

ID 149

Χ.Τσίπου<sup>1</sup>, Ν.Τουρκαντώνη<sup>1</sup>, Ε.Ρηγάτου<sup>1</sup>, Σ.Γλεντής<sup>1</sup>, Κ.Στεφανάκη<sup>2</sup>, Α. Καττάμης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Πανεπιστημιακή Ογκολογική Αιματολογική Μονάδα Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία» <sup>2</sup>Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»

### Διαταραχές στη σηματοδοτική οδό των MAP κινασών παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της Ιστιοκυττάρωσης Langerhans (LCH).

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η περιγραφή των επιδημιολογικών στοιχείων, των κλινικών χαρακτηριστικών και του θεραπευτικού αποτελέσματος σε περιστατικά παιδιών με Ιστιοκυττάρωση Langerhans με μετάλλαξη BRAF V600E.

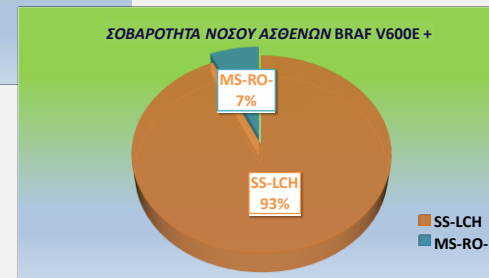
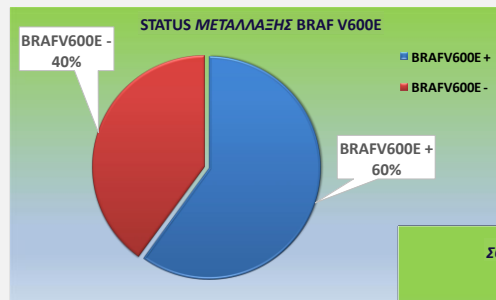
**Αποτελέσματα:** Στη δεδομένη χρονική περίοδο διεγνώσθησαν 44 ασθενείς με LCH (24 αγόρια, 20 κορίτσια) με μέση ηλικία διάγνωσης 6,39 έτη (εύρος 0.0-15.9). Μετάλλαξη BRAF V600E βρέθηκε στον ιστό 15 ασθενών από το σύνολο των 25 στους οποίους έγινε έλεγχος (60%) με ανάλυση RT-PCR. Η μέση ηλικία των ασθενών αυτών ήταν 5,34 έτη (εύρος 0.0-15.9) και η πλειοψηφία ήταν κορίτσια (10/15).

Μεταξύ αυτών των ασθενών, 14 (93%) είχαν μονοσυστηματική μορφή LCH (Single system LCH/SS-LCH) και 1 (7%) είχε πολυσυστηματική μορφή LCH χωρίς συμμετοχή οργάνου κινδύνου (multisystemic without risk organ involvement/MS-RO-).

Η συχνότερη πρώτη εντόπιση ήταν τα οστά (N = 8, 53%) και ακολουθούσαν το δέρμα (N = 5, 33%) και το μεσοθωράκιο (N = 1, 7%). Από τους 8 ασθενείς με SS οστική προσβολή, 6 (75%) είχαν μονοοστική νόσο και 2 (25%) είχαν πολυοστική. Βλάβες με Κίνδυνο στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (CNS-risk) ανευρέθησαν σε 4 ασθενείς (27%) στη διάγνωση. Χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) σύμφωνα με τα πρωτοκόλλα LCH-III και LCH-IV έλαβαν 6/15 (40%) ασθενείς ενώ οι υπόλοιποι ετέθησαν σε τακτική παρακολούθηση σύμφωνα με τις οδηγίες follow-up του πρωτοκόλλου LCH-IV. Υποτροπή νόσου εμφάνισαν 2/44 ασθενείς (13%) οι οποίοι ακολούθησαν πρωτόκολλο χημειοθεραπείας υποτροπής (LCH-IV STRATUM II). Σήμερα σε ΧΜΘ βρίσκεται 1 ασθενής. Τα αποτελέσματα αυτά είναι παρόμοια με το σύνολο των ασθενών.

Στους ασθενείς έλεγχος για cell-Free DNA της μετάλλαξης BRAF V600E στο πλάσμα με τη μέθοδο QX200 droplet digital PCR ήταν θετικός στο 21% των δειγμάτων.

