

# ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ

Τετραμηνιαίο επιστημονικό περιοδικό της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας

Τόμος **87** | Τεύχος **3**

Σεπτέμβριος | Οκτώβριος | Νοέμβριος | Δεκέμβριος **2024**



# PAEDIATRIKI

Four monthly scientific journal of the Greek Paediatric Society

Volume **87** | Number **3**

September | October | November | December **2024**

# ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ

Τόμος 87 | Τεύχος 3 | Σεπτέμβριος-Οκτώβριος-Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2024

Τετραμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας

## Περιεχόμενα

166

ΕΠΙΣΤΟΛΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Στέλιος Αντωνιάδης

168

ΑΡΘΡΟ ΕΙΔΙΚΟΥ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ

Σαράντα (40) χρόνια Παιδιατρικών Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΠΜΕΘ) στη χώρα μας.

Τάσος Δ. Χατζής

176

ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Νέες τεχνολογικές παρεμβάσεις στην υποστήριξη παιδιών με Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος υψηλής λειτουργικότητας.

Σταυρούλα Αλεξιάδου, Μελοπομένη Ρούντη, Σοφία Σωτηροπούλου, Πηνελόπη Δραγούμη, Δημήτριος Ζαφειρίου

186

Τεχνητή νοσηρότητα και πανδημία της COVID-19: εντοπισμός και αξιολόγηση των κρουσμάτων στον γενικό πληθυσμό.

Χρυσή Κουτσαυτίκη, Θεόδωρος Σεργεντάνης, Ναΐρ Τώνια Βασιλάκου, Ελένη Κορνάρου

196

Νανοκυστίδια στη χρόνια παιδιατρική φλεγμονή.

Αλέξιος Μαυρουδής

Πρόεδρος  
Α. Κωνσταντόπουλος

Συντακτική επιτροπή  
Διευθυντής  
Σ. Αντωνιάδης

Μέλη  
Σ. Ανδρονίκου  
Ε. Γαλανάκης  
Α. Ευαγγελίου  
Λ. Θωμάδου  
Μ. Κανάριου  
Α. Καπόγιαννης  
Σ. Κίτσιου-Τζέλη  
Ε. Μανταδάκης  
Π. Παναγιωτοπούλου-Γαρταγάνη  
Α. Παπαδοπούλου  
Β. Παπασευαγγέλου  
Α. Παπαθανασίου  
Α. Σιαμοπούλου-Μαυρίδου  
Α. Συρίγου-Παπαβασιλείου

Υποβολή εργασιών  
e-mail: [grammateia@e-child.gr](mailto:grammateia@e-child.gr)

Οδηγίες προς τους συγγραφείς:  
<http://e-child.gr/publications/instructions-to-authors>

Ιδιοκτήτης  
Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία  
Μπακοπούλου 15,15451, Ν.  
Ψυχικό  
Τηλ.: 2107771140  
e-mail: [grammateia@e-child.gr](mailto:grammateia@e-child.gr)

Ετήσια συνδρομή: €40  
Ειδικευόμενοι, φοιτητές: €20

## 204

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Έφηβη 14.5 ετών με άτυπη νευρογενή ανορεξία περιοριστικού τύπου: Η δυσκολία στη διάγνωση και την αποδοχή της νόσου.

Μαργαρίτα-Ευθαλία Παπασάββα, Φρειδερίκη Στεργίου, Βασίλειος Γραμμενιάτης, Ιουλιανή Κούλλουρου, Κωνσταντίνα Γεωγοπούλου, Βασιλική Γκέτσου

## 214

Εξελκώσεις αιδοίου ως πρώτη εκδήλωση οξείας λοίμωξης από EBV σε μη σεξουαλικά ενεργή έφηβη.

Άννα Παπάζογλου, Βασιλική Κωνσταντινίδου, Ελπιδοφόρος Μανταδάκης

## 220

### ΣΥΝΑΔΕΛΦΙΚΑ

Στέλιος Αντωνιάδης

## 222

### ΚΡΙΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΥ

Στέλιος Αντωνιάδης

## 224

### ΝΕΕΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΕΣ

## 226

### ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

---

# PAEDIATRIKI

---

Volume 87 | Number 3 | September-October-November-December 2024

Four monthly publication of the Greek Paediatric Society

## Contents

---

166

EDITORIAL

Stelios Antoniadis

168

ARTICLE OF SPECIAL INTEREST

Forty (40) years of Pediatric Intensive Care Units (PICUs) in Greece

Tassos D Hatzis

176

REVIEW ARTICLES

New technological interventions in supporting children with high-functioning Autism Spectrum Disorder

Stavroula Alexiadou, Melpomeni Rounti, Sofia Sotiropoulou, Pinelopi Dragoumi, Dimitris Zafeiriou

186

Artificial Intelligence and COVID-19 pandemic: tracking and evaluation of cases in the general population

Chrysi Koutsaftiki, Theodoros Sergentanis, Nair Tonia Vasilakou, Eleni Kornarou

196

Nanovesicles in chronic pediatric inflammation

Alexios Mavroudis

**President**

A. Constantopoulos

**Editorial board**

Editor-in-Chief

S. Antoniadis

**Members**

S. Andronikou

E. Galanakis

A. Evangeliou

L. Thomaidou

M. Kanariou

A. Kapogiannis

S. Kitsiou-Tzeli

E. Mantadakis

P. Panagiotopoulou-Gartagani

A. Papadopoulou

V. Papaevagelou

A. Papatthanassiou

A. Siamopoulou-Mavridou

A. Syrigou-Papavasiliou

Manuscript submission  
e-mail: [grammateia@e-child.gr](mailto:grammateia@e-child.gr)

Instructions to authors:  
[http://e-child.gr/publications/  
instructions-to-authors](http://e-child.gr/publications/instructions-to-authors)

Owner  
Greek Paediatric Society  
15, Mpakopoulou st.  
GR - 15451, N. Psychiko  
Tel.: +302107771140  
e-mail: [grammateia@e-child.gr](mailto:grammateia@e-child.gr)

Annual subscription  
All foreign countries: US\$50

## 204

### CASE REPORTS

**A 14.5 year-old adolescent girl with atypical restrictive type of anorexia nervosa: The difficulty in diagnosis and acceptance**

Margarita-Efthalia Papisavva, Frideriki Stergiou, Vasileios Grammeniatis, Iouliani Koullourou, Konstantina Georgopoulou, Vasiliki Gketsi

## 214

**Labial ulcers as initial manifestation of acute EBV infection in a non-sexually active teenage girl.**

Anna Papazoglou, Vassiliki Konstantinidou, Elpidoforos Mantadakis

## 220

### BETWEEN COLLEAGUES

Stelios Antoniadis

## 222

### BOOK PRESENTATION

Stelios Antoniadis

## 224

### RECENT PUBLICATIONS

## 226

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

# ΕΠΙΣΤΟΛΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

---

**A**γαπητοί συνάδελφοι εκλεκτοί φίλοι

Στο περασμένο τεύχος έγραφα σε ό,τι αφορά στην παραβατικότητα-εγκληματικότητα των ανηλίκων, ότι ο νόμος για την ευθύνη των γονέων είναι απόλυτα σωστός μια και πολύ καλά ξέρουμε τη σημασία της οικογένειας. Την αξία του γονεϊκού προτύπου. Τη σημασία του πατέρα και της μητέρας αλλά και της γιαγιάς και του παππού. Την αξία της οικογενειακής θαλπωρής. Τελείωνα όμως λέγοντας ότι μπροστά μας έχουμε καλοκαίρι και τα σχολεία είναι κλειστά οπότε θα πρέπει να περιμένουμε το φθινόπωρο για να δούμε τη διαφορά. Ζήτησα ταυτόχρονα τον ποινικό κώδικα από τη δικηγόρο κόρη μου, τον διάβασα προσεκτικά, τον ξαναδιάβασα, δεν μπορώ να πω ότι με ικανοποίησε. Ίσως στην πράξη χρειαστούν κάποιες διορθώσεις. Για την ώρα δεν μπορώ να πω ότι βλέπω κάποιο πολύ θετικό αποτέλεσμα. Θα δούμε.

Εκείνο που με εκπλήσσει και δεν μπορώ να καταλάβω είναι το τι έχουμε πάθει και γίναμε τόσο επικίνδυνοι. Μάνες σκοτώνουν παιδιά, παιδιά δολοφονούν γονείς! Η ενδοοικογενειακή βία καθημερινά έχει πιάσει μόνιμη θέση στα δελτία ειδήσεων. Όσο και να ρώτησα τους επαίοντες ικανοποιητική απάντηση δεν πήρα. Το κακό είναι ότι τα δύο προβλήματα που αναφέρω συνδέονται άμεσα. Οι δυσλειτουργικές οικογένειες σίγουρα αποτελούν πολύ σοβαρό πρόβλημα.

Τα παραπάνω τα ξέραμε, τα είχαμε δει, εκείνο που δεν είχαμε ξαναδεί είναι αυτό που έγινε από παιδιά ηλικίας πέντε χρόνων. Σοκαριστικό, πρωτάκουστο και ιδιαίτερα ανησυχητικό παιδιά αυτής της ηλικίας να ασκούν σεξουαλική βία. Θα επανέλθω σε αυτό το τραγικό γεγονός και θέλω τις απόψεις σας.

Ο άνθρωπος δυστυχώς ακόμα δεν έβγαλε, όπως πολύ συχνά λέω και ξαναλέω, το τέρας που έχει μέσα του. Κάθε βράδυ βλέπουμε καταστροφές, γκρεμισμένα σπίτια, ξεκληρισμένες οικογένειες, παιδιά που κλαίνε νηστικά, γονείς σε απελπισία.

Πρέπει όμως να σταματήσω εδώ, μια και έρχονται μέρες αγάπης, ευχόμενος ο Χριστός που θα γεννηθεί να δώσει στον κόσμο ειρήνη και ευδοκία

Με ιδιαίτερη πάντα εκτίμηση και συναδελφική αγάπη  
σας στέλνω τις ευχές μου για Καλά Χριστούγεννα και έναν καλύτερο Καινούργιο Χρόνο με υγεία και ευδαιμονία

Στέλιος Αντωνιάδης  
Παιδίατρος – Παιδοκαρδιολόγος  
Καθηγητής - Συγγραφέας

# Σαράντα (40) χρόνια Παιδιατρικών Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΠΜΕΘ) στη χώρα μας

Τάσος Δ. Χατζής

## (α) Ιστορική αναφορά της δημιουργίας των ΠΜΕΘ

Στην Ευρώπη οι ΠΜΕΘ ξεκινούν διαδοχικά το 1955 στη Σουηδία (Γκέτεμποργκ), το 1961 στο Ηνωμένο Βασίλειο (Λονδίνο) και το 1964 στη Γαλλία (Παρίσι) (1)(2). Η πρώτη ΠΜΕΘ στις Η.Π.Α. αναφέρεται το 1965 σε Νοσοκομείο Παίδων στην Κολούμπια (3). Το 2019 στις Η.Π.Α. καταγράφονται περισσότερα από 300 ΠΜΕΘ (4).

Η αρχή των ΠΜΕΘ στη χώρα μας ανάγεται πριν από 40 χρόνια, όταν το 1984 αποφασίζεται η δημιουργία μιας αυτόνομης ΠΜΕΘ στο Νοσοκομείο Παίδων "Παναγιώτου & Αγλαΐας Κυριακού" (5).

Είχε προηγηθεί η οργάνωση μιας μικρής ΠΜΕΘ στο χώρο της Ανάνηψης του Χειρουργείου του ίδιου νοσοκομείου, όπου μέσα σε μια 4ετία αρκετά παιδιά σε κρίσιμη κατάσταση είχαν υποστηριχθεί από τους Αναισθησιολόγους με τη βοήθεια Παιδιάτρων (ιδιαίτερα Νεογνολόγων) και άλλων ειδικοτήτων (6).

Λίγο αργότερα, γύρω στο 1985, η ίδια προσωρινή λύση δόθηκε και στο Νοσοκομείο Παίδων Η Αγία Σοφία, η οποία διατηρήθηκε για αρκετά χρόνια.

Η ΠΜΕΘ του Νοσοκομείου Παίδων "Π&Α Κυριακού" ξεκίνησε να λειτουργεί τον Ιανουάριο του 1986 (7,8). Το 1990 ακολούθησε η έναρξη λειτουργίας της δεύτερης ΠΜΕΘ στην Αττική, στο Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης (9).

Παράλληλα άρχισε η διαδικασία της δημιουργίας μιας μεγαλύτερης και αυτόνομης ΠΜΕΘ στο Νοσοκομείο Παίδων Η Αγία Σοφία, η οποία τελικά λειτούργησε το 1995 (9).

Μ' αυτές τις τρεις ολοκληρώνεται ο πρώτος κύκλος ανάπτυξης ΠΜΕΘ στα δημόσια Νοσοκομεία Παίδων της Αθήνας (Αττικής).

Μέσα στη δεκαετία του '90 και στις αρχές του 2000 η εγκατάσταση ΠΜΕΘ εκτός Αθηνών για την κάλυψη των τοπικών αναγκών, γίνεται πραγματικότητα στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης και Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Ρίο – Πάτρας (10).

Όλες οι παραπάνω έξη (6) ΠΜΕΘ μαζί απαριθμούν σχεδόν 40 κλίνες, αριθμός που αντιστοιχεί στο 40% περίπου των συνολικών αναγκών.

Η ανάπτυξη και λειτουργία Παιδιατρικών Κλινικών μέσα στη δεκαετία του 2000 σε τρία μεγάλα ιδιωτικά Νοσηλευτήρια της Αθήνας (ΜΗΤΕΡΑ, ΙΑΣΩ, ΙΑΤΡΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ) συνοδεύεται από τη δημιουργία αντίστοιχων ΠΜΕΘ (10).

## (β) Ο χαρακτήρας των ΠΜΕΘ και η εξέλιξη τους

Ο χαρακτήρας και η εξέλιξη των ΠΜΕΘ στη χώρα μας καθορίστηκε και καθορίζεται από τις παρακάτω ιδιότητες και μεταβολές:

**Τάσος Δ. Χατζής**  
Παιδίατρος -  
Εντατικολόγος, π.  
Συντονιστής Διευθυντής  
ΜΕΘ, Νοσοκομείο  
Παίδων "Η Αγία Σοφία"



### 1. Από την οργάνωση και τη στελέχωση τους

Οι ΠΜΕΘ των τριών Νοσοκομείων Παίδων των Αθηνών και του Ιπποκρατείου Θεσσαλονίκης αποτελούν αυτοτελή Τμήματα του ΕΣΥ, των δε τριών ιδιωτικών νοσηλευτηρίων αυτόνομες Μονάδες (5)(9,10). Αντίθετα, οι ΠΜΕΘ Ηρακλείου και Πάτρας εντάσσονται στις Πανεπιστημιακές Παιδιατρικές Κλινικές (10).

Η στελέχωση όλων των ΠΜΕΘ γίνεται από ιατρούς των προβλεπόμενων ειδικοτήτων (Παιδίατροι, Παιδοχειρουργοί, Αναισθησιολόγοι, Καρδιολόγοι, Πνευμονολόγοι – κυρίως οι 3 πρώτες) με εξειδίκευση στην Εντατικολογία (9).

Όλες οι ΠΜΕΘ, δημόσιες & ιδιωτικές, έχουν δικό τους Διευθυντή, πλην των δύο Πανεπιστημιακών, στις οποίες Διευθυντής είναι ο Καθηγητής Παιδιατρικής – Διευθυντής της Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής, ο οποίος όμως δεν είναι απαραίτητα (!) Παιδοεντατικολόγος (10).

### 2. Από τις γενικές ή ειδικές ανάγκες σε υπηρεσίες ΠΜΕΘ

Τόσο τα δημόσια όσο και τα ιδιωτικά Παιδιατρικά Νοσοκομεία καλύπτουν τις ίδιες ανάγκες σε υπηρεσίες ΠΜΕΘ (10). Όμως οι ΠΜΕΘ των Αθηνών, δημόσιες και ιδιωτικές, νοσηλεύουν παιδιά του δικού τους Νοσοκομείου Παίδων ή του ιδιωτικού νοσηλευτηρίου. Αυτό σημαίνει ότι τα παιδιά κατά κανόνα εισάγονται στο Παιδιατρικό ή άλλο Τμήμα κι από εκεί μεταφέρονται (αν χρειάζεται) στην ΠΜΕΘ του ίδιου νοσοκομείου. Αντίθετα οι εκτός Αθηνών ΠΜΕΘ καλύπτουν τις ανάγκες ευρύτερων περιοχών. Οπότε ένα παιδί μπορεί να εισαχθεί στο Παιδιατρικό Τμήμα ενός Γενικού Νοσοκομείου και από εκεί να μεταφερθεί στην ΠΜΕΘ του πιο κοντινού νοσοκομείου (10). Σημειώτέο ότι οι ενήλικες ασθενείς που χρειάζονται Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), συνήθως διακομίζονται κατ' ευθείαν με το ΕΚΑΒ στο πλησιέστερο νοσοκομείο, όπου υπάρχει διαθέσιμη κλίνη ΜΕΘ (11).

Εδώ θα πρέπει να επισημανθεί ότι η έλλειψη ΠΜΕΘ στα τρία Πανεπιστημιακά Νοσοκομεία Λάρισας, Ιωαννίνων και Αλεξανδρούπολης αποτελεί ένα μεγάλο κενό, που καλύπτουν οι υπόλοιπες ΠΜΕΘ, ακόμη και οι ΜΕΘ ενηλίκων (10).

### 3. Από την εξέλιξη της παιδιατρικής νοσολογίας

Τα συνήθη αίτια εισαγωγής των μικρών και μεγαλύτερων παιδιών στις ΠΜΕΘ κατά τις πρώτες δύο δεκαετίες 1980 – 2000, αργότερα εν μέρει άλλαξαν:

Διαχρονικά οι αναπνευστικές λοιμώξεις (ιδίως στα βρέφη) παραμένουν οι κυριότερες και συχνότερες αιτίες εισαγωγής στην ΠΜΕΘ (12).

Όμως η οξεία επιγλωττίτιδα, η οποία αποτελούσε τη σοβαρότερη αιτία απόφραξης του αεραγωγού κι οδηγούσε σε πρώιμη – έγκαιρη ενδοτραχειακή διασωλήνωση (13)(14), με την ανάπτυξη του εμβολίου κατά του Αιμόφιλου της Ινφλουέντσας τη δεκαετία του 2000, έχει κυριολεκτικά εξαφανιστεί (15)!

Αντιθέτως οι ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος εξακολουθούν να αποτελούν σταθερά την κύρια αιτία εισαγωγής στην ΠΜΕΘ (λόγω έντονης αναπνευστικής δυσχέρειας και υποξαιμίας), κυρίως βρεφών με βρογχιολίτιδα από τον RSV και λιγότερο με πνευμονίτιδα από τον ιό της γρίπης ή λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα από πολλούς ιούς (12)(16)(17).

Η σοβαρή ασθματική κρίση στα παιδιά (status asthmaticus) αποτελούσε μια ξεχωριστή και δύσκολη ως προς την αντιμετώπιση περίπτωση υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας (18). Η εξέλιξη στην εξωνοσοκομειακή αγωγή των παιδιών με άσθμα ελάττωσε την ανάγκη εισαγωγής τους στην ΠΜΕΘ, παρά τη σαφή αύξηση των περιστατικών (19).

Κατά την πρώτη εικοσαετία οι σοβαρές μορφές μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης από τον μηνιγγιτιδόκοκκο C (γενικευμένη μορφή με κυκλοφορική ανεπάρκεια – purpura fulminans) απετέλεσε παγκοσμίως αλλά και στη χώρα μας μια μεγάλη πρόκληση για τις ΠΜΕΘ (20,21,22). Η έναρξη εμβολιασμού των παιδιών έναντι του Μηνιγγιτιδόκοκκου C μέσα στη δεκαετία του

2000, έβαλε τέλος στην ετήσια “επιδημία” των βαριών “σηψαιμιών”, η αντιμετώπιση των οποίων απαιτούσε πάντα τη νοσηλεία στην ΠΜΕΘ (23).

Τα πολύ πρόσφατα περιστατικά μνηνιγγίτιδας από τον μνηνιγγιτιδόκοκκο Β μπορεί να αποτελούν το προοίμιο ενός νέου “γύρου” σοβαρών περιστατικών συστηματικής μνηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου (24).

Τα ατυχήματα, παγκοσμίως αλλά και στη χώρα μας, αποτελούν την πρώτη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας των παιδιών, όλων των ηλικιών (25).

Οι ΠΜΕΘ αναλαμβάνουν να νοσηλεύσουν τα παιδιά/πολυτραυματίες, ειδικά με κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ). Αν και η φροντίδα του πολυτραυματία απαιτεί τη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων, οι Παιδοεντατικολόγοι έχουν τον κεντρικό ρόλο λόγω της συνθετότητας των προβλημάτων από τις πολλαπλές κακώσεις και από την ανάγκη ενίοτε για μακρά νοσηλεία στην ΠΜΕΘ (26).

Δυστυχώς διαχρονικά τα ατυχήματα της παιδικής ηλικίας δεν έχουν μειωθεί και η ριζική αντιμετώπιση τους εξαρτάται κυρίως από την πρωτογενή και τη δευτερογενή πρόληψη και λιγότερο από την τριτογενή, όταν δηλαδή οι σοβαρές κακώσεις συνεπεία του ατυχήματος έχουν επισυμβεί (27,28).

Πολύ περισσότερο που η πρόσφατη, αρχικά οικονομική και στη συνέχεια υγειονομική, κρίση φαίνεται να αυξάνει το ποσοστό των παιδιών/θυμάτων ατυχημάτων, ενδοοικογενειακής ή “κοινοτικής” βίας, δηλητηρίασης, μέθης, λήψης ουσιών, απόπειρας αυτοκτονίας, που για κάποια από αυτά (αν τα προλάβουμε...) θα απαιτηθεί νοσηλεία στην ΠΜΕΘ (29)(30)(31).

Ο παιδικός καρκίνος ήταν από την αρχή ένα συχνό υποκείμενο νόσημα, που οδηγούσε τα παιδιά στην ΠΜΕΘ, κυρίως λόγω επιπλοκών ή δευτερογενών παθήσεων (32). Από αυτές, σοβαρότερες είναι οι πνευμονίες από ευκαιρικά στελέχη και οι γενικευμένες λοιμώξεις (“σηψαιμίες”) με ανθεκτικά βακτήρια σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα (33). Η συνεργασία των Εντατικολόγων με τους Παιδιάτρους Αιματολόγους/Ογκολόγους αποτελεί πάντα την προϋπόθεση για την ορθή διαχείριση του κάθε περιστατικού (34,35).

Η αύξηση των μεταμοσχεύσεων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και η διεύρυνση των ενδείξεων αναπόφευκτα αύξησε το ποσοστό των παιδιών με ανοσοκαταστολή, κάποια από τα οποία χρειάζονται νοσηλεία στην ΠΜΕΘ λόγω επιπλοκών ή δευτερογενών παθήσεων (36). Η επικείμενη εξέλιξη στις μεταμοσχεύσεις των συμπαγών οργάνων στα παιδιά και στη χώρα μας θα απαιτήσει την ύπαρξη νέων κλινών ΠΜΕΘ με ειδικές προδιαγραφές (37).

Η πρόσφατη πανδημία COVID – 19 δημιούργησε νέες ενδείξεις εισαγωγής στην ΠΜΕΘ υπό πρωτόγνωρες συνθήκες νοσηλείας, με έμφαση στα μέτρα απομόνωσης και προστασίας ασθενών και προσωπικού (38).

Ειδικότερα το νέο σύνδρομο MIS-C (39)(40) και οι διεισδυτικές λοιμώξεις από τον στρεπτόκοκκο Α (41)(42) αποτελούν τις νέες προκλήσεις για τις ΠΜΕΘ.

Η γενίκευση του εμβολιασμού έναντι του ιού της γρίπης και στην παιδική ηλικία (43) καθώς και η επικείμενη έλευση του εμβολίου κατά του RSV (44) θα διαμορφώσουν μια νέα επιδημιολογική κατάσταση, η οποία θα επηρεάσει το είδος των παιδιών/ασθενών που χρειάζονται νοσηλεία στην ΠΜΕΘ.

### **(γ) Η συμβολή της ΠΜΕΘ στην ανάδειξη καινοτόμων τεχνικών και θεραπειών**

Κατ’ αρχάς η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ταυτίζεται απόλυτα με την ΠΜΕΘ (17) (45). Άλλωστε οι πρώτες παγκοσμίως ΠΜΕΘ δημιουργήθηκαν για την αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας από την πολιομυελίτιδα με Μηχανικό Αερισμό (ΜΑ) (46). Ο

ΜΑ θετικής πίεσης μετά από ενδοτραχειακή διασωλήνωση (ΕΤΔ) ταχέως επικράτησε (47), εκτοπίζοντας τον ΜΑ αρνητικής πίεσης, που αρχικά είχε εφαρμοστεί (48), παρόλο που ο τελευταίος προσμοιάζει περισσότερο προς τη μηχανική της φυσιολογικής αναπνοής.

Το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας [Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS] στα παιδιά αποτελεί την απόλυτη πρόκληση στην εφαρμογή του ΜΑ, καθόσον απαιτεί πολλές και συνεχείς προσαρμογές στη ρύθμιση των παραμέτρων του αναπνευστήρα (49,50). Η διαπίστωση ότι η χορήγηση μεγάλων όγκων και η ανάπτυξη υψηλών πιέσεων στον πνεύμονα προκαλεί κυψελιδική βλάβη, συνέβαλε στην επιλογή νέων τεχνικών ΜΑ που προστατεύουν τον πνεύμονα (51). Ακόμη η ύπαρξη πολλών επιπλοκών από την ΕΤΔ οδήγησε στην εφαρμογή του μη επεμβατικού ΜΑ (δηλαδή χωρίς ΕΤΔ) (52). Τέλος σημαντική εξέλιξη της τελευταίας δεκαετίας είναι η μέθοδος της ρινικής υψηλής ροής οξυγόνου, η οποία εν μέρει υποκαθιστά τον ΜΑ (53).

Το σπηπτικό σύνδρομο και η σπηπτική καταπληξία («σηψαιμία») αποτελούν την δεύτερη μεγάλη πρόκληση στην ΕΘ. Η αιμοδυναμική παρακολούθηση για την αντιμετώπιση της κυκλοφορικής ανεπάρκειας αρχικά καθοδηγείτο από τις μετρήσεις διαμέσου του καθετήρα Swan-Ganz της πνευμονικής αρτηρίας (20) και μεταγενέστερα του αρτηριακού σφυγμικού κύματος (μέθοδος PiCCO) (21). Παράλληλα αναπτύχθηκε και η επικλίνια εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας με υπερήχους, αρχικά ως M-Mode & στη συνέχεια ως B-Mode (54).

Η προστασία του εγκεφάλου μετά από σοβαρή ΚΕΚ (26) ή από μη τραυματικό κώμα (55) γινόταν αρχικά με τη μέτρηση της ενδοκράνιας πίεσης (56), στην οποία αργότερα προστέθηκε η αναίμακτη παρακολούθηση της εγκεφαλικής ροής με το διακρανιακό Doppler (57).

Η εξωσωματική οξυγόνωση (extracorporeal membrane oxygenation – ECMO) λόγω μη ανατάξιμης υποξαιμίας, κυρίως επί ARDS, απετέλεσε μια πρόκληση για τις ΠΜΕΘ (58), η οποία επανήλθε στο προσκήνιο με την «ευκαιρία» της πανδημίας COVID-19 (59).

Η συνεχής αρτηριοφλεβική αιμοδιήθηση (CAVH = continuous arteriovenous hemofiltration) απετέλεσε την πρώτη τεχνική συνεχούς υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (επί οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), που αναπτύχθηκε μέσα στις ΠΜΕΘ (60). Με τη χρήση αντλίας καθιερώθηκε η φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση (CVVH = continuous venovenous hemofiltration) (61).

Παραλλαγή τους είναι η αιμοπροσρόφηση (hemoperfusion), που επιλέγεται για την απομάκρυνση τοξικών ουσιών, όπως στις δηλητηριάσεις (62)(63).

Η περιτοναϊκή κάθαρση παραμένει διαχρονικά μια αξιόπιστη μέθοδος νεφρικής υποκατάστασης για όλες τις ηλικίες, ιδίως νεογνών και βρεφών (64).

## **(δ) Η φροντίδα και η προστασία των παιδιών που νοσηλεύονται στην ΠΜΕΘ**

Από την αρχή λειτουργίας των ΠΜΕΘ υποστηρίχθηκε ότι πέραν της θεραπείας τα παιδιά χρειάζονται ειδική φροντίδα, τόσο σωματική όσο και ψυχική (65).

Ειδικά στα διασωληνωμένα παιδιά, συστηματικά παρέχονται:

*Αναλγησία & καταστολή* για την καταπολέμηση του πόνου, του άγχους και την πρόκληση «αμνησίας», ώστε το παιδί να μην καταγράφει δυσάρεστες ή/και επώδυνες (πλην όμως απαραίτητες), παρεμβάσεις μέσα στην ΠΜΕΘ (66).

*Αναπνευστική «τουαλέτα»* ήτοι συστηματική αναπνευστική φυσικοθεραπεία, αναρρόφηση βρογχικών εκκρίσεων και αλλαγή των θέσεων του σώματος (67).

*Θρέψη & σίτιση* Συνεχής εντερική σίτιση με ρινογαστρικό καθετήρα και χρήση διαφορετικών διαλυμάτων, ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε παιδιού (68).

*Περιορισμός χρήσης αντιβιοτικών για την αποφυγή αλλαγής της κλωρίδας τους και ανάπτυξης ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών ή μυκήτων (69).*

*Πρώιμη αποκατάσταση Κινητοποίηση (παθητική – ενεργητική) των άκρων (70).*

*Ψυχολογική υποστήριξη παιδιών και γονέων Συστηματική και διαδραστική ενημέρωση γονέων, προσέγγιση και απασχόληση των παιδιών μετά την αποσωλήνωση κυρίως μέσω της ζωγραφικής (71).*

### (δ) Το μέλλον των ΠΜΕΘ

Να προβλεφθεί ακριβώς το μέλλον των ΠΜΕΘ είναι αδύνατο γιατί καθορίζεται από πολλούς παράγοντες, όπως την εξέλιξη της παιδικής νοσολογίας, τις νέες θεραπείες και τις τεχνολογικές εξελίξεις (72).

Καθήκον των Παιδοεντατικολόγων αποτελεί η συνεχής παρακολούθηση των επιστημονικών εξελίξεων, η ανανέωση των οδηγιών και των πρωτοκόλλων καθώς και η αξιοποίηση των νέων τεχνολογιών, μα πάνω απ' όλα η συνεχής βελτίωση των υπηρεσιών υγείας προς το πάσχον παιδί με μοναδικό σκοπό την ίαση και την αποκατάσταση του.

