

תסמונות קליניות הנגרמות ע"י חומרי לחימה ביולוגיים

פרופ' עאס ינון

מבוא

לבדיקה מעבדתית. כמו כן יתאפשר גיבוש מדיניות לטיפול אנטיביוטי מוקדם ו/או נקיטת פעולות אחרות, לרבות כימופרופילקסיס (טיפול תרופתי מונע) וחסון. בסקירה זו ניתן תיאור תמציתי של גורמי חל"ב, בחלוקה לתסמונות קליניות (טבלה 1). חלק מהגורמים עשוי להופיע ביותר מתמונה קלינית אחת, ואז יופיע הגורם תחת התסמונת האופיינית לו ביותר, וכן יאוזכר בין הגורמים לתסמונות המשניות אותן הוא מחולל. יש לקחת בחשבון שכמעט שאין תסמונות פתוגנומונית משנית לחל"ב. לכן, האבחנה המבדלת כוללת לעיתים מחלות "רגילות", ליד תסמונות חל"ב. דבר זה חשוב במיוחד לרופא במפגשו עם החולה הראשון או החולים הראשונים בעת התפרצות, היכולה להיות משנית למגוון של מחוללים, ועשויה להופיע במתאר גלוי או סמוי, במלחמה ובטרור. ערנות ושיתוף רופאים וגורמים מקצועיים אחרים בשלב מוקדם, יכולים לזרז את קביעת האבחנה, על כל המשתמע עבור החולה והקהילה.

ניתן לחלק את חומרי הלחימה הביולוגיים (חל"ב) לשלוש קבוצות: חל"ב לא מידבקים, כאשר חלקם עמידים [גחלת (אנתרקס) היא דוגמה אופיינית לקבוצה]; חל"ב מידבקים, [דבר ואבעבועות שחורות הינם דוגמאות אופייניות]; ורעלנים (טוקסינים) [בוטולינום הוא הדוגמה המייצגת]. חלוקה אחרת של חל"ב הינה עפי אטיולוגיה מיקרוביולוגית, ושוב מתקבלות שלוש קבוצות: חיידקים, נגיפים (וירוסים) ורעלנים. בטבלה הנמצאת בנספח א' מוצגים גורמי האיום הביולוגיים העיקריים עפי חלוקה זו ואפיוניהם העיקריים. אין בהכרח דמיון, בהופעה הקלינית, בין חל"ב המשתייכים למשפחה מיקרוביולוגית מסוימת. עבור הרופא הנתקל בצורך להתמודד עם הופעת תחלואה חריגה בהסתמנותה הקלינית (עדיין ללא אבחנה ספציפית), עדיפה חלוקת גורמי האיום עפי התסמונות הקליניות, אותן הם עשויים לחולל. חלוקה לגורמי האיום לפי תסמינים וסימנים תאפשר העלאת אבחנה מבדלת מתאימה, שתוביל לאבחון נכון בשלב מוקדם יותר, בין היתר ע"י לקיחת דגימות רלוונטיות

סיכום התסמונות הנובעות מחומרי לחימה ביולוגיים

1. **הסתמנות נשימתית, כולל דלקת ריאות (Respiratory/Pulmonary Symptoms):**

גחלת (Anthrax); דבר (Plague); קדחת Q (Q fever); טולרמיה (Tularemia)

2. **קדחת דימומית [Hemorrhagic Fevers (HF)]:**

Flaviviridae: Yellow fever, Dengue HF, KFD, Omsk HF

Arenaviridae: Lassa fever, Argentine HF, Bolivian HF

Bunyaviridae: Rift Valley Fever, Crimean-Congo HF, Hanta virus

Filoviridae: Marburg HF, Ebola HF

3. **תסמונות עצביות (ניירולוגיות):**

א. **דלקת המוח [Encephalitis (E)]:**

Alphaviridae: Eastern Equine Encephalitis (EE), Western EE, Venezuelan EE

Flaviviridae: Japanese E, Russian spring-summer E, St.Louis E, West Nile E

Arenaviridae: South American Hemorrhagic Fevers

Bunyaviridae: California encephalitis (LaCrosse), Hantavirus

ב. **דלקת קרומי המוח (Meningitis):**

Lymphocytic choriomeningitis. כמו כן נגיפים שגורמים לאנצפליטיס כנ"ל.

חיידקים: גחלת (anthrax), דבר (plague)

4. **תסמונות עצביות עם שיתוק רפה (Flaccid paralyses):**

בוטולינום (Botulinum toxin)

5. **תסמונות חום ופריחה (Fever Syndromes with Rash):**

Dengue fever

אבעבועות שחורות (Smallpox, variola)

6. **תסמונות שלשוליות (Diarrheal Syndromes):**

נגיפים: Marburg, Ebola

רעלנים: Staphylococcal Enterotoxin B (SEB)

חיידקי: כולירע (cholera)

7. **תסמונות אחרות וסיכום**

נספח א': אפיונים של גורמי איום ביולוגיים עיקריים: חיידקים, נגיפים ורעלנים

הסתמנות נשימתית כולל דלקת ריאות

זיהומים בדרכי הנשימה הינם הזיהומים הנפוצים ביותר הגורמים לחולים לפנות לרופא הראשוני (primary care)

(physician) [1]. זיהומים בדרכי הנשימה העליונות נגרמים לרוב ע"י מגוון של נגיפים, ולעיתים קרובות מופיעים בהתפרצויות ובמגפות [2]. לעומתם, זיהומים בדרכי

אופייני. תסמונת Hanta-pulmonary syndrome (HPS) מתחילה בהופעה פתאומית של חום וכאבי שרירים, לעיתים עם כאב בטן ושלשול. כעבור 4-5 ימים מופיעים שיעול וקוצר נשימה. המחלה יכולה להתקדם במהירות לאי-ספיקה נשימתית ולבצקת ריאות. הבעיה המרכזית ב-HPS היא העלייה העצומה בחדירות כלי הדם הריאתיים והלם. תיאור מפורט יותר של התסמונות הנשימתיות אצל חולים או נפגעי ל"ב מופיע בטבלה 3. מדובר לפחות בארבע מחלות חידקיות ומחלה נגיפית אחת.

