

SARS : quadri clinici, diagnosi e terapia della malattia

Agente causale: Coronavirus

- Famiglia *Coronaviridae*
- Genere *Coronavirus*

Coronavirus

Spettro d'ospite e malattie

Gruppo Genetico	Virus	Ospite	Malattia (sede d'infezione)		
			Respiratoria	Enterica	Altre
1	 HcoV-229E TGEV PRCoV PEDV FIPV FcoV CcoV	Uomo Maiale Maiale Maiale Gatto Gatto Cane	X (X) X X	 X X X X X	Sistemica
2	 HcoV-OC43 MHV RcoV HEV BcoV	Uomo Topo Ratto Maiale Bovini	X X X X	?? X X X	SNC, sistemica Occhio, GU SNC
3	IBV TCoV	Pollo Tacchino	X	X X	Rene
4??	 SARS-CoV	Uomo	X	(X)	(Rene)

QUADRO CLINICO DI UN PAZIENTE CON SARS

Esposizione	febbre, mialgia, tosse, cefalea	tosse non produttiva dispnea
Periodo di incubazione	Prodromi	Fase conclamata
2-10 gg	1 -2 gg	
CONTAGIOSITA'		
<i>nessuna</i>	<i>bassa</i>	<i>molto alta</i>

ARDS 10%

Guarigione 90%

Definizione di caso di SARS

1 maggio 2003

- Criterio clinico
- Criterio epidemiologico
- Criterio di esclusione

Caso sospetto

Criterio clinico

- Persona che presenti una storia di
 - Febbre alta $> 38^{\circ}\text{C}$
 - e
 - Tosse o difficoltà respiratorie

Caso sospetto

Criterio epidemiologico

- Contatto stretto con un caso sospetto o probabile di SARS
- Storia di un viaggio in un area con recente trasmissione locale
- Residenza in un area con recente trasmissione locale

Contatto stretto

- Aver vissuto con una persona con SARS
- Aver curato una persona con SARS
- Essere stato a contatto faccia a faccia
- Aver avuto contatto diretto con secrezioni respiratorie e/o liquidi organici di una persona con SARS

Caso probabile

- un caso sospetto con dimostrazione radiologica, alla radiografia del torace, di infiltrati compatibili con polmonite o sindrome da distress respiratorio (RDS)
- un caso sospetto con riscontro positivo per *Coronavirus* associato a SARS con uno o più test di laboratorio
- un caso sospetto con riscontro autoptico compatibile con sindrome da distress respiratorio, senza altre cause identificabili

Commento all'anamnesi

- La diagnosi si basa principalmente su una accurata anamnesi dei viaggi del soggetto e dei suoi contatti con persone malate/sospette
- Senza una esposizione concreta (visita recente di un Paese in cui vi è diffusione di SARS o contatto con un malato), il sospetto di SARS non è giustificato.

Criterio di esclusione

Un caso dovrebbe essere escluso
se una
diagnosi alternativa può spiegare
pienamente la malattia

l'elaborazione dei dati clinici rilevati nei pazienti SARS ha dimostrato

- *Range età* : 25-70 anni , persone precedentemente sane
- *Incubazione* : 2 - 10 gg
- *Esordio* : rinite , febbre $> 38^{\circ}\text{C}$, cefalea, malessere, mialgie
- *Dopo 3-7 gg* : tosse non produttiva, dispnea , ipossiemia
- *10 - 20 % dei casi* : intubazione e ventilazione meccanica
- **EXITUS** : 14-15 %, molto variabile per età

- *Emocromo* : GB nella norma , leucopenia e trombocitopenia nel 50 % dei casi
- CPK ed LDH : abnorme incremento
- ALT / AST : incremento fino a 6 volte

La gravità della malattia è assai variabile ,
da moderata a mortale

Alcuni pazienti hanno sviluppato una SARS riportata come una modesta patologia febbrile , senza particolari segni e sintomi pur avendo avuto contatti stretti con pazienti poi deceduti.

Elaborazione dei dati clinici rilevati nei pazienti SARS (%)

		Hong Kong	Canada
• Febbre	:	100	100
• Tosse non produttiva	:	71	100
• Dispnea	:	85	80
• Malessere	:	70	85
• Diarrea	:	20	50
• Dolore toracico	:	35	30
• Cefalea	:	56	30
• Faringite	:	23	30
• Mialgie	:	61	20
• Vomito	:	20	20

Elaborazione dei dati bioumorali rilevati nei pazienti SARS (%)

	Hong Kong	Canada
• Infiltrato Rx	: 78	100
• Sat. O ₂ ambiente < 95%	: 71	78
• Leucopenia < 4.000	: 40	22
• Linfopenia < 1.500	: 70	89
• Piastrinopenia < 150.000	: 49	33
• LDH >>	: 71	80
• AST > 1,5 volte	: 56	78
• ALT > 1,5 volte	: 24	56
• CPK >	: 32	56

SARS in età pediatrica

- Al di sotto dei 10 anni la SARS si manifesta con una forma moderata, clinicamente meno aggressiva
- Le alterazioni radiologiche sono modeste
- Clinicamente: tosse e secrezione nasale
- Al di sopra dei 10 anni la SARS presenta manifestazioni identiche all'adulto
- La mortalità nei bambini è bassa

