε το 90% των παιδιών του αρχικού πληθυσμού. Ο αποκλειστικός θηλασμός για ≥ 4 μήνες βρέθηκε ότι μειώνει τον κίνδυνο άσθματος στην ηλικία των 4 ετών (OR 0,72 95%CI 0,53-0,97) ανεξάρτητα από την ευαισθητοποίηση σε κοινά αεροαλλεργιογόνα.

Όλες οι προοπτικές μελέτες που έγιναν σε αναπτυσσόμενες χώρες από το 1966 έως το 2000 για την επίδραση του μητρικού θηλασμού στην ανάπτυξη άσθματος ήταν αντικείμενο σχετικά πρόσφατης μετα-ανάλυσης.⁷ Μόνο 12 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ώστε να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση. Ο συνολικός αριθμός των παιδιών ήταν μεγαλύτερος από 8000 με μέσο χρόνο παρακολούθησης 4,1 έτη (1-8,4 έτη). Αυτή η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι ο αποκλειστικός θηλασμός για τους πρώτους 3 μήνες ζωής προστατεύει από την ανάπτυξη άσθματος τα παιδιά υψηλού κινδύνου αλλά όχι εκείνα με χαμηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη ατοπίας (Σχήμα 3)



Σχήμα 3. Μετα-ανάλυση μελετών που δείχνουν προστατευτική δράση του αποκλειστικού θηλασμού έναντι του γάλακτος ΠΒΗ στην ανάπτυξη άσθματος στα βρέφη υψηλού κινδύνου.⁷

Μεγάλη επιδημιολογική μελέτη στην Ελλάδα (8158 παιδιά) έδειξε ότι ο αποκλειστικός θηλασμός για τουλάχιστον 3 μήνες προστατεύει από εκδήλωση άσθματος μέχρι την ηλικία των 7 (OR 0,8 95% CI 0,7-0,9 $p=0,004$) αλλά όχι στην ηλικία των 18 ετών.⁸

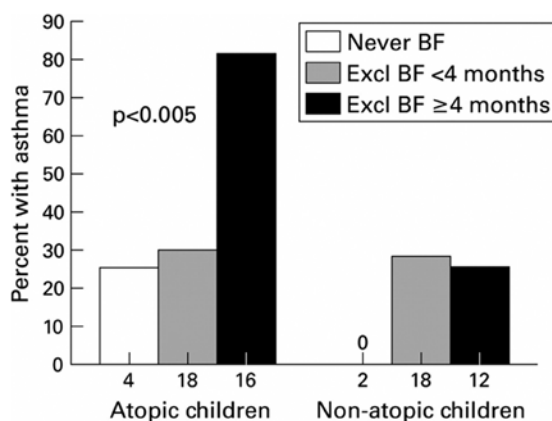
ΟΥΔΕΤΕΡΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ Η ΕΥΟΔΩΤΙΚΗ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Μέχρι τις αρχές του 21^{ου} αιώνα ο ρόλος του μητρικού θηλασμού στην πρόληψη της αλλεργίας και του άσθματος ήταν αδιαμφισβήτητος και οι οδηγίες διεθνώς για την πρόληψη των αλλεργικών νόσων συνιστούσαν τον αποκλειστικό θηλασμό για τους πρώτους 4-6 μήνες ζωής, ιδιαίτερα για βρέφη υψηλού κινδύνου. Όμως μετά το 2000 ήρθαν τα αποτελέσματα μεγάλων επιδημιολογικών μελετών και η σχέση μεταξύ μητρικού θηλασμού και ατοπικών νοσημάτων έγινε αντικείμενο μεγάλης συζήτησης και αντικρουόμενων απόψεων.

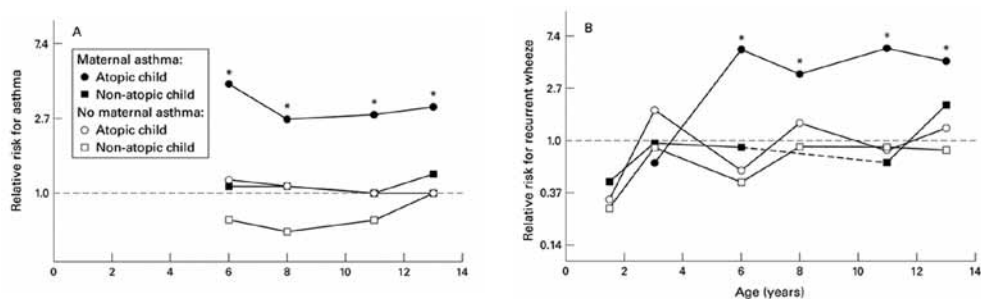
Ήδη από τις δεκαετίες του 1980 και 1990 υπήρξαν δημοσιεύσεις, μάλλον φτωχά σχεδιασμένες, που έδειχναν αυξημένο κίνδυνο άσθματος με τον μητρικό θηλασμό. Η αναδρομική διερεύνηση πληθυσμού με περισσότερα από 14000 παιδιά που γεννήθηκαν το 1958 στην Μεγάλη Βρετανία έδειξε ότι, στην ηλικία των 7 ετών, το 2% των παιδιών που δεν είχαν θηλάσει καθόλου ανέπτυξε άσθμα συγκριτικά με το 4% εκείνων που είχαν θηλάσει για ≥ 1 μήνα ($p<0,0002$).⁹ Επίσης, σε πληθυσμό 16333 παιδιών ηλικίας 6-7 ετών στην Ιταλία βρέθηκε ότι ο μητρικός θηλασμός για ≥ 6 μήνες προστατεύει οριακά από τον πρώιμο παροδικό συριγμό (OR 0,82 95% CI 0,68-0,97), ενώ αποτελεί μέτριο παράγοντα κινδύνου για συριγμό όψιμης έναρξης (OR 1,22 95% CI 0,99-1,50).¹⁰

Η μεγάλη επιδημιολογική καλά σχεδιασμένη προοπτική μελέτη του παιδικού άσθματος στην Tucson, Arizona, ΗΠΑ (The Tucson Children's Respiratory Study), έχει δώσει πολύτιμες πληροφορίες για τη φυσική πορεία και τους παράγοντες κινδύνου της χρόνιας αυτής νόσου και έχει επίσης ερευνήσει τη σχέση μητρικού θηλασμού και παιδικού άσθματος. Σ' αυτή τη μελέτη φαίνεται ότι στο γενικό πληθυσμό των παιδιών δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ άσθματος στην ηλικία των 6-13 ετών και διάρκειας μητρικού θηλασμού (καθόλου θηλασμός, αποκλειστικός θηλασμός για <4 μήνες, αποκλειστικός θηλασμός για ≥ 4 μήνες).¹¹ Όμως η σχέση μεταξύ του είδους της βρεφικής διατροφής και του παιδικού άσθματος δείχθηκε ότι μεταβάλλεται αναλόγως της παρουσίας ή απουσίας άσθματος στην μητέρα. Έτσι, ενώ σε παιδιά μη ασθματικών γυναικών η εκδήλωση άσθματος στην ηλικία των 6-13 ετών δεν σχετιζόταν με τη διάρκεια του μητρικού θηλασμού, σε εκείνα ασθματικών μητέρων υπήρχε συσχέτιση μεταξύ διάρκειας θηλασμού και άσθματος.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων¹¹ έδειξε ότι στην ηλικία των 6-13 ετών, παιδιά ασθματικών μητέρων που είχαν θηλάσει αποκλειστικά για ≥ 4 μήνες είχαν σημαντικά αυξημένη πιθανότητα να έχουν άσθμα (OR 8,7 95% CI 3,4-22,2) σε σχέση με εκείνα μη ασθματικών μητέρων που δεν είχαν θηλάσει αποκλειστικά για ≥ 4 μήνες. Το άσθμα της μητέρας επί απουσίας αποκλειστικού θηλασμού σχετιζόταν με αυξημένη πιθανότητα άσθματος, οριακής όμως σημασίας (OR 2,1 95% CI 0,9-5,1). Συσχέτιση μεταξύ άσθματος στην ηλικία των 6-13 ετών και αποκλειστικού θηλασμού για ≥ 4 μήνες στα παιδιά των ασθματικών μητέρων βρέθηκε μόνο για παιδιά που είναι τα ίδια ατοπικά με ευαισθητοποίηση στην ηλικία των 6 ετών στα συνήθη αλλεργιογόνα (Σχήμα 4). Συνεπώς, παρατηρείται δοσοεξαρτώμενη απάντηση, με τα ατοπικά παιδιά των ασθματικών μητέρων να έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο άσθματος όταν παρατείνεται ο αποκλειστικός θηλασμός (Σχήμα 5). Κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων ετών ζωής ο αποκλειστικός θηλασμός για ≥ 4 μήνες προστάτευε από υποτροπές συριγμού (8,9% έναντι 13,8% $p<0,05$) και η προστατευτική αυτή επίδραση υπήρχε ανεξάρτητα από



Σχήμα 4. Ποσοστό ασθματικών παιδιών ασθματικών μητέρων στα 6-13 έτη ανάλογα με το είδος της βρεφικής διατροφής και την ύπαρξη ατοπίας στο παιδί (BF: μητρικός θηλασμός).¹¹



Σχήμα 5. Σχετικός κίνδυνος για άσθμα (Α) και υποτροπιάζοντα συριγμό (Β) σε σχέση με αποκλειστικό θηλασμό για ≥4 μήνες συγκριτικά με <4 μήνες ή καθόλου ανάλογα με την ύπαρξη άσθματος στη μητέρα και ατοπίας στο παιδί (* $p < 0,00001$ για διαφορές μεταξύ ατοπικών παιδιών με ασθματικές μητέρες με αποκλειστικό θηλασμό έναντι όλων των άλλων ομάδων).¹¹

το ιστορικό άσθματος στη μητέρα και την παρουσία ατοπίας στο παιδί (Σχήμα 5).

Οι συγγραφείς σχολιάζουν ότι η προστατευτική επίδραση του μητρικού θηλασμού από τον ιογενή συριγμό της πρώτης παιδικής ηλικίας ίσως έχει σχέση με ανοσολογικά συστατικά του ανθρώπινου γάλακτος, όπως η εκκριτική IgA, που επηρεάζει την ευαισθησία σε λοιμώξεις και αυξητικούς παράγοντες που ευοδώνουν την ανάπτυξη οργάνων, περιλαμβανομένου πιθανόν και του πνεύμονα. Αντίθετα, ο αυξημένος κίνδυνος αλλεργικού άσθματος στα παιδιά των ασθματικών μητέρων με την παράταση του μητρικού θηλασμού μπορεί να ερμηνευθεί με δύο τρόπους: α) το γάλα ατοπικών γυναικών ίσως διαφέρει από εκείνο μη ατοπικών σε κάποια συστατικά όπως κυτταροκίνες, soluble CD-14, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλυσού, τα οποία πιθανόν επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα του παιδιού προς την κατεύθυνση της αλλεργικής ευαισθητοποίησης και β) τα βρέφη που θηλάζουν προστατεύονται από πολλές λοιμώξεις και η εντερική χλωρίδα τους περιέχει χαμηλότερα επίπεδα Gram⁻ εντεροβακτηριδίων και μικρότερη ποικιλία μικροβιακού αποικισμού. Η μειωμένη έκθεση σε μικρόβια συμβάλλει στην ελλιπή ή καθυστερημένη ωρίμανση του

ανοσοποιητικού συστήματος προς Th1 απάντηση, ιδιαίτερα σε βρέφη με ατοπική προδιάθεση, σύμφωνα με τη «θεωρία της υγιεινής».

Η μελέτη αυτή, παρα τον άρτιο σχεδιασμό της, αφορά αποκλειστικά σε παιδιά μέσης κοινωνικοοικονομικής στάθμης με τακτική παρακολούθηση από παιδίατρο ασφαλιστικού οργανισμού, συνεπώς δεν αντιπροσωπεύει το γενικό πληθυσμό.

Η επίδραση του μητρικού θηλασμού στην απώτερη εκδήλωση ατοπίας και άσθματος εκτιμήθηκε σε μεγάλη προοπτική μελέτη στη Νέα Ζηλανδία.¹² Οι ερευνητές παρακολούθησαν παιδιά γενικού πληθυσμού, που γεννήθηκαν μεταξύ Απριλίου 1972 και Μαρτίου 1973, από την ηλικία των 3 ετών με επανειλημμένες εκτιμήσεις στις ηλικίες 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 18, 21 και 26 ετών. Η διάρκεια του μητρικού θηλασμού καταγράφηκε με το ιστορικό στην ηλικία των 3 ετών και επιβεβαιώθηκε από τα αρχεία των επισκεπτριών υγείας που εκτιμούσαν τα νεογνά και βρέφη με τακτικές επισκέψεις στα σπίτια και τα ιατρεία φυσιολογικών νεογνών. Στις ηλικίες 13 και 21 ετών έγιναν δερματικές δοκιμασίες νυγμού στα συνήθη αεροαλλεργιογόνα. Η διάγνωση του άσθματος επιβεβαιώθηκε με αξιόπιστα ερωτηματολόγια και μέτρηση της πνευμονικής λειτουργίας και της βρογχικής υπεραπαντητικότητας στη μεταχολίνη σε κάθε επίσκεψη από τις ηλικίες 9 έως 26 ετών.

Τα παιδιά που είχαν θηλάσει, αν και όχι απαραίτητα αποκλειστικά, για 4 ή περισσότερες εβδομάδες είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν άσθμα σε κάθε εκτίμηση μεταξύ των ηλικιών 9 ($p=0,0008$) και 26 ετών ($p=0,0008$) σε σχέση με εκείνα που δεν είχαν θηλάσει καθόλου. Η γενική εκτίμηση σε πολυπαραγοντική ανάλυση διαφόρων παραγόντων κινδύνου έδειξε ότι τα παιδιά που θηλάσαν είχαν διπλάσια πιθανότητα να έχουν άσθμα σε σχέση με εκείνα που δεν έλαβαν καθόλου μητρικό γάλα. Επίσης, περισσότερα παιδιά που είχαν θηλάσει ήταν ατοπικά στην ηλικία των 13 ετών ($p<0,0001$) και των 21 ετών ($p=0,0045$) σε σχέση με εκείνα που δεν είχαν. Η επίδραση του μητρικού θηλασμού δεν επηρεάστηκε από το οικογενειακό ιστορικό άσθματος, αλλεργικής ρινίτιδας ή άλλων αλλεργιών.¹²

Οι συγγραφείς τονίζουν τη μεγάλη σημασία της μακρόχρονης παρακολούθησης των παιδιών –μέχρι την ηλικία όπου ο ιογενής συριγμός έχει υποχωρήσει– και θεωρούν ότι τα ευρήματά τους είναι σύμφωνα με τη «θεωρία της υγιεινής». Το μητρικό γάλα πιθανόν ελαττώνει την επίδραση των βακτηρίων και ενδοτοξινών στο ανοσοποιητικό σύστημα με την απ' ευθείας ελάττωση της έκθεσης ή με παθητική μεταφορά ανοσοποιητικών παραγόντων από τη μητέρα, με αποτέλεσμα το βρέφος να μην αναπτύσσει ώριμους ανοσιακούς μηχανισμούς.¹² Και η μελέτη αυτή περιλαμβάνει μεγάλο πληθυσμιακό δείγμα, έχει άρτιο σχεδιασμό και μακροχρόνια παρακολούθηση με πολλές ενδιάμεσες εκτιμήσεις, όμως έχει δεχθεί κριτική σε ότι αφορά την αναδρομική καταγραφή της διάρκειας του θηλασμού καθώς και το γεγονός ότι η ομάδα θηλασμού περιέλαβε και βρέφη με μικτή διατροφή (μητρικός θηλασμός και γάλα ΠΒΗ).

Εξαιρετικά ενδιαφέρουσες πληροφορίες για τη σχέση μητρικού θηλασμού και άσθματος, παρόμοιες με εκείνες της Tucson, προέρχονται από άλλη μεγάλη προοπτική επιδημιολογική μελέτη από την Αυστραλία, που έχει παρακολουθήσει παιδιά γενικού πληθυσμού από την ηλικία των 7 μέχρι (μέση) ηλικία 44 ετών για αναπνευστικά προβλήματα (The Tasmanian Asthma Study).¹³ Η μελέτη αυτή αποτελεί πολύτιμη πηγή πληροφοριών για τη διαχρονική πορεία του άσθματος και σήμερα είναι η μοναδική που έχει αναλύσει στοιχεία για το άσθμα από νωρίς στην παιδική ηλικία μέχρι τη μεσήλικη ζωή (έλεγχος στις ηλικίες 7, 14, 32, 44 ετών).

Σύμφωνα με τη μελέτη δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αποκλειστικού θηλασμού κατά τους 3 πρώτους μήνες ζωής και κινδύνου τρέχοντος άσθματος (ιστορικό ασθματικών κρί-

σεων τους τελευταίους 12 μήνες) στο σύνολο ή σε κάποια ηλικιακή ομάδα του δείγματος. Όμως η σχέση αποκλειστικού θηλασμού και κινδύνου τρέχοντος άσθματος αλλάζει με το ιστορικό ατοπικής νόσου (άσθμα ή αλλεργική ρινίτιδα) στην μητέρα. Ο θηλασμός φαίνεται να προστατεύει οριακά από τρέχον άσθμα παιδιά ατοπικών μητέρων στην ηλικία των 7 ετών (OR 0,75 95% CI 0,58-0,97 $p=0,13$). Αργότερα όμως ο θηλασμός γίνεται παράγοντας κινδύνου για τρέχον άσθμα στις ηλικίες 14 (OR 1,46 95% CI 1,02-2,07), 32 (OR 1,84 95% CI 1,06-3,3) και 44 (OR 1,57 95% CI 1,15-2,14) ετών για όσους έχουν μητέρα με ατοπική νόσο. Η λεπτομερέστερη ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι η προστατευτική επίδραση του θηλασμού σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 7 ετών αφορούσε κυρίως σε εκείνα που το άσθμα τους εμφανίστηκε πριν την ηλικία των 3 ετών. Από τα παιδιά αυτά περισσότερα από το 70% δεν είχαν συμπτώματα τρέχοντος άσθματος στην ηλικία των 14 ετών, γεγονός που δηλώνει την προστασία του αποκλειστικού θηλασμού έναντι του πρώιμου παροδικού ιογενούς συριγμού.¹³

Η ερμηνεία των ευρημάτων της μελέτης δε διαφέρει από εκείνη των αποτελεσμάτων από την Tucson. Το γάλα των ατοπικών γυναικών έχει υψηλότερα επίπεδα Th2 κυτταροκινών IL-4, IL-5 και IL-13 σε σύγκριση με τις μη-ατοπικές και η μειωμένη έκθεση σε ιογενείς και μικροβιακές λοιμώξεις των παιδιών που θηλάζουν έχει σαν αποτέλεσμα τον προσανατολισμό του ανοσοποιητικού συστήματος των βρεφών αυτών προς Th2 απάντηση. Τονίζεται ότι η μελέτη είναι καλά σχεδιασμένη, περιλαμβάνει μεγάλο δείγμα πληθυσμού και είναι η μόνη με τακτική παρακολούθηση μέχρι τη μέση ηλικία. Μειονέκτημα θεωρείται η αναδρομική συλλογή πληροφοριών για τον μητρικό θηλασμό σε ηλικία 7 ετών, απ' όπου και άρχισε η παρακολούθηση των παιδιών, καθώς και το γεγονός ότι το οικογενειακό ιστορικό ατοπικής νόσου βασίστηκε μόνο στις πληροφορίες που έδωσαν οι γονείς και δεν επιβεβαιώθηκε από γιατρό.¹³

Η σχέση μεταξύ τρόπου διατροφής στη βρεφική ηλικία και κινδύνου εκδήλωσης άσθματος και άλλων ατοπικών νόσων στην ηλικία των 5 ετών ερευνάται σε μία ακόμη πολύ καλά σχεδιασμένη προοπτική μελέτη από την Αυστραλία (The Childhood Asthma Prevention Study, CAPS).¹⁴ Η μελέτη περιλαμβάνει 616 νεογνά υψηλού κινδύνου για αλλεργική νόσο (ένα τουλάχιστον συγγενικό άτομο πρώτου βαθμού με άσθμα), που παρακολουθήθηκαν προοπτικά μέχρι τα 5 έτη. Υπάρχει σαφής καταγραφή του τρόπου διατροφής των βρεφών (διάρκεια αποκλειστικού θηλασμού, εισαγωγή στερεών τροφών) καθώς και λεπτομερής εκτίμηση της ύπαρξης άσθματος, εκζέματος, ατοπίας (θετική δερματική δοκιμασία νυγμού σε τροφικό ή αεροαλλεργιογόνο) στην ηλικία των 5 ετών.

Μετά την συναξιολόγηση πολλών δυνητικών παραγόντων κινδύνου φαίνεται ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ αποκλειστικού θηλασμού κατά τους 3 πρώτους μήνες ζωής και τρέχοντος άσθματος (OR 0,93 95% CI 0,56-1,53) ή εκζέματος (OR 1,52 95% CI 0,96-2,40) στην ηλικία των 5 ετών. Ως τρέχον άσθμα ορίστηκε οποιοδήποτε επεισόδιο συριγμού τους τελευταίους 12 μήνες στην ηλικία των 5 ετών σε παιδιά που είχαν είτε δι-άγνωση άσθματος από γιατρό οποιαδήποτε στιγμή στα πρώτα 5 χρόνια ζωής είτε θετική απάντηση στην δοκιμασία βρογχοδιαστολής που έγινε στην ηλικία των 5 ετών. Εντυπωσιακό και απρόσμενο ήταν το εύρημα ότι τα παιδιά που είχαν θηλάσει (όχι απαραίτητα αποκλειστικά) για ≥ 6 μήνες και εκείνα στα οποία η εισαγωγή στερεών τροφών έγινε μετά τους 3 μήνες ζωής είχαν αυξημένο κίνδυνο ατοπίας στην ηλικία των 5 ετών.¹⁴

Μία μεγάλη προοπτική μελέτη που έγινε στο Brisbane της Αυστραλίας (The Mater-University of Queensland Study of Pregnancy) εξετάζει τη σχέση μητρικού θηλασμού και άσθματος σε ένα μεγάλο δείγμα παιδιών (7223) που γεννήθηκαν μεταξύ 1981 και 1984.¹⁵

Η διάρκεια του θηλασμού καταγράφηκε στην ηλικία των 6 μηνών (καθόλου θηλασμός, 3-6 εβδομάδες, 7 εβδομάδες-3 μήνες, ≥ 4 μήνες), όμως δεν διευκρινίζεται ο βαθμός αποκλειστικού θηλασμού. Η διάγνωση του άσθματος έγινε στην ηλικία των 14 ετών, με απάντηση «ναι» ή «όχι» σε ερώτηση προς την μητέρα αν το παιδί είχε άσθμα και εάν τους τελευταίους 6 μήνες είχε συμπτώματα άσθματος. Δεν υπήρχαν αξιόπιστα δεδομένα για άσθμα στην ηλικία των 5 ετών.

Δεν υπήρχε καμία συσχέτιση μεταξύ οποιασδήποτε διάρκειας μητρικού θηλασμού και άσθματος ($p=0,44$) ή συμπτωμάτων άσθματος τους τελευταίους 6 μήνες στην ηλικία των 14 ετών. Η σχέση μεταξύ θηλασμού και άσθματος δεν επηρεαζόταν από το ιστορικό άσθματος της μητέρας. Τα παιδιά που θηλάσαν για 3 εβδομάδες έως 3 μήνες και για ≥ 4 μήνες δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο για άσθμα σε σύγκριση με αυτά που δεν θηλάσαν καθόλου, (OR 1,03 95% CI 0,9-1,2) για ≥ 4 μήνες και (OR 1,03 95% CI 0,9-1,2) για 3 εβδομάδες έως 3 μήνες. Παράγοντες όπως το ιστορικό άσθματος στην μητέρα, στον πατέρα, το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη, οι ιογενείς λοιμώξεις τους 6 πρώτους μήνες ζωής και η οικονομική κατάσταση στην γέννηση ελήφθησαν υπ' όψη στην ανάλυση αλλά δεν άλλαξαν τα αποτελέσματα. Μειονεκτήματα της μελέτης είναι ότι ο ορισμός του άσθματος έγινε με ερωτηματολόγιο και υπήρχε μεγάλος αριθμός παιδιών (31%) που δεν ολοκλήρωσε την παρακολούθηση. Σύμφωνα όμως με την ανάλυση των στοιχείων φαίνεται ότι το γεγονός αυτό δεν επηρέασε τα ευρήματα.¹⁵

ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΘΗΛΑΣΜΟΣ, ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΑΣΘΜΑ

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται πολύ συχνά ότι ο μητρικός θηλασμός αποτελεί προστατευτικό παράγοντα έναντι της παιδικής παχυσαρκίας.^{16,17} Τα τελευταία χρόνια, η δραματική αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας στα παιδιά ακολουθεί παράλληλη πορεία με αυτή του παιδικού άσθματος. Επίσης φαίνεται ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και άσθματος και έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η παχυσαρκία και το άσθμα πιθανόν να έχουν κοινές γενετικές και περιβαλλοντικές επιδράσεις.

Μελέτη από τον Καναδά δίνει ενδιαφέρουσες πληροφορίες για τη σχέση μητρικού θηλασμού, παχυσαρκίας και άσθματος σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας 8-10 ετών.¹⁸ Η διάγνωση του άσθματος έγινε με λήψη ιστορικού, κλινική εκτίμηση και μέτρηση της πνευμονικής λειτουργίας, ενώ η διάρκεια του μητρικού θηλασμού καθορίστηκε με τη συμπλήρωση ερωτηματολογίου αναδρομικά.

Ο αποκλειστικός θηλασμός για <12 εβδομάδες σχετιζόταν με παχυσαρκία (Δείκτης Μάζας Σώματος $\geq 85^{\text{η}}$ ΕΘ για την ηλικία και το φύλο) στην ηλικία των 8-10 ετών ($p<0,001$). Στο συνολικό πληθυσμό των παιδιών, μετά συναξιολόγηση διαφόρων παραγόντων κινδύνου, εκείνα που είχαν θηλάσει αποκλειστικά <12 εβδομάδες και ήταν υπέρβαρα στην ηλικία των 8-10 ετών είχαν την υψηλότερη συχνότητα άσθματος σε σύγκριση με εκείνα που είχαν θηλάσει για ≥ 12 εβδομάδες και δεν ήταν υπέρβαρα (42% vs 31% $p=0,018$, OR 1,81 95% CI 1,11-2,95). Ο αποκλειστικός θηλασμός για <12 εβδομάδες ή η παχυσαρκία, το κάθε ένα ξεχωριστά, δεν σχετιζόνταν σημαντικά με το άσθμα. Η σχέση μεταξύ μητρικού θηλασμού-παχυσαρκίας και άσθματος ήταν σημαντική στα παιδιά των ασθματικών μητέρων (OR 3,93 95% CI 1,17-13,15) αλλά όχι σε εκείνα που οι μητέρες τους δεν είχαν άσθμα.¹⁸

Η συνύπαρξη παχυσαρκίας και άσθματος που σχετίζονται με βραχεία διάρκεια αποκλειστικού θηλασμού υποδηλώνει μία κοινή παθοφυσιολογία και σύμφωνα με τους συγγραφείς θα μπορούσε να είναι η λεπτίνη. Η λεπτίνη είναι ορμόνη που παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του μαζικού αδένα, υπάρχει στο μητρικό γάλα και έχουν ανιχνευθεί υψηλότερα

επίπεδα στον ορό των βρεφών που θηλάζουν σε σχέση με εκείνα που τρέφονται με γάλα ΠΒΗ. Η λεπτίνη με τη δράση της στον υποθάλαμο ελέγχει την πρόσληψη τροφής και κατά συνέπεια το βάρος και έχει βρεθεί ότι τα επίπεδά της στον ορό σχετίζονται αντίστροφα με την πρόσληψη βάρους στη βρεφική ηλικία. Επίσης φαίνεται ότι επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα ευοδώνοντας την Th1 απάντηση και αναστέλλοντας την Th2. Τα μειωμένα επίπεδα λεπτίνης σε βρέφη με οικογενειακό ιστορικό ατοπικής νόσου και συνεπώς καθυστερημένη ωρίμανση της Th1 απάντησης πιθανόν παίζουν επιπρόσθετο ρόλο στην εκτροπή της ανοσιακής απάντησης προς Th2 προσανατολισμό.¹⁸

ΑΛΛΕΡΓΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ ΚΑΙ ΘΗΛΑΣΜΟΣ: ΑΙΤΙΟ Η ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ;

Η άποψη ότι ο μητρικός θηλασμός προστατεύει έναντι του άσθματος και των άλλων αλλεργικών παθήσεων έχει τύχει ευρύτατης υποστήριξης για πολλές δεκαετίες. Όμως τα τελευταία χρόνια, όπως προαναφέρθηκε, ένας σημαντικός αριθμός αξιολογών μελετών υποστηρίζει ότι ο μητρικός θηλασμός ίσως αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ατοπικών νοσημάτων και ιδιαίτερα άσθματος στη σχολική ηλικία και αργότερα στην εφηβεία και την ενήλικη ζωή, κυρίως σε εκείνους με γενετική προδιάθεση.

