

Δρ. Δημήτριος Καραμπερόπουλος

## Διεθνής βιβλιογραφία Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών σε θέματα Ιατρικής γενετικής κατά την περίοδο 1966-1993

Ο Κων. Χωρέμης από τη αρχή της αναλήψεως της έδρας της Παιδιατρικής στο Πανεπιστήμιο Αθηνών έστρεψε το ενδιαφέρον του εκτός των άλλων και στη δημοσίευση εργασιών στο διεθνή ιατρικό τύπο, σε ιατρικά περιοδικά της Αλλοδαπής. Από τα 1937 έως το 1966 το έτος θανάτου του έχουν καταγραφεί 126 δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά εκ των οποίων 24 έχουν σχέση με την ιατρική γενετική.

Με την εμπειρία του που είχε από την εκπαίδευσή του στο εξωτερικό θεώρησε πως είναι απαραίτητο ένα ερευνητικό εργαστήριο, το οποίο θα έπρεπε να πλαισιώνει την Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική. Και κατόρθωσε να δημιουργήσει το ερευνητικό εργαστήριο στην Α΄ Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, το οποίο το 1966 ονομάστηκε προς τιμήν του Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο με στόχο την ερευνητική μελέτη της ιατρικής γενετικής.

Ένα από στοιχεία της προόδου του ερευνητικού αυτού εργαστηρίου αποτελούν οι δημοσιευμένες εργασίες στο διεθνή ιατρικό τύπο, οι οποίες δείχνουν ότι είχαν τεθεί οι βάσεις για την ανάπτυξη του και την καταξίωσή του στην ιατρική κοινότητα της χώρας και ιδιαίτερα του εξωτερικού.

Με την ανακοίνωση μας συνοπτικά θα παρουσιασθούν οι δημοσιευμένες στον Διεθνή Ιατρικό Τύπο σε θέματα Ιατρικής Γενετικής εργασίες, οι οποίες εκπονήθηκαν στην Α΄ Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών κατά την περίοδο 1966-1993, κατά την περίοδο που Διευθυντής ήταν ο Νικόλαος Ματσανιώτης.

Διερευνήθηκε το *Χρονικό Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής 1966-1993*, *Αφιέρωμα στον Καθηγητή-Ακαδημαϊκό Νικόλαο Σ. Ματσανιώτη*, με την επιμέλεια των Χριστίνα Τσεγκή και Μαρία Παπαγρηγορίου-Θεοδορίδου, Αθήνα 1995, και ιδιαίτερα οι σελ. 101-144, στις οποίες είναι καταχωρημένες οι δημοσιεύσεις στον Διεθνή Ιατρικό Τύπο με σχετικά με θέματα της Ιατρικής Γενετικής.

Παράλληλα πρέπει να επισημάνουμε ότι για την ενημέρωση και μόρφωση των παιδιάντρων της ημεδαπής, των Ελλήνων από την Α΄ Παιδιατρική Κλινική δημοσιεύθηκαν κατά το χρονικό αυτό διάστημα στον ελληνικό ιατρικό τύπο 1259, δηλ. ανέρχονται στις 45 ετησίως κατά μέσο όρο

Οι δημοσιευμένες εργασίες στο διεθνή ιατρικό τύπο από την Α΄ Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στα 28 χρόνια ανέρχονται στις 427 εργασίες δηλ. 15 εργασίες ετησίως κατά μέσο όρο, εκ των οποίων οι 166 αναφέρονται σε θέματα Ιατρικής Γενετικής, δηλ. το 39% και 6 περίπου εργασίες ετησίως.

Εξ αυτών οι περισσότερες δημοσιεύσεις είχαν ως θέμα τις αιμοσφαιρινοπάθειες, οι οποίες πράγματι αποτελούν ένα σοβαρό κοινωνικό πρόβλημα στον ελληνικό χώρο μας, πάνω από τις μισές, οι 91 δημοσιεύσεις,

Ιστορικά θα πρέπει να τονίσουμε ότι μια πρώτη συμβολή της ελληνικής ιατρικής ήταν εκείνη του Ιωάννη Καμινόπετρου (1898-1963), του οποίου οι εργασίες το 1937 τεκμηρίωσαν τη μενδέλαιο κληρονομικότητα υπολειπομένου σωματικού τύπου της μεσογειακής αναιμίας. Είχε μελετήσει οικογένειες στις οποίες και στους δύο γονείς υπήρχε αύξηση της αντίστασης των ερυθρών, μικροκυττάρωση και υποχρωμία.

Στη συνέχεια Οι δημοσιευμένες εργασίες στον διεθνή ιατρικό τύπο από την Α΄ Παιδιατρική Κλινική της περιόδου το 1967 έως το 1993, με αντικείμενο τη γενετική της μεσογειακής αναιμίας, θα πρέπει να θεωρούνται ως μία από τις λαμπρές σελίδες της ελληνικής ιατρικής, που είχαν και διεθνή αναγνώριση.

Οι εργασίες της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών που δημοσιεύθηκαν στα ξένα ιατρικά περιοδικά και αναφέρονται στην ιατρική γενετική καταχωρίζονται στις παρακάτω νοσολογικές καταστάσεις. Σε παρένθεση αναγράφεται το έτος δημοσίευσης. Οι συγγραφείς και το αντίστοιχο περιοδικό μνημονεύονται στο Χρονικό της Α΄ Παιδιατρικής Κλινική 1966-1993.

91 έχουν αντικείμενο τις αιμοσφαιρινοπάθειες.

28 αναφέρονται σε χρωμοσωμιακά σύνδρομα

19 σε μεταβολικά σύνδρομα

8 σχετίζονται με τους ενδοκρινούς αδένες

3 είναι για την Κυστική ίνωση και

12 για διάφορες άλλες οντότητες

Συνοπτικά παρουσιάστηκε η επιστημονική συγκομιδή των ετών 1966-1993, δημοσιευμένη στον διεθνή ιατρό τύπο με αντικείμενο την ιατρική γενετική. Διαπιστώνεται η συνεχής πρόοδος στην ανάπτυξή της στη χώρα μας, που συμβάλλει στη βελτίωση της ιατρικής φροντίδας και στον εμπλουτισμό της εκπαίδευσης των παιδιατρών της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής μας στις καινούργιες γνώσεις της μοριακής ιατρικής.

## Α'. Αιμοσφαιρινοπάθειες

1. Relationship between erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase and hemolytic anemia of infections (1967)
2. The silent serum cholinesterase gene (1967)
3. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in female-heterozygotes and the X-inactivation hypothesis (1967)
4. Diagnostic problems in severe neonatal jaundice and G-6-Pd deficiency in Greece (1968)
5. Some clinical and biochemical aspects of favism in childhood (1969)
6. Favism. Clinical and biochemical data (1968)
7. G-6-PD deficiency and favism in the island of Rhodes (Greece) (1969)
8. Ascorbic acid malabsorption in thalassaemia (1969)
9. Thalassaemia. A social problem in Greece (1969)
10. The genetical interpretation of haemoglobin H disease (1970)
11. The hemolytic process of viral hepatitis in children with normal or deficient glucose-6-phosphate dehydrogenase activity (1970)
12. Duplication of alpha-thalassaemia gene in three Greek families with haemoglobin H disease (1970)
13. Growth of children with thalassaemia: effect of different transfusion regimes (1970)
14. G-6-PD deficiency and age (1971)
15. Favism in breast-fed infants (1971)
16. Thalassaemia G-6-PD deficiency, and atypical cholinesterase in Cyprus (1972)
17. Serum iron and unsaturated iron binding capacity in the  $\beta$ -thalassaemia trait: their relation to the levels of haemoglobins A, A<sub>2</sub>, and F (1972)
18. Serum iron unsaturated iron binding capacity in the  $\beta$ -thalassaemia trait. Their relation to the levels of HbA<sub>2</sub> and HbF (1973)
19. The clinical and haematological findings in children inheriting two types of thalassaemia: High-A<sub>2</sub> type  $\beta$ -thalassaemia and high F type of  $\delta\beta$ -thalassaemia (1973)
20. Diagnostic criteria of thalassaemia (1974)
21. Serum vitamin E levels with beta-thalassaemia major (1974)
22. Red cell 2,3-diphosphoglycerate levels in children with hereditary hemolytic anaemias (1975)
23. Haemoglobins F and A<sub>2</sub> in Greek patients with homozygous  $\beta$  and  $\beta/\delta\beta$  (high F) thalassaemia (1975)
24. Broucellosis in two thalassaemic patients infected by blood transfusion from the same donor (1976)
25. Jaundice and bilirubin levels in Greek children with favism (1976)
26. Immunoglobulin levels in children with homozygous  $\beta$ -thalassaemia (1976)
27. Natural history of sickle cell disease in the Mediterranean patients (1977)
28. The hand-foot syndrome in sickle cell  $\beta$ -thalassaemia disease (1977)
29. Prevalence of  $\beta^0$  and  $\beta^+$  thalassaemia genes in Greek children with homogenous  $\beta$ -thalassaemia (1978)
30. Relationship between tocopherol and serum lipid levels in children with  $\beta$ -thalassaemia (1978)
31. Serum levels of retinal, retinal-binding protein, carotenoids and triglycerides in children with  $\beta$ -thalassaemia major (1979)

32. Recommendation of fetal hemoglobin reference preparation and fetal hemoglobin determination by the alkali method (1979)
33. Chelation therapy and ferritin levels in patients with homozygous  $\beta$ -thalassaemia (1979)
34. The heterogeneity of normal HbA<sub>2</sub>- $\beta$ -thalassaemia in Greece (1979)
35. Occurrence of G $\gamma$  HbF in Greek HPFH: Analysis of heterozygotes and compound heterozygotes with thalassemia (1979)
36. A comparison of the homozygous status for A $\gamma$  and G $\gamma$   $\delta\beta$  thalassemia (1979)
37. Leucocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in G-6-PD deficient subjects (1980)
38. Serum ferritin in  $\beta$ -thalassemia intermedia (1980)
39. Colloid clearance rate changes in children with homozygous  $\beta$ -thalassemia in relation to blood transfusion (1980)
40. Hypertension, convulsions and cerebral haemorrhage in thalassaemic patients after multiple blood transfusions (1980)
41. Screening for hemoglobinopathies (1980)
42. Effectiveness of one tube osmotic fragility screening in detecting  $\beta$ -thalassemia trait (1981)
43. Regional localization of the human  $\alpha$ -globin genes (1981)
44. Genetic and molecular diversity in non deletion Hb H disease (1981)
45. Oral desferrioxamine in young patients with thalassemia (1981)
46. Screening for  $\beta$ -thalassemia (1981)
47. The child with thalassemia (1982)
48. The clinical phenotype of  $\beta$  and  $\alpha\beta$  thalassemia in Greece (1982)
49. Spleen size changes in children with homozygous  $\beta$ -thalassemia in relation to blood transfusion (1982)
50. Intravenous glucose tolerance and plasma insulin response in children with homozygous  $\beta$ -thalassemia (1982)
51. The interaction of  $\alpha$ -thalassemia with heterozygous  $\beta$ -thalassemia (1982)
52. Globin gene mapping in normal HbA<sub>2</sub> types of  $\beta$ -thalassemia (1982)
53. The triplicated  $\alpha$  gene loci and  $\beta$ -thalassemia (1983)
54. Yersiniosis in thalassaemic children: can it be transmitted by blood transfusion? (1983)
55. Association of two DNA polymorphisms in the  $\alpha$  globin gene cluster: Implications for genetic analysis (1983)
56. Thalassemia intermedia in Cyprus: the interaction of  $\alpha$  and  $\beta$  thalassemia (1983)
57. Effective RES blood flow changes in children with homozygous  $\beta$ -thalassemia in relation to blood transfusion (1983)
58. Temperature effect on haemoglobin F estimation by alkali denaturation (1984)
59. Experience with desferrioxamine (Desferal) in thalassaemic patients in Greece (1985)
60. The molecular basis of HbH disease in Greece (1986)
61. Frequency of  $\alpha$ -thalassemia in Greece (1986)
62. Concordance of a point mutation S to the A $\gamma$ -globin gene with A $\gamma$ - $\beta$ <sup>+</sup> hereditary persistence of fetal hemoglobin in Greeks (1986)
63. Prevention et traitement des crises vasculo-occlusive de la drepanocytose chez l'enfant (1986)

64. RES phagocytosis in children with homozygous  $\beta$ -thalassaemia in relation to blood transfusion (1986)
65. Favism: Epidemiology and clinical aspects (1986)
66. Epidemiology and management of thalassemia (1986)
67. When should at-risk patients with thalassemia be boosted with Hepatitis B vaccine? (1987)
68. Mass screening for  $\beta$  and  $\delta\beta$  thalassemia (1987)
69. *Yersinia Entecolitica* infections in patients with  $\beta$ -thalassemia (1987)
70.  $\beta$ -thalassemia with normal HbA<sub>2</sub> ( $\beta$ -silent II type): Clinical and genetic study (1987)
71. Clinical and haematological phenotype of homozygous  $\beta^+$  (high A<sub>2</sub>) thalassemia with low HbF (1987)
72. Optimal use of desferrioxamine in the treatment of thalassemia (1987)
73. Aspects économiques du traitement des syndromes thalassémiques (1988)
74. Correlation of clinical phenotype to genotype HbH disease (1988)
75. Clinical, hematological and genetic studies of type 2 normal A<sub>2</sub>  $\beta$ -thalassemia (1988)
76. The molecular basis and prevalence of  $\alpha$ -thalassemia in Greece (1988)
77. Molecular basis of  $\delta\beta$ -thalassemia with normal fetal hemoglobin level (1989)
78. Characterization of three types of  $\beta$ -thalassemia resulting in partial deletion of the  $\beta$ -globin gene (1989)
79. Molecular basis of  $\delta\beta$ -thalassemia with normal fetal hemoglobin level (1990)
80. Two novel polyadenylation mutations leading to  $\beta^+$ -thalassemia (1990)
81. Growth and development in children with thalassemia major (1990)
82. Red cell alloantibodies in patients with thalassemia (1990)
83. Molecular characterization of  $\beta$ -thalassemia in 174 Greek patients with thalassemia major (1990)
84. A multi level intervention approach for case of HIV positive haemophiliac and thalassaemic patients and their families (1990)
85. A new chain variant hemoglobin A<sub>2</sub>-Corfu or  $\alpha_2\delta_2$  116 Arg-Cys (G18) detected by  $\delta$ -globin gene analysis in a Greek family (1991)
86. Corfu  $\delta\beta$ -thalassemia mutation in Greece: Hematological phenotype and prevalence (1991)
87. Molecular basis of non deletion  $\alpha$ -thalassemia in Greece (1991)
88. Secondary prevention: Alternatives, prospects and limitations. Prevention of thalassémias and hemoglobinopathies (1991)
89. Serum erythropoietin in regularly transfused thalassémic patients (1992)
90. Characterization of non-deletion  $\alpha$ -thalassemia mutations in the Greek population (1993)
91. A base substitution (T-C) in codon 29 of the  $\alpha_2$ -globin gene causes  $\alpha$ -thalassemia (1993)

## **Β' Χρωμοσωμακά σύνδρομα**

1. Chromosomes in infectious hepatitis (1966)
2. Chromosomes in Kostmann's disease (1966)
3. Hypothyroidism and seminoma in association with Down's syndrome (1967)
4. Chromosomal study in megaloblastic anaemia of children (1968)
5. The XYY syndrome in young Greek detainees (1970)
6. The onset and development of the cardiovascular lesions in Marfan's syndrome (1970)
7. Bloom's syndrome. Case report (1971)
8. Noonan's syndrome in twins (1974)
9. Chromosome studies in couples with repeated spontaneous abortions (1976)
10. Ring chromosome 9, 46, XY, r(9) in a male with ambiguous external genitalia (1977)
11. Polymorphism of chromosome 9 in 600 Greek subjects (1978)
12. Parental chromosome translocations and fetal loss (1981)
13. Trisomy 3 mosaicism in a life-born infant (1981)
14. Fetal karyotypes from fetoscopy samples (1983)
15. Albright Syndrome (1984)
16. A familiar X-Y translocation in a boy with ichthyosis, hypogonadism and mental retardation (1984)
17. Fragile X syndrome and mental retardation in Greece (1985)
18. Evidence for reduced recombination rate on the nondisjoined chromosome 21 in Down syndrome (1987)
19. Prenatal diagnosis of chromosomal anomalies from chorionic biopsy samples (1987)
20. Martin-Bell syndrome in Greece with report of another 47, XXY fragile X patient (1987)
21. Syndrome d'Alagille: Expressivite variable (1988)
22. Ichthyosis (I) and hypogonadism (H) in two brothers with deletion of the short arm of the X chromosome (1988)
23. Abnormalities of chromosomes 12 and 16 in malignant proliferation of eosinophils: a case report (1990)
24. Carnavan disease: findings in 4 new cases (1991)
25. Prenatal diagnosis and genetic counseling (1991)
26. Microdontia, hypodontia, bulbous root and short stature (1992)
27. The meiotic stage of non disjunction in trisomy 21: Determination by using DNA polymorphisms (1992)
28. Longitudinal changes in I: among fragile X males: Clinical evidence of more than one mutation? (1992)

### **Γ'. Μεταβολικά σύνδρομα**

1. Urinary excretion of acid muco-polysaccharide in sibs with Morquio's syndrome and Reilly's granules in leucocytes (1967)
2. Therapeutic studies in vitamin D-refractory rickets. Report of four cases (1971)
3. Biochemical changes of liver enzymes related to tyrosine metabolism (1971)
4. Macroglossia, transient neonatal diabetes mellitus and intrauterine growth failure: A new distinct entity (1975)
5. Pseudo-vitamin D deficiency rickets: report of a case (1979)
6. A case of hypoparathyroidism in a child with  $\beta$ -thalassemia: Successfully treated with 1 $\alpha$ -hydroxy-vitamin D<sub>3</sub> (1981)
7. 'Classic' galactosemia associated with  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency (1983)
8. Familial hypobetalipoproteinaemia (1984)
9. Metabolic diseases: Basic and applied research (1989)
10. Familial hypercholesterolemia (1990)
11. Carbohydrate metabolism defects and Reye's syndrome (1990)
12. Competition of large neutral amino acids into the blood brain barrier and relation to mental disease in children with inborn errors of aminoacid metabolism (1990)
13. Ornithine transcarbamylase deficiency: findings and treatment in a symptomatic female heterozygote (1991)
14. An isocratic high performance liquid chromatographic system for the investigation of abnormalities of neurotransmitter amine, bipterin (1991)
15. Selected inborn errors of metabolism (1991)
16. Effect of mutation on maternal-fetal metabolic homeostasis: maternal aminoacidopathies (1992)
17. Maternal PKU syndrome in two Greek families caused by mild hyperphenylalanaemia in the mothers (1992)
18. The first case of fructose aldolase deficiency presented as Reye syndrome in a 4 year old girl (1992)
19. Paediatric implications of heterozygous FH (1992)

### **Δ'. Ενδοκρινείς αδένες**

1. Idiopathic hypoparathyroidism in an infant (1970)
2. A case of partial defect of the iodine trapping mechanism (1970)
3. Polymorphonuclear lobe counts in congenital hypothyroidism (1973)
4. Congenital goiter with impaired thyroglobulin synthesis (1973)
5. Familial hypogonadism caused by a nonsense mutation in the thyroid stimulating hormone b-subunit gene (1990)
6. Hypogonadotropic hypogonadism: the genetic defect. A hypothesis based on human and animal prototypes (1992)
7. Characteristics of subjects with early onset pituitary dwarfism (1993)
8. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty. Treatment with LHRH analogue (1993)

### **Ε'. Κυστική ίνωση**

1. Skin wrinkling in cystic fibrosis (1974)
2. Haematological findings in Greek children with cystic fibrosis (1974)
3. Intestinal bile salts in cystic fibrosis. Studies in the patient and experimental animal (1979)

### **ΣΤ'. Διάφορα**

1. Low mitotic activity of peripheral lymphocytes during the first two years of life (1967)
2. Chromosomes after smallpox vaccination (1968)
3. Familial hyperglobulinaemic purpura in two young siblings. Clinical and immunobiologic studies (1970)
4. Chromosomal aberrations in infective hepatitis (1970)
5. Lactose intolerance in Greeks (1973)
6. Lazy leucocyte syndrome (1975)
7. Activity and function of hybrid ribonuclease in cells of acute and chronic myelogenous leukemia (1987)
8. Metachromatic leukodystrophy in Greece (1990)
9. Genetic base of gluten sensitive enteropathy in Greek children (1990)
10. Laband syndrome: a case report (1990)
11. Autosomal folate sensitive fragile sites in normal and mentally retarded individuals in Greece (1991)
12. Assessment of liver iron overload: correlation of T<sub>2</sub> weighted quantitative MR imaging with serum ferritin concentration and histologic grading of siderosis (1993)