La Sindrome Respiratoria Acuta Severa o SARS Prima emergenza epidemica del III° millennio

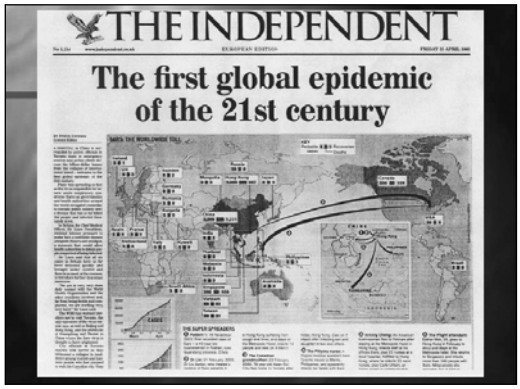
GIUSEPPE CARAMIA

Primario emerito di Pediatria e Neonatologia
Azienda Ospedaliera Materno Infantile "G. Salesi" – Ancona

Evoluzione delle conoscenze

La Sindrome Respiratoria Acuta Severa, comunemente denominata SARS acronimo di *Severe Acute Respiratory Syndrome,* è una malattia infettiva identificata con certezza solo dalla fine del febbraio 2003. Dopo la sua comparsa in Cina nell'Ottobre 2002 di cui però non fu data alcuna notizia, in seguito a viaggi aerei intenazionali di soggetti affetti, si sono evidenziati focolai ad Hanoi, Hong Kong e Singapore e quindi in occidente, soprattutto in Canada, interessando oltre trenta nazioni[1,2].

Inizialmente denominata dalle autorità cinesi in maniera impropria "polmonite atipica" terminologia da tempo usata in medicina per indicare tutte le forme, peraltro ben conosciute, di polmoniti da virus o da patogeni con caratteristiche intermedie fra i virus e i batteri (micoplasmi e clamidie), è stata riconosciuta come una nuova entità patologica da Carlo Urbani, medico infettivologo italiano che lavorava per l'OMS nell'ospedale Francese di Hanoi in Vietnam. Va infatti rilevato che dalla regione del Guangdong, nel sud della Cina che circonda Hong Kong e precisamente dalla città di Fushan dove oggi si ritiene si sia verificato il primo caso di SARS il 16 Novembre 2002, la malattia si è diffusa soprattutto fra il personale di vari ospedali delle zone limitrofe che hanno iniziato ad assistere i primi pazienti. La diffusione al di fuori della regione del Guangdong si è verificata però quando un nefrologo di Guangzhou si è recato ad Hong Kong il 21 Febbraio 2003. Nell'Hotel Metropole, dove era ospite, ha contagiato 12 persone: una coppia canadese che ha esportato l'infezione a Toronto, un uomo d'affari che la ha esportata ad Hanoi in Vietnam, tre persone che si sono poi recate a Singapore, una in Irlanda, una negli Stati Uniti ed un certo numero di residenti in Hong Kong. Tutte queste persone hanno iniziato la diffusione per via aerea su vasta scala della malattia: la prima vera epidemia trasmessa con il trasporto aereo[1,3]. Carlo Urbani ha avuto modo di osservare e curare un uomo d'affari americano di origine cinese proveniente da Hong Kong che si era ricoverato nell'ospedale Francese


THE INDEPENDENT

The first global epidemic of the 21st century

di Hanoi con la sintomatologia tipica dell'affezione, ed era deceduto in pochi giorni dopo aver contagiato venti operatori sanitari dell'ospedale quattro dei quali morirono successivamente come il Dr. Urbani[4].

