

## Βαρύ οξύ αναπνευστικό σύνδρομο

Συντονιστής

**Δ. Καραμήτσος**

Εισηγητές

**Θ. Βασιλειάδης**

**Κ. Τζιόμαλος**

**Ε. Λευκού**

**Καραμήτσος:** Ευχαριστώ τους παρευρισκόμενους ιατρούς της κλινικής, τους φοιτητές μας, αλλά και τους νοσηλευτές και νοσηλεύτριες που παρευρίσκονται στο αμφιθέατρο. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τους συναδέλφους από άλλες κλινικές και τους καθηγητές κκ Μ. Χολέβα και Ν. Λευκό. Η Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική του ΑΠΘ αποφάσισε να οργανώσει στρογγυλή τράπεζα με θέμα το σύνδρομο της βαριάς άτυπης πνευμονίας. Η λοίμωξη αυτή εμφανίστηκε πριν από λίγους μήνες και αναφέρεται στην Αγγλοσαξωνική βιβλιογραφία με τα αρχικά SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome). Η μεταφορά της ορολογίας στα Ελληνικά θα μπορούσε να είναι Βαρύ Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο (ΒΟΑΣ). Η συντομογραφία ΒΟΑΣ θυμίζει το μεγαλόσωμο φίδι και θα έλεγα ότι, μία νόσος που εμφανίζει σημαντική θνητότητα, δεν απέχει πολύ από τα αποτελέσματα που έχει η επαφή των ανθρώπων με έναν βόα. Η ευκολία της μετάδοσης της νόσου και η πιθανότητα να μεταδοθεί γρήγορα πολύ μακριά, λόγω των συγχρόνων αεροπορικών μετακινήσεων κάνει το θέμα αυτό ιδιαίτερα σοβαρό. Η καλή ενημέρωση των ιατρών, των νοσηλευτών και των εργαζόμενων γενικά στον τομέα της υγείας είναι απαραίτητη προϋπόθεση για να αποφευχθούν λάθη που δυνητικά θα έχουν ως συνέπεια αθρόα διασπορά της νόσου. Οι επιπτώσεις θα είναι πολύ πέραν των θανάτων και θα αφορούν γενικότερα την Εθνική οικονομία μιας χώρας τουριστικής που ετοιμάζεται να φιλοξενήσει τους επόμενους Ολυμπιακούς αγώνες. Παρακαλώ να αρχίσουμε με τον κ. Βασιλειάδη που θα κάνει μία μικρή εισαγωγή στο θέμα.

**Βασιλειάδης:** Η πρόσφατη εμφάνιση μιας νέας νοσολογικής οντότητας που αναφέρεται πλέον ως βαρύ οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (ΒΟΑΣ, ή severe acute respiratory syndrome, SARS) έχει εγείρει σημαντική ανησυχία στην ιατρική κοινότητα αλλά και την κοινή γνώμη παγκοσμίως. Η εξάπλωσή της προσλαμβάνει διαστάσεις πανδημίας, καθώς ο αιτιολογικός παράγοντας του συνδρόμου, ένα καινούριο στέλεχος της οικογένειας των κοροναϊών, χαρακτηρίζεται από μεγάλη μολυσματικότητα<sup>1-3</sup>. Επιπλέον, τα ποσοστά θνητότητας που συνοδεύουν τη νόσο είναι πολύ υψηλά, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους και σε άτομα με άλλα συνυπάρχοντα νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης<sup>4</sup>.

Όπως συμβαίνει και στην πλειονότητα των λοιμωδών νοσημάτων, έτσι και στο ΒΟΑΣ, το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό

Εκπαιδευτική συγκέντρωση  
Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής  
Κλινικής Ιπποκρατείου  
Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης

κό αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου προσβολής από τη νόσο<sup>1</sup>. Αυτό ήταν συνέπεια και της ελλιπούς γνώσης της κλινικής εικόνας και του τρόπου μετάδοσης, κυρίως κατά τα αρχικά στάδια της επιδημίας. Έτσι, στις χώρες όπου ενδημεί σήμερα η νόσος, τα νοσηλευτικά ιδρύματα αποτέλεσαν βασικό κρίκο στην αλυσίδα μετάδοσής της<sup>5</sup>.

Στη χώρα μας έχουν καταγραφεί λίγα ύποπτα κρούσματα του ΒΟΑΣ που τελικά όμως δεν αποδείχθηκαν ως τέτοια. Προκειμένου να αποφευχθεί η εμφάνιση, εξάπλωση και εγκατάσταση της νόσου, επιβάλλεται να υπάρχει κατάλληλη οργάνωση και αυξημένη εγρήγορση σε κάθε νοσοκομείο και μονάδα υγείας γενικότερα για την έγκαιρη αναγνώριση, απομόνωση και νοσηλεία των κρουσμάτων που ενδεχομένως θα εμφανιστούν.

**Καραμήτσος:** Παρακαλώ τον κ. Τζιόμαλο να μας παρουσιάσει αρχικά το χρονικό της επιδημίας αυτής, και στη συνέχεια την αιτιολογία, επιδημιολογικά στοιχεία και τρόπους προφύλαξης.

**Τζιόμαλος:** Το χρονικό της επιδημίας έχει ως εξής:

16 Νοεμβρίου 2002: Τα πρώτα περιστατικά ΒΟΑΣ στην επαρχία Guangdong στη Νότια Κίνα.

14 Φεβρουαρίου 2003: Η πρώτη επίσημη αναφορά στο Weekly Epidemiological Record για 305 ασθενείς και 5 θανάτους μεταξύ 16 Νοεμβρίου και 9 Φεβρουαρίου στην Κίνα από άγνωστης αιτιολογίας λοίμωξη του αναπνευστικού<sup>6</sup>. Στα τέλη Φεβρουαρίου, το Υπουργείο Υγείας της Κίνας ανακοινώνει ότι το υπεύθυνο παθογόνο είναι πιθανώς το γλαμύδιο της πνευμονιάς<sup>7</sup>.

21 Φεβρουαρίου: Εξάπλωση της νόσου στο Χονγκ-Κονγκ<sup>8</sup>.

26 Φεβρουαρίου: Οι πρώτες αναφορές από το Βιετνάμ.

10 Μαρτίου: Η καινούρια νοσολογική οντότητα χαρακτηρίζεται ως ΒΟΑΣ.

1 Μαρτίου: Εξάπλωση στη Σιγκαπούρη.

12 Μαρτίου: Πρώτες αναφορές από τον Καναδά<sup>9</sup>. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) εκδίδει παγκόσμια προειδοποίηση για το ΒΟΑΣ. Περιλαμβάνεται και σύσταση για τους επιστρέφοντες από τις περιοχές όπου εμφανίστηκαν κρούσματα για επαγρύπνηση για ανάπτυξη συμπτωμάτων από το αναπνευστικό ως και 10 μέρες μετά την επιστροφή τους.

14 Μαρτίου: Πρώτα κρούσματα στην Ταϊβάν.

17 Μαρτίου: Οργάνωση δικτύου 13 εργαστηρίων από 10 χώρες με στόχο την ανακάλυψη του αιτιολογικού παράγοντα υπό την αιγίδα του ΠΟΥ.

19 Μαρτίου: Ο ΠΟΥ πιθανολογεί ότι αίτιο του ΒΟΑΣ είναι ένα καινούριο παθογόνο.

21 Μαρτίου: Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Λοιμώξεων των ΗΠΑ (CDC) εκδίδει την πρώτη περιγραφή της κλινικής εικόνας του ΒΟΑΣ.

24 Μαρτίου: Το CDC ανακοινώνει ότι ένας καινούριος κοροναϊός απομονώθηκε από ασθενείς με ΒΟΑΣ.

26 Μαρτίου: Η πρώτη συνδιάσκεψη για το ΒΟΑΣ πραγματοποιείται στο διαδίκτυο με την συμμετοχή 80 ειδικών από 13 χώρες για την κλινική εκδήλωση και τη θεραπεία του ΒΟΑΣ υπό την αιγίδα του ΠΟΥ.

29 Μαρτίου: Ο Carlo Urbani, ειδικός λοιμωξιολόγος του ΠΟΥ, ο οποίος διέγινε το πρώτο κρούσμα ΒΟΑΣ στο Βιετνάμ, πεθαίνει σε ηλικία 46 ετών από τη νόσο.

30 Μαρτίου: Το Υπουργείο Υγείας στο Χονγκ-Κονγκ ανακοινώνει την απομόνωση των κατοίκων του Αμόι Γκάρντεν, ενός οικοδομικού συγκροτήματος για 10 μέρες, οι οποίοι μεταφέρονται στην συνέχεια σε στρατόπεδα απομόνωσης στην επαρχία<sup>10</sup>.

2 Απριλίου: Ο ΠΟΥ εκδίδει ταξιδιωτική οδηγία για το Χονγκ-Κονγκ και την επαρχία Guangdong της Κίνας. Συνιστάται επίσης έλεγχος των κατοίκων των περιοχών αυτών πριν αναχωρήσουν για το εξωτερικό.

12 Απριλίου: Το CDC ανακοινώνει την αποκωδικοποίηση του γενετικού υλικού του κοροναϊού που ευθύνεται για το ΒΟΑΣ.

16 Απριλίου: Ο ΠΟΥ ανακοινώνει επίσημα ότι ένα νέο παθογόνο, ένα στέλεχος της οικογένειας των κοροναϊών, που ποτέ πριν δεν είχε απομονωθεί από ανθρώπους ή ζώα, είναι το αίτιο του ΒΟΑΣ.

20 Απριλίου: Αύξηση του αριθμού των κρουσμάτων στην Κίνα. Επέκταση της νόσου και στο εσωτερικό της χώρας. Κλείσιμο σχολείων στο Πεκίνο.

23 Απριλίου: Νέα ταξιδιωτική οδηγία του ΠΟΥ η οποία περιλαμβάνει επιπλέον το Πεκίνο, την επαρχία Shanxi της Κίνας και το Τορόντο<sup>11</sup>.

27 Απριλίου: 3000 κρούσματα παγκοσμίως. Κλείσιμο χώρων αναψυχής και αναστολή των αδειών γάμου στην Κίνα. Επιβολή 10ήμερης καραντίνας από την κυβέρνηση της Ταϊβάν στους ταξιδιώτες από τις πληγείσες περιοχές.

28 Απριλίου: Η ταξιδιωτική οδηγία του ΠΟΥ για το Τορόντο αίρεται, καθώς ο αριθμός των υπόπτων περιπτώσεων τελικά ήταν πολύ μικρός, επί 20

μέρες δε διαπιστώθηκε κανένα νέο κρούσμα στην κοινότητα και δεν υπήρξε επέκταση της νόσου στο εξωτερικό με προέλευση το Τορόντο. Έλεγχος της επιδημίας στο Βιετνάμ<sup>12</sup>.

29 Απριλίου: Πρώτη περιγραφή του ΒΟΑΣ σε παιδιά<sup>13</sup>.

30 Απριλίου: Ανακοίνωση από το Χονγκ-Κονγκ για υποτροπή της νόσου σε άτομα που ανάρρωσαν, ακόμα και 2 εβδομάδες μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο.

2 Μαΐου: 6000 κρούσματα παγκοσμίως. Έναρξη λειτουργίας του νοσοκομείου Xiaotangshan στο Πεκίνο. Κατασκευάστηκε σε 8 μέρες από 7000 εργάτες, αποκλειστικά για τη νοσηλεία ασθενών με ΒΟΑΣ.