**Υλικό/Μέθοδος:** Συλλέχθηκαν και μελετήθηκαν κλινικά δεδομένα από περιστατικά παιδιών και εφήβων που διαγνώστηκαν με LCH στην Πανεπιστημιακή Ογκολογική Αιματολογική Μονάδα της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κατά το χρονικό διάστημα Σεπτέμβριος 2012-Ιούνιος 2023.



**Συμπεράσματα:** Η μετάλλαξη BRAF V600E στον ιστό των ασθενών με LCH είναι σχετικά συχνή. Η ανίχνευση της δίνει περισσότερες θεραπευτικές επιλογές και μπορεί να συμβάλλει στην καλύτερη παρακολούθηση της νόσου.

## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

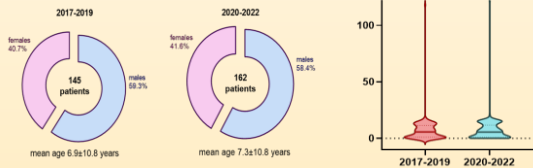
Τα χαρακτηριστικά των θρομβώσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 δεν είναι έως τώρα επαρκώς καθορισμένα. Σκοπός της μελέτης είναι η καταγραφή των παιδιατρικών θρομβώσεων και η σύγκριση των δεδομένων προ και εν μέσω πανδημίας.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

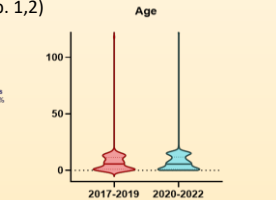
Ο πληθυσμός της μελέτης περιλαμβάνει ασθενείς που διεγνώσθησαν με θρόμβωση, ηλικίας 28 ημερών έως 16 ετών, και παρατέμφθηκαν σε κέντρο αναφοράς για τις παιδιατρικές θρομβώσεις. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν αναδρομικά και οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, **P1 και P2, για τις χρονικές περιόδους 01/01/2017-31/12/2019 και 01/01/2020-31/12/2022 αντίστοιχα**. Νεογνολογικά και ογκολογικά περιστατικά καθώς και ασθενείς με επιτολής φλεβικές θρομβώσεις δεν συμπεριελήφθησαν στην μελέτη. Οι κατηγορικές μεταβλητές αναλύθηκαν με κατανομή συχνότητας και η μεταξύ τους σύγκριση έγινε μέσω  $\chi^2$ -test.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

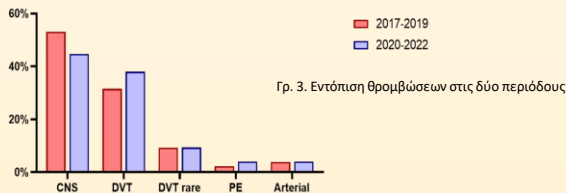
•Συνολικά, **145** ασθενείς (59% άρρενες, μέση ηλικία 6,9±10,8 έτη) καταγράφηκαν την πρώτη περίοδο **P1** και **162** ασθενείς (58% άρρενες, μέση ηλικία 7,3±10,8 έτη) στην περίοδο **P2** (Γρ. 1, 2)



