

Οφθαλμικά ευρήματα ασθενών με νόσο COVID-19 και σύγκριση αυτών με αντίστοιχα ευρήματα ασθενών με νόσο SARS-CoV

Θεοδώρα Παπαμήτσου
Καθηγήτρια, Εργαστήριο
Ιστολογίας-Εμβρυολογίας,
Τμήμα Ιατρικής



Τον Δεκέμβριο του 2019, ο νέος ιός 2019-nCoV εμφανίστηκε στην περιοχή Wuhan της Κίνας και εξαπλώθηκε γρήγορα σε όλο τον κόσμο, προκαλώντας χιλιάδες θανάτους λόγω οξέος αναπνευστικού συνδρόμου. Στο παρελθόν, ένας άλλος ιός της ίδιας κατηγορίας (coronaviruses) SARS, ο SARS-CoV, προκάλεσε μια εξίσου σοβαρή και θανατηφόρα αναπνευστική ασθένεια. Η εργασία αυτή στοχεύει να μελετήσει τις οφθαλμικές επιπλοκές που δημιουργήθηκαν σε ασθενείς που νοσούσαν από τους δυο αυτούς ιούς. Πιο συγκεκριμένα, αυτή η ανασκόπηση στοχεύει να επισημάνει ομοιότητες και διαφορές μεταξύ αυτών των ιών, εστιάζοντας, κυρίως, στα οφθαλμικά ευρήματα. Ευχόμαστε αυτό το άρθρο να οδηγήσει σε περαιτέρω ανάλυση των συνεχώς αναδυόμενων νέων δεδομένων.

Ιατρική και Επιστήμες Υγείας

Φανή Ακριτίδου,
Οφθαλμολογικό Τμήμα, Γενικό
Νοσοκομείο Πέλλας-Νοσοκομείο
Έδεσσας, Ελλάδα)

Δημήτριος Καββαδάς
Τμήμα Ιατρικής,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης

Γιώργος Κατσαράς
Τμήμα Ιατρικής,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης

Εκ μέρους της συγγραφικής ομάδας:

«Ερευνήθηκε η συσχέτιση του COVID-19 με οφθαλμικές επιπλοκές. Η ερευνητική ομάδα μελέτησε τις πρόσφατες εργασίες επί του θέματος και κατέληξε σε σημαντικά συμπεράσματα σχετικά με τα παθολογικά οφθαλμικά ευρήματα ατόμων θετικών στον ιό. Διερευνήθηκε, επίσης, η μεταδοτικότητα του ιού μέσω των δακρύων και των προληπτικών μέτρων που θα πρέπει να τηρεί κάθε οφθαλμίατρος για την προφύλαξη τόσο του ίδιου όσο και των ασθενών του. Η μελέτη βασίστηκε στη γενικευμένη συμπεριφορά των coronaviruses και της δράσης τους ως προς τους οφθαλμούς και δημοσιεύθηκε».

COVID-19
SARS-CoV
Οφθαλμολογικές
Επιπλοκές
Μετάδοση
Παθοφυσιολογία
Πρόληψη

Από ιδίους πόρους

AUTH

RC19

Research

Covid-19

Εισαγωγή

Οι ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί στον νέο ιό COVID-19 παρουσίασαν οφθαλμική συμπτωματολογία θέτοντας το ερώτημα σχετικά με το πώς ο COVID-19 μπορεί να επηρεάσει τους οφθαλμούς και τις δομές τους. Η νόσος του COVID-19 διαγνώστηκε αρχικά σε έναν ασθενή στην Κίνα τον Δεκέμβριο του 2019. Ωστόσο, σύντομα ανακηρύχθηκε Πανδημία τον Μάρτιο του 2020 (Lake, 2020). Η μαζική μετάδοση του ιού σε συνδυασμό με το ποσοστό θνησιμότητας, επιτείνει την ανάγκη προσδιορισμού της βλάβης που προκαλεί η λοίμωξη από τον νέο αυτόν ιό στους οφθαλμούς. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οφθαλμική παθολογία παρατηρήθηκε σε αρκετούς ασθενείς θετικούς στον COVID-19 (Zhang et al., 2020; Lu et al., 2020; Wu et al., 2020). Τέτοια ευρήματα θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως πρώιμο σημάδι μόλυνσης από τον ιό, ως μέσο ανίχνευσης του ιού με δοκιμή δείγματος δακρύων ή ακόμη και ως αναγνωριστικό μέσο μετάδοσης ανάλογα με τη συγκέντρωση του ιού στα δάκρυα (Loon, 2004).

