

Οφθαλμικές Εκδηλώσεις της Λοίμωξης COVID-19

Ε. Λουκοβίτης, Κ. Αναστασιάκης, Η. Νάκος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εμφάνιση του νέου κορονοϊού που προκαλεί την λοίμωξη COVID-19 έχει χαρακτηριστεί από την εκδήλωση συμπτωμάτων κυρίως του αναπνευστικού συστήματος. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις η οφθαλμολογική συμπτωματολογία που προκαλείται από τον ιό προηγείται των υπόλοιπων συμπτωμάτων. Ο νέος κορονοϊός ανιχνεύτηκε σε ορισμένους ιστούς που συνδέονται με το ρινοδακρυϊκό σύστημα, όπως ο επιπεφυκότας, ο δακρυϊκός αδένας και η ρινική κοιλότητα επιβεβαιώνοντας έτσι την ανατομική γέφυρα μεταξύ του οφθαλμικού βλεννογόνου και της αναπνευστικής οδού. Ωστόσο, η παθοφυσιολογία της οφθαλμικής μετάδοσης του νέου κορονοϊού παραμένει ακόμη άγνωστη, καθώς διάφορες θεωρίες έχουν διατυπωθεί, όπως ο απευθείας ενοφθαλμισμός του ιού με μολυσμένα σταγονίδια, η μετάδοση της λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος μέσω του ρινοδακρυϊκού πόρου και η αιματογενής λοίμωξη του δακρυϊκού αδένου. Μεταξύ των αναφερόμενων οφθαλμολογικών εκδηλώσεων περιλαμβάνονται τόσο συμπτώματα του προσθίου ημιμορίου, όπως η συνήθως ήπια ιογενής επιπεφυκίτιδα και η επισκληρίτιδα, όσο και του οπίσθιου ημιμορίου, συμπεριλαμβανομένων θρομβοεμβολικών εκδηλώσεων με τις περιπτώσεις φλεβικών θρομβώσεων και λιγότερο αρτηριακών αποφράξεων να αποτελούν τις πιο ενδιαφέρουσες επιπλοκές, ακολουθούμενες από τις σπανιότερες νευροοφθαλμολογικές εκδηλώσεις.

Λέξεις κλειδιά: κορονοϊός, επιπεφυκίτιδα, θρομβοεμβολικές εκδηλώσεις, αμφιβληστροειδική μικροαγγειοπάθεια, παθοφυσιολογία.

424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Corresponding author: E. Loukovitis
e-mail: eloukovitis@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο νέος κορονοϊός, ο Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus - 2 (SARS-CoV-2) που προκαλεί την λοίμωξη COVID-19 έχει εμφανιστεί στην υφήλιο στο τέλος του 2019¹. Ο πρώτος ιατρός που εξέφρασε ανησυχία για τον νέο ιό ήταν ο οφθαλμίατρος Li Wenliang. Μολύνθηκε αφού εξέτασε έναν ασυμπτωματικό ασθενή με γλαύκωμα που τελικά ανέπτυξε πυρετό και αναπνευστικά προβλήματα². Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) την χαρακτήρισε πανδημία την 11^η Μαρτίου 2020¹. Χαρακτηρίζεται από προσβολή κυρίως του αναπνευστικού συστήματος, εντούτοις υπάρχουν αναφορές σε οφθαλμικές εκδηλώσεις.

Οι κορονοϊοί ήρθαν στο προσκήνιο μετά την έξαρση του SARS-CoV το 2003³. Το γονιδίωμα είναι μονοκλωνικό RNA που κωδικοποιεί τόσο τις δομικές πρωτεΐνες όσο και τις μη δομικές πρωτεΐνες^{1,3}. Όλοι οι γνωστοί κορονοϊοί εμφανίζουν παρόμοια δομή που αποτελείται από τέσσερις κύριες δομικές πρωτεΐνες: την ακίδα, τη μεμβράνη, το περίβλημα και τις πρωτεΐνες του νουκλεοκαψιδίου. Υπάρχουν επτά τύποι γνωστών κορονοϊών που μολύνουν τον άνθρωπο³.

Ο SARS-CoV-2 ανήκει στην οικογένεια Coronaviridae, η οποία είναι μια μεγάλη οικογένεια με μονοκλωνικό RNA, και στο γένος Betacoronavirus της υποοικογένειας Orthocoronaviridae. Το όνομα coronavirus προέρχεται από την ελληνική λέξη κορώνη (korōnē) που σημαίνει στεφάνι και αναφέρεται στη χαρακτηριστική εμφάνιση της μολυσματικής μορφής του ιού (virions), όπως φαίνεται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και μοιάζει με στέμμα που δημιουργείται από τις βολβοειδείς επιφανειακές προεξοχές του μικροοργανισμού. Η οικογένεια Coronaviridae έχει συνολικά τέσσερα γένη μ' ένα ευρύ φάσμα ξενιστών, συμπεριλαμβανομένων των Alphacoronavirus και Betacoronavirus που μολύνουν θηλαστικά, ενώ οι Gammacoronavirus και Deltacoronavirus

μολύνουν κυρίως πτηνά. Ο SARS-CoV-2 είναι το έβδομο μέλος της οικογένειας κορονοϊών που είναι ικανό να μολύνει ανθρώπους^{3,4}. Οι άλλοι έξι ανθρώπινοι κορονοϊοί είναι οι: 229E (Alphacoronavirus), NL63 (Alphacoronavirus), OC43 (Betacoronavirus)⁴⁻⁶, HKU1 (Betacoronavirus), ο κορονοϊός του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV) (Betacoronavirus) και ο κορονοϊός που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS-CoV) (Betacoronavirus)⁴.

Από γενετικής άποψης, ο SARS-CoV-2 είναι κατά 70% παρόμοιος με τον SARS-CoV και είναι ικανός να χρησιμοποιεί τον ίδιο υποδοχέα εισόδου κυττάρων (μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 - ACE 2) για να μολύνει ανθρώπινα κύτταρα. Ωστόσο, η ακίδα της γλυκοπρωτεΐνης του SARS-CoV-2 συνδέεται με τους ανθρώπινους υποδοχείς ACE 2 10 έως 20 φορές ευκολότερα συγκριτικά με τον SARS-CoV⁵. Υπάρχουν αναφορές σχετικά με προσβολή του ανθρώπινου οφθαλμού από τον νέο ιό, και μάλιστα σε ορισμένους ασθενείς η οφθαλμική συμπτωματολογία αναφέρεται ως πρώτη εκδήλωση^{3,4}.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ SARS-COV-2

Η εμφάνιση οφθαλμολογικής συμπτωματολογίας σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 δημιούργησε ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην κατανόηση του μηχανισμού λειτουργίας και ενοφθαλμισμού του νέου κορονοϊού, για την καλύτερη πρόβλεψη και αντιμετώπιση πιθανών οφθαλμολογικών επιπλοκών. Ήδη από το 1988, ο ρόλος του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης αποδείχθηκε και μελετήθηκε στον ανθρώπινο οφθαλμό. Η παρουσία της έκφρασης του γονιδίου του ενζύμου ACE μπορεί να αποδειχθεί με RT-PCR στο μελάγχρουν επιθήλιο, στον χοριοειδή, στον ιδίως αμφιβληστροειδή και στον σκληρό χιτώνα. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες δείχνουν ότι το ACE εντοπίστηκε στο μη χρωστικοφόρο επιθήλιο του ακτινωτού σώματος, στο επιθήλιο και στο ενδοθήλιο του κερατοειδούς, στο επιθήλιο του επιπεφυκότος και στο δικτυωτό πλέγμα².

