

# Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

20  
22

ΤΟΜΟΣ 72,  
ΤΕΥΧΟΣ 3,  
ΙΟΥΛΙΟΣ  
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ  
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256

55η Παιδιατρική  
Θεραπευτική Ενημέρωση / Τεύχος 3

7-8 Μαΐου 2022

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑΣ Χ. ΚΑΝΑΚΑ - GANTENBEIN	2
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ	3
ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ	8

**Annals**  
of Clinical Pediatrics  
of the University of Athens

PROFESSOR'S C. KANAKA - GANTENBEIN INTRODUCTION	2
SCIENTIFIC PROGRAM	3
CURRENT ISSUES IN PEDIATRIC CARE	8



20  
22ΤΟΜΟΣ 72,  
ΤΕΥΧΟΣ 3,  
ΙΟΥΛΙΟΣ  
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ  
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ

# Δελτίο

## Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΜΕ ΕΘΝΙΚΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ  
ΦΕΚ 19/16-1-1985, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

### ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ  
ΑΘΗΝΩΝ - ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ  
ΠΑΙΔΩΝ  
«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

### PUBLISHED BY:

**ZITA**  
MEDICAL  
MANAGEMENT

### ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού  
+30 22994 40962,  
E - mail: g.kouloumpis@  
zitamanagement.com

Εικόνα εξωφύλλου: Αρχαίο  
ελληνικό άγαλμα με τίτλο «Statue  
of a Child», 200 - 300 μ.Χ., ύψος  
33,02 cm, έκθεμα στο μουσείο «Los  
Angeles County Museum of Art»

### ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Χριστίνα Κανακά - Gantenbein

### ΕΠΙΤΙΜΟΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Γεώργιος Π. Χρούσος

### ΑΝ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Μαρία Θεοδωρίδου

### ΕΠΙΤΙΜΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χρήστος Καττάμης Βασιλική Συριοπούλου  
Ελευθερία Ρώμα Χρύσα Τζουμάκα-Μπακούλα

### ΕΠΙΤΕΛΙΚΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ με αλφαβητική σειρά

Γεωργία Αυγερινού Ευανθία Μπότσα Νικόλαος Νικολαΐδης  
Ελισάβετ Γεωργιάδου Ειρήνη Νίκαινα Κλεονίκη Ρόκα

### ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Ευαγγελία Χαρμανδάρη Παναγιώτα Περβανίδου Αθανασία Λουρίδα  
Αντώνης Καττάμης Μαρία Μοσχόβη Αλεξάνδρα Παπαδοπούλου  
Σουλτάνα Σιαχανίδου Φλώρα Μπακοπούλου Ευαγγελία Λυκοπούλου  
Βασιλική Σπούλου Εμμανουήλ Ζουμάκης Θεώνη Πετροπούλου  
Αθανάσιος Μίχος Χρήστος Γιαπιτζάκης Αικατερίνη Σαλαβούρα  
Αθανάσιος Καδίτης Αδαμαντία Μαλλιάρου Αντίνα Σάντου  
Μαρία-Ροζέ Πονς Ροντριγκεθ Ειρήνη Ορφανού Άννα Σκιαθίτου

### ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΟΥ «ΔΕΛΤΙΟΥ Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝ. ΑΘΗΝΩΝ»

1. Stylianos Antonarakis (Γενεύη, Ελβετία)
2. Alexis Arzimanoglou (Λυόν, Γαλλία)
3. Peter Bader (Φρανκφούρτη, Μείν, Γερμανία)
4. Tadej Battelino (Λουμπλιάνα, Σλοβενία)
5. Margherita Bonamico (Ρώμη, Ιταλία)
6. Athos Busvaros (Βοστώνη, Μασαχουσέτη, ΗΠΑ)
7. Claudia Chiriboga (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
8. George Coukos (Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ)
9. Basil Daras (Βοστώνη, ΗΠΑ)
10. Raif Geha (Βοστώνη, ΗΠΑ)
11. Donald Greydanus (Μίτσιγκαν, ΗΠΑ)
12. Stella Kourembanas (Ανόβερο, Γερμανία)
13. Olga Kordonouri (Ανόβερο, Γερμανία)
14. Hugo Lagercrantz (Στοκχόλμη, Σουηδία)
15. Maria New (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
16. Charalambos Pothoulakis (Λος Άντζελες, ΗΠΑ)
17. Dimitrios Spentzos (Βοστώνη, ΗΠΑ)
18. Thomas Walsh (Βηθεσδά, ΗΠΑ)
19. Michael Wessels (Βοστώνη, ΗΠΑ)
20. Stergios Zacharoulis (Σάτον, ΗνωμένοΒασίλειο)
21. MaryZuranc (Γουϊσκόνσιν, ΗΠΑ)

### ΙΔΡΥΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΧΩΡΕΜΗΣ

### ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Χωρέμης (1954 - 1965) Α. Μεταξωτού (1999 - 2000)  
Ν. Ματσανιώτης (1966 - 1993) Γ. Χρούσος (2001-2018)  
Χ. Καττάμης (1994-1998) Χ. Κανακά - Gantenbein (2019-)

Οι εργασίες που υποβάλλονται προς κρίση για δημοσίευση να αποστέλλονται  
στην ηλεκτρονική διεύθυνση [annalsofclinicalpediatrics@gmail.com](mailto:annalsofclinicalpediatrics@gmail.com)

ΕΤΗΣΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΗ: ΓΙΑΤΡΟΙ 30€, ΦΟΙΤΗΤΕΣ 20€, ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΠΡΟ 30€

Παρακαλούνται οι συνδρομητές να πληρώνουν την συνδρομή τους μέσω της ηλεκτρονι-  
κής σελίδας της κλινικής, <https://firstpediatrics-uoa.com/syndromes/>

20  
22  
TOMOS 72,  
TEYXOS 3,  
JULY  
AUGUST  
SEPTEMBER

# Annals

## of Clinical Pediatrics of the University of Athens

THREEMONTHLY NATIONAL CERTIFIED SCIENTIFIC JOURNAL  
GREEK OFFICIAL JOURNAL 19/16 - 1 - 1985, "AGHIA SOPHIA" CHILDREN'S HOSPITAL

### OWNER

FIRST DEPARTMENT  
OF PAEDIATRICS, ATHENS  
UNIVERSITY - «AGHIA  
SOPHIA» CHILDREN'S  
HOSPITAL, ATHENS,  
GREECE

### PUBLISHED BY:

**ZITA**  
MEDICAL  
MANAGEMENT

### ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

Omirou 29, Peta Saronikou  
+30 22994 40962,  
E - mail: g.kouloumpis@  
zitamanagement.com

### EDITOR-IN-CHIEF

**Christina Kanaka-Gantenbein**

### HONORARY EDITOR-IN-CHIEF

**George P. Chrousos**

### ASSOCIATE CHIEF EDITOR

**Maria Theodoridou**

### HONORARY EDITORS

Christos Kattamis  
Eleftheria Roma

Vasiliki Syriopoulou  
Chrysa Tzoumaka-Bakoula

### Core Editorial Board (In Alphabetical order)

Georgia Avgerinou  
Elissavet Georgiadou

Evanthia Botsa  
Irimi Nikaina

Nikolaos Nicolaidis  
Kleoniki Roka

### EDITORIAL BOARD

Evagelia Charmandari  
Antonis Kattamis  
Sultana Siahaniidou  
Vasiliki Spoulou  
Athanasios Michos  
Athanasios Kaditis  
Maria-Roze Pons Rodrigeth

Panagiota Pervanidou  
Maria Moschovi  
Flora Bacopoulou  
Emmanouil Zoumakis  
Christos Yapijakis  
Adamandia Malliarou  
Eirini Orfanou

Athanasia Lourida  
Alexandra Papadopoulou  
Evagelia Lykopoulou  
Theoni Petropoulou  
Catherine Salavoura  
Antina Sandou  
Anna Skiathitou

### INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD FOR "ANNALS OF CLINICAL PAEDIATRICS"

1. Stylianos Antonarakis (Geneva, Switzerland)
2. Alexis Arzimanoglou (Lyon, France)
3. Peter Bader (Frankfurt, Main, Germany)
4. Tadej Battelino (Ljubljana, Slovenia)
5. Margherita Bonamico (Rome, Italy)
6. Athos Busvaros (Boston, Massachusetts, USA)
7. Claudia Chiriboga (New York, USA)
8. George Coukos (Philadelphia, USA)
9. Basil Daras (Boston, USA)
10. Raif Geha (Boston, USA)
11. Donald Greydanus (Michigan, USA)
12. Stella Kourembanas (Hannover, Germany)
13. Olga Kordonouri (Hannover, Germany)
14. Hugo Lagercrantz (Stocholm, Sweden)
15. Maria New (New York, USA)
16. Charalambos Pothoulakis (Los Angeles, USA)
17. Dimitrios Spentzos (Boston, USA)
18. Thomas Walsh (Bethesda, USA)
19. Michael Wessels (Boston, USA)
20. Stergios Zacharoulis (Sutton, United Kingdom)
21. Mary Zupanc (Wisconsin, USA)

### FOUNDER KONSTANTINOS CHOREMIS

### EDITORIAL DIRECTORS

K. Choremis (1954 – 1965)  
N. Matsaniotis (1966 - 1993)  
Ch. Kattamis (1994 – 1998)

A. Metaxotou (1999 – 2000)  
G. Chrousos (2001 – 2018)  
C. Kanaka – Gantenbein (2019 - )

*Cover image: Greek ancient statue  
with title «Statue of a Child», Eastern  
Mediterranean, 200 - 300 A.D., Height  
13 in. (33.02 cm), current location in the  
Los Angeles County Museum of Art*

Manuscripts for publication should be submitted to the e-mail address:  
[annalsofclinicalpediatrics@gmail.com](mailto:annalsofclinicalpediatrics@gmail.com)

ANNUAL SUBSCRIPTION: DOCTORS 30€ , STUDENTS 20€ , FOR CYPRUS 30€

The subscribers are invited to submit their subscription at the site of the First Department  
of pediatrics: <https://firstpediatrics-uaa.com/sundromes/>

# Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το ΔΕΛΤΙΟ Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ εκδίδεται από την ομώνυμη κλινική και έχει ως στόχο την ενημέρωση και επιμόρφωση των παιδιάτρων, καθώς και την αποτύπωση του κλινικού και ερευνητικού έργου που επιτελείται στην κλινική ή σε άλλα κέντρα που ασχολούνται με την υγεία του παιδιού.

Για τον σκοπό αυτό δημοσιεύει:

**1) Άρθρα σύνταξης.** Σύντομα ανασκοπικά ή ενημερωτικά άρθρα σχετικά με επίκαιρα θέματα, νέες εξελίξεις και σχόλια για εργασίες δημοσιευόμενες στον ελληνικό Τύπο.

**2) Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες ή κλινικοεργαστηριακές μελέτες.** Έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη και την απολύτως απαραίτητη βιβλιογραφία.

**3) Ανασκοπήσεις.** Ολοκληρωμένες αναλύσεις παιδιατρικών θεμάτων. Δεν ξεπερνούν τις 15 - 25 δακτυλογραφημένες σελίδες, έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη και οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν ξεπερνούν τις 70.

**4) Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις.** Αναφέρονται σε νέα ή σπάνια νοσήματα των οποίων η καταγραφή προσφέρει νέες πληροφορίες και γνώσεις. Έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη, την απολύτως απαραίτητη βιβλιογραφία και υπογράφονται από το πολύ πέντε συγγραφείς.

**5) Γενικά θέματα** που έχουν σχέση με την υγεία του παιδιού και της οικογένειας, όπως και θέματα πρακτικής εκπαίδευσης και οργάνωσης υπηρεσιών.

**6) Επίκαιρα θέματα.** Σύντομη περιγραφή, ενημέρωση νέων απόψεων και τάσεων σε συγκεκριμένα θέματα, με βιβλιογραφία.

Οι υποβαλλόμενες εργασίες πρέπει να συνοδεύονται από επιστολή στην οποία όλοι οι συγγραφείς δηλώνουν ότι: α) συμφωνούν με τις παρούσες «οδηγίες προς τους συγγραφείς», β) συμφωνούν να υποβάλλουν το άρθρο αυτό στο Δελτίο Παιδιατρικής, γ) όλοι οι συγγραφείς συμμετείχαν σε όλες τις φάσεις της εργασίας αυτής κατά τρόπο ουσιαστικό, δ) το άρθρο δεν δημοσιεύτηκε, ούτε θα δημοσιευτεί εν όλω ή εν μέρει σε άλλο έντυπο, μέχρι να ολοκληρωθεί η κρίση του στο Δελτίο Παιδιατρικής, ε) δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων μεταξύ των συγγραφέων ή μεταξύ αυτών και άλλων ιδρυμάτων ή ινστιτούτων, στ) όλες οι κλινικές έρευνες θα πρέπει να συνοδεύονται από γραπτή δήλωση των συγγραφέων ότι δόθηκε πληροφορημένη συναίνεση των μετεχόντων, όπως επιβάλλεται από τη διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, με την αναθεώρηση του 2000, καθώς και ότι η επιτροπή αρμόδια για θέματα Ιατρικής Ηθικής του Ιδρύματος όπου τελέστηκε η εργασία έλεγξε και ενέκρινε το σχετικό πρωτόκολλο εργασίας, ζ) για πειράματα σε ζώα πρέπει να αναφέρεται η λήψη σχετικής άδειας από

τις αρμόδιες υπηρεσίες του νοσοκομείου, ιδρύματος ή άλλης αρμόδιας Αρχής και ότι τηρήθηκαν οι αρχές της φροντίδας των ζώων.

## ΣΥΝΤΑΞΗ ΤΩΝ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Το Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών δέχεται προς δημοσίευση κείμενα ή άρθρα τα οποία συμμορφώνονται προς τις απαιτήσεις της International Committee of Medical Editors (ICMJE) για τα κείμενα ή άρθρα που υποβάλλονται για δημοσίευση σε βιοϊατρικά περιοδικά (Uniform Requirements for Manuscripts -URM - Submitted to Biomedical Journals), με την αναθεώρηση του Νοεμβρίου του 2003 ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

Το κείμενο διαμορφώνεται με διπλό διάστημα και διαμόρφωση σελίδας 2,5 εκατ. πάνω, κάτω, δεξιά και αριστερά. Η γραμματοσειρά είναι Times New Roman με μέγεθος γραμματοσειράς 12. Το κείμενο περιλαμβάνει: Σελίδα τίτλου, περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά, λέξεις ευρητηρίου, κείμενο, ευχαριστίες/αναφορές σε επιδοτήσεις - χορηγίες, βιβλιογραφία, πίνακες και εικόνες με τους αντίστοιχους υπότιτλους. Καθένα από τα ανωτέρω αρχίζει σε χωριστή σελίδα και οι σελίδες αριθμούνται διαδοχικά αρχίζοντας από τη σελίδα του τίτλου. Ο αριθμός κάθε σελίδας εμφανίζεται στη μέση του κάτω περιθωρίου χωρίς σημεία στίξης.

### α) Σελίδα τίτλου

Περιλαμβάνει: Τον τίτλο του άρθρου, μέχρι 14 λέξεις, όνομα και επώνυμο των συγγραφέων, το επιστημονικό κέντρο από όπου προέρχεται η εργασία ή, ελλείψει συνεργασίας με συγκεκριμένα κέντρα, την ιδιότητα των συγγραφέων και τον τόπο διαμονής τους, διεύθυνση, τηλέφωνο και e-mail του συγγραφέα με τον οποίο γίνεται η αλληλογραφία.

### β) Περίληψης

Όλες οι εργασίες πρέπει να έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη. Η περίληψη στα ελληνικά δεν πρέπει να ξεπερνά τις 250 λέξεις. Ανακεφαλαιώνει τους στόχους της εργασίας, τη μεθοδολογία, τα κυριότερα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της μελέτης. Στην περίληψη στα αγγλικά γράφονται ο τίτλος του κειμένου και τα ονόματα των συγγραφέων και αποδίδεται το περιεχόμενο της ελληνικής περίληψης. Η αγγλική περίληψη ακολουθεί το τέλος της ελληνικής περίληψης. Κάτω από την ελληνική και αγγλική περίληψη σημειώνονται τρεις έως πέντε λέξεις - κλειδιά (key words) που θα χρησιμοποιηθούν για το θεματικό ευρετήριο.

### γ) Κείμενο

Οι πρωτότυπες εργασίες αποτελούνται από την εισαγωγή, το υλικό, τη μεθοδολογία, τα αποτελέσματα και τη συζήτηση. Η εισαγωγή θα πρέπει

να περιγράφει τον σκοπό της μελέτης και τη σχέση με προηγούμενα δημοσιευμένες μελέτες στον κλάδο. Το υλικό και η μεθοδολογία θα πρέπει να είναι συνοπτικά, αλλά αρκετά λεπτομερή ούτως ώστε να μπορούν να επαναληφθούν από άλλους ερευνητές. Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων θα πρέπει επίσης να περιγράφεται. Τα αποτελέσματα θα πρέπει να περιλαμβάνουν τόσο τα θετικά όσο και τα ενδεχομένως αρνητικά ευρήματα της μελέτης, υποστηριζόμενα, όποτε απαιτείται, από πίνακες ή διαγράμματα. Η συζήτηση θα πρέπει να συνοψίζει τα αποτελέσματα της μελέτης, με έμφαση στη σχέση τους με την αρχική υπόθεση και τις προηγούμενες αντίστοιχες μελέτες. Οι συντομογραφίες επιτρέπονται με την προϋπόθεση ότι επαναλαμβάνονται με συνέπεια μετά τον αρχικό ορισμό, τόσο στο κυρίως κείμενο όσο και στην περίληψη. Όπου γίνεται αναφορά σε τιμές εργαστηριακών εξετάσεων, αυτές θα πρέπει να εκφράζονται στο Διεθνές Σύστημα Μονάδων (SI Units) και στο μετρικό (Conventional - Συμβατικό) Σύστημα μέσα σε παρένθεση. Πίνακες μετατροπής περιλαμβάνονται στις διευθύνσεις: <http://www.icmje.org> και <http://www.icmje.org/icmje.pdf>.

#### δ) Ευχαριστίες

Απευθύνονται προς όσους έχουν ουσιαστικά συμβάλει στη διεξαγωγή της μελέτης.

#### ε) Βιβλιογραφικές παραπομπές

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές αναφέρονται στο κείμενο με αραβικούς αριθμούς σε εκθέτη πριν την τελεία (π.χ. υποδοχέας!) κατ' αύξοντα αριθμό με τη σειρά που εμφανίζονται. Στη βιβλιογραφία αναγράφονται οι παραπομπές με τη σειρά και αρίθμηση που εμφανίζονται στο κείμενο. Ακολουθούνται οι απαιτήσεις της International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) για τα χειρόγραφα που υποβάλλονται για δημοσίευση σε βιο-ιατρικά περιοδικά (Uniform Requirements for Manuscripts - URM - Submitted to Biomedical Journals) -πρώην σύστημα Vancouver.

#### Παραδείγματα βιβλιογραφικών παραπομπών:

##### Ι. Περιοδικά

Αν οι συγγραφείς είναι έως 6 αναγράφονται όλοι, αν είναι επτά ή περισσότεροι αναγράφονται οι πρώτοι έξι και προστίθεται et al. (ή και συν.). Το όνομα του περιοδικού αναγράφεται συντεταγμένο, χωρίς να βάλουμε σημεία στίξεως στο κάθε συνθετικό (π.χ. J Pediatr 2003 ή N Engl J Med 2005). Η σύντμηση των περιοδικών γίνεται με βάση το πώς είναι επίσημα καταχωρημένο το περιοδικό στο Pubmed και όχι αυθαίρετα.

##### Τακτική έκδοση περιοδικού:

Kawabata T, Ogino T, Awai M. Protective effects of glutathione against lipid peroxidation in chronically iron loaded mice. *Biochim Biophys Acta* 1988;1004:89-94.

##### Συμπληρωματικό τεύχος περιοδικού:

Llach F. Para - thyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int* 1990;38(29 suppl):S62-S68.

##### Χωρίς συγγραφέα:

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *BMJ* 1981;283:628.

##### Προσδιορισμός τύπου άρθρου:

Schreiner GF, Lange L. Ethanol modulation of macrophage influx in glomerulonephritis (abstract). *Am Soc Nephrol* 1991;2:562. Spargo PM, Manners

JM. DDAVP and open heart surgery (letter). *Anaesthesia* 1989;44:363-364.

#### II. Βιβλία

##### Κεφάλαιο σε βιβλίο:

Schuster V. Renal clearance. In: Seldin DW, Giebich G, editors. *The kidney: physiology and pathophysiology*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p. 943-978.

##### Σύγγραμμα ή μονογραφία:

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. *Syndromes of the head and neck*. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1990.

##### Δημοσίευση σε τόμο πρακτικών:

Bauer AW. The two definitions of bacterial resistance. In: Smith AJ, Rogers CA, editors. *Proceedings of the Third International Congress of Chemotherapy*; 1962 May 29 - 31; New York: International Society of Chemotherapy; 1963. p. 484-500.

##### Διδακτορική διατριβή:

Vourssef NM. *School adjustment of children with congenital heart disease (dissertation)*. Pittsburg (PA) Univ of Pittsburg, 1998.

#### III. Ηλεκτρονικές πηγές

##### Έγγραφο από ιστοσελίδα:

Royal College of General Practitioners. The primary health care team. RCGP website 2003 [cited 2004 Sep 22]; Available from: URL: [http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21\\_OCT\\_03.pdf](http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21_OCT_03.pdf)

##### Έγγραφο σε ηλεκτρονική μορφή:

Drasin, Todd, Dutton, Erik and Gracia, Carlos. Use of a robotic system as surgical first assistant in advanced laparoscopic surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 199(3) [online]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T91-4D4JGYH-3/2/325a8fdeacbe909ee940a8f4c429104b> [accessed 2004 Sep 22].

#### στ) Πίνακες και εικόνες

Οι πίνακες να έχουν διπλό διάστημα στοίχισης και να αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Περιλαμβάνουν βραχύ τίτλο, καθώς και επεξήγηση όλων των συντμήσεων στο κάτω μέρος (π.χ., αρτηριακή πίεση και όχι ΑΠ). Να αποφεύγονται οι κάθετες γραμμές. Τα σχήματα, τα διαγράμματα, οι φωτογραφίες, οι χάρτες κ. οποιοδήποτε άλλο απεικονιστικό υλικό χαρακτηρίζονται ως εικόνες θα πρέπει να είναι άριστης ποιότητας, με μορφή φωτογραφιών ή και πρωτοτύπων.

#### ΥΠΟΒΟΛΗ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Το Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών θα σκεφτεί την πιθανότητα δημοσίευσης κάθε εργασίας, με την προϋπόθεση ότι το υποβαλλόμενο υλικό ανταποκρίνεται στις προαναφερθείσες απαιτήσεις διασφάλισης ποιότητας και οδηγίες προς συγγραφείς, αφού υποβληθεί προς κρίση σε δύο εξωτερικούς κριτές, οι οποίοι επιλέγονται από τη Συντακτική Επιτροπή. Η ομάδα Σύνταξης διατηρεί το δικαίωμα παρέμβασης και βελτίωσης των εργασιών σε θέματα γραμματικής και μορφοποίησης.

Οι εργασίες που υποβάλλονται προς κρίση για δημοσίευση να αποστέλλονται στην ηλεκτρονική διεύθυνση [annalsclinicalpediatrics@gmail.com](mailto:annalsclinicalpediatrics@gmail.com)

# Instructions to authors

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens is the official journal of the First Department of Pediatrics of the Medical School of the National and Kapodistrian University of Athens. Its primary goal is to publish a number of original articles related to clinical and basic research being held by the First Department of Pediatrics of the National and Kapodistrian University of Athens or by other Pediatric Centers in order to provide constant information and training to pediatricians and to those interested in child's health. For this reason, the Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens will accept and publish articles related to:

**1) Editorial Comments.** Short review or informative articles concerning scientific progress, news or commentaries on already published articles.

**2) Original Research Findings.** These articles should always include a short summary both in English and Greek, as well as the appropriate references.

**3) Review Articles.** Review articles include complete comprehensive contemporary articles, updated information or articles devoted to innovative new areas of development. The number of pages should not exceed 15 - 20 and a short summary in both Greek and English should be included. References should be limited to a maximum of 70.

**4) Puzzling Cases.** Rare or undiagnosed cases or cases in which the final diagnosis was unexpected. A short summary should be included in both Greek and English and the appropriate references and should be signed by no more than 5 authors.

**5) General topics** concerning child and family health. The Editorial Committee also attaches great importance to subjects relating to continuing medical education, the implementation of guidelines and cost effectiveness in pediatrics.

**6) Up to date issues.** Short descriptions on new techniques. References should be included.

All submitted articles should be accompanied by a letter stating that: a) All authors agree with the aforementioned "instructions to authors"; b) All authors agree to submit the article to The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens, c) The contribution of each author to the submitted study was equally significant, d) Neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere until the completion of its evaluation for the The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens, e) The authors disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the manuscript or with a company making a competing product. There should be no conflict of interest among the authors or

between the authors and other institutions, f) Manuscripts describing human research must clearly indicate the accordance of all experimental procedures with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000, and a written informed consent of the participants should be provided by the authors, g) When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals.

## PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens accepts manuscripts prepared in accordance with the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors, as updated in November 2003 (<http://www.icmje.org>). The manuscript should be prepared in double - spaced throughout on single sided with 2,5 cm margins all around (up, down, right and left) using Times New Roman, font size 12. Title page, abstract in both Greek and English, key words, text, references, tables and pictures, should be prepared on a different page. Page numbers might be placed in the middle of the down margin with no punctuation.

### a) Title page

The title page should include the following information: the title of the manuscript (up to 14 words), the names of the authors (first name, middle initial and family name) with an indication of the author's hospital affiliations, the name and the address of the institution from which the work originated, the full postal address with post code, telephone, fax and e-mail address of the author responsible for editorial correspondence.

### b) Abstracts

Each article should include an abstract of no more than 250 words, in both Greek and English. The abstract should consist of four paragraphs: Introduction, Methods, Results and Conclusions. The English abstract should include the article's title as well as the author's name in English and should be an exact translation of the Greek Abstract. Finally, a list of up to four key words or phrases, not appearing in the title, should be included to be used for indexing purposes.

### c) The text

The text should be organized as follows: Introduction, Methods, Results and Discussion. The introduction should describe the purpose of

the study and its relation to previous work in the field. Methods should be concise, but sufficiently detailed to permit repetitions by other researchers. Methods used for statistical analysis should be described. Results should present positive and relevant negative findings of the study, supported when necessary by reference to tables and figures. The discussion should interpret the results of the study, with emphasis on their relation to the original hypothesis and to previous studies. Abbreviations are permitted but must be used consistently throughout the manuscript after they are initially defined, in both abstract and main text. References of laboratory analyses results should be expressed in the Systeme International (SI) units and in the metric (Conventional) system in parentheses. See conversion tables on the websites <http://www.icmje.org> and <http://www.icmje.org/icmje.pdf>.

#### **d) Acknowledgements**

Addressed to all having significantly contributed to the study.

#### **e) References**

Citations for the reference section of submitted works should be in numerical sequence (e.g. receptor<sup>1</sup>.) and they should follow the standard form described in the Uniform Requirements for manuscripts -URM - Submitted to Biomedical Journals of the International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

#### **Examples of reference citations:**

##### *I. Journals*

If the number of authors exceeds 6, only the first 6 are listed and "et al." is added. Journals' abbreviations should go according to the journal's indexing in Pubmed.

##### **Regular journal publication:**

Kawabata T, Ogino T, Awai M. Protective effects of glutathione against lipid peroxidation in chronically iron loaded mice. *Biochim Biophys Acta* 1988; 1004:89-94.

##### **Supplement:**

Llach F. Para - thyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int* 1990; 38(29 suppl):S62-S68.

##### **No author's name available:**

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *BMJ* 1981; 283:628.

##### **• Definition of the type of the article:**

Schreiner GF, Lange L. Ethanol modulation of macrophage influx in glomerulonephritis (abstract). *Am Soc Nephrol* 1991; 2:562. Spargo PM, Manners JM. DDAVP and open heart surgery (letter). *Anaesthesia* 1989; 44:363-364.

##### *II. Books*

##### **Book chapter:**

Schuster V. Renal clearance. In: Seldin DW, Giebich G, editors. *The kidney: physiology and pathophysiology*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p. 943-978.

##### **Monograph:**

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. *Syndromes of the head and neck*. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1990.

##### **Proceedings record:**

Bauer AW. The two definitions of bacterial resistance. In: Smith AJ, Rogers CA, editors. *Proceedings of the Third International Congress of Chemotherapy*; 1962 May; New York: International Society of Chemotherapy; 1963. p. 484-500.

##### **Dissertation:**

Vourssef NM. School adjustment of children with congenital heart disease (dissertation). Pittsburg (PA) Univ of Pittsburg, 1998.

##### *III. Digital or electronic sources*

##### **Internet obtained material:**

Royal College of General Practitioners. The primary health care team. RCGP website 2003 [cited 2004 Sep 22]; Available from: URL: [http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21\\_OCT\\_03.pdf](http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21_OCT_03.pdf)

##### **Article in digital form:**

Drasin, Todd, Dutson, Erik and Garcia, Carlos. Use of a robotic system as a surgical first assistant in advanced laparoscopic surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 199(3) [online]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T91-4D4JGYH-3/2/325a8f-deacbe909ee940a8f4c429104b> [accessed 2004 Sep 22].

##### **f) Tables and figures**

Tables should be prepared in double spacing, numbered with Arabic numerals in the order appearing in the manuscript. They should include a short title as well as an explanation of the abbreviations used. All figures (whether photographs or graphs) should be clear and high contrast.

#### **SUBMISSION OF MANUSCRIPTS**

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens will consider the publication of any manuscript provided that the material submitted fulfills the aforementioned quality requirements and instructions of the journal, following the regular review process by two suitable outside reviewers selected by the Editorial Board. The Editors reserve the right to improve the manuscripts on grammar and style.

Papers for publication should be submitted to the e-mail address:

**[annalsofclinicalpediatrics@gmail.com](mailto:annalsofclinicalpediatrics@gmail.com)**

# Δελτίο

Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>Χαιρετισμός Καθηγήτριας Χ. Κανακά - Gantenbein</b>	2
<b>Επιστημονικό Πρόγραμμα Συνεδρίου</b>	3-7
• Πανδημία covid-19: γιατί τα παιδιά νοσούν ελαφρύτερα;	8-14
• Κατάποση ξένων σωμάτων και καυστικών ουσιών στα παιδιά	15-27
• Προκλήσεις στην αντιμετώπιση των παιδιατρικών ρευματικών νοσημάτων κατά την εποχή της COVID-19	28-35
• Νόσος COVID-19. Ο εμβολιασμός της εγκύου και της θηλάζουσας μητέρας	36-44
• Εμβόλια COVID-19: Προσδοκίες και πραγματικότητα	45-51
• Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου στα πολύ πρόωρα νεογνά	52-60



# Annales

## Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

### CONTENTS

<b>Professor's C. Kanaka - Gantenbein introduction</b>	2
<b>Scientific Program</b>	3-7
• COVID-19 Pandemic: Why do children are only mildly affected?	8-14
• Ingestion of foreign bodies and caustic substances in children	15-27
• The challenge of managing pediatric rheumatic diseases in the era of COVID-19	28-35
• Coronavirus disease 2019. Immunization during Pregnancy and Lactation	36-44
• Covid-19 Vaccines: Expectations Vs Reality	45-51
• The Gut-Brain Axis in very preterm neonates	52-60



Α΄ Παιδιατρική Κλινική  
Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

Διευθύντρια: Χριστίνα Κανακά - Gantenbein

# 55<sup>n</sup> ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ



Σάββατο 7 & Κυριακή 8 Μαΐου 2022

Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Μεγάρου Μουσικής Αθηνών

[www.55therapeftiki-enimerosi2022.gr](http://www.55therapeftiki-enimerosi2022.gr)

Θα χορηγηθούν  
13 μόρια Συνεχιζόμενης  
Ιατρικής Εκπαίδευσης  
(CME - CPD credits)  
από τον Π.Ι.Σ.

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Χαιρετισμός Διευθύντριας

Αγαπητοί Συνάδελφοι

Όπως όλοι γνωρίζετε, η Α' Παιδιατρική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών που εδράζεται στο Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», ως η αρχαιότερη και μεγαλύτερη Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική της χώρας, υπό τη Διεύθυνση του αείμνηστου καθηγητή Νικολάου Μαρσανιώτη εγκαινίασε το 1968 τις ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ, μία επιστημονική εκδήλωση που εδραιώθηκε και αγαπήθηκε από κάθε Έλληνα Παιδίατρο. Οι ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ συνεχίστηκαν και υπό την διεύθυνση των άλλων διευθυντών της Κλινικής και είναι πλέον θεσμός.

Μετά την έλευση της πανδημίας COVID-19 για δύο συνεχείς χρονιές οι Θεραπευτικές Ενημερώσεις έγιναν μόνο με διαδικτυακή μετάδοση.

Φέτος, σύμφωνα με τα ισχύοντα επιδημιολογικά πρωτόκολλα, η **55<sup>η</sup> ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ** οργανώθηκε ως Υβριδική επιστημονική εκδήλωση, τόσο με φυσική παρουσία όσο και με ταυτόχρονη διαδικτυακή αναμετάδοση, για να είναι προσβάσιμη σε κάθε παιδίατρο της χώρας μας.

Όπως έχει εδραιωθεί τα τελευταία χρόνια, το Σάββατο το πρωί, που είναι αφιερωμένο σε ειδικά γνωστικά αντικείμενα της Παιδιατρικής, στη φετεινή 55<sup>η</sup> θεραπευτική Ενημέρωση φιλοξένησε θέματα Παιδιατρικής Πνευμονολογίας και Αλλεργολογίας/ Δερματολογίας τα οποία παρατίθενται στα δύο πρώτα τεύχη του ΔΕΛΤΙΟΥ της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Για να διατηρηθεί το ενδιαφέρον του αναγνώστη, τα Θέματα της 55<sup>ης</sup> Θεραπευτικής ενημέρωσης που παρουσιάστηκαν το Σάββατο 7 Μαΐου, κατανεμήθηκαν στα δύο τεύχη του ΔΕΛΤΙΟΥ με ποικιλία θεμάτων, ώστε τόσο στο 1<sup>ο</sup> όσο και στο 2<sup>ο</sup> τεύχος να υπάρχουν θέματα παιδιατρικής Πνευμονολογίας, αλλά και παιδιατρικής Αλλεργολογίας/Δερματολογίας.

Με την ευχή τα κείμενα αυτά να αποτελούν πηγή γνώσης για κάθε Παιδίατρο στις σύγχρονες εξελίξεις της Παιδιατρικής και των ειδικών γνωστικών της αντικειμένων.

Με τις θερμότερες μου Ευχές για Υγεία και Ευημερία!

