



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση

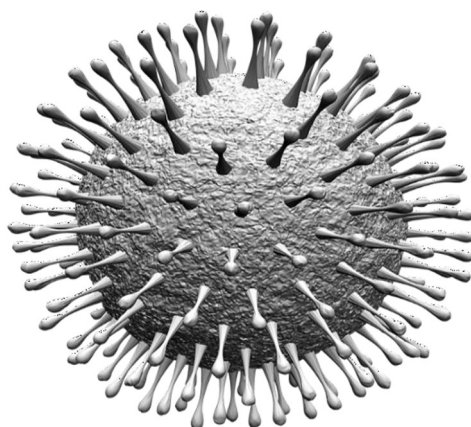


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο επαγόμενο από
τον ιό SARS-CoV-2 σε παιδιά και βρέφη. Από τη φυσιολογία
στην κλινική διάγνωση.**

POST GRADUATE THESIS

**Multisystem inflammatory syndrome following SARS-CoV-2 in children and
infants. From pathophysiology to clinical diagnosis.**



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Αλέξιος Μαυρουδής

Alexios Mavroudis

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE
SUPERVISOR

Αναστάσιος Κριεμπάρδης

Anastasios Kriebardis

ΑΙΓΑΛΕΟ/AIGALEO 2023



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

Multisystem inflammatory syndrome following SARS-CoV-2 in children and infants.

From pathophysiology to clinical diagnosis.

NAME OF STUDENT
ALEXIOS MAVROUDIS
dml21017
dml21017@uniwa.gr

FIRST SUPERVISOR
ANASTASIOS KRIEMBARDIS

SECOND SUPERVISOR
SOTIRIOS FORTIS

AIGALEO 2023

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 2 Οκτωβρίου 2023

Όνόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Αναστάσιος Κριεμπάρδης

2^{ος} Εξεταστής Σωτήριος Φόρτης

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος ΜΑΥΡΟΥΔΗΣ ΑΛΕΞΙΟΣ του ΦΙΛΙΠΠΟΥ, με αριθμό μητρώου dml21017 φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο Δηλών

Αλέξιος Μαυρουδής

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Κ.ο Αναστάσιο Κριεμπάρδη για τη μελέτη στην παιδιατρική Αιματολογία.

Αφιέρωσεις

Στους γονείς μου.

Περίληψη

Εισαγωγή: Το πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο (MIS-C) εκδηλώνεται συνήθως λίγες εβδομάδες μετά από τη μόλυνση με SARS-CoV-2. Προσβάλλει κατά κύριο λόγο παιδιά σχολικής ηλικίας, αν και έχει παρατηρηθεί και σε παιδιά από τη βρεφική έως και την ενήλικη ζωή.

Σκοπός: Η μελέτη της φυσιοπαθολογίας και η κατανόηση των ανοσολογικών και αιματολογικών παραμέτρων, καθώς και των μηχανισμών της πολυσυστηματικής νόσου.

Μέθοδος: Η εργασία στηρίζεται στη βιβλιογραφική ανασκόπηση επιστημονικών άρθρων με βάση δεδομένων τις μηχανές αναζήτησης στο διαδίκτυο και αναφέρεται στη χρονική περίοδο 2020 έως και 2022, σε αγγλική και ελληνική γλώσσα.

Αποτελέσματα: Η παθογένεια του MIS-C είναι αδιευκρίνιστη. Υποστηρίζεται ότι δεν είναι το αποτέλεσμα της οξείας ιϊκής λοίμωξης, αλλά θεωρείται μεταλοιμώδες σύνδρομο που σχετίζεται με την μεσολαβούμενη των IgG αντισωμάτων αντίδραση σε γενετικά προκαθορισμένο υπόβαθρο ασθενών. Μια άλλη ερμηνεία αποτελεί και η ικανότητα των κορωνοϊών να επιβραδύνουν τις απαντήσεις των ιντερφερονών I και III, οπότε η καθυστερημένη εκδήλωση της νόσου οφείλεται είτε στην αδυναμία ελέγχου του πολλαπλασιασμού του ιού είτε στο υψηλό αρχικό φορτίο. Παρατηρούνται, επίσης, διαταραχές της αιμόστασης παράλληλα με αυξημένους δείκτες φλεγμονής, γεγονός που συνυπάρχει με την επιδείνωση της καρδιαγγειακής και αναπνευστικής λειτουργίας. Τελειώνοντας, αξιοσημείωτο ρόλο στην παθολογία της λοίμωξης αποτελεί η «ενδοθηλιοπάθεια» με την παρουσία των αυτοαντίσωμάτων σε ειδικές πρωτεΐνες του αγγειακού ενδοθηλίου, όπως η ενδογλίνη, που ευθύνεται για τις επιπλοκές των μικρών αγγείων, στις μιτροειδείς αρτηρίες, στην καρδιά και στη περιφέρεια. Κινητοποιείται, λοιπόν, μια προθρομβωτική διαδικασία στα μικρά αγγεία των οργάνων του οργανισμού και διαπιστώνονται κλινικές εκδηλώσεις που εκφράζονται με τον όρο πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο.

Συμπεράσματα: Το πολυσυστηματικό σύνδρομο από SARS-CoV-2 στα παιδιά είναι το βιολογικό στάδιο μιας ατελούς ελεγχόμενης πρωτοπαθούς λοίμωξης με συμμετοχή της φυσικής και ειδικής ανοσίας. Κλινικά εμφανίζεται με πυρετό, λευκοπενία και θρομβοπενία, καθώς και με πολυοργανική ανεπάρκεια. Κλειδί κατανόησης της νόσου αποτελεί η έλλειψη ισορροπίας των μηχανισμών φλεγμονής, αιμόστασης και δράσης των αυτοαντισωμάτων.

Λέξεις Κλειδιά: Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο, διαταραχές αιμόστασης, COVID-19, αυτοαντισώματα, ανοσολογία.

Abstract

Introduction: Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) usually manifests a few weeks after SARS-CoV-2 infection. It predominantly affects school-aged children, although it has also been observed in children from infancy to adulthood.

Purpose: The study of the physiopathology and the understanding of the immunological and hematological parameters, as well as the mechanisms of the multisystemic disease.

Methods: The work is based on a literature review of scientific articles based on internet search engine databases and is reported during the period between 2020 and 2022, in English and Greek.

Results: The pathogenesis of MIS-C is unclear. It is suggested that it is not the result of acute viral infection, but is considered a postinfectious syndrome associated with an IgG antibody-mediated reaction in a genetically predetermined background of patients. Another interpretation is the ability of coronaviruses to slow down the responses of interferons I and III, in which case the delayed onset of the disease is due either to an inability to control the multiplication of the virus or to a high initial load. Hemostasis disorders are also observed along with increased inflammation indicators, which coexist with deterioration of cardiovascular and respiratory function.

Finally, a remarkable role in the pathology of the infection is "endotheliopathy" with the presence of autoantibodies to specific proteins of the vascular endothelium, such as endoglin, which is responsible for the complications of the small vessels, in the uterine arteries, in the heart and in the periphery. A prothrombotic process is therefore mobilized in the small vessels of the body's organs and clinical manifestations are identified which are expressed by the term multisystemic inflammatory syndrome.

Discussion: The multisystem syndrome caused by SARS-CoV-2 in children is the biological stage of an incompletely controlled primary infection involving with involvement of natural and specific immunity. The clinical presentation is characterized by fever, leukopenia and thrombocytopenia, as well as multiorgan failure. The key to understanding the disease is the lack of balance in the mechanisms of inflammation, hemostasis and the action of autoantibodies.

Keywords: Multisystem inflammatory syndrome, hemostasis disorders, COVID-19, autoantibodies, immunology.

Πίνακας περιεχομένων

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας	4
Ευχαριστίες	5
Αφιερώσεις.....	6
Περίληψη	7
Abstract	8
Πίνακας περιεχομένων	9
Συνοπτομογραφίες	11
Πρόλογος	14
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	15
Η πανδημία COVID-19.....	15
“Έναρξη της πανδημίας COVID-19	15
Προέλευση του Ιού	16
Επιδημιολογικά δεδομένα.....	18
Κεφάλαιο 2. Παιδιατρική μελέτη της βιοπαθολογίας του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2.....	21
Η οικογένεια των κορωνοϊών	21
Το φυλογενετικό δέντρο του ιού SARS-CoV-2 και η πιθανή εξέλιξή του	21
Δομή του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2.....	23
Είσοδος του ιού SARS-CoV-2 στον ανθρώπινο οργανισμό.....	24
Μεταδοτικότητα	26
Παθογένεση του SARS-CoV-2.....	27
Φαινοτυπική ποικιλομορφία στελεχών και Covid-19	30
Κεφάλαιο 3. Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο (MIS-C) στο φως της νέας γνώσης	32
Ορισμός	32
Κλινική διάγνωση.....	34
Διαγνωστική και χρόνια νοσήματα	38
Εργαστηριακή διαγνωστική	38
Αιματολογική και βιοχημική ανάλυση αποτελεσμάτων.....	38
Ορολογική και μοριακή ανίχνευση του SARS-CoV-2	41
Κεφάλαιο 4. Βασικές αρχές ανοσοπαθολογίας στο παιδιατρικό MIS-C	45
Επιστημονικές εξελίξεις.....	45
Ανοσογονιδιωματική.....	46
Γενετικό αποτύπωμα και HLA.....	50
Επιγενετική	51
Ανοσοβιολογία	52
Ανοσολογική απόκριση του ξενιστή από το SARS-CoV-2.....	52
Ανοσορρύθμιση (T-ρυθμιστικά κύτταρα, Tregs).....	54
Αυτοανοσία.....	57
Μικροβίωμα στο σύνδρομο MIS-C.....	58
Ανοσοδυναμική των m-RNA εμβολίων και νόσος MIS-C	60

Φλεγμονή και Θρόμβωση	61
Η βιολογία της φλεγμονής στην εποχή των omicrons.....	63
Κυτταροκίνες και ειδική ανοσοαπάντηση	67
Φλεγμονή και χρόνια νοσήματα.....	68
Ενδοθηλιοπάθεια και παθολογία της αιμόστασης.....	70
Κεφάλαιο 5. Εγκυμοσύνη και SARS-CoV-2.....	72
Περιγεννητική φυσιοπαθολογία	72
Συγγενής λοίμωξη από SARS-CoV-2	73
Κεφάλαιο 6. Θεραπευτικές προσεγγίσεις.....	74
Νέες προκλήσεις.....	74
Ανοσοτροποποιητική θεραπεία	75
Οι βιολογικοί παράγοντες	76
Αντιθρομβωτική θεραπεία	78
Επικουρικά θεραπευτικά πρωτόκολλα	80
Διατροφολογία και συμβουλευτική	82
Κεφάλαιο 7. MIS-C ή Νόσος Kawasaki;	82
7.1 Διαφορική διάγνωση.....	82
Κεφάλαιο 8. «Ανασκόπηση Περιστατικών».....	84
Περιστατικά.....	84
Περιστατικό Α`	84
Περιστατικό Β`	85
Περιστατικό Γ`	86
Κεφάλαιο 9. Επίκριση.....	86
9.1 Συμπεράσματα και μελλοντικές προεκτάσεις.....	86
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	88
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	Error! Bookmark not defined.
Πηγές Εικόνων	106
Πίνακας Εικόνων	108

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
ACE-2	Angiotensin-Converting Enzyme-2	Ένζυμο Μετατροπής της αγγειοτενσίνης-2
ADP	Adenosine diphosphate	Διφωσφορική αδενοσίνη
AT-I	Antithrombin 1	Αντιθρομβίνη 1
ATP	Adenosine Triphosphate	Τριφωσφορική Αδενοσίνη
CD	Cluster of differentiation	Σύμπλεγμα διαφοροποίησης
CDC	Center for Disease Control and Prevention	Κέντρο ελέγχου λοιμώξεων
CoV	Coronavirus	Κορωναϊός
COX-1	Cyclooxygenases-I	Κυκλοοξυγενάση-I
C-RP	C-Reactive Protein	Πρωτεΐνη Οξείας φάσης
CSTE	Council of state and territorial epidemiologists	Συμβούλιο Επικρατείας επιδημιολόγων
CTLA 4	Cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4	Κυτταροτοξική πρωτεΐνη T λεμφοκυττάρων-4
ΔΕΠ	Disseminated intravascular coagulation	Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη
DNA	Deoxyribonucleic acid	Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
E	Envelope	Φάκελος
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	Ενζυμική Ανοσοπροσροφητική δοκιμασία
FGF	Fibroblast Growth Factor	Παράγοντας ανάπτυξης ινοβλαστών
FOXP3	Forkhead box P3	Σκουρφήνη A
Η.Π.Α	United States of America	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
HLA	Human Leukocyte Antigens	Αντιγόνο Ανθρώπινων Λευκοκυττάρων
ICAM	Intracellular adhesion molecule	Μόριο διακυτταρικής σύζευξης
Ig	Immunoglobulin	Ανοσοσφαιρίνη
IL	Interleukin	Ιντερλευκίνη
INF	Interferon	Ιντερφερόνη

M.E.Θ.	Intensive Therapy Unit	Μονάδα εντατικής θεραπείας.
M.E.RS.	Middle East Respiratory Syndrome	Αναπνευστικό σύνδρομο μέσης Ανατολής
M.A.	Maximal Amplitude	Μέγιστο Πλάτος.
MAPKs	Mitogen-activated protein kinases	πρωτεϊνικές κινάσες ενεργοποίησης από το μυτογόνο
MCS	Mast cells	Μαστοκύτταρα
MDW	Monocyte Distribution width	Πλάτος Κατανομής Μονοκυττάρων
MHC	Major Histocompatibility Complex	Σύμπλεγμα Μείζονος Ιστοσυμβατότητας
MIS-C	Multisystem inflammatory system	Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο.
N	Nucleocapsid	Νουκλεοκαψίδιο
NK	Natural cells	Φονικά Φυσικά Κύτταρα
NETS	Neutrophil extracellular Traps	Εξωκυττάριες παγίδες ουδετερόφιλων
Notch 1	Neurogenic locus homolog protein 1	Νευρογενής ομόλογη πρωτεΐνη 1
NF-Κβ	Nuclear factor-β cells	Πυρηνικός παράγοντας β κυττάρων
NGS	Next generation sequency	Αλληλούχηση νέας γενιάς
NT-proBNP	Natriuretic- pro-B-Type peptide	Νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου NT-προ Β
ORF	Open Reading Frames	Ανοικτό πλαίσιο Ανάγνωσης
Π.Ο.Υ.	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
PAI-1	Plasminogen activator Inhibitor 1	Αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου 1
PC	Protein C	Πρωτεΐνη C
PD-1	Programmed cell death protein-1	Πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1
PECAM	Platelet endothelial cell adhesion molecule-1	Διατρανσμεμβρανικό μόριο σύνδεσης αιμοπεταλίων
PRRs	Pattern Recognition Receptors	Υποδοχέας αναγνώρισης προτύπων
RBD	Receptor Binding Domain	Περιοχή σύνδεσης του υποδοχέα
RESLES	Reversible splenial lesion syndrome	Σύνδρομο αναστρέψιμης σπληνικής αλλοίωσης
RNA	Ribonucleic acid	Ριβονουκλεϊκό οξύ
RSV	Respiratory Syncytial Virus	Αναπνευστικός Συγκυτιακός Ιός

RT-PCR	Real Time Polymerase chain reaction	Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης
S	Spike	Ακίδα
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome	Οξύ Σοβαρό αναπνευστικό σύνδρομο
TEG	Thromboelastography	Θρομβοελαστογραφία
T.K.E	Erythrocyte Sedimentation Rate	Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών
T regs	T-regulations	Ρυθμιστικά T κύτταρα
TF	Tissue factor	Ιστικός Παράγοντας
TLR	Toll Like Receptors	Υποδοχέας τύπου Toll
TMPRSS2	Transmembrane Protease-2	Τρανσμεμβρανική πρωτεάση της σερίνης 2
TNF	Tumor necrosis factor	Παράγοντας νέκρωσης όγκου
TRBV	T Cells Receptor beta variable genes	Γονίδια των ανθρώπινων T κυττάρων β-μεταβλητών περιοχών
VCAM	Vascular cell adhesion molecule	Πρωτεΐνη προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων

Πρόλογος

Το πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο (MIS-C) είναι μια κλινική οντότητα που εμφανίζεται περίπου 2-6 εβδομάδες μετά από τη μόλυνση με SARS-CoV-2. Προσβάλλει κατά κύριο λόγο τα παιδιά σχολικής ηλικίας, αλλά έχει παρατηρηθεί να αναφέρονται περιπτώσεις από τη νεογνική ηλικία έως και την ενήλικη ζωή. Λόγω της απουσίας κλινικών ομοιοτήτων με άλλες παθολογικές καταστάσεις εμφανίζεται με διάφορες ονομασίες στη βιβλιογραφία, ενώ παράλληλα υπάρχουν τρεις - κυρίως - ομάδες κριτηρίων που αναφέρονται στον ορισμό του.

Θεωρείται, λοιπόν, ένα σπάνιο μεταλοιμώδες σύνδρομο που σχετίζεται με την ενίσχυση των IgG αντισωμάτων με συνέπεια την επιδείνωση της νόσου. Εναλλακτικά, εκφράζεται μια ανοσολογική διαφοροποίηση στην έκκριση βιολογικών πεπτιδίων, όπου αποδίδεται στη γνωστή ικανότητα των κορωνοϊών να αποκλείουν τη σηματοδότηση ειδικών πρωτεϊνικών κινασών υπεύθυνων για τη μεταγραφή γονιδίων των ιντερφερονών I και III με αποτέλεσμα μια καθυστερημένη απάντηση της «καταιγίδας» κυτταροκινών, είτε λόγω αδυναμίας ελέγχου του πολλαπλασιασμού του ιού, είτε λόγω πολύ υψηλού αρχικού ιϊκού φορτίου.

Διαπιστώνεται, επομένως, ότι οι κύριοι παράγοντες εκδήλωσης του φαινομένου είναι η δυσλειτουργία του ανοσιακού συστήματος, των βιολογικών μηχανισμών άμυνας και αιμόστασης του οργανισμού που είναι σε άμεση αλληλεπίδραση με τη φλεγμονή. Επιπλέον, αξιοσημείωτο ρόλο στην παθολογία της λοίμωξης αποτελεί η «ενδοθηλιοπάθεια» με την παρουσία αυτοαντισωμάτων σε ειδικές πρωτεΐνες του αγγειακού ενδοθηλίου. Παράλληλα, οι ασθενείς εμφανίζουν διαφορετική κλινική εικόνα ανάλογα με την ηλικία τους.

Συγκεκριμένα, προσβάλλεται το αναπνευστικό σύστημα με σημεία καρδιακής κάμψης - ιδιαίτερα στα νεογνά - ενώ εκδηλώνεται με γαστρεντερική και καρδιακή συμμετοχή στα μεγαλύτερα παιδιά. Παρόλο που οι ασθενείς με MIS-C παρουσιάζουν χαρακτηριστικά συμβατά με τη νόσο Kawasaki διαφέρουν στην έκφραση των συμπτωμάτων, καθώς επίσης και στην ερμηνεία των εργαστηριακών ευρημάτων. Υπάρχει ανάλογη έκφραση βιοδεικτών που αποδίδουν την διαφορική διάγνωση των παράλληλων ασθενειών και θέτουν τις βάσεις για μια πιο ασφαλή και εξειδικευμένη θεραπεία. Η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης σε συνδυασμό με στεροειδή μειώνουν τη φλεγμονώδη απάντηση και βελτιώνουν την έκβαση της νόσου. Επομένως, η θνητότητα παραμένει σε χαμηλά επίπεδα και είναι περίπου 1,5%.

Τελειώνοντας, η εργασία στηρίζεται σε βιβλιογραφικά δεδομένα από το διαδίκτυο, στα πρακτικά συνεδρίων της τελευταίας διετίας και στη μελέτη περιστατικών από το εργαστήριο στην κλινική πράξη.

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Η πανδημία COVID-19

Έναρξη της πανδημίας COVID-19

Στις αρχές Ιανουαρίου του 2021, η εφημερίδα “The South China Morning Post” δημοσίευσε ότι ο πρώτος ασθενής με covid-19 ήταν ένας πενήντα πέντε ετών στις 17 Νοεμβρίου 2019 (1). Οι κινεζικές αρχές όμως, ήθελαν να κρατήσουν το γεγονός αυτό καθώς και την ασθένεια και άλλων πολιτών μακριά από τη δημοσιότητα. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) ανακοίνωσε τα πρώτα κρούσματα στις 31 Δεκεμβρίου του 2019, τα οποία ήταν άνθρωποι με «πνευμονία αγνώστου αιτιολογίας» που εργάζονταν στην ψαραγορά της Huanan. Αυτοί οι άνθρωποι είχαν «πνευμονία αγνώστου αιτίας» και από τότε ξεκίνησε η έρευνα για τον νέο ιό (2,3).

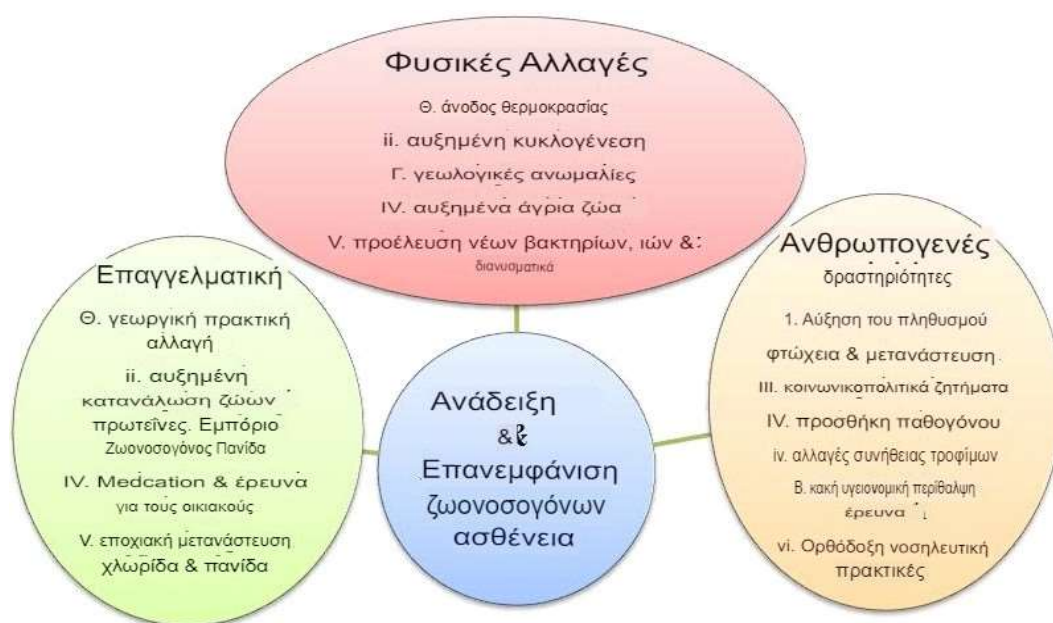
Στην Ελλάδα, η εξάπλωση της νόσου ξεκίνησε στις 26 Φεβρουαρίου 2020. Έκτοτε, έχει αποκτηθεί σημαντικός όγκος πληροφοριών σχετικά με τις βιολογικές διεργασίες και τις θεραπευτικές επιλογές για τη νόσο. Αυτή η γνώση περιλαμβάνει προληπτικά μέτρα καθώς και θεραπευτικές προσεγγίσεις για άτομα όλων των ηλικιακών ομάδων, συμπεριλαμβανομένων των βρεφών και των μικρών παιδιών. Ιδιαίτερα, οι διεθνείς οργανισμοί και οι ιατρικές εταιρείες άρχισαν να εκδίδουν κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των μικρών ασθενών με ύποπτη ή επιβεβαιωμένη νόσο (4).

Εξαιτίας του γεγονότος ότι τα συμπτώματα του νέου ιού μοιάζουν πολύ με τον ιό της γρίπης, οι γιατροί στα νοσοκομεία Avicenne και Jean Verdier αποφάσισαν να επανεξετάσουν όλους τους ασθενείς με πνευμονία που είχαν εισαχθεί σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) κατά το χρονικό διάστημα 2 Δεκεμβρίου 2019 έως και στις 16 Ιανουαρίου 2020, οπότε μόνο ένας ασθενής βρέθηκε να έχει τον ιό SARS-COV-2, δηλαδή τον ιό που προκαλεί τη «Νόσος του Κορωναϊού 2019» (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) (4). Οι συγγραφείς της μελέτης αυτής (Deslandes et. al.) (5) ανέφεραν δύο πρόσφατες μελέτες που προτείνουν ότι 18-23% των ατόμων με covid-19 παραμένουν ασυμπτωματικοί και το 55% των περιστατικών προκαλούνται από άτομα που έχουν τον ιό και δεν έχουν ταυτοποιηθεί (6). Έτσι, πολλοί ασυμπτωματικοί ασθενείς δεν είχαν διαγνωσθεί τον Ιανουάριο του 2020 και συνέβαλαν στην διάδοση του ιού. Περισσότερα από 118.000 κρούσματα είχαν αναφερθεί και είχαν καταγραφεί συνολικά 4.291 θάνατοι σε 114 χώρες.(6).

Προέλευση του Ιού

Η παρατήρηση ότι πολλές περιπτώσεις ασθενών συνδέονταν με την αγορά τροφίμων της περιοχής Wyhan, όπου διατηρούνταν πολλά άγρια ζώα διαφορετικών ειδών για πώληση, υποστήριξε τη γνώμη ότι ο νέος ιός είναι ζωνοσογόνος νόσος (7). Σύμφωνα με τα διεθνή τηλεοπτικά δίκτυα, στις υγρές αγορές άγριων ζώων της Κίνας έρχονται σε στενή επαφή μη εδώδιμα με εδώδιμα ζώα και έτσι είναι πολύ πιθανόν οι να μεταδοθούν στον άνθρωπο μέσω της τροφικής αλυσίδας. Προτείνεται, λοιπόν, το φαινόμενο της οικολογικής διαδοχής που επιβεβαιώνει το πρότυπο αποικισμού του νέουιού και την εξάπλωσή του παγκοσμίως (8).

Από την άλλη πλευρά όμως, θεωρώντας και το ζήτημα της ασθένειας ή της υγείας ως μια δυναμική ισορροπία, γίνεται σαφές ότι υπάρχουν πολλοί επικουρικοί παράγοντες που μπορούν να μετατοπίσουν την ισορροπία προς την κατεύθυνση της ζωνόσου. Μελέτες αποδεικνύουν ότι η εκμετάλλευση δασών και η κακή χρήση της γης, το παράνομο εμπόριο άγριων ζώων, η κλιματική αλλαγή, η εντατικοποίηση της κτηνοτροφίας, η αντιμικροβιακή αντοχή και η έλλειψη υγιεινής διατροφής και άσκησης είναι διαδικασίες που μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχή της ομοιόστασης του ανθρώπινου οργανισμού και στην εμφάνιση ζωνόσων «Βλ.Εικ.1» (9).



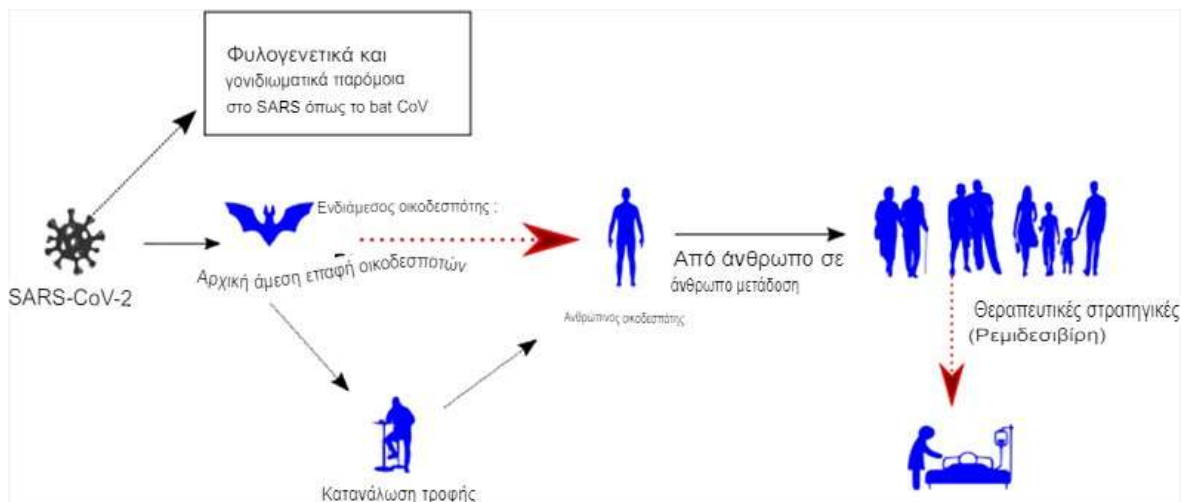
Εικόνα 1. Παράγοντες εμφάνισης ζωνόσου. Πηγή: *Epidemiology of Zoonoses Geared by Domestication with Reference to COVID-19 during Anthropocene; India, Annual Research* HYPERLINK "<https://www.researchgate.net/journal/Annual-Research-Review-in-Biology-2347-565X>" (10).

Άλλωστε, μια ζωνοτική ασθένεια είναι μια ασθένεια που μπορεί να μεταδοθεί από ένα ζώο στον άνθρωπο (11). Οι περισσότεροι ερευνητές πιστεύουν ότι ο ιός Covid-19 προήλθε από νυχτερίδες, αλλά το πως μεταπήδησε στους ανθρώπους είναι άγνωστο μέχρι και σήμερα. Επικρατεί η άποψη ότι οι κορωναϊοί μεταδίδονται στους ανθρώπους από ενδιάμεσο ζώο ξενιστή. Από σκσκύλους και ρακούν πιθανότατα να προήλθε σε άτομα ο ιός που προκάλεσε σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS) το 2002-2004 (*Nyctereutes procyonoides*) (12).

Αντίθετα, για τον ιό Covid-19 οι έρευνες κατέληξαν στο πόρισμα ότι το αίτιο της νόσου είναι ένας νέος κορωναϊός β-γένους 19-nCoV και το γονιδίωμα που μελετήθηκε από πέντε ασθενείς ήταν κατά 96% πανομοιότυπο με ένα κορωναϊό (BatCoV RaTG13) που έχει ως φυσική δεξαμενή ένα είδος νυχτερίδας με την ονομασία *Rhinolophus affinis*. Η γενετική διαφοροποίηση της τάξης του 4% περίπου (~1.150 μεταλλάξεις) αντικατοπτρίζει δεκαετίες εξελικτικής απόκλισης (13). Η διαδικασία προσδιορισμού των ιών που έχουν τη στενότερη συγγένεια με τον SARS-CoV-2 περιπλέκεται από τον εκτεταμένο γονιδιακό ανασυνδυασμό. Παρόλο που ένας ιός νυχτερίδας που ονομάζεται RaTG13 παρουσιάζει τη μεγαλύτερη μέση γενετική ομοιότητα με τον SARS-CoV-2, τρεις άλλοι ιοί νυχτερίδων - ο RmYN02, ο RpYN06 και ο PrC31 - φαίνεται να έχουν τη μεγαλύτερη ομοιότητα με τα περισσότερα τμήματα του γονιδιώματος του SARS-CoV-2. Αυτό υποδηλώνει ότι μοιράζονται έναν πιο πρόσφατο κοινό πρόγονο με τον SARS-CoV-2. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η ακριβής προέλευση του SARS-CoV-2 δεν έχει ακόμη κατανοηθεί πλήρως. Αυτό δεν αποτελεί έκπληξη, καθώς υπάρχουν παρόμοιες προκλήσεις για τον προσδιορισμό της προέλευσης άλλων ανθρώπινων κορονοϊών, όπως ο HCoV-HKU1 και ο HCoV-NL63. Το ευρύ φάσμα των γονιδίων (14,15).

Η παρουσία αποικιών νυχτερίδων υπογραμμίζει τον σημαντικό κίνδυνο μετάδοσης του κορωνοϊού, τόσο οριζόντια μέσα στο ίδιο είδος όσο και κάθετα μεταξύ διαφορετικών ειδών μέσω του ανασυνδυασμού διαφορετικών στελεχών του ιού. «Βλ.Εικ.2» (16).

Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι επιστήμονες πρωτοστάτησαν στην έρευνα για τον εντοπισμό του αιτίου και στη δημοσίευση στοιχείων ανοικτής πρόσβασης για τα χαρακτηριστικά του νέου ιού, την επιδημιολογία, τη μοριακή χαρτογράφηση, τη θεραπευτική διαχείριση περιπτώσεων της νόσου με στόχο τον περιορισμό και τον έλεγχο της εξάπλωσης, με αποτέλεσμα την εγκατάσταση μιας νέας και δύσκολης πραγματικότητας στην παγκόσμια καθημερινότητα (17).



Εικόνα 2. Η προέλευση και μετάδοση του SARS-CoV-2. Πηγή: Possible Mechanical Transmission of SARS-CoV-2 Causing COVID-19 by Insects: Infection, Prevention, Implications, and Control. [Open Journal of Medical Microbiology Vol.10 No.2, June 2020](#), (17).

Επιδημιολογικά δεδομένα

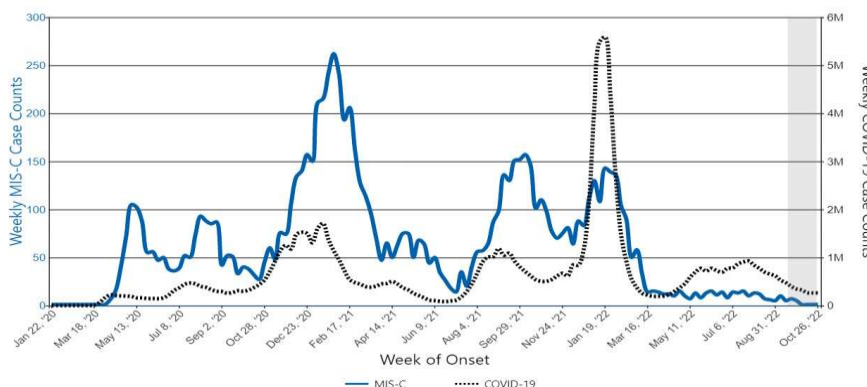
Από την αρχή της πανδημίας COVID-19 έως τις 28 Δεκεμβρίου 2022, έχουν αναφερθεί περισσότερα από 670 εκατομμύρια κρούσματα παγκοσμίως. Από αυτές τις περιπτώσεις, πάνω από 640 εκατομμύρια άτομα έχουν αναρρώσει επιτυχώς, ενώ δυστυχώς έχουν σημειωθεί πάνω από 6,7 εκατομμύρια θάνατοι. (18). Στη χώρα μας έχουν καταγραφεί συνολικά 5.708.301 περιπτώσεις COVID-19. Τραγικά, ο αριθμός των θανάτων έφτασε τους 35.630. Αναφορικά με τον παιδιατρικό πληθυσμό, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του κέντρου ελέγχου λοιμώξεων (CDC), οι διαγνώσεις Covid-19 στα παιδιά ηλικίας 0-4 ετών αντιστοιχούν στο 1,9% του συνολικού αριθμού των διαγνώσεων της νόσου στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Η.Π.Α), ενώ στα παιδιά ηλικίας 5-17 ετών το αντίστοιχο ποσοστό φθάνει στο 9,7%. Η επίπτωση της ασυμπτωματικής λοίμωξης είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, αφού τα ασυμπτωματικά παιδιά δεν ελέγχονται (19). Σύμφωνα με επιστημονική μελέτη που διεξήχθη σε επτά παιδιατρικά νοσοκομεία των Ηνωμένων Πολιτειών, η συντριπτική πλειονότητα των παιδιών που έχουν μολυνθεί από τον κορονοϊό εμφανίζουν μόνο ήπια συμπτώματα. Από τα 136.000 παιδιά που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, τα οποία εξετάστηκαν για τον ιό SARS-CoV-2 μεταξύ της έναρξης της πανδημίας και του Σεπτεμβρίου 2020, μόνο το 4% βρέθηκε θετικό. Μεταξύ των παιδιών που μολύνθηκαν, περίπου το 6,7% εμφάνισε μια πιο σοβαρή μορφή του COVID-19, που χαρακτηρίζεται από συμπτώματα που σχετίζονται με το αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό ή άλλα συστήματα, που καθιστούν αναγκαία τη νοσηλεία σε νοσοκομείο.

Μεταξύ των παιδιών που χρειάστηκαν νοσηλεία, περίπου το 27% εισήχθησαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και το 9% χρειάστηκε μηχανική αναπνευστική υποστήριξη. Η μελέτη αποκάλυψε ότι το ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ των μολυσμένων παιδιών ήταν

σχετικά χαμηλό, με μόνο οκτώ αναφερόμενους θανάτους, που αντιστοιχούν στο 0,15% του συνόλου των περιπτώσεων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των παιδιών που απεβίωσαν είχαν προϋπάρχουσες υποκείμενες παθήσεις. (20). Μια άλλη πολυκεντρική μελέτη σε τέσσερα γαλλικά νοσοκομεία έδειξε ότι το ποσοστό των ασυμπτωματικών παιδιών αντιστοιχούσε στο 45% των εισαχθέντων παιδιατρικών περιστατικών (21).

Από τα επιδημιολογικά δεδομένα προκύπτει ότι τα παιδιά δεν διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο για σοβαρές εκδηλώσεις του COVID-19, όπως το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS). Ωστόσο, τα παιδιά άρχισαν να παρουσιάζουν πιο σοβαρές επιπλοκές με την εξέλιξη της πανδημίας, συμπεριλαμβανομένων θρομβωτικών επεισοδίων, δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου και στεφανιαίας νόσου, τα οποία αναδύονται με την κλινική εκδήλωση του πολυσυστηματικού φλεγμονώδους συνδρόμου (MIS-C) (21,22). Καταγράφονται 9333 κρούσματα παιδιών με MIS-C στις Η.Π.Α. και 76 θάνατοι από την αρχή της πανδημίας έως και τον Ιανουάριο 2023 «Βλ.Εικ.3» (23).

Εβδομαδιαίες περιπτώσεις MIS-C και περιπτώσεις COVID-19 που αναφέρθηκαν στο CDC



Εικόνα 3. Το γράφημα δείχνει τον εβδομαδιαίο αριθμό των κρουσμάτων COVID-19 και των περιπτώσεων MIS-C με ημερομηνία έναρξης μεταξύ 19 Φεβρουαρίου 2020 και 19 Δεκεμβρίου 2022. Πηγή: Center for Disease Control and Prevention. (C.D.C), (23).

Στην Ελλάδα, δεν υπάρχουν επιβεβαιωμένα στοιχεία, αλλά έχουν καταγραφεί 40 περιπτώσεις μικρών ασθενών με MIS-C σε 156953 συνολικά κρούσματα παιδιών στο τρίτο κύμα πανδημίας COVID-19 (24). Φυσικά, η συχνότητα της νόσου δεν έχει καθορισθεί με βεβαιότητα, αλλά φαίνεται ότι αποτελεί μια σπάνια επιπλοκή με λιγότερο από το 1% των παιδιών με διαγνωσμένη λοίμωξη SARS-CoV-2. Η θνητότητα είναι περίπου 1,5% στον παιδιατρικό πληθυσμό (0-21 ετών), αλλά 9,2% στα νεογνά με επιβεβαιωμένη διάγνωση MIS-C (25).

Αναφορικά με τη νεογνική ηλικία, σύμφωνα με τα αναφερόμενα δεδομένα από το CDC, μόνο το 4% των συνολικών περιπτώσεων MIS-C εμφανίστηκε σε βρέφη <1 έτους. Τα περισσότερα στατιστικά δεδομένα MIS-C νεογνών προέρχονται από αναφορές περιπτώσεων στη βιβλιογραφία. Τα νεογνά φαίνεται να έχουν μικρότερη συχνότητα

μόλυνσης από COVID-19 και MIS-C από τα μεγαλύτερα παιδιά. Στο σύνδρομο MIS-C προσβάλλονται κυρίως τα άρρενα παιδιά μέσης ηλικίας 9,3 ετών (εύρος ηλικίας 8,4-10,1 ετών), με χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο, μαύρης φυλής και Ισπανικής καταγωγής. Συνήθως, προσβάλλει παιδιά με επιβαρυντικούς παράγοντες, όπως η κληρονομικότητα, η παχυσαρκία, το άσθμα, η δρεπανοκυτταρική νόσος, η ανοσοκαταστολή, η προωρότητα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η συγγενής καρδιοπάθεια, οι μιτοχονδριοπάθειες και το ιστορικό ενεργούς λοίμωξης της μητέρας κατά την περιγεννητική περίοδο (26–28).

Η εμφάνιση περιστατικών που σχετίζονται με το Πολυσυστημικό Φλεγμονώδες Σύνδρομο στα Παιδιά (MIS-C) δεν ακολούθησε γραμμικό πρότυπο με την πάροδο του χρόνου. Μετά την ανάπτυξη και την ευρεία διαθεσιμότητα εμβολίων κατά του SARS-CoV-2, υπήρξε σχετική μείωση του ποσοστού νέων σοβαρών κρουσμάτων και θανάτων. Αυτή τη στιγμή περίπου το 63,6% του παγκόσμιου πληθυσμού έχει εμβολιαστεί πλήρως, ενώ στην Ελλάδα το αντίστοιχο ποσοστό είναι 74%. (30). Δεν υπάρχουν όμως ακριβή στοιχεία για τα παιδιά. Οι γονείς αποφεύγουν τον εμβολιασμό λόγω των πιθανών παρενεργειών. Σε μια ελληνική μελέτη αναφέρεται ότι η συχνότητα MIS-C μετά από 1-2 δόσεις εμβολίου σε εφήβους 12-20 ετών είναι σπάνια και με ποσοστό 1:1.000.000 δόσεις (31).

Το αρχικό στέλεχος του ιού που εντοπίστηκε στη Γουχάν της Κίνας τον Δεκέμβριο του 2019 αναφέρθηκε ως το στέλεχος L. Ωστόσο, στις αρχές του 2020, ο ιός υπέστη μεταλλάξεις και προκάλεσε το στέλεχος S. Στη συνέχεια, πρόσθετες μεταλλάξεις οδήγησαν στην εμφάνιση των στελεχών V και G. Περαιτέρω μεταλλάξεις εντός του στελέχους G οδήγησαν στην ανάπτυξη των στελεχών GR, συμπεριλαμβανομένων των παραλλαγών GH και GV. Πολλές άλλες σπάνιες μεταλλάξεις ομαδοποιήθηκαν ως στέλεχος Όμικρον και Δέλτα. Η παρουσία των νέων στελεχών καθορίζει και τη συχνότητα εμφάνισης του MIS-C στα παιδιά. Καταγράφεται σε μια πρόσφατη μελέτη ότι ο κίνδυνος MIS-C ήταν σημαντικά χαμηλότερος κατά τη διάρκεια του κύματος Omicron (32). Αυτό μπορεί να οφείλεται στη μειωμένη ικανότητα του στελέχους να προκαλεί υπερφλεγμονή ή στον μειωμένο κίνδυνο μετά από επαναμόλυνση και στον εμβολιασμό των παιδιών.