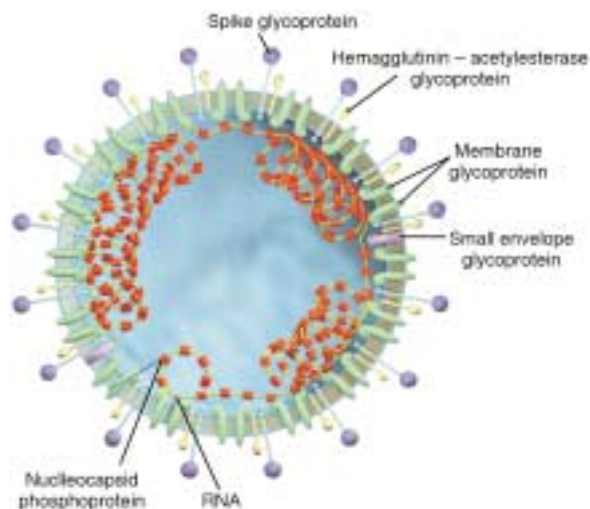
7 Μαΐου: 7000 κρούσματα. Αναθεώρηση από τον ΠΟΥ των ποσοτών θνητότητας της νόσου<sup>4</sup>.

25 Μαΐου: Νέα έξαρση στο Τορόντο του Καναδά.

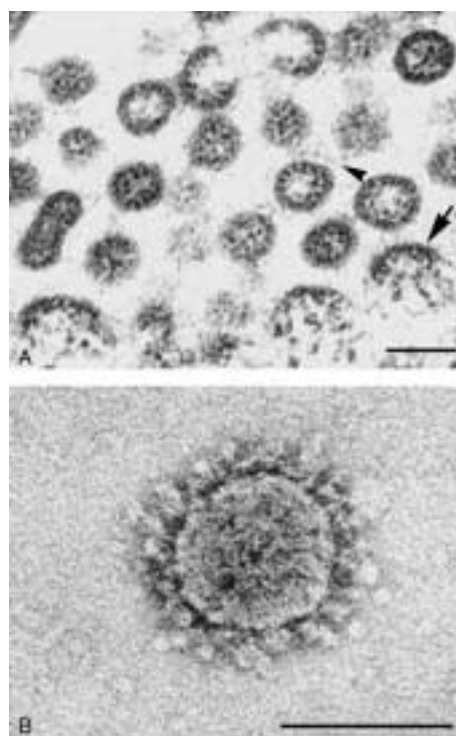
### Αιτιολογία της νόσου

Ο αιτιολογικός παράγοντας του ΒΟΑΣ είναι ένα στέλεχος της οικογένειας των κοροναϊών<sup>1-3</sup>. Οι τελευταίοι ανήκουν στην οικογένεια Coronaviridae της τάξης Nidovirales, έχουν ως γενετικό υλικό RNA και διακρίνονται σε τρεις αντιγονικές ομάδες. Μέχρι σήμερα ήταν γνωστά δύο στελέχη της οικογένειας που προσέβαλαν τον άνθρωπο (229E και OC43), προκαλώντας το 15-30% των περιπτώσεων κοινού κρυολογήματος<sup>2,14</sup>. Σε σπάνιες περιπτώσεις, όπως σε ανοσοκατασταλμένους και σε νεογνά, προκαλούν σοβαρή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και νεκρωτική εντεροκολίτιδα αντίστοιχα<sup>1,2</sup>. Τα στελέχη που προσβάλλουν τα ζώα προκαλούν σοβαρές λοιμώξεις του αναπνευστικού, γαστρεντερικού, κεντρικού νευρικού συστήματος και ηπατίτιδα<sup>1,2,15</sup>. Η λοίμωξη από τους κοροναϊούς δεν καταλείπει ανοσία ενώ συχνά η ανοσολογική απάντηση του ξενιστή προκαλεί επιπλέον κυτταρικές βλάβες<sup>15</sup>. Οι κοροναϊοί μπορούν να επιβιώσουν εκτός του ξενιστή για τρεις ώρες<sup>16</sup>.

Ο σχετιζόμενος με ΒΟΑΣ κοροναϊός, ο αιτιολογικός παράγοντας της νόσου, είναι ένα καινούριο στέλεχος της οικογένειας, με παρόμοια οργάνωση του γενετικού υλικού με τα άλλα στελέχη, τελείως διαφορετική όμως αλληλουχία νουκλεοτιδίων (Εικ. 1-3)<sup>1-3,17</sup>. Φαίνεται ότι προέρχεται από ένα άγνωστο αρχικό στέλεχος, το οποίο πιθανώς έχει ως κύριο ξενιστή κάποιο ζωικό είδος, και το οποίο ανέπτυξε την ικανότητα να προσβάλλει τον

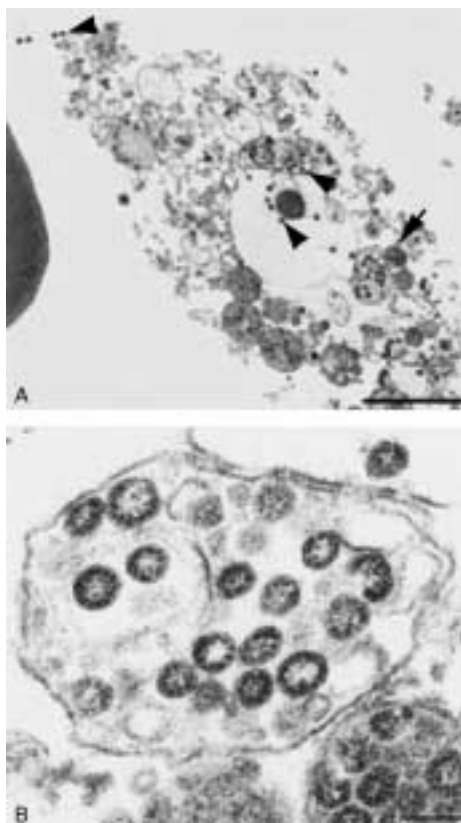


Εικ. 1. Δομή των κοροναϊών<sup>14</sup>.



Εικ. 2. Τομή ηλεκτρονικού μικροσκοπίου όπου φαίνονται ιικά σωματίδια με προσεκβολές της επιφάνειάς τους (κεφαλή βέλους), κατά μήκος των πτυχών του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου (βέλος) (Α). Σχετιζόμενος με ΒΟΑΣ κοροναϊός (Β)<sup>2</sup>.

άνθρωπο<sup>14,17</sup>. Είναι πιο ανθεκτικός από τα γνωστά στελέχη και επιβιώνει για 24 ώρες στα ούρα και 48 ώρες στα κόπρανα και πλαστικές επιφάνειες. Αδρανοποιείται όμως εύκολα με θέρμανση και με τη χρήση κοινών απολυμαντικών.



**Εικ. 3.** Εικόνα ηλεκτρονικού μικροσκοπίου από βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενούς με ΒΟΑΣ όπου φαίνονται μικρά σωματίδια (κεφαλή βέλους) (Α). Η εικόνα Β αποτελεί μεγέθυνση της περιοχής που σημειώνεται στην εικόνα Α με βέλος<sup>2</sup>.

### Επιδημιολογικά στοιχεία

Η μετάδοση πραγματοποιείται κυρίως μέσω σταγονιδίων και προϋποθέτει στενή επαφή με τον ασθενή<sup>1,18</sup>. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις ο τρόπος μετάδοσης δεν είναι σαφής όπως σε ένα ξενοδοχείο του Χονγκ-Κονγκ όπου ένας ασθενής από την Κίνα διέσπειρε τον ιό τουλάχιστον σε 10 άτομα που διέμεναν στον ίδιο όροφο και από τα οποία η επιδημία επεκτάθηκε στη Σιγκαπούρη, Βιετνάμ, Γερμανία, ΗΠΑ, Ιρλανδία και Καναδά<sup>19</sup>. Φαίνεται λοιπόν ότι η μετάδοση σε ορισμένες περιπτώσεις είναι έμμεση, από μολυσμένα αντικείμενα (όπως χερούλια πόρτας ή μολυσμένες επιφάνειες) ή αερογενής<sup>1,20</sup>. Τέλος, πιθανολογείται και η μετάδοση μέσω της κοπρανοστοματικής οδού, με δεδομένη την απομόνωση του ιού από τα κόπρανα ασθενών που βρίσκονται στο τέλος της περιόδου της ανάρρωσης (όπως στην περίπτωση του Αμόι Γκάρντεν, όπου ενοχοποιήθηκε η βλάβη του αποχετευτικού συστήματος)<sup>1,3,10</sup>. Δεν υπάρχουν προς το παρόν στοιχεία ότι προϊόντα με προέλευση από τις

πληγείσες χώρες εγκυμονούν κινδύνους μετάδοσης και δεν υφίστανται αντίστοιχοι περιορισμοί.

Η πιθανότητα μετάδοσης εξαρτάται από το ιικό φορτίο στο μολυσματικό υλικό το οποίο μεταβάλλεται κατά την εξέλιξη της νόσου<sup>10</sup>. Φαίνεται επίσης ότι η μόλυνση από μέλη του οικογενειακού περιβάλλοντος σχετίζεται με βαρύτερη κλινική εικόνα, πιθανώς λόγω μεγαλύτερης διάρκειας και ποσότητας έκθεσης στον ιό<sup>1</sup>. Η ταυτόχρονη λοίμωξη από άλλα παθογόνα φαίνεται ότι διευκολύνει την μετάδοση<sup>9</sup>. Επίσης, η μετάδοση από τα παιδιά είναι λιγότερο πιθανή και αυτό αποδίδεται στην ηπιότερη κλινική εικόνα η οποία ενδεχομένως συνοδεύεται και από μειωμένη αποβολή του ιού<sup>13</sup>.

Μέχρι τις 28 Μαΐου είχαν δηλωθεί στον ΠΟΥ 8221 πιθανά κρούσματα της νόσου και 735 θάνατοι από 28 χώρες σε όλο τον κόσμο, η μεγάλη πλειονότητα των οποίων από έξι χώρες (Κίνα, Χονγκ-Κονγκ, Ταϊβάν, Σιγκαπούρη, Βιετνάμ και Καναδάς). Ο αριθμός των κρουσμάτων σε καθημερινή βάση ξεπερνάει τα 50 στην Κίνα (τόσο στο Πεκίνο όσο και στο εσωτερικό της χώρας) και τα 20 στο Χονγκ-Κονγκ, ενώ η επιδημία βρίσκεται σε έξαρση και στην Ταϊβάν. Κυρίως προσβάλλονται υγιή άτομα, εξίσου συχνά άνδρες και γυναίκες, μεταξύ 25-65 ετών<sup>8,10,21</sup>. Στην Ευρώπη έχουν δηλωθεί συνολικά 40 κρούσματα και δεν έχει σημειωθεί κανένας θάνατος, όπως και στις ΗΠΑ. Ο χρόνος επώασης κατά μέσο όρο είναι 6,4 μέρες (5,2-7,7 μέρες) και σπανίως μπορεί να ανέλθει στις 10 μέρες<sup>8,21</sup>. Το διάστημα μεταξύ της έναρξης της συμπτωματολογίας και της εισαγωγής στο νοσοκομείο είναι 3-5 μέρες, μεταξύ εισαγωγής και εξόδου 23,5 μέρες κατά μέσο όρο και μεταξύ εισαγωγής και θανάτου 36 μέρες κατά μέσο όρο<sup>21</sup>. Αρχικά η θνητότητα της νόσου υπολογιζόταν σε 3% αλλά σήμερα εκτιμάται ότι ανέρχεται σε 15% των περιπτώσεων που εισάγονται στο νοσοκομείο και εμφανίζει σημαντική συσχέτιση με την ηλικία<sup>21</sup>. Είναι μικρότερη του 1% σε άτομα μικρότερα των 25 ετών, 6% μεταξύ των 25-44 ετών, 15% μεταξύ 45-64 ετών και μεγαλύτερη του 50% σε άτομα άνω των 65 ετών<sup>4</sup>.