Καθηγήτρια Χριστίνα Κανακά-Gantenbein, MD, PhD, FMH (CH)

Καθηγήτρια-Διευθύντρια

Α' Παιδιατρικής Κλινικής

Ιατρικής Σχολής

Εθνικού κα Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΠΡΟΣΥΝΕΔΡΙΑΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ 2022  
Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΑΒΒΑΤΟ 7 ΜΑΪΟΥ 2022

## ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ –ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑΣ

Συνήθη και σπανιότερα παιδοπνευμονολογικά προβλήματα  
στην καθημερινή Παιδιατρική πρακτική

## ΣΑΒΒΑΤΟ 7 ΜΑΪΟΥ 2022

- 09:15-09:30 **Χαιρετισμοί**  
**Χρ. Κανακά**
- 09:30-11:35 1Η ΣΥΝΕΔΡΙΑ – ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ  
**ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ  
ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**  
Προεδρείο: **Α. Καδίτης, Π. Παναγιωτοπούλου - Γαρταγάνη**
- 09:30-10:20 Συμβολή της νυκτερινής οξυμετρίας στη διάγνωση  
αναπνευστικών διαταραχών κατά την παιδική ηλικία  
**Α. Πολυτάρχου - Α. Μουδάκη**
- 10:20-10:45 Αναπνευστική φροντίδα παιδιατρικών ασθενών  
με νευρομυϊκά νοσήματα  
**Γ. Κολτσιδά**
- 10:45-11:10 Ενδείξεις και εφαρμογή μη επεμβατικού αερισμού  
σε παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα  
**Π. Παναγιώτου**
- 11:10-11:35 Διάγνωση και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής  
σε παιδιά με σύνδρομο κεντρικού υποαερισμού  
**Δ. Κοτζιά**
- 11:35-11:50 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

### ΣΑΒΒΑΤΟ 7 ΜΑΪΟΥ 2022

- 11:50-14:30 2 Η ΣΥΝΕΔΡΙΑ - ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ  
ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ - ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ  
Προεδρείο: **Τ. Τσιβτανίδου - Κάκουρου - Αικ. Σαλαβούρα**
- 11:50-12:15 Η έκθεση των παιδιών σε χημικά στην καθημερινή τους ζωή  
**Αι. Σαλαβούρα**
- 12:15-12:40 Αναφυλαξία: αναγνώριση και αντιμετώπιση στο παιδιατρικό ιατρείο-  
επικαιροποιημένα κριτήρια διάγνωσης  
**Μ. Κουλούρη**
- 12:40-13:05 Φαρμακευτική αλλεργία: τι να προσέχει ο παιδίατρος  
**Κ. Κακλέας**
- 13:05-13:30 Αλλεργική Δερματίτιδα εξ Επαφής στα παιδιά:  
Κλινικές εκδηλώσεις και συχνά αλλεργιογόνα  
**Μ. Βαλάρη**
- 13:30-13:55 Αλωπεκία στην παιδική ηλικία  
**Α. Αλεξοπουλος**
- 13:55-14:20 Κνίδωση: Διαγνωστική προσέγγιση - Αντιμετώπιση στα παιδιά  
**Ι. Θανοπούλου**
- 14:20-14:30 **Συζήτηση**
- 14:30-15:30 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΓΕΥΜΑ

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

### ΣΑΒΒΑΤΟ 7 ΜΑΪΟΥ 2022

#### ΠΡΩΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 15:30-17:15 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ  
Συντονιστές: **Α. Καττάμης, Α. Σάντου, Θ. Πετροπούλου**
- 15:30-16:00 Παρατεινόμενο εμπύρετο στην εποχή του Covid  
**Α. Ξεάρχος**
- 16:00-16:30 Βρέφος με βλεννοαιματηρές κενώσεις: είναι πάντα αλλεργία στο γάλα;  
**Δ. Ι. Ματαρά**
- 16:30-17:00 Κορίτσι 3 ετών με πνευμοθώρακα  
**Ει. Τζοβάρα**
- 17:00-17:15 **Συζήτηση**
- 17:15-18:00 ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ ΔΙΑΛΕΞΗ  
Προεδρείο: **Α. Καττάμης**  
Τηλεϊατρική στην Παιδιατρική πρακτική-Ευκαιρία ή παγίδα  
**Χρ. Κανακά-Gantenbein**
- 18:00-20:00 ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ  
**ΠΑΝΔΗΜΙΑ COVID-19 - ΜΙΑ ΠΟΛΥΔΙΑΣΤΑΤΗ ΝΟΣΟΣ**  
Προεδρείο: **Μ. Μοσχόβη, Α. Μίχος**
- 18:00-18:25 Γιατί τα παιδιά νοσούν ελαφρύτερα;  
**Θ. Πετροπούλου**
- 18:25-18:50 Παιδιατρικό COVID 19: Από την οξεία λοίμωξη στις μακροχρόνιες εκδηλώσεις- long-term issues  
**Β. Σπούλου**
- 18:50-19:15 Χρόνια αναπνευστικά περιστατικά και COVID-19  
**Α. Καδίτης**
- 19:15-19:40 Ψυχοσυναισθηματικές συνέπειες του εγκλεισμού  
**Ρ. Καλτσά**
- 19:40-20:00 **Συζήτηση**
- 20:00-20:45 ΤΙΜΗΤΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ  
Προεδρείο: **Χρ. Κανακά, Γ. Χρούσος**  
Πανδημία COVID-19 και Παιδιατρική. Εμπειρίες και διδάγματα για το μέλλον  
**Μαρία Θεοδωρίδου**

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΚΥΡΙΑΚΗ 8 ΜΑΪΟΥ 2022

### ΔΕΥΤΕΡΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 09:30-10:30 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ Ι  
Προεδρείο: **Φ. Μπακοπούλου, Α. Παπαδοπούλου**
- 09:30-09:50 Ξένα Σώματα – Καυστικά υγρά  
**Μ. Ρογαλίδου**
- 09:50-10:10 Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια στην παιδική ηλικία  
**Α. Καπόγιαννης**
- 10:10-10:30 Προκλήσεις στην αντιμετώπιση των παιδιατρικών ρευματικών νοσημάτων κατά την εποχή της COVID-19  
**Ε. Τσιτσάμη**
- 10:30-11:50 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΙΙ  
Προεδρείο: **Ελ. Ρώμα, Ει. Ορφανού**
- 10:30-10:50 Ο άξονας εγκεφάλου-εντέρου στα πολύ πρόωρα νεογνά  
**Ειρ. Νίκαινα**
- 10:50-11:10 Νευροαναπτυξη και ποικιλότητα του φύλου  
**Π. Περβανίδου**
- 11:10-11:30 Από την τιμωρία στον έπαινο: Το σύστημα της ανταμοιβής στην Παιδιατρική  
**Ν. Νικολαΐδης**
- 11:30-11:50 **Συζήτηση**
- 11:50-12:00 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

## ΚΥΡΙΑΚΗ 8 ΜΑΪΟΥ 2022

- 12:00-13:40 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΙΙΙ  
ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ  
Προεδρείο: **Χρ. Μπακούλα, Ε. Λυκοπούλου**
- 12:00-12:20 Οξαιουρία  
**Ν. Στεργίου**
- 12:20-12:40 Νέες Θεραπείες στη Μεσογειακή Αναιμία  
**Π. Δελαπόρτα**
- 12:40-13:00 Νέες θεραπείες στη σκελετική δυσπλασία  
**Σ. Σακκά**
- 13:00-13:20 Νεότερα από την έρευνα του RSV  
**Σ. Σιαχανίδου**
- 13:20-13:40 Ηωσινοφιλία: Το δίλημμα για τον Παιδίατρο  
**Μ. Μοσχόβη**
- 13:40-14:40 ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΙV - ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ  
Προεδρείο: **Μ. Θεοδωρίδου, Β. Σπούλου, Β. Συριοπούλου**
- 13:40-14:00 Εμβόλια COVID-19: Προσδοκίες και πραγματικότητα  
**Α. Μίχος**
- 14:00-14:20 Ο εμβολιασμός της εγκύου και της θηλάζουσας μητέρας  
**Α. Λουρίδα**
- 14:20-14:40 Επιλογή εργαστηριακού και απεικονιστικού  
ελέγχου σε λοιμώξεις κοινότητας  
**Ε. Μπότσα**
- 14:40-15:00 Συμπεράσματα – Λήξη Συνεδρίου



## Πανδημία COVID-19: γιατί τα παιδιά νοσούν ελαφρύτερα;

Θεώνη Πετροπούλου

Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στα παιδιά η νόσος COVID-19 (Coronavirus Disease-19) σε σύγκριση με τους ενήλικους είναι ηπιότερη και η πρόγνωση της καλύτερη. Πολλές υποθέσεις έχουν διατυπωθεί σχετικά με τους μηχανισμούς και τους παράγοντες που σχετίζονται με την ηπιότερη λοίμωξη στην παιδική ηλικία, καθώς οι παθογενετικοί μηχανισμοί της COVID-19 δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, η συγκριτικά με τους ενήλικους ελαφρύτερη νόσος στα παιδιά αποδίδεται σε διαφορές στους αμυντικούς μηχανισμούς της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας σε συνδυασμό με το χαμηλό ποσοστό διαταραχών του ενδοθηλίου και της πηκτικότητας. Τα παιδιά διαθέτουν ισχυρότερο σύστημα φυσικής ανοσίας, ιδιαίτερα φυσικής ανοσίας των βλεννογόνων, με επακόλουθο αποτελεσματικότερο περιορισμό του ιού στην πύλη εισόδου. Επιπλέον, τα παιδιά στην πλειοψηφία τους διαθέτουν υγιές αγγει-

ακό σύστημα και σε αντίθεση με τους ενήλικους σπάνια έχουν προϋπάρχουσα ενδοθηλιακή βλάβη και υπερπηκτικότητα, με αποτέλεσμα χαμηλότερο κίνδυνο για επιπλοκές με θρομβωτικά επεισόδια. Έχουν διατυπωθεί και άλλες υποθέσεις σχετικά με πιθανούς προστατευτικούς μηχανισμούς έναντι του SARS-CoV-2 στα παιδιά, για τις οποίες τα επιστημονικά δεδομένα δεν είναι επαρκή ή είναι αντικρουόμενα. Στις υποθέσεις αυτές περιλαμβάνονται η προϋπάρχουσα ανοσία σε άλλους κορωνοϊούς, το ποσοστό και η κατανομή των υποδοχέων ACE2 και TMPRSS2, η εκπαιδευμένη φυσική ανοσία και διαφορές στο ιικό φορτίο. Η περαιτέρω μελέτη των μηχανισμών που σχετίζονται με την ηλικιακή διαφορά στη βαρύτητα της νόσου COVID-19 θα συμβάλει στην κατανόηση της παθογένειας και στην πιθανή ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας της νέας αυτής λοίμωξης.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΗΤΗΡΙΟΥ: COVID-19, SARS-CoV-2, νέος κορωνοϊός, παιδιά, ήπια νόσος**

**Η** πανδημία του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) εξακολουθεί μέχρι σήμερα, δύο και πλέον χρόνια μετά την περιγραφή των πρώτων περιπτώσεων, να δοκιμάζει την ανθρωπότητα. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της νόσου που προκαλεί ο SARS-CoV-2 (Coronavirus Disease-2019, COVID-19)

συνεχίζουν να αποτελούν αντικείμενο έρευνας, καθώς δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί.

Ο SARS-CoV-2 είναι αναπνευστικός ιός. Προσβάλλει τον ανθρώπινο οργανισμό χρησιμοποιώντας για την είσοδό του στα κύτταρα το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης-2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2, ACE2) ως υποδοχέα πρόσδεσης της δομικής πρω-

**Υπεύθυνη επικοινωνίας**

Θεώνη Πετροπούλου, theonipetrop@gmail.com

τεΐνης S (spike protein) και τη διαμεμβρανική πρωτεάση της σερίνης 2 (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2). Προκαλεί λοίμωξη του αναπνευστικού ποικίλης βαρύτητας, από ασυμπτωματική νόσο έως βαριά πνευμονία - σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS), αλλά και εκδηλώσεις συνδεόμενες με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (αγγειακή φλεγμονή, υπερπηκτικότητα, ενεργοποίηση καταρράκτη κυτταροκινών). Προσβάλλει άτομα κάθε ηλικίας. Σταθερό χαρακτηριστικό αποτελεί η αύξηση με την ηλικία του κινδύνου για σοβαρή νόσο, επιπλοκές και θάνατο. Τα παιδιά και οι έφηβοι, σε αντίθεση με τους ενήλικους, στην πλειοψηφία τους νοσούν ασυμπτωματικά ή εμφανίζουν ήπια συμπτώματα, παρότι εκτίθενται στον ιό και προσβάλλονται από αυτόν σε αντίστοιχα ποσοστά. Τα συμπτώματα αυτά είναι πυρετός, βήχας, φαρυγγαλγία, έμετοι, διαρροϊκές κενώσεις και μεταβολή στην όσφρηση ή/και στη γεύση. Νοσηλεία απαιτείται σπάνια, κυρίως σε νεογνά, βρέφη και παιδιά με υποκείμενα νοσήματα, καθώς και σε σπάνιες σοβαρές εκδηλώσεις, όπως το πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο (MIS-C).<sup>1-5</sup> Το ποσοστό θανάτων στα παιδιά είναι πολύ χαμηλό συγκριτικά με αυτό στις μεγαλύτερες ηλικίες. Από την αρχή της πανδημίας έως σήμερα το ποσοστό των περιπτώσεων COVID-19 σε παιδιά και εφήβους επί του συνόλου των καταγεγραμμένων περιπτώσεων ανέρχεται στο 22,7% στη χώρα μας (ΕΟΔΥ) και στο 19% στις ΗΠΑ (CDC), ενώ το ποσοστό θανάτων ανέρχεται στο 0,00-0,02%.

Πολλές υποθέσεις έχουν διατυπωθεί, προκειμένου να ερμηνεύσουν την ηπιότερη νόσο COVID-19 στην παιδική ηλικία. Καμία δεν εξηγεί πλήρως την ηλικιακή αυτή διαφορά, η οποία φαίνεται να είναι αποτέλεσμα συνδυασμού παραγόντων. Η έρευνα στην COVID-19 εστιάζει κυρίως σε ενήλικους με σοβαρή νόσο. Οι μελέτες στα παιδιά είναι περιορισμένες, ωστόσο παρατηρείται ερευνητικό ενδιαφέρον για τα αίτια και τους μηχανισμούς που σχετίζονται με την ηπιότερη νόσο σε αυτά. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα, η συγκριτικά με τους ενήλικους ελαφρύτερη νόσος στα παιδιά αποδίδεται σε διαφορές στους αμυντικούς μηχανισμούς της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας σε συνδυασμό με το χαμηλό ποσοστό υποκείμενων νοσημάτων, προφλεγμονωδών καταστάσεων και διαταραχών ενδοθηλίου και ηκτικότητας.<sup>6,7</sup>

Το ανοσοποιητικό σύστημα των παιδιών διαφέρει σημαντικά από αυτό των ενηλίκων και οι διαφορές αυτές σχετίζονται με την ηπιότερη εικόνα της νόσου COVID-19 στην παιδική ηλικία. Ο περιορισμός του SARS-CoV-2 απαιτεί στο αρχικό στάδιο της λοίμωξης αποτελεσματικό σύστημα φυσικής (εγγενούς) ανοσίας, το οποίο αποτελεί την άμυνα πρώτης γραμμής έναντι του ιού. Τα παιδιά διαθέτουν ισχυρότερο σύστημα φυσικής (εγγενούς) ανοσίας, ιδιαίτερα φυσικής ανοσίας των βλεννογόνων, με επακόλουθο αποτελεσματικότερο έλεγχο της λοίμωξης στην πύλη εισόδου του ιού. Οι ιντερφερόνες α και γ παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρώιμη απόκριση της εγγενούς ανοσίας έναντι του SARS-CoV-2. Στον ρινικό βλεννογόνο υγιών παιδιών, σε σύγκριση με τους ενήλικους, παρατηρείται υψηλότερη συγκέντρωση κυττάρων της φυσικής ανοσίας και διαπιστώνονται υψηλότερα επίπεδα κυτταροκινών και χημειοκινών (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-8, IL-17). Στον ρινικό βλεννογόνο παιδιών με COVID-19 συγκριτικά με τους ενήλικους παρατηρείται αμεσότερη και ισχυρότερη ανοσολογική απόκριση, υψηλότερη έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με παραγωγή κυτταροκινών και υψηλότερα επίπεδα κυτταροκινών.<sup>8-10</sup>

Η ενεργοποίηση της συστηματικής φυσικής ανοσίας συμβάλλει επίσης σημαντικά στον πρώιμο περιορισμό του SARS-CoV-2, ιδιαίτερα μέσω της ιντερφερόνης τύπου I και τύπου III, καθώς οι ιντερφερόνες, όπως και οι υπόλοιπες κυτταροκίνες, αποτελούν σημαντικό τμήμα της άμυνας του οργανισμού ενάντια στις ιογενείς λοιμώξεις. Ο ιός αναγνωρίζεται από τα κύτταρα του συστήματος της εγγενούς ανοσίας μέσω των υποδοχέων toll-like, με αποτέλεσμα αρχικά παραγωγή ιντερφερόνης I, ακολούθως παραγωγή κυτταροκινών (IL-1, IL-6, and IL-18), χημειοκινών και αντι-ιικών πρωτεϊνών και στη συνέχεια κινητοποίηση των φυσικών κυτταροκτόνων λεμφοκυττάρων (natural killers, NKs). Στα παιδιά με COVID-19 έχουν παρατηρηθεί υψηλότερα επίπεδα αντι-ιικών κυτταροκινών στο αίμα συγκριτικά με τους ενήλικους, αλλά όχι του TNF και της IL-6, παράγοντες που συνδέονται με σοβαρή νόσο και επιπλοκές. Επίσης, στα παιδιά με COVID-19 έχει διαπιστωθεί ταχύτερη και ισχυρότερη έκφραση γονιδίων που συνδέονται με την παραγωγή ιντερφερονών και υψηλότερο ποσοστό NK κυττάρων.<sup>10-13</sup>

Το σκέλος της επίκτητης ανοσίας χαρακτηρίζεται

από την ειδική ανοσία των βλεννογόνων και τη συστηματική επίκτητη ανοσία των Β και Τ λεμφοκυττάρων. Η παραγωγή και παρουσία ειδικών αντισωμάτων στον βλεννογόνο του αναπνευστικού και πεπτικού συστήματος αποτελεί μηχανισμό άμυνας έναντι ιών. Πρόκειται για σύστημα ειδικής ανοσίας, το οποίο ωριμάζει κατά τον πρώτο χρόνο ζωής. Αποτελέσματα μελετών σε άτομα, τα οποία εκτέθηκαν στον νέο κορωνοϊό ή νόσησαν, επιβεβαιώνουν την παρουσία ειδικών αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 στον βλεννογόνο του ανώτερου αναπνευστικού, χωρίς ωστόσο να καταγράφουν σημαντικές διαφορές στα παιδιά. Στο σάλιο και στο ρινικό έκκριμα νοσοούντων ανιχνεύτηκαν ειδικά αντισώματα IgA και IgG έναντι του SARS-CoV-2, ενώ σε ενήλικους που παρέμειναν οροαρνητικοί μετά από ήπια νόσο COVID-19 ανιχνεύτηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα IgA έναντι του ιού. Στο σάλιο παιδιών που εκτέθηκαν στον SARS-CoV-2 και δεν θετικοποίησαν την PCR έχει ανιχνευθεί ειδική IgA έναντι του SARS-CoV-2.<sup>14,15</sup>

Η συστηματική επίκτητη ανοσία στα παιδιά χαρακτηρίζεται από υψηλότερο ποσοστό λεμφοκυττάρων και υψηλότερο απόλυτο αριθμό Τ και Β λεμφοκυττάρων συγκριτικά με τους ενήλικους, στους οποίους επιπλέον παρατηρείται μείωση της λειτουργίας του θύμου και του αριθμού των παρθένων Τ λεμφοκυττάρων. Ο υψηλότερος αριθμός λεμφοκυττάρων, ιδιαίτερα παρθένων Τ λεμφοκυττάρων, στα παιδιά εξασφαλίζει ισχυρή Τ μεσολαβούμενη απάντηση με πιθανό προστατευτικό ρόλο έναντι του SARS-CoV-2.

Η κινητοποίηση των Β κυττάρων στα παιδιά με COVID-19 είναι άμεση και η παραγωγή ειδικών αντισωμάτων (αρχικά IgM και IgA και ακολούθως IgG) έναντι του SARS-CoV-2 παρατηρείται από την πρώτη εβδομάδα μετά τη μόλυνση. Ωστόσο, η διάρκεια της ανοσολογικής μνήμης, η διάρκεια και η εξουδετερωτική ικανότητα των αντισωμάτων και ο βαθμός προστασίας από επαναλοίμωξη στα παιδιά δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί και βρίσκονται υπό διερεύνηση.<sup>16,17</sup>

Η Τ κυτταρική ανοσοαπόκριση συμβάλλει στην αντιμετώπιση των ιογενών λοιμώξεων, τόσο μέσω άμεσης εξουδετέρωσης όσο και μέσω ανοσολογικής μνήμης. Επιπλέον, είναι σημαντικός ο ρόλος της στον έλεγχο της φλεγμονής. Τα υγιή παιδιά διαθέτουν αυξημένο ποσοστό παρθένων Τ κυττάρων, αυξημένη παραγωγή Τ κυτ-

τάρων από τον θύμο και υψηλότερο αριθμό Τ κυττάρων που αναγνωρίζουν μη δομικές πρωτεΐνες των ιών. Στο περιφερικό αίμα παιδιών με COVID-19 συγκριτικά με τους ενήλικους παρατηρείται υψηλότερος αριθμός λεμφοκυττάρων με υψηλότερο ποσοστό παρθένων Τ κυττάρων, ρυθμιστικών Τ κυττάρων και βοηθητικών Τ κυττάρων του λεμφικού ιστού (Tfh cells).<sup>10,18-20</sup>

Ο κομβικός ρόλος των Τ κυττάρων στην COVID-19 γίνεται αντιληπτός στη βαριά νόσο και στις σοβαρές επιπλοκές. Η λεμφοπενία και ειδικότερα η Τ κυτταροπενία αποτελεί δείκτη βαρύτητας της COVID-19 σε κάθε ηλικία. Οι ενήλικοι με COVID-19 εμφανίζουν χαρακτηριστικά λεμφοπενία και χαμηλό αριθμό παρθένων, ρυθμιστικών και μνημονικών Τ κυττάρων. Επιπλέον, σε ενήλικους με κακή έκβαση παρατηρείται εξασθένιση Τ κυττάρων (exhaustion) σε συνδυασμό με ανεξέλεγκτη διέγερση Τ κυττάρων και απουσία παρθένων Τ κυττάρων.<sup>21,22</sup>

Η αυξανόμενη εκτίμηση του ρόλου του ενδοθηλίου των αγγείων στην παθογένεια της COVID-19 έχει συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση της σοβαρής νόσου. Ο SARS-CoV-2 προσβάλλει τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, προκαλώντας εκδηλώσεις ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (αγγειακή φλεγμονή, υπερπηκτικότητα, ενεργοποίηση καταρράκτη κυτταροκινών). Η δημιουργία μικροθρόμβων ως αποτέλεσμα ενδοθηλιακού τραυματισμού, η ενεργοποίηση των μηχανισμών πήξεως και η αυξημένη αγγειογένεση σχετίζονται με τις θρομβώσεις, οι οποίες αποτελούν σοβαρή επιπλοκή στην οξεία λοίμωξη COVID-19 στους ενήλικους. Σε παιδιά με οξεία λοίμωξη COVID-19 θρόμβωση παρατηρείται σπάνια και συνδέεται με υποκείμενα νοσήματα (κακοήθεια, σοβαρή κληρονομική θρομβοφιλία) ή/και με παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση σε νοσηλεύομενους ασθενείς (κεντρικοί φλεβοκαθετήρες). Επιπλέον, στα παιδιά με COVID-19 σπάνια προϋπάρχει ενδοθηλιακή βλάβη και υπερπηκτικότητα, ενώ συχνά παρατηρείται ουδετεροπενία σε αντίθεση με τους ενήλικους, στους οποίους ο αυξημένος αριθμός ουδετερόφιλων συνδέεται με τη μικροαγγειοπάθεια και τις θρομβώσεις.<sup>23-25</sup>

Παρότι τα παιδιά στη συντριπτική πλειοψηφία δεν εμφανίζουν τις σοβαρές αυτές επιπλοκές της οξείας νόσου, διατρέχουν κίνδυνο για τη σπάνια σοβαρή εκδήλωση του πολυσυστηματικού φλεγμονώδους

συνδρόμου. Το πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children [MIS-C], Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with SARS-CoV-2 [PIMS-TS]) αποτελεί επιπλοκή, η οποία παρατηρείται εβδομάδες έως μήνες μετά την οξεία λοίμωξη σε παιδιά και νεαρούς ενήλικους. Έχει ομοιότητες με τη νόσο Kawasaki και το σύνδρομο τοξικού σοκ και εκδηλώνεται με συμπτώματα από πολλά συστήματα, ενδεικτικά αγγειακής φλεγμονής. Το ανοσολογικό προφίλ της αγγειακής φλεγμονής στο MIS-C διαφέρει από αυτό της αγγειακής φλεγμονής των ενηλίκων, καθώς τα ευρήματα σε παιδιά με MIS-C συνηγορούν υπέρ μεταλοιμώδους επιπλοκής ανοσολογικού τύπου. Ωστόσο, ο μηχανισμός πρόκλησης του MIS-C από τον SARS-CoV-2 παραμένει άγνωστος. Μεταξύ άλλων, ερευνάται και η πιθανότητα γενετικής προδιάθεσης.<sup>26-28</sup>

Έχουν διατυπωθεί και άλλες υποθέσεις σχετικά με πιθανούς προστατευτικούς μηχανισμούς έναντι του SARS-CoV-2 στα παιδιά, για τις οποίες τα επιστημονικά δεδομένα δεν είναι επαρκή ή είναι αντικρουόμενα. Στις υποθέσεις αυτές περιλαμβάνονται το χαμηλό ποσοστό υποδοχέων ACE2 και TMPRSS2, το χαμηλό ιικό φορτίο, η προϋπάρχουσα ανοσία σε άλλους κορωνοϊούς και η εκπαιδευμένη φυσική ανοσία. Έχει αναφερθεί το χαμηλότερο ποσοστό των υποδοχέων ACE2 και TMPRSS2 και η διαφορετική κατανομή τους στα παιδιά ως προστατευτικός παράγοντας έναντι του SARS-CoV-2.<sup>15,29-34</sup> Τα δεδομένα σχετικών μελετών είναι αντικρουόμενα και επιπλέον το σύστημα ACE2-αγγειοτενσίνης επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, με αποτέλεσμα περιορισμό στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Η συσχέτιση του ιικού φορτίου με την ηλικιακή διαφορά στη βαρύτητα της νόσου δεν μπορεί να υποστηριχθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα. Στις περισσότερες αναφορές τα παιδιά έχουν παρόμοιο ιικό φορτίο του αναπνευστικού και βαθμό αποβολής του ιού με τους ενήλικους.<sup>15,35,36</sup>

Ο ρόλος της προϋπάρχουσας ανοσίας σε άλλους κοινούς κορωνοϊούς, οι οποίοι αποτελούν αίτιο αναπνευστικών λοιμώξεων σε όλες τις ηλικίες, δεν είναι ξεκάθαρος. Αυτό ισχύει τόσο για την εξουδετερωτική ικανότητα των αντισωμάτων όσο και για τον ρόλο των ειδικών T κυττάρων στα πλαίσια διασταυρούμενης ανοσίας. Επίσης, δεν έχει αποσαφηνιστεί εάν υπάρχουν

διαφορές μεταξύ παιδιών και ενηλίκων.<sup>15,37-41</sup>

Ο πιθανός προστατευτικός ρόλος της εκπαιδευμένης φυσικής ανοσίας (trained immunity) έναντι του SARS-CoV-2 βρίσκεται υπό διερεύνηση. Η εκπαιδευμένη φυσική ανοσία αντιστοιχεί σε ένα σύνολο επιγενετικών αλλαγών στα κύτταρα του συστήματος της φυσικής ανοσίας μετά από αρχική διέγερσή τους με φλεγμονώδη ερεθίσματα (παθογόνα, εμβόλια), οι οποίες οδηγούν σε μνήμη και ετοιμότητα, με αποτέλεσμα μεταγενέστερη βελτιωμένη αντίδραση σε δευτερογενή ερεθίσματα. Τα εκπαιδευμένα αυτά κύτταρα παρέχουν ενισχυμένη προστασία μέσω ταχύτερης και ισχυρότερης ανοσολογικής απόκρισης σε μελλοντική προσβολή από παθογόνα. Στο πλαίσιο αυτό έχει συζητηθεί ο πιθανός προστατευτικός ρόλος του εμβολίου BCG έναντι της COVID-19. Η υπόθεση βασίζεται στο ότι κάποια ζώα εξασθενημένα εμβόλια προκαλούν μη ειδικές πέραν του στόχου του εμβολίου (off-target) ανοσολογικές μεταβολές, με αποτέλεσμα προστασία και από άλλα παθογόνα. Για τα εμβόλια της φυματίωσης και της ιλαράς υπάρχουν αναφορές σχετικά με την προστασία των εμβολιασμένων ατόμων και από άλλους ιούς. Σε πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρεται μικρότερος αριθμός καταγεγραμμένων θανάτων από τον SARS-CoV-2 σε χώρες με πολύ υψηλά ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης για τη φυματίωση. Πρόκειται για επιδημιολογικά δεδομένα πληθυσμιακών μελετών (ecological studies) χωρίς επιστημονική τεκμηρίωση. Επειδή τα παιδιά εμβολιάζονται με ζώντα εξασθενημένα εμβόλια, έχει διατυπωθεί η υπόθεση πως ο εμβολιασμός αυτός παρέχει πιθανή προστασία από την COVID-19, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν σχετικές μελέτες. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν προκύπτει έως σήμερα επιστημονική τεκμηρίωση για το ότι το εμβόλιο BCG προστατεύει από τη λοίμωξη COVID-19 και για τον λόγο αυτό ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας με πρόσφατη απόφασή του, καθώς και η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών, δεν συνιστούν τον αντιφυματικό εμβολιασμό (BCG) για την πρόληψη της COVID-19. Αναμένονται τα αποτελέσματα σχετικών κλινικών μελετών, οι οποίες βρίσκονται σε εξέλιξη.<sup>42-50</sup>

Συμπερασματικά, τα παιδιά σε αντίθεση με λοιμώξεις του αναπνευστικού από άλλους ιούς - όπως οι RSV, influenza και parainfluenza - στο σύνολό τους εμφανίζουν ηπιότερη νόσο σε λοίμωξη από τον SARS-CoV-2

συγκριτικά με τους ενήλικους. Η ιδιαιτερότητα αυτή της COVID-19 συνδέεται κυρίως με διαφορές στην ανοσία, στην ενδοθηλιακή λειτουργία και στην πηκτικότητα μεταξύ παιδιών και ενηλίκων. Η αύξηση της βαρύτητας της νόσου και των επιπλοκών με την ηλικία είναι πολυπαραγοντική και συνδέεται τόσο με παράγοντες που προστατεύουν τα παιδιά όσο και με παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο στην ενήλικη ζωή. Έτσι, η αποτελεσματικότερη ανοσολογική απόκριση των παιδιών μετά την είσοδο του ιού στο αναπνευστικό

συντελεί στην αποφυγή λοίμωξης ή/και στον επιτυχή έλεγχο της, ενώ η προοδευτική αύξηση με την ηλικία των διαταραχών του ενδοθηλίου και της πηκτικότητας θέτει τους ενήλικους σε αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών και θανάτου. Η περαιτέρω μελέτη των μηχανισμών που προστατεύουν τα παιδιά από τη βαριά νόσο COVID-19 έχει ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον για την πιθανή ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας της νέας αυτής λοίμωξης και τον έλεγχο της πανδημίας COVID-19. ■

### ABSTRACT

#### COVID-19 Pandemic: Why do children are only mildly affected?

Theoni Petropoulou

First Department of Pediatrics, medical School, national and Kapodistrian University of Athens, Aghia Sophia children's Hospital, Athens, Greece

Pediatric Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) is relatively mild when compared to adults and children are reported to have a better prognosis. Although the pathophysiology of COVID-19 is not fully understood, several possible factors and mechanisms have been suggested for the lower severity of infection in children. The most likely mechanisms underlying the marked age gradient are differences in innate and adaptive immunity, together with differences in endothelial and clotting function. Children have a faster and stronger innate immune response to SARS-CoV-2, especially in the nasal mucosa, which rapidly controls the virus. Children generally have healthy vascular system, normal clotting

function and less endothelial damage compared with adults, which makes them less susceptible to thrombotic complications. There is less evidence to support other mechanisms that have been proposed to explain the better outcome following SARS-CoV-2 infection in children, including pre-existing immunity from exposure to common circulating coronaviruses, differences in the distribution and expression of the entry receptors ACE2 and TMPRSS2, trained immunity and difference in viral load. Understanding the mechanisms underlying the age-related difference in the severity of COVID-19 will provide key insights into its pathogenesis and opportunities for prevention and treatment.

**KEY WORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, children, mild disease**

### REFERENCES

1. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* 2020;174(9):882-889.
2. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020;145(6):e20200702.
3. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al.; ISARIC4C Investigators. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020;370:m3249.
4. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al.; Columbia Pediatric COVID-19 Management Group. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease

- 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr* 2020;174(10):e202430.
5. Mustafa NM, A Selim L. Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Virol* 2020;128:104395.
  6. Zimmermann P, Curtis N. Why Does the Severity of COVID-19 Differ With Age?: Understanding the Mechanisms Underlying the Age Gradient in Outcome Following SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2022;41(2):e36-e45.
  7. Sørensen CA, Clemmensen A, Sparrewath C, Tetens MM, Kroghfelt KA. Children Naturally Evading COVID-19—Why Children Differ from Adults. *COVID* 2022;2(3):369-378.
  8. Frøberg J, Diavatopoulos DA. Mucosal immunity to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Curr Opin Infect Dis* 2021;34(3):181-186.
  9. Loske J, Röhmel J, Lukassen S, Stricker S, Magalhães VG, Liebig J, et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Biotechnol* 2022;40(3):319-324.
  10. Yoshida M, Worlock KB, Huang N, Lindeboom RGH, Butler CR, Kumasaka N, et al. Local and systemic responses to SARS-CoV-2 infection in children and adults. *Nature* 2022;602(7896):321-327.
  11. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13(12):875-887.
  12. Park A, Iwasaki A. Type I and Type III Interferons - Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe* 2020;27(6):870-878.
  13. Kim YM, Shin EC. Type I and III interferon responses in SARS-CoV-2 infection. *Exp Mol Med* 2021;53(5):750-760.
  14. Cervia C, Nilsson J, Zurbuchen Y, Valaperti A, Schreiner J, Wolfensberger A, et al. Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147(2):545-557.e9.
  15. Pierce CA, Sy S, Galen B, Goldstein DY, Orner E, Keller MJ, et al. Natural mucosal barriers and COVID-19 in children. *JCI Insight* 2021;6(9):e148694.
  16. Vono M, Huttner A, Lemeille S, Martinez-Murillo P, Meyer B, Baggio S, et al. Robust innate responses to SARS-CoV-2 in children resolve faster than in adults without compromising adaptive immunity. *Cell Rep* 2021;37(1):109773.
  17. Sananez I, Raiden SC, Algieri SC, Uranga M, Grisolia NA, Filippino D, et al. A poor and delayed anti-SARS-CoV2 IgG response is associated to severe COVID-19 in children. *EBioMedicine* 2021;72:103615.
  18. Chou J, Thomas PG, Randolph AG. Immunology of SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Immunol* 2022;23(2):177-185.
  19. Pierce CA, Preston-Hurlburt P, Dai Y, Aschner CB, Cheshenko N, Galen B, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Sci Transl Med* 2020;12(564):eabd5487.
  20. Cohen CA, Li APY, Hachim A, Hui DSC, Kwan MYW, Tsang OTY, et al. SARS-CoV-2 specific T cell responses are lower in children and increase with age and time after infection. *Nat Commun* 2021;12(1):4678.
  21. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):762-768.
  22. Bordallo B, Bellas M, Cortez AF, Vieira M, Pinheiro M. Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis? *Adv Rheumatol* 2020;60(1):50.
  23. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2021;298(2):E70-E80.
  24. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood* 2021;138(2):190-198.
  25. Liu L, She J, Bai Y, Liu W. SARS-CoV-2 Infection: Differences in Hematological Parameters Between Adults and Children. *Int J Gen Med* 2021;14:3035-3047.
  26. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395(10237):1607-1608.
  27. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020;26:100527.
  28. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334-346.
  29. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA* 2020;323:2427-2429.
  30. Saheb Sharif-Askari N, Saheb Sharif-Askari F, Alabed M, Temsah MH, Al Heialy S, Hamid Q, et al. Airways Expression of

- SARS-CoV-2 Receptor, ACE2, and TMPRSS2 Is Lower in Children Than Adults and Increases with Smoking and COPD. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2020;18:1-6.
31. Berni Canani R, Comegna M, Paparo L, Cerneria G, Bruno C, Strisciuglio C, et al. Age-Related Differences in the Expression of Most Relevant Mediators of SARS-CoV-2 Infection in Human Respiratory and Gastrointestinal Tract. *Front Pediatr* 2021;9:697390.
  32. Zhang Z, Guo L, Huang L, Zhang C, Luo R, Zeng L, et al. Distinct Disease Severity Between Children and Older Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Impacts of ACE2 Expression, Distribution, and Lung Progenitor Cells. *Clin Infect Dis* 2021;73(11):e4154-e4165.
  33. Tao Y, Yang R, Wen C, Fan J, Ma J, He Q, et al. Preliminary analyses of scRNA sequencing and immunohistochemistry of children's lung tissues indicate the expression of SARS-CoV-2 entry-related genes may not be the key reason for the milder syndromes of COVID-19 in children. *Clin Transl Med* 2021;11(5):e300.
  34. Loske J, Röhm J, Lukassen S, Stricker S, Magalhães VG, Liebig J, et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Biotechnol* 2022;40(3):319-324.
  35. Chen PZ, Bobrovitz N, Premji ZA, Koopmans M, Fisman DN, Gu FX. SARS-CoV-2 shedding dynamics across the respiratory tract, sex, and disease severity for adult and pediatric COVID-19. *Elife* 2021;10:e70458.
  36. Baggio S, L'Huillier AG, Yerly S, Bellon M, Wagner N, Rohr M, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Viral Load in the Upper Respiratory Tract of Children and Adults With Early Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2021;73(1):148-150.
  37. Sette A, Crotty S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. *Nat Rev Immunol* 2020;20:457-458.
  38. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 2020;584(7821):457-462.
  39. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 2020;181(7):1489-1501. e15.
  40. Anderson EM, Goodwin EC, Verma A, Arevalo CP, Bolton MJ, Weirick ME, et al. Seasonal human coronavirus antibodies are boosted upon SARS-CoV-2 infection but not associated with protection. *Cell* 2021;184(7):1858-1864. e10.
  41. Ng KW, Faulkner N, Cornish GH, Rosa A, Harvey R, Hussain S, et al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science* 2020;370(6522):1339-1343.
  42. Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R, Netea MG. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(12):1473-1478.
  43. Higgins JP, Soares-Weiser K, López-López JA, Kakourou A, Chaplin K, Christensen H, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ* 2016;355:i5170.
  44. Moorlag SJCFM, van Deuren RC, van Werkhoven CH, Jaeger M, Debisarun P, Taks E, et al. Safety and COVID-19 Symptoms in Individuals Recently Vaccinated with BCG: a Retrospective Cohort Study. *Cell Rep Med* 2020;1(5):100073.
  45. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsilika M, Moorlag S, Antonakos N, Kotsaki A, Domínguez-Andrés J, et al. Activate: Randomized Clinical Trial of BCG Vaccination against Infection in the Elderly. *Cell* 2020;183(2):315-323. e9.
  46. Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Domínguez-Andrés J, Curtis N, van Crevel R, van de Veerdonk FL, et al. Trained Immunity: a Tool for Reducing Susceptibility to and the Severity of SARS-CoV-2 Infection. *Cell* 2020;181(5):969-977.
  47. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otafu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *medRxiv* 2020.03.24.20042937
  48. Shet A, Ray D, Malavige N, Santosham M, Bar-Zeev N. Differential COVID-19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries. *medRxiv* 2020.04.01.20049478.
  49. Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(30):17720-17726.
  50. Pittet LF, Messina NL, Gardiner K, Orsini F, Abruzzo V, Banister S, et al.; BRACE trial Consortium Group. BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19 in health-care workers: Protocol for a randomised controlled trial (BRACE trial). *BMJ Open* 2021;11(10):e052101.

# Κατάποση ξένων σωμάτων και καυστικών ουσιών στα παιδιά

**Δρ. Μαρία Ρογαλίδου**

Παιδίατρος - Παιδογαστρεντερολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ,

Μονάδα Γαστρεντερολογίας & Ηπατολογίας

Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών Νοσοκομείο Παίδων "Αγία Σοφία"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κατάποση ξένων σωμάτων και καυστικών ουσιών αποτελεί ένα συχνό πρόβλημα στην παιδική ηλικία, ιδιαίτερα στην ηλικιακή ομάδα 1-5 χρόνων. Η κατάποση τόσο των ξένων σωμάτων όσο και των καυστικών ουσιών μπορεί να συνοδεύεται από άμεσες, δυνητικά απειλητικές για τη ζωή αλλά και απώτερες επιπλοκές. Ο βαθμός επικινδυνότητας εξαρτάται: α) στα ξένα σώματα από το είδος, το μέγεθος, το σχήμα και το σημείο ενσφηνώσεώς τους, με πιο επικίνδυνα τις μπαταρίες, τους μαγνήτες υψηλής ισχύος, τα αιχμηρά αντικείμενα, τα υπεραπορροφητικά αντικείμενα ή αντικείμενα που περιέχουν τοξικές ουσίες και ειδικά όταν ενσφηνώνονται στον οισοφάγο. β) στις καυστικές ουσίες το είδος (αλκάλια ή οξέα), την ισχυρότητα πρόκλησης βλάβης (ακραίες τιμές pH), την ποσότητα λήψης και την τοξικότητα της ουσίας. Η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση εξα-

τομικεύεται, ο κάθε ασθενής αποτελεί ξεχωριστή περίπτωση και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ανάλογα με την κλινική εικόνα και το είδος της καταπινομένης ουσίας-σώματος και το σημείο ενσφηνώσεώς του, τόσο για την αποφυγή των άμεσων αλλά και των απώτερων επιπλοκών. Η συμβολή του ενδοσκοπικού ελέγχου είναι καθοριστικής σημασίας τόσο για την εκτίμηση των βλαβών όσο και τη θεραπευτική αφαίρεση των ξένων σωμάτων, ενώ πολύ σημαντικό για την καλύτερη έκβαση στις περισσότερες περιπτώσεις είναι και η δυνατότητα άμεσης ενδοσκοπικής παρέμβασης. Θα πρέπει να υπάρχει υψηλή κλινική υποψία για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση, ώστε να αποφευχθούν απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, αλλά και όσο είναι δυνατόν μακροχρόνιες επιπλοκές που θα επηρεάσουν την ποιότητα ζωής του παιδιού.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Κατάποση ξένων σωμάτων, κατάποση καυστικών ουσιών, παιδιά, πεπτικός σωλήνας, ενδοσκόπηση**

## Εισαγωγή

Η πλειονότητα της κατάποσης ξένων σωμάτων στα παιδιά συμβαίνει στα παιδιά ηλικίας μεταξύ 6 μηνών και 3 χρόνων<sup>1-3</sup>. Στις περισσότερες περιπτώσεις η κατάποση του ξένου σώματος αναφέρεται από το περιβάλλον του παιδιού ως μαρτυρία ή υποψία του συμβά-

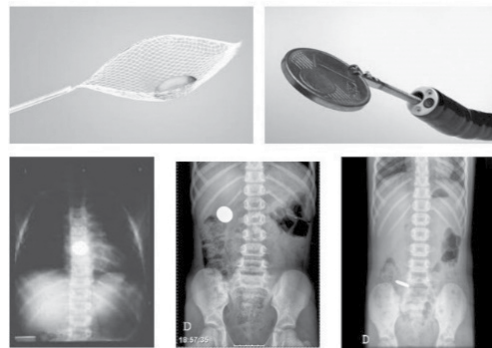
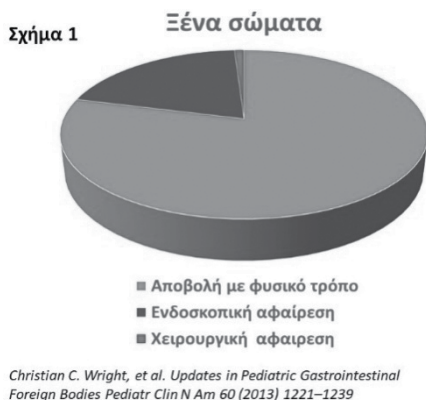
ντος. Η κλινική διαχείριση του περιστατικού εστιάζεται στην επιβεβαίωση και αντιμετώπιση των περιπτώσεων που έχουν κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών, γεγονός που εξαρτάται από την εντόπιση και το είδος του ξένου σώματος.

