

Η ρικίνη ως βιοτρομοκρατικό όπλο Κλινικά χαρακτηριστικά της δηλητηρίασης από ρικίνη και αντιμετώπιση στο νοσοκομείο

Η ρικίνη είναι μια ισχυρή τοξίνη που εμπεριέχεται στους σπόρους του φυτού ρετινολαδιά, το οποίο μπορεί να ανευρεθεί σε όλα τα μέρη του κόσμου. Διεθνείς οργανισμοί έχουν κατατάξει τη ρικίνη στη δεύτερη κατηγορία των βιολογικών παραγόντων τρομοκρατίας, με βάση τη δυνατότητα πρόκλησης νοσηρότητας και θνητότητας. Μπορεί να παραχθεί εύκολα και με χαμηλό κόστος, είναι σταθερή σε μορφή αερολύματος και δεν υπάρχει διαθέσιμη ειδική θεραπεία ή εμβόλιο. Έχει χρησιμοποιηθεί επανειλημμένα στο παρελθόν σε τρομοκρατικές επιθέσεις μικρής κλίμακας. Η τοξίνη αναστέλλει την πρωτεϊνσύνθεση και οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Η έκθεση στην τοξίνη μπορεί να συμβεί μέσω του δέρματος και των βλεννογόνων, του αναπνευστικού, του πεπτικού ή και παρεντερικά. Η έκθεση μέσω του αναπνευστικού μπορεί να οδηγήσει, μέσα σε μερικές ώρες, σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, ενώ η έκθεση μέσω του πεπτικού σε σοβαρή αιμορραγική γαστρεντερίτιδα. Η παρεντερική έκθεση μπορεί επίσης να οδηγήσει σε συστηματική τοξικότητα και πολυοργανική ανεπάρκεια. Εκτός από το δέρμα και τους βλεννογόνους, η απορρόφηση από τις άλλες οδούς μπορεί να προκαλέσει, όχι σπάνια, το θάνατο, συνήθως μέσα στις πρώτες 36–72 ώρες από την έκθεση. Η διάγνωση ενδέχεται να είναι πολύ δύσκολη σε περίπτωση μεμονωμένης επίθεσης, ενώ σε ταυτόχρονη προσβολή περισσότερων του ενός ατόμων, μέσω εισπνοής ή κατάποσης, η εμφάνιση πολλών ατόμων με παρόμοια συμπτωματολογία μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα μπορεί να εγείρει την υποψία ηθελημένης απειλευθέρωσης ρικίνης. Συνιστάται απομείωση του θύματος ή των θυμάτων με σαπούνη ή και νερό και στη συνέχεια με διάλυμα χλωρίνης. Ο κίνδυνος δευτερογενούς μετάδοσης είναι μηδαμινός. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία, ενώ γίνονται προσπάθειες ανάπτυξης εμβολίου. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική και σε σοβαρή κλινική εικόνα απαιτείται νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας και, πιθανόν, μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Η μόνη δυνατή πρόληψη είναι η αποφυγή έκθεσης στο δηλητήριο.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρικίνη (ricin) είναι μια ισχυρή τοξίνη, που εμπεριέχεται στους σπόρους του φυτού ρετινολαδιά (*Ricinus communis*). Μπορεί εύκολα να απομονωθεί από τον πολτό που παραμένει μετά την επεξεργασία των σπόρων του φυτού για την παραγωγή του ρετινόλαδου. Ο πολτός αυτός περιέχει 5–10% ρικίνη. Το ρετινόλαδο, που κάποτε χρησιμοποιείτο και ως καθαρτικό, σήμερα χρησιμοποιείται ως λιπαντικό μηχανών αεροπλάνων και πλοίων, στην παραγωγή σαπουνιών, βερνικιών, στη βυρσοδεψία και αλλού. Η ρετινολαδιά αναπτύσσεται σε όλα τα μέρη του κόσμου μετά από καλλιέργεια ή και από μόνη της.

Σε τροπικές χώρες μπορεί να φθάσει σε ύψος έως και τα 12 m (εικ. 1). Οι σπόροι είναι λίγο μεγαλύτεροι από τα κοινά φασόλια, έχουν σκούρο χρώμα με ελαφρά διάστιξη και ένα μικρό πόμα στο ένα άκρο, ομοιάζοντας έτσι με κρότωνα (τσιμπούρι) γεμάτο με αίμα (εικ. 2).

2. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΡΙΚΙΝΗΣ ΩΣ ΒΙΟΤΡΟΜΟΚΡΑΤΙΚΟΥ ΟΠΛΟΥ

Στα χαρακτηριστικά του «ιδανικού» βιοτρομοκρατικού παράγοντα περιλαμβάνονται η ικανότητα για πρόκληση μεγάλου αριθμού ανθρώπων απωλειών σε συνδυασμό

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2006, 23(3):233–239
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2006, 23(3):233–239

Ι. Μπαρμπούτης,¹
Α. Σκουτέλης²

¹Γραφείο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων,
Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων,
Αθήνα

²Τμήμα Λοιμώξεων, Τομέας Παθολογίας,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών,
Πάτρα

