



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΑΤΡΩΝ**  
UNIVERSITY OF PATRAS

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΑΕΡΟΓΕΝΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

**ΤΖΑΝΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ**

**ΕΠΟΠΤΕΥΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΛΑΓΚΑΔΙΝΟΥ ΜΑΡΙΑ**



**ΠΑΤΡΑ**

**2022**

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια και επόπτηριά μου, κυρία Λαγγαδινού Μαρία, για την υποστήριξη και τη βοήθεια που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της προετοιμασίας, διεξαγωγής και συγγραφής της πτυχιακής εργασίας.

Θα ήθελα ακόμη, να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο Πατρών που έκανα την πρακτική μου άσκηση και την βοήθεια που μου παρείχαν όλοι τους εντός του νοσοκομείου και μου επιλύαν κάθε μου απορία.

Εξίσου σημαντική ήταν η συμβολή της σχολής μου, του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών, καθώς εκεί οφείλονται οι γνώσεις και η κατάρτιση που ήταν αναγκαία για την εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας.

Τελευταίο και πιο σημαντικό για εμένα θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια, τους φίλους μου και την κοπέλα μου για την κατανόηση που είχαν αυτό το διάστημα και για την στήριξη τους καθ'όλη την διάρκεια της φοίτησής μου.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αερογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα είναι πολύ γνωστά στο ευρύ κοινό και ακούμε συχνά γι' αυτά. Οι περισσότεροι από εμάς έχουμε εμπειρίες σε κάποιον τέτοιο ιο τον οποίο έχουμε περάσει είτε ως παιδιά είτε ως ενήλικες. Είναι η ασθένεια που προκαλείται από τη διάδοση πυρήνων σταγονιδίων που παραμένουν μολυσματικοί όταν αιωρούνται στον αέρα σε μεγάλη απόσταση και χρόνο. Η μετάδοση γίνεται κυρίως με το φτερνισμα, τον βήχα, το σάλιο και τον αερα χωρίς αυτο να σημαινει οτι δεν υπαρχουν και άλλοι τροποι μεταδοσης. Τελος, το πιο διαδεδομένο αερογενως μεταδιδόμενο νόσημα είναι ο κορονοϊος (covid 19) ο οποίος ξεσπασε το δεκεμβριο του 2019 και εχουμε εκατομμυρια θανατους.

## ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

αερογενώς μεταδιδόμενα νοσήματα , ιοί, ανεμευλογιά, covid 19, μετάδοση, φυματίωση, ευλογιά, οξυ αναπνευστικο συνδρομο, γρίπη, εντεροϊοί, ασπεργίλωση.

## SUMMARY

Airborne diseases are well known to the general public and we often hear about them. Most of us have a laid back attitude when it comes to painting a picture about ourselves. It is a disease caused by the spread of droplet nuclei that remain infectious when suspended in the air over long distances and times. Transmission is mainly through sneezing, coughing, saliva and air without this meaning that there are no other modes of transmission. Finally, the most common airborne disease is coronavirus (covid 19) which broke out in December 2019 and we have millions of deaths.

## KEYWORDS

airborne diseases, viruses, chickenpox, covid 19, transmission, tuberculosis, smallpox, acute respiratory syndrome, influenza, intestines, aspergillosis.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ	1
ΑΕΡΟΓΕΝΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	10
1.1 ΑΕΡΟΜΕΤΑΦΕΡΟΜΕΝΟΙ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ.....	11
1.2 ΑΕΡΙΑ ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟ.....	13
1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΕΡΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗ.....	13
1.3.1. ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	14
1.4 ΑΡΧΕΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ.....	15
1.4.1 ΑΕΡΟΜΕΤΑΦΕΡΟΜΕΝΟ ΔΩΜΑΤΙΟ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗΣ.....	15
1.4.2 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΕΡΟΜΕΤΑΦΕΡΟΜΕΝΗΣ ΑΙΘΟΥΣΑΣ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗΣ.....	15
1.4.3 ΤΙ ΕΙΝΑΙ Ο ΠΡΟΘΑΛΑΜΟΣ;.....	16
1.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ.....	17
ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΑΤΟΜΙΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ (ΕΑΠ).....	17
1.5.1 ΚΙΝΗΣΕΙΣ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	18
1.5.2 ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ.....	19
1.6 ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΝ.....	19
1.6.1 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΝΕΚΡΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	21
1.6.2 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΔΩΜΑΤΙΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΜΕ ΑΕΡΟΜΕΤΑΦΕΡΟΜΕΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ.....	21
1.7 ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ.....	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ	2
ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑ.....	23
2.1 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ.....	24
2.2 ΜΟΛΥΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	24
2.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	24
2.4 ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑ.....	26
2.4.1 ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΟΒΑΡΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΟΞΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑΣ.....	26
2.4.2 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑΣ.....	27
2.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑΣ.....	27
2.5.2 ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑΣ.....	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ	3
ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ.....	31
3.1 ΠΟΤΕ ΝΑ ΔΕΙΤΕ ΓΙΑΤΡΟ.....	32
3.2 HIV ΚΑΙ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ.....	33
3.3 ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	33
3.3.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	34
3.3.2 ΤΑΞΙΔΕΥΟΝΤΑΣ Η ΖΩΝΤΑΣ ΣΕ ΟΡΙΣΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ.....	34

3.3.3	ΆΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	35
3.4	ΠΡΟΛΗΨΗ.....	36
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ	4
	ΒΛΑΣΤΟΜΥΚΗΤΙΑΣΗ.....	38
4.1	ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΒΛΑΣΤΟΜΥΚΗΤΙΑΣΗ.....	40
4.2	ΔΙΑΧΥΤΗ ΛΟΙΜΩΞΗ.....	42
4.3	ΒΛΑΣΤΟΜΥΚΗΤΙΑΣΗ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ ΞΕΝΙΣΤΕΣ.....	43
4.4	ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΣ.....	44
4.5	ΕΠΙΧΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ.....	44
4.6	ΈΛΕΓΧΟΣ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ.....	45
4.7	ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΣ ΈΛΕΓΧΟΣ.....	45
4.8	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β.....	46
4.8.1	ΑΖΟΛΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	47
4.8.2	ΛΟΙΜΩΞΗ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	48
	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	48
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	
	Η ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΛΕΓΕΩΝΑΡΙΩΝ.....	49
5.1	ΤΡΟΠΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ.....	49
5.2	ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΛΕΓΕΩΝΑΡΙΩΝ.....	51
5.3	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΛΕΓΕΩΝΑΡΙΩΝ ΠΟΥ ΑΠΟΚΤΗΘΗΚΕ ΑΠΟ ΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ.....	52
5.4	ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ.....	52
5.4.1	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΛΕΓΕΩΝΑΡΙΩΝ.....	53
5.4.2	ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	55
5.4.3	ΈΛΕΓΧΟΣ ΛΕΓΕΩΝΕΛΛΑΣ ΣΤΗΝ ΥΔΡΕΥΣΗ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ.....	55
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ	6
	ΚΟΡΟΝΟΙΟΣ (COVID 19).....	57
6.2	ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ -ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ....	59
6.3	ΜΕΤΑΔΟΣΗ SARS-COV-2.....	61
6.4	ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΕΠΩΑΣΗΣ SARS-COV-2.....	63
6.5	ΈΛΕΓΧΟΣ ΙΩΝ.....	63
	ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ PCR ΣΕ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟ ΧΡΟΝΟ.....	63
6.5.1.	ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΛΕΥΡΙΚΗΣ ΡΟΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ CRISPR-CAS12 ΓΙΑ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΟΥ SARS-COV-2.....	66
6.5.2.	ΠΙΚΟ ΦΟΡΤΙΟ ΣΕ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ.....	66
6.5.3	ΟΡΟΛΟΓΙΑ.....	67

6.5.4 ΤΑΧΕΙΕΣ ΑΝΟΣΟΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ.....	71
6.6 SARS-COV-2 ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΜΟΛΥΝΣΗ.....	73
ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ SARS-COV—2.....	73
6.7. ΕΠΑΓΩΓΗ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ Τ-ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΜΟΛΥΝΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΚΟΡΩΝΟΪΟ.....	75
6.8 ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ.....	76
ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ.....	77
6.9 ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	78
6.9.1 ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ.....	78
6.10 ΑΠΟΛΥΜΑΝΣΗ ΕΠΙΦΑΝΕΙΩΝ.....	78
6.11 ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	79
ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΕ ΤΟ ΣΗΜΕΙΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕ- ΝΟΥΣ.....	79
6.11.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΗΠΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ COVID-19.....	80
6.11.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΜΕΤΡΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ COVID-19.....	80
6.11.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΣΟΒΑΡΕΣ/ΚΡΙΣΙΜΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ COVID-19.....	82
6.12 ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ .....	84

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΕΡΥΘΡΑ.....	88
7.1 ΙΟΛΟΓΙΑ.....	88
7.1.1 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ.....	89
7.2 ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	90
7.2.1 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	90
7.2.2 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	90
7.3 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΕΡΥΘΡΑΣ.....	91
ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ.....	91
7.4 ΕΠΑΝΑΜΟΛΥΝΣΗ.....	92
7.4.1 ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ.....	93
7.5 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	93
ΜΕΤΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΛΟΙΜΩΞΗ.....	93
7.6 ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΕΝΑΝΤΙ ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΛΟΙΜΩΞΗ.....	95
7.6.1 ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ.....	96

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΙΛΑΡΑ.....	98
8.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	99
8.2 Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	101
8.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	103
8.4 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	105
8.5 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ.....	107
ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ.....	107
8.6 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ.....	109
8.7 ΠΡΟΛΗΨΗ.....	110

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΓΡΙΠΗ;.....	113
9.1 ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ.....	115
9.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	117

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΔΥΟ ΥΠΟΤΥΠΩΔΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ.....	118
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	120

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΥΓΕΙΑΣ	ΠΟΥ
ΣΟΒΑΡΟ ΟΞΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	SARS
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ	OSHA
ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑΣ ΖΩΣΤΗΡΑ	VZV
ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ	TB
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΞΕΙΑΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑΣ	ARDS
ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	ΚΝΣ
ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΟΞΥ	PAS
ΕΓΚΕΦΑΛΟΝΩΤΙΑΙΟ ΥΓΡΟ	ΕΝΥ
ΑΜΕΣΟΣ ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟΣ	DFA
ΚΟΡΟΝΟΙΟΣ	Covid 19
ΚΟΡΟΝΟΪΟΣ ΣΟΒΑΡΟΥ ΟΞΕΟΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ 2	SARS-CoV-2
ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟ ΕΝΖΥΜΟ 2	ACE2
ΑΚΙΔΑ	S
Congenital Rubella Syndrome	CRS
ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗΣ PCR ΣΕ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟ ΧΡΟΝΟ	rRT- PCR



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αερομεταφερόμενη ασθένεια είναι κάθε ασθένεια που προκαλείται από έναν μικροοργανισμό που μεταδίδεται μέσω του αέρα. Υπάρχουν πολλές αερομεταφερόμενες ασθένειες που είναι κλινικής σημασίας και περιλαμβάνουν βακτήρια, ιούς και μύκητες. Αυτοί οι οργανισμοί μπορεί να εξαπλωθούν μέσω του φτερνίσματος, του βήχα, του ψεκασμού υγρών, της εξάπλωσης σκόνης ή οποιασδήποτε δραστηριότητας που οδηγεί στη δημιουργία σωματιδίων αεροζόλ. Οι μικροοργανισμοί που μεταδίδονται στον αέρα μπορεί να εξαπλωθούν μέσω λεπτής ομίχλης, σκόνης, αερολυμάτων ή υγρών. Τα αεροζόλ σωματίδια μπορεί να δημιουργηθούν από μια πηγή μόλυνσης, όπως οι εκκρίσεις του σώματος ενός μολυσμένου ασθενούς ή ακόμα και ενός ζώου. Επιπλέον, μπορεί να δημιουργηθούν αερολύματα από βιολογικά απόβλητα που συσσωρεύονται σε σκουπίδια, σπηλιές και ξηρά ξηρά δοχεία. Κατά τη διάρκεια της αεροζόλ, οι μικροοργανισμοί που έχουν μέγεθος μικρότερο από 100 μικρά επιπλέουν στον αέρα. Μερικές φορές, οι μικροοργανισμοί μπορεί να περιέχονται σε σωματίδια σκόνης που υπάρχουν στον αέρα. Μόλις σχηματιστούν τα σταγονίδια που περιέχουν μικροοργανισμούς, στη συνέχεια διασκορπίζονται μέσω ρευμάτων αέρα σε διάφορες αποστάσεις και μπορούν να εισπνευστούν από ευαίσθητους ξενιστές. Τα μολυσμένα σωματίδια αερολύματος συχνά παραμένουν αιωρούμενα στα ρεύματα αέρα και μπορεί να διανύσουν σημαντικές αποστάσεις, αν και πολλά σωματίδια θα πέσουν στην περιοχή. Καθώς η απόσταση που διανύεται από το σωματίδιο του αερολύματος αυξάνεται, ο κίνδυνος μόλυνσης αρχίζει να μειώνεται. Οι αερομεταφερόμενες προφυλάξεις απαιτούν την πρόληψη των λοιμώξεων και τη χρήση των διαθέσιμων παρεμβάσεων σε εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης για την πρόληψη της μετάδοσης αιωρούμενων σωματιδίων. Τα αιωρούμενα σωματίδια μπορεί να παραμείνουν εντοπισμένα στο δωμάτιο ή να μετακινηθούν ανάλογα με τη ροή αέρα. Σε ορισμένες περιπτώσεις όπου υπάρχει ανεπαρκής αερισμός, το αερομεταφερόμενο σωματίδιο μπορεί να παραμείνει στο δωμάτιο του νοσοκομείου και να εισπνευστεί από έναν νεοεισαχθέντα ασθενή. Ο έλεγχος και η πρόληψη της αεροπορικής μετάδοσης λοιμώξεων δεν είναι απλή. Απαιτεί τον έλεγχο της ροής του αέρα με τη χρήση ειδικά σχεδιασμένων συστημάτων αναπνευστήρα, την εξάσκηση αντισηπτικών τεχνικών, τη χρήση εξατομικευμένου εξοπλισμού προστασίας (PPE) και την εκτέλεση βασικών μέτρων πρόληψης λοιμώξεων όπως το πλύσιμο των χεριών. Αυτή η δραστηριότητα εξετάζει τις τεχνικές για την ελαχιστοποίηση της εξάπλωσης αερομεταφερόμενων νόσων και

τον ρόλο της διεπαγγελματικής ομάδας στη μεγιστοποίηση των αερομεταφερόμενων προφυλάξεων για την ελαχιστοποίηση της εξάπλωσης της νόσου. Απαιτεί τον έλεγχο της ροής του αέρα με τη χρήση ειδικά σχεδιασμένων συστημάτων αναπνευστήρα, την εξάσκηση αντισηπτικών τεχνικών, τη χρήση εξατομικευμένου εξοπλισμού προστασίας (PPE) και την εκτέλεση βασικών μέτρων πρόληψης λοιμώξεων όπως το πλύσιμο των χεριών. Αυτή η δραστηριότητα εξετάζει τις τεχνικές για την ελαχιστοποίηση της εξάπλωσης αερομεταφερόμενων νόσων και τον ρόλο της διεπαγγελματικής ομάδας στη μεγιστοποίηση των αερομεταφερόμενων προφυλάξεων για την ελαχιστοποίηση της εξάπλωσης της νόσου. Απαιτεί τον έλεγχο της ροής του αέρα με τη χρήση ειδικά σχεδιασμένων συστημάτων αναπνευστήρα, την εξάσκηση αντισηπτικών τεχνικών, τη χρήση εξατομικευμένου εξοπλισμού προστασίας (PPE) και την εκτέλεση βασικών μέτρων πρόληψης λοιμώξεων όπως το πλύσιμο των χεριών. Αυτή η δραστηριότητα εξετάζει τις τεχνικές για την ελαχιστοποίηση της εξάπλωσης αερομεταφερόμενων νόσων και τον ρόλο της διεπαγγελματικής ομάδας στη μεγιστοποίηση των αερομεταφερόμενων προφυλάξεων για την ελαχιστοποίηση της εξάπλωσης της νόσου.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### ΑΕΡΟΓΕΝΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Αερομεταφερόμενη διαταραχή είναι κάθε ασθένεια που προκαλείται από έναν μικροοργανισμό που μεταδίδεται μέσω του αέρα. Πολλές κλινικά σημαντικές αερομεταφερόμενες ασθένειες προκαλούνται από μια ποικιλία παθογόνων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των βακτηρίων, των ιών και των μυκήτων. Αυτοί οι οργανισμοί μπορεί να μεταδοθούν μέσω του φτερνίσματος, του βήχα, του ψεκασμού υγρών, της εξάπλωσης σκόνης, της ομιλίας ή οποιασδήποτε δραστηριότητας που οδηγεί στη δημιουργία σωματιδίων αεροζόλ.<sup>4</sup> Είναι σημαντικό να γνωρίζετε ότι οι αερομεταφερόμενες ασθένειες, γενικά, δεν περιλαμβάνουν διαταραχές που προκαλούνται από την ατμοσφαιρική ρύπανση, τα δηλητήρια, την αιθαλομίχλη και τη σκόνη.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, «Η αεροφενής μετάδοση μολυσματικών παραγόντων αναφέρεται στη μετάδοση ασθένειας που προκαλείται από τη διάδοση πυρήνων σταγονιδίων που παραμένουν μολυσματικοί όταν αιωρούνται στον αέρα σε μεγάλη απόσταση και χρόνο». Η αερομεταφερόμενη μετάδοση μπορεί να χαρακτηριστεί ως *υποχρεωτική* ή *προνομισακή* ανάλογα με το αν μεταδίδεται μόνο μέσω πυρήνων σταγονιδίων ή εάν έχει πολλές άλλες οδούς μετάδοσης.

Οι μικροοργανισμοί που μεταδίδονται μέσω αερομεταφερόμενης οδού μπορεί να εξαπλωθούν μέσω λεπτής ομίχλης, σκόνης, αερολυμάτων ή υγρών. Τα αεροζόλ σωματίδια παράγονται από μια πηγή μόλυνσης, όπως ένας μολυσμένος ασθενής ή ζώο. Επιπλέον, μπορεί να δημιουργηθούν αερολύματα από βιολογικά απόβλητα που συσσωρεύονται σε κάδους σκουπιδιών, σπηλιές και ξηρά ξηρά δοχεία. Στην αεροζόλ, οι μικροοργανισμοί που έχουν μέγεθος μικρότερο από 100 μικρόμετρα επιπλέουν στον αέρα. Αυτοί οι μικροοργανισμοί, που περιέχονται σε σταγονίδια, στη συνέχεια διασκορπίζονται μέσω ρευμάτων αέρα σε διάφορες αποστάσεις και μπορούν να εισπνευστούν από ευαίσθητους ξενιστές.<sup>13</sup> Αν και η πλειονότητα των σωματιδίων θα πέσει στην περιοχή, τα μολυσμένα σωματίδια αεροζόλ συχνά παραμένουν αιωρούμενα στον αέρα και μπορεί ακόμη και να διανύσουν σημαντικές αποστάσεις. Καθώς η απόσταση μεταξύ της πηγής και των ευπαθών ατόμων αυξάνεται, ο ρυθμός μετάδοσης μειώνεται. Η αερομεταφερόμενη μετάδοση απαιτεί τη χρήση των διαθέσιμων παρεμβάσεων στις εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης για τη διακοπή της με-

τάδοσης των αιωρούμενων σωματιδίων από ασθενή σε ασθενή και ασθενή σε εργαζόμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης. Τα αιωρούμενα σωματίδια θεωρούνται εξαιρετικά μολυσματικά, καθώς συχνά παραμένουν αιωρούμενα στον αέρα και ταξιδεύουν με ρεύματα αέρα σε διάφορα μέρη του νοσοκομείου, όπου υπάρχει πιθανότητα να εισπνευστούν από άλλους. Σε ορισμένες περιπτώσεις όπου υπάρχει ανεπαρκής αερισμός<sup>49</sup>

Ο έλεγχος και η πρόληψη της αερογενούς μετάδοσης λοιμώξεων δεν είναι απλή. Απαιτεί τον έλεγχο της ροής του αέρα με τη χρήση ειδικά σχεδιασμένων συστημάτων αερισμού, την εξάσκηση αντισηπτικών τεχνικών, τη χρήση εξατομικευμένου προστατευτικού εξοπλισμού (PPE) και την εκτέλεση βασικών μέτρων πρόληψης λοιμώξεων όπως το πλύσιμο των χεριών.

### 1.1 ΑΕΡΟΜΕΤΑΦΕΡΟΜΕΝΟΙ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ

Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, τα αερομεταφερόμενα παθογόνα προκαλούν μια φλεγμονώδη αντίδραση των ανώτερων αεραγωγών που επηρεάζουν τη μύτη, τα ιγμόρεια, το λαιμό και τους πνεύμονες. Η συμμετοχή αυτών των δομών μπορεί να οδηγήσει σε συμφόρηση κόλπων, πονόλαιμο και συμπτώματα της κατώτερης αναπνευστικής οδού.<sup>13</sup> Οποιαδήποτε δραστηριότητα βήχα ή φτάρνισμα μπορεί στη συνέχεια να δημιουργήσει σωματίδια αερολύματος που οδηγούν σε μετάδοση από τον αέρα. Μερικά από τα κοινά παθογόνα που μπορεί να εξαπλωθούν μέσω της αερογενούς μετάδοσης είναι:

- Ανθρακας
- Ασπεργίλλωση
- Βλαστομυκητίαση
- Ανεμευλογία
- Αδενοϊός
- Εντεροϊοί
- Ροταϊός
- Γρίπη
- Ρινοϊός
- Neisseria meningitidis



- Streptococcus pneumoniae
- Λεγεωνέλλωση
- Ιλαρά
- Παρωτίτιδα
- Ευλογιά
- Κρυπτόκοκκωση
- Φυματίωση
- Bordetella pertussis
- Σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS)
- Αναπνευστικό σύνδρομο Μέσης Ανατολής (MERS)
- Νόσος Coronavirus 2019 (COVID-19)

Αυτός είναι ένας μη εξαντλητικός κατάλογος που περιλαμβάνει μόνο ορισμένες από τις κοινές ασθένειες που έχουν εμπλακεί στη μετάδοση από τον αέρα. Μια ειδική σημείωση που πρέπει να γίνει αφορά το COVID-19, την πανδημία του 21ου αιώνα που πιστεύεται ότι εξαπλώνεται μέσω αερομεταφερόμενων διαδρομών (μεταξύ άλλων διαδρομών). Έχει αποδειχθεί ότι τα ενεργά μέτρα για την πρόληψη της μετάδοσης από τον αέρα περιορίζουν την εξάπλωσή της.<sup>13,22</sup>

Οι αερομεταφερόμενες ασθένειες δεν είναι αποκλειστικά για τον άνθρωπο και μπορούν επίσης να μολύνουν ζώα. Ένα αξιοσημείωτο παράδειγμα είναι τα πουλερικά που συχνά προσβάλλονται από μια διαταραχή των πτηνών (νόσος του Newcastle), η οποία μεταδίδεται επίσης μέσω αερομεταφερόμενης οδού. Ωστόσο, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε ότι η έκθεση σε ένα ζώο ή έναν ασθενή με αερομεταφερόμενη ασθένεια δεν διασφαλίζει αυτόματα τη μετάδοση της νόσου. Η μόλυνση εξαρτάται επίσης από την ανοσία του ξενιστή, την ποσότητα της έκθεσης και τη διάρκεια της έκθεσης στον μολυσμένο ασθενή.<sup>28</sup>

## 1.2 ΑΕΡΙΑ ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟ

Εκτός από τους ασθενείς, πολλές ιατρικές και χειρουργικές διαδικασίες μπορεί επίσης να δημιουργήσουν μολυσματικά σωματίδια αεροζόλ. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτά τα αιωρούμενα σωματίδια δημιουργούνται κατά τον χειρισμό των αεραγωγών των πνευμόνων. Αυτά περιλαμβάνουν:

- Χειροκίνητος αερισμός με τσάντα και μάσκα
- Διασωλήνωση
- Ανοικτή ενδοτραχειακή αναρρόφηση
- Βρογχοσκόπηση
- Καρδιοπνευμονική ανάνηψη
- Επαγωγή πτυέλων
- Φυσικοθεραπεία στήθους
- Χειρουργική επέμβαση πνευμόνων
- Θεραπεία με νεφελοποιητή και εισπνοή ατμού
- Μη επεμβατικός αερισμός θετικής πίεσης (BIPAP, CPAP)
- Νεκροτομή των πνευμόνων

Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την εκτέλεση των παραπάνω ιατρικών πράξεων σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι πάσχουν από ασθένειες με υψηλή μεταδοτικότητα μέσω αερομεταφερόμενων οδών.<sup>28</sup>

## 1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΕΡΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗ

Η αερογενής μετάδοση εξαρτάται από διάφορες φυσικές μεταβλητές χαρακτηριστικές του μολυσματικού σωματιδίου και του περιβάλλοντος.<sup>32</sup> Παράγοντες που επηρεάζουν την εξάπλωση των αερομεταφερόμενων λοιμώξεων περιλαμβάνουν τους ακόλουθους:

- *Θερμοκρασία* : Ορισμένοι ιοί είναι πιο ενεργοί σε χαμηλότερες θερμοκρασίες. Για παράδειγμα, η γρίπη τείνει να εξαπλώνεται πιο εύκολα σε συνθήκες ψυχρού κλίματος. Αντίθετα, η μολυσματικότητα των βακτηριακών παθογόνων μειώνεται σε χαμηλές θερμοκρασίες καθώς είναι λιγότερο ανθεκτικά και έτσι παραμένουν σε κατάσταση λήθαργου.
- *Ποσότητα ηλιοφάνειας* : Οι υπεριώδεις (UV) ακτίνες του ήλιου είναι επιβλαβείς για τα βακτήρια και τους ιούς. Η ισχύς και η διάρκεια της έκθεσης στο υπεριώδες φως μπορεί να καθορίσει την επιβίωση των μολυσματικών παθογόνων.

νων στον αέρα. Οι χώρες που έχουν υψηλότερη μέση ημερήσια ηλιοφάνεια είναι επομένως λιγότερο επιρρεπείς σε αεροπορική μετάδοση.

- *Υγρασία* : Το ποσοστό των υδρατμών στον αέρα καθορίζει επίσης την αποτελεσματικότητα των αερομεταφερόμενων πυρήνων σταγονιδίων να διαδοθούν από άτομο σε άτομο. Έχει μελετηθεί ότι τα υψηλά επίπεδα υγρασίας είναι προστατευτικά έναντι της καταστροφής από την υπεριώδη ακτινοβολία, καθώς οι υδρατμοί σχηματίζουν ένα προστατευτικό φράγμα γύρω από τους πυρήνες των σταγονιδίων.
- *Άνεμος* : Είναι γνωστό ότι τα ρεύματα αέρα αυξάνουν την απόσταση που διανύουν τα μολυσματικά αιωρούμενα σωματίδια. Ο άνεμος, ωστόσο, μειώνει τη συγκέντρωση των πυρήνων των σταγονιδίων, μειώνοντας έτσι την αερομεταφερόμενη μολυσματικότητα.

### 1.3.1. ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- *Τροπικές καταιγίδες* : Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι τροπικές καταιγίδες μειώνουν την ποσότητα των μυκητιακών σπορίων στον αέρα. Ωστόσο, ο αριθμός των μυκητιακών σπορίων αυξάνεται μετά από μερικές ημέρες.
- *Κοινωνικοοικονομικές συνθήκες και συνθήκες διαβίωσης* : Όπως οι μολυσματικές ασθένειες που μεταδίδονται μέσω της επαφής, ο ρόλος των συνθηκών διαβίωσης και των κοινωνικοοικονομικών παραγόντων διαδραματίζει επίσης βασικό ρόλο στη μετάδοση από τον αέρα. Η στέγαση και ο αριθμός των ατόμων που διαμένουν σε ένα δωμάτιο/περιοχή είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της αερογενούς μετάδοσης. Ο αερισμός και ο αερισμός του δωματίου είναι επίσης βασικοί παράγοντες. Ο κλιματισμός θεωρείται επίσης ένοχος για την αυξημένη αερομεταφερόμενη εξάπλωση σε κλειστά περιβάλλοντα.
- *Αγροτική έναντι Αστικής* : Στις αστικές περιοχές, οι συνθήκες στενής διαβίωσης έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη μετάδοση βακτηριακών και ιικών παθογόνων παραγόντων. Αντίθετα, οι αγροτικές περιοχές είναι πιο επιρρεπείς στην αεροπορική μετάδοση σπόρων μυκήτων.
- *Ανεπαρκή συστήματα αποχέτευσης και αποχέτευσης* : Η συσσώρευση βιοαποβλήτων αυξάνει επίσης τον κίνδυνο σχηματισμού αιωρούμενων σωματιδίων και συνεπώς την εξάπλωσή τους.<sup>32</sup>

## 1.4 ΑΡΧΕΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Όταν οι ασθενείς επισκέπτονται τα επείγοντα περιστατικά ή εισάγονται στο νοσοκομείο, είναι αδύνατο να γνωρίζουμε αμέσως εάν έχουν λοίμωξη που μπορεί να μεταδοθεί μέσω της αερομεταφερόμενης οδού. Έτσι, οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να διατηρούν υψηλό βαθμό υποψίας σε ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα συμβατά με μια τέτοια μόλυνση. Όσο νωρίτερα υιοθετούνται οι μέθοδοι πρόληψης αερομεταφερόμενων, τόσο χαμηλότερος είναι ο κίνδυνος μετάδοσης σε άλλους ασθενείς και το προσωπικό υγειονομικής περίθαλψης.<sup>4</sup>

### 1.4.1 ΑΕΡΟΜΕΤΑΦΕΡΟΜΕΝΟ ΔΩΜΑΤΙΟ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗΣ

Πρόκειται για ένα δωμάτιο ασθενών εξοπλισμένο με ειδικό χειρισμό αέρα (αρνητική πίεση) και ικανότητα αερισμού. Ένας αερομεταφερόμενος χώρος απομόνωσης είναι επίσης γνωστός ως δωμάτιο αρνητικής πίεσης. Αυτό το δωμάτιο αρνητικής πίεσης είναι συνήθως ένα δωμάτιο φροντίδας ασθενών μίας χρήσης που χρησιμοποιείται συχνά σε απομονωμένα άτομα με επιβεβαιωμένη ή ύποπτη αερομεταφερόμενη λοίμωξη.<sup>4,13</sup>

### 1.4.2 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΕΡΟΜΕΤΑΦΕΡΟΜΕΝΗΣ ΑΙΘΟΥΣΑΣ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗΣ

Τα παρακάτω είναι μερικά στοιχεία ενός αερομεταφερόμενου δωματίου απομόνωσης.

- Αερισμός με αρνητική πίεση που δημιουργεί ροή αέρα προς τα μέσα από τις γωνίες του δωματίου
- Το αερομεταφερόμενο δωμάτιο απομόνωσης θα πρέπει να διαθέτει τουαλέτα και νεροχύτη για τον ασθενή και καθορισμένο νεροχύτη για το πλύσιμο των χεριών για τους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας.
- Να έχετε εξοπλισμό παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων συναγερμών.
- Μεταφέρετε την απαγωγή αέρα από το δωμάτιο του νοσοκομείου στο εξωτερικό του κτιρίου
- Επανακυκλοφορήστε τον αέρα μέσω ενός φίλτρου HEPA πριν επιστρέψετε στη γενική κυκλοφορία
- Η πόρτα του δωματίου πρέπει να παραμένει κλειστή για να διατηρείται η αρνητική πίεση ακόμα κι αν ο ασθενής δεν βρίσκεται στο δωμάτιο.



- Τα παράθυρα στο δωμάτιο πρέπει να παραμένουν κλειστά ανά πάσα στιγμή. Το άνοιγμα του παραθύρου μπορεί να προκαλέσει την αντιστροφή της ροής αέρα, η οποία αντισταθμίζει τα οφέλη ενός δωματίου αρνητικής πίεσης.
- Όλοι οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης που εισέρχονται στην απομονωμένη αίθουσα αρνητικής πίεσης πρέπει να υποβληθούν σε δοκιμασία ικανότητας για αναπνευστική συσκευή N95.
- Μόνο οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης που έχουν ανοσοποιηθεί στον εν λόγω οργανισμό θα πρέπει να εισέρχονται σε ένα δωμάτιο όπου υπάρχουν αερομεταφερόμενες προφυλάξεις για την ανεμευλογιά ή την ιλαρά. Ο αναπνευστήρας δεν είναι απαραίτητος για τα ανοσοποιημένα άτομα, αλλά απαιτείται για τους μη ανοσοποιημένους εργαζόμενους που παρέχουν φροντίδα.
- Θα πρέπει επίσης να υπάρχει ένα σημείο αξιολόγησης της φροντίδας για κάθε αλληλεπίδραση με τον ασθενή, έτσι ώστε να μπορεί να προσδιορίσει την ανάγκη για πρόσθετες προφυλάξεις.

#### 1.4.3 ΤΙ ΕΙΝΑΙ Ο ΠΡΟΘΑΛΑΜΟΣ;

Αυτός είναι σχετικά καθαρός και χρησιμοποιείται συχνά για τη μετάβαση ασθενών/εργαζομένων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης μέσα και έξω από τον αερομεταφερόμενο χώρο απομόνωσης όταν βρίσκεται υπό αρνητική πίεση. Ένας προθάλαμος χρησιμοποιείται συχνά ως μεταβατικός χώρος μεταξύ του αερομεταφερόμενου δωματίου απομόνωσης και του διαδρόμου. Είναι σε αυτήν τη μεταβατική περιοχή όπου οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης αποθηκεύουν τα ΜΑΠ τους και φορούν τα ΜΑΠ πριν εισέλθουν στην αερομεταφερόμενη αίθουσα απομόνωσης.<sup>32,49</sup>

1. Το προστατευτικό πλυντηρίου βρίσκεται συνήθως μέσα στο δωμάτιο ασθενών.
2. Ο νεροχύτης βρίσκεται συνήθως στη θέση του προθάλαμου.
3. Τα μόνα αντικείμενα που αποθηκεύονται στον προθάλαμο είναι η επέμβαση ή οι χειρουργικές μάσκες, ο αναπνευστήρας N95, οι συσκευές προστασίας των ματιών, τα γάντια και οι ρόμπες.
4. Στο νεροχύτη για το πλύσιμο των χεριών, θα πρέπει να διατίθενται απολυμαντικό χεριών με βάση το οινόπνευμα και απολυμαντικά μαντηλάκια.
5. Αφίσες που δείχνουν πώς να κάνετε το πλύσιμο των χεριών πρέπει να τοποθετούνται κοντά στο νεροχύτη.

## 1.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

### ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΑΤΟΜΙΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ (ΕΑΠ)

Ο ατομικός προστατευτικός εξοπλισμός αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της προστασίας από ασθένειες που μεταδίδονται στον αέρα. Όλοι οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης που εισέρχονται στο δωμάτιο αρνητικής πίεσης θα πρέπει να φορούν κατάλληλα ελεγμένα αναπνευστική συσκευή N95. Οι αναπνευστήρες N95 τοποθετούνται ξεχωριστά και μπορούν να φιλτράρουν σωματίδια μεγέθους ενός μικρού. Μελέτες δείχνουν ότι η μάσκα έχει απόδοση φίλτρου 95% και παρέχει σφιχτό σφράγισμα προσώπου με διαρροή λιγότερο από 10%.

Για να χρησιμοποιήσετε σωστά τον αναπνευστήρα, θα πρέπει να κάνετε τα εξής:

- Πρέπει να τηρείτε την υγιεινή των χεριών πριν βάλετε αναπνευστήρα.
- Πραγματοποιήστε έλεγχο σφράγισης. Αυτό μπορεί να γίνει καλύπτοντας τον αναπνευστήρα σας και με τα δύο χέρια και εκπνέοντας απότομα. Εάν φυσά αέρας από τις άκρες, η στεγανοποίηση πρέπει να επαναληφθεί.
- Για να αποφύγετε την αυτομόλυνση μετά τη χρήση, αφαιρέστε τον αναπνευστήρα χρησιμοποιώντας τους ιμάντες. Αποφύγετε να αγγίζετε οποιοδήποτε μέρος του εξαρτήματος που μπορεί να έχει μικροοργανισμούς πάνω του.
- Όταν ο αναπνευστήρας δεν χρησιμοποιείται, δεν πρέπει να κρεμιέται μπροστά από το λαιμό ή την κορυφή του κεφαλιού.
- Εάν ο αναπνευστήρας λερωθεί, βραχεί ή πιτσιλιστεί με σωματικά υγρά, θα πρέπει να αφαιρεθεί αμέσως.
- Μετά τη χρήση, ο αναπνευστήρας πρέπει να αφαιρεθεί και να πλύνετε καλά τα χέρια σας.
- Η αναπνευστική συσκευή N95 πρέπει να είναι δοκιμασμένη για όλους τους εργαζόμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης που έχουν ανατεθεί να θεραπεύσουν τον συγκεκριμένο ασθενή.
- Όλοι οι αναπνευστήρες N95 πρέπει να αναφέρονται από την Υπηρεσία Ασφάλειας και Υγείας στην Εργασία (OSHA) και να έχουν βαθμολογία απόδοσης.<sup>28,32</sup>

#### 1.5.1 ΚΙΝΗΣΕΙΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στα νοσοκομεία, οι ασθενείς που εισάγονται στο αρνητικό δωμάτιο συχνά πρέπει να μεταφέρονται σε άλλα τμήματα όπως ακτινολογία, φυσικοθεραπεία, πνευμονολογικό

εργαστήριο ή ακόμα και σε άλλο νοσοκομείο.<sup>22</sup> Πριν από τη μεταφορά ενός ασθενούς με αερομεταφερόμενη λοίμωξη, πρέπει πάντα να επικοινωνείτε πρώτα με το αρμόδιο τμήμα. Οι οδηγίες μεταφοράς είναι οι εξής:

- Κατά τη μεταφορά, ο ασθενής πρέπει να φορά χειρουργική μάσκα.
- Μπορεί να υπάρξουν περιπτώσεις όπου κατά τη μεταφορά, ο ασθενής μπορεί να μην φοράει μάσκα. Σε τέτοια σενάρια, η μεταφορά θα πρέπει να γίνεται με τρόπο που να περιορίζει την έκθεση σε άλλους ασθενείς ή προσωπικό. Αυτό σημαίνει ότι το προσωπικό μεταφοράς δεν πρέπει να περιμένει στον χώρο υποδοχής ή να αφήνει τον ασθενή σε χώρο κράτησης.
- Ο ασθενής θα πρέπει κατά προτίμηση να μεταφέρεται σε άδειο ανελκυστήρα και το προσωπικό που μεταφέρει τον ασθενή θα πρέπει να ενημερώνεται να τηρεί τις προφυλάξεις για λοιμώδεις νόσους καθ' όλη τη διάρκεια της μεταφοράς. Αυτά περιλαμβάνουν κατάλληλους αναπνευστήρες N95 και εξοπλισμό ατομικής προστασίας.
- Εάν ο ασθενής είναι διασωληνωμένος, καλέστε τον αναπνευστικό θεραπευτή εγκαίρως για να βεβαιωθείτε ότι η μεταφορά γίνεται σύμφωνα με τις αναπνευστικές οδηγίες.

### 1.5.2 ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ

Οι ασθενείς που χρειάζονται απομόνωση λόγω του κινδύνου μετάδοσης από τον αέρα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με την κατάστασή τους και τη μολυσματικότητά τους. Τα μέλη της οικογένειάς τους, οι φροντιστές και οι επισκέπτες τους πρέπει επίσης να εκπαιδεύονται ώστε να μπορούν να συμμορφώνονται με τις προληπτικές οδηγίες για να διασφαλίσουν ότι η ασθένεια δεν θα μεταδοθεί. Ο ασθενής θα πρέπει να εκπαιδεύεται σχετικά με τις εθιμοτυπίες του βήχα για να διασφαλίζεται η ελάχιστη εξάπλωση των σωματιδίων αερολύματος στο δωμάτιο απομόνωσης.<sup>28</sup> Τα χαρτομάντιλα προσώπου και τα μαντήλια πρέπει να απορρίπτονται σωστά και κατάλληλα για να μειωθούν περαιτέρω οι πιθανότητες μετάδοσης. Επιπλέον, μια πινακίδα που συνιστά λοιμώδεις προφυλάξεις θα πρέπει να τοποθετηθεί έξω από το δωμάτιο απομόνωσης, έτσι ώστε όλοι οι επισκέπτες να μπορούν να ενημερωθούν από τις οδηγίες. Οι περιπτές επισκέψεις θα πρέπει να αποφεύγονται και όλα τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα πρέπει να απέχουν από την είσοδο στο δωμάτιο απομόνωσης.

### 1.6 ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΝ

Γενικά, οι αερομεταφερόμενες προφυλάξεις μπορούν να διακοπούν μόλις ο ασθενής δεν εμφανίσει σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης.

Ωστόσο, πρέπει επίσης να γνωρίζει κανείς την περίοδο επώασης και, εάν δεν είναι σίγουρος, να συμβουλευτεί πάντα έναν ειδικό σε μολυσματικές ασθένειες.<sup>49</sup>

1. Ο *άνθρακας* προκαλείται από την έκθεση σε αεροζόλ σπόρια του *B. anthracis*. Πρέπει να αντιμετωπιστεί με αντιμικροβιακή θεραπεία τουλάχιστον 8 εβδομάδων. Αυτή είναι μια σοβαρή λοίμωξη με πολύ υψηλή θνησιμότητα εάν η διάγνωση παραλειφθεί. Στη διαχείριση ασθενών με άνθρακα θα πρέπει να συμμετέχει μια συμβουλευτική για λοιμώδη νόσο. Ο ασθενής συνήθως παραμένει μολυσματικός ενώ τα συμπτώματα παραμένουν. Δεδομένου ότι πρόκειται για έναν πιθανό παράγοντα βιοτρομοκρατίας, είναι σημαντικό να ζητήσετε συμβουλές από το CDC. Η απομόνωση του ασθενούς είναι υποχρεωτική και όλη η κυκλοφορία πρέπει να περιοριστεί.
2. Η *ανεμευλογιά* προκαλείται από τον ιό της ανεμευλογιάς-ζωστήρα. Τα άτομα παραμένουν μολυσματικά για 5 έως 7 ημέρες μετά την εμφάνιση του εξανθήματος. Μέχρι αυτή τη στιγμή, τα περισσότερα από τα κυστίδια έχουν στεγνώσει και ο κίνδυνος μετάδοσης μειώνεται.
3. Η *γρίπη* είναι μια κοινή αιτία λοιμώξεων του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Οι ασθενείς με γρίπη θεωρούνται μολυσματικοί ακόμη και πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αποβολή του ιού εμφανίζεται τη στιγμή των συμπτωμάτων και συνεχίζεται για 5 έως 10 ημέρες. Τα δεδομένα δείχνουν ότι τα μικρότερα παιδιά και τα βρέφη μπορεί να διώξουν τον ιό για μία ή δύο εβδομάδες, θέτοντας έτσι άλλα άτομα σε κίνδυνο να αποκτήσουν τη μόλυνση. Σε ασθενείς που είναι ανοσοκατεσταλμένοι, η αποβολή μπορεί να διαρκέσει έως και 12 εβδομάδες.
4. Η *ιλαρά (ερυθρά)* είναι η πιο μεταδοτική μολυσματική ασθένεια, με ποσοστό δευτερογενούς μόλυνσης σε ευαίσθητες οικιακές επαφές άνω του 90%. Η πλειονότητα των ασθενών είναι μεταδοτικοί 1 έως 2 ημέρες πριν την έναρξη των συμπτωμάτων. Οι νεότεροι ασθενείς μπορεί να παραμείνουν μεταδοτικοί 4 έως 5 ημέρες πριν και μετά το εξάνθημα.
5. Η *ευλογιά* δεν προκαλεί ανησυχία σε πολλά μέρη του κόσμου, αλλά είναι μια μεταδοτική λοίμωξη. Ωστόσο, σε αντίθεση με την ιλαρά, τη γρίπη και τον κοκκύτη, το ποσοστό μετάδοσης της ευλογιάς είναι χαμηλό. Μόλις αποκτηθεί η ευλογιά, ο ασθενής παραμένει μεταδοτικός από την έναρξη του πυρετού και του εξανθήματος. Η μεγαλύτερη αποβολή του ιού εμφανίζεται κατά τις πρώτες

2 εβδομάδες του εξανθήματος. Έχουν αναφερθεί ποσοστά μόλυνσης από 40% έως 80%.

6. Η *κρυπτόκοκκωση* διαγιγνώσκεται πιο συχνά τώρα λόγω της εκτεταμένης μεταμόσχευσης οργάνων. Ο κίνδυνος απόκτησης ή ανάπτυξης λοίμωξης, ωστόσο, είναι πολύ χαμηλός σε ανοσοεπαρκή και υγιή άτομα. Απαιτείται διαβούλευση με λοιμώδη νοσήματα για να καθοριστεί η περίοδος απομόνωσης.
7. Η *φυματίωση* είναι μια κοινή ασθένεια, αλλά δεν θεωρείται τόσο μεταδοτική όσο η ιλαρά ή η γρίπη. Ακόμη και όταν αποκτηθεί, μόνο το 5% των ατόμων αναπτύσσει κλινική νόσο. Ο κίνδυνος μετάδοσης της νόσου είναι πιο κοινός σε κοντινούς χώρους διαβίωσης. Τα δεδομένα αποκαλύπτουν ότι περίπου το 20% των οικιακών επαφών αναπτύσσουν θετικό δερματικό τεστ σε δοκιμές παραγώγων καθαρής πρωτεΐνης (PPD). Ο ασθενής συνήθως παραμένει μολυσματικός ενώ υπάρχουν συμπτώματα, τα οποία μπορεί να διαρκέσουν μερικές εβδομάδες.

