

È giusto trattare la SARS nella rubrica ABC?

Probabilmente no. Tuttavia ci sono pochi dubbi sul fatto che i pediatri saranno interrogati e dovranno interrogarsi su questa malattia.

Che cos'è la SARS e quando sono stati identificati i primi casi?

Un'epidemia di polmonite atipica è iniziata nella provincia di Guangdong, nella Repubblica Popolare Cinese, a fine novembre dello scorso anno. Sono stati riportati 305 casi, con cinque morti, in due dei quali è stata isolata una *Chlamydia*. La malattia ha ricevuto l'attenzione internazionale quando un viaggiatore della provincia di Guangdong si è ammalato durante il soggiorno in un hotel di Hong Kong. Da qui 12 persone si sono infettate, diventando i casi indice per la diffusione della malattia anche in Canada, Irlanda e Stati Uniti. La malattia si è distinta per non rispondere ai comuni trattamenti antimicrobici, per la mancata identificazione di patogeni noti, e per la discreta gravità in una buona parte dei casi. Questa nuova forma di polmonite atipica è stata chiamata SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*). Il 12 marzo 2003 l'OMS ha emanato un comunicato di allerta, consigliando misure di profilassi della diffusione.

La SARS presenta dei sintomi caratteristici?

La SARS inizia con febbre $>38^{\circ}\text{C}$ (74%), che può accompagnarsi a sintomi vari: brividi e rigor (27-74%), mialgia (circa 50%) e artralgia (10%), malessere (50%), cefalea (35%) o vertigini (10%). Dopo 2-7 giorni, oltre alla febbre (99%), può comparire una tosse, costantemente secca (70%), che si accompagna o progredisce in difficoltà respiratoria (20-40%). Una tosse produttiva deve far pensare a una sovrainfezione batterica. Possono coesistere diarrea, nausea o vomito (10-20%). Nei bambini in genere sia l'esordio che l'evoluzione sono meno gravi. Quindi, inizialmente, la SARS non presenta sintomi caratteristici, iniziando come una banale sindrome influenzale. Per questo motivo è valorizzato il dato anamnestico di contatto (viaggi in zone affette e/o contatto stretto con affetti).

Qual è la prognosi?

La mortalità riportata varia dal 4% al 15%. I dati vanno accolti con una certa

NUOVE MALATTIE: LA SARS

MARZIA LAZZERINI

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

elasticità per i possibili bias legati alla variazione nei criteri di notifica. Nella casistica canadese (144 pazienti, *JAMA*) la mortalità è del 6,5% (8 decessi, di cui 6 affetti da diabete, 1 con cancro e 1 forte fumatore). Ricorso alla ventilazione meccanica nel 14% dei casi, mortalità nei pazienti in ventilazione meccanica 35%. Tempo medio di ospedalizzazione 10 giorni (6-15 gg).

Ci sono dati di laboratorio patogenomici?

Quasi tutti i pazienti (98%) presentano linfopenia (68%) e/o leucopenia totale (26%). Frequente la trombocitopenia (40%), meno l'anemia (18%). Può esserci (30% circa) un rialzo delle ALT (70%), delle CPK (30%) e dell'LDH (70%).

Quali sono i fattori prognostici?

I fattori prognostici negativi emersi dagli studi sembrano essere: l'età più avanzata, una severa linfopenia all'esordio (che rappresenta un immunodeficit prodotto dal virus, forse responsabile della gravità del quadro polmonare), l'aumento delle ALT, alti valori di LDH, la presenza di comorbilità. Un altro fattore di rischio per cattiva prognosi è il contagio da parte di un familiare (forse per una maggiore carica infettante).

Quali sono le caratteristiche specifiche della SARS in età pediatrica?

Un articolo su *Lancet* descrive 10 casi pediatrici (su 30 casi finora occorsi nei bambini a Hong Kong). La malattia sembra più lieve nell'infanzia (nessun decesso nei 30 casi riportati finora). Tutti i casi sono stati trattati con antibiotici (cefotaxime e claritromicina) e ribavirina orale all'esordio (40 mg/kg/die, in 2-3 dosi). Nella maggioranza dei casi (8 su 10) la febbre è durata per più di 48 ore, ed è stato somministrato prednisone (2 mg/kg/die). Nei cinque casi con febbre alta all'esordio la ribavirina è stata somministrata per endovena; le loro condizioni cliniche sono poi peggiorate con