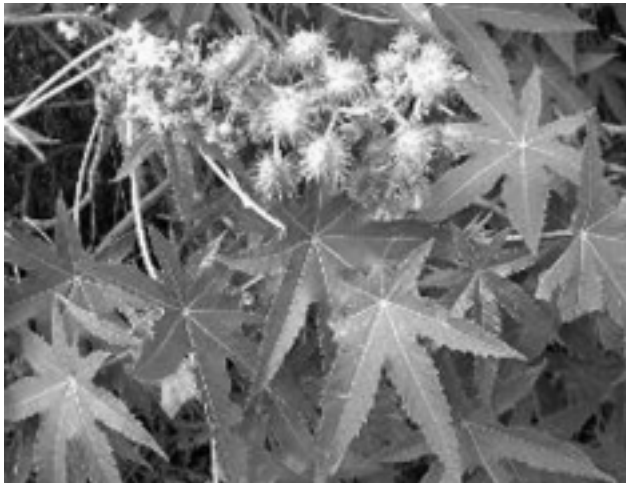
Ricin as a weapon for bioterrorism:
Clinical characteristics of ricin
poisoning and management
in healthcare facilities

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Απομείωση
Βιοτρομοκρατία
Ρικίνη
Τοξίνη
Χημικός παράγοντας

Υποβλήθηκε 21.4.2004
Εγκρίθηκε 8.2.2005



Εικόνα 1. Άποψη του φυτού ρετσινολαδιά (προέλευση εικόνας: The P&PDL Picture of the week for 10 February 2003. The Plant and Pest Diagnostic Laboratory at Purdue University).



Εικόνα 2. Σπόροι του φυτού ρετσινολαδιά, απ' όπου προέρχεται η ρικίνη (προέλευση εικόνας: museum.gov.ns.ca/poison/castor.htm).

με δημιουργία πανικού, αναστάτωσης και εξάντλησης του δυναμικού και των φορέων υγειονομικής φροντίδας των πολιτών. Ένας τέτοιος παράγοντας θα πρέπει να είναι εξαιρετικά τοξικός και θανατηφόρος, να μπορεί να παραχθεί εύκολα και φθηνά σε μεγάλες ποσότητες, να είναι σταθερός σε μορφή αερολύματος και να είναι δυνατόν να μεταδοθεί αερογενώς (1–5 μm). Επίσης, να είναι μεταδοτικός από άνθρωπο σε άνθρωπο και να μην υπάρχει διαθέσιμη γι' αυτόν θεραπεία ή εμβόλιο.

Με βάση τις ανωτέρω «προδιαγραφές», το δυναμικό της ρικίνης ως βιοτρομοκρατικού όπλου φαίνεται περιορισμένο, δεν θα πρέπει όμως να υποτιμάται σε καμιά περίπτωση. Μπορεί να παραχθεί εύκολα (χρειάζονται γνώσεις φοιτητή χημείας) και με χαμηλό κόστος, είναι σταθερή σε μορφή αερολύματος και δεν υπάρχει διαθέσιμη ειδική θεραπεία ή εμβόλιο. Η τοξικότητά της, σε

σύγκριση με βιολογικούς παράγοντες όπως ο άνθρακας και η ευλογία, μειώνει την αποτελεσματικότητά της ως μέσου βιοτρομοκρατίας. Για παράδειγμα, το ποσό της ρικίνης που θα χρειαζόταν για να καλύψει μια περιοχή 100 km² και να προκαλέσει θνητότητα 50% στα άτομα που εκτέθηκαν, θεωρώντας ως θανατηφόρα δόση (LD₅₀, βλέπε παρακάτω) τα 3 μg/kg και υποθέτοντας την ύπαρξη ιδανικών συνθηκών αερογενούς μεταφοράς, υπολογίζεται στους τέσσερις τόνους. Η αντίστοιχη ποσότητα για το βάκιλο του άνθρακα είναι 1 kg. Παρόλα αυτά, η ρικίνη θα μπορούσε να είναι αποτελεσματική ως μέσο πρόκλησης σημαντικής νοσηρότητας. Η μόλυνση με ρικίνη τροφών και πόσιμου νερού θα μπορούσε να οδηγήσει σε εξάντληση των φορέων και μέσω υγειονομικής φροντίδας. Η παραπάνω πιθανότητα, σε συνδυασμό με την ευκολία παραγωγής και απόκτησης ρικίνης, δημιουργεί μεγάλο βαθμό ανησυχίας. Ο τομέας δημόσιας υγείας (US Department of Health and Human Services, DHHS) και το κέντρο ελέγχου και πρόληψης λοιμώξεων και άλλων νόσων (Center for Disease Control and Prevention, CDC) των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (ΗΠΑ) έχουν κατατάξει τη ρικίνη στη δεύτερη κατηγορία (category B) των βιολογικών παραγόντων τρομοκρατίας από πλευράς σπουδαιότητας και βαρύτητας.

