

Η ανοσμία και η αγευσία ως συμπτώματα της νόσου COVID-19: Η συμβολή του Ιατρείου Όσφρησης και Γεύσης της Β΄ ΩΡΛ Κλινικής ΑΠΘ στη διερεύνηση και μελέτη των συμπτωμάτων αυτών

Ιορδάνης Κωνσταντινίδης
Αναπληρωτής Καθηγητής ΩΡΛ ΑΠΘ, Β΄ ΩΡΛ Κλινική ΑΠΘ,
ΓΝ Παπαγεωργίου



Ευαγγελία Τσακιροπούλου
Ακαδημαϊκή Υπότροφος

Σωτηρία Γενετζάκη
Υποψήφια Διδάκτορας

12

Ιατρική

Η ανοσμία και η αγευσία προβλημάτισαν ιδιαίτερα την ιατρική κοινότητα από την αρχή της πανδημίας για το εάν αποτελούσαν συμπτώματα της λοίμωξης COVID-19. Το Ιατρείο Όσφρησης και Γεύσης της Β΄ ΩΡΛ Κλινικής ΑΠΘ του Γ. Ν. Παπαγεωργίου παίρνοντας μέρος σε διεθνείς συνεργασίες σε παγκόσμιο επίπεδο συνετέλεσε με δημοσιεύσεις σε επιστημονικά περιοδικά, ώστε να αναγνωριστούν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και, στη συνέχεια, από τους Εθνικούς οργανισμούς ως επίσημα συμπτώματα της λοίμωξης. Σήμερα η ανοσμία χρησιμοποιείται ως πρώιμο διαγνωστικό κριτήριο της λοίμωξης που οδηγεί στην έγκαιρη ταυτοποίηση προ-συμπτωματικών ασθενών συμβάλλοντας σημαντικά στους τρόπους περιορισμού της νόσου. Παράλληλα, συνέβαλε στην ενημέρωση ιατρών και ασθενών πανελλαδικά για τη σημασία και τις θεραπευτικές δυνατότητες της ανοσμίας.

Ανοσμία
Αγευσία
Όσφρηση
Κορωνοϊός
Πανδημία

Από ιδίους πόρους

ΑΥΤΗ

RC 19

Research

Covid-19

Εισαγωγή

Η πανδημία της λοίμωξης COVID-19 προκάλεσε ένα απίστευτα υψηλό επίπεδο νοσηρότητας, θνητότητας και κοινωνικής, καθώς και οικονομικής αναστάτωσης μετά την εμφάνισή της.

Ο ιατρικός κόσμος άμεσα κινητοποιήθηκε στην αντιμετώπιση της και την έρευνα σχετικά με την πρώιμη αναγνώρισή της. Ενώ πυρεξία και βήχας αποτελούσαν τα συχνότερα αναγνωρισμένα συμπτώματα της νόσου, η ανοσμία και η αγευσία στην αρχική φάση της πανδημίας ελάχιστες αναφορές είχαν και χωρίς ιδιαίτερη επιστημονική βαρύτητα (Mao et al., 2020). Οι λόγοι ήταν βασικά τρεις: 1. οι μικροί αριθμοί ασθενών στις μελέτες, 2. το γεγονός ότι τα δεδομένα προέρχονταν μόνο από ερωτηματολόγια και όχι από κλινικά ειδικά οσφρητικά τεστ, 3. η πιθανότητα και άλλες ιώσεις την ίδια εποχή, να προκαλέσουν βλάβη στην όσφρηση και τη γεύση.

Το Ιατρείο Όσφρησης και Γεύσης της Β΄ ΩΡΛ Κλινικής ΑΠΘ, του Γ. Ν. Παπαγεωργίου είναι το πρώτο ιατρείο με ειδικό αντικείμενο τις διαταραχές των αισθήσεων αυτών στο Εθνικό Σύστημα Υγείας από το 2007 (υπεύθυνος: Κωνσταντινίδης Ιορδάνης, Αναπλ. Καθηγητής ΩΡΛ ΑΠΘ) και ανταποκρίθηκε άμεσα στο κάλεσμα αυτό με τη συμμετοχή του σε διεθνή ερευνητικά προγράμματα και δράσεις που έφεραν αποτελέσματα πολύ χρήσιμα για την πρώιμη αναγνώριση της νόσου.