Στο οπίσθιο τμήμα, τα ACE και Ang-II εντοπίστηκαν στα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς, σε ορισμένα κύτταρα στην έσω κοκκώδη στιβάδα, στους

φωτοϋποδοχείς και στο ενδοθήλιο των χοριοειδικών και αμφιβληστροειδικών αγγείων. Ο υποδοχέας ACE 2 βρίσκεται επίσης στο υδατοειδές υγρό, ενώ η συγκέντρωση εμφανίζεται υψηλότερη στα γλαυκωματικά μάτια. Σε in-vitro μελέτες επίσης το ACE 2 εμφανίστηκε στον κερατοειδή και στον επιπεφυκότα. Επιπρόσθετα, τα κύτταρα του επιπεφυκότα και του κερατοειδούς μπορούν να συνδεθούν με τις ακίδες πρωτεΐνης (S240) του SARS-CoV-2^{2,7,8}.

Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, μία από τις νέες οδούς εισόδου του SARS-CoV στον ανθρώπινο ξενιστή είναι μέσω των αλληλεπιδράσεων του με το CD147. Μελέτες εντοπισμού επιβεβαίωσαν την παρουσία του CD147 στα δάκρυα και σε διάφορους ανθρώπινους οφθαλμικούς ιστούς, όπως το επιθήλιο, το στρώμα και το ενδοθήλιο του κερατοειδούς, το επιθήλιο του επιπεφυκότα και το μελάγχρουν επιθήλιο. Η έκφραση του CD147 ανιχνεύεται σε δείγματα δακρύων ασθενών με ξηροφθalmία².

ΟΦΘΑΛΜΟΣ ΚΑΙ COVID-19

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση με 14 άρθρα ο επιπολασμός των οφθαλμικών εκδηλώσεων που σχετίζονται με λοίμωξη από τον COVID-19 ήταν 5%. Παρόλο που ο συνολικός αριθμός των οφθαλμικών εκδηλώσεων και του ρυθμού θετικότητας SARS-CoV-2 από τα οφθαλμικά δείγματα εμφανίζονται πολύ χαμηλά, είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι περίπου 25% των ασθενών με οφθαλμική εκδήλωση που σχετίζονται με τον COVID-19 παρουσίασαν οφθαλμική συμπτωματολογία νωρίτερα από τη συστηματική εκδήλωση ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα⁷.

Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να εμφανίζονται ως τα αρχικά ή το μόνο σύμπτωμα από το νέο κορονοϊό, παρόλο που δεν είναι η πιο κοινή και τυπική εκδήλωση.

Είναι απαραίτητο να κατανοήσουμε αυτή τη νέα παθολογική κατάσταση, να εντοπίσουμε τις εξοπνευμονικές εκδηλώσεις της για την πλήρη αξιολόγηση των ασθενών, και να κατανοήσουμε τον ρόλο των οφθαλμολογικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεδομένου ότι το RNA του ιού έχει ανιχνευθεί στον επιπεφυκότα σε ορισμένες μελέτες, ο ρόλος των επαγγελματιών υγείας

φαίνεται να είναι σημαντικός στην καθοδήγηση του πληθυσμού σχετικά με την αποφυγή μετάδοσης από τον οφθαλμό⁹.

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΚΟΡΟΝΟΪΟΥ

Στα πλαίσια της πρόληψης της μετάδοσης του νέου κορονοϊού θα πρέπει να αποφεύγεται η επαφή των χειρών με το πρόσωπο, συμπεριλαμβανομένων των ματιών, της μύτης και του στόματος. Ορισμένες πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι το μάτι σπάνια προσβάλλεται από τους κορονοϊούς και δεν αποτελεί προτιμώμενη πύλη εισόδου για την επακόλουθη μόλυνση του αναπνευστικού συστήματος. Επιπλέον, η πιθανότητα μετάδοσης του SARS-CoV-2 μέσω των δακρύων φαίνεται να είναι μικρή¹. Εντούτοις, η επιπεφυκίτιδα σε ασθενείς ύποπτους για λοίμωξη COVID-19 θα μπορούσε ενδεχομένως να είναι η πηγή μόλυνσης λόγω του SARS-CoV-2, καθώς ορισμένες πρώιμες μελέτες παρουσίασαν ότι η αντίστοιχη PCR ήταν θετική στο ένα τρίτο των οφθαλμικών δειγμάτων των ασθενών που σχετίζονται με COVID-19 με οφθαλμική εκδήλωση⁷.

Ο επιπεφυκώτας μπορεί να αποτελέσει πιθανή πύλη εισόδου του ιού καθώς εκτίθεται σε εξοφθάλμιους παθογόνους παράγοντες, ενώ ο βλεννογόνος της οφθαλμικής επιφάνειας και της άνω αναπνευστικής οδού συνδέονται μέσω του ρινοδακρυϊκού πόρου, μοιραζόμενοι κοινούς υποδοχείς εισόδου για κάποιους αναπνευστικούς ιούς, συμπεριλαμβανομένου του ACE 2 για τον SARS-CoV-1 και τον SARS-CoV-2^{7,10}.

Ο SARS-CoV-2 ήταν ανιχνεύσιμος σε ορισμένους ιστούς που συνδέονται με το ρινοδακρυϊκό σύστημα, όπως ο επιπεφυκώτας, ο δακρυϊκός αδένας, η ρινική κοιλότητα και ο τράχηλος επιβεβαιώνοντας έτσι την ανατομική γέφυρα μεταξύ του οφθαλμικού βλεννογόνου και της αναπνευστικής οδού¹⁰. Η ακριβής παθοφυσιολογία της οφθαλμικής μετάδοσης του νέου κορονοϊού παραμένει ακόμη άγνωστη. Έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες, όπως ο απευθείας ενοφθαλμισμός του ιού με μολυσμένα σταγονίδια, η μετάδοση της λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος μέσω του ρινοδακρυϊκού πόρου και η αιματογενής λοίμωξη του δακρυϊκού αδένου^{3,5,11}.

Ο ιός σε μολυσμένα δάκρυα μπορεί να προσληφθεί

από τον επιπεφυκώτα, τον κερatoειδή ή το επιθήλιο του ρινοδακρυϊκού πόρου ή να εξαπλωθεί στον ρινοφάρυγγα μέσω του ρινοδακρυϊκού πόρου. Πέρα από αυτούς τους ανατομικούς δεσμούς, ο μοριακός σύνδεσμος στο επίπεδο των κυτταρικών υποδοχέων μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στον οφθαλμικό τροπισμό των αναπνευστικών ιών. Στην περίπτωση του SARS-CoV-2, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο ιός προσβάλλει ανθρώπινα κύτταρα ξενιστές μέσω του υποδοχέα ACE 2, ενώ πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η εισβολή των ιών μπορεί επίσης να γίνει από τη νέα οδό του υποδοχέα CD147¹¹.

Η παρουσία ανεκτικών υποδοχέων όχι μόνο συμβάλλει στον τροπισμό των αναπνευστικών ιών στον οφθαλμικό ιστό, αλλά επιτρέπει επίσης στους ιούς να χρησιμοποιούν τον οφθαλμό ως πρωτεύουσα θέση αντιγραφής, καθώς και μια πύλη εισόδου σε εξοφθάλμιους ιστούς για τη δημιουργία κλινικής λοίμωξης¹¹. Πάντως η μετάδοση της λοίμωξης, κατά την κλινική εξέταση, από άνθρωπο σε άνθρωπο μέσω της οφθαλμικής επιφάνειας, αν και παραμένει θεωρητικά δυνατή δεν έχει τεκμηριωθεί μέχρι στιγμής⁶.