### Προφύλαξη

Το κύριο μέσο πρόληψης της εξάπλωσης της νόσου είναι η έγκαιρη αναγνώριση και απομόνωση των ασθενών. Αυτό προϋποθέτει την ενημέρωση του πληθυσμού με στόχο τη βράχυνση του χρονικού διαστήματος μεταξύ εκδήλωσης των συμπτωμάτων και προσέλευσης για εξέταση στο νοσοκομείο και την εφαρμογή συγκεκριμένων μέ-

τρων στα νοσηλευτικά ιδρύματα της χώρας<sup>5,21</sup>.

Πιο συγκεκριμένα, επιβάλλεται η ενημέρωση του ιατρικού προσωπικού για τα χαρακτηριστικά στοιχεία που συνθέτουν το σύνδρομο (κλινική εικόνα, εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα, επιδημιολογικό ιστορικό) ώστε να μπορεί να αναγνωρίσει τα ύποπτα και πιθανά κρούσματα.

Επίσης, είναι απαραίτητη η λήψη ατομικών μέτρων προφύλαξης από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό που συνίστανται στη χρήση ατομικού εξοπλισμού προστασίας (μάσκα υψηλής αναπνευστικής προστασίας, γάντια, γυαλιά, κάλυμμα κεφαλής, ποδιά και υποδήματα) από τα άτομα που εξετάζουν ένα ύποπτο ή πιθανό κρούσμα και το σχολαστικό καθαρισμό των χεριών μετά από την εξέταση<sup>5,8,18,22</sup>. Η ακριβής και συνεχής εφαρμογή των μέτρων αυτών πρέπει να επιτηρείται.

Η διαλογή των προσερχομένων στο νοσοκομείο πρέπει να γίνεται σε χώρο που αερίζεται καλά, από άτομο που δεν θα εξετάζει τους ασθενείς, αλλά με τις κατάλληλες ερωτήσεις ανιχνεύει τα ύποπτα κρούσματα και τα κατευθύνει σε ειδικό χώρο. Τα ύποπτα κρούσματα πρέπει να φορέσουν μάσκα, δεν πρέπει να έρχονται σε επαφή ούτε μεταξύ τους και οι μετακινήσεις τους πρέπει να περιορίζονται στο ελάχιστο<sup>5</sup>. Πρέπει να έχει οριστεί η διαδικασία και οι υπεύθυνοι από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό για την εξέταση των ασθενών αυτών.

Τόσο στο χώρο εξέτασης των ύποπτων περιπτώσεων στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών όσο και στο θάλαμο σε περίπτωση νοσηλείας, τα ιατρικά όργανα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατ' αποκλειστικότητα για τους ασθενείς αυτούς, διαφορετικά πρέπει να απολυμαίνονται μετά τη χρήση. Ο αναλώσιμος νοσηλευτικός εξοπλισμός, αν δεν χρησιμοποιηθεί, πρέπει να απορρίπτεται.

Η απόφαση για νοσηλεία λαμβάνεται με βάση την κλινική κατάσταση του ασθενούς, ενώ επί παθολογικών εργαστηριακών ή ακτινολογικών ευρημάτων η νοσηλεία είναι επιβεβλημένη<sup>23</sup>. Το κρούσμα πρέπει να δηλώνεται στο Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων. Οι επισκέψεις στους νοσηλευόμενους πρέπει να αποφεύγονται. Ο ιματισμός και τα κλινოსκεπάσματα πρέπει να μεταφέρονται με ασφάλεια και να πλένονται στην υψηλότερη δυνατή θερμοκρασία. Τα απορρίμματα πρέπει να συλλέγονται και να εκφορτώνονται με τις κατάλληλες προφυλάξεις.

Ο ασθενής μπορεί να εξέλθει από το νοσοκομείο όταν παραμένει άπυρετος για 2 μέρες, η συ-

μπτωματολογία του βελτιώνεται, τα εργαστηριακά ευρήματα έχουν επανέλθει στο φυσιολογικό και η ακτινολογική εικόνα βελτιώνεται. Πρέπει να παραμείνει στο σπίτι για 7 μέρες και στη συνέχεια να επανεκτιμηθεί η κατάστασή του, εκτός βέβαια αν εμφανίσει επιδείνωση<sup>23</sup>.

Αν δεν απαιτείται νοσηλεία, πρέπει να παραμείνει στο σπίτι για 10 μέρες μετά την αποδρομή των συμπτωμάτων, να περιορίσει την επαφή του με τα άλλα άτομα που διαβιούν μαζί του και να φορά μάσκα στην περίπτωση αυτή και επί επιδείνωσης των συμπτωμάτων να ζητήσει ιατρική βοήθεια. Επιβάλλεται σχολαστική απολύμανση του δωματίου και των προσωπικών ειδών του ασθενούς ενώ δεν επιβάλλονται περιορισμοί στα άτομα που διαμένουν μαζί του αν είναι ασυμπτωματικά<sup>23</sup>.

Πρέπει να καταγράφονται λεπτομερώς τα άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή με τον ασθενή μέχρι και 10 μέρες πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας, δηλαδή αυτά που ανέλαβαν τη φροντίδα του ή έμειναν μαζί του ή ήρθαν σε άμεση επαφή με αναπνευστικές εκκρίσεις ή άλλα βιολογικά υγρά του. Τα άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή με ύποπτο κρούσμα πρέπει να επαγρυπνούν για την εμφάνιση συμπτωμάτων από το αναπνευστικό σύστημα επί 10 μέρες και να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια στην περίπτωση αυτή, ενώ δεν επιβάλλεται περιορισμός των δραστηριοτήτων τους. Αντίθετα, τα άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή με πιθανό κρούσμα πρέπει επιπλέον να παραμείνουν στο σπίτι τους για 10 μέρες. Οι επαφές των ατόμων αυτών πρέπει επίσης να καταγράφονται και να ενημερώνονται και γραπτώς για τα ανωτέρω<sup>23</sup>.

Στο ιδιωτικό ιατρείο, πρέπει να χρησιμοποιείται μάσκα κατά την εξέταση των ασθενών με συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα<sup>5</sup>. Όταν τεθεί η υπόνοια της νόσου, πρέπει να χορηγηθεί μάσκα στον ασθενή, να απομονωθεί και να ενημερωθεί το αρμόδιο νοσοκομείο.

Οι ταξιδιώτες που επιστρέφουν από τις εστίες της επιδημίας πρέπει να επαγρυπνούν για εμφάνιση συμπτωμάτων επί 10 μέρες και σε τέτοια περίπτωση να απευθυνθούν σε νοσοκομείο, ενώ δεν επιβάλλονται άλλοι περιορισμοί. Τα ταξίδια στις χώρες αυτές πρέπει να αποφεύγονται, εκτός αν είναι τελείως απαραίτητα.

Η ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού και ασφαλούς εμβολίου απαιτεί τουλάχιστον 1-2 έτη. Η σχετική ευκολία με την οποία ο κοροναϊός αναπτύσσεται *in vitro* και η ύπαρξη εμβολίων έναντι στελεχών κοροναϊών που προσβάλλουν τα ζώα είναι εν-

θαρρυντικά στοιχεία<sup>16</sup>. Ωστόσο, τα τελευταία δεν είναι πάντα αποτελεσματικά και επιπλέον οι συχνές μεταλλάξεις των κοροναϊών εγείρουν σημαντικά ερωτηματικά για την διάρκεια και έκταση της προφύλαξης που θα προσφέρει το εμβόλιο που θα αναπτυχθεί<sup>17</sup>. Τέλος, από ορισμένους προτείνεται η ενδορρινική χορήγηση ιντερφερόνης-α ως προφυλακτική αγωγή σε άτομα που κατοικούν μαζί με πάσχοντες και σε μέλη του νοσηλευτικού προσωπικού, πρακτική που έχει φανεί αποτελεσματική σε άλλους ανθρώπινους κοροναϊούς<sup>10</sup>.

**Καραμήτσος:** Ευχαριστώ πολύ κ. Τζιόμαλε για την ωραία εισήγησή σας. Παρακαλώ τώρα την κα. Λευκού να μας παρουσιάσει τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου, την κλινική και εργαστηριακή εικόνα, καθώς και τις εργαστηριακές μεθόδους διάγνωσης.

**Λευκού:** Πριν από την περιγραφή της κλινικής εικόνας και των εργαστηριακών μεθόδων που οδηγούν στη διάγνωση του συνδρόμου, είναι απαραίτητο να καθορίσουμε ποια περιστατικά θα ορίσουμε ως κρούσματα. Έχουν αναπτυχθεί 2 ταξινομήσεις για το σύνδρομο, η μία από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (Π.Ο.Υ., W.H.O.)<sup>4</sup> και η άλλη από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Λοιμώξεων των Η.Π.Α. (Centre for Disease Control and Prevention, CDC)<sup>19</sup>. Οι δύο αυτές κατατάξεις, που ενημερώνονται και αναθεωρούνται τακτικά, σε μεγάλο βαθμό επικαλύπτονται και αλληλοσυμπληρώνονται.

## 1. CDC – Κατάταξη κρουσμάτων

Μετά την τελευταία αναθεώρηση του CDC (23 Μαΐου 2003)<sup>19</sup>, τα κρούσματα του Β.Ο.Α.Σ ορίζονται ως ύποπτα και ως πιθανά με βάση κλινικά, επιδημιολογικά και εργαστηριακά κριτήρια.

### A) Κλινικά κριτήρια

- *Ασυμπτωματική ή ήπια αναπνευστική νόσος.* Παρατηρείται σταθερά άνοδος της θερμοκρασίας σώματος,  $>38^{\circ}\text{C}$  ( $>100,4\text{ F}$ ).
- *Μετρίου βαθμού αναπνευστική νόσος.* Σ' αυτήν παρατηρείται: Θερμοκρασία  $> 38^{\circ}\text{C}$  (ή  $>100,4\text{ F}$ ), και συνυπάρχουν ένα ή περισσότερα κλινικά ευρήματα λοίμωξης αναπνευστικού συστήματος, όπως βήχας, δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή, ή υποξία.
- *Σοβαρή αναπνευστική νόσος.* Εδώ εκτός από τον πυρετό, με θερμοκρασία σώματος  $>38^{\circ}\text{C}$  ( $100,4\text{ F}$ ), έχουμε και ένα ή περισσότερα κλινικά

ευρήματα λοίμωξης αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βήχας, δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή, ή υποξία), προστίθενται και ακτινολογικά ευρήματα πνευμονίας, ή σύνδρομο αναπνευστικής ανεπάρκειας, ή, τέλος, από τη διερεύνηση ιστοπαθολογικής εξέτασης σε νεκροτομικά υλικά, έχουμε ευρήματα συμβατά με πνευμονία ή σύνδρομο αναπνευστικής ανεπάρκειας, χωρίς όμως να είναι δυνατή η ταυτοποίηση του παθογόνου.

### B) Επιδημιολογικά κριτήρια

Σ' αυτά συμπεριλαμβάνονται:

- *Ταξίδι* (συμπεριλαμβανομένων και των transit πτήσεων), μέσα στο χρονικό διάστημα 10 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων, σε περιοχή με πρόσφατο ή προηγούμενα επιβεβαιωμένο επιπολασμό της νόσου (Πίν. 1).
- *Στενή επαφή*, (τις τελευταίες 10 ημέρες, πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων) με άτομο γνωστό ή ύποπτο για Β.Ο.Α.Σ.