#### 1.6.1 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΝΕΚΡΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Όταν ένας ασθενής πεθάνει, οι αερομεταφερόμενες προφυλάξεις παραμένουν απαραίτητες κατά το χειρισμό και την προετοιμασία του σώματος κατά τη μεταφορά στο νεκροτομείο. Ομοίως, η διενέργεια αυτοψίας εγγυάται επίσης τον κατάλληλο εξοπλισμό ατομικής προστασίας και τη χρήση αναπνευστικών συσκευών N95.<sup>28</sup>

#### 1.6.2 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΔΩΜΑΤΙΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΜΕ ΑΕΡΟΜΕΤΑΦΕΡΟΜΕΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Όταν ένας ασθενής με αερομεταδοτική μεταδοτική νόσο έχει πάρει εξιτήριο, είναι σημαντικό να συνεχίζονται οι αερομεταφερόμενες προφυλάξεις κατά την απολύμανση του δωματίου. Η πόρτα πρέπει να παραμένει κλειστή και η αρνητική ροή αέρα πρέπει να διατηρείται έως ότου ανακυκλωθεί και αντικατασταθεί όλος ο αέρας στο δωμάτιο. Αυτή η διαδικασία απαιτεί συνήθως 45 έως 60 λεπτά, ανάλογα με το μέγεθος του δωματίου. Τα λερωμένα λινά πρέπει να χρησιμοποιούνται με γάντια με ελάχιστη ανάδευση για να αποφευχθεί η διασπορά μικροοργανισμών στον αέρα. Το προστατευτικό πλυντηρίου πρέπει να βρίσκεται κοντά στη θέση, έτσι ώστε τα λευκά είδη να μπορούν να τοποθετηθούν μέσα αντί να τα μεταφέρετε σε μεγάλη απόσταση. Εάν υπάρχει εμφανής μόλυνση με σωματικά υγρά, τα σεντόνια πρέπει να τοποθετούνται σε πλαστική σακούλα. Σωστός χειρισμός και μεταφορά δειγμάτων: Όλα τα δείγματα σώματος πρέπει να θεωρούνται μολυσματικά και να αντιμετωπίζονται με ασφάλεια.<sup>28</sup>

## 1.7 ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

Η διαχείριση των αερομεταφερόμενων λοιμώξεων γίνεται με μια διεπαγγελματική ομάδα με τη βοήθεια των νοσοκομειακών κατευθυντήριων γραμμών και κανόνων. Όλοι οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένης της νοσοκόμας, έχουν ζωτικό ρόλο στην πρόληψη των λοιμώξεων από τον αέρα.<sup>4</sup> Μια διεπαγγελματική ομαδική προσέγγιση με τη συμμετοχή κλινικών γιατρών και νοσηλευτών θα παράγει τα καλύτερα αποτελέσματα στην πρόληψη της εξάπλωσης λοιμώξεων. Θα πρέπει να εφαρμόζονται οι ακόλουθες αρχές:

1. Κυρίως, τα αντιβιοτικά ή τα αντιιικά φάρμακα δεν συνταγογραφούνται συνήθως για την πρόληψη ή τον έλεγχο λοιμώξεων που προκαλούνται από ιούς. Ωστόσο, μπορεί να συνταγογραφηθούν αντιβιοτικά σε έναν ασθενή με γρίπη για τον έλεγχο ή την πρόληψη δευτερογενών βακτηριακών λοιμώξεων.
2. Οι συστάσεις από το CDC για το κοινό περιλαμβάνουν τη διατήρηση προσεκτικών πρωτοκόλλων υγιεινής και υγιεινής και τον εμβολιασμό κατά των οργανισμών που σχετίζονται με αερομεταφερόμενες λοιμώξεις.
3. Εάν ο αριθμός των αιθουσών αρνητικής πίεσης είναι περιορισμένος, ορίστε προτεραιότητα χρήσης. Για παράδειγμα, η λοιμώδης φυματίωση είναι η υψηλότερη λεία, ακολουθούμενη από την ιλαρά, μετά τον διάχυτο ζωστήρα κίρσων και, τέλος, τον εκτεταμένο εντοπισμένο ζωστήρα.
4. Σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης, όταν δεν υπάρχει χώρος αερομεταφερόμενης απομόνωσης, τουλάχιστον τραβήξτε τις κουρτίνες απορρήτου και απαιτήστε από όλο το προσωπικό να φοράει αναπνευστήρα N95. Ζητήστε από τους επισκέπτες και άλλους ασθενείς να εγκαταλείψουν την περιοχή.
5. Κάποιος μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει συσκευές καθαρισμού αέρα με υπεριώδη ακτινοβολία που είναι πιστοποιημένες με EPR και εγκεκριμένες από τον FDA για την αδρανοποίηση ενός ευρέος φάσματος αερομεταφερόμενων μολυσματικών διαταραχών.
6. Όλοι οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας πρέπει να γνωρίζουν την ανοσολογική τους κατάσταση. Άτομα που έχουν προβλήματα με το ανοσοποιητικό ή δεν έχουν εμβολιαστεί δεν πρέπει να επιτρέπεται να φροντίζουν ασθενείς με εμβόλια προληπτικές αερομεταφερόμενες λοιμώξεις όπως η ανεμευλογιά ή η ιλαρά.<sup>49</sup>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

## ANEMEYΛOΓIA

Η οξεία λοίμωξη από τον ιό της ανεμευλογιάς ζωστήρα (VZV) ή ανεμοβλογιά, εξακολουθεί να θεωρείται από πολλούς ως μια ήπια λοίμωξη της παιδικής ηλικίας. Ωστόσο, η ανεμευλογιά είναι ολοένα και πιο συχνή σε ενήλικες και εφήβους που μαζί με άτομα με ανοσοκαταστολή διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο σοβαρής μόλυνσης. Υπάρχει διαθέσιμη αντιική θεραπεία που αμφότερα μειώνει τα συμπτώματα και μειώνει τη σοβαρότητα της ανεμευλογιάς εάν χορηγηθεί νωρίς στην πορεία της λοίμωξης.<sup>3</sup> Η παθητική ανοσοποίηση με ανοσοσφαιρίνη ανεμευλογιάς ζωστήρα (VZIG) μπορεί να αποτρέψει ή να μετριάσει τη μόλυνση μετά από έκθεση σε ανεμευλογιά ενός ανοσοκατεσταλμένου ή εγκύου ατόμου ή ενός νεογνού. Ενεργός εμβολιασμός είναι διαθέσιμο και είναι καθολικό σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες.

Αυτή η ανασκόπηση αντικατοπτρίζει την τρέχουσα βέλτιστη πρακτική στη διαχείριση της ανεμευλογιάς σε ενήλικες από ειδικούς γιατρούς στο Ηνωμένο Βασίλειο. Το συνοδευτικό διάγραμμα ροής έχει διαμορφωθεί για να καθοδηγήσει τους γιατρούς έκτακτης ανάγκης και τους γενικούς ιατρούς στη διαδικασία λήψης αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία και την εισαγωγή για εξειδικευμένη φροντίδα<sup>3,18</sup>.

Η ανεμευλογιά, ή ανεμευλογιά, είναι μια ευρέως αναγνωρισμένη συστηματική λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό της ανεμευλογιάς ζωστήρα (VZV). Στις εύκρατες χώρες η ανεμευλογιά είναι συνήθως μια ήπια, αυτοπεριοριζόμενη λοίμωξη, που επηρεάζει τα παιδιά προσχολικής ηλικίας. Σε πολλές τροπικές χώρες η επιδημιολογία είναι διαφορετική, με λιγότερο από το 60% των ενηλίκων να έχουν ανοσία.<sup>20</sup> Οι παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτό μπορεί να περιλαμβάνουν την πυκνότητα του πληθυσμού και τις κλιματικές επιπτώσεις. Στα εύκρατα κλίματα η συχνότητα της ανεμευλογιάς σε εφήβους και ενήλικες αυξάνεται, που μπορεί εν μέρει να οφείλεται σε αυξημένα ταξίδια στον κόσμο και στην οικονομική μετανάστευση ευπαθών ατόμων. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα είναι μεγαλύτερη στους ενήλικες παρά στα παιδιά.<sup>3,10</sup> Συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν προϋπάρχουσα πνευμονική νόσο, κάπνισμα και ανοσοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης της ανοσοκατασταλτικής φαρμακευτικής θεραπείας, της λοίμωξης HIV και της κακοήθειας. Για κάθε 100.000 άτομα που εμφανίζουν ανεμευλογιά, από τέσσερα έως εννέα θα πεθάνουν, εκ των οποίων το 81–85% θα είναι ενήλικες. Η ανεμευλογιά είναι πέντε φορές πιο πιθανό να είναι θανατηφόρος στην εγκυμοσύνη από ό,τι σε μη έγκυο ενήλικα.<sup>10</sup>

### 2.1 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Κατά τη διάρκεια της πρωτοπαθούς μόλυνσης, ο VZV αποικίζει την ανώτερη αναπνευστική οδό και ακολουθεί σπορά του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Η ιαιμία ακολουθείται από εξάπλωση στο δέρμα και τις επιφάνειες των βλεννογόνων, με την ανάπτυξη των χαρακτηριστικών κυστιδίων. Η μόλυνση ελέγχεται τόσο από χημικές όσο και από κυτταρικές ανοσοαποκρίσεις. Μετά την πρωτοπαθή ανεμευλογία, ο ιός δημιουργεί λανθάνουσα κατάσταση στα γάγγλια της ραχιαία ρίζας. Στη συνέχεια, μια μείωση της κυτταρικής λειτουργίας του ανοσοποιητικού ή της γήρανσης μπορεί να επιτρέψει την επανενεργοποίηση του ιού, με αποτέλεσμα το δερματοματικό φουσαλιδώδες εξάνθημα του έρπητα ζωστήρα, γνωστό και ως έρπητα ζωστήρα.<sup>18</sup>

## 2.2 ΜΟΛΥΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η ανεμευλογία έχει υψηλό ποσοστό προσβολής, επηρεάζοντας το 90% των ατόμων που δεν εκτίθενται στο ανοσοποιητικό. Η περίοδος επώασης είναι 10-21 ημέρες. Η μολυσματικότητα είναι στο υψηλότερο επίπεδο από 2 ημέρες πριν από την εμφάνιση του εξανθήματος, με την αερομεταφερόμενη σταγονίδια να παίζει σημαντικό ρόλο στη μετάδοση. Ο ιός αποβάλλεται επίσης απευθείας από τα κυστίδια και μπορεί να μεταφερθεί με πολύ μολυσμένα ρούχα ή κλινοσκεπάσματα έως ότου όλα τα κυστίδια έχουν κρούστα και στεγνώσουν, συνήθως μετά από 5-6 ημέρες.<sup>20</sup>

Ένα μη άνοσο άτομο μπορεί να αναπτύξει πρωτοπαθή ανεμευλογία μετά από σημαντική έκθεση στον έρπητα ζωστήρα. Είναι σημαντικό να καθυστερήσουμε τις επαφές ότι όποιος είχε ανεμευλογία ή έρπητα ζωστήρα στο παρελθόν μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει ανοσία. Η επανέκθεση στο VZV προστατεύει από τον έρπητα ζωστήρα.<sup>38</sup>

## 2.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η κλινική διάγνωση σπάνια αμφισβητείται, αν και ο διάχυτος έρπητα ζωστήρα ή ο απλός έρπητα σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα μπορεί να είναι δύσκολο να διαφοροποιηθεί από την πρωτογενή λοίμωξη από VZV. Πυρετός, κακουχία και λήθαργος προηγούνται της έκρηξης του εξανθήματος κατά 24 ώρες. Το εξάνθημα ξεκινά από τον κορμό και το πρόσωπο, αναπτύσσεται σε καλλιέργειες και τυπικά εξαπλώνεται για να επηρεάσει μεγάλο μέρος της επιφάνειας του δέρματος. Αρχικά είναι ωχρά κηλίδα, προχωρώντας σε βλατίδες και κυστίδια που είναι γεμάτα με υγρό και γίνονται φλυκταινώδη, συχνά κιτρινίζοντας.<sup>47</sup> Οι βλάβες είναι έντονα φαγούρα, με περιβάλλον ερύθημα. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν μέτρια αύξηση της θερμοκρασίας. Οι βλεννογόνοι του στοματοφάρυγγα και μπορεί να εμπλακεί η γεννητική οδός. Σε ανοσοεπαρκή άτομα το εξάνθημα κορυφώνεται στις 48 ώρες.<sup>54</sup> Τα κυστίδια θα αρχίσουν στη συνέχεια να σχηματίζουν κρούστα πριν στεγνώσουν. νέες βλάβες μπορεί





να εμφανιστούν για έως και 5 ημέρες. Οι ψώρα συνήθως χωρίζονται και αποβάλλονται εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη της μόλυνσης. Η πλήρης επίλυση των δερματικών βλαβών μπορεί να διαρκέσει έως και ένα μήνα.<sup>20</sup>

Μια τυπική εμφάνιση μπορεί να εμφανιστεί, ιδιαίτερα σε ανοσο-

κατεσταλμένους, π.χ. με την ανάπτυξη κοιλιακού πόνου λόγω σπλαχνικής νόσου πριν από την εμφάνιση του κλασικού δερματικού εξανθήματος. Σε λήπτες μοσχευμάτων μυελού των οστών, το σύνδρομο του οξέος πόνου στο άνω δεξιό τεταρτημόριο λόγω ηπατικής νέκρωσης μπορεί να παρερμηνευθεί στα αρχικά στάδια ως νόσος του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή.<sup>24</sup>

Μπορεί να είναι σημαντικό να διαφοροποιηθεί η ανεμευλογιά από άλλα φυσαλιδώδη εξανθήματα. Το εξάνθημα της ανεμευλογιάς κατανέμεται κεντρικά, ιδιαίτερα στο πρόσωπο και τον κορμό, με λιγότερες βλάβες στα άκρα. Πρώιμα στη νόσο μπορεί να παρατηρηθούν βλάβες σε όλα τα στάδια ανάπτυξης. Οι βλάβες Variola (ευλογιά) εμφανίζονταν κλασικά αρχικά στη γλώσσα και τον ουρανίσκο και ως μικρές κηλίδες στο πρόσωπο πριν από τη φυγόκεντρη εξάπλωση. Τα κυστίδια ή τα οζίδια ήταν σταθερά, καλά περιγεγραμμένα, πιο βαθιά στο δέρμα και όλα στο ίδιο στάδιο ανάπτυξης. Αν και η παγκόσμια εξάλειψη της ευλογιάς ανακοινώθηκε το 1979, ο ιός εξακολουθεί να παρουσιάζει ενδιαφέρον λόγω ανησυχιών για τη βιοτρομοκρατία.<sup>30</sup> Άλλες καταστάσεις που μπορεί να συγχέονται με την ανεμευλογιά περιλαμβάνουν το κηρίο (μπορεί να ξεκινήσουν ως περιφερειακά κυστίδια πριν από την ανάπτυξη κρούστας), εξανθήματα που σχετίζονται με φάρμακα, δερματίτιδα εξ επαφής, πολύμορφο ερύθημα και σύνδρομο Stevens-Johnson, εντεροϊικές λοιμώξεις (νόσος χεριών, ποδιού και στόματος, συνήθως μια περιφερική κατανομή υπόλευκα-γκρι ευαίσθητων επίπεδων κυστιδίων), διάχυτη molluscum contagiosum, συν ψώρα, δηλητηριώδης κισσός και πιτυρίαση τριανταφυλλιάς, με τα τρία τελευταία να είναι καταστάσεις έντονης φαγούρας<sup>54,55</sup>.

#### **2.4 ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑ**

Η νοσηλευτική διεργασία μπορεί να αποκαλύψει λίγα εκτός από το εξάνθημα. Η απουσία αναπνευστικών σημείων δεν αποκλείει την παρουσία πνευμονίτιδας. Ακτινογραφία θώρακα και παλμική οξυμετρία θα πρέπει να εκτελούνται σε όλους τους ασθενείς που διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο πνευμονίτιδας ή

που εμφανίζουν συμπτώματα βήχα ή δύσπνοια. Κάθε ασθενής με σημεία σοβαρής νόσου θα πρέπει να αξιολογείται από ειδικό ιατρό στο νοσοκομείο.<sup>31</sup>

#### 2.4.1 ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΟΒΑΡΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΟΞΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑΣ

- Αναπνευστικά συμπτώματα (τα κλινικά σημεία του αναπνευστικού συχνά απουσιάζουν).
- Φυσίκια με πυκνή καλλιέργεια.
- Αιμορραγικό εξάνθημα.
- Αιμορραγία (π.χ. από ούλα, αιμόπτυση, αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα).
- Οποιοσδήποτε νευρολογικές αλλαγές (παρεγκεφαλιδικά σημεία, εγκεφαλοπάθεια).
- Επίμονος πυρετός με νέα κυστίδια >6 ημέρες μετά την έναρξη.

Θρομβοπενία και μετρίως αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες παρατηρούνται συχνά, αλλά συνήθως υποχωρούν με την οξεία ασθένεια. <sup>38,40,47</sup>

#### 2.4.2 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑΣ

Η πνευμονίτιδα μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή και αποτελεί ιδιαίτερο κίνδυνο σε έγκυες γυναίκες, σε ανοσοκατεσταλμένες, σε εκείνες με προϋπάρχουσα πνευμονική νόσο (χωρίς το άσθμα) και στις καπνίστριες. Μεταξύ 5 και 14% των ενηλίκων με ανεμευλογία θα αναπτύξουν πνευμονική συμμετοχή. Ασθενείς με περισσότερους από έναν παράγοντες κινδύνου είναι πιθανότερο να αναπτύξουν σοβαρή πνευμονίτιδα από ανεμευλογία που απαιτεί αναπνευστική υποστήριξη. Η στενή παρακολούθηση του αναπνευστικού ρυθμού και του κορεσμού οξυγόνου είναι απαραίτητη καθώς η πνευμονίτιδα μπορεί να εξελιχθεί γρήγορα.<sup>57</sup>

Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε οξεία παρεγκεφαλιδική αταξία, η οποία εμφανίζεται συνήθως κατά την περίοδο ανάρ-

ρωσης και είναι πολύ πιθανό να προκαλείται ανοσολογικά - είναι συνήθως καλοήθης και αυτοπεριοριζόμενη στα παιδιά. Πιο σπάνια εμφανίζεται εγκεφαλίτιδα ανεμευλογιάς η οποία φέρει θνησιμότητα έως και 20%. Σημαντική επεμβατική λοίμωξη, που προκαλεί ανεπάρκεια πολλαπλών συστημάτων, μπορεί να εμφανιστεί σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.<sup>38</sup>

Η δευτερογενής βακτηριακή λοίμωξη με *Staphylococcus aureus* ή στρεπτόκοκκους της ομάδας A είναι μια κοινή επιπλοκή της ανεμευλογιάς και μπορεί να οδηγήσει σε μόλυνση του δέρματος και των μαλακών ιστών, οστεομυελίτιδα, σηψαιμία ή σύνδρομο τοξικού σοκ. Μια σημαντική αύξηση της θερμοκρασίας 2 ή 3 ημέρες μετά την ασθένεια μπορεί να υποδηλώνει δευτερογενή βακτηριακή λοίμωξη και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με κατάλληλα αντιβιοτικά, όπως φλουκλοξακιλλίνη, co-amoxiclav ή μακρολίδη.<sup>18,20</sup>

Οι αιμορραγικές επιπλοκές περιλαμβάνουν πνευμονική και γαστρεντερική αιμορραγία, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Ενδείξεις αιμορραγίας, π.χ. εύκολοι μώλωπες, αιμορραγικές δερματικές βλάβες, αιμορραγία ούλων ή αιμόπτυση, θα πρέπει να διερευνώνται επείγοντως με την έγκαιρη εισαγωγή στο νοσοκομείο.<sup>40</sup>

## 2.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑΣ

Η ασικλοβίρη αναστέλλει την αντιγραφή του VZV, μειώνοντας τη σοβαρότητα και μειώνοντας τη διάρκεια των συμπτωμάτων εάν χορηγηθεί εντός 24 ωρών από την έναρξη της λοίμωξης. Αν και είναι σπάνιο για ασθενείς να εμφανιστούν μέσα σε τόσο σύντομο χρονικό διάστημα, μια ρεαλιστική προσέγγιση είναι να ληφθούν υπόψη οι αντιικοί παράγοντες σε ασθενείς που παρουσιάζονται εντός 24-48 ωρών από νέα κυστίδια, υπονοώντας ότι η ασθένεια εξακολουθεί να εξελίσσεται<sup>54</sup>. Για ανοσοεπαρκή άτομα που παρουσιάζουν περισσότερες από 48 ώρες μετά την ανάπτυξη νέων βλαβών συνιστάται μόνο συμπτωματική θεραπεία, αλλά θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία σοβαρής λοίμωξης<sup>47</sup>.

Το Aciclovir έχει καλό προφίλ ασφάλειας και είναι καλά ανεκτή. Ωστόσο, η βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορήγησης ασικλοβίρης είναι χαμηλή, και απαιτεί δόση 800 mg 5 φορές την ημέρα. Επιπλέον, το IC90 του VZV για την ακυκλοβίρη και τις σχετικές ενώσεις είναι υψηλότερο από ό,τι για τον ιό του απλού έρπητα και επομένως τα επίπεδα μπορεί να είναι κατώτερα από τα βέλτιστα για την αναστολή της ιικής αντιγραφής.<sup>38,47</sup> Το προ-φάρμακο βαλασικλοβίρη, σε δόση 1 g 3 φορές ημερησίως, ενισχύει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα με αποτέλεσμα 3 έως 4 φορές υψηλότερα επίπεδα ασικλοβίρης στο πλάσμα που μπορούν να επιτευχθούν με την από του

στόματος χορήγηση ασικλοβίρης. Famciclovir , το προ-φάρμακο της πενσικλοβίρης , με δόση 500 mg 3 φορές ημερησίως, έχει επίσης ενισχυμένη βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με την ασικλοβίρη.<sup>47</sup> Αυτά τα αντιικά φάρμακα δεύτερης γενιάς συνιστώνται πρώτης γραμμής για τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα , καθώς επιταχύνουν την επούλωση, μειώνουν τον πόνο και μειώνουν τη συχνότητα δόσολογίας σε σύγκριση με την ασικλοβίρη. Γίνονται τα προτιμώμενα από του στόματος σκευάσματα για την ανεμευλογιά σε πολλές περιπτώσεις.

Η σχετικά χαμηλή συχνότητα των σοβαρών επιπλοκών της λοίμωξης από VZV σε ενήλικες σημαίνει ότι οι δοκιμές της θεραπείας με ασικλοβίρη δεν έχουν επαρκή ισχύ για να καταδείξουν μείωση του ποσοστού επιπλοκών, αν και μια αναδρομική ανάλυση 46 αναφορών 272 ασθενών με πνευμονία ανεμευλογιάς έδειξε 3,6 φορές υψηλότερη ποσοστό θνησιμότητας σε όσους δεν έλαβαν ασικλοβίρη. Ωστόσο, η ποιοτική ανάλυση κόστους προτείνει ότι η θεραπεία όλων των ενηλίκων και των εφήβων αξίζει τον κόπο. Συνιστάται τουλάχιστον 1 εβδομάδα αντιϊκής θεραπείας . Η θεραπεία δύο εβδομάδων μπορεί να είναι κατάλληλη σε σοβαρή νόσο ή σε ανοσοκατεσταλμένους, για τους οποίους η ενδοφλέβια θεραπεία συνήθως συνιστάται, αν και με ταχεία βελτίωση μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο πρώιμης μετάβασης σε από του στόματος θεραπεία.<sup>10,54</sup> Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η χρήση του aciclovir δεν συνιστάται σε ανοσοεπαρκή παιδιά ηλικίας κάτω των 12, ετών, καθώς το ποσοστό επιπλοκών είναι χαμηλό και η θεραπεία προσφέρει ελάχιστο όφελος σε σύγκριση με τους εφήβους και τους ενήλικες. Το Aciclovir θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά εάν αυτά ή τα αδέρφια τους έχουν σημαντική ιατρική πάθηση. Μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη συνιστά την ασικλοβίρη για εφήβους, καθώς έχουν πιο σοβαρή νόσο από τα μικρότερα παιδιά.<sup>54</sup>

Το Aciclovir σε δόση 10 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 8 ώρες θα πρέπει να χρησιμοποιείται για όσους έχουν ή διατρέχουν κίνδυνο σοβαρής νόσου. Μπορεί να απαιτείται εντατική υποστηρικτική θεραπεία και η αντιβιοτική κάλυψη είναι κατάλληλη εάν υπάρχει υποψία δευτερογενούς βακτηριακής σήψης. Μια μικρή αναδρομική μελέτη της χρήσης στεροειδών σε σοβαρή πνευμονία ανεμευλογιάς έδειξε κάποιο όφελος, αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα από προοπτικές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και τα στεροειδή δεν συνιστώνται επί του παρόντος. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η ανοσοσφαιρίνη ανεμευλογιάς ζωστήρα (VZIG) μειώνει τη σοβαρότητα της λοίμωξης.<sup>20,24</sup>

Η υποστηρικτική θεραπεία, όπως τα φάρμακα κατά του κνησμού μπορεί να είναι χρήσιμη για όλες τις ηλικιακές ομάδες. Τα στοματικά διαλύματα και οι καταπραϋντικές τοπικές λοσιόν, καθώς και τα αναισθητικά τζελ για την περιοχή των γεννητικών οργάνων

νων, εάν υπάρχει προσβολή του βλεννογόνου, είναι επίσης χρήσιμα για συμπτωματική θεραπεία.<sup>54</sup>

## 2.5.2 ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑΣ

Υπάρχουν 2 εμβόλια κατά της ανεμευλογιάς με άδεια χρήσης στο Ηνωμένο Βασίλειο: Varilrix<sup>®</sup> (GSK) και Varivax<sup>®</sup> (SPMSD). Και τα δύο είναι ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια και χορηγούνται σε μη άνοσα ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών σε πρόγραμμα 2 δόσεων . Σε χώρες με καθολικό πρόγραμμα ανοσοποίησης κατά της ανεμευλογιάς , η αξιοσημείωτη μείωση της συχνότητας της ανεμευλογιάς έχει οδηγήσει σε μείωση της αποδιδόμενης νοσηρότητας και θνησιμότητας και σε μείωση της χρήσης της υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζεται με την ανεμευλογία και του κόστους διαχείρισης της νόσου. <sup>54,55</sup>Επί του παρόντος δεν υπάρχουν σχέδια για τακτικό εμβολιασμό παιδιών κατά του VZV στο ΗΒ αλλά ομάδες εμπειρογνομόνων συνιστούν την εφαρμογή του σε ολόκληρη την Ευρώπη. Ωστόσο, ο εμβολιασμός συνιστάται για οροαρνητικά παιδιά εάν ένα μέλος του νοικοκυριού τους διατρέχει κίνδυνο σοβαρής νόσου, π.χ. αδέρφια παιδιού με λευχαιμία ή παιδιά με γονέα που υποβάλλεται σε χημειοθεραπεία, λόγω του υψηλού ποσοστού προσβολής σε στενές επαφές. Θεωρείται ότι μόνο ένα πρόγραμμα καθολικού εμβολιασμού θα μείωνε επαρκώς τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα στην εγκυμοσύνη.<sup>55</sup>

Ο εμβολιασμός κατά της ανεμευλογιάς συνιστάται πλέον στο Ηνωμένο Βασίλειο για όλους τους μη άνοσους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας στην πρωτοβάθμια περίθαλψη και σε νοσοκομειακά περιβάλλοντα, καθώς το ποσοστό μετάδοσης στο περιβάλλον υγειονομικής περίθαλψης είναι υψηλό και οι ευάλωτοι ασθενείς μπορεί να τεθούν σε κίνδυνο. Όλοι οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να ερωτηθούν για ιστορικό ανεμευλογιάς ή έρπητα ζωστήρα και να υποβληθούν σε έλεγχο αντισωμάτων και επακόλουθο εμβολιασμό ανάλογα με την περίπτωση. <sup>54,57</sup>Συνιστάται στις γυναίκες να μην μείνουν έγκυες εντός 1 μηνός από τον εμβολιασμό. Ο εμβολιασμός κατά της ανεμευλογιάς συνιστάται επίσης για μη ανοσολογικές υγιείς στενές επαφές ανοσοκατεσταλμένων ασθενών . Ένα σαφές ιστορικό ανεμευλογιάς ή έρπητα ζωστήρα θεωρείται επαρκής απόδειξη ανοσίας σε όσους έχουν μεγαλώσει σε εύκρατα κλίματα, αν και μπορεί να είναι λιγότερο αξιόπιστο σε ενήλικες που γεννήθηκαν και μεγάλωσαν σε περιοχές με χαμηλό οροθετικό επιπολασμό. Η έλλειψη ανοσίας θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με εξέταση για VZV IgG στον ορό πριν από την ανοσοποίηση, καθώς η ασυμπτωματική λοίμωξη είναι συχνή.<sup>57</sup>



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Η φυματίωση (TB) είναι μια δυνητικά σοβαρή μολυσματική ασθένεια που επηρεάζει κυρίως τους πνεύμονες. Τα βακτήρια που προκαλούν τη φυματίωση μεταδίδονται από άτομο σε άτομο μέσω μικροσκοπικών σταγονιδίων που απελευθερώνονται στον αέρα μέσω του βήχα και του φτερνίσματος.

Οι λοιμώξεις από φυματίωση άρχισαν να αυξάνονται το 1985, λόγω της εμφάνισης του HIV, του ιού που προκαλεί το AIDS. Ο HIV αποδυναμώνει το ανοσοποιητικό σύστημα ενός ατόμου, επομένως δεν μπορεί να καταπολεμήσει τα μικρόβια της φυματίωσης .

Πολλά στελέχη φυματίωσης αντιστέκονται στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται περισσότερο για τη θεραπεία της νόσου. Τα άτομα με ενεργή φυματίωση πρέπει να λαμβάνουν πολλά είδη φαρμάκων για μήνες για να απαλλαγούν από τη μόλυνση και να αποτρέψουν την αντίσταση στα αντιβιοτικά.<sup>11</sup>

### Συμπτώματα

Αν και το σώμα μας φιλοξενεί τα βακτήρια που προκαλούν τη φυματίωση, το ανοσοποιητικό μας σύστημα συνήθως μπορεί να μας αποτρέψει από το να αρρωστήσουμε. Για το λόγο αυτό, οι γιατροί κάνουν διάκριση μεταξύ:

- **Λανθάνουσα φυματίωση** . Έχουμε λοίμωξη από φυματίωση , αλλά τα βακτήρια στο σώμα μας είναι ανενεργά και δεν προκαλούν συμπτώματα. Η λανθάνουσα φυματίωση , που ονομάζεται επίσης ανενεργή φυματίωση και δεν είναι μεταδοτική. Η λανθάνουσα φυματίωση μπορεί να μετατραπεί σε ενεργή φυματίωση , επομένως η θεραπεία είναι σημαντική.
- **Ενεργή φυματίωση** . Ονομάζεται η νόσος της φυματίωσης , αυτή η κατάσταση μας κάνει να αρρωστήσουμε και στις περισσότερες περιπτώσεις, μπορεί να εξαπλωθεί σε άλλους. Μπορεί να εμφανιστεί εβδομάδες ή χρόνια μετά τη μόλυνση με τα βακτήρια της φυματίωσης .

Τα σημεία και συμπτώματα της ενεργού φυματίωσης περιλαμβάνουν:

- Βήχας για τρεις ή περισσότερες εβδομάδες
- Βήχας με αίμα ή βλέννα
- Πόνος στο στήθος ή πόνος με αναπνοή ή βήχα



- Ακούσια απώλεια βάρους
- Κούραση
- Πυρετός
- Νυχτερινές εφιδρώσεις
- Κρυάδα
- Απώλεια όρεξης

Η φυματίωση μπορεί επίσης να επηρεάσει άλλα μέρη του σώματός μας, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών, της σπονδυλικής στήλης ή του εγκεφάλου. Όταν η φυματίωση εμφανίζεται έξω από τους πνεύμονές μας, τα σημεία και τα συμπτώματα ποικίλλουν ανάλογα με τα εμπλεκόμενα όργανα. Για παράδειγμα, η φυματίωση της σπονδυλικής στήλης μπορεί να προκαλέσει πόνο στην πλάτη και η φυματίωση στα νεφρά ή μπορεί να προκαλέσει αίμα στα ούρα σας.

### 3.1 ΠΟΤΕ ΝΑ ΔΕΙΤΕ ΓΙΑΤΡΟ

Επισκεπτόμαστε το γιατρό μας εάν έχουμε πυρετό, ανεξήγητη απώλεια βάρους, νυχτερινές εφιδρώσεις ή επίμονο βήχα. Αυτές είναι συχνά ενδείξεις φυματίωσης, αλλά μπορεί επίσης να προκύψουν από άλλες καταστάσεις. Επίσης, επισκεφτόμαστε το γιατρό μας εάν νομίζουμε ότι έχουμε εκτεθεί σε φυματίωση.<sup>23</sup>

Τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων συνιστούν τα άτομα που έχουν αυξημένο κίνδυνο φυματίωσης να ελέγχονται για λανθάνουσα φυματίωση. Αυτή η σύσταση περιλαμβάνει άτομα που:

- Έχουν HIV/AIDS
- Χρησιμοποιούν ενδοφλέβια φάρμακα
- Είναι σε επαφή με μολυσμένα άτομα
- Προέρχονται από μια χώρα όπου η φυματίωση είναι κοινή, όπως πολλές χώρες στη Λατινική Αμερική, την Αφρική και την Ασία
- Ζουν ή εργάζονται σε περιοχές όπου η φυματίωση είναι συχνή, όπως φυλακές ή γηροκομεία
- Εργάζεστε στην υγειονομική περίθαλψη και θεραπεύετε άτομα με υψηλό κίνδυνο φυματίωσης



- Τα παιδιά που εκτίθενται σε ενήλικες διατρέχουν κίνδυνο φυματίωσης

#### Αιτίες

Η φυματίωση προκαλείται από βακτήρια που εξαπλώνονται από άτομο σε άτομο μέσω μικροσκοπικών σταγονιδίων που απελευθερώνονται στον αέρα. Αυτό μπορεί να συμβεί όταν κάποιος με τη μη θεραπευμένη, ενεργό μορφή φυματίωσης βήχει, μιλάει, φτερνίζεται, φτύνει, γελάει ή τραγουδά.

Αν και η φυματίωση είναι μεταδοτική, δεν είναι εύκολο να κολλήσει. Είναι πολύ πιο πιθανό να πάθετε φυματίωση από κάποιον με τον οποίο ζείτε ή εργάζεστε παρά από έναν άγνωστο. Τα περισσότερα άτομα με ενεργό φυματίωση που είχαν λάβει κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή για τουλάχιστον δύο εβδομάδες δεν είναι πλέον μεταδοτικά.<sup>25</sup>

### 3.2 HIV ΚΑΙ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Από τη δεκαετία του 1980, τα κρούσματα φυματίωσης έχουν αυξηθεί δραματικά λόγω της εξάπλωσης του HIV, του ιού που προκαλεί το AIDS. Ο HIV καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα, καθιστώντας δύσκολο για τον οργανισμό να ελέγξει τα βακτήρια της φυματίωσης. Ως αποτέλεσμα, τα άτομα με HIV έχουν πολύ περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν από φυματίωση και να εξελιχθούν από λανθάνουσα σε ενεργό νόσο σε σύγκριση με άτομα που δεν είναι θετικά στον ιό HIV.<sup>11</sup>

### 3.3 ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η φυματίωση παραμένει επίσης ένας σημαντικός δολοφόνος λόγω της αυξημένης ανθεκτικότητας στα φάρμακα. Με την πάροδο του χρόνου, ορισμένα μικρόβια της φυματίωσης έχουν αναπτύξει την ικανότητα να επιβιώνουν παρά τα φάρμακα. Αυτό οφείλεται εν μέρει στο ότι οι άνθρωποι δεν παίρνουν τα φάρμακά τους σύμφωνα με τις οδηγίες ή δεν ολοκληρώνουν την πορεία της θεραπείας.

Η ανθεκτικότητα στα φάρμακα της φυματίωσης εμφανίζονται όταν ένα αντιβιοτικό αποτυγχάνει να σκοτώσει όλα τα βακτήρια που στοχεύει. Τα επιζώντα βακτήρια γίνονται ανθεκτικά σε αυτό το φάρμακο και συχνά και σε άλλα αντιβιοτικά. Ορισμένα βακτήρια της φυματίωσης έχουν αναπτύξει αντοχή στις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες θεραπείες, όπως η ισονιαζίδη και η ριφαμπίνη (Rifadin, Rimactane).<sup>25</sup>

Ορισμένα στελέχη φυματίωσης έχουν επίσης αναπτύξει αντοχή σε φάρμακα που χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά στη θεραπεία της φυματίωσης, όπως τα αντιβιοτικά γνωστά ως φθοριοκινολόνες και ενέσιμα φάρμακα, όπως η αμικασίνη και η κα-

πρεομυκίνη (Capostat). Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται συχνά για τη θεραπεία λοιμώξεων που είναι ανθεκτικές στα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα.

### 3.3.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οποιοσδήποτε μπορεί να νοσήσει από φυματίωση, αλλά ορισμένοι παράγοντες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο, όπως:

Εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα

Ένα υγιές ανοσοποιητικό σύστημα συχνά καταπολεμά με επιτυχία τα βακτήρια της φυματίωσης <sup>23</sup>. Ωστόσο, διάφορες καταστάσεις και φάρμακα μπορούν να αποδυναμώσουν το ανοσοποιητικό μας σύστημα, όπως:

- HIV / AIDS
- Διαβήτης
- Σοβαρή νεφρική νόσο
- Ορισμένοι καρκίνοι
- Θεραπεία καρκίνου, όπως χημειοθεραπεία
- Φάρμακα για την πρόληψη της απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων
- Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νόσου του Crohn και της ψωρίασης
- Υποσιτισμός ή χαμηλό σωματικό βάρος
- Πολύ μικρή ή προχωρημένη ηλικία

### 3.3.2 ΤΑΞΙΔΕΥΟΝΤΑΣ Η ΖΩΝΤΑΣ ΣΕ ΟΡΙΣΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ

Ο κίνδυνος να νοσήσουμε από φυματίωση είναι υψηλότερος εάν ζούμε, μεταναστεύουμε ή ταξιδεύουμε σε περιοχές με υψηλά ποσοστά φυματίωσης. Οι περιοχές περιλαμβάνουν:

- Αφρική
- Ασία
- ανατολική Ευρώπη
- Ρωσία

- Λατινική Αμερική

### 3.3.3 ΆΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- **Χρήση ουσιών.** Τα ενδοφλέβια φάρμακα ή η υπερβολική χρήση αλκοόλ αποδυναμώνουν το ανοσοποιητικό μας σύστημα και μας κάνουν πιο ευάλωτους στη φυματίωση.
- **Χρήση καπνού.** Η χρήση καπνού αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο να κολλήσουμε φυματίωση και να πεθάνουμε από αυτήν.
- **Εργασία στην υγειονομική περίθαλψη.** Η τακτική επαφή με άτομα που είναι άρρωστα αυξάνει τις πιθανότητές μας να εκτεθούμε στα βακτήρια της φυματίωσης . Η χρήση μάσκας και το συχνό πλύσιμο των χεριών μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο.
- **Ενω ζουμε ή εργαζομαστε σε ίδρυμα υγειονομικής περίθαλψης.** Τα άτομα που ζουν ή εργάζονται σε φυλακές, καταφύγια αστέγων, ψυχιατρεία ή οίκους ευγηρίας διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο φυματίωσης λόγω του συνωστισμού και του ανεπαρκούς αερισμού.
- **Ζώντας με κάποιον που έχει μολυνθεί με φυματίωση .** Η στενή επαφή με κάποιον που έχει φυματίωση αυξάνει τον κίνδυνο.

### Επιπλοκές

Χωρίς θεραπεία, η φυματίωση μπορεί να είναι θανατηφόρα. Η ενεργή ασθένεια που δεν αντιμετωπίζεται συνήθως επηρεάζει τους πνεύμονές μας, αλλά μπορεί να επηρεάσει και άλλα μέρη του σώματός μας.<sup>25,29</sup>

Οι επιπλοκές της φυματίωσης περιλαμβάνουν:

- **Πόνος στη σπονδυλική στήλη.** Ο πόνος στην πλάτη και η δυσκαμψία είναι συχνές επιπλοκές της φυματίωσης.
- **Βλάβη στις αρθρώσεις.** Η αρθρίτιδα που προκύπτει από τη φυματίωση (φυματιώδης αρθρίτιδα) συνήθως επηρεάζει τους γοφούς και τα γόνατα.
- **Πρήξιμο των μεμβρανών που καλύπτουν τον εγκέφαλό μας (μηνιγγίτιδα).** Αυτό μπορεί να προκαλέσει έναν διαρκή ή διακοπτόμενο πονοκέφαλο που εμφανίζεται για εβδομάδες και πιθανές ψυχικές αλλαγές.

- **Προβλήματα στο συκώτι ή στα νεφρά.** Το συκώτι και τα νεφρά μας βοηθούν να φιλτράρουν τα απόβλητα και τις ακαθαρσίες από την κυκλοφορία του αίματός σας. Η φυματίωση σε αυτά τα όργανα μπορεί να βλάψει τις λειτουργίες τους.
- **Καρδιακές διαταραχές.** Σπάνια, η φυματίωση μπορεί να μολύνει τους ιστούς που περιβάλλουν την καρδιά μας, προκαλώντας φλεγμονή και συλλογή υγρών που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα της καρδιάς μας, να αντλεί αποτελεσματικά. Αυτή η κατάσταση, που ονομάζεται καρδιακός επιπωματισμός, μπορεί να είναι θανατηφόρα.

### 3.4 ΠΡΟΛΗΨΗ

Εάν είστε θετικοί για λανθάνουσα φυματίωση, ο γιατρός, μπορεί να σας συμβουλεύσει να πάρουμε φάρμακα για να μειώσουμε τον κίνδυνο ανάπτυξης ενεργού φυματίωσης. Μόνο η ενεργή φυματίωση είναι μεταδοτική.<sup>33</sup>

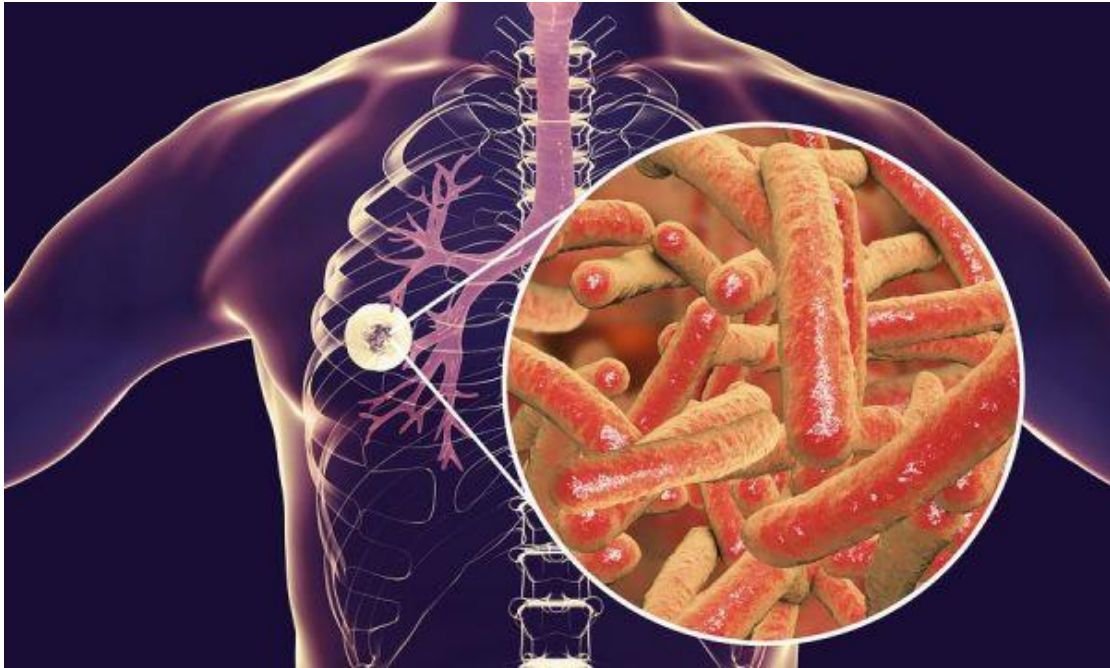
### ΠΡΟΣΤΑΤΕΨΤΕ ΤΗΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΦΙΛΟΥΣ ΣΑΣ

Εάν έχουμε ενεργή φυματίωση, χρειάζονται γενικά μερικές εβδομάδες θεραπείας με φάρμακα για τη φυματίωση για να μην είμαστε πλέον μεταδοτικοί. Ακολουθούμε αυτές τις συμβουλές για να προστατεύσουμε τους φίλους και την οικογένειά μας από το να αρρωστήσουν:

- **Μείνε σπίτι.** Μην πηγαίνετε στη δουλειά ή στο σχολείο ή μην κοιμάστε σε δωμάτιο με άλλα άτομα κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας.
- **Αερίστε το δωμάτιο.** Τα μικρόβια της φυματίωσης εξαπλώνονται πιο εύκολα σε μικρούς κλειστούς χώρους όπου ο αέρας δεν κινείται. Αν δεν κάνει πολύ κρύο σε εξωτερικούς χώρους, ανοίξτε τα παράθυρα και χρησιμοποιήστε έναν ανεμιστήρα για να φυσήξετε τον εσωτερικό αέρα έξω.
- **Καλύψτε το στόμα σας.** Χρησιμοποιήστε ένα χαρτομάντιλο για να καλύψετε το στόμα σας κάθε φορά που γελάτε, φτερνίζετε ή βήχετε. Βάλτε το βρώμικο χαρτομάντιλο σε μια σακούλα, σφραγίστε το και πετάξτε το.
- **Φορέστε μάσκα προσώπου.** Η χρήση μάσκας προσώπου όταν βρίσκεστε κοντά σε άλλα άτομα κατά τις τρεις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου μετάδοσης.

## ΤΕΛΕΙΩΣΤΕ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΑΣ

Αυτό είναι το πιο σημαντικό βήμα που μπορείτε να κάνετε για να προστατεύσετε τον εαυτό σας και τους άλλους από τη φυματίωση. Όταν σταματάτε τη θεραπεία έγκαιρα ή παραλείπετε τις δόσεις, τα βακτήρια της φυματίωσης έχουν την ευκαιρία να αναπτύξουν μεταλλάξεις που τους επιτρέπουν να επιβιώσουν από τα πιο ισχυρά φάρμακα κατά της φυματίωσης. Τα ανθεκτικά στα φάρμακα στελέχη που προκύπτουν είναι πιο θανατηφόρα και πιο δύσκολο να αντιμετωπιστούν.<sup>33</sup>



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΒΛΑΣΤΟΜΥΚΗΤΙΑΣΗ

Είναι μια ενδημική μυκητίαση που εμφανίζεται κυρίως στη Βόρεια Αμερική στις βόρειες κεντρικές Ηνωμένες Πολιτείες και στις επαρχίες του Καναδά, στις νότιες πολιτείες και σε εκείνες τις μεσοδυτικές πολιτείες που συνορεύουν με τη λεκάνη του ποταμού Μισισσιπή. Προκαλεί οξείες και χρόνιες πνευμονίες και διάχυτη λοίμωξη με δερματικές βλάβες ως κύρια εξωπνευμονική εκδήλωση. Ωστόσο, η συντριπτική πλειοψηφία των μολυσμένων ατόμων είναι ασυμπτωματικά ή έχουν ήπια αναπνευστικά συμπτώματα που δεν διαγιγνώσκονται ότι προκαλούνται από μυκητιασική λοίμωξη. Σπάνια, οι ασθενείς αναπτύσσουν σοβαρή πνευμονική λοίμωξη που εξελίσσεται σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), το οποίο έχει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας. Μια εξέταση αντιγόνου ούρων είναι τώρα διαθέσιμη για να βοηθήσει στη διάγνωση, αλλά δεν είναι ειδική και είναι θετική σε ασθενείς που έχουν ιστοπλάσμωση καθώς και βλαστομυκητίαση. Οι αναλύσεις αντισωμάτων παραμένουν μη ειδικές και μη ευαίσθητες και η επιβεβαιωτική διαγνωστική δοκιμή εξακολουθεί να είναι η ανάπτυξη του οργανισμού σε καλλιέργεια.<sup>6</sup> Ενημερωμένες οδηγίες από την Εταιρεία Λοιμωδών Νοσημάτων της Αμερικής είναι διαθέσιμες για να βοηθήσουν τους κλινικούς γιατρούς στη διαχείριση των διαφόρων μορφών βλαστομυκητίασης.