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ

Οι πρώτες μελέτες της επίδρασης του κορονοϊού σε μάτια πραγματοποιήθηκαν σε ζώα. Έχει παρατηρηθεί σε ζώα, κυρίως ποντίκια και αιλουροειδή, ότι εκτός από την επιπεφυκίτιδα, οι κορονοϊοί προκαλούν κοκκωμάτωση πρόσθια ραγοειδίτιδα, χοριοειδίτιδα με αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς και οπτική νευρίτιδα^{3,11-14}. Ωστόσο, μερικές από αυτές τις οφθαλμικές εκδηλώσεις δεν έχουν ακόμη περιγραφεί σε ανθρώπους¹⁴.

Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανίζονται ως τα αρχικά ή/και μοναδικά συμπτώματα της μόλυνσης. Ωστόσο, είναι πιθανότερο να εντοπιστούν σε σοβαρές περιπτώσεις λοίμωξης χωρίς να υπάρχει προτίμηση ηλικίας ή φύλου¹⁵.

Κλινικά, ο ιός έχει συσχετιστεί με ήπια επιπεφυκίτιδα, η οποία μπορεί να είναι το πρώτο ή/και μοναδικό σύμπτωμα της νόσου (0,7%). Η πρώτη περίπτωση επιπεφυκίτιδας SARS-CoV-2 αναφέρθηκε σε μέλος της κινε-

ζικής επιτροπής, το οποίο ανέπτυξε επιπεφυκίτιδα και πνευμονία σε κλινική στην Wuhan της Κίνας. Ο ασθενής δεν έφερε προστασία των οφθαλμών. Το συγκεκριμένο περιστατικό δείχνει την πιθανή οδό μετάδοσης διά του επιπεφυκότα^{2,13,15}.

Ο νεότερος ασθενής που έχει αναφερθεί ήταν άρρεν ηλικίας 34 μηνών, το οποίο εμφάνισε προσβολή του επιπεφυκότα με συμμετοχή των βλεφάρων. Το ενδιαφέρον για τις οφθαλμικές εκδηλώσεις εντοπίζεται στο γεγονός ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να επιβιώσει στην οφθαλμική επιφάνεια περισσότερο από το αναμενόμενο. Έχει αναφερθεί ασθενής με συνεχή αναπαραγωγή του ιού στον επιπεφυκότα για πάνω από 20 ημέρες, με μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης απ' ό,τι στον ρινοφάρυγγα¹⁵.

Η επιπεφυκίτιδα έχει διαγνωστεί πλέον σε αρκετές περιπτώσεις. Δημιουργείται το ερώτημα εάν η δειγματοληψία του επιπεφυκότος μπορεί να είναι χρήσιμη για την έγκαιρη διάγνωση, καθώς ο ιός μπορεί να μην εμφανίζεται αρχικά στον επιπεφυκότα. Τα συμπτώματα συμβατά με επιπεφυκίτιδα περιλαμβάνουν την επιφορά, την υπεραιμία, την χύμωση, την φωτοφοβία, τη θολή όραση, τον κνησμό, την ξηροφθαλμία, την αίσθηση ξένου σώματος και συχνά την εικόνα κερατοεπιπεφυκίτιδας.

Η χύμωση του επιπεφυκότα είναι συχνή εκδήλωση και ίσως οφείλεται σε υπερφόρτωση υγρών ή υπολευκωματιναιμία, σε αυξημένη υδροστατική πίεση ή αυξημένη τριχοειδική διαροή σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία.

Η κερατοπάθεια από έκθεση, τα ελαττωμένα κορικά αντανάκλαστικά και τα συμπτώματα ξηροφθαλμίας από την έκθεση σε οξυγόνο υψηλής ροής συμβάλλουν επίσης στην ανάπτυξη της νόσου της οφθαλμικής επιφάνειας¹¹.

Έχει παρατηρηθεί ότι η επιπεφυκίτιδα στην λοίμωξη είναι η πιο συχνή οφθαλμολογική πάθηση. Η παρουσία οφθαλμικών σημείων ή συμπτωμάτων στη βιβλιογραφία κυμαίνεται μεταξύ 0 έως 31,6% ανάλογα με τα χαρακτηριστικά και το μέγεθος του δείγματος που χρησιμοποιήθηκε στην εκάστοτε έρευνα^{12,13,16}.

Σπανιότερα έχει αναφερθεί ταυτόχρονη προσβολή και του κερατοειδούς. Τα ευρήματα του κερατοειδούς περιλάμβαναν υποεπιθηλιακές διηθήσεις, επιθηλιακό έλλειμα, και ψευδοδενδρίτη¹¹.

Σε μετα-ανάλυση η επιπεφυκίτιδα είναι μια σπάνια επιπλοκή της νόσου, με εκτιμώμενο επιπολασμό 4% ή λιγότερο, ανάλογα με το μετα-αναλυτικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε⁶. Σε έρευνα με 16 μελέτες που περιέλαβε 2347 επιβεβαιωμένες περιπτώσεις αναφέρθηκε ότι το 11,64% των ασθενών είχαν οφθαλμικές εκδηλώσεις. Ο οφθαλμικός πόνος (31,2%), η ερυθρότητα (10,89%), η θυλακίωδης επιπεφυκίτιδα (7,7%) και η χύμωση (4,44%) ήταν τα κύρια χαρακτηριστικά. Η συγκεντρωτική ανάλυση έδειξε ότι στο 2,26% των περιπτώσεων τα οφθαλμικά συμπτώματα αποτελούσαν την πρώτη εκδήλωση, ενώ το 6,9% των ασθενών με οφθαλμικές εκδηλώσεις εμφάνιζαν σοβαρή πνευμονία, ποσοστό μεγαλύτερο συγκριτικά με ασθενείς με ηπιότερη συμπτωματολογία. Ακόμη, το ιικό RNA ανιχνεύθηκε στα οφθαλμικά δείγματα των δακρύων σε ποσοστό 3,5% των ασθενών¹⁷.

Σε μία από τις πρώτες δημοσιευμένες μελέτες αναφέρθηκε ότι η επιπεφυκίτιδα εμφανίστηκε σε 9 από τους 1099 (0,8%) ασθενείς, στη μεγαλύτερη αναδρομική δημοσιευμένη μελέτη με οφθαλμικές εκδηλώσεις. Άλλη μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 6 μελέτες, κατέληξε σε επιπολασμό 5,5%. Μελέτες με υψηλότερο αναφερόμενο επιπολασμό είχαν σημαντικά μικρότερο δείγμα^{12,18}.

Η επιπεφυκίτιδα εκδηλώνεται με τα σημεία της ιογενούς επιπεφυκίτιδας δηλαδή συνδυασμό ένωσης επιπεφυκότα, χύμωσης, υπεραιμίας, καθαρών οφθαλμικών εκκρίσεων, θυλακίων του επιπεφυκότα και προωτιαία λεμφαδενοπάθεια. Όπως στην επιδημική κερατοεπιπεφυκίτιδα, η ένταση της οφθαλμικής συμπτωματολογίας μπορεί να ποικίλει από ήπια έως σημαντική με έντονη φλεγμονή του ταρσικού επιπεφυκότα και ψευδομεμβράνες με πετέχειες και αιμορραγίες¹². Η διάρκεια των συμπτωμάτων κυμαίνεται μεταξύ 7 - 14 ημερών, παρόμοια μ' εκείνη της επιδημικής κερατοεπιπεφυκίτιδας^{12,14}.