Η επιδημιολογία του SARS-CoV-2 είναι ένα σύνθετο πεδίο που επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Αυτά περιλαμβάνουν τη βιολογία του ιού, τις αντιδράσεις του ξενιστή, τα επίπεδα πληθυσμιακής ανοσίας, παράγοντες συμπεριφοράς, μέτρα ελέγχου της δημόσιας υγείας, γεωγραφικές εκτιμήσεις, ακόμη και καιρικές και κλιματικές συνθήκες. Κατά συνέπεια, η κατανόηση της εξάπλωσης και των επιπτώσεων του ιού απαιτεί την ενσωμάτωση δεδομένων από διάφορες πηγές. Αυτό περιλαμβάνει το συνδυασμό γενετικών πληροφοριών με κλινικά δεδομένα για την απόκτηση συνολικής κατανόησης της νόσου. (33,34).

Κεφάλαιο 2. Παιδιατρική μελέτη της βιοπαθολογίας του νέου κορωναϊού SARS-CoV-2

Η οικογένεια των κορωναϊών

Το φυλογενετικό δέντρο του ιού SARS-CoV-2 και η πιθανή εξέλιξη του

Η φυλογενετική ανάλυση είναι απαραίτητη για την κατανόηση της εξέλιξης του ιού, ενώ ο καθορισμός της γονιδιωματικής ομολογίας είναι σημαντικός για την ερμηνεία της παθολογίας της νόσου (35).

Οι κορωναϊοί είναι ένας τύπος ιού που έχει ένα μονόκλωνο RNA και περιβάλλονται από ένα περίβλημα. Χωρίζονται σε τέσσερις ομάδες: Άλφα-, Βήτα-, Γάμμα- και Δελτακορωνοϊός. Μέχρι στιγμής, έχουν εντοπιστεί επτά τύποι κορωναϊών που μπορούν να μολύνουν ανθρώπους και ανήκουν στις ομάδες Alpha- και Betacoronavirus. Η ομάδα Alpha περιλαμβάνει τους HCoV-229E, HCoV-NL63 ενώ η ομάδα Beta περιλαμβάνει HCoV-OC43, SARS-CoV, (σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κορωναϊός), HCoV-HKU1, MERS-CoV (Coronavirus που σχετίζεται με το αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής) και το νέο SARS-CoV-2 (σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κορωναϊός τύπου 2) (36, 37).

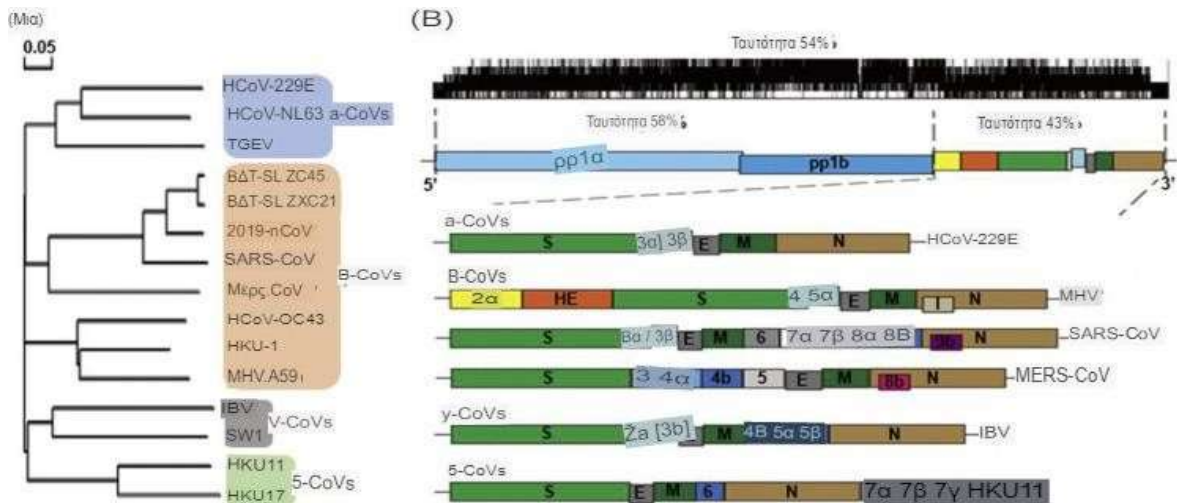
Τέσσερις τύποι κορωνοϊών, συγκεκριμένα οι HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 και HCoV-HKU1, είναι γνωστό ότι προκαλούν κοινό κρυολόγημα στους ανθρώπους. Ωστόσο, μπορούν επίσης να προκαλέσουν σοβαρές λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού, ειδικά σε παιδιά και μεγαλύτερους ενήλικες. Το HCoV-NL63 έχει συνδεθεί με οξεία λαρυγγίτιδα, ενώ το HCoV-OC43 έχει συσχετιστεί με σοβαρές λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού σε παιδιά και με πολυοργανικό φλεγμονώδες σύνδρομο (38).

Ο νέος κορωνοϊός ονομάστηκε SARS-CoV-2 από την Ομάδα Μελέτης Coronavirus της Διεθνούς Επιτροπής για την Ταξινόμηση των Ιών. Ανήκει στην οικογένεια των Betacoronavirus (υπογένος Sarbecovirus). Από την ανακάλυψή του, ο ιός εξαπλώθηκε γρήγορα σε όλο τον κόσμο, προκαλώντας πολλούς θανάτους και επηρεάζοντας σε μεγάλο βαθμό την υγειονομική περίθαλψη και την παγκόσμια οικονομία. (39). Εξελίσσεται αρκετά γρήγορα και διαθέτει μηχανισμούς διαφυγής της ανοσολογικής απάντησης με αποτέλεσμα την εμφάνιση πολλών και διαφορετικών παραλλαγών. Είναι λοιπόν επιρρεπής στη γενετική εξέλιξη, ενώ προσαρμόζεται στους νέους ανθρώπινους ξενιστές με την ανάπτυξη μεταλλάξεων και την εμφάνιση πολλαπλών παραλλαγών που μπορεί να έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά σε σύγκριση με τα προγονικά τους στελέχη. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί δέκα παραλλαγές και έχουν ταξινομηθεί ανάλογα με την βιολογική τους δράση σε παραλλαγές ενδιαφέροντος ή ανησυχίας καθιστώντας την επιστημονική κοινότητα σε ετοιμότητα για την αντιμετώπιση τους «Βλ. Εικ.4» (40).



Εικόνα 4. Παραλλαγές Covid-19. Πηγή: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.), (40).

Το SARS-CoV-2 έχει σημαντικές γενετικές ομοιότητες με διάφορους κοροναϊούς νυχτερίδων. Έχει 88% ομοιότητα με τα στελέχη Bat-SL CoVZC45 και Bat-SL CoVZXC21 που απομονώθηκαν από νυχτερίδες στο Zhousan, στην ανατολική Κίνα. Επιπλέον, ο SARS-CoV-2 εμφανίζει πάνω από 96% γενετική ταυτότητα με το Bat-CoV RaTG13, το οποίο ανακαλύφθηκε στην επαρχία Γιουνάν. Επιπλέον, έχει περίπου 80% γονιδιωματική ομοιότητα με τον ιό SARS-CoV (41). Ταξινομείται στο γένος B του *Betacoronavirus*. Το γονιδίωμα του SARS-CoV-2 εκτιμάται ότι είναι περίπου 29,8 kilobases σε μήκος και έχει περιεκτικότητα σε GC περίπου 38%. Κατά την εξέταση της αλληλουχίας αμινοξέων του SARS-CoV-2, διαπιστώθηκε ότι η περιοχή δέσμευσης της υπομονάδας 1 πρωτεΐνης S και ο πυρηνικός υποδοχέας έδειξαν ομοιότητα 66% και 68% αντίστοιχα με τον κοροναϊό που μολύνει τις νυχτερίδες (42). Τέλος, η φυλογενετική ανάλυση για την περιοχή των 300 ζευγών βάσεων του γονιδίου πολυμεράσης προσδιόρισε τη γενεαλογία του ιού. Αντίθετα, μεταξύ του MERS-CoV και του νέου κοροναϊού SARS-CoV-2 καταγράφεται μόνο 50% ομολογία «Βλ. Εικ.5» (43).



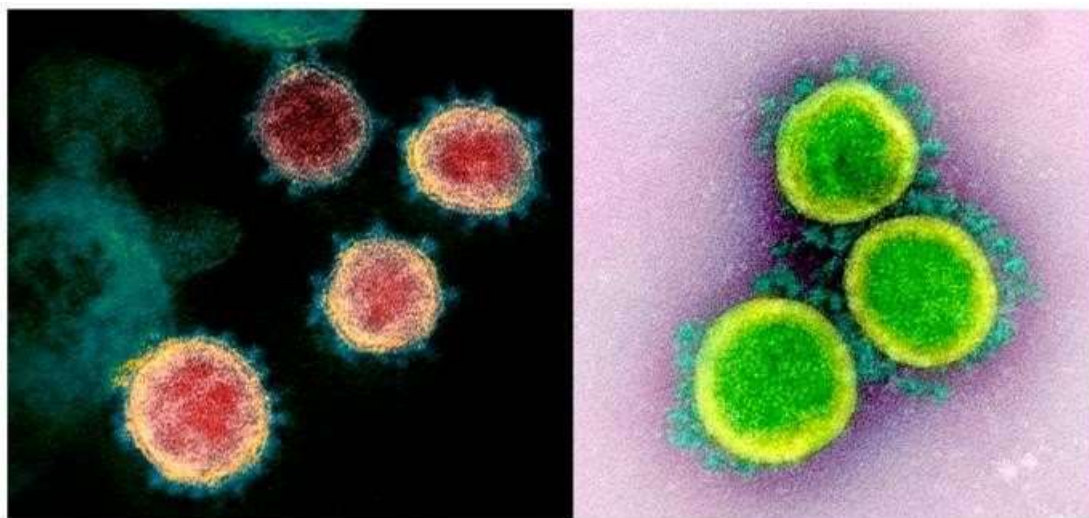
Εικόνα 5. Η γονιδιωματική δομή και το φυλογενετικό δέντρο των κορωνοϊών: (Α) Το φυλογενετικό δέντρο βασικών κορωνοϊών, όπου ο νέος κορωνοϊός εμφανίζεται με κόκκινο χρώμα. (Β) Η δομή του γονιδιώματος τεσσάρων γενών κορωνοϊών. Οι αλληλουχίες pp1a και pp1b κωδικοποιούν τις 16 μη δομικές πρωτεΐνες του ιού. Οι αλληλουχίες S, E, M και N κωδικοποιούν τις τέσσερις δομικές πρωτεΐνες: ακίδα, φακέλου, μεμβράνης και νουκλεοκαψιδίου, αντίστοιχα. HE, αιμοσυγκολλητίνη-εστεράση; Ιικά ονόματα: HKU, κορωνοϊοί που εντοπίστηκαν από το Πανεπιστήμιο του Χονγκ Κονγκ.; IBV, ιός μολυσματικής βρογχίτιδας, MHV, ιός ηπατίτιδας ποντικού, TGEV, μεταδοτικός ιός γαστρεντερίτιδας. Πηγή: Genotype and phenotype of Covid-19: Their roles in pathogenesis, (43).

Δομή του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2

Ο ιός SARS-CoV-2 έχει σχήμα σφαιρικό, ωοειδές ή πλειόμορφο με διάμετρο 60-500 nm. Το γενετικό του υλικό (μονόκλωνο RNA) περιβάλλεται από πρωτεϊνικό καψίδιο και λιποπρωτεϊνικό φάκελο. Το RNA του έχει μήκος 29881 βάσεις και κωδικοποιεί 9860 αμινοξέα. Τα γονίδια του κωδικοποιούν δομικές και λειτουργικές (μη δομικές) πρωτεΐνες. Τα γονίδια που κωδικοποιούν δομικές πρωτεΐνες είναι τα S (Spike), E (Envelope), M (Membrane) και N (Nucleocapsid) και εμφανίζονται με τη σειρά 5-3, ενώ σε μία περιοχή του γενετικού υλικού την περιοχή ORF (Open Reading Frames, ORFs), βρίσκονται τα γονίδια μη δομικών πρωτεϊνών που είναι μεταξύ άλλων πρωτεάσες και το ένζυμο RNA εξαρτώμενη RNA πολυμεράση που σχετίζονται με την αντιγραφή και συναρμολόγηση του ιού και επομένως συνδέονται με τη λοιμογόνο δράση του (44,45).

Η κυτταρική μεμβράνη ενός ιού περιέχει τρεις ή τέσσερις πρωτεΐνες και η πιο κοινή ονομάζεται γλυκοπρωτεΐνη μεμβράνης (M). Αυτή η πρωτεΐνη περνάει από τη μεμβράνη τρεις φορές και έχει ένα κοντό τμήμα που προεξέχει από τον ιό και ένα μακρύ μέρος που παραμένει μέσα στον ιό. Το τμήμα που παραμένει μέσα στον ιό ονομάζεται κυτταροπλασματική περιοχή άκρο COOH μέσα στο ισοβάτιο. Η πρωτεΐνη S είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μεμβράνης τύπου I που σχηματίζει τις ακίδες ή τα πεπλομερή, καθώς και ο κύριος επαγωγέας μόλυνσης του ανθρώπινου ξενιστή (46). Μεταξύ των πρωτεϊνών E του φακέλου υπάρχει μια μοριακή αλληλεπίδραση

που πιθανώς καθορίζει το σχηματισμό και τη σύνθεση της μεμβράνης του κορωναϊού «Βλ.Εικ.6» (47).



Εικόνα 6. Εικόνες του SARS-CoV-2 που ελήφθησαν με ηλεκτρονική μικροσκοπία μετάδοσης. Τα σωματίδια του ιού που παρουσιάζονται αναδύονται από την επιφάνεια των κυττάρων που καλλιεργούνται σε εργαστήριο. Οι αιχμές στο εξωτερικό άκρο των σωματιδίων του ιού δίνουν το όνομά τους στους κορωναϊούς. Και οι δύο εικόνες καταγράφηκαν, χρωματίστηκαν και αναπαράχθηκαν με την άδεια του Εθνικού Ινστιτούτου Αλλεργιών και Λοιμωδών Νοσημάτων στο Rocky Mountain Laboratories στο Hamilton, MT, Η.Π.Α, (47).

Το πρωτεϊνικό στέμμα των κορωναϊών, σε αντίθεση με αυτό άλλων ιών, είναι ανθεκτικό στις χημικοφυσικές συνθήκες (όξινο pH) του γαστρεντερικού συστήματος αλλά και υπεύθυνο για τις λοιμώξεις του κατωτέρου αναπνευστικού στα παιδιά (48).

Είσοδος του ιού SARS-CoV-2 στον ανθρώπινο οργανισμό

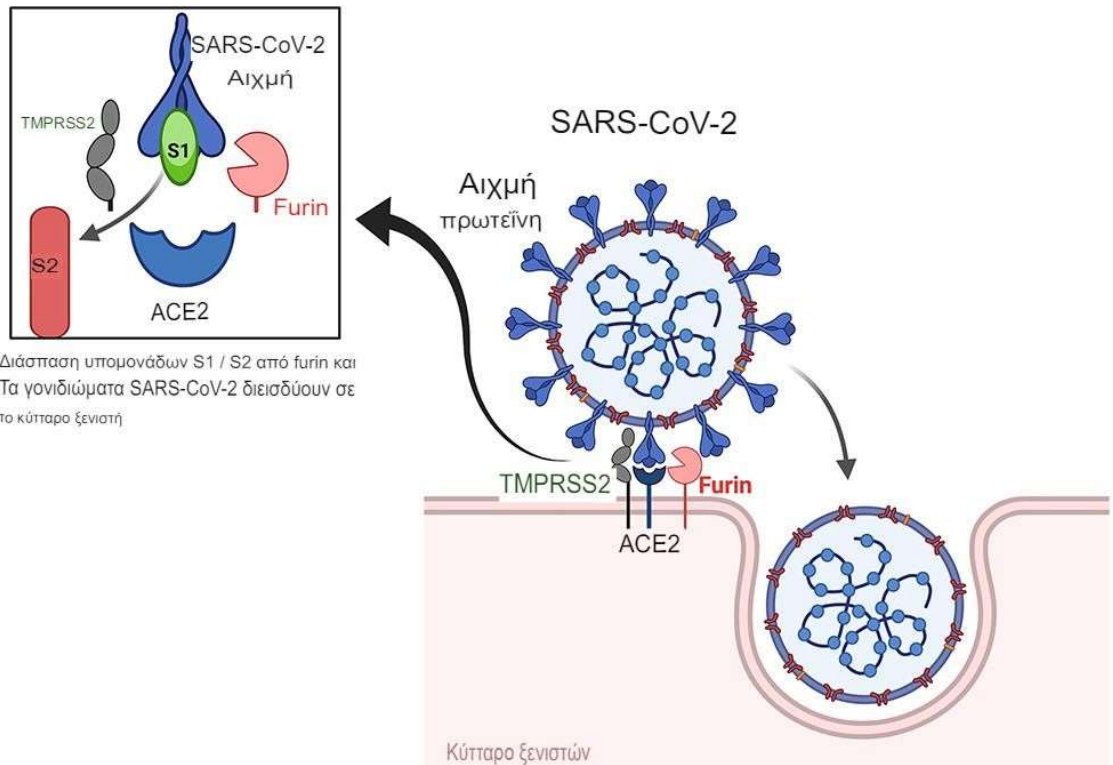
Η είσοδος του κορωναϊού SARS-CoV-2 στα ανθρώπινα κύτταρα είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της μολυσματικότητας και της παθογένεσης του ιού. Η κατανόηση των βιοχημικών οδών και των μηχανισμών αναγνώρισης των υποδοχέων αποτελούν το κλειδί για την εξάπλωσή του (49). Η διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη S της ακίδας σχηματίζει ομοτριμερή που προεξέχουν από την ιική επιφάνεια και είναι αυτή που μεσολαβεί για την είσοδο του ιού στα ανθρώπινα κύτταρα. Η γλυκοπρωτεΐνη S της ακίδας του ιού αναγνωρίζει ειδικά ως υποδοχέα μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη του κυττάρου, το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2-ACE2), το οποίο εμφανίζεται ιδίως στον πνεύμονα (πνευμονοκύτταρα τύπου II), στην καρδιά, στο νεφρό και στο γαστρεντερικό ιστό (49,50). Μετά την αναγνώριση του υποδοχέα ACE2 από την πρωτεΐνη S της ακίδας, η είσοδος του ιού απαιτεί την δράση μιας πρωτεάσης για την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης S (51). Η πρωτεάση της σερίνης TMPRSS2, η οποία εκφράζεται στην μεμβράνη του κυττάρου, είναι αυτή που χρησιμοποιείται για την εκκίνηση της ενεργοποίησης της πρωτεΐνης S, την οποία διασπά σε δύο πολυπεπτιδικές υποομάδες την S1 και την S2. Η υποομάδα S1, η οποία περιέχει την περιοχή σύνδεσης RBD (Receptor Binding Domain) με τον υποδοχέα, είναι

υπεύθυνη για τη σύνδεση του ιού με το κύτταρο, ενώ η υποομάδα S2 μεσολαβεί στη σύντηξη της μεμβράνης του κυττάρου και του ιικού περιβλήματος για να διευκολύνει την είσοδο του ιού στο κύτταρο. Αυτός ο μηχανισμός της άμεσης σύνδεσης της περιοχής RBM (Receptor Binding Membrane) με τον υποδοχέα ACE2 και η δεσμευτική τους συγγένεια μπορεί να επηρεάσει άμεσα τη μολυσματικότητα και τη μεταδοτικότητα του ιού στον ξενιστή (52). Ειδικότερα, η επιφάνεια του ACE2 περιέχει δύο σημεία σύνδεσης που είναι απαραίτητα για τη δέσμευση των κορωνοϊών. Στην περιοχή RBM του SARS-CoV-2 έχουν γίνει φυσικά επιλεγμένες μεταλλάξεις σε ένα μοτίβο 4 αμινοξέων (στις θέσεις 482-485:Gly-Val-Glu-Gly) που περιβάλλουν αυτά τα σημεία σύνδεσης και κάνουν τη σύνδεση πιο συμπαγή και με περισσότερα σημεία επαφής. Επομένως, μεταλλάξεις έστω και σε ένα ή δύο μόνο σημεία (κυρίως στη θέση 501 και 494) της αλληλουχίας των αμινοξέων στην RBM ειδική περιοχή δέσμευσης του υποδοχέα μπορεί να ενισχύσουν σημαντικά τη συγγένεια δέσμευσης μεταξύ SARS-CoV-2 και ανθρώπινου ACE2 (53,54).

Η αποτελεσματική είσοδος του SARS-CoV-2 στα κύτταρα οφείλεται: 1) στο γεγονός ότι η περιοχή RBD του SARS-CoV-2 έχει μεγαλύτερη συγγένεια δέσμευσης με την ανθρώπινη ACE2, 2) η ακίδα του SARS-CoV-2 προ-ενεργοποιείται από το ένζυμο φουρίνη μειώνοντας έτσι την εξάρτησή της από τις πρωτεάσες των κυττάρων στόχων για την είσοδο και 3) η περιοχή σύνδεσης RBD στην υποομάδα S1 της ακίδας του SARS-CoV-2 εναλλάσσει συνεχώς τη δομική της διαμόρφωση - πότε ανυψώνεται για να συνδεθεί με τον ACE2 υποδοχέα και πότε χαμηλώνει και κρύπτεται για να αποφύγει την ανοσιακή παρακολούθηση (54).

Στη παιδική ηλικία, όμως, παρατηρείται χαμηλότερη έκφραση του υποδοχέα ACE2, καθώς και των πρωτεασών που απαιτούνται για τη διέγερση της πρωτεΐνης ακίδας (π.χ. TMPRSS2) με αποτέλεσμα διαφορετική έκφραση της νόσου «Βλ.Εικ.7» (55).

ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ



Εικόνα 7. Διαμοριακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της πρωτεΐνης ακίδας του SARS coronavirus 2 (SARS-CoV-2) και του μεταρρεπτικού ενζύμου 2 της αγγειοτενσίνης του κυτταρικού υποδοχέα ξενιστή (ACE2). Πηγή: Do genetic polymorphisms in angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) gene play a role in coronavirus disease 2019 (COVID-19)? June 29, 2020, Volume 58, Issue 9, (55).

Επομένως, η γνώση αυτών των παραπάνω μηχανισμών, θα διευκολύνει την επιτήρηση της επιδημίας και θα παρέχει νέες ευκαιρίες για έρευνα και ανακάλυψη σύγχρονων θεραπειών.

Μεταδοτικότητα

Ο πρωταρχικός τρόπος με τον οποίο τα παιδιά μολύνονται από τον ιό είναι μέσω των αναπνευστικών σταγονιδίων. Αυτό συμβαίνει όταν βρίσκονται κοντά σε κάποιον που βήχει, φτερνίζεται ή μιλάει και εισπνέει τα σταγονίδια που περιέχουν τον ιό. Ένας άλλος τρόπος μετάδοσης είναι μέσω της άμεσης ή έμμεσης επαφής με αναπνευστικές εκκρίσεις, όπως το άγγιγμα επιφανειών που έχουν μολυνθεί από τον ιό και μετά το άγγιγμα του προσώπου τους, συγκεκριμένα τη μύτη, το στόμα ή τα μάτια. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι εκτός από την εισπνοή μεγαλύτερων σταγονιδίων, η πράξη της επαφής με μολυσμένες επιφάνειες και στη συνέχεια της επαφής με το πρόσωπο παίζει σημαντικό ρόλο στη μετάδοσης (56). Τα μικροσκοπικά σωματίδια αερολύματος έχουν την ικανότητα να εισέλθουν στο αναπνευστικό σύστημα και να φτάσουν στις βαθιές κυψελίδες, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε εύκολη μετάδοση και μόλυνση με COVID-19. (57,58). Για να περιοριστεί η μετάδοση, είναι σημαντικό να εφαρμόζετε τη σωστή υγιεινή των χεριών πλένοντας τα χέρια με σαπούνι και νερό για

τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα ή χρησιμοποιώντας ένα αντισηπτικό διάλυμα όπως απολυμαντικά χεριών με βάση το οινόπνευμα. Η διατήρηση απόστασης τουλάχιστον 1,5 μέτρου από άλλους είναι επίσης σημαντική, ειδικά σε πολυσύχναστες περιοχές όπως τα σχολεία. Πρόσθετα προληπτικά μέτρα μπορεί να περιλαμβάνουν τη χρήση ατομικού προστατευτικού εξοπλισμού όπως μάσκες και γάντια. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί σε μελέτες ότι η μετάδοση μπορεί να συμβεί και μέσω της κοπράνων-στοματικής οδού, τονίζοντας την ανάγκη για πρακτικές υγιεινής στην υγιεινή και το χειρισμό των σωματικών αποβλήτων.(59–61).

Για τα νεογνά δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία που να αποδεικνύουν τη μεταδοτικότητα του ιού. Βιβλιογραφικές αναφορές υποστηρίζουν ότι σε περίπτωση επιβεβαιωμένης COVID-19 της λεχώιδας, ασυμπτωματικής ή με ήπια συμπτωματολογία, η μόλυνση του νεογνού είναι σπάνια κατά τη περιγεννητική περίοδο και ανέρχεται σε ποσοστό 3,2% (62). Συνήθως η στενή επαφή με μολυσμένα άτομα αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού στο νεογνό. Ο θηλασμός ενθαρρύνεται να συνεχιστεί, με την παροχή κατευθυντήριων γραμμών για τη διασφάλιση προληπτικών μέτρων κατά της εξάπλωσης του SARS-CoV-2. Αυτό περιλαμβάνει τη χρήση μάσκας και τη διατήρηση αυστηρής υγιεινής των χεριών κατά το χειρισμό του μωρού. Εάν η θηλάζουσα μητέρα έχει φτερνιστεί ή υπάρχει πιθανότητα αναπνευστικών εκκρίσεων στο στήθος, συνιστάται να πλένετε το στήθος πριν το τάισμα ως επιπλέον προληπτικό βήμα.(63). Ακόμη, συστήνεται και το πλύσιμο των συσκευών άντλησης του μητρικού γάλατος και των δοχείων αναφοράς. Συνεπώς, ο μητρικός θηλασμός δεν αποτελεί πηγή μετάδοσης του ιού στο νεογνό, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τις οδηγίες της ελληνικής νεογνολογικής εταιρείας (64,65).

Υπήρξαν ανησυχίες σχετικά με την πιθανή σύνδεση μεταξύ του COVID-19 και των μολυσμένων κατεψυγμένων τροφίμων. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο ιός SARS-CoV-2 μπορεί να διατηρήσει τη σταθερότητά του για μεγάλο χρονικό διάστημα σε περιβάλλοντα τροφίμων με ψύξη (4 °C) και κατεψυγμένα (-20 °C και -80 °C), με διάρκεια έως και 14-21 ημέρες . Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι ο ιός μπορεί ενδεχομένως να μεταφερθεί μέσω εισαγόμενων κατεψυγμένων τροφίμων (66,67).

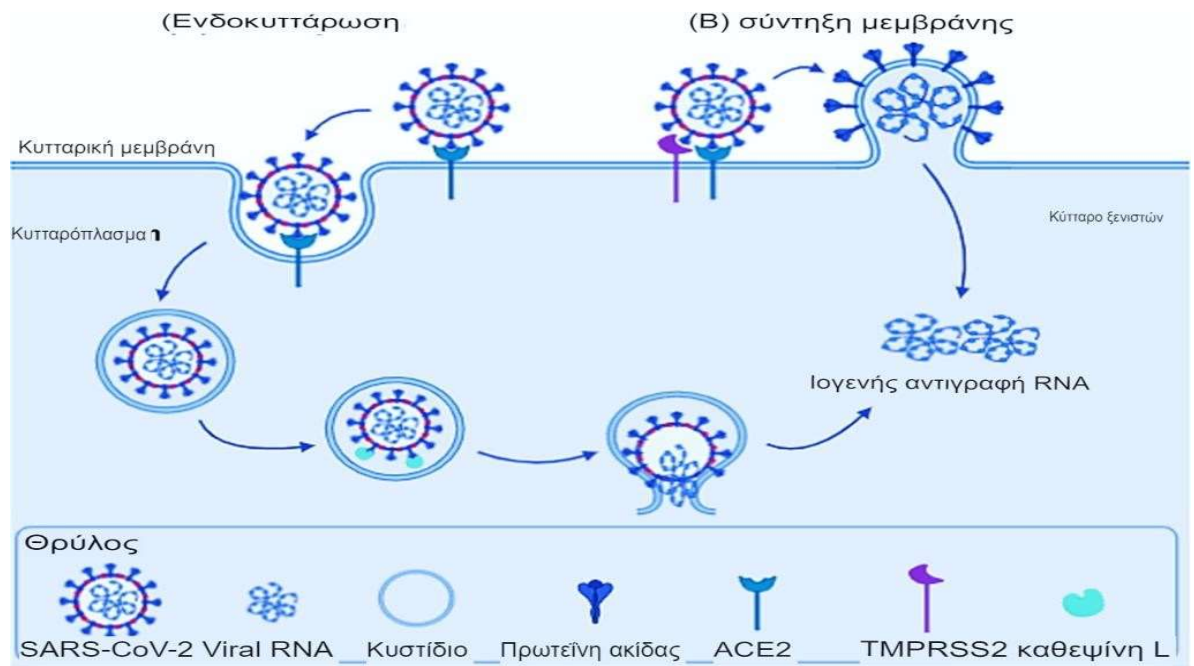
Παθογένεση του SARS-CoV-2

Η είσοδος του SARS-CoV-2 στο κύτταρο-ξενιστή και η απελευθέρωση του γονιδιώματός του μπορεί να συνοψιστεί σε μια σειρά βημάτων: κυτταρική προσκόλληση, είσοδος του ιικού γενετικού υλικού στο κύτταρο-ξενιστή, αντιγραφή και έκφραση ιικών γονιδίων, σχηματισμός απογόνων ιών και έξοδος από το κύτταρο (68).

Η πρωτεΐνη είναι ένα κρίσιμο συστατικό του ιού SARS-CoV-2 που του επιτρέπει να εισέλθει στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου στόχου, όπου μπορεί να αναπαραχθεί και να προκαλέσει μόλυνση. Η πρωτεΐνη ακίδας συνδέεται με τον υποδοχέα ACE2 στην επιφάνεια

των κυττάρων-ξενιστών, επιτρέποντας στον ιό να εισέλθει και να τα μολύνει. Ο SARS-CoV-2 στοχεύει ανθρώπινα αναπνευστικά επιθηλιακά κύτταρα που έχουν υποδοχείς ACE2, παρόμοιους με τον SARS-CoV. Ο ιός συνδέεται με τον υποδοχέα ACE2 μέσω της υπομονάδας S1-RBD και στη συνέχεια η υπομονάδα S2 διασπάται από αγωνιστές της επιφάνειας του κυττάρου ξενιστή όπως η διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνη 2 (TMPRSS2). Η διάσπαση της υπομονάδας S2 από το TMPRSS2 επιτρέπει τη σύντηξη των μεμβρανών του ιού και του κυττάρου ξενιστή, η οποία τελικά οδηγεί στην απελευθέρωση του ιικού γονιδιώματος στο κύτταρο ξενιστή και τη μόλυνση από τον ιό (70). Αφού εισέλθει ο ιός SARS-CoV-2 στο κύτταρο ξενιστή, το γονιδιωματικό RNA του χωρίς περίβλημα μεταφράζεται σε δύο μεγάλες πολυπρωτεΐνες γνωστές ως pp1a και pp1ab. Αυτές οι πολυπρωτεΐνες στη συνέχεια υποβάλλονται σε επεξεργασία σε μικρότερες λειτουργικές πρωτεΐνες από ιικές πρωτεάσες. Το ιικό RNA και αυτές οι πρωτεΐνες στη συνέχεια συναρμολογούνται σε σύμπλοκα αντιγραφής/μεταγραφής, τα οποία βρίσκονται μέσα σε κυστίδια διπλής μεμβράνης που προκαλούνται από τον ιό. Αυτή η διαδικασία επιτρέπει στον ιό να αναπαραχθεί και να παράγει περισσότερα ιικά σωματίδια. Στη συνέχεια, αυτό το σύμπλεγμα αντιγράφει και συνθέτει ένα ένθετο σύνολο υπογονιδιωματικού RNA με μεταγραφή γονιδιώματος και κωδικοποιεί δομικές πρωτεΐνες και ορισμένες βοηθητικές πρωτεΐνες. Η πλειονότητα των δομικών και βοηθητικών πρωτεϊνών που σχετίζονται με τη μεμβράνη του ιού, όπως η S (ακίδα), η M (μεμβράνη) και η E (περίβλημα), παράγονται από ριβοσώματα που υπάρχουν στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) του κυττάρου ξενιστή. Από την άλλη πλευρά, άλλες πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεΐνης N (νουκλεοκαψίδιο), συντίθενται από ριβοσώματα που δεν σχετίζονται με το ER, γνωστά ως ελεύθερα ριβοσώματα, που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου ξενιστή. Οι συγκεκριμένες δομικές πρωτεΐνες καθορίζουν τις λειτουργείες τους μετά από μια μετα-μεταφραστική τροποποίηση που υφίστανται. (71,72).

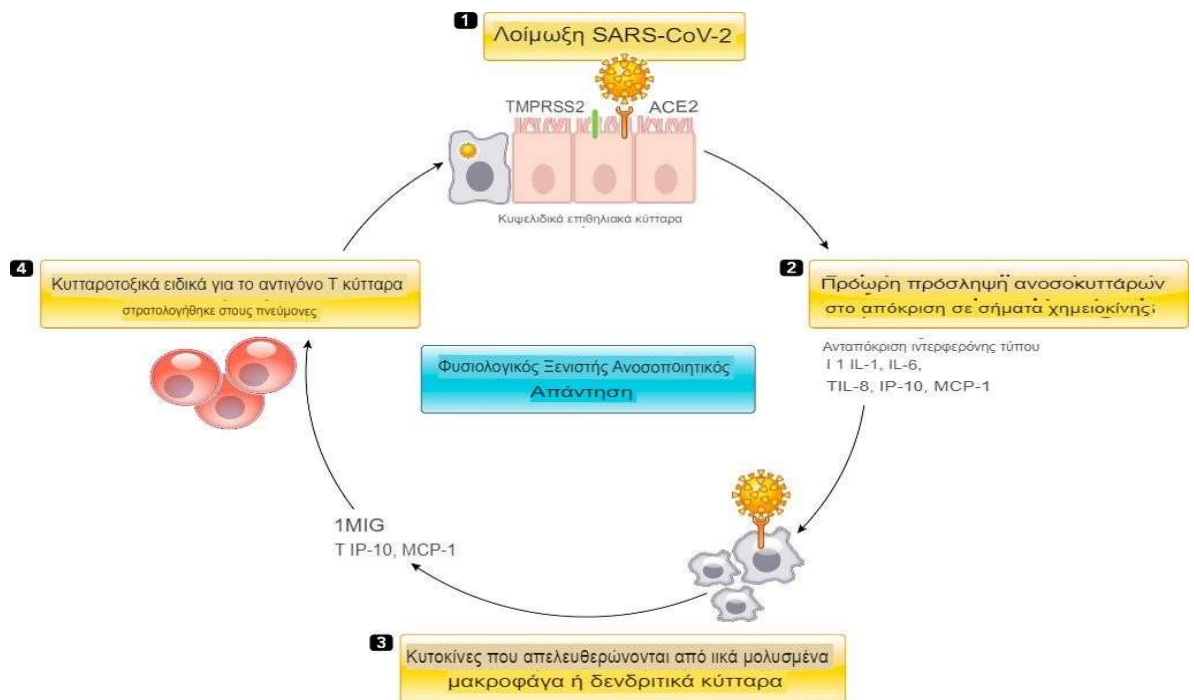
Μετά την αντιγραφή του γονιδιωματικού RNA και τη σύνθεση δομικών και μη δομικών πρωτεϊνών, τα νεοσχηματισμένα σωματίδια του ιού συγκεντρώνονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στο σύμπλεγμα Golgi. Στη συνέχεια, τα ιικά σωματίδια αναβλύζουν από τη μεμβράνη του κυττάρου ξενιστή και απελευθερώνονται στο εξωκυτταρικό διαμέρισμα, έτοιμα να μολύνουν άλλα κύτταρα και να διαδώσουν τη μόλυνση. Έτσι, ξεκινά ο κύκλος αντιγραφής και εξέλιξης του ιού στο ενδοκυτταρικό περιβάλλον με επακόλουθη πορεία την ανάπτυξη φλεγμονής στον οργανισμό. Σύμφωνα, λοιπόν, με αυτή τη βιολογική διαδικασία επιτυγχάνεται η αναπαραγωγική πορεία του ιού στο κύτταρο-ξενιστή «Βλ.Εικ.8» (73).



Εικόνα 8. Μηχανισμός παθογένεσης του SARS-CoV-2. Πηγή: National Institute of Allergy and Infection disease (73).

Συγκεκριμένα, ο ιός προσβάλλει αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (antigen-presenting cells), μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα που σχηματίζουν αντιγόνα για τον SARS-CoV-2. Το αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση της χημικής και κυτταρικής ανοσίας και το σχηματισμό ενός πλήθους κυτταροκινών και αντισωμάτων. Η ενεργοποίηση διαφόρων παραγόντων μεταγραφής, όπως ο μεταγραφικός παράγοντας ενεργοποίησης β-κυττάρων (NF-κB) και άλλων ανάλογων ενζύμων - όπως οι πρωτεϊνικές κινάσες που ενεργοποιούνται από το μυτογόνο (mitogen-activated protein kinases (MAPKs) - ενισχύουν την περαιτέρω εκδήλωση προ-φλεγμονωδών παραγόντων (74–76).

Τα μαστοκύτταρα (mast cells (MCs)) που βρίσκονται στα υγρά της αναπνευστικής οδού και στη ρινική κοιλότητα αποτελούν ένα εμπόδιο εναντίων των ιών, αλλά συνάμα μπορούν να ενεργοποιηθούν από αυτούς (77). Αυτή η πρόωρη ενεργοποίηση των MCs προκαλεί την παραγωγή φλεγμονωδών μορίων όπως η ισταμίνη και διάφορες πρωτεάσεις, ενώ η καθυστερημένη ενεργοποίησή τους προκαλεί την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως τις κυτταροκίνες IL-1RA, IL-1B, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, το IFN-γ, τον παράγοντα ανάπτυξης ινοβλαστών (fibroblast growth factor (FGF)) και άλλων παραγόντων που όλοι τους ενισχύουν την φλεγμονώδη αντίδραση στον οργανισμό του ασθενούς «Βλ.Εικ.9» (78,79).



Εικόνα 9. Μηχανισμός φλεγμονής του ιού SARS-CoV-2. Πηγή: Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. Physiology, volume 35, issue 5 (79).

Δυστυχώς, αυτή η εικόνα της οξείας φλεγμονής έρχεται να προστεθεί στους μικρούς ασθενείς με λανθάνουσες χρόνιες ασθένειες (άσθμα, σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, κ.τ.λ), επιβαρύνοντας την κλινική πορεία της νόσου με τελική εκδήλωση το πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο (80,81).

Φαινοτυπική ποικιλομορφία στελεχών και Covid-19

Οι βιβλιογραφικές αναφορές αποδεικνύουν την διαφορετικότητα εκδήλωσης της νόσου Covid-19, καθώς και των παρενεργειών στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες. Η εμφάνιση της υπερφλεγμονώδους αντίδρασης στους μικρούς ασθενείς (MIS-C) οριοθετεί μια άλλη πορεία της νόσου με ορισμένες παραλλαγές στελεχών να συγκεντρώνουν έντονη προσοχή λόγω της ταχείας εξάπλωσής τους στον πληθυσμό και της αυξημένης μεταδοτικότητάς τους ή τις κλινικές επιπτώσεις. Σε τακτά χρονικά διαστήματα κυριαρχούν πολλές παραλλαγές που γίνονται γνωστές από αναλύσεις του γενετικού υλικού με σύγχρονες μεθόδους γονιδιωματικής επιτήρησης (82). Σύμφωνα με το κέντρο ελέγχου λοιμώξεων των Η.Π.Α. επικρατεί η “όμικρον” και οι παραλλαγές της ευθύνονται για τη μετα-covid περίοδο συμπτωμάτων και για την πιθανή αποτυχία των θεραπευτικών πρωτοκόλλων με μονοκλωνικά αντισώματα και την έλλειψη αποτελεσματικής

εμβολιαστικής κάλυψης του γενικού πληθυσμού. Ένα παράδειγμα αποτελεί μια παραλλαγή της “όμικρον” με την ονομασία WA1/2020 που ευθύνεται για τη χαμηλή ανοσοποιητική δράση στους ρινικούς βλεννογόνους των παιδιών (83,84).

Πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι οι παραλλαγές “όμικρον” και “δέλτα” παρουσιάζουν χαμηλό κίνδυνο εκδήλωσης MIS-C στη νεογνική και παιδική ηλικία. Στην Ελλάδα η συχνότητα της μετάλλαξης “όμικρον” υπολογίζεται σε 0,64/1000 παιδιά, ενώ καθ’ όλη τη διάρκεια της πανδημίας σημειώθηκε ένας θάνατος. Στη χώρα μας μέχρι το τέλος του 2021 έχουν διαγνωσθεί 119 περιστατικά MIS-C, από τα οποία τα 38 παιδιά έχουν νοσηλευτεί στο νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία» (85). Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία η υπο-παραλλαγή BA.5 με την ονομασία «Kraken» κυριαρχεί στην Ελλάδα και φαίνεται να είναι η συχνότερη της Όμικρον. Επιπλέον, αυτή η παραλλαγή ευθύνεται για τη πιθανότητα σοβαρών κλινικών εκδηλώσεων με συνέπεια την αναζήτηση νοσηλευτικής φροντίδας, αλλά και το μεγάλο χρόνο παραμονής στην εντατική νοσηλεία (86). Τα ευρήματα μια πρόσφατης μελέτης αποδεικνύουν το μικρό ποσοστό παιδιών και εφήβων που αναπτύσσουν σοβαρή υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετίζεται με τον SARS-CoV-2, ενώ εκδηλώνουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό και καρδιαγγειακό σύστημα (87).