### Βιβλιογραφία

- Downes JJ. The historical evolution, current status, & prospective development of pediatric critical care. Crit Care Clin 1992; 8: 1 – 22
- Leclerc F, Lacroix J. Histoire de la réanimation pédiatrique francophone Elsevier Publisher 2022
- Berlin CM. The pediatric Intensive Care Unit. Med Ann District Columbia 1970; 39: 483 – 486
- Horak RV et al. Pediatric Acute Lung Injury & Sepsis Investigator's (PALISI) Network. Growth & Changing Characteristics of Pediatric Intensive Care 2001–2016. Crit Care Med. 2019; 47: 1135 – 1142
- Χατζής Α. Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδιών. Ενόπτη: Οργάνωση ΜΕΘ Συμπόσιο: Τί νεότερα στην Ιατρική 14/3/1987
- Papas C, Vavalea S, Kapiki A, Kourakis G, Papadea E, Hatzis A. Respiratory failure in bronchiolitis. 1st International Symposium on the Intensive Care of Children 23-25/9/1981
- Παπαδάτος Γ, Χατζής Α. Περιγραφή της νέας ΜΕΘ του Νοσοκομείου Παιδών «Π. & Α. ΚΥΡΙΑΚΟΥ» 24ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 21-22/6/1986
- Χατζής Α, Παπαδάτος Γ. Πρώτος απολογισμός της λειτουργίας της νέας ΜΕΘ του Νοσοκομείου Παιδών «Π. & Α. ΚΥΡΙΑΚΟΥ» 24ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 21-22/6/1986
- Χατζής Α. Η Οργάνωση της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας Παιδιών. Ιατρικά Χρονικά 1996; 19: 623 – 626
- Χατζής Α. ΜΕΘ παιδιών: Οι «μικροί ήρωες». HealthReport 10/4/2023
- Χατζής Α, Κεχρή Ι, Κομνός Α, Μπαλτόπουλος Γ. Οι σημερινές ανάγκες σε κλίνες ΜΕΘ: μια μεθοδική προσέγγιση! Medispin 16/12/2020
- Σαρρή Ζ, Σιανίδου Λ, Παπαδάτος Γ, Χατζής Α. Βρέφη < 6 μηνών, τα οποία νοσηλεύτηκαν στην ΠΜΕΘ. 25ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 6-7/6/1987
- Δογάνη Κ, Τσάπρα Ε, Χατζής Α, Παπαδάτος Γ. Η αντιμετώπιση της οξείας επιγλωπίτιδας 25ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 6-7/6/1987
- Hatzis A, Livanios S, Dogani K, Papadatos J. Management of severe airway obstruction Intensive Care Medicine 1987; 13: 134/464
- McVernon J, Slack MPE, Ramsay ME. Changes in the epidemiology of epiglottitis following introduction of Hemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccines in England: a comparison of two data sources Epidemiol Infect 2006; 134: 570 – 572
- Hatzis A, Sianidou L, Dogani K, Papadatos J. Management & outcome of children with respiratory distress or failure 23rd Annual Meeting Societas Europaea Physiologiae Clinicae Respiratoriae 20-24/6/1988
- Σιανίδου Λ, Δογάνη Κ, Καλαμπαλίκης Π, Ταμιωλάκη Μ, Παπαδάτος Γ, Χατζής Α. Ποια παιδιά χρειάζονται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής

- 27ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 24-25/6/1989
- 18.Hatzis A, Gionis D, Kalabalikis P, Vassilopoulos A, Sianidou L, Papadatos J, Saxoni – Papageorgiou F. Admissions of children with status asthmaticus in a PICU. European Pediatric Respiratory Society Meeting 15/6/1990
- 19.Χατζής Α. Status asthmaticus 6ο Πανελλήνιο Παιδοαλλεργιολογικό Συνέδριο & 6ο Πανελλήνιο Παιδοπνευμονολογικό Συνέδριο 9-11/10/2015
- 20.Mercier JC, Beaufile F, Hartmann JF, et al. Hemodynamic patterns of meningococcal shock in children. Crit Care Med 1988; 16: 27 – 33
- 21.Hatzis A, Zavras N, Kalabalikis P, Briassoulis G, Paraschou D, Narlioglou M. Hemodynamic monitoring with pulse contour cardiac output (PiCCO) in children with meningococcal shock Intensive Care Medicine 1999; 25: 267
- 22.Hatzis A, Kalabalikis P, Zavras N, Narlioglou M, Briassoulis G. Meningococemia in children: clinical experience of 90 cases Pediatr Critical Care Med 2000; 1: 22
- 23.Chabria D & Anjankar A. An overview of meningococcal disease's: recent diagnostic & treatment model. Cureus 2023; 15:
- 24.Stefanelli et al An outbreak of severe invasive meningococcal disease due to a capsular switched Neisseria meningitidis hypervirulent strain B:cc 11 Clinical Microbiology 2019; 25: 111 – 114
- 25.Τσουμάκας Κ. Παιδικά Ατυχήματα Εκδόσεις Πασχαλίδης 2006
- 26.Μιχαηλούδη Ε, Χατζής Α. Το τραύμα στα παιδιά ΤΡΑΥΜΑ Μπαλτόπουλος Γ Εκδότης Αθήνα 2005 σελ. 998 – 1011
- 27.Χατζής Α. Τροχαία και άλλα ατυχήματα εφήβων Ελληνικό Κολλέγιο Παιδιάτρων 14-15/2/2020
- 28.Χατζής Α. SOS για τα παιδικά ατυχήματα μέσα στο σπίτι Virus.com.gr 21/01/2021
- 29.Χατζής Α. Παιδικά ατυχήματα και πώς να τα προλάβουμε Αθήνα 9.84 19/02/2021
- 30.Χατζής Α. Ποτά – «μπόμπες» έστειλαν στο νοσοκομείο 18 παιδιά: ατύχημα ή έγκλημα latronet 28/02/2023
- 31.Vasilopoulou M, Koutsaftiki C, Giannouli O, Mpeka Z, Paraskevoulakos A, Papavasiliou A & Sianidou L Psychiatric disorders in adolescents mimicking emergent neurologic conditions. 24th Annual Meeting of the European Society of Pediatric & Neonatal Intensive Care, 12-15/6/2013
- 32.Σιανίδου Λ, Χατζής Α, Παπαδάτος Γ, Βαρβουσιή Μ, Μπάκα Μ, Κοσμίδη Ε. Συμβολή της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας στην αντιμετώπιση των παιδιών με Καρκίνο 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας 26-29/11/1987
- 33.Σιανίδου Λ, Δογάνη Κ, Βασιλόπουλος Α, Κουσουρή Μ, Παπαδάτος Γ, Χατζής Α. Η σπιαμία και το σππτικό shock σε παιδιά στη ΜΕΘ 27ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 24-25/6/1989
- 34.Kosmidis H, Sianidou L, Hatzis A, Papadatos J, Varvoutsis M, Baka M. The role of PICU in the management of children with cancer XX Meeting of the International Society of Pediatric Oncology 22-26/8/1988
- 35.Briassoulis G, Hatzis T, Paphitis C, Stinios J. Acute spontaneous pneumo mediastinum in a child with Hodgkin's disease & pulmonary fibrosis Pediatric Hematology & Oncology 1999; 16: 175 - 180
- 36.Mavrommati P, Ladis V, Lagona E, Giannaki M, Raftopoulou A, Hatzis A. ARDS in a patient with homozygous beta-thalassemia due to yersiniosis Intensive Care Medicine 1999; 25: 226 – 229
- 37.Χατζής Α. Μεταμοσχεύσεις ήπατος στα παιδιά HealthReport 17/5/2022
- 38.Camporesi et al Impact of COVID-19 pandemic on Pediatric Intensive Care Unit (PICU) visiting policies: a worldwide survey J Ped Intensive Care 2015
- 39.Feldstein et al Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. children & adolescents N. Engl. J. Med 2020; 383: 334 – 346
- 40.Giacalone M, Scheier E, Shavit I. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a mini-review Int. J. Emerg. Med 2021;14: 50
- 41.Guy R et al. Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. Euro Surveillance 2023; 28: 2200942
- 42.ΕΟΔΥ: 22 θάνατοι στην Ελλάδα από διεισδυτικό στρεπτόκοκκο και 89 νοσήσεις, HealthReport 28/1/2024

43. Cantarutti A et al Influenza vaccination effectiveness in pediatric "healthy" patients: a population-based study in Italy *Vaccines* 2022; 10: 582
44. Topalidou X, Kalergis AM & Papazisis G Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates & the Approved Vaccines *Pathogens* 2023; 12: 1259
45. Χατζής Α. Η Μηχανική Υποστήριξη της Αναπνοής στα παιδιά 1ο Συμπόσιο Μηχανικής Αναπνοής 1994; 97: 113 – 120
46. Andersen EW, Ibsen B. The anesthetic management of patients with poliomyelitis and respiratory paralysis. *Br Med J.* 1954; 1: 786–788
47. Kneyber MC et al Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children *Intensive Care Medicine* 2017; 43: 1764 – 1780
48. Corrado A, Gorini M, Vilella G, De Paola A. Negative pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure: an old non-invasive technique reconsidered. *Eur Respir J* 1996; 9: 1531 – 1544
49. Παράσχου Δ, Χατζής Α. Το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας στην παιδική ηλικία *Παιδιατρική* 1998; 61: 25 – 31
50. Jouvet P, Thomas NJ, Willson DF, et al. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015; 16: 428 – 439.
51. Albuali WH, Singh RN, Fraser DD, et al. Have changes in ventilation practice improved outcome in children with acute lung injury? *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8: 324 – 330.
52. Essouri S, Carroll C. Noninvasive support & ventilation for pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2015; 16: S102 – 110
53. Pham TM, O'Malley L, Mayfield S, Martin S, Schibler A. The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis *Pediatric Pulmonology* 2015; 50: 713 – 720
54. Ranjit S & Kisson N Bedside echocardiography is useful in assessing children with fluid & inotrope septic shock *Indian J Crit Care Med* 2013; 17: 224 – 30
55. Skardoutsou A, Sarri Z, Tsapra H, Papadatos J, Hatzis A. Non-traumatic coma in children XIX World Congress of Pediatrics 23-28/7/1989
56. Χατζής Α. Η συνεχής μέτρηση της ενδοκράνιας πίεσης σε παιδιά με οξύ νευρολογικό πρόβλημα. *ΤΟΜΗ & ΦΡΟΝΤΙΔΑ* 1990; 5: 10 – 18
57. Verlhac S Transcranial Doppler in children *Pediatr Radiol* 2011; 41: 153 – 165
58. Rasidakis A, Hatzis A, Dogani K, Sarri Z, Kostopoulos C, Kleanthous A, Iordanoglou J. Partial extracorporeal lung support with continuous arteriovenous hemofiltration modified system in severe ARDS. 1st European Symposium on Extracorporeal Lung Support 22-24/5/1991
59. Watanabe A et al Extracorporeal Membrane Oxygenation in Children With COVID-19 *Pediatr Crit Care Med.* 2023; 24: 406 – 416
60. Hatzis A, Michelis K, Sianidou L, Stefanidis K, Dogani K, Mitsioni A Continuous arteriovenous hemofiltration in acute renal failure V Meeting European Society of Pediatric Intensive Care 29/8 – 2/9/1990
61. Goldstein SL et al Outcome in Children Receiving Continuous Venovenous Hemofiltration *Pediatrics* 2001; 107: 1309 – 1312
62. Πετράκη Μ, Σταυρινάδης Χ, Κωνσταντίνου Γ, Μαρκαντώνη Α, Χατζής Α, Μπισιώνη Α, Μιχέλης Κ, Βλάχος Π. Δηλητηρίαση με Paraquat: Σύγχρονη αντιμετώπιση. 28ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 2-3/6/1990
63. Kalabalikis P, Hatzis T, Papadatos J, Gionis D, Danou F, Vlachos P Paraquat poisoning in a family *Vet Human Toxicology* 2001; 43: 31 – 33
64. Vasudevan A Peritoneal dialysis for the management of pediatric patients with acute kidney injury *Pediatric Nephrology* 2017; 32: 1145 – 1156
65. Beaufils F La Réanimation en début de vie *Laennec* 2006 ; 54 : 6 – 16
66. Egbuta C & Mason KP Current State of Analgesia and Sedation in the Pediatric Intensive Care Unit *J Clin Med* 2021; 10: 1847
67. Χατζής Α. Ο ρόλος της Αναπνευστικής Φυσικοθεραπείας στη ΜΕΘ Παιδιών 1ο Σεμινάριο Αναπνευστικής Φυσικοθεραπείας 23-24/5/1987
68. Briassoulis G, Zavras N, Hatzis T. Effectiveness & safety of a protocol for promotion of early intragastric feeding in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine* 2001; 2:



113 – 121

69. Briassoulis G, Natsi L, Tsorva A & Hatzis T. Prior antimicrobial therapy in the hospital & other predisposing factors influencing the usage of antibiotics in a pediatric critical care unit *Annals of Clinical Microbiology & Antimicrobials* 2004; 4:

70. Morrow BM. Building a culture of early mobilization in the Pediatric Intensive Care Unit, a nuts & bolts approach *Transl Pediatr* 2021; 10: 2845 – 57

71. Clark M, Carleton M, Kelleher A & Noviski N. A child's experience as a patient in a pediatric intensive care unit: what we learned through their drawings & narratives

72. Adegboro CO et al Artificial Intelligence to Improve Health Outcomes in the NICU & PICU: A Systematic Review. *Hosp Pediatr* 2022; 12: 93 – 110

# Νέες τεχνολογικές παρεμβάσεις στην υποστήριξη παιδιών με Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος υψηλής λειτουργικότητας

Σταυρούλα Αλεξιάδου, Μελοπομένη Ρούντη, Σοφία Σωτηροπούλου, Πηνελόπη Δραγούμη, Δημήτριος Ζαφειρίου

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση επικεντρώνεται στην παράθεση και ανάλυση των αποτελεσμάτων ερευνών σχετικών με τεχνολογικές παρεμβάσεις σε παιδιά με Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος υψηλής λειτουργικότητας, και στόχο τη βελτίωση της καθημερινότητάς τους.

**Μέθοδοι:** Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στο Google Scholar και Pubmed με τις εξής λέξεις κλειδιά: "Autism Spectrum Disorder, virtual reality, augmented reality, applications for mobile phones". Τα άρθρα που ανακτήθηκαν μελετήθηκαν με γνώμονα την ηλικία των συμμετεχόντων, το τεχνολογικό μέσο που χρησιμοποιήθηκε για αποκατάσταση και το επίπεδο της λειτουργικότητας. Συγκεκριμένα, αναλύονται η εικονική πραγματικότητα, η επαυξημένη πραγματικότητα, οι εφαρμογές για κινητές συσκευές και τα αποτελέσματά τους σε παιδιά που ανήκουν στο φάσμα του αυτισμού και είναι υψηλής λειτουργικότητας. Σε κάθε μία από τις προαναφερθείσες νέες τεχνολογίες, η εστίαση γίνεται στους τομείς της κοινωνικής συμπεριφοράς και αλληλεπίδρασης, τις εκπαιδευτικές μαθησιακές παρεμβάσεις και την αναγνώριση των συναισθημάτων.

**Αποτελέσματα:** Παρατίθενται τα θετικά αποτελέσματα των τριών τεχνολογικών μέσων στους προαναφερόμενους τομείς και η συμβολή τους στην βελτίωση της ποιότητας ζωής και της καθημερινότητας των αυτιστικών ατόμων. Τέλος, γίνεται αναφορά στα πιθανά προβλήματα και τους κινδύνους που δύνανται να ανακύψουν από τη χρήση αυτών των τεχνολογιών και τα σημεία που πρέπει να στραφεί ο μελλοντικός ερευνητικός σχεδιασμός τέτοιων παρεμβάσεων.

**Συμπεράσματα:** Καθώς η τεχνολογία συνεχίζει να εξελίσσεται, υπόσχεται να ξεκλειδώσει νέες δυνατότητες και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ατόμων με ΔΑΦ με πρωτόγνωρους τρόπους.

**Λέξεις κλειδιά:** Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος, εικονική πραγματικότητα, επαυξημένη πραγματικότητα, εφαρμογές σε φορητές συσκευές.

## Αλληλογραφία

Σταυρούλα Αλεξιάδου  
Μ. 69827875  
e-mail: stavroulalexidou@gmail.com

Σταυρούλα Αλεξιάδου  
Μελοπομένη Ρούντη  
Σοφία Σωτηροπούλου  
Δημήτριος Ζαφειρίου  
Διατμηματικό  
Πρόγραμμα  
Μεταπτυχιακών  
Σπουδών (Δ.Π.Μ.Σ.),  
"Νευροεπιστήμες,  
Νευρογλωσσολογία  
και Εφαρμογές",  
Αριστοτέλειο  
Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλονίκης, Ιατρική  
Σχολή

Πηνελόπη Δραγούμη  
Δημήτριος Ζαφειρίου  
Α' Παιδιατρική Κλινική  
ΑΠΘ, Ιπποκράτειο  
Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης



**Correspondence**

Stavroula Alexiadou  
M. +3069827875  
e-mail: stavroulalexidou@gmail.com

# New technological interventions in supporting children with high-functioning Autism Spectrum Disorder

Stavroula Alexiadou, Melpomeni Rounti, Sofia Sotiropoulou, Pinelopi Dragoumi, Dimitris Zafeiriou

## Abstract

**Background:** The present literature review focuses on presenting and analyzing the results of research on technological interventions for children with high-functioning autism spectrum disorder to improve their daily lives.

**Methods:** A Google Scholar and Pubmed search was conducted using the following keywords: "autism spectrum disorder, virtual reality, augmented reality, mobile phone applications". The retrieved articles were analyzed according to the age of the participants, the technological device used for rehabilitation and the level of functionality. Specifically, virtual reality, augmented reality, mobile phone applications and their effects on high-functioning children on the autism spectrum are analyzed. For each of these new technologies, the focus will be on social behavior and interaction, educational learning interventions and emotion recognition.

**Results:** The positive results of the three technological tools in the above-mentioned areas and their contribution to improving the quality of life and everyday life of autistic people are listed. Finally, the potential problems and risks that may arise from the use of these technologies are highlighted, as well as where future research design of such interventions should focus.

**Conclusions:** As the field of technology continues to develop, it promises to open up new possibilities and improve the quality of life for people with ASD in ways never before possible.

**Key words:** Autism Spectrum Disorder, virtual reality, augmented reality, applications for mobile phones.

## Εισαγωγή

Ο αυτισμός αποτελεί μια διάχυτη και χρόνια νευροαναπτυξιακή διαταραχή. Στην ανανεωμένη έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-V), γίνεται πλέον χρήση του όρου Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ), ενώνοντας τις υποκατηγορίες της τέταρτης έκδοσης του DSM (DSM-IV) και τονίζοντας την ύπαρξη διαφορών στο εύρος των δυνάμεων και των αδυναμιών των ατόμων (1). Τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως στα τρία πρώτα έτη της ζωής και στην εμφάνιση συμβάλλουν τόσο περιβαλλοντικοί, όσο και γενετικοί παράγοντες, χωρίς να έχουν προσδιοριστεί σαφέστερα τα αίτια πρόκλησής της (2). Τα άτομα με ΔΑΦ αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην αντίληψη κοινωνικών συμπεριφορών, όπως ενσυναίσθηση και φαντασία, παρουσιάζουν συχνά καθυστέρηση στην εκμάθηση της γλώσσας και δυσκολία στην έκφραση συναισθημάτων. Ακόμη, δυσκολεύονται στην αντίληψη μεταφορών, παρομοιώσεων, σαρκασμού, ιδιωματισμών και ευφημισμών. Ταυτόχρονα, αποφεύγουν την βλεμματική επαφή και την ένδειξη συναισθημάτων μέσω των εκφράσεων του προσώπου (3). Τα άτομα με αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας δεν εμφανίζουν έλλειμμα στη θεωρία του Νου, παρά μόνο στις καθημερινές κοινωνικές καταστάσεις και τα παιδιά με ΔΑΦ εκτός από δυσκολίες, παρουσιάζουν και θετικά στοιχεία όπως: ισχυρή μνήμη, λεπτομερή μάθηση, ισχυρή οπτική και ακουστική μάθηση και διατρέπουν στις επιστήμες (4).

Stavroula Alexiadou  
Melpomeni Rounti  
Sofia Sotiropoulou  
Dimitris Zafeiriou  
Interdepartmental  
Postgraduate Studies  
Programme (D.P.M.S.),  
"Neurosciences,  
Neurolinguistics and  
Applications", Aristotle  
University of Thessalon-  
iki. School of Medicine,  
Faculty of Medicine

Pinelopi Dragoumi  
Dimitris Zafeiriou  
1st Pediatric Clinic of  
the Aristotle University  
of Thessaloniki, Hip-  
pocrates Hospital of  
Thessaloniki

Επομένως, γίνεται αντιληπτό ότι τα άτομα με ΔΑΦ, παρουσιάζουν ένα πλήθος διαφορετικών συμπτωμάτων γλωσσικών, κοινωνικών, συναισθηματικών ή/και εκφραστικών δυσκολιών που θέτουν εμπόδια στην ιδιωτική και κοινωνική τους ζωή ή να τα οδηγήσουν στο περιθώριο. Παρόλο που κρίνεται απαραίτητη η ύπαρξη παρέμβασης, οι υπάρχουσες παραδοσιακές παρεμβάσεις προϋποθέτουν άμεση και καθημερινή υποστήριξη από κατάλληλα εκπαιδευμένους επαγγελματίες, μη διαθέσιμους σε όλους, λόγω οικονομικών δυσκολιών ή έλλειψης κατάλληλων επαγγελματιών. Αυτό, εγείρει την ανάγκη για αναζήτηση νέων, προσιτών και αποτελεσματικών παρεμβάσεων. Τα τελευταία χρόνια, νέες τεχνολογίες, όπως η εικονική, η επαυξημένη πραγματικότητα και ειδικά σχεδιασμένες εφαρμογές σε φορητές συσκευές, έχουν εισαχθεί στην έρευνα παρεμβάσεων στη ΔΑΦ, καθώς αυτά τα παιδιά παρουσιάζουν μια τάση προτίμησης χρήσης τέτοιου είδους τεχνολογιών (5).

## Εικονική πραγματικότητα στον Αυτισμό

### 1.1 Εικονική πραγματικότητα και ΔΑΦ

Η εικονική πραγματικότητα αποτελεί μια σύγχρονη τεχνολογία δημιουργίας τεχνητών τρισδιάστατων περιβαλλόντων προσομοίωσης πραγματικών σεναρίων, μέσω υπολογιστικών συστημάτων (6). Τα συστήματα αυτά διαφέρουν, ως προς τις δυνατότητες αλληλεπίδρασης και την ποιότητά τους. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ειδικό κράνος ή γυαλιά, μονοσκοπική ή στερεοσκοπική οθόνη, επαυξημένη πραγματικότητα κ.α. (7). Τα τελευταία χρόνια, παρουσιάζεται ταχεία ανάπτυξη αυτής της τεχνολογίας, όχι μόνο στην ψυχαγωγία, αλλά και στην υγεία και εκπαίδευση, με ορισμένες δυνατότητές της να την καθιστούν χρήσιμο εργαλείο για άτομα με ΔΑΦ (8, 9). Μάλιστα, παιδιά με αυτισμό, προτιμούν τη χρήση τεχνολογιών στην εκπαίδευσή τους, θεωρώντας τις ευχάριστες και προβλέψιμες (10). Αρχικά, παρέχεται ένα τεχνητό και ασφαλές περιβάλλον εκπαίδευσης, που αναπαριστά αποτελεσματικά πραγματικά σενάρια, παρέχοντας τη δυνατότητα εξάσκησης με συνεχείς επαναλήψεις, αντίθετα με παραδοσιακές μεθόδους παρέμβασης. Επιπρόσθετα, μέσω των επαναλήψεων, δύναται η ανατροφοδότηση και αναπροσαρμογή του εργαλείου στο στόχο του κάθε προγράμματος και στις ιδιαίτερες ανάγκες κάθε παιδιού, πράγμα σημαντικό, αφού στον αυτισμό αναφερόμαστε σε φάσμα (7). Αυτές οι ιδιότητες προσδίδουν στις εν λόγω παρεμβάσεις υψηλή οικολογική εγκυρότητα, που επιδεικνύει δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων στην καθημερινότητα των συμμετεχόντων (11). Ακόμη, μειώνει το άγχος και το φόβο λαθών και απόρριψης, σε σχέση με πραγματικές κοινωνικές καταστάσεις αλληλεπίδρασης (12).

### 1.2 Εικονική πραγματικότητα και παρεμβάσεις κοινωνικής συμπεριφοράς σε παιδιά με ΔΑΦ

Οι ερευνητικές παρεμβάσεις εικονικής πραγματικότητας στοχεύουν στη βελτίωση τριών βασικών τομέων. Ο πρώτος αφορά την κοινωνική συμπεριφορά. Σε μια έρευνα, δημιουργήθηκε ένα συνεργατικό περιβάλλον εικονικής πραγματικότητας, για την υποστήριξη παιδιών με ΔΑΦ, υψηλής λειτουργικότητας, σε θέματα συνεργασίας και κοινωνικών-επικοινωνιακών δεξιοτήτων. Συμμετείχαν, οκτώ παιδιά τυπικής ανάπτυξης (οκτώ ετών) και έξι παιδιά με διαγνωσμένη ΔΑΦ και λεκτική νοητική ηλικία εννέα ετών, που χωρίστηκαν σε ζευγάρια, τα παιδιά με ΔΑΦ μαζί και τα παιδιά τυπικής ανάπτυξης μαζί. Το παιχνίδι ονομάστηκε Block Challenge και παίχτηκε σε φορητούς υπολογιστές. Τα ζευγάρια επικοινωνούσαν μέσω ακουστικού, προσπαθώντας να κατανοήσουν την οπτική του άλλου, ταιριάζοντας τα τουβλάκια με τον επιδιωκόμενο προσωπικό χρωματικό στόχο, αλλά και με το στόχο του συνεργάτη. Παρόλο που τα παιδιά με ΔΑΦ έκαναν πολύ περισσότερες προσπάθειες και ζητούσαν πολύ περισσότερες διευκρινήσεις από τους υπεύθυνους της διαδικασίας, τα ευρήματα της έρευνας είναι ιδιαίτερα αισιόδοξα για την ενίσχυση της επικοινωνίας τέτοιων παιδιών (13).

Σε μια δεύτερη έρευνα, πραγματοποιήθηκε εκπαιδευτική παρέμβαση με χρήση ενός συστήματος εικονικής πραγματικότητας που τοποθετούνταν στο κεφάλι και αναπαριστούσε την τάξη και την αυλή ενός σχολικού περιβάλλοντος, όπου τα παιδιά αλληλεπιδρούσαν με avatar. Συμμετείχαν συνολικά 14 παιδιά με ΔΑΦ, υψηλής λειτουργικότητας, οκτώ έως 15 ετών, που διαχωρίστηκαν τυχαία σε ομάδα ελέγχου και παρέμβασης. Η σκηνή της τάξης εστίαζε στη βελτίωση λεκτικών και μη λεκτικών δεξιοτήτων επικοινωνίας, θεωρίας του Νου και προσοχής, ενώ η αναπαράσταση της αυλής, επιδίωκε την ενίσχυση της ενσυναίσθησης, της

συναισθηματικής ρύθμισης, του σεβασμού και την αποφυγή βίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση στις κοινωνικές και συναισθηματικές πτυχές που δοκιμάστηκαν (14).

Σε μια μεγαλύτερη μελέτη, συμμετείχαν 44 παιδιά με ΔΑΦ σε δύο ομάδες. Η ομάδα ελέγχου έλαβε την συνήθη εκπαίδευση κλινικής αποκατάστασης, ενώ στην παρέμβαση παρασχέθηκε επιπλέον μέθοδος αποκατάστασης με εικονική πραγματικότητα. Η παρέμβαση εστίαζε στο γνωστικό τομέα, την κοινωνική αλληλεπίδραση και τη μίμηση. Και οι δύο ομάδες βελτιώθηκαν σε όλους τους τομείς, μεγαλύτερη βελτίωση σημείωσε η παρέμβαση, μόνο στο γνωστικό τομέα και την κοινωνική αλληλεπίδραση (15).

### **1.3 Εικονική πραγματικότητα και μαθησιακές παρεμβάσεις σε παιδιά με ΔΑΦ**

Ο δεύτερος τομέας της εικονικής πραγματικότητας αφορά εκπαιδευτικές μαθησιακές παρεμβάσεις. Σε μια μικρού μήκους έρευνα, αναπτύχθηκε ένα σύστημα διδασκαλίας λέξεων με χρήση εικονικής πραγματικότητας και απλής ρομποτικής. Δημιουργήθηκε ένα περιβάλλον τάξης, με εικονικό δάσκαλο και ένα ρομποτικό συνομήλικο, ώστε να παροτρυνθεί το παιδί να τον μιμηθεί. Συμμετέχοντες ήταν τρία παιδιά με ΔΑΦ. Τα παιδιά κατέκτησαν, διατήρησαν και γενίκευσαν όλες τις λέξεις που τους δόθηκαν, τα λάθη τους ήταν λιγότερα όταν είχαν κοινές λέξεις με το ρομπότ και έμαθαν το 94% των λέξεων που είχαν δοθεί μόνο στο ρομπότ (16).

Ακόμη, σε μια διαφορετική μελέτη, σχεδιάστηκε και υλοποιήθηκε ένα πρόγραμμα μουσικής εκπαίδευσης με τη βοήθεια ρομπότ εικονικής πραγματικότητας και μουσικών οργάνων, σε πέντε παιδιά με ΔΑΦ υψηλής λειτουργικότητας. Κάθε μάθημα περιλάμβανε τη διδασκαλία κάθε νότας και διαφορετικών κομματιών μουσικής, με βάση, κάθε φορά, τις ανάγκες του παιδιού. Με την παρέμβαση, αυξήθηκαν ελαφρώς οι μουσικές, αλλά και οι γνωστικές ικανότητες των παιδιών (17).

### **1.4 Εικονική πραγματικότητα και παρεμβάσεις αναγνώρισης συναισθημάτων σε παιδιά με ΔΑΦ**

Ορμώμενοι από την δυσκολία που παρουσιάζουν τα παιδιά με ΔΑΦ στην αναγνώριση συναισθημάτων, οι ερευνητές μιας έρευνας, διερεύνησαν την ικανότητα αναγνώρισης συναισθημάτων παιδιών στο φάσμα, αντιπαραβάλλοντας τις αντιδράσεις τους από έκθεση σε πραγματικά και σε κατασκευασμένα, με εικονική πραγματικότητα πρόσωπα (avatars). Διαπιστώθηκε ότι τα συναισθήματα που αναπαριστούσαν τα avatars αναγνωρίζονταν με μεγαλύτερη ευκολία και ακρίβεια από τα πραγματικά, υποστηρίζοντας την δυνατότητα χρήσης εικονικών προσώπων στην εκμάθηση συναισθημάτων σε παιδιά με ΔΑΦ (18).

Παράλληλα, σε μια μελέτη εκμάθησης των έξι βασικών συναισθημάτων, χρησιμοποιήθηκαν, αρχικά, κάρτες αναπαράστασης κι έπειτα τα παιδιά εισέρχονταν στο εικονικό περιβάλλον μιας σπηλιάς, όπου έπαιζαν διαδραστικά παιχνίδια προβαλλόμενα από τρεις οθόνες. Συμμετέχοντες ήταν τρία παιδιά με ΔΑΦ, επτά έως εννέα ετών, και η παρέμβαση διήρκεσε πέντε εβδομάδες. Όλα τα παιδιά βελτίωσαν σημαντικά τις ικανότητές τους στην αναγνώριση συναισθημάτων και τα παιχνίδια ρόλων, στην παρέμβαση, και στην περίοδο συντήρησης των αποτελεσμάτων (19).

## **Επαυξημένη πραγματικότητα στον Αυτισμό**

### **2.1 Επαυξημένη πραγματικότητα**

Στο πλαίσιο ανασκόπησης της συμβολής των σύγχρονων τεχνολογικών μέσων για τη βελτίωση της λειτουργικότητας των ατόμων με διαταραχή αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ) συμπεριλαμβάνεται, επιπλέον, η επαυξημένη πραγματικότητα (Augmented Reality). Σε αντιδιαστολή με την εικονική πραγματικότητα, που αναλύθηκε εκτενέστερα προηγουμένως, η επαυξημένη αποτελεί μία πρόσφατη προσέγγιση της εικονικής πραγματικότητας, που δεν επιχειρεί απλά να αναπαραστήσει το φυσικό περιβάλλον, αλλά να το ενισχύσει με την προσθήκη εικονικών πληροφοριών που δημιουργούνται από τον υπολογιστή (20). Αυτός ο συνδυασμός εικονικών και πραγματικών στοιχείων δημιουργεί ένα μεικτό και διαδραστικό περιβάλλον, που λειτουργεί ως αρωγός στην καθημερινή προσπάθεια προσαρμογής των παιδιών και ενηλίκων με ΔΑΦ σε διαφορετικά περιβάλλοντα (21). Σε γενικές γραμμές, η

επαυξημένη πραγματικότητα αποτελεί μια νέα, πολλά υποσχόμενη, θεραπευτική προσέγγιση στην προσαρμογή και την εκμάθηση κοινωνικών, συναισθηματικών, συμπεριφορικών και λειτουργικών δεξιοτήτων ατόμων με αυτισμό.

