

**ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ****Σύγχρονες απόψεις για την επιλογή και αξιοποίηση των εργαστηριακών εξετάσεων στα παιδιά****ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ:** Γ. ΧΡΟΥΣΟΣ, Χ. ΜΠΑΚΟΥΛΑ**Η αξιολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων στην πράξη**  
Κ. ΚΑΡΑΜΟΛΕΓΚΟΥ**Η άποψη του Παιδιάτρου-Αιματολόγου**  
Α. ΚΑΤΤΑΜΗΣ**Η άποψη του παιδιάτρου**  
Α. ΞΑΪΔΑΡΑ**Η άποψη του παιδοαλλεργιολόγου**  
Δ. ΧΑΤΖΗΣ**Η άποψη του Παιδιάτρου-Ενδοκρινολόγου**  
Χ. ΚΑΝΑΚΑ-GANTENBEIN

Οι επιστήμες με αντικείμενα τη σκέψη, τη λήψη αποφάσεων και την τεχνητή νοημοσύνη έχουν φωτίσει τις νοητικές διαδικασίες που προηγούνται μίας διάγνωσης στην καθημερινή ιατρική πράξη.

Οι στρατηγικές προσέγγισης ενός διαγνωστικού προβλήματος στηρίζονται σε 3 κατευθύνσεις, στο νόμο των πιθανοτήτων, στη σχέση αιτίας-αποτελέσματος και στην εννοιολογική «επιλογή» του γιατρού που είναι καθορισμένη, βεβαίως. Όσο συχνότερα ακολουθείται η τρίτη διαδικασία, αυτό δηλαδή που ονομάζουμε «ρουτίνα» τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος σφάλματος στην επίλυση ενός προβλήματος. Όσο περισσότερο ορθολογική και αιτιολογημένη επιστημονικά είναι η απόφαση, τόσο ο κίνδυνος αυτός μειώνεται.

Ωστόσο, όχι σπάνια, και αυτό συχνότερα συμβαίνει με τα παιδιά, οι πληροφορίες από το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση είναι περιορισμένες ποσοτικά και φτωχές ποιοτικά. Τότε ο παιδίατρος, ιδιαίτερα υπό την πίεση του χρόνου, καταφεύγει στον άλλο πυλώνα της διαγνωστικής του σκέψης, τις εργαστηριακές εξετάσεις. Σε αυτή την περίπτωση γίνονται αλόγιστες εξετάσεις με σκοπό

να στηριχθεί ο γιατρός κυρίως και εμμέσως να ωφεληθεί ο άρρωστος.

Οι μη ειδικοί συνήθως χρησιμοποιούν ανεπίλεκτη και ευρύτερη στρατηγική για τη διαγνωστική προσέγγιση που, αν και καλύπτει ευρύτερο φάσμα νοσημάτων, αδυνατεί να διαμορφώσει συγκεκριμένη παθοφυσιολογική υπόθεση. Αντίθετα, οι ειδικοί εφαρμόζουν συγκεκριμένη και αιτιολογημένη προσέγγιση του κλινικού προβλήματος, που όμως είναι σχεδόν πάντοτε προσαρμοσμένη στην οπτική γωνία που εξειδικεύονται. Ταχύτατα εντοπίζονται σε περιορισμένο θεματικό πεδίο, ζητούν λίγες αλλά ασυνήθεις εξετάσεις και επιλέγουν μάλλον προαποφασισμένες παρεμβάσεις.

Αν σε αυτές τις διαπιστώσεις -εμπειρικές και βιβλιογραφικές- προστεθούν οι εγγενείς δυσκολίες τεχνικής ή ερμηνείας ενός αποτελέσματος και τα ψευδώς θετικά ή αρνητικά ευρήματα μίας εξέτασης, δεν είναι δύσκολο να ερμηνευθούν τα «σημεία των καιρών», δηλαδή η σταδιακή αύξηση του αριθμού και του φάσματος των εργαστηριακών εξετάσεων στο Νοσοκομείο ή στην κοινότητα.

Το ζητούμενο λοιπόν απόψε είναι πώς μπορού-

με να αξιοποιήσουμε περισσότερο τις συνήθειες, βασικές ή πολύπλοκες εργαστηριακές εξετάσεις που από «επιλογή ή ερήμην της ιατρικής λογικής» ζητούμε στην παιδιατρική πράξη, με στόχο να απαλύνουμε την ταλαιπωρία σωματική, ψυχική και οικονομική του μικρού ασθενούς μας και της οικογένειάς του.

**Χ. Μπακούλα:** Όπως ακούσατε η συζήτηση αυτή έχει αντικείμενο τον προβληματισμό για τη διαχρονική αύξηση του αριθμού των εργαστηριακών εξετάσεων στην καθημερινή παιδιατρική πράξη. Όπως αναφέρεται και στη διεθνή βιβλιογραφία, το πρόβλημα έχει διαπιστωθεί σε όλες της αναπτυσσόμενες χώρες, χωρίς ωστόσο να καταγράφεται παράλληλη βελτίωση της προσφερόμενης ιατρικής φροντίδας.

Τα αίτια αυτής της υπερβολικής ζήτησης εργαστηριακών εξετάσεων από μέρους των γιατρών φέρονται στη βιβλιογραφία πολλά και διαπλεκόμενα. Η έλλειψη εμπειρίας, η αμυντική ιατρική συμπεριφορά, στην οποία εμπλέκεται ανασφάλεια ίσως και φόβος, η συχνότερη εφαρμογή πρωτοκόλλων και κατευθυντηρίων οδηγιών, αυτό που λέμε και εννοούμε όλοι με τη λέξη «ρουτίνα» στην καθημερινή πρακτική, η ανεπάρκεια της όλης εκπαιδευτικής διαδικασίας, κυρίως κατά τη διάρκεια της ειδικότητας και γιατί όχι, η άγνοια των γιατρών για το κόστος όλων αυτών των εξετάσεων. Αυτές είναι οι αιτίες όπως διατυπώνονται ως ευρήματα κλινικών ερευνών που κατά συρροήν συγκεντρώνονται τα τελευταία πέντε χρόνια.

Οι πολλές εργαστηριακές εξετάσεις που γίνονται χωρίς απόλυτη ένδειξη, δηλαδή άσκοπα, οδηγούν εκτός από περιττή δυσφορία και ενόχληση του μικρού μας ασθενούς, σε υπερφόρτωση των εργαστηρίων, απώλεια και σπατάλη κονδυλίων, που έτσι και αλλιώς είναι περιορισμένα για την υγεία και κυρίως εμπεριέχουν τον κίνδυνο της ομιχλώδους και ασαφούς ερμηνείας χωρίς να βελτιώνουν την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ο κίνδυνος του ψευδώς θετικού αποτελέσματος αυξάνεται κατά 40% κάθε δέκα περιττές εργαστηριακές εξετάσεις στις οποίες υποβάλλεται ο άρρωστος.

Κυρίοι Συνάδελφοι, όπως ο Δάσκαλός μας Ν. Μαντσανιώτης τόνιζε σε κάθε ευκαιρία, «η ακριβής και αποτελεσματική διάγνωση της υγείας ή της νόσου είναι ίσως η πιο σημαντική νοσητική λειτουργία στην εφαρμογή της ιατρικής. Απαιτείται διαγνωστικός συλλογισμός που πρέπει να πηγάζει από την

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.**  
ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΣΥΝΟΛΙΚΑ  
ΚΑΙ ΑΝΑ ΠΑΙΔΙ

| Κατηγορία εξετάσεων     | Αριθμός      | Εξέταση ανά παιδί |
|-------------------------|--------------|-------------------|
| Αιματολογικές           | 3052         | 2,1               |
| Βιοχημικές              | 7935         | 5,3               |
| Καλλιέργειες            | 2144         | 1,5               |
| Ανοσολογικές            | 1885         | 1,3               |
| Ακτινολογικές           | 1205         | 0,8               |
| Λοιπές εξετάσεις        | 1460         | 0,95              |
| <b>Σύνολο εξετάσεων</b> | <b>17681</b> | <b>11,6</b>       |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.**  
ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΑΝΑ ΗΜΕΡΑ  
ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

| Ημέρα νοσηλείας        | Αριθμός εκτελουμένων εξετάσεων |
|------------------------|--------------------------------|
| 1η ημέρα νοσηλείας     | 9400 (53%)                     |
| 2η ημέρα νοσηλείας     | 2620 (14,8%)                   |
| 3η-6η ημέρα νοσηλείας  | 3254 (18%)                     |
| 7η-10η ημέρα νοσηλείας | 993 (6%)                       |

παρατήρηση, το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και άλλους φυσικούς ή λεκτικούς χειρισμούς». Γενικά η διάγνωση από τη φύση της είναι πιθανολογική και κατά συνέπεια επηρεάζει τον προγραμματισμό και την αξιολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων. Ας μην ξεχνούμε άλλωστε ότι σήμερα που ο γιατρός «δεν θέλει και δεν πρέπει να κατηγορηθεί ότι έκανε λιγότερα από όσα μπορούσαν να γίνουν και ο άρρωστος ποτέ δεν είναι βέβαιος πως έγιναν όλα όσα ήταν δυνατόν να γίνουν ή έπρεπε να γίνουν, η επιλογή των εργαστηριακών εξετάσεων απαιτεί γνώση και δεξιότητα προκειμένου το αποτέλεσμα να χρησιμοποιηθεί για το όφελος του ασθενούς που είναι και όφελος του ιατρού.

Στη χώρα μας το πρόβλημα προσέγγισε σχετικά πρόσφατα η Γ΄ Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών με την εποπτεία του Καθηγητή κ. Μουντοκαλάκη και διαπιστώθηκε ότι σε σύνολο 25.000 περίπου εργαστηριακών εξετάσεων (2,96/ασθενή/ημέρα) που έγιναν σε νοσηλευόμενους, 68% δεν θεωρήθηκαν χρήσιμες άρα απαραίτητες για το χειρισμό των ασθενών. Θα μπορούσαν δη-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.**

ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΑΙΤΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

| Αιτία εισόδου              | Εξετάσεις ανά παιδί |
|----------------------------|---------------------|
| Οξεία νόσος                | 7,4                 |
| Αδιάγνωστη νόσος           | 9                   |
| Χρόνια γνωστή σε παρόξυνση | 7                   |
| Χρόνια γνωστή για έλεγχο   | 5                   |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.**

ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΟΜΑΔΟΠΟΙΗΣΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟ ΛΟΓΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΥ

| Λόγος προγραμματισμού    | Ποσοστό εξετάσεων |
|--------------------------|-------------------|
| Συμβολή σε διάγνωση      | 31%               |
| Παρακολούθηση            | 31%               |
| Λόγω άλλης εξέτασης      | 6%                |
| Ρουτίνα                  | 20%               |
| Χωρίς επαρκή αιτιολόγηση | 11%               |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.**

ΟΜΑΔΟΠΟΙΗΣΗ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΟΥ ΑΤΟΜΟΥ ΠΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΖΕΙ

| Ποιος προγραμματίζει | Αριθμός εξετάσεων |
|----------------------|-------------------|
| Ειδικευόμενος        | 49%               |
| Ειδικευμένος         | 15%               |
| Ομάδα                | 30%               |
| Ειδικός              | 5%                |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6.**

ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥΣ ΣΤΟ ΧΕΙΡΙΣΜΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

| Συμβολή αποτελέσματος | Ποσοστό εξετάσεων |
|-----------------------|-------------------|
| Διαγνωστική συμβολή   | 14,6%             |
| Θεραπευτική συμβολή   | 8%                |
| Περαιτέρω έλεγχος     | 5,4%              |
| «Ουδέτερη» συμβολή    | 52%               |
| Δεν χρησιμοποιήθηκε   | 20%               |

λαδή να αποφευχθούν τουλάχιστον 2 εξετάσεις/ασθενή/ημέρα. Πράγματι, με καθημερινό έλεγχο για αιτιολόγηση (audit), συνεχή εκπαίδευση, ευαισθητοποίηση των ιατρών και συνεχή επαγρύπνηση από έμπειρους παθολόγους ο στόχος επετεύχθη. «Υποτροπίασε» ωστόσο 6 μήνες μετά τη διακοπή της παρέμβασης.

Παρόμοια καταγραφή έγινε και στην κλινική μας, τα αποτελέσματα της οποίας θα παρουσιάσει η κ. Καραμολέγκου. Στη συνέχεια θα συζητήσουμε για τις συχνότερες εργαστηριακές εξετάσεις στην Παιδιατρική πράξη με τη ματιά των ειδικών. Από τους συμμετέχοντες στο στρογγυλό τραπέζι μπορεί να υποπτευθείτε τους θεματικούς κύκλους που θα μας απασχολήσουν.

## Η ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΠΡΑΞΗ

**Κ. Καραμολέγκου:** Η ιατρική φροντίδα ως διαδικασία αλληλεπίδρασης μεταξύ ιατρού και ασθενούς, περιλαμβάνει το διαγνωστικό συλλογισμό και τους θεραπευτικούς χειρισμούς. Αποκτά διαφορετικά χαρακτηριστικά όταν ο ασθενής είναι νεογνό, βρέ-

φος, μικρό ή μεγάλο παιδί και έφηβος. Είναι γνωστό ότι στην παιδική ηλικία τα πρώιμα συμπτώματα σοβαρών νοσημάτων μπορεί να διαφέρουν πολύ λίγο από τα συμπτώματα μιας ήπιας νόσου, άρα η ιατρική φροντίδα πρέπει να είναι ακριβής, άμεση, αποτελεσματική αλλά και αποδεκτή.

Πρωταρχικές αλλά και σταθερά αποτελεσματικές είναι οι διαδικασίες λήψης του ιστορικού του ασθενούς και η φυσική εξέταση η οποία χρειάζεται ιδιαίτερη δεξιότητα. Με τις πληροφορίες από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση πολύ συχνά πιθανολογείται η διάγνωση. Ακολουθεί ο εργαστηριακός έλεγχος, ο οποίος στην εποχή της «τεχνολογίας» ολοένα και περισσότερο διευρύνεται. Από την ενσωμάτωση των αποτελεσμάτων του αναθεωρούνται και επιβεβαιώνονται απόψεις. Σταθερός λοιπόν στόχος μας είναι η μεγιστοποίηση της συμβολής του εργαστηρίου αλλά και η ελαχιστοποίηση των κινδύνων του.

Με σκοπό την αξιολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων δηλαδή την απόδοση της πραγματικής διάστασης της συμβολής τους στην αντιμετώπιση του παιδιού στο νοσοκομείο έγινε οργανωμένη κα-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 7.**

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΛΟΓΟΥ ΓΙΑ ΤΟΝ ΟΠΟΙΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΤΗΚΕ ΜΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗ  
ΜΕ ΤΗ ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΟ ΧΕΙΡΙΣΜΟ ΤΩΝ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ

| Λόγος<br>προγραμματισμού | Συμβολή     |            |            |                            | Σύνολο<br>εξετάσεων |
|--------------------------|-------------|------------|------------|----------------------------|---------------------|
|                          | διάγνωση    | θεραπεία   | έλεγχος    | «Ουδέτερη»<br>«καμία»      |                     |
| Για διάγνωση             | (+)         |            |            |                            | 3461                |
| Παρακολούθηση            |             | (+)        |            | (+)                        | 3700                |
| Λόγω άλλης εξέτασης      | (+)         |            |            |                            | 710                 |
| Ρουτίνα                  |             |            |            | (+)                        | 2739                |
| Αδικαιολόγητα            |             |            |            | (+)                        | 1382                |
| <b>Σύνολο</b>            | <b>1672</b> | <b>892</b> | <b>619</b> | <b>5860</b><br><b>2940</b> | <b>11983</b>        |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8.**

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΗΛΙΚΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ  
ΤΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

|                         | Συμβολή     |            |            |                            | Σύνολο<br>εξετάσεων |
|-------------------------|-------------|------------|------------|----------------------------|---------------------|
|                         | διάγνωση    | θεραπεία   | έλεγχος    | «Ουδέτερη»<br>«καμία»      |                     |
| Βρέφη                   | (+)         |            | (+)        |                            | 2958                |
| 1-3 χρονών              |             |            |            |                            | 2202                |
| 3-6 χρονών              |             |            |            |                            | 2255                |
| >6 χρονών               |             | (+)        |            |                            | 4121                |
| <b>Σύνολο εξετάσεων</b> | <b>1689</b> | <b>895</b> | <b>623</b> | <b>5960</b><br><b>2369</b> | <b>11536</b>        |

ταγραφή όλων των απαραίτητων πληροφοριών στην Α΄ Παιδιατρική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών για ανάλυση και μελέτη. Η όλη διαδικασία υλοποιήθηκε για τον έλεγχο της υπόθεσης ότι υπάρχει υπερβολή στο «σύγχρονο» τρόπο προγραμματισμού και εκτέλεσης των εργαστηριακών εξετάσεων. Η καταγραφή έγινε από ειδικευμένους παιδιάτρους και σε ενεστώτα χρόνο και περιελάμβανε στοιχεία που αφορούν: α) τον ασθενή (οικογενειακό ιστορικό, κοινωνικοοικονομική κατάσταση της οικογένειας, γενική κατάσταση της υγείας, πρόσφατο και παλαιότερο ιστορικό νόσων), β) τη νόσο (διάρκεια νόσου και αντιμετώπιση της μέχρι την εισαγωγή στο νοσοκομείο, κύρια αιτία εισαγωγής κλινική κατάσταση ή διάγνωση), γ) τον προγραμματιζόμενο εργαστηριακό έλεγχο

(ποιες εξετάσεις, ημέρα νοσηλείας που έγιναν, εάν αποτελούν μέρος συνόλου εξετάσεων, ποιος προγραμματίσε την εξέταση, ποιοι οι λόγοι για τους οποίους ζητήθηκε η εξέταση (για συμβολή σε διάγνωση, για παρακολούθηση, ρουτίνα, λόγω άλλης εξέτασης ή αδικαιολόγητα) και δ) τη χρησιμότητα ή τη συμβολή των αποτελεσμάτων για διάγνωση, θεραπεία, περαιτέρω έλεγχο, ουδέτερη συμβολή και μη χρησιμοποίηση.

Η καταγραφή έγινε με επιτόπια παρακολούθηση από τον ερευνητή του χειρισμού από το θεράποντα ιατρό όλων των παιδιών για το χρονικό διάστημα από την εισαγωγή του μέχρι την έξοδο του από την κλινική. Καταγράφηκαν πληροφορίες για 1516 παιδιά τα οποία νοσηλεύθηκαν σε χρονική περίοδο συνολικά 12 εβδομάδων και για τα οποία

**ΠΙΝΑΚΑΣ 9.**  
**Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΟΥ ΙΑΤΡΟΥ ΠΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΖΕΙ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ**  
**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ**

|                  | διάγνωση    | θεραπεία   | Συμβολή    |             |             | Σύνολο<br>εξετάσεων |
|------------------|-------------|------------|------------|-------------|-------------|---------------------|
|                  |             |            | έλεγχος    | «Ουδέτερη»  | «καμία»     |                     |
| Ειδικευόμενος    |             |            |            |             | (+)         | 6203                |
| Επιμελητής       | (+)         |            |            |             |             | 1226                |
| Ομάδα            | (+)         |            |            | (+)         |             | 3520                |
| Ειδικός          | (+)         |            |            |             |             | 483                 |
| Σύνολο εξετάσεων | <b>1683</b> | <b>895</b> | <b>614</b> | <b>5912</b> | <b>2326</b> | <b>11432</b>        |

προγραμματίστηκαν συνολικά 17.681 εξετάσεις δηλαδή 11,6 εξετάσεις ανά παιδί.

### Περιγραφική ανάλυση

Τα ποσοτικά στοιχεία του εργαστηριακού ελέγχου φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 1 ανά κατηγορία εξετάσεων.

Οι μισές εργαστηριακές εξετάσεις γίνονται την 1η ημέρα νοσηλείας όπως φαίνεται στον πίνακα 2, ένα ποσοστό το οποίο επαναλαμβάνεται και στις αναφορές της βιβλιογραφίας και ανά τον κόσμο.

Όπως είναι αναμενόμενο, η αιτία εισόδου τροποποιεί τον αριθμό των εξετάσεων που ζητάμε σε κάθε παιδί και τα στοιχεία φαίνονται στον πίνακα 3.

### Ποιοτική ανάλυση

Η απλή αριθμητική αναφορά δεν μπορεί να δώσει την πραγματική διάσταση της χρησιμότητας του εργαστηριακού ελέγχου γιατί δεν υπάρχει πρότυπη μονάδα αναφοράς. Σημαντικό λοιπόν στοιχείο είναι η αποτύπωση του σκεπτικού για τον προγραμματισμό, γιατί «η αρχή είναι το ήμισυ του παντός». Βάσει αυτού έγινε η ταξινόμηση του λόγου, δηλαδή του σκεπτικού βάσει του οποίου προγραμματίστηκε κάθε εξέταση, ως εξής: με οδηγό το σύμπτωμα, για επιβεβαίωση συγκεκριμένης διαγνωστικής σκέψης, για αποκλεισμό συγκεκριμένης διαγνωστικής σκέψης, λόγω γνωστής παθοφυσιολογίας ή επιπλοκής νόσου ή λόγω επιπλοκών θεραπείας, λόγω προηγούμενου παθολογικού αποτελέσματος, λόγω αποτυχίας ή μη αποτελεσματικής συγκεκριμένης αγωγής, ρουτίνα, ερευνητικοί λόγοι, όχι πλήρως αιτιολογημένα (η νόσος, τα συμπτώματα, η θεραπεία δεν προσανατολίζουν σε τέτοια εργαστηριακή προσέγγιση), λόγω οικογενειακού ιστορικού, για

προγραμματισμό θεραπείας ή άλλης διαγνωστικής εξέτασης. Για την ανάλυση ομαδοποιήθηκαν οι λόγοι προγραμματισμού σε πέντε ομάδες: 1) εξετάσεις για διαγνωστικούς λόγους, 2) εξετάσεις για παρακολούθηση, 3) εξετάσεις με οδηγό άλλο εργαστηριακό εύρημα, 4) εξετάσεις «ρουτίνα», 5) εξετάσεις χωρίς επαρκή αιτιολόγηση.

Στον πίνακα 4 φαίνεται ότι μία στις τρεις εξετάσεις προγραμματίζεται για να συμβάλλει σε διάγνωση, μία στις τρεις για την παρακολούθηση, μία στις πέντε ρουτίνα, μία στις δέκα χωρίς επαρκή αιτιολόγηση.