Προτεινόμενος παράγοντας κινδύνου αποτελεί η συνολική σοβαρότητα της λοίμωξης και η κλινική εικόνα του ασθενούς, προσέγγιση που υποστηρίχθηκε από 3 μελέτες. Από τους ασθενείς με οφθαλμικά ευρήματα, το 60 - 87,5% εμφάνισε σοβαρή λοίμωξη. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι οι ασθενείς με πιο σοβαρή νόσο έχουν συνολική μειωμένη ικανότητα ανοσοαπόκρισης, με αποτέλεσμα να εμπλέκονται περισσότερα συστήματα οργάνων. Άλλη προσέγγιση θεωρεί ότι οι ασθενείς

με πιο σοβαρές αναπνευστικές λοιμώξεις συνεπάγονται περισσότερα σωματίδια ιού γύρω από τα μάτια, με αποτέλεσμα αυξημένο υικό φορτίο στην οφθαλμική επιφάνεια¹².

Μελέτες παρατήρησαν ότι στο 1,949% των ασθενών εμφανίζεται θετικό RT-PCR επιχρίσματος δακρύων/επιπεφυκότα. Ωστόσο, παρά την παρουσία του ιού στα δείγματα, μόνο το 33,3% εμφάνισε εικόνα επιπεφυκίτιδας ή ερυθρού οφθαλμού. Ακόμη, μεταξύ των ασθενών με επιπεφυκίτιδα/ερυθρό μάτι που σχετίζεται με τη λοίμωξη, μόνο το 28,65% είχε ένδειξη παρουσίας του ιού στα δείγματα. Η μη εμφάνιση οφθαλμικών συμπτωμάτων δεν σημαίνει ότι ο ιός δεν βρίσκεται στην οφθαλμική επιφάνεια².

Υπήρξαν μελέτες που τόνισαν ότι τα συμπτώματα λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού και η χαμηλή κρεατινική φωσφοκινάση (CPK) σχετίζονται με οφθαλμικά συμπτώματα. Ειδικότερα, συσχετίστηκαν με την συμφόρηση του επιπεφυκότα. Ακόμη έχει αναφερθεί ότι το υψηλότερο επίπεδο προκαλσιτονίνης, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, ο αριθμός των ουδετερόφιλων, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και το επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης έχουν συσχέτιση με τα οφθαλμικά συμπτώματα στο 31,6% των ασθενών της έρευνας. Εντούτοις, υπάρχουν κάποιες ασυμφωνίες στις εν λόγω συσχετίσεις που πιθανώς εξηγούνται από το γεγονός ότι η συνάφεια μεταξύ των οφθαλμικών συμπτωμάτων και των αποτελεσμάτων των εξετάσεων αίματος δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή ενώ η ψυχική κατάσταση των ασθενών μπορεί να έχει επηρεάσει τις υποκειμενικές αναφορές των οφθαλμικών συμπτωμάτων¹⁶.

ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΤΙΔΑ

Αναφέρθηκε ασθενής με ερυθρότητα οφθαλμών, αίσθημα ξένου σώματος, επιφορά και φωτοφοβία, χωρίς μειωμένη οπτική οξύτητα ο οποίος διαγνώστηκε με οξώδη επισκληρίτιδα, αποτελώντας την πρώτη αναφορά επισκληρίτιδας ως πιθανής οφθαλμικής εκδήλωσης της COVID-19. Δεδομένης της σχέσης μεταξύ των ανοσολογικών διαταραχών που προκαλούν την αγγειακή φλεγμονή στην επισκληρίτιδα και της υψηλής συχνότητας εμφάνισης θρομβώσεων (31%) σε ασθενείς μονάδων εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), η παθοφυσιολογική

προσέγγιση που θα μπορούσε να εξηγήσει τη σχέση μεταξύ νόσου και επισκληρίτιδας περιλαμβάνει ανοσοαγγειακούς παράγοντες ή/και διαταραχές πήξης¹⁹.

Επίσης η λοίμωξη δυνητικά προκαλεί τη συμπτωματολογία της αγγειίτιδας του Kawasaki. Οφθαλμικές εκδηλώσεις αποτελούν η ιριδοκυκλίτιδα, η στικτή κερατίτιδα, η υαλίτιδα, το οίδημα θηλής, η αιμορραγία και η ένεση του επιπεφυκότα^{13,14}.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΒΥΘΟΥ

Ο SARS-CoV-2 έχει συσχετιστεί με εκδηλώσεις του οπισθίου τμήματος των οφθαλμών. Έχουν αναφερθεί, ποικίλες εκδηλώσεις σχετιζόμενες με τη λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της αμφιβληστροειδικής μικροαγγειοπάθειας, των βαμβακόμορφων εξιδρωμάτων, των μικροαιμορραγιών, της οξείας ωχροπάθειας και του οιδήματος της οπτικής θηλής²⁰.

Μελέτες επισήμαναν την παρουσία αμφοτερόπλευρων αλλοιώσεων στη στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων και στην έσω δικτυωτή στιβάδα κοντά στο θηλοχωρικό δεμάτιο σε 12 ασθενείς. Ορισμένοι από τους ασθενείς εμφάνισαν ευρήματα συμβατά με μικροαγγειοπάθεια του αμφιβληστροειδούς^{6,11,13,14,18,21} με τα αποτελέσματα της ανάλυσης της OCT αγγειογραφίας να είναι παραδόξως φυσιολογικά.

Συνοπτικά, τέσσερις από τους ασθενείς (33%) παρουσίασαν μικρά βαμβακόμορφα εξιδρώματα και μικροαιμορραγίες κατά μήκος του αγγειακού τόξου του αμφιβληστροειδούς στη φωτογραφία βυθού, ενώ σε 1 ασθενή τα 2 ευρήματα συνυπήρχαν^{13,18,22}. Στους ασθενείς δεν ανευρέθησαν σημεία ενδοφθάλμιας φλεγμονής, μείωση της οπτικής οξύτητας ή παθολογικά αντανακλαστικά της κόρης^{13,14,21}.

Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη πιθανότατα παρουσιάζουν οξείες αγγειακές βλάβες του έσω αμφιβληστροειδούς. Εντούτοις, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες του οπίσθιου ημιμορίου του οφθαλμού για την ορθή αξιολόγηση των ευρημάτων, ώστε γίνει κατανοητή η παθοφυσιολογία και να εντοπιστούν νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις^{18,20,23}.

Τα βαμβακόμορφα εξιδρώματα σχετίζονται με απόφραξη των τριχοειδικών αγγείων του αμφιβληστροειδούς στη στιβάδα των νευρικών ινών και στη στιβάδα

των γαγγλιακών κυττάρων, με επακόλουθη ισχαιμία και ωχρότητα του αμφιβληστροειδούς όμως είναι δύσκολο να ελεγχθούν οι προδιαθεσικοί παράγοντες^{18,21}.

Ενώ η ιογενής αμφιβληστροειδίτιδα συχνά εμφανίζει σημάδια φλεγμονής του υαλοειδούς ή του αμφιβληστροειδούς, (υαλίτιδα ή αγγειίτιδα), αυτά τα ευρήματα δεν εμφανίστηκαν σε ομάδα 27 νοσηλευόμενων ασθενών. Αντίθετα, 6 από τους 27 ασθενείς (22%) εμφάνισαν βαμβακόμορφα εξιδρώματα. Δεν είναι σαφές εάν η αγγειακή παθολογία του κορονοϊού οφείλεται σε υπερπηκτικότητα, ισχαιμία (σε άτομα με διαβήτη) ή σε αγγειίτιδα που προκαλείται από τον ιό. Επίσης τα βαμβακόμορφα εξιδρώματα δεν μπορούν να θεωρηθούν αποκλειστικά οφθαλμική εκδήλωση της νόσου αφού μπορεί να είναι συνέπεια άλλων παθήσεων, όπως η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης^{21,24}.