Βασικό μειονέκτημα αυτών των μελετών έχει θεωρηθεί ότι τα ευρήματά τους ίσως είναι αποτέλεσμα «αντίστροφης αιτιολόγησης» (reverse causation) που σημαίνει ότι βρέφη υψηλού κινδύνου (με οικογενειακό ιστορικό ατοπίας ή με συμπτώματα πρώιμης εκδήλωσης μιας τέτοιας νόσου π.χ. συριγμός, εκζεματικές βλάβες) πιθανόν θηλάζουν για μεγαλύτερο διάστημα με την ελπίδα ότι το μητρικό γάλα θα μειώσει τον απώτερο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος ή άλλου αλλεργικού νοσήματος. Έτσι, εάν οι μητέρες αυτών των βρεφών επιλέγουν να θηλάσουν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, αυτό ίσως οδηγήσει σε μείωση της παρατηρούμενης προστατευτικής επίδρασης του θηλασμού ή, ακόμη περισσότερο, σε ψευδή συσχέτιση θηλασμού και αυξημένου κινδύνου για ατοπική νόσο.

Πράγματι, σε μεγάλη προοπτική μελέτη παρακολούθησης 1314 βρεφών (πολλά από αυτά ήταν υψηλού κινδύνου) από τη γέννηση, η συχνότητα της ατοπικής δερματίτιδας στα πρώτα 7 έτη ζωής αύξανε με κάθε επιπρόσθετο μήνα θηλασμού (1,03 95% CI 1,00-1,06).¹⁹ Η παρατήρηση ότι η διάρκεια του μητρικού θηλασμού αύξανε εάν τουλάχιστον ένας γονέας είχε έκζεμα δηλώνει ότι είναι πιθανό η «αντίστροφη αιτιολόγηση» να έχει παίξει ρόλο στη συσχέτιση μητρικού θηλασμού-ατοπικής δερματίτιδας.

Στα παιδιά της Σουηδικής μελέτης BAMSE παρατηρήθηκε ότι ο αποκλειστικός θηλασμός για ≥ 4 μήνες ελάττωνε τον κίνδυνο άσθματος στην ηλικία των 4 ετών (OR 0,72 95%CI 0,53-0,97).⁶ Όταν εξαιρέθηκαν από την ανάλυση τα βρέφη που είχαν παρουσιάσει συριγμό κατά τη διάρκεια του θηλασμού, φάνηκε ενίσχυση της προστατευτικής επίδρασης (OR 0,64 95%CI 0,46-0,88). Οι συγγραφείς τονίζουν ότι για να εκτιμηθεί σωστά μία δυνητικά αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ έκθεσης σε κάποιο παράγοντα και νόσου θα πρέπει η έκθεση να προηγείται χρονικά της νόσου. Εξαιρώντας τα βρέφη με συριγμό, προκειμένου να αποφύγουν τροποποίηση της διάρκειας του θηλασμού, δηλαδή της έκθεσης, τα ευρήματα ενισχύθηκαν. Επομένως υπάρχει ένδειξη «αντίστροφης αιτιολόγησης». Όμως όταν εξαιρείται μία ομάδα βρεφών είναι πολύ δύσκολο να γενικεύονται τα συμπεράσματα.

Σε μελέτη 620 βρεφών από την Αυστραλία που παρακολούθηθηκαν προοπτικά από τη γέννηση,²⁰ φάνηκε ότι η πρώιμη εκδήλωση οποιασδήποτε ατοπικής νόσου παρουσίαζε ανεξάρτητη συσχέτιση με μείωση (~28%) του κινδύνου διακοπής του θηλασμού (OR 0,72 95%CI 0,53-0,97). Το αποτέλεσμα αυτό επηρεαζόταν κυρίως από την πρώιμη παρουσία εκ-

ζέματος. Οι άλλες ατοπικές νόσοι (άσθμα, τροφική αλλεργία) έδειχναν παρόμοια τάση, αλλά οι αριθμοί των παιδιών στο χρονικό διάστημα του αποκλειστικού θηλασμού ήταν μικροί. Οι συγγραφείς τονίζουν ότι τα πρώιμα σημεία ατοπικής νόσου στα βρέφη σχετίζονται με παράταση του αποκλειστικού μητρικού θηλασμού και συνεπώς οδηγούν σε ένδειξη «αντίστροφης αιτιολόγησης» μεταξύ διάρκειας θηλασμού και κινδύνου εκδήλωσης ατοπικών νοσημάτων. Είναι πιθανόν αυτό το γεγονός να έχει οδηγήσει σε εσφαλμένες συσχετίσεις μεταξύ μητρικού θηλασμού και αυξημένου κινδύνου ατοπικών διαταραχών σε κάποιες μελέτες ή μείωσης της προστατευτικής του επίδρασης σε άλλες.

Στην CAPS,¹⁴ όπου βρέφη με οικογενειακό ιστορικό άσθματος παρακολουθήθηκαν από τη γέννηση μέχρι την ηλικία των 5 ετών, φάνηκε ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας εκζέματος στις 4 εβδομάδες και στους 3 μήνες ζωής και της παράτασης του μητρικού θηλασμού πέραν αυτού του χρονικού διαστήματος ($p=0,2$ και $p=0,09$ αντίστοιχα). Η αξία των αναλύσεων αυτών είναι περιορισμένη εξ αιτίας του μικρού αριθμού των βρεφών που είχαν έκζεμα στις 4 εβδομάδες και στους 3 μήνες ζωής. Όμως σε όλες τις περιπτώσεις υπήρχε μία τάση να παρατείνεται ο μητρικός θηλασμός και να καθυστερεί η εισαγωγή στερεών τροφών με την πρώιμη εμφάνιση χαρακτηριστικού εξανθήματος εκζέματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Έρευνα πολλών ετών με χρήση επιδημιολογικών μεθόδων αλλά και νεότερων εργαστηριακών τεχνικών έχει τεκμηριώσει μία σειρά από πλεονεκτήματα του μητρικού θηλασμού για το βρέφος (άριστη θρέψη, προστασία από λοιμώξεις, καλύτερη αναπτυξιακή και ψυχολογική ωρίμανση), τη μητέρα (υγεία της μητέρας), την οικογένεια και την κοινωνία (οικονομία και περιβάλλον).²¹ Πολλοί διεθνείς οργανισμοί όπως η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO), η United Nations Institute for Children's Education Fund (UNICEF), η Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής (AAP) και οι Ευρωπαϊκές Εταιρείες Παιδιατρικής Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (ESPACI) και Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN) υποστηρίζουν, ενθαρρύνουν και προάγουν τον αποκλειστικό θηλασμό για τους πρώτους 4-6 μήνες.

Ο ρόλος όμως του μητρικού θηλασμού στην εκδήλωση άσθματος παραμένει αντικείμενο συζητήσεων ακόμα και μετά από 40 χρόνια εκτενούς έρευνας. Ιστορικά, υπάρχει ευρύτατη υποστήριξη της άποψης ότι το μητρικό γάλα προστατεύει από το άσθμα και τα ατοπικά νοσήματα. Οι οδηγίες διεθνώς για την πρόληψη των αλλεργικών νόσων συστήνουν αποκλειστικό θηλασμό για τους πρώτους 4-6 μήνες ζωής, ιδιαίτερα για βρέφη υψηλού κινδύνου.^{21,22,23} Τα τελευταία χρόνια, αριθμός σημαντικών μελετών υποστηρίζει ότι ο αποκλειστικός θηλασμός τους πρώτους μήνες ζωής φαίνεται να προστατεύει από τον ιογενή συριγμό μέχρι περίπου την ηλικία των 4 ετών. Όμως δεν είναι γνωστό το κατά πόσον προστατεύει από την ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα ή την απώτερη εκδήλωση άσθματος (σχολική ηλικία, εφηβεία, ενήλικος ζωή) και είναι πιθανόν να αποτελεί παράγοντα κινδύνου, ιδιαίτερα σε βρέφη με γενετική προδιάθεση.

Η Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής, λαμβάνοντας υπ' όψη και τα ευρήματα των τελευταίων μελετών, στις πρόσφατες οδηγίες σχετικά με τη διατροφή στη βρεφική ηλικία για την πρόληψη των ατοπικών νόσων αναφέρει²⁴: «Υπάρχει πειστική μαρτυρία ότι ο αποκλειστικός θηλασμός για τουλάχιστον 3 μήνες προστατεύει από τον πρώιμο συριγμό. Όμως, σε βρέφη υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη ατοπικής νόσου, τα τρέχοντα δεδομένα ότι ο αποκλειστικός θηλασμός προστατεύει από το αλλεργικό άσθμα μετά την ηλικία των 6 ετών

δεν είναι πειστικά. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να τεκμηριωθεί η μακροπρόθεσμη επίδραση των διαιτητικών παρεμβάσεων στη βρεφική ηλικία, στην εγκατάσταση ατοπικής νόσου, ιδιαίτερα σε παιδιά μεγαλύτερα των 4 ετών και σε ενηλίκους».

Εάν ο μόνος λόγος που μία μητέρα επιλέγει και πιέζεται να θηλάσει είναι η προστασία του παιδιού από την ατοπία και το άσθμα, πρέπει να ενημερωθεί ότι προς το παρόν δεν υπάρχει πειστική επιστημονική μαρτυρία που να στηρίζει την επιλογή της. Από την άλλη μεριά, οι περισσότεροι συγγραφείς μελετών που δείχνουν ότι ο μητρικός θηλασμός στα βρέφη υψηλού κινδύνου αυξάνει μακροπρόθεσμα την πιθανότητα αλλεργικού άσθματος, τελικά συμπεραίνουν ότι προς το παρόν τα δεδομένα δεν μπορεί να αποτελέσουν αιτία να παρακαμφθούν τα πλείστα οφέλη του μητρικού γάλακτος και να επαναδιατυπωθούν οι υπάρχουσες οδηγίες. Οι μητέρες των βρεφών, είτε υψηλού είτε χαμηλού κινδύνου για την ανάπτυξη ατοπικής νόσου, πρέπει να ενθαρρύνονται να θηλάσουν.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Grulee CG, Sanford HN. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema. *J Pediatr* 1930; 9: 223-225.
2. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1238-1248.
3. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomized prospective study. *BMJ* 1990; 300: 837-840.
4. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 346: 1065-1069.
5. Oddy WH, Peat JK, de Klerk NH. Maternal asthma, infant feeding, and the risk of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 65-67.
6. Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 755-760.
7. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001; 139: 261-266.
8. Bacopoulou F, Veltsista A, Gika A, Lekea V, Priftis K, Bakoula C. Can we be optimistic for asthma in children and adolescents? Natural history and protective factors. (Submitted for publication).
9. Kaplan BA, Mascie-Taylor CG. Biosocial factors in the epidemiology of childhood asthma in a British national sample. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39: 152-156.
10. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1617-1622.
11. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56: 192-197.
12. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO et al. Long-term relation between breastfeeding and the development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002; 360: 901-907.
13. Matheson MC, Erbas B, Balasuriya A, Jenkins MA, Wharton CL, Tang MLK et al. Breast-feeding and atopic disease: A cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1051-1057.
14. Mihrshahi S, Ampon R, Webb K, Almqvist C, Kemp AS, Hector D et al. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 671-679.

15. Burgess SW, Dakin CJ, O'Callaghan MJ. Breastfeeding does not increase the risk of asthma at 14 years. *Pediatrics* 2006; 117: e787-e792.
16. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity. A systematic review. *Int J Obesity* 2004; 28: 1247-1256.
17. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 2005; 115: 1367-1377.
18. Mai X-M, Becker AB, Sellers EAC, Liem JJ, Kozyrskyj AL. The relationship of breast-feeding, overweight, and asthma in preadolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 551-556.
19. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, Bergmann KE, Kujat J, Dudenhausen JW et al. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 205-209.
20. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Abramson MJ, Hosking CS, Hill DJ et al. Atopic disease and breast-feeding-cause or consequence? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 682-687.
21. American Academy of Pediatrics. Policy Statement. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics* 2005; 115: 496-506.
22. Prescott SL, Tank MLK. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: summary of allergy prevention in children. *Med J Aust* 2005; 182: 464-467.
23. Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999; 81: 80-84.
24. American Academy of Pediatrics. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, and the Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology. Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restrictions, Breastfeeding, Timing of Introduction of Complementary Foods, and Hydrolyzed Formulas. *Pediatrics* 2008; 121: 183-191.

Ο ρόλος της διατροφής στην βρεφική και παιδική ηλικία στην πρόληψη του άσθματος

Ν. Νικολάου, Κ. Πρίφτης

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει καταγράψει παγκόσμια ανησυχητική αυξητική τάση των δεικτών επιπολασμού και νοσηρότητας των αλλεργικών παθήσεων.¹ Σημαντικός αριθμός περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων έχει ενοχοποιηθεί ότι συμβάλει στην παρατηρούμενη αύξηση και η μεταξύ τους αλληλεπίδραση προβάλλει ιδιαίτερα πολύπλοκη.²

Ανάμεσα στους περιβαλλοντικούς παράγοντες συγκαταλέγεται και η διατροφή καθώς η «επιδημία» της αλλεργικής νόσου συνέπεσε με τις αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες της σύγχρονης κοινωνίας. Η παρατήρηση είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη διάφορων θεωριών, όπως των αντιοξειδωτικών παραγόντων και των λιπαρών οξέων, σχετικά με το ρολό της διατροφής στην εκδήλωση του άσθματος και των άλλων αλλεργικών νοσημάτων. Παράλληλα, αναλήφθηκαν πρωτοβουλίες με κεντρικό άξονα την παρέμβαση στη διατροφή κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης.³

Το ερώτημα αν η παρέμβαση στη διατροφή του παιδιού θα είναι αποτελεσματική στην πρόληψη του άσθματος και γενικότερα των αλλεργικών παθήσεων απασχολεί έντονα τους σύγχρονους απαιτητικούς γονείς και ιδιαίτερα αυτούς με οικογενειακό ιστορικό αλλεργιών. Ο μαχόμενος παιδίατρος βρίσκεται πολύ συχνά σε δύσκολη θέση αφού τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα διάφορων επιστημονικών μελετών είναι ελλιπή και αντικρουόμενα.⁴⁻⁶

Στο σύντομο κείμενο που ακολουθεί, παρατίθενται αντιπροσωπευτικά δεδομένα και γίνεται προσπάθεια καταγραφής των βασικών απόψεων που διαμορφώνονται στη σύγχρονη βιβλιογραφία σχετικά με τον ρόλο της διατροφής στην βρεφική και παιδική ηλικία στην πρόληψη του άσθματος.

ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΑ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ

Οι διάφοροι συμβουλευτικοί οργανισμοί σε θέματα διατροφής συμφωνούν ότι ο αποκλειστικός μητρικός θηλασμός αποτελεί την ιδανική τροφή για τους πρώτους (4-6) μήνες της ζωής ανεξάρτητα από το γεγονός ότι υπάρχουν μελέτες που κατέδειξαν απουσία ή ακόμη αρνητική σχέση του θηλασμού με το άσθμα.⁶⁻⁹

Τί συστήνεται όμως στην περίπτωση που ο μητρικός θηλασμός δεν είναι εφικτός κατά την περίοδο αυτή, και πώς διαμορφώνονται οι απόψεις αν πρόκειται για παιδιά χαμηλού ή υψηλού κίνδυνου (τουλάχιστον ένας από τους γονείς ή τα αδέρφια υποφέρουν από αλλεργική νόσο) για ανάπτυξη αλλεργίας; Αν και οι περισσότερες ερευνητικές εργασίες που

σκοπεύουν στην πρόληψη επικεντρώνονται σε πληθυσμούς υψηλού κίνδυνου, τα μέχρι στιγμής δεδομένα δεν συνηγορούν υπέρ της υπέροχης της χορήγησης των μερικών ή εκτεταμένως υδρολυμένων γαλάτων αγελάδας ή σόγιας έναντι των συνηθισμένων τροποποιημένων γαλάτων αγελάδας για την πρόληψη εκδήλωσης άσθματος, ανεξαρτήτως της ομάδας κίνδυνου στην οποία ανήκει το παιδί.^{10, 11}

Ο ρόλος των στοιχειακών σκευασμάτων δεν έχει ακόμη διερευνηθεί και είναι γενικά παραδεκτό ότι υπάρχει ανάγκη διεξαγωγής καλά σχεδιασμένων προοπτικών μελετών για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με το ρόλο των διάφορων υποκατάστατων του μητρικού γάλακτος στην πρόληψη του άσθματος.^{8, 12}

Πρόσφατα οι von Berg και συν¹³ παρουσιάζοντας αποτελέσματα από την Γερμανική διπλή-τυφλή προοπτική μελέτη παρέμβασης με σκοπό την πρόληψη της αλλεργικής νόσου σε βρέφη υψηλού κίνδυνου (GINI), κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι παιδιά στα οποία χορηγήθηκε εκτεταμένα υδρολυμένο γάλα με βάση την καζεΐνη ή μερικώς υδρολυμένο με βάση την ορολευκωματίνη (whey) είχαν εκδηλώσει στην ηλικία των 3 χρόνων σε μικρότερη συχνότητα συμπτώματα ατοπικής δερματίτιδας, άλλα όχι άσθματος. Επιπλέον, από αυτήν την ερευνητική δουλειά φάνηκε ότι τα παιδιά που ωφελήθηκαν περισσότερο από το εκτεταμένα-υδρολυμένο γάλα καζεΐνης ήταν αυτά με οικογενειακό ιστορικό ατοπικής δερματίτιδας και όχι οποιασδήποτε αλλεργικής νόσου υποδηλώνοντας τη σημαντικότητα του «αλλεργικού φαινότυπου» που ίσως πρέπει να συνεκτιμάται όταν πρόκειται να χορηγηθεί εξειδικευμένο γάλα, όπως και στον σχεδιασμό μελλοντικών ερευνών.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ - ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΕΡΕΩΝ ΤΡΟΦΩΝ

Ηλικία έναρξης

Ενώ για τις οδηγίες που εκδίδουν διάφοροι συμβουλευτικοί επιστημονικοί οργανισμοί αναφορικά με το μητρικό θηλασμό φαίνεται ότι υπάρχει ομοφωνία, δεν ισχύει το ίδιο για τις συστάσεις που αφορούν στη συμπληρωματική διατροφή και τις πρακτικές χορήγησης των στερεών τροφών στα βρέφη. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά την εισαγωγή των στερεών τροφών μετά τον 6^ο μήνα, η Ομάδα Ειδικών από τον Τομέα Παιδιατρικής της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας Άσθματος και Ανοσολογίας⁶ μεταξύ 4^{ου} και 6^{ου} και η Ευρωπαϊκή και Αμερικάνικη Παιδιατρική Εταιρεία Γαστρεντερολογίας Ηπατολογίας και Διατροφής⁷ όχι νωρίτερα από την 17^η αλλά ούτε αργότερα από την 26^η εβδομάδα ζωής. Χώρες όπως ο Καναδάς, η Δανία και η Σουηδία συστήνουν την εισαγωγή πλήρους γάλακτος αγελάδας από τον 9^ο-10^ο μήνα, ενώ οι περισσότερες άλλες χώρες μετά τον 1^ο χρόνο. Διαφορές υπάρχουν και ως προς τον χρόνο έναρξης τροφών υψηλής αλλεργιογονικότητας, όπως αυγό, ψάρι και ξηροί καρποί.

Η μεγάλη ετερογένεια στις πρακτικές διατροφής του βρέφους ανάμεσα στις διάφορες χώρες δεν οφείλεται αποκλειστικά στην έλλειψη τεκμηριωμένων επιστημονικών δεδομένων αλλά επηρεάζεται σημαντικά και από άλλους παράγοντες, όπως τις διατροφικές συνήθειες και την κουλτούρα του κάθε πληθυσμού, άλλα και από την ηλικία το κοινωνικό-οικονομικό και μορφωτικό επίπεδο της μητέρας.¹⁴ Πάρα τις υπάρχουσες οδηγίες για εισαγωγή των στερεών τροφών μετά τον 4^ο μήνα, πρόσφατη μεγάλη μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο¹⁵ με συμμετοχή 18.150 μητέρων έδειξε ότι 36% αυτών εισήγαγε τις στερεές τροφές στην διατροφή των παιδιών τους πριν από την συνιστώμενη ηλικία. Σημαντικές διαφορές (στον τρόπο και χρόνο διατροφής) υπήρχαν μεταξύ μητέρων διαφορετικών εθνικοτήτων καθώς και διαφορετικού κοινωνικό-οικονομικού επιπέδου. Πιο συγκεκριμένα λευκές μητέρες

διέκοπταν τον μητρικό θηλασμό ενωρίτερα και εισήγαγαν τις στερεές τροφές σε μικρότερη ηλικία από ότι οι μητέρες προερχόμενες από εθνικές μειονότητες. Λευκές μητέρες υψηλότερου κοινωνικό-οικονομικού επιπέδου έτειναν να εισάγουν τις στερεές τροφές σε μεγαλύτερη ηλικία από ότι αυτές χαμηλότερου επιπέδου ενώ το ανάστροφο φαινόμενο παρατηρήθηκε σε αυτές που προέρχονταν από εθνικές μειονότητες. Ανάμεσα στους λόγους που προβάλλονται από τις μητέρες για τη μη συμμόρφωση τους στις συνιστώμενες οδηγίες και την πρώιμη εισαγωγή των στερεών τροφών στην διατροφή του παιδιού τους προέχει η προσωπική αντίληψη ότι το παιδί τους δε χορταίνει, ή δεν κοιμάται καλά, ή ότι ακολούθησαν τη συμβουλή της γιαγιάς ή άλλου οικείου πρόσωπου.¹⁴ Προβληματισμό προκαλεί το γεγονός ότι ακόμη και μητέρες παιδιών υψηλού κίνδυνου που συμμετείχαν σε διπλή-τυφλή παρεμβατική μελέτη δεν ακολούθησαν πιστά τις συνιστώμενες οδηγίες για καθυστέρηση στην εισαγωγή των στερεών και ιδιαίτερα των τροφών αυξημένης αλλεργιογονικότητας στην διατροφή του παιδιού τους.¹⁶

ΗΛΙΚΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΕΡΕΩΝ ΤΡΟΦΩΝ ΚΑΙ ΑΣΘΜΑ

Όσον αφορά στη σχέση της ηλικίας εισαγωγής των στερεών τροφών με την εκδήλωση ασθματικών συμπτωμάτων η βιβλιογραφία αναφέρει ικανό εύρος απόψεων.

Σε προοπτική μελέτη από την Νέα Ζηλανδία στην δεκαετία του '80, οι Fergusson και συν¹⁷ έδειξαν ότι στην ηλικία των 4 χρόνων (n=1.110) δεν υπήρχε διάφορα στην συχνότητα του άσθματος και της ασθματικής βρογχίτιδας μεταξύ των παιδιών που έλαβαν στερεές τροφές πριν την ηλικία των τεσσάρων μηνών και αυτών που τις άρχισαν αργότερα (7,2% vs. 6,2%).

Σε προοπτική μελέτη από την Σκωτία η πιθανότητα εκδήλωσης διαγνωσμένου άσθματος ως την ηλικία των 7 ετών δεν διέφερε μεταξύ των παιδιών έλαβαν στερεές τροφές πριν ή μετά την ηλικία των 15 εβδομάδων. Ωστόσο, τα παιδιά που έλαβαν στερεά τροφή πριν, είχαν περισσότερες πιθανότητες εκδήλωσης συριγμού.¹⁸

Σε άλλη προοπτική μελέτη από την Βρετανία οι Zutavern και συν¹⁹ δεν βρήκαν διαφορά στη συχνότητα παροδικού ή επίμονου συριγμού στην ηλικία των πέντε ετών μεταξύ των παιδιών που άρχισαν τις στερεές τροφές πριν ή μετά την ηλικία των τριών μηνών. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη συχνότητα εκδήλωσης ασθματικών συμπτωμάτων ακόμη και όταν ερευνήθηκε η επίδραση του χρόνου εισαγωγής διαφορετικών τροφών ξεχωριστά (ρύζι πριν από τον τρίτο, φρούτα λαχανικά και δημητριακά πριν τον τέταρτο, κρέας πριν από τον πέμπτο, ψάρι και πλήρες γάλα αγελάδας πριν από τον έκτο, αυγό πριν από τον όγδοο).

Πρόσφατα ευρήματα από την Γερμανική προοπτική μελέτη LISA σε περισσότερα από 2.000 παιδιά γενικού πληθυσμού, που εξετάζει τη σχέση του τρόπου ζωής με το ανοσιακό σύστημα και την ανάπτυξη αλλεργιών, επιβεβαιώνουν ότι η καθυστερημένη εισαγωγή των στερεών τροφών (μετά τον τέταρτο ή έκτο μήνα) δεν μειώνει τις πιθανότητες εκδήλωσης άσθματος στην ηλικία των έξι ετών.²⁰

Τα ερωτήματα όμως 1) πότε και ποιες τροφές να χορηγηθούν στο βρέφος, και 2) αν η καθυστέρηση χορήγησης μειώνει τις πιθανότητες εκδήλωσης άσθματος και αλλεργιών εξακολουθούν να μην έχουν τεκμηριωμένη απάντηση.

Από τον τέταρτο μήνα οι λειτουργίες του γαστρεντερικού συστήματος και η νεφρική λειτουργία του τελειομένου βρέφους έχουν φτάσει σε βαθμό ωρίμανσης που επιτρέπει τον μεταβολισμό βασικών συμπληρωματικών τροφών. Ωστόσο, το ηλικιακό πλαίσιο στο

οποίο κάθε βρέφος αναπτύσσει τους απαραίτητους νευρομυϊκούς μηχανισμούς και τις δεξιότητες για τη λήψη στερεάς τροφής μπορεί να ποικίλει. Γύρω στον έκτο μήνα τα περισσότερα βρέφη κάθονται με στήριξη και μπορούν να γλείψουν πάρα να ρουφήξουν από το κουταλάκι, ενώ στον όγδοο έχουν αναπτύξει τους μηχανισμούς μάσησης και κατάποσης που τους επιτρέπουν να λάβουν λιγότερο ρευστή και μεγαλύτερη ποσότητα τροφής. Μεταξύ ένατου και δωδέκατου τα περισσότερα είναι σε θέση να φάνε και να πιουν χωρίς ιδιαίτερη βοήθεια.⁷

Πολύ πρόσφατα η Αμερικάνικη Παιδιατρική Ακαδημία βασισμένη σε νέα δεδομένα και εξ αιτίας της απουσίας καλά τεκμηριωμένων μελετών προχώρησε σε αναθεώρηση των εισηγήσεων της σχετικά με τις διατροφικές παρεμβάσεις για πρόληψη των αλλεργικών νοσημάτων. Συνιστά οι στερεές τροφές να μην εισάγονται στην διατροφή του βρέφους πριν από την ηλικία των 4-6 μηνών, ενώ η καθυστέρηση στην εισαγωγή τροφών υψηλής αλλεργιογονικότητας (π.χ. ψάρι, αυγό, ξηροί καρποί) δεν έχει αποδειχθεί ότι προφυλάσσουν από την ανάπτυξη αλλεργιών.⁸

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΛΙΠΗ

Αντιοξειδωτικοί παράγοντες

Το 1994 ομάδα ερευνητών διετύπωσε την υπόθεση πως η αύξηση της συχνότητας του άσθματος πιθανόν να οφείλεται στην ανεπαρκή λήψη αντιοξειδωτικών παραγόντων που συνεπάγεται η σύγχρονη διατροφή.²¹ Η θεωρία στηρίχθηκε στην παρατήρηση ότι η αύξηση της συχνότητας του άσθματος στο Ηνωμένο Βασίλειο συνέπεσε με την αλλαγή στον τρόπο διατροφής, και ειδικότερα τη μειωμένη κατανάλωση πατάτας, λαχανικών και φρούτων. Ο αρχικά προτεινόμενος μηχανισμός ενέπλεκε την ανεπάρκεια των πνευμονικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών με αποτέλεσμα την αύξηση του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής των αεραγωγών. Ενώ αντιοξειδωτικοί παράγοντες συντίθενται και ενδογενώς, σημαντικό μέρος αυτών όπως η βιταμίνες E και C, τα καροτενοειδή και φλαβονοειδή προέρχονται από την διατροφή και ιδιαίτερα τα φρούτα, τα λαχανικά και τους ξηρούς καρπούς.

Σειρά δεδομένων από επιδημιολογικές ταυτοχρονικές μελέτες σε παιδιά από διάφορες χώρες έχει συσχετίσει την διατροφή πλούσια σε αντιοξειδωτικούς παράγοντες με χαμηλότερη συχνότητα ασθματικών εκδηλώσεων και καλύτερους δείκτες πνευμονικής λειτουργίας.^{3,22,23} Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε και στην Ελλάδα, όπως καταδεικνύεται από προοπτική μελέτη για την φυσική εξέλιξη του άσθματος. Η έρευνα έδειξε ότι η καθημερινή λήψη τροφής πλούσιας σε αντιοξειδωτικούς παράγοντες σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα ενεργού άσθματος στην ηλικία των 18 χρόνων.²⁴ Πρόσφατα στοιχεία από την Κρήτη υποστηρίζουν πως η κατανάλωση φρέσκων φρούτων, λαχανικών και ξηρών καρπών επιτόπιας παραγωγής σε συνδυασμό με την πιστή εφαρμογή της κλασικής μεσογειακής διατροφής είναι δυνατό να προφυλάσσουν από την εκδήλωση αλλεργιών στον αγροτικό πληθυσμό της μεγαλονήσου.²²

Οι Antona και συν²⁵ σε πολυκεντρική μελέτη παιδιών 7-11 ετών από έξι Ευρωπαϊκές χώρες βρήκαν ότι η κατανάλωση φρούτων συνδεόταν με χαμηλότερα ποσοστά εκδήλωσης βηχά, άλλα όχι συριγμού. Επιπλέον, η κατανάλωση λαχανικών δεν σχετιζόταν με καμιά από τις εξεταζόμενες παραμέτρους άσθματος.