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 2 δεκαετιών, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει κηρύξει δύο φορές μια παγκόσμια κατάσταση έκτακτης ανάγκης για την υγεία. Η μία λόγω του SARS-CoV και η άλλη κατά το ξέσπασμα του 2019-nCoV (World Health Organization, 2003; World Health Organization, 2020). Και οι δύο αυτοί ιοί (CoVs) είναι ιδιαίτερα μεταδοτικοί και με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, λόγω σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου. Οι ιοί αυτοί αποτελούν γνωστά παθογόνα για τα πτηνά και τα θηλαστικά, ενώ σε ανθρώπους, γενικά, προκαλούν ήπιες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (Seah et al., 2020). Αυτή η μελέτη έχει ως στόχο να επισημάνει τα διαθέσιμα στοιχεία των οφθαλμικών επιπλοκών που οφείλονται στους δυο αυτούς ιούς, καθώς και να παραθέσει τις ομοιότητες και διαφορές που εμφανίζουν.

Μετάδοση των CoVs

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η επιδημία SARS-CoV το 2003 έπληξε περισσότερους από 8.000 ανθρώπους σε 26 χώρες. Ο ιός αυτός μεταδίδεται, κυρίως, μέσω μολυσμένων αναπνευ-

στικών εκκρίσεων και μπορεί να εντοπιστεί στα κόπρανα και σε άλλες εκκρίσεις, όπως τα δάκρυα (Loon, 2004; Chan, 2004).

Όσον αφορά τον COVID-19, αρχικώς 2019-nCoV, ο ΠΟΥ δήλωσε επίσημα στις 11 Μαρτίου του 2020, ότι πρόκειται για μια πανδημία. Η ιογενής μετάδοση συμβαίνει, κυρίως, μέσω μολυσματικών αναπνευστικών σταγονιδίων και έμμεσης επαφής με μολυσμένες επιφάνειες και αντικείμενα. Η αερομεταφερόμενη μετάδοση και η εξάπλωση μέσω μολυσμένων εκκρίσεων, όπως τα δάκρυα, θεωρούνται, επίσης, ως πιθανοί τρόποι μόλυνσης στους ανθρώπους (Wu et al., 2020; Loon, 2004; Chen et al., 2020).

Στοιχεία Παθοφυσιολογίας

Υπάρχουν γνωστές περιπτώσεις, από το 2004, με ασθενείς των οποίων τα δείγματα δακρύων δοκιμάστηκαν θετικά για SARS-CoV. Επιπλέον, υπάρχουν παρόμοια ευρήματα στη Wuhan τον Ιανουάριο του 2020. Πολλές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι SARS-CoV και SARS-CoV-2 χρησιμοποιούν κοινό έδαφος, για να «επιτεθούν» στο σύστημα του ξενιστή.

Η μελέτη μας θα επικεντρωθεί στη μόλυνση του ενδοφθάλμιου συστήματος. Αυτό γίνεται μέσω του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτασίνης (ACE2). Φαίνεται ότι το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης έχει σημαντικό αυτοκρινικό ρόλο στους ιστούς των οφθαλμών, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην εξάπλωση του ιού, προκαλώντας επιπεφυκίτιδα, πρόσθια ραγοειδίτιδα, ακόμη και αμφιβληστροειδοπάθεια. Μόλις εγκατασταθεί ο ιός, μακροφάγα του αμφιβληστροειδούς απελευθερώνουν αγγειοδραστικές αμίνες, πεπτιδία και εικοσανοειδή που οδηγούν στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων που προκαλούν εκφυλισμό γαγγλίων και φωτούποδοχέων. Είναι πιθανό ότι η αυτοάνοση αντίδραση που προκαλείται από τον ιό, αποτελεί την αιτία πίσω από τη βλάβες των οφθαλμών (Seah et al., 2020).