Σε άλλη μελέτη 47 οφθαλμών 25 ασθενών με σοβαρή λοίμωξη αναφέρθηκαν ευρήματα στον αμφιβληστροειδή σε 3 ασθενείς στις απώτερες φάσεις της λοίμωξης. Σε άνδρα 35 ετών εμφανίστηκαν μικροαιμορραγίες και διαταραχές στη στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων. Σε άνδρα 56 ετών με αυξημένα D-Dimers και λήψη αντιπηκτικών αναφέρθηκαν φλογοειδείς αιμορραγίες, ενώ σε 49χρονο υπερτασικό άνδρα παρουσιάστηκαν βαμβακόμορφα εξιδρώματα²⁴.

Η παθοφυσιολογία πίσω από την αγγειοεγκεφαλική βλάβη που εξακολουθεί να είναι ελάχιστα κατανοητή αν και υπάρχουν διάφορες προσεγγίσεις, όπως ο άμεσος ιογενής νευροτροπισμός και οι έμμεσοι μηχανισμοί που περιλαμβάνουν απορυθμισμένη φλεγμονώδη απελευθέρωση κυτοκινών, αγγειακό ενδοθηλιακό τραυματισμό και το μηχανισμό της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης. Γενετικοί παράγοντες μπορεί επίσης να συμβάλλουν στην εμφάνιση αμφιβληστροειδικών ανωμαλιών στους τρεις ασθενείς της παραπάνω μελέτης, αφού οι υπόλοιποι 22 ασθενείς της μελέτης δεν παρουσίασαν παθολογία στον αμφιβληστροειδή κατά την προσεκτική αξιολόγηση τους. Η σοβαρότητα της νόσου, από μόνη της, δεν φαίνεται να επηρεάζει πάντα το βυθό²⁴.

Μερικές από τις εκδηλώσεις μπορεί να σχετίζονται με ανώμαλες διαδικασίες, υποξική βλάβη ή δυσλειτουργικές ανοσοαποκρίσεις που προκαλούνται από πολυάριθμα ανοσορρυθμιστικά μόρια, όπως IL-6, IP-10, IFN γ , IL-2, IL-10, G-CSF, MIP1a και TNF. Στην πραγματικότητα

τα, η απελευθέρωση κυτοκίνης που σηματοδοτεί το μεταγενέστερο στάδιο της νόσου σε σοβαρά άρρωστους ασθενείς, μαζί με την υπερπηκτικότητα και το μειωμένο οξυγόνο στο αρτηριακό αίμα, σχετίζονται στενά με την ανάπτυξη βλαβών πολλαπλών οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), της νεφρικής ανεπάρκειας και της αγγειοεγκεφαλικής νόσου, και θα μπορούσαν να σχετίζονται με τα ευρήματα του αμφιβληστροειδούς που περιγράφονται σε ορισμένες μελέτες²⁴. Η παρουσία του ιικού RNA στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μαζί με την παρουσία του υποδοχέα ACE 2 στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ιδιαίτερα στο αγγειακό ενδοθήλιο, ίσως είναι επιβαρυντικός παράγοντας για τις δομές του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου του αμφιβληστροειδούς^{8,24}. Σημαντικό ρόλο στη μετάδοση του ιού, ως πύλη εισόδου στο κύτταρο ξενιστή, παίζει όπως αναφέρθηκε πιθανότατα και ο υποδοχέας CD147, το γονίδιο του οποίου παρουσιάζει μέτρια έως υψηλή έκφραση στον ανθρώπινο αμφιβληστροειδή²⁴.

Έχει αναφερθεί περιστατικό 51χρονης γυναίκας με οφθαλμικό πόνο και δυσκολία στην ανάγνωση μετά από συμπτώματα τυπικά της λοίμωξης (βήχας, πυρετός, κεφαλαλγία) με παθολογικά αντανάκλαστικά της κόρης και κίτρινωπές εν' τω βάθει πρωτοεμφανιζόμενες χοριοαμφιβληστροειδικές αλλοιώσεις. Η ενστάλαξη της πιλοκαρπίνης έδειξε υπερευαισθησία και αμφοτερόπλευρη κόρη Adie. Για το λόγο αυτό αναφέρθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ της πολυεστιακής χοριοειδίτιδας, του συνδρόμου Adie και της λοίμωξης. Πρέπει ωστόσο να διεξαχθεί περαιτέρω διερεύνηση της μολυσματικότητας του ιού ειδικά στους οφθαλμικούς ιστούς, ώστε να επιβεβαιωθεί η συσχέτιση της λοίμωξης με συμπτώματα του οπίσθιου τμήματος του οφθαλμού⁶.

Τέλος, σε πρόσφατη μελέτη αναφέρθηκαν δύο σπάνιες εκδηλώσεις του αμφιβληστροειδούς μετά από λοίμωξη. Σε Καυκάσια ασθενή 37 ετών με παράκεντρο σκότωμα περιγράφηκε εστιακή υπερανάκλαστική μεταβολή της έσω και έξω δικτυωτής στιβάδας του αμφιβληστροειδούς όπως και συρρίκνωση της έσω κοκκώδους στιβάδας, εικόνας συμβατής με παράκεντρο οξεία μέση ωχροπάθεια (paracentral acute middle maculopathy (PAMM)). Σε άλλο ασθενή της Καυκάσιας φυλής, 32

ετών, με αναφερόμενο παράκεντρο σκότωμα περιεγράφηκε υπεραναπλαστική μεταβολή της έξω δικτυωτής στιβάδας και διακοπή της διαχωριστικής γραμμής, εικόνα συμβατή με οξεία ωχρική νευροαμφιβληστροειδοπάθεια. Οι δύο καταστάσεις εμφανίστηκαν χρονικά μετά από επιβεβαιωμένη λοίμωξη και πιθανώς αποτελούν επιπλοκές αυτής²⁵.

ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Είναι γνωστό ότι η τριάδα του Virchow, υπερπηκτικότητα, ενδοθηλιακή βλάβη και στάση συμμετέχουν και στην παθοφυσιολογία της εκδήλωσης της απόφραξης της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς. Επομένως τόσο η τοπική όσο και η συστηματική κατάσταση που επηρεάζει μία από τις τρεις παραμέτρους θα πρέπει να θεωρηθεί ως παράγοντας κινδύνου για αποφράξεις^{8,20,26}.

Οι διαταραχές πήξης είναι συχνές σε ασθενείς με σοβαρή νόσο. Χαρακτηριστικά έχει παρατηρηθεί υπερπηκτικότητα αίματος και αυξημένα D-Dimers, PT και aPTT. Έτσι, τόσο ασθενής με ήπια όσο και με πιο σοβαρή νόσο παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο για φλεβικό θρομβοεμβολισμό. Αρκετές μελέτες ανέφεραν θρομβοεμβολικές επιπλοκές αλλά μόλις τους τελευταίους μήνες υπήρξε εκτενέστερη αναφορά σε επιπλοκές που αφορούν την οφθαλμική αιμάτωση^{8,26}.

Οι θρομβοεμβολικές διαταραχές που προκαλούνται από τον νέο κορονοϊό κυρίως όσιμα αποτελούν ενδιάφερον και σχετικά άγνωστο κεφάλαιο. Ο αμφιβληστροειδής μπορεί να επηρεαστεί είτε από άμεση βλάβη από τον SARS-CoV-2 και την ανοσογονικότητά του είτε από τις θρομβωτικές επιπλοκές που έχουν αναφερθεί ότι έχουν αξιοσημείωτα υψηλή επίπτωση σε ασθενείς των ΜΕΘ. Έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη και νοσηλεία στη ΜΕΘ έχουν θρομβωτικές επιπλοκές σε ποσοστό έως και 31%. Αν και απαιτούνται περισσότερες πληροφορίες και περεταίρω διερεύνηση, η πήξη φαίνεται να σχετίζεται με την έντονη φλεγμονώδη απόκριση κατά του SARS-CoV-2 και όχι με την εγγενή ιογενή δραστηριότητα^{18,22}. Ιδιαίτερα ευαίσθητος σε αυτές τις εκδηλώσεις είναι ο αμφιβληστροειδής καθώς είναι ένας από τους πιο μεταβολικά ενεργούς ιστούς στο σώμα και η αιμάτωσή του είναι ιδιαίτερα ευαίσθη-

τη σε ισχαιμικά συμβάντα^{11,18,22,27}.