קדחות דימומיות (Hemorrhagic Fevers, HF)

על קבוצה זו נמנות המחלות הבאות [11-14]:

- **Flaviviridae:** Yellow fever, Dengue HF, Omsk HF
- **Arenaviridae:** VEE Lassa fever, Argentine HF, Bolivian HF
- **Bunyaviridae:** Rift Valley Fever, Crimean-Congo HF, Hanta virus,
- **Filoviridae:** Marburg HF, Ebola HF

מספר אפיונים מקלים על זיהוי קבוצה זו של מחלות, אם כי דרוש סיוע של מעבדה וירולוגית מתקדמת לאבחון

הנשימה התחתונות – במיוחד דלקת ריאות – נגרמים יותר ע"י חיידקים, ובד"כ אינם מופיעים במגפות [2,3] (יוצא מן הכלל הוא נגיף השפעת שיכול לגרום לדלקת ריאות מגפתית עם תחלואה ותמותה גבוהות). בעוד שחולים עם זיהומים בדרכי הנשימה העליונות מחלימים לרוב מאליהם, עם/בלי טיפול סימפטומטי, אחוז ניכר מהחולים עם דלקת ריאות בינונית-קשה מופנה למיון וזקוק לאשפוז [4-6].

דלקת ריאות הנרכשת בקהילה יכולה להתבטא במגוון תמונות קליניות, כאשר שתי התמונות העיקריות מוצגות בטבלה 2.

יש להדגיש כי אצל חולים רבים ישנה חפיפה בין התסמונות, כך למשל, רק ב-20-30% מהחולים עם טולרמיה נראים תסנינים בצילום חזה, והממצאים בבדיקת בית החזה משתנים מהיעדר ממצא ברוב החולים עד חרחורים ועד סימני קונסולידציה ושפשוף פלוירלי [7]. גחלת ריאתית (inhalation anthrax) [8,9], דבר ריאתי (pneumonic plague) [10] ודלקת ריאות מטולרמיה [7] גורמים לתמונה קלינית הדומה יותר לדלקת ריאות אופיינית, אם כי עם מעורבות של שתי הריאות, ועקב כך תמונה קלינית של מחלה קשה ביותר ואיספיקה נשימתית. בגחלת מופיעה הרחבת המדיאסטינום משנית להגדלת קשריות לשד כסימן

טבלה 2: צורות ההתבטאות של דלקת ריאות הנרכשת בקהילה [1]

המאפיין	דלקת ריאות אופיינית – Typical pneumonia	דלקת ריאות לא אופיינית – Atypical pneumonia
המחוללים	Strep. pneumonia Staphylococcus aureus, Anthrax [2], Plague [2], Tularemia [2]	Mycoplasma pneumonia Chlamydiae pneumonia Coxiella burnetii (Q fever), Hantavirus [3]
הופעה (onset)	פתאומית	הדרגתית, במשך ימים
חום	גבוה, בד"כ $38.5^{\circ}\text{C} <$	בד"כ $38^{\circ}\text{C} <$
צמרמורת	לעיתים	אין
שיעול	עם ליחה מוגלתית $\pm$ דם	שיעול יבש
הרגשה כללית	בינונית-קשה מאוד	קלה-בינונית
בדיקת הריאות: האם ישנם סימני תסנין?	יש סימני תסנין (consolidation) אופייניים [4]	אין, בדיקת הריאות בד"כ תקינה
צילום חזה	תסנין במקום הנ"ל	לעיתים תסנין אחד או יותר
ספרת דם לבנה	בד"כ $15,000 <$	

טבלה 3: מחלות ל"ב בעלות הסתמנות נשימתית המועברות ע"י חיידקים:

המחלה	המחולל	הסתמנות ¹	הדגימה הרצויה לאבחון	הדבקה מאדם לאדם
אנתרקס Anthrax	<i>Bacillus anthracis</i>	1. URTI ² המתקדם תוך 2-5 ימים לדלקת ריאות קשה ביותר ± שיעול דמי, חום גבוה, ואלח דם קשה. מוות ללא טיפול תוך 3-5 ימים. 2. אנתרקס עורי. 3. אנתרקס המעי. פוגע גם בבע"ח. גילוי פגרי חיות בסביבה תומך סיבוכים אפשריים של 3 הנ"ל: אלח דם ומניגטיס.	תרבית: משטח אף (> 24 שעות מהחשיפה), דם, נוזל, פלאורה, CSF, או בלוטות לימפה. בצביעת גרם – מתג גרם חיובי. החיידק אירובי, יוצר נבגים עמידים במיוחד. מפריש רעלן המחולל את המחלה. סרולוגיה³	לא
דבר Plague	<i>Yersinia pestis</i>	1. דבר בבלוטות לימפה (bubonic plague). 2. דבר ריאתי. תקופת דגירה 2-3 ימים. חום גבוה, התקדמות סוערת של קוצר נשימה ושיעול דמי. מוות ללא טיפול תוך 2-4 ימים. 3. דבר ספטיסמי (septicemic), עם דליריום ו-DIC ² . סיבוכים: חולי דבר שקיבלו טיפול אנטיביוטי חלקי או שפתחו bubo בבתי שחי בסיכון גבוה למניגטיס.	תרבית: משטח אף (> 24 שעות מהחשיפה), דם, בלוטות לימפה, CSF, bubo, ליחה. בצביעת גרם – מתג גרם שלילי. החיידק אירובי. סרולוגיה³	מאוד, במיוחד דבר ריאתי
קדחת Q Q fever	<i>Coxiella burnetii</i>	1. URTI ² קל וחולף. תקופת הדגירה ± 18 יום. 2. ההסתמנות הקלינית הראשונית הנפוצה ביותר: חום גבוה, כאבי ראש חזקים, ושיעול יבש. בצילום חזה תסנין אינטרסטיציאלי. ס"ד לבנה תקינה, אך שכיחה תרומבוציטופניה. 3. צורה כרונית (אנדוקרדיטיס) נדירה, אצל חולים עם מסתמ/ים פגוע/ים.	האבחנה של קדחת Q מבוססת על סרולוגיה ³ : עליה בכייל הנוגדנים ל-phase II antigen. האבחנה של אנדוקרדיטיס משני ל- <i>C. burnetii</i> מבוססת על תמונה קלינית המתאימה לאנדוקרדיטיס, אקוילב המדגים ווגטציה, ורמת נוגדנים מאוד גבוהה נגד phase I antigen.	לא
טולרמיה Tularemia	<i>Francisella tularensis</i>	ארבעה ביטויים קליניים עיקריים: 1. ulceroglandular – נגעים בידיים או אצבעות משנית למגע (87% מהמקרים בטבע). 2. oculoglandular – (3% מהמקרים בטבע). 3. glandular – (2% מהמקרים בטבע). 4. typhoidal – לאחר תקופת דגירה של 1-10 יום מופיע חום גבוה, ותוך 5 ימים דלקת ריאות, פריחה, וטחול מוגדל. המחלה חולפת מעצמה תוך 3-4 שבועות ללא טיפול. 5. pneumonia – תמונה משתנה מדלקת ריאות אטיפית ועד טיפוסית קשה.	תרבית: משטח אף, תוך 24 שעות מהחשיפה. בצביעת גרם – מתג גרם שלילי. החיידק אירובי. מבחן fluorescent antibody על חומר מבלוטות נגועות. סרולוגיה³	לא