Ένα ακόμη ποιοτικό χαρακτηριστικό μιας εξέτασης είναι το ποιος προγραμματίζει την εξέταση. Αναλυτικά στον πίνακα 5 φαίνεται η ομαδοποίηση των εξετάσεων που ζητάμε, με βάση το ποιος τις προγραμματίζει και ότι στην κλινική μας, όπως συμβαίνει εξάλλου σε όλα τα νοσοκομεία και όχι μόνο της Ελλάδας, οι εξετάσεις προγραμματίζονται κατά κύριο λόγο από τον ειδικευόμενο και μάλιστα αμέσως με την εισαγωγή του παιδιού στο νοσοκομείο. Επιτακτική είναι η ανάγκη για γρήγορο, άμεσο προγραμματισμό και εκτέλεση των εργαστηριακών εξετάσεων, γιατί τα νοσηλευόμενα παιδιά θα πρέπει να αντιμετωπισθούν γρήγορα, με τη μικρότερη δυνατή διάρκεια νοσηλείας και χωρίς επίσης να παραβλέπεται η ανάγκη για λιγότερες αιμοληψίες.

Ακολουθώντας έγινε η καταγραφή των αποτελεσμάτων και του τρόπου με τον οποίο χρησιμοποιήθηκε αυτό το αποτέλεσμα στο χειρισμό του παιδιού. Υπενθυμίζετε ότι ως ποιοτικά χαρακτηριστικά των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών εξετάσεων κλασικά αναφέρονται η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία. Στη

δική μας μελέτη χρησιμοποιήθηκαν κλινικά κυρίως κριτήρια για την αποτύπωση της χρησιμότητας μιας εξέτασης στο χειρισμό των ασθενών και έγινε η απόδοση των ποιοτικών χαρακτηριστικών σε κάθε μια εργαστηριακή εξέταση. Έτσι, το αποτέλεσμα κάθε εξέτασης ταξινομήθηκε ως εξής: έθεσε διάγνωση, ενίσχυσε ή συνέβαλε στη διάγνωση, απέκλεισε διάγνωση, απομάκρυνε από διάγνωση, συνέβαλε στην έναρξη συγκεκριμένης θεραπείας, συνέβαλε στην τροποποίηση θεραπείας, χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης πορείας της νόσου χωρίς να μεταβάλλει την αντιμετώπιση του παιδιού, οδήγησε σε περαιτέρω έλεγχο, συνέβαλε σε θεραπεία και έλεγχο, εκτιμήθηκε ως συμβατό με τη νόσο ή την κατάσταση του παιδιού δεν τροποποίησε όμως την αντιμετώπιση του, κατεγράφη αλλά δεν συζητήθηκε ούτε σχολιάστηκε, αμφισβητήθηκε και ζητήθηκε επανάληψη, επέτρεψε να γίνει θεραπευτικός ή εργαστηριακός χειρισμός. Η αναλυτική αυτή καταγραφή της συμβολής ακολούθως ομαδοποιήθηκε στις εξής ομάδες: το αποτέλεσμα 1) είχε διαγνωστική συμβολή, 2) είχε θεραπευτική συμβολή, 3) οδήγησε σε περαιτέρω έλεγχο, 4) είχε «ουδέτερη» συμβολή, 5) δεν χρησιμοποιήθηκε στο χειρισμό του ασθενούς. Στον πίνακα 6, φαίνεται αναλυτικά η ποσοστιαία κατανομή των αποτελεσμάτων όσον αφορά τη συμβολή τους.

Εντύπωση προκαλεί το εύρημα ότι οι μισές από τις εξετάσεις έχουν «ουδέτερη» συμβολή δηλαδή το αποτέλεσμα χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης πορείας της νόσου ή εκτιμήθηκε ως συμβατό με τη νόσο χωρίς όμως να μεταβάλλει την αντιμετώπιση του παιδιού. Για παράδειγμα ουδέτερη ήταν συμβολή της αυξημένης ΤΚΕ στην παρακολούθηση μιας λοίμωξης. Αρκετά ενδεικτικό μπορεί να θεωρηθεί το εύρημα ότι ένα από τα πέντε αποτελέσματα δεν καταγράφηκε και στο φύλλο νοσηλείας και δεν σχολιάστηκε καθόλου.

### Συνδυαστική ανάλυση

Ο τρόπος με τον οποίο αξιοποιείται το αποτέλεσμα των εργαστηριακών εξετάσεων στην ιατρική φροντίδα του παιδιού, ορίζει κυρίως την αξία τους. Επειδή όμως υπάρχουν εξετάσεις χωρίς σημαντική ή χωρίς καθόλου συμβολή στο χειρισμό των νοσηλευόμενων παιδιών είναι φυσική η αναζήτηση, μέσω συνδυαστικής ανάλυσης της πληροφορίας, των παραγόντων που επηρεάζουν τη χρησιμότητα μιας εργαστηριακής εξέτασης θετικά ή αρνητικά και ποιοι είναι αυτοί. Διερευνήθηκε λοιπόν η συ-

σχέτιση της χρησιμότητας του αποτελέσματος μιας εργαστηριακής εξέτασης με το σκεπτικό βάσιμη του οποίου προγραμματίστηκε αυτή (λόγος προγραμματισμού). Στον πίνακα 7 φαίνονται οι πληροφορίες που είναι χρήσιμες και διαφωτιστικές, με θετικό πρόσημο.

Το λογικό είναι προφανές! Εξετάσεις οι οποίες προγραμματίστηκαν αιτιολογημένα στην ιατρική φροντίδα του παιδιού είχαν χρησιμότητα. Εξάλλου από τις εξετάσεις που είχαν θετική συμβολή (3183) στην ιατρική φροντίδα του παιδιού, το 90% είχε αιτιολογημένο προγραμματισμό. Από τις εξετάσεις που το αποτέλεσμα τους δεν χρησιμοποιήθηκε (2940), στο 64% ο προγραμματισμός τους χαρακτηρίστηκε ως αδικαιολόγητος και στο 40% ως ρουτίνα. Άρα προγραμματίζουμε πολλές εξετάσεις και μπορούμε να τις μειώσουμε χωρίς να επηρεασθεί η ποιότητα της ιατρικής φροντίδας εάν κάνουμε ορθολογικό προγραμματισμό με βάση το ιστορικό και την κλινική εξέταση.

Η ηλικία του ασθενούς φάνηκε από την ανάλυση ότι είχε σημαντική συσχέτιση με τη χρησιμότητα μιας εργαστηριακής εξέτασης. Στα μικρότερα παιδιά η χρησιμότητα μιας εξέτασης είναι μεγαλύτερη. Πιο συγκεκριμένα, στα βρέφη ο εργαστηριακός έλεγχος συμβάλλει στη διάγνωση της νόσου και το εύρημα αυτό τεκμηριώνει την ανάγκη για εργαστηριακό διαγνωστικό έλεγχο σε αυτήν την ηλικία. Άλλωστε και το ατομικό ιστορικό και τα κλινικά σημεία ή και τα συμπτώματα είναι κοινά στα περισσότερα νοσήματα και ως εκ τούτου λιγότερο διαγνωστικά. Στα παιδιά >6 ετών, οι εξετάσεις έχουν μικρότερη συμβολή στη διάγνωση για την οποία το ιστορικό και η κλινική εξέταση λογικά υπερτερούν. Οι εξετάσεις όμως για τις ηλικίες αυτές, είχαν μεγαλύτερη συμβολή σε θεραπευτικές διαδικασίες.

Από τη συσχέτιση της χρησιμότητας των αποτελεσμάτων με την αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο προκύπτει ότι εάν κυρίαρχη ήταν η κλινική ένδειξη για την εισαγωγή του παιδιού, τότε ο εργαστηριακός έλεγχος συνέβαλε στη θεραπεία, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Αν η εισαγωγή γινόταν για παρακολούθηση ή για κοινωνικούς λόγους, τότε τα παιδιά υποβάλλονται σε εξετάσεις οι οποίες δεν χρησιμοποιούνται.

Επειδή για τα παιδιά ακόμη και απλά στοιχεία της νόσου ή του ιστορικού δίνονται από τους γονείς, διερευνήθηκε εάν η εκπαίδευση των γονέων επηρεάζουν τον προγραμματιζόμενο έλεγχο. Διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά με γονείς ανώτερης εκπαίδευσης υποβάλλονται σε εργαστηριακό έλεγχο

ο οποίος δεν είναι ουσιαστικός. Πιθανόν οι λόγοι να είναι ότι οι γονείς δίνουν άχρηστες πληροφορίες, ή έχουν υπερβολικό άγχος, ή παρασύρονται από ημιμάθεια.

Η ανάλυση της συσχέτισης της χρησιμότητας με το ποιος προγραμματίζει φαίνεται στον πίνακα 9. Η ομάδα κάνει χρήσιμες εξετάσεις ενώ δεν προγραμματίζει έλεγχο ο οποίος παραβλέπεται. Ο ειδικευόμενος λειτουργεί παρορμητικά και προγραμματίζει εξετάσεις των οποίων τα αποτελέσματα συχνά παραβλέπονται.

### Συζήτηση

Η ιατρική ως τέχνη και ως επιστήμη αποτελεί το συνδυασμό που χρειάζεται για την ποιότητα στη φροντίδα, δηλαδή την ικανοποίηση του πελάτη (τέχνη) και που στην προκειμένη περίπτωση είναι ο ασθενής αλλά και την επιστήμη, δηλαδή την πράξη με βάση την τεκμηρίωση.

Προκειμένου να γίνει ορθή αξιολόγηση του αποτελέσματος μιας εργαστηριακής εξέτασης θα πρέπει να γνωρίζουμε τους τεχνικούς περιορισμούς και τις προϋποθέσεις που χρειάζεται το εργαστήριο για μια σωστή μέτρηση. Θεωρείται άσκοπο να τονισθεί ότι κανένας κλινικός γιατρός δεν μπορεί να αξιοποιήσει τις πληροφορίες ενός εργαστηρίου και πολύ περισσότερο να αποφύγει σκοπέλους του εργαστηρίου εάν δεν γνωρίζει πολύ καλή φυσιολογία και παθολογική φυσιολογία. Για παράδειγμα συχνές είναι οι δυσκολίες με τα αποτελέσματα και την ερμηνεία της TKE και της CRP. Οι πλείστοι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν τη μέτρηση της TKE οδηγούν στο να δοθεί προτεραιότητα στη μέτρηση της CRP για σωστή φροντίδα. Η ταυτόχρονη μέτρηση τους θα πρέπει να αποφεύγεται διότι η εκτίμηση ασύμβατων αποτελεσμάτων οδηγεί σε μεγάλο κόστος και μπορεί να υποβάλει τους ασθενείς σε κίνδυνο περαιτέρω άχρηστων διαδικασιών. Συχνή επίσης είναι και η λανθασμένη ανάγνωση αποτελεσμάτων των ηλεκτρολυτών στο αίμα. Άρα η μη αναγνώριση των λανθασμένων αποτελεσμάτων μπορεί να επηρεάσει τη φροντίδα του ασθενούς είτε μέσω λανθασμένης διάγνωσης, είτε λόγω μη απαραίτητης ή συχνά επικίνδυνης θεραπείας, η οποία χορηγείται χωρίς να υπάρχει λόγος (ψευδοϋπονατριαιμία, ψευδοϋπερκαλιαιμία).

Τα στοιχεία που παρατέθηκαν προσανατολίζουν. Αποδεικνύεται ότι μία ακαδημαϊκή μονάδα υποτιθέμενης αριστείας δεν μπορεί να ξεφύγει από δυνάμεις ή πιέσεις, οι οποίες «εν γνώσει» ή ερήμην των ιατρών, αποφασίζουν σταδιακή προσχώρηση

σε άσκοπο και όχι ορθολογικό προγραμματισμό του εργαστηριακού ελέγχου σε παιδιά που έρχονται στο νοσοκομείο. Το γεγονός ότι από τη βιβλιογραφία είναι αποδεδειγμένο ότι το ίδιο συμβαίνει στις προηγμένες χώρες δεν μειώνει το πρόβλημα. Με τα ευρήματα της μελέτης μας, οι οδηγίες των δασκάλων μας γίνονται ακόμη πιο σύγχρονες και επιβεβλημένες. Ο παιδίατρος ο οποίος πρέπει να γνωρίζει και γνωρίζει πολύ καλά το παιδί και την οικογένεια του όπως εξίσου καλά γνωρίζει και τη νόσο του, θα πρέπει να λειτουργεί ως «ηγέτης» στο χειρισμό αυτό. Βέβαια πολλά εξαρτώνται από την προσωπικότητα του, η οποία σε σημαντικό βαθμό διαμορφώνεται και από την εκπαίδευση του στην παιδιατρική. Σίγουρα υπάρχουν παράγοντες όπως η πίεση του χρόνου ή η έλλειψή του, οι οποίοι καταλύουν καθοριστικά την οποιαδήποτε διαδικασία, ιατρικής φύσης και μη. Ακόμη σημαντικό είναι και το στοιχείο της συνήθειας ή της άκριτης μίμησης που θα οδηγήσουν σε μη ορθολογική χρησιμοποίηση του εργαστηρίου στη φροντίδα του παιδιού. Και βέβαια σημείο αναφοράς θα πρέπει να είναι η «ομάδα που θεραπεύει» διότι η ανάγκη της διαχείρισης σοβαρών θεμάτων από άτομα, τα οποία είναι μέλη ομάδας, είναι πολύ αποτελεσματικότερη από αυτή όταν τα άτομα λειτουργούν μεμονωμένα. Το πρόβλημα βέβαια δεν αφορά μόνο τους νοσοκομειακούς παιδιάτρους αλλά και όσους εργάζονται στην κοινότητα, μόνο που δεν είναι εύκολη η καταγραφή του. Σίγουρα το έργο του παιδίατρου στην κοινότητα γίνεται δυσκολότερο, διότι ανάλογα ζητήματα-προβληματισμοί σχετικά με τη διαχείριση του εργαστηριακού ελέγχου υπάρχουν και η «μοναξιά» είναι σκληρή.

Συμπερασματικά, οι παράγοντες οι οποίοι συμβάλουν στον προγραμματισμό κατάλληλων ή όχι εργαστηριακών εξετάσεων σε μία πανεπιστημιακή κλινική αφορούν το παιδί και την οικογένεια του, τη νόσο του, και τέλος την ομάδα που έχει την ιατρική φροντίδα. Αυτοί είναι οι εμφανείς και διακριτοί παράγοντες διότι και αυτοί οι οποίοι υπάρχουν χωρίς να μετρούνται είναι εξίσου σημαντικοί, όπως η «συνήθεια», η πίεση του χρόνου (fasttrack) και η έλλειψη χρόνου και η μη επαρκής οργάνωση οι οποίοι είναι επίσης καθοριστικοί. Η συμπεριφορά της ιατρικής ομάδας είναι η συνθήκη μέσα από την οποία θα τροποποιηθεί θετικά ο χειρισμός των εργαστηριακών εξετάσεων. Απαιτείται συνεχής επιστημονική ενημέρωση για την πραγματική ευαισθησία και ειδικότητα των εξετάσεων, για τον τρόπο με τον οποίο τεχνικά ικανοποιείται η συνθήκη

για την εκτέλεση μιας σωστής εξέτασης και βέβαια η συνεχής αξιολόγηση μέσω μηχανισμών θετικής ή αρνητικής ανατροφοδότησης της εμπειρίας από την αξιοποίηση των αποτελεσμάτων των κάθε είδους εξετάσεων βάσει του περιστατικού στο οποίο χρησιμοποιήθηκε. Η αποτύπωση υπό μορφή οδηγιών ή συμπερασμάτων που ανανεώνονται είναι αποτελεσματική μεθοδολογία για τη μείωση των άχρηστων εξετάσεων.

Μετά την αποτύπωση της εικόνας σε μία ακαδημαϊκή μονάδα, οι προϋποθέσεις για ορθό προγραμματισμό είναι η έμπειρη ομάδα άρα η μεταξύ μας συζήτηση, η αποδοχή ευρύτερου εργαστηριακού ελέγχου στα μικρά παιδιά και βρέφη και τέλος η ορθολογική ιατρική αιτιολόγηση στον προγραμματισμό μιας εξέτασης. Όλη η προσπάθεια εντάσσεται σε ένα σύστημα ευέλικτης συνεχιζόμενης εκπαίδευσης στο οποίο ενσωματώνονται οι επιστημονικές εξελίξεις και ο επαναπροσδιορισμός του ρόλου του παιδιάτρου.

## Η ΑΠΟΨΗ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΥ - ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΥ

**Α. Καττάμης:** Η εποχή των αυτόματων αιματολογικών αναλυτών ξεκινά το 1949 όταν ο Coulter κατασκευάζει τον πρώτο ημιαυτόματο αναλυτή στηριζόμενος πάνω στη μεταβολή των ηλεκτρικών πεδίων από τα κύτταρα. Η ευρεία διάδοση των αυτόματων αιματολογικών αναλυτών οδήγησε αναμφισβήτητα στην απλούστευση της εκτίμησης των δεικτών των έμμορφων συστατικών του αίματος. Η γενική αίματος προσφέρει πληθώρα πληροφοριών που, αν αξιολογηθούν σωστά, μπορούν να καθοδηγήσουν άμεσα τη διαγνωστική σκέψη. Από την άλλη, η μη σωστή αξιολόγησή της εγκυμονεί κινδύνους και προς την πλευρά της αβλεψίας σημαντικών αποτελεσμάτων, αλλά, όπως γίνεται και πιο συχνά, προς την κατεύθυνση της υπερβολικής περαιτέρω εργαστηριακής διερεύνησης.

## Προϋποθέσεις αξιολόγησης της γενικής αίματος

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων μιας γενικής αίματος στηρίζεται στην αναγνώριση κάποιων συγκεκριμένων παραγόντων.

Το πρώτο στοιχείο, που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, είναι η αναφορά των δεικτών να γίνεται ως προς τα φυσιολογικά πλαίσια, τα οποία να είναι προσαρμοσμένα για την ηλικία του ασθενούς. Επισημαίνεται ότι συχνά τα αποτελέσματα από τους περισσότερους αναλυτές αναγράφουν ως

εύρος αναφοράς φυσιολογικές τιμές για ενήλικες. Αυτές διαφέρουν σημαντικά με αυτές των παιδιών, ενώ επισημαίνεται ότι και στην παιδική ηλικία υπάρχουν έντονες διακυμάνσεις ανάλογα με την ηλικία (πίνακας 1).

Το δεύτερο στοιχείο που επηρεάζει τα αποτελέσματα είναι η κατάσταση του ασθενούς τη στιγμή της αιμοληψίας. Είναι σαφώς διαφορετική η εκτίμηση των εργαστηριακών ευρημάτων σε ένα πάσχον παιδί παρά σε ένα παιδί που υποβάλλεται σε μια εξέταση προληπτικού ελέγχου.

Επιπλέον, διάφορες συνθήκες αιμοληψίας και επεξεργασίας των δειγμάτων μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Χαρακτηριστικά, μη έγκαιρη ανάδευση μπορεί να δημιουργήσει θρόμβο, που θα δώσει μειωμένο αριθμό κυττάρων και κυρίως αιμοπεταλίων. Είσοδος οιοπνεύματος μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση. Όλα τα αντιπηκτικά μπορούν να επηρεάσουν τη μορφολογία των ερυθροκυττάρων. Το πιο διαδεδομένο αντιπηκτικό είναι το δικαλιούχο EDTA. Επισημαίνεται η ψευδοθρομβοπενία λόγω συγκολλητινών που ενεργοποιούνται με την παρουσία EDTA, και αποτελεί ένα σημαντικό αίτιο ψευδών αποτελεσμάτων στη μέτρηση των αιμοπεταλίων. Το ίδιο φαινόμενο μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων. Διάφορες άλλες συνθήκες όπως η παράλληλη έγχυση διαλυμάτων γλυκόζης, τα υψηλά επίπεδα λιπιδίων κ.ά. μπορούν να οδηγήσουν σε ψευδή αποτελέσματα<sup>1,2</sup>.

## Ενδείξεις ελέγχου με «Γενική Αίματος»

Εργαστηριακός έλεγχος με γενική αίματος ενδείκνυται όταν υπάρχουν συμπτώματα ή κλινικά σημεία, που υποδηλώνουν αιματολογική διαταραχή, ή στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου.

Η καθιέρωση προληπτικού ελέγχου με γενική αίματος δεν έχει υιοθετηθεί σε όλες τις χώρες. Η Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία συνιστά προληπτικό έλεγχο για τη διάγνωση αναιμίας στην ηλικία των 12 μηνών. Περαιτέρω έλεγχος για σιδηροπενία συνιστάται να γίνεται σε παιδιά που παρουσιάζουν αιμοσφαιρίνη <11g/dl ή που ανήκουν σε υψηλού κινδύνου ομάδα για ανάπτυξη σιδηροπενίας. Αυτές οι ομάδες είναι:

- παιδιά οικογενειών χαμηλού κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου και μεταναστών,
- βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα, με χαμηλό βάρος γέννησης, ή μετά από πολύδυμη κύηση,
- βρέφη που θηλάζουν αποκλειστικά χωρίς να παίρνουν άλλες τροφές πλούσιες σε σίδηρο και

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.**  
ΕΥΡΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΤΙΜΩΝ ΣΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

| Ηλικία     | Hb (g/dl) | MCV (fl) | Πολυμορφ. | Λεμφοκυτ. | Αιμοπετάλια |
|------------|-----------|----------|-----------|-----------|-------------|
| Γέννηση    | 14,9-23,7 | 100-125  | 2,7-14,4  | 2-7,3     | 150-450     |
| 2 βδομάδων | 13,4-19,8 | 88-100   | 1,5-5,4   | 1,8-9,1   | 170-500     |
| 2 μηνών    | 9,4-13    | 84-98    | 0,7-4,8   | 3,3-10,3  | 210-650     |
| 6 μηνών    | 10-13     | 73-84    | 1-6       | 3,3-11,5  | 210-560     |
| 1 έτους    | 10,1-13   | 70-82    | 1-8       | 3,4-10,5  | 200-550     |
| 2-6 ετών   | 11,5-13,8 | 72-87    | 1,5-8,5   | 1,8-8,4   | 210-490     |
| 6-12 ετών  | 11,1-14,7 | 76-90    | 1,5-8     | 1,5-5     | 170-450     |
| Άνδρες     | 12,1-16,6 | 77-92    | 1,5-6     | 1,5-4,5   | 180-430     |
| Γυναίκες   | 12,1-15,1 | 77-94    | 1,5-6     | 1,5-4,5   | 180-430     |

LILEYMAN JS, ET AL (EDS). PEDIATRIC HEMATOLOGY, 2E. CHURCHILL LIVINGSTONE, LONDON

μετά τον 4ο μήνα,  
- βρέφη που ξεκινούν φρέσκο μη εμπλουτισμένο γάλα πριν το 1ο έτος,  
- νήπια που πίνουν καθημερινά > 700cc γάλα, και  
- παιδιά με ειδικά νοσήματα ή σε ειδική χρόνια φαρμακευτική αγωγή<sup>3</sup>.

Στις ομάδες αυτές συνιστάται αρχικός έλεγχος στην ηλικία των 9-12 μηνών, μετά από 6-9 μήνες και στη συνέχεια ανά έτος μέχρι το 5ο έτος ηλικίας. Επίσης, μαζικός έλεγχος ανά έτος συνιστάται σε εφήβους με κακές διαιτητικές συνήθειες και διαιτολόγιο φτωχό σε σίδηρο, με ιστορικό σιδηροπενίας ή με χρόνιες απώλειες. Σε όλα τα κορίτσια μετά την εμμηναρχή συνιστάται έλεγχος ανά 5 με 10 έτη.