### Γ) Εργαστηριακά κριτήρια Β.Ο.Α.Σ.

Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων, από τις διάφορες εργαστηριακές μεθόδους που έχουν μέχρι σήμερα αναπτυχθεί για την διάγνωση του συνδρόμου, ταξινομούνται ως εξής:

- *Επιβεβαιωμένο αποτέλεσμα.* Για να θεωρηθεί ένα εργαστηριακό αποτέλεσμα ως επιβεβαιωμένο πρέπει να έχει γίνει:
  - Ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του σχετιζόμενου με το ΒΟΑΣ Corona-ιού (Sars-CoV) σε ορούς που συλλέχθηκαν κατά την οξεία φάση ή σε  $>21$  ημέρες μετά την έναρξη της νόσου, ή
  - Ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του σχετιζόμενου με το ΒΟΑΣ Corona-ιού επιβεβαιωμένη με μία δεύτερη PCR μέθοδο, ή με τη χρησιμοποίηση ενός δεύτερου σωληναρίου για την PCR ορού και ένα άλλο set PCR

**Πίνακας 1.** Ταξιδιωτικά κριτήρια για ύποπτες ή πιθανές περιπτώσεις Β.Ο.Α.Σ.

Περιοχή	1η ημ. εμφάνισης νόσου	μετάδοση σήμερα
Κίνα	1η Νοεμβρίου, 2002	συνεχίζεται
Χονγκ -Κογκ	1η Φεβρουαρίου 2003	συνεχίζεται
Ανόι Βιετνάμ	1η Φεβρουαρίου 2003	25 Μαΐου 2003
Σιγκαπούρη	1η Φεβρουαρίου 2003	συνεχίζεται
Τορόντο	23η Απριλίου 2003	συνεχίζεται
Ταϊβάν	1 Μαΐου 2003	συνεχίζεται

- primers, ή
- Απομόνωση του SARS-CoV
  - *Αρνητικό αποτέλεσμα.* Ως αρνητικό θεωρείται ένα αποτέλεσμα όταν έχουμε:
    - Απουσία αντισωμάτων για το SARS-CoV σε κατάλληλο ορό που πάρθηκε σε περισσότερες από 21 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων
  - *Απροσδιόριστο αποτέλεσμα.* Ως απροσδιόριστο θεωρείται το αποτέλεσμα όταν οι εργαστηριακές εξετάσεις είτε δεν έγιναν είτε δεν ολοκληρώθηκαν.

### CDC – Κατάταξη κρουσμάτων

Με βάση τις 3 κατηγορίες αυτές κριτηρίων το CDC κατατάσσει τα κρούσματα σε πιθανά ή ύποπτα ως εξής:

- *Πιθανή περίπτωση:* καλύπτει τα κλινικά κριτήρια για σοβαρή αναπνευστική νόσο άγνωστης αιτιολογίας και τα επιδημιολογικά κριτήρια της έκθεσης στον ιό. Τα Εργαστηριακά κριτήρια μπορούν να είναι επιβεβαιωμένα, αρνητικά ή ενδιάμεσα
- *Ύποπτη περίπτωση:* καλύπτει τα κλινικά κριτήρια μέσης βαρύτητας αναπνευστικής νόσου άγνωστης αιτιολογίας, και τα επιδημιολογικά κριτήρια της έκθεσης. Εργαστηριακά κριτήρια επιβεβαιωμένα, αρνητικά ή ενδιάμεσα.

### CDC – Κριτήρια αποκλεισμού από τη διάγνωση

Μία περίπτωση πρέπει να αποκλείεται από ύποπτο ή πιθανό κρούσμα SARS εάν:

- μία εναλλακτική διάγνωση μπορεί πλήρως να εξηγήσει τη νόσο
- η περίπτωση είχε αναφερθεί ως πιθανό ή ύποπτο κρούσμα επειδή είχε έρθει σε επαφή με ύποπτο άτομο για SARS, το οποίο όμως έχει πλέον αποκλειστεί από τη διάγνωση.

## 2. WHO – Κατάταξη κρουσμάτων

Σύμφωνα με την τελευταία αναθεώρηση της Π.Ο.Υ. (1<sup>η</sup> Μαΐου 2003)<sup>4</sup> οι περιπτώσεις ταξινομούνται ως ύποπτα ή πιθανά κρούσματα ως εξής:

### A) Ύποπτο κρούσμα

- *1η περίπτωση:* Άτομο που εμφανίζεται μετά την 1η Νοεμβρίου 2002, με ιστορικό:
- υψηλού πυρετού (>38°C), και
- βήχα ή δυσκολία στην αναπνοή, και

μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες καταστάσεις, μέσα σε 10 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων:

- στενή επαφή με ένα άτομο ύποπτο για Β.Ο.Α.Σ.
- ιστορικό ταξιδιού σε μία περιοχή με επιβεβαιωμένη πρόσφατη μετάδοση του ιού
- να είναι κάτοικος περιοχής με επιπολασμό της νόσου
- *2η περίπτωση:* Άτομο με ανεξήγητη οξεία αναπνευστική νόσο, που απεβίωσε, μετά την 1η Νοεμβρίου 2002, αλλά στο οποίο δεν έγινε νεκροψία, και μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες καταστάσεις, μέσα σε 10 ημέρες από την αρχική εκδήλωση των συμπτωμάτων:
- στενή επαφή με ένα άτομο με ύποπτο ή πιθανό για Β.Ο.Α.Σ,
- ιστορικό ταξιδιού σε περιοχή με πρόσφατη τοπική διασπορά του ιού
- κάτοικος περιοχής με επιπολασμό της νόσου

### B) Πιθανό κρούσμα

Ως πιθανό θεωρείται ένα ύποπτο κρούσμα όταν επιπλέον των προηγούμενων έχει:

1. ευρήματα πρωτοεμφανιζόμενων πνευμονικών διηθήσεων στην ακτινογραφία θώρακος, συμβατά με πνευμονία ή RDS
2. θετικό αποτέλεσμα για τον σχετιζόμενο με το BOAS Corona-ιό σε μία ή περισσότερες εργαστηριακές μεθόδους
3. νεκροτομικά ευρήματα συμβατά με RDS, χωρίς ταυτοποιημένο παθογόνο αίτιο.

### W.H.O. κριτήρια αποκλεισμού

Μία περίπτωση πρέπει να αποκλείεται από τη διάγνωση του SARS, αν μία εναλλακτική διάγνωση μπορεί πλήρως να δικαιολογήσει τη νόσο.

### Επανακατάταξη κρουσμάτων

- Ένα περιστατικό που θεωρήθηκε αρχικά ως ύποπτο ή πιθανό, και για το οποίο υπάρχει εναλλακτική διάγνωση, πρέπει να αποκλειστεί εφόσον έχει εξεταστεί η περίπτωση συνλοίμωξης.
- Ένα ύποπτο κρούσμα που, μετά από πλήρη έλεγχο, πληρεί τους όρους του πιθανού κρούσματος, πρέπει να κατατάσσεται πλέον ως πιθανό.
- Ένα ύποπτο κρούσμα με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος πρέπει να παρακολουθείται στενά για 7 ημέρες. Αν μετά το διάστημα αυτό δεν είναι πλήρης η ανάρρωση πρέπει να επανεκτιμάται με α/α θώρακος.

- Ύποπτα κρούσματα, στα οποία δεν μπορεί να υπάρξει άλλη διάγνωση, ακόμη και όταν η ανάρρωση τους είναι πλήρης, πρέπει να συνεχίσουν να θεωρούνται ύποπτα.
- Ύποπτο κρούσμα που απεβίωσε και στο οποίο δεν έγινε νεκροψία πρέπει να παραμένει ως ύποπτο, εκτός και αν έχει έρθει σε επαφή με πιθανό κρούσμα, οπότε πρέπει και αυτό να θεωρείται πιθανό.
- Ύποπτο κρούσμα που απεβίωσε και στο οποίο έγινε νεκροψία και δε βρέθηκαν νεκροτομικά ευρήματα συμβατά με RDS, πρέπει να αποκλείεται από τη διάγνωση.

### Κλινική εικόνα

Το σύνδρομο εκδηλώνεται με γενικά και μη ειδικά συμπτώματα. Ο χρόνος επώασης της νόσου είναι συνήθως 2-7 ημέρες, αν και σε λίγες δημοσιεύσεις αναφέρεται έως και 10 ημέρες

Η νόσος συνήθως διαδράμει με μία πορεία που μπορεί να περιγραφεί σε 3 στάδια:

#### 1. Πρόδρομο στάδιο (1η-3<sup>η</sup> ημέρα)

- πυρετός >38°C, κεφαλαλγία, ρινική καταρροή, δυσκαταποσία, πόνος στον φάρυγγα
- ρίγος, κακουχία, διάρροια
- βήχας +/- , μυαλγίες, έμετοι
- Στάδιο κύριας νόσου (3η-7η ημέρα). Εκδηλώσεις από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, συμβατές με εικόνα άτυπης πνευμονίας, όπως:
- βήχας ξηρός, δύσπνοια, τριζόντες, κυρίως στις βάσεις, υποξαιμία, ταχύπνοια.

#### 2. Ανάρρωση ή Επιδείνωση (7η-10η ημέρα).

Συνήθως περί την 2<sup>η</sup> εβδομάδα εμφανίζονται οι βαριές επιπλοκές που μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και στην ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής.

Αν δεν εμφανισθεί επιδείνωση, τότε από τη 2<sup>η</sup> εβδομάδα και μετά αρχίζει σταδιακά η βελτίωση.

### Εργαστηριακά ευρήματα Β.Ο.Α.Σ.

Τα κυριότερα ευρήματα από τον αιματολογικό και τον βιοχημικό έλεγχο είναι:

- λεμφοπενία
- θρομβοπενία ή οριακή ελάττωση αιμοπεταλίων
- αύξηση CPK (έως 3000 IU/L)
- αύξηση τρανσαμινασών (x 2-6 φορές των ανώτερων τιμών αναφοράς)
- νεφρική λειτουργία: κ.φ.

Απαραίτητες εξετάσεις κατά την πρώτη εκτίμηση.

Οι αρχικές διαγνωστικές εξετάσεις που πρέπει πάντα να ζητούνται στους ύποπτους ασθενείς με ΒΟΑΣ είναι:

- α/α θώρακος
- καταμέτρηση σφύξεων- αναπνοών
- καλλιέργεια αίματος
- καλλιέργεια πτυέλων και τεστ για Gram στελέχη
- εξετάσεις για ιούς παθογόνους για το αναπνευστικό σύστημα, και κυρίως την influenza A & B, τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, την Legionella και το μυκόπλασμα της πνευμονίας

Στον πίνακα 2 αναφέρονται τα συμπτώματα με τα οποία εμφανίζεται ο ασθενής με Β.Ο.Α.Σ κατά την πρώτη εξέταση.

Αυτό που μπορούμε να παρατηρήσουμε είναι ότι το μόνο κοινό σύμπτωμα στην αρχή της νόσου φαίνεται να είναι ο πυρετός (100% των περιπτώσεων). Όλα τα συμπτώματα είναι συμπτώματα μη ειδικά, που εμφανίζονται συνήθως σε διάφορες ιογενείς ή και μικροβιακές λοιμώξεις.

