

# Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα

Δέσποινα Μαρίτση

Παιδίατρος-Ρευματολόγος Παιδων

Β' Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική

ΕΚΠΑ



# Δήλωση Συμφερόντων



- Ουδέν αντικρουόμενο συμφέρον

# Σύνοψη



- Ορισμός
- Παθοφυσιολογία
- Κλινική προβολή
- Κριτήρια ταξινόμησης
- Θεραπεία
- Μακροχρόνια έκβαση



# Κλινικό σενάριο 1



- Κορίτσι 2 ετών
- «Ανώδυνη» διόγκωση αριστερού γόνατος
- Προηγούμενος τραυματισμός (πτώση)
- Γαστρεντερίτιδα προ μηνός
- Απώλεια βάρους
- Ατομικό ιστορικό: αλλεργία στο γάλα αγελάδας
- Οικογενειακό ιστορικό: μητέρα N. Crohn



# Φυσική εξέταση



- Μυοσκελετικό:
  - Μεγάλη διόγκωση με οίδημα και θερμότητα
  - Περιορισμός κινητικότητας
  - Δυσκαμψία
- Λοιπές αρθρώσεις: κατά φύση
- Λοιπά συστήματα: φυσιολογική εξέταση
  - Ωχρότητα



# Παρακλινικός έλεγχος

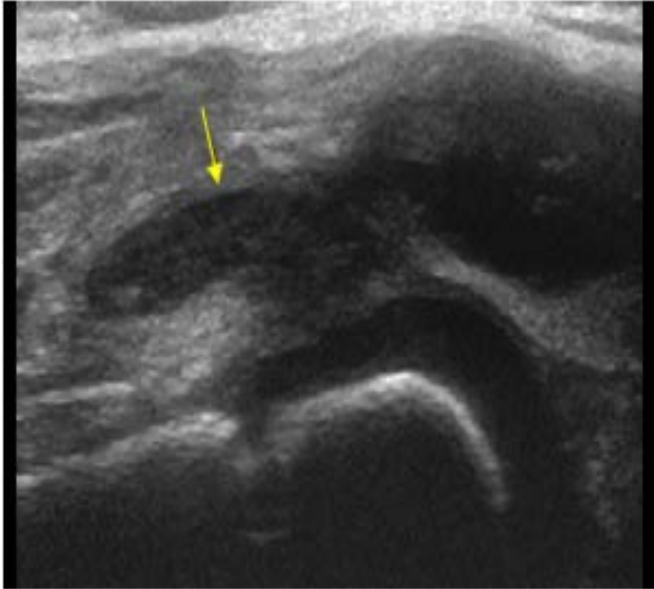


- Γενική αίματος: Hb:9.7g/dl, **plt:650.000**, WCC:6700, n:45%, l:40%,
- **ΤΚΕ: 48mm/h**, επίχρισμα περιφερικού αίματος: κφ
- Βιοχημικός έλεγχος: **CRP 2mg/l**, ηπατικά ένζυμα, μεταβολισμός οστών: κφ
- VMA: φυσιολογικό
- καλπροτεκτίνη κοπράνων: 75 (< 25), Mayer: αρνητική
- Λοιμωξιολογικός έλεγχος:
  - κ/α αίματος, φαρυγγικού, ούρων, κοπράνων: στείρες
  - έλεγχος για προηγ. λοίμωξη αδενοϊό, EBV, CMV, toxoplasma:αρνητικός
- Ανοσολογικός έλεγχος:
  - **ANA: 1/320**, anti-dsDNA, ΡΠ(RF), έλεγχος συμπληρώματος: αρνητικά
- Οφθαλμολογική εκτίμηση με σχισμοειδή λυχνία: κφ



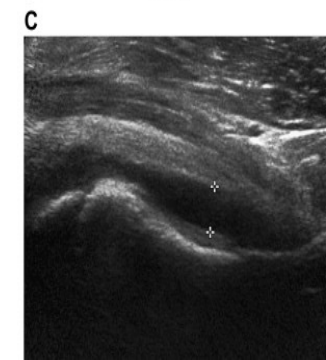
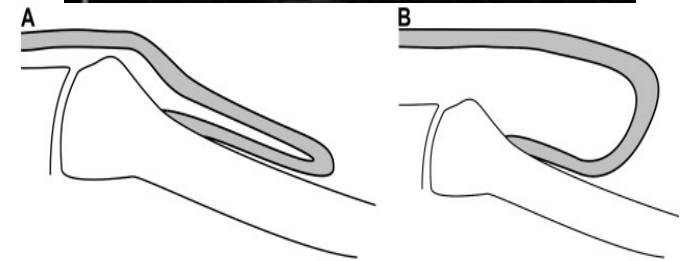
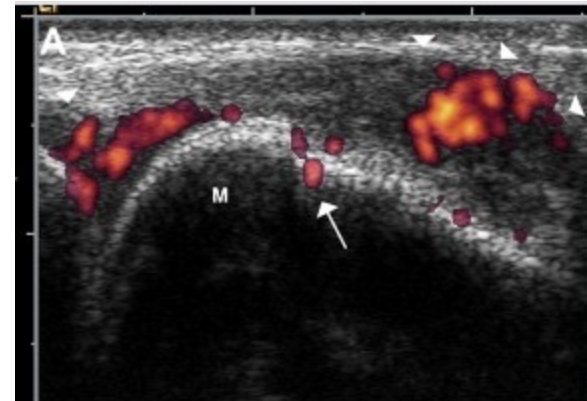
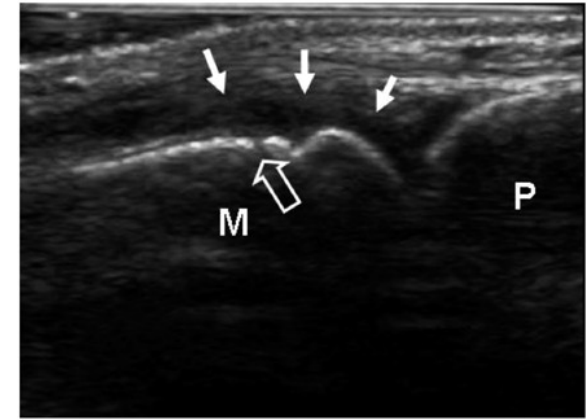


# Απεικονιστικός έλεγχος



# Υπερηχογράφημα

- Διάγνωση
  - Μεταλοιμώδης
  - Σηπτική
  - Αυτοάνοση αρθρίτιδα
- Σταδιοποίηση
  - Συλλογή υγρού
  - Πάχυνση θυλάκου
  - Doppler
  - Οστικές αλλοιώσεις
- Παρακολούθηση
- Εύκολη μη επεμβατική και οικονομική εξέταση
- Καταρτισμένος ακτινολόγος







# Θεραπεία

- Παρακέντηση άρθρωσης και έγχυση κορτικοστεροειδούς (triamcinolone)
- Φυσικοθεραπεία και αποκατάσταση
- Τακτικός έλεγχος με σχισμοειδή λυχνία
- 18 μήνες παρακολούθηση, μια υποτροπή η οποία αντιμετωπίστηκε με ΜΣΑΦ



# Κορίτσι 12 ετών

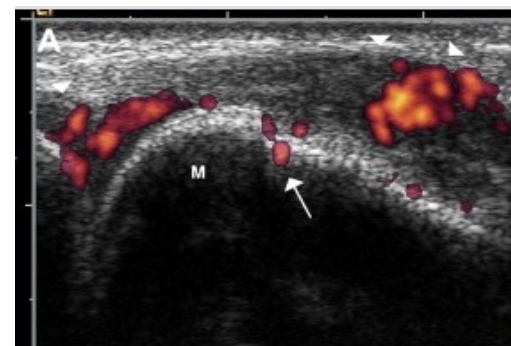


- Πολυ-αρθρική διόγκωση άκρων χειρών από 2-μήνου
- Κακουχία-πρωινή δυσκαμψία-δεκατική πυρετική κίνηση
- Απώλεια βάρους
- Ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό



# Κορίτσι 12 ετών

- Περαιτέρω έλεγχος
  - Γενική εξέταση αίματος, ΤΚΕ, CRP
  - Πλήρης βιοχημικός έλεγχος (LDH, uric acid, SACE)
  - ANA, anti-dsDNA, ΡΠ (RF), anti-CCP
  - Γενική εξέταση ούρων
- Ακτινογραφία πάσχουσιν αρθρώσεων
- USS πάσχουσιν αρθρώσεων



# Διάγνωση

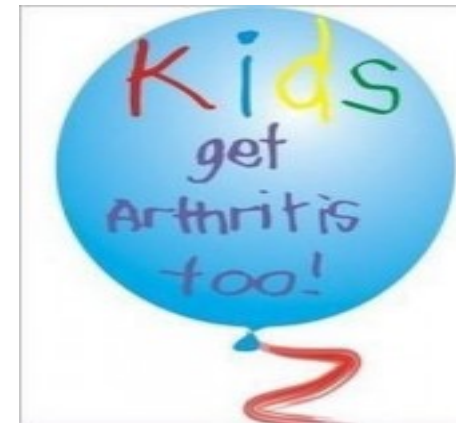


- Πολύ-αρθρική ΝΙΑ (ΡΠ αρνητικός)
- Χρόνιο νόσημα
- Εξάρσεις και υφέσεις
- Μέτρια έκβαση
- Συνοσηρότητες
- Συμβιβασμοί στον τρόπο ζωής



# Κλινικό σενάριο 3

- Προηγ. καλά (αμυγδαλεκτομή-> 5 ετών)
- Basketball
- 9 μήνες
  - «πονάνε τα πόδια του»
  - διαταραχή βάδισης
- Προ 3μήνου: εμπύρετος γαστρεντερίτιδα
  - δεκατική πυρετική κίνηση
  - επίταση ΜΣΚ συμπτωμάτων
  - «κεντρομελική» αδυναμία
- O/I: Hashimoto, Myasthenia gravis



# Κλινική εικόνα

- Μέτρια γενική κατάσταση
- Ωχρότητα και αδυναμία
- Δεκατική πυρετική κίνηση
- Συστηματική εξέταση: κατά φύση
- ΜΣΚ:
  - Οίδημα ΑΡ ΠΔΚ και ΑΤ
  - Οίδημα ΔΕ γόνατος
  - Περιορισμός κινητικότητας ΣΣ
  - Ευαισθησία στην ψηλάφηση των ιερολαγονίων αρθρώσεων