Μεταξύ των άλλων αδυναμιών τους, αυτό το είδος των μελετών αδυνατεί να υπολογίσει την ακριβή ποσότητα των επιμέρους αντιοξειδωτικών στοιχείων και την διαφορετική ίσως επίδραση του καθενός ξεχωριστά. Άλλα ακόμη και σε μελέτες που έγινε κάποιου είδους

υπολογισμός της λαμβανόμενης ποσότητας βιταμίνης C ή E τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, αν και στις περισσότερες αναφέρεται θετική επίδραση.³ Παρεμβατικές μελέτες που να εξετάζουν τον ρόλο των αντιοξειδωτικών παραγόντων σε βρέφη και παιδιά δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

Τα λιπαρά οξέα

Το 1997 οι Black και Sharpe²⁶ ανέπτυξαν την θεωρία πως η αύξηση της συχνότητας των αλλεργικών παθήσεων στις κοινωνίες με δυτικό τρόπο ζωής πιθανό να οφείλεται σε αλλαγές στο ισοζύγιο των λιπαρών οξέων που λαμβάνονται με την σύγχρονη διατροφή. Έχει ελαττωθεί η κατανάλωση των κορεσμένων (συνηθισμένο βούτυρο) άλλα και των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (λιπαρά ψάρια: σκουμπρί, τόνος, σολομός, σαρδέλες, πέστροφα), ενώ έχει αυξηθεί η λήψη των ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (μαργαρίνη, φυτικά έλαια). Οι ερευνητές πρότειναν ότι η αύξηση του λόγου ω-6/ω-3 οδηγεί στην αύξηση του αραχιδονικού οξέος και των παραγώγων του (προσταγλαδίνες, λευκοτριένια) με συνέπεια την αύξηση των μεσολαβητών που προάγουν την φλεγμονή και τον αλλεργικό φαινότυπο. Παρότι ο απλουστευμένος αυτός μηχανισμός είναι ελκυστικός, ως φαίνεται, οι επιδράσεις από την αλλαγή του ισοζυγίου των λιπών της διατροφής στο ανοσιακό σύστημα και οι παθογενετικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εκδήλωση άσθματος είναι πολύ πιο πολυπλοκοί.³

Ευρήματα από την Ολλανδική προοπτική μελέτη (PIAMA) υποστηρίζουν ότι η συχνή κατανάλωση λιπαρών προϊόντων γάλακτος (συλλογή διατροφικών δεδομένων στον δεύτερο χρόνο ζωής) σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα ασθματικών συμπτωμάτων στον τρίτο χρόνο ζωής.²⁷ Τα αποτελέσματα από την μοναδική παρεμβατική προοπτική μελέτη (CAPS) με συμπληρωματική χορήγηση λιπαρών οξέων σε παιδιά υψηλού κίνδυνου είναι αποθαρρυντικά. Ενώ οι ερευνητές κατάφεραν να μειώσουν την σχέση των ω-6 προς ω-3 λιπαρών οξέων στο πλάσμα των παιδιών που έλαβαν το συμπλήρωμα των σκευασμάτων λιπαρών οξέων, δεν παρατήρησαν διαφορά στη συχνότητα των ασθματικών εκδηλώσεων ή στις παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας μεταξύ των 2 ομάδων στην ηλικία των 5 χρόνων.²⁸

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα μέχρι στιγμής επιστημονικά δεδομένα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων σχετικά με την επίδραση του χρόνου εισαγωγής των συμπληρωματικών τροφών ή οποιασδήποτε άλλης παρέμβασης στη διατροφή των παιδιών στην εκδήλωση άσθματος ή άλλης αλλεργικής νόσου. Ερωτηματικά επιπλέον προκύπτουν σχετικά με το ποσό ωφέλιμη μπορεί να είναι η καθυστερημένη εισαγωγή τροφών που θεωρούνται σχετικά υψηλής αλλεργιογονικότητας, όπως το ψάρι και το αυγό, και κατά πόσο η πιστή εφαρμογή δίαιτας πλούσιας σε ωφέλιμα λιπαρά και αντιοξειδωτικούς παράγοντες πραγματικά προφυλάσσει από την εκδήλωση άσθματος.

Η έλλειψη επαρκών δεδομένων διατηρεί την ευρύτερη επιστημονική κοινότητα σε στάση αναμονής και έτσι δεν γίνεται λόγος για αποδεδειγμένο ρόλο της παρέμβασης στην διατροφή στην πρόληψη του παιδικού άσθματος σε καμία από τις προσφάτως δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες (GINA, PRACTALL, BTS) για το παιδικό άσθμα. Ασφαλώς, η ανεπάρκεια των δεδομένων δεν αποκλείει το ενδεχόμενο οι παρεμβάσεις στην διατροφή όντως να έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα στην πρόληψη των αλλεργικών νοσημάτων.

Χρειάζονται τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα από περισσότερες και καλά σχεδιασμένες μελέτες για να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα.

Θα είναι χρήσιμη η διεξαγωγή κατάλληλα σχεδιασμένης ποιοτικής έρευνας και στον Ελληνικό χώρο προκειμένου να επιβεβαιωθούν και να ερμηνευθούν οι ήδη υπάρχουσες παρατηρήσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-43.
2. Nicolaou N, Siddique N, Custovic A. Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization. *Allergy* 2005; 60: 1357-1360.
3. Devereux G. Early life events in asthma-diet. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 663-673.
4. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 3-14.
5. Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 502-507.
6. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 291-307.
7. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 99-110.
8. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121: 183-191.
9. Prescott SL, Tang ML. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: Summary of allergy prevention in children. *Med J Aust* 2005; 182: 464-467.
10. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003741.
11. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003664.
12. Host A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 1-4.
13. von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Grubl A, Wichmann HE, et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 718-725.
14. Alder EM, Williams FL, Anderson AS, Forsyth S, Florey Cdu V, van der Velde P. What influences the timing of the introduction of solid food to infants? *Br J Nutr* 2004; 92: 527-531.
15. Griffiths LJ, Tate AR, Dezateux C; Millennium Cohort Study Child Health Group. Do early infant feeding practices vary by maternal ethnic group? *Public Health Nutrition* 2007; 10: 957-964.
16. Mithrshahi S, Webb K, Almqvist C, Kemp AS. Adherence to allergy prevention recommendations in children with a family history of asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 355-362.

17. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Asthma and infant diet. *Arch Dis Child* 1983; 58: 48-51.
18. Wilson AC, Forsyth JS, Greene SA, Irvine L, Hau C, Howie PW. Relation of infant diet to childhood health: seven year follow up of cohort of children in Dundee infant feeding study. *Bmj* 1998; 316: 21-25.
19. Zutavern A, von Mutius E, Harris J, Mills P, Moffatt S, White C, et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child* 2004; 89: 303-308.
20. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, von Berg A, Diez U, Borte M, et al. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics* 2008; 121: e44-52.
21. Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994; 49:171-174.
22. Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, Skypala I, Bibaki-Liakou V, Tzanakis N, et al. Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete. *Thorax* 2007; 62: 677-683.
23. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, et al. Diet, wheeze, and atopy in school children in Menorca, Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 480-485.
24. Bacopoulou F, Veltsista A, Gika A, Lekea V, Priftis K, Bakoula Ch. Can we be optimistic for asthma in children and adolescents? Natural history and protective factors. (Submitted).
25. Antova T, Pattenden S, Nikiforov B, Leonardi GS, Boeva B, Fletcher T, et al. Nutrition and respiratory health in children in six Central and Eastern European countries. *Thorax* 2003; 58: 231-236.
26. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* 1997; 10: 6-12.
27. Wijga AH, Smit HA, Kerkhof M, de Jongste JC, Gerritsen J, Neijens HJ, et al. Association of consumption of products containing milk fat with reduced asthma risk in pre-school children: the PIAMA birth cohort study. *Thorax* 2003; 58: 567-572.
28. Marks GB, Mhrshahi S, Kemp AS, Tovey ER, Webb K, Almqvist C, et al. Prevention of asthma during the first 5 years of life: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 53-61.

Επαναχορήγηση φαρμάκου που συνδέεται με πρόκληση εξανθήματος

Μ. Μανουσάκης

Τα εξανθήματα είναι οι συχνότερες μορφές ανεπιθύμητων φαρμακευτικών αντιδράσεων στα παιδιά και αποτελούν συνήθως μια από τις κυριότερες αιτίες για την προσωρινή ή και τη μόνιμη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής. Υπολογίζεται ότι το 2,5% των παιδιών που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή και το 12% εκείνων που λαμβάνουν αντιβιοτική αγωγή εμφανίζουν εξανθήματα στη διάρκεια της θεραπείας τους.¹

Αν και τα φαρμακευτικά εξανθήματα δεν είναι πάντα σοβαρά και επικίνδυνα για τον ασθενή, η απόφαση για την επαναχορήγηση του φαρμάκου που συνδέεται με την πρόκληση εξανθήματος δεν είναι πάντα εύκολη και αποτελεί συχνά δίλημμα για τον θεράποντα ιατρό και αιτία λαθών ή και παραλείψεων για τον ασθενή. Έτσι, πολλές φορές το παιδί χαρακτηρίζεται «αλλεργικό» στο φάρμακο, η «διάγνωση» αναγράφεται στο βιβλιário υγείας και έμμεσα κοινοποιείται σε όλους τους μετέπειτα θεράποντες ιατρούς και το φάρμακο αποκλείεται από τις μελλοντικές επιλογές του ασθενή. Αυτό έχει ως συνέπεια τη μόνιμη χρήση εναλλακτικών φαρμάκων, δεύτερης ή και τρίτης επιλογής, το αυξημένο κόστος θεραπείας και -αν πρόκειται για αντιβιοτικό- τον κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών. Άλλες φορές πάλι, όταν πρόκειται για το φάρμακο εκλογής, για αναντικατάστατο για τη νόσο ή όταν το εξάνθημα έχει συνδεθεί στο παρελθόν και με άλλα φάρμακα της ίδιας ομάδας ή κατηγορίας, η αγωγή διακόπτεται οριστικά, η ιδέα εγκαταλείπεται και ο ασθενής χάνει το πλεονέκτημα μιας αποτελεσματικότερης θεραπείας.

Φυσικά τα πράγματα δεν είναι πάντα εύκολα και κυρίως δεν είναι το ίδιο απλά για όλες τις περιπτώσεις. Για το λόγο αυτό, η επαναχορήγηση ενός φαρμάκου που έχει συνδεθεί ή συνδέεται ενεργά με την πρόκληση εξανθήματος θα πρέπει να ακολουθεί συγκεκριμένες αρχές ασφάλειας και αποτελεσματικότητας και σε ορισμένες περιπτώσεις να εξατομικεύεται, με βάση το ιστορικό και τις ανάγκες του ασθενή.

Στη συνέχεια του κειμένου θα γίνει προσπάθεια προσέλασης του προβλήματος με επιλεκτική αναφορά στους 3 πιο αντιπροσωπευτικούς τύπους φαρμακευτικών εξανθημάτων στα παιδιά: το κηλιδοβλατιδώδες, το κνιδωτικό και το φυσαλλιδώδες εξάνθημα.

ΚΗΛΙΔΟΒΛΑΤΙΔΩΔΕΣ ΕΞΑΝΘΗΜΑ

Το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα² είναι ο συχνότερος τύπος φαρμακευτικού εξανθήματος στα παιδιά. Πρόκειται συνήθως για χαρακτηριστικό εξάνθημα, με τυπική κατανομή και μορφολογία. Οι εκδηλώσεις ποικίλουν και εκτείνονται από αμυδρές κηλίδες σε συρρέουσες ερυθρηματώδεις και κηλιδοβλατιδώδεις βλάβες. Τυπικά, οι βλάβες ξεκινούν από τον κορμό,

τον τράχηλο και τα άνω άκρα και εξαπλώνονται σταδιακά προς τα κάτω με ένα συμμετρικό τρόπο, χωρίς εντούτοις να προσβάλλουν τις παλάμες και τα έλματα. Εμφανίζονται όψιμα, συνήθως 8 έως 10 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας και αρκετές ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου και για τον λόγο αυτό χαρακτηρίζονται ως εξανθήματα μη-άμεσου τύπου.

Τα αντιβιοτικά, ιδιαίτερα τα β-λακταμικά και οι σουλφοναμίδες, είναι τα φάρμακα που ενέχονται στις περισσότερες περιπτώσεις κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος. Στην παθογένεια του εξανθήματος συμμετέχουν ανοσολογικοί μηχανισμοί, συνήθως κυτταρομεσολαβούμενης υπερευαισθησίας. Έχει δειχθεί ότι, ειδικά ευαισθητοποιημένα Τ-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα παράγονται στον οργανισμό, μεταναστεύουν από την περιφέρεια στο δέρμα, όπου διηθούν σημεία του δέρματος, ενεργοποιούνται και καταστρέφουν τα κερατινοκύτταρα.

Εντούτοις, η ταυτόχρονη παρουσία και διαφόρων άλλων παραγόντων, που μπορεί να σχετίζονται με συνυπάρχουσες καταστάσεις ή και με την ίδια την αγωγή, φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση του εξανθήματος. Οι παράγοντες αυτοί αποτελούν συχνά το απαραίτητο δεύτερο ερέθισμα για την ευόδωση της ανοσιακής απάντησης και την πρόκληση της βλάβης. Αντίθετα, η απουσία τους αποτρέπει την όποια ανοσιακή αντίδραση. Η κατάσταση είναι γνωστή ως θεωρία του κινδύνου και δικαιολογεί το γιατί πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν φαρμακευτικά εξανθήματα μόνο στη διάρκεια ενεργών καταστάσεων (λοίμωξη, φλεγμονώδης νόσος, λήψη κυτταροτοξικών φαρμάκων) και όχι στις περιόδους ύφεσης της νόσου ή της διακοπής της βασικής θεραπείας. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η περίπτωση της λοιμώδους μονοπυρήνωσης και της λοίμωξης με τον ιό Epstein-Barr όπου η χορήγηση αμοξικιλίνης ή και αμπικιλλίνης προκαλεί σχεδόν πάντα κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, πράγμα που δεν συμβαίνει μετά την ίαση της νόσου.

Στη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, ο συνήθης διαγνωστικός έλεγχος με δερματικές δοκιμασίες άμεσης και όψιμης υπερευαισθησίας (ενδοδερμικές και επιδερμικές) είναι αρνητικός και η ελεγχόμενη δοκιμασία χορήγησης του φαρμάκου για εύλογο χρονικό διάστημα (περίπου 5 ημέρες) δεν αναπαράγει την ίδια ή άλλη αντίδραση.

Έτσι, η επαναχορήγηση του φαρμάκου που συνδέεται με την πρόκληση κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος δεν είναι απαγορευτική. Η ελεγχόμενη χορήγηση του φαρμάκου στο σπίτι και η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενή για ανάλογο χρονικό διάστημα, είναι πολλές φορές αρκετή. Ο αλλεργιολογικός έλεγχος δεν είναι απαραίτητος εξ αρχής παρά μόνο αν εμφανισθεί εξάνθημα στην ελεγχόμενη επαναχορήγηση. Στην περίπτωση αυτή ο έλεγχος θα πρέπει να επεκταθεί και σε άλλα φάρμακα της ίδιας ομάδας. Η ενδονοσοκομειακή χορήγηση του ίδιου ή άλλου φαρμάκου, με μη-διασταυρούμενη αντιδραστικότητα, εξαρτάται από το είδος του φαρμάκου, την αναγκαιότητα του και τις υπάρχουσες εναλλακτικές λύσεις.

ΚΝΙΔΩΤΙΚΟ ΕΞΑΝΘΗΜΑ

Το κνιδωτικό εξάνθημα είναι το δεύτερο σε συχνότητα φαρμακευτικό εξάνθημα στα παιδιά και εκδηλώνεται κλινικά με τη μορφή της οξείας κνίδωσης ή και της αντίδρασης τύπου-ορονοσίας. Η κνίδωση χαρακτηρίζεται από ερυθηματώδεις και συχνά οιδηματώδεις βλάβες, με ή χωρίς κεντρική λεύκανση και έντονο κνησμό. Το μέγεθος ποικίλει και το σχήμα είναι γεωγραφικό ή και πολυκυκλικό. Οι βλάβες είναι παροδικές, διαρκούν λίγες ώρες και υποχωρούν αυτόματα ή μετά από συμπτωματική θεραπεία χωρίς να εγκαταλείπουν μετα-

φλεγμονώδη υπέρχρωση. Σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών μπορεί να συνυπάρχει και αγγειοοίδημα.

Τα συχνότερα φάρμακα που συνδέονται με την πρόκληση κνίδωσης στα παιδιά είναι τα αντιβιοτικά³ και τα μη-στερινοειδή αντιφλεγμονώδη. Ο μηχανισμός μπορεί να είναι αλλεργικός ή μη-αλλεργικός.

Τα β-λακταμικά αντιβιοτικά είναι η σημαντικότερη αιτία *οξείας αλλεργικής κνίδωσης* στα παιδιά. Για να συμβεί αυτό θα πρέπει να έχει προηγηθεί έκθεση στο φάρμακο ή στα παράγωγα του. Η ευαισθητοποίηση και η κλινική αλλεργία μπορεί να αφορούν είτε όλη την ομάδα (β-δακτύλιος), είτε επιλεκτικά ένα εξ αυτών (πλάγια άλυσος).⁴ Η αντίδραση αναπαράγεται συνήθως με πολύ μικρές δόσεις του φαρμάκου και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναφυλαξία. Στις περιπτώσεις αυτές ο ειδικός αλλεργιολογικός έλεγχος με δερματικές δοκιμασίες νυγμού είναι θετικός και η ελεγχόμενη δοκιμασία πρόκλησης αναπαράγει την ίδια ή και σοβαρότερη αντίδραση. Γενικά, η μη-ελεγχόμενη επαναχορήγηση του φαρμάκου δεν ενδείκνυται. Πλην όμως, όταν το φάρμακο είναι απαραίτητο ή δεν υπάρχουν αξιόπιστες εναλλακτικές λύσεις, η επαναχορήγηση με τη μέθοδο της ταχείας απευαισθητοποίησης όχι μόνο ενδείκνυται αλλά είναι ασφαλής και αποτελεσματική στα χέρια του ειδικού για την περίπτωση.

Τα μη-στερινοειδή αντιφλεγμονώδη είναι η συχνότερη αιτία *μη-αλλεργικής κνίδωσης* στα παιδιά. Ο μηχανισμός της κνίδωσης οφείλεται στην αναστολή της κυκλοοξεινάσης-1 (COX-1), στη διαταραχή του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος και στην αυξημένη παραγωγή λευκοτριενίων με αγγειοδιασταλτική δράση. Η δράση αυτή αφορά όλη την ομάδα των μη-στερινοειδών που χρησιμοποιούνται σήμερα ως αντιπυρετικά και ως αντιφλεγμονώδη στα παιδιά, διαφέρει όμως όσον αφορά την ένταση της, με την παρακεταμόλη να θεωρείται το φάρμακο με την ηπιότερη αναστολή της COX-1. Σε σπάνιες μόνο περιπτώσεις, μπορεί να ενέχεται IgE-μηχανισμός. Στις περιπτώσεις αυτές η αντίδραση είναι εκλεκτική και δεν αφορά τα υπόλοιπα μη-στερινοειδή αντιφλεγμονώδη.

Στις περισσότερες περιπτώσεις κνιδωτικού εξανθήματος μετά από λήψη μη-στερινοειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου ο έλεγχος με δερματικές δοκιμασίες νυγμού είναι αρνητικός και η ελεγχόμενη χορήγηση δεν αναπαράγει την αντίδραση. Έτσι, η επαναχορήγηση του ύποπτου φαρμάκου μπορεί να γίνει ελεγχόμενα, πιθανόν με υποστηρικτική θεραπεία, όπως για παράδειγμα με την παράλληλη χορήγηση αντιισταμινικού ή να αντικατασταθεί με άλλο που έχει ασθενέστερη ανασταλτική δράση στον COX-1 και άρα μικρότερη πιθανότητα εκδήλωσης κνιδωτικού εξανθήματος, όπως για παράδειγμα την παρακεταμόλη.

Η *αντίδραση τύπου ορονοσίας* χαρακτηρίζεται κλινικά από κνιδωτικό εξάνθημα, αρθραλγίες και χαμηλή πυρετική κίνηση. Εμφανίζεται περίπου 8-10 ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής και υποχωρεί αυτόματα σε 1 βδομάδα περίπου χωρίς περαιτέρω συνέπειες. Σε αντίθεση με την τυπική ορονοσία δεν παρατηρούνται λεμφαδενοπάθεια και πρωτεϊνουρία. Αν και θεωρείται αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου III, η παρουσία ελευθέρων ανοσοσυμπλεγμάτων στην κυκλοφορία δεν έχει επιβεβαιωθεί. Τα φάρμακα που συνδέονται με αντιδράσεις τύπου ορονοσίας είναι τα β-λακταμικά και κυρίως η κεφακλόρη, η κεφπροξίλη και η αμοξικιλίνη. Η επίπτωση της αντίδρασης τύπου ορονοσίας προκαλούμενης από κεφακλόρη υπολογίζεται σε 0,02-0,05% στα παιδιά γενικά και στο 1,1-3,4% των παιδιών που λαμβάνουν αγωγή. Οι περισσότερες αντιδράσεις συμβαίνουν σε παιδιά μικρότερα των 5-6 ετών. Αν και δεν είναι απαραίτητη η προηγηθείσα λήψη και η ευαισθητοποίηση για την εμφάνιση της αντίδρασης, συμβαίνει συνήθως μετά τη δεύτερη ή τρίτη φορά λήψης του αντιβιοτικού. Ο αλλεργιολογικός έλεγχος με δερματικές δοκιμασίες άμεσου και όψιμου

τύπου είναι συνήθως αρνητικός και η ελεγχόμενη δοκιμασία πρόκλησης δεν αναπαραγάγει την αντίδραση πάντα. Παρόλα αυτά και παρότι, σε αντίθεση με την ορονοσία, η αντίδραση δεν προσβάλλει ζωτικά όργανα όπως οι νεφροί, η επαναχορήγηση του φαρμάκου που συνδέεται με αντίδραση τύπου ορονοσίας αποφεύγεται στα παιδιά.

ΦΥΣΑΛΛΙΔΩΔΕΣ ΕΞΑΝΘΗΜΑ

Το φυσαλλιδώδες εξάνθημα είναι σπανιότερο στα παιδιά, η παρουσία του εντούτοις είναι πιθανόν να υποκρύπτει σοβαρές μορφές φαρμακευτικών αντιδράσεων,⁶ όπως είναι το σύνδρομο Steven's Johnson (SJ) και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN). Στις περιπτώσεις αυτές, εκτός από το δέρμα, προσβάλλονται επίσης και ορισμένοι βλεννογόνοι, ειδικά της στοματικής κοιλότητας, των επιπεφυκότων και των γεννητικών οργάνων. Πρόδρομα συμπτώματα, όπως πυρετός, κεφαλαλγία, κακουχία και κυνάγχη παρουσιάζονται στο 50% των ασθενών. Αρχικά οι βλάβες ομοιάζουν με αυτές του πολύμορφου ερυθήματος, γρήγορα εντούτοις γενικεύονται και εξελίσσονται σε φυσαλλίδες που σταδιακά διαρρηγνύονται. Η επιδερμίδα αποκολλάται και το δέρμα εμφανίζει κατά τόπους νεκρώσεις. Η έκταση της αποκόλλησης της επιδερμίδας διαφοροποιεί τα φυσαλλιδώδη εξανθήματα μεταξύ τους (σύνδρομο SJ <10%, σύνδρομο SJ-TEN 10-30%, TEN >30%) και παράλληλα καθορίζει τη βαρύτητα και την έκβαση τους.

Τα συχνότερα φάρμακα που ενοχοποιούνται στην πρόκληση σοβαρών δερματικών εξανθημάτων, όπως το SJ και η TEN, είναι τα αντιεπιληπτικά, οι σουλφοναμίδες, οι β-λακτάμες και τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Τυπικά, τα συμπτώματα ξεκινούν 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με το υπεύθυνο φάρμακο, αλλά είναι δυνατό να εμφανισθούν και νωρίτερα αν έχει προηγηθεί έκθεση στο φάρμακο και ευαισθητοποίηση.

Οι δερματικές δοκιμασίες όψιμης υπερευαισθησίας (patch test) μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση και στην ταυτοποίηση του αιτιολογικού παράγοντα, αν και τα αρνητικά αποτελέσματα δεν αποκλείουν την υπαιτιότητα του υπό εξέταση φαρμάκου. Η επαναχορήγηση του φαρμάκου που συνδέεται με φυσαλλιδώδες εξάνθημα και πολύ περισσότερο με σοβαρές δερματικές αντιδράσεις του τύπου του συνδρόμου SJ και της TEN αντενδείκνυται αυστηρά στα παιδιά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επαναχορήγηση ενός φαρμάκου που συνδέεται με πρόκληση εξανθήματος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων οι σημαντικότεροι είναι: ο τύπος και η παθογένεια του εξανθήματος, το είδος του φαρμάκου και ο βαθμός υπαιτιότητας του.

Η κατανόηση της παθογένειας των φαρμακευτικών εξανθημάτων,⁷ η σωστή στάθμιση των αναγκών και η γνώση της μεθοδολογίας επαναχορήγησης (ταχεία απευαισθητοποίηση) επιτρέπουν τις περισσότερες φορές την έναρξη ή και την ολοκλήρωση θεραπειών που υπό άλλες συνθήκες είναι απαγορευτικές για τον ασθενή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-1205.
2. Segal AR, Doherty KM, Leggott J, Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007; 120: 1082-1096
3. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999; 104: e45.
4. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E, et al. Is there cross-reactivity between penicillins and cephalosporins? *Am J Med* 2006; 119: 354.e11-354.e19.
5. Roujeau JC, Stern R. Medical progress: severe cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-1285.
6. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S637-S644.

Δοκιμασία βρογχοδιαστολής

Μ. Παπαδόπουλος, Κ. Πρίφτης

Οι λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού συστήματος αποτελούν πολύτιμο εργαλείο στη διαγνωστική προσέγγιση παιδιών με αναπνευστικά προβλήματα. Η εφαρμογή τους έχει θέση στην διάγνωση διαφόρων πνευμονικών νοσημάτων, την αξιολόγηση της βαρύτητας και την ανταπόκριση στην χορηγούμενη αγωγή. Τα τελευταία χρόνια, στα πλαίσια της προληπτικής παιδιατρικής και της μεγαλύτερης ενασχόλησης των παιδιών με τον αθλητισμό, οι λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού έχουν σε περιορισμένο βαθμό λάβει τον χαρακτήρα προληπτικού ελέγχου.¹⁻³

Η σπιρομετρία αποτελεί τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη από τις λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων και ίσως την χρησιμότερη, με βάση τις πληροφορίες που μας παρέχει. Πρόκειται για εξέταση που προϋποθέτει την συνεργασία του ασθενούς αποκλείοντας εξ ορισμού την δυνατότητα να εφαρμοστεί ως διαγνωστικό εργαλείο στην πρώτη παιδική ηλικία. Οι περιορισμοί που προκύπτουν από την ηλικία του μικρού ασθενούς έρχονται να προστεθούν στα προβλήματα που ανακύπτουν κατά την ερμηνεία και αξιολόγηση των δεδομένων λόγω των ιδιαιτεροτήτων του αναπτυσσόμενου πνεύμονα και των περιορισμένου αριθμού μελετών με τιμές αναφοράς στα παιδιά. Τα κριτήρια εξάλλου για τον χαρακτηρισμό των σπιρομετρικών δεδομένων ως αποδεκτών και αναπαραγώγιμων πηγάζουν από μελέτες σε ενηλίκους.⁴⁻⁸

Παρά τις δυσκολίες, η σπιρομετρία παραμένει αναπόσπαστο βοήθημα στην αξιολόγηση και παρακολούθηση του αναπνευστικού ασθενούς και ειδικά του παιδιού σχολικής ηλικίας με συμπτώματα ασθματικού τύπου. Το άσθμα χαρακτηρίζεται από την απόφραξη των αεραγωγών που μπορεί να εντοπιστεί με την σπιρομετρία και η απόφραξη στο έδαφος της βρογχικής υπεραπαντητικότητας σε μεγάλο βαθμό είναι αναστρέψιμη. Η αναστρεψιμότητα που θέτει και την διάγνωση της νόσου στον ασθενή με την ύποπτη συμπτωματολογία καταδεικνύεται μέσω της δοκιμασίας βρογχοδιαστολής.^{4,7-9}

Η δοκιμασία βρογχοδιαστολής στα παιδιά, όπως και στους ενηλίκους, ελέγχει τη βελτίωση των σπιρομετρικών δεικτών με την εισπνοή βρογχοδιασταλτικού, πέρα από τα επίπεδα που αναγνωρίζονται ως «αναμενόμενη διακύμανση». Η μεταβολή των σπιρομετρικών μεγεθών έχει διαγνωστική και κλινική σημασία.^{1,4,8} Στο κεφάλαιο που ακολουθεί θα παρουσιασθεί συνοπτικά η κλινική εφαρμογή της δοκιμασίας βρογχοδιαστολής.

ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ

Ορισμοί και τεχνική

Η σπιρομετρία αποτελεί εξέταση που μετρά πνευμονικούς όγκους και ροές σε συνάρτηση με τον χρόνο. Παρατίθενται τα κύρια μεγέθη που προκύπτουν από τη δυναμική

σπιρομετρία, καθώς επίσης τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα, για την καλύτερη κατανόηση του θέματος.^{1,2,4,8}

Βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (Forced Vital Capacity, FVC): είναι ο μέγιστος όγκος αέρα που εκπνέει ο ασθενής, με τη μέγιστη δυνατή προσπάθεια, ξεκινώντας από τη θέση της μέγιστης εισπνοής. Εκφράζεται σε λίτρα κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες θερμοκρασίας σώματος και ατμοσφαιρικής πίεσης (BTPS).