Η κατάποση καυστικών ουσιών απασχολεί συχνά τα

## Υπεύθυνη επικοινωνίας

Δρ. Μαρία Ρογαλίδου, e-mail: rogalidoum@yahoo.com, Τηλέφωνο: 6944773233





**Εικόνα 1 : Κέρματα**

τήματα επειγόντων περιστατικών, συμβαίνει συχνότερα σε παιδιά ηλικίας 1 έως και 3 ετών και μπορεί να προκαλέσει σοβαρή οξεία βλάβη αλλά και απώτερες επιπλοκές, όπως η ανάπτυξη στενώσεων στον οισοφάγο<sup>4,5</sup>.

## **A. Κατάποση ξένων σωμάτων**

### *Επιδημιολογία*

Πάνω από 100.000 περιστατικά κατάποσης ξένων σωμάτων αναφέρονται κάθε χρόνο στις ΗΠΑ και > 75% συμβαίνουν στην παιδική ηλικία<sup>1,6,7</sup>. Η πλειονότητα της κατάποσης ξένων σωμάτων στα παιδιά συμβαίνει στα παιδιά ηλικίας μεταξύ 6 μηνών και 3 χρόνων<sup>1-3</sup>. Κατάποση πολλαπλών σωμάτων και επανειλημμένα επεισόδια κατάποσης είναι ασύνηθες και συναντάται κυρίως σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές και συμπεριφορικές διαταραχές<sup>8,9</sup>. Παρόλο που η θνησιμότητα από την κατάποση ξένων σωμάτων είναι εξαιρετικά μικρή, θάνατοι έχουν αναφερθεί<sup>2,10</sup>. Συνήθη ξένα σώματα που καταπίνονται από παιδιά είναι: κέρματα, επίπεδες μπαταρίες (button batteries), παιχνίδια, μέρη παιχνιδιών, μαγνήτες, παραμάνες, βίδες, κοσμήματα, κόκκαλα, τροφή<sup>2,7,11</sup>.

Συχνά ξένα σώματα που καταπίνονται από παιδιά:

Τα **κέρματα** (Εικόνα 1) είναι αναμφισβήτητα το πιο συχνά καταπινόμενο από παιδιά ξένο σώμα<sup>1,12</sup>.

**Επίπεδες μπαταρίες:** Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια αύξηση της κατάποσης επίπεδων μπαταριών (εικόνα 2), ως αποτέλεσμα της ευρείας χρήσης τους στις συσκευές του σπιτιού και σε άλλες συσκευές. Σοβαρές επιπλοκές (έγκαιμα οισοφάγου, διάτρηση, ή και ανά-

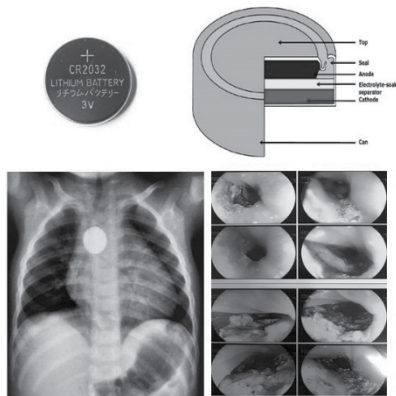
πτυξη συριγγίου) ή και θάνατος συμβαίνουν στο 3% των περιπτώσεων κατάποσης μπαταρίας<sup>2,3,13</sup>. Αν και οι μπαταρίες σε σχήμα δίσκου χρησιμοποιούνται για σχεδόν 30 χρόνια, η αρχική κλινική εμπειρία με την κατάποση αυτών των μπαταριών ήταν αρκετά καλοήθης. Αν και τότε υπήρχε ανησυχία ότι η διάβρωση της ίδιας της μπαταρίας μπορεί να οδηγήσει σε καυστικό τραυματισμό δεδομένα που συγκεντρώθηκαν και δημοσιεύθηκαν από το National Capital Poison Centre το 1992 για >2300 ασθενείς έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια 7 ετών δεν βρέθηκε κανένας θάνατος και μόνο στο 0,1% προκλήθηκε σοβαρή επιπλοκή με 2 στενώσεις οισοφάγου<sup>14</sup>.

Κατά τη διάρκεια των επόμενων 18 ετών, ωστόσο, αυτή η κλινική εμπειρία άλλαξε δραματικά με μία νέα μελέτη παρακολούθησης από το ίδιο κέντρο. Σε αυτή τη μελέτη με >8600 περιστατικά υπήρξαν σημαντικές επιπλοκές σε 73 ασθενείς (0,8%), με θάνατο σε 13 ασθενείς (0,15%)<sup>15</sup>.

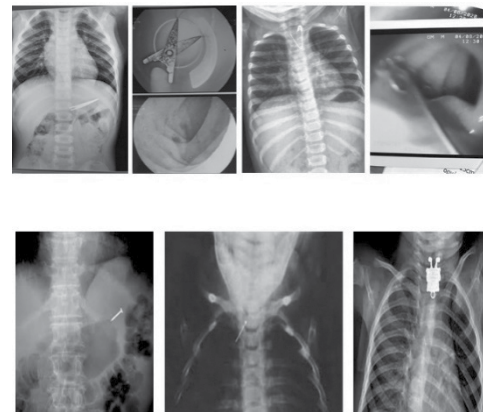
Η αιτία πίσω από αυτή τη δραματική αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας φαίνεται να συνδέεται με δύο συγκεκριμένες αλλαγές στην αγορά κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου: η αυξημένη διάμετρος και η αλλαγή σε κυψέλες λιθίου που προκαλούν αυξημένη πιθανότητα ενσφίχνωσης στον οισοφάγο και αυξημένη πίεση αντίστοιχα.

Οι μπαταρίες λιθίου >20mm ευθύνονται για το 94% των θανάτων από κατάποση μπαταρίας. Η βλάβη των ιστών οφείλεται στη δημιουργία ριζών υδροξειδίου και συνεπώς την καυστική βλάβη του βλεννογόνου από υψηλό pH και όχι από ηλεκτροθερμικό τραυματισμό.

Σε πειράματα σε ζώα διαπιστώθηκε αύξηση του pH



Εικόνα 2 : Μπαταρίες



Εικόνα 3: Αιχμηρά ξένα σώματα

από 7 έως 13 στον αρνητικό πόλο σε 30' και νέκρωση του βλεννογόνου σε 15 λεπτά<sup>16</sup>.

Αυτά τα ευρήματα είναι συμβατά με αναφορές στένωσης του οισοφάγου 2 ώρες μετά την κατάποση σε ασθενείς και μας δείχνουν τη σημαντικότητα της άμεσης παρέμβασης σε αυτά τα παιδιά ενδοσκοπικά.

Δυστυχώς, η βλάβη των ιστών μπορεί να συνεχίζεται για μέρες ή και εβδομάδες μετά την αφαίρεση της μπαταρίας.

**Αιχμηρά αντικείμενα** (Εικόνα 3): αποτελούν το 10-15% των καταπινομένων ξένων σωμάτων από παιδιά<sup>7</sup>. Τα πιο συχνά αιχμηρά αντικείμενα είναι οι παραμάνες, βελόνες, συνδετήρες, καρφίτσες, ψαροκόκαλα. Τα αιχμηρά αντικείμενα ενέχουν υψηλό κίνδυνο διάτρησης ~15-35%<sup>1,17</sup>. Αν ενσφηνωθούν στον υποφάρυγγα μπορούν να προκαλέσουν οπισθοφαρυγγικό απόστημα<sup>18</sup>. Οι οδοντογλυφίδες επίσης και τα κόκαλα συχνά προκαλούν διάτρηση<sup>7,19</sup>. Εικόνα 2: Διάφορα αιχμηρά αντικείμενα

Η **ενσφήνωση τροφής** (Εικόνα 4) είναι το πιο συχνό ξένο σώμα στον οισοφάγο στους ενήλικες αλλά όχι στα παιδιά. Παιδιά με ενσφήνωση βλωμού συνήθως έχουν υποβόσκουσα παθολογία στον οισοφάγο όπως: ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, στενώσεις, αχαλασία, διάφραγμα ή δακτύλιος, ή διαταραχές στην κινητικότητα του οισοφάγου<sup>7,20,21</sup>. Για το λόγο αυτό, κατά την ενδοσκόπηση αυτών των ασθενών για την αφαίρεση του βλωμού, προτείνεται και η λήψη βιοψιών<sup>7</sup>.

**Μαγνήτες** (Εικόνα 5): Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια αυξημένη χρήση μαγνητών σε παιχνίδια

που αποτελούνται από μικρές εκατοντάδες μπάλες, κυλίνδρους ή κύβους, σε "stress relievers" και σε οικιακά σκεύη, με αποτέλεσμα να υπάρχουν σοβαρές επιπτώσεις από την κατάποση τους<sup>22,23</sup>. Οι μαγνήτες αυτοί είναι υψηλής ισχύος που αποτελούνται από νεοδύμιο (neodymium) και έχουν 5 φορές μεγαλύτερη ελκτική δύναμη. Ο κίνδυνος προκύπτει καθώς μπορεί να παγιδευτεί βλεννογόνος μεταξύ των μαγνητών ή μεταξύ του μαγνήτη και άλλου μεταλλικού σώματος και να προκληθεί διάτρηση και συρίγγιο.

**Αντικείμενα /παιχνίδια** αποτελούμενα από πολλά μέρη: χρειάζονται ειδική προσοχή γιατί μπορεί να περιλαμβάνουν ακτινοσκιερά ή μη μέρη ή και μπαταρίες με τους γνωστούς κινδύνους, όπως για παράδειγμα το παιχνίδι fidgetspinner<sup>24</sup>

**Μακριά αντικείμενα:** όπως οδοντόβουρτσες, μπαταρίες, κουτάλια καταπίνονται συχνότερα από μεγαλύτερα παιδιά, εφήβους και ενήλικες. Ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών εξαρτάται από το μήκος ή τα άλλα χαρακτηριστικά του αντικειμένου, αλλά και από την ηλικία του παιδιού.

**Υπεραπορροφητικά αντικείμενα** (Εικόνα 6): κατάποση παιχνιδιών και οικιακών ειδών που έχουν κατασκευασθεί από υπεραπορροφητικά πολυμερή συνοδεύεται από υψηλό κίνδυνο εντερικής απόφραξης<sup>25</sup>.

**Αντικείμενα που έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε μόλυβδο:** κατάποση αντικειμένων, όπως βαρίδια μολύβδου που χρησιμοποιούνται στο ψάρεμα, βαρίδια κουρτινών, παιχνίδια, μέταλλα κ.ά., μπορεί να προκαλέσει οξεία δηλητηρίαση από μόλυβδο, ενώ έχουν περιγραφεί και θάνατοι<sup>26</sup>.

## Πίνακας 1. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΑΜΕΣΗ ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΤΟΥ ΞΕΝΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Όταν ο ασθενής εμφανίζει σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας

Όταν ο ασθενής εμφανίζει σημεία σχεδόν πλήρους απόφραξης οισοφάγου π.χ. σιελόρροια

Το ξένο σώμα είναι αιχμηρό, μακρύ > 5 εκ, ή φαρδύ > 2,5 εκ ή υπεραπορροφητικό πολυμερές και βρίσκονται στον οισοφάγο ή το στομάχι ή το εγγύς δωδεκαδάκτυλο

**Όταν το ξένο σώμα είναι υψηλής ισχύος μαγνήτης ή πολλοί μαγνήτες**

Αν το ξένο σώμα είναι μπαταρία και βρίσκεται στον οισοφάγο και ενίοτε στο στομάχι

Όταν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα που δείχνουν φλεγμονή ή εντερική απόφραξη

Ξένα σώματα που βρίσκονται στον οισοφάγο για > 24 ώρες

Κέρματα : Όταν ο ασθενής είναι συμπτωματικός αφαίρεση άμεσα από οισοφάγο ή στομάχι

Ενσφήνωση βλωμού: αν υπάρχουν συμπτώματα άμεσα, ή εντός 24ωρου

Αντικείμενα που περιέχουν μόλυβδο

### Κλινικές εκδηλώσεις -συμπτωματολογία

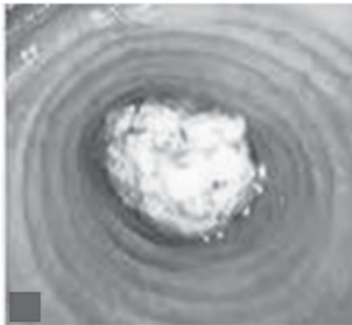
Πολλές φορές τα παιδιά είναι ασυμπτωματικά και η διερεύνηση διενεργείται λόγω θετικού ή ύποπτου ιστορικού για κατάποση ξένου σώματος. Σε μία μελέτη με 325 παιδιατρικούς ασθενείς φάνηκε ότι μόνο το 50% των ασθενών που είχαν ξένο σώμα στον οισοφάγο ανέφεραν συμπτώματα κατά την ώρα της κατάποσης, όπως οπισθοστερνικό άλγος, δυσφαγία, κυάνωση και σε πολλά από αυτά τα παιδιά τα συμπτώματα ήταν παροδικά<sup>18</sup>. Όταν υπάρχουν συμπτώματα, η κλινική εικόνα ποικίλει και εξαρτάται από το είδος του ξένου σώματος και το μέρος που βρίσκεται.

Όταν το ξένο σώμα βρίσκεται στον οισοφάγο, μπορεί να υπάρχει άρνηση λήψης τροφής, δυσφαγία, σιελόρροια, θωρακαλγία, ανησυχία ή συμπτώματα από το αναπνευστικό, όπως συρρίτωση αναπνοή, σιγμό, πυρετός. Αν το ξένο σώμα είναι αιχμηρό, μπορεί να υπάρχει συμπτωματολογία λόγω διάτρησης οισοφάγου, όπως υποδόριο εμφύσημα ή και πνευμομεσοθωράκιο<sup>2, 12</sup>. Σε περιπτώσεις που το ξένο σώμα βρίσκεται

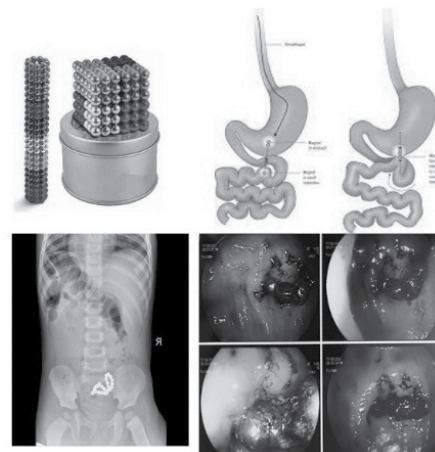
αρκετό καιρό στον οισοφάγο μπορεί να υπάρχει απώλεια βάρους ή και υποτροπιάζουσες πνευμονίες από εισρόφηση ή και ανάπτυξη τραχειοοισοφαγικού συριγγίου. Διάβρωση της αορτής και απειλητική για τη ζωή αιμορραγία μετά από κατάποση ξένου σώματος έχουν επίσης περιγραφεί<sup>20</sup>.

Όταν το ξένο σώμα βρίσκεται στο στομάχι, συνήθως δεν αναφέρονται συμπτώματα, εκτός και αν το ξένο σώμα είναι μεγάλου μεγέθους και ικανό να προκαλέσει απόφραξη, με αποτέλεσμα να υπάρχουν έμετοι ή και άρνηση λήψης τροφής<sup>27</sup>. Σε πλήρη απόφραξη στομάχου υπάρχουν τροφώδεις, μη χολώδεις έμετοι και διάταση στομάχου. Ανάλογα με το είδος το ξένου σώματος (π.χ. αιχμηρό, μπαταρία, μαγνήτες), κρίνεται σκόπιμη η αφαίρεσή του και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, προκειμένου να αποφευχθούν οι περαιτέρω επιπλοκές.

Ξένα σώματα που έχουν περάσει τον πυλωρό και έχουν προχωρήσει στο έντερο συνήθως δεν προκαλούν συμπτώματα και αποβάλλονται κατά την αφόδευση. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορούν να εγκλωβιστούν



**Εικόνα 4: Ενσφήνωση τροφής**



**Εικόνα 5: Μαγνήτες υψηλής ισχύος**

στον κατώτερο πεπτικό σωλήνα και να προκαλέσουν καθυστερημένες επιπλοκές. Έχουν περιγραφτεί περιπτώσεις με εγκλωβισμό κέρματος στο τυφλό με συμπτωματολογία συμβατή με σκωληκοειδίτιδα, πυογόνο απόστημα ήπατος μετά από μετακίνηση αιχμηρού αντικειμένου από τον πεπτικό σωλήνα, σκωληκοειδίτιδα χρόνια μετά από ενσφήνωση μεγάλου μήκους αντικειμένου, καθώς και διάτρηση ειλεού μετά από κατάποση πέτρας.

### Αξιολόγηση

Το λεπτομέρες ιστορικό και η σχολαστική αντικειμενική εξέταση είναι καθοριστικής σημασίας για την υποψία ύπαρξης ξένου σώματος και την ανάλογη διερεύνηση. Πολύ σημαντική είναι και η αυξημένη κλινική υποψία, όταν υπάρχει η ανάλογη συμπτωματολογία ακόμα και με αρνητικό ιστορικό στις ηλικιακές ομάδες υψηλού κινδύνου (βρέφη έως και 3 -5 χρόνων) και θα πρέπει να μπαίνει στη διαφορική διάγνωση.

Εφόσον τεθεί η κλινική υποψία, θα πρέπει να ακολουθήσει ο ακτινολογικός έλεγχος για την επιβεβαίωση και την ανάδειξη της θέσης αλλά και του είδους του ξένου σώματος. Σε μια μελέτη με κατάποση ξένων σωμάτων σε παιδιά φάνηκε ότι το 64% αυτών ήταν ακτινοσκοπικά αντικείμενα<sup>18</sup>. Πολλά παιχνίδια κατασκευασμένα από ξύλο, πλαστικό ή λεπτά μεταλλικά αντικείμενα δεν εντοπίζονται σε απλές ακτινογραφίες, ωστόσο ακτινολογικός έλεγχος προτείνεται όταν υπάρχει θετικό ιστορικό για κατάποση και μη ακτινοσκοπιών σωμάτων, καθώς πολύ συχνά μπορούν να συνυπάρχουν με ακτι-

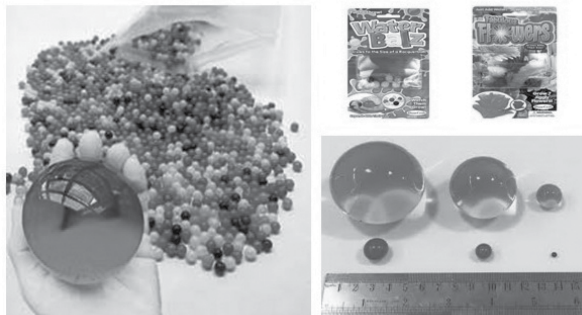
νοσκοπικά ξένα σώματα, αλλά και για να αναδειχθούν τυχόν επιπλοκές, όπως απόφραξη, διάτρηση κ.λπ. Η συμβατική προσθοπίθια και πλάγια ακτινογραφία τραχήλου, θώρακος, κοιλίας μπορούν να θέσουν τη διάγνωση και να δώσουν πληροφορίες για το είδος και τη θέση που βρίσκεται το ξένο σώμα<sup>2,15</sup>. Ο ανιχνευτής μετάλλων μπορεί να φανεί χρήσιμος να αποκαλύψει υλικά που είναι μέταλλα αλλά δεν είναι ακτινοσκοπικά π.χ. αλουμίνιο, αλλά είναι περιορισμένης διαγνωστικής αξίας, καθώς δεν ανιχνεύει αρκετά μεταλλικά σώματα<sup>28</sup> και δεν μπορεί να διευκρινίσει και το είδος του μεταλλικού σώματος π.χ. μπαταρία/κέρμα, καθώς και την ακριβή τοποθεσία που βρίσκεται.

Όταν αναδειχθεί στην ακτινογραφία η ύπαρξη ξένου σώματος, θα πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα:

Αρχικά θα πρέπει να καθοριστεί η θέση του ξένου σώματος -οισοφάγος, στομάχι, έντερο- γιατί, ανάλογα με τη θέση εντόπισης, θα γίνει και η ανάλογη διαχείριση.

Στα σώματα που φαίνονται στον οισοφάγο θα πρέπει να γίνει διαχωρισμός αν βρίσκονται στην τραχεία ή τον οισοφάγο. Συνήθως, επίπεδα ξένα σώματα που βρίσκονται στην τραχεία τείνουν να λαμβάνουν οβελιαία θέση και φαίνονται καλύτερα στην πλάγια ακτινογραφία, ενώ σώματα που βρίσκονται στον οισοφάγο προσανατολίζονται συνήθως στεφανιαία και φαίνονται με κυκλικό σχήμα στην προσθοπίθια ακτινογραφία<sup>29</sup>.

Εξίσου σημαντικός είναι ο διαχωρισμός κέρματος ή μπαταρίας για τα κυκλικού σχήματος ξένα σώματα στον οισοφάγο, καθώς οι μπαταρίες απαιτούν άμεση αφαίρεση, ενώ τα κέρματα ίσως όχι. Στις μπαταρίες



**Εικόνα 6 : Υπεραπορροφητικά αντικείμενα**

είναι χαρακτηριστικό το σημείο της διπλής άλω ή της κλίμακας, όπως φαίνεται στην εικόνα 7.

Σε περίπτωση που οι απλές ακτινογραφίες δεν μπορούν να αναδείξουν το ξένο σώμα πιθανά να χρειαστούν, ανάλογα και με την κλινική εικόνα του ασθενούς, περαιτέρω διερεύνηση με αξονική ή μαγνητική τομογραφία (μη ακτινοσκιερά), ειδικά αν ο ασθενής είναι συμπτωματικός ή αν το ξένο σώμα έχει κάποια επικίνδυνα χαρακτηριστικά, όπως αιχμηρό, μακρύ >5 εκ. ή φαρδύ, διαμέτρου > 2εκ.

Αν ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός, το περιβάλλον είναι αξιόπιστο και σίγουρο για το ξένο σώμα που έχει καταποθεί και αυτό έχει καλοήγη χαρακτηριστικά, πιθανά να μη χρειαστεί περαιτέρω απεικονιστικός έλεγχος. Χρήση του υπερηχογραφήματος για την ανάδειξη ξένου σώματος στον οισοφάγο ή το στομάχι προϋποθέτει ανάλογη ειδική εμπειρία από το χειριστή<sup>30</sup>.

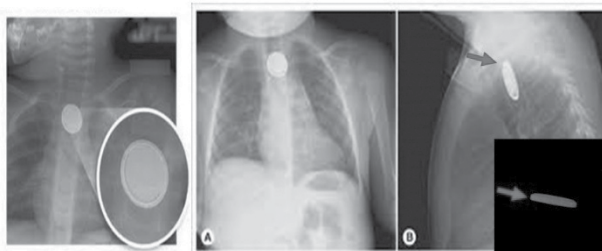
Διάβαση ανωτέρου πεπτικού με υδατοδιαλυτό σκιαγραφικό έχει χρησιμοποιηθεί για την ανάδειξη κυρίως μη ακτινοσκιερών ξένων σωμάτων, ενώ διάβαση με βάριο θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς ενδεχομένως να δυσκολέψει την ανεύρεση του ξένου σώματος στην τυχόν επικείμενη γαστροσκόπηση.

#### Διαχείριση ασθενών με κατάποση ξένου σώματος

Η διαχείριση των ασθενών ποικίλει ανάλογα με την κλινική εικόνα, την ηλικία, τη θέση που βρίσκεται το ξένο σώμα και τις ιδιότητες του, το μέγεθος, το μήκος, αν είναι αιχμηρό ή όχι, ενώ υπάρχουν ειδικές οδηγίες για το χρόνο αφαίρεσης τους ανάλογα με τα είδη ξένων σωμάτων.

#### Α. Σημείο «διπλής άλω»

#### Β. Σημείο «κλίμακας»



**Εικόνα 7 : Διάκριση Μπαταρίας-Κέρματος**

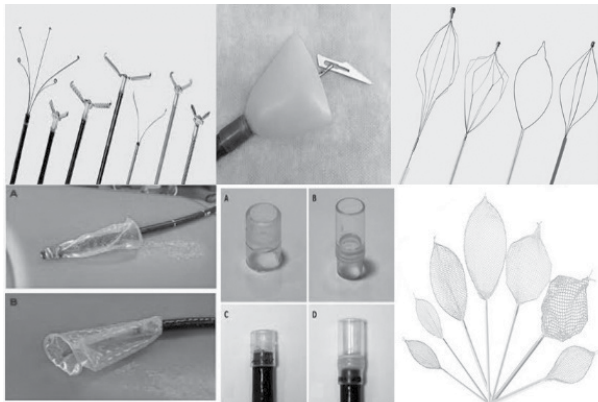
#### Κέρματα

Ένα μικρό ποσοστό των καταποθέντων κερμάτων ανευρίσκεται στον οισοφάγο, ενώ περίπου τα 2/3 αυτών βρίσκονται στο στομάχι κατά την αρχική ακτινογραφία. Όταν βρίσκονται στον οισοφάγο, θα πρέπει να απομακρύνονται άμεσα, εάν ο ασθενής είναι συμπτωματικός ή εντός 24ώρου αν είναι ασυμπτωματικός. Συνήθως, στο 20-30% των περιπτώσεων το κέρμα θα προωθηθεί στο στομάχι κατά την παρακολούθησή τους, αυτό συμβαίνει συχνότερα στα μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά και όταν εντοπίζεται στο κάτω τριτημόριο του οισοφάγου<sup>31</sup>.

Όταν τα κέρματα ανευρίσκονται στο στομάχι, η αντιμετώπιση μπορεί να είναι και συντηρητική, καθώς έχουν ομαλά όρια, δεν είναι από τοξικό μέταλλο και στην πλειονότητα τους θα αποβληθούν με φυσικό τρόπο χωρίς επιπλοκές σε 1-2 εβδομάδες. Σπάνια παρατηρείται παραμονή τους στο στομάχι ή το τυφλό. Όταν ο ασθενής δεν έχει συμπτώματα συνιστάται παρακολούθηση και αν δεν αποβληθεί στα κόπρανα, να γίνει νέα ακτινογραφία σε 1-2 εβδομάδες έως ότου διαπισωθεί η αποβολή του κέρματος. Αν το κέρμα παραμένει στο στομάχι  $\geq 4$  εβδομάδες, συνιστάται η αφαίρεσή του<sup>1,7,15</sup>. Αν ο ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα, όπως εμέτους, πυρετό, κοιλιακό άλγος, επανεκτιμάται η κατάσταση και η θέση του νομίσματος και γίνεται ενδοσκοπική αφαίρεση του.

#### Μπαταρίες

Η ανεύρεσή τους στον οισοφάγο αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση που θα πρέπει να αντιμετωπι-



**Εικόνα 8:** Ενδοσκοπικές λαβίδες σύλληψης ξένων σωμάτων

στεί άμεσα. Η νέκρωση του οισοφάγου μπορεί να προκληθεί από την υγροποίηση της μπαταρίας μέσω του ηλεκτρικού ρεύματος, με αποτέλεσμα της δημιουργίας έλκους μέσα σε μερικές ώρες και διάτρηση του οισοφάγου έως και 8 ώρες μετά την κατάποση<sup>24</sup>. Για το λόγο αυτό, αν η μπαταρία βρίσκεται στον οισοφάγο, προτείνεται η άμεση αφαίρεσή της σε λιγότερο από 2 ώρες. Σε περίπτωση μη άμεσης πρόσβασης σε ενδοσκοπική αίθουσα, λαμβάνοντας υπόψη την προστατευτική δράση του μελιού, συνιστάται σε παιδιά άνω του έτους που δεν έχουν αλλεργία στο μέλι η χορήγησης μίας δόσης 5-10 ml μελιού το συντομότερο δυνατόν από την κατάποση της μπαταρίας από τους γονείς (ειδικά σε περίπτωση που το παιδί μεταφέρεται από επαρχία) και στη συνέχεια μια εφάπαξ δόση σουκραλφάτης 500mg. Η σύσταση αυτή προκύπτει από μελέτες σε ζώα, καθώς έχει φανεί ότι το μέλι έχει προστατευτική δράση στην εμφάνιση της εγκαυματικής βλάβης<sup>32</sup>. Ο ασθενής με ενσφήνωση μπαταρίας στον οισοφάγο χρήζει εισαγωγής στο νοσοκομείο, άμεσης ενδοσκοπικής αφαίρεσης και ειδικού απεικονιστικού ελέγχου, όταν κρίνεται απαραίτητο για τη διαπίστωση-ανεύρεση πιθανών επιπλοκών, όπως διάτρηση οισοφάγου, ανάπτυξη τραχειοοισοφαγικού συριγγίου, διάβρωση αορτής<sup>15</sup>. Σε περιπτώσεις σοβαρού εγκαύματος οισοφάγου θα χρειαστεί επανεκτίμηση για την ανάδειξη στενώσεων του οισοφάγου σε δεύτερο χρόνο. Η συνήθης πρακτική είναι να γίνεται διάβαση με βάριο σε 4-6 εβδομάδες μετά την κατάποση της μπαταρίας.

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο αντιμετώπισης της κατάποσης μπαταρίας στα παιδιά από τις πρόσφατες

οδηγίες ESPGHAN<sup>33</sup>, όταν η μπαταρία είναι μετά τον οισοφάγο, η διάκριση γίνεται ανάλογα με το διάστημα που έχει περάσει από την κατάποση της μπαταρίας.

Εάν είναι <12 ώρες και το παιδί είναι συμπτωματικό ή έχει καταπιεί και μαγνήτη, προτείνεται άμεση ενδοσκόπηση εντός 2 ωρών. Εάν μάλιστα έχει διέλθει του στόμαχου, προτείνεται και η συμμετοχή Παιδοχειρουργού. Εάν το παιδί είναι ασυμπτωματικό, συστήνεται η επανάληψη ακτινογραφίας σε 7-14 μέρες ή νωρίτερα επί συμπτωμάτων. Γενικότερα, η πρακτική εξατομικεύεται ανά περιστατικό και ανά κέντρο. Στην Ελλάδα η συνήθης πρακτική είναι να είμαστε πιο επιφυλακτικοί και να παρεμβαίνουμε το συντομότερο δυνατόν με γνώμονα πάντα την ασφάλεια του παιδιού.

Εάν έχουν περάσει  $\geq 12$  ώρες από το επεισόδιο, προτείνεται η ενδοσκόπηση όχι μόνο για να αφαιρεθεί η μπαταρία, αλλά και για να εκτιμηθεί πιθανή βλάβη στο βλεννογόνο του οισοφάγου. Και πάλι εδώ επί υποψίας διατοιχωματικής βλάβης του οισοφάγου προτείνεται αξονική αγγειογραφία για να αποκλειστεί αγγειακή βλάβη.

Εάν η μπαταρία βρεθεί στο στομάχι, αφαιρείται. Αν έχει προχωρήσει στο έντερο και το παιδί παρουσιάζει συμπτώματα, συνιστάται Παιδοχειρουργική αντιμετώπιση, ενώ εάν το παιδί είναι ασυμπτωματικό και πάλι συστήνεται η παρακολούθηση με ακτινογραφίες για 7-14 μέρες.

### Ενσφήνωση τροφής

Η ενσφήνωση τροφής στον οισοφάγο (εικόνα 4) αποτελεί το πιο συχνό αίτιο κατάποσης ξένου σώματος στους ενήλικες, ωστόσο είναι σπάνια στα παιδιά και συνήθως υποκρύπτει κάποια παθολογία του οισοφάγου. Η αφαίρεση της τροφής γίνεται άμεσα όταν τα παιδιά δεν μπορούν να διαχειριστούν τις εκκρίσεις τους, αν ο ασθενής νιώθει άνετα και διαχειρίζεται τις εκκρίσεις του, η αφαίρεση μπορεί να παραταθεί  $\leq 24$  ώρες<sup>7</sup> και εξατομικεύεται ανάλογα με το είδος της ενσφηνωμένης τροφής και τη θέση ενσφηνωσης<sup>21</sup>. Δεν προτείνεται η χρήση πρωτεολυτικών ενζύμων π.χ. παπαίνης ή γλουκαγόνης για τη διαχείριση της ενσφηνωσης τροφής στα παιδιά.

### Μαγνήτες

Η κατάποση μαγνήτη (Εικόνα 5) ή μαγνητών αποτε-

λεί σοβαρό και ενίοτε απειλητικό πρόβλημα που απαιτεί ειδική διαχείριση. Η κατάποση ενός ή περισσότερων υψηλής ισχύος μαγνητών, ειδικά αν καταπυθθούν με διαφορά χρόνου, μπορούν να παγιδεύουν βλεννογόνο, ασκώντας ελκτική δύναμη μεταξύ τους, με αποτέλεσμα να προκαλούν πίεση, νέκρωση, διάτρηση, φλεγμονή ή απόφραξη και απώτερες επιπλοκές, όπως η εκτομή εντέρου. Η κατάποση μαγνητών χρειάζεται άμεση εκτίμηση, ακτινογραφίες από τον τράχηλο, θώρακα, κοιλία και πλάγιες. Δεν μπορεί να εκτιμηθεί πάντα η παγίδευση του βλεννογόνου με τις ακτινογραφίες, ωστόσο ένδειξη αποτελεί η σταθερή παρουσία των μαγνητών που είναι ελαφρώς διαχωρισμένοι.

Ακόμα και στην περίπτωση κατάποσης ενός μόνο μαγνήτη υψηλής ισχύος υπάρχει ο κίνδυνος παγίδευσης βλεννογόνου, όταν υπάρχει επαφή με άλλο μεταλλικό αντικείμενο εσωτερικά ή εξωτερικά στα ρούχα, κόσμημα, ζώνη.

Λαμβάνονται επαναλαμβανόμενες ακτινογραφίες για να διαπιστωθεί αν πρόκειται για πολλούς μαγνήτες, καθώς μπορεί να δίνεται λάθος η εντύπωση ότι πρόκειται για έναν (συγκόλληση μεταξύ τους).

Αν έχουν καταπυθθεί πολλαπλοί μαγνήτες ή ένας μαγνήτης και κάποιο άλλο μεταλλικό σώμα, προτείνεται η άμεση αφαίρεσή τους από τον οισοφάγο, στομάχι ή το εγγύς δωδεκαδάκτυλο. Σε περίπτωση που οι μαγνήτες έχουν προχωρήσει στο έντερο, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς θα πρέπει να έχουν στενή κλινική παρακολούθηση και ακτινογραφίες κάθε 4-6 ώρες. Εναλλακτικά, θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια αφαίρεσής τους με εντεροσκόπηση ή κολονοσκόπηση εάν είναι εφικτό. Εάν οι ασθενείς είναι συμπτωματικοί, προτείνεται η άμεση χειρουργική αφαίρεσή τους.

### *Μακριά αντικείμενα*

Η αφαίρεση των μακριών και αμβλέων αντικείμενων, όπως οδοντόβουρτσες, μπαταρίες, κουτάλια, θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το μήκος-φάρδος τους και την ηλικία του παιδιού. Αντικείμενα > 6 εκ συνήθως δεν μπορούν να περάσουν το στομάχι<sup>13</sup> και προτείνεται η αφαίρεση τους. Αν ωστόσο έχουν περάσει στο έντερο χρειάζεται στενή παρακολούθηση και χειρουργική αντιμετώπιση επί ενδείξεων. Στα μικρότερης ηλικίας παιδιά <5 χρόνων προτείνεται η αφαίρεση τους από το στομάχι αν έχουν > 2,5 εκ μήκος.

### *Υπεραπορροφητικά πολυμερή*

Υπεραπορροφητικά αντικείμενα (εικόνα 6) έχουν την ιδιότητα να αυξάνουν τον όγκο τους X 30-60 φορές κατά την επαφή τους με υγρά. Τα αντικείμενα αυτά δεν είναι ακτινοσκοπικά και συνήθως οι ακτινογραφίες δεν βοηθούν στην ανεύρεσή τους στον πεπτικό σωλήνα. Η χορήγηση υδατοδιαλυτού σκιαγραφικού ίσως αναδείξει τη θέση και το μέγεθός τους. Προτείνεται η άμεση αφαίρεσή τους, καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος απόφραξης αν δεν είναι δυνατή η ενδοσκοπική αφαίρεσή τους ή επί συμπτωμάτων προτείνεται χειρουργική αντιμετώπιση.

### *Αντικείμενα που περιέχουν μόλυβδο*

Οξεία δηλητηρίαση με μόλυβδο μπορεί να εμφανιστεί σε παιδιά που έχουν καταπιεί αντικείμενα από μόλυβδο. Αυξημένα επίπεδα μολύβδου έχουν ανευρεθεί ακόμα και 90 λεπτά μετά την κατάποσή τους, καθώς το όξινο περιβάλλον του στομάχου ευοδώνει τη διάλυση του μετάλλου. Προτείνεται άμεση αφαίρεση αυτών των αντικειμένων από τον οισοφάγο ή το στομάχι, το συντομότερο δυνατόν.

Ενδείξεις για άμεση αφαίρεση του ξένου σώματος φαίνονται στον πίνακα 1

### *Τεχνικές αφαίρεσης ξένων σωμάτων*

Για την αφαίρεση των ξένων σωμάτων μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανάλογα με τη θέση και το μέγεθος του αντικειμένου διαφορετικές μέθοδοι, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις αποβάλλονται με φυσικό τρόπο, όπως φαίνεται στο σχήμα 1

Συνήθως χρησιμοποιούνται άκαμπτο ή εύκαμπτο ενδοσκόπιο, σωλήνες πρόωθησης, Το άκαμπτο ενδοσκόπιο συνήθως χρησιμοποιείται για ξένα σώματα που βρίσκονται προ του άνω οισοφαγικού σφιγκτήρα. Η λαβίδα Magill επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ξένα σώματα που βρίσκονται στον στοματοφάρυγγα και πριν τον άνω οισοφαγικό σφιγκτήρα και είναι ορατό κατά τη φάση της διασωλήνωσης. Το εύκαμπτο ενδοσκόπιο προτιμάται στις περισσότερες των περιπτώσεων, καθώς μπορεί να διαγνώσει και τις επιπλοκές. Ανάλογα με τη θέση και το είδος του αντικειμένου χρησιμοποιούνται και ειδικές λαβίδες σύλληψης, βρόγχοι, δίχτυα σύλληψης ξένων σωμάτων<sup>1,2,8</sup>, όπως φαίνονται στην εικόνα 8. Παλαιότερες τεχνικές με τη χρήση καθε-

τήρα foley και λαβίδα σύλληψης μέσω ρινογαστρικού καθετήρα και υπό ακτινολογική καθοδήγηση τείνουν να εγκαταλειφθούν. Σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις δυνητικά να χρειαστεί και χειρουργική παρέμβαση για την αφαίρεση των ξένων σωμάτων (όπως τους μαγνήτες), αλλά και για την αντιμετώπιση τυχόν επιπλοκών.