# Περεταίρω έλεγχος



## Εργαστηριακές εξετάσεις:

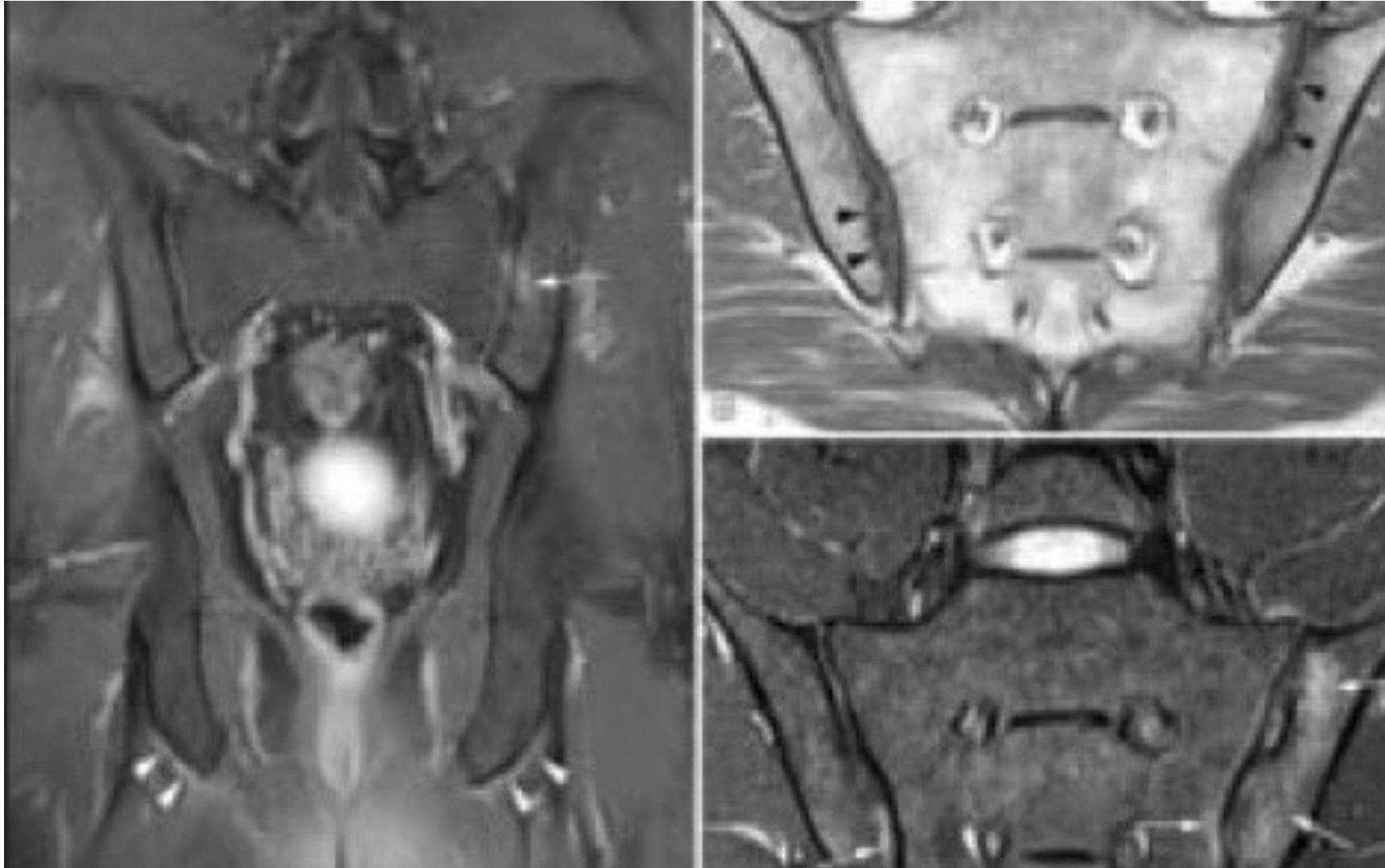
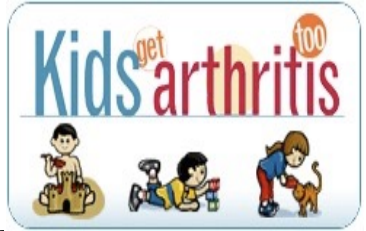
- Γενική αίματος Hb: 9g/dl, WCC:13000(n:46%), plt:340.000/mm  
**ΤΚΕ 89/h, CRP 4mg/l**
- Έλεγχος μεταβολισμού των οστών: κφ
- Λοιμωξιολογικός έλεγχος-καλλιέργειες:
  - TB, brucella, salmonella, ASTO:κφ
- Ανοσολογικός έλεγχος
  - ANA, RF, C3, C4, anti-CCP, IgG, IgA, IgM: κφ

## Απεικονιστικός έλεγχος:

- XR
- **MRI**



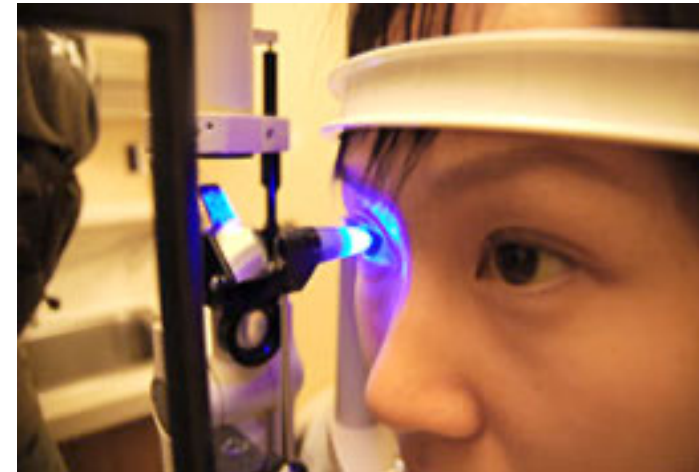
# MRI λεκάνης-ισχίων





# Άλλες εξετάσεις ???

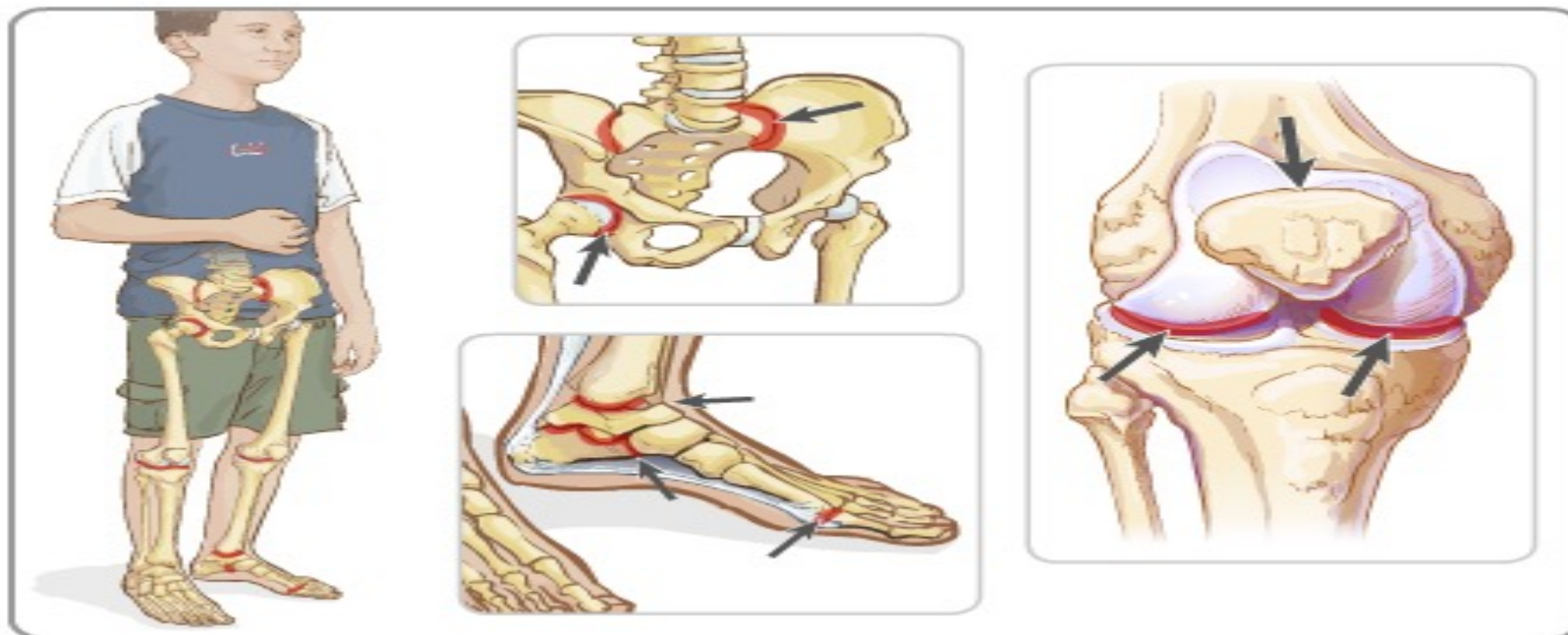
- Mayer κοπράνων
- Κ/α, παρασιτολογική κοπράνων
- Καλπροτεκτίνη κοπράνων
  
- HLA-B27
  
- Σχισμοειδής λυχνία



# Διάγνωση?

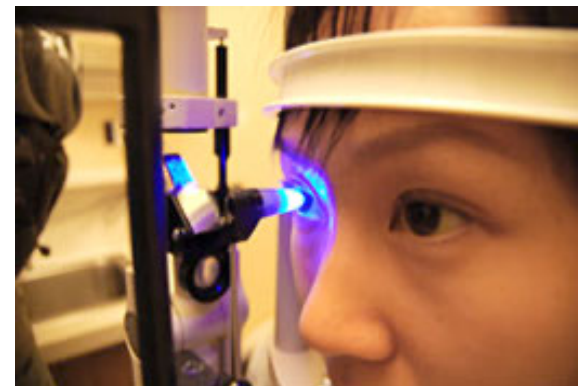
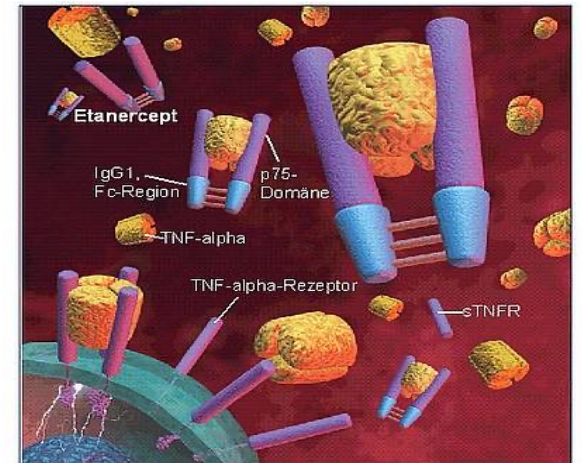


- Νεανική Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα ή Ενθεσίτιδα σχετιζόμενη με Αρθρίτιδα



# Θεραπεία

- ΜΣΑΦ
- Κορτικοστεροειδή με μεθοτρεξάτη/σουλφσαλαζίνη
- Αδαλιμουμάβη (TNFi)
- Secukinumab (IL-17), ustekinumab (IL-23a)
- Φυσικοθεραπεία/ αποκατάσταση/άθληση
- Τακτικός οφθαλμολογικός έλεγχος
- ECHO καρδιάς και αορτής (περιοδικά)
- MRI όλης της σπονδυλικής στήλης (περιοδικά)



# Αγόρι 11 μηνών



- Πυρετό αγνώστου αιτιολογίας
  - Χαοτικός, χωρίς εστία, ανορεξία, δυσθυμία
  - Προηγ. ιογενής λοίμωξη αναπνευστικού
- Ιστορικό
  - Προωρότητα (34/40)
  - Βρογχοπνευμονία σε ηλικία 6 μηνών
  - Οικογενειακό ιστορικό: ελεύθερο
- Hb: 10.3g/dl, WCC: 19000(n:70%), plt: 380000, CRP:190mg/ml, ESR:75mm/h
- ΤΧ: κεφοταξίμη, IVIG