3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η ρικίνη αποτελείται από δύο τοξίνες και δύο αιμοσυγκολλητίνες. Οι δύο τοξίνες αποτελούνται από μία Α και μία Β αλυσίδα η καθεμιά, που ενώνονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς (εικ. 4). Η Β αλυσίδα προσκολλάται σε γλυκοπρωτεΐνες της επιφάνειας του κυττάρου και διευκολύνει την είσοδο της αλυσίδας Α μέσα στο κύτταρο με άγνωστο μηχανισμό. Η Α αλυσίδα δρα στην 60S υπομονάδα του ριβοσώματος και παρακωλύει με μη αντιστρεπτό τρόπο την πρόσδεση του παράγοντα επιμήκυνσης 2 (EF-2). Υπολογίζεται ότι ένα μόνο μόριο ρικίνης που εισέρχεται μέσα σε ένα κύτταρο μπορεί να αδρανοποιήσει πάνω από 1500 ριβοσώματα/min. Έτσι, αναστέλλεται η πρωτεϊνοσύνθεση και επέρχεται ο κυτταρικός θάνατος. Η ρικίνη ανά g θεωρείται ότι είναι 6000 φορές περισσότερο δηλητηριώδης από το υδροκυάνιο. Η βασική δομή της ρικίνης είναι παρόμοια με την τοξίνη της αλλαντίασης, της χολέρας, της διφθερίτιδας, του τετάνου, καθώς και με την ινσουλίνη.

4. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ – ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΧΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΡΙΚΙΝΗΣ ΓΙΑ ΒΙΟΤΡΟΜΟΚΡΑΤΙΑ

Το πλέον γνωστό περιστατικό χρήσης της ρικίνης για βιοτρομοκρατία είναι η δολοφονία του Βούλγαρου δη-

μοσιογράφου Georgi Markov στο Λονδίνο το 1978. Αναφέρεται ότι, καθώς περίμενε το λεωφορείο, χτυπήθηκε στο πόδι με μια ομπρέλα. Στη συνέχεια, ανέπτυξε κλινική εικόνα σοβαρής γαστρεντερίτιδας με υψηλό πυρετό και πέθανε τρεις μέρες αργότερα. Κατά τη νεκροτομή, στη θέση του τραύματός του βρέθηκε ένα μεταλλικό σφαιρίδιο διαμέτρου 1,5 cm. Το σφαιρίδιο έφερε δύο μικροσκοπικές οπές και ήταν εσωτερικής χωρητικότητας 0,28 cm³. Δεν κατέστη δυνατό να απομονωθεί κάποια τοξίνη από το σφαιρίδιο, αλλά τέθηκε η αρχική υποψία για χρήση ρικίνης λόγω της ραγδαίας κλινικής εικόνας και του μικρού όγκου του σφαιριδίου. Ο ιατροδικαστής που ασχολήθηκε με την υπόθεση χορήγησε μια παρόμοια δόση ρικίνης παρεντερικά σε χοίρο, ο οποίος ανέπτυξε παρόμοια κλινική εικόνα και πέθανε 26 ώρες αργότερα.

Το 1991, τέσσερα μέλη μιας αντικυβερνητικής οργάνωσης στις ΗΠΑ συνελήφθησαν για κατοχή ρικίνης, την οποία είχαν παραγάγει σε εργαστήριο μέσα σε σπίτι και με την οποία σκόπευαν να δολοφονήσουν έναν αξιωματούχο της κυβέρνησης των ΗΠΑ. Το 1995, ένας άνδρας συνελήφθη στον Καναδά για κατοχή ρικίνης σε μορφή λευκής σκόνης (επίσης, για κατοχή όπλων). Ένας άλλος άνδρας συνελήφθη το 1997 για κατοχή ρικίνης, που είχε παραγάγει στο υπόγειο του σπιτιού του, και παρόμοιες συλλήψεις για κατοχή και απόπειρα χρήσης ρικίνης για εγκληματικούς σκοπούς έγιναν επίσης το 1999 και το 2002 στις ΗΠΑ. Η Βρετανική αντιτρομοκρατική υπηρεσία συνέλαβε τον Ιανουάριο 2003 επτά άνδρες στο βόρειο Λονδίνο για κατοχή ρικίνης.

Τον Οκτώβριο του 2003, ένα γράμμα που περιείχε ένα φιαλίδιο με ρικίνη σε μορφή σκόνης εντοπίστηκε σε ταχυδρομείο στη Νότια Καρολίνα των ΗΠΑ. Το γράμμα πιθανότατα προοριζόταν για την κεντρική υπηρεσία μεταφορών της πολιτείας της Νότιας Καρολίνας. Εκτός από το εσωτερικό του φιαλιδίου, δεν βρέθηκαν ίχνη ρικίνης στο φάκελο. Ουσιαστικά, δεν υπήρξε έκθεση υπαλλήλου ή άλλου ατόμου στο περιεχόμενο του φακέλου ούτε καμιά συνέπεια για την υγεία των υπαλλήλων του ταχυδρομείου και η έρευνα που έγινε δεν αποκάλυψε άλλα ίχνη ρικίνης στο ταχυδρομείο. Από κάποιες πηγές αναφέρεται ότι η ρικίνη μπορεί να έχει χρησιμοποιηθεί κατά τον πόλεμο Ιράκ-Ιράν, ενώ ποσότητες ρικίνης λέγεται ότι έχουν βρεθεί σε σπληνές-κρησφύγετα της οργάνωσης Αλ Κάιντα στο Αφγανιστάν. Πριν από δύο χρόνια περίπου, η Ρωσία ανακοίνωσε ότι οδηγίες για την παρασκευή και οπλοποίηση ρικίνης βρέθηκαν στα χέρια Τσετσένων αυτονομιστών.