Οι μηχανισμοί ανοσολογικής διαφυγής της παραλλαγής SARS-CoV-2 με επακόλουθο τη διαφορετική κλινική εικόνα δεν έχουν ακόμη διερευνηθεί και μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια επιτόπων εξουδετέρωσης αντισωμάτων στην πρωτεΐνη ακίδα ή στην υπομονάδα S1 του ιού, αύξηση της συγγένειας του υποδοχέα ACE2 ή παρουσία πρόσθετου υποδοχέα ενεργοποίησης ή ένα πιο θετικό φορτίο στην πρωτεϊνική επιφάνεια του ιού με αποτέλεσμα την αυξημένη σύνδεση του στο κύτταρο-ξενιστή (88). Μια άλλη θεωρία είναι η αλλοίωση της σύνθεσης του μικροβιώματος. Παιδιά με σοβαρό Covid-19 και MIS-C εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερη αφθονία των γενών *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Fusicatenibacter*, *Streptococcus* και *Romboutsia* και υψηλότερη αφθονία των γενών *Prevotella*, *Lachnoclostridium*, *Escherichia-Shigella* και *Bacteroides* στην εντερική χλωρίδα. Οι εντεροτυπικές κατανομές χαρακτηρίστηκαν από υψηλό επιπολασμό των εντεροτύπων *Bacteroides*, μικρο-οργανισμών που δηλώνουν σημεία φλεγμονής και επιμόλυνσης της νόσου (89).

Συνολικά, η διαφοροποίηση των μηχανισμών της ανοσολογικής και κυτταρικής ανοσίας με ταυτόχρονη μετάλλαξη του γενετικού υλικού του SARS-CoV-2 θεωρούνται

βασικοί παράγοντες σοβαρών κλινικών εκδηλώσεων στα παιδιά με κύρια εμφάνιση το πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο (MIS-C).

Κεφάλαιο 3. Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο (MIS-C) στο φως της νέας γνώσης

Ορισμός

Η παθολογία του MIS-C είναι αδιευκρίνιστη. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται διαφορετικοί ορισμοί με κοινό γνώμονα τη βαριά φλεγμονή και την πολυοργανική ανεπάρκεια.

Στα παιδιά η παρουσίαση της νόσου βασίζεται στην κλινική εικόνα, σε ενδείξεις σοβαρής ασθένειας και συμμετοχής δύο ή περισσότερων οργάνων - κατά κύριο λόγο το καρδιαγγειακό και το γαστρεντερικό σύστημα - και σε μοριακό επίπεδο σε θετικό τεστ για οξεία ή πρόσφατη λοίμωξη από SARS-CoV-2 ή έκθεση στον ιό COVID-19 εντός τεσσάρων εβδομάδων πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων (90,91).

Λόγω των ομοιοτήτων της νόσου με άλλες παιδιατρικές ασθένειες, όπως με τη νόσο Kawasaki, την οξεία σκληλοκοειδίτιδα, το σταφυλοκοκκικό τοξικό σύνδρομο και το σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων, έγινε προσπάθεια αναθεώρησης του ορισμού από το εθνικό συμβούλιο επιδημιολόγων των Η.Π.Α. και εκδόθηκαν νέα κριτήρια ταξινόμησης και τέθηκαν στη διάθεση των κλινικών ιατρών τον Ιανουάριο του 2023. Ο νέος ορισμός βασίστηκε στα παρακάτω δεδομένα (92):

- Στην Ιατρική αξιολόγηση των κλινικών περιπτώσεων του MIS-C από άλλες παιδιατρικές ασθένειες.
- Στη βιβλιογραφική ανασκόπηση από το Εθνικό μητρώο MIS-C του Δικτύου Overcoming COVID-19 των Η.Π.Α.
- Στη μελέτη βέλτιστης διαθέσιμης θεραπείας σε 8.800 περιπτώσεις MIS-C κατά τη χρονική περίοδο 2020-2022.

Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται ένας νέος ορισμός με επικαιροποίηση των κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων. Παράλληλα, απεικονίζει το ετερογενές φάσμα της νόσου και τη διαγνωστική ετερογένεια αναφορικά με τη συμμετοχή των οργάνων- στόχων. Ο εντοπισμός αυτής της ποικιλόμορφης ασθένειας σε τακτικά κλινικά περιβάλλοντα εξακολουθεί να αποτελεί δύσκολο έργο. Η έγκαιρη ανίχνευση του MIS-C είναι ζωτικής σημασίας για την επίτευξη θετικού αποτελέσματος. Ωστόσο, η αναγνώριση αυτής της ποικίλης ασθένειας στην καθημερινή κλινική πρακτική μπορεί να είναι πρόκληση. Ένας έμπειρος κλινικός ιατρός μπορεί να διαγνώσει το MIS-C αξιολογώντας το λεπτομερές ιατρικό ιστορικό ενός παιδιού, πραγματοποιώντας κλινική εξέταση και εξετάζοντας συνήθεις εργαστηριακούς δείκτες σε ένα παιδί που παρουσιάζει σηπτικό πυρετό

«Βλ. Πιν.1.» (93).

Πίνακας 1. Κριτήρια ορισμών του MIS-C. Πηγή: Pediatrics 2023 (93).

Κριτήριο	MIS-C CDC 2020	CSTE/CDC MIS-C 2023
Ηλικία	<21 ετών	<21 ετών
Νοσηλεία	Νοσοκομειακή φροντίδα	Νοσοκομειακή φροντίδα
Διαφορική Διάγνωση	Αποκλεισμός άλλης αιτίας	Αποκλεισμός άλλης αιτίας
Πυρετός	Πυρετός > 38 ^ο C για > 24 ώρες.	Πυρετός > 38 ^ο C
Εργαστηριακή Ιατρική	Θετικοί > 1 δείκτηφλεγμονής	CRP > 3mg/dl
Μοριακή Ταυτοποίηση	Έως 4 εβδομάδες	Έως 60 ημέρες
Όργανα-Στόχοι	Συμμετοχή 2 ή περισσότερων οργάνων-στόχων	Αποκλεισμός αναπνευστικού και νευρικού συστήματος.

Για τα νεογνά υπάρχει μια μικρή διαφοροποίηση στον ορισμό της νόσου, αφού εκδηλώνεται κυρίως με αναπνευστική δυσχέρεια και καρδιακή κάμψη (94). Παρουσιάζει συμπτώματα όμοια με τη νεογνική σηψαιμία αλλά και με άλλες ασθένειες (παραμένουσα πνευμονική υπέρταση, σύνδρομο εισρόφησης μηκωνίου, περιγεννητική ασφυξία, νεογνικός λύκος κ.α.), οπότε η έγκαιρη κλινική διάγνωση αποτελεί το κλειδί για την αντιμετώπιση της νόσου (95). Είναι συνήθως δευτερογενής αιτιολογίας και οφείλεται στην παθητική μετάδοση των αντισωμάτων της μητέρας στο νεογνό. «Βλ.Εικ.10» (96) .



Εικόνα 10. Σημεία και συμπτώματα πολυσυστημικού φλεγμονώδους συνδρόμου που σχετίζονται με τον SARS-CoV-2 σε νεογνά και βρέφη. Πηγή: Multisystem Inflammatory Syndrome in Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2 Infection (MIS-N) and in Neonates and Infants Younger Than 6 Months with Acquired COVID-19 (MIS-C): A Systematic Review, *Viruses*, April 2022, 14, 750 (96).

Συμπερασματικά, το MIS-C είναι μια κλινική οντότητα που σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως πιθανή επιπλοκή σε παιδιατρικούς ασθενείς με COVID-19. Έτσι, είναι σημαντικό για τους κλινικούς παιδιάτρους να γνωρίζουν τον ορισμό της νόσου, ώστε να θέσουν τα θεμέλια της ορθής παρακολούθησης των μικρών ασθενών.

Κλινική διάγνωση

Είναι πια γνωστό ότι τα κλινικά συμπτώματα των παιδιών με MIS-C διαφέρουν στην καθημερινή κλινική πράξη αναφορικά με την ηλικία προσβολής των παιδιών και με τους ορισμούς που προτείνονται στη διεθνή βιβλιογραφία. Στη χώρα μας, από την έναρξη της πανδημίας μέχρι και το τέλος του 2021, έχουν διαγνωσθεί 119 περιστατικά με MIS-C που παρουσιάζουν ετερογένεια στην κλινική τους έκφραση (97). Αναλυτικότερα, το 87,5% των μικρών ασθενών είχαν ελεύθερο οικογενειακό και ατομικό ιστορικό, ενώ η πλειοψηφία εκδηλώνει συμπτώματα από το γαστρεντερικό και το δερματολογικό σύστημα.

Όμως, εάν οι περιπτώσεις που θεωρούνται MIS-C (σύμφωνα με κριτήρια CDC) αναλυθούν και ομαδοποιηθούν μπορούν να εντοπιστούν τρεις διαφορετικές υποομάδες ασθενών (98).

- Η αρχική ομάδα ασθενών που προσβλήθηκαν από τον ιό εμφάνισε συμπτώματα που αφορούσαν τέσσερα ή περισσότερα συστήματα οργάνων, με τα καρδιαγγειακά

και γαστρεντερικά συμπτώματα να είναι τα πιο συχνά.

- Η δεύτερη ομάδα αποτελείται από ασθενείς που έχουν αναπνευστικά συμπτώματα παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται συνήθως σε περιπτώσεις COVID-19.
- Η τελευταία ομάδα παιδιών που προσβλήθηκε από τον ιό έχει υψηλότερη εμφάνιση δερματικών εξανθημάτων και βλεννογονοδερματικών αλλοιώσεων. Τα περισσότερα από αυτά εμφανίζουν επίσης κλινικά συμπτώματα που ικανοποιούν τα κριτήρια για την πλήρη διάγνωση της νόσου Kawasaki.

Το πιο κοινό προφίλ ενός παιδιού με MIS-C είναι ένας ασθενής σχολικής ηλικίας που εμφανίζει επίμονο πυρετό μαζί με συμπτώματα όπως επιπεφυκίτιδα, γαστρεντερικά προβλήματα και δερματικό εξάνθημα. Υπάρχει συχνά ιστορικό προηγούμενης ασυμπτωματικής ή ήπιας λοίμωξης COVID-19 ή ισχυρές ενδείξεις έκθεσης στον ιό SARS-CoV-2.(99).

Συνήθως, η κλινική εικόνα μιμείται άλλες παιδιατρικές ασθένειες. Το πιο κοινό σύμπτωμα είναι ο σηπτικός πυρετός $> 38^{\circ}\text{C}$ και συνοδεύεται με άλλες κλινικές εκδηλώσεις από τα υπόλοιπα συστήματα. Ειδικότερα, τα γαστρεντερικά συμπτώματα είναι η διάρροια, ο έμετος, ο κοιλιακός πόνος στην περιομφαλική περιοχή και στο δεξιό λαγόνιο βόθρο (100).

Παρατηρούνται, επίσης, διάχυτο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα κορμού, άνω και κάτω άκρων, ερυθρότητα παλαμών και πελμάτων, χειλίτιδα και επιπεφυκίτιδα. Αξιοσημείωτο είναι ότι η ετερόπλευρη αυχενική διόγκωση των λεμφαδένων δεν αποτελείπια χαρακτηριστικό διαγνωστικό κριτήριο της νόσου (101). Βέβαια, υπάρχουν και άλλες κλινικές εκδηλώσεις από τα υπόλοιπα συστήματα που οριοθετούν τη σοβαρότητα της νόσου (101). Από το καρδιαγγειακό, οι μικροί ασθενείς παρουσιάζουν, κόπωση, υπόταση και αιμοδυναμική αστάθεια, δυσλειτουργία της αριστερής καρδιάς (συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με κλάσμα εξώθησης $< 60\%$, διαστολική δυσλειτουργία ή ανωμαλίες της περιφερειακής κίνησης του τοιχώματος του μυοκαρδίου και ανευρύσματα των στεφανιαίων αρτηριών) ή συμπτώματα βαλβιδοπάθειας, περικαρδίτιδας και μυοκαρδίτιδας. Η τελευταία είναι συνήθως υποκλινική (102).

Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα παρατηρούνται ισχαιμικές αλλοιώσεις ενδεικτικές βλάβης του μυοκαρδίου (ανάσπαση-ST). Η κλινική υποψία της καρδιαγγειακής νόσου επιβεβαιώνεται με τον παρακλινικό έλεγχο, αξιοποιώντας τα ευρήματα από το υπερηχογράφημα καρδιάς και την ακτινογραφία θώρακος (103).

Από την άλλη πλευρά, τα αναπνευστικά προβλήματα της παθολογίας μπορεί είτε να επηρεάσουν μόνο την ανώτερη αναπνευστική οδό είτε να είναι πιο σοβαρά, προκαλώντας δυσκολία στην αναπνοή και μια κατάσταση που ονομάζεται σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας.(104). Ακτινολογικά, παρουσιάζεται με διάχυτες διηθήσεις στο πνευμονικό παρέγχυμα και με εικόνα πλευριτικής συλλογής σε προχωρημένο στάδιο της νόσου (105) .

Στο νεφρικό σύστημα επικρατούν συμπτώματα οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και σε προχωρημένο στάδιο το νεφρωσικό σύνδρομο. Βέβαια, μελέτες επιβεβαιώνουν ότι μόνο το 0,1% των παιδιών χρειάζεται αιμοκάθαρση (106).

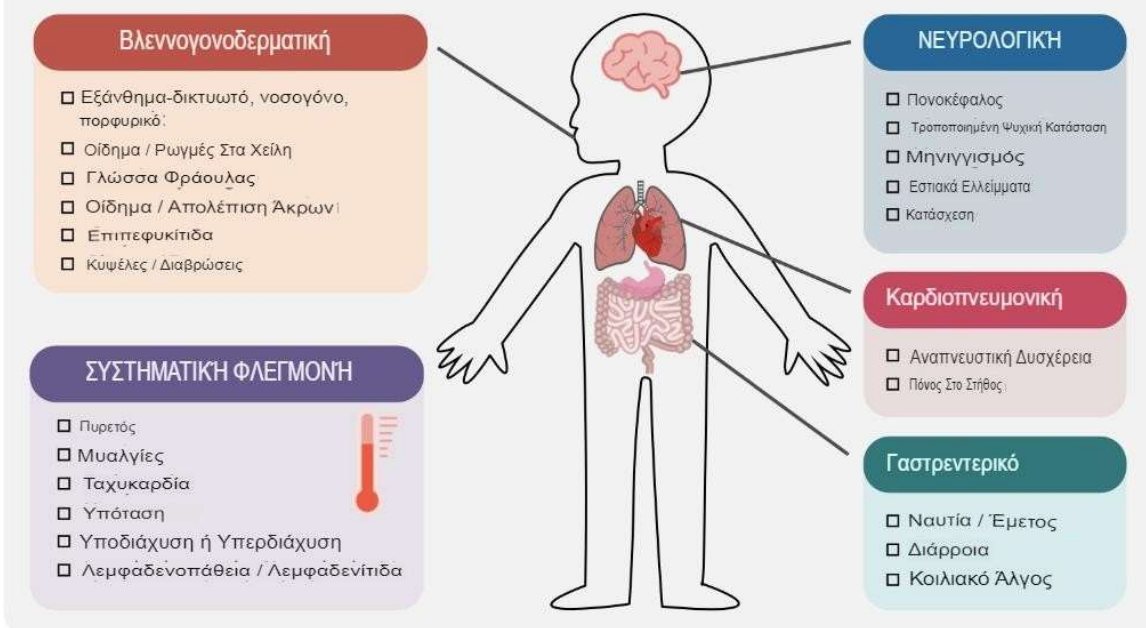
Τελειώνοντας, στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) παρατηρούνται κεφαλαλγία, δυσαρθρία ή δυσφαγία, μηνιγγισμός, σύγχυση, ληθαργικότητα, μείωση αντανακλαστικών κάτω άκρων και παρεγκεφαλιδική αταξία.

Σπάνια επιπλοκή είναι το σύνδρομο αναστρέψιμης σπληνικής αλλοίωσης (RESLES) που χαρακτηρίζεται από μια προσωρινή αλλοίωση στο σπληνικό σώμα του κάλους του σώματος και πρέπει να διαγνωσθεί διαφορετικά από την εγκεφαλίτιδα, την επιληψία, την αντοχή των αντιεπιληπτικών φαρμάκων ή από μεταβολικές διαταραχές (107,108)

Συνολικά το MIS-C αποτελεί μια σύνθετη κλινική οντότητα με παράλληλη προσβολή πολλών οργάνων του παιδιού. Είναι μια πολύπλευρη ασθένεια με ενεργό συμμετοχή πολλών συστημάτων και με μια ενδιαφέρουσα φυσιοπαθολογία «Βλ. Εικ. 11» (109).

Παιδιατρικό φλεγμονώδες σύνδρομο μετά τον COVID-19

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτό το φλεγμονώδες σύνδρομο μπορεί να είχαν μια προηγούμενη ασθένεια σύμφωνα με το COVID-19 ή είχε άρρωστη επαφή COVID-19.



Δημιουργοί: Arielle Valdez-Simon, Ph. D, MS3 @ariellevaldez,
Kerni Andre, MS3 @andre_kerni
Shubham Patel, MS3

Κριτές: Pradip Kamat, MD, @pradipsedation
Rahul Damania, MD, @hyguruprep

Εικόνα 11. MIS-C σε παιδιά. Πηγή: [The Lancet](#), 2022 (109).

Αντίθετα, για τα νεογνά η εκδήλωση των συμπτωμάτων είναι διαφορετική και συνοδεύεται με ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις μεταβλητής βαρύτητας με ηπιότερη νόσο σε τελειόμηνο και σοβαρή νόσο με καρδιακή δυσλειτουργία σε πρόωρο. Τα πιο κοινά κλινικά ευρήματα είναι η αναπνευστική δυσχέρεια (αναπέταση ρινικών χροανών, γογγυσμός, ταχύπνοια, κοιλιακή αναπνοή) και η υπόταση (110).

Επίσης, παρουσιάζει ταχυαρρυθμία, μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης και κολποκοιλιακό αποκλεισμό του βαθμού στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Πιο σπάνια, εμφανίζεται πυρετός και συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας (σπασμοί, ληθαργικότητα, απομυελίνωση, διαταραχές επιπέδου συνείδησης και υποτονία). Ακτινολογικά το νεογνό παρουσιάζει γενικευμένη δικτυοκοκκώδη εμφάνιση στα πνευμονικά πεδία, ολική θολερότητα και εικόνα «δίκην υάλου» σε προχωρημένο στάδιο (111).

Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή ώστε ο MIS-C να μην συγχέεται με τη σοβαρή νόσο Covid-19. Η σοβαρή νόσηση συνιστά μια δυσμενή εξέλιξη της οξείας λοίμωξης που εκδηλώνεται δύο εβδομάδες μετά την

έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ το MIS-C τρείς εβδομάδες αργότερα μετά από ασυμπτωματική λοίμωξη και έχει θορυβώδη χαρακτήρα με περιορισμένη συμμετοχή του αναπνευστικού συστήματος. Σε περιπτώσεις αναπνευστικής ανεπάρκειας ή καρδιαγγειακής καταπληξίας συστήνεται εισαγωγή σε μονάδες εντατικής νοσηλείας και μηχανικός αερισμός (112).

Διαγνωστική και χρόνια νοσήματα

Αξιοσημείωτο είναι ότι παιδιά με χρόνια νοσήματα εμφανίζουν είτε σοβαρή είτε ήπια κλινική εικόνα. Μελέτες υποστηρίζουν ότι σε σοβαρές περιπτώσεις ο covid-19 προκαλεί μια καταιγίδα κυτταροκινών που με την σειρά της πυροδοτεί μη ελεγχόμενη φλεγμονή σε ένα πλήθος ζωτικών οργάνων και ειδικά στα αναπνευστικά όργανα. Αν δεν αντιμετωπιστεί αυτή η μη ελεγχόμενη φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, σοβαρή πνευμονία, καταστροφή του λεμφοειδούς ιστού και θάνατο (113). Μικρά παιδιά με λανθάνουσες ασθένειες (άσθμα, σακχαρώδης διαβήτης, κυστική ίνωση, δρεπανοκυτταρική αναιμία, παχυσαρκία κ.α.) παράγουν καταιγίδα κυτταροκινών και είναι πιο επιρρεπείς στον ιό covid-19 και στην εισαγωγή σε μονάδες εντατικής νοσηλείας για θεραπευτική υποστήριξη. Αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών οδηγεί το ανοσοποιητικό μας σύστημα σε κατάσταση χρόνιου στρες με αποτέλεσμα να αποδυναμώνεται η ικανότητα του οργανισμού να ελέγξει την εξάπλωση του ιού (114). Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στα παιδιά με ινοκυστική ίνωση και με μεταμόσχευση πνευμόνων, αφού δεν υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που να αποδεικνύουν την εξέλιξη της νόσου σε MIS-C, αλλά διατυπώνεται ότι ένα μικρό ποσοστό νοσηλεύεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας λόγω πολυοργανικής ανεπάρκειας. Διαπιστώνεται, λοιπόν, μια μέτρια κλινική πορεία της νόσου, λιγότερη σοβαρή από την αναμενόμενη (115).

Εργαστηριακή διαγνωστική

Αιματολογική και βιοχημική ανάλυση αποτελεσμάτων

Μία από τις συνεχιζόμενες προκλήσεις στο τομέα της υγείας είναι ο εντοπισμός φλεγμονωδών δεικτών που θα δίνουν πληροφορίες αναφορικά με τη διαγνωστική, προβλεπτική και την προγνωστική εξέλιξη της νόσου (116).

Τα εργαστηριακά ευρήματα είναι η αυξημένη τιμή της πρωτεΐνης της οξείας φάσης (**CRP**), της ταχύτητας καθίζησης (**TKE**), της προκαλσιτονίνης και της φερριτίνης. Άλλα ευρήματα είναι η υπονατριαιμία, η αύξηση της κρεατινίνης στον ορό και υπολευκωματιναιμία. Αύξηση της τροπονίνης I και του προ-B-τύπου-νατριουρητικού ενζύμου υποδηλώνει καρδιακή βλάβη και ισχαιμία του μυοκαρδίου (117). Στο αιμοδιάγραμμα παρατηρούνται λευκοπενία < 3.000/μL ή λευκοκυττάρωση > 15.000/μL, ενδεικτικές τιμές σοβαρής λοίμωξης με πολυμορφοπυρήνωση και λεμφοπενία, αναιμία

περιφερικής ή κεντρικής αιτιολογίας (μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης), καθώς επίσης και θρομβοκυτταροπενία < 150.000/μL (118). Υπάρχουν και μεταβολές στη πήξη του αίματος με αυξημένα Δ-διμερή > 1 μg/μL και ελάττωση του ινωδογόνου. Ιδιαίτερα, τα Δ- διμερή έχουν αρνητική προγνωστική αξία και το αρνητικό αποτέλεσμα χρησιμοποιείται στους αλγόριθμους για αποκλεισμό θρόμβωσης (119). Επιπλέον, διαταραχή του ινωδολυτικού μηχανισμού αυξάνει τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και φλεβική θρόμβωση (120).

Επίσης, προτείνεται και η άμεση Coombs για τον αποκλεισμό αυτοάνοσων αιμολυτικών ασθενειών. Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος γίνεται επισκόπηση για δύσμορφα ερυθρά αιμοσφαίρια (εχνοκύτταρα, σχιστοκύτταρα) για τον αποκλεισμό αιμολυτικού-ουραιμικού συνδρόμου ή διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης, αναζητούνται άτυπα διεγερμένα λεμφοκύτταρα για πιθανή ιογενή λοίμωξη, παρατηρείται εάν υπάρχει τοξική κοκκίωση σε περίπτωση σηψαιμίας και μετρείται ο αριθμός των αιμοπεταλίων για τον αποκλεισμό αιματολογικών νεοπλασιών, παθολογιών συγγενούς ή επίκτητης μυελινικής ανεπάρκειας, του συνδρόμου Evans, της θρομβοασθένειας Bernard-Soulier, κληρονομικών θρομβοπενιών και της θρομβοπενικής πορφύρας. Η συγκέντρωση των φλεγμονωδών κυτταροκινών, κυρίως των ιντερλευκινών 6 και 10 είναι αυξημένη (121,122).

Πολλά παιδιά εμφανίζουν αυτοαντισώματα έναντι των Ro52, Ro60, La και γαστρικής ATPase στον ορό τους. Όμως, δεν μπορεί να αξιολογηθεί η κλινική τους παρουσία, αφού μελέτες υποστηρίζουν ότι παρουσιάζονται στον ορό των παιδιών μετά τη χορήγηση της γ-σφαιρίνης ή αποτελούν ένδειξη ασθενών με χρόνια αυτοάνοσα νοσήματα (σακχαρώδης διαβήτης I, αυτοάνοση γαστρίτιδα, ΣΕΛ κ.α.) (123).

Οι παραπάνω δείκτες σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα και το ιστορικό του ασθενούς επιτρέπουν στον κλινικό ιατρό την έγκαιρη διαφοροδιάγνωση από άλλες επείγουσες παιδιατρικές καταστάσεις, όπως η σήψη, το τοξικό shock, το λεμφοϋπερπλαστικό αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, τη μυοκαρδίτιδα, τη σκωληκοειδίτιδα και τη μηνιγγίτιδα (124).

Παράλληλα, αποτελούν μια χαρτογράφηση του αιματολογικού και βιοχημικού προφίλ του ασθενούς με σκοπό τη διάγνωση, αλλά και την αξιολόγηση της εξέλιξης της νόσου. Φαίνεται ότι τιμές NT-proBNP > 935,7 pg/mL έχουν καλύτερη ευαισθησία (69,81%) και ειδικότητα (77,5%) στην πρόβλεψη MIS-C συγκριτικά με την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και την IL-6 σε παιδιά με καρδιακή κάμψη (125). Άλλωστε, οι καρδιακοί δείκτες θεωρούνται προγνωστικοί δείκτες σε ασθενείς που έχουν εισαχθεί σε μονάδα εντατικής νοσηλείας με MIS-C, ώστε να προβλεφθεί η πιθανή επιδείνωση κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου. Σε νοσοκομειακά κέντρα της Ευρώπης, η μελέτη της μονοκυτταρικής ανισοκυττάρωσης (MDW) σε συνδυασμό με τους υψηλούς δείκτες φλεγμονής εμφανίζει μια ευαισθησία 86% για το MIS-C, χωρίς να αποκλείονται άλλες

ασθένειες, όπως η μικροβιαιμία, το τραύμα και οι ιογενείς λοιμώξεις (126). Μία άλλη διαπίστωση είναι ότι τα επίπεδα CRP και NT-proBNP είναι σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με MIS-C σε σύγκριση με την νόσο Kawasaki και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εργαστηριακοί δείκτες για τη διάκριση αυτών των κλινικά επικαλυπτόμενων οντοτήτων «Βλ.Πιν.2» (127).

Πολλά νοσηλευτικά ιδρύματα έχουν εφαρμόσει στα επείγοντα περιστατικά ένα διαγνωστικό πρωτόκολλο με μικρές παραλλαγές. Παιδιά με πυρετό για τρεις ή περισσότερες ημέρες και με συμπτώματα ύπνοπτα για MIS-C ή πυρετού χωρίς εστία μπορούν να εισέλθουν στον αλγόριθμο. Λαμβάνονται εργαστηριακές εξετάσεις πρώτου επιπέδου που περιλαμβάνουν φλεγμονώδεις και καρδιακούς δείκτες, καθώς και παράγοντες πήξης. Εάν τα αποτελέσματα των εργαστηριακών δοκιμών δείχνουν μη φυσιολογικές τιμές, μπορούν να διεξαχθούν πρόσθετες εργαστηριακές εξετάσεις όπως η τροπονίνη, η φερριτίνη I και το ινωδογόνο, μαζί με ενδελεχή κλινική αξιολόγηση του ασθενούς.(128). Επιπλέον, η διαφοροποίηση του MIS-C από άλλες υπερφλεγμονώδεις ασθένειες, όπως είναι η νόσος Kawasaki (KD) και το σύνδρομο τοξικού σοκ, αποτελεί πρόκληση για τους κλινικούς γιατρούς και στηρίζεται αφενός στο ατομικό ιστορικό, αφετέρου δε στην εργαστηριακή αξιολόγηση των ευρημάτων. Συνοπτικά, οι ασθενείς με MIS-C τείνουν να είναι μεγαλύτεροι από εκείνους με νόσο Kawasaki (μέση ηλικία 8 έως 9 ετών έναντι 2 έως 3 ετών, αντίστοιχα), μεσογειακής καταγωγής, να παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμπτώματα και καρδιολογική δυσλειτουργία με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης και υψηλούς δείκτες φλεγμονής (129).

Συμπερασματικά, τα εργαστηριακά ευρήματα αποτελούν διαγνωστικό κλειδί στην αντιμετώπιση και στην εξέλιξη της νόσου. Δίνουν πληροφορίες για το προφίλ του ασθενούς και παράλληλα συμπληρώνουν τη διαγνωστική με την κλινική εικόνα. Είναι αξιόλογο εργαλείο για τον κλινικό παιδίατρο και αποτελεί το κλειδί αντιμετώπισης της νόσου (130,131).

Πίνακας 2. Εργαστηριακό προφίλ. The Journal of Emergency Medicine, Vol. 62, No. 1, pp. 32, 2022 (127).

Εργαστηριακός Έλεγχος	Εύρημα Εργαστηριακού Τεστ
WBC με χειροκίνητο διαφορικό	Λεμφοκύτταρα: Χαμηλά ↓ Ουδετερόφιλα: Υψηλά ↑ Αιμοπετάλια: Χαμηλά ↓
Χημεία ορού	Γαλακτική αφυδρογονάση: Αυξημένη ↑
Πίνακας ηπατικής λειτουργίας	AST: Αυξημένη ↑ ALT: Αυξημένη ↑ Λεύκωμα: Χαμηλή ↓
Φλεγμονώδεις δείκτες	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη: Αυξημένη ↑ Προκαλσιτονίνη: Αυξημένη ↑ Φερριτίνη: Αυξημένη ↑ Ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων: Αυξημένη ↑ Ιντερλευκίνη-6: Φυσιολογική ή αυξημένη ↑
Πάνελ πήξης	D-διμερές: Αυξημένο ↑ Ινωδογόνο: Αυξημένο ↑
Καρδιακοί δείκτες	Νατριουρητικό πεπτιδίο τύπου B: Αυξημένο ↑ Τροπονίνη: Φυσιολογικό ή αυξημένο ↑

Ορολογική και μοριακή ανίχνευση του SARS-CoV-2

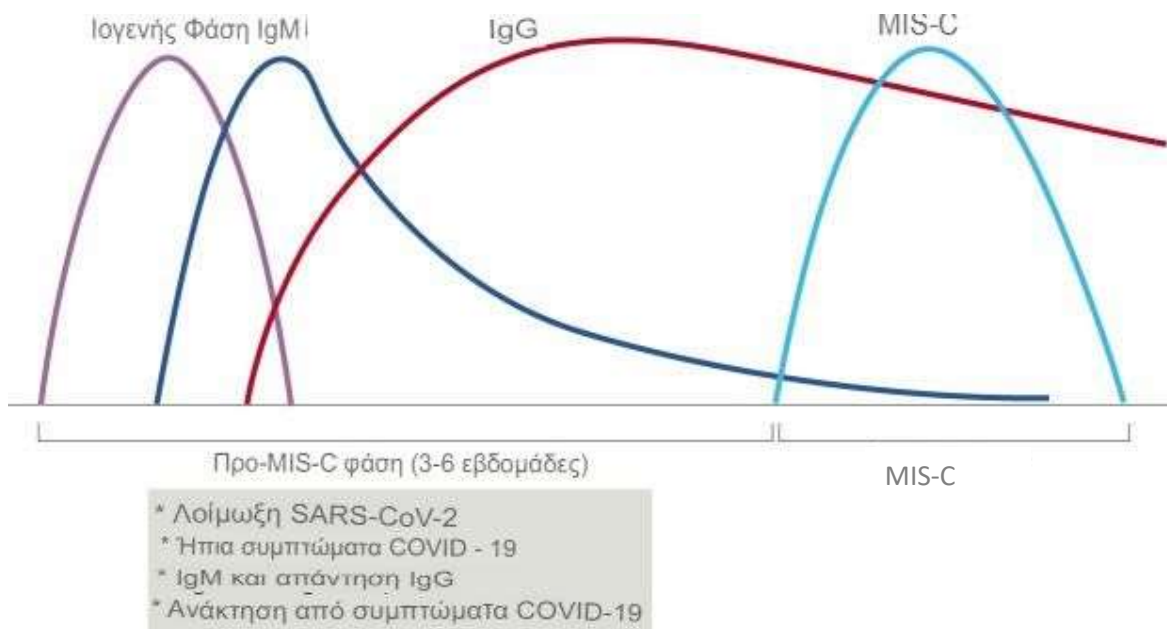
Υπάρχουν μέθοδοι ορολογικής και μοριακής ταυτοποίησης του SARS-CoV-2 που επιτρέπουν την οριστική ταυτοποίηση της λοίμωξης από τον ιό. Η εργαστηριακή διάγνωση στηρίζεται στην ορολογική απάντηση αντισωμάτων, στην ταχεία ανίχνευση αντιγόνου σε δοκιμασίες πλευρικής ροής (rapid test) και στην άμεση ανίχνευση του ιικού RNA σε βιολογικά κλινικά δείγματα του ανθρώπινου οργανισμού (ρινοφαρυγγικό επίχρισμα, πτύελα, κόπρανα, αίμα, εγκεφαλονωτιαίο υγρό κ.α).

Σήμερα, σε όλα τα νοσηλευτικά ιδρύματα συστήνεται η άμεση χρήση διαγνωστικών τεστ ταχείας ανίχνευσης αντιγόνων του ιού SARS-CoV-2 σε δείγματα ανωτέρου αναπνευστικού. Τα συγκεκριμένα τεστ θα μπορούσαν να αντικαταστήσουν τα μοριακά ειδικά σε περιπτώσεις ελέγχων σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες, όπως είναι τα παιδιά των αθίγγανων και των μεταναστών, έχοντας το πλεονέκτημα του σύντομου χρόνου (rapid tests), της απουσίας ανάγκης ειδικού εξοπλισμού και του χαμηλού κόστους. Η μεθοδολογία τους βασίζεται στην ανοσοχρωματογραφία και δίνουν αποτελέσματα σε μερικά λεπτά. Ως

αντιγόνα χρησιμοποιούνται διάφορες πρωτεΐνες του ιού. Παρουσιάζουν ευαισθησία (85 - 97%) και ειδικότητα (98 – 100%) και δεν απαιτείται εξειδικευμένο προσωπικό για την εκτέλεσή του (132). Είναι κατάλληλο για διάγνωση σε μικρούς ασθενείς συμπτωματικούς με ήπια συμπτώματα ανωτέρου αναπνευστικού τις πρώτες ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Σήμερα όμως εφαρμόζεται η τεχνική των συνδυαστικών μεθόδων ταχείας ανίχνευσης αντιγόνων στα παιδιά (Covid-19, RSV, γρίπη) που επιτρέπει την πρώιμη διάγνωση των ιογενών λοιμώξεων και την άμεση αντιμετώπισή τους. Είναι μιστρατηγική που εξοικονομεί πόρους για το δημόσιο σύστημα υγείας, αφού προλαμβάνει τις ανεπιθύμητες παρενέργειες των ιών, μειώνει το κόστος νοσηλείας των μικρών ασθενών και διαφοροποιεί τους ιούς με παρόμοια εκδήλωση συμπτωμάτων με σκοπό την ανάλογη θεραπεία (133,134).

Αναφορικά με τις τεχνικές ανίχνευσης αντισωμάτων στον ορό του αίματος, πρόκειται για δοκιμασίες ανοσοχρωματογραφίας (RDTs-Rapid Diagnostic Tests) ποιοτικές, είτε για δοκιμασίες ανοσοχρωματογραφίας με φθορισμό (ποσοτικές), είτε ανοσοενζυματικές μεθόδους (ELISA) ποσοτικές. Παρότι οι τεχνικές αυτές έχουν πιστοποιηθεί για νοσοκομειακή χρήση δεν αποτελούν αξιόπιστη πηγή εργαστηριακής διάγνωσης από τους διεθνείς οργανισμούς υγείας. Αυτό δεν οφείλεται στην ίδια τη λειτουργία των τεχνικών αυτών, αλλά στα πολλά ερωτηματικά που αφήνει ο ιός SARS-CoV-2 σχετικά με τους ανοσολογικούς μηχανισμούς που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της λοίμωξης (135). Είναι πολλά τα ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν σχετικά με τη δυναμική μόλυνσης του ιού στον ανθρώπινο οργανισμό και ειδικά στα παιδιά, την κληρονομικότητα για εξατομικευμένη αντίδραση, το είδος των αντισωμάτων που παράγονται (εάν είναι εξουδετερωτικά ή μόνο απλής διαγνωστικής σημασίας), ο χρόνος παραμονής στον ορό του αίματος και η πιθανή προστασία σε νέα λοίμωξη, καθώς και η παρουσία διασταυρούμενων αντιδράσεων (136). Το γεγονός ότι αναφέρονται περιστατικά με ενεργή λοίμωξη, τα οποία είτε δεν ανέπτυξαν καθόλου αντισώματα για διάφορα αντιγόνα του ιού μετά την αποδρομή της λοίμωξης, είτε είχαν αρχικά αντισώματα και σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα αρνητικοποιήθηκαν καθιστά τη χρήση της ανίχνευσης αντισωμάτων για διαγνωστικούς σκοπούς αρκετά προβληματική (137). Ιδιαίτερα, οι μικροί ασθενείς με MIS-C έχουν ισχυρή ανοσολογική απάντηση IgG αντισωμάτων (ειδικά των ισοτύπων IgG1 και IgG3), αλλά ασθενή παραγωγή IgM αντισωμάτων στην τριμερή γλυκοπρωτεΐνη S του SARS-CoV-2 και αδύναμες αποκρίσεις στην νουκλεοκαψιδική πρωτεΐνη N, η οποία εμπλέκεται στην αντιγραφή του ιού (137,138). Σε αντίθεση με τα παιδιά με MIS-C, οι ενήλικες που έχουν προσβληθεί από τον COVID-19 τείνουν να εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων anti-S. Έχουν επίσης μια πιο ολοκληρωμένη ανοσολογική απόκριση στον SARS-CoV-2, συμπεριλαμβανομένου ενός ευρύτερου φάσματος ειδικοτήτων και κατανομών ισοτύπων (όπως τύπους IgG, IgM και IgA). Οι ενήλικες έχουν επίσης συνήθως μεγαλύτερη ικανότητα

να εξουδετερώνουν τον ιό. Έτσι, διαγνωστικά και μόνο επί απουσίας μοριακής δοκιμασίας θα μπορούσε να βοηθήσει μόνο η μεταβολή τίτλου (ορομετατροπή με θετικοποίηση) με την ίδια μέθοδο σε διάστημα 10-15 ημερών «Βλ.Εικ.12» (139).



Εικόνα 12. Περιπτώσεις MIS-C τείνουν να εμφανίζονται 3-6 εβδομάδες μετά την κορύφωση της μετάδοσης SARS-CoV-2 σε μια κοινότητα. Πηγή: [Nat Rheumatol](#). 2021 (139).

Τέλος, υπάρχουν και οι μέθοδοι μοριακής ανίχνευσης, όπου ο πλέον δόκιμος τρόπος είναι η χρήση μοριακών τεχνικών με προεξάρχουσα την PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) με ποικίλες παραλλαγές και με στόχους ειδικές περιοχές που ταυτοποιούν τον SARS-CoV-2. Στις νοσοκομειακές μονάδες η μοριακή ανίχνευση επιτυγχάνεται με την real-time PCR (140). Η PCR πραγματικού χρόνου είναι μια προηγμένη και εξαιρετικά ευαίσθητη μέθοδος που επιτρέπει τρεις βασικές διαδικασίες: 1) ενίσχυση, 2) ποσοτικοποίηση και 3) ανίχνευση σε πραγματικό χρόνο μιας συγκεκριμένης αλληλουχίας νουκλεοτιδίων. Αυτή η τεχνική ενισχύει αποτελεσματικά την αλληλουχία στόχο, επιτρέποντας την ποσοτικοποίηση και την ταχεία ανίχνευσή της σε σύντομο χρονικό διάστημα. Για τον λόγο αυτό η σωστή λήψη του δείγματος είναι απαραίτητη στα παιδιά και επιτρέπει την αποφυγή ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων. Σημαντική είναι και η μεταφορά του δείγματος, ιδιαίτερα όταν το δείγμα δεν εξετάζεται σε εργαστήριο της υγειονομικής μονάδας όπου γίνεται η λήψη αλλά αποστέλλεται σε εξωτερικό εργαστήριο. Για την αποφυγή ατυχήματος χρησιμοποιείται τριπλή συσκευασία. Μετά τη λήψη το δείγμα μπορεί να παραμείνει για φύλαξη έως δύο ημέρες σε 4°C, και για περισσότερο χρονικό διάστημα σε -20 °C ή -8°C. (141,142).