1. עבור פירוט עיין בפרק המתאים.

2. URTI-upper respiratory tract infection; ההסתמנות הנשימתית היא הסבירה ביותר במתאר ל"ב. DIC-disseminated intravascular coagulation.

3. בדיקה סרולוגית בעת הקבלה ובדיקה נוספת כעבור מספר ימים.

אלה. יש לציין שתוכנית החיסונים לילדים בארץ כוללת חיסון לאדמת וחצבת (MMR), וילדים רבים נוספים מתחסנים נגד אבעבועות רוח ביוזמת הוריהם. הממצאים הספציפיים של המחלות העיקריות המתאפיינות בקדחת דימומית מוצגים בטבלה 4 ובפרק המתאים.

דלקת המוח ודלקת קרום המוח (Encephalitis, Meningo-encephalitis)

על קבוצה זו נמנות המחלות הבאות:

א. **דלקת המוח (Encephalitis)** [15-18]:

- **Alphaviridae:** Eastern Equine Encephalitis (EE), Western EE, Venezuelan EE
- **Flaviviridae:** Japanese E, Russian spring-summer E, St. Louis E, West Nile E
- **Arenaviridae:** South American Hemorrhagic Fevers (HF)

ספציפי של הנגיף המחולל. ראשית, המחלות הנ"ל אינן קיימות בארץ באופן רגיל. שנית, מחלות אלה מופיעות כמעט תמיד כמגפות או התפרצויות, ועובדה זו בפני עצמה מביאה למעורבות מוקדמת של שלטונות הבריאות. אם המחלה פוגעת באדם בודד, כמעט תמיד ישנו סיפור של נסיעה לאחרונה לארץ אנדמית. שלישית, למחלות תמונה קלינית אופיינית: חום, פריחה, תופעות דם, ולעיתים סימנים המעידים על מעורבות רב-מערכתית, כגון צהבת, פגיעה כליתית, ריאתית, או אנצפלופתיה. למרות החפיפה הקיימת בין התסמונות בכל משפחה, יש להדגיש כי עשויים בכל זאת להיות הבדלים משמעותיים ביניהן. הבדלים אלו נובעים משוני "אמיתי" בין הנגיפים (למשל, רק בקדחת צהובה מופיעה צהבת), פיזור גיאוגרפי שונה, שוני בין החולים (לדוגמא: גילם) ועוד.

התפרצויות אדמת, חצבת, או אבעבועות רוח יכולות לעורר חשד כי מדובר במגפה משנית ללוחמה ביולוגית, אך קל, יחסית, לבצע אבחנה קלינית ומעבדתית לשלוש מחלות

טבלה 4: הממצאים הספציפיים של המחלות העיקריות המתאפיינות בקדחת דימומית (Hemorrhagic Fever, HF):

המחלה האפיון הקליני	Crimean Congo HF	Ebola HF Marburg HF	Lassa Fever	Rift Vally Fever	Yellow Fever
שתת-ידם	+++	++	+++ עד +	+++	+++
תרומבוציטופניה	+++	+++	+	+++	++
ספירת-ידם לבנה	↓ עד ↑	?	=	?	↓ עד =
פריחה		+++	++		
צהבת/הפטיטיס	++	++		++	+++
פגיעה כליתית				+	+++
פגיעה ריאתית	+	+	+	?	+
רעד/dysarthria			+		
אנצפלופאתיה	+	++	+++ עד +	E	++
חרשות		+	++		
פגיעה בעיניים		רטיניטיס		רטיניטיס	

מקרא:

+	לפעמים או קל
++	בדרך כלל יכול להיות קשה
+++	אופייני
↑	עולה לפעמים ו/או בדרגה קלה
↓↓	בדרך כלל יורד
E	יכול לפתח אנצפליטיס אמיתי
?	אין מידע
=	אין שינוי

● **Bunyaviridae: California encephalitis**
(LaCrosse), Hantavirus

ב. **דלקת עוצבתית (Meningitis)** [19-21]:

● **Lymphocytic choriomeningitis**. ונגיפים שגורמים לדלקת המח.