Το ίδιο παρατηρείται και κατά την αδρή ερ-

**Πίνακας 2.** Κλινικά συμπτώματα κατά την πρώτη εξέταση (%)

	Lee & al8 n=138	Peiris & al1 n=50
Πυρετός	100	100
Ρίγος	73	74
Βήχας	57	62
Μυαλγία	61	54
Αδυναμία	—	50
Συνάχι	23	24
Ξηρόβηχας	23	20
Δύσπνοια	-	20
Διάρροια	20	10
Κεφαλαλγία	56	20

**Πίνακας 3.** Εργαστηριακά ευρήματα κατά την πρώτη εξέταση (%)

	Lee & al n=138	Peiris & al n=50
• Λευκοπενία (<3,5*10/l)	34	26
• Λεμφοπενία (<1,0*10/l)	70	68
• Θρομβοπενία	45	40
• ↑ SGPT	23	34
• ↑ CPK	32	26
• ↑ LDH	71	-
• Υπονατρίαμια	20	-
• Υποκαλιαιμία	25	-
• ↑ επίπεδα D-dimer	45	-
• Παράταση χρόνου APTT	43	-



**Πίνακας 4.** Μέση τιμή εργαστηριακών εξετάσεων σε 138 ασθενείς κατά τη διάρκεια των 7 πρώτων ημερών της νοσηλείας τους

Παράμετρος	1η ημέρα	3η ημέρα	5η ημέρα	7η ημέρα
Hb (g/dl)	13,5±1,7	13,1 ± 1,7	13,0 ± 1,6	12,9 ± 1,7
PLT	1 50,2 ± 60,1	153,2 ± 61,3	164,9 ± 70,7	206,3 ± 89,9
Λευκά	5,1 ± 2,1	5,1 ± 2,7	6,0 ± 3,4	8,3 ± 4,9
Πολυμορφοφ	3,9 ± 2,0	4,0 ± 2,7	5,0 ± 3,3	7,2 ± 4,7
Λεμφοκύτταρα	0,9 ± 0,7	0,8 ± 0,7	0,7 ± 0,4	0,6 ± 0,4
PT (sec)	11,2 ± 4,7	12,7 ± 8,6	11,2 ± 4,6	11,3 ± 4,0
APTT (sec)	41,6 ± 8,9	44,8 ± 12,8	41,2 ± 8,1	36,3 ± 6,9
Na (mmol/l)	135,6 ± 3,4	135,9 ± 3,5	137,0 ± 4,4	139,2 ± 4,9
K (mmol/l)	3,7 ± 0,4	3,8 ± 0,5	3,8 ± 0,4	3,9 ± 0,4
Ουρία (mmol/l)	4,7 ± 5,1	4,5 ± 4,5	4,6 ± 3,8	6,3 ± 7,2
Κρεατινίνη (μm/l)	99,0 ± 111,8	94,3 ± 100,4	82,8 ± 23,8	82,7 ± 27,2
Χολερυθρίνη	10,0 ± 19,4	10,7 ± 17,8	12,5 ± 19,3	14,3 ± 16,3
SGPT	60,4 ± 150,4	67,4 ± 113,7	69,4 ± 72,3	89,8 ± 104,5

N Engl J Med 348; 20, May 15 2003

γαστρεντερική εκτίμηση κατά την πρώτη εξέταση. (Πίν. 3, 4). Όπως φαίνεται οι μεταβολές στις εργαστηριακές παραμέτρους είναι και εδώ μη ειδικές, γεγονός που δυσχεραίνει ακόμη περισσότερο τη διάγνωση του Β.Ο.Α.Σ.

### Κλινική εξέλιξη – Πορεία

Η σοβαρότητα της νόσου ποικίλει. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι ήπια, μπορεί όμως και να έχουμε μία σοβαρή εξελισσόμενη νόσο που να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια (>20%), ακόμη και στο θάνατο.

Μεταξύ 7<sup>ης</sup> με 10<sup>ης</sup> ημέρας από την αρχή των συμπτωμάτων, παρατηρείται ένας αυξημένος κίνδυνος επιδείνωσης, που συνδυάζεται με πτώση του κορεσμού του οξυγόνου, και μπορεί να απαιτήσει ακόμη και Μ.Ε.Θ. και διασωλήνωση.

**Πίνακας 5.** Παράγοντες κινδύνου που συνδέθηκαν με προοδευτική επιδείνωση – αυξημένο κίνδυνο θνητότητας

Συγγραφείς	n	Παράγοντες κινδύνου
Lee et al <sup>8</sup>	138	- Μεγάλη ηλικία, - ↑ αριθμός ουδετερόφιλων - ↑ επίπεδα LDH
Peiris et al <sup>1</sup>	50	- Μεγάλη ηλικία, - σοβαρή λεμφοπενία, - παθολογική SGPT, - καθυστερημένη έναρξη χορήγησης ριμπαβιρίνης και στεροειδών
Peiris II et al <sup>10</sup>	75	- μεγάλη ηλικία - χρόνια λοίμωξη με ιό Hepatitis B

New England J of Medicine, 15 May 2003

Η θνητότητα μπορεί να φθάνει και το 50% στις ηλικίες >65 ετών, και εξαρτάται από την ηλικία και την ύπαρξη ή μη επιβαρυντικών παραγόντων όπως φαίνεται στον πίνακα 5. Ο γενικός δείκτης θνητότητας μέχρι σήμερα υπολογίζεται γύρω στο 14-15%.

Σύμφωνα με την 1η εργασία που δημοσιεύθηκε με Follow-up ασθενών (Peris II)<sup>10</sup>, οι ασθενείς εμφάνισαν:

- υποτροπή πυρετού (στο 85,3%) την 8,9±3,1 ημέρα (όρια: 4-18ημ),
- υδαρή διάρροια (73,3%) την 7,5±2,3 ημέρα (όρια:3-15 ημ)
- ακτινολογική επιδείνωση (80%) την 7,4±2,2 ημέρα, (όρια: 3-13 ημ)
- αναπνευστική επιδείνωση (45,3%) την 8.6±3 ημέρα (όρια 5-19 ημ).

Ειδικά, όσον αφορά στην εξέλιξη της ακτινολογικής εικόνας, σε ένα 45,3% των ασθενών, παρατηρείται μία σημαντική βελτίωση των αρχικών πνευμονικών βλαβών, η οποία όμως συνδέεται στενά με την εμφάνιση νέων ακτινολογικών βλαβών σε άλλες περιοχές. Φαίνεται δηλαδή ότι η ακτινολογική εικόνα της νόσου είναι εξελιξιμη, του τύπου των μεταναστευτικών βλαβών

Από την ανάλυση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε επίσης, ότι η ποσοτική RT-PCR σε ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις δείχνει ένα peak ιικού φορτίου την 10η ημέρα και μία πτώση προς τα αρχικά επίπεδα την 15η ημέρα. Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν προς την υπόθεση ότι η επιδείνωση της νόσου, που όπως αναφέρθηκε, παρατηρείται κατά τη 2η εβδομάδα, ίσως να μην σχετι-

ζεται με μη ελεγχόμενο πολλαπλασιασμό του ιού, αλλά να οφείλεται σε ανοσοπαθολογικές βλάβες (Peris II). Πρόκειται δηλαδή για μία υπόθεση ότι οι βλάβες που προκαλούνται από τη νόσο, κατά την εξέλιξη της είναι ανοσιακής αρχής, γεγονός που κατά τους υποστηρικτές αυτής, μπορεί να εξηγήσει και τη βελτίωση των συμπτωμάτων με τη χρήση κορτικοειδών, όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια.

Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών, αναφέρεται ότι παρατηρήθηκε διαφορετικός βαθμός πνευμονικής ίνωσης κατά την περίοδο της ανάρρωσης. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός αυτού του ευρήματος παραμένει προς το παρόν άγνωστος.

Οι πραγματικές υποτροπές του ΒΟΑΣ φαίνεται ότι είναι σπάνιες. *Πάντως επειδή υπάρχει πάντα η πιθανότητα ανάπτυξης μακροχρόνιας ασυμπτωματικής φορέας απαιτείται η προσεκτική παρακολούθηση όλων των ασθενών, ακόμη και μετά την επιτυχή αντιμετώπιση τους και την κλινική ίαση.*

### Διαγνωστικές μέθοδοι απομόνωσης του σχετιζόμενου με ΒΟΑΣ Corona-ιού

Η πραγματικά άμεση κινητοποίηση της Π.Ο.Υ. και η συνεργασία ερευνητικών κέντρων από διάφορα κράτη του πλανήτη (Καναδάς, Γαλλία, Γερμανία, Χονγκ-Κονγκ, Ιταλία, Ιαπωνία, Ολλανδία, Σιγκαπούρη, Μεγάλη Βρετανία και Η.Π.Α, επέφεραν την ταχύτερη ανάπτυξη εργαστηριακών μεθόδων απομόνωσης του σχετιζόμενου με το Β.Ο.Α.Σ Corona-ιού. Μέχρις ότου οι μέθοδοι αυτές να δοκιμασθούν επαρκώς και να διατεθούν στο εμπόριο, η διάγνωση του συνδρόμου παραμένει βασισμένη σε κλινικά και επιδημιολογικά ευρήματα.

Οι διαγνωστικές μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί για την διάγνωση του συνδρόμου είναι δύο κατηγοριών, η πρώτη περιλαμβάνει μοριακές εξετάσεις απομόνωσης του σχετιζόμενου με το Β.Ο.Α.Σ Corona-ιού, ενώ η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει μεθόδους ανίχνευσης αντισωμάτων κατά του σχετιζόμενου με το Β.Ο.Α.Σ Corona-ιού.

#### A. Μέθοδοι απομόνωσης του ιού

##### 1. Μοριακή μέθοδος – Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)

Το ειδικό RNA του σχετιζόμενου με το Β.Ο.Α.Σ. Corona-ιού, μπορεί να ανιχνευθεί σε διάφορα βιολογικά δείγματα όπως το αίμα, τα κόπρανα, οι αναπνευστικές εκκρίσεις ή σε ιστούς α-

πό διάφορα όργανα, με την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR).

Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί διάφορα πρωτόκολλα PCR για την απομόνωση του ιού σε διάφορα εργαστήρια, τα οποία είναι προσιτά στο κοινό μέσω της ιστοσελίδας της Π.Ο.Υ. στο Internet.

Επιπλέον το Ινστιτούτο Bernhard Nocht έχει δημιουργήσει ένα kit 5-nuclease RT-PCR, που περιέχει primers, το οποίο διατίθεται ήδη στο εμπόριο. Διάφοροι άλλοι οργανισμοί ετοιμάζουν καινούργια πρωτόκολλα που θα κυκλοφορήσουν σύντομα στο εμπόριο.

##### Περιορισμοί της μεθόδου – Αξιολόγηση αποτελεσμάτων

Παρά το γεγονός ότι η μέθοδος έχει σε μερικές περιπτώσεις μεγάλη ευαισθησία, τα μέχρι τώρα πρωτόκολλα PCR δεν μπορούν να αποδείξουν με ασφάλεια την παρουσία ή μη του ιού στους ασθενείς.

Είναι δυνατόν να έχουμε **ψευδώς θετικά αποτελέσματα** λόγω επιμόλυνσης των δειγμάτων στο εργαστήριο. Δεν είναι εξάλλου μέχρι σήμερα γνωστή η πιθανότητα διασταυρούμενων αντιδράσεων.

Το αξιόπιστο **θετικό αποτέλεσμα** της PCR δείχνει ότι υπάρχει γενετικό υλικό (RNA) του ιού στο δείγμα. Δεν σημαίνει πάντως ότι ο ιός είναι λοιμογόνος ή ότι το ιικό φορτίο είναι τέτοιο που να είναι ικανό να μολύνει και άλλο άτομο.

Το **αρνητικό αποτέλεσμα** της PCR δεν αποκλείει το Β.Ο.Α.Σ.