Εκτός του προληπτικού ελέγχου, η πιο συχνή χρήση της γενικής αίματος είναι στον έλεγχο του εμπυρέτου. Πιο συγκεκριμένα, η αιματολογική εξέταση χρησιμοποιείται κυρίως για την ταυτοποίηση των ασθενών με υποκλινική βακτηριαιμία, δηλαδή σε παιδιά με υψηλό πυρετό (> 39°C στο ορθό) αλλά χωρίς εστία πυρετού. Οι αρχικές μελέτες στην εποχή πριν το μαζικό εμβολιασμό για πνευμονιόκοκκο και αιμόφιλο τύπου B, έδειξαν ότι σε αυτά τα παιδιά η λευκοκυττάρωση (WBC > 15000/mm<sup>3</sup>) σχετίζεται με πιθανότητα υποκλινικής βακτηριαιμίας σε ποσοστό 13% έναντι 2,6% για αυτά που δεν έχουν<sup>4</sup>.

Επειδή όμως μετά την εμβολιαστική κάλυψη

με πνευμονιόκοκκο και αιμόφιλο τύπου B η συχνότητα βακτηριαιμίας έχει μειωθεί δραματικά, η θετική προγνωστική αξία της λευκοκυττάρωσης κυμαίνεται πια μεταξύ 1,5-3,2%<sup>5</sup>. Η χρήση νεώτερων δεικτών μικροβιαιμίας όπως η CRP και η προκαλσιτονίνη έχουν ίσως λίγο μεγαλύτερη ευαισθησία από τη λευκοκυττάρωση, αλλά περιορίζονται και αυτοί λόγω χαμηλής θετικής προγνωστικής αξίας<sup>5,6</sup>.

### Ερμηνεία Αποτελεσμάτων

#### Αιμοσφαιρίνη - Ερυθρά αιμοσφαίρια

Η αιμοσφαιρίνη (Hb) στους περισσότερους αναλυτές μετρείται φωτομετρικά, ενώ τα ερυθροκύτταρα εκτιμούνται με σκεδασμό ακτίνας Laser. Η συνεκτίμηση των δεικτών των ερυθροκυττάρων βοηθά στην κατάταξη των αναιμιών. Κύριοι δείκτες που πρέπει να εκτιμούνται είναι το MCV, MCH, MCHC και ο διορθωμένος (απόλυτος) αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων.

Τα δικτυοερυθροκύτταρα και η κατανομή των ερυθρών με βάση το μέγεθος και την περιεκτικότητα τους σε Hb βοηθά σημαντικά στη διαγνωστική προσέγγιση. Ανώμαλη μορφολογία πρέπει πάντα να επιβεβαιώνεται από άμεση μικροσκόπηση.

Η πιο συχνή μορφή αναιμίας στα παιδιά είναι χωρίς αμφιβολία η σιδηροπενική<sup>3</sup>. Ο βασικός βιολογικός δείκτης που χρησιμοποιείται στη διάγνωση της σιδηροπενίας είναι η φερριτίνη

ορού. Η φερριτίνη είναι ένα μακρομόριο, που χρησιμεύει στην αποθήκευση του σιδήρου. Ένα μόριο φερριτίνης μπορεί να δεσμεύσει 2500-4500 άτομα σιδήρου. Η φερριτίνη του ορού είναι ένας αξιόπιστος δείκτης των αποθηκών σιδήρου. Επειδή όμως ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης είναι αυξημένη σε καταστάσεις φλεγμονής. Γι' αυτό και ο προσδιορισμός της πρέπει να γίνεται «μακράν λοιμώξεως» ή να συνοδεύεται από CRP για την εκτίμηση συνυπάρχουσας φλεγμονής.

Ο σίδηρος ορού, αν και συχνά χρησιμοποιούμενος, δεν είναι ιδιαίτερα αξιόπιστη μέθοδος, διότι επηρεάζεται από πολλαπλούς παράγοντες, όπως το φύλο, την ηλικία, τη λήψη τροφής και κυρίως τους κιρκάδιους ρυθμούς. Από τους νεώτερους δείκτες, ο πιο αξιόπιστος είναι τα επίπεδα ορού του διαλυτού κλάσματος του υποδοχέα της μεταφερρίνης (TfR). Ο TfR βρίσκεται στη μεμβράνη των κυττάρων και δεσμεύει το σύμπλοκο της μεταφερρίνης με το σίδηρο και το εισάγει ενδοκυττάρια. Τα επίπεδα του TfR είναι αυξημένα σε καταστάσεις ένδειας σιδήρου. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμος σε καταστάσεις αναιμίας χρονίας νόσου, μια και δεν επηρεάζεται από φλεγμονή.

Οι καινούργιοι αναλυτές εκτιμούν τα δικτυοερυθροκύτταρα με κυτταρομετρία ροής, που επιτρέπει την ακριβή εκτίμηση του αριθμού τους και ορισμένων δεικτών τους. Ο δείκτης της συγκέντρωσης της Hb των δικτυοερυθροκυττάρων (CHr ή RET-Y) αποτελεί τον πιο πρώιμο δείκτη σιδηροπενίας, που αντικατοπτρίζει τη σιδηροπεριοριζόμενη ερυθροποίηση τη στιγμή της εξέτασης. Τα φυσιολογικά επίπεδα είναι λίγο πιο χαμηλά από αυτά των ενηλίκων (23,5-29,9pg). Τιμή κάτω από 25 pg έχει υψηλή ευαισθησία (94%) και ικανοποιητική ειδικότητα (80%) για διάγνωση σιδηροπενίας<sup>7,8</sup>.

#### Λευκά Αιμοσφαίρια

Τα λευκά αιμοσφαίρια μετριοούνται με μεταβολή ηλεκτρικής αντίστασης οπής, με αγωγιμότητα, με σκεδασμό ακτίνας laser, με κυτταροχημεία ροής ή με κυτταρομετρία φθορισμού. Οι νεώτεροι αναλυτές μπορούν να διακρίνουν τους διάφορους υποπληθυσμούς των λευκοκυττάρων και τους παρουσιάζουν με μορφή είτε ιστογραμμάτων είτε νεφελογραμμάτων. Η διάκριση των λευκοκυτταρικών πληθυσμών γίνεται με κυτταροχημεία ροής, που στηρίχθηκε στην έκφραση μυελοϋπεροξειδάσης και με κυτταρομετρία φθορισμού με

φθοριοχρώματα και με σκεδασμό.

#### Λευκά εκτός των φυσιολογικών ορίων

Από τα ευρήματα της γενικής αίματος, που προκαλούν ιδιαίτερο προβληματισμό είναι η ουδετεροπενία, που ορίζεται ως η μείωση του αριθμού των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων. Ο αριθμός αυτός αντικατοπτρίζεται από τον απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων (ΑΑΟ), που υπολογίζεται από το γινόμενο του ποσοστού ουδετεροφίλων επί το συνολικό αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων. Αν και το εύρος των φυσιολογικών τιμών του ΑΑΟ κυμαίνεται με την ηλικία,  $\text{ΑΑΟ} < 1 \times 10^9/\text{L}$  αντιστοιχεί σε ουδετεροπενία. Όταν η διάρκεια της ουδετεροπενίας υπερβαίνει τους 3 μήνες, θεωρείται χρόνια. Ο όρος ακοκκιοκυτταροπενία χρησιμοποιείται εναλλακτικά για τη σοβαρή ουδετεροπενία ( $\text{ΑΑΟ} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$ ).

Η ουδετεροπενία μπορεί να οφείλεται σε: α) εξωγενείς παράγοντες που προκαλούν ουδετεροπενία με μείωση της παραγωγής των ουδετεροφίλων, αυξημένη καταστροφή ή συνδυασμό και των δύο, και β) ενδογενείς παράγοντες των κυττάρων που επηρεάζουν τη διαίρεση και ωρίμανση των προγονικών μορφών των ουδετεροφίλων.

Η πιο συχνή αιτία ουδετεροπενίας είναι οι λοιμώξεις, που κατά κανόνα παρέρχονται μετά από μερικές εβδομάδες. Σπανιότερη αιτία αποτελούν τοξικοί παράγοντες ή φάρμακα, όπως αντιεπιληπτικά (φαινοϋτοΐνη, καρμπαμαζεπίμη), αντιβιοτικά (πενικιλίνη, χλωραμφαινικόλη, σουλφοναμίδες) και αντιφλεγμονώδη (ιβουπροφίνη, ινδομεθακίνη).

Η αυτοάνοση ουδετεροπενία αποτελεί το πιο συχνό αίτιο χρόνιας ουδετεροπενίας της βρεφικής και παιδικής ηλικίας, με συχνότητα εμφάνισης 1 περίπτωση ανά 100.000 παιδιά ανά έτος. Η ηλικία εμφάνισης είναι συνήθως από 2 μηνών μέχρι 5 ετών με μέση ηλικία εμφάνισης μεταξύ 8-11 μηνών. Χαρακτηρίζεται από σοβαρού βαθμού ουδετεροπενία (μέση τιμή  $\text{ΑΑΟ} 0,2 \times 10^9/\text{L}$ ), που συνοδεύεται, όμως, από ήπιες κλινικές εκδηλώσεις (συχνές δερματικές λοιμώξεις, ωτίτιδες, στοματίτιδες) και σπανιότερα από σηψαιμία ή πνευμονία<sup>9,10</sup>.

Η περαιτέρω εργαστηριακή διερεύνηση ενός ασθενούς με ουδετεροπενία εξαρτάται από τη χρονιότητα, τη σοβαρότητα του προβλήματος και την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Στη χρόνια ουδετεροπενία ο αποκλεισμός της αυτοανόσου ουδετεροπενίας, σε συνεργασία με αιματολογικό

κέντρο που ασχολείται με το αντικείμενο, μπορεί να επιτρέψει την ασφαλή παρακολούθηση του ασθενούς και την αποφυγή δαπανηρών και επίπονων εργαστηριακών εξετάσεων.

#### Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια μετριοούνται κυρίως με σκεδασμό ή φθορισμό.

Ενώ η θρομβοκυττάρωση στα παιδιά είναι κατά κανόνα αντιδραστική και δεν χρειάζεται ιδιαίτερο έλεγχο, η θρομβοπενία, ιδίως αν επιμένει, χρήζει διερεύνησης και παρακολούθησης.

Το νεφελόγραμμα και οι δείκτες των αιμοπεταλίων (κυρίως ο μέσος όγκος - MPV) μπορεί να είναι ιδιαίτερα υποβοηθητικά στη διάγνωση του αίτιου της θρομβοπενίας. Άωρα αιμοπετάλια με υψηλό MPV ανευρίσκονται κατά κανόνα στην αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα.

#### Συμπεράσματα

Η γενική αίματος είναι η πιο συχνά ζητούμενη εργαστηριακή εξέταση στην παιδιατρική πράξη, είναι ευρέως διαδεδομένη, αυτοματοποιημένη και έχει χαμηλό κόστος. Η κατανόηση του πλήρους εύρους αλλά και των περιορισμών των πληροφοριών που δίνει βοηθά στην πλήρη αξιολόγηση της. Τα σωστά εκτιμώμενα αποτελέσματα της γενικής αίματος καθοδηγούν τη διαγνωστική σκέψη σε συγκεκριμένα βήματα και περιορίζουν την αλόγιστη χρήση εξειδικευμένων εξετάσεων, που επιβαρύνουν τον ασθενή σε πολλαπλά επίπεδα.

**Χ. Μπακούλα:** Στο σημείο αυτό θα έπρεπε να σχολιάσουμε τον ακτινολογικό έλεγχο, που με τη μορφή της απλής ακτινογραφίας (θώρακος, κρανίου, κοιλίας κ.λπ.) ή του υπερηχογραφήματος θεωρείται και είναι πολύ συχνός στην καθημερινή παιδιατρική μας πράξη.

Αποφασίστηκε όμως αυτό το θέμα να συζητηθεί σε άλλη Θεραπευτική Ενημέρωση σε κοινή Παιδιατρική και Ακτινολογική Συνεδρία

Περιορίζομαι λοιπόν εδώ στη διατύπωση της Γενικής Αρχής που διέπει τη θέση της κλασσικής ακτινολογίας στη συνήθη παιδιατρική πράξη:

**Ο κλινικός γιατρός διατυπώνει το ερώτημα και τους στόχους του ακτινολογικού ελέγχου και ο παιδοακτινολόγος αποφασίζει το είδος της εξέτασης που πρόκειται ορθότερα να απαντήσει σε αυτό!**

#### Η ΑΠΟΨΗ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΥ

**Α. Ξαϊδάρη:** Η σύγχρονη ιατρική ασκείται σε έναν κόσμο που αλλάζει διαρκώς και ταχύτατα και η άσκηση της στηρίζεται στη μαρτυρία. Όμως, για να εφαρμοσθεί πλήρως αυτή η γενική παραδοχή είναι απαραίτητο η μαρτυρία να στηρίζεται στην ιατρική, να προσμετρά δηλαδή την κλινική πραγματικότητα. Κατ' αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η όσο το δυνατόν καλύτερη διαγνωστική προσπέλαση του αρρώστου. Ας πάρουμε ένα παράδειγμα. Αγόρι ηλικίας 4 χρόνων εμφανίζει περίπου κάθε μήνα εμπύρετα επεισόδια διάρκειας λίγων ημερών συνοδευόμενα από συμπτωματολογία συμβατή με ιογενή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και ενίοτε μυαλγίες. Το παιδί παρακολουθεί για πρώτη φορά τον παιδικό σταθμό. Υπάρχει ένδειξη να υποβάλλεται σε εργαστηριακό έλεγχο για να αναζητείται ο ιός που προκαλεί την κλινική συνδρομή; Έχει ο συγκεκριμένος άρρωστος την πιθανότητα να έχει ανοσοανεπάρκεια; Ή μήπως έχει αυτοάνοσο νόσημα; Δυνατότητα ελέγχου υπάρχει για όλες αυτές τις καταστάσεις με εξετάσεις που γίνονται εύκολα, δεν (μας) κοστίζουν τίποτα, ηρεμούν και ενδεχομένως εντυπωσιάζουν την οικογένεια και επί πλέον μέχρι να προγραμματισθεί, να εκτελεσθεί η εξέταση και να ερμηνευθούν τα αποτελέσματά της, εμείς κερδίζουμε χρόνο. Τι κερδίζει, όμως, ο άρρωστος; Τίποτε! Μόνο τλαιπωρία.

Όσον αφορά τον **ιολογικό έλεγχο**, ιστορικά, δεν υπάρχουν αλγόριθμοι ή πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση των ιογενών λοιμώξεων. Αυτό εν μέρει οφείλεται στο μεγάλο χρόνο επώασης των ιών στις διάφορες καλλιέργειες.

Για την ανίχνευση των ιών στην κλινική πράξη σήμερα εκτός από τις καλλιέργειες χρησιμοποιείται ο ορολογικός έλεγχος για τον προσδιορισμό των αντισωμάτων του ιού και μοριακές μέθοδοι για την ανίχνευση αντιγόνων του ιού.

**Α. Καλλιέργεια ιών.** Απομονώνονται οι αδενοϊοί, εντεροϊοί, ερπητοϊοί, ο ιός της ιλαράς, της παρωτίτιδας από το αίμα, το μυελό των οστών, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το οφθαλμικό έκκριμα, τα κόπρανα, τα ούρα, το έκκριμα της ουρογεννητικής οδού και από διάφορους ιστούς. Οι ιοί που προκαλούν λοιμώξεις του αναπνευστικού όπως οι αδενοϊοί, οι ιοί της influenza Α' και Β', της parainfluenza 1-3 και ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός απομονώνονται από το φάρυγγα, το ρινοφαρυγγικό και το βρογχοπνευμονικό έκπλυμα και τα πτύελα. Το δείγμα πρέπει να λαμβάνεται κατά την οξεία φάση της νόσου, συνήθως μία έως τρεις ημέρες μετά την

έναρξη των συμπτωμάτων και αν ο ιός απομονωθεί, τι όφελος έχει το παιδί; Κανένα.

**Β. Ορολογικός έλεγχος.** Είναι ουσιώδης για τον προσδιορισμό της οξείας, πρόσφατης ή της χρόνιας λοίμωξης. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο ορολογικός έλεγχος αποτελεί τη μοναδική εφαρμόσιμη διαγνωστική προσπέλαση όταν ο αναζητούμενος ιός είναι δύσκολο ή επικίνδυνο να απομονωθεί σε καλλιέργεια στο εργαστήριο ή όταν ο αποικισμός και η νόσηση δεν είναι εφικτό να διαχωρισθούν με τις κλασικές μικροβιολογικές μεθόδους. Εν τούτοις, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μπορεί να είναι δύσκολη ή και αδύνατη όταν δεν εφαρμόζονται οι κατάλληλες προϋποθέσεις κατά τη λήψη των δειγμάτων. Για το λόγο αυτό, για τη διενέργεια του ορολογικού ελέγχου απαιτούνται η καταγραφή του χρόνου έναρξης των συμπτωμάτων και η λήψη δείγματος κατά τη διαδρομή της οξείας φάσης (εφ' όσον είναι εφικτός ο προσδιορισμός του τίτλου των IgM αντισωμάτων) ή συγκριτικών δειγμάτων κατά την οξεία φάση και τη φάση ανάρρωσης, προκειμένου να διαπιστωθεί ορομετατροπή. Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη ο χρόνος παραμονής των IgM και εμφάνισης των IgG αντισωμάτων, χαρακτηριστικός για κάθε ιό. Για παράδειγμα για τον παρβοϊό B19, τα IgM αντισώματα ανιχνεύονται μετά την πρώτη εβδομάδα από την έναρξη της λοίμωξης και μπορεί να παραμείνουν μέχρι και 10 εβδομάδες, οπότε εμφανίζονται τα IgG αντισώματα.

**Γ. Μοριακός έλεγχος.** Η χρήση των μοριακών μεθόδων έχει συμβάλλει σημαντικά στη διάγνωση των ιογενών λοιμώξεων επειδή είναι ταχείες, αναπαράγονται εύκολα και έχουν μεγάλη ευαισθησία. Επιπλέον, ο προσδιορισμός του ιικού φορτίου, συνέβαλε σημαντικά στη θεραπευτική αντιμετώπιση ορισμένων λοιμώξεων κυρίως του ιού HIV-1.

Ο ιολογικός έλεγχος προσφέρει έγκαιρη και ακριβή διάγνωση και κατευθύνει στο σωστό έλεγχο της λοίμωξης, μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή άσκοπης χορήγησης αντιμικροβιακής αγωγής και σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να συμβάλει στην άμεση έναρξη αντιικής αγωγής. Η ανίχνευση ιών παρέχει επίσης πληροφορίες που αφορούν την έναρξη και διάρκεια επιδημιών κατά τη διάρκεια του έτους καθορίζοντας επακριβώς την τοπική ή εθνική επιδημιολογία.

Επομένως, τότε είναι απαραίτητος ο ιολογικός έλεγχος;

Από τη βιβλιογραφία φαίνεται ότι ο ιολογικός έλεγχος ενδείκνυται μόνο όταν τα ευρήματά του

θα αλλάξουν την κλινική φροντίδα του αρρώστου (κυρίως στους νοσοκομειακούς ασθενείς και σε όσους ευρίσκονται σε καταστάσεις υψηλού κινδύνου) ή θα επηρεάσουν την κλινική πρακτική για άλλους αρρώστους. Ο μοριακός έλεγχος επιβάλλεται:

- α) στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, κυρίως σε εκείνους που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, για την ταυτοποίηση ασθενών σε κίνδυνο ανάπτυξης CMV νόσου προκειμένου να λάβουν προφυλακτική θεραπεία,
- β) στους ασθενείς με HIV, στους οποίους ο γονότυπος του HIV-1 καθορίζει το θεραπευτικό σχήμα και ο προσδιορισμός του ιικού φορτίου προσδιορίζει την ανταπόκριση στη θεραπεία,
- γ) στους ασθενείς με ηπατίτιδα C, στους οποίους ο γονότυπος του ιού HCV καθορίζει τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με IFN-ribavirin διαρκεί 24 εβδομάδες στους ασθενείς με γονότυπους 2 και 3, ενώ ο γονότυπος 1 συνήθως χρειάζεται θεραπεία 48 εβδομάδων,
- δ) στις λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η απομόνωση του απλού έρπητα (HSV) καθορίζει τη διάρκεια της αγωγής με acyclovir. Η απομόνωση εντεροϊών οδηγεί στη διακοπή της αντιμικροβιακής αγωγής. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται η λοίμωξη από τον ανθρώπινο ερπητοϊό 6 (HHV-6). Ο HHV-6 φαίνεται ότι αποβάλλεται για αρκετό καιρό μετά την πρωτοπαθή λοίμωξη, αυξάνοντας την πιθανότητα συνύπαρξης ιογενούς και μικροβιακής λοίμωξης και ως εκ τούτου η απομόνωση του HHV-6 δεν πρέπει να αποκλείει την παρουσία βακτηριδίων.

