

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΠΑΧΡΗΣΤΟΥ ΦΩΤΙΟΣ

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ 2013-2014

ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ 3234

**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΥΡΕΤΙΚΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ
ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΑΣ Ή ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

ΒΑΪΑΣ Ν. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ

ΙΑΤΡΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2014

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- ΜΙΡΑΝΤΑ ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ-ΜΕΤΑΞΑ
ΟΜ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΘ
(ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ)
- ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΚΟΝΤΟΠΟΥΛΟΣ
ΟΜ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΘ
- ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΑΡΔΑΡΑΣ
ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΠΘ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- ΜΙΡΑΝΤΑ ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ-ΜΕΤΑΞΑ
ΟΜ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΘ
- ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΚΟΝΤΟΠΟΥΛΟΣ
ΟΜ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΘ
- ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΑΡΔΑΡΑΣ
ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΠΘ
- ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΖΑΦΕΙΡΙΟΥ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΝΑΠΤΥΞΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΘ
- ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΠΑΥΛΟΥ
ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΘ
- ΜΑΡΙΝΑ-ΚΕΛΛΥ ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ
ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΘ
- ΛΟΥΙΖΑ ΑΝΔΡΙΟΠΟΥΛΟΥ-ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΘ

*«Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,
δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμών του συγγραφέα»
(Νόμος 5343/32, αρθρ. 202§2 και ν. 1268/82, αρθρ.50§8)*

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΠΑΙΔΙΟΥ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ-ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΓΑΡΥΦΑΛΛΟΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΤΟΜΕΑ ΥΓΕΙΑΣ ΠΑΙΔΙΟΥ

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΔΡΟΣΟΥ-ΑΓΑΚΙΔΟΥ

Στους γονείς μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ.....	10
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	11

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

1. ΠΥΡΕΤΙΚΟΙ ΣΠΑΣΜΟΙ.....	16
1.1 Εισαγωγή.....	16
1.2 Ορισμοί.....	18
1.3 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	20
1.4 Παράγοντες κινδύνου.....	20
1.5 Γενετική.....	21
1.6 Σύνδρομο γενικευμένης επιληψίας με ΠΣ Plus (Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus – GEFS +).....	23
1.7 Παθογένεια.....	24
1.8 Διαγνωστική προσέγγιση.....	27
1.9 Κίνδυνος υποτροπής.....	31
1.9.1 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το παιδί.....	31
1.9.2 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη νόσο.....	32
1.9.3 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά των σπασμών.....	32
1.10 ΠΣ και επιληψία.....	34
1.11 Θεραπεία-Πρόληψη.....	37

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

2. ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΑ-ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....	39
2.1 Εισαγωγή.....	39
2.2 Ορισμοί.....	40

2.3 Επιδημιολογία.....	42
2.4 Αιτιολογία και παράγοντες κινδύνου σε βρέφη και παιδιά.....	43
2.5 Κλινική εικόνα.....	44
2.6 Διάγνωση.....	45
2.7 Θεραπεία.....	53
2.8 Φυσιολογία του σιδήρου.....	54
2.9 Ρόλος του σιδήρου στον οργανισμό.....	60
2.9.1 Γενικά.....	60
2.9.2 Ο ρόλος του σιδήρου στο ΚΝΣ.....	60
2.9.3 Ο ρόλος του σιδήρου στο ανοσοποιητικό σύστημα.....	65

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

3. Συσχέτιση ΠΣ με την υπαρξη σιδηροπενίας ή σιδηροπενικής αναιμίας. Ανασκόπηση σχετικής βιβλιογραφίας.....	66
---	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	71
-------------------------	----

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΥΛΙΚΟ.....	73
------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΜΕΘΟΔΟΙ.....	76
--------------	----

6.1 Μέτρηση αιματολογικών παραμέτρων.....	76
6.2 Μέτρηση σιδήρου ορού, ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας (TIBC) και υπολογισμός κορεσμού τρανσφερρίνης (satTf).....	76
6.3 Μέτρηση φερριτίνης ορού.....	77
6.4 Μέτρηση διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης ορού (sTfR).....	77

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	78
-------------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	79
-------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9^ο

ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	93
---------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10^ο

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	100
-------------------	-----

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	102
---------------	-----

ABSTRACT.....	104
---------------	-----

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	106
-------------------	-----

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

AAP: Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (American Academy of Pediatrics)

ΑΕΦ: Αιματοεγκεφαλικός φραγμός

ΑΠΘ: Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

COX₂: Κυκλοοξυγενάση 2

ΔΕΚ: Δικτυοερυθροκύτταρα

ENY: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

GABA: γ-αμινοβουτυρικό οξύ

ΗΕΓ: Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

IL-1β: Ιντερλευκίνη 1β

IL-1ra: Ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1

IL-2: Ιντερλευκίνη 2

IL-6: Ιντερλευκίνη 6

IL-8: Ιντερλευκίνη 8

IL-10: Ιντερλευκίνη 10

ILEA: Διεθνής Επιτροπή για την Επιληψία (International League Against Epilepsy)

INF-α: Ιντερφερόνη α

ΚΝΣ: Κεντρικό νευρικό σύστημα

ΜΑΟ: Μονοαμινοξειδάση

ΜΚΣ: Μέση κροταφική σκλήρυνση

NIH: Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (National Institute of Health)

ΟΝΠ: Οσφυονωτιαία παρακέντηση

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΠΣ: Πυρετικοί σπασμοί

TNF-α: Tumor Necrosis Factor-α

TNF-γ: Tumor Necrosis Factor-γ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι Πυρετικοί Σπασμοί (ΠΣ) αποτελούν το συχνότερο τύπο σπασμών και αφορούν το 2-5% του παιδικού πληθυσμού. Βάσει της σύγχρονης βιβλιογραφικής πληροφόρησης οι παράγοντες κινδύνου των ΠΣ ποικίλλουν και ως πιθανοί έχουν αναφερθεί, μεταξύ άλλων, το θετικό οικογενειακό ιστορικό, περιγεννητικοί παράγοντες, όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ κατά την κύηση από τη μητέρα, η προωρότητα και τα πολλαπλά εμπύρετα επεισόδια. Επίσης, και γενετικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία των ΠΣ. Τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει να μελετάται η πιθανή συσχέτιση της έλλειψης σιδήρου με την πρόκληση ΠΣ. Ο σίδηρος, από βιολογικής άποψης, είναι ένα πολύ σημαντικό ιχνοστοιχείο για τον ανθρώπινο οργανισμό, διότι αποτελεί απαραίτητο δομικό και λειτουργικό στοιχείο σειράς πρωτεϊνών και ενζύμων παίζοντας, γενικά, βασικό ρόλο στο μεταβολισμό και πολλαπλασιασμό των κυττάρων, καθώς, και στη σύνθεση του DNA. Ειδικότερα, στο νευρικό σύστημα ο σίδηρος συμμετέχει στο μεταβολισμό διαφόρων νευροδιαβιβαστών, στη διαδικασία της μυελίνωσης και στην παραγωγή ενέργειας του εγκεφάλου. Η σιδηροπενία, που εκδηλώνεται, συχνά κατά το 2^ο-3^ο έτος της ζωής, έχει συσχετισθεί, μεταξύ των άλλων, με διαταραχές της συμπεριφοράς και της ανάπτυξης. Το γεγονός ότι ο σίδηρος ενέχεται σε πολλές και διαφορετικές λειτουργίες του νευρικού συστήματος έχει οδηγήσει στη σκέψη ότι το ιχνοστοιχείο αυτό, ίσως, παίζει κάποιο ρόλο και στην πρόκληση ΠΣ. Δεδομένου, όμως, ότι η βιβλιογραφία που αφορά στη συσχέτιση της σιδηροπενίας με την πρόκληση πυρετικών σπασμών παρουσιάζει αντικρουόμενες, έως τώρα, απόψεις και επειδή τόσο η έλλειψη σιδήρου, όσο και οι ΠΣ είναι αντικείμενα εξαιρετικού ενδιαφέροντος, η διερεύνηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ τους παρουσιάζει πρακτικό ενδιαφέρον.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή χωρίζεται αδρά σε δύο μέρη:

- α) στο **γενικό μέρος**, όπου εκτίθενται γενικές γνώσεις σχετικά με τα αντικείμενα της συγκεκριμένης εργασίας (πυρετικοί σπασμοί, αναιμία, σιδηροπενία, σιδηροπενική αναιμία), ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη συσχέτιση σιδηροπενίας και την πρόκληση ΠΣ και, τέλος, ο σκοπός της παρούσας μελέτης και
- β) στο **ειδικό μέρος**, όπου περιλαμβάνεται το υλικό, η μεθοδολογία, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση αυτών και τα γενικά συμπεράσματα της μελέτης. Ακολουθεί περίληψη στα ελληνικά και στα αγγλικά και, τέλος, η βιβλιογραφία που έχει χρησιμοποιηθεί.

Η συγκέντρωση του δείγματος (παιδιά με πυρετικούς σπασμούς και οι κατά ηλικία και φύλο εξομοιωμένοι μάρτυρές τους) πραγματοποιήθηκε στην Α' Παιδιατρική Κλινική του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ) (Γ. Ν. Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκης) υπό τη διεύθυνση, αρχικά, της καθηγήτριας κ. Μιράντας Αθανασίου-Μεταξά και, στη συνέχεια, του καθηγητή κ. Φώτιου Παπαχρήστου.

Ο εργαστηριακός έλεγχος των διαφόρων αιματολογικών παραμέτρων (γενική αίματος), της φερριτίνης και των διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης έγινε στο Εργαστήριο της Α' Παιδιατρικής Κλινικής ΑΠΘ. Ο εργαστηριακός έλεγχος των βιοχημικών παραμέτρων (σίδηρος ορού, TIBC) έγινε στο Βιοχημικό Τμήμα του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Γ. Ν. Ιπποκράτειου Θεσσαλονίκης.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να αναφερθώ με ευγνωμοσύνη σε όλους όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της εργασίας και συγκεκριμένα να ευχαριστήσω:

- Την ομότιμη καθηγήτρια Παιδιατρικής-Αιματολογίας του ΑΠΘ κ. Μιράντα Αθανασίου-Μεταξά αρχικά για την ανάθεση της εργασίας αυτής και, κυρίως, διότι ως επιβλέπουσα με τη διαρκή ενθάρρυνσή της, την πολυετή ιατρική της εμπειρία και τις πραγματικά πολύτιμες συμβουλές της συνετέλεσε ουσιαστικά στη μεθόδευση και ολοκλήρωση της διατριβής. Με ιδιαίτερη συγκίνηση και ευγνωμοσύνη την ευχαριστώ.
- Τον ομότιμο καθηγητή Παιδιατρικής Νευρολογίας του ΑΠΘ κ. Ελευθέριο Κοντόπουλο, ο οποίος ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής έδειξε αμέριστο ενδιαφέρον και βοήθησε με εύστοχες υποδείξεις στην αρτιότερη ολοκλήρωση της εργασίας. Μα πάνω από όλα, θα ήθελα να τον ευχαριστήσω, διότι υπήρξε για μένα Δάσκαλος ιατρικής και αγάπης προς τον άνθρωπο.
- Τον αναπληρωτή καθηγητή Αναπτυξιακής και Κοινωνικής Παιδιατρικής ΑΠΘ κ. Παναγιώτη Καρδαρά, του οποίου η συμβολή ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής υπήρξε συνεχής και ανεκτίμητη.
- Τον καθηγητή Παιδιατρικής Νευρολογίας-Αναπτυξιολογίας ΑΠΘ και διευθυντή του Αναπτυξιακού Κέντρου «Α. Φωκάς» κ. Δημήτριο Ζαφειρίου, ο οποίος παρείχε εξαιρετικές συμβουλές, πρακτικές ιδέες και λύσεις, καθώς, και ηθική συμπαράσταση από τη αφετηρία έως το τέλος της όλης μακράς προσπάθειας.
- Το βιολόγο κ. Αντώνιο Παπαστεργιόπουλο για την προθυμία του να βοηθήσει στην εκμάθηση της μεθόδου προσδιορισμού των διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης.
- Την επίκουρο καθηγήτρια Παιδιατρικής ΑΠΘ κ. Ευθυμία Βαργιάμη που βοήθησε σημαντικά στη συγκέντρωση του δείγματος της μελέτης.

- Τους συναδέλφους ιατρούς της Α' Παιδιατρικής Κλινικής, και, ιδίως, την κ. Πηνελόπη Δραγούμη, που με δέχτηκαν φιλικά στην κλινική και συνεργάστηκαν μαζί μου και, επίσης, το συνάδελφο καρδιολόγο και φίλο κ. Δημήτριο Κωνσταντίνου που με βοήθησε με χρήσιμες οδηγίες και πρακτικές συμβουλές σε πολλά σημεία της όλης προσπάθειας.
- Τη μαθηματικό κ. Ελένη Καλαμάρα για τη βοήθειά της στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης.
- Τέλος, θα αποτελούσε μέγιστη παράλειψη εκ μέρους μου η απουσία έκφρασης ειλικρινούς ευγνωμοσύνης προς τους όλους τους μικρούς ασθενείς, και τους γονείς τους, που συμμετείχαν στη μελέτη, χωρίς τη συνδρομή των οποίων τίποτα δε θα είχε τελικά επιτευχθεί.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

1. ΠΥΡΕΤΙΚΟΙ ΣΠΑΣΜΟΙ

1.1 Εισαγωγή

Οι Πυρετικοί Σπασμοί (ΠΣ) είναι γνωστοί από την αρχαιότητα. Πρώτη αναφορά στη νοσολογική αυτήν οντότητα γίνεται από τον Ιπποκράτη (5^{ος} αιώνας π. Χ.) στο έργο *«Προγνωστικόν, 24»*, όπου γράφεται: «Τοίσι δε παιδίοισι σπασμοί γίνονται, ήν ο πυρετός οξύς ή, και η γαστήρ μη διαχωρή, και αγρυπνέωσι τε και εκπλαγέωσι, και κλαυθυρίζωσι, και το χρώμα μεταβάλλωσι, και χλωρόν ή πελιόν ή ερυθρόν ίσχωσιν. Γίνεται δε ταύτα εξ ετοιμοτάτου μεν τοίσι παιδίοισι τοίσι νεωτάτοισιν ες τα επτά έτεα. Τα δε πρεσβύτερα των παιδίων και οι άνδρες ουκ έτι εν τοίσι πυρετοίσιν υπό των σπασμών αλίσκονται, ήν μη τι των σημείων προσγένηται των ισχυροτάτων τε και κακίστων, οία περ εν τήσι φρενίτισι γίνεται». Αναφέρεται, δηλαδή, ότι μέχρι την ηλικία των επτά ετών οι σπασμοί με υψηλό πυρετό είναι συχνοί, χωρίς όμως βλάβη της υγείας του παιδιού, ενώ τα μεγαλύτερα παιδιά και οι ενήλικες δεν εμφανίζουν σπασμούς κατά τη διάρκεια εμπυρέτου, εκτός από τις καταστάσεις εκείνες που χαρακτηρίζουν τις «φρενίτιδες», δηλαδή τις μηνιγγίτιδες. Ανάλογη αναφορά γίνεται και στο έργο: *«Επιδημιών το Πρώτον 4»*, όπου αναφέρεται ότι στην παιδική ηλικία εκδηλώνονται σπασμοί χωρίς, όμως, δυσάρεστα επακόλουθα, εκτός και αν προϋπάρχει κάποια σοβαρή βλάβη από άλλη αιτία: «Σπασμοί δε πουλλοίσι, μάλλον δε παιδίοισιν, εξ αρχής. Και επύρεσσον, και επί πυρετοίσιν εγίνοντο σπασμοί. Χρόνια μεν τοίσι πλείστοισι τουτέων, αβλαβέα δε, ει μη τοίσι και εκ των άλλων πάντων ολεθρίως έχουσιν». Επίσης, και στο έργο *«Κωακαί προγνώσεις 350, 351»*, τονίζεται ότι αν και η εκδήλωση σπασμών επί πυρετού είναι ολέθριο συμβάν, το γεγονός αυτό έχει μικρή σημασία στα παιδιά και οι άνθρωποι άνω των επτά ετών, σπανίως, εμφανίζουν σπασμούς κατά τη διάρκεια πυρετού: «Σπασμός επί πυρετώ γενόμενος, ολέθριον, ήκιστα δε παιδίοισιν. Οι πρεσβύτεροι επτά ετέων εν πυρετώ ουχ αλίσκονται υπό σπασμού. Ει δε μη, ολέθριον» (1).

Στη σύγχρονη βιβλιογραφία, οι ΠΣ αναγνωρίστηκαν ως ξεχωριστή κλινική οντότητα μόλις το 1980 (2). Αποτελούν τον πιο συχνό τύπο σπασμών και συμβαίνουν στο 2-5% των παιδιών του δυτικού κόσμου (3). Εμφανίζονται, συνήθως, σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών-3 ετών, αλλά η συχνότητά τους κορυφώνεται στην ηλικία των 18 μηνών (4). Πρόκειται για πάθηση που, συνήθως, στην πρώτη εκδήλωση τρομάζει έντονα τους γονείς,

πολλοί από τους οποίους νομίζουν ότι κατά τη διάρκεια των σπασμών το παιδί τους πεθαίνει (5)(6), αλλά είναι, σε γενικές γραμμές, μια καλοήθης κατάσταση και έχει αποτελέσει εδώ και πολλά χρόνια αντικείμενο μελέτης μεγάλου κλινικού και εργαστηριακού ενδιαφέροντος.

1.2 Ορισμοί

Πυρετικοί σπασμοί (ΠΣ) ορίζονται εκείνοι οι σπασμοί που εμφανίζονται κατά τη βρεφική ή παιδική ηλικία, που συμβαίνουν, συνήθως, μεταξύ **3 μηνών – 5 ετών** με την ευκαιρία ενός εμπύρετου, αλλά χωρίς να υπάρχει ενδοκράνια λοίμωξη ή άλλη σαφής αιτία σπασμών (Ομοφωνία Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας, Consensus of National Institute of Health – NIH, 1980) (7). Το 1993 η Διεθνής Επιτροπή για την Επιληψία (International League Against Epilepsy-ILEA) διατύπωσε τον ακόλουθο τροποποιημένο ορισμό: «ΠΣ ορίζονται οι σπασμοί που συμβαίνουν **μετά τον 1^ο μήνα** ζωής, σχετίζονται με εμπύρετη νόσο, χωρίς λοίμωξη ΚΝΣ, χωρίς ιστορικό νεογνικών ή απύρετων σπασμών και χωρίς άλλα σημεία που να υποδηλώνουν συμπτωματικά αίτια» (8). Οι δυο παραπάνω ορισμοί, ουσιαστικά, διαφέρουν μόνο στο κατώτατο όριο ηλικίας. Κανένας από τους παραπάνω ορισμούς, ωστόσο, δε διευκρινίζει το ύψος της θερμοκρασίας που θα ορίσει ως «πυρετό». Το ελάχιστο όριο ανόδου της θερμοκρασίας, ώστε να χαρακτηριστεί ως «πυρετός» έχει κατά καιρούς τροποποιηθεί και ποικίλλει ανάλογα με τις μεθόδους μέτρησης και τις διάφορες επιστημονικές κοινότητες. Προς το παρόν, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (American Academy of Pediatrics-AAP) θεωρεί πυρετό οποιαδήποτε άνοδο της θερμοκρασίας $> 38^{\circ}\text{C}$ (9)(10).

Οι ΠΣ τυπικά διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: α) απλούς και β) σύνθετους ή επιπλεγμένους (11) (Πίνακας 1). **Απλοί** ονομάζονται όταν είναι σύντομοι (έχουν διάρκεια <15 λεπτών), είναι γενικευμένοι, συμβαίνουν μία φορά μόνο κατά τη διάρκεια της ίδιας εμπύρετου νόσου, σε ένα νευρολογικώς φυσιολογικό παιδί, χωρίς να εγκαταλείπεται, μετακριτικά, οποιοδήποτε νευρολογικό υπόλειμμα. **Σύνθετοι (ή επιπλεγμένοι)** καλούνται όταν έχουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: διαρκούν >15 λεπτά, έχουν εστιακό χαρακτήρα (στην έναρξη ή κατά την εξέλιξη του επεισοδίου), περιλαμβάνουν περισσότερα από ένα επεισόδια, κατά τη διάρκεια της ίδιας εμπύρετου νόσου, και σχετίζονται με μετακριτική νευρολογική ανωμαλία (συνήθως με μετακριτική πάρεση Todd). ΠΣ ή πολλαπλά επεισόδια ΠΣ, χωρίς να ανακτάται ενδιάμεσά τους το επίπεδο συνείδησης, που διαρκούν >30 λεπτά ορίζονται ως **Εμπύρετη Επιληπτική Κατάσταση (Febrile Status Epilepticus-FSE)** (8)(12).

Οι απλοί ΠΣ αφορούν το 70-75% του συνόλου των ΠΣ (13), ενώ οι σύνθετοι το 9-35% (11) και η Εμπύρετη Επιληπτική Κατάσταση, μόλις το 5% (14).

<u>Απλοί ΠΣ</u>	α) διάρκεια <15 λεπτά β) γενικευμένοι γ) μία φορά στο ίδιο εμπύρετο επεισόδιο δ) χωρίς μετακριτικό υπόλειμμα ε) νευρολογικώς φυσιολογικό παιδί
<u>Σύνθετοι ή Επιπλεγμένοι ΠΣ</u>	α) διάρκεια >15 λεπτά β) εστιακός χαρακτήρας γ)υποτροπή στο ίδιο εμπύρετο επεισόδιο δ) με μετακριτικό υπόλειμμα (ένα ή συνδυασμός των παραπάνω στοιχείων)

Πίνακας 1: Ταξινόμηση των ΠΣ

1.3 Επιδημιολογικά στοιχεία

Η συχνότητα των ΠΣ κυμαίνεται στο 2-5% των παιδιών του δυτικού κόσμου (3). Στην Ιαπωνία εκδηλώνονται στο 9-10% των παιδιών (5) και στη Γουάμ των νήσων Mariana στον Ειρηνικό Ωκεανό έχουν αναφερθεί ποσοστά έως και 14% (15). Αυτά τα υψηλότερα ποσοστά, ίσως, μπορεί να ερμηνευθούν από το γεγονός ότι στις αναπτυσσόμενες-τροπικές χώρες, λόγω του χαμηλότερου κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου, ο κίνδυνος μετάδοσης εμπύρετων λοιμώξεων είναι μεγαλύτερος (5). Σε ό,τι αφορά τη γεωγραφική κατανομή, ίσως όμως, να ενέχονται και ορισμένοι γενετικοί παράγοντες (16).

Οι ΠΣ εκδηλώνονται, συνήθως, σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών-5 ετών, αλλά η πλειονότητά τους συμβαίνει σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών-3 ετών, με κορύφωση την ηλικία των 18 μηνών. Η έναρξη των ΠΣ μετά την ηλικία των 6 ετών είναι ασυνήθης, αλλά δεν αποκλείεται (11). Οι ΠΣ παρουσιάζουν υποτροπή στο ένα τρίτο των ασθενών (17). Όσον αφορά τη συχνότητα των ΠΣ μεταξύ των δύο φύλων φαίνεται ότι υπάρχει σχέση αγοριών-κοριτσιών 1,1:1 έως 2:1 (5)(18).

1.4 Παράγοντες κινδύνου

Οι ΠΣ έχουν αποτελέσει αντικείμενο μελέτης μεγάλου ενδιαφέροντος τις τελευταίες δεκαετίες και υπάρχει, πλέον, εκτενής βιβλιογραφία σχετικά με τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου για την πρόκλησή τους.

Γενικά, τουλάχιστον το 50% των παιδιών που εκδηλώνουν ΠΣ δεν έχουν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου (11), ωστόσο, ως πιθανοί έχουν αναφερθεί: το θετικό οικογενειακό ιστορικό για πυρετικούς ή απύρετους σπασμούς, το κάπνισμα (19) ή η κατανάλωση αλκοόλ από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης (20), η εκλαμψία-προεκλαμψία (21), η προωρότητα (22), η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης (23), η περιγεννητική έκθεση σε αντιρετροϊκά φάρμακα (24), τα πολλαπλά εμπύρετα επεισόδια (25), ο εμβολιασμός με MMR (26) ή με DTP (27), η λοίμωξη από ερπητοϊό τύπου 6 (28), από ερπητοϊό τύπου 7 (29), από αδενοϊό, από μεταπνευμονοϊό (30), από ιό parainfluenza, καθώς, και από τον ιό της γρίπης τύπου A (31)(32). Επίσης, για την πρόκληση ΠΣ έχει μελετηθεί και η έλλειψη βιταμίνης B₆, καθώς και ορισμένων ηλεκτρολυτών και ιχνοστοιχείων, όπως, ψευδαργύρου (33)(34), σεληνίου (35), γαλλίου, στροντίου,

ασβεστίου, μαγνησίου, καλίου (36) και του σιδήρου (37). Ειδικά για το ρόλο του σιδήρου στην πρόκληση ΠΣ, τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα καταλήγουν μέχρι σήμερα σε μεικτά συμπεράσματα και φαίνεται να υπάρχει επί του παρόντος ενεργά έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον παγκοσμίως.

1.5 Γενετική

Οι ΠΣ σε ορισμένες περιπτώσεις είναι οικογενείς και σε άλλες σποραδικοί, πράγμα που υποδηλώνει ότι συμμετέχουν τόσο γενετικοί, όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες στην παθογένειά τους. Οι περισσότερες γενετικές μελέτες αναδεικνύουν κληρονομική μεταβίβαση με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα με ατελή διεισδυτικότητα (38) και ποικίλη έκφραση πολυγονιδιακού τύπου (39).

Γενετικές μελέτες έχουν αναδείξει, προς το παρόν, τουλάχιστον εννέα περιοχές του γονιδιώματος (geneti loci) που, ίσως, σχετίζονται με την πρόκληση ΠΣ, επιβεβαιώνοντας έτσι τη γενετική ετερογένεια των ΠΣ (Πίνακας 2). Αυτές οι περιοχές του γονιδιώματος έχουν ονομαστεί ως: FEB1 στο 8q13-q21 (40), FEB2 στο 19p13.3 (41), FEB3 στο 2q23-q24 (42), FEB4 στο 5q14-q15 (43), FEB5 στο 6q22-q24 (44), FEB6 στο 18p11 (45), FEB7 στο 21q22 (46), FEB8 στο 5q31.1-q33.1 (47) και FEB9 στο 3p24.2-p23 (48). Η μελλοντική χαρτογράφηση συγκεκριμένων γονιδίων υπεύθυνων για τους ΠΣ θα ανοίξει νέους ορίζοντες στην πρόληψη και τη θεραπεία των ΠΣ.

Θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΠΣ ανευρίσκεται στο 25-40% των ασθενών (49). Ο κίνδυνος εκδήλωσης ΠΣ διπλασιάζεται σε εκείνα τα παιδιά των οποίων και οι δύο γονείς τους είχαν θετικό ιστορικό για ΠΣ (50). Επίσης, μελέτες σε διδύμους έχουν αποδείξει ότι οι γενετικοί παράγοντες παίζουν, πράγματι, ρόλο στην παθογένεια των ΠΣ (39). Οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι φαίνεται να εκδηλώνουν πιο συχνά ΠΣ από ό,τι οι διζυγωτικοί (11).

Περιοχή του γονιδιώματος	Χρωμοσωμική θέση (locus)	Ερευνητής, έτος	Χώρα
FEB1	8q13-21	Wallace, 1996	Αυστραλία
FEB2	19p13.3	Johnson, 1998	ΗΠΑ
FEB3	2q23-24	Peiffer, 1999	ΗΠΑ
FEB4	5q14-15	Nakayama, 2000	Ιαπωνία
FEB5	6q22-24	Nabbout, 2002	Γαλλία
FEB6	18p11	Nakayama, 2004	Ιαπωνία
FEB7	21q22	Hedera, 2006	ΗΠΑ
FEB8	5q31.1-33.1	Audenaert, 2006	Βέλγιο
FEB9	3p24.2-23	Nabbout, 2007	Γαλλία

Πίνακας 2: Περιοχές του γονιδιώματος που σχετίζονται με πρόκληση ΠΣ

1.6 Σύνδρομο Γενικευμένης Επιληψίας με ΠΣ plus (Generalized Epilepsy Febrile Seizures plus – GEFS+)

Ο Scheffer και ο Berkovic περιέγραψαν για πρώτη φορά το 1997 το συγκεκριμένο σύνδρομο (51). Πρόκειται για ένα οικογενές επιληπτικό σύνδρομο, στο οποίο, τουλάχιστον, δύο μέλη της ίδιας οικογένειας έχουν φαινότυπο συμβατό με το GEFS+. Μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατή χαρακτήρα (52). Η ιδιαιτερότητα του συγκεκριμένου συνδρόμου είναι το ευρύτατο φάσμα του κλινικού του φαινοτύπου (Πίνακας 3). Η πιο ήπια και συχνή μορφή (75%) είναι οι τυπικοί ΠΣ. Δεύτεροι σε συχνότητα είναι οι ΠΣ+ που παρατείνονται πέραν της ηλικίας των 5 ετών ή/και εκδηλώνονται και απύρετοι σπασμοί. Το σύνδρομο Dravet είναι η πιο βαριά μορφή του GEFS+ (53). Η ηλικία έναρξης των επιληπτικών κρίσεων ποικίλλει, ακόμα και σε μέλη της ίδιας οικογένειας, από τους πρώτους 6 μήνες μέχρι την πρώτη παιδική ηλικία. Κλινικά, υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ διαφορετικών οικογενειών, αλλά ακόμα και μέσα στην ίδια οικογένεια, όσον αφορά τους τύπους, τη συχνότητα των κρίσεων, τη βαρύτητα και την τελική πρόγνωση.

Το συγκεκριμένο σύνδρομο είναι μια καθαρά γενετική διαταραχή με μεγάλη ετερογένεια και οφείλεται σε δομικές μεταβολές των διαύλων νατρίου (Na^+) και GABA–A. Αρχικά, το 1998 αναγνωρίστηκε υπεύθυνο γονίδιο στο χρωμόσωμα 19q (54). Συγκεκριμένα, εντοπίστηκε μετάλλαξη στο γονίδιο SCN1B (Sodium Channel Subunit 1 B), το οποίο κωδικοποιεί τη β_1 -υπομονάδα των διαύλων Na^+ στους νευρώνες. Το 2000 υποστηρίχθηκε η ύπαρξη μετάλλαξης στο χρωμόσωμα 2 (περιοχή 2q21-q33) που αφορά πάλι τη β_1 -υπομονάδα των διαύλων Na^+ (55). Το ίδιο έτος βρέθηκε, επίσης, μετάλλαξη σε γονίδιο που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 5q (56) και δύο μεταλλάξεις στο γονίδιο SCN1A (Sodium Channel Subunit 1A) (57). Το 2001 εντοπίστηκαν τρεις διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο SCN1A (58). Πρόσφατες μελέτες εντόπισαν μεταλλάξεις υπεύθυνες για GEFS+ στην περιοχή που κωδικοποιεί τη GABRG2 (GABA Receptor Subunit γ_2) (59), καθώς και τη GABRD (GABA Receptor Subunit δ) (60).

1. Πυρετικοί Σπασμοί
2. Πυρετικοί Σπασμοί Plus (μετά την ηλικία των 5 ετών)
3. Πυρετικοί Σπασμοί Plus και αφαιρέσεις
4. Πυρετικοί Σπασμοί Plus και μυοκλονίες
5. Πυρετικοί Σπασμοί Plus και ατονικοί σπασμοί
6. Μυοκλονική-αστατική

Πίνακας 3: Το φαινοτυπικό φάσμα του Συνδρόμου Γενικευμένης Επιληψίας με Πυρετικούς Σπασμούς Plus (GEFS+)

1.7 Παθογένεια

Έως σήμερα η ακριβής παθοφυσιολογία των ΠΣ παραμένει άγνωστη, γενικά όμως, είναι ευρύτερα αποδεκτό ότι οι ΠΣ είναι μια αντίδραση του ανώριμου παιδικού εγκεφάλου στον πυρετό.

Ο πυρετός αποτελεί μια πολύπλοκη φυσιολογική αντίδραση στη νόσο, κατά την οποία ενεργοποιείται μια πληθώρα ανοσολογικών και ενδοκρινικών μηχανισμών που καταλήγει στην άνοδο της θερμοκρασίας του σώματος. Στη διαδικασία αυτή το πρόσθιο τμήμα του υποθαλάμου κατέχει κύριο ρόλο, ελέγχοντας τους θερμορρυθμιστικούς μηχανισμούς που εξισώνουν την παραγωγή με την απώλεια θερμότητας. Όταν εισέρχονται στον οργανισμό εξωγενή πυρετογόνα, όπως λοιμώδεις παράγοντες, επιφέρουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως IL-1 β (ιντερλευκίνη 1 β), IL-6 (ιντερλευκίνη 6), INF- α (ιντερφερόνη α), TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α), οι οποίες εισέρχονται στην κυκλοφορία, φθάνουν στον υποθάλαμο και διεγείρουν την απελευθέρωση προσταγλανδινών. Τη δράση των πυρετογόνων κυτοκινών μπορούν να ανταγωνιστούν άλλες κυτοκίνες, όπως, η IL-10 (ιντερλευκίνη 10, ενδογενές αντιπυρετικό) και ουσίες, όπως, τα γλυκοκορτικοειδή. Οι περιφερικά παραγόμενες κυτοκίνες φθάνουν στο ΚΝΣ (Κεντρικό Νευρικό Σύστημα) διαπερνώντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό

(ΑΕΦ). Κυτοκίνες, όμως, παράγονται και τοπικά, εντός του ΚΝΣ (61)(62). Στην περιφέρεια η IL-1β και ο TNF-α προάγουν την παραγωγή της IL-6, του βασικού ενδογενούς πυρετογόνου (63). Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες διεγείρουν, επίσης, την κεντρική παραγωγή του ενζύμου κυκλοοξυγενάση (COX₂) και, συνεπώς, την παραγωγή προσταγλανδινών της Ε σειράς (PGE). Αυτές οι προσταγλανδίνες ενεργοποιούν τους θερμορρυθμιστικούς νευρώνες του προσθίου υποθαλάμου να αυξήσουν τη θερμοκρασία του σώματος. Οι περιφερικές κυτοκίνες μπορούν να ενεργοποιήσουν τον εγκέφαλο και μέσω της πνευμονογαστρικής οδού με νευροδιαβιβαστές όπως: νορ-αδρεναλίνη, ακετυλοχολίνη και ενδορφίνες.

Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για τον τρόπο με τον οποίο ο πυρετός δύναται να οδηγήσει στην πρόκληση σπασμών. Παρακάτω παρατίθενται προτεινόμενοι μηχανισμοί:

α) Η άνοδος της θερμοκρασίας του εγκεφάλου από μόνη της τροποποιεί κάποιες νευρωνικές λειτουργίες, που σχετίζονται με θερμοευαίσθητους διαύλους ιόντων (64).

β) Το γεγονός ότι οι σπασμοί είναι σε ορισμένες περιπτώσεις οικογενείς υποδηλώνει τη συμμετοχή γενετικών παραγόντων. Διάφορα γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ΠΣ, συμπεριλαμβανομένων αυτών που κωδικοποιούν διαύλους νατρίου (Na⁺) (57), υποδοχείς GABA-A (47) και ιντερλευκίνες (65). Το γεγονός ότι ο ουδός της θερμοκρασίας πρόκλησης ΠΣ διαφέρει ανάμεσα στα πειραματόζωα υποδηλώνει ότι το γενετικό υπόστρωμα, ίσως, επηρεάζει την ευπάθεια εκδήλωσης ΠΣ (66).