Το Φεβρουάριο του 2004 ανακαλύφθηκαν ίχνη ρικίνης στο δωμάτιο αλληλογραφίας σε ένα από τα κεντρι-

κά κτήρια της Γερουσίας στην Ουάσινγκτον των ΗΠΑ. Δεκαέξι υπάλληλοι του κτηρίου χρειάστηκε να υποστούν απομίανση, αλλά όλοι, τελικά, παρέμειναν υγιείς.

5. ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΗ ΡΙΚΙΝΗ

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιστατικά δηλητηρίασης μετά από τυχαία έκθεση σε ρικίνη μέσω βρώσης σπόρων ρετσοιολαδιάς. Αν και η ρικίνη απορροφάται ελάχιστα από το πεπτικό, έχει υποστηριχθεί ότι η μάζωση ενός έως τριών σπόρων από ένα παιδί ή έστω και μόλις οκτώ σπόρων από ενήλικα μπορεί να αποβεί θανατηφόρα. Οι σπόροι της ρετσοιολαδιάς, λόγω της εμφάνισής τους, θα μπορούσαν να προσελκύσουν την περιέργεια των μικρών παιδιών. Άλλες πηγές αμφισβητούν τις παραπάνω παρατηρήσεις και υπάρχουν επιβεβαιωμένες περιπτώσεις κατάποσης πολλών σπόρων ή και θηλημένης κατάποσης ρικίνης χωρίς μοιραία εξέλιξη. Αυτό αποδίδεται στο σημαντικό καταβολισμό της ρικίνης στο στομάχι, έτσι ώστε μόνο το 10% περίπου της αρχικής ποσότητας ρικίνης να απορροφάται τελικά. Σύμφωνα με τις οδηγίες του CDC και άλλων διεθνών οργανισμών, η τυχαία δηλητηρίαση με ρικίνη θεωρείται εξαιρετικά σπάνια και όλα τα περιστατικά έκθεσης σε ρικίνη θα πρέπει να αντιμετωπίζονται κάτω από το πρίσμα της θηλημένης απελευθέρωσής της για λόγους βιοτρομοκρατίας.

Η ρικίνη μπορεί να υπάρξει με τη μορφή σκόνης, σφαιριδίου (κάψουλας) ή νεφελοποιήματος. Επίσης, μπορεί να διαλυθεί σε νερό ή ασθενές οξύ. Είναι πολύ ανθεκτική σε ακραίες θερμοκρασίες. Μπορεί να διαχυθεί αερογενώς με τη μορφή αερολύματος, να καταποθεί με το φαγητό ή το νερό και, τέλος, με τη μορφή κάψουλας ή διαλυμένη σε υγρό, να χορηγηθεί παρεντερικά.

Η δηλητηρίαση με ρικίνη δεν είναι μεταδοτική και δεν μπορεί να εξαπλωθεί από άτομο σε άτομο με τη συνήθη επαφή.

6. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ – ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ/ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Η κλινική εικόνα και η σοβαρότητα της δηλητηρίασης με ρικίνη εξαρτώνται από την οδό και τη δόση έκθεσης, αν και πολλαπλά όργανα μπορούν να προσβληθούν σε σοβαρές περιπτώσεις.

Δέρμα. Για να απορροφηθεί από το δέρμα, η ρικίνη θα χρειαζόταν να αναμιχθεί με έναν ισχυρό διαλύτη, όπως το διμεθυσουλφοξείδιο (DMSO). Τα συμπτώματα εξαρτώνται από τον τύπο του διαλύτη και τη διάρκεια

της έκθεσης. Μπορεί να προκληθούν ερεθιστικά φαινόμενα στο δέρμα, όπως ερυθρότητα, πόνος, φυσαλίδες, καθώς και αλλεργικές αντιδράσεις. Σε γενικές γραμμές, πιστεύεται ότι η απορρόφηση από το δέρμα μπορεί να οδηγήσει σε συστηματική τοξικότητα μόνο σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις.

Βλεννογόνοι. Μπορεί να προκληθεί δακρύρροια, οίδημα βλεφάρων, πόνος, επιπεφυκίτιδα, μύση ή μυδρίαση, βλάβη του κερατοειδούς και του οπτικού νεύρου.

Είσοδος από το πεπτικό. Η LD₅₀ (θανατηφόρα δόση για το 50% των εκτεθειμένων ατόμων) μέσω του πεπτικού θεωρείται ότι είναι τα 30 μg/kg. Η τοξικότητά της είναι μειωμένη, σε σχέση με άλλες οδούς έκθεσης, λόγω πτωχής συστηματικής απορρόφησης.

Η έναρξη των συμπτωμάτων μπορεί να συμβεί ακόμα και μέσα σε 2–3 ώρες, αλλά και να καθυστερήσει μέχρι και αρκετές ώρες. Στις κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνονται ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος (κωλικοειδές ή μη), διάρροια, αιμορραγική διάρροια έως και πραγματική αιμορραγία από το πεπτικό, πυρετός, ολιγουρία ή ανουρία, δίψα, πονοκέφαλος, φαρυγγαλγία, μυδρίαση, κυκλοφορική καταπληξία, αλλεργικές αντιδράσεις, ήπιες ή σοβαρές. Σε πειραματόζωα έχουν παρατηρηθεί νέκρωση ήπατος, σπλήνα, νεφρών, παγκρέατος και θάνατος από κυκλοφορική καταπληξία σε σοβαρή έκθεση.