#### Επιπλοκές

Η κατάποση των ξένων σωμάτων μπορεί να αποτελέσει κατάσταση δυνητικά απειλητική για τη ζωή των παιδιών και θα πρέπει η αντιμετώπιση να εξατομικεύεται ανάλογα με τη θέση, το είδος και το μέγεθος του αντικειμένου, προκειμένου να προληφθεί η εμφάνιση επιπλοκών. Οι επιπλοκές εξαρτώνται από το είδος του αντικειμένου, τη θέση ενσφήνωσης, τον χρόνο από την κατάποση και έως την αφαίρεσή του και έχουν αναφερθεί αναλυτικά παραπάνω.

#### B. Κατάποση καυστικών ουσιών

Η ατυχηματική κατάποση καυστικών ουσιών συνεχίζει να αποτελεί πρόβλημα που χρήζει άμεσης αντιμετώπισης και παρέμβασης.

#### Επιδημιολογία

Δεδομένα από τις ΗΠΑ αναφέρουν 2.1 εκατομμύρια περιπτώσεις εκ των οποίων οι μισές ήταν σε παιδιά μικρότερα των 5 χρόνων<sup>34</sup>. Οι πιο συχνές καυστικές ουσίες που λαμβάνονται από παιδιά είναι είδη που χρησιμοποιούνται για το σπίτι, κοσμητικά ή προσωπικής χρήσης προϊόντα. Η κατάποση καυστικών ουσιών είναι συχνότερη στα παιδιά ηλικίας 1-3 ετών ενώ 50-62% εμφανίζεται σε αγόρια<sup>5</sup>. Στα παιδιά συνήθως συμβαίνουν ως ατύχημα, ενώ στους ενήλικες και εφήβους μπορεί να γίνονται ως απόπειρα αυτοκτονίας.

#### Είδη καυστικών ουσιών

Μια ουσία χαρακτηρίζεται ως καυστική, όταν είναι ικανή να προκαλέσει έγκαυμα ή διάβρωση βλεννογόνου εξαιτίας των ισχυρών ιδιοτήτων της ως οξύ ή βάση. Συχνά καταπινόμενες καυστικές ουσίες είναι τα είδη οικιακού καθαρισμού, όπως χλωρίνη, καθαριστικά φούρνου, καθαριστικά αποχέτευσης και τουαλέτας που περιέχουν υδροξείδιο του νατρίου και του καλίου<sup>4</sup>. Άλλα κοινά καθαριστικά, όπως απορρυπαντικά πλυντηρίου ρούχων και πλυντηρίου πιάτων και άλλα,

περιέχουν φωσφορικό νάτριο, ανθρακικό νάτριο, και αμμωνία<sup>35</sup>. Καυστικές ουσίες επίσης είναι προϊόντα κοσμητικής χρήσης, όπως προϊόντα για την περιποίηση των μαλλιών, προϊόντα για πισίνες κ.ά. Αλκαλικές ουσίες είναι πιο συχνά καταπινόμενες σε σχέση με τα οξέα.

#### Παθοφυσιολογία

Τα αλκάλια και τα οξέα ως καυστικές ουσίες μπορούν να προκαλέσουν παρόμοιες βλεννογονικές βλάβες, ωστόσο με διαφορετικό μηχανισμό.

Αλκάλια: Αλκαλικές ουσίες τείνουν να προκαλούν βλάβη στο βλεννογόνο, αν έχουν  $\text{pH} > 11.5-12.5$ , δημιουργώντας νέκρωση μέσω υγροποίησης. Αυτός ο τύπος νέκρωσης οδηγεί σε ταχεία αποδόμηση του βλεννογόνου, επιτρέποντας βαθύτερη διείσδυση έως και διάτρηση. Η διείσδυση στο βλεννογόνο του οισοφάγου από την αλκαλική ουσία εξαρτάται από τη συγκέντρωσή της και το χρόνο που παραμένει σε επαφή με το βλεννογόνο<sup>36</sup>.

Οξέα: Διαβρωτικές ουσίες (οξέα) τείνουν να προκαλούν βλάβη στον βλεννογόνο του οισοφάγου, όταν έχουν  $\text{pH} < 2$  δημιουργώντας νέκρωση μέσω θρόμβωσης. Σε σχέση με τα αλκάλια, τα οξέα πιο σπάνια προκαλούν διάτρηση, καθώς οι θρόμβοι που σχηματίζονται στην επιφάνεια του βλεννογόνου εμποδίζουν την περαιτέρω διάβρωση του βλεννογόνου. Παρόλα αυτά, 6-20% των περιπτώσεων κατάποσης οξέος προκαλούν εγκαύματα οισοφάγου<sup>4, 5, 36</sup>.

Την πρώτη εβδομάδα μετά από την κατάποση, εκτός από την αρχική βλάβη, ακολουθεί καθυστερημένη βλάβη του οισοφάγου (είτε από αλκάλια είτε από οξέα) που οφείλεται στην περαιτέρω φλεγμονή και την αγγειακή θρόμβωση. Σε επόμενη φάση, μετά τις 10 ημέρες δημιουργείται κοκκώδης ιστός και λέπτυνση του τοιχώματος του οισοφάγου. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου ο οισοφάγος είναι πολύ ευάλωτος για διάτρηση. Μετά τις τρεις εβδομάδες ξεκινάει η δημιουργία ινώδους ιστού και πιθανά της ανάπτυξης στένωσης στον οισοφάγο, ενώ το ενδεχόμενο διάτρησης είναι λιγότερο πιθανόν.

Τα εγκαύματα του οισοφάγου αποτελούν τις σοβαρότερες βλάβες και συνοδεύονται από χρόνιες επιπλοκές και κυμαίνονται στο 18-46% των περιπτώσεων κατάποσης καυστικών ουσιών στα παιδιά<sup>37</sup>.

Δεν υπάρχει σαφής εικόνα της επίπτωσης και της



σοβαρότητας της γαστρικής βλάβης, ωστόσο σε μία μελέτη με 156 παιδιά με κατάποση καυστικής ουσίας 11% είχαν βλάβες και στον οισοφάγο και στο στομάχι, ενώ σε 9% υπήρχε μόνο γαστρική βλάβη<sup>38</sup>. Σε ασθενείς με κατάποση αλκαλικής ουσίας γαστρική βλάβη διαπιστώθηκε όταν υπήρχε κατάποση μεγάλου όγκου 200-300ml στο 80% των περιπτώσεων. Η κατάποση μεγάλου όγκου έχει συνδυαστεί με διάτρηση στομάχου, ενώ έχει αναφερθεί αιμορραγία και θάνατο από τρώση της βρογχικής φλέβας<sup>39</sup>.

Η γαστρική βλάβη φαίνεται να είναι πιο σοβαρή στην κατάποση οξέων, όπως σουλφουρικό οξύ, που μπορούν να προκαλέσουν σοβαρά εγκαύματα προπυλωρικά και να οδηγήσουν σε πυλωρική απόφραξη<sup>39</sup>. Σε μια ανασκόπηση 98 ασθενών με κατάποση οξέων, 8.2% ανέπτυξαν γαστρική απόφραξη 27 ημέρες, κατά μέσο όρο, μετά την κατάποση και χρειάστηκαν γαστρονηστικό καθετήρα<sup>40</sup>.

### Κλινικές εκδηλώσεις

Η συμπτωματολογία προκύπτει ανάλογα με τις βλάβες του πεπτικού σωλήνα. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι η δυσφαγία, διαταραχές κινητικότητας του οισοφάγου και παρατεταμένος χρόνος κένωσής του, που μπορεί να διαρκέσουν κάποιες εβδομάδες. Άλλα συμπτώματα μπορεί να είναι σιελόρροια, οπισθοστερνικό ή κοιλιακό άλγος ή αιματέμεση.

### Αξιολόγηση

Από το ιστορικό είναι πολύ σημαντικό να αποσαφηνιστεί ο ακριβής χρόνος κατάποσης της καυστικής ουσίας, η ακριβής χημική σύσταση της, το pH και ο πιθανός όγκος που έχει ληφθεί. Στην αντικειμενική εξέταση θα πρέπει να εκτιμηθούν τα ζωτικά σημεία, τα αντανακλαστικά κορών και το επίπεδο συνείδησης του ασθενούς. Η ύπαρξη σιελόρροιας και άρνησης λήψης τροφής υποδηλώνουν βλάβη στον οισοφάγο. Βλάβες στα χείλη ή το στόμα και το φάρυγγα είναι χαμηλής προγνωστικής αξίας για την ύπαρξη ή όχι βλάβης στον οισοφάγο.

Άλλες παράμετροι που θα πρέπει να συνεκτιμηθούν είναι η πιθανή τοξική δράση των ουσιών αυτών, η πιθανότητα να είναι ηθελημένα κατάποση-απόπειρα αυτοκτονίας και η ταυτόχρονη λήψη πολλαπλών ουσιών.

### Εργαστηριακός έλεγχος

Περιλαμβάνει ακτινογραφία θώρακος και κοιλίας για εκτίμηση αναπνευστικού, ανάδειξη επιπλοκών, όπως διάτρηση στομάχου ή οισοφάγου, ή ύπαρξη πνευμομεσωθωράκιου ή υποδόριου εμφυσήματος. Χορήγηση σκιαγραφικών ουσιών δεν προτείνεται, ενώ επί υποψίας διάτρησης και πιθανής διάβρωσης αγγειακών κλάδων, θα πρέπει να διενεργείται αξονική ή και μαγνητική τομογραφία.

### Διαχείριση

Αρχικά, προέχει η σταθεροποίηση του ασθενούς, συνίσταται στενή παρακολούθηση με έμφαση στην αποφυγή του εμετού και της πιθανής εισρόφησης.

Δεν συνιστάται πρόκληση εμετού, δεν συνιστάται χορήγηση γάλατος, νερού ή άλλων ουδετεροποιών παραγόντων, ούτε ενεργού άνθρακα. Οι ασθενείς χωρίς σημεία ή συμπτώματα πρέπει να παρακολουθούνται με στέρηση σίτισης και χορήγηση υγρών<sup>5</sup>. Η περίοδος της παρακολούθησης είναι πολύ σημαντική για την περαιτέρω διαχείριση του ασθενούς. Ενδοσκοπικός έλεγχος προτείνεται σε όλους τους συμπτωματικούς ασθενείς, ενώ και οι ασυμπτωματικοί θα πρέπει να αξιολογούνται και να ενδοσκοποούνται ανάλογα και με το είδος της καυστικής ουσίας.

Ανάλογα με την έκταση και τη βαρύτητα των βλαβών και την ύπαρξη εγκαυμάτων διακόπτεται η σίτιση, χορηγούνται αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, φάρμακα καταστολής παραγωγής HCL οξέος (PPIs). Η τοποθέτηση ρινογαστρικού -νησιδικού καθετήρα υπό ενδοσκοπική καθοδήγηση μπορεί να είναι μια επιλογή σίτισης. Η χορήγηση κορτικοειδών είναι αμφιλεγόμενη, ωστόσο σε ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα > (2B), σύμφωνα με ενδοσκοπική κλίμακα αξιολόγησης των εγκαυμάτων οισοφάγου<sup>41</sup>, προτείνεται, σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες, η χορήγηση μεγάλης δόσης μεθυλπρεδνιζολόνης 1gr/1.73m<sup>2</sup> για 3 ημέρες<sup>42</sup>.

Σε δεύτερο χρόνο συνιστάται έλεγχος με διάβαση ανωτέρου πεπτικού για την ανάδειξη τυχόν στενώσεων και ανάλογη αντιμετώπιση -διαστολής.

### Επιπλοκές

Η κατάποση καυστικών ουσιών στα παιδιά μπορεί να συνοδεύεται από άμεσες ή απώτερες επιπλοκές. Οι άμεσες επιπλοκές συνδέονται με το είδος της

ουσίας, τη βαρύτητα των βλαβών και την εντόπισή τους (οισοφάγο ή στομάχι) και δυνητικά είναι απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς. Οι απώτερες επιπλοκές είναι η εμφάνιση στενώσεων οισοφάγου, η ανάπτυξη καρκινώματος οισοφάγου σε ποσοστό 2% σε ασθενείς με πολύ σοβαρές βλάβες και η πυλωρική στένωση.

#### Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, τα εγκαύματα του οισοφάγου αποτελούν τις πιο σοβαρές βλάβες μετά από κατάποση καυστικών ουσιών. Τα πιο κοινά αίτια είναι αλκαλικές αλλά και όξινες ουσίες που χρησιμοποιούνται για τον καθαρισμό. Μετά την αρχική νέκρωση επιπλέον αποδόμηση του βλεννογόνου παρατηρείται κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την κατάποση. Επίσης, η κατάποση ξένων σωμάτων ενέχει αρκετούς κινδύνους ανά-

λογα με το είδος, το σχήμα και το μέγεθος του ξένου σώματος. Πιο επικίνδυνα θεωρούνται οι μπαταρίες, οι μαγνήτες, τα αιχμηρά αντικείμενα και αυτά που περιέχουν μόλυβδο, ωστόσο και τα πιο «αθώα» μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές επιπλοκές ανάλογα με τη θέση ενσφηνώσής τους. Χρειάζεται προσεκτική διαχείριση και σωστή αντιμετώπιση και έγκαιρη αναγνώριση των άμεσων επιπλοκών που μπορεί να είναι και απειλητικές για τη ζωή του παιδιού, αλλά και σωστή παρακολούθηση για την εμφάνιση των απώτερων επιπλοκών στο μέλλον.

Ο ρόλος του παιδίατρου είναι πολύ σημαντικός για την ενημέρωση της οικογένειας και την εφαρμογή, ως πρόληψη, μέτρων ώστε να μην υπάρχει εύκολη πρόσβαση των παιδιών, της πιο επιρρεπούς ηλικιακής ομάδας (1-5 χρόνων), στις καυστικές ουσίες και τα επικίνδυνα ξένα σώματα. ■

## ABSTRACT

### Ingestion of foreign bodies and caustic substances in children

Dr. Maria Rogalidou, MD, PhD

The ingestion of foreign bodies and caustic substances is a common problem in childhood, especially in children between 1-5 years old. The ingestion of foreign bodies as well as caustic substances could be associated with immediate, life-threatening but also late-onset complications. The grade of severity depends a) on foreign bodies the kind, the size, the shape, and the place that are stacked. The more dangerous ingested foreign bodies are considered button batteries, high power magnets, sharp objects, superabsorbent polymers, foreign bodies containing toxic substances, or food impaction, especially when placed in the oesophagus. b) on caustic substances, kind (alkali or acids), their ability to provoke harm (edge limits values of pH), quantity ingested and its toxicity.

The diagnostic work-up and treatment are person-

alized, every patient is a separate case and must be considered and treated respectively to his/her clinical picture, and the kind of caustic substance or the foreign body ingested. Very important information for further management, especially for foreign body ingestion, is also the place where the foreign body is stacked in order to avoid immediate and late complications. The endoscopic evaluation is of great importance for the estimation of injury and for the therapeutic removal of foreign bodies. In most cases, the ability of prompt endoscopic intervention is followed by better outcomes. High clinical suspicion is needed for early, on-time, diagnosis and proper management in order to avoid life-threatening complications and if possible, prevention of late-onset complications that may influence the child's quality of life.

**KEY WORDS:** Ingestion of foreign bodies, ingestion of caustic substances, children, gastrointestinal tract, endoscopy

### REFERENCES

1. Wyllie R. Foreign bodies in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:563.
2. Uyemura MC. Foreign body ingestion in children. *Am Fam Physician* 2005;72:287.
3. Banerjee R, Rao G.V, Sriram P.V.J., Pavan Reddy K.S., Nageshwar Reddy D. Button battery ingestion. *Indian J Pediatr* 2005; 72:173.
4. Nuutinen M, Uhari M, Karvali T, Kouvalainen K. Consequences of caustic ingestions in children. *Acta Paediatr* 1994;83:1200
5. Moazam F, Talbert JL, Miller D, Mollitt DL. Caustic ingestions and its sequelae in children. *South Med J* 1987;80:187
6. Waltzman ML, Baskin M, Wypij D, Mooney D, Jones D, Fleisher G. A randomized clinical trial of the management of esophageal coins in children. *Pediatrics* 2005; 116:614.
7. Kramer RE, Lerner DG, Lin T, Manfredi M, Shah M, Stephen TC et al. Management of ingested foreign bodies in children: a clinical report of the NASP-GHAN Endoscopy Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60:562.
8. Athanassiadi K, Gerazounis M, Metaxas E, Kalantzi N. Management of esophageal foreign bodies: a retrospective review of 400 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:653.
9. Reilly S, Carr L. Foreign body ingestion in children with severe developmental disabilities: a case study. *Dysphagia* 2001; 16:68.
10. Yardeni D, Yardeni H, Coran AG, Golladay ES. Severe esophageal damage due to button battery ingestion: can it be prevented? *Pediatr Surg Int* 2004; 20:496.
11. Shivakumar AM, Naik AS, Prashanth KB, Yogesh BS, Hongal GF. Foreign body in upper digestive tract. *Indian J Pediatr* 2004; 71:689.
12. Denney W, Ahmad N, Dillard B, Nowicki MJ. Children will eat the strangest things: a 10-year retrospective analysis of foreign body and caustic ingestions from a single academic center. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28:731.
13. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF et al. Guideline for the management of ingested foreign bodies. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:802.
14. Litovitz T, Schmitz BF. Ingestion of cylindrical and button batteries: an analysis of 2382 cases. *Pediatrics* 1992; 89:747.
15. Litovitz T, Whitaker N, Clark L, White NC, Marsolek M. Emerging battery-ingestion hazard: clinical implications. *Pediatrics* 2010; 125:1168.
16. Tanaka J, Yamashita M, Yamashita M, Kajigaya H. Esophageal electrochemical burns due to button type lithium batteries in dogs. *Vet Hum Toxicol* 1998; 40:193 – 6
17. Başer M, Arslantürk H, Kisli E, Arslan M, Oztürk T, Uygan I et al. Primary aortoduodenal fistula due to a swallowed sewing needle: a rare cause of gastrointestinal bleeding. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2007; 13:154.
18. Arana A, Hauser B, Hachimi-Idrissi S, Vandenplas Y. Management of ingested foreign bodies in childhood and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2001; 160:468.
19. Pinero Madrona A, Fernández Hernández JA, Carrasco Prats M, Riquelme Riquelme J, Parrila Parricio P. Intestinal perforation by foreign bodies. *Eur J Surg* 2000; 166:307
20. Lao J, Bostwick HE, Berezin S, Halata MS, Newman LJ, Medow MS. Esophageal food impaction in children. *Pediatr Emerg Care* 2003; 19:402.
21. Smith CR, Miranda A, Rudolph CD, Sood MR. Removal of impacted food in children with eosinophilic esophagitis using Saeed banding device. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:521.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Gastrointestinal injuries from magnet ingestion in children--United States, 2003-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:1296.
23. De Roo AC, Thompson MC, Chounthirath T, Xiang H, Cowles NA, Shmuylovskaya et al. Rare-earth magnet ingestion-related injuries among children, 2000-2012. *Clin Pediatr (Phila)* 2013; 52:1006.
24. Khalaf RT, Gurevich Y, Marwan AI, Miller AI, Kramer RE, Sahn B. Button Battery Powered Fidget Spinners: A Potentially Deadly New Ingestion Hazard for Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66:595.
25. Zamora IJ, Vu LT, Larimer EL, Olutoye OO. Water-ab-

## REFERENCES

- sorbing balls: a "growing" problem. *Pediatrics* 2012; 130:e1011.
26. Berkowitz S, Tarrago R. Acute brain herniation from lead toxicity. *Pediatrics* 2006; 118:2548.
27. Moammar H, Al-Edreesi M, Abdi R. Sonographic diagnosis of gastric-outlet foreign body: case report and review of literature. *J Family Community Med* 2009; 16:33.
28. Muensterer OJ, Joppich I. Identification and topographic localization of metallic foreign bodies by metal detector. *J Pediatr Surg* 2004; 39:1245.
29. Schlesinger AE, Crowe JE. Sagittal orientation of ingested coins in the esophagus in children. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196:670.
30. Salmon M, Doniger SJ. Ingested foreign bodies: a case series demonstrating a novel application of point-of-care ultrasonography in children. *Pediatr Emerg Care* 2013; 29:870.
31. Waltzman ML. Management of esophageal coins. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18:571.
32. Anfang RR, Jatana KR, Linn RL, et al. pH-neutralizing esophageal irrigations as a novel mitigation strategy for button battery injury. *Laryngoscope* 2019; 129:49.
33. Mubarak A, Benninga, MA, Broekaert I, Dolinsek J, Homan M, Mas E, et al. Diagnosis, Management, and Prevention of Button Battery Ingestion in Childhood: A European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Position Paper, *JPGN* 2021;73: 129–136
34. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Brooks DE, Dibert KW, et al. 2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2020; 58:1360.
35. Moore WR. Caustic ingestions. Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Clin Pediatr (Phila)* 1986; 25:192
36. Mattos GM, Lopes DD, Mamede RC, Ricz H, Mello-Filho FV, Barbieri Neto J. Effects of time of contact and concentration of caustic agent on generation of injuries. *Laryngoscope* 2006; 116:456.
37. Gupta SK, Croffie JM, Fitzgerald JF. Is esophagogastroduodenoscopy necessary in all caustic ingestions? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32:50.
38. Previtera C, Giusti F, Guglielmi M. Predictive value of visible lesions (cheeks, lips, oropharynx) in suspected caustic ingestion: may endoscopy reasonably be omitted in completely negative pediatric patients? *Pediatr Emerg Care* 1990; 6:176.
39. Hawkins DB, Demeter MJ, Barnett TE. Caustic ingestion: controversies in management. A review of 214 cases. *Laryngoscope* 1980; 90:98.
40. Ozcan C, Ergün O, Sen T, Mutaf O. Gastric outlet obstruction secondary to acid ingestion in children. *J Pediatr Surg* 2004; 39:1651.
41. Park KS. Evaluation and Management of Caustic Injuries from Ingestion of Acid or Alkaline Substances. *Clin Endosc* 2014;47:301-307
42. Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM, Tavares M, Tabbers MM, Furlano R et al. Paediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64:133.

## Προκλήσεις στην αντιμετώπιση των παιδιατρικών ρευματικών νοσημάτων κατά την εποχή της COVID-19

**Ε. Τσιτσάμη**

Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα παιδιά με ρευματικά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που βρίσκονται υπό ανοσοτροποποιητική θεραπεία, δεν διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν βαριά COVID-19. Κατόπιν αυτού, η αντιμετώπισή τους έγκειται στη διασφάλιση του άμεσου ελέγχου της ενεργού νόσου, στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στην πρόληψη των μακροχρόνιων συνεπειών της λοίμωξης. Οι συστάσεις του American College of Rheumatology αποτελούν χρήσιμο βοήθημα προς αυτή την κατεύθυνση. Πέραν τούτου, η COVID-19 ενδέχεται να εμφανίζεται

με συμπτωματολογία που προσομοιάζει με εκείνη των ρευματικών νοσημάτων ή και να επάγει την εκδήλωσή τους. Το γεγονός αυτό αποτελεί διαφοροδιαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση, στην περίπτωση που κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτωματολογία ρευματικού νοσήματος κατά τη διαδρομή της COVID-19. Τέλος, εκτός από την οξεία COVID-19 και τις συνακόλουθες φλεγμονώδεις καταστάσεις, έχουν περιγραφεί απώτερες διαταραχές, οι οποίες επίσης αντιμετωπίζονται από τους παιδορευματολόγους.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΕΙΑΣ: Άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, COVID-19, δάκτυλα COVID, MIS-C, παιδιατρικά ρευματικά νοσήματα, SARS-CoV-2, χείμετρα**

### Εισαγωγή

Οι επιπτώσεις της COVID-19 στην παιδιατρική νοσηρότητα απασχόλησαν την ιατρική κοινότητα από τις πρώτες κιόλας εβδομάδες της πανδημίας. Ιδιαίτερο υπήρξε το ενδιαφέρον για τα παιδιά με ρευματικά νοσήματα και κυρίως για την ενδεχόμενη σχέση των ανοσοτροποποιητικών θεραπειών με τον κίνδυνο βαριάς νόσου. Το ενδιαφέρον αυτό τροφοδοτήθηκε από μια σειρά

παρατηρήσεων, με πρώτη τις ομοιότητες που παρουσιάζει η επαγόμενη από τον SARS-CoV-2 υπερφλεγμονώδης απάντηση (MIS-C) με σύνδρομο Kawasaki, με τη συστηματική αγγειίτιδα με μυοκαρδιοπάθεια και με το MAS που εμφανίζεται στη JIA και στον SLE. Γενικότερα, η εκδήλωση της COVID-19 συνοδεύεται από συμπτώματα που χαρακτηρίζουν τα ρευματολογικά νοσήματα, όπως καταβολή, μυαλγίες, αρθραλγίες κ.ά., γε-

### Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ελενα Τσιτσάμη, Υπεύθυνη Μονάδας Παιδιατρικής Ρευματολογίας, Τηλ.: 6932-365673, e-mail: elena@tsitsamis.gr

γονός που οφείλεται στο ότι ο SARS-CoV-2 εισέρχεται στα κύτταρα του οργανισμού με τη μεσολάβηση του υποδοχέα της ACE2, ο οποίος, πέραν των κυττάρων της αναπνευστικής οδού, εντοπίζεται επίσης στους σκελετικούς και στους λείους μυς, στο αρθρικό υγρό, στο ενδοθήλιο των μικρών αγγείων και στο έντερο. Τέλος, υπήρξαν πολλές δημοσιεύσεις περιπτώσεων, όπου η COVID-19 πυροδότησε την εκδήλωση ρευματικών νοσημάτων (SLE, αρθρίτιδα, MAS, χείμετλα, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο),<sup>2</sup> όπως ακριβώς συμβαίνει και με άλλες ιογενείς λοιμώξεις. Κατόπιν όλων αυτών, η COVID-19 περιπλέκει ακόμη περισσότερο το διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα που συνοδεύει τα παιδιατρικά ρευματικά νοσήματα, ιδιαίτερα κατά την πρώτη τους εμφάνιση.

### Ρευματολογικές εκδηλώσεις της λοίμωξης από SARS-CoV-2 στα παιδιά

*COVID-19 και πρώτη εκδήλωση ρευματικών νοσημάτων*  
Διάφοροι ιοί, όπως οι ιοί της ηπατίτιδας, οι ιοί του έρπητα, οι παρβοϊοί κ.ά., έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί για την πρόκληση αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως ο SLE, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το σύνδρομο Sjögren, η συστηματική αγγειίτιδα, η κοιλιοκάκη και η πολλαπλή σκλήρυνση. Η μοριακή μίμηση, η δράση των ιών ως ανοσολογικών προσθετικών (adjuvant), καθώς και η παράπλευρη ενεργοποίηση (bystander activation) και η επέκταση των επιτόπων (epitope spreading) μέσω της φλεγμονής ή με τη μεσολάβηση υπεραντιγόνων είναι οι μηχανισμοί που συνηθέστερα θεωρούνται ότι εμπλέκονται σ' αυτή τη σχέση. Σε κάθε περίπτωση, πάντως, η σχέση της ανοσιακής απόκρισης έναντι των ιών με την πρόκληση των αυτοάνοσων νοσημάτων πρέπει να εξετάζεται με αρκετή προσοχή και επιφύλαξη λόγω της ενδεχόμενης ύπαρξης είτε γενετικής προδιάθεσης είτε υποκείμενου, αλλά κλινικά μη έκδηλου, αυτοάνοσου νοσήματος. Από την άλλη πλευρά, ένα υποκείμενο αυτοάνοσο νόσημα μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη μιας ιογενούς λοίμωξης μέσω των αλλαγών της λειτουργίας των ανοσοκυττάρων που το συνοδεύουν και, ειδικότερα, μέσω της ανακατανομής των έναντι του ιού λεμφοκυτταρικών πληθυσμών προς τα σημεία της αυτοδραστικής ιστικής φλεγμονής. Τα φαινόμενα αυτά έχουν ιδιαίτερη σημασία στο βαθμό που η θεραπευτική τους στόχευση ενδέχεται να επηρεάζει

την ανοσιακή άμυνα έναντι του παθογόνου.

Μέσα σ' αυτό το πλαίσιο, εξετάστηκε από πολύ νωρίς το ενδεχόμενο της πυροδότησης αυτοάνοσων φαινομένων από τον SARS-CoV-2. Πράγματι, διάφορες μελέτες έχουν αποκαλύψει αυξημένη επίπτωση διαφόρων αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με COVID-19. Αντιπυρηνικά αντισώματα ανιχνεύονται στο 35,6%, αντι-Ro/SSA αντισώματα στο 25%, ρευματοειδείς παράγοντες στο 19%, αντιπηκτικό του λύκου στο 11% και αντισώματα έναντι της IFN-Ι στο 10% των ασθενών. Πέραν τούτου, έχουν αναγνωρισθεί 28 ανθρώπινες πρωτεΐνες, συντηρημένες περιοχές των οποίων παρουσιάζουν ομολογία με πεπτίδια του SARS-CoV-2 και οι οποίες δυνητικά θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως αυτοαντιγόνα στους ασθενείς με COVID-19 που εμφανίζουν αυτοάνοσες εκδηλώσεις. Λόγω της ευρείας ιστικής κατανομής των συγκεκριμένων πρωτεϊνών, το γεγονός αυτό θεωρείται ότι μπορεί να ευθύνεται ως κάποιο βαθμό για τις πολυοργανικές εκδηλώσεις, την υπερδιέγερση του ανοσιακού συστήματος και την εκτεταμένη φλεγμονώδη αντίδραση που συνοδεύουν την COVID-19.

Ανεξαρτήτως ηλικίας, οι περιπτώσεις συστηματικών ή οργανοειδικών ανοσολογικών διαταραχών που σχετίζονται με την λοίμωξη από SARS-CoV-2 εκτιμάται ότι είναι ~3.000 και αφορούν >70 διαταραχές. Παρά ταύτα, ο αριθμός των πρωτοεμφανιζομένων μετά από COVID-19 περιπτώσεων που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια συγκεκριμένων ρευματικών νοσημάτων μόλις που ξεπερνά τις εκατό, με συχνότερες τις περιπτώσεις αγγειίτιδας και αρθρίτιδας. Ελάχιστες από τις περιπτώσεις αυτές αφορούν παιδιά. Οι περισσότερες από τις τελευταίες είναι περιπτώσεις αγγειίτιδας (εκτός του φάσματος της νόσου Kawasaki), συμπεριλαμβανομένων της δερματικής αγγειίτιδας, της αγγειίτιδας του αμφιβληστροειδούς, καθώς και εκείνης του κεντρικού νευρικού συστήματος.<sup>3</sup>

### COVID-19 και MAS

Το υπερφλεγμονώδες σύνδρομο MIS-C που εμφανίζεται σε ένα μικρό ποσοστό παιδιών μετά από την COVID-19, προσομοιάζει σημαντικά τόσο με τη νόσο Kawasaki και το σύνδρομο του τοξικού shock όσο και με το MAS.<sup>3</sup> Είναι ενδιαφέρον ότι ποσοστό 25% των ασθενών με MIS-C πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια του MAS, γεγονός που αποτελεί διαφοροδιαγνωστικό

πρόβλημα ενόψει των απαιτούμενων διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Τα κυριότερα χαρακτηριστικά που υποστηρίζουν τη διάγνωση του MAS είναι η λεμφαδενική διόγκωση, η σπληνομεγαλία, η ηπατομεγαλία και η εκτεταμένη διαταραχή των εργαστηριακών παραμέτρων που υποδηλώνουν πολυοργανική ανεπάρκεια, όπως η κυτταροπενία και οι διαταραχές της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας.

### COVID-19 και πρώτη εκδήλωση δερματικών βλαβών

Δερματικές βλάβες παρουσιάζει το 0.2–5% των ασθενών με COVID-19. Πρόκειται για κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα και κνιδωτικές βλάβες, οι οποίες αποδίδονται στα χρησιμοποιούμενα φάρμακα, καθώς και για νεκρωτικές βλάβες και χείμετλα που φαίνεται ότι είναι ανοσολογικής αιτιολογίας.

Τα χείμετλα είναι φλεγμονώδεις βλάβες που εμφανίζονται στα άκρα μετά από έκθεση στο κρύο και οι οποίες οδηγούν στη δημιουργία επώδυνων ή ερυθρηματωδών κνησμοδών ή μελανών αλλοιώσεων. Η συσχέτισή τους με την COVID-19 στηρίχθηκε αρχικά στην παρατήρηση ότι οι περισσότερες περιπτώσεις ανακοινώθηκαν στη Νότια Ευρώπη κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος της πανδημίας. Επίσης, σε μια από τις μεγαλύτερες σειρές που δημοσιεύθηκαν, χείμετλα εμφανίστηκαν στο 1/3 των ασθενών με συμπτώματα COVID-19. Οι βλάβες αυτές φαίνεται ότι παρουσιάζονται σε νεαρά άτομα, με τα μισά από όσα έχουν ανακοινωθεί να αφορούν παιδιά <18 ετών. Συνήθως, εκδηλώνονται μετά την οξεία φάση της νόσου και αφορούν παιδιά που ήταν ασυμπτωματικοί φορείς και βρέθηκαν να έχουν αντισώματα μετά την εμφάνιση των χειμέτλων. Οι συγκεκριμένες βλάβες φέρονται ως «δάκτυλα COVID» και υποχωρούν αυτόματα εντός 2–8 εβδομάδων. Οι σοβαρότερες περιπτώσεις ανταποκρίνονται στην τοπική χρήση κορτικοειδών και στα από του στόματος αντιισταμινικά.

Επισημαίνεται, πάντως, ότι η αιτιολογική συσχέτισή τους με την COVID-19 δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη, αφού η λοίμωξη είχε επιβεβαιωθεί σε πολύ μικρό ποσοστό αυτών των ασθενών, ενώ ταυτόχρονα υπήρχαν και άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως η παρατεταμένη ακινησία λόγω του εγκλεισμού και το ιστορικό συνδρόμου Raynaud ή θεραπείας με β-αποκλειστές.<sup>7,11</sup> Η ίδια αβεβαιότητα υπάρχει και αναφορικά με το πολύμορφο ερύθημα, το οποίο επίσης έχει αναφερ-

θεί ότι εμφανίζεται συχνά στα παιδιά με COVID-19.

### COVID-19 και άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο

Το aHUS είναι μια σπάνια μορφή θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας που οφείλεται σε δυσλειτουργία της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος και χαρακτηρίζεται από θρομβοπενία, οξεία νεφρική βλάβη και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία. Η διάγνωσή του τίθεται εξ αποκλεισμού των άλλων αιτιών της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας και του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου. Τυπικά προσβάλλει παιδιά ηλικίας <2 ετών και η θνητότητά του ανέρχεται στο 20–25%, καθώς οι παιδιατρικοί ασθενείς παρουσιάζουν γρήγορα τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια.

Οι γενετικές βλάβες που σχετίζονται με το aHUS αφορούν κυρίως ρυθμιστικές ή και άλλες πρωτεΐνες της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, όπως το C3, το CD46, οι παράγοντες B, H και I ή η θρομβομοδουλίνη. Τέτοιες βλάβες αναγνωρίζονται στο 60% περίπου των περιπτώσεων, αλλά καθημερινά αποκαλύπτονται κι άλλες ετερόζυγες ή ομόζυγες μεταλλάξεις στις ίδιες ή και σε άλλες πρωτεΐνες, οι οποίες σχετίζονται με το σύνδρομο. Συνήθως, όμως, οι βλάβες αυτές παρουσιάζουν χαμηλή διαπερατότητα, γι' αυτό και η εκδήλωση του συνδρόμου προϋποθέτει την ύπαρξη εκλυτικών παραγόντων. Τέτοιοι παράγοντες αναγνωρίζονται μέχρι στιγμής στα 2/3 των περιπτώσεων και κατά κανόνα είναι οι λοιμώξεις συνήθως του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, η χημειοθεραπεία και ο SLE.

Το γεγονός ότι τόσο η COVID-19 όσο και το aHUS συνοδεύονται από φλεβική θρομβοεμβολή, μικροαγγειακή θρόμβωση και πολυοργανικές βλάβες, λόγω εκτεταμένης ενεργοποίησης του συμπληρώματος, κίνησε από νωρίς το ενδιαφέρον για τη σχέση που ενδεχομένως υπάρχει μεταξύ των δύο καταστάσεων. Οι ενδείξεις που υπάρχουν υποδεικνύουν ότι πρόκειται για μια αμφίδρομη σχέση. Απ' τη μια πλευρά, δηλαδή, η COVID-19 πιθανόν να λειτουργεί ως εκλυτικός παράγοντας για την εκδήλωση του aHUS, ακόμη και μετά την αποδρομή της. Από την άλλη, οι υποκείμενες γενετικές βλάβες που σχετίζονται με το aHUS μπορεί να συμβάλουν στην παθογένεση της COVID-19 επάγοντας την εκδήλωση της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας και την ενεργοποίηση των ενδοκυψελιδικών ενδοθηλιακών κυττάρων που τη συνοδεύουν.

Από παθοφυσιολογική άποψη, έχει δειχθεί ότι η γλυκοπρωτεΐνη S του SARS-CoV-2 συνδέεται με την πρωτεάση της σερίνης που συνδέεται με τη μαννόζη (mannose associated serine protease, MASP2) και με τη συνδεδεμένη με τη μαννόζη λεκτίνη (mannose binding lectin, MBL), με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της οδού της λεκτίνης και της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος. Η αυξημένη εναπόθεση MBL, MASP-2, C3b, C4b και C5b-9 στα ενδοθηλιακά κύτταρα που παρατηρείται στην COVID-19 προσομοιάζει με εκείνη που παρατηρείται στο aHUS, γεγονός που εξηγεί το μηχανισμό διά του οποίου η COVID-19 μπορεί να λειτουργεί ως εκλυτικός παράγοντας για την εκδήλωση του aHUS.

Η συμμετοχή του συμπληρώματος στην παθογένεση των βλαβών της COVID-19 υποστηρίζεται και από την αποτελεσματικότητα των έναντι του συμπληρώματος θεραπευτικών παραγόντων, δηλαδή της κομπστατίνης (αναστολέας του C3, Cr40/AMY-101) και των αντι-C5a αντισωμάτων (BDB-001). Αποτελεσματικοί έναντι της COVID-19 έχουν δειχθεί και οι αναστολείς του C5, Eculizumab και Ravulizumab, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του aHUS.