Οι Hoffmann et al. υπέθεσαν ότι ο 2019-nCoV-S (COVID-19) και ο SARS-CoV παρoυσιάζουν παρόμοιους παθογόνους μηχανισμούς. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι SARS-S και ο 2019-nCoV-S μοιράζονται περίπου το 76% της δομικής αλληλουχίας των αμινοξέων τους, και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι και οι δύο αυτοί ιοί χρησιμοποιούν τον ίδιο υποδοχέα ACE2 (αγγειοτενσίνης - μετατροπής του ενζύμου 2) για την είσοδο στα κύτταρα-στόχους. Το 2006, οι Sun et al. αναγνώρισαν τους υποδοχείς ACE2 στον ανθρώπινο οφθαλμό και τον επιπεφυκότα και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτά τα κύτταρα θα μπορούσαν να συνδεθούν με τις πρωτεΐνες του SARS-CoV. Ο οφθαλμικός τροπισμός των αναπνευστικών ιών θα μπορούσε, επίσης, να εξηγηθεί από την ανατομική εγγύτητα και σύνδεση, μέσω του ρινικού συστήματος, μεταξύ του οφθαλμού και των αναπνευστικών ιστών (Belser et al., 2013). Παρά αυτές τις ομοιότητες μεταξύ 2019-nCoV και SARS-CoV, οι οφθαλμικές επιπλοκές αναφέρονται πλέον συχνότερα για τον COVID-19 (Wu et al., 2020; Chen et al., 2020; Sun et al., 2020)/

Συμπτωματολογία – Ευρήματα

Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις των ασθενών που πάσχουν από SARS-CoV-2 κυμαίνονται από την εκδήλωση υπεραιμίας του επιπεφυκότα, την επιφορά και τις αυξημένες εκκρίσεις,

έως τη χύμωση (Su et al., 2020). Σε μια πρόσφατη μελέτη των Wu et al. βρέθηκε θετικός ασθενής στον COVID-19 του οποίου το πρώτο και μοναδικό σύμπτωμα κατά την έναρξη της λοίμωξης ήταν η επιφορά. Σε αυτήν τη μελέτη εξετάστηκαν 38 θετικοί ασθενείς στον COVID-19 και ο επιπολασμός των οφθαλμικών ευρημάτων ήταν έως και 30% του συνολικού δείγματος ασθενών, με θετική συσχέτιση μεταξύ αυτών των οφθαλμικών ανωμαλιών και της σοβαρότητας της πνευμονίας που προκλήθηκε από SARS-CoV-2 (Wu et al., 2020).

Η κλινική εμφάνιση και των δύο CoVs μπορεί να ποικίλει από εντελώς ασυμπτωματικές περιπτώσεις, έως σοβαρή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Πυρετός 38°C ή περισσότερο, δύσπνοια και κακουχία, αναφέρθηκαν συχνότερα από συμπτωματικούς ασθενείς. Σε περιπτώσεις ανοσοκατεσταλμένων ασθενών ή ασθενών με σοβαρές υποκείμενες καταστάσεις, μπορεί να εκδηλωθεί οξεία πνευμονία, απειλητική για τη ζωή (Seah et al., 2020). Οι άνθρωποι παρουσιάζουν σπάνια οφθαλμικές επιπλοκές (Belsler et al., 2013) και μόνο επιλεγμένες περιπτώσεις περιγράφονται στη βιβλιογραφία (Vabret et al., 2005; van der Hoek et al., 2004; Fielding, 2011; Fouchier et al., 2004). Οι οφθαλμικές επιπλοκές γίνονται αντιληπτές με οφθαλμική εξέταση και επιβεβαιώνεται από την παρουσία ιικού RNA σε επιχρίσματα επιπεφυκότα με RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) (Loon, 2004; Chan, 2004).

Κατά τη διάρκεια της επιδημίας του SARS-CoV το 2003, η επιπεφυκίτιδα αποτελούσε μια σπάνια επιπλοκή από τον ιό, και το ιικό RNA ανιχνεύθηκε σε δείγματα δακρύων μόνο σε έναν μικρό αριθμό ασθενών (Loon, 2004; Chan, 2004). Όσον αφορά τον 2019-nCoV, θα μπορούσε να σχετίζεται εντονότερα με ιογενή επιπεφυκίτιδα (Wu et al., 2020; Chen et al., 2020). Η μελέτη των Wu et al. κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η οφθαλμική επιπλοκή είναι πιο συχνή και μπορεί να συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της νόσου. Σε αυτές τις μελέτες, η ιογενής επιπεφυκίτιδα, η επιφορά και οι αυξημένες εκκρίσεις ήταν οι κύριες οφθαλμικές επιπλοκές, και δεν περιγράφηκαν καταστάσεις απειλητικές για την όραση (Wu et al., 2020).