Είσοδος από το αναπνευστικό. Η LD₅₀ μέσω του αναπνευστικού θεωρείται ότι είναι 3 μg/kg. Η έναρξη των συμπτωμάτων μπορεί να συμβεί ακόμα και μέσα σε 2–3 ώρες, συνήθως μέσα σε 8 ώρες από την έκθεση, ενώ σπανιότερα μπορεί να καθυστερήσει περισσότερο. Στην κλινική εικόνα περιλαμβάνονται δύσπνοια, βήχας, πυρετός, αίσθημα βάρους στο στήθος, ναυτία, συνήθως μέσα σε λίγες ώρες από την έκθεση. Συνήθως μέσα σε 18–24 ώρες αναπτύσσονται έντονη εφίδρωση, κυάνωση και μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα. Σε βαρύτερες περιπτώσεις, εμφανίζεται διαρκώς επιδεινούμενο σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), υπόταση, κυκλοφορική καταπληξία και θάνατος, συνήθως μέσα σε 36–72 ώρες από την έκθεση.

Σε πειραματόζωα έχουν παρατηρηθεί νεκρωτικές βλάβες των αεραγωγών και διάμεση πνευμονία με περιαιμογειακό και κυψελιδικό οίδημα.

Σε επαναλαμβανόμενη (χαμηλού βαθμού) έκθεση σε ανθρώπους έχουν παρατηρηθεί αλλεργικά φαινόμενα και συμπτώματα που προσομοιάζουν με άσθμα (κνησμός οφθαλμών, συμφόρηση ρινός και φάρυγγα, κνίδωση, αίσθημα βάρους στο στήθος, δύσπνοια, συριγμός).

Παρεντερική έκθεση. Μπορεί να αποβεί γρήγορα μοιραία και ως LD₅₀ θεωρούνται τα 3 μg/kg (όπως και στην εισπνοή). Το περιστατικό της δολοφονίας του Georgi

Μαρκον αναφέρθηκε παραπάνω. Ενδομυϊκή χορήγηση μπορεί να προκαλέσει σοβαρή τοπική νέκρωση του μυός και των επιχώριων λεμφαδένων, ενώ μπορεί να οδηγήσει σε συστηματική τοξικότητα και θάνατο. Επίσης, μπορεί να προκληθούν ήπιες ή και σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις. Θάνατος από δηλητηρίαση με ρικίνη μπορεί να συμβεί, όπως αναφέρθηκε, μέσα σε 36–72 ώρες από την έκθεση, ανάλογα με την οδό και τη δόση έκθεσης. Εάν δεν έχει επέλθει ο θάνατος σε 3–5 ημέρες, συνήθως το θύμα επιβιώνει.

7. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

7.1. Ιστορικό

Σε περίπτωση μεμονωμένης επίθεσης (π.χ. απόπειρα δολοφονίας) το ιστορικό συνήθως δεν είναι βοηθητικό. Το θύμα μπορεί να αναφέρει πόνο σε περίπτωση παρεντερικής έκθεσης, αλλά κάτι τέτοιο εύκολα θα μπορούσε να μην αναφερθεί και εντοπιστεί. Στην περίπτωση επιμόλυνσης νερού ή τροφίμων, επίσης το ιστορικό δεν είναι συνήθως βοηθητικό.

Στην περίπτωση ταυτόχρονης προσβολής περισσότερων του ενός ατόμων, μέσω εισπνοής ή κατάποσης, η παρουσίαση πολλών ατόμων με παρόμοια συμπτωματολογία μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα μπορεί να εγείρει την υποψία ηθελημένης απελευθέρωσης ρικίνης. Αυτό θα ήταν πλέον προφανές στην περίπτωση της εισπνοής, καθώς η προσβολή από το πεπτικό μπορεί να μοιάζει αρχικά με τροφική δηλητηρίαση από άλλα αίτια.

7.2. Φυσική εξέταση

Απαιτείται προσεκτική και πλήρης αντικειμενική εξέταση. Στην περίπτωση παρεντερικής έκθεσης, το σημείο εισόδου μπορεί να εμφανίζει ερυθρότητα και σκληρία και η περιοχή πρέπει να ελεγχθεί για ξένα σώματα.

Στην περίπτωση εισπνοής, τα φυσικά σημεία εξαρτώνται από το στάδιο της πνευμονικής προσβολής και μπορεί μέσα σε λίγες ώρες να αναπτυχθεί κυάνωση, εργώδης αναπνοή, ταχύπνοια, ταχυκαρδία και, τελικά, εικόνα αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Στην περίπτωση κατάποσης, μπορεί να υπάρχουν φυσικά σημεία συμβατά με σοβαρή γαστρεντερίτιδα και αφυδάτωση. Μπορεί να επακολουθήσουν πραγματική αιματέμεση ή και αιματηρή διάρροια ή μέλαινες κενώσεις.