● **חיידקים: גחלת (anthrax)** [8,9], דבר (plague) [10]. הביטויים הקליניים העיקריים המרמזים על זיהום במערכת העצבים המרכזית הינם: ירידה או שינוי במצב ההכרה, כאב ראש, סימנים אחרים של לחץ תוך־גולגולתי מוגבר (כולל דיכוי נשימתי ופרכוסים) ותסמינים וסימנים עצביים מקומיים (focal neurologic signs and symptoms) [19-21]. באופן קליני, דלקת עוצבתית מאופיינת ע"י סימנים של גירוי העוצבה המתפתחים תוך מספר שעות או ימים (במקרה של דלקת חדה), או אפילו זמן ממושך יותר (במקרה של דלקת תת־חריפה או כרונית) [22-23]. בדלקת של המוח מעורבת לעיתים גם העוצבה. מגוון התסמינים של דלקת המוח ודלקת העוצבה רב, וחומרת התסמינים נעה מקלה לקשה ביותר. עקב כך דרושות ערנות, לקיחת אנמנזה מפורטת ובדיקה גופנית קפדנית, עם תשומת לב מיוחדת לקיום אפשרי של סימנים לגירוי העוצבה, כולל קשיין עורף, סימן ע"ש קרניג (Kernig) וסימן ע"ש ברודז'ינסקי (Brudzinsky). במקרה של חשד לדלקת העוצבה אצל חולה יש להפנותו/ה מיד לחדר מיון סמוך, להערכה קלינית ונירולוגית. בבדיקות המעבדה מאופיינת ומאובחנת דלקת העוצבה בעלייה במספר כדוריות הדם הלבנות בנוזל השדרה (CSF - cerebro-spinal fluid). המחוללים הגורמים לדלקת עוצבתית חדה כוללים בעיקר חיידקים ונגיפים. החיידקים העיקריים בבני אדם עם מערכת חיסונית תקינה בכל הגילאים, מלבד ביולודים, הם הפנוימוקוק (*Streptococcus pneumoniae*) והמנינגוקוק (*Neisseria meningitidis*), ונדירים יותר הם ליסטריה (*Listeria*), מתגים גרם שליליים, סטרפטוקוקים, סטפילוקוק אאוריאוס (*Staphylococcus aureus*) ואנאירוביים [19-21]. זיהום ב־*Haemophilus influenzae* נדיר מאז הכנסת החיסון לתוכנית החיסונים השגרית [24]. התמונה הקלינית בדרך כלל חדה מאוד, עם הופעה תוך שעות עד ימים ספורים של התסמינים, הכוללים בעיקר כאב ראש, ירידה במצב ההכרה, בחילה והקאה ולעיתים פריחה והתכווצויות. אבחון מהיר, כולל לקיחת בדיקות המעבדה המתאימות ותחילת טיפול מתאים, הינו חיוני להפחתת תמותה ונזק עצבי קבוע.

האתגר הגדול העומד לפני הרופא בהתמודדות עם חולה

בעל חשד לדלקת העוצבה הוא האבחנה בין דלקת חיידקית (שכאמור מסכנת חיים ודורשת טיפול מיידי בחדר מיון) לבין דלקת עוצבתית או דלקת המוח שנגרמת ע"י נגיפים. באופן טבעי, זו האחרונה הרבה יותר שכיחה. לעיתים קרובות לא ניתן להבדיל באופן קליני בין השניים, בפרט בתחילת המחלה. לכן, מודגש שבחשד לדלקת עוצבתית או לדלקת המוח, על סמך הסיפור הקליני ו/או הממצאים בבדיקה הגופנית, יש להפנות החולה באופן מיידי לחדר מיון, להערכה ולטיפול. דלקת עוצבתית שנגרמת ע"י חיידקים מופיעה בד"כ באופן ספורדי, דהיינו כמקרים בודדים, אם כי קיים סיכון להדבקה של בני משפחה או מגעים קרובים. עקב כך, מנחה משרד הבריאות או ענף בריאות הצבא את הרופא הראשוני במתן פרופילקסיס אנטיביוטי לאנשים אלה, עפי קריטריונים מקובלים, לאחר אבחון של דלקת עוצבתית מנינגוקוקלית. מאידך גיסא, דלקת עוצבתית הנגרמת ע"י נגיפים, כגון אנטרווירוסים [23], מופיעה בד"כ בהתפרצויות או מגפות, תוך כדי פניה ואבחון של עשרות או מאות חולים. במקרים אלה נשלחות דגימות מייצגות מנוזל חוט השדרה של חולים שונים למעבדת הנגיפים המרכזית, לצורך אבחון נגיפי ספציפי. במסגרת לוחמה ביולוגית ניתן לצפות בעיקר לשתי תסמונות קליניות. ראשית, דלקת עוצבתית חיידקית משנית לגחלת (*anthrax*) [8,9] או לדבר (*plague*) [10]: בשני המצבים הנ"ל מופיעה דלקת עוצבתית כחלק ממחלה רב־מערכתית עם ספסיס (*sepsis syndrome*), ולא כדלקת עוצבתית מבודדת. חיידקים אחרים שלעיתים רחוקות יכולים לגרום לתסמונת המחקה דלקת עוצבתית הם סלמונלה, ברצללה, קוקסיאלה (Q) ורעלן הבוטולינום. התסמונת הקלינית השניה, שהיא הסבירה יותר במסגרת לוחמה ביולוגית, הינה של מגפה של דלקת המוח (או דלקת עוצבתית) שנגרמת ע"י מגוון נגיפים כגון: Equine Encephalitis Viruses, South American Hemorrhagic Fevers, ועוד [15-18,25-27]. הקליניקה אופיינית, וכוללת: שילובים של חום, כאב ראש, הרגשה כללית רעה (malaise), כאב שרירים, בלבול, ירידה במצב ההכרה, פגיעה בדיבור (dysphasia), פרכוסים, שיתוקים, הליכה בלתי יציבה (ataxia) ו/או פגיעה בעצבים קרניאליים. בבדיקה ניתן לעיתים לזהות דלקת לחמית העין (conjunctivitis), אודם בגרון, ורגישות בשרירים, במקביל לסימנים של גירוי העוצבה והסימנים הנירולוגיים האחרים שפורטו לעיל. כאמור, האופי המגפתי של המחלה צפוי להביא לאשפוז, לברור, ולאבחון נגיפי מדויק.