Οι δράσεις αυτές συνοψίζονται σε τρεις άξονες:

- Τη δημιουργία βασικών κανόνων διαχείρισης ύποπτων περιστατικών με ανοσμία σε επίπεδο νοσοκομείου, αλλά και από το σπίτι για ασθενείς που θα επικοινωνούσαν τηλεφωνικά ή διαδικτυακά.
- Τη συμμετοχή σε ερευνητικές εργασίες που θα ενίσχυαν την προσπάθεια αναγνώρισης της ανοσμίας και αγευσίας ως συμπτωμάτων της λοίμωξης COVID-19 από τον Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ).
- Την ενημέρωση του Ελληνικού κοινού (επιστημονικού και μη) τόσο για τη σημασία των συμπτωμάτων αυτών στην έγκαιρη αναγνώριση της νόσου όσο και για τις επιστημονικές δράσεις που αναπτύξαμε ώστε να αυξηθεί η συμμετοχή ασθενών από την Ελλάδα.

Μέθοδος

Με βάση τους παραπάνω άξονες οι δράσεις μας αναπτύχθηκαν ως εξής:

1. Σχετικά με την κλινική διαχείριση ασθενών με ανοσμία, συνηγορήσαμε από την αρχή (και ενώ η ανοσμία δεν ήταν στη λίστα συμπτωμάτων της λοίμωξης) στο να κλείσουν τα ειδικά εξωτερικά ιατρεία, ώστε να μην υπάρξει καμία περίπτωση περιστατικό ανοσμίας να εισέλθει στο Νοσοκομείο και, πιθανώς, να μολύνει με τον ιό ανθρώπινο δυναμικό και ειδικό εξοπλισμό.
 - Δημιουργήσαμε ένα εύκολο τεστ ελέγχου όσφρησης πολλαπλών χρήσεων (screening test) μόνο με 3 οσμές βασισμένο σε υπάρχον γερμανικό τεστ μιας χρήσεως, ώστε να χρησιμοποιείται σε επίπεδο επειγόντων περιστατικών στη διαλογή πιθανών κρουσμάτων της νόσου (Εικ. 1). Με τον τρόπο αυτόν προφύλαξαμε και τα ειδικά τεστ όσφρησης πολλαπλών χρήσεων που διαθέταμε τα οποία, όμως, είχαν τον κίνδυνο επιμόλυνσης και διασποράς του ιού.
 - Προχωρήσαμε σε συνεργασία με την Β΄ ΩΡΛ Κλινική του ΕΚΠΑ, Αττικό Νοσοκομείο Αθηνών στη δημιουργία ενός τεστ όσφρησης στο σπίτι για τους ασθενείς που βρίσκονταν σε καραντίνα. Με αυτό το τεστ μπορούσε κάποιος ασθενής, εκτός από την υποκειμενική αίσθηση του για το πως μυρίζει, να αναφέρει και την ένταση οσμών και γεύσεων που δοκίμασε στο σπίτι, όπως λεμόνι, καφές,

Εικ. 1. Έλεγχος όσφρησης με το screening test που κατασκεύασε το ιατρείο μας για πολλαπλές χρήσεις σε επίπεδο επειγόντων περιστατικών



σαπούνι κλπ. Το γεγονός αυτό ενίσχυε τα δεδομένα μας, διότι οι υποκειμενικές καταγραφές από τους ασθενείς —ειδικά στην απώλεια όσφρησης— πολύ συχνά δεν ανταποκρίνονται σε αυτό που βρίσκει κανείς, όταν πραγματοποιήσει ένα κλινικό τεστ.

2. Η συμμετοχή μας σε ερευνητικές εργασίες επικεντρώθηκε σε τρεις ομάδες εργασίας:

- Μια παγκόσμια ομάδα επιστημόνων που δημιουργήθηκε ειδικά για αυτόν τον σκοπό (τη σχέση ανοσμίας και COVID-19) στην οποία κληθήκαμε να αντιπροσωπεύσουμε την Ελλάδα. Η ομάδα ονομάστηκε Global Consortium For Chemosensory Research (GCCR) στην ιστοσελίδα της οποίας (<https://gcchemosensr.org/>) κανείς μπορεί να διακρίνει την συμμετοχή 582 επιστημόνων από 56 κράτη. Η ομάδα αυτή άμεσα προχώρησε στη δημιουργία ενός ειδικού ερωτηματολογίου σε όλες της γλώσσες, ώστε να συλλέξει έναν πολύ μεγάλο αριθμό απαντήσεων και να παρακάμψει τα προβλήματα που δημιουργούσαν στις μελέτες οι μικροί αριθμοί υποκειμενικών αναφορών. Την ελληνική μετάφραση επιμελήθηκε η ομάδα μας με τη βοήθεια της ομάδας της Β ΩΡΛ κλινικής από το Αττικό Νοσοκομείο Αθηνών. (Εικ. 2).
- Το ειδικό ιατρείο Όσφρησης και Γεύσης αποτελούσε ήδη από το 2018 μέλος μιας Ευρωπαϊκής ερευνητικής ομάδας σχετικής με το αντικείμενο, το Clinical



Εικ. 2. Το ερωτηματολόγιο της παγκόσμιας ομάδας GCCR και η ελληνική μετάφραση της οποίας επιμεληθήκαμε μεταξύ των άλλων 32 γλωσσών

Olfactory Working Group υπό την αιγίδα της Ευρωπαϊκής Ριнологικής Εταιρείας. Η ομάδα αυτή άμεσα κινήθηκε στην έρευνα της πανδημίας προσπαθώντας να συλλέξει αποτελέσματα που να βασίζονται σε κλινικά οσφρητικά τεστ και όχι μόνο σε ερωτηματολόγια και να τα αντιπαραβάλλει με αντίστοιχα ασθενών που έχασαν την όσφρησή τους από άλλες ιώσεις.