Οι **πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες** είναι σχετικά σπάνιες και η συχνότητά τους ανέρχεται περίπου σε 1:500 έως 1:500.000 στο γενικό πληθυσμό. Σήμερα αναγνωρίζονται περισσότερες από 130 γενετικές βλάβες που προκαλούν ανοσολογική διαταραχή. Οι περισσότερες από αυτές εμφανίζονται στον παιδικό πληθυσμό. Στη νεογνική έως και την πρώιμη παιδική ηλικία, το ανοσοποιητικό σύστημα έρχεται για πρώτη φορά σε επαφή με αντιγόνα τα οποία προκαλούν ανοσολογικές απαντήσεις και δημιουργούν την ανοσολογική μνήμη. Τα παιδιά έρχονται σε επαφή με άλλα παιδιά και εκτίθενται σε πολλά παθογόνα. Για το λόγο αυτό, είναι ευαίσθητα στις λοιμώξεις οι οποίες είναι συχνές ή υποτροπιάζουσες. Αν και οι λοιμώξεις αποτελούν το οδηγό σημείο για τη διάγνωση της ανοσοανεπάρκειας, τα περισσότερα παιδιά με τις συχνές λοιμώξεις έχουν φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα. Έχει ιδιαίτερη σημασία λοιπόν η αναγνώριση του παι-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.**  
**ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΗΜΕΙΑ ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΑ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ**

**1. Λοιμώξεις (οδηγό σημείο)**

- Υποτροπιάζουσες (αποδεδειγμένες) βακτηριακές λοιμώξεις
- Σοβαρές λοιμώξεις (π.χ. μηνιγγίτιδα, οστεομυελίτιδα, πνευμονία)
- Πολλαπλές εντοπίσεις
- Άτυπη προβολή λοιμώξεων με σοβαρή πορεία ή χρόνιες λοιμώξεις ή αποτυχία απάντησης στη συνήθη φαρμακευτική αγωγή
- Λοιμώξεις που προκαλούνται από ασυνήθη ή ευκαιρικά παθογόνα
- Γενικευμένη μολυσματική τέρμινθος
- Εκτεταμένη μυκητιασική λοίμωξη
- Επιπλοκές εμβολιασμού (γενικευμένη λοίμωξη από βάκιλλο Calmette – Guérin ή παραλυτική πολιομυελίτιδα)
- Αποστήματα εσωτερικών οργάνων, υποτροπιάζοντα υποδόρια αποστήματα
- Παρατεταμένη ή υποτροπιάζουσα διάρροια

**2. Οικογενειακό ιστορικό**

- Συγγένεια μεταξύ των γονέων
- Οικογενειακό ιστορικό πιθανής ανοσοανεπάρκειας
- οικογενής εμφάνιση παρόμοιων συμπτωμάτων (προσβεβλημένα άρρενα μέλη προερχόμενα από τη μητρική γραμμή) ή άλλος σαφής τρόπος κληρονομικότητας
- Ανεξήγητοι θάνατοι νεογνών

**3. Άλλα σημεία:**

- Ανωμαλίες μαλλιών
- Απουσία ανοσολογικού ιστού: απλασία ή υποπλασία θύμου αδένος, απουσία λεμφαδένων και αμυγδαλών
- Αγγειοοίδημα (χωρίς εξάνθημα)
- Αταξία
- Εκδηλώσεις αυτοανοσίας
- Αυτοάνοσο νόσημα σε πολλαπλά μέλη της οικογένειας
- Αιμορραγική διάθεση, θρομβοπενία, μικρά αιμοπετάλια
- Συγγενής καρδιοπάθεια
- Χρόνια διάρροια (δυσασπορρόφηση, παγκρεατική ανεπάρκεια)

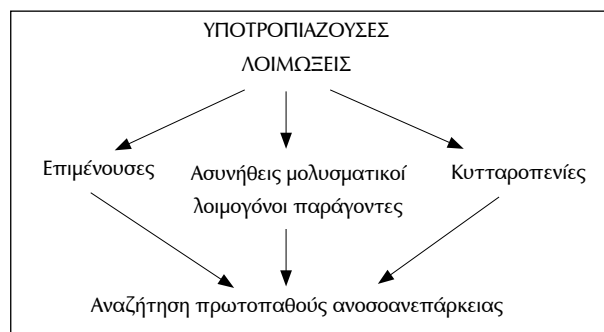
- Καθυστέρηση απόπτωσης του ομφαλού (> 4 εβδομάδες)
- Καθυστέρηση ανατολής των νεογιλών οδόντων
- Ανωμαλίες οδόντων, υπεράριθμοι οδόντες
- Ψυχοκινητική καθυστέρηση
- Ανθεκτική στη θεραπεία αποφρακτική νόσος των πνευμόνων
- Καμπτοδακτυλία
- Δυσμορφίες
- Έκζεμα, δερματίτιδα (σοβαρή)
- Ηωσινοφιλία
- Λεμφοπενία
- Λευκοκυττάρωση
- Δυσμορφίες προσώπου
- Καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης
- Γιγαντιαία κοκκία στα φαγοκύτταρα
- Σοβαρή ουλοστοματίτιδα, υποτροπιάζοντα στοματικά έλκη
- Αντίδραση μοσχεύματος κατά ξενιστή μετά από μετάγχιση αίματος ή μητέρας-προς παιδί (νεογνό)
- Υπερευαισθησία στο ηλιακό φως
- Υπασβεσταιμικοί σπασμοί
- Λεμφαδενίτιδα (εκσεσημασμένη)
- Κακοήθεια (κυρίως λέμφωμα)
- Μικροκεφαλία
- Νεογνική εξιδρωματική ερυθροδερμία (σύνδρομο Omenn)
- Οργανομεγαλία (ήπαρ-σπλην)
- (Μερικός) αλφισμός, ωχρότητα δέρματος (Chediak Higashi)
- Πτωχή επούλωση τραυμάτων, σχηματισμός εσχάρων
- Βλάβες αμφιβληστροειδούς
- Ανωμαλίες πλευρών
- Νανισμός ή δυσαναλογία στην ανάπτυξη
- Τηλαγγειεκτασία
- Θύμωμα
- Ανεξήγητη βρογχεκτασία, πνευματοκήλες, διάμεση πνευμονική νόσος
- Αγγειίτιδα

διού με την ανοσοανεπάρκεια για να υποβληθεί στον ανάλογο εργαστηριακό έλεγχο, όπως επίσης για να μην γίνει άσκοπος έλεγχος στο φυσιολογικό παιδί. Η πρώιμη και ακριβής διάγνωση πριν από

την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων απειλητικών για τη ζωή είναι σημαντική για την πρόγνωση του αρρώστου και για την έγκαιρη γενετική συμβουλευτική της οικογένειάς του.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.**  
**ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ ΑΝΑ**

- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Σκληρόδερμα
- Φλεγμονώδης μυοσίτιδα
- Σύνδρομο Sjögren
- Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Μεικτή νόσος συνδετικού ιστού
- Νεανική δερματομυοσίτιδα



**ΣΧΗΜΑ 1.** Αλγόριθμος αναζήτησης πιθανής πρωτοπαθούς ανοσοανεπάρκειας

Για να οδηγηθεί ο εργαστηριακός έλεγχος στην αναζήτηση της ανοσοανεπάρκειας πρέπει να συνυπολογίζονται ευρήματα που αναγράφονται στον πίνακα 1. Λοιμώξεις που θέτουν την υπόνοια της ανοσοανεπάρκειας έχουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: είναι υποτροπιάζουσες βακτηριακές, σοβαρές λοιμώξεις (μηνιγγίτιδα, οστεομυελίτιδα, πνευμονία), λοιμώξεις που εμφανίζονται άτυπα, είναι χρόνιες και δεν απαντούν στη συνήθη θεραπεία, μπορεί να προκαλούνται από ευκαιριακούς ή ασυνήθιστους παθογόνους μικροοργανισμούς, να επιπλέκονται από αποστήματα σε εσωτερικά όργανα ή υποτροπιάζοντα υποδόρια αποστήματα, να υπάρχει γενικευμένη μολυσματική τέρμινθος, εκτεταμένη μυκητιασική λοίμωξη, επιπλοκές εμβολίων (γενικευμένη λοίμωξη από βάκιλλο Calmette-Guérin, παραλυτική πολιομυελίτιδα) ή υποτροπιάζουσα διάρροια.

Οι σοβαρές λοιμώξεις πρέπει να έχουν πολλαπλές εντοπίσεις, αντίθετα η υποτροπιάζουσα λοίμωξη στην ίδια θέση (π.χ. πνευμονία) υποδηλώνει ανατομική ανωμαλία.

Πολύτιμες πληροφορίες παρέχει το οικογενειακό ιστορικό. Η συγγένεια μεταξύ των γονέων, η οικογενής επίπτωση ανάλογων συμπτωμάτων (προσβεβλημένα άρρενα μέλη που προέρχονται από τη μητρική γραμμή) θέτουν την πιθανότητα συγκεκριμένου τρόπου κληρονομικότητας. Ιδιαίτερη σημασία έχουν οι θάνατοι στη νεογνική ηλικία κυρίως από λοίμωξη γιατί ενδεχόμενα σχετίζονται με υποκείμενη ανοσοανεπάρκεια που δεν είχε διαγνωσθεί.

Στον πίνακα 1 αναγράφονται συμπτώματα και σημεία τα οποία πολλές φορές συνδυάζονται με ανοσοανεπάρκεια. Ενδεικτικά αναφέρεται η απουσία ή υποπλασία του θύμου αδένος και η υπασβεστιασία

στο σύνδρομο Di-George, το έκζεμα στο σύνδρομο Wiskott-Aldrich, η καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης στην ανεπάρκεια των Τ κυττάρων.

Εάν τα ευρήματα του ασθενούς και τότε μόνον κατευθύνουν προς τη διάγνωση της ανεπάρκειας ακολουθεί ανοσολογικός έλεγχος ο οποίος αποτελείται από:

- Προσδιορισμό επιπέδων ανοσοσφαιρινών (IgG, IgM, IgA και IgE)
- Προσδιορισμό υποομάδων IgG (IgG1, IgG2, IgG3 και IgG4)
- Έλεγχο κυτταρικής ανοσίας (προσδιορισμός υποπληθυσμών Τ και Β λεμφοκυττάρων)
- Έλεγχο φαγοκυττάρων
  - Έλεγχος οξειδωτικής ικανότητας (Έλεγχος με διϋδροροδαμίνη-DHR)
  - Έλεγχος χημειοταξίας-φαγοκυττάρωσης
- Έλεγχος ανεπάρκειας συμπληρώματος
  - Προσδιορισμός επιπέδων C3 και C4
  - Δραστικότητα ολικού αιμολυτικού συμπληρώματος (CH50)
  - Προσδιορισμός κλασμάτων συμπληρώματος
- Τίτλοι ισοαιμοσυγκολλητινών
- Έλεγχος αντισωματικής απάντησης στα αντιγόνα των εμβολίων (αιμόφιλου influenza τύπος b, τέτανου, διφθερίτιδας, συνδεδεμένου και μη συνδεδεμένου πνευμονιοκοκκικού και μηνιγγιτιδοκοκκικού)
- Δερματικές δοκιμασίες επιβραδυνόμενου τύπου υπερευαισθησίας (π.χ. χρήση Candida)

Προβληματισμός εκφράζεται στη βιβλιογραφία για τη χρήση των υποομάδων της IgG ανοσοσφαιρίνης. Συχνά ανευρίσκονται χαμηλές τιμές παρά τη φυσιολογική συγκέντρωση της ολικής IgG. Χαμηλή συγκέντρωση IgG1 ανευρίσκεται σε πρωτοπαθείς

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.****ΜΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ  
ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ ΑΝΑ**

- Λοιμώξεις (ιογενείς, Lyme)
- Κακοήθειες (ALL)
- Φάρμακα
- Περιβαλλοντικές τοξίνες
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
- Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
- Κατά πλάκας σκλήρυνση
- Πνευμονική ίνωση
- Διαβήτης τύπου I
- Κύηση
- Εμφυτεύματα σιλικόνης
- Ηλικιωμένα άτομα

ή δευτεροπαθείς ανοσοανεπάρκειες, όμως η μεμονωμένη ανεύρεση χαμηλής IgG1 δεν έχει κλινική σημασία. Χαμηλή συγκέντρωση IgG2 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης βακτηριδιακών λοιμώξεων και αδυναμία παραγωγής αντισωμάτων σε πολυσακχαριδικά αντιγόνα σε ορισμένα μόνο άτομα και όχι σε άλλα. Η πραγματική βιολογική σημασία της ανεπάρκειας και των άλλων υποομάδων IgG3 και IgG4 δεν έχει διευκρινισθεί. Εξ' άλλου έχουν περιγραφεί τελείως ασυμπτωματικά άτομα με πλήρη έλλειψη IgG1, IgG2, IgG4, λόγω ελλειμμάτων στα γονίδια των βαρέων αλυσέων, τα οποία παράγουν αντισώματα φυσιολογικά.

Επομένως, ο προσδιορισμός των IgG υποομάδων δεν παρέχει πληροφορίες ως προς την ικανότητα του ατόμου να παράγει ειδικά αντισώματα σε πρωτεϊνικά, πολυσακχαριδικά ή ιικά αντιγόνα. Αντιθέτως, η ανεύρεση χαμηλού τίτλου αντισωμάτων έναντι ειδικών βακτηριδιακών αντιγόνων (αιμόφιλου influenza τύπου b, τετάνου, διφθερίτιδας και πνευμονιοκόκκου), ταυτοποιεί τα άτομα με ανοσολογική διαταραχή και ο προσδιορισμός των ειδικών αντισωμάτων προτείνεται να χρησιμοποιείται στη θέση του προσδιορισμού των IgG υποομάδων.

Συνοψίζοντας, αναζητούμε την ανοσοανεπάρκεια ακολουθώντας τον αλγόριθμο του σχήματος 1.

Στα σχήματα 2, 3, 4 και 5, αναγράφονται αλγόριθμοι επιλογής της κατάλληλης εργαστηριακής εξέτασης σύμφωνα με την κλινική προβολή του αρρώστου. Οι ανοσοανεπάρκειες, αν και σπάνια

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.****ΕΙΚΟΣΙ ΕΝΝΕΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΟΥ  
ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΙΚΟ  
ΑΝΙΧΝΕΥΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ**

1. Φαινυλκετονουρία
2. Νόσος ούρων οσμής σφενδάμου
3. Ομοκυστινουρία
4. Κιτρουλλιναιμία
5. Αργινινোসουξινική οξυαιμία
6. Τυροσιναιμία τύπου I
7. Ισοβαλερική οξυαιμία
8. Γλουταρική οξυαιμία τύπου I
9. Υδροξυμεθυλγλουταρική οξυουρία ή ανεπάρκεια HMG-CoA λυάσης
10. Ανεπάρκεια πολλαπλών καρβοξυλασών
11. Μεθυλμαλονική οξυαιμία
12. Ανεπάρκεια 3-Μεθυλκροτονυλ-CoA καρβοξυλάσης
13. Μεθυλμαλονική οξυαιμία λόγω ανεπάρκειας μουτάσης
14. Προπιονική οξυαιμία
15. Ανεπάρκεια βητα-κετοθειολάσης
16. Ανεπάρκεια μέσης αλύσου acyl-CoA δεϋδρογενάσης
17. Ανεπάρκεια πολύ μακράς αλύσου acyl-CoA δεϋδρογενάσης
18. Ανεπάρκεια μακράς αλύσου 3-OH acyl-CoA δεϋδρογενάσης
19. Ανεπάρκεια τριλειτουργικής πρωτεΐνης
20. Έλλειμμα πρόσληψης καρνιτίνης
21. Δρεπανοκυτταρική αναιμία
22. HBS/Βήτα-θαλασσαιμία
23. Αιμοσφαινοπάθεια HBS/C
24. Συγγενής υποθυρεοειδισμός
25. Ανεπάρκεια βιοτινιδάσης
26. Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων
27. Κλασική γαλακτοζαιμία
28. Βαρηκοΐα
29. Ινοκυστική νόσος

(PEDIATRICS 2006; 117 (5), PART 2: S' 270 – S' 279)

νοσήματα, απαιτούν έγκαιρη διάγνωση προς όφελος του αρρώστου. Οι λοιμώξεις κυρίως του αναπνευστικού (ανώτερου και κατώτερου) στα παιδιά ανήκουν στα πλέον συνήθη παιδιατρικά νοσήματα. Στην απόφαση διερεύνησης του παιδιού με πιθανή ανοσοανεπάρκεια πρέπει να λαμβάνουμε

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.**  
**ΝΕΟΓΝΙΚΟΣ ΑΝΙΧΝΕΥΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟΥ ΙΑΣΩ**

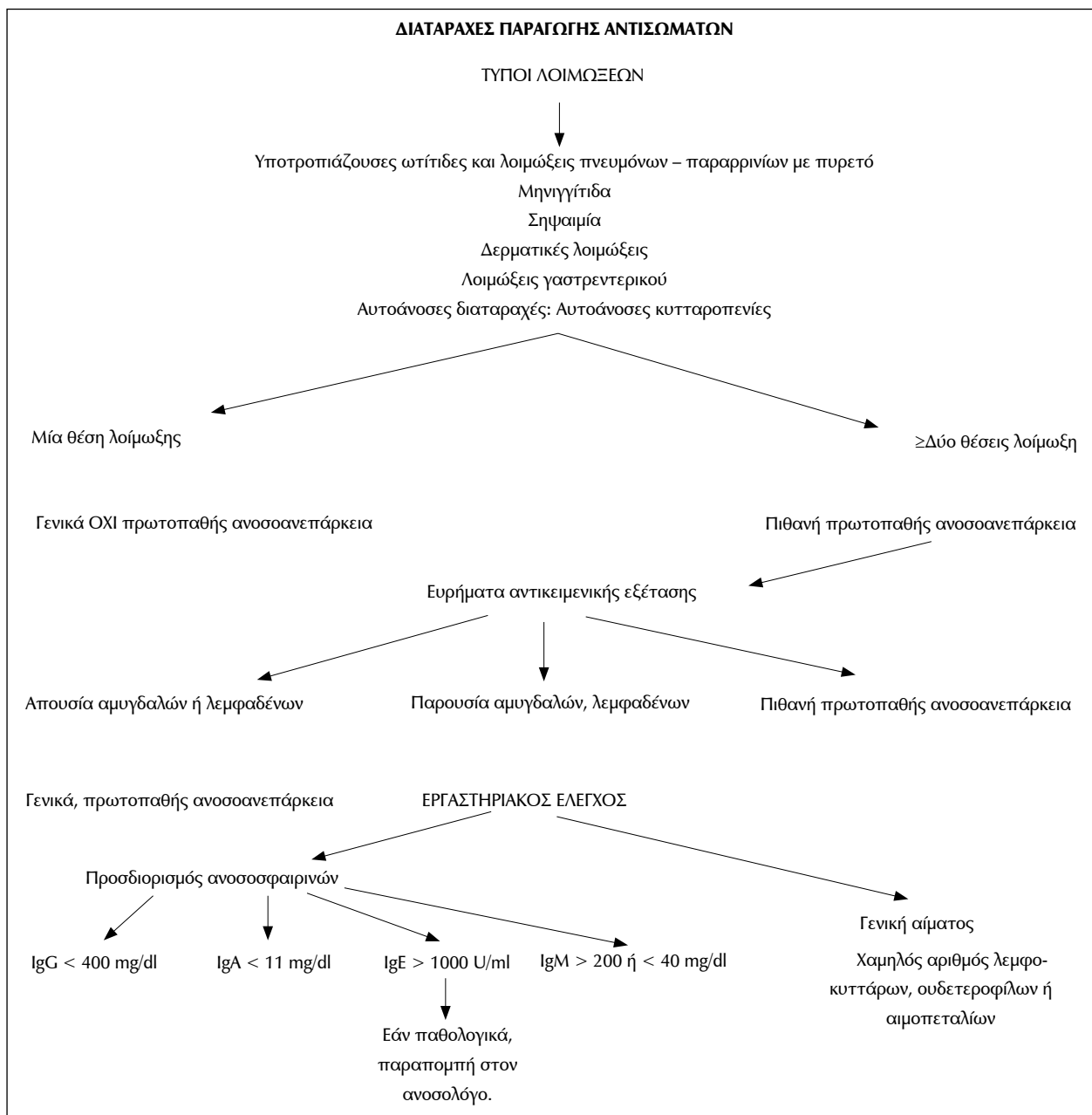
| <b>Επιβεβαιωμένα νοσήματα ασθενών και φορέων</b> | <b>Αριθμός επιβεβαιωμένων Ψευδώς θετικά δείγματα</b> |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Φαινυλκετονουρία                                 | 2 ασθενείς                                           |
| Ανεπάρκεια μέσης αλύσου acyl CoA δεϋδρογενάσης   | 1 ασθενής                                            |
| 1 φορέας                                         | 4                                                    |
| Ινοκυστική νόσος                                 | 4 ασθενείς                                           |
| 35 φορείς                                        | 506                                                  |
| Ανεπάρκεια βιοτινιδάσης                          | 1 ασθενής (πλήρης)                                   |
| 5 μερική ανεπάρκεια                              | 12                                                   |
| Συγγενής υπερπλασία                              |                                                      |
| Επινεφριδίων (CYP 21)                            | 2 ασθενείς                                           |
| 2 φορείς                                         | 23                                                   |
| Σύνολο                                           | 10 επιβεβαιωμένες                                    |
| περιπτώσεις                                      | 545                                                  |
| (ποσοστό 1,2%)                                   |                                                      |

σοβαρά υπ' όψη ότι *μία μη συνήθης προβολή ενός συνήθους νοσήματος είναι πλέον συνήθης από ένα μη σύνηθες νόσημα.*

Άλλη μια εξέταση που ζητείται σήμερα με μεγάλη ευκολία είναι τα αυτοαντισώματα. Μεταξύ των ετών 1995 και 2003 στο Ανοσολογικό τμήμα του νοσοκομείου Queen Mary στο Hong Kong ο συνολικός αριθμός των αναλόγων εξετάσεων που γίνονται ετησίως αυξήθηκε κατά 63%. Πολλές μελέτες καταγράφουν κατάχρηση στον έλεγχο των αυτοαντισωμάτων με αποτέλεσμα περισσότερες περαιτέρω εξετάσεις, αυξημένο κόστος υγείας και κυρίως διαγνωστική σύγχυση. Τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANAs) και πάρα πολλά προσδιοριζόμενα αντισώματα έναντι άλλων κυτταροπλασματικών οργανιδίων, παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην παθογένεια και διάγνωση πολλών αυτοάνοσων νοσημάτων και ανευρίσκονται σε νοσήματα όπως ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ), το σκληρόδερμα, η φλεγμονώδης μυοσίτιδα και το σύνδρομο Sjögren (πίνακας 2). Η ανεύρεση θετικού τίτλου δεν είναι παθογνωμονική για συγκεκριμένο νόσημα, αλλά

και ο αρνητικός τίτλος ANAs δεν αποκλείει πολλές από τις καταστάσεις που αναζητούνται. Επίσης, αν και τα ANAs είναι χρήσιμη και ουσιώδης διαγνωστική εξέταση για τα αυτοάνοσα νοσήματα, ποσοστό περίπου 20% έως 31% υγιών εθελοντών αιμοδοτών ανευρίσκονται οροθετικοί για τα ANAs. Επιπλέον, θετικά ANAs έχουν και άλλα νοσήματα όπως η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα (ποσοστό 10%-80%), η πνευμονική ίνωση, η κατά πλάκας σκλήρυνση (25%), ο διαβήτης τύπου Ι και οι κακοήθειες. Ψευδώς θετικά ANAs ανευρίσκονται επίσης στην κύηση, σε ηλικιωμένα άτομα και σε άτομα που φέρουν εμφυτεύματα σιλικόνης (πίνακας 3). Ως εκ τούτου, ο θετικός τίτλος ANA είναι περισσότερο διαδεδομένος από τα νοσήματα του συνδετικού ιστού και τα περισσότερα από τα παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα είναι ψευδώς θετικά. Ο αρνητικός τίτλος ANA είναι περισσότερο χρήσιμος από τον θετικό, γιατί πρακτικά αποκλείει τον ΣΕΛ.