Σε μελέτες που λαμβάνουν χώρα την τελευταία πενταετία γύρω από το θέμα της λεκτικής και μη λεκτικής συμπεριφοράς των ατόμων με αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας, η εφαρμογή της επαυξημένης πραγματικότητας επέχει εξέχουσα θέση. Η πλειονότητα αυτών των ερευνών εστιάζει στη μελέτη συμπεριφορικών χαρακτηριστικών, καθώς, επίσης στη διεκπεραίωση καθημερινών αναγκών (22, 23). Μέσω της εφαρμογής της επαυξημένης πραγματικότητας προσφέρονται εμπειρίες που μπορούν να τροποποιηθούν και να προσαρμοστούν στην εκάστοτε περίπτωση ανάλογα με τα ενδιαφέροντα και τις ανάγκες των συμμετεχόντων. Με αυτό τον τρόπο αποφεύγονται αλλαγές στη ρουτίνα τους, που δυνητικά θα προκαλούσαν δυσφορίες και ανεπιθύμητες αντιδράσεις (1). Συνεπώς, η χρήση της δεν περιορίζεται μόνο στον πραγματικό κόσμο αναφορικά με τον χρόνο, τον χώρο και τους διαθέσιμους πόρους, αλλά προσφέρει τη δυνατότητα στους συμμετέχοντες να μεταφερθούν σε ιστορικούς, φανταστικούς κόσμους της αρεσκείας τους (24). Η μεταφορά αυτή επιτυγχάνεται με τη βοήθεια εξοπλισμού, όπως μικρόφωνα, ακουστικά, οθόνες αφής, κάμερες, δημιουργώντας ένα πολυτροπικό περιβάλλον για τον συμμετέχοντα (25).

## 2.2 Χρήση Smartglasses AR (Augmented Reality) σε άτομα με ΔΑΦ

Στο πλαίσιο της επαυξημένης πραγματικότητας αναδύθηκε η χρήση των έξυπνων γυαλιών (smartglasses). Τα έξυπνα γυαλιά αποτελούν καινοτομία και περιέχουν ευρεία γκάμα αισθητήρων που λειτουργούν καταλυτικά στην αξιολόγηση της εγκεφαλικής λειτουργίας. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2018 μελετήθηκε η χρήση των έξυπνων γυαλιών σε 18 παιδιά και ενήλικες με αυτισμό (24). Χρησιμοποιήθηκε το σύστημα Empowered brain, το οποίο αποτελεί ένα σύστημα επικοινωνίας που επιτρέπει σε παιδιά και ενήλικες με ΔΑΦ να αυτοκαθοδηγηθούν σε κοινωνικό-συναισθηματικές και γνωστικές δεξιότητες (26, 27). Διάρκει περίπου 10 λεπτά και επαναλαμβάνεται μία με δύο φορές μέσα στη μέρα. Μέρος αυτού του συστήματος είναι η εφαρμογή Face2Face, ένα παιχνίδι που χρησιμοποιεί μια σειρά στρατηγικών με στόχο να κατευθύνουν την προσοχή των χρηστών στα ανθρώπινα πρόσωπα. Επιπρόσθετα, χρησιμοποιήθηκε, εν είδει παιχνιδιού, η εφαρμογή τεχνητής νοημοσύνης συναισθημάτων Emotion Charades, που βοηθά στην κατανόηση συναισθημάτων των ανθρώπινων προσώπων. Τέλος, χρησιμοποιήθηκε η εφαρμογή Transition Master προκειμένου να εξομαλύνει την μετάβαση των συμμετεχόντων από το ένα περιβάλλον στο άλλο, περιορίζοντας με αυτό το τρόπο τις αντιδράσεις τους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα 16 από τα 18 άτομα με αυτισμό δέχτηκαν να φορέσουν τα γυαλιά και να συμμετάσχουν στη διαδικασία χωρίς αρνητικές επιπτώσεις.

Κατά γενική ομολογία, η χρήση των έξυπνων γυαλιών επαυξημένης πραγματικότητας δημιουργεί ένα πιο φιλικό περιβάλλον στα άτομα με αυτισμό, ενισχύοντας τις κοινωνικές και συναισθηματικές τους δεξιότητες. Ωστόσο, διατηρείται η επικριτική στάση, που είθισται στο χώρο της έρευνας για την αξιολόγηση καινούργιων μεθόδων που αφορούν τόσο τις παρενέργειες που δύνανται να προκαλέσει η συσκευή, όσο και την προσθήκη του ανθρώπινου παράγοντα. Συνεπώς, γίνεται πιο επιτακτική η ανάγκη να αξιολογηθεί η ασφάλεια που προσφέρουν κατά τη χρήση τους μέσω καλά σχεδιασμένων μελετών παρατήρησης (28).

## 2.3 Εφαρμογή επαυξημένης πραγματικότητας σε ομαδικά παιχνίδια

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2022 στο Τμήμα Φυσικής Θεραπείας στο Πανεπιστήμιο Sunmoon στη Νότια Κορέα, διερευνήθηκαν οι κοινωνικές και γνωστικές δεξιότητες των ατόμων με αυτισμό μέσω του ομαδικού παιχνιδιού επαυξημένης πραγματικότητας. Συγκριτικά με άλλες εφαρμογές επαυξημένης πραγματικότητας σε άτομα με αυτισμό, που εστίαζαν σε εξατομικευμένες προσεγγίσεις παιχνιδιού, η συγκεκριμένη ανέδειξε την αποτελεσματικότητα της ομαδικής εκπαίδευσης (29). Συμμετείχαν 14 παιδιά ηλικίας 6 έως 16 ετών. Η παρέμβαση περιελάμβανε διάφορα παιχνίδια εμπλουτισμένα με γνωστικές και κινητικές εργασίες και πραγματοποιούνταν 2-3 φορές την εβδομάδα για 30 λεπτά. Πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση των συμμετεχόντων πριν και μετά την παρέμβαση. Η συγκεκριμένη έρευνα αναγνωρίζει την σύνδεση της γνωστικής λειτουργίας ατόμων με αυτισμό με τις κοινωνικές τους δεξιότητες.

Συνεπώς, εξισώνει τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας με τη βελτίωση των κοινωνικών δεξιοτήτων (30). Σε αντίθετη περίπτωση, η εξασθένιση των γνωστικών λειτουργιών δύναται να έχει ως επακόλουθο εκπτώσεις στις κοινωνικές τους δεξιότητες. Εν κατακλείδι, η χρήση των ομαδικών παιχνιδιών αποδείχθηκε πιο συμφέρουσα σε σύγκριση με την εξατομικευμένη εκπαιδευτική προσέγγιση για την αύξηση των κοινωνικών και γνωστικών δεξιοτήτων. Πιο συγκεκριμένα, σημειώθηκε σημαντική βελτίωση στην κοινωνική ευαισθητοποίηση, την κοινωνική γνώση – κίνητρο, τον προσανατολισμό, τη μνήμη, την προσοχή και την οπτική αντίληψη.

## Εφαρμογές φορητών συσκευών στον Αυτισμό

### 3.1 Εφαρμογές για φορητές συσκευές

Οι εφαρμογές για φορητές συσκευές αποτελούν, επίσης, πολύτιμα εργαλεία για τα παιδιά με αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας. Από τα άρθρα που μελετήθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση υπογραμμίζεται, συλλήβδην, η αυξανόμενη σημασία της τεχνολογίας στην υποστήριξη των ατόμων με αυτισμό, από τη βελτίωση των ακαδημαϊκών επιδόσεων έως την ενίσχυση των κοινωνικών δεξιοτήτων και της επικοινωνίας. Διάφορες μορφές τεχνολογίας, συμπεριλαμβανομένων των tablets, των εφαρμογών, των wearables και των λύσεων που βασίζονται στην τεχνητή νοημοσύνη, υπόσχονται την αντιμετώπιση των μοναδικών αναγκών αυτού του πληθυσμού.

Έχουν διακριθεί δύο είδη εφαρμογών με βάση τις ανάγκες των προσώπων που αλληλεπιδρούν με παιδιά με ΔΑΦ: εφαρμογές ιατρικού και μη ιατρικού προσωπικού. Στις πρώτες εφαρμογές κατατάσσονται εκείνες που κάνουν έγκαιρη ανίχνευση και ανάλυση του είδους του αυτισμού, εφαρμογές που βοηθούν στο σχηματισμό φράσεων, στην ομιλία και στην συμπεριφορά (π.χ. Awesomely Autistic Test, ABA DrOmnibus for parents). Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν τα παιχνίδια (π.χ. Prism, OTSIMO: Special education ABA therapy autism game), οι εκπαιδευτικές εφαρμογές (π.χ. Autism iHelp – Play) για την ενίσχυση της επικοινωνίας (π.χ. LetMeTalk: Free AAC Talker) και άλλες που σχετίζονται με την άθληση, την καθημερινή ζωή και την υγεία (π.χ. Moving Meditations for Kids with Autism). Η αξιοποίηση των ειδικά σχεδιασμένων εφαρμογών στοχεύει στην απόκτηση ισορροπίας, προσοχής και ελέγχου βλέμματος από τα παιδιά με ΔΑΦ. Η συνέπεια στη διάταξη της οθόνης και τα επαναλαμβανόμενα επίπεδα δημιουργούν μία ρουτίνα για τα άτομα αυτά που φαίνεται να δρουν καλύτερα. Ταυτόχρονα, επιδιώκεται η ενθάρρυνση της φαντασίας, της δημιουργικότητας και της επίλυσης προβλημάτων (3).

### 3.2 Επικοινωνιακές δεξιότητες

Οι εφαρμογές για την ενίσχυση των επικοινωνιακών δεξιοτήτων στοχεύουν στην εκμάθηση και αύξηση του λεξιλογίου, των προφορικών εκφράσεων, τη λειτουργική γλώσσα και τη φωνητική μίμηση των παιδιών με ΔΑΦ, καθώς μία από τις βασικές δυσκολίες τους έγκειται τόσο στη λεκτική, όσο και στη μη λεκτική επικοινωνία (31). Οι παραδοσιακές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της επικοινωνίας είναι πολύπλοκες και χρονοβόρες. Η πρόσωπο με πρόσωπο παρέμβαση δεν παρέχει υψηλά κίνητρα στο παιδί με αυτισμό, εξαιτίας των σχέσεων εμπιστοσύνης που πρέπει να αναπτυχθούν (32). Η παρέμβαση μέσω της τεχνολογίας (είτε αυτή συμβαίνει σε μαθητική αίθουσα, είτε σε αίθουσα υπολογιστών) είναι πιο αποδοτική. Μάλιστα, έρευνες αναδεικνύουν τη συνεισφορά των εφαρμογών που στηρίζονται στην τεχνική της Υποστηρικτικής και Εναλλακτικής Επικοινωνίας. Εφαρμογές αυτού του τύπου χρησιμοποιούν ποικιλία συμβόλων ή εικόνων για την κινητοποίηση της παραγωγής ομιλίας (π.χ. LetMeTalk: Free AAC Talker). Τα παιδιά καλούνται να σχηματίσουν προτάσεις μέσα από την επιλογή μιας ακολουθίας συμβόλων και εικόνων που παρουσιάζονται στην οθόνη τους. Έχει αποδειχθεί ότι τα οπτικά και απτικά ερεθίσματα έχουν θετικό αντίκτυπο στην εκπαιδευτική διαδικασία των παιδιών με αυτισμό (3).

Μία ακόμα τεχνική είναι η Εφαρμοσμένη Ανάλυση Συμπεριφοράς. Πρόκειται για μια θεραπευτική τεχνική που βασίζεται στις εξής αρχές μάθησης: αλλαγή κοινωνικής συμπεριφοράς, ανάγνωση κοινωνικών καταστάσεων και μείωση των αρνητικών συμπεριφορών με επιβράβευση των θετικών. Ορισμένες εφαρμογές στοχεύουν στην βελτίωση λεπτών κινητικών δεξιοτήτων, το εύρος συγκέντρωσης και τον συντονισμό ματιών



και χεριών (π.χ. Prism). Άλλες χρησιμεύουν ως θεραπευτικά εργαλεία, επικουρικά για γονείς, εκπαιδευτικούς και θεραπευτές, που στοχεύουν στην απόκτηση νέων δεξιοτήτων και την υιοθέτηση επιθυμητών συμπεριφορών από τα παιδιά με αυτισμό (π.χ. ABA DrOmnibus) (3).

### 3.3 Συσκευές Παραγωγής Ομιλίας

Επιπρόσθετα, η χρήση των φορητών συσκευών ως συσκευές παραγωγής ομιλίας (SGP) είναι ιδιαίτερα βοηθητική για τα παιδιά με αυτισμό (32). Το προφορικό μήνυμα μεταφέρεται μέσω της ακουστικής εξόδου μετά το άγγιγμα εικόνων ή συμβόλων που εμφανίζονται στην οθόνη. Μια αρκετά διαδεδομένη εφαρμογή SGP είναι η "Proloquo2Go" (33). Η εφαρμογή αυτή που στηρίζεται στην τεχνική AAC, απευθύνεται σε παιδιά τα οποία αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην παραγωγή ομιλίας και τους δίνει φωνή. Μετατρέπει το γραπτό κείμενο σε προφορικό λόγο, παρέχει έγχρωμα εικονιστικά σύμβολα και περιλαμβάνει λεξιλόγιο με πάνω από 700 στοιχεία. Επιπρόσθετα, οι εφαρμογές "Picture Exchange Communication System – PECS" και "Go Talk Now Free" έχουν παρόμοιο σχεδιασμό και βασίζονται στην Υποστηρικτική και Εναλλακτική Επικοινωνία και την οπτική επεξεργασία. Όλες οι πιθανές απαντήσεις είναι ορατές στον χρήστη, ο οποίος καλείται να επιλέξει τη μία, που είναι η σωστή (33).

Στην κατηγορία αυτή ανήκει και ο Εικονικός Φωνητικός Βοηθός (Virtual Voice Assistant), ο οποίος ερμηνεύει την ανθρώπινη ομιλία και απαντά με τεχνητή ή ανθρώπινη φωνή (34). Η Siri είναι ο Εικονικός Φωνητικός Βοηθός της Apple, που βοήθησε στην διεξαγωγή ερευνών. Είναι προγραμματισμένη να εκτελεί απλές λειτουργίες όπως η απάντηση σε βασικές, απλές ερωτήσεις, η αφήγηση ιστοριών, η εύρεση τραγουδιού και η εκτέλεση απλών μαθηματικών υπολογισμών (34). Μετά την παρέμβαση της Siri, οι συμμετέχοντες φάνηκε να βελτίωσαν τη σωστή παραγωγή λέξεων με λιγότερη προσπάθεια, βελτίωσαν το εκφραστικό λεξιλόγιο και ανέπτυξαν νέες εκφραστικές λέξεις. Επιπρόσθετα, αυξήθηκαν οι κοινωνικές αλληλεπιδράσεις όλων των συμμετεχόντων και η καταληπτότητα της ομιλίας τους βελτιώθηκε σημαντικά στη φάση της παρέμβασης. Συμπεραίνεται ότι, η συζήτηση χωρίς περισπασμούς και χωρίς επικρίσεις συμβάλλει θετικά στην αλληλεπίδραση με τις έξυπνες διαδραστικές συσκευές, καθώς φαίνεται να επωφελούνται τα παιδιά με ΔΑΦ.

## Συμπεράσματα

Από την παραπάνω εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας γίνεται εμφανές ότι η συμβολή της τεχνολογίας, με τον ορθό τρόπο διαχείρισης, διαδραματίζει καίριο ρόλο στις διαδικασίες παρέμβασης σε παιδιά με ΔΑΦ, επιδρώντας θετικά τόσο στην εκπαίδευση πρακτικών δεξιοτήτων (π.χ. συνέντευξη, προσληπτική γλώσσα), όσο και στην καλλιέργεια κοινωνικής συμπεριφοράς (32). Ο σχεδιασμός ελκυστικών εργαλείων μάθησης, βασισμένων σε σύγχρονα τεχνολογικά μέσα, βοηθά τα άτομα με ΔΑΦ να παραμείνουν συγκεντρωμένα, να δεσμευτούν στην ολοκλήρωση της δραστηριότητας και να ελέγξουν τη συμπεριφορά τους, παρέχοντάς τους κίνητρα και θετικά συναισθήματα με απότοκο την ενίσχυση της μαθησιακής διαδικασίας (35).

Παραμένει σημαντικό να διερευνηθούν εκτενέστερα οι επιπτώσεις της χρήσης τεχνολογιών σε πληθυσμό υπαγόμενο στο φάσμα, σωματικές και ψυχικές (κούραση ματιών, εθισμός, αισθήματα ζαλάδας), για καλύτερη προσαρμογή και αξιοποίηση της τεχνολογίας (36). Για αυτό, κρίνεται σημαντικός ο έλεγχος των συνθηκών χορήγησης των δραστηριοτήτων, καθώς ελλοχεύει ο κίνδυνος περισσότερης κοινωνικής απομόνωσης (25). Επιπλέον, οι έρευνες που αξιοποιούν τεχνολογία, απευθύνονται, στο μεγαλύτερο ποσοστό τους, σε άτομα με ΔΑΦ υψηλής λειτουργικότητας, δημιουργώντας έτσι ερευνητικό κενό, όσον αφορά τα παιδιά χαμηλής λειτουργικότητας (37).

Τέλος, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η ύπαρξη του φάσματος στον αυτισμό, ώστε κάθε μέσο και σενάριο που θα δημιουργηθεί να μπορεί να τεθεί υπό αναπροσαρμογή, εξειδικεύοντας τις παρεμβάσεις με βάση τις γνωστικές και συμπεριφορικές ιδιαιτερότητες και ανάγκες του κάθε ατόμου (38). Η δυνατότητα αναπροσαρμογής του εργαλείου παρέχεται από τα προγράμματα εικονικής και επαυξημένης πραγματικότητας, εν αντιθέσει με τα προγράμματα εφαρμογών σε κινητές συσκευές, όπου ο πληρέστερος σχεδιασμός

των εφαρμογών παρέμβασης είναι αναγκαίος, ώστε να καλύπτονται τα μαθήματα από το χαμηλότερο ως το υψηλότερο επίπεδο δυσκολίας (39). Συνοψίζοντας, η χρήση νέων τεχνολογιών στην υποστήριξη ατόμων με ΔΑΦ χρήζει περαιτέρω έρευνας και ανάλυσης των δεδομένων, με τα έως τώρα αποτελέσματα των υπάρχουσών ερευνών να είναι ιδιαίτερα ελπιδοφόρα.

## Βιβλιογραφία

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 2013
2. Koumpourous Y, Kafazis T. Wearables and mobile technologies in autism spectrum disorder interventions: A systematic literature review, *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2019;66:101405.
3. Rehman IU, Sobnath D, Nasralla MM, Winnett M, Anwar A, Asif W, et al. Features of mobile apps for people with autism in a post covid-19 scenario: Current status and recommendations for apps using AI. *Diagnostics*. 2021;11(10):1923.
4. Boraston Z, Blakemore S. The application of eye-tracking technology in the study of autism, *The Journal of Physiology*. 2007;581(3):893–898.
5. Bekele E, Zheng Z, Swanson A, Crittendon J, Warren Z, Sarkar N. Understanding how adolescents with autism respond to facial expressions in virtual reality environments, *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*. 2013;19(4):711–720.
6. Kumari S, Polke N. Implementation issues of augmented reality and virtual reality: A survey, *International Conference on Intelligent Data Communication Technologies and Internet of Things (ICICI)*. 2018;26:853–861.
7. Mesa-Gresa P, Gil-Gómez H, Lozano-Quilis JA, Gil-Gómez JA. Effectiveness of Virtual Reality for Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: An Evidence-Based Systematic Review. *Sensors (Basel)*. 2018;18(8):2486.
8. Albiol-Pérez S, Gil-Gómez JA, Muñoz-Tomás MT, Gil-Gómez H, Vial-Escolano R, Lozano-Quilis JA. The Effect of Balance Training on Postural Control in Patients with Parkinson's Disease Using a Virtual Rehabilitation System. *Methods Inf Med*. 2017;56(2):138–44.
9. Freitas JRS, Velosa VHS, Abreu LTN, Jardim RL, Santos JAV, Peres B, et al. Virtual Reality Exposure Treatment in Phobias: a Systematic Review. *Psychiatr Q*. 2021;92(4):1685–710.
10. Pennington RC. Computer-assisted instruction for teaching academic skills to students with autism spectrum disorders: A review of literature. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*. 2010;25(4):239–248.
11. Williams KR. The Son-Rise Program intervention for autism: prerequisites for evaluation. *Autism*. 2006 Jan;10(1):86–102.
12. Fernández-Herrero J, Lorenzo-Lledó G, Carreres AL. A bibliometric study on the use of virtual reality (VR) as an educational tool for high-functioning autism spectrum disorder (ASD) children. *Contemporary Perspective on Child Psychology and Education*. 2018 Jan;59–81.
13. Parsons S. Learning to work together: Designing a multi-user virtual reality game for social collaboration and perspective-taking for children with autism. *International Journal of Child-Computer Interaction*. 2015;6:28–38.
14. Herrero JF, Lorenzo G. An immersive virtual reality educational intervention on people with autism spectrum disorders (ASD) for the development of communication skills and problem solving. *Education and Information Technologies*. 2019;25(3):1689–1722.
15. Zhao J, Zhang X, Lu Y, Wu X, Zhou F, Yang S, et al. Virtual reality technology enhances the cognitive and social communication of children with autism spectrum disorder. *Front Public Health*. 2022;10:1029392.
16. Saadatzi MN, Pennington RC, Welch KC, Graham JH. Small-Group Technology-Assisted Instruction: Virtual Teacher and Robot Peer for Individuals with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018;48(11):3816–30.
17. Shahab M, Taheri A, Mokhtari M, Shariati A, Heidari R, Meghdari A, et al. Utilizing Social Virtual Reality Robot (V2R) for music education to children with high-functioning autism. *Education and Information Technologies*. 2021;27(1):819–843.
18. Pino MC, Vagnetti R, Valenti M, Mazza M. Comparing virtual vs real faces expressing

emotions in children with autism: An eye-tracking study. *Education and Information Technologies*. 2021;26(5):5717–5732.

19. Tsai WT, Lee IJ, Chen CH. Inclusion of third-person perspective in cave-like immersive 3D virtual reality role-playing games for social reciprocity training of children with an autism spectrum disorder. *Universal Access in the Information Society*. 2020;20(2):375–389.

20. Craig AB. Augmented reality concepts. *Understanding Augmented Reality*, 2013; 39–67.

21. Abou El-Seoud S, Halabi O, Geroimenko V. Assisting individuals with autism and cognitive disorders: An augmented reality-based framework. *International Journal of Online and Biomedical Engineering (iJOE)*. 2019;15(04):28

22. Ramdoss S, Lang R, Mulloy A, Franco J, O'Reilly M, Didden R, Lancioni G. Use of computer-based interventions to teach communication skills to children with autism spectrum disorders: A systematic review. *Journal of Behavioral Education*. 2010; 20(1):55–76.

23. Ramdoss S, Machalicek W, Rispoli M, Mulloy A, Lang R, O'Reilly M. Computer-based interventions to improve social and emotional skills in individuals with autism spectrum disorders: A systematic review. *Developmental Neurorehabilitation*. 2012;15(2):119–135.

24. Sahin N, Keshav, N Salisbury J, Vahabzadeh A. Safety and lack of negative effects of wearable augmented-reality social communication aid for children and adults with autism. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(8):188.

25. Berenguer C, Baixauli I, Gómez S, Andrés M D, De Stasio S. Exploring the impact of augmented reality in children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(17):6143.

26. Keshav NU, Salisbury J P Vahabzadeh A, Sahin N T. Social communication coaching Smartglasses: Well tolerated in a diverse sample of children and adults with autism. *JMIR mHealth and uHealth*. 2017; 5(9): e140.

27. Liu R, Salisbury JP, Vahabzadeh A, Sahin NT. Feasibility of an autism-focused augmented reality Smartglasses system for social communication and behavioral coaching. *Frontiers in Pediatrics*. 2017;5.

28. Fournier KA, Hass CJ, Naik SK, Lodha N, Cauraugh J H. Motor coordination in autism spectrum disorders: A synthesis and meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2010;40(10):1227–1240.

29. Nekar DM, Kang H, Alao H, Yu J. Feasibility of using multiplayer game-based dual-task training with augmented reality and personal health record on social skills and cognitive function in children with autism. *Children*. 2022;9(9):1398.

30. Ameis SH, Blumberger DM, Croarkin PE., Mabbott DJ, Lai MC, Desarkar P et al. Treatment of Executive Function Deficits in autism spectrum disorder with repetitive transcranial magnetic stimulation: A double-blind, sham-controlled, pilot trial. *Brain stimulation*. 2020;13(3):539–547.

31. Yee HS. Mobile technology for children with autism spectrum disorder: Major trends and issues. 2012 IEEE Symposium on E-Learning, E-Management and E-Services. 2012.

32. Leung PW, Li SX, Tsang CS, Chow BL, Wong WC. Effectiveness of Using Mobile Technology to Improve Cognitive and Social Skills Among Individuals with Autism Spectrum Disorder: Systematic Literature Review. *JMIR Ment Health*. 2021;8(9):e20892.

33. Vlachou J, Drigas A. Mobile technology for students & Adults with autistic spectrum disorders (ASD). *International Journal of Interactive Mobile Technologies (iJIM)*. 2017;11(1):4.

34. Safi, MF, Sadrani BA, Mustafa, A. Virtual voice assistant applications improved expressive verbal abilities and social interactions in children with autism spectrum disorder: A single-subject experimental study. *International Journal of Developmental Disabilities*. 2023;69(4):555–567.

35. Karamanoli MP The application of augmented reality for intervention to people with autismspectrum disorders, *IOSR Journal of Mobile Computing & Application*. 2017;4(2):42–51.

36. Schmidt MM, Glaser N. Piloting an adaptive skills virtual reality intervention for adults with autism: Findings from user-centered formative design and evaluation. *Journal of Enabling Technologies*. 2021;15(3):137–158.

37. Serret S, Hun S, Iakimova G, Lozada J, Anastassova M, Santos A, et al. Facing the challenge of teaching emotions to individuals with low- and high-functioning autism using a new serious game: A pilot study. *Molecular Autism*. 2014;5(1):37.



38. Lahiri U. Scope of virtual reality to autism intervention. *A Computational View of Autism*. 2020 Jul:83–130.
39. Maseri M, Mamat M, Yew HT, Chekima A. The implementation of application software to improve verbal communication in children with autism spectrum disorder: A Review. *Children*. 2021;8(11):1001.

# Τεχνητή νοημοσύνη και πανδημία της COVID-19: εντοπισμός και αξιολόγηση των κρουσμάτων στον γενικό πληθυσμό

Χρυσή Κουτσαυτίκη, Θεόδωρος Σεργεντάνης, Ναϊρ-Τώνια Βασιλάκου, Ελένη Κορνάρου

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Στην αντιμετώπιση της πανδημίας της Covid-19, συγκριτικά με το παρελθόν, η συμβολή της τεχνολογίας ήταν ο πολυτιμότερος σύμμαχος. Μέσω επιτευγμάτων όπως η τεχνητή νοημοσύνη, έγινε εφικτή η ταυτόχρονη συνεργασία ανεξάρτητων ερευνητικών κέντρων του κόσμου για τον εντοπισμό των κρουσμάτων, την παρακολούθησή τους, την διασφάλιση της απομόνωσής τους, για την ικνηλάτηση των επαφών τους αλλά και για αναζήτηση κατάλληλων θεραπευτικών μορίων-ουσιών και ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων. Σύστημα τεχνητής νοημοσύνης που επεξεργάζεται πληροφορίες από τις αεροπορικές εταιρείες, εξέδωσε προειδοποίηση για την έλευση της Covid-19 από τις 31 Δεκεμβρίου 2019, ταυτόχρονα δηλαδή με τον κλινικό εντοπισμό των πρώτων κρουσμάτων, που όμως δεν αξιολογήθηκαν δεόντως για τον κίνδυνο που εγκυμονούσαν.

**Μέθοδος:** Αναζητήθηκαν άρθρα στη διεθνή βιβλιογραφία, σε έγκριτους ιστότοπους όπως Pub Med, Google Scholar, με λέξεις κλειδιά «COVID-19, τεχνητή νοημοσύνη, κρούσματα, θεραπεία, Long COVID».

**Αποτελέσματα:** Συστήματα που βασίζονται στην Τεχνητή Νοημοσύνη χρησιμοποιήθηκαν με επιτυχία στην ικνηλάτηση και διαχείριση των κρουσμάτων, στην καταγραφή των συμπτωμάτων της άγνωστης αρχικά νόσου COVID-19, στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών αλλά και εμβολίων, με ταχύτητες που παρόμοιες δεν έχει ξαναδεί η ανθρωπότητα. Επίσης, μελετήθηκε η Long Covid-19 ενώ συνέβαλαν στην αξιολόγηση των υγειονομικών μέτρων που λαμβάνονταν από τις κυβερνήσεις. Το διακύβευμα είναι η παραβίαση της ιδιωτικότητας και η υπερπληροφόρηση.

**Συμπεράσματα:** Είναι φανερό, πως σήμερα περισσότερο από ποτέ, χρειάζεται η απόλυτη συνεργασία τεχνολογίας και κλασικών επιστημών, προκειμένου να ξεπερνιούνται με τον καλύτερο αλλά και συντομότερο τρόπο οι δυσκολίες στον διαρκή αγώνα έναντι οξέων αλλά και χρόνιων ασθενειών.

**Λέξεις κλειδιά:** COVID-19, τεχνητή νοημοσύνη, κρούσματα

## Αλληλογραφία

Κουτσαυτίκη Χρυσή  
Σοφ. Βενιζέλου 77, Χαλάνδρι,  
TK 15232  
M. 6970061238  
e-mail: kochrysa@yahoo.  
com

**Χρυσή Κουτσαυτίκη**  
Παιδιατρικό Τμήμα, Κέντρο  
Υγείας Ραφίνας, Ραφίνα-  
Αττική

**Χρυσή Κουτσαυτίκη**  
**Θεόδωρος Σεργεντάνης**  
**Ναϊρ Τώνια Βασιλάκου**  
**Ελένη Κορνάρου**  
Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας  
Υγείας, Σχολή Δημόσιας  
Υγείας, Πανεπιστήμιο  
Δυτικής Αττικής, Αθήνα-  
Αττική

**Correspondence**

Koutsaftiki Chrysi  
Sof. Venizelou 77, Halandri,  
PC 15232  
M. 6970061238  
e-mail: kochrysa@yahoo.  
com

# Artificial Intelligence and COVID-19 pandemic: tracking and evaluation of cases in the general population

Chrysi Koutsaftiki, Theodoros Sergentanis, Nair-Tonia Vasilakou, Eleni Kornarou

## Abstract

**Introduction:** Covid-19 pandemic, compared to the past, had technology's contribution as its most valuable ally. Through achievements such as artificial intelligence, the simultaneous collaboration of independent research centers around the world has become possible, to identify cases, monitor them, ensure their isolation and trace their contacts, but also to search for suitable therapeutic molecules-substances and development of effective vaccines. An artificial intelligence system that processes information from airlines issued a warning about the arrival of Covid-19 on December 31, 2019, simultaneously as the clinical detection of the first cases, which, however, were not evaluated at the time for the risk they posed.

**Method:** Articles were searched in the international literature, in reputable websites such as Pub Med, Google Scholar, using key words "COVID-19, artificial intelligence, outbreaks, treatment".

**Results:** Systems based on Artificial Intelligence have been successfully used in the tracking and management of cases, in recording the symptoms of the initially unknown disease COVID-19, in the development of targeted treatments and vaccines, with such speed that humanity has never seen before. Long Covid-19 was also studied due to artificial intelligence as well as it contributed to the evaluation of health measures taken by governments. At stake is the invasion of privacy and information overload.

**Conclusions:** It is clear, therefore, that today more than ever, the absolute cooperation of technology and classical sciences is needed, in order to overcome, in the best and shortest way, the difficulties in the continuous struggle against acute and chronic diseases.

**Keywords:** COVID-19, artificial intelligence, cases

## Εισαγωγή

Η πανδημία που προκάλεσε ο SARS-CoV-2 στα τέλη του 2019, έπληξε ποικιλοτρόπως την ανθρώπινη ζωή, όχι μόνο μέσω της απώλειας εκατομμυρίων ανθρώπων σε όλο τον κόσμο αλλά και μέσω της επιβολής πρωτόγνωρων και ιδιαίτερα αυστηρών υγειονομικών μέτρων για τις σύγχρονες κοινωνίες.