Σύμφωνα με μελέτες, παιδιά με Πολυσυστημικό Φλεγμονώδες Σύνδρομο (MIS-C) έχουν βρεθεί ότι έχουν υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων έναντι του τομέα δέσμησης υποδοχέων (RBD) του ιού SARS-CoV-2 σε σύγκριση με παιδιά με COVID-19 ή Νόσο Kawasaki ή με άτομα που νοσηλεύονται. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η ποσοτική ορολογία SARS-CoV-2 RBD IgG μπορεί να είναι χρήσιμη για τη διάγνωση του MIS-C και τη διάκρισή του από άλλα σύνδρομα με παρόμοια κλινική εμφάνιση. Η ποσοτική ορολογία μπορεί να έχει πρόσθετη προγνωστική αξία σε περιπτώσεις COVID-19, καθώς τα επίπεδα του SARS-CoV-2 RBD IgG έχουν ισχυρή συσχέτιση με τη συστηματική φλεγμονή και τα κλινικά αποτελέσματα. Αυτό το επίπεδο αντισωμάτων αντανάκλα το αρχικό βάρος της μόλυνσης. Στην περίπτωση των παιδιών με MIS-C, τείνουν να εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων SARS-CoV-2 πλήρους μήκους ακίδας και πρωτεΐνης νουκλεοκασιδίου, υποδεικνύοντας μια ευρεία και ισχυρή ανοσολογική απόκριση στον ιό. Άλλωστε, η χρονική συσχέτιση μετά την παρουσία της οξείας λοίμωξης του SARS-CoV-2 έχει οδηγήσει τους ερευνητές να υποθέσουν ότι το MIS-C αποδίδεται σε μεταμολυσματική απορρύθμιση του ανοσοποιητικού και υπερφλεγμονή. Υπάρχουν ωστόσο και σπάνιες περιπτώσεις που παιδιά έχουν θετικά αποτελέσματα SARS-CoV-2 ρινοφαρυγγικής RT-PCR με ταυτόχρονα αναπνευστικά συμπτώματα κατά την παρουσίαση του MIS-C, γεγονός που υποδηλώνει ότι το MIS-C μπορεί να συμπίπτει με την οξεία λοίμωξη COVID-19. Πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν ότι παιδιά με ήπια έως μέτρια συμπτώματα COVID-19 μπορούν να έχουν σημαντικά υψηλότερα ιικά φορτία του ρινοφαρυγγικού SARS-CoV-2 από ενήλικες με παρόμοια συμπτώματα και αντιπροσωπεύονται από χαμηλές τιμές κατωφλίου (cut off) κύκλου RT-PCR. Έτσι, αυξάνεται η πιθανότητα ορισμένα παιδιά με υψηλό ιικό φορτίο να αναπτύξουν ισχυρές ανοσολογικές αποκρίσεις, ακόμη και με απουσία κλινικών συμπτωμάτων (143).

Είναι μια μέθοδος επομένως που επιτρέπει την ανίχνευση του ειδικού γονιδίου για το SARS-CoV-2 αλλά και τον προσδιορισμό των γονιδίων για τις δομικές πρωτεΐνες του ιού, οπότε σε περίοδο πανδημίας και επικράτησης των στελεχών του SARS-CoV-2 πολλά εργαστήρια αναφοράς θεωρούν ένα δείγμα θετικό ανεξάρτητα από την ταυτοποίηση των ειδικών πρωτεϊνών ώστε να ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα ελέγχου της διασποράς - στην σπάνια περίπτωση που για άγνωστους λόγους δεν ανιχνεύθηκε το ειδικό γονίδιο. Επιτυγχάνεται, λοιπόν η καταγραφή και η παρακολούθηση των περιστατικών και κατά συνέπεια η επιδημιολογική και ιατρική επιτήρηση της πανδημίας (144).

Ως εκ τούτου, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι οι τεχνικές ανίχνευσης του ιού SARS-CoV-2 σε συνδυασμό με τα αιματολογικά και βιοχημικά ευρήματα - αλλά και με την κλινική εικόνα - αποτελούν το διαγνωστικό κλειδί της νόσου το οποίο δίνει τη δυνατότητα στον κλινικό παιδίατρο να λάβει αποφάσεις για την ορθή διαχείριση των περιστατικών.

Κεφάλαιο 4. Βασικές αρχές ανοσοπαθολογίας στο παιδιατρικό MIS-C

Επιστημονικές εξελίξεις

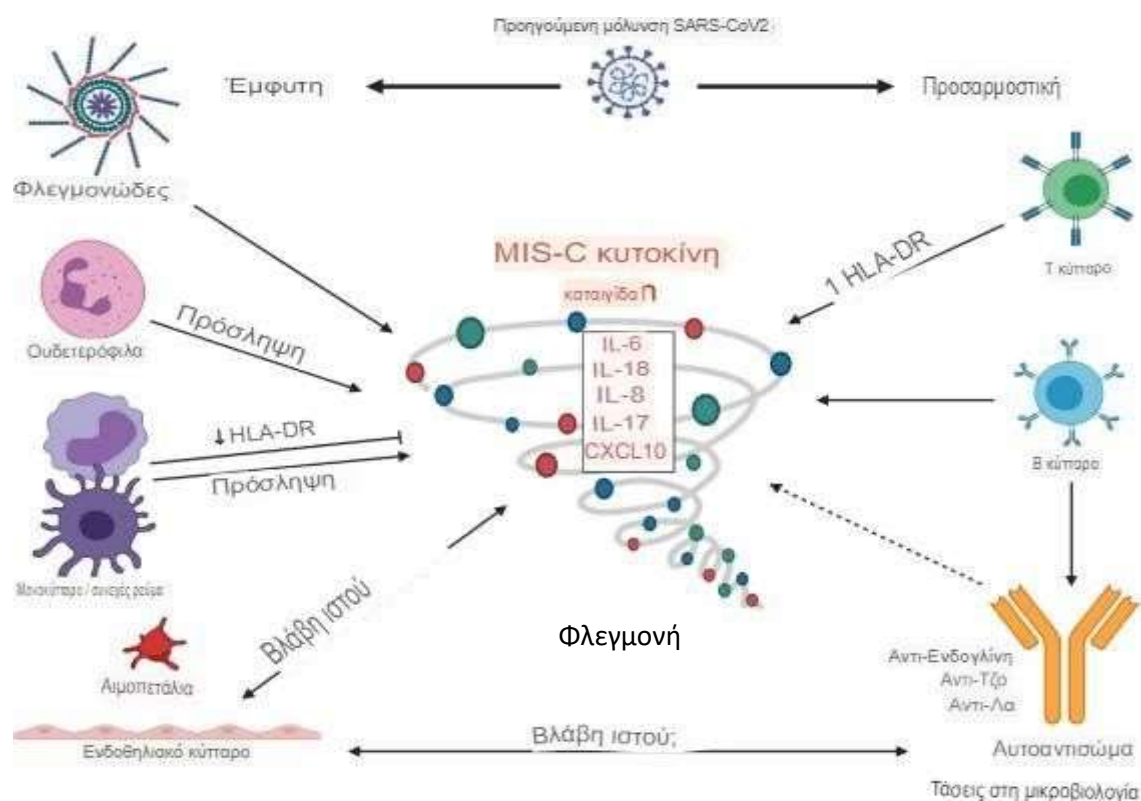
Η παθογένεια του MIS-C παραμένει έως και σήμερα αδιευκρίνιστη. Υποστηρίζεται ότι δεν πρόκειται για μια οξεία ιογενή λοίμωξη από το Covid-19, αλλά για μια μεταλοιμώδη συνδρομή που σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα των IgG αντισωμάτων (145). Οι μικροί ασθενείς παρουσιάζουν σημαντική διαταραχή της ανοσιακής ομοιόστασης και απώλεια των μηχανισμών της φυσικής και επίκτητης ανοσίας. Αξιολογώντας την ανοσολογική ταυτότητα των ασθενών με τις σύγχρονες τεχνικές της κυτταρομετρίας ροής παρατηρείται κυρίως ελάττωση των λεμφοκυττάρων και ιδιαίτερα των CD4+ και CD8+ T κυττάρων και NK, καθώς επίσης και των παρθένων (naïve) T κυττάρων, ενώ τα B βρίσκονται στα κατώτερα φυσιολογικά όρια (146). Παράλληλα, διατυπώνεται αύξηση των ουδετερόφιλων (στα αρχικά στάδια της νόσου) με παρουσία χαρακτηριστικών αντιγόνων επιφανείας, όπως CD64 και CD54 (ICAM1), παθογνωμονικό εύρημα της ενεργοποίησης του μυελού των οστών (147). Πιστεύεται, όμως, ότι η δυσλειτουργία των ρυθμιστικών T κυττάρων (Tregs) αποτελεί την κύρια αιτία παθογένειας της νόσου και εκδηλώνεται από το γεγονός ότι δεν μπορούν να καταστείλουν τις ανεξέλεγκτες αυτοάνοσες αποκρίσεις που εμφανίζονται στη νόσο. Παράλληλα, επικρατεί παρέκκλιση της B-κυτταρικής απάντησης υπό την έννοια μεγάλου αριθμού πλασμαβλαστών που μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή των αντισωμάτων με τυπική αλλαγή (swift) της κατηγορίας IgG (IgG1/IgG3), απουσία των IgM, αλλά αυξημένη IgA με ουσιαστική εξουδετέρωση του ιού (148,149).

Καθοριστικό ρόλο σε αυτή τη προσέγγιση, αποτελεί η «θύελλα κυτταροκινών» και χημειοκινών που εμπλέκονται σε όλα τα στάδια της νόσου. Φυσικά, ο όρος αυτός δεν είναι απόλυτα σωστός, αφού βασική προϋπόθεση είναι η αναγνώριση των διαφορετικών κυττάρων και κυτταροκινών που εμπλέκονται στην φλεγμονώδη αντίδραση. Παθογενετικά το σύνδρομο MIS-C αποδίδεται στην ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος στα ιστικά μακροφάγα και καταλήγει στην υπερπαραγωγή ορισμένων ιντερλευκινών (IL- 1β) (150).

Επιπλέον, ένα χαρακτηριστικό στοιχείο της παθολογίας του συνδρόμου MIS-C αποτελεί και η «ενδοθηλιοπάθεια» που ευθύνεται για τις διαταραχές των μικρών αγγείων, τις καταστάσεις θρόμβωσης και υπέρμετρης παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών από ουδετερόφιλα κύτταρα, μακροφάγα και καταστραμμένα λεμφοκύτταρα. Άλλωστε, οι διαταραχές αιμόστασης συνδέονται με τη βαρύτητα της νόσου και την κατάσταση της θρομβο-φλεγμονής και όχι με την ενδογενή δραστηριότητα του ιού (151,152).

Τελειώνοντας, προδιαθεσικοί παράγοντες για το πολυσησηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο θεωρούνται το ιικό φορτίο με το οποίο μολύνεται κάποιος και η γενετική προδιάθεση του ατόμου. Η έρευνα στρέφεται σε πολυμορφισμούς των γονιδίων του

Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (MHC), των γονιδίων των κυταροκινών και του γονιδίου του υποδοχέα ACE2 (153). Τα γονίδια του MHC γνωστά στον άνθρωπο και ως HLA (Human Leukocyte Antigens) θεωρούνται τα πιο σημαντικά, δεδομένης της σημασίας τους στην παρουσίαση του αντιγόνου στα T κύτταρα και στην έναρξη της ανοσιακής απάντησης (154). Είναι χαρακτηριστικό ότι η μείωση του αριθμού των μορίων HLA-DR συνοδεύεται από εκτροπή των μονοκυττάρων σε κύτταρα που υπερ-παράγουν προ-φλεγμονώδεις κυταροκίνες και κυρίως τον TNF-α και την IL-6 «Βλ. Εικ. 15» (155).



Εικόνα 13. Το MIS-C εμφανίζεται 4–6 εβδομάδες μετά τη μόλυνση από SARS-CoV-2 σε παιδιά και εφήβους και χαρακτηρίζεται από καταιγίδα κυτοκινών που περιλαμβάνει έμφυτα και προσαρμοστικά ανοσοκύτταρα. Πηγή: [Trends- Microbiol.](#) Δεκέμβριος 2020; 28(12): 956–958 (155).

Συμπερασματικά, η μελέτη των ανοσολογικών μηχανισμών θα βοηθήσει στην κατανόηση της παθογένεσης και στη βελτίωση της πρόγνωσης της νόσου, στις θεραπευτικές προσεγγίσεις και στο σχεδιασμό των κατάλληλων εμβολίων. Ωστόσο, δεν είναι ακόμα γνωστό εάν το αυτοάνοσο περιβάλλον της νόσου είναι ικανό να μεταβάλλει τους μοριακούς μηχανισμούς που σχετίζονται με τη φυσική εξέλιξη της νόσου.

Ανοσογονιδιωματική

Οι πληροφορίες για τη γενετική υπόσταση της νόσου είναι αρκετά περιορισμένες. Όμως, υπάρχουν βιβλιογραφικές έρευνες που επιβεβαιώνουν τη γενετική προδιάθεση των

ασθενών με MIS-C. Αξιοσημείωτο είναι ότι υπάρχει μια διχογνωμία στον εντοπισμό των γενετικών μεταλλάξεων, αφού έχουν εντοπιστεί επιβλαβείς γενετικές βλάβες που επηρεάζουν τη σηματοδότηση της ιντερφερόνης τύπου I έως και 3,5% στους ενήλικες ασθενείς αλλά και στα παιδιά - χωρίς όμως να επιβεβαιώνεται το ποσοστό - σε αντίθεση με τη βασική ιδέα που καθορίζει και την ιντερφερόνη τύπου γ (INF-γ) υπεύθυνη για το MIS-C στα παιδιά. Η γενετική μεταβλητότητα στα γονίδια ελέγχου των βιοχημικών οδών της INF-I είναι σημαντικός παράγοντας προδιάθεσης της νόσου (156). Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι η ετερόζυγη μετάλλαξη του καταστολέα της κυτταροκίνης τύπου 1 (SOCS1), ενός αρνητικού ρυθμιστή των ιντερφερονών I και III, αποτελεί γενετικό παράγοντα για το MIS-C. Βέβαια, ένα μικρό αριθμό παιδιών παρουσιάζει γενετικές βλάβες στα γονίδια XIAP και CYBB που σχετίζονται με τη ρύθμιση της κυτταρικής απόπτωσης και του οξειδωτικού στρες των ουδετερόφιλων αντίστοιχα. Παθογενετικά επομένως, εκδηλώνεται μια διαταραχή στο γονιδιακό ισοζύγιο με άμεσο αποτέλεσμα τη διαφορετική έκφραση των κλινικών συμπτωμάτων «Βλ. Εικ. 16» (157).



Εικόνα 14. MIS-C και γενετική προδιάθεση. Πηγή: Mechanisms underlying genetic susceptibility to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) (157).

Ωστόσο, δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα ο αιτιολογικός παράγοντας που καθορίζει το μικρό αριθμό των παιδιών από το σύνολο των ασθενών που μολύνονται με διαφορετικά στελέχη ή υποπαραλλαγές του SARS-CoV-2 και αναπτύσσουν MIS-C. Είναι ένα μοναδικό γεγονός που συνδέει το γονιδιακό αποτύπωμα και τα αμετάβλητα χαρακτηριστικά των μικρών ασθενών (φύλο, ηλικία, καταγωγή) με την παρουσία χρόνιων μη μεταδοτικών νοσημάτων, αποδεικνύοντας ότι σπάνιες γενετικές μεταλλάξεις του ξενιστή μπορεί να έχουν ουσιαστικό ρόλο στην αύξηση της ευαισθησίας για τη συγκεκριμένη νόσο «Βλ. Πιν. 3» (158).

Table 2 Potentially causative variants identified by WES in children with MIS-C

Patient	Gene (Location)	Mutation type	Mutation description (GRCh38/hg38)	Status	MAF (GnomAD genomes/ABraOM)	Gene function	Inheritance pattern (OMIM) ^a	Conclusion (ACMG parameters) ^{b,c}
EXOC1	<i>FRAS1</i> (9p22.3)	Nonsense	Chr9:14808083G>T NM_001379081.2 c.2945C>A;p.Ser982* r377212852	Heterozygous	0.003%/NA	FRAS1 related extracellular matrix 1	AR/AD	Pathogenic (PVS1, PM2)
EXOC3	<i>MPO</i> (17q22)	Splice acceptor	Chr17:58270865 T>G NM_000250.2 c.2031-2A>C rs35897051	Heterozygous	0.5%/0.2%	Myeloperoxidase	AR/AD	Pathogenic (PVS1, PM2, PP5, P53)
	<i>POLG</i> (15q26.1)	Missense	Chr15:89323423A>G NM_002693.3 c.2246 T>C;p.Phe749Ser rs202037973	Heterozygous	0.02%/NA	DNA polymerase gamma, catalytic subunit	AR/AD	VUS (PM2, PP3)
EXOC5	<i>C6</i> (5p13.1)	Frameshift	Chr5:41176504G>T NM_000065.5 c.1138delC;p.Gln380fs r375762365	Heterozygous	0.2%/0.04%	Complement C6	AR with reported cases of heterozygous case with reduced C6 levels	Pathogenic (PVS1, PM2, PP5)
EXOC6	<i>ABCA4</i> (1p22.1)	Missense	Chr1:94021934A>G NM_000350.3 c.4685 T>C;p.Ile1562Thr rs1762111	Heterozygous	0.01%/0.04%	ATP binding cassette subfamily A member 4	AR/AD	VUS (PM2, PP2, PP3)
EXOC13	<i>ABCA4</i> (1p22.1)	Missense	Chr1:94001992C>G NM_000350.3 c.6149G>C;p.Val2050Leu rs11292677	Heterozygous	0.4%/0.3%	ATP binding cassette subfamily A member 4	AR/AD	Pathogenic (PM1, PM2, PP3, PP2, PP5)
EXOC14	<i>ABCA4</i> (1p22.1)	Missense	Chr1:94088885C>A NM_000350.3 c.677G>T;p.Arg226Leu rs144310835	Heterozygous	0.2%/0.08%	ATP binding cassette subfamily A member 4	AR/AD	VUS (PM2, PP2)
EXOC15	<i>C9</i> (5p13.1)	Nonsense	Chr9:39342112G>T NM_0014375 c.162C>A;p.Cys54* rs3400044	Heterozygous	0.06%/0.04%	Complement C9	UN	Pathogenic (PVS1, PM2, PP5)
EXOC16	<i>ABCC6</i> (16p13.11)	Missense	Chr16:16154974G>A NM_001121716 c.3940C>T;p.Arg1314Trp rs63750759	Heterozygous	0.08%/0.1%	ATP binding cassette family C member 6	AR/AD	Pathogenic (PP5, PM1, PM2, PM5, PP2, PP3)
EXOC18	<i>BSC2</i> (11q12.3)	Frameshift	Chr11:62694680G>GT NM_001122955.4 c.517dupA5,Thr173fs rs786205071	Heterozygous	NA/NA	BSC2 lipid droplet biogenesis associated, selpin	AR/AD	Pathogenic (PVS1, PM2, PP5)

VUS: variant of unknown significance; NA: not available; ^aAccording to OMIM—Online Mendelian Inheritance in Man[®]; ^bAccording to ACMG guidelines (Richards et al., 2015) and Varsome

terms. Jensen tissues enrichment pointed to the immune system as the most enriched tissue, whereas PanglaoDB Augmented 2021 revealed neutrophils and monocytes as the most enriched cell types. Finally, analysis based on COVID-19-related gene sets highlighted different enriched terms for human (PBMC, lung, organoids) or murine (liver, lung) cells (Additional file 7: Fig. S5).

In addition to rare variant analyses, classic HLA alleles (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DQ and HLA-DR) and non-classic HLA-E, HLA-G, and HLA-H alleles were predicted from WES data at four-digit resolution. All patients were carriers of at least one potential risk allele (grey highlights) (Additional file 5: Table S5).

Άλλωστε, ένα σύνολο μεταλλάξεων σε συνδυασμό με τις τεχνικές των multi-omics αποκαλύπτουν τον κυτταρικό επαναπρογραμματισμό των μικρών ασθενών που θα οδηγηθούν σε μια πιο σοβαρή εικόνα λοίμωξης από το SARS-CoV-2. Με τη γενετική των omics καταγράφονται λοιπόν ξεχωριστές μοριακές υπογραφές με αυξημένα επίπεδα διαλυτών βιοδεικτών, ταυτοποίηση γονιδίων (γονίδιο *TRBV11-2*) στα πλαίσια ανοσολογικής απάντησης στο υπεραντιγόνο SARS-CoV-2, τα οποία χρησιμεύουν για τη διαφορική διάγνωση από άλλες παιδιατρικές ασθένειες (Kawasaki disease, ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις) και παρουσία αυτοαντισωμάτων στον ορό των ασθενών που σχετίζονται με το φαινόμενο της υπερφλεγμονής (159). Μια πρόσφατη μελέτη παιδιών με MIS-C έδειξε ιδιαίτερη αύξηση στους βιοδείκτες που σχετίζονται με την ενεργοποίηση των βιοχημικών μονοπατιών των ιντερφερονών τύπου II (IFN-γ, CXCL9, CXCL10), με τη λειτουργική δραστηριότητα των μακροφάγων (IL-6, sTNFR1, IL-10, sCD25, IL-17, TNF-α, sCD163, CCL2, CCL3, CCL4, φερριτίνη, IL-15) και την ενδοθηλιακή βλάβη. Για τους περισσότερους βιοδείκτες τα επίπεδα μειώνονται (MIS-C Late) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας σε βάθος χρόνου παράλληλα με την κλινική βελτίωση (160).

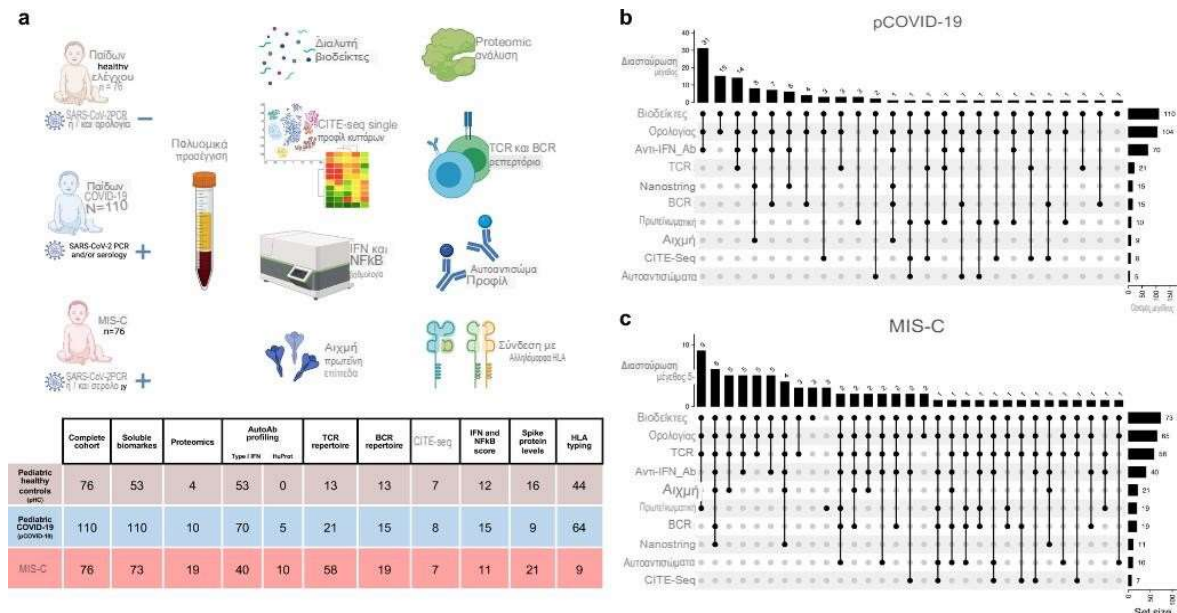
Συμπερασματικά, η ανοσογονιδιωματική σε συνδυασμό με τα εργαλεία της βιολογίας των συστημάτων και της βιοπληροφορικής οδηγεί στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας και στην εξήγηση του αυξημένου ρίσκου ανάπτυξης τόσο γενετικών ασθενειών όσο και κοινών πολυπαράγοντικών νοσημάτων. Είναι ο κλάδος της βιολογίας που συνεισφέρει σημαντικά στο σχεδιασμό νέων φαρμάκων, αλλά και στην ανάπτυξη της

ιατρικής της ακριβείας (160,161).

Βασικοί στόχοι είναι:

- η πρόβλεψη των ατόμων που θα εμφανίσουν νόσο,
- η έγκαιρη διάγνωση νόσου πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων,
- ο σχεδιασμός της κατάλληλης θεραπείας,
- η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην αγωγή,
- η παρακολούθηση της πορείας της νόσου με κατανοητό τρόπο προς τον ιατρό και τον ασθενή.

Πιο συγκεκριμένα, για την πρόβλεψη και διάγνωση των ασθενών η βιολογία των συστημάτων στοχεύει στην ανακάλυψη νέων βιοδεικτών ικανών να ανιχνεύσουν έγκαιρα τη νόσο και να βοηθήσει στην έγκαιρη αντιμετώπιση και παρακολούθηση της «Βλ. Εικ. 17» (160).



Εικόνα 15. Multi-omics. Πηγή: Immunopathological signatures in multisystem inflammatory syndrome in children and pe- diatric COVID-19. [Nat Med.](https://doi.org/10.1016/j.nm.2022.05.001) 2022 May; 28(5): 1050–1062 (160).

Γενετικό αποτύπωμα και HLA

Τα αντιγόνα HLA (Human Leukocyte Antigens) αποτελούν προϊόντα έκφρασης γονιδίων του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex-MHC) του ανθρώπου, ενός γενετικού συστήματος συνυφασμένου με τη λειτουργία του ανοσιακού συστήματος. Το ανοσοποιητικό σύστημα λειτουργεί μοναδικά σε κάθε άτομο, με διακυμάνσεις στην ποσότητα και την ποιότητα των αντισωμάτων που παράγονται έναντι συγκεκριμένων αντιγόνων, καθώς και με την ικανότητα να ανταποκρίνεται σε παθογόνα. Αυτή η εξατομίκευση της ανοσολογικής απόκρισης επηρεάζεται από τη γενετική ποικιλομορφία των μορίων που εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων σε κάθε οργανισμό. (162).

Το MHC του ανθρώπου είναι ένα σύστημα πολυμορφικό και εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 (6p21.3), αντιπροσωπεύει το 1% του ανθρώπινου γονιδιώματος (7.6MB) και είναι η πλέον πυκνοκατοικημένη περιοχή του γονιδιώματος (252 γονίδια σε 11 ομάδες, εκ των οποίων εκφράζονται μόνο τα 128). Το 40% των γονιδιών έχουν ανοσιακές λειτουργίες. Υπάρχουν δυο διαφορετικές ομάδες (ή τάξεις) την I και II, που διαφέρουν μεταξύ τους δομικά και λειτουργικά.

Τα μόρια κατηγορίας I είναι ένας τύπος μορίου μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) που εκφράζεται από όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα του σώματος, με εξαίρεση τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια στερούνται πυρήνων και δεν είναι ικανά να συνθέσουν νέες πρωτεΐνες, επομένως δεν εκφράζουν μόρια. Συνδέονται με το μόριο CD8 των κυτταροτοξικών κυττάρων. Τα CD8-θετικά Τλεμφοκύτταρα έχουν T-κυτταρικούς υποδοχείς με το κοινό χαρακτηριστικό να αναγνωρίζουν μόρια τάξης I του MHC και να συνδέονται - συνήθως - με μικρά θραύσματα. Αντίθετα, τα μόρια τάξης II συνδέονται με πεπτιδικά αντιγόνα που αποτελούν συνήθως θραύσματα μεγαλύτερων αντιγόνων, κυρίως βακτηριακής προέλευσης, που εισέρχονται από το αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο και υφίστανται ενδοκυτταρική επεξεργασία (163). Σήμερα, μέσα από μελέτες με μεθόδους γενομικής (Next Generation Sequencing-NGS) αναδεικνύεται η σημαντική δράση του συστήματος MHC για τον τρόπο διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος σε σχέση με τη νόσο MIS-C, αναφορικά με τους μεσολαβητές κυτταροκινών και τους υποπληθυσμούς των T-λεμφοκυττάρων ή άλλων εμπύρνηνων κυττάρων που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της φλεγμονής (164,165). Στη διαδικασία αυτή τα HLA αντιγόνα συμμετέχουν με πρωταγωνιστικό ρόλο. Η θήκη παρουσίασης του HLA πρωτεϊνικού μορίου θα δεχθεί τα μικρά θραύσματα από το SARS-CoV-2 και θα παρουσιάσει για αναγνώριση στον υποδοχέα του T-λεμφοκυττάρου και θα πυροδοτήσει την ενεργοποίησή τους με άμεση έναρξη ανοσοαπάντησης. Μια πιθανή γενετική μετάλλαξη στο μόριο του HLA (HLA-B:46:01, HLA:DRB1) οδηγεί σε υπερφλεγμονή με

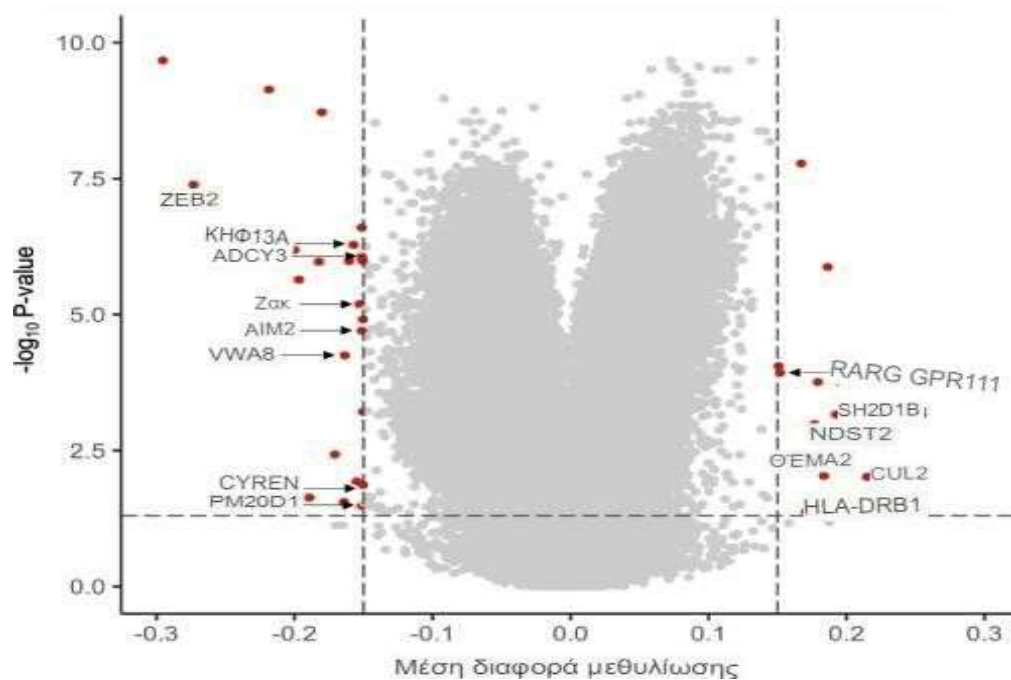
ανεξέλεγκτη παραγωγή φλεγμονοδών μεσολαβητών (IL-6, IL-10, IFN γ και IL-17A) και χαμηλότερη έκφραση μορίων ενεργοποίησης βιολογικών μηχανισμών των T-ρυθμιστικών κυττάρων (FOXP3) (166). Από την άλλη πλευρά, παρατηρείται μια σημαντική μείωση των μορίων του αντιγόνου HLA-DR στην κυτταρική μεμβράνη των μονοκυττάρων επαγόμενη από τις προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-6) με αποτέλεσμα τη διατήρηση και την ενορχήστρωση της φλεγμονής (167).

Συμπερασματικά, οι ασθενείς που μεταπίπτουν στο MIS-C παρουσιάζουν μεταβολές στη ταυτότητα των γονιδίων των HLA με συνέπεια τη διαταραχή της ανοσιακής ομίστασης του οργανισμού και στη δευτεροπαθή παρουσία ενεργοποίησης των μακροφάγων. Είναι βιολογικά γεγονότα που συνδέονται άμεσα με τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.

Επιγενετική

Η επιγενετική είναι ένα πεδίο μελέτης που εστιάζει σε μοριακές τροποποιήσεις που επηρεάζουν τη λειτουργία των γονιδίων, χωρίς να αλλοιώνουν την υποκείμενη αλληλουχία του DNA. Περιλαμβάνει τη διαδικασία επηρεασμού της γονιδιακής δραστηριότητας χωρίς να γίνονται αλλαγές στην πραγματική αλληλουχία DNA του γονιδίου.

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες μελέτης των επιγενετικών βλαβών στο μόριο του DNA για την κατανόηση των παθολογικών μηχανισμών των χρόνιων νοσημάτων. Σε αυτή τη βάση, πραγματοποιήθηκε μια πρόσφατη μελέτη που αποδεικνύει ότι το ποσοστό μεθυλίωσης των 33 θέσεων CpG του γενετικού υλικού συνδέεται με την βαρύτητα του συνδρόμου. Τα γονίδια που αναλύθηκαν ήταν υπεύθυνα για τη δράση του υποδοχέα ACE2 και για τη λειτουργία της πρωτεΐσης TMPRSS2, αλλά και γονίδια που συμμετέχουν σε βιοχημικά μονοπάτια του ανοσοποιητικού συστήματος κυττάρου-ξενιστή «Βλ. Εικ. 18» (168).



Εικόνα 16. Η γραφική παράσταση του ηφαιστείου δείχνει σημαντικές διαφορές στην κατάσταση μεθυλίωσης DNA των θέσεων CpG 850K μεταξύ MIS-C και μη MIS-C χρησιμοποιώντας την περιγραφόμενη πειραματική και βιοπληροφορική σωλήνωση. Πηγή: [eClinical Medicine](#). 2022 Αύγ. 50: 101515 (168).

Η ανακάλυψη μεμονωμένων θέσεων μεθυλίωσης DNA που συνδέονται με την παρουσία του MIS-C θα μπορούσε να είναι ιδιαίτερα απαραίτητη για την ερμηνεία των παθολογικών ευρημάτων, αλλά η προσδοκία μιας συνολικής επιγονιδιωματικής υπογραφής θα μπορούσε επίσης να έχει μεγαλύτερη αξία για την κατανόηση της φυσιοπαθολογίας της νόσου. Βέβαια, αυτό το προφίλ των επιγενετικών υπογραφών δεν έχει μεγάλη διαγνωστική ευαισθησία και γι' αυτό επικαλύπτεται με άλλες παιδιατρικές ασθένειες με παρόμοια παθογένεση, όπως η νόσος Kawasaki και άλλες λοιμώξεις ιογενήσαιτιολογίας. Όμως, τα ευρήματα αυτά θα μπορούν να προσφέρουν βασικές ενδείξεις για την ερμηνεία των ανοσολογικών μηχανισμών που ευθύνονται για το MIS-C, για την πρόγνωση των ασθενών και για τη θεραπευτική αντιμετώπιση (169).

Ανοσοβιολογία

Ανοσολογική απόκριση του ξενιστή από το SARS-CoV-2

Ο ακριβής μηχανισμός στον οποίο βασίζεται η εκδήλωση του MIS-C δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός όσον αφορά την παθοφυσιολογία του. Ωστόσο, η παρουσία αντισωμάτων IgG έναντι του ιού υποδηλώνει την εμπλοκή προηγούμενης μόλυνσης. Πολλοί ερευνητές προτείνουν ότι η διαδικασία ενίσχυσης αντισωμάτων, γνωστή και ως ενίσχυση που εξαρτάται από τα αντισώματα, παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της νόσου.(170). Σε πιο μικρές ηλικίες ασθενών όμως (βρέφη), όπου το ανοσοποιητικό σύστημα δεν έχει αναπτυχθεί πλήρως, σε ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις τα CD8+ T κύτταρα

ξεκινούν μια αρχική ανοσοαπάντηση αλλά σύντομα αρχίζουν να εκφράζουν ανασταλτικούς υποδοχείς (PD1, CDLA-4) και απενεργοποιούνται (εξαντλούνται), οδηγώντας σε αύξηση του ιικού φορτίου στον οργανισμό με αποτέλεσμα την εμφάνιση πιο βαριάς κλινικής εικόνας, λόγω ανοσιακής ένδειας. Μια ανάλογη περίπτωση είναι και ο Covid-19 (171,172).

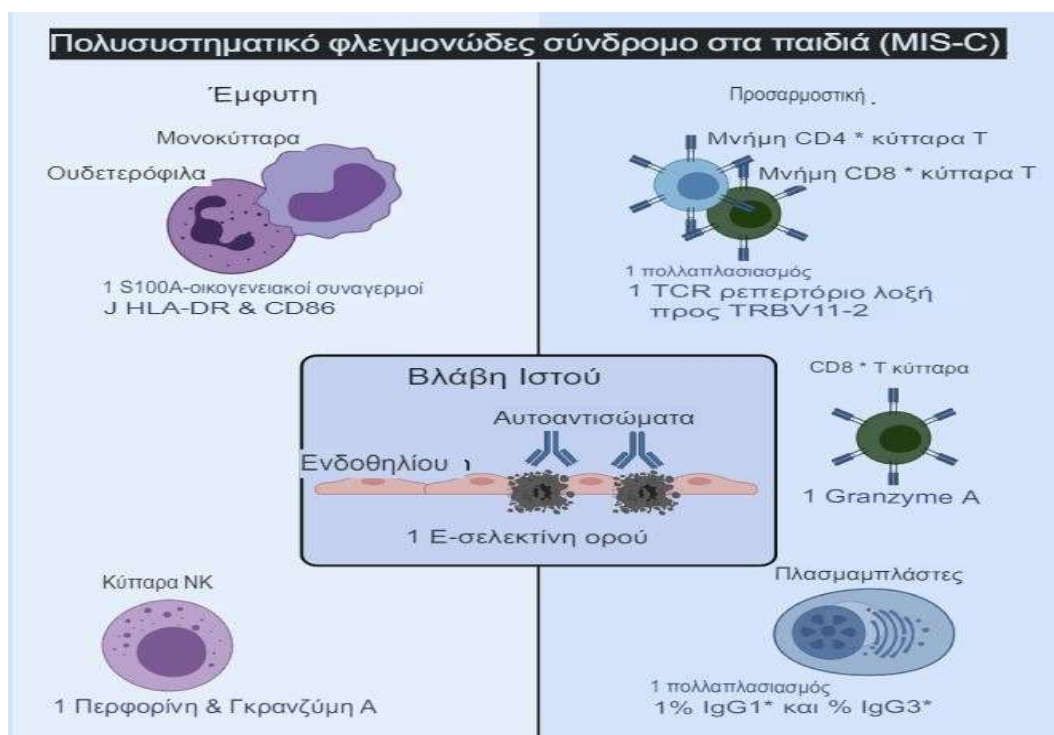
Η ενεργοποίηση της φυσικής και της ειδικής ανοσίας κατά του SARS-CoV-2 έχει σαν στόχο να περιορίσει την λοίμωξη και τον αριθμό των μολυσμένων κυττάρων. Άλλωστε, η λοίμωξη προλαμβάνεται από τις Ιντερφερόνες τύπου I και III ως τμήμα της φυσικής ανοσίας. Ειδικότερα, παρατηρείται μεγάλη αύξηση της IFN- γ αλλά όχι τόσο της IFN- α καισημαντική αλληλεπίδραση με τα επίπεδα των CXCL9 και CXCL10 και με τις κυτταροκίνες της ενδογενούς ανοσίας (IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-10, CCL2και TNF- α) (173,174).

Σε περίπτωση όμως που ο ιός αποφεύγει τη δράση της φυσικής ανοσίας αναπτύσσονται μεγάλες συγκεντρώσεις εξουδετερωτικών αντισωμάτων που προσδένονται στις αντίστοιχες πρωτεΐνες του ιού και τον εξουδετερώνουν. Ισχυρή διέγερση της χημικής ανοσίας και μεγάλη κλωνική παραγωγή των μνημονικών B κυττάρωνκαι πλασματοβλαστών προκαλεί διέγερση των IgG αντισωμάτων υψηλής συγγένειαςέναντι επιτόπων του ιού (175). Αυτό το φαινόμενο επιτυγχάνεται με τον μηχανισμό της σωματικής υπερμετάλλαξης των γονιδίων της μεταβλητής περιοχής (V) αντισώματος και την εναλλαγή ισοτύπου. Και στους δύο μηχανισμούς σημαντικό ρόλο παίζει ένα ένζυμο η AID (Activated induced cytidine deaminase) (176) .

Σε περίπτωση που η λοίμωξη έχει πλέον εγκατασταθεί, τότε τα μολυσμένα κύτταρα φονεύονται από Φυσικά φονικά κύτταρα (κύτταρα NK, natural killer cells), τα οποία παρουσιάζουν έντονη κυτταρολυτική δράση, καθώς και από τα CD8+ κυτταροτοξικά T κύτταρα, τα οποία είναι στοιχείο της ειδικής ανοσίας (177). Συγκεκριμένα, τα ενεργοποιημένα NK κύτταρα επιφέρουν λύση των κυττάρων μέσω αυξημένης έκκρισης περφορίνης και πρωτεασών σερίνης από τα ειδικά εκκριτικά κοκκία, ενώ τα CD8+ T κύτταρα αναγνωρίζουν πεπτιδία από μολυσμένα κύτταρα με τον ιό συνδεδεμένα με MHC-I μόρια και προκαλούν ισχυρή προσκόλληση στα κύτταρα στόχους (178). Έτσι, παράγονται κοκκιοένζυμα (granzymes) τα οποία εισέρχονται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων-στόχων με τη βοήθεια της περφορίνης και επάγουν τους μηχανισμούς απόπτωσης FasL.(Fas ligand) (178).

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων Fc γ R και των υποδοχέων τύπου Toll πυροδοτεί την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και ξεκινά μια φλεγμονώδη απόκριση. Παρά την έκκριση αντιφλεγμονωδών κυτοκινών από τα μακροφάγα, η έναρξη της φλεγμονής δεν μπορεί να προληφθεί. Αυτή η φλεγμονή οδηγεί σε σημαντική βλάβη στο ενδοθήλιο, θέτοντας σε κίνδυνο τους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού. Παράλληλα, πυροδοτείται ηενεργοποίηση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων που παρουσιάζουν αυτοαντιγόνα, η είσοδος αυτοδραστικών T κυττάρων στους ιστούς και η έναρξη μιας

συνεχούς και αυτοτροφοδοτούμενης ιστικής βλάβης που οδηγεί σε αυτοάνοση νόσο. Για να αντιμετωπιστεί η πιθανή ανάπτυξη επιβλαβούς αυτοανοσίας στον προσβεβλημένο ιστό από αυτοαντιδραστικούς κλώνους T-κυττάρων, είναι ωφέλιμο να ενθαρρυνθεί η επέκταση των υπάρχοντων κλώνων Tregs (ρυθμιστικά T κύτταρα). Αυτή η επέκταση βοηθά στην αποτελεσματική καταστολή και αναστολή της καταστροφικής αυτοάνοσης απόκρισης. «Βλ. Εικ. 17» (179,180).



Εικόνα 17. Φυσιολογία του συνδρόμου MIS-C. Πηγή: [Immunity](#). 2021 May 11; 54(5): 1083–1095 (180).

Συμπερασματικά, το ανοσοποιητικό σύστημα είναι σε μια δυναμική ισορροπία, αφού έρχεται καθημερινά αντιμέτωπο με πολυάριθμες προκλήσεις, τόσο από το εξωτερικό περιβάλλον (παθογόνα), όσο και από το εσωτερικό του οργανισμού (μεταλλαγμένα κύτταρα, αυτοαντισώματα). Για να ανταποκριθεί στις προκλήσεις αυτές χρειάζεται τρόπους να λαμβάνει πληροφορίες, να τις αξιοποιεί και να τις επικοινωνεί, προκειμένου να οργανώσει την απόκρισή του, αλλά και να τους δώσει την ένταση και την διάρκεια που απαιτεί η περίπτωση ώστε να αποκαταστήσει την ομοιότητα χωρίς να επιφέρει βλάβη στον ξενιστή (181).