Η βλαστομυκητίαση προκαλείται από *Blastomyces dermatitidis*, έναν θερμικά διμορφικό μύκητα που αναπτύσσεται ως μούχλα στο περιβάλλον και ως μαγιά στους ιστούς. Η μόλυνση παρατηρείται συχνότερα σε ορισμένες περιοχές των Ηνωμένων Πολιτειών και του Καναδά. Η βλαστομυκητίαση είναι κυρίως μια πνευμονική λοίμωξη, αλλά η διάδοση εμφανίζεται συχνά και οδηγεί σε προσβολή του δέρματος, των οστεοαρθρικών δομών, του ουρογεννητικού συστήματος και άλλων οργάνων. Οι νεότερες πτυχές των κλινικών εκδηλώσεων, οι διαγνωστικές μέθοδοι και τα θεραπευτικά σχήματα για τη βλαστομυκητίαση θα τονιστούν σε αυτήν την ανασκόπηση.<sup>9</sup>

Η επιδημιολογία της βλαστομυκητίασης είναι λιγότερο καλά καθορισμένη από εκείνη της ιστοπλάσμωσης και της κοκκιδιοειδομυκητίασης. Αυτό οφείλεται εν μέρει στο γεγονός ότι ο οργανισμός είναι δύσκολο να απομονωθεί από το περιβάλλον. Κατά τη διάρκεια μιας πρόσφατης έρευνας για ένα ξέσπασμα σε σκύλους, μια τεχνική που βασίζεται σε PCR εντόπισε επιτυχώς τον *B. dermatitidis* από περιβαλλοντικά δείγμα-

τα, δίνοντας ελπίδες ότι αυτή η τεχνική μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στο μέλλον για να βοηθήσει στον καθορισμό της περιβαλλοντικής θέσης . Σε αντίθεση με την ιστοπλάσμωση, για την οποία οι δερματικές δοκιμές διευκόλυναν τον έλεγχο μεγάλων πληθυσμών για προηγούμενες εκθέσεις, δεν υπάρχουν αξιόπιστα μέσα για τον έλεγχο της έκθεσης στο *B. dermatitidis*. Η υποχρεωτική αναφορά δημόσιας υγείας για τη βλαστομυκητίαση απαιτείται μόνο σε λίγες πολιτείες ή επαρχίες, συγκεκριμένα στο Ιλινόις, στο Ουισκόνσιν, στο Μισισσιπή, στη Μανιτόμπα και στο Οντάριο. Έτσι, η έκταση της εμφάνισης της βλαστομυκητίασης είναι αναμφίβολα υποτιμημένη.<sup>34</sup>

Το *B. dermatitidis* είναι ενδημικό στις κοιλάδες του ποταμού Μισισσιπή και του Οχάιο, στις μεσοδυτικές πολιτείες και στις канаδικές επαρχίες που συνορεύουν με τις Μεγάλες Λίμνες και στην περιοχή της Νέας Υόρκης και του Καναδά δίπλα στο St. άνθρωπο έχουν αναφερθεί από άλλες περιοχές, συμπεριλαμβανομένης της Χαβάης, του Ισραήλ, της Ινδίας, της Αφρικής και της Κεντρικής και Νότιας Αμερικής. Σε πολιτείες που έχουν υψηλή συχνότητα βλαστομυκητίασης, όπως ο Μισισσιπή και το Ουισκόνσιν, ορισμένες κομητείες αναφέρουν δυσανάλογο αριθμό περιπτώσεων. Για παράδειγμα, μια έρευνα στο Ουισκόνσιν σημείωσε ότι η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής λοίμωξης σε 10 διαφορετικές κομητείες κυμαινόταν από 5,1 έως 41,9 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα . Οι δραστηριότητες σε περιοχές λεκάνης απορροής φαίνεται να ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο για την απόκτηση του *B. Dermatitidis*. Θεωρείται ότι το υγρό έδαφος εμπλουτισμένο με βλάστηση σε αποσύνθεση σε αυτές τις περιοχές ενθαρρύνει την ανάπτυξη του οργανισμού. Στις περισσότερες σειρές, οι άνδρες μολύνονται συχνότερα από το *B. dermatitidis* . η υπόθεση είναι ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο έκθεσης στον οργανισμό κατά τη διάρκεια υπαίθριων δραστηριοτήτων. Η βλαστομυκητίαση εμφανίζεται επίσης σε σκύλους στις ίδιες ενδημικές περιοχές, και όχι σπάνια, άνθρωποι και σκύλοι νοσούν από τη νόσο ταυτόχρονα, έχοντας την ίδια έκθεση.<sup>9,42</sup>

Τα κονίδια που παράγονται στην περιβαλλοντική φάση της μούχλας προκαλούν μόλυνση όταν εισπνέονται σε αεροζόλ και εισπνέονται στις κυψελίδες, όπου λαμβάνει χώρα η μετατροπή στη φάση της ζύμης. Διάφοροι τοπικοί παράγοντες ξενιστή ενεργοποιούνται μετά την εισπνοή των κονιδίων. Τα κυψελιδικά μακροφάγα μπορούν να φαγοκυτταρώσουν και να σκοτώσουν τα κονίδια, τα οποία μπορούν να αναστείλουν τη μετάβαση μέρους του εμβολίου στη φάση της ζύμης. Τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα μπορούν να φαγοκυτταρώσουν τους οργανισμούς της φάσης ζυμομύκητα, οδηγώντας σε μικτή απόκριση πυογόνου και κοκκιωματώδους ξενιστή που παρατηρείται σε δείγματα ιστού. Τελικά, ο έλεγχος της λοίμωξης με *B. dermatitidis* εξαρτάται



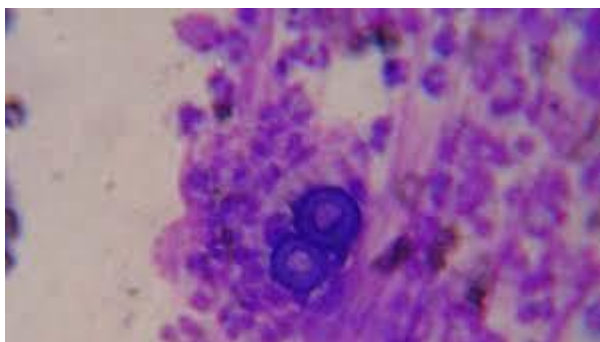
κυρίως από τα T λεμφοκύτταρα που έχουν ευαισθητοποιηθεί στα αντιγόνα *Blastomyces* που οπλίζουν τα μακροφάγα για να σκοτώσουν τους φαγοκυτταρισμένους ζυμομύκητες.<sup>34,41</sup> Η χυμική ανοσία αναπτύσσεται, αλλά δεν είναι κρίσιμη για τον περιορισμό της λοίμωξης. Η κύρια, και σε πολλές περιπτώσεις η μόνη, κλινική εκδήλωση της βλαστομυκητίασης είναι η πνευμονία. Ωστόσο, η αιματογενής διάδοση είναι συχνή και μπορεί να οδηγήσει σε εστιακή νόσο σε απομακρυσμένο σημείο ή σε διάχυτη μόλυνση. Δεν εκριζώνονται όλοι οι οργανισμοί από την ανοσολογική απόκριση και έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση έως και 40 χρόνια μετά την αρχική μόλυνση.

#### 4.1 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΒΛΑΣΤΟΜΥΚΗΤΙΑΣΗ

Η πνευμονική λοίμωξη είναι η πιο συχνή εκδήλωση λοίμωξης με *B. dermatitidis*. Η μόλυνση είναι ασυμπτωματική σε περισσότερο από το 50% των μολυσμένων ατόμων. Από τους ασθενείς που είναι συμπτωματικοί, η ασθένεια ξεκινά συνήθως 30 έως 45 ημέρες μετά την έκθεση και η ασθένεια εκδηλώνεται συχνότερα ως ήπια αυτοπεριοριζόμενη πνευμονική λοίμωξη ή «καλοκαιρινό κρυολόγημα». Αρκετές μελέτες έχουν προτείνει μια εποχική προδιάθεση, με μεμονωμένη πνευμονική νόσο να εμφανίζεται στα τέλη του καλοκαιριού και το φθινόπωρο, και διάχυτη και εξωπνευμονική νόσο που εμφανίζεται το χειμώνα έως τα τέλη της άνοιξης. Οι ασθενείς που είναι αρκετά άρρωστοι ώστε να αναζητήσουν ιατρική φροντίδα συχνά πιστεύεται ότι έχουν βακτηριακή πνευμονία από την κοινότητα και αντιμετωπίζονται με αντιβιοτικά. Μόνο όταν τα συμπτώματα του ασθενούς αποτύχουν να ανταποκριθούν στην αντιβακτηριδιακή θεραπεία υπάρχει υποψία για τη διάγνωση της πνευμονικής βλαστομυκητίασης. Σε μια σειρά 118 ατόμων που βρέθηκαν να έχουν πνευμονική βλαστομυκητίαση, ο βήχας (90%) ήταν το πιο κοινό σύμπτωμα, ακολουθούμενος από πυρετό (75%), νυχτερινές επιδρώσεις (68%), απώλεια βάρους (68%), πόνο στο στήθος (63%), δύσπνοια (54%), μυαλγίες (50%) και αιμόπτυση (18%). Οι ακτινογραφίες θώρακα αποκαλύπτουν μια αποσπασματική πνευμονίτιδα, ένα διήθημα που μοιάζει με μάζα ή οζίδια<sup>41</sup>. Η λεμφαδενοπάθεια του μεσοθωρακίου και του αυλού δεν παρατηρείται συχνά και βοηθά στη διαφοροποίηση της βλαστομυκητίασης από την ιστοπλάσωση. Αν και η πνευμονική λοίμωξη μπορεί να αυτοπεριορίζεται, αυτή τη στιγμή συνιστάται όλοι οι ασθενείς στους οποίους γίνεται η διάγνωση και είναι συμπτωματικός να αντιμετωπίζονται με αντιμυκητιακό παράγοντα για την πρόληψη της προοδευτικής λοίμωξης.



Η χρόνια πνευμονική βλαστομυκητίαση κλινικά δεν διακρίνεται από τη φυματίωση. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν βήχα που προκαλεί πυώδη και μερικές φορές αιματηρά πτύελα, πυρετό, κακουχία και απώλεια βάρους. Οι ακτινογραφίες θώρακος αποκαλύπτουν βλάβες που μοιάζουν με μάζα που συχνά εκλαμβάνονται ως κακοήθεια, διηθήσεις στον άνω λοβό με κοιλότητες ή διάσπαρτους όζους.<sup>42</sup> Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν ή να μην έχουν δερματικές βλάβες ή άλλες εκδηλώσεις διάχυτης λοίμωξης. Αυτή η μορφή βλαστομυκητίασης είναι προοδευτική εάν δεν αντιμετωπιστεί.



Σπάνια, ασθενείς με πνευμονική βλαστομυκητίαση αναπτύσσουν σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Μια πρόσφατη αξιολόγηση νοσηλευόμενων ασθενών που είχαν πνευμονική βλαστο-

μυκητίαση σημείωσε ότι το 10% έλαβε κάποια φροντίδα στη μονάδα εντατικής θεραπείας και ότι περισσότερο από το ένα τρίτο των ασθενών που ανέπτυξαν αναπνευστική ανεπάρκεια πέθαναν, συνήθως μέσα σε αρκετές ημέρες από την εισαγωγή. Σοβαρή πνευμονική προσβολή μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με ελαττωματική κυτταρική ανοσία, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που έχουν αιματολογική κακοήθεια, έχουν λάβει μόσχευμα ή έχουν AIDS.<sup>45</sup> Σε μια σειρά από υπερενδημική περιοχή, 3 από τους 9 ασθενείς με ARDS που σχετίζεται με βλαστομυκητίαση είχαν τουλάχιστον μερική ανοσοκαταστολή. Ωστόσο, εξίσου συχνά, ο ασθενής που αναπτύσσει αυτή τη σοβαρή μορφή βλαστομυκητίασης είναι ένα προηγούμενως υγιές άτομο. Σε ορισμένους ασθενείς, η παρουσίαση είναι αυτή μιας τυπικής πνευμονίας που αποκτάται από την κοινότητα και στη συνέχεια μερικές ημέρες έως μια εβδομάδα αργότερα εμφανίζεται οξεία αντιρρόπηση με υποξαιμία που απαιτεί διασωλήνωση. Άλλοι έχουν κεραυνοβόλο πνευμονία και φαίνεται να είναι σηπτικοί κατά την εισαγωγή. Η διάγνωση της βλαστομυκητίασης συχνά καθυστερεί, συμβάλλοντας στην εξέλιξη σε ARDS. Σε μια αναφορά, πάνω από το 60% των ασθενών που πέθαναν από ARDS που σχετίζεται με τη βλαστομυκητίαση δεν ήταν ύποπτοι για μυκητιασική λοίμωξη και η διάγνωση δεν έγινε παρά μόνο όταν αρρώστησαν απελπιστικά. Το ARDS που σχετίζεται με τη βλαστομυκητίαση σχετίζεται με ποσοστά θνησιμότητας 50 έως 89%, ακόμη και σε ασθενείς που λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία.<sup>43</sup>

## 4.2 ΔΙΑΧΥΤΗ ΛΟΙΜΩΞΗ

Το *B. dermatitidis* μπορεί να εξαπλωθεί σε πολλά διαφορετικά όργανα, αλλά το δέρμα, οι οστεοαρθρικές δομές και το ουρογεννητικό σύστημα είναι τα πιο συχνά εμπλεκόμενα.<sup>44</sup> Είναι πιθανό ότι η διάδοση συμβαίνει νωρίς στη μόλυνση πριν από την ανάπτυξη ειδικής κυτταρικής ανοσίας, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί και δεν θα αναπτύξουν ποτέ συστηματικές εκδηλώσεις. Μελέτες που αναφέρθηκαν πριν από τη διαθεσιμότητα αντιμυκητιασικών παραγόντων σημείωσαν ποσοστά συμπτωματικής διάδοσης σχεδόν στα δύο τρίτα των ασθενών, αλλά πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ποσοστά διάδοσης από 20 έως 25%. Μέχρι να εμφανιστούν οι εξωπνευμονικές εκδηλώσεις, η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να δείξει υποχώρηση της πνευμονίας ή καθόλου διηθήσεις.

Οι δερματικές βλάβες εμφανίζονται συχνά στις εκτεθειμένες περιοχές του κεφαλιού, του λαιμού ή των άκρων, αλλά μπορούν να εμφανιστούν οπουδήποτε. Η κλασική αλλοίωση είναι βερνίκι και σχηματίζει κρούστα με κεντρικά σημεία παροχέτευσης μικροαποστημάτων, αλλά έχουν παρατηρηθεί ιώδη οζίδια, ελκώδεις βλάβες και φλύκταινες. Αν και έχουν περιγραφεί μεμονωμένες βλάβες, οι περισσότεροι ασθενείς εκδηλώνουν αρκετές βλάβες και ασυνήθιστα μεγάλο αριθμό βλαβών. Η προσβολή των οστών μπορεί να βρίσκεται κάτω από τις δερματικές βλάβες, αλλά μπορεί επίσης να υπάρχει και σε πολλαπλά απομακρυσμένα σημεία. Οι παροχετευτικοί κόλποι μπορεί να αναπτυχθούν πάνω από οστικές βλάβες. Οι ακτινογραφίες συνήθως δείχνουν καλά περιγεγραμμένες οστεολυτικές βλάβες.<sup>42,44</sup>

Η προσβολή του ουρογεννητικού συστήματος είναι πιο συχνή στους άνδρες και ο προστάτης είναι το συνηθισμένο όργανο-στόχος. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν δυσουρία, δυσφορία στο περίνεο και αποφρακτικά συμπτώματα. Η λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) είναι σπάνια. Μπορεί να εμφανιστούν μηνιγγίτιδα, εγκεφαλικά αποστήματα και βλάβες του λώρου. Η συμμετοχή του ΚΝΣ μπορεί να είναι μια εκδήλωση διάχυτης λοίμωξης. Αυτό συμβαίνει συνήθως σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Οι ανοσοεπαρκείς ασθενείς είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν μεμονωμένα χρόνια λεμφοκυτταρική μηνιγγίτιδα. Η θνησιμότητα παραμένει υψηλή για τη βλαστομυκητίαση του ΚΝΣ, ειδικά όταν συνοδεύεται από διάχυτη λοίμωξη.

### 4.3 ΒΛΑΣΤΟΜΥΚΗΤΙΑΣΗ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ ΞΕΝΙΣΤΕΣ

Οι ασθενείς που έχουν ελαττωματική κυτταρική ανοσία έχει αποδειχθεί ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής πρωτοπαθούς νόσου μετά από έκθεση στο *B. dermatitidis*. Οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που είχαν AIDS. Η απόκτηση έγινε από το περιβάλλον, αλλά έχει υπολογιστεί ότι έως και το 25% των περιπτώσεων που σχετίζονται με το AIDS μπορεί να οφείλονται σε μόλυνση επανενεργοποίησης. Οι εκδηλώσεις βλαστομυκητίασης σε ασθενείς με AIDS είναι γενικά πιο σοβαρές από εκείνες σε ανοσοεπαρκείς ξενιστές. Η σοβαρή πνευμονία με υποξαιμία, η ευρέως διαδεδομένη λοίμωξη και η προσβολή του ΚΝΣ είναι πιο συχνές σε αυτόν τον πληθυσμό. Οι εκδηλώσεις του ΚΝΣ ήταν παρούσες στο 40% των περιπτώσεων σε ασθενείς που είχαν AIDS. Η θνησιμότητα της βλαστομυκητίασης στην προ-HAART εποχή ήταν σχεδόν 40%, και οι περισσότεροι θάνατοι σημειώθηκαν εντός 3 εβδομάδων από τη διάγνωση.<sup>6,9</sup>

Βλαστομυκητίαση έχει αναφερθεί όχι συχνά σε λήπτες μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων και σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Στους λήπτες μεταμόσχευσης, η νόσος συνδέεται συχνά με σοβαρή λοίμωξη που συνοδεύεται από ARDS και ευρεία διάδοση.

Επτά ασθενείς με βλαστομυκητίαση έχουν αναφερθεί στο μητρώο μυκητιασικών λοιμώξεων του FDA σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολέα TNF-α. Δεν υπάρχουν δημοσιευμένες αναφορές περιστατικών για αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, η βλαστομυκητίαση αναφέρεται στην προειδοποίηση που εξέδωσε ο FDA στις 4 Σεπτεμβρίου 2008 σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο κεραυνοβόλο λοιμώξεων με ενδημικές μυκητιάσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολέα TNF-α.

Η διάγνωση της βλαστομυκητίασης είναι συχνά ασαφής και οι καθυστερήσεις στη διάγνωση είναι συχνές. Για παράδειγμα, στο Μισισιπή, που έχει τον υψηλότερο αναφερόμενο επιπολασμό βλαστομυκητίασης στη Βόρεια Αμερική, μόνο το 5% των ασθενών με πνευμονική βλαστομυκητίαση διαγνώστηκε σωστά κατά την αρχική εμφάνιση. Όταν η πνευμονική νόσος συσχετίστηκε με δερματική προσβολή, η αρχική διάγνωση βελτιώθηκε στο 64%, καθώς οι κλινικοί γιατροί αναγνώρισαν τις κλασικές δερματικές βλάβες της βλαστομυκητίασης. Στο μισό από τους ασθενείς αναφέρθηκε καθυστέρηση στη διάγνωση μεγαλύτερη από 1 μήνα.<sup>9,42</sup>

#### 4.4 ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΣ

Η δυσκολία στη σωστή διάγνωση της πνευμονικής βλαστομυκητίασης δεν είναι τόσο η ανεπάρκεια των διαθέσιμων τεχνικών καλλιέργειας, αλλά η αδυναμία εξέτασης της διάγνωσης. Μια αξιολόγηση των διαγνωστικών τεχνικών σε ασθενείς με πνευμονική βλαστομυκητίαση σημείωσε ότι η καλλιέργεια τελικά απέδωσε *B. dermatitidis* στο 86% των ασθενών. Οι διαγνωστικές αποδόσεις για δείγματα πτυέλων, τραχειακές εκκρίσεις και γαστρικές πλύσεις ήταν 75%, 100% και 67%, αντίστοιχα. Όταν έγινε η βρογχοσκόπηση, η απόδοση ήταν ακόμη μεγαλύτερη. Το κύριο μειονέκτημα των μεθόδων καλλιέργειας είναι ότι μπορεί να χρειαστούν έως και 4 έως 5 εβδομάδες για να αναπτυχθεί ο οργανισμός. Για τις περισσότερες κλινικές καταστάσεις, αυτό σημαίνει ότι τα αποτελέσματα της καλλιέργειας παρέχουν επιβεβαίωση της διάγνωσης, αλλά πρέπει να ακολουθηθούν άλλες τεχνικές που δίνουν πιο γρήγορη απάντηση.<sup>43</sup>

#### 4.5 ΕΠΙΧΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Έχει τονιστεί η σημασία της άμεσης αναζήτησης του οργανισμού σε επίχρισμα από δείγμα αναπνευστικού ή ιστού. Σε μια σειρά ασθενών που είχαν πνευμονική βλαστομυκητίαση, παραγγέλθηκε επίχρισμα και καλλιέργεια για μύκητες μόνο για το 24% των δειγμάτων πτυέλων και το 55% των δειγμάτων που ελήφθησαν με βρογχοσκόπηση. Το *B. dermatitidis* έχει διακριτικά χαρακτηριστικά που περιλαμβάνουν μεγάλο μέγεθος (8–15 μm), παχύ τοίχωμα και διακριτικό εκβλάστημα (το θυγατρικό κύτταρο είναι κοντά στο ίδιο μέγεθος με το μητρικό κύτταρο πριν από την αποκόλληση). Έτσι, μια ταχεία διάγνωση της βλαστομυκητίασης μπορεί να γίνει με μικροσκοπική εξέταση επιχρισμάτων αναπνευστικών εκκρίσεων ή ιστοπαθολογική εξέταση δειγμάτων ιστών.<sup>9</sup> Οι αναπνευστικές εκκρίσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν με ΚΟΗ ή με ασβέστιο λευκό, που προκαλεί φθορισμό του κυτταρικού τοιχώματος των μυκήτων και είναι πιο ευαίσθητο. Οι κηλίδες Παπανικολάου που χρησιμοποιούνται για κυτταρολογικά παρασκευάσματα δείχνουν επίσης τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του *B. dermatitidis*. Οι μικροοργανισμοί φαίνονται ελάχιστα σε ιστούς που έχουν χρωματιστεί με αιματοξυλίνη και ηωσίνη, αλλά φαίνονται εύκολα με χρώσεις από άργυρο μεθENAμίνης ή Schiff με περιοδικό οξύ (PAS).

#### 4.6 ΈΛΕΓΧΟΣ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ

Μια δοκιμασία αντιγόνου ούρων για τον πολυσακχαρίτη του κυτταρικού τοιχώματος του *B. dermatitidis* έχει αναφερθεί ότι έχει ευαισθησία 93% και ειδικότητα 79%. Είναι μια σχετικά νέα εξέταση και ο ρόλος της στη διάγνωση είναι ακόμα ασαφής. Επί του

παρόντος, φαίνεται ότι αυτός ο προσδιορισμός είναι χρήσιμος για ασθενείς που έχουν είτε σοβαρή πνευμονική είτε διάχυτη λοίμωξη, αλλά δεν είναι γνωστό εάν θα είναι χρήσιμη σε άτομα με ηπιότερη λοίμωξη. Δεν είναι επίσης σαφές εάν τα επίπεδα αντιγόνου ούρων μπορούν να παρακολουθηθούν ως μέσο αξιολόγησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία, όπως έχει αποδειχθεί με τον έλεγχο αντιγόνου *ιστοπλάσματος ούρων*. Η εξέταση δεν είναι ειδική για τη βλαστομυκητίαση και η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα εμφανίζεται σε ασθενείς που έχουν ιστοπλάσμωση, παρακοκκιδιοειδομυκητίαση και πενικιλίωση. Σε ορισμένους ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη, το επίπεδο αντιγόνου του ουροποιητικού *Histoplasma* είναι υψηλότερο από αυτό του αντιγόνου *Blastomyces*, δίνοντας έμφαση στη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μεταξύ αυτών των δύο δοκιμασιών.<sup>42,45</sup>

#### 4.7 ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΣ ΈΛΕΓΧΟΣ

Ο ορολογικός έλεγχος στη βλαστομυκητίαση είναι προβληματικός λόγω των χαμηλών ποσοστών ευαισθησίας και ειδικότητας. Για παράδειγμα, σε μια μεγάλη σειρά 25 ασθενών με πνευμονική βλαστομυκητίαση, η δοκιμασία ανοσοδιάχυσης ήταν θετική στο 40% και η καθήλωση του συμπληρώματος στο 16%. Έχει γίνει εκτενής δουλειά στην προσπάθεια δημιουργίας πιο ειδικών και ευαίσθητων αναλύσεων χρησιμοποιώντας διαφορετικά αντιγόνα ειδικά για το *B. Dermatitidis*, αλλά κανένα δεν είναι διαθέσιμο επί του παρόντος. Οι εμπορικά διαθέσιμες δοκιμασίες για στερέωση συμπληρώματος και ανοσοδιάχυση δεν είναι χρήσιμες για τη διάγνωση.<sup>44</sup>

Οι ενημερωμένες οδηγίες πρακτικής για τη θεραπεία της βλαστομυκητίασης έχουν δημοσιευτεί από την Εταιρεία Λοιμωδών Νοσημάτων της Αμερικής (IDSA). Όλοι οι ασθενείς με βλαστομυκητίαση, ακόμη και εκείνοι με μία μόνο δερματική βλάβη, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με αντιμυκητιακό παράγοντα λόγω της μεγάλης πιθανότητας εξέλιξης ή υποτροπής της λοίμωξης εάν δεν αντιμετωπιστεί. Γενικά, η αρχική θεραπεία για ασθενείς που έχουν ήπια έως μέτρια πνευμονική ή διάχυτη βλαστομυκητίαση θα είναι με έναν παράγοντα αζόλης και για ασθενείς που έχουν σοβαρή πνευμονική ή διάχυτη βλαστομυκητίαση θα γίνεται με σκεύασμα αμφοτερικίνης Β. Οι ανοσοκατασταλαμένοι ασθενείς και εκείνοι με νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος θα πρέπει να αντιμετωπίζονται αρχικά με ένα σκεύασμα αμφοτερικίνης Β. Οι σημαντικές αλλαγές που έχουν ενσωματωθεί στις οδηγίες IDSA του 2008 σε σύγκριση με τις κατευθυντήριες γραμμές IDSA του 2000 σημειώνονται παρακάτω.<sup>9,51</sup>

#### 4.8 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

Τα λιπιδικά σκευάσματα αμφοτερικίνης Β, είτε λιποσωμική αμφοτερικίνη Β είτε σύμπλοκο λιπιδίων αμφοτερικίνη Β, συνιστώνται ως εναλλακτικά της δεοξυχολικής αμφοτερικίνης Β, η οποία ήταν η μόνη σύνθεση που συνιστάται το 2000. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες δοκιμές που να αποδεικνύουν το όφελος των σκευασμάτων λιπιδίων σε σύγκριση με την τυπική αμφοτερικίνη Β deoxycholate, αλλά σε πολλά ιδρύματα τα λιπιδικά σκευάσματα προτιμώνται για τις περισσότερες ενδείξεις που απαιτούν θεραπεία με αμφοτερικίνη Β επειδή είναι σαφώς λιγότερο νεφροτοξικά. Η δοσολογία είναι 3 έως 5 mg/kg ημερησίως για σοβαρή πνευμονική ή διάχυτη λοίμωξη. Η σύσταση για χρήση αμφοτερικίνης Β για όλη τη διάρκεια της θεραπείας έχει αλλάξει για να ενθαρρύνει τη μείωση της θεραπείας σε αζόλη όταν ο ασθενής είχε ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία με αμφοτερικίνη Β.<sup>45</sup>

Παρά την αντιμυκητιακή θεραπεία, το ποσοστό θνησιμότητας του ARDS που σχετίζεται με τη βλαστομυκητίαση εξακολουθεί να είναι 50 έως 89%. Οι κατευθυντήριες γραμμές IDSA σημειώνουν ότι τα κορτικοστεροειδή έχουν χρησιμοποιηθεί σε μια προσπάθεια να βελτιωθούν τα αποτελέσματα σε ασθενείς με αυτή την επιπλοκή, αλλά δεν έγινε καμία σύσταση σχετικά με τη χρήση αυτών των παραγόντων. Ανέκδοτες αναφορές περιπτώσεων έχουν δείξει όφελος, αλλά δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να αξιολογούν τη χρήση κορτικοστεροειδών. Μία αναφορά μόνο δύο ασθενών έδειξε μάλλον δραματική βελτίωση όταν προστέθηκε μεθυλπρεδνιζολόνη στη θεραπεία με αμφοτερικίνη Β. Η εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης (ECMO) έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε μια προσπάθεια να διατηρηθεί η οξυγόνωση και να επιτραπεί χαμηλότερες πιέσεις αερισμού σε έναν ασθενή που τελικά πέθανε από βλαστομυκητίαση. Αυτή η περίπτωση ήταν διδακτική καθώς τεκμηριώθηκε ότι τα επίπεδα της αμφοτερικίνης Β στον ορό παρέμειναν εντός του αναμενόμενου εύρους και δεν επηρεάζονταν από αλλαγές στον οξυγονωτή μεμβράνης ή στη σωλήνωση κυκλώματος.<sup>51</sup>

#### 4.8.1 ΑΖΟΛΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ιτρακοναζόλη παραμένει η αζόλη εκλογής για ήπια έως μέτρια βλαστομυκητίαση και για σταδιακή θεραπεία μετά την αρχική θεραπεία με αμφοτερικίνη Β για σοβαρή βλαστομυκητίαση. Τα ποσοστά ίασης είναι έως και 95% για τη μη μηνιγγική ήπια έως μέτρια νόσο. Η συνήθης δόση είναι 200 mg μία ή δύο φορές ημερησίως μετά από μια αρχική δόση εφόδου 200 mg τρεις φορές την ημέρα για 3 ημέρες. Όταν η ημερήσια δόση της ιτρακοναζόλης είναι 400 mg, η απορρόφηση ενισχύεται εάν το φάρμακο χορηγείται ως 200 mg δύο φορές την ημέρα. Τα κύρια μειονεκτήματα της ιτρακοναζόλης είναι η μεταβλητότητα στην απορρόφηση και οι πολλές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου. Το προτιμώμενο σκεύασμα είναι το πόσιμο εναιώρημα επειδή η απορρόφηση είναι πιο προβλέψιμη με αυτό το σκεύασμα. Το εναιώρημα χορηγείται με άδειο στομάχι. Δυστυχώς, οι γαστρεντερικές διαταραχές είναι συχνές και δεν είναι όλοι οι ασθενείς σε θέση να ανεχθούν αυτό το σκεύασμα. Η σύνθεση κάψουλας της ιτρακοναζόλης απαιτεί τόσο τροφή όσο και γαστρικό οξύ για μέγιστη απορρόφηση.<sup>41</sup>

Η ευρεία διακύμανση των συγκεντρώσεων στον ορό μεταξύ ασθενών είναι εμφανής και με τα δύο σκευάσματα. Εξαιτίας αυτού, τα επίπεδα ιτρακοναζόλης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται. Τα επίπεδα ιτρακοναζόλης θα πρέπει να προσδιορίζονται μετά από περίπου 2 εβδομάδες όταν έχει επιτευχθεί σταθερή κατάσταση. Συνιστάται επίπεδο ορού μεγαλύτερο από 1,0 mg/ml.

Η φλουκοναζόλη δεν είναι τόσο αποτελεσματική όσο η ιτρακοναζόλη για τη βλαστομυκητίαση και δεν συνιστάται. Ωστόσο, εάν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί την ιτρακοναζόλη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί φλουκοναζόλη, αλλά η δόση πρέπει να είναι 800 mg ημερησίως.<sup>51</sup> Οι κατευθυντήριες γραμμές αναγνωρίζουν ανέκδοτες αναφορές που έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της βορικοναζόλης για τη θεραπεία της βλαστομυκητίασης. Είναι ενδιαφέρον ότι οι περισσότερες από αυτές τις αναφορές έδειξαν όφελος όταν αυτός ο παράγοντας χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία ασθενών που είχαν λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος. Δεν υπάρχει μέχρι σήμερα εμπειρία για τη χρήση της ποζακοναζόλης για βλαστομυκητίαση, αλλά αυτός ο παράγοντας έχει καλή *in vitro* δράση έναντι του *B. dermatitidis*.



#### 4.8.2 ΛΟΙΜΩΞΗ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Για ασθενείς με βλαστομυκητίαση του κεντρικού νευρικού συστήματος, συνιστάται ένα λιπιδικό σκεύασμα αμφοτερικίνης Β σε δόση 5 mg/kg ημερησίως για 4 έως 6 εβδομάδες, ακολουθούμενη από θεραπεία με αζόλη για συνολικά τουλάχιστον ένα έτος αντιμυκητιακής θεραπείας. Οι κατευθυντήριες γραμμές προσφέρουν διάφορες επιλογές για θεραπεία σταδιακής μείωσης της αζόλης, βασισμένες εξ ολοκλήρου σε ανέκδοτα δεδομένα. Είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχει περισσότερη εμπειρία με τη βορικοναζόλη, η οποία δεν είναι εγκεκριμένη από τον FDA για τη θεραπεία της βλαστομυκητίασης, παρά με την ιτρακοναζόλη ή τη φλουκοναζόλη. Αν και η ιτρακοναζόλη έχει εξαιρετική δράση έναντι του *B. dermatitidis*, τα επίπεδα του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) είναι πολύ χαμηλά. Η φλουκοναζόλη επιτυγχάνει εξαιρετικά επίπεδα ENY, αλλά έχει μέτρια μόνο δράση κατά του *B. dermatitidis*. Η βορικοναζόλη επιτυγχάνει καλές συγκεντρώσεις ENY και επίσης έχει εξαιρετική δράση κατά του οργανισμού. Ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία και την ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς με βλαστομυκητίαση του κεντρικού νευρικού συστήματος, η θεραπεία με αζόλη μπορεί να πρέπει να συνεχιστεί εφ' όρου ζωής για να αποφευχθεί η υποτροπή της λοίμωξης.<sup>34</sup>

#### ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η διάρκεια της θεραπείας για πνευμονικές ή διάχυτες μορφές βλαστομυκητίασης εξαρτάται από τη σοβαρότητα της λοίμωξης και την ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή. Η πνευμονική βλαστομυκητίαση και η διάχυτη λοίμωξη σε ασθενείς που πάσχουν από ήπια έως μέτρια ασθένεια συνήθως αντιμετωπίζονται συνολικά για 6 έως 12 μήνες. Οι ασθενείς με διάχυτη λοίμωξη που είναι σοβαρά άρρωστοι και εκείνοι που έχουν οστεοαρθρική λοίμωξη θα πρέπει να λαμβάνουν συνολικά 12 μήνες αντιμυκητιασικής θεραπείας. Αν και οι δερματικές βλάβες συχνά αρχίζουν να υποχωρούν μέσα στους πρώτους μήνες της θεραπείας, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί για 6 έως 12 μήνες για να επιτευχθεί μυκητολογική ίαση. Για ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, η θεραπεία με ιτρακοναζόλη, 200 mg ημερησίως, συνιστάται για ισόβια κατασταλτική θεραπεία εάν η ανοσοκαταστολή δεν μπορεί να διορθωθεί.<sup>51</sup>





## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### Η ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΛΕΓΕΩΝΑΡΙΩΝ

αποκτήθηκε από το νοσοκομείο έχει αναφερθεί σε πολλά νοσοκομεία από την πρώτη έκρηξη το 1976. Αν και οι πύργοι ψύξης συνδέθηκαν με τις περιπτώσεις της νόσου των Λεγεωνάριων τα χρόνια μετά την ανακάλυψή της, το πόσιμο νερό ήταν η περιβαλλοντική πηγή για όλα σχεδόν τα αναφερόμενα νοσοκομεία εστίες. Η μικροαναρρόφηση είναι ο κύριος τρόπος μετάδοσης στη νοσοκομειακή νόσο των Λεγεωνάριων. Το ντους δεν είναι τρόπος μετάδοσης. Δεδομένου ότι οι κλινικές εκδηλώσεις είναι μη ειδικές και απαιτείται εξειδικευμένος εργαστηριακός έλεγχος, η λεγεωνέλλωση που αποκτάται στο νοσοκομείο υποδιαγιγνώσκεται εύκολα. Η ανακάλυψη ενός μεμονωμένου περιστατικού της νόσου των Λεγεωνάριων που αποκτήθηκε από το νοσοκομείο είναι ένας σημαντικός φρουρός πρόσθετων μη ανακαλυφθέντων περιπτώσεων. έχει αποδειχθεί σημαντική στρατηγική για την πρόληψη. Η τεκμηρίωση του αποικισμού της λεγεωνέλλας στην παροχή νερού θα αύξανε τον δείκτη υποψίας των ιατρών για τη νόσο των Λεγεωνάριων και η αναγκαιότητα για εσωτερικές μεθόδους δοκιμής λεγεωνέλλας θα ήταν προφανής. Η Legionella είναι μια κοινή συνιστώσα των αποθεμάτων νερού μεγάλων κτιρίων.<sup>14</sup> Συνιστάται συνήθως η προληπτική συντήρηση. δυστυχώς, αυτό το μέτρο είναι αναποτελεσματικό για την ελαχιστοποίηση του αποικισμού λεγεωνέλλας στις παροχές νερού των κτιρίων. Τα συστήματα ιονισμού χαλκού-αργύρου έχουν αναδειχθεί ως η πιο επιτυχημένη μέθοδος μακροχρόνιας απολύμανσης για συστήματα απολύμανσης νερού νοσοκομείων. Υπάρχει ανάγκη οι υπηρεσίες δημόσιας υγείας να εκπαιδεύουν το κοινό και τα μέσα ενημέρωσης ότι η ανακάλυψη περιπτώσεων προσδιορίζει αυτά τα νοσοκομεία ως παρόχους ανώτερης φροντίδας και ότι τέτοια νοσοκομεία δεν είναι αμελή.

#### 5.1 ΤΡΟΠΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Οι πύργοι ψύξης θεωρούνταν αρχικά ότι ήταν η κύρια πηγή της λεγεωνέλλας, αφού οι ερευνητές των Κέντρων Ελέγχου Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC) απομόνωσαν τη λεγιονέλλα από έναν πύργο ψύξης κοντά σε ένα νοσοκομείο με κρούσματα νόσου των Λεγεωνάριων. Ιχνηθέτη έδειξαν ότι τα αερολύματα από τον πύργο θα μπορούσαν να έχουν φτάσει στην εισαγωγή αέρα που τροφοδοτεί τα δωμάτια ασθενών. Ωστόσο, η επιδημιολογική έρευνα έδειξε ότι σημειώθηκαν κρούσματα σε πτέρυγες νοσοκομείων που δεν είχαν επαφή με τις εισαγωγές αέρα.<sup>46</sup> Δεν έγινε δειγματοληψία από το νερό του νοσοκομείου για λεγιονέλλα, επειδή αυτή η εστία προϋπήρχε

της ανακάλυψης ότι η λεγιονέλλα μπορούσε να αποικίσει τα συστήματα διανομής νερού.<sup>19,35</sup>

Από το 1982 έως το 1985, έγινε η κομβική ανακάλυψη ότι η παροχή πόσιμου νερού ήταν η πραγματική πηγή της νόσου των Λεγεωνάριων που αποκτήθηκαν στο νοσοκομείο. Από την ανακάλυψη αυτή, οι αναφερόμενες περιπτώσεις της νόσου των Λεγεωνάριων που αποκτήθηκαν από το νοσοκομείο και συνδέονται με πύργους ψύξης έχουν σχεδόν εξαφανιστεί. Είναι αξιοσημείωτο ότι εκατοντάδες κρούσματα νοσοκομείων από το 1985 σχεδόν όλα συνδέονται με το πόσιμο νερό. Μόνο σε μία αναφορά από το 1985 έχει συνδεθεί ένα ξέσπασμα νοσοκομείων με έναν πύργο ψύξης και πρέπει να γίνει παρακολούθηση για αυτό το νοσοκομείο.<sup>53</sup>

Σε τρία καλά δημοσιευμένα κρούσματα στο Wadsworth VAMC, στο Burlington Hospital of Vermont, και στο Rhode Island Hospital, αναφέρθηκε επιδημιολογική σύνδεση με τους πύργους ψύξης. Δεν είναι γνωστό ότι τα κρούσματα της νόσου των Λεγεωνάριων επανεμφανίστηκαν στη συνέχεια και στα τρία νοσοκομεία παρά την απολύμανση των πύργων ψύξης. Στη συνέχεια, εγκαταστάθηκαν συστήματα ιονισμού χαλκού αργύρου στα συστήματα διανομής νερού τόσο στο Wadsworth VAMC όσο και στο νοσοκομείο Burlington. Στο νοσοκομείο Rhode Island, η μοριακή υποτυποποίηση επιβεβαίωσε ότι η *L pneumophila* στον πύργο ψύξης ήταν πανομοιότυπη με την *L pneumophila* απομονώνονται από περιπτώσεις νοσοκομειακής νόσου των Λεγεωνάριων. Ωστόσο, το νερό του νοσοκομείου αποικίστηκε επίσης με λεγεωνέλλα του ίδιου υποτύπου που βρέθηκε στον πύργο ψύξης. Ένα ξέσπασμα επανεμφανίστηκε μέσα σε 1 χρόνο, παρά την απολύμανση των πύργων ψύξης, και τερματίστηκε όταν απολυμάνθηκαν ξανά οι πύργοι ψύξης, αλλά επίσης απαγορευόταν το πόσιμο νερό από ασθενείς υψηλού κινδύνου. Χρόνια αργότερα, οι Mermel et al επιβεβαίωσαν ότι τα κρούσματα νοσοκομειακής νόσου των Λεγεωνάριων παρέμειναν στο νοσοκομείο του Ρόουντ Άιλαντ παρά το γεγονός ότι η λεγιονέλλα δεν μπορούσε να απομονωθεί από τον πύργο ψύξης. Ο μοριακός υποτύπος των κλινικών και περιβαλλοντικών απομονώσεων επιβεβαίωσε την παροχή νερού στο νοσοκομείο ως πηγή.<sup>19</sup>

Η αναρρόφηση είναι πλέον γνωστό ότι είναι ο κύριος τρόπος μετάδοσης της νόσου των Λεγεωνάριων που αποκτάται από το νοσοκομείο. Ο αποικισμός του στοματοφάρυγγα από λεγιονέλλα προτάθηκε από μία μελέτη, αλλά όχι από άλλη. Σε μια προοπτική μελέτη ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που υποβλήθηκαν σε εκτομή όγκου με τα μετεγχειρητικά επακόλουθα της αναρρόφησης, το 30% των μετεγχειρητικών πνευμονιών οφείλονταν σε *L pneumophila*.

Το ντους θεωρείται συχνά, λανθασμένα, ότι είναι ένας τρόπος μετάδοσης. Αναφέραμε έναν σύνδεσμο για το ντους σε μια αναδρομική έρευνα σε τρία νο-

σοκομεία. ωστόσο, τα αποτελέσματα μεταγενέστερων μη δημοσιευμένων μελετών περιπτώσεων ελέγχου στα τρία νοσοκομεία δεν έδειξαν σχέση με το ντους. Ομοίως, ούτε περαιτέρω αναδρομικές μελέτες ούτε πιο αυστηρές προοπτικές μελέτες που είχαν σχεδιαστεί για την αξιολόγηση του ρόλου του ντους επιβεβαίωσαν αυτή τη συσχέτιση με το ντους. Ορισμένες από τις μελέτες του τελευταίου τύπου έδειξαν ακόμη ότι το ντους μπορεί να είναι προστατευτικό για τη νόσο των Λεγεωνάριων. Ο εικαζόμενος λόγος για αυτό το παράδοξο εύρημα είναι ότι οι ασθενείς που μπορούν να κάνουν ντους είναι περιπατητές και λιγότερο πιθανό να αναρρόφουν. Ως αποτέλεσμα, το μεταμοσχευτικό μας κέντρο επιτρέπει στους ασθενείς να κάνουν ντους και συνιστούμε να εγκαταλειφθεί η πρακτική της απαγόρευσης του ντους λόγω του φόβου της απόκτησης λεγιονέλλας.<sup>46</sup>

Η Legionella έχει συνδεθεί με συσκευές παραγωγής αερολυμάτων εντός νοσοκομείων που χρησιμοποιούσαν νερό βρύσης, αλλά ο βαθμός αερολύματος ήταν έντονος σε καθεμία από αυτές τις αναφορές. Για παράδειγμα, η χρήση εκνεφωτών εκτόξευσης που χρησιμοποιούν μολυσμένο νερό που χορηγείται απευθείας στους αεραγωγούς των ασθενών ήταν ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την απόκτηση της νόσου των Λεγεωνάριων στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Σικάγο. Ρινογαστρικοί σωλήνες και διασωλήνωση έχουν συνδεθεί με νοσοκομειακή λεγεωνέλλωση σε αρκετές μελέτες. οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η μικροαναρρόφηση μολυσμένου νερού ήταν το μέσο εισόδου.<sup>35</sup>

## 5.2 ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΛΕΓΕΩΝΑΡΙΩΝ

Η υποδιάγνωση της νόσου των Λεγεωνάριων είναι μια σημαντική προκατάληψη για τον υπολογισμό της επίπτωσής της. Η ακριβής διάγνωση απαιτεί εργαστηριακό έλεγχο λεγιονέλλας καθώς οι κλινικές εκδηλώσεις είναι μη ειδικές. Στις ΗΠΑ, μόνο το 19% από τα 253 νοσοκομεία που συμμετείχαν στο Εθνικό Σύστημα Επιτήρησης Νοσοκομειακών Λοιμώξεων του CDC έκαναν τακτικά εργαστηριακό έλεγχο λεγεωνέλλας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη της νόσου των Λεγεωνάριων από το νοσοκομείο. Επιπλέον, μόνο το 21% των νοσοκομείων που είχαν αντιμετωπίσει περιπτώσεις νοσοκομειακής νόσου των Λεγεωνάριων εφάρμοσαν εξετάσεις ρουτίνας λεγεωνέλλας για δείγματα αναπνευστικής οδού σε ασθενείς με πνευμονία. Μόνο το 25% των νοσοκομείων στην Καταλονία εφάρμοσε καλλιέργεια λεγιονέλλας για περιπτώσεις νοσοκομειακής πνευμονίας και μόνο το 10% χρησιμοποίησε το τεστ αντιγόνου ούρων λεγιονέλλας. Στην ίδια έρευνα, μόνο ένα νοσοκομείο εφάρμοσε συστηματικά τεστ λεγιονέλλας για όλες τις περιπτώσεις πνευμονίας που αποκτήθηκε από το νοσοκομείο ως μέρος ενός προγράμματος ενεργητικής επιτήρησης.<sup>35,46</sup>

Στα κρούσματα που αναφέρθηκαν τη δεκαετία του 1980, οι όροι «σποραδικό», «ενδημικό» και «υπερενδημικό», αντί του όρου «έξαρση», χρησιμοποιήθηκαν για να χαρακτηρίσουν τον αριθμό των περιπτώσεων νόσου των Λεγεωνάριων που εμφανίζονταν σε ένα νοσοκομείο. Από την ανακάλυψη ότι το πόσιμο νερό θα μπορούσε να είναι η πηγή, αναγνωρίζεται πλέον ότι πολλές περιπτώσεις νοσοκομειακής νόσου των Λεγεωνάριων μπορεί να μείνουν αδιάγνωστες, και ότι οι παραπάνω όροι αποτελούν καλύτερη ένδειξη της έντασης της κλινικής επιτήρησης από ακριβής απεικόνιση της πραγματικής επίπτωσης. Η ανακάλυψη «ακόμη και μίας μόνο περίπτωσης της νόσου των Λεγεωνάριων που έχουν αποκτηθεί στο νοσοκομείο μπορεί να είναι ένας σημαντικός φρουρός που υποδεικνύει την πιθανότητα πρόσθετης (μη ανακαλυφθείσας) μετάδοσης». Σε μια συνεχιζόμενη σειρά κρουσμάτων, η νόσος των Λεγεωνάριων που αποκτήθηκε από το νοσοκομείο ανακαλύπτεται τώρα στα παιδιατρικά νοσοκομεία. Όλα τα κρούσματα συνδέθηκαν με μόλυνση του νερού των νοσοκομείων.<sup>14,19</sup>

### **5.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΛΕΓΕΩΝΑΡΙΩΝ ΠΟΥ ΑΠΟΚΤΗΘΗΚΕ ΑΠΟ ΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

*Η υποκείμενη νόσος είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την απόκτηση ασθένειας. Δεδομένου ότι ο κύριος τρόπος μετάδοσης είναι η αναρρόφηση, οι ασθενείς με χρόνια πνευμονοπάθεια ή εκείνοι που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση που απαιτεί γενική αναισθησία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Ο μοναδικός πιο σημαντικός παράγοντας είναι η λήψη μεταμόσχευσης οργάνου με μεταμοσχεύσεις καρδιάς να έχουν την υψηλότερη συχνότητα, και μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών με τη χαμηλότερη συχνότητα. Τα είδη που δεν είναι λεγιονέλλες, ιδιαίτερα η *Legionella micdadei*, εμπλέκονται συχνά σε λήπτες μεταμοσχεύσεων οστών. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ασθενείς με AIDS δεν φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για νοσοκομειακή νόσο των Λεγεωνάριων.<sup>19</sup>*

### **5.4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

Οι κλινικές εκδηλώσεις της πνευμονίας από λεγιονέλλα είναι μη ειδικές, αν και διάφορα, νευρολογικά συμπτώματα - ιδιαίτερα σύγχυση - πυρετός μεγαλύτερος από 39°C, υπονατριαιμία, ηπατική δυσλειτουργία και αιματοουρία έχουν εμφανιστεί σε αρκετές μελέτες. Νόσος των Λεγεωνάριων που αποκτήθηκε από την Κοινότητα φαίνεται να έχει πιο σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις σε σύγκριση με τη νόσο των Λεγεωνάριων που αποκτήθηκε από το νοσοκομείο, πιθανώς λόγω καθυστέρησης της διάγνωσης

στο κοινοτικό περιβάλλον με ταυτόχρονη καθυστέρηση στην κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία. Τα νευρολογικά και γαστρεντερικά συμπτώματα ήταν σημαντικά πιο συχνά στη νόσο των λεγεωνάριων που αποκτήθηκε από την κοινότητα από ό,τι στη νοσοκομειακή νόσο. <sup>46</sup>

Στις προηγούμενες αναφορές νοσοκομειακής λεγεωνέλλωσης, τα ποσοστά θνησιμότητας έφταναν το 80%, συνήθως σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς που δεν έλαβαν κατάλληλα αντιβιοτικά. Ωστόσο, η θνησιμότητα στις ΗΠΑ μειώθηκε από 46% το 1982 σε 14% το 1998 με αυξημένη ευαισθητοποίηση και αυξανόμενη εμπειρική χρήση κινολονών για πνευμονία που αποκτήθηκε από το νοσοκομείο. Η λοιμογόνος δύναμη του στελέχους, καθυστέρηση στην αντιβιοτική θεραπεία, και ο βαθμός ανοσοκαταστολής ήταν οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη θνησιμότητα.