Ο τίτλος των ANA έχει εκλεκτική ισχύ. Για πα-



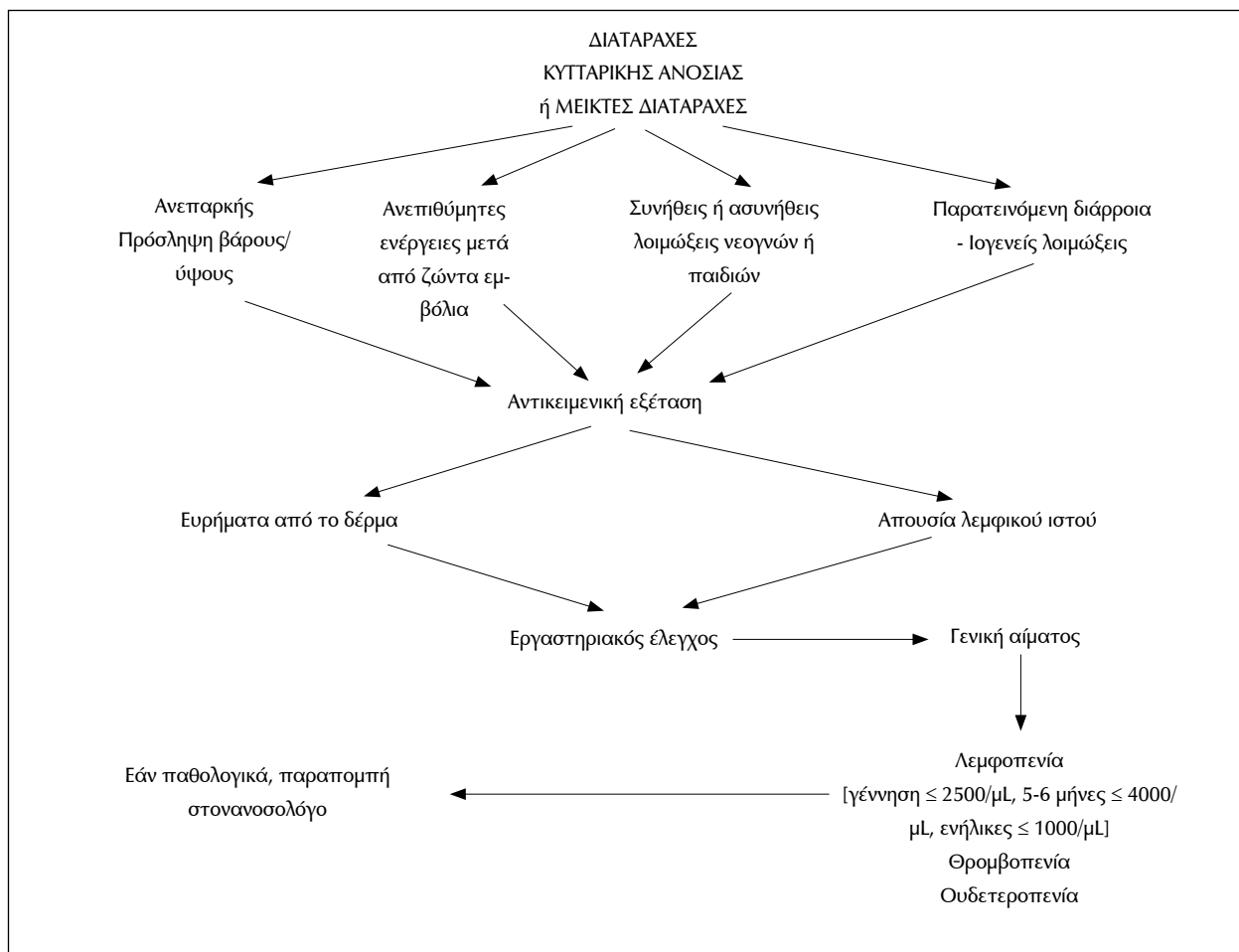
**ΣΧΗΜΑ 2.** Διερεύνηση διαταραχής αντισωμάτων

ράδειγμα, 20% έως 30% των υγιών ατόμων έχουν τίτλο ANA  $\geq 1:40$ . Ως εκ τούτου, αυτή η τιμή θεωρείται η παθολογική ουδός από την πλειοψηφία των εργαστηρίων παρ' όλο που έως και 12% των φυσιολογικών ατόμων μπορεί να έχει τίτλο  $\geq 1:80$ . ANA έως 1:640 μπορεί να ανευρεθούν σε φυσιολογικά παιδιά.

Αναζήτηση ANA πρέπει να γίνεται μόνο όταν υπάρχουν σαφείς κλινικές ενδείξεις συγκεκριμένων

αυτοάνοσων νοσημάτων. Τα ANA είναι ιδιαίτερα βοηθητικά στον ΣΕΛ, το σκληρόδερμα, την πολυμυοσίτιδα/δερματομυοσίτιδα και το σύνδρομο Sjögren.

Περαιτέρω έλεγχος με αναζήτηση αυτοαντισωμάτων ENA (Extractable Nuclear Antigen Antibodies) τα οποία αποτελούν υποπληθυσμούς των ANAs και είναι τα εξής: Anti-RNP [Anti U (1) RNP, Anti-Ribonucleoprotein], Anti-Sm [Smith Antibody], Anti-



**ΣΧΗΜΑ 3.** Διερεύνηση διαταραχών κυτταρικής άμυνας ή μεικτών διαταραχών

SS-A (Ro) [Anti-Sjögren's Syndrome A], Anti-SS-B (La) [Anti-Sjögren's Syndrome B], Scl-70 [Scleroderma Antibodies, anti-topoisomerase], Anti-Jo-1 [Antihistidyl Transfer RNA Synthase Antibodies] πρέπει να γίνεται μόνο όταν ανευρεθεί υψηλός τίτλος ANAs.

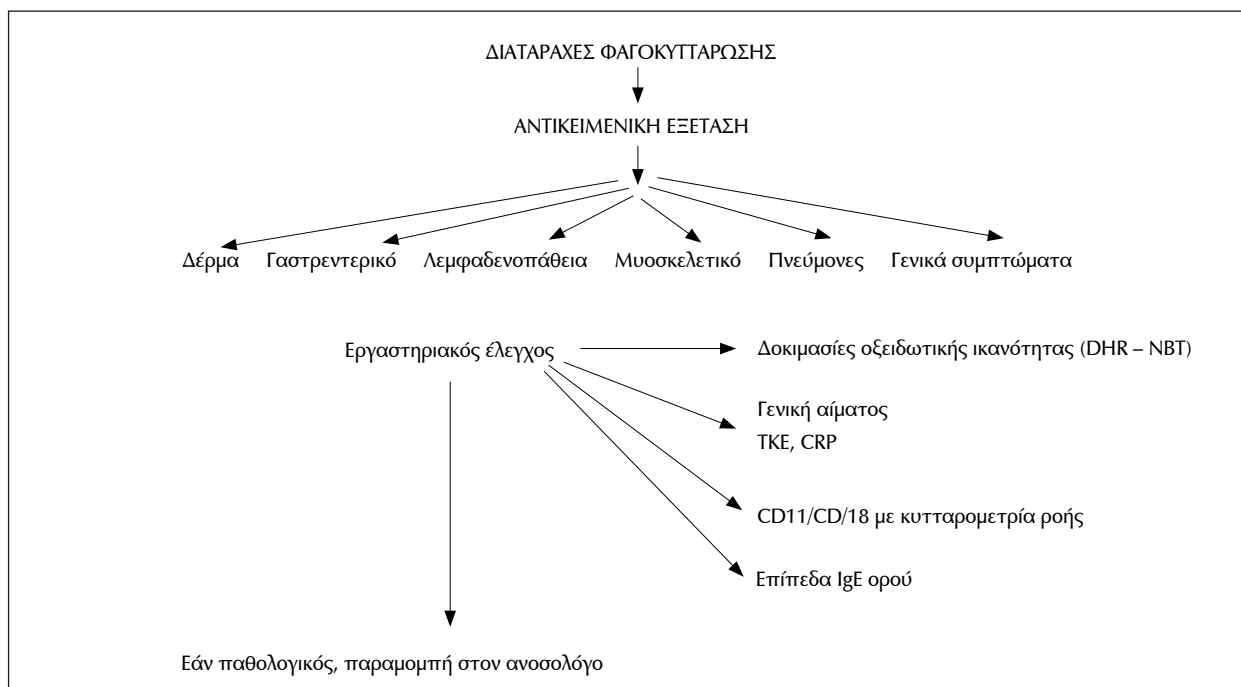
Σαφής εξήγηση για την ανεύρεση υψηλών τίτλων ANA στο γενικό πληθυσμό δεν υπάρχει. Φαίνεται ότι η διαταραχή της ανοσολογικής ανοχής είναι πραγματικά αρκετά συχνή, όμως αυτός ο αποσυντονισμός της ανοχής μόνο σπάνια οδηγεί σε νόσο. Είναι πιθανόν τα αντιπυρηνικά αντισώματα να επιτελούν κάποια χρήσιμη λειτουργία η οποία δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή.

Επιπλέον, η εξέταση των ANAs έχει τόσο υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ώστε η θετική εξέταση έχει μικρή κλινική χρησιμότητα εάν χρησιμοποιείται ως ανιχνευτικός έλεγχος και δεν πρέπει να γίνεται σε όλα τα παιδιά που εμφανίζουν

μυοσκελετική συμπτωματολογία. Η χρήση των ANA πρέπει να περιορίζεται μόνο στις περιπτώσεις που υπάρχουν σαφή κλινικά ευρήματα συμβατά με αυτοάνοσο νόσημα. Η ανεύρεση χαμηλού τίτλου ( $< 1:640$ ) στον παιδικό πληθυσμό πρέπει να αγνοείται στις περισσότερες περιπτώσεις και να λαμβάνεται υπ' όψη μόνο στα παιδιά που έχουν κλινικές ενδείξεις συστηματικού νοσήματος και ευρήματα συμβατά με ΣΕΛ ή άλλο αυτοάνοσο νόσημα.

### Νεογνικός ανιχνευτικός έλεγχος

Ένας ακόμα εργαστηριακός έλεγχος του οποίου η χρήση εγείρει πολλά ερωτηματικά πρόσφατα είναι ο νεογνικός ανιχνευτικός έλεγχος (newborn screening). Τον ζητούν στα ιδιωτικά μαιευτήρια και οι γονείς ρωτούν επίμονα τους παιδιάτρους. Αφορά την πρώιμη εντόπιση νεογνών που πάσχουν από γενετικό μεταβολικό, ενδοκρινολογικό ή αιματολογικό



**ΣΧΗΜΑ 4.** Διερεύνηση διαταραχών φαγοκυττάρωσης

νόσημα και για το οποίο η έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικό περιορισμό της νοσηρότητας και θνησιμότητάς. Πρόκειται για τον ευρύτερο πληθυσμιακό έλεγχο που εφαρμόζεται σήμερα και αποτελεί αποδεκτή διαδικασία από τις περισσότερες χώρες διεθνώς. Ο αριθμός των νοσημάτων που ελέγχονται διαφέρει από χώρα σε χώρα.

Στο νεογνικό ανιχνευτικό έλεγχο περιλαμβάνονται νοσήματα τα οποία πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια:

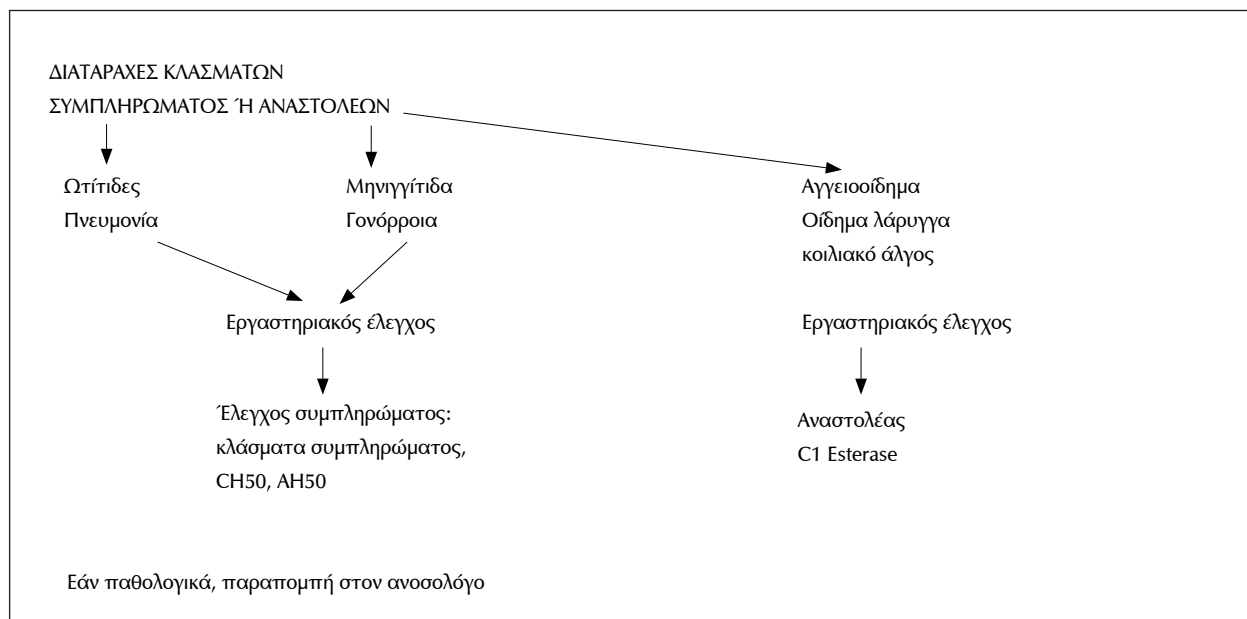
1. Είναι συχνά νοσήματα στο γενικό πληθυσμό.
2. Είναι γνωστή η κλινική προβολή και η φυσική ιστορία της νόσου.
3. Έχουν σαφώς καθορισμένο βιοχημικό φαινότυπο.
4. Η νόσος μπορεί να διαφύγει της διάγνωσης κλινικά.
5. Καθυστέρηση στη διάγνωση προκαλεί συνήθως μη αναστρέψιμη βλάβη.
6. Υπάρχει θεραπευτική αντιμετώπιση, η οποία βελτιώνει την πρόγνωση.
7. Δυνατότητα ελέγχου με απλουστευμένη μεθοδολογία, ασφαλή και επαρκώς ευαίσθητη.
8. Υπάρχει δυνατότητα επιβεβαίωσης της διάγνωσης με ειδική εξέταση.

9. Η εξέταση, η θεραπεία και η ανταπόκριση στη θεραπεία δικαιολογούν το κόστος.

Ο νεογνικός ανιχνευτικός έλεγχος άρχισε να εφαρμόζεται τη δεκαετία του 1960 από τον Robin Guthrie για τη φαινυλκετονουρία. Προστέθηκαν αργότερα ο συγγενής υποθυρεοειδισμός (1979) και η γαλακτοζαιμία (1991). Τη δεκαετία του 1990 η εφαρμογή της φασματογραφίας μάζας (mass spectrometry) έδωσε τη δυνατότητα ελέγχου μεγάλου αριθμού νοσημάτων από μικρή ποσότητα αίματος, 5 σταγόνες σε διηθητικό χαρτί. Ελέγχονται κυρίως μεταβολικά νοσήματα και ο αριθμός των νοσημάτων που ελέγχονται κυμαινόταν από 0 έως 8 το 1995 και από 7-52 το 2005. Το Μάρτιο του 2005 το Αμερικανικό Κολλέγιο Ιατρικής Γενετικής συνέστησε την εφαρμογή του ελέγχου μόνο για 29 συγκεκριμένες διαταραχές (πίνακας 4).

Στην Ελλάδα σήμερα, στο δημόσιο φορέα, εφαρμόζεται το εθνικό πρόγραμμα νεογνικού ανιχνευτικού ελέγχου για τη φαινυλκετονουρία, τον υποθυρεοειδισμό, τη γαλακτοζαιμία και την έλλειψη του G6PD. Το Εθνικό Πρόγραμμα άρχισε το 1974 στο Ινστιτούτο Υγείας του παιδιού και πρώτο νόσημα ήταν η φαινυλκετονουρία.

Στον ιδιωτικό φορέα (Αθήνα-Θεσσαλονίκη) εφαρμόζεται εκτεταμένο πρόγραμμα νεογνικού



**ΣΧΗΜΑ 5.** Διερεύνηση διαταραχών κλασμάτων συμπληρώματος ή αναστολέων

ανιχνευτικού ελέγχου το οποίο περιλαμβάνει 50 νοσήματα: μεταβολικά νοσήματα και συγκεκριμένα διαταραχές οξειδωσης λιπαρών οξέων, οργανικές οξουρίες και διαταραχές αμινοξέων, ανεπάρκεια βιοτινιδάσης, συγγενή υπερπλασία επινεφριδίων (ανεπάρκεια 21 υδροξυλάσης) και την ινοκυστική νόσο. Σε πρόσφατη δημοσίευση (J Inherit Metab Dis – D01 10.1007/s10545 – 010 – 9181 – 8 – Published online: August 2010) που αφορά το νεογνικό ανιχνευτικό έλεγχο του Μαιευτηρίου Ιασώ, αναφέρεται ότι στο χρονικό διάστημα Ιούλιος 2007-Δεκέμβριος 2009 ελέγχθηκαν 45.000 νεογνά και τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 5.

Όμως, ο νεογνικός ανιχνευτικός έλεγχος δεν είναι μια απλή εργαστηριακή εξέταση. Είναι ένα ομαδικό σύστημα συνέργειας και πολυπλοκότητας που περιλαμβάνει ανίχνευση, παρακολούθηση διάγνωσης, θεραπεία, γενετική καθοδήγηση και προϋποθέτει εκπαίδευση, επιδεξιότητα και περιοδικούς επαναπροσδιορισμούς του προγράμματος. Η εκπλήρωση των στόχων του αποτελεί όπως και για οποιοδήποτε ανιχνευτικό πρόγραμμα μια πράξη εξισορρόπησης: η απόκτηση του μεγίστου οφέλους σε συνδυασμό με την πρόκληση της ελάχιστης βλάβης. Τα οφέλη είναι προφανή. Ανιχνεύονται σοβαρά νοσήματα τα οποία μπορεί να έχουν θεραπευτική αντιμετώπιση και χορηγείται

έγκαιρα, πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων, η θεραπευτική αγωγή, προλαμβάνοντας την εκδήλωση συμπτωμάτων. Ένα ακόμη όφελος είναι η ανεύρεση φορέων νοσημάτων η οποία καθιστά εφικτή τη γενετική συμβουλή της οικογένειας και τον οικογενειακό προγραμματισμό.

Οι πλέον σημαντικοί κίνδυνοι του ελέγχου είναι: η αποτυχία εντόπισης προσβεβλημένων νεογνών (ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα) με αποτέλεσμα τον εφησυχασμό του γιατρού και της οικογένειας, η ανεύρεση ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων με συνέπεια την ταλαιπωρία του ασθενούς, το άγχος και την ανησυχία της οικογένειας και η ανίχνευση νοσημάτων για τα οποία δεν υπάρχει θεραπεία. Επίδραση στα αποτελέσματα του ελέγχου μπορεί να έχουν: η λήψη του αίματος σε λανθασμένο χρόνο (ενδεικνυόμενος χρόνος είναι ανάμεσα στην 3η έως 7η ημέρα ζωής, κατά κανόνα η αιμοληψία γίνεται την 4η ημέρα ζωής), η προωρότητα, το χαμηλό βάρος γέννησης, οι μεταγίσεις, η ολική παρεντερική διατροφή, η δίαιτα του βρέφους (χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής: καρνιτίνη, τριγλυκερίδια μέσης αλύσου), διακυμάνσεις στα επίπεδα των αναλυτών και η χορήγηση αντιβιοτικών που περιέχουν rivalic acid (π.χ. pivampicillin) τα οποία μπορεί να υποδυθούν την ισοβαλική οξαιμία. Στα προβλήματα του νεογνικού ελέγχου συγκαταλέγονται η υπερδι-

άγνωση ηπιών περιπτώσεων η οποία οδηγεί στη χορήγηση μη απαραίτητης θεραπευτικής αγωγής, η ανεύρεση νοσημάτων με ηπιότατες μορφές για τις οποίες υπάρχει ασάφεια ως προς το θεραπευτικό σχήμα (π.χ. κιτρουλλιναιμία τύπου Ι), η ανίχνευση διαταραχών με μικρή ή χωρίς καμία κλινική σημασία (π.χ. ιστιδιναιμία) στις οποίες η χορήγηση θεραπείας είναι άσκοπη ή μπορεί και βλαβερή. Όλα προκαλούν αβάσταχτο ψυχικό φορτίο στους γονείς χωρίς λόγο. Παρά ταύτα, δύσκολα θα μπορούσε κανείς να βρει επιχειρήματα εναντίον του ανιχνευτικού ελέγχου για καταστάσεις στις οποίες είναι σαφές ότι η πρόωμη παρέμβαση προλαμβάνει σοβαρές επιπλοκές. Τα πράγματα αρχίζουν να γίνονται πλέον πολύπλοκα όταν αυξάνει ο αριθμός των ελεγχόμενων νοσημάτων και νέες τεχνολογίες είναι διαθέσιμες. Σύμφωνα με το Συμβούλιο Βιοηθικής των ΗΠΑ (2008): «Βρισκόμαστε στη συνετή κατεύθυνση βεβαιώνοντας ότι πρωταρχικός στόχος του νεογνικού ανιχνευτικού ελέγχου αποτελεί η παροχή άμεσου ιατρικού οφέλους στα παιδιά που πάσχουν από σοβαρή νόσο και ότι υποχρεωτικός νεογνικός ανιχνευτικός έλεγχος μπορεί να δικαιολογηθεί μόνο όταν υπάρχει πειστική μαρτυρία ότι τα οφέλη που προκύπτουν για το νεογνό από τον ανιχνευτικό έλεγχο και τη θεραπεία είναι περισσότερα από τους κινδύνους και τις βλάβες».

## Η ΑΠΟΨΗ ΤΟΥ ΠΑΙΔΟΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΟΥ

**Δ. Χατζής:** Οι αλλεργικές παθήσεις απασχολούν τον παιδίατρο πολύ συχνά. Περίπου στο 25% των περιπτώσεων «ρουτίνας» θεωρείται ότι εμπλέκεται κατά τον ένα ή άλλο τρόπο, κάποιος αλλεργικός μηχανισμός, ειδικά για το αναπνευστικό ή τα διάφορα εξανθήματα. Επιπλέον, περί το 6-8% των παιδιών παρουσιάζουν τροφική αλλεργία (Εικόνα 1).

Ο προσδιορισμός της αιτιολογίας στα αλλεργικά φαινόμενα είναι απαραίτητος για τη ριζική αντιμετώπισή τους. Έτσι, έχει παγιωθεί η τακτική του να ζητείται η συνδρομή του εργαστηρίου, στα πλαίσια της στρατηγικής, για την αποκάλυψη της αιτιολογίας των αλλεργικών φαινομένων. Η έννοια όμως της διαγνωστικής προσπέλασης, με τη συμβολή των διαφόρων εργαστηριακών εξετάσεων, συχνά προκαλεί σύγχυση και όχι το επιθυμητό αποτέλεσμα δηλαδή την τεκμηριωμένη διάγνωση (Εικόνα 2).

Η σύγχυση μπορεί να οφείλεται σε πολλούς και ποικίλους λόγους. Ο κυριότερος όμως είναι ο προερχόμενος από τη βιομηχανία: «κάθε αλλεργία μπορεί να διαγνωστεί με λίγο αίμα, από τον άρρωστο». Η

πρόταση αυτή, που υπεραπλουστεύει τα πράγματα, έχει ωθήσει στην ανάπτυξη της πληθώρας των εργαστηριακών εξετάσεων και δυνατοτήτων, που είναι σήμερα διαθέσιμες. Για σχεδόν όλα τα εισπνεόμενα και τροφικά αντιγόνα καθώς επίσης και χημικές ουσίες που ενδεχομένως ενοχοποιούνται για την πρόκληση αλλεργικών συμπτωμάτων, υπάρχει και η αντίστοιχη εργαστηριακή εξέταση. Αυτό έχει οδηγήσει στην «παραγγελία» και εκτέλεση εξετάσεων με νόημα αλλά και ατυχώς, ασκόπων, πολλές φορές. Οι απαντήσεις πράγματι επικυρώνουν την κλινική σκέψη όταν έχουν προγραμματιστεί με βάση την κλινική εικόνα των ασθενών. Αντίθετα, όταν ο εργαστηριακός έλεγχος δεν στηρίζεται στην κλινική εικόνα, σωρεία εξετάσεων διενεργείται με αποτέλεσμα, όχι μόνον την άσκοπη οικονομική επιβάρυνση, αλλά κυρίως τη λήψη αποφάσεων, οι οποίες βασίζονται σε λανθασμένα στοιχεία. (Εικόνα 3).

Για παράδειγμα, οι ψευδώς θετικές απαντήσεις σε τροφικά αντιγόνα έχουν οδηγήσει σε άσκοπη στέρηση τροφίμων. Οι συνέπειες αυτής της πρακτικής είναι σημαντικές για δύο λόγους:

- στέρηση απαραίτητων δομικών στοιχείων για την ανάπτυξη του παιδιού και
- επιβεβαρυμένη ψυχολογία, τόσο του παιδιού (στέρηση κυρίως και φόβος) όσο και του περιβάλλοντός του (κυριαρχία φόβου).

Η ήδη επιβεβαρυμένη ψυχολογία επιβαρύνεται περαιτέρω όταν εμφανίζονται προσκλήσεις για κοινωνικές εκδηλώσεις επειδή πρέπει να ληφθεί ειδική μέριμνα. Το χειρότερο ίσως είναι η αποποίηση των κοινωνικών εκδηλώσεων για καθαρά προληπτικούς λόγους και η απομόνωση του παιδιού.

Η διάγνωση της αλλεργίας συνεπώς ξεκινά από την κλινική εκτίμηση και καταλήγει στην, από κλινικό πρίσμα πάντα, αξιολόγηση των αποτελεσμάτων από το πλήθος των εργαστηριακών εξετάσεων. Είναι, δηλαδή στα χέρια του γιατρού η σωστή διάγνωση σε συνδυασμό με την κατάλληλη επιλογή και αξιοποίηση των εργαστηριακών εξετάσεων. Στα χέρια του γιατρού, υπάρχει το καλύτερο «εργαλείο» για τη διαγνωστική προσπέλαση του αρρώστου: το ιστορικό. Το ιστορικό από μόνο του ανοίγει το δρόμο για τη διάγνωση της αλλεργίας. Η αντικειμενική εξέταση μπορεί να συνδράμει στην πορεία προς τη διάγνωση, εφόσον υπάρχουν ευρήματα συμβατά με αλλεργία (Εικόνα 4).

Από το ιστορικό και μόνον θα στραφεί η διαγνωστική σκέψη προς την αλλεργία. Το αλλεργικό ιστορικό απαιτεί χρόνο, επιμονή σε ορισμένες ερω-



Εικόνα 1.



Εικόνα 2.



Εικόνα 3.



Εικόνα 4.

τήσεις και υπομονή όσον αφορά την ορθότητα των απαντήσεων. Το τελευταίο σημαίνει ότι χρειάζεται, μερικές φορές, η χρονοβόρα επανάληψη των ειδικών ερωτήσεων ώστε να γίνει κατανοητό τι ακριβώς εννοεί ο εξεταστής. Ο λόγος για τις επαναλήψεις στη λήψη του ιστορικού είναι ότι πολλές φορές έχουν περάσει απαρατήρητα από τους ασθενείς ή/και «μόνιμα» συμπτώματα. Το ιστορικό πρέπει να στοχεύει σε θεμελιώδεις συσχετίσεις για τη διαλεύκανση της αλλεργίας (Εικόνα 5).

Θεμελιώδεις συσχετίσεις είναι οι ακόλουθες:

- Εμφάνιση συμπτωματολογίας μετά από έκθεση σε αντιγόνο
- Εκδηλώσεις που να συνάδουν με αλλεργία
- Επαναληψιμότητα της συμπτωματολογίας
  - όσον αφορά τις εκδηλώσεις
  - όσον αφορά την έκθεση

Επικουρικά στοιχεία θεωρούνται:

- Το κληρονομικό-οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας
- Η απάντηση στα αντιισταμινικά
- Το αμφοτερόπλευρο των συμπτωμάτων (αλλά και ευρημάτων από την αντικειμενική εξέταση) προκειμένου για οφθαλμικά, ρινικά, ή θωρακικά φαινόμενα.

Η αντικειμενική εξέταση όταν παρέχει δεδομένα τα οποία υποδεικνύουν αλλεργία ενισχύει την ορθή διαγνωστική σκέψη που προέκυψε από τη λήψη του ιστορικού. Έτσι, θα αναζητηθούν τα ακόλουθα: ατοπική δερματίτιδα-έκζεμα, κνίδωση, αγγειοοίδημα, οι χαρακτηριστικοί μορφασμοί ή ο αλλεργικός χαιρετισμός στην αλλεργική ρινίτιδα, στοματική αναπνοή (ρινική συμφόρηση), ακροαστικά βρογχόσπασμου, κ.ά. Μετά ακολουθεί η απόφαση για την ορθολογική επιλογή των εργαστηριακών εξετάσεων οι απαντήσεις των οποίων



Εικόνα 5.



Εικόνα 6.



Εικόνα 7.



Εικόνα 8.

πρέπει να αξιοποιηθούν κατάλληλα για την αιτιολογική διάγνωση της αλλεργίας. Με άλλα λόγια η διάγνωση ή ο αποκλεισμός, της αλλεργικής νόσου βασίζεται στην κλινική εικόνα. Το εργαστήριο, όταν αξιοποιηθεί καταλλήλως, θα θέσει την αιτιολογική διάγνωση που τονίζεται και πάλι, θα έχει προκύψει, ως ισχυρότατη υποψία, από την κλινική εκτίμηση του ασθενούς (Εικόνα 6).

Με βάση τα ανωτέρω, απόλυτα κριτήρια για την τεκμηρίωση αλλεργικής νόσου είναι:

- Αναπαραγωγή συμπτωματολογίας με την έκθεση σε αντιγόνο/να, σε δόση, διάρκεια και οδό που να μιμούνται τη φυσική έκθεση χρησιμοποιώντας τη διπλή-τυφλή μέθοδο σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο (placebo).
- Η συμπτωματολογία να οφείλεται στην απελευθέρωση μεσολαβητικών ουσιών φλεγμονής, ως αποτέλεσμα του ειδικού μηχανισμού της αλλεργικής αντίδρασης, από την επαφή με το αντιγόνο.

Επειδή η διαδικασία για την τεκμηρίωση της

αλλεργίας με τα απόλυτα κριτήρια είναι πρακτικά ανέφικτη, η διάγνωση της αλλεργίας και η αιτιολογία της θεωρείται ότι μπορεί να τεκμηριωθεί στην καθημέρα ιατρική πράξη με τα ακόλουθα κριτήρια:

-Τυπικό ιστορικό αλλεργίας με συμπτωματολογία και σημειολογία σε χρόνο και χώρο όπου πιθανότατα υπάρχει το αντιγόνο.

-Ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων τύπου E (immunoglobulin E, IgE) στον ασθενή σε συνδυασμό πάντα με την κλινική εικόνα (Εικόνα 7).

Τα αποδεκτά κριτήρια είναι σαφώς κλινικά, διότι βασίζονται στο ιστορικό. Επειδή χρειάζεται να αποκτήσουν αντικειμενική χροιά απαιτούν τη χρήση, *in vivo* ή *in vitro*, μεθόδων για την ανίχνευση των ειδικών IgE. Οι δερματικές δοκιμασίες διά νυγμού (ΔΔΝ, prick skin test) είναι ο *in vivo* τρόπος για την ανίχνευση των ειδικών IgE και ο *in vitro* η μέθοδος RAST (radioallergosorbent test). Οι ΔΔΝ διενεργούνται άμεσα στο δέρμα του ασθενούς, έχουν καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα συγκριτικά με τα RAST



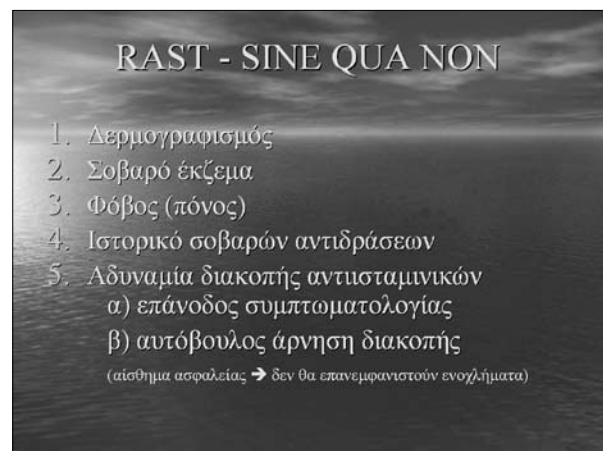
Εικόνα 9.



Εικόνα 10.



Εικόνα 11.



Εικόνα 12.

(χρησιμοποιώντας «λίγο αίμα, από τον άρρωστο»), έχουν χαμηλότερο κόστος και η απάντηση είναι έτοιμη σε 20 περίπου λεπτά της ώρας. Αντίθετα, το RAST επειδή απαιτεί αιμοληψία και εργαστήριο, έχει σαφώς μεγαλύτερο κόστος και χρόνο αναμονής μέχρι τη λήψη του αποτελέσματος. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις στις οποίες δεν είναι δυνατόν να διενεργηθούν οι ΔΔΝ όπως:

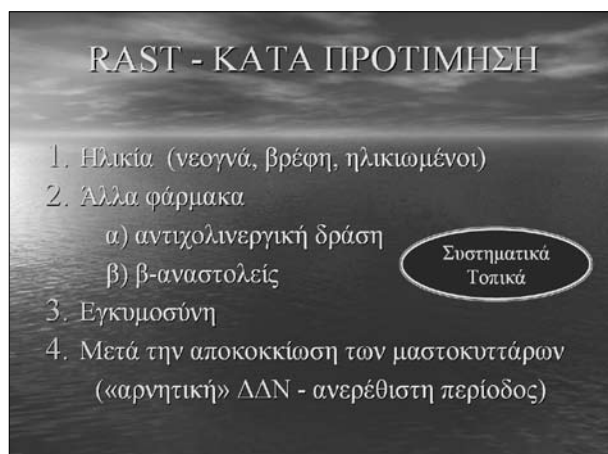
- Δερμογραφισμός
- Σοβαρό έκζεμα
- Αδυναμία διακοπής αντιισταμινικών
- Φόβος ότι προκαλούν «πολύ πόνο» και
- Ιστορικό σοβαρών αντιδράσεων

Παράλληλα, με την ανίχνευση της ειδικής IgE γίνεται και προσδιορισμός της ολικής IgE. Εάν η ολική IgE είναι πολύ υψηλή, οι τιμές στα RAST επειδή συμπαρασύρονται, είναι πολύ συχνά ψευδώς υψηλές επίσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις ελλοχεύει ο κίνδυνος στην ερμηνεία τους της αποδοχής του

ψευδώς θετικού, ως πραγματικού αιτίου. Και ποιες είναι οι καταστάσεις στις οποίες τα επίπεδα της ολικής IgE ανιχνεύονται υψηλά έως πολύ υψηλά (Εικόνα 8,9).

- Ατοπία/αλλεργία, ειδικά στο αλλεργικό άσθμα και στο έκζεμα
- Αλλεργική Βρογχοπνευμονική Ασπεργίλωση
- Αλλεργική Μυκητιασική Παραρινοκολπίδα
- Σύνδρομο υπερ-IgE
- Κάπνισμα
- AIDS
- IgE μυέλωμα, αλλά και
- σε απολύτως φυσιολογικά άτομα (Εικόνα 10).

Άλλο στοιχείο που προκαλεί δυσκολία στην ερμηνεία των τιμών, εκτός από την επικάλυψη μεταξύ υγιών και αλλεργικών ατόμων, είναι η εποχή και η εθνικότητα. Για παράδειγμα, τα παιδιά στην Σουηδία, έχουν κατά μέσον όρο 160 ng/mL (66.6IU), σε αντίθεση με την Αιθιοπία (860 ng/mL ή 358 IU),



Εικόνα 13.



Εικόνα 14.



Εικόνα 15.



Εικόνα 16.

όπου οι παρασιτώσεις ανεβάζουν τόσο τα ηωσινόφιλα όσο και την ολική IgE.

Βάσει των ανωτέρω, σχετικά με τα επίπεδα ολικής IgE και RAST, επιβάλλεται να γίνεται πάντοτε ορθή κλινική αξιολόγηση των αλλεργικών ασθενών. Μόνον έτσι θα αποκομίσει ο γιατρός το βέλτιστο από τον παρακλινικό έλεγχο για να φθάσει στην ολοκληρωμένη αιτιολογική διάγνωση. Και τελικά, θα θεσπιστεί η πλέον ενδεδειγμένη θεραπευτική αντιμετώπιση. Σύγκριση της ανίχνευσης in vivo (ΔΔΝ) και in vitro (Rast) της ειδικής IgE επιχειρείται στην εικόνα 10.

Όλα τα προηγούμενα, και ειδικά η επιλογή των εξετάσεων και κυρίως η κλινική αξιοποίησή τους γίνονται ίσως πιο κατανοητά, με κάποια παραδείγματα από την καθημερινή ιατρική πράξη. Το παιδί που έχει μέσα στο σπίτι του κάποιο κατοικίδιο ζώο αποτελεί ένα από τα πλέον χαρακτηριστικά παραδείγματα. Το παιδί αυτό είναι πιθανό να εκδηλώσει

τα ακόλουθα: κνίδωση εξ επαφής, φτερνίσματα (ρινίτιδα), επιπεφυκίτιδα, παροξυντικό βρογχόσπασμο, συνδυασμούς συμπτωμάτων και τέλος τίποτα απολύτως! Η ύπαρξη συμπτωματολογίας σε συνδυασμό με την έκθεση, ενώ ουδέποτε άλλοτε έχει το παιδί φτερνίσματα, δεν αφήνει αμφιβολία ότι πρόκειται για αλλεργία στο κατοικίδιο ζώο. Το ίδιο παιδί που φτερνίζεται κι έχει πυρετό προφανώς, έχει κάποια λοίμωξη του ανωτέρου αναπνευστικού. Τέλος, το ίδιο παιδί πάλι που τα τελευταία χρόνια φτερνίζεται κάθε άνοιξη είναι μάλλον απίθανο να «κρυολογεί» την ίδια εποχή. Πρόκειται, το πιθανότερο, για επιπλέον αλλεργία στις γύρεις.

Η αξιοποίηση των εργαστηριακών εξετάσεων στο παραπάνω παράδειγμα γίνεται, όπως έχει ήδη τονιστεί, με βάση την κλινική εικόνα του παιδιού. - Όσον αφορά την αλλεργία στο κατοικίδιο είναι τόσο σαφής από το ιστορικό και μόνον, ώστε ο οποιοσδήποτε έλεγχος είναι πρακτικά περιττός.

Έλεγχος αν θα γίνει, χρειάζεται μόνον για την αντικειμενική τεκμηρίωση της αιτιολογίας των συμπτωμάτων.

- Αν όμως, και συμβαίνει αρκετές φορές, ο έλεγχος αποβεί αρνητικός, η ύπαρξη αλλεργίας δεν αποκλείεται. Είναι η κλινική εικόνα που τεκμηριώνει την αλλεργία στο κατοικίδιο ζώο.
- Στην περίπτωση πάλι όπου η έκθεση στο κατοικίδιο δεν συνοδεύεται από την παραμικρή συμπτωματολογία δύο πιθανότητες υπάρχουν:
  - δεν υφίσταται αλλεργία και, επομένως, ο έλεγχος δεν αποκαλύπτει κάτι και
  - το παιδί είναι απλώς ευαισθητοποιημένο, αλλά χωρίς εκδηλώσεις αλλεργίας. Στην περίπτωση αυτή, ο έλεγχος πιστοποιεί ότι το παιδί παράγει τα ειδικά αντισώματα εναντίον του αντιγόνου. Η κλινική αξιολόγηση όμως του ευρήματος αυτού δεν επιβάλλει θεραπευτικά μέτρα, γιατί δεν υπάρχουν κλινικά ενοχλήματα.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στην τελευταία περίπτωση γιατί είναι πάρα πολύ συχνή και έχει οδηγήσει σε σύγχυση και λανθασμένες αποφάσεις εκτός από την οικονομική επιβάρυνση των γονέων.

Αυτό συμβαίνει και σε έναν τυχαίο έλεγχο για αλλεργία. Κατ' αντιδιαστολή, πιο σοβαρό είναι όταν ο γιατρός, με βάση μια κάποια αλλεργική ή μη συμπτωματολογία, προσπαθεί να καλύψει όλες τις πιθανότητες και καταφεύγει στην αναζήτηση πληθώρας πιθανών ενοχών. Όμως οι πιθανοί ένοχοι, όπως έχει τονιστεί, πρέπει να υποδεικνύονται από το ιστορικό γιατί θετικά εργαστηριακά ευρήματα μπορεί να οφείλονται είτε σε ευαισθητοποίηση, είτε σε εργαστηριακό λάθος. Ευαισθητοποίηση, όμως, δεν σημαίνει αλλεργική νόσος, δεδομένου ότι ο άρρωστος δεν υποφέρει από ενοχλητικά συμπτώματα.

Έτσι, απόφαση που στηρίζεται μόνον στα θετικά εργαστηριακά ευρήματα, πολλές φορές ψευδώς θετικά, χωρίς συμβατή κλινική εικόνα θα οδηγήσει σε άσκοπη αποφυγή – στέρηση, τόσο στη διατροφή, όσο και σε απομάκρυνση κατοικίδιου ζώου, με αποτέλεσμα τη σαφή ψυχολογική επιβάρυνση του παιδιού.

Χρήσιμος, όμως και άρα σκόπιμος, κρίνεται ο έλεγχος στην περίπτωση πιθανής αλλεργίας στις γύρες. Εδώ, το ιστορικό και πάλι παίζει πρωτεύοντα ρόλο. Επιπλέον, η εποχή και η βλάστηση, όχι μόνον του περιβάλλοντος χώρου, αλλά ολόκληρης της περιοχής, πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν. Συνεπώς,

σε περιοχές όπου δεν καλλιεργούνται ελαιόδεντρα, δεν έχει νόημα η αναζήτηση ευαισθησίας στη γύρη τους. Ο έλεγχος θα στοχεύσει στα υπαρκτά και μόνον αεροαλλεργιογόνα.

Παρά ταύτα, πολύ συχνά ζητείται η συνδρομή του εργαστηρίου, ή επειδή αντικειμενικά δεν είναι εύκολο να γίνουν οι ΔΔΝ, ή γιατί οι ίδιοι οι ασθενείς επιμένουν στη διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων πιστεύοντας στη δοξασία ότι «οι εξετάσεις» θα δώσουν λύσεις στα οποιαδήποτε προβλήματα υγείας. Η δοξασία αυτή βασίζεται στην άλλη δοξασία ότι η τεχνολογία του εργαστηρίου είναι η πραγματική επιστήμη (Εικόνες 11 και 12)!

Εκτός όμως από την αναπνευστική αλλεργία, πολύ συχνά, ο παιδίατρος έχει να αντιμετωπίσει το ερώτημα κατά πόσον η ύπαρξη αίματος «στις κενώσεις του μωρού», αποτελεί εκδήλωση αλλεργίας. Ακολουθώντας, αν θα πρέπει να σταματήσει ο μητρικός θηλασμός και να χορηγηθεί κάποιο ειδικό γάλα. Όπως σε κάθε ιατρική απόφαση, έτσι και εδώ, απαιτείται αναλυτικό - λεπτομερές ιστορικό και ενδελεχής κλινική εξέταση, προκειμένου να οργανώσει η ιατρική σκέψη την πλήρη διαφορική διάγνωση. Είναι για παράδειγμα λάθος να θεσπιστεί στερητική δίαιτα στη θηλάζουσα ή χορήγηση ειδικού θεραπευτικού γαλακτος για αίτια μη συσχετιζόμενα με αλλεργία. Ομοίως, δεν είναι σωστή πρακτική η διακοπή του μητρικού θηλασμού, όταν ανιχνεύεται, μικροσκοπικώς, αιμοσφαιρίνη στα κόπρανα του νεογνού ή βρέφους, διότι έχει αποδειχθεί ότι με την πάροδο του χρόνου η κατάσταση αυτή σταματά.

Λάθος, επίσης, είναι η αναγραφή «εξετάσεων» (RAST), τόσο για το γάλα, όσο και για άλλα τρόφιμα από τη διατροφή της θηλάζουσας. Ο μηχανισμός της πεπτικής αιμορραγίας, από αλλεργία τροφικής αιτιολογίας, δεν διαμεσολαβείται από ειδικές IgE και επομένως, ο έλεγχος είναι εξ' ορισμού «ψευδώς» αρνητικός. Έτσι, ενώ θα πρέπει με τον περαιτέρω ειδικό έλεγχο, αν αποδειχθεί ανοσολογικός μηχανισμός, να ληφθούν ειδικά μέτρα διατροφής, με βάση το αρνητικό RAST, δεν θα γίνουν οι απαραίτητοι χειρισμοί και ενδέχεται η κλινική εικόνα να επιδεινωθεί. Αντίθετα, εάν υπάρχει ατοπική δερματίτιδα, επειδή συνήθως συνοδεύεται από υψηλά επίπεδα ολικής IgE, είναι πολύ πιθανόν όλα τα RAST, να είναι θετικά (Εικόνα 13).

Χρειάζεται πολύ λεπτομερής κλινική αξιολόγηση για την ενοχοποίηση, ή μη, του γαλακτος, για παράδειγμα, ή άλλου τροφίμου, δεδομένου ότι μόνον στο 33% περίπου η ατοπική δερματίτιδα είναι

απότοκος τροφικής αλλεργίας. Αναμφίβολα, η τροφική αλλεργία, η οποία, ίσως, ενοχοποιείται για την πρόκληση κνιδωτικών ή αναφυλακτικών επεισοδίων, επιβάλλει τη σχετικά άμεση αναγραφή και διενέργεια των εργαστηριακών εξετάσεων, διότι η αποκάλυψη, το ταχύτερο δυνατόν, του αιτίου είναι ζωτικής σημασίας. Τονίζεται, και πάλι, ότι η αξιοποίηση του παρακλινικού ελέγχου, απαιτεί, πρωτίστως, την καλή λήψη ιστορικού. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, επίσης, απαιτεί την απόλυτο συσχέτιση με το ιστορικό (Εικόνα 14).

Συμπερασματικά, από όλα τα προηγούμενα, είναι εμφανές ότι η ολική IgE και το RAST, δεν αποτελούν τη «λυδία λίθο» για την ανίχνευση και αιτιολογική διάγνωση, της αλλεργικής νόσου. Η σωστή αξιολόγηση του ιστορικού και της κλινικής εικόνας καθορίζει τον περαιτέρω έλεγχο των ασθενών. Με βάση πάντα την ιατρική σκέψη αξιοποιείται η πραγματικά μεγάλη συμβολή του εργαστηρίου στη διάγνωση. Διαφορετικά, η οποιαδήποτε εξέταση μπορεί να προξενήσει σύγχυση και λάθος στις αποφάσεις με σημαντικές συνέπειες για τον άρρωστο (Εικόνες 15-16).

## Η ΑΠΟΨΗ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΥ-ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΥ

**Χ. Κανακά-Gantenbein:** Το ενδοκρινικό σύστημα επηρεάζει την αύξηση, την ενήβωση και το μεταβολισμό κάθε παιδιού, καθώς και πολυάριθμες λειτουργίες του οργανισμού του. Ως εκ τούτου, συχνά είναι απαραίτητη η αξιολόγηση ενός παιδιού από τον ειδικό Παιδίατρο-Ενδοκρινολόγο για διερεύνηση διαταραχών αύξησης, ενήβωσης ή γενικότερα διερεύνηση της φυσιολογικής λειτουργίας των διαφόρων του οργάνων και των πιθανών παρεκκλίσεων. Η προσεκτική επιλογή των κατάλληλων εργαστηριακών εξετάσεων καθώς και η ορθή αξιολόγησή τους είναι απαραίτητες προϋποθέσεις, ώστε να τεθεί η σωστή αιτιολογική διάγνωση και κυρίως να αποφευχθεί η έκθεση του παιδιού και γενικότερα της οικογένειάς του σε υπερβολικές εργαστηριακές εξετάσεις που επιβαρύνουν το παιδί και την οικογένειά του με άσκοπο κόστος, τόσο ψυχολογικό όσο και οικονομικό και μπορεί να αποπροσανατολίσουν από την πραγματική υποκείμενη παθολογία.

Ο θεράπων ιατρός που θα συστήσει τον απαραίτητο εργαστηριακό έλεγχο για διερεύνηση πιθανής ενδοκρινικής διαταραχής πρέπει να είναι γνώστης των κατωτέρω σημαντικών δεδομένων.

## Ι. Γνώση και ορθολογική επιλογή και αξιολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων στη διερεύνηση του χαμηλού αναστήματος

Ένα πολύ συχνό αίτιο παραπομπής παιδιού για διερεύνηση σε Παιδοενδοκρινολογικό Τμήμα αποτελεί η ανησυχία για χαμηλό ανάστημα. Ως κλινικοί Ιατροί θα πρέπει να θυμόμαστε όμως ότι «Ανάστημα» δεν σημαίνει απαραίτητα αυξητική Ορμόνη (GH=Growth Hormone).

Η σωματική αύξηση κάθε παιδιού και εφήβου είναι αποτέλεσμα πολλών συνιστωσών, ανάμεσα στις οποίες αναμφισβήτητα οι κυριότερες είναι η γενετική προδιάθεση, περιβαλλοντικοί και διατροφικοί παράγοντες, καθώς επίσης ψυχοκοινωνικοί και ενδοκρινικοί παράγοντες. Ως εκ τούτου, η φυσιολογική σωματική αύξηση αντικατοπτρίζει τη φυσιολογική και αρμονική ενορχήστρωση όλων αυτών των παραμέτρων. Το ύψος, όπως και κάθε άλλο βιολογικό χαρακτηριστικό, π.χ. η Αρτηριακή Πίεση ή το βάρος, ακολουθεί μία ομαλή καμπανοειδή κατανομή κατά Gauss για τα άτομα συγκεκριμένου φύλου, φυλής και ηλικίας και θεωρείται φυσιολογικό όταν βρίσκεται έως και δύο σταθερές αποκλίσεις εκατέρωθεν της μέσης τιμής<sup>1</sup>. Ως χαμηλό Ανάστημα θεωρείται ως εκ τούτου το ανάστημα ενός ατόμου όταν βρίσκεται μείον δύο σταθερές αποκλίσεις κάτω από τη μέση τιμή, δηλαδή κάτω από την 3η Εκατοστιαία Θέση (ΕΘ) στις καμπύλες της κατά ύψος αύξησης του συγκεκριμένου πληθυσμού και φύλου<sup>1,2</sup>.

Το χαμηλό ανάστημα μπορεί να είναι αποτέλεσμα παραλλαγής του φυσιολογικού ή να αποτελεί έκφραση νοσολογικής οντότητας, είτε αυτή είναι χρόνια συστηματικό νόσημα, όπως σύνδρομο δυσσαπορρόφησης, χρόνια πνευμονοπάθεια, χρόνια νεφροπάθεια<sup>1</sup> κ.α. ή αποτελεί έκφραση ενδοκρινικής ανεπάρκειας. Τα αίτια του χαμηλού αναστήματος συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Με βάση τα ανωτέρω δεδομένα είναι σαφές ότι δεν πρέπει να παραγγέλνεται έλεγχος διέγερσης αυξητικής ορμόνης την πρώτη φορά που θα εξεταστεί το παιδί πριν, δηλαδή εκτιμηθεί, ο ρυθμός αύξησης στηριγμένος σε μετρήσεις στο ίδιο κέντρο τουλάχιστον με απόσταση 6 μηνών μεταξύ τους και πριν ληφθεί λεπτομερές κληρονομικό και ατομικό ιστορικό και ολοκληρωθεί ο πλήρης αρχικός εργαστηριακός έλεγχος για διερεύνηση πιθανού υποκείμενου χρόνιου νοσήματος, όπως καταγράφεται στον πίνακα 2. Για παράδειγμα μία απλή γενική ούρων μπορεί να θέσει τη διάγνωση σωληναριακής βλάβης ή άποιου διαβήτη ως αι-

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΧΑΜΗΛΟΥ ΑΝΑΣΤΗΜΑΤΟΣ

|                                                   |                                        |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Παραλλαγές του φυσιολογικού                       | Υποσιτισμός                            |
| Οικογενές Χαμηλό Ανάστημα                         | Σύνδρομο δυσασπορρόφησης               |
| Ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση ανάπτυξης και ενήβωσης | Χρόνια νεφρική Ανεπάρκεια              |
| Νοσολογικές οντότητες                             | Χρόνια πνευμονοπάθεια                  |
| Φυσιολογικές σωματικές αναλογίες                  | Χρόνια καρδιοπάθεια                    |
| <b>Ενδοκρινικά αίτια</b>                          | Συστηματικές νόσοι του κολλαγόνου      |
| -Μεμονωμένη Ανεπάρκεια αυξητικής Ορμόνης          | Γενετικά Σύνδρομα                      |
| -Πολλαπλή Υποφυσιακή Ανεπάρκεια                   | Μεταβολικές παθήσεις                   |
| -Σύνδρομο Αντίστασης στην αυξητική Ορμόνη         | Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης       |
| -Υποθυρεοειδισμός                                 | Ψυχοκοινωνική αποστέρηση               |
| -Υπερκορτιζολαιμία                                | Δυσαναλογία κορμού και άκρων           |
| <b>Μη ενδοκρινικά αίτια</b>                       | Σκελετικές δυσπλασίες ( Αχονδροπλασία, |
| Χρόνια νοσήματα                                   | υποχονδροπλασία κλπ)                   |

τίου ανεπαρκούς αύξησης, ενώ μία απλή γενική αίματος μπορεί να εντοπίσει χρόνια αναιμία, που θα απαιτήσει περαιτέρω έλεγχο ως δείκτης υποκείμενου νοσήματος, που χαρακτηρίζεται επίσης από έκπτωση του ρυθμού αύξησης, π.χ. σε σύνδρομο δυσασπορρόφησης. Είναι γνωστό ότι ένα ποσοστό 2-8% των παιδιών με χαμηλό ανάστημα χωρίς συμπτωματολογία από το πεπτικό μπορεί να πάσχει από κοιλιοκάκη ακόμη και αν το βάρος του δεν έχει επηρεαστεί σημαντικά<sup>3</sup>.

Τα κυριότερα ενδοκρινικά αίτια χαμηλού αναστήματος αποτελούν η υπερκορτιζολαιμία, ο υποθυρεοειδισμός και η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης κλινικά θα εκδηλωθεί με χαμηλό ετήσιο ρυθμό αύξησης, ενώ θα πρέπει να αποκλεισθούν όλα τα άλλα πιθανά προαναφερθέντα αίτια χαμηλού αναστήματος<sup>1,4</sup>. Είναι γνωστό ότι η ενδογενής αυξητική ορμόνη ακολουθεί ένα περιοδικό νυχθήμερο ρυθμό έκκρισης με εκκριτικές αιχμές κατά τη διάρκεια της νύκτας. Ως κριτήριο τεκμηρίωσης της ανεπάρκειάς της έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες δοκιμασίες, μεταξύ των οποίων έχουν επικρατήσει οι δυναμικές δοκιμασίες διέγερσής της, π.χ. με ινσουλίνη, γλυκαγόνη, κλονιδίνη, L-Dopa κ.α. Παρά τους περιορισμούς των δοκιμασιών αυτών να αντικατοπτρίζουν επαρκώς την ενδογενή εκκριτική ικανότητα του οργανισμού, χρησιμοποιούνται ευρέως με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες (Consensus) για την τεκμηρίωση ανεπάρκειας έκκρισης της αυξητικής

ορμόνης<sup>4,5</sup>. Ως εκ τούτου, πέραν των βιολογικών δεικτών ανεπαρκούς ρυθμού αύξησης ενός παιδιού, απαιτείται η τεκμηρίωση ανεπαρκούς έκκρισης της αυξητικής ορμόνης μετά από δύο δοκιμασίες διέγερσης, δηλαδή η κατάδειξη ότι η μέγιστη τιμή αυξητικής ορμόνης δεν ξεπερνά τα 10μg/L. Το αίτιο της ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης μπορεί να είναι μεμονωμένη έλλειψη ή να αποτελεί μέρος πολλαπλής υποφυσιακής ανεπάρκειας<sup>2</sup>.

Η απόφαση να διενεργηθεί ο κατάλληλος εργαστηριακός έλεγχος της έκκρισης της GH στηρίζεται ως εκ τούτου κυρίως στην εκτίμηση της αύξησης του παιδιού. Συνεπώς, απαραίτητη προϋπόθεση αποτελούν οι αξιόπιστες μετρήσεις του ύψους του παιδιού, οι οποίες πρέπει πάντοτε να γίνονται με τις διεθνώς καθιερωμένες τεχνικές.

Τα αυξολογικά δεδομένα που υποδηλώνουν πιθανή ανεπάρκεια της GH είναι: 1) πολύ κοντό ανάστημα (ύψος σώματος <-3 σταθερές αποκλίσεις (SD=standard deviation) από το μέσο ύψος για την ηλικία, το φύλο και τη φυλή του παιδιού), 2) ύψος σώματος μεταξύ -2 και -3 SD κάτω από το μέσο ύψος για την ηλικία και το φύλο σε συνδυασμό με χαμηλό ρυθμό αύξησης (<25h ΕΘ για την ηλικία και το φύλο), 3) ρυθμός αύξησης <3h ΕΘ για την ηλικία και το φύλο για τουλάχιστον ένα χρόνο ή <25h ΕΘ για περισσότερο από 2 χρόνια, ανεξάρτητα από την ΕΘ του ύψους του παιδιού, 4) χαμηλός ρυθμός αύξησης σε συνδυασμό με την παρουσία συνθηκών που προδιαθέτουν σε ανεπάρκεια GH,

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΧΑΜΗΛΟΥ ΑΝΑΣΤΗΜΑΤΟΣ

### Γενικές εξελίξεις

Γενική αίματος, Σίδηρο ορού, Φερριτίνη

Γενική Ούρων

Ουρία, κρεατινίνη

Τρανσαμινάσες, αλκαλική φωσφατάση, γGT

Ηλεκτρολύτες, αέρια αίματος

Ολική IgA και Αντιγλοιαδινικά αντισώματα (αντισώματα ενδομυίου, αντισώματα ιστικής τρανσγλουταμινάσης)

### Ειδικές εξετάσεις

Θυροξίνη (T4), τρι-ιωδοθυρονίνη (T3), θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH), Προλακτίνη

IGF I (Σωματομεδίνη C), και IGFBP3, η οποία είναι η κυριώτερη δεσμευτική πρωτεΐνη της IGF I

Δοκιμασίες διέγερσης αυξητικής Ορμόνης

Σε ειδικές περιπτώσεις: βιορυθμός κορτιζόλης

Σε υπόνοια πολλαπλής υποφυσιακής ανεπάρκειας, επιπλέον έλεγχος γοναδοτροπινών κλπ

Καρυότυπος, σε υπόνοια γενετικού συνδρόμου

Α/α καρπού και άκρας χειρός αριστερά face για προσδιορισμό οστικής ηλικίας

Μαγνητική Τομογραφία υποθαλάμου/υπόφυσης, σε υπόνοια ύπαρξης διαταραχών μέσης γραμμής,

χωροκατακτητικής επεξεργασίας νεντρικού νευρικού συστήματος, πολλαπλής υποφυσιακής ανεπάρκειας κλπ..

όπως η ακτινοβολήση του κρανίου, 5) κλινικά ευρήματα ανεπάρκειας GH (υπογλυκαιμία, μικρό πέος) και 6) η ανεπάρκεια και άλλων ορμονών της υπόφυσης.

Ο ρυθμός αύξησης πρέπει να εκτιμάται από μετρήσεις του ύψους για χρονικό διάστημα τουλάχιστον ενός έτους, σε όλα τα παιδιά, εκτός από αυτά που παρουσιάζουν σημεία ενήβωσης, οπότε ο ρυθμός αύξησης μπορεί να εκτιμηθεί σε διάστημα 6 μηνών. Είναι ευνόητο ότι σε νεογνά και βρέφη με συμπτώματα και σημεία ανεπάρκειας GH ή πανποϋποφυσισμού δεν χρειάζεται εκτίμηση του ρυθμού αύξησης για τη διάγνωση. Επίσης άμεση διερεύνηση διενεργείται σε παιδιά με πολύ κοντό ανάστημα, δηλ. <-3SD, δεδομένου ότι σε περισσότερο από 50% από αυτά η ανεπαρκής αύξηση οφείλεται σε οργανικό αίτιο.

Εφ' όσον πληρούνται τα ανωτέρω αυξολογικά κριτήρια η ανεπάρκεια GH επιβεβαιώνεται εργαστηριακά. Τιμές GH <10 ng/ml ή <20mIU/ml σε δύο τουλάχιστον φαρμακολογικές δοκιμασίες (δεν περιλαμβάνεται η δοκιμασία GHRH), αφού προηγουμένως έχει αποκλεισθεί η ύπαρξη υποθυρεοειδισμού, θεωρούνται διαγνωστικές ανεπάρκειας GH. Σε περιπτώσεις γνωστής παθολογικής εξερ-

γασίας του Κ.Ν.Σ., ιστορικού ακτινοβολήσης του κρανίου, πολλαπλής ανεπάρκειας υποφυσιακών ορμονών, ή γενετικής βλάβης που επηρεάζει τον άξονα της GH, για τη διάγνωση ανεπάρκειας της GH αρκεί μόνο μία φαρμακολογική δοκιμασία. Σε κάθε παιδί με ανεπάρκεια GH πρέπει να γίνεται Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου με ιδιαίτερη προσοχή στην υποθαλαμο-υποφυσιακή περιοχή (MRI υποθαλαμο-υποφυσιακής περιοχής).

Ο θεράπων ιατρός που θα υποδείξει διενέργεια προκλητών δοκιμασιών έκκρισης αυξητικής ορμόνης θα πρέπει επιπλέον να είναι γνώστης των συνθηκών που μπορεί να δείξουν ψευδώς παθολογική ανταπόκριση της GH στις προκλητές δοκιμασίες, π.χ. σε παχυσαρκία, υποθυρεοειδισμό κ.λπ.<sup>6,7</sup>

Το μεγαλύτερο διεθνώς αποδεκτό πρόβλημα στην αξιολόγηση των εργαστηριακών απαντήσεων διέγερσης αυξητικής ορμόνης έγκειται στην αξιοπιστία (ευαισθησία και ειδικότητα) του χρησιμοποιούμενου εργαστηριακού προσδιορισμού μέτρησης της αυξητικής ορμόνης από τα διάφορα εργαστήρια και συνεχής συζήτηση διαφαίνεται στη διεθνή βιβλιογραφία για το που θα πρέπει να διενεργούνται οι ειδικές αυτές δοκιμασίες και

ποιά εργαστήρια έχουν πραγματικά την πιστοποίηση σωστών μετρήσεων<sup>8,9</sup>. Επιπλέον, δείκτες επάρκειας έκκρισης της αυξητικής ορμόνης, όπως ο ινσουλινόμορφος παράγοντας Ι (IGF Ι) παρουσιάζουν επίσης τεχνικές δυσκολίες προσδιορισμού και διαφορετικά φυσιολογικά όρια ανάλογα με τα στάδια ενηβώσεως, τη σιτιστική κατάσταση του ατόμου, την ηπατική του λειτουργία κ.λπ.<sup>10,11</sup>.

Συνοψίζοντας, με γνώση των δυσκολιών και περιορισμών των εργαστηριακών αυτών προσδιορισμών, ο κλινικός ιατρός έχει ακόμη μεγαλύτερη ευθύνη να αξιολογήσει ορθά τον ετήσιο ρυθμό αύξησης του παιδιού, να συνυπολογίσει το κληρονομικό και ατομικό του ιστορικό και να αποκλείσει οποιαδήποτε άλλη πιθανή παθολογία που μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλό ανάστημα πριν υποβάλει το παιδί σε επίπονες εργαστηριακές εξετάσεις, που χαρακτηρίζονται από τεχνικούς περιορισμούς. Είναι εύλογο, ως εκ τούτου, ότι η διερεύνηση του χαμηλού αναστήματος με ειδικές προκλητές δοκιμασίες θα πρέπει να διενεργείται σε πιστοποιημένα παιδοενδοκρινολογικά κέντρα και όχι από τον γενικό Παιδίατρο.

## **II. Γνώση και ορθολογική επιλογή εργαστηριακών εξετάσεων για διερεύνηση πρώιμης ήβης**

Πολύ συχνά παραπέμπεται ένα παιδί για έλεγχο πρώιμης ήβης, ενώ πρόκειται για πρώιμη αδρεναρχή χωρίς σημεία έναρξης πρώιμης ήβης, δηλ. υπάρχει μόνο πρώιμη κινητοποίηση έκκρισης των επινεφριδιακών ανδρογόνων χωρίς κινητοποίηση έκκρισης των γοναδοτροπινών. Κλινικά εκφράζεται με πρώιμη εμφάνιση τρίχωσης εφηβαίου ή/και μασχάλων χωρίς εμφάνιση σημείων ήβης, δηλαδή αύξησης μαζικού αδένα στο κορίτσι ή αύξησης του όγκου των όρχεων στο αγόρι. Στα παιδιά αυτά ο απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει τη διερεύνηση των επινεφριδιακών ανδρογόνων και του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης, εφόσον ληφθεί και πάλι ένα λεπτομερές οικογενειακό και ατομικό ιστορικό, που μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση προδιαθεσικών παραγόντων εμφάνισης πρώιμης αδρεναρχής καθώς και διερεύνηση πιθανών παθολογικών καταστάσεων<sup>12-13</sup>. Κατά συνέπεια ένα παιδί που παρουσιάζει πρώιμη αδρεναρχή δεν χρήζει εργαστηριακών και παρακλινικών εξετάσεων διερεύνησης πρώιμης ήβης, όπως δοκιμασία διέγερσης LHRH, υπερηχογράφημα μήτρας-ωοθηκών, ή ακόμη και μαγνητική τομογραφία υποθαλάμου-υπόφυσης.

## **III. Η σημασία της λήψης ενός λεπτομερούς ιστορικού χρήσης φαρμάκων προτού γίνουν λεπτομερείς εργαστηριακοί έλεγχοι για κάποια σπάνια πάθηση**

Όπως όλοι γνωρίζουμε ένα λεπτομερές κληρονομικό και ατομικό ιστορικό και καλή, προσεκτική κλινική εξέταση συμβάλλουν περισσότερο από 50% στην αιτιολογική διάγνωση, π.χ. σε ένα ασθενή με κλινική εικόνα υπερκορτιζολαιμίας (ύπαρξη ερυθρο-ιωδών ραβδώσεων στα πλάγια κοιλιακά τοιχώματα, πανσεληνοειδούς προσώπείου, υπερτρίχωσης, έκπτωσης του ρυθμού αύξησης κ.λπ.) η αιτία μπορεί να ανευρίσκεται σε χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών υπό μορφή σκευασμάτων, που δεν αναφέρονται στο ιστορικό εάν δεν τεθούν στοχευμένες ερωτήσεις. Αποτέλεσμα ελλιπούς ιστορικού πολύ συχνά είναι να καταναλωθεί σημαντικός χρόνος και διενέργεια ακριβών εργαστηριακών εξετάσεων προς αποκλεισμό πιθανής ενδογενούς υπερκορτιζολαιμίας (Νόσος Cushing), όπως πολλαπλοί προσδιορισμοί βιορυθμού κορτιζόλης και ACTH, επανειλημμένες συλλογές ούρων 24ώρου για προσδιορισμό ελεύθερης κορτιζόλης ούρων κ.λπ., ενώ από το ιστορικό μπορεί να προκύψει χρήση κορτιζονούχων αλοιφών στη βρεφική /παιδική ηλικία, ή ακόμη και χρήση ρινικών ενσταλάξεων δεξαμεθαζόνης για μακρύ χρονικό διάστημα, ως αιτίες ιατρογενούς συνδρόμου Cushing, και ως εκ τούτου να μπορέσουν οι εργαστηριακές εξετάσεις να περιοριστούν στις απαραίτητες<sup>14-16</sup>.

## **IV. Γνώση της πλαστικότητας του ενδοκρινικού συστήματος και των φυσιολογικών προσαρμογών της θυρεοειδικής λειτουργίας σε ειδικές συνθήκες**

Το ενδοκρινικό σύστημα εμπλέκεται στο μεταβολισμό του ατόμου και λειτουργικές προσαρμογές του παρατηρούνται σε ειδικές συνθήκες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα της πλαστικότητας αυτής αποτελεί η προσαρμογή της θυρεοειδικής λειτουργίας και αλλαγής στη μετατροπή της θυροξίνης (T4) προς δραστική τρι-ιωδοθυρονίνη (T3) ή την ανενεργό μορφή της ανάστροφη T3, ανάλογα με τις μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού. π.χ. το σύνδρομο της ευθυρεοειδικής χαμηλής T3 νόσου (The sick low-T3 syndrome), που παρατηρείται σε έντονη δυστροφία ή σε νευρογενή ανορεξία, ή ακόμη και σε βαρέως πάσχοντες στη MEN. Είναι μία αντιρροπιστική κατάσταση του οργανισμού, της οποίας η γνώση εξασφαλίζει την αποφυγή

άσκοπων εργαστηριακών εξετάσεων και επικίνδυνων θεραπευτικών παρεμβάσεων (π.χ. εξωγενής χορήγηση T4)<sup>17,18</sup>.

Επιπλέον η γνώση ότι στην παχυσαρκία παρατηρείται υψηλότερη τιμή TSH μπορεί να προσφέρει στα χέρια του θεράποντος ιατρού ένα σημαντικό όπλο για να κινητοποιήσει το παιδί να χάσει βάρος και όχι να παραγγείλει άσκοπες εργαστηριακές εξετάσεις ή ακόμη και έναρξη αγωγής με T4. Επιπρόσθετα, η γνώση ότι μπορεί να παρατηρηθεί υψηλότερη τιμή TSH σε λοίμωξη θα διασφαλίσει στο θεράποντα ιατρό να μην παραγγείλει έλεγχο θυρεοειδικής λειτουργίας επί λοίμωξης, δεδομένου ότι δεν θα μπορεί να αξιολογήσει τα αποτελέσματα για την εξαγωγή συμπερασμάτων ανάγκης έναρξης αγωγής με θυροξίνη<sup>19,20</sup>.

## V. Αξιολόγηση εργαστηριακών ευρημάτων με βάση την ωριμότητα του νεογνού και την πιθανή ύπαρξη άλλων παθολογικών καταστάσεων

Έχει μεγάλη σημασία ο κλινικός ιατρός να γνωρίζει ότι φυσιολογικά στο πρόωρο νεογνό οι τιμές της 17-OH-προγεστερόνης είναι υψηλότερες από ότι στο τελειόμηνο νεογνό. Ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να παραγγέλνονται επίπονες και ακριβές εργαστηριακές εξετάσεις σε πρόωρα νεογνά, απλώς γιατί σε ανιχνευτικά προγράμματα βρίσκονται τιμές 17-OH προγεστερόνης υψηλότερες από τα φυσιολογικά όρια που δίνονται για το τελειόμηνο νεογνό και επιβαρύνεται η οικογένεια ψυχολογικά και οικονομικά με εξετάσεις που δεν είναι δικαιολογημένες<sup>21,22</sup>.

Το φαινόμενο άλλων φυσιολογικών τιμών στα πρόωρα νεογνά αφορά επίσης και τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών, όπου στο πρόωρο νεογνό οι τιμές της θυροξίνης είναι φυσιολογικά χαμηλότερες από αυτές του τελειόμηνου και δεν θα πρέπει να παραγγέλνονται επιπρόσθετες εξετάσεις ακόμη και έναρξη θεραπείας με θυροξίνη με βάση τις φυσιολογικές τιμές του τελειόμηνου νεογνού<sup>23-25</sup>.

**Συνοψίζοντας**, η ύπαρξη λογαρίθμων για τη διαγνωστική προσέγγιση κάθε συμπτώματος ή εργαστηριακού ευρήματος σκοπό έχει να υπενθυμίσει στον κλινικό ιατρό τη δυνατότητα πολλών διαγνώσεων, που μπορεί να υποκρύπτονται πίσω από ένα κοινό σύμπτωμα ή εργαστηριακό εύρημα<sup>26</sup>. Η εφαρμογή όμως πλήρως ενός διαγνωστικού αλγορίθμου και εκτέλεση όλων των προτεινομένων εργαστηριακών εξετάσεων, χωρίς εξατομίκευση με

βάση το συγκεκριμένο ασθενή μειώνει το ρόλο του κλινικού ιατρού σε απλό εκτελεστή εργαστηριακών εξετάσεων χωρίς εξατομίκευση του περιστατικού και προσωπική διαγνωστική σκέψη.

Συμπερασματικά, ακρογωνιαίος λίθος στην ορθολογική διαγνωστική διερεύνηση ενός παιδιού με υπόνοια ενδοκρινοπάθειας είναι το πολύ καλό οικογενειακό και ατομικό ιστορικό, η λεπτομερής αντικειμενική εξέταση και η καλή γνώση της παθοφυσιολογίας, ώστε να σταλούν μόνο οι απαραίτητες εργαστηριακές εξετάσεις για να εξασφαλιστεί η αιτιολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης. Ορθολογισμός στην επιλογή και αξιολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων, με συνοδό παράμετρο το συνυπολογισμό του κόστους σε μία χώρα που πληττεται από την κρίση και τα οικονομικά προβλήματα, δεν σημαίνει παροχή περιθαλψης μειωμένης ποιότητας. Σημαίνει σωστή επιλογή των απαραίτητων εργαστηριακών εξετάσεων, ώστε να φθάσουμε στη σωστή διάγνωση με το μικρότερο κόστος για το ασφαλιστικό ταμείο μεν, αλλά ουσιαστικά με το μικρότερο ψυχολογικό και οικονομικό κόστος των γονέων και του ίδιου του παιδιού<sup>27,28</sup>.

**X. Μπακούλα:** Φτάσαμε στο τέλος! Όλοι συμφωνούμε ότι το ιστορικό και η φυσική εξέταση κατευθύνουν τις εργαστηριακές εξετάσεις, δηλαδή

**Οι εργαστηριακές εξετάσεις...  
κατευθύνονται από το γιατρό  
Δεν κατευθύνουν το γιατρό**

Δεν αρνούμαι ότι η εξέλιξη της τεχνολογίας είναι εκμαυλιστική και προκλητική. Το 1970 ο γιατρός είχε στη διαγνωστική του φαρέτρα 30-50 μόνον εργαστηριακές εξετάσεις. Σήμερα έχουν ξεπεράσει τις 5.000!

Αν εμείς δεν τις κατευθύνουμε ορθολογικά, τότε, όπως και ο ιατροφιλόσοφος S. Simpson είπε:

**«Οι εργαστηριακές εξετάσεις θα χρησιμοποιούνται όπως ο φανοστάτης του δρόμου από τον μεθυσμένο. Πολύ περισσότερο για να στηριχθεί παρά για να φωτιστεί!»**

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

K. KAPAMOΛEΓKOY

Colombet I MD, et al. Agreement between Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Hospital Practice. The American Journal of Medicine September 2010; 123(9).

Sulaiman RA, et al. Mitigation and detection of spurious

- potassium and sodium results. *Clinica Chimica Acta* 2011; 412:1-6.
- Ruangkanchanasetr S. Laboratory investigation utilization in pediatric out-patient department. Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai* 1993 Oct; 76Suppl 2:194-208.
- Miyakis S, et al. Factors contributing to inappropriate ordering of tests in an academic medical department and the effect of an educational feedback strategy. *Postgrad Med J* 2006; 82:823-829.
- Calderon-Margalit R et al. An administrative intervention to improve the utilization of laboratory test within a university hospital. *International Journal for Quality in Health care* 2005; 17(3):243-248.
- Prinsloo EAM, et al. Doctors use of laboratory tests in the diagnosis and treatment of patients. *South Afr J Epidemiol Infect* 2010; 25(3):16-20
- Kwok J, et al. Unnecessary repeat requesting of test: an audit in a government immunology laboratory. *J Clin Pathol* 2005; 58:457-462.
- Politzer P. A Structural method to Guide test evaluation. *Med Decis Making* 1985; 5(4).
- Baraff L. Practice Guidelines for the management of infants and children 0-36 months of age with fever without source. *Pediatrics* July 1993; 92(1).
- Crain E, et al. Is chest radiograph necessary in the evaluation of every febrile less than 8 weeks of Age? *Pediatrics* October 1991; 88(4).
- Sekhar DL. A Cost-effectiveness Analysis of Screening Urine Dipsticks in Well-Child Care *Pediatrics* 2010; 125:660-663.
- Radiological Follow-up of Pediatric Pneumonia: Principle and Practice* DhiaMahmood. *Clin Pediatr* 2007; 46:160.
- Neuman MI MD, et al. Physician Assessment of the Likelihood of Pneumonia in a Pediatric Emergency Department. *Pediatric Emergency Care* November 2010; 26(11).
- Hozo I, Djulbegovic B. When Is Diagnostic Testing Inappropriate or Irrational? Acceptable Regret Approach *Med Decis Making* 2008; 28:540.
- Spottswood SE, et al. The clinical impact of the radiology report in wheezing and nonwheezing febrile children: a survey of clinicians. *Pediatr Radiol* 2009; 39:348-353
- Lynch T MD, et al. Does the Lateral Chest Radiograph Help Pediatric Emergency Physicians Diagnose Pneumonia? A Randomized Clinical Trial. *Acad Emerg Med* June 2004; 11(6).
- A. KATTAMHΣ**
- Zandecki M, Genevieve F, Gerard J, Godon A. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part II: white blood cells, red blood cells, haemoglobin, red cell indices and reticulocytes. *Int J Lab Hematol* 2007; 29:21-41.
- Zandecki M, Genevieve F, Gerard J, Godon A. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part I: platelets. *Int J Lab Hematol* 2007; 29:4-20.
- Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*; 126:1040-1050.
- Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH Jr, Powell KR, Schriger DL. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med* 1993; 22:1198-1210.
- Joffe MD, Alpern ER. Occult pneumococcal bacteremia: a review. *Pediatr Emerg Care*; 26:448-454; quiz 455-447.
- Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003; 112:1054-1060.
- Bugnara C, Zurkowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA* 1999; 281:2225-2230.
- Mateos ME, De-la-Cruz J, Lopez-Laso E, Valdes MD, Nogales A. Reticulocyte hemoglobin content for the diagnosis of iron deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30:539-542.
- Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: Analysis of 240 cases. *Blood* 1998; 91(1):181-186.
- Bruin MCA, von dem Borne AEGKr, Tamminga RYJ, Kleijer M, Buddelmeijer L, de Haas M. Neutrophil antibody specificity in different types of childhood autoimmune neutropenia. *Blood* 1999; 94(5):1797-1802.
- A. ΞΑΪΔΑΡΑ**
- Arn HP. Newborn Screening: Current Status. *Health Affairs* 2007; 26(2):559-566.
- Daily MA, Murray HT. Ethics, Evidence and Cost in Newborn Screening. *Hastings Center Report*. 2008; 38(3):23-31.
- Bailey BD, Skinner D, Warren FS. Newborn Screening for Developmental Disabilities: Reframing Presumptive Benefit. *Am J Public Health* 2005; 95(11):1889-1893.

- Banta-Wright AS, Steiner DR. Tandem Mass Spectrometry in Newborn Screening. A Primer for Neonatal and Perinatal Nurses. *J Perinat Neonat Nurs*. 2004; 18(1):41-58.
- Bombard Y, Miller AF, Hayeems ZR, Avard D, Knoppers MB. Reconsidering reproductive benefit through newborn screening: a systemic review of guidelines on preconception, prenatal and newborn screening. *Eur J Human Genet* 2010; 18:751-760.
- Calonge N, Green SN, Rinaldo P, et al. Committee report: Method for evaluating conditions nominated for population-based screening of newborns and children. *Genet Med* 2010; 12(3):153-159.
- Crump AJ, Corder RJ, Henshaw GN, Barth Reller L. Development, Implementation, and Impact of Acceptability Criteria for serologic tests for Infectious diseases. *J Clin Microb* 2004; 42:881-883.
- Dhondt JL. Expanded newborn screening: social and ethical issues. *J Inher Metab Dis* 2010; 33(Suppl 2):S 211-S 217.
- Green SN, Dolan MS, Murray HT. Newborn Screening: Complexities in Universal Genetic Testing. *Am J Public Health* 2006; 96:1955-1959.
- Jafri SH, Ramilo O, Makari D, Charsha-May D, Romero RJ. Diagnostic virology practices for respiratory syncytial virus and influenza virus among children in the hospital setting: a national survey. *The Pediatr Inf Dis J* 2007; 26(10):956-958.
- Jones MP, Bennett JM. The changing face of newborn screening: diagnosis of inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2000; 324:121-128.
- Jones MP. Newborn screening: what's New? *LABMEDICINE*. 2008; 39(12):737-741.
- Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon HD, Homburger AH. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:71-81.
- Kaye IC and Committee on Genetics. Introduction to the newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006; 118:1304-1312.
- Kaye IC, Livingston J, Canfield AM, Mann YM, Lloyd-Puryear AM, Therrell LB. Assuring clinical genetic services for newborns identified through U.S. newborn screening programs. *Genet Med* 2007; 9(8):518-527.
- Kelly AV, Caliendo MA. Successful testing protocols in virology. *Clin Chem* 2001; 47(8):1559-1562.
- Khourig JM, McCabe LL, McCabe RBE. Population Screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med*. 2003; 348(1):50-58.
- Kraszewski J, Burke T, Rosenbaum S. Legal issues in newborn screening: implications for public health practice and policy. *Public Health Reports* 2006; 121:92-94.
- Kwok J, Jones B. Unnecessary repeat requesting of tests: an audit in a government hospital immunology laboratory. *J Clin Pathol* 2005; 58:457-462.
- Lane KS, Gravel WJ. Clinical utility of common serum rheumatologic tests. *Am Fam Physician* 2002; 65(6):1073-1080.
- Lehmann WH, von Landenberg P, Modrow S. Parvovirus B19 infection and autoimmune disease. *Autoimmunity Rev* 2003; 2:218-223.
- Lernmark A. Autoimmune diseases: are markers ready for prediction? *J Clin Invest* 2001; 108:1091-1096.
- Maquire GA, Kumararatne DS, Joyce HJ. Are there any clinical indications for measuring IgG subclasses? *Ann Clin Biochem* 2002; 39:374-377.
- Leyo LL, de Aguiar MJB. Newborn screening: what pediatricians should know. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(4 Suppl):S80 – S90.
- Loukas LY, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience *J Inher Metab Dis* DOI 1007/s 10545-010-9181-8 Published online: 19 August 2010.
- Malleson NP, Mackinnon JM, Sailer-Hoeck M, Spencer HC. Review for the generalist: the antinuclear antibody test in children - when to use it and what to do with a positive titer. *Pediatr Rheumatol* 2010; 8:27-32.
- Slatter AM, Gennery RA. Clinical Immunology Review Series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exper Immunol* 2008; 152:389-396.
- Suarez-Almazor EM, Gonjalez-Lopez L, Gamez-Nava JJ, Belseck E, Kendall JC, Davis P. Utilization and predictive value of laboratory tests in patients referred to rheumatologists by primary care physicians. *J Rheumatol* 1998; 25:1980-1985.
- Tampoia M, Fontana A, Di Serio F, Maggiolini P, Pansimi N. Application of a diagnostic algorithm in autoantibody testing: assessment of clinical effectiveness and economic efficiency. *Clin Chim Acta* 2003; 333:181-183.
- Tarini AB. The current revolution in newborn screening New technology, old controversies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161 (8):767-772.
- de Vries E for the Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient – centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exper Immunol* 2008;

- 145:204-214.
- Waits BJ. Rational use of laboratory testing in the initial evaluation of soft tissue and joint complaints. *Prim Care Clin Office Pract* 2010; 37:673-689.
- Weiler RC, Bankers-Fubbriaght LJ. Common variable immunodeficiency: test indications and interpretations. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(9):1187-1200.
- Ward MM. Clinical epidemiology: diagnostic and prognostic tests. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:104-109.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003; 348:2304-2312.
- Wilcken B. Expanded newborn screening: reducing harm, assessing benefit. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(Suppl 2):S205 – S210.
- Tarmohammadi H, Estrella L, Doucette J, Cunningham-Rundles C. Recognizing primary immune deficiency in clinical practice. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13(3):329-332.
- Δ. ΧΑΤΖΗΣ**
- Droste JHJ, Kekhof M, de Monchy JGR, et al. Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosinophils with nasal symptoms in a community-based population study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:922-932.
- Cleeson M, Cripps AW, Hensley MJ. A clinical evaluation in children of the Pharmacia ImmunoCAP system for inhalant allergens. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:697-702.
- Hamilton RG. Diagnostic methods for insect sting allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:297-306.
- Hamilton RG, Franklin, adkinsin N jr. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:213-226.
- Homburger HA. Diagnosing allergic diseases in Children. Practical recommendations for consulting pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:1028-1031.
- Klink M, Cline MC, Halonenm, et al. Problems in defining normal limits for serum IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:440-444.
- Moffitt JE, ColdenDB, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivityQ apractice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:869-886.
- Nelson HS, Rosloniec DM, McCallLi, Ikle D. Comparative performance of five commercial prick skin test devices. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:750-756.
- Ownby DR. *Diagnostic tests in Allergy*. Current clinical practice: Allergic Diseases: diagnosis and treatment, Third Edition, Edited by P. Lieberman and J. A. Anderson, Human Press, Totowa, NJ, 2007.
- Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, et al. Survey of fatalities from skin testing in and immunotherapy 1085-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 79:6-15.
- Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:444-451.
- Swartz J, Weiss ST. Relationship of skin reactivity to decrements in pulmonary function in children with asthma and frequent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2176-2180.
- Slavin RG, Hutcheson PS, Chauhan B, Bellone CJ. An overview of allergic bronchopulmonary aspergillosis with some new insights. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25:395-399.
- Williams PB, Dolen WK, Koepke JW, et al. Immunoassay of specific IgE: use of a single point calibration curve in the modified radioallergosorbent test. *Ann Allergy* 1992; 69:48-52.
- Χ. ΚΑΝΑΚΑ -GANTENBEIN**
- Χ. Κανακά -Gantenbein. Διαταραχές της ανάπτυξης σε ύψος. *Παιδιατρική* 2001; 64:406-409.
- Χ. Κανακά -Gantenbein. Ευρώ και Εκατοστόμετρα Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών 2007; Vol 54:346-348.
- McGowan KE, Castiglione DA, Butzner JD. The changing face of childhood celiac disease in north america: impact of serological testing. *Pediatrics* Dec 2009; 124(6):1572-8.
- GH Research Society. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth hormone deficiency in childhood and adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3990-3993.
- Frasier SD. Editorial: The Diagnosis and Treatment of Childhood and Adolescent Growth Hormone Deficiency- Consensus or Confusion. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3988-3989.
- Mazzola A, Meazza C, Travaglino P, Pagani S, Frattini D, Bozzola E, Corneli G, Aimaretti G, Bozzola M. Unreliability of classic provocative tests for the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest* Feb 2008; 31(2):159-62.
- Radack JA, White PC, Adams-Huet B, Oden JD. Stimulated growth hormone concentrations in obese pediatric

- patients with mild and severe insulin resistance: a pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab* Apr 2010; 23(4):355-61.
- Clemmons DR*. Consensus Statement on the Standardization and Evaluation of Growth Hormone and Insulin like Growth Factor Assays. *Clin Chem* 2011 Feb 2 (Epub ahead of print).
- Arsene CG, Henrion A, Diekmann N, Manolopoulou J, Bidlingmaier M*. Quantification of growth hormone in serum by isotope dilution mass spectrometry. *Anal Biochem* Jun 15 2010; 401(2):228-35. Epub 2010 Mar 10.
- Frystyk J, Freda P, Clemmons DR*. The current status of IGF-I assays--a 2009 update. *Growth Horm IGF Res* Feb 2010; 20(1):8-18. Epub 2009 Oct 8.
- Bidlingmaier M*. Pitfalls of insulin-like growth factor I assays. *Horm Res* 2009 Jan; 71 Suppl 1:30-3. Epub 2009 Jan 21.
- Armengaud JB, Charkaluk ML, Trivin C, Tardy V, Briart G, Brauner R, Chalumeau M*. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Aug; 94(8):2835-40. Epub 2009 May 19.
- Utriainen P, Jøδskelδinen J, Romppanen J, Voutilainen R*. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* Nov 2007 Nov; 92(11):4282-5. Epub 2007 Aug 14.
- Ozon A, Cetinkaya S, Alikasifoglu A, Gonc EN, Sen Y, Kandemir N*. Inappropriate use of potent topical glucocorticoids in infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007 Feb; 20(2):219-25.
- Perry RJ, Findlay CA, Donaldson MD*. Cushing's syndrome, growth impairment, and occult adrenal suppression associated with intranasal steroids. *Arch Dis Child* 2002 Jul; 87(1):45-8.
- Nutting CM, Page SR*. Iatrogenic Cushing's syndrome due to nasal betamethasone: a problem not to be sniffed at! *Postgrad Med J* 1995 Apr; 71(834):231-2.
- Farwell AP* Thyroid hormone therapy is not indicated in the majority of patients with the sick euthyroid syndrome. *Endocr Pract* 2008 Dec; 14(9):1180-7.
- Golombok SG*. Nonthyroidal illness syndrome and euthyroid sick syndrome in intensive care patients. *Semin Perinatol* 2008 Dec; 32(6):413-8.
- Reinehr T*. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr* 2011 Mar 22 (Epub ahead of print).
- Rotondi M, Magri F, Chiovato L*. Thyroid and obesity: not a one-way interaction. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Feb; 96(2):344-6.
- Ballerini MG, Chiesa A, Scaglia P, Grupeiro-Papendieck L, Heinrich JJ, Ropelato MG*. 17alpha-hydroxyprogesterone and cortisol serum levels in neonates and young children: influence of age, gestational age, gender and methodological procedures. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010 Jan-Feb; 23(1-2):121-32.
- Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, Sander J*. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Jul; 92(7):2581-9. Epub 2007 Apr 24.
- Fisher DA*. Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants. *Semin Perinatol* 2008 Dec; 32(6):387-97.
- Kugelman A, Riskin A, Bader D, Koren I*. Pitfalls in screening programs for congenital hypothyroidism in premature newborns. *Am J Perinatol*. 2009 May;26(5):383-5. Epub 2008 Dec 11.
- Clemente M, Ruiz-Cuevas P, Carrascosa A, Potau N, Almar J, Salcedo S, Yeste D*. Thyroid function in preterm infants 27-29 weeks of gestational age during the first four months of life: results from a prospective study comprising 80 preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007 Dec; 20(12):1269-80.
- Hochberg Z*. *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, Karger Edition, 1999.
- Brunetti M, Pregno S, Schönemann H, Plebani M, Trenti T*. Economic evidence in decision-making process in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2011 Mar 11. (Epub ahead of print).
- Graber MA, Tansey JF*. Autonomy, consent and limiting healthcare costs. *J Med Ethics* 2005 Jul; 31(7):424-6.