Ανοσορρύθμιση (T-ρυθμιστικά κύτταρα, Tregs)

Η διατήρηση της επάρκειας των ανοσιακών απαντήσεων είναι ένα δυναμικά εξελισσόμενο

φαινόμενο που έχει ως σκοπό την εξασφάλιση της ομοιόστασης του οργανισμού. Είναι μια μοναδική διαδικασία ελέγχου (checkpoints) κατά την οποία δραστηριοποιούνται διάφοροι διαλυτοί παράγοντες καθώς και υποπληθυσμοί κυττάρων οι οποίοι κάθε ένας με τον τρόπο του επηρεάζουν την λειτουργία των διαφόρων “δραστικών” υποπληθυσμών (effector subsets) με σκοπό την επαναφορά του ανοσοποιητικού συστήματος στην ομοιόσταση.

Μια κατηγορία κυττάρων με λειτουργικό τρόπο ελέγχου της ανοσίας είναι τα T-ρυθμιστικά κύτταρα. Φαινοτυπικά, αντιστοιχούν σε CD4⁺ CD25^{hi} Foxp3⁺ T λεμφοκύτταρα και έχουν καθοριστικό ρόλο στην διατήρηση της περιφερικής ανοχής παρά το γεγονός του εξαιρετικά μικρού αριθμού τους. Τα ρυθμιστικά T κύτταρα (Tregs) ασκούν έλεγχο στην έκφραση και την προώθηση της αυτοανοσίας καταστέλλοντας τα αυτοαντιδραστικά T κύτταρα. Αυτό το επιτυγχάνουν απενεργοποιώντας άλλα κύτταρα, πιθανώς μέσω ενός μηχανισμού που περιλαμβάνει τη «δέσμευση» κρίσιμων κυτοκινών όπως η IL-2, οι οποίες είναι απαραίτητες για την επιβίωση αυτών των κυττάρων. (182). Η ανακάλυψη του μεταγραφικού παράγοντα Foxp3 καθιέρωσε τον κρίσιμο ρόλο του ως κύριος ρυθμιστής στον έλεγχο της λειτουργίας των ρυθμιστικών T κυττάρων (Tregs). Τα Tregs διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στην καταστολή των ανοσολογικών αποκρίσεων τόσο στα ίδια όσο και στα ξένα αντιγόνα τόσο στην πρώιμη ζωή όσο και στην ενήλικη ζωή, αποτρέποντας έτσι την εμφάνιση αυτοανοσίας σε διάφορα όργανα. Η παρουσία του μεταγραφικού παράγοντα Foxp3 είναι απαραίτητη τόσο για τη διαφοροποίηση όσο και για τη διατήρηση των Tregs στο περιφερικό ανοσοποιητικό σύστημα. Κύριος ρυθμιστής λειτουργίας τους, καθιερωθήκε λόγω της ταυτοποίησης (183).

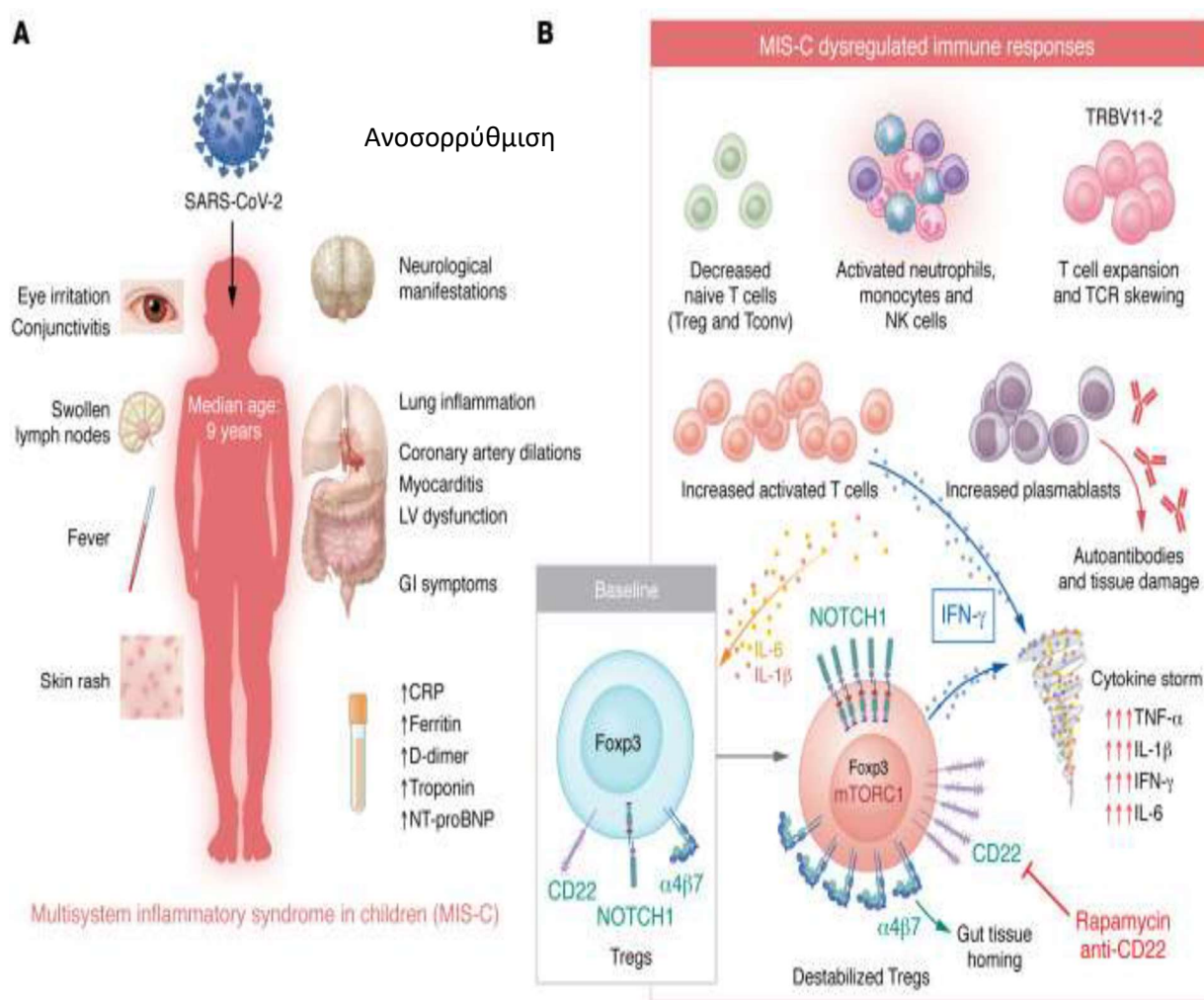
Οι μηχανισμοί δράσης των T-ρυθμιστικών κυττάρων περιλαμβάνουν:

- Την παραγωγή των ανοσοκατασταλτικών κυτταροκινών IL-10 και TGF-β,
- Την κυτταρική λύση με ένα βιολογικό τρόπο όμοιο με εκείνο των φονικών φυσικών κυττάρων,
- Την καταστολή της ικανότητας των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων να ενεργοποιήσουν T κύτταρα, μέσω της συνεχούς και αυξημένης εκφράσεως CTLA4, ενός υποδοχέα που συνδέεται στα συνδετικά μόρια B7.1 και B7.2 στο αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο και το εμποδίζει να ενεργοποιήσει άλλα άμεσα δραστικά T κύτταρα με αποτέλεσμα και τη μείωση των επιπέδων της INF-γ, και
- «Την δέσμευση» της IL-2 και άλλες κυτταροκίνες που είναι απαραίτητες για την επιβίωση των άλλων κυττάρων προάγοντας την απόπτωση σε αυτά (184).

Ειδικότερα, μια μελέτη σε παιδιά με MIS-C εκφράζει αυξημένη ενεργοποίηση ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων και NK κυττάρων και μειωμένες συγκεντρώσεις ρυθμιστικών T κυττάρων. Επιπλέον, παρατηρείται διέγερση των κλωνοτύπων T κυττάρων TRBV11-2, αυξημένα επίπεδα πλασματοβλαστών και παρουσία αυτοαντισωμάτων Παράλληλα, με την παρουσία φλεγμονοδών κυτταροκινών (IL-1β και IL-6), τα T- ρυθμιστικά κύτταρα ρυθμίζουν

με ένα μηχανισμό θετικής ανατροφοδότησης (up- regulation) τους υποδοχείς των Notch1, CD22 και της εντερικής ιντεγκρίνης $\alpha 4\beta 7$. Η ενεργοποίηση της οδού Notch1/CD22 στα Tregs έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της λειτουργικότητάς τους, λόγω της ελαττωμένης έκφρασης του Foxp3, επιτείνοντας περαιτέρω την υπερφλεγμονώδη απάντηση (185,186).

Διαπιστώνεται λοιπόν, ότι η φυσιολογία του συνδρόμου MIS-C είναι πολύπλοκη. Επίσης, τα Tregs κατέχουν κεντρικό ρόλο στην διατήρηση της περιφερικής ανοχής, όμως η γενικότερη διατήρηση της ομοιοστασίας του συστήματος απαιτεί συντονισμένη συνεργασία πολλαπλών κυτταρικών πληθυσμών «Βλ. Εικ. 18» (187).



Εικόνα 18. T-reg και MIS-C. Πηγή: [J Clin Invest.](https://doi.org/10.1126/science.1257533) 2023 Jan 3 (187).

Αυτοανοσία

Είναι μια βιολογική οντότητα που ορίζεται ως η δημιουργία ανοσιακής απόκρισης που στρέφεται εναντίον ίδιων αντιγόνων. Η επίπτωσή της αφορά το 5 έως 10% του πληθυσμού των ανεπτυγμένων χωρών και έχει ανοδική τάση. Διακρίνεται σε οργανοειδική ή συστηματική ανάλογα με τον αριθμό των οργάνων που αφορά. Τα φυσιοπαθολογικά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στην δράση αυτοαντισωμάτων ή αυτοδραστικών T λεμφοκυτταρικών κλώνων. Η τρέχουσα άποψη προτείνει ότι γονίδια που προδιαθέτουν στην εμφάνισή της εμπλέκονται στα μονοπάτια που εξασφαλίζουν την ανοχή έναντι του ίδιου με αποτέλεσμα την διαφυγή και παραμονή αυτοδραστικών T και Βλεμφοκυτταρικών κλώνων. Η σημαντικότερη γενετική επιβάρυνση προκύπτει από την συσχέτιση αυτοανόσων νοσημάτων με τα γονίδια που κωδικοποιούν τα Αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας (HLA). Ωστόσο, πληθώρα πολυμορφισμών άλλων γονιδίων συνδέεται επίσης με εκδηλώσεις αυτοανοσίας (π.χ. FOXP3, , CTLA-4 κ.α) ή αυτοάνοσης αντίδρασης (188).

Τώρα, αναφορικά με το MIS-C υποστηρίζεται ή άποψη ότι αποτελεί τη μοριακή υπογραφή μια νέας αυτοάνοσης νόσου, αφού αναπτύσσονται αυτοαντισώματα ή διεγερμένα λεμφοκύτταρα εναντίον ίδιων ιστών και τα οποία προκαλούν ιστική βλάβη ή αλλαγή της λειτουργίας οργάνων. Σύμφωνα με μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε μοριακό επίπεδο, η ενδογλίνη είναι μια γλυπρωτεΐνη όπου η συνθεση της πραγματοποιείται στα ενδοθηλιακά κύτταρα ενώ η συγκεκριμένη πρωτεΐνη απαιτείται για την σωστή ρύθμιση της δομής των αγγείων. Παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αφού εκφράζονται υψηλά επίπεδα m-RNA στο καρδιακό μυ. Από την άλλη πλευρά, λέγεται ότι η απώλεια της ενδογλίνης οδηγεί στη κληρονομική αιμορραγική τελεαγγειεκτασία, μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από πολυσυστηματική αγγειακή δυσπλασία, γεγονός που αποδεικνύει τη πολυοργανικότητα της νόσου (189,190).

Για το σύνδρομο MIS-C παρατηρείται η εμφάνιση αυτοαντισωμάτων σε πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη φωσφορυλίωση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (anti-MAPK2, anti-Casein Kinase, JAK Kinase), στην ενεργοποίηση δομικών πρωτεϊνών στην καρδιά, στο ενδοθήλιο των αγγείων (P2RX4, ECE1, MMM14) και στο επιθηλιακό ιστό του γαστρεντερικού (MUC15, TSPAN13,). Άλλωστε, η σκέψη ότι τα αυτοαντισώματα συνεισφέρουν στην παθολογία του συνδρόμου MIS-C υποστηρίζεται από την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης, μια κοινή προσέγγιση για την αντιμετώπιση της νόσου (191). Ειδικά, η αναγνώριση αυτοαντιγόνων πιθανώς ενεργοποιεί κυτταρικές λιγάσες ουμπικουΐτινης, ώστε πρωτεΐνες που μεταβιβάζουν μηνύματα μέσω του αντιγονικού υποδοχέα του T-λεμφοκυττάρου ουμπικουΐτινώνονται και καταστρέφονται στο πρωτεόσωμα ή στα λυσοσώματα. Το τελικό αποτέλεσμα είναι απώλεια σηματοδοτικών μονοπατιών και ελαττωματική ενεργοποίηση του T- λεμφοκυττάρου. Μία από αυτές τις λιγάσες είναι η πρωτεΐνη cbl-b. Ποντίκια με γονιδιακή στόχευση της cbl-b αναπτύσσουν

αυθόρμητα T- κυτταρική ενεργοποίηση και αυτοανοσία. Επιπλέον, παρατηρείται αύξηση στην έκφραση γνωστών αντισωμάτων όπως τα anti-Jo και anti-La, τα οποία σχετίζονται ειδικά με ορισμένες αυτοάνοσες ασθένειες. (191) .

Συμπερασματικά, μια λοίμωξη επαγόμενη από το SARS-CoV-2 ενεργοποιεί τα T ή/και B κύτταρα με αποτέλεσμα τη παραγωγή αυτοαντισωμάτων, ενώ διαμέσου του μηχανισμού της μοριακής μίμησης ακολουθεί ανοσολογική επίθεση έναντι αυτόλογων αντιγόνων σε ποικίλους ιστούς του ξενιστή. Επίσης, παρατηρείται μια μη αποτελεσματική ανοσορύθμιση στο επίπεδο των B ή T κυττάρων που οδηγεί σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ ελέγχου και ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων και αποτελεί μια υποκείμενη αιτία σε όλα τα αυτοάνοσα νοσήματα. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να οφείλεται στην ελαττωματική απαλοιφή των αυτό-δραστικών T ή/και B κυττάρων κατά την διαδικασία της αρνητικής επιλογής, στην μειωμένη συγκέντρωση και στη δυσλειτουργία των κυττάρων Tregs, στην αυξημένη συγκέντρωση των INF-γ, στον ελαττωμένο ρυθμό απόπτωσης των ώριμων αυτό-δραστικών λεμφοκυττάρων και τελικά στην ανεπαρκή δράση των κατασταλτικών υποδοχέων που διαθέτουν τα κύτταρα της ειδικής ανοσίας.

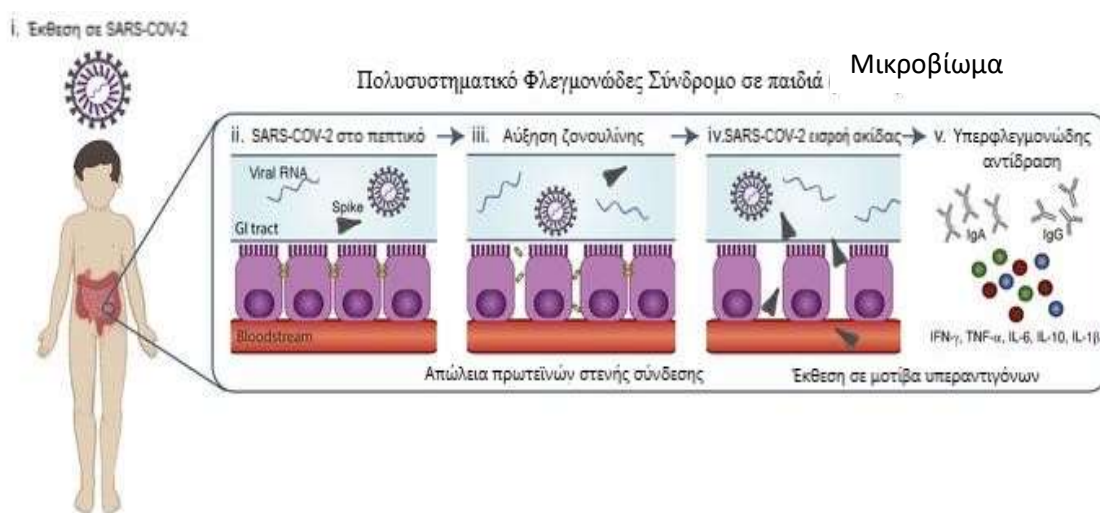
Μικροβίωμα στο σύνδρομο MIS-C

Το μικροβίωμα αποτελεί ένα μεγάλο σύνολο μικροοργανισμών το οποίο αποικίζει στο ανθρώπινο σώμα. Φαίνεται ότι τα συμβιωτικά βακτήρια εξελίχθηκαν μαζί με τον άνθρωπο διαμέσου των αιώνων με αποτέλεσμα να αλληλεπιδρούν σε πολλά επίπεδα όπως στην ανάπτυξη και λειτουργικότητα του ανοσιακού συστήματος και αντίστροφα η συμβολή του ανοσιακού στην διατήρηση της ομοιόστασης στους συμβιωτικούς πληθυσμούς του μικροβιώματος (192).

Όπως είναι γνωστό, η εντερική μικροβιακή χλωρίδα συμμετέχει στη διατήρηση του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού μέσω της παραγωγής μουκίνης και των στερεών συνδέσεων μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων και στην ωρίμανση του ανοσιακού με την ανάπτυξη των λεμφοκυττάρων και την παραγωγή της IgA και των αντιμικροβιακών πεπτιδίων. Σε περίπτωση απουσίας της εντερικής χλωρίδας τα εντερικά παθογόνα προάγουν την βλάβη του εντερικού επιθηλίου με κατάργηση του βλεννογόνιου φραγμού και την διασπορά τους(193). Η δυσβίωση στο εντερικό μικροβίωμα μπορεί να προκύψει από διαφορετικούς μηχανισμούς είτε με αύξηση των “κακών” βακτηρίων που προάγουν την φλεγμονή είτε μείωση των “καλών” που αντιστέκονται. Προτεινόμενες αιτίες δυσβίωσης ή από τι εξαρτάται η σύσταση του εντερικού μικροβιώματος σχετίζονται με την ηλικία, τη γήρανση, τις αλλαγές στην μικροβιακή έκθεση κατά τη γέννηση ή κατά τη διάρκεια μικροβιακής λοίμωξης, τη γεωγραφική εντόπιση και τη χρήση αντιβιοτικών, τους γενετικούς παράγοντες, το φύλο αλλά και το είδος της δίαιτας. Το μικροβίωμα λοιπόν αποτελεί ένα δυναμικό οικοσύστημα που μεταβάλλεται συνεχώς (193) .

Το έργο της διάκρισης μεταξύ επιβλαβών μικροβιακών παθογόνων και αβλαβών αντιγόνων εκτελείται από υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (PRRs). Αυτοί οι υποδοχείς εκφράζονται από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και άλλα κύτταρα, χρησιμεύοντας ως ένα σταθερό σύστημα επιτήρησης για την ανίχνευση της παρουσίας μικροοργανισμών στους ιστούς. Περιλαμβάνουν τους Toll-like Receptors, NOD-like Receptors, RIG-I-like Receptors, Cell-surface C-type lectin like Receptors, AIM2-like Receptors (absent in melanoma) και OAS-like Receptors⁷. Και οι τέσσερις υποδοχείς ενεργοποιούν κοινά ενδοκυττάρια μονοπάτια. Η ανίχνευση από το σύστημα αυτών των υποδοχέων αποτελεί έναν ροοστάτη της μεταβολικής δραστηριότητας του μικροβιώματος και της έκθεσης του στη διατροφή και σε ξеноβιωτικά όπως και στην παρουσία λοιμώξεων των βλεννογόνων (194).

Μια πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι εάν ένα παιδί μολυνθεί από τον SARS-CoV-2, ο ιός εισέρχεται και παραμένει στο γαστρεντερικό σωλήνα. Αυτή η δυσβίωση οδηγεί σε αυξημένη απελευθέρωση ζωνουλίνης, μιας διακυτταρικής πρωτεΐνης, διαμέσου της φωσφορυλίωσης πρωτεϊνών στενής σύνδεσης, όπως της zonula occludens 1 (ZO1) και της μυσίνης 1c, προκαλώντας αποκόλληση των στενών συνδέσεων μεταξύ των κυττάρων και αυξημένη παρακυτταρική διαπερατότητα στα μακρομόρια του γαστρεντερικού συστήματος. Οπότε, τα αντιγόνα του ιού, ειδικά η πρωτεΐνη της ακίδας (s), διαπερνά τον φραγμό του βλεννογόνου και εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος. Παράλληλα, η πρωτεΐνη της ακίδας (s) με τη δράση της ως υπεραντιγόνο διεγείρει μια υπερφλεγμονώδη απόκριση και οδηγεί στην ιστική βλάβη «Βλ. Εικ. 19» (194–197).



Εικόνα 19. Αντιγοναιμία SARS-CoV-2 και MIS-C. Πηγή: [J Clin Invest.](#) 2021 (194), επιμέλεια: Μαυρουδής Αλέξιος

Συμπερασματικά, η διαμόρφωση του μικροβιώματος και των ανοσιακών απαντήσεων φαίνεται όλο και περισσότερο ότι χαρακτηρίζονται από μεγάλη ποικιλότητα. Συνδυάζοντας όλες τις πληροφορίες και αναπτύσσοντας μια ακριβή διαγνωστική και

εξατομικευμένη προσέγγιση της σχέσης του μικροβιώματος με το ανοσιακό σύστημα μπορεί στο μέλλον να οδηγηθούμε σε πρόληψη νοσημάτων ή σε έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική θεραπεία.

Ανοσοδυναμική των m-RNA εμβολίων και νόσος MIS-C

Όπως είναι γνωστό, η δυναμική σχεδιασμού των εμβολίων mRNA είναι η παραγωγή τμημάτων του ιού και η εισαγωγή στον οργανισμό γενετικών «οδηγιών» για την κατασκευή κάποιων πρωτεϊνών του SARS-CoV-2 (οι οποίες είναι εντελώς αβλαβείς από μόνες τους), ώστε το σώμα του ατόμου που εμβολιάστηκε να τις παράγει μόνο του.

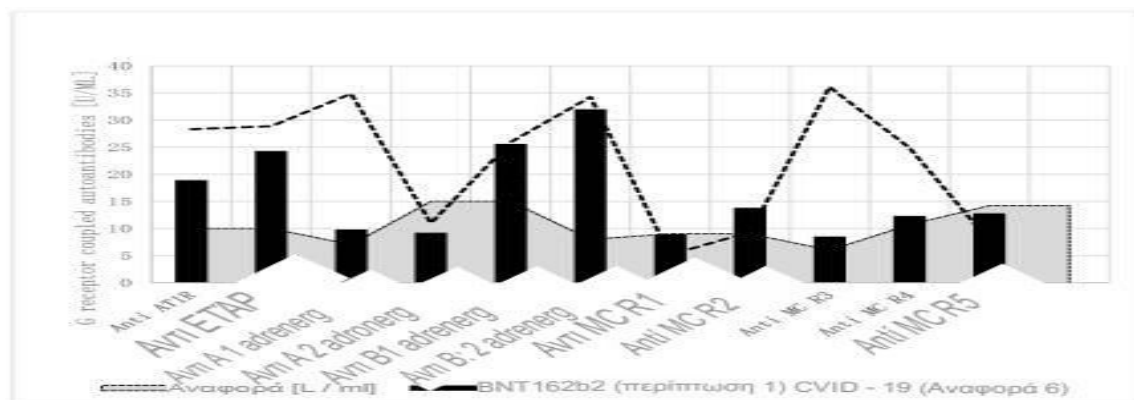
Ειδικά, μόρια αγγελιαφόρου RNA (messenger RNA, mRNA) εισάγονται στα κύτταρα και στη συνέχεια χρησιμοποιούνται (ξανά και ξανά) από τα ριβοσώματα του κυττάρου (τα σύμπλοκα παραγωγής πρωτεϊνών) για να παράγουν πολλά αντίγραφα της πρωτεΐνης Spike. Η πρωτεΐνη Spike εκτίθεται στο ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο εκπαιδεύεται έτσι να την αναγνωρίζει ως ξένη με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται ανοσοποιητική απόκριση εναντίον της. Άλλωστε, όλα τα εμβόλια έχουν στόχο να εκθέσουν το σώμα μας σε ένα αντιγόνο, που δεν θα μας προκαλέσει όμως νόσο, αλλά θα προκαλέσει ανοσιακή απάντηση που μπορεί να εμποδίσει ή και να σκοτώσει τον ιό αν τυχόν υπάρξει μόλυνση (198).

Στην περίπτωση του Covid-19 παράγονται εξουδετερωτικά αντισώματα που συνδέονται με την S πρωτεΐνη του ιού και εμποδίζουν τον ιό να συνδεθεί με τον υποδοχέα ACE2. Όμως, υπάρχουν και περιπτώσεις που χαμηλά επίπεδα εξουδετερωτικών αντισωμάτων ή αντισωμάτων με ποιοτικά ουδέτερο προφίλ διευκολύνουν την είσοδο του ιού στον ανθρώπινο οργανισμό και τη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων, προάγοντας τη φλεγμονή και τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες.

Από τις παραπάνω διαπιστώσεις είναι πια σαφές ότι το προφίλ του εμβολίου για το SARS-CoV-2 πρέπει να ελαχιστοποιεί την ανοσοενίσχυση και να είναι κατάλληλο για παιδιά και για ενήλικες άνω των 60 ετών με αδύναμο ανοσοποιητικό ή γι' αυτούςπου έχουν χρόνια μη μεταδιδόμενα νοσήματα όπως ΣΔ ή Αρτηριακή Υπέρταση. Επίσης, πρέπει να μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες στα επαγγέλματα υγείας και να μπορεί να παραχθεί και να αποθηκευθεί σε μεγάλες ποσότητες (199).

Αναφορικά με το σύνδρομο MIS-C, οι οδηγίες του CDC στον τομέα των εμβολίων και της φαρμακοεπαγρύπνωσης υποστηρίζουν την ανάγκη για στενή παρακολούθηση μετά τον εμβολιασμό, μολονότι η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι αρκετά σπάνια (1:1.000.000 δόσεις εμβολίου) (200). Μια μελέτη που δημοσιεύτηκε στο Lancet το 2022 ανέδειξε ότι ορισμένοι νέοι ανέφεραν μετά τον εμβολιασμό τους μια υπερφλεγμονώδη κατάσταση, όπου το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού εμφάνιζε συμπτώματα πυρετού και συστηματικής νόσου.

Επίσης, έρευνες έχουν δείξει ότι παιδιά με ανοσολογικές παρενέργειες μετά από εμβολιασμό με m-RNA SARS-CoV-2 εμβόλιο παρουσιάζουν ένα πάνελ αυξημένων αυτοαντισωμάτων έναντι υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνη G, γεγονός που επιβεβαιώνει την αυτοάνοση συμμετοχή στη νόσο. «Βλ. Εικ. 20» (201).



Εικόνα 20. Αυτοαντισώματα έναντι υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνη G σε παιδιά με MIS-C μετά από COVID-19 και BNT162b2. Πηγή: Autoantibody Release in Children after Corona Virus mRNA Vaccination: A Risk Factor of Multisystem Inflammatory Syndrome (201).

Τελειώνοντας, το mRNA εμβόλιο είναι πιο εύκολο στην παρασκευή από άλλους τύπους εμβολίων, επιτρέποντας την επιτάχυνση της διαδικασίας, αφού το μόνο που χρειάζεται είναι η γνώση της γενετικής αλληλουχία του ιού. Επίσης, κάθε αντίγραφο mRNA μπορεί να χρησιμοποιηθεί αμέτρητες φορές από τα ριβοσώματα, οπότε υπάρχει καλύτερη απόδοση ποιότητας. Μοναδικό πρόβλημα είναι η διατήρησή του σε χαμηλές θερμοκρασίες. Το εμβόλιο της Pfizer χρειάζεται να αποθηκεύεται στους -70°C θερμοκρασία, ενώ εκείνο της Moderna “μόνο” στους -20°C . Παράλληλα, πέρα από τα τεχνικά χαρακτηριστικά του εμβολίου, συστήνεται ο εξατομικευμένος έλεγχος στο σύνολο του πληθυσμού, ο οποίος είναι πολύ σημαντικός για να εξασφαλίζεται η ανάπτυξη ανοσίας της αγέλης (heird immunity) και να εκμηδενίζεται η πιθανότητα ανάπτυξης ανοχής στα στοιχεία του μολυσματικού παράγοντα (202).

Φλεγμονή και Θρόμβωση

Ακόμη και στα πιο πρώιμα ασπώνδυλα, ένας φυλογενετικά διατηρημένος αμυντικός μηχανισμός που περιλαμβάνει τη συντονισμένη ενεργοποίηση των φλεγμονωδών αποκρίσεων και την αιμόσταση ανιχνεύεται μετά από μόλυνση ή τραυματισμό ιστού. Παρά τη στενή εξελικτική σχέση, η αιμόσταση και η φλεγμονή παραδοσιακά θεωρούνται ως διακριτές, συμπληρωματικές διαδικασίες. Η θρόμβωση και η φλεγμονή είναι δύο διακριτές βιολογικές διεργασίες που μπορούν να εμφανιστούν ως απόκριση σε διαφορετικά

ερεθίσματα και έχουν διαφορετικές λειτουργίες. Η θρόμβωση είναι η διαδικασία υπερβολικής πήξης του αίματος που οδηγεί στο σχηματισμό θρόμβου (θρόμβου) στις αρτηρίες ή τις φλέβες, ο οποίος μπορεί να εμποδίσει τη ροή του αίματος και ενδεχομένως να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα υγείας, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή προσβολή ή πνευμονική εμβολή. Είναι μια αιμοστατική απόκριση που είναι σημαντική για την πρόληψη της αιμορραγίας από τραυματισμένα αιμοφόρα αγγεία, αλλά μπορεί να είναι επιζήμια εάν εμφανιστεί ακατάλληλα ή υπερβολικά. Αντίθετα, η φλεγμονή είναι μια πολύπλοκη ανοσοαπόκριση που εμφανίζεται ως απόκριση σε επιβλαβή ερεθίσματα όπως παθογόνα, κατεστραμμένα κύτταρα ή άλλα τοξικά προϊόντα. Η κύρια λειτουργία του είναι να προστατεύει το σώμα από μόλυνση ή τραυματισμό στρατολογώντας κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στον προσβεβλημένο ιστό, αφαιρώντας τα κατεστραμμένα κύτταρα και ξεκινώντας την επισκευή των ιστών. Ενώ η φλεγμονή μπορεί επίσης να προκαλέσει βλάβη στους ιστούς εάν είναι υπερβολική ή χρόνια, είναι γενικά μια απαραίτητη και ευεργετική απάντηση σε τραυματισμό ή μόλυνση. Η αναγνώριση ότι αυτές οι δύο λειτουργίες του σώματος είναι λειτουργικά αλληλοεξαρτώμενες έχει περισσότερες κλινικές προεκτάσεις (203).

Είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο ότι πολλές μικροβιακές ή/και άσηπτες φλεγμονώδεις διαταραχές προάγουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την πήξη. Σε οξείες καταστροφικές καταστάσεις όπως η σήψη, το σύνδρομο ισχαιμίας-επαισιμότητας ή μείζον τραύμα, οι επιπτώσεις της φλεγμονής και της θρόμβωσης μπορεί να είναι πιο έντονες και εμφανείς. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ανοσολογικές και αιμοστατικές αποκρίσεις του σώματος μπορεί να απορυθμιστούν, οδηγώντας σε υπερβολική φλεγμονή και πήξη που μπορεί να επιδεινώσει τη βλάβη των ιστών και να οδηγήσει σε δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια οργάνων. Αυτές οι καταστάσεις συχνά συνδέονται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα και η διαχείριση της φλεγμονής και της θρόμβωσης είναι μια σημαντική πτυχή της θεραπείας τους. Σε παθοφυσιολογικό επίπεδο γνωρίζουμε ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα διατηρούν την ομοιόσταση στα αγγεία μέσω μίας αντισταθμιστικής-αντιπηκτικής και αντιφλεγμονώδους δράσης.

Σε φυσιολογικές συνθήκες τα ενδοθηλιακά κύτταρα αποτρέπουν την προσκόλληση και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω παραγωγής ισχυρών ανταγωνιστών, όπως οι ATP/ADP ρακοσυλλέκτες, η παραγωγή προστακυκλίνης (PGI₂) και οξειδίου του αζώτου (NO) (204). Οι PRRs (Pattern Recognition Receptors) της φυσικής ανοσίας στην επιφάνεια των κυττάρων, όταν διεγερθούν από τις δομές των παθογόνων, ευοδώνουν την μεταβίβαση σήματος μέχρι τον πυρήνα του κυττάρου με τελικό αποτέλεσμα την μεταγραφή γονιδίων κυτταροκινών οι οποίες ενορχηστρώνουν την φλεγμονή και προκαλούν την παραγωγή κυτταροκινών, προωθούν τη φαγοκυττάρωση και διεγείρουν την παραγωγή του ιστικού παράγοντα και αυξάνουν τα επίπεδα του αναστολέα της

ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI-1) μπλοκάροντας την ινωδόλυση και οδηγώντας στην προθρομβωτική διάθεση που παρατηρείται στη λοίμωξη (205). Άλλωστε, κατά την διάρκεια της πανδημίας SARS-COVID-19 παρατηρήθηκε αυξημένη θνητότητα ασθενών λόγω θρομβωτικών επιπλοκών. Μελέτες αποκάλυψαν μια πλειάδα αιμοστατικών παραγόντων, που επάγονται στην ίωση, με συνέπεια αντιπηκτικοί παράγοντες να συστήνονται για την αντιμετώπιση της COVID-19 λοίμωξης. Το γεγονός ότι η βαρύτητα της νόσου υποδεικνύεται και από τα επίπεδα των D-dimers στην κυκλοφορία αποτελεί άλλη μια απόδειξη της στενής σύνδεσης της αιμόστασης και της φλεγμονής. Βέβαια, στο μέλλον η πρόοδος της Ανοσολογικής έρευνας θα περιγράψει ολοκληρωμένα τους μηχανισμούς της «ενδοθηλιοπάθειας» που οφείλονται στη φλεγμονή, αποκαλύπτοντας μια συνέχεια στη θεωρία του Virchow (206,207).

Η βιολογία της φλεγμονής στην εποχή των omicrons

Οι λοιμώξεις (ιογενείς ή βακτηριακές), οι ανοσολογικές αντιδράσεις έναντι βλαπτικών και μη βλαπτικών παραγόντων, νέκρωση ιστών, τραύμα κάθε είδους, ακτινοβολία, έγκαυμα, ξένα σώματα κ.λ.π. είναι οι αιτίες που πυροδοτούν την φλεγμονή (208).

Η ιστική βλάβη οδηγεί στην κινητοποίηση φωσφολιπιδίων των μεμβρανών των βεβλαμμένων κυττάρων και στη σύνθεση χημικών μεταβιβαστών φλεγμονής, όπως οι προσταγλανδίνες και τα λευκοτριένια. Οι μεταβιβαστές είναι στην υγρή φάση και προκαλούν την απελευθέρωση μιας κυτταροκίνης, της ιντερλευκίνης-33 (IL-33) από τους κατεστραμμένους ιστούς. Η IL-33 ανήκει στην υπεροικογένεια της IL-1 (IL-1α, IL1β, IL-1Ra, και IL-18) και εκφράζεται σε μια μεγάλη ποικιλία κυττάρων όπως ινοβλάστες, σιτευτικά κύτταρα, δένδριτικά κύτταρα, μακροφάγα, οστεοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα. Συνδέεται στον υποδοχέα ST2 των σιτευτικών κυττάρων (γνωστό και με τις ονομασίες IL-1RL1, T1, FIT-1), ο οποίος είναι μέλος της υπεροικογένειας των Tolllike/IL1(TLR/IL-1) υποδοχέων (209). Αποτέλεσμα της σύνδεσης IL-33 στον υποδοχέα ST2 είναι η απελευθέρωση ισταμίνης, μονοξειδίου του αζώτου (NO) και η μεταγωγή σήματος για την μεταγραφή γονιδίων κυτταροκινών και χημοκινών. Τα σιτευτικά κύτταρα βρίσκονται σε όλους τους ιστούς και είναι τοποθετημένα κοντά στα μικρά αγγεία. Ηισταμίνη χαλαρώνει τον τόνο των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και προκαλεί αγγειοδιαστολή με αποτέλεσμα αυξημένη παροχή αίματος στη μικροκυκλοφορία και χαλάρωση των διακυτταρικών συνδέσεων των ενδοθηλιακών κυττάρων (210).

Στη συνέχεια, μετά την ενεργοποίηση του σιτευτικού κυττάρου αναλαμβάνουν τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα, τα οποία αποτελούν τα κύρια κύτταρα του συνδρόμου MIS-C. Τα ουδετερόφιλα του περιφερικού αίματος υποδιαιρούνται στα κυκλοφορούντα και στα ουδετερόφιλα της αγγειακής όχθης, τα οποία σχεδόν προσκολλώνται πάνω στα ενδοθήλια των αγγείων. Τα κυκλοφορούντα ουδετερόφιλα είναι

αυτά που μετρώνται στο αιμοδιάγραμμα και εμφανίζονται στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος. Η κατανομή των ουδετερόφιλων στα κυκλοφορούντα και στα κύτταρα της αγγειακής όχθης μπορεί να αλλάξει και αυτό οφείλεται σε ενεργοποίηση ή απενεργοποίηση των μορίων προσκόλλησεως των ουδετερόφιλων επάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα (211).

Η περιθωριοποίηση των ουδετερόφιλων είναι ένα φαινόμενο που λαμβάνει χώρα εντός της αγγειακής κοίτης κατά τη φλεγμονή: Πολλά ερυθρά αιμοσφαίρια συγκολλώνται μεταξύ τους, ένα φαινόμενο που αποδίδεται με τη γαλλική λέξη *rouleaux* (κύλινδροι ή στίβες) και αυτό οφείλεται στο ινωδογόνο που απελευθερώνεται από το ήπαρ σε καταστάσεις φλεγμονής σαν απόκριση στις κυτταροκίνες της φυσικής ανοσίας. Οι κύλινδροι των ερυθρών κινούνται κατά μήκος του επιμήκη άξονα του αγγείου και «σπρώχνουν» τα ουδετερόφιλα προς τον αγγειακό όχθο (τα τοιχώματα του αγγείου). Το φαινόμενο αυτό καλείται «περιθωριοποίηση των ουδετερόφιλων». Τα ουδετερόφιλα έχουν στην επιφάνειά τους έναν συνδέτη για σελεκτίνες επιφανείας οι οποίες τοποθετούνται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και μια ιντεγκρίνη χαμηλής συγγένειας με το συνδέτη της. Η χαμηλή συγγένεια των μορίων της επιφανείας των ουδετεροφίλων προς τα μόρια προσκόλλησεως του αγγειακού ενδοθηλίου εξασφαλίζει μια κατάλληλη ροή μέσα στο αγγείο. Τα ουδετερόφιλα που περιθωριοποιούνται δεν είναι τα ίδια με τα ουδετερόφιλα της αγγειακής όχθης (212).

Ακολουθεί, το κύλισμα των ουδετερόφιλων και είναι ένα φαινόμενο κατά το οποίο τα ουδετερόφιλα που περιθωριοποιούνται, επιβραδύνουν τη ροή τους μέσα στο αγγείο (6 μμ/min) κυλιόμενα αργά επάνω στο ενδοθήλιο. Αυτό οφείλεται σε μόρια χαλαρής συνδέσεως στις επιφάνειες των ενδοθηλιακών κυττάρων που ονομάζονται σελεκτίνες.

Ταξινομούνται σε L-σελεκτίνες, αφού υπάρχουν στα ουδετερόφιλα και στα μονοκύτταρα, ενώ οι E-και P-σελεκτίνες στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η P-σελεκτίνη ειδικότερα συντίθεται στα σωματίδια Weiber-Palade των ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία συνθέτουν και τον παράγοντα von-Willebrand, σημαντικό βιολογικό μόριο για το σχηματισμό του (αιμοπεταλιακού) θρόμβου. Παράλληλα, παράγονται πλήθος κυτταροκινών όπως η IL-8 και IL-6 -0 με αποτέλεσμα να ασκούν τις εξής δράσεις (213,214):

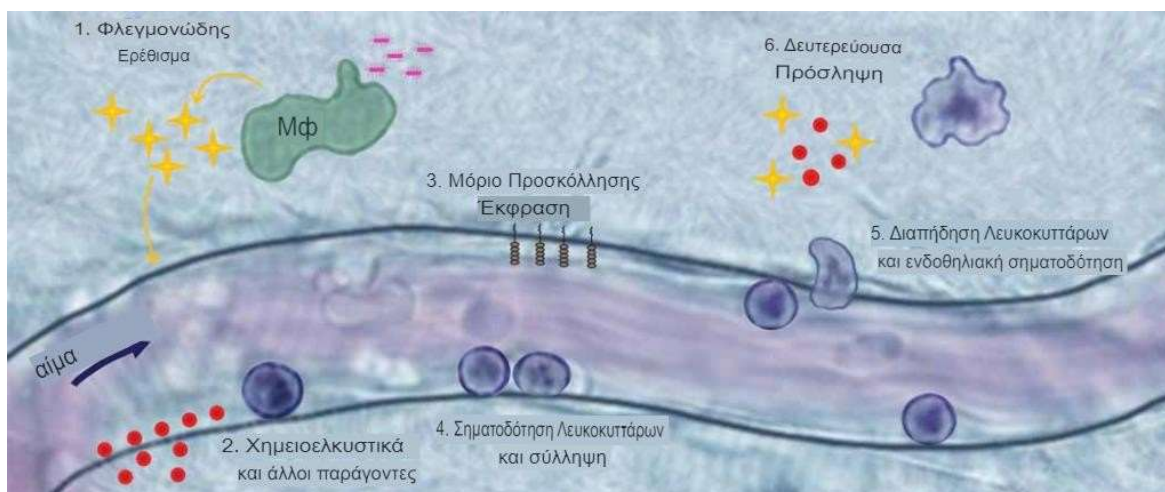
- διεγείρουν τα ουδετερόφιλα να εκφράσουν L-σελεκτίνη και τα ενδοθηλιακά
- κύτταρα την E-και P-σελεκτίνη,
- ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα να εκφράσουν μόρια προσκόλλησεως όπως
- ICAM-1 και VCAM-1,
- διεγείρουν τα ίδια τα ουδετερόφιλα να απελευθερώσουν χημοκίνες (CXCL10) στο
- άμεσο περιβάλλον τους και,
- προάγουν τα μακροφάγα να φαγοκυτταρώσουν πιο αποδοτικά και να

παράγουν

- χημοκίνες.