Υποθέτουμε ότι η επιπεφυκίτιδα που σχετίζεται με τον SARS-CoV και τον 2019-nCoV ήταν αυτοπεριοριζόμενη, χωρίς μόνιμη εξασθένηση της όρασης. Σε όλες τις περιπτώσεις που υπάρχουν στη βιβλιογραφία για τους CoVs, δεν περιγράφηκε κάποια ειδική θεραπεία ή παρέμβαση.

Έτσι, η οφθαλμική εμπλοκή και για τους δύο ιούς είναι σημαντική, κυρίως, από τη σκοπιά του κινδύνου μετάδοσης μέσω μολυσμένων δακρύων και εκκρίσεων. Πράγματι, διάφορες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο SARS-CoV μεταδίδεται, κυρίως, μέσω άμεσης ή έμμεσης επαφής με τους βλεννογόνους των οφθαλμών, της ρινός ή του στόματος (Peiris et al., 2003; Raboud et al., 2010). Αυτό φαίνεται να ισχύει και για τον COVID-19 (Wu et al., 2020). Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να υιοθετηθούν ασφαλείς συνήθειες και να υπάρχουν επαρκείς προφυλάξεις, όπως μάσκα προσώπου, συχνό πλύσιμο των χεριών, αποφυγή περιττού αγγίγματος των ματιών, κ.λπ.

Διάγνωση

Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η ασθένεια, όλοι οι ασθενείς, που έχουν, πιθανώς, μολυνθεί με τον COVID-19, υποβάλλονται σε δοκιμή δείγματος ρινοφαρυγγικής ανταλ-

λαγής ή δείγματος αίματος με τη μέθοδο της RT-PCR, καθώς το γονιδίωμα του ιού είναι RNA (Zhou et al., 2020). Επιπλέον, το RNA του ιού μπορεί να αναγνωριστεί στα κόπρανα των ασθενών έως 42 ημέρες, σε αντίθεση με τον ρινοφάρυγγα, όπου μπορεί να αναγνωριστεί έως περίπου 2 εβδομάδες (23). Ο ιός μπορεί, επίσης, να αναγνωριστεί σε δείγματα δακρύων. Σε ορισμένους ασθενείς τα δείγματα δακρύων έδωσαν θετικά αποτελέσματα, προτού τα δείγματα του αναπνευστικού συστήματος να είναι πειστικά. Γίνεται, λοιπόν, αντιληπτή η σημασία και η αξία των δειγμάτων δακρύων, καθώς και η ικανότητα διάγνωσης της ασθένειας μέσω αυτών (Loon, 2004).

Πρόληψη

Οι οφθαλμίατροι θα πρέπει να λαμβάνουν τις απαραίτητες προφυλάξεις ασφαλείας κάθε φορά που ένας ασθενής παρουσιάζει ήπια θυλακοειδή επιπεφυκίτιδα, δεδομένου ότι ο ιός COVID-19 μπορεί να υπάρχει στα δάκρυα (Chan, 2004). Όλα τα όργανα πρέπει να υποβληθούν σε πλήρη αποστείρωση με τη χρήση τακτικών απολυμαντικών λευκαντικών και αλκοόλης, ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού από ασυμπτωματικούς ασθενείς, σε ασθενείς που ακολουθούν για εξέταση. Μια μελέτη δείχνει ότι οι οφθαλμίατροι συγκαταλέγονται μεταξύ των ιατρών που μολύνθηκαν περισσότερο από αυτόν το νέο ιό, σε σύγκριση με άλλες ειδικότητες (Edsel et al., 2020). Η χρήση ατομικού προστατευτικού εξοπλισμού, όπως μάσκες, γυαλιά και γάντια, συνιστάται ανεπιφύλακτα στους οφθαλμιάτρους και είναι κοινώς αποδεκτή ως κατάλληλη πρακτική (Chen et al., 2020).