γ) Ο πυρετός προκαλεί την έκκριση και κυκλοφορία κυτοκινών στην περιφέρεια, αλλά και κεντρικά, εντός του ΚΝΣ (67). Η παραγωγή κυτοκινών φαίνεται να παίζει ρόλο στην παθογένεια των σπασμών (68). Η πυρετογόνος IL-1β συμμετέχει στην πρόκληση πυρετού, άλλα και αντιστρόφως, ο πυρετός οδηγεί στη σύνθεση αυτής στον ιππόκαμπο (66). Μελέτες έχουν δείξει ότι η IL-1β αυξάνει τη νευρωνική διεγερσιμότητα, μέσω του γλουταμικού (διεγερτικό σύστημα) και του GABA (μέσω αναστολής του ανασταλτικού συστήματος) (69), συγκεκριμένα αυξάνοντας τη διέγερση και ελαττώνοντας την αναστολή, αντιστοίχως (70). Σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των ΠΣ φαίνεται να παίζει και ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 (IL-1ra) (69) καθώς και οι TNF-α, IL-1a, IL-6 (65)(70).

δ) Σχετικά πρόσφατη μελέτη σε πειραματόζωα έδειξε ότι η υπερθερμία οδηγεί σε αναπνευστική αλκάλωση, η οποία διεγείρει τους νευρώνες και ελαττώνει τον επιληπτικό ουδό (71). Ο πυρετός προάγει την αύξηση του αριθμού των αναπνοών (θερμική ταχύπνοια), έχοντας ως στόχο την ελάττωση της θερμοκρασίας του σώματος (72). Η

ταχύπνοια αυτή οδηγεί σε πτώση του διοξειδίου του άνθρακα (CO_2) και αναπνευστική αλκάλωση, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε επιληπτόμορφη δραστηριότητα (73). Αυτό το μοντέλο πρόκλησης ΠΣ έχει επιβεβαιωθεί σε πειραματικό (προκλινικό) επίπεδο μόνο, αλλά πρακτικά παραμένει ένα αμφιλεγόμενο μοντέλο πρόκλησης ΠΣ και αυτό, διότι στην κλινική πράξη καταστάσεις που συνοδεύονται από αλκάλωση (όπως παρατεταμένης διάρκειας κλάμα ή πυλωρική στένωση), δεν έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση σπασμών (74)(75).

1.8 Διαγνωστική προσέγγιση

Η διάγνωση των ΠΣ βασίζεται, κυρίως, στη λήψη ιστορικού και στη φυσική εξέταση (Διάγραμμα 1). Στόχος της εκτίμησης του παιδιού με ΠΣ είναι η ανεύρεση της εστίας του εμπυρέτου και η διερεύνηση πιθανών άλλων αιτίων, που ενδεχομένως να ευθύνονται για την πρόκληση σπασμών εκτός από τον πυρετό, όπως η λοίμωξη του ΚΝΣ ή κάποια σοβαρή ηλεκτρολυτική διαταραχή.

Παιδιά με απλούς ΠΣ, χωρίς υπόνοια σοβαρής υποκείμενης νόσου, μεγαλύτερα από 18 μηνών και που δεν είναι υπό αντιβιοτική αγωγή, δε χρειάζεται να εισαχθούν στο νοσοκομείο για περαιτέρω θεραπεία ή διερεύνηση. Αυτό προϋποθέτει ότι μετά το επεισόδιο έχει αποκατασταθεί πλήρως το επίπεδο συνείδησης, υπάρχει εύκολη πρόσβαση σε ιατρική φροντίδα και αξιόπιστο οικογενειακό περιβάλλον. Βρέφη και νήπια μικρότερα από 18 μηνών ή αυτά που είναι υπό αντιβιοτική αγωγή, πρέπει να παραμένουν υπό επιτήρηση σε θάλαμο βραχείας νοσηλείας, τουλάχιστον για 2 ώρες (76).

Κριτήρια εισαγωγής στο νοσοκομείο μετά από επεισόδιο ΠΣ είναι: η ηλικία <18 μηνών, ο παρατεινόμενος λήθαργος και μετά τη μετακριτική φάση, η ασταθής κλινική εικόνα, οι σύνθετοι ΠΣ, η υποψία μηνιγγίτιδας, οι ιδιαίτερα αγχώδεις γονείς ή/και το μη αξιόπιστο οικογενειακό περιβάλλον (77). Η απόφαση, ωστόσο, για την εισαγωγή του παιδιού πρέπει πάντα να εξατομικεύεται και σε κάθε περίπτωση, ακόμα και ελάχιστης υποψίας λοίμωξης ΚΝΣ, ο ασθενής πρέπει να εισάγεται για περαιτέρω έλεγχο και παρακολούθηση.

Σε παιδιά με απλούς ΠΣ και πολύ καλή γενική κατάσταση δε συνιστάται περαιτέρω διερεύνηση, εκτός ενδεχομένως από τη διενέργεια γενικής εξέτασης ούρων για τον έλεγχο πιθανής υποκείμενης λοίμωξης του ουροποιητικού (76). Σε παιδιά με εμέτους και διαρροϊκές κενώσεις, ο ηλεκτρολυτικός έλεγχος, ίσως, βοηθήσει στη διαγνωστική προσέγγιση. Προτείνεται, ακόμα, να γίνεται έλεγχος των επιπέδων σακχάρου ορού, ιδίως αν το παιδί δεν ανακτά πλήρως το επίπεδο συνείδησης μετακριτικά ή αν πρόκειται να ακολουθήσει ΟΝΠ. Επίσης, θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους γονείς για την αντιμετώπιση του πυρετού, ενδεχόμενης υποτροπής των ΠΣ και σε ποιες περιπτώσεις θα χρειαστεί να αναζητήσουν ιατρική παρέμβαση. Καμιά άλλη εργαστηριακή εξέταση δε φαίνεται να έχει ιδιαίτερη αξία στη διαγνωστική προσέγγιση του παιδιού με ΠΣ, εκτός από την περίπτωση που υπάρχουν συμπτώματα ή σημεία ενδεικτικά σοβαρής συνυπάρχουσας νόσου (10).

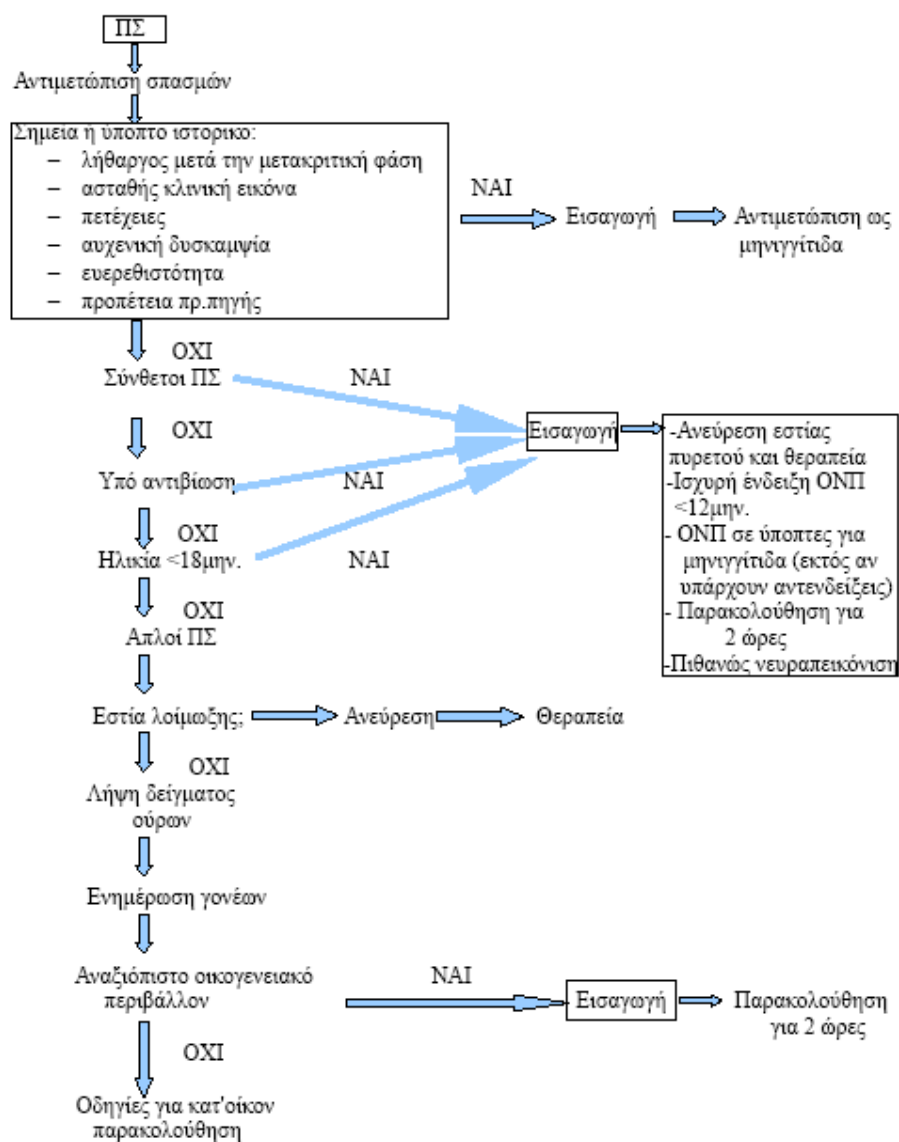
Το συνηθέστερο δίλημμα στη διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με απλούς ΠΣ είναι αν χρειάζεται ή όχι διενέργεια οσφυονωτιαίας παρακέντησης (ΟΝΠ). Σύμφωνα με τις παλαιότερες κατευθυντήριες οδηγίες του 1996, η ΑΑΡ σύστηνε ότι υπάρχει **ισχυρή ένδειξη** διενέργειας ΟΝΠ σε βρέφη <12 μηνών, διότι τα κλινικά σημεία και συμπτώματα μηνιγγισμού σε αυτήν την ηλικία μπορεί να είναι άτυπα, ελάχιστα ή απόντα. Σύμφωνα με τις ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες η ΟΝΠ είχε, επίσης, **ένδειξη** διενέργειας στην ηλικιακή ομάδα 12-18 μηνών για τους ίδιους ακριβώς λόγους (77) και για ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας η διενέργεια ΟΝΠ έπρεπε να γίνεται σε περιπτώσεις που υπήρχε: μηνιγγισμός, σαφής νευρολογική σημειολογία, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης μετά το τέλος της κρίσης, σύνθετοι ΠΣ και ύποπτο ιστορικό.

Σύμφωνα, όμως, με τις πρόσφατα αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες του 2011 για τους απλούς ΠΣ, η ΑΑΡ συστήνει διενέργεια ΟΝΠ: α) σε κάθε παιδί με συμπτώματα-σημεία μηνιγγισμού ή με ιστορικό ή κλινική εξέταση ενδεικτικά για μηνιγγίτιδα ή ενδοκράνια λοίμωξη, β) σε βρέφη ηλικίας 6-12 μηνών, που δεν είναι επαρκώς εμβολιασμένα για αιμόφιλο της ινφλουένζας τύπου b ή για πνευμονιόκοκκο, γ) σε βρέφη 6-12 μηνών όταν δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για την εμβολιαστική τους κάλυψη, και δ) σε περιπτώσεις παιδιών που έχει προηγηθεί χρήση αντιβιοτικών, καθώς, έτσι μπορεί να έχει καλυφθεί η εικόνα λοίμωξης ΚΝΣ (10).

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) δεν πρέπει να αποτελεί εξέταση ρουτίνας στη διαγνωστική προσέγγιση των ΠΣ, διότι δε βοηθά στην αντιμετώπιση και δεν αποτελεί προγνωστικό στοιχείο. Το ΗΕΓ είναι, ίσως, χρήσιμο όταν υπάρχει αμφιβολία αν οι ΠΣ έχουν πραγματικά λάβει χώρα, διότι τα ΗΕΓ που γίνονται κοντά στο επεισόδιο, και ειδικά στο ίδιο 24ωρο, είναι ανώμαλα, περίπου, στο 88% των περιπτώσεων (78). Η ΑΑΡ προτείνει ως ενδείξεις διενέργειας ΗΕΓ τις περιπτώσεις παρατεταμένων επεισοδίων, εστιακής σημειολογίας και πολλαπλών υποτροπών σε σύντομο χρονικό διάστημα (79). Επίσης, το ΗΕΓ θα πρέπει να γίνεται σε σύνθετους ΠΣ που συνδυάζονται είτε με ψυχοκινητική καθυστέρηση είτε με απύρετους σπασμούς ή με νευρολογικό υπόλειμμα μετακριτικά (80). Λόγω του ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διενέργεια του ΗΕΓ στη διαγνωστική προσέγγιση των σύνθετων ΠΣ παραμένουν σχετικά ασαφείς, τελικά διενεργούνται ΗΕΓ συχνότερα από ό,τι κανονικά θα έπρεπε. Σύμφωνα με μια μελέτη, βρέθηκε ότι το 61% των ιατρών ζήτησαν ΗΕΓ στα πλαίσια ελέγχου των ΠΣ (81).

Όσον αφορά τις απεικονιστικές μεθόδους, η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου υπερτερεί διαγνωστικά της αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου. Ένδειξη διενέργειας MRI αποτελούν οι παρατεταμένοι ΠΣ, η Εμπύρετη Επιληπτική Κατάσταση (FSE), η εστιακή

σημειολογία, τα παιδιά με ψυχοκινητική καθυστέρηση, οι νευρολογικές διαταραχές ή σημεία εγκεφαλίτιδας, καθώς και υποτροπές σύνθετων ΠΣ. Για τους απλούς ΠΣ δεν υπάρχει καμία απολύτως ένδειξη για απεικονιστικό έλεγχο (10)(77)(79).



Διάγραμμα 1: Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης ΠΣ (82)

1.9 Κίνδυνος υποτροπής

Οι ΠΣ έχουν, γενικά, καλή πρόγνωση και μετά το 1^ο επεισόδιο ΠΣ μόνο το ένα τρίτο των παιδιών θα εκδηλώσει υποτροπή. Μέσα στους πρώτους 6 μήνες από το πρώτο επεισόδιο εκδηλώνεται το 50% των υποτροπών, στους 12 μήνες το 75% και στους 24 μήνες το 90% (83).

Ο κίνδυνος υποτροπής ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή εξαρτώμενος τόσο από γενετικούς, όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν σε υποτροπή ΠΣ μπορούν να χωριστούν αδρά στις ακόλουθες ομάδες:

- 1) σε αυτούς που σχετίζονται με το παιδί
- 2) σε αυτούς που σχετίζονται με τη νόσο, και
- 3) σε αυτούς που σχετίζονται με τα ίδια τα χαρακτηριστικά των σπασμών.

Αξίζει να επισημανθεί ότι όσο περισσότερους από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου διαθέτει ένα παιδί, τόσο αυξάνεται, γενικά, ο κίνδυνος υποτροπής (84).

1.9.1 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το παιδί

- **Ηλικία:** η μικρή ηλικία έναρξης (<12 μηνών) συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και, ίσως, είναι και ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας (82). Έχει προταθεί ότι συμβαίνει αυτό, διότι όσο αυξάνεται η ηλικία ο ουδός πρόκλησης σπασμών γίνεται υψηλότερος (85). Σύμφωνα με μια άλλη ερμηνεία αν οι ΠΣ κάνουν την πρώτη τους εκδήλωση σε μικρή ηλικία, η πιθανότητα υποτροπών είναι μεγαλύτερη λόγω των περισσότερων εμπύρετων επεισοδίων σε σχέση με αυτά των μεγαλύτερων παιδιών (86). Υπολογίζεται κίνδυνος υποτροπής στο 50% των παιδιών που εκδηλώνουν πρώτο επεισόδιο ΠΣ σε ηλικία <12 μηνών, ενώ αν η ηλικία πρώτης εκδήλωσης ΠΣ είναι >12 μηνών, ο κίνδυνος υποτροπής ανέρχεται σε 30% (87). Σε μια μετα-ανάλυση 5 μελετών βρέθηκε ότι ο κίνδυνος υποτροπής μειώνεται συνεχώς από την ηλικία των 12 μηνών έως την ηλικία των 42 μηνών (88).

- **Οικογενειακό ιστορικό ΠΣ:** Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν αύξηση του κινδύνου υποτροπής κατά 50-100% όταν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό ΠΣ (89)(90) και, ιδίως, όταν υπάρχει επιβάρυνση μητρικής προέλευσης (84). Υπάρχουν, ωστόσο, και ερευνητές που υποστηρίζουν την αντίθετη άποψη, ότι δηλαδή, το οικογενειακό ιστορικό για ΠΣ δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για υποτροπή (91).

- **Οικογενειακό ιστορικό επιληψίας:** Τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι μεικτά όσον αφορά το συγκεκριμένο παράγοντα κινδύνου. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι το θετικό οικογενειακό ιστορικό επιληψίας δεν αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής ΠΣ (84)(92)(93)(94), ενώ άλλοι τον θεωρούν ως βασικό παράγοντα κινδύνου για υποτροπές (95).

- **Προβλήματα νευροαναπτυξιακής φύσης:** Το παθολογικό περιγεννητικό ιστορικό φαίνεται να συσχετίζεται στενά με την εκδήλωση ΠΣ, αλλά και με την υποτροπή τους. Έτσι, παιδιά με σοβαρά νευροαναπτυξιακά προβλήματα παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής (96). Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι ο κίνδυνος υποτροπής ήταν 46% σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε αντίθεση με 35% σε φυσιολογικά παιδιά (97). Σε μια άλλη μελέτη αναφέρεται ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για υποτροπή ΠΣ σε παιδιά με ήπια ψυχοκινητική καθυστέρηση (95).

1.9.2 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη νόσο

- **Θερμοκρασία:** Τα παιδιά που εκδηλώνουν ΠΣ με υψηλότερη θερμοκρασία στο πρώτο επεισόδιο έχουν μικρότερο κίνδυνο υποτροπής και αυτό σχετίζεται με τον ουδό πρόκλησης των ΠΣ (98). Σύμφωνα με άλλες μελέτες, ωστόσο, το ύψος του πυρετού δε φαίνεται να σχετίζεται με τον κίνδυνο υποτροπής (86)(99)(100). Συνήθως, η θερμοκρασία που καταγράφεται είναι εκείνη που έχει το παιδί μετά το επεισόδιο των σπασμών και όχι ακριβώς την ώρα του επεισοδίου. Συνεπώς, υπάρχει πρακτική δυσκολία και σφάλματα μπορεί να συμβούν, ιδίως σε αναδρομικές μελέτες.

- **Πολλαπλά εμπύρετα νοσήματα:** Όσο περισσότερο εκτίθεται το παιδί στον πυρετό, τόσο αυξάνει ο κίνδυνος υποτροπής (101). Σε μια μελέτη, αναφέρεται ότι κάθε εμπύρετη λοίμωξη αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής κατά 18% (100).

1.9.3 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά των σπασμών

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά των ιδίων των σπασμών, όπως διάρκεια, εστιακός ή γενικευμένος χαρακτήρας και υποτροπή εντός του 24ώρου είναι μεικτά. Ορισμένες μελέτες καταλήγουν ότι οι σύνθετοι ΠΣ προδιαθέτουν σε υποτροπή (88)(102), ενώ άλλες μελέτες δε βρίσκουν καμία συσχέτιση (103).

Συνοπτικά, οι παράγοντες κινδύνου για υποτροπή ΠΣ συμβάλλουν κατά τρόπο αθροιστικό. Συνεπώς, είναι φανερό ότι όσο περισσότερους παράγοντες κινδύνου διαθέτει ένα παιδί, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος υποτροπής. Έτσι, τα παιδιά αναλόγως του αριθμού παραγόντων κινδύνου που έχουν, μπορεί ανάλογα να καταταγούν σε **χαμηλό, ενδιάμεσο και υψηλό κίνδυνο** για υποτροπή.

1.10 ΠΣ και επιληψία

Το ενδεχόμενο εμφάνισης επιληψίας μετά από ΠΣ αποτελεί την πλέον επίφοβη συνέπεια των ΠΣ. Οι σχετικές μελέτες δείχνουν ότι παιδιά με ΠΣ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση επιληψίας σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό. Ο κίνδυνος επιληψίας μετά από απλούς ΠΣ είναι 1-2,4%, ενώ μετά από σύνθετους ΠΣ είναι 4,1-6% (76). Θετικό ιστορικό ΠΣ υπάρχει στο 10-15% ατόμων με επιληψία, ενώ είναι 2-5% στο γενικό πληθυσμό (82). Γενικά, οι περισσότερες **προοπτικές** επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν καταφέρει να βρουν ισχυρή αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ σύνθετων ΠΣ και επικείμενης εκδήλωσης επιληψίας στην ενήλικη ζωή (104)(105), αν και οι Annegers και συν. βρήκαν αυξημένη επίπτωση επιληψίας μετά από σύνθετους ΠΣ (106). Έχει υποστηριχθεί στο παρελθόν η άποψη ότι οι παρατεταμένοι ΠΣ μπορεί να προκαλέσουν επιληψία από εκλεκτική βλάβη του κροταφικού λοβού και, ιδίως, του αμμοναίου κέρατος των ιππόκαμπων. Στις **αναδρομικές** μελέτες, ωστόσο, βρέθηκε θετικό ιστορικό για ΠΣ έως και στο 40% των ενηλίκων με επιληψία του κροταφικού λοβού (107)(108), ποσοστό κατά πολύ υψηλότερο από εκείνο που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό.

Το φάσμα των επιλησιών μετά από ΠΣ, περιλαμβάνει την επιληψία του κροταφικού λοβού, τη γενικευμένη τονικοκλονική επιληψία με ΠΣ plus, την αφαίρεση, τους μυοκλονικούς και ατονικούς σπασμούς. Οι Annegers και συν. (106) ισχυρίζονται ότι οι ΠΣ με γενικευμένο χαρακτήρα καταλήγουν σε γενικευμένη επιληψία, ενώ οι ΠΣ με εστιακή σημειολογία σε εστιακή.

Βασικό εργαλείο για τον παιδίατρο και τον παιδονευρολόγο είναι να μπορεί να αναγνωρίσει: ποια παιδιά που εκδήλωσαν επεισόδιο ΠΣ είναι περισσότερο πιθανό στο μέλλον να εκδηλώσουν επιληψία και ποιοι παράγοντες διαφοροποιούν τα συγκεκριμένα παιδιά από τα υπόλοιπα που δε θα εκδηλώσουν επιληψία. Η έγκαιρη αναγνώριση των παιδιών αυτών, που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για μελλοντική εμφάνιση επιληψίας, έχει πρακτικά σπουδαία κλινική σημασία.

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναγνωριστεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου για μελλοντική εκδήλωση επιληψίας μετά από ΠΣ. Οι παράγοντες αυτοί είναι:

α) η προϋπάρχουσα νευροαναπτυξιακή διαταραχή, όπως εγκεφαλική παράλυση (109) ή βαρεία νοητική υστέρηση. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο κίνδυνος επιληψίας υπολογίζεται σε 40-50%.

β) Οι σύνθετοι ΠΣ: όλες οι σχετικές μελέτες αναφέρουν ότι ο επιπλεγμένος χαρακτήρας ΠΣ αποτελεί σημαντικό παράγοντα εμφάνισης επιληψίας. Κάθε ένα στοιχείο από τα τρία

χαρακτηριστικά των ΠΣ (παρατεταμένη διάρκεια, εστιακός χαρακτήρας, υποτροπή) διαθέτει τη δικιά του βαρύτητα, ενώ ο συνδυασμός τους αυξάνει αθροιστικά τον κίνδυνο. Σύμφωνα με μια πληθυσμιακή μελέτη από τις ΗΠΑ, ο κίνδυνος ήταν 8% όταν υπήρχε ένα χαρακτηριστικό, 20% όταν υπήρχαν δύο και 50% όταν συνυπήρχαν και τα τρία (106).

γ) Το οικογενειακό ιστορικό επιληψίας: σχετικές μελέτες αναφέρουν επιβαρυντικό ρόλο του θετικού οικογενειακού ιστορικού (109), ιδίως αν η επιβάρυνση είναι μητρικής προέλευσης (110).

δ) Τα πολλαπλά επεισόδια ΠΣ: η προγνωστική σημασία του συνολικού αριθμού των ΠΣ έχει διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες, χωρίς, ωστόσο, να του αποδοθεί τελικά ιδιαίτερη επιβαρυντική αξία (111). Παρόλαυτα, σε μια μελέτη αναφέρεται ότι τα πολλαπλά επεισόδια (4 ή περισσότερα) αποτελούν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για εμφάνιση επιληψίας (110).

ε) Η ηλικία: παιδιά με 1^ο επεισόδιο ΠΣ σε ηλικία <1 έτους ή >3 χρονών, έχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν επιληψία (112). Σε μια μελέτη αναφέρεται ότι η μεγαλύτερη ηλικία (>3 ετών) ως μεμονωμένος παράγοντας δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για επιληψία, αλλά όταν συνυπάρχει με άλλους προγνωστικούς παράγοντες αυξάνεται η επιβαρυντική της αξία (110).

Μέσα στα πρώτα 3 έτη από την εκδήλωση πρώτου επεισοδίου ΠΣ τα περισσότερα από τα παιδιά που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για μετέπειτα εκδήλωση επιληψίας, θα την εκδηλώσουν (113). Σε μια μελέτη αναφέρεται ότι, περίπου, το 90% των παιδιών εμφάνισαν επιληψία στα 2 πρώτα έτη μετά το πρώτο επεισόδιο ΠΣ (111). Σε ορισμένες μελέτες τονίζεται η συσχέτιση ΠΣ (και ιδιαίτερα της εμπύρετης επιληπτικής κατάστασης) και της μέσης κροταφικής σκλήρυνσης (ΜΚΣ). Αυτό αποδίδεται, ίσως, στο ότι ΠΣ που λαμβάνουν χώρα νωρίς προκαλούν βλάβη στον ιππόκαμπο και οδηγούν σε ΜΚΣ (114)(115).

Η σχέση μεταξύ ΠΣ και επιληψίας μπορεί συνοπτικά να ερμηνευτεί με τους ακόλουθους μηχανισμούς:

α) Οι σπασμοί με πυρετό μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση επιληψίας, και όχι αληθείς ΠΣ. Το σύνδρομο Dravet (Βαρεία μυοκλονική επιληψία της βρεφικής ηλικίας) αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα.

β) Οι ΠΣ και η επιληψία μπορεί να διαθέτουν κοινό γονιδιακό υπόστρωμα και να μην τους συνδέει σχέση αιτίας–αποτελέσματος, και

γ) Οι παρατεταμένοι ΠΣ είναι δυνατόν να βλάπτουν τον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο.

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι η πρόληψη των υποτροπών των ΠΣ δε φαίνεται να αποτρέπει τον κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης επιληψίας (116).

1.11 Θεραπεία-Πρόληψη

Κατά καιρούς έχουν προταθεί και χρησιμοποιηθεί διάφορες θεραπείες και στρατηγικές πρόληψης:

1. **Συνεχής προφύλαξη:** συνίσταται στην καθημερινή χορήγηση αντιεπιληπτικής αγωγής, όπως φαινοβαρβιτάλης (117) ή βαλπροϊκού οξέος (118) προλαμβάνοντας πιθανή υποτροπή ΠΣ. Η καρβαμαζεπίνη και η φαινυτοΐνη δε φαίνεται να είναι αποτελεσματικά φάρμακα στην πρόληψη της υποτροπής ΠΣ. Λόγω, όμως, της καλοήθους φύσης των ΠΣ και των πολλαπλών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων, η συνεχής προφύλαξη δε χρησιμοποιείται πλέον (119). Επίσης, η χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων (φαινοβαρβιτάλη, βαλπροϊκό) παρόλο που μπορεί να αποτρέπει μια πιθανή υποτροπή ΠΣ, δε φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης επιληψίας μελλοντικά (116).

2. **Διαλείπουσα προφύλαξη** (επί πυρετού): συνίσταται στη χορήγηση αντιεπιληπτικής αγωγής στην έναρξη του εμπυρέτου επεισοδίου προκειμένου να προληφθεί υποτροπή ενός ακόμα επεισοδίου ΠΣ. Συνήθως χρησιμοποιούνται οι βενζοδιαζεπίνες (διαζεπάμη, λοραζεπάμη, μιδαζολάμη, κλοβαζάμη). Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής (AAP), σε περιπτώσεις που οι γονείς είναι εξαιρετικά αγχώδεις σχετικά με την πιθανότητα υποτροπής ενός επεισοδίου ΠΣ, η διαλείπουσα χορήγηση διαζεπάμης από το στόματος, είναι αποδεκτή (87). Επίσης, η διαλείπουσα προφύλαξη μπορεί να χορηγηθεί σε συγκεκριμένους ασθενείς, όπως σε αυτούς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής (μικρή ηλικία έναρξης ΠΣ, πολλαπλά εμπύρετα επεισόδια, θετικό οικογενειακό ιστορικό ΠΣ ή/και επιληψίας, σύνθετοι ΠΣ) (120). Γενικώς, αυτή η θεραπευτική προσέγγιση μειώνει, ίσως, τον κίνδυνο υποτροπής ΠΣ, αλλά δε φαίνεται να επηρεάζει την μακροπρόθεσμη πιθανότητα μελλοντικής εκδήλωσης επιληψίας.

3. **Χορήγηση βενζοδιαζεπινών κατά την ώρα της κρίσης:** η διαζεπάμη είναι το φάρμακο εκλογής για τη διακοπή των σπασμών. Η χορήγησή της από το ορθό είναι εξίσου αποτελεσματική με την ενδοφλέβια χορήγησή της (121). Σε πρόσφατη μελέτη προτείνεται η χορήγηση μιδαζολάμης από το στόμα (ενδοπαρειακά) (122).

4. **Αντιπυρετικά:** η έγκαιρη χορήγησή τους επί πυρετού ή και η συστηματική (ανά 4ωρο), δεν επηρεάζει καθόλου τον κίνδυνο υποτροπής των ΠΣ (123)(124), απλώς επιδιώκεται η συμπτωματική ανακούφιση του παιδιού και η πρόληψη αφυδάτωσης. Μέθοδοι

αντιμετώπισης του εμπτυρέτου, όπως μπάνιο με χλιαρό νερό και χρήση ανεμιστήρων, προκαλούν δυσφορία στο παιδί και, γενικώς, δε συνιστώνται.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

2. ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΑ - ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

2.1 Εισαγωγή

Ο σίδηρος, από βιολογικής άποψης, είναι ένα από τα πιο σημαντικά ιχνοστοιχεία για τον οργανισμό. Τόσο η έλλειψη, όσο και η υπερφόρτωση του οργανισμού σε σίδηρο έχουν σημαντικές επιπτώσεις σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο. Οι επιπτώσεις από τις διαταραχές του σιδήρου, κυρίως από την έλλειψή του, είναι συχνές στη βρεφική και παιδική ηλικία. Οι συνέπειες της έλλειψης σιδήρου στην ανάπτυξη του παιδιού φαίνεται να ποικίλλουν ανάλογα με την **ηλικία** που εκδηλώνεται, καθώς, και τη **βαρύτητά** της (125)(126).

Η σιδηροπενία, που είναι η συχνότερη διατροφική έλλειψη, υπολογίζεται ότι αφορά το 1-2 δις του παγκόσμιου πληθυσμού (127) και πλήττει, περίπου, το 20-25% των βρεφών, το 43% των παιδιών μέχρι την ηλικία των 4 ετών και το 37% των παιδιών από 5-12 ετών (128).

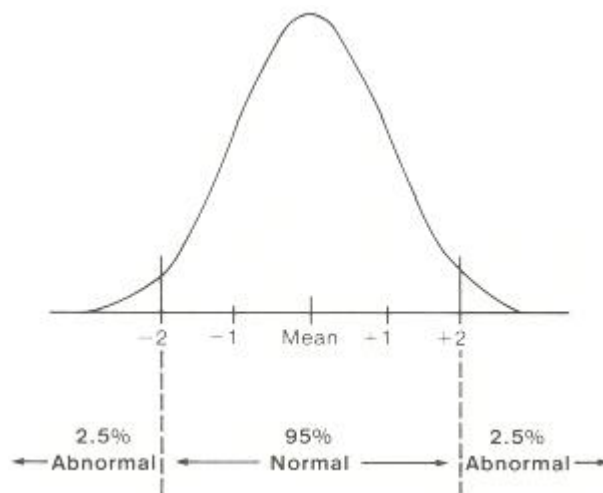
Η βιολογική σημασία του σιδήρου οφείλεται, κυρίως, στο ότι ο σίδηρος αποτελεί βασικό δομικό συστατικό της αιμοσφαιρίνης, της μυοσφαιρίνης, των κυτοχρωμάτων και πολλών άλλων ενζύμων. Ο σίδηρος παίζει, μεταξύ των άλλων, σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του νευρικού συστήματος και, ειδικά ο εγκέφαλος, φαίνεται να περιέχει μεγάλη ποσότητά του, σε σύγκριση με οποιοδήποτε άλλο μέταλλο.

2.2 Ορισμοί

Αναιμία ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία η τιμή της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης είναι χαμηλότερη από τη φυσιολογική τιμή. Γενικά, η κατανομή των τιμών της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης σε άτομα του ιδίου φύλου και ηλικίας είναι κωδωνοειδής (129) (Σχήμα 1). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει καθιερώσει φυσιολογικές τιμές συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης και εύρη αναφοράς, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο του ατόμου (130). Διαπιστώνεται, λοιπόν, αναιμία όταν η τιμή αυτή είναι μικρότερη από 130 g/L στους άνδρες και 120 g/L στις γυναίκες. Ειδικά, για τα βρέφη, παιδιά και εγκύους δεν ισχύει ο παραπάνω ορισμός, καθώς για τις συγκεκριμένες ομάδες υπάρχουν ειδικοί πίνακες με τα κατώτατα όρια για τις τιμές συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης. Παρά το γεγονός ότι ο παραπάνω ορισμός του ΠΟΥ έχει καταστεί ευρύτατα αποδεκτός υπάρχουν αναφορές ότι η τιμή της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης μπορεί να επηρεάζεται και από φυλετικούς παράγοντες. Αναφέρεται ότι οι Αфро-αμερικανοί έχουν μια χαμηλότερη κατώτατη τιμή συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης σε σχέση με τους Καυκάσιους (131).

Διακρίνονται δύο μορφές έλλειψης σιδήρου (132):

1. **Σιδηροπενική αναιμία (Iron deficiency anemia)**: αποτελεί τη σοβαρότερη μορφή έλλειψης σιδήρου και εμφανίζεται όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης έχει μειωθεί πέραν από 2 σταθερές αποκλίσεις (SD) από τη μέση τιμή που αντιστοιχεί στην ηλικία και στο φύλο του ατόμου.
2. **Σιδηροπενία χωρίς αναιμία (Iron deficiency without anemia)**: αποτελεί ηπιότερη μορφή έλλειψης σιδήρου, κατά την οποία η τιμή της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης ίσως έχει ελαττωθεί, αλλά δεν έχει ελαττωθεί πέραν από 2 σταθερές αποκλίσεις από τη μέση τιμή που αντιστοιχεί στην ηλικία και στο φύλο του ατόμου.