תסמונות עצביות עם שיתוק רכה (Flaccid paralyses)

בהקשר זה יש להזכיר במיוחד את הרעלנים (טוקסינים) ממקור חיידקי, כולל אלה המופרשים ע"י *Clostridium botulinum* (7 רעלנים), *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus* ו-*Clostridium tetani*. שני הראשונים הינם החשובים יותר.

הרעלנים של הבוטולינום הינם כה רעילים, שניתן לייצר כמויות מספיקות לנזק המוני באמצעים טכנולוגיים קיימים. לאחר חשיפה לרעלן יכולים להתפתח תסמינים שונים, כולל טשטוש ראייה, בלטיעין, פגיעה בדיבור (dysarthria) ובבליעה (dysphagia) וחולשת שרירים, כולל שרירי הנשימה [28-30]. מקרים בודדים תוארו בארצות רבות, לרוב משניים לצריכת מזון שלא נשתמר כראוי. ההסתמנות הינה ללא חום. לא תוארו מקרים של חשיפה לרעלן במסגרת לוחמה ביולוגית. התמותה עלולה להיות גבוהה, ולכן אבחון מוקדם חיוני!

לעומת הני"ל, אנטרוטוקסינים המופרשים ע"י סטפילוקוק (Staphylococcal enterotoxin B, SEB) יכולים, לאחר חשיפה, לגרום לחום, כאב ראש, בחילה, הקאה ושלשול, כאבי שרירים, קוצר נשימה ושיעול [31,32]. עקב כך, עלול להיות דמיון בין הרעלה ע"י SEB לבין דלקת עוצבתית או דלקת המוח, ולעיתים חייבים לבצע ניקור מותני ע"מ להבדיל בין התסמונות. הטיפול שונה לגמרי: אנטיביוטיקה

במקרה של דלקת חיידקית, וטיפול תומך, בעיקר מתן נוזלים ותמיכה נשימתית, במקרה של הרעלה ע"י SEB. המחלה חולפת תוך יום-יומיים, והתמותה נדירה. הרעלות כאלה עלולות להופיע לאחר אירוע חברתי, ולכן קשה לעיתים להבדיל בין תקלה חמורה בהכנת מזון לבין טרור ביולוגי. בטבלה 5 מוצגת האבחנה המבדלת של התסמונות העיקריות.

תסמונות חום ונריחה (Fever Syndromes with Rash)

על קבוצה זו נמנות המחלות הבאות:

- Dengue fever [33]. ראה גם בפרק על קדחות דימויות.
- אבעבועות שחורות (Smallpox, variola) [34,35]. בעבר, מחלות חום עם פריחה היו נפוצות, בעיקר בקרב ילדים, כולל אדמת (Rubella), חצבת (Measles), ואבעבועות רוח (Varicella). מחלות אלה מופיעות תמיד כהתפרצות או כמגפה. נגד כמה מחלות אלה פותחו חיסונים יעילים. בארץ מתחסנים הילדים בגיל צעיר באופן שגרתי (MMR). החיסון לאבעבועות רוח זמין בארץ, אך טרם הוכנס לתוכנית החיסונים הממלכתית. עקב כך, התפרצות של מחלת חום עם פריחה עלולה לעורר חשש לטרור ביולוגי.
- אבעבועות שחורות (variola) הינה המחלה הראשונה

טבלה 5: אבחנה מבדלת בין הרעלה ע"י גז עצבים, בוטולינום ואנטרוטוקסין B של סטפילוקוק

האפיון	גז עצבים	Botulinum toxin	Staphylococcal Enterotoxin B
פרק זמן מחשיפה עד הופעת תסמינים	דקות	12-48 שעות	1-6 שעות
מערכת העצבים	התכווציות, muscle twitching	שיתוק מתקדם ומחמיר	כאבי ראש וכאבי שרירים
מערכת הלב וכלי הדם	קצב הלב איטי	קצב הלב רגיל	קצב לב רגיל או מהיר
מערכת הנשימה	קשיי נשימה, כיווץ דרכי הנשימה	רגיל, אח"כ שיתוק נשימתי הולך ומחמיר	שעול יבש. במקרים קשים כאבים בחזה וקושי בנשימה
מערכת העיכול	ניע מוגבר, כאבי בטן, שלשול	ניע ירוד	בחילה, הקאה, שלשול
עיניים בלוטות רוק	אישונים צרים הרבה רוק מימי	עפעפיים צנוחות רגיל, קשיי בליעה	עיניים אדומות (conjunctivitis) תתכן הפרשת רוק מוגברת
מוות	דקות	2-3 ימים	לא סביר
תגובה לאטרופין/ 2PAM- L	כן	לא	אטרופין יכול לשפר תלונות בטניות

טבלה 6: אבחנה מבדלת בין אבעבועות רוח לשחורות

האפיין	אבעבועות שחורות (variola)	אבעבועות רוח (varicella)
תקופת הדגירה	7-17 יום	14-21 יום
פרודרומ (prodrome)	חום והרגשה רעה במשך 2-4 ימים לפני תחילת הפריחה	כמעט שאין
פיזור הפריחה	Centripetal: נדיר ביותר על כפות הידיים והרגליים	centrifugal: בד"כ על כפות הידיים והרגליים
סדר הופעת הפריחה	שלפוחיות—פוסטולות—נגע טבורי (umbilicated)—גלד	שלפוחיות על בסיס אדום—פוסטולה—גלד
צורת הפריחה	סינכרונית, ז"א כל הנגעים באותה הצורה	אסינכרונית, ז"א נגעים מסוגים שונים מופיעים בו־זמנית
הופעת הגלדים	10-14 יום לאחר תחילת הפריחה	4-7 ימים לאחר תחילת הפריחה
פירוק הגלדים	14-28 יום לאחר תחילת הפריחה	תוך 14 יום מתחילת הפריחה
מידת ההידבקות	מתחילת הפריחה בפה ועד נשירת כל הגלדים	מיום לפני הופעת הפריחה ועד שכל השלפוחיות מתייבשות והופכות לגלדים