Συζήτηση

Στην επιδημία του SARS, οι γενικές παρεμβάσεις στη δημόσια υγεία περιλάμβαναν εύρεση περιπτώσεων, απομόνωση και καραντίνα των στενών επαφών. Ενισχυμένα μέτρα εφαρμόστηκαν μόνο σε εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης και σπίτια. Όσον αφορά τα ταξίδια, υπήρχαν εκτεταμένες πληροφορίες σχετικά με τον SARS, ζητήθηκαν δηλώσεις υγείας και πραγματοποιήθηκε θερμική σάρωση στα διεθνή σύνορα. Συνολικά, αυτά τα μέτρα περιόρισαν με επιτυχία το ξέσπασμα SARS-CoV το 2003 (Bell, 2004). Αρχικά, χρησιμοποιήθηκε η ίδια στρατηγική για τον COVID-19, αλλά σύντομα έγινε εμφανές ότι χρειαζόνταν πιο περιοριστικά μέτρα. Πράγματι, ο ΠΟΥ στις 11 Μαρτίου 2020, κήρυξε την πανδημία του COVID-19. Σταδιακά, οι περισσότερες κυβερνήσεις εφάρμοσαν πιο αυστηρά μέτρα, όπως τους αποκλεισμούς χωρών και πόλεων, σε μια προσπάθεια να συγκρατήσουν το νέο ξέσπασμα. Οι συνέπειες αυτών των μέτρων στην οικονομία είναι τεράστιες. Η επιδημία SARS-CoV επηρέασε, κυρίως, τις οικονομίες της Κίνας και του Χονγκ Κονγκ, με μικρότερο αντίκτυπο σε άλλες χώρες. Οι προβλέψεις για τον COVID-19 είναι πολύ μεγαλύτερες λόγω του ταυτόχρονου αποκλεισμού, καθώς όλοι οι τομείς της οικονομίας επηρεάζονται παγκοσμίως και οδηγούν σε μια νέα ύφεση και, πιθανώς, οικονομική κατάρρευση (Olivia Li, 2020).

Όσον αφορά το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, η πανδημία του COVID-19 αποτελεί μια μοναδική πρόκληση. Οι οφθαλμίατροι, μαζί με όλους τους επαγγελμα-

τίες υγειονομικής περιθάλψης, οφθαλμικές κλινικές και πρακτικές, θα πρέπει να προσαρμοστούν σε αυτήν τη νέα πραγματικότητα, προκειμένου να προστατεύσουν τόσο τους ασθενείς όσο και τους εργαζομένους στον τομέα της υγείας (Olivia Li, 2020). Οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται μόνο μετά από προγραμματισμένο ραντεβού, και όποτε είναι δυνατόν να συνιστάται η τηλεϊατρική. Σε κάθε άλλη περίπτωση, η χρήση χειρουργικής μάσκας και προστασίας των ματιών, καθώς και γενικά μέτρα υγιεινής, κρίνονται απαραίτητα.

Συμπεράσματα

Η πανδημία COVID-19 προκάλεσε μια παγκόσμια κρίση υγείας. Η διάρκεια της κρίσης μπορεί να είναι ακόμη άγνωστη, αλλά οι συνέπειες των καθυστερημένων ενεργειών είναι ήδη αντιληπτές. Οι οφθαλμίατροι ενδέχεται σύντομα να συμμετάσχουν εντατικά στη διάκριση του COVID-19, καθώς ο ιός μπορεί να υπάρχει σε δείγμα δακρύων.

Ο οφθαλμικός τροπισμός των αναπνευστικών ιών, συμπεριλαμβανομένου του COVID-19, είναι γνωστός από την τρέχουσα επιστημονική βιβλιογραφία και τεκμηριώνεται, επίσης, σε πολλές μελέτες ζωικών μοντέλων (Belser et al., 2013). Παρόλο που οι οφθαλμικές επιπλοκές δεν αποτελούν συχνή εκδήλωση μολύνσεων από COVID-19 σε ανθρώπους, επιβεβαιώθηκε η παρουσία τόσο του SARS-CoV όσο και του RNA του 2019-nCoV στα δάκρυα, υποδεικνύοντας ότι η οφθαλμική έκθεση μπορεί να αντιπροσωπεύει μια οδό εισόδου για αυτόν τον ιό (Seah et al., 2020; Belser et al., 2013). Οι οφθαλμίατροι, λοιπόν, όπως και άλλοι επαγγελματίες υγείας, καλούνται να λάβουν τα κατάλληλα μέτρα, για να αποτρέψουν την εξάπλωση του ιού.