necessità di somministrazione di ossigeno, in un caso con pressione positiva intermittente (in questi casi è stato utilizzato metilprednisone a boli di 10-20 mg/kg i.v.). Nel complesso la somministrazione dello steroide ha normalizzato la temperatura dopo 2 giorni (media della durata della febbre 6 giorni, range 3-11 gg). La radiologia era positiva già al momento del ricovero in 9/10 bambini. L'immagine più frequente è l'opacità, o focale segmentaria o bilaterale (quest'ultima soprattutto negli adolescenti). In tutti i pazienti si è osservata una progressione delle consolidazioni in radiografie seriali, nonostante il miglioramento clinico nella seconda settimana di malattia, con completa scomparsa delle immagini al 14° giorno.

Tutti i pazienti hanno avuto leucopenia con linfopenia (300-3000 GB/mm³), tipicamente tra il 3° e il 7° giorno. In tre pazienti si è rilevato un rialzo delle transaminasi (x 2-5). Il coronavirus è stato isolato in 4/6 dei pazienti testati.

L'impressione è che in età pediatrica ci siano due pattern di presentazione clinica: gli adolescenti hanno presentato malessere, mialgie, brividi, rigor, in maniera simile agli adulti. Dei più piccoli nessuno ha presentato questi sintomi, mentre tutti avevano tosse e rinite; la linfopenia e le alterazioni radiologiche sono state più lievi.

Quanto dura il periodo di incubazione?

Il periodo di incubazione tipico è compreso tra 2 e 7 giorni. Reports isolati suggeriscono una incubazione più lunga, fino a 10 giorni.

Quali sono le vie di trasmissione?

Conosciamo le vie di trasmissione della SARS attraverso la sua epidemiologia, prima e dopo l'attuazione di misure di profilassi.

La maggioranza dei casi si è verificata in familiari o personale sanitario in contatto stretto con il caso indice.

In un albergo di Hong Kong la trasmis-

sione sembra sia avvenuta anche in assenza di contatto stretto. Non considerando verosimile la possibilità di contagio in ascensore, si è pensato a un contagio mediante superfici o oggetti contaminati. L'osservazione è però rimasta isolata e si tende a dar poco peso a questa eventualità. La sopravvivenza all'ambiente esterno sembra essere molto breve.

Informazioni importanti sono riportate in un recentissimo studio caso-controllo effettuato in 5 ospedali di Hong Kong per valutare l'efficacia delle precauzioni contro la trasmissione attraverso goccioline (mascherina, guanti, camici, e lavaggio delle mani). Con 11 pazienti indice, il tasso d'infezione nel personale ospedaliero è stato di 13 infetti/254 esposti (circa 5%). Dei 69 che hanno utilizzato tutti e quattro i mezzi di prevenzione, nessuno si è infettato. Dall'analisi di regressione logistica è risultato che l'unica misura preventiva significativa è stata la mascherina; non la mascherina di carta, che si bagna facilmente di saliva, ma la mascherina chirurgica. L'esposizione al virus è stata definita come una distanza massima nel prestare assistenza al caso indice di 0,91 m (3 piedi). Questi risultati supportano l'ipotesi che il coronavirus si trasmetta con goccioline di saliva, e che la protezione a livello della bocca, dove le goccioline si formano e vengono respirate, sia fondamentale.

Il fatto che la mascherina chirurgica protegga dall'infezione, ma che il 30% del personale non usasse la maschera, e che ciononostante nella maggior parte non si sia infettato, supporta l'ipotesi che la trasmissione non avvenga per via aerea a piccole particelle a distanza.

Alcuni laboratori dell'OMS hanno riportato il riscontro del nuovo coronavirus in alcuni campioni di feci. La sopravvivenza del virus fuori dall'organismo sembra essere breve (24 ore in un mezzo liquido). In diverse città asiatiche gli animali cittadini sono stati sterminati. Tuttavia non c'è nessuna evidenza che essi possano essere i vettori o reservoir del virus, anche se in via teorica questo non è impossibile.

L'eziologia della SARS è unica e certa?