- Στον ελληνικό χώρο, η συνεργασία με την ερευνητική ριнологική ομάδα της Β' ΩΡΛ κλινικής από το Αττικό Νοσοκομείο Αθηνών (Δελίδης Α. Επικ. Καθηγητής ΩΡΛ, Μαραγκουδάκης Π. Αναπλ. Καθηγητής ΩΡΛ) είχε στόχο να συλλέξει αμιγώς ελληνικά περιστατικά ανοσμίας με συνδυασμό ερωτηματολογίων και του ειδικού τεστ στο σπίτι που, όπως προαναφέρθηκε. Στη συλλογή αυτών των αποτελεσμάτων μεγάλη βοήθεια προσέφερε τόσο η Γενική Γραμματεία Πολιτικής Προστασίας όσο και το Υπουργείο Υγείας.

- 3. Στον τομέα της ενημέρωσης, προσπαθήσαμε να δώσουμε χρήσιμες πληροφορίες από την εμπειρία του ιατρού αλλά και τις διεθνείς συνεργασίες τόσο στο επιστημονικό δυναμικό όσο και στους απλούς πολίτες. Συμμετείχαμε στο webinar της Ελληνικής Ριнологικής Εταιρείας με θέμα «Ανοσμία και Λοίμωξη από COVID-19», στο οποίο συμμετείχαν άνω των 130 ΩΡΛ ιατρών. Επίσης, πρωτοστάτησε στην ενημέρωση του κοινού της χώρας (συνεντεύξεις σε τηλεοπτικά δίκτυα πανελλαδικής εμβέλειας, δημοσιεύματα στον ημερήσιο τύπο) σχετικά με τα εν λόγω συμπτώματα και τη σημασία τους στην έγκαιρη αναγνώριση της νόσου. Ενδεικτική αναφορά ορισμένων συνεντεύξεων: <https://www.youtube.com/watch?v=xlhoZceyxvQ>), (https://www.ethnos.gr/ellada/103349_oi-ereynites-toy-apth-poy-symmetehoy-nstis-dream-team-kata-toy-koronoioy)

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα των ερευνητικών μας προσπαθειών αποτέλεσαν έναν ακόμα μικρό λίθο στην παγκόσμια προσπάθεια και άλλων ερευνητών για την αναγνώριση της απώλειας όσφρησης και γεύσης ως συμπτωμάτων της λοίμωξης COVID-19. Μόλις τον Μάιο του 2020 και ενώ η πανδημία εξαπλωνόταν για μήνες, προστέθηκαν τα συμπτώματα αυτά στη λίστα συμπτωμάτων της πανδημίας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και των Υπουργείων Υγείας των περισσότερων κρατών.

Η πρώτη μελέτη της ομάδας GCCR η οποία δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Chemical senses έδειξε για πρώτη φορά ότι συχνό σύμπτωμα της νόσου είναι όχι μόνο η ανοσμία αλλά και η αγευσία και η ενδορινική αισθητικότητα του τριδύμου νεύρου (αίσθηση του διοξειδίου του άνθρακα, καυτερού, μέντας κ.λπ.) (Parma et al., 2020).

Η δεύτερη μελέτη της ίδιας ομάδας (υπό δημοσίευση) κατέδειξε ότι, εάν κανείς υποκειμενικά βαθμολογήσει την όσφρησή του με τη βοήθεια μιας απλής οπτικής δεκαβάθμιας κλίμακας (όπου 0 είναι «δε μυρίζω τίποτα» και «μυρίζω άριστα») και ο βαθμός

που δίνει είναι κάτω από 2, τότε η πιθανότητα είναι πολύ υψηλή να είναι θετικός στη λοίμωξη COVID-19, και προτείνεται να αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο το οποίο θα τον παραπέμπει σε εργαστηριακό έλεγχο για COVID-19 ή θα τον κρατάει προληπτικά σε καραντίνα για τουλάχιστον 14 ημέρες (Gerkin et al., 2020).