Τα D-Dimers, όταν ανιχνεύονται σε πολύ υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με COVID-19, παρουσιάζουν πολύ υψηλή ευαισθησία, αν και χαμηλή ειδικότητα για θρομβωτική νόσο. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων D-Dimers και της σοβαρής νόσου ή της κακής πρόγνωσης, εγείροντας ανησυχίες σχετικά με τις θρομβωτικές επιπλοκές του COVID-19^{11,27}. Υπήρξαν αναφορές περιπτώσεων θρομβοεμβολικών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής, του εγκεφαλικού επεισοδίου και της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης. Η συμμετοχή του μικροαγγειακού συστήματος πιθανώς ανοίγει ένα ολόκληρο φάσμα οφθαλμικών παθήσεων, καθώς η κυκλοφορία του αμφιβληστροειδούς είναι ένα τελικό αρτηριακό σύστημα, το οποίο έχει σημαντική κλινική σημασία δεδομένης της δυνητικά απειλητικής για την όραση πρόγνωσης των αγγειακών παθήσεων του αμφιβληστροειδούς¹¹.

Πρόσφατο άρθρο προτείνει ότι ο κύριος παράγοντας στην παθογένεση της μικροαγγειακής βλάβης σε ασθενείς με COVID-19 είναι η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια που προκαλείται από το συμπλήρωμα. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος έχει προηγουμένως περιγραφεί ως άμεσα υπεύθυνη της οφθαλμικής αγγειακής βλάβης, με σπάνιες περιπτώσεις άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου, που οδηγούν σε απόφραξη της αρτηρίας και της φλέβας του αμφιβληστροειδούς. Τα υψηλά επίπεδα του παράγοντα συμπληρώματος C3 στον ορό έχουν επίσης συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, νεφροπάθειας και νευροπάθειας, μέσω ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και θρόμβωσης^{6,13}. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ανοσοϊστοχημική ανάλυση που διεξήχθη στο ανθρώπινο μάτι έδειξε ότι το ακτινωτό σώμα, ο χοριοειδής, ο αμφιβληστροειδής και το μέλαγχρον επιθήλιο εκφράζουν σημαντικά επίπεδα υποδοχέων ACE. Δεδομένου ότι ο ιός είναι ικανός να στοχεύσει αγγειακά περικύτταρα που εκφράζουν ACE-2, η ιογενής λοίμωξη θα μπορούσε να οδηγήσει σε δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων του αμφιβληστροειδούς και να ευθύνεται για ένα ευρύ φάσμα θρομβοεμβολικών επεισοδίων^{6,8,13}.

Η απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβλη-

στροειδούς αποτελεί συχνή αγγειακή νόσο του αμφιβληστροειδούς που εμφανίζεται κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα και οδηγεί σε απώλεια όρασης. Η τριάδα του Virchow διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση τέτοιων βλαβών. Η ηλικία είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας, αφού η συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων συμβαίνει σε ασθενείς άνω των 60 ετών, ενώ η εμφάνιση της μεταξύ ατόμων κάτω των 50 ετών θεωρείται σπάνια και έχει αναφερθεί ότι είναι 0,93 ανά 1000 άτομα σε άτομα κάτω των 64 ετών²⁰.

Στη βιβλιογραφία το πρώτο περιστατικό απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς είναι μιας 54χρονης γυναίκας που εμφανίστηκε με μειωμένη οπτική οξύτητα στο δεξιό μάτι σε έδαφος λοίμωξης και πνευμονίας. Η βυθοσκόπηση αποκάλυψε την παρουσία αμφιβληστροειδικών αιμορραγιών, ωχρότητα αμφιβληστροειδούς και εικόνα συμβατή με απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς. Ο ασθενής δεν είχε κάποιο προδιαθεσικό παράγοντα για ενδοθηλιακή βλάβη (π.χ. υπέρταση, διαβήτη) ή τοπικό παράγοντα (π.χ. γλαύκωμα), ενώ είχε αυξημένες τιμές ινωδογόνου, PT, PTT και D-Dimers στα ανώτερα φυσιολογικά όρια^{23,26}.

Ακολούθησε σειρά δημοσιεύσεων που αναφέρονται σε περιστατικά ασθενών με απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς^{20,23,26-28}. Δημοσιεύτηκε περιστατικό 74χρονης ασθενούς με θολή όραση και απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς σε έδαφος ασυμπτωματικής λοίμωξης, ενώ τρεις μήνες αργότερα εμφάνισε εικόνα κυστικού οιδήματος ωχράς²³. Πρόσφατες δημοσιεύσεις αναφέρουν 33χρονο ασθενή και 17χρονη με ετερόπλευρη απόφραξη κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς^{20,23,27}, ενώ σε άλλο περιστατικό 52χρονος εμφάνισε ετερόπλευρη κλαδική απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς που συσχετίστηκε με την ενεργοποίηση του μηχανισμού της κυτοκίνης ή την άμεση δραστηριότητα του ιού^{23,28}.

Υπάρχουν αναφορές σε αμφοτερόπλευρη απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς (40χρονος με σοβαρή πνευμονία)²³ και επίδραση του ιού και στην αρτηριακή κυκλοφορία του αμφιβληστροειδούς. Σε 59χρονο ασθενή παρουσιάστηκε μετά από λοίμωξη ανώδυνη απώλεια όρασης στο αριστερό μάτι. Η οφθαλμοσκόπηση έδειξε την παρουσία σοβαρής αρτηριακής στένωσης, ωχρότητας του αμφιβληστροειδούς στην περιοχή

της ωχράς κηλίδας με απώλεια της φυσιολογικής αντανάκλασης του βοθρίου (κερασόχρους ωχρά). Η εικόνα ήταν συμβατή με απόφραξη της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς, επιβεβαιωθείσα με οπτική τομογραφία συνοχής και φλουροαγγειογραφία. Προγενέστερα είχαν δημοσιευτεί δύο άλλα περιστατικά απόφραξης της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς, το πρώτο στη δεύτερη βδομάδα της νοσηλείας, 3 ημέρες μετά την έξοδο από την ΜΕΘ και το δεύτερο στην έκτη εβδομάδα της νοσηλείας. Παρόλο που δεν έχει πραγματοποιηθεί με απόλυτη βεβαιότητα συσχέτιση της απόφραξης της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς με λοίμωξη COVID-19, υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχει αιτιολογική σχέση⁸.

Έχει αναφερθεί περιστατικό 60χρονου με απόφραξη κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς. Ωστόσο, υπήρχε ιστορικό παραγόντων κινδύνου, όπως υπέρταση, στεφανιαία νόσος, χρόνιας αποφρακτικής νόσου και δυσλιπιδαιμίας²⁷. Επομένως, η λοίμωξη έχει συσχετιστεί με διαταραχές τόσο της φλεβικής όσο και της αρτηριακής κυκλοφορίας⁸.