#### 5.4.1 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΛΕΓΕΩΝΑΡΙΩΝ.

Η οριστική διάγνωση της νόσου των Λεγεωνάριων τίθεται μέσω καλλιέργειας του μικροοργανισμού.

Ωστόσο, η λεγιονέλλα δεν αναπτύσσεται στα τυπικά βακτηριολογικά μέσα που χρησιμοποιούνται στα περισσότερα νοσοκομεία και χρειάζονται εξειδικευμένα επιλεκτικά μέσα. Δυστυχώς, στα περισσότερα νοσοκομεία, τέτοια μέσα δεν χρησιμοποιούνται συνήθως για ασθενείς με πνευμονία. Για τη βέλτιστη καλλιέργεια της λεγιονέλλας σε δείγματα της αναπνευστικής οδού, γίνεται πολλαπλά μέσα, συμπεριλαμβανομένου του BCYE-alpha συμπληρωμένου με αντιμικροβιακούς παράγοντες. <sup>14</sup> Η προσθήκη χρωστικών διευκολύνει την οπτικοποίηση των αποικιών και η προεπεξεργασία με οξύ ή θερμότητα αποτρέπει την υπερανάπτυξη της ανταγωνιστικής βακτηριακής μικροχλωρίδας. Η ευαισθησία της καλλιέργειας με πολλαπλά μέσα και προεπεξεργασία είναι 80% και η ειδικότητα θεωρείται ότι είναι 100%. Η καλλιέργεια αναπνευστικών δειγμάτων θα πρέπει να είναι τακτικά διαθέσιμη σε όλα τα νοσοκομεία με αποικίες νερού από λεγεωνέλλα. Η απομόνωση της λεγιονέλλας επιτρέπει επίσης τη μικροβιολογική ταξινόμηση και υποτυποποίηση από μελέτες DNA για τη δημιουργία επιδημιολογικών δεσμών με τις πηγές νερού. <sup>35,53</sup> Η ανίχνευση με αντιγόνο ούρων έχει γίνει η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη εξέταση για τη διάγνωση της νόσου των Λεγεωνάριων. Το αντιγόνο των ούρων εμφανίζεται νωρίς στην πορεία της νόσου και συνήθως εξαφανίζεται εντός 2 μηνών, αν και η απέκκρισή του μπορεί να είναι μεγα-

λύτερη σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή κορτικοστεροειδή. Η συγκέντρωση του δείγματος ούρων αυξάνει την ευαισθησία της εξέτασης. Ο κύριος περιορισμός της δοκιμής αντιγόνου ούρων είναι ότι ανιχνεύει μόνο το διαλυτό αντιγόνο της *L pneumophila* οροομάδας 1. Αν και η οροομάδα 1 προκαλεί το 92% των περιπτώσεων της νόσου των Λεγεωνάριων στην κοινότητα, η επίπτωση πέφτει στο 80% στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα υπάρχει και για άλλες οροομάδες της *L pneumophila*. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των εμπορικών κιτ για *L pneumophila* η οροομάδα 1 είναι περίπου 70% και 99% αντίστοιχα (Binax, Portland, ΗΠΑ, Biotest AG, Dreieich, Γερμανία και Bartels, Ουάσιγκτον, ΗΠΑ). Μια ταχεία ανοσοχρωματογραφική δοκιμασία (Binax Now Legionella Urinary Antigen, Portland, USA) είναι τώρα διαθέσιμη στο εμπόριο. Η ευαισθησία και η ειδικότητα αυτής της δοκιμής είναι παρόμοιες με εκείνες που λαμβάνονται με την ELISA, αλλά είναι πιο γρήγορη από τη δοκιμή ELISA (15 λεπτά έναντι 2-3 ωρών) καθιστώντας την ιδιαίτερα χρήσιμη για μικρά εργαστήρια.<sup>35</sup>

Ο άμεσος ανοσοφθορισμός (DFA) είναι μια ταχεία διαγνωστική μέθοδος, η οποία επιτρέπει την οπτικοποίηση του μικροοργανισμού στο δείγμα. Πρέπει να υπάρχουν μεγάλοι αριθμοί λεγεωνέλλας για να μπορούν να οπτικοποιηθούν εύκολα. Η ορομετατροπή ορίζεται ως τετραπλάσια αύξηση των τίτλων αντισωμάτων έναντι της λεγιονέλλας. Η μέγιστη ευαισθησία της ορομετατροπής αντισωμάτων IgG και IgM εμφανίζεται στις 90 ημέρες, επομένως τα δείγματα ορού που αναρρώνουν σε 4-6 εβδομάδες μπορεί να δώσουν ασήμαντους τίτλους. Οι ορολογικές εξετάσεις είναι χρήσιμες για επιδημιολογικές μελέτες αλλά έχουν περιορισμένη χρησιμότητα στην κλινική πράξη. Η ειδικότητα των ορολογικών δοκιμών από εργαστήρια αναφοράς είναι υψηλή (96%) αλλά είναι αβέβαιη για εργαστήρια που δεν έχουν εμπειρία σε δοκιμές λεγιονέλλας.

Ο μοριακός υποτύπος έχει αποδειχθεί χρήσιμος στην οριοθέτηση της πηγής της νόσου των Λεγεωνάριων. Οι τεχνικές περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό μονοκλωνικών αντισωμάτων, την ανάλυση πλασμιδίου, το προφίλ πρωτεΐνης εξωτερικής μεμβράνης, την ανάλυση μακροπεριορισμού Sfil, τον ενισχυμένο πολυμορφισμό μήκους θραύσματος και την αυθαίρετη εκκίνηση PCR. Ωστόσο, τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται σε συμφωνία με τα επιδημιολογικά δεδομένα.<sup>19</sup>

#### 5.4.2 ANTIBIOTIKH ΘΕΡΑΠΕΙΑ

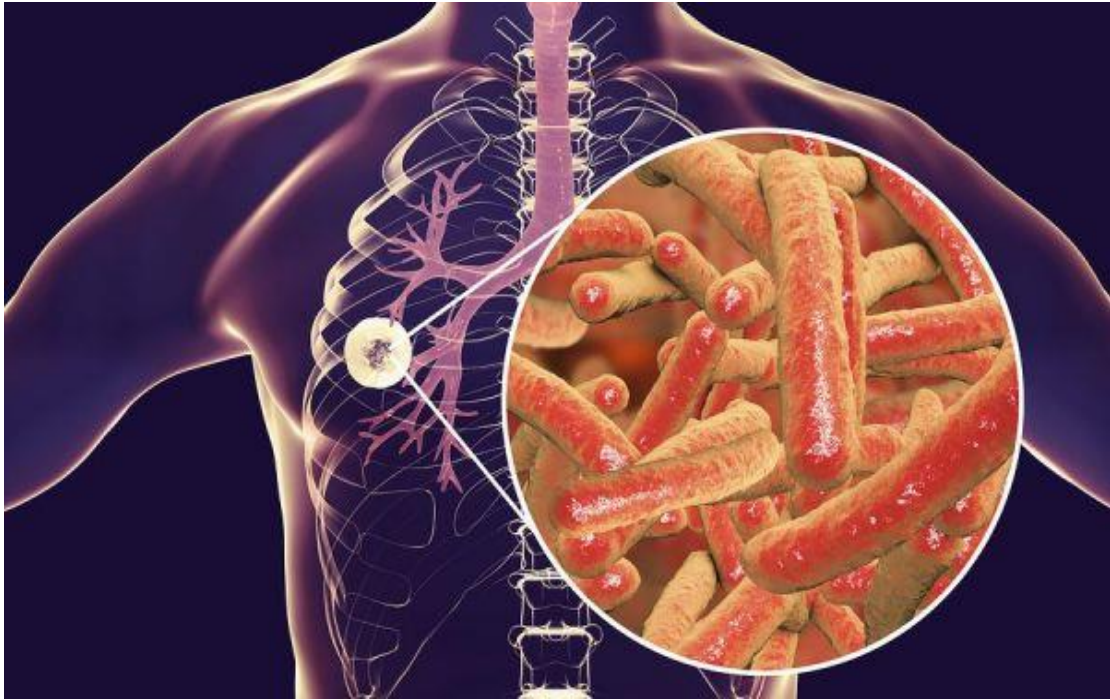
Τα νεότερα μακρολίδια και κινολόνες είναι πλέον τα αντιβιοτικά εκλογής. Η ερυθρομυκίνη δεν ευνοείται πλέον δεδομένου του όγκου υγρού που είναι απαραίτητος για την ενδοφλέβια έγχυση και της σχετικά υψηλής συχνότητας γαστρεντερικών παρενεργειών. Οι φθοροκινολόνες και η αζιθρομυκίνη έχουν τη μεγαλύτερη δράση έναντι της *Legionella* spp σε ενδοκυτταρικά και ζωικά μοντέλα. Υποτροπές έχουν καταγραφεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ερυθρομυκίνη. Επιπλέον, ο χρόνος μέχρι την απυρεξία ήταν μεγαλύτερος και οι κλινικές επιπλοκές πιο συχνές σε ασθενείς με νόσο των Λεγεωνάριων σε μια μελέτη παρατήρησης.<sup>53</sup>

#### 5.4.3 ΕΛΕΓΧΟΣ ΛΕΓΕΩΝΕΛΛΑΣ ΣΤΗΝ ΥΔΡΕΥΣΗ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

Συχνά συνιστάται η κατάλληλη συντήρηση των συστημάτων διανομής νερού ως κρίσιμος παράγοντας για τον έλεγχο της ανάπτυξης της λεγιονέλλας. Στην πραγματικότητα, μια τέτοια πρακτική έχει μικρό ρόλο στον αποικισμό των λεγεωνέλλων. Η μόνη παρέμβαση που είναι οριακά χρήσιμη για τη διατήρηση του αποικισμού της λεγιονέλλας στο ελάχιστο είναι η διατήρηση της θερμοκρασίας της δεξαμενής ζεστού νερού στους 50-60°C στο σύστημα διανομής ζεστού νερού. Θα πρέπει να προσέξουμε ότι ακόμη και αυτός ο ελιγμός θα έχει μικρό αποτέλεσμα, εκτός εάν έχει γίνει μια διαδικασία απολύμανσης σε όλο το σύστημα πριν από την αύξηση της θερμοκρασίας του ζεστού νερού.<sup>14</sup>

Τα μέτρα έκτακτης ανάγκης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά τη διάρκεια μιας εστίας περιλαμβάνουν υπερθέρμανση και έκπλυση σε συνδυασμό με υπερχλωρίωση σοκ. Τα μειονεκτήματα είναι ότι η διαδικασία είναι έντασης εργασίας και τα αποτελέσματα είναι μόνο βραχυπρόθεσμα (η επανεποικισμός θα συμβεί σε εβδομάδες έως μήνες). Η συνεχής υπερχλωρίωση δεν ευνοείται λόγω του υψηλού κόστους, της οριακής αποτελεσματικότητας, της διάβρωσης των σωληνώσεων και της απελευθέρωσης καρκινογόνων υποπροϊόντων στο πόσιμο νερό. συστήματα ιονισμού χαλκού-αργύρου έχουν εφαρμοστεί ευρέως στην Ισπανία και τις ΗΠΑ και έχουν υπάρξει περισσότερες από 200 εγκαταστάσεις σε όλο τον κόσμο.<sup>14</sup> Οι πρώτες 16 εγκαταστάσεις στις ΗΠΑ γνώρισαν σταθερή επιτυχία σε 5-11 χρόνια παρακολούθησης. Άλλες πολλά υποσχόμενες μέθοδοι που υποβάλλονται σε αξιολόγηση περιλαμβάνουν το διοξείδιο του χλωρίου και τη μονοχλωραμίνη, αλλά τα ερμηνεύσιμα αποτελέσματα μπορεί να μην είναι διαθέσιμα για αρκετά χρόνια.







## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### ΚΟΡΟΝΟΙΟΣ (COVID 19)

Τον Δεκέμβριο του 2019, ένα ξέσπασμα πνευμονίας άγνωστης προέλευσης αναφέρθηκε στο Wuhan, στην επαρχία Hubei, στην Κίνα. Οι περιπτώσεις πνευμονίας συνδέθηκαν επιδημιολογικά με τη χονδρική αγορά θαλασσινών Huanan. Ο εμβολιασμός αναπνευστικών δειγμάτων σε επιθηλιακά κύτταρα ανθρώπινου αεραγωγού, κυτταρικές σειρές Vero E6 και Huh7, οδήγησε στην απομόνωση ενός νέου αναπνευστικού ιού του οποίου η ανάλυση γονιδιώματος έδειξε ότι είναι ένας νέος κορωνοϊός που σχετίζεται με τον SARS-CoV, και ως εκ τούτου ονομάστηκε κορωνοϊός σοβαρού οξέως αναπνευστικού συνδρόμου 2 (SARS-CoV-2). Ο SARS-CoV-2 είναι ένας betacoronavirus που ανήκει στο υπογένος *Sarbecovirus*. Η παγκόσμια εξάπλωση του SARS-CoV-2 και οι χιλιάδες θάνατοι που προκλήθηκαν από τη νόσο του κοροναϊού (COVID-19) οδήγησαν τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας να κηρύξει πανδημία στις 12 Μαρτίου 2020.<sup>52</sup> Μέχρι σήμερα, ο κόσμος έχει πληρώσει μεγάλο τίμημα σε αυτήν την πανδημία όσον αφορά τις χαμένες ανθρώπινες ζωές, τις οικονομικές επιπτώσεις και την αυξημένη φτώχεια. Σε αυτήν την ανασκόπηση, παρέχουμε πληροφορίες σχετικά με την επιδημιολογία, την ορολογική και μοριακή διάγνωση, την προέλευση του SARS-CoV-2 και την ικανότητά του να μολύνει ανθρώπινα κύτταρα και θέματα ασφάλειας. Στη συνέχεια, εστιάζουμε στις διαθέσιμες θεραπείες για την καταπολέμηση του COVID-19, την ανάπτυξη εμβολίων, τον ρόλο της τεχνητής νοημοσύνης στη διαχείριση της πανδημίας και τον περιορισμό της εξάπλωσης του ιού, τον αντίκτυπο της επιδημίας COVID-19 στον τρόπο ζωής μας και προετοιμασία για ένα πιθανό δεύτερο κύμα.<sup>8</sup>

Ο κοροναϊός 2 με σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS-CoV-2), ο έβδομος ανθρώπινος κοροναϊός, ανακαλύφθηκε στο Wuhan, στην επαρχία Hubei, στην Κίνα, κατά τη διάρκεια της πρόσφατης επιδημίας πνευμονίας τον Ιανουάριο του 2020. Έκτοτε, ο ιός εξαπλώθηκε σε όλο τον κόσμο και έως τις 20 Μαΐου 2020, έχει μολύνει 4.806.299 ανθρώπους και έχει προκαλέσει 318.599 θανάτους. Ο SARS-CoV-2 καθώς και ο SARS-CoV και ο κορωνοϊός του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV) προκαλούν σοβαρή πνευμονία με ποσοστό θνησιμότητας 2,9%, 9,6% και ~36%, αντίστοιχα. Οι άλλοι τέσσερις ανθρώπινοι κοροναϊοί, OC43, NL63, HKU1 και 229E, προκαλούν γενικά αυτοπεριοριζόμενη νόσο με ήπια συμπτώματα.

Σε αυτήν την ανασκόπηση, συνοψίζουμε την κατάσταση της πανδημίας της νόσου του ιού Corona 19 (COVID-19, όπως ορίστηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας [ΠΟΥ] τον Φεβρουάριο του 2020), συμπεριλαμβανομένης της προέλευσης του SARS-CoV-2, της ικανότητάς του να μολύνει ανθρώπινα κύτταρα, επιδημιολογία, κλινικά παθολογικά και εργαστηριακά ευρήματα, μοριακή και ορολογική διάγνωση και θέματα ασφάλειας. Παρέχουμε επίσης πληροφορίες σχετικά με τις διαθέσιμες θεραπείες, την ανάπτυξη εμβολίων και τον πιθανό ρόλο της τεχνητής νοημοσύνης στη διακυβέρνηση των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης και τη χρησιμότητά της στην καταπολέμηση της επιδημίας COVID-19.<sup>15</sup>



τρεπτικού ενζύμου 2 (ACE2) της αγγειοτενσίνης και μια πολυβασική θέση διάσπασης στη διασταύρωση ακίδας S1/S2 που καθορίζει τη μολυσματικότητα και το εύρος του ξενιστή .

Ο SARS-CoV-2 είναι πολύ παρόμοιος με τους κοροναϊούς που μοιάζουν με το SARS της νυχτερίδας και η νυχτερίδα μπορεί να είναι ο ξενιστής της δεξαμενής. Το RaGT13 είναι ~ 96% πανομοιότυπο με το SARS-CoV-2 με ορισμένες διαφορές στον τομέα δέσμευσης υποδοχέα ακίδας (RBD) που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τις διαφορές στη συγγένεια ACE2 μεταξύ του SARS-CoV-2 και των κορωνοϊών που μοιάζουν με SARS.<sup>8</sup>

Η πολυβασική θέση διάσπασης του SARS-CoV-2 δεν υπάρχει στον βήτα κοροναϊό του παγκολίνου, ο οποίος έχει κοινές ομοιότητες με τον SARS-CoV-2. Επίσης, η αλληλουχία της RBD της πρωτεΐνης ακίδας (S) υποδηλώνει ότι προέκυψε από μια φυσική εξελικτική διαδικασία .

Οι εκτιμήσεις για τον πιο πρόσφατο κοινό πρόγονο του SARS-CoV-2 χρονολογούν την επιδημία από τα τέλη Νοεμβρίου 2019 έως τις αρχές Δεκεμβρίου 2019, κάτι που

είναι συμβατό με τα πρώτα αναφερόμενα κρούσματα. Έτσι, υπήρξε απαραίτητη ανθρώπινη μετάδοση μετά το ζωνοσογόνο γεγονός και πριν από την απόκτηση της θέσης διάσπασης της πολυβασικής φουρίνης .<sup>16,17</sup>

## 6.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ -ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ

Οι ασθενείς με λοίμωξη SARS-CoV-2 μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα που κυμαίνονται από ήπια έως σοβαρά, με ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού να είναι ασυμπτωματικοί φορείς. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό (83%), βήχα (82%) και δύσπνοια (31%) . Σε ασθενείς με πνευμονία, η ακτινογραφία θώρακα δείχνει συνήθως πολλαπλές κηλίδες και αδιαφάνεια από εσμυρισμένο γυαλί .<sup>8</sup>

Γαστρεντερικά συμπτώματα όπως έμετος, διάρροια και κοιλιακό άλγος περιγράφονται στο 2-10% των ασθενών με COVID-19 και στο 10% των ασθενών, η διάρροια και η ναυτία προηγούνται της ανάπτυξης πυρετού και αναπνευστικών συμπτωμάτων .

Οι ασθενείς με COVID-19 συνήθως παρουσιάζουν μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων και των ηωσινόφιλων, χαμηλότερες μέσες τιμές αιμοσφαιρίνης καθώς και αυξήσεις στα WBC, τον αριθμό των ουδετερόφιλων και τα επίπεδα CRP, LDH, AST και ALT στον ορό . Επιπλέον, τα αρχικά επίπεδα CRP στον ορό έχουν αναφερθεί ότι αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την ανάπτυξη σοβαρής λοίμωξης COVID-19 .

Αν και ο κύριος στόχος της μόλυνσης από κορωνοϊό είναι ο πνεύμονας, η ευρεία κατανομή των υποδοχέων ACE2 στα όργανα μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακή, γαστρεντερική, νεφρική, ηπατική, κεντρικό νευρικό σύστημα και οφθαλμικές βλάβες που πρέπει να παρακολουθούνται στενά<sup>26</sup> .

Το καρδιαγγειακό σύστημα επηρεάζεται συχνά, με επιπλοκές που περιλαμβάνουν τραυματισμό του μυοκαρδίου, μυοκαρδίτιδα, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, δυσρυθμίες και φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια και η παρακολούθηση με υψηλής ευαισθησίας καρδιακή τροπονίνη μπορεί να είναι χρήσιμη .

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας μπορεί να επιδεινωθούν γρήγορα και να πεθάνουν από ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων που προκαλείται από τη λεγόμενη «καταιγίδα κυτοκινών».

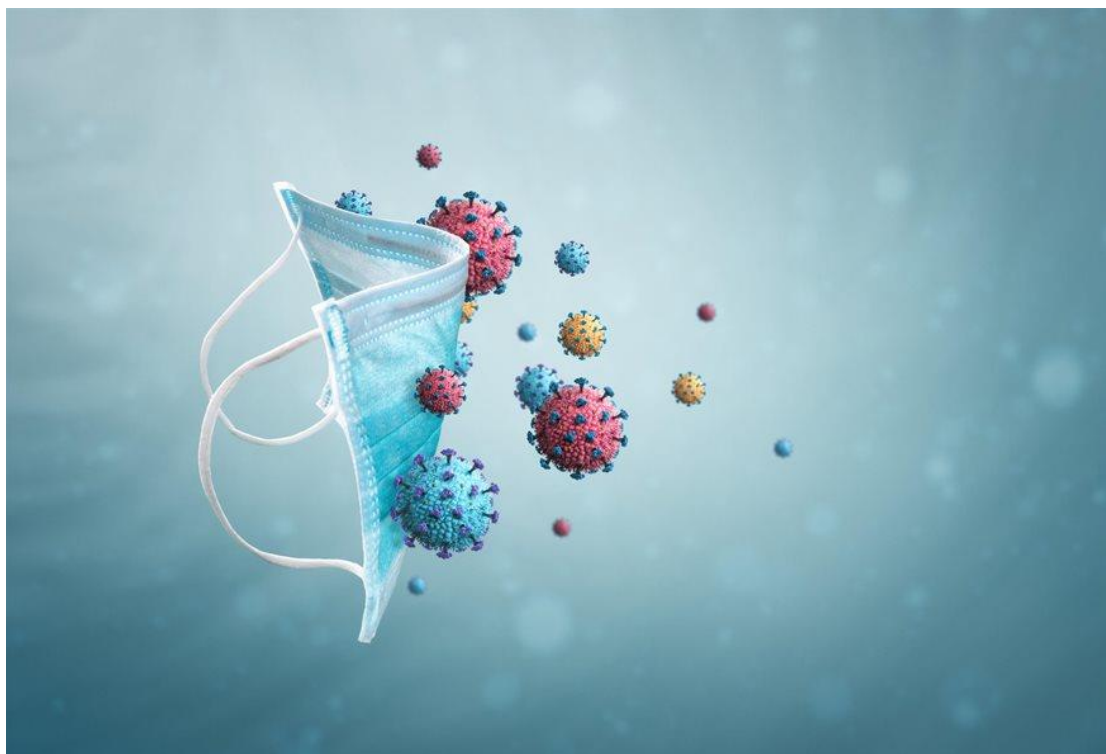
Πράγματι, ένα προφίλ κυτοκίνης που μοιάζει με το σύνδρομο δευτερογενούς αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστοκυττάρωσης έχει περιγραφεί σε σοβαρές περιπτώσεις COVID-19 και χαρακτηρίζεται από αυξημένη ιντερλευκίνη (IL)-2, IL-7, παράγοντα διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων, επαγωγίμη από ιντερφερόνη- $\gamma$  πρωτεΐνη-10, μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη 1, φλεγμονώδης πρωτεΐνη μακροφάγου 1- $\alpha$  και παράγοντας νέκρωσης όγκου- $\alpha$ . Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης και IL-6 είναι προγνωστικοί παράγοντες θανάτου και ο θάνατος είναι πιθανό να οφείλεται σε υπερφλεγμονή που προκαλείται από τον ιό. Με βάση αυτά τα στοιχεία, το tocilizumab (αποκλεισμός των υποδοχέων IL-6) χορηγείται σε ασθενείς με πνευμονία COVID-19 και αυξημένη IL-6 ορού για τη μείωση της φλεγμονής στους πνεύμονες<sup>37,52</sup>.

Η αύξηση των επιπέδων του D-dimer έχει συσχετιστεί με τη σοβαρότητα του COVID-19. Τα άτομα με σοβαρό COVID-19 έχουν σημαντικά υψηλότερες τιμές D-διμερούς από εκείνα χωρίς (σταθμισμένη μέση διαφορά 2,97 mg/L, 95% CI: 2,47–3,46 mg/L). Τα αυξημένα επίπεδα D-διμερούς μπορεί να αντικατοπτρίζουν τον κίνδυνο διάχυτης πηκτικότητας σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19, η οποία μπορεί να απαιτεί αντιπηκτική θεραπεία.

Ο Ιταλικός Οργανισμός Ιατρικής (AIFA) ενέκρινε πρόσφατα μια κλινική δοκιμή (μελέτη INHIXACOV19) στην οποία η ενοξεπαρίνη χορηγείται υποδόρια σε ασθενείς με COVID-19 για την πρόληψη επιπλοκών που σχετίζονται με τη θρομβοεμβολή. Η ηπαρίνη έχει επίσης αντιική δράση. Είναι γνωστό για την ικανότητά του να αποτρέπει τη μόλυνση από ιούς, συμπεριλαμβανομένης της μόλυνσης από κοροναϊούς. Πράγματι, η ηπαρίνη έχει μια δομή παρόμοια με αυτή της θειικής ηπαράνης που υπάρχει στις κυτταρικές επιφάνειες των θηλαστικών και που χρησιμοποιείται από τους κοροναϊούς για να εισέλθει στα κύτταρα. Παρουσία ηπαρίνης, η αλληλεπίδραση της πρωτεΐνης S με τη θειική ηπαράνη μπορεί να αποκλειστεί, αποτρέποντας έτσι την είσοδο στα κύτταρα.<sup>15</sup>

Επιπλέον, η ηπαρίνη μπορεί να αναστείλει τις πρωτεάσες που εμπλέκονται στη μολυσματικότητα του ιού. Πράγματι, η είσοδος του SARS-CoV-2 απαιτεί τη διάσπαση των υπομονάδων S1-S2 που ακολουθείται από τη σύντηξη του S2 στην κυτταρική μεμβράνη. Το τελευταίο απαιτεί τη δράση πρωτεασών ξενιστή όπως οι καθεψίνες, οι διαμεμβρανικές πρωτεάσες/πρωτεάσες σερίνης στην επιφάνεια των κυττάρων (TMPRSS), η φουρίνη, η θρυψίνη και ο παράγοντας  $\text{Xa}$  που αναστέλλονται από την ηπαρίνη.<sup>26</sup>

Η πορεία της νόσου COVID-19 στα παιδιά είναι γενικά ασυμπτωματική ή ήπια σε σύγκριση με αυτή που παρατηρείται στους ενήλικες, για λόγους που δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί με σαφήνεια. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί σοβαρά και θανατηφόρα περιστατικά σε παιδιά. Τα κλινικά εργαστηριακά δεδομένα στα παιδιά είναι αρκετά διαφορετικά από τους ενήλικες, όπως αναφέρθηκε σε πρόσφατη μετα-ανάλυση που έδειξε ασυνεπή μεταβολή του δείκτη λευκοκυττάρων .Ωστόσο, αυξήσεις στα επίπεδα της CRP, της προκαλσιτονίνης και της LDH βρέθηκαν επίσης σε παιδιά με σοβαρή νόσο. Είναι ενδιαφέρον ότι η κινάση-MB της κρεατίνης ήταν αυξημένη στο ένα τρίτο των ασθενών και αυτό δημιούργησε την υποψία καρδιακής συμμετοχής σε παιδιατρικούς ασθενείς με COVID-19, όπως αναφέρθηκε πρόσφατα<sup>26,36</sup> .



### 6.3 ΜΕΤΑΔΟΣΗ SARS-COV-2

Όπως και με άλλους αναπνευστικούς ιούς, η μετάδοση του SARS-CoV-2 λαμβάνει χώρα με υψηλή αποτελεσματικότητα και μολυσματικότητα κυρίως μέσω της αναπνευστικής οδού. Η μετάδοση σταγονιδίων είναι η κύρια αναγνωρισμένη οδός, αν και τα αερολύματα μπορεί να αντιπροσωπεύουν μια άλλη σημαντική οδό . Οι εκτιμήσεις του αριθμού αναπαραγωγής ( $R_0$ ) του SARS-CoV-2 κυμαίνονται από 1,4 έως 2,5 [Δήλωση σχετικά με τη συνεδρίαση της Επιτροπής Έκτακτης Ανάγκης Διεθνών Κανονισμών Υγείας (2005) σχετικά με το ξέσπασμα του νέου κοροναϊού (2019-nCoV)].<sup>36</sup>

Παρόμοια με τον SARS-CoV, η στοματική-κοπράνων οδός μπορεί να είναι μια άλλη οδός μετάδοσης του ιού. Το RNA του SARS-CoV-2 έχει ανιχνευθεί στα κόπρανα ασθενούς με πνευμονία COVID-19. Επομένως, τα λύματα μπορεί να διαδραματίσουν ρόλο στη μετάδοση του SARS-CoV-2. Υπό το πρίσμα αυτό, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο τεχνικής επεξεργασίας, όπως βιοπροσροφητές ικανοί να συγκρατούν και να αδρανοποιούν τον ιό .

Ο SARS-CoV-2 έχει ανιχνευθεί στο σάλιο μολυσμένων ατόμων . αυτό μπορεί να αποδοθεί στην παρουσία υποδοχέων ACE2 στα επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τους πόρους των σιελογόνων αδένων .

Σε ορισμένες μελέτες, τα ούρα ασθενών έχουν δοκιμαστεί για ιικό RNA SARS-CoV-2. Μεταξύ αυτών των μελετών, το συγκεντρωμένο ποσοστό θετικότητας RNA ήταν περίπου 5-6%. Ωστόσο, η διάρκεια της αποβολής του ιού στα δείγματα ούρων καθώς και η μολυσματικότητα των ούρων μένει να καθοριστεί .

Το RNA του SARS-CoV-2 έχει επίσης ανιχνευθεί σε άψυχες επιφάνειες όπως οι χειρολαβές των θυρών και η επιφάνεια των κινητών τηλεφώνων σε χώρους κατοικίας ασθενών με επιβεβαιωμένο COVID-19. Έτσι, άτομα που έχουν έρθει σε επαφή με μολυσμένες επιφάνειες θα μπορούσαν να μολυνθούν εάν αγγίξουν τα μάτια, το στόμα ή τη μύτη τους .<sup>37,52</sup>

Η κάθετη μετάδοση του SARS-CoV-2 συζητείται. Μια σειρά από εννέα εγκύους με επιβεβαιωμένη COVID-19 δεν έδειξε μετάδοση από μητέρα σε παιδί. Επιπλέον, ο SARS-CoV-2 δεν ανιχνεύθηκε στο μητρικό γάλα, υποδεικνύοντας ότι ο ιός δεν μπορεί να μεταδοθεί με το θηλασμό . Ωστόσο, πρόσφατα αναφέρθηκε ένα νεογέννητο με αυξημένο IgM έναντι του SARS-CoV-2 που γεννήθηκε από μητέρα με COVID-19. Τα αντισώματα IgM μαζί με τα αντισώματα IgG ανιχνεύθηκαν 2 ώρες μετά τον τοκετό. Η IL-6 και η IL-10 ήταν επίσης αυξημένες, ενώ η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) που πραγματοποιήθηκε σε διαδοχικά ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα από 2 ώρες έως 16 ημέρες ήταν πάντα αρνητική. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το IgM δεν μπορεί να διασχίσει τον πλακούντα και να μεταφερθεί στο έμβρυο, θα μπορούσε να υποθεθεί ότι το βρέφος είχε μολυνθεί *στη μήτρα* ακόμα κι αν το αμνιακό υγρό δεν είχε δοκιμαστεί για RNA SARS-CoV-2 .

Τέλος, τα μάτια μπορεί να αποτελούν οδό μετάδοσης του SARS-CoV-2. Το RNA του SARS-CoV-2 ανιχνεύθηκε σε οφθαλμικά επιχρίσματα ασθενούς με επιβεβαιωμένο COVID-19 3 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και στις 27 ημέρες όταν ένα



ρινοφαρυγγικό επίχρισμα βρέθηκε αρνητικό με PCR. Είναι ενδιαφέρον ότι ο ιός από ένα οφθαλμικό επίχρισμα πολλαπλασιάστηκε σε κύτταρα Vero E6, υποδηλώνοντας ότι οι οφθαλμικές εκκρίσεις θα μπορούσαν να είναι μολυσματικές . Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα οριστικά δεδομένα, θα πρέπει να φοράτε γυαλιά κατά την εξέταση ασθενών με ύποπτο ή επιβεβαιωμένο COVID-19 .<sup>37</sup>

#### **6.4 ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΕΠΩΑΣΗΣ SARS-COV-2**

Ο προσδιορισμός της περιόδου επώασης της λοίμωξης από τον SARS-CoV-2 είναι ζωτικής σημασίας για τον προσδιορισμό της διάρκειας της καραντίνας, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του ελέγχου εισόδου και της ανίχνευσης επαφών. Με βάση μια κατανομή Weibull, υπολογίστηκε ότι η μέση περίοδος επώασης είναι 6,4 ημέρες (95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 5,6–7,7), με εύρος 2,1–11,1 ημερών (2,5ο–97,5ο εκατοστημόριο) . Παρόμοιες εκτιμήσεις έχουν γίνει και από άλλους συγγραφείς. Σε μια μελέτη των Lauer et al. , υπολογίστηκε ότι η διάμεση περίοδος επώασης ήταν 5,1 ημέρες (95% CI, 4,5–5,8 ημέρες) και ότι το 97,5% των μολυσμένων ατόμων θα ανέπτυξαν συμπτώματα εντός 11,5 ημερών (CI, 8,2–15,6 ημέρες) από τη μόλυνση. Ως εκ τούτου, η περίοδος ενεργού παρακολούθησης των 14 ημερών που συνιστάται από τις υγειονομικές αρχές δικαιολογείται από τα στοιχεία .Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτείται μεγαλύτερη παρακολούθηση. Υπολογίστηκε ότι 101 στις 10.000 περιπτώσεις (99ο εκατοστημόριο, 482) μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα μετά από 14 ημέρες ενεργούς παρακολούθησης ή καραντίνας.<sup>15,16,17</sup>

#### **6.5 ΈΛΕΓΧΟΣ ΙΩΝ**

##### **ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ PCR ΣΕ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟ ΧΡΟΝΟ**

Τα ύποπτα κρούσματα λοίμωξης από SARS-CoV-2 επιβεβαιώνονται με την ανίχνευση συγκεκριμένων και μοναδικών ιικών αλληλουχιών με χρήση ανάλυσης αντίστροφης PCR σε πραγματικό χρόνο (rRT-PCR). Αμέσως μετά τη δήλωση των κινεζικών υγειονομικών αρχών, στις 7 Ιανουαρίου 2020, ότι το ξέσπασμα της πνευμονίας στη Γουχάν προκλήθηκε από έναν νέο κορωνοϊό, ένα ευρωπαϊκό δίκτυο εργαστηρίων ανέπτυξε ένα πρωτόκολλο rRT-PCR με βάση την ευθυγράμμιση και τη σύγκριση των διαθέσιμων που σχετίζονται με τις νυχτερίδες κορωνοϊού και αλληλουχίες γονιδιώματος SARS-CoV συν πέντε αλληλουχίες από τον νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2 που κυκλοφόρησαν από τις κινεζικές αρχές . Αναπτύχθηκαν τρεις δοκιμές rRT-PCR. Η ανάλυση πρώτης γραμμής στοχεύει το γονίδιο E που είναι κοινό στους κορωνοϊούς που

ανήκουν στον *Sarbecovirus* υπογένος και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη του φακέλου. Ο δεύτερος προσδιορισμός στοχεύει το γονίδιο *RdRp* που κωδικοποιεί την πολυμεράση που εξαρτάται από το RNA. Αυτή η ανάλυση περιέχει δύο μοριακούς ανιχνευτές: ο ένας αντιδρά με το γονίδιο SARS-CoV και SARS-CoV-2 *RdRp*, ενώ ο δεύτερος (*RdRP\_SARSr-P2*) αντιδρά με το γονίδιο SARS-CoV-2 *RdRp*. Η τρίτη ανάλυση στοχεύει το γονίδιο *N* (νουκλεοκαψίδιο). Αυτό το πρωτόκολλο εγκρίθηκε σε 30 ευρωπαϊκές χώρες.<sup>16,17</sup>

Πρόσφατα, ένα νέο πρωτόκολλο PCR που στοχεύει μια διαφορετική περιοχή του γονιδίου *RdRp/HeI* έδειξε υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα από τη δοκιμασία *RdRP\_SARSr-P2*.

Το πρωτόκολλο των Κέντρων Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) των ΗΠΑ στοχεύει το γονίδιο *N* του SARS-CoV-2. Επιλέχθηκαν δύο σετ εκκινητών/ανιχνευτών που κατευθύνονται προς διαφορετικές περιοχές του γονιδίου *N*. Επιπλέον, περιλαμβάνεται ένα σετ εκκινητών/ανιχνευτών που ανιχνεύει το ανθρώπινο γονίδιο *RNase P* σε δείγματα ελέγχου και κλινικά δείγματα.

Αν και οι δοκιμές ενίσχυσης είναι ευαίσθητες, ορισμένες λοιμώξεις παραλείπονται. Οι λόγοι για αυτό μπορεί να είναι η ποιότητα του συλλεγόμενου δείγματος, ο χρόνος συλλογής (πολύ πρώιμη φάση μόλυνσης ή πολύ αργά κατά τη διάρκεια της μόλυνσης), το ιικό φορτίο κάτω από το όριο ανίχνευσης της ανάλυσης, ο εσφαλμένος χειρισμός του δείγματος ή τα ζητήματα αποστολής. Στην περίπτωση χαμηλού ιικού φορτίου στην ανώτερη αναπνευστική οδό, μπορεί να απαιτηθεί ένα βαθύτερο δείγμα για τη διάγνωση. Πράγματι, σε ασθενείς με SARS και MERS, το ιικό RNA στην ανώτερη αναπνευστική οδό κορυφώθηκε τις πρώτες 7-10 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ στην κατώτερη αναπνευστική οδό, το ιικό RNA ανιχνεύτηκε ακόμη 2-3 εβδομάδες μετά την έναρξη της νόσου. Επαναλαμβανόμενες δοκιμές μπορούν επίσης να πραγματοποιηθούν στην περίπτωση που τα ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα ήταν αρχικά αρνητικά, καθώς αυτό αυξάνει την πιθανότητα ανίχνευσης του SARS-CoV-2 στο ρινοφάρυγγα.<sup>16</sup>

Αρκετές αναλύσεις PCR σε πραγματικό χρόνο έλαβαν το σήμα CE για *in vitro* διαγνωστικά και είναι διαθέσιμες στην αγορά. Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τους γονιδιακούς στόχους, τα τεχνικά χαρακτηριστικά των αναλύσεων και τους επικυρωμένους τύπους δειγμάτων των αναλύσεων PCR σε πραγματικό χρόνο που εγκρίθηκαν από το Υπουργείο Υγείας της Ιταλίας.



Δοκιμές σημείου φροντίδας (POCT) όπως το Xpert<sup>®</sup> Xpress SARS-CoV-2 (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) το QIAstat-Dx Respiratory 2019-nCoV Panel (QIAGEN, Hilden, Γερμανία) και το κιτ Simplexa™ COVID-19 Direct (DiaSorin Molecular LLC, Cypress, CA, USA) παρέχει αποτελέσματα σε περίπου 30-60 λεπτά. Δεν απαιτούν εξειδικευμένους τεχνικούς και ο χρόνος πρακτικής άσκησης είναι μικρότερος από 1 λεπτό. Αυτές οι εξετάσεις μπορεί να είναι πολύ χρήσιμες όταν οι κλινικοί γιατροί πρέπει να λάβουν γρήγορες αποφάσεις θεραπείας.<sup>8,37</sup>

Μια ευαίσθητη δοκιμασία rRT-PCR θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί σε συγκεκριμένα δείγματα. Στην παρούσα κατάσταση όπου η έλλειψη αντιδραστηρίων μπορεί να είναι πρόβλημα, η συγκέντρωση δειγμάτων μπορεί να είναι μια έγκυρη εναλλακτική λύση για να επιτραπεί ο έλεγχος μεγάλου αριθμού ατόμων σε σύντομο χρονικό διάστημα. Σε μια πρόσφατη μελέτη, ένα θετικό μεμονωμένο δείγμα θα μπορούσε να ανιχνευθεί σε μια δεξαμενή 32 δειγμάτων με εκτιμώμενο ψευδώς αρνητικό ποσοστό 10% . Ο συγκεντρωτικός έλεγχος θα μπορούσε να εφαρμοστεί για την ανίχνευση του SARS-CoV-2 στην κοινότητα .

Ένα πρόσφατο έγγραφο έδειξε ότι σε επιβεβαιωμένους ασθενείς με COVID-19, το σάλιο μπορεί να είναι πιο ευαίσθητο δείγμα για την ανίχνευση του SARS-CoV-2 από το ρινοφαρυγγικό επίχρισμα. Οι συγγραφείς ανέφεραν επίσης λιγότερη διακύμανση στη συλλογή σάλιου από μόνος του δείγματος σε σύγκριση με τα ρινοφαρυγγικά επίχρισματα. Αυτή η παρατήρηση θα μπορούσε να ανοίξει το δρόμο για τη συλλογή δειγμάτων αυτο-χορηγούμενη στο σπίτι για μεγάλης κλίμακας έλεγχο του SARS-CoV-2 .<sup>17</sup>

Η χρήση ούρων για διαγνωστικούς σκοπούς εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο συζήτησης. Ο υποδοχέας ACE2, ο οποίος χρησιμοποιείται από τον SARS-CoV-2 για να μολύνει ανθρώπινα κύτταρα, υπάρχει όχι μόνο στην αναπνευστική οδό αλλά και στο ουρογεννητικό σύστημα: κύτταρα εγγύς νεφρού, ουροθηλιακά κύτταρα ουροδόχου κύστης, κύτταρα Leydig και κύτταρα στο σπερματοφόρο των όρχεων αγωγούς στους όρχεις . Πράγματι, οι ασθενείς με COVID-19 μπορεί να παρουσιάσουν νεφρική βλάβη (πρωτεϊνουρία, αυξημένη κρεατινίνη ορού, υψηλή ουρία) ή σοβαρή οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Μπορεί επίσης να προκληθεί βλάβη στο αναπαραγωγικό σύστημα . Συνολικά, αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το ουρογεννητικό σύστημα μπορεί να αντιπροσωπεύει μια οδό μετάδοσης του SARS-CoV2. Ορισμένοι συγγραφείς ανέφεραν την ταυτοποίηση του ιού στα ούρα .Ωστόσο, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν ε-

παρκή στοιχεία ότι τα ούρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιολογικό δείγμα για τη διάγνωση του COVID-19.<sup>15</sup>

### 6.5.1. Δοκιμασία πλευρικής ροής με βάση το CRISPR-Cas12 για ανίχνευση του SARS-CoV-2

Πρόσφατα, αναπτύχθηκε μια ανάλυση βασισμένη στο CRISPR-Cas12 που ονομάζεται SARS-CoV-2 DNA στοχευμένη στην ενδονουκλεάση CRISPR Trans Reporter (DETECTR) για τη διάγνωση της λοίμωξης SARS-CoV-2. Αυτή η ανάλυση εκτελεί ταυτόχρονη αντίστροφη μεταγραφή και ισοθερμική ενίσχυση του RNA που εξάγεται από ρινοφαρυγγικά ή στοματοφαρυγγικά επιχρίσματα χρησιμοποιώντας ενίσχυση με μεσολάβηση βρόχου (RT-LAMP) ,ακολουθούμενη από ανίχνευση Cas12 αλληλουχιών κορωνοϊού. Η ανίχνευση του ιού επιβεβαιώνεται με διάσπαση ενός μορίου αναφοράς. Η ανάλυση στοχεύει τις περιοχές *E* και *N* , αλλά σε αντίθεση με τη δοκιμασία CDC, αυτή δεν στοχεύει τις περιοχές *N1* και *N3* . Ενίσχυση του *EH* περιοχή επιτρέπει την αναγνώριση τριών κορωνοϊών που μοιάζουν με SARS [SARS-CoV-2 (accession NC\_045512), κορωνοϊού τύπου SARS νυχτερίδας (bat-SL-CoVZC45, accession MG772933) και SARSCoV (accession NC\_004718)], ενώ η περιοχή *N* ανιχνεύει συγκεκριμένα SARS-CoV-2.<sup>26</sup>

Η ανάλυση DETECTR μπορεί να εκτελεστεί σε 30–40 λεπτά και απεικονίζεται σε μια λωρίδα πλευρικής ροής. Η δοκιμή είναι θετική εάν ανιχνευθούν και τα δύο γονίδια *E* και *N* ή πιθανώς θετική εάν ανιχνευθεί ένα γονίδιο *E* ή *N* . Το όριο ανίχνευσης (LOD) αυτής της ανάλυσης DETECTR είναι 10 αντίγραφα/μl έναντι 1 αντίγραφο/μl για τη δοκιμασία CDC. Η θετική προγνωστική συμφωνία και η αρνητική προγνωστική συμφωνία της ανάλυσης DETECTR έναντι της δοκιμασίας CDC ήταν 95% και 100%, αντίστοιχα.

### 6.5.2. Ιικό φορτίο σε αναπνευστικά δείγματα

Ο προσδιορισμός του ιικού φορτίου που πραγματοποιήθηκε σε ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα έδειξε ότι οι ήπιες κλινικές περιπτώσεις είχαν χαμηλότερο ιικό φορτίο στα αναπνευστικά τους δείγματα σε σύγκριση με σοβαρές περιπτώσεις. Το μέσο ιικό φορτίο σε σοβαρές περιπτώσεις ήταν 60 φορές υψηλότερο από τις ήπιες περιπτώσεις. Η διαστρωμάτωση των δεδομένων σε σχέση με τη στιγμή της δειγματοληψίας μετά την έναρξη της νόσου έδειξε ότι οι τιμές του κατωφλίου κύκλου δέλτα (δέλτα Ct) ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σοβαρές περιπτώσεις από τις ήπιες περιπτώσεις στις πρώτες 12 ημέρες της νόσου. Σε ήπιες περιπτώσεις, η κάθαρση του ιού εμφανί-

στηκε νωρίτερα και μετά από 10 ημέρες, το 90% των ασθενών επανειλημμένα ήταν αρνητικό σε PCR. Αντίθετα, η PCR ήταν ακόμα θετική την ημέρα 10 ή μετά σε όλες τις σοβαρές περιπτώσεις.<sup>15,17</sup>

### 6.5.3 Ορολογία

Από την αρχή της πανδημίας SARS-CoV-2 έχουν αναπτυχθεί αρκετές ορολογικές δοκιμασίες, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοπροσροφητικών δοκιμών που συνδέονται με τα ένζυμα (ELISA), των δοκιμασιών χημιοφωταύγειας (CLIA), των γρήγορων δοκιμών αντισωμάτων και του western blotting. Το τεστ ELISA που αναπτύχθηκε από την Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co. (Πεκίνο, Κίνα) ανιχνεύει ολικά αντισώματα, IgM και IgG κατά του SARS-CoV-2.<sup>16</sup> Τα συνολικά αντισώματα ανιχνεύθηκαν με βάση μια ανοσοδοκιμασία σάντουιτς διπλού αντιγόνου χρησιμοποιώντας ανασυνδυασμένα αντιγόνα που περιέχουν το RBD της πρωτεΐνης S του SARS-CoV-2 ως ακινητοποιημένο αντιγόνο και την υπεροξειδάση αγριοραπανάκι (HRP) ως συζευγμένο αντιγόνο. Η μέθοδος σύλληψης μ-αλυσίδας IgM χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση αντισωμάτων IgM (IgM-ELISA), χρησιμοποιώντας το ίδιο συζευγμένο με HRP αντιγόνο RBD όπως στην ανοσοδοκιμασία σάντουιτς διπλού αντιγόνου. Τα αντισώματα IgG ανιχνεύθηκαν με μια έμμεση δοκιμή ELISA (IgG-ELISA) με βάση το ανασυνδυασμένο αντιγόνο νουκλεοπρωτεΐνης. Η ειδικότητα των αναλύσεων προσδιορίστηκε με τη δοκιμή δειγμάτων πλάσματος υγιών ατόμων που συλλέχθηκαν πριν από το ξέσπασμα του SARS-CoV-2 και ήταν 99,1%, 98,6% και 99,0% για το συνολικό αντίσωμα, IgM και IgG, αντίστοιχα. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα που ελήφθησαν με PCR σε πραγματικό χρόνο με αυτά που προέκυψαν από τις αναλύσεις αντισωμάτων την πρώτη εβδομάδα της νόσου, η PCR έδειξε υψηλότερη ευαισθησία από τις δοκιμασίες αντισωμάτων, 66,7% έναντι 38,3%. Ωστόσο, από τις ημέρες 8 έως 12, η ευαισθησία των δοκιμών αντισωμάτων ξεπέρασε αυτήν της δοκιμής RNA και στην όψιμη φάση της νόσου, η ευαισθησία των δοκιμών αντισωμάτων αυξήθηκε ακόμη περισσότερο σε σύγκριση με τη δοκιμή RNA. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, όλοι οι διεθνείς επαγγελματικοί οργανισμοί, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ και το CDC δεν συνιστούν τη χρήση ορολογικών εξετάσεων για τη διάγνωση.

Άλλες ερευνητικές ομάδες ανέπτυξαν προσδιορισμούς ELISA που χρησιμοποίησαν ως αντιγόνα μια τροποποιημένη πρωτεΐνη πλήρους μήκους S και το RBD του SARS-CoV2. Χρησιμοποιώντας αυτήν την προσέγγιση, οι ορομετατροπείς COVID-19 αναγνωρίστηκαν ήδη 3 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Ομοίως, μια δοκιμή αντισωμάτων που σχεδιάστηκε για την ανίχνευση των αντιγόνων E και N ανίχνευσε

IgM εντός μιας εβδομάδας από την έναρξη της νόσου. Το IgM ήταν ανιχνεύσιμο για περίπου ένα μήνα και στη συνέχεια εξαφανίστηκε σταδιακά, ενώ το IgG ανιχνεύτηκε μετά από 10 ημέρες και ανιχνεύτηκε για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα .<sup>15,16,17</sup>

Χρησιμοποιώντας μια ανοσοδοκιμασία ενζύμου μαγνητικής χημειοφωταύγειας, το 100% των ασθενών με COVID-19 βρέθηκαν να είναι θετικοί IgG 19 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Η διάμεση ημέρα για την ορομετατροπή τόσο της IgG όσο και της IgM ήταν 13 ημέρες μετά τα συμπτώματα. Η ορομετατροπή για IgM και IgG έλαβε χώρα ταυτόχρονα ή διαδοχικά. Εντοπίστηκαν τρεις ομάδες ασθενών: ασθενείς με σύγχρονη ορομετατροπή IgG και IgM, ασθενείς με ορομετατροπή IgM νωρίτερα από ορομετατροπή IgG και ασθενείς με ορομετατροπή IgG νωρίτερα από ορομετατροπή IgM. Τα IgM και IgG σημείωσαν υψηλές τιμές 6 ημέρες μετά τον πρώτο προσδιορισμό. Είναι ενδιαφέρον ότι ο έλεγχος στενών επαφών ασθενών με COVID-19 έδειξε ότι λίγα άτομα με αρνητική RT-PCR και κανένα σύμπτωμα βρέθηκαν θετικά σε IgG και/ή IgM, επιβεβαιώνοντας ότι η ορολογία μπορεί να βοηθήσει στην απόκτηση καλύτερων εκτιμήσεων για την εξάπλωση του SARS-CoV-2 .<sup>17</sup>

Στην περίπτωση μόλυνσης από κοροναϊούς, τα εξουδετερωτικά αντισώματα προκαλούνται από την περιοχή RBD της πρωτεΐνης S .Αυτό το υποσύνολο αντισωμάτων είναι ιδιαίτερα σημαντικό επειδή μπορούν να αποτρέψουν την είσοδο του ιού στο κύτταρο δεσμεύοντας τους επίτοπους στην επιφάνεια του ιικού σωματιδίου και εμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή τους με τον υποδοχέα. Τα εξουδετερωτικά αντισώματα ανιχνεύθηκαν για πρώτη φορά στον ορό μιας νοσηλευόμενης Κινέζας τουρίστας μεταξύ 4ης και 9ης ημέρας από την έναρξη των συμπτωμάτων .

Στο παρελθόν, ένα κοκτέιλ εξουδετερωτικών αντισωμάτων έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία λοιμώξεων από τον ιό SARS-CoV και τον ιό Έμπολα. Ο συνδυασμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων ήταν πιο αποτελεσματικός από ένα μεμονωμένο αντίσωμα . Είναι πιθανό ότι μια παρόμοια προσέγγιση θα αναληφθεί στη θεραπεία της λοίμωξης SARS-CoV-2. Ένα πρόσφατα αναπτυγμένο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, το 47D11, κατά του SARS-CoV-2 είναι σε θέση να εξουδετερώσει τη μόλυνση των κυττάρων Vero E6 από SARS-CoV και SARS-CoV-2 *in vitro* . Η ικανότητα του 47D11 να αντιδρά διασταυρούμενη με SARS-CoV και SARS-CoV-2 υποδηλώνει ότι το αντίσωμα στοχεύει πιθανώς τη διατηρημένη δομή του S1<sub>B</sub> RBD . Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε εάν αυτό το αντίσωμα μπορεί να είναι χρήσιμο στην ανάπτυξη ορολογικών αναλύσεων για SARS-CoV-2 ή δοκιμών ανίχνευσης αντιγόνου. Σε κλινικό επίπεδο, το μονοκλωνικό αντίσωμα 47D11 θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει μια νέα

θεραπευτική επιλογή για τη θεραπεία της νόσου COVID-19 ή για την πρόληψη της μόλυνσης.<sup>52</sup>

Έχουν αναπτυχθεί πολλές εσωτερικές δοκιμές ELISA που είναι σε θέση να ανιχνεύσουν αντισώματα κατά S1, RBD και N του SARS-CoV-2, αν και παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντίδραση με τον SARS-CoV λόγω του υψηλού βαθμού ομοιότητας μεταξύ των Πρωτεΐνες S1 και RBD των δύο κοροναϊών καθώς και μεταξύ των πρωτεϊνών N (90% ομοιότητα). Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι τα αντισώματα SARS-CoV έχουν αναφερθεί ότι έχουν εξασθενίσει τα 17 χρόνια μετά την επιδημία SARS-CoV, καθιστώντας απίθανο ότι τα αντισώματα κατά του SARS-CoV θα μπορούσαν να είναι ακόμη ανιχνεύσιμα στον πληθυσμό και να δημιουργήσουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα. . Επιπλέον, μια μελέτη που διεξήχθη 6 χρόνια μετά την επιδημία του SARS έδειξε ότι το 91% των δειγμάτων ορού των ασθενών που είχαν μολυνθεί προηγουμένως από SARS-CoV ήταν αρνητικά για ειδική IgG .<sup>52</sup>

Η ανίχνευση εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά του SARS-CoV-2 είναι επίσης σημαντική για τον εντοπισμό ατόμων που παρουσιάζουν ισχυρή ανοσοαπόκριση έναντι του ιού και των οποίων ο ορός/πλάσμα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά για την καταπολέμηση της λοίμωξης SARS-CoV-2.

Μεγάλες εταιρείες IVD έχουν εισαγάγει ορολογικές δοκιμές SARS-CoV-2 και προσφέρουν IgA, IgG, IgM ή μικτές αναλύσεις σε αυτοματοποιημένους αναλυτές ανοσοπροσδιορισμού στο κλινικό εργαστήριο.

Λαμβάνοντας υπόψη τις πολυάριθμες ανοσοδοκιμασίες (ELISA και CLIA) που έχουν ήδη αναπτυχθεί από πολλές ερευνητικές ομάδες και αυτές που θα γίνουν διαθέσιμες στο εγγύς μέλλον, είναι υποχρεωτικό να τυποποιηθούν οι δοκιμές χρησιμοποιώντας αναγνωρισμένα πρότυπα αναφοράς ή τουλάχιστον να εναρμονιστούν. Μέχρι να πραγματοποιηθεί η τυποποίηση/εναρμόνιση, θα ήταν σκόπιμο κάθε εργαστήριο να υπολογίζει τη δική του αποκοπή χρησιμοποιώντας χαρακτηριστικές καμπύλες λειτουργίας δέκτη. Σε πολλές χώρες, χρησιμοποιούνται επίσης ορολογικές αναλύσεις για τον εντοπισμό ατόμων που μπορούν να επιστρέψουν στην εργασία τους με ασφάλεια μόλις χαλαρώσει το lockdown. Σύμφωνα με αυτόν τον αλγόριθμο, θα πρέπει να γίνεται ορολογική ανάλυση IgM/IgG σε ασυμπτωματικούς εργαζόμενους πριν επιστρέψουν στην εργασία τους. Σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, η ορολογική ανάλυση επαναλαμβάνεται μετά από 10 ημέρες και εάν επιβεβαιωθεί αρνητικό, το υποκείμενο επιστρέφει στην εργασία του. Σε περίπτωση θετικότητας, πραγματοποιείται ανάλυση PCR σε πραγματικό χρόνο σε ρινοφαρυγγικό επίχρισμα. Εάν είναι

θετικό, το υποκείμενο τίθεται σε καραντίνα για 14 ημέρες και στο τέλος της καραντίνας, πραγματοποιείται ανάλυση PCR σε πραγματικό χρόνο σε νέο ρινοφαρυγγικό επίχρισμα. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μια δεύτερη PCR που πραγματοποιείται με διαφορά 24 ωρών πριν το άτομο μπορέσει να επιστρέψει στην εργασία του.<sup>8,52</sup>

Φιγούρα 1. Πρόταση διαγράμματος ροής για να ξεπεραστεί το lockdown. Η κατώτερη «αρνητική» διαδρομή περιγράφει ορολογικές δοκιμασίες (IgG/IgM) που πραγματοποιούνται σε ασυμπτωματικούς εργαζόμενους. Σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, μετά από 10 ημέρες προληπτικής καραντίνας, απαιτείται δεύτερη αρνητική ορολογική εξέταση IgG/IgM για επιστροφή στην εργασία. Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος, γίνεται ανάλυση PCR σε πραγματικό χρόνο σε ρινοφαρυγγικό επίχρισμα. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μια δεύτερη ανάλυση PCR σε πραγματικό χρόνο που πραγματοποιείται με διαφορά 24 ωρών πριν επιστρέψετε στην εργασία. Η ανώτερη διαδρομή «Θετική» περιγράφει μια θετική ανάλυση PCR σε πραγματικό χρόνο που πραγματοποιείται σε άτομο που είναι θετικό για IgG/IgM για SARS-CoV-2. Το υποκείμενο τίθεται σε καραντίνα για 14 ημέρες και στο τέλος αυτής της περιόδου, πραγματοποιείται ανάλυση PCR σε πραγματικό χρόνο σε νέο ρινοφαρυγγικό επίχρισμα. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μια δεύτερη ανάλυση PCR που πραγματοποιείται με διαφορά 24 ωρών πριν το άτομο μπορέσει να επιστρέψει στην εργασία του. Οι ορολογικές δοκιμές θα πρέπει να γίνονται με δοκιμές που χρησιμοποιούν επικαλυμμένη πρωτεΐνη ακίδας ή υποσυστατικά της όπως S1, S2 ή RBD, που μπορεί να προκαλέσουν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του SARS-CoV-2.

Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς των τρεχόντων ορολογικών δοκιμών και την πιθανότητα διασταυρούμενης αντίδρασης με τον SARS-CoV , και άλλους κοροναϊούς, η PCR σε πραγματικό χρόνο παραμένει, μέχρι σήμερα , το κύριο και πιο αποτελεσματικό διαγνωστικό τεστ για τον COVID-19 παγκοσμίως.

#### **6.5.4 ΤΑΧΕΙΕΣ ΑΝΟΣΟΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ**

Οι αξιόπιστες γρήγορες δοκιμές θα μπορούσαν να μετριάσουν την πίεση στα εργαστήρια μοριακής βιολογίας όπου δοκιμάζεται το RNA του SARS-CoV-2 και θα μπορούσαν να βοηθήσουν στις αναπτυσσόμενες χώρες. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, οι α-

δαιοδοτημένες ταχείες δοκιμές περιλαμβάνουν τόσο ποιοτικές όσο και ημιποσοτικές δοκιμές .<sup>8</sup>

Υπάρχουν δύο τύποι γρήγορων δοκιμών: οι δοκιμές ανίχνευσης αντιγόνου SARS-CoV-2 και οι δοκιμές ανίχνευσης αντισωμάτων. Μέχρι σήμερα, 10 δοκιμές ταχείας ανίχνευσης αντιγόνου SARS-CoV-2 με σήμανση CE συμμορφώνονται με τη νομοθεσία της ΕΕ FIND , την Οδηγία 98/79/EC για τα IVD. Η ευαισθησία αυτών των δοκιμασιών είναι γενικά χαμηλή. Για παράδειγμα, το COVID-19 Ag Respi-Strip (Coris BioConcept, Βρυξέλλες, Βέλγιο), έχει ευαισθησία ~60% με 100% ειδικότητα (95% CI: 93,5-100%). Η θετική προγνωστική του αξία είναι 100% (95% CI: 86,7–1,00%) και η αρνητική προγνωστική αξία, 85,4% (95% CI: 75,4–91,9%). Η συμφωνία με PCR σε πραγματικό χρόνο είναι 88%.

Από τις 20 Μαΐου 2020, υπάρχουν πάνω από 60 τεστ ταχείας ανίχνευσης αντισωμάτων. Αυτά τα τεστ έχουν περιορισμένη χρησιμότητα στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου COVID-19, επειδή μπορεί να χρειαστούν 7-10 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων για να γίνουν θετικοί οι ασθενείς .<sup>15</sup>

Οι ταχείες δοκιμές χρειάζονται επικύρωση σε μεγάλο αριθμό δειγμάτων προτού εισαχθούν για τη διάγνωση του SARS-CoV-2 και θα πρέπει να απαιτείται σύγκριση με δοκιμές CLIA ή ELISA. Τα εργαστήρια παραπομπής του ΠΟΥ πραγματοποιούν μελέτες επικύρωσης σε εμπορικές αναλύσεις . Αυτές οι αναλύσεις μπορούν να εκτελεστούν σε φλεβικό πλήρες αίμα, ολικό αίμα δακτύλου, ορό και πλάσμα. Οι ευαισθησίες, οι ιδιαιτερότητες και η ακρίβεια διαφέρουν ανάλογα με τον κατασκευαστή. Για παράδειγμα, η ευαισθησία της συσκευής ταχείας δοκιμής BasePoint™ COVID-19 IgG/IgM (Abbott, Σικάγο, ΗΠΑ) είναι 86,43% (95% CI: 82,51–89,58%). ειδικότητα, 99,57% (95% CI: 97,63–99,92%); και ακρίβεια, 91,61% (95% CI: 89,10–93,58%). Στην περίπτωση της ταχείας εξέτασης COVID-19 IgG/IgM (PRIMA Lab SA, Balerna, Ελβετία), η ακρίβεια της δοκιμής για IgG είναι 98,6% (ειδικότητα 98,0%, ευαισθησία 100,0%) ενώ η ακρίβεια για IgM είναι 92,9% (ειδικότητα 96,0%, ευαισθησία 85,0%). Η κασέτα ταχείας δοκιμής 2019-nCoV IgG/IgM (All Test Biotech Co., LTD, Hangzhou, Κίνα) δηλώνει ευαισθησία για ανίχνευση IgM 85,0% (95% CI: 82,1–96,8%), ειδικότητα 96,0% (95% CI: 86,3–99,5%) και ακρίβεια 92,9% (95% CI: 84,1–97,6%). Από την άλλη πλευρά, η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια για την ανίχνευση IgG είναι 100% (95% CI: 86,0–100%), 98,0% (95% CI: 89,4–99,9%) και 98,6% (95% CI: 92,3 –99,96%) αντίστοιχα. Σε κάθε περίπτωση, η κλινική επικύρωση στο πεδίο, η οποία πραγματοποιείται από επαγγελματίες του εργαστηρίου, συνιστάται ανεπιφύλακτα για αυτές τις ταχείες δοκιμές πριν από την εισαγωγή τους σε εξω-



τερικά ιατρεία ή τη χρήση τους ως δοκιμές απευθείας στον καταναλωτή.<sup>15</sup> Πρόσφατα, συγκρίναμε τα γρήγορα τεστ και μια ανάλυση CLIA: η ευαισθησία για IgG ήταν ~90% για τις ανοσοχρωματογραφικές δοκιμές και 95% για το CLIA, ενώ η ευαισθησία για το IgM κυμαινόταν από 61,4% έως 87,8% για τις ανοσοχρωματογραφικές δοκιμές και ήταν 91% CLIA; η ειδικότητα ήταν 100% για όλα [ 0% (95% CI: 89,4–99,9%), και 98,6% (95% CI: 92,3–99,96%) αντίστοιχα. Σε κάθε περίπτωση, η κλινική επικύρωση στο πεδίο, η οποία πραγματοποιείται από επαγγελματίες του εργαστηρίου, συνιστάται ανεπιφύλακτα για αυτές τις ταχείες δοκιμές πριν από την εισαγωγή τους σε εξωτερικά ιατρεία ή τη χρήση τους ως δοκιμές απευθείας στον καταναλωτή. Πρόσφατα, συγκρίναμε τα γρήγορα τεστ και μια ανάλυση CLIA: η ευαισθησία για IgG ήταν ~90% για τις ανοσοχρωματογραφικές δοκιμές και 95% για το CLIA, ενώ η ευαισθησία για το IgM κυμαινόταν από 61,4% έως 87,8% για τις ανοσοχρωματογραφικές δοκιμές και ήταν 91% CLIA; η ειδικότητα ήταν 100% για όλα [ 0% (95% CI: 89,4–99,9%), και 98,6% (95% CI: 92,3–99,96%) αντίστοιχα. Σε κάθε περίπτωση, η κλινική επικύρωση στο πεδίο, η οποία πραγματοποιείται από επαγγελματίες του εργαστηρίου, συνιστάται ανεπιφύλακτα για αυτές τις ταχείες δοκιμές πριν από την εισαγωγή τους σε εξωτερικά ιατρεία ή τη χρήση τους ως δοκιμές απευθείας στον καταναλωτή. Πρόσφατα, συγκρίναμε τα γρήγορα τεστ και μια ανάλυση CLIA: η ευαισθησία για IgG ήταν ~90% για τις ανοσοχρωματογραφικές δοκιμές και 95% για το CLIA, ενώ η ευαισθησία για το IgM κυμαινόταν από 61,4% έως 87,8% για τις ανοσοχρωματογραφικές δοκιμές και ήταν 91% CLIA; η ειδικότητα ήταν 100% για όλα [ συνιστάται ανεπιφύλακτα για αυτές τις ταχείες δοκιμές πριν από την εισαγωγή τους σε εξωτερικά ιατρεία ή τη χρήση τους ως δοκιμές απευθείας στον καταναλωτή. Πρόσφατα, συγκρίναμε τα γρήγορα τεστ και μια ανάλυση CLIA: η ευαισθησία για IgG ήταν ~90% για τις ανοσοχρωματογραφικές δοκιμές και 95% για το CLIA, ενώ η ευαισθησία για το IgM κυμαινόταν από 61,4% έως 87,8% για τις ανοσοχρωματογραφικές δοκιμές και ήταν 91% CLIA; η ειδικότητα ήταν 100% για όλα [ συνιστάται ανεπιφύλακτα για αυτές τις ταχείες δοκιμές πριν από την εισαγωγή τους σε εξωτερικά ιατρεία ή τη χρήση τους ως δοκιμές απευθείας στον καταναλωτή. Πρόσφατα, συγκρίναμε τα γρήγορα τεστ και μια ανάλυση CLIA: η ευαισθησία για IgG ήταν ~90% για τις ανοσοχρωματογραφικές δοκιμές και 95% για το CLIA, ενώ η ευαισθησία για το IgM κυμαινόταν από 61,4% έως 87,8% για τις ανοσοχρωματογραφικές δοκιμές και ήταν 91% CLIA; η ειδικότητα ήταν 100% για όλα .

Οι ανοσοπροσδιορισμοί πλευρικής ροής με βάση τον κολλοειδή χρυσό έχουν αναπτυχθεί για την ανίχνευση της απόκρισης αντισωμάτων έναντι της λοίμωξης SARS-CoV-2. Αυτές οι αναλύσεις είναι τυπικά ποιοτικές (θετικές ή αρνητικές), φορητές, εύ-



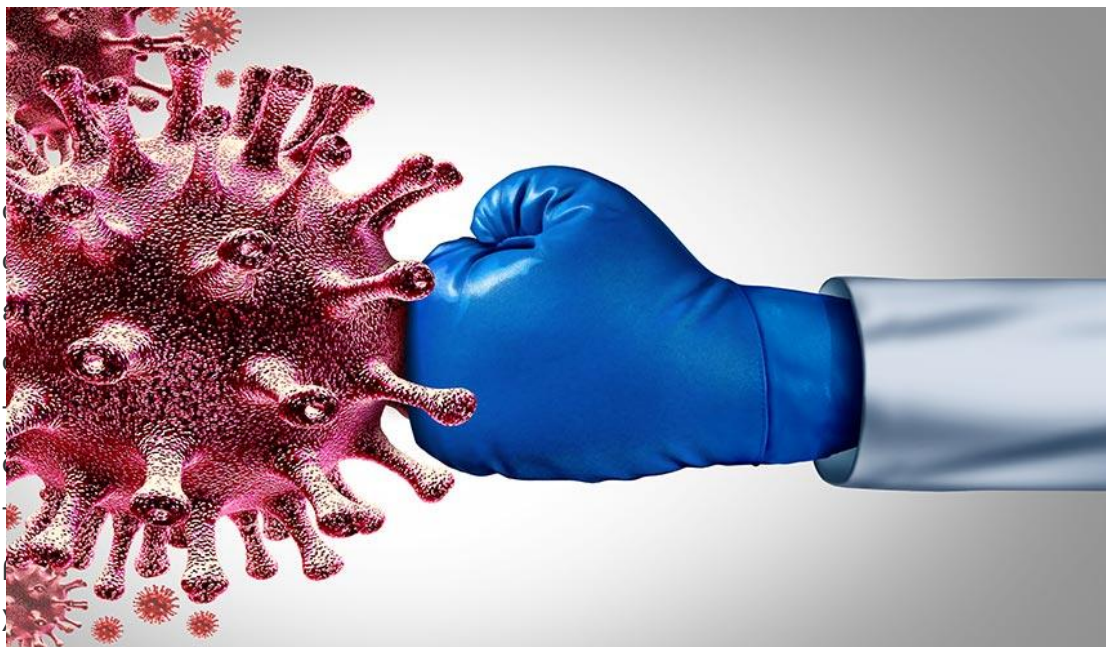
χρηστες και γρήγορες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο σημείο της περίθαλψης . Σε μια πρόσφατη μελέτη, αναπτύχθηκε ανοσοπροσδιορισμός πλευρικής ροής κολλοειδούς χρυσού για την ανίχνευση IgM για SARS-CoV-2. Η ανάλυση έδειξε υψηλή ευαισθησία (100%) και ειδικότητα (93,3%) σε σύγκριση με μια ανάλυση PCR σε πραγματικό χρόνο που πραγματοποιήθηκε στον ορό ασθενών με COVID-19 και υγιών ατόμων και σχεδόν τέλεια συμφωνία από τις στατιστικές K (συντελεστής  $k = 0,872$  ) . Σε μια άλλη μελέτη, μια δοκιμή για την ανίχνευση αντισωμάτων IgM/IgG έδειξε ευαισθησία 71,1% [95% CI 60,9–0,79,7%] και ειδικότητα 96,2% [95% CI 85,9–99,3%] . Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα τεχνικά χαρακτηριστικά μαζί με την ευκολία της δοκιμής, το χαμηλό κόστος και την παράδοση των αποτελεσμάτων σε σύντομο χρονικό διάστημα (10–15 λεπτά), η ανοσοδοκιμασία πλευρικής ροής με βάση τον κολλοειδή χρυσό, εάν επικυρωθεί σωστά, μπορεί να είναι μια κατάλληλη μέθοδος για ορολογικό έλεγχο σε το πλαίσιο όπου μεγάλος αριθμός δειγμάτων πρέπει να εξεταστεί σε σύντομο χρονικό διάστημα ή όπου η δειγματοληψία ολικού αίματος δεν είναι δυνατή.<sup>16</sup>

## 6.6 SARS-COV-2 ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΜΟΛΥΝΣΗ

### ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ SARS-COV-2

Αρκετές βιοχημικές και δομικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο SARS-CoV-2 δεσμεύει τον ανθρώπινο υποδοχέα για το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) . Η πρωτεΐνη ακίδας του SARS-CoV-2 περιέχει μια θέση διάσπασης πολυβασικής φουρίνης στο όριο μεταξύ της υπομονάδας S1 και S2 της πρωτεΐνης ακίδας που υποβάλλεται σε επεξεργασία κατά τη βιογένεση και που διακρίνει αυτόν τον ιό από τον SARS-CoV και τον κοροναϊό που σχετίζεται με το SARS. Αυτή η θέση διάσπασης είναι σημαντική για τη μολυσματικότητα του ιού και το εύρος του ξενιστή. Έξι αμινοξέα εντός του RBD της πρωτεΐνης ακίδας είναι κρίσιμα για τη σύνδεση με τον υποδοχέα ACE2 και για τον προσδιορισμό του εύρους ξενιστών των κοροναϊών που μοιάζουν με SARS. Πέντε από αυτά τα έξι αμινοξέα διαφέρουν μεταξύ SARS-CoV και SARS-CoV-2.

Δομικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στο σύμπλεγμα SARS-CoV-2 RBD/ACE2 έδειξαν ότι το SARS-CoV-2 RBD δεσμεύει το ACE2 με υψηλότερη συγγένεια από το SARS-CoV RBD. Πράγματι, το SARS-CoV-2 RBD σχηματίζει μια μεγαλύτερη δεσμευτική διεπαφή και περισσότερες επαφές με το ACE2 από το SARS-CoV RBD . Από δομική άποψη, υπάρχει μια σημαντική διαφορά στη διαμόρφωση των βρόχων



493 και 501 του SARS-CoV-2, όπου τα αμινοξέα μεταλλάχθηκαν σε αυτά του SARS-CoV. Οι συγγραφείς έδειξαν επίσης ότι η νυχτερίδα RaTG13 είναι ικανή να δεσμεύσει το ACE2. Το RaTG13 περιέχει ένα μοτίβο τεσσάρων υπολειμμάτων στην κορυφογραμμή δέσμευσης ACE2 που είναι παρόμοιο με το SARS-CoV-2, υποδηλώνοντας ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να έχει εξελιχθεί από αυτόν τον ιό ή από κορωνοϊό που σχετίζεται με νυχτερίδες. Οι αλλαγές αμινοξέων L486F και Y493Q από RaTG13 σε SARS-CoV-2 διευκολύνουν τη δέσμευση του ACE2 και υποστηρίζουν την ιδέα ότι αυτές οι αλλαγές επέτρεψαν τη μετάδοση από νυχτερίδα στον άνθρωπο. Επίσης, το L455 και το N501, που υπάρχουν τόσο στο RaTG13 όσο και στο SARS-CoV-2, συμβάλλουν στη δέσμευση του ACE2 και ίσως στη μετάδοση από το ρόπαλο στον άνθρωπο.<sup>8</sup>

Ο ενδιάμεσος ξενιστής του SARS-CoV-2 είναι άγνωστος. Το Pangolin έχει προταθεί ως ο ενδιάμεσος ξενιστής για τη μετάδοση του κορωνοϊού μεταξύ νυχτερίδας και ανθρώπου. Το RBD της CoV-παγκολίνης που απομονώθηκε στο Guandong δείχνει ότι έχει αρκετά αμινοξέα που ευνοούν τη δέσμευση στον ανθρώπινο υποδοχέα ACE2, υποστηρίζοντας την υπόθεση της παγκολίνης ως ενδιάμεσου ξενιστή .

Συνολικά, αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι το SARS-CoV-2 RBD μπορεί να είναι ένας χρήσιμος στόχος για αντιικά φάρμακα. Μπλοκάροντας την περιοχή RBD, ο ιός θα μπορούσε να αποτραπεί από τη σύνδεση με τον υποδοχέα ACE2 και την είσοδο στο κύτταρο. Ένας άλλος πιθανός στόχος είναι η TMPRSS2, μια κυτταρική πρωτεάση σερίνης που χρησιμοποιείται από τον SARS-CoV-2 για την εκκίνηση S και την είσοδο στα κύτταρα. Η αναστολή του TMPRSS2 από το μεσυλικό *Camostat* μπλοκάρει τη μόλυνση από SARS-CoV-2 στα ανθρώπινα τριχωτά κύτταρα<sup>15</sup>.

## **6.7. ΕΠΑΓΩΓΗ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ T-ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΜΟΛΥΝΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΚΟΡΩΝΟΪΟ**

Ο SARS-CoV-2 μπορεί να μολύνει λεμφοκύτταρα T-κυττάρων μέσω ενδοκυττάρωσης και εσωτερίκευσης που προκαλείται από πρωτεΐνη S, αν και ο ιός δεν είναι σε θέση να αναπαραχθεί σε αυτά τα κύτταρα. Είναι ενδιαφέρον ότι η μετάφραση των ιικών πρωτεϊνών RNA προκαλεί απόπτωση στα T-λεμφοκύτταρα, όπως αποδεικνύεται για τον κοροναϊό MERS. Η πρόκληση απόπτωσης μπορεί να αντιπροσωπεύει έναν μηχανισμό ανοσοδιαφυγής που συμβάλλει στην ανοσοπαθολογικότητα του ιού ως αποτέλεσμα της λεμφοκυτταροπενίας που παρατηρείται σε ασθενείς με COVID-19.

Η απόπτωση, ή ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, χαρακτηρίζεται από την ελεγχόμενη αποσυναρμολόγηση των κυτταρικών δομών που απελευθερώνονται ως αποπτωτικά σώματα. αυτά τα αποπτωτικά σώματα στη συνέχεια καταποντίζονται στις μεμβράνες των γειτονικών κυττάρων ή από τα φαγοκύτταρα. Επειδή το απελευθερωμένο υλικό περιβάλλεται από κυτταρική μεμβράνη, αυτή η διαδικασία δεν είναι φλεγμονώδης ή ανοσογόνος, σε αντίθεση με τη διαδικασία της νέκρωσης κατά την οποία η ανεξέλεγκτη απελευθέρωση του κυτταροπλασματικού κυτταρικού περιεχομένου ενεργοποιεί μια φλεγμονώδη απόκριση. Θεμελιωδώς η απόπτωση μπορεί να ενεργοποιηθεί από δύο μονοπάτια, την εγγενή οδό στην οποία τα κύτταρα λαμβάνουν ένα εγγενές ερέθισμα θανάτου (ενεργοποίηση ογκογονιδίου, βλάβη DNA ή άλλα) και την εξωτερική οδό στην οποία το ερέθισμα θανάτου μπορεί να οφείλεται σε εξωτερικούς παράγοντες όπως Fas ή Ενεργοποίηση υποδοχέα TNF-α κατά την ανοσοαπόκριση. Και οι δύο οδοί συγκλίνουν στα μιτοχόνδρια, συγκεκριμένα στην εξωτερική μεμβράνη, και ελέγχονται από τις πρωτεΐνες της οικογένειας Bcl2.<sup>36,37</sup>

Η διαδικασία της απόπτωσης έχει μελετηθεί σε κύτταρα μολυσμένα με ανθρώπινο κορωνοϊό (HCoV) από ασθενείς μολυσμένους με SARS-CoV. Τα αποπτωτικά κύτταρα έχουν ανιχνευθεί σε άλλους ιστούς όπως οι ιστοί του θυρεοειδούς, ο σπλήνας και τα νεφρά, εκτός από τα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα και των ανώτερων αεραγωγών. Η απόπτωση από ανθρώπινους κοροναϊούς (HCoVs), συμπεριλαμβανομένου του SARS-CoV, έχει επίσης περιγραφεί σε συστήματα *in vitro* και σε ζώα. Πρόσφατα, αποδείχθηκε απόπτωση στον σπλήνα και στους λεμφαδένες ασθενών με SARS-CoV-2.<sup>17</sup>

Η λοίμωξη από SARS-CoV είναι ικανή να προκαλέσει απόπτωση εξαρτώμενη από κασπάση, αλλά ακόμα κι αν αυτό το φαινόμενο προκαλείται από τη μόλυνση, η απόπτωση δεν αναστέλλει την αναπαραγωγή του ιού. Η απόπτωση έχει αποδειχθεί σε ένα πείραμα *in vitro* χρησιμοποιώντας καλλιιεργημένα κύτταρα με επιμόλυνση μεμονωμένων περιοχών κωδικοποίησης SARS-CoV, συμπεριλαμβανομένων των S, E, M, N και της βοηθητικής πρωτεΐνης 3a, 3b, 6, 7a, 8a και 9b. Η πρωτεΐνη της μεμβράνης,

M, ρυθμίζει την οδό επιβίωσης Akt και την απελευθέρωση του μιτοχονδριακού κυτοχρώματος c , η πρωτεΐνη 3b ενεργοποιεί την πρωτεΐνη 4 (BAX) που μοιάζει με bcl-2 και οι δύο διαδικασίες είναι ικανές να προκαλέσουν απόπτωση . Ακόμα κι αν η αφαίρεση του γονιδίου 7 από το γονιδίωμα του SARS-CoV δεν έδειξε επίδραση στην αντιγραφή του ιού σε μετασχηματισμένες κυτταρικές σειρές, έδειξε μείωση της απόπτωσης εάν αξιολογούνταν ο κατακερματισμός του DNA . Η επαγωγή απόπτωσης από την πρωτεΐνη 7a εμποδίζεται από το Bcl-XL . Οι πρωτεΐνες, E και 7a, είναι σε θέση να ενεργοποιήσουν την εγγενή οδό απομονώνοντας το αντιαποπτωτικό Bcl-XL στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Η πρωτεΐνη 3 b είναι ικανή να προκαλέσει διακοπή και απόπτωση των G0/G1 των κυττάρων . Η πρωτεΐνη 3a είναι επίσης προ-αποπτωτική και έχει τρεις κύριες πρωτεϊνικές υπογραφές, τις πλούσιες σε κυστεΐνη, Υxxφ και διόξινες περιοχές, που είναι απαραίτητες για την αποπτωτική της λειτουργία . Άλλοι μηχανισμοί πρόκλησης απόπτωσης από τον ΗCoV περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση της απόκρισης στρες του ενδοπλασματικού δικτύου και της οδού πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από το μιτογόνο .<sup>16,37</sup>

## 6.8 ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

### ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Από το ξέσπασμα του SARS-CoV-2, η χρήση масκών προσώπου έχει γίνει πανταχού παρούσα. Ο φόβος της μόλυνσης έχει κάνει όλους όσους μπορούν να φορούν μάσκα προσώπου να το κάνουν και αυτό έχει συμβάλει στην έλλειψη αυτού του προϊόντος. Οι πολιτικές για τη χρήση μάσκας προσώπου διαφέρουν μεταξύ των χωρών. Ο ΠΟΥ αποθαρρύνει τη χρήση μάσκας προσώπου σε υγιείς ανθρώπους, εκτός εάν φροντίζουν άτομο με υποψία μόλυνσης από τον SARS-CoV-2 ή με αναπνευστικά συμπτώματα. Ωστόσο, η χρήση μάσκας προσώπου συνιστάται πάντα γιατί θα μπορούσε να αποτρέψει τη μετάδοση λοίμωξης από ασυμπτωματικούς φορείς. Στην Κίνα, η εθνική πολιτική ενθαρρύνει τη χρήση μάσκας προσώπου σε άτομα με χαμηλό ή μέτριο κίνδυνο μόλυνσης, αλλά αποθαρρύνει όσους έχουν πολύ χαμηλό κίνδυνο μόλυνσης να φορούν μάσκα. Τα άτομα που βρίσκονται σε καραντίνα θα πρέπει να φορούν μάσκα προσώπου εάν φύγουν από το σπίτι τους για οποιονδήποτε λόγο για να αποτρέψουν πιθανή μετάδοση στην ασυμπτωματική φάση. Επιπλέον, οι ευάλωτοι πληθυσμοί όπως οι ηλικιωμένοι ή εκείνοι με υποκείμενες ιατρικές παθήσεις θα πρέπει να φορούν μάσκα.<sup>52</sup>

Μια πρόσφατη μελέτη των Leung *et al.* έδειξε ότι η χρήση μάσκας προσώπου μείωσε σημαντικά την αποβολή ιών του αναπνευστικού όπως ο ιός της γρίπης και ο κοροναϊός . Με βάση αυτά τα πρόσφατα ευρήματα και σε μια προσπάθεια να μειωθεί η εξάπλωση του SARS-CoV-2 στη λεγόμενη δεύτερη φάση της επιδημίας, πολλές κυβερνήσεις της ΕΕ έχουν καταστήσει υποχρεωτική τη χρήση μάσκας στο κοινό.

Η πιθανή διάδοση του SARS-CoV-2 στον αέρα εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το μέγεθος των σωματιδίων, την ταχύτητα του εκπνεόμενου αέρα (αυξάνεται με την αναπνοή < ομιλία < βήχας < φτάρνισμα) καθώς και από τη θερμοκρασία και την υγρασία.

Ο ΠΟΥ, το CDC και το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων συνιστούν ανεπιφύλακτα στους ανθρώπους να κάνουν συχνά την υγιεινή των χεριών και να αποφεύγουν να αγγίζουν τα μάτια, τη μύτη και το στόμα τους.

## 6.9 ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

Θα πρέπει να εκτελούνται τακτικές αιματολογικές εξετάσεις σε αυτοματοποιημένους αναλυτές χρησιμοποιώντας τυπικές πρακτικές και διαδικασίες στο επίπεδο περιορισμού 2 για ύποπτες/επιβεβαιωμένες περιπτώσεις COVID-19. Οι αυτοματοποιημένοι αναλυτές θα πρέπει να απολυμαίνονται μετά την επεξεργασία του δείγματος και θα πρέπει να αποφεύγονται ενέργειες που θα μπορούσαν να δημιουργήσουν μολυσματικά αερολύματα. Το άνοιγμα των δοκιμαστικών σωλήνων συνήθως δεν θεωρείται διαδικασία υψηλού κινδύνου για την παραγωγή αερολυμάτων. Ωστόσο, θα πρέπει να πραγματοποιείται εκτίμηση κινδύνου για να καθοριστεί εάν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί θάλαμος μικροβιολογικής ασφάλειας.<sup>8</sup>

Τα δείγματα αίματος από ασθενείς με νόσο COVID-19 είναι συνήθως αρνητικά για το RNA του SARS-CoV-2. Έτσι, η αιμία δεν φαίνεται να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για τη μόλυνση από SARS-CoV-2. Ο ιός έχει ανιχνευθεί μόνο σε περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων . Επιπλέον, δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ιικού RNA στο αίμα και της σοβαρότητας της νόσου . Η μολυσματικότητα του αίματος από ασθενείς με COVID-19 καθώς και SARS και MERS δεν έχει αποδειχθεί. Δεν υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία που να δείχνουν τη μετάδοση αυτών των τριών ιών με αίμα ή προϊόντα αίματος.<sup>15</sup>

Με βάση αυτά τα στοιχεία, τα δείγματα αίματος μπορούν να χειριστούν χρησιμοποιώντας την τυπική εργαστηριακή πρακτική στο επίπεδο περιορισμού 2. Ως προφύλαξη, σε περίπτωση σοβαρής νόσου COVID-19, εάν οι εργαστηριακές διαδικασίες

μπορεί να οδηγήσουν σε πιτσιλίσματα, διαρροές ή παραγωγή αερολύματος, ένα ντουλάπι μικροβιολογικής ασφάλειας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την προστασία του χειριστή <sup>36</sup>

### **6.9.1 ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ**

Τα αναπνευστικά δείγματα μπορεί να περιέχουν SARS-CoV-2, και επομένως πρέπει να υποβάλλονται σε επεξεργασία σε θάλαμο μικροβιολογικής ασφάλειας στο επίπεδο περιορισμού 2. Αυτό περιλαμβάνει προετοιμασία δειγμάτων για μοριακό έλεγχο πριν από την αδρανοποίηση του δείγματος, μερίδα ή αραίωση των αναπνευστικών δειγμάτων και ταχεία εξέταση αντιγόνου αναπνευστικών δειγμάτων. Η διάδοση ή η καλλιέργεια του SARS-CoV-2 για διαγνωστικούς ή ερευνητικούς σκοπούς πρέπει να διεξάγεται στο επίπεδο περιορισμού 3 <sup>37</sup>

### **6.10 ΑΠΟΛΥΜΑΝΣΗ ΕΠΙΦΑΝΕΙΩΝ**

Ο SARS-CoV-2 μπορεί να παραμείνει στις επιφάνειες για χρονικό διάστημα που κυμαίνεται από ώρες έως ημέρες . Επομένως, οι επιφάνειες μπορεί να αντιπροσωπεύουν πηγή μετάδοσης μόλυνσης. Για να ελαχιστοποιηθεί αυτός ο κίνδυνος, είναι σημαντικό να χρησιμοποιείτε απολυμαντικά και απορρυπαντικά για να σκοτώσετε τον SARS-COV-2. Αρκετά απολυμαντικά είναι διαθέσιμα στην αγορά και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον καθαρισμό επιφανειών που ενδέχεται να έχουν μολυνθεί από τους ιούς: αλκοόλες, υπεροξείδιο και υπεροξυοξέα, ενώσεις τεταρτοταγούς αμμωνίου και ανόργανες ενώσεις (χλώριο, υποχλωριώδες, υποχλωριώδες οξύ) .

Πρόσφατα, η Task Force της IFCC για τον Covid-19 δημοσίευσε ένα σύνολο συστάσεων, προσαρμοσμένων από επίσημα έγγραφα διεθνών και εθνικών φορέων υγείας, σχετικά με μέτρα βιοασφάλειας για εργαστήρια ρουτίνας κλινικής χημείας . <sup>36</sup>

### **6.11 ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

#### **ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΕ ΤΟ ΣΗΜΕΙΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

Ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων ενός ασθενούς και τους διαθέσιμους ιατρικούς πόρους σε μια περιοχή, μπορούν να επιλεγούν διαφορετικές τοποθεσίες



θεραπείας για την παρακολούθηση και την απομόνωση των ασθενών.<sup>36</sup> Η συγκεκριμένη ταξινόμηση, από τις κινεζικές οδηγίες, έχει ως εξής:

1. Ασυμπτωματικά περιστατικά: Δεν έχουν επιβεβαιωθεί και δεν πρέπει να θεωρούνται ως νέα κρούσματα. Το κύριο μέτρο θεραπείας είναι η κεντρική καραντίνα για 14 ημέρες και περαιτέρω παρακολούθηση από το τοπικό Τμήμα Δημόσιας Υγείας. Εάν αυτές οι περιπτώσεις βρίσκονται σε απομόνωση στο σπίτι, τα μέλη του νοικοκυριού θα πρέπει να μένουν σε διαφορετικό δωμάτιο ή αν αυτό δεν είναι δυνατό, να διατηρούν απόσταση τουλάχιστον 1 μέτρου από το άτομο που βρίσκεται σε καραντίνα .
2. Ύποπτες περιπτώσεις: Μετά από ενημερωμένη συναίνεση, ασθενείς που έχουν την ικανότητα αυτοφροντίδας, ηλικίας  $\leq 65$  ετών, χωρίς πρωτογενείς ασθένειες όπως αναπνευστικές παθήσεις, καρδιαγγειακές παθήσεις και προβλήματα ψυχικής υγείας, θα πρέπει να πάνε εθελοντικά σε υγειονομική περίθαλψη .Κατά τη διάρκεια της παρατήρησης σε καραντίνα, το άτομο πρέπει καταρχήν να μένει σε ένα μονόκλινο δωμάτιο και να μην φεύγει τυχαία από το δωμάτιο.
3. Ήπιες περιπτώσεις: Αντιμετωπίζονται σε κινητό καμπίνα νοσοκομείου εάν είναι διαθέσιμο ή στο σπίτι εάν η νοσηλεία δεν είναι δυνατή λόγω της μεγάλης επιβάρυνσης του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης. Σε αυτή την περίπτωση, θα πρέπει να παρακολουθούνται και να φροντίζονται από μέλη της οικογένειας . Εάν οι ασθενείς βρίσκονται στο ίδιο δωμάτιο, η απόσταση μεταξύ των κρεβατιών δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 1,2 m και το δωμάτιο θα πρέπει να είναι εξοπλισμένο με τις δικές του εγκαταστάσεις. Ταυτόχρονα, οι οικογενειακές επισκέψεις και η νοσηλεία θα πρέπει να απορριφθούν .
4. Σοβαρές / βαρέως πάσχουσες περιπτώσεις: Οι ασθενείς που αρχικά διαγιγνώσκονται ως βαρέως πάσχοντες θα πρέπει να εισάγονται αμέσως στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) για θεραπεία. Για ασθενείς των οποίων η κατάσταση αλλάζει από ήπια σε σοβαρή, μετά από διαλογή στο νοσοκομείο και προληπτική διαβούλευση με ειδικούς στο κινητό νοσοκομείο ή στο σπίτι, θα πρέπει να μεταφερθούν στην κρίσιμη περιοχή παρακολούθησης και θεραπείας ενός προστατευμένου νοσοκομείου και μετά από συνεννόηση, θα πρέπει να μεταφερθούν σε καθορισμένο νοσοκομείο για θεραπεία <sup>8,15,17,37</sup>.