Σχήμα 1: Κωδωνοειδής κατανομή κατά Gauss

Όταν υπάρχει ένδεια του οργανισμού σε σίδηρο παρουσιάζονται τα εξής στάδια:

Αρχικά, υπάρχει εξάντληση μόνο των αποθεμάτων (αποθηκών) του σιδήρου. Το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από ελάττωση της τιμής της φερριτίνης ορού, αλλά από φυσιολογικά, ακόμα, επίπεδα αιμοσφαιρίνης και σιδήρου ορού. Στη συνέχεια, όταν ο σίδηρος ελαττώνεται ακόμα περισσότερο, συμβαίνει ελάττωση και του μεταφερόμενου σιδήρου. Στο στάδιο αυτό εκδηλώνεται ελάττωση του σιδήρου ορού και αύξηση της ολικής ικανότητας δέσμευσης του σιδήρου (TIBC). Αυτό συνεπάγεται ελάττωση του κορεσμού τρανσφερρίνης, ο οποίος υπολογίζεται από το λόγο του σιδήρου ορού προς την ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα. Το στάδιο αυτό αναφέρεται και ως **σιδηροπενική ερυθροποίηση** (133) και εργαστηριακά χαρακτηρίζεται από μια τιμή συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης χαμηλότερη του φυσιολογικού. Τέλος, σε ακόμα πιο προχωρημένα στάδια έλλειψης σιδήρου, ο σίδηρος περιορίζεται σε τέτοιο βαθμό, ώστε, ελαττώνεται μέχρι και η παραγωγή της αιμοσφαιρίνης. Στη φάση αυτήν υπάρχει αύξηση της ελεύθερης πρωτοπορφυρίνης των ερυθροκυττάρων και, σταδιακά, σιδηροπενική αναιμία και μικροκυττάρωση. Επίσης, εμφανίζονται και άλλες μορφολογικές αλλοιώσεις του επιχρίσματος περιφερικού αίματος κατά τη μικροσκοπική εξέταση, όπως: ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση και στοχοκυττάρωση.

2.3 Επιδημιολογία

Η αναιμία είναι ένα πρόβλημα με παγκόσμιες διαστάσεις, με επιπολασμό που εκτιμάται στο 25%, περίπου, και αφορά, κυρίως, χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου. Υπολογίζεται ότι πλήττει, σχεδόν, τα δύο τρίτα των παιδιών κάτω των 5 ετών και το ήμισυ του γυναικείου πληθυσμού στην Αφρική και στην Νοτιοανατολική Ασία (134). Ειδικά, η σιδηροπενία-σιδηροπενική αναιμία αναγνωρίζεται σήμερα ως ένα παγκόσμιο πρόβλημα και ως η πιο κοινή διατροφική έλλειψη (135). Υπολογίζεται ότι αφορά το 1-2 δις ατόμων παγκοσμίως (127) και πλήττει, κυρίως, άτομα των αναπτυσσόμενων χωρών (129)(136), χωρίς αυτό βέβαια να σημαίνει ότι δεν εμφανίζεται και στις αναπτυγμένες χώρες. Στις ιδιαίτερα ευπαθείς ομάδες ανήκει ο παιδικός πληθυσμός. Σύμφωνα με μια μελέτη στις ΗΠΑ, πάσχει από σιδηροπενία το 9% των παιδιών ηλικίας 1-2 ετών, το 3% των παιδιών ηλικίας 3-5 ετών και το 2% των παιδιών ηλικίας 6-11 ετών (137). Στην υπο-Σαχάρια Αφρική αναφέρεται ότι το 33-66% των παιδιών εμφανίζουν σιδηροπενία (138).

Η συχνότητα της σιδηροπενίας έχει ελαττωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια και αυτό οφείλεται, κυρίως, στον εμπλουτισμό των τροφίμων με σίδηρο, στη βελτίωση των διατροφικών συνηθειών και στην αποφυγή πρόωμης χορήγησης αγελαδινού γάλακτος στα βρέφη. Παρόλαυτα, ακόμα και στις μέρες μας, συνεχίζει να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα, ιδίως, στις χαμηλότερες κοινωνικο-οικονομικές ομάδες (139). Από μελέτη της δεκαετίας του 1960 που έγινε στην Ελλάδα, βρέθηκε σιδηροπενία σε ποσοστό 54% των παιδιών ηλικίας 6-36 μηνών και σιδηροπενική αναιμία στο 40% (140). Σύμφωνα με άλλη μελέτη, βρέθηκε ότι η συχνότητα της σιδηροπενικής αναιμίας στην ηλικία 6-11 μηνών ήταν 60%, στην ηλικία 12-23 μηνών ήταν 55,5%, στην ηλικία των 24-35 μηνών 33,3% και, τέλος, στην ηλικία των 36-48 μηνών ήταν 33,3%. Τα ποσοστά της σιδηροπενίας στις ίδιες ηλικιακές ομάδες ήταν 63%, 58,6%, 52,5% και 40%, αντιστοίχως (141). Έχει διαπιστωθεί, επίσης, ότι η συχνότητα της σιδηροπενίας-σιδηροπενικής αναιμίας διαφέρει από περιοχή σε περιοχή, ακόμα και για τις ίδιες ηλικιακές ομάδες (142). Σε πιο πρόσφατη μελέτη που έγινε στη χώρα μας, για την περιοχή της Βορείου Ελλάδας, βρέθηκε ότι σε παιδιά ηλικίας 8 μηνών-15 ετών η σιδηροπενία και η σιδηροπενική αναιμία ανέρχονται σε ποσοστά 14% και 2,9%, αντιστοίχως. Επίσης, στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι η επίπτωση τόσο της σιδηροπενίας, όσο και της σιδηροπενικής αναιμίας ήταν σαφώς υψηλότερη στα παιδιά βρεφικής ηλικίας με ποσοστά που αγγίζουν το 34% και 16%, αντίστοιχα (143).

Η ηλικία κατά την οποία παρατηρείται κορύφωση της σιδηροπενίας είναι αυτή του ενός έως δύο ετών (137), η οποία συμπίπτει με εκείνη των ΠΣ.

2.4 Αιτιολογία και παράγοντες κινδύνου σε βρέφη και παιδιά

Οι συχνότεροι παράγοντες που οδηγούν σε έλλειψη σιδήρου σε βρέφη και παιδιά είναι οι ακόλουθοι:

- **Ο αυξημένος ρυθμός σωματικής ανάπτυξης:** το σώμα ενός νεογνού περιέχει περίπου 0,5 gr σιδήρου, ενώ το σώμα ενός ενήλικα 4 gr και για να καλυφθεί αυτή η σημαντική διαφορά πρέπει να απορροφώνται, περίπου 0,8 mg σιδήρου καθημερινά για την πρώτη δεκαπενταετία της ζωής. Τα αποθέματα σιδήρου που έχουν κατά τη γέννηση τα περισσότερα υγιή και τελειόμνηνα βρέφη εξαντλούνται έως την ηλικία των 4 μηνών (144). Η προωρότητα, το χαμηλό βάρος γέννησης, η πολύδυμη κύηση ή η αιμορραγία κατά τη γέννηση οδηγούν σε ταχύτερη εξάντληση αυτών των αποθεμάτων.

- **Η ανεπαρκής πρόσληψη σιδήρου από τη διατροφή:** αυτό μπορεί να συμβεί σε περίπτωση παρατεταμένης διάρκειας θηλασμού (>6 μήνες) (145)(146), υπερβολικής εξάρτησης από το αγελαδινό γάλα, φυτοφαγίας, καθυστερημένης ένταξης στερεών τροφών, λήψης σιδηροδεσμευτικών ουσιών (όπως μαύρο τσάι), έλλειψης βιταμίνης C και δυσασπορρόφησης (όπως σε κοιλιοκάκη ή σύνδρομο βραχέος εντέρου).

- **Αιμορραγία:** αποτελεί λιγότερο συχνή αιτία έλλειψης σιδήρου στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες. Μπορεί να προέρχεται από το πεπτικό σύστημα (γαστρίτιδα, γαστρικό έλκος, αλλεργία στο γάλα αγελάδας, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, μεκκέλειος απόφυση, αιμαγγείωμα εντέρου, εντερική λοίμωξη-παρασίτωση), από το ουροποιητικό σύστημα (νόσος Berger ή σύνδρομο Goodpasture), από το αναπνευστικό σύστημα (ιδιοπαθής πνευμονική αιμοσιδήρωση) (147) και, τέλος, από το γεννητικό σύστημα κατά την έμμηνο ρύση.

- **Έντονη άσκηση:** παιδιά και έφηβοι που αθλούνται έντονα μπορεί να εξαντλήσουν τα αποθέματα σιδήρου τους μέσω ποικίλων μηχανισμών που σχετίζονται με την άσκηση, όπως είναι η αιματοουρία, η αιμόλυση, η έντονη εφίδρωση ή μέσω της υπερβολικής παραγωγής εψιδίνης (148).

2.5 Κλινική εικόνα

Η σημασία της σιδηροπενίας ως πρόβλημα δημόσιας υγείας έγκειται στις πολλαπλές συνέπειες που μπορεί να έχει στην υγεία του ανθρώπινου οργανισμού. Η σιδηροπενία αντιπροσωπεύει μια συστηματική κατάσταση με πολλαπλές συνέπειες για την υγεία. Τα συμπτώματα εξαρτώνται από τη βαρύτητα της αναιμίας. Συνήθως, σε ήπια έλλειψη σιδήρου, σπάνια, υπάρχουν εμφανή συμπτώματα και η αναιμία μπορεί να ανακαλυφθεί τυχαία κατά τη διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων. Τα αρχικά συμπτώματα έλλειψης σιδήρου είναι, συνήθως, η ωχρή όψη, η εύκολη κόπωση και το αίσθημα παλμών. Ειδικά συμπτώματα-σημεία σιδηροπενίας είναι η επιπεδονυχία-κοιλονυχία, η ξηρότητα τριχών, η ερυθρότητα της γλώσσας, η μπλε χροιά του σκληρού χιτώνα και η γωνιακή χειλίτιδα. Είναι, επίσης, δυνατόν να εμφανισθεί ανορεξία, ελαττωμένη πρόσληψη βάρους και αδυναμία. Η έλλειψη σιδήρου έχει συσχετισθεί και με ποικίλες διαταραχές του νευρικού συστήματος, όπως, αλλοτριοφαγία (σύνδρομο pica), ευερεθιστότητα, διαταραχές ύπνου (149), παθολογικά ακουστικά (150) και οπτικά προκλητά δυναμικά (151), σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (restless leg syndrome) (152), διαταραχές συμπεριφοράς, μειωμένη προσοχή, χαμηλή σχολική επίδοση και ψυχοκινητική καθυστέρηση (153)(154). Επίσης, η σιδηροπενία έχει ενοχοποιηθεί και για την πρόκληση κρίσεων κατακράτησης αναπνοής (155)(156), για δυσμενείς επιπτώσεις στη μνήμη (157)(158), για διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ADHD) (159), καθώς, και για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (160)(161)(162). Επιπλέον, έχει βρεθεί σε μελέτη ότι παιδιά με αυτισμό έχουν σε μεγαλύτερο ποσοστό σιδηροπενία από ό,τι φυσιολογικοί μάρτυρες (163). Αξίζει ακόμα να σημειωθεί, ότι η σιδηροπενική αναιμία και η λοίμωξη, συχνά, συσχετίζονται κλινικά και μελέτες έχουν αναδείξει μειωμένη κυτταρική ανοσία και διαταραχές στην παραγωγή κυτοκινών (164).

2.6 Διάγνωση

Η διάγνωση της σιδηροπενίας στηρίζεται, κυρίως, στη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και στην ενδελεχή φυσική εξέταση. Σημαντικός για τη διάγνωση, όμως, είναι και ο ρόλος των εργαστηριακών εξετάσεων (αιμοδιάγραμμα, βιοχημικές εξετάσεις).

Γενική αίματος: Παραμένει το βασικό εργαλείο για τη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας, η οποία ανιχνεύεται όταν η τιμή της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης πέφτει κάτω από 2 σταθερές αποκλίσεις της φυσιολογικής, για την ηλικία του παιδιού, τιμής. Η ελάττωση της τιμής της αιμοσφαιρίνης εμφανίζεται σχετικά όψιμα σε καταστάσεις έλλειψης σιδήρου. Προηγείται η κατανάλωση των αποθεμάτων του σιδήρου από τις αποθήκες του, ακολουθεί η ελάττωση του σιδήρου ορού και η αύξηση της ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας και, τέλος, εκδηλώνεται η ελάττωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης (165). Γενικά, όταν διαγνωσθεί η σιδηροπενία, η μέτρηση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης αποτελεί έναν αξιόπιστο τρόπο παρακολούθησης του ασθενούς υπό θεραπεία.

Μέσος Όγκος Ερυθρών (MCV): αντιπροσωπεύει το μέσο μέγεθος ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και όσο πιο εξεσημασμένη είναι η αναιμία, τόσο ελαττώνεται η τιμή του (μικροκυττάρωση), οπότε είναι ένας δείκτης που μεταβάλλεται όψιμα στην σιδηροπενική αναιμία.

Μέση κατά βάρος περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη (MCH): όσο επιδεινώνεται η έλλειψη σε σίδηρο, ο παραπάνω δείκτης ελαττώνεται.

Δείκτης Mentzer: ο συγκεκριμένος δείκτης προκύπτει από το λόγο MCV/RBC . Αν είναι <13 είναι ενδεικτικός θαλασσαιμίας, ενώ αν είναι >13 υποδηλώνει σιδηροπενία (166).

Εύρος κατανομής του όγκου των ερυθρών (RDW): αποτελεί δείκτη της διακύμανσης του μεγέθους (όγκου) των ερυθροκυττάρων. Το RDW δεν ταυτίζεται με την έννοια της ανισοκυττάρωσης, η οποία αφορά μόνο τη διάμετρο, και όχι τον όγκο των ερυθροκυττάρων και γίνεται αντιληπτή με το οπτικό μικροσκόπιο. Η αύξηση του RDW φαίνεται να αποτελεί τον πρωιμότερο δείκτη σιδηροπενίας. Σε φυσιολογικά παιδιά η τιμή του κυμαίνεται από 11,5 έως 14,5% (144). Η μέτρηση του RDW αποτελεί ένα ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο στη διαφοροδιάγνωση σιδηροπενίας και φορείας (ετεροζυγωτίας) μεσογειακής αναιμίας, όπου αυξάνεται στην πρώτη, ενώ παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων στη δεύτερη.

Μικροσκοπική εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος: Η γενική αίματος πρέπει πάντα να συνοδεύεται από τη μικροσκοπική εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος,

κατά την οποία, μπορεί να ανιχνευθεί υποχρωμία, μικροκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, ελλειπτοκυττάρωση και στοχοκυττάρωση.

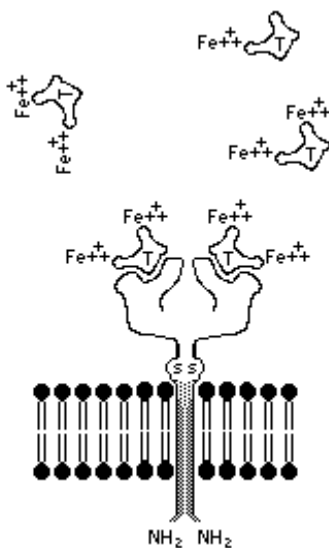
Σίδηρος (Fe) ορού: δεν είναι αξιόπιστη διαγνωστική εξέταση, διότι ο σίδηρος ορού έχει ημερήσια διακύμανση με υψηλές τιμές το πρωί και χαμηλές το βράδυ, ακολουθώντας κιρκάρδιο ρυθμό (167) και επηρεάζεται από τη λήψη γευμάτων και τη λοίμωξη. Τιμή σιδήρου ορού χαμηλότερη της φυσιολογικής δε σημαίνει απόλυτα έλλειψη σιδήρου στον οργανισμό, αλλά ίσως, και άλλες καταστάσεις, όπως, λοιμώξεις, άσηπτες φλεγμονές ή νεοπλασίες. Αντιθέτως, η έλλειψη σιδήρου στον οργανισμό συνοδεύεται πάντα από ελαττωμένο σίδηρο ορού.

Ολική Δεσμευτική Ικανότητα Σιδήρου (TIBC): ο κυκλοφορών σίδηρος δεσμεύεται από μία γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος, την **τρανσφερρίνη (Tf)**. Η τρανσφερρίνη συντίθεται, κυρίως, στο ήπαρ, έχει β₁-ηλεκτροφορητική ικανότητα και είναι η βασική πρωτεΐνη μεταφοράς του σιδήρου. Η σύνθεσή της αυξομειώνεται ανάλογα με τις εκάστοτε απαιτήσεις του οργανισμού για σίδηρο και, συγκεκριμένα, αυξάνεται όταν εξαντλούνται τα αποθέματα σιδήρου και μειώνεται σε περίσσειά του. Κάθε μόριο τρανσφερρίνης μπορεί να δεσμεύσει το μέγιστο δύο ιόντα τρισθενούς σιδήρου (Fe⁺⁺⁺). Η μη συνδεδεμένη με σίδηρο τρανσφερρίνη χαρακτηρίζεται ως **αποτρανσφερρίνη**. Εφόσον πρόκειται για την ειδική πρωτεΐνη μεταφοράς σιδήρου, η ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα υπολογίζεται, εμμέσως, μέσω του προσδιορισμού της τρανσφερρίνης. Δεν έχει, όμως, υψηλή ειδικότητα, διότι η σύνθεσή της επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, και πιο συγκεκριμένα, οι λοιμώξεις, τα κακοήθη νοσήματα, οι ηπατικές παθήσεις και η αστιτία την ελαττώνουν, ενώ την αυξάνουν η κύηση και η λήψη αντισυλληπτικών.

Κορεσμός τρανσφερρίνης: υπολογίζεται από το λόγο του σιδήρου ορού προς την ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (TIBC), πολλαπλασιασμένο με το 100 και, ουσιαστικά, εκφράζει το ποσοστό δέσμευσης του σιδήρου από την τρανσφερρίνη (145). Σε περιπτώσεις σιδηροπενίας το ποσοστό αυτό είναι χαμηλό. Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο κορεσμός τρανσφερρίνης είναι, περίπου 30%-40% (168). Τιμές <15% υποδηλώνουν μειονεκτική παροχή σιδήρου στους ιστούς. Το πλεονέκτημα της συγκεκριμένης εξέτασης είναι το χαμηλό κόστος και ότι είναι ευρέως διαθέσιμη. Το μειονέκτημά της είναι ότι επηρεάζεται από τις ημερήσιες διακυμάνσεις των επιπέδων σιδήρου ορού.

Υποδοχέας τρανσφερρίνης (TfR₁): ο συγκεκριμένος υποδοχέας δεσμεύει το σύμπλοκο σιδήρου-τρανσφερρίνης και η βασική λειτουργία που επιτελεί είναι η είσοδος του σιδήρου ενδοκυττάρια. Όλοι οι ιστοί και τα κύτταρα που χρειάζονται σίδηρο ρυθμίζουν την πρόσληψή του μέσω του υποδοχέα αυτού στην επιφάνειά τους, αν και υπολογίζεται ότι,

περίπου, το 80% των TfR εντοπίζεται στα πρόδρομα ερυθροποιητικά κύτταρα. Τα συγκεκριμένα κύτταρα μπορεί να φέρουν έως και 10^6 TfR στην κυτταρική τους μεμβράνη. Πρόκειται για μια διμερή διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη (190 Kd) που κωδικοποιείται από το TfR γονίδιο, το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 3 (169). Ο TfR απαρτίζεται από δύο πανομοιότυπες υπομονάδες, οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς στις ρίζες κυστεΐνης 89 και 98 (170). Κάθε υπομονάδα του υποδοχέα μπορεί να συνδεθεί με ένα μόριο τρανσφερρίνης (Εικόνα 1).



Εικ.1 Δομή υποδοχέα τρανσφερρίνης

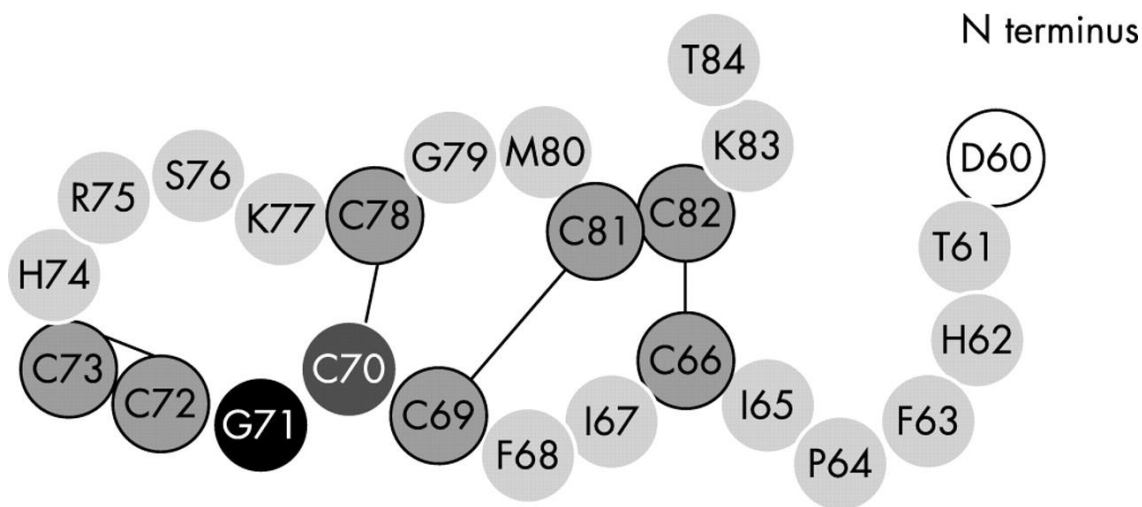
Όλα τα κύτταρα είναι σε θέση να ρυθμίζουν την ατομική έκφραση του υποδοχέα τρανσφερρίνης ανάλογα με τις τρέχουσες ανάγκες του οργανισμού σε σίδηρο (171). Σε συνθήκες έλλειψης σιδήρου η έκφραση του TfR αυξάνεται. Μια μικρή, αλλά αντιπροσωπευτική, ποσότητα υποδοχέων απελευθερώνεται στο αίμα ως **διαλυτοί υποδοχείς τρανσφερρίνης** (sTfR) και, ουσιαστικά, προέρχονται από πρωτεολυτική απόσχιση του εξωκυττάριου τμήματος του υποδοχέα μεταξύ των αμινοξέων Arg-100 και Leu-101 (172)(173). Οι διαλυτοί υποδοχείς τρανσφερρίνης είναι, επομένως, αποκομμένα, κατά τα 100 πρώτα αμινοξέα (173), τμήματα των αντίστοιχων ιστικών υποδοχέων και κυκλοφορούν στον ορό ως σύμπλοκα με τρανσφερρίνη (174). Οι sTfR μπορούν να μετρηθούν με ανοσοχημικές μεθόδους και η συγκέντρωση του sTfR είναι ένας από τους καλύτερους δείκτες ερυθροποιητικής δραστηριότητας, εφόσον, αυξάνεται σε

υπερλειτουργία και μειώνεται σε υπολειτουργία της ερυθράς σειράς του μυελού των οστών (175). Δεν επηρεάζεται από φλεγμονές, οξεία ή χρόνια νοσήματα (174)(176), αποτελώντας έναν αξιόπιστο δείκτη σιδηροπενίας, ακόμα, και στα πρώιμα στάδιά της, δηλαδή, πριν ακόμα αναπτυχθεί έκδηλη αναιμία. Συμπερασματικά, η συγκέντρωση του sTfR στο πλάσμα αποτελεί έναν εξαιρετικά αξιόπιστο δείκτη, αφενός, του ρυθμού ερυθροποίησης και, αφετέρου, των επιπέδων σιδήρου του οργανισμού. Επομένως, ένα βασικό μειονέκτημα των sTfR ως δείκτη σιδηροπενίας είναι ότι αυξάνονται και σε καταστάσεις μη αποδοτικής ερυθροποίησης, όπως σε μεσογειακά σύνδρομα, ακόμα και σε ετεροζυγωτία β-μεσογειακής αναιμίας.

Τα φυσιολογικά επίπεδα των sTfR φαίνεται να είναι υψηλότερα στα παιδιά και να ελαττώνονται όσο αυξάνεται η ηλικία και, τελικά, φτάνουν τα αντίστοιχα των ενηλίκων μετά την ηλικία των 17 ετών. Επίσης, δε φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά στις τιμές των sTfR ανάμεσα στα δύο φύλα (177). Προς το παρόν, δεν έχουν καθιερωθεί τιμές αναφοράς για βρέφη και παιδιά (178). Σε άτομα με σιδηροπενία χωρίς αναιμία, τα επίπεδα των sTfR είναι οριακά αυξημένα, ενώ σε άτομα με σιδηροπενική αναιμία είναι 3-5 φορές μεγαλύτερα των φυσιολογικών.

Λόγος sTfR/log φερριτίνης: Ο υπολογισμός αυτής της σχέσης έχει προταθεί ως ένας αξιόπιστος τρόπος εκτίμησης κατάστασης σιδήρου (iron status) του οργανισμού. Έχει το πλεονέκτημα ότι συνδυάζει δύο ξεχωριστές παραμέτρους, δηλαδή την αύξηση των sTfR και τη μείωση της φερριτίνης που εμφανίζονται στη σιδηροπενία (179)(180).

Εψιδίνη: πρόκειται για το βασικό ρυθμιστή της ομοιοστασίας του σιδήρου στον οργανισμό. Είναι μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 25 αμινοξέα και 4 δισουλφιδικούς δεσμούς (Εικόνα 2), αποτελεί το τελικό προϊόν δύο πρόδρομων μορφών της: της prepro-hepcidin (αποτελείται από 84 αμινοξέα) και της pro-hepcidin (αποτελείται από 60 αμινοξέα) (181) και παράγεται σε συνθήκες επάρκειας σιδήρου (182). Το γονίδιο που ελέγχει την παραγωγή της καλείται **HAMP** (183). Η εψιδίνη ελαττώνει την ποσότητα του κυκλοφορούντος σιδήρου, εμποδίζοντας την έξοδό του από τα εντεροκύτταρα και τα μακροφάγα, μέσω της δέσμευσης και αποδόμησης της φερροπορτίνης, δηλαδή του βασικού κυτταρικού σιδηρο-εξαγωγέα. Αντιστρόφως, η σύνθεση της εψιδίνης ελαττώνεται σε συνθήκες έλλειψης σιδήρου (184).



Εικ. 2 Δομή πεπτιδίου εριδίνης

Αν και η αρχική ανεύρεση της εριδίνης έγινε στο πλάσμα και τα ούρα του ανθρώπου, οι περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη ρύθμιση της εριδίνης, τη δομή και τη λειτουργία της έχουν προέλθει από *in vitro* μελέτες σε πειραματόζωα (185). Η εριδίνη κυκλοφορεί στο πλάσμα και απεκκρίνεται στα ούρα. Από τη στιγμή που διαπιστώθηκε ο σημαντικός ρόλος της εριδίνης στο μεταβολισμό του σιδήρου, εκδηλώθηκε μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον για την ανεύρεση μιας αξιόπιστης μεθόδου προσδιορισμού της συγκεκριμένης ορμόνης σε υγρά του σώματος. Αρχικά, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ELISA για την ανίχνευση προεριδίνης ορού (186), μέθοδος η οποία σύντομα απορρίφθηκε, διότι μετρούσε τη μη βιο-ενεργή μορφή της ορμόνης. Κατά καιρούς προτάθηκαν διάφορες άλλες μέθοδοι μέτρησης της εριδίνης στον ορό ή και στα ούρα (187)(188), χωρίς καμία να μπορεί ακόμα να εισαχθεί και να καθιερωθεί στην κλινική πράξη. Αυτό οφείλεται στο ότι καμία μέθοδος δεν είναι πλήρως αξιόπιστη και, επιπλέον, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί αν η εριδίνη υπόκειται σε ημερήσιες διακυμάνσεις επηρεαζόμενη από κερκάρδιο ρυθμό ή/και τη λήψη γευμάτων (189), ενώ, τέλος, δεν είναι

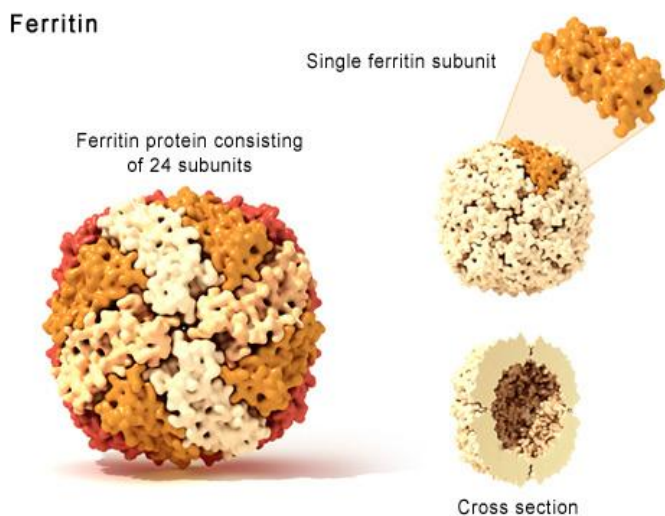
γνωστό κατά πόσο η τιμή της εψιδίνης στα ούρα αντικατοπτρίζει τα επίπεδα της ορμόνης στο πλάσμα (190).

Φερριτίνη: είναι η κύρια πρωτεΐνη αποθήκευσης του σιδήρου. Πρόκειται για μεγάλη σφαιρική πρωτεΐνη (τουλάχιστον 440 Kd) που απαρτίζεται από ένα πρωτεϊνικό κέλυφος με 24 υπομονάδες (αποφερριτίνη) και έναν πυρήνα σιδήρου (2500-4500 άτομα Fe^{+++}) (Εικόνα 3). Έχει υπολογιστεί ότι 1 ng/mL φερριτίνης ορού αντιστοιχεί σε 8mg αποθηκευμένου σιδήρου (168). Με τη μέθοδο της ισοηλεκτρικής εστίασης διακρίνονται, τουλάχιστον, 20 ισοφερριτίνες. Αυτή η ετερογένεια οφείλεται στη διαφορετική αναλογία των όξινων-βαρέων (heavy) και βασικών-ελαφρών (light) αλυσών:

- **Όξινες (Βαριές) ισοφερριτίνες:** έχουν χαμηλότερη περιεκτικότητα σε σίδηρο, λειτουργούν ως ενδιάμεσα για την ταχεία μεταφορά του σιδήρου στις μεταβολικές διεργασίες και εντοπίζονται, κυρίως, στον εγκέφαλο, στο μυοκάρδιο και στον πλακούντα (191).

- **Βασικές (Ελαφρές) ισοφερριτίνες:** είναι υπεύθυνες για τη μακροχρόνια αποθήκευση του σιδήρου και υπάρχουν κυρίως στο ήπαρ, σπλήνα και μυελό των οστών.

Το γονίδιο για τη βαριά υπομονάδα εδράζεται στο χρωμόσωμα 11 και για την ελαφρά υπομονάδα στο χρωμόσωμα 19 (192). Ο προσδιορισμός των επιπέδων φερριτίνης ορού αποτελεί μια ευαίσθητη και αξιόπιστη μέτρηση για την ανίχνευση σιδηροπενίας, ακόμα και σε πρώιμο στάδιο έλλειψης σιδήρου. Εδώ και πολλές δεκαετίες, η τιμή φερριτίνης ορού ≤ 12 ng/ml αναφέρεται ως ενδεικτική σιδηροπενίας (193). Όμως, το όριο της κατώτατης αυτής τιμής προσδίδει στη φερριτίνη ως εργαστηριακή εξέταση ευαισθησία μόλις 25%, για τη διάγνωση σιδηροπενίας. Η ευαισθησία μπορεί, ωστόσο, να βελτιωθεί ως και 92%, με ένα θετικό p-value της τάξης του 83%, χρησιμοποιώντας ως όριο την τιμή ≤ 30 ng/ml (194). Η φερριτίνη ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσεως και αυξάνεται, μη ειδικά, σε καταστάσεις οξείας ή χρόνιας φλεγμονής καθώς, επίσης, και σε κακοήθειες, ηπατική νόσο και σε αλκοολισμό.



Εικ. 3: Δομή μορίου φερριτίνης (*ghr.nlm.nih.gov*)

Ελεύθερη πρωτοπορφυρίνη των ερυθρών (FEP, Free Erythrocyte Protoporphyrin):

σε φυσιολογικές συνθήκες ο σίδηρος συνδέεται εντός των ερυθροβλαστών με την πρωτοπορφυρίνη IX για να σχηματιστεί η αίμη. Σε σιδηροπενία υπάρχει αύξηση της ελεύθερης πρωτοπορφυρίνης, η οποία παραμένει υψηλή καθόλη τη διάρκεια ζωής του ερυθροκυττάρου, καθιστώντας την έναν ευαίσθητο, αλλά μη ειδικό δείκτη χρόνιας έλλειψης σιδήρου. Σε παιδιά 1-2 ετών, τιμή FEP > 80 µg/dl είναι ενδεικτική έλλειψης σιδήρου (195).

Πρωτοπορφυρίνη συνδεδεμένη με ψευδάργυρο (Zn): σε σιδηροπενία ο ψευδάργυρος συνδέεται με την πρωτοπορφυρίνη των ερυθρών και διατηρείται, έτσι, καθόλη τη διάρκεια της ζωής τους, αποτελώντας έναν αναδρομικό δείκτη της παροχής σιδήρου κατά τις προηγούμενες εβδομάδες (133). Είναι, λοιπόν, ένας δείκτης ανώμαλης σύνθεσης αίμης και αποτελεί έναν απλό και ακριβή τρόπο εκτίμησης σιδηροπενικής ερυθροποίησης. Αυξάνεται, επίσης, σε περιπτώσεις λοίμωξης, κακοήθειας, σιδηροβλαστικής αναιμίας, έλλειψης ασκορβικού και δηλητηρίασης με μόλυβδο (196), σε υπερχολερυθριναιμία, καθώς, και σε ασθενείς που υποβάλλονται συστηματικά σε αιμοκάθαρση (197), άρα είναι ένας δείκτης σιδηροπενίας που στερείται ειδικότητας και, γενικά, δε χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη.

Εξέταση μυελού των οστών: η μικροσκοπική εξέταση του μυελού των οστών με τη χρώση Perl's Prussian blue αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς (gold standard) για τη διάγνωση της σιδηροπενίας (198)(199). Μεγάλα κοκκία ή αθροίσεις σιδήρου, χρωματίζονται κυανοπράσινα και βρίσκονται εντός των μακροφάγων, ελεύθερα μεταξύ των κυττάρων ή διάσπαρτα μικρά κοκκία στο κυτταρόπλασμα των ερυθροβλαστών. Ωστόσο, η μελέτη του μυελού δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας, γιατί προτιμώνται, γενικά, λιγότερο επεμβατικές διαγνωστικές μέθοδοι.

Συμπερασματικά, στην κλινική πράξη η γενική αίματος και η φερριτίνη παραμένουν οι βασικοί δείκτες για τον έλεγχο της σιδηροπενίας. Η συνεκτίμηση, ωστόσο, πολλών εξετάσεων, ταυτοχρόνως, αποδίδει μια καλύτερη εικόνα των συνολικής κατάστασης σιδήρου (iron status) του οργανισμού, ιδίως σε περιπτώσεις αρχόμενης ή ήπιας έλλειψής του. Συνήθως, η διενέργεια αιματολογικών εξετάσεων σε συνδυασμό με τη λήψη ατομικού ιστορικού και τη δοκιμαστική θεραπευτική απάντηση στη χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου αρκούν για να τεθεί η διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας.