Ci sono definitive evidenze che la SARS sia causata da un nuovo coronavirus chiamato SARS-CoV. I ricercatori del *Cluster Disease Control* (CDC) hanno per primi isolato un coronavirus dal tessuto polmonare di due pazienti con SARS. L'esame al microscopio elettronico ha di-

mostrato forma e aspetto caratteristici dei coronavirus, dato confermato dall'analisi genetica, che suggerisce anche che il virus isolato differisce dalle precedenti famiglie di coronavirus note. Nei pazienti con SARS sono successivamente stati riscontrati anticorpi di tipo IgM anticoronavirus. Il nuovo coronavirus è stato poi isolato da vari campioni di diversa origine (inclusi aspirati nasali e tampone faringeo) di altri pazienti con SARS, mentre tutti i controlli (200 sani, 80 infezioni respiratorie con altre caratteristiche) sono risultati negativi.

L'inoculazione del SARS-CoV in scimmie ha causato quadri polmonari sovrapponibili alla SARS nell'uomo (soddisfacendo il postulato di Koch).

Si tratta di un nuovo ("novel") tipo di coronavirus. Il genoma virale è stato sequenziato, e questo consente di escludere che derivi per mutazione da uno dei due tipi di coronavirus noti finora (229E e OC43). Questi sono responsabili nell'uomo di lievi o moderate malattie delle vie respiratorie alte (il banale raffreddore), occasionalmente di polmonite nell'immunodepresso, nell'anziano, nel lattante. Negli animali (inclusi gatti, cani, maiali, topi e uccelli) la famiglia dei coronavirus può causare quadri clinici anche gravi di malattie respiratorie, gastrointestinali, epatiche e neurologiche. Filogeneticamente il nuovo coronavirus non sembra essere strettamente associato a nessun altro coronavirus umano. Non c'è cross-reazione con gli anticorpi dei due "vecchi" coronavirus già noti. In alcuni pazienti è stato isolato anche un metapneumovirus (HMPV), il cui ruolo ancora non è chiaro (saprofita? secondo patogeno?)

Quale è la fase contagiosa?

Il momento di maggiore o esclusiva contagiosità è durante la fase sintomatica (o febbre o tosse). Il basso numero di casi acquisiti in comunità è tranquillizzante in questo senso, e fa pensare che i casi (familiari o ospedalieri) si siano verificati durante la fase sintomatica (forse anche durante un tempo prodromico stretto).

Quali sono le classi di rischio per il contagio?

I casi di SARS al di fuori delle zone in cui è nata la malattia sono avvenuti in chi ha avuto contatti stretti con i malati (in Canada il 70% per contatto in ospedale, il rimanente 30% nei familiari). L'80% dei casi è avvenuto in giovani adulti (29-49

anni). La mortalità è più elevata negli anziani (40% di mortalità in pazienti oltre i 60 anni), mentre nell'infanzia la SARS sembra essere meno frequente e più benigna.

Quali sono i criteri per la diagnosi?

1. Definizione di caso probabile

- febbre o malattia respiratoria
- e viaggio recente in area affetta da SARS o contatto con persona proveniente da area affetta

2. Definizione di caso sospetto

- stessi criteri che per caso probabile
- e evidenza di polmonite (radiografia o autopsia).

Esistono specifiche caratteristiche radiologiche?

Circa il 75% dei pazienti all'esordio e il 90% in seguito presentano anomalie radiologiche del torace. Le anomalie più frequenti sono opacità focali o segmentarie, singole, ma nel corso dei giorni più frequentemente multiple, generalmente periferiche, pleuro-basali.

Esiste un test per l'individuazione del coronavirus?

Il coronavirus è ricercabile mediante coltura, PCR e indirettamente mediante la ricerca di anticorpi. Non è ancora disponibile alcun test validato con sensibilità e specificità note. Il genoma virale è disponibile in internet, anche per la costruzione di kit per il riconoscimento di primers con sonde presso ogni laboratorio in grado di farlo. Al momento esistono due test per la ricerca di anticorpi:

1. L'immunofluorescenza, che rileva anticorpi dal 10° giorno dall'esordio;
2. L'ELISA, che rileva anticorpi dal 20° giorno dall'esordio.

Cosa si sa sulla patogenesi della malattia?

Dai rilievi autoptici preliminari la SARS sembra caratterizzata da vistoso danno alveolare, distinguibile in 2-3 fasi:

1. fase essudativa;
2. fase proliferativa;
3. fase finale fibrotica.

È presente inoltre demolizione dell'epitelio bronchiale con perdita delle ciglia e metaplasia squamosa.

La cellula prevalente dell'infiltrato è il macrofago.

In alcuni casi si sono osservate emofagocitosi e atrofia della sostanza bianca della milza, caratteristiche che ricordano il sottotipo H5N1 dell'influenza del 1997.