Il merito del Dr. Carlo Urbani è stato non solo quello di aver capito che non si trattava di una polmonite atipica ma anche di aver rilevato la trasmissione in ambito nosocomiale, isolato il virus, indicato efficaci misure profilattiche e di prevenzione e di aver avvertito di tutto ciò l'OMS. In tal modo il 12 marzo 2003 l'OMS ha lanciato un primo allarme sulla SARS, e il 15 marzo ha diramato capillarmente l'informazione del rischio di diffusione internazionale aumentando il livello di allerta di viaggiatori ed operatori sanitari, per il decorso e il rapido diffondersi della malattia molto grave dal focolaio di partenza e per l'assenza di un trattamento efficace. Sono state imposte interviste, screening, controlli, osservazione medica dei passeggeri che partivano dalle aree infette, ed isolamento di malati e sospetti, la ben nota quarantena vecchia di secoli, evitando così il dramma di una diffusione incontrollata della malattia al mondo intero[4,5]. Sono stati inoltre sconsigliati gli spostamenti non indispensabili verso e dalle zone infette: il traffico ed i commerci con tali zone sono stati di conseguenza quasi totalmente paralizzati con gravissimi danni economici anche se, le non poche prove finora disponibili, indicano che non vi è trasmissione attraverso le merci. Il personale che riceve o manipola merci provenienti da zone affette non deve pertanto adottare misure particolari di protezione

Pur sapendo, per la sua cultura di infettivologo e virologo e per quanto aveva modo di osservare nel suo personale di assistenza a quali rischi andava incontro, Carlo Urbani ha continuato a studiare la malattia e a curare i malati, fino ad essere contagiato e morire di SARS in Tailandia il 29 marzo del 2003.

Dal 21 Febbraio però l'epidemia si era estesa tanto rapidamente che il 23 Aprile i casi segnalati erano 4000, il 28 Aprile 5000, il 2 Maggio 6000 l'8 Maggio 7000 e il 22 Maggio 8000 con una velocità, al picco della diffusione, di 200 casi al giorno. Dall'Hotel Metropole l'epidemia si era estesa agli ospedali, al personale sanitario, ad altri pazienti e visitatori, alle famiglie interessando 30 nazioni diverse[6].

L'allarme ha raggiunto anche l'Italia per alcuni casi probabili importati per cui il Ministero della Salute ha emanato opportune direttive e numerosi studiosi italiani hanno ampiamente trattato l'argomento[7,14].

Il Ministro della Sanità cinese Zhang Wenkang, che fra l'altro si ammalò di SARS, e il Sindaco di Pechino Meng Xuenong furono destituiti in quanto responsabili di aver taciuto e di non aver segnalato i casi alle Autorità Sanitarie Nazionali[15].

I siti internet di tutto il mondo hanno diffuso informazioni "complottistiche" che parlavano di esperimenti biologici sfuggiti al controllo, mutazioni spontanee di virus militari, congiure bio-terroristiche e di virus di origine astrale. In Cina sono stati uccisi un numero enorme di cani, gatti e animali domestici nella paura che diffondessero l'infezione e solo all'inizio di Aprile si è evidenziato che l'agente patogeno è un virus a RNA appartenente al genere Coronavirus, il cui nome deriva dall'aspetto a corona dell'involucro esterno del virione[16].

Tale patogeno ha però caratteristiche di virulenza e patogenicità nuove rispetto agli altri tre Coronavirus finora conosciuti e da tempo noti come causa di malattie infettive di solito non gravi, sia nell'uomo, nel quale provocano un terzo di tutti i banali raffreddori, sia negli animali. Esistono però almeno due coronavirus pericolosi per gli animali che provocano una malattia respiratoria nel pollame e una gastroenterite nei maiali con mortalità elevatissima, soprattutto per questi ultimi, se di età inferiore alle due settimane. Il Coronavirus della SARS sarebbe uno zoovirus trasmesso dallo zibetto (Viverra Zibetha, in quanto appartiene alla famiglia dei Viverridi, o Civettictis civetta), chiamato «Tangalunga» dagli indigeni delle Isole della Sonda e "Civet cat" dagli inglesi, un mammifero carnivoro di circa 20 chili, lungo 90 cm, dalle abitudini notturne, simile al gatto con lunga coda e occhi tondi da civetta. Ha un pelo irsuto grigio maculato di nero e reca una cresta erigibile dalla nuca alla radice della coda, che gli conferisce un aspetto un po' sinistro. Inoltre secerne, da una ghiandola sita nel basso ventre, una sostanza butirrosa, emanante un odore di muschio, fortemente aromatico che pare sia molto ricercato nelle profumerie cinesi anche se oggi il suo collegamento con la SARS evoca, nell' immaginario di tutti noi, il ricordo dell'unguento di manzoniana memoria un manufatto pestifero che, a quel tempo, dicevano fosse diffuso dagli untori. Soprattutto in Cina lo Zibetto è invece considerato, per la bontà della sua carne, una vera prelibatezza culinaria.