Βίαια εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in the 1st sec, FEV₁): είναι ο μέγιστος όγκος αέρα που εκπνέεται στο πρώτο sec κατά τη διαδικασία μιας βίαιας εκπνοής που ξεκινά από την θέση της μέγιστης εισπνοής και επίσης εκφράζεται σε λίτρα (σε συγκεκριμένες συνθήκες, BTPS).

Αναπνεόμενος όγκος (Tidal Volume, TV ή V_T): είναι ο όγκος αέρα που εισπνέεται ή εκπνέεται κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής.

Ολική πνευμονική χωρητικότητα (Total Lung Capacity, TLC): είναι ο όγκος του αέρα που περιέχεται στους πνεύμονες στο τέλος της μέγιστης εισπνοής.

Υπολειπόμενος όγκος (Residual Volume, RV): είναι ο όγκος που παραμένει στους πνεύμονες μετά το τέλος της μέγιστης εκπνοής.

Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (Functional Residual Capacity, FRC): είναι ο όγκος αέρα που παραμένει στους πνεύμονες μετά το τέλος της ήρεμης εκπνοής.

Οι ροές που μελετώνται και εκφράζονται ως όγκος στην μονάδα του χρόνου (L/sec) στα πλαίσια της δυναμικής σπιρομετρίας είναι συνήθως οι εξής:

Μέγιστη εκπνευστική ροή (Peak Expiratory Flow, PEF): είναι η μέγιστη ροή του αέρα που επιτυγχάνεται κατά τη βίαια εκπνευστική προσπάθεια μετά από τη μέγιστη εισπνοή.

Μέγιστη μεσοεκπνευστική ροή (Forced Expiratory Flow at mid-FVC, FEF₂₅₋₇₅ ή MEF₂₅₋₇₅ και FEF₅₀ ή MEF₅₀): Η FEF₂₅₋₇₅ αντιστοιχεί στη μέση εκπνευστική ροή στο τμήμα της καμπύλης ανάμεσα στο 25% και 75% της FVC, και η FEF₅₀ στο χρονικό σημείο κατά το οποίο έχει εκπνευστεί το 50% της FVC.^{1,4,13,14}

Τα απαιτούμενα χαρακτηριστικά του μηχανικού εξοπλισμού (σπιρομέτρου) για την παραγωγή αξιόπιστων, αποδεκτών και αναπαραγώγιμων αποτελεσμάτων κατά τη δοκιμασία FVC περιγράφονται αναλυτικά στο «ATS/ERS Task Force: Standardization of Lung Function Testing».⁴

Υπάρχουν τρεις διακριτές διαδοχικές φάσεις που είναι απαραίτητες για την ολοκλήρωση της διαδικασίας της εκπνευστικής σπιρομετρίας:^{1,4,10,11}

- 1) Απαιτείται η μέγιστη εισπνοή ώστε ο όγκος που θα περιέχεται στους πνεύμονες να αντιστοιχεί στην TLC.
- 2) Ακολουθεί απότομη και βίαια εκπνοή.
- 3) Η εκπνευστική προσπάθεια εξακολουθεί με την ίδια ένταση μέχρι να μηδενισθεί η εκπνοή (στο επίπεδο του RV).

Η ποιότητα του αποτελέσματος και ως εκ τούτου η αξιοπιστία του εξαρτάται απόλυτα από τις οδηγίες που έχει λάβει ο εξεταζόμενος πριν και κατά την διάρκεια της δοκιμασίας, την ικανότητα του εξεταστή να ασκήσει θετική επίδραση στον ασθενή και το επίπεδο συνεργασίας που μπορεί να πετύχει ο ίδιος ο εξεταζόμενος.

Η προετοιμασία περιλαμβάνει, πλην των οδηγιών, τη λήψη σύντομου ιστορικού αφού ο εξεταστής πρέπει να γνωρίζει τους λόγους που γίνεται η εξέταση και την φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει ο εξεταζόμενος. Μετράται στη συνέχεια το ακριβές ύψος και βάρος του ασθενούς για την εύρεση των αντίστοιχων τιμών αναφοράς. Προαπαιτούμενα για την σωστή σπιρομετρία είναι ακόμα η κατάλληλη θέση και η σωστή χρήση του επιστόμιου.

Ο ασθενής εισπνέει έως την θέση της TLC και αφού σταθεί για ένα δευτερόλεπτο αρχίζει χωρίς δισταγμό την βίαιη εκπνοή έως την στιγμή που νιώθει ότι δεν «έχει άλλο αέρα στους πνεύμονες του», ενώ ο εξεταστής συνεχίζει να τον ενθαρρύνει καθόλη την διάρκεια της διαδικασίας.^{4,8,10,11}

Απαιτούνται τουλάχιστον τρεις προσπάθειες. Εφόσον δεν είναι αποδεκτές υπάρχει η δυνατότητα να γίνουν συνολικά οκτώ. Οι προσπάθειες του ασθενούς θεωρείται *μη αποδεκτή* εάν σημειωθεί:^{4,8,12}

- βήχας ειδικά στο πρώτο δευτερόλεπτο της εκπνοής
- σύγκλειση της γλωττίδας
- πρώιμη διακοπή της εκπνοής
- μη ικανοποιητική προσπάθεια
- διαφυγή αέρα ή απόφραξη του επιστομίου.

Η διάρκεια της εκπνευστικής προσπάθειας στα παιδιά θα πρέπει να φτάνει τα 3 sec ή εφόσον διαρκεί λιγότερο, να μην παρατηρείται μεταβολή στο τελευταίο μέρος της καμπύλης όγκου-χρόνου.

Ικανοποιητική θεωρείται η αναπαραγωγιμότητα των αποτελεσμάτων εφόσον η διαφορά ανάμεσα στην υψηλότερη FVC και την αμέσως καλύτερη είναι μικρότερη του 5% ή 150 ml. Αντίστοιχη διαφορά θεωρείται ότι είναι αποδεκτή και ανάμεσα στις δύο μεγαλύτερες τιμές του FEV₁. Σε αντίθετη περίπτωση οι προσπάθειες συνεχίζονται, αλλά και σε περίπτωση που δεν επιτυγχάνεται η επιθυμητή επαναληψιμότητα μεταξύ των δοκιμασιών, η σπιρομετρία δεν απορρίπτεται. Στην παιδική ηλικία η επίτευξη της καλής επαναληψιμότητας των δεδομένων είναι συνάρτηση της ηλικίας του ασθενούς.^{4,12}

Η εκτίμηση του αποτελέσματος γίνεται εφόσον επιλεγούν οι υψηλότερες τιμές για την FVC και τον FEV₁, ακόμα και εάν δεν ανήκουν στην ίδια προσπάθεια. Το υψηλότερο άθροισμα FVC και FEV₁ θα αποτελέσει το κριτήριο για την επιλογή της σπιρομετρικής προσπάθειας από όπου θα μελετηθούν τα λοιπά μεγέθη που προκύπτουν, όπως οι ροές.^{4,13}

Τα αποτελέσματα

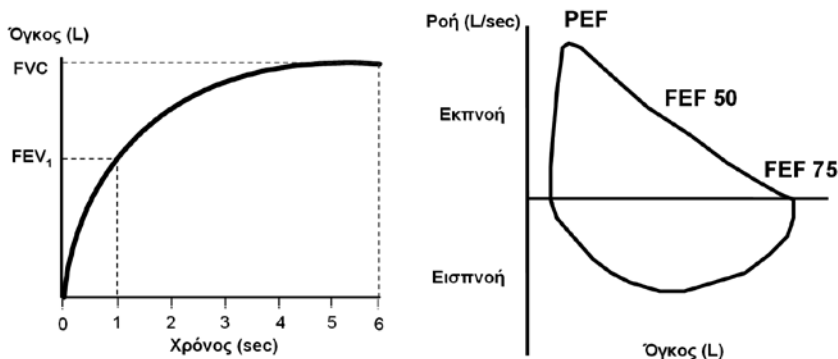
Η προσπάθεια του ασθενούς καταγράφεται με δύο τρόπους: πρώτον, με τον απόλυτο αριθμό σε λίτρα και ως ποσοστό των προβλεπόμενων τιμών, δεύτερον, γραφικά. Η γραφική απόδοση των δεδομένων γίνεται σε δύο καμπύλες: α) *ροής-όγκου* και β) *όγκου-χρόνου* (Εικόνα 1). Η καλή προσπάθεια του ασθενούς χαρακτηρίζεται από καμπύλη ροής – όγκου που ξεκινά απότομα, από εκπνευστική ροή που αυξάνεται ταχύτατα και από μέγιστη ροή που επιτυγχάνεται σχεδόν αμέσως μετά την έναρξη της δοκιμασίας. Η κατάληξη μιας τέτοιας καμπύλης πρέπει να εμφανίζει ομαλή ελάττωση της ροής μέχρι τον μηδενισμό της.

Οι πληροφορίες που αντλούμε από τα αριθμητικά δεδομένα και τις γραφικές παραστάσεις μπορούν να οδηγήσουν στην διάγνωση αποφρακτικού τύπου νοσήματος όπως είναι το άσθμα, περιοριστικής πνευμονοπάθειας ή μικτής νόσου.^{1,4,8,13,14}

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της σπιρομετρίας έχει στόχο την ενίσχυση ή απόρριψη της πιθανής διάγνωσης, όπως αυτή είχε τεθεί από το ιστορικό και τα ευρήματα της αντικειμενικής εξέτασης.

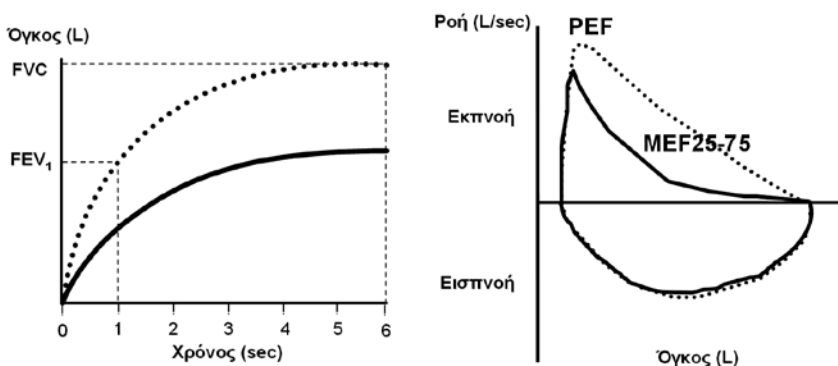
Η προσεκτική παρατήρηση των καμπυλών ροής- όγκου και όγκου-χρόνου δίνει πολύτιμες πληροφορίες για την ποιότητα της δοκιμασίας σε συνδυασμό με τα αριθμητικά



Εικόνα 1. Φυσιολογική σπιρομετρία. Στην 1α απεικονίζεται η καμπύλη του όγκου σε συνάρτηση με τον χρόνο με την χαρακτηριστική εικόνα του plateau, στην 1β η φυσιολογική καμπύλη ροής- όγκου. Απεικονίζονται ο FEV₁ και η PEF.

μεγέθη (Εικόνα 2). Αφού κριθεί η σπιρομετρία ως αποδεκτή σύμφωνα με τα κριτήρια που προαναφέρθηκαν προχωρούμε στην επιμέρους αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και την σύγκριση τους με τις αντίστοιχες προβλεπόμενες για την ηλικία το φύλο και τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του ασθενούς.^{1,4,8}

Η σπιρομετρική εικόνα που παίρνουμε σε αποφρακτική νόσο των πνευμόνων προκύπτει από την δυσανάλογη μείωση της μέγιστης ροής από το κατώτερο αναπνευστικό σε σχέση με τον μέγιστο όγκο αέρα που εκπνέει ο ασθενής. Υποδηλώνει την στένωση των αεραγωγών κατά την εκπνοή και χαρακτηρίζεται από την χαμηλή τιμή του λόγου FEV₁/FVC (<5^η Ε.Θ. της προβλεπόμενης τιμής). Οι τιμές που θεωρούνται φυσιολογικές στην παιδική ηλικία λόγω της μεγάλης ελαστικότητας που χαρακτηρίζει τον πνεύμονα στην περίοδο αυτή είναι >90% και οπωσδήποτε όχι <80%. Σε μερικές περιπτώσεις οι τιμές της FEV₁, FVC και του



Εικόνα 2. Χαρακτηριστική εικόνα σπιρομέτρησης από παιδί με άσθμα. Παρατηρείται η πτώση του FEV₁, της PEF, όπως και των μεσοεκπνευστικών ροών που οδηγούν στην χαρακτηριστική κοίλανση της καμπύλης ροής όγκου. Το εμβαδόν που περικλείεται ανάμεσα στις δύο καμπύλες με τη συνεχή και την διακεκομμένη μορφή γραμμής αντιπροσωπεύει τη μείωση του αερισμού λόγω της παγίδευσης αέρα στον πνεύμονα στα πλαίσια της απόφραξης.

κλάσματος FEV_1/FVC είναι φυσιολογικές και η προς τα κάτω απόκλιση παρατηρείται στο μέσο και τελευταίο τμήμα της καμπύλης ροής όγκου δίνοντας σε αυτό ένα χαρακτηριστικό κοίλο σχήμα. Στις περιπτώσεις αυτές οι FEF_{25-75} και FEF_{75} είναι περισσότερο επηρεασμένες υποδηλώνοντας την απόφραξη των μικρότερων αεραγωγών που λαμβάνει χώρα σε πρωιμότερα στάδια της αποφρακτικής νόσου. Σε επόμενο στάδιο αναμένεται η πτώση του FEV_1 με την προόδο της απόφραξης σε κεντρικότερους αεραγωγούς.^{1,4,8,12-15}

Στην ειδική περίπτωση όπου υπάρχει πτώση του FEV_1 και FVC , ενώ ο λόγος τους FEV_1/FVC είναι φυσιολογικός, οφείλουμε να ελέγξουμε την συνεργασία του ασθενούς και εφόσον αυτή είναι ικανοποιητική να σκεφτούμε την πνευμονοπάθεια περιοριστικού τύπου.^{8,15}

Η αξιολόγηση των εκπνευστικών ροών κατά την εκτίμηση μιας σπιρομετρίας γίνεται αφού έχει τεθεί η διάγνωση της αποφρακτικής νόσου από την σύγκριση των FEV_1 και FEV_1/FVC με τις τιμές αναφοράς. Οι χαμηλές τιμές στις ροές FEF_{25-75} και FEF_{75} αξιολογούνται με ιδιαίτερη προσοχή και υποδηλώνουν την ύπαρξη απόφραξης στους αεραγωγούς ειδικά στην περίπτωση που το πηλίκο FEV_1/FVC είναι οριακό.⁸ Εξάλλου, η βαρύτητα της απόφραξης εκτιμάται από την πτώση του FEV_1 ως ποσοστό επί της προβλεπόμενης τιμής και όχι από την τιμή του λόγου FEV_1/FVC .^{8,13,14}

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΟΛΗΣ

Η απόφραξη των αεραγωγών μπορεί να προκύψει από πληθώρα καταστάσεων που αφορούν ενδοαυλικά και εξωαυλικά αίτια, όπως επίσης και παθολογία στο τοίχωμα του αεραγωγού. Η απόφραξη μπορεί να είναι εντοπισμένη ή όχι, καθώς επίσης αναστρέψιμη, και μη. Η αναστρεψιμότητα της απόφραξης των αεραγωγών αυτόματα ή μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα του άσθματος.^{9,15}

Στον ασθματικό ασθενή η στένωση του αεραγωγού είναι το αποτέλεσμα πολλών διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών και ερμηνεύει μεγάλο κομμάτι της συμπτωματολογίας του παιδιού. Ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται η απόφραξη είναι η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών ως απάντηση σε μεσολαβητές (όπως τα λευκοτριένια) και νευροδιαβιβαστές (διέγερση μουςκαρινικών υποδοχέων). Οι λείες μυϊκές ίνες αποτελούν τον κύριο στόχο των βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων. Η απόφραξη των αεραγωγών επιδεινώνεται από το οίδημα του τοιχώματος που προκαλείται από την διαφυγή στο τριχοειδικό διαμέρισμα στα πλαίσια της χρόνιας φλεγμονής και απαντά καλύτερα στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Η υπερπαραγωγή βλέννης και ο σχηματισμός βλεννώδων βυσμάτων συμμετέχουν στη στένωση των αεραγωγών δρώντας ως ενδοαυλικό αίτιο απόφραξης.

Τέλος, η πάχυνση και αναδιαμόρφωση του τοιχώματος που οφείλεται σε δομικές αλλαγές μπορεί να δικαιολογήσει τη μη αναστρέψιμη απόφραξη που παρατηρείται μερικές φορές στους ασθματικούς σε προχωρημένα ειδικά στάδια της νόσου. Οι παραπάνω μηχανισμοί ευοδώνονται προϊούσης της χρόνιας φλεγμονής του αναπνευστικού καθώς η υποκείμενη φλεγμονή συντηρεί την βρογχική υπεραπαντητικότητα που με την σειρά της διευκολύνει την πρόκληση στένωσης των αεραγωγών.⁹

Η κατάδειξη της αναστρεψιμότητας των αεραγωγών μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού μαζί με τα κλινικά δεδομένα και τις παραμέτρους που προκύπτουν από την σπιρομετρία προ βρογχοδιαστολής αποτελεί σημαντική βοήθεια για τη διάγνωση του άσθματος, όπως επίσης την παρακολούθηση της νόσου και την ανταπόκριση στην χορηγούμενη αγωγή.^{4,9,15}

Η τεχνική

Η επιλογή της φαρμακευτικής ουσίας που θα χορηγηθεί, η δοσολογία και ο τρόπος χορήγησης δεν προκύπτει για τα παιδιά από κάποια ομοφωνία. Στην διαδικασία αναζήτησης της αναστρεψιμότητας της απόφραξης με την δοκιμασία βρογχοδιαστολής ο ασθενής δεν πρέπει να έχει λάβει φάρμακα προ της σπироμετρίας. Η χρήση β_2 -αγωνιστών βραχείας δράσης και τα αντιχολινεργικά δεν πρέπει να έχουν χορηγηθεί το προηγούμενο 4ωρο. Οι β_2 -αγωνιστές μακράς δράσης δεν χορηγούνται το προηγούμενο 12ωρο. Στην περίπτωση εφήβων που είναι καπνιστές θα πρέπει να απέχουν από το κάπνισμα για τουλάχιστον μία ώρα προ και καθόλη τη διάρκεια της διαδικασίας.^{4,8,12}

Τα βήματα που ακολουθούνται είναι τα ακόλουθα:

1. Ο ασθενής έχει εκτελέσει την σπироμετρία και σημειώνονται οι τιμές του FEV_1 , της FVC και της PEF.
2. Χορήγηση βρογχοδιασταλτικού. Επειδή στόχος της δοκιμασίας αποτελούν οι λείες μυϊκές ίνες, οι φαρμακευτικές ουσίες που μπορούν να χορηγηθούν είναι οι β_2 -αγωνιστές ταχείας δράσης ή αντιχολινεργικός παράγοντας. Προτιμάται η πρώτη λύση και συνήθως χορηγούμε σαλβουταμόλη μέσω εισπνοών. Η δόση είναι 100 μg ανά εισπνοή και δίνονται 2-4 επαναλήψεις μέσω αεροθαλάμου για την καλύτερη εναπόθεση του φαρμάκου με μεσοδιαστήματα των 30 sec. Ο ασθενής μετά από κάθε εισπνοή κρατά την αναπνοή του για λίγα sec και στην συνέχεια κάνει ήρεμη εκπνοή με την μύτη. Κάποια κέντρα χορηγούν τον β_2 -αγωνιστή με νεφελοποιητή (σαλβουταμόλη 5,0 mg). Στην περίπτωση που χορηγηθεί αντιχολινεργική ουσία, χρησιμοποιούμε συνήθως βρωμιούχο ιπρατρόπιο σε συνολική δόση 160 μg (4 X 40 μg).
3. Επαναλαμβάνεται η σπироμετρία 15 min μετά την χορήγηση του β_2 -αγωνιστή και 30 min μετά την εισπνοή του ταχέως δρώντος αντιχολινεργικού.^{4,8}

Ερμηνεία και αξιολόγηση αποτελέσματος

Η μεταβλητότητα στην απάντηση στο χορηγούμενο βρογχοδιασταλτικό μπορεί να παρατηρηθεί τόσο μεταξύ φυσιολογικών ατόμων, όσο και μεταξύ αναπνευστικών ασθενών, όπως επίσης και σε πολλαπλές μετρήσεις στο ίδιο άτομο σε διαφορετικούς χρόνους. Η απάντηση στη βρογχοδιαστολή ακόμα και σε φυσιολογικά άτομα, σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι κάποιοι ασθματικοί ασθενείς μπορεί να μη βελτιώνουν τις λειτουργικές παραμέτρους μετά την χορήγηση βρογχοδιασταλτικού, δυσκολεύει την ερμηνεία και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Πολλοί ειδικοί συνιστούν να επαναλαμβάνεται η δοκιμασία στον ίδιο ασθενή μετά από κλινική δοκιμή 2-8 εβδομάδων.^{8, 12-15}

Το πρώτο βήμα στην αξιολόγηση του αποτελέσματος της δοκιμασίας βρογχοδιαστολής είναι να καθοριστεί εάν η μεταβολή είναι μεγαλύτερη από εκείνη που παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό. Στα υγιή παιδιά η οροφή για τα 95% όρια αξιοπιστίας για την απάντηση στη βρογχοδιαστολή κυμαίνονται από 9-11% της προβλεπόμενης τιμής. Στις μελέτες παρουσιάζεται η τάση να είναι μεγαλύτερη η μεταβολή των σπироμετρικών δεικτών όσο μικρότερες είναι οι βασικές τιμές των FEV_1 και FVC ανεξάρτητα εάν η απάντηση υπολογίζεται ως μεταβολή της απόλυτης τιμής ή ως ποσοστό επί της βασικής τιμής.^{1,8,12}

Οι τρόποι παρουσίασης της απάντησης στη βρογχοδιαστολή είναι τρεις: 1) ως απόλυτη μεταβολή, 2) ως ποσοστό επί της βασικής τιμής και 3) ως ποσοστό επί της προβλεπόμενης τιμής. Ο πλέον αξιόπιστος υπολογισμός θεωρείται ο τρίτος. Το μειονέκτημα της υιοθέτησης στα παιδιά του κριτηρίου της απόλυτης μεταβολής του FEV_1 προ και μετά τη βρογχοδια-

στολή είναι η συσχέτιση της διαφοράς με το ύψος και την ηλικία του μικρού ασθενούς. Η απάντηση άλλωστε μέσω της δεύτερης μεθόδου εξαρτάται από την βασική τιμή του FEV₁. Παρόλα αυτά στα παιδιά συχνότερα χρησιμοποιούμενος είναι ο δεύτερος όπου η μεταβολή υπολογίζεται ως ποσοστό επί της βασικής τιμής.^{8,12,16}

Χρησιμοποιώντας την σύγκριση με την βασική τιμή, για να χαρακτηριστεί η δοκιμασία ως θετική θα πρέπει η αύξηση του FEV₁ ή και της FVC να είναι της τάξης του 12% ή >200 ml. Σε σοβαρές περιπτώσεις μικρές απόλυτες μεταβολές οδηγούν σε υψηλές ποσοστιαίες διαφορές. Σε τέτοιες καταστάσεις αναζητείται το κριτήριο των 200 ml. Εξάλλου, στην αξιολόγηση θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στις καμπύλες ροής-όγκου προ και μετά τη χορήγηση του φαρμάκου γιατί πρέπει να είναι καλή η προσπάθεια του ασθενούς και στις δύο δοκιμασίες ώστε να μην υπερεκτιμηθεί η μεταβολή (Εικόνα 3).^{8,9,12-14}

Ο τύπος υπολογισμού της εκατοστιαίας μεταβολής του FEV₁ ή όποιου άλλου μεγέθους εξετάζουμε είναι ο ακόλουθος:¹

$$\% \text{ μεταβολή} = \frac{\text{FEV}_1 \text{ μετά} - \text{FEV}_1 \text{ προ}}{\text{FEV}_1 \text{ προ}} \times 100$$

Μεταβολές κάτω του 8% ή <150 ml θεωρούνται ως μη αξιολογήσιμες. Εντούτοις, παρότι η δοκιμασία εκτιμήθηκε ως αρνητική, μπορεί η (κλινική) ελάττωση του υπεραερισμού να υποδηλώνει θετική απάντηση. Σε καμία περίπτωση η ανεπαρκής απάντηση στην βρογχοδιαστολή δεν αποκλείει τη βελτίωση της συμπτωματολογίας από την χορήγηση βρογχοδιασταλτικών.^{8,12-14}

Η αξιολόγηση της μεταβολής δεικτών όπως η FEF₂₅₋₇₅ είναι προβληματική γιατί η τιμή της εξαρτάται από την FVC. Η μεταβολή της FVC μετά τη βρογχοδιαστολή αυτομάτως καθιστά τα μεγέθη της FEF₂₅₋₇₅ προ και μετά την χορήγηση του β₂-αγωνιστή μη συγκρίσιμα. Ωστόσο, η αύξηση της FEF₂₅₋₇₅ κατά 25-30%, εφόσον η FVC παραμένει αμετάβλητη, θεωρείται ως θετική απάντηση.^{1,8,12,17}

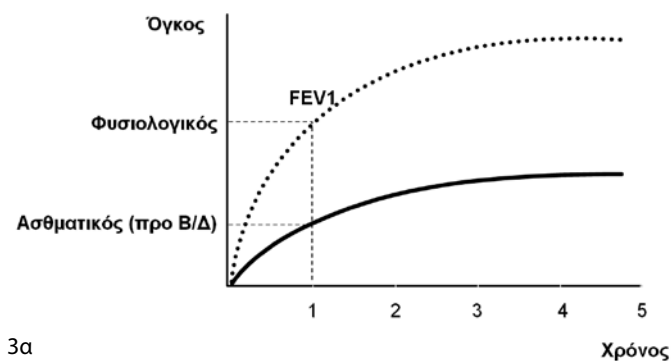
Παρόμοια δυσκολία στην εκτίμηση της βρογχοδιαστολής προκύπτει από την αξιολόγηση του πηλίκου FEV₁/FVC, όπως και των ροών σε συγκεκριμένα κλάσματα της FVC εάν μεταβληθεί μετά την βρογχοδιαστολή η διάρκεια της εκπνοής.⁸ Η PEF εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την προσπάθεια και υπάρχει μεγάλη διακύμανση των φυσιολογικών τιμών της, ωστόσο η θετική μεταβολή μετά την χορήγηση β₂-αγωνιστή κατά 20% ή >60 L/sec καθιστά θετική την δοκιμασία.⁹

Τέλος, η αποκλειστική αύξηση της FVC >12% ή >200 ml, εφόσον και πάλι δεν έχει μεταβληθεί η διάρκεια της εκπνοής, υποδηλώνει θετική βρογχοδιαστολή (Εικόνα 3β). Αυτό ερμηνεύεται από την παρατήρηση ότι οι επαναλαμβανόμενες βαθείς εισπνοές τείνουν να μειώσουν την διάμετρο του αυλού του αεραγωγού.^{8,14}

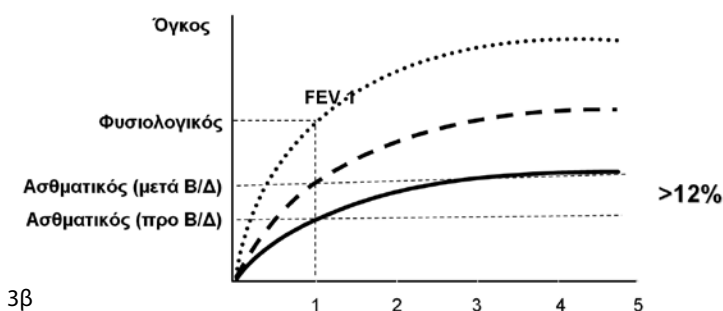
Με την αποδοχή ότι η παρατηρούμενη βελτίωση των σπιρομετρικών μεγεθών είναι μεγαλύτερη από την τυχαία παρατηρούμενη μεταβλητότητα θα πρέπει να καθοριστεί εάν έχει και κλινική σημασία για τον καθορισμό της αγωγής.^{4,8}

Στην περίπτωση της αρνητικής δοκιμασίας θα πρέπει να δοκιμαστεί η επανάληψη μετά από 2-8 εβδομάδες αγωγής αφού θα έχουν υποχωρήσει το οίδημα του τοιχώματος των αεραγωγών και οι εκκρίσεις των βρόγχων με τον έλεγχο της χρόνιας φλεγμονής. Προφανώς, η δοκιμασία μπορεί να είναι αρνητική λόγω ύφεσης της ίδιας της νόσου.

Υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών με άσθμα όπου η βελτίωση με τη χορήγηση του β₂-αγωνιστή είναι εμφανέστερη όταν ο ασθενής αναπνέει στο επίπεδο του TV γιατί οι βαθείς



3α



3β

Εικόνα 3. Παράσταση της δοκιμασίας βρογχοδιαστολής. Στην εικόνα 3α φαίνεται η παθολογική καμπύλη ροής όγκου που υπολείπεται της φυσιολογικής. Στην εικόνα 3β απεικονίζεται η μεταβολή μετά την χορήγηση βρογχοδιαστολής με την βελτίωση των σπироμετρικών δεικτών. Παρά τη βελτίωση, οι παράμετροι συνεχίζουν να υπολείπονται του φυσιολογικού.