Βασικό μέτρο διαφύλαξης της δημόσιας υγείας αποτέλεσε το καθολικό απαγορευτικό (lock-down), σε μετακινήσεις και συνενώσεις, με αποτέλεσμα δισεκατομμύρια ανθρώπων σε όλο τον κόσμο να υποχρεωθούν σε απομόνωση-περιορισμό μέσα στα σπίτια τους, με κλειστές τις επιχειρήσεις και την πλειονότητα του εργασιακού τομέα, καθώς και όλων των δραστηριοτήτων της εκπαίδευσης, του πολιτισμού και του αθλητισμού. Για πρώτη φορά, σε καιρό ειρήνης, αναβλήθηκε η διεξαγωγή των Ολυμπιακών Αγώνων, ενώ τροποποιήθηκε η διεξαγωγή τους, ένα χρόνο μετά, για λόγους ασφαλείας (1). Η αγωνία για τη διαφύλαξη της ανθρώπινης ζωής διαφαινόταν σε κάθε απόφαση και οργάνωση των κυβερνήσεων παγκοσμίως, όμως ο αντίκτυπος και η αναποτελεσματικότητα, ενίοτε, των μέτρων αυτών έγιναν επίσης έκδηλα σε οικονομικό, εκπαιδευτικό, ψυχοσυναισθηματικό και κοινωνικό επίπεδο, προκαλώντας μια επιπλέον παγκόσμια κρίση, τα αποτελέσματα της οποίας δεν έχουν φανεί ακόμη σε όλη τους την έκταση.

### Chrysi Koutsaftiki

Paediatric department,  
'Rafina' Health Care Cen-  
tre, Rafina-Attika, Greece

### Chrysi Koutsaftiki

Theodoros Sergentanis  
Nair Tonia Vasilakou  
Eleni Kornarou

Department of Public  
Health Policy, School of  
Public Health, University  
of West Attica, Athens,  
Greece

Για την αντιμετώπιση αυτού του φαινομενικού αδιεξόδου, οι σύγχρονες κοινωνίες διαθέτουν περισσότερα όπλα συγκριτικά με το παρελθόν και αυτά είναι οι δυνατότητες που προσφέρουν οι σύγχρονες τεχνολογίες. Η έγκαιρη αναγνώριση των προσβεβλημένων ατόμων, είτε αυτά βρίσκονται σε προσυμπτωματικό, ασυμπτωματικό ή συμπτωματικό στάδιο, η απομόνωσή τους με παρακολούθηση της υγείας τους και η ταυτόχρονη αναζήτηση και απομόνωση των στενών επαφών τους έχει αποδειχθεί ως ο θεμέλιος λίθος της αντιμετώπισης της πανδημίας, καθώς δεν υπάρχει, προς το παρόν, ιδιαίτερα αποτελεσματική αντιική αγωγή ή άλλη ειδική θεραπεία (πέραν της συμπτωματικής) (2, 3, 4, 5, 6). Επίσης, με την δραματική επιβάρυνση που δέχονται τα υγειονομικά συστήματα σε συνθήκες πανδημίες, ακόμα και τα πιο εξελιγμένα, είναι έκδηλη η ανάγκη σωστού σχεδιασμού αντιμετώπισης των πασχόντων. Είναι φανερό, πως οι ελλείψεις σε ιατρονοσηλευτικό προσωπικό πρωτίστως αλλά και νοσηλευτικών υποδομών δευτερευόντως, με τη συρροή των πασχόντων, είναι απόλυτα αναγκαία η κατά το δυνατό σωστότερη επιλογή των ασθενών εκείνων που χρήζουν κλινικοεργαστηριακής εξέτασης, νοσηλείας, ή εισαγωγής σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Στον τομέα αυτό, η συμβολή της τεχνολογίας πιστεύεται πως μπορεί να βοηθήσει πάρα πολύ (2,5,7). Επιπλέον, η αξιοποίηση της τεχνολογίας στην πανδημία του SARS-CoV-2, έπαιξε καθοριστικό ρόλο στην αναζήτηση κατάλληλων θεραπευτικών μορίων-ουσιών αλλά και στην ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων, και μάλιστα με τέτοια ταχύτητα που δεν έχει ξαναδεί ποτέ άλλοτε η ανθρωπότητα (8, 9).

## Υλικό - Μέθοδος

Προκειμένου να διερευνηθεί το θέμα της παρούσης εργασίας, αναζητήθηκαν άρθρα στη διεθνή βιβλιογραφία, σε αναγνωρισμένες επιστημονικές διαδικτυακές βιβλιοθήκες όπως Pub Med, Google Scholar, με λέξεις κλειδιά «COVID-19, τεχνητή νοημοσύνη, κρούσματα, θεραπεία, Long COVID». Ύστερα από διεξοδική μελέτη των άρθρων που προέκυψαν, επιλέχθηκαν 27 που αποτελούν και τη βιβλιογραφία της εργασίας.

### Η Τεχνολογία στην υπηρεσία του ανθρώπου

Τα θεμέλια της τεχνολογικής ανάπτυξης και της χρήσης της στην υπηρεσία του ανθρώπου, τέθηκαν σχεδόν έναν αιώνα πριν, όταν ο Alan Turing, το 1936, δημοσίευσε το έργο του πάνω στους αλγορίθμους, που συνιστούν τη βάση για τη δημιουργία των ηλεκτρονικών υπολογιστών και την εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης (10,11). Οι μελέτες του αυτές συνέβαλαν τότε στον αγώνα κατά των ναζιστικών τακτικών στον Β' Παγκόσμιο πόλεμο. Έκτοτε, άλλοτε με αργά αλλά σταθερά βήματα κι άλλοτε με τεράστια άλματα, τα τεχνολογικά επιτεύγματα, και ιδιαίτερα η εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης χρησιμοποιήθηκαν σε διάφορους τομείς της ζωής, από την πρόβλεψη του καιρού μέχρι την αποκάλυψη οικονομικών σκανδάλων, κι από την απλή αναζήτηση πληροφοριών στο διαδίκτυο μέχρι την κατάρτιση ηλεκτρονικών αρχείων με διαγνωστικό όφελος. Για παράδειγμα, το 1990, απλά νευρωνικά δίκτυα (simple neural networks) χρησιμοποιήθηκαν για την ερμηνεία του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, τη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, και την πρόβλεψη του χρόνου παραμονής σε ΜΕΘ ύστερα από καρδιοχειρουργική επέμβαση (11).

Οι διαγνωστικές δοκιμασίες, οι διάφοροι βιοδείκτες για τη διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενειών, η μελέτη ολοένα και περισσότερων νοσημάτων σε βάθος (νεότερων και παλαιότερων) καθώς και οι διαθέσιμες θεραπείες, έχουν σημειώσει αλματώδη εξέλιξη τα τελευταία χρόνια, με αποτέλεσμα την περιήγηση της διαγνωστικής σκέψης και τη λήψη αποφάσεων, σε συνθετότερα μονοπάτια που απαιτούν διαχείριση μεγάλου όγκου κλινικών πληροφοριών (8,12). Κατά συνέπεια, τα δεδομένα αυτά μπορούν και πρέπει να αξιοποιηθούν, στοχευμένα, με ταχύτητα και οργάνωση, μέσω της σωστής εκμετάλλευσης των αλγορίθμων και των εργαλείων που προσφέρει η τεχνολογία δίνοντας έμφαση σε προγράμματα τεχνητής νοημοσύνης (13).

Κατά την πανδημία του SARS-CoV-2 στην Κίνα, ειδικά στην αρχή, προγράμματα τεχνητής νοημοσύνης χρησιμοποιήθηκαν για την αναγνώριση και ιχνηλάτηση των προσβεβλημένων ατόμων ή για όσους είχαν ιστορικό ταξιδιού σε επίφοβη περιοχή, μέσω αναγνώρισης προσώπων με θερμικές κάμερες. Ρομπότ κινητοποιήθηκαν για τη μεταφορά τροφίμων και φαρμάκων

σε αποκλεισμένες περιοχές, ενώ μη επανδρωμένα αεροσκάφη (drones) επιστρατεύτηκαν για να περιπολούν ανθρώπους σε καραντίνα, να μεταδίδουν μηνύματα για αποστασιοποίηση, προτρέποντας τον κόσμο να παραμείνει σπίτι αλλά και για να απολυμάνουν συγκεκριμένους δημόσιους χώρους (14). Κάθε πληροφορία μπορεί να αποβεί χρήσιμη. Στοιχεία κινητής τηλεφωνίας, κίνηση χρεωστικών και πιστωτικών καρτών (εντοπισμός επίνουσων ατόμων ή περιπτώσεων παραβίασης καραντίνας), δημοφιλή θέματα που αναζητούνται στο διαδίκτυο, αναρτήσεις σε μέσα κοινωνικής δικτύωσης, όλα μπορούν να δώσουν πληροφορίες για την επιδημιολογία πολλών μεταδιδόμενων νοσημάτων υποδεικνύοντας πιθανές επιδημικές εστίες. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα του λογισμικού BlueDot (καναδική πλατφόρμα επιτήρησης) που χρησιμοποιεί αλγόριθμο τεχνητής νοημοσύνης με στοιχεία από την έκδοση αεροπορικών εισιτηρίων παγκοσμίως, το οποίο εξέδωσε προειδοποίηση για την έλευση της Covid-19 την 31η Δεκεμβρίου 2019, ταυτόχρονα δηλαδή με τον κλινικό εντοπισμό των πρώτων κρουσμάτων, που όμως δεν αξιολογήθηκε επαρκώς ως προς τον κίνδυνο που προμήνυε (1, 15).

Είναι φανερό λοιπόν, πως η διαπίστωση των Schultz και συν, ότι «το πάντρεμα της μηχανικής μάθησης και των σύντομων κλινικών δοκιμών προσφέρει ελπίδα για πρόοδο, όχι μόνο στον σημερινό αγώνα κατά της πανδημίας της Covid-19, αλλά και στον διαρκή αγώνα έναντι οξέων αλλά και χρόνιων ασθενειών» αποτελεί πραγματικότητα (9).

Παράλληλα όμως, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην επεξεργασία του καταγισμού πληροφοριών που μπορούν να συλλεχθούν, για να μην υπάρξουν αντίθετα αποτελέσματα παραπληροφόρησης και προπαγάνδας (**infodemic**) (7). Σε αυτή την περίπτωση, μόνο η συμμαχία των επιστημών με την τεχνολογία θα μπορέσει να δώσει τη λύση.

#### **Τεχνητή Νοημοσύνη (TN) (Artificial Intelligence) και ιατρική**

Τον 20ο αιώνα αναπτύχθηκαν και προτάθηκαν πολλά προηγμένα τεχνολογικά συστήματα που σκοπό έχουν την υποστήριξη της ιατρικής κοινότητας στην διαγνωστική και διαφοροδιαγνωστική της προσέγγιση (8).

Μεταξύ αυτών των συστημάτων ανάλυσης δεδομένων, περισσότερο υποσχόμενη είναι η εφαρμογή της TN (16). Η τεχνολογία της TN περιλαμβάνει τη Μηχανική Μάθηση (MM) (Machine Learning) και την σε βάθος μάθηση (DL) (Deep Learning). Μέσω έξυπνων συσκευών μιμείται την ανθρώπινη νοημοσύνη και την επεξεργασία του ανθρωπίνου πνεύματος, βασιζόμενη σε αλγόριθμους (5). Η MM, υπότυπος της TN, εφαρμόζει μαθηματικά μοντέλα (στατιστικής) σε παραδείγματα και δεδομένα, αναγνωρίζει μοτίβα στις πληροφορίες που συλλέγονται, προκειμένου να εξαχθούν μελλοντικά συμπεράσματα, χωρίς να υπάρχει προηγούμενη γνώση ή σαφής προγραμματισμός, ενώ η DL, είναι η πιο απτή έκφανση της MM, που εκμεταλλεύεται τεχνητά νευρωνικά δίκτυα και λειτουργεί με πρότυπο την γνωστική λειτουργία του ανθρώπου (5, 6).

Οι τεχνολογίες που βασίζονται στην TN, χρησιμοποιώντας προσωπικά δεδομένα υγείας των ασθενών, δημιουργούν γνωστικά σύνολα δεδομένων που βοηθούν τον κλινικό ιατρό να λαμβάνει αποφάσεις και να σχεδιάζει εξατομικευμένη περίθαλψη για τους ασθενείς του (8). Μπορούν να βοηθήσουν στην έγκαιρη αναγνώριση ασθενειών και επιδημιών, να προβλέψουν τον τρόπο μετάδοσης και να πιθανολογήσουν επιδημικές εστίες σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές (8). Έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για τη διάγνωση της φυματίωσης (με χρήση του εργαλείου AIRS, Artificial Immune Recognition System), τη διάγνωση της ελονοσίας, του ιού Έμπολα, του Ζίκα αλλά και συνεισέφεραν στην αντιμετώπιση προηγούμενων επιδημιών άλλων κορωνοϊών, του SARS (2003) και του MERS (2012) (σύστημα ARIMA, Autoregressive Integrated Moving Average) (8).

#### **Τεχνητή Νοημοσύνη και πανδημία Covid-19: εντοπισμός των κρουσμάτων στον γενικό πληθυσμό**

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας χαρακτήρισε την νόσο Covid-19 ως παγκόσμια απειλή-πανδημία στις 11 Μαρτίου 2020 (17). Πέντε ημέρες μετά, στις 16 Μαρτίου 2020, ο Λευκός Οίκος των Η.Π.Α. σε συνεργασία με ερευνητικά εργαστήρια και εταιρείες τεχνολογίας,

εξέδωσε έκκληση για δράση σε παγκόσμιο επίπεδο απευθυνόμενος στους ερευνητές που έχουν ως αντικείμενό τους την ΤΝ, προκειμένου να αναπτύξουν νέες τεχνικές αναζήτησης-συλλογής πληροφοριών για να ενισχύσουν τις έρευνες έναντι της Covid-19 (18). Η Ν. Κορέα, έχοντας αναπτύξει την κατάλληλη τεχνολογία με αφορμή την επιδημία του MERS, μπόρεσε να εφαρμόσει «επιθετική» ανίχνευση των ιοφορέων και των επαφών τους μέσω του συστήματος ιχνηλάτησης επαφών που χρησιμοποίησε, το COVID-19 Smart Management System (COVID-19 SMS) (4). Τα δεδομένα που αξιολογεί το σύστημα αυτό προέρχονται από υλικό καταγραφής καμερών ασφαλείας, αρχεία πιστωτικών καρτών, ακόμα και αρχεία από το Παγκόσμιο Σύστημα Εντοπισμού Θέσης (GPS) αυτοκινήτων και κινητών τηλεφώνων. Σε περίπτωση που κάποιο άτομο είχε εκτεθεί στη νόσο, ειδοποιούταν από τις Αρχές να τεθεί σε καραντίνα με αυτοπαρακολούθηση της υγείας του, ενώ ταυτόχρονα επιτηρούταν η τήρηση της καραντίνας του μέσω των ίδιων πληροφοριών. Έτσι η Ν. Κορέα, κατάφερε να αντιμετωπίσει την μετάδοση του ιού στις αρχές της πανδημίας χωρίς την επιβολή ιδιαίτερων απαγορευτικών (4). Άλλα αντίστοιχα προγράμματα αναπτύχθηκαν σε 29 χώρες όπως είναι το "Test, Track, and Trace" στο Ηνωμένο Βασίλειο και το "Trace Together" της Σιγκαπούρης όπου εκμεταλλεύτηκε την εθνική εφαρμογή Blue Tooth tracing app, με μικρή ανταπόκριση όμως από τον κόσμο (4). Ύστερα από τη συνεργασία του κολλεγίου King's του Λονδίνου με το Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης αναπτύχθηκε το εργαλείο ΤΝ για έξυπνα τηλέφωνα COVID Symptom Tracker το οποίο παρακολουθούσε την μετάδοση του ιού και τα συμπτώματα. Η πρακτική αυτή ήταν που αναγνώρισε την εκδήλωση της ανοσμίας ως πρώιμο σημείο λοίμωξης (19). Το πανεπιστήμιο Johns Hopkins και συγκεκριμένα το τμήμα Center of Science and Engineering, στην έναρξη της πανδημίας (22 Ιανουαρίου 2020), δημοσιοποίησε ένα πίνακα εργαλείων (URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>) που εντόπιζε, με ακρίβεια, αναφερόμενες περιπτώσεις Covid-19 σε πραγματικό χρόνο, βοηθώντας έτσι στην έγκαιρη αναγνώριση νέων περιστατικών, προτείνοντας μέτρα αντιμετώπισης (π.χ. καραντίνα) και ενημέρωση των ταξιδιωτών στις περιοχές αυτές (20).

### **Τεχνητή Νοημοσύνη και πανδημία Covid-19: διάγνωση και κλινική αξιολόγηση των κρουσμάτων στον γενικό πληθυσμό**

Μέχρι σήμερα, η διαγνωστική μέθοδος αναφοράς (gold standard) σε όλο τον κόσμο, για την Covid-19, παραμένει η rRT-PCR, σε εκκρίσεις κυρίως του ανώτερου αναπνευστικού, προσέγγιση όμως που απαιτεί χρόνο αλλά και κοστίζει ακριβά. Ανάλογα με την διαθεσιμότητα των υλικών και την εργαστηριακή υποδομή της κάθε χώρας, ο χρόνος που μεσολαβεί από τη λήψη του δείγματος μέχρι την διάγνωση με βάση το αποτέλεσμα της PCR, κυμαίνεται από ώρες μέχρι και μέρες. Επίσης, τα μολυσματικά δείγματα εκθέτουν σε κινδύνους το προσωπικό που τα διαχειρίζεται (3). Λόγω των ανωτέρω δυσκολιών, η χρήση της rt-PCR περιορίζεται στην διαφορική διάγνωση μόνο των ασθενών και τελικά δεν εξυπηρετεί αποτελεσματικά την αρχή της έγκαιρης διάγνωσης των πασχόντων (ασυμπτωματικών/συμπτωματικών), την απομόνωσή τους, την παρεμπόδιση της περαιτέρω έκθεσης σε αυτούς κι άλλων ατόμων και κατά συνέπεια τον έλεγχο της πανδημίας (2). Πολυπληθείς και αναπτυσσόμενες χώρες όπως είναι η Ινδία, δεν μπορούν να βασιστούν στην εργαστηριακή αυτή μέθοδο και αναζήτησαν τη λύση σε μοντέλα ΤΝ (π.χ. Aarogya Setu mobile app) κι όχι μόνο (2,8,21). Στο άρθρο των Kumar et al αναφέρονται εφαρμογές ΤΝ που βοηθούν στη διάγνωση, στην παρακολούθηση των ασθενών, στην πρόγνωση της πορείας τους, στον εντοπισμό νέων περιπτώσεων, ακόμα και στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων, στις οποίες έχουν αξιοποιηθεί δεδομένα από ακτινολογικές μεθόδους (ακτινογραφίες, αξονικές τομογραφίες), μοντέλα αναπνευστικών ήχων, τύπων βήχα κ.ο.κ., και οι 5 από τις 7 εφαρμόζονται ήδη στην Ινδία (7).

Ιδιαίτερα στο πεδίο της απεικόνισης, η πρόοδος και η χρήση μοντέλων ΤΝ χρονολογείται δεκαετίες πίσω και βρήκαν μεγάλη εφαρμογή στη μάχη κατά της Covid-19. Στην αναδρομική πολυκεντρική μελέτη που δημοσίευσαν οι Li et al., εφαρμόστηκε ΤΝ σε δεδομένα από 4356 αξονικές τομογραφίες θώρακος και πιο συγκεκριμένα πρόγραμμα μάθησης σε βάθος (deep learning COVID-19 detection neural network, COVNet). Η ευαισθησία και η ειδικότητα της κάθε εξέτασης για την διάγνωση ασθενών με Covid-19, αναφέρουν πως ανέρχεται σε ποσοστό 90% και 96% αντίστοιχα, ενώ για διάγνωση πνευμονίας της κοινότητας και άλλων παθήσεων του αναπνευστικού, τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 87% και 92% αντίστοιχα, συμπεραίνοντας πως η χρήση μάθησης σε βάθος μπορεί να ανιχνεύσει αξιόπιστα περιπτώσεις Covid-19 και



να συντελέσει στη δια οροδιάγνωσή τους (22). Παρόμοια συμπεράσματα εξάγουν οι Vaid et al., 2020 όπου πάλι εφαρμόστηκαν αλγόριθμοι TN και μάθηση σε βάθος σε ακτινογραφίες θώρακος. Έγινε σάρωση 181 ακτινογραφιών διαγνωσμένων ασθενών με Covid-19 από διάφορες χώρες (Ιταλία, Ταϊβάν, Κίνα, Αυστραλία, Ισραήλ) και που είχαν δημοσιευτεί στο πλαίσιο της ευαισθητοποίησης της παγκόσμιας κοινότητας για την έρευνα έναντι του SARS-CoV-2. Παράλληλα συλλέχθηκαν επιπλέον πληροφορίες σχετικά με δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ηλικία, φύλο, καταγωγή) αλλά και την έκβαση της νόσου και συγκρίθηκαν με τυχαίο δείγμα φυσιολογικών ακτινογραφιών. Η ακρίβεια της ανίχνευσης αληθώς θετικών και αληθώς αρνητικών περιπτώσεων, διακρίνοντάς τις από ψευδώς θετικές και ψευδώς αρνητικές, αναφέρουν πως είναι 96,3% (6). Στους πίνακες που αναδημοσιεύονται στην παρούσα εργασία από την ανασκόπηση των Rasheed et al., 2021 παρατίθενται μοντέλα TN που χρησιμεύουν για πρόγνωση και εκτίμηση κινδύνου από τη νόσο Covid-19, για τη διάγνωση με αξιοποίηση δεδομένων αναπνευστικών ήχων και ποσοστών θνητότητας-επιβίωσης βασιζόμενα σε απεικονιστικά δεδομένα (5). Το πανεπιστήμιο της Νέας Υόρκης ανέπτυξε προγνωστικό μοντέλο TN προκειμένου να ποσοτικοποιηθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας. Στο μοντέλο αυτό οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες κλινικής επιδείνωσης ήταν οι μυαλγίες, τα υψηλά επίπεδα της αιμοσφαιρίνης καθώς και του ενζύμου αμινοτρανσφεράση της αλανίνης με ακρίβεια 70-80% (23). Η συνεργασία του πανεπιστημίου του Cambridge με το ψηφιακό τμήμα του Εθνικού συστήματος υγείας της Μεγάλης Βρετανίας, ένα από τα τεχνολογικά συστήματα που έχει αναπτύξει στη μάχη κατά του κορωνοϊού, αναλύει και συνθέτει δεδομένα που μπορούν να προβλέψουν την ανάγκη για κρεβάτια σε ΜΕΘ και για αναπνευστήρες (24). Τέλος, εργασίες όπως των Srinivasa & Vazquez, προτείνουν την παρακολούθηση ατόμων από το σπίτι τους μέσω τηλεφωνικής-επιγραμμικής έρευνας (mobile phone-based online survey), όπου τα δεδομένα που συλλέγονται από το ταξιδιωτικό ιστορικό των ατόμων, και των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων που εμφανίζουν, αξιολογούνται με μοντέλα TN και κατατάσσονται σε ομάδες χαμηλού, μέτριου ή υψηλού κινδύνου. Όσοι αναγνωρίζονται ως υψηλού κινδύνου μπορούν να απομονωθούν νωρίτερα ή να παραπεμφθούν για κλινική αξιολόγηση στην πλησιέστερη καταλληλότερη δομή υγείας. Αν το άτομο αδυνατεί να αναζητήσει ιατρική βοήθεια, τότε μπορεί να ενεργοποιηθεί μηχανισμός κινητής μονάδας υγείας που θα εξετάσει τον ασθενή στον τόπο διαμονής του (13).

#### **Τεχνητή νοημοσύνη ως συμπαραστάτης των υγειονομικών και των συστημάτων υγείας**

Στην πανδημία του SARS-CoV-2, λόγω των τεχνολογιών που εφαρμόζονται δεκαετίες τώρα στον χώρο της υγείας, έχει καταγραφεί και συλλεχθεί ανυπολόγιστος όγκος πληροφοριών σε όλα τα επίπεδα. Η τροφοδοσία με πλήθος δεδομένων των τεχνολογικών μοντέλων συντελεί στην αξιοπιστία τους και τα καθιστά πολύτιμους και αναντικατάστατους συμμάχους σε τέτοιες υγειονομικές κρίσεις αλλά και σε πιο συμβατικές καθημερινές καταστάσεις. Επιπλέον, πρέπει να αναλογιστεί κανείς, πως κανένα σύστημα υγείας δεν στάθηκε ικανό να διαχειριστεί το πλήθος των ανθρώπων που έχρηζαν και χρήζουν παρακολούθησης και περιθαλψής, ιδιαίτερα αφού προϋπήρχαν τεράστιες ελλείψεις τόσο σε έμπυχο όσο και σε άψυχο υλικό, οι οποίες γιγαντώθηκαν με τις περαιτέρω απώλειες λόγω νόσησης/θανάτου του ίδιου του προσωπικού, αλλά και λόγω ειδικών αδειών που εδόθησαν στους γονείς υγειονομικούς για να κρατήσουν στο σπίτι τα παιδιά τους λόγω των κλειστών σχολείων. Άρα, η συμβολή προγραμμάτων TN στη διαλογή και την προτεραιοποίηση των ασθενών που επισκέπτονται τα επεισόδια των υγειονομικών δομών, στην αξιοποίηση του προσωπικού τους ιατρικού φακέλου για τον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου αλλά και στην διαγνωστική προσέγγισή τους (προσέγγιση σπάνιων και σοβαρών νοσημάτων), θα μπορέσουν να ανακουφίσουν το εργασιακό βάρος και την εξάντληση που πλήττει το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό αλλά και θα το προστατεύσουν λόγω περιορισμού των επαφών του με ασθενείς πάσχοντες όπως συνέβη με την Covid-19 όπου στην αρχή δεν υπήρχαν ούτε μέτρα ατομικής προστασίας (12,17).

Ο ΠΟΥ, το 2016, πιθανολογούσε πως μέχρι το 2030 θα σημειωθεί έλλειψη σε υγειονομικούς της τάξης των 18 εκατομμυρίων. Άρα η συνεπικουρία της ιατρικής με την τεχνολογία φαντάζει ως μονόδρομος, παρά τους πολλούς ενδοιασμούς που πολλοί, ιατροί κυρίως, εκφράζουν για εξόντωσή τους και αντικατάστασή τους από τις μηχανές (25, 26). Πρέπει να γίνει κατανοητό πως μόνο μέσω της συνεργασίας όλων των φορέων χτίζεται η πρόοδος σε όλους τους τομείς. Και η πανδημία του SRS-CoV-2 ανέδειξε έντονα την ανάγκη για σύμπραξη δημόσιου και

ιδιωτικού φορέα, αναπτυγμένων και αναπτυσσόμενων κρατών, δυτικού και ανατολικού κόσμου, επιστημών και τεχνοκρατών, ανθρώπων και τεχνολογιών.

### **Τεχνητή νοημοσύνη στην αναγνώριση περιπτώσεων Long-Post COVID συνδρόμου**

Το σύνδρομο Long-Post COVID (LPC) χαρακτηρίζεται από εξελισσόμενα, ετερογενή συμπτώματα καθιστώντας τη διαγνωστική του προσέγγιση εξαιρετικά δύσκολη. Λόγω των ασαφών και πολυσυστηματικών εκδηλώσεων του συνδρόμου, καθώς και τη μη εξοικείωση των υγειονομικών λειτουργιών με το κλινικό φάσμα του, είναι πολύ πιθανό να υποδιαγιγνώσκονται οι ασθενείς και σπανιότερα να υπερδιαγιγνώσκονται, κάτι που έχει αρνητικό αντίκτυπο στην υγεία και κυρίως στην ποιότητα ζωής των πασχόντων.

Στα 4 χρόνια από την έναρξη της πανδημίας, έχουν μολυνθεί περισσότερα από 756.000.000 ανθρώπων (<https://covid19.who.int/>). Έτσι, είναι φανερό πως κανένα σύστημα υγείας δεν θα μπορέσει να ανταποκριθεί στην αξιολόγηση αυτού του τεράστιου πλήθους ατόμων και να προφέρει το πλαίσιο για καταγραφή, διερεύνηση, διάγνωση και αντιμετώπιση των πολυποίκιλων συμπτωμάτων του νέου αυτού συνδρόμου.

Χρησιμοποιώντας το πλήθος των καταγεγραμμένων ηλεκτρονικών φακέλων, τουλάχιστον στις αναπτυγμένες χώρες (ΗΠΑ, ΗΒ, Ν. ΚΟΡΕΑ κλπ), συστήματα τεχνητής νοημοσύνης και κυρίως μηχανικής μάθησης (machine learning), καλούνται να αξιολογήσουν τα δημογραφικά δεδομένα, τα κλινικά συμπτώματα, το ιατρικό ιστορικό (παρελθοντικό και νέο), δεδομένα νοσηλείων και έκβασης, πλήθος ιατρικών επισκέψεων κ.α., από ασθενείς που θεωρείται πως πάσχουν από LPC και γενικώς στοιχεία που μπορούν να βοηθήσουν στην προσέγγιση των ασθενών και των ιδιαίτερων αναγκών τους. Προγράμματα όπως το US National Institutes of Health's RECOVER programme και το National COVID Cohort Collaborative (N3C), παρείχαν τους ηλεκτρονικούς φακέλους χιλιάδων (πρόγραμμα RECOVER) ή και εκατομμυρίων ασθενών (N3C), και δίνοντας πληροφορίες για παράγοντες κινδύνου (π.χ. εγκυμοσύνη, γνωστικές/πνευματικές δυσλειτουργίες και νοσήματα), δημογραφικά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά, καθώς και συμπτωματολογία COVID-19 λοίμωξης αλλά και LPC. Όλα τα παραπάνω δεδομένα, χρησιμοποιήθηκαν για να τροφοδοτήσουν και να «εκπαιδεύσουν» συστήματα μηχανικής μάθησης στην αναγνώριση ατόμων που εμφανίζουν κατά πάσα πιθανότητα συμπτώματα LPC, όπως είναι το XG Boost machine learning programme (27).

### **Πιθανοί κίνδυνοι**

Όλα όσα αναφέρθηκαν ως τώρα και πολλά ακόμη που δεν γίνεται να αναφερθούν στο περιορισμένο περιεχόμενο μιας εργασίας, είναι ιδιαίτερα αξιόλογα, εντυπωσιακά, στέλνουν αισιόδοξα μηνύματα και την ελπίδα για βελτίωση των συνθηκών της ζωής μας. Εκτός από τις γνωστές ανασφάλειες που διατυπώνονται εδώ και χρόνια λόγω της τεχνολογική έκρηξης, όπως το αν θα αντικατασταθούν οι ανθρώπινες υπηρεσίες από απρόσωπα και χωρίς συναίσθημα ρομπότ, αν θα διαταραχθεί η ανθρώπινη σχέση ασθενούς-θεράποντα, αν θα εξασθενήσει η διάνοια των επιστημόνων εφόσον επαναπαύονται στη ακούραστη βοήθεια των υπολογιστικών συστημάτων, προκύπτουν κι άλλα πιο περίπλοκα ζητήματα. Ένα βασικό πρόβλημα για την αξιοποίηση και την ενσωμάτωση των σύγχρονων τεχνολογιών είναι η έλλειψη κατανόησής τους από τους ανθρώπους που καλούνται να τις εφαρμόσουν (11). Επιπλέον, εφόσον τα τεχνολογικά επιτεύγματα είναι συστήματα υπό εξέλιξη, πόσο μπορεί να βασίζονται αποκλειστικά σε αυτά κυβερνήσεις, οργανισμοί, ιατροί και να καθορίζουν τις αποφάσεις τους για την τύχη των ανθρώπινων ζώων; Η διαχείριση της πανδημίας φανέρωσε έντονα τέτοιους προβληματισμούς όταν σχεδόν ολόκληρος ο πλανήτης ανέστειλε όλες του τις δραστηριότητες βασιζόμενος αρχικά σε μαθηματικά μοντέλα και προβλέψεις. Τα πολύτιμα δεδομένα που είναι τροφή για τα κυκλώματα της τεχνητής νοημοσύνης και των τεχνητών νευρωνικών δικτύων, αποτελούν προσωπικά δεδομένα και πολλοί αισθάνονται να απειλείται η ελευθερία τους. Οι Δυτικές χώρες, στην πανδημία αυτή, προσπάθησαν να τα διαφυλάξουν για να μην καταπατήσουν τη συνταγματικά κατοχυρωμένη ιδιωτικότητα, πληρώνοντας όμως αυξημένο φόρο σε ανθρώπινες απώλειες, αλλά και εφαρμόζοντας μακρόχρονα απαγορευτικά που επηρέασαν αρνητικά τους περισσότερους τομείς της ζωής, με βασικότερο τελικό θύμα ίσως την ψυχική υγεία των πολιτών. Οι Ανατολικές χώρες θεώρησαν «ανήθικο» να υπάρχουν τόσα δεδομένα διαθέσιμα και να μην χρησιμοποιηθούν για το κοινό καλό (4).