תסמונות שלשוליות

«Diarrheal Syndromes»

על קבוצה זו נמנות המחלות הבאות [36]:

- נגיפים: *Marburg, Ebola*. שלשול הינו מרכיב אחד בלבד של תסמונת רב מערכתית, אשר תוארה לעיל.
 - רעלים: *Staphylococcal Enterotoxin B (SEB)*. ראה לעיל.
 - חיידקי: כולירע (*cholera*). התפרצות של שלשול בתדירות גבוהה מלווה בסימני צחיחות (דהידרציה) קשה הינם מאפייני המחלה.
- זיהומי מערכת העיכול יכולים ליצור מגוון תסמונות קליניות, התלויות במיקום הדלקת (במערכת העיכול העליונה עם הופעת בחילה והקאה, או במערכת העיכול התחתונה עם הופעת שלשול), בסוג המחולל, ובחדירותו לדופן המעי. זיהומים של מערכת העיכול, בפרט שלשול (*infectious diarrhea*), הם מהזיהומים הנפוצים ביותר באדם. עקב ההיקף העצום של התיירות הבינלאומית, בולטת תופעת השלשול כבעיה נפוצה ומטרידה בקרב אוכלוסיית המטיילים. בארץ חמה כמו ישראל, שבה

שהוכחדה ע"י פעולות מכוונות של האדם, שכללו חיסון כלל עולמי ומערכת ענפה של דיווחים. ב־1977 דווח על המקרים האחרונים, ובארצות רבות, כולל ישראל, הופסק מאז החיסון. עקב כך, קיים חשש משימוש בנגיף כנשק ביולוגי. בכל מקרה, אם, חלילה, מופיעה אבעבועות שחורות, יש לצפות לריבוי מקרים של מחלה רבי־מערכתית קשה עם פריחה.

מחלת האבעבועות השחורות מתאפיינת בתקופת דגירה בת כ־12 יום. לאחר תקופת הדגירה מופיעים תסמינים הכוללים: הרגשה כללית רעה (*malaise*), חום, צמרמורת, הקאה, וכאב ראש. ב־15% מהחולים מופיעה שקיעה במצב ההכרה. לאחר יומיים־שלושה מופיעה פריחה עדינה על הפנים, כפות הידיים והזרועות. בהמשך, הפריחה מתפשטת מההיקף למרכז, והופכת ממקולות לפפולות, לשלפוחיות ולפוסטולות. ריבוי הנגעים בפנים ובגפיים אופייני מאד למחלה, כמו גם ההופעה בו־זמנית של סוגי הנגעים. התמותה בקרב חולים שלא חוסנו קודם לכן היא כ־30%. בטבלה 6 מוצגת האבחנה המבדלת בין אבעבועות רוח לאבעבועות שחורות.

התנאים ההיגייניים רחוקים, לעיתים, מלהיות אופטימליים, תופעת השלשול שכיחה. שלשול הינו אחת הסיבות העיקריות לפנייה לרופא המשפחה. השלשול יכול להתבטא כמחלה של אדם בודד, של משפחה, או של קבוצה גדולה של אנשים שנחשפו לאותו מקור מזוהם. לעומת זאת, במסגרת צבאית, השלשול מתבטא לעיתים קרובות כהתפרצות.

במתאר של לוחמה ביולוגית יש לציין בפרט את הרעלן *Staphylococcal enterotoxin B*, המיוצר על ידי *Staphylococcus aureus*. שעה עד 6 שעות לאחר בליעת הרעלן, או תוך דקות במקרה של שאיפה, מופיעים התסמינים. במקרה של בליעה מופיעים הקאה ושלשול הנמשכים מספר שעות עד יומיים. הסיבוכן העיקרי הנו התייבשות, ושיעור התמותה נמוך. בחשיפה באינהלציה ייתכנו גם לחץ בחזה וקוצר נשימה עם בצקת ריאות. כאבי שרירים חזקים, איספיקת כליות, הלם ומוות הם סימנים נוספים העלולים להופיע, בדומה ל־toxic shock syndrome הנגרם ע"י רעלן המופרש מאותו חיידק. הטיפול הינו תומך, נוזלים והנשמה במקרה הצורך, וטיפול בתסמיני ההקאה והשלשול.

תסמונות אחרות וסיכום:

בפרק זה הובאו התסמונות הקליניות האופייניות במסגרת לוחמה ביולוגית, בהן עלול הרופא הראשוני להיתקל. לאור היעדר ניסיון עם רוב המחלות הנ"ל במתווה של לוחמה וטרור ביולוגיים נסקרו מאפייני רוב המחלות כפי שהן מופיעות בטבע. יש להדגיש שיתכנו ביטויים אחרים וביטויים בלתי רגילים לתסמונות ולמחלות שנסקרו. בנוסף, קיימת אפשרות של הופעת תסמונות אחרות, הנובעות מפיתוח שינויים במחוללים קיימים או מהופעת גורמי מחלה חדשים. ישנם מספר רמזים העשויים לסייע להבדיל בין מחלה המועברת ע"י לוחמה או טרור ביולוגי לבין מחלה טבעית. הרמזים העיקריים הם:

1. **אופי המחלה:** הופעת מחלה נדירה או תסמונת בלתי רגילה; הופעת מספר מחלות בו־זמנית; היעדר תגובה לטיפול שנחשב לייעיל במחלה.
2. **היקף המחלה:** כל התפרצות או מגפה צריכים לגרום לחשד לל"ב. גם אם נראה שמדובר בהתפרצות של מחלה "רגילה", מהלך או שיעורי תמותה חריגים יכולים לרמז למקור אחר.
3. **אופי אפידמיולוגי:** הימצאות תחלואה באיזור גיאוגרפי שבו היא לא מצויה בד"כ, או ריכוז של חולים במוקד

4. **ממצאים מעבדתיים:** אפיון גנטי יכול להעיד על שבט (clone) אחד שגרם להתפרצות. אנטיביוגרם חריג למחולל מסוים גם כן יכול להחשיד לל"ב.
5. **משק חיות:** תחלואה ו/או תמותה בלתי צפויה בבע"ח, בייחוד בבקר, בצאן ובמכרסמים יכולה להוות רמז למחלה זואונוטית ממקור ל"ב.

ערנות הרופאים, יכולת הבחנה, ויכולת ניתוח הממצאים הקליניים, הם אלה שיביאו לאבחון מוקדם של התפרצויות ומגפות בכלל, ושל מחלות שמועברות ע"י ל"ב בפרט. על כן, אין מקום להפריד בין התסמונות "הטבעיות" ואלה הנובעות ממקור ל"ב. בהופעת כל התפרצות או מגפה, מוקדם ככל האפשר, יש להפנות את החולים הראשונים לחדר מיון להערכה קלינית ואבחון מעבדתי, ולערב את משרד הבריאות.

ביבליוגרפיה:

1. Donowitz GR, Mandell GL. Acute pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000: 717-743.
2. File TM. The epidemiology of respiratory tract infections. Semin Respir Infect, 2000; 15: 184-194.
3. File TM Jr, Tan JS, Plouffe JF. The role of atypical pathogens: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila* in respiratory infection. Infect Dis Clin North Am, 1998; 12: 569-592.
4. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA et al. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. The Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 1998; 26: 811-838.
5. Metersky ML, Tate JP, Fine MJ et al. Temporal trends in outcomes of older patients with pneumonia. Arch Intern Med, 2000; 160: 3385-91.
6. Fine MJ, Stone RA, Singer DE et al. Processes and outcomes of care for patients with

- Philadelphia, 2000: 1714-1736.
16. Salas RA, Garcia CZ, Liria J et al. Ecological studies of enzootic Venezuelan equine encephalitis in north-central Venezuela, 1997-1998. *Am J Trop Med Hyg*, 2001; 64: 84-92.
 17. Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT, et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet*, 2001; 358: 261-264.
 18. Enria DA, Pinheiro F. Rodent-borne emerging viral zoonosis. Hemorrhagic fevers and hantavirus infections in South America. *Infect Dis Clin North Am*, 2000; 14: 167-184.
 19. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000: 959-997.
 20. Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis. *Medicine*, 2000; 79: 360-368.
 21. Roos KL. Acute bacterial meningitis. *Semin Neurol*, 2000; 20: 293-306.
 22. Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin Neurol*, 2000; 20: 277-292.
 23. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Curr Opin Pediatr*, 2001; 13: 65-69.
 24. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century. global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine. *Clin Microbiol Rev*, 2000; 13: 302-317.
 25. Griffin DE. Encephalitis, myelitis and neuritis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000: 1009-1016.
 26. Ellis PM, Daniels PW, Banks DJ. Japanese encephalitis. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2000; 16: 565-578.
 27. Fine A, Layton M. Lessons from the West Nile viral encephalitis outbreak in New York City: community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med*, 1999; 159: 970-980.
 7. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA et al. Tularemia as a biological weapon. Medical and health management. *JAMA*, 2001; 285: 2763-2773.
 8. Schwartz MN. Recognition and management of anthrax – an update. *N Engl J Med* 2001; November 6.
 9. Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett J, et al. Anthrax as a biological weapon. Medical and public health management. *JAMA*, 1999; 281: 1735-1745.
 10. Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA et al. Plague as a biological weapon. Medical and public health management. *JAMA*, 2000; 283: 2281-2290.
 11. Peters CJ. California encephalitis, *hantavirus* pulmonary syndrome, and bunyaviridae hemorrhagic fevers. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th edition. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000: 1849-1855, and 1855-1862.
 12. Balter M. Emerging diseases. On the trail of *Ebola* and *Marburg* viruses. *Science*, 2000; 290: 923-925.
 13. Ramos MM, Overturf GD, Crowley MR et al. Infection with Sin Nombre *hantavirus*: clinical presentation and outcome in children and adolescents. *Pediatrics*, 2001; 108: E27.
 14. *Hantavirus* pulmonary syndrome - Vermont, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2001; 50: 603-605.
 15. Tsai TF. Flaviviruses (*Yellow fever, Dengue, Dengue hemorrhagic fever, Japanese encephalitis, St. Louis encephalitis, Tick-borne encephalitis*). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th edition. Churchill Livingstone,

32. Leggiadro RJ. The threat of biological terrorism: a public health and infection control reality. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2000; 21: 53-56.
33. Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG, et al. Smallpox as a biological weapon. Medical and public health management. *JAMA*, 1999; 281: 2127-2137.
34. Adachi JA, Ostrosky-Zeichner L, DuPont HL, et al. Empirical antimicrobial therapy for traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis*, 2000; 31: 1079-1083.
35. Schiller LR. Diarrhea. *Med Clin North Am*, 2000; 84: 1259-1274.
36. Guerrant RL, Lima AAM. Inflammatory Enteritides. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000: 1126-1136.
- implications fro bioterrorism preparedness. *Clin Infect Dis*, 2001; 32: 277-282.
28. Rossettoa O, Sevesoa M, Caccina P, et al. Tetanus and botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research. *Toxicon*, 2001; 39: 27-41.
29. Byrne MP, Smith LA. Development of vaccines for prevention of botulism. *Biochimie*, 2000; 82: 955-966.
30. Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Ann Intern Med*, 1998; 129: 221-228.
31. Bohach GA. Staphylococcal enterotoxins B and C. Structural requirements for superantigenic and enterotoxigenic activities. *Prep Biochem Biotechnol*, 1997; 27: 79-110.