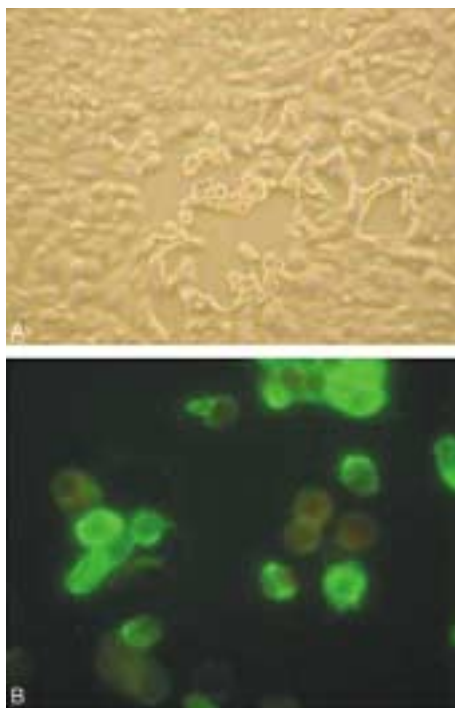
Είναι δυνατόν να έχουμε **ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα**, είτε π.χ. λόγω μειωμένης ευαισθησίας της μεθόδου, είτε λόγω του ότι τα δείγματα δεν συλλέχθηκαν την κατάλληλη χρονική στιγμή.

#### 2. Κυτταροκαλλιέργειες

Η παρουσία λοιμογόνου ιού μπορεί να ανιχνευτεί με την διενέργεια κατάλληλων κυτταροκαλλιεργειών (π.χ. σε Vero κύτταρα, Εικ. 4 Α), σε διάφορα βιολογικά δείγματα, όπως αίμα, κόπρανα, εκκρίσεις από το αναπνευστικό σύστημα, και εν συνεχεία τον πολλαπλασιασμό του in vitro. Από τη στιγμή που θα απομονωθεί ο ιός πρέπει να ταυτοποιηθεί ως σχετιζόμενου με ΒΟΑΣ Corona-ιός χρησιμοποιώντας διάφορα επιπλέον τεστ.

Η κυτταροκαλλιέργεια αποτελεί μία απαιτητική μέθοδο που δείχνει όμως την παρουσία ζώντος ιού. Για τη διενέργεια κυτταροκαλλιεργειών είναι απαραίτητο να τηρούνται τα επίπεδα βιοπροστασίας 3 βαθμού ( biosafety safety level, BSL).

**Τα θετικά αποτελέσματα** από την κυτταρο-



**Εικ. 4.** Κυτταροκαλλιέργεια από φαρυγγικό έκκρομα (Vero E6 κύτταρα X 40) (A). Προσβεβλημένα με σχετιζόμενο με B.O.A.Σ κοροναϊό Vero E6 κύτταρα να αντιδρούν με τον ορό ασθενούς, με την αντισωματική μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού (B)<sup>2</sup>.

καλλιέργεια δείχνουν την ύπαρξη ζώντος BOAS-CoV στο εξετασθέν δείγμα.

**Τα αρνητικά αποτελέσματα**, όμως, δεν αποκλείουν τη νόσο.

#### **B. Μέθοδοι ανίχνευσης αντισωμάτων κατά του ιού**

Έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι για την ανίχνευση αντισωμάτων κατά του ιού. Τα δύο είδη αντισωμάτων, τα IgM και τα IgG, εμφανίζονται και μεταβάλλουν τις τιμές τους, στα διάφορα στάδια της νόσου. Τα IgG αντισώματα συνήθως ανιχνεύονται και μετά την αποδρομή της ασθένειας. Δεν έχει πάντως μέχρι σήμερα μελετηθεί αρκετά για πόσο καιρό παραμένουν και το αν τα επίπεδα τους είναι αρκετά για να εξασφαλίσουν ανοσία, και για πόσο χρονικό διάστημα.

Έχουν δημιουργηθεί μέχρι σήμερα, οι ακόλουθες μέθοδοι ανίχνευσης αντισωμάτων:

**A) Ανοσοενζυμική μέθοδος Elisa:** Πρόκειται για μία μέθοδο που ανιχνεύει ταυτόχρονα τα IgM και τα IgG αντισώματα στον ορό ασθενών με B.O.A.Σ, και θετικοποιείται περίπου την 21<sup>η</sup> ημέρα από την έναρξη των συμπτωμάτων.

**B) Μέθοδος ανοσοφθορισμού (IFA):** Αυτή α-

παιτεί την χρήση κυττάρων προσβεβλημένων από B.O.A.Σ. (Εικ. 4 B). Τα αντισώματα του ασθενούς ενώνονται με τα αντιγόνα του ιού και εν συνεχεία ανιχνεύονται με σεσημασμένα με ανοσοφθορισμό αντισώματα κατά των ανθρωπίνων IgM ή IgG, ή και των δύο, με τη χρησιμοποίηση μικροσκοπίου ανοσοφθορισμού. Η IFA συνήθως θετικοποιείται μετά από την 10<sup>η</sup> ημέρα από την έναρξη των συμπτωμάτων. Τα αποτελέσματα μπορούν είναι τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά. Σύντομα θα διατεθεί στο εμπόριο η μέθοδος ανοσοφθορισμού (IFA) ειδική για το BOAS-CoV.

**Γ) Μέθοδος εξουδετέρωσης (neutralisation test, NT):** Αυτή η μέθοδος μελετά ποιοτικά και ποσοτικά, μέσω τιτλοποίησης, την ικανότητα του ορού του ασθενούς να εξουδετερώνει τον ιό μετά από *in vitro* έγχυση του, σε καλλιέργειες κυττάρων. Η μέθοδος αυτή απαιτεί επίπεδα βιοπροστασίας 3<sup>ου</sup> βαθμού, και δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμη παρά μόνο σε πειραματικό επίπεδο.

#### **Αξιολόγηση-Ερμηνεία αποτελεσμάτων των τεστ ανίχνευσης αντισωμάτων κατά του κορονα-ϊού (CoV) που προκαλεί το BOAS**

Τα θετικά αποτελέσματα στα τεστ ανίχνευσης αντισωμάτων κατά του ιού, αποδεικνύουν προηγούμενη λοίμωξη.

Η ορομετατροπή από αρνητικό σε θετικό, ή ένας τετραπλασιασμός του τίτλου αντισωμάτων, σε 2 δείγματα, το πρώτο από την οξεία φάση και το δεύτερο από την φάση ανάρρωσης, αποδεικνύουν πρόσφατη λοίμωξη με τον BOAS CoV

Τα τεστ αυτά επιτρέπουν την έμμεση διάγνωση του B.O.A.Σ, δεν είναι όμως κατάλληλα κατά την οξεία φάση της νόσου, εφόσον για να θετικοποιηθούν απαιτούν από 10 ημέρες (IFA), έως και 21 ημέρες (Elisa).

Αρνητικό αποτέλεσμα στα τεστ ανίχνευσης αντισωμάτων, σε ορούς που συλλέχθηκαν 21 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου, είναι πιθανόν να δείχνουν ότι δεν επρόκειτο για λοίμωξη από το συγκεκριμένο ιό.

Σύμφωνα με τις μέχρι σήμερα γνώσεις μας, και με βάση τις μεθόδους ανίχνευσης αντισωμάτων, δε φαίνεται να υπάρχει προηγούμενη επαφή του πληθυσμού του πλανήτη μας με τον ιό αυτό.

#### **Απεικονιστικές μέθοδοι**

Οι ακτινολογικές εξετάσεις, που έχουν πραγματοποιηθεί σε ικανοποιητικό αριθμό ασθενών



**Εικ. 5.** Οι αλλοιώσεις αρχίζουν με μία μικρή, μονόπλευρη, ανομοιογενή, μη σαφώς αφοριζόμενη σκίαση (Α) και μέσα σε 1-2 ημέρες εξελίσσονται σε αμφοτερόπλευρες γενικευμένες διάμεσες ή συρρέουσες διηθήσεις (Β). Στην CT θώρακος παρατηρείται υπο-υπεζωκοτική εστιακή πύκνωση με αεροβρογχόγραμμα και εικόνα θολής υάλου (ground glass) στα οπίσθια τμήματα των κάτω λοβών (Γ)<sup>24</sup>.

του συνδρόμου, είναι η κλασική ακτινογραφία θώρακος και η αξονική τομογραφία θώρακος. Τα ευρήματα και στις δύο αυτές διαγνωστικές εξετάσεις δεν είναι ειδικά και περιγράφονται στη συνέχεια.

#### Ακτινογραφία θώρακος

Σε γενικές γραμμές μπορούμε να πούμε ότι στην απλή ακτινογραφία θώρακος το σύνδρομο εμφανίζεται είτε ως μια πύκνωση, είτε ως διάμεση πνευμονία, είτε ως σύνδρομο αναπνευστικής ανεπάρκειας. Γενικά ισχύουν τα εξής:

- Η ακτινογραφία θώρακος σπάνια μπορεί να είναι φυσιολογική κατά τη διάρκεια του πρόδρομου εμπύρετου σταδίου.
- Συνήθως με την έναρξη των συμπτωμάτων οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ήδη παθολογικές ακτινογραφίες με διηθήσεις.
- Τυπικά οι αλλοιώσεις αρχίζουν με μία μικρή, μονόπλευρη ανομοιογενή μη σαφώς αφοριζόμενη σκίαση (Εικ. 5Α, Εικ. 10) και μέσα σε 1-2 ημέρες εξελίσσονται σε αμφοτερόπλευρες γενικευμένες διάμεσες ή συρρέουσες διηθήσεις (Εικ. 5Β, Εικ. 8, 9).
- Οι αρχικές βλάβες δεν μπορούν να διαφοροδιαγνωσθούν ακτινολογικά από άλλες αιτίες βρογχοπνευμονίας.

#### CT θώρακος

Στην αξονική τομογραφία θώρακος παρατηρούνται τα εξής:

- υπο-υπεζωκοτική εστιακή πύκνωση με αεροβρογχόγραμμα και εικόνα θολής υάλου (ground glass). Αυτά παρατηρούνται συνήθως στα οπίσθια τμήματα των κάτω λοβών (Εικ. 5Γ).
- Η χαρακτηριστική περιφερική κυψελιδική σκίαση μπορεί να μοιάζει με αυτήν που συναντάμε σε πνευμονία μετά από αποφρακτική

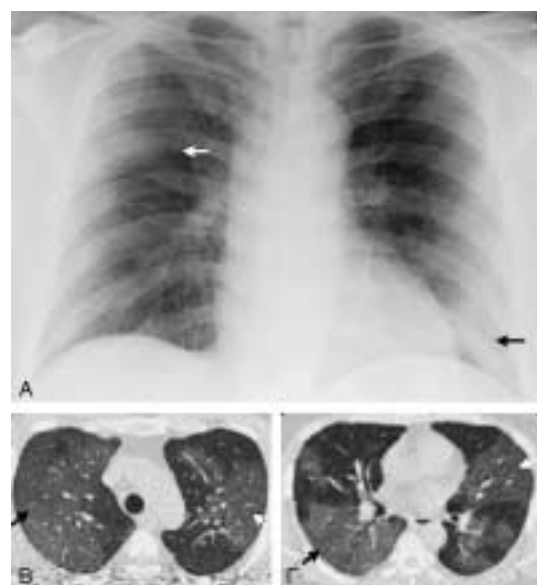
βρογχιολίτιδα (bronchiolitis obliterans), και στην οξεία διάμεση πνευμονία.

#### Παθολογοανατομικές εξετάσεις

Οι εξετάσεις που γίνονται, στην πλειοψηφία των μέχρι σήμερα περιπτώσεων, είναι η ιστοπαθολογική εξέταση του πνεύμονα μετά από βιοψία και η ιστοπαθολογική εξέταση διαφόρων οργάνων σε νεκροτομικό υλικό

1. Ιστοπαθολογική εξέταση μετά από βιοψία πνεύμονα:

Κατ' αυτήν παρατηρείται μία ήπια διάμεση φλεγμονή με διάσπαρτα κυψελιδικά πνευμονοκύτταρα, που εμφανίζουν κυττομεγαλία, κοκκώδες αμφοτερόφιλο κυτταρόπλασμα και μεγάλους πυρήνες με εμφανή πυρήνια. Δεν παρατηρούνται



**Εικ. 6.** Ακτινολογικές εκδηλώσεις του Β.Ο.Α.Σ. Περίπτωση 48χρονου άνδρα με κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα Β.Ο.Α.Σ<sup>25</sup>.