Αντιμετωπίζοντας την πανδημία COVID-19, η Κίνα υιοθέτησε δημιουργικά κινητά νοσοκομεία μεγάλης κλίμακας για την πρόληψη και τον έλεγχο της επιδημίας και πέτυχε ικανοποιητικά αποτελέσματα. Δεδομένου ότι η επιδημία εξαπλώθηκε γρήγορα σε πολλές άλλες χώρες σε όλο τον κόσμο, η εμπειρία της Κίνας συνιστάται και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στην εθνική στρατηγική της και σε τοπικό επίπεδο. Έτσι, χώρες όπως η Σερβία, η Βρετανία, η Ιταλία, η Ισπανία, η Γαλλία, το Ιράν επιτάχυναν την κατασκευή κινητών νοσοκομείων καμπίνας, τα οποία χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία ήπιων ή ασυμπτωματικών ασθενών. Σύμφωνα με τις οδηγίες του ΠΟΥ, εάν τα συμπτώματα του ασθενούς είναι ήπια, μπορεί να εξεταστεί η παροχή φροντίδας στο σπίτι, εφόσον οι ασθενείς μπορούν να παρακολουθούνται και να φρονίζονται από μέλη της οικογένειας. Ωστόσο, σοβαρές περιπτώσεις θα πρέπει να εισάγονται σε καθορισμένα νοσοκομεία για θεραπεία κατά την πρώτη διάγνωση.<sup>52</sup>

### **6.11.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΗΠΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ COVID-19**

Τα κλινικά συμπτώματα αυτών των περιπτώσεων είναι ήπια και δεν εκδηλώνεται πνευμονία στην απεικόνιση του θώρακα. Οι ασθενείς θα πρέπει να μένουν στο κρεβάτι, κάτι που είναι η αρχή για τη θεραπεία ήπιων περιπτώσεων COVID-19. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο του καθηγητή Tingbo Liang, η παρακολούθηση του κορεσμού του αίματος με οξυγόνο και η οξυγονοθεραπεία με ρινική κάνουλα θα πρέπει να διεξάγονται τακτικά για αυτούς τους ασθενείς.<sup>36</sup>

### **6.11.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΜΕΤΡΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ COVID-19**

Τα κλινικά συμπτώματα είναι μέτρια, με πυρετό, συμπτώματα της αναπνευστικής οδού και εκδηλώσεις πνευμονίας στην απεικόνιση του θώρακα. Οι αρχές της θεραπείας περιλαμβάνουν ανάπαυση στο κρεβάτι, υποστηρικτική θεραπεία για τη διατήρηση της παροχής ενέργειας, διατήρηση της ισορροπίας νερού και ηλεκτρολυτών και παρακολούθηση ζωτικών σημείων και κορεσμού οξυγόνου.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οξυγονοθεραπεία όπως απαιτείται. Πρώτον, μπορούν να τους παρασχεθεί θεραπεία με ρινική κάνουλα. Εάν αυτό δεν έχει αποτέλεσμα, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με μάσκα οξυγόνου και οξυγονοθεραπεία με κάνουλα. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί εισπνοή υδρογόνου-οξυγόνου (O<sub>2</sub> / H<sub>2</sub> : 33,3%/66,6%).<sup>15</sup>

Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν αντιική θεραπεία. Το Lopinavir/ritonavir είναι ένα εγκεκριμένο αντιικό φάρμακο που αναστέλλει τη διάσπαση της πολυπρωτε-



ΐνης Gag-Pol. Το Lopinavir χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας-1 και η εφαρμογή του στη λοίμωξη COVID-19 βασίζεται κυρίως στη θεραπεία του MERS-CoV. Η ριμπαβιρίνη είναι ένας συνθετικός νουκλεοσιδικός αντιϊικός παράγοντας με ευρέως φάσματος αντιϊκή δράση που μπορεί να αναστείλει τους ιούς DNA και RNA . Για τη νέα πνευμονία κοροναϊού, η πιο πρόσφατη κινεζική κλινική καθοδήγηση συνιστά τη συνδυασμένη εφαρμογή ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης ή λοπιναβίρης/ριτοναβίρης. Η ρεδοξιβίρη έχει δείξει σημαντική επίδραση στη θεραπεία των λοιμώξεων από τον ιό SARS και MERS. Οι Holshue et al. αντιμετώπισε το πρώτο κρούσμα μόλυνσης από COVID-19 στις Ηνωμένες Πολιτείες με ρεμντεσιβίρη και τα κλινικά συμπτώματα και σημεία βελτιώθηκαν σημαντικά μετά από αυτό . Επιπλέον, τα αντιϊκά φάρμακα όπως η δαρουναβίρη, το abidor και το faviravir μπορούν θεωρητικά να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία της λοίμωξης COVID-19, αλλά η συγκεκριμένη αποτελεσματικότητά τους πρέπει ακόμη να επαληθευτεί από πειράματα σε ζώα και κλινικά.<sup>16,52</sup>

Μια τυχαίοποιημένη διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική δοκιμή σε δέκα νοσοκομεία στο Hubei της Κίνας, διεξήχθη με ρεμντεσιβίρη. Η θεραπεία δεν συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά κλινικά οφέλη. Ωστόσο, η διάρκεια του επεμβατικού μηχανικού αερισμού, αν και επίσης δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ομάδων, ήταν αριθμητικά μικρότερη στη ρεμδεσιβίρη από τους λήπτες εικονικού φαρμάκου .

Κατά τη θεραπεία του MERS, η α-ιντερφερόνη, ένα βιολογικό φάρμακο, έπαιξε σημαντικό ρόλο λόγω της αντιϊκής της δράσης .Η κινεζική κλινική καθοδήγηση συνιστά την α-ιντερφερόνη για τη θεραπεία του COVID-19. Η ταυτόχρονη χρήση τριών ή περισσότερων αντιϊκών φαρμάκων δεν συνιστάται και η τυφλή ή ακατάλληλη χρήση αντιβακτηριακών φαρμάκων (ιδιαίτερα αντιβακτηριακών φαρμάκων ευρέως φάσματος) θα πρέπει να αποφεύγεται .<sup>8</sup>

### **6.11.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΣΟΒΑΡΕΣ/ΚΡΙΣΙΜΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ COVID-19**

Οι σοβαρές περιπτώσεις έχουν σοβαρά αναπνευστικά συμπτώματα όπως δύσπνοια, μείωση των επιπέδων οξυγόνου και μείωση του PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> . Οι γενικές αρχές θεραπείας για αυτές τις περιπτώσεις είναι η ενεργός πρόληψη και θεραπεία επιπλοκών, η πρόληψη δευτερογενών λοιμώξεων κατά τη θεραπεία βασικών ασθενειών και η έγκαιρη θεραπεία υποστήριξης της λειτουργίας των οργάνων .

Η ανίχνευση νουκλεϊκού οξέος θα πρέπει να πραγματοποιείται για την παρακολούθηση της αναπαραγωγής του ιού (43). Θα πρέπει να ελεγχθεί μια σειρά δεικτών, συμπεριλαμβανομένων μετρήσεων αίματος, βιοχημικού προφίλ πλάσματος, ανάλυση ούρων ρουτίνας, κοπράνων, πήξη, ανάλυση αερίων αίματος, ASO, RF, CPR, κυκλικό κιτρολινωμένο πεπτίδιο, ESR, PCT, ομάδα αίματος, καρδιακά ένζυμα, τεστ αναπνευστικού ιού και κυτοκίνες. Έχει αναφερθεί η χρησιμότητα της ανάλυσης (1, 3)-β-D-γλυκάνης ορού και γαλακτομαννάνης σε μια ύποπτη περίπτωση διηθητικής λοίμωξης από πνευμονική ασπεργίλλωση σε βαρέως πάσχοντα ασθενή με COVID-19.<sup>26,36</sup>

Θα πρέπει να γίνει υπερηχογράφημα ήπατος, χοληδόχου κύστης, παγκρέατος και σπλήνας και να γίνει υπερηχοκαρδιογράφημα και αξονική τομογραφία πνεύμονα

Εάν η αναπνευστική δυσχέρεια και/ή η υποξαιμία δεν μπορούν να ανακουφιστούν, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί οξυγονοθεραπεία με ρινική κάνουλα υψηλής ροής ή μη επεμβατικός αερισμός. Εάν η κατάσταση του ασθενούς δεν βελτιωθεί ή εάν επιδεινωθεί εντός 1-2 ωρών, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί διασωλήνωση τραχείας και επεμβατικός μηχανικός αερισμός. Η καταστολή και τα μυοχαλαρωτικά πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που έχουν πρόβλημα με το συγχρονισμό ανθρώπου-μηχανής. Η κλειστή αναρρόφηση πτυέλων θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις εκκρίσεις των αεραγωγών. Για ασθενείς με σύνδρομο σοβαρής οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), συνιστάται η διαστολή των πνευμόνων και ο επιρρεπής αερισμός θα πρέπει να πραγματοποιείται για περισσότερες από 12 ώρες κάθε μέρα. Εάν δεν είναι αποτελεσματικό, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εξωσωματικής πνευμονικής οξυγόνωσης μεμβράνης (ECMO). Οι ενδείξεις του ECMO είναι οι εξής: (1) όταν  $FiO_2 > 90\%$ , ο δείκτης οξυγόνωσης είναι μικρότερος από 80 mmHg για 3–4 ώρες. (2) ασθενείς με απλή αναπνευστική ανεπάρκεια με οροπέδιο  $\geq 35$  cm  $H_2O$ , επιλέγεται η λειτουργία VV-ECMO. εάν χρειάζεται ταυτόχρονα και κυκλοφοριακή υποστήριξη, προτιμάται η λειτουργία VA-ECMO. Ο απογαλακτισμός του ECMO μπορεί να ληφθεί υπόψη όταν η υποκείμενη νόσος είναι υπό έλεγχο και η καρδιοπνευμονική λειτουργία δείχνει σημάδια ανάκαμψης.<sup>52</sup>

Για σοβαρές και κρίσιμες περιπτώσεις, θα πρέπει να γίνεται θεραπεία υποστήριξης του κυκλοφορικού, θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας και θεραπεία καθαρισμού αίματος. Για τη θεραπεία υποστήριξης του κυκλοφορικού, μπορεί να εξεταστεί η βελτίωση της μικροκυκλοφορίας και η χρήση αγγειοδραστικών φαρμάκων με βάση την επαρκή αναζωογόνηση υγρών. Πρέπει να δοθεί προσοχή στις αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό του ασθενούς, την αρτηριακή πίεση, τον όγκο των ούρων, τα επίπεδα αερίων του αρτηριακού αίματος και την ισορροπία υγρών. Εάν ο καρδιακός

ρυθμός ή η αρτηριακή πίεση αλλάξουν περισσότερο από 20% από τις τιμές αναφοράς, θα πρέπει να δοθεί προσοχή στο σηπτικό σοκ, τη σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή τη γαστρεντερική αιμορραγία.<sup>37</sup> Όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να αξιολογούνται τα αίτια της ανεπάρκειας της νεφρικής λειτουργίας (όπως φάρμακα και υποαιμάτωση) και η θεραπεία πρέπει να επικεντρώνεται στην ισορροπία υγρών, την ισορροπία ηλεκτρολυτών και την οξεοβασική ισορροπία. Η θεραπεία συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (CRRT) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε σοβαρές περιπτώσεις για τη θεραπεία υπερκαλιαιμίας, οξέωσης, πνευμονικού οιδήματος ή υπερβολικού φορτίου νερού και διαχείρισης υγρών όταν εμφανίζεται δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, ο ασθενής θα παράγει μεγάλες ποσότητες φλεγμονωδών παραγόντων. Η χρήση συστημάτων καθαρισμού αίματος (όπως ανταλλαγή πλάσματος, διήθηση αίματος κ.λπ.) μπορεί να αφαιρέσει τους φλεγμονώδεις παράγοντες και να μειώσει τη βλάβη τους στον ασθενή. Οι ενδείξεις για τη θεραπεία καθαρισμού του αίματος για ασθενείς με σοβαρό COVID-19 μπορούν να χωριστούν σε νεφρικές και μη νεφρικές. Η θεραπεία καθαρισμού αίματος πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν ασθενείς με σοβαρό COVID-19 έχουν οξεία νεφρική βλάβη, (ιδιαίτερα στάδιο  $\geq 2$  που πληροί τα κριτήρια της νεφρικής νόσου), σοβαρή υπερφόρτωση υγρών και διαταραχές της ισορροπίας ηλεκτρολυτών και οξέος. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με αιμοδυναμική αστάθεια πρέπει να αλλάξουν σε CRRT. Οι μη νεφρικές ενδείξεις περιλαμβάνουν ασθενείς με σοβαρό ARDS, οξεία ηπατική ανεπάρκεια, σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων ή σηπτικό σοκ.<sup>36</sup>

Επιπλέον, για τις σοβαρές και κρίσιμες περιπτώσεις μπορεί να γίνει ανοσοθεραπεία. Για ασθενείς με εκτεταμένες βλάβες στους πνεύμονες και επίμονα αυξημένα IL-6, μπορεί να δοκιμαστεί θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα, αλλά πρέπει να δοθεί προσοχή στις αλλεργικές αντιδράσεις. Η ανοσοθεραπεία δεν συνιστάται σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, π.χ. φυματίωση.

Για ασθενείς με επιδείνωση της οξυγόνωσης, γρήγορες αλλαγές απεικόνισης και υπερβολική φλεγμονώδη απόκριση, τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανάλογα με την περίπτωση. Οι ειδικοί από την Κινεζική Εταιρεία Θώρακος ανέπτυξαν μια συναινετική δήλωση ότι οι ασθενείς μπορούν να λάβουν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή όταν πληρούν τις ακόλουθες τέσσερις προϋποθέσεις ταυτόχρονα: (1) ενήλικας (ηλικίας  $\geq 18$  ετών). (2) έχει διαγνωστεί με νέα μόλυνση από κορωνοϊό με PCR ή αντισώματα ορού. (3) συμπτώματα (συμπεριλαμβανομένου του πυρετού, του βήχα ή άλλων σχετικών συμπτωμάτων λοίμωξης) εμφανίζονται εντός 10 ημερών,

επιβεβαιωμένη πνευμονία ακτινογραφικά και ταχεία πρόοδος, και (4) κορεσμός οξυγόνου του αίματος (SpO<sub>2</sub>) ≤93% ή δύσπνοια (ρυθμός αναπνοής ≥30 αναπνοές/λεπτό) ή δείκτης οξυγόνωσης ≤300 mmHg<sup>17</sup>. Για ασθενείς με δευτερογενή μόλυνση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μικροοικολογικοί ρυθμιστές του εντέρου και αντιβακτηριακά φάρμακα ευρέος φάσματος. Η θεραπεία έγχυσης ανοσοσφαιρίνης μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη βελτίωση της ανοσίας του ασθενούς. Συνιστάται στις έγκυες γυναίκες με σοβαρή λοίμωξη COVID-19 να τερματίσουν την εγκυμοσύνη τους το συντομότερο δυνατό. Επιπλέον, το άγχος και ο φόβος είναι συχνά παρόντα σε σοβαρές και κρίσιμες περιπτώσεις και η ψυχιατρική υπηρεσία πρέπει να έχει μια συγκεκριμένη προσέγγιση για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης της διαχείρισης των πόρων του νοσοκομείου, της παρέμβασης στην ψυχική υγεία και της καθοδήγησης για τα μέλη της οικογένειας.<sup>17</sup>

## 6.12 ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

Σύμφωνα με τις στρατηγικές πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων από τον ΠΟΥ, οι τυπικές προφυλάξεις για όλους τους ασθενείς, οι οποίες είναι επίσης κατάλληλες για δημόσια πρόληψη, περιλαμβάνουν την υγιεινή των χεριών και του αναπνευστικού, τη χρήση κατάλληλου ατομικού προστατευτικού εξοπλισμού, ασφαλείς πρακτικές ένεσης, ασφαλή διαχείριση απορριμμάτων, καθαρά λευκά είδη, περιβαλλοντικός καθαρισμός και αποστείρωση εξοπλισμού φροντίδας ασθενών. Ένα εμβόλιο για την πρόληψη του COVID-19 είναι ίσως η καλύτερη ελπίδα για τον τερματισμό της πανδημίας και τα εμβόλια χρειάζονται ιδιαίτερα οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης στην πρώτη γραμμή και άλλα ευάλωτα μέλη του πληθυσμού που έχουν υψηλότερο κίνδυνο να προσβληθούν από τη μόλυνση.<sup>15,17,26</sup>

Επί του παρόντος, οι ερευνητές αγωνίζονται για την ανάπτυξη ενός τέτοιου εμβολίου. Με διεθνείς συμμαχίες και κυβερνητικές προσπάθειες να οργανωθούν πόροι για την επείγουσα παραγωγή πολλαπλών εμβολίων σε συντομευμένα χρονοδιαγράμματα, 115 υποψήφιοι εμβολιασμού βρίσκονται σε εξέλιξη, με αρκετά εμβόλια σε κλινικές δοκιμές μέχρι τώρα. Σύμφωνα με την Εθνική Επιτροπή Υγείας της Κίνας, υπάρχουν επί του παρόντος πέντε τεχνολογικές προσεγγίσεις για την ανάπτυξη εμβολίων COVID-19 στην Κίνα, συγκεκριμένα αδρανοποιημένα εμβόλια, εμβόλια υπομονάδας γενετικής μηχανικής, εμβόλια φορέα αδενοϊού, εμβόλια νουκλεϊκού οξέος και εμβόλια που χρησιμοποιούν εξασθενημένο ιό γρίπης ως φορείς. Οι περισσότερες ομάδες ολοκλήρωσαν την προκλινική έρευνα τον Απρίλιο του 2020.<sup>26,36</sup>

Οι κοροναϊοί έχουν μια δομή που μοιάζει με ακίδα, την πρωτεΐνη S, στην επιφάνειά τους. Η πρωτεΐνη S θεωρείται ότι είναι το βασικό μόριο που δεσμεύεται στον υποδοχέα ACE2 για να προσκολληθεί στην επιφάνεια των ανθρώπινων κυττάρων και που αναγκάζει τον ιό να διασχίσει την κυτταρική μεμβράνη, μεσολαβώντας στη διαδικασία μόλυνσης από τον ιό και τη σύντηξη της μεμβράνης στα κύτταρα ξενιστές. Με εξαίρεση τα αδρανοποιημένα εμβόλια και τα εμβόλια εξασθενημένου ιού, άλλα εμβόλια έχουν σχεδιαστεί με βάση την πρωτεΐνη S. Η πρωτεΐνη S θα μπορούσε να εκφραστεί *in vivo* χρησιμοποιώντας φορείς που φέρουν το γονίδιο S και την εκφρασμένη πρωτεΐνη θα προκαλούσε τη σύνθεση ειδικών αντισωμάτων που θα μπορούσαν να εμποδίσουν την είσοδο του ιού στα κύτταρα. Αυτές οι προσεγγίσεις αναμένεται να αποτρέψουν τη δέσμευση του ιού με τα ανθρώπινα κύτταρα και να σταματήσουν την αναπαραγωγή του ιού, ώστε να επιτευχθεί ανοσολογική προστασία. <sup>8</sup>

Ενώ η ένεση είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος τρόπος για τη χορήγηση εμβολίου, υπάρχουν επίσης ορισμένες νέες προσεγγίσεις για τη χορήγηση του εμβολίου. Για παράδειγμα, ένα εμβόλιο με συστοιχία μικροβελόνων μεγέθους δακτύλου, το PittCoVacc, ένα εμβόλιο από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Πίττσμπουργκ, παρέχει τα κομμάτια πρωτεΐνης ακίδας στο δέρμα για να διεγείρει το σώμα να παράγει αντισώματα κατά του SARS-CoV-2. Το INO-4800 παρέχει DNA στα κύτταρα του ξενιστή μέσω μιας έξυπνης συσκευής χειρός, CELLECTRA και τα προϊόντα Symvivo COVID-19 παρουσιάζονται ως από του στόματος λυοφιλοποιημένες κάψουλες γέλης .

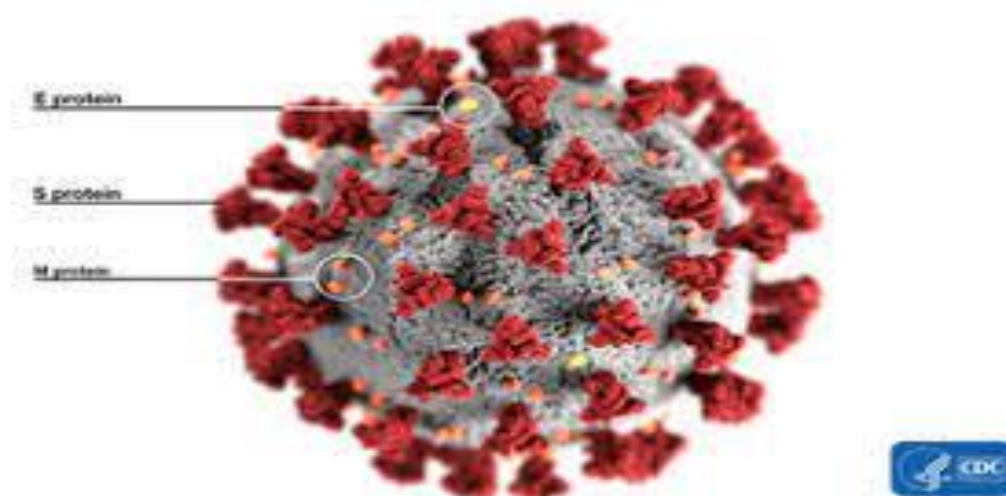
Διαφορετικοί τύποι τεχνολογικών πλατφορμών έχουν τα δικά τους χαρακτηριστικά όσον αφορά την ταχύτητα έρευνας και ανάπτυξης, τον κύκλο παραγωγής, τις απαιτήσεις εξοπλισμού κ.λπ. Η ασφάλεια, η σταθερότητα και η αποτελεσματικότητα των υποψηφίων εμβολίων πρέπει ακόμη να αξιολογηθούν και να συγκριθούν μέσω κλινικών πειραμάτων. Τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των διαφορετικών στρατηγικών τεχνολογίας εμβολίων COVID-19 .<sup>8</sup>

Κατά τη διάρκεια της παγκόσμιας έκτακτης ανάγκης της πανδημίας COVID-19, η προσπάθεια αντιμετώπισης είναι άνευ προηγουμένου όσον αφορά την κλίμακα και την ταχύτητα. Ωστόσο, πολλή δουλειά παραμένει ημιτελής. Τα υποψήφια εμβόλια μπορεί να αποδειχθούν ότι δεν είναι ασφαλή ή αποτελεσματικά σε οποιαδήποτε φά-

ση ανάπτυξης. Για παράδειγμα, ο Συνασπισμός για Καινοτομίες Ετοιμότητας για Επιδημίες υποδεικνύει ένα δυνητικό ποσοστό επιτυχίας μόνο 10% για την ανάπτυξη εμβολίων .

Θα χρειαστεί ισχυρός διεθνής συντονισμός και συνεργασία μεταξύ ερευνητικών ομάδων που συμμετέχουν στην έρευνα και ανάπτυξη εμβολίων για να διασφαλιστεί ότι τα πολλά υποσχόμενα εμβόλια μπορούν να κατασκευαστούν σε επαρκείς ποσότητες και να παρέχονται δίκαια σε όλες τις πληγείσες περιοχές, ιδιαίτερα σε περιοχές με χαμηλούς πόρους.<sup>15</sup>

Ένα προφυλακτικό εμβόλιο κατά του SARS-CoV-2 είναι ιδιαίτερα επείγον επειδή ο SARS-CoV-2 είναι ένας νέος ιός ζωονοσογόνου προέλευσης που άρχισε να εξαπλώνεται μεταξύ των ανθρώπων, πιθανώς στα τέλη Νοεμβρίου 2019 στον οποίο ο πληθυσμός δεν έχει υπάρχον επίπεδο ανοσίας που να μπορεί να περιορίσει ή να σταματήσει την κυκλοφορία του ιού. Υποθέτοντας ένα  $R_0$  από 3 για τον SARS-CoV-2, το όριο ανοσίας της αγέλης για τον SARS-CoV-2 είναι περίπου 67% . Αυτό σημαίνει ότι η μόλυνση θα αρχίσει να μειώνεται μόλις ο αριθμός των ατόμων με επίκτητη ανοσία στον SARS-CoV-2 ξεπεράσει το 0,67 . Απόκτηση ανοσίας αγέλης μέσω φυσική μόλυνση είναι ηθικά απαράδεκτη γιατί θα προκαλούσε εκατομμύρια θανάτους σε όλο τον κόσμο. Επιπλέον, η ανεξέλεγκτη εξάπλωση του SARS-CoV-2 θα παραλύσει γρήγορα τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψής μας, αυξάνοντας όχι μόνο τη θνησιμότητα από τον COVID-19 αλλά και τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Υπό το πρίσμα αυτό, και επειδή η ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού εμβολίου θα διαρκέσει τουλάχιστον 12-18 μήνες, θα είναι σημαντικό να τηρούνται αυστηρά τα προληπτικά μέτρα που υποδεικνύονται από τον ΠΟΥ και να τηρούνται οι κοινωνικές αποστάσεις.<sup>37</sup>



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

### ΕΡΥΘΡΑ

Γνωστή και ως γερμανική ιλαρά, περιγράφηκε για πρώτη φορά από δύο Γερμανούς γιατρούς στα μέσα του 18ου αιώνα. Η ασθένεια αρχικά θεωρήθηκε ότι είναι γενικά ήπια, ότι εμφανίζεται κυρίως στην παιδική ηλικία και έχει λίγες επιπλοκές. Το 1941, ωστόσο, ένας Αυστραλός οφθαλμίατρος, ο Norman McAlister Gregg, αναγνώρισε μια ομάδα βρεφών που γεννήθηκαν με συγγενή καταρράκτη. Μερικά από αυτά τα βρέφη είχαν επίσης συγγενή καρδιακή νόσο. Οι περισσότερες από τις μητέρες είχαν ιστορικό ερυθράς στην αρχή της εγκυμοσύνης και ασθένεια με εξάνθημα που εμφανίστηκε σε περιορισμένο χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια μιας εκτεταμένης επιδημίας στη Νέα Νότια Ουαλία. Οι παρατηρήσεις του Γκρεγκ επιβεβαιώθηκαν στη συνέχεια από άλλους.<sup>5,7</sup>

Παρόλο που μια λεπτομερής περιγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών της μεταγεννητικά και εκ γενετής επίκτητης λοίμωξης είναι διαθέσιμη στα τυπικά εγχειρίδια κλινικής ιολογίας και μολυσματικών ασθενειών, περιπτώσεις μόλυνσης που αποκτώνται με αυτούς τους τρόπους συχνά χάνονται. Σήμερα, στις περισσότερες βιομηχανικές χώρες, μόνο οι παιδίατροι και οι ειδικοί λοιμωξιολόγοι που ασκούσαν το επάγγελμα στις δεκαετίες του 1960 και του 1970 θα έχουν δει κρούσματα. Επιπλέον, εάν τα παιδιά παρουσιάζουν μόνο κώφωση, πολλά είναι πιθανό να είναι αρκετά μεγάλα ώστε να έχουν ήδη αντισώματα ερυθράς που προκύπτουν από τον εμβολιασμό ιλαράς-παρωτίτιδας-ερυθράς (MMR), καθιστώντας αδύνατη την ιολογική επιβεβαίωση. Ως εκ τούτου, περιγράφουμε τα κλινικά χαρακτηριστικά και την εργαστηριακή διάγνωση της λοίμωξης, αλλά τονίζουμε επίσης το μεταβαλλόμενο επιδημιολογικό πρότυπο της λοίμωξης σε σχέση με τα επιτεύγματα και τις δυνατότητες του εμβολιασμού κατά της ερυθράς για τον έλεγχο του CRS<sup>5</sup>

### 7.1 ΙΟΛΟΓΙΑ

Η ερυθρά ταξινομείται ως μέλος των togaviridae. Ο ιός περιέχει μονόκλωνο RNA (9762 νουκλεοτίδια) και είναι το μόνο μέλος ενός ξεχωριστού γένους *Rubivirus*. Το



σωματίδιο του ιού έχει διάμετρο περίπου 60 nm. Υπάρχει ένα νουκλεοκαψίδιο που εμφανίζει κυβική συμμετρία που περιβάλλεται από ένα λιποπρωτεϊνικό περίβλημα με αιχμηρές προεξοχές που αποτελείται από δύο γλυκοπρωτεΐνες, την E1 και την E2. Η αναπαραγωγή του ιού της ερυθράς εξετάζεται λεπτομερώς αλλού.

Χυμικές και κυτταρομεσολαβούμενες αποκρίσεις παράγονται εναντίον και των τριών δομικών πρωτεϊνών, αν και το E1 πιθανώς φέρει τους κύριους ανοσοκυρίαρχους επίτοπους. Οι τίτλοι αντισωμάτων συσχετίζονται με την προστασία από την πρόκληση. Η ερυθρά είναι αντιγονικά σταθερή και κατά συνέπεια η αντιγονική παραλλαγή δεν ενέχει κίνδυνο κατά τη χρήση εμβολίων κατά της ερυθράς ή για ορολογική διάγνωση. Ωστόσο, οι μελέτες αλληλουχίας που επικεντρώνονται στο ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης E1 έχουν αναγνωρίσει δύο γονότυπους, ιούς από την Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική και την Ιαπωνία που διαφέρουν από ορισμένα απομονωμένα στελέχη από την Ινδία και την Κίνα. <sup>5,7</sup>

### 7.1.1 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η μόλυνση αποκτάται μέσω της εισπνοής αερολύματος και ο ιός μολύνει τα κύτταρα στην ανώτερη αναπνευστική οδό, μετά την οποία λαμβάνει χώρα η είσοδος των κυττάρων μέσω ενδοκυττάρωσης που προκαλείται από υποδοχείς. Η ερυθρά εξαπλώνεται και πολλαπλασιάζεται στον λεμφοειδή ιστό του ρινοφάρυγγα και της ανώτερης αναπνευστικής οδού, μετά την οποία η ιαιμία οδηγεί σε συστηματική λοίμωξη, η οποία περιλαμβάνει πολλά όργανα, συμπεριλαμβανομένου του πλακούντα. <sup>56</sup>

Τα μολυσμένα άτομα εκκρίνουν υψηλές συγκεντρώσεις ερυθράς στις ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις. Έτσι, οι εμβολιασμένοι μπορεί να εκκρίνουν περισσότερα από  $10^5$  TCID<sub>50</sub> ανά 0,1 mL, αν και έχουν αναφερθεί ημερήσιες διακυμάνσεις τόσο μεγάλες όσο 1000 φορές. Τα άτομα που αποκτούν φυσική μόλυνση πιθανότατα εκκρίνουν ακόμη υψηλότερες συγκεντρώσεις μολυσματικού ιού.

## 7.2 ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ



Μεταξύ των παιδιών, τα δομικά χαρακτηριστικά είναι ήπια ή απουσιάζουν, αλλά οι ενήλικες μπορεί να αναπτύξουν πυρετό και κακουχία που σχετίζεται με ιαιμία πριν από την εμφάνιση εξανθήματος. Το εξάνθημα εξαφανίζεται καθώς αναπτύσσονται χυμικές ανοσολογικές αποκρίσεις και σε αυτό το στάδιο η ιαιμία τερματίζεται.

Δεδομένου ότι ασθένειες που μοιάζουν με ερυθρά μπορούν να προκληθούν από άλλους ιούς που δεν έχουν τερατογόνο δυναμικό, η ορολογική διερεύνηση είναι σημαντική σε γυναίκες που μπορεί να είναι έγκυες και που έχουν εκτεθεί σε στενές επαφές που μπορεί να έχουν ερυθρά ή έχουν ασθένεια παρόμοια με την ερυθρά. Ο ιός της ερυθράς μπορεί να συνεχίσει να απεκκρίνεται για 1-2 εβδομάδες, μερικές φορές ακόμη περισσότερο, και μπορεί επίσης να ανακτηθεί από το ρινοφάρυγγα κατά τη διάρκεια της εβδομάδας που προηγείται της εμφάνισης του εξανθήματος. Επομένως, η ημερομηνία της πρώτης έκθεσης θα μπορούσε να προηγείται της εμφάνισης του εξανθήματος στην επαφή κατά 7–10 ημέρες.<sup>5</sup>

### 7.2.1 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η μεταγεννητικά επίκτητη ερυθρά σπάνια σχετίζεται με επιπλοκές, εκτός από τα συμπτώματα των αρθρώσεων. Η αρθραλγία ή μια ειλικρινής αρθρίτιδα, αν και ασυνήθιστη μεταξύ των αγοριών και των προεφηβικών κοριτσιών, εμφανίζεται έως και στο 60% των μετεφηβικών γυναικών. Τα συμπτώματα γενικά επιμένουν για 3-4 ημέρες, αν και περιστασιακά διαρκούν για 1 μήνα ή και περισσότερο, μερικές φορές με κυμαινόμενη πορεία. Δεδομένου ότι ο ιός της ερυθράς μπορεί να ανιχνευθεί στο αρθρικό υγρό και το αρθρικό αρθρικό στόμιο στην αρθρίτιδα που σχετίζεται με φυσικά επίκτητη λοίμωξη και εμβολιασμό, και καθώς τα συμπτώματα εμφανίζονται καθώς υποχωρεί το εξάνθημα και αναπτύσσεται χυμικό αντίσωμα, μπορεί να εμπλέκονται ανοσοσυμπλέγματα στην παθογένεση. Αν και ορισμένα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η ερυθρά εμπλέκεται στην παθογένεση ορισμένων μορφών χρόνιας αρθρίτιδας, αυτή η συσχέτιση δεν έχει επιβεβαιωθεί σε άλλες μελέτες.<sup>5</sup>

### 7.2.2 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η κλινική διάγνωση της ερυθράς είναι αναξιόπιστη και η εργαστηριακή επιβεβαίωση απαραίτητη. Η μόλυνση από τον παρβοϊό Β19 είναι συχνά αδύνατο να διακριθεί κλινικά από την ερυθρά, καθώς πυρετός, εξάνθημα και συμπτώματα των αρθρώσεων εμφανίζονται συνήθως και στις δύο λοιμώξεις. Οι έγκυες γυναίκες που εκτίθενται ή αναπτύσσουν μη φυσαλιδώδη εξανθήματα θα πρέπει να διερευνώνται και για τις δύο λοιμώξεις. Ο παρβοϊός Β19 δεν είναι τερατογόνος αλλά σχετίζεται με υψηλή συχνό-

τητα αποβολών, γενικά στο δεύτερο τρίμηνο, και σπανιότερα με εμβρυϊκό ύδρωπα. Επιπλέον, η ερυθρά και ο παρβοϊός B19 μπορούν να κυκλοφορούν ταυτόχρονα. ο ιός του ανθρώπινου έρπητα 6 μπορεί επίσης να προκαλέσει εξάνθημα και πυρετό στα παιδιά (exanthem subitum), κάτι που θα πρέπει να θεωρείται ως διαφορική διάγνωση. Σε μια μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο στην πρωτοβάθμια περίθαλψη σε παιδιά κάτω των 5 ετών με εξάνθημα, μόνο δύο (3%) από τις 74 περιπτώσεις επιβεβαιώθηκαν ως ερυθρά.<sup>48</sup>

Σε πολλά μέρη των τροπικών περιοχών, οι αλφαϊοί και οι φλαβοϊοί μπορεί να προκαλέσουν ασθένειες που μοιάζουν με ερυθρά. Ο δάγκειος πυρετός (ένας φλαβοϊός) είναι η πιο διαδεδομένη λοίμωξη από αρβοϊό παγκοσμίως και ο επιπολασμός του αυξάνεται. Σε μέρη της Αυστραλίας, ο πυρετός Ross River (επιδημική πολυαρθρίτιδα) είναι ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Τα αποτελέσματα μιας βραζιλιάνικης μελέτης δείχνουν ότι μεταξύ 1994 και 1998, κηλιδοβλατιδώδες εξανθήματα που ήταν δύσκολο να διαφοροποιηθούν κλινικά προκλήθηκαν από ερυθρά, παρβοϊό B19, δάγγειο πυρετό, ανθρώπινο ερπητοϊό 6 και ιλαρά, μερικά από τα οποία κυκλοφορούσαν ταυτόχρονα. Οι δυσκολίες της διαφορικής διάγνωσης υπογραμμίζουν την ανάγκη για εργαστηριακή επιβεβαίωση για την υποστήριξη της επιτήρησης της ερυθράς και της ιλαράς.<sup>56</sup>

## 7.3 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΕΡΥΘΡΑΣ

### ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η εμβρυϊκή βλάβη είναι πολυπαραγοντική, που προκύπτει από έναν συνδυασμό κυτταρικής βλάβης που προκαλείται από τον ιό της ερυθράς και της επίδρασης του ιού στα διαιρούμενα κύτταρα. Η μόλυνση του πλακούντα εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της ιαμίας της μητέρας, με αποτέλεσμα εστιακά κατανεμημένες περιοχές νέκρωσης στο επιθήλιο των χοριακών αυλών και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών αγγείων της. Αυτά τα κύτταρα φαίνεται να αποκολλούνται στον αυλό των αγγείων, υποδηλώνοντας ότι ο ιός της ερυθράς μεταφέρεται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία ως μολυσμένα έμβολα ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε μόλυνση και βλάβη των οργάνων του εμβρύου. Κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη, οι αμυντικοί μηχανισμοί του εμβρύου είναι ανώριμοι και ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της εμβρυοπάθειας από ερυθρά στην αρχή της κύησης είναι η κυτταρική νέκρωση απουσία οποιασδήποτε φλεγμονώδους απόκρισης.<sup>48</sup>

Τα κύτταρα που έχουν μολυνθεί από τον ιό της ερυθράς έχουν μειωμένη διάρκεια ζωής. στα όργανα των προσβεβλημένων εμβρύων και βρεφών ο αριθμός των κυττάρων είναι μικρότερος από ότι στα υγιή βρέφη. Ο ιός της ερυθράς μπορεί επίσης να προκαλέσει βλάβη από την απόπτωση. Μελέτες in vitro υποδηλώνουν ότι αυτή η επίδραση οφείλεται σε έναν μηχανισμό που εξαρτάται από την καψάση που προκαλείται από την ερυθρά. Ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει ακόμη καθοριστεί, αλλά φαίνεται να εξαρτάται από την αναπαραγωγή του ιού που ξεκινά εντός 12 ωρών από τη μόλυνση. Η οδός p53 φαίνεται να μην εμπλέκεται. Ωστόσο, σε μη ανθρώπινα κύτταρα, παρόλο που απαιτείται ιική αντιγραφή για να προκληθεί απόπτωση, είναι τα μη μολυσμένα γειτονικά κύτταρα που υφίστανται αυτό το αποτέλεσμα.

Εάν η μητρική μόλυνση εμφανιστεί μετά το πρώτο τρίμηνο, η συχνότητα και η σοβαρότητα της εμβρυϊκής βλάβης μειώνεται εντυπωσιακά. Αυτή η διαφορά προκύπτει επειδή το έμβρυο προστατεύεται από την προοδευτική ανάπτυξη εμβρυϊκών χυμικών και κυτταρομεσολαβούμενων ανοσολογικών αποκρίσεων και από παθητική μεταφορά μητρικών αντισωμάτων. Όπως και με άλλους ιούς με περίβλημα, τα κυτταροτοξικά T κύτταρα, τα φυσικά φονικά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και η έκκριση λεμφοκινών, είναι πιθανό να εμπλέκονται στην αναγνώριση και την εξάλειψη των μολυσμένων από τον ιό της ερυθράς κυττάρων. <sup>5</sup>

## 7.4 ΕΠΑΝΑΜΟΛΥΝΣΗ

Οι επαναληπτικές λοιμώξεις από ερυθρά συμβαίνουν συχνότερα μετά από εμβόλιο παρά μετά από φυσικά επίκτητη μόλυνση. Οι επαναληπτικές λοιμώξεις είναι γενικά ασυμπτωματικές και αναγνωρίζονται με ορολογική έρευνα της μητέρας μετά από επαφή με ερυθρά. Αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να καθορίσουν τον κίνδυνο επαναμόλυνσης κατά το πρώτο τρίμηνο, ο οποίος τοποθετείται σε λιγότερο από 10% και πιθανώς λιγότερο από 5% , αλλά, όταν συμβουλευούνται μητέρες που μπορεί να έχουν υποστεί επαναμόλυνση, θα πρέπει να είστε σίγουροι ότι ο κίνδυνος εμβρυϊκής βλάβης είναι εξαιρετικά μικρός. <sup>5,48</sup>

Η σπανιότητα των συγγενών δυσπλασιών μετά από επαναμόλυνση καθιστά δύσκολη την εκτίμηση του γιατί συμβαίνει εμβρυϊκή μόλυνση και βλάβη, αν και σπάνια. Ωστόσο, η επαναμόλυνση, που σχετίζεται με ιαίμια, δεν φαίνεται να οφείλεται σε έλλειψη εξουδετερωτικών αντισωμάτων ή σε ελάττωμα στις ειδικές για την ερυθρά λεμφοπολλαπλασιαστικές αποκρίσεις. Η παραγωγή ειδικών για τον επίτοπο αντισω-

μάτων μπορεί να αποτύχει. Ωστόσο, τα στελέχη του ιού της ερυθράς από περιπτώσεις επαναμόλυνσης δεν φαίνεται να διαφέρουν από άλλα στελέχη. Δεν έχουν εντοπιστεί αλλαγές αλληλουχίας στο ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης E1.

## 7.4.1 ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Οι αναφορές για τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα ποικίλλουν. Μετά από 25 χρόνια, οι 40 επιζώντες της αυστραλιανής επιδημίας που αναφέρθηκε από τον Γκρεγκ το 1941 είχαν προσαρμοστεί καλά στα ελαττώματα και τις σχετικές δυσκολίες τους. Το 58% είχε παντρευτεί και είχε παιδιά. Οι μελέτες παρακολούθησης για τους επιζώντες από τις εκτεταμένες επιδημίες των ΗΠΑ στη δεκαετία του 1960 ήταν πιο αποθαρρυντικές. Ίσως η πρόοδος στη διαχείριση μετά από αυτό το ξέσπασμα μείωσε τη θνησιμότητα, ιδιαίτερα σε βρέφη με συγγενή καρδιοπάθεια. Αν και βελτιώνουν την πρόγνωση, αυτά τα οφέλη μπορεί να έχουν μακροπρόθεσμες συνέπειες που σχετίζονται με το κόστος της ιδρυματικής περίθαλψης και σε επιζώντες που αναπτύσσουν όψιμες συνέπειες.<sup>48</sup>

## 7.5 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

### ΜΕΤΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΛΟΙΜΩΞΗ

Διάφορες τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της ανοσίας με την ανίχνευση της ειδικής για την ερυθρά IgG από φυσικά επίκτητη ή προκαλούμενη από εμβόλιο λοίμωξη. Στο παρελθόν, χρησιμοποιήθηκαν ευρέως δοκιμές για την ανίχνευση εξουδετερωτικών αντισωμάτων ειδικών για την ερυθρά, αντισωμάτων αναστολής αιματοσυγκόλλησης ή απλής ακτινικής αιμόλυσης. Ωστόσο, τα εργαστήρια χρησιμοποιούν τώρα γενικά εμπορικά διαθέσιμη ενζυμική ανοσοδοκιμασία για την ανίχνευση IgG και IgM. Στη Βρετανία είναι διαθέσιμος ένας εθνικός πρότυπος ορός και μια συγκέντρωση αντισωμάτων 10 IU/mL θεωρείται γενικά ως ενδεικτική της ανοσίας.<sup>48</sup>

Η παρουσία ειδικού για την ερυθρά IgM χρησιμοποιείται για να προσδιοριστεί εάν οι ασθενείς έχουν τρέχουσα ή πρόσφατα αποκτηθείσα ερυθρά. Ωστόσο, κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων εργαστηριακών ερευνών, ιδιαίτερα στην εγκυμοσύνη και όταν εξετάζεται ο τερματισμός, θα πρέπει να λαμβάνονται λεπτομέρειες για τον εμβολιασμό κατά της ερυθράς, αποτελέσματα προηγούμενων προγεννητικών εξετάσεων και ακριβείς λεπτομέρειες για την ημερομηνία και τη διάρκεια της επαφής. Η στενή συνεργασία μεταξύ των προγεννητικών κλινικών και του εργαστηρίου είναι απαραίτητη για την κατάλληλη διερεύνηση εγκύων γυναικών που εκτίθενται ή έχουν αποκτήσει

λοιμώξεις που μοιάζουν με ερυθρά. Η φροντίδα των ασθενών μοιράζεται όλο και περισσότερο μεταξύ των οικογενειακών ιατρών και των νοσοκομειακών κλινικών, γεγονός που περιστασιακά μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα το εργαστήριο να μην λαμβάνει σχετικές πληροφορίες και να μην κάνει τις κατάλληλες έρευνες. και να είναι δαπανηρή ιατροδικαστικά.<sup>56</sup>

Μια αξιοσημείωτη αύξηση των αντισωμάτων IgG μπορεί γενικά να ανιχνευθεί εντός 4-7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων, αν και περιστασιακά οι αποκρίσεις καθυστερούν. Ωστόσο, οι ασθενείς συχνά παρουσιάζονται μετά την οξεία φάση της ασθένειάς τους, οπότε τα ειδικά για την ερυθρά αντισώματα IgG έχουν φτάσει τις μέγιστες συγκεντρώσεις. Ανεξάρτητα από το αν υπάρχει αύξηση της ειδικής για την ερυθρά IgG ή όχι, θα πρέπει να γίνονται δοκιμές για την ανίχνευση της ειδικής για την ερυθρά IgM, καθώς μια θετική απόκριση υποδηλώνει έντονα πρόσφατα αποκτηθείσα λοίμωξη. Η ειδική για την ερυθρά IgM επιμένει ως επί το πλείστον για 8-12 εβδομάδες, αν και, εάν χρησιμοποιηθούν ευαίσθητες δοκιμές, οι χαμηλές συγκεντρώσεις μπορούν να παρατηρηθούν για πολύ περισσότερο μετά από φυσικά επίκτητη και επαγόμενη από το εμβόλιο μόλυνση ή επαναμόλυνση. Εσφαλμένα θετικά αποτελέσματα είναι πιο πιθανό να προκύψουν εάν χρησιμοποιούνται έμμεσες και όχι δοκιμές σύλληψης αντισωμάτων και μπορεί επίσης να προκύψουν από άλλα αντισώματα IgM, τα οποία αντιδρούν διασταυρούμενα ή από ρευματοειδή παράγοντα. Συνεπώς, μια δεύτερη ειδική για την ερυθρά εξέταση IgM με διαφορετική μορφή θα πρέπει να γίνει για να επιβεβαιωθεί η μητρική ερυθρά στις πρώτες 20 εβδομάδες της εγκυμοσύνης, προτού οι ασθενείς πρέπει να αποφασίσουν εάν επιθυμούν ή όχι τη διακοπή της εγκυμοσύνης τους σε χώρες όπου αυτό είναι νόμιμο. <sup>56</sup>

Για τις γυναίκες που επιθυμούν να συνεχίσουν την εγκυμοσύνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες μέθοδοι για τη διερεύνηση της εμβρυϊκής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της ανίχνευσης IgM με κορδοπαρακέντηση στο εμβρυϊκό αίμα, ιικού RNA στο αμνιακό υγρό ή εξέταση δειγμάτων χοριακής λάχνης με PCR αντίστροφης μεταγραφάσης (RT). Η ανίχνευση του RNA της ερυθράς στο αμνιακό υγρό με RT-PCR έχει ευαισθησία 87–100%. Η αμνιοπαρακέντηση θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την εμφάνιση της μητρικής ερυθράς και μετά από 15 εβδομάδες κύησης. Περιστασιακά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα προκύπτουν εάν το έμβryo δεν παράγει ανιχνεύσιμη IgM πριν από τις 22 εβδομάδες κύησης και, επομένως, μπορεί να είναι απαραίτητος ο έλεγχος ενός δεύτερου δείγματος στις 22-23 εβδομάδες κύησης. Η παρουσία του ιού σε δείγματα βιοψίας χοριακής λάχνης πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή, καθώς η παρουσία του ιού της ερυθράς του πλακούντα μπορεί να μην αντανάκλα λοίμωξη του εμβρύου. <sup>5</sup>

## 7.6 ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΕΝΑΝΤΙ ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΛΟΙΜΩΞΗ

Οι ανοσοαποκρίσεις σε βρέφη με Congenital Rubella Syndrome (CRS) διαφέρουν ουσιαστικά από αυτές σε βρέφη με μεταγεννητική λοίμωξη. Τα ειδικά για την ερυθρά IgG και IgM που συντίθενται από το έμβρυο είναι ανιχνεύσιμα κατά τη γέννηση στο CRS. Ωστόσο, δεδομένου ότι η μητρικά προερχόμενη ειδική για την ερυθρά IgG είναι επίσης παρούσα στους ορούς των βρεφών, η εργαστηριακή διάγνωση της CRS γίνεται σχεδόν πάντα με την ανίχνευση των ειδικών για την ερυθρά αποκρίσεων IgM. Αυτή η απόκριση είναι ανιχνεύσιμη σε σχεδόν 100% των περιπτώσεων CRS έως την ηλικία των 3 μηνών με τις πιο ευαίσθητες δοκιμασίες σύλληψης αντισωμάτων. Η ανταπόκριση μειώνεται προοδευτικά σε λιγότερο από 50% στους 12 μήνες και σπάνια ανιχνεύεται μετά από 18 μήνες.