Είναι όμως τόσο διαχωρισμένες οι καταστάσεις που οδηγούν σε τόσο δυσεπίλυτα διλήμματα: Ο ανθρώπινος νους, σε κρίσιμες ιστορικές στιγμές έβρισκε τελικά τρόπο να ξεπεραστούν τα αδιέξοδα. Άρα και σήμερα, είναι περισσότερο αναγκαίο από ποτέ να συμπράξουν ερευνητές, νομικοί, τεχνοκράτες για τη δημιουργία ασφαλούς πλαισίου επεξεργασίας των ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων του κάθε πολίτη, έτσι ώστε και η πρόοδος της τεχνολογίας να μην ανακοπεί αλλά και η ατομική ελευθερία να διασφαλιστεί.

### Βιβλιογραφία:

1. Mamas IN, Liston M, Koletsi P, Vitoratou DI, Koutsaftiki C, Papatheodoropoulou A, Korrarou H, Theodoridou M, Kramvis A, Drysdale SB, Spandidos DA. Insights in paediatric virology during the COVID-19 era (Review). *Med Int (Lond)*. 2022 May 17;2(3):17. doi: 10.3892/mi.2022.42. PMID: 36698505; PMCID: PMC9829203.
2. Bansal A, Padappayil RP, Garg C, et al. 2020 Utility of artificial intelligence amidst the COVID-19 pandemic: a review. *J Med Syst* 1;44(9):156. doi: 10.1007/s10916-020-01617-3.
3. Yadav AK, Verma D, Kumar A, et al. 2021 The perspectives of biomarker-based electrochemical immunosensors, artificial intelligence and the Internat of medical things toward COVID-19 diagnosis and management. *Mater Today Chem* 20:100443. doi: 10.1016/j.mtchem.2021.100443. Epub 2021 Feb 11.
4. Lin L, Hou Z. 2020 Combat COVID-19 with artificial intelligence and big data. *J Travel Med* 20;27(5):taaa080. doi: 10.1093/jtm/taaa080
5. Rasheed J, Jamil A, Hameed AA, et al. 2021 COVID-19 in the age of artificial intelligence: a comprehensive review. *Interdiscip Sci* 22:1-23. doi: 10.1007/s12539-021-00431-w. Online ahead of print.
6. Vaid S, Kalantar R, Bhandari M. 2020 Deep Learning COVID-19 detection bias: accuracy through artificial intelligence. *Int Orthop*. 44(8):1539-1542. doi: 10.1007/s00264-020-04609-7. Epub 2020 May 27.
7. Kumar A, Gupta PK, Srivastava A. 2020 A review of modern technologies for tracking COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):569-573. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.008. Epub 2020 May 7. PMID: 32413821
8. Malik YS, Sircar S, Bhat S, et al. 2020 How artificial intelligence may help the COVID-19 pandemic: pitfalls and lessons for the future. *Rev Med Virol*. 19:e2205. doi: 10.1002/rmv.2205. Online ahead of print.
9. Schultz MB, Vera D, Sinclair DA. 2020 Can artificial intelligence identify effective COVID-19 therapies? *EMBO Mol Med*. 7;12(8):e12817. doi: 10.15252/emmm.202012817. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32569446
10. Turing AM. 1936 *Proc Lond Math Soc. Series 2*(42):230-265.
11. Miller DD, Brown EW. 2018 Artificial Intelligence in medical practice: the question to the answer? *Am J Med*. 131(2):129-133. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.10.035. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29126825
12. Liang H, Tsui BY, Ni H, et al. 2019 Evaluation and accurate diagnosis of pediatric diseases using artificial intelligence. *Nat Med*. 25(3):433-438. doi: 10.1038/s41591-018-0335-9. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30742121
13. Srinivasa Rao AS, Vazquez JA. 2020 Identification of COVID-19 can be quiker through artifitial intelligence framework using a mobile phone-based survey when cities and towns are under quarantine. *Infect Control Hosp Epidemiol* 41(7):826-830. doi: 10.1017/ice.2020.61. Epub 2020 Mar 3.
14. Ruiz Estrada MA. 2020 The uses of drones in case of massive Epidemics contagious diseases relief humanitarian aid: Wuhan-COVID-19 crisis. *SSRN Electron J* <https://doi.org/10.2139/ssrn.3546547>
15. Gilbert M, Pullano G, Pinotti F, et al. 2020 Preparedness and vulnerability of African countries against importations of COVID-19: a modelling study. *The Lancet* 395(10227):871-7
16. Makridakis S. 2017 The forthcoming artificial intelligence (AI) revolution: its impact on society and firms. *Futures* 90: 46-60
17. World Health Organization. 2020 Coronavirus (COVID-19) outbreak URL: <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19> [accessed 2020-05-06]
18. Alimadadi A, Aryal S, Manandhar I, et al. 2020 Artificial intelligence and machine

learning to fight COVID-19. *Physiol Genomics*. 1;52(4):200-202. doi:10.1152/physiolgenomics.00029.2020. Epub 2020 Mar 27.

19. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, et al. 2020 Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med* 26:1037-1040.

20. Dong E, Du H, Gardner L. 2020 An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis* 20:533-534.

21. Bastawrous A, Armstrong MJ. 2013 Mobile health use in low- and high-income countries: an overview of the peer-reviewed literature. *J R Soc Med*. 106(4):130-42. doi: 10.1177/0141076812472620

22. Li L, Qin L, Xu Z, et al. 2020 Artificial intelligence distinguishes COVID-19 from community acquired pneumonia on chest CT. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200905>

23. Jiang X, Coffee M, Bari et al. 2020 Towards an artificial intelligence framework for data-driven prediction of coronavirus clinical severity. *Comput Mater Continua* 63:537-51.

24. Ghose A, Roy S, Vasdev N, et al. 2020 The emerging role of artificial intelligence in the fight against COVID-19. *Eur Urol*. 78(6):775-776. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.031. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32994064

25. Blease C, Kaptchuk TJ, Bernstein MH, et al. 2019 Artificial intelligence and the future of primary care: exploratory qualitative study of UK General Practitioners' views. *J Med Internet Res*. 21(3): e12802. doi: 10.2196/12802

26. World Health Organization. 2016 [2018-10-05]. Draft global strategy on human resources for health: Workforce 2030 [http://who.int/gb/ebwah/pbf\\_files/WHA69/A69\\_38-en.pdf](http://who.int/gb/ebwah/pbf_files/WHA69/A69_38-en.pdf) web-cite

27. Pfaff ER, Girvin AT, Bennett TD, Bhatia A, Brooks IM, Deer RR, Dekermanjian JP, Jolley SE, Kahn MG, Kostka K, McMurry JA, Moffitt R, Walden A, Chute CG, Haendel MA; N3C Consortium. Identifying who has long COVID in the USA: a machine learning approach using N3C data. *Lancet Digit Health*. 2022 Jul;4(7):e532-e541. doi: 10.1016/S2589-7500(22)00048-6. Epub 2022 May 16. PMID: 35589549; PMCID: PMC9110014.

--	--

# Νανοकुστιδία στη χρόνια παιδιατρική φλεγμονή

Αλέξιος Μαυρουδής

## Περίληψη

Τα νανοकुστιδία ή εξωσώματα αποτελούν βιολογικές δομές απόρριψης από το κυτταρικό περιβάλλον με μεγάλο πλήθος λειτουργιών. Συμμετέχουν στη διακυτταρική επικοινωνία, ενώ παράλληλα διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο στη διάγνωση και θεραπεία των χρόνιων νοσημάτων. Η δράση τους έχει συσχετιστεί, κυρίως, με ανοσολογικές αποκρίσεις, τη φλεγμονή, τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τις ασθένειες που σχετίζονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα, καθώς επίσης και με διαδικασίες εκλεκτικής παρουσίας μοριακών βιοδεικτών που βοηθούν στην ερμηνεία και διαχείριση της παιδιατρικής κλινικής πράξης. Ανάλογα μόρια θεωρούνται και οι ειδικές αλληλουχίες μη κωδικοποιητικών RNA (miRNA), τα οποία μεταβάλλουν τη γονιδιακή ρύθμιση και εκφράζουν ένα καθορισμένο κλινικό φαινότυπο σύμφωνα με τα πρότυπα της εξατομικευμένης ιατρικής. Πρόκειται, επομένως, για μόρια, τα οποία προβάλλονται για διαγνωστικό και θεραπευτικό σκοπό και χρησιμεύουν για την ταυτοποίηση και την κλινική πορεία των νοσημάτων. Παρουσιάζουν, επίσης, μια εξελικτική διαδικασία κατά τη διάρκεια της ασθένειας αμετάβλητη σε συνθήκες στρες, αλλά προσαρμοσμένη στο παθολογικό υπόβαθρο.

**Λέξεις κλειδιά:** Νανοकुστιδία, βιοδείκτες, miRNA, φλεγμονή, παθολογία.

### Αλληλογραφία

Αλέξιος Μαυρουδής MD, Msc.  
Ερυθρού Σταυρού Τέρμα  
Τ.Κ. 22131, Τρίπολη  
Αρκαδία, Ελλάδα  
Τ. 6978699611  
e-mail: alexis.mavroudis@  
yahoo.gr

**Αλέξιος Μαυρουδής**  
Παιδιατρική Κλινική  
Γ.Π.Ν. " Η Ευαγγελίστρια"  
Τρίπολη

**Correspondence**

Alexios Mavroudis MD, Msc.  
Erithrou stavrou terma  
c.p 22131, Tripoli  
Arcadia, Greece  
T. +306978699611  
e-mail: alexis.mavroudis@  
yahoo.gr

# Nanovesicles in chronic pediatric inflammation

Alexios Mavroudis

## Summary

Nanovesicles or exosomes are biological structures of rejection from the cellular environment with a large number of functions. They participate in intercellular communication, while at the same time they play a primary role in the diagnosis and treatment of chronic diseases. Their action has been associated, mainly, with immune responses, inflammation, cardiovascular diseases, diseases related to the central nervous system, as well as with processes of selective presence of molecular biomarkers that help in the interpretation and management of pediatric clinical practice. Analogous molecules are also considered the specific sequences of non-coding RNAs (miRNAs), which alter gene regulation and express a defined clinical phenotype according to the standards of personalized medicine. These are, therefore, molecules, which are projected for diagnostic and therapeutic purposes and serve for the identification and clinical course of diseases. They also present an evolutionary process during the disease unchanged in stressful conditions, but adapted to the pathological background.

**Keywords:** Nanovesicles, biomarkers, miRNA, inflammation, pathology.

## Εισαγωγή

Τα νανοκυστίδια ή εξωσώματα θεωρούνται βιολογικές δομές απόρριψης από το κυτταρικό περιβάλλον, τα οποία, όμως, συμμετέχουν στην παθογένεση των ασθενειών και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εργαλεία ταυτοποίησης και ανίχνευσης σε μοριακό επίπεδο. Αποτελούν μια "λειτουργική σκόνη" του κυττάρου προέλευσης (cell dust), ενώ φαίνεται ότι παράγονται σε καταστάσεις έντονου οξειδωτικού στρες. Η βιολογική τους δράση είναι απόλυτα εξειδικευμένη και εκλεκτική, ρυθμίζοντας τη διακυτταρική επικοινωνία και την ποσοτικοποίηση των υποδοχέων στα κύτταρα στόχους (1).

Ειδικότερα, με τις σύγχρονες τεχνικές ανάλυσης, διαπιστώνονται ότι τα εξωσώματα είναι νέοι βιοδείκτες διάγνωσης και παρακολούθησης των παιδικών ασθενειών, αφού ερμηνεύουν με αξιοπιστία τη φλεγμονή. Παράλληλα, έχουν προγνωστικό και θεραπευτικό χαρακτήρα, αφού επιτρέπουν με ακρίβεια τη διαφορική διάγνωση και την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής. Είναι μια πρότυπη διαδικασία, βέβαια, που επιτυγχάνεται με τα βιολογικά μόρια (miRNA, πρωτεΐνες) που περιέχονται στις δομές των κυστιδίων (2).

Μορφολογικά, τα νανοκυστίδια δημιουργούνται από μια ενδοσωμική οδό, έχουν μικρές διαστάσεις (40-100nm), περιβάλλονται από διπλή εξωτερική μεμβράνη και διαθέτουν γλυκοπρωτεΐνες που συμμετέχουν στη διαδικασία της παραγωγής τους (π.χ. CD63, CD9, Alix και TSG101). Χαρακτηριστικό στοιχείο της μεμβράνης αποτελούν οι "λιπιδιακές σχεδίες", ετερογενείς μεμβρανικές υποπεριοχές πλούσιες σε χοληστερόλη και σφιγγολιπίδια, οι οποίες διαμερισματοποιούν πολλές κυτταρικές λειτουργίες και προβάλλουν σύμπλοκα πρωτεϊνών (σύμπλεγμα ESCRT-*endosomal sorting complexes required for transport*) με στόχο τη μεταγωγή του σήματος στα κύτταρα στόχους. Επιτελική τους λειτουργία είναι η άμεση επικοινωνία στο μικροπεριβάλλον, αλλά και η ρύθμιση των ανοσοαποκρίσεων και η πρόοδος ορισμένων νοσημάτων (2),(3).

Σύμφωνα, με τα παραπάνω, σκοπός της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η μελέτη της

**Alexios Mavroudis**

Paediatric department  
General Hospital of  
Evangelistria, Tripoli,  
Greece

φυσιοπαθολογίας της φλεγμονής και ο ρόλος των νανοκυστιδίων στα χρόνια μη μεταδοτικά νοσήματα και η σημασία ορισμένων μη κωδικοποιητικών νουκλεοτιδίων (miRNA) στη μεταγραφική τροποποίηση των γονιδίων που σχετίζονται με παιδιατρικές ασθένειες, ενώ μπορούν να συμβάλλουν και στη διαγνωστική προσέλαση των νοσημάτων. Είναι μια σύντομη ενημέρωση στη βιοϊατρική έρευνα και στο συσχετισμό με την κλινική παιδιατρική πράξη.

## ΑΝΟΣΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Οι λοιμώξεις, οι ανοσολογικές αντιδράσεις έναντι βλαπτικών και μη βλαπτικών παραγόντων, η νέκρωση ιστών, το τραύμα, η ακτινοβολία, και άλλοι στρεσογόνοι παράγοντες είναι οι αιτίες που πυροδοτούν τη φλεγμονή και τη σύνθεση μεταβιβαστών, όπως οι προσταγλανδίνες και τα λευκοτριένια (4). Οι μεταβιβαστές είναι στην υγρή φάση και προκαλούν την απελευθέρωση μεγάλου πλήθους κυτταροκινών και κυρίως της ιντερλευκίνης-33 (IL-33) από τους κατεστραμμένους ιστούς. Η IL-33 ανήκει στην υπερικογενεία της IL-1 (IL-1α, IL1β, IL-1Ra, και IL-18) και εκφράζεται σε μια μεγάλη ποικιλία κυττάρων όπως ινοβλάστες, σιτευτικά και δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα, οστεοβλάστες, ενδοθηλιακά 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 υπερικογενείας των Toll like/ IL1(TLR/IL-1) υποδοχέων (5). Αποτέλεσμα της σύνδεσης IL-33 στον υποδοχέα ST2 είναι η απελευθέρωση ισταμίνης, μονοξειδίου του αζώτου (NO) και η μεταγωγή σήματος για τη μεταγραφή γονιδίων υπεύθυνων για τη δράση των κυτταροκινών και χημοκινών. Τα σιτευτικά κύτταρα βρίσκονται σε όλους τους ιστούς και είναι τοποθετημένα κοντά στα μικρά αγγεία. Η ισταμίνη 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 (6).

Στη συνέχεια, μετά την ενεργοποίηση του σιτευτικού κυττάρου αναλαμβάνουν τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρνα κύτταρα την ενίσχυση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Τα ουδετερόφιλα προσκολλώνται πάνω στα ενδοθήλια των αγγείων εντός της αγγειακής κοίτης. Πολλά ερυθρά αιμοσφαίρια συγκολλώνται μεταξύ τους, ένα φαινόμενο που αποδίδεται με τη γαλλική λέξη rouleaoux (κύλινδροι ή στοίβες) και αυτό οφείλεται στο ινωδογόνο που απελευθερώνεται από το ήπαρ σε καταστάσεις φλεγμονής ως απάντηση 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 οποία έχουν στην επιφάνειά τους 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 προσκόλλησης του αγγειακού ενδοθηλίου εξασφαλίζει μια ομαλή ροή μέσα στο αγγείο (7).

Ακολουθεί, το κύλισμα των ουδετερόφιλων μέσα στο αγγείο (ροή: 6μm/min) και 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 σωμάτια 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 με αποτέλεσμα να ασκούν τις εξής δράσεις (8),(9):

- διεγείρουν τα ουδετερόφιλα να εκφράσουν L-σελεκτίνη και τα ενδοθηλιακά κύτταρα την E-και P-σελεκτίνη
- ο ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα να εκφράσουν μόρια προσκόλλησης όπως ICAM-1 και VCAM-1

**Κατάλογος συντομογραφιών**

<b>Alix:</b> ALG-2-interacting protein X Πρωτεΐνη X που αλληλεπιδρά με ALG-2
<b>AGO proteins:</b> Argonate proteins Αργοναυτικές πρωτεΐνες
<b>CD:</b> Cluster of differentiation Σύμπλεγμα διαφοροποίησης
<b>CFTR:</b> Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Ρυθμιστής διαμεμβρανικής αγωγιμότητας κυστικής ίνωσης
<b>CXC:</b> chemokines Χημοκίνες
<b>DAMPs:</b> Damage-associated molecular patterns Μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με τη βλάβη
<b>ESCRT:</b> Endosomal sorting complexes required for transport Σύμπλοκα κυτοσωλικών πρωτεϊνών
<b>GFP:</b> Green fluorescent protein Πράσινη φθορίζουσα πρωτεΐνη
<b>ICAM:</b> Intercellular adhesion molecules Μόρια διακυτταρικής προσκόλλησης
<b>IL:</b> Interleukin Ιντερλευκίνη
<b>INF:</b> Interferon Ιντερφερόν
<b>NLRP3:</b> NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 Τομέας πυρίνης της οικογένειας NLR που περιέχει πρωτεΐνη 3
<b>NTA:</b> Nanoparticle Tracking Analysis Μέθοδος οπτικοποίησης νανοσωματιδίων

- διεγείρουν τα ουδετερόφιλα να απελευθερώσουν χημοκίνες (CXC10) στο άμεσο περιβάλλον τους και
- προάγουν τα μακροφάγα να φαγοκυτταρώσουν πιο αποδοτικά και να παράγουν χημοκίνες

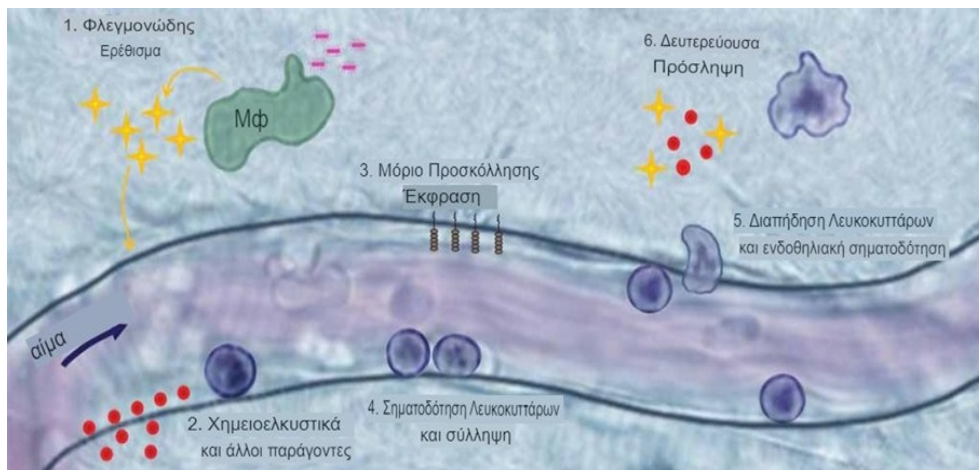
Επίσης, προωθείται η ωρίμανση της ιντεγκρίνης χαμηλής συγγένειας σε ιντεγκρίνη υψηλής συγγένειας επί της επιφανείας των ουδετερόφιλων, ένα φαινόμενο που οφείλεται στην αλλοστερική τροποποίηση του μορίου. Το φαινόμενο αυτό πυροδοτείται από την αλληλεπίδραση των χημοκινών που εκκρίνονται από τα μακροφάγα 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- $\alpha$  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 πωσινόφιλων, 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- $\alpha$ . 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 οπές 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 (10).

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 ουδετερόφιλου.

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- $\alpha$ ), ενώ όσες παράγονται ως συνέπεια αναγνώρισης ιικών πυρηνικών οξέων αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των αντίστοιχων ιών (π.χ. ιντερφερόνες τύπου I, III). Επίσης, υπάρχει 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 των κυτταρικών και των μοριακών μοτίβων που σχετίζονται με τη βλάβη (DAMPs), αλλά και των μοριακών προτύπων 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 κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-1 βήτα (IL-1 $\beta$ ) και η ιντερλευκίνη-18 (IL-18). Η ενεργοποίηση του φλεγμονώδους NLRP3 ρυθμίζει τη δραστηριότητα της κασπάσης-1 και αυτή με τη σειρά της ενεργοποιεί την ιντερλευκίνη-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) και συνδέεται με τη σοβαρότητα της νόσου (10),(11).

Συμπερασματικά, η βασική ερμηνεία της φλεγμονής είναι τα υψηλά επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (INF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , 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 παθογόνου μικροβίου με υποδοχείς του κυττάρου-ξενοιστή. Αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση "θύελλας κυτταροκινών" και κυττάρων του μυελού με αυξημένη έκφραση του CD64 στα μονοκύτταρα και στα ουδετερόφιλα "βλ. εικόνα 1" (10).





Εικόνα 1. Βιολογία της φλεγμονής. Απόδοση (10)

## ΝΑΝΟΚΥΣΤΙΔΙΑ

Τα νανοκυστίδια ή εξωσώματα παράγονται από κύτταρα του αίματος και ιδιαίτερα από τα ερυθροκύτταρα ή τα αιμοπετάλια και έχουν διττό ρόλο στη φυσιολογία του ανοσοποιητικού και του κυκλοφορικού συστήματος. Ο αριθμός και η πρωτεϊνική σύσταση διαφέρει ανάλογα με το κύτταρο προέλευσης, ενώ συμβάλλουν σε διάφορες βιολογικές διαδικασίες, όπως είναι η πήξη, οι ανοσοαποκρίσεις, η αγγειογένεση αλλά και η ογκογένεση και η λοίμωξη. Σε εργαστηριακό επίπεδο παρουσιάζουν μικρές διαστάσεις (διάμετρος: 40-100nm) και πυκνότητα από 1,02 έως 1,19gr/ml (12). Με τις σύγχρονες τεχνικές μελέτης (Nanoparticle Tracking Analysis-NTA, κυτταρομετρία ροής), αναλύονται σε πραγματικό χρόνο στα βιολογικά υγρά (μητρικό γάλα, αίμα, σιάλο κ.τ.λ.) και καθορίζονται τα μοριακά πρότυπα στην επιφάνειά τους, τα οποία συμμετέχουν στην ανοσολογική ρύθμιση των ασθενειών. Καταγράφονται ως δυνητικοί βιοδείκτες και έχουν μεγάλη προγνωστική και διαγνωστική αξία, οπότε και η χρησιμότητά τους ως βιολογικοί "καταγραφείς" της προόδου της νόσου ή της απόκρισης σε κάποια θεραπεία, αυξάνεται ακόμα περισσότερο.

Τα αυξημένα επίπεδα των εξωσωμάτων έχουν συσχετιστεί με τη συμπτωματολογία σε πλήθος ασθενειών όπως (13):

- η δρεπανοκυτταρική αναιμία
- η παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία
- πολυοργανικές δυσλειτουργίες σε περιπτώσεις σήψης

Ειδικά, σε περιπτώσεις σπλαιμίας, τα εξωσώματα και τα περιεχόμενά τους (δηλαδή miRNA, mRNA και πρωτεΐνες) συμμετέχουν στην παθογένεση, αυξάνοντας τον κυτταρικό θάνατο στα κύτταρα στόχους και μειώνοντας την κάθαρση των αποπτωτικών κυττάρων από τα φαγοκύτταρα. Η διαταραχή της φαγοκυτταρικής λειτουργίας των αποπτωτικών κυττάρων έχει τη δυνατότητα να απελευθερώσει τοξικά και προφλεγμονώδη μόρια λόγω δευτερογενούς νέκρωσης και να αυξήσει τον τραυματισμό των ιστών, να αμβλύνει το μηχανισμό της φλεγμονής και τη θνησιμότητα των μικρών παιδιών (14).

Επιπλέον, οι μεμβρανικοί δείκτες, το κυστιδιακό φορτίο και το ενδοαυλικό περιεχόμενο μπορούν να "ειδοποιήσουν" από πολύ νωρίς για την εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων και να διαγνώσουν κυρίως νευρολογικές και γενετικές παιδιατρικές ασθένειες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η αναγνώριση των νανοκυστιδίων σε νευρολογικές νόσοι, όπως στην επιληψία, όπου στη δομή των εξωσωμάτων παρατηρείται αύξηση της γενετικής αλληλουχίας miRNA155, η οποία συνοδεύεται από παθολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και με επιπλοκές στην πορεία της νόσου. Τα νανοκυστίδια έχουν τη δυνατότητα να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και συνεπώς δίνεται η ευκαιρία εντοπισμού δεικτών της ασθένειας στην περιφέρεια, μέσω κυστιδιακών πρωτεϊνικών προτύπων, ώστε να ανιχνευθούν διάφοροι παθολογικοί υποτύποι βασικών παθολογικών καταστάσεων (15).



**Κατάλογος συντομογραφιών**

**PAMPs:** Pathogen-associated molecular patterns  
Μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με το παθογόνο

**PECAM-1:** Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1  
Μόρια προσκόλλησης ενδοθηλιακών κυττάρων και αιμοπεταλίων-1

**ST:** Superfamily toll like receptor υποδοχέα ιντερλευκίνης-1/υποδοχέα τύπου Toll

**VCAM:** Vascular cell adhesion protein  
Πρωτεΐνη προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων

Ανιχνεύονται, επιπλέον και καρκινικοί τύποι σταδίων I και II. Τα εξωκυτάρια κυστίδια και το φορτίο τους αλλάζουν μετά τη θεραπεία και μπορούν να δώσουν σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά στις θεραπευτικές στρατηγικές που θα ήταν καλύτερες για τον εκάστοτε ασθενή, γεγονός που αφορά και τα χρόνια μη μεταδιδόμενα νοσήματα. Παιδιά με λέμφωμα Hodgkin παρουσιάζουν εξωσώματα CD30+, τα οποία απελευθερώνονται από τα καρκινικά κύτταρα στο μικροπεριβάλλον, ενεργοποιούν τους ινοβλάστες και αμβλύνουν την καρκινογένεση (16). Από τη άλλη πλευρά, υπάρχουν μελέτες που ενισχύουν τη θεραπευτική εξέλιξη στην κυστική ίνωση, όπου σε παιδιά με μετάλλαξη ΔF 508 γονιδίου CFTR, τα εξωσώματα που εκκρίνονται από τα "ελαττωματικά κύτταρα" μπορούν με τη χρήση κατάλληλων ιικών μεταφορέων να μεταφέρουν τη γλυκοπρωτεΐνη GFP-CFTR και το αντίστοιχο miRNA (GFP CFTR) σε ρινικά επιθηλιακά κύτταρα με έλλειψη CFTR και να βελτιώσουν την κλινική πορεία της νόσου (17). Τελειώνοντας, υπάρχουν νέες τεχνικές, όπως η Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) που παρέχει στον ερευνητή τη δυνατότητα να πραγματοποιήσει ευκολότερα και γρηγορότερα τις αναλύσεις που απαιτούνται. Το διάλυμα οπτικοποιείται μέσω ενός ηλεκτρονικού μικροσκοπίου και της σκεδάσης του φωτός που διέρχεται σε αυτό και με βάση την κινητικότητα του κατά Brown. Καταμετρούνται σωματίδια μεγέθους 10 – 2000nm, που ταξινομούνται με βάση το μέγεθος τους και τη συγκέντρωσή τους. Αναλυτικά, η σκέδαση του φωτός διαπερνά το κέντρο των μικροσωματιδίων του βιολογικού υλικού και η κάμερα που υπάρχει στο σύστημα καταγράφει την κίνηση τους σε αυτό με βάση τους κανόνες του Brown. Ο αριθμός των σωματιδίων που θα μετρηθεί μπορεί να συγκριθεί με τον όγκο των κυττάρων. Η NTA παρέχει τη δυνατότητα σήμανσης των μικροσωματιδίων και την μέτρηση αυτών μέσω του ανοσοφθορισμού. Το βασικό πλεονέκτημα είναι η ταυτόχρονη μέτρηση πολλαπλών χαρακτηριστικών των κυστιδίων σε μικρό χρονικό διάστημα. Για τη μέτρηση απαιτείται ελάχιστη ποσότητα δείγματος ενώ η επεξεργασία που πρέπει να πραγματοποιηθεί είναι ελάχιστη (αραίωση δείγματος εφόσον απαιτείται). Το τελικό αποτέλεσμα που δίνεται οπτικά είναι υψηλής ανάλυσης και κάνει εμφανή τα αποτελέσματα της διασποράς των κυστιδίων (18).

**miRNA**

Αποτελούν καθορισμένη γενετική αλληλουχία μέσα στα εξωσώματα με διαστάσεις 21 έως 23 νουκλεοτίδια, ασκούν ιδιαίτερο ρόλο στη μεταγραφική τροποποίηση των γονιδίων που σχετίζονται με τη βιολογική ανάπτυξη, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αλλά γενικότερα με τη συμπεριφορά του κυττάρου στο μικροπεριβάλλον.

Τα miRNA μπορούν να προσδένουν σε περιοχές γύρω από τη θέση έναρξης της μεταγραφής (TSSs) ή 200-300 βάσεις ανοδικά και να ενεργοποιούν τη γονιδιακή έκφραση. Είναι ένα βιολογικό φαινόμενο που περιγράφει τη στρατολόγηση μεταγραφικών παραγόντων και της RNA-πολυμεράση II στους υποκινητές ύστερα από άμεση πρόσδεση στην περιοχή ενός miRNAs για την ενεργοποίησή της. Η κύρια διαδικασία ωρίμανσης τους λαμβάνει χώρα στο κυτταρόπλασμα, οπότε χρειάζεται να μετατοπιστούν στον πυρήνα για να εκτελέσουν τη λειτουργία τους με τη βοήθεια εξειδικευμένων πρωτεϊνών (AGO proteins).

Οι τρόποι μεταβολής έκφρασης των miRNA περιλαμβάνουν επιγενετικές τροποποιήσεις, γονιδιωματικές ενισχύσεις ή απαλοιφές, χρωμοσωμικές αναδιατάξεις ή μεταλλάξεις στα επίπεδα έκφρασης των πρωτεϊνικών γονιδίων. Αναφέρονται, επίσης ελαττώματα στο μηχανισμό βιογένεσης των miRNA, μεταπτώσεις των επιπέδων έκφρασης ή της ικανότητας πρόσδεσης μεταγραφικών παραγόντων που ενώνονται με υποκινητές γονιδίων των miRNAs, καθώς και αλλαγές σε συγκεκριμένες αλληλουχίες του RNA (RNA editing) (19).

Αναφορικά με το ρόλο των miRNA στα χρόνια παιδιατρικά νοσήματα παρατηρούνται μεταβολές των επιπέδων τους και αποτελούν κλινικό ορόσημο στη μετεξέλιξη των μικρών ασθενών. Μελέτες αποδεικνύουν ότι παιδιά με αλλεργική ρινίτιδα παρουσιάζουν μείωση της συγκέντρωσης των miRNA4669 μετά από ανοσοθεραπεία, γεγονός που δηλώνει ανταπόκριση στη θεραπεία (20). Από την άλλη πλευρά παχύσαρκοι ασθενείς με ιστορικό μυοκαρδίτιδας στην οξεία φάση παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα miRNA-133a και τροπονίνη (21). Ανάλογη

αυξητική πορεία υπάρχει και σε ογκολογικά περιστατικά “βλ.πιν.1” (22).