Patogenesi delle lesioni polmonari

- Danno diretto del virus a livello della parete alveolare (con target costituito sia dalle cellule endoteliali che epiteliali)
- danno immuno - mediato da citochine, interleuchina e tumor necrosis-factor alfa

Patterns radiologici della SARS

- Rx iniziale normale, poi il 50% sviluppa opacità
- opacità focale isolata
- opacità multifocale, di solito bilaterale
- opacità diffuse ad entrambi i campi polmonari = quadro Rx più grave di un ARDS

Utilità della TAC nella SARS

(Wong 2003)

- Se iniziale: aree di consolidamento focale sub-pleurale, con broncogramma aereo ed opacità a vetro smerigliato
- La TAC è indicata per confermare la diagnosi nei pazienti con segni e sintomi di SARS e con Rx Torace normale: successivamente sono raccomandati Rx seriali

Livelli di attività dei laboratori

- *Esami per la conferma di laboratorio di un caso di SARS:* PCR, dosaggio degli anticorpi e isolamento virale devono essere effettuati esclusivamente in laboratori di riferimento regionali o nazionali
- *Laboratori ospedalieri:* per facilitare la diagnosi di esclusione, devono migliorare l'accertamento eziologico delle polmoniti atipiche, in particolare quelle insorte nel personale sanitario o nei casi in cui si sospetti l'acquisizione nosocomiale.

Ruolo del laboratorio

Obiettivi clinici

- Esclusione di altre patologie caratterizzate da sintomatologia simile
- Diagnosi eziologica
- Monitoraggio delle condizioni ematochimiche concomitanti
- Identificazione delle lesioni istopatologiche

Esclusione di agenti eziologici alla base di altre patologie caratterizzate da sintomatologia simile

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*
- Pneumococco
- *Coxiella burnetii*
- Virus influenzali
- Virus parainfluenzali
- RSV
- *Metapneumovirus*
- etc.

TERAPIA

- **Allo stato attuale non esiste una terapia
terapia per la SARS è sconosciuta**
- **I due principali farmaci utilizzati
(rivabirina e steroidi) hanno evidenze di
efficacia controverse e possono
determinare la comparsa di eventi
avversi**

TERAPIA

Ribavirina

- Non attiva in vitro su SARS – Cov
- Picchi di replicazione in vivo dopo 14 gg. di trattamento (efficacia in vivo dubbia)
- In Canada effetti tossici nel 49% dei pazienti

Steroidi

- Non si può escludere l'ipotesi che possa aumentare la replicazione virale

TERAPIA

**iniziare con antibiotici attivi sugli agenti batterici
causa di polmoniti di comunità e atipiche (dopo
avere prelevato appropriati campioni clinici)**

- **ANTIBIOTICI : per copertura, e per le infezioni
sovrapposte**
- **RIBAVIRINA associati o meno a STEROIDI:
usati in numero crescente di pazienti, ma senza
evidenza di efficacia**
- **SIERO di pazienti convalescenti: dubbio**
- **Fondamentale è la terapia di supporto e
quella respiratoria**

Protocollo proposto per il trattamento della SARS (sospetta o probabile) negli adulti

Trattamento antibatterico

- iniziare con Levofloxacin 500 mg od e.v. o per os

oppure se gravida, età < 18 anni , o sospetta TB

- Claritromicina 500 mg x os x 2/die + Amoxicillina-acido clavulanico 500-1000 mg x os x 3/die

Soho et al. 2003

Protocollo proposto per il trattamento della SARS (sospetta o probabile) negli adulti Ribavirina + metilprednisolone

- interessamento esteso o bilaterale all' Rx torace

Oppure

- persistente interessamento Rx e febbre
persistente > 2 gg

Oppure

- segni clinici, laboratoristici ed Rx di
peggioramento

Oppure

- saturazione di O₂ < 95 %

Soho et al. 2003

Protocollo proposto per il trattamento della SARS (sospetta o probabile) negli adulti Metilprednisolone x 21 gg

- 1 mg/kg ogni 8 ore (3 mg/kg/die) e.v. x 5 gg
poi
- 1 mg/kg ogni 12 ore (2 mg/kg/die) e.v. x 5 gg,
passando poi al **prednisolone**
- 0,5 mg (1 mg/kg/die) per os x 5 gg
poi
- 0,5 mg/kg/die per os od per 3 gg
poi
- 0,25 mg/kg/die per os x 3 gg

Protocollo proposto per il trattamento della SARS (sospetta o probabile) negli adulti Ribavirina per 10 - 14 giorni

- 400 mg ogni 8 ore (1200 mg/die) e.v. per almeno 3 gg

poi

- 1200 mg x 2/die (2400 mg) per os

Soho et al. 2003

Criteri per la dimissione

- **Paziente apirettico da 48 ore**
- **Assenza di tosse**
- **Linfociti , conta piastrinica, CPK e test di funzionalità epatica nella norma**
- **Quadro radiologico in via di miglioramento**

Follow up dei convalescenti

- Monitorare e registrare la temperatura corporea 2 volte al giorno
- Dopo 14 gg dalla dimissione RX , emocromo e tutti i parametri prima alterati
- 3 settimane dopo l'insorgenza dei sintomi eseguire esame sierologico
- Riammissione alla scuola, lavoro e comunità 14 gg dopo la dimissione