7.3. Εργαστηριακές εξετάσεις

Είναι απαραίτητη η διενέργεια βασικών αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων (γενική αίματος, επειδή

μπορεί να υπάρχει λευκοκυττάρωση, ηλεκτρολύτες, δοκιμασίες ήπατος, νεφρών, παγκρέατος), δοκιμασιών πήξης, μέτρησης ινωδογόνου, προσδιορισμού ομάδας αίματος και διασταύρωσης. Σε έλεγχο αερίων αίματος μπορεί να αναδειχθεί υποξαιμία.

Σε ερευνητικό επίπεδο, δοκιμάζονται ορολογικές δοκιμασίες (ΕΙΑ) και τεχνικές ανοσοϊστοχημείας για άμεση ανάλυση σε ιστούς. Επίσης, επειδή η τοξίνη προκαλεί συνήθως έντονη ανοσιακή αντίδραση, η λήψη ορού (οξείας φάσης και στη συνέχεια φάσης ανάρρωσης) για την ανίχνευση αντισωμάτων μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη.

7.4. Απεικονιστικός έλεγχος – άλλες διαγνωστικές εξετάσεις

Η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να αποκαλύψει διηθήσεις ή εικόνα ARDS. Σε περίπτωση παρεντερικής έκθεσης, ο τοπικός ακτινολογικός έλεγχος μπορεί να αποκαλύψει την ύπαρξη ξένου σώματος. Η βρογχοσκόπηση μπορεί να αναδείξει εικόνα νεκρωτικής τραχειοβρογχίτιδας, ενώ οι εκκρίσεις βρογχοαναρρόφησης είναι πλουσιότερες σε πρωτεΐνη σε σχέση με το πλάσμα, όπως συμβαίνει σε ARDS.

8. ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

8.1. Αρχική εκτίμηση

Όπως αναφέρθηκε, μπορεί να είναι δύσκολο να τεθεί αρχικά η υποψία δηλητηρίασης με ρικίνη, ειδικά σε μεμονωμένα περιστατικά. Η συχνά καθυστερημένη έναρξη των συμπτωμάτων μπορεί να επιτείνει περισσότερο τις δυσκολίες. Όμως, μόλις τεθεί αυτή η υποψία, θα πρέπει να ενεργοποιηθούν όλοι οι μηχανισμοί αντιμετώπισης βιοτρομοκρατικής ενέργειας, όπως προβλέπονται από τους αρμόδιους οργανισμούς, για τα τμήματα επειγόντων περιστατικών. Παράλληλα, θα πρέπει να προσφερθούν οι πρώτες βοήθειες στον άρρωστο ή τους αρρώστους.

Θα πρέπει να τηρούνται πάντα οι οδηγίες για βασικές προφυλάξεις (standard precautions), αν και ο κίνδυνος δερματικής έκθεσης και απορρόφησης για το νοσηλευτικό προσωπικό είναι μηδαμινός. Ο κίνδυνος δευτερογενούς αερογενούς μετάδοσης είναι επίσης μηδαμινός.

8.2. Απομίανση

Πρέπει να αφαιρεθούν τα ρούχα του θύματος και να γίνει πλύση με σαπούνι και νερό.

Στη συνέχεια, συνιστάται η χρήση διαλύματος υποχλωριώδους νατρίου 0,5%, με χρόνο εφαρμογής τα 15 min.

Τα διάλυμα αυτό δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με τα μάτια ή με τραύματα που επικοινωνούν με κοιλότητα (π.χ. ανοικτό κοιλιακό τραύμα ή ανοικτή κρανιοεγκεφαλικά κάκωση). Μπορεί να εφαρμοστεί σε άλλα τραύματα και στη συνέχεια να απομακρυνθεί με αναρρόφηση σε κατάλληλο δοχείο-δέκτη μίας χρήσης, όπου μπορεί να αδρανοποιηθεί εύκολα. Το διάλυμα παρασκευάζεται με ανάμιξη ενός μέρους χλωρίνης και 9 μερών νερού και θα πρέπει να έχει αναμιχθεί εντός της ημέρας. Αν δεν είναι διαθέσιμο, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν μεγάλες ποσότητες από σαπούνι και νερό.

Τα ρούχα πρέπει να τοποθετηθούν σε ειδικές και κατάλληλα σεσημασμένες πλαστικές σακούλες για μολυσμένο ματαισμό με χημικούς παράγοντες.

Σε έκθεση των ματιών, πρέπει να αφαιρούνται τυχόν φακοί επαφής και να γίνονται πλύσεις με νερό ή φυσιολογικό ορό για 15 min.

Αν η έκθεση είχε γίνει αποδεδειγμένα μόνο μέσω του πεπτικού, δεν απαιτείται εξωτερική απομίανση.

8.3. Διάγνωση

Η διάγνωση βιοτρομοκρατικής ενέργειας με ρικίνη, είτε σε αερομεταφερόμενη μορφή είτε μέσω επιμόλυνσης νερού και τροφίμων, θα βασιστεί σε κλινικά και επιδημιολογικά κριτήρια, όπως ισχύει και για άλλους παράγοντες βιοτρομοκρατίας.