L'HSN1 presentava danno alveolare, linfopenia, alta mortalità con capacità dimostrata in vitro di iperindurre le citochine proinfiammatorie.

Nel complesso le somiglianze cliniche e anatomopatologiche tra il SARS-CoV e l'HSN1 suggeriscono quindi un danno da disregolazione citochinica, macrofago-mediato. Da qui, eventualmente, l'indicazione al cortisone.

Esiste un trattamento farmacologico raccomandato?

Il CDC attualmente raccomanda che i pazienti con SARS ricevano gli stessi trattamenti che sarebbero normalmente utilizzati per una polmonite atipica di comunità da causa sconosciuta.

È stato proposto un protocollo con antibiotici (levofloxacina o amoxicillina + claritromicina), ribavirina i.v. e steroidi a dosi proporzionali alla gravità, con apparente efficacia (su 37 pazienti, nessuno in ventilazione meccanica, nessun decesso). Tuttavia non esistono evidenze definitive e dai test in vitro la ribavirina non sembra inibire la crescita né la trasmissione da cellula a cellula del SARS-CoV.

Quali sono le raccomandazioni e le linee guida di comportamento per le persone a rischio?

Al momento attuale le linee guida proposte dal CDC e dall'Hong Kong Hospital Authority Working Group on SARS e pubblicate su *Lancet* sono le seguenti (Figura 1 e 2):

Per chi **programma** un viaggio in aree affette da SARS:

- si consiglia a chi ha in programma viaggi non essenziali in Cina, Hong Kong e Singapore di posporre il viaggio.

Per chi **deve viaggiare** in aree affette da SARS:

- lavarsi frequentemente le mani;
- evitare contatti stretti con un numero elevato di persone (minimizzare il rischio statistico).

Non è raccomandato l'uso della mascherina o di altri equipaggiamenti protettivi in luoghi pubblici.

Per chi **torna** da una zona affetta o in generale per qualsiasi persona la distinzione è tra anamnesi certa o meno di contatto stretto:

1. Se non ha avuto contatti stretti certi con affetti da SARS:

- se **asintomatico** → rassicurazione e informazione;