Εικ. 7, 8, 9. Διάφορες ακτινολογικές εικόνες του Β.Ο. Α.Σ<sup>26</sup>.



Εικ. 10. Στην ακτινογραφία αυτή τα βέλη δείχνουν μία μικρή, μονόπλευρη ανομοιογενή, μη σαφώς αφορισόμενη σκίαση, στο μέσο λοβό του ΔΕ πνεύμονα<sup>29</sup>.

κυτταρικά έγκλειστα τυπικά λοιμώξης με αδενουό ή ερπητοϊό.

2. Νεκροτομικά ιστοπαθολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα που έχουν αναφερθεί στις διάφορες δημοσιεύσεις, μέχρι σήμερα, αφορούν κυρίως στους πνεύμονες, το ήπαρ και τον σπλήνα. Αναλυτικά:

A) Πνεύμονες. Παρατηρούνται:

- διάχυτη κυψελιδική βλάβη διαφορετικού βαθμού εξέλιξη και σοβαρότητας, συμβατή με τις παθολογικές εκδηλώσεις οξέος συνδρόμου αναπνευστικής ανεπάρκειας
- δημιουργία υαλοειδούς μεμβράνης
- μεσεγγυματικές φλεγμονώδεις διηθήσεις και απόπτωση πνευμοκυττάρων μέσα στα κυψελιδικά διαστήματα
- διάχυτες εστίες κυψελιδικού μυξωματώδους ινοβλαστικού ιστού, εύρημα που εμφανίζεται στην πρόιμη φάση της επιθετικής πνευμονίας
- τα μεσοκυψελιδικά διαστήματα είναι μετρίως λεπτυσμένα, με μία ήπια διήθηση από μονοπύρηννα (Εικ. 12).

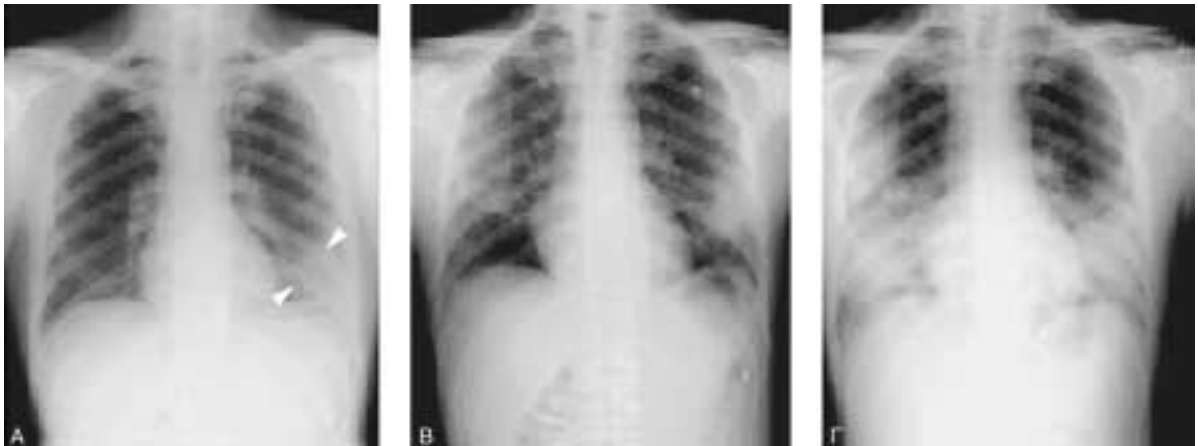
B) Ήπαρ

Στην παθολογοανατομική εξέταση του ήπατος παρατηρούνται:

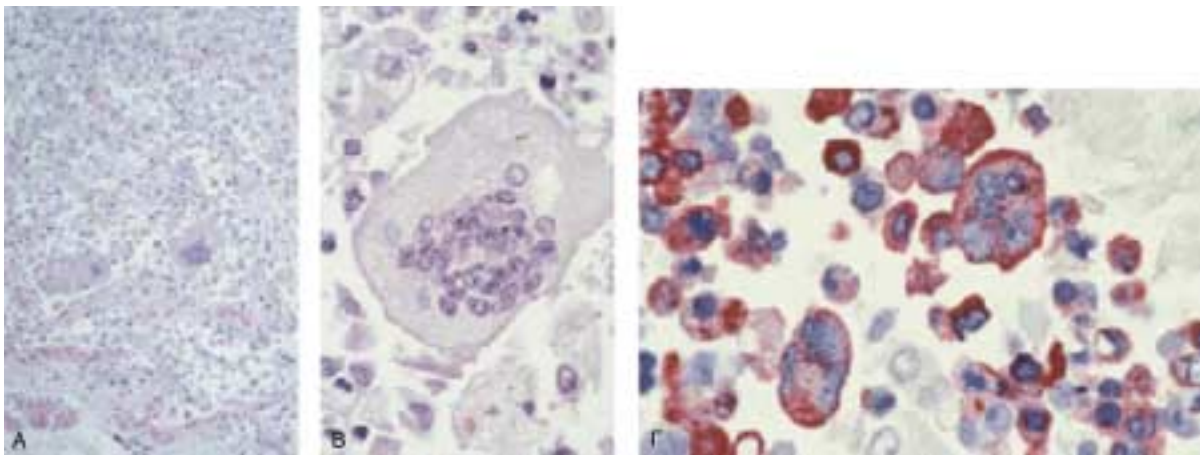
- μικροφουσαλιδώδης λιπώδης διήθηση
- εστιακές αιμορραγίες
- ηπατική νέκρωση με διάσπαρτα οξεόφιλα σωματίδια

Γ) Σπλήνας

Η παθολογοανατομική εικόνα του σπληνός



Εικ. 11. Διαδοχικές ακτινολογικές εικόνες στον ίδιο ασθενή κατά την εξέλιξη του Β.Ο.Α.Σ<sup>8</sup>.



Εικ. 12. Ιστοπαθολογική εξέταση υλικού από βιοψία πνεύμονα ασθενούς με Β.Ο.Α.Σ. Διάχρητη κυψελιδική βλάβη, με συγκέντρωση μακροφάγων και πολυπύρηνων συγκυτταϊκών (Α). Σε μεγαλύτερη μεγέθυνση, πνευμονικό συγκυτταϊκό κύτταρο (Β). Κυτταροκαλλιέργεια με Vero E6 κύτταρα (Γ)<sup>2</sup>.

αποκαλύπτει:

- μεγάλες περιοχές με πιθανή ισχαιμική νέκρωση
- μερικά άτυπα λεμφοκύτταρα στα περιαγγειακά διαστήματα

Από την περιγραφή της κλινικής εικόνας και των διαγνωστικών μεθόδων, που προηγήθηκε, πρέπει να καταστεί σαφές ότι μέχρι την στιγμή της συγγραφής δεν υπάρχει κανένα ειδικό, διαγνωστικό ή κλινικό στοιχείο που να αποδεικνύει την νόσηση από το Β.Ο.Α.Σ. Η διάγνωση λοιπόν βασίζεται στη λήψη σωστού επιδημιολογικού ιστορικού, στα κλινικά σημεία και στα εργαστηριακά μη ειδικά ευρήματα που αναφέρθησαν.

Προϋπόθεση για αυτό βέβαια είναι ο ιατρός να είναι ενήμερος για την καινούργια αυτή ιατρική οντότητα, καθώς και για της εξελίξεις γύρω από αυτήν. Ελπίζουμε ότι πολύ σύντομα θα έχουμε πε-

ρισσότερες πληροφορίες για τη νόσο.

**Καραμήτσος:** Ευχαριστώ πολύ κ. Λευκού για την ωραία και τεκμηριωμένη παρουσίασή σας. Στην συνέχεια ο κ. Βασιλειάδης θα μας μιλήσει για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου.

**Βασιλειάδης:** Η θεραπεία των ασθενών με ΒΟΑΣ συνοψίζεται στον πίνακα 6 και περιλαμβάνει αρχικά την υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας με χορήγηση οξυγόνου ή σε περίπτωση που αυτή δεν επαρκεί και επιδεινώνεται η αναπνευστική λειτουργία του ασθενούς (όπως όταν ο ασθενής αναφέρει προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια παρά τη χορήγηση οξυγόνου με ροή 6 L/min), διασωλήνωση και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής<sup>27</sup>. Επίσης, χορηγείται αντιβιοτική αγωγή δραστική έναντι των κοινών παθογόνων που προκαλούν εξωνοσοκομειακή πνευμονία και ιδιαίτερα

**Πίνακας 6.** Αντιμετώπιση ασθενών με ΒΟΑΣ.

Υποστηρικτική αγωγή – χορήγηση οξυγόνου
Εμπειρική αντιμετώπιση
Αντιβιοτικά για εξωνοσοκομειακή πνευμονία
Ριμπαβιρίνη
Κορτικοστεροειδή
Ορός αναρρωνούντων
Πλασμαφαίρεση

έναντι των αιτίων της άτυπης πνευμονίας (μυκόπλασμα της πνευμονίας, χλαμύδιο της πνευμονίας και λεγεονέλλα). Πιο συγκεκριμένα προτείνεται η χορήγηση συνδυασμού δεύτερης ή τρίτης γενιάς κεφαλοσπορινών και μακρολίδης ή μονοθεραπείας με λεβοφλοξασίνη<sup>27</sup>.

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει ειδικό αντιϊκό φάρμακο που να δρα εκλεκτικά κατά του σχετιζόμενου με ΒΟΑΣ κοροναϊού. Έχει προταθεί η χορήγηση ριμπαβιρίνης, ενός νουκλεοσιδικού αναλόγου με δραστηριότητα έναντι RNA ιών, που χρησιμοποιείται με επιτυχία έναντι του ιού της ηπατίτιδας C<sup>10,27</sup>. Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 400 mg τρεις φορές την ημέρα ενδοφλεβίως τουλάχιστον για τρεις μέρες ή μέχρι τη σταθεροποίηση της κατάστασης του ασθενούς και στη συνέχεια χορήγηση 1200 mg δύο φορές την ημέρα από του στόματος, συνολικά για 10-14 μέρες<sup>8,27</sup>. Η ριμπαβιρίνη προκαλεί αιμολυτική αναιμία και η αποτελεσματικότητά της έχει εκτιμηθεί σε περιορισμένο βαθμό και όχι σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες<sup>8,27</sup>.

Πολλά ερωτηματικά υπάρχουν και για τη χρησιμότητα των κορτικοστεροειδών στο ΒΟΑΣ<sup>28</sup>. Η χορήγηση τους προτείνεται με βάση το ανοσολογικό υπόστρωμα της πνευμονικής βλάβης στο σύνδρομο, καθώς η εμφάνιση ορομετατροπής συνοδεύεται μερικές φορές από επιδείνωση της κλινικής εικόνας παρά την παράλληλη πτώση του ιικού φορτίου<sup>10,27,29</sup>. Προτείνεται η χορήγηση μεγάλων δόσεων κορτικοστεροειδών σύντομα στην πορεία της νόσου (1 mg/kg μεθυλπρεδνιζολόνης τρεις φορές την ημέρα ενδοφλεβίως για 5 μέρες με προοδευτική ελάττωση, έναρξη την τρίτη μέρα και συνολική διάρκεια χορήγησης τις 21 μέρες). Σε περίπτωση επιδείνωσης της κλινικής εικόνας συνιστάται η επιπλέον χορήγηση ώσεων μεθυλπρεδνιζολόνης (500 mg δύο φορές την ημέρα για 2 μέρες)<sup>27</sup>. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένη έκταση η χορήγηση ορού απόμων που βρίσκονται σε ανάρρωση και η πλασμαφαίρεση, μέτρα που επίσης φαίνεται να έχουν κάποιου βαθμού αποτε-

λεσματικότητα.