εισπνοές οδηγούν στην μείωση της διαμέτρου του αεραγωγού.^{8,9,12-14}

Η κλινική βελτίωση του ασθματικού ασθενούς μετά την χορήγηση βρογχοδιαστολής, ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα της δοκιμασίας, δικαιολογείται και από την ελάττωση του παγιδευμένου αέρα στον πνεύμονα και την μείωση της FRC με την συνοδό αύξηση της εισπνευστικής χωρητικότητας και τη επακόλουθη ανάπαυση των αναπνευστικών μυών (άρα υποχώρηση του αισθήματος δύσπνοιας και εργώδους αναπνοής).^{8,14}

Τέλος, διαφορετικός, πληθυσμός ασθενών είναι οι πάσχοντες από κυστική ίνωση και κατά επέκταση από βρογχεκτασίες, στα πλαίσια χρόνιας πυώδους βρογχίτιδας. Τα παιδιά της ομάδας αυτής παρουσιάζουν πολύ συχνά βρογχική υπεραπαντητικότητα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, με αρκετές διαφορές από το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο του άσθματος.^{18,29}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σπироμετρία και η δοκιμασία βρογχοδιαστολής αποτελούν πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο για τα παιδιά ηλικίας με αναπνευστικά προβλήματα ικανά να συνεργαστούν για την εκτέλεση της εξέτασης. Δεν αποτελούν αποκλειστικό οδηγό για την διάγνωση του άσθματος, αποτυπώνουν το επίπεδο της αναπνευστικής λειτουργίας μία δεδομένη χρονική στιγμή. Είναι χρήσιμο να επαναλαμβάνονται σε τακτά διαστήματα για την παρακολούθηση του ασθενή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ανθρακόπουλος Μ. Η σπιρομετρία στην παιδιατρική πράξη: Η ερμηνεία των ευρημάτων. Σε: Τσανάκας Ι. (επιμέλεια). Η σπιρομετρία στην παιδιατρική πράξη. Μονογραφία Τευχος 1. Αθήνα: 2001. σ. 67-78.
2. Πρίφτης ΚΝ, Δουρίδας ΠΝ. Λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων στο άσθμα. Σε: Τόμος Πρακτικών 7^{ης} Ημερίδας Παιδιατρικών Αναπνευστικών Παθήσεων. Πεντέλη: 1998. σ. 98-106
3. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 153-161.
4. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
5. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
6. Quanjer PH (ed). Standardized lung function testing. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests. European Community for Coal and Steel. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19 (Suppl. 5): 1-95.
7. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volume and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl. 16): 5-40.
8. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-968.
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (revised 2006). Global Initiative for Asthma (GINA) 2006. (<http://www.seicap.es/documentos/archivos/GINA2006general.pdf>)
10. Wanger J, Clausen J L, Coates A, Pedersen O F, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511-522.
11. American Thoracic Society. Lung Function Testing: Selection of Reference Values and Interpretative Strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-1218.
12. Eber E, Zach M. Spirometry: Volume-Time and Flow-Volume Curves. In: Hammer J, Eber E (eds): *Paediatric Pulmonary Function Testing*. Prog Respir Res. vol 33. Basel: Karger; 2005. p. 94-102.
13. Enright PL, Studnicka M, Zielinski J. Spirometry to detect and manage chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the primary care setting. In: Gosselink R., Stam H. (eds). *European Respiratory Monograph. Lung Function Testing*. Vol 10, 2005. p. 3-14.
14. Hyatt R., Scanlon P, Nakamura M. Spirometry: Dynamic Lung Volumes. Interpretation of Pulmonary Function Tests. A Practical Guide. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 5-27.
15. Bask P, Straub D, Wildhaber J. Childhood Asthma and Wheezing Disorders. Hammer J, Eber E (eds): *Paediatric Pulmonary Function Testing*. Prog Respir Res. vol 33. Basel: Karger; 2005. p. 204-214.
16. Brand PL, Quanjer PH, Postma DS, Kerstjens HA, Koeter GH, Dekhuijzen PN, et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 1992; 47: 429-436.
17. Zapletal A, Chalupova J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 200-207.
18. Weinberger M. Airway reactivity in patients with CF. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 77-85.
19. Priftis KN, Anthracopoulos MB, Mermiri D, Papadopoulou A, Xepapadaki P, Tsakanika C, et al. Bronchial hyperresponsiveness, atopy, and bronchoalveolar lavage eosinophils in persistent middle lobe syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41: 805-811.

Αντιασθματική αγωγή στα πρώτα δύο χρόνια της ζωής. Ναι

Φ. Κυρβασίλης

Η διάγνωση του άσθματος γίνεται με βάση την κλινική εκδήλωση επαναλαμβανόμενων επεισοδίων απόφραξης των αεροφόρων οδών, στο ενδιάμεσο των οποίων παρουσιάζονται συμπτώματα αυξημένης αντιδραστικότητας των βρόγχων στους διάφορους εκλυτικούς παράγοντες όπως η άσκηση, η έκθεση στα αλλεργιογόνα και οι ιογενείς λοιμώξεις.¹

ΤΟ ΑΣΘΜΑ ΣΤΑ ΠΡΩΤΑ ΧΡΟΝΙΑ ΖΩΗΣ

Η εφαρμογή του ορισμού αυτού στα πρώτα χρόνια της ζωής παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Ποσοστό έως και 50% των παιδιών κάτω των τριών ετών, μπορεί να παρουσιάσουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο συριγμού.¹ Επίσης μεγάλο ποσοστό παιδιών που δεν έχουν ατοπική προδιάθεση παρουσιάζουν επεισόδια συριγμού στα πλαίσια ιογενών λοιμώξεων, κλινική οντότητα που χαρακτηρίζουμε ως «ιογενή βρογχόσπασμο», είναι παροδική και υποχωρεί μετά τα πέντε χρόνια της ζωής.¹ Από την άλλη πλευρά βρέφη με υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού και ιδιαίτερα τα ατοπικά παιδιά έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν επίμονο άσθμα στην εφηβεία τους.³ Ενώ η εμφάνιση σοβαρών επεισοδίων συριγμού ιδιαίτερα μετά από λοιμώξεις από RSV ή ρινοϊό, στη βρεφική ηλικία σχετίζεται με τη μετέπειτα πρόγνωση.^{4,5}

Στην καθημερινή κλινική πράξη είναι συχνά δύσκολο να διακρίνουμε εκείνα τα βρέφη με την εικόνα της αλλεργικής φλεγμονής στο βρογχικό δένδρο, που θα χαρακτηρισθούν ως ασθματικά. Βρογχοσκοπική μελέτη για την αναζήτηση αυξημένου πάχους της βασικής μεμβράνης και ηωσινοφιλικής φλεγμονής, ευρημάτων που παρατηρούνται σε παιδιά και ενήλικους με άσθμα, δεν παρατηρήθηκαν σε μικρό αριθμό βρεφών με αναστρέψιμη απόφραξη των βρόγχων.⁶ Οι ίδιοι όμως ερευνητές διαπίστωσαν ηωσινοφιλική φλεγμονή σε παιδιά 1-3 ετών με βεβαιωμένα επεισόδια συριγμού σε σύγκριση με ομάδα μαρτύρων.⁷ Επίσης έθεσαν τη διάγνωση του άσθματος σε 19/47 παιδιά ηλικίας 7-58 μηνών με υποτροπιάζοντα συριγμό, μετά από ενδελεχή παρακλινικό έλεγχο που περιλάμβανε CT θώρακος, pHμετρία και βρογχοσκόπηση.⁸ Φαίνεται λοιπόν ότι αν και δυσχερής η διάγνωση του άσθματος στα πρώτα δύο χρόνια της ζωής είναι υπαρκτή. Έτσι στην πρόσφατη διεθνή ομοφωνία PRAC-TALL για την διάγνωση και αντιμετώπιση του άσθματος στα παιδιά, χαρακτηρίζεται ως ασθματικό ένα παιδί έως δύο ετών αν παρουσιάζει τουλάχιστον 3 επεισόδια επιβεβαιωμένα αναστρέψιμης απόφραξης των βρόγχων στο διάστημα των τελευταίων 6 μηνών.¹

Η ΑΝΤΙΑΣΘΜΑΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Στην καθημερινή κλινική πρακτική θεωρείται δεδομένο ότι για να επιβεβαιωθεί η αναστρεψιμότητα της απόφραξης των βρόγχων θα χορηγηθεί αντιασθματική αγωγή. Αν και μετα-ανάλυση της βιβλιοθήκης Cochrane υποστηρίζει ότι δεν υπάρχει σαφής ωφέλεια από τη χρήση των β_2 -αγωνιστών στην ηλικία αυτή⁹ υπάρχουν αναφορές που θεωρούν ότι βοηθούν.^{10,11} Το ίδιο ισχύει και για τη χορήγηση του συνδυασμού β_2 -αγωνιστή βραχείας δράσης με βρωμιούχο ιπρατρόπιο, η χρήση του οποίου στα πρώτα χρόνια της ζωής παρότι δεν έχει επαρκή βιβλιογραφική κατοχύρωση, φάνηκε ότι βελτίωσε την κλινική βαθμολογία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά το πρώτο 24ωρο της χορήγησής του, και οι γονείς των παιδιών κατέγραψαν βελτίωση των συμπτωμάτων.¹² Ο βαθμός της ευενδοτότητας των αεροφόρων οδών αποτελεί σημαντική παράμετρο για τον περιορισμό της ευεργετικής επίδρασης των βρογχοδιασταλτικών σε επιλεγμένα περιστατικά μικρών παιδιών.¹³ Στην καθημερινή κλινική πράξη ο Παιδίατρος έχει τη δυνατότητα να επιλέξει τους μικρούς ασθενείς που θα βοηθηθούν άμεσα αφού δοκιμάσει τη χορήγηση των βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων για περιορισμένο διάστημα 1-2 ημερών.

Εισπνεομένα κορτικοστεροειδή

Η χρήση των εισπνεομένων κορτικοστεροειδών έχει μελετηθεί εκτεταμένα στην ηλικία αυτή. Έτσι οι Chavasse και συν¹⁴ διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικά μικρότερο αριθμό ημερών χωρίς συμπτώματα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε 52 βρέφη με επίμονο συριγμό και ατοπική προδιάθεση που έλαβαν φλουτικαζόνη 200 μg /ημέρα. Παρόμοια ήταν τα συμπεράσματα των Terper και συν¹⁵ που χορήγησαν επίσης φλουτικαζόνη για 6 μήνες σε 26 ατοπικά παιδιά <2 ετών, ενώ οι ερευνητές αυτοί διαπίστωσαν επίσης βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας των παιδιών όπως μετρήθηκε με την VmaxFRC. Ως προς την βελτίωση της αλλεργικής φλεγμονής έτσι όπως μπορεί να μετρηθεί με το eNO (εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου), οι Moeller και συν¹⁶ κατέγραψαν στατιστικά σημαντική πτώση του eNO σε 31 παιδιά μέσης ηλικίας 12 μηνών, τα οποία έλαβαν φλουτικαζόνη 200 μg /ημέρα για διάστημα ενός μηνός. Τέλος, οι Bisgaard και συν¹⁷ σε πολυκεντρική προοπτική μελέτη 237 παιδιών ηλικίας 1-3 ετών με υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού, διαπίστωσαν κλινική βελτίωση με τη χορήγηση φλουτικαζόνης 200 μg /ημέρα για διάστημα 3 μηνών. Το μεγαλύτερο ποσοστό παιδιών που βελτιώθηκε με τη χορήγηση των εισπνεομένων κορτικοστεροειδών, όπως προκύπτει από τα παραπάνω δεδομένα αφορά παιδιά με ατοπική προδιάθεση στο ατομικό ή το οικογενειακό τους ιστορικό. Για το λόγο αυτό η ομοφωνία της PRACTALL προτείνει την ευκολότερη χρήση των εισπνεομένων κορτικοστεροειδών στα παιδιά ηλικίας 0-2 ετών με ενδείξεις ατοπίας ή αλλεργίας στο ατομικό ιστορικό.¹

Ανταγωνιστές λευκοτριενίων

Οι ανταγωνιστές των λευκοτριενίων και πιο συγκεκριμένα η μοντελουκάστη ως ο μόνος αντιλευκοτριενικός παράγοντας με δυνατότητα χορήγησης στην παιδική ηλικία, έχει μελετηθεί σε περιορισμένο αριθμό παιδιών της ηλικίας αυτής. Σε προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη η χορήγηση μοντελουκάστης 4 mg /ημέρα σε 24 παιδιά ηλικίας 10-24 μηνών με υποτροπιάζοντα συριγμό, ατοπία και θετικό οικογενειακό ιστορικό άσθματος, βελτίωσε σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την αναπνευστική λειτουργία ($\text{FEV}_{0,5}$) που μετρήθηκε με τη μέθοδο της θωρακικής συμπίεσης, μείωσε το eNO και βελτίωσε τη βαθμολογία των ασθματικών συμπτωμάτων που καταγράφονταν καθημερινά.¹⁸

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διάγνωση του άσθματος στα δύο πρώτα χρόνια της ζωής και η διαφορική του διάγνωση από άλλες παθήσεις όπως η κυστική ίνωση, οι συγγενείς δυσπλασίες των πνευμόνων, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, το σύνδρομο δυσκινησίας των κροσσών και άλλες καταστάσεις, απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή από τον θεράποντα ιατρό. Υπάρχει όμως ως κλινική οντότητα σε σημαντικό ποσοστό παιδιών με υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού και απαιτείται υψηλή διακριτική ικανότητα για την επιλογή των μικρών ασθενών που πραγματικά μπορούν να βοηθηθούν από την χορήγηση αντιασθματικής αγωγής. Παράμετροι όπως οι ανατομικές ιδιαιτερότητες (ευενδοτότητα αεροφόρων οδών) και η μη πλήρης ανάπτυξη των πνευμόνων, το παθητικό κάπνισμα και ιδιαίτερα το κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη, ο ρόλος των αναπνευστικών λοιμώξεων όπως από τον RSV και τους ρινοϊούς, φαίνεται ότι επιδρούν και ίσως να περιορίζουν την αποτελεσματικότητα της αντιασθματικής αγωγής σε αυτήν την ηλικία.¹⁹ Παρόλα αυτά, όπως φάνηκε πιο πάνω, υπάρχουν ικανά βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν την πρακτική της χορήγησης αντιασθματικών φαρμάκων σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών από τους Παιδιάτρους που προσπαθούν να ανακουφίσουν το ποσοστό εκείνο των μικρών ασθενών που διατηρεί το δικαίωμα να ωφεληθεί από την βοήθεια που θα του προσφέρει η αντιασθματική αγωγή.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gøtz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5-34.
2. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Haloncn M, Morgan WJ, Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
3. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gröber C, Wahn U. Perennial allergen sensitization early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368: 763-770.
4. Devulapalli CS, Carlsen KC, Heland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by two years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax* 2008; 63: 8-13.
5. Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1105-1110.
6. Saglani S, Malmstrøm K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 722-727.
7. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodelling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 858-864.
8. Saglani S, Nicholson AG, Scallan M, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Payne DN, et al. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? *Eur Respir J* 2006; 27: 29-35.
9. Chavasse R, Seddon P, Bara A, McKean M. Short acting beta agonists for recurrent wheeze in children under 2 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002873.
10. Conner WT, Dolovich MB, Frame RA, Newhouse MT. Reliable salbutamol administration in 6-36-month-old children by means of a metered dose inhaler and Aerochamber with mask. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6: 263-267.
11. Kraemer R, Frey U, Sommer CW, Russi E. Short-term effect of albuterol, delivered via a new auxiliary

- device, in wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 347-351.
12. Everard ML, Bara A, Kurian M, N'Diaye TM, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD001279.
 13. Hofhuis W, van der Wiel EC, Tiddens HA, Brinkhorst G, Holland WP, de Jongste JC, et al. Bronchodilation in infants with malacia or recurrent wheeze. *Arch Dis Child* 2003; 88: 246-249.
 14. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Richter H, Hilliard T, Seddon P. Persistent wheezing in infants with an atopic tendency responds to inhaled fluticasone. *Arch Dis Child* 2001; 85: 143-148.
 15. Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, Vidaurreta SM, Maffey AF. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 587-590.
 16. Moeller A, Franklin P, Hall GL, Turner S, Straub D, Wildhaber JH, et al. Inhaled fluticasone dipropionate decreases levels of nitric oxide in recurrently wheezy infants. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 250-255.
 17. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 126-131.
 18. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL, et al. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 289-294.
 19. Gold DR, Fuhlbrigge AL. Inhaled corticosteroids for young children with wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 2058-2060.

Αντιασθματική αγωγή σε επεισόδια βήχα και συριγμού σε βρέφη μέχρι 2 ετών: Όχι

Π. Ξεπαπαδάκη

Το άσθμα, η πιο συχνή χρόνια φλεγμονώδης νόσος της παιδικής ηλικίας, συχνά εκδηλώνεται για πρώτη φορά στην προσχολική ηλικία, ενώ το περίπου 50% των παιδιών εμφανίζουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο συριγμού τα πρώτα 6 χρόνια της ζωής τους. Ο επιπολασμός του αναφερόμενου, σύμφωνα με ερωτηματολόγια, άσθματος στις ΗΠΑ στις ηλικίες των 0 - 4 ετών έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, από 369.000 παιδιά το 1980 σε 1.120.000 το 2004, ενώ το 65% αυτών αναφέρουν ένα τουλάχιστον παροξυσμό τον τελευταίο μήνα. Τα παιδιά προσχολικής ηλικίας παρουσιάζουν εξαιρετικά υψηλά ποσοστά νοσηρότητας λόγω ασθματικών συμπτωμάτων όπως καταγράφεται από τις 336.000 επισκέψεις σε επείγοντα ιατρεία και 120.000 νοσηλείες για ασθματικά συμπτώματα.¹

Ο παιδίατρος που αντιμετωπίζει ένα παιδί με χρόνια και μη ειδικά συμπτώματα όπως βήχα, συριγμό ή αναπνευστική δυσχέρεια, πρέπει πρώτα να αποφασίσει σε ποια από τις παρακάτω κατηγορίες ανήκει:

- Φυσιολογικό παιδί
- Παιδί με σοβαρή υποκείμενη νόσο, όπως κυστική ίνωση και σύνδρομο δυσκινησίας κροσσών (σπάνια αλλά δεν πρέπει να διαλάθουν της προσοχής)
- Παιδί με «άσθμα»
- Παιδί με ήπια προβλήματα υγείας που συνυπάρχουν, μιμούνται ή πιθανά επιδεινώνουν τα ασθματικά συμπτώματα
- Υπερβολικό άγχος και υπέρ - έκφραση συμπτωμάτων από τους γονείς.
- Είναι γεγονός ότι η διάγνωση του άσθματος είναι δυσχερής σε αυτή την ηλικιακή ομάδα και εφόσον εκδηλωθούν ασθματικά συμπτώματα, χρειάζεται να διευκρινιστούν τα ακριβέστερα της νόσου προκειμένου να αποφασιστεί η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Στον Πίνακα 1 αναφέρονται πιθανές καταστάσεις που περιλαμβάνονται στα πλαίσια του λεγόμενου «ασθματικού συνδρόμου».²

ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΟΥΜΕ ΑΠΟ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν κατατάξει τα παιδιά προσχολικής ηλικίας με υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού σε:

- A. παιδιά με *παροδικά πρώιμα επεισόδια συριγμού* μέχρι την ηλικία των 3 ετών. Συσχετίζεται με προωρότητα και έκθεση στον καπνό τσιγάρου.
- B. παιδιά με *μη ατομικό συριγμό*, σχετιζόμενο κυρίως με ιογενείς λοιμώξεις που συνήθως επιμένει μέχρι τη σχολική ηλικία,

Πίνακας 1. Μορφές διαφορετικών ασθματικών συνδρόμων (από Bush A, Primary Care respire J 2004; 16(1):7-15)

Άσθμα προσχολικής ηλικίας	Φλεγμονή	Βρογχική υπεραπαντητικότητα	Επίμονο περιοριστικό στοιχείο
Χρόνια πνευμονική νόσος προωρότητας	?	+	+(ενδομήτρια έναρξη)
Μετά RSV βρογχιολίτιδα	?	+	+(ενδομήτρια έναρξη)
Συριγμός μετά από ιογενείς λοιμώξεις	-	-	+(ενδομήτρια έναρξη)
Συριγμός σχετιζόμενος με ατοπία	Πιθανά ηωσινοφιλική	+	+(πιθανά ενδομήτρια)
Συριγμός μη σχετιζόμενος με ατοπία	?	Πιθανά (+)	+(έναρξη μετά τη γέννηση)
Αποφρακτική βρογχιολίτιδα	-	-	+

Γ. παιδιά με *επίμονο άσθμα* (και κλινικές εκδηλώσεις ατοπικής νόσου ή θετικό οικογενειακό ιστορικό άσθματος)

Δ. παιδιά με *σοβαρά διαλείποντα επεισόδια συριγμού*.

Οι παραπάνω επιδημιολογικοί φαινότυποι έχουν συμβάλλει στην κατανόηση των μηχανισμών και της φυσικής πορείας των συμπτωμάτων άσθματος στην προσχολική και σχολική ηλικία, όμως μπορεί να εφαρμοστεί μόνο αναδρομικά, περιορίζοντας σημαντικά την προοπτική ισχύ και την κλινική χρησιμότητα τους όσον αφορά στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης. Μελέτες έχουν δείξει ότι το 50% των ατοπικών παιδιών με επεισόδια συριγμού στα πρώτα δύο χρόνια της ζωής τους, ξεπερνούν τη νόσο μέχρι την ηλικία των 6 ετών, ενώ επιμένει στο 30% των μη ατοπικών παιδιών.³ Παράγοντες κινδύνου για την επιμονή των ασθματικών συμπτωμάτων μέχρι την εφηβεία αποτελούν ο υποτροπιάζων χαρακτήρας, η σοβαρότητα των επεισοδίων καθώς και η ύπαρξη ατοπίας (Εικόνα 1).^{4,5} Στην πλειονότητα πάντως των παιδιών η επίπτωση του συριγμού παρουσιάζει αξιοσημείωτη μείωση με την πάροδο της ηλικίας, ενώ μελέτες φυσιολογίας υποδεικνύουν ότι οι παράμετροι της πνευμονικής λειτουργίας έχουν ήδη διαμορφωθεί μέχρι την ηλικία των 3 ετών και φαίνεται να μη μεταβάλλονται σημαντικά μετέπειτα.

Από θεραπευτική σκοπιά, τίθεται ο προβληματισμός αν τα παιδιά με επίμονα επεισόδια συριγμού στη σχολική ηλικία έχουν ελλείμματα στην πνευμονική λειτουργία που μπορεί να προληφθούν ή αν πρόκειται για βλάβες που είχαν ήδη διαμορφωθεί στη ενδομήτρια ζωή. Στην τελευταία περίπτωση αμφισβητείται η αναγκαιότητα εφαρμογής εντατικής αντι-ασθματικής αγωγής στην ευαίσθητη προσχολική ηλικία.⁶

ΜΕΤΑΒΑΛΛΕΙ Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΤΗ ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ;

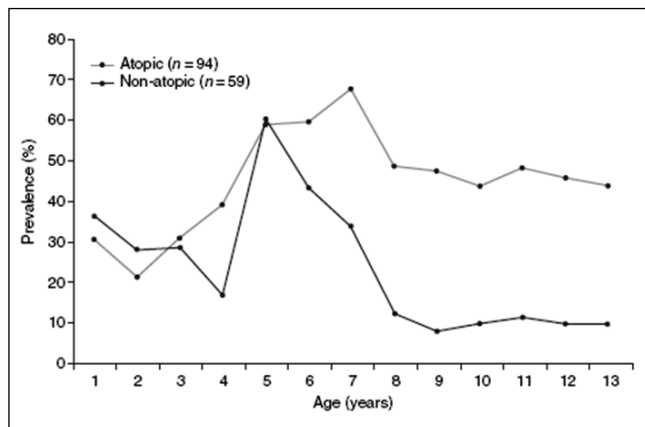
Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν τρεις μελέτες, με διαφορετικό πρωτόκολλο η καθεμία, προκειμένου να εκτιμηθεί ο ρόλος των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ΕΙΣΚΣ) σε παιδιά

σχολικής και προσχολικής ηλικίας, σε ομάδες υψηλού κινδύνου, στη δευτερογενή πρόληψη του άσθματος. Τα αποτελέσματα των μελετών κατέδειξαν με σαφήνεια ότι η χορήγηση ΕΙΣΚΣ δεν μεταβάλλει τη φυσική πορεία της νόσου και ως εκ τούτου, την πιθανότητα εμφάνισης άσθματος. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων που έλαβαν ΕΙΣΚΣ για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα και αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο όσον αφορά στις πνευμονικές λειτουργίες, στη βρογχική υπεραπαντητικότητα και στον αριθμό των ημερών ελεύθερων συμπτωμάτων μετά το τέλος της χρονικής περιόδου λήψης της αγωγής.⁷⁻⁹ Εξάλλου, το όποιο θεραπευτικό όφελος από τη χορήγηση ΕΙΣΚΣ χάνεται μετά τη διακοπή τους, όπως φάνηκε σε παλαιότερη συγκριτική μελέτη, όπου η μείωση της βρογχικής υπεραπαντητικότητας που παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε βουδεσονίδη για χρονικό διάστημα σχεδόν 2 ετών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αναιρέθηκε μετά τη διακοπή του φαρμάκου.¹⁰ Γνωρίζοντας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των ΕΙΣΚΣ σε παραμέτρους της πνευμονικής λειτουργίας και της αύξησης, φαίνεται ότι η χορήγηση τους ως νοσο – τροποποιητικά δε δικαιολογείται.

ΜΕΤΑΒΑΛΛΕΙ Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ;

Βρογχοδιασταλτικά β_2 -αγωνιστές

Παρά τις αντικρουόμενες απόψεις των τυχαιοποιημένων μελετών για τη χρήση των β_2 -αγωνιστών βραχείας δράσης, αυτοί χρησιμοποιούνται ευρέως σε βρέφη και παιδιά προσχολικής ηλικίας με συριγμό. Πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέληξε ότι δεν υπάρχει σαφές όφελος από τη χρήση β_2 -αγωνιστών σε υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού σε παιδιά ηλικίας κάτω των δύο ετών, ενώ σε άλλες μελέτες φάνηκε ακόμη και επιδείνωση των συμπτωμάτων.¹⁻¹³ Πιθανά στις μικρές ηλικίες ο βρογχόσπασμος δεν αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό των εξάρσεων άσθματος, όπου αντίθετα η απομάκρυνση των εκκρίσεων και η υποστροφή του οιδήματος συνεισφέρουν αποτελεσματικά στην ύφεση των συμπτωμάτων. Είναι επίσης πιθανό, γενετικοί πολυμορφισμοί των υποδοχέων των β_2 -αγωνιστών να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην απαντητικότητα σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Οι Martinez και συν,



Εικόνα 1. Επιπολασμός επεισοδίων συριγμού από τη γέννηση μέχρι την ηλικία των 13 ετών, ανάλογα με την ύπαρξη ατοπίας (από Illj S, Lancet 2006;368:763-770).