L'ipotesi eziologica ora riportata ha anche il fascino fantasioso del mito. Nei Canti Carnascialeschi infatti una "Canzona dello Zimbetto" di Lorenzo il Magnifico (1449-1492) ricorda le origini asiatiche di questo animale, il suo pelo e la bontà delle sue carni.

Dopo solo un mese dalla scoperta dell'agente patogeno della malattia, due gruppi di ricerca fra loro indipendenti hanno evidenziato la sequenza del genoma del virus (17,18). La notizia è stata pubblicata nel numero di Maggio della rivista Science e, in onore di Carlo Urbani, al quale tutti dobbiamo moltissimo, è stato denominato "SARS virus- ceppo Urbani"[17,21].

Questo è diverso da tutti i coronavirus fino ad oggi conosciuti in quanto contiene delle nuove proteine virali. Una di queste sembra simile a quella che si riscontra nel virus responsabile della bronchite negli uccelli, e altre sono simili a quelle dei coronavirus animali, che colpiscono bovini e murini determinando bronchiti, gastroenteriti e peritoniti anche gravi. Il virus SARS è pertanto diverso dai coronavirus umani e, secondo alcuni studiosi anche italiani, è derivato dai coronavirus del gruppo due (responsabile di patologia nei bovini, porcini, roditori e uomini) ed è evoluto autonomamente per un lungo periodo di tempo[22]. Si deve pertanto dedurre che un coronavirus che colpisce gli animali sia mutato molto verosimilmente nello Zibetto, nella provincia del Guangdeong, sviluppando la capacità di determinare nell'uomo una grave malattia[23]. I coronavirus umani invece, l'HcoV-229E del Gruppo 1° e l'HcoV-OC43 del Gruppo 2°, che, come è noto, sono estremamente diffusi, interessando le vie respiratorie alte e provocano nell'uomo almeno un terzo di tutti i banali raffreddori1[7,18,21].

Una ulteriore conferma sulla responsabilità del suddetto virus come agente eziologico della SARS si è avuta successivamente quando la malattia è stata riprodotta negli animali da esperimento, i macachi (Macaca fascicularis)[16-24].

Grazie alle drastiche misure di isolamento e quarantena, di infetti e contatti, subito messe in atto da Urbani e dall'OMS, e che secondo il CDC devono durare 10 giorni dopo la scomparsa dei sintomi febbre e tosse, si è iniziato il primo contenimento dell'affezione.