Αν και ο ιός της ερυθράς μπορεί να ανιχνευθεί στις αναπνευστικές εκκρίσεις στο 80-90% των βρεφών με CRS κατά τον πρώτο μήνα της ζωής, η απέκκριση του ιού μειώνεται προοδευτικά τον πρώτο χρόνο. Λίγα εργαστήρια διαθέτουν πλέον τις τεχνικές ή την τεχνογνωσία για την καλλιέργεια του ιού της ερυθράς, αλλά έχουν περιγραφεί ευαίσθητες δοκιμές RT-PCR και, αν και δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί ευρέως για διάγνωση, είναι πιθανό να είναι χρήσιμες. <sup>7,48</sup>

Μεταξύ των βρεφών με CRS που έχουν καταρράκτη, ο ιός της ερυθράς μπορεί να ανιχνευθεί με RT-PCR σε αναρροφήσεις φακών κατά το πρώτο έτος της ζωής τους. Μεταξύ των βρεφών που μπορεί να έχουν CRS αλλά παρουσιάζουν όταν δεν θα υπάρχουν πλέον ειδικές για την ερυθρά αποκρίσεις IgM, η εργαστηριακή διάγνωση της CRS μπορεί να γίνει με την ανίχνευση αντισωμάτων ερυθράς IgG 1 χαμηλής απλησίας. Αυτά τα αντισώματα ωριμάζουν πιο αργά σε παιδιά με CRS από εκείνα που υπάρχουν μετά από μεταγεννητικά επίκτητη λοίμωξη και μπορεί να υπάρχουν έως την ηλικία των 3 ετών. Επιπλέον, ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο είναι ο εμβολιασμός παιδιών των οποίων τα αντισώματα κατά της ερυθράς δεν είναι πλέον ανιχνεύσιμα αλλά έχουν ένα ή περισσότερα κλινικά χαρακτηριστικά συμβατά με το CRS. Αυτά τα παιδιά συνήθως δεν ανταποκρίνονται ορολογικά στον εμβολιασμό κατά της ερυθράς.

### 7.6.1 ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

Ο εμβολιασμός κατά της ερυθράς καθιστά το CRS μια ασθένεια που μπορεί να προληφθεί. Τα ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια ερυθράς χορηγήθηκαν για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1960. Το RA27/3, το οποίο αναπτύσσεται σε ανθρώπινα διπλοειδή κύτταρα, χρησιμοποιείται πλέον στο μεγαλύτερο μέρος του κόσμου, αν και η Κίνα και η Ιαπωνία χρησιμοποιούν παρόμοια τοπικά αναπτυγμένα ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις στο εμβόλιο ερυθράς μοιάζουν πολύ με αυτές της φυσιολογικής λοίμωξης. Περισσότερο από το 95% των ληπτών ηλικίας άνω των 11 μηνών, οι αποκρίσεις ορομετατροπής και αντισωμάτων είναι ανιχνεύσιμες για περισσότερα από 21 χρόνια.<sup>5,7</sup> Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του εμβολίου είναι μεγαλύτερη από 90%. Ωστόσο, σε ορισμένα εμβόλια, οι συγκεντρώσεις αντισωμάτων μπορεί να μειωθούν με την πάροδο του χρόνου σε λιγότερο από 10 IU/mL. Μελέτες στις οποίες εθελοντές με χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις αντισώματος προκλήθηκαν ενδορινικά με εμβόλιο υψηλού τίτλου κατά της ερυθράς έδειξαν αυξήσεις στα αντισώματα, αλλά η ιαιμία ήταν σπάνια, παροδική και χαμηλής συγκέντρωσης. Η διάρκεια και ο βαθμός της ιαιμίας είναι απίθανο να οδηγήσει σε εμβρυϊκή βλάβη. Πράγματι, ο ακούσιος εμβολιασμός κατά της ερυθράς μεταξύ των ευπαθών γυναικών στην αρχή της εγκυμοσύνης δεν οδηγεί σε ελαττώματα που προκαλούνται από την ερυθρά. Έτσι, η ανάλυση δεδομένων από πολλές χώρες δεν εντόπισε περιπτώσεις ΗΣΚ. Ο θεωρητικός μέγιστος κίνδυνος μεγάλων δυσπλασιών που προκαλούνται από την ερυθρά μεταξύ των βρεφών των οποίων οι μητέρες ήταν ευαίσθητες και εμβολιάστηκαν κατά τους πρώτους 2 μήνες της εγκυμοσύνης, υπολογίστηκε σε 1,3%, που είναι μικρότερος από τον κίνδυνο μείζονος δυσπλασίας που εμφανίζεται σε συνήθεις εγκυμοσύνες (3 %). Σε πρόσφατες εκστρατείες κατά της ερυθράς στη Βραζιλία, που περιελάμβαναν γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, περισσότερες από 6000 έγκυες γυναίκες εμβολιάστηκαν ακούσια.<sup>56</sup>



Ο εμβολιασμός προκαλεί λίγες παρενέργειες, αλλά σχετίζεται με οξεία συμπτώματα αρθρώσεων σε έως και 40% των γυναικών μετά την εφηβεία, με υψηλότερη συχνότητα HLA-DR2 και HLA-DR5 και χαμηλότερες συχνότητες HLA-DR4 και HLA-DR6 σε RA27/3 εμβόλια με αρθροπάθεια. Προτείνεται επίσης η



συμμετοχή ορμονικών αλλαγών.<sup>7</sup>

Όπως και με άλλα ζωντανά εμβόλια, το εμβόλιο κατά της ερυθράς δεν πρέπει να χορηγείται σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Ωστόσο, δεδομένου ότι το εμβόλιο κατά της ερυθράς χορηγείται γενικά ως εμβόλιο MMR, τα οροθετικά άτομα, ιδιαίτερα τα παιδιά, θα πρέπει να επωφελούνται από την προστασία τους, όχι μόνο από την ερυθρά, αλλά από την παρωτίτιδα και την ιλαρά. Η ιλαρά είναι απειλητική για τη ζωή σε τέτοιους ασθενείς. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές των Η.Π.Α. αναφέρουν ότι τα άτομα που είναι θετικά στον ιό HIV, που είναι ασυμπτωματικά ή έχουν μόνο ήπια συμπτώματα μπορούν να εμβολιαστούν αφού γενικά δεν παρουσιάζουν επιπλοκές.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

### ΙΛΑΡΑ

Είναι μια δυνητικά θανατηφόρα αλλά προλαμβανόμενη με εμβόλιο ασθένεια που προκαλείται από τον ιός της ιλαράς (επίσης γνωστός ως ιός ιλαράς), ο οποίος ταξινομείται στο γένος *Morbillivirus*, στην οικογένεια *Paramyxoviridae* και στην υποοικογένεια *Orthoparamyxovirinae*. Ο ιός της ιλαράς είναι ένας ιός με περίβλημα με διάμετρο περίπου 100–300 nm και περιέχει ένα μονόκλωνο, αρνητικής αίσθησης, μη τμηματοποιημένο RNA. Το μέγεθος του γονιδιώματος αναφέρθηκε προηγουμένως ότι ήταν σε μεγάλο βαθμό διατηρημένο σε 15 894 νουκλεοτίδια, αλλά από τότε έχουν περιγραφεί μικρές αποκλίσεις. Με βάση την ποικιλομορφία αλληλουχίας μεταξύ των 450 νουκλεοτιδίων που κωδικοποιούν τα καρβοξυτελικά 150 αμινοξέα της πρωτεΐνης νουκλεοκαψιδίου, έχουν οριστεί 24 γονότυποι κατανεμημένοι σε οκτώ κλάδες (A-H). Μόνο ένας ορότυπος της ιλαράς έχει περιγραφεί, διευκολύνοντας την προστασία έναντι της νόσου με εμβολιασμό. Ωστόσο, αν και ένα ασφαλές και αποτελεσματικό εμβόλιο είναι διαθέσιμο εδώ και σχεδόν 60 χρόνια, η ιλαρά εξακολουθεί να προκαλεί σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, ειδικά σε παιδιά σε περιβάλλοντα με φτωχούς πόρους.<sup>2</sup> Ο αριθμός των αναφερόμενων περιπτώσεων ιλαράς παγκοσμίως μειώθηκε κατά 84% μεταξύ 2000 και 2016. Ωστόσο, μεταξύ 2016 και 2019, τα κρούσματα αυξήθηκαν κατά 556% σε σχεδόν 870.000, ο υψηλότερος αριθμός που αναφέρθηκε από το 1996. Ο εκτιμώμενος αριθμός θανάτων που προκαλούνται από ιλαρά ανά έτος, όπως υπολογίζεται από ένα βελτιωμένο μαθηματικό μοντέλο, μειώθηκε σε λιγότερους από 100.000 το 2016, αλλά αυξήθηκε και πάλι σε 207 500 το 2019. Ωστόσο, εκτιμάται ότι 25,5 εκατομμύρια θάνατοι παγκοσμίως αποτράπηκαν με τον εμβολιασμό κατά της ιλαράς μεταξύ 2000 και 2019. Η πανδημία COVID-19 είχε σοβαρές επιπτώσεις στα προγράμματα εμβολιασμού και στα συστήματα επιτήρησης. Είτε ο χαμηλός αριθμός κρουσμάτων ιλαράς που αναφέρθηκαν το 2020 αντανακλά πραγματικά μειωμένους αριθμούς κρουσμάτων ως υποπροϊόν των μέτρων υγιεινής, υγιεινής και αποστασιοποίησης του COVID-19, είτε αποτέλεσμα υποδιάγνωσης και ελλιπούς αναφοράς λόγω λιγότερο συχνών ιατρικών επισκέψεων, ή συνδυασμός και των δύο, παραμένει ασαφής. Η επίδραση του COVID-19 στις δραστηριότητες εμβολιασμού εγείρει ανησυχίες για μια ακόμη αναζωπύρωση της ιλαράς, καθώς χαλαρώνουν τα πιο αυστηρά μέτρα ελέγχου της πανδημίας.<sup>1</sup>

Μετά από προσεκτική αξιολόγηση της βιολογικής, τεχνικής και επιχειρησιακής σκοπιμότητας της παγκόσμιας εξάλειψης της ιλαράς, και οι έξι περιοχές του ΠΟΥ έχουν πλέον υιοθετήσει στόχους για την εξάλειψη της νόσου. Ωστόσο, μέχρι στιγμής δεν

έχει καθοριστεί ημερομηνία στόχος για την παγκόσμια εκρίζωση και, λόγω της αναζωπύρωσης της ιλαράς τα τελευταία χρόνια, η οποία έχει αποδοθεί κυρίως στην αποτυχία εμβολιασμού, τα προηγούμενα επιτεύγματα έχουν εν μέρει χαθεί, οδηγώντας στην επανίδρυση της νόσου σε ορισμένες χώρες και περιοχές. Η ταχεία αναγνώριση και η επαρκής ανταπόκριση σε περιπτώσεις και εστίες εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα εργαστηριακής ικανότητας για αξιόπιστη διάγνωση. Για το λόγο αυτό, ο ΠΟΥ ίδρυσε, και τώρα συντονίζει, την Παγκόσμια Ιλαρά και Ερυθρά Εργαστηριακό Δίκτυο, το οποίο στοχεύει στην υποστήριξη της παγκόσμιας επιτήρησης βάσει περιπτώσεων μέσω υψηλής ποιότητας και τυποποιημένων εργαστηριακών δοκιμών. Αυτό το σεμινάριο παρέχει μια ενημέρωση του 2017 *Lancet Seminar* και περιγράφει πρόσφατα επιστημονικά ευρήματα, νέες τεχνολογικές βελτιώσεις και πρόσφατες εξελίξεις, συμπεριλαμβανομένης της αναζωπύρωσης της ιλαράς τα τελευταία χρόνια και της επίδρασης του COVID-19 στον έλεγχο και την επιδημιολογία της ιλαράς.<sup>2</sup>

## 8.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι άνθρωποι είναι οι μόνοι φυσικοί ξενιστές του ιού της ιλαράς, αν και η πειραματική μόλυνση πρωτεύοντων πλην του ανθρώπου είναι δυνατή και συμβάλλει στη γνώση μας για την παθογένεση του ιού. Η ιλαρά μεταδίδεται με σταγονίδια και εκκρίσεις του αναπνευστικού. Η περίοδος επώασης, η οποία έχει λογαριθμική φυσιολογική κατανομή, είναι περίπου 10–14 ημέρες και πιθανώς έως 23 ημέρες, και τα συμπτώματα μπορεί να επιμείνουν έως και 3 εβδομάδες. Η μολυσματική περίοδος ξεκινά 4 ημέρες πριν και διαρκεί περίπου 4 ημέρες μετά την εμφάνιση του εξανθήματος. Η ιλαρά είναι εξαιρετικά μεταδοτική και ένα μόνο μολυσμένο κρούσμα θεωρείται ότι προκαλεί, κατά μέσο όρο, 12-18 δευτερογενείς περιπτώσεις σε έναν πλήρως ευαίσθητο πληθυσμό (βασικός αριθμός αναπαραγωγής,  $R_0 = 12-18$ ), αν και οι εκτιμήσεις έχουν προταθεί ότι ποικίλλουν ευρέως ανάλογα με το επιδημιολογικό περιβάλλον. Λόγω της υψηλής μεταδοτικότητας του ιού της ιλαράς, απαιτείται κάλυψη εμβολίου (με δύο δόσεις εμβολίου που περιέχει ιλαρά) τουλάχιστον του 95% του επιλέξιμου πληθυσμού για την απόκτηση επαρκών επιπέδων ανοσίας της αγέλης για την επίτευξη και διατήρηση της εξάλειψης της ιλαράς.<sup>1,2</sup> Για την επίτευξη τόσο υψηλής κάλυψης, τα συνήθη προγράμματα εμβολιασμού πρέπει συχνά να συμπληρώνονται από πρόσθετες δραστηριότητες εμβολιασμού. Ειδικά σε καταστάσεις στις οποίες η παράδοση του εμβολίου είναι μειωμένη (π.χ. ως αποτέλεσμα πολέμου, αλλαγής ή επιβάρυνσης συστημάτων υγείας [όπως κατά τη διάρκεια της επιδημίας Έμπολα στη Δυτική Αφρική ή της πανδημίας COVID-19], φυσικών καταστροφών ή πολιτικών αναταραχών), αποτελεσματικός Ο συμπληρωματικός εμβολιασμός είναι απαραίτητος, συμπεριλαμβανομέ-

νων των δραστηριοτήτων συμπληρωματικής ανοσοποίησης, για την αποφυγή επιδημιών ιλαράς ή επανεμφάνισης. Θα πρέπει να οργανωθούν εκστρατείες παρακολούθησης προτού ο αριθμός των ευπαθών παιδιών προσχολικής ηλικίας πλησιάσει το ισοδύναμο μιας κοόρτης γέννησης. Τα λεγόμενα κρούσματα μετά τον μήνα του μέλιτος, μετά από χρόνια χαμηλής συχνότητας εμφάνισης ιλαράς, θα μπορούσαν να προληφθούν με τη χρήση δεδομένων από καλά σχεδιασμένοι ορολογικές έρευνες ως δεδομένα για μοντέλα πρόβλεψης για τον καθορισμό του χρόνου, του εύρους ηλικιών-στόχων και των τοποθεσιών συμπληρωματικών δραστηριοτήτων ανοσοποίησης.<sup>58</sup>

Παραδοσιακά, η ιλαρά είναι μια παιδική ασθένεια και υπολογίζεται ότι προκάλεσε περισσότερους από 4 εκατομμύρια θανάτους ετησίως σε όλο τον κόσμο στην εποχή του προεμβολιασμού. Σε πολλές περιοχές και χώρες που έχουν χαμηλή εμβολιαστική κάλυψη, επηρεάζονται κυρίως παιδιά, με συνέπεια υψηλό αριθμό θανάτων. Στην Αφρική, για παράδειγμα, δεν έχουν εφαρμόσει όλες οι χώρες μια δεύτερη δόση εμβολίου που περιέχει ιλαρά και η κάλυψη για την πρώτη δόση είναι συχνά πολύ κάτω από τον στόχο του 95%. Αντίθετα, σε περιοχές με βελτιωμένο έλεγχο της ιλαράς, όπως η ευρωπαϊκή περιφέρεια, για την οποία οι εκτιμήσεις του 2019 υποδηλώνουν κάλυψη 96% με την πρώτη δόση και 91% με τη δεύτερη δόση εμβολίου που περιέχει ιλαρά,<sup>7</sup> συχνά οι έφηβοι ή οι νεαροί ενήλικες είναι αυτοί που μολύνονται. Εκτός από την έλλειψη εμβολιασμού, οι αποτυχίες του εμβολίου (συμπεριλαμβανομένης της πρωτογενούς αποτυχίας, στην οποία το εμβόλιο δεν προκαλεί απόκριση αντισωμάτων και της δευτερογενούς αποτυχίας, όπου η προστασία χάνεται με την πάροδο του χρόνου) μπορεί επίσης να ευθύνονται για περιπτώσεις ιλαράς. Αν και ο συνολικός ρυθμός ορομετατροπής έχει υπολογιστεί σε περίπου 96% και ο ετήσιος ρυθμός μείωσης των αντισωμάτων σε 0,009, μπορεί περιστασιακά να εμφανιστούν περιπτώσεις σε εμβολιασμένα άτομα και σπάνια παρατηρείται περαιτέρω μετάδοση.<sup>1</sup>

Η επιδημιολογία της ιλαράς ποικίλλει ευρέως, όχι μόνο μεταξύ χωρών και περιοχών του ΠΟΥ αλλά και εντός των χωρών. Ως εκ τούτου, ενδέχεται να γίνεται ενισχυμένη επιτήρηση, τακτικές αξιολογήσεις της επιδημιολογικής κατάστασης, εκλεπτυσμένη γεωγραφική χαρτογράφηση της εμβολιαστικής κάλυψης και πιο εξελιγμένα μοντέλα μετάδοσης και πρόβλεψης για την υποστήριξη στοχευμένων παρεμβάσεων. Ομοίως, οι αναλογίες κρουσμάτων-θνησιμότητας εξαρτώνται, για παράδειγμα, από την εμβολιαστική κάλυψη του πληθυσμού, την ηλικία μόλυνσης, τη διατροφική κατάσταση των ασθενών, τον επιπολασμό του HIV και την απόδοση του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης, και επομένως είναι επίσης πιθανό να αλλάξουν με την πάροδο του χρόνου. Μια μελέτη του 2019 υπολόγισε μια μέση αναλογία κρουσμάτων-θνησιμότητας

2,2% από το 1990 έως το 2015 και προέβλεψε ότι θα μειωνόταν σε περίπου 1,3% μεταξύ 2016 και 2030. Αν και οι έξι περιοχές του ΠΟΥ δεσμεύτηκαν για την εξάλειψη της ιλαράς έως το 2020, μόνο η περιοχή της Αμερικής τεκμηρίωσε την εξάλειψη το 2016. Ωστόσο, η ενδημική μετάδοση είχε αποκατασταθεί στη Βενεζουέλα έως το 2018 και στη Βραζιλία έως το 2019. Μέχρι το τέλος του 2019, συνολικά 83 χώρες είχαν πιστοποιηθεί ότι πέτυχαν ή διατήρησαν την εξάλειψη της ιλαράς.<sup>2</sup>

## 8.2 Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Το γονιδίωμα του ιού της ιλαράς αποτελείται από ένα μονόκλωνο RNA που κωδικοποιεί έξι δομικές πρωτεΐνες (πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου [N], φωσφοπρωτεΐνη [P], πρωτεΐνη μήτρας [M], πρωτεΐνη σύντηξης [F], πρωτεΐνη αιμοσυγκολλητίνης [H] και μεγάλη πρωτεΐνη [L]), οι οποίες διαχωρίζονται από μη κωδικοποιητικές διαγονιδιακές περιοχές. Δύο επιπλέον μη δομικές πρωτεΐνες, η V και η C, παράγονται από το πλαίσιο ανάγνωσης του γονιδίου της φωσφοπρωτεΐνης και εμπλέκονται κυρίως στον αποκλεισμό της έμφυτης ανοσοαπόκρισης.<sup>2</sup>

Για να μολύνει τα κύτταρα στόχους, ο ιός της ιλαράς χρησιμοποιεί δύο υποδοχείς: το σηματοδοτικό μόριο λεμφοκυτταρικής ενεργοποίησης (SLAMF, επίσης γνωστό ως CD150) και τη νεκτίνη-4. Το CD150 βρίσκεται σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, σε ανώριμα θυμοκύτταρα, σε ενεργοποιημένα T κύτταρα και σε κύτταρα μνήμης, σε αφελή και ενεργοποιημένα B κύτταρα, σε μακροφάγα και σε δενδριτικά κύτταρα. Ο υποδοχέας της νεκτίνης-4 υπάρχει στη βασική επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων της αναπνευστικής οδού και στις συνδέσεις των προσκολλημένων. Τα στελέχη του εμβολίου ιλαράς, εξασθενημένα στο εργαστήριο, χρησιμοποιούν επίσης το πανταχού εκφραζόμενο μόριο CD46 ως υποδοχέα.

Ο ιός της ιλαράς χρησιμοποιεί διαφορετικές στρατηγικές για να αυξήσει την αποτελεσματικότητα μετάδοσης. Μια μελέτη του 2019 υποστηρίζει την ιδέα ότι τα σωματίδια του ιού της ιλαράς μπορούν να περιέχουν πολλαπλά γονιδιώματα, τα οποία δυνητικά κωδικοποιούν πρωτεΐνες με διαφορετική λειτουργικότητα. Ο διαδοχικός διπλός τροπισμός του ιού της ιλαράς εξηγεί τη μακρά σιωπηλή περίοδο μετά τη μόλυνση.<sup>1</sup> Ο μηχανισμός της αλλαγής του υποδοχέα από το CD150 στη νεκτίνη-4 δεν είναι πλήρως κατανοητός, αν και είναι πιθανή η ταχεία προσαρμογή των οιοειδών ιλαράς. Γονιδιωματικές μελέτες δείχνουν ότι παραλλαγές χωρίς λειτουργική πρωτεΐνη Νεπιλέγονται πρώτα. Αυτές οι παραλλαγές εκφράζουν φωσφοπρωτεΐνη, σε αντίθεση με τις V-επαρκείς παραλλαγές, οι οποίες εκφράζουν παρόμοιες ποσότητες τόσο της φωσφοπρωτεΐνης όσο και της V. Μετά τη διέλευση μέσω των επιθηλια-

κών κυττάρων, οι γονιδιωματικές παραλλαγές του V-ικανού ιού ιλαράς ανακτούν γρήγορα την κυριαρχία τους. <sup>58</sup>

Μετά τη μόλυνση, ο ιός της ιλαράς που υπάρχει στην αναπνευστική οδό συλλαμβάνεται από τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα και στη συνέχεια μεταδίδεται στα θυμοκύτταρα, τα T και B κύτταρα και τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα. Τα μολυσμένα μονοπύρρηνα κύτταρα μεσολαβούν στην είσοδο και τη διάδοση του ιού της ιλαράς σε μη λεμφοειδή όργανα, στα οποία λαμβάνει χώρα η αναπαραγωγή σε ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα. Η συστηματική εξάπλωση είναι κλινικά σιωπηλή και διαρκεί 7-14 ημέρες. Κατά την πρόδρομη φάση της ιλαράς, συνήθως υπάρχει πυρετός και τουλάχιστον ένα από βήχα, κόρυζα ή επιπεφυκίτιδα, λόγω βλάβης των επιθηλιακών κυττάρων μετά την αναπαραγωγή του ιού της ιλαράς. Το χαρακτηριστικό εξάνθημα ιλαράς, ακηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, σχετίζεται με την ανοσολογική απόκριση στον ιό της ιλαράς και είναι παρόν σε όλους σχεδόν τους ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Η μόλυνση των κερατινοκυττάρων εξαρτάται από τη νεκτίνη-4 και μπορεί να οδηγήσει σε κερατοεπιπεφυκίτιδα με τύφλωση. Τα μολυσμένα λεμφοειδή και μυελοειδή κύτταρα καθαρίζονται στη συνέχεια από τα διεισδυτικά ανοσοκύτταρα, και αυτή η ανοσολογική απόκριση είναι υπεύθυνη για νοσογόνο εξάνθημα, υπεραιμία και οίδημα. Έχει επίσης αναφερθεί η παρουσία πολυπύρηνων γιγαντιαίων κυττάρων που βρίσκονται δίπλα σε ωοθυλάκια. Οι επιπλοκές της ιλαράς, όπως η πνευμονία, η διάρροια ή η μέση ωτίτιδα, συνδέονται κυρίως με δευτερογενείς βακτηριακές λοιμώξεις. <sup>1,2</sup>

Τα ειδικά αντισώματα για την ιλαρά IgM εμφανίζονται τη στιγμή του εξανθήματος και μπορούν να ανιχνευθούν έως και 2 μήνες μετά την εμφάνιση του εξανθήματος. Τα αντισώματα IgG είναι συνήθως ανιχνεύσιμα λίγες μέρες αργότερα και πιστεύεται ότι επιμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη μόλυνση, σε ορισμένες περιπτώσεις σε όλη τη ζωή. Ο ευρέως χρησιμοποιούμενος τίτλος κατωφλίου IgG που σχετίζεται με την προστασία (120 mIU/mL) αμφισβητήθηκε λόγω σπάνιων στοιχείων.

Το χρυσό πρότυπο για την αξιολόγηση της προστατευτικής ανοσίας στην ιλαρά είναι ο ποσοτικός προσδιορισμός των εξουδετερωτικών αντισωμάτων που στρέφονται κυρίως κατά της πρωτεΐνης αιμοσυγκολλητίνης, η οποία εξουδετερώνει αποτελεσματικά τα λεμφοκύτταρα SLAM που έχουν μολυνθεί από τον ιό της ιλαράς άγριου τύπου. Η επαγόμενη από το εμβόλιο ανοσοαπόκριση είναι ποιοτικά παρόμοια με αυτή που προκαλείται από φυσική μόλυνση. Ο εμβολιασμός κατά της ιλαράς προκαλεί μια συγκεκριμένη κυτταρική ανοσία εκτός από τα εξουδετερωτικά και μη εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι διαφορετικών πρωτεϊνών του ιού της ιλαράς. Το ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο ιλαράς σχετίζεται με υψηλή προστασία, ακόμη και αν η συσχέτιση μεταξύ της χυμικής και της κυτταρικής ανοσολογικής απόκρισης είναι χαμηλή μετά από δύο δόσεις εμβολίου που περιέχει ιλαρά. <sup>58</sup>

Κατά την οξεία περίοδο, η μόλυνση με τον ιό της ιλαράς χαρακτηρίζεται από βαθιά, αλλά συνήθως παροδική, ανοσοκαταστολή, η οποία καθιστά τους ασθενείς ιδιαίτερα ευάλωτους σε δευτερογενείς λοιμώξεις. Η ιλαρά προκαλεί ισχυρές κυτταρικές και χυμικές ανοσοαποκρίσεις που πιστεύεται ότι παρέχουν δια βίου προστασία. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι η μόλυνση σχετίζεται με μια αλλοιωμένη σύνθεση πληθυσμών λεμφοκυττάρων με σημαντική ανισορροπία λόγω αμνησίας ανοσίας. Αυτή η μείωση της χυμικής ανοσολογικής μνήμης μπορεί να διαρκέσει αρκετούς μήνες ή ενδεχομένως και χρόνια και θέτει τους ασθενείς σε υψηλό και μακροπρόθεσμο κίνδυνο μόλυνσης από άλλα παθογόνα. Ο εμβολιασμός αποτρέπει την απώλεια της ανοσολογικής μνήμης που σχετίζεται με φυσική μόλυνση και αποφεύγει πιθανές επιπλοκές από άλλους μολυσματικούς παράγοντες.

Πειράματα εξουδετέρωσης *in vitro* έδειξαν ότι ένα ευρύ φάσμα γονότυπων ιλαράς εξουδετερώνεται με ορό από εμβολιασμένα ή φυσικά μολυσμένα άτομα, αν και οι τίτλοι εξουδετέρωσης μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των γονότυπων. Η παρουσία ενός μόνο ορότυπου του ιού της ιλαράς σημαίνει ότι ο εμβολιασμός με στελέχη γονότυπου A παρέχει προστασία έναντι όλων των γνωστών γονότυπων του ιού της ιλαράς.<sup>2</sup>

### 8.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Αν και, παραδοσιακά, ο ορισμός της ύποπτης περίπτωσης ιλαράς περιλαμβάνει κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, πυρετό και τουλάχιστον ένα βήχα, κόρυζα ή επιπεφυκίτιδα, κλινικά συμπτώματα σε άτομα που είχαν εμβολιαστεί προηγουμένως μπορεί να είναι ηπιότερα ή ακόμη και να λείπουν (γνωστά ως τροποποιημένη ιλαρά). Αυτή η διαφορά στα συμπτώματα υποδηλώνει ότι, τουλάχιστον σε πληθυσμούς με υψηλή εμβολιαστική κάλυψη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ένας λιγότερο αυστηρός ορισμός κλινικού περιστατικού, ώστε να ανιχνεύονται όσο το δυνατόν περισσότερες περιπτώσεις. Οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς δεν μπορούν να εμφανίσουν κατάλληλη ανοσολογική απόκριση και ως εκ τούτου ενδέχεται να μην εμφανίσουν τα τυπικά συμπτώματα όπως εξάνθημα και επιπεφυκίτιδα, περιπλέκοντας την κλινική διάγνωση. Οι κηλίδες Koplik, οι οποίες είναι μικρές λευκές κηλίδες στον στοματικό βλεννογόνο που προηγούνται του εξανθήματος και θεωρούνται από καιρό ως παθογνωμονικές, έχουν αμφισβητηθεί ως αξιόπιστος κλινικός δείκτης για την ιλαρά. Πολλά άλλα παθογόνα, όπως ο ιός της ερυθράς, ο ερυθροπαρβοϊός<sup>1</sup>, ορισμένοι ερπητοϊοί, εντεροϊοί και αδενοϊοί, ο ιός του δάγγειου πυρετού, ο ιός *chikungunya* και ο ιός Zika, καθώς και αλλεργίες και ορισμένα φάρμακα, μπορούν επίσης να προκαλέσουν εξάνθημα και μερικές φορές πυρετό. Ως εκ τούτου, η κλινική διάγνωση από μόνη της είναι αναξιόπιστη και η εργαστηριακή διερεύνηση



όλων των ύποπτων περιπτώσεων δικαιολογείται ξεκάθαρα για τον αποκλεισμό άλλων παθήσεων, την πρόληψη περαιτέρω μετάδοσης και την υποστήριξη των στόχων εξάλειψης του ΠΟΥ.<sup>1</sup> Διαφορετικές εργαστηριακές μέθοδοι χρησιμοποιούνται για επιβεβαίωση κρουσμάτων, με την ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων IgM κατά της ιλαράς με ELISA και την ανίχνευση ιικού RNA με RT-PCR. Ο ορός είναι το κύριο βιολογικό υλικό που χρησιμοποιείται για τη δοκιμή αντισωμάτων IgM κατά της ιλαράς, αλλά περιστασιακά χρησιμοποιούνται αποξηραμένα σημεία αίματος ή υγρό από το στόμα, τα οποία προσφέρουν πλεονεκτήματα όσον αφορά τη συλλογή, τη μεταφορά και την αποθήκευση. Ωστόσο, αυτή η εξέταση δεν είναι ακόμη σε χρήση ρουτίνας και, όπως για όλες τις διαγνωστικές μεθόδους, ο συγχρονισμός είναι απαραίτητος επειδή τα αντισώματα IgM μπορεί να μην ανιχνευθούν παρά μόνο 3 ημέρες μετά την εμφάνιση του εξανθήματος. Επιπλέον, τα άτομα που είχαν εμβολιαστεί προηγουμένως μπορεί να μην εμφανίσουν καθόλου αποκρίσεις IgM ή οι τίτλοι IgM μπορεί να παραμείνουν κάτω από το όριο ανίχνευσης της ανάλυσης. Αντίθετα, ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν από μη ειδικές αντιδράσεις και παρεμβολές από ρευματοειδή παράγοντα ή από αντισώματα έναντι άλλων παθογόνων ασθενειών που οδηγούν σε εξάνθημα ή πυρετό. Πρέπει να υπάρχουν διαφορετικές διαγνωστικές μέθοδοι για να αποφευχθεί η απώλεια ή η εσφαλμένη επιβεβαίωση περιπτώσεων της νόσου, ειδικά σε περιβάλλοντα εξάλειψης της ιλαράς.<sup>1</sup> Η ανίχνευση της ορομετατροπής μια σημαντική αύξηση του τίτλου αντισωμάτων IgG κατά της ιλαράς σε ζευγοποιημένους ορούς οξείας φάσης και φάσης ανάρρωσης χρησιμοποιείται σήμερα μόνο σπάνια για επιβεβαίωση κρουσμάτων. Ωστόσο, οι δοκιμασίες απληστίας IgG χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο για τη διάκριση μεταξύ μιας πρόσφατης πρωτογενούς επαφής με τον ιό της ιλαράς και της μόλυνσης μετά από προηγούμενο εμβολιασμό. Για την εκτίμηση της ανοσίας έναντι της λοίμωξης από τον ιό της ιλαράς, οι εμπορικές δοκιμές ELISA χρησιμοποιούνται πιο συχνά, αν και οι μάλλον δύσκαμπτες δοκιμασίες εξουδετέρωσης θεωρούνται οι πιο αξιόπιστες. Οι νέες μορφές αναλύσεων εξουδετέρωσης ενδέχεται να ξεπεράσουν ορισμένες από τις τρέχουσες προκλήσεις.

Εκτός από την ορολογία IgM, η ανίχνευση του RNA του ιού της ιλαράς με RT-PCR (σε δείγματα όπως επιχρίσματα λαιμού ή ρινοφαρυγγικών επιχρισμάτων, ούρων ή στοματικών υγρών) συμβάλλει στην ταχεία επιβεβαίωση οξέων περιπτώσεων ιλαράς. Σήμερα, οι μορφές PCR πραγματικού χρόνου (rtPCR), με ή χωρίς ανιχνευτές, χρησιμοποιούνται ευρύτερα για τη διάγνωση, ενώ οι συμβατικές δοκιμασίες τελικού σημείου χρησιμοποιούνται κυρίως όταν γίνεται πληροφορίες αλληλουχίας. Οι μέθοδοι rtPCR παρέχουν γρήγορα και αξιόπιστα αποτελέσματα, είναι λιγότερο επιρρεπείς σε μόλυνση και συχνά επηρεάζονται λιγότερο από τη μερική αποικοδόμηση του RNA σε

σύγκριση με τις συμβατικές αναλύσεις. Το χρονικό πλαίσιο για την ανίχνευση του RNA του ιού της ιλαράς είναι πολύ μικρότερο από ό,τι για την ανίχνευση του IgM.<sup>58</sup> Ωστόσο, είναι δυνατή μια πολύ πρώιμη επιβεβαίωση της περίπτωσης όταν εμφανίζονται για πρώτη φορά τα κλινικά συμπτώματα. Ως μειονέκτημα, οι μέθοδοι PCR έχουν πιο αυστηρές απαιτήσεις από τις ορολογικές μεθόδους όσον αφορά την ποιότητα του δείγματος, η οποία μπορεί να επηρεαστεί από τις συνθήκες συλλογής, μεταφοράς και αποθήκευσης. Ως εκ τούτου, οι αποξηραμένες κηλίδες αίματος ή άλλο κλινικό υλικό που εντοπίζεται σε κάρτες διηθητικού χαρτιού με διατήρηση νουκλεϊκών οξέων, είναι εναλλακτικές λύσεις σε δύσκολες συνθήκες όπου το κόστος και οι συνθήκες μεταφοράς ή η συντήρηση της ψυκτικής αλυσίδας μπορεί να δημιουργήσουν προκλήσεις. Για να ληφθούν υπόψη αρνητικά αποτελέσματα PCR λόγω καθυστερημένης ή ακατάλληλης συλλογής δειγμάτων, αποικοδόμησης RNA κατά τη μεταφορά ή αποθήκευση και χαμηλούς τίτλους ιού σε ορισμένους τύπους δειγμάτων ή μετά από προηγούμενο εμβολιασμό, ο αποκλεισμός της διάγνωσης ιλαράς δεν πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά στα αποτελέσματα PCR. Επειδή τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί επίσης να προκύψουν ως αποτέλεσμα της γενετικής μεταβλητότητας των στελεχών του ιού της ιλαράς, απαιτείται στενή παρακολούθηση των πληροφοριών αλληλουχίας σε σχέση με τη μέθοδο RT-PCR που χρησιμοποιείται. Η απομόνωση του ιού της ιλαράς σε κυτταροκαλλιέργεια είναι χρονοβόρα και όχι πολύ ευαίσθητη, και επομένως χρησιμοποιείται τυπικά για την απόκτηση επαρκούς υλικού για τράπεζες στελεχών και σε βάθος χαρακτηρισμό του ιού παρά για διάγνωση.<sup>1,58</sup>

## 8.4 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι επιπλοκές της ιλαράς παρατηρούνται συχνότερα σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών και σε ενήλικες άνω των 20 ετών, καθώς και σε έγκυες γυναίκες και σε άτομα με ανοσοκαταστολή ή υποσιτισμό. Αν και πολλά διαφορετικά συστήματα οργάνων μπορεί να επηρεαστούν, επιπλοκές της αναπνευστικής οδού (π.χ. πνευμονία - είτε λόγω του ιού της ιλαράς είτε, πιο συχνά, σε δευτερογενείς ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις - μέση ωτίτιδα και λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα) και του πεπτικού συστήματος (π.χ. διάρροια και στοματίτιδα) είναι πιο συχνές. Πνευμονία που προκαλείται από δευτερογενή μόλυνση και γιγαντοκυτταρική πνευμονία που προκαλείται απευθείας από τον ιό της ιλαράς (συνήθως εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη της νόσου και συχνά σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς), μπορεί να επιβεβαιωθεί με την ανίχνευση του γενετικού υλικού του παθογόνου με PCR σε αναπνευστικά δείγματα.<sup>2</sup> Οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης Α μπορεί να μειωθούν κατά τη διάρκεια της ιλαράς, κάτι που μπορεί να σχετίζεται εν μέρει με την ανοσολογική απόκριση οξείας φάσης. Η ανεπάρκεια

βιταμίνης Α είναι συχνή σε ασθενείς με ιλαρά παγκοσμίως και σχετίζεται με πιο σοβαρή νόσο και με μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της σοβαρής ανεπάρκειας βιταμίνης Α περιλαμβάνουν ξηροφθαλμία, κερατίτιδα, κερατοεπιπεφυκίτιδα και κηλίδες Bitot (αφρώδεις, υπόλευκες βλάβες του επιπεφυκότα). Στην εγκυμοσύνη, η μόλυνση με τον ιό της ιλαράς δεν σχετίζεται με συγγενές σύνδρομο, αλλά η φυσιολογικά αλλοιωμένη ανοσία μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές όπως αυθόρμητη αποβολή, πρόωρο τοκετό και χαμηλό βάρος βρέφους. Έχουν επίσης τεκμηριωθεί μητρικοί θάνατοι. Στην όψιμη εγκυμοσύνη, υπάρχει κίνδυνος σοβαρών αναπνευστικών επιπλοκών στη μητέρα και περιγεννητικής λοίμωξης του βρέφους.<sup>5</sup>

Οι νευρολογικές επιπλοκές της ιλαράς είναι ασυνήθιστες αλλά μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο. Η οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα, μια φλεγμονώδης απομυελινωτική νόσος του ΚΝΣ, εμφανίζεται σε περίπου ένα στα 1000 άτομα με ιλαρά, συχνά εντός 2 εβδομάδων από τη μόλυνση. Συχνά εμφανίζεται με συμπτώματα που μοιάζουν με εγκεφαλίτιδα, όπως πυρετός, κόπωση, πονοκέφαλος, ναυτία και έμετος και, σε σοβαρές περιπτώσεις, επιληπτικές κρίσεις, κώμα και θάνατος. Η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί με ορολογία IgM και μερικές φορές με ανίχνευση του ιικού RNA με PCR σε αναπνευστικά δείγματα, ενώ η μαγνητική τομογραφία δείχνει διάσπαρτες βλάβες που εμφανίζονται ως υπερσήματα στο T2 και αλληλουχίες ανάκτησης αναστροφής εξασθενημένες με υγρό στη λευκή ουσία του εγκεφάλου. Η σωματική εγκεφαλίτιδα έγκλεισης ιλαράς, η οποία πιθανώς σχετίζεται με την εξάπλωση από κύτταρο σε κύτταρο των μεταλλαγμένων νευροτροπικών ιών ιλαράς, εμφανίζεται σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, συνήθως εντός 6-12 μηνών από την έκθεση. Χαρακτηρίζεται από γνωστική εξασθένηση, επιληπτικές κρίσεις, περιστασιακά τύφλωση ή απώλεια ακοής και ταχεία εξέλιξη σε κώμα και θάνατο. Επειδή τα κλινικά συμπτώματα εμφανίζονται μήνες μετά τη μόλυνση, η ορολογία δεν είναι ενημερωτική και ο ιός συχνά απουσιάζει από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό ή άλλα κλινικά δείγματα, αλλά είναι ανιχνεύσιμος σε υλικό βιοψίας εγκεφάλου. Υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα είναι μια θανατηφόρα επιπλοκή όψιμου σταδίου σε περίπου 6,5–11 ανά 100.000 ασθενείς με ιλαρά (με σημαντικές διακυμάνσεις που σχετίζονται με το επιδημιολογικό περιβάλλον, την ηλικία και την ανοσολογική κατάσταση), και χαρακτηρίζεται από επίμονη μόλυνση του εγκεφάλου με υπερμεταλλαγμένη ιλαρά ιούς και λόγω ελαττωματικής συναρμολόγησης ιικών σωματιδίων. Αυτή η κατάσταση εμφανίζεται συνήθως χρόνια μετά τη μόλυνση σε άτομα που μολύνθηκαν σε νεαρή ηλικία και εμφανίζεται με αλλαγές συμπεριφοράς, γνωστική εξασθένηση και αλλαγές προσωπικότητας, και αργότερα μυόκλωνο, επιληπτικές κρίσεις και νευρολογική επιδείνωση, συμπεριλαμβανομένου κώματος και θανάτου. Η διάγνωση είναι πρόκληση και βασίζεται

στην ανίχνευση αυξημένων συγκεντρώσεων αντισωμάτων IgG του ιού της ιλαράς στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε κλινικά συμβατό περιβάλλον. <sup>1</sup>Τα αποτελέσματα της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας και της μαγνητικής τομογραφίας μπορούν να υποστηρίξουν τη διάγνωση, ενώ η ιστοπαθολογική διερεύνηση του εγκεφαλικού ιστού, η οποία θεωρείται οριστική, χρησιμοποιείται σπάνια στις μέρες μας λόγω της επεμβατικής φύσης του. <sup>58</sup>

## 8.5 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

### ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Σε ορισμένες χώρες, οι επαφές ενός μολυσμένου ατόμου λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη μετά την έκθεση, ειδικά εάν ο εμβολιασμός αντενδείκνυται και υπάρχει αντιληπτός υψηλός κίνδυνος επιπλοκών (όπως για βρέφη μικρότερα των 6 μηνών, ανοσοκατεσταλμένα άτομα ή έγκυες γυναίκες). Τα στοιχεία έχουν δείξει ότι αυτή η αποκαλούμενη παθητική ανοσοποίηση μπορεί να είναι αρκετά αποτελεσματική στην πρόληψη ασθενειών. Ωστόσο, η επιτυχία αυτής της θεραπείας εξαρτάται, μεταξύ άλλων παραγόντων, από το πόσο σύντομα μετά την έκθεση χορηγείται η ανοσοσφαιρίνη (ιδανικά εντός 6 ημερών από την επαφή), τη συγκέντρωση που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και τη δόση που επιλέγεται, αλλά πιθανώς και από την ένταση έκθεσης και την ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή. <sup>2</sup>Μέχρι στιγμής δεν έχουν εγκριθεί φάρμακα ειδικά για τη θεραπεία της ιλαράς, και τα τρέχοντα στοιχεία θεωρούνται ανεπαρκή για να συστήνεται η τακτική χρήση αντιικών φαρμάκων, όπως η ριμπαβιρίνη, σε ασθενείς με τη νόσο. Μελέτες που διευκρινίζουν περαιτέρω την παθογένεση της ιλαράς θα μπορούσαν να προσδιορίσουν στόχους για νέα αντιικά φάρμακα, και πολλές έρευνες εστιάζονται στις επιδράσεις ορισμένων ουσιών, φαρμάκων, μορίων ή φυτικών εκχυλισμάτων στον ιό της ιλαράς. Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα δεν έχουν επί του παρόντος πρακτικές επιπτώσεις ή κλινική συνάφεια. Επειδή δεν υπάρχει ειδική αντιική θεραπεία κατά της ιλαράς, η διαχείριση περιστατικών είναι ως επί το πλείστον υποστηρικτική για τη διόρθωση ή την πρόληψη διατροφικών ελλείψεων, αφυδάτωσης (στην περίπτωση διάρροιας) ή πόνου (π.χ. στην περίπτωση της μέσης ωτίτιδας). Η ανεπάρκεια βιταμίνης Α είναι συχνή σε ασθενείς με ιλαρά παγκοσμίως και σχετίζεται με πιο σοβαρές ασθένειες και επιπλοκές, ειδικά αυτές που επηρεάζουν τα μάτια. Ως εκ τούτου, ο ΠΟΥ συνιστά στους ασθενείς με ιλαρά που είναι κάτω των 5 ετών να λαμβάνουν μία δόση βιταμίνης Α απευθείας στην πρώτη παρουσίαση στο υγειονομικό ίδρυμα και μια δεύτερη δόση 1 ημέρα αργότερα. Εάν

παρατηρηθούν οποιαδήποτε σημάδια ανεπάρκειας βιταμίνης Α (π.χ. ξηροφθαλμία, κηλίδες Bitot και έλκος κερατοειδούς), θα πρέπει να χορηγηθεί τρίτη δόση 4-6 εβδομάδες αργότερα. Το συμπλήρωμα μπορεί επίσης να είναι ωφέλιμο για ενήλικες ασθενείς με ιλαρά που έχουν υποψία ανεπάρκειας βιταμίνης Α.<sup>1,2</sup> Θα πρέπει να τηρούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες δοσολογίας ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Τα συμπληρώματα ψευδαργύρου σε παιδιά με ανεπάρκεια ψευδαργύρου έχει επίσης υποτεθεί ότι μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που σχετίζεται με την ιλαρά λόγω του ρόλου του ψευδαργύρου στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, τα τρέχοντα στοιχεία θεωρήθηκαν ανεπαρκή για να συμπεράνουμε εάν υπάρχει ή όχι ευεργετική επίδραση.<sup>2</sup> Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και τακτικά για δευτερογενείς λοιμώξεις για να διασφαλιστεί ότι μπορεί να δοθεί έγκαιρη και αποτελεσματική αντιβιοτική θεραπεία. Δεδομένης της κύριας απειλής της μικροβιακής αντοχής, δεν συνιστάται η χορήγηση προφυλακτικών αντιβιοτικών. Σε περίπτωση σοβαρών και δυνητικά απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών, όπως η οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα ή η σωματική εγκεφαλίτιδα από ιλαρά, μπορεί να χορηγηθεί εμπειρική θεραπεία. Για παράδειγμα, έχουν περιγραφεί υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ή ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη ή πλασμαφαίρεση, μερικές φορές επίσης σε συνδυασμό με αντιική θεραπεία ή συμπλήρωμα βιταμίνης Α ή και τα δύο. Η υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα αντιμετωπίζεται συχνά με ινοσίνη dimegranol acedoben (γνωστή και ως ισοπρινοσίνη) με ή χωρίς ριμπαβιρίνη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, χορηγούνται επίσης ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, ενδορραχιαία ιντερφερόνη άλφα και αμανταδίνη.<sup>58</sup>

## 8.6 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

Τα μέτρα αντιμετώπισης εστιών για τις ρυθμίσεις εξάλειψης της ιλαράς περιλαμβάνουν την απομόνωση ατόμων με ιλαρά κατά τη διάρκεια της λοιμώδους περιόδου τους (ο κλινικός ιατρός πρέπει να αξιολογήσει προσεκτικά εάν απαιτείται νοσηλεία ή εάν η απομόνωση στο σπίτι είναι επαρκής) και την καραντίνα και τον εμβολιασμό των ευαίσθητων επαφών. Ο ΠΟΥ έχει δημοσιεύσει τυπικές κατευθυντήριες γραμμές επιτήρησης για την ιλαρά και έχει ορίσει δείκτες απόδοσης για την αξιολόγηση των συστημάτων επιτήρησης, επειδή, ειδικά σε περιβάλλοντα εξάλειψης, είναι απαραίτη-

τη η παρακολούθηση με βάση τα περιστατικά σε εθνικό επίπεδο για την αξιόπιστη αναγνώριση και ειδοποίηση όλων των ατόμων με ύποπτη ιλαρά, για επαρκή διερεύνηση και ταξινόμηση αυτών των περιπτώσεων, για να προσδιοριστεί εάν η περίπτωση οφειλόταν σε αποτυχία εμβολιασμού του ατόμου, πληροφορίες για τη διαχείριση του ασθενούς και για διακοπή της περαιτέρω μετάδοσης.<sup>2</sup> Επειδή τα περισσότερα στελέχη ιλαράς που ανιχνεύονται επί του παρόντος ανήκουν στους γονότυπους B3 ή D8, τα λεγόμενα ονομαζόμενα στελέχη ορίστηκαν και ορίζονται συνεχώς με βάση την επιδημιολογική τους σημασία. Η αλληλουχία της μη κωδικοποιητικής περιοχής μεταξύ του γονιδίου της πρωτεΐνης μήτρας και της πρωτεΐνης σύντηξης γονίδιο του ιού της ιλαράς, ή ακόμα και του πλήρους ιικού γονιδιώματος, έχει προταθεί για περαιτέρω βελτίωση της παρακολούθησης των αλυσίδων μετάδοσης και ένας αυξανόμενος αριθμός εργαστηρίων έχει ήδη χρησιμοποιήσει με επιτυχία αυτήν την προσέγγιση. Ωστόσο, η πανδημία COVID-19 και η επίδρασή της στην επιτήρηση της ιλαράς οδηγεί επίσης σε σημαντική μείωση του αριθμού των κλινικών δειγμάτων που είναι διαθέσιμα για εργαστηριακή διερεύνηση, και ως εκ τούτου γενετικές πληροφορίες σχετικά με τις τρέχουσες παραλλαγές του ιού της ιλαράς σπάνιο σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MeaNS που υποστηρίζεται από τον ΠΟΥ. Η έγκαιρη διερεύνηση των ύποπτων κρουσμάτων ιλαράς, τόσο από επιδημιολογική όσο και από εργαστηριακή άποψη, θα επιτρέψει τη γρήγορη και αποτελεσματική αντιμετώπιση της δημόσιας υγείας. Η διερεύνηση των εστιών, αλλά και η τακτική αξιολόγηση της επιδημιολογίας της ιλαράς στη συγκεκριμένη χώρα, θα βοηθήσει στον εντοπισμό αδυναμιών του συστήματος, ζητημάτων που αντιμετωπίστηκαν και μέτρων για την αντιμετώπισή τους. Οι ορολογικές έρευνες θεωρούνται χρήσιμες για την αξιολόγηση του προφίλ ανοσίας ενός πληθυσμού και για τον εντοπισμό γεωγραφικών περιοχών και κοορτών με κενά ανοσοποίησης, και η χρήση αναλύσεων πολλαπλών σφαιριδίων για πολυαντιγονικές ορολογικές έρευνες έχει δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα. Ωστόσο, αυτές οι ορολογικές έρευνες πρέπει να είναι καλά σχεδιασμένες, αντιπροσωπευτικές και υψηλής ποιότητας για να διασφαλίζεται ότι παρέχουν αξιόπιστες πληροφορίες, οι οποίες μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για προσομοιώσεις που σχετίζονται με τον έλεγχο της νόσου και για την αντιμετώπιση ερωτημάτων εξάλειψης. Ως μειονέκτημα, οι ορολογικές έρευνες μπορεί να είναι δαπανηρές και χρονοβόρες και δεν αποτελούν υποκατάστατο για την επαρκή επιτήρηση της ιλαράς.