διαπίστωσαν ότι παιδιά ομοζυγώτες ή ετεροζυγώτες για το Arg-16 πολυμορφισμό στο β_2 -υποδοχέα, απαντούν σημαντικά καλύτερα στη σαλβουταμόλη.¹⁴ Όσον αφορά στη χρήση β_2 -αγωνιστών μακράς δράσης, δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές που να τεκμηριώνουν τη χρήση τους σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Αντιχολινεργικά

Ο ρόλος των αντιχολινεργικών στη θεραπεία υποτροπιάζόντων επεισοδίων

συριγμού σε βρέφη και παιδιά προσχολικής ηλικίας παραμένει αμφιλεγόμενος. Πρόσφατη Cochrane meta-ανάλυση όπου συμπεριλήφθηκαν 321 βρέφη κατέληξε ότι δεν παρατηρούνται διαφορές στον αναπνευστικό ρυθμό, τον κορεσμό οξυγόνου στα επείγοντα ή το χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο μεταξύ των παιδιών που λάμβαναν βρωμιούχο ιπρατρόπιο και εικονικό φάρμακο. Παιδιά με αυξημένη παραγωγή βλέννας, υπερπλάσια καλυκοειδών κυττάρων, ή αναποτελεσματικό μηχανισμό κάθαρσης βλέννας πιθανά να ωφελούνται από τα αντιχολινεργικά, παρόλα αυτά δεν υπάρχει τρόπος ακόμη να αναγνωριστεί ο φαινότυπος των παιδιών ηλικίας 0-5 ετών όπου ενδείκνυται η χορήγηση τους.^{15,16}

Αντιλευκοτριενικά

Γνωρίζοντας τα τελευταία χρόνια ότι τα λευκοτριένια ενέχονται στην παθοφυσιολογία των ιογενών λοιμώξεων, τα αντιλευκοτριενικά φαίνεται να αποτελούν μία λογική θεραπευτική εναλλακτική σε παιδιά με συμπτώματα ασθματικού τύπου. Παρόλα αυτά η συνεχής χρήση τους σε παιδιά με φαινότυπο μετα-ιογενών εξάρσεων άσθματος δεν είναι δικαιολογημένη, αφού τα επίπεδα των κυστεϊνικών λευκοτριενίων επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα μετά το πέρας της ιογενούς λοίμωξης. Υπάρχει μόνο μία διπλή τυφλή μελέτη η οποία περιέλαβε 220 παιδιά, ηλικίας 2-14 ετών (80% ήταν 2-5 ετών), με διάγνωση διαλείποντος άσθματος, όπου οι γονείς έδιναν αντιλευκοτριενικό ή εικονικό φάρμακο με τα πρώτα σημεία λοίμωξης ανώτερων αεραγωγών, για χρονικό διάστημα 7 ημερών ή μέχρι και 48 ώρες από την ύφεση των συμπτωμάτων. Τα παιδιά που έλαβαν μοντελουκάστη παρουσίασαν 28,5% λιγότερες ιατρικές επισκέψεις και ήπια μείωση των ασθματικών συμπτωμάτων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αλλά καμία διαφορά δεν καταγράφηκε στην ανάγκη χρήσης β_2 -αγωνιστών και κορτικοστεροειδών από το στόμα.¹⁷

Συστηματικά κορτικοστεροειδή

Αν και η χρήση κορτικοστεροειδών από του στόματος (OCSs), αποτελεί συνήθη πρακτική σε μέτριο – σοβαρό ασθματικό παροξυσμό, υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες που αποτιμούν την επίδραση των OCSs σε επεισόδια συριγμού σε παιδιά. Το 2003 δημοσιεύεται τυχαioποιημένη διπλή τυφλή μελέτη με 217 παιδιά, ηλικίας 1-5 ετών που είχαν νοσηλευτεί για επεισόδιο συριγμού και στα οποία χορηγήθηκε prednisolone 20mg ημερησίως για 5 ημέρες ή εικονικό φάρμακο κατά την έναρξη του επόμενου επεισοδίου ιογενούς συριγμού. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά στα συμπτώματα μεταξύ των δύο ομάδων, ακόμη και μετά τη διασπρωμάτωση των ομάδων σύμφωνα με δείκτες ηωσινοφιλικής φλεγμονής (ECP και EPX), ενώ καταγράφηκε τάση συχνότερων εισαγωγών στο νοσοκομείο στην ομάδα που έλαβε κορτιζόνη.¹⁸ Τα δεδομένα των μελετών δεν υποστηρίζουν τη χρήση OCSs σε παιδιά με επεισόδια μετα-ιογενούς συριγμού.¹⁵ Επιπρόσθετα, πρόσφατη διπλή τυφλή τυχαioποιημένη μελέτη σε βρέφη με μέτρια – σοβαρή βρογχολίτιδα, έδειξε ότι η χορήγηση από του στόματος δεξαμεθαζόνης δεν μεταβάλλει την αναπνευστική λειτουργία 4 ώρες μετά, τον κίνδυνο εισαγωγής και το χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο, καθώς και την πιθανότητα επανεισαγωγής μία εβδομάδα μετά την αγωγή, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.¹⁹

Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ΕΙΣΚΣ)

Τα ΕΙΣΚΣ φαίνεται ότι δεν είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη ή θεραπεία των εξάρσεων άσθματος μετά από ιογενείς λοιμώξεις ακόμη και στα παιδιά σχολικής ηλικίας.^{20,21} Σε παιδιά μικρής ηλικίας η χορήγηση μέτριων - υψηλών δόσεων ΕΙΣΚΣ στην έναρξη των

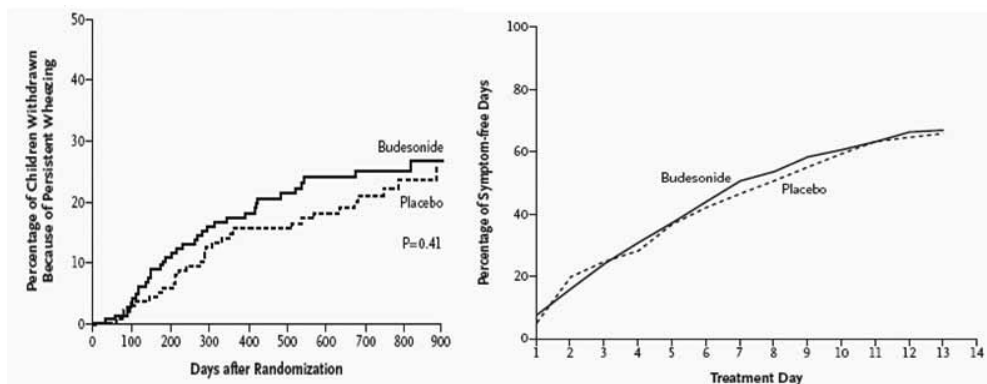
ιογενών λοιμώξεων μπορεί να προκαλέσει σχετική μείωση της σοβαρότητας των ασθματικών συμπτωμάτων, χωρίς όμως να μειώνει τον κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο ή την ανάγκη λήψης OCSs.²² Η αποτελεσματικότητα των ΕΙΣΚΣ σε βρέφη και παιδιά προσχολικής ηλικίας με χρόνια/υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού είναι αμφιλεγόμενη. Σε μελέτες που περιλάμβαναν κυρίως παιδιά κάτω των 2 ετών δε φάνηκε σαφής υπεροχή των ΕΙΣΚΣ έναντι του εικονικού φαρμάκου (πίνακας 2).

Η συνεχής χορήγηση ΕΙΣΚΣ στην πρόληψη υποτροπιάζοντων επεισοδίων συριγμού έχει φανεί επίσης αναποτελεσματική. Η χορήγηση για 12 εβδομάδες εισπνεόμενης φλουτικαζόνης σε παιδιά 12-47 μηνών με υποτροπιάζοντα επεισόδια βήχα, συριγμού ή άσθματος διαγνωσμένου από γιατρό οδήγησε σε μεγαλύτερο αριθμό ημερών ελεύθερων συμπτωμάτων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, δε μετέβαλλε όμως τα ημερήσια ή νυκτερινά συμπτώματα καθώς και την ανάγκη λήψης ανακουφιστικής αγωγής μεταξύ των δύο ομάδων.²³ Το 2006 δημοσιεύτηκε διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο προοπτική μελέτη σε 411 βρέφη, στην οποία εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα χορήγησης εισπνεόμενης βουδεσονίδης για 2 εβδομάδες σε κάθε επεισόδιο μεταλοιμώδους συριγμού. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στη διάρκεια και τον αριθμό των επεισοδίων, την ανάγκη λήψης ανακουφιστικής αγωγής, τον αριθμό των ημερών ελεύθερων συμπτωμάτων και την πιθανότητα εμφάνισης επίμονων ασθματικού τύπου συμπτωμάτων (εικόνα 2).⁹ Χορήγηση φλουτικαζόνης για χρονικό διάστημα 2 ετών σε παιδιά ηλικίας 2-3 ετών, υψηλού κινδύνου για εμφάνιση άσθματος, βελτίωσε σημαντικά τον αριθμό ημερών ελεύθερων συμπτωμάτων, χωρίς όμως να μεταβάλλει τον αριθμό επισκέψεων σε επείγοντα εξωτερικά ιατρεία ή την ανάγκη λήψης β₂-αγωνιστών κατ' επίκληση. Επιπρόσθετα, το θεραπευτικό όφελος των ΕΙΣΚΣ φάνηκε να εξαφανίζεται αμέσως μετά τη διακοπή χορήγησης της αγωγής και σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.⁸

Πίνακας 2. Τυχαιοποιημένες μελέτες αποτελεσματικότητας εισπνεόμενων στεροειδών σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών (από Boehmer LM, Curr Opin Pulm Med 2006;12:34-41).

	<i>n</i>	Mean (range) age (months)	Drug, daily dose (μg)	Device	Duration (weeks)	Endpoints
Effective						
Teper <i>et al.</i> [27*]	26	13 (8-20)	FP, 250	MDI + spacer	26	S + LF
Maayan <i>et al.</i> [43]	9	6 (4-8)	BDP, 1500	Nebulizer	2	S
Bisgaard <i>et al.</i> [44]	77	24 (11-36)	BUD, 800	MDI + spacer	12	S
Noble <i>et al.</i> [45]	15	11 (4-18)	BUD, 300	MDI + spacer	6	S
Connett <i>et al.</i> [46]	40	20 (12-36)	BUD, 400-800	MDI + spacer	26	S
Kraemer <i>et al.</i> [47]	29	14 (2-25)	BDP, 300	MDI + spacer	6	S + LF
Bisgaard <i>et al.</i> [48]	237	28 (12-47)	FP, 200	MDI + spacer	12	S
Bisgaard <i>et al.</i> [49]	381	31 (11-47)	FP, 200	MDI + spacer	52	S
Teper <i>et al.</i> [50]	30	16 (7-24)	FP, 100-250	MDI + spacer	25	S
Ineffective						
Maayan <i>et al.</i> [43]	9	6 (4-8)	BDP, 1500	Nebulizer	2	LF
Van Bever <i>et al.</i> [51]	23	10 (3-17)	BUD, 1000	Nebulizer	4	S
Stick <i>et al.</i> [52]	38	12 (5-18)	BDP, 400	MDI + spacer	8	S + LF
Barreto <i>et al.</i> [53]	31	16 (14-18)	BDP, 400	MDI + spacer	8	S
Hofhuis <i>et al.</i> [55*]	62	11 (7-20)	FP, 200	MDI + spacer	13	S + LF
Moeller <i>et al.</i> [54]	31	13 (6-19)	FP, 200	MDI + spacer	4	S + LF

FP, fluticasone propionate; S, symptoms; LF, lung function; BDP, beclomethason dipropionate; BUD, budesonide. Maayan *et al.* [43] found a positive effect of inhaled steroids on symptom scores, but no effect on lung function. Moeller *et al.* [54] found a decrease in exhaled nitric oxide, but no effect on symptoms or lung function; not a placebo-controlled study. The efficacy of inhaled corticosteroids was measured against sodium cromoglycate. Modified from Merkus and De Jongste [56].



Εικόνα 2. Αποτελεσματικότητα διαλείπουσας χορήγησης εισπνεόμενων στεροειδών σε βρέφη με επεισόδια συριγμού (α) εξέλιξη επεισοδιακού σε επίμονο συριγμό (β) ποσοστό ημερών ελεύθερων συμπτωμάτων (από Bisgaard H, N Engl J Med 2006; 354: 1998-2005).

Δεδομένου ότι τα ΕΙΣΚΣ συνδέονται με ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν στην αύξηση και στην καταστολή του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων, όπως φάνηκε από πρόσφατες εργασίες των Πρίφτη και συν, χρειάζεται ο θεράπων ιατρός να είναι αρκετά προσεκτικός προκειμένου να αποφασιστεί σε ποια κατηγορία παιδιών θα χορηγηθεί μακροχρόνια αγωγή.²⁴

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Όπως φαίνεται από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας χρειάζεται περισσότερη γνώση προκειμένου να αποσαφηνιστούν οι μηχανισμοί και οι φαινότυποι του άσθματος στην προσχολική και ιδιαίτερα στην ηλικία κάτω των 2 ετών. Η διάρκεια της θεραπείας, η χρονική στιγμή έναρξης, η επιλογή του φαρμάκου και ο τρόπος χορήγησης του, ίσως αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες, ενώ οι θεραπευτικές επιλογές των μεγαλύτερων παιδιών δεν μπορούν να αναχθούν στις μικρότερες ηλικίες. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι καμία αντιασθματική θεραπεία δεν μεταβάλλει τη φυσική πορεία της νόσου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, ενώ χρειάζεται τακτική αξιολόγηση του θεραπευτικού οφέλους της αγωγής, ενώ το χρονικό διάστημα χορήγησης της να διατηρείται στο ελάχιστο δυνατό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bacharier LB. Management of asthma in preschool children with inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 158-162.
2. Bush A. Diagnosis of asthma in children under five. *Prim Care Respir J* 2007; 16: 7-15.
3. Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpson H. The natural history of respiratory symptoms in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1872-1878.
4. Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax* 2008; 63: 8-13.

5. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368: 763-770.
6. Saglani S, Wilson N, Bush A. Should preschool wheezers ever be treated with inhaled corticosteroids? *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 272-285.
7. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006; 368: 754-762.
8. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985-1997.
9. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998-2005.
10. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Kerrebijn KF. Remission of childhood asthma after long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide): can it be achieved? Dutch CNSLD Study Group. *Eur Respir J* 1994; 7: 63-68.
11. Chavasse R, Seddon P, Bara A, McKean M. Short acting beta agonists for recurrent wheeze in children under 2 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3): CD002873.
12. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Richter H, Hilliard T, Seddon P. Inhaled salbutamol for wheezy infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2000; 82: 370-375.
13. O'Callaghan C, Milner AD, Swarbrick A. Paradoxical deterioration in lung function after nebulised salbutamol in wheezy infants. *Lancet* 1986; ii: 1424-1425.
14. Martinez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997; 100: 3184-3188.
15. Boehmer AL, Merkus PJ. Asthma therapy for children under 5 years of age. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 34-41.
16. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3): CD001279.
17. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 323-329.
18. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1433-1438.
19. Corneli HM, Zorc JJ, Majahan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med* 2007; 357: 331-339.
20. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2): CD001107.
21. Doull IJ, Lampe FC, Smith S, Schreiber J, Freezer NJ, Holgate ST. Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children: randomised double blind placebo controlled trial. *Bmj* 1997; 315: 858-862.
22. Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, Asbrink-Nilsson E, Hedlin G. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* 1999; 88: 42-47.
23. Carlsen KC, Stick S, Kamin W, Cirule I, Hughes S, Wixon C. The efficacy and safety of fluticasone propionate in very young children with persistent asthma symptoms. *Respir Med* 2005; 99: 1393-1402.
24. Priftis KN, Papadimitriou A, Nicolaidou P, Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic children. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 32-38.

Diagnosing endobronchial tuberculosis

B. Karadag

DEFINITION

Endobronchial tuberculosis (ETB) is defined as tuberculous (TB) infection of the tracheobronchial tree with microbial and histopathological evidence.

HOW OFTEN

It is seen in 10-40% of patients with active pulmonary tuberculosis. Bronchial involvement is frequent in childhood TB due to marked mediastinal lymph node disease. More than 90% of the patients with ETB have some degree of bronchial stenosis. The incidence of ETB is unknown because bronchoscopy is not routinely performed in all patients with TB. Studies reporting the results of flexible bronchoscopy (FB) in children with suspected TB, detected bronchial involvement in 41–63% of patients. ETB can arise as a first manifestation of TB or during the course of the disease. Ten to 20 percent may have normal chest radiograph. Therefore, a clear chest radiograph does not exclude the diagnosis of ETB. It is often misdiagnosed as pneumonia, bronchial asthma and foreign body aspiration.

WHY EARLY DETECTION

Early detection and effective treatment of ETB are important to decrease secondary complications, such as bronchiectasis and bronchial stenosis. Bronchoscopy and computed tomography are the methods of choice for accurate diagnosis of bronchial involvement and assessment for the surgical interventions. Characteristic HRCT findings of FBTB are patchy asymmetric centrilobular nodules and branching lines (tree-in-bud appearance).

DIAGNOSTIC APPROACH

There are few reports concerning the diagnostic approach and the clinical outcome of bronchial involvement in childhood TB. There are two large series reporting bronchial involvement in childhood TB. de Blic et al reported ETB 57% of the study population, and Chan et al identified 15 (41%) ETB cases among 36 cases with tuberculosis. In a recent study done in our centre by Cakir et al. ETB was diagnosed in 33 (47%) of 70 patients by bronchoscopy.

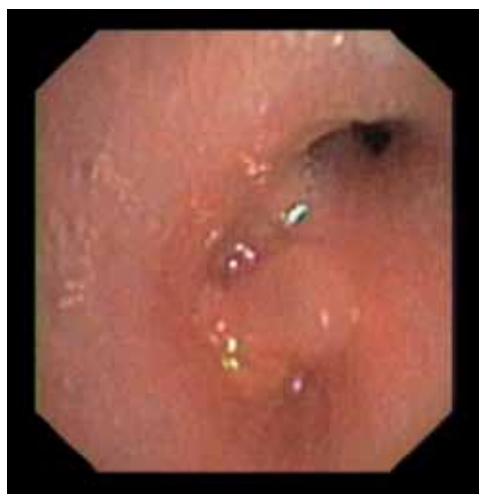


Fig. 1. Bronchoscopic findings showing polypoid endobronchial lesion almost totally occluding bronchus intermedius.

Bronchial involvement in TB may be seen in several forms. The most common forms are external bronchial compression, caseous lesions, granulation tissue and polypoid mass lesions. In series of de Blic et al, external compression was seen in 20 cases, granulation tissue in 10 cases, obstructive caseum in 4 cases, and inflammation in 7 cases while lesions were multiple in 10 cases. Chan et al. detected 15 cases with external bronchial compression, caseous lesions, granulation tissue and polypoid mass lesions. In our study, external compression was seen in 14/33 (42%) cases, caseous lesions in 13 (39%), granulation tissue in 6 (18%), polypoid mass lesions in two (6%), adenopathy protrusion in two cases (6%) and mucosal erosion in one case.

Bronchial involvement was more frequently seen in only right bronchus system in 19 (58%) patients, only left bronchus system in 7 (21%), both bronchial systems in 4 (12%), trachea in two (6%) patients, and right bronchus system and trachea in one (3%) patient. de Blic et al also observed more lesions on the right side but commonly in upper lobes.

There are also little data about the bronchoscopic follow-up and the clinical outcome of childhood endobronchial lesions. de Blic et al reported the duration of resolution of caseous lesions in 3/5 cases at 6 weeks to 4 months and in 2/3 cases later. Six of eight cases with granulation tissue resolved at 3-10 weeks and 2/8 cases had surgical resection. In Chan's study, lesions resolved at 12 weeks in one case and in 16 weeks in 14/15 cases. In our study endobronchial lesions were followed every two months by FB until complete resolution of the lesions. The mean duration of resolution time was 4.3 ± 2.2 months in caseous lesions and 4.8 ± 1.7 months in granulation tissue.

Bronchoscopy can be helpful for microbiological diagnosis in children with primary tuberculosis. However, endoscopic sampling has a lower sensitivity rate than repeated gastric washings and probably sputum induction. In previous reports, *M. tuberculosis* was isolated from gastric lavage in 14-47% of cases and from BAL in 10-43%. In our study, isolation rate from gastric lavage was 10% (7/70) and from BAL was 12.8% (9/70). When both of the procedures were performed concurrently, the isolation rate increased to 20% (14/70). Bronchoscopy is indicated in case of clinically and/or radiologically suspected endobronchial involvement, helps for bronchial wall injury follow-up. A few



Fig. 2. Bronchoscopy revealing granulation tissue

series on endoscopic findings according to the mode of presentation have been published in pediatric patients. In these studies endobronchial tuberculosis occurrence is described irrespective of clinical or radiological symptoms.

TREATMENT

While the most important goal of treatment in ETB is eradication of tubercle bacilli, the second goal is prevention of bronchial stenosis and bronchiectasis. In different series, endoscopic findings were shown to justify a change in therapy in 50 % of the children (addition of corticosteroids or surgery). Corticosteroid therapy for the prevention of bronchial stenosis in ETB remains controversial. Treatment with corticosteroids together with antituberculosis drugs has proved to be effective for the resolution of ETB in several studies.

Many experts would recommend treating pediatric patients with steroids. Chan et al. administered steroid therapy in advanced ETB cases and de Blic et al. prescribed steroid to patients with endobronchial lesions. Although the optimal duration for steroid treatment has not yet been established, in our study population treatment was continued for 4 weeks after detection of the bronchial involvement. We had favorable outcome in patients with <50% lumen occlusion with antituberculosis therapy alone and no sequelae were seen. Controlled randomized studies are required to measure the efficacy of steroid therapy in these patients.

Surgery is the choice of therapy for ETB when medical treatment fails. In our study, one of polypoid lesion enlarged in two consecutive FB and finally resolved at 8th month. The second case did not respond to medical therapy and underwent surgical resection at 8th month. Surgical therapy has been reported as a second-line of treatment and it is advised to use FB to monitor the response of patients to treatment and to decide for surgery in patients with ETB. Recently, a case of severe airway obstruction caused by ETB successfully treated by bronchoscopic balloon dilation has been reported. This case illustrates the increasingly important role of bronchoscopic intervention in the management of ETB.

CONCLUSION

In conclusion, bronchoscopy reveals a high incidence of ETB in TB patients. FB offers a safe and rapid means of confirming the diagnosis of ETB. *M. tuberculosis* isolation increases by the contribution of BAL sampling. In terms of treatment, FB may be a helpful tool to identify the appropriate regimen for the individual case.

REFERENCES

1. Agarwal S, Hong DK, Soslow J, Chang KW. Not Your Routine Foreign Body: Endobronchial Tuberculosis in an Infant. *Pediatrics* 2005; 116; 246-248.
2. Cakir E, Gocmen B, Uyan ZS, Oktem S, Kiyan G, Karakoc F, Ersu R, Karadag B, Dagli T, Dagli E. An unusual case of chylothorax complicating childhood tuberculosis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 611-614.
3. Cakir E, Uyan Z, Oktem S, Karakoc F, Ersu R, Karadag B, Dagli E. Flexible bronchoscopy for diagnosis and follow up of childhood endobronchial tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; Accepted for publication.

4. Chan S, Abadco DL, Steiner P. Role of flexible fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of childhood endobronchial tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 506–509.
5. de Blic J, Azevedo I, Burren CP, Le Bourgeois M, Lallemand D, Scheinmann P. The value of flexible bronchoscopy in childhood pulmonary tuberculosis. *Chest* 1991; 100: 688-692.
6. de Charnace G, Delacourt C. Diagnostic techniques in paediatric tuberculosis. *Paediatr Respir Rev* 2001; 2: 120-126.
7. Donato L, Helms P, Barats A, Lebris V. Bronchoscopy in childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Pediatr* 2005; S2: S127- S131.
8. Gupta A, Narasimhan KL. Endobronchial tuberculosis and the surgeon. *Indian Pediatr* 2002; 39: 977.
9. Iseman, M. *Clinician Guide to Tuberculosis*. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000: 140.
10. Prada Arias M, Jardon Bahia JA, Rodriguez Barca P, Dargallo Carbonell T, Estevez Martinez E, Bautista Casasnovas A, Varela Cives R. Endobronchial tuberculous granuloma in children. *Eur J Pediatr Surg* 2006; 16: 265-268.
11. Rikimaru T. Therapeutic management of endobronchial tuberculosis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1463-1470.
12. Tagarra Garcia A, Barrio Gomez de Agüero MI, Martínez Carrasco C, Antelo Landeira C, et al. Fiberoptic bronchoscopy in childhood endobronchial tuberculosis. *An Pediatr* 2004; 61: 314–319.
13. Wong JS, Ng CS, Lee TW, Yim AP. Bronchoscopic management of airway obstruction in pediatric endobronchial tuberculosis. *Can Respir J* 2006; 13: 219-221.
14. Wood RE. The emerging role of flexible bronchoscopy in pediatrics. *Clin Chest Med* 2001; 2: 311–317.

Paediatric sub-specialization in Europe: the case of Allergology

J. M. Lopes dos Santos

PAEDIATRIC SUB-SPECIALTIES IN EUROPE

The definition of medical specialties and sub-specialties in individual countries in Europe, including their scope and training programs, concerns the national health authorities, who have the final decision in these matters.

The European Union of Medical Specialists (UEMS) represents national associations of medical specialists of 35 countries, including all countries in the European Union and some associated countries. One of the main purposes of UEMS is to promote the free movement of European medical specialists while promoting the highest quality of medical care for European citizens. For this objective, UEMS produces recommendations to encourage decision-makers in health care policy in the different countries in Europe, to ensure reliable standards and appropriate policies for postgraduate training, continuous medical education, professional development and quality assurance in specialist practice. This job is carried out by the 37 UEMS specialist sections and European Boards representing all the recognised medical specialties.

The *Confederation of European Specialists in Paediatrics* CESP has been so far, the specialist section of paediatrics in UEMS. The European Board of Paediatrics (EBP) is a working group of CESP, mainly concerned with setting the standards for specialist training in paediatrics and the maintenance of such standards. CESP and is now in the process of converting into the *European Academy of Paediatrics* (EAP) being currently designated as "EAP-CESP".

One of the major of the aims of EAP-CESP is to ensure a high standard of paediatric training in the member countries, including primary, secondary and tertiary care paediatrics.

During the last decades, several areas of expertise have emerged within tertiary care paediatrics and developed into paediatric sub-specialties. Twelve paediatric sub-specialties have already been recognized by EAP-CESP and constitute now subsections of the Tertiary Care Working Group (TCWG), namely, Allergology, Endocrinology and Diabetes, Gastro-enterology and Hepatology, Immunology, Infectiology, Metabolic Medicine, Neonatology, Nephrology, Neurology, Oncology and Haematology, Respiratory Medicine and Rheumatology. All these sub-specialties have an approved training syllabus and were accepted by the higher instances of UEMS. Each one is represented by a liaison officer in the TCWG, endorsed by the respective European scientific society. Not all paediatric subspecialties are recognized in all European countries, and there are some subspecialties acknowledged by national authorities in some countries that are not yet recognized as such by EAP-CESP and are not represented in the TCWG.

PAEDIATRIC ALLERGOLOGY AS A RECOGNIZED SUB-SPECIALITY IN EUROPE

Paediatric Allergology (PA) started to organize itself and become visible at the European level, since the constitution of the *European Paediatric Allergy and Clinical Immunology Working Group* in Rome, in 1983, presided by Professor Luisa Businco. The first European PA Meeting was held in Oporto, Portugal, in December 1984. This working group eventually became the *European Society of Paediatric Allergology and Clinical Immunology* (ESPACI) in 1989 and its Journal, "Paediatric Allergy and Immunology" was started on October 1990. ESPACI has held several European Meetings, sometimes in cooperation with other societies. Paediatric Allergology, thus, became a recognized specialized field in European Paediatrics, represented by a Society and a scientific Journal. It was approved as a Paediatric subspecialty by CESP and UEMS in 1999.

In 2001, ESPACI decided to merge with the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), constituting its new "Section on Pediatrics" (SP-EAACI) that since then has been representing PA, scientifically, in Europe. It was accepted that SP-EAACI would safeguard the interests of the UEMS approved subspecialty of "Paediatric Allergology". EAACI agreed to support the concept that Paediatric Allergology should be a Subspecialty within Paediatrics, and that the SP-EAACI should handle paediatric problems in relation to authorities and related societies.

In 2002, the SP-EAACI constituted the European Training Committee Paediatric Allergology (ETC-PA) including representatives from all European countries, endorsed by the National Scientific Societies representing PA locally. Its main objectives were to homogenize, specify and adjust the European training programme in PA and to implement it in European countries, cooperating in supervising and monitoring training standards. This should be done collaboration with EBP and the National Bodies (NB) in European countries. ETC-PA also assists in the certification of training centres and advises EBP and NB on recognition of specialists in PA.

TRAINING SYLLABUS IN PAEDIATRIC ALLERGOLOGY

The training syllabus in Paediatric Allergology, was designed by the former ESPACI, in cooperation with EBP and was approved by CESP and by UEMS in October 1999. It has been revised in 2003, by ETC-PA. The main objectives of this syllabus, are harmonisation of training programmes in PA between European countries and to establish clearly defined standards of knowledge and skills required to practice PA at the tertiary level. It was also intended to encourage the development of an European network of competent Tertiary Care Centres for PA, thus promoting an improved care of children within Europe with allergic disorders and enhance European contribution to international scientific progress in the field of PA.

An obligatory prerequisite for entering the training program in PA is completed training in elementary paediatrics; i.e. common trunk (three years), as accepted by CESP. Complete training in PA has a minimum of 3 years.

In the training syllabus (see Addenda 1) there are 6 obligatory modules (Hospital Based, Preventive Measures, Basic Respiratory Training, Paediatric Infectious Diseases, Research Experience, Teaching Experience) and 4 desirable modules (Paediatric Respiratory Medicine, Adult Pulmonology and/or Medical Allergology, Other Specialities, Research Laboratory).

National training programs in PA that already exist should be considered as compatible

when they have a content that is comparable (not strictly identical) with the European program, a duration that does not differ by more than plus/minus one year from the European program and a board examination at their end.

CERTIFICATION IN PAEDIATRIC ALLERGOLOGY

The strategy of ETC-PA to implement PA in Europe was to promote certification of existing Specialists in the different countries by the European Scientific Society first, and then certification of training centres.

Individual accreditation

In the future, European Paediatric Allergists will all be trained in certified centres, according to the approved Training Syllabus.

However, there are many doctors currently practising PA in Europe, who have clinical experience and scientific activity in the field. Although their background and training may have been heterogeneous, they were really the pioneers of PA, and many are working in centres that provide training in this new subspecialty. ETC-PA considered, therefore, that interested European paediatricians should have an opportunity, during a limited period of time, to submit their curricula and eventually be accredited as European Paediatric Allergists. This will be a provisional accreditation (to be submitted to CESP later on) based on any of the following criteria, approved by ETC-PA during the Amsterdam Meeting in 2004:

1. Doctors with double certification in both Paediatrics and Allergology.
2. Paediatricians with the subspecialty, competence or equivalent differentiation in Paediatric Allergology recognized by professional, scientific or government departments, responsible for professional training and/or health care in their countries.
3. Paediatricians considered by the Jury to have fulfilled the Training Syllabus for Paediatric Allergology.
4. Paediatricians with at least 2 years training in a Paediatric Allergy Unit with recognized official capacity to train allergologists in that country.
5. Paediatricians working in the field of Paediatric Allergology for at least 5 years, with a period of at least 2 years supervised by a certified allergist.
6. Paediatricians with a special interest in Allergology, who, for at least 10 years, significantly contributed to the scientific progress in the field of Paediatric Allergology and the implementation of this subspecialty in their country, as judged by the Jury.

This accreditation will be done during a temporary period starting in January 2005, until training centres are certified in the countries of the candidates. Candidates must submit one copy of their *Curriculum Vitae* in English, in electronic format to the secretary of the ETC-PA via the national delegate. The Jury is constituted by the President of the SP EAACI the Liaison Officer of the ETC-PA in CESP and an element of recognized reputation nominated by ETC-PA, usually the national delegate of the country of the candidate.

During the Gothenburg Meeting in 2007, although safeguarding the principle that, in the future, Paediatric Allergology will be a sub-specialty of Paediatrics, ETC-PA decided to extend the provisional accreditation in PA to some Allergologists who are not Paediatricians but have an appropriate training, knowledge and have given scientific contribution in this field, according to the following criteria:

1. Allergologists with the subspecialty, competence or equivalent differentiation in Pae-

- diatric Allergology recognized by professional, scientific or government departments, responsible for professional training and/or health care in their countries.
2. Allergologists with at least 2 years formal training in a Paediatric Allergy Unit supervised by a Paediatric Allergologist and with relevant clinical and research activity in the area.
 3. Allergologists working in Paediatric Allergology for at least 5 years, as Staff Members in a Paediatric Hospital or a Paediatric Allergology Unit, integrated in a team with relevant clinical, teaching and research activity in the field.
 4. Allergologists with a special interest in Paediatric Allergology, who, for at least 10 years, significantly contributed to the scientific progress in the field and the implementation of this subspecialty in their country, as judged by the Jury. In countries where there is a Paediatric Allergy Society or equivalent Section in the National Paediatric Society, they should have been active members with a very relevant participation during the last five years.

Accreditation according to these criteria will apply to existent situations and will not be repeated in the future. Until the end of 2007 there were already 232 doctors accredited in PA from the following countries: Denmark: 3; Finland: 28; France: 1; Italy: 1; Germany: 3; Greece: 1; Lithuania: 11; Portugal: 23; Serbia: 1 Spain: 106 (10 non paediatricians); Switzerland: 12; Turkey: 42

This preliminary accreditation will form the basis of a first European list of Paediatric Allergists, to be submitted to CESP for final official approval. It is also a prerequisite for certification of Training Centres, since teachers must be certified specialists themselves.

Future accreditation in Paediatric Allergology will be reserved for Paediatricians who complete their training in accredited centres, after a final exam, according to the European Training Syllabus and to EAP-CESP rules.

Centre accreditation

UEMS has recommended that a Centre Visitation program is set up, for all medical specialties. The TCWG of EAP-CESP has set up a European Training Centre Visitation Program for Tertiary Care Paediatric Specialties based on UEMS regulations.

This program may be advantageous for training centres, since they can in this way obtain a special quality label, increase their attractiveness for trainees and acquire a better negotiating position with administrators and politicians. All sub-specialty sections of EAP-CESP should strictly adhere to the same protocol. Paediatric sub-specialty Societies establish prerequisites and supply manpower whereas EAP-CESP is responsible for the structure of the program and for its centralized administration. Liaison officers carry the responsibility to coordinate between their sub-specialty societies and EAP-CESP. The Chairman of the EBP supervises the entire visitation program. Budget will stem from visitation fees paid by the visiting centres.

The visitation task force, is constituted by a chairperson (initially the liaison officer, later another acknowledged expert may be nominated), a second international task force member, the national training delegate, the national Paediatric Allergy Society or Paediatric Society representative and a representative of junior doctors formation. If it meets the conditions for approval, the centre will be given a certificate issued by EBP and will be included in the European Training Centre List.

In the future, international visitation may be replaced by national visiting programs

where existent and compatible with the European standard. However, it will continue to be available on request to countries with established running programs.

During the Gothenburg meeting in 2007, ETC-PA has approved the basic requirements for European training centres in Paediatric Allergology (Addenda 2). It is expected that this centre certification process will begin in 2008.

ADDENDA 1

TRAINING SYLLABUS IN PAEDIATRIC ALLERGOLOGY

OBLIGATORY MODULES

Module HB: Hospital based (18-30 months)

Basic Topics

- Diagnostic criteria of allergic diseases.
- Epidemiology of allergic diseases, locally and worldwide.
- Clinical course of allergic disease, from infancy to adulthood.
- Pathogenesis of allergic diseases - mechanisms.
- Influence of genetic and environmental factors on development of allergic disease.
- Primary and secondary prevention of allergy.

Knowledge and skills

- Diagnosis and treatment of recurrent wheezing and acute asthma at various ages.
- Diagnosis and treatment of food allergy including additives, atopic dermatitis, acute urticaria and allergic rhino-conjunctivitis at various ages.
- Management of bronchial asthma -long term follow up.
- Management of chronic rhinitis and chronic urticaria.
- Immunotherapy with pollen, animal dander, house dust mites and stinging insects' extracts.
- Basic pulmonary function testing (peak flow, spirometry, flow-volume curves, bronchial provocation testing, and blood gas analysis).
- Communication with children of all ages and their parents, placing emphasis on counselling skills and provision of appropriate disease education in order to optimize patients' compliance.
- Proper assessment and handling of family interactions and their impact on clinical symptoms and signs.
- Social and psychological issues relevant for children and families with allergic diseases.

Module PM: Preventive measures

- Primary and secondary prevention through information and education.
- Steps to improve the child's environment.
- Stopping exposure to tobacco smoke.
- Physical training for asthmatics.
- Principles of treatment of exercise induced asthma.
- Skin care for eczema.
- Nutrition in food allergy/intolerance.
- Prevention for high-risk families/infants.
- Occupational guidance.

Module BPRT: Basic Paediatric Respiratory Training

- The trainee shall acquire basic knowledge and experience in such disorders, e.g.
- Cystic fibrosis.
- Pneumonia interstitialis.
- Allergic alveolitis.
- Congenital malformations of the respiratory tract.
- Pulmonary involvement in oncologic diseases.

Module PID: Paediatric Infectious Diseases

- Knowledge of the immune response.
- Congenital and acquired immune deficiency.
- Children with HIV and/or children born to HIV-infected mothers.
- immunosuppressive treatment.
- Immunocompromised children.
- Investigation of infection-prone children.

Module RE: Research experience in the field of PA

- Under expert supervision, the trainee learns to plan, conduct, evaluate and publish research projects.
- In addition she/he gains practical experience in presenting results to an international audience in form of oral or poster presentations.

Required one first authored research publication in the field of P A in an international peer-reviewed journal.

Module TE: Teaching experience for transfer of specialized knowledge

- The trainee learns to structure, prepare and present lectures to different target audiences. This training includes bedside teaching and preparation of teaching material.

Required minimum: Teaching experience with medical students and at least 3 oral presentations.

DESIRABLE MODULES

Module PRM: Paediatric Respiratory Medicine

- Gives the trainee experience in important parts of the field of allergic and hyperresponsive airway disease.

Required duration: 6-12 months.

Module AP/MA: Adult pulmonology and/or medical allergology

- Gives the trainee experience in long term course of allergic diseases and asthma into adulthood.

Required duration: 3-6 months.

Module OS: Other specialties

(Dermatology, Clinical Physiology, Clinical Immunology, Oto-Rhino-Laryngology)

- In several subspecialties, problems with allergy are very common, and training in these specialties is of benefit for the PA specialist.

Required duration: 3-6 months.

Module RL: Research laboratory

- Experience from an allergy research laboratory will be of great benefit for a PA specialist.

Required duration: 3-6 months.

ADDENDA 2

BASIC REQUIREMENTS FOR EUROPEAN TRAINING CENTERS IN

PAEDIATRIC ALLERGOLOGY*

Training Centres should have the necessary manpower, physical structure, equipment and clinical activity to provide training according to the objectives of the European Training Syllabus in Paediatric Allergology

GENERAL REQUIREMENTS

Affiliation: Paediatric Hospitals, Paediatric Departments in General Hospitals, Allergy Units or Departments with significant Paediatric Allergology activity preferably in an autonomous unit.

Preferential denomination: Paediatric Allergy Department, Clinic or Unit

Clinical Activity: Capacity to treat patients with any allergic pathology: respiratory, digestive, dermatological, food-induced or drug-induced. Outpatient clinic with a minimum of 500 first attendances and 2.000 subsequent attendances each year. Availability of up to 5 paediatric hospital beds for specific admission of allergy patients.

Scientific activity: Capacity to perform clinical and if possible basic research, so that the trainees may be involved in scientific activity and publication. They should, namely, acquire and develop skills for critical evaluation of published studies.

PROVISION

Manpower

The Training Centre may consist of more than one centre in close collaboration and should include at least 2 paediatricians certified in Paediatric Allergology.

Medical staff should have clinical, teaching and research activity.

It is important to have nurses and other non medical staff with expertise in allergy testing, pulmonary function and patient education, who might also participate in teaching and research activities.

Premises

Besides the general facilities assumed to be available in an average Hospital or Clinic, the Training Centre should provide:

- One consulting room for each doctor
- Facilities for allergy skin testing
- Facilities for allergy challenge testing (bronchial, oral, nasal conjunctival)
- Facilities for pulmonary function testing
- Facilities for allergen Immunotherapy
- Meeting Room for staff
- Access to specialized books and Journals
- General teaching and learning facilities, like computers, internet, data-show etc

Material needs-

Training Centres should have available the specific equipment necessary for the comprehensive care of allergic children, therefore, fulfilling the learning aims included in the European Training Syllabus in Paediatric Allergology, including all relevant diagnostic and therapeutic methods

Equipments

Basic essential

- Basic paediatric office equipment (stethoscopes, otoscopes, scales, etc)
- Allergen extracts for the different kinds of tests
- Peak-flow meters
- Spirometer/s
- Facilities for bronchial provocation tests
- Spacers and face masks
- Placebo inhalatory devices
- Refrigerator(s)
- Facilities for exercise testing

Desvrvale

- Rhinomanometer
- Tympanogram equipment(Ex: Mycrotymp)
- Audiometry equipment (ex: audioscope)
- Plethysmograph
- Infant pulmonary testing equipment
- Exhaled Nitric Oxide measurement equipment
- Facilities for ocular provocation testing

Emergency equipment

Necessary equipment for cardio-pulmonary resuscitation and severe anaphylaxis treatment

Laboratory

All relevant current laboratory studies to investigate allergic children should be available either in the Training Centre or in a clinical laboratory directly cooperating with the Hospital.

During a transition period, there may be some accredited centres with conditions that are not strictly.

*Περιλήψεις
Αναρτημένων Ανακοινώσεων (Poster)*

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΠΟΦΛΟΙΩΣΗΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΕΜΠΥΗΜΑ ΤΟΥ ΘΩΡΑΚΑ

Ρ. Βαλερή¹, Ελ. Τσεπκентζή¹, Κ. Κανελοπούλου¹, Π. Τριανταφύλλου¹, Μ. Μπαντουράκη², Α. Παπαγιάννη¹, Γ. Τσικόπουλος³

¹Α' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ Ιπποκράτειο ΓΠΝ Θεσ/νίκης, ²Ακτινολογικό Τμήμα Ιπποκράτειο ΓΠΝ Θεσσαλονίκη, ³Παιδοχειρουργική Κλινική Ιπποκράτειο ΓΠΝ Θεσσαλονίκη

Παρά το γεγονός ότι παιδιά με εμπύημα του θώρακα αντιδρούν ευνοϊκά στην αντιβιοτική θεραπεία και την θωρακική παροχέτευση, ένας μικρός αριθμός παιδιών δεν βελτιώνεται.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η παρουσίαση της εμπειρίας μας από 6 παιδιά που υποβλήθηκαν σε αποφλοιώση του πνεύμονα την τελευταία δετία γιατί το εμπύημα του θώρακα δεν υποχώρησε μετά από συντηρητική θεραπεία περίπου 28 ημερών. **Υλικό – μέθοδος** Ανασκοπήθηκαν οι φάκελοι 6 παιδιών ηλικίας 3-12 χρονών (ΜΗ=5.5 χρόνια) που νοσηλεύτηκαν στην κλινική μας το χρονικό διάστημα 1999-2005 με εμπύημα θώρακα.

Αποτελέσματα Αποφλοιώση του πνεύμονα έγινε διότι τα παιδιά δεν παρουσίασαν κλινική βελτίωση μετά από 20-40 μέρες νοσηλείας παρά το τριπλό ή τετραπλό σχήμα αντιβίωσης και της θωρακικής παροχέτευσης του πάσχοντος ημιθωρακίου (Bóllau). Κύρια κλινικά ευρήματα ήταν η αναπνευστική δυσχέρεια, η ταχύπνοια, η ασύμμετρη έκπτυξη του θωρακικού τοιχώματος, η επιμονή του πυρετού κι η λευκοκυττάρωση. Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) του θώρακα έδειξε σε όλα τα παιδιά πάχυνση του υπεζωκότα εκτεταμένες παρεγχυματικές περιοχές με εγκλωβισμένο αέρα ή βρογχοπνευμονοεζωκοτικά συρίγγια (2 παιδιά). Από κ/α πλευρικού υγρού απομονώθηκε *Streptococcus pneumoniae* (σε 1 παιδί) και *Staphylococcus aureus* (σε 1 παιδί) ενώ σε 4 παιδιά η κ/α ήταν αρνητική. Μετά την αποφλοιώση του πνεύμονα όλα τα παιδιά ιάθηκαν σε 7-10 μέρες περίπου. Η παροχέτευση αφαιρέθηκε, η αντιβιοτική αγωγή σταμάτησε, ο πυρετός κι οι δείκτες φλεγμονής επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα.

Συμπεράσματα Στις περιπτώσεις που τα αντιβιοτικά κι η θωρακική παροχέτευση δεν έχουν αποτέλεσμα, η αποφλοιώση του πνεύμονα έχει απόλυτη ένδειξη γιατί δεν προκαλεί σοβαρές επιπλοκές, δεν απαιτεί μακροχρόνια νοσηλεία και δίνει εξαιρετικά απώτερα αποτελέσματα.

ΞΕΝΟ ΣΩΜΑ ΣΤΟΥΣ ΑΕΡΑΓΩΓΟΥΣ – CASE REPORT**Θ. Συριοπούλου, Β. Κατσάρος, Ε. Φουρλάνη, Ε. Μιχαήλ, Ν. Καρλή***Παιδιατρικό Τμήμα Νοσοκομείου Καλαμάτας*

Σκοπός: Παρουσίαση περιστατικού κατάποσης ξένου σώματος – ξηρού καρπού σε νήπιο 5 ετών.

Υλικό – Μέθοδος: Αγόρι 5 ετών, προσήλθε στο εξωτερικό παιδιατρικό ιατρείο λόγω επίμονου (>20 ημέρες) βήχα, διαλείποντος συριγμού και πυρετού από διημέρου έως 39 °C. Ατομικό ιστορικό: βρογχικό άσθμα, υποτροπιάζουσες από διμήνου λοιμώξεις του αναπνευστικού. Μετά από επίμονη λήψη του ιστορικού αναφέρθηκε αιφνίδια εμφάνιση εντόνου βήχα, προ διμήνου, και συριγμού – συμπτώματα που υφέθηκαν μέσα σε λίγες ώρες και συνοδεύτηκαν 3 ημέρες μετά από μικρής διάρκειας πυρετό. Στην α/α θώρακος δεν ανευρέθηκαν παθολογικά ευρήματα· ο βήχας και ο συριγμός συσχετίστηκαν με το συνυπάρχον άσθμα του ασθενούς και ο πυρετός με συνυπάρχουσα αρχόμενη ίωση.

Αποτελέσματα: Ακροαστικώς: μειωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα δεξιάς βάσης του πνεύμονα, συριγμός (-), Sat O₂ 95%, σφύξεις 96/min. Εργαστηριακά: WBC 19000 (N 58%, L 32%, M 10%), TKE 56, CRP 12 (ΦΤ 0-0,5), κ/α αίματος: αρνητική. Η α/α θώρακος ανέδειξε ατελεκτασία δεξιού κάτω λοβού, υπεραερισμό αριστερού πνεύμονα. Το περιστατικό διεκομίσθει σε τριτοβάθμιο κέντρο με την υπόνοια ύπαρξης ξένου σώματος, όπου σε διαγνωστική βρογχοσκόπηση ανευρέθηκαν κομμάτια ηλιόσπορου στο δεξιό βρόγχο όπου και αφαιρέθηκαν.

Συμπεράσματα: Παραμονή ξένου σώματος στους βρόγχους για μεγάλο διάστημα μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή σε σοβαρές επιπλοκές της υγείας του. Πρέπει πάντα να υποψιαζόμαστε την ύπαρξη ξένου σώματος σε μικρούς ασθενείς με συμπτώματα που επιμένουν από το αναπνευστικό, παρά τη συνύπαρξη άσθματος ή αρχόμενης ίωσης που είναι συχνά παραπλανητικές για τη διάγνωση.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

Ε.-Θ. Αλαμάνου, Ι. Ντε Μάτζιο, Δ. Σπάχου, Κ. Μπάρκας

Παιδιατρική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Κερκύρας

Εισαγωγή: Η πνευμονία αποτελεί συχνή αιτία λοίμωξης και νοσηλείας κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία.

Σκοπός: Η μελέτη των επιδημιολογικών και κλινικοεργαστηριακών στοιχείων παιδιών με πνευμονία.

Υλικό: Η αναδρομική αυτή μελέτη αφορά όλα τα παιδιά που νοσηλεύθηκαν στην κλινική μας, κατά την πενταετία 2003-2007, με πνευμονία.

Μέθοδος: Στατιστική καταγραφή των περιστατικών ως προς το φύλο, την ηλικία, την εποχιακή κατανομή, την κλινική εικόνα, τη θεραπευτική αγωγή και την έκβαση.

Αποτελέσματα: Μελετήθηκαν 131 παιδιά με πνευμονία, 69 (52%) από αυτά κορίτσια και 62 (47%) αγόρια. Κατά την αντικειμενική εξέταση παρουσίαζαν σε ανάλογο βαθμό υψηλό πυρετό, βήχα, θωρακαλγία, κοιλιακό άλγος, εμέτους, αναπνευστική δυσχέρεια. Η ακρόαση του θώρακα ανέδειξε τρίζοντες, ελάττωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος, σωληνώδες φύσημα, ακόμη και φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα. Εντόπιση στον δεξιό πνεύμονα παρατηρήθηκε στο 69% των περιπτώσεων, 23% στον αριστερό και 3% αμφοτερόπλευρα. Από τον εργαστηριακό έλεγχο σημειώθηκαν κυρίως: υψηλός αριθμός λευκών (>20000) με πολυμορφοπυρηνικό τύπο, υψηλή ΤΚΕ (>50 χιλ.), υψηλή CRP (>15 mg/dl). Νοσηρότητα παρατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια του έτους, με έξαρση κατά τους μήνες της άνοιξης (35%) και του χειμώνα (30,5%). Οι ασθενείς έλαβαν αγωγή με πενικιλίνη ή αμπικιλίνη, ή κεφαλοσπορίνη 2^{ης} γενιάς και ορισμένοι, κατά περίπτωση και με μακρολίδια. Σημειώθηκαν 4 επεισόδια με πλευριτική συλλογή και 3 παιδιά μεταφέρθηκαν σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο. Η έκβαση ήταν καλή σε όλες τις περιπτώσεις.

Συμπεράσματα: Η πνευμονία εμφανίστηκε σε ίσο περίπου ποσοστό και στα δύο φύλα, με έξαρση κυρίως κατά τους μήνες Φεβρουάριο – Μάρτιο. Από τον εργαστηριακό έλεγχο προέκυψαν υψηλοί δείκτες λοίμωξης. Η απάντηση στη θεραπεία ήταν καλή σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις, με αναγκαιότητα διακομίδης στο 2,2% των περιπτώσεων.

ΝΟΣΗΛΕΥΘΕΝΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΣΤΟ Γ.Ν. ΛΙΒΑΔΕΙΑΣ ΤΟ 2007

Γ. Τσιλίκη, Ι. Σπιθάκης, Μ. Ζαχείλα, Ε. Γεωργιάδου, Μ. Ράπτη, Α. Ηρακλέους, Π. Ζησιμοπούλου, Ε. Παπακώστα

Παιδιατρική Κλινική Γ. Ν. Λιβαδειάς

Εισαγωγή: Το βρογχικό άσθμα είναι η πιο συχνή χρόνια νόσος της παιδικής ηλικίας και η δεύτερη σε συχνότητα αιτία νοσηλείας των παιδιατρικών ασθενών.

Σκοπός: Η καταγραφή και η διερεύνηση των κρίσεων άσθματος σε παιδιά που απαιτήθηκε νοσηλεία για την αντιμετώπισή τους κατά το έτος 2007.

Υλικό: Μελετήθηκαν αναδρομικά 25 παιδιά με κρίση βρογχικού άσθματος που νοσηλεύτηκαν στην Παιδιατρική Κλινική το έτος 2007.

Μέθοδος: Όλα τα επεισόδια άσθματος συσχετίστηκαν με το φύλο, την ηλικία, την εποχιακή κατανομή, την κλινική εικόνα και την θεραπευτική αγωγή για την αντιμετώπισή τους.

Αποτελέσματα: Συνολικά νοσηλεύτηκαν 25 παιδιά από 1 μηνός έως 8 ετών. Από αυτά 11 παιδιά ήταν κάτω των 2 ετών (44%) και 14 παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών (56%). 15 από τα 25 παιδιά ήταν αγόρια (60%) και 10 ήταν κορίτσια (40%). Τα περισσότερα παιδιά νοσηλεύτηκαν κατά τους μήνες Νοέμβριο έως και Φεβρουάριο (15 από τα 25 παιδιά, 60%). Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν δύσπνοια και $\text{SatO}_2 < 94\%$. Σε πολλούς ασθενείς συνυπήρχαν συμπτώματα ιογενούς λοίμωξης. Όλα τα παιδιά αντιμετωπίστηκαν με χορήγηση O_2 , βρογχοδιασταλτικά και κορτικοειδή. Εκ των 25 νοσηλευθέντων διακομίσθηκαν 2 βρέφη σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο των Αθηνών, λόγω μη ανταποκρίσεως στην θεραπεία. Στα 23 νοσηλευθέντα παιδιά, η δύσπνοια υποχώρησε εντός 24ώρου με τη χορηγηθείσα αγωγή. Μέση διάρκεια νοσηλείας 2 ημέρες.

Συμπεράσματα: Παρά τη βαρύτητα των ασθματικών κρίσεων των 23 νοσηλευθέντων παιδιών η χορήγηση της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής οδήγησε σε καλή έκβαση.

ΟΞΕΙΑ ΜΕΣΗ ΩΤΙΤΙΔΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΠΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΚΑΝ ΣΤΟ Γ.Ν. ΛΙΒΑΔΕΙΑΣ ΤΟ 2007

Ι. Σπιθάκης, Γ. Τσιλίκη, Μ. Ζαχείλα, Ε. Γεωργιάδου, Α. Ηρακλέους, Μ. Ράπτη, Π. Ζησιμοπούλου, Ε. Παπακώστα

Παιδιατρική Κλινική Γ. Ν. Λιβαδειάς

Εισαγωγή: Η οξεία μέση ωτίτιδα είναι η πιο συχνή μικροβιακή λοίμωξη στην παιδική ηλικία. Σκοπός: Η καταγραφή νοσηλευθέντων παιδιών με οξεία μέση ωτίτιδα στο Γ.Ν Λιβαδειάς το έτος 2007. Αναφορά των κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων και το είδος της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Υλικό - Μέθοδος: Μελετήθηκαν 12 ασθενείς με βαριά οξεία μέση ωτίτιδα. Τα κλινικά συμπτώματα ήταν πυρετός $\geq 39^{\circ}\text{C}$, ωταλγία σε όλα τα παιδιά και έντονη ανησυχία. Σε όλα τα παιδιά έγινε εργαστηριακός έλεγχος (γενική αίματος, CRP).

Αποτελέσματα: Πέντε στα 12 παιδιά είχαν λευκοκυττάρωση $> 15000/\text{mm}^3$ (42%) και CRP θετική είχαν 7 στα 12 παιδιά (58%). Κανένα παιδί δεν παρουσίασε ωτόρροια. Δεν έγιναν καλλιέργειες υγρού από το μέσο ους. Σε όλα τα παιδιά χορηγήθηκε αντιμικροβιακή αγωγή, ακόμη και σε αυτά που δεν είχαν θετικούς δείκτες λοίμωξης. Η αγωγή στηρίχθηκε στην τρέχουσα βιβλιογραφία. Δόθηκε αμοξυκιλίνη/κλαβουλανικό οξύ 80-90 mg/kg/24ωρο από το στόμα ή κεφαλοσπορίνη 2^{ης} γενιάς. Για της αντιμετώπιση του άλγους χρησιμοποιήθηκαν παρακεταμόλη ή μεφαιναμικό οξύ. Η διάρκεια της νοσηλείας ήταν 1 –2 24ωρα. Όλοι οι ασθενείς απυρέτησαν στο 2^ο 24ωρο και συνέχισαν της αγωγή στο σπίτι, συνολικής διάρκειας 10 ημέρες. Επανεκτίμηση της κατάστασης έγινε σε όλα τα παιδιά 48-72 ώρες μετά την έξοδο.

Συμπεράσματα: Η ανακούφιση της ωταλγίας με παυσίπονα, η χορήγηση της κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής και η επανεξέταση μετά από 48-72 ώρες ήταν αποτελεσματικός τρόπος αντιμετώπισης της βαριάς οξείας μέσης ωτίτιδας.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΣΕ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟ ΕΤΟΣ 2007

Ε. Αντωνοπούλου, Μ. Ψάλλη, Ε. Παπαδάκη

Παιδιατρική Κλινική, ΓΝ «ΘΡΙΑΣΙΟ» Ελευσίνα

Σκοπός της μελέτης είναι η καταγραφή των επιδημιολογικών, κλινικο-εργαστηριακών χαρακτηριστικών και η αντιμετώπιση της πνευμονίας.

Υλικό: Μελετήθηκαν αναδρομικά 40 παιδιά που νοσηλεύτηκαν με πνευμονία κατά το έτος 2007.

Μέθοδος: Κατεγράφησαν το φύλο, η ηλικία, η εποχή, η κλινική εικόνα και ο εργαστηριακός έλεγχος:

Δείκτες λοίμωξης, κ/α αίματος, α/α θώρακος και σε επιλεγμένες περιπτώσεις ελήφθησαν αντισώματα για μυκόπλασμα και αντιγόνο του πνευμονιόκοκκου στα ούρα.

Αποτελέσματα: Από τα 40 παιδιά τα 23 ήταν αγόρια (57,5%) και τα 17 κορίτσια (42,5%). 23/40 παιδιά (57,5%) ήταν ηλικίας κάτω των 5 ετών. Την περίοδο χειμώνας-άνοιξη νοσηλεύτηκε το 70% των ασθενών. Ιστορικό βροχικού άσθματος αναφέρθηκε σε 11 παιδιά (27,5%). Βήχα παρουσίασαν 32/40 (80%), πλευροδυνία 3/40 (7,5%) και συμπτώματα από το πεπτικό 9/40 (22,5%). Ο αριθμός των λευκοκυττάρων κυμάνθηκε από 4.000-45.000 /mm³, με μέσο όρο 17.000 /mm³ και η CRP από 8-420 mg/l με μέσο όρο 110 mg/l.

Η κ/α αίματος ήταν θετική για στρεπτόκοκκο πνευμονίας σε 1/40 (2,5%). Λοβώδη πνευμονία είχαν 28/40 (70%) με συχνότερη εντόπιση στον Δ.Α.Λ. 10/40 (25%) και διάμεσες διηθήσεις 12/40 (30%), ως αίτιο της πνευμονίας διαπιστώθηκε ο πνευμονιόκοκκος σε 4 παιδιά και το μυκόπλασμα σε 2.

Η αντιβιοτική αγωγή ήταν πενικιλίνη σε 18/40 (45%), κλαριθρομυκίνη σε 13/40 (32,5%), κεφτριαξόνη σε 12/40 (30%), αμπικιλίνη σε 9/40 (22,5%), κλινδαμυκίνη 1/40 (2,5%).

Εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά χορηγήθηκαν σε 15 (37,5%) παιδιά. Λόγω πλευριτικού υγρού 2 ασθενείς διακομίστηκαν για διαγνωστική παρακέντηση-παροχέτευση.

Όλα τα νοσηλευόμενα παιδιά είχαν πλήρη ίαση.

Συμπέρασμα: Παρατηρείται αυξημένη νοσηρότητα στα παιδιά προσχολικής ηλικίας. Ο αιτιολογικός παράγοντας απομονώθηκε σε μικρό ποσοστό. Επιπλοκές παρουσιάστηκαν σε μικρό ποσοστό παιδιών τα οποία με την έγκαιρη και κατάλληλη αντιμετώπιση είχαν καλή έκβαση.

Η ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΔΕΙΚΤΗ SCORAD) ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

**Α. Μαυρουδή¹, Ι. Ξυνιάς¹, Ο. Ουραήλογλου¹, Ε. Καρατζά¹,
Α. Καραγιαννίδου¹, Α. Δεληγιαννίδης², Ε. Παραπανήσιου², Θ. Παπασταύρου¹**

¹3^η Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, ²Ανοσολογικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή: Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) είναι ένα συχνό αλλεργιολογικό πρόβλημα της παιδικής ηλικίας με ευρέως κυμαινόμενη συχνότητα. Στις σοβαρές περιπτώσεις η ΑΔ αποτελεί ένα θεραπευτικό παιδιατρικό πρόβλημα. Για την αντικειμενική εκτίμηση (με τα ίδια κριτήρια) της πορείας του νοσήματος χρησιμοποιούνται διάφοροι δείκτες.

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της κλινικής πορείας της ατοπικής δερματίτιδας σε παιδιά με σοβαρό έκζεμα χρησιμοποιώντας τον δείκτη SCORAD.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Μελετήσαμε 84 παιδιά ηλικίας 1-6 ετών με μέση ηλικία 5,3 έτη (0,6-14 ετών) κατά τα έτη 2005 και 2006 στο Ειδικό Αλλεργιολογικό Εξωτερικό Ιατρείο. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια των Hanifin και Rajka με 3 μέγιστα και 3 ελάχιστο κριτήρια για τη διάγνωση της ατοπικής δερματίτιδας. Ο δείκτης SCORAD χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου. Εκτιμήθηκαν τα αντικειμενικά σημεία έκτασης και βαρύτητας των αλλοιώσεων (ερύθημα, οίδημα, διήθηση, διαβρώσεις, λειχηνοποίηση, ξηρότητα) το σύμπτωμα του κνησμού καθώς και οι διαταραχές του ύπνου.

Αποτελέσματα: Η μέση τιμή του δείκτη SCORAD πριν την θεραπεία ήταν 48,9. Θεραπευτικά χρησιμοποιήσαμε αλοιφή mometasone furoate για τοπική χρήση μια φορά την ημέρα στις περιοχές με τις αλλοιώσεις του δέρματος. Την 3^η ημέρα θεραπείας διαπιστώσαμε βελτίωση του δείκτη SCORAD, του κνησμού και του ύπνου. Μετά την 7^η ημέρα θεραπείας το 75% των παιδιών παρουσίαζαν σχεδόν πλήρη υποχώρηση των δερματικών αλλοιώσεων, ενώ μετά την 10^η ημέρα θεραπείας και τα υπόλοιπα 25% των παιδιών είχαν επίσης σχεδόν πλήρη υποχώρηση του νοσήματος. Η μέση τιμή του SCORAD μετά από θεραπεία 10 ημερών ήταν 4,6.

Συμπέρασμα: Θεωρούμε ότι ο δείκτης SCORAD είναι αποτελεσματική και εύκολη μέθοδος για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και της κλινική πορείας της ατοπικής δερματίτιδας στα παιδιά.

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΤΡΟΦΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

Α. Μαυρουδή¹, Γ. Ίμβριος², Ι. Ξυνιάς¹, Ν. Καρανταγλής¹, Α. Δεληγιαννίδης³, Ε. Παραπανήσιου³

¹3^η Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, ²Κλινική Μεταμοσχεύσεων ΑΠΘ, ³Ανοσολογικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή: Η τροφική αλλεργία είναι συχνό νόσημα της παιδικής ηλικίας. Υπολογίζεται ότι προσβάλλει περίπου το 10% των παιδιών που έχουν λάβει ηπατικό μόσχευμα. Αναφέρονται επίσης περιπτώσεις παιδιατρικών ασθενών που εκδήλωσαν απειλητική για τη ζωή αναφυλακτική αντίδραση σε κοινά τροφικά αλλεργιογόνα μετά από ορθότοπη μεταμόσχευση ήπατος.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι ο αλλεργιολογικός έλεγχος παιδιών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος και η αναζήτηση πιθανής ανάπτυξης IgE μεσολαβούμενης αλλεργικής αντίδρασης μετά τη μεταμόσχευση.

Υλικό: Ελέγχθηκαν οκτώ παιδιά με μέση ηλικία 6,7 έτη που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος και παρακολουθούνται πλέον στη Γ' Παιδιατρική ΑΠΘ σε συνεργασία με την Κλινική Μεταμοσχεύσεων Α.Π.Θ.

Μέθοδος: Κατά τον προγραμματισμένο τακτικό έλεγχο των ασθενών και μετά από ενημέρωση και συγκατάθεση των γονέων τους έγινε αλλεργιολογικός έλεγχος ο οποίος περιελάμβανε λήψη λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού για αναζήτηση κλινικών εκδηλώσεων αλλεργίας, βάσει των διεθνών κριτηρίων ISSAC για τα ατοπικά νοσήματα και κλινική εξέταση. Ακολουθούσε εργαστηριακός έλεγχος για περιφερική ηωσινοφιλία, προσδιορισμός της ολικής IgE του ορού, έλεγχος με δερματικές δοκιμασίες (Skin Prick Tests) σε τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα και προσδιορισμός των ειδικών IgE αντισωμάτων σε κοινά αλλεργιογόνα των τροφών.

Αποτελέσματα: Το πρώτο παιδί ένα χρόνο μετά την μεταμόσχευση εμφάνισε επίμονο διαρροϊκό σύνδρομο και το δεύτερο άτυπα κοιλιακά άλγη. Κανείς από τους ασθενείς δεν παρουσίασε συμπτώματα αλλεργίας από το αναπνευστικό σύστημα, ενώ και οι δύο είχαν ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό. Θετικές δερματικές δοκιμασίες διαπιστώθηκαν σ' αυτά τα 2 παιδιά της μελέτης. Το πρώτο, ένα κορίτσι 7 ετών παρουσίαζε δερματικές δοκιμασίες θετικές στο ολικό γάλα, το χοιρινό και το κακάο ενώ το δεύτερο, ένα αγόρι 16 ετών στο ολικό γάλα. Θετικά ειδικά IgE αντισώματα προσδιορίστηκαν στο ολικό γάλα, την α-Λακταλβουμίνη, το χοιρινό, το κακάο και υψηλή IgE: 106iu/ml στο πρώτο παιδί και στο δεύτερο στο ολικό γάλα, την α-Λακταλβουμίνη και υψηλή IgE: 250iu/ml. Τα ηωσινόφιλα του περιφερικού αίματος ήταν φυσιολογικά και στα δύο παιδιά.

Συμπεράσματα: Φαίνεται ότι η τροφική αλλεργία μετά από μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί συχνή επιπλοκή. Οι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν συμπτώματα τροφικής αλλεργίας μετά από μεταμόσχευση θα πρέπει να υποβάλλονται σε αλλεργιολογικό έλεγχο για την επιβεβαίωση πιθανής τροφικής αλλεργίας με στόχο την εξάλειψη των δυσμενών επιπτώσεών της.

ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ, ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΜΑΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΗΛΙΚΙΑΣ 10-12 ΕΤΩΝ (ΜΕΛΕΤΗ PANACEA)

Γ. Αντωνογεώργος, Μ. Παπαδόπουλος, Α. Τσούτσου, Μ. Χαρίση, Ν. Πρίφτη, Μ. Ανθρακόπουλος, Δ. Παναγιωτάκος, Α. Παπαδημητρίου, Π. Νικολαΐδου-Καρπαθίου, Κ. Πρίφτης

¹Αλλεργιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης, ²Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαρακόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών, ³3^η Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αττικό» Νοσοκομείο, ⁴Παιδοπνευμονολογική Μονάδα, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Πάτρας

Εισαγωγή: Τα διατροφικά χαρακτηριστικά και η παχυσαρκία έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση παιδικού άσθματος.

Σκοπός: Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των μακροθρεπτικών συστατικών (πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, λιπίδια) της διατροφής παιδιών σχολικής ηλικίας με την παχυσαρκία και την εκδήλωση άσθματος.

Υλικό: Συγκεντρώθηκε δείγμα 700 παιδιών (323 αγόρια και 377 κορίτσια) από 10 σχολεία της Αθήνας, ηλικίας 10-12 ετών. Όλα τα παιδιά και οι γονείς τους συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια που αξιολογούσαν την εκδήλωση ασθματικών συμπτωμάτων (ερωτηματολόγιο ISAAC) και τις διατροφικές τους συνήθειες (Food Frequency Questionnaire – FFQ). Επίσης στα παιδιά της μελέτης έγιναν μετρήσεις σωματομετρικών παραμέτρων. Προσδιορίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) και κατατάχθηκαν σε υπέρβαρα και παχύσαρκα (ταξινόμηση IOTF).

Μέθοδος: Εφαρμόστηκε ανάλυση πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, προσαρμόζοντας τα αποτελέσματα στην επίδραση γνωστών συγχυτικών παραγόντων (φύλο, θηλασμός, αδερφός/αδερφή με ατοπία, ημερήσια θερμιδική πρόσληψη)

Αποτελέσματα: Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ της κατανάλωσης πρωτεϊνών ασθματικών και μη ασθματικών παιδιών ($p < 0,05$). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στα μακροθρεπτικά συστατικά υπέρβαρων / παχύσαρκων παιδιών και παιδιών φυσιολογικού βάρους. Με την εφαρμογή λογαριθμιστικής παλινδρόμησης διαπιστώθηκε ότι οι σχετικές πιθανότητες για την παρουσία άσθματος αυξάνονται κατά 6% για κατά γραμμάριο αύξηση στην ημερήσια λήψη πρωτεΐνης (σχετικός λόγος: 1,06, 95%ΔΕ: 1,01–1,12), 6% για κατά γραμμάριο αύξηση λιπιδίων (σχετικός λόγος: 1,06, 95% ΔΕ: 0,97–1,17) και 3% για την κατά γραμμάριο αύξηση των υδατανθράκων (σχετικός λόγος: 1,03, 95%ΔΕ: 0,99–1,07), λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση συγχυτικών παραγόντων.

Συμπεράσματα: Η αυξημένη λήψη πρωτεϊνών συσχετίζεται θετικά με την εκδήλωση παιδικού άσθματος σε παιδιά ηλικίας 10-12 ετών, σε αντίθεση με τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες, που λαμβάνουν με την διατροφή τους.

ΜΕΤΡΗΣΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΕ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΒΡΟΓΧΟΚΥΨΕΛΙΔΙΚΟΥ ΕΚΠΛΥΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ: ΑΡΧΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

**Ε. Παναγιωτοπούλου¹, Μ. Παπαδόπουλος², Ο. Κουσίδου³, Κ.Ν. Πρίφτης²,
Μ.Β. Ανθρακόπουλος¹**

¹Παιδοπνευμονολογική Μονάδα, Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Πατρών,

²Αλλεργιολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Πεντέλης, ³Τμήμα Χημείας,
Πανεπιστήμιο Πατρών

Εισαγωγή: Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (ΒΚΕ) αποτελεί σημαντικό εργαλείο για την εκτίμηση και τη μελέτη της φλεγμονής των αεραγωγών.

Σκοπός: Μέτρηση παραγόντων φλεγμονής, όπως η ελαστάση και η μεταλλοπρωτεϊνάση-9 (MMP-9) σε δείγματα ΒΚΕ και η προσπάθεια συσχέτισής τους με το βαθμό φλεγμονής των αεραγωγών.

Υλικό και Μέθοδος: Χρησιμοποιήθηκαν 30 δείγματα ΒΚΕ, τα οποία ελήφθησαν κατά τη διάρκεια βρογχοσκόπησης παιδιών με πνευμονικό νόσημα. Στα δείγματα έγινε κυτταρολογική εξέταση και καλλιέργεια. Επίσης, προσδιορίστηκε η ελαστάση με τη βοήθεια μιας sandwich ανοσοενζυμικής μεθόδου (ELISA) και η MMP-9 με τη βοήθεια της τεχνολογίας LUMINEX xMAP που βασίζεται στη φθορισμομετρία κυτταρικής ροής. Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν στατιστικά με το λογισμικό πρόγραμμα SPSS και οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων έγιναν με τη χρήση της μη παραμετρικής δοκιμασίας Mann-Whitney.

Αποτελέσματα: Από τα 30 δείγματα που μελετήθηκαν 10 είχαν φυσιολογικό αριθμό πολυμορφοκυττάρων ενώ τα υπόλοιπα 20 αυξημένο. Μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη συγκέντρωση της ελαστάσης. Παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού πολυμορφοκυττάρων και της συγκέντρωσης MMP-9, ενώ η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τη συγκέντρωση MMP-9 ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$).

Συμπεράσματα: Η συγκέντρωση της MMP-9 σε δείγματα ΒΚΕ αυξάνεται σε φλεγμονή των αεραγωγών και αποτελεί μέτρο της φλεγμονώδους δραστηριότητας. Σε δείγματα ΒΚΕ η μέτρηση φλεγμονωδών παραγόντων μπορεί να ποσοτικοποιήσει τη δραστηριότητα της φλεγμονής των αεραγωγών και πιθανόν να χρησιμοποιηθεί στην παρακολούθηση της έκβασής της.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΤΟΝ ΠΑΙΔΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ ΤΗΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ 9ΕΤΙΑ

Ν. Φαρμάκας, Θ. Ξενοπούλου, Δ. Λεβισιανού, Θ. Βλάχου, Χ. Καρής, Δ. Χατζής

Παιδιατρική Κλινική Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Ο Άγιος Παντελεήμων»

Εισαγωγή: Τα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος ταλαιπωρούν τα παιδιά και συχνά έχουν και επιπλοκές. Πολλές σχολικές ώρες χάνονται και ακόμη περισσότερες εργατοώρες των γονέων. Η ανησυχία στην οικογένεια είναι μεγάλη ειδικά όσο μικρότερη είναι η ηλικία των παιδιών.

Σκοπός: Η συχνότητα των εισαγωγών λόγω αναπνευστικών προβλημάτων στο νοσοκομείο μας και η πιθανή ερμηνεία τους.

Υλικό και μέθοδος: Αναδρομική μελέτη με στοιχεία που ανασύρθηκαν από τους φακέλους νοσηλείας των παιδιών-ασθενών της κλινικής μας κατά την εννεαετία 1999-2007. Τα δεδομένα αναλύθηκαν ανά έτος και μελετήσαμε τις εισαγωγές που αφορούσαν: κρίσεις βρογχικού άσθματος (κ.Β.Α), βρογχιολίτιδες και βακτηριακές πνευμονίες.

Αποτελέσματα:

ΧΡΟΝΙΑ	ΣΥΝΟΛΟ	κ.Β. %	ΒΡΟΓΧΙΟΛΙΤΙΣ/%	ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ/%
1999	995	50/5.02	49/4.9	85/8.54
2000	990	57/5.75	55/5.55	86/8.68
2001	1220	64/5.24	57/4.67	84/6.88
2002	1030	60/5.82	70/6.79	53/7.04
2003	980	48/4.9	50/5.1	69/5.56
2004	1115	79/7.08	77/6.9	62/5.56
2005	1100	51/4.63	68/6.18	52/4.72
2006	990	67/6.76	58/5.85	39/3.93
2007	1102	70/6.35	69/6.26	38/3.44

Συμπεράσματα: Φαίνεται στατιστικά σημαντική αύξηση ($p < 0.05$) στις κρίσεις άσθματος το 2004 σε σχέση με τα υπόλοιπα χρόνια. Περισσότερα περιστατικά βρογχιολίτιδας εισήχθησαν την ίδια χρονιά. Σημαντικότερο όμως όλων είναι ότι τα τρία τελευταία χρόνια υπάρχει στατιστικά σημαντική σταδιακή μείωση των κρουσμάτων βακτηριακής πνευμονίας που νοσηλεύτηκαν. Αυτό οφείλεται εν μέρει στον ολοένα και αυξανόμενο εμβολιασμό των παιδιών με το εμβόλιο κατά του πνευμονιοκόκκου που πλέον χορηγείται από τα ασφαλιστικά ταμεία και εντάχθηκε στον υποχρεωτικό εμβολιασμό.

ΔΙΑΡΡΟΗ ΑΠΟ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΟΡΙΝΘΙΑ

**Ι. Παπανδρέου¹, Δ. Κανής¹, Π. Τρωΐζος – Παπαβασιλείου², Μ. Λουρίδα¹,
Δ. Χατζής²**

¹Γενικό Νοσοκομείο Κορίνθου, ²Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Εισαγωγή: Στη χώρα μας, η φυματίωση εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, πιθανόν και από την εισροή μεταναστών μεταξύ των άλλων αιτιών. Έτσι, συνιστώνται και μαζικός έλεγχος για πιθανή μόλυνση από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και αντιφυματικός εμβολιασμός. Και τα δύο πραγματοποιούνται περί την ηλικία του ενός έτους και των 6 ετών, αντιστοίχως.

Σκοπός: Η αποτίμηση της εφαρμογής του μαζικού ελέγχου με Mantoux στην ηλικία του ενός έτους και η καταγραφή του ποσοστού των παιδιών που υπεβλήθησαν σε εμβολιασμό με BCG κατά τα έτη 1989 – 2007, στην Κορινθία.

Υλικό και Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 25,351 παιδιά της Α΄ τάξης του Δημοτικού κατά τον αντιφυματικό εμβολιασμό, τα έτη 1989 – 2007, και ελέγχθηκαν τα βιβλιάρια υγείας τους.

Αποτελέσματα: Από τα 25,351 παιδιά, βρέθηκε ότι ενώ μόνον 860 παιδιά (3,39%) δεν είχαν ελεγχθεί με την δοκιμασία Mantoux, το ποσοστό διαρροής από πρόγραμμα μαζικού αντιφυματικού εμβολιασμού είναι υπερδιπλάσιο (6,95%, n = 1762).

Συμπέρασμα: Είναι ιδιαίτερα σημαντική η ενημέρωση και ευαισθητοποίηση των γονέων σχετικά με το πρόβλημα της φυματίωσης και την αξία του προληπτικού ελέγχου. Κυρίως, όμως, κρίνονται απαραίτητες τόσο η συνεχής ενημέρωση του κοινού όσο και η επαγρύπνηση των «φρουρών της υγείας». Έτσι θα μειωθεί στο ελάχιστο δυνατόν η διαρροή από τον προληπτικό έλεγχο και, κυρίως, από τον αντιφυματικό εμβολιασμό. Σε περιοχές δε με μετανάστες, όπως η Κορινθία, τα προηγούμενα αποκτούν ιδιαίτερη αξία.

ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΦΥΜΑΤΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΠΑΙΔΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΚΟΡΙΝΘΙΑΣ

Ι. Παπανδρέου¹, Δ. Κανής¹, Κ. Μητροπούλου¹, Π. Τρωίζος – Παπαβασιλείου², Γ. Παπαφίλη¹, Δ. Χατζής²

¹Γενικό Νοσοκομείο Κορίνθου, ²Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Εισαγωγή: Η φυματίωση παραμένει πρόβλημα Δημόσιας Υγείας στην χώρα μας. Πρόσφατα, το πρόβλημα έχει οξυνθεί, πιθανότατα από την έλευση μεταναστών

Σκοπός: Η μελέτη του δείκτη διαμόλυνσης με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης στον παιδικό πληθυσμό της Κορινθίας.

Υλικό και Μέθοδοι: Με την δοκιμασία Mantoux (5 UI PPD Merieux), ελέγχθηκαν 25,351 παιδιά 6 ετών, από τα οποία 3,347 ήσαν παιδιά μεταναστών, κατά τον αντιφυματικό εμβολιασμό που διενεργήθηκε κατά τα έτη 1989 – 2007 στην Κορινθία.

Αποτελέσματα: Θετική Mantoux είχαν συνολικά 58 παιδιά (0,25%) και 66 αμφιβόλως θετική (0.28%). Ο δείκτης διαμόλυνσης, όμως, παρουσιάζει διακυμάνσεις με μέγιστη τιμή 0.84%, κατά το σχολικό έτος 2005 – 2006. Ατομικό ιστορικό θετικό για νόσο βρέθηκε σε 25 παιδιά (0.09%).

Συμπεράσματα: Στον παιδικό πληθυσμό της Κορινθίας φαίνεται πως η διαμόλυνση με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι σημαντική. Το γεγονός ότι η αγροτική αυτή περιοχή έλκει μετανάστες ίσως συσχετίζεται με τα ευρήματα της μελέτης. Συνεπώς, ο προληπτικός έλεγχος των παιδιών με Mantoux και ο εμβολιασμός με BCG, σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού, κρίνονται απαραίτητα.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΤΑ ΑΝΑΦΥΛΑΚΤΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Ν. Φαρμάκας, Θ. Ξενοπούλου, Δ. Λεβισιανού, Λ. Κανάρης, Χ. Καρής, Δ. Χατζής

Παιδιατρική Κλινική, Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Ο Άγιος Παντελεήμων»

Εισαγωγή: Η αναφυλαξία είναι συστηματική αλλεργική αντίδραση, που όταν είναι σοβαρή και με ταχεία έναρξη και εξέλιξη μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση μειώνουν αυτό το δραματικό αποτέλεσμα.

Σκοπός: Αιτιολογία και κλινική προβολή σοβαρών επεισοδίων αναφυλαξίας σε παιδιά της Δυτικής Αττικής.

Υλικό και Μέθοδοι: Αναδρομική μελέτη κατά την οκταετία 2000-2007 από τα αρχεία ασθενών που νοσηλεύτηκαν στην κλινική μας.

Αποτελέσματα: Ποσοστό εισαγωγών αναφυλαξίας 0.88% (80 περιστατικά σε 9000 εισαγωγές). Αγόρια ήταν 48 (60%) και κορίτσια 32 (40%). Μέσος όρος ηλικίας 9.5 έτη (2.6 έως 13.5 ετών). Η κατανομή των συμπτωμάτων είχε ως εξής: Κνίδωση 75% (n=60), Αγγειοοίδημα 60% (n=48), Δύσπνοια 53.75% (n=43), Βήχας-βράγχος φωνής 22% (n=22), Ρινική συμφόρηση 5% (n=4), Γαστρεντερικές εκδηλώσεις 31.75% (n=25), Υπόταση 13.75% (n=11), Λιποθυμία 5% (n=4), Αίσθημα επικείμενου θανάτου 2.5% (n=2), Ζάλη 7.5% (n=6), Ωχρότης 7.5% (n=6), χωρίς εξάνθημα 12.5% (n=10). Τα αίτια ήταν: τροφές 37.5% (n=30), φάρμακα 26.9% (n=22), νυγμοί υμενοπτερών 6% (n=6) ενώ δεν ανευρέθησαν αίτια σε 22.5% (n=18). Όλα τα περιστατικά αντιμετωπίστηκαν αρχικά με αδρεναλίνη στη συνέχεια με αντιισταμινικά και έπειτα με κορτικοστεροειδή.

Συμπεράσματα: Η αναφυλαξία δεν είναι σπάνια στον παιδιατρικό πληθυσμό. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι πάνω από ένα στα δέκα παιδιά δεν είχε δερματική συμμετοχή ενώ η συμμετοχή του αναπνευστικού συνολικά ανέρχεται στο 81% (δύσπνοια, βήχας, βράγχος φωνής), ενώ η συμμετοχή από την μύτη είναι μικρή σε σχέση με τη διεθνή βιβλιογραφία. Τα ευρήματα αυτά επιβάλλουν εγρήγορση για την διάγνωση και αντιμετώπιση της αναφυλαξίας. Επιπλέον, το ποσοστό των παιδιών που παρουσίασαν υπόταση, ενώ είναι ικανό, ανέρχεται περίπου στο 1/3 σε σχέση με αυτό των ενηλίκων. Τα τροφικά αίτια προηγούνται και έπονται τα φάρμακα. Ως πρώτη γραμμή άμυνας χρησιμοποιήθηκε η αδρεναλίνη.

Συζήτηση Περιστατικών
(Grand Round Discussion)

MULTIPLE TRACHEOBRONCHIAL ABNORMALITIES IN A 3 MONTH OLD

T. Tsiligiannis

Department of Metera General Hospital

Presenter: T. Tsiligiannis (Athens, Greece)

Commentator: Robert Wood (Cincinnati, USA)

This is a Greek boy born at 33 weeks of gestation SGA with a birth weight of 1900 grams to a heavily smoking mother, on October 13, 2006. He developed severe RDS after birth, was intubated and received 4 doses of Exosurf. He had a PDA with significant flow and was given Ibuprofen with some improvement. A few days down his course he developed severe pulmonary hemorrhage twice with gross blood suctioned via the ET tube and subsequently was admitted to a tertiary Children's hospital where his PDA was surgically ligated.

He had severe lung disease postoperatively and required re-intubation and mechanical ventilation at least twice. Reintubation was reported as difficult. He was eventually able to be weaned off the ventilator and placed on Oxygen for a few days. He was started on PO feeds for 2 days but he developed tachypnea, with inspiratory stridor and coarse wheezing sounds. At some point some whitish material was suctioned from the trachea which raised the suspicion of tracheoesophageal fistula, or aspiration. A rigid bronchoscopy was performed on December 12th 2006 (2 months of age) which revealed normal upper airway anatomy and showed an anatomic abnormality at the level of the carina. Further investigation included bronchography.

Additional problems included a mild lower thoracic vertebral abnormality, hypothyroidism and widening of the pyelocalyceal system on renal ultrasound

Because of worsening respiratory distress the patient was reintubated but with much difficulty and only with a 2.5 size ET tube, small enough for the baby's age and current size. A persisting infiltrate (presumed atelectasis) was present at the right lower lobe.

A Pediatric Pulmonary consult was requested by the neonatologists at this point

QUESTIONS:

What is the type of the anatomic abnormality at the level of the carina?

Has he developed upper airway (subglottic) stenosis?

Does he need a repeat bronchoscopy? (it was done on January 16th).

Based on the new findings of subglottic stenosis how would you further manage this patient?

- Conservatively?
- Surgically? If yes, what kind of surgical procedure would you suggest?
- Otherwise?

What are the possible pros and cons of a conservative approach versus one or more invasive procedures?

A 34 MONTH-OLD GIRL WITH RECURRENT EPISODES OF PNEUMONIA AND PLEURAL EFFUSION, VARICELLA RASH AND PERICARDITIS

M. Bartsota, P. Yiallourous

Dept of Paediatrics / Pulmonology Unit, "Arch. Makarios III" Hospital, Cyprus

Presenter: M. Bartsota (Cyprus)

Commentator: Eva Mantzourani

A 21 month-old girl was for the first time urgently admitted in our department because of a history of high temperatures of one week duration that were complicated by worsening dyspnoea, refusal to eat and one vomit in the previous 12 hours.

On admission she was unwell, grunting and tachypnoeic. SaO₂ in air was ranging 89-91%. Chest auscultation revealed reduced lung sounds on the right lung. Laboratory investigation showed elevated WBC, ESR and CRP. Chest radiography showed a complete white out of the right hemithorax and chest CT revealed extensive right lung consolidation and a large amount of pleural fluid. A chest drain was inserted and the patient was treated with IV antibiotics for 16 days. Pleural fluid biochemistry gave: glucose=88 mg/dl, total protein=5,2 g/dl, LDH=315,3 U/L, culture was negative. She was then discharged home on p.o. antibiotic for another week at which point all acute phase reactants were back to normal. Follow-up CXR's showed gradual improvement and on follow-up CXR two months after admission there was complete resolution of all radiological findings.

Two and a half months after the first episode of pneumonia, the patient, while being on holiday in Sweden, presented with a new episode of fever, dyspnoea and rash. She was then admitted in Karolinska University Hospital. A new chest CT showed a large infiltrate on the right with a pleural effusion and smaller atelectatic areas on the left. Acute phase reactants were again greatly elevated. The rash, which soon got worse and covered the whole body including scalp turning into dark blue/black with a red circle around, was finally interpreted to be varicella. The patient was treated with IV antibiotics and then traveled back to Cyprus and was directly admitted in our Hospital to complete her IV treatment. During her hospitalization her clinical condition was complicated by pericarditis. An extensive diagnostic work-up was performed, but the findings were inconclusive.

In differential diagnosis we discussed:

- A. Recurrent pneumonia & pleural effusion
- B. Primary immunodeficiency
- C. Collagen disorder - Vasculitis
 - What should the appropriate further diagnostic approach be?
 - What do you consider as the most probable diagnosis?

The patient started treatment and now, 13 months after the first episode of pneumonia and pleural effusion, remains in remission, in good physical condition without clinical symptoms.

MULTIPLE SUBPLEURAL NODES IN A 5 YEAR OLD BOY**M. Anatoliotaki, D. Mermiri, S. Legaki, P. Pierrakos, K. Priftis***Allergy Department, Penteli Children's Hospital, Athens**Presenter: M. Anatoliotaki (Athens)**Commentator: Professor A. Koumbourlis (New York, USA)*

A 5 year-old boy was referred to our department by his paediatrician due to chronic productive cough. The parents described recurrent episodes of cough and rattles on a monthly basis since the age of 3 months that were precipitated by viral infections. There were only short symptom-free intervals, if any. His symptoms deteriorated during the last 5 months, with frequent wet cough and rattles. A poor response to antiasthmatic treatment (ICS+LABA) as well as to repeated courses of antibiotics was reported. Other personal and family medical history was unremarkable apart from a hospitalization at the age of 7 months due to lower respiratory tract infection.

His clinical examination was unremarkable apart from bilateral diffuse inspiratory and expiratory crackles and expiratory wheeze on chest auscultation. Laboratory work-up was not diagnostic. Fiberoptic bronchoscopy and BAL cytology were inconclusive. High-resolution CT revealed linear atelectasis of the lateral basal segment of the RLL, lingula and posterior basal segment of the LLL. In addition, two small subpleural pulmonary nodes (4 mm and 10 mm) in the apical segment of the RUL and lateral basal segment of the LLL were noted.

At this point, the clinical picture and the radiologic findings were indicative of chronic bacterial bronchitis. Long term antibiotic treatment and physiotherapy, resulted in improvement of symptoms.

A repeat HRCT one year later showed resolution of atelectasis. Previously described pulmonary nodules remained unchanged but two new small nodules were recognized in the posterior segment of the RUL and in the apical segment of the LLL.

What is your opinion on further management?

- A. Observation and re-evaluation after 6 months
- B. Fine needle biopsy
- C. Surgical resection

The histological evaluation provided the diagnosis.

This case highlights the differential diagnosis and evaluation of multiple small pulmonary nodules.