Ωστόσο δεν έχει επιβεβαιωθεί επαρκώς η αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της φλεβικής απόφραξης του αμφιβληστροειδούς σε ασθενείς με λοίμωξη συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Ο ρόλος των θρομβοφιλικών παραγόντων κινδύνου στην παθογένεση των αποφράξεων της φλέβας του αμφιβληστροειδούς εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενος και ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν ότι οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου για αγγειακές παθήσεις διαδραματίζουν σημαντικότερο ρόλο από τις διαταραχές της πήξης. Μελλοντική έρευνα μπορεί να αναλύσει εκτενέστερα την πιθανή επίπτωση στην αγγειακή παθολογία του αμφιβληστροειδούς και την πιθανώς αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αγγειακών αποφράξεων του αμφιβληστροειδούς κατά τη διάρκεια της πανδημίας^{6,13}.

ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΗ ΜΕΘ

Οι ασθενείς που χρειάζονται αναπνευστική υποστήριξη σε ΜΕΘ εμφανίζουν αύξηση των οφθαλμικών επιπλοκών και ιδιαίτερα συχνά συμπτώματα της νόσου της οφθαλμικής επιφάνειας. Η συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών που σχετίζονται με τα μάτια σε ασθενείς σε

ΜΕΘ σε διάφορες μελέτες κυμαίνεται από 3% έως 60%, και περιλαμβάνουν, είτε προσβολές άμεσα από τον νέο κορονοϊό, είτε εκδηλώσεις λόγω της μακροχρόνιας νοσηλείας. Οι διαταραχές της οφθαλμικής επιφάνειας (ήπιος ερεθισμός του επιπεφυκότα έως σοβαρή λοιμώδη κερατίτιδα), η αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης και οι διαταραχές του πρόσθιου και του οπίσθιου τμήματος είναι οι συχνότερες εκδηλώσεις¹². Επιπρόσθετα, η κερατοπάθεια από έκθεση επηρεάζει έως και το 42% των ασθενών σε ΜΕΘ ενώ το 64,8% των ασθενών είχαν τουλάχιστον ένα οφθαλμικό εύρημα και η συχνότητα ήταν ανάλογη με τη σοβαρότητα της νόσου^{13,15}.

ΝΕΥΡΟ-ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ COVID-19

Παρόλο που το αναπνευστικό σύστημα είναι αυτό που προσβάλλεται στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών, είναι σαφές ότι η λοίμωξη μπορεί να επηρεάσει διάφορα συστήματα του σώματος. Έχει συσχετιστεί και με νευροοφθαλμολογικά συμπτώματα. Στη βιβλιογραφία, μέχρι στιγμής υπάρχουν αναφορές σε περιπτώσεις εμφάνισης οπτικής νευρίτιδας, παράλυσης κρανιακών νευρών και συνδρόμου Miller Fisher²⁹.

Από την έναρξη της πανδημίας μέχρι σήμερα, έχουν αναφερθεί στην παγκόσμια βιβλιογραφία ορισμένες περιπτώσεις ασθενών που παρουσίασαν νευρο-οφθαλμολογικά συμπτώματα, μετά την εκδήλωση λοίμωξης του αναπνευστικού. Έχει περιγραφεί ασθενής με απουσία τενόντιων αντανακλαστικών, αταξία και σύνθετη οφθαλμοπληγία, που περιλαμβάνει δεξιά διαπυρηνική οφθαλμοπάρεση και παράλυση ορθού μυός. Σε άλλο ασθενή αναφέρθηκε απουσία τενόντιων αντανακλαστικών και αμφοτερόπλευρη παράλυση της απαγωγής¹¹.

Επιπλέον, στην παγκόσμια βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με COVID-19 μετά την ανάπτυξη διπλωπίας, οφθαλμοπληγίας και μη φυσιολογικών ευρημάτων στη μαγνητική τομογραφία σ' ότι αφορά κάποιο οφθαλμοκινητικό νεύρο. Είναι γνωστό ότι η παράλυση οφθαλμοκινητικού νεύρου μπορεί να προκληθεί από άμεση προσβολή από τον ιό ή από φλεγμονώδεις παράγοντες που σχετίζονται με ιογενή λοίμωξη ή μπορεί να είναι δευτερογενής σε νευρολογικές επιπλοκές, όπως το σ. Guillain-Barré, το σ. Miller

Fisher, η οξεία εγκεφαλομυελίτιδα ή η εγκάρσια μυελίτιδα^{11-13,29}. Τα νευρο-οφθαλμολογικά συμπτώματα και σημεία μπορεί να εμφανίζονται απομονωμένα ή να σχετίζονται με νευρολογικά σύνδρομα¹⁴.

Χαρακτηριστικά αναφέρεται περίπτωση 36χρονου με ατελή παράλυση του τρίτου κρανιακού νεύρου αριστερά, προσβολή της οπτικής θηλής, αμφοτερόπλευρη παράλυση της 6^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας και άλλα νευρολογικά συμπτώματα, με αποτέλεσμα να θεωρηθεί περίπτωση συνδρόμου Miller Fisher^{14,29}. Σε άλλο περιστατικό 71χρονης αναφέρθηκε παράλυση της δεξιάς 6^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας. Στις δύο περιπτώσεις παρατηρήθηκε διαταραχή της οπτικής θηλής. Έχει διαπιστωθεί με διενέργεια MRI προσβολή της III^{ης} και VI^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας σε COVID-19 ασθενή που διαγνώστηκε με σύνδρομο Guillain-Barré, αν και δεν αναφέρθηκαν διαταραχές οφθαλμοκινητικότητας. Επιπρόσθετα, σε 61χρονο αναφέρθηκε η παρουσία προοδευτικής αμφοτερόπλευρης παράλυσης του προσωπικού νεύρου με διαταραχή του αντανακλαστικού βλεφαρισμού ως παραλλαγή του συνδρόμου Guillain-Barré¹⁴.

Ο νυσταγμός έχει επίσης περιγραφεί ως ένδειξη διαπυρηνικής οφθαλμοπληγίας σε έναν ασθενή που παρουσίασε έντονα το σύνδρομο Miller Fisher και σε άλλον με αμφοτερόπλευρη πάρεση απαγωγού, χωρίς να εμφανίζουν οίδημα του οπτικού δίσκου^{14,29}.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν την συσχέτιση οπτικής νευρίτιδας με τον ιό ή ακόμη και την απομυελινωτική νόσο¹⁴. Αν και δεν είναι σαφές εάν ο SARS-COV-2 μπορεί να επηρεάσει άμεσα τα οπτικά νεύρα υπάρχει αναφορά από τις ΗΠΑ 26χρονου με αμφοτερόπλευρη οπτική νευρίτιδα με απομυελίνωση και παρουσία αντισωμάτων myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) IgG. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της απομυελινωτικής νόσου του κεντρικού νευρικού συστήματος και επομένως δεν είναι σαφές εάν ο SARS-COV-2 μπορεί να επηρεάσει άμεσα τα οπτικά νεύρα.

Ο τομέας της νευροοφθαλμολογικής συμπτωματολογίας από τη λοίμωξη παραμένει ελάχιστα γνωστός και απαιτούνται περεταίρω μελέτες και παρατηρήσεις ώστε να εξαχθούν έγκυρα και ασφαλή συμπεράσματα²⁹.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Υπάρχουν αρκετοί ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη που παρουσιάζουν οφθαλμολογικές εκδηλώσεις. Η συχνότερη είναι η επιπεφυκίτιδα με ήπια έως σημαντική συμπτωματολογία διάρκειας μεταξύ 7 και 14 ημερών, σπανιότερα σε συνδυασμό με κερατίτιδα. Ο επιπολασμός εμφάνισης της επιπεφυκίτιδας ήταν κάτω του 4% και σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζεται ως πρώτη εκδήλωση.