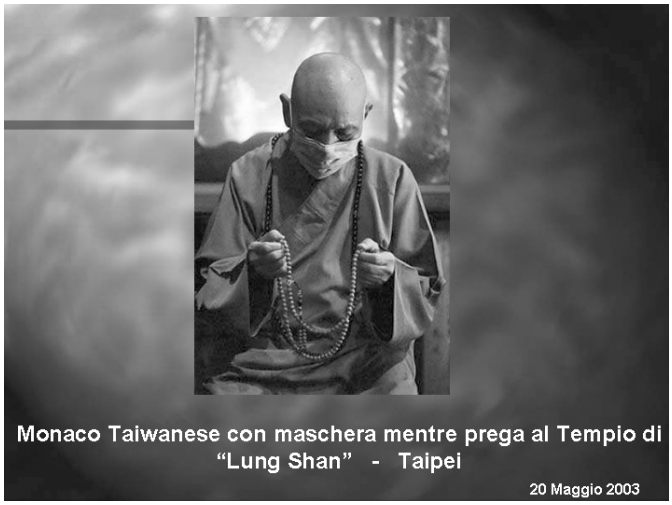
Sempre con la collaborazione dell'OMS ricercatori di tutto il mondo superando gelosie e campanilismi si sono incontrati il 17-18 Giugno a Kuala Lampur per scambiarsi informazioni ed esperienze e per stabilire strategie per arrestare l'epidemia. Alla riunione hanno partecipato 900 studiosi provenienti da 44 paesi.

Il virus, non uscendo dalle aree di stretta quarantena e con l'aiuto delle alte temperature della stagione estiva che riduce l'incidenza delle infezioni respiratorie, si è con il tempo estinto e il 5 Luglio l'OMS ha dichiarato che l'epidemia poteva considerarsi contenuta in ogni parte del mondo. Il caso probabile verificatosi a Singapore e segnalato dall'OMS il 10 settembre, è rimasto invece un caso isolato di infezione contratta in laboratorio senza interessamento della comunità.

Poiché la SARS viene attualmente diagnosticata per esclusione, l'Italia il 7 Agosto, ha completato la procedura di riclassificazione dei casi probabili di SARS secondo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, ed ha portato da nove a quattro i casi probabili, tutti importati e tutti guariti, sulla base dell'esame della documentazione clinica e dei test di laboratorio[7]. L'Italia rientra tra i Paesi classificati dall'OMS come a basso rischio in quanto ha dichiarato solo casi di importazione Al momento attuale, solo i casi di SARS confermati in laboratorio devono essere notificati all'OMS.

Epidemiologia e contagio

Non è ancora noto perché e come un microrganismo, per tanto tempo innocuo per l'uomo, si trasforma in una terribile minaccia per il mondo come avvenne ad esempio per la pandemia di influenza "spagnola", scoppiata nel 1919 che fece più di venti milioni di vittime, e, sia pure in maniera molto meno grave, per la famosa asiatica del 1956 e l'influenza di Hong Kong del 1968-69 che fece oltre un milione di morti.



I virus emergenti, come è avvenuto ora per quello della Sars, di solito esistono in specie diverse dalla nostra, co-

me pare sia il caso dell'HIV, che provoca l'Aids, e del virus di Ebola, che determina febbri emorragiche mortali. Presenti rispettivamente nelle scimmie e nei pipistrelli non danno loro, per cause ancora da scoprire, alcuna malattia[25].

Se però per un evento fortuito, si determina il passaggio del virus in una nuova specie ed in particolare nell'uomo, l'agente patogeno può manifestare una maggiore virulenza, prima di raggiungere un certo equilibrio nella nuova specie ospitante[17,21].

Questo è quanto avviene anche per i virus influenzali che, endemici in numerose specie di uccelli, in seguito a mutazioni, che permettono con una certa facilità il superamento della barriera fra le specie, provocano periodicamente nell'uomo, senza difese e con un sistema immunitario impreparato a fronteggiare il nuovo patogeno, le periodiche epidemie influenzali.

Virologi ed epidemiologi sono pertanto sempre in allerta per evidenziare il più presto possibile eventuali nuovi ceppi onde allestire un vaccino capace di evitare pandemie come l' "asiatica" del 1956, che oggi potrebbe fare il giro del mondo in pochissimi giorni uccidendo vari milioni di persone.

Il passaggio di virus all'uomo si verifica più facilmente la dove capi di bestiame di varie specie, soprattutto suini e pollame, vivono senza barriere particolari fra loro, come avviene tuttora in Cina, offrendo ai virus ottime possibilità di trasmettersi dagli uccelli al pollame, a vari mammