

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ III

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Μ. ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ, Γ. ΜΟΣΤΡΟΥ

Ομοφωνία για την αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων Α. ΛΟΥΡΙΔΑ

Λοιμώξεις από HPV στη βρεφική και παιδική ηλικία Β. ΣΠΟΥΛΟΥ

Αντιμετώπιση σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων στην κοινότητα Α. ΜΙΧΟΣ

Εμβόλια σε άμεση αναμονή Μ. ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ

ΟΜΟΦΩΝΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (CONSENSUS)

Α. Λουρίδα: Η ουρολοίμωξη αποτελεί σήμερα τη συχνότερη σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη της βρεφικής και πρώτης παιδικής ηλικίας στις ανεπτυγμένες χώρες. Υπολογίζεται ότι το 8% των κοριτσιών και το 2% των αγοριών θα παρουσιάσει τουλάχιστον ένα επεισόδιο συμπτωματικής ουρολοίμωξης μέχρι την ηλικία των 7 ετών. Είναι συχνότερη τον πρώτο χρόνο ζωής. Τους πρώτους 3 μήνες νοσούν περισσότερα αγόρια από κορίτσια σε αναλογία 3:1. Μετά τον 12ο μήνα υπερτερούν σημαντικά τα κορίτσια.

Γιατί η ουρολοίμωξη μας προβληματίζει;

- Η κλινική προβολή της είναι άτυπη, ιδιαίτερα σε βρέφη και νήπια με αποτέλεσμα να διαφεύγει συχνά η διάγνωση.
- Η συλλογή ούρων σε παιδιά μικρής ηλικίας που δεν έχουν έλεγχο των σφιγκτήρων είναι δύσκολη.
- Η ερμηνεία των εργαστηριακών αποτελεσμάτων δεν είναι πάντα εύκολη, γιατί υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στις κλινικές μελέτες που δεν επιτρέπει εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.
- Η διάγνωση δεν τεκμηριώνεται πάντοτε, ιδιαίτερα εάν πριν τη λήψη ούρων έχει προηγηθεί χορήγηση αντιβιοτικών.
- Η ουρολοίμωξη μπορεί να έχει σοβαρές απώτερες επιπλοκές, όπως υπέρταση, πρωτεϊ-

νουρία, επιπλοκές της κύησης στα κορίτσια (προεκλαμψία, γέννηση λιποβαρών νεογνών) και σε ορισμένες περιπτώσεις νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

Τα τελευταία χρόνια, με την εφαρμογή σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων, έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στην πρώιμη διάγνωση συγγενών ανωμαλιών του ουροποιητικού, που αποτελούν σημαντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες για ουρολοίμωξη. Ο προγεννητικός έλεγχος με το ενδομήτριο υπερηχογράφημα έχει προσφέρει ουσιαστική βοήθεια στη διάγνωση της υδρονέφρωσης, της διάτασης του ουρητήρα (υδροουρητήρας), αλλά και άλλων σοβαρών ανατομικών ανωμαλιών, όπως αγενεσία νεφρού, δυσγενεσία νεφρών και εκτροφή της ουροδόχου κύστεως. Παρά την πρόοδο που έχει συντελεστεί, οι ουρολοιμώξεις εξακολουθούν να αποτελούν πεδίο αντιπαράθεσης μεταξύ των ειδικών, κυρίως ως προς την αντιμετώπιση, με αποτέλεσμα ακόμα και σήμερα να επικρατεί σύγχυση μεταξύ των παιδιάτρων.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο αυθαιρεσίας με τη λήψη υποκειμενικών αποφάσεων και επικεντρώνονται:

- στη διάγνωση
- στην αντιμετώπιση της οξείας φάσης
- στον απεικονιστικό έλεγχο, και τέλος,
- στην παρακολούθηση, για πρόληψη υποτροπών και μακροχρόνιων επιπλοκών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.• **Τυπική κλινική εικόνα**

- Συχνουρία
- Δυσουρία
- Επιτακτική ούρηση
- Ακράτεια (δευτεροπαθής ενούρηση)
- Μακροσκοπική αιματουρία
- Κοιλιακό άλγος / Οσφυαλγία
- Πυρετός (+/-)

• **Άτυπη συμπτωματολογία σε βρέφη**

- Ανορεξία
- Ανεπαρκής πρόσληψη βάρους
- Απώλεια βάρους
- Διαλείπων πυρετός
- Ανησυχία
- Έμετοι, διάρροιες

**Ιστορικό και κλινική εικόνα**

Το ιστορικό και η κλινική εικόνα – εάν αξιολογηθούν σωστά - συνεισφέρουν σημαντικά στη διάγνωση. Είναι γνωστό, ότι η ουρολοίμωξη σε βρέφη και νήπια, προβάλλει συνήθως άτυπα, με μοναδικό σύμπτωμα τον πυρετό. Η πιθανότητα ουρολοίμωξης είναι μεγαλύτερη, όσο μικρότερη είναι η ηλικία του παιδιού που παρουσιάζει υψηλό πυρετό. Παρότι η απουσία εστίας πυρετού πιθανολογεί την ουρολοίμωξη, η ταυτόχρονη παρουσία άλλης προφανούς εστίας δεν την αποκλείει. Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι σε μικρά βρέφη και νήπια με εμφανή εστία πυρετού, όπως λοίμωξη αναπνευστικού, μέση πυώδη ωτίτιδα ή οξεία γαστρεντερίτιδα, συνυπάρχει ουρολοίμωξη σε ποσοστό 3%. Για το λόγο αυτό η καλλιέργεια ούρων συστήνεται ως βασική εξέταση σε μικρά παιδιά <2 ετών, με υψηλό πυρετό $\geq 39^{\circ}\text{C}$, διάρκειας 2 ή περισσότερων ημερών.

Εκτός από τον πυρετό, η άτυπη συμπτωματολο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.**ΟΞΕΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ**• **Συμπτώματα/Σημεία**

- Αιφνίδια εισβολή πυρετού
- Έντονο ρίγος
- Οσφυαλγία
- Ναυτία / Έμετος

γία στα βρέφη περιλαμβάνει: ανορεξία, απώλεια ή ανεπαρκή πρόσληψη βάρους, διαλείποντα πυρετό, ανησυχία και κλάμα, εμέτους και διάρροιες.

Τα μεγαλύτερα παιδιά έχουν συνήθως τυπική κλινική εικόνα με συμπτώματα από το ουροποιητικό (Πίνακας 1).

Η τριάδα: πυρετός-ρίγος-οσφυαλγία- είναι διαγνωστική οξείας πυελονεφρίτιδας στα μεγαλύτερα παιδιά (Πίνακας 2).

Η διαφορική διάγνωση λοίμωξης ανώτερου ουροποιητικού-πυελονεφρίτιδας, από λοίμωξη κατώτερου ουροποιητικού-κυστίτιδα, είναι δύσκολη στις μικρότερες ηλικίες. Ο πυρετός θεωρείται το σημαντικότερο κλινικό διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο (Πίνακας 3).

Η αξιοπιστία των δεικτών φλεγμονής (αριθμός λευκών, CRP, προκαλσιτονίνη, κυτοκίνες TNF- α και IL6) στον καθορισμό του επιπέδου της λοίμωξης είναι περιορισμένη. Μόνο η προκαλσιτονίνη φαίνεται να χρησιμεύει στην κλινική πράξη όπως αναφέρουν πρόσφατες δημοσιεύσεις. Χρειάζονται όμως περισσότερες πολυκεντρικές μελέτες.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, το ιστορικό, ατομικό και οικογενειακό προσφέρει σημαντική βοήθεια. Η ύπαρξη πρωτοπαθούς κυστεοουρηθρικής παλινδρόμησης (ΚΟΠ), στο ίδιο το παιδί, ή σε συγγενείς πρώτου βαθμού, λαμβάνεται σοβαρά υπόψη, αφού είναι η συχνότερη συγγενής ανωμαλία του ουροποιητικού με ισχυρή κληρονομική επιβάρυνση (Εικόνα 1). Κληρονομείται με επικρατούντα χαρα-

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.**ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ**• **Οξεία πυελονεφρίτιδα/ανώτερο ουροποιητικό**

- Βακτηριουρία
- Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}$

• **Κυστίτιδα/κατώτερο ουροποιητικό**

- Βακτηριουρία
- Πυρετός (-)

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΥΣΤΕΟΟΥΡΗΤΗΡΙΚΗΣ
ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

Γενικός πληθυσμός	1-3%
Αδέλφια παιδιών με ΚΟΠ	30-51%
Μελλοντικά τέκνα κοριτσιών με ΚΟΠ	65%

κτῆρα και ατελή διεισδυτικότητα. Υπολογίζεται ότι το 30-45% των παιδιών με ουρολοίμωξη έχουν ΚΟΠ (J Urol 2004) (Πίνακας 4). Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η ΚΟΠ υποχωρεί τελείως με την πάροδο της ηλικίας, ή βελτιώνεται σημαντικά. Αξίζει να σημειωθεί ότι η επίπτωση της ΚΟΠ στα παιδιά γυναικών που στην παιδική ηλικία είχαν σοβαρή - επιμένουσα ΚΟΠ φθάνει το 65%. Συστήνεται τα παιδιά αυτά να ελέγχονται ένα μήνα μετά τη γέννηση.

Άλλα σημαντικά στοιχεία του ιστορικού είναι **προηγούμενη ουρολοίμωξη** και άλλες **συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού**, όπως: στένωση της πυελο-ουρητηρικής ή της κυστεο-ουρητηρικής συμβολής, διπλασιασμός του αποχετευτικού συστήματος του νεφρού, έκτοποι ουρητήρες, ουρητηροκίλη κ.λπ. Η χρόνια δυσκοιλιότητα αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για ουρολοίμωξη. Επίσης αξιολογούνται χρόνια συμπτώματα από το ουροποιητικό όπως συχνουρία, ενούρηση, κακή ακτίνα ούρησης στα αγόρια, καθώς και αδιευκρίνιστα εμπύρετα στο παρελθόν και η ανεπαρκής αύξηση.

Από την αντικειμενική εξέταση σε παιδί με πιθανή ουρολοίμωξη δεν πρέπει να παραλείπονται τα εξής:

- Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης
- Εκτίμηση της ανάπτυξης με καμπύλες αύξησης
- Ψηλάφηση της κοιλιάς για πιθανή μάζα (διόγκωση ουροδόχου κύστης/νεφρού)
- Εκτίμηση υπερηβικής και πλευροσπονδυλικής ευαισθησίας
- Επισκόπηση των έξω γεννητικών οργάνων για ανωμαλίες, όπως φίμωση στα αγόρια ή σύμπτυξη των μεγάλων χειλέων του αιδοίου στα κορίτσια
- Έλεγχος σπονδυλικής στήλης για πιθανή μυελοδυσπλασία (νευρογενής κύστη)

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΓΕΝΙΚΗΣ ΟΥΡΩΝ

- | | |
|--|------------------------------------|
| • Μικροσκοπική ανάλυση | • Dipstick ανάλυση |
| - Βακτηριουρία | - Νιτρώδη (Nit) + |
| - Πυουρία
(WBC > 10/mm ³) | - Εστεράση
λευκοκυττάρων (LE) + |
| | - Ευαισθησία: 78-92% |
| | - Ειδικότητα: 60-98% |

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΣΗΣ

Ανάπτυξη ενός είδους ουροπαθογόνου βακτηρίου
στην κ/α ούρων

- | | |
|---------------|-----------------|
| • clean catch | > 100.000cfu/ml |
| • καθετήρας | > 50.000cfu/ml |
| • υπερηβική | > 1.000cfu/ml |

Γενική και καλλιέργεια ούρων

Η διάγνωση απαιτεί λήψη δείγματος ούρων για γενική και καλλιέργεια. Η γενική ούρων πιθανολογεί την ουρολοίμωξη, αλλά η καλλιέργεια ούρων είναι η εξέταση εκλογής και αποτελεί τη μοναδική μέθοδο τεκμηρίωσής της. Από τη γενική ούρων γίνεται μικροσκοπική ανάλυση, με εκτίμηση της βακτηριουρίας και της πυουρίας. Επίσης αξιολογούνται οι ταχείες δοκιμασίες εμβάπτισης ταινίας, dipstick, με τη βιοχημική αντίδραση της εστεράσης των λευκοκυττάρων (LE), και τα νιτρώδη (Nit) (Πίνακας 5). Στην πράξη, η dipstick ανάλυση είναι ταχεία και εύκολη μέθοδος εκτίμησης της πυουρίας και της βακτηριουρίας, αφού η εστεράση των λευκοκυττάρων είναι ένζυμο που παράγεται από τα πυοσφαίρια, και τα νιτρώδη παράγονται από τα βακτήρια όπως το E.coli κ.ά. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα νιτρώδη έχουν πολύ υψηλή ειδικότητα για διάγνωση ουρολοίμωξης που φθάνει το 98-100%. Όμως έχουν χαμηλή ευαισθησία στην ανίχνευση ουρολοίμωξης. Νιτρώδη αρνητικά δεν αποκλείουν την ουρολοίμωξη, ιδιαίτερα σε μικρά βρέφη. Τα ούρα χρειάζεται να παραμείνουν στην κύστη περίπου 4 ώρες, ώστε να παραχθούν νιτρώδη από τα βακτήρια, και αυτό δε συμβαίνει στα βρέφη που ουρούν συχνά, αφού δεν έχουν έλεγχο των σφιγκτήρων. Επισημαίνεται ότι η απουσία πυουρίας ή/και βακτηριουρίας δεν αποκλείουν την ουρολοίμωξη. Η διάγνωση της ουρο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 7.**ΣΥΝΗΘΗ ΑΙΤΙΑ ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΣΗΣ**

- E.coli (≈80%)
- Proteus mirabilis
- Klebsiella pneumoniae
- Pseudomonas aeruginosa
- Enterobacter sp.
- Staphylococcus sapr.
- Enterococcus sp.
- Staph. aureus
- Candida sp

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8.****ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

- Ηλικία < 2 μηνών
- Επηρεασμένη γενική κατάσταση, τοξική εμφάνιση ή αφυδάτωση
- Έμετοι ή αδυναμία λήψης αγωγής Ρ.Ο.
- Αδυναμία στενής ιατρικής παρακολούθησης τα πρώτα 24ωρα
- Μη ανταπόκριση στη χορηγούμενη αγωγή Ρ.Ο.

λοίμωξης τεκμηριώνεται με την καλλιέργεια ούρων (Πίνακας 6). Στα βρέφη και τα νήπια τα ούρα για καλλιέργεια λαμβάνονται συνήθως με επεμβατική μέθοδο, υπερηβική παρακέντηση ή καθετηριασμό της κύστης. Η συλλογή ούρων με αποστειρωμένο ουροσυλλέκτη, το γνωστό σακουλάκι, πρέπει να

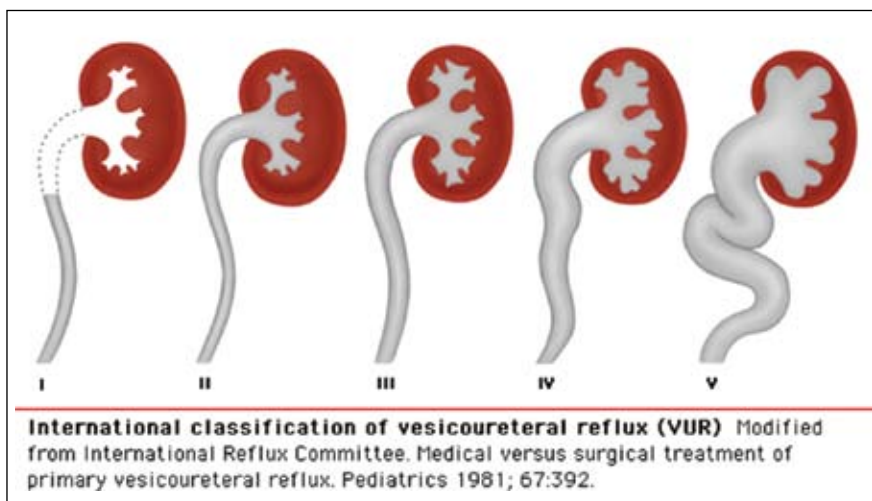
αποθαρρύνεται, καθώς τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα φθάνουν το 85%. Η καλλιέργεια ούρων με σακουλάκι αξιολογείται μόνο όταν είναι στείρα. Με τη μέθοδο αυτή αξία έχει μόνο το αρνητικό αποτέλεσμα, δηλ. ο αποκλεισμός και όχι η επιβεβαίωση της ουρολοίμωξης. Στα μεγαλύτερα παιδιά η πλέον αξιόπιστη μέθοδος είναι η συλλογή ούρων από ρεύμα ούρησης-clean catch-όπως και στους ενήλικες. Η καλλιέργεια πρέπει να γίνεται άμεσα, ή το συντομότερο δυνατόν μετά τη λήψη των ούρων. Λίγες ώρες καθυστέρηση μπορεί να δώσουν ψευδώς θετικά ή/και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Στην καλλιέργεια αξιολογείται η ανάπτυξη ενός μόνο είδους ουροπαθογόνου βακτηρίου στους αριθμούς που αναφέρονται στον Πίνακα 6. Αξίζει να επισημανθεί, ότι στην υπερηβική αξιολογείται κάθε ανάπτυξη ουροπαθογόνου βακτηρίου, αφού η ουροδόχος κύστη σε φυσιολογικές συνθήκες είναι μία στείρα κοιλότητα. Για τα Gram(+) όμως, αξιολογούνται περισσότερες από 1000cfu/ml. Το αίτιο που ενοχοποιείται συχνότερα είναι το E.coli και ευθύνεται για το 80% και πλέον των περιπτώσεων. Τα υπόλοιπα συνήθη αίτια αναφέρονται στον Πίνακα 7. Η σύσταση για καλλιέργεια ούρων σε έναν ασθενή εξατομικεύεται και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα.

Στα παιδιά καλλιέργεια ούρων συστήνεται στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Βρέφη και νήπια, 2 μηνών-2 ετών με πυρετό χωρίς σαφή εστία
- Παιδιά κάθε ηλικίας με πυρετό και: προηγούμενη ουρολοίμωξη, ή ανωμαλίες του ουροποιητικού,

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.**ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

Ασθενείς	Αντιμικροβιακά	Σχόλια
Βρέφη >2 μηνών και παιδιά Παιδιά υπό ΧΜΠ με ουρολοίμωξη	Κεφαλοσπορίνη 3 ^{ης} γενιάς ή Αμινογλυκοσίδη ή ΑΖτρεονάμη Αμινογλυκοσίδη	Ε.Coli στο 80-90% των περιπτώσεων - Σε ΧΜΠ ανθεκτικά στελέχη - Στις αμινογλυκοσίδες η ευαισθησία είναι υψηλή (95-98%)
Διάρκεια iv αγωγής: 3-5 ημέρες. Μετά την πτώση του πυρετού συνέχιση αγωγής p.os.		
1. Σε ενδονοσοκομειακή λοίμωξη από St.aureus ή Enterococcus: Βανκομυκίνη + Γενταμυκίνη		
2. Σε πρωτολοίμωξη από Ps.aeruginosa ή άλλο gram(-) ανθεκτικό στέλεχος: Κινολόνες (υπό μελέτη η ασφάλεια χρήσης στα παιδιά)		



ΕΙΚΟΝΑ 1. Σταδιοποίηση κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης.

ή οικογενειακό ιστορικό θετικό για παθήσεις του ουροποιητικού

- Παιδιά >2 ετών με συμπτώματα από το ουροποιητικό όπως συχνουρία, δυσουρία, μακροσκοπική αιματουρία κ.ά. με/ή χωρίς πυρετό.

Σημείωση: Η εισήγηση αυτή δεν περιλαμβάνει νεογνά και βρέφη ηλικίας <2 μηνών γιατί αντιμετωπίζονται στο Νοσοκομείο.

Θεραπεία

Αμέσως μετά τη λήψη ούρων για καλλιέργεια και εν αναμονή του αποτελέσματος, συστήνεται έγκαιρη έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής. Η αντιμετώπιση της ουρολοίμωξης τις πρώτες 48-72 h, μειώνει τον κίνδυνο νεφρικής βλάβης. Συστήνεται εμπειρική χορήγηση κεφαλοσπορίνης 2ης ή 3ης γενιάς P.O. Η εμπειρική χορήγηση αμπικιλίνης ή αμοξυκιλλίνης καλό είναι να αποφεύγεται γιατί το *E.coli*, που είναι το συχνότερο παθογόνο, είναι ανθεκτικό περίπου στο 50% των περιπτώσεων. Μετά το αποτέλεσμα του αντιβιογράμματος και εφόσον το στέλεχος είναι ευαίσθητο, μπορεί να γίνει τροποποίηση της αγωγής. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 10-14 μέρες. Στη βιβλιογραφία γίνεται πολύς λόγος για βραχύτερα σχήματα θεραπείας. Καλό είναι να τηρείται το 10ήμερο, ακόμα και σε άμεση ανταπόκριση του παιδιού, ιδιαίτερα αν πρόκειται για βρέφη με εμπύρετη ουρολοίμωξη και αγόρια. Παιδιά >2 ετών με κυστίτιδα, μπορούν να πάρουν βραχύτερη θεραπεία (≈5 μέρες).

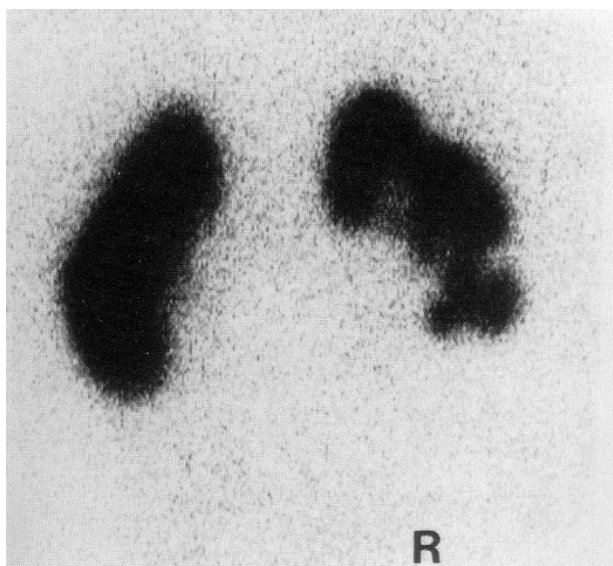
Τα κριτήρια εισαγωγής στο Νοσοκομείο αναφέρονται στον Πίνακα 8. Τα παιδιά που δεν ανταποκρίνονται στην αγωγή P.O. τις πρώτες 48h, εισάγονται στο Νοσοκομείο, και σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής, γίνονται:



ΕΙΚΟΝΑ 2. u/s νεφρών σε ασθενή με ουρολοίμωξη στην οξεία φάση (Bellman 1995).

- επανάληψη της καλλιέργειας ούρων, και
- επείγον υπερηχογράφημα (u/s, νεφρών)

Το u/s κρίνεται απαραίτητο για να αποκλειστούν παθολογικές οντότητες που χρειάζονται επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση, όπως αποφρακτική ουροπάθεια ή απόστημα νεφρού. Αξίζει να αναφερθεί ότι στο 2-3% των εμπύρετων ουρολοιμώξεων υπάρχει υποκείμενη αποφρακτική ουροπάθεια (Εικόνα 2).



ΕΙΚΟΝΑ 3. Στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών DMSA scanning: οι φωτοπενικές περιοχές απεικονίζουν κατεστραμμένους νεφρώνες, «ουλές» (Bellman 1995).

Τα παιδιά που ανταποκρίνονται στην αγωγή Ρ.Ο. δε χρειάζονται επανάληψη της καλλιέργειας ούρων (Ped Nephrol 2003).

Στο Νοσοκομείο χορηγείται εμπειρική θεραπεία IV. για 3-5 μέρες, και μετά την πτώση του πυρετού συνεχίζεται αγωγή Ρ.Ο. (Πίνακας 9). Πρέπει να τονισθεί, ότι το είδος και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνται από την ηλικία του ασθενούς, την κλινική εικόνα (καλή ή επηρεασμένη) και το ιστορικό προηγούμενης ουρολοίμωξης. Στις περιπτώσεις που ο κίνδυνος νεφρικής βλάβης είναι μεγαλύτερος, εφαρμόζεται πιο επιθετική θεραπεία (Πίνακας 10). Είναι χαρακτηριστικό ότι ο κίνδυνος δημιουργίας νεφρικών ουλών αυξάνεται δραματικά σε κάθε νέο επεισόδιο εμπύρετης ουρολοίμωξης. Στο 1^ο επεισόδιο ουλές έχει το 9% των ασθενών, ενώ στο 4^ο επεισόδιο το ποσοστό φθάνει το 58%. Τα παιδιά ηλικίας <5 ετών είναι περισσότερο ευάλωτα. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 3, στο στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών DMSA scanning οι φωτοπενικές περιοχές είναι κατεστραμμένοι νεφρώνες, «ουλές». Πρόκειται για σοβαρή- μη αναστρέψιμη-βλάβη του νεφρού.

Η δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης ενοχοποιείται για νεφρική βλάβη και αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα υποτροπών (Πίνακας 10). Για τη λειτουργική διαταραχή της κύστης πιθανολογούνται διάφοροι μηχανισμοί. Συμπερασματικά πρόκειται για δυσλειτουργία του Αυτόνομου Νευρικού

ΠΙΝΑΚΑΣ 10.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

- Υποτροπές εμπύρετων ουρολοιμώξεων
- Καθυστέρηση στην έναρξη θεραπείας
- Παιδιά μικρής ηλικίας (βρέφη - νήπια)
- ΚΟΠ - ενδονεφρική παλινδρόμηση
- Αποφρακτική ουροπάθεια
- Δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης («ασταθής» ή «τεμπέλικη» κύστη)

ΠΙΝΑΚΑΣ 11.

ΑΠΟΛΥΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

- Το μεσοδιάστημα από την πρώτη διάγνωση μέχρι τον απεικονιστικό έλεγχο
- ΚΟΠ $\geq$ ΙΙΙου βαθμού
- Συχνές υποτροπές οξείας πυελονεφρίτιδας ΚΟΠ (+/-)
- Αποφρακτική ουροπάθεια

Συστήματος σε υγιή παιδιά, με αποτέλεσμα είτε υπερδραστική κύστη με συχνή - διακοπτόμενη ούρηση (ασταθής κύστη), είτε υποτονική κύστη με αραιές ουρήσεις 2-3 φορές το 24ωρο και μεγάλο υπόλειμμα ούρων (τεμπέλικη κύστη - «lazy bladder»). Και στις δύο παραπάνω περιπτώσεις η παθοφυσιολογική διαταραχή είναι ίδια: Υπόλειμμα ούρων και αύξηση της ενδοκυστικής πίεσης. Τα περισσότερα παιδιά με δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης έχουν ταυτόχρονα και δυσκοιλιότητα.

Οι σύγχρονες απόψεις για τη θεραπεία συνοψίζονται στα εξής:

- Εμπειρική θεραπεία δίνεται με κριτήριο την ηλικία και την κλινική εικόνα
- Βράχυνση της παρεντερικής αγωγής από 10 - 14 μέρες IV σε 3 - 5 μέρες IV
- Ολοκλήρωση της θεραπείας με συνέχιση χορήγησης αντιβιοτικού Ρ.Ο.
- Επανεκτίμηση της αγωγής μετά το αντιβιογράμμα
- ΌΧΙ βραχεία σχήματα σε μικρά παιδιά και α-γόρια
- Θεραπεία κυστίτιδας σε μεγάλα παιδιά 5 μέρες Ρ.Ο.
- Η ασυμπτωματική βακτηριουρία δε χρειάζεται θεραπεία

Αντιμετώπιση και Παρακολούθηση

Μετά τη θεραπεία της ουρολοίμωξης ο θεράπων ιατρός έχει να επιλύσει δύο σημαντικά ζητήματα:

- 1) Θα δώσει χημειοπροφύλαξη (ΧΜΠ) -για πρόληψη υποτροπών- πότε; Και για πόσο χρονικό διάστημα;
- 2) Ο απεικονιστικός έλεγχος τί εξετάσεις θα περιλαμβάνει; Και σε ποιες περιπτώσεις πρέπει να γίνεται;

Υπάρχει μεγάλη διάσταση απόψεων μεταξύ των ερευνητών. Υπάρχουν σχολές πιο επιθετικές και άλλες πιο συντηρητικές. Πολύ συχνά στις οδηγίες που δίνονται λαμβάνεται υπ' όψη το οικονομικό κόστος, που δεν είναι αμελητέο στις μέρες μας. Στη συνέχεια γίνεται προσπάθεια να δοθούν οι καλύτερες δυνατές απαντήσεις.

Μετά το πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης συστήνεται ΧΜΠ μέχρι να ολοκληρωθεί ο απεικονιστικός έλεγχος, ιδιαίτερα σε μικρά βρέφη, που η πιθανότητα υποτροπής είναι πολύ μεγάλη (18% σε βρέφη <6 μηνών έναντι 12% σε παιδιά <5 ετών). Αν ο απεικονιστικός έλεγχος είναι φυσιολογικός η ΧΜΠ διακόπτεται. Η ΧΜΠ σήμερα συνεχίζει να έχει ένθερμους υποστηρικτές όπως ο Hoberman, οι οποίοι ενώ παραδέχονται ότι δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά της, χρειάζονται περισσότερα στοιχεία από κλινικές μελέτες. Οι απόλυτες ενδείξεις ΧΜΠ αναγράφονται στον Πίνακα 11. Τα φάρμακα ΧΜΠ είναι γνωστά (Πίνακας 12). Η ΧΜΠ δίνεται σε μία δόση την ημέρα προ του ύπνου. Έτσι εξασφαλίζεται και η συμμόρφωση. Σε συχνές υποτροπές εμπύρετων ουρολοιμώξεων (2 το 6μηνο ή 3 το χρόνο), ΧΜΠ δίνεται για 6-12 μήνες, και εάν στο διάστημα αυτό δεν υπάρξει υποτροπή η ΧΜΠ διακόπτεται. Αν η ουρολοίμωξη υποτροπιάσει η χορήγηση ΧΜΠ επανεξετάζεται. Μακροχρόνια

ΠΙΝΑΚΑΣ 12.
ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ-ΦΑΡΜΑΚΑ*

Φάρμακα	Δόση (mg/kg/24h)	Αριθμός δόσεων
Τριμεθοπρίμη/ Σουλφομεθοξαζόλη	2/10	1
Νιτροφουραντοΐνη	1-2	1

*Οι κεφαλοσπορίνες 2ης γενιάς να αποφεύγονται-Ανθεκτικά στελέχη.

ΧΜΠ χορηγείται από τους περισσότερους σε ΚΟΠ μεγάλου βαθμού, μέχρι τα 5 ή 6 χρόνια. Στη συνέχεια εάν η ΚΟΠ επιμένει, το παιδί παραπέμπεται στον ουρολόγο. Σε μακροχρόνια χορήγηση ΧΜΠ η δόση πρέπει να αναπροσαρμόζεται σύμφωνα με το βάρος του σώματος.

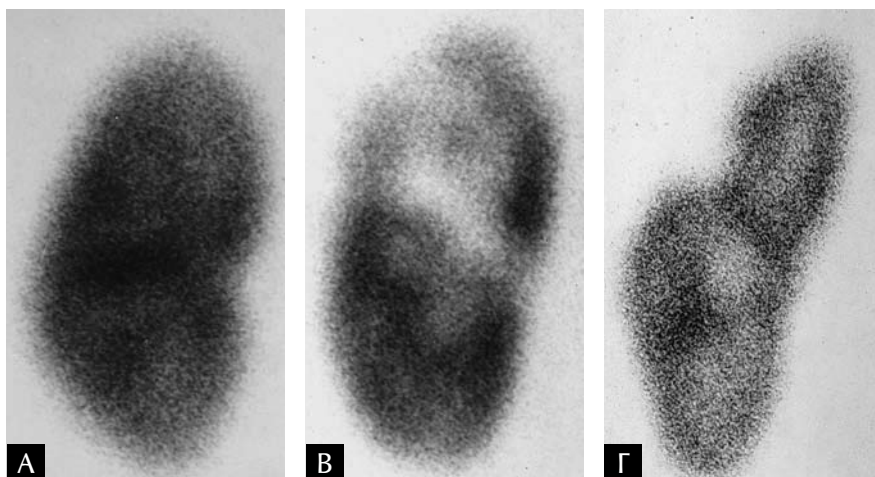
Βασικός απεικονιστικός έλεγχος

Ο βασικός απεικονιστικός έλεγχος περιλαμβάνει:

- υπερηχογράφημα νεφρών, ουρητήρων, κύστεως (u/s)
- Ανιούσα κυστεοουρηθρογραφία [Διουρητική – Voiding cystourethrogram (VCUG)]
- Ραδιοϊσοτοπική - Radionuclide cystogram (RNC)
- Στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών (DMSA scan)

Θα σχολιασθεί η κάθε μία εξέταση αναλυτικά, εξηγώντας τί συνεισφέρει στον έλεγχο του παιδιού με ουρολοίμωξη.

Το U/S νεφρών παρέχει σημαντικές ανατομικές πληροφορίες, όπως η εντόπιση, το μέγεθος και



ΕΙΚΟΝΑ 4. Στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών DMSA scanning

- Α. Φυσιολογικό
- Β. Οξεία πυελοφρίτιδα
- Γ. Νεφρικές ουλές.

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. ΤΥΠΟΙ ΚΥΣΤΕΟΓΡΑΦΙΑΣ

- **Διουρητική κυστεοουρηθρογραφία (VCUG)**
 - Αγόρια και κορίτσια
 - Σταδιοποίηση της ΚΟΠ (I-V)
 - Διάγνωση άλλων ανωμαλιών ουροποιητικού
- **Ραδιοϊσοτοπική κυστεογραφία (RNC)***
 - Μόνο κορίτσια
 - ΟΧΙ σταδιοποίηση της ΚΟΠ
 - Λίγες ανατομικές πληροφορίες

*Ελάχιστο ποσό ακτινοβολίας

το σχήμα των νεφρών, η ύπαρξη υδρονέφρωσης, υδρουρητήρα, ή διπλασιασμού του αποχετευτικού συστήματος. Επίσης δίνει σημαντικές πληροφορίες για την ουροδόχο κύστη, όπως το μέγεθος, το πάχος και την υφή του τοιχώματος (εάν είναι δοκιδώδης), το υπόλειμμα ούρων, την ύπαρξη ουρητηροκήλης κ.ά. Πλεονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν:

- α) απουσία ακτινοβολίας, και
- β) μη επεμβατική εξέταση.

Το στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών **DMSA scanning** (Εικόνα 4), εκτός από την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (απόλυτη και σχετική) χρησιμεύει:

- Στη διάγνωση της οξείας πυελονεφρίτιδας
 - Στη διαφορική διάγνωση οξείας πυελονεφρίτιδας από κυστίτιδα
 - Στη διάγνωση νεφρικών ουλών (renal scarring).
- Η **Κυστεογραφία** είναι απαραίτητη για τη διά-

ΠΙΝΑΚΑΣ 14. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

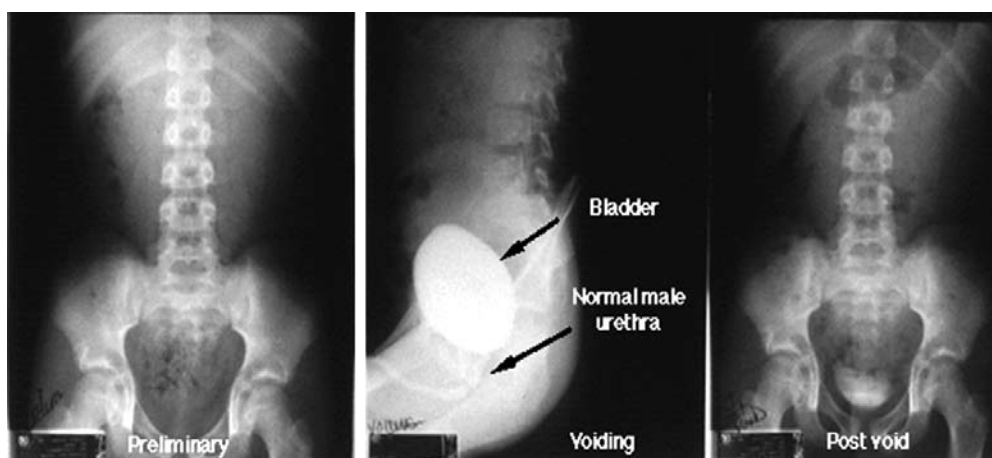
- Παιδιά < 5 ετών με εμπύρετη ουρολοίμωξη
- Αγόρια κάθε ηλικίας με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης
- Κορίτσια < 3 ετών με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης
- Παιδιά με **υποτροπιάζουσα** ουρολοίμωξη (εάν δεν έχουν ήδη ελεγχθεί)
- Παιδιά κάθε ηλικίας με **άτυπη** ουρολοίμωξη

Πότε;

u/s:	άμεσα
κυστεογραφία:	1-4 εβδομάδες (εάν κ/α ούρων στείρα)
(+/-) DMSA:	4-6 μήνες

Bauer R, Kogan BA, Urol Clin North America 2008

γνωση της ΚΟΠ και περιλαμβάνει δύο τεχνικές, την παλιά κλασσική διουρητική κυστεοουρηθρογραφία (Voiding cystourethrogram-VCUG), και τη νεότερη ραδιοϊσοτοπική κυστεογραφία (Radionuclide cystogram-RNC) (Πίνακας 13). Η κλασσική κυστεογραφία με χρήση σκιαγραφικού δίνει σημαντικές ανατομικές πληροφορίες για την ουρήθρα και την ουροδόχο κύστη, και συνεισφέρει στη διάγνωση και άλλων σοβαρών ανωμαλιών του ουροποιητικού, όπως οι βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας στα αγόρια. Για το λόγο αυτό, η πρώτη κυστεογραφία στα αγόρια πρέπει να είναι πάντοτε κλασσική (Εικόνα 5). Επίσης χρησιμεύει για τη σταδιοποίηση της ΚΟΠ,



ΕΙΚΟΝΑ 5. Κλασσική κυστεογραφία.



ΕΙΚΟΝΑ 6.
Διουρητική κυστεο-
ουρηθρογραφία -
σταδιοποίηση ΚΟΠ.

αντίθετα από τη ραδιοϊσοτοπική (Εικόνα 6). Η Ραδιοϊσοτοπική είναι κατάλληλη για επαναληπτική κυστεογραφία σε αγόρια και κορίτσια, αλλά και για πρώτη κυστεογραφία μόνο σε κορίτσια. Έχει το πλεονέκτημα ότι δίνει ελάχιστο ποσό ακτινοβολίας (1% της κλασσικής) (Πίνακας 13).

Οι πληροφορίες που δόθηκαν παραπάνω για τις απεικονιστικές μεθόδους, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι βρέφη ή μικρά παιδιά (<5 ετών) με εμπύρετη ουρολοίμωξη, έχουν σε μεγάλο ποσοστό (≈ 57%) υποκείμενη ανατομική ή λειτουργική ανωμαλία του ουροποιητικού που προδιαθέτει σε ανιούσα λοίμωξη και βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος, βοηθούν στον προγραμματισμό του απεικονιστικού ελέγχου σε παιδί με ουρολοίμωξη (Πίνακας 14). Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα συστήνεται –παρά τις διαφορετικές απόψεις- να γίνεται απεικονιστικός έλεγχος σε βρέφος ή μικρό παιδί με εμπύρετη ουρολοίμωξη. Όσον αφορά το σπινθηρογράφημα DMSA scanning, πρέπει να μην παραλείπεται σε βρέφη <12 μηνών με εμπύρετη ουρολοίμωξη και σε παιδιά με ΚΟΠ μεγάλου βαθμού ≥ III^{ou} (Πίνακας 14).

Τα κριτήρια της υποτροπιάζουσας ουρολοίμωξης είναι τα εξής:

- ≥ 2 επεισόδια οξείας πυελονεφρίτιδας ή
- 1 επεισόδιο οξείας πυελονεφρίτιδας και ≥ 1 επεισόδια κυστίτιδας ή
- ≥ 3 επεισόδια κυστίτιδας.

Τα κριτήρια της άτυπης ουρολοίμωξης που έχει θεσπίσει το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας στην Αγγλία (National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE), υποδηλώνουν με μεγάλη πιθανότητα σοβαρό υποκείμενο νεφρολογικό ή ουρολογικό πρόβλημα και είναι τα εξής:

- Επηρεασμένη γενική κατάσταση

- Σηψαιμία
- Ολιγουρία
- Αυξημένη τιμή κρεατινίνης ορού
- Ψηλαφητή μάζα στην κοιλιακή χώρα ή διογκωμένη ουροδόχος κύστη
- Μη ανταπόκριση στην κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή σε 48h
- Άλλα ουροπαθογόνα εκτός από E.coli

Τα παιδιά με άτυπη ουρολοίμωξη συχνά παραπέμπονται ή αντιμετωπίζονται σε συνεργασία με τους ειδικούς.

Οι κυριότερες ενδείξεις συνεργασίας με τους ειδικούς είναι:

Ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού ή ΚΟΠ μεγάλου βαθμού (IV – V): συμβουλή από ουρολόγο.

Υπέρταση που σχετίζεται με νεφρική νόσο ή νεφρική ανεπάρκεια: συμβουλή από νεφρολόγο.

Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας για τις ουρολοιμώξεις στα παιδιά, αξίζει να επισημανθούν τα εξής:

- Η καλλιέργεια ούρων είναι αναγκαία για τη διάγνωση.
- Τα βραχύτερα σχήματα ενδοφλέβιας θεραπείας είναι εξίσου αποτελεσματικά με εκείνα μεγαλύτερης διάρκειας.
- Η ΧΜΠ εφαρμόζεται, αλλά αμφισβητείται το κλινικό της όφελος.
- Οι απεικονιστικές μέθοδοι είναι ακόμη υπό μελέτη και οι συστάσεις συνεχώς αναθεωρούνται και αναπροσαρμόζονται.

Τέλος αξίζει να τονισθεί ότι μεγάλη σημασία στις ουρολοιμώξεις έχει:

- η έγκαιρη διάγνωση
- η άμεση έναρξη θεραπείας για την πρόληψη νεφρικής βλάβης καθώς και
- η πρόληψη των υποτροπών με: λήψη άφθονων υγρών, αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας, καθώς αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα και τέλος, ρύθμιση της δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης με την εκπαίδευση παιδιού και γονέων για σωστές συνήθειες ούρησης.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΗΡΝ ΣΕ ΒΡΕΦΗ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑ

Βάνα Σπούλου: Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus, HPV) είναι DNA ιός, διπλής έλικας που ανήκει στην οικογένεια των Papillomaviridae. Το γένωμά του αποτελείται από κυκλικό DNA με 8000 ζεύγη βάσεων. Με μοριακές μεθόδους PCR έχουν προσδιοριστεί >100

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.**ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ HPV
ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

- **Μη σεξουαλική μετάδοση**
 - Κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί
 - Αιματογενής διασπορά
 - Κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού
 - Κατά τη διάρκεια της καισαρικής τομής με ή χωρίς πρόωμη ρήξη των μεμβρανών
- **Αυτοενοφθαλμισμός**
 - Άμεση επαφή από το άτομο που φροντίζει το παιδί
 - Επαφή με αντικείμενα ή επιφάνειες που έχουν μολυνθεί από τα κόπρανα
- **Σεξουαλική μετάδοση**

τύποι HPV.

Οι βλάβες που προκαλεί ο HPV στο δέρμα ονομάζονται **μυρμηκίες**, στους βλεννογόνους των γεννητικών οργάνων **οξυτενή κονδυλώματα** και στους βλεννογόνους στόματος και λάρυγγα **θηλώματα**. Σε αντίθεση με τις μυρμηκίες που είναι πάντα καλοήθεις βλάβες, οι τύποι HPV που προκαλούν βλάβες στους βλεννογόνους κατατάσσονται σε καλοήθεις ή χαμηλού κινδύνου για την ανάπτυξη ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών του τραχήλου της μήτρας (6,11,40,42,43,44,54,61,70,72 και 81) και αυξημένου κινδύνου που σχετίζονται με προκαρκινικές και καρκινικές ενδοεπιθηλιακές βλάβες (16, 18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73 και 82). Τα οξυτενή κονδυλώματα τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά, στο 90% των περιπτώσεων οφείλονται στους τύπους HPV 6,11. Παρόλα αυτά συχνά, οι ασθενείς με κονδυλώματα μολύνονται και από άλλους τύπους HPV συμπεριλαμβανομένων και των ογκογόνων 16 και 18.

Τα οξυτενή κονδυλώματα είναι γνωστά από την αρχαιότητα και πολλοί αρχαίοι Έλληνες και Ρωμαίοι συγγραφείς αναφέρονται σ' αυτά. Είναι βλάβες του βλεννογόνου των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού που όπως διαπιστώθηκε με τις σύγχρονες μοριακές διαγνωστικές μεθόδους, προκαλούνται από τον HPV. Τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων αποτελούν το συχνότερο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. Το 80% των σεξουαλικά ενεργών γυναικών θα μολυνθούν από κάποιο τύπο HPV μέχρι την ηλικία των 50 ετών ενώ περισσότεροι από 50% των νέων ασθενών κάθε χρόνο, είναι

έφηβοι και νέοι ηλικίας 15-24 ετών.

Τα κονδυλώματα στην παιδική ηλικία παρόλο που δεν είναι τόσο συχνά, παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Η διερεύνηση του τρόπου μετάδοσής του ιού που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να σχετίζεται με σεξουαλική κακοποίηση, οι άγνωστες μακροχρόνιες συνέπειες ειδικά σε περιπτώσεις που συμβαίνει συνλοίμωξη από τύπους αυξημένου κινδύνου αλλά και η επιλογή του κατάλληλου τρόπου αντιμετώπισης των παιδιών είναι θέματα που μελετώνται εντατικά τα τελευταία χρόνια.

Τρόποι μετάδοσης

Η διάγνωση των κονδυλωμάτων στα παιδιά προκαλεί σημαντικό άγχος τόσο στους γονείς όσο και στον παιδίατρο επειδή θέτει την υποψία σεξουαλικής κακοποίησης μια και ο συνηθής τρόπος μετάδοσης του ιού HPV προκύπτει από την επαφή του βλεννογόνου των γεννητικών οργάνων με το μολυσμένο επιθήλιο του συντρόφου. Εντούτοις, μη σεξουαλικοί τρόποι μετάδοσης είναι επίσης πιθανοί και θα πρέπει να διερευνώνται πάντα στα παιδιά (πίνακας 1).

Η **κάθετη μετάδοση** του HPV από την πάσχουσα μητέρα στο νεογνό που συμβαίνει είτε κατά τη δίοδο από το γεννητικό σωλήνα κατά τη γέννηση και σπανιότερα μέσω του αμνιακού υγρού, αποτελεί τον κύριο τρόπο μετάδοσης του ιού, στα πρώτα χρόνια της ζωής. Μελέτες με μοριακές τεχνικές δείχνουν ότι 30-80% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας είναι φορείς του ιού κυρίως των τύπων 6,11 και 16 και τον μεταδίδουν στα νεογνά. Σε σχετική μελέτη που έγινε στη Φινλανδία αναφέρεται ότι από 324 νεογνά, αμέσως μετά τον τοκετό, στο 14% αυτών ανιχνεύθηκε με μοριακές μεθόδους ογκογόνος γονότυπος HPV ιού στη στοματική κοιλότητα, και στο 15% στα έξω γεννητικά όργανα. Μετά από μέση παρακολούθηση 26,2 μηνών, 10% των βρεφών εξακολουθούσαν να έχουν ανιχνεύσιμο με μοριακές μεθόδους, ογκογόνο γονότυπο στη στοματική κοιλότητα και 1,5% στα γεννητικά όργανα. Παρόλα αυτά μικρό μόνο ποσοστό βρεφών παρουσίασαν βλάβες κυρίως από τους τύπους 6 και 11. Η καισαρική, παρόλο που μειώνει την πιθανότητα μετάδοσης της λοίμωξης, δεν την αποκλείει και συστήνεται μόνο σε εγκύους με υπερμεγέθη κονδυλώματα όταν αυτά αποφράσσουν το γεννητικό σωλήνα και υπάρχει αυξημένος κίνδυνος να αιμορραγήσουν.

Παρόλο που έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις νεογνών που γεννήθηκαν με οξυτενή

κονδυλώματα, συνήθως η μόλυνση γίνεται κατά τη διάρκεια του τοκετού. Επειδή η διάρκεια της λάνθανουσας λοίμωξης μπορεί να κυμαίνεται από εβδομάδες έως και χρόνια, η παλαιά γνώση ότι ο χρόνος επώασης του ιού είναι μέχρι 2 χρόνια δεν φαίνεται να ευσταθεί. Σε σχετικές μελέτες, η μέση ηλικία παιδιών που εμφάνισαν κονδυλώματα και οι μητέρες τους είχαν γνωστή HPV λοίμωξη, κυμαίνετο από 2,8 έως 4 χρόνια.

Ο **ενοφθαλμισμός** δερματικών τύπων HPV στις περιοχές των γεννητικών οργάνων είτε από το ίδιο το παιδί είτε από τον ενήλικα που το φροντίζει, έχει επίσης τεκμηριωθεί με σχετικές μελέτες. Στα παιδιά η εντόπιση του HPV σε συγκεκριμένες θέσεις (τροπισμός) δεν φαίνεται να έχει τόσο μεγάλη ειδικότητα όσο στους ενήλικες με αποτέλεσμα δερματικοί τύποι όπως ο 2,27 και 57 να προκαλούν συχνά βλάβες στους βλεννογόνους των γεννητικών οργάνων. Στοιχεία από το Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός» αναφέρουν τον HPV 2 ως το συχνότερα απαντώμενο δερματικό τύπο στα παιδιά με κονδυλώματα.

Η **σεξουαλική μετάδοση** του HPV ως συνέπεια κακοποίησης παρατηρείται συνήθως σε παιδιά > 5 ετών, κυρίως κορίτσια, και προκαλείται κυρίως από τύπους που προσβάλλουν τους βλεννογόνους αλλά είναι χαμηλού κινδύνου για την ανάπτυξη δυσπλασιών. Σε μελέτη των Padel et al που μελετήθηκε ο τύπος HPV σε 16 παιδιά με κονδυλώματα, τα 10 είχαν μολυνθεί από τύπο βλεννογόνων κυρίως 6 και 11 ενώ τα 6 από δερματικό τύπο. Οι δερματικοί τύποι ήταν πιο συχνόι σε παιδιά > 4 ετών που τα ίδια ή οι συγγενείς τους είχαν μυρμηκίες και δεν υπήρχε πιθανότητα σεξουαλικής κακοποίησης. Αντίθετα οι τύποι 6 και 11, ήταν συχνότεροι στα κορίτσια, σε παιδιά < 3 ετών καθώς και σε εκείνα με συγγενείς που είχαν κονδυλώματα γεννητικών οργάνων. Στις μισές περιπτώσεις υπήρχε υποψία ή επιβεβαιωμένη σεξουαλική μετάδοση.

Κλινική εικόνα

Ο ιός HPV μολύνει αρχικά τα επιθηλιακά κύτταρα της βασικής στοιβάδας του δέρματος ή των βλεννογόνων, ενσωματώνεται στο DNA του ανθρώπινου κυττάρου, προκαλεί πολλαπλασιασμό των κυττάρων και των αγγείων και οδηγεί στη δημιουργία μυρμηκιωδών εκβλαστήσεων ή δυσπλασιών. Τα οξυτενή κονδυλώματα μπορεί να είναι μονήρη αλλά συνήθως είναι πολυάριθμα, επειδή ο ιός μεταφέρεται με αυτό-ενοφθαλμισμό και σε άλλες θέσεις. Προσβολή σε πολλαπλές θέσεις παρουσιάζουν



ΕΙΚΟΝΑ 1. Οξυτενή κονδυλώματα.

περίπου το 50% των ασθενών. Η διάμετρος των βλαβών ποικίλει από 1-10mm, αλλά οι επί μέρους βλάβες μπορεί να είναι και πολύ πιο μεγάλες και να συρρέουν σε μεγάλες πλάκες, ιδίως σε έδαφος υποκείμενης ανοσοανεπάρκειας.

Τα οξυτενή κονδυλώματα διακρίνονται σε 3 **τύπους**:

Τα **κλασσικά** οξυτενή κονδυλώματα, τα οποία κυριαρχούν στους βλεννογόνους, όπως στην ουρήθρα, στα μικρά χείλη του αιδοίου, στον κόλπο, και στον πρωκτό, αλλά μπορεί να παρουσιαστούν και σε παρατριμματικές θέσεις, όπως στις μηρογεννητικές πτυχές, στο περίνεο και στην περιπρωκτική χώρα. Οι βλάβες αυτές αποτελούν ανθοκραμβοειδείς εκβλαστήσεις με χαρακτηριστική τραχιά ανώμαλη επιφάνεια όταν εντοπίζονται περιπρωκτικά και ομαλή επιφάνεια όταν εντοπίζονται στα γεννητικά όργανα. Παρόλα αυτά στα βρέφη, η επιφάνεια των περιπρωκτικών κονδυλωμάτων είναι ομαλή δεδομένου ότι σταθερά εμβρέχονται με κόπρανα και ούρα (Εικόνα 1).

Τα **βλατιδώδη** οξυτενή κονδυλώματα, τα οποία συνήθως εμφανίζονται σε κερατινοποιημένο επιθήλιο έχουν συχνά υπερκερατωσική επιφάνεια και είναι μελαχρωματικά. Συνήθως απουσιάζουν από την επιφάνεια τους οι εκβλαστήσεις της προηγούμενης κατηγορίας και σε ορισμένες περιπτώσεις δύσκολα διακρίνονται από άλλες βλατιδώδεις βλάβες της περιοχής.

Τα **κηλιδώδη** κονδυλώματα, που συνήθως πα-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΟΞΥΤΕΝΩΝ ΚΟΝΔΥΛΩΜΑΤΩΝ****• Τοπικές θεραπείες**

- Ποδοφυλλοτοξίνη
- Ποδοφυλλίνη
- Ιμικιμόδη
- Ιντερφερόνη

• Χειρουργική αφαίρεση

- Τοπική εκτομή
- Αφαίρεση με Laser
- Κρυοθεραπεία
- Χημική αφαίρεση με τριχλωροξικό οξύ

ρουσιάζονται στους βλεννογόνους σαν κηλίδες με ποικίλες χρωματικές αποχρώσεις όπως γκριζόλευκες, ρόδινες ή καφερόδινες.

Το χρώμα των κονδυλωμάτων κυμαίνεται από ρόδινο έως έντονα ερυθρό σε μη κερατινοποιημένες βλάβες, ενώ στις κερατινοποιημένες κυριαρχούν το γκριζόλευκο, το σταχτί, το καφέ-μαύρο. Η κλινική εμφάνιση των βλαβών δεν μπορεί να διαφοροδιαγνώσει τον τύπο HPV που τις προκάλεσε. Τα κονδυλώματα είναι συχνά ασυμπτωματικά και στα παιδιά συνήθως ανακαλύπτονται τυχαία από τους γονείς ή το γιατρό ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις προκαλούν κνησμό, αιμορραγία ή πόνο κατά την αφόδευση ή την ούρηση. Στις σπάνιες περιπτώσεις ύπαρξης εκτεταμένων βλαβών θα πρέπει να μπαίνει υποψία υποκείμενης ανοσοανεπάρκειας και αποκλεισμός HIV λοίμωξης. Συγκεκριμένη μορφή ανοσοανεπάρκειας που συνδυάζεται με εκτεταμένα κονδυλώματα αποτελεί το σύνδρομο WHIM.

Διάγνωση

Η διάγνωση λοίμωξης από HPV τίθεται κλινικά και η επιβεβαίωση γίνεται με μοριακή ταυτοποίηση του ιού από υλικό βιοψίας. Η διαφορική διάγνωση των οξυτενών κονδυλωμάτων περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα δερματολογικών καταστάσεων όπως η μολυσματική τέρμινθος, οι καλοήθεις ινοεπιθηλιακοί πολύποδες, οι σμηγματορροϊκές υπερκερατώσεις, οι κοινοί μελανοκυτταρικοί σπίλοι και τα αγγειοκερατώματα, γι' αυτό και η συμβουλή και εξέταση από δερματολόγο είναι απαραίτητη. Η μολυσματική τέρμινθος που είναι συχνή στα

παιδιά, είναι ιογενές νόσημα που χαρακτηρίζεται από ημισφαιρικές μαργαριταροειδείς βλατίδες με ομφαλωτό κέντρο, όπου σε αντίθεση με τα κονδυλώματα, είναι μαλακές και με την πίεση εξέρχεται γκριζωπή μάζα.

Ιδιαίτερη κλινική οντότητα της HPV λοίμωξης στα παιδιά αποτελεί η υποτροπιάζουσα αναπνευστική θηλωμάτωση [Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP)]. Η συχνότητα εμφάνισής της στην παιδική ηλικία είναι 0.3-3.9/100000 και θεωρείται ο συνηθέστερος όγκος του λάρυγγα στην παιδική ηλικία. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία θηλωμάτων στο επιθήλιο του λάρυγγα των φωνητικών χορδών, της επιγλωτίδας και της τραχείας. Τα παιδιά με RRP παρουσιάζουν βράγχος φωνής, χρόνια δύσπνοια, βήχα, εισπνευστικό συριγμό, αδύνατο κλάμα ή αφωνία. Σε σπάνιες περιπτώσεις οι βλάβες μπορούν να αποφράξουν πλήρως το λάρυγγα επειδή έχουν την τάση να μεγαλώνουν και να πολλαπλασιάζονται. Τα συμπτώματα μπορούν να εμφανισθούν από τη γέννηση έως τα 6 χρόνια. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με λαρυγγοσκόπηση και βιοψία.

Η λοίμωξη μεταδίδεται περιγεννητικά και οι συνηθέστεροι τύποι HPV που απαντώνται στις βλάβες είναι ο 6, 11, 19, 20, 47 και 51 με τον τύπο 11 να είναι αυτός που απαντάται συχνότερα και προκαλεί σοβαρότερα συμπτώματα. Η αντιμετώπιση της RRP απαιτεί χειρουργική αφαίρεση με διάφορα είδη laser αν και οι υποτροπές που παρουσιάζονται μετά από τη θεραπεία είναι συχνές. Συμπληρωματικά έχουν χορηγηθεί με άλλοτε άλλα αποτελέσματα ιντερφερόνη ή σιδοφοβίρη.

Κλινική πορεία των βλαβών

Η κλινική πορεία των βλαβών σχετίζεται με την ικανότητα του οργανισμού να απαντά ανοσολογικά στη λοίμωξη από HPV. Η ενδοεπιδερμική εντόπιση της λοίμωξης βοηθά τον ιό να διαφεύγει από το ανοσοποιητικό σύστημα. Γενικά, ο ιός διαφεύγει την ανοσία προκαλώντας τοπική ανοσοκαταστολή, η οποία εκφράζεται με τη μείωση του πληθυσμού των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων, ιδιαίτερα των CD4+ και των κυττάρων Langerhans, και της παραγωγής κυτοκινών. Η πρώτη γραμμή άμυνας έναντι των HPV είναι η φυσική ανοσία η οποία περιλαμβάνει τη διήθηση από φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα και ουδετερόφιλα στο σημείο εισόδου του ιού στο επιθήλιο με τοπική παραγωγή κυτταροκινών και κυτταρικό θάνατο με απόπτωση των κυττάρων που έχουν μολυνθεί από τον HPV.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΠΑΙΔΙΟΥ
ΜΕ ΟΞΥΤΕΝΗ ΚΟΝΔΥΛΩΜΑΤΑ

- Λήψη λεπτομερούς ιστορικού για παθολογικό τεστ Παπανικολάου της μητέρας ή ύπαρξη κονδυλωμάτων σε κάποιον από τους γονείς
- Λήψη ψυχοκοινωνικού ιστορικού
- Πλήρη φυσική εξέταση
- Προσεκτική εξέταση πρωκτού και γεννητικών οργάνων
- Λήψη καλλιιεργειών για άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες (Γονόκοκκος, Χλαμύδια, HIV, Ηπατίτιδα Β)
- Συζήτηση με γονείς για πιθανούς τρόπους μετάδοσης της λοίμωξης, συμπεριλαμβανόμενης και σεξουαλικής κακοποίησης
- Χορήγηση του εμβολίου έναντι του HPV σε όλα τα κορίτσια που ζουν στην οικογένεια και είναι μεγαλύτερα των 11 ετών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.
ΛΗΨΗ ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ
ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ

- Ηλικία της μητέρας στη γέννηση του πρώτου παιδιού
- Ηλικία του πατέρα στη γέννηση του πρώτου παιδιού
- Συζυγική κατάσταση των γονέων
- Επάγγελμα της μητέρας- Επάγγελμα του πατέρα
- Μορφωτικό επίπεδο γονέων
- Χρήση ναρκωτικών ή αλκοόλ από γονείς ή άτομα που μένουν στην οικογένεια
- Ενδοοικογενειακή βία
- Ιστορικό ψυχικής ασθένειας όπως σχιζοφρένεια, μανιοκατάθλιψη
- Ιστορικό σεξουαλικής κακοποίησης των γονέων στην παιδική ηλικία
- Προηγούμενη παραπομπή του παιδιού σε υπηρεσίες προστασίας ανηλίκων
- Διανοητική καθυστέρηση γονέων

Ακολουθεί η επίκτητη ανοσολογική απάντηση με την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του HPV που συνδέεται με την υποστροφή των βλαβών. Τα IgG αντισώματα χρειάζονται 6 με 12 μήνες για να αναπτυχθούν και συνήθως επιμένουν για δεκαετίες χωρίς όμως να εκκρίνουν τη λοίμωξη. Ταυτόχρονα αναπτύσσεται και η κυτταρική ανοσία η οποία είναι και η κυρίως υπεύθυνη για την υποχώρηση των βλαβών και τελικά την εκρίζωση του ιού.

Η πλειονότητα των κονδυλωμάτων υποστρέφει μέσα σε 2 χρόνια λόγω της ανάπτυξης επαρκούς κυτταρικής ανοσίας. Τα ιστολογικά ευρήματα σε κονδυλώματα σε υποχώρηση, αντιστοιχούν σε επίθεση της κυτταρικής ανοσίας με υπεροχή των CD8+ λεμφοκυττάρων. Παρόλα αυτά ακόμα και μετά την κλινική υποχώρηση των βλαβών ο ιός δεν εξαφανίζεται, αλλά παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στα κύτταρα της βασικής στιβάδας. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν προγνωστικοί παράγοντες που να προβλέπουν ποιοι ασθενείς θα παρουσιάσουν αυτόματη υποχώρηση των βλαβών και ποιοι όχι. Ο ιός δεν εκκρίνεται και οι τύποι αυξημένου κινδύνου μπορεί να προκαλέσουν την ανάπτυξη δυσπλασιών και κακοήθειας. Στα παιδιά τα κονδυλώματα υποστρέφουν συνήθως σε διάστημα 2 -5 ετών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης

λοίμωξης και με HPV τύπους αυξημένου κινδύνου η πρόγνωση είναι άγνωστη και οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν τακτική κλινική παρακολούθηση για πιθανή υποτροπή των βλαβών.

Θεραπεία

Οι τρόποι αντιμετώπισης των κονδυλωμάτων φαίνονται στον Πίνακα 2. Οι θεραπείες αποσκοπούν στην πρόκληση κυτταροπαθητικών αλλοιώσεων με απώτερο στόχο την πρόκληση ανοσολογικής αντίδρασης έναντι του ιού με εξαίρεση την ιμικουιμόδη, η οποία διεγείρει άμεσα την ανοσολογική απάντηση.

Η θεραπεία των κονδυλωμάτων στα παιδιά δεν έχει μελετηθεί εκτενώς. Όπως και με τις μυρμηκίες αυτόματη ίαση παρατηρείται στο 10-20% των περιπτώσεων μέσα σε 3-4 μήνες και στο 75% των περιπτώσεων στα επόμενα 5 χρόνια που επιτυγχάνεται με ανάπτυξη της τοπικής κυτταρικής ανοσίας. Αντίθετα ακόμα και με θεραπεία το 30% των κονδυλωμάτων θα υποτροπιάσει. Οι υποτροπές οφείλονται είτε σε αυτοενοφθαλμισμό είτε σε επαναδραστηριοποίηση της λανθάνουσας λοίμωξης. Η μη χορήγηση θεραπείας ειδικά όταν οι βλάβες είναι μικρές, βρίσκει συχνά αντίθετους τους γονείς που επιμένουν στη χορήγηση θεραπείας.

ας. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να γίνεται παραπομπή σε δερματολόγους που είναι έμπειροι τόσο με τις διάφορες θεραπείες όσο και με τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

Η θεραπεία αποφασίζεται με βάση την εντόπιση, την έκταση, τη βαρύτητα των βλαβών και την ανοσολογική κατάσταση του πάσχοντα. Γενικά τα κονδυλώματα σε βλεννογόνους, που υφίστανται συχνή διαβροχή, ανταποκρίνονται καλύτερα σε κάθε θεραπεία από τα κονδυλώματα που εντοπίζονται σε στεγνές κερατινοποιημένες επιφάνειες. Οι ανθοκραμβοειδείς βλάβες έχει παρατηρηθεί ότι υποχωρούν στο 90% των περιπτώσεων, ενώ οι βλατιδώδεις ανταποκρίνονται σε ποσοστό 50% σε θεραπείες. Λιγότερες από 10 βλάβες, έκτασης μεταξύ 0.5-1 cm² έχουν καλύτερη ανταπόκριση σε τοπικές θεραπείες. Αν ο ασθενής παρουσιάζει λίγες βλάβες σε βλεννογόνους, η ποδοφυλλοτοξίνη και η ιμικιμόδη ίσως είναι πιο κατάλληλες. Τα οξυτενή κονδυλώματα αντιμετωπίζονται συνήθως με τοπική χρήση ποδοφυλλοτοξίνης η οποία προκαλεί καταστροφή των μολυσμένων κυττάρων, μπορεί όμως να προκαλέσει έντονο τοπικό ερεθισμό. Η ιμικιμόδη προκαλεί λιγότερες τοπικές παρενέργειες και είναι πιο εύκολα ανεκτή.

Η παραπομπή των παιδιών με κονδυλώματα για αφαίρεση με κρυοθεραπεία, καυτηριασμό με laser καθώς και η χειρουργική αφαίρεση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και μόνο όταν οι συντηρητικές θεραπείες έχουν αποτύχει ή όταν οι βλάβες είναι μεγάλες και προκαλούν σοβαρά κλινικά συμπτώματα. Έχουν επίσης δοκιμασθεί τοπικές εγχύσεις στις βλάβες, με ιντερφερόνη α και β.

Προσέγγιση παιδιού με κονδυλώματα

Η προσέγγιση του παιδιού με κονδυλώματα απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή και η πιθανότητα σεξουαλικής κακοποίησης θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση (πίνακες 3, 4). Ο παιδίατρος θα πρέπει να είναι ενημερωμένος για τους πολλαπλούς τρόπους μετάδοσης του HPV και σε κάθε περίπτωση που θα διαπιστώσει την ύπαρξη κονδυλωμάτων στο παιδί θα πρέπει:

- να λαμβάνει λεπτομερές ιστορικό από το παιδί (αν είναι δυνατόν) και την οικογένειά του επιμένοντας ιδιαίτερα για ύπαρξη ατόμων μέσα στην οικογένεια με κονδυλώματα ή μυρμηκίες ή παθολογικό τεστ Παπανικολάου της μητέρας. Θα πρέπει να γίνεται συζήτηση με τον κάθε γονέα χωριστά σχετικά με πιθανούς τρόπους μετάδοσης και πιθανότητα σεξουαλικής μετάδοσης. Σε

περίπτωση μεγάλης πιθανότητας σεξουαλικής κακοποίησης επιβάλλεται η παραπομπή του παιδιού σε ειδικά εκπαιδευμένους στη σεξουαλική κακοποίηση ψυχολόγους για την ψυχολογική υποστήριξη του παιδιού.

- να εξετάζει προσεκτικά τα γεννητικά όργανα του παιδιού για την ανεύρεση σημείων τραυματισμού. Παρόλα αυτά η έλλειψη κλινικών ευρημάτων δεν αποκλείει την σεξουαλική κακοποίηση. Είναι χαρακτηριστικό ότι μόνο σε 5-20% κοριτσιών με σεξουαλική κακοποίηση υπάρχουν κλινικά ευρήματα. Η εργαστηριακή διερεύνηση με τη χρησιμοποίηση μοριακών τεχνικών για ταυτοποίηση του τύπου HPV δεν μπορεί να επιβεβαιώσει ή να αποκλείσει την σεξουαλική μετάδοση. Παρόλα αυτά ο μοριακός έλεγχος μπορεί να αποκαλύψει την παρουσία τύπων αυξημένου κινδύνου που χρειάζονται προσεκτική παρακολούθηση για την πιθανότητα ανάπτυξης δυσπλασιών στο μέλλον.
- Αν η υποψία για σεξουαλική κακοποίηση είναι ισχυρή τότε θα πρέπει να γίνει έλεγχος και για άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα με καλλιέργειες κολπικού υγρού και μοριακές μεθόδους ταυτοποίησης σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων όπως HIV, ηπατίτιδας B και C και σύφιλης.
- Θα πρέπει να παραπέμπει το παιδί σε δερματολόγο για αντιμετώπιση, ο οποίος θα αποφασίσει το είδος της θεραπείας συνεκτιμώντας πάντα και τις επιπλοκές της.
- Στο οικογενειακό περιβάλλον σε κορίτσια μεγαλύτερα των 11 ετών, θα πρέπει να συστήνεται ο εμβολιασμός με το τετραδύναμο εμβόλιο έναντι του HPV και με την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας η παρακολούθηση με τεστ Παπανικολάου. Πολύ σημαντική είναι η σεξουαλική διαπαιδαγώγηση των εφήβων για την πρόληψη της HPV λοίμωξης.

Σε περιπτώσεις κάθετης μετάδοσης, σε επόμενη εγκυμοσύνη της μητέρας θα πρέπει να συζητείται με τον γυναικολόγο η πιθανότητα καισαρικής τομής.

Συμπεράσματα

Η παρουσία οξυτενών κονδυλωμάτων στα πρώτα χρόνια της ζωής οφείλεται κυρίως σε μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί, ενώ σε μεγαλύτερα παιδιά θα πρέπει να διερευνάται η πιθανότητα σεξουαλικής κακοποίησης.

Η αντιμετώπιση των κονδυλωμάτων θα πρέπει να γίνεται από δερματολόγους ή χειρουργούς

ανάλογα με την έκταση των βλαβών.

Η πρόγνωση των κονδυλώματων της παιδικής ηλικίας είναι καλή γιατί συνήθως οφείλονται σε τύπους HPV χαμηλού κινδύνου για την ανάπτυξη δυσπλασιών. Κορίτσια, μεγαλύτερα των 11 ετών θα πρέπει να εμβολιάζονται με το τετραδύναμο εμβόλιο έναντι του HPV.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ

Α.Γ. ΜΙΧΟΣ: Οι σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις της κοινότητας είναι συχνές στην παιδική ηλικία. Η επιδημιολογία, η μικροβιολογία, τα κλινικά χαρακτηριστικά αλλά και οι αντοχές του σταφυλοκόκκου στα αντιμικροβιακά φάρμακα έχουν διαφοροποιηθεί την τελευταία δεκαετία. Τόσο ο γενικός όσο και ο νοσοκομειακός παιδίατρος, θα πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίζουν τις σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις και να χορηγούν την κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία.

Μικροβιολογία και ταξινόμηση σταφυλοκόκκων

Οι σταφυλόκοκκοι είναι Gram θετικοί κόκκοι που φαίνονται στην άμεση χρώση σε σχηματισμούς που μοιάζουν με τσαμπί σταφυλιού. Όλοι οι σταφυλόκοκκοι παράγουν καταλάση, σε αντίθεση με τους στρεπτόκοκκους που δεν παράγουν (πίνακας 1). Η καταλάση είναι σημαντικός παθογενετικός παράγοντας, καθώς διασπά το υπεροξείδιο του υδρογόνου σε O_2 και H_2O . Το υπεροξείδιο του υδρογόνου παράγεται από τα ουδετερόφιλα και έχει αντιμικροβιακή δράση. Με την αδρανοποίησή του οι σταφυλόκοκκοι μπορούν να περιορίζουν την ικανότητα των ουδετερόφιλων να σκοτώνουν μικροοργανισμούς.

Ανάλογα με το εάν μπορούν να παράγουν πηκτάση (κοαγκουλάση) οι σταφυλόκοκκοι διακρίνονται σε πηκτάση θετικούς (*Staphylococcus aureus* ή Σταφυλόκοκκος χρυσίζων) και πηκτάση αρνητικούς (CNS- Coagulase Negative Staphylococci, Σταφυλόκοκκοι επιδερμικοί ή σαπροφυτικοί) (σχήμα 1). Η πηκτάση είναι ένα ένζυμο που προκαλεί πήξη στο πλάσμα ενεργοποιώντας την προθρομβίνη σε θρομβίνη, που με τη σειρά της μετατρέπεται το ινωδογόνο σε ινώδες και θρόμβο.

Από τα είδη σταφυλόκοκκου που προκαλούν νόσο στον άνθρωπο ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος προκαλεί τις πιο σοβαρές λοιμώξεις. Ονομάζεται «χρυσίζων» γιατί παράγει μία καρωτινοειδή χρωστική που του προσδίνει το κίτρινο χρώμα. Η χρωστική

αυτή αδρανοποιεί δραστικές ρίζες οξυγόνου που παράγουν τα ουδετερόφιλα και περιορίζει την αντιμικροβιακή τους δράση. Αντίθετα, οι υπόλοιποι σταφυλόκοκκοι επειδή δεν παράγουν κίτρινη χρωστική, έχουν λευκό χρώμα.

Επιδημιολογία

Αμέσως μετά τη γέννηση πολλά βρέφη αποικίζονται με *S. aureus* στο κολόβωμα του ομφάλιου λώρου, στο περίνεο, στο δέρμα και σπανιότερα στο γαστρεντερικό. Η πρόσθιοι ρώθωνες αποτελούν το κύριο σημείο αποικισμού για όλες τις ηλικίες. Σε οποιαδήποτε περίοδο της ζωής η ρινική φορεία κυμαίνεται από 20-40% εξαρτώμενη από την εποχή και τοπικούς επιδημιολογικούς παράγοντες. Από το γενικό πληθυσμό 20% θα παραμείνουν σταθεροί φορείς, 60% αποικίζονται διαλειπόντως, ενώ 20% δεν θα αποικιστεί ποτέ. Από τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 5-10% είναι αποικισμένες στον κόλπο και έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης συνδρόμου τοξικής καταπληξίας. Ειδικές ομάδες πληθυσμού όπως το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό έχουν μεγαλύτερα ποσοστά αποικισμού με *S. aureus* που φτάνουν το 50-70%.

Η σημασία της φορείας είναι μεγάλη τόσο για νόσηση του ίδιου του ατόμου, αφού μετά από λύση της συνέχειας του δέρματος ο σταφυλόκοκκος βρίσκει πύλη εισόδου και μπορεί να προκαλέσει τοπική ή γενικευμένη λοίμωξη, αλλά και για τη μετάδοση σε άλλα άτομα μέσω των χεριών ή μολυσμένων αντικειμένων. Ο επιδερμικός σταφυλόκοκκος αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος και μπορεί να προκαλέσει λοιμώξεις σε άτομα με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες, ορθοπεδικά εμφυτεύματα ή ανοσοκατεσταλμένους όταν εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία. Ο σαπροφυτικός σταφυλόκοκκος αποικίζει το γεννητικό σύστημα των γυναικών και από εκεί ανιόντως μπορεί να προκαλέσει ουρολοιμώξεις.

Κλινικές εκδηλώσεις χρυσίζοντα σταφυλοκόκκου (*S. aureus*)

Ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος μπορεί να προκαλέσει εντοπισμένες λοιμώξεις (δέρμα, μυοσκελετικές λοιμώξεις, πνεύμονες) όσο και πολυσυστηματικές γενικευμένες λοιμώξεις ή σηπτικό σύνδρομο (πίνακας 2). Οι συνηθέστερες λοιμώξεις στην κοινότητα σε παιδιά είναι λοιμώξεις του δέρματος και των υποκείμενων ιστών. Διακρίνονται σε εντοπισμένες πυογόνες και σε τοξινογόνες λοιμώξεις που χαρακτηρίζονται από διάχυτο εξάνθημα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.
ΕΙΔΗ ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΝΟΣΟ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

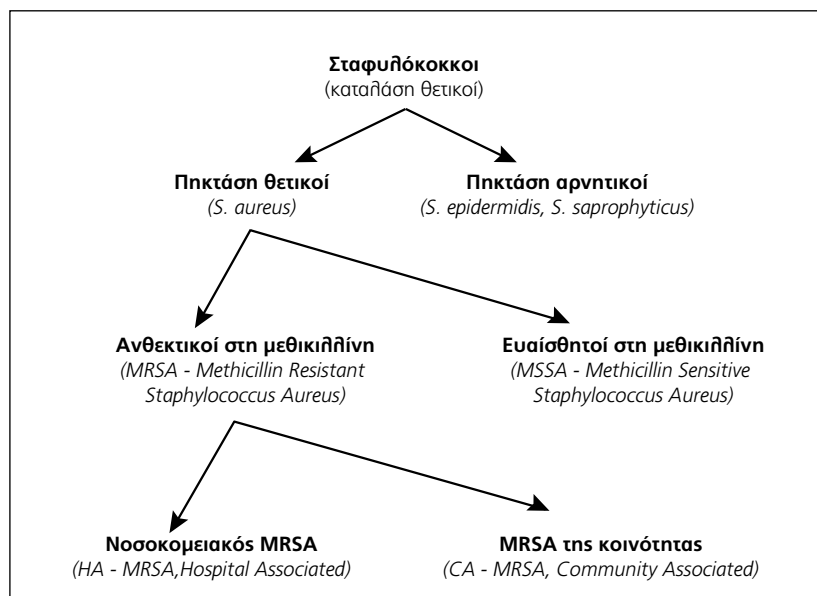
Είδος	Καταλάση	Πηκτάση (κοαγκουλάση)	Αιμόλυση	Βιοχημικά χαρακτηριστικά	Κυριότερες νόσοι
<i>S. aureus</i> (χρυσίζων)	+	+	β-αιμόλυση (πλήρης)	Πρωτεΐνη Α στην επιφάνεια	Λοιμώξεις δέρματος, μαλακών μορίων, αποστήματα, τροφική δηλητηρίαση, σύνδρομο τοξικής καταπληξίας
<i>S. epidermidis</i> (λευκός ή επιδερμικός)	+	-	-	Ευαίσθητοι στην νοβοβιοκίνη	Φυσιολογική χλωρίδα, λοιμώξεις σε προσθετικές βαλβίδες και ορθοπεδικές προσθέσεις, ενδοκαρδίτιδα
<i>S. saprophyticus</i>	+	-	-	Ανθεκτικοί στην νοβοβιοκίνη	Ουρολοιμώξεις

Α) Πυογόνες δερματικές εκδηλώσεις

- Θυλακίτιδα (folliculitis): αφορά πυόδερμα του θυλάκου των τριχών
- Δοθιήνας και ψευδάνθρακας (furuncle, carbuncle): αποτελούν επέκταση της θυλακίτιδας στο χόριο και τον υποδόριο ιστό, προς το βάθος και τα πλάγια του θυλάκου της τρίχας σε περιοχές όπως το πρόσωπο, οι μασχάλες, οι μηροβουβωνικές πτυχές και ο τράχηλος. Στον ψευδάνθρακα υ-

πάρχει προσβολή πολλών θυλάκων τριχών και εμφάνιση συριγγωδών πόρων.

- Μολυσματικό κηρίο (impetigo): μπορεί να προκαλείται και από πυογόνο στρεπτόκοκκο αλλά συνήθως το σταφυλοκοκκικό σχηματίζει μεγαλύτερες φουσλίδες και χαρακτηρίζεται ως πομφολυγώδες.
- Διαπυητική ιδραδενίτιδα (hidradenitis suppurativa): αφορά υποτροπιάζουσα πυογόνο λοίμωξη των



ΣΧΗΜΑ 1. Ταξινόμηση σταφυλοκόκκων

απεκκριτικών ιδρωτοποιών αδένων στις περιοχές της μασχάλης, του περινέου και των μηροβουβωνικών πτυχών.

- **Κυτταρίτιδα (cellulitis):** αναφέρεται σε λοίμωξη που επεκτείνεται στο κατώτερο μέρος του υποδόριου ιστού. Μπορεί να εντοπίζεται στο πρόσωπο (π.χ. κυτταρίτιδα οφθαλμικού κόγχου) ή στον κορμό (π.χ. ομφαλίτιδα των νεογνών) ή τα άκρα. Το δέρμα που πάσχει εμφανίζει ερυθρότητα, οίδημα, θερμότητα ευαισθησία και μπορεί να υπάρχει σύστοιχη λεμφαδενίτιδα.

B) Τοξινογόνες δερματικές εκδηλώσεις

Στην κατηγορία αυτή η οποία περιλαμβάνει δερματικές εκδηλώσεις που χαρακτηρίζονται από διάχυτο εξάνθημα που ακολουθείται από αποφολίδωση ανήκουν:

- το Σταφυλοκοκκικό αποφολιδωτικό σύνδρομο (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome-SSSS) που παρατηρείται κυρίως σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών και εκδηλώνεται με πυρετό, ευερεθιστότητα και καθολικό οστρακιοειδές εξάνθημα που μπορεί να έχει και φυσαλίδες και ακολουθείται από εκτεταμένη απολέπιση. Χαρακτηριστικό του είναι το σημείο Nikolsky όταν μετά από ελάχιστη τριβή σε υγιές δέρμα μπορεί να σχηματίζονται εσχάρες.
- Σύνδρομο τοξικής καταπληξίας (Toxic shock syndrome- TSS): Αρχικά περιγράφηκε σε νεαρές γυναίκες που χρησιμοποιούσαν ταμπόν αλλά μπορεί να εμφανιστεί και ως επιπλοκή χειρουργικής επέμβασης ή άλλης σταφυλοκοκκικής λοίμωξης δέρματος, μαλακών μορίων, οστών ή πνευμονίας. Η κλινική εικόνα αφορά αιφνίδια πολυοργανική προσβολή που εξελίσσεται ταχέως. Εκτός από το γενικευμένο εξάνθημα μπορεί να εμφανιστούν εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό, τα νεφρά, το ήπαρ, το αίμα και το ΚΝΣ.

Σταφυλόκοκκοι και ευαισθησία σε αντιβιοτικά

Οι περισσότεροι σταφυλόκοκκοι (>95%) παράγουν β-λακταμάσες που διασπούν την πενικιλίνη, ενώ είναι ευαίσθητοι σε αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες όπως η μεθικιλίνη, οξακιλλίνη, κλοξακιλλίνη και δικλοξακιλλίνη. Οι σταφυλόκοκκοι που είναι ανθεκτικοί και στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες λόγω τροποποίησης του τοίχωματός τους στα σημεία που συνδέονται οι β-λακτάμες (PBP-penicillin binding proteins) αναφέρονται ως σταφυλόκοκκοι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη (Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus- MRSA). Ο όρος αυτός έχει παραμείνει, παρότι η μεθικιλίνη έχει αποσυρθεί

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙ
Ο ΧΡΥΣΙΖΩΝ ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΟΣ

• **Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων**

- Θυλακίτιδα
- Δοθιήνας, ψευδάνθρακας
- Μολυσματικό κηρίο
- Διαπυητική ιδραδενίτιδα
- Λεμφαδενίτιδα
- Μαστίτιδα
- Λοιμώξεις χειρουργικών τραυμάτων
- Μυοσκελετικές λοιμώξεις
- Σηπτική αρθρίτιδα
- Οστεομυελίτιδα
- Πυομυοσίτιδα
- Απόστημα ψωίτη μυός

• **Λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος**

- Πνευμονία
- Εμπύημα
- Σηπτική πνευμονική εμβολή
- Νοσοκομειακή πνευμονία
- Πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα

• **Βακτηριαμία και επιπλοκές**

- Σήψη
- Μεταστατικές εστίες λοίμωξης (νεφροί, αρθρώσεις, οστά, πνεύμονες)

• **Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα**

- Σε φυσικές βαλβίδες
- Σε προσθετικές βαλβίδες

• **Λοιμώξεις σε ξένα σώματα**

- Σε ενδοφλέβιους καθετήρες
- Ορθοπεδικές προθέσεις
- Καρδιακές προθέσεις, βηματοδότες

• **Άλλες λοιμώξεις**

- Ωτίτιδα
- Παραρρινοκολπίτιδα
- Μηνιγγίτιδα
- Οφθαλμικές λοιμώξεις

• **Κλινικές εκδηλώσεις που προκαλούνται από τοξίνες**

- Σύνδρομο τοξικής καταπληξίας
- Σταφυλοκοκκικό αποφολιδωτικό σύνδρομο
- Τροφική δηλητηρίαση

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ CDC ΓΙΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΛΟΙΜΩΣΗΣ
ΑΠΟ ΧΡΥΣΙΖΟΝΤΑ ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΟ
ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ (CA-MRSA)

- Απομόνωση του MRSA σε εξω-νοσοκομειακό περιβάλλον ή σε νοσοκομειακό περιβάλλον μέσα σε 48 ώρες από την εισαγωγή
- Απουσία προηγούμενου ιστορικού λοίμωξης με MRSA ή αποικισμός με MRSA
- Απουσία εισαγωγής σε νοσοκομείο τον τελευταίο χρόνο, ή χειρουργικής επέμβασης ή στενής σχέσης με νοσηλευτικό ή ιατρικό προσωπικό
- Όχι καθετήρες

από τη θεραπευτική λόγω νεφροτοξικότητας, ενώ ακόμη και για τον εργαστηριακό έλεγχο συνήθως χρησιμοποιούνται δίσκοι κεφοξιτίνης ή οξακιλλίνης, λόγω της μεγαλύτερης χημικής σταθερότητας που παρουσιάζουν.

Η απόκτηση αντοχής στη μεθικιλίνη οφείλεται σε απόκτηση του χρωμοσωμιακού γονιδίου *mecA* που κωδικοποιεί μία διαφορετική PBP 2, την αποκαλούμενη PBP 2a ή PBP 2', που εμφανίζει πολύ χαμηλή συγγένεια με όλες της β-λακτάμες.

Το γονίδιο *mecA* αποτελεί τμήμα μίας κινητής γονιδιακής περιοχής της SCCmec (staphylococcal cassette chromosome) που μπορεί να μεταφέρει γονίδια αντοχής σε διάφορα αντιβιοτικά. Από τους 5 τύπους της SCCmec περιοχής οι τύποι I, II και III βρίσκονται σε στελέχη MRSA νοσοκομειακής προέλευσης. Οι τύποι IV και V βρίσκονται σε στελέχη MRSA της κοινότητας και είναι μικρότεροι σε μέγεθος μεταφέροντας λιγότερα γονίδια αντοχής.

Σταφυλόκοκκος χρυσίζων ανθεκτικός στη μεθικιλίνη (MRSA) που προέρχεται από το νοσοκομείο

Ο σταφυλόκοκκος ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη αναγνωρίστηκε τη δεκαετία του 1970 ως παθογόνο που προκαλεί σοβαρές νοσοκομειακές λοιμώξεις. Αυτά τα στελέχη του σταφυλόκοκκου αναφέρονται ως νοσοκομειακά MRSA (Healthcare Associated MRSA ή HA-MRSA) και είναι ανθεκτικά στις περισσότερες ομάδες των αντιβιοτικών όπως οι β-λακτάμες, συνήθως στις μακρολίδες, στην κλινδαμυκίνη, στις κινολόνες και τις τετρακυκλίνες ενώ είναι ευαίσθητοι μόνο σε γλυκοπεπτιδία (βανκομυκίνη, τείκοπλαινίνη) και σε νεότερα αντιμικροβιακά όπως η λινε-

ζολίδη και η νταπτομυκίνη. Τα τελευταία χρόνια έχουν εμφανιστεί και στελέχη που παρουσιάζουν μέτρια ευαισθησία ή αντοχή στα γλυκοπεπτιδία. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από HA-MRSA είναι η παρατεταμένη παραμονή σε νοσοκομείο και ειδικά σε μονάδα εντατικής νοσηλείας, η χρήση αντιβιοτικών, χειρουργικές επεμβάσεις, στενή επαφή με ασθενή που είναι αποικισμένος.

MRSA που προέρχεται από την κοινότητα

Ο σταφυλόκοκκος ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη (Community Associated MRSA ή CA-MRSA) που προέρχεται από την κοινότητα, προέκυψε την τελευταία δεκαετία ως στέλεχος με διαφορετική φυλογενετική προέλευση, επιδημιολογία, κλινική συμπτωματολογία και παράγοντες κινδύνου σε σύγκριση με τον νοσοκομειακό MRSA. Υπάρχουν συγκεκριμένα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό των στελεχών MRSA της κοινότητας (πίνακας 3).

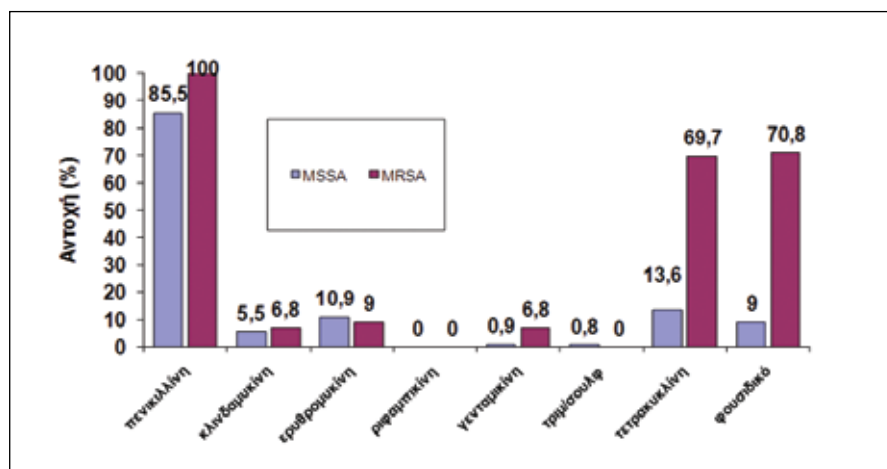
Λόγω του ότι τα στελέχη CA-MRSA φέρουν τη γονιδιακή περιοχή αντοχής SCCmec τύπου IV ή V που περιέχει λιγότερα γονίδια αντοχής, παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στα αντιβιοτικά σε σύγκριση με νοσοκομειακά MRSA στελέχη και απαιτούν διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση.

Σταφυλόκοκκοι MRSA της κοινότητας παράγουν σε μεγάλο ποσοστό την λευκοκτονίνη Panton-Valentine leukocidin (PVL) που σχετίζεται με αυξημένη διεισδυτικότητα, νέκρωση των ιστών και επιπλοκές.

Στελέχη CA-MRSA συνήθως σχετίζονται με λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (>90% των περιπτώσεων), μπορεί όμως να προκαλούν και σοβαρές διεισδυτικές λοιμώξεις όπως πνευμονία, εμπυήματα ή οστεομυελίτιδα.

Παράγοντες κινδύνου για νόσηση αποτελούν η στενή δερματική επαφή, η λύση της συνέχειας του δέρματος, η φτωχή υγιεινή, η χρησιμοποίηση κοινών αντικειμένων και επιφανειών, ο συγχρωτισμός, η φορεία και η πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών (πίνακας 5). Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για σοβαρή νόσηση αποτελούν η μικρή ηλικία, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, και άτομα που ανήκουν σε εθνικές μειονότητες ή μετανάστες. Έχουν περιγραφεί επιδημίες που αφορούν αθλητικές ομάδες, σχολεία ή και μικρές κοινότητες λόγω της μεγάλης μεταδοτικότητας που παρουσιάζουν αυτά τα στελέχη σταφυλόκοκκου.

Ελληνικά επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν παιδιά με σταφυλόκοκκικές λοιμώξεις κατά τη διε-



ΕΙΚΟΝΑ 1. Αντοχή σταφυλοκόκκων της κοινότητας σε αντιβιοτικά (%) στην περιοχή της Αττικής.

MSSA: *S. aureus* ευαίσθητος στη μεθικιλίνη,
MRSA: *S. aureus* ανθεκτικός στη μεθικιλίνη
(από Niniou et al, EJCMI 2008).

τία 2003-2005 στην περιοχή της Αττικής, δείχνουν ότι ποσοστό περίπου 44% ήταν CA-MRSA (Niniou et al, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008). Από τα στελέχη αυτά 68% είχαν την τοξίνη PVL και 73% αφορούσαν λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων. Τα ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά που καταγράφηκαν ήταν για τις μακρολίδες 9%, την κλινδαμυκίνη 6,8%, την γενταμικίνη 6,8%, την τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη και τη ριφαμπικίνη 0%, τη σιπροφλοξασίνη 3,4% και το φουσιδικό οξύ 70,8% (εικόνα 1).

Σε παρόμοια μελέτη που έγινε στην περιοχή της Πάτρας καταγράφηκε αύξηση του ποσοστού MRSA λοιμώξεων στο σύνολο των λοιμώξεων από *S. aureus* από 53% το 2005 σε 71% το 2006 (Sdoungkos et al, CMI 2008).

Θεραπεία σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων της κοινότητας

Λόγω του αυξημένου ποσοστού των λοιμώξεων από CA-MRSA, συνιστάται να λαμβάνονται καλλιέργειες πριν από την έναρξη της θεραπείας (σχήμα 2).

Η τοπική θεραπεία είναι παράγοντας που πιθανώς αυξάνει τις αντοχές στα αντιβιοτικά και δε συνιστάται παρά μόνο σε πολύ περιορισμένες δερματικές λοιμώξεις από στελέχη ευαίσθητα στη μεθικιλίνη και εφόσον ο ασθενής δεν παρουσιάζει συστηματική συμπτωματολογία. Οι σταφυλόκοκκοι παρουσιάζουν αυξημένη αντοχή στο φουσιδικό οξύ, ενώ η μουπιροκίνη φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική παρότι έχουν αναφερθεί ανθεκτικά στελέχη και για αυτή. Η ρεταπαμουλίνη είναι ένα νέο αντιβιοτικό για δερματική χρήση, που φαίνεται να έχει πολύ καλύτερη αποτελεσματικότητα για τα στελέχη στα-

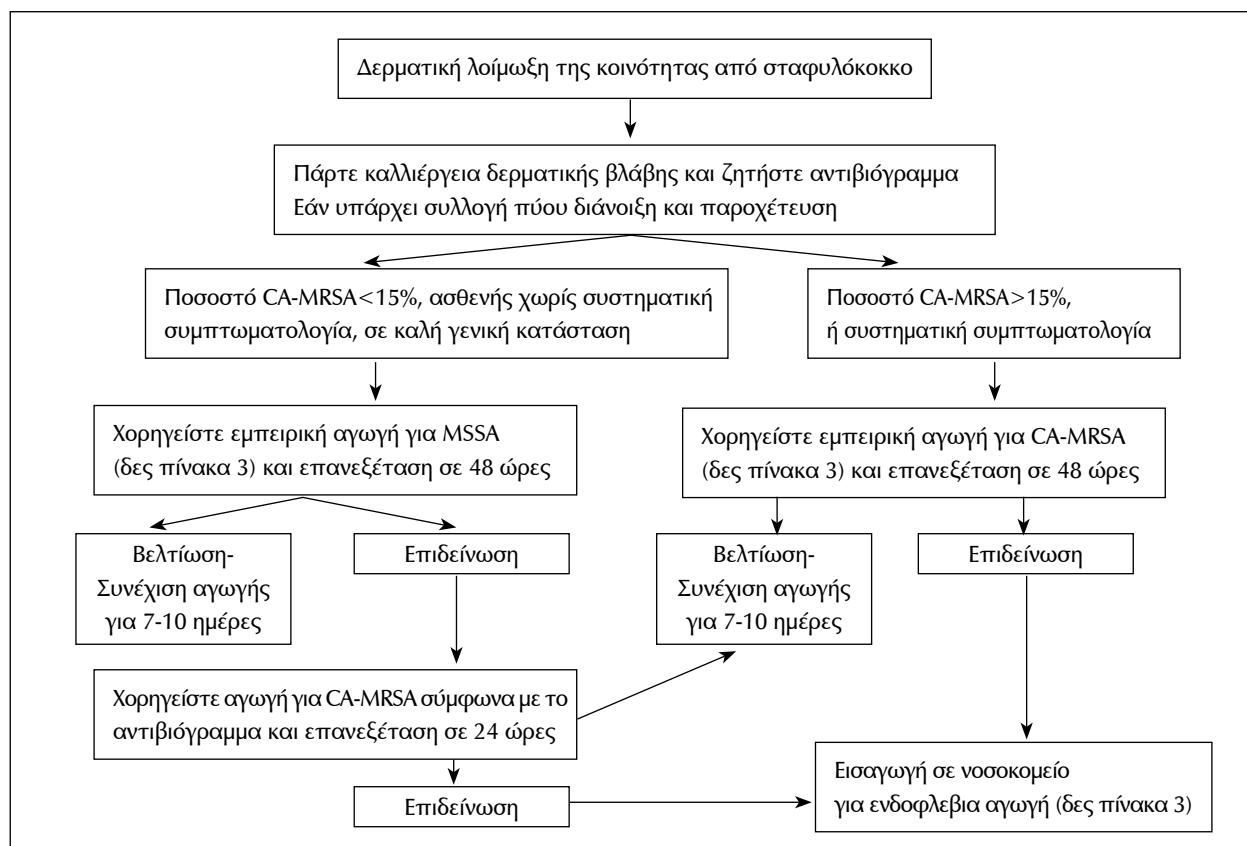
φυλοκόκκου που είναι ανθεκτικά στο φουσιδικό ή στην μουπιροκίνη, ενώ έχει καλή δραστηριότητα και σε στελέχη πυογόνου στρεπτοκόκκου.

Σε δερματικές λοιμώξεις από CA-MRSA όταν οι βλάβες είναι <5cm, διάνοια και παροχέτευση της βλάβης είναι αποτελεσματική σε ποσοστό περίπου 90%.

Σε περίπτωση που έχει ληφθεί καλλιέργεια που δείχνει στέλεχος σταφυλοκόκκου με ευαισθησία στη μεθικιλίνη ως θεραπεία προτείνεται η χορήγηση από του στόματος κεφαλοσπορίνης 1ης γενιάς, αμοξυκιλλίνης-κλαβουλανικού, αντισταφυλοκοκικής πενικιλίνης ή κεφαλοσπορίνης 2ης γενιάς (πίνακας 4).

Όταν χορηγείται εμπειρική θεραπεία σε περιοχή που είναι γνωστό ότι το ποσοστό του CA-MRSA είναι μεγαλύτερο από 10-15%, συνιστάται να χορηγούνται φάρμακα που καλύπτουν και τα ανθεκτικά στη μεθικιλίνη στελέχη όπως:

- Κλινδαμυκίνη: παρουσιάζει το πλεονέκτημα ότι εκτός από το σταφυλόκοκκο αντιμετωπίζει και λοιμώξεις από πυογόνο στρεπτόκοκκο που επίσης προκαλεί δερματικές λοιμώξεις. Επιπλέον εμποδίζει την πρωτεϊνοσύνθεση και την παραγωγή τοξινών από το σταφυλόκοκκο που εμπλέκονται στην παθογένεση και τη διεξόδυση. Όταν από το αντιβιογράμμα το στέλεχος του σταφυλοκόκκου φαίνεται ανθεκτικό στις μακρολίδες αλλά ευαίσθητο στην κλινδαμυκίνη, θα πρέπει να ζητείται δοκιμασία επαγόμενης αντοχής (D-zone test) (εικόνα 2). Χορήγηση κλινδαμυκίνης σε στελέχη με θετική δοκιμασία επαγόμενης αντοχής έχει μεγάλη πιθανότητα αποτυχίας ειδικά σε πιο σοβαρές λοιμώξεις. Μειονέκτημα της κλινδαμυκίνης είναι ότι



ΣΧΗΜΑ 2. Αντιμετώπιση δερματικών σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων της κοινότητας.

δεν κυκλοφορεί σε σιρόπτι αλλά μόνο σε κάψουλες οπότε είναι δύσκολη η χορήγηση σε παιδιά.

- Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη: έχει καλή δραστηριότητα έναντι στελεχών CA-MRSA, αλλά δεν έχει δραστηριότητα έναντι πυογόνου στρεπτοκόκκου. Μπορεί να προκαλέσει έντονη αλλεργική αντίδραση και αντενδείκνυται σε παιδιά με έλλειψη ενζύμου G6PD.
- Ριφαμπικίνη: έχει άριστη δραστηριότητα έναντι CA-MRSA, αλλά οι σταφυλόκοκκοι αναπτύσσουν πολύ εύκολα αντοχή για αυτό δεν συνιστάται ως μονοθεραπεία.
- Τετρακυκλίνες: Παρότι αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως αντιβιοτικά έναντι CA-MRSA (κυρίως η μινοκυκλίνη και η δοξυκυκλίνη), στη χώρα μας οι σταφυλόκοκκοι παρουσιάζουν υψηλή αντοχή και δεν συνιστάται η χρήση τους. Επιπλέον απαγορεύεται η χρήση τους σε παιδιά < 8 ετών.
- Κινολόνες: Έχουν αντισταφυλοκοκκική δραστηριότητα, παρότι οι αντοχές που καταγράφονται διαφέρουν ανά περιοχή. Δεν έχουν επίσημη

έγκριση για παιδιά < 18 ετών.

Σε κάθε περίπτωση χορήγησης θεραπείας από του στόματος θα πρέπει να ζητείται επανεξέταση σε 2 μέρες. Εάν δεν έχει υπάρξει βελτίωση ή υπάρχει επιδείνωση ο ασθενής θα πρέπει να εισάγεται σε νοσοκομείο για χορήγηση συστηματικής αγωγής.

Αντιβιοτικά που θεωρούνται αποτελεσματικά για συστηματική χορήγηση είναι από τα παλιότερα η κλινδαμυκίνη, βανκομυκίνη, τείκοπλανίνη και οι αμινογλυκοσίδες (κυρίως η γενταμικίνη) και από τα νεότερα η λινεζολίδα, η νταπτομυκίνη και η τιγκεκυκλίνη. Σύντομα αναμένεται να λάβει έγκριση και η κεφτομπιπρόλη που θα είναι η 1η κεφαλοσπορίνη ευρέως φάσματος που θα έχει δραστηριότητα έναντι MRSA. Για σοβαρές λοιμώξεις συστήνεται ο συνδυασμός βανκομυκίνης με αμινογλυκοσίδη και ριφαμπικίνη.

Υποτροπιάζουσες σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις

Το παιδί με υποτροπιάζουσες δερματικές σταφυ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ
ΑΠΟ ΧΡΥΣΙΖΟΝΤΑ ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΟ (CA-MRSA).

- **Χειρουργική διάνοιξη και παροχέτευση**
- **Αντιβιοτικά από του στόματος**
 - α. Στελέχη ευαίσθητα στη μεθικιλίνη (MSSA)
 - Κεφαλοσπορίνες 1ης γενιάς
 - Αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό οξύ
 - Αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες
 - Κεφαλοσπορίνες 2ης γενιάς
 - β. Στελέχη ανθεκτικά στη μεθικιλίνη της κοινότητας (CA-MRSA)
 - Κλινδαμυκίνη*
 - Τριμεθοπρίμη- σουλφαμεθοξαζόλη
 - Τετρακυκλίνες
 - Κινολόνες
 - ΡΙφαμπικίνη
- **Συστηματικώς χορηγούμενα αντιβιοτικά**
 - Κλινδαμυκίνη*
 - Βανκομυκίνη
 - Τεϊκοπλανίνη
 - Αμινογλυκοσίδες
 - Λινεζολίδη
 - Νταπτομυκίνη
- **Τοπική θεραπεία**
 - (μόνο για μικρές τοπικές λοιμώξεις χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις από στελέχη ευαίσθητα στη μεθικιλίνη)
 - Ρεταπαμουλίνη (Altargo®)
 - Μουπιροκίνη (Bactroban®)
 - Φουσιδικό οξύ (Fucidin®)

*Για στελέχη ανθεκτικά στις μακρολίδες προτού χρησιμοποιήσετε κλινδαμυκίνη ζητήστε δοκιμασία επαγόμενης αντοχής (D-test)

λοκοκκικές λοιμώξεις προβληματίζει συχνά το γενικό παιδίατρο, ειδικά λόγω της αύξησης της συχνότητας του CA-MRSA. Επιπλέον μπορεί να προκαλεί και μικροεπιδημίες στα πλαίσια της οικογένειας ή του κοντινού κοινωνικού περιβάλλοντος.

Οι ασθενείς και οι οικογένειές τους θα πρέπει να συμβουλευούνται να τηρούν σχολαστικά κανόνες υγιεινής, να μην μοιράζονται πετσέτες, ρούχα, κλινοσκεπάσματα, πλάκες σαπουνιού, ξυραφομηχανές και είδη άθλησης (πίνακας 5). Ακόμη να πλένουν τακτικά τα χέρια τους και να κάνουν καθημερινό μπάνιο καθαριότητας. Σε περίπτωση τραύματος συνιστάται να γίνεται καλός καθαρισμός με αντι-

σηπτικό και συχνές αλλαγές με αποστειρωμένες γάζες.

Στην περίπτωση σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων που υποτροπιάζουν, θα πρέπει να λαμβάνονται καλλιέργειες από τον πάσχοντα τόσο από το σημείο της λοίμωξης, όσο και από τις ρινικές κοιλότητες, τις μασχάλες και το περίνεο για εύρεση φορέας.

Η αντιβιοτική αγωγή από του στόματος θα πρέπει να βασίζεται στην ευαισθησία του σταφυλοκόκκου που προκύπτει από το αντιβιογράμμα και ειδικά σε περίπτωση σταφυλοκόκκου με αντοχή στις μακρολίδες θα πρέπει να ζητείται και δοκιμασία επαγόμενης αντοχής (D-test), εάν πρόκειται να χορηγηθεί κλινδαμυκίνη.

Σε περίπτωση φορέας θα πρέπει να δοκιμάζεται η εξάλειψή της, παρότι δεν υπάρχει ομοφωνία για τον τρόπο θεραπείας και φαίνεται να υπάρχουν συχνές αποτυχίες (πίνακας 6).

Θεραπείες που προτείνονται για τη φορεία είναι η χορήγηση μουπιροκίνης ενδορρινικά για 5-7 μέρες, μόνη ή σε συνδυασμό με μπάνιο με χλωρεξιδίνη 2% ή 4% ή με μπάνιο σε νερό που έχει διαλυθεί χλωρίνη (1 κουταλάκι του τσαγιού ανά 4 λίτρα νερό), διάρκειας 15 λεπτών, δύο φορές την εβδομάδα.

Ακόμη θα πρέπει να ελέγχονται για φορεία και τα μέλη της οικογένειας του πάσχοντα και να χορηγείται και σε αυτά θεραπεία. Έχουν δοκιμαστεί επίσης συνδυασμός των παραπάνω μέτρων με χορήγηση αντιβιοτικών από του στόματος.

Ο κίνδυνος από τη χορήγηση θεραπείας για φορεία είναι η ανάπτυξη αντοχής στα χορηγούμενα φάρμακα, καθώς ήδη έχει αυξηθεί η αντοχή στη μουπιροκίνη.

Κλινικές μελέτες για τη θεραπεία σταφυλοκοκκικής φορέας βρίσκονται σε εξέλιξη με το νεότερο δερματικό σκεύασμα ρεταπαμουλίνη (Altargo®), που παρουσιάζει πολύ μικρότερα ποσοστά αντοχής στους σταφυλοκόκκους και αποτελέσματα αναμένονται σύντομα.

Σε παιδιά στα οποία συνεχίζουν οι υποτροπές παρά τα παραπάνω μέτρα, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για ανοσοανεπάρκειες που σχετίζονται με μειονεκτική φαγοκυττάρωση (ουδετεροπενία, χρόνια κοκκιωματώδης νόσος) ή με διαταραχές στη χυμική ανοσία (παραγωγή ανοσοσφαιρινών) ή τη χημειοταξία των ουδετεροφίλων (σύνδρομα Job, Chidiak-Higashi, Wiskott-Aldrich).

Συμπερασματικά, η αύξηση των σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων της κοινότητας που είναι ανθεκτικές στη μεθικιλίνη προβληματίζει ιδιαίτερα στην καθημερινή κλινική πράξη. Απαιτείται γνώση της επιδημιολογίας

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ
ΑΠΟ MRSA ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ (7 "Cs")

- Σωματική επαφή με πάσχοντες ή φορείς (Contact)
- Έλλειψη καθαριότητας (Cleanliness)
- Λύση συνέχειας δέρματος (Compromised skin integrity)
- Μολυσμένα αντικείμενα, πετσέτες, ρούχα (Contaminated objects)
- Συγχρωτισμός (πολλά άτομα που ζουν σε μικρό χώρο) (Crowded living)
- Πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών (Capsules of antibiotics)
- Φορεία MRSA (Colonization)

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΑΓΩΓΗ
ΓΙΑ ΕΞΑΛΕΙΨΗ ΦΟΡΕΙΑΣ MRSA

- Χορήγηση μουπιροκίνης ενδορρινικά κάθε 8 ώρες για 7 μέρες
- Μπάνια με νερό που περιέχει χλωρεξιδίνη (2% ή 4%) ή διαλυμένη χλωρίνη (1 κουταλάκι του τσαγιού ανά 4 λίτρα νερό) για 15 λεπτά 2 φορές την εβδομάδα
- Συνδυασμός των παραπάνω με ή χωρίς αντιβιοτική αγωγή από το στόμα

των σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων που παρατηρούνται σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές και των ποσοστών αντοχής στα χορηγούμενα αντιβιοτικά, ώστε να χορηγείται έγκαιρα η κατάλληλη θεραπεία. Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνονται τα απαραίτητα

μέτρα, ώστε να αποφεύγεται η μετάδοση των ανθεκτικών στελεχών τόσο σε επίπεδο κοινότητας, όσο και σε νοσοκομειακό περιβάλλον.

ΕΜΒΟΛΙΑ ΣΕ ΑΜΕΣΗ ΑΝΑΜΟΝΗ

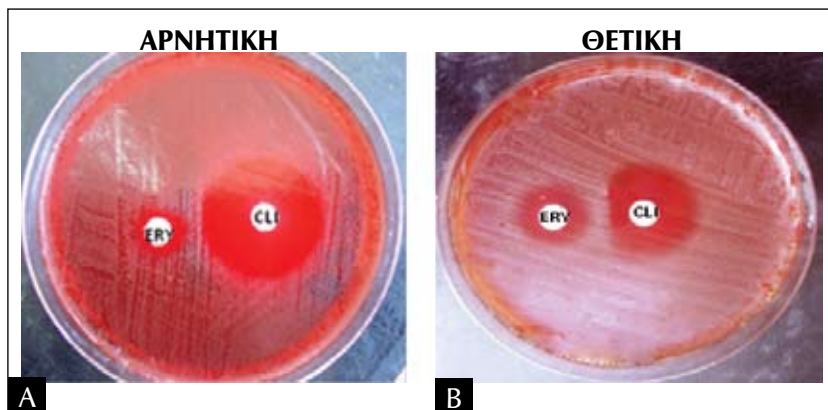
Μ. Θεοδωρίδου: Έχουν περάσει περισσότερο από 8 χρόνια εφαρμογής του 7δύναμου συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου (PCV₇), χρόνος που επιτρέπει την αποτύπωση της επιδημιολογικής εικόνας και της νοσηρότητας, όπως διαμορφώνεται από την επίδραση του εμβολιασμού.

Η πλέον εντυπωσιακή ευεργετική επίδραση του εμβολιασμού με PCV₇ σημειώθηκε στη διεισδυτική νόσο από ορότυπους του εμβολίου σε παιδιά ηλικίας <5 ετών, μείωση κατά 94%. Όμως σημαντική ήταν και η μείωση των εισαγωγών παιδιών με πνευμονία ηλικίας <2 ετών, όπου η μείωση με παθογόνο ορότυπο που περιλαμβάνεται στο εμβόλιο ήταν 65%.

Η έμμεση προστασία των ενηλίκων από πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις στο περιβάλλον του εμβολιασμένου παιδιού αποτέλεσε επίσης ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα του εμβολιασμού. Το ποσοστό μείωσης των περιπτώσεων οξείας μέσης ωτίτιδας κυμάνθηκε περί το 6-7%, ενώ σημειώθηκε μείωση των στελεχών του πνευμονιόκοκκου με αντοχή στην πενικιλίνη (Πίνακες 1, 2).

Όμως, ο αρχικός προβληματισμός που αφορούσε την πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξεων από άλλους ορότυπους που δεν περιλαμβάνονται στο PCV₇ (παράδειγμα ορότυπος 19A) αποδείχθηκε βάσιμος.

Το φαινόμενο της αντικατάστασης (replacement) διευκολύνθηκε και λόγω της πολύπλοκης αντιγονικής δομής της πολυσακχαριδικής κάψας του πνευμονιόκοκκου, που περιλαμβάνει όπως είναι γνωστό 45 οροομάδες και >90 ορότυπους (Εικόνα 1).

**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Δοκιμασία επα-

γόμενης αντοχής (D-zone test). Σε στελέχη σταφυλοκόκκου που στο αντιβιογράμμα είναι ανθεκτικά στις μακρολίδες αλλά ευαίσθητα στην κλινδαμυκίνη πρέπει να ζητείται δοκιμασία επαγόμενης αντοχής. Εάν είναι θετική δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κλινδαμυκίνη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

ΟΚΤΩ ΧΡΟΝΙΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΤΟΥ PCV₇ (ΕΠΤΑΔΥΝΑΜΟΥ ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΟΥ
ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ)

- **Διεισδυτική νόσος:**

- Μείωση κατά 94% (ορότυποι εμβολίου παιδιά <5 ετών)
- Μείωση εισαγωγών στο νοσοκομείο από πνευμονία μείωση κατά 39% σε παιδιά ηλικίας <2 ετών από πνευμονιοκοκκική πνευμονία μείωση κατά 65%
- Μείωση πνευμονίας σε ενήλικες (συλλογική ανώσια)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

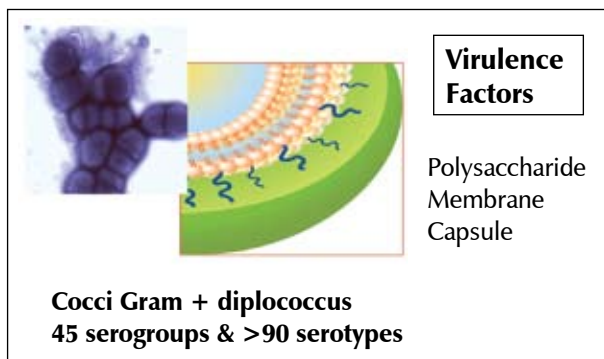
ΟΚΤΩ ΧΡΟΝΙΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΤΟΥ PCV₇ (ΕΠΤΑΔΥΝΑΜΟΥ ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΟΥ
ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ)

- Μείωση στελεχών πνευμονιοκόκκου με αντοχή στην πενικιλίνη
- Μείωση περιπτώσεων μέσης ωτίτιδας κατά 6-7%
- Αύξηση λοιμώξεων ορότυπων πνευμονιοκόκκου που δεν περιλαμβάνονται στο PCV₇

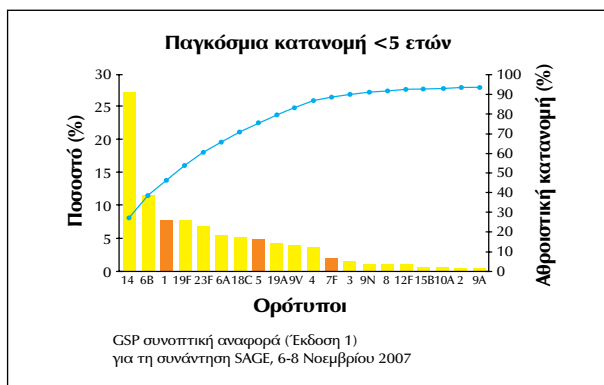
Στην παγκόσμια κατανομή των πνευμονιοκοκκικών ορότυπων είναι εμφανές ότι αρκετοί που δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο εκπροσωπούνται με σημαντικά ποσοστά στο σύνολο των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων (Εικόνα 2). Σύμφωνα με επιδημιολογική μελέτη για τους ορότυπους που ευθύνονται για πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις στο νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία» (Ιανουάριος 2001 - Δεκέμβριος 2007) ποσοστό 17,5% συγκεντρώνουν οι ορότυποι 1,5,7F (που δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο) (Εικόνα 3).

Η ύπαρξη 20-30% ορότυπων πνευμονιοκόκκου που δεν καλύπτονται από το PCV₇ με επιπλέον το γεγονός αύξησης άλλων ορότυπων, όπως ο 19A, λοιμογόνων ή και ανθεκτικών στην πενικιλίνη δρομολόγησε την παρασκευή συζευγμένων πνευμονιοκοκκικών εμβολίων 2^{ης} γενιάς.

Σύντομα αναμένεται να κυκλοφορήσει ένα νέο 10δύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, το οποίο περιέχει 3 επιπλέον ορότυπους: 1,5 και 7F.



ΕΙΚΟΝΑ 1. Αντιγονική δομή πολυσακχαριδικής κάψας πνευμονιοκόκκου.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Παγκόσμια κατανομή των πνευμονιοκοκκικών ορότυπων.

Η καινοτομία του νέου εμβολίου (Synflorix) είναι η σύζευξη του streptococcus pneumoniae με την πρωτεΐνη D του μη τυποποιήσιμου αιμόφιλου της ινφλουέντζας (NTHi) (Εικόνα 4). Τα χαρακτηριστικά της πρωτεΐνης D αναγράφονται στον Πίνακα 3.

Στόχος του συζευγμένου εμβολίου με την ενεργό πρωτεΐνη φορέα είναι να επιτευχθεί διεύρυνση της προστασίας πέραν του πνευμονιοκόκκου και σε λοιμώξεις που προκαλούνται από τον μη τυποποιήσιμο αιμόφιλο (NTHi). Ο μη τυποποιήσιμος αιμόφιλος αποτελεί κυρίως παθογόνο των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού, αλλά προκαλεί σπανιότερα και άλλα προβλήματα, όπως φαίνεται στην Εικόνα 5.

Ο μη τυποποιήσιμος αιμόφιλος (non-typhable *H. influenzae*), σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες σε διάφορες χώρες αποτελεί το κύριο παθογόνο για την οξεία μέση ωτίτιδα μετά τη μείωση, λόγω του εμβολίου, του ποσοστού συμμετοχής του πνευμονιοκόκκου.

P₃₋₁₅₀ streptococcus pneumonia Serotypes before and after Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine in Greece

Emmannouel Koutouzis, George L. Daikos, Eleftheria Roma, Athina Charissiadou, Anastasia Pangalis, Theodora Liakopoulou, Maria Theodoridou, Athanasios Michos, Vassiliki Syriopoulou

Serotypes	Pre-Vaccine 2001-2004 No (%)	Post-Vaccine 2005-2007 No (%)	p	OR
• Serotypes in the 7-PVC				
14	64(24.1)	16(11)	0.001	0.39(0.21-0.70)
19F	90(26.3)	38(26)	0.949	0.98(0.62-1.56)
6B	25(9.4)	6(41)	0.052	0.41(0.16-1.03)
23F	15(5.6)	8(5.5)	0.946	0.44(0.16-1.19)
9V	20(7.5)	5(3.4)	0.096	0.44(0.16-1.19)
18C	11(4.1)	2(1.4)	0.914	0.91(0.16-5.03)
4	4(1.5)	2(1.4)	0.914	0.91(0.16-5.03)
• Additional Serotypes in the 13-PCV				
19A	8(3.0)	20(13.7)	<0.001	5.12(2.19-11.94)
7F	6(2.3)	18(12.3)	<0.001	6.09(2.36-15.72)
6A	11(4.1)	4(2.7)	0.469	0.65(0.20-2.05)
1	14(5.3)	6(4.1)	0.602	0.77(0.29-2.05)
3	4(1.5)	5(3.4)	0.202	2.32(0.61-8.79)
5	2(0.8)	1(0.7)	0.939	0.91(0.08-10.13)
Other	12(4.5)	15(10.3)	0.024	2.42(1.10-5.33)
Total isolates	266	146		

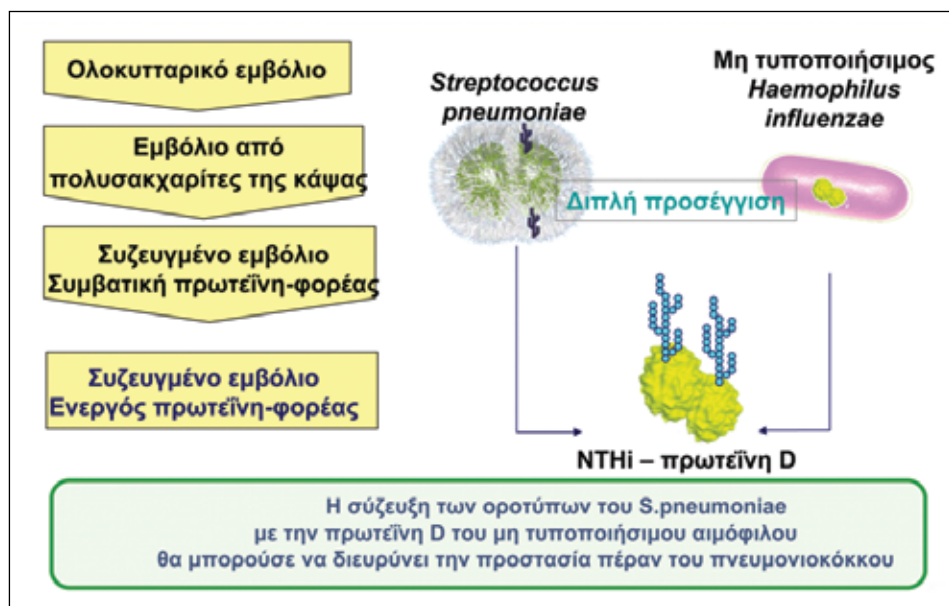
ΕΙΚΟΝΑ 3. Επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα.

Αξίζει να αναφερθεί ότι η αποτελεσματικότητα του νέου συζευγμένου εμβολίου με την αρχική του σύνθεση που περιελάμβανε 11 - οροτύπους (ο οροτύπος 3 αφαιρέθηκε ως μη ανοσογόνος) ήταν ικανοποιητική (μείωση κατά 33,6% οποιουδήποτε επεισοδίου οξείας μέσης ωτίτιδας), σύμφωνα με τα

αποτελέσματα της μελέτης POET (Pneumococcal Otitis media Efficacy, Trial)] (Εικόνα 6).

Το 10δύναμο εμβόλιο κυκλοφορεί έχοντας συγκεντρώσει τις απαραίτητες προϋποθέσεις σύμφωνα με τον WHO (Πίνακας 4).

Η σύνθεση του εμβολίου Synflorix αναγράφεται



ΕΙΚΟΝΑ 4. Η καινοτομία της σύζευξης με την πρωτεΐνη D.

στην Εικόνα 7 όπως και τα εμβολιαστικά σχήματα (Εικόνα 8).

Το 10δύναμο εμβόλιο έχει πάρει έγκριση για την εφαρμογή του τα πρώτα 2 χρόνια της ζωής και για την πρόληψη των διεισδυτικών πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων. Υπολογίζεται ότι με το 10δύναμο, το ποσοστό κάλυψης θα υπερβεί το 80%.

Έχει ήδη αναφερθεί ότι αναδυόμενο πρόβλημα των τελευταίων χρόνων αποτελεί η αύξηση των λοιμώξεων από τον ορότυπο 19Α του πνευμονιόκοκκου (Εικόνα 9).

Η επιδημική έξαρση έχει παρατηρηθεί σε παιδιά ηλικίας <5 ετών, αλλά και σε ενήλικες.

Μέχρι το τέλος του 2009 θα έχει κυκλοφορήσει το 13δύναμο συζευγμένο με την ίδια πρωτεΐνη φορέα του 7δύνμου (CRM)₁₉₇. Το εμβόλιο θα προσφέρει ευρύτερη κάλυψη με τους επιπλέον οροτύπους 3, 6Α και τον 19Α (Εικόνα 10).

Το 13δύναμο εμβόλιο είναι εξαιρετικά ανοσογόνο για τους 6 νέους οροτύπους που προστίθενται στο PCV₇, χωρίς να επηρεάζει την ανοσογονικότητα των αρχικών 7 οροτύπων. Ως προς τα εμβολιαστικά σχήματα η μετάβαση από οιαδήποτε δόση 7δύνα-

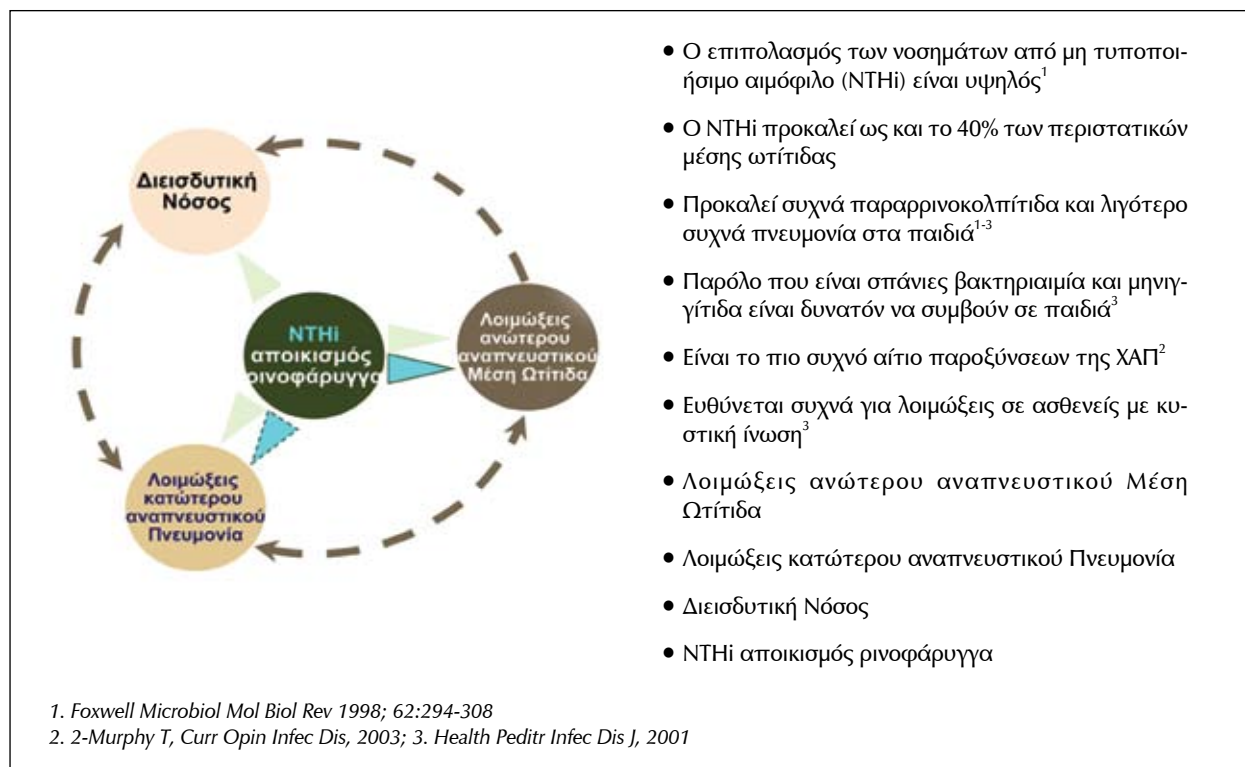
ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Η ΠΡΩΤΕΪΝΗ D (ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΟΣ ΦΟΡΕΑΣ)

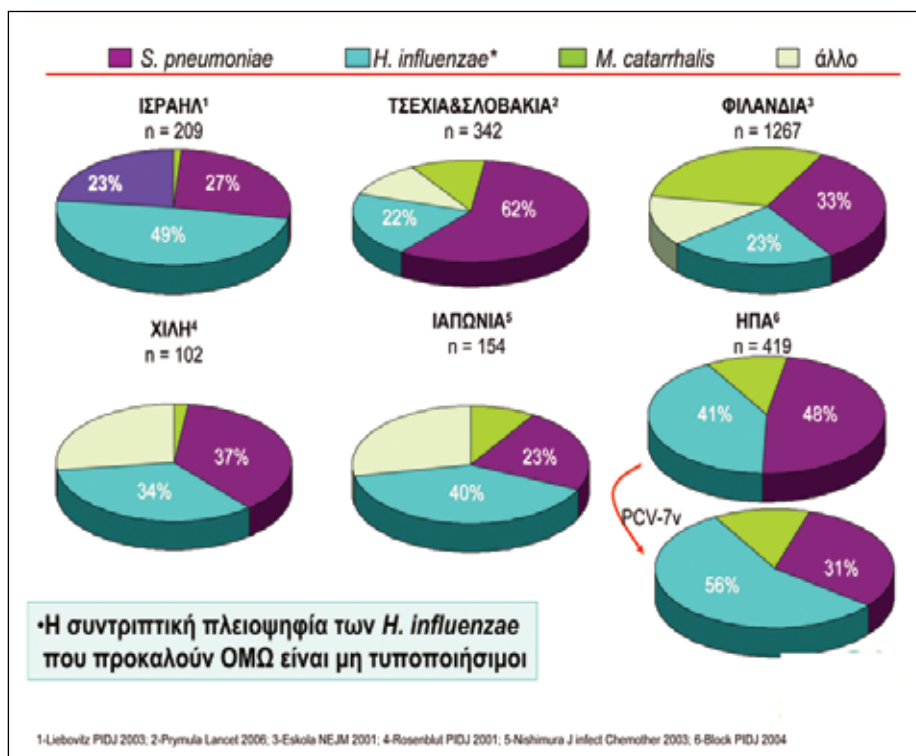
- Λιποπρωτεΐνη της εξωτερικής μεμβράνης του ΝΤΗΙ με ενζυμική δράση φωσφοδιεστεράσης
- Εκφράζεται στην επιφάνεια όλων των ΝΤΗΙ
- Γενετικά σταθερή σε όλα τα στελέχη
- Με υψηλή αντιγονικότητα
- Ανοσογονικότητα: Τα αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης D είναι προστατευτικά σε πειραματόζωα και τον άνθρωπο
- Είναι εύκολη η παραγωγή της

Η πρωτεΐνη D πληροί τα κριτήρια για πρωτεϊνικό φορέα εμβολίου

1. Akkoyunlu et al. 1991; 2. Forgren et al., Clin Infect Dis 2008; 3. Janson H et al. J Infect Dis. 1999; 4. Janson et al. Infect Immun 1994; 5. Bakaletz Infect Immun 1999; 6. Novotny et al Vaccine 2006; 7. Poolman Vaccine 2001; 8. Janson et al. Infect Immun, 1992



ΕΙΚΟΝΑ 5. Χαρακτηριστικά μη τυποποιήσιμου αιμόφιλου ΝΤΗι.



ΕΙΚΟΝΑ 6. Τα κύρια παθογόνα μικρόβια της ΟΜΩ.

μου σε 13δύναμο θα είναι ευχερής (Πίνακας 5).

Υπό μελέτη βρίσκεται η κάλυψη που μπορεί να προσφέρει μία δόση 13δύναμου, όπως και το ενδεχόμενο χορήγησης και πρόσθετης δόσης (5^{ns}) στις περιπτώσεις εμβολιασμού κάτω του έτους, με 7δύναμο.

Όπως φαίνεται, η εξέλιξη στον τομέα της πρό-

ληψης των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων υπήρξε ραγδαία. Με τα νέα συζευγμένα εμβόλια (10δύναμο - 13δύναμο) αναμένεται τα ποσοστά κάλυψης να υπερβούν το 90%, προσεγγίζοντας τον αρχικό επιθυμητό στόχο (Εικόνα 11).

Επίτευγμα της βιοτεχνολογίας αποτελεί η παρασκευή του νέου εμβολίου για το μηνιγγοδόκοκο

Πνευμονιοκοκκικό Πολυσακχαριδικό αντιγόνο	Δόση	Πρωτεΐνη σύζευξης	Πρόσθετα
Ορότυπος 1	1mg	Πρωτεΐνη D(13mg)	Φωσφορικό αργίλιο (0,5mg Al ³⁺)
Ορότυπος 4	3mg		
Ορότυπος 5	1mg		
Ορότυπος 6B	1mg		
Ορότυπος 7F	1mg		
Ορότυπος 9V	1mg		
Ορότυπος 14	1mg		
Ορότυπος 23F	1mg		
Ορότυπος 28C	3mg	ΤΤ(8mg)	
Ορότυπος 19F	3mg	DT(5mg)	

ΕΙΚΟΝΑ 7. Η σύνθεση του SynflorixTM.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

NEO 10-ΔΥΝΑΜΟ ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΟ
ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΟ ΕΜΒΟΛΙΟ

- Συγκεντρώνει τα κριτήρια έγκρισης του WHO
- Ανοσογονικότητα
- Αντισωματική απάντηση (ELISA)
- Οψωνοφαγοκυτταρική ικανότητα αντισωμάτων (OPA)
- Ανοσιακή μνήμη
- Ασφάλεια
- Συγχορήγηση με άλλα εμβόλια

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

ΕΜΒΟΛΙΑΣΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑΒΑΣΗΣ
ΑΠΟ 7-ΔΥΝΑΜΟ ΣΕ 13-ΔΥΝΑΜΟ

- Η μετάβαση λόγω και της ίδιας πρωτεΐνης σύζευξης (CRM197) μπορεί να γίνει μετά από οποιαδήποτε δόση εμβολίου
 - Σχήμα για βρέφη 3+1
 - Σχήμα για βρέφη >6 μηνών 2+1
- Η χορήγηση μίας δόσεως 13-δυνάμου εμβολίου δεν είναι επαρκής για την κάλυψη των επιπλέον 6 οροτύπων

οροομάδας B.

Ο μηνιγγοτιδόκοκκος οροομάδας B, ο συχνότερος και στη χώρα μας, αποτελούσε πάντα το δυσεπίλυτο πρόβλημα της παρασκευής εμβολίου. Πολλές προσπάθειες έχουν γίνει με απογοητευτικά ή μέτρια αποτελέσματα.

Η κάψα του πολυσακχαρίτη ως αντιγόνο δεν προκαλούσε ικανοποιητική ανοσολογική απόκριση, γιατί περιέχει σιαλικό οξύ, το οποίο έχει την ίδια δομή με το σιαλικό οξύ του νευρικού ιστού του ανθρώπινου οργανισμού (πολυσακχαριδικά εμβόλια).

Άλλη εναλλακτική προσέγγιση για την παρασκευή εμβολίου αποτέλεσε η χρησιμοποίηση των κυστι-

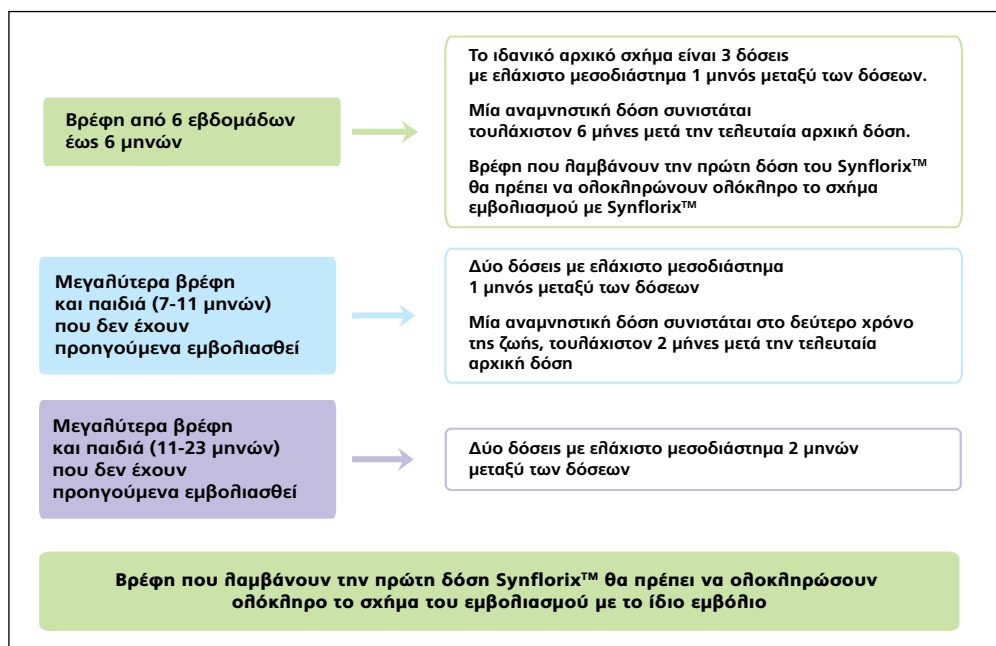
ΠΙΝΑΚΑΣ 6

ΕΜΒΟΛΙΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΟΡΟΟΜΑΔΑΣ B
ΝΕΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ: Reverse vaccinology

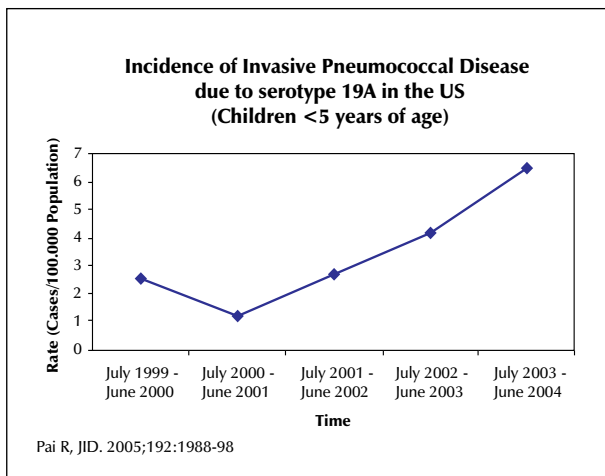
- Η νέα αυτή τεχνολογία, αντί να προσδιορίζει τα αντιγόνα από τα βακτήρια, προσδιορίζει αρχικά τα βακτηριακά γονίδια, τα οποία κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες οι οποίες έχουν αντιγονικές ιδιότητες.

δίων της μεμβράνης της επιφάνειας του μηνιγγοτιδόκοκκου (Outer membrane vesicles OMVs).

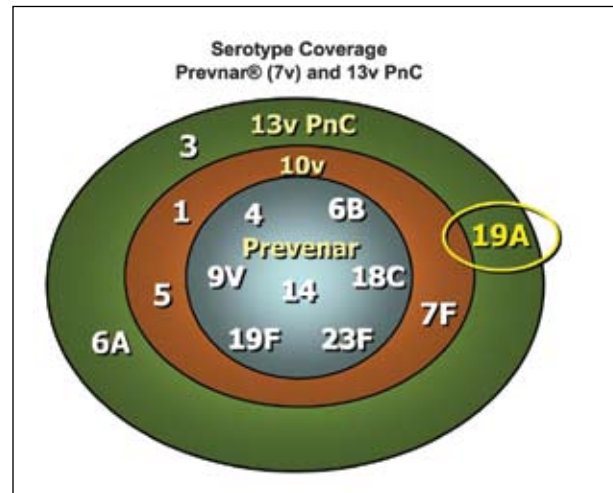
Τα κυστίδια περιέχουν διάφορες αντιγονικές ουσίες (πορίνες, φωσφολιπίδια, λιποπολυσακ-



ΕΙΚΟΝΑ 8. Synflorix™: εμβολιαστικά σχήματα.



ΕΙΚΟΝΑ 9. Επίπτωση των λοιμώξεων από τον ορότυπο 19A του πνευμονιόκοκκου στην Αμερική.



ΕΙΚΟΝΑ 10. Κάλυψη οροτύπων πνευμονιόκοκκου από το εμβόλιο Prevnar®.

χαρίτες) που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρασκευή εμβολίων έναντι όμως ειδικών στελεχών της οροομάδας B, π.χ. εμβόλια που χρησιμοποιήθηκαν στη Νορβηγία (B:15:PI,7,16) ή Νέα Ζηλανδία (B:4:PI,7,4).

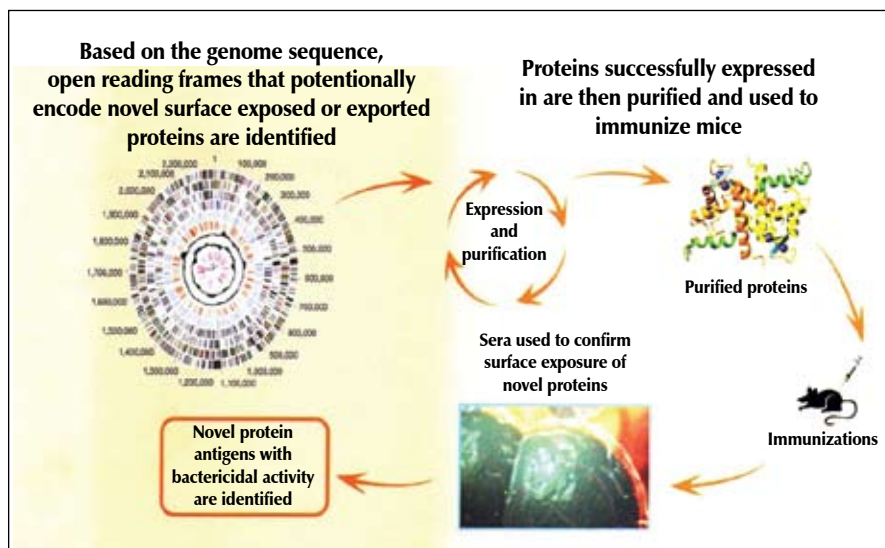
Η νέα τεχνολογία που άνοιξε τον ορίζοντα για το εμβόλιο που αναμένεται στο άμεσο μέλλον

στηρίζεται στην αντίστροφη παραγωγή εμβολίου - reverse vaccinology (Πίνακας 6).

Η ανάπτυξη του εμβολίου στηρίζεται όχι στον προσδιορισμό των αντιγόνων από τα βακτήρια, αλλά στον προσδιορισμό των βακτηριακών γονιδίων, τα οποία κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες, οι οποίες έχουν αντιγονικές ιδιότητες (Εικόνα 13).

7-valent	10-valent	13-valent
4	4	4
6B	6B	6B
9V	9V	9V
14	14	14
18C	18C	18C
19F	19F	19F
23F	23F	23F
	1	1
	5	5
	7F	7F
		3
		6A
		19A

ΕΙΚΟΝΑ 11. Κάλυψη οροτύπων πνευμονιόκοκκου με τα νέα συζευγμένα εμβόλια.



ΕΙΚΟΝΑ 13. Νέα τεχνολογία «αντίστροφης παραγωγής εμβολίου» για την παραγωγή εμβολίου οροομάδας B ευρείας κάλυψης.

Καθορίζεται η αλληλουχία του γονιδιώματος → Προσδιορίζονται τα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες επιφανείας → Γίνεται κλωνοποίηση σε βακτηριακό φορέα (*E. coli*) → Ακολουθεί η έκφραση και κάθαρση των πρωτεϊνών → Ο εμβολιασμός σε ποντίκια και παραγωγή αντισωμάτων και τέλος → η ταυτοποίηση νέων πρωτεϊνικών αντιγόνων με τη μέθοδο της βακτηριοκτόνου δράσης.

Από τα 28 νέα πρωτεϊνικά αντιγόνα επιλέχθηκαν 5 πρωτεϊνικά αντιγόνα, κοινά σε πολλά στελέχη μηνιγγιτιδόκοκκου, τα οποία αποτελούν τη βάση πλέον ελπίδα για την παρασκευή αποτελεσματικού εμβολίου κατά των λοιμώξεων από μηνιγγιτιδόκοκκο οροομάδας B.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

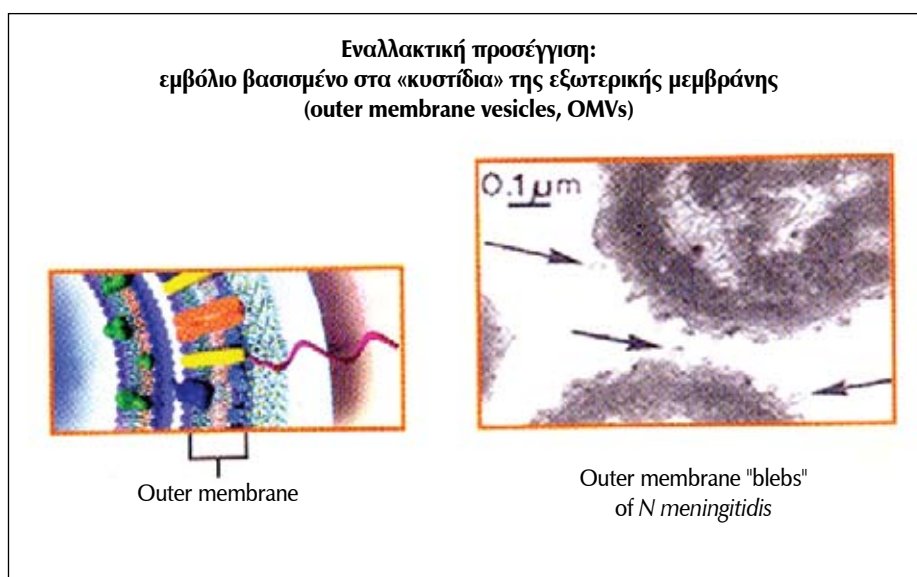
A. ΛΟΥΡΙΔΑ

Bauer R, Kogan BA. New Developments in the Diagnosis and Management of Pediatric UTIs. Urol Clin North Am 2008; 35(1):47-58

Baumer JH, Jones RW. Urinary tract infection in children. National Institute for Health and Clinical Excellence. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2007; 92(6):189-92

Cohen AL, Rivara FP, Davis R, Christakis DA. Compliance with Guidelines for the medical care of first urinary tract infections in infants: A Population-Based Study. Pediatrics 2005; 115:1474-78

Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, et al. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and associa-



ΕΙΚΟΝΑ 12. Εμβόλια έναντι της οροομάδας B.

- tion with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007; 298:179
- DeMuri GP, Wald ER. Imaging and antimicrobial prophylaxis following the diagnosis of urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:553-4
- Feldman AS, Bauer SB. Diagnosis and management of dysfunctional voiding. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18:139
- Friedman S, Reif S, Assia A, Levy I. Clinical and laboratory characteristics of non-E.coli urinary tract infections. *Arch Dis Child* 2006; 91:845
- Hansson S, Dhamey M, Sigstrom O, et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol* 2004; 172:1071
- Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003; 348:195
- Hoberman A, Wald ER. Treatment of urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:1020
- Mazzola BL, von Vigier RO, Marchand S, et al. Behavioral and functional abnormalities linked with recurrent urinary tract infections in girls. *J Nephrol* 2003; 16:133
- Preda I, Jodal U, Sixt R, et al. Normal dimercapto-succinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr* 2007; 151:581
- Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: A Meta-Analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:32
- Shaikh N, Morone NE, Lopez J, Chianese J, Sangvai S, D'Amico F, Hoberman A, et al. Does this child have a urinary tract infection? *JAMA* 2007; 298:2895-904
- Tseng MH, Lin WJ, Lo WT, et al. Does a normal DMSA obviate the performance of voiding cystourethrography in evaluation of young children after their first urinary tract infection? *J Pediatr* 2007; 150:96
- Yared A, Edwards KM. Reevaluating antibiotic therapy for urinary tract infections in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:992
- tion. *J Clin Virol*. 2005 Mar; 32 Suppl 1:S72-81.
- Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*. 2006 Aug 31; 24 Suppl 3:S3/106-13. Epub 2006 Jun 23
- Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. *Virology*. 2009 Feb 20; 384(2):410-4. Epub 2008 Nov 4.
- Hornor G. Ano-genital warts in children: Sexual abuse or not? *J Pediatr Health Care*. 2004 Jul-Aug; 18(4):165-70.
- Frazer I. Correlating immunity with protection for HPV infection. *Int J Infect Dis*. 2007 Nov; 11 Suppl 2:S10-6.
- Mammas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. Human papilloma virus (HPV) infection in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2009 Mar; 168(3):267-73. Epub 2008 Dec 3.
- Marcoux D, Nadeau K, McCuaig C, Powell J, Oligny LL. Pediatric anogenital warts: a 7-year review of children referred to a tertiary-care hospital in Montreal, Canada. *Pediatr Dermatol*. 2006 May-Jun; 23(3):199-207.
- Herman BE, Corneli HM. A practical approach to warts in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2008 Apr; 24(4):246-51; quiz 252-4.
- Padel AF, Venning VA, Evans MF, Quantrill AM, Fleming KA. Human papillomaviruses in anogenital warts in children: typing by in situ hybridisation. *BMJ*. 1990 Jun 9; 300(6738):1491-4.
- Rintala MA, Grnman SE, Jörvenkylä ME, Syrjönen KJ, Syrjönen SM. High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: experience from the Finnish HPV Family Study. *Clin Infect Dis*. 2005 Dec 15; 41(12):1728-33. Epub 2005 Nov 7.
- Hernandez PA, Gorlin RJ, Lukens JN, Taniuchi S, Bohinjec J, Francois F, Klotman ME, Diaz GA. Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nat Genet*. 2003 May; 34(1):70-4.
- Kakourou T, Zachariades A, Anastasiou T, Architectonidou E, Georgala S, Theodoridou M. Molluscum contagiosum in Greek children: a case series. *Int J Dermatol*. 2005 Mar; 44(3):221-3.
- Obalek S, Jabłońska S, Orth G. Anogenital warts in children. *Clin Dermatol*. 1997 May-Jun; 15(3):369-76. Review. No abstract available.
- Rintala MA, Grnman SE, Jörvenkylä ME, Syrjönen KJ, Syrjönen SM. High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: experience from the Finnish HPV Family Study. *Clin Infect Dis*. 2005 Dec 15; 41(12):1728-33. Epub 2005 Nov 7.
- Silverberg NB. Human papillomavirus infections in children. *Curr Opin Pediatr*. 2004 Aug; 16(4):402-9.

Β. ΣΠΟΥΛΟΥ

- Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*. 2006 Aug 31; 24 Suppl 3:S3/106-13.
- Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*. 2006 Mar 30; 24 Suppl 1:S16-22.
- Stern PL. Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccina-

- Sinclair KA, Woods CR, Kirse DJ, Sinal SH.* Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: age, gender, and potential transmission through sexual abuse. *Pediatrics.* 2005 Oct; 116(4):815-25.
- Sinal SH, Woods CR.* Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005 Oct; 16(4):306-16. Review.
- A. MIXΟΣ
- Appelbaum PC.* Microbiology of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 45 Suppl 3:S165-70.
- Daum RS.* Clinical practice. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2007; 357:380-90.
- Gelmetti C.* Local antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther* 2008; 21:187-95.
- Gorwitz RJ.* Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and update. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:925-6.
- Gorwitz RJ.* A review of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:1-7.
- Howden BP, Grayson ML.* Dumb and dumber--the potential waste of a useful antistaphylococcal agent: emerging fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2006; 42:394-400.
- Kaplan SL.* Treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:457-8.
- Lee MC, Rios AM, Aten MF, et al.* Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:123-7.
- Loeb M, Main C, Walker-Dilks C, Eady A.* Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003340.
- Miller LG, Perdreau-Remington F, Bayer AS, et al.* Clinical and epidemiologic characteristics cannot distinguish community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection from methicillin-susceptible *S. aureus* infection: a prospective investigation. *Clin Infect Dis* 2007; 44:471-82.
- Milstone AM, Perl TM.* MRSA: screening and laboratory identification. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:927-8.
- Niniou I, Vourli S, Lebessi E, et al.* Clinical and molecular epidemiology of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children in central Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:831-7.
- Popovich KJ, Hota B.* Treatment and prevention of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *Dermatol Ther* 2008; 21:167-79.
- Ruhe JJ, Smith N, Bradsher RW, Menon A.* Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: impact of antimicrobial therapy on outcome. *Clin Infect Dis* 2007; 44:777-84.
- Sdougkos G, Chini V, Papanastasiou DA, et al.* Community-associated *Staphylococcus aureus* infections and nasal carriage among children: molecular microbial data and clinical characteristics. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:995-1001.
- Simor AE, Phillips E, McGeer A, et al.* Randomized controlled trial of chlorhexidine gluconate for washing, intranasal mupirocin, and rifampin and doxycycline versus no treatment for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Clin Infect Dis* 2007; 44:178-85.
- Woodford N, Afzal-Shah M, Warner M, Livermore DM.* In vitro activity of retapamulin against *Staphylococcus aureus* isolates resistant to fusidic acid and mupirocin. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:766-8.
- M. ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ
- Kieninger Dm, Kneper K, Steul K et al.* Safety and immunologic Non-inferiority of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a 4-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers (abstract). 48th Annual ICAAC; October 25-28; Washington DC, 2008.
- Vesikari T, Wysocki J, Chavalier B et al.* Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PH1D-CV) compared to the licensed 7v CRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:S66-S76.
- Chevallier B, Vesikari T, Bezostek J et al.* Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PH1D-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:S109-S119.
- Prymoula R, Peeters P, Chrobok V et al.* Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non typable

- Haemophilus influenzae: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367:740-748.
- World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines. Recommendations for production and control of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Teeh Rep Ser 2005; 927 (annex 2):64-98.
- Scott DA, Komfathy S, Hu B, Basker S et al. Phase 1 trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults Vaccine 25 (2007) 6164-6166.
- Pai R, Moore MR, Pilishvili T et al. Post vaccine genetic structure of streptococcus pneumoniae serotype 19A from children in the United States *J Infect Dis* 2005; 192:1988-95.
- Giuliani M, Adu-Bobie J, Comanducci M, Arico B et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus. 10834-10839. *PNAS*, July 18, 2006, vol 103, www.pnas.org/cgi/doi/10.1073.
- Holst Johan. Strategies for development of Universal Vaccines Against Meningococcal Serogroup B Disease. The most promising options and the challenges Evaluating them. *Human Vaccines* 3:6, 290-294. November/December 2007.
- Rappuoli R, Covacci A. Reverse vaccinology and genomics *Science* 2003; 302:602.