Σε περίπτωση μεμονωμένης παρεντερικής έκθεσης, η διάγνωση είναι εξαιρετικά δύσκολη. Μπορεί να παρατηρηθεί εικόνα σοβαρής εν τω βάθει λοίμωξης μαλακών μορίων.

Η ταυτόχρονη ή σχεδόν ταυτόχρονη εμφάνιση οξείας προσβολής του αναπνευστικού σε μεγάλο αριθμό ατόμων στην ίδια περιοχή είναι ενδεικτική έκθεσης σε παράγοντα τοξικό για τους πνεύμονες. Εδώ, περιλαμβάνονται η πνευμονική πανώλη, ο εισπνεόμενος άνθρακας, η τουλαραμία, ο πυρετός Q, η γρίπη, πιθανόν το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS), καθώς και χημικοί παράγοντες, όπως το φωσγένιο.

Η μη απάντηση στην αντιβιοτική θεραπεία είναι ενδεικτική της δηλητηρίασης με ρικίνη. Η ακτινογραφία θώρακος δεν αποκαλύπτει διεύρυνση του μεσοθωρακίου, όπως συμβαίνει με τον εισπνεόμενο άνθρακα. Το φωσγένιο έχει χαρακτηριστική οσμή «πρόσφατα θερισμένου σανού» ή γρασιδιού, είναι πολύ ερεθιστικό για τους βλεννογόνους και προκαλεί εικόνα ARDS πολύ ταχύτερα σε σχέση με τη ρικίνη. Χαρακτηριστικά, στην περίπτωση του φωσγένιου, το ARDS μπορεί να εκλυθεί με την κόπωση.

Η ταυτόχρονη ή σχεδόν ταυτόχρονη εμφάνιση σοβαρής γαστρεντερίτιδας ή αιμορραγικής γαστρεντερίτιδας σε μεγάλο αριθμό ατόμων στην ίδια περιοχή είναι ενδεικτική έκθεσης σε παράγοντα που έχει μολύνει νερό ή τρόφιμα. Στη διαφορική διάγνωση μπορούν να περιληφθούν (α) η σταφυλοκοκκική εντεροτοξίνη Β (με περισσότερο αιφνίδια έναρξη και συνήθως όχι θανατηφόρα), (β) η προσβολή του πεπτικού από άνθρακα (εξαιρετικά σπάνια), (γ) η σαλμονέλλωση, (δ) η σιγκέλλωση και (ε) η χολέρα.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο εργαστηριακός έλεγχος δεν προσφέρει σημαντική βοήθεια, τουλάχιστον αρχικά.

8.4. Αρχικά θεραπευτικά μέτρα

Δεν υπάρχει διαθέσιμο αντίδοτο για τη δηλητηρίαση με ρικίνη. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική. Σε αυτή θα μπορούσε να περιληφθεί και αντιβιοτική αγωγή, σε περίπτωση σοβαρής κλινικής εικόνας και προληπτικά σε παρεντερική έκθεση.

Σε δερματική έκθεση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ασθενές διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου 0,1% ή και σαπούνι και νερό για απομείωση του δέρματος.

Σε έκθεση μέσω κατάποσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας ως γενικό αντίδοτο. Επίσης, συνιστάται ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και αναστολέων των H_2 υποδοχέων.

Σε παρεντερική έκθεση, συνιστάται χειρουργική διερεύνηση του σημείου της έκθεσης όσο το δυνατόν ταχύτερα, με αφαίρεση τυχόν κατακρατημένου ξένου σώματος. Μπορεί να γίνει προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών και επιβάλλεται να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα προφύλαξης από τέτανο.

Σε έκθεση μέσω αερομεταφοράς, συνιστάται υποστηρικτική αγωγή για οξεία πνευμονική βλάβη και πνευμονικό οίδημα, με διασωλήνωση και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, αν κριθεί απαραίτητο. Ο κλινικός γιατρός δεν θα πρέπει να ξεχνά ότι η κλινική εικόνα μπορεί να

επιδεινωθεί πολύ γρήγορα και τυπικά δεν ανταποκρίνεται στην αντιβιοτική αγωγή.

8.5. Τελική διάθεση από το τμήμα επειγόντων περιστατικών

Όλα τα άτομα με συμπτώματα θα πρέπει να εισαχθούν στο νοσοκομείο για παρακολούθηση, ενώ η χορήγηση υγρών θα πρέπει να είναι άφθονη.

9. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕΣΑ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

9.1. Παρακολούθηση

Ασυμπτωματικά άτομα που έχουν πιθανόν εκτεθεί σε ρικίνη μέσω της πεπτικής ή αναπνευστικής οδού θα πρέπει να τίθενται σε παρακολούθηση στο νοσοκομείο.

Σε πιθανή έκθεση μέσω του πεπτικού, αν δεν εκδηλωθούν συμπτώματα στις επόμενες 8 ώρες, μπορεί να γίνει εξιτήριο.

Σε πιθανή έκθεση μέσω του αναπνευστικού, αν δεν εκδηλωθούν συμπτώματα στις επόμενες 24 ώρες, μπορεί να δοθεί εξιτήριο.