Γρ. 1. Κατανομή φύλου στις δύο περιόδους

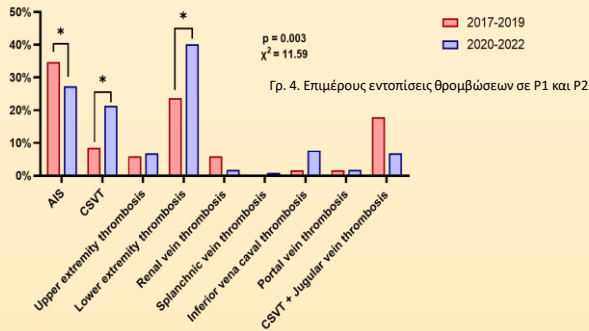


Γρ. 2. Ηλικιακή κατανομή στις δύο περιόδους

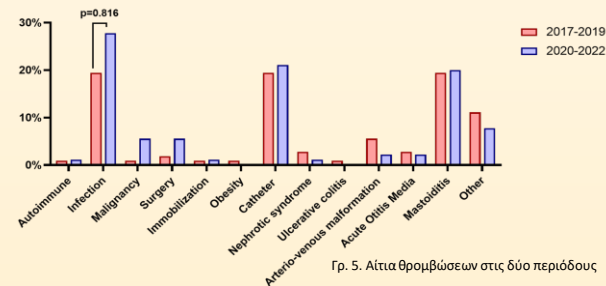


Γρ. 3. Εντόπιση θρομβώσεων στις δύο περιόδους

- ❖ Επιμέρους όμως, στην P2 περίοδο, υπήρξε στατιστικά σημαντική ( $\chi^2 = 11,594$ ,  $p = 0,003$ ) σε σχέση με την P1:
  - > μείωση των αρτηριακών ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων(ΑΙΕΕ) (23,9% έναντι 34,7%)
  - > αύξηση των θρομβώσεων φλεβωδών κόλπων (ΘΦΚ) (18.7% έναντι 8,5%) και
  - > αύξηση των εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων (ΕΦΘ) των κάτω άκρων (35,1% έναντι 23,7%) (Γρ. 4)

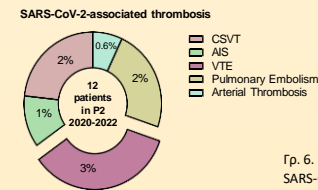


Γρ. 4. Επιμέρους εντοπίσεις θρομβώσεων σε P1 και P2



Γρ. 5. Αίτια θρομβώσεων στις δύο περιόδους

- ❖ SARS-CoV-2 λοίμωξη διαπιστώθηκε σε δώδεκα παιδιά (7% των ασθενών της P2), εκ των οποίων 4 ήταν ΘΦΚ (2%), 2 ΑΙΕΕ (1%), 5 ΕΦΘ (3%), 4 πνευμονικές εμβολές (2%) και 1 αρτηριακή θρόμβωση (0,6 %) (Γρ. 6)



Γρ. 6. Κατανομή θρομβώσεων σχετιζόμενες με SARS-CoV-2

\*Ετεροζυγωτία για τις μεταλλάξεις FVLeiden και FII20210A βρέθηκε στο 8,9% και 5,5% των ασθενών στην P1 και στο 5,7% και 2,3% στην P2 αντίστοιχα (μη στατιστικά σημαντική διαφορά, NS) και ομοζυγωτία για το MTHFR-C776T στο 43,9% στην P1 και 42.2% για την P2 (NS).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, παρατηρήθηκε **μικρή αύξηση στη συχνότητα των θρομβώσεων** στον παιδιατρικό πληθυσμό. Οι **ΘΦΚ αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά** ενώ τα ποσοστά των **ΑΙΕΕ μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά στα παιδιά**. Τέλος, θρομβώσεις σχετιζόμενες με SARS-CoV-2 λοίμωξη επιβεβαιώθηκαν μόνο στο 7% των παιδιών με θρόμβωση κατά την περίοδο της πανδημίας..

❖ Η συχνότερη εντόπιση θρόμβωσης και στις δύο περιόδους ήταν το κεντρικό νευρικό σύστημα (**ΚΝΣ**) (53,1% έναντι 44,7% για P1 και P2 αντίστοιχα), ακολουθούμενη από τις εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις (**ΕΦΘ**) (31,5% έναντι 38%) (Γρ. 3)

❖ Η **φλεγμονή** ήταν η κύρια αιτία θρόμβωσης και στις δύο περιόδους (19,4% και 27,5% αντίστοιχα) ( $p=0,816$ ), Η κατανομή των λοιπών προθρομβωτικών παραγόντων κινδύνου παρέμεινε η ίδια μεταξύ των δύο περιόδων. (Γρ. 5)

# ΝΕΟΓΝΟ ΜΕ ΕΜΒΡΥΚΟ ΥΔΡΩΠΑ ΚΑΙ Β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Π. Δελαπόρτα<sup>1,2</sup>, Χ. Βρεττού<sup>3</sup>, Μ. Ζαντιώτου<sup>1,2</sup>, Ε. Χατζηκαλή<sup>1,2</sup>, Β. Χουλιάρη<sup>1,2</sup>, Ι. Treager-Συνοδινού<sup>3</sup>, Α. Καττάμης<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Α' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, <sup>2</sup>Γ.Ν.Παιδων «Η Αγία Σοφία» Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης ERN-

EuroBloodnet <sup>3</sup>Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ID 151