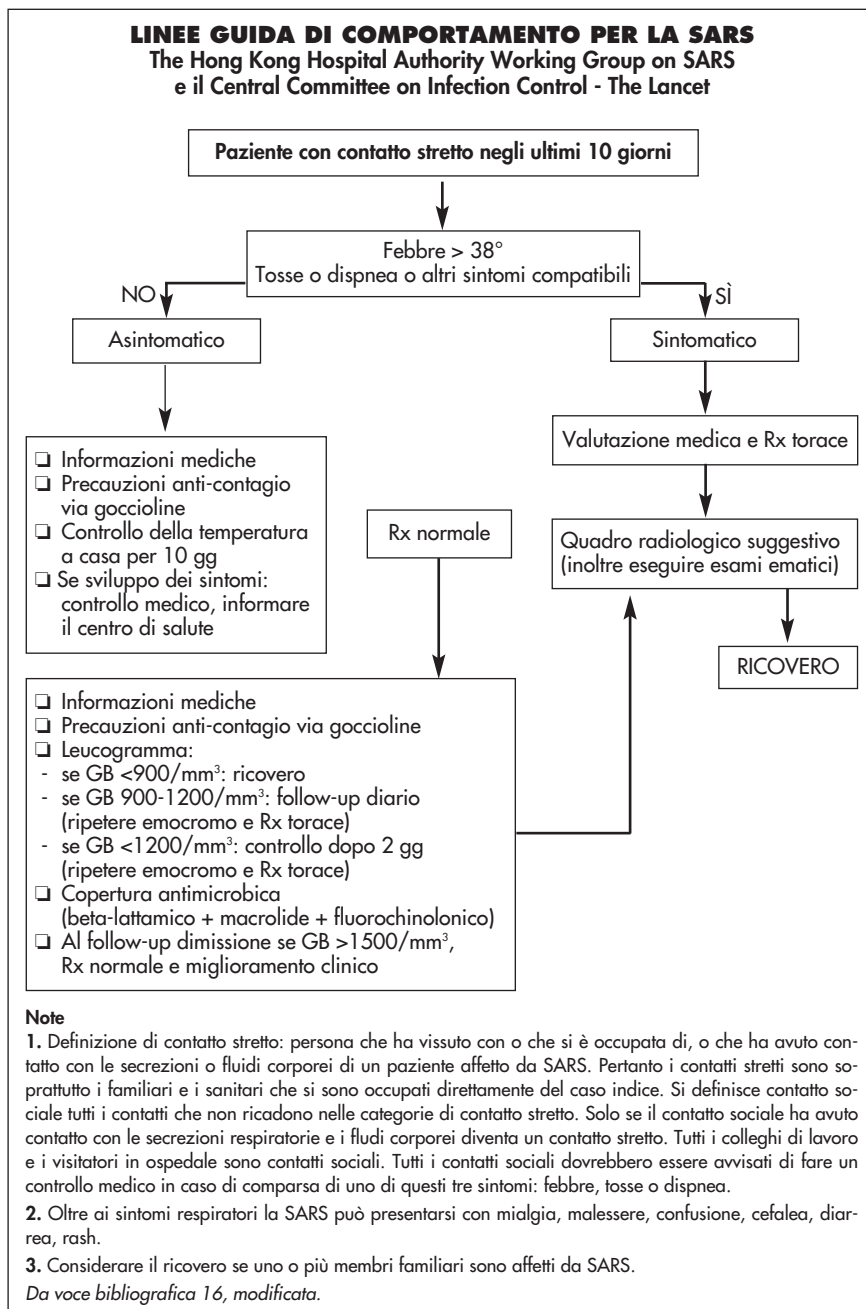


Figura 1

- se **sintomatico**, ma **Rx negativo** → a casa, ma con misure di profilassi, trasmissione delle goccioline (mascherina), da rivalutare se non miglioramento in due giorni;

- se **sintomatico** e **Rx positivo** → ricovero, isolamento se il quadro (clinica, Rx, laboratorio) è suggestivo di SARS.

2. Se ha avuto contatti stretti certi con affetti da SARS:

- se **asintomatico** → misure di profilassi

della trasmissione, controllo della temperatura per 10 giorni e riferimento immediato se compaiono sintomi;

- se **sintomatico**, ma **Rx negativo** → misure di profilassi, a casa ogni 1 o 2 giorni in base alla presenza o meno di leucopenia;

- se **sintomatico**, **Rx positivo** → ricovero, isolamento e misure di profilassi in ospedale, trattamento.