9.2. Φαρμακευτική αγωγή – εμβολιασμοί

Ενδείκνυται ενδοφλέβια χορηγούμενα υγρά, μεταγίσεις, ενεργοποιημένος άνθρακας, αντιβιοτικά, ινóτροπα, H_2 αναστολείς, πρόληψη τετάνου.

9.3. Χειρουργική εκτίμηση

Σε παρεντερική έκθεση (βλ. παραπάνω).

10. ΠΡΟΛΗΨΗ

Ο πλέον αποτελεσματικός τρόπος αποφυγής των συνεπειών της δηλητηρίασης με ρικίνη είναι η αποφυγή έκθεσης σε αυτή. Γίνονται προσπάθειες ανάπτυξης εμβολίου, καθώς και αναστολέων του δηλητηρίου.

ABSTRACT

Ricin as a weapon for bioterrorism: Clinical characteristics of ricin poisoning and management in healthcare facilities

I. BARABOUTIS,¹ A. SKOUTELIS²

¹Bureau for Nosocomial Infections, Hellenic Center for Control of Infectious Diseases, Athens, ²Section of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University Hospital of Patras, Patras, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(3):233-239

Ricin is a potent toxin derived from the beans of the castor plant, which can grow in essentially every part of

the world. International authorities have placed ricin in category B of critical biological agents, based on its potential to cause morbidity and mortality. It can be produced easily at low cost, it can exist in a relatively stable aerosol form and there is no specific treatment or vaccine available. It has been used repeatedly in the past in terrorist attacks of small scale. The toxin is a protein synthesis inhibitor, resulting in cell death. Exposure to the toxin can involve only the skin and superficial mucosal membranes, it can involve the pulmonary and digestive tract and also there can be parenteral exposure. Aerosol exposure can lead, within a few hours, to the development of acute respiratory distress syndrome, while gastrointestinal exposure can lead to severe hemorrhagic gastroenteritis. Parenteral exposure can lead to severe systemic toxicity and subsequent multi-organ failure. Apart from isolated exposure of the skin and superficial mucosa, exposure through the other routes not infrequently leads to death, usually within 36–72 hours of exposure. Diagnosing ricin poisoning can be extremely difficult in case of an isolated attack, while in a scenario of massive exposure, usually through the pulmonary or gastrointestinal tract, the presentation of a large number of patients with a similar clinical picture within a small period of time in a particular area should raise the suspicion of deliberate release of ricin. Decontamination of the exposed person(s) is necessary using soap and water followed by sodium hypochlorite solution. The risk of secondary transmission is minimal. No specific therapy is available, while investigations are under way with candidate vaccines. Management is supportive and may include intensive care and, if needed, mechanical ventilation. The only effective prevention is avoidance of exposure to the toxin.

Key words: Bioterrorism, Chemical agent, Decontamination, Ricin, Toxin

Βιβλιογραφία

- MIRARCHI FL, ALLSWEDE M. Warfare – chemical, biological, radiological, nuclear and explosives: Ricin. *eMedicine Specialties in eMedicine World Medical Library*, January 8, 2003
- Biological and chemical terrorism: Strategic plan for preparedness and response. Recommendations of the CDC strategic planning workgroup. *MMWR Recommendations and Reports* 2000, 49:RR–4
- Facts about ricin. In: *Chemical emergencies*. Department of Health and Human Services-Centers for Disease Control and Prevention, October 23, 2003
- Ricin or abrin poisoning. In: *Chemical emergencies*. Department of Health and Human Services-Centers for Disease Control and Prevention, October 23, 2003
- NIOSH emergency response card: Ricin. Centers for Disease Control and Prevention, 2003
- Facts about evacuation. In: *Chemical emergencies*. Department of Health and Human Services-Centers for Disease Control and Prevention, May 19, 2003
- Facts about sheltering in place. In: *Chemical emergencies*. Department of Health and Human Services-Centers for Disease Control and Prevention, May 21, 2003
- Facts about personal cleaning and disposal of contaminated clothing. In: *Chemical emergencies*. Department of Health and Human Services-Centers for Disease Control and Prevention, May 27, 2003
- Public information on biological and chemical threats. World Health Organization, Geneva, 2003
- SMALLSHAW JE, FIRAN A, FULMER JR, RUBACK SL, GHETIE V, VITETTA ES. A novel recombinant vaccine which protects mice against ricin intoxication. *Vaccine* 2002, 20:3422–3427
- CNN.com. Ricin and the umbrella murder. October 23, 2003
- BBC News/Health/Q&A: What is ricin? January 7, 2003
- Annex 2: Toxins. Draft May 2003. World Health Organization
- Οδηγός αντιμετώπισης ραδιολογικών-βιολογικών και χημικών συμβάντων στο νοσοκομείο*. Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων, Αθήνα, 2003
- CNN.com. Early tests show deadly ricin in Senate mailroom. February 2, 2004
- CNN.com. Frist: Ricin confirmed but no illness reported. February 4, 2004
- CNN.com. Moscow: Ricin recipe found on Chechen fighter

Corresponding author:

I. Baraboutis, Bureau for Nosocomial Infections, Hellenic Center for Infectious Diseases Control (HDIDC), 42 September 3rd street, GR-104 33 Athens, Greece
e-mail: ioannisbaraboutis@yahoo.gr