Θα ήθελα να τελειώσω με μερικά σχόλια. Η επιδημία του ΒΟΑΣ αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα της ταχύτητας με την οποία μπορεί -στην εποχή της παγκοσμιοποίησης- να επεκταθεί σε όλο τον κόσμο σε λίγες μέρες ένα λοιμώδες νόσημα. Αποδεικνύει όμως και τις ανεξάντλητες δυνατότητες της ιατρικής τεχνολογίας και έρευνας που επέτρεψαν την ταχύτατη απομόνωση του αιτιολογικού παράγοντα και την ανάπτυξη των πρώτων διαγνωστικών τεχνικών ενώ παράλληλα έθεσαν τη βάση της επιτυχούς πρόληψης και αντιμετώπισης του. Δεν είναι όμως γνωστό αν η αντίδραση της ιατρικής κοινότητας είναι τόσο γρήγορη ώστε να προλάβει την εμφάνιση μιας πανδημίας. Ακόμα και σήμερα, είναι στη φύση των επιδημιών να είναι απρόβλεπτες.

## Βιβλιογραφία

1. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003; 361: 1319-25.
2. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1953-66.
3. Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1967-76.
4. WHO Update 49: SARS case fatality ratio, incubation period. May 7.
5. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. *BMJ* 2003; 326: 850-2.
6. WHO, WER 7/2003. Acute respiratory syndrome, China. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 41.
7. WHO, WER 9/2003. Acute respiratory syndrome, China -Update. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 57.
8. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348: 1986-94.
9. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003; 348: 1995-2005.
10. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361: 1767-72.
11. WHO Update 37: WHO extends its SARS-related travel advice to Beijing and Shanxi Province in China and to Toronto Canada. April 23.
12. WHO, WER 18/2003. Viet Nam SARS-free. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 145.
13. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndro-

- me in children. *Lancet* 2003; 361: 1701-3.
14. *Holmes KV*. SARS-Associated Coronavirus. *N Engl J Med* 2003; 348: 1948-51.
  15. *Brown EG, Tetro JA*. Comparative analysis of the SARS coronavirus genome: a good start to a long journey. *Lancet* 2003; 361: 1756-7.
  16. *Gerberding JL*. Faster ...but fast enough? Responding to the epidemic of severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 2030-1.
  17. *Ruan YJ, Wei CL, Ee LA, et al*. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet* 2003; 361: 1779-85.
  18. *Seto WH, Tsang D, Yung R, et al*. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003; 361: 1519-20.
  19. *CDC*. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome-Worldwide, 2003. *MMWR* 2003; 52: 241-248.
  20. *Wenzel RP, Edmond MB*. Managing SARS amidst uncertainty. *N Engl J Med* 2003; 348: 1947-8.
  21. *Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al*. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet*. 2003; 361: 1761-6.
  22. *So LK, Lau AC, Yam LY, et al*. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1615-17.
  23. *Ho W*. Guideline on management of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1313-1315.
  24. *Tsang KW, Ho PL, Ooi GK, et al*. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong-Kong. *N Engl J Med* 2003; 348: 1977-85.
  25. *Nicolaou S, Al-Nakshabandi NA, Muller NL*. Images in clinical medicine. Radiologic manifestations of severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 2006.
  26. *Wong KT, Antonio GE, Hui DS, et al*. Severe acute respiratory syndrome: Radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. *Radiology* 2003 May 20 [Epub ahead of print].
  27. *So LK, Lau AC, Yam LY, et al*. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1615-17.
  28. *Oba Y*. The use of corticosteroids in SARS. *N Engl J Med* 2003; 348: 2034-5; author reply 2034-5.
  29. *Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, et al*. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1773-78.



## Συζήτηση με το ακροατήριο

**Δ. Καραμήτσος:** Ευχαριστώ κ. Βασιλειάδη για την παρουσίαση της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Θα ήθελα να υπενθυμίσω στους παριστάμενους ότι οι γνώσεις μας για το ΒΟΑΣ είναι ακόμη ελλιπείς και ότι οι παρουσιάσεις που έλαβαν χώρα εδώ βασίστηκαν σε λίγες δημοσιεύσεις που υπάρχουν και τα στοιχεία που παρέχει η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας. Θα ήταν πολύ δύσκολο να γίνει αυτή η τράπεζα αν δεν υπήρχαν οι ηλεκτρονικοί υπολογιστές και το διαδίκτυο. Παρακαλώ αν υπάρχουν ερωτήσεις ή σχόλια από το ακροατήριο.

**Π. Μπούρα:** Είναι σημαντικό να τονιστεί η παρουσία στην επιφάνεια του σχετιζόμενου με ΒΟΑΣ κοροναϊού μιας γλυκοπρωτεϊνης αιμαγλουτίνης-ακετυλστεραόσης, η οποία είναι κοινή με αυτή του ιού της γρίπης, και υποδεικνύει την ανταλλαγή γενετικού υλικού μεταξύ των δύο αυτών οικογενειών, ως πιθανό μηχανισμό ανάδυσης του νέου παθογόνου. Φαίνεται μάλιστα ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης επιδημίας γρίπης από καινούργια στελέχη του ιού.

**Χ. Σαμπάνης:** Έχω να κάνω δύο σχόλια. Πρώτο σχόλιο. Τις τελευταίες μέρες παρατηρείται μία καινούργια έξαρση του ΒΟΑΣ στον Καναδά, η οποία εγείρει σημαντική ανησυχία, καθώς εκδηλώνεται σε μία χώρα με πολύ προηγμένο σύστημα υγείας. Δεύτερο σχόλιο. Όσον αφορά στην ριμπαβιρίνη, η αποτελεσματικότητά της αμφισβητείται κι επιπλέον στις μελέτες που χορηγήθηκε δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου η οποία να έλαβε εικονικό φάρμακο.

**Κ. Τζιόμαλος:** (στο 1<sup>ο</sup> σχόλιο) Μέχρι προχθές που ετοιμάζα την εισήγησή μου δεν ήταν ακόμη γνωστό αν τα νέα αυτά κρούσματα που εμφανίστηκαν στον Καναδά, αποτελούν όντως περιπτώσεις ΒΟΑΣ. Ωστόσο ο Π.Ο.Υ. με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία εξέδωσε εκ νέου ταξιδιωτική οδηγία για το Τορόντο\*.

**Θ. Βασιλειάδης:** (στο 2<sup>ο</sup> σχόλιο) Πράγματι η αποτελεσματικότητα της ριμπαβιρίνης δεν συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο. Γενικά τα δεδομένα

για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΒΟΑΣ είναι ακόμη πολύ περιορισμένα.

**Μ. Μιλτσουδή:** Ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα που σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού είναι η παρουσία πολύ μεγάλου αριθμού ασθενών, αλλά και συνοδών-ασθενών στις κλινικές και στα Εξωτερικά Ιατρεία καθόλη τη διάρκεια της ημέρας. Επίσης δεν υπάρχει καλή πληροφόρηση όσον αφορά στο ποιος θα διαχειριστεί αυτά τα περιστατικά.

**Δ. Καραμήτσος:** Αυτό είναι ένα μείζον ζήτημα και επιβάλλεται να δοθεί σύντομα λύση. Ενδεχομένως να βοηθούσε πολύ η τοποθέτηση ειδικού σήματος (STOP) στις πύλες εισόδου του νοσοκομείου, με μία περιεκτική ανακοίνωση για τα συμπτώματα του συνδρόμου και την προτροπή «όποιος βήχει πρέπει να φοράει μάσκα», και φυσικά να υπάρχει κοντά ένα κουτί με μάσκες. Υπάρχει βέβαια η άποψη ότι κάτι τέτοιο μπορεί να προκαλέσει πανικό. Προσωπικά νομίζω ότι η σωστή ενημέρωση και οργάνωση, καθώς και μερικά προληπτικά μέτρα έχουν πολύ μεγαλύτερη σημασία και αποτελεσματικότητα από την απλή αναμονή των πρώτων κρουσμάτων, τα οποία μπορεί να διασπαρούν, λόγω ανοργανωσιάς στην υποδοχή και διακίνησης των πασχόντων τις πρώτες ώρες τους στο νοσοκομείο.

**Κ. Δημητράκοπουλος:** Από το νοσοκομείο έχουν ορισθεί ήδη το νοσηλευτικό προσωπικό που θα αναλάβει τα πιθανά ύποπτα κρούσματα ΒΟΑΣ. Σε μία πρόσφατη ενημέρωση που έγινε στο Νοσοκομείο μας έγινε γνωστό ότι υπάρχει ειδική στολή με την οποία θα εξετάσει ο ιατρός της εφημερίας το ύποπτο άτομο, σε θάλαμο που έχει ήδη διαμορφωθεί στο ισόγειο ειδικά για την περίπτωση αυτή. Εν συνεχεία αν πραγματικά θεωρηθεί ότι πρόκειται για πιθανό ή ύποπτο κρούσμα ΒΟΑΣ τότε θα εισαχθεί στον ειδικό θάλαμο με αρνητική πίεση, που έχει επίσης διαμορφωθεί για τον σκοπό αυτό.

**Μ. Χολέβας:** Τα κορτικοειδή προκαλούν άρα-

\* Όπως απεδείχθη τις επόμενες μέρες τα κρούσματα στον Καναδά παρουσίασαν πράγματι μια νέα έξαρση.

γε όφελος και με ποιον τρόπο ασκούν δράση στο ΒΟΑΣ, εφόσον δεν έχουν δράση στο Σύνδρομο Αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων;

**Θ. Βασιλειάδης:** Όπως προανέφερα τα σχετικά δεδομένα από τη βιβλιογραφία είναι λίγα. Φαίνεται όμως από τις μέχρι τώρα αναφορές ότι τα κορτικοειδή βοηθούν και μάλιστα περισσότερο όταν χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις.

**Χ. Δημητράδης:** Πρέπει να τονισθεί ότι δεν υπάρχουν ειδικά ευρήματα για τη διάγνωση του συνδρόμου.

**Ε. Λευκού:** Πράγματι όπως περιγράφηκε, δεν υπάρχουν ειδικά σημεία ούτε από την κλινική εξέταση, ούτε όμως και από τις εργαστηριακές εξετάσεις που να μας οδηγούν σε μία ασφαλή διάγνωση. Ακόμη και οι εργαστηριακές μέθοδοι απομόνωσης του ιού ή ανίχνευσης αντισωμάτων, πέρα του ότι αργούν να θετικοποιηθούν, δεν δίνουν και

σίγουρα αποτελέματα. Η διάγνωση πρέπει να στηριχθεί στο επιδημιολογικό ιστορικό και στην κλινική εικόνα.

**Α. Βυζαντιάδης:** Η μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα της νόσου ειδικά σε κατοίκους της νοτιοανατολικής Ασίας είναι άραγε δυνατόν να υποδηλώνει αυξημένη ευαισθησία σε άτομα της κίτρινης φυλής;

**Ν. Λευκός:** Αν θεωρηθεί πάντως ενδημική νόσος το ΒΟΑΣ, ας ελπίσουμε τώρα που πλησιάζει το καλοκαίρι να μειωθούν τα κρούσματα.

**Δ. Καραμήτσος:** Νομίζω ότι δεν υπάρχουν άλλες ερωτήσεις. Ευχαριστώ άλλη μία φορά τους εισηγητές και τους παρευρεθέντες σε αυτή την επιστημονική συγκέντρωση. Θέλω να πιστεύω ότι όσοι δεν είχαν ασχοληθεί μέχρι τώρα με το σύνδρομο κάτι αποκόμισαν από αυτή την παρουσίαση και τη συζήτηση.