Η ερευνητική δραστηριότητα της Ευρωπαϊκής ομάδας COWOG κατέληξε σε μια δημοσίευση στο περιοδικό *Rhinology* στην οποία για πρώτη φορά συγκρίνονταν αποτελέσματα κανονικών οσφρητικών τεστ ασθενών με κορωνοϊό και ασθενών που έχασαν την όσφρησή τους από άλλους ιούς. Τόσο η βαρύτητα της απώλειας όσο και η απώλεια της γεύσης (αλμυρό, γλυκό, πικρό κλπ) αποτελούσαν στοιχεία διάκρισης της λοίμωξης COVID-19 η οποία δείχνει να είναι ιδιαίτερα νευροτρόπος (Huart et al., 2020).

Τέλος, η ελληνική συνεργασία με την ΩΡΛ Κλινική του Αττικού Νοσοκομείου ανέδειξε ότι, παρά τη γρήγορη και βαριά αναφερόμενη ανοσμία και αγευσία, εξίσου γρήγορα οι περισσότεροι ασθενείς (2/3) αναφέρουν εντός 4-5 εβδομάδων ότι οι αισθήσεις αυτές επανήλθαν σε μεγάλο βαθμό. Παρ' όλ' αυτά, 1 στους 3 δεν αναφέρει βελτίωση με αποτέλεσμα να έχουμε δυο φαινότυπους ανάνηψης. Ο δεύτερος με τη χειρότερη πρόγνωση φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με την απώλεια της αίσθησης από το τρίδυμο νεύρο μέσα στη μύτη. Σε αυτούς που δεν αναφέρουν γρήγορη ανάνηψη το ιατρείο μας προσφέρει οδηγίες θεραπείας που βασίζονται κυρίως στην οσφρητική επανεκπαίδευση, ένα πεδίο στο οποίο έχουμε ιδιαίτερο επιστημονικό έργο και διεθνή αναγνώριση (Konstantinidis et al., 2016; Konstantinidis et al., 2013).

Η ελληνική μελέτη είναι υπό δημοσίευση στο περιοδικό ORL του εκδοτικού οίκου Karger και αποτελεί τιμή η συμμετοχή σε αυτή τόσο του κ. Σαπουνά από την Γ. Γ. Προστασίας του Πολίτη όσο και του Καθηγητή Σ. Τσιόδρα, ενός ανθρώπου που το όνομα του συνδέθηκε με τη μάχη κατά της πανδημίας στην χώρα μας.

Συζήτηση

Δυστυχώς η πανδημία εξακολουθεί να μας απειλεί με νέα επιδημικά κύματα. Η πρόωμη αναγνώριση της λοίμωξης από τον ιό COVID-19 συνεχίζει να αποτελεί ζητούμενο για την επιστημονική κοινότητα. Για το λόγο αυτό, η διαρκής ενημέρωση τόσο του ιατρικού κόσμου όσο και των απλών πολιτών αποτελεί προτεραιότητά μας.

Ιδιαίτερα με την ανάπτυξη ενός τεστ ελέγχου ανοσμίας για το σπίτι θα προσφέρουμε στο κοινωνικό σύνολο ένα εύκολο διαγνωστικό οσφρητικό τεστ που βρίσκεται σε διαδικασία μετάφρασης από την ερευνητική ομάδα GCCR. Παρά την ανάπτυξη εμβολίων που θα περιορίσουν τη νόσο, οφείλουμε να είμαστε προσεκτικοί στην έγκαιρη αναγνώριση των περιστατικών ανοσμίας τα οποία είναι θετικά στη λοίμωξη, ιδιαίτερα, διότι μπορεί η ανοσμία να αποτελεί όχι μόνο το πρώτο αλλά και το μοναδικό σύμπτωμα της νόσου (Gane et al., 2020).

Βιβλιογραφία

1. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Apr; 77(6):1-9
2. Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv M, Konstantinidis I et al. More than smell - COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis [published online ahead of print, 2020 Jun 20]. *Chem Senses.* 2020;bjaa041.
3. Gerkin RC, Ohla K, Veldhuizen MG, Joseph P, Konstantinidis I et al. Recent smell loss is the best predictor of COVID-19: a preregistered, cross-sectional study. Preprint. medRxiv. 2020;2020.07.22.20157263. Published 2020 Jul 26. doi:10.1101/2020.07.22.20157263
4. Huart C, Philpott C, Konstantinidis I, et al. Comparison of COVID-19 and common cold chemosensory dysfunction [published online ahead of print, 2020 Aug 19]. *Rhinology.* 2020;10.4193/Rhin20.251. doi:10.4193/Rhin20.251
5. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E et al .Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology.* 2016 Jun; 54(2):170-5.
6. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P et al. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope.*2013;123(12):E85-E90
7. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome?. *Rhinology.* 2020;58(3):299-301.