Per chi è **a contatto** con persone affet-

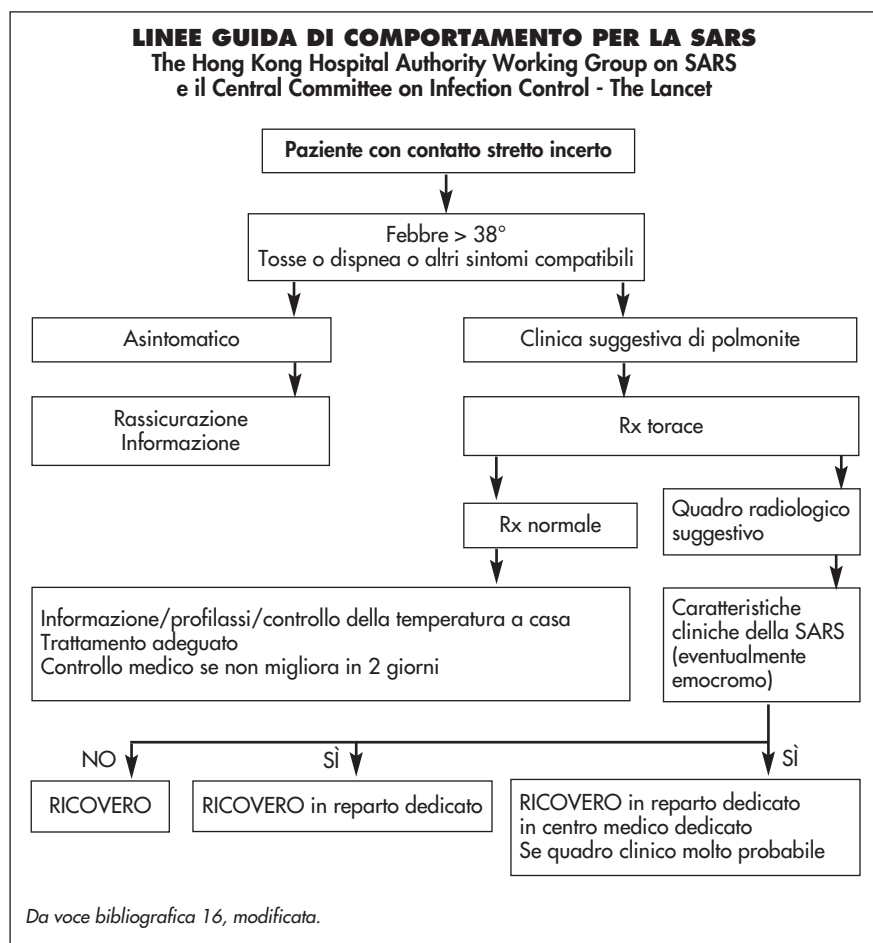


Figura 2

te da SARS (familiari, sanitari):

- profilassi della trasmissione fino a 10 gg dopo che sono scomparsi i sintomi.

Qual è lo stato attuale dell'outbreak, si può fare una previsione?

La SARS è stata riportata per ora in 28 Paesi nel mondo, con circa 5500 casi, di cui circa la metà ricoverati, circa 350 decessi (all'8 maggio 2003). La maggioranza dei casi è avvenuta a Pechino e nel sud della Cina, a Hong Kong, Taiwan, Singapore. Al di fuori di queste zone la trasmissione locale è stata riportata solo in Canada e Stati Uniti, per contatto stretto, ovvero solo in familiari e sanitari, senza evidenze per una diffusione a livello più ampio della popolazione, queste sempre con le misure preventive adottate. I nuovi casi notificati/giorno/mondo sono per ora in diminuzione, e al momento la diffusione sembra sotto controllo nei Paesi occidentali come anche in alcune zone asiatiche.

In Italia sono stati notificati 9 casi, di cui 4 ospedalizzati, non nuovi casi da oltre 10 giorni, quindi il coronavirus non è attualmente in circolo, salvo nuovi casi "d'importazione".

Numeri di mortalità a confronto

La mortalità stimata per la polmonite acquisita in comunità negli Stati Uniti è del 5%. I decessi stimati/anno negli Stati Uniti per l'influenza sono circa 35.000.

Esistono fonti d'informazione per aggiornarsi?

Il sito del CDC e dell'OMS sono aggiornati quotidianamente con le statistiche dei nuovi casi e le linee guida ufficiali di profilassi. I risultati degli studi sono pubblicati in tempo reale (ovvero in versione elettronica prima di essere pronti per la versione cartacea) sulle maggiori riviste scientifiche.

Altre informazioni all'indirizzo: www.medicoebambino.com.

Bibliografia

1. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical Features and short term outcomes of 144 patients with SARS in the Greater Toronto Area. JAMA 2003;289:21:1-9.
2. So LK, Lau AC, Yam LY, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003 May10;361:1615-7.
3. Vu TH, Cabau JF, Nguyen NT, Lenoir M. SARS in Northern Vietnam. N Engl J Med 2003;348(20):2035.
4. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Lancet 2003;361:1761-7.
5. Earl GB, Tetro JA. Comparative analysis of the SARS coronavirus genome: a good start to a long Journey. Lancet 2003;361:1756-7.
6. WHO Multicentre Collaborative Network for SARS diagnosis. A multicentre collaboration to investigate the cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003;361:1730-3.
7. Nicholls JM, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. Lancet May 16, 2003 (on line).
8. Seto WH, Tsang D, Yung RW, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of SARS. Lancet 2003;361(9368):1519-20.
9. Hon KLE. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. Lancet April 29, 2003 (on line).
10. Peiris JSM, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003;361(9366):1319-25.
11. Bloom BR. Lessons from SARS. Science 2003;300(5620):701.
12. Marra MA, Jones SJ, Astell CR, et al. The Genome Sequence of the SARS-Associated Coronavirus. Science May 1, 2003 (on line).
13. Rota PA. Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. Science May 1, 2003 (on line).
14. Editoriale. An appropriate response to SARS. Lancet Infect Dis 2003;3(5):259.
15. Wong I. Policies on SARS in UK boarding schools are confused. BMJ 2003;326(7395):929.
16. Ho W. Guideline on management of severe acute respiratory syndrome (SARS). Lancet 2003;361(9366):1313-5.
17. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. N Engl J Med 2003;348(20):1986-94.
18. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003;348(20):1953-66.
19. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 10 April 2003;348(20):1967-76.
20. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. N Engl J Med 2003; 348(20):1977-85.
21. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. N Engl J Med 2003; 348(20):1995-2005.