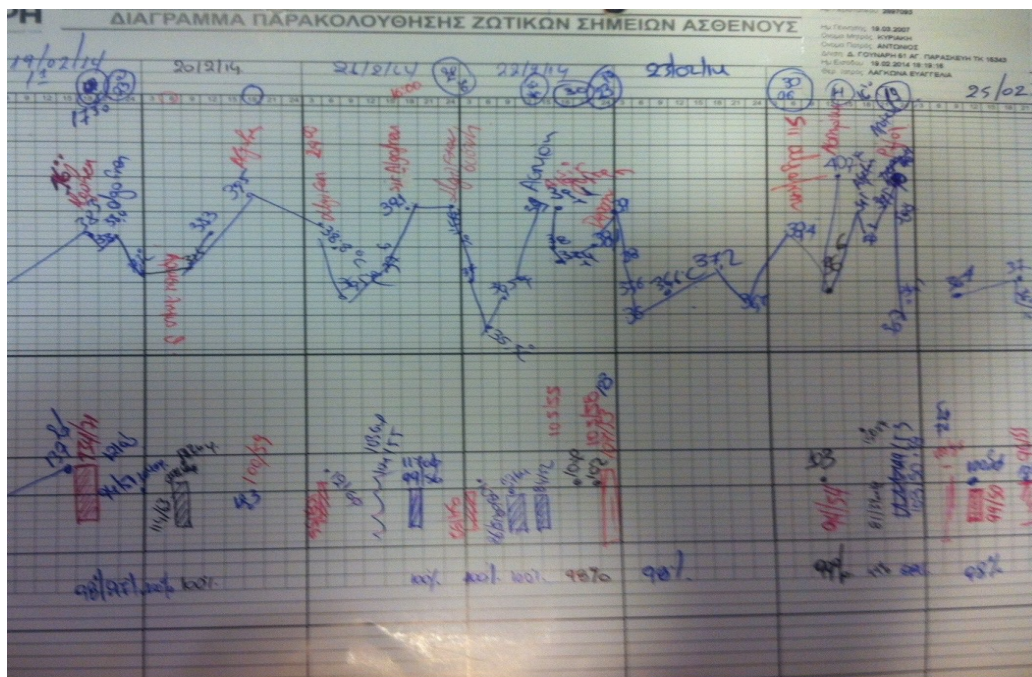
# Έλεγχος

- Λοιμώξεις  
(EBV, CMV, HSV, adenovirus, parvo B19, toxoplasma, brucella, TB)
- Ανοσοανεπάρκεια  
(immunophenotype, C3,C4,CH50,immunoglobulins+subtypes)
- Κακοήθη νοσήματα  
(επίχρισμα περιφ. αιματος, βιοψία μυελού, VMA)
- Ρευματολογικός έλεγχος
  - RF, ANA, anti-dsDNA: normal
  - Αμυλοειδές A:56 (<6), ινωδογόνο:6 (<4), φερριτίνη:350 (<190)
- Hb: 8.3, WCC: 29000(n:85%), plt: 680, CRP:357, ESR:105



# Εξέλιξη...

- Αθρίτιδα ΕΜΦ και γόνατος
- Ηπατομεγαλία



# Διάγνωση ???



- Συστηματική μορφή Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας (N.Still)
- «άλλο» αυτοφλεγμονώδες νόσημα (γονιδιακός έλεγχος)
- Πρωτοπαθές αιμοφαγοκυταρικό σύνδρομο (sCD26, λειτουργικότητα NK κυττάρων, γονιδιακός έλεγχος)

# Θεραπεία

- Ιβουπροφαίνη και ρανιτιδίνη
- Ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης και ...
- Στενή παρακολούθηση
  - εργαστηριακές εξετάσεις
  - ΑΠ, αύξηση και ανάπτυξη
  - εμβολιασμός
- Anakinra, tocilizumab, canakinumab
  - στενή παρακολούθηση για λοιμώξεις





# Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (ΝΙΑ)



# NIA

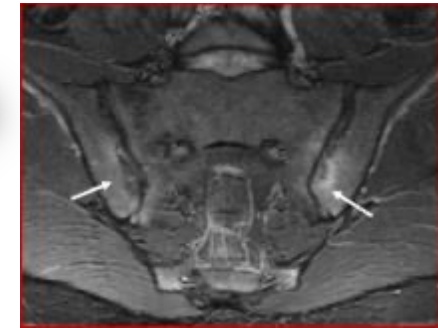
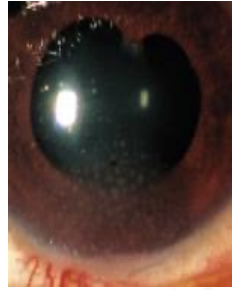
Αρθρίτιδα+Ενθεσίτιδα

Ολιγοαρθρική

Ψωριασική

Συστηματική

Πολυαρθρική  
(RF +/-)



The box contains three diagnostic images:

- Echocardiogram:** Shows a cross-section of the heart with labels for 'Subaortic (Subaortic)', 'FREE FLUID', 'Posterior', 'Anterior', 'Right', and 'Left'. Yellow arrows point to areas of fluid accumulation.
- Skin Rash:** A photograph of a patient's arm showing a psoriatic rash.
- Temperature Graph:** A line graph showing temperature in degrees Celsius over 24 hours. The y-axis ranges from 36 to 41, and the x-axis from 0 to 24. A red horizontal line is drawn at approximately 37.5°C. The green line representing the patient's temperature fluctuates significantly above and below this baseline, indicating a fever.



# Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (N.I.A.)

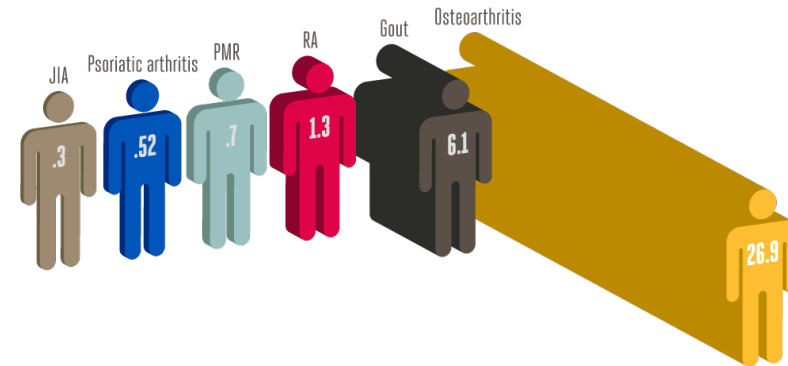


- Σύνολο ετερογενών νοσημάτων με προεξέχον εύρημα την προσβολή των αρθρώσεων
- 7 είδη NIA  
(ολιγοαρθρική, πολυαρθρική(RF+/-), ΕΣΑ, συστηματική, ψωριασική, αδιαφοροποίητη)
- 3<sup>ο</sup> πιο συχνό χρόνιο νόσημα της παιδικής ηλικίας
  - επίπτωση: 1-3/1000/έτος
  - επιπολασμός: 18/100.000 γενικό πλυθησμό
- Συχνό αίτιο νοσηρότητας/αναπηρίας και θνητότητας της παιδικής και εφηβικής ηλικίας

# Επιδημιολογικά δεδομένα

- Παγκοσμίως (0.04-1/1000)
- Ευρώπη (> 100.000)
- Ελλάδα (3.000)

## Prevalence of common forms of arthritis in the US (in millions)<sup>1,3-5</sup>



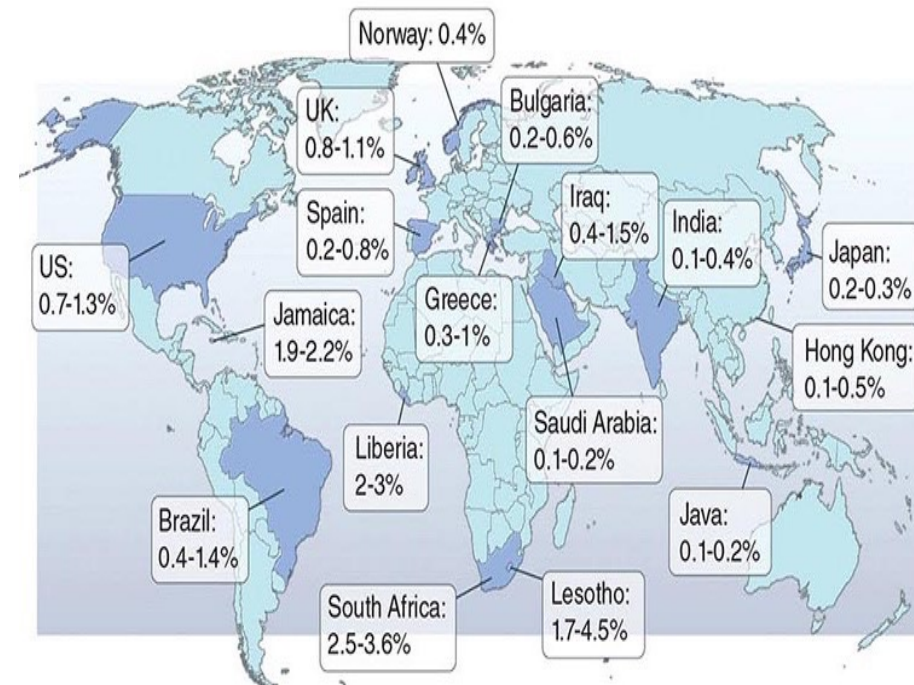

RA: rheumatoid arthritis; JIA: juvenile idiopathic arthritis (juvenile rheumatoid arthritis); PMR: polymyalgia rheumatica.

### Childhood Arthritis

**294,000** children under age 18

More than **827,000** health care visits per year

CDC's first-ever estimates of childhood arthritis-related diagnosis:  
**Low 500** (Wyoming)  
**High 38,000** (California)



# N.I.A.



- Ηλικία έναρξης < 16 ετών
- Διάρκεια > 6 εβδομάδων
- Αρθρίτιδα σε > 1 άρθρωση (2/4)
  - οίδημα ή ύδραρθο
  - περιορισμός κινητικότητας
  - θερμότητα
  - ευαισθησία ή άλγος στην ψηλάφηση
- Αποκλεισμός άλλων αιτιών



- Δεν υπάρχει εργαστηριακή εξέταση εκλογής

# Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

- \* Μια νόσος
- \* Πολλές εκδηλώσεις (όργανα)
- \* 3-4<sup>η</sup> δεκαετία
- \* Γυναίκες > άνδρες
- \* Συμμετοχή περιφερικών αρθρώσεων
- \* Δείκτες φλεγμονής
- \* Ειδικά αντισώματα  
(anti-CCP, RF)

# N.I.A

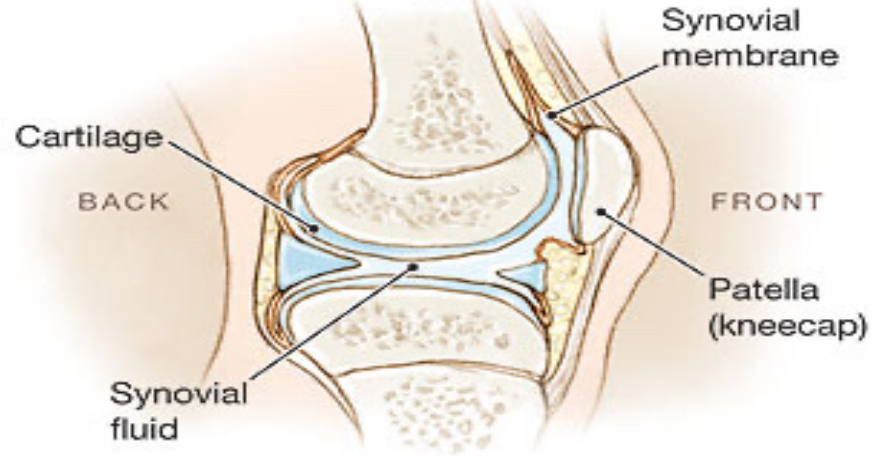
- Ομάδα νοσημάτων
- Έντονη ετερογένεια
  - Ηλικία
  - Φύλο
  - Κλινικές εκδηλώσεις
  - Έκβαση
- ANA
- +/- δείκτες φλεγμονής
- **ΚΛΙΝΙΚΗ διάγνωση**



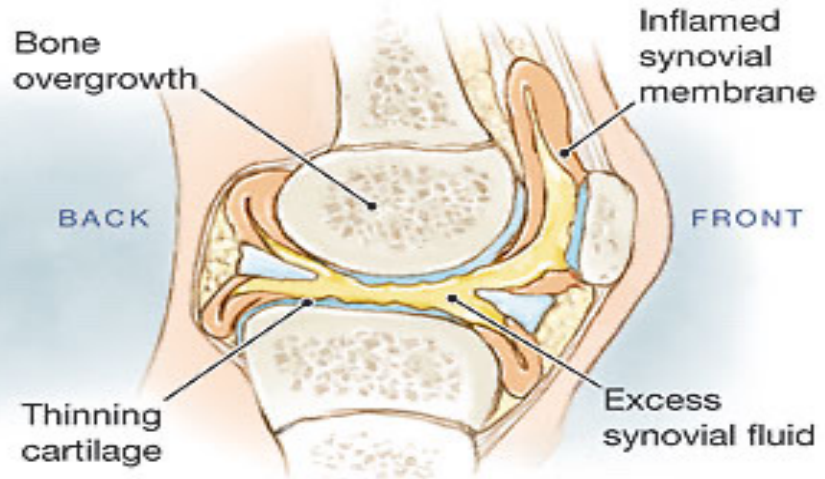


CROSS SECTION

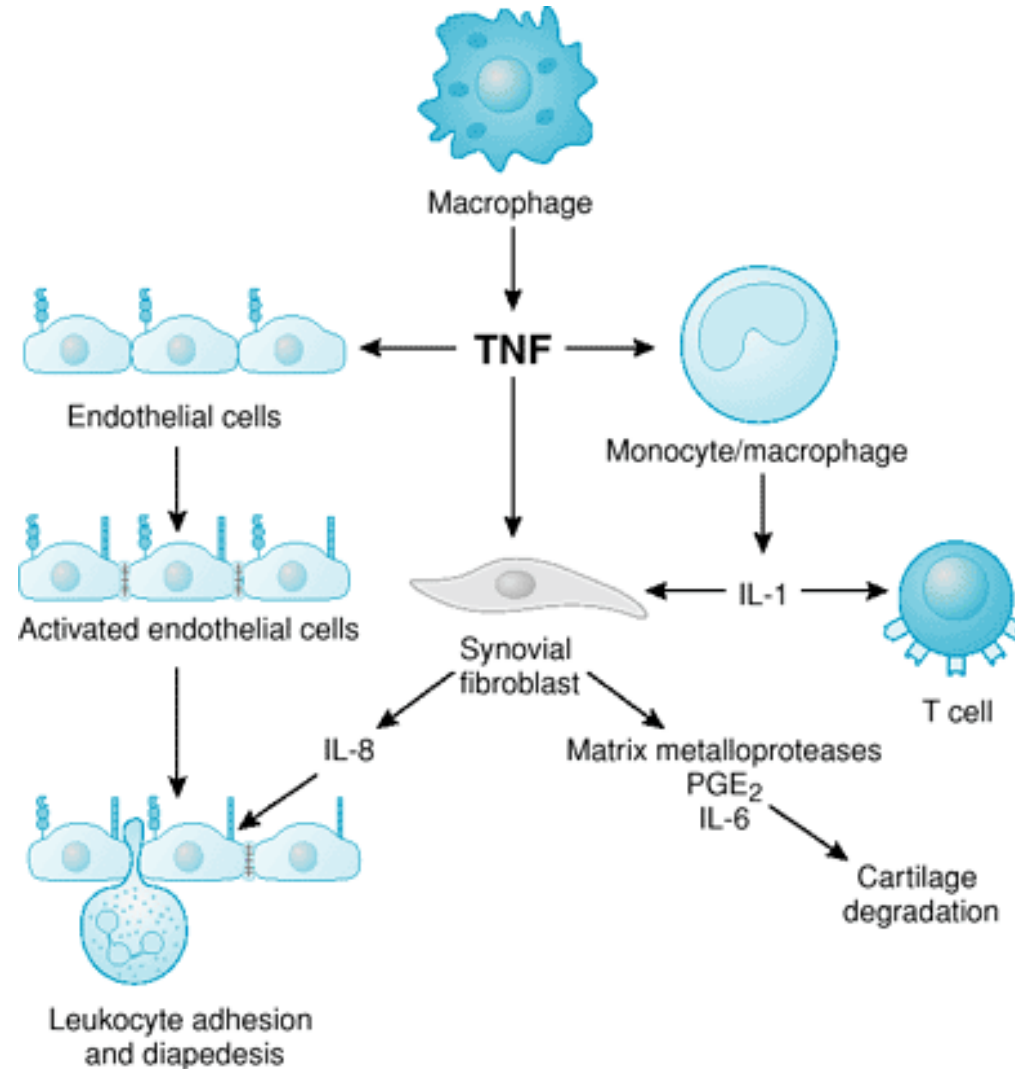
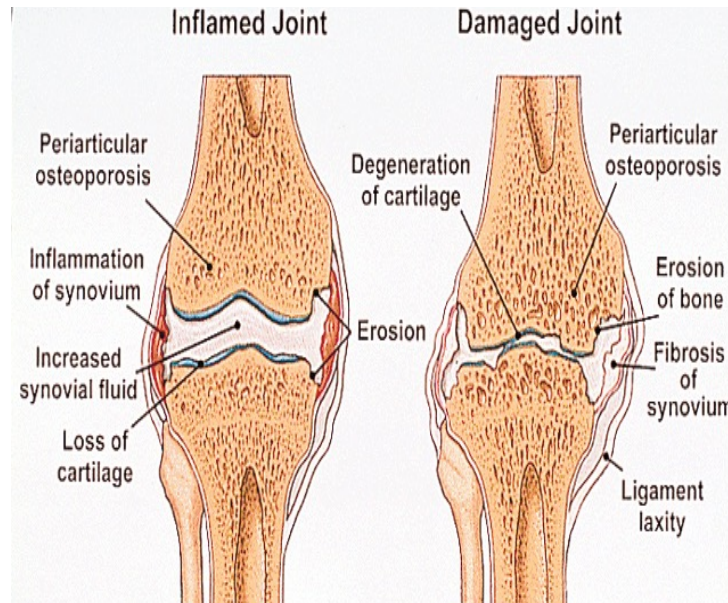
Healthy joint



Changes seen in joints affected by juvenile idiopathic arthritis



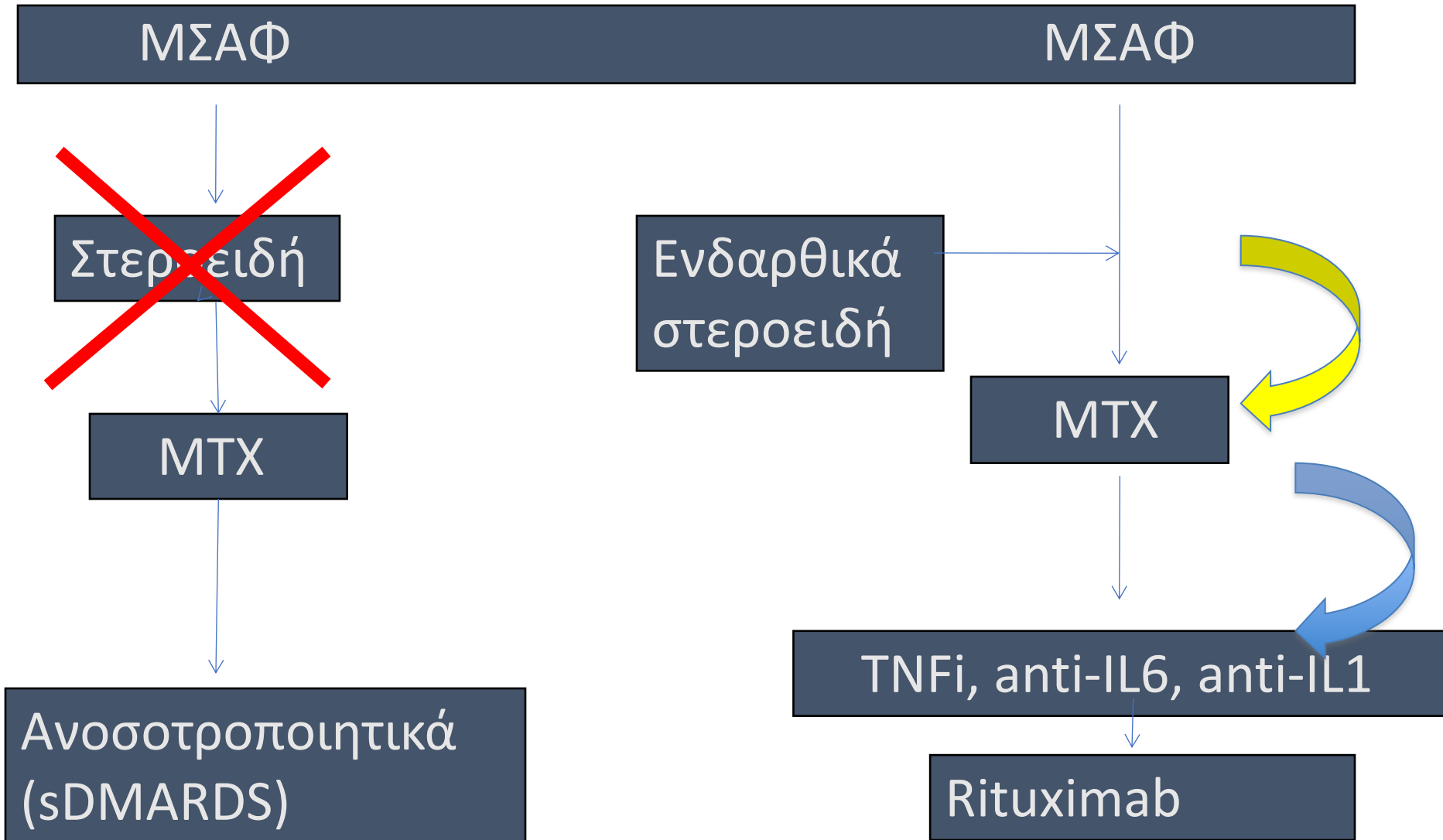
# Παθοφυσιολογία αυτοάνοσων νοσημάτων-NIA





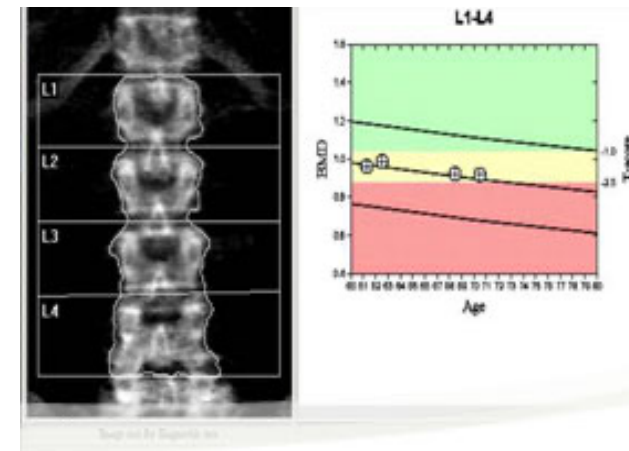
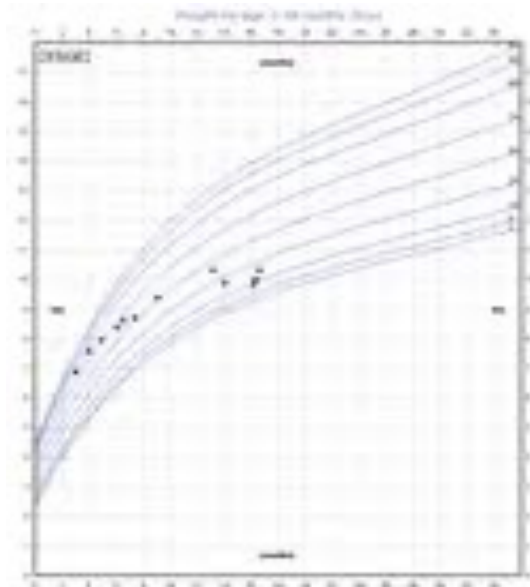
Προ 2000

μετά 2000



# Κορτικοστεροειδή

- Ενδαρθρική χορήγηση
- Ενδοφθαλμική χορήγηση
- Από του στόματος αγωγή
- Ενδοφλέβια χορήγηση



# Μεθοτρεξάτη

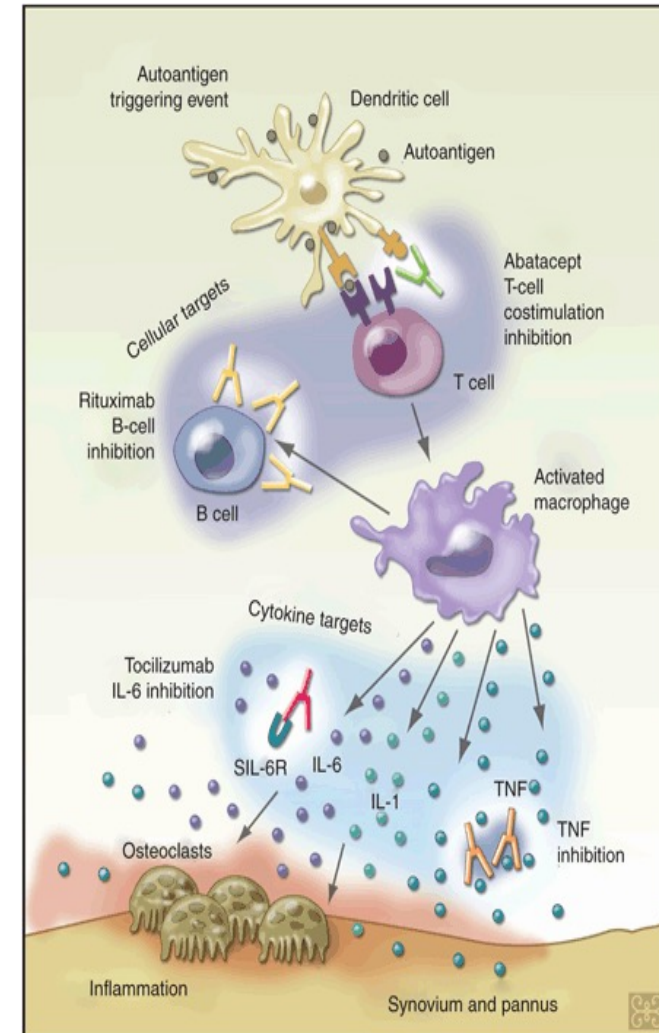
- Αποτελεσματικότητα
  - 72%
  - αναστολή περαιτέρω βλαβών
- Ασφάλεια
- Επιπλοκές
  - ναυτία, έμετοι
  - αύξηση τιμών ηπατικών ενζύμων
  - καταστολή μυελού των οστών



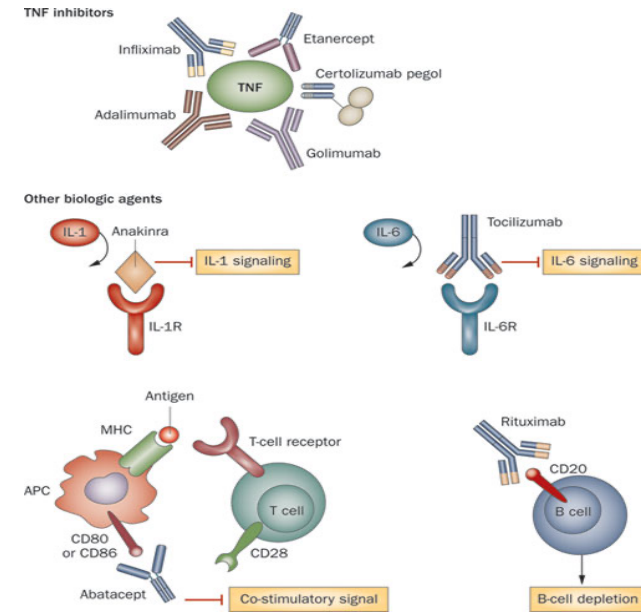


# Βιολογικοί παράγοντες

- Μονοκλωνικά αντισώματα ή πρωτεΐνες σύντηξης έναντι προφλεμονωδών κυτταροκινών (ιντερλευκινών, TNF, Janus kinase)
- Αλλαγή της ποιότητας ζωής, της έκβασης και της πορείας νόσου των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα
- Επιπλοκές : λοιμώξεις, αναφυλακτικές αντιδράσεις  
...



# Βιολογικές Θεραπείες

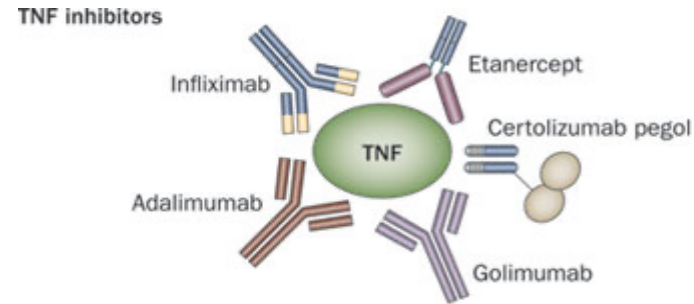


- Μοκλωνικά αντισώματα ή πρωτεΐνες σύζευξης (IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-23)
- Μερικώς ή πλήρως ανθρωποποιημένα μόρια
- Στοχευμένη θεραπεία (treat to target)
- Έναρξη με βάση θεραπευτικά πρωτόκολλα/αλγόριθμους

# Βιολογικοί παράγοντες Ελλάδα 2023

- Anti TNF $\alpha$

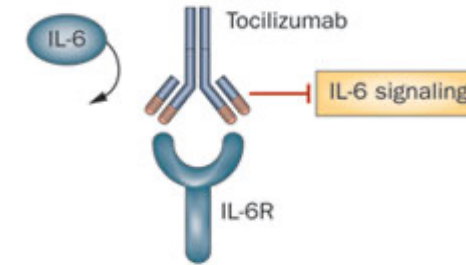
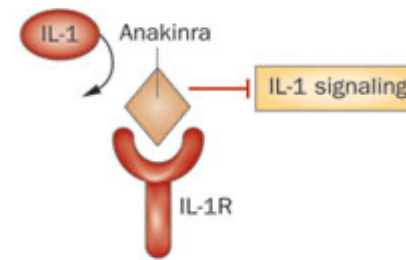
- Etanercept
- Adalimumab
- Infliximab
- Golimumab



- Anti IL-1

- Anakinra
- Canakinumab

Other biologic agents

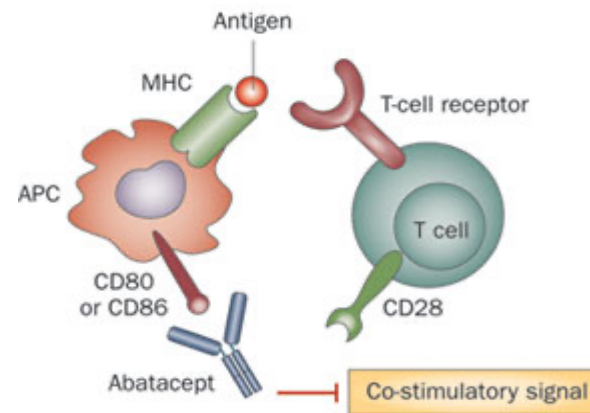


- Anti IL-6

- Tocilizumab

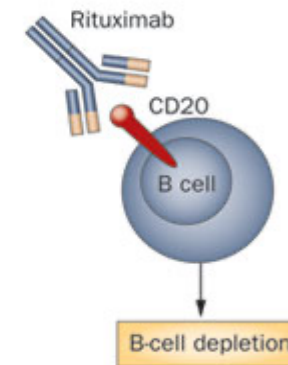
- Συν-διέγερση T-λεμφοκυττάρων

- Abatacept



- Anti-CD 20

- Rituximab



- JAK-inhibitors

- Tofacitinib, Baricitinib

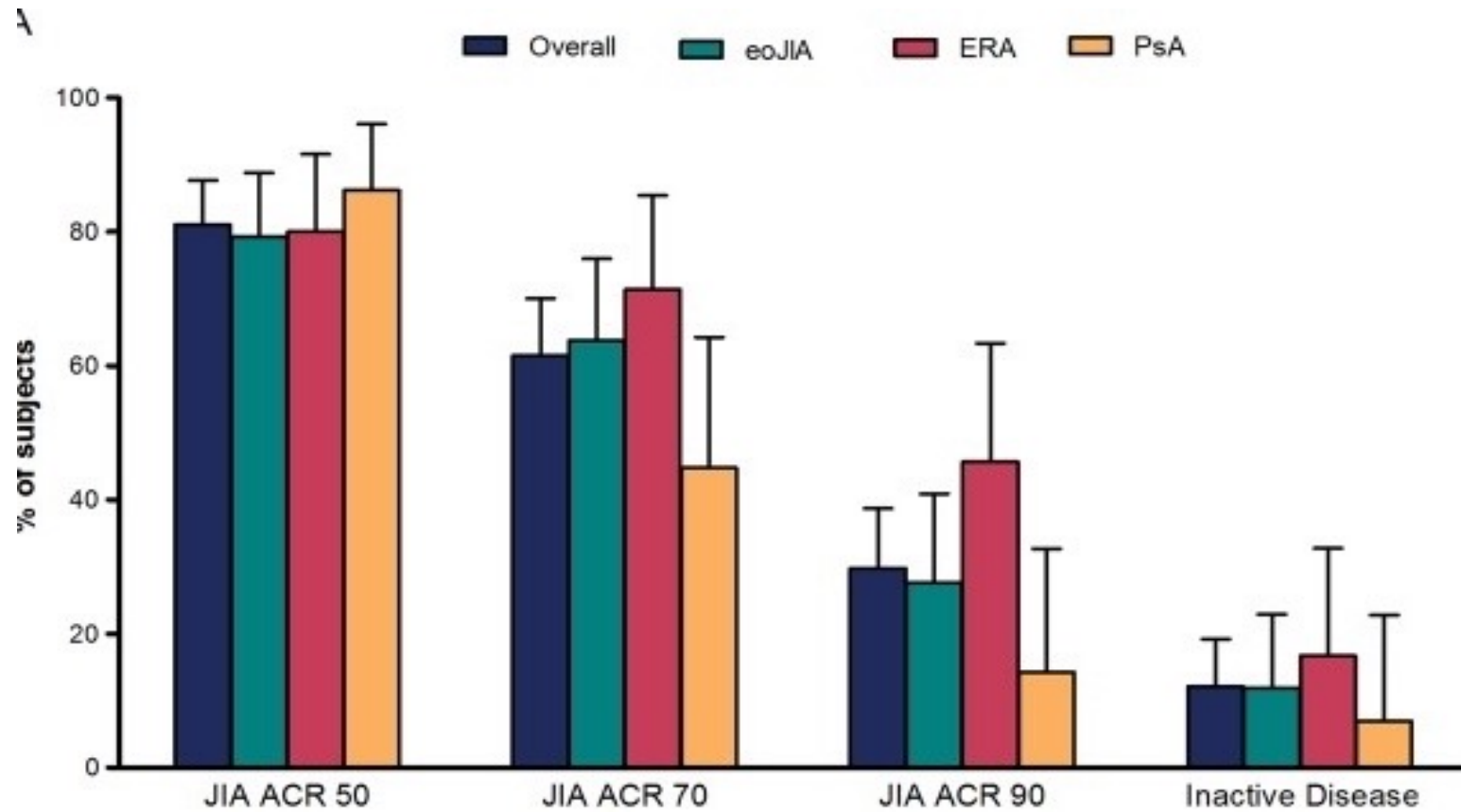
# Ενδείξεις χορήγησης βιολογικών παραγόντων

- Ρευματολογικά νοσήματα
  - Επεκταθείσα ολιγοαρθρική
  - Πολυαρθρική ΝΙΑ
  - Συστηματική ΝΙΑ
  - Νεανική σπονδυλαρθρίτιδα
  - Νεανική ψωριασική αρθρίτιδα
  - Αυτο-φλεγμονώδη νοσήματα
- Δερματολογικά νοσήματα
  - Ψωρίαση κατά πλάκας
  - Έκζεμα
  - Γυροειδής αλωπεκία
- Γαστρεντερολογικά νοσήματα
  - Νόσος Crohn
  - Ελκώδης κολίτιδα
- Οφθαλμολογικά νοσήματα
  - Ιδιοπαθής ραγοειδίτιδα/ Vogt-Koyanagi-Harada/





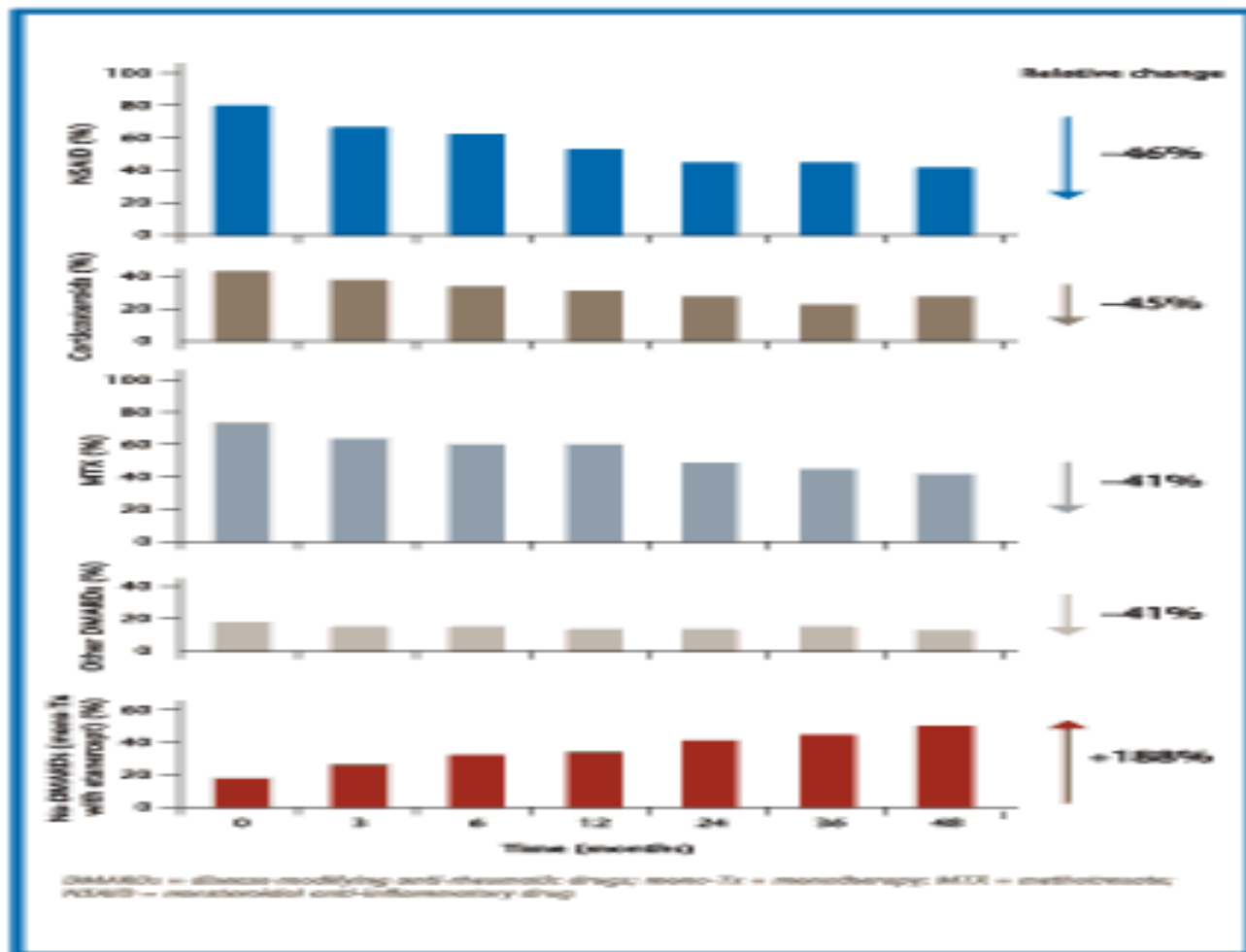
# TNFi στη θεραπεία της Ν.Ι.Α.



*Windschall et al Clin Rheumatol. 2014*

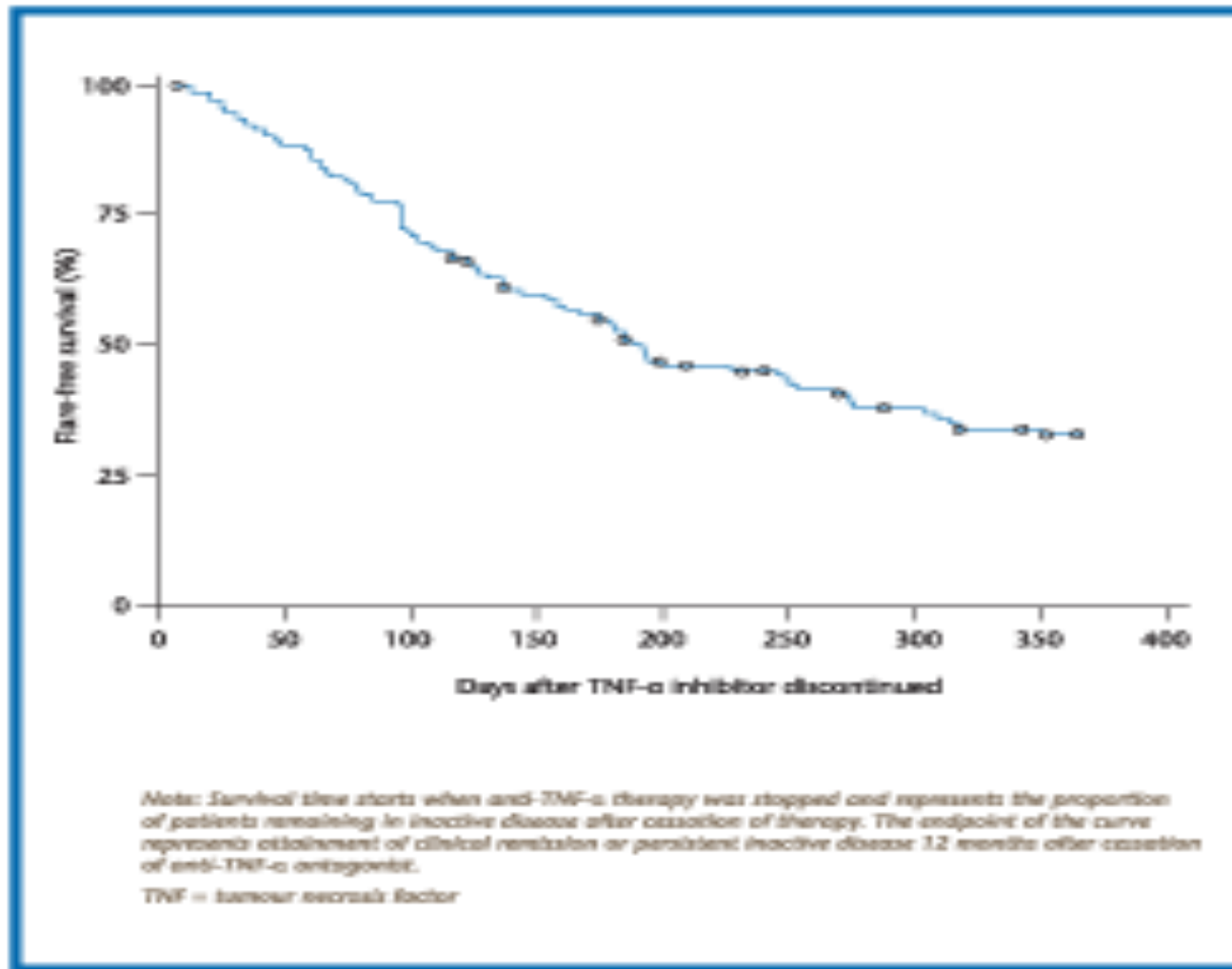
# TNFi στη Ν.Ι.Α.

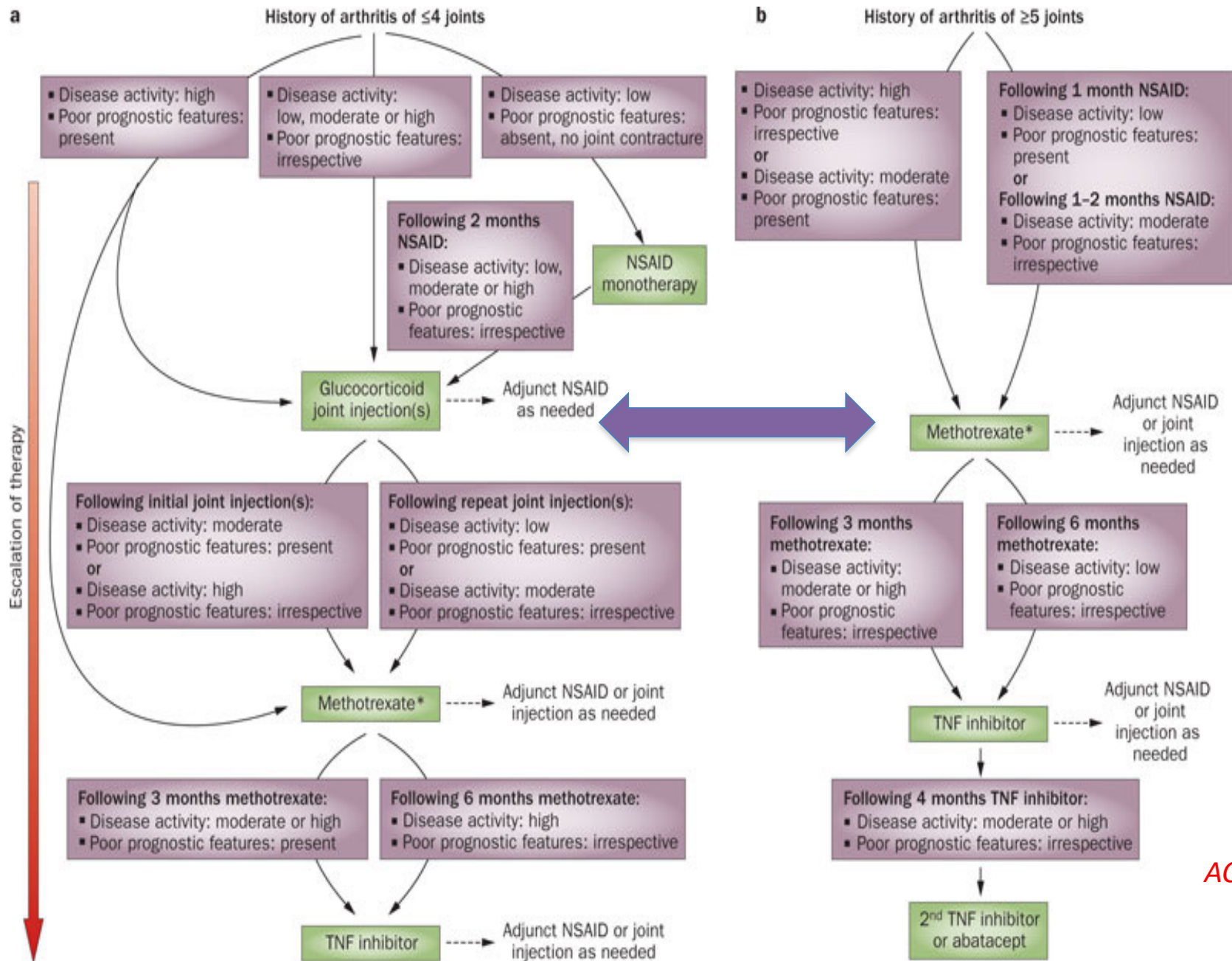
Figure 1. Reduction of concomitant pharmacotherapy



# Αποτελεσματικότητα βιολογικών θεραπειών

**Figure 1. Flare-free survival after cessation of initial course of anti-TNF- $\alpha$  therapy in 99 patients with inactive disease**

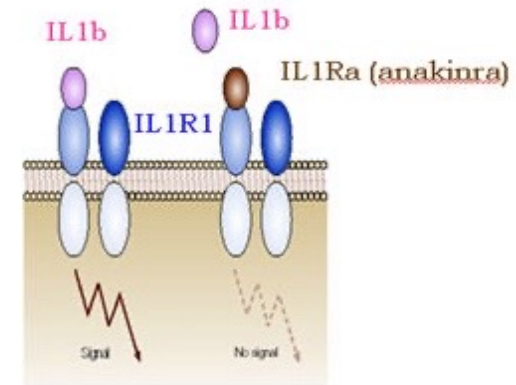




ACR guidelines 2018

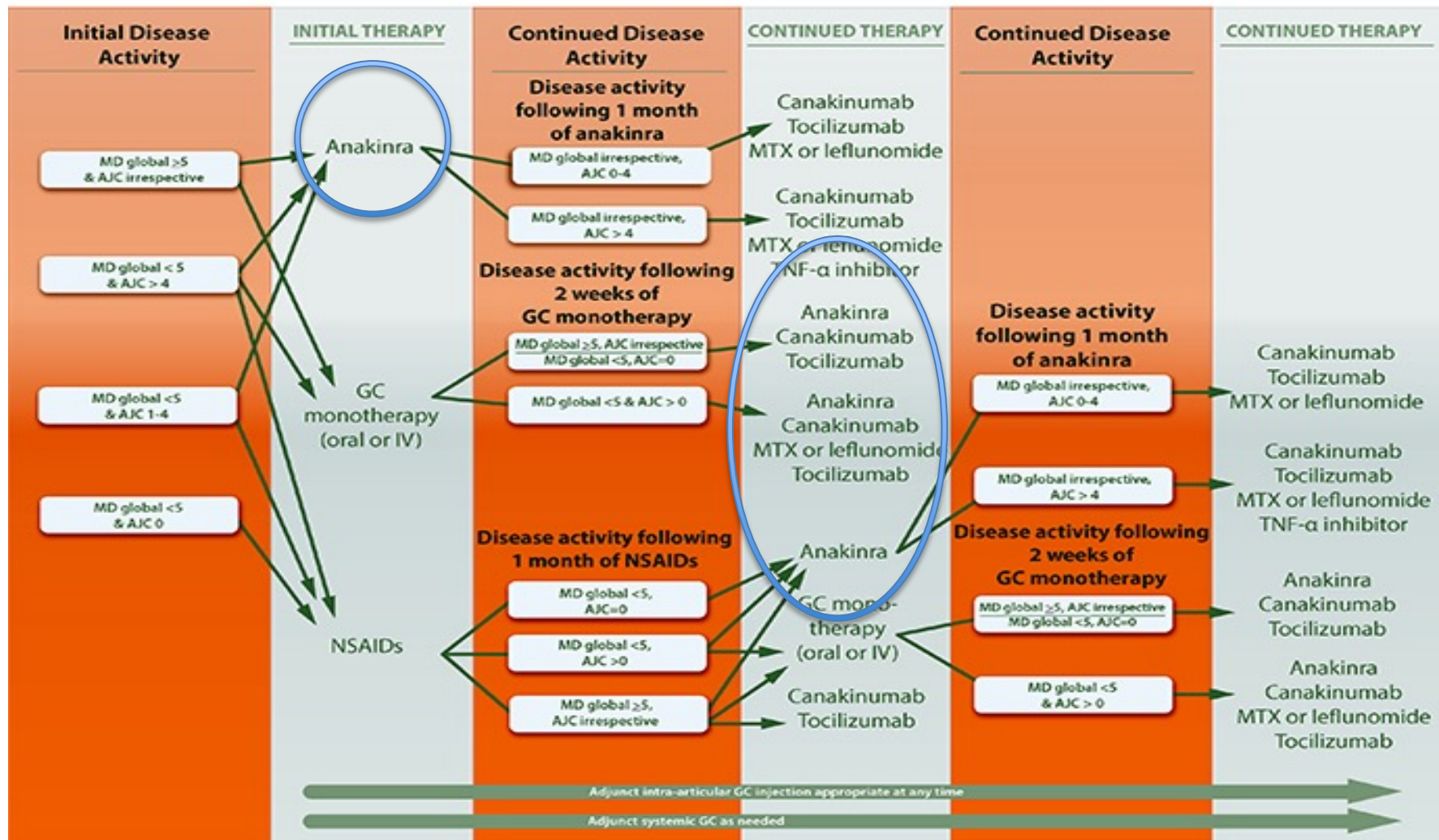
# IL-1

- Ανακίνρα (Kineret)
- Ανταγωνιστής του υποδοχέα IL-1
- Ενδείξεις
  - N. Still
  - Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα
  - **MIS-C**
- ΥΔ χορήγηση/ημερησίως
- «οικονομικό»
- Επιπλοκές
  - επώδυνο
  - στείρα αποστήματα



2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

**PATIENT WITH ACTIVE SYSTEMIC FEATURES & VARYING DEGREES OF SYNOVITIS**



# Επιτεύγματα



- Ταχύς και συνολικός έλεγχος της νόσου
  - Βελτίωση συμπτωμάτων
  - Κλινική και εργαστηριακή ύφεση
  - Αναστολή εγκατεστημένων αρθρικών βλαβών
  - Μείωση συγχορηγούμενων φαρμάκων
  - Αποφυγή μακρόχρονιων επιπλοκών
- Βελτίωση γενικών παιδιατρικών παραμέτρων
  - Αύξηση και ανάπτυξη
  - Κινητικότητα
  - Ποιότητα ζωής
  - Κοινωνική, πνευματική και συναισθηματική ανάπτυξη



# Επιπλοκές



- Λοιμώξεις
  - Ιογενείς λοιμώξεις αναπνευστικού
  - Βακτηριακές λοιμώξεις (δέρμα, μαλακά μέρη, ουροποιη)
  - Ανεμοευλογία, ιλαρά
  - Φυματίωση
  - Ευκαιριακές λοιμώξεις
- Τοπικές αντιδράσεις
- Συστηματικές αντιδράσεις (αναφυλαξία)
- Κακοήθη νοσήματα





# Μακροχρόνια νοσηρότητα

50-70% πολυαρθρικής

=> ενεργή νόσο

40-50% ολιγοαρθρικής

30-40% όλων των μορφών => χρόνια αναπηρία

- Ανισοσκελία
- **Τύφλωση**
- Συγκάμψεις
- 25-50% αρθροπλαστική ( γόνα, ισχίο)
- Ανεργία, αγχώδης διαταραχή, κοινωνική απομόνωση



# Θεραπεία

- Βασικά εθνικά και διεθνή πρωτόκολλα
- Κορτικοστεροειδή και μεθοτρεξάτη
- Βιολογικοί παράγοντες (μεγαλύτερο εύρος)
- Φυσιοθεραπεία
- Εργοθεραπεία
- Άσκηση
- Διατροφή
- Υγιεινός τρόπος ζωής



# Παρακολούθηση



- Ορολογικοί δείκτες φλεγμονής/νόσου
- Κλινικοί δείκτες μέτρησης ενεργότητας νόσου
- Λειτουργικές δοκιμασίες
- Ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής
- Επιπλοκές από τα φάρμακα
- Επιπλοκές από τη νόσο

My arthritic pain has  
a colour and shape



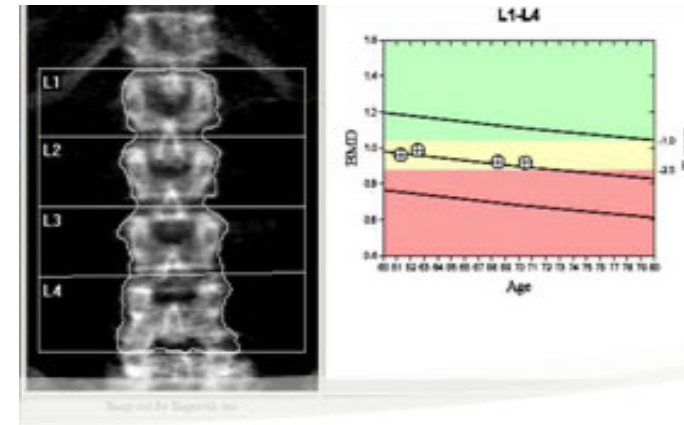
"I think my pain is a big red monster because my knee sometimes feels very sore like a monster is biting it and it hurts."

Bailey, 5

# Δευτερογενής πρόληψη



- Λοιμώξεις
  - Ανεμοευλογιά-έρπητας ζωστήρας
  - Γρίπη
  - Φυματίωση
  - Μικροβιαμία/σηψαιμία



- Οστεοπόρωση
  - Βιταμίνη D
  - Διατροφή
  - Κινητοποίηση
  - Φυσικοθεραπεία

- Εμβολιασμοί



# Εμβολιασμοί



- Ενδαρθρικά/ενδοφθαλμικά κορτικοστεροειδή +/- ΜΣΑΦ:  
*Εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών*
- Ανοσορυθμιστική αγωγή (MTX, βιολογικοί):
  - **Ναι** σε εμβολιασμό ζώντες εξασθενημένους (MTX, TNFi)
  - Ανά έτος αντιγριπικό εμβόλιο
- «Παράθυρο» μεταξύ ΕΑ στεροειδών και MTX
- Συστηματικά κορτικοστεροειδή...4-6 εβδομάδες

My arthritic pain has  
a colour and shape



"I think my pain is a big red monster because my knee sometimes feels very sore like a monster is biting it and it hurts"

Bailey, 5

# Ολιστική παρέμβαση



Παιδίατρος

Οφθαλμίατρος

Ορθοδοντικός

Ψυχολόγος

Διαιτολόγος



Φυσιοθεραπευτής

Ρευματολόγος

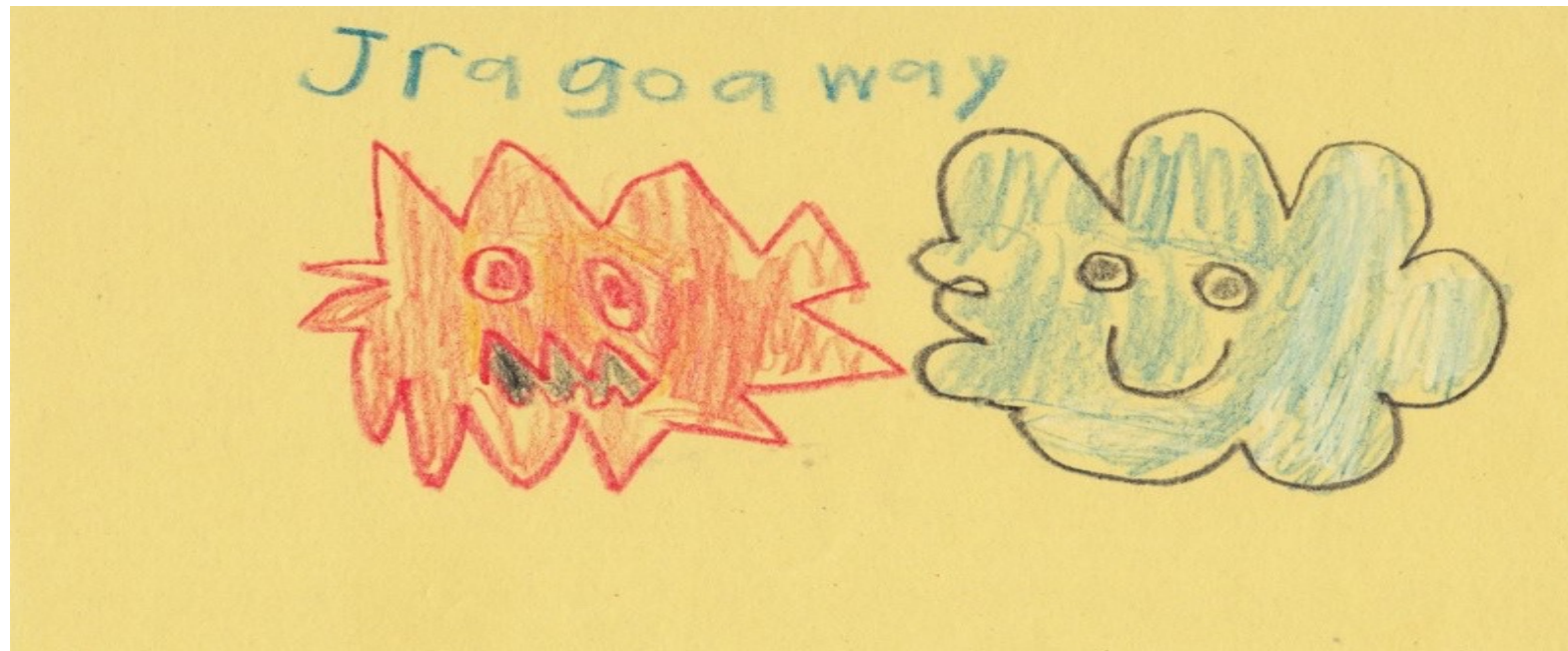
Ποδίατρος

Ορθοπαιδικός

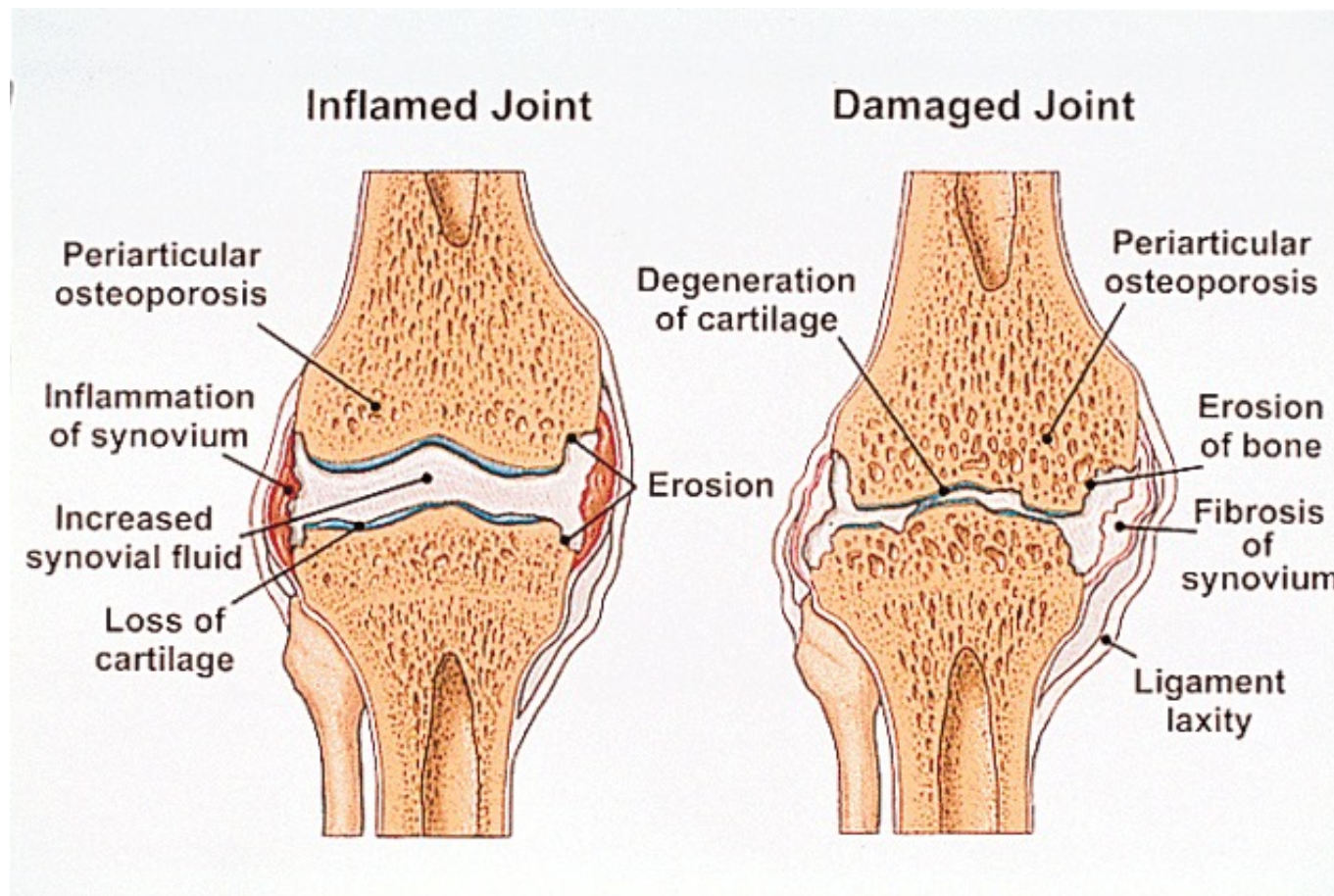
Εργοθεραπευτής

Υπηρεσίες κοινωνικής υποστήριξης

Ευχαριστώ πολύ



# N.I.A. εξέλιξη





# Πίσω στην ασθενή μας...

- Χαμηλή ενεργότητα νόσου
- Υπέρβαρη
- Σύνδρομο Cushing
- Ψυχολογική υποστήριξη
- Συμβουλές ??????



# Προσέγγιση ασθενούς

- Λήψη ιστορικού
  - ατομικού
  - οικογενειακού
  - κοινωνικού
  - οικονομικού



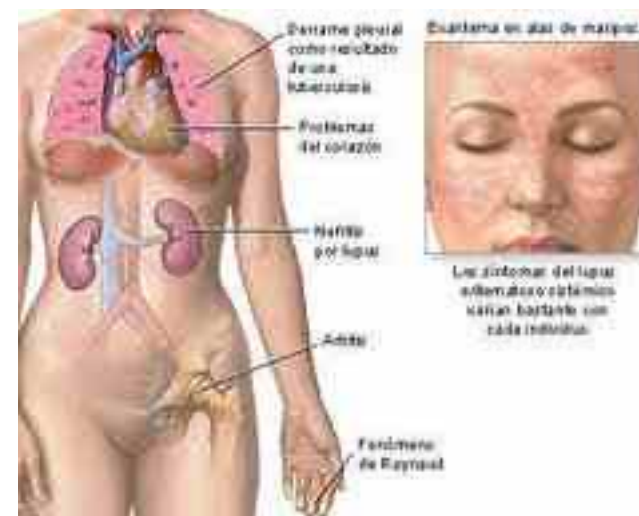
- ~εμβολιασμός-προηγ. νοσηλείες

# Προσέγγιση ασθενούς

- Πλήρης φυσική εξέταση
- Ενδελεχής εξέταση μυοσκελετικού συστήματος
- Δέρμα, γαστρεντερικό
- Αύξηση, ενήβωση
- Κεντρικό και περιφερικό νευρικό συστημα
- Καρδιαγγειακό σύστημα
- Ουροποιογεννητικό σύστημα

# Περαιτέρω έλεγχος

- Ανοσολογικός
- Απεικονιστικός
- Έλεγχος λειτουργίας καρδιάς και νεφρών
- Έλεγχος για σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (+ ηπατίτιδες)



# Ειδικά θέματα

- Εικόνα σώματος
- Μείζον θέμα
  - Βραχύ άκρο
  - Εξάνθημα
  - Δερματικά στίγματα
  - Cushing -παχυσαρκία
  - Ανεπαρκής αύξηση
  - Καθυστέρηση ενήβωσης



# Εικόνα σώματος

- Χαμηλή αυτοπεποίθηση
- Ψυχολογικά θέματα
- Συμμετοχή στις αθλητικές δραστηριότητες
- Συμμετοχή σε εξωσχολικές δραστηριότητες
- Εκφοβισμός από το περιβάλλον
- Πιθανή παραπομπή σε όργανα/δομές ψυχολογικής υποστήριξης



# WHO (2007)

- Η επίπτωση και ο επιπολασμός των χρόνιων νοσημάτων σε χώρες του ανεπτυγμένου κόσμου-> κύρια αιτία θανάτου το 2020
- Στην παιδική και νεολαϊκή ηλικία-> αύξηση προσδόκιμου επιβίωσης
  - βελτίωση διατροφής
  - τρόπου και συνθηκών διαβίωσης
  - ελέγχου των λοιμωδών νοσημάτων
- Επιδημιολογική μετάβαση -> μη μεταδοτικά νοσήματα όπως τα χρόνια νοσήματα και η αναπηρία -> αναδυόμενα μείζονα προβλήματα υγείας



# Μηνύματα

- Οφθαλμολογική εκτίμηση με σχισμοειδή λυχνία
- Εμβολιαστική κάλυψη
- Προσοχή στις λοιμώξεις
- Αντιμετώπιση επιμέρους επιπλοκών/πολύ-επίπεδη υποστήριξη
- Αποκατάσταση και άθληση





Ευχαριστώ πολύ