2

## 8.7 ΠΡΟΛΗΨΗ

Με τη διαθεσιμότητα ενός ασφαλούς, φθηνού και αποτελεσματικού εμβολίου από τη δεκαετία του 1960, η ιλαρά φαινόταν να είναι ένας εύκολος στόχος για εξάλειψη και ακόμη και εξάλειψη μέσω του μαζικού εμβολιασμού των παιδιών.

Τα εμβόλια ιλαράς που παράγονται σήμερα παγκοσμίως είναι ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια και προέρχονται κυρίως από το άγριου τύπου στέλεχος του ιού Edmonston. Τα πιο εξασθενημένα στελέχη Moraten και Schwartz πιστεύεται ότι προκαλούν πυρετό και εξάνθημα σε λιγότερο από το 10% των εμβολιασμένων ατόμων. Όλα τα εξασθενημένα στελέχη εμβολίου, συμπεριλαμβανομένων των ανεξάρτητων στελεχών CAM-70, Leningrad-16, Shanghai-191 και Changchun-47, ανήκουν στον γονότυπο A. Επειδή τα στελέχη του ιού άγριου τύπου γονότυπου A δεν κυκλοφορούν πλέον, δείγματα από ασθενείς που έχουν συμπτώματα συμβατά με την ιλαρά μετά τον εμβολιασμό πρέπει να διερευνηθούν με ειδική PCR για τον γονότυπο A ή με προσδιορισμό αλληλουχίας. Τα εμβόλια ιλαράς είναι διαθέσιμα ως μονοσθενή, δισθενή (MR, με ερυθρά), τρισθενή (MMR, με παρωτίτιδα και ερυθρά) ή τετραδύναμα (MMRV, με παρωτίτιδα, ερυθρά και ανεμευλογιά). <sup>58</sup>

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του εμβολιασμού περιλαμβάνουν πόνο στο σημείο της ένεσης και πυρετό (>39°C) στο 5-15% των ληπτών του εμβολίου, εξάνθημα σε περίπου 2% των ληπτών και αλλεργικές αντιδράσεις, εμπύρετους σπασμούς και παροδική θρομβοπενία σε σπάνιες περιπτώσεις. Οι αντενδείξεις περιλαμβάνουν σοβαρή αλλεργική αντίδραση μετά από προηγούμενη δόση εμβολίου που περιέχει ιλαρά ή σε συστατικό του εμβολίου, σοβαρή ανοσοκαταστολή και εγκυμοσύνη. Τα εμβόλια ιλαράς χορηγούνται συνήθως με ένεση, αν και η φυσική μόλυνση εμφανίζεται μέσω της αναπνευστικής οδού. Ένα εμβόλιο αερολύματος που δοκιμάστηκε σε πρωτεύοντα πλιν του ανθρώπου είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερη ορομετατροπή από ό,τι επιτεύχθηκε μετά τη χορήγηση του εμβολίου με ένεση, πιθανώς λόγω της μη βέλτιστης παροχής του ιού του εμβολίου στην κατώτερη αναπνευστική οδό.

Νέες μέθοδοι χορήγησης εμβολίων έχουν δοκιμαστεί για την παράκαμψη των προκλήσεων που σχετίζονται με τη χορήγηση των ενέσεων και τη θερμοσταθερότητα των ενέσιμων εμβολίων. Το εμβόλιο ιλαράς σε συνδυασμό με το εμβόλιο ερυθράς χορηγήθηκε σε βρέφη μακάκους rhesus μέσω επιθεμάτων μικροβελόνας που διεισδύουν στο δέρμα. Οι προστατευτικοί τίτλοι εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του ιού της ιλαράς αυξήθηκαν και παρατηρήθηκε πλήρης προστασία κατά τη διάρκεια πειραμάτων πρόκλησης ιού ιλαράς. Τα έμπλαστρα μικροβελόνας ως νέα τεχνολογία χορήγησης εμβολίου θεωρήθηκαν ασφαλή, ανοσογόνα και θερμοσταθερά σε προκλινικές μελέτες και επομένως θα μπορούσαν να είναι ωφέλιμα για την επίτευξη των στόχων εξάλειψης της ιλαράς σε περιβάλλοντα όπου η χορήγηση του εμβολίου με ένεση είναι δύσκολη, όπως στην αφρικανική περιοχή του ΠΟΥ. Το 2020, η Στρα-



τηγική Προτεραιότητας για την Καινοτομία Εμβολίων προσδιόρισε μπαλώματα μικροσυστοιχιών, εμβόλια κατάλληλα για τη θερμοσταθερή και ελεγχόμενη θερμοκρασία αλυσίδας και τους γραμμωτούς κώδικες στην πρωτογενή συσκευασία ως καινοτομίες προτεραιότητας που αξίζουν περαιτέρω υποστήριξης. <sup>2</sup>

Τα εμβόλια ζωντανού εξασθενημένου ιού ιλαράς προκαλούν τόσο χυμικές όσο και κυτταρικές ανοσοαποκρίσεις, οι οποίες ωριμάζουν σε μήνες. Τα εξουδετερωτικά αντισώματα πιστεύεται ότι προστατεύουν από ασθένειες αλλά όχι απαραίτητα από μόλυνση, ενώ τα T κύτταρα από μόνα τους φαίνεται να διευκολύνουν μόνο την κάθαρση του ιικού RNA. Αν και δεν είναι ιδανικές, οι εξετάσεις αντισωμάτων IgG χρησιμοποιούνται συχνότερα για την εκτίμηση της ανοσίας στην ιλαρά. Η συσχέτιση της προστασίας από ασθένεια ή μόλυνση αξιολογήθηκε σε μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 91 παιδιά. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι συγκεντρώσεις αντισωμάτων IgG 2,1 IU/mL ή περισσότερο προστατεύονται από μόλυνση. Οι λόγοι για την πιθανή ευεργετική μη ειδική επίδραση του εμβολίου ιλαράς στη θνησιμότητα από κάθε αιτία δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί, αλλά θα μπορούσαν να σχετίζονται με το γεγονός ότι ο εμβολιασμός αποτρέπει τη μακροχρόνια ανοσοκαταστολή που συμβαίνει μετά τη μόλυνση με τον ιό της ιλαράς, η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας ως αποτέλεσμα άλλων μολυσματικών ασθενειών. <sup>58</sup>

Ο ΠΟΥ συνιστά δύο δόσεις εμβολίου που περιέχει ιλαρά (MCV1 και MCV2) ως μέρος του εμβολιασμού ρουτίνας, για να διασφαλιστεί η προστασία των παιδιών που δεν αναπτύσσουν ανοσία μετά την πρώτη δόση. Σε χώρες με συνεχιζόμενη μετάδοση, το MCV1 συνιστάται σε ηλικία 9 μηνών (ποσοστό ορομετατροπής 85–90%), ενώ σε περιβάλλοντα χαμηλού κινδύνου, συνιστάται εμβολιασμός σε ηλικία 12 μηνών (ποσοστό ορομετατροπής 90–95%). Ωστόσο, υψηλότεροι τίτλοι αντισωμάτων και αποτελεσματικότητα εμβολίου παρατηρούνται σε βρέφη που εμβολιάζονται σε ηλικία 12 μηνών (92,5% διάμεση αποτελεσματικότητα μετά από μία δόση εμβολίου που περιέχει ιλαρά σε ηλικία  $\geq 12$  μηνών) από ό,τι σε εκείνα που εμβολιάζονται σε ηλικία 9 ετών μήνες (84% διάμεση αποτελεσματικότητα μετά από εφάπαξ δόση σε ηλικία 9–11 μηνών). <sup>1</sup>

Για να επιτευχθούν και να διατηρηθούν τα απαιτούμενα επίπεδα ανοσίας αγέλης γύρω στο 95%, η επιλογή των βέλτιστων ηλικιών-στόχων για εμβολιασμό κατά

της ιλαράς θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη μητρική ανοσία, την κυκλοφορία του ιού, τη δημογραφία και τα ποσοστά κάλυψης των



MCV1 και MCV2. Η χορήγηση μιας τρίτης δόσης εμβολίου που περιέχει ιλαρά σε εφήβους ή νεαρούς ενήλικες έχει προταθεί ως αποτέλεσμα εστιών παρωτίτιδας σε αυτές τις ομάδες. Ωστόσο, η μείωση των αντισωμάτων σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα αποτελεί επίσης πρόβλημα για την ιλαρά, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε δευτερογενείς αποτυχίες του εμβολίου. Πρωτοβουλίες όπως ο έλεγχος της κατάστασης εμβολιασμού κατά την είσοδο σε νηπιαγωγεία, δημοτικά σχολεία ή κατά την έναρξη απασχόλησης σε εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης και η προσφορά εμβολιασμού για να καλυφθούν τα κενά στον εμβολιασμό, θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ιλαράς και στην πρόληψη της μετάδοσης σε αυτές τις εγκαταστάσεις. Αντιπροσωπευτικές ορολογικές έρευνες θα μπορούσαν να παρέχουν μια πιο ακριβή εκτίμηση της ανοσίας σε διαφορετικούς πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων των ομάδων υψηλού κινδύνου. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν δυσκολίες όσον αφορά τη διεξαγωγή αυτών των μελετών και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Συμπληρωματικές δραστηριότητες ανοσοποίησης για την προσέγγιση μη εμβολιασμένων ομάδων πληθυσμού, εκτός από την τακτική ανοσοποίηση και την αυστηρή επιτήρηση, θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ταχεία μείωση της συχνότητας εμφάνισης της ιλαράς. Ωστόσο, επειδή οι δραστηριότητες συμπληρωματικής ανοσοποίησης απαιτούν πόρους και επειδή τα επιτυγχανόμενα ποσοστά κάλυψης μεταξύ προηγουμένως μη εμβολιασμένων παιδιών είναι δύσκολο να μετρηθούν, η ενίσχυση των υπηρεσιών ρουτίνας εμβολιασμού είναι απαραίτητο για τον έλεγχο και την εξάλειψη της ιλαράς. <sup>2</sup>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

### ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΓΡΙΠΗ;

Η γρίπη είναι μια λοίμωξη του αναπνευστικού σε θηλαστικά και πτηνά. Προκαλείται από έναν ιό RNA της οικογένειας Orthomyxoviridae. Ο ιός χωρίζεται σε τρεις κύριους τύπους (A, B και C), οι οποίοι διακρίνονται από διαφορές σε δύο κύριες εσωτερικές πρωτεΐνες. Ο ιός της γρίπης τύπου A είναι ο πιο σημαντικός επιδημιολογικά και ο πιο ενδιαφέρον από οικολογική και εξελικτική άποψη, επειδή απαντάται σε μεγάλη ποικιλία ειδών πτηνών και θηλαστικών και μπορεί να υποστεί σημαντικές αλλαγές στις ανοσολογικές ιδιότητες. Ο τύπος B περιορίζεται σε μεγάλο βαθμό στον άνθρωπο και αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας. Λίγα είναι γνωστά για τον τύπο C, ο οποίος δεν είναι σημαντική πηγή νοσηρότητας. Η γρίπη A χωρίζεται περαιτέρω σε υποτύπους με βάση τις διαφορές στις μεμβρανικές πρωτεΐνες αιμοσυγκολλητίνη (HA) και νευραμινιδάση (NA), οι οποίες είναι οι πιο σημαντικοί στόχοι για το ανοσοποιητικό σύστημα. Ο συμβολισμός H h N n χρησιμοποιείται για να αναφέρεται στον υποτύπο που περιλαμβάνει την h η ανακαλυφθείσα πρωτεΐνη HA και το να ανακάλυψε την πρωτεΐνη NA. Υπάρχουν επί του παρόντος δύο υπότυποι που κυκλοφορούν στον άνθρωπο: H1N1 και H3N2. Οι υπότυποι χωρίζονται περαιτέρω σε στελέχη. Κάθε γενετικά διακριτό στέλεχος ιού θεωρείται συνήθως ξεχωριστό στέλεχος.<sup>21</sup>

Παραδόξως λίγα είναι γνωστά για τη μετάδοση της γρίπης και η σημασία της μετάδοσης από τον αέρα σε σχέση με τη μετάδοση σταγονιδίων παραμένει αμφιλεγόμενη. Ωστόσο, φαίνεται δύσκολο να εξηγηθεί η μερικές φορές εκρηκτική εξάπλωση των επιδημιών γρίπης χωρίς κάποιο ρόλο για τη μετάδοση από τον αέρα. Οι Schulman και Kilbourne πραγματοποίησαν ένα από τα λίγα ελεγχόμενα πειράματα μετάδοσης γρίπης, χρησιμοποιώντας ποντίκια ως μοντέλο, και κατέληξαν (χρησιμοποιώντας μόνο τέσσερα σημεία δεδομένων) ότι η αεροπορική μετάδοση συσχετίστηκε θετικά με τη χαμηλή υγρασία και τους χαμηλούς ρυθμούς ροής αέρα. Άλλες θεωρίες σχετικά με τη μετάδοση της γρίπης εξετάζονται από την Hope-Simpson. Μετά την αρχική μόλυνση, τα άτομα επωάζουν τον ιό για περίπου μία έως τρεις ημέρες πριν μεταδοθούν. Η μολυσματικότητα μπορεί να προηγείται της κλινικής νόσου κατά περίπου μία ημέρα. Η λοιμώδης περίοδος είναι συνήθως τρεις έως έξι ημέρες, ενώ η διάρκεια της νόσου είναι τυπικά δύο έως επτά ημέρες.<sup>21,27</sup>

Τα περισσότερα άτομα αναρρώνουν από τη γρίπη και πιστεύεται ότι διατηρούν διαβίου ανοσία σε στελέχη που σχετίζονται στενά με το στέλεχος που μολύ-

νει. Υποστήριξη για αυτό βρίσκεται στην επανεμφάνιση του H1N1 το 1977, ο οποίος απουσίαζε στους ανθρώπινους πληθυσμούς από το 1957 έως το 1977 (ένα εργαστηριακό ατύχημα μπορεί να ήταν η πηγή της επανεισαγωγής αυτού του υποτύπου). Τα στελέχη H1N1 που συλλέχθηκαν το 1957 και το 1977 ήταν σχεδόν πανομοιότυπα, τόσο αντιγονικά όσο και γενετικά, και η πλειονότητα των ασθενειών εμφανίστηκε σε άτομα μικρότερα των 20 ετών, πιθανώς επειδή τα περισσότερα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας διατήρησαν την ανοσία του H1N1 από τη δεκαετία του 1950.<sup>27</sup>

Η γρίπη είναι μια υποτιμημένη ασθένεια. Ίσως επειδή είναι μια υποτροπιάζουσα ασθένεια με την οποία όλοι είμαστε εξοικειωμένοι και από την οποία συνήθως αναρρώνουμε φυσικά, δεν κρατά τον τρόμο του AIDS, της φυματίωσης ή της ελονοσίας. Ωστόσο, συμβάλλει σημαντικά στη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα σε όλο τον κόσμο.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) εκτιμά ότι οι λοιμώξεις του αναπνευστικού σκότωσαν περισσότερους από τέσσερα εκατομμύρια ανθρώπους το 1999, καθιστώντας τους την πιο επικίνδυνη κατηγορία μολυσματικών ασθενειών. Η γρίπη συμβάλλει σε πολλούς από αυτούς τους θανάτους, αλλά ο υπολογισμός του πόση θνησιμότητα προκαλείται άμεσα και έμμεσα από τη γρίπη έχει αποδειχθεί δύσκολο. Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για αυτό, όπως:

(1) η γρίπη προδιαθέτει τα άτομα σε δυνητικά θανατηφόρα δευτερογενή μόλυνση με βακτηριακά παθογόνα.

(2) Η γρίπη ή οι βακτηριακές υπερλοιμώξεις σκοτώνουν σε συνδυασμό με άλλες ασθένειες, όπως οι χρόνιες καρδιοπνευμονικές παθήσεις και

(3) άλλες αναπνευστικές λοιμώξεις, ιδιαίτερα αυτές που προκαλούνται από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV), πιθανώς συχνά συγχέονται με γρίπη.

Η εκτίμηση του αριθμού των υπερβολικών θανάτων (θανάτων πάνω από το βασικό ποσοστό θνησιμότητας) που προκαλούνται από τη γρίπη γίνεται συνήθως χρησιμοποιώντας συσχετίσεις μεταξύ των εποχικών προτύπων γρίπης και των δεδομένων θνησιμότητας και είναι ένας ενεργός ερευνητικός τομέας<sup>39</sup>

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η γρίπη προκαλεί ή συμβάλλει στο θάνατο κυρίως στους ηλικιωμένους και ως εκ τούτου οδηγεί σε απώλεια λιγότερων ετών ζωής από ό,τι υπονοείται από αυτές τις υψηλές εκτιμήσεις θνησιμότητας. Ωστόσο, η γρίπη αποτελεί πολύ πραγματική απειλή για άτομα όλων των ηλικιών με διάφορες χρόνιες ιατρικές παθήσεις και οι πανδημίες γρίπης μπορούν να προκαλέσουν μεγάλη θνησιμότητα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

Παρά τον αντίκτυπο των πανδημιών, το σωρευτικό βάρος νοσηρότητας και θνησιμότητας της γρίπης κυριαρχείται από τακτικές επιδημίες. Σε αντίθεση με τις εξαιρετικές χρονοσειρές που διατίθενται για ορισμένες άλλες ασθένειες (π.χ. ιλαρά και ερυθρά),

τα δεδομένα επίπτωσης της γρίπης γενικά δεν είναι διαθέσιμα επειδή δεν υπάρχει απαίτηση αναφοράς για τη γρίπη στις περισσότερες χώρες και η ασθένεια συγχέεται εύκολα με άλλες λοιμώξεις του αναπνευστικού.<sup>21</sup>

Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές πηγές δεδομένων που παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη δυναμική του πληθυσμού της γρίπης (αλλαγές στον επιπολασμό της λοίμωξης από γρίπη):

(1) τα μηνιαία αρχεία θνησιμότητας που αποδίδεται σε πνευμονία και γρίπη (θάνατοι P&I), τα οποία έχουν τηρηθεί σε πολλές χώρες ;

(2) εβδομαδιαία αρχεία για την ασθένεια που μοιάζει με γρίπη (ILI) σε κλίμακα πέντε βαθμών, που υπολογίζονται από γιατρούς φρουρούς σε όλο τον κόσμο και καταρτίζονται από τον ΠΟΥ από το 1995· και

(3) εβδομαδιαία εργαστηριακά επιβεβαιωμένα κρούσματα γρίπης ανά τύπο (ή υπο-τύπο). Δυστυχώς, εκτός από τα δεδομένα θνησιμότητας, αυτά τα δεδομένα έχουν πολύ περιορισμένη χωροχρονική κάλυψη.<sup>27,39</sup>

Εκτός από τον προφανή ετήσιο κύκλο, τα μηνιαία αρχεία θνησιμότητας μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό προτύπων επίπτωσης μεγαλύτερης περιόδου, όπως είναι συνηθισμένο σε παιδικές ασθένειες όπως η ιλαρά . Δυστυχώς, τέτοια μοτίβα μπορούν να καλυφθούν από τη θορυβώδη διαδικασία συναγωγής της επίπτωσης της γρίπης από θανάτους P&I. Η κατάσταση ενδέχεται να βελτιωθεί καθώς διατίθενται μεγαλύτερες χρονικές σειρές εργαστηριακών επιβεβαιώσεων.

## 9.2 ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

Ο ιός της γρίπης είναι ασυνήθιστος στο ότι υφίσταται συνεχώς ανοσολογικά σημαντική εξέλιξη: μια λοίμωξη από γρίπη φέρνει διαρκή ανοσία στο στέλεχος που μολύνει, αλλά οι περισσότεροι άνθρωποι είναι ευαίσθητοι σε ένα νέο κυκλοφορούν στέλεχος γρίπης μέσα σε λίγα χρόνια από τη μόλυνση. Τόσο η γρίπη Α όσο και η γρίπη Β δείχνουν αυτό που είναι γνωστό ως drift evolution: υψηλό ποσοστό βιώσιμων, ανοσολογικά σημαντικών μεταλλάξεων. Αυτό σημαίνει ότι μπορούν να απομακρυνθούν από την αναγνώριση από το ανοσοποιητικό σύστημα αλλάζοντας τις ιδιότητες των αντιγονικών θέσεων που πρέπει να αναγνωρίσει το ανοσοποιητικό σύστημα για την καταστολή της γρίπης, ιδιαίτερα στην πρωτεΐνη HA.<sup>39</sup>

Τα πρότυπα αλλαγής υποδηλώνουν ότι οι εξελικτικές τροποποιήσεις των ιδιοτήτων του αντιγόνου συμβαίνουν γρήγορα. Για τις θέσεις που εμπλέκονται στον προσδιορισμό του αντιγόνου, οι υποκαταστάσεις νουκλεοτιδίων που αλλάζουν το αμινοξύ είναι πιο συχνές από τις συνώνυμες υποκαταστάσεις , ενώ οι υπόλοιπες θέσεις εμφανίζουν το πιο κοινό μοτίβο της κυρίως συνώνυμης παραλλαγής. Έτσι, η εξέλιξη του ιού

φαίνεται να επηρεάζεται έντονα από την επιλογή νέων αντιγονικών παραλλαγών για να ξεφύγουν από την αναγνώριση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Η γρίπη Α, αλλά όχι η γρίπη Β, υφίσταται επίσης δραματικές αντιγονικές αλλαγές, γνωστές ως μετατοπίσεις. Οι μετατοπίσεις πιθανότατα προκαλούνται από την ανακατάταξη μεταξύ διαφορετικών στελεχών γρίπης σε έναν μόνο ξενιστή. Διαφορετικοί υποτύποι που προκύπτουν από μετατοπίσεις κατηγοριοποιούνται με βάση τα χαρακτηριστικά των πρωτεϊνών HA και NA τους, οι οποίες κωδικοποιούνται από ξεχωριστά τμήματα του γονιδιώματος του ιικού RNA.<sup>27</sup>

Οι αντιγονικές μετατοπίσεις πιθανώς προκύπτουν από συνδυασμούς τμημάτων από ιούς που κυκλοφορούν στον ανθρώπινο πληθυσμό και τμημάτων από ιούς των πτηνών. Η γρίπη είναι ενδημική και εξαιρετικά διαφοροποιημένη στα υδρόβια πτηνά, τα οποία πιστεύεται ότι αποτελούν δεξαμενή για νέες παραλλαγές που μεταδίδονται σε άλλα πτηνά και θηλαστικά. Έχει επίσης προταθεί ότι οι χοίροι μπορεί να είναι σημαντικοί για τη διευκόλυνση τέτοιων μετατοπίσεων, καθώς είναι γνωστό ότι τόσο οι ιοί των πτηνών όσο και οι ανθρώπινοι ιοί αναπτύσσονται καλά στους χοίρους υπό ορισμένες συνθήκες. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι οι ιοί της γρίπης των πτηνών μπορούν να μολύνουν τον άνθρωπο χωρίς διέλευση από έναν ενδιάμεσο ξενιστή και χωρίς να αποκτήσουν τμήματα γονιδίων από ιούς ανθρώπινης γρίπης. Το 1997, 18 άτομα (έξι από τους οποίους πέθαναν) μολύνθηκαν από τον ιό H5N1 των πτηνών και το 1999 δύο άτομα μολύνθηκαν από τον ιό H9N2 των πτηνών. Κανένας από αυτούς τους ιούς των πτηνών δεν αποδείχθηκε ότι ήταν άμεσα μεταδοτικός μεταξύ των ανθρώπων, αλλά αυτά τα γεγονότα ενισχύουν την προσδοκία για μελλοντικές αλλαγές στους ιούς της ανθρώπινης γρίπης.<sup>21,27</sup>

Υπήρξαν τρεις μεγάλες αντιγονικές μετατοπίσεις τον 20ο αιώνα και ο Webster εκτιμά ότι υπήρξαν 10 έως 20 πανδημίες (πιθανώς λόγω μετατοπίσεων) τα τελευταία 250 χρόνια. Η πανδημία της ισπανικής γρίπης το 1918 προκλήθηκε προφανώς από την επανεμφάνιση της ανθρώπινης γρίπης με τον υπότυπο H1N1. πρόσφατη και τρέχουσα εργασία σε αρχειακό ιστό νεκροψίας δύο θυμάτων και πνευμονικό ιστό από ένα τρίτο θύμα που ενταφιάστηκε σε μόνιμο πάγο αποκαλύπτει ολόκληρη τη γενετική αλληλουχία του ιού του 1918. Οι αντιγονικές μετατοπίσεις σημειώθηκαν έκτοτε το 1957 (ασιατική γρίπη), όταν εμφανίστηκε ο υποτύπος H2N2, και το 1968 (γρίπη του Χονγκ Κονγκ), όταν εμφανίστηκε ο H3N2. Ένας ιός H1N1 που μοιάζει πολύ με τον ιό πριν το 1957 επανεμφανίστηκε το 1977 και από τότε τόσο ο H1N1 όσο και ο H3N2 συνυπάρχουν σε ανθρώπινους πληθυσμούς. Οι τεράστιες πιθανές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών (όπως 20-40 εκατομμύρια θάνατοι το 1918-1919) έχουν παρακινήσει μεγάλο μέρος της έρευνας για τον ιό.<sup>39</sup>

## 9.3 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Ένα εμβόλιο για τη γρίπη δοκιμάστηκε για πρώτη φορά το 1935-1936, μόνο δύο χρόνια μετά την απομόνωση του ιού από τον άνθρωπο. δοκιμές μεγάλης κλίμακας πραγματοποιήθηκαν για πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του 1940 και το εμβόλιο συνιστάται για γενική χρήση από τις αρχές της δεκαετίας του 1960 . Επειδή ο ιός εξελίσσεται τόσο γρήγορα, ένα νέο εμβόλιο πρέπει να σχεδιάζεται και να διανέμεται κάθε χρόνο. Επί του παρόντος, στο μεγαλύτερο μέρος του κόσμου, ο εμβολιασμός χρησιμοποιεί ένα τριδύναμο ανενεργό εμβόλιο (TIV) που καλλιεργείται σε αυγά κοτόπουλου . Το τριδύναμο εμβόλιο αποτελείται από τρία στελέχη: ένα της γρίπης B, ένα της γρίπης A υποτύπου H1N1 και ένα της γρίπης A υποτύπου H3N2.

Ο ετήσιος εμβολιασμός συνιστάται επί του παρόντος στις ΗΠΑ για άτομα με καθορισμένες ομάδες κινδύνου (κυρίως ηλικιωμένους, έγκυες γυναίκες και άτομα με ορισμένες χρόνιες παθήσεις). Συνιστάται επιπρόσθετα σε άτομα που βρίσκονται σε στενή επαφή με άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου και θεωρείται κατάλληλη για οποιονδήποτε θέλει να προστατευτεί από τη γρίπη . Το Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC) έχει θέσει στόχους εμβολιασμού υψηλών ποσοστών ηλικιωμένων και άλλων ομάδων υψηλού κινδύνου <sup>39</sup>.

Ο ΠΟΥ συνιστά τη σύνθεση του εμβολίου για την εποχή της γρίπης του Βορείου Ημισφαιρίου (Νοέμβριος έως Απρίλιος) τον προηγούμενο Φεβρουάριο και επιτρέπει παρόμοιο χρονικό διάστημα για την προετοιμασία του εμβολίου για το χειμώνα του Νοτίου Ημισφαιρίου . Ο χρόνος παράδοσης είναι απαραίτητος για την καλλιέργεια του εμβολίου, αλλά εν τω μεταξύ ενέχει κάποιο κίνδυνο αντιγονικής αλλαγής στον ιό . Λόγω του μακρού χρόνου προετοιμασίας και της ποικίλης αποτελεσματικότητας του TIV , οι εργασίες βρίσκονται σε εξέλιξη για μια μεγάλη ποικιλία άλλων πιθανών παρασκευασμάτων, το πιο ελπιδοφόρο από τα οποία είναι ένα ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο προσαρμοσμένο στο κρύο .

Υπάρχουν τέσσερα φάρμακα που έχουν εγκριθεί για την καταπολέμηση της γρίπης: η αμανταδίνη και η ριμανταδίνη, τα οποία αναστέλλουν την πρωτεΐνη M2, εμποδίζοντας την ενεργοποίηση του ιικού γενετικού υλικού. και ζαναμιβίρη και οσελταμιβίρη, που αναστέλλουν τη δράση του NA, εμποδίζοντας τον νέο ιό να φύγει από το μολυσμένο κύτταρο. Οι αναστολείς M2 είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρή αντίσταση και έχουν σημαντικές παρενέργειες στο γαστρεντερικό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Λιγότερα είναι γνωστά για τους αναστολείς NA, οι οποίοι εγκρίθηκαν για πρώτη



φορά το 1999 για χρήση στις ΗΠΑ. Τόσο οι αναστολείς M2 όσο και οι αναστολείς NA μπορούν να χρησιμοποιηθούν προληπτικά. Τα φάρμακα κατά της γρίπης είναι ένας ενεργός τομέας έρευνας, με μια μεγάλη ποικιλία πιθανών στόχων που διερευνώνται.

21,27



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

### ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΔΥΟ ΥΠΟΤΥΠΩΔΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ

Περιστατικό 1: Άνδρας Ηλικίας 58 ετών με νοσογόνο παχυσαρκία και αρτηριακή υπέρταση και θετικό μοριακό έλεγχο για COVID-19, προσέρχεται στο τμήμα επειγόντων λόγω εμπυρέτου μέχρι 39 και δύσπνοιας, Ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο ήταν 90%.Εξετάσθηκε και αντιμετωπίστηκε άμεσα.

ΑΝΑΓΚΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ	ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΟΙ ΣΚΟΠΟΙ	ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ
Ο ασθενής παρουσιάζει πυρετό, δύσπνοια και οξυγόνο 90%	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ασφαλή περιβάλλον νοσηλείας</li><li>• Αποκατάσταση αναπνευστικής λειτουργίας</li><li>• Ύφεση πυρετού</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Συνεχής έλεγχος ζωτικών σημείων και οξυγονού</li><li>• Έλεγχος αναπνοής</li><li>• Κατοπιν εντολή γιατρού χορήγηση φαρμάκων</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Έλεγχος κάθε 2 ώρες στα ζωτικά σημεία</li><li>• Χορήγηση αντιπυρετικού και οξυγόνο</li></ul>	ο ασθενής νοσηλεύεται σε θάλαμο ειδικό για κορονοϊό <ul style="list-style-type: none"><li>• η δύσπνοια σταμάτησε . ο πυρετός υφέθηκε</li></ul>

Περιστατικό 2: Νεαρός άνδρας ηλικίας 40 ετών προσήλθε λόγω εμπυρέτου μέχρι 39 και εξανθήματος στο πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής. Ο άνδρας αιτιάται έντονη κεφαλαλγία και κνησμό στα σημεία που έχει εξάνθημα (ανεμευλογία)

ΑΝΑΓΚΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ	ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΟΙ ΣΚΟΠΟΙ	ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ
ο ασθενής παρουσιάζει πυρετό και εξανθήματα στο πρόσωπο και στο τριχωτό της κεφαλής	<ul style="list-style-type: none"><li>• εκτίμηση εξανθημάτων</li><li>• ασφαλή περιβάλλον νοσηλείας</li><li>• υφεση πυρετού</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• έλεγχος ζωτικών</li><li>• συνεχής έλεγχος εξανθημάτων</li><li>• χορήγηση αντιπυρετικού και αντιισταμινικού κατοπιν εντολή γιατρού</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• χορήγηση priligén, famvir ή valtrex</li><li>• χορήγηση αντιπυρετικών</li><li>• χορήγηση αντιισταμινικού</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ο πυρετός υφεθηκε</li><li>• τα εξανθήματα αποδράμουν</li><li>• ο κνυσμός υφεθηκε</li></ul>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. AC Carcelen, K Hayford, WJ Moss, et al. How much does it cost to measure immunity? A costing analysis of a measles and rubella serosurvey in southern Zambia PLoS One, 15 (2020), Article e0240734
2. AK Winter, AP Wesolowski, KJ Mensah, et al. Revealing measles outbreak risk with a nested immunoglobulin G serosurvey in Madagascar Am J Epidemiol, 187 (2018), pp. 2219-2226
3. Amirian, E. S., Scheurer, M. E., Zhou, R., Wensch, M. R., Armstrong, G. N., Lachance, D., ... & Bondy, M. L. (2016). History of chickenpox in glioma risk: a report from the glioma international case-control study (GICC). Cancer medicine, 5(6), 1352-1358.
4. Ather, B., Mirza, T. M., & Edemekong, P. F. (2020). Airborne precautions. StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls.
5. Banatvala, JE, & Brown, DW (2004). Ερυθρά. The Lancet , 363 (9415), 1127-1137.
6. Baumgardner, D. J., Buggy, B. P., Mattson, B. J., Burdick, J. S., & Ludwig, D. (1992). Epidemiology of blastomycosis in a region of high endemicity in north central Wisconsin. Clinical infectious diseases, 15(4), 629-635.
7. Best, J. M., & Banatvala, J. E. (1999). Rubella. Principles and practice of clinical virology, 387-418.
8. Bhagat, R. K., & Linden, P. F. (2020). Displacement ventilation: a viable ventilation strategy for makeshift hospitals and public buildings to contain COVID-19 and other airborne diseases. Royal Society open science, 7(9), 200680.
9. Bradsher, R. W., Chapman, S. W., & Pappas, P. G. (2003). Blastomycosis. Infectious Disease Clinics, 17(1), 21-40.
10. Brisson, M., Gay, N. J., Edmunds, W. J., & Andrews, N. J. (2002). Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. Vaccine, 20(19-20), 2500-2507.
11. Brodie, D., & Schluger, N. W. (2005). The diagnosis of tuberculosis. Clinics in chest medicine, 26(2), 247-271.
12. Bromberg, K., Tannis, G., & Steiner, P. (1991). Detection of Bordetella pertussis associated with the alveolar macrophages of children with human immunodeficiency virus infection. Infection and immunity, 59(12), 4715-4719.

13. Carducci, A., Federigi, I., & Verani, M. (2020). Covid-19 airborne transmission and its prevention: waiting for evidence or applying the precautionary principle?. *Atmosphere*, 11(7), 710.
14. Carratalà, J., & Garcia-Vidal, C. (2010). An update on Legionella. *Current opinion in infectious diseases*, 23(2), 152-157.
15. Carter, C., & Notter, J. (2020). COVID-19 disease: a critical care perspective. *Clinics in Integrated Care*, 1, 100003.
16. Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, W. C., Wang, C. B., & Bernardini, S. (2020). The COVID-19 pandemic. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 57(6), 365-388.
17. Lone, S. A., & Ahmad, A. (2020). COVID-19 pandemic—an African perspective. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 1300-1308.
18. Centre for Disease Control. (2017). Chickenpox (varicella).
19. CORDES, L. G., WIESENTHAL, A. M., GORMAN, G. W., PHAIR, J. P., SOMMERS, H. M., BROWN, A., ... & FRASER, D. W. (1981). Isolation of Legionella pneumophila from hospital shower heads. *Annals of Internal Medicine*, 94(2), 195-197.
20. Cullen, G., Baden, R. P., & Cheifetz, A. S. (2012). Varicella zoster virus infection in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 18(12), 2392-2403.
21. Dhama, K., Verma, A. K., Rajagunalan, S., Deb, R., Karthik, K., Kapoor, S., ... & Chakraborty, S. (2012). Swine flu is back again: a review. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*, 15(21), 1001-1009.
22. Eames, I., Tang, J. W., Li, Y., & Wilson, P. (2009). Airborne transmission of disease in hospitals. *Journal of the Royal Society Interface*, 6(suppl\_6), S697-S702.
23. Feja, K., & Saiman, L. (2005). Tuberculosis in children. *Clinics in chest medicine*, 26(2), 295-312.
24. Field, N., Amirthalingam, G., Waight, P., Andrews, N., Ladhani, S. N., Van Hoek, A. J., ... & Miller, E. (2014). Validity of a reported history of chickenpox in targeting varicella vaccination at susceptible adolescents in England. *Vaccine*, 32(10), 1213-1217.
25. Fogel, N. (2015). Tuberculosis: a disease without boundaries. *Tuberculosis*, 95(5), 527-531.
26. Fraser, N., Brierley, L., Dey, G., Polka, J. K., Pálffy, M., Nanni, F., & Coates, J. A. (2021). Preprinting the COVID-19 pandemic. *BioRxiv*, 2020-05.

27. Fukuyama, S., Katsura, H., Zhao, D., Ozawa, M., Ando, T., Shoemaker, J. E., ... & Kawaoka, Y. (2015). Multi-spectral fluorescent reporter influenza viruses (Color-flu) as powerful tools for in vivo studies. *Nature communications*, 6(1), 1-8.
28. Gao, X., Li, Y., & Leung, G. M. (2009). Ventilation control of indoor transmission of airborne diseases in an urban community. *Indoor and Built Environment*, 18(3), 205-218.
29. Griffith, D. E., & Kerr, C. M. (1996). Tuberculosis: disease of the past, disease of the present. *Journal of Perianesthesia Nursing*, 11(4), 240-245.
30. Hambleton, S., & Gershon, A. A. (2005). Preventing varicella-zoster disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 18(1), 70-80.
31. Heininger, U., & Seward, J. F. (2006). Varicella. *The Lancet*, 368(9544), 1365-1376.
32. Jiang, X., Jing, W., Sun, X., Liu, Q., Yang, C., Liu, S., ... & Sui, G. (2016). High-throughput microfluidic device for LAMP analysis of airborne bacteria. *ACS sensors*, 1(7), 958-962.
33. Kaplan, M. H., Armstrong, D., & Rosen, P. (1974). Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases. *Cancer*, 33(3), 850-858.
34. Klein, B. S., Vergeront, J. M., & Davis, J. P. (1986, March). Epidemiologic aspects of blastomycosis, the enigmatic systemic mycosis. In *Seminars in respiratory infections* (Vol. 1, No. 1, pp. 29-39).
35. Knudson, G. B. (1985). Photoreactivation of UV-irradiated *Legionella pneumophila* and other *Legionella* species. *Applied and Environmental Microbiology*, 49(4), 975-980. Benitez, A. J., & Winchell, J. M. (2013). Clinical application of a multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of *Legionella* species, *Legionella pneumophila*, and *Legionella pneumophila* serogroup 1. *Journal of clinical microbiology*, 51(1), 348-351.
36. Lai, M. M. (2003). SARS virus: the beginning of the unraveling of a new coronavirus. *Journal of biomedical science*, 10(6), 664-675.
37. Ding, Y., He, L. I., Zhang, Q., Huang, Z., Che, X., Hou, J., ... & Jiang, S. (2004). Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 622-630.
38. Lamont, R. F., Sobel, J. D., Carrington, D., Mazaki-Tovi, S., Kusanovic, J. P., Vaisbuch, E., & Romero, R. (2011). Varicella-zoster virus (chickenpox) infection

- in pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 118(10), 1155-1162.
39. Laver, W. G., Bischofberger, N., & Webster, R. G. (1999). Disarming flu viruses. *Scientific American*, 280(1), 78-87.
  40. Lietman, P. S., Whitley, R., Hilty, M., Haynes, R., Bryson, Y., Connor, J. D., ... & National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. (1982). Vidrabine therapy of varicella in immunosuppressed patients. *The Journal of pediatrics*, 101(1), 125-131.
  41. McBride, J. A., Gauthier, G. M., & Klein, B. S. (2017). Clinical manifestations and treatment of blastomycosis. *Clinics in chest medicine*, 38(3), 435-449.
  42. McCullough, M. J., DiSalvo, A. F., Clemons, K. V., Park, P., & Stevens, D. A. (2000). Molecular epidemiology of *Blastomyces dermatitidis*. *Clinical infectious diseases*, 30(2), 328-335.
  43. McDonough, E. S. (1970). Blastomycosis-epidemiology and biology of its etiologic agent *Ajellomyces dermatitidis*. *Mycopathologia et mycologia applicata*, 41(1), 195-201.
  44. McDonough, E. S., & Kuzma, J. F. (1980). Epidemiological studies on blastomycosis in the state of Wisconsin. *Sabouraudia: Journal of Medical and Veterinary Mycology*, 18(3), 173-183.
  45. Menges, R. W., Doto, I. L., & Weeks, R. J. (1969). Epidemiologic studies of blastomycosis in Arkansas. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 18(6), 956-971.
  46. Muder, R. R., Victor, L. Y., & Woo, A. H. (1986). Mode of transmission of *Legionella pneumophila*: a critical review. *Archives of Internal Medicine*, 146(8), 1607-1612.
  47. Nagel, M. A., & Gilden, D. (2013). The challenging patient with varicella-zoster virus disease. *Neurology: Clinical Practice*, 3(2), 109-117.
  48. Plotkin, S. A. (2001). Rubella eradication. *Vaccine*, 19(25-26), 3311-3319.
  49. Qian, H., & Li, Y. (2010). Removal of exhaled particles by ventilation and deposition in a multibed airborne infection isolation room. *Indoor air*, 20(4), 284-297.
  50. Sauerbrei, A., & Wutzler, P. (2001). Neonatal varicella. *Journal of Perinatology*, 21(8), 545-549.
  51. Schwarz, J. (1983). Epidemiology and epidemics of blastomycosis. *Mycoses*, 26(1), 7-14.
  52. Shabaan, E. G., Hamed, S. M., Sayed, Z. A., Ragab, O. H. G., & Abdelhafez, K. H. (2021). Adapting of (NANDA) Nursing Process as an Approach of Care for COVID-19 Isolated patients. *Assiut Scientific Nursing Journal*, 9(24), 12-30.

53. Stout, J. E., & Yu, V. L. (1997). Legionellosis. *New England Journal of Medicine*, 337(10), 682-687..
54. Watson, B. M., Piercy, S. A., Plotkin, S. A., & Starr, S. E. (1993). Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics*, 91(1), 17-22.
55. Weaver, B. A. (2009). Herpes zoster overview: natural history and incidence. *Journal of Osteopathic Medicine*, 109(s62), 2-6.
56. Webster, W. S. (1998). Teratogen update: congenital rubella. *Teratology*, 58(1), 13-23.
57. Wrensch, M., Weinberg, A., Wiencke, J., Miike, R., Sison, J., Wiemels, J., ... & Kelsey, K. (2005). History of chickenpox and shingles and prevalence of antibodies to varicella-zoster virus and three other herpesviruses among adults with glioma and controls. *American journal of epidemiology*, 161(10), 929-938.
58. YC Lee, YH Lee, CW Lu, SY Cheng, KC Yang, KC Huang Measles immunity gaps in an era of high vaccination coverage: a serology study from Taiwan *Travel Med Infect Dis*, 36 (2020), Article 101804