נספח א': אפיונים של גורמי איום ביולוגיים עיקריים

א. חיידקים

המחולל	המחלה	העברה מאדם לאדם	מנה מדבקת ב־ aerosol	תקופת דגירה	משך המחלה	טיפול ¹	תמותה	יציבות הגורם	יעילות חיסון לחשיפת aerosol
<i>Bacillus anthracis</i>	גחלת נשימתית (Inhalation Anthrax)	לא	8,000-50,000 נבגים	1-6 יום	3-5 ימים (לרב קטלני ללא טיפול)	Ciprofloxacin, Doxycycline, Penicillin	גבוהה	מאד יציב. הנבגים נשארים חיים באדמה < 40 שנה	2 מנות יעילות נגד 200-500 LD ₅₀ בקופים
<i>Brucella</i>	ברוצלוזיס (Brucellosis)	לא	10-100 חיידקים	50-60 יום לרוב 1-2 חודשים	שבועות עד חודשים	Doxy+genta, Doxy+Rifampin	עם טיפול > 5%	מאד יציב	אין חיסון
<i>Vibrio cholera</i>	כולירע (Cholera)	נדירה	10-500 חיידקים	4 שעות-5 ימים (ממוצע 2-3 ימים)	≤ 1 שבוע	Ciprofloxacin, Doxycycline, Septrin (בילדים ובנשים הרות)	עם טיפול, נמוכה, ללא טיפול גבוהה	לא יציב באוירוסול ומים מתוקים. עמיד במים מלוחים	אין מידע על אוירוסול
<i>Burkholderia mallei</i>	גלנדרס (Glanders)	לעיתים רחוקות	קטנה	10-14 יום באוירוסול	מוות תוך 7-10 יום בצורה הספטימית	Ceftazidime לשבועיים, ואח"כ Septrin	< 50%	מאד יציב	אין חיסון
<i>Yersinia pestis</i>	דבר ריאתי (Pneumonic Plague)	שכיחה ביותר	> 100 חיידקים	2-3 ימים	1-6 ימים (בד"כ קטלני)	Streptomycin, Gentamicin, Doxycycline, Chloramphenicol	גבוהה אלא אם טופל תוך 12-24 שעות	עד שנה באדמה; 270 יום ברקמה חיה	3 מנות לא יעילות נגד LD ₅₀ 118 בקופים
<i>Francisella tularensis</i>	טולרמיה (Tularemia)	לא	10-50 חיידקים	1-21 יום (בממוצע 3-5 יום)	≤ שבועיים	Streptomycin	בינונית ללא טיפול	במשך חודשים באדמה לחה	הגנה ב־80% נגד 1-10 LD ₅₀
<i>Coxiella burnetii</i>	קדחת Q (Q fever)	נדיר	1-10 חיידקים	2-14 יום (ממוצע 7 ימים)	שבועות	Doxycycline	נמוכה	חודשים בחול ועל עץ	הגנה של 94% נגד LD ₅₀ 3500 בחזירי ים

1 עבור פירוט יש לפנות לפרקים המתאימים.

2 LD₅₀ = מנה קטלנית ל-50% מהחיות שנחשפו.

ב. נגיפים ורעלנים

סוג המחולל	המחלה	העברה מאדם לאדם	מנה מדבקת aerosol ב־	תקופת דגירה	משך המחלה	תמותה	יציבות הגורם	יעילות חיסון לחשיפת aerosol
נגיף	<i>Variola</i>	אבעבועות שחורות (Smallpox)	שכיחה	10-100 נגיפים	7-17 ימים (בממוצע 12)	4 שבועות	בינונית עד גבוהה	מאד יציב
נגיף	<i>Venezuelan Equine Encephalitis virus</i> ¹	Venezuelan Equine Encephalitis	נמוכה	10-100 נגיפים	1-5 ימים	ימים עד שבועות	נמוכה	יחסית לא יציב
נגיף	<i>Viral Hemorrhagic fever viruses</i> ²	Viral Hemorrhagic fever	בינונית	1-10 נגיפים	4-21 יום	מוות בן 7-16 יום	גבוהה בזן של זאיר, בינונית בזן סודאן	יחסית לא יציב
רעלן	<i>Clostridium botulinum neurotoxins</i>	בוטוליזם (Botulism)	לא	0.001µg/kg הינו LD ₅₀ A לרעלן	1-5 ימים	מוות ב־24-72 שעות; ואם לא קטלני – חודשים	גבוהה ללא הנשמה מלאכותית	3 מנות יעילות ב־100% נגד LD ₅₀ 25-250 בקופים
רעלן	<i>Staph. enterotoxin B</i>	הרעלה (poisoning)	לא	30µg לאדם	3-12 שעות אחרי שאיפה	שעות	גבוהה > 1%	יציב להקפאה
רעלן	<i>Ricin</i>	הרעלה (poisoning)	לא	3-5µg/kg הינו מנת LD ₅₀	18-24 שעות	ימים. לאחר בליעה 10-12 יום	גבוהה	יציב
רעלן	<i>T-2 mycotoxins</i>	הרעלה (poisoning)	לא	בינוני	2-4 שעות	ימים עד חודשים	בינונית	שנים בטמפ' החדר

1 בקבוצה זו גם: Eastern equine encephalitis, Western equine encephalitis, Chikungunya, etc.

2 בקבוצה זו גם: Lassa fever, Bolivian Hemorrhagic fever (HF), Brazilian HF, Rift Valley fever, Hantaan virus, Ebola virus, etc