Η σοβαρότητα της λοίμωξης αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση οφθαλμολογικής σημειολογίας, πιθανώς λόγω του αυξημένου ιικού φορτίου και της συνολικής μειωμένης ικανότητας ανοσοαπόκρισης. Η παθοφυσιολογία των θρομβοεμβολικών εκδηλώσεων στους οφθαλμούς παραμένει άγνωστη αν και η τριάδα του Virchow φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο.

Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα ιδιαίτερα στον τομέα των αμφιβληστροειδικών μικροαγγειακών αλλοιώσεων, ώστε να διερευνηθεί ενδελεχώς ο μηχανισμός πρόκλησης και να αναπτυχθούν θεραπευτικά πρωτόκολλα.

OCULAR MANIFESTATIONS OF COVID-19

E. Loukovitis, K. Anastasilakis, I. Nakos

424 Army General Hospital, Thessaloniki

ABSTRACT

The appearance of the new coronavirus that causes COVID-19 infection has been mainly characterized by the onset of symptoms of the respiratory system. However, it is reported that in some cases the ocular symptomatology caused by the virus precedes other symptoms. The new coronavirus was detected in certain tissues associated with the nasolacrimal system, such as the conjunctiva, lacrimal

gland and nasal cavity, thus confirming the anatomical bridge between the ocular mucosa and the respiratory tract. However, the pathophysiology of ocular transmission of the new coronavirus remains unknown, as various theories have been formulated, such as direct inoculation of the virus with infected droplets, transmission of upper respiratory tract infection through the nasolacrimal duct and hematogenous tear gland infection. Among the reported ocular manifestations are symptoms of the anterior segment, such as usually mild viral conjunctivitis and episcleritis, as well as of the posterior segment, including thromboembolic manifestations. Cases of venous thrombosis and arterial occlusions are the most interesting complications, followed by the rarest neuro-ophthalmic manifestations.

Key words: coronavirus, conjunctivitis, thromboembolic manifestations, retinal microangiopathy, pathophysiology.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jones L, Walsh K, Willcox M, Morgan P, Nichols J. The COVID-19 pandemic: Important considerations for contact lens practitioners. *Cont Lens Anterior Eye* 2020; 43(3):196-203.
2. Sarma P, Kaur H, Kaur H, Bhattacharyya J, Prajapat M, Shekhar N, Prakash Prakash A. Ocular manifestations and tear or Conjunctival swab PCR positivity for 2019-nCoV in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Available at SSRN 2020; 3566161.
3. Seah I, Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28(3):391-395.
4. Douglas KA, Douglas VP, Moschos MM. Ocular manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): a critical review of current literature. *In Vivo* 2020; 34(3):1619-1628.
5. Amesty MA, Alió del Barrio JL, Alió JL. COVID-19 disease and ophthalmology: an update. *Ophthalmol Ther* 2020; 9(3):1-12.
6. Ortiz-Seller A, Martínez Costa L, Hernández-Pons A, Valls Pascual E, Solves Alemany A, Albert-Fort M. Ophthalmic and Neuro-ophthalmic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol*

Inflamm 2020; 28(8):1285-1289.

7. Nora RLD, Putera I, Khalisha DF, Septiana I, Ridwan AS, Sitompul R. Are eyes the windows to COVID-19? Systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Ophthalmol* 2020; 5(1):563.

8. Montesel A, Bucolo C, Mouvet V, Moret E, Eandi CM. Case Report: Central Retinal Artery Occlusion in a COVID-19 Patient. *Front Pharmacol* 2020; 11:2149.

9. Torres BRS, Cunha CEXD, Castro LR, Brito LMPD, Ferreira CVO, Ribeiro MVMR. Ocular manifestations of COVID-19: a literature review. *Rev Assoc Méd Bras* 2020; 66(9):1296-1300.

10. Marra AR, Edmond MB, Popescu SV, Perencevich EN. Examining the need for eye protection for coronavirus disease 2019 (COVID-19) prevention in the community. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020; 1-2.

11. Ho D, Low R, Tong L, Gupta V, Veeraraghavan A, Agrawal R. COVID-19 and the ocular surface: A review of transmission and manifestations. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28(5):726-734.

12. Olson DJ, Ghosh A, Zhang AY. Ophthalmic manifestations of coronavirus disease 2019 and ocular side effects of investigational pharmacologic agents. *Curr Opin Ophthalmol* 2020; 31(5):403-415.

13. Bertoli F, Veritti D, Danese C, Samassa F, Sarao V, Rassu N, Gambato T, Lanzetta P. Ocular findings in COVID-19 patients: A review of direct manifestations and indirect effects on the eye. *J Ophthalmol* 2020; 48:27304.

14. Luís ME, Hipólito-Fernandes D, Mota C, Maleita D, Xavier C, Maio T, Cunha JP, Ferreira JT. A Review of Neuro-Ophthalmological Manifestations of Human Coronavirus Infection. *Eye Brain* 2020; 12:129-137.

15. Zhong Y, Wang K, Zhu Y, Lyu D, Yao K. COVID-19 and the Eye. *J Infect* 2020; 81(2):122-123.

16. Lee YH, Kim YC, Shin JP. Characteristics of ocular manifestations of patients with coronavirus disease 2019 in Daegu Province, Korea. *J Korean Med Sci* 2020; 35(35):322.

17. Aggarwal K, Agarwal A, Jaiswal N, Dahiya N, Ahuja A, Mahajan S, Tong L, Duggal M, Singh M, Agrawal R, Gupta V. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15(11):241661.

18. Wong RL, Ting DS, Wan KH, Lai KH, Ko CN, Ruamviboonsuk P, Huang SS, Lam DSC, Tham CC.

COVID-19: ocular manifestations and the APAO prevention guidelines for ophthalmic practices. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2020; 9(4):281-284.

19. Mangana CM, Kargacin AB, Barraquer RI. Episcleritis as an ocular manifestation in a patient with COVID-19. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(8):1056-1057.

20. Yahalomi T, Pikkil J, Arnon R, Pessach Y. Central retinal vein occlusion in a young healthy COVID-19 patient: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; 20:100992.

21. Danthuluri V, Grant MB. Update and Recommendations for Ocular Manifestations of COVID-19 in Adults and Children: A Narrative Review. *Ophthalmol Ther* 2020; 9(4):853-875.

22. Pereira LA, Soares LCM, Nascimento PA, Cirillo LRN, Sakuma HT, da Veiga GL, Fonseca FLA, Lima VL, Abucham-Neto JZ. Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. *Br J Ophthalmol* 2020; 31:7576.

23. Duff S, Wilde M, Khurshid G. Branch Retinal Vein Occlusion in a COVID-19 Positive Patient. *Cureus*. Epub ahead of print.

24. Lani-Louzada R, Ramos CDVF, Cordeiro RM, Sadun AA. Retinal changes in COVID-19 hospitalized cases. *PLoS One* 2020; 15(12):0243346.

25. Virgo J, Mohamed M. Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection. *Eye* 2020; 34(12):2352-2353.

26. Invernizzi A, Pellegrini M, Messenio D, Cereda M, Olivieri P, Brambilla AM, Staurengi G. Impending central retinal vein occlusion in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28(8):1290-1292.

27. Walinjar JA, Makhija SC, Sharma HR, Morekar SR, Natarajan S. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian J Ophthalmol* 2020; 68(11):2572-2574.

28. Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian J Ophthalmol* 2020; 68(10):2291-2293.

29. Tisdale AK, Chwalisz BK. Neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 19. *Curr Opin Ophthalmol* 2020; 31(6):489-494.