2.7 Θεραπεία

Μόλις διαγνωσθεί η έλλειψη σιδήρου επιβάλλεται η έναρξη θεραπείας. Η χορήγηση σιδήρου μπορεί να γίνει είτε από του στόματος ως Fe^{++} με τη μορφή άλατος όπως γλυκονικός, θειικός, ασκορβικός σε δόση 3-6 mg/Kg ΒΣ/ημέρα σε διηρημένες δόσεις (200), είτε παρεντερικά ως Fe-δεξτράνη, σακχαρούχο οξείδιο Fe, σύμπλοκο Fe-σουκρόζης. Ο σίδηρος που λαμβάνεται από το στόμα απορροφάται καλύτερα μακριά από τα γεύματα, αλλά προκαλούνται λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό όταν λαμβάνεται με τα γεύματα. Η παρεντερική χορήγηση στα παιδιά πρέπει να γίνεται μόνο σε ειδικές καταστάσεις, όπως: δυσανοχή της από του στόματος θεραπείας, σύνδρομο δυσαπορρόφησης, επανειλημμένη έλλειψη συμμόρφωσης ή σοβαρή σιδηροπενική αναιμία.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία γίνεται φανερή αρχικά από την αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ) εντός 72 ωρών (201), ακολούθως, από τη αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης την 20^η-30^η ημέρα και, τελικά, από την αναπλήρωση των αποθεμάτων σιδήρου (φερριτίνη) τον 3^ο μήνα. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στη θεραπεία πρέπει να επανεξετασθεί ο ασθενής προκειμένου να διερευνηθεί πιθανή μη συμμόρφωση στη θεραπεία, τυχόν απώλεια αίματος, άλλα αίτια μικροκυτταρικής αναιμίας, όπως, ετερόζυγη μεσογειακή αναιμία, σιδηροβλαστική αναιμία, χρόνιες φλεγμονές ή δηλητηρίαση με μόλυβδο. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι απαραίτητη η επανεκτίμηση του ασθενούς σε 1 μήνα, προκειμένου να διαπιστωθεί αν υπάρχει εργαστηριακή βελτίωση. Μια αύξηση της συγκέντρωσης της Hb >1g/dl εντός 1 μήνα μετά την έναρξη της αγωγής θεωρείται διαγνωστική της σιδηροπενικής αναιμίας (176)(178). Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι για 2-4 μήνες.

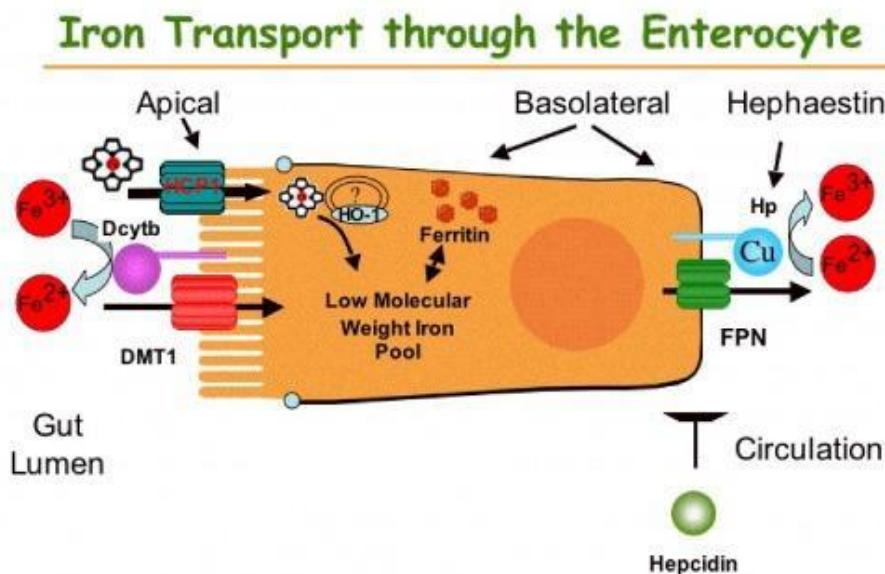
Η διατροφή πλούσια σε σίδηρο (κόκκινο κρέας, πουλερικά, ψάρια, θαλασσινά, όσπρια, λαχανικά, φρούτα, ξηροί καρποί, κρόκος αυγού, περιορισμένη λήψη νωπού γάλακτος) μπορεί να αποτελέσει από μόνη της θεραπευτικό μέτρο σε πολύ ήπιες περιπτώσεις ή και να συνδυαστεί με λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου σε λίγο βαρύτερες περιπτώσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες της από του στόματος αγωγής αναφέρονται: η ναυτία, ο έμετος, το κοιλιακό άλγος, η διάρροια-δυσκοιλιότητα και οι αλλεργικές αντιδράσεις, ενώ της παρεντερικής αγωγής: η τοπική υπέρχρωση δέρματος, η νέκρωση μυών, η φλεβίτιδα, ο πυρετός, η λεμφαδενίτιδα και οι αλλεργικές αντιδράσεις. Η ασφάλεια των ενδοφλεβίων σκευασμάτων σιδήρου έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια.

2.8 Φυσιολογία του σιδήρου

Την τελευταία δεκαετία σημειώθηκε σημαντική πρόοδος στη μελέτη της φυσιολογίας του σιδήρου (194). Ο σίδηρος που προσλαμβάνεται με την τροφή απαντάται σε 2 μορφές, τον **αιμικό** (10%) και **μη-αιμικό** (90%) σίδηρο. Η μορφή με την οποία προσλαμβάνεται από τον οργανισμό, είναι τόσο σημαντική, όσο και η ποσότητά του και αυτό, διότι κάθε μορφή διαθέτει διαφορετική βιοδιαθεσιμότητα (145). Ο αιμικός σίδηρος (ο συνδεδεμένος με την αίμη) είναι δισθενής (αναχθέντας-ferrous, Fe^{+2}), και πηγές του είναι η αιμοσφαιρίνη, η μυοσφαιρίνη και ορισμένα ένζυμα στο κρέας, τα πουλικά και τα ψάρια. Έχει βιοδιαθεσιμότητα, περίπου, 30-40%. Ο μη-αιμικός σίδηρος είναι ο τρισθενής σίδηρος (οξειδωμένος-ferric, Fe^{+3}) που εμπεριέχεται σε τροφές φυτικής και ζωικής προέλευσης, όπως φερριτίνη-αιμοσιδηρίνη στο κρέας και στον κρόκο αυγού. Πηγές μη-αιμικού σιδήρου είναι τα θαλασσινά, τα όσπρια, τα λαχανικά, τα αποξηραμένα φρούτα και οι ξηροί καρποί. Η βιοδιαθεσιμότητα του είναι σχετικά χαμηλότερη και κυμαίνεται από 5 έως 20%. Ο αιμικός σίδηρος απορροφάται από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου-νήστιδας με διευκολυνόμενη διάχυση με τη βοήθεια ενός μεταφορέα αίμης που ονομάζεται **HCP1** (Haem Carrier Protein 1) (202). Ο μη-αιμικός σίδηρος με τη δράση του υδροχλωρικού οξέος και της πεψίνης στο στομάχι ανάγεται σε δισθενή και απελευθερώνεται από τα σύμπλοκα με άλλες ουσίες. Στο δωδεκαδάκτυλο με την επίδραση των αλκαλικών εντερικών χυμών αυξάνεται το pH και ο δισθενής σίδηρος οξειδώνεται πάλι σε τρισθενή. Στα επιθηλιακά κύτταρα του ανώτερου τμήματος του λεπτού εντέρου (δωδεκαδάκτυλο-νήστιδα) ο τρισθενής σίδηρος ανάγεται ξανά προς δισθενή από την πρωτεΐνη **Dcytb** (203) και εισάγεται στο κύτταρο με το διαμεμβρανικό υποδοχέα **DMT1** (Divalent Metal Transporter 1) (204). Ενδοκυττάρια, ένα μέρος του σιδήρου είτε αποθηκεύεται στο εντεροκύτταρο σχηματίζοντας τη φερριτίνη, είτε εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία. Ο σίδηρος που αποθηκεύεται ως φερριτίνη αποβάλλεται με το εντεροκύτταρο, όταν αυτό αποπίπτει μετά από το σύντομο κύκλο της ζωής του. Υπολογίζεται ότι με την απόπτωση των επιθηλιακών βλεννογόνων και των κυττάρων του δέρματος αποβάλλεται ημερησίως, περίπου, 1mg σιδήρου. Η μεταφορά του εναπομείναντος, εντός του εντεροκυττάρου, σιδήρου στη μικροκυκλοφορία γίνεται μέσω της βασικοπλάγιας μεμβράνης του, μέσω του μεταφορέα που ονομάζεται **φερροπορτίνη** (205) με ταυτόχρονη οξείδωση του δισθενούς σιδήρου σε τρισθενή με τη δράση της σιδηροξειδάσης **ηφαιστίνης (hephaestin)** (206), όνομα παρμένο από το θεό της αρχαιότητας Ήφαιστο. Η φερροπορτίνη που είναι ο μοναδικός κυτταρικός εξαγωγέας

σιδήρου εντοπίζεται στα εντεροκύτταρα, τα μακροφάγα, τα κύτταρα του πλακούντα και τα ηπατοκύτταρα (207) (Σχήμα 2). Στην κυκλοφορία ο σίδηρος δεσμεύεται από την τρανσφερρίνη και κάθε μόριό της δύναται να συνδεθεί το πολύ με δύο άτομα σιδήρου. Το σχηματιζόμενο σύμπλοκο σιδήρου-τρανσφερρίνης δεσμεύεται από τον υποδοχέα της τρανσφερρίνης (TfR₁) και, αφού, πραγματοποιηθεί η σύνδεση αυτή ακολουθεί ενδοκύτωση ολόκληρου του συμπλόκου. Εντός του ενδοσώματος με τη δράση μιας ATP-αντλίας πρωτονίων, γίνεται πτώση του pH και ακολουθεί αποδέσμευση του σιδήρου από την τρανσφερρίνη. Ο τρισθενής σίδηρος μετατρέπεται σε δισθενή, πιθανώς με τη δράση της **Steap3** (208) και, κατόπιν, μεταφέρεται ενεργητικά στο κυτταρόπλασμα, ενώ το ενδοσωμάτιο ενσωματώνεται στην κυτταρική μεμβράνη και έτσι η τρανσφερρίνη και ο υποδοχέας τρανσφερρίνης είναι δυνατόν να επαναχρησιμοποιηθούν (204). Στη συνέχεια, ο σίδηρος συνδέεται με τη φερριτίνη και οδηγείται στα μιτοχόνδρια.



Σχ. 2: Η απορρόφηση του σιδήρου από το εντερικό επιθηλιακό κύτταρο
(Πηγή: www.nst.berkeley.edu)

Το κύτταρο διαθέτει ένα εξαιρετικά ευαίσθητο σύστημα ρυθμιστικών πρωτεϊνών γνωστών ως **σιδηρορυθμιστικές πρωτεΐνες** (Iron Regulatory Proteins, IRPs) (209), οι οποίες ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων υποδοχέων τρανσφερρίνης και φερριτίνης, αναλόγως των επιπέδων του υπάρχοντος κυτταροπλασματικού σιδήρου. Συγκεκριμένα, οι IRPs επικάθονται σε ειδικές θέσεις του mRNA υποδοχέων τρανσφερρίνης και φερριτίνης, που έχουν μορφή αγκύλης και ονομάζονται **σιδηροαπαντητικά στοιχεία** (Iron Responsive Elements, IREs) (210). Το IRE του υποδοχέα τρανσφερρίνης εδράζεται στη 3' περιοχή του mRNA του, ενώ το αντίστοιχο της φερριτίνης στη 5' περιοχή του δικού της mRNA. Όταν τα επίπεδα σιδήρου, ενδοκυτταρίως, είναι χαμηλά η IRP ενώνεται με τα δύο διαφορετικά σημεία των IREs, οδηγώντας, αφενός, σε σταθεροποίηση του mRNA του υποδοχέα τρανσφερρίνης και, αφετέρου, σε αναστολή μετάφρασης του mRNA της φερριτίνης. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση υποδοχέων τρανσφερρίνης και μειωμένη σύνθεση φερριτίνης, άρα συνεπακόλουθα σε αύξηση της πρόσληψης σιδήρου. Σε συνθήκες περίσσειας σιδήρου συμβαίνουν τα αντίστροφα, δηλαδή η IRP δε συνδέεται με τα IREs

και διασπάται το mRNA του υποδοχέα τρανσφερρίνης, ενώ η μετάφραση του mRNA φερριτίνης συνεχίζεται απρόσκοπτα. Επομένως, τώρα ευνοείται η αποθήκευση του σιδήρου και όχι η περαιτέρω πρόσληψή του.

Ο σίδηρος του οργανισμού προσλαμβάνεται από την τροφή, αλλά κυρίως, επαναχρησιμοποιείται από τα κατεστραμμένα ερυθρά. Η επαναχρησιμοποίηση γίνεται στα μακροφάγα του σπλήνα, του μυελού των οστών και των κυττάρων Kupffer ήπατος. Εκεί καταβολίζεται το τμήμα της αίμης με τη δράση της οξυγενάσης της αίμης και απελευθερώνεται ο αιμικός σίδηρος.

Σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία του σιδήρου κατέχει το ήπαρ, κυρίως, μέσω της παραγωγής της **εψιδίνης**, μιας μικρής πεπτιδικής ορμόνης που παράγεται σε συνθήκες επάρκειας σιδήρου (182). Το όνομα της ορμόνης αυτής προέρχεται από το “hep-”, λόγω της παραγωγής της από τα ηπατοκύτταρα, και το “-cidin”, λόγω της αντιμικροβιακής της δράσης (211). Αρχικά, ονομάστηκε **LEAP-1** (Liver Expressed Antimicrobial Protein) (212). Κωδικοποιείται από το γονίδιο **HAMP** που εντοπίζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 19 (19q13.1) (183). Η εψιδίνη ελαττώνει την ποσότητα του κυκλοφορούντος σιδήρου, εμποδίζοντας την έξοδό του από τα εντεροκύτταρα και τα μακροφάγα, μέσω της δέσμευσης και αποδόμησης της φερροπορτίνης, δηλαδή του βασικού κυτταρικού σιδηρο-εξαγωγέα. Αντιστρόφως, η σύνθεση της εψιδίνης ελαττώνεται σε συνθήκες έλλειψης σιδήρου (184). Το ΚΝΣ φαίνεται ότι δεν ελέγχεται από το σύστημα της περιφερικά παραγόμενης εψιδίνης (213). Πιθανολογείται, κεντρικά παραγόμενη σύνθεση εψιδίνης, χωρίς όμως, να έχουν εντοπιστεί ακόμα με σαφήνεια ποια κύτταρα του εγκεφάλου την παράγουν (202).

Γενικά, επειδή ο εγκέφαλος εδράζεται πίσω από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ) και διαθέτει έναν ετερογενή πληθυσμό κυττάρων, ο μεταβολισμός του σιδήρου στο όργανο αυτό χαρακτηρίζεται από μία μοναδικότητα.

Η πρόσληψη του σιδήρου από τον εγκέφαλο ρυθμίζεται από την έκφραση του υποδοχέα τρανσφερρίνης στο κορυφαίο τμήμα των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών του ΑΕΦ (214), η οποία έκφραση ρυθμίζεται με τη σειρά της από τα επίπεδα του σιδήρου στο ΚΝΣ (202). Σύμφωνα με πειράματα σε επίμυες, η απουσία των υποδοχέων τρανσφερρίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα του ΑΕΦ οδηγεί σε βαρύτερες βλάβες του ΚΝΣ (215). Ο ρυθμός πρόσληψης σιδήρου από τον εγκέφαλο αυξάνεται όταν υπάρχει έλλειψη σιδήρου και ελαττώνεται όταν τα επίπεδα του σιδήρου στον οργανισμό είναι υψηλά (216). Παρά τη γενική ομοφωνία για την πρόσληψη του σιδήρου από τους υποδοχείς τρανσφερρίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα των εγκεφαλικών τριχοειδών,

υπάρχει αντιγνωμία, όσον αφορά στη συνέχεια, το μηχανισμό της αποδέσμευσης του σιδήρου και εισόδου του εντός των ενδοθηλιακών κυττάρων. Σύμφωνα με μία θεωρία ο σίδηρος αποδεσμεύεται από την τρανσφερρίνη εντός των ενδοθηλιακών κυττάρων του ΑΕΦ και αποδίδεται στον εγκέφαλο, ενώ σύμφωνα με μια άλλη θεωρία ενδοκυττώνεται ολόκληρο το σύμπλοκο σιδήρου-τρανσφερρίνης και μεταφέρεται αυτούσιο στον εγκέφαλο. Η τρανσφερρίνη που ενδοκυττώνεται με αυτόν τον τρόπο επιστρέφει με μια ανάδρομη οδό στο πλάσμα της συστηματικής κυκλοφορίας (202).

Όταν ο σίδηρος εισάγεται πλέον στο κυτταρόπλασμα των ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να εξαχθεί στο ΚΝΣ μέσω της φερροπορτίνης, αν και υπάρχει διαφωνία για την εκεί παρουσία της ή όχι (217)(218). Έχει ανιχνευθεί με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους η παρουσία της εκεί, αλλά η ακριβής θέση της δεν έχει επιβεβαιωθεί με ανοσοηλεκτρονική μικροσκοπία. Στα κύτταρα αυτά φαίνεται να απουσιάζει και η DMT1 (219)(220).

Η τρανσφερρίνη στο ΚΝΣ παράγεται και τοπικά στον εγκέφαλο, κυρίως, από τα ολιγοδενδροκύτταρα (221). Ο αποδεσμευμένος, πλέον, από την τρανσφερρίνη σίδηρος, είτε ενώνεται με την τοπικά παραγόμενη μορφή της, είτε με μικρομοριακές ενώσεις που παράγονται από τα αστροκύτταρα, όπως: ATP και κιτρικό άλας (222). Οι νευρώνες προσλαμβάνουν το σύμπλοκο σιδήρου-τρανσφερρίνης μέσω των υποδοχέων τρανσφερρίνης. Οι νευρώνες διαθέτουν, επίσης, φερροπορτίνη για την έξοδο του σιδήρου από το κύτταρο, καθώς και ορισμένοι φερριτίνη για την αποθήκευσή του (223). Η βασική οδός εξόδου του σιδήρου από τον εγκέφαλο είναι μέσω του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) και η επαναρρόφησή του πίσω στη συστηματική κυκλοφορία γίνεται από τον υπαραχνοειδή χώρο.

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί, ότι στον ενήλικα ο σίδηρος του εγκεφάλου είναι κατά κάποιο τρόπο προστατευμένος από τη συστηματική έλλειψη σιδήρου (224) και μόνο σε απώτατες τιμές έλλειψης, επηρεάζεται ελάχιστα ο εγκεφαλικός ιστός (225)(226). Φαίνεται, όμως, ότι ο εγκέφαλος των παιδιών βρίσκεται στην πιο ευαίσθητη φάση, και η ευαισθησία αυτή διαρκεί κατά τα πρώτα 2 έτη της ζωής (154). Γενικά, ο μεταβολισμός του σιδήρου στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο φαίνεται να διαφέρει από αυτόν του ενήλικα (227) και μία βασική διαφορά είναι ότι στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης (ενδομήτρια ζωή, νεογνική ηλικία, βρεφική ηλικία) ο σίδηρος προορίζεται, κατά προτεραιότητα, στα ερυθρά αιμοσφαίρια σε βάρος του εγκεφάλου. Άρα, σε αυτές τις ηλικίες ο εγκέφαλος κινδυνεύει ακόμα και όταν το βρέφος-νήπιο δεν είναι έκδηλα αναιμικό. Μάλιστα, οι συνέπειες της σιδηροπενίας στο ΚΝΣ φαίνεται να είναι μακροπρόθεσμες και,

ενδεχομένως, μη αναστρέψιμες, όταν αυτή λαμβάνει χώρα κατά την εμβρυϊκή-νεογνική περίοδο (228)(229).

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο είναι ότι ο εγκέφαλος παρουσιάζει ετερογένεια στην κατανομή του σιδήρου, έχοντας υψηλότερες συγκεντρώσεις στη φαιά ουσία σε σύγκριση με τη λευκή (230). Η κατανομή του εγκεφαλικού σιδήρου φαίνεται να συμπίπτει με τις περιοχές όπου επικρατεί το κύκλωμα του GABA και αυτός ο συν-εντοπισμός του σιδήρου με τον ανασταλτικό αυτό νευροδιαβιβαστή, ίσως, και να υποδεικνύει μια λειτουργική τους συσχέτιση. Επίσης, η συγκέντρωση του σιδήρου μεταβάλλεται σε διάφορες εγκεφαλικές περιοχές κατά τα διάφορα στάδια ανάπτυξης του εγκεφάλου (231). Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι δεν είναι όλες οι περιοχές ισότιμα ευαίσθητες στην ίδια μεταβολή του σιδήρου του οργανισμού (232).

2.9 Ρόλος του σιδήρου στον οργανισμό

2.9.1 Γενικά

Ο σίδηρος είναι απαραίτητο ιχνοστοιχείο για μια πληθώρα λειτουργιών σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού, διότι αποτελεί βασικό δομικό συστατικό της αιμοσφαιρίνης, της μυοσφαιρίνης, των κυτοχρωμάτων και πολλών άλλων ενζύμων. Πιο συγκεκριμένα:

- Αιμοσφαιρίνη (Hb): αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες (σφαιρίνες) και ισάριθμες ομάδες αίμης με τις οποίες συνδέεται ο σίδηρος. Η κύρια λειτουργία της είναι η μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς.
- Μυοσφαιρίνη: αποτελείται από μία πολυπεπτιδική αλυσίδα (σφαιρίνη) και μία ομάδα αίμης. Η κύρια λειτουργία της είναι η μεταφορά και αποθήκευση οξυγόνου μέσα στο μυ και η απελευθέρωσή του κατά τη μυϊκή συστολή.
- Κυτοχρώματα: πρόκειται για πρωτεΐνες (συνένζυμα) των μιτοχονδρίων που περιέχουν αίμη. Είναι γνωστά περισσότερα από 30 κυτοχρώματα. Χρησιμεύουν για τη μεταφορά ηλεκτρονίων με ταυτόχρονη μετατροπή του δισθενή σιδήρου σε τρισθενή και παίζουν βασικό ρόλο στην παραγωγή ενέργειας.
- Άλλα ένζυμα που περιέχουν σίδηρο: Σιδηροθειοπρωτεΐνες: περιέχουν σίδηρο και θείο, μετέχουν στην αναπνευστική αλυσίδα και βοηθούν στην παραγωγή ενέργειας. Καταλάση-υπεροξειδάση: περιέχουν αίμη και συμβάλλουν στη μετατροπή του H_2O_2 σε H_2O και O_2 , προστατεύοντας έτσι από την καταστροφική για τα κύτταρα συγκέντρωση του H_2O_2 .
- Ένζυμα που απαιτούν παρουσία σιδήρου ως συμπράγοντα: η ακονιτάση, που μετέχει στον κύκλο του Krebs, η καρβοξυκινάση του φωσφοενολοπυροσταφυλικού, που μετέχει στη γλυκονεογένεση και η ριβονουκλεοτιδική αναγωγή, που μετέχει στη σύνθεση του DNA.

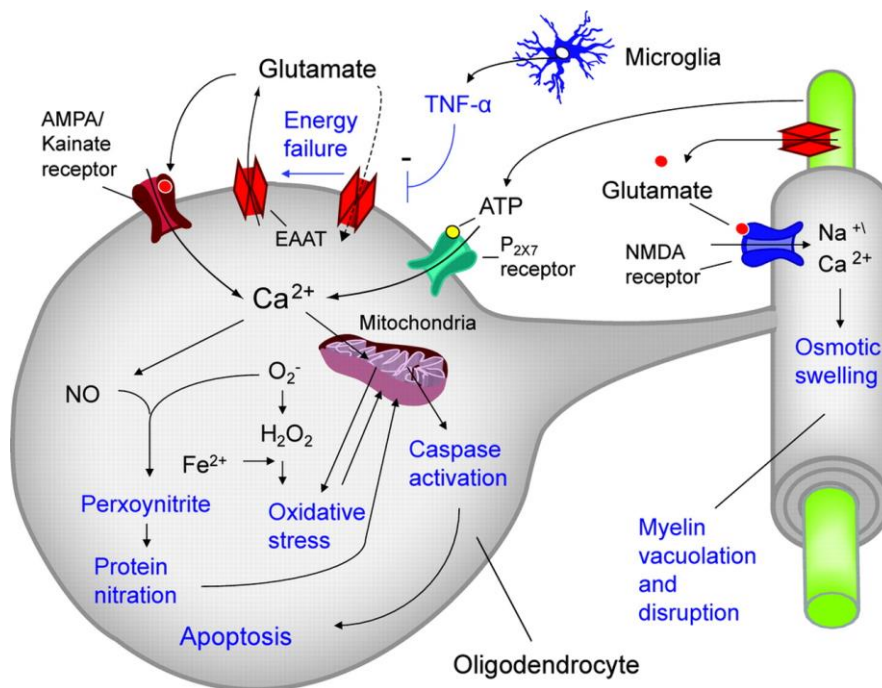
2.9.2 Ο ρόλος του σιδήρου στο ΚΝΣ

Τόσο η έλλειψη, όσο και η περίσσεια του σιδήρου επηρεάζουν τη φυσιολογική λειτουργία του ΚΝΣ, πράγμα που υποδηλώνει ότι το συγκεκριμένο ιχνοστοιχείο κατέχει βασικό ρόλο στη βιοχημεία και ομαλή λειτουργία του εγκεφάλου. Η σιδηροπενία έχει συσχετισθεί με ψυχοκινητική καθυστέρηση, κρίσεις κατακράτησης αναπνοής (156),

διαταραχές συμπεριφοράς (154), μειωμένη προσοχή (233), διαταραχές μνήμης και μαθησιακές δυσκολίες (234), παθολογικά ακουστικά (150) και οπτικά προκλητά δυναμικά (151), σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (restless leg syndrome) (235), διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ADHD) (159)(236) και εκδήλωση εγκεφαλικού εμφράκτου (237). Επίσης, έχει βρεθεί ότι παιδιά με αυτισμό έχουν σε μεγαλύτερο ποσοστό σιδηροπενία από ό,τι φυσιολογικοί μάρτυρες (163)(238).

Γενικά, πέραν του ότι ο σίδηρος παίζει βασικό ρόλο στην παραγωγή ενέργειας, φαίνεται να συμμετέχει στη μυελίνωση, στο μεταβολισμό GABA (γ-αμινοβουτυρικού οξέος) και στο μεταβολισμό μονοαμινών. Πιο συγκεκριμένα και αναλυτικά:

- **Μυελίνωση:** Η μυελίνωση είναι μια διαδικασία που κορυφώνεται μεταξύ 8-15 μηνών (239) και ο σίδηρος φαίνεται να είναι απαραίτητος για τη βιοσύνθεση του ελύτρου της μυελίνης (240)(241). Τα ολιγοδενδροκύτταρα, τα οποία είναι τα κύτταρα υπεύθυνα για τη μυελίνωση, καθώς, συνθέτουν λιπαρά οξέα και χοληστερόλη για τη μυελίνη, είναι ο κύριος τύπος εγκεφαλικών κυττάρων που περιέχουν σίδηρο (Σχήμα 3) (242). Έτσι, η έλλειψη σιδήρου στα ολιγοδενδροκύτταρα οδηγεί είτε σε **ποσοτικά** μειωμένη σύνθεση μυελίνης, είτε σε **ποιοτική** διαταραχή της (243). Ο σίδηρος όχι μόνο συμμετέχει στη σύνθεση λιπαρών οξέων και χοληστερόλης, αλλά είναι απαραίτητος και για την παραγωγή ενέργειας που απαιτείται για τη διαδικασία της μυελίνωσης.
- **GABA:** είναι ο κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής του ΚΝΣ. Η έλλειψη σιδήρου κατά την ενδομήτριο έως και την πρώιμη βρεφική ηλικία συσχετίζεται με σημαντικές ελλείψεις της γλουταμικής αποκαρβοξυλάσης (GAD) και GABA-τρανσαμινάσης (GABA-T), ενζύμων απαραίτητων στη βιοσυνθετική οδό του GABA. Άρα, η έλλειψη σιδήρου στα πρώτα στάδια της ζωής οδηγεί σε μείωση του GABA στον εγκέφαλο (244).
- **Μονοαμίνες-Νευροδιαβιβαστές:** ο σίδηρος συμμετέχει στη σύνθεση και αποδόμηση μονοαμινών (κατεχολαμινών και σεροτονίνης) που δρουν ως νευροδιαβιβαστές (226). Είναι συμπαράγοντας για το ένζυμο υδροξυλάση της τυροσίνης που εμπλέκεται στη σύνθεση των κατεχολαμινών (ντοπαμίνης, νορ-επινεφρίνης), καθώς, και για τα ένζυμα υδροξυλάση της τρυπτοφάνης και αλδεϋδική οξειδάση (245) που συμμετέχουν στη σύνθεση και αποδόμηση της σεροτονίνης, αντιστοίχως. Ο σίδηρος συμμετέχει, επίσης, στη δραστηριότητα της μονοαμινοξειδάσης (MAO), η οποία είναι ένα ένζυμο που συμμετέχει στον καταβολισμό των κατεχολαμινών και σεροτονίνης (246). Η δραστηριότητά της ελαττώνεται σε συνθήκες σιδηροπενίας με αποτέλεσμα να μη μεταβολίζονται σωστά οι παραπάνω νευροδιαβιβαστές. Σύμφωνα με μελέτες σε



Σχ. 3 Ολιγοδενδροκύτταρα: παράγουν μυελίνη και αποτελούν τα κύρια σιδηρο-εμπεριέχοντα εγκεφαλικά κύτταρα (πηγή: www.neurology.org)

πειραματόζωα, η δραστικότητα της MAO μειώνεται κατά 60% σε σιδηροπενία και επανέρχεται στο φυσιολογικό μετά τη χορήγηση σιδήρου (247).

Παράλληλα, έχει βρεθεί ότι σε σιδηροπενία επηρεάζεται και η δραστικότητα του Thy-1, ενός μορίου κυτταρικής προσκόλλησης (adhesion) που παίζει σημαντικό ρόλο στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών από τα κυστίδια που αυτά περιέχονται. Επομένως, σε σιδηροπενία λόγω της επηρεασμένης λειτουργικότητας του Thy-1 προκαλείται πληθώρα αλλαγών στη νευρωνική επικοινωνία και αλληλεπίδραση (248).

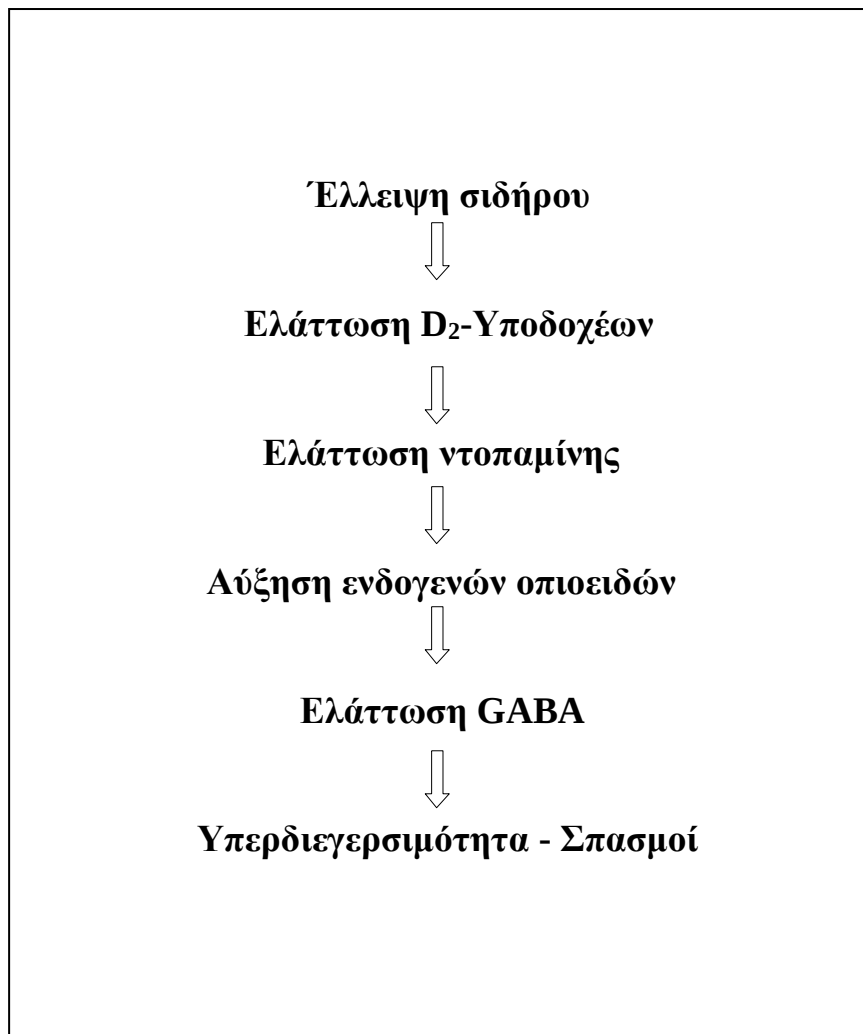
Έχει διαπιστωθεί, επίσης, ότι σε έλλειψη σιδήρου ελαττώνεται ο αριθμός και η λειτουργικότητα των D₂-υποδοχέων της ντοπαμίνης (233) και για αυτό έχουν περιγραφεί οι ακόλουθοι τρεις διαφορετικοί πιθανοί, παθογενετικοί μηχανισμοί:

1. ο σίδηρος είναι τμήμα του υποδοχέα της ντοπαμίνης,
2. ο σίδηρος είναι ενσωματωμένος στην κυτταρική μεμβράνη, όπου εντοπίζεται ο συγκεκριμένος υποδοχέας, και
3. ο σίδηρος συμμετέχει στη σύνθεση αυτών των υποδοχέων.

Λόγω αυτής της μεταβολής του ντοπαμινεργικού συστήματος μπορεί να δοθεί και μια ερμηνεία της μειωμένης προσοχής που, συνήθως, υπάρχει σε σιδηροπενικά βρέφη.

Σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί τα τελευταία έτη, όσον αφορά την πειραματική μελέτη του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών. Πρόκειται για ενδογενή λιπαρά οξέα που συντίθενται με την αποπόλωση του νευρώνα και φαίνεται να συμμετέχουν σημαντικά στη δια-νευρωνική επικοινωνία. Έχει περιγραφεί αναλυτικά ένα φαινόμενο που ορίζεται ως καταστολή της αναστολής μετά από αποπόλωση (depolarization-induced suppression of inhibition-DSI) (249). Τα ενδογενή οπιοειδή φαίνεται να επηρεάζουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών στη συναπτική σχισμή. Συγκεκριμένα, αυτά συντίθενται και απελευθερώνονται από το μετασυναπτικό νευρώνα στη συναπτική σχισμή και με έναν ανάδρομο τρόπο καταφέρνουν να συνδεθούν με τους ειδικούς υποδοχείς (CB1R) στον προσυναπτικό νευρώνα (250). Μετά από αυτή τη σύνδεση μετριάζεται η απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, μεταξύ των οποίων και ο GABA, δηλαδή ένας σημαντικός ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής, και προδιατίθενται, έτσι, οι νευρώνες σε μία κατάσταση υπερδιεγερσιμότητας. Με βάση το γεγονός ότι η ντοπαμίνη είναι ένας αναστολέας των ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων, προκύπτει ότι σε έλλειψη σιδήρου, η οποία προκαλεί ελάττωση του αριθμού και της λειτουργικότητας των D₂-υποδοχέων και συνεπακόλουθα ελάττωση της δραστηριότητας της ντοπαμίνης, προκαλείται, τελικά, αύξηση των ενδογενών οπιοειδών και, άρα, ευοδώνονται συνθήκες υπερδιεγερσιμότητας (Διάγραμμα 2) (249)(251). Αυτό θα μπορούσε, ενδεχομένως, να συσχετισθεί και με την πρόκληση ΠΣ, χωρίς φυσικά να ευθύνεται αποκλειστικά και μόνο η ντοπαμινεργική δυσλειτουργία για την πρόκληση των ΠΣ. Αξίζει, ωστόσο, να επισημανθεί εδώ ότι, σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη η έλλειψη σιδήρου δεν προδιαθέτει, ανεξαιρέτως, σε όλους τους τύπους σπασμών, παρά μόνο σε πυρετικούς (252). Επομένως, η σιδηροπενία προδιαθέτει σε κατάσταση νευρωνικής υπερδιεγερσιμότητας, μόνο όταν εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία των ΠΣ, ένα παθογενετικό μονοπάτι που, ακόμα και σήμερα, παραμένει σχετικά ασαφές (253).

Τέλος, πρέπει να τονιστεί, ότι οι επιπτώσεις της έλλειψης σιδήρου στο ΚΝΣ ποικίλλουν ανάλογα με το **χρόνο** που η σιδηροπενία εκδηλώνεται, καθώς, και τη **βαρύτητα** της νόσου.



Διάγραμμα 2: Διαγραμματική απεικόνιση συσχέτισης σιδηροπενίας με κατάσταση υπερδιεγερσιμότητας

2.9.3 Ο ρόλος του σιδήρου στο ανοσοποιητικό σύστημα

Ο τρόπος με τον οποίο ο σίδηρος επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα δεν είναι πλήρως κατανοητός και υπάρχουν αντιγνώμεις (126)(254). Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, παιδιά με έλλειψη σιδήρου έχουν αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις, λόγω δευτεροπαθούς ανοσιακής δυσλειτουργίας. Από μελέτες έχει διαπιστωθεί διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας και των φυσικών φονέων (NK) κυττάρων, αλλά όχι της χυμικής ανοσίας ή της φαγοκυττάρωσης των ουδετερόφιλων (164)(176). Ο βαθμός καταστολής της κυτταρικής ανοσίας φαίνεται να είναι ανάλογος της βαρύτητας της σιδηροπενίας και υπολογίζεται να είναι, περίπου, 35% σε παιδιά των οποίων η αιμοσφαιρίνη ήταν <80 g/L (255). Έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζεται η παραγωγή κυτοκινών και, συγκεκριμένα, σε σιδηροπενία αυξάνεται η IL-6, ο TNF- γ και TNF- α και ελαττώνεται η IL-8 και η IL-2. Συμπερασματικά, εφόσον η σιδηροπενία οδηγεί σε έκπτωση της αμυντικής λειτουργίας του οργανισμού προκαλούνται πιο εύκολα λοιμώξεις και εμπύρετα επεισόδια και, έτσι, αυξάνεται ο κίνδυνος πρόκλησης ή και υποτροπής των ΠΣ.

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η έλλειψη σιδήρου μπορεί να έχει ευεργετικό αποτέλεσμα στην άμυνα του οργανισμού (256)(257)(258). Μια πιθανή ερμηνεία για αυτό είναι ότι με τον τρόπο αυτό αποστερείται ο σίδηρος από τους παθογόνους μικροοργανισμούς που τον χρειάζονται εμποδίζοντας, έτσι, την περαιτέρω ανάπτυξή τους (254). Σύμφωνα με τον Jonker και συν. (138), σε μια πολύ πρόσφατη μελέτη του 2012, η σιδηροπενία προστατεύει τα παιδιά από την ελονοσία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

3. Συσχέτιση ΠΣ με την ύπαρξη σιδηροπενίας ή σιδηροπενικής αναιμίας. Ανασκόπηση σχετικής βιβλιογραφίας.

Τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την πιθανή συσχέτιση σιδηροπενικής αναιμίας και ΠΣ είναι προς το παρόν ολιγάριθμα και έχουν αντικρουόμενα μεταξύ τους αποτελέσματα.

Οι Pisacane και συν. (37), σε μια μελέτη με 156 παιδιά με ΠΣ και 293 παιδιά-μάρτυρες (οι μάρτυρες ήταν χωρισμένοι σε 2 ομάδες: στην 1^η ομάδα τα παιδιά με εμπύρετο χωρίς ΠΣ και στη 2^η ομάδα τα υγιή παιδιά χωρίς εμπύρετο και χωρίς ΠΣ), ηλικίας 6-24 μηνών κατέληξαν ότι τα παιδιά με 1^ο επεισόδιο ΠΣ παρουσιάζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό σιδηροπενική αναιμία από ό,τι η ομάδα μαρτύρων (30% και 14%, αντιστοίχως).

Οι Naveed-ur-Rehman και Billoo (259), κατέληξαν σε παρόμοιο συμπέρασμα, με μία δική τους μελέτη, η οποία περιελάμβανε 30 παιδιά με ΠΣ και 30 παιδιά-μάρτυρες με εμπύρετο νόσο. Παράμετροι που ελέγχθηκαν ήταν η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, ο αιματοκρίτης, MCV, MCH και η φερριτίνη ορού. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι τα επίπεδα φερριτίνης ήταν πιο χαμηλά στην ομάδα των παιδιών με ΠΣ σε σχέση με αυτά της ομάδας των μαρτύρων, με στατιστικώς σημαντική διαφορά. Η συγκεκριμένη μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά με σιδηροπενία φαίνεται να είναι πιο επιρρεπή στην πρόκληση ΠΣ.

Οι Daoud και συν. (260), με μια μελέτη με 75 παιδιά με ΠΣ και 75 παιδιά-μάρτυρες κατέληξαν ότι μόνο τα χαμηλά επίπεδα φερριτίνης ορού μπορεί να συσχετίζονται με την πρόκληση του 1^{ου} επεισοδίου ΠΣ, εφόσον οι υπόλοιπες διαφορές στις τιμές της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης, MCV, MCH δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές ανάμεσα στις δύο ελεγχόμενες ομάδες. Ως κατώτατο όριο της φερριτίνης ορού για να οριστεί σιδηροπενία θεωρήθηκε η τιμή $\leq 30 \mu\text{g/L}$.

Οι Kobrinsky και συν. (261), μελέτησαν 26 παιδιά με απλούς ΠΣ και 25 παιδιά-μάρτυρες, 6-36 μηνών, και κατέληξαν ότι η σιδηροπενία, ίσως, και να λειτουργεί προστατευτικά στην πρόκληση ΠΣ. Συγκεκριμένα, υπολογίστηκε ότι ο κίνδυνος για πρόκληση ΠΣ μειώνεται κατά 7,8 φορές επί παρουσίας σιδηροπενίας. Η σιδηροπενία, συνεπώς, ανεβάζει τον ουδό για την πρόκληση ΠΣ και, ίσως, δρα προστατευτικά στην πρόκληση ΠΣ. Στη μελέτη αυτή έγινε έλεγχος των τιμών συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης,

αιματοκρίτη, MCH, MCV, αριθμού αιμοπεταλίων, ελεύθερης πρωτοπορφυρίνης και φερριτίνης ορού.

Σύμφωνα με τους Bidabadi και συν. (262), που μελέτησαν 200 παιδιά με 1^ο επεισόδιο ΠΣ και 200 παιδιά-μάρτυρες με εμπύρετο χωρίς ΠΣ, ηλικίας 6 μηνών-5 ετών, οι τιμές ερυθρών αιμοσφαιρίων, σιδήρου ορού και φερριτίνης ορού ήταν σημαντικά υψηλότερες στην 1^η ομάδα, ενώ η TIBC σημαντικά χαμηλότερη. Είναι γνωστό ότι η φερριτίνη είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσεως που αυξάνει μη ειδικά σε κάθε εμπύρετη νόσο. Ο πυρετός, ωστόσο, ήταν παρών στους ασθενείς και των δύο ομάδων και, επομένως, διαφορές στις τιμές της φερριτίνης μεταξύ των δύο ομάδων δεν μπορεί να αποδοθούν στην παρουσία εμπύρετου. Στην ίδια μελέτη οι τιμές συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη, MCV, MCH και MCHC ήταν επίσης υψηλότερες στα παιδιά με ΠΣ από ό,τι στους μάρτυρες, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική.

Οι Hartfield και συν. (237), σε μια αναδρομική μελέτη παιδιών 6-36 μηνών, μελέτησαν 361 παιδιά με ΠΣ και 390 παιδιά-μάρτυρες με εμπύρετο. Στη συγκεκριμένη μελέτη σιδηροπενία θεωρήθηκε τιμή $MCV < 70$ fl και $RDW > 15,6\%$ και αναιμία ορίστηκε τιμή αιμοσφαιρίνης < 110 g/L. Έγινε έλεγχος των τιμών MCV, RDW και συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης και κατέληξαν ότι 9% των παιδιών με ΠΣ παρουσιάζουν σιδηροπενία και 6% σιδηροπενική αναιμία, ενώ από τους μάρτυρες 5% είχαν σιδηροπενία και 4% σιδηροπενική αναιμία. Επομένως, τα παιδιά με ΠΣ έχουν, σχεδόν, διπλάσια πιθανότητα να παρουσιάζουν έλλειψη σιδήρου σε σύγκριση με αυτά που εκδηλώνουν μόνο εμπύρετη νόσο.

Οι Auvichayapat και συν. (263), σε μια αναδρομική μελέτη 430 ασθενών με θαλασσαιμία, ηλικίας 6 μηνών-10 ετών, βρήκαν ότι η συχνότητα ΠΣ στους θαλασσαιμικούς ήταν 1,1% που σημαίνει ότι ήταν 4,4 φορές μικρότερη από ό,τι στο γενικό πληθυσμό, που υπολογίζεται σε 2-5%. Οι ασθενείς με θαλασσαιμία λόγω των πολλαπλών μεταγγίσεων και της χρόνιας αιμόλυσης, συνήθως, έχουν υπερφόρτωση του οργανισμού σε σίδηρο (αιμοσιδήρωση). Πιθανότατα, αυτή η υπερφόρτωση να αποτελεί έναν προστατευτικό παράγοντα στο μεταβολισμό του εγκεφάλου που αποτρέπει την εκδήλωση ΠΣ.

Οι Vaswani και συν. (264), με μια προοπτική μελέτη, που δημοσιεύθηκε κατά την εξέλιξη της δικιάς μας μελέτης, μελέτησαν 50 παιδιά με 1^ο επεισόδιο ΠΣ (ασθενείς) και 50 παιδιά με εμπύρετο επεισόδιο χωρίς σπασμούς (μάρτυρες), ηλικίας από 6 μηνών έως 6 ετών. Ελέγχθηκαν οι τιμές συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης, MCV, MCH και φερριτίνης ορού και βρέθηκε ότι τα επίπεδα της φερριτίνης ήταν χαμηλότερα στην ομάδα των

ασθενών, με διαφορά στατιστικώς σημαντική και, συνεπώς, η σιδηροπενία, ίσως, να αποτελεί έναν πιθανό παράγοντα κινδύνου για την πρόκληση ΠΣ.

Πρόσφατα, οι Idro και συν. (252), στην Κένυα με μια προοπτική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, ηλικίας 3-156 μηνών, μελέτησαν 133 παιδιά με σπασμούς (όχι μόνο πυρετικούς) και 133 μάρτυρες που δεν εκδήλωσαν σπασμούς. Έγινε έλεγχος των τιμών συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη, MCV, σιδήρου ορού, φερριτίνης ορού και τρανσφερρίνης. Η συγκεκριμένη μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σιδηροπενία δε σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης όλων των τύπων σπασμών, αλλά μόνο των πυρετικών. Στην ίδια μελέτη έγινε μια μετα-ανάλυση των ήδη δημοσιευμένων μελετών που σχετίζονται με το συγκεκριμένο θέμα και κατέληξαν ότι παρόλο που τα μέχρι τώρα συμπεράσματα είναι μεικτά, φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση της σιδηροπενίας με την πρόκληση ΠΣ.

Επίσης το 2010, οι Sherjil και συν. (265), σε μια πολυκεντρική μελέτη ασθενών-μαρτύρων στο Πακιστάν μελέτησαν την πιθανή συσχέτιση της σιδηροπενίας με την πρόκληση ΠΣ. Μελετήθηκαν 157 παιδιά με ΠΣ και 153 παιδιά με εμπύρετο (μάρτυρες), ηλικίας 6 μηνών έως 6 ετών. Σε όλα τα παιδιά έγινε έλεγχος για σιδηροπενία: μέτρηση συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης, φερριτίνης ορού, MCHC και MCV. Με βάση τις ανωτέρω εργαστηριακές παραμέτρους βρέθηκε ότι το 31,85% (50 στα 157) των ασθενών έπασχαν από σιδηροπενική αναιμία, ενώ μόνο το 19,6% (30 στα 153) των μαρτύρων. Τα παιδιά με ΠΣ είναι, επομένως, κατά 1,93 φορές πιο πιθανό να έχουν σιδηροπενική αναιμία σε σχέση με τα παιδιά που παρουσιάζουν εμπύρετο νόσο, χωρίς σπασμούς.

Οι Derakhshnanfar και συν. (266), το 2012 σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων μελέτησαν 500 παιδιά με ΠΣ και 500 ασθενείς με εμπύρετο (μάρτυρες), ηλικίας 6-60 μηνών. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, ο αιματοκρίτης, το MCV, MCH και MCHC, ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η συγκέντρωση σιδήρου ορού και η φερριτίνη ορού ήταν σημαντικά υψηλότερα, ενώ η TIBC σημαντικά χαμηλότερη στα παιδιά με ΠΣ σε σχέση με τους μάρτυρες. Άρα, το συμπέρασμα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ότι ο κίνδυνος για πρόκληση ΠΣ είναι πιο συχνός στα μη-αναιμικά παιδιά.

Οι Zareifar και συν. (267), επίσης το 2012 σε μια προοπτική μελέτη ασθενών-μαρτύρων μελέτησαν 300 παιδιά με πρώτο επεισόδιο ΠΣ (ασθενείς) και 200 παιδιά με εμπύρετο χωρίς σπασμούς (μάρτυρες), ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών. Ελέγχθηκαν η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, MCV και η φερριτίνη ορού. Το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν ότι τα παιδιά με ΠΣ ήταν πιο σιδηροπενικά σε σύγκριση με τους μάρτυρες (56,6%

έναντι 24,8%, $p=0,0001$). Ως κατώτατο φυσιολογικό όριο φερριτίνης ορού ορίστηκαν τα 20 ng/dl. Η μέση τιμή συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης ήταν 10,8 g/dl στους ασθενείς και 11,7 g/dl στους μάρτυρες ($p<0,05$). Οι διαφορές του MCV ανάμεσα στις 2 ομάδες δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές (75,5fl έναντι 74,4fl, $p<0,130$). Βάσει των ανωτέρω αποτελεσμάτων, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η σιδηροπενία μπορεί να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση ΠΣ.

Οι Ozaydin και συν. (268), μελέτησαν τις διαφορές ανάμεσα στα παιδιά με απλούς και σύνθετους ΠΣ όσον αφορά τη σιδηροπενική αναιμία, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και το μέσο όγκο αιμοπεταλίων (mean platelet volume, MPV). Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη στην οποία συμπεριελήφθησαν 493 παιδιά με απλούς και σύνθετους ΠΣ, ηλικίας 6 μηνών έως 6 ετών. Η μέση ηλικία, η φυλετική κατανομή και το οικογενειακό ιστορικό για ΠΣ βρέθηκαν παρόμοια στις 2 ομάδες, αλλά υπήρχε διαφορά όσον αφορά τη διάρκεια κύησης/προωρότητα, το οικογενειακό ιστορικό επιληψίας και το χαμηλό βάρος γέννησης. Η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, ο αιματοκρίτης και το MCV ήταν χαμηλότερα, ενώ ο αριθμός αιμοπεταλίων και το εύρος κατανομής ερυθρών (RDW) ήταν υψηλότερα στα παιδιά με σύνθετους ΠΣ, με διαφορά στατιστικώς σημαντική ($p=0,001$). Υπολογίστηκε ότι το 12,1% των παιδιών με απλούς ΠΣ ήταν σιδηροπενικά και το 16,2% των παιδιών με σύνθετους ΠΣ. Μελετώντας το MPV βρέθηκε ότι στις περιπτώσεις των απλών ΠΣ ήταν σημαντικά χαμηλότερο από τις περιπτώσεις των σύνθετων ΠΣ με διαφορά στατιστικώς σημαντική. Συμπερασματικά, η σιδηροπενική αναιμία είναι πιο συχνή σε σύνθετους ΠΣ, ενώ τα χαμηλότερα επίπεδα MPV (ως ένας αδρός φλεγμονώδης δείκτης) στους σύνθετους ΠΣ υποδεικνύει ότι στην παθοφυσιολογία των σύνθετων ΠΣ εμπλέκονται προφανώς φλεγμονώδεις διαδικασίες κεντρικής αιτιολογίας.

Οι Kumari και συν. (269), σε μια πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων μελέτησαν 154 παιδιά με απλούς ΠΣ και ισάριθμους μάρτυρες (παιδιά με εμπύρετο χωρίς σπασμούς), ηλικίας 6 μηνών έως 3 ετών. Ως σιδηροπενία ορίστηκε: συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης <11 g %, RDW $>15\%$ και φερριτίνη ορού <12 ng/ml. Σύμφωνα με τους ερευνητές η σιδηροπενία είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση απλών ΠΣ.

Οι Heydarian και συν. (270), επίσης το 2012 σε μια προοπτική μελέτη ασθενών-μαρτύρων στο Ιράν, μελέτησαν 240 ασθενείς, ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών. Τα παιδιά χωρίστηκαν σε 2 ομάδες: ασθενείς (παιδιά με πρώτο επεισόδιο απλών ΠΣ) και μάρτυρες (παιδιά με εμπύρετο). Στη συγκεκριμένη μελέτη έγινε έλεγχος μόνο της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης και βρέθηκε ότι η μέση τιμή συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης στους ασθενείς

ήταν $11,05 \pm 1,37$ και $11,14 \pm 1,19$ στους μάρτυρες ($p=0,58$). Αναιμία ανιχνεύθηκε σε 37,5% των ασθενών και 36,7% των μαρτύρων ($p=0,89$). Άρα δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αναιμίας και εκδήλωσης πρώτου επεισοδίου απλών ΠΣ.

Οι Akbayram και συν. (36), σε μια τουρκική μελέτη μελέτησαν τα επίπεδα διαφόρων ιχνοστοιχείων στο αίμα σε 48 ασθενείς με ΠΣ, ηλικίας 0,5 έως 5 ετών (μέση ηλικία $22,2 \pm 13,7$ μηνών) και σε 55 υγιείς μάρτυρες. Όσον αφορά, ειδικά, το σίδηρο ορού βρέθηκε ότι τα επίπεδά του είναι σημαντικά χαμηλότερα στα παιδιά με ΠΣ ($p<0,01$).

Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα όλων των παραπάνω μελετών μπορεί να οφείλονται στο διαφορετικό μέγεθος του δείγματος ασθενών, στη μελέτη διαφορετικών ηλικιακών ομάδων και στην ετερογένεια των διαγνωστικών κριτηρίων που χρησιμοποιούνται στην εκάστοτε μελέτη για τη διάγνωση της σιδηροπενίας στο έδαφος μιας εμπυρέτου νόσου.

Μεγάλο ενδιαφέρον θα είχε η μελλοντική διεξαγωγή μιας προοπτικής, τυχαιοποιημένης μελέτης ασθενών με σιδηροπενία τη στιγμή της εκδήλωσης ΠΣ και να υπολογισθεί ο κίνδυνος υποτροπής των ΠΣ στους συγκεκριμένους ασθενείς μετά από θεραπευτική χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου και αποκατάστασης των επιπέδων σιδήρου του οργανισμού στο φυσιολογικό. Επίσης, θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμη η διεξαγωγή μιας μελέτης που θα υπολογίζει τα επίπεδα σιδήρου στο ΕΝΥ ασθενών με ΠΣ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, αντικατοπτρίζοντας μια περισσότερο αντιπροσωπευτική εικόνα της τοπικής συγκέντρωσης σιδήρου ειδικά στο ΚΝΣ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να καταγραφούν και να μελετηθούν οι παράμετροι της συνολικής κατάστασης σιδήρου του οργανισμού (iron status) (συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης-Hb, αιματοκρίτης-Ht, μέσος όγκος ερυθροκυττάρων-MCV, εύρος κατανομής ερυθρών-RDW, σίδηρος-Fe ορού, φερριτίνη ορού, ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα-TIBC, κορεσμός τρανσφερρίνης-satTf και διαλυτοί υποδοχείς τρανσφερρίνης-sTfR) σε παιδιά με ΠΣ και να διερευνηθεί αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της σιδηροπενίας-σιδηροπενικής αναιμίας και της πρόκλησης ΠΣ.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΥΛΙΚΟ

Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη ασθενών-μαρτύρων. Η χρονική περίοδος της παρούσης μελέτης εκτείνεται από το Μάρτιο 2009 έως και το Μάρτιο 2011. Το υλικό της αφορά παιδιά 6-60 μηνών που προσήλθαν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του ΑΠΘ και είτε εισήχθησαν στην Κλινική, είτε παραπέμφθηκαν στα Εξωτερικά Ιατρεία του Παιδονευρολογικού Τμήματος της Κλινικής (Κέντρο Αναπτυξιακής Παιδιατρικής: «Απόστολος Φωκάς»). Τα παιδιά διαχωρίστηκαν σε δυο ομάδες:

- **Ομάδα ασθενών:** παιδιά με ΠΣ (50 άτομα), και
- **Ομάδα μαρτύρων:** παιδιά με εμπύρετη νόσο χωρίς σπασμούς (50 άτομα). Τα άτομα αυτής της ομάδας ήταν κατά ηλικία και φύλο εξομοιωμένα με τους αντίστοιχους ασθενείς της πρώτης ομάδας. Επιλέχθηκαν ως μάρτυρες παιδιά με εμπύρετο και όχι απύρετα, ώστε οι τιμές φερριτίνης ορού να είναι συγκρίσιμες με αυτές των ασθενών με ΠΣ. Αυτό έγινε λαμβανομένου υπόψη ότι η φερριτίνη αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης και η τιμή της αυξάνεται σε περιπτώσεις εμπυρέτου-λοίμωξης.

Αποκλείστηκαν από τη μελέτη παιδιά με: ηλικία εκτός των ορίων (6-60 μηνών), ιστορικό απύρετων σπασμών, προηγούμενη λήψη αντιεπιληπτικής αγωγής, ιστορικό σοβαρής κάκωσης κεφαλής ή λοίμωξης ΚΝΣ, χρόνια νόσημα ή ηπατική νόσο, καθώς, και σοβαρή ψυχοκινητική καθυστέρηση.

Σε κάθε παιδί με ΠΣ λήφθηκε πλήρες ιστορικό (ατομικό και οικογενειακό). Αρχικά, τέθηκε η διάγνωση και καθορίστηκε το είδος των ΠΣ (απλοί, σύνθετοι), τεκμηριωμένα από τον υπεύθυνο παιδονευρολόγο. Όσον αφορά το μαιευτικό-περιγεννητικό ιστορικό καταγράφηκαν τα εξής στοιχεία: η διάρκεια κύησης, το είδος του τοκετού (φυσιολογικός ή καισαρική τομή), το βάρος γέννησης, κάπνισμα και λήψη αλκοόλ της μητέρας κατά την κύηση και ύπαρξη, τυχόν περιγεννητικών προβλημάτων και ποιων. Σχετικά με το ατομικό αναμνηστικό του παιδιού συλλέχθηκαν, επίσης, στοιχεία σχετικά με: την εμβολιαστική κάλυψη (πλήρης ή ελλιπής), το ιστορικό προηγούμενων νόσων, τον αριθμό εμπυρέτων επεισοδίων ανά έτος, προηγούμενες νοσηλείες σε νοσοκομείο ή χειρουργικές επεμβάσεις, την ψυχοκινητική εξέλιξη του παιδιού (ηλικία έναρξης βάδισης, ομιλίας κ.τ.λ), το ιστορικό προηγηθείσας σοβαρής κάκωσης κεφαλής, τη λήψη

φαρμάκων και τη διάρκεια θηλασμού. Από το οικογενειακό ιστορικό αναζητήθηκε η ύπαρξη οποιουδήποτε κληρονομικού νοσήματος και καταγράφηκε τυχόν θετικό ιστορικό για ΠΣ ή επιληψία. Ακολούθως, έγινε πλήρης κλινική εξέταση του παιδιού και τέθηκε η διάγνωση της εστίας εμπυρέτου. Ο εργαστηριακός έλεγχος (αιματολογικές-βιοχημικές μετρήσεις) που πραγματοποιήθηκε με πρωινή αιμοληψία σε κάθε ένα παιδί ξεχωριστά (με τις μεθόδους του αναφέρονται αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο) αφορούσε τα παρακάτω:

1. μέτρηση συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη
2. ερυθροκυτταρικός δείκτης MCV
3. εύρος κατανομής ερυθρών (RDW)
4. μέτρηση επιπέδων σιδήρου (Fe) ορού και ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας (TIBC)
5. υπολογισμός κορεσμού τρανσφερρίνης (SatTf)
6. μέτρηση φερριτίνης ορού και διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης (sTfR).

Οι μετρήσεις των παραμέτρων 1-5 πραγματοποιούνταν την ίδια ημέρα της αιμοληψίας, ενώ οι μετρήσεις της παραμέτρου 6 γίνονταν από φυγοκεντρηθέν δείγμα ορού που φυλάσσονταν για 2-3 μήνες σε θερμοκρασία -20°C , έως ότου να γίνει η συγκεντρωτική μέτρηση. Το σύνολο των κλινικοεργαστηριακών πληροφοριών συλλέχθηκε προοπτικά. Όλα τα ανωτέρω στοιχεία (ιστορικό, κλινική εξέταση, εργαστηριακός έλεγχος) καταγράφηκαν επακριβώς και για όλα τα παιδιά της ομάδας των μαρτύρων. Η αιμοληψία για ασθενείς και μάρτυρες έγινε εντός του πρώτου δεκαημέρου από την έναρξη του εμπυρέτου. Συγκατάθεση λήφθηκε από όλους τους γονείς ή τους νόμιμους κηδεμόνες των ασθενών και των μαρτύρων, ώστε να συμμετάσχουν στη συγκεκριμένη μελέτη τα παιδιά.

Οι ΠΣ ορίστηκαν σύμφωνα με την Ομοφωνία του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας της Αμερικής (National Institute of Health, NHI) (271), βάσει της οποίας η διάγνωση των ΠΣ τεκμηριώνεται όταν πληρούνται τα κριτήρια του ακόλουθου ορισμού: «ΠΣ ορίζονται εκείνοι οι σπασμοί που εμφανίζονται κατά τη βρεφική ή παιδική ηλικία, συμβαίνουν, συνήθως, μεταξύ 3 μηνών–5 ετών με την ευκαιρία ενός εμπυρέτου, αλλά χωρίς να υπάρχει ενδοκράνια λοίμωξη ή άλλη σαφής αιτία σπασμών». Οι ΠΣ τυπικά διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: α) απλούς και β) σύνθετους ή επιπλεγμένους (11). **Απλοί** ονομάζονται όταν είναι σύντομοι (έχουν διάρκεια <15 λεπτών), είναι γενικευμένοι, συμβαίνουν μία φορά μόνο κατά τη διάρκεια της ίδιας εμπύρετου νόσου, σε ένα νευρολογικώς φυσιολογικό παιδί, χωρίς να εγκαταλείπεται μετακριτικά οποιοδήποτε νευρολογικό

υπόλειμμα. **Σύνθετοι (ή επιπλεγμένοι)** καλούνται όταν έχουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: διαρκούν >15 λεπτά, έχουν εστιακό χαρακτήρα (στην έναρξη ή κατά την εξέλιξη του επεισοδίου), περιλαμβάνουν περισσότερα από ένα επεισόδια κατά τη διάρκεια της ίδιας εμπύρετου νόσου και σχετίζονται με μετακριτική νευρολογική ανωμαλία (συνήθως με μετακριτική πάρεση Todd). ΠΣ ή πολλαπλά επεισόδια ΠΣ χωρίς να ανακτάται ενδιάμεσά τους το επίπεδο συνείδησης, που διαρκούν >30 λεπτά ορίζονται ως **Εμπύρετη Επιληπτική Κατάσταση (Febrile Status Epilepticus) (8)**.

Ως **αναιμία** ορίστηκε η ελάττωση της τιμής συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης κάτω από μέση τιμή για την ηλικία κατά 2 SD, και συγκεκριμένα $Hb \leq 10,5$ g/dl για παιδιά ηλικίας 6-24 μηνών και $\leq 11,5$ g/dl για παιδιά 24-60 μηνών. Ως **σιδηροπενία** ορίστηκε η τιμή φερριτίνης ορού ≤ 30 ng/ml, λαμβανομένου υπόψη ότι τόσο οι ασθενείς, όσο και οι μάρτυρες παρουσίαζαν εμπύρετο-λοίμωξη και άρα η τιμή της φερριτίνης παρουσίαζε αναμενόμενη άνοδο ως πρωτεΐνη οξείας φάσης (180). **Προωρότητα** θεωρήθηκε η γέννηση πριν τη συμπλήρωση της 37^{ης} εβδομάδας κύησης, ενώ τελειόμηνος τοκετός αυτός που συνέβαινε μετά την 37^η εβδομάδα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΜΕΘΟΔΟΙ

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη εξετάστηκαν από τον υπεύθυνο παιδονευρολόγο και, αφού, τεκμηριωνόταν η διάγνωση των ΠΣ και το είδος τους (απλοί ή σύνθετοι), οι ασθενείς θεωρούνταν κατάλληλοι για να εισαχθούν στο πρωτόκολλο της μελέτης. Σε όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς και μάρτυρες καταγράφηκαν στοιχεία από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, πραγματοποιήθηκε σχολαστική κλινική εξέταση και πάρθηκε δείγμα φλεβικού αίματος για τις απαιτούμενες εργαστηριακές εξετάσεις. Συγκεκριμένα, σε κάθε ασθενή και μάρτυρα πάρθηκε πρωινή αιμοληψία (8-10πμ) ως εξής: 3 ml για γενική αίματος σε σωληνάριο με αντιπηκτικό EDTA, 3 ml για βιοχημικό έλεγχο (σίδηρο ορού, TIBC) σε απλό σωληνάριο φυγοκέντρησης χωρίς αντιπηκτικό και 3 ml για φερριτίνη ορού και διαλυτούς υποδοχείς τρανσφερρίνης (sTfR), επίσης, σε απλό σωληνάριο φυγοκέντρησης. Τα πρώτο δείγμα (γενική αίματος) δουλευόταν αυθημερόν, όπως και το δεύτερο δείγμα, αφού είχε υποστεί προηγουμένως φυγοκέντρηση (για 5' στις 3500 στροφές) και προέκυπτε ο ορός. Το τρίτο δείγμα υφίστατο φυγοκέντρηση την ημέρα της αιμοληψίας (ομοίως για 5' στις 3500 στροφές) και ο ορός που προέκυπτε φυλασσόταν για 2-3 μήνες στους -20° C έως ότου πραγματοποιούνταν συγκεντρωτική μέτρηση.

6.1 Μέτρηση αιματολογικών παραμέτρων

Για τη μέτρηση των αιματολογικών δεικτών (συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης-Hb, αιματοκρίτης-Ht, MCV, RDW) χρησιμοποιήθηκε ο αιματολογικός αναλυτής Abbott Cell Dyn 3700.

6.2 Μέτρηση σιδήρου ορού, ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας (TIBC) και υπολογισμός κορεσμού τρανσφερρίνης (satTf)

Το κάθε δείγμα, που αποτελείτο από 3ml περιφερικού αίματος σε σωληνάριο χωρίς αντιπηκτικό, υφίστατο φυγοκέντρηση από όπου προέκυπτε ορός. Η μέτρηση έγινε σε βιοχημικό αναλυτή Olympus Medicon AU2700. Φυσιολογικές τιμές για το συγκεκριμένο εργαστήριο Fe: 70-180 μg/dl, TIBC: 155-300 μg/dl. Ο υπολογισμός του κορεσμού τρανσφερρίνης προέκυπτε από τον τύπο $\text{satTf (\%)} = [\text{Fe (\mu g/dl)} / \text{TIBC (\mu g/dl)}] \times 100$.

6.3 Μέτρηση φερριτίνης ορού

Η μέτρηση της φερριτίνης ορού έγινε με ανοσοενζυμική μέθοδο με μικροσφαιρίδια (AxSYM System) της εταιρείας Abbott. Τιμή φερριτίνης ορού μικρότερη ή ίση των 30 ng/ml θεωρήθηκε ενδεικτική σιδηροπενίας (σε έδαφος εμπυρέτου λοίμωξης).

6.4 Μέτρηση διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης ορού (sTfR)

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό των συγκεντρώσεων του διαλυτού υποδοχέα τρανσφερρίνης (sTfR) στον ορό χρησιμοποιήθηκε ο ενζυμικός ανοσοπροσροφητικός προσδιορισμός ELISA (Quantikine, R&D systems, Minneapolis, MN) που διατίθεται στο εμπόριο. Η συγκεκριμένη μέθοδος βασίζεται στην ανοσοενζυμική τεχνική «σάντουιτς» που χρησιμοποιεί, δηλαδή, δύο διαφορετικά μονοκλωνικά αντισώματα ειδικά για τους διαλυτούς υποδοχείς τρανσφερρίνης. Τα δείγματα μεταφέρονται μέσα στα μικροβοθρία μιας μικροπλάκας που είναι προεπιστρωμένα με ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού, το οποίο μπορεί να συλλάβει sTfR, ακινητοποιώντας τον έτσι στο μικροβοθρίο. Μετά την έκπλυση και την απομάκρυνση τυχόν αδέσμευτης πρωτεΐνης, προστίθεται ένα δεύτερο μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-sTfR συζευγμένο σε υπεροξειδάση του χρένου. Αυτό το μονοκλωνικό αντίσωμα συμπληρώνει το «σάντουιτς». Μετά την έκπλυση και την απομάκρυνση τυχόν αδέσμευτου συζευγμένου αντισώματος, η ποσότητα του συζυγούς που απομένει στο μικροβοθρίο είναι ανάλογη προς την ποσότητα του αρχικώς συλληφθέντος sTfR. Η ποσότητα του συζευγμένου ενζύμου στο φρεάτιο μετράται με επώαση με ένα χρωμογόνο υπόστρωμα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Έγινε περιγραφική ανάλυση του δείγματος με τη χρήση της μέσης τιμής $\pm$ τυπικής απόκλισης ή διαμέσου (ελαχίστης-μεγίστης τιμής) για τις κανονικά και μη κανονικά κατανομημένες συνεχείς μεταβλητές και με τη χρήση ποσοστών για τις κατηγορικές μεταβλητές. Οι συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν μεταξύ των παιδιών με ΠΣ (ασθενών) και των μαρτύρων με τη χρήση του t-test. Σε περίπτωση απόκλισης από την κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκαν τα μη παραμετρικά τεστ Mann-Whitney. Οι κατηγορικές μεταβλητές συγκρίθηκαν μεταξύ τους με τη χρήση του χ^2 τεστ. Οι συσχετίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκαν με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Spearman. Τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικά για $p=0,05$. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πακέτο SPSS (PASW 18.0).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτελείτο από 100 παιδιά, εκ των οποίων τα 50 ήταν παιδιά με ΠΣ (**ασθενείς**) και τα υπόλοιπα 50 παιδιά με εμπύρετο, χωρίς εκδήλωση ΠΣ (**μάρτυρες**), κατά ηλικία και φύλο εξομοιωμένα με τους ασθενείς. Οι ασθενείς και οι μάρτυρες είχαν μέση ηλικία $25,6 \pm 13,2$ και $25,1 \pm 14,2$ μηνών, αντιστοίχως (t-test: 0,17, $p = 0,87$).

Από τους ασθενείς οι 22 (44%) ήταν αγόρια και οι 28 (56%) κορίτσια (Γράφημα 1, Πίνακας 1) και από τους μάρτυρες οι 22 (44%) και οι 28 (56%), αντιστοίχως ($p = 1,00$). Από τις 50 περιπτώσεις των ΠΣ, οι 36 (72%) είχαν χαρακτηριστικά σπασμών που τους κατέτασσαν στους απλούς ΠΣ, τα 12 (24%) στους σύνθετους ΠΣ και μόλις 2 (4%) στην κατηγορία της Εμπύρετης Επιληπτικής Κατάστασης (Febrile Status Epilepticus), (Γράφημα 2, Πίνακας 2). Από τους 12 ασθενείς με σύνθετους ΠΣ, στους 2 (16,7%) οι ΠΣ χαρακτηρίστηκαν ως σύνθετοι λόγω παρατεταμένης διάρκειας (>15 λεπτά), στους 7 (58,3%) λόγω υποτροπής εντός του 24ώρου, σε 1 (8,3%) λόγω συνδυασμού υποτροπής και εστιακού χαρακτήρα και σε 2 (16,7%) λόγω συνδυασμού υποτροπής και παρατεταμένης διάρκειας, (Γράφημα 3, Πίνακας 3). Στο δείγμα της μελέτης υπήρχαν 18 παιδιά με ατομικό ιστορικό θετικό για ΠΣ, δηλαδή 18 παιδιά από τους 50 ασθενείς (36%), εκδήλωναν υποτροπή. Από αυτά τα 13 (72,22%) είχαν ιστορικό ενός μόνο επεισοδίου, το 1 (5,55%) είχε 2 προηγούμενα επεισόδια, τα 3 (16,7%) είχαν 3 προηγούμενα επεισόδια και μόνο 1 (5,55%) είχε 4 επεισόδια ΠΣ στο παρελθόν (Γράφημα 4, Πίνακας 4).

Οι ασθενείς και οι μάρτυρες συγκρινόμενοι ως προς χαρακτηριστικά του ατομικού, μαιευτικού-περιγεννητικού και οικογενειακού ιστορικού δε φαίνεται να διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά, εκτός από το θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΠΣ που υπήρχε σε 23 (46%) ασθενείς έναντι 2 (4%) μαρτύρων, ($p < 0,001$). Αναλυτικότερα, σε 8 (16%) ασθενείς με ΠΣ οι μητέρες τους ανέφεραν ότι κάπνιζαν κατά την κύηση και μόλις σε 4 (8%) μάρτυρες, (p -value: 0,22). Από τους ασθενείς με ΠΣ οι 14 (28%) είχαν ιστορικό προωρότητας και οι 11 (22%) από τους μάρτυρες (p -value: 0,49). Οι 25 (50%) των ασθενών γεννήθηκαν με ΚΤ και οι 20 (40%) των μαρτύρων (p -value: 0,32). Οι 10 (20%) ασθενείς αντιμετώπισαν κάποιο πρόβλημα κατά την ενδομήτριο ζωή τους και οι 14 (28%) των μαρτύρων (p -value: 0,35). Περιγεννητικά προβλήματα εκδηλώθηκαν σε

14 (28%) ασθενείς και σε 12 (24%) μάρτυρες (p-value: 0,65). Η μέση τιμή βάρους γέννησης των ασθενών ήταν $3035,7 \pm 560,3$ gr και των μαρτύρων $3198,5 \pm 537,0$ gr (p-value: 0,14). Θετικό οικογενειακό ιστορικό για επιληψία αναφέρθηκε σε 4 (8%) ασθενείς και σε 1 (2%) μάρτυρα (p-value: 0,18). Ελλιπή εμβολιαστική κάλυψη είχαν 9 (18%) ασθενείς και 15 (30%) μάρτυρες (p-value: 0,16). Παρατεταμένης διάρκειας (>6 μήνες) αποκλειστικός θηλασμός αναφέρθηκε σε 13 (26%) ασθενείς και σε 11 (22%) μάρτυρες (p-value: 0,64) (Πίνακας 5).

Όσον αφορά την κλινική εξέταση, η νευρολογική εξέταση και η ψυχοκινητική ανάπτυξη ήταν φυσιολογικά σε όλους τους ασθενείς και μάρτυρες της μελέτης. Ως αιτίες εμπυρέτου στους ασθενείς εντοπίστηκαν: 18 (36%) περιπτώσεις λοίμωξης αναπνευστικού, 9 (18%) περιστατικά αμυγδαλίτιδας, 6 (12%) επεισόδια οξείας μέσης πυώδους ωτίτιδας, 2 (4%) ουρολοιμώξεις, 11 (22%) ιογενείς συνδρομές, 2 (4%) περιπτώσεις γαστρεντερίτιδας και 2 (4%) εμβολιασμοί με MMR. Στους μάρτυρες οι 16 (32%) έπασχαν από λοίμωξη αναπνευστικού, οι 2 (4%) από αμυγδαλίτιδα, οι 4 (8%) από οξεία μέση πυώδη ωτίτιδα, οι 13 (26%) από ουρολοίμωξη, οι 11 (22%) από ιογενή συνδρομή, οι 3 (6%) από βρογχολίτιδα και 1 (2%) από οστεομυελίτιδα, (Γράφημα 5).

Στον πίνακα 6 φαίνεται η σύγκριση των ασθενών σε σχέση με τους μάρτυρες, όσον αφορά διάφορες αιματολογικές παραμέτρους. Όπως φαίνεται, οι τιμές της φερριτίνης ορού είναι χαμηλότερες στους ασθενείς (mean±SD: $53,63 \pm 44,35$, median (min-max): 42,8 (3-285,7) σε σχέση με τους μάρτυρες (mean±SD: $74,03 \pm 38,04$, median (min-max): 58,3 (21,4-195,3). Η διαφορά είναι στατιστικώς σημαντική (Mann-Whitney U z-test: 3,62, p=0,02). Επιπλέον, οι τιμές TIBC είναι υψηλότερες στους ασθενείς (mean±SD: $267,6 \pm 58,91$, median (min-max): 260 (124-391), σε σχέση με τους μάρτυρες (mean±SD: $243,54 \pm 58,45$, median (min-max): 232,5 (125-443). Η διαφορά είναι στατιστικώς σημαντική (t-test: 2,05, p=0,04). Οι ασθενείς φαίνεται να έχουν υψηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης (mean±SD: $11,82 \pm 1,01$), σε σχέση με τους μάρτυρες (mean±SD: $11,44 \pm 1,00$), αλλά η διαφορά δεν ξεπερνά τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας (t-test: 1,91, p=0,06), (Πίνακας 6).

Στον πίνακα 7 φαίνεται η σύγκριση ειδικά των ασθενών με σύνθετους ΠΣ σε σχέση με τους μάρτυρες, όσον αφορά διάφορα αιματολογικά χαρακτηριστικά. Οι τιμές των επιπέδων φερριτίνης ορού είναι χαμηλότερες στα παιδιά με σύνθετους ΠΣ (mean±SD: $46,33 \pm 36,32$, median (min-max): 30 (3-121), σε σχέση με τους μάρτυρες (mean±SD: $88,3 \pm 38,5$, median (min-max): 89,0 (41,8-141,5). Η διαφορά είναι στατιστικώς σημαντική (Mann-Whitney U z-test: 2,60, p=0,009). Οι τιμές TIBC είναι

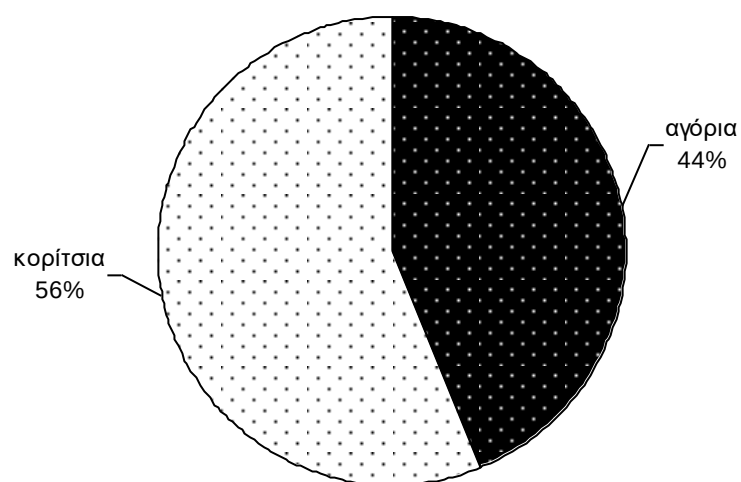
υψηλότερες στους ασθενείς (mean±SD: 292,92±68,01, median (min-max): 297 (164-384), σε σχέση με τους αντίστοιχους μάρτυρες (mean±SD: 232,08±36,27, median (min-max): 225,0 (172-292). Η διαφορά είναι, επίσης, στατιστικώς σημαντική (t-test = 2,73, p=0,012). Δεν υπάρχουν άλλες στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις υπόλοιπες εξεταζόμενες αιματολογικές παραμέτρους, (Πίνακας 7).

Με βάση το γεγονός ότι ως σιδηροπενία ορίστηκε η τιμή φερριτίνης ≤30 ng/ml, στο σύνολο του δείγματος υπήρχαν 14 παιδιά (14%) σιδηροπενικά. Το ποσοστό της σιδηροπενίας στους ασθενείς ήταν 24% (12 ασθενείς στους 50), και στους μάρτυρες 4% (2 παιδιά στα 50). Η διαφορά θεωρείται στατιστικώς σημαντική (χ^2 test= 8,31, p-value: 0,004), (Πίνακας 8). Από τους ασθενείς με ΠΣ μόνο 2 (4%) είχαν σιδηροπενική αναιμία (τιμή φερριτίνης ≤30 ng/ml και, ταυτοχρόνως, τιμή συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης ≤10,5 g/dl για παιδιά 6-24 μηνών και ≤11,5 g/dl για μεγαλύτερα των 24 μηνών). Από τους μάρτυρες μόνο 1 (2%) είχε σιδηροπενική αναιμία, αλλά η διαφορά δεν είναι στατιστικώς σημαντική (p-value: 0,54) (Πίνακας 9).

Στο δείγμα της μελέτης υπήρχαν 27 παιδιά (27%) με αναιμία (με ή χωρίς σιδηροπενία). Οι 10 (20%) ήταν ασθενείς και οι 17 (34%) μάρτυρες και η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική (χ^2 = 2,49, p-value: 0,12).

Σε συσχέτιση των τιμών φερριτίνης ορού με τα επίπεδα υποδοχέων τρανσφερρίνης στο σύνολο του δείγματος, στους ασθενείς και στους μάρτυρες, οι συσχετίσεις κατά Spearman δεν είναι στατιστικώς σημαντικές (Spearman correlation στο σύνολο του δείγματος r=0,05 (p=0,66), στους ασθενείς r=0,02 (p=0,88) και στους μάρτυρες r= - 0,12 (p=0,42), (Γράφημα 6, Γράφημα 7).

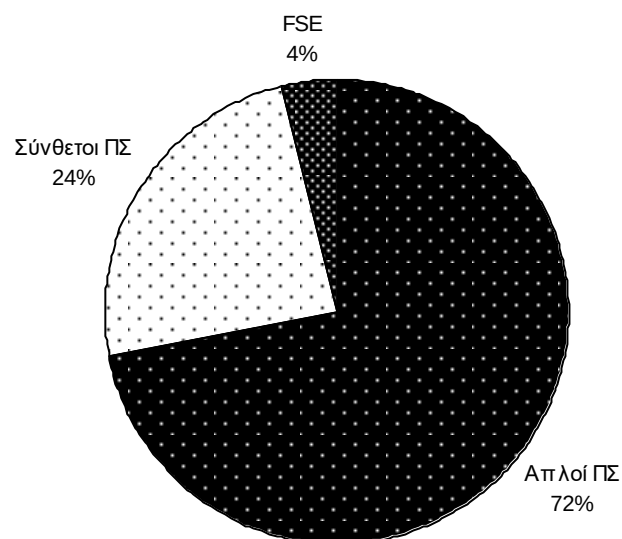
Γράφημα 1. Κατανομή των 50 ασθενών της μελέτης ανάλογα με το φύλο



Πίν. 1 Κατάταξη των 50 ασθενών ως προς το φύλο

Φύλο	Ασθενείς	Ποσοστό (%)
Αγόρια	22	44
Κορίτσια	28	56
Σύνολο	50	100

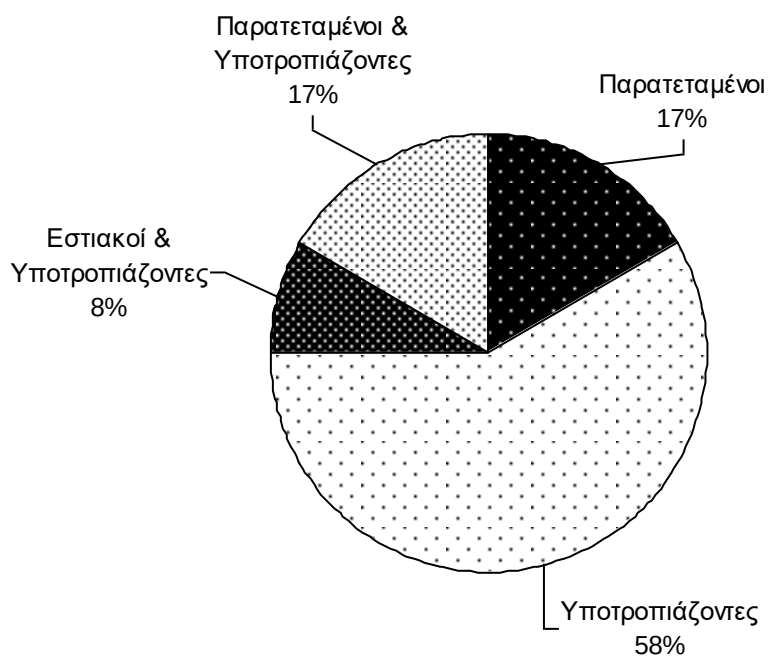
Γράφημα 2. Κατανομή των 50 ασθενών της μελέτης ανάλογα με το είδος των ΠΣ



Πίν. 2 Κατάταξη των 50 ασθενών ως προς το είδος των ΠΣ

Είδος ΠΣ	Ασθενείς	Ποσοστό (%)
Απλοί	36	72
Σύνθετοι	12	24
FSE	2	4
Σύνολο	50	100

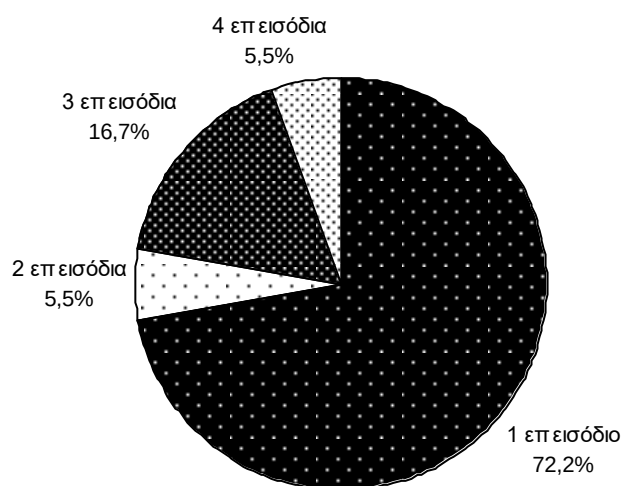
Γράφημα 3. Κατανομή των 12 ασθενών της μελέτης με σύνθετους ΠΣ ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του επεισοδίου



Πίν. 3 Κατάταξη των 12 ασθενών της μελέτης με σύνθετους ΠΣ ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του επεισοδίου

Χαρακτηριστικά επεισοδίου ΠΣ	Ασθενείς	Ποσοστό (%)
Παρατεταμένοι (>15')	2	17
Υποτροπή εντός 24ωρου	7	58
Παρατεταμένοι & υποτροπή εντός 24ωρου	2	17
Εστιακοί & υποτροπή εντός 24ωρου	1	8
Σύνολο	12	100

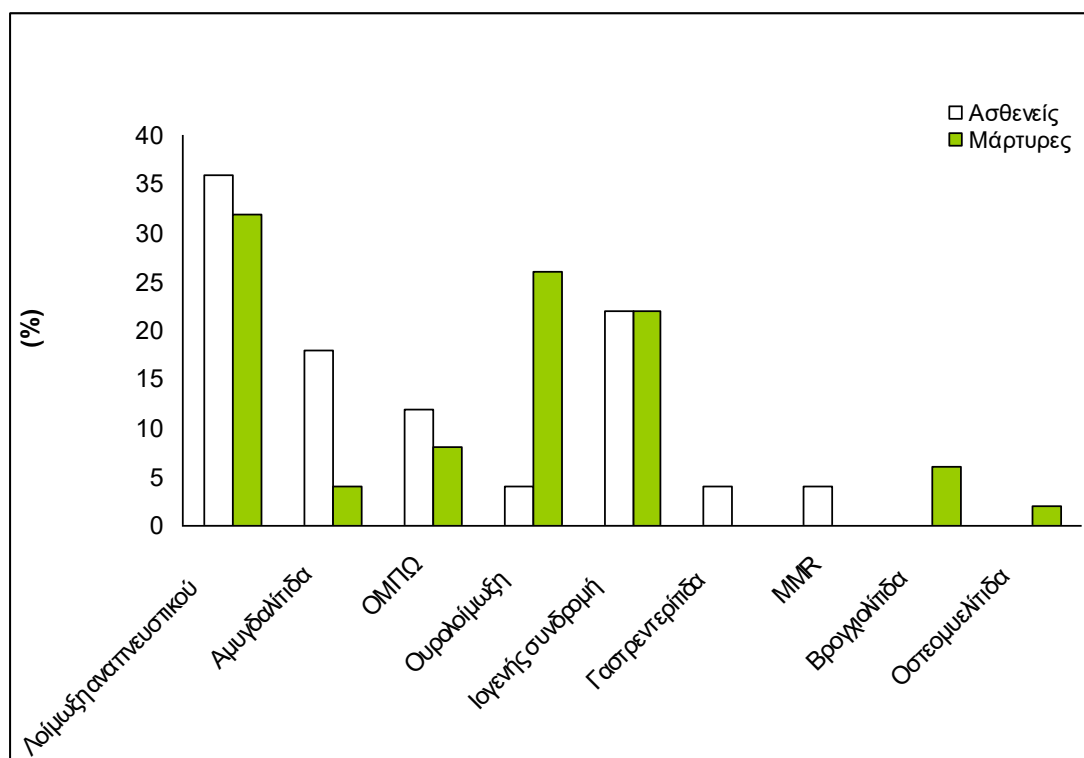
Γράφημα 4. Κατανομή των 18 ασθενών με θετικό ατομικό ιστορικό για ΠΣ ως προς τον αριθμό προηγούμενων επεισοδίων (υποτροπών)



Πίν. 4 Κατάταξη των 18 ασθενών με θετικό ατομικό ιστορικό για ΠΣ ως προς τον αριθμό των υποτροπών

Αριθμός υποτροπών	Ασθενείς	Ποσοστό (%)
1 επεισόδιο	13	72
2 επεισόδια	1	6
3 επεισόδια	3	17
4 επεισόδια	1	6

Γράφημα 5. Αίτια εμπυρέτου σε ασθενείς και μάρτυρες της μελέτης



Πίν. 5 Σύγκριση ασθενών και μαρτύρων ως προς διάφορα χαρακτηριστικά

		Ασθενείς (n=50)	Μάρτυρες (n=50)	p-value
Φύλο	<i>Αγόρια</i>	22 (44%)	22 (44%)	1.00
	<i>Κορίτσια</i>	28 (56%)	28 (56%)	
Αιτία πυρετού	<i>Λοίμωξη αναπνευστικού</i>	18(36%)	16 (32%)	0.22
	<i>Αμυγδαλίτιδα</i>	9(18%)	2 (4%)	
	<i>Οξεία Μέση Πρώδης Ωτίτιδα</i>	6(12%)	4 (8%)	
	<i>Ουρολοίμωξη</i>	2(4%)	13 (26%)	
	<i>Ιογενής συνδρομή</i>	11(22%)	11 (22%)	
	<i>Γαστρεντερίτιδα</i>	2(4%)	0	
	<i>MMR</i>	2(4%)	0	
	<i>Βρογχολίτιδα</i>	0	3 (6%)	
	<i>Οστεομυελίτιδα</i>	0	1 (2%)	
Κάπνισμα κατά την κύηση		8(16%)	4 (8%)	0.22
Προωρότητα		14(28%)	11 (22%)	0.49
Καισαρική τομή		25 (50%)	20 (40%)	0.32
Προβλήματα κατά την κύηση		10(20%)	14 (28%)	0.35
Περιγεννητικά προβλήματα		14 (28%)	12 (24%)	0.65
Θετικό οικογενειακό ιστορικό ΠΣ		23 (46%)	2 (4%)	<0,001
Θετικό οικογενειακό ιστορικό για επιληψία		4 (8%)	1 (2%)	0,18 [^]
Εμβολιαστική κάλυψη				
	<i>Πλήρης</i>	41 (82%)	35 (70%)	0.16
	<i>Ελλιπής</i>	9 (18%)	15 (30%)	
Θηλασμός > 6 μήνες		13 (26%)	11 (22%)	0.64
Βάρος γέννησης (gr)		3035,7±560,3	3198.5±537.0	0.14

p-value as a result of χ^2 test [^] as a result of Fisher's exact test

Πίν. 6 Σύγκριση ασθενών (n=50) και μαρτύρων (n=50) ως προς διάφορες αιματολογικές παραμέτρους

Αιματολογική παράμετρος		Mean	SD	p-value^
Αιματοκρίτης (%)	Ασθενείς	35,35	3,21	0,43
	Μάρτυρες	34,85	3,18	
Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (g/dl)	Ασθενείς	11,82	1,01	0,06
	Μάρτυρες	11,44	1,00	
MCV (fl)	Ασθενείς	79,11	3,70	0,71
	Μάρτυρες	78,82	3,99	
RDW (%)	Ασθενείς	15,42	1,60	0,25
	Μάρτυρες	15,79	1,57	
Σίδηρος ορού (μg/dl)	Ασθενείς	43,00	30,37	0,26
	Μάρτυρες	36,72	25,09	
Φερριτίνη ορού(ng/ml)	Ασθενείς	53,63	44,35	0,02*
	Μάρτυρες	74,03	38,04	
TIBC (μg/dl)	Ασθενείς	267,60	58,91	0,04
	Μάρτυρες	243,54	58,45	
Κορεσμός τρανσφερρίνης-satTf (%)	Ασθενείς	17,98	16,56	0,54
	Μάρτυρες	16,18	12,30	
Υποδοχείς τρανσφερρίνης-sTfR (nmol/L)	Ασθενείς	25,34	5,77	0,11
	Μάρτυρες	27,33	6,31	
^p-value as a result of t-test * p-value as a result of M-W test				

Πίν. 7 Σύγκριση ασθενών με σύνθετους ΠΣ (n=12) και μαρτύρων (n=12) ως προς διάφορες αιματολογικές παραμέτρους

Αιματολογική παράμετρος		Mean	SD	p-value^
Αιματοκρίτης (%)	Ασθενείς με σύνθετους ΠΣ	34,42	2,71	0,53
	Μάρτυρες	33,58	3,58	
Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (g/dl)	Ασθενείς με σύνθετους ΠΣ	11,38	0,83	0,35
	Μάρτυρες	10,98	1,16	
MCV (fl)	Ασθενείς με σύνθετους ΠΣ	77,00	2,75	0,19
	Μάρτυρες	78,7	3,37	
RDW (%)	Ασθενείς με σύνθετους ΠΣ	15,93	1,84	0,87
	Μάρτυρες	15,81	1,54	
Σίδηρος ορού (μg/dl)	Ασθενείς με σύνθετους ΠΣ	32,25	22,05	0,86
	Μάρτυρες	37,08	29,30	
Φερριτίνη ορού (ng/ml)	Ασθενείς με σύνθετους ΠΣ	46,33	36,32	0,009*
	Μάρτυρες	88,34	38,5	
TIBC (μg/dl)	Ασθενείς με σύνθετους ΠΣ	292,92	68,01	0,012
	Μάρτυρες	232,08	36,27	
Κορεσμός τρανσφερρίνης-satTf (%)	Ασθενείς με σύνθετους ΠΣ	11,70	6,36	0,29
	Μάρτυρες	16,50	13,80	
Υποδοχείς τρανσφερρίνης-sTfR (nmol/L)	Ασθενείς με σύνθετους ΠΣ	28,13	7,22	0,85
	Μάρτυρες	27,62	5,86	
^p-value as a result of t-test * p-value as a result of M-W test				

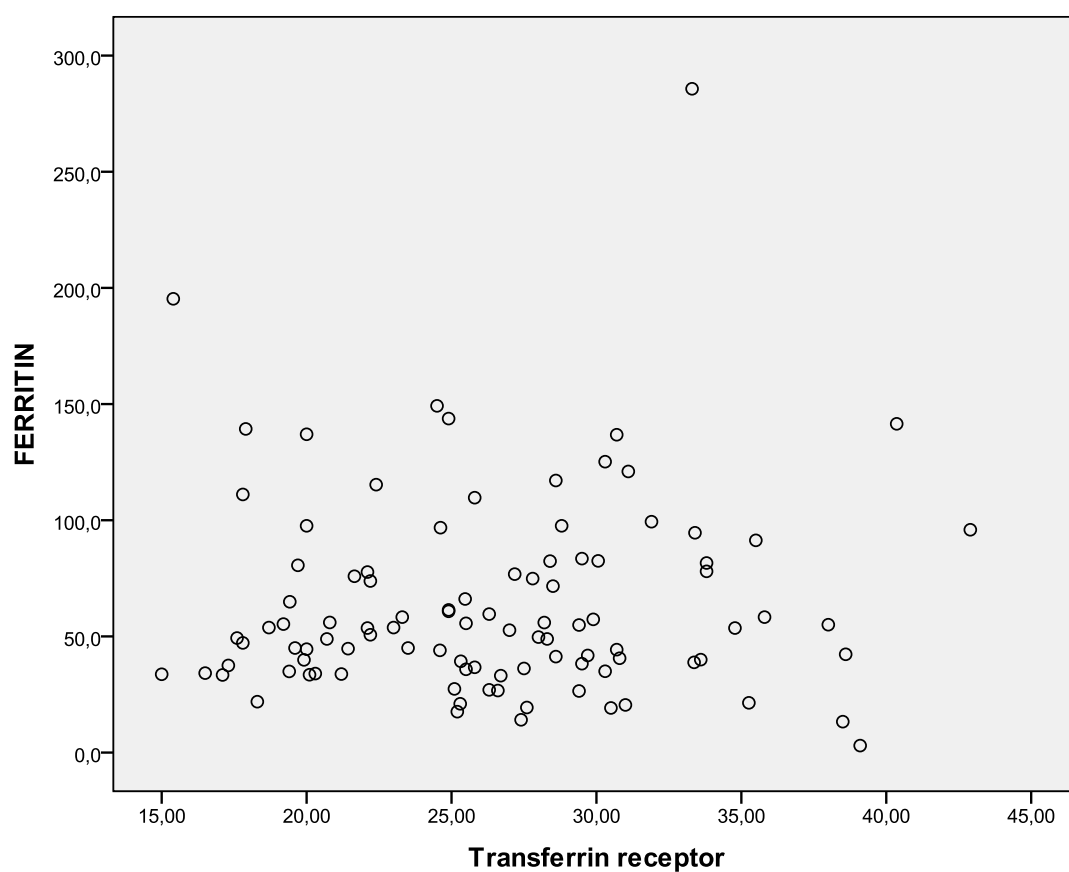
Πίν. 8 Σύγκριση ασθενών-μαρτύρων ως προς την ύπαρξη σιδηροπενίας (τιμή φερριτίνης ορού ≤ 30 ng/ml)

	Ασθενείς (n=50)	Μάρτυρες (n=50)	p-value
Σιδηροπενία (n=14)	12 (24%)	2 (4%)	0,004

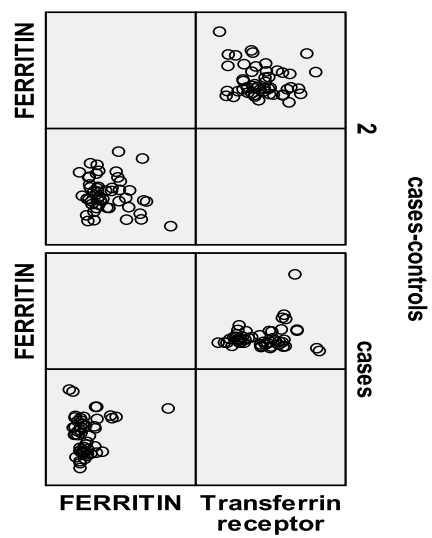
Πίν. 9 Σύγκριση ασθενών-μαρτύρων ως προς την ύπαρξη σιδηροπενικής αναιμίας (τιμή φερριτίνης ορού ≤ 30 ng/ml και τιμή συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης $\leq 10,5$ g/dl για παιδιά 6-24 μηνών και $\leq 11,5$ g/dl για μεγαλύτερα των 24 μηνών)

	Ασθενείς (n=50)	Μάρτυρες (n=50)	p-value
Σιδηροπενική αναιμία (n=3)	2 (4%)	1 (2%)	0,54

Γράφημα 6 Τιμές φερριτίνης ορού και υποδοχέων τρανσφερρίνης στο σύνολο του δείγματος



Γράφημα 7 Τιμές φερριτίνης ορού και υποδοχέων τρανσφερρίνης σε ασθενείς και μάρτυρες



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9^ο

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ΠΣ αν και είναι γνωστοί από την αρχαιότητα (1), αναγνωρίστηκαν ως ξεχωριστή κλινική οντότητα μόλις το 1980 (2). Αποτελούν το συχνότερο τύπο σπασμών της παιδικής ηλικίας και εκδηλώνονται στο 2-5% των παιδιών του δυτικού κόσμου (3). Έχουν αναφερθεί, ωστόσο, και υψηλότερα ποσοστά σε διάφορες περιοχές του κόσμου (9-10% στην Ιαπωνία, 14% στη Γουάμ των νήσων Mariana στον Ειρηνικό) (5)(15). Αυτά τα υψηλότερα ποσοστά, ίσως, οφείλονται σε γενετικούς παράγοντες ή στο γεγονός ότι στις αναπτυσσόμενες-τροπικές χώρες, λόγω του χαμηλότερου κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου, αυξάνεται ο κίνδυνος μετάδοσης εμπύρετων λοιμώξεων (5).

ΠΣ ορίζονται ως οι σπασμοί που εμφανίζονται σε βρεφική ή παιδική ηλικία, συνήθως μεταξύ 3 μηνών-5 ετών, με την ευκαιρία εμπύρετου, αλλά χωρίς να υπάρχει ενδοκράνια λοίμωξη ή άλλη σαφής αιτία σπασμών (7). Σύμφωνα με έναν ελαφρώς τροποποιημένο ορισμό του 1993, της Διεθνούς Επιτροπής για την Επιληψία (International League Against Epilepsy-ILEA) ως ΠΣ ορίζονται οι σπασμοί που συμβαίνουν μετά τον 1^ο μήνα ζωής, σχετίζονται με εμπύρετη νόσο, χωρίς λοίμωξη ΚΝΣ, χωρίς ιστορικό νεογνικών ή απύρετων σπασμών και χωρίς άλλα σημεία που να υποδηλώνουν συμπτωματικά αίτια (8). Οι ΠΣ τυπικά διακρίνονται σε: α) απλούς και β) σύνθετους (ή επιπλεγμένους). Απλοί ονομάζονται όταν έχουν σύντομη διάρκεια (<15 λεπτών), είναι γενικευμένοι, δεν επαναλαμβάνονται κατά το ίδιο 24ωρο και δεν εγκαταλείπουν, μετακριτικά, οποιοδήποτε νευρολογικό υπόλειμμα. Σύνθετοι καλούνται όταν έχουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: διάρκεια >15 λεπτά, εστιακό χαρακτήρα (στην έναρξη ή κατά την εξέλιξη του επεισοδίου), υποτροπή κατά τη διάρκεια του 24ώρου ή εγκατάσταση μετακριτικής νευρολογικής σημειολογίας (όπως πάρεση Todd). ΠΣ ή πολλαπλά επεισόδια ΠΣ, χωρίς να ανακτάται ενδιάμεσά τους το επίπεδο συνείδησης, που διαρκούν >30 λεπτά ορίζονται ως Εμπύρετη Επιληπτική Κατάσταση (Febrile Status Epilepticus) (8)(12). Όπως φαίνεται οι σύνθετοι ΠΣ είναι μια ετερογενής ομάδα που μπορεί να διαθέτει ποικίλα χαρακτηριστικά. Στην παρούσα μελέτη το 58,3% των σύνθετων ΠΣ ήταν επαναλαμβανόμενοι εντός 24ώρου, το 16,7% ήταν παρατεταμένης διάρκειας, το 16,7% συνδύαζε παρατεταμένη διάρκεια και υποτροπή εντός 24ώρου και το 8,3% συνδύαζε υποτροπή εντός 24ώρου και εστιακό χαρακτήρα. Οι απλοί ΠΣ αφορούν το 70-75% του συνόλου των ΠΣ (13), οι σύνθετοι το 9-35% (11) και η Εμπύρετη

Επιληπτική Κατάσταση το 5% (14). Στη δικιά μας μελέτη βρέθηκε ότι το 72% των ΠΣ ήταν απλοί, το 24% είχε χαρακτηριστικά που τους κατέτασσαν στους σύνθετους και, μόλις, το 4% στην κατηγορία της Εμπύρετης Επιληπτικής Κατάστασης. Συνεπώς, τα αποτελέσματά μας είναι συμβατά με τη διεθνή βιβλιογραφία.

Οι ΠΣ εκδηλώνονται, κυρίως, σε ηλικία 6 μηνών-3 ετών, με κορύφωση την ηλικία των 18 μηνών, άρα συμπίπτει χρονικά με την περίοδο κορύφωσης της σιδηροπενίας, η οποία είναι 6-24 μήνες. Στην παρούσα μελέτη η μέση ηλικία των παιδιών με ΠΣ ήταν $25,6 \pm 13,2$ μήνες, που είναι σε συμφωνία με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα. Οι ΠΣ έχουν, γενικά, καλή πρόγνωση και μετά το 1^ο επεισόδιο μόνο το 1/3 των παιδιών θα εκδηλώσει υποτροπή. Μέσα στους πρώτους 6 μήνες από το πρώτο επεισόδιο εκδηλώνεται το 50% των υποτροπών, στους 12 μήνες το 75% και στους 24 μήνες το 90% (83). Στη δικιά μας μελέτη βρέθηκε ότι 36% των παιδιών με ΠΣ εκδήλωσαν υποτροπή, που συμφωνεί με τη διεθνή βιβλιογραφία.

Οι παράγοντες κινδύνου για πρόκληση ΠΣ φαίνεται να ποικίλλουν. Γενικά, τουλάχιστον το 50% των παιδιών που εκδηλώνουν ΠΣ δεν έχουν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου (11). Ως πιθανοί έχουν αναφερθεί το θετικό οικογενειακό ιστορικό, το κάπνισμα ή η κατανάλωση αλκοόλ κατά την κύηση από τη μητέρα (20)(21), η προωρότητα (23), η εκλαμψία-προεκλαμψία (22), τα πολλαπλά εμπύρετα επεισόδια, ο προηγηθείς εμβολιασμός με MMR ή DTP (26)(27) και η λοίμωξη από ερπητοϊό τύπου 6 ή 7 (28)(29). Για την πρόκληση των ΠΣ έχουν ενοχοποιηθεί και ορισμένα ιχνοστοιχεία, όπως, ο ψευδάργυρος (34) και ο σίδηρος (37). Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι το θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΠΣ υπήρχε στο 46% των ασθενών έναντι 4% των μαρτύρων ($p < 0,001$), σε συμφωνία με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα. Το ότι δε βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς και μάρτυρες, όσον αφορά λοιπούς παράγοντες κινδύνου, όπως κάπνισμα κατά την κύηση, προωρότητα, περιγεννητικές-μαιευτικές επιπλοκές, ίσως μπορεί να ερμηνευθεί από το γεγονός ότι απαιτούνται πληθυσμιακές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, ώστε να διεξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Η σιδηροπενία αναγνωρίζεται σήμερα ως ένα παγκόσμιο πρόβλημα, εφόσον υπολογίζεται ότι αφορά 1-2 δις ατόμων, παγκοσμίως (127). Πλήττει, κυρίως, άτομα των αναπτυσσόμενων χωρών, χωρίς αυτό να σημαίνει, βεβαίως, ότι δεν εκδηλώνεται και στις αναπτυγμένες χώρες. Πρόκειται για την πιο κοινή διατροφική έλλειψη και πιο συχνή αιματολογική πάθηση της βρεφικής και παιδικής ηλικίας, που μπορεί, όμως, εύκολα να προληφθεί ή να θεραπευθεί. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη στη χώρα μας

για την περιοχή της Βορείου Ελλάδος, για παιδιά ηλικίας 8 μηνών-15 ετών τα ποσοστά σιδηροπενίας και σιδηροπενικής αναιμίας ανέρχονται σε 14% και 2,9%, αντιστοίχως. Επίσης, στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν υψηλότερα (34% και 16%, αντιστοίχως) ειδικά για τα παιδιά βρεφικής ηλικίας (143).

Ο σίδηρος από βιολογικής άποψης, είναι ένα από τα πιο σημαντικά ιχνοστοιχεία για τον οργανισμό. Οι επιπτώσεις από την έλλειψη σιδήρου, ειδικά, στη βρεφική και παιδική ηλικία είναι πολλαπλές, κυμαίνονται από ήπιες έως σοβαρές και φαίνεται να ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία που αυτή εκδηλώνεται, καθώς, και τη βαρύτητά της (125)(126). Η βιολογική σημασία του σιδήρου έγκειται στο ότι το συγκεκριμένο ιχνοστοιχείο αποτελεί βασικό δομικό συστατικό της αιμοσφαιρίνης, της μυοσφαιρίνης, των κυτοχρωμάτων και πολλών άλλων ενζύμων. Η έλλειψη σιδήρου έχει συσχετιστεί με ποικίλες διαταραχές του ΚΝΣ, όπως: αλλοτριοφαγία (σύνδρομο *pica*), διαταραχές ύπνου (149), παθολογικά ακουστικά και οπτικά προκλητά δυναμικά (150)(151), σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (235), κρίσεις κατακράτησης αναπνοής (155) και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (162). Γενικά, πέραν του ότι ο σίδηρος παίζει βασικό ρόλο στην παραγωγή ενέργειας του εγκεφάλου, συμμετέχει: στη διαδικασία μυελίνωσης από τα ολιγοδενδροκύτταρα (242), στο μεταβολισμό του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή GABA, καθώς και στο μεταβολισμό άλλων μονοαμινών-νευροδιαβιβαστών (ντοπαμίνης, νορεπινεφρίνης, σεροτονίνης), εφόσον δρα ως συμπαραάγοντας των ενζύμων: υδροξυλάση της τυροσίνης, υδροξυλάση της τρυπτοφάνης και αλδεϋδικής οξειδάσης (245) που συμμετέχουν ενεργά στο μεταβολισμό των μονοαμινών.

Έχει διαπιστωθεί, επίσης, ότι σε συνθήκες έλλειψης σιδήρου ελαττώνεται η λειτουργικότητα και ο αριθμός των D₂-υποδοχέων ντοπαμίνης (233). Λόγω αυτής της μεταβολής του ντοπαμινεργικού συστήματος μπορεί, ίσως, να δοθεί και μια ερμηνεία της ελάττωσης προσοχής που παρατηρείται σε σιδηροπενικά βρέφη. Τα τελευταία χρόνια, υπάρχει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον όσον αφορά το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών (272). Πρόκειται για ενδογενή λιπαρά οξέα που συντίθενται με την αποπόλωση του νευρώνα και συμμετέχουν ουσιαστικά στη διανευρωνική επικοινωνία, καθώς, επηρεάζουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών στη συναπτική σχισμή. Συγκεκριμένα, όταν αυτά συντίθενται και απελευθερώνονται από το μετασυναπτικό νευρώνα στη συναπτική σχισμή, με έναν ανάδρομο τρόπο συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς (CB1R) στον προσυναπτικό νευρώνα. Αφού πραγματοποιηθεί αυτή η σύνδεση, ελαττώνεται η απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, όπως του GABA, δηλαδή ενός σημαντικού ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή, και έτσι οι νευρώνες προδιατίθενται σε κατάσταση γενικευμένης

υπερδιεγερσιμότητας. Εφόσον, η ντοπαμίνη είναι αναστολέας των ενδογενών οπιοειδών, προκύπτει ότι σε έλλειψη σιδήρου (η οποία προκαλεί μείωση του αριθμού και της λειτουργικότητας των υποδοχέων ντοπαμίνης και, συνεπώς, μείωση της δραστηριότητας της ντοπαμίνης) προκαλείται, τελικά, αύξηση των ενδογενών οπιοειδών και, άρα, επικρατούν συνθήκες υπερδιεγερσιμότητας. Το παραπάνω μοντέλο θα μπορούσε, ενδεχομένως, να ερμηνεύσει την πιθανή συσχέτιση σιδηροπενίας με την πρόκληση ΠΣ. Αξίζει, ωστόσο, να τονισθεί ότι, σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη (252), η σιδηροπενία δεν προδιαθέτει ανεξαιρέτως σε όλους τους τύπους σπασμών, παρά μόνο σε ΠΣ.

Όσον αφορά τη διάγνωση της σιδηροπενίας, ιδίως, σε έδαφος λοίμωξης, είναι εξαιρετικά δύσκολη και απαιτητική. Ως γνωστόν, η διάγνωση στηρίζεται στη λήψη ιστορικού, στην αντικειμενική εξέταση και στην ταυτόχρονη διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων. Συνήθως ελέγχονται η γενική αίματος, το επίχρισμα περιφερικού αίματος, ο σίδηρος ορού, η ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα, ο κορεσμός τρανσφερρίνης, η φερριτίνη ορού, οι διαλυτοί υποδοχείς τρανσφερρίνης, η ελεύθερη πρωτοπορφυρίνη ερυθρών και η πρωτοπορφυρίνη συνδεδεμένη με ψευδάργυρο (τα οποία έχουν όλα περιγραφεί εκτενώς στο γενικό μέρος της μελέτης). Παρόλο, που η βέλτιστη μέθοδος εξέτασης (gold standard) για τη διάγνωση της σιδηροπενίας θεωρείται η εξέταση του μυελού των οστών, στη δικιά μας μελέτη προτιμήσαμε λιγότερο επεμβατικές-επώδυνες μεθόδους, σε συμφωνία με τη διεθνή επικρατούσα αντίληψη. Αξίζει να σημειωθεί στο σημείο αυτό, η χρησιμότητα των διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης ως δείκτη σιδηροπενίας. Ο υποδοχέας τρανσφερρίνης είναι μια διμερής διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, του οποίου η βασική λειτουργία είναι η είσοδος του σιδήρου ενδοκυτταρίως (169). Όλα τα κύτταρα είναι σε θέση να ρυθμίζουν την έκφραση του υποδοχέα αυτού στην κυτταρική τους μεμβράνη, ανάλογα με τις τρέχουσες ανάγκες του οργανισμού σε σίδηρο. Έτσι, σε συνθήκες έλλειψης σιδήρου η έκφραση των υποδοχέων τρανσφερρίνης αυξάνεται. Οι διαλυτοί υποδοχείς τρανσφερρίνης (sTfR) προκύπτουν από απόσχιση του εξωκυττάριου τμήματος του υποδοχέα και αποτελούν μικρή, αλλά αντιπροσωπευτική ποσότητα των υποδοχέων στο αίμα (173). Η μέτρηση των επιπέδων sTfR ορού αποτελεί έναν από τους καλύτερους δείκτες σιδηροπενίας και ερυθροποιητικής δραστηριότητας, καθώς, δεν επηρεάζεται από φλεγμονές, οξεία ή χρόνια νοσήματα. Η φερριτίνη είναι η κύρια πρωτεΐνη αποθήκευσης του σιδήρου και υπολογίζεται ότι 1 ng/ml φερριτίνης αντιστοιχεί σε 8 mg αποθηκευμένου σιδήρου (168). Ο υπολογισμός των επιπέδων φερριτίνης ορού είναι μια ευαίσθητη και αξιόπιστη εξέταση για τη διάγνωση της σιδηροπενίας, ακόμα και σε πρώιμα στάδια της. Τιμή φερριτίνης ορού ≤ 12 ng/ml

θεωρείται ενδεικτική σιδηροπενίας (193). Αυτό το κατώτατο όριο, όμως, προσδίδει στην εξέταση ευαισθησία, μόλις, 25% για τη διάγνωση σιδηροπενίας. Αν το όριο αυξηθεί σε τιμή ≤ 30 ng/ml, η ευαισθησία αυξάνεται σε 92% (194). Στη δικιά μας μελέτη χρησιμοποιήθηκε αυτό το όριο, αυξάνοντας, έτσι την ευαισθησία της εξέτασης. Το μειονέκτημα της φερριτίνης είναι σαφώς ότι ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης και αυξάνεται, μη ειδικά, σε οξεία ή χρόνια φλεγμονή, καθώς, και σε ηπατοπάθεια. Στη μελέτη μας, χρησιμοποιήθηκε η φερριτίνη και το μειονέκτημά της ξεπεράστηκε, εφόσον, ο πυρετός-λοιμώξη ήταν παρόντα και στις δύο εξεταζόμενες ομάδες (ασθενείς-μάρτυρες). Επομένως, διαφορές στις τιμές της φερριτίνης μεταξύ των δύο ομάδων δεν μπορεί να αποδοθούν στην παρουσία εμπύρετου.

Γενικότερα, η παρούσα εργασία φαίνεται να διαφέρει από άλλες αντίστοιχες, στο ότι: 1) χρησιμοποίησε συνδυασμό πολλών εργαστηριακών παραμέτρων (συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη, ερυθροκυτταρικό δείκτη MCV, εύρος κατανομής ερυθρών-RDW, επίπεδα σιδήρου ορού και ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας, κορεσμό τρανσφερρίνης και μέτρηση φερριτίνης ορού και διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης-sTfR), καθώς, η συνεκτίμηση πολλών εξετάσεων, ταυτοχρόνως, αποτυπώνει μια πληρέστερη εικόνα της συνολικής κατάστασης σιδήρου του οργανισμού (iron status), 2) χρησιμοποιήθηκε ως όριο για τη διάγνωση σιδηροπενίας τιμή φερριτίνης ορού ≤ 30 ng/ml, αυξάνοντας την ευαισθησία της εξέτασης, 3) υπολογίστηκαν τα επίπεδα διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης ορού, που αποτελούν εξαιρετικά ευαίσθητο δείκτη σιδηροπενίας, 4) είναι προοπτική μελέτη (αρκετές είναι αναδρομικές) και 5) είναι η πρώτη που έγινε στη χώρα μας.

Η σύγχρονη βιβλιογραφία σχετικά με την πιθανή συσχέτιση σιδηροπενίας με την πρόκληση ΠΣ, προς το παρόν, είναι περιορισμένη και υπάρχουν έντονες αντιγνωμίες. Γενικά, είναι ένα θέμα ενδιαφέρον και με ουσιαστική κλινική σημασία, εφόσον τόσο η σιδηροπενία, όσο και οι ΠΣ αποτελούν δύο κλινικές οντότητες που συναντώνται αρκετά συχνά από τον ιατρό στην καθημέρα πράξη. Εφαλτήριο για την ενασχόλησή μας με το συγκεκριμένο θέμα και το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν τα αντικρουόμενα έως τώρα αποτελέσματα που υπάρχουν σχετικά με το θέμα. Κατά τη χρονική διάρκεια εξέλιξης της δικιάς μας μελέτης συνέπεσε πλούσια παραγωγή διεθνούς βιβλιογραφίας, πράγμα που υποδεικνύει τη σπουδαιότητα του θέματος.

Οι Pisacane και συν. (37), σε μια ιταλική μελέτη κατέληξαν ότι η σιδηροπενική αναιμία είναι πιο συχνή σε παιδιά με 1^ο επεισόδιο ΠΣ. Σε παρόμοιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Naveed-ur-Rehman και Billoo (259), οι Zareifar και συν. (267), οι

Akbayram και συν. (36) και οι Daoud και συν. (260). Σε συμφωνία με τις παραπάνω μελέτες, οι Hartfield και συν. (237) κατέληξαν με δικιά τους μελέτη ότι τα παιδιά με ΠΣ έχουν, σχεδόν, διπλάσια πιθανότητα να είναι σιδηροπενικά σε σύγκριση με τους αντίστοιχους εμπύρετους μάρτυρες. Παρομοίως, σε μια προοπτική μελέτη των Vaswani και συν. (264), που δημοσιεύθηκε κατά την εξέλιξη της δικιάς μας μελέτης, βρέθηκε ότι τα επίπεδα φερριτίνης ήταν χαμηλότερα στα παιδιά με ΠΣ και, συνεπώς, η σιδηροπενία, αποτελεί έναν πιθανό παράγοντα κινδύνου για την πρόκληση ΠΣ. Υπέρμαχοι αυτής της άποψης ήταν και οι Sherjil και συν. (265), οι οποίοι σε μια πολυκεντρική μελέτη ασθενών-μαρτύρων στο Πακιστάν κατέληξαν ότι τα παιδιά με ΠΣ είναι κατά 1,93 φορές πιο πιθανό να έχουν σιδηροπενική αναιμία σε σχέση με παιδιά που εκδηλώνουν εμπύρετη νόσο, χωρίς σπασμούς. Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη του 2012, οι Ozaydin και συν. (268) κατέληξαν ότι η σιδηροπενία είναι πιο συχνή στα παιδιά με σύνθετους ΠΣ. Τέλος, σύμφωνα με τους Kumari και συν. (269), η σιδηροπενία είναι ένας δυνητικός παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση απλών ΠΣ. Στη συγκεκριμένη μελέτη σιδηροπενία ορίστηκε ως: αιμοσφαιρίνη<11 g%, RDW>15% και φερριτίνη ορού<12 ng/ml.

Σε συμφωνία με όλα τα προηγούμενα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα στη δικιά μας μελέτη βρέθηκε ότι η **φερριτίνη ορού είναι σημαντικά χαμηλότερη** και η **τιμή της TIBC σημαντικά υψηλότερη στα παιδιά με ΠΣ**. Τα επίπεδα συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης βρέθηκαν, μεν, υψηλότερα στους ασθενείς με ΠΣ, σε σχέση με τους μάρτυρες, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Επιπλέον, βρέθηκε ότι, **ειδικά, για τα παιδιά με σύνθετους ΠΣ η φερριτίνη ορού ήταν σημαντικά χαμηλότερη και η TIBC σημαντικά υψηλότερη. Σιδηροπενία ανευρέθη σε μεγαλύτερο ποσοστό στα παιδιά με ΠΣ από ότι στους μάρτυρες (24% έναντι 4%, p-value: 0,004).**

Επί του παρόντος, όμως, δε συμφωνεί το σύνολο της επιστημονικής κοινότητας για το ρόλο του σιδήρου στην πρόκληση ΠΣ. Οι Kobrinsky και συν. (261), με μια μελέτη μόλις 26 παιδιών με ΠΣ, υποστηρίζουν ότι η σιδηροπενία, ίσως, και να λειτουργεί προστατευτικά στην πρόκληση ΠΣ. Συγκεκριμένα, υπολογίστηκε ότι ο κίνδυνος για πρόκληση ΠΣ μειώνεται κατά 7,8% επί παρουσίας ΠΣ. Μειονέκτημα της συγκεκριμένης μελέτης είναι το πολύ μικρό μέγεθος του δείγματος. Λίγα χρόνια αργότερα, οι Bidabadi και συν. (262), ενισχύοντας την άποψη των Kobrinsky και συν., ανακοίνωσαν ότι οι τιμές ερυθρών αιμοσφαιρίων, σιδήρου και φερριτίνης ορού ήταν σημαντικά υψηλότερες, ενώ η TIBC σημαντικά χαμηλότερη σε παιδιά με ΠΣ. Σε παρόμοιο συμπέρασμα, κατέληξαν και οι Derakhshnanfar και συν. (266), καθώς, και οι Heydarian και συν. (270), αντίστοιχα, με δύο πολύ πρόσφατες μελέτες του 2012. Αξίζει να επισημανθεί, ωστόσο, ότι στη μελέτη

των Heydarian και συν., έγινε έλεγχος αποκλειστικά της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης και όχι άλλων δεικτών σιδηροπενίας. Άρα το συμπέρασμά τους, ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αναιμίας και ΠΣ, δεν μπορεί, σε καμία περίπτωση, να γενικευθεί για την πιθανή συσχέτιση της σιδηροπενίας με την πρόκληση ΠΣ.

Πρόσφατα, οι Idro και συν. (252), προχώρησαν μια μετα-ανάλυση του συνόλου των ήδη δημοσιευμένων μελετών που σχετίζονται με το συγκεκριμένο θέμα και κατέληξαν ότι παρόλο που τα μέχρι τώρα συμπεράσματα είναι μεικτά, φαίνεται τελικά να υπάρχει συσχέτιση της σιδηροπενίας με την πρόκληση ΠΣ. Η δικιά μας μελέτη έρχεται να ενισχύσει την παραπάνω άποψη. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας, ίσως, οφείλονται στο διαφορετικό μέγεθος του δείγματος, στην επιλογή διαφορετικών ηλικιακών ομάδων και στα διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται στην εκάστοτε μελέτη για τη διάγνωση της σιδηροπενίας στο έδαφος μιας εμπυρέτου νόσου.

Μεγάλο ενδιαφέρον θα είχε η μελλοντική διεξαγωγή μιας προοπτικής, τυχαιοποιημένης μελέτης ασθενών με σιδηροπενία τη στιγμή της εκδήλωσης ΠΣ και να υπολογισθεί ο κίνδυνος υποτροπής των ΠΣ στους συγκεκριμένους ασθενείς μετά από θεραπευτική χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου και αποκατάστασης των επιπέδων σιδήρου του οργανισμού στο φυσιολογικό. Επίσης, εξαιρετικού ενδιαφέροντος θα ήταν στο μέλλον να γίνουν μελέτες που θα μετρούν τα επίπεδα σιδήρου στο ΕΝΥ παιδιών με ΠΣ, αντικατοπτρίζοντας, πιο πιστά, τις τοπικές μεταβολές που συμβαίνουν εντός του ΚΝΣ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10^ο

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Λόγω του ότι η σιδηροπενία και οι πυρετικοί σπασμοί (ΠΣ) αποτελούν θέματα εξαιρετικού κλινικού ενδιαφέροντος και με δεδομένο ότι τα υπάρχοντα σχετικά βιβλιογραφικά δεδομένα είναι ελάχιστα και επικρατούν ισχυρές αντιγνώμεις, αποφασίσαμε τη διεξαγωγή της συγκεκριμένης μελέτης. Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση της σιδηροπενίας-σιδηροπενικής αναιμίας με την πρόκληση ΠΣ. Η εργαστηριακή διερεύνηση της σιδηροπενίας έγινε με συνδυασμό εξέτασης των ακόλουθων εργαστηριακών παραμέτρων: μέτρηση συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη, ερυθροκυτταρικός δείκτης MCV, εύρος κατανομής ερυθρών (RDW), μέτρηση επιπέδων σιδήρου (Fe) ορού και ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας (TIBC), υπολογισμός κορεσμού τρανσφερρίνης (SatTf), μέτρηση φερριτίνης ορού και διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης (sTfR) ορού.

Από τη μελέτη αυτή εξάγονται τα ακόλουθα συμπεράσματα:

α) Τα παιδιά με ΠΣ έχουν χαμηλότερα επίπεδα φερριτίνης ορού και υψηλότερες τιμές ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας, γεγονός που υποδηλώνει, γενικότερα, χαμηλότερο iron status του οργανισμού. Η μελέτη υποδεικνύει, λοιπόν, συσχέτιση σιδηροπενίας με την πρόκληση ΠΣ.

β) Ειδικά, στις περιπτώσεις σύνθετων ΠΣ τα επίπεδα φερριτίνης ορού είναι χαμηλότερα και η ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα πιο υψηλή σε σχέση με τους μάρτυρες, πράγμα που ενισχύει και συμπληρώνει το πρώτο συμπέρασμα της μελέτης.

γ) Εφόσον, η σιδηροπενία φαίνεται να συσχετίζεται με την πρόκληση ΠΣ, η έγκαιρη πρόληψη και διάγνωσή της θα μπορούσε να ελαττώσει τη συχνότητα εκδήλωσης ΠΣ. Αρκεί να ενταχθεί ως έλεγχος ρουτίνας η διερεύνηση για σιδηροπενία σε παιδιά που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν ΠΣ ή σε αυτά που ήδη εκδήλωσαν κάποιο επεισόδιο, ώστε να αποτραπεί μια μελλοντική υποτροπή. Μεγάλο ενδιαφέρον θα είχε η μελλοντική διεξαγωγή μιας προοπτικής, τυχαιοποιημένης μελέτης ασθενών με σιδηροπενία τη στιγμή της εκδήλωσης ΠΣ και να υπολογισθεί ο κίνδυνος υποτροπής των ΠΣ στους συγκεκριμένους ασθενείς μετά από θεραπευτική χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου και αποκατάστασης των επιπέδων σιδήρου του οργανισμού στο φυσιολογικό.

δ) Ο σίδηρος φαίνεται να σχετίζεται με την παθοφυσιολογία των ΠΣ, ωστόσο δεν πρέπει να παραγνωριστεί ότι εμπλέκονται και ποικίλοι άλλοι μηχανισμοί στην παθογένεια τους

(επηρεασμός θερμοευαίσθητων διαύλων ιόντων στους νευρώνες, συμμετοχή γενετικών παραγόντων, συμμετοχή κυτοκινών, όπως της IL-1β, επιληπτόμορφη δραστηριότητα λόγω υπερθερμίας-αναπνευστικής αλκάλωσης). Το ότι ο σίδηρος φαίνεται να συμμετέχει στην παθοφυσιολογία των ΠΣ, αλλά συμμετέχει παράλληλα και πληθώρα άλλων παραγόντων, φαίνεται και από το γεγονός ότι το σύνολο των παιδιών της μελέτης με ΠΣ δεν ήταν σιδηροπενικά και, αντίστροφα, το σύνολο των σιδηροπενικών παιδιών δεν εκδήλωσε ΠΣ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να καταγραφούν και να μελετηθούν οι παράμετροι της κατάστασης σιδήρου του οργανισμού (iron status) σε παιδιά με πυρετικούς σπασμούς (ΠΣ) και να διερευνηθεί αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της σιδηροπενίας-σιδηροπενικής αναιμίας και της πρόκλησης ΠΣ.

Υλικό: Πρόκειται για προοπτική μελέτη ασθενών-μαρτύρων. Η χρονική περίοδος της μελέτης εκτείνεται από το Μάρτιο 2009 έως το Μάρτιο 2011. Το υλικό της μελέτης αφορά παιδιά 6-60 μηνών και συμπεριλήφθησαν 50 παιδιά με ΠΣ (ασθενείς) και 50 παιδιά με εμπύρετη νόσο χωρίς σπασμούς (μάρτυρες). Οι μάρτυρες ήταν κατά ηλικία και φύλο εξομοιωμένοι με τους ασθενείς.

Μέθοδοι: Σε κάθε παιδί λήφθηκε πλήρες ιστορικό (ατομικό και οικογενειακό). Αρχικά, τέθηκε η διάγνωση και καθορίστηκε το είδος των ΠΣ (απλοί, σύνθετοι). Ο εργαστηριακός έλεγχος που πραγματοποιήθηκε αφορούσε τα παρακάτω: μέτρηση συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη, ερυθροκυτταρικός δείκτης MCV, εύρος κατανομής ερυθρών (RDW), μέτρηση επιπέδων σιδήρου (Fe) ορού και ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας (TIBC), υπολογισμός κορεσμού τρανσφερρίνης (SatTf), μέτρηση φερριτίνης ορού και διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης (sTfR). Συγκατάθεση λήφθηκε από όλους τους γονείς ή νόμιμους κηδεμόνες των παιδιών, ώστε να συμμετάσχουν στη συγκεκριμένη μελέτη τα παιδιά.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς και οι μάρτυρες είχαν μέση ηλικία $25,6 \pm 13,2$ και $25,1 \pm 14,2$ μηνών, αντιστοίχως. Δεν υπήρχε διαφορά όσον αφορά το φύλο ανάμεσα στις δυο ομάδες. Από τις 50 περιπτώσεις των ΠΣ, 36 (72%) ήταν απλοί, 12 (24%) σύνθετοι ΠΣ και 2 (4%) με Εμπύρετη Επιληπτική Κατάσταση. Σε 18 από τους 50 ασθενείς (36%), υπήρχε θετικό ατομικό αναμνηστικό για ΠΣ. Οι ασθενείς και οι μάρτυρες συγκρινόμενοι ως προς χαρακτηριστικά του ατομικού, μαιευτικού-περιγεννητικού και οικογενειακού ιστορικού δε φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά, εκτός από το θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΠΣ (46% των ασθενών έναντι 4% των μαρτύρων, $p < 0,001$). Η μέση τιμή φερριτίνης ορού ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες ($p = 0,02$). Επιπλέον, η μέση τιμή TIBC ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες ($p = 0,04$). Οι ασθενείς είχαν υψηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης, σε σχέση με τους μάρτυρες, αλλά με διαφορά μη στατιστικώς σημαντική ($p = 0,06$). Δεν προέκυψαν άλλες στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις υπόλοιπες εξεταζόμενες αιματολογικές παραμέτρους. Ειδικά για τους σύνθετους ΠΣ, η μέση τιμή

των επιπέδων φερριτίνης ορού βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερη στα παιδιά με σύνθετους ΠΣ, σε σχέση με τους μάρτυρες ($p=0,009$). Η μέση τιμή TIBC ήταν, επίσης, σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς, σε σχέση με τους μάρτυρες ($p=0,012$). Ως σιδηροπενία ορίστηκε η τιμή φερριτίνης ≤ 30 ng/ml (σε έδαφος εμπυρέτου-λοίμωξης), και το ποσοστό σιδηροπενίας στους ασθενείς ήταν 24% (12 στους 50) και στους μάρτυρες 4% (2 στους 50). Η διαφορά θεωρείται στατιστικώς σημαντική ($p=0,004$). Από τους ασθενείς με ΠΣ 2 (4%) είχαν σιδηροπενική αναιμία (τιμή φερριτίνης ≤ 30 ng/ml και τιμή συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης $\leq 10,5$ g/dl για παιδιά 6-24 μηνών και $\leq 11,5$ g/dl για μεγαλύτερα των 24 μηνών). Από τους μάρτυρες μόνο 1 (2%) είχε σιδηροπενική αναιμία, αλλά η διαφορά δεν είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0,54$).

Συμπεράσματα: Τα παιδιά με ΠΣ έχουν χαμηλότερα επίπεδα φερριτίνης ορού και υψηλότερες τιμές ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας, γεγονός που υποδεικνύει συσχέτιση σιδηροπενίας με την πρόκληση ΠΣ. Ειδικά, για τις περιπτώσεις σύνθετων ΠΣ τα επίπεδα φερριτίνης ορού είναι χαμηλότερα και η ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα υψηλότερη σε σχέση με τους μάρτυρες, πράγμα που ενισχύει και συμπληρώνει το αρχικό συμπέρασμα της μελέτης. Εφόσον, η σιδηροπενία φαίνεται να σχετίζεται με την πρόκληση ΠΣ, η έγκαιρη πρόληψη και διάγνωσή της θα μπορούσε να ελαττώσει τη συχνότητα εκδήλωσης ΠΣ. Ο σίδηρος φαίνεται να σχετίζεται με την παθοφυσιολογία των ΠΣ, ωστόσο, εμπλέκονται και πολλοί άλλοι μηχανισμοί στην παθογένεια, εφόσον, το σύνολο των παιδιών με ΠΣ δεν ήταν σιδηροπενικά και, αντίστροφα, το σύνολο των σιδηροπενικών παιδιών δεν εκδήλωσε ΠΣ.

ABSTRACT

Purpose: to perform recordings of the iron status of children with febrile seizures (FS) via evaluation of several laboratory tests and to investigate whether there is any association between iron deficiency-iron deficiency anemia and FS.

Material: This was a prospective case-control study including patients since March 2009 to March 2011. The sample of the study included children between 6 and 60 months and two groups were selected: 50 children with FS (patients) and 50 children with febrile illness without seizures (controls). The controls were matched to the cases by age and gender.

Methods: For every participant of the survey a thorough clinical history was taken. The diagnosis of FS was made and they were defined as simple or complex. Blood samples were collected and hematological investigations were performed for hemoglobin concentration, hematocrit, MCV, RDW, serum iron, serum ferritin, TIBC, transferrin's saturation and serum soluble transferrin receptors. An informed consent was obtained from parents or legal guardians of the children in order to participate.

Results: The patients and controls were 25.6 ± 13.2 and 25.1 ± 14.2 months of mean age, respectively. Thirty-six (72%) of the cases had simple FS, twelve (24%) complex and 2 (4%) febrile status epilepticus. In 18 out of 50 cases (36%), there was positive history for FS. There were no statistical difference regarding gender, characteristics of personal history, obstetric-perinatal history and family history. We found, though, only a statistical difference in family history for FS (46% of cases vs 4% of controls, $p < 0.001$). The mean levels of serum ferritin were significantly lower in cases ($p: 0.02$). The mean value of TIBC was significantly higher in cases ($p: 0.04$). The mean levels of hemoglobin were higher in cases but the difference failed to attain any statistical difference ($p: 0.06$). There were no other statistical significant differences between the cases and controls in the rest of laboratory testing. Regarding complex FS in particular, the mean levels of serum ferritin were significantly lower in cases than controls ($p: 0.009$). The mean value of TIBC was significantly higher in cases ($p: 0.012$). Iron deficiency was defined as level of serum ferritin ≤ 30 ng/ml, in terms of a febrile-infectious episode. A significantly higher proportion of cases (12/50 vs 2/50, $p: 0.004$) were iron deficient. Anemia was defined as hemoglobin concentration ≤ 10.5 g/dl for children 6-24 months and ≤ 11.5 g/dl for children older than 24 months. Iron deficiency

anemia was more frequent among cases as compared to the controls (4% vs 2%), but the difference was not statistical significant (p:0.54).

Conclusions: Children with FS have lower levels of serum ferritin and higher levels of TIBC, suggesting an association between iron deficiency and FS. Especially, in complex FS the levels of serum ferritin were lower and levels of TIBC were higher, which verifies and reinforces our prime conclusion. Since iron deficiency seems to be related to the pathogenesis of FS, early prevention and detection could reduce the frequency of FS. Therefore, iron status work up could be established as a routine screening for all children who are in high risk to have FS or for preventing a recurrence. Iron seems to be related to the pathogenesis of FS, but other mechanisms are also implicated since iron deficiency was not found to all the children with FS, and not all the iron deficient patients experienced FS.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Καραμπερόπουλος Δ. Αναφορές για το παιδί στην Ιπποκρατική Συλλογή. Διδακτορική Διατριβή, Πανεπιστημίου Αθηνών. Διδακτορική Διατριβή, Πανεπιστημίου Αθηνών. 2009.
2. Gardner J, Dinsmore R. Evolution of the concept of the febrile seizure as it developed in the American medical literature, 1800-1980. *J Hist Med Allied Sci.* 1995;50(3):340–63.
3. Berg A. Febrile seizures and epilepsy the contributions of epidemiology. *Pediatr Perinat Epidemiol.* 1992;6:145–52.
4. Tsuboi T. Seizures of childhood. A population-based and clinic-based study. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1986;110:1–237.
5. Tsuboi T. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology.* 1984;34(2):175–81.
6. Parmar R, Sahu D, Bavdekar S. Knowledge, attitude and practices of parents of children with febrile convulsion. *J Post Med.* 2001;47(1):19–23.
7. Freeman J. Febrile seizures: a consensus of their significance, evaluation, and treatment. *Pediatrics.* 1980;66(6):109.
8. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1993;34(4):592–6.
9. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of “febrile seizures”: Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia.* 2009 Jan;50 Suppl 1:2–6.
10. Neurodiagnostic Evaluation of the Child With a Simple Febrile Seizure -- Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics.* 2011;127:398–394.
11. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child.* 2004 Aug;89:751–6.
12. Moshé S. The International League Against Epilepsy at the threshold of its second century: Challenges and opportunities. *Epilepsia.* 2009 Dec;50:2508–13.
13. Shinnar S, Glauser T. Febrile seizures. *J Child Neurol.* 2002;17:S44–52.
14. Ahmad S, Marsh E. Febrile status epilepticus: current state of clinical and basic research. *Semin Pediatr Neurol.* 2010;17(3):150–4.

15. Stanhope J, Brody J, Brink E, Morris C. Convulsions among the Chamorro people of Guam, Mariana islands. II. Febrile convulsions. *Am J Epidemiol*. 1972;95(3):299–304.
16. Racacho L, McLachlan R, Ebers G, Maher J, Bulman D. Evidence favoring genetic heterogeneity for febrile convulsions. *Epilepsia*. 2000 Feb;41:132–9.
17. Shinnar S, Glauser T. Febrile seizures. *J Child Neurol*. 2002;17:S44–52.
18. Forsgren L, Sidenvall R, Blomquist H, Heijbel J. A prospective incidence study of febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79(5):550–7.
19. Berg A, Shinnar S, Shapiro E, Salomon M, Crain E, Hauser W. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia*. 1995 Apr;36:334–41.
20. Nelson K, Ellenberg J. Prenatal and perinatal antecedents of febrile seizures. *Ann Neurol*. 1990;27(2):127–31.
21. Forsgren L, Sidenvall R, Blomquist H, Heijbel J, Nyström L. Pre- and perinatal factors in febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand*. 1991 Feb;80:218–25.
22. Herrgård E, Karvonen M, Luoma L, Saavalainen P, Määtä S, Laukkanen E, et al. Increased number of febrile seizures in children born very preterm: relation of neonatal, febrile and epileptic seizures and neurological dysfunction to seizure outcome at 16 years of age. *Seizure*. 2006 Dec;15:590–7.
23. Visser A, Jaddoe V, Hofman A, Mol L, Steegers E, Tiemeier H, et al. Fetal growth retardation and risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126:E919–25.
24. Landreau-Mascaro A, Barret B, Mayaux M, Tardieu M, Blanche S. Risk of early febrile seizure with perinatal nucleoside analogous. *Lancet*. 2002;359(9306):583–4.
25. Huang C, Wang S, Chang Y, Huang M, Chi Y, Tsai J. Risk factors for a first febrile convulsion in children: a population study in southern Taiwan. *Epilepsia*. 1999;40:719–25.
26. Eelko H. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *JAMA*. 2004 Nov;292:2083–4.
27. Walker A, Jick H, Perera D, Knauss T, Thompson R. Neurologic events following diphtheria-tetanus-pertussis immunization. *Pediatrics*. 1988;81:345–9.
28. Suga S, Suzuki K, Ihira M, Yoshikawa T, Kajita Y, Ozaki T, et al. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *Arch Dis Child*. 2000 Jan;82:62–6.

29. Clark D, Kidd I, Collingham K, Tarlow M, Ayeni T, Riordan A, et al. Diagnosis of primary human herpesvirus 6 and 7 infections in febrile infants by polymerase chain reaction. *Arch Dis Child*. 1997 Jul 1;77:42–5.
30. Peiris J, Tang W, Chan K, Khong P, Guan Y, Lau Y, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:628–33.
31. Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child*. 2007 Jul;92:589–93.
32. Kwong K, Lam S, Que T, Wong S. Influenza A and febrile seizures in childhood. *Pediatr Neurol*. 2006 Dec;35:395–9.
33. Ganesh R, Janakiraman L. Serum zinc levels in children with simple febrile seizure. *Clinic Pediatr*. 2008 Mar;47:164–6.
34. Lee J, Kim J. Comparison of serum zinc levels measured by inductively coupled plasma mass spectrometry in preschool children with febrile and afebrile seizures. *Ann Lab Med*. 2012;32:190–3.
35. Mahyar A, Ayazi P, Fallahi M, Javadi A. Correlation between serum selenium level and febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2010;43:331–4.
36. Akbayram S, Cemek M, Büyükben A, Aymelek F, Karaman S, Yilmaz F, et al. Major and minor bio-element status in children with febrile seizure. *Bratisl Lek Listy*. 2012;113:421–3.
37. Pisacane A, Sansone R, Impagliazzo N, Coppola A, Rolando P, D'Apuzzo A, et al. Iron deficiency anaemia and febrile convulsions: case-control study in children under 2 years. *BMJ*. 1996 Aug;313:343.
38. Johnson W, Kugler S, Stenroos E, Meulener M, Rangwalla I, Johnson T, et al. Pedigree analysis in families with febrile seizures. *Am J Med Genet*. 1996;61(4):345–52.
39. Tsuboi T, Endo S. Genetic studies of febrile convulsions: analysis of twin and family data. *Epilepsy Res Suppl*. 1991;4:119–28.
40. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, Sutherland GR, Mulley JC. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet*. 1996 Apr;33(4):308–12.
41. Johnson E, Dubovsky J, Rich S, O'Donovan C, Orr H, Anderson V, et al. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Mol Genet*. 1998 Jan;7:63–7.

42. Peiffer A, Thompson J, Charlier C, Otterud B, Varvil T, Pappas C, et al. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Ann Neurol*. 1999 Oct;46:671–8.
43. Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, Nakahara S, Horigome Y, Saitoh H, et al. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. *Hum Mol Genet*. 2000 Jan;9:87–91.
44. Nabbout R, Prud'homme J, Herman A, Feingold J, Brice A, Dulac O, et al. A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24. *Brain*. 2002 Dec;125:2668–80.
45. Nakayama J, Yamamoto N, Hamano K, Iwasaki N, Ohta M, Nakahara S, et al. Linkage and association of febrile seizures to the IMPA2 gene on human chromosome 18. *Neurology*. 2004 Nov;63:1803–7.
46. Hedera P, Ma S, Blair M, Taylor K, Hamati A, Bradford Y, et al. Identification of a novel locus for febrile seizures and epilepsy on chromosome 21q22. *Epilepsia*. 2006;47(10):1622–8.
47. Audenaert D, Schwartz E, Claeys K, Claes L, Deprez L, Suls A, et al. A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures. *Neurology*. 2006 Aug;67:687–90.
48. Nabbout R, Baulac S, Desguerre I, Bahi-Buisson N, Chiron C, Ruberg M, et al. New locus for febrile seizures with absence epilepsy on 3p and a possible modifier gene on 18p. *Neurology*. 2007;68(17):1374–81.
49. Hauser W, Annegers J, Anderson V, Kurland L. The risk of seizure disorders among relatives of children with febrile convulsions. *Neurology*. 1985;35:1268–73.
50. Vestergaard M, Basso O, Henriksen T, Vestergaard J, Olsen J. Risk factors for febrile convulsions. *Epidemiology*. 2002;13(3):282–7.
51. Scheffer I, Berkovic S. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 1997 Mar;120:479–90.
52. Singh R, Scheffer I, Crossland K, Berkovic S. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol*. 1999;45(1):75–81.
53. Scheffer I, Zhang Y, Jansen F, Dibbens L. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? *Brain Dev*. 2009;31(5):394–400.
54. Wallace R, Wang D, Singh R, Scheffe R, George A, Phillips H, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet*. 1998;19:366–70.

55. Alekov A, Rahman M, Mitrovic N, LehmannHorn F, Lerche H. A sodium channel mutation causing epilepsy in man exhibits subtle defects in fast inactivation and activation in vitro. *J Physiol*. 2000 Dec;529:533–40.
56. Nakayama J, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Res*. 2006 Aug;70 Suppl 1:S190–8.
57. Escayg A, MacDonald B, Meisler M, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet*. 2000;24(4):343–5.
58. Wallace R, Scheffer I, Barnett S, Richards M, Dibbens L, Desai R, et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet*. 2001 Apr;68:859–65.
59. Gerard F, Pereira S, Robaglia-Schlupp A, Genton P, Szepetowski P. Clinical and genetic analysis of a new multigenerational pedigree with GEFS+ (Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus). *Epilepsia*. 2002;43(6):581–6.
60. Dibbens L, Feng H, Richards M, Harkin L, Hodgson B, Scott D, et al. GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABAA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum Mol Genet*. 2004 Jul;13:1315–9.
61. Breder C, Dinarello C, Saper C. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science*. 1988;240(4850):321–4.
62. Rothwell N. CNS regulation of thermogenesis. *Crit Rev Neurobiol*. 1994;8(1-2):1–10.
63. Luheshi G, Stefferl A, Turnbull A, Dascombe M, Brouwe RS, Hopkins S, et al. Febrile response to tissue inflammation involves both peripheral and brain IL-1 and TNF-alpha in the rat. *Am J Physiol*. 1997;272((3 pt2)):R862–8.
64. Shibasaki K, Suzuki M, Mizuno A, Tominaga M. Effects of body temperature on neural activity in the hippocampus: regulation of resting membrane potentials by transient receptor potential vanilloid 4. *J Neurosci*. 2007;27(7):1566–75.
65. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia*. 2002 Aug;43:920–3.
66. Dubé C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, Baram T. Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol*. 2005 Jan;57:152–5.
67. Cartmell T, Luheshi G, Rothwell N. Brain sites of action of endogenous interleukin-1 in the febrile response to localized inflammation in the rat. *J Physiol*. 1999 Jul;518:585–94.

68. Vezzani A, Moneta D, Conti M, Richichi C, Ravizza T, De Luigi A, et al. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000 Oct;97:11534–9.
69. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*. 2005 Nov;46:1724–43.
70. Heida J, Moshe S, Pittman Q. The role of interleukin-1 β in febrile seizures. *Brain Dev*. 2009;31:388–93.
71. Mazarati A. Respiratory alkalosis: “basic” mechanism of febrile seizures? *Epilepsy Curr*. 2007;7(1):25–7.
72. Mariak Z, White M, Lewko J, Lyson T, Piekarski P. Direct cooling of the human brain by heat loss from the upper respiratory tract. *J Appl Physiol*. 1999;87(5):1609–13.
73. Kaila K, Ranson B, Editors. Ph and the brain function. New York; Wiley-Liss. 1998.
74. Dubé C, Brewster A, Baram T. Febrile seizures: mechanisms and relationship to epilepsy. *Brain Dev*. 2009 May;31:366–71.
75. Dube C, McClelland S, Choy M, Brewster A, Noam Y, Baram T. Fever, febrile seizures and epileptogenesis. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *SourceJasper’s Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 2012.
76. Baumer J. Evidence based guideline for post-seizure management in children presenting acutely to secondary care. *Arch Dis Child*. 2004 Mar;89:278–80.
77. Guidelines for the management of convulsion with fever. Joint Working Group of the Research Unit of the Royal College of Physicians and the British Paediatric Association. *BMJ*. 1991;303:634–6.
78. Rosman N. Evaluation of the child who convulses with fever. *Paediatr Drugs*. 2003;5(7):457–61.
79. Practice Parameter : The Neurodiagnostic Evaluation of the Child With a First Simple Febrile Seizure Provisional Committee on Quality Improvement , Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics*. 1996;97:769–72.
80. Maytal J, Steele R, Eviatar L, Novak G. The value of early postictal EEG in children with complex febrile seizures. *Epilepsia*. 2000 Feb;41:219–21.
81. Millichap J. Management of febrile seizures: current concepts and recommendations for phenobarbital and the electroencephalogram. *Clin Electroencephalogr*. 1991;22(1):5–12.

82. Fetveit A. Assessment of febrile seizures in children. *Eur J Pediatr.* 2008 Jan;167:17–27.
83. Berg A, Shinnar S. The contributions of epidemiology to the understanding of childhood seizures and epilepsy. *J Child Neurol.* 1994;9(suppl 2):19–26.
84. Pavlidou E, Tzitziridou M, Kontopoulos E, Panteliadis C. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain Dev.* 2008 Jan;30:7–13.
85. Van Stuijvenberg M, Jansen N, Steyerberg E, Derksen-Lubsen G, Moll H. Frequency of fever episodes related to febrile seizure recurrence. *Acta Paediatr.* 1999;88(1):52–5.
86. Rantala H, Uhari M. Risk factors for recurrences of febrile convulsions. *Acta Neurol Scand.* 1994;90(3):207–10.
87. Febrile Seizures: Clinical Practice Guideline for the Long-term Management of the Child With Simple Febrile Seizures Steering Committee on Quality Improvement and Management. *Pediatrics.* 2008;121(6):1281–6.
88. Offringa M, Bossuyt P, Lubsen J, Ellenberg J, Nelson K, Knudsen F, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr.* 1994 Apr;124:574–84.
89. Birca A, Guy N, Fortier I, Cossette P, Lortie A, Carmant L. Genetic influence on the clinical characteristics and outcome of febrile seizures--a retrospective study. *Eur J Paed Neurology.* 2005 Jan;9(5):339–45.
90. Annegers J, Blakley S, Hauser W, Kurland L. Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort. *Epilepsy Res.* 1990;5:209–16.
91. Berg A, Shinnar S, Hauser W, Alemany M, Shapiro E, Salomon M, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *New Engl J Med.* 1992 Oct 15;327:1122–7.
92. Chung B, Wat L, Wong V. Febrile seizures in southern Chinese children: incidence and recurrence. *Pediatr Neurol.* 2006;36(2):121–6.
93. Offringa M, Derksen-Lubsen G, Bossuyt P, Lubsen J. Seizure recurrence after a first febrile seizure: a multivariate approach. *Dev Med Child Neurol.* 1992;34(1):15–24.
94. Nelson K, Ellenberg J. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics.* 1978;61(5):720–7.
95. Knudsen F. Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child.* 1985 Nov;60:1045–9.
96. Wallace S. Recurrence of febrile convulsions. *Arch Dis Child.* 1974 Oct;49:763–5.

97. Verity C, Butler N, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. Prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br Med J*. 1985;290:1307–10.
98. El-Radhi A. Lower degree of fever at the initial febrile convulsion is associated with increased risk of subsequent convulsions. *Eur J Paediatr Neurol*. 1998 Jan;2:91–6.
99. Al-Eissa Y. Febrile seizures: rate and risk factors of recurrence. *J Child Neurol*. 1995 Jul;10:315–9.
100. Tarkka R, Rantala H, Uhari M, Pokka T. Risk of recurrence and outcome after the first febrile seizure. *Pediatr Neurol*. 1998;18(3):218–20.
101. Knudsen F. Frequent febrile episodes and recurrent febrile convulsions. *Acta Neurol Scand*. 1988;78:414–7.
102. Habib Z, Akram S, Ibrahim S, Hasan B. Febrile seizures: factors affecting risk of recurrence in Pakistani children presenting at the Aga Khan University Hospital. *J Pak Med Assoc*. 2003;53:11–7.
103. Knudsen F. Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child*. 1985;60:1045–9.
104. Nelson K, Ellenberg J. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med*. 1976;295(19):1029–33.
105. Shinnar S, Berg A, Moshe S, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol*. 2001;49(5):659–64.
106. Annegers J, Hauser W, Shirts S, Kurland L. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med*. 1987 Feb;316:493–8.
107. Theodore W, Bhatia S, Hatta J, Fazilat S, DeCarli C, Bookheimer S, et al. Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures. *Neurology*. 1999 Jan;52:132–6.
108. French J, Williamson P, Thadani V, Darcey T, Mattson R, Spencer S, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol*. 1993;34(6):774–80.
109. Vestergaard M, Christensen J. Register-based studies on febrile seizures in Denmark. *Brain Dev*. 2009;31(5):372–7.
110. Παυλίδου Ε. Προοπτική μελέτη πυρετικών σπασμών: προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης επιληψίας. Διδακτορική Διατριβή, Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. 2006.
111. Tsai M, Hung K. Risk factors for subsequent epilepsy after febrile convulsions. *J Formos Med Assoc*. 1995 Jun;94:327–31.

112. Vestergaard M, Pedersen C, Sidenius P, Olsen J, Christensen J. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol*. 2007;165(8):911–8.
113. Verity C, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ*. 1991 Nov 30;303:1373–6.
114. Kanemoto K, Takuji N, Kawasaki J, Kawai I. Characteristics and treatment of temporal lobe epilepsy with a history of complicated febrile convulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1998 Feb;64:245–8.
115. VanLandingham K, Heinz E, Cavazos J, Lewis D. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol*. 1998;41:41–51.
116. Wigglesworth J, Baum H. Iron dependent enzymes in the brain, In: Youdim MBH, editor. *Brain iron: neurochemical and behavioural aspects*. New York, NY: Taylor and Francis; *Acta Paediatr Scand*. 1988. p. 25–66.
117. Camfield P, Camfield C, Shapiro S, Cummings C. The first febrile seizure--antipyretic instruction plus either phenobarbital or placebo to prevent recurrence. *J Pediatr*. 1980;97(1):16–21.
118. Wallace S, Smith J. Successful prophylaxis against febrile convulsions with valproic acid or phenobarbitone. *Br Med J*. 1980;280(6211):353–4.
119. Knudsen F, Paerregaard A, Andersen R, Andresen J. Long term outcome of prophylaxis for febrile convulsions. *Arch Dis Child*. 1996 Jan;74:13–8.
120. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. Preventive treatment for recurrent febrile seizures. *Ann Med*. 2000 Apr;32:177–80.
121. Alldredge B, Wall D, Ferriero D. Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatr Neurol*. 1995;12(3):213–6.
122. Talukdar B, Chakrabarty B. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: a randomized controlled trial. *Brain Dev*. 2009;31(10):744–9.
123. El-Radhi A, Barry W. Do antipyretics prevent febrile convulsions? *Arch Dis Child*. 2003;88:641–2.
124. Van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg E, Habbema J, Moll H. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics*. 1998 Nov;102:e51–e51.
125. Lozoff B, Brittenham G, Viteri F, Wolf A, Urrutia J. Developmental deficits in iron-deficient infants: effects of age and severity of iron lack. *J Pediatr*. 1982;101(6):948–52.

126. Yadav D, Chandra J. Iron deficiency beyond anemia. *Indian J Pediatr.* 2011;78(1):65–72.
127. Stoltzfus R. Iron-Deficiency Anemia : Reexamining the nature and magnitude of the public health problem defining iron-deficiency anemia in public health terms : a time for reflection 1 , 2. *World Health.* 2001;565–7.
128. WHO/UNICEF/UNU. Indicators for assessing iron deficiency and strategies for its prevention: WHO draft. Geneva: WHO, 1996.
129. De Maeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anemia in the world. *World Health Stat Q.* 1985;38:302–16.
130. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1968;405:5–37.
131. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood.* 2006 Mar 1;107:1747–50.
132. Lynch S. Case studies: iron. *Am J Clin Nutr.* 2011 Aug;94:673S–8S.
133. Labbe R, Rettmer R. Zinc protoporphyrin a product of iron-deficient erythropoiesis. *Semin Hematol.* 1989;26(1):40–6.
134. WHO. Worldwide prevalence of anemia. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2008;1993–2005.
135. Baynes R, Bothwell T. Iron Deficiency. *Ann Rev Nutr.* 1990;10:133–48.
136. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr.* *Public Health Nutr;* 2001;4:537–45.
137. Looker A, Dallman P, Carroll M, Gunter E, Johnson C. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA.* 1997;277(12):973–6.
138. Jonker F, Calis J, Van Hensbroek M, Phiri K, Geskus R, Brabin B, et al. Iron status predicts malaria risk in Malawian preschool children. *PLoS One.* 2012;7:e42670.
139. Milman N. Anemia-still a major health problem in many parts of the world! *Ann Hematol.* 2011;90:369–77.
140. Ματσανιώτης Ν, Καττάμης Χ, Κωνσταντίνος Ν, Χαϊδας Σ, Παπαθανασίου Δ, Μεταξωτού Α, et al. Η σιδηροπενία εν Ελλάδι. Δελτίο Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών. 1969;16,6:461–7.
141. Μεταξωτού-Μαυρομμάτη Α. Διατριβή επί διδακτορία. Επιδημιολογική μελέτη της σιδηροπενίας και σιδηροπενικής αναιμίας της βρεφικής και νηπιακής ηλικίας. Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, 1971.

142. Kattamis C. Prospects, inabilities and achievements in epidemiologic studies on iron deficiency and iron deficiency anemia. *Paediatrician*. 1982;11(3-4):121–35.
143. Gompakis N, Economou M, Tsantali C, Kouloulas V, Keramida M, Athanasiou-Metaxa M. The effect of dietary habits and socioeconomic status on the prevalence of iron deficiency in children of northern Greece. *Acta Haematol*. 2007;117(4):200–4.
144. Oski F. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med*. 1993;329:190–3.
145. Dallman P, Siimes A, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr*. 1980 Aug;33:86–118.
146. Capozzi, Russo R, Bertocco F, Ferrara D, Ferrara M. Diet and iron deficiency in the first year of life. *Hematology*. 2010;15(6):410–3.
147. Poggi V, Lo Vecchio A, Menna F, Menna G. Idiopathic pulmonary hemosiderosis a rare cause of iron-deficiency anemia in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(4):e160–2.
148. Peeling P. Exercise as a mediator of hepcidin activity in athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110:877–83.
149. Peirano P, Algarín C, Chamorro R, Reyes S, Durán S, Garrido M, et al. Sleep alterations and iron deficiency anemia in infancy. *Sleep Med*. 2010;11:637–42.
150. Algarín C, Peirano P, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr Res*. 2003;53(2):217–23.
151. Monga M, Walia V, Gandhi A, Chandra J, Sharma S. Effect of iron deficiency anemia on visual evoked potential of growing children. *Brain Dev*. 2010;32(3):213–6.
152. Dowling P, Klinker F, Stadelmann C, Hasan K, Paulus W, Liebetanz D. Dopamine d3 receptor specifically modulates motor and sensory symptoms in iron-deficient mice. *J Neurosci*. 2011;31(1):70–7.
153. Madan N, Rusia U, Sikka M, Sharma S, Shankar N. Developmental and neurophysiologic deficits in iron deficiency in children. *Indian J Pediatr*. 2011;78:58–64.
154. Parks Y, Wharton B. Iron deficiency and the brain. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1989;361:71–7.
155. Zehetner A, Orr N, Buckmaster A, Williams K, Wheeler D. Iron supplementation for breath-holding attacks in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;12(5):CD008132.

156. Daoud A, Batieha A, Al-Sheyyab M, Abuekteish F, Hijazi S. Effectiveness of iron therapy on breath-holding spells. *J Pediatr*. 1997 Apr;130:547–50.
157. Bhaskaran M, Umamaheswari K, Krishnamurthy G, Malini H, Vasudevan K. Effect of iron and zinc deficiency on short term memory in children. *Indian Pediatr*. 2010;pii: S0974.
158. Carter R, Jacobson J, Burden M, Armony-Sivan R, Dodge N, Angelilli M, et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics*. 2010;126(2):e427–34.
159. Lahat E, Heyman E, Livne A, Goldman M. Iron deficiency in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Isr Med Assoc J*. 2011;13:530–3.
160. Swann I, Kendra J. Severe iron deficiency anaemia and stroke. *Clin Lab Haematol*. 2000;22(4):221–3.
161. Habis A, Hobson W, Greenberg R. Cerebral sinovenous thrombosis in a toddler with iron deficiency anemia. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(11):848–51.
162. Beri S, Khan A, Hussain N, Gosalakal J. Severe anemia causing cerebral venous sinus thrombosis in an infant. *J Pediatr Neurosci*. 2012 Jan;7:30–2.
163. Latif A, Heinz P, Cook R. Iron deficiency in autism and Asperger syndrome. *Autism*. 2002;6(1):103–14.
164. Jason J, Archibald L, Nwanyanwu O, Bell M, Jensen R, Gunter E, et al. The effects of iron deficiency on lymphocyte cytokine production and activation: preservation of hepatic iron but not at all cost. *Clin Experim Immunol*. 2001 Dec;126:466–73.
165. Brittenham G. Disorders of iron metabolism: iron deficiency and overload. In *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3rd edition. Hoffman R, Benz E, Shattil S et al, eds. Churchill Livingstone, New York, 2000; 397-428.
166. Janus J, Moerschel S. Evaluation of anemia in children. *Am Fam Phys*. 2010 Jun 15;81(1):1462–71.
167. Sinniah R, Doggart J, Neill D. Diurnal variations of the serum iron in normal subjects and in patients with haemochromatosis. *Br J Haematol*. 1969 Oct;17:351–8.
168. Muñoz M. An update on iron physiology. *W J Gastroenterol*. 2009;15(37):4617.
169. Speeckaert M, Speeckaert R, Delanghe J. Biological and clinical aspects of soluble transferrin receptor. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2010;47(5-6):213–28.
170. Jing S, Trowbridge I. Identification of the intermolecular disulfide bonds of the human transferrin receptor and its lipid-attachment site. *EMBO Journal*. 1987;6:327–31.

171. Feelders R, Kuiper-Kramer E, Van Eijk H. Structure, function and clinical significance of transferrin receptors. *Clini Chem Lab Med*. 1999 Jan;37:1–10.
172. Cook J. The measurement of serum transferrin receptor. *Am J Med Sci*. 1999;318(4):269–76.
173. Shih Y, Baynes R, Hudson B, Flowers C, Skikne B, Cook J. Serum transferrin receptor is a truncated form of tissue receptor. *J Biol Chem*. 1990 Nov;265:19077–81.
174. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta*. 2003;329(1-2):9–22.
175. Ponka P, Lok C. The transferrin receptor: role in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999;31(10):1111–37.
176. Walter T, Olivares M, Pizarro F, Munoz C. Iron, anemia, and infection. *Nutr Rev*. 1997;55(4):111–24.
177. Choi J, Pai S, Im M, Kim S. Change in transferrin receptor concentrations with age. *Clin Chem*. 1999;45:1562–3.
178. Baker R, Greer F. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3years of age). *Pediatrics*. 2010;126:1040–50.
179. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997 Feb;89:1052–7.
180. Phiri K, Calis J, Siyasiya A, Bates I, Brabin B, Van Hensbroek M. New cut-off values for ferritin and soluble transferrin receptor for the assessment of iron deficiency in children in a high infection pressure area. *J Clin Path*. 2009 Dec;62:1103–6.
181. Lee P, Beutler E. Regulation of hepcidin and iron-overload disease. *Ann Rev Pathol*. 2009 Jan;4:489–515.
182. Ganz T. Review article Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102(3):783–8.
183. Parajes S, González-Quintela A, Campos J, Quinteiro C, Domínguez F, Loidi L. Genetic study of the hepcidin gene (HAMP) promoter and functional analysis of the c.-582A > G variant. *BMC Genet*. 2010;10(11):110.
184. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood*. 2008 Nov;112:4292–7.
185. Kemna E, Tjalsma H, Willems H, Swinkels D. Hepcidin from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 2008AD;93:90–7.

186. Kulaksiz H, Gehrke S, Janetzko A, Rost D, Bruckner T, Kallinowski B, et al. Pro-hepcidin expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency and renal anaemia. *Gut*. 2004;53:735–43.
187. De Domenico I, Nemeth E, Nelson J, Phillips J, Ajioka R, Kay M, et al. The hepcidin-binding site on ferroportin is evolutionarily conserved. *Cell Metab*. 2008;8:146–56.
188. Bansal S, Halket J, Bomford A, Simpson R, Vasavda N, Thein S, et al. Quantitation of hepcidin in human urine by liquid chromatography-mass spectrometry. *Anal Biochem*. 2009;384:245–53.
189. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood*. 2008 Dec 15;112:4292–7.
190. Piperno A, Mariani R, Trombini P, Girelli D. Hepcidin modulation in human diseases: from research to clinic. *World J Gastroenterol*. 2009;15:538–51.
191. Bradbury M. Transport of iron in the blood-brain-cerebrospinal fluid system. *J Neurochem*. 1997 Aug;69:443–54.
192. Munro H. The ferritin genes: their response to iron status. *Nutr Rev*. 1993;51:65–73.
193. Ali M, Luxton A, Walker W. Serum ferritin concentration and bone marrow iron stores: a prospective study. *Can Med Assoc J*. 1978;118(8):945–6.
194. Goodnough L, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116(23):4754–61.
195. Looker A, Gunter E, Johnson C. Methods to assess iron status in various NHANES surveys. *Nutr Rev*. 1995 Sep;53:246–54.
196. Labbé R, Vreman H, Stevenson D. Zinc protoporphyrin: A metabolite with a mission. *Clin Chem*. 1999;42(12):2060–72.
197. Beutler E, Hoffbrand A, Cook J. Iron deficiency and overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003;40–61.
198. Bain B. Bone marrow pathology, 3rd edn. Milan: Blackwell Science, 2001.
199. Krause J. The bone marrow in nutritional deficiencies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1988;2(4):557–66.
200. Grant C, Wall C, Brewster D, Nicholson R, Whitehall J, Super L, et al. Policy statement on iron deficiency in pre-school-aged children. *J Paediatr Child Health*. 2007;43(7-8):513–21.

201. Pasricha S, Flecknoe-Brown S, Allen K, Gibson P, McMahon L, Olynyk J, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Austr.* 2010 Nov;193:525–32.
202. Rouault T. Brain iron metabolism. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13:142–8.
203. McKie A, Barrow D, Latunde-Dada G, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science.* 2001;291(5509):1755–9.
204. Andrews N. A genetic view of iron homeostasis. *Semin Hematol.* 2002;39(4):227–34.
205. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt S, Moynihan J, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature.* 2000;403(4771):776–81.
206. Vulpe C, Kuo Y, Murphy T, Cowley L, Askwith C, Libina N, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet.* 1999;21(2):195–9.
207. Nemeth E, Tuttle M, Powelson J, Vaughn M, Donovan A, Ward D, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004;306(5704):290–3.
208. Ohgami R, Campagna D, Greer E, Antiochos B, McDonald A, Chen J, et al. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nat Genet.* 2005;37(11):1264–9.
209. Pantopoulos K. Iron metabolism and the IRE IRP regulatory system: an update. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1012:1–13.
210. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J.* 2011 Mar 15;434:365–81.
211. Park C, Valore E, Waring A, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem.* 2001;276:7806–10.
212. Krause A, Neitz S, Mägert H, Schulz A, Forssmann W, Schulz-Knappe P, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett.* 2000;480:147–50.
213. Abbott N, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(1):41–53.
214. Kawabata H, Yang R, Hirama T, Vuong P, Kawano S, Gombart A, et al. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem.* 1999 Jul;274:20826–32.

215. Levy J, Jin O, Fujiwara Y, Kuo F, Andrews N. Transferrin receptor is necessary for development of erythrocytes and the nervous system. *Nat Genet.* 1999;21(4):396–9.
216. Taylor E, Crowe A, Morgan E. Transferrin and iron uptake by the brain: effects of altered iron status. *J Neurochem.* 1991;57(5):1584–92.
217. Wu L, Leenders A, Cooperman S, Meyron-Holtz E, Smith S, Land W, et al. Expression of the iron transporter ferroportin in synaptic vesicles and the blood-brain barrier. *Brain Res.* 2004;1001:108–17.
218. Moos T, Rosengren Nielsen T. Ferroportin in the postnatal rat brain: implications for axonal transport and neuronal export of iron. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(3):149–57.
219. Moos T, Rosengren Nielsen T, Skjørringe T, Morgan E. Iron trafficking inside the brain. *J Neurochem.* 2007 Dec;103:1730–40.
220. Moos T, Morgan E. The significance of the mutated divalent metal transporter (DMT1) on iron transport into the Belgrade rat brain. *J Neurochem.* 2004;88:233–45.
221. De Arriba Zerpa G, Saleh M, Fernández P, Guillou F, Espinosa De Los Monteros A, De Vellis J, et al. Alternative splicing prevents transferrin secretion during differentiation of a human oligodendrocyte cell line. *J Neurosci Res.* 2000;61(4):388–95.
222. Moos T, Rosengren Nielsen T, Skjørringe T, Morgan E. Iron trafficking inside the brain. *J Neurochem.* 2007 Dec;103:1730–40.
223. Hansen T, Nielsen H, Bernth N, Moos T. Expression of ferritin protein and subunit mRNAs in normal and iron deficient rat brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 1999;65(2):186–97.
224. Dallman P, Siimes M, Manies E. Brain iron: persistent deficiency following short-term iron deprivation in the young rat. *Br J Haematol.* 1975;31(2):209–15.
225. Beard J, Felt B, Schallert T, Burhans M, Connor J, Georgieff M. Moderate iron deficiency in infancy: biology and behavior in young rats. *Behav Brain Res.* 2006;170:224–32.
226. Dallman P. Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Ann Rev Nutr.* 1986;6:13–40.
227. Lozoff B, Georgieff M. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(3):158–65.
228. Agarwal K. Iron and the brain: neurotransmitter receptors and magnetic resonance spectroscopy. *Brit J Nutr.* 2001 Mar;85:S147.

229. Moos T. Brain iron homeostasis. *Dan Med Bull.* 2002;49(4):279–301.
230. Prohaska J. Functions of trace elements in brain metabolism. *Physiol Rev.* 1987 Jul;67:858–901.
231. Piñero D, Li N, Connor J, Beard J. Variations in dietary iron alter brain iron metabolism in developing rats. *J Nutr.* 2000;130(2):254–63.
232. Erikson K, Pinero D, Connor J, Beard J. Regional brain iron, ferritin and transferrin concentrations during iron deficiency and iron repletion in developing rats. *J Nutr.* 1997 Oct;127:2030–8.
233. Angulo-Kinzler R, Peirano P, Lin E, Garrido M, Lozoff B. Spontaneous motor activity in human infants with iron deficiency anemia. *Early Hum Dev.* 2002;66(2):67–79.
234. Jorgenson L, Sun M, O’Conno R, Georgieff M. Fetal iron deficiency disrupts the maturation of synaptic function and efficacy in area CA1 of the developing rat hippocampus. *Hippocampus.* 2005;15:1094–102.
235. Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(6):337–46.
236. Juneja M, Jain R, Singh V, Mallika V. Iron deficiency in Indian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Indian Pediatr.* 2010;47:955–8.
237. Hartfield D, Lowry N, Keene D, JY. Y. Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children. *Pediatr Neurol.* 1997;16(1):50–3.
238. Herguner S, Kelesoglu F, Tanidir C, Copur M. Ferritin and iron levels in children with autistic disorder. *Eur J Pediatr.* 2012;171:143–6.
239. Beard J, Connor J. Iron status and neural functioning. *Ann Rev Nutr.* 2003;23:41–58.
240. Rosato-Sir IM, Badaracco M, Ortiz E, Belforte N, Clausi M, Soto E, et al. Oligodendrogenesis in iron-deficient rats: effect of apotransferrin. *J Neurosci Res.* 2010;88(8):1695–707.
241. Badaracco M, Siri M, Pasquini J. Oligodendrogenesis the role of iron. *Biofactors.* 2010;36(2):98–102.
242. Van Toorn R, Schoeman J, Solomons R, Rensburg M, Van Rensburg S. Iron status in children with recurrent episodes of tumefactive cerebral demyelination. *J Child Neurol.* 2010;25(11):1401–7.
243. Yu G, Steinkirchner T, Rao G, Larkin E. Effect of prenatal iron deficiency on myelination in rat pups. *Am J Pathol.* 1986 Dec;125:620–4.

244. Taneja V, Mishra K, Agarwal KN. Effect of early iron deficiency in rat on the gamma-aminobutyric acid shunt in brain. *J Neurochem*. 1986 Jun;46(6):1670–4.
245. Mackler B, Person R, Miller L, Inamdar A, Finch C. Iron deficiency in the rat. *Biochemical studies of brain metabolism. Pediatr Res*. 1978;12(3):217–20.
246. Youdim M, Bakhle Y. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *Brit J Pharmacol*. 2006 Jan;147 Suppl:S287–96.
247. Symes A, Missala K, Sourkes T. Iron- and riboflavin-dependent metabolism of a monamine in the rat in vivo. *Science*. 1971;174(5):153–5.
248. Wang X, Wiesinger J, Beard J, Felt B, Menzies S. Thy1 expression in the brain is affected by iron and is decreased in restless legs syndrome. *J Neurol Sci*. 2004;220:59–66.
249. Chen K, Ratzliff A, Hilgenberg L, Gulyás A, Freund T, Smith M, et al. Long-term plasticity of endocannabinoid signaling induced by developmental febrile seizures. *Neuron*. 2003 Aug;39:599–611.
250. Freund T, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev*. 2003 Jul;83:1017–66.
251. Youdim M, Yehuda S. The neurochemical basis of cognitive deficits induced by brain iron deficiency: involvement of dopamine-opiate system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2000;46(3):491–500.
252. Idro R, Gwer S, Williams T, Otieno T, Uyoga S, Fegan G, et al. Iron deficiency and acute seizures: results from children living in rural Kenya and a meta-analysis. *PloS one*. 2010 Jan;5(11):e14001.
253. Reid A, Galic M, Teskey C, Pittman Q. Febrile seizures: current views and investigations. *Can J Neurol Sci*. 2009 Nov;36:679–86.
254. Weiss G. Iron and immunity a double-edged sword. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(suppl 1):70–8.
255. Srikantia S, Bhaskaram P, Prasad J, Krishnamachari K. Anaemia and immune response. *Lancet*. 1976 May 7;1:1307–9.
256. Stockman J. Infections and iron. Too much of a good thing? *Am J Dis Child*. 1981;135(1):18–20.
257. Humbert J, Moore L. Iron deficiency and infection a dilemma. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1983;2(3):403–6.
258. Weinberg E. Iron withholding: a defense against disease. *Physiol Rev*. 1984;64(1):65–102.

259. Naveed-ur-Rehman -, Billoo A. Association between iron deficiency anemia and febrile seizure. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005;15(6):338–40.
260. Daoud A, Batieha A, Abu-Ekteish F, Gharaibeh N, Ajlouni S, Hijazi S. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia*. 2002 Jul;43:740–3.
261. Kobrinsky N, Yager J, Cheang M, Yatscoff R, Tenenbein M. Does iron deficiency raise the seizure threshold? *J Child Neurol*. 1995;10:105–9.
262. Bidabadi E, Mashouf M. Association between iron deficiency anemia and first febrile convulsion: A case-control study. *Seizure*. 2009;18(5):347–51.
263. Auvichayapat P, Auvichayapat N, Jedsrisuparp A, Thinkhamrop B, Sriroj S, Piyakulmala T, et al. Incidence of febrile seizures in thalassemic patients. *J Med Assoc Thai*. 2004;87(8):970–3.
264. Vaswani R, Dharaskar P, Kulkarni S, Ghosh K. Iron deficiency as a risk factor for first febrile seizure. *Indian Pediatr*. 2010 May;47:437–9.
265. Sherjil A, us Saeed Z, Shehzad S, Amjad R. Iron deficiency anaemia- a risk factor for febrile seizures in children. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010;22:71–3.
266. Derakhshanfar H, Abaskhanian A, Alimohammadi H, ModanlooKordi M. Association between iron deficiency anemia and febrile seizure in children. *Med Glas (Zenica)*. 2012;9:239–42.
267. Zareifar S, Hosseinzadeh H, Cohan N. Association between iron status and febrile seizures in children. *Seizure*. 2012 Oct;21:603–5.
268. Ozaydin E, Arhan E, Cetinkaya B, Ozdel S, Degerliyurt A, Guven A, et al. Differences in iron deficiency anemia and mean platelet volume between children with simple and complex febrile seizures. *Seizure*. 2012;21:211–4.
269. Kumari P, Nair M, Nair S, Kailas L, Geetha S. Iron deficiency as a risk factor for simple febrile seizures. *Indian Pediatr*. 2012;49:17–9.
270. Heydarian F, Vatankhah H. The role of anemia in first simple febrile seizure in children aged 6 months to 5 years old. *Neurosciences*. 2012;17:226–9.
271. Freeman J. Febrile seizures: a consensus of their significance, evaluation, and treatment. *Pediatrics*. 1980;66:109.
272. Chen K, Ratzliff A, Hilgenberg L, Gulyás A, Freund T, Smith M, et al. Long-term plasticity of endocannabinoid signaling induced by developmental febrile seizures. *Neuron*. 2003 Aug;39:599–611.