## ΣΚΟΠΟΣ

Αν και οι παθογόνες παραλλαγές που ευθύνονται για την β-θαλασσαιμία είναι κυρίως σημειακές και εντοπίζονται στο β γονίδιο (*HBB*), υπάρχουν αρκετές αναφορές για σπάνια μεγάλα ελλείμματα στο σύμπλεγμα των β γονιδίων αιμοσφαιρίνης. Ωστόσο οι αναφορές για σύνθετους ετεροζυγώτες για σημειακές παραλλαγές στο *HBB* σε συνδυασμό με μεγάλα ελλείμματα στο σύμπλεγμα των β γονιδίων είναι ελάχιστες. Λόγω της έκφρασης των γονιδίων γ-σφαιρινών κατά την εμβρυϊκή ζωή η τυπική μορφή της β-θαλασσαιμίας δεν παρουσιάζει αιματολογικά προβλήματα κατά τη γέννηση.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Περιγραφή ασθενούς, σύνθετου ετεροζυγώτη σημειακής παραλλαγής στο *HBB* γονίδιο με μεγάλο έλλειμμα >35KB στο σύμπλεγμα των β-γονιδίων που παρουσίασε εμβρυϊκό ύδρωπα. Η μοριακή ανάλυση περιλαμβάνει ανάλυση του *HBB* με αλληλούχηση κατά Sanger και έλεγχο ελλειμμάτων διπλασιασμών στο σύμπλεγμα των β-γονιδίων με MLPA.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το νεογνό παρουσίασε, αμέσως μετά τη γέννηση, έντονη αναπνευστική δυσχέρεια και εικόνα εμβρυϊκού ύδρωπα:

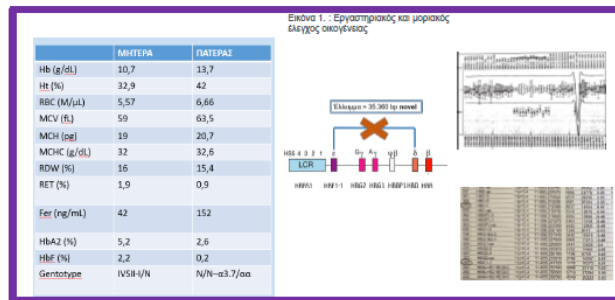
- ✓ Αναιμία
- ✓ μεγαλοκαρδία
- ✓ ηπατοσπληνομεγαλία
- ✓ εμβρυϊκό ασκίτη

Παρέμεινε στη MENN για 2 μήνες λαμβάνοντας μεταγγίσεις με συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (ΣΕΑ), πλάσμα κι αιμοπετάλια.

Λόγω εμμένουσας αδιευκρίνιστης αναιμίας, παρέμεινε εξαρτημένο από μεταγγίσεις και σε συνδυασμό με τον εμβρυϊκό ύδρωπα αγνώστου αιτιολογίας παραπέμπεται στη μονάδα μας σε ηλικία 2 μηνών για έναρξη παρακολούθησης και αντιμετώπισης. Ο ασθενής είναι 9 ετών, εν ζωή και λαμβάνει συστηματικές μεταγγίσεις με ΣΕΑ ανά 16-18 ημέρες.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αποτελεί το πρώτο περιστατικό στη διεθνή βιβλιογραφία εμβρυϊκού ύδρωπα που οφείλεται σε συνδυασμό σύνθετης ετεροζυγωτίας σημειακής παραλλαγής στο *HBB* με μεγάλο έλλειμμα στο σύμπλεγμα των β γονιδίων. Σε περιστατικά εμβρυϊκού ύδρωπα θα πρέπει να αποκλείονται και ελλείμματα στο *HBB*. Η υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία θα πρέπει να διερευνάται και με άλλες μεθόδους για τον αποκλεισμό μεσογονιδιακών συνδρόμων.



Στον αρχικό μοριακό έλεγχο η μητέρα ήταν ετεροζυγώτης για την παραλλαγή *HBB:c.315+1G>A* (IVSII-1 G>A) στο β-γονίδιο, ενώ ο πατέρας ετεροζυγώτης για το έλλειμμα -α<sup>3.7</sup>/αα στο γονίδιο της α-αιμοσφαιρίνης.

> Από τον έλεγχο των γονέων προέκυψε ότι το βρέφος έχει κληρονομήσει την *HBB:c.315+1G>A* από τη μητέρα και το έλλειμμα των >35 kb στο σύμπλεγμα των β-γονιδίων που περιλαμβάνει μέρος του γονιδίου HBD καθώς και τα γονίδια HBBP1, HBG1, HBG2 και HBE από τον πατέρα του (εικόνα 1.)