Βιβλιογραφία

1. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Northfield Il)* 2020 Mar;20(2):124–7. Available from: <https://www.rcpjournals.org/lookup/doi/10.7861/clinmed.2019-coron>
2. Zhang X, Chen X, Chen L, Deng C, Zou X, Liu W, et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surf* 2020 Jul;18(3):360–2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542012420300653>
3. Lu C, Liu X, Jia Z. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*. 2020 Feb;395(10224):e39. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620303135>
4. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020 May 1;138(5):575. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2764083>
5. Loon S-C. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol*. 2004 Jul 1;88(7):861–3. Available from: <http://bjo.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjo.2003.035931>
6. World Health Organization. Case definitions for surveillance of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 2003.
7. World Health Organization. Interim guidance. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. *COVID-19 Clin care*. 2020;
8. 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 Apr 2;28(3):391–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09273948.2020.1738501>
9. Chan WM. Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS. *Br J Ophthalmol*. 2004 Jul 1;88(7):968–9. Available from: <http://bjo.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjo.2003.039461>
10. Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol*. 2020 Jun;104(6):748–51. Available from: <http://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2020-316304>

11. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Kruger N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*. 2020;
12. Sun Y, Liu L, Pan X, Jing M. Mechanism of the action between the SARS- CoV S240 protein and the ACE2 receptor in eyes. *Int J Ophthalmol*. 2006;6(4):783–6.
13. Belser JA, Rota PA, Tumpey TM. Ocular Tropism of Respiratory Viruses. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2013 Mar 1;77(1):144–56. Available from: <https://mmb.asm.org/content/77/1/144>
14. Sun C Bin, Wang YY, Liu GH, Liu Z. Role of the Eye in Transmitting Human Coronavirus: What We Know and What We Do Not Know. *Front Public Heal* [Internet]. 2020 Apr 24;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2020.00155/full>
15. Su L, Ma X, Yu H, Zhang Z, Bian P, Han Y, et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China – the character of children with COVID-19. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan 1;9(1):707–13. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1744483>
16. Vabret A, Mourez T, Dina J, van der Hoek L, Gouarin S, Petitjean J, et al. Human Coronavirus NL63, France. *Emerg Infect Dis*. 2005 Aug;11(8):1225–9. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/11/8/05-0110_article.htm
17. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJM, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004 Apr 21;10(4):368–73. Available from: <http://www.nature.com/articles/nm1024>
18. Fielding BC. Human coronavirus NL63: a clinically important virus? *Future Microbiol*. 2011 Feb;6(2):153–9. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb.10.166>
19. Fouchier RAM, Hartwig NG, Bestebroer TM, Niemeyer B, de Jong JC, Simon JH, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci*. 2004 Apr 20;101(16):6212–6. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0400762101>
20. Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ADME, Stöhr K. The Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2003 Dec 18;349(25):2431–41. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra032498>

21. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, Bontovics E, Chapman M, Gravel D, et al. Risk Factors for SARS Transmission from Patients Requiring Intubation: A Multicentre Investigation in Toronto, Canada. *Montgomery JM, editor. PLoS One*. 2010 May 19;5(5):e10717. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0010717>
22. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar 3;579(7798):270–3. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>
23. Jiang X, Luo M, Zou Z, Wang X, Chen C, Qiu J. Asymptomatic SARS-CoV-2 infected case with viral detection positive in stool but negative in nasopharyngeal samples lasts for 42 days. *J Med Virol*. 2020 Jun 3;jmv.25941. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25941>
24. Edsel B, Qinyuan X, Salimi A, Torun N. Physician Deaths from Corona Virus Disease (COVID-19). *medRxiv*. 2020;
25. Chen M-J, Chang K-J, Hsu C-C, Lin P-Y, Liu CJ-L. Precaution and Prevention of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in the Eye. *J Chinese Med Assoc*. 2020 Apr 21; Publish Ah. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/JCMA.0000000000000334>
26. Bell DM. Public Health Interventions and SARS Spread, 2003. *Emerg Infect Dis*. 2004 Nov;10(11):1900–6. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/11/04-0729_article.htm
27. Olivia Li J-P, Shantha J, Wong TY, Wong EY, Mehta J, Lin H, et al. Preparedness among Ophthalmologists: During and Beyond the COVID-19 Pandemic. *Ophthalmology*. 2020;127(5):569–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32327128>