Επίσης, προωθείται η ωρίμανση της ιντεγκρίνης χαμηλής συγγένειας σειντεγκρίνη υψηλής συγγένειας επί της επιφανείας των ουδετερόφιλων, ένα φαινόμενο που οφείλεται στην αλλοστερική τροποποίηση του μορίου. Το φαινόμενο αυτό πυροδοτείται από την αλληλεπίδραση των χημοκινών που εκκρίνονται από τα μακροφάγα των ιστών. Έτσι, επιτυγχάνεται η στερεά προσκόλληση των ουδετερόφιλων επί του ενδοθηλίου, λόγω της αλληλεπίδρασης της ιντεγκρίνης υψηλής συγγένειας ($\beta 2$ - ιντεγκρίνη, γνωστή και ως διμερές CD11a:CD18) με τα αντίστοιχα προσδετικά μόρια επί του ενδοθηλίου, όπως τα ICAM-1 και VCAM-1. Η ενεργοποίηση της έκφρασης ICAM-1 και VCAM-1 οφείλεται στις κυτταροκίνες TNF- α και IL-1. Το ICAM-1 συνδέει ισχυρά τις $\beta 2$ - ιντεγκρίνες των ουδετερόφιλων, ενώ το VCAM-1 συνδέει ισχυρά τις $\beta 1$ -ιντεγκρίνες των ηωσινοφίλων, των μονοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων. Παράλληλα, ακολουθεί η διαπίδυση των ουδετερόφιλων προς το διάμεσο χώρο. Οι διακυτταρικές συνδέσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων χαλαρώνουν με την επίδραση του TNF- α . Επίσης στις διακυτταρικές συνδέσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων, αλλά και στις επιφάνειες των ουδετερόφιλων εκφράζονται τα μόρια επιφανείας CD31, γνωστά και ως PECAM-1 (Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1). Τα μόρια αυτά παρουσιάζουν το ίδιο φορτίο και απωθούνται μεταξύ τους δημιουργώντας σπές μέσω των οποίων διέρχονται τα ουδετερόφιλα, τα οποία με το ένζυμο κολλαγενάση τύπου IV διασπούν τη βασική μεμβράνη και εξέρχονται του αγγείου προς το διάμεσο χώρο (215).

Κλειδί της βιολογικής διαδικασίας είναι η χημειοταξία των ουδετερόφιλων, δηλαδή η ικανότητά τους να ακολουθούν ουσίες με βάση τη βαθμίδα συγκέντρωσης των ουσιών αυτών, ώστε να οδεύουν από περιοχές χαμηλής σε περιοχές υψηλής συγκέντρωσης. Οι ουσίες αυτές ονομάζονται και χημειοτακτικοί παράγοντες ή χημοκίνες και συνδέονται σε υποδοχείς που έχουν τα ουδετερόφιλα με αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου και διάθεση ενέργειας για την κίνηση του ουδετερόφилου «Βλ. Εικ. 21» (215).



Εικόνα 21. Βιολογία της φλεγμονής. Πηγή: Trends Immunol. 2011 Oct; 32(10): 461–469 (215).

Άμεση συνέπεια της φλεγμονής είναι η παραγωγή μεγάλου αριθμού κυτταροκινών. Οι κυτταροκίνες που παράγονται έχουν κυρίως επιδράσεις σε λευκοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα (π.χ. IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α), ενώ όσες παράγονται ως συνέπεια αναγνώρισης ιικών πυρηνικών οξέων αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των αντιστοιχών ιών (π.χ. ιντερφερόνες τύπου I, III).

Επίσης, καθοριστικό ρόλο στο σύνδρομο MIS-C έχει και το φλεγμονόσωμα NLRP-3. Το NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3) είναι μια πρωτεΐνη που παίζει βασικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα. Λειτουργεί ως αισθητήρας του κυτταρικού και των μοριακών μοτίβων που σχετίζονται με τη βλάβη (DAMPs) και των μοριακών μοτίβων που σχετίζονται με τα παθογόνα (PAMPs). Όταν ενεργοποιείται, το NLRP3 σχηματίζει ένα σύμπλεγμα πολλαπλών πρωτεϊνών που ονομάζεται φλεγμονώδες σώμα, το οποίο πυροδοτεί την παραγωγή και την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη-1 βήτα (IL-1β) και η ιντερλευκίνη-18 (IL-18). Η ενεργοποίηση του φλεγμονώδους NLRP3 έχει εμπλακεί στην παθογένεση διαφόρων φλεγμονωδών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με το COVID-19. Με άλλα λόγια ελέγχει τη δραστηριότητα της κασπάσης-1, η οποία με τη σειρά της πυροδοτεί την ενεργοποίηση της ιντερλευκίνης-1β (IL-1β), μιας κυτοκίνης που σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου (216).

Συνοπτικά, μια επιπλέον σημαντική πτυχή της παθοφυσιολογίας του MIS-C είναι η ομοιότητα μεταξύ της S-πρωτεΐνης του Covid-19 και της σταφυλοκοκκικής εντεροτοξίνης B. Αυτή η ομοιότητα πιστεύεται ότι εξηγεί τις κλινικές ομοιότητες που παρατηρούνται με το Σύνδρομο Τοξικού Σοκ. Η S-πρωτεΐνη αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς TCR και το CD28, ενεργώντας ως υπερδραστικό ερέθισμα που συμβάλλει στην ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. (217–219).

Συνολικά, η βασική ερμηνεία του MIS-C είναι τα υψηλά επίπεδα των προφλεγμονοδών κυτταροκινών (INF-α, INF-γ, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17), η βλάβη των ιστών με συμμετοχή των ανοσοκυττάρων και των αυτοαντισωμάτων, καθώς και η μοριακή υπεραντιγονικότητα του ιού με υποδοχείς του κυττάρου-ξενιστή. Αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση «θύελλας κυτταροκινών» και κυττάρων του μυελού με αυξημένη έκφραση του CD64 στα μονοκύτταρα και στα ουδετερόφιλα, καθώς και στα γονίδια S100 με διαφορετική συμπεριφορά στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες (220).

Κυτταροκίνες και ειδική ανοσοαπάντηση

Οι κυτταροκίνες αποτελούν τρόπο μετάδοσης μηνυμάτων μεταξύ των κυττάρων της μη ειδικής και της ειδικής ανοσίας καθώς και μη ανοσιακών κύτταρων και ιστών. Οι κυτοκίνες είναι μια ποικιλόμορφη ομάδα μικρών πρωτεϊνών που παράγονται από πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του ανοσοποιητικού, των επιθηλιακών κυττάρων και άλλων κυττάρων ιστού. Η δράση τους δεν είναι αποκλειστική, αλλά πολλές διαφορετικές μπορεί να έχουν την ίδια δράση. Εναλλακτικά, μπορεί να είναι προσθετική, ανταγωνιστική και συνεργική (221). Το διακυτταρικό αυτό σύστημα περιγράφεται ως δίκτυο, διότι αποτελείται από πολλαπλές προφλεγμονώδεις και ανασταλτικές κυτταροκίνες. Η έκκριση κυτταροκινών αποτελεί ένα σύντομο αυτοπεριοριζόμενο φαινόμενο, που απαιτεί νέα μεταγραφή DNA και κατά συνέπεια η λειτουργική διαδικασία να είναι αυτοκρινής, ενδοκρινής ή παρακρινής. Δημιουργούνται λοιπόν πεδία κυτταροκινών γύρω από τα κύτταρα που τις παράγουν. Η έκφραση των υποδοχέων τους είναι σημαντική με τις ίδιες τις κυτταροκίνες, διότι απαιτούνται για την όποια δράση των κυτταροκινών. Συνήθως, ρυθμίζεται από διάφορους παράγοντες, ένας εκ των οποίων μπορεί να είναι η ίδια η κυτταροκίνη (π.χ. η IL-2 και ο υποδοχέας της) (222).

Οι άξονες ρύθμισης των κυτταροκινών είναι πολυεπίπεδοι, από το διακυτταρικό επίπεδο ως το κυτταρικό και υποκυτταρικό επίπεδο. Είναι ένα βιολογικό σημείο ελέγχου που μεταφέρεται στον πυρήνα του κυττάρου με πολλαπλούς τρόπους, μέσω διαφωσφορυλίωσης, όταν πλησιάζουν οι δύο αλυσίδες, μέσω του μονοπατιού JAK/STAT, ή ακόμη, όπως στην περίπτωση του TNF-α η μετάδοση του μηνύματος έχει εναλλακτικές δυνατότητες (μονοπάτι μετάδοσης μηνύματος ή αποπτωτικό μονοπάτι), οπότε προκαλείται μεταγραφή νέου mRNA και νέα σύνθεση πρωτεΐνης (223,224).

Πρόσφατη έρευνα, ειδικά στο πλαίσιο του συνδρόμου MIS-C, υποδηλώνει ότι οι κυτοκίνες διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διευκόλυνση της επικοινωνίας μεταξύ διαφορετικών τύπων κυττάρων. Η παρουσία μιας καταγίδας κυτοκίνης τονίζει την ανάγκη για μια πολυπαραμετρική προσέγγιση για τη διερεύνηση του λειτουργικού ρόλου μιας συγκεκριμένης κυτοκίνης και του υποδοχέα της. Σε υποκυτταρικό επίπεδο, βασικός τρόπος διαμόρφωσης αξόνων κυτταροκινών είναι η αλληλεπίδραση των

RNA που δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες (μη μεταφραζόμενα) – ncRNAs (non-coding RNAs) με τους Toll υποδοχείς που πυροδοτούν σηματοδότηση και λειτουργούν ως ροοστάτες στην παραγωγή κυτταροκινών (225,226).

Σε διακυτταρικό επίπεδο, πέρα από τους γνωστούς βασικούς άξονες επικοινωνίας των κυττάρων της φυσικής ανοσίας μεταξύ τους και με τα T λεμφοκύτταρα, αναδύονται διαρκώς νέοι άξονες ρύθμισης κυτταροκινών σχετιζόμενοι με τη φυσική ανοσία που συμμετέχουν σε πληθώρα νοσημάτων. Ενδεικτικά, ο άξονας IL17/IL-27/IL-33 σχετίζεται με ανοσιακή δυσλειτουργία σε περιπτώσεις βαριάς φλεγμονής, όπως στο σύνδρομο MIS-C. Άλλωστε, επιβεβαιώνονται και άλλες διαταραχές στην έκφραση της IL-33 και σε άλλες ανοσολογικές και φλεγμονώδεις ασθένειες όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η ατοπική δερματίτιδα και η νόσος Behcet (227). Δεδομένης της απορρύθμισης της παραγωγής ή της δράσης της φλεγμονώδους ή αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης στην αυτοανοσία, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη ρύθμιση του δικτύου κυτταροκινών ως θεραπευτική στρατηγική για τη θεραπεία καταστάσεων που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Η τρισδιάστατη διαδρομή σύνδεσης ενδοκυττάρων μονοπατιών και των κυτταροκινών στις οποίες οδηγούν έχει αρχίσει να αποδίδει πληροφορίες για τα νέα διαγνωστικά και θεραπευτικά πρωτόκολλα (228,229).

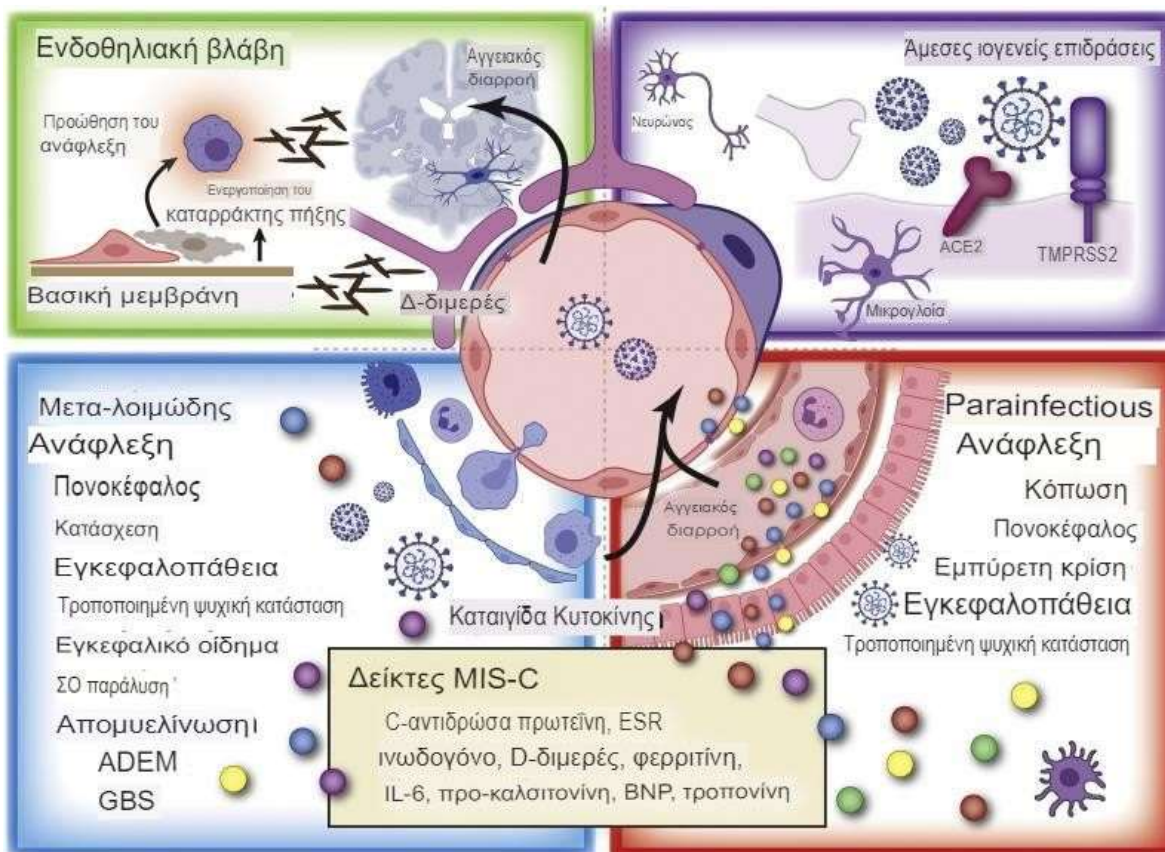
Φλεγμονή και χρόνια νοσήματα

Οι χρόνιες φλεγμονώδεις επιπλοκές του συνδρόμου MIS-C αποτελούν ειδική κατηγορία μελέτης περιστατικών και περιλαμβάνουν – κυρίως - τη παθολογία του νευρικού και ουροποιητικού συστήματος.

Στατιστικά στοιχεία αναφέρουν ότι το 31-47% των παιδιών με MIS-C παρουσιάζουν νευρολογικά συμπτώματα, όπως πονοκέφαλο, αγχώδη συνδρομή και εγκεφαλοπάθεια. Αρκετές μελέτες κυρίως στις Η.Π.Α έχουν αναφέρει ότι ένα μικρό ποσοστό παιδιών περίπου το 5% με MIS-C μπορεί να αναπτύξει σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές, όπως επιληπτικές κρίσεις, κώμα, εγκεφαλίτιδα και απομυελινωτικές διαταραχές. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, είκοσι επτά παιδιά με MIS-C, τα τέσσερα είχαν βαριά νευρολογικά συμπτώματα, τα νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να οδηγήσουν σε μυϊκή αδυναμία, μειωμένα αντανακλαστικά, δυσαρθρία, δυσφαγία, παρεγκεφαλιδική αταξία και περιφερική νευροπάθεια. Η έγκαιρη αναγνώριση και διαχείριση αυτών των επιπλοκών είναι απαραίτητη για την πρόληψη μακροχρόνιων νευρολογικών συνεπειών.

Οι επιστήμονες έχουν προτείνει διάφορες προτάσεις πάνω στα νευρολογικά συμπτώματα που παρατηρούνται σε ασθενείς με COVID-19. Μερικά από αυτά περιλαμβάνουν τον ιό που επηρεάζει άμεσα το νευρικό σύστημα, βλάβες στα ενδοθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τα αιμοφόρα αγγεία και μεταμολυσματική φλεγμονή. Έχει βρεθεί ότι ο ιός μπορεί να εισέλθει στο κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω διαφορετικών μηχανισμών.

Η βλάβη του ενδοθηλίου μπορεί να προκαλέσει θρομβωτικά επεισόδια, καθώς και απελευθέρωση ιών και φλεγμονωδών μεσολαβητών. Η απελευθέρωση κυτταροκινών λόγω πνευμονικής ή συστηματικής λοίμωξης μπορεί να προκαλέσει νευρολογικά συμπτώματα μη αναστρέψιμα και να σχετίζεται με αυτοάνοσα φαινόμενα, όπως απομυελινωτική νόσο και εγκεφαλοπάθεια «Βλ. Εικ. 22» (230).



Εικόνα 22. MIS-C και Κ.Ν.Σ. Πηγή: Neurosci Lett 2021, (230).

Αναφορικά με τη νεφρική δυσλειτουργία, ένας πιθανός μηχανισμός καιμίας είναι η αύξηση των επιπέδων της ουρίας. Η αυξημένη συγκέντρωσή της οδηγεί σε διαταραχή του εντερικού φραγμού, είτε λόγω άμεσης τοξικής δράσης, είτε μέσω της ανάπτυξης βακτηρίων που παράγουν ουρεάση στην εντερική χλωρίδα. Οπότε, παιδιά με επηρεασμένη τη νεφρική λειτουργία έχει ως αποτέλεσμα: 1) συσσώρευση ουρίας στα σωματικά υγρά και διάχυση της στο γαστρεντερικό σωλήνα, ανάπτυξη βακτηρίων που εκφράζουν ουρεάση, σχηματισμό αμμωνίας και υδροξειδίου του αμμωνίου που προέρχεται από την ουρία, ένα καυστικό προϊόν που βλάπτει τις διακυτταρικές συνδέσεις, 2) κατακράτηση υγρών προκαλώντας γενικευμένο οίδημα και οίδημα του εντέρου που μπορεί να βλάψει τη λειτουργία του εντερικού επιθηλιακού φραγμού, 3) διαλείπουσα υπόταση που σχετίζεται με την ισχαιμία του εντέρου, αλλά και του νεφρικού παρεγχύματος με την εικόνα της σωληναριακής νέκρωσης με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η λειτουργία του εντερικού επιθηλιακού

φραγμού, να διευκολύνεται η εισροή ενδοτοξινών και η μετατόπιση του ιού στην αιματική κυκλοφορία, καθώς και η νέκρωση του νεφρικού ιστού αντίστοιχα και 4) η εισροή ενδοτοξινών και η μετατόπιση μικροβιακών συστατικών προκαλούν τοπική και συστηματική φλεγμονή που ενισχύει περαιτέρω τη δυσλειτουργία του επιθηλιακού φραγμού (231). Συνολικά όλοι οι παραπάνω παράγοντες επιδεινώνουν την κλινική εικόνα των παιδιών με MIS-C και αυξάνουν το ιικό φορτίο με άμεση συνέπεια την εκδήλωση πολυοργανικών συμπτωμάτων, ιδιαίτερα επιβαρυντικών για την υγεία των μικρών ασθενών.

Ενδοθηλιοπάθεια και παθολογία της αιμόστασης

Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν στη διαταραχή της αιμόστασης και λέγεται ότι η ενδοθηλιοπάθεια είναι ο κύριος, καθώς η ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων ευθύνεται για τις διαταραχές των μικρών αγγείων που χαρακτηρίζουν τη νόσο. Ειδικότερα, ο ιός συνδέεται με τα κύτταρα μέσω του ενζύμου ACE-2 που υπάρχει σε αφθονία στα ενδοθηλιακά κύτταρα με αποτέλεσμα τη πρόκληση μιας ισχυρής ανοσολογικής απάντησης. Κινητοποιείται, λοιπόν, μια προθρομβωτική διαδικασία που αποτελείται από τρία κύρια στάδια που συμβαίνουν ταυτόχρονα με ενορχηστρωμένο τρόπο, όπως η συσσώρευση αιμοπεταλίων, η πήξη αίματος και η ινωδόλυση. Άμεση συνέπεια είναι οι κλινικές εκδηλώσεις που διαπιστώνονται στη νόσο Covid-19, όπως θρομβωτικά επεισόδια, πολυσυστηματική ανεπάρκεια οργάνων και MIS-C (232).

Το ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων απελευθερώνει αρκετές ουσίες όπως το μονοξειδίο του αζώτου, την προστακυκλίνη και την ηπαρίνη που εμποδίζουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και τη συσσώρευση λευκών αιμοσφαιρίων στο τοίχωμα του αγγείου. Μετά την ενεργοποίηση, όμως, των ενδοθηλιακών κυττάρων απελευθερώνονται μικρές ποσότητες ιστικού παράγοντα (TF) με συνέπεια την ενεργοποίηση του εξωγενούς οδού πήξης, ενισχύοντας, βέβαια και την ενζυματική δραστηριότητα των πρωτεϊνών του καταρράκτη πήξης και πυροδοτώντας τη δημιουργία θρομβίνης και το σχηματισμό θρόμβου. Η απελευθέρωση του παράγοντα von Willebrand (vWF) από τα σώματα Weibel-Palade είναι ένα σημαντικό βήμα στη διαδικασία της προσκόλλησης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Όταν το ενδοθήλιο είναι κατεστραμμένο ή φλεγμονή, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη απελευθέρωση vWF, η οποία μπορεί να συμβάλει στη συσσώρευση αιμοπεταλίων και στο σχηματισμό θρόμβων αίματος. Παράλληλα, πλήθος κυτταροκινών (π.χ. IL-6) συμμετέχουν στην διαδικασία της θρόμβωσης και διαμορφώνεται ένα ανοσολογικό περιβάλλον που ενισχύει τους μηχανισμούς της πήξης και συνδέει τη βιολογία της φλεγμονής με τη θρόμβωση (233).

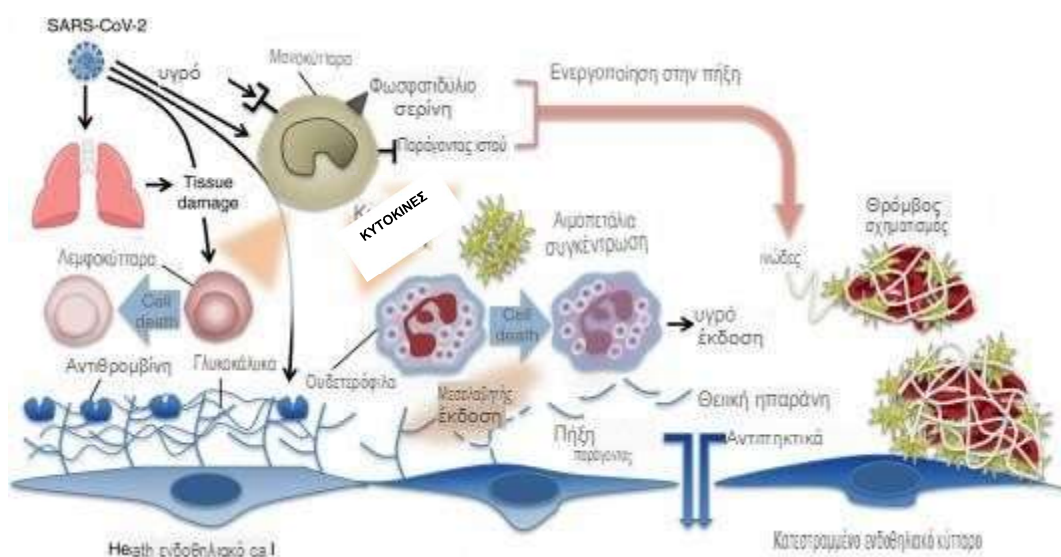
Συγκεκριμένα, μελέτη από το Πανεπιστήμιο της Αλεξανδρούπολης απέδειξε το σημαντικό ρόλο των ουδετεροφιλικών εξωκυτταρικών παγίδων (NETs) στη σταθεροποίηση του θρόμβου. Η παραδοσιακή άποψη ότι τα ουδετερόφιλα είναι παθητικοί παρατηρητές

(bystanders) έχει ανατραπεί το τελευταίο διάστημα καθώς φαίνεται ότι είναι σημαντική πηγή ιστικού παράγοντα, που είναι ο κύριος in vivo πυροδοτικός μηχανισμός του μηχανισμού της πήξης και τη παραγωγής θρομβίνης. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια είναι ικανά να επάγουν ισχυρή απελευθέρωση NETs μέσα στο αγγειακό σύστημα, το οποίο οδηγεί σε σταθεροποίηση του θρόμβου. Εξάλλου τα NETs παρουσιάζουν διάφορες πρωτεΐνες και πηκτικούς παράγοντες στην επιφάνειά τους, όπως οι παράγοντες von Willebrand και FXII και αποτελούν υπόστρωμα για το σχηματισμό του θρόμβου (234).

Στη συνέχεια, τα διεγερμένα αιμοπετάλια τα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν με τις ίνες κολλαγόνου, οι οποίες είναι εκτεθειμένες στο αίμα. Η αντίδραση αυτή δεν προσφέρει μόνο μια επιφάνεια στην οποία εύκολα μπορούν να προσκολληθούν τα αιμοπετάλια, αλλά αποτελεί και ένα ισχυρό ερέθισμα για την ενεργοποίησή τους. Αυτή οδηγεί στη σηματοδότηση μηχανισμών που προκαλούν μεταβολές στο σχήμα των αιμοπεταλίων, την εξάπλωσή τους σε ολόκληρη την επιφάνεια του εκτεθειμένου κολλαγόνου και, διαμέσου του μηχανισμού της κυκλοοξυγονάσης, την έκκριση θρομβοξάνης A₂ και ADP μέσα στην κυκλοφορία. Οι ουσίες αυτές διεγείρουν και τα γειτονικά αιμοπετάλια ώστε να παραχθούν μεγαλύτερες ποσότητες βιολογικών μορίων. Επίσης, τα αιμοπετάλια εκτός από την παραγωγή των παραπάνω ουσιών, έχουν την ιδιότητα να συνδέονται άμεσα με το ινωδογόνο του πλάσματος. Η σύνδεση αυτή γίνεται μέσω μιας γλυκοπρωτεΐνης που περιέχουν σε αφθονία τα αιμοπετάλια, την ιντεγκρίνη GPIIb/IIIa. Το ινωδογόνο μπορεί να συνδέεται ταυτόχρονα με δύο μόρια GPIIb/IIIa (που βρίσκονται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και δρουν ως υποδοχείς του ινωδογόνου), με αποτέλεσμα να αποτελεί ένα σύνδεσμο μεταξύ των αιμοπεταλίων. Αυτή η σύνδεση αποτελεί την αρχή της διαδικασίας συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Δεδομένου ότι κάθε αιμοπετάλιο έχει στην επιφάνειά του 40.000 έως 80.000 αντίγραφα της GPIIb/IIIa, γίνεται αντιληπτό ότι στο σημείο της αγγειακής βλάβης μπορεί να σχηματιστεί τεράστιος αριθμός σωρών από αιμοπετάλια. Εκτός από το ADP και τη θρομβοξάνη A₂, άλλοι παράγοντες που μπορούν να ενεργοποιήσουν τα αιμοπετάλια είναι ο ιστικός παράγοντας και η θρομβίνη (235,236). Τελικά, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ο σχηματισμός και η εναπόθεση του ινώδους μεγιστοποιούν και σταθεροποιούν τον σχηματιζόμενο θρόμβο. Η αυξημένη παραγωγή των θρόμβων ενισχύεται και από τη μείωση των φυσικών ανασταλτών της πήξης AT και PC. Σε σχέση με τις παραπάνω προθρομβωτικές επιδράσεις της ενεργοποίησης των ενδοθηλιακών κυττάρων, υπάρχει επίσης η αντινωδολυτική δράση, η οποία συνήθως συνδυάζεται με αυξημένες συγκεντρώσεις του αναστολέα ενεργοποιητή πλάσμινογόνου 1, γεγονός που ενισχύει την εγκατάσταση των θρόμβων σε τριχοειδή, καθώς και στα μικρά και στα μεγάλα αγγεία (237).

Τελειώνοντας, οι μικροί ασθενείς με σοβαρή νόσο Covid-19 παρουσιάζουν διαταραχές αιμόστασης, με κυριότερες την αύξηση των παραγόντων VIII, von Willebrand

και Ινωδογόνου (I), καθώς και των προϊόντων του ινώδους (Δ-διμερή). Είναι ένα μοναδικό βιολογικό γεγονός που προκαλεί έντονες διαταραχές της αιμόστασης (COVID-19-associated coagulopathy-CAC) και αγγειίτιδα (238). Αυτές οι διαταραχές της αιμόστασης έχουν κοινά χαρακτηριστικά με καταστάσεις σήψης και διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (ΔΕΠ). Μολονότι οι σοβαρές αιμορραγίες είναι τυπικές στη ΔΕΠ, λόγω αυξημένης ινωδολύσης είναι σπάνιες στο Covid-19. Το πιο συνηθισμένο εύρημα μετά από λοίμωξη SARS-CoV-2 είναι τα αυξημένα επίπεδα Δ-διμερών και αποτελούν προγνωστικό δείκτη ενδοπνευμονικής θρόμβωσης, φλεβικών θρομβώσεων και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων «Βλ. Εικ. 23» (239,240).



Εικόνα 23. Μηχανισμοί ενεργοποίησης πήξης στον Covid-19. Πηγή: Coagulopathy in covid-19, 18 June 2020 (240).

Κεφάλαιο 5. Εγκυμοσύνη και SARS-CoV-2

Περιγεννητική φυσιολογία

Ανατομικός έλεγχος για παρουσία ιστοπαθολογικών ευρημάτων πραγματοποιείται και σε πλακούντες εγκύων ασθενών με Covid-19, όπου δεν διαπιστώνεται μια χαρακτηριστική φλεγμονώδης αντίδραση. Ο SARS-CoV-2 μπορεί να μολύνει τη συγκυτιοτροφοβλάστη και την κυτταροτροφοβλάστη του πλακούντα, αφού οι υποδοχείς ACE εκφράζονται σε ένα μεμβρανώδες πρότυπο στη συγκυτιοτροφοβλάστη των χοριακών λαχνών. Δεν εμφανίζεται κάποια συγκεκριμένη παθολογία, αλλά υπάρχουν ανωμαλίες στον ομφάλιο λώρο. Σε υλικό βιοψίας ανευρίσκονται στοιχεία ινικής και θρόμβοι, καθώς και έμφρακτα. Βέβαια, δεν αποτελούν παθολογικά ευρήματα κατά τη διάρκεια λοίμωξης στην εγκυμοσύνη από Covid-19, αλλά εστιάζονται περισσότερο στη μελέτη των εγκύων γυναικών για αποκλεισμό της πλακουντιακής ανεπάρκειας με συνέπεια την κακή θρέψη και ανάπτυξη του εμβρύου. Ενδιαφέρον είναι ότι ρόλο κυτάρων φυσικής ανοσίας παίζουν τα τροφοβλαστικά κύτταρα. Μέσω TLRs υποδοχέων που εκφράζει η τροφοβλάστη, αντιλαμβάνεται τις μεταβολικές

προκλήσεις (π.χ. λοίμωξη, υποξία) και απελευθερώνει αντιμικροβιακά πεπτιδία και κυτταροκίνες, ενώ συγχρόνως δίνει μήνυμα στα κύτταρα της φυσικής ανοσίας για να δράσουν και να εξασφαλίσουν την ισορροπία μεταξύ ανοχής και εμβρυϊκής προστασίας, που απαιτείται για μια επιτυχή - χωρίς - επιπλοκές εγκυμοσύνη (241).

Οι έγκυοι γυναίκες υποβάλλονται σε τακτική υπερηχογραφική και εργαστηριακή παρακολούθηση μόνο εάν είναι συμπτωματικές, ενώ παράλληλα ελέγχονται τα έμβρυα για πιθανές συγγενείς ανωμαλίες. Ο βαθμός πολυπλοκότητας της νόσου στις έγκυους γυναίκες αυξάνεται με την παρουσία χρόνιων νοσημάτων, όπως ο διαβήτης, η καρδιαγγειακή νόσος, η υπέρταση, η μεταμόσχευση, ο σακχαρώδης διαβήτης προ κύησης, η ηλικία, η χρόνια πνευμονοπάθεια και το τραύμα. Οι παράγοντες κινδύνου διαπιστώθηκε ότι ποικίλλουν ανάλογα με τη φυλή, την ηλικία της μητέρας και το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Η μεγαλύτερη ηλικία και ο αυξημένος ΔΜΣ ήταν κρίσιμοι παράγοντες που συσχετίστηκαν με σοβαρή νόσο σε έγκυους γυναίκες στη Γαλλία και τη Λατινική Αμερική. Τα αίτια για τη φυλετική διαφοροποίηση στη σοβαρότητα του COVID-19 εξαρτώνται από τη γενετική και τον τρόπο ζωής (lifestyle).

Τελειώνοντας, για τις έγκυους γυναίκες η καισαρική τομή (Κ.Τ) με ιστορικό οξείας λοίμωξης με Covid-19 συστήνεται μόνο επί μαιευτικών ενδείξεων. Η κάθετη μετάδοση της νόσου είναι αρκετά σπάνια (1%) και ενώ υπάρχουν περιπτώσεις όπου ένα νεογνό παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα IgM αντισωμάτων και αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, ωστόσο οι μοριακοί έλεγχοι με RT-PCR είναι αρνητικοί (242).

Συγγενής λοίμωξη από SARS-CoV-2

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν πολλά στατιστικά στοιχεία τη συγγενή λοίμωξη των νεογνών. Έχουν μελετηθεί νεογνά με αυξημένο επίπεδο αντισωμάτων IgM από πάσχουσα μητέρα με Covid-19, αλλά οι μοριακοί έλεγχοι με RT-PCR ήταν αρνητικοί. Αντίθετα τα υψηλά επίπεδα IgG που βρέθηκαν σε ορισμένες μελέτες μπορεί να υποδηλώνουν ότι τα νεογνά έλαβαν ανοσία έναντι του COVID-19 από τις μητέρες τους. Ενώ το 30% των νεογνών δεν εμφάνισαν συμπτώματα, τα συμπτωματικά εμφάνισαν συνήθως πυρετό (από 38 έως 39°C), λήθαργο, ταχυκαρδία, υπόταση, αναπνευστικά συμπτώματα όπως ταχύπνοια και ήπιες μεσοπλεύριες/υποπλεύριες συσπάσεις, καθώς και γαστρεντερικές συμπτώματα όπως η διάρροια (243). Ένας σημαντικός παράγοντας σύγχυσης για τη νόσο Covid-19 είναι η λοίμωξη από Ρινοϊό. Σε περίπτωση βαριάς κλινικής εικόνας χρειάζεται διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό. Επίσης, σε νεογνό με COVID-19 παρατηρούνται εγκεφαλοπαθητικά συμπτώματα, τα οποία υποχώρησαν με υποστηρικτικά μέτρα. Μελέτη περιστατικού αναφέρει ότι το δείγμα από εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) ήταν αρνητικό για COVID-19 RT-PCR. Τα εργαστηριακά ευρήματα ήταν ως επί το πλείστον φυσιολογικά, ενώ ορισμένα

νεογνά εμφάνισαν λευκοπενία/ λευκοκυττάρωση, λεμφοκυτταροπενία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής. Τελειώνοντας, δεν επηρεάζεται η κυτταρική ή χημική ανοσία ή η παραγωγή κυτταροκινών, με εξαίρεση την IL-6 και την IL-10. Ωστόσο, ένα νεογνό με εξαιρετικά αυξημένη IL-6 κινδυνεύει για νεκρωτική εντεροκολίτιδα (244,245).

Ουσιαστικά, δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να αποδεικνύουν την επίδραση της νόσου στα νεογνά, αλλά αποτελεί πρόκληση για την υγειονομική περίθαλψη και για τις ερευνητικές ανάγκες στην υγεία των παιδιών κατά τη διάρκεια της τρέχουσας και μελλοντικής πανδημίας.

Κεφάλαιο 6. Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Νέες προκλήσεις

Μεγάλη δοκιμασία για την ανθρωπότητα και για τα συστήματα υγείας αποτελεί η πανδημία με τον SARS-CoV-2 . Ανέδειξε νέες προκλήσεις στη θεραπεία με κοινό γνώμονα το πεδίο των λοιμώξεων και επιβεβαιώθηκε για άλλη μια φορά η υπεροχή των ιών να διατηρούν το πλεονέκτημα του «αναπάντεχου».

Αναφορικά με τους μικρούς ασθενείς με MIS-C, λαμβάνοντας υπόψιν τα βιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου, υπάρχουν διαφορετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα διαχείρισης των παιδιών αυτών, τα οποία προτείνουν αντιικά φάρμακα (ρεμντεσιβίρη) και τη συνδυαστική χρήση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων, όπως της γ-σφαιρίνης και των γλυκοκορτικοειδών. Όμως, σε ειδικές περιπτώσεις κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση αντιθρομβωτικών θεραπειών (ασπιρίνη ή επαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους). Τέλος, σε περίπτωση ανθεκτικότητας και παραμονής των συμπτωμάτων συστήνεται η ενίσχυση της ανοσοτροποποιητικής θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες όπως το anakinra (anti-IL-6), το tocilizumab (anti- IL-6R) και το infliximab (anti-TNF).

Η αντιμετώπιση, λοιπόν, του MIS-C εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα κλινικά ευρήματα της νόσου και συνδυάζει φαρμακολογική θεραπεία με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες, διατροφική υποστήριξη και ψυχοκοινωνική-εκπαιδευτική συνεργασία σε παιδιά-ασθενείς και τις οικογένειές τους. Στόχος στη θεραπεία είναι η πλήρης ύφεση της νόσου και η μείωση των παρενεργειών στα πλαίσια της παρακολούθησης του παιδιού σε βάθος χρόνου από την αρχική διάγνωση (246).

Ανοσοτροποποιητική θεραπεία

Μελέτες υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με MIS-C ανταποκρίνονται πολύ καλά στη θεραπεία με γ-σφαιρίνη (IVG) - όταν αυτή συγχορηγείται με μεθυλπρεδνιζολόνη - και έχουν μειωμένη ανάγκη για αιμοδυναμική υποστήριξη, ελάττωση σε ποσοστό 6% των στεφανιαίων ανευρυσμάτων και λιγότερο χρόνο νοσηλείας στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Δεδομένου ότι αυτή η νόσος παρουσιάζει κλινικές ομοιότητες με τη νόσο Kawasaki, η απόφαση για άμεση έναρξη της θεραπείας δεν αποτελεί περιοριστικό παράγοντα για τους μικρούς ασθενείς. Αντίθετα, υπάρχει κλινικό όφελος αναφορικά με τη μείωση των παρενεργειών και για τα δύο νοσήματα (247).

Συνοπτικά η θεραπεία είναι η κάτωθι:

1. γ-σφαιρίνη: Τα σκευάσματα της γ-σφαιρίνης κυκλοφορούν στο εμπόριο για ενδομυϊκή, ενδοφλέβια και υποδόρια χρήση. Χρησιμοποιούνται σε πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς ανεπάρκειες με ελλείμματα της χημικής και για την πρόληψη λοιμωδών νοσημάτων. Ο μηχανισμός δράσης περιλαμβάνει την αναστολή δράσης του συμπληρώματος, την ενίσχυση των ρυθμιστικών T κυττάρων, την παραγωγή της IL-10, τον αποκλεισμό των Fc υποδοχέων του μονοκυτταρικού συστήματος και την επιταχυνόμενη κάθαρση των αυτοαντισωμάτων. Τα περισσότερα σκευάσματα περιέχουν αποκλειστικά IgG αντισώματα και ίχνη IgM και IgA. Οι οδηγίες προτείνουν ότι οι νοσηλευόμενοι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν υψηλή δόση φαρμάκου, η οποία χορηγείται ως εφάπαξ δόση 2 mg/kg με βάση το ιδανικό σωματικό βάρος. Σε ορισμένους ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, εξετάζεται η αποκατάσταση της κλινικής εικόνας του ασθενή και έπειτα χορηγείται με βραδύτερη έγχυση ή να διαιρείται σε 1 mg/kg ημερησίως για δύο ημέρες για να αποφευχθεί η υπερφόρτωση υγρών ή περαιτέρω καρδιακή ανεπάρκεια. Μια δεύτερη δόση κρίνεται στη μη ανταπόκριση της αρχικής θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αιμολυτική αναιμία, η ναυτία, η κεφαλαλγία, οι έμετοι, ο πυρετός, η άσηπτη μηνιγγίτιδα, η ουδετεροπενία, η πτώση της αρτηριακής υπέρτασης και οι διαταραχές συνείδησης (248,249).

2.Κορτικοστεροειδή: Συστήνονται σε παιδιά με MIS-C λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους. Η ενδοφλέβια χορήγηση δόση κορτικοστεροειδών (μεθυλπρεδνιζολόνη 1–2 mg/kg/ημέρα σε δύο δόσεις) με σταδιακή μείωση της δοσολογίας ορίζεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν αιμοδυναμική αστάθεια ή πολυοργανική ανεπάρκεια. Η ανταπόκριση στις κλασικές δόσεις, συνήθως, εκδηλώνεται μια εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Ο μηχανισμός δράσης τους είναι σύνθετος και περιλαμβάνει τη μείωση της φαγοκυττάρωσης του συμπλόκου αιμοπεταλίου- αντίσωμα από τα μακροφάγα, την αδυναμία σύνθεσης αντισωμάτων καθώς και τη ναύση της θρομβοκυτταροποίησης στο μυελό. Σε ανθεκτικούς ασθενείς, δηλαδή με παρατεταμένο εμπύρετο και συμμετοχή πολλών οργάνων στην

εκδήλωση της νόσου στην αρχική συνδυαστική θεραπεία με γ-σφαιρίνη και κορτιζόνη, η χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί να ενταθεί σε παλμικές δόσεις μεθυλπρεδνιζολόνης (10–30 mg/kg/ημέρα). Επιπλέον, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ιταλικής παιδιατρικής εταιρείας προτείνεται και η χρήση δεξαμεθαζόνης με δοσολογία 10 mg/m² σε παιδιά με MIS-C μετά από διάγνωση δευτεροπαθούς αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστοκυττάρωσης ή προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι ανεπιθύμητες παρενέργειες είναι η υπεργλυκαιμία, η υπέρταση, η λευκοκυττάρωση, η θρομβοκυττάρωση και η παραγωγή πεπτικών υγρών (248,249).

Οι βιολογικοί παράγοντες

Οι βιολογικοί παράγοντες μπορούν να είναι αποτελεσματικοί ως πρόσθετη θεραπεία μαζί με τη γ-σφαιρίνη σε διάφορες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του MIS-C. Ωστόσο, μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς τους δεν υπάρχουν και οι συστάσεις τονίζουν τη χρήση τους κυρίως για περιπτώσεις ανθεκτικές στην αρχική θεραπεία με γ-σφαιρίνη και κορτικοστεροειδή. Συνιστώνται οι παρακάτω βιολογικοί παράγοντες:

1. Tocilizumab (μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 (IL-6). Δεν συνιστάται στην πλειοψηφία των ασθενών, αλλά μόνο σε παιδιά με ανθεκτικό MIS-C. Ο μηχανισμός δράσης είναι να υποστρέφει τη μεταβίβαση του σήματος της IL-6 στο εσωτερικό του κυττάρου και επομένως των φωσφορυλιώσεων των πρωτεϊνών JAK/STAT κινασών που συμβάλλουν στη μεταγραφή πολλών γονιδίων κυταροκινών, πρωτεϊνών οξείας φάσης και αυξητικών παραγόντων. Ο μακρύς χρόνος ημιζωής του IVIG επιτρέπει τη χορήγησή του ως εφάπαξ ενδοφλέβια δόση, (< 30 kg: 12 mg/kg IV• ≥ 30 kg: 8 mg/kg IV• μέγ.: 800 mg) η οποία μπορεί να είναι ευεργετική για ασθενείς που μπορεί να έχουν δυσκολία να τηρήσουν ένα θεραπευτικό σχήμα πολλαπλών δόσεων. Τέλος, δεν επιβεβαιώνεται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους, αφού δεν υπάρχουν έως τώρα μελέτες σε παιδιά (249–251).

2. Anakinra είναι ένας ανασυνδυασμένος ανταγωνιστής ανθρώπινου υποδοχέα IL-1. μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με IVIG και ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα σε παιδιά με MIS-C. Συγκεκριμένα, έχουν υπάρξει αναφορές για βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και δείκτες φλεγμονής όπως πυρετός, αυξημένοι δείκτες φλεγμονής και καρδιακή δυσλειτουργία. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αναφορές για μειωμένη ανάγκη για επεμβατικό μηχανικό αερισμό και μειωμένη θνησιμότητα με τη χρήση αυτών των θεραπειών. Ο μηχανισμός δράσης είναι η απενεργοποίηση των πρωτεϊνών MAP κινασών καθώς και μεταγραφικών παραγόντων, όπως του NF-κB και c-Jun, με σκοπό τη μείωση μεταγραφής γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή και τον κυτταρικό καταβολισμό. Σύσταση για έναρξη της δόσης με 2–3 mg/kg ανά 12ωρο υποδορίως (σύνολο 4–6

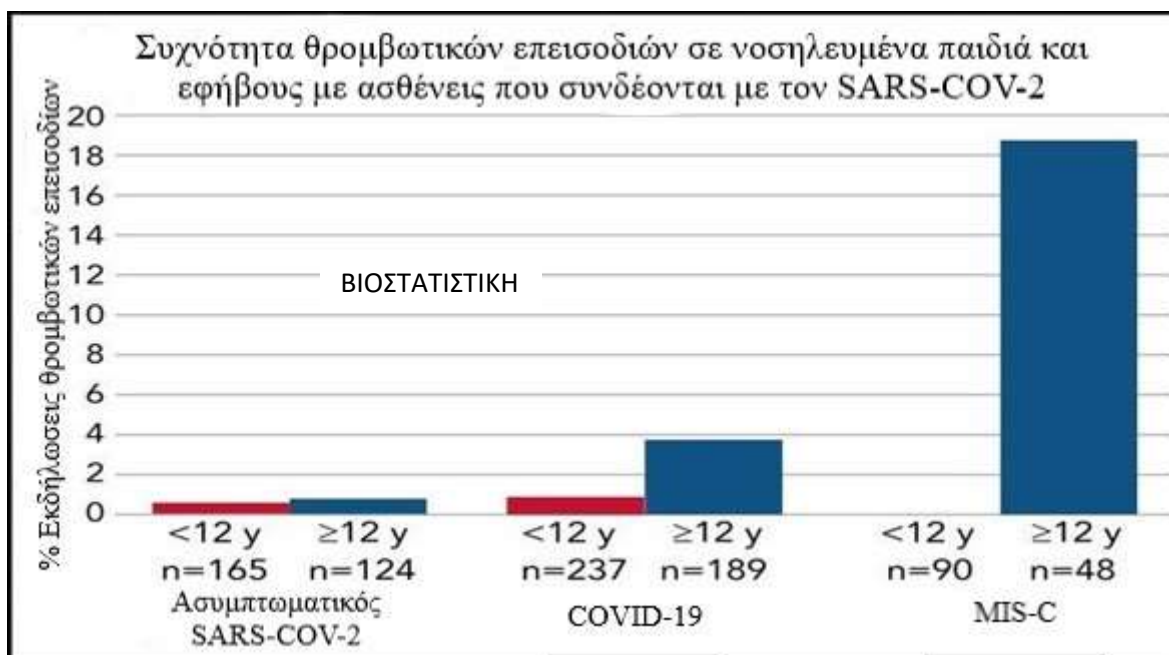
mg/kg/ημέρα, μέγ. 100 mg/δόση). Συνοψίζοντας, η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας είναι σημαντική όταν χρησιμοποιούνται ορισμένες θεραπείες λόγω του κινδύνου αυξημένων τρανσαμινασών ορού και ηπατίτιδας. Είναι επίσης σημαντικό να σημειωθούν οι πιθανές παρενέργειες αυτών των θεραπειών, όπως η ουδετεροπενία, η λευκοπενία, η θρομβοπενία, ο πονοκέφαλος, ο κοιλιακός πόνος, η ναυτία, ο έμετος και η διάρροια. Λόγω του μικρού χρόνου ημιζωής και της ταχείας έναρξης της δράσης ορισμένων θεραπειών, είναι απαραίτητη η συχνή κλινική επανεκτίμηση και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες (249–251).

3. Infliximab (μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του TNFα): Δεν υπάρχουν μελέτες που να επιβεβαιώνουν τη αποτελεσματικότητά του. Ο μηχανισμός δράσης είναι η απενεργοποίηση της αλληλουχίας MAP κινασών με αποτέλεσμα την αναστολή μεταγραφής γονιδίων κυτταροκινών. Συστήνεται σε περιπτώσεις ανθεκτικότητας της αρχικής θεραπείας με γ-σφαιρίνη και σε παιδιά με συννοσηρότητες και νόσο Crohn. Μια αναδρομική μελέτη που σύγκρινε τη γ-σφαιρίνη μόνη της (n = 20), αλλά και σε συνδυασμό με το infliximab με δοσολογία 10 mg/kg IV εφ'άπαξ (n = 52) έδειξε ότι η ομάδα ασθενών με συνδυαστική θεραπεία παρουσίαζε καλύτερα αποτελέσματα, αφού είχε λιγότερη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ και αναστρέψιμη λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η κεφαλαλγία, η θρομβοπενία, η λευκοπενία, και ο πόνος στο σημείο της ένεσης. Επιπλέον, πρόσφατα γίνεται αναφορά και για τη χρήση της κυκλοσπορίνης Α που η δράση της περιορίζεται στην αναστολή της καλσινευρίνης, η οποία με τη σειρά της μειώνει την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών.

Συνοψίζοντας, δεν είναι πάντα απαραίτητο να αντιμετωπίζονται τα παιδιά με MIS-C χρησιμοποιώντας ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες με MIS-C. Μια μελέτη αναφέρει ότι το 22% των ασθενών με MIS-C ανάρρωσαν με υποστηρικτική φροντίδα (ενδοφλέβια ενυδάτωση και αντιβιοτική θεραπεία με κλινδαμυκίνη) (249–251).

Αντιθρομβωτική θεραπεία

Περιγραφές περιστατικών με MIS-C αναφέρουν διαταραχές στη λειτουργία του καταρράκτη της πήξης με αυξημένα επίπεδα Δ-διμερούς και ινωδογόνου, μια ποσοτική μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων και μια υψηλή ισχύς θρόμβου με μέγιστο πλάτος (MA> 80mm) - όπως προσδιορίζεται με την θρομβοελαστογραφία. Σε μια πολυκεντρική μελέτη αναφέρεται ότι σε ένα μικρό αριθμό ασθενών άνω των δωδεκαετών παρατηρήθηκε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή σε ποσοστό 19% και θνησιμότητα 28%. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, είναι πια αξιοσημείωτο να εξεταστεί το ενδεχόμενο θρομβοπροφύλαξης σε παιδιά με MIS-C, μετά από προσεκτική ανασκόπηση των παραγόντων κινδύνων πρόκλησης αιμορραγίας. Θεωρείται ότι η έντονη φλεγμονώδη απάντηση οφείλεται στην ενδοθηλιοπάθεια που προκαλείται από την καταιγίδα κυτταροκινών και την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων «Βλ. Εικ. 13» (252) .



Εικόηα 24. Στατιστικά στοιχεία αναδρομικής μελέτης από 1η Μαρτίου 2020 έως τις 15 Αυγούστου 2020 με SARS-CoV-2. Πηγή: [Blood](#). 2021 July 15; 138(2): 190–198 (252), επιμέλεια: Μαυρουδής Αλέξιος.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η αντιθρομβωτική θεραπεία περιλαμβάνει:

1.Ασπιρίνη: Η ασπιρίνη μειώνει την παραγωγή θρομβοξάνης A2 από τα αιμοπετάλια μέσω μη αντιστρεπτής αναστολής του ενζύμου κυκλοοξυγενάση-1 (COX-1). Ο αποκλεισμός του ενζύμου αυτού οδηγεί σε αναστολή της λειτουργικότητας του

αιμοπεταλίου για ολόκληρη την περίοδο της ζωής του (περίπου επτά ημέρες). Αυτό συμβαίνει διότι το αιμοπετάλιο δεν είναι σε θέση να συνθέσει πρωτεΐνες κι έτσι να ανανεώσει το ένζυμο. Η ασπιρίνη είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο. Η παραγωγή της COX-1 από τα αιμοπετάλια αναστέλλεται πλήρως με μία μόνο δόση 100 mg ασπιρίνης. Η ασπιρίνη αυξάνει τον χρόνο ροής (συνήθως λιγότερο από το διπλάσιο του φυσιολογικού) και η παράταση αυτή παραμένει έως και τέσσερις ημέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Για να αποφευχθεί ο σχηματισμός θρόμβων, συνιστάται χαμηλή δόση ασπιρίνης για όλους τους νοσηλεύόμενους ασθενείς με MIS-C, εκτός εάν αντενδείκνυται. Η συνιστώμενη δόση είναι 35 mg/kg/ημέρα, με μέγιστη τα 81 mg/ημέρα. Ωστόσο, η ασπιρίνη δεν πρέπει να χορηγείται εάν ο ασθενής έχει χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ($100.000/mm^3$), χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου ($< 100 \text{ mg/dL}$), οξεία αιμορραγία ή υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Η ασπιρίνη θα πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον ένα μήνα από τη στιγμή της διάγνωσης ή περισσότερο μέχρι να ομαλοποιηθούν τα επίπεδα και να αποδειχθεί ότι οι στεφανιαίες αρτηρίες είναι φυσιολογικές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ταχύπνοια, ο υπεραερισμός και η αναπνευστική αλκάλωση (253,254).

2. Ηπαρίνη: Είναι όξινος, μη κλασματοποιημένος βλεννοπολυσακχαρίτης με μέσο μοριακό βάρος 15-18KDa που αναστέλλει την πήξη του αίματος ενισχύοντας τη δραστηριότητα της αντιθρομβίνης. Χορηγείται με ένεση καθώς η έγχυση ενός φαρμάκου επιτρέπει την ταχεία και αξιόπιστη παροχή στην κυκλοφορία του αίματος, παρακάμπτοντας το πεπτικό σύστημα όπου ορισμένα φάρμακα μπορεί να αποικοδομηθούν ή να μεταβολιστούν πριν φτάσουν στο σημείο στόχο τους. Αδρανοποιείται από το ήπαρ και αποβάλλεται στα ούρα. Η ημίσεια ζωής της είναι περίπου 1 ώρα. Υπάρχουν σκευάσματα ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους (LMWH: 2-10 KDa) με μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και ημίσεια ζωή στο πλάσμα, καθιστώντας εφικτή την προφυλακτική χορήγηση δύο δόσεων την ημέρα σε παιδιά με MIS-C. Ενδείξεις για προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή περιλαμβάνουν η ήπια έως μέτρια κοιλιακή δυσλειτουργία με κλάσμα εξώθησης $< 35\%$, το στεφανιαίο ανεύρυσμα με z-score 2,5–10, η υψηλή τιμή D-dimer και της τροπονίνης, καθώς και η μέγιστη ισχύς του θρόμβου με TEG MA $\geq 80 \text{ mm}$ ή ανωμαλίες του ρυθμού, όπως ο καρδιακός αποκλεισμός, οι πρόωρες κολπικές και κοιλιακές συσπάσεις, οι διαταραχές αγωγιμότητας και οι αλλαγές του τμήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Απαιτείται τακτική παρακολούθηση των επιπέδων αντι-Χα στα παιδιά με Covid-19 και με χρόνια νοσήματα (νεφρική ανεπάρκεια, μεταβολικό σύνδρομο, οικογενής υπερχοληστεριναιμία, οικογενειακό ιστορικό θρομβώσεων, καθεήρες). Επίσης, συστήνεται η χρήση προφυλακτικής δόσης αντιπηκτικής αγωγής για τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά την έξοδο με βάση την εξέλιξη των κλινικών παραγόντων κινδύνου και των εργαστηριακών τιμών του ασθενούς (254,255).

Τελειώνοντας, στα περιστατικά που παρουσιάζεται θρόμβωση στα στεφανιαία ή

και έμφραγμα του μυοκαρδίου συνιστάται η χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας στις πρώτες τρεις ώρες. Χορηγείται ουροκινάση ή στρεπτοκινάση ενδοφλέβια ή με έγχυση στα στεφανιαία την οποία ακολουθεί χορήγηση ηπαρίνης σε συνδυασμό με ασπιρίνη που συνεχίζεται μακροπρόθεσμα με βαρφαρίνη παρόλο που το ιδανικό σχήμα δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Στην περίπτωση σοβαρών βλαβών μπορεί να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση με στεφανιαία παράκαμψη.

Επικουρικά θεραπευτικά πρωτόκολλα

Όπως καταγράφηκε από τη μονάδα Covid-19 του νοσοκομείου Παίδων Αγία Σοφία, ανάγκη νοσηλείας σε ΜΕΘ παρουσίασε 18,8% των παιδιών με SARS-CoV-2. Φυσικά, στα παιδιά αυτά χρειάστηκε θεραπευτική υποστήριξη και μηχανικός αερισμός. Η χρήση της εξωσωματικής οξυγόνωσης μεμβράνης (ECMO) σε περιπτώσεις MIS-C ποικίλλει ευρέως ανάλογα με τη σοβαρότητα της καρδιοαναπνευστικής ανεπάρκειας του ασθενούς και την τεχνογνωσία της θεραπευτικής ομάδας. Σε περιπτώσεις σοβαρής καρδιακής δυσλειτουργίας ή αναπνευστικής ανεπάρκειας, το ECMO μπορεί να θεωρηθεί ως έσχατη λύση όταν οι συμβατικές θεραπείες έχουν αποτύχει. Ωστόσο, η απόφαση για την έναρξη της ECMO λαμβάνεται κατά περίπτωση και απαιτεί προσεκτική εξέταση των κινδύνων και των οφελών για κάθε ασθενή (256).

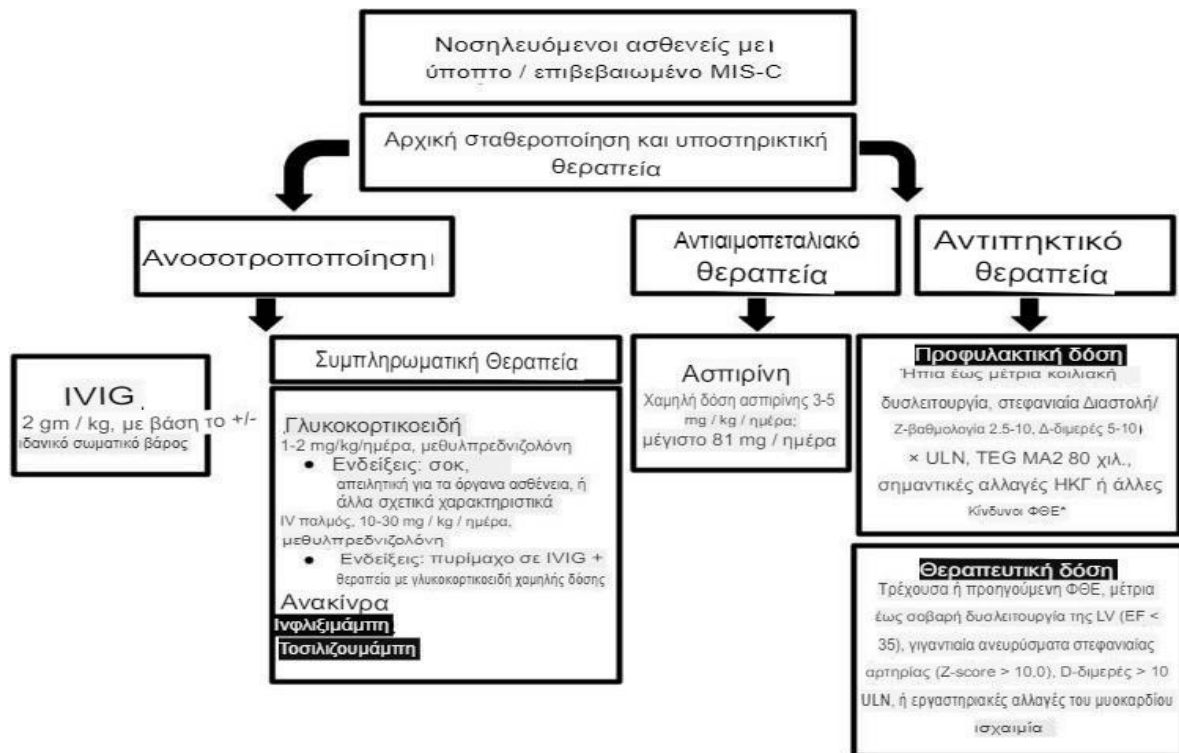
Ένα μικρό ποσοστό παιδιών ανθεκτικών στην ανοσοτροποποιητική θεραπεία και στους βιολογικούς παράγοντες ακολούθησε τη πλασμαφαίρεση. Εφαρμόζεται σε νοσηλευτικά ευρωπαϊκά ιδρύματα, χωρίς να επιβεβαιώνεται η αποτελεσματικότητά της.

Επιπλέον, πολλά παιδιά με Covid-19 έλαβαν αντιική θεραπεία, τη ρεμδεσιβίρη (remdesivir) που αναχαιτίζει τον ιικό πολλαπλασιασμό λόγω αναστολής του κομβικού ιικού ενζύμου RdRP (RNA dependent RNA Polymerase). Δεν έχει μελετηθεί για το MIS-C και χορηγείται σε παιδιά με θετική Real-Time PCR (257) .

Τελειώνοντας, υπάρχουν μελέτες που προτείνουν ένα νέο φάρμακο με την ονομασία Remestemcel-C, αλλά ακόμη απαιτείται χρόνος για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς του (258). Το Remestemcel-L είναι ένας τύπος πειραματικής θεραπείας που αποτελείται από κύτταρα που ονομάζονται μεσεγχυματικά στρωματικά κύτταρα (MSCs) που προέρχονται από τον μυελό των οστών ενηλίκων δοτών που δεν σχετίζονται με τον αποδέκτη της θεραπείας. Τα MSC είναι ένας τύπος βλαστοκυττάρων που έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε διάφορους τύπους κυττάρων και έχει βρεθεί ότι έχουν ανοσοτροποποιητικές και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις. Το Remestemcel-L μελετάται ως πιθανή θεραπεία για μια ποικιλία καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων της νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή, του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και του COVID-19. Η βιολογική βάση αυτών των κυττάρων περιλαμβάνει την έκκριση πολλαπλών παρακρινών παραγόντων, όπως αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, αυξητικούς

παράγοντες που επιδιορθώνουν τους ιστούς και αγγειακούς αυξητικούς παράγοντες που βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία τόσο στις στεφανιαίες όσο και στις περιφερικές αρτηρίες. Ιδιαίτερα, τα MSC - μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, συμμετέχουν στη μετατροπή των κυττάρων Th17 σε αντιφλεγμονώδη ρυθμιστικά T-κύτταρα και στη μετατροπή των φλεγμονωδών μακροφάγων M1 σε αντιφλεγμονώδη μακροφάγα M2. Έτσι, τα MSCs είναι ικανά να ρυθμίσουν κατάλληλα (μέσω μηχανισμών άμεσης και έμμεσης επαφής) τα υπερ-ενεργοποιημένα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος. Με αυτόν το τρόπο μπορούν να επιδράσουν αποτελεσματικά στο καταρράκτη απελευθέρωσης κυτταροκινών (cytokine release syndrome), προκαλώντας τη καταστολή και συμβάλλοντας στη γενικότερη βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών με σοβαρή λοίμωξη COVID-19. Οπότε, με βάση αυτές τις ιδιότητες και την επιτυχημένη θεραπεία μας σε δύο παιδιά, το remestemcel-L μπορεί να είναι μια πολλά υποσχόμενη και αποτελεσματική θεραπεία του MIS-C, ειδικά σε παιδιά με καρδιακή ανεπάρκεια (259–261).

Συνοψίζοντας, για το MIS-C δεν υπάρχει έως σήμερα ειδική αιτιολογική θεραπευτική αντιμετώπιση. Ενώ τα πρωτόκολλα θεραπειών για διαφορετικές περιπτώσεις COVID-19 μπορεί να διαφέρουν, ένας κοινός στόχος είναι η ελαχιστοποίηση της συστηματικής φλεγμονής και η διευκόλυνση της αποκατάστασης της λειτουργίας των οργάνων. Ο στόχος είναι να αποτραπούν μακροχρόνιες επιπλοκές όπως η παρατεταμένη καρδιακή δυσλειτουργία. Εφαρμόζεται ένας διαγνωστικός αλγόριθμος που επιτρέπει την ασφαλή διαχείριση των παιδιών με MIS-C «Βλ. Εικ. 25» (262).



Εικόνα 25. Αλγόριθμος για τη διαχείριση ασθενών με MIS-C. Πηγή: [Curr Pediatr Rep. 2022; 10\(1\): \(262\).](#)

Διατροφθεραπεία και συμβουλευτική

Οι διατροφικές συνήθειες μπορούν να έχουν προστατευτικό ρόλο στη υγεία μας, στο να μειώσουν τις χρόνιες μεταβολικές ασθένειες και κατά συνέπεια την προσβολή από ιούς. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν τρόφιμα ή φαρμακευτικές αγωγές που μπορούν να μειώσουν αισθητά την προσβολή μας από τον SARS-CoV-2. Όμως, οι πιο πολλοί ασθενείς που προσβάλλονται από τους ιούς έχουν και άλλα υποκείμενα χρόνια νοσήματα, γεγονός που επηρεάζει τη νοσηρότητα και τη κλινική πορεία της νόσου. Γι' αυτό, αναζητούνται δίαιτες και συστατικά τροφίμων με ανοσοπροστατευτικό και αντιφλεγμονώδη ρόλο σε παιδιά με καρδιαγγειακά νοσήματα, παχυσαρκία ή με χρόνια αναπνευστικά προβλήματα χωρίς τον κίνδυνο ανοσοκαταστολής. Παράδειγμα αποτελεί η μεσογειακή διαίτα που είναι συνώνυμη με τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και χαρακτηρίζεται από μεγάλη πρόσληψη μη επεξεργασμένων τροφίμων (φρούτα, λαχανικά, ελιές, ελαιόλαδο) και μονοακόρεστων λιπαρών και από πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων που έχουν υποστεί ζύμωση (γιαούρτι, τυρί), ιχθυηρών, κρασιού και μικρότερη πρόσληψη επεξεργασμένων κρεάτων. Αυτές οι ενώσεις είναι μεταλλικά στοιχεία και βιταμίνες, καθώς και πλήθος άλλων ενώσεων όπως φαινολικών ενώσεων, πολικών λιποειδών και πεπτιδίων με αντιφλεγμονώδεις και αντι-οξειδωτικές δραστηριότητες. Μια ισορροπημένη, λοιπόν, πρόσληψη αυτών των τροφών έχει συσχετισθεί με βελτίωση του ανοσοποιητικού συστήματος και μείωση της χρόνιας φλεγμονής (262–264).

Βέβαια, απαραίτητη προϋπόθεση για την ορθή τήρηση των κανόνων της σωστής διατροφής είναι η ψυχική ωριμότητα του παιδιού-εφήβου. Η νέα γενιά μπορεί να βοηθήσει και να κατανοήσει, να εμπλακεί και να απομονώσει τις αρνητικές συνθήκες για την εξέλιξη της πανδημίας. Η ενίσχυση των θετικών συμπεριφορών και η ελαχιστοποίηση των αρνητικών επιτυγχάνεται μέσω της αξιολόγησης στρατηγικών κοινωνικο-συναισθηματικής μάθησης και δεξιοτήτων ζωής. (265). Τονίζεται ταυτόχρονα η καλλιέργεια της ευεξίας και η διατήρηση μιας αρμονικής ισορροπίας μεταξύ σωματικής και ψυχοκοινωνικής υγείας, ακολουθώντας τις αρχές του Ιπποκρατικού προτύπου. (266) .

Κεφάλαιο 7. MIS-C ή Νόσος Kawasaki;

7.1 Διαφορική διάγνωση

Ο Tomisaku Kawasaki το 1967 περιέγραψε την νόσο Kawasaki. Η συγκεκριμένη νόσο της παιδικής ηλικίας αποτελεί μια εμπύρετη, οξεία και πολυσυστηματική νόσο. Το 80% των περιπτώσεων αφορά παιδιά κάτω των 5 ετών, με τη μεγαλύτερη επίπτωση να εμφανίζεται στην ηλικία κάτω των 2 ετών. Μέχρι σήμερα, η αιτιολογία της νόσου είναι αδιευκρίνιστη, παρόλο που τα κλινικά χαρακτηριστικά και η επιδημιολογία της νόσου συνηγορούν υπέρ

λοιμώδους αιτιολογίας.

Η νόσος Kawasaki προσβάλλει μεσαίου και μικρού μεγέθους αγγεία. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου περιλαμβάνουν πυρετό για πάνω από πέντε ημέρες, τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, πολύμορφο εξάνθημα, ερυθρότητα και οίδημα στις παλάμες και στα πέλματα, που συνοδεύεται από απολέπιση, αλλαγές στους βλεννογόνους (γλώσσα δίκην «φράουλας», χειλίτιδα) και αμφοτερόπλευρη μη πυώδης επιπεφυκίτιδα. Αν και γενικά η νόσος εμφανίζει καλοήγη πορεία και είναι αυτοπεριοριζόμενη, έχει παρατηρηθεί σχηματισμός ανευρυσμάτων των στεφανιαίων αρτηριών, σε 25% των περιπτώσεων, με τα ποσοστά θνησιμότητας να κυμαίνονται από 0,5 έως 2,8%. Αυτές οι επιπλοκές συνήθως εμφανίζονται μεταξύ 3ης και 4ης εβδομάδας της νόσου, κατά τη διάρκεια του σταδίου της ανάρρωσης. Αγγειίτιδα των στεφανιαίων αρτηριών έχει παρατηρηθεί σχεδόν σε όλες τις αυτοψίες των θανατηφόρων περιπτώσεων (267,268).

Ιστολογικά παρατηρείται πολλαπλασιασμός του έσω χιτώνα και διήθηση του αγγειακού τοιχώματος από μονοπύρρηνα κύτταρα. Κατά μήκος των αρτηριών μπορεί να κάνουν την εμφάνισή τους θρόμβοι και ανευρύσματα. Άλλες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν μυοκαρδίτιδα, μυοκαρδιακή ισχαιμία περικαρδίτιδα, καρδιομεγαλία και εφράγματα. Η πρόγνωση της νόσου είναι άριστη και μόνο το 2,8% των ασθενών εμφανίζει επιπλοκές με θανατηφόρα κατάληξη.

Υψηλές δόσεις γ-σφαιρίνης iv (IVIg) σε συνδυασμό με ασπιρίνη, όταν χορηγούνται πρώιμα κατά την πορεία της νόσου, έχουν φανεί αποτελεσματικές στην μείωση της επίπτωσης των ανωμαλιών των στεφανιαίων αρτηριών. Σε ασθενείς με νόσο Kawasaki, που εμφανίζουν γιγαντιαία ανευρύσματα των στεφανιαίων αρτηριών ή άλλες επιπλοκές τους, η χειρουργική αποκατάσταση μπορεί να είναι απαραίτητη (269).

Σε επίπεδο μοριακό, στη νόσο Kawasaki παρατηρούνται υψηλές τιμές IL-6, IL-17A και CXCL10 καθώς και πρωτεϊνών που έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση αρτηριακών βλαβών όπως η DCBLD2, η MMP-1, και η MMP-10. Επίσης, αναφορικά με τα ρυθμιστικά T (T reg κύτταρα CD4⁺ CD25⁺) γίνεται δεκτό ότι συμβάλλουν στην ανοσολογική ανοχή μέσω της καταστολής της ενεργοποίησης των κυττάρων που σχετίζονται με τους ανοσολογικούς μηχανισμούς της νόσου. Καθοριστικό ρόλο έχουν και τα NETS των ουδετερόφιλων καθώς επηρεάζουν τη δυναμική της νόσου σε παιδιά με καρδιακή διεύρυνση των στεφανιαίων αγγείων. Τέλος, μερικοί επιστήμονες θεωρούν την ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων κατά αντιγόνων του ενδοθηλίου ότι είναι μια μορφή αγγειίτιδας IgA. Πειράματα σε ποντίκια ανέδειξε ότι η εντερική διαπερατότητα και τα αυξημένα επίπεδα εκκριτικού IgA στην κυκλοφορία προκαλούν αύξηση των επιπέδων της κυκλοφορούσας εκκριτικής IgA και εναπόθεσης IgA στα αγγεία (270,271).

Εργαστηριακά, διαπιστώνεται αύξηση του προνατριουρητικού πεπτιδίου NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), χρήσιμος διαγνωστικός δείκτης από

άλλες εμπύρετες λοιμώδεις ασθένειες της παιδικής ηλικίας και το όριο ορίζεται στη τιμή των 225,5 pg/dL. Η εκτίμηση του εργαστηριακού δείκτη NT-pro-BNP (δείκτης μυοκαρδιακής βλάβης) έχει πρόσφατα αξιολογηθεί και περιλαμβάνεται στα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου Kawasaki.

Αντίθετα, από τη μελέτη των μικρών ασθενών με MIS-C παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών, όπως η IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, και η INF-γ, μειωμένος αριθμός T και B λεμφοκυττάρων και αυξημένη έκφραση HLA-DR στα γδΤ-κύτταρα και στα CD4+CCR7+T-λεμφοκύτταρα. Παράλληλα, παρατηρείται αυξημένη έκφραση CD64 σε ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα. Ένα άλλο φαινόμενο είναι η εμφάνιση αυτοαντισωμάτων κατά των πρωτεϊνών του γαστρεντερικού και καρδιαγγειακού συστήματος και κατά αντιγόνων του ενδοθηλίου (271).

Συμπερασματικά, δεδομένου της σοβαρότητας του πολυσυστημικού φλεγμονώδους συνδρόμου στα παιδιά (MIS-C) που σχετίζεται με τον COVID-19 και της αβέβαιης εξέλιξης της πανδημίας, γίνεται επιτακτική ανάγκη η κατανόηση των μοριακών μηχανισμών του MIS-C και η συγκριτική μελέτη με τη νόσο Kawasaki, έτσι ώστε να μπορέσουν να επινοηθούν οι βέλτιστες στρατηγικές διάγνωσης και θεραπείας.

Κεφάλαιο 8. «Ανασκόπηση Περιστατικών»

Περιστατικά

Περιστατικό Α`

Αγόρι ηλικίας 5 ετών προσέρχεται στα εξωτερικά ιατρεία της κλινικής ενός επαρχιακού νοσοκομείου με σηπτικό πυρετό από τετραήμερου και επώδυνη διόγκωση αμφοτέρω των τραχηλικών λεμφαδένων. Παρουσιάζει κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα κορμού και άνω και κάτω άκρων. Υπό αντιβιοτική αγωγή με κλαριθρομυκίνη, λόγω πιθανής λοίμωξης ανωτέρου αναπνευστικού. Από το οικογενειακό ιστορικό δηλώνεται η νόσηση των γονιών με Covid-19 από διμήνου. Κατά την κλινική εξέταση το αγόρι παρουσιάζεται αιμοδυναμικά σταθερό με αναφερόμενο άλγος στην τραχηλική χώρα. Επισκοπικά, ένα γενικευμένο εξάνθημα κορμού και άκρων με κνησμό, χωρίς άλλα συμπτώματα. Ο μοριακός και αντιγονικός έλεγχος για Covid-19 και γρίπη προκύπτει αρνητικός. Από τα εργαστηριακά ευρήματα προκύπτει ήπια λευκοπενία και θρομβοπενία με αυξημένους δείκτες λοίμωξης και θετικότητα στα αντισώματα για Covid-19. Ο απεικονιστικός και ηλεκτροκαρδιολογικός έλεγχος είναι φυσιολογικός. Η υπερηχογραφική εξέταση στην τραχηλική περιοχή επιβεβαιώνει τη διόγκωση των λεμφαδένων. Ο ασθενής εισήχθη στην κλινική και τέθηκε σε ενδοφλέβια ενυδάτωση και αντιβιοτική αγωγή με κεφπροζίλη και κλινδαμυκίνη. Διακομίζεται, όμως, σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο παιδών Αθηνών με την υποψία ατελούς πολυσυστημικού φλεγμονώδους συνδρόμου για ολοκλήρωση του ελέγχου, της θεραπείας και αντιμετώπιση

με γ-σφαιρίνη.

Σχόλιο: Οι ασθενείς με ατελές πολυσυστημικό φλεγμονώδες σύνδρομο (ατελές MIS-C) παρουσιάζουν άτυπα συμπτώματα όμοια με εκείνα του συνδρόμου Kawasaki και άλλων ιογενών συνδρομών. Απαιτείται πλήρης κλινικοεργαστηριακός έλεγχος ώστε να επιτευχθεί η διαφορική διάγνωση και να τεθεί η κατάλληλη θεραπεία (272) .

Περιστατικό Β`

Ένα υγιές κορίτσι ηλικίας ένδεκα ετών παρουσιάζει, αιφνιδίως, ψυχικές διαταραχές με αλλαγές στην συμπεριφορά της μετά από έξι ημέρες πυρετού, τρεις ημέρες διαρροϊκών κενώσεων και γενικευμένου εξανθήματος στον κορμό. Από το ατομικό ιστορικό αναφέρεται πλήρως εμβολιασμένη για την ηλικία της, ενώ δεν υπάρχει ιστορικό επαφής με άρρωστο.

Κατά την εισαγωγή της στο νοσοκομείο παρουσιάζει αιμοδυναμική αστάθεια. Κλινικά διαπιστώνεται επιπεφυκίτιδα, διάχυτο εξάνθημα στον κορμό και άνω- κάτω άκρων, καθώς και μειωμένους ήχους αναπνοής στις βάσεις των πνευμόνων. Αρνητική είναι για SARS CoV-2 σε ρινοφαρυγγικό επίχρισμα με RT-PCR, αλλά θετική για IgM και IgG αντι-SARS CoV-2.

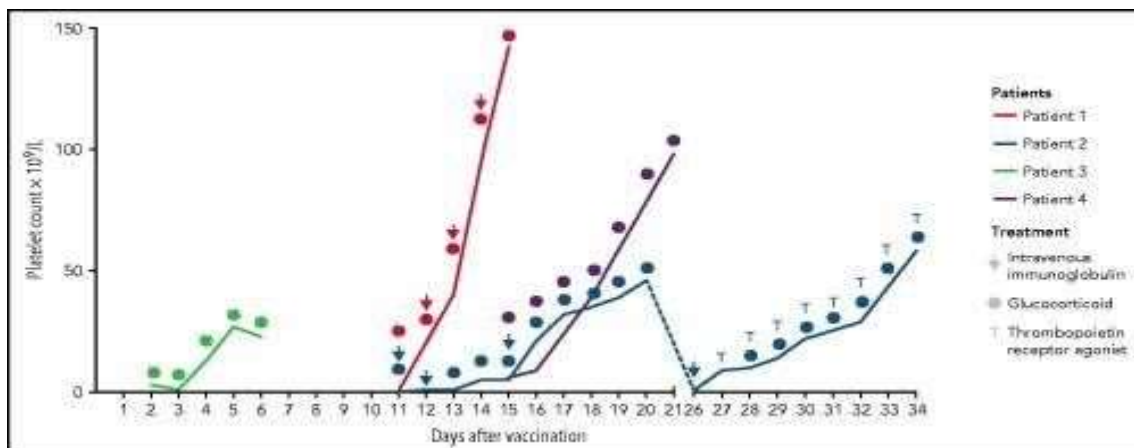
Αξιολογήθηκαν με υπερηχογράφημα, που αποκάλυψε μείωση στις συστολικές λειτουργίες και ανεπάρκεια μιτροειδούς και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, η οποία αποκάλυψε υπερένταση σε εικόνες βαρύτητας T2 στο σπληνικό κάλυμμα του σκληρού σώματος με περιορισμένη διάχυση. Με βάση αυτά τα ευρήματα, το παιδί διαγνώστηκε με MIS-C και εισήχθη στη μονάδα εντατικής θεραπείας για θεραπεία.

Στον ασθενή χορηγήθηκε υποστηρικτική θεραπεία με μιλρινόνη (σε δόση 0,5 μg/kg/min) και νοραδρεναλίνη (σε δόση 0,05 μg/kg/λεπτό) λόγω διαστολικής υπότασης. Ο ασθενής υποβλήθηκε επίσης σε θεραπεία με IVIG (σε δόση 2 g/kg), αλλά ο πυρετός παραμένει. Ακολουθεί, η θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη (20 mg/kg/ημέρα, 2 ημέρες), λόγω του παρατετινόμενου εμπυρέτου και της δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου παρά τον αυξημένο ρυθμό έγχυσης της θεραπείας με μιλρινόνη (0,75 μg/kg/λεπτό) την τρίτη ημέρα νοσηλείας. Η διέγερση και οι ψυχικές διαταραχές σταδιακά υποχωρούν και εξέρχεται από τη μονάδα με βελτίωση των συμπτωμάτων.

Σχόλιο: Περιγράφεται η κλινική πορεία παιδιών με RESLES, μια σπάνια εγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με λοίμωξη από SARS CoV-2 στο φάσμα του MIS-C. Η πλήρης αποκατάσταση της σπληνικής αλλοίωσης και η ταχεία ανάρρωση είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε και μελετήθηκε σε ασθενείς με MERS. Οπότε, διαπιστώνεται και κλινικά η φυλογενετική εξέλιξη του SARS-CoV-2 με την αντίστοιχη λοίμωξη του MERS

Περιστατικό Γ`

Παρουσιάζονται τέσσερις ενήλικοι ασθενείς με συμπτωματική θρομβοπενία που σχετίζονται με προηγηθείσα χορήγηση m-RNA εμβολίου SARS-CoV-2. Αξίζει να σημειωθεί η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζουν ατομικό ιατρικό ιστορικό γνωστό με την ιδιοπαθή πορφύρα (ITP) ή δευτεροπαθή θρομβοπενία, όπως με αυτοάνοση θυροειδίτιδα ή συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Ωστόσο, ο αριθμός των αιμοπεταλίων σε όλους τους ασθενείς ήταν σταθερός πριν από τη χορήγηση του εμβολίου. Από τον κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο κανένας ασθενής δεν παρουσιάζει σημεία θρομβωτικών επεισοδίων και αντισώματα στο σύμπλεγμα αντι-PF4. Όμως, ένας ασθενής με ιστορικό μέτριας θρομβοπενίας (PLT: 65.000/μL) εμφάνισε συμπτώματα μόλις μία ημέρα μετά τη λήψη του εμβολιασμού και η κατάσταση του μπορεί να προκάλεσε ταχύτερη μείωση των θρομβοκυττάρων.



Εικόνα 26. Αιμοπετάλια και ανοσοτροποποιητική αγωγή. Πηγή: *Blood* 2021 16 Σεπτεμβρίου; 138(11): 996–999 (274)

Σχόλιο: Οι παρατηρήσεις εστιάζονται στη δευτερογενή ITP ως υποκείμενη αιτία σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα αιμορραγίας ή χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων μετά τον εμβολιασμό με m-RNA SARS-CoV-2. Για τα παιδιά δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία σοβαρών αιματολογικών ευρημάτων (274).

Κεφάλαιο 9. Επίκριση

Συμπεράσματα και μελλοντικές προεκτάσεις

Τον Δεκέμβριο του 2019, οι υγειονομικές υπηρεσίες της επαρχίας Wuhan της Κίνας

ανακοίνωσαν την εμφάνιση περιστατικών σοβαρής πνευμονίας. Η διασπορά αυτή είχε σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ολόκληρης της ιατρικής κοινότητας σε παγκόσμιο επίπεδο. Ο νέος ιός ονομάστηκε SARS-CoV-2, ενώ η σοβαρή νόσος προκαλεί πολυσηθηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο (MIS-C).