**Πίνακας 1.** mi-RNA στα ογκολογικά παιδιά. Απόδοση (22)

miRNA-128a, miRNA-34, miRNA-142, και miRNA-18b	Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
miRNA-17-3p, miRNA-92, miRNA-516-3p, miRNA-520d, miRNA-573, miRNA-595, miRNA-629	Λέμφωμα
miRNA-1290 και miRNA-1246	Όγκοι εγκεφάλου
miRNA-1246 και miRNA-1268	ραβδομυοσάρκωμα
miRNA-34a	Σάρκωμα Ewing's
miRNA-675	Οστεοσάρκωμα
miRNA-34a/b/c	Ηπατοβλάστωμα
miRNA-92a-3p, miRNA-23a-3p, miRNA-218-5p, miRNA-320a, miRNA-24-3p, miRNA-27b-3p, miRNA-16-5p, miRNA-25-3p, miRNA-21-5p, miRNA-125b-5p και miRNA-320b	Νευροβλάστωμα

Τα miRNA, λοιπόν, αποτελούν ενδογενή παράγοντα γονιδιακής έκφρασης και ταυτοποίησης των χρόνιων μη μεταδιδόμενων νοσημάτων. Παράλληλα, είναι ειδικοί θεραπευτικοί δείκτες με αυξημένη ειδικότητα και ευαισθησία ανάλογα με το προσωπικό προφίλ των άρρωστων παιδιών, αφού εκφράζουν τον κλινικό φαινότυπο μιας γενετικής δυσλειτουργίας, καθιερώνοντας πρότυπα εξατομικευμένης ιατρικής σε συνδυασμό με τη παθολογική γονιδιωματική υπογραφή.

## Συμπεράσματα

Η διατήρηση της ομοιότητας του ανοσολογικού συστήματος στηρίζεται στην ενεργοποίηση και αρμονική συνεργασία των κυττάρων και των μεσολαβητών του ανοσιακού συστήματος με απώτερο σκοπό την εξουδετέρωση κάθε βλαπτικού ξένου, μεταλλαγμένου στοιχείου που εισβάλλει στον ανθρώπινο μικρόκοσμο, ώστε να διατηρείται ηρεμία. Διαφορετικά ενεργοποιούνται μηχανισμοί που διεγείρουν τη φλεγμονή και προκαλούν “ανοσολογικό τρόμο”.

Ταυτόχρονα, παράγονται εξωσώματα ή νανοκουστίδια, τα οποία περιέχουν πληροφορίες του κυττάρου από το οποίο απελευθερώνονται και ενσωματώνονται στα βιολογικά υγρά του οργανισμού. Αποτελούν ουσιαστικά μια δεξαμενή αποθήκευσης βιοδραστικών παραγόντων που εμπλέκονται στους μηχανισμούς των θρομβώσεων, των φλεγμονών, της αγγειογένεσης και των ογκολογικών νοσημάτων. Λειτουργούν ως εξειδικευμένοι μεταφορείς γενετικής πληροφορίας, αφού διαθέτουν ειδικό περιεχόμενο πρωτεϊνικών στοιχείων και αλληλουχιών βάσεων των miRNA που περιέχονται σε αυτά, ενώ μεταφέρουν πληροφορίες στο κυτταρικό μικροπεριβάλλον.

Ωστόσο, στη σημερινή εποχή τα εξωσώματα θεωρούνται εκλεκτικοί βιοδείκτες πολλών ασθενειών που σχετίζονται με καρδιολογικά, νευρολογικά, αλλεργικά και ογκολογικά νοσήματα. Σύμφωνα με τις τελευταίες εξελίξεις της βιοϊατρικής έρευνας έχουν ιδιαίτερο ρόλο στη διαγνωστική και θεραπευτική προσπέλαση των ασθενειών. Άλλωστε, υπάρχουν μοναδικές περιοχές μέσα σε ένα γονίδιο miRNA, τα οποία αντιμετωπίζουν διαφορετικές εξελικτικές πιέσεις, είναι ζωτικής σημασίας για την επεξεργασία και τη λειτουργία, έχουν υψηλότερα επίπεδα διατήρησης και επηρεάζουν το παθολογικό φαινότυπο. Καθορίζουν, λοιπόν, την εξέλιξη της νόσου ανάλογα με τη μοριακή υπογραφή των μικρών ασθενών (23).

## Βιβλιογραφία

1. Michael Craig Larson, Cheryl A Hillery, Neil Hogg. Circulating membrane-derived microvesicles in redox biology. *Free Radic Biol Med* 2014 Aug;73:214-28.
2. Guillaume van Niel, Gisela D'Angelo, Graça Raposo. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018;19(4):213-228.
3. Jacopo Meldolesi. Exosomes and Ectosomes in Intercellular Communication. *Curr Biol* 2018 Apr 23;28(8):R435-R444.
4. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020 Jun;190:62.
5. 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).
6. 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.
7. 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.
8. Muller WA. Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes. *Circ Res.* 2009 Jul 31;105(3):223-30.
9. Ohsuzu F. The roles of cytokines, inflammation and immunity in vascular diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2004;11(6):313-21.
10. 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.
11. Kuijpers MJE, Heemskerk JWM, Jurk K. Molecular Mechanisms of Hemostasis, Thrombosis and Thrombo-Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2022 May 23;23(10).
12. Rienk Nieuwland, Pia R-M Siljander. A beginner's guide to study extracellular vesicles in human blood plasma and serum. *J Extracell Vesicles.* 2024.
13. Charysse Vandendriessche, Dimitrios Kapogiannis, Roosmarijn E Vandenbroucke. Biomarker and therapeutic potential of peripheral extracellular vesicles in Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2022 Nov;190:114486.
14. Eun J Park, Michael G Appiah, Phyo K Myint, Arong Gaowa, Eiji Kawamoto, Motomu Shimaoka. Exosomes in Sepsis and Inflammatory Tissue Injury. *Curr Pharm Des* 2019;25(42):4486-4495.
15. Ya Liu 1, Gang Yu, Yan-Yan Ding, Yong-Xia Zhang. Research Article Expression of miR-155 in Serum Exosomes in Children with Epilepsy and Its Diagnostic Value.
16. Poonam Nagpal, Dante B Descalzi-Montoya, Niraj Lodhi. The circuitry of the tumor microenvironment in adult and pediatric Hodgkin lymphoma: cellular composition, cytokine profile, EBV, and exosomes. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021 Apr;4(2):e1311.
17. Alireza Asef, Esmaeil Mortaz, Hamidreza Jamaati, Aliakbar Velayati. Immunologic Role of Extracellular Vesicles and Exosomes in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis. *Tanaffos* 2018 Feb;17(2):66-72.
18. Νικολαΐδου Ε. Κυστιδοποίηση κυττάρων αίματος στη χρόνια φλεγμονή. [Διπλωματική εργασία]. Αιγάλεω: Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής; 2024.
19. Richard W. Carthew, Erik j. Sontheimer. Origins and mechanisms of miRNA and siRNAs. *Cell* 2009 Feb 20;136(4):642-55.
20. Sijie Jiang, Shaobing Xie, Ruohao Fan, Qingping Tang, Hua Zhang, Fengjun Wang et al. Exosomes Derived hsa-miR-4669 as a Novel Biomarker for Early Predicting the Response of Subcutaneous Immunotherapy in Pediatric Allergic Rhinitis. *J Inflamm Res.* 2022 Sep 3;15:5063-5074.
21. Abdelnaby Khalyfa, David Gozal. Exosomal miRNAs as potential biomarkers of cardiovascular risk in children. *J Transl Med.* 2014 Jun 10;12:162.
22. Angela Galardi, Marta Colletti, Virginia Di Paolo, Patrizia Vitullo, Loretta Antonetti, Ida Russo et al. Exosomal MiRNAs in Pediatric Cancers. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 17;20(18):4600.
23. Subhash B Arya, Samuel P Collie, Carole A Parent. The ins-and-outs of exosome biogenesis, secretion, and internalization. *Trends Cell Biol.* 2024 Feb;34(2):90-108.

# Έφηβη 14.5 ετών με άτυπη νευρογενή ανορεξία περιοριστικού τύπου: Η δυσκολία στη διάγνωση και την αποδοχή της νόσου

Μαργαρίτα-Ευθαλία Παπασάββα, Φρειδερίκη Στεργίου, Βασίλειος Γραμμενιάτης, Ιουλιανή Κούλλουρου, Κωνσταντίνα Γεωγοπούλου, Βασιλική Γκέτσπ

## Περίληψη

Η νευρογενής ανορεξία (anorexia nervosa) είναι μια σοβαρή ψυχική ασθένεια, με υψηλό ποσοστό επιπλοκών και το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από όλες τις ψυχικές ασθένειες. Εκδηλώνεται συνήθως στην εφηβεία, ακόμα και κατά την πρώιμη φάση αυτής. Παρότι μπορεί να επηρεάσει ανθρώπους κάθε ηλικίας, φύλου και κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, το 90% των ασθενών είναι γυναίκες. Υπάρχουν δύο τύποι νευρογενούς ανορεξίας: (α) ο περιοριστικός, με μείωση της πρόσληψης τροφής και (β) ο τύπος με επεισόδια υπερφαγίας/χρήσης καθαρτικού. Η διάγνωση στηρίζεται σε συγκεκριμένα κριτήρια. "Άτυπη" χαρακτηρίζεται η νευρογενής ανορεξία όταν πληρούνται όλα τα κριτήρια με εξαίρεση το κριτήριο βάρους, δηλαδή όταν, παρά τη σημαντική απώλεια βάρους, το βάρος σώματος και ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων. Περιγράφεται περίπτωση έφηβης 14.5 ετών, με άτυπη νευρογενή ανορεξία περιοριστικού τύπου και επισημαίνονται οι δυσκολίες που προκύπτουν, αφενός κατά την τεκμηρίωση της διάγνωσης και αφετέρου κατά την αποδοχή αυτής από την ίδια την ασθενή, αλλά και από το άμεσο οικογενειακό της περιβάλλον. Επίσης, επισημαίνεται ο ρόλος του παιδίατρου στην πρώιμη διάγνωση αυτής της σοβαρής και δυνητικά θανατηφόρας διαταραχής, αφού συνήθως ο παιδίατρος είναι ο πρώτος που έρχεται σε επαφή με τον ασθενή, πολλές φορές για άσχετο λόγο, όπως συνέβη και στην περίπτωση μας.

**Λέξεις κλειδιά:** Νευρογενής ανορεξία, άτυπη νευρογενής ανορεξία, περιοριστικού τύπου νευρογενής ανορεξία, πρώιμη εφηβεία.

## Αλληλογραφία

Βασιλική Γκέτσπ  
Λεωφ. Στρ. Μακρυγιάννη 60,  
TK 454 45  
Ιωάννινα  
T. 2651080785  
M. 6945398479  
e-mail: vikigetsi@gmail.com

**Μαργαρίτα-Ευθαλία  
Παπασάββα  
Φρειδερίκη Στεργίου  
Βασίλειος Γραμμενιάτης  
Κωνσταντίνα  
Γεωγοπούλου Βασιλική  
Γκέτσπ**

Παιδιατρικό Τμήμα, Γενικό  
Νοσοκομείο Ιωαννίνων "Γ.  
Χατζηκώστα", Ιωάννινα

**Ιουλιανή Κούλλουρου**  
Κο.Κε.ΨΥ.Π.Ε. (Κοινοτικό  
Κέντρο Ψυχικής  
Υγείας Παιδιών και  
Εφήβων Ιωαννίνων),  
Πανεπιστημιακή  
Ψυχιατρική Κλινική ΠΓΝΙ,  
Ιωάννινα

**Correspondence**

Vasiliki Gketsi  
60, General Makrigiannis  
Avenue, PC 454 45  
Ioannina  
T. +302651080785  
M. 6945398479  
e-mail: vikigets@gmail.com

# A 14.5 year-old adolescent girl with atypical restrictive type of anorexia nervosa: the difficulty in diagnosis and acceptance

Margarita-Efthalia Papasavva, Frideriki Stergiou, Vasileios Grammeniatis, Iouliani Koullourou, Konstantina Georgopoulou, Vasiliki Gketsi

## Abstract

Anorexia nervosa is a serious mental illness with high rate of complications and the highest mortality rate of all mental illnesses. It usually manifests in adolescence, even during early puberty. Although people of any age, gender and socioeconomic status can be affected, the 90% of patients are female. There are two types of anorexia nervosa: (a) the restrictive one, with reduction of food intake, and (b) the type with episodes of binge eating/purgative use. The diagnosis is based on well-defined criteria. Anorexia nervosa is characterized as "atypical" when all criteria are met, with the exception of the weight criterion, thus when, despite significant weight loss, body weight and Body Mass Index (BMI) remain within normal limits. We present the case of a 14.5-year-old girl with atypical restrictive type of anorexia nervosa and we point out the difficulties that arise when documenting the diagnosis on one hand and getting the family to accept it on the other hand. Moreover, we highlight the role of the pediatrician in the early diagnosis of this serious and potentially fatal disorder, since he is usually the first person to evaluate the young patient, often for an unrelated reason, as it is described in our case.

**Keywords:** Anorexia nervosa, atypical anorexia nervosa, restrictive anorexia nervosa, early puberty.

## Εισαγωγή

Η νευρογενής ανορεξία (NA) είναι μια σοβαρή διατροφική διαταραχή, που εμπίπτει στη σφαίρα των ψυχικών ασθενειών. Η μέγιστη επίπτωσή της παρατηρείται στην εφηβεία, παρόλο που, εδώ και αρκετό καιρό, η εμφάνισή της στην παιδική ηλικία και την πρώιμη εφηβεία έχει αναγνωριστεί και περιγράφεται σε αρκετές περιπτωσιολογικές μελέτες (1,2,3). Τα διαγνωστικά κριτήρια στα συστήματα ταξινόμησης "Diagnostic and Classification Manual of Mental Disorders – Fifth Edition" (DSM-5, APA 2013) (4) και "International Classification of Diseases, Eleventh Revision" (ICD 11) (5) για οποιαδήποτε ηλικία (παιδική ηλικία, εφηβεία, ενήλικη ζωή) είναι: (α) ο περιορισμός της πρόσληψης τροφής, με επακόλουθο χαμηλό σωματικό βάρος, (β) φοβία βάρους και (γ) διαταραχή της εικόνας του σώματος. Ως σημαντικό χαμηλό σωματικό βάρος ορίζεται το βάρος που είναι μικρότερο από το ελάχιστο αναμενόμενο. Το DSM-5 και το ICD-11 συνιστούν για τον καθορισμό του ορίου βάρους τη χρήση του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) για παιδιά και εφήβους. Με βάση το BMI, διακρίνονται 4 κατηγορίες NA: ήπια (BMI > 17 kg/m<sup>2</sup>), μέτρια (BMI 16-16.99 kg/m<sup>2</sup>), σοβαρή (BMI 15-15.99 kg/m<sup>2</sup>) και πολύ σοβαρή (BMI < 15 kg/m<sup>2</sup>) (4). Παλαιότερα, στα διαγνωστικά κριτήρια συμπεριλαμβανόταν και η αμηνόρροια. Προσφάτως αφαιρέθηκε, με το σκεπτικό να μην αποκλείονται από τη διάγνωση κορίτσια με προεμμηναρχική έναρξη NA, άνδρες, καθώς και γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά (4). Οι ασθενείς που πληρούν όλα τα διαγνωστικά κριτήρια για NA με εξαίρεση το κριτήριο βάρους, θα πρέπει να υπάγονται στη διαγνωστική κατηγορία της "άτυπης NA". Στο ICD-11, στο κριτήριο του χαμηλού βάρους συνυπολογίζεται εναλλακτικά και η ταχεία απώλεια βάρους

Margarita-Efthalia Papasavva  
Frideriki Stergiou  
Vasileios Grammeniatis  
Konstantina Georgopoulou  
Vasiliki Gketsi  
Paediatric Department,  
General Hospital of  
Ioannina "G. Hatzikosta",  
Ioannina, Greece

Iouliani Koullourou  
CAMHS (Child and Adolescent Mental Health Services), Psychiatric Department, University Hospital of Ioannina,  
Ioannina, Greece

κατά τους τελευταίους έξι μήνες ή η αδυναμία αύξησης βάρους σύμφωνα με τις αναπτυξιακές καμπύλες βάρους (5). Μάλιστα, σχετικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η ταχεία απώλεια βάρους φαίνεται να είναι μάλλον τυπική για παιδιά και εφήβους με ΝΑ. Συγκεκριμένα, τα παιδιά και οι έφηβοι χάνουν περίπου το 4% και το 3% του σωματικού τους βάρους/μήνα αντίστοιχα (1,6,7).

Το DSM-5 αναγνωρίζει δύο τύπους ΝΑ: (α) τον περιοριστικό, και (β) τον τύπο με επεισόδια υπερφαγίας/χρήσης καθαρτικού. Κάθε ένας από τους δύο τύπους φαίνεται να έχει διακριτά χαρακτηριστικά ως προς το ιστορικό και την κλινική εικόνα. Τα άτομα με περιοριστικού τύπου ψυχογενή ανορεξία περιορίζουν την επιλογή των τροφών τους, λαμβάνουν όσο το δυνατόν λιγότερες θερμίδες και χαρακτηρίζονται συχνά από ιδεοψυχαναγκαστικά φαινόμενα, κυρίως σχετικά με την τροφή, αλλά και με άλλα θέματα. Άτομα με ανορεξία τύπου υπερφαγίας/χρήσης καθαρτικών έχουν συνήθως παχύσαρκα μέλη στην οικογένειά τους, πολλά κοινά χαρακτηριστικά με πάσχοντες από ψυχογενή βουλιμία, ιστορικό μεγαλύτερου σωματικού βάρους από ό,τι είχαν πριν την εκδήλωση της διαταραχής, είναι πιθανότερο να κάνουν χρήση ουσιών, να έχουν διαταραχή ελέγχου των παρορμήσεων και διαταραχές προσωπικότητας. Οι ασθενείς και των δύο τύπων ασχολούνται με το βάρος και την εικόνα του σώματός τους, ασκούνται πολλές ώρες την ημέρα, μπορεί να εκδηλώνουν περίεργη συμπεριφορά ως προς την πρόσληψη τροφής, μπορεί να είναι κοινωνικά απομονωμένοι και με μειωμένο σεξουαλικό ενδιαφέρον. Η ΝΑ έχει υψηλά ποσοστά συννοσηρότητας με μείζονες καταθλιπτικές διαταραχές (50%). Ο δείκτης αυτοκτονίας είναι υψηλότερος σε άτομα με ΝΑ τύπου υπερφαγίας/χρήσης καθαρτικού, απ' ό,τι σε αυτά με τον περιοριστικό τύπο.

Γενικά, υπάρχουν μεγάλες διαφορές στον επιπολασμό της ΝΑ σε διάφορες περιοχές του κόσμου. Αναμφίβολα το κοινωνικοπολιτισμικό επίπεδο και πιθανώς το γενετικό υπόβαθρο παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ΝΑ. Ιδιαίτερως ανησυχητικό είναι το γεγονός ότι η ηλικία εμφάνισης μειώθηκε κατά την τελευταία δεκαετία: το 1995 ήταν μεταξύ 16 και 19 ετών, το 2010 μεταξύ 12 έως 15 ετών (8) και το 2017 μεταξύ 7-13 ετών (9,10).

Τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης και οι επιπλοκές της νόσου (πίνακας 1) μπορεί να αφορούν πολλά όργανα και συστήματα (11). Τα πιθανά παθολογικά ευρήματα του αιματολογικού και του βιοχημικού ελέγχου (πίνακας 2) εξαρτώνται από τη βαρύτητα της νόσου (1,11). Οι ενδοκρινολογικές διαταραχές που προκαλούνται από την αστία είναι ιδιαίτερα σοβαρές στην παιδική ηλικία και την πρώιμη εφηβεία λόγω της ανωριμότητας του σώματος και του εγκεφάλου (12,13) και είναι μία από τις κύριες αιτίες μεσοπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων επιπλοκών της ΝΑ.

**Πίνακας 1.** Επιπλοκές ΝΑ

<b>Δερματολογικές επιπλοκές:</b> Ξηρό δέρμα, σημεία αφυδάτωσης, εύθραυστα μαλλιά, μαλλιά lanugo (χνούδι), αλωπεκία, εύθραυστα νύχια, τριχοφυΐα στα πλαϊνά του προσώπου και κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης, κιτρινωπή όψη δέρματος λόγω ανεξήγητης υπερκαροτιναιμίας, υποθερμία, ακροκυάνωση, οιδήματα
<b>Χαμηλές σωματομετρικές παράμετροι</b> (καθυστέρηση ανάπτυξης)
<b>Αναπνευστικό σύστημα:</b> αυτόματος πνευμοθώρακας, πνευμομεσοθωράκιο, πνευμονία από εισρόφηση
<b>Καρδιαγγειακό σύστημα:</b> Βραδυκαρδία (<50 σφύξεις/min), ορθοστατική υπόταση, ΗΚΓ: παρατεταμένο QT, αρρυθμία. Ατροφία μυοκαρδίου. Περικαρδιακή συλλογή. Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας
<b>Γαστρεντερικό σύστημα:</b> γαστροπάρεση, δυσκοιλιότητα, διαταραχές κενώσεων, παγκρεατίτιδα, σύνδρομο άνω μεσεντέριας αρτηρίας, ηπατική νόσος
<b>Ενδοκρινικές διαταραχές:</b> αμηνόρροια, χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων οι γυναίκες και τεστοστερόνης οι άνδρες, καθυστέρηση εμφάνισης δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, χαμηλά επίπεδα λεπτίνης, αντίσταση στην αυξητική ορμόνη, αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό, σύνδρομο ευθυρεοειδικού ασθενούς, υπογλυκαιμία
<b>Ερειστικό σύστημα:</b> οστεοπενία, οστεοπόρωση
<b>Κ.Ν.Σ.:</b> γενικευμένη εγκεφαλική ατροφία (με επακόλουθες ανωμαλίες στη γεύση, την όσφρηση, τη ρύθμιση της θερμοκρασίας και νοτική υστέρηση), καταστροφή φαίας και λευκής ουσίας και γνωστικά ελλείμματα που μπορεί να επιμένουν και μετά τη θεραπεία.



**Πίνακας 2.** Πιθανά παθολογικά ευρήματα του αιματολογικού και βιοχημικού ελέγχου σε ασθενείς με ΝΑ

Γενική αίματος	Βιοχημικός έλεγχος		
Λευκοπενία	↓ Glu	↓ Mg	↑ Cr ↑ BUN
Αναιμία	↓ Na	↓ P	↑ αμυλάση ↑ λιπάση
Θρομβοπενία	↓ Ca	Διαταραχές AST, ALT	↑ Χοληστερίνη

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει γαστρεντερικές διαταραχές (φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, κοιλιοκάκη, αχαλασία οισοφάγου), ενδοκρινικές διαταραχές (σακχαρώδη διαβήτη, υπερθυρεοειδισμό, υποθυρεοειδισμό, διαταραχές υπόφυσης, νόσο Addison), νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος, κακοήθειες, σύνδρομο άνω μεσεντέριας αρτηρίας (αυτό συνήθως έπεται σοβαρής απώλειας βάρους) και λοιμώξεις (14). Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια γίνεται μεγάλη συζήτηση για πιθανή συσχέτιση της ΝΑ με αυτοάνοσα νοσήματα (κυρίως με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, την κοιλιοκάκη και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι) (15).

### Περιγραφή περίπτωσης

Περιγράφεται περίπτωση έφηβης ηλικίας 14.5 ετών, που διακομίστηκε στο Τμήμα μας μετά από τετραήμερη νοσηλεία σε περιφερειακό νοσοκομείο λόγω πυρετού από δημέρου, καταβολής και λιποθυμικού επεισοδίου. Κατά την εκεί νοσηλεία της διαγνώστηκε πυελονεφρίτιδα και χορηγήθηκε ενδοφλέβια κεφοταξίμη. Από τη λήψη του ιστορικού της ασθενούς προέκυψαν οι εξής πληροφορίες: (α) απώλεια 18 κιλών το τελευταίο τετράμηνο λόγω εκούσιας μειωμένης πρόσληψης τροφής, κατανάλωσης αποκλειστικά τροφίμων χαμηλής θερμιδικής αξίας και αυξημένης σωματικής άσκησης, (β) συστηματική εντατική προπόνηση στην αντισφαίριση, τουλάχιστον 10 ώρες την εβδομάδα, προκειμένου να συμμετάσχει σε Πανελλήνιους αγώνες και επιπλέον άθληση κατά μόνας σε καθημερινή βάση, (γ) δυσκοιλιότητα από τριμήνου και (δ) αμηνόρροια, επίσης από τριμήνου. Στην κλινική εξέταση εισαγωγής η ασθενής είχε όψη πάσχοντος, ωχρότητα προσώπου και ήταν απύρετη. Διαπιστώθηκαν: ΒΣ: 42kg (3n-10n ΕΘ), ΥΣ: 159cm (15n-50n ΕΘ), BMI: 16.6kg/m<sup>2</sup> (3n-10n ΕΘ), θερμοκρασία: 36.2°C, ΑΠ: 84/51 mmHg (υπόταση), σφύξεις: 41/min (βραδυκαρδία). Η λοιπή κλινική εξέταση κατά συστήματα δεν ανέδειξε κάτι το παθολογικό. Από τον εργαστηριακό και παρακλινικό έλεγχο (Πίνακες 3, 4) προέκυψαν τα εξής ευρήματα: λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία, αυξημένοι δείκτες λοίμωξης, αύξηση ηπατικών ενζύμων και ευρήματα συμβατά με πυελονεφρίτιδα (καλλιέργεια ούρων: E.coli 10<sup>6</sup>cfu/ml και υπερηχογραφικός έλεγχος ουροποιητικού συστήματος με παθολογικά ευρήματα). Η ασθενής συνέχισε την ενδοφλέβια αγωγή για την πυελονεφρίτιδα με κεφοταξίμη, συνολικά για 10 24ωρα. Παρέμεινε απύρετη σε όλο το διάστημα της νοσηλείας της. Η καταβολή, το υποκείμενο αίσθημα κόπωσης καθώς και τα εργαστηριακά της ευρήματα βελτιώθηκαν σταδιακά (Πίνακας 3). Παρέμενε όμως η σημαντική φλεβοκομβική βραδυκαρδία και το ΗΚΓ της παρουσίαζε συνεχώς χαμηλά δυναμικά (Εικόνα 1).



Πίνακας 3. Εργαστηριακός έλεγχος ασθενούς

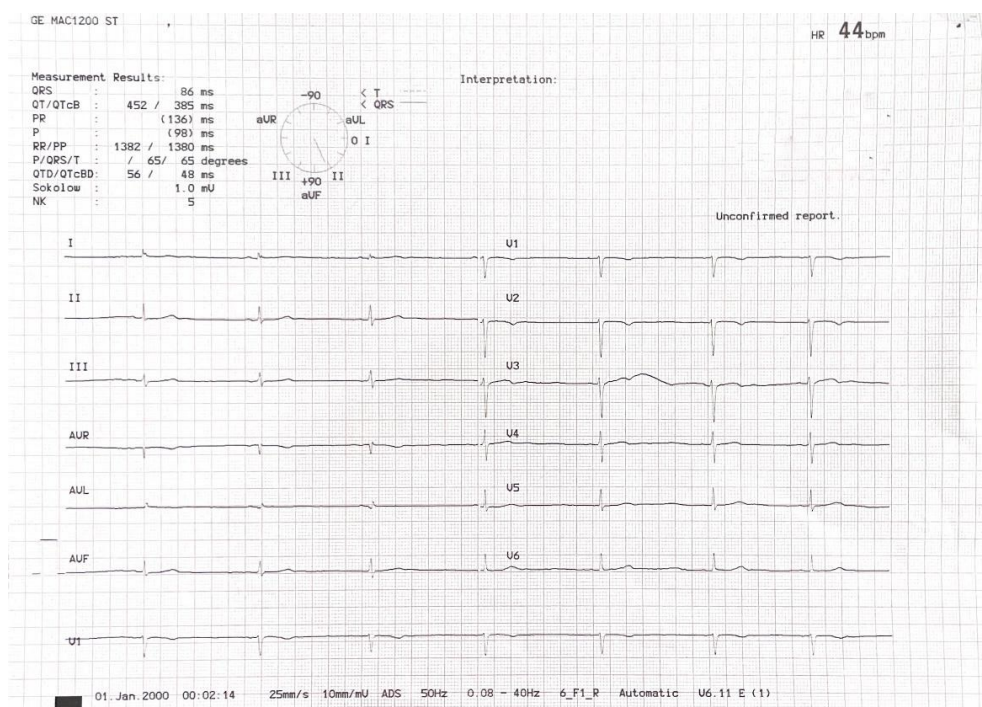
	Εισαγωγή	Μετά 10 ημέρες
WBC (κ/μL)	3.400	5.730
Hb (g/dl)	8.1	12.5
Ht (%)	32.3	36.7
MCV (fl)	92.7	94.3
MCH (pg)	30.5	32.1
PLT (κ/μL)	133.000	371.000
TKE (mm 1n ώρα)	79	15
CRP (mg/L)	141.76	9.9
SGOT (U/L)	49	14
SGPT (U/L)	76	33
Αμυλάση(IU/l)	21	68
Pi (mg/dl)	3.8	3.3
TSH (μIU/ml)		1.04
FT4 (ng/dl)		0.89
Anti-TPO (IU/ml)		0.43
Anti-TG (IU/ml)		1.4
ANA		1/80 (στικτός ανοσοφθορισμός)
B12 (pg/ml)		193
UA (mg/dL)	5.2	2.7
Φυλλικό οξύ (ng/ml)		7.4 (φ.τ. 3.1-19.9)
Φερριτίνη (ng/ml)		303
Τροπονίνη i υψηλής ευαισθησίας (ng/L)	0	0
IgA (mg/dL)		275
Ab έναντι ενδογενούς παράγοντα (INF)(units)		4.3 (τιμή αναφοράς < 20)
Ab tTGA (AU/ml)		0 (-)
Demidated GPG (AU/ml)		0 (-)

AbtTGA: αντισώματα έναντι τρανσγλουταμίνης (IgA)

DemidatedGPG: αντιγλιαδινικά αντισώματα (IgG)

Πίνακας 4. Παρακλινικός έλεγχος ασθενούς

A/a θώρακα	Χωρίς παθολογικά ευρήματα.
ECHO καρδιάς	Φυσιολογικές διαστάσεις αριστερής κοιλίας με καλή συσταλτικότητα αυτής (EF: 60%). Μικρή περικαρδιακή συλλογή έμπροσθεν της δεξιάς κοιλίας.
Holter ρυθμού	Μέση καρδιακή συχνότητα 55 σφ/λεπτό. Τη νύχτα παρουσιάζει φλεβοκομβική βραδυκαρδία 38-40 σφ/λεπτό. Εύρος σφύξεων 32-108/λεπτό. Χωρίς αρρυθμίες ή παύσεις >2.5 sec.
U/S κοιλίας	Δεξιός νεφρός με αυξημένη ηχογένεια, απώλεια φλοιομυελικής διαφοροποίησης και ελεύθερο υγρό περινεφρικά. Ήπαρ με ομαλή ηχογένεια και ηχοδομή, χωρίς εμφανείς εστιακές βλάβες. Ηχογενής ιστός πέριξ του δρεπανοειδούς συνδέσμου στην πρόσφυση στην κάψα του ήπατος ως επί λιπώδους ιστού. Λεπτοφυές ενδομήτριο (μορφολογία μήτρας ως αυτής μετά την έναρξη της εμμήνου ρύσεως). Λοιπά χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα.



Εικόνα 1. ΗΚΓ: σημαντική φλεβοκομβική βραδυκαρδία, χαμηλά δυναμικά

Παρά τη σημαντική βελτίωση της κλινικής κατάστασης, προβλημάτιζαν σοβαρά:

α) Η απώλεια βάρους 18Kg το τελευταίο τετράμηνο (30% του σωματικού της βάρους) λόγω εκούσιας μειωμένης πρόσληψης τροφής, κατανάλωσης τροφίμων αποκλειστικά χαμηλής θερμιδικής αξίας και αυξημένης σωματικής άσκησης. Συγκεκριμένα, προ τετραμήνου η ασθενής είχε ΒΣ: 60Kg (75n ΕΘ) και BMI: 23.73kg/m<sup>2</sup> (85n ΕΘ), ενώ στην εισαγωγή στην Κλινική είχε ΒΣ: 42kg (3n-10n ΕΘ) και BMI: 16.6 kg/m<sup>2</sup> (3n-10n ΕΘ).

β) Η συμπεριφορά του παιδιού κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Συνέχιζε να αθλείται διαρκώς κάνοντας έντονο και συνεχές "βόδην" στο διάδρομο και τον θάλαμο νοσηλείας και μετρώντας τα βήματα με ειδική συσκευή. Επίσης, φορούσε πολύ φαρδιά ρούχα, με αποτέλεσμα η σωματική της κατασκευή (το χαμηλό της βάρος) να μην είναι ευδιάκριτη.