Η εμφάνιση aHUS μετά από COVID-19 παρατηρήθηκε αρχικά σε ενήλικες αλλά στη συνέχεια ανάλογα περιστατικά έχουν αναφερθεί και σε παιδιά. Είναι ενδιαφέρον ότι σε δύο περιστατικά COVID-19 σε ενήλικες ασθενείς η κλινική υποψία του aHUS επιβεβαιώθηκε μετά από την ανίχνευση των παθογενετικών μεταλλάξεων του παράγοντα H. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει την ανάγκη γενετικού ελέγχου σε παιδιά με COVID-19 και κλινικές ενδείξεις aHUS.

### **ACR-συστάσεις για τη διαχείριση των παιδιατρικών ρευματικών νοσημάτων κατά την πανδημία COVID-19**

Όπως φάνηκε από τα παραπάνω, τα παιδιά με PRD, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που βρίσκονται υπό θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, δεν διατρέχουν κίνδυνο σοβαρής COVID-19. Ως εκ τούτου, η προσπάθεια της ορθής διαχείρισής τους εστιάζεται στη συνέχιση της θεραπείας τους, ώστε να επιτυγχάνεται ο έλεγχος της ενεργού νόσου, στην ανακούφιση των συμπτωμάτων τους και στην πρόληψη των μακροχρόνιων επιπλοκών. Με αυτό το στόχο, η ACR έχει

διατυπώσει συστάσεις για τη διαχείριση των παιδιών με PRD κατά τη διάρκεια της πανδημίας, οι οποίες και παρουσιάζονται στη συνέχεια.

#### *Γενικές συστάσεις*

– Τα παιδιά με PRD και οι οικογένειές τους πρέπει να ενημερώνονται για τα γενικά προληπτικά μέτρα πρόληψης της έκθεσης στον SARS-CoV-2, συμπεριλαμβανομένων της κοινωνικής αποστασιοποίησης, της καθαριότητας των χεριών και της χρήσης μάσκας.

– Οι παιδορευματολόγοι πρέπει να είναι ενήμεροι ότι οι φροντιστές των παιδιών με PRD ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο επαγγελματικής έκθεσης στον SARS-CoV-2 και, ως εκ τούτου, πρέπει να γνωρίζουν τους κανονισμούς ασφαλείας που ισχύουν στο χώρο δουλειάς τους.

– Η τηλείατρική μπορεί να βοηθήσει στη φροντίδα των παιδιών με PRD, ιδιαίτερα σε περιόδους αυξημένης διασποράς του SARS-CoV-2.

– Η προγραμματισμένη οφθαλμολογική επιτήρηση των παιδιών με PRD που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο χρόνιας ιριδοκυκλίτιδας ή έχουν ιστορικό ιριδοκυκλίτιδας πρέπει να γίνεται με προσωπική εξέταση, με τη χρήση σχισμοειδούς λυχνίας.

– Οι προγραμματισμένοι εμβολιασμοί των παιδιών με PRD, συμπεριλαμβανομένου του ετήσιου αντιγριπικού εμβολιασμού, πρέπει να συνεχίζονται κανονικά (εκτός αν αντενδείκνυνται λόγω θεραπείας με DMARD).

– Οι παιδορευματολόγοι πρέπει να έχουν υπόψη ότι παιδιά με PRD και τα μέλη των οικογενειών τους διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ψυχιατρικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένων του άγχους και της κατάθλιψης, λόγω της κοινωνικής αποστασιοποίησης και των άλλων μέτρων ασφαλείας.

– Όπως και στο γενικό πληθυσμό, στα παιδιά με PRD ο προσδιορισμός των αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 μπορεί να είναι χρήσιμος αναφορικά με την αναγνώριση του ιστορικού της λοίμωξης, αλλά δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του κινδύνου επαναλοίμωξης.

– Δεδομένων των πλεονεκτημάτων της φοίτησης στο σχολείο, η δυνατότητα αυτή πρέπει να εξετάζεται και για τα παιδιά με PRD, αρκεί το σχολείο να τηρεί τους κανονισμούς πρόληψης της μετάδοσης της λοίμωξης. Η σχετική απόφαση πρέπει να λαμβάνεται από την οι-



κογένεια σε συνεργασία με τον παιδορευματολόγο.

– Τα παιδιά με PRD πρέπει να εμβολιάζονται έναντι της COVID-19, σύμφωνα με τους ισχύοντες κανονισμούς.

*Συστάσεις για τη θεραπεία των ασθενών με PRD απουσία έκθεσης στον SARS-CoV-2 ή λοίμωξης*

– Η θεραπεία με NSAIDs, HCQ, ACEi/ARBs, κολχικίνη, cDMARDs, bDMARDs και tsDMARDs μπορεί να συνεχιστεί ή να αρχίσει όπου υπάρχει ένδειξη.

– Η θεραπεία με κορτικοειδή μπορεί να συνεχιστεί ή να αρχίσει όπου ενδείκνυται, στη μικρότερη δυνατή δόση.

– Στα παιδιά με PRD που εμφανίζουν εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή για τη λειτουργία κάποιου οργάνου μπορεί να γίνει χορήγηση κορτικοειδών σε υψηλές δόσεις από το στόμα ή σε ενδοφλέβιες ώσεις για τον έλεγχο της υποκείμενης νόσου. Υψηλή δόση κορτικοειδών από του στόματος ορίζεται η δόση πρεδνιζόνης (ή ισοδυνάμου)  $\geq 2$  mg/kg/ημέρα και σε ενδοφλέβια ώση η δόση μεθυλπρεδνιζολόνης (ή ισοδυνάμου)  $\geq 10$  mg/kg/ημέρα.

– Στα παιδιά με PRD που εμφανίζουν εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή για τη λειτουργία κάποιου οργάνου μπορεί να αρχίσει ή να συνεχιστεί η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης για τον έλεγχο της υποκείμενης νόσου.

– Στα παιδιά με PRD και ενεργό αρθρίτιδα μπορεί να γίνει ενδοαρθρική έγχυση κορτικοειδών.

– Στα παιδιά με PRD και σταθερή νόσο που έχουν σταθερές τιμές εργαστηριακών παραμέτρων και στα οποία χορηγούνται σταθερές δόσεις cDMARDs, bDMARDs ή και tsDMARDs μπορεί να παραταθούν τα μεσοδιαστήματα εργαστηριακού ελέγχου για την παρακολούθηση της τοξικότητας των φαρμάκων, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος έκθεσης στον SARS-CoV-2 σε περιόδους αυξημένης κοινοτικής μετάδοσης.

– Η εργαστηριακή παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου μπορεί να συνεχίζεται κανονικά για τον έλεγχο της υποκείμενης νόσου.

– Η προγραμματισμένη διακοπή της θεραπείας μπορεί να συνεχιστεί σύμφωνα με τον προγραμματισμό, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου και τα προβλήματα παρακολούθησης λόγω της πανδημίας.

*Θεραπεία ασθενών με PRD μετά από σημαντική (οικογενειακή) έκθεση στον SARS-CoV-2*

– Στους ασθενείς που έχουν σημαντική έκθεση στην COVID-19 τα γενικά μέτρα προστασίας, όπως η κοινωνική αποστασιοποίηση, η καθαριότητα των χεριών και η χρήση μάσκας, έχουν ιδιαίτερη σημασία για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης από SARS-CoV-2. Σημαντική έκθεση θεωρείται η επαφή με πάσχοντα από COVID-19 σε απόσταση  $< 2$  m, χωρίς κανένα από τους δυο να φοράει μάσκα, για διάστημα  $> 15$  min.

– Η χορήγηση NSAIDs, HCQ, κολχικίνης, cDMARDs, bDMARDs και tsDMARDs μπορεί να συνεχιστεί ή να αρχίσει, αν είναι απαραίτητη για τον έλεγχο της υποκείμενης νόσου.

– Η χορήγηση κορτικοειδών μπορεί να συνεχιστεί στη μικρότερη δυνατή δόση για τον έλεγχο της υποκείμενης νόσου.

– Στα παιδιά με PRD που δεν εμφανίζουν εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή για τη λειτουργία κάποιου οργάνου η έναρξη της χορήγησης υψηλών δόσεων κορτικοειδών από το στόμα ή ενδοφλεβίως προτείνεται να καθυστερήσει για 1–2 εβδομάδες, εφόσον αυτό θεωρείται ασφαλές από τον παιδορευματολόγο.

– Στα παιδιά με PRD που εμφανίζουν εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή για τη λειτουργία κάποιου οργάνου η έναρξη της χορήγησης υψηλών δόσεων κορτικοειδών από το στόμα ή ενδοφλεβίως δεν πρέπει καθυστερεί.

*Θεραπεία ασθενών με PRD και με ασυμπτωματική COVID-19 ή με πιθανή ή επιβεβαιωμένη συμπτωματική COVID-19*

### 1. PRD και ασυμπτωματική COVID-19

– Ως ασυμπτωματική COVID-19 ορίζεται η ανίχνευση SARS-CoV-2 RNA με PCR σε ρινοφαρυγγικό δείγμα, χωρίς καμία κλινική εκδήλωση.

– Η θεραπεία με NSAIDs, HCQ, κολχικίνη, cDMARDs, bDMARDs και tsDMARDs για τον έλεγχο της υποκείμενης νόσου μπορεί να συνεχιστεί.

– Η θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη ή rituximab μπορεί να συνεχιστεί, εφόσον είναι απαραίτητη για τον έλεγχο της υποκείμενης νόσου.

– Η θεραπεία με κορτικοειδή μπορεί να συνεχιστεί στη χαμηλότερη δυνατή δόση για τον έλεγχο της υπο-

κείμενης νόσου και την αποφυγή ανεπάρκειας των επινεφριδίων.

## 2. PRD και πιθανή ή επιβεβαιωμένη συμπτωματική COVID-19

– Η θεραπεία με NSAIDs και κολχικίνη για τον έλεγχο της υποκείμενης νόσου μπορεί να συνεχιστεί.

– Η θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη για τον έλεγχο της υποκείμενης νόσου μπορεί να συνεχιστεί. Άλλα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν παράταση του QT πρέπει να αποφεύγονται και στους ασθενείς που επιβάλλεται νοσοκομειακή περίθαλψη πρέπει να διασφαλίζεται η κατάλληλη καρδιολογική παρακολούθηση.

– Η χορήγηση cDMARDs, bDMARDs (εκτός των αναστολέων της IL-1) και tsDMARDs πρέπει να καθυστερεί ή να αναστέλλεται προσωρινά.

– Η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης και rituximab πρέπει να καθυστερεί ή να αναστέλλεται προσωρινά.

– Η χορήγηση αναστολέων της IL-1 μπορεί να συνεχίζεται, εφόσον είναι απαραίτητη για τον έλεγχο της υποκείμενης νόσου.

– Η χορήγηση κορτικοειδών μπορεί να συνεχίζεται καταβάλλοντας προσπάθεια για ελάττωση της δόσης τους στο χαμηλότερο δυνατό επίπεδο, για τον έλεγχο της υποκείμενης νόσου και την αποφυγή ανεπάρκειας των επινεφριδίων.

– Εφόσον δεν παρουσιαστούν επιπλοκές της COVID-19, η χορήγηση cDMARDs, bDMARDs και tsDMARDs μπορεί να ξαναρχίσει 7–14 μέρες μετά από το πέρας του πυρετού και των αναπνευστικών συμπτωμάτων. Η επαναχορήγηση αυτών των φαρμάκων σε περιπτώσεις σοβαρής COVID-19 πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση.

– Η δυνατότητα θεραπείας της COVID-19 με μονοκλωνικά αντισώματα στα παιδιά (>12 ετών) με PRD πρέπει να εξετάζεται, εφόσον υπάρχουν επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για βαριά COVID-19.

## Απώτερες εκδηλώσεις της COVID-19

Ανεξάρτητα από τα συμπτώματα με τα οποία εμφανίζεται η COVID-19 ή με τη βαρύτητα της οξείας λοίμωξης, πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα απώτερων εκδηλώσεων που συνήθως μοιάζουν και πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από τις εκδηλώσεις αυτοάνοσων νοσημάτων. Οι συχνότερες από αυτές τις εκδηλώσεις είναι η κακουχία, η κεφαλαλγία, η διαταραχή της προσοχής, η

αλωπεκία και η δύσπνοια. Από το μυοσκελετικό σύστημα, συχνότερο σύμπτωμα είναι η μυαλγία, αλλά έχουν επίσης αναφερθεί μυοσίτιδα, νευροπάθεια, αρθροπάθεια και ανωμαλίες των μαλακών μορίων. Για τη συχνότητα και το είδος αυτών των εκδηλώσεων στα παιδιά δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα. Αναφέρονται πάντως κακουχία, δύσπνοια, αίσθημα προκαρδίων παλμών, προκάρδιο άλγος, διαταραχή της προσοχής, παρατεταμένο εμπύρετο και κεφαλαλγία.

## Επιλεγόμενα

Τα παιδιά με PRD, είτε βρίσκονται είτε δεν βρίσκονται υπό θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, δεν διατρέχουν κίνδυνο σοβαρής COVID-19. Ως εκ τούτου, η ορθή διαχείρισή τους αποσκοπεί στη συνέχιση της θεραπείας με στόχο τον έλεγχο της ενεργού νόσου, στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στην πρόληψη των μακροχρόνιων επιπλοκών, σύμφωνα με τις ισχύουσες συστάσεις της ACR. Δεδομένου ότι η COVID-19, όπως και άλλες ιώσεις, ενδέχεται να επάγει την εκδήλωση των ρευματικών νοσημάτων, η εμφάνιση κατά τη διάρκεια της λοίμωξης παρόμοιας συμπτωματολογίας συνιστά ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Χαρακτηριστικά, το MIS-C προσομοιάζει σημαντικά με τη νόσο Kawasaki, το σύνδρομο του τοξικού shock και το MAS. Επισημαίνεται μάλιστα ότι 25% των ασθενών με MIS-C πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια του MAS, για την αντιμετώπιση του οποίου απαιτείται διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση. ■

**Συνομογραφίες:** **ACE2:** angiotensin-converting enzyme 2, **ACEi:** angiotensin-converting enzyme inhibitors, **ACR:** American College of Rheumatology, **aHUS:** atypical hemolytic uremic syndrome, **ARBs:** angiotensin II receptor blockers, **bDMARDs:** biologic disease-modifying antirheumatic drugs, **cDMARDs:** conventional disease-modifying antirheumatic drugs, **COVID-19:** coronavirus disease 2019, **DMARD:** disease-modifying antirheumatic drug, **HCQ:** hydroxychloroquine, **IFN:** interferon, **JIA:** juvenile idiopathic arthritis, **MAS:** macrophage activation syndrome, **MIS-C:** multisystem inflammatory syndrome in children, **NSAIDs:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, **PCR:** polymerase chain reaction, **PRD:** pediatric rheumatic disease, **SARS-CoV-2:** severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, **SLE:** systemic lupus erythematosus, **tsDMARDs:** targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs

## The challenge of managing pediatric rheumatic diseases in the era of COVID-19

**Elena Tsitsami**

Head of Pediatric Rheumatology Unit

1st Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Athens  
Children's Hospital "Aghia Sofia"

Children with pediatric rheumatic diseases (PRD), including those on immunomodulatory therapies, are not at increased risk for severe COVID-19. Thus, the overall goals in the management of patients with PRD include continued therapy to assure prompt control of active disease, relief of symptoms, and prevention of long-term sequelae following the guidance of the American College of Rheumatology. However, COVID-19 may present with or potentially precipitate rheumatologic manifestations. Under-

standing this fact aides in improving patient care by expanding the differential diagnosis to enhance treatment plans and to consider COVID-19 infection as part of the work-up in an individual presenting with new onset rheumatologic disease in correlation with the clinical picture. Finally, in addition to acute COVID-19 infection and postinfectious inflammatory conditions, post-COVID sequelae have also been described and are also being addressed by pediatric rheumatologists worldwide.

**KEY WORDS:** Atypical hemolytic uremic syndrome; chilblains; COVID-19; COVID-toes; MIS-C; pediatric rheumatic diseases, SARS-CoV-2

1. Poline J, Gaschignard J, Leblanc C, Madhi F, Foucaud E, Nattes E, et al. SARS-CoV-2 screening at hospital admission in children: a French prospective multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2021;72:2215-7.
2. Batu ED, Seza Özen S. Implications of COVID-19 in pediatric rheumatology. *Rheumatol Int*. 2020;40:1193-213.
3. Τσιτσάμη Ε. Επαγόμενο από τον ιό SARS CoV 2 πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο στα παιδιά. *Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών* 2021;71:27-35.
4. Bordon Y. Comparing paediatric COVID-19 with MIS-C. *Nat Rev Immunol*. 2022;22:208
5. Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P, Berardicurti O, Giacomelli R, Ursini F. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol*. 2020;4:65.
6. Mantovani Cardoso E, Hundal J, Feterman D, Magaldi J. Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and COVID-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology. *Clin Rheumatol*. 2020;39:2811-5.
7. Houshmand H, Abounoori M, Ghaemi R, Bayat S, Houshmand G. Ten-year-old boy with atypical COVID-19 symptom presentation: a case report. *Clin Case Rep*. 2021;9:304-8.
8. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso-Cadenas JA, Escalada-Pellitero S, et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol*. 2020;37:406-11.
9. Münz C, Lünemann JD, Getts MT, Miller SD. Antiviral immune responses: Triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol*. 2009;9:246-58.
10. Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Gabriela Hernández-Molina G. New onset of autoimmune

## REFERENCES

- diseases following COVID-19 diagnosis. *Cells*. 2021;10:3592.
11. Mohkhedkar M, Venigalla SSK, Janakiraman V. Untangling COVID-19 and autoimmunity: Identification of plausible targets suggests multi organ involvement. *Mol Immunol*. 2021;137:105–13.
  12. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:315-32.
  13. Akca UK, Atalay E, Cuceoglu MK, Balik Z, Sener S, Ozsurekci Y, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the frequency of the pediatric rheumatic diseases. *Reumatol Int*. 2022;42:51-57.
  14. Agrawal S, Karki ST, Paudel KP, Shrestha AK, Adhikari BN. A case report of macrophage activation syndrome complicating multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: A diagnostic challenge. *Clin Pediatr*. 2022;61:104-6.
  15. Yener GO, Kisaarslan AP, Ulu K, Atalay E, Haşlak F, Özdel S, et al. Differences and similarities of multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activating syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Rheumatol Int*. 2021;1-11.
  16. Matar S, B Oulès B, Sohier P, Chosidow O, Beylot-Barry M, Dupin N, et al. Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a French experience and a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e686-9.
  17. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Takeshita J, et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:486-92.
  18. Wahezi DM, Peskin M, Tanner T. The impact of the COVID-19 pandemic on the field of pediatric rheumatology. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33:446–52.
  19. El-Hor N, Adams M. Pediatric rheumatologic effects of COVID-19. *Pediatr Clin N Am*. 2021;68:1011–27.
  20. Raina R, Vijayvargiya N, Khooblal A, Melachuri M, Deshpande S, Sharma D, et al. Pediatric atypical hemolytic uremic syndrome advances. *Cells* 2021;10:3580.
  21. Wahezi DM, Lo MS, Rubinstein TB, Ringold S, Ardoin SP, Downes KJ, et al. American College of Rheumatology guidance for the management of pediatric rheumatic disease during the COVID-19 pandemic: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:e46-e59.
  22. Ramani SL, Samet J, Franz CK, Hsieh C, Nguyen CV, Horbinski C, et al. Musculoskeletal involvement of COVID-19: review of imaging. *Skeletal Radiol* 2021;50:1763-73.
  23. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021;110:914–21.

# Νόσος COVID-19. Ο εμβολιασμός της εγκύου και της θηλάζουσας μητέρας

**Αθανασία Λουρίδα**

Α' Παιδιατρική Κλινική

Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κύηση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για σοβαρή νόσο COVID-19. Η έγκυος με νόσο COVID-19 έχει μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηλείας σε ΜΕΘ, διασωλήνωσης και θανάτου συγκριτικά με μη-έγκυες γυναίκες με παρόμοια χαρακτηριστικά. Η νόσος COVID-19 ενοχοποιείται για σοβαρές επιπλοκές της κύησης όπως: εκλαμψία, θρομβώσεις, πρόωρο τοκετό, ελλιποβαρές ή θνησιγενές νεογνό. Η ενδομήτρια μετάδοση της COVID-19 είναι σπάνια, συνήθως στο 3ο τρίμηνο, όμως ο ιός SARS-CoV-2 προκαλεί ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις και φλεγμονή του πλακούντα, κακή εμβρυϊκή κυκλοφορία, φλεγμονή και άγνωστες επιδράσεις στο ανοσολογικό σύστημα του εμβρύου που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης, έστω και αν ο ιός δεν ανιχνεύεται στον πλακουντιακό ιστό. Η προφύλαξη της εγκύου επιβάλλεται με ασφαλή και αποτελεσματικά mRNA COVID-19 εμβόλια τα οποία προστατεύουν την ίδια αλλά και το παιδί της. Ο εμβολιασμός πραγματοποιείται πριν ή

κατά τη διάρκεια της κύησης ή του θηλασμού και δεν έχουν προκύψει προβλήματα ασφαλείας όπως: αυτόματες αποβολές, προωρότητα ή νεογνά χαμηλού βάρους. Αντίθετα, παρέχεται σημαντική προστασία από σοβαρή λοίμωξη στην έγκυο-λεχιάδα, καθώς και στο νεογνό και το θηλάζον βρέφος. Η μεταβίβαση COVID-19 αντισωμάτων μέσω του πλακούντα από την εμβολιασμένη έγκυο στο έμβρυο και αντίστοιχα μέσω του μητρικού γάλακτος στο βρέφος από τη θηλάζουσα προσφέρουν σημαντική προστασία στα βρέφη και μειώνουν σημαντικά την ανάγκη νοσηλείας τους λόγω COVID-19. Τα COVID-19 εμβόλια συγχորηούνται με όλα τα εγκεκριμένα για την κύηση εμβόλια και οι διεθνείς συστάσεις είναι οι έγκυες-θηλάζουσες να είναι πλήρως εμβολιασμένες έναντι COVID-19 και με τις αναμνηστικές δόσεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των εμβολίων είναι συνήθως ήπιες και παρόμοιες με εκείνες του γενικού πληθυσμού.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΕΙΑΣ: COVID-19, κύηση, θηλασμός, πλακούντας, mRNA εμβόλια**

**Η** κύηση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για σοβαρή SARS-CoV-2 λοίμωξη.<sup>1,2</sup> Οι παθολογικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της κύησης έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη

λειτουργία του ανοσοποιητικού, του αναπνευστικού, του κυκλοφορικού, αλλά και του συστήματος πήξης, με αποτέλεσμα η SARS-CoV-2 λοίμωξη στην έγκυο να έχει απρόβλεπτη και ενδεχομένως δυσμενή εξέλιξη.<sup>2,3</sup>

## Υπεύθυνη επικοινωνίας

Αθανασία Λουρίδα, Παιδιάτρος-Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος της Επιτροπής Λοιμώξεων Γ.Ν.Π.Α. «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ», Κιν. 6936129730 E-mail: slourida@gmail.com, Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΝΛ), Τηλ. Επικοινωνίας: 2132013227

Η έγκυος με SARS-CoV-2 λοίμωξη μπορεί να είναι είτε ασυμπτωματική είτε συμπτωματική. Για την ασυμπτωματική έγκυο υπάρχουν μέχρι σήμερα λίγες μελέτες και δεδομένα που αποδεικνύουν την επίπτωση της λοίμωξης στη μητέρα και στο έμβρυο και αποτελεί πεδίο για περαιτέρω διερεύνηση. Η έγκυος με συμπτωματική SARS-CoV-2 λοίμωξη, δηλ. νόσο COVID-19, έχει δείχθει ότι έχει αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσησης συγκριτικά με μη έγκυες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας αντίστοιχης εθνικότητας, φυλής, κοινωνικοοικονομικής κατάστασης και με παρόμοιο ιατρικό ιστορικό και υποκείμενα νοσήματα.<sup>3</sup> Συγκεκριμένα, η έγκυος με νόσο COVID-19 έχει τουλάχιστον τριπλάσιο κίνδυνο νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και διασωλήνωσης και σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με μη έγκυες γυναίκες.<sup>3,4</sup>

Η συστηματική μετα-ανάλυση 42 μελετών που περιέλαβαν μεγάλο αριθμό εγκύων >400.000 με νόσο COVID-19<sup>4</sup> ανέδειξε ότι η συμπτωματική SARS-CoV-2 λοίμωξη ενοχοποιείται για σοβαρές επιπλοκές της κύησης όπως: προεκλαμψία-εκλαμψία, θρομβώσεις, μικροβιαιμία-σήψη της εγκύου, πρόωρο τοκετό, ελλιποβαρές ή θνησιγενές νεογνό.<sup>3,4</sup> Οι έγκυες με σοβαρή νόσο COVID-19 είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά εκλαμψίας, διαβήτη κύησης, καισαρικής τομής, πρόωρου τοκετού και ελλιποβαρούς νεογνού συγκριτικά με έγκυες με ήπια νόσο COVID-19.<sup>4</sup> Συγκεκριμένα, η προεκλαμψία-εκλαμψία συσχετίζονται ισχυρά με τη SARS-CoV-2 λοίμωξη, μοιράζονται τον ίδιο παθοφυσιολογικό μηχανισμό που είναι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και σχετίζονται με τη δέσμευση των κυτταρικών υποδοχέων ACE2 από την πρωτεΐνη ακίδα (S Protein) του ιού SARS-CoV-2.<sup>4,5,6</sup> Μελέτες σε εγκύους με SARS-CoV-2 λοίμωξη έχουν δείξει ότι ο ιός δημιουργεί μια υπερφλεγμονώδη αντίδραση που ακολουθείται από συστηματική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αγγειοσύσπαση και προεκλαμψία.<sup>5,6</sup> Όσον αφορά στην έκβαση της κύησης σε εγκύους που νόσησαν στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο, ο τοκετός με καισαρική τομή ήταν πολύ συχνότερος από τις συστάσεις και τις ενδείξεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.).<sup>7</sup>

Το 4-11% των νεογνών που γεννήθηκαν από μητέρες με νόσο COVID-19 χρειάστηκε να νοσηλευτούν σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (ΜΕΝΝ).<sup>4,7</sup> Η συχνότερη αιτία νοσηλείας των νεογνών στη ΜΕΝΝ ήταν

η αναπνευστική δυσχέρεια ιδιαίτερα σε πρόωρο τοκετό.<sup>7</sup> Θάνατοι νεογνών αναφέρονται σε μικρά ποσοστά που ποικίλλουν στις διάφορες μελέτες (0,2-0,6 %), γενικά όμως η έκβαση νεογνών εγκύων με COVID-19 λοίμωξη είναι καλή, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ήπιας νόσησης της μητέρας, ενώ το ποσοστό αυτόματων αποβολών και συγγενών ανωμαλιών δεν είναι αυξημένο.<sup>4,7</sup>

Η ενδομήτρια μετάδοση (in utero) της SARS-CoV-2 λοίμωξης έχει περιγραφεί συνήθως στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης, αλλά είναι σπάνια.<sup>2,7,8,9</sup> Από τις μέχρι σήμερα μελέτες και δεδομένα δεν έχει διευκρινισθεί ο μηχανισμός που ο ιός SARS-CoV-2 μπορεί να παρακάμψει τον φραγμό του πλακούντα και να προσβάλει το έμβρυο συγκριτικά με άλλους γνωστούς ιούς που προκαλούν αποδεδειγμένα ενδομήτρια λοίμωξη, όπως ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ο ιός του απλού έρπητα (HSV), του έρπητα ζωστήρα (VZV) και ο ιός Zika (ZIKV).<sup>2</sup> Μόνο μεμονωμένα περιστατικά ενδομήτριας μετάδοσης της SARS-CoV-2 λοίμωξης αναφέρονται στη βιβλιογραφία.<sup>7,8,9</sup>

Αξίζει να σημειωθεί, όπως αναφέρεται σε πρόσφατη δημοσίευση των Valeria Garcia-Flores και συνεργατών στο Επιστημονικό Περιοδικό Nature Communications,<sup>10</sup> ότι η SARS-CoV-2 λοίμωξη της εγκύου προκαλεί φλεγμονή του πλακούντα (λαχνίτιδα-πλακουντίτιδα) και του εμβρύου, έστω και εάν δεν ανιχνεύεται το γενετικό υλικό του ιού στους ιστούς του πλακούντα ή στο έμβρυο. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές ανέλυσαν τα δεδομένα από 23 εγκύους, από τις οποίες οι 12 ήταν θετικές για τον SARS-CoV-2. Ανάμεσα σε αυτές, οι 8 ήταν ασυμπτωματικές, μία είχε ήπια συμπτώματα και 3 είχαν σοβαρή νόσο COVID-19. Μετά τον τοκετό οι ερευνητές συνέκριναν την ανοσολογική απόκριση μεταξύ των μητέρων και των νεογέννητων μελετώντας δείγματα αίματος. Συνολικά, παρατηρήθηκαν φλεγμονώδεις ανοσολογικές αποκρίσεις τόσο στις μητέρες, όσο και στα νεογέννητα και σε πλακουντιακό ιστό. Πιο συγκεκριμένα, οι έγκυες με SARS-CoV-2 είχαν μειωμένους τίτλους Τ-λεμφοκυττάρων, που συμμετέχουν στην ανοσολογική απόκριση του οργανισμού έναντι των ιών. Οι μητέρες που είχαν COVID-19 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2 ανεξάρτητα από την παρουσία συμπτωμάτων. Σε μερικές από αυτές ανιχνεύθηκαν αντισώματα και στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα. Επι-



**Εικόνα1.** Τεχνολογία παρασκευής mRNA εμβολίων έναντι ιού SARS-CoV-2

(Πηγή: ΟΔΗΓΙΕΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΙΟΥ SARS-CoV-2. ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ, ΕΟΔΥ, Μάιος 2021)

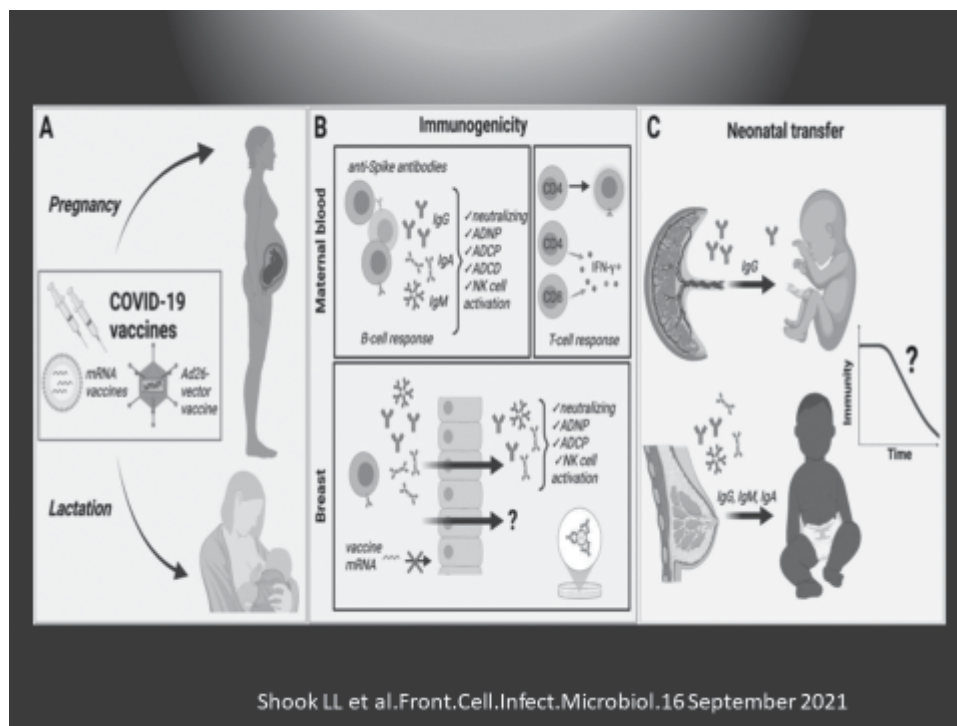
πλέον, οι μητέρες με COVID-19 στην εγκυμοσύνη είχαν αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών στο αίμα (ιντερλευκίνη 8, ιντερλευκίνη 15, ιντερλευκίνη 10) ανεξάρτητα από την παρουσία συμπτωμάτων COVID-19. Τα νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες με COVID-19 είχαν αυξημένους δείκτες φλεγμονωδών κυτοκινών (ιντερλευκίνη 8), ανεξάρτητα από την παρουσία συμπτωμάτων στις μητέρες και παρόλο που τα νεογνά δεν είχαν διαγνωσθεί με COVID-19. Τέλος, οι πλακούντες των μητέρων με COVID-19 είχαν διαταραγμένους τίτλους ανοσολογικών κυττάρων παρόλο που δεν ανιχνεύτηκε ο ιός SARS-CoV-2 στον πλακούντα.

Σε άλλη μελέτη εγκύων με νόσο COVID-19 που είχαν τελειόμηνη κύηση διαπιστώθηκαν ιστοπαθολογικές ανωμαλίες του πλακούντα, κακή εμβρυϊκή κυκλοφορία και αιμάτωση, καθώς και φλεγμονή των χοριακών λαχνών (λαχνίτις-πλακουντίτις), χωρίς να ανιχνευθεί ο ιός SARS-CoV-2.<sup>11</sup>

Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι το ανοσολογικό σύστημα των νεογνών επηρεάζεται από τη λοίμωξη COVID-19 στη μητέρα ακόμα και αν ο ιός SARS-CoV-2

δεν ανιχνεύεται στον πλακούντα. Οι ερευνητές καταλήγουν ότι οι επιπτώσεις της φλεγμονής στο έμβρυο χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Επίσης, η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της COVID-19 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σημαντική και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες εις βάθος χρόνου, ώστε να διερευνηθούν οι άμεσες και απώτερες επιπτώσεις στο έμβρυο και το νεογνό και να εφαρμοστεί η βέλτιστη αντιμετώπιση και η θεραπευτική προσέγγιση των εγκύων με SARS-CoV-2 λοίμωξη.<sup>7,12</sup>

Η συσσωρευμένη εμπειρία κατά τη διετή πανδημία της νόσου COVID-19 αναφορικά με τη νοσηρότητα και θνητότητα των εγκύων και των νεογνών τους επιβάλλει την προφύλαξη των εγκύων και θηλαζουσών από τη λοίμωξη, εφόσον αναπτύχθηκαν ασφαλή και αποτελεσματικά εμβόλια.<sup>12,13</sup> Αν και οι έγκυες δεν έλαβαν μέρος στις κλινικές μελέτες κατά την ανάπτυξη των COVID-19 εμβολίων για λόγους ασφαλείας, σύντομα άρχισαν να εμβολιάζονται μετά την επείγουσα χορήγηση άδειας των εμβολίων (EUA, Emergency Use Authorization) με προτεραιότητα στις εγκύους που



Shook LL et al. Front. Cell. Infect. Microbiol. 16 September 2021

**Εικόνα 2.** Μεταβίβαση αντισωμάτων έναντι COVID-19 από εμβολιασμένες μητέρες στα έμβρυα μέσω του πλακούντα και στα νεογνά μέσω του θηλασμού

(Πηγή: Shook LL, Fallah PN, Silberman JN, Edlow AG. COVID-19 Vaccination in Pregnancy and Lactation: Current Research and Gaps in Understanding. Front Cell Infect Microbiol. 2021; 11:735394).

ανήκαν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου για COVID-19 λοίμωξη (επαγγελματίες υγείας, σοβαρά υποκείμενα νοσήματα, παχυσαρκία κ.ά.). Οι ερευνητές, οι επιστημονικές εταιρείες και ο Π.Ο.Υ. υποστηρίζουν ισχυρά τον εμβολιασμό των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη ή ήδη κυοφορούν ή είναι λεχώιδες-θηλάζουσες, ώστε να ανοσοποιηθούν και να αποφύγουν σοβαρές επιπλοκές, όπως η πρωρότητα, καθώς και η μητρική και βρεφική θνητότητα και νοσηρότητα.<sup>13</sup>

Η θνητότητα των εγκύων δεν είναι αμελητέα και ο κίνδυνος λοίμωξης των εγκύων από τον ιό SARS-CoV-2 είναι ιδιαίτερα αυξημένος σήμερα που επικρατούν πολύ μολυσματικές παραλλαγές του ιού με μεγάλη μεταδοτικότητα. Συγκεκριμένα, από τον Ιούλιο 2021 έως τον Δεκέμβριο 2021 επικράτησε παγκόσμια η παραλλαγή Delta και από τον Δεκέμβριο 2021 έως τον Μάρτιο 2022 επικρατεί η παραλλαγή Omicron.<sup>14</sup> Το ίδιο ισχύει και για τη χώρα μας. Έως τον Μάρτιο 2022 υπάρχει σχε-

δόν απόλυτη επικράτηση της παραλλαγής Omicron με την υποπαραλλαγή Omicron2 να αποτελεί σχεδόν το 80% των κρουσμάτων.<sup>15</sup> Επιδημιολογικά δεδομένα από τις ΗΠΑ δείχνουν ότι παρά τις επίσημες συστάσεις μόνο ένα μικρό ποσοστό των εγκύων εμβολιάζεται έναντι του ιού SARS-CoV-2.<sup>16</sup> Τα mRNA COVID-19 εμβόλια είναι ασφαλή και αποτελεσματικά για τις εγκύους και συστήνεται να προτιμώνται από όλους τους Επίσημους Οργανισμούς και Επιστημονικές Εταιρείες έναντι άλλων εμβολίων, όπως εκείνα με ιικό φορέα -αδενοϊό (Ad26 -vectored vaccines, J&J Janssen) (ΕΙΚΟΝΑ 1).

Δεδομένα από μελέτες υποστηρίζουν ότι τα οφέλη των εγκύων από τα εμβόλια έναντι της νόσου COVID-19 υπερτερούν των πιθανών-υποθετικών κινδύνων και συγκεκριμένα:

- Τα COVID-19 εμβόλια δεν περιέχουν ζώντα ιό και δεν προκαλούν νόσο στις εγκύους και στα έμβρυα-νεογνά.
- Πρώιμα δεδομένα από 3 διαφορετικά συστήμα-



**ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ - ΣΥΣΤΑΣΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΓΙΑ COVID-19**

Όνομαστί Εμβολιαστικό Κέντρου				
Διεύθυνση Εμβολιαστικού Κέντρου				
ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ (Συμπληρώνεται από εμβολιαζόμενο - συμπληρώνεται από Γραμματέα)	Όνοματεπώνυμο Εμβολιαζόμενου	ΑΜΚΑ		
	Στοιχεία Επικοινωνίας (Κωστήρ Τηλέφωνο)			
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΩΤΟΪΝΦΕΞΙΑΣ ΝΟΣΗΣΗΣ COVID-19 (Συμπληρώνεται από εμβολιαζόμενο κατά την εισαγωγή)	Ιατρικό επιβεβαιωμένου κρούσματος COVID-19	Σε περίπτωση διστάσις απάντησης, πότε:		
	1. ΝΑΙ 2. ΟΧΙ			
ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ* (σε αναφερόμενες κατηγορίες δεν αποτελείται απαραίτητα ανέναντί της εμβολιασμού)  (Συμπληρώνεται από εμβολιαζόμενο κατά την εισαγωγή, συμπληρώνεται από τον ιατρό)	Αυθάνεται αλλεργικός σίμενος:	ΝΑΙ	ΟΧΙ	
	Έχετε διαγνωστεί με χρόνια καρδιακή, πνευμονική νόσο, ή μεταβολικό νόσημα π.χ. σακχαρώδη διαβήτη, άσθμα, αυτοάνοση διαταραχή, καρκίνο, ανοσοανεπάρκεια, μεταμόσχευση ή έχετε λάβει σπληνί με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα; (Εάν ΝΑΙ αναγράψτε το αντίστοιχο νόσημα)			
	Είστε υπό μακροχρόνια σγωγή με αντιβιοτικά ή ασπιρίνη			
	Είστε μεταγγίστες κύριας εμβόλις τις 2 προηγούμενες εβδομάδες			
	Έχετε παρουσιάσει στα παραπάνω οποιαδήποτε σοβαρή ανεπιθύμητη παρενέργεια σπληνί με εν λόγω φάρμακα/αποδομηθέντα/αποδομηθέντα/αποδομηθέντα			
	Είστε έγκυος; (Εάν ΝΑΙ συστήνεται εμβόλιο mRNA)			
ΑΝΤΙΕΜΒΟΛΙΑΣΤΙΚΑ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ (Συμπληρώνεται από τον ιατρό. Σε περίπτωση αντένδειξης δεν απαντάται ο εμβολιασμός)	Υπάρχει γενεαλογική αντίληψη για ύψιστο ανοσοποιητικό κεντροεπικό, εκτελεστικό ή προσαρμοστικό όσον αφορά COVID-19; (Εάν αρσάει παλαιά συμπτώματα π.χ. πύου, κρούσμο)			
ΟΜΟΝΗΜΕΡΟΤΗΤΑ & ΥΠΟΓΡΑΦΗ ΙΑΤΡΟΥ - ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ				

**Εικόνα 3.** Ιατρικό Ιστορικό-Σύσταση Εμβολιασμού για Covid-19 (Πηγή: ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ, ΕΟΔΥ)

τα επιτήρησης από το CDC δεν διαπίστωσαν προβλήματα ασφαλείας σε έγκυες και τα νεογνά τους. Οι μητέρες εμβολιάστηκαν με mRNA COVID-19 εμβόλια Pfizer-BioNTech (Comirnaty) και Moderna (Spikevax) κατά τη διάρκεια της κύησης και κυρίως κατά το 3<sup>ο</sup> τρίμηνο.<sup>17</sup>

➤ Τα συσσωρευμένα δεδομένα από τον εμβολιασμό εγκύων με mRNA εμβόλια Pfizer-BioNTech (Comirnaty) και Moderna (Spikevax) από πολλές μελέτες είναι ενθαρρυντικά.<sup>17-21</sup>

➤ Οι ερευνητές δεν έχουν διαπιστώσει αυξημένο αριθμό αυτόματων αποβολών μεταξύ των εγκύων που εμβολιάστηκαν λίγο πριν ή ενωρίς κατά τη διάρκεια της κύησης (πριν την 20<sup>η</sup> εβδομάδα).<sup>18-21</sup>

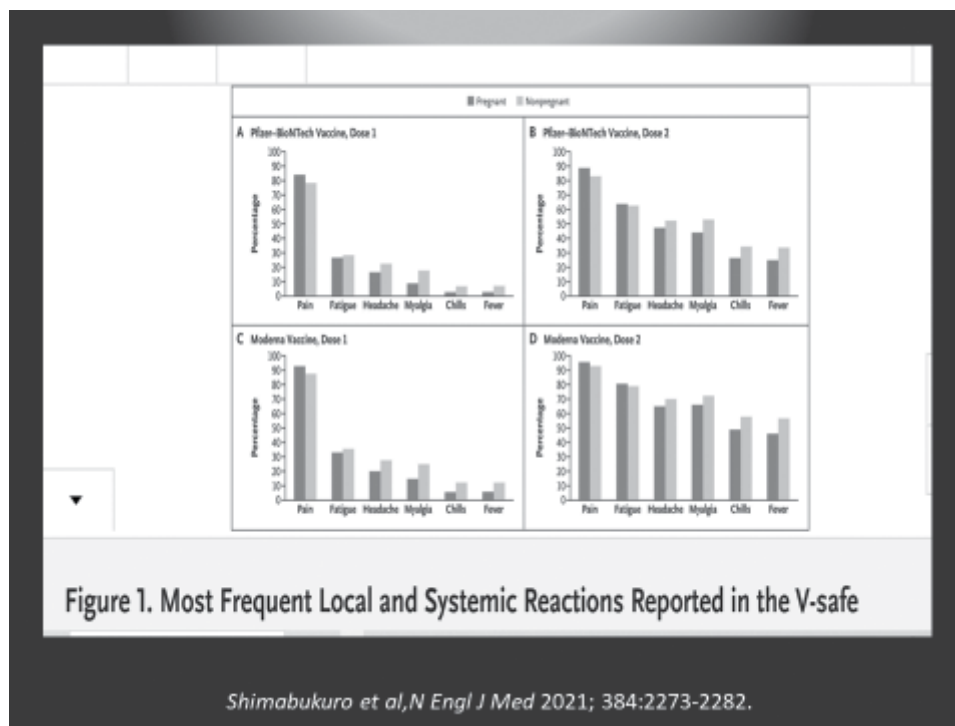
➤ Σε μελέτη που συμμετείχαν 40.000 έγκυες ο εμβολιασμός δεν συσχετίστηκε με πρόωρο τοκετό ή με γέννηση νεογνών χαμηλού βάρους για την ηλικία κύησης (IUGR).<sup>22</sup>

➤ Οι έγκυες που εμβολιάζονται έχουν μειωμένο κίνδυνο SARS-CoV-2 λοίμωξης και μειωμένο κίνδυνο σοβαρής COVID-19 νόσου συγκριτικά με μη εμβολιασμένες.<sup>1,23</sup>

➤ Ο εμβολιασμός κατά την κύηση επάγει την παραγωγή αντισωμάτων που μπορεί να προστατεύσουν το νεογνό και το βρέφος λόγω της μεταβίβασης αντισωμάτων από τη μητέρα στο έμβρυο. Αντισώματα έναντι του ιού SARS-CoV-2 ανιχνεύθηκαν στο αίμα του ομφαλίου λώρου, όταν οι έγκυες εμβολιάστηκαν με COVID-19 εμβόλια.<sup>24</sup> Πρόσφατη μικρή μελέτη έδειξε ότι στην ηλικία των 6 μηνών η πλειονότητα των βρεφών (57%) που γεννήθηκαν από μητέρες που εμβολιάστηκαν για COVID-19 κατά την κύηση είχαν ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι της COVID-19 έναντι μόνο 8% των βρεφών που γεννήθηκαν από μητέρες που νόσησαν από COVID-19 κατά την κύηση.<sup>25</sup>

➤ Πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν ότι ο βασικός εμβολιασμός των εγκύων με 2 δόσεις COVID-19 mRNA εμβολίων προστατεύει σημαντικά (60%) τα ηλικίας <6 μηνών βρέφη τους από νοσηλεία λόγω νόσου COVID-19.<sup>26</sup>

➤ Από μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα κατά την κύηση (Developmental and Reproductive Toxicity - DART studies) που έγιναν και από τις 3 εταιρεί-



**Εικόνα 4.** Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των mRNA εμβολίων σε εγκύους (Πηγή Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med* 2021; 384:2273-2282.)

ες κατασκευής COVID-19 εμβολίων (Pfizer/BioNTech, Moderna και J&J Janssen) δεν προέκυψαν δεδομένα ασφαλείας για τα έμβρυα ή την αναπαραγωγική ικανότητα των γονέων. Οι DART μελέτες που αφορούν την ανάπτυξη του εμβρύου και του νεογνού, τον τοκετό και την αναπαραγωγική ικανότητα-γονιμότητα των γονέων γίνονται για λόγους ασφαλείας μόνο σε ζωικά μοντέλα. Και οι τρεις εταιρείες κατασκευής COVID-19 εμβολίων έκαναν DART μελέτες σε πειραματόζωα και συγκεκριμένα: το εμβόλιο Pfizer/BioNTech (BNT162b2) vaccine αξιολογήθηκε από τον EMA (European Medicines Agency), το Moderna (mRNA 1273) από τον Food and Drug Administration (FDA) των ΗΠΑ (Dec 4, 2020), το εμβόλιο J&J Janssen επίσης από τον FDA (2021) και δεν προέκυψαν δεδομένα ασφαλείας όσον αφορά στην ανάπτυξη των εμβρύων-νεογνών και τη γονιμότητα.

Οι λεχαιίδες-θηλάζουσες, όπως και οι έγκυες, δεν έλαβαν μέρος στις κλινικές μελέτες κατά την ανάπτυξη των COVID-19 εμβολίων για λόγους ασφαλείας και

έτσι έχουμε περιορισμένα δεδομένα για την ανίχνευση COVID-19 αντισωμάτων στο μητρικό γάλα, καθώς και την επίδραση του εμβολιασμού της θηλάζουσας μητέρας στο βρέφος. Ωστόσο, η ανοσογονικότητα και ασφάλεια των mRNA COVID-19 εμβολίων σε εγκύους και θηλάζουσες έχει αποδειχθεί και είναι το ίδιο αποτελεσματικά, όπως και στο γενικό πληθυσμό.<sup>27</sup> Ο βασικός εμβολιασμός με δύο (2) δόσεις mRNA COVID-19 εμβολίων σε εγκύους και θηλάζουσες επάγει παραγωγή ικανοποιητικών τίτλων IgG, IgA and IgM COVID-19 αντισωμάτων, συγκρίσιμων με αυτούς του γενικού πληθυσμού.<sup>28-30</sup> Όμως, δεν έχουν μελετηθεί η διάρκεια και ο βαθμός προστασίας που παρέχουν στις έγκυες-θηλάζουσες τα mRNA COVID-19 εμβόλια από τις διάφορες παραλλαγές του ιού.<sup>28</sup> Τα mRNA COVID-19 εμβόλια επάγουν την παραγωγή anti-Spike IgG εξουδετερωτικών αντισωμάτων στην έγκυο που μεταφέρονται στο έμβρυο μέσω του πλακούντα.<sup>28,30</sup> Επίσης, διεγείρουν στην έγκυο την κυτταρική ανο-

σία. Η δραστικότητα των ειδικών anti-Spike CD4+ και CD8+ T-cell κυττάρων είναι όμοια με εκείνη του γενικού πληθυσμού.<sup>28</sup> Στη θηλάζουσα μητέρα παράγονται anti-Spike IgG, IgM, IgA εξουδετερωτικά αντισώματα που εκκρίνονται στο μητρικό γάλα.<sup>28,30</sup> Δεν έχει ανιχνευθεί το mRNA του ιού SARS-CoV-2 στο μητρικό γάλα σε θηλάζουσες που εμβολιάστηκαν πρόσφατα<sup>28</sup> (ΕΙΚΟΝΑ 2). Ο χρόνος εμβολιασμού της εγκύου και οι τίτλοι των anti-Spike IgG εξουδετερωτικών αντισωμάτων της μητέρας επηρεάζουν τα επίπεδα αντισωμάτων στον ομφάλιο λώρο.<sup>28</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι ο τίτλος COVID-19 αντισωμάτων σε εγκύους που εμβολιάστηκαν είναι μεγαλύτερος και στατιστικά σημαντικός συγκριτικά με τον τίτλο COVID-19 αντισωμάτων σε εγκύους που νόσησαν κατά τη διάρκεια της κύησης.<sup>30</sup> Το εύρημα αυτό επισημαίνει τη μεγάλη προστασία που παρέχει ο εμβολιασμός στην έγκυο-θηλάζουσα μητέρα και στο παιδί της που πιθανόν είναι υπέρτερη της φυσικής νόσησης.<sup>30</sup>

Οι Ελληνικές και Διεθνείς Συστάσεις είναι οι έγκυες και όλες οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη στο εγγύς ή στο απώτερο μέλλον να είναι πλήρως εμβολιασμένες και με την αναμνηστι-

κή δόση.<sup>31</sup> Οι έγκυες μπορούν να εμβολιάζονται σε όλα τα τρίμηνα της κύησης και τα mRNA COVID-19 εμβόλια μπορούν να συγχρητηθούν μαζί με τα άλλα εμβόλια που συστήνονται για την κύηση (Influenza, Tdap).<sup>31,32</sup>

Οι έγκυες συστήνεται να εμβολιάζονται με mRNA COVID-19 εμβόλια γιατί υπάρχουν περισσότερα δεδομένα ασφαλείας, ενώ οι θηλάζουσες μπορούν να λαμβάνουν οποιοδήποτε από τα υπάρχοντα διαθέσιμα COVID-19 εμβόλια<sup>31</sup> (ΕΙΚΟΝΑ 3). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των mRNA COVID-19 εμβολίων στις έγκυες είναι ήπιες και παρόμοιες με αυτές του γενικού πληθυσμού<sup>17</sup> (ΕΙΚΟΝΑ 4).

Σχετικά με τον εμβολιασμό των εγκύων-θηλαζουσών έναντι της νόσου COVID-19 παραμένουν αρκετά ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν όπως: ποιος είναι ο τίτλος αντισωμάτων της μητέρας που είναι προστατευτικός για το έμβρυο και ποια είναι η χρονική διάρκεια προστασίας του θηλάζοντος βρέφους που παρέχει ο εμβολιασμός της εγκύου-θηλάζουσας μητέρας; Περαιτέρω μελέτες εις βάθος χρόνου απαιτούνται για να δοθούν ικανοποιητικές απαντήσεις. Ωστόσο, ο εμβολιασμός, μαζί με άλλες φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, αποτελεί το ισχυρότερο «όπλο» ελέγχου της πανδημίας COVID-19. ■

## Coronavirus disease 2019. Immunization during Pregnancy and Lactation

Athanasia Lourida

First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens

Pregnancy is a risk factor for severe COVID-19 disease. A pregnant woman with COVID-19 disease has a higher risk of hospitalization in an Intensive care unit (ICU), intubation and death compared to non-pregnant women with similar epidemiological characteristics. COVID-19 is implicated in serious complications of pregnancy such as eclampsia, thrombosis, preterm birth, underweight or stillborn newborn. Intrauterine transmission of COVID-19 is rare and occurs usually in the 3rd trimester, but the SARS-CoV-2 virus causes histopathological alterations and inflammation of the placenta, poor

fetal circulation, inflammation, and has unknown effects on the immune system of the fetus that require further investigation, even if the virus is not detected in the placental tissue. The prophylaxis of the pregnant woman is imperative with safe and effective mRNA COVID-19 vaccines that protect both her and her child. Vaccination can be carried out before or during pregnancy or during breastfeeding and no safety problems have arisen (automatic miscarriages, prematurity or low-weight newborns). On the contrary, significant protection from severe infection is provided to the pregnant woman, the

new mother as well as to the newborn and nursing infant. The transfer of COVID-19 antibodies through the placenta from the vaccinated pregnant woman to the fetus and respectively through breast milk to the infant by the breastfeeding woman, offer significant protection to infants and significantly reduce the need for their hospitalization due to COVID-19.

COVID-19 vaccines are co-administered with all pregnancy-approved vaccines and international recommendations support that pregnant or breastfeeding women are fully vaccinated against COVID-19, including booster doses. Adverse reactions to vaccines are usually mild and similar to those of the general population.

**KEY WORDS: COVID-19, pregnancy, breastfeeding, placenta, mRNA vaccines**

## REFERENCES

- Morgan JA, Biggio JR, Martin JK, Mussarat N, Chawla HK, Puri P, et al. Maternal Outcomes After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Vaccinated Compared With Unvaccinated Pregnant Patients. *Obstet Gynecol* 2022;139:107-109
- Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev* 2021;101:303-18.
- Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:177-186
- Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2021;193(16):E540-E548
- Coronado-Arroyo JC, Concepción-Zavaleta MJ, Zavaleta-Gutiérrez FE, Concepción-Urteaga LA. Is COVID-19 a risk factor for severe preeclampsia? Hospital experience in a developing country. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;256:502-3.
- Todros T, Masturzo B, Francia SD. COVID-19 infection: ACE2, pregnancy and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 253:330.
- Mark EG, McAleese S, Golden WC, Gilmore MM, Sick-Samuels A, Curless MS, et al. Coronavirus Disease 2019 in Pregnancy and Outcomes Among Pregnant Women and Neonates: A Literature Review. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(5):473-478.
- Alwardi TH, Ramdas V, Al Yahmadi M, Al Aisari S, Bhandari S, Saif Al Hashami H, et al. Is Vertical Transmission of SARS-CoV-2 Infection Possible in Preterm Triplet Pregnancy? A Case Series. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 ;39(12):e456-e458.
- Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(1):35-53.e3.
- Garcia-Flores V, Romero R, Xu Yi, Theis KR, Arenas-Hernandez M, Miller D, et al. Maternal-fetal immune responses in pregnant women infected with SARS-CoV-2. *Nature Communications* 2022;(13)320:1-20 .
- Patberg ET, Adams T, Rekawek P, Vahavian SA, Akerman M, Hernandez A, et al. Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. *Am J Obstet Gynecol.*2021;224(4):382.e1-e18.
- Parums DV. Editorial: Maternal SARS-CoV-2 Infection and Pregnancy Outcomes from Current Global Study Data. *Med Sci Monit.* 2021;27:e933831-1-e933831-3.
- Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, Getzlaff T, Townson J, Barnette K, et al. PAN-COVID investigators and the National Perinatal COVID-19 Registry Study Group. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: Co-reporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57 (4):573-81.
- CDC COVID Data Tracker. COVID variants found in sequenced tests each week. United States: 19/12/2021-3/26/2022. Available from: URL:<https://www.cdc.gov/coronavi>

### REFERENCES

- rus/2019-ncov/covid-data/covidview/index.html [accessed 2022 Apr 22].
15. Εθνικό Δίκτυο Γονιδιωματικής Επιτήρησης του ΕΟΔΥ για τις μεταλλάξεις του SARS-CoV-2, ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ. Available from: URL: <https://eody.gov.gr> [accessed 2022 Apr 27].
  16. Centers for Disease Control and Prevention. V-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry. CDC-Vaccine Safety Datalink, United States December 14, 2020–August 7, 2021. Available from: URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html> [accessed 2022 Apr 25].
  17. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med* 2021;384:2273-2282.
  18. Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY, et al. Receipt of mRNA COVID-19 vaccines preconception and during pregnancy and risk of self-reported spontaneous abortions, CDC v-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry 2020–21. *Res Sq [Preprint]*. 2021 Aug 9;rs.3.rs-798175.
  19. Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY et al. Receipt of mRNA COVID-19 vaccines and risk of spontaneous abortions. *N Engl J Med* 2021;385(16):1533-1535.
  20. Kharbanda EO, Haapata J, DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Vesco KK, Naleway AL, et al. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *JAMA* 2021;326(16):1629-1631.
  21. Magnus MC, Gjessing HK, Eide HN, et al. Covid-19 Vaccination during Pregnancy and First-Trimester Miscarriage. *New Engl J Med* 2021;385:2008-2010.
  22. Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, DeSilva M, Vesco KK, Ackerman-Banks C, Zhu J, et al. Receipt of COVID-19 Vaccine During Pregnancy and Preterm or Small-for Gestational-Age at Birth — Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 15, 2020–July 22, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(1):26–30.
  23. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfim M, Chodick G, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *JAMA*. 2021;326(8):728–735.
  24. Nir O, Schwartz A, Toussia-Cohen S, Leibovitch L, Strauss T, Asraf K, et al. Maternal-neonatal transfer of SARS-CoV-2 immunoglobulin G antibodies among parturient women treated with BNT162b2 messenger RNA vaccine during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2022;4(1):100492.
  25. Shook LL, Atyeo CG, Yonker LM, et al. Durability of Anti-Spike Antibodies in Infants After Maternal COVID-19 Vaccination or Natural Infection. *JAMA*. 2022;327(11):1087-1089.
  26. Halasa NB, Olson SM, Staat MA, et al. Effectiveness of Maternal Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccine During Pregnancy Against COVID-19–Associated Hospitalization in Infants Aged <6 Months — 17 States, July 2021–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:264–270.
  27. Collier AY, McMahan K, Yu J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *JAMA*. 2021;325(23):2370–2380.
  28. Shook LL, Fallah PN, Silberman JN, Edlow AG. COVID-19 Vaccination in Pregnancy and Lactation: Current Research and Gaps in Understanding. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:735394.
  29. Jakuszko K, Kościelska-Kasprzak K, Żabińska M, et al. Immune Response to Vaccination against COVID-19 in Breastfeeding Health Workers. *Vaccines*. 2021;9(6):663
  30. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3):303.e1-303.e17.
  31. Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών, ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ. Available from: URL: <http://www.emvolio.gov.gr> [accessed 2022 Apr 22].
  32. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ, Μέλος της FIGO & του EBCOG. Available from: URL: [https://www.uoa.gr/fileadmin/user\\_upload/PDF-files/anakoinwseis/themata\\_ygeias/260521\\_emvoliasmos\\_gynaikes\\_anaparagwgikis\\_ilikias.pdf](https://www.uoa.gr/fileadmin/user_upload/PDF-files/anakoinwseis/themata_ygeias/260521_emvoliasmos_gynaikes_anaparagwgikis_ilikias.pdf) [accessed 2022 Apr 27].

# Εμβόλια COVID-19: Προσδοκίες και πραγματικότητα

**Αθανάσιος Μίχος**

Καθηγητής Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας ΕΚΠΑ

Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα mRNA εμβόλια για COVID-19 έδωσαν ελπίδες για περιορισμό της πανδημίας και βοήθησαν να σωθούν πολλοί άνθρωποι από επιπλοκές και θανάτους. Όμως η προστασία από συμπτωματική νόσο φθίνει με την πάροδο του χρόνου, ενώ νέες μεταλλάξεις όπως η όμικρον, μπορεί να διαφεύγουν της ανοσολογικής προστασίας του εμβολίου. Ο εμβολιασμός στα παιδιά ηλικίας 5-18 ετών μπορεί να προφυλάξει από νοσηλείες και το πολυσυστηματικό φλεγμονώ-

δες σύνδρομο. Δεν έχει όμως ακόμη τεκμηριωθεί η ανάγκη για επαναληπτικές δόσεις στα παιδιά. Με τα δεδομένα που υπάρχουν σήμερα το πιο πιθανό σενάριο για το γενικό πληθυσμό είναι αυτό της υβριδικής ανοσίας που περιλαμβάνει εμβολιασμό και κάποια μορφή ήπιας νόσησης. Απαιτούνται καλά σχεδιασμένες μελέτες που θα αποδεικνύουν για ποιες ομάδες του πληθυσμού επαναληπτικές δόσεις δίνουν επιπρόσθετο όφελος.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: COVID-19, SARS-CoV-2, εμβόλια, παιδιά, πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο**

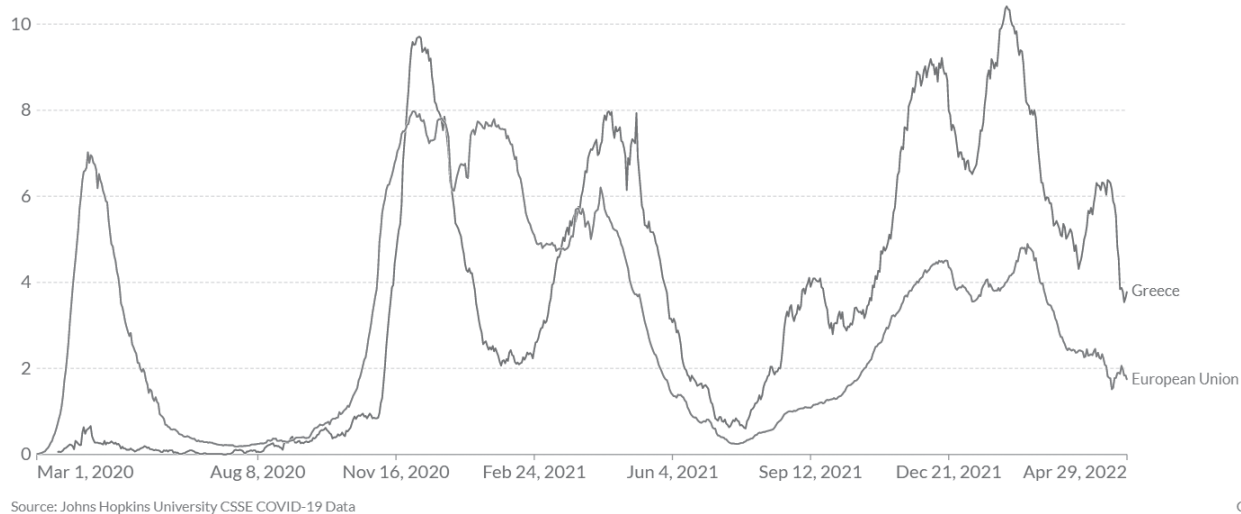
## Εισαγωγή

Η πανδημία SARS-CoV-2 που ξεκίνησε το 2020 μετράει παγκοσμίως περισσότερους από 6.5 εκατομμύρια νεκρούς και 500 εκατομμύρια κρούσματα, ενώ στην Ελλάδα 3.1 εκατομμύρια κρούσματα με 28.000 θανάτους<sup>1</sup>. Παρότι η Ελλάδα στα πρώτα πανδημικά κύματα είχε σχετικά λίγες ανθρώπινες απώλειες σε σύγκριση με άλλες χώρες, τα πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι έχουμε υψηλά ποσοστά θανάτων σε σύγκριση με άλλες ευρωπαϊκές χώρες (εικόνα 1). Η εφεύρεση και εφαρμογή εμβολίων για πρόληψη νόσησης από SARS-CoV-2, που τα πρώτα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας

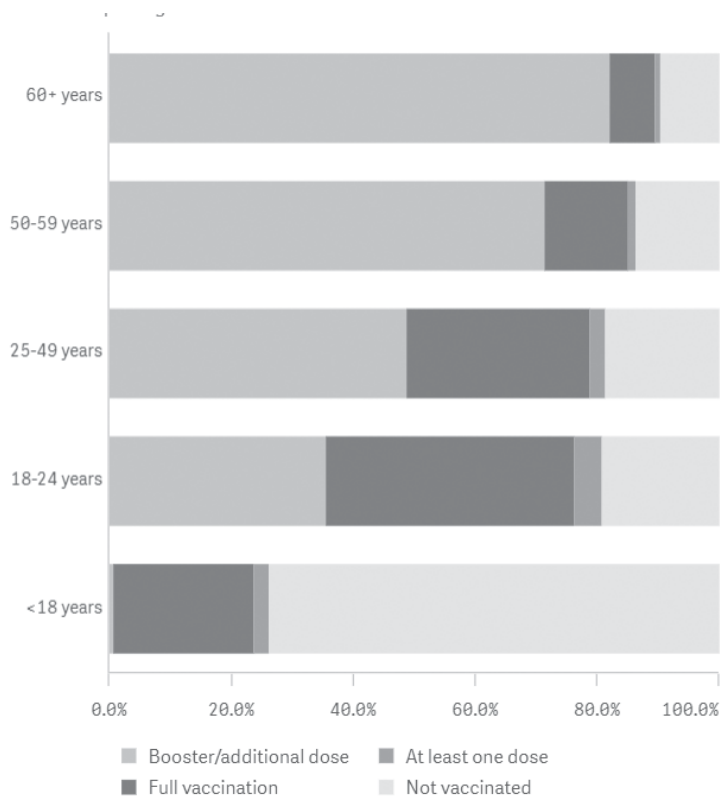
ήταν εντυπωσιακά (>95% προστασία), έδωσε ελπίδες για τον περιορισμό της πανδημίας και την πρόληψη θανάτων και επιπλοκών<sup>2</sup>. Όμως η επικράτηση νέων μεταλλάξεων του ιού, που διέφευγαν σε κάποιο ποσοστό της ανοσολογικής προστασίας των εμβολίων μείωσε την αρχική αισιοδοξία για την αποτελεσματικότητά τους. Επιπλέον, οι μελέτες που έδειξαν ότι η διάρκεια προστασίας των εμβολίων φθίνει με την πάροδο του χρόνου, ανέδειξαν την ανάγκη επαναληπτικών δόσεων σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα<sup>2</sup>. Το ποσοστό του πληθυσμού που παραμένει ανεμβολίαστο, είναι σημαντικός παράγοντας για την διατήρηση κρουσμά-

## Υπεύθυνος επικοινωνίας

Αθανάσιος Μίχος, Email: amichos@med.uoa.gr



**Εικόνα 1.** Θάνατοι / εκατομμύριο πληθυσμού, Ελλάδα, Ευρωπαϊκής Ένωσης. Δεδομένα από John Hopkins University (29 April 2022)



**Εικόνα 2.** Εμβολιαστική κάλυψη ανά ηλικιακή ομάδα στην Ελλάδα (29/4/2022) (Δεδομένα ECDC)

Age group	Males		Females	
	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2
5–11 years	0.0	4.3	Not calculated <sup>†</sup>	2.0
12–15 years	4.8	45.7	1.0	3.8
16–17 years (included for reference)	6.1	70.2	0.0	7.6

**Εικόνα 3.** Περιστατικά μυοκαρδίτιδας ανά 1 εκατομμύριο δόσεις BNT162b2. (Δεδομένα από CDC, ACIP meeting, 5 January 2022). Τα περιστατικά έχουν υπολογιστεί μετά από συνολικά 37,810,998 δόσεις 1 και 2 και για το κίνδυνο που αφορά έως 7 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Τα κελιά που είναι έγχρωμα δηλώνουν αυξημένο κίνδυνο σε σύγκριση με δεδομένα προ εμβολιασμού.

των και θανάτων σε υψηλά επίπεδα. Παρά τις εκστρατείες ενημέρωσης αρκετοί άνθρωποι παραμένουν ανεμβολίαστοι σε παγκόσμιο επίπεδο και στη χώρα μας, ακόμη και εάν ανήκουν σε ευπαθείς ομάδες λόγω ηλικίας ή υποκείμενων νοσημάτων (Εικόνα 2).

### Εμβόλια COVID-19 για ενήλικες

Το πρώτο εμβόλιο για COVID-19 που βασίστηκε στην τεχνολογία messenger RNA (mRNA), BNT162b2 (Pfizer) πήρε άδεια το Δεκέμβριο 2020, μετά από μελέτη 43.000 ατόμων που έδειξε αποτελεσματικότητα 95% για πρόληψη σοβαρής νόσησης, σε δοσολογικό σχήμα 2 δόσεων<sup>3</sup>. 6 μήνες αργότερα τα στοιχεία αρχικά από το Ισραήλ και αργότερα και από άλλες χώρες έδειξαν ότι παρότι η αποτελεσματικότητα του εμβολίου παραμένει υψηλή για σοβαρή νόσηση, προοδευτικά υποχωρεί για συμπτωματική νόσηση, ειδικά στις μεγαλύτερες ηλικίες. 10 μήνες μετά την αρχική κυκλοφορία του εμβολίου μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση 3<sup>ης</sup> δόσης αυξάνει σημαντικά την αντισωματική απάντηση και την προστασία από νόσηση<sup>4,5</sup>. Τα κλινικά δεδομένα ενισχύθηκαν και από μελέτες ανοσολογικής απόκρισης που έδειξαν ότι η 3<sup>η</sup> δόση βελτιώνει σημαντικά την ανοσολογική απόκριση μετά τον εμβολιασμό<sup>6</sup>. Για αυτό το λόγο οι περισσότερες χώρες συνιστούν σχήμα 3 δόσεων ως το βασικό σχήμα εμβολιασμού για SARS-

CoV-2 με mRNA εμβόλια.

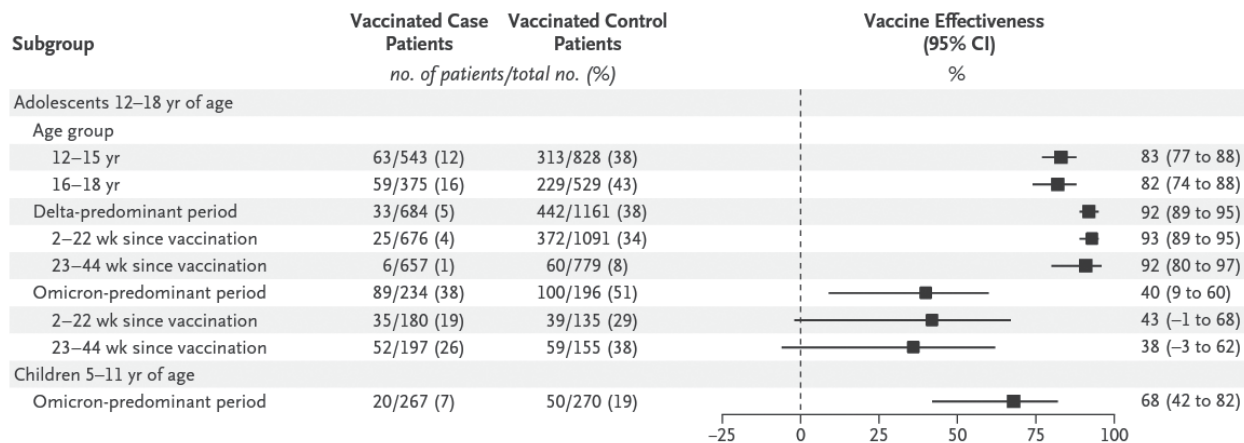
Η εμφάνιση της μετάλλαξης όμικρον και η παρέλευση 6μήνου μετά την 3<sup>η</sup> δόση είχε ως αποτέλεσμα να μειωθεί η αποτελεσματικότητα των εμβολίων για συμπτωματική νόσηση ειδικά σε ηλικιωμένους. Νεότερες μελέτες έδειξαν να υπάρχει επιπλέον πλεονέκτημα για χορήγηση 4<sup>ης</sup> δόσης, για προστασία από σοβαρή νόσηση σε ηλικιωμένους και άτομα με υποκείμενα νοσήματα ή ανοσοκαταστολή<sup>7</sup>. Όμως ακόμη δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για χορήγηση επαναληπτικών δόσεων στο γενικό πληθυσμό<sup>2</sup>.

### Εμβόλια COVID-19 για παιδιά και νεαρούς ενήλικες

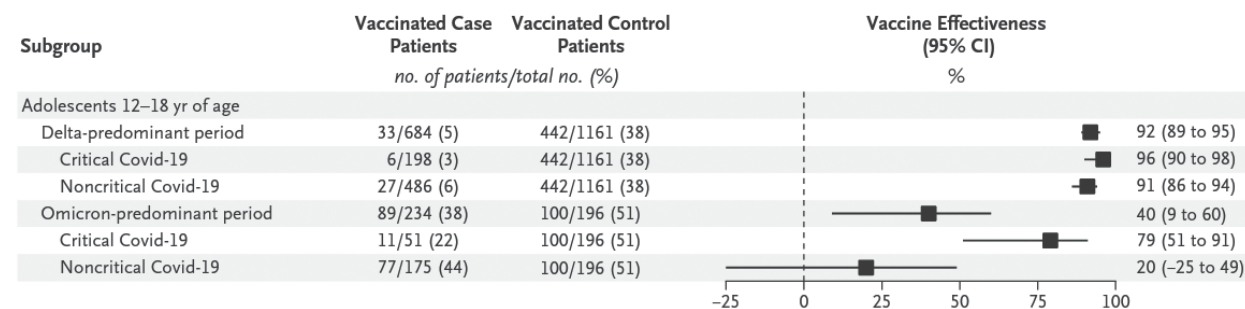
Το εμβόλιο mRNA BNT162b2 (Pfizer) χρησιμοποιήθηκε αρχικά σε νεαρούς ενήλικες >16 ετών. Στη συνέχεια αδειοδοτήθηκε για άτομα 12-16 ετών μετά από μελέτη που έδειξε ότι είχε πολύ καλή ανοσολογική ανταπόκριση σε σύγκριση με νεαρούς ενήλικες, αποτελεσματικότητα 100% (95% CI: 75.3-100%) και ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας (23 Αυγούστου 2021)<sup>8</sup>. Στη συνέχεια έλαβε άδεια και για παιδιά 5-12 ετών (Οκτώβριος 2021) μετά από μελέτη όπου βρέθηκε αποτελεσματικότητα 90.7% (95% CI: 67.7%-98.3%) για πρόληψη νόσου και ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας<sup>9</sup>.

Μετά την περίοδο κυκλοφορίας του εμβολίου τα δεδομένα, ακόμη και για την περίοδο που κυκλοφό-





Εικόνα 4. Προστασία εμβολιασμού με mRNA εμβόλιο για νοσηλείες σε παιδιά 5-11 ετών, εφήβους και νεαρούς ενήλικες (12-18 ετών) την περίοδο Δέλτα και Όμικρον μεταλλάξεων (Price et al NEJM March 2022)



Εικόνα 4. Προστασία εμβολιασμού με mRNA εμβόλιο για σοβαρή ή ήπια νόσηση σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες 12-18 ετών την περίοδο μεταλλάξεων Δέλτα και Όμικρον (Price et al NEJM, March 2022)

ρησε η μετάλλαξη Δέλτα, έδειξαν ότι ο εμβολιασμός προστατεύει τα παιδιά και τους εφήβους από νοσηλείες και επιπλοκές<sup>10,11</sup>. Επιπλέον φάνηκε ότι προστατεύει και από την εμφάνιση πολυσυστηματικού φλεγμονώδους συνδρόμου στα παιδιά σε ποσοστό 91% (95% CI = 78%–97%)<sup>12,13</sup>.

Από τα δεδομένα βάσεων καταγραφής ανεπιθύμητων ενεργειών (VAERS, V-SAFE κτλ) προέκυψε ότι υπήρχαν σπάνια περιστατικά εμφάνισης μυοκαρδίτιδας-περικαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό (Εικόνα

3). Τα περιστατικά αυτά αφορούσαν κυρίως εφήβους και νεαρούς ενήλικες και κυρίως αγόρια μετά την 2<sup>η</sup> δόση<sup>14</sup>. Παρότι τα περισσότερα περιστατικά ήταν αυτοπεριοριζόμενα δεν υπάρχουν μακροπρόθεσμα δεδομένα παρακολούθησης<sup>15</sup>.

Μετά την εμφάνιση της μετάλλαξης όμικρον η αποτελεσματικότητα του εμβολίου φαίνεται να μειώνεται για ήπια συμπτωματική νόσο, παρότι ακόμη είναι σημαντική για σοβαρή νόσηση<sup>16</sup> (Εικόνα 3 και Εικόνα 4). Πιο συγκεκριμένα η προστασία για νοσηλεία για παι-

## Εμβολιασμός & νόσηση (5-17 ετών)



### Περίπτωση 1<sup>η</sup>



Νόσηση πριν τον εμβολιασμό



Συστήνεται βασικός εμβολιασμός (δύο δόσεις) 1 έως 3 μήνες μετά τη διάγνωση της νόσου



Η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών δε συστήνει τη χορήγηση αναμνηστικής δόσης

### Περίπτωση 2<sup>η</sup>



1<sup>η</sup> δόση εμβολίου



Νόσηση μετά την 1<sup>η</sup> δόση



Συστήνεται ολοκλήρωση του βασικού εμβολιασμού με μια δόση 1 έως 3 μήνες μετά τη διάγνωση της νόσου

### Περίπτωση 3<sup>η</sup>



Βασικός εμβολιασμός με δύο δόσεις



Νόσηση μετά τον εμβολιασμό



Η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών δε συστήνει τη χορήγηση αναμνηστικής δόσης

Εικόνα 5. Οδηγίες εθνικής επιτροπής εμβολιασμών για παιδιά 5-17 ετών που εμβολιάστηκαν και νόσησαν πριν ή μετά τις δόσεις του εμβολίου

διά 12-18 ετών έπεσε από το 92% (89-95%) στο 40% (9-60%) και για παιδιά 5-11 ετών είναι 68% (42-82%)<sup>16</sup>. Αντίστοιχα για παιδιά 12-18 ετών, η προστασία για σοβαρή vs ήπια νόσο την περίοδο της Όμικρον είναι 79% (51-91%), η προστασία για ήπια νόσο είναι 20% (-25-49%)<sup>16</sup>.

Η σύσταση για εμβολιασμό παιδιών > 5 ετών στην Ελλάδα περιλαμβάνει εμβολιασμό με 2 δόσεις σε απόσταση 3 εβδομάδων. Σε περίπτωση που υπήρξε φυσική νόσηση πριν ή ανάμεσα στις δόσεις συνιστάται να

συνεχίσει ο εμβολιασμός 1-3 μήνες μετά τη φυσική νόσηση (εικόνα 3). Το Φεβρουάριο 2022 υπήρξε σύσταση από την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής και το CDC, όπως το μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων σε άτομα 12-64 ετών και ειδικά για τις ηλικίες 12-39 ετών, που δεν είναι ανοσοκατεσταλμένα να είναι 8 εβδομάδες, καθώς φαίνεται ότι η αύξηση των εβδομάδων μεταξύ των δόσεων αυξάνει την ανοσογονικότητα και κυρίως μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μυοκαρδίτιδας<sup>17</sup>.

### Συμπεράσματα

Παρά τον αρχικό ενθουσιασμό μετά την κυκλοφορία των mRNA εμβολίων για πιθανό περιορισμό της SARS-CoV-2 λοίμωξης, η μείωση της προστασίας που προσφέρουν μετά την πάροδο μηνών, καθώς και η εμφάνιση νέων μεταλλάξεων του ιού που απαιτούν παρουσία υψηλών τίτλων αντισωμάτων για προστασία, μείωσε τις προσδοκίες για αποτελεσματικότητα που προστατεύει από ήπια συμπτωματική νόσηση. Επειδή όμως ο αρχικός στόχος των εμβολίων ήταν να προστατεύσουμε τον πληθυσμό από σοβαρή νόσηση, από νοσηλείες σε μονάδες εντατικής θεραπείας και σοβαρές επιπλοκές, είναι λάθος να ερμηνεύουμε την νόσο εκ

διαφυγής (breakthrough disease) με ήπια συμπτώματα ως αποτυχία των εμβολίων<sup>2</sup>. Καθώς μεταβαίνουμε από την πανδημική κατάσταση στην ενδημική, θα πρέπει να συμβιβαστούμε με την ιδέα ότι τόσο τα εμβόλια όσο και η φυσική νόσηση παρέχουν ανοσία περιορισμένου χρόνου. Για τους παραπάνω λόγους, το πιο πιθανό σενάριο είναι αυτό της υβριδικής ανοσίας με συνδυασμό εμβολιασμού και φυσικής νόσησης.

Η προσθήκη επιπλέον ενισχυτικών δόσεων έχει τον κίνδυνο μειωμένης συμμόρφωσης του πληθυσμού, για αυτό θα πρέπει να είναι καλά τεκμηριωμένη με μελέτες που θα αποδεικνύουν για ποιες ομάδες του πληθυσμού δίνουν επιπρόσθετο όφελος. ■

### ABSTRACT

#### Covid-19 Vaccines: Expectations Vs Reality

Athanasios Michos

Implementation of immunization for SARS-CoV-2 with mRNA vaccines saved thousands of people from complications and death. However, shortly after immunization with the 2-dose schedule, there was evidence that protection does not last forever, and we needed a 3rd dose for the adult population. The advent of omicron variant, which could escape vaccine protection, made evident that vaccines for SARS-CoV-2 shall focus on the protection from severe disease and not for a mild symptomatic disease. Immunization of children

mRNA has shown protection from hospitalization and complications like multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). However, solid evidence for booster doses in children, is still missing. The most plausible scenario for the future, as we are moving for pandemic to endemic phase is the hybrid immunity, that combines immunization and a mild symptomatic disease. Well-designed studies are needed that will provide evidence if we need booster doses and which population groups will get additional benefits.

**KEY WORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, vaccines, children, multisystem inflammatory syndrome**

## REFERENCES

1. COVID-19 statistics. (Accessed 10 April 2022, at <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.)
2. Offit PA. Covid-19 Boosters - Where from Here? *N Engl J Med* 2022;386:1661-2.
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *2020*;383:2603-15.
4. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine* 2021;385:1393-400.
5. Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA* 2022;327:639-51.
6. Muik A, Lui BG, Wallisch A-K, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron by BNT162b2 mRNA vaccine and elicited human sera. *2022*;375:678-80.
7. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 2022;386:1603-14.
8. Frenck RW, Jr., Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* 2021;385:239-50.
9. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* 2022;386:35-46.
10. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech mRNA Vaccination Against COVID-19 Hospitalization Among Persons Aged 12-18 Years - United States, June-September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1483-8.
11. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Critical Covid-19 in Adolescents. *N Engl J Med* 2022;386:713-23.
12. Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, et al. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12-18 Years - United States, July-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:52-8.
13. Levy M, Recher M, Hubert H, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA* 2022;327:281-3.
14. Oster ME, Shay DK, Su JR, et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *Jama* 2022;327:331-40.
15. Hadley SM, Prakash A, Baker AL, et al. Follow-up cardiac magnetic resonance in children with vaccine-associated myocarditis. *European journal of pediatrics* 2022:1-5.
16. Price AM, Olson SM, Newhams MM, et al. BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2022.
17. CDC updates guidance to increase interval between first, second doses of COVID-19 vaccinations for some patients. 2022. (Accessed 27 April 2022, at <https://publications.aap.org/aapnews/news/19702/CDC-updates-guidance-to-increase-interval-between>.)

## Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου στα πολύ πρόωρα νεογνά

Ειρήνη Νίκαινα

Παιδίατρος - Νεογνολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας Νεογνών  
Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών  
Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα έχουν αναδείξει την ύπαρξη μιας επικοινωνίας ανάμεσα στο έντερο και τον εγκέφαλο, η οποία αμφίδρομα επηρεάζει την ανάπτυξη και τη λειτουργία τους και που είναι γνωστή ως "άξονας εντέρου-εγκεφάλου". Αν και οι μηχανισμοί με τους οποίους διαμεσολαβείται αυτή η επικοινωνία δεν είναι απόλυτα κατανοητοί, η σύνθεση και η λειτουργία της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας παίζουν τόσο σημαντικό ρόλο, ώστε πλέον η αλληλεπίδραση ονομάζεται "άξονας μικροχλωρίδας-εντέρου - εγκεφάλου". Η ανάπτυξη της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας στα πρώιμα στάδια της ζωής παρουσιάζει ιδιαιτερότητες στα πρόωρα νεογνά, έναν ευάλωτο πληθυσμό, επιρρεπή σε δυσμε-

νή έκβαση. Διάφοροι παράγοντες, όπως το είδος το τοκετού, η σίτιση, η χορήγηση αντιβιοτικών και το περιβάλλον, διαταράσσουν την εντερική μικροχλωρίδα των πρόωρων νεογνών και κατ' επέκταση τον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, προδιαθέτοντας σε αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις και φλεγμονώδεις εξεργασίες, όπως η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, καθώς και σε νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Η καλύτερη κατανόηση των παθογενετικών μονοπατιών που συνδέουν τις διαταραχές αυτές με τον άξονα μικροχλωρίδας - εντέρου - εγκεφάλου πιθανώς θα οδηγήσει στην ανάπτυξη προληπτικών, διαγνωστικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων, με στόχο τη βελτίωση της έκβασης των πρόωρων νεογνών.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΕΙΑΣ: άξονας εντέρου-εγκεφάλου, εντερική μικροχλωρίδα, προωρότητα, νευροανάπτυξη**

### Εισαγωγή

Παρά τις εξελίξεις στη φροντίδα των πρόωρων νεογνών, που οδήγησαν σε αύξηση της επιβίωσής τους χωρίς σοβαρή νευρομυϊκή ή αισθητηριακή αναπηρία, νεογνά με ηλικία κύησης (ΗΚ) <34 εβδομάδων εξακολουθούν να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για νευροαναπτυξιακές διαταραχές.<sup>1</sup> Ο πρόωρος τοκετός στερεί από το νεογνό μια κρίσιμη περίοδο φυσιολογικής εγκεφαλικής ανάπτυξης και ωρίμανσης στο ενδο-

μήτριο περιβάλλον, κατά την οποία λαμβάνουν χώρα πολύ σημαντικές διεργασίες, όπως η ανάπτυξη σε όγκο της λευκής και της φαιάς ουσίας, η ανάπτυξη των νευραξόνων και των δενδριτών, η συναπτογένεση και η μυελίνωση.<sup>2</sup> Διάφοροι βλαπτικοί παράγοντες, όπως υποξία, οξειδωτικό στρες, μεταβολικές διαταραχές και μη ικανοποιητική θρέψη, καθώς και επιπλοκές της προωρότητας, όπως η ενδοκοιλιακή αιμορραγία και η περικοιλιακή λευκομαλάκυνση, που συχνά συνυπάρ-

### Υπεύθυνη επικοινωνίας

Ειρήνη Νίκαινα, Email: enikaina@gmail.com

χουν στα πρόωρα νεογνά, διαταράσσουν επίσης τη φυσιολογική νευροανάπτυξή τους. Τα τελευταία χρόνια, το ερευνητικό ενδιαφέρον επικεντρώνεται στην αλληλεπίδραση του εντέρου με τον εγκέφαλο, που είναι γνωστή ως "Άξονας Εντέρου-Εγκεφάλου".

### Τι είναι ο Άξονας Εντέρου-Εγκεφάλου

Ο όρος "Άξονας Εντέρου-Εγκεφάλου" χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια αμφίδρομη επικοινωνία, ένα σύνθετο δίκτυο μονοπατιών, ανάμεσα στο έντερο και τον εγκέφαλο.<sup>3</sup> Στην αμφίδρομη αυτή επικοινωνία το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) ρυθμίζει τη λειτουργία του εντερικού σωλήνα, ελέγχοντας την κινητικότητα και την εκκριτική του λειτουργία, την ικανότητα απορρόφησης συστατικών της τροφής και τις ανοσολογικές του απαντήσεις και αντίστροφα το πεπτικό σύστημα στέλνει κινητικά ή αισθητικά σήματα προς το ΚΝΣ, επηρεάζοντας την ανάπτυξη και τη λειτουργία του.

Ο εγκέφαλος αποτελεί το κεντρικό τμήμα του άξονα εντέρου εγκεφάλου και περιλαμβάνει συνδέσεις ανάμεσα στον εγκεφαλικό φλοιό, το μεταιχμιακό σύστημα, τον ιππόκαμπο και τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.<sup>4</sup> Στον άξονα εντέρου-εγκεφάλου συμμετέχουν επίσης το αυτόνομο νευρικό σύστημα (με τις συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές νευρικές του ίνες), το εντερικό νευρικό σύστημα (που εδράζεται στο τοίχωμα του εντέρου και ρυθμίζει την κινητικότητα και την εκκριτική του λειτουργία, καθώς και την απορρόφηση ουσιών), το νευροενδοκρινικό και το νευρο-ανοσολογικό σύστημα. Το εντερικό νευρικό σύστημα συνδέεται με το ΚΝΣ μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου και μέσω των οπισθίων ριζών του νωτιαίου μυελού. Οι τελικές προσαγωγές νευρικές ίνες του πνευμονογαστρικού νεύρου, που καταλήγουν κάτω από το εντερικό επιθήλιο, μεταφέρουν σήματα-ερεθίσματα που αφορούν το χημικό περιεχόμενο του εντέρου, την εντερική διάταση, τη φλεγμονή και την απελευθέρωση ορμονών, από το εντερικό νευρικό σύστημα προς τον εγκέφαλο. Πολλά από τα σήματα αυτά παράγονται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου (το σύνολο των μικροοργανισμών που το αποικίζουν), η οποία θεωρείται πλέον αναπόσπαστο τμήμα της συνεχούς αλληλεπίδρασης ανάμεσα στο έντερο και τον εγκέφαλο. Γι' αυτό το λόγο ο όρος

"άξονας εντέρου-εγκεφάλου" τείνει να αντικατασταθεί τα τελευταία χρόνια από τον όρο "άξονας μικροχλωρίδας- εντέρου-εγκεφάλου"<sup>3</sup> (Εικόνα 1).

### Μηχανισμοί αλληλεπίδρασης της εντερικής μικροχλωρίδας με τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου

Η αλληλεπίδραση ανάμεσα στο μικροβίωμα (το σύνολο των μικροβιακών γονιδίων) του εντέρου και στην εγκεφαλική λειτουργία στην πρώιμη περίοδο μετά τον τοκετό έχει καταδειχθεί σε μελέτες με Germ-Free (GF) ποντίκια (πειραματόζωα ελεύθερα μικροβίων καθ' όλη τη ζωή τους), τα οποία παρουσίασαν διαταραχή στην κοινωνικότητα και στις αντιδράσεις άγχους, καθώς και δυσλειτουργία της μνήμης.<sup>3,5</sup> Οι συμπεριφορές αυτές ήταν εμφανείς ακόμα και σε ποντίκια που αποικίστηκαν μεταγενέστερα με μικροχλωρίδα προερχόμενη από πειραματόζωα ελεύθερα παθογόνων μικροβίων (specific pathogen-free, SPF), γεγονός που υποδεικνύει τη σημασία της επίδρασης της εντερικής μικροχλωρίδας στον εγκέφαλο κατά την ιδιαίτερα ευαίσθητη πρώιμη μεταγεννητική περίοδο.<sup>6</sup> Η επίδραση της μικροχλωρίδας μάλιστα ξεκινά προγεννητικά, όπως αναδείχτηκε σε ένα μοντέλο μεταμόσχευσης κοπράνων πρόωρου νεογνού με ανεπαρκή ανάπτυξη σε GF ποντίκια που κυοφορούσαν. Η ανάπτυξη εντερικής μικροχλωρίδας στα ποντίκια αυτά συσχετίστηκε με συστηματική και εγκεφαλική φλεγμονώδη απάντηση στους απογόνους, όπως καταδείχτηκε από τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών μεσολαβητών στο αίμα (IL-1β, TNF και IFN-γ), και τα αυξημένα επίπεδα του ενζύμου NOS1 (Neuronal nitric oxide synthase 1), που σχετίζεται με τη νευροτοξικότητα, στον εγκέφαλό τους.<sup>2</sup>

Παρά τις προσπάθειες των ερευνητών, οι μηχανισμοί με τους οποίους το έντερο, κυρίως μέσω της μικροχλωρίδας, επηρεάζει την ανάπτυξη του εγκεφάλου δεν είναι απόλυτα γνωστοί και οι θεωρίες που υπάρχουν βασίζονται κυρίως σε δεδομένα από πειραματικές μελέτες. Η δράση μεταβολιτών της εντερικής χλωρίδας, η τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης και η ενεργοποίηση του πνευμονογαστρικού νεύρου είναι τα πιο μελετημένα μονοπάτια της αλληλεπίδρασης ανάμεσα στο έντερο και τον εγκέφαλο.

### Μεταβολίτες της μικροχλωρίδας

Οι μικροοργανισμοί που αποικίζουν το έντερο παρά-

γουν μία πληθώρα μεταβολιτών, όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, οι μεταβολίτες της τρυπτοφάνης, και άλλες νευροενδοκρινικές και νευροδιεγερτικές ουσίες, οι οποίοι πιθανώς επηρεάζουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου και τη λειτουργία του.<sup>4</sup>

Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (short chain fatty acids, SCFAs), όπως το ακετοξικό, το βουτυρικό και το προπιονικό οξύ, παράγονται από τα βακτήρια του εντέρου ως τελικά προϊόντα της ζύμωσης άπεπτων ινών της τροφής και παίζουν σημαντικό ρόλο στην υγεία του εντέρου, ενισχύοντας την ακεραιότητα του επιθηλιακού εντερικού φραγμού, την απορρόφηση του ύδατος, την παραγωγή της βλέννης και την κινητικότητα του εντέρου.<sup>3</sup> Επιπλέον, ρυθμίζουν ανοσολογικούς, ορμονικούς και επιγενετικούς μηχανισμούς άμεσα ή έμμεσα, καθώς και τη σηματοδότηση του πνευμονογαστρικού και συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Τα ίδια τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου περνούν διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και δρουν ως νευροδιεγερτικές ουσίες, όπως καταδεικνύεται από την έκφραση των υποδοχέων 2 και 3 των SCFAs στον εγκέφαλο.<sup>3</sup> Πειραματικές μελέτες με GF ποντίκια έδειξαν ότι τα SCFAs, επιδρώντας στην ομοίωση του εγκεφάλου, επηρεάζουν τη γνωσιακή ικανότητα και τη μάθηση.<sup>2</sup>

Μεταβολίτες της τρυπτοφάνης, όπως η σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη, 5-HT) και η κινουρενίνη, και οι μεταβολίτες της ινδόλης, που προέρχονται από τα μικρόβια, δρουν επίσης ως νευροδιεγερτικές και νευροτροποποιητικές ουσίες.<sup>3</sup> Η μικροχλωρίδα του εντέρου επηρεάζει τη διαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης, που ανήκει στα βασικά αμινοξέα, μέσω της έκφρασης της τρυπτοφανάσης ή άλλων ενζύμων.<sup>3</sup> Κοινά βακτήρια που αποικίζουν το έντερο επηρεάζουν τα επίπεδα σεροτονίνης στο έντερο ρυθμίζοντας τη βιοσύνθεση, τον μεταβολισμό και τη μεταφορά των αμινών. Επιπλέον, η σεροτονίνη μπορεί να παραχθεί από κάποια μικρόβια όπως *Streptococcus*, *E. Coli*, *Enterococcus* και *Klebsiella*.<sup>5,7</sup> Με τον αποικισμό GF ποντικών με κοινά βακτήρια, παρατηρήθηκε αυξημένη συγκέντρωση της ελεύθερης ενεργής 5-HT, γεγονός που υποδεικνύει ότι τα βακτήρια ευνοούν τη συσσώρευση της 5-HT στο έντερο και κατ'επέκταση στο πλάσμα και τον ιππόκαμπο. Δεδομένου ότι οι αμίνες δεν μπορούν να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και ότι η σύνθεση 5-HT από τον εγκέφαλο εξαρτάται από την κυκλοφορούσα στο

αίμα ελεύθερη τρυπτοφάνη, είναι σαφής η ικανότητα των μικροβίων του εντέρου να επηρεάζουν το σεροτονινεργικό σύστημα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Από την άλλη, η εκτροπή του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης από τη σεροτονίνη προς την κινουρενίνη, που οφείλεται στην επίδραση φλεγμονωδών μεσολαβητών, πιθανώς ευνοεί την ανάπτυξη νευροψυχιατρικών διαταραχών, όπως η αγχώδης συνδρομή και η κατάθλιψη.<sup>3,7</sup>

Εκτός από τα SCFAs και τους μεταβολίτες της τρυπτοφάνης, η μικροχλωρίδα του εντέρου συμμετέχει και στην παραγωγή διάφορων άλλων νευροενδοκρινικών και νευροδιεγερτικών μορίων.<sup>4</sup> Η παραγωγή νοραδρεναλίνης και αδρεναλίνης από μικρόβια ήταν μία από τις πρώτες ενδείξεις της ύπαρξης επικοινωνίας ανάμεσα στο έντερο και τον εγκέφαλο.<sup>3</sup> Εκτοτε και άλλοι νευροδιαβιβαστές, όπως το γλουταμινικό οξύ, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), η ντοπαμίνη και η ακετυχολίνη, έχουν αναγνωρισθεί ως μικροβιολογικής προέλευσης.<sup>2</sup> Στον πίνακα 1 φαίνονται συνοπτικά οι επιδράσεις των σημαντικότερων μεταβολιτών και νευροδιαβιβαστών που προέρχονται από την εντερική μικροχλωρίδα.

Τέλος, τα επίπεδα άλλων εντερικών πεπτιδίων, όπως η χολοκυστοκίνη, το πεπτίδιο ΥΥ, το γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο και η γκρελίνη, που παράγονται από τα εντερο-ενδοκρινικά κύτταρα, φαίνεται επίσης ότι επηρεάζονται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου. Οι ουσίες αυτές διεγείρουν τους υποδοχείς του πνευμονογαστρικού νεύρου στον εντερικό βλεννογόνο και στον εγκέφαλο και ρυθμίζουν τη συμπεριφορά της σίτισης.<sup>8</sup>

### Τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης

Η εντερική μικροχλωρίδα παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του αμυντικού συστήματος, είτε επιφέροντας επιγενετικές διαταραχές (αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA και τροποποίηση των ιστονών) στα λεμφοκύτταρα με αποτέλεσμα αλλαγές στη μεταγραφή διαφόρων γονιδίων είτε μέσω μεταβολιτών από τα μικρόβια, όπως η τρυπτοφάνη που επιδρά στα λεμφοκύτταρα και τα SCFAs που επιδρούν στα μυελοκύτταρα και τα T- ρυθμιστικά κύτταρα.<sup>2,3</sup> Με αυτό τον τρόπο ρυθμίζει τη λειτουργία τόσο του εγγενούς όσο και του προσαρμοστικού συστήματος. Η λειτουργία του εγγενούς ανοσοποιητικού συστήματος ρυθμίζεται μέσω των υποδοχέων αναγνώρισης μικροβιακών προτύπων

(Pattern Recognition Receptors, PRRs), όπως οι Toll Like Receptors (TLR) και NOD Like Receptors (NLR). Πειραματόζωα που τους λείπουν οι TLRs αποικίζονται από διαφορετικά είδη μικροβίων σε σχέση με τα μη τροποποιημένα (wild type) πειραματόζωα και η απώλεια του NOD1 οδηγεί σε συνολική αύξηση των μικροβίων.<sup>3</sup> Σημαντική είναι και η επίδραση στα μικρογλοιακά κύτταρα του εγκεφάλου, τα τοπικά μακροφάγα του εγκεφάλου που, μεταξύ άλλων, παίζουν σημαντικό ρόλο και στην ανάπτυξη του εγκεφάλου.<sup>9</sup> Σε πρόσφατες πειραματικές μελέτες, GF πειραματόζωα παρουσίασαν περισσότερο ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα και αυξημένους δείκτες πρώιμης ενεργοποίησης της μικρογλοίας στον εγκέφαλο σε σύγκριση με SPF πειραματόζωα, αλλά και εξασθενημένη νευροφλεγμονώδη απάντηση μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση λιποσακχαριτών της εξωτερικής μεμβράνης (LPS) των αρνητικών κατά Gram μικροβίων.<sup>10</sup> Όσον αφορά στο προσαρμοστικό σύστημα, η επίδραση της μικροχλωρίδας στα Β-λεμφοκύτταρα έχει ως αποτέλεσμα την τροποποίηση της παραγωγής της εκκριτικής IgA.<sup>3</sup>

#### Το πνευμονογαστρικό νεύρο

Το πνευμονογαστρικό νεύρο με τις νευρικές του απολήξεις στον εντερικό σωλήνα διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των εντερο-ενδοκρινικών κυττάρων, που ανιχνεύουν την παρουσία μικροβίων, και μεταφέρει την πληροφορία αυτή στον εγκέφαλο.<sup>8</sup> Έμμεση ένδειξη αυτής της διαμεσολάβησης του πνευμονογαστρικού είναι η κατάργηση, μετά από βαγοτομή, της αντιαγχολυτικής και αντικαταθλιπτικής επίδρασης του βακτηρίου *Lactobacillus rhamnosus*, το οποίο φυσιολογικά ελαττώνει την προκαλούμενη από άγχος κορτιζόνη και την καταθλιπτική συμπεριφορά μέσω της ρύθμισης της έκφρασης των GABA υποδοχέων στον εγκέφαλο.<sup>2</sup>

#### Ο άξονας υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων

Τέλος, η εντερική μικροχλωρίδα φαίνεται να επιδρά στην ανάπτυξη και τη λειτουργία του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. GF πειραματόζωα παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα του άξονα, με αυξημένα επίπεδα κορτικοστερόνης πλάσματος σε στρεσογόνα ερεθίσματα.<sup>4</sup> Αλλαγές του άξονα μικροχλωρίδας-εντέρου-εγκεφάλου που οφείλονται σε stress μπορούν να επιδράσουν στην έκφραση και

τη δραστηριότητα των γλουταμινεργικών υποδοχέων NMDA (N-methyl-D-aspartate) και του BDNF (brain-derived neurotrophic factor) που παίζουν σημαντικό ρόλο στην πλαστικότητα του εγκεφάλου.

#### **Η ανάπτυξη της μικροβιακής εντερικής χλωρίδας στο πρόωρο νεογνό**

Ο αποικισμός του εντέρου ενός νεογνού αποτελεί σημαντικό βήμα στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού του συστήματος και κατ' επέκταση στην υγεία του. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η ενδομήτρια ζωή χαρακτηρίζεται από την απουσία ή, έστω, την περιορισμένη έκθεση σε μικροοργανισμούς, αν και η άποψη αυτή έχει πρόσφατα αρχίσει να αμφισβητείται.<sup>11</sup> Ο αποικισμός του εντερικού σωλήνα του εντέρου συμβαίνει τις πρώτες ώρες μετά τον τοκετό, με την έκθεση στο εντερικό, κοιλιακό και δερματικό μικροβίωμα της μητέρας.<sup>3,8</sup> Στα τελειόμηνα νεογνά το αρχικά αερόβιο περιβάλλον του εντερικού σωλήνα αποικίζεται από αερόβια/δυσήτικα αναερόβια μικρόβια (π.χ. *E.Coli* και *Enterococci*). Στη συνέχεια η απότομη πτώση του οξυγόνου λόγω της κατανάλωσής του από τα μικρόβια αυτά έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη αυστηρά αναερόβιων ειδών (*Actinobacteria*, *Furmicutes*, *Bacteroidetes*) στο τέλος της πρώτης εβδομάδας της ζωής, με σταδιακή μετάπτωση (από την ηλικία των 12-36 μηνών) στο μικροβίωμα του ενήλικου.<sup>12,13</sup>

Αν και υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις, πρόσφατες μελέτες έχουν καταδείξει διαφορετική σύνθεση και ανάπτυξη της εντερικής χλωρίδας, ανάμεσα σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά.<sup>2,3,14</sup> Κύρια χαρακτηριστικά του μικροβιώματος του εντέρου στα πρόωρα νεογνά είναι η μικρή ανάπτυξη κατά τη γέννηση, η μειωμένη ποικιλομορφία των μικροβιακών πληθυσμών, η μεγάλη ατομική διαφοροποίηση και η αυξημένη παρουσία πιθανών παθογόνων στελεχών.<sup>12,15,16</sup> Ο αποικισμός του εντέρου διαφέρει ανάλογα με την ηλικία μετά τη σύλληψη (post-menstrual age, PMA). Σε PMA μεταξύ 25-30 εβδομάδων κυριαρχούν στελέχη σταφυλοκόκκου, σε PMA 30-35 εβδομάδες οι εντερόκοκκοι και στις 35 εβδομάδες εντεροβακτήρια.<sup>17</sup> Μικρόβια του γένους *Bifidobacterium* που τυπικά παρατηρούνται στα τελειόμηνα νεογνά δεν είναι συχνά σε πολύ πρόωρα και εξαιρετικά πρόωρα νεογνά.<sup>12</sup> Στη συνέχεια αναπτύσσονται σταδιακά και τελικά κυριαρχούν καθυστερημέ-



να, περίπου στην ηλικία των 3 μηνών (λόγω μιας παρατεταμένης κυριαρχίας των εντεροβακτηριοειδών).<sup>2,17,18</sup> Η σημασία του αποικισμού του εντερικού σωλήνα των νεογνών από μικρόβια του γένους *Bifidobacterium* φάνηκε από το γεγονός ότι πρόωρα νεογνά <33 εβδομάδων, στα οποία ο αποικισμός από *Bifidobacterium* είναι μειωμένος, είναι πιο επιρρεπή σε λοιμώξεις του εντέρου και άλλες νόσους.<sup>3,19</sup> Στον πίνακα 2 αναφέρονται τα μικρόβια (φύλα, τάξεις και γένη) που αποικίζουν το έντερο του πρόωρου νεογνού.

Η χρονολογική ηλικία φαίνεται να παίζει εξίσου ή και ακόμα πιο σημαντικό ρόλο στη σύσταση της μικροχλωρίδας του εντερικού σωλήνα.<sup>16,17</sup> Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η επίδραση της ηλικίας κύησης στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος είναι σημαντική για τις 4 πρώτες εβδομάδες ζωής. Από τη χρονολογική ηλικία των 6 εβδομάδων και μετά παρατηρείται μια αντικατάσταση του προτύπου του εντερικού μικροβιώματος του προώρου από αυτό του τελειόμηνου νεογνού.<sup>15,20,21</sup>

Διάφοροι παράγοντες, εκτός από την ηλικία κύησης και τη χρονολογική ηλικία, μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη της μικροχλωρίδας του εντέρου, τόσο στα τελειόμηνια, όσο και στα πρόωρα νεογνά (Πίνακας 3):

1. Προγεννητικοί παράγοντες: Η σίτιση, η φαρμακευτική αγωγή (αντιβιοτικά και κορτικοειδή), το stress και το περιβάλλον της μητέρας, καθώς και η χοριοαμνιονίτιδα μπορούν να επηρεάσουν το μικροβίωμα του εμβρύου μέσω επιγενετικών μετατροπών.<sup>12</sup>

2. Είδος του τοκετού: Σύμφωνα με παλιότερα δεδομένα, η ανάπτυξη της εντερικής μικροχλωρίδας μετά τη γέννηση εξαρτάται από το είδος του τοκετού. Σε νεογνά που γεννούνται με κολπικό τοκετό, ο αποικισμός του εντέρου γίνεται από βακτήρια όμοια με αυτά του κόλπου της μητέρας, ενώ σε καισαρική τομή είναι ανάλογος με αυτόν του δέρματος της μητέρας, του ιατρικού προσωπικού που συμμετέχει στη φροντίδα του και του περιβάλλοντος. Έχει αναφερθεί ότι νεογνά που γεννούνται με καισαρική τομή παρουσιάζουν χαμηλή ποικιλομορφία και καθυστερημένο αποικισμό από τα είδη *Bacteroides* και *Bifidobacterium*.<sup>3,22</sup> Οι διαφορές αυτές φαίνεται ότι εξομαλύνονται με το χρόνο.<sup>23</sup> Αν και το είδος του τοκετού επηρεάζει την ανάπτυξη της μικροχλωρίδας του εντέρου στα τελειόμηνια νεογνά, η

επίδραση αυτή είναι πιο δύσκολο να αποδειχθεί στα πρόωρα νεογνά λόγω του μικρού αριθμού φυσιολογικών πρόωρων τοκετών και την παρουσία πολλών συγχυτικών παραγόντων, όπως η χορήγηση αντιβιοτικών, με αποτέλεσμα την παρουσία αντικρουόμενων αποτελεσμάτων σε διάφορες μελέτες.<sup>3</sup> Πρόσφατες, μελέτες σε πρόωρα νεογνά έδειξαν ότι ο αποικισμός του εντέρου τους δεν διαφέρει ανάλογα με το είδος του τοκετού.<sup>16,21</sup>

3. Είδος σίτισης (μητρικό γάλα έναντι formula): Τα περισσότερα δεδομένα που αφορούν στην επίδραση του είδους σίτισης στη μικροχλωρίδα του εντέρου προέρχονται από μελέτες σε τελειόμηνια νεογνά, στα οποία η αποκλειστική σίτιση με μητρικό γάλα σχετίζεται με αυξημένο αριθμό μικροβίων που ανήκει στην τάξη των *Actinobacteria* (π.χ. είδη *Bifidobacterium*) και έχουν προστατευτική δράση. Νεογνά που σιτίζονται με γάλα 1ης βρεφικής ηλικίας έχουν αυξημένη ποικιλία και μεγαλύτερους αριθμούς *E. Coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides Fragilis* και *Lactobacilli*.<sup>2</sup> Παρόμοια αποτελέσματα έχουν βρεθεί και σε πρόωρα νεογνά. Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι Gregory και συν. μελετώντας πρόωρα νεογνά <32 εβδομάδων παρατήρησαν ότι τα νεογνά που σιτίστηκαν με το μητρικό γάλα της μητέρας τους είχαν εξαρχής μεγαλύτερη ποικιλομορφία όσον αφορά τη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας και στη συνέχεια την αύξησαν σταδιακά, ενώ νεογνά που σιτίστηκαν με formula ή με παστεριωμένο γάλα δοτριών είχαν μικρότερη αρχική ποικιλότητα που όμως αυξήθηκε απότομα στη συνέχεια.<sup>18</sup> Η εξέλιξη της εντερικής μικροχλωρίδας σε νεογνά που σιτίστηκαν με μητρικό γάλα φάνηκε να ακολουθεί μια συγκεκριμένη χρονική αλληλουχία, με τη διαδοχική εμφάνιση *Bacilli*, *Lactobacilli*, *Enterobacteria*, *Clostridia* και *Bifidobacteria*, ενώ νεογνά που σιτίστηκαν με formula είχαν εξαρχής υψηλότερα επίπεδα *Bacilli* και *Lactobacilli*, γένη τα οποία παρέμειναν και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Σε μια άλλη μελέτη 58 πρόωρων νεογνών, η σίτιση με μητρικό γάλα σχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό *Gammaproteobacteria*, επίδραση όμως που περιορίστηκε στις 28 εβδομάδες κύησης.<sup>3,24</sup> Σημαντικό είναι το γεγονός ότι τα νεογνά που σιτίζονται με μητρικό γάλα παρουσιάζουν ταχύτερη αναστροφή των διαταραχών της μικροχλωρίδας του εντέρου που οφείλονται στην καισαρική τομή, πιθανώς λόγω του άμεσου αποικι-

σμού του εντέρου από τα μικρόβια της μικροχλωρίδας του μητρικού γάλατος και της ταυτόχρονης προσφοράς προστατευτικών πρεβιοτικών παραγόντων, όπως οι ολιγοσακχαρίτες του μητρικού γάλατος, που αποτελούν τροφή για ωφέλιμα μικρόβια (μικρόβια του είδους *Bifidobacterium Longum* και διαφόρων ειδών *Bacteroides*) και τα οποία τελικά κυριαρχούν σε βάρος των *E. Coli* και *Clostridium*.<sup>2,12,18,23</sup>

4. Αντιβιοτικά: Η μικροχλωρίδα του εντέρου επηρεάζεται από το είδος, τη χρονική στιγμή χορήγησης και τη διάρκεια της αντιβιοτικής αγωγής. Η προγεννητική χορήγηση αντιβιοτικών συσχετίστηκε με χαμηλότερη ποικιλομορφία και μικρότερη παρουσία των *Lactobacilli* και των *Bifidobacteria* στο νεογνικό έντερο.<sup>3,22</sup> Μικρότερη παρουσία *Bifidobacteria* παρατηρήθηκε επίσης και σε νεογνά που έλαβαν αντιβίωση μετά τον τοκετό.<sup>21</sup> Σε τελειόμηνα νεογνά, η αγωγή με αμπικιλίνη και γενταμικίνη τις πρώτες 48 ώρες ζωής οδήγησε σε σημαντική αύξηση των *Proteobacteria* μέχρι και την 8η εβδομάδα ζωής και σε ελάττωση των *Actinobacteria* (κυρίως του είδους *Bifidobacterium*) και των *Lactobacilli* μέχρι και την 4η εβδομάδα ζωής, όπως επίσης και σε αυξημένα επίπεδα λιποσακχαριτών (LPS), τόσο στα κόπρανα όσο και στο αίμα.<sup>2</sup> Ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, όπως μεροπενέμη, η κεφοταξιμή και η τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό οξύ συσχετίστηκαν σημαντικά με ελαττωμένη ποικιλομορφία της μικροχλωρίδας του εντέρου, σε αντίθεση με την αμπικιλίνη, τη βανκομυκίνη και τη γενταμικίνη.<sup>25</sup> Μετά τη χορήγηση αντιβιοτικών, δυνητικά παθογόνα βακτήρια, όπως η *Klebsiella pneumoniae*, το *E. Coli* και το *Enterobacter cloacae*, εκφράζουν περισσότερα γονίδια ανάπτυξης αντοχής στα αντιβιοτικά σε αντίθεση με το είδος *Bifidobacterium*, το οποίο σπάνια αναπτύσσει αντοχή στα αντιβιοτικά.<sup>21</sup> Ο εμπλουτισμός του μικροβιώματος του εντέρου με γονίδια που ευθύνονται για την ανάπτυξη αντοχής έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου επικράτησης ανθεκτικών μικροβίων και δύσκολα θεραπεύσιμων λοιμώξεων.

5. Περιβάλλον: Ο περιβάλλον χώρος της ΜΕΝΝ φαίνεται ότι επηρεάζει επίσης τον αποικισμό του εντέρου των πρόωρων νεογνών. Οι Brooks και συν. έδειξαν ότι τα νεογνά και το περιβάλλον τους χαρακτηρίζονται από την παρουσία των ίδιων στελεχών (*Srrophylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) και μάλιστα τα στε-

λέχη ανιχνεύονται στο περιβάλλον της Μονάδας Νεογνών πριν την ανίχνευσή τους στα νεογνά.<sup>26</sup>

6. Γενετικοί παράγοντες: μελέτες σε δίδυμα νεογνά έδειξαν ότι παρουσιάζουν παρόμοιο μικροβιολογικό προφίλ του εντέρου τους.<sup>3,24</sup>

### Επίδραση της εντερικής μικροχλωρίδας στο πρόωρο νεογνό

Η εντερική μικροχλωρίδα συμμετέχει ενεργά στην ανάπτυξη του εντέρου και του νευρικού συστήματος, καθώς και στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος του πρόωρου νεογνού, διεργασίες που ακόμα συνεχίζονται κατά τον τοκετό.

Στα πρόωρα νεογνά (ιδίως στα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά) ο εντερικός φραγμός, η πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια στα μικρόβια του εντέρου, είναι ανεπαρκώς ανεπτυγμένος, γεγονός που οφείλεται αφενός στην ανεπαρκή έκφραση της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης κλωντίνης (claudin), που ρυθμίζει τις στεγανές ενώσεις (tight junctions) των κυττάρων του επιθηλίου και αφετέρου στον ελαττωμένο αριθμό των επιθηλιακών κυττάρων του Paneth, με αποτέλεσμα τη μικρότερη παραγωγή βλέννης.<sup>12</sup> Το αποτέλεσμα του ανεπαρκούς αυτού εντερικού φραγμού είναι να ευνοείται η προσκόλληση δυνητικά παθογόνων μικροβίων στο επιθήλιο του εντέρου και η διαπήδησή τους στα αιμοφόρα αγγεία και να αυξάνεται έτσι ο κίνδυνος συστηματικής ή τοπικής λοίμωξης.<sup>2,12</sup> Φαίνεται όμως ότι και η σύσταση του εντερικού μικροβιώματος επιδρά στην ανάπτυξη του εντερικού φραγμού. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι είδη του *Lactobacillus rhamnosus* συμμετέχουν στην ανάπτυξη του εντερικού επιθηλίου διεγείροντας την παραγωγή εντεροκυττάρων, ελαττώνοντας τη διαπερατότητα του εντερικού επιθηλίου, αποκαθιστώντας τον αριθμό των καλυκοειδών κυττάρων (goblet cells) και αυξάνοντας την παραγωγή βλέννης.<sup>12</sup> Αντίθετα, σε μελέτες μεταμόσχευσης κοπράνων πρόωρων νεογνών σε ποντίκια, το διαφορετικής σύστασης εντερικό μικροβίωμα των πρόωρων νεογνών επέδρασε στη δομή του εντερικού τοιχώματος (ιδίως το ύψος των λαχνών και το βάθος των κρυπών) από τη μια μεριά και το σχηματισμό της στοιβάδας βλέννης (μέσω του αριθμού των Goblet και paneth κυττάρων) από την άλλη, με αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητά του εντερικού φραγμού.<sup>12</sup>

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΟ ΕΝΤΕΡΟ ΚΑΙ ΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ

Μεταβολίτης	Μικρόβιο	Δράση στο έντερο	Δράση στον εγκέφαλο
Βουτυρικό οξύ	<i>Clostridia</i> <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> <i>Coprococcus catus</i>	Αύξηση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού Τροποποίηση της λειτουργίας των μακροφάγων του εντέρου Καταστολή της φλεγμονής του εντέρου	Ρύθμιση αιματοεγκεφαλικού φραγμού, επίδραση στη μνήμη, τα συναισθήματα και τη συμπεριφορά, ρύθμιση όρεξης
Σεροτονίνη	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ρύθμιση γαστρικής έκκρισης και κινητικότητας	Ελάττωση άγχους
Ινδόλη – μεταβολίτες ινδόλης	<i>Lactobacillus spp.</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium sporogenes</i>	Διατήρηση της ομοιόστασης του εντερικού βλεννογόνου και του εντερικού φραγμού Προστασία έναντι της εντερικής φλεγμονής Αυξημένη παραγωγή αντιοξειδωτικών και νευροπροστατευτικών παραγόντων	Καταστολή της νευροφλεγμονώδους αντίδρασης
GABA	<i>Lactobacillus brevis</i> <i>Bifidobacterium dentium</i>	Ρύθμιση γαστρικής κένωσης, έκκρισης και κινητικότητας	Επεξεργασία αισθητηριακών πληροφοριών, ρύθμιση μνήμης και άγχους
Ντοπαμίνη	<i>Escherichia</i> , <i>Lactococcus Lactobacilli</i>	Ρύθμιση κινητικότητας εντέρου	Εκούσια κίνηση - αίσθημα ευχαρίστησης
Νορεπινεφρίνη	<i>Escherichia</i> , <i>Bacillus</i>	Ρύθμιση αιματικής ροής	Ρύθμιση κινήσεων και συναισθημάτων, ορμονική τροποποίηση

Η εντερική μικροχλωρίδα επιδρά και στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Καταρχήν, GF πειραματόζωα παρουσιάζουν αυξημένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε σύγκριση με πειραματόζωα με φυσιολογική εντερική μικροχλωρίδα.<sup>2</sup> Από την άλλη πλευρά, πολλές μεταβολικές λειτουργίες της εντερικής μικροχλωρίδας (μεταβολισμός βιταμινών, αμινοξέων, σιδήρου και μεταφορά ενέργειας από τη διατροφή) είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη του εγκεφάλου.<sup>27</sup> Τέλος, σημαντική είναι η δράση της

εντερικής χλωρίδας στη συναπτογένεση, γεγονός που φαίνεται από τα παθολογικά ποσοστά πρωτεϊνών που σχετίζονται με τη συναπτογένεση σε GF πειραματόζωα που αποκαταστάθηκαν μετά από αποικισμό του εντέρου τους.<sup>27</sup> Όσον αφορά στην ανάπτυξη του περιφερικού νευρικού συστήματος, η επίδραση της εντερικής μικροχλωρίδας υποδεικνύεται από την παρατήρηση ότι GF ποντίκια είχαν παθολογικό μυεντερικό πλέγμα στην 3η ημέρα ζωής, σε σύγκριση με SPF πειραματόζωα.<sup>3</sup> Μετά τη γέννηση, η σύσταση της

**Πίνακας 2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΜΙΚΡΟΒΙΩΝ ΠΟΥ ΑΠΟΙΚΙΖΟΥΝ ΤΟ ΕΝΤΕΡΟ ΤΟΥ ΠΡΩΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ**

Φυλή	Κλάση	Τάξη	Οικογένεια	Γένος
Firmicutes	Bacilli	Bacillales	Staphylococcaceae	Staphylococcus**
		Lactobacillales	Streptococcaceae	Streptococcus**
	Clostridia	Clostridiales	Enterococcaceae	Enterococcus**
Negativicutes		Selenomonadales	Lactobacillaceae	Lactobacillus**
		Millicutes	Clostridiaceae	Clostridium***
Proterobacteria	γ-Proteobacteria	Enterobacteriales	Veillonellaceae	Veillonella***
			Mycoplasmatales	Mycoplasmateceae
		Pseudomonadales	Pseudomonadaceae	Klebsiella**
Bacteroidetes	Bacteroidetes	Bacteroidales	Moraxellaceae	Escherichia**
			Bacteroidaceae	Proteus**
				Serratia**
Actinobacteria	Actinobacteria	Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	Enterobacter**
		Propionibacteriales	Propionibacteriaceae	Pseudomonas*
				Acinetobacter*

\*: Αερόβια    \*\*: Προαιρετικά αναερόβια    \*\*\*: Αναερόβια

Πηγή: Underwood MA, Sohn K. The Microbiota of the Extremely Preterm Infant. Clin Perinatol.2017;44(2):407-427.

τροφής και της εντερικής χλωρίδας προκαλούν περαιτέρω προσαρμοστικές αλλαγές στο εντερικό νευρικό σύστημα.

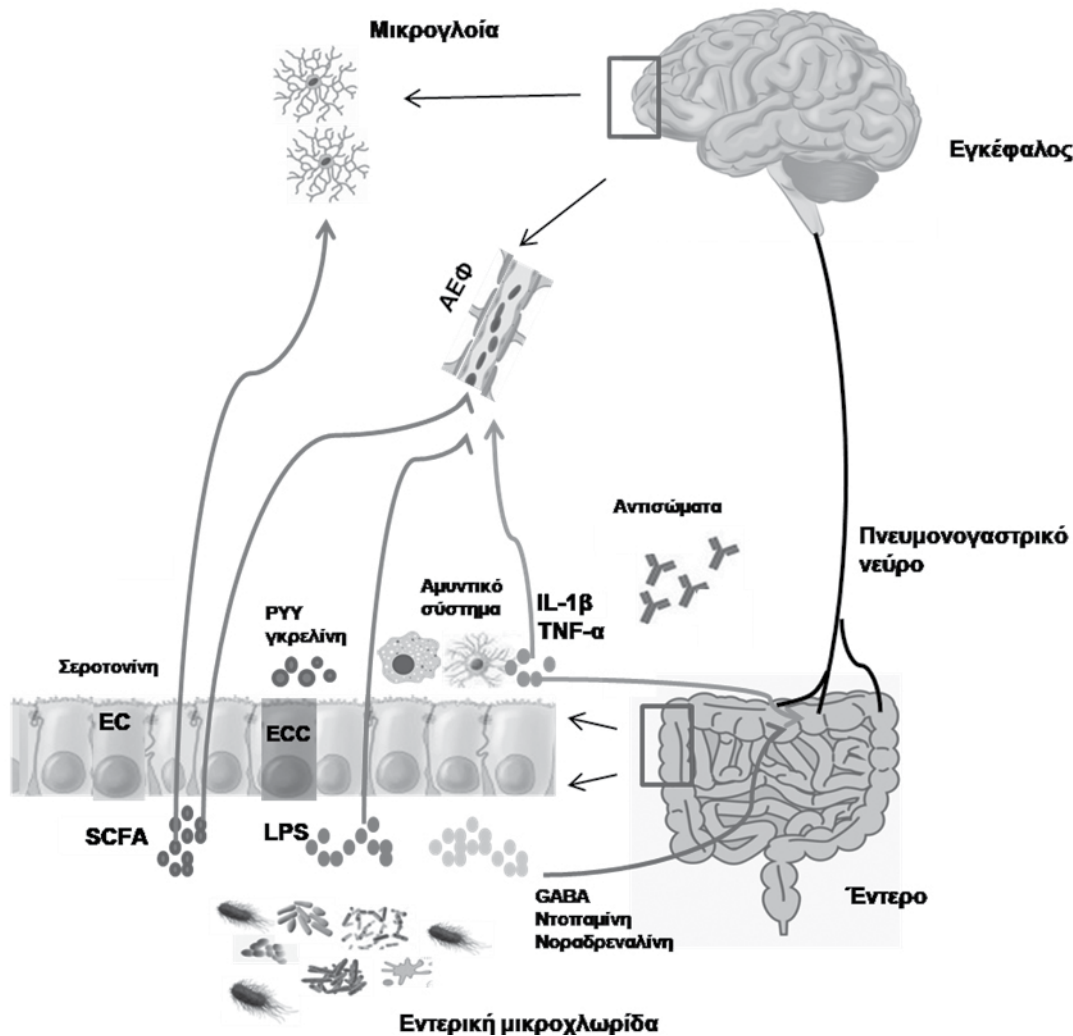
Το ανοσολογικό εντερικό σύστημα του πρόωρου νεογνού είναι επίσης ανώριμο και η ανοσολογική απάντηση στον αρχικό μικροβιακό αποικισμό διαφέρει ανάμεσα στα πρόωρα και στα τελειόμηνα νεογνά.<sup>15</sup> Φυσιολογικά, η προγεννητική ενεργοποίηση του TLR4 (Toll Like Receptor 4) ελαττώνεται μετά τον τοκετό σε τελειόμηνα νεογνά, με αποτέλεσμα την ανοχή στα μικρόβια που αποικίζουν το έντερο.<sup>3</sup> Αντίθετα, στα πρόωρα η ανοχή αυτή δεν επιτυγχάνεται. Έτσι, τα εντεροκύτταρα του πρόωρου νεογνού απαντούν στα διάφορα φλεγμονώδη ερεθίσματα, ακόμη και στα κοινά βακτήρια που αποικίζουν το έντερο, με την πρόκληση υπέρμετρης φλεγμονής.<sup>18</sup> Από την άλλη πλευρά, μελέτες με πρόωρα πειραματόζωα σε τελειόμηνη ηλικία έδειξαν ότι έχουν χαμηλότερο αριθμό λευκοκυττάρων, ιδιαίτερα ουδετεροφίλων και ελαττωμένη απάντηση στη φλεγμονή.<sup>3</sup>

### Άξονας Μικροχλωρίδας-εντέρου-εγκεφάλου και Νευροανάπτυξη

Ο άξονας μικροχλωρίδας-εντέρου-εγκεφάλου στα αρχικά στάδια της ζωής είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τα πρόωρα νεογνά λόγω της επιρρέπειας τους στη δυσβίωση, στη διαταραχή δηλαδή της σύνθεσης της εντερικής χλωρίδας που χαρακτηρίζεται από μεταβολή του αριθμού και της ποικιλότητας των μικροβίων. Νεότερα δεδομένα έχουν συσχετίσει τη δυσβίωση με τη παθολογία λοιμώξεων και φλεγμονωδών καταστάσεων, όπως η νεκρωτική εντεροκολίτιδα και η σηψαιμία, οι οποίες με τη σειρά τους έχουν συσχετιστεί με δυσμενή νευρολογική έκβαση στα πρόωρα νεογνά.<sup>2,3,12</sup>

### Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK) είναι μια φλεγμονώδης εξεργασία του εντέρου που χαρακτηρίζεται από ιστική εντερική νέκρωση και βλάβη των εντερικών λαχνών και που, στο 90% των περιπτώσεων, αφορά σε πρόωρα νεογνά, κυρίως σε αυτά με βάρος



**Εικόνα 1:** Μηχανισμοί της επικοινωνίας ανάμεσα στο έντερο και τον εγκέφαλο. ΑΕΦ: αιματοεγκεφαλικός φραγμός, PYY: πεπτικό YY, TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ; IL- $\beta$ : ιντερλευκίνη-1 $\beta$ ; GABA:  $\gamma$ -αμινοβουτυρικό οξύ, SCFA: λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού, ECC: εντεροενδοκρινικά κύτταρα, LPS: λιποπολυσακχαρίτες, EC: κύτταρα εντεροχρωμαφίνης

γέννησης (ΒΓ) <1500gr ή/και ηλικία κύησης (ΗΚ) <32 εβδομάδων. Η θνητότητα μετά από ΝΕΚ είναι υψηλή φθάνοντας έως 50% και τα νεογνά που επιζούν παρουσιάζουν μακροχρόνιες επιπλοκές, όπως το σύνδρομο βραχείου εντέρου, η εντερική ανεπάρκεια και οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές.<sup>28</sup>

Αν και η παθογένεια της νόσου δεν είναι απόλυτα γνωστή, φαίνεται ότι πρόκειται για μια πολυπαραγοντική νόσο, με την εντερική σίτιση, την προωρότητα και τη

διαταραχή της μικροχλωρίδας του εντέρου (αντικατάσταση των μη παθογόνων μικροοργανισμών του εντέρου από παθογόνους), να παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξή της. Ο ρόλος της δυσβίωσης του εντέρου ενισχύεται από το γεγονός ότι GF πειραματόζωα και πρόωρα χοιρίδια που έλαβαν αντιβιοτικά ευρέως φάσματος δεν αναπτύσσουν ΝΕΚ.<sup>3</sup> Πρόσφατα, σε μια ανασκόπηση για την εντερική δυσβίωση σε πρόωρα νεογνά, βρέθηκε ότι πριν τη ΝΕΚ υπάρχει μια σχετι-

**Πίνακας 3.** ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΚΟΠΡΑΝΑ) ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

Προγεννητική χορήγηση αντιβιοτικών	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ <i>Bacteroides</i> και <i>Bacteroidetes</i></li> <li>↓ <i>Parabacteroides</i></li> <li>↓ <i>Bifidobacterium</i> και <i>Actinobacteria</i></li> <li>↑ <i>Proteobacteria</i></li> <li>↑ <i>Veillonella</i>, <i>Enterococcus</i> και <i>Firmicutes</i></li> <li>↑ <i>Clostridia</i></li> <li>↓ Ποικιλομορφία</li> <li>↓ Μειωμένο εμβρυικό ακετοξικό οξύ</li> <li>↑ Έκφραση γονιδίων για αντίσταση στα αντιβιοτικά</li> </ul>
Χορήγηση αντιβιοτικών μετά τον τοκετό (τελειόμηνο νεογνό)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ <i>Bacteroidetes</i></li> </ul>
Χορήγηση αντιβιοτικών μετά τον τοκετό (πρόωρο νεογνό)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Ποικιλομορφία</li> <li>↓ <i>Actinobacteria</i></li> <li>↑ Έκφραση γονιδίων για αντίσταση στα αντιβιοτικά</li> </ul>
Καισαρική τομή	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ <i>Actinobacteria</i></li> <li>↓ <i>Bacteroidetes</i></li> <li>↑ <i>Firmicutes</i></li> </ul>
Πολύ πρόωρο νεογνό	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ <i>Proteobacteria</i></li> <li>↓ <i>Firmicutes</i></li> <li>↓ <i>Bifidobacterium</i></li> <li>↓ Short chain fatty acids</li> </ul>
Σίτιση με μητρικό γάλα	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ <i>Bifidobacteriaceae</i></li> <li>↓ <i>Staphylococcaceae</i></li> <li>↓ <i>Clostridiaceae</i></li> <li>↓ <i>Pasteurellaceae</i></li> </ul>
<p>Πηγή: Underwood MA, Mukhopadhyay S, Lakshminrusimha S, Bevins CL. Neonatal intestinal dysbiosis. <i>J Perinatol</i>. 2020;40(11):1597-1608.</p>	

κή αύξηση των *Proteobacteria* (*Klebsiella*, *Escherichia*) και σχετική ελάττωση των *Firmicutes* (*Enterococcus*, *Staphylococcus*) και των *Bacteroidetes*.<sup>12,29</sup> Πειραματικές μελέτες έχουν καταδείξει ως ιδιαίτερα σημαντική για την έναρξη της ΝΕΚ, την πρόκληση μιας υπέρμετρης TLR -διαμεσολαβούμενης απάντησης στους λιποπολυσακχαρίτες (LPS) που παράγονται από τα βακτήρια του εντέρου, ιδίως τα *Gamma**proteobacteria*.<sup>3,12</sup> Ο TLR4 τυπικά εκφράζεται περισσότερο στο έντερο του πρόωρου σε σύγκριση με τα τελειόμηνα.<sup>3</sup> Ο σημαντικός ρόλος του στην πρόκληση ΝΕΚ επιβεβαιώθηκε από το γεγονός ότι σε πειραματόζωα με μεταλλάξεις στον υποδοχέα αυτόν δεν παρατηρήθηκε ΝΕΚ. Η υπερλει-

τουργία του υποδοχέα TLR4 ως απάντηση στους LPS οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών και χημειοκινών.<sup>28</sup> Η ενεργοποίηση της IL-8 προσελκύει ουδετερόφιλα, τα οποία μέσω ανοσολογικών μηχανισμών προκαλούν βλάβη του εντέρου και ελάττωση της ικανότητας για επούλωση του εντερικού βλεννογόνου.<sup>3</sup> Αποτέλεσμα αυτής της βλάβης είναι η διαπήδηση βακτηρίων διαμέσου του βεβλαμμένου εντερικού φραγμού στην αιματική κυκλοφορία και η ενεργοποίηση του TLR4 στο ενδοθήλιο των αγγείων, η οποία οδηγεί με τη σειρά της σε ελάττωση της απελευθέρωσης νιτρικού οξέος και κατ' επέκταση σε αγγειοσύσπαση και εντερική ισχαιμία, που τελικά οδηγεί στη ΝΕΚ. Στη

βλάβη του εντερικού επιθηλίου συμβάλλει και η διαταραχή της ισορροπίας των SCFAs, με αποτέλεσμα την ελάττωση της συγκέντρωσης οξυγόνου και νιτρώδους στο εντερικό περιβάλλον, την αύξηση της διαπερατότητας του εντερικού βλεννογόνου και τη διαταραχή της περισταλτικότητας του εντέρου.

Η συχνότητα σοβαρών νευροαναπτυξιακών διαταραχών – αναπηρίας σε ασθενείς με ιστορικό NEK κυμαίνεται μεταξύ 24,8% - 61,1% και είναι υψηλότερη σε περιπτώσεις NEK που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά.<sup>28</sup> Η χαμηλότερη νοητική επίδοση είναι σταθερό εύρημα στις μελέτες που συσχετίζουν τη NEK με τη νευροανάπτυξη. Διαταραχές σε λεκτικές αλλά και μη λεκτικές ικανότητες αλλά και σοβαρή νοητική υστέρηση (Νοητικό πηλίκο <70 στην κλίμακα Bayley) έχουν αναφερθεί και αφορούν συνήθως τη νηπιακή ηλικία. Διαφορές έχουν διαπιστωθεί και ως προς την κινητικότητα. Παιδιά με ιστορικό NEK έχουν, σε σύγκριση με παιδιά χωρίς NEK, μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν εγκεφαλική παράλυση, αλλά και ηπιότερες διαταραχές στη λεπτή κινητικότητα και το συντονισμό. Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) και αισθητηριακές διαταραχές (όρασης και ακοής) έχουν επίσης αναφερθεί.<sup>28</sup>

### Σηψαιμία στα πρόωρα νεογνά

Η σηψαιμία είναι άλλη μια σοβαρή επιπλοκή της προωρότητας. Παραδοσιακά, στην προσπάθεια πρόληψης της πρώιμης νεογνικής σηψαιμίας, χορηγούνται αντιβιοτικά τόσο στη μητέρα προγεννητικά, όσο και στο πρόωρο νεογνό μετά τον τοκετό. Αποτέλεσμα της πρακτικής αυτής είναι η αλλοίωση του εντερικού μικροβιώματος και η επικράτηση ευκαιριακών, συχνά ανθεκτικών, βακτηριδίων που ευνοούν την ανάπτυξη όψιμης νεογνικής σηψαιμίας.<sup>3</sup> Η αλλαγή της μικροχλωρίδας, που χαρακτηρίζεται από χαμηλή ποικιλομορφία, με επικράτηση των *Proteobacteria* και των *Firmicutes* και μικρή παρουσία των *Bifidobacteria*, προηγείται της έναρξης της σηψαιμίας. Διάφορα Gram-θετικά και Gram-αρνητικά βακτήρια ανιχνεύτηκαν ως αιτιολογικοί παράγοντες της όψιμης νεογνικής σηψαιμίας, με την πλειονότητα τους να προέρχονται από το έντερο (σε ποσοστό που φτάνει το 82%).<sup>3</sup>

Οι μηχανισμοί της εγκεφαλικής βλάβης μετά από σηψαιμία σε πρόωρα νεογνά είναι ακόμα υπό διερεύνη-

ση. Φαίνεται ότι ακόμα και χωρίς την άμεση δράση των λοιμογόνων παραγόντων στον εγκέφαλο (όπως επί μηνιγγίτιδας), μπορεί να προκληθεί εγκεφαλική βλάβη μέσω της διαταραχής του ανώριμου αιματοεγκεφαλικού φραγμού και της τοπικής φλεγμονώδους απάντησης ή του κυτταροτοξικού οιδήματος, που προκαλείται από τα υπεύθυνα παθογόνα.<sup>3</sup> Σε πειραματικές μελέτες, η σχετιζόμενη με την εντερική μικροχλωρίδα συστηματική φλεγμονώδης απάντηση επηρεάζει την ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και αυξάνει τη διαπερατότητά του.<sup>2</sup> Φαίνεται δε ότι το χρονικό παράθυρο κατά το οποίο ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι ευάλωτος στη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση είναι μικρό και σε πειραματόζωα περιορίζεται στις 20 πρώτες ημέρες ζωής.<sup>2</sup> Επιπλέον η υποξία/ισχαιμία που συχνά συνοδεύουν τη λοίμωξη, πιθανώς οδηγούν σε προφλεγμονώδη ενεργοποίηση της μικρογλοίας, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυττοκινών (TNF-α, IL-1β), ελευθέρων ριζών οξυγόνου και νιτρώδων και την αύξηση του γλουταμινικού οξέος στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα την κυτταροτοξικότητα.<sup>30</sup> Η ενεργοποίηση των φλεγμονωδών αυτών μονοπατιών οδηγεί σε βλάβη των ολιγοδενδροκυττάρων, σε αναστολή της μυελίνωσης και σε βλάβη των νευραξόνων και σε απώλεια νευρικών κυττάρων.<sup>30</sup> Μελέτες με πειραματικά μοντέλα χοριοαμνιονίτιδας, ενδομήτριας λοίμωξης ή νεογνικής σηψαιμίας, ανέδειξαν την παρουσία φλεγμονώδους απάντησης του εγκεφάλου, με τοπική παραγωγή προφλεγμονωδών κυττοκινών (IL-1β, IL-6, TNF-α) και τη σχετιζόμενη βλάβης της λευκής ουσίας, την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και τη διαταραχή της μυελίνωσης.<sup>2</sup>

Η λοίμωξη και η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου, όπως επιβεβαιώνεται από μελέτες για τις μακροχρόνιες νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε πρόωρα νεογνά. Σε νεογνά με ΗΚ <28 εβδομάδων βρέθηκε υψηλότερος κίνδυνος για εγκεφαλική παράλυση, διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού και επιληψία σε ασθενείς με ιστολογικά τεκμηριωμένη χοριοαμνιονίτιδα σε σύγκριση με τους μάρτυρες.<sup>31</sup> Αισθητηριακές διαταραχές ακοής και όρασης και χαμηλότερη νοητική επίδοση έχουν επίσης αναφερθεί σε πρόωρα νεογνά με πρώιμη ή όψιμη νεογνική σηψαιμία.<sup>29</sup> Τέλος, πρόωρα νεογνά τα οποία παρουσίασαν μηνιγγίτιδα στο πλαίσιο

της σηψαιμίας έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εγκεφαλικής παράλυσης, χαμηλότερης νοητικής ικανότητας, προβλημάτων συμπεριφοράς και διαταραχών του λόγου, διαταραχών της όρασης και της ακοής.<sup>30</sup>

### Παρεμβάσεις με στόχο την πρόληψη/αντιμετώπιση της δυσβίωσης και των συνεπειών της

Η πρόληψη της δυσβίωσης και των επιπλοκών της, βραχυχρόνιων και μακροχρόνιων, καθώς και της δυσμενούς επίδρασης της στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, αποτελεί τα τελευταία χρόνια αντικείμενο ερευνητικών προσπαθειών. Στόχος των προσπαθειών αυτών είναι η τροποποίηση των παραγόντων που αλλοιώνουν το βακτηριακό εντερικό αποτύπωμα των πρόωρων νεογνών.

Μια πρώτη γραμμή “άμυνας” είναι η τροποποίηση προγεννητικών παραγόντων που πιθανώς επιδρούν στην ανάπτυξη του μικροβιώματος του νεογνού. Η σωστή διατροφή (πλούσια σε φυτικές ίνες), ο φυσιολογικός δείκτης μάζας σώματος και τα χαμηλά επίπεδα stress της μητέρας φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικά τόσο για την ανάπτυξη του μικροβιώματος της όσο και τον “προγραμματισμό του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου” του εμβρύου στη μετέπειτα ζωή του.<sup>26,32</sup>

Μετά τον τοκετό, κύριο μέλημα θα πρέπει να είναι η προώθηση της σίτισης με μητρικό γάλα και μάλιστα με το μητρικό γάλα της μητέρας του κάθε νεογνού, λόγω της πληθώρας των ευεργετικών του συστατικών (ολιγοσακχαρίτες, ανοσοσφαιρίνες και άλλες αντιμικροβιακές ουσίες). Οι ολιγοσακχαρίτες του μητρικού γάλατος χρησιμοποιούνται από συγκεκριμένα είδη μικροβίων (κυρίως τα *Bifidobacterium* και τα *Bacteroides*). Η προστατευτική δράση τους είναι πολύπλευρη: υποστήριξη των ωφέλιμων μικροβίων, ελάττωση της φλεγμονής, πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου. Ελαττωμένα επίπεδα ολιγοσακχαριτών του μητρικού γάλατος έχουν συσχετιστεί με τη δυσβίωση και την πρόκληση NEK.<sup>12</sup>

Τα προβιοτικά είναι γλυκάνες που λειτουργούν, όπως και οι ολιγοσακχαρίτες του μητρικού γάλατος, ως υπόστρωμα για τα κοινά-ωφέλιμα μικρόβια του εντέρου. Η συμπληρωματική χορήγηση εξωγενών προβιοτικών (π.χ. βραχείας αλύσου γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες-scGOS, μακράς αλύσου φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες-lcFOS και σπανιότερα προερχόμενοι από την ηηκτίνη

όξινοι ολιγοσακχαρίτες- pAOS) έχει δοκιμαστεί σε πρόωρα νεογνά, με στόχο τη βελτιστοποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας. Σε μια πρόσφατη μεταανάλυση 18 τυχαιοποιημένων μελετών, η χορήγηση προβιοτικών σκευασμάτων συσχετίστηκε με ελαττωμένη συχνότητα σηψαιμίας και θανάτου και βραχύτερη νοσηλεία, αλλά δεν βρέθηκε διαφορά στη συχνότητα της NEK.<sup>33</sup>

Εκτός από τα προβιοτικά, μεγάλη συζήτηση γίνεται τα τελευταία χρόνια για τη χορήγηση προβιοτικών σε πρόωρα νεογνά, με βάση κλινικά δεδομένα που δείχνουν ελάττωση στη συχνότητα της NEK. Τα προβιοτικά είναι διαιτητικά συμπληρώματα που περιέχουν ζωντανούς μικροοργανισμούς. Η σύστασή τους ποικίλλει, αλλά συχνότερα χρησιμοποιούνται τα είδη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*.<sup>8</sup> Τα αποτελέσματα των μελετών ως προς την αποτελεσματικότητά τους είναι αντιφατικά και επιπλέον υπάρχουν ανησυχίες για την πιθανή συσχέτιση της χορήγησής τους με την εμφάνιση σηψαιμίας, μυκηταιμίας και ισχαιμίας του πεπτικού συστήματος. Πριν από 2 χρόνια, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας και Ηπατολογίας δημοσίευσε μια, υπό όρους (που αφορούν κυρίως την ασφάλεια των πρόωρων νεογνών), σύσταση για τη χρήση των προβιοτικών (είτε *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC53103 είτε τον συνδυασμό *Bifidobacterium infantis* Bb-02, *Bifidobacterium lactis* Bb-12 και *Streptococcus thermophilus* TH-4) στα πρόωρα νεογνά με ΗΚ < 32 εβδομάδες, με στόχο την πρόληψη της NEK.<sup>34</sup> Πιο πρόσφατα, η Αμερικάνικη Παιδιατρική Εταιρεία, λαμβάνοντας υπόψη τα αντιφατικά αποτελέσματα των μελετών και τον ιδιαίτερα ευάλωτο πληθυσμό των πρόωρων νεογνών, κατέληξε ότι δεν μπορεί να υποστηρίξει τη χρήση των προβιοτικών στα πρόωρα νεογνά και ιδίως σε αυτά με ΒΓ < 1000gr.<sup>35</sup>

Τελευταία, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί προς τη χρήση συμβιοτικών (Synbiotics) και μεταβιοτικών (Postbiotics). Τα συμβιοτικά είναι σκευάσματα που περιέχουν συνδυασμό προβιοτικών και προβιοτικών. Τα δεδομένα για τη χρήση τους είναι ακόμα περιορισμένα, αλλά σε μια πολύ πρόσφατη ανασκόπηση της Cochrane Database που περιλαμβάνει 6 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες, υπήρξαν ενδείξεις ελάττωσης του κινδύνου NEK και θανάτου, αλλά όχι όψιμης νεογνικής σηψαιμίας (low evidence) σε πρόωρα νεογνά.<sup>36</sup> Από την άλλη, τα μεταβιοτικά, δηλαδή μη ζώντα βακτηριακά προϊόντα



ή μεταβολίτες προερχόμενοι από την εντερική μικροχλωρίδα (SCFas, εντερικά πεπτίδια), με βιολογική δράση στον ξενιστή, αποτελούν μια ελπιδοφόρα παρέμβαση, για την πρόληψη των επιπλοκών της δυσβίωσης.

Τέλος, η επιτήρηση στη χρήση αντιβιοτικών (antibiotic stewardship) αποτελεί ιδιαίτερα σημαντική στρατηγική για την άμυνα ενάντια στην πρόκληση δυσβίωσης. Η ελαχιστοποίηση της χρήσης των αντιβιοτικών στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN), πιθανώς ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών και το κόστος νοσηλείας, χωρίς ωστόσο να αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες.<sup>37</sup>

## Συμπέρασμα

Με τη συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα των πρόωρων τοκετών και την επιβίωση των πολύ πρόωρων νεογνών, η κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στη διαταραχή της εντερικής μικροχλωρίδας και της ανάπτυξης του εντέρου και του εγκεφάλου, αποκτά ιδιαίτερη σημασία.

Τα πρόωρα νεογνά διαφέρουν από τα τελειόμηνα

όσον αφορά στη σύσταση και τη λειτουργία της εντερικής μικροχλωρίδας, καθώς και στην ωριμότητα των ανοσολογικών αμυντικών μηχανισμών τους, γεγονός που τα καθιστά πιο επιρρεπή σε δυσμενή έκβαση. Τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια που διέπουν την επικοινωνία ανάμεσα στη μικροβιακή χλωρίδα, το έντερο και τον εγκέφαλο δεν είναι ακόμα απόλυτα κατανοητά. Παρόλα αυτά, νεότερα δεδομένα βασιζόμενα κυρίως σε πειραματικές μελέτες, ανέδειξαν την τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης, τη δράση μεταβολιτών που προέρχονται από την εντερική μικροχλωρίδα και την ενεργοποίηση του πνευμονογαστρικού νεύρου ως τα κύρια μονοπάτια της αλληλεπίδρασης ανάμεσα στο έντερο και τον εγκέφαλο.

Στόχος των μελλοντικών ερευνών θα πρέπει να είναι η εξεύρεση θεραπευτικών στρατηγικών που θα επιτρέψουν να παρέμβουμε είτε στην ανάπτυξη της εντερικής μικροχλωρίδας είτε στα μονοπάτια που τη συνδέουν με το αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, με στόχο την πρόληψη ή και την αντιμετώπιση των νευροαναπτυξιακών διαταραχών που συνοδεύουν τη διαταραχή της. ■

## The Gut-Brain Axis in very preterm neonates

Nikaina Eirini

Increasing evidence during the last decades suggests the bidirectional communication between the gut and the brain, known as the "gut-brain axis", that affects both their development and function. Although the mechanisms that mediate this communication are not fully understood, the gut microbiota plays a so important role that this interplay is now called "microbiota-gut-brain axis". The development of the gut microbiota during the very early stages of life, present differences in premature neonates. Many factors such as the mode of delivery, type of feeding,

exposure to antibiotics and the NICU environment perturb the gut microbiota of the preterm neonates and consequently the developing brain, predisposing this vulnerable population to an increased risk of infection, inflammation (such as necrotizing enterocolitis) and neurodevelopmental disorders. Better understanding of the pathways connecting these disorders with the microbiota - gut -brain axis may lead to preventive, diagnostic and therapeutic strategies, with the aim to improve clinical outcomes of premature neonates.

**KEY WORDS:** gut-brain axis, gut microbiota, prematurity, neurodevelopment

## REFERENCES

- Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al; EPIPAGE-2 writing group. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 2017;358:j3448.
- Lu J, Claud EC. Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants. *Dev Psychobiol*. 2019;61:739-751.
- Bresesti I, Salvatore S, Valetti G, Baj A, Giaroni C, Agosti M. The Microbiota-Gut Axis in Premature Infants: Physio-Pathological Implications. *Cells*. 2022;11:379.
- Bistoletti M, Bosi A, Banfi D, Giaroni C, Baj A. The microbiota-gut-brain axis: Focus on the fundamental communication pathways. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2020;176:43-110.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701-12.
- Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. 2013;18:666-73.
- Gao K, Mu CL, Farzi A, Zhu WY. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr*. 2020;11:709-723.
- Gars A, Ronczkowski NM, Chassaing B, Castillo-Ruiz A, Forger NG. First Encounters: Effects of the Microbiota on Neonatal Brain Development. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:682505.
- Jena A, Montoya CA, Mullaney JA, Dilger RN, Young W, McNabb WC, et al. Gut-Brain Axis in the Early Postnatal Years of Life: A Developmental Perspective. *Front Integr Neurosci*. 2020;14:44.
- Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015;18:965-77.
- Kennedy KM, Gerlach MJ, Adam T, Heimesaat MM, Rossi L, Surette MG, et al. Fetal meconium does not have a detectable microbiota before birth. *Nat Microbiol*. 2021;6:865-873.
- Healy DB, Ryan CA, Ross RP, Stanton C, Dempsey EM. Clinical implications of preterm infant gut microbiome development. *Nat Microbiol*. 2022;7:22-33.
- Laue HE, Coker MO, Madan JC. The Developing Microbiome From Birth to 3 Years: The Gut-Brain Axis and Neurodevelopmental Outcomes. *Front Pediatr*. 2022;10:815885.
- Grier A, Qiu X, Bandyopadhyay S, Holden-Wiltse J, Kessler HA, Gill AL, et al. Impact of prematurity and nutrition on the developing gut microbiome and preterm infant growth. *Microbiome*. 2017;5:158.
- Claud EC, Keegan KP, Brulic JM, Lu L, Bartels D, Glass E, et al. Bacterial community structure and functional contributions to emergence of health or necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome*. 2013;1:20.
- Dahl C, Stigum H, Valeur J, Iszatt N, Lenters V, Pedada S, et al. Preterm infants have distinct microbiomes not explained by mode of delivery, breastfeeding duration or antibiotic exposure. *Int J Epidemiol*. 2018;47:1658-1669.
- Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, Strømmen K, Nakstad B, Rønnestad AE, et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep*. 2018;8:2453.
- Gregory KE, Samuel BS, Houghteling P, Shan G, Ausubel FM, Sadreyev RI, et al. Influence of maternal breast milk ingestion on acquisition of the intestinal microbiome in preterm infants. *Microbiome*. 2016;4:68.
- Butel MJ, Suau A, Campeotto F, Magne F, Aires J, Ferraris L, et al. Conditions of bifidobacterial colonization in preterm infants: a prospective analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44:577-82.
- Kamal SS, Andersen AD, Krych L, Lauridsen C, Sangild PT, Thymann T, et al. Preterm Birth Has Effects on Gut Colonization in Piglets Within the First 4 Weeks of Life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68:727-733.
- Chernikova DA, Madan JC, Housman ML, Zain-Abideen M, Lundgren SN, Morrison HG, et al. The premature infant gut microbiome during the first 6 weeks of life differs based on gestational maturity at birth. *Pediatr Res*. 2018;84:71-79.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U*

- S.A. 2010;107:11971-5.
23. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O'Shea CA, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*. 2017;5:4.
  24. La Rosa PS, Warner BB, Zhou Y, Weinstock GM, Sodergren E, Hall-Moore CM, et al. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*;111:12522-7.
  25. Gibson MK, Wang B, Ahmadi S, Burnham CA, Tarr PI, Warner BB, et al. Developmental dynamics of the preterm infant gut microbiota and antibiotic resistome. *Nat Microbiol*. 2016;1:16024.
  26. Brooks B, Olm MR, Firek BA, Baker R, Geller-McGrath D, Reimer SR, et al. The developing premature infant gut microbiome is a major factor shaping the microbiome of neonatal intensive care unit rooms. *Microbiome*. 2018;6:112.
  27. Diaz Heijt R. Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain development and behavior. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21:410-417.
  28. Νίκαϊνα Ε, Γιαννίκη Μ, Σιαχανίδου Τ. Νεκρωτική εντεροκολίτιδα και νευροανάπτυξη. *Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών* 2019;69:26-40
  29. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome*. 2017;5:31.
  30. Sewell E, Roberts J, Mukhopadhyay S. Association of Infection in Neonates and Long-Term Neurodevelopmental Outcome. *Clin Perinatol*. 2021;48:251-261.
  31. Venkatesh KK, Leviton A, Hecht JL, Joseph RM, Douglass LM, Frazier JA, et al. Histologic chorioamnionitis and risk of neurodevelopmental impairment at age 10 years among extremely preterm infants born before 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223:745.e1-745.e10.
  32. Codagnone MG, Stanton C, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and Neurodevelopmental Trajectories: Role of Maternal and Early-Life Nutrition. *Ann Nutr Metab*. 2019;74 (Suppl 2):16-27.
  33. Chi C, Buys N, Li C, Sun J, Yin C. Effects of prebiotics on sepsis, necrotizing enterocolitis, mortality, feeding intolerance, time to full enteral feeding, length of hospital stay, and stool frequency in preterm infants: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73:657-670.
  34. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70:664-680.
  35. Poindexter B; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Use of Probiotics in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2021;147:e2021051485.
  36. Sharif S, Heath PT, Oddie SJ, McGuire W. Synbiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3(3):CD014067.
  37. Underwood MA, Mukhopadhyay S, Lakshminrusimha S, Bevins CL. Neonatal intestinal dysbiosis. *J Perinatol*. 2020;40:1597-1608.