Η μετάδοση του ιού γίνεται δια μέσου της αναπνευστικής οδού αλλά και μέσω επιμόλυνσης αντικειμένων όπως ακριβώς συμβαίνει και με την ενδημική γρίπη. Οι προσπάθειες μείωσης διασποράς του ιού είχαν σαν αποτέλεσμα την αποφυγή του συγχρωτισμού, τη χρήση μάσκας, την άριστη υγιεινή των χεριών, καθώς και μέτρα περιοριστικού χαρακτήρα, όπως το lockdown.

Όλες αυτές οι παρεμβάσεις συνέβαλαν στην ελάττωση της διασποράς του ιού και παράλληλα στη μείωση της μετάδοσης των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. Παρατηρήθηκε μείωση, λοιπόν, περιστατικών ωτίτιδας, γαστρεντερίτιδας, βρογχολίτιδας και μικροβιαιμίας στα παιδιά.

Βέβαια, αυτή η παρατήρηση είναι πολύ σημαντική, αφού όπως είναι γνωστό η μείωση της έκθεσης των παιδιών σε λοιμογόνους παράγοντες που δεν έχουν ακόμη ολοκληρώσει το βασικό πρόγραμμα εμβολιασμού έως την ηλικία των 3 ετών θα μπορούσε να δημιουργήσει ένα ανοσολογικό έλλειμμα με αρνητικές επιπτώσεις μετά τη λήξη της πανδημίας και την πλήρη άρση των περιοριστικών μέτρων. Ο κίνδυνος είναι μεγάλος, κυρίως, για τα βρέφη, αφού επισπεύδεται η δημιουργία ενός παιδιατρικού πληθυσμού με μειωμένη διέγερση της εγγενούς ανοσίας και η έλλειψη ειδικής ανοσιακής απάντησης σε κοινές λοιμώξεις. Ταυτόχρονα, τυχόν παραλείψεις εμβολίων ή καθυστέρηση εκτέλεσης του βασικού προγράμματος εμβολιασμού θα συμβάλλουν περισσότερο στην ανάπτυξη του ανοσολογικού κενού. Άλλωστε, η θεωρία του «trained innate immunity» υποστηρίζει ότι η συχνή διέγερση προκαλεί ένα επαναπρογραμματισμό της ανοσίας με αποτέλεσμα την πιο άμεση αντίδραση σε επόμενα ερεθίσματα (275).

Έτσι, στην εποχή της πανδημίας είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι η απουσία έκθεσης σε λοιμογόνους παράγοντες των βρεφών και των μικρών παιδιών ενδέχεται να έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη αλλεργιών ή και αυτοάνοσων νοσημάτων, αλλά και σπάνιων παρενεργειών από τον SARS-CoV-2, αφού η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος αποτελεί την αφετηρία σοβαρών κλινικών εκδηλώσεων.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. China Traces Coronavirus to First Confirmed Case, Nearly Identifying “Patient Zero.” newsweek.com. [Internet] Available from <https://newsweek.com>.
2. BBC. Coronavirus: A hunt for the missing host species, bbc.com.
3. Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel, coronavirus, China; First cases imported in the EU/EEA; second update 26 January 2020.
4. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. <https://eody.gov.gr>.
5. Deslandes et al. SARS-COV-2 was already spreading in France in late December 2019. <http://sciencedirect.com>. 2020.
6. Wuhan Municipal Health and Health Commission’s briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city 2019 [updated 31 December 2019, 14 January 2020]. Available from: http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/show_Detail/2019123108989.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk Assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, Wuhan, China, first update 2020 [updated 22 January 2020]/ Stockholm: ECDC; 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak>.
8. Peng Zhou et al. Wuhan City Health Committee (WCHC). Nature, Volume 59 2020 p. 270–3.
9. GenBank Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome 2020 [16 January 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN908947>.
10. Siba Prasad Mishra SM. Epidemiology of Zoonoses Geared by Domestication with Reference to COVID-19 during Anthropocene. :55–75.
11. Καθηγητής Κ.ος Δημόπουλος. Πώς εκδηλώνεται και πώς μεταδίδεται ο ιός; EPT-1.
12. Where did COVID come from? WHO Investigation begins but faces challenges. nature.com. 2020 Nov 11;
13. Holmes E. Initial genome release of novel coronavirus 2020. [14 January 2020]. [Internet] Available from <http://virological.org/t/initial-genome-release-of-novel-coronavirus/319>.
14. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report-2, [Internet] Available from <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1-2>.
15. Naming the Coronavirus disease (covid-19) and the virus that causes it. Internet] Available from [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).

16. Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, china. *Lancet*. 2020;395:497–506.
17. Mubarak Ismail et al. Possible Mechanical Transmission of SARS-CoV-2 Causing COVID-19 by Insects: Infection, Prevention, Implications, and Control,. *Journal of Medical Microbiology*. 2020 Jun;
18. Κορωναϊός (COVID-19). Η τελευταία κατάσταση σε αριθμούς. ΕΟΔΥ.
19. COVID-19. Learn about it. C.D.C. Center for disease control and prevention.
20. ΕΚΠΑ. Νέοι ιοί και φλεγμονή. In: Π.Ε. ΠΕΤΡΑΚΗΣ, editor. ΑΘΗΝΑ; 2020.
21. 54η Παιδιατρική Θεραπευτική ενημέρωση. Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών. 2012 Feb;27–33.
22. Alsohime F, Temsah MH, Al-Nemri AM, Somily AM, Al-Subaie S. COVID-19 infection prevalence in pediatric population: Etiology, clinical presentation, and outcome. *J Infect Public Health*. 2020 Dec;13(12):1791–6.
23. cdc.gov/Data Tracker. MIS-C in Children, [Internet] Available from <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>.
24. Eleftherioul et al. Στατιστικά δεδομένα για τη νόσο MIS-C στο 3ο κύμα Πανδημίας COVID-19. Αγγλαΐα Κυριακού Αθήνα; 2023.
25. Jiang L, Tang K, Irfan O, Li X, Zhang E, Bhutta Z. Epidemiology, Clinical Features, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Adolescents-a Live Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pediatr Rep*. 2022;10(2):19–30.
26. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334–46.
27. Ardies CM. Diet, exercise and chronic disease: The biological basis of prevention. CRC Press. Florida; 2014.
28. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012 Apr;2(2):1143–211.
29. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 2022 Jan 6;386(1):35–46.
30. Στατιστικά στοιχεία και οδηγίες εμβολιασμού της Ελληνικής Κυβέρνησης. 2023, [Internet] Available from https://www.data.gov.gr/datasets/mdg_emvolio.
31. Yousaf AR, Cortese MM, Taylor AW, Broder KR, Oster ME, Wong JM, et al. Reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children aged 12-20 years in the USA who received a COVID-19 vaccine, December, 2020, through August, 2021: a surveillance investigation. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 May;6(5):303–12.

32. Nital Levy et al. Severity and incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children during 3 SARS-CoV-2. *JAMA*. 2022 Jun 28;327(24).
33. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCov) technical guidance.
34. Kurup S, Burgess R, Tine F, Chahroudi A, Lee DL. SARS-CoV-2 Infection and Racial Disparities in Children: Protective Mechanisms and Severe Complications Related to MIS-C. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2022 Aug;9(4):1536–42.
35. WHO-convened global study of origins of SARS-COV-2. World Health Organization Chinapart.2021.; 2021.
36. Liu et al. Human Coronavirus-229E, OC43, and -HKU1. *EncyclViro*. 2021;428–40.
37. Cherry et al. The Chronology of the 2002-2003 SARS mini pandemic. *PaediatrRespirRev*. 2004;5:262–9.
38. Covid-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet child AdolescHealth*. 2020 Apr;653–61.
39. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. 2020 Jul;24:91–8.
40. World health organization novel coronavirus (2019-nCov). Geneva:WHO; 2020 Jan.
41. Lam TTY, Jia N, Zhang YW, Shum MHH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020 Jul;583(7815):282–5.
42. Li W, Wong SK, Li F, Kuhn JH, Huang IC, Choe H, et al. Animal origins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus: insight from ACE2-S-protein interactions. *J Virol*. 2006 May;80(9):4211–9.
43. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021 Apr;54(2):159–63.
44. J Alsaadi EA, Jones IM. Membrane binding proteins of coronaviruses. *Future Virol*. 2019 Apr;14(4):275–86.
45. de Haan CA, Kuo L, Masters PS, Vennema H, Rottier PJ. Coronavirus particle assembly: primary structure requirements of the membrane protein. *J Virol*. 1998 Aug;72(8):6838–50.
46. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):562–9.
47. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients*. 2020 May 19;12(5).
48. Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής εταιρίας Ανοσολογίας. *Ανοσία*. 2020. 11–19 p.
49. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020 Feb

- 24;12(1):8.
50. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020 May 8;126(10):1456–74.
 51. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):382–5.
 52. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
 53. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020 May;581(7807):221–4.
 54. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020 Mar 17;94(7).
 55. Lippi G, Lavie CJ, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Do genetic polymorphisms in angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) gene play a role in coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Clin Chem Lab Med*. 2020 Aug 27;58(9):1415–22.
 56. Lelieveld J, Helleis F, Borrmann S, Cheng Y, Drewnick F, Haug G, et al. Model Calculations of Aerosol Transmission and Infection Risk of COVID-19 in Indoor Environments. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 3;17(21).
 57. Asadi S, Bouvier N, Wexler AS, Ristenpart WD. The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles? *Aerosol Sci Technol*. 2020;0(0):1–4.
 58. Cao Y, Shao L, Jones T, Oliveira MLS, Ge S, Feng X, et al. Multiple relationships between aerosol and COVID-19: A framework for global studies. *Gondwana Res*. 2021 May;93:243–51.
 59. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;5(5):434–5.
 60. Lavania M, Joshi MS, Ranshing SS, Potdar VA, Shinde M, Chavan N, et al. Prolonged Shedding of SARS-CoV-2 in Feces of COVID-19 Positive Patients: Trends in Genomic Variation in First and Second Wave. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:835168.
 61. Guo M, Tao W, Flavell RA, Zhu S. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr;18(4):269–83.
 62. 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 Jan;224(1):35-53.e3.
63. Kunjumon B, Wachtel E V, Lumba R, Quan M, Remon J, Louie M, et al. Breast Milk and Breastfeeding of Infants Born to SARS-CoV-2 Positive Mothers: A Prospective Observational Cohort Study. *Am J Perinatol.* 2021 Sep;38(11):1209–16.
 64. Hu Q, He L, Zhang Y. Community Transmission via Indirect Media-To-Person Route: A Missing Link in the Rapid Spread of COVID-19. *Front Public Health.* 2021;9:687937.
 65. Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Νεογνολογικής Εταιρείας, 2022.
 66. Han J, Zhang X, He S, Jia P. Can the coronavirus disease be transmitted from food? A review of evidence, risks, policies and knowledge gaps. *Environ Chem Lett.* 2021;19(1):5–16.
 67. Fisher D et al. Seeding of outbreaks of covid-19 by contaminated fresh and frozen food. *BioRxiv.* 2021;(727):2008–20.
 68. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):155–70.
 69. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Dec 4;5(1):283.
 70. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020 Apr;14(2):185–92.
 71. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2022.
 72. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell.* 2020 Aug 20;182(4):812-827.e19.
 73. National institute of allergy and infection disease. [Internet] Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid-19&term=&cntry=&state=&city>.
 74. Abul K.Abbas AHLSP. Cellular and molecular immunology. Elsevier. Health sciences, editor. 2014;
 75. Gorbalenya AE. SARS-CoV-2 related coronavirus-The species and its viruses, a statement of the Coronavirus. 2020 Feb 11;
 76. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill.* 2020 Jun;25(22).
 77. 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 Jul 28;71(15):762–8.

78. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):607–13.
79. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. *Physiology (Bethesda).* 2020 Sep 1;35(5):288–301.
80. Onat A, Can G. Enhanced proinflammatory state and autoimmune activation: a breakthrough to understanding chronic diseases. *Curr Pharm Des.* 2014;20(4):575–84.
81. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022 May;22(5):53–60.
82. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Jul;19(7):409–24.
83. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature.* 2021 Aug;596(7871):276–80.
84. Variant: 21k (omicron). 2022, [Internet] Available from <https://covariants.org/variants/21K.Omicron> (accessed on Jun 3, 2022).
85. 40th Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases in Athens. In Athens: e book; 2022.
86. "Kraken" BBB1.5 detected in Greece; 149 covid-deaths,. EODY.
87. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2021 Feb 16;106(5):440–8.
88. Zhang L et al. SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity. *Nat Commun .* 2020;11.
89. Din AU, Mazhar M, Waseem M, Ahmad W, Bibi A, Hassan A, et al. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jan;133:110947.
90. Β.Σπούλου. Covid-19: Από την οξεία λοίμωξη στις μακροχρόνιες εκδηλώσεις. Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών. 2022;50–2.
91. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2021 May;56(5):837–48.
92. CDC. Definition of Misc. [Internet] Available from <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>.
93. Mary Beth F et al. A new definition for MIS-C. *Pediatrics.* 2023;151(3).
94. Spoulou V, Noni M, Koukou D, Kossyvakis A, Michos A. Clinical characteristics of COVID-19 in neonates and young infants. *Eur J Pediatr.* 2021 Sep;180(9):3041–5.

95. Polin and Yoder. Workbook in practical neonatology. 5η Edition. ELSEVIER, editor.
96. De Rose DU, Pugnaloni F, Cali M, Ronci S, Caoci S, Maddaloni C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2 Infection (MIS-N) and in Neonates and Infants Younger Than 6 Months with Acquired COVID-19 (MIS-C): A Systematic Review. *Viruses*. 2022 Apr 2;14(4).
97. Τσολιά Μ. Πανεπιστημιακές σημειώσεις του μεταπτυχιακού προγράμματος παιδιατρικής λοιμωξιολογίας του ΕΚΠΑ.
98. For parents: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19.
99. Πρακτικά συνεδρίου Γ΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών ' Ημέρες παιδιατρικής Ενημέρωσης'. In: 17ο Ετήσιο μετεκπαιδευτικό σεμινάριο Παιδιατρικής . 2021.
100. Ι.Μπααραμπούτης PhD ΓΧΡ. Η νόσος από Κορωναϊό SARS-CoV-2. Ιατρικές εκδόσεις Ζεβελακάκης, editor.
101. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1074–87.
102. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 2021 Jan 5;143(1):78–88.
103. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021 Jul;180(7):2019–34.
104. Esposito S, Principi N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Paediatr Drugs*. 2021 Mar;23(2):119–29.
105. Dofort EM KECEREMARJ et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in new York States. *NEngJMed*. 2020;383:347–58.
106. Kari JA, Shalaby MA, Albanna AS, Alahmadi TS, Alherbish A, Alhasan KA. Acute kidney injury in children with COVID-19: a retrospective study. *BMC Nephrol*. 2021 May 31;22(1):202.
107. Lu PL, Hodes JF, Zheng X, Hu XY. Reversible Splenic Lesion Syndrome with Some Novel Causes and Clinical Manifestations. *Intern Med*. 2020 Oct 15;59(20):2471–80.
108. Lin JE, Asfour A, Sewell TB, Hooe B, Pryce P, Earley C, et al. Neurological issues in children with COVID-19. *Neurosci Lett*. 2021 Jan 19;743:135567.
109. Mary Beth F Son MKFM. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome. *Pediatrics*. 2022 Jan 29;
110. Molloy EJ, Nakra N, Gale C, Dimitriadis VR, Lakshminrusimha S. Multisystem

- inflammatory syndrome in children (MIS-C) and neonates (MIS-N) associated with COVID-19: optimizing definition and management. *Pediatr Res.* 2022 Sep 1;1–10.
111. More K, Aiyer S, Goti A, Parikh M, Sheikh S, Patel G, et al. Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N) associated with SARS-CoV2 infection: a case series. *Eur J Pediatr.* 2022 May;181(5):1883–98.
112. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021 Jan;41(1):19–32.
113. Zacharian P. COVID-19 in children. *Infect.dis.clin North Am.* 2022;36:1–14.
114. Kenyon CC, Hill DA, Henrickson SE, Bryant-Stephens TC, Zorc JJ. Initial effects of the COVID-19 pandemic on pediatric asthma emergency department utilization. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Sep;8(8):2774-2776.e1.
115. McClenaghan E, Cosgriff R, Brownlee K, Ahern S, Burgel PR, Byrnes CA, et al. The global impact of SARS-CoV-2 in 181 people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020 Nov;19(6):868–71.
116. Nelson. *Essentials of Pediatrics*. 5th Edition. Elsevier Saunders, editor.
117. Ευάγγελος Σπανός PhD. Κλινική χημεία, επιλογή εργαστηριακών αναλύσεων και ερμηνεία αποτελεσμάτων. *BioMed*.
118. Magnette A, CMCB et al. Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories. *Thromb J.* 2016;14:49.
119. A practical guide and laboratory resource for haemostasis. *Practical-Haemostasis.com*.
120. Pryzdial ELG, LFLB. Blood coagulation dissected. *Transfus Apher Sci.* 2018 Aug;57(4):449–57.
121. Κ. Καραγκιοζόπουλος. Εργαστηριακή και κλινική Αιματολογία. Εκδόσεις Ροτόντα.
122. A.V. Hoffbrand. Βασική Αιματολογία. 5η Έκδοση. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου A.E., editor.
123. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan A V, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021 Feb;5(2):133–41.
124. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis.* 2020 Nov;20(11):e276–88.
125. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.*

- 2020 Jul 23;383(4):334–46.
126. Yonker LM, Badaki-Makun O, Arya P, Boribong BP, Moraru G, Fenner B, et al. Monocyte anisocytosis increases during multisystem inflammatory syndrome in children with cardiovascular complications. *BMC Infect Dis*. 2022 Jun 20;22(1):563.
127. Muhammad Waseem et al. Multisystem inflammatory syndrome in children. *J Emerg Med*. 2022;62(1):32.
128. Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας παιδιατρικών λοιμώξεων σε συνεργασία με τον ΕΟΔΥ. 2021.
129. Godfred-Cato S, Abrams JY, Balachandran N, Jaggi P, Jones K, Rostad CA, et al. Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From COVID-19, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Apr 1;41(4):315–23.
130. Athanasakis I. Fighting back SARS-CoV-2 attack strategies. *International journal of Recent scientific Research* . 2020;11(4):38005–9.
131. Αικατερίνη Χαρβάλου. Διαγνωστική Μοριακή Μικροβιολογία . Εκδόσεις Πασχαλίδης.
132. Wolfel R CV et al. Virological assessment of hospitalized patients with covid-2019. *Nature* [Internet]. 2020.
133. G. Lippi. Impact on laboratory medicine of transitioning from COVID-19 pandemic to “triple-demic.” In: *Medicina di laboratorio*, editor. SiBioc. 2023.
134. Λιαρόπουλος. Οικονομία της Υγείας, Διοίκηση μονάδων Υγείας, .
135. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386–9.
136. Anichini G, Gandolfo C, Terrosi C, Fabrizi S, Miceli GB, Gori Savellini G, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 in infected patients with different clinical outcome. *J Med Virol*. 2021 Apr;93(4):2548–52.
137. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020 Nov 12;183(4):982-995.e14.
138. Evaluation of recombinant nucleocapsid and spike protein serological diagnosis of novel coronavirus disease 2019 (covid-19). *medrxiv* [internet]. 2020.
139. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Dec;17(12):731–48.
140. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020 Jan;25(3).

141. Korbie DJ, Mattick JS. Touchdown PCR for increased specificity and sensitivity in PCR amplification. *Nat Protoc.* 2008;3(9):1452–6.
142. Rutschke N, Zimmermann J, Möller R, Klöck G, Winterhalter M, Leune A. Hot start reverse transcriptase: an approach for improved real-time RT-PCR performance. *J Anal Sci Technol.* 2015;6(1):20.
143. Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, Lapp SA, Teherani M, Macoy L, et al. Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Pediatrics.* 2020 Dec;146(6).
144. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell.* 2020 Nov 12;183(4):968-981.e7.
145. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11.
146. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753–66.
147. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci.* 2014 Jun 25;15(7):11324–49.
148. Saghazadeh A, Rezaei N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus - a perspective. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020 May;16(5):465–70.
149. Snezhnina Lazova DGYSTV. Immunological features of the multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 in children. *Am J Clin Exp Immunol.* 2022;11(4):64–71.
150. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):607–13.
151. Alberto Mantovani. *Fisiopatologia dell'endotelio vascolare.* Piccin. university of Milan, editor.
152. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020 May;27(5):1451–4.
153. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020 Jun;215:108448.
154. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020 Mar;38(1):1–9.
155. Brodsky NN, Ramaswamy A, Lucas CL. The Mystery of MIS-C Post-SARS-CoV-2 Infection. *Trends Microbiol.* 2020 Dec;28(12):956–8.
156. Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, Biggs CM, Toubiana J, Lucas CL, et al. SARS-

- CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med*. 2021 Jun 7;218(6).
157. Chou J, Platt CD, Habiballah S, Nguyen AA, Elkins M, Weeks S, et al. Mechanisms underlying genetic susceptibility to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Sep;148(3):732-738.e1.
158. Santos-Rebouças CB, Piergiorgio RM, Dos Santos Ferreira C, Seixas Zeitel R de, Gerber AL, Rodrigues MCF, et al. Host genetic susceptibility underlying SARS-CoV-2-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Brazilian Children. *Mol Med*. 2022 Dec 12;28(1):153.
159. Hoste L, Roels L, Naesens L, Bosteels V, Vanhee S, Dupont S, et al. TIM3⁺ TRBV11-2 T cells and IFN γ signature in patrolling monocytes and CD16⁺ NK cells delineate MIS-C. *J Exp Med*. 2022 Feb 7;219(2).
160. Sacco K, Castagnoli R, Vakkilainen S, Liu C, Delmonte OM, Oguz C, et al. Immunopathological signatures in multisystem inflammatory syndrome in children and pediatric COVID-19. *Nat Med*. 2022 May;28(5):1050–62.
161. Cook JC, Wu H, Aleo MD, Adkins K. Principles of precision medicine and its application in toxicology. *J Toxicol Sci*. 2018;43(10):565–77.
162. Beck S TJ. The human major histocompatibility complex: lessons from the DNA sequence. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2000;1:117–37.
163. Abul K.Abbas AHLSPillai. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. 6th Edition. 2020;
164. Zou HY, Zhong YP, Deng ZH. Identification of the novel HLA-B*46:01:33 allele by next generation sequencing in a Chinese individual. *HLA*. 2023 Feb;101(2):166–7.
165. Savage PA, Klawon DEJ, Miller CH. Regulatory T Cell Development. *Annu Rev Immunol*. 2020 Apr 26;38:421–53.
166. Georgiev P, Charbonnier LM, Chatila TA. Regulatory T Cells: the Many Faces of Foxp3. *J Clin Immunol*. 2019 Oct;39(7):623–40.
167. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015 Oct;278(4):369–95.
168. Davalos V, García-Prieto CA, Ferrer G, Aguilera-Albesa S, Valencia-Ramos J, Rodríguez-Palmero A, et al. Epigenetic profiling linked to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A multicenter, retrospective study. *EClinicalMedicine*. 2022 Aug;50:101515.
169. Castro de Moura M, Davalos V, Planas-Serra L, Alvarez-Errico D, Arribas C, Ruiz M, et al. Epigenome-wide association study of COVID-19 severity with respiratory failure. *EBioMedicine*. 2021 Apr;66:103339.
170. Rubens JH, Akindede NP, Tschudy MM, Sick-Samuels AC. Acute covid-19 and

- multisystem inflammatory syndrome in children. *BMJ*. 2021 Mar 1;372:n385.
171. Punt J SSJPOJK. Ανοσολογία . 3η Ελληνική Έκδοση. Nicosia C, editor. Broken Hill Publishers; 2021.
172. de Alwis R, Chen S, Gan ES, Ooi EE. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine*. 2020 May;55:102768.
173. Frizinsky S, Haj-Yahia S, Machnes Maayan D, Lifshitz Y, Maoz-Segal R, Offengenden I, et al. The innate immune perspective of autoimmune and autoinflammatory conditions. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Nov 1;58(Suppl 6):vi1–8.
174. Vella L, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Diorio C, Kuri-Cervantes L, et al. Deep Immune Profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *medRxiv*. 2020 Oct 6;
175. Moreews M, Le Gouge K, Khaldi-Plassart S, Pescarmona R, Mathieu AL, Malcus C, et al. Polyclonal expansion of TCR Vbeta 21.3+ CD4+ and CD8+ T cells is a hallmark of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Sci Immunol*. 2021 May 25;6(59).
176. Kumar R, DiMenna LJ, Chaudhuri J, Evans T. Biological function of activation-induced cytidine deaminase (AID). *Biomed J*. 2014;37(5):269–83.
177. Jawetz M and A. *Medical Microbiology*. 26η Edition. Mc Graw Hill, editor.
178. Koch U, Radtke F. Mechanisms of T cell development and transformation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2011;27:539–62.
179. Bentzen AK, Such L, Jensen KK, Marquard AM, Jessen LE, Miller NJ, et al. T cell receptor fingerprinting enables in-depth characterization of the interactions governing recognition of peptide-MHC complexes. *Nat Biotechnol*. 2018 Nov 19;
180. Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, Comi M, Asashima H, Hoehn KB, et al. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunity*. 2021 May 11;54(5):1083-1095.e7.
181. Murphy K WCJ. *Immunobiology*. 9th Edition. 2017.
182. Heimall J. The adaptive cellular immune response: T cells and cytokine update sep. 2021;
183. Georgiev P, Charbonnier LM, Chatila TA. Regulatory T Cells: the Many Faces of Foxp3. *J Clin Immunol*. 2019 Oct;39(7):623–40.
184. Savage PA, Klawon DEJ, Miller CH. Regulatory T Cell Development. *Annu Rev Immunol*. 2020 Apr 26;38:421–53.
185. Malek TR, Yu A, Vincek V, Scibelli P, Kong L. CD4 regulatory T cells prevent lethal autoimmunity in IL-2Rbeta-deficient mice. Implications for the nonredundant function of IL-2. *Immunity*. 2002 Aug;17(2):167–78.

186. Dong C, Juedes AE, Temann UA, Shresta S, Allison JP, Ruddle NH, et al. ICOS co-stimulatory receptor is essential for T-cell activation and function. *Nature*. 2001 Jan 4;409(6816):97–101.
187. Noval Rivas M, Arditi M. Notch1 signaling impairs regulatory T cells during multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2023 Jan 3;133(1).
188. Μπούρα Π. και συνεργάτες. Ανοσολογία. Βασικές αρχές και κλινική προσέγγιση. 1η έκδοση. university studio press, editor.
189. Porritt RA, Binek A, Paschold L, Rivas MN, McArdle A, Yonker LM, et al. The autoimmune signature of hyperinflammatory multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2021 Oct 15;131(20).
190. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Aug;16(8):413–4.
191. Votto M, Castagnoli R, Marseglia GL, Licari A, Brambilla I. COVID-19 and autoimmune diseases: is there a connection? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023 Apr 1;23(2):185–92.
192. Πανεπιστημιακές σημειώσεις του εξ' αποστάσεως μαθήματος του ΕΚΠΑ. Microbiome in human health and diseases. ΑΘΗΝΑ;
193. Χριστίνα Τσίγαλου. Το μικροβίωμα στην ειδική ανοσολογική ομοίωση και στη νόσο. 2021;17(1):88–92.
194. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, Senussi Y, Lazarovits R, Boribong BP, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *J Clin Invest*. 2021 Jul 15;131(14).
195. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut*. 2019 Jun;68(6):1108–14.
196. Davenport ER, Sanders JG, Song SJ, Amato KR, Clark AG, Knight R. The human microbiome in evolution. *BMC Biol*. 2017 Dec 27;15(1):127.
197. Blum HE. The human microbiome. *Adv Med Sci*. 2017 Sep;62(2):414–20.
198. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021 Jul 15;385(3):239–50.
199. Ι.Ζαμπετάκης. Φαρμακευτική αγωγή-εμβόλιο. Αθήνα, ΕΚΠΑ;
200. Τσολιά-Μαριλίζα. Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά και ενήλικες.
201. Buchhorn R, Meyer C, Schulze-Forster K, Junker J, Heidecke H. Autoantibody Release in Children after Corona Virus mRNA Vaccination: A Risk Factor of Multisystem Inflammatory Syndrome? *Vaccines (Basel)*. 2021 Nov 18;9(11).
202. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Apr;17(4):261–79.

203. Majno G and Joris I. Cells, tissues, and disease: principles of general pathology. 2004.
204. Herwald H, Theopold U. Hemostasis in invertebrates and vertebrates: an evolutionary excursion. *J Innate Immun.* 2011;3(1):1–2.
205. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019 Feb 28;133(9):906–18.
206. Stakos D, Skendros P, Konstantinides S, Ritis K. Traps N' Clots: NET-Mediated Thrombosis and Related Diseases. *Thromb Haemost.* 2020 Mar;120(3):373–83.
207. Robbins. *Anatomia Patologica.* Εκδοτικός οίκος Παρισιάνου Α.Ε, editor.
208. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020 Jun;190:62.
209. Demyanets S, Stojkovic S, Huber K, Wojta J. The Paradigm Change of IL-33 in Vascular Biology. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 10;22(24).
210. Stojkovic S, Thulin Å, Hell L, Thaler B, Rauscher S, Baumgartner J, et al. IL-33 stimulates the release of procoagulant microvesicles from human monocytes and differentially increases tissue factor in human monocyte subsets. *Thromb Haemost.* 2017 Jun 28;117(7):1379–90.
211. Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013 Mar;13(3):159–75.
212. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol.* 2007 Sep;7(9):678–89.
213. Muller WA. Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes. *Circ Res.* 2009 Jul 31;105(3):223–30.
214. Ohsuzu F. The roles of cytokines, inflammation and immunity in vascular diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2004;11(6):313–21.
215. Williams MR, Azcutia V, Newton G, Alcaide P, Luscinskas FW. Emerging mechanisms of neutrophil recruitment across endothelium. *Trends Immunol.* 2011 Oct;32(10):461–9.
216. Kuijpers MJE, Heemskerk JWM, Jurk K. Molecular Mechanisms of Hemostasis, Thrombosis and Thrombo-Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2022 May 23;23(10).
217. Weavers H, Martin P. The cell biology of inflammation: From common traits to remarkable immunological adaptations. *J Cell Biol.* 2020 Jul 6;219(7).
218. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Aug 14;69(32):1074–80.
219. Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Noval Rivas M, Paschold L, Willscher E, et al. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by

- skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Oct 13;117(41):25254–62.
220. Vella LA, Rowley AH. Current Insights Into the Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Curr Pediatr Rep*. 2021;9(4):83–92.
221. Delves PJ MSBDR. Roitt's Essential immunology. Vol. 244. 2017. 287–288 p.
222. Rich RR. *Clinical immunology: principles and practice*. 5η Elsevier. 2018. 21–22 p.
223. Gotthardt D, Trifinopoulos J, Sexl V, Putz EM. JAK/STAT Cytokine Signaling at the Crossroad of NK Cell Development and Maturation. *Front Immunol*. 2019;10:2590.
224. Bharadwaj U, Kasembeli MM, Robinson P, Tweardy DJ. Targeting Janus Kinases and Signal Transducer and Activator of Transcription 3 to Treat Inflammation, Fibrosis, and Cancer: Rationale, Progress, and Caution. *Pharmacol Rev*. 2020 Apr;72(2):486–526.
225. Bayraktar R BMCG. The interaction between two world: MicroRNAs and Toll-like receptors. *Front Immunol*. 2019;10:1–11.
226. Bosisio D, Bazzoni F. Editorial: Regulation of Soluble Immune Mediators by Non-Coding RNAs. *Front Immunol*. 2020;11:607222.
227. Morrow KN, Coopersmith CM, Ford ML. IL-17, IL-27, and IL-33: A Novel Axis Linked to Immunological Dysfunction During Sepsis. *Front Immunol*. 2019;10:1982.
228. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Oct;138(4):984–1010.
229. Rodríguez-Rubio M, Menéndez-Suso JJ, Cámara-Hijón C, Río-García M, Laplaza-González M, Amores-Hernández I, et al. Cytokine Profile in Children with Severe Multisystem Inflammatory Syndrome Related to the Coronavirus Disease 2019. *J Pediatr Intensive Care*. 2022 Sep;11(3):259–64.
230. Lin JE, Asfour A, Sewell TB, Hooe B, Pryce P, Earley C, et al. Neurological issues in children with COVID-19. *Neurosci Lett*. 2021 Jan 19;743:135567.
231. Hardenberg JB et al. Critical illness and systemic inflammation are key risk factors of severe acute kidney injury in patients with covid-19. *Kidney Int Rep*. 2021 Apr;6(4):905–15.
232. Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, Jayarangaiah A, Kumar A. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620943293.
233. Davidson. Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Παθολογίας. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε, editor.
234. Stakos D, Skendros P, Konstantinides S, Ritis K. Traps N' Clots: NET-Mediated Thrombosis and Related Diseases. *Thromb Haemost*. 2020 Mar;120(3):373–83.
235. Diorio C, McNerney KO, Lambert M, Paessler M, Anderson EM, Henrickson SE, et al.

- Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations. *Blood Adv.* 2020 Dec 8;4(23):6051–63.
236. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med.* 2020 Oct;25(5):471–8.
237. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2020 Dec;69(12):1181–9.
238. Müller MM, Griesmacher A. Markers of endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med.* 2000 Feb;38(2):77–85.
239. Conway EM, Mackman N, Warren RQ, Wolberg AS, Mosnier LO, Campbell RA, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol.* 2022 Oct;22(10):639–49.
240. Salabei JK, Fishman TJ, Asnake ZT, Ali A, Iyer UG. COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation. *Heart Lung.* 2021;50(2):357–60.
241. Α. Μπαρμπέρης και συν. Τα αποτυπώματα της Covid-19 στους ιστούς. Μόνο στους πνεύμονες; ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE.
242. Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής. Χρήσιμες πληροφορίες για την αντιμετώπιση της νόσου Covid-19 κατά την κύηση, τον τοκετό και τη λοχεία.
243. De Rose DU, Pugnali F, Cali M, Ronci S, Caoci S, Maddaloni C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2 Infection (MIS-N) and in Neonates and Infants Younger Than 6 Months with Acquired COVID-19 (MIS-C): A Systematic Review. *Viruses.* 2022 Apr 2;14(4).
244. Baradaran A, Malek A, Moazzen N, Abbasi Shaye Z. COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020 Dec 19;19(6):570–88.
245. Baradaran A, Malek A, Moazzen N, Abbasi Shaye Z. COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020 Dec 19;19(6):570–88.
246. Α. Μίχος. COVID-19 στα παιδιά: Η εμπειρία στην κλινική μας. Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών.
247. Ouldali N TJADJEMFLM et al., Association of Intravenous Immunoglobulins plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins alone with course of fever in Misc. *JAMA Med Assoc.* 2021;
248. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Apr;74(4):e1–20.
249. Ανδρέας Κωνσταντόπουλος. Παιδιατρική . ΕΚΠΑ.

250. Καρπάθιος. Παιδιατρική. In: ΕΚΠΑ ΑΘΗΝΩΝ, editor. Επίτομη Παιδιατρική.
251. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Apr;73(4):e13–29.
252. 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 Jul 15;138(2):190–8.
253. Faganel Kotnik B, Zajc Avramovič M, Kitanovski L, Avčin T. Prophylactic Anticoagulation Therapy: Comment on the Article by Henderson et al. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jul;73(7):1341–2.
254. Henderson LA, Friedman KG, Son MBF, Kernan KF, Canna SW, Gorelik M, et al. Reply. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jul;73(7):1342–3.
255. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost.* 2020 Nov;18(11):3099–105.
256. Watanabe A, Yasuhara J, Karube T, Watanabe K, Shirasu T, Takagi H, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Children With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Crit Care Med.* 2022 Nov 17;
257. Ghosh D, Skinner M, Ferguson LR. The role of the Therapeutic Goods Administration and the Medicine and Medical Devices Safety Authority in evaluating complementary and alternative medicines in Australia and New Zealand. *Toxicology.* 2006 Apr 3;221(1):88–94.
258. Eckard AR, Borow KM, Mack EH, Burke E, Atz AM. Remestemcel-L Therapy for COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics.* 2021 May;147(5).
259. Najjar M, Raicevic G, Crompton E, Fayyad-Kazan H, Bron D, Toungouz M, et al. The Immunomodulatory Potential of Mesenchymal Stromal Cells: A Story of a Regulatory Network. *J Immunother.* 2016;39(2):45–59.
260. Shchedrunov V V, Sergeev VN. [Effect of a high-protein diet on the effectiveness of the treatment of patients with ischemic heart disease associated with diseases of the biliary tract]. *Klin Med (Mosk).* 1989 May;67(5):41–5.
261. Salem HK, Thiernemann C. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status. *Stem Cells.* 2010 Mar 31;28(3):585–96.
262. Mahmoud S, El-Kalliny M, Kotby A, El-Ganzoury M, Fouda E, Ibrahim H. Treatment of MIS-C in Children and Adolescents. *Curr Pediatr Rep.* 2022;10(1):1–10.

263. Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Front Immunol.* 2018;9:3160.
264. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020 Apr 2;12(4).
265. Childs CE, Calder PC, Miles EA. Diet and Immune Function. *Nutrients.* 2019 Aug 16;11(8).
266. Άρτεμις Κ.Τσιτσικά. Συναισθηματικές και κοινωνικές επιπτώσεις στις ημέρες του Covid-19.
267. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol.* 2021 Dec;17(12):731–48.
268. Νόσος Kawasaki, εξ' αποστάσεως εκπαίδευση Πανεπιστήμιο Αθηνών.
269. Panupattanapong S, Brooks EB. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. *Cleve Clin J Med.* 2020 Dec 31;
270. Kabeerdoss J, Pilaian RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021 Jan;41(1):19–32.
271. Menikou S, Langford PR, Levin M. Kawasaki Disease: The Role of Immune Complexes Revisited. *Front Immunol.* 2019;10:1156.
272. Μαυρουδής Αλέξιος και συν. Απολογισμός Δεκαετίας των εργασιών της πανελληνίας συνάντησης AIDS, Συνάντησης AIDS, Ηπατίτιδες και Αναδυόμενα νοσήματα 2013-2022. In.
273. Λ.Φώτης. 17ο Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο Γ παιδιατρικής Κλινικής Απτικών Νοσοκομείον . In 2021.
274. Paulsen FO, Schaefers C, Langer F, Frenzel C, Wenzel U, Hengel FE, et al. Immune thrombocytopenic purpura after vaccination with COVID-19 vaccine (ChAdOx1 nCov-19). *Blood.* 2021 Sep 16;138(11):996–9.
275. Β. Παπαευαγγέλου. 18ο Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο Παιδιατρικής Γ` Πανεπιστημιακή Κλινική . In 2022.

Πηγές Εικόνων

Εικόνα εξωφύλλου: Virus Free Download Png Hd Transparent Background Free Down-load - PNGImages

Εικόνα 1: Epidemiology of Zoonoses Geared by Domestication with Referenceto COVID-19 during Anthropocene; India, Annual Research HYPER- LINK
"<https://www.researchgate.net/journal/Annual-Research-Review-in-Biology-2347-565X>" Review in Biology, August 2020 35(9):55-75(9).

Εικόνα 2: Possible Mechanical Transmission of SARS-CoV-2 Causing COVID-19by Insects: Infection, Prevention, Implications, and Control. Open Journal of Medical Microbiology Vol.10 No.2, June 2020(17).

- Εικόνα 3: Center for Disease Control and Prevention. (C.D.C)(23).
- Εικόνα 4: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.)(40).
- Εικόνα 5: Genotype and phenotype of Covid-19: Their roles in pathogenesis(43).
- Εικόνα 6: Εθνικού Ινστιτούτου Αλλεργιών και Λοιμωδών Νοσημάτων στο Rocky Mountain Laboratories στο Hamilton, MT, Η.Π.Α(47).
- Εικόνα 7: Do genetic polymorphisms in angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) gene play a role in coronavirus disease 2019 (COVID-19)? June 29, 2020, Volume 58, Issue 9(55).
- Εικόνα 8: National Institute of Allergy and Infection disease(73).
- Εικόνα 9: Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. Physiology, volume 35, issue 5(79).
- Εικόνα 10: Multisystem Inflammatory Syndrome in Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2 Infection (MIS-N) and in Neonates and Infants Younger Than 6 Months with Acquired COVID-19 (MIS-C): A Systematic Review, *Viruses*, April 2022, 14, 750(96).
- Εικόνα 11: The Lancet, 2022(109).
- Εικόνα 12: Nat Rheumatol. 2021 (139).
- Εικόνα 13: Trends-Microbiol. Δεκέμβριος-2020; 28(12):956–958(155).
- Εικόνα 14: Mechanisms underlying genetic susceptibility to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)(157).
- Εικόνα 15: Immunopathological signatures in MIS-C and Covid-19.(160).Εικόνα 16: eClinical Medicine. 2022 Αύγ. 50: 101515(168).
- Εικόνα 17: Immunity. 2021 May 11; 54(5): 1083–1095(180).
- Εικόνα 18: J Clin Invest. 2023 Jan 3,(187).
- Εικόνα 19: J Clin Invest. 2021(197).
- Εικόνα 20: A Risk Factor of Multisystem Inflammatory Syndrome/Vaccines (201).
- Εικόνα 21: Trends Immunol. 2011 Oct; 32(10): 461–469(225).
- Εικόνα 22: Neurosci Lett 2021(230).
- Εικόνα 23: Coagulation of Covid-19: 10.1111/jth.14975(240)
- Εικόνα 24: Blood. 2021 Jul 15; 138(2): 190–198(252).

Εικόνα 25: Curr Pediatr Rep. 2022; 10(1): 1–10(262).

Εικόνα 26: Blood 2021 16 Σεπτεμβρίου; 138(11): 996-999(274).

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα εξωφύλλου. Virus Free Download Png Hd Transparent Background Free Download-PNGImages

Εικόνα 1.....	4
Εικόνα 2.....	6
Εικόνα 3.....	7
Εικόνα 4.....	9
Εικόνα 5.....	11
Εικόνα 6.....	12
Εικόνα 7.....	14
Εικόνα 8.....	16
Εικόνα 9.....	17
Εικόνα 10.....	22
Εικόνα 11.....	25
Εικόνα 12.....	31
Εικόνα 13.....	34
Εικόνα 14.....	35
Εικόνα 15.....	37
Εικόνα 16.....	39
Εικόνα 17.....	42
Εικόνα 18.....	44
Εικόνα 19.....	48
Εικόνα 20.....	50
Εικόνα 21.....	55
Εικόνα 22.....	58
Εικόνα 23.....	62
Εικόνα 24.....	68
Εικόνα 25.....	71
Εικόνα 26.....	76