γ) Τα ευρήματα του υπερηχογραφήματος καρδιάς (μικρή περικαρδιακή συλλογή, λέπτυνση του μυοκαρδίου) και του υπερηχογραφήματος κοιλίας (εναπόθεση λιπώδους ιστού στον δρεπανοειδή σύνδεσμο του ήπατος και λεπτοφυές πάχος ενδομυτρίου), ευρήματα που αποδόθηκαν στη μεγάλη απώλεια βάρους το τελευταίο τετράμηνο.

Ο έλεγχος για αποκλεισμό οργανικών νοσημάτων, όπως κοιλιοκάκη, θυρεοειδοπάθεια και αυτοάνοσα νοσήματα, απέβη αρνητικός.

Η ασθενής μας πληρούσε τα κριτήρια για τη διάγνωση της ΝΑ των συστημάτων ταξινόμησης "Diagnostic and Classification Manual of Mental Disorders – Fifth Edition" (DSM-5, APA 2013) [4] και "International Classification of Diseases, Eleventh Revision" (ICD 11) (5), με εξαίρεση το κριτήριο βάρους. Είχε όμως, το τελευταίο τετράμηνο, απώλεια 18 κιλών (30% του βάρους της), δηλαδή 7.5% του βάρους της/μήνα. Τέθηκε λοιπόν η διάγνωση της άτυπης ΝΑ περιοριστικού τύπου, αφού η απώλεια βάρους οφειλόταν τόσο σε μειωμένη πρόσληψη τροφής χαμηλής θερμιδικής αξίας όσο και σε καθημερινή άθληση. Από την παιδοψυχιατρική εκτίμηση διαπιστώθηκαν πέραν της αναφερόμενης απώλειας βάρους 18 κιλών λόγω περιοριστικών διατροφικών συνθηκών και της αμνόρροιας, καταθλιπτικό συναίσθημα και διαταραγμένη εικόνα σώματος. Υπήρξε μεγάλη δυσκολία αποδοχής της διάγνωσης της ΝΑ τόσο από την ίδια την έφηβη όσο και από τους γονείς της, ιδιαιτέρως τη μητέρα της. Καθώς η ανωτέρω δυσκολία κρίθηκε ότι θα παρεμπόδιζε την τακτική παρακολούθηση σε εξωτερική βάση και λαμβάνοντας υπόψη την εκατοστιαία απώλεια βάρους, αποφασίστηκε από την ιατρική ομάδα η παραπομπή της σε Μονάδα Ενδονοσοκομειακής Νοσηλείας. Η

πρόταση συνοδεύτηκε με νέα απόρριψη τόσο από τη μητέρα όσο και από την έφηβη, με τον πατέρα να είναι πιο σκεπτικός αναγνωρίζοντας τη δυσκολία. Έγιναν δύο συναντήσεις με την οικογένεια στις οποίες συζητήθηκαν ιδιαιτέρως τα θέματα των σωματικών επιπλοκών καθώς και της χρόνιας πορείας, σε περίπτωση μη έγκαιρης αντιμετώπισης. Τελικά, τόσο οι γονείς όσο και η έφηβη κατανόησαν εν μέρει ότι είναι απαραίτητο να ακολουθήσουν τις ιατρικές οδηγίες και παραπέμφθηκε για νοσηλεία σε Παιδοψυχιατρικό Τμήμα, όπου παρέμεινε για διάστημα τεσσάρων μηνών. Ακολούθησε πρόγραμμα ψυχοθεραπείας, διατροφής και έλαβε φαρμακευτική αγωγή (SSRI και αντιψυχωσικό). Πήρε περίπου έξι κιλά, κυρίως όμως ήταν σε θέση να δέχεται μεγαλύτερες ποσότητες φαγητού. Με την έξοδο της ακολούθησε τακτική ψυχοθεραπεία εβδομαδιαίως και συνέχισε της φαρμακευτικής αγωγής. Αρνήθηκε να πάει σε διαιτολόγο λέγοντας ότι μπορεί να ρυθμίζει η ίδια το φαγητό της. Ωστόσο, άρχισε να ακολουθεί διατροφή αποκλειστικά με υγιεινά προϊόντα, τα οποία όμως είχαν πάλι χαμηλή θερμιδική αξία. Η ανάκτηση τους βάρους ήταν αργή ενώ η όλη της εικόνα γινόταν ολοένα και πιο ψυχαναγκαστική ως προς την συμπτωματολογία. Έγινε αύξηση της αντικαταθλιπτικής και στη συνέχεια της αντιψυχωσικής αγωγής και ταυτόχρονα με την ψυχοθεραπεία η έφηβη άρχισε να βελτιώνεται. Η παράλληλη εργασία με τους γονείς ανέδειξε τη δυσκολία απώλειας του ελέγχου από τη μητέρα, η οποία αδυνατούσε να σταματήσει να ελέγχει την έφηβη σε όλες τις πτυχές της καθημερινότητας (διατροφή, διάβασμα, φίλιες κλπ). Σταδιακά δημιουργήθηκε μια σχέση εμπιστοσύνης με τους γονείς και η μητέρα κατάφερε να μειώσει τον έλεγχο που ασκούσε στην έφηβη, ενώ ζήτησε και ατομική υποστήριξη από ψυχίατρο ενηλίκων. Η έφηβη σταδιακά επέστρεψε στην καθημερινότητά της παρακολουθώντας το σχολείο με ικανοποιητική απόδοση, στις φίλιες της (αν και δυσκολεύτηκε αρκετά) και η διατροφή της βελτιώθηκε (πάντα κυριαρχούν τα υγιεινά προϊόντα), ενώ ανέκτησε πλήρως το βάρος της. Στην παρούσα φάση δεν πληροί τα κριτήρια της ΝΑ και παρακολουθείται από ψυχίατρο παιδιών και εφήβων μία φορά ανά δύο μήνες.

### Συζήτηση-Συμπεράσματα

Όσον αφορά το περιστατικό μας, συζητήθηκαν τα εξής:

- Φλεβοκομβική βραδυκαρδία παρατηρείται μέχρι και στο 80% των ασθενών με νευρική ανορεξία (16,17) και μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο θάνατο (18). Για τον λόγο αυτόν η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συνιστά εισαγωγή στο Νοσοκομείο όταν οι σφύξεις είναι <50/min την ημέρα και <45/min τη νύχτα (19). Στην ασθενή μας, οι σφύξεις κυμάνθηκαν κατά τη νοσηλεία της από 38-56/min. Η φλεβοκομβική βραδυκαρδία επέμενε και μετά τη θεραπεία της υποκείμενης λοίμωξης (δηλαδή μετά το πέρας της αντιβιοτικής αγωγής και την αρνητικοποίηση των δεικτών λοίμωξης). Επίσης, σε προηγούμενο παιδοκαρδιολογικό έλεγχο πριν έξι χρόνια, οι σφύξεις της ασθενούς κυμαίνονταν από 78-83/min και το υπερηχογράφημα καρδιάς δεν είχε παθολογικά ευρήματα. Το χαρακτηριστικότερο καρδιολογικό εύρημα αυτής της νόσου είναι η ατροφία του μυοκαρδίου που χαρακτηρίζεται από μείωση του δείκτη μάζας και του όγκου της αριστερής κοιλίας, που συνήθως οδηγεί σε πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, επίσης συχνό εύρημα στην ΝΑ (11). Περικαρδιακή συλλογή μπορεί επίσης να αναπτυχθεί σε προοδευτική απώλεια βάρους, αλλά γενικά η επιπλοκή αυτή υποχωρεί με την αποκατάσταση του βάρους και την ταυτόχρονη ομαλοποίηση των επιπέδων της τριϊωδοθυρονίνης ( $T_3$ ) ορού (20). Με βάση όλα τα προαναφερθέντα, η εκσεσημασμένη βραδυκαρδία, η λέπτυνση του μυοκαρδίου και η περικαρδιακή συλλογή που αναδείχθηκαν υπερηχογραφικά αποδόθηκαν στην υποκείμενη ΝΑ.
- Η υπόταση είναι επίσης ένας βασικός δείκτης νοσηλείας εφήβων με διατροφικές διαταραχές, με την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής να συνιστά εισαγωγή όταν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι <90 mmHg (19). Η ασθενής μας κατά την εισαγωγή είχε υπόταση. Παρά την παρουσία λοίμωξης δεν πληρούσε τα κριτήρια της σηπτικής καταπληξίας και επιπλέον η αρτηριακή πίεση παρέμεινε χαμηλή καθ' όλο το διάστημα της νοσηλείας της. Τα σημεία αυτά υποδηλώνουν ότι η υπόταση οφειλόταν στην υποκείμενη ΝΑ.
- Σε υποσιτισμό το φυσιολογικό λίπος του μυελού των οστών αντικαθίσταται από μια παχύρρευστη ουσία που αποτελείται από βλεννοπολυσακχαρίτες και εμποδίζει την έξοδο των πρόδρομων κυττάρων από το μυελό, οδηγώντας σε λευκοπενία, αναιμία και θρομβοπενία (11). Επιπλέον, ο υποσιτισμός ευθύνεται για απόπτωση των ηπατοκυττάρων. Γι αυτόν τον λόγο τα επίπεδα των τρανσαμινασών είναι συχνά αυξημένα στη ΝΑ (21). Ωστόσο, εάν τα επίπεδα

τους αρχίσουν να αυξάνονται ασυνήθιστα με την επανασίτιση, είναι πιο πιθανό η αύξησή τους να προκαλείται από στεατοπατίτιδα, η οποία ανταποκρίνεται σε αλλαγή της δίαιτας, με μείωση των θερμίδων που προέρχονται από τους υδατάνθρακες (22). Παραδόξως, τα επίπεδα λευκωματίνης είναι φυσιολογικά ακόμη και σε σοβαρή ΝΑ. Στην ασθενή μας, τα παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα κατά την εισαγωγή (λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία, τρανσαμινασαιμία) βελτιώθηκαν με τη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής, γι αυτό και αποδόθηκαν στην συνυπάρχουσα λοίμωξη κι όχι στη ΝΑ.

- Παρά το ότι η έφηβη είχε πλήρη συναίσθηση για την απότομη απώλεια βάρους της και της είχαν εξηγηθεί λεπτομερώς οι σοβαρές επιπλοκές που παρουσίασε και ο κίνδυνος που διέτρεχε η υγεία της και η ζωή της, δεν αναγνώριζε τη σοβαρότητα της κατάστασής της. Συνέχιζε να υποσιτίζεται, να αθλείται εντατικά και να προσπαθεί να ξεγελάσει τους θεράποντες φορώντας φαρδιά ρούχα, κρύβοντας και πετώντας το φαγητό που της παρέχονταν και κρύβοντας τον μετρητή βημάτων που χρησιμοποιούσε σε μόνιμη βάση.

- Η θεραπεία με βάση την οικογένεια, γνωστή και ως μέθοδος Maudsley (23), θεωρείται συμπεριφορική θεραπεία πρώτης γραμμής για εφήβους με ΝΑ. Έχει καλά αποτελέσματα που αφορούν τόσο την αύξηση του βάρους όσο και τη βελτίωση των ψυχολογικών συμπτωμάτων (24). Στη μελέτη του Lock και συν. που περιέλαβε 121 έφηβους με ΝΑ που έλαβαν θεραπεία με βάση την οικογένεια έναντι ατομικής θεραπείας με εστίαση στους εφήβους, η θεραπεία με βάση την οικογένεια συσχετίστηκε με βελτίωση των συμπτωμάτων, με το 78% του δείγματος να επιτυγχάνει πλήρη ή μερική ύφεση κατά την παρακολούθηση 12 μηνών και το 89% του δείγματος να φθάνει σε πλήρη ή μερική ύφεση μέχρι το τέλος της θεραπείας (25). Παρότι η διάγνωση και η κατάσταση της ασθενούς μας συζητήθηκαν λεπτομερώς και επανειλημμένα με τους γονείς της, αρχικά η μητέρα της αρνούνταν σοβαρά να δεχτεί τη διάγνωση της ΝΑ και τη σοβαρότητα της κατάστασης και επέμενε πως μπορούσε η ίδια να χειριστεί το πρόβλημα. Ο πατέρας έδειχνε αρχικά παντελώς αμέτοχος στη συζήτηση, χωρίς να εκφράζει οποιαδήποτε άποψη και δείχνοντας ανίκανος να πάρει οποιαδήποτε απόφαση, παρότι στη συνέχεια αναγνώρισε μερικώς την έκταση του προβλήματος. Μετά το πέρας της ενδοοικογενειακής παιδοψυχιατρικής νοσηλείας η οικογένεια συμμετείχε ενεργά στο θεραπευτικό σχήμα που τους προτάθηκε, όπως αναφέρθηκε αναλυτικά παραπάνω.

Συμπερασματικά, ο παιδίατρος είναι αυτός που συνήθως έρχεται πρώτος σε επαφή με τα παιδιά και τους εφήβους με ΝΑ και μάλιστα για λόγο φαινομενικά άσχετο, όπως συνέβη και στην περίπτωση μας. Επιπλέον, συχνά οι διατροφικές διαταραχές ενδέχεται να μην παρουσιάζονται εξαρχώς με την πλήρη κλινική εικόνα και να μην πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης όπως αυτά παρουσιάζονται στα διαγνωστικά εγχειρίδια. Είναι σημαντικό λοιπόν ο παιδίατρος να είναι γνώστης σημαντικών θεμάτων που συζητήθηκαν σε αυτό το άρθρο, όπως η όλο και μειούμενη ηλικία έναρξης της νόσου, η ποικιλομορφία των συμπτωμάτων και των σημείων της που πολλές φορές μιμούνται ή συνυπάρχουν σε άλλες παθήσεις και καθιστούν δύσκολη τη διαφορική διάγνωση, η σωματική και ψυχιατρική συνοσηρότητα και η ανάγκη αξιολόγησης και αντιμετώπισης των ασθενών από έμπειρη διεπιστημονική ομάδα. Επίσης, ιδιαίτερα σημαντικό είναι ο παιδίατρος να βρίσκεται σε εγρήγορη για αιμοδυναμικές αλλαγές σε παιδιά με υποψία ή επιβεβαιωμένη ΝΑ, ώστε να συμβουλευτεί άμεσα ειδικούς εφηβικής ιατρικής και παιδοψυχιάτρους σχετικά με την ανάγκη εισαγωγής στο νοσοκομείο, προκειμένου να μετριάσουν οι συνέπειες αυτής της εξουθενωτικής διαταραχής και να οδηγηθούν οι νεαροί ασθενείς στην ανάρρωση (16).

## Βιβλιογραφία

1. Herpertz-Dahlmann B, Dahmen B. Children in Need-Diagnostics, Epidemiology, Treatment and Outcome of Early Onset Anorexia Nervosa. *Nutrients*. 2019 Aug 16;11(8):1932. doi: 10.3390/nu11081932. PMID: 31426409; PMCID: PMC6722835.
2. Irwin, M. Early onset anorexia nervosa. *South Med. J.* 1984, 77, 611–614.
3. Russell, G.F. Premenarchal anorexia nervosa and its sequelae. *J. Psychiatr. Res.* 1985, 19, 363–369.
4. American Psychiatric Association (APA) Guidelines. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed.; DSM-5; American Psychiatric Association: Arlington, VA, USA, 2013. Feeding and eating Disorders. P 338-345.
5. WHO ICD-11. Available online: <https://icd.who.int/en/> (accessed on 15 July 2019).CODE:

6B80.

6. Walker T, Watson H J, Leach D J, McCormack J, Tobias K, et al. Comparative study of children and adolescents referred for eating disorder treatment at a specialist tertiary setting. *Int. J. Eat. Disord.* 2014, 47, 47–53.
7. Peebles, R.; Wilson, J.L.; Lock, J.D. How do children with eating disorders differ from adolescents with eating disorders at initial evaluation? *J. Adolesc. Health* 2006, 39, 800–805.
8. Steinhausen H.-C., Jensen C.M. Time trends in lifetime incidence rates of first-time diagnosed anorexia nervosa and bulimia nervosa across 16 years in a Danish nationwide psychiatric registry study. *Int. J. Eat. Disord.* 2015;48:845–850. doi: 10.1002/eat.22402.
9. Favaro A., Caregaro L., Tenconi E., Bosello R., Santonastaso P. Time trends in age at onset of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J. Clin. Psychiatry.* 2009;70:1715–1721. doi: 10.4088/JCP09m05176blu.
10. Cruz A.M., Gonçalves-Pinho M., Santos J.V., Coutinho F., Brandão I., Freitas A. Eating disorders-related hospitalizations in Portugal: A nationwide study from 2000 to 2014. *Int. J. Eat. Disord.* 2018;51:1201–1206. doi: 10.1002/eat.22955.
11. Cost J, Krantz MJ, Mehler PS. Medical complications of anorexia nervosa. *Cleve Clin J Med.* 2020 Jun;87(6):361-366. doi: 10.3949/ccjm.87a.19084. PMID: 32487556.
12. Miller K.K. Endocrine dysregulation in anorexia nervosa update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96:2939–2949. doi: 10.1210/jc.2011-1222.
13. Herpertz-Dahlmann B., Holtkamp K., Konrad K. Eating disorders: Anorexia and bulimia nervosa. *Handb. Clin. Neurol.* 2012;106:447–462.
14. Rosen D.S., American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence Identification and management of eating disorders in children and adolescents. *Pediatrics.* 2010;126:1240–1253. doi: 10.1542/peds.2010-2821.
15. Hedman A, Breithaupt L, Hübel C, Thornton L M, Tillander A, et al. Bidirectional relationship between eating disorders and autoimmune diseases. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2019;60:803–812. doi: 10.1111/jcpp.12958.
16. Khalifal and Goldman R. Anorexia nervosa requiring admission in adolescents. *Canadian Family Physician* February 2019, 65 (2) 107-108;
17. Olivares JL, Vázquez M, Fleta J, Moreno LA, Pérez-González JM, Bueno M. Cardiac findings in adolescents with anorexia nervosa at diagnosis and after weight restoration. *Eur J Pediatr* 2005;164(6):383-6. Epub 2005 Mar 15.
18. Yahalom M, Spitz M, Sandler L, Heno N, Roguin N, Turgeman Y. The significance of bradycardia in anorexia nervosa. *Int J Angiol* 2013;22(2):83-94.
19. American Academy of Pediatrics, Committee on Adolescence. Identifying and treating eating disorders. *Pediatrics* 2003;111(1):204-11.
20. Sachs KV, Harnke B, Mehler PS, Krantz MJ. Cardiovascular complications of anorexia nervosa: a systematic review. *Int J Eat Disord* 2016; 49(3):238–248. doi:10.1002/eat.22481.
21. Rautou PE, Cazals-Hatem D, Moreau R, et al. Acute liver cell damage in patients with anorexia nervosa: a possible role of starvation-induced hepatocyte autophagy. *Gastroenterology* 2008; 135(3):840–848.e1–e3. doi:10.1053/j.gastro.2008.05.055CrossRefPubMedGoogle Scholar
22. Rosen E, Sabel AL, Brinton JT, Catanach B, Gaudiani JL, Mehler PS. Liver dysfunction in patients with severe anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2016; 49(2):151–158. doi:10.1002/eat.22436
23. Lock J, Le Grange D. *Treatment Manual for Anorexia Nervosa: A Family-Based Approach.* 2nd ed. Guilford Press, New York, NY2012
24. Muratore AF, Attia E. Current Therapeutic Approaches to Anorexia Nervosa: State of the Art. *Clin Ther.* 2021 Jan;43(1):85-94. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.11.006. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33293054; PMCID: PMC8221037.
25. Lock J, Le Grange D, Agras WS, Moyer A, Bryson SW, Jo B. Randomized clinical trial comparing family-based treatment with adolescent-focused individual therapy for adolescents with anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Oct;67(10):1025–32. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.128. PMID: 20921118; PMCID: PMC3038846.

--	--



# Εξελκώσεις αιδοίου ως πρώτη εκδήλωση οξείας λοίμωξης από EBV σε μη σεξουαλικά ενεργή έφηβη

Άννα Παπάζογλου, Βασιλική Κωνσταντινίδου, Ελπιδοφόρος Μανταδάκης

## Περίληψη

Παρουσιάζεται η περίπτωση ενός προηγουμένως υγιούς, μη σεξουαλικά ενεργού κοριτσιού 14 ετών που εμφάνισε έλκη στα γεννητικά του όργανα λόγω λοιμώδους μονοπυρήνωσης. Είναι αξιοσημείωτο ότι η ασθενής μας εμφάνισε πυρετό και έλκη στα γεννητικά όργανα πριν από την εκδήλωση των τυπικών συμπτωμάτων της οξείας λοίμωξης από τον ιό Epstein-Barr (EBV) που έγιναν εμφανή περίπου 10 ημέρες αργότερα. Έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια υγρά και τοπική αντιβιοτική αλοιφή. Αυτή η περίπτωση υπογραμμίζει τη σημασία να εξετάζεται στη διαφορική διάγνωση η λοιμώδης μονοπυρήνωση σε άτομα με έλκη των γεννητικών οργάνων, ιδιαίτερα εκείνων που δεν είναι σεξουαλικά ενεργά.

**Λέξεις κλειδιά:** Epstein-Barr virus (EBV), έλκη γεννητικών οργάνων, λοιμώδης μονοπυρήνωση, σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις.

## Αλληλογραφία

Ελπιδοφόρος Μανταδάκης  
T. 2551351424  
e-mail: emantada@med.  
duth.gr

Άννα Παπάζογλου  
Βασιλική  
Κωνσταντινίδου  
Ελπιδοφόρος  
Μανταδάκης  
Παιδιατρική Κλινική,  
Πανεπιστημιακού  
Γενικού Νοσοκομείου  
Αλεξανδρούπολης



**Correspondence**

Elpidoforos Mantadakis  
T. +302551351424  
e-mail: emantada@med.  
duth.gr

# Labial ulcers as initial manifestation of acute EBV infection in a non-sexually active teenage girl

Anna Papazoglou, Vassiliki Konstantinidou, Elpidoforos Mantadakis

## Abstract

We report the case of a previously healthy non-sexually active 14-year-old girl who presented with genital ulcers due to infectious mononucleosis. Remarkably, our patient exhibited fever and genital ulcers before the manifestation of typical symptoms of Epstein-Barr virus (EBV) acute infection that became evident approximately 10 days later. She was treated with intravenous fluids and a topical antibiotic ointment. This report underscores the importance of considering infectious mononucleosis in the differential diagnosis of individuals with genital ulcers, particularly those who are non-sexually active.

**Keywords:** Epstein-Barr virus (EBV), genital ulcers, infectious mononucleosis, sexually transmitted infections.

## Εισαγωγή

Ο ιός Epstein-Barr EBVs είναι ένας ερπητοϊός που μολύνει, κατά προσέγγιση, ποσοστό μεγαλύτερο από το 95% του παγκόσμιου πληθυσμού στη διάρκεια της ζωής του.(1) Επηρεάζει κυρίως τους εφήβους, ενώ η λοίμωξη είναι συχνά ασυμπτωματική.(2,3) Η λοιμώδης μονοπυρήνωση που σχετίζεται με τον EBV χαρακτηρίζεται από πυρετό, πονόλαιμο, τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία και ηπατομεγαλία.(3) Αν και ασυνήθιστο, τα γεννητικά έλκη μπορεί να είναι εκδήλωση της πρωτοπαθούς λοίμωξης από EBV.(4,5)

## Περιγραφή ασθενούς

Ένα προηγουμένως υγιές, μη σεξουαλικά ενεργό κορίτσι 14 ετών παραπέμφθηκε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου μας, από τον παιδίατρό της, λόγω εξελκώσεων στα γεννητικά όργανα και αυξημένων τιμών ηπατικών ενζύμων. Τα συμπτώματά της είχαν εμφανιστεί 10 ημέρες πριν από την παραπομπή, με πυρετό έως 39°C που παρέμεινε για 3 ημέρες. Ταυτόχρονα είχαν παρουσιαστεί μεγάλα και επώδυνα έλκη στα μικρά χείλη του αιδοίου. Παρά το γεγονός ότι ζήτησε συμβουλή από έναν ιδιώτη γυναικολόγο και υποβλήθηκε σε θεραπεία με από του στόματος πρεδνιζολόνη, τα συμπτώματά της δεν βελτιώθηκαν. Κατά την εισαγωγή, είχε φυσιολογικά ζωτικά σημεία, αλλά είχε ευμεγέθη έλκη στα μικρά χείλη του αιδοίου, μαζί με διογκωμένες αμυγδαλές με πυώδες επίχρισμα και διογκωμένους οπίσθιους και πρόσθιους τραχηλικούς λεμφαδένες. Επιπλέον, είχε σημαντικά μειωμένη πρόσληψη υγρών από το στόμα.

Η γενική εξέταση αίματος εισαγωγής έδειξε λευκοκύτταρα 17.310/μl (20,5% ουδετερόφιλα, 74,2% λεμφοκύτταρα, 4,9% μονοκύτταρα), με φυσιολογική αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτη και αιμοπετάλια. Τα ηπατικά ένζυμα ήταν αυξημένα (AST 100U/L, ALT 213U/L), ενώ η εξέταση του επιχρίσματος περιφερικού αίματος ανέδειξε 29% διεγερμένα λεμφοκύτταρα. Το υπερηχογράφημα τραχήλου αποκάλυψε πολλαπλούς μικρού μεγέθους λεμφαδένες αμφοτερόπλευρα, με τους μεγαλύτερους να έχουν διάμετρο 8mm. Οι ορολογικές μελέτες επιβεβαίωσαν τη διάγνωση της οξείας λοιμώδους μονοπυρήνωσης, καθώς τα αντισώματα IgM έναντι του ειδικού για τον EBV καψιδικού αντιγόνου ήταν θετικά (160AU/ml), ενώ δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα κατά του πυρηνικού αντιγόνου του EBV (EBNA).

Anna Papazoglou  
Vassiliki Konstantinidou  
Elpidoforos Mantadakis  
Department of Pediatrics,  
University General Hospital  
of Alexandroupolis

Η ασθενής έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια υγρά, τοπική φροντίδα για τα γεννητικά έλκη με κρέμα σουλφαδιαζίνης-υαλουρονικού οξέος, σε συνδυασμό με εφάπαξ χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης 16mg από του στόματος.

Μετά από τρεις ημέρες νοσηλείας, η ασθενής παρέμεινε απύρετη, με σημαντική βελτίωση των γεννητικών ελκών. Έλαβε εξιτήριο, ενώ στην επανεξέταση 10 ημέρες αργότερα, τα γεννητικά έλκη είχαν επουλωθεί πλήρως.

## Συζήτηση

Οι σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις (STIs), συμπεριλαμβανομένου του ιού του απλού έρπητα, της σύφιλης και του HIV, αποκλείστηκαν ως η αιτία των γεννητικών ελκών δεδομένης της απουσίας οποιασδήποτε σεξουαλικής δραστηριότητας ή ιστορικού μετάγγισης στην ασθενή μας. Κακοήθεις αιτίες όπως λευχαιμία-λέμφωμα απομακρύνθηκαν ως πιθανότητες μετά την εξέταση του επιχρίσματος του περιφερικού αίματος. Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις ασθένειες του εντέρου και το σύνδρομο Behçet, καταστάσεις που συνήθως συνδέονται με αυξημένους δείκτες φλεγμονής, εξεγκώσεις στο στόμα, ιριδοκυκλίτιδα και συστηματικά συμπτώματα, επίσης αποκλείστηκαν λόγω της απουσίας σχετικών συμπτωμάτων και κλινικών σημείων.

Ο EBV είναι ένας δίκλωνος DNA ιός που μολύνει τα Β λεμφοκύτταρα.(3) Συνήθως μεταδίδεται μέσω του σάλιου και η πρωτολοίμωξη είναι συχνά ασυμπτωματική, αλλά επιτρέπει στον ιό να πολλαπλασιαστεί στον στοματοφάρυγγα, ενώ ο ιός εξαπλώνεται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος.(6,7) Η συμπτωματική λοίμωξη από EBV συνήθως εμφανίζεται στους εφήβους. Εκδηλώνεται με πυρετό, αμυγδαλίτιδα, τραχηλική λεμφαδενοπάθεια μαζί με σπληνομεγαλία και σε μικρότερο βαθμό ηπατομεγαλία.

Τα γεννητικά έλκη είναι μια ασυνήθιστη κλινική εκδήλωση της λοίμωξης από EBV.(8) Περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1977 όταν οι Brown και Stenchever δημοσίευσαν περίπτωση 14-χρονου κοριτσιού, (9) ενώ το 1984 οι Portnoy και συν. περιέγραψαν μια νεαρή γυναίκα με επώδυνα έλκη κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου ορολογικά επιβεβαιωμένης πρωτοπαθούς λοιμώδους μονοκυρήνωσης.(10) Μερικοί συγγραφείς έχουν αναφέρει περιπτώσεις στις οποίες τα έλκη των γεννητικών οργάνων ήταν η πρωταρχική εκδήλωση της EBV λοίμωξης.(4),(5) ειδικά σε εφήβους που δεν ήταν ούτε σεξουαλικά ενεργοί, αλλά ούτε και ανοσοκατεσταλμένοι.(11)

Ο μηχανισμός με τον οποίο ο EBV φτάνει στο βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων και οδηγεί σε εμφάνιση γεννητικών ελκών περιλαμβάνει τέσσερις πιθανούς τρόπους μεταφοράς. Πρώτον, μετάδοση μέσω της επαφής των γεννητικών οργάνων, λόγω της αναγνωρισμένης αποβολής του EBV στο ανδρικό σπέρμα και στον τράχηλο της μήτρας. Δεύτερον, έχει προταθεί μετάδοση μέσω στοματογεννητικής επαφής λόγω αναφορών παρατεταμένης αποβολής του EBV στο σάλιο μετά από λοιμώδη μονοκυρήνωση σε υγιείς ενήλικες. Τρίτον, η αποβολή του EBV από τα ούρα κατά τη διάρκεια και μετά τη λοιμώδη μονοκυρήνωση, ακόμα και σε υγιείς ενήλικες, είναι μια αναγνωρισμένη πιθανή οδός μετάδοσης. Τέλος, έχει αναφερθεί αιματογενής εξάπλωση λεμφοκυττάρων ή μολυσμένων με EBV πρόδρομων των κυττάρων Langerhans, που οδηγεί σε συστηματικές εκδηλώσεις και προκαλεί τις εξεγκώσεις στο βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων.(6,12,13)

Η πολυπλοκότητα των γεννητικών ελκών που σχετίζονται με τον EBV περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση της ιολογικής δυναμικής και της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή, με θεωρίες που υποδηλώνουν άμεση ιική κυτταρόλυση και εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων. Τα παθολογικά ευρήματα από τις βιοψίες υποδεικνύουν αγγειίτιδα, θρόμβωση και μικτή δερματική διήθηση. Η γυναικεία προδιάθεση στην εμφάνιση έλκους πιθανότατα αποδίδεται στην ευπάθεια του λιγότερο κερατινοποιημένου ιστού στα κορίτσια, ενώ οι ορμονικοί παράγοντες δυνητικά συμβάλλουν στο σχηματισμό του έλκους.(14).

Ο προσδιορισμός της αιτίας των ελκών του αιδοίου μπορεί να είναι δύσκολος, απαιτώντας μια ολοκληρωμένη προσέγγιση λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, το σεξουαλικό ιστορικό και το ιστορικό ταξιδιών, την κλινική εικόνα, τα πρότυπα υποτροπής και την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος. Παγκοσμίως, οι πιο κοινές αιτίες ελκών του αιδοίου περιλαμβάνουν τη σύφιλη, το μαλακό έλκος, το αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα, το βουβωνικό κοκκίωμα, τις φλεγμονώδεις ασθένειες του εντέρου, το γαγγραινώδες πυόδερμα και τα δερματικά λεμφώματα.(15) Στη Βόρεια Αμερική, ο HSV είναι η κυρίαρχη αιτία.(13) Επίσης, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη μη μολυσματικά αίτια όπως εκδορές, λήψη φαρμάκων, άφθωση και σύνδρομο Behçet.(16)

Οι Farhi και συν. παρουσίασαν μια σειρά 13 διαδοχικών περιπτώσεων σε γυναίκες < 20 ετών, στις οποίες το ένα τρίτο συσχετίστηκε με πρωτογενή λοίμωξη από EBV, υπογραμμίζοντας τη σημασία της εξέτασης για τον συγκεκριμένο ιό.(12) Το 1913 περιγράφηκε οξεία εμπύρετη νόσος, με γεννητικά έλκη και λεμφαδενοπάθεια σε νεαρές γυναίκες (έλκος Lipschütz). Γνωστή και ως έλκος vulvae acutum, ορισμένες περιπτώσεις του έλκους Lipschütz πιστεύεται σήμερα ότι οφείλονται σε πρωτογενή λοίμωξη από EBV.(15,17)

Τα έλκη που προκαλούνται από τον EBV είναι τυπικά επώδυνα, έχουν μέγεθος >1cm και εντοπίζονται κατά προτίμηση στα μικρά χείλη του αιδοίου. Ταυτόχρονα, άλλα συμπτώματα λοιμώδους μονοπυρήνωσης είναι συχνά παρόντα.(12,14) Η διάγνωση οξέων γεννητικών ελκών που σχετίζονται με πρωτολοίμωξη από EBV περιλαμβάνει ορολογικό έλεγχο και κλινικές εκτιμήσεις. Στο παρελθόν, η δοκιμασία ετερόφιλων αντισωμάτων (Monospot) χρησιμοποιήθηκε παραδοσιακά για τον έλεγχο της πρωτολοίμωξης από EBV, αλλά λόγω της χαμηλής της ευαισθησίας και ειδικότητας έχει αντικατασταθεί από πιο εξειδικευμένες εξετάσεις, όπως τα αντισώματα κατά του αντιγόνου VCA.(8,13) Συγκεκριμένα, η παρουσία αντισωμάτων IgM έναντι του EBV VCA, χωρίς αντισώματα κατά του αντιγόνου EBNA, είναι διαγνωστική οξείας λοίμωξης από EBV, όπως στην περίπτωση μας.(14)

Τα γεννητικά έλκη που προκαλούνται από τον EBV είναι γενικά μια αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση, με μέσο χρόνο για την υποχώρηση περίπου 20 ημέρες. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, η διαδικασία επούλωσης μπορεί να επεκταθεί έως και 10 εβδομάδες. Διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν χρησιμοποιηθεί συμπεριλαμβανομένης της τοπικής χρήσης ενυδατικών φραγμών, όπως κρέμας οξειδίου του ψευδαργύρου. Επιπλέον, έχουν εφαρμοστεί τοπικά στεροειδή χαμηλής ισχύος, σουλφαδιαζίνη αργύρου, λιδοκαΐνη, φουσιδικό οξύ και κρέμα οιστρογόνων. Αναλγητικά, που κυμαίνονται από μη συνταγογραφούμενες επιλογές μέχρι οπιούχα έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την ανακούφιση της έντονης ενόχλησης. Σε περιπτώσεις με έντονα νεκρωτικά ή πυώδη έλκη, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο αντιβιοτικής θεραπείας, με τη χρήση αντιβιοτικών παραγόντων ευρέος φάσματος για την κάλυψη των συνηθέστερων παθογόνων του ουρογεννητικού συστήματος.(14).

Παρά τη χρήση τους σε οξεία λοίμωξη από EBV, οι αντιερπητικοί παράγοντες έχουν περιορισμένη κλινική αποτελεσματικότητα για τα έλκη των γεννητικών οργάνων. Τέλος, τα συστηματικά κορτικοστεροειδή προορίζονται για σοβαρές επιπλοκές της λοιμώδους μονοπυρήνωσης, όπως απόφραξη των αεραγωγών, αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, μυοκαρδίτιδα ή περικαρδίτιδα.(6) Στην περίπτωσή μας χρησιμοποιήσαμε μία δόση μεθυλπρεδνιζολόνης από το στόμα για την αντιφλεγμονώδη αποτελεσματικότητά της, μαζί με τοπική φροντίδα με κρέμα σουλφαδιαζίνης-υαλουρονικού οξέος.

Συμπερασματικά, η λοίμωξη από EBV θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των ελκών γεννητικών οργάνων, ιδιαίτερα σε μη σεξουαλικά ενεργούς εφήβους. Η κατάσταση θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από άλλες λοιμώδεις και συστηματικές αιτίες γεννητικών εξεγκώσεων. Ο ορολογικός έλεγχος θα υποστηρίξει ή θα αντικρούσει τη διάγνωση. Τέλος, αν και είναι επώδυνη, η εμφάνιση γεννητικών ελκών λόγω λοίμωξης από EBV είναι μία αυτοπεριορισμένη κατάσταση με άριστη πρόγνωση.

## Βιβλιογραφία

1. Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. *Cell*. 2022;185(20):3652-70.
2. Womack J, Jimenez M. Common questions about infectious mononucleosis. *Am Fam Physician*. 2015;91(6):372-6.
3. Hoover K, Higginbotham K. Epstein-Barr Virus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
4. Lorenzo CV, Robertson WS. Genital ulcerations as presenting symptom of infectious mononucleosis. *J Am Board Fam Med*. 2005;18(1):67-8.
5. McKenna G, Edwards S, Cleland H. Genital ulceration secondary to Epstein Barr virus infection. *Sex Transm Infect*. 1994;70(5):356-7.
6. Barnes CJ, Alió AB, Cunningham BB, Friedlander SF. Epstein-Barr virus-associated genital ulcers: An under-recognized disorder. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(2):130-4.
7. Taylor S, Drake SM, Dedicoat M, Wood MJ. Genital ulcers associated with acute Epstein-Barr virus infection. *Sex Transm Infect*. 1998;74(4):296-7.
8. Halvorsen J, Brevig T, Aas T, Skar A, Slevolden E, Moi H. Genital ulcers as initial manifestation of Epstein-Barr virus infection: Two New Cases and a Review of the Literature. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(5):439-42.
9. Brown ZA, Stenchever MA. Genital ulceration and infectious mononucleosis: Report of a case. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;127(6):673-4.
10. Portnoy J, Ahronheim GA, Ghibu F, Clecner B, Joncas JH. Recovery of Epstein-Barr virus from genital ulcers. *N Engl J Med*. 1984;311(15):966-8.
11. Hudson L. Necrotizing genital ulcerations in a premenarcheal female with mononucleosis. *Obstet Gynecol*. 1998;92(4):642-4.
12. Farhi D, Wendling J, Molinari E, Raynal J, Carcelain G, Morand P, et al. Non-sexually related acute genital ulcers in 13 pubertal girls: A clinical and microbiological study. *Arch Dermatol*. 2009;145(1):38-45.
13. Cheng SX, Chapman MS, Margesson LJ, Birenbaum D. Genital ulcers caused by Epstein-Barr virus. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(5):824-6.
14. Leigh R, Nyirjesy P. Genitourinary manifestations of Epstein-Barr virus infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2009;11(6):449-56.
15. Lampert A, Assier-Bonnet H, Chevallier B, Clerici T, Saiag P. Lipschutz's genital ulceration: a manifestation of Epstein-Barr virus primary infection. *Br J Dermatol*. 1996;135(4):663-5.
16. Sisson BA, Glick L. Genital ulceration as a presenting manifestation of infectious mononucleosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1998;11(4):185-7.
17. Mourinha V, Costa S, Urzal C, Guerreiro F. Lipschütz ulcers: uncommon diagnosis of vulvar ulcerations. *BMJ Case Rep*. 2016;bcr2015214338.

--	--

# ΣΥΝΑΔΕΛΦΙΚΑ

---

# Έ

χω συμπληρώσει και ξεπεράσει τα δύο χρόνια εργασίας μου σε ένα από τα καλύτερα Νοσοκομεία Παιδων της Ευρώπης και ένα από τα λίγα καλύτερα του κόσμου. Γνωρίζω σχεδόν όλους τους γιατρούς των διαφόρων τμημάτων από τις επιστημονικές συγκεντρώσεις αλλά και από τις άλλες, τις χαρούμενες που έκανε κάθε κλινική στις γιορτές των Χριστουγέννων.

Ένα πρωί έρχεται στο γραφείο μου μια αγαπημένη συνάδελφος και συμφοιτήτριά μου. Μου λέει ότι συνοδεύει το ανίψι της για δεύτερη χειρουργική επέμβαση στο ίδιο σύστημα. Με παρακαλεί όμως να μιλήσω στον χειρουργό συνάδελφο για να χορηγήσει αντιβίωση προς αποφυγή λοίμωξης. Μου εξηγεί μάλιστα ότι στην προηγούμενη επέμβαση, από τον ίδιο γιατρό ο οποίος δεν είχε χορηγήσει αντιβίωση προέκυψε λοίμωξη. Το γεγονός ταλαιπώρησε το παιδί, τους γονείς αλλά και την ίδια μια και χρειάστηκε μεγάλο διάστημα νοσηλείας το οποίο εκτός από το άγχος και την αγωνία προκάλεσε και οικονομικά προβλήματα. Φυσικά υπήρχαν και τα προβλήματα με την εργασία όλων όσων συνόδευαν το παιδί, πατέρα, μητέρα και θείας.

Πήγα στο γραφείο του γιατρού, του εξήγησα την υπόθεση και τον παρακάλεσα αυτήν τη φορά να δώσει αντιβιοτικό. Η απάντηση του ήταν αρνητική. Μου είπε ότι δεν δίνει αντιβιοτικά γιατί δεν πιστεύει ότι χρειάζονται. Επέμενα, πολύ ευγενικά, θυμίζοντας του την ταλαιπωρία της προηγούμενης επέμβασης και τα προβλήματα που αντιμετώπισαν οι γονείς. Παρόλη την επιμονή μου η απάντηση του ήταν και πάλι αρνητική. Εξήγησα με λύπη τη στιχομυθία με τον γιατρό στη συνάδελφο. Δεν μπορούσα να κάνω κάτι παραπάνω μια και ο γιατρός ήταν ένα μεγάλο, διεθνούς φήμης, όνομα και φυσικά ανώτερος μου.

Το παιδί χειρουργήθηκε αλλά δυστυχώς επαναλήφθηκε η ίδια ιστορία που ταλαιπώρησε το παιδί και τους γονείς όπως και τη συνάδελφο θεία για όλο το διάστημα της νοσηλείας που χρειάστηκε.

Μπορεί να συμβαίνουν αυτά σε τέτοια νοσοκομεία; Και όμως καμιά φορά μπορεί. Δυστυχώς.

ΣΤΕΛΙΟΣ ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ

|

|





# ΤΑ ΕΦΤΑ ΚΥΠΑΡΙΣΣΙΑ

του ΑΓΓΕΛΟΥ ΡΗΓΑ

Ο τόπος που γεννιόμαστε, άσχετα με το αν είναι πόλη, κωμόπολη, χωριό, νησί, πάντα μας ακολουθεί. Για αυτό και στο πρώτο από τα βιβλία που έγραψα για την Κωνσταντινούπολη, που είναι η γενέτειρά μου, πρόσθεσα τον υπότιτλο, «Η πόλη που με ακολουθεί». Και πως να μην μας ακολουθούν οι τόποι που δημιουργούμε τις πρώτες μας εντυπώσεις από τον κόσμο, τις πρώτες εικόνες, τις πρώτες αναμνήσεις. Τις αναμνήσεις που θα αποτελούν για πάντα τον μοναδικό παράδεισο που δεν θα μπορεί να μας τον πάρει κανείς, ποτέ.

Το βιβλίο του εκλεκτού συναδέλφου και διακεκριμένου συγγραφέα Άγγελου Ρήγα είναι γεμάτο από Σάμο. Το αγαπημένο του νησί στο οποίο γεννήθηκε, μεγάλωσε και έζησε. Μας παρουσιάζει τις αναμνήσεις από τα πρώτα παιδικά του χρόνια. Αυτά που είδε, που βίωσε, που άκουσε. Θυμάται πρόσωπα του χωριού, του το οποίο ονομάζει παράδεισο των παιδικών του χρόνων, χαρακτηρίζοντάς το ως πραγματική του πατρίδα. Αναφέρει τους νεανικούς έρωτες και ιδιαίτερα τον πρώτο έρωτα που όπως λέει ζει για πάντα στη μνήμη και στην ψυχή μας, σε όλη τη διάρκεια της ζωής μας. Πολύ σωστά γράφει ότι οι νεανικοί έρωτες είναι καταδικασμένοι να μην φοράνε βέρες, ούτε και νυφικό. Οι σπουδές, οι μεταθέσεις, οι αποχωρισμοί συμφωνώ απόλυτα ότι δημιουργούν όπως πολύ πιστεύω και έχω γράψει αδιέξοδες καταστάσεις που κάνουν τον χωρισμό νομοτέλεια. Φυσικά, όπως αναφέρει ο συγγραφέας, μας μένουν οι αναμνήσεις από εκείνα τα απελπισμένα, τα ατέλειωτα φιλιά, τα σφιχταγκαλιίσματα μέχρι ασφυξίας, τα τρυφερά χάρδια αλλά και τα συνεχή «μη, μη, μη...». Για να προσθέσω και εγώ τα ατέλειωτα *sweet nothings*, τους όρκους αιώνιας πίστης και αγάπης, και όλα τα παρόμοια που είναι καταδικασμένα να μένουν όνειρα. (You are my destiny).

Στη συνέχεια του βιβλίου έρχονται οι αναμνήσεις από τον στρατό, τα χρόνια της χούντας αλλά και τα τραγικά χρόνια της κατοχής και του εμφυλίου όπως τα έζησαν οι Σαμιώτες.. Διαβάζουμε επίσης ιστορίες με ζώα, τα όνειρα και τις όμορφες Σαμιώτισσες που έχουν το κάτι άλλο για να τις τραγουδούν στα τραγούδια. Τις Σαμιώτισσες του τραγουδιού αλλά και των φοιτητικών χρόνων με το ταμπεραμέντο τους, τη θηλυκότητα και την τρέλα τους, τον αυθορμητισμό τους. Μιλάει ειδικά για μια νεαρή που έκλεψε την καρδιά ενός δικηγόρου ο οποίος δεν μπόρεσε ποτέ να την πάρει πίσω. Κάτι που τον κάνει σε προχωρημένη ηλικία να αισθάνεται ότι ζει σε πλήρη αποτελμάτωση σκεπτόμενος όμως και ότι το ίδιο θα είχε συμβεί και με τη Σαμιώτισσα που είχε ερωτευθεί. Όπως και να είχαν ή έχουν τα πράγματα εγώ αναντίλεκτα πιστεύω ότι το όποιο μέλλον μας είναι να ζούμε στο παρελθόν μας.

Άφησα τελευταίο το δραματικό διήγημα που δίνει και τον τίτλο του βιβλίου. Δεν θα αναφέρω τίποτα, προτιμώ να το διαβάσει ο αναγνώστης με αυξημένο ενδιαφέρον και συγκίνηση.



Πρόκειται για ένα βιβλίο που διαβάζεται ευχάριστα. Ένα πραγματικά αξιανάγνωστο βιβλίο γραμμένο από έναν έμπειρο συγγραφέα. Ακολουθεί αυτό που μου αρέσει πάρα πολύ. το να γράφουμε όπως μιλάμε και να μιλάμε όπως γράφουμε. Συναρπαστικά περιγραφική αφήγηση με εξαιρετικά καλά δομημένους χαρακτήρες. Με λίγα λόγια εάν δεν το διαβάσετε, θα χάσετε.

Στέλιος Αντωνιάδης





## A. Γενικές πληροφορίες

Το περιοδικό “Παιδιατρική” είναι η επιστημονική έκδοση και ιδιοκτησία της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας, που διανέμεται στα μέλη της. Έχει ως βασικούς στόχους την αποτύπωση του παιδιατρικού επιστημονικού έργου και τη συνεχή ενημέρωση των Παιδιάτρων. Για το σκοπό αυτό δέχεται για δημοσίευση ποικιλία άρθρων και συγκεκριμένα:

1. Άρθρα σύνταξης (μετά από πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής)
2. Ανασκοπήσεις
3. Βραβευμένες εργασίες
4. Ερευνητικές μελέτες
5. Κλινικά κουίζ
6. Επιλεγμένες συζητήσεις στρογγυλών τραπεζών
7. Επίκαιρα θέματα
8. Θέματα εκπαίδευσης και οργάνωσης υγείας
9. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις
10. Σύντομα νέα
11. Βραχείες δημοσιεύσεις
12. Επιστολές προς τη σύνταξη
13. Περιλήψεις της βιβλιογραφίας
14. Ανακοινώσεις προσεχών συνεδρίων και επιστημονικών εκδηλώσεων
15. Αναφορές και κριτική νέων εκδόσεων, ελληνικών και ξένων, παιδιατρικού ενδιαφέροντος

Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να δημοσιεύει άρθρα με ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον, καθώς και άρθρα με επίκαιρα θέματα χωρίς να τηρείται η σειρά υποβολής. Επίσης, μπορεί να αποφασίζει για τη δημοσίευση εργασιών που έχουν παρουσιαστεί στο ετήσιο Παιδιατρικό Συνέδριο, την ολική ή μερική δημοσίευση παρουσιάσεων ιδιαίτερου ενδιαφέροντος και την ολική ή μερική δημοσίευση επιστολών που αναφέρονται σε δημοσιευμένα επιστημονικά άρθρα του περιοδικού.

Στις εργασίες με επίκαιρα θέματα πρέπει να αναγράφεται στην πρώτη σελίδα η πρόθεση των συγγραφέων για την αναγκαιότητα της ταχείας δημοσίευσης. Η Επιτροπή Σύνταξης διατηρεί το δικαίωμα της αποδοχής της ταχείας δημοσίευσης.

Όλες οι εργασίες πρέπει να μην έχουν εν μέρει ή εξ ολοκλήρου δημοσιευθεί ή υποβληθεί για κρίση σε άλλο περιοδικό. Επιπλέον, στην εργασία θα πρέπει να αναφέρονται τυχόν επιδοτήσεις-χορηγίες ή άλλες πηγές υποστήριξης. Όλες οι κλινικές έρευνες πρέπει να έχουν γίνει μετά από πληροφορημένη συναίνεση των μετεχόντων ή των νομίμων εκπροσώπων τους, σύμφωνα με τις διακηρύξεις του Ελσίνκι και του Τόκιο. Επίσης, πρέπει να έχουν τηρηθεί οι οδηγίες για τη φροντίδα πειραματόζων του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ (DHEW Publication, NIH, 80-23). Οι κλινικές μελέτες πρέπει να έχουν εγκριθεί από την επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα των συγγραφέων που διατυπώνονται στις δημοσιευμένες εργασίες δεν αντικατοπτρίζουν απαραίτητα αυτές του περιοδικού. Η καταχώριση διαφημίσεων στο περιοδικό δεν υποδηλώνει οπωσδήποτε έγκριση των περιεχομένων τους από την Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία, τη Συντακτική Επιτροπή ή από τον εκδότη του περιοδικού.

Όλες οι δημοσιευμένες εργασίες θεωρούνται ιδιοκτησία του περιοδικού “Παιδιατρική” και η ολική ή μερική αναδημοσίευσή τους επιτρέπεται μόνο μετά από έγγραφη συγκατάθεση του περιοδικού.

## B. Σύνταξη των εργασιών

Όλες οι εργασίες πρέπει να ακολουθούν “Κοινές Προδιαγραφές για Χειρόγραφα που υποβάλλονται σε Βιοϊατρικά Περιοδικά” (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted

to Biomedical Journals), οι οποίες τροποποιήθηκαν πρόσφατα και δημοσιεύονται στις διεθύνσεις: [www.icmje.org](http://www.icmje.org) και [www.icmje.org/icmje.pdf](http://www.icmje.org/icmje.pdf)

Το κείμενο πρέπει να έχει την ακόλουθη διάταξη: σελίδα τίτλου, βραχύς τίτλος, περίληψη στα ελληνικά και τα αγγλικά, κατάλογος συντομογραφιών, κείμενο, ευχαριστίες καθώς και αναφορά σε επιδοτήσεις-χορηγίες ή άλλες πηγές υποστήριξης, βιβλιογραφία, πίνακες, εικόνες, τίτλοι εικόνων.

Η έκταση προσδιορίζεται:

- Για τις ανασκοπήσεις σε 2000-3000 λέξεις.
- Για τις ερευνητικές εργασίες σε 1500-2500 λέξεις και τις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις σε 1000-1500 λέξεις.
- Για τις βραχείες δημοσιεύσεις σε 1000-1500 λέξεις.
- Για τις επιστολές σε 250-500 λέξεις.

Σελίδα τίτλου

Πρέπει να περιλαμβάνει:

- Τον τίτλο (<14 λέξεις) του άρθρου. Δεν επιτρέπονται συντμήσεις.
- Το όνομα και το επώνυμο κάθε συγγραφέα στην ονομαστική.
- Το επιστημονικό κέντρο (ίδρυμα, κλινική, εργαστήριο) από όπου προέρχεται η εργασία. Σε περίπτωση έλλειψης συνεργασίας με συγκεκριμένα κέντρα, πρέπει να αναφέρεται η ιδιότητα του/των συγγραφέα/ων (π.χ. ιδιώτης παιδίατρος) και ο τόπος διαμονής του/τους.
- Την πλήρη διεύθυνση, e-mail και το τηλέφωνο του συγγραφέα με τον οποίο γίνεται η αλληλογραφία.

Περίληψεις

Η περίληψη πρέπει να ανακεφαλαιώνει τους στόχους της εργασίας, τη μεθοδολογία, τα κυριότερα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της μελέτης.

- Θα πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον 200 λέξεις, όμως δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 250 λέξεις.
- Η περίληψη των εργασιών πρέπει να είναι δομημένη στις εξής παραγράφους: εισαγωγή, μέθοδοι, αποτελέσματα και συμπεράσματα.

Στην περίληψη στα αγγλικά πρέπει να αναγράφονται στην αρχή του κειμένου ο τίτλος της εργασίας και τα ονόματα των συγγραφέων στα αγγλικά. Το περιεχόμενο του αγγλικού κειμένου πρέπει να είναι δομημένο σε: εισαγωγή (background), μέθοδοι (methods), αποτελέσματα (results) και συμπεράσματα (conclusions). Η περίληψη στα αγγλικά δεν πρέπει να διαφέρει από την αντίστοιχη στα ελληνικά.

Κάτω από την ελληνική και την αγγλική περίληψη σημειώνονται τρεις έως πέντε λέξεις κλειδιά που θα χρησιμοποιηθούν για το θεματικό ευρετήριο.

Κείμενο

Οι ερευνητικές εργασίες περιλαμβάνουν: εισαγωγή, μεθόδους, αποτελέσματα και συζήτηση. Η εισαγωγή περιλαμβάνει τα τελευταία δεδομένα της έρευνας στο συγκεκριμένο θέμα με τις κυριότερες βιβλιογραφικές παραπομπές και το σκοπό της εργασίας. Η περιγραφή των μεθόδων πρέπει να είναι ακριβής και αρκετά λεπτομερής, ώστε να επιτρέπει την αναπαραγωγή τους από άλλους ερευνητές. Επίσης, πρέπει να αναφέρονται με λεπτομέρειες οι στατιστικές μέθοδοι ανάλυσης και αξιολόγησης των αποτελεσμάτων. Τα αποτελέσματα πρέπει να παρουσιάζονται με σαφήνεια και να συνοδεύονται από την απαραίτητη στατιστική ανάλυση. Η συζήτηση πρέπει να περιλαμβάνει τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την εργασία, τη σημασία που μπορεί να έχουν και την πιθανή συσχέτισή τους με παρατηρήσεις άλλων ερευνητών.

Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περίπτωσης και βραχεία συζήτηση, με έμφαση στη διαφορική διάγνωση.

Τα υπόλοιπα θέματα έχουν ελεύθερη δομή κατά την κρίση των συγγραφέων τους.

Ευχαριστίες ή αναγνωρίσεις (αναφορά σε επιδοτήσεις-χορηγίες ή άλλες πηγές υποστήριξης) θα πρέπει να αναφέρονται στο τέλος του κειμένου και πριν από τις βιβλιογραφικές παραπομπές.

**Τιμές εργαστηριακών εξετάσεων**

Οι τιμές των εργαστηριακών εξετάσεων πρέπει να εκφράζονται στο Διεθνές Σύστημα Μονάδων (SI Units) και στο Μετρικό (Conventional-Συμβατικό) Σύστημα μέσα σε παρένθεση. Πίνακες μετατροπής περιλαμβάνονται στις διευθύνσεις: [www.icmje.org](http://www.icmje.org) και [www.icmje.org/icmje.pdf](http://www.icmje.org/icmje.pdf).

**Συνομογραφίες**

Οι συνομογραφίες που έχουν επιβληθεί διεθνώς, δημοσιεύονται σε κάθε τεύχος του περιοδικού. Σύνθετοι και μακροσκελείς όροι που επαναλαμβάνονται συχνά στο κείμενο μπορούν να αντικαθίστανται από συνομογραφίες που εξηγούνται από τους συγγραφείς σε ειδικό κατάλογο, ο οποίος υποβάλλεται μαζί με την εργασία. Οι συνομογραφίες αναφέρονται σε παρένθεση μόνο στις περιλήψεις.

**Βιβλιογραφικές παραπομπές**

Στο τμήμα της βιβλιογραφίας καταχωρούνται όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές με τη σειρά που αναφέρονται στο κείμενο. Στο κείμενο, οι βιβλιογραφικές παραπομπές αναφέρονται με αραβικούς αριθμούς σε παρένθεση. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν πρέπει να υπερβαίνουν:

- τις 70 στις ανασκοπήσεις
- τις 40 στις ερευνητικές εργασίες
- τις 20 στα επίκαιρα θέματα και τις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις
- τις 10 στις βραχείες δημοσιεύσεις και τις επιστολές

Η σύνταξη των βιβλιογραφικών παραπομπών γίνεται σύμφωνα με τις πρόσφατα τροποποιημένες προδιαγραφές της International Committee of Medical Journal Editors/Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, ([www.icmje.org](http://www.icmje.org) και [www.icmje.org/icmje.pdf](http://www.icmje.org/icmje.pdf)). Οι συντμήσεις των τίτλων των περιοδικών γίνονται με βάση το Cumulated Index Medicus [List of Journals Indexed in Index Medicus ([www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html))].

Παραδείγματα βιβλιογραφικών παραπομπών

### I. ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

Αν οι συγγραφείς είναι έως έξι, αναγράφονται όλοι, ενώ αν είναι επτά ή περισσότεροι, αναγράφονται οι πρώτοι έξι και προστίθεται "et al" ή "και συν".

Τακτική έκδοση περιοδικού:

Αντωνίου Δ, Μπάρα Χ, Γιαννάτου Χ. Εμβόλια: επίδραση στην επιδημιολογία των λοιμωδών νοσημάτων και την παιδιατρική πράξη. Παιδιατρική 1999;59:272-279.

Proesmans W. Bartter syndrome and its neonatal variant. Eur J Pediatr 1997;156:669-679.

Συμπληρωματικό τεύχος περιοδικού:

Flyvbjerg A. Role of growth hormone, insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in the renal complications of diabetes. Kidney Int 1997;52 (60 Suppl):S12-S19.

Χωρίς συγγραφέα:

National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis conference statement. Arch Neurol 1988;45:575-578.



Προσδιορισμός τύπου άρθρου:

Schreiner GF, Lange L. Ethanol modulation of macrophage influx in glomerulonephritis [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:562.

Should antileukotriene therapies be used instead of inhaled corticosteroids in asthma? [Editorial]. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1697-1701.

Laux-End R, Inaebnit D, Gerber HA, Bianchetti MG. Vasculitis associated with levamisole and circulating autoantibodies [Letter]. *Arch Dis Child* 1996;75:355-356.

## II. ΒΙΒΛΙΑ

Κεφάλαιο σε βιβλίο:

Clark AG, Barratt TM. Steroid-responsive nephrotic syndrome. In: Barratt TM, Arner ED, Harmon WE, editors. *Pediatric Nephrology*. 4th ed. Baltimore: Lippincott William Wilkins; 1999. p. 742.

Σύγγραμμα ή μονογραφία:

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

Δημοσίευση σε τόμο πρακτικών:

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

Διδακτορική διατριβή:

Παπαδόπουλος Χ. Η θεραπεία του στραβισμού [διδακτορική διατριβή]. Αθήνα: Πανεπιστήμιο Αθηνών; 1979.

Kaplan SJ. Post hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (Mo): Washington Univ.; 1995.

## III. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

## IV. ΣΤΟ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ

Άρθρο σε περιοδικό:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun:

Webpage: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Μονογραφία:

Foley KM, Gelband H, editors. *Improving palliative care for cancer* [Monograph, Internet]. Washington: National Academy Press; 2001.

Webpage: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html>

Ιστοσελίδες:

Cancer-Pain.org [Webpage, Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; 2002: <http://www.cancer-pain.org/>

Πίνακες και Εικόνες

Οι πίνακες αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Περιλαμβάνουν βραχύ τίτλο και επεξήγηση των συντμήσεων στο κάτω μέρος.

Όλο το απεικονιστικό υλικό (σχήματα, διαγράμματα, φωτογραφίες, κ.λπ.) χαρακτηρίζεται ως εικόνες και θα πρέπει να αποστέλλεται σε ηλεκτρονική μορφή και σε αρχεία υψηλής ανάλυσης. Σε περίπτωση που αυτό δεν είναι δυνατό, το υλικό θα αποστέλλεται ταχυδρομικώς και στο πίσω μέρος των εικόνων θα σημειώνεται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας και το όνομα του πρώτου συγγραφέα, καθώς και ένα βέλος το οποίο να δείχνει το πάνω μέρος της εικόνας. Στις φωτογραφίες ασθενών δεν πρέπει να αναγνωρίζεται η ταυτότητά τους. Οι ασθενείς δεν πρέπει να αναφέρονται ονομαστικά.

#### Γ. Υποβολή και Δημοσίευση των Εργασιών

Όλες οι εργασίες πρέπει να αποστέλλονται στην ηλεκτρονική διεύθυνση της εταιρείας ( [grammateia@e-child.gr](mailto:grammateia@e-child.gr)). Σε ξεχωριστό μήνυμα θα δηλώνεται ότι η εργασία δεν έχει εν μέρει ή εξ ολοκλήρου δημοσιευθεί ή υποβληθεί για κρίση σε άλλο περιοδικό και ότι οι συγγραφείς εγκρίνουν τη δημοσίευσή της στο περιοδικό "Παιδιατρική". Επιπλέον, θα πρέπει να αναφέρονται τυχόν επιδοτήσεις-χορηγίες ή άλλες πηγές υποστήριξης.

Εφόσον η εργασία γίνει αποδεκτή, το διορθωμένο σύμφωνα με τις υποδείξεις των κριτών κείμενο πρέπει να υποβάλλεται στη Συντακτική Επιτροπή μέσω e-mail που να περιλαμβάνει την εργασία σε πρόγραμμα Word. Σε ξεχωριστό αρχείο θα περιλαμβάνεται επιστολή όπου θα αναφέρονται αναλυτικά οι τροποποιήσεις ή οι αντιρρήσεις στις προτάσεις των κριτών.

Η καθυστέρηση της επανυποβολής του τροποποιημένου κειμένου πέραν των 30 ημερών συνεπάγεται νέα υποβολή.

Τα κείμενα των εργασιών που δε γίνονται αποδεκτές για δημοσίευση, δεν επιστρέφονται. Μπορεί να επιστραφούν, εφόσον ζητηθεί εντός εξαμήνου, τα σχήματα και οι φωτογραφίες που τα συνοδεύουν.

Πριν αποστείλετε ηλεκτρονικά την εργασία σας, βεβαιωθείτε ότι το αρχείο περιλαμβάνει:

1. Σελίδα τίτλου που περιέχει:
  - τίτλο και βραχύ τίτλο εργασίας
  - όνομα και επώνυμο συγγραφέων (ολογράφως)
  - επιστημονικό/ά κέντρο/α όπου έγινε η εργασία
  - όνομα, διεύθυνση, ηλεκτρονική διεύθυνση και τηλέφωνο συγγραφέα για αλληλογραφία
2. Περίληψη ελληνική-αγγλική (200-250 λέξεις), δομημένη στις εξής παραγράφους: εισαγωγή, μέθοδοι, αποτελέσματα και συμπεράσματα
3. Λέξεις κλειδιά
4. Κατάλογο συντομογραφιών
5. Κείμενο
6. Ευχαριστίες ή αναγνωρίσεις (αναφορά σε επιδοτήσεις-χορηγίες ή άλλες πηγές υποστήριξης)
7. Βιβλιογραφία
8. Πίνακες (ο καθένας σε χωριστή σελίδα)
9. Εικόνες (η καθεμία σε χωριστή σελίδα)
10. Τίτλους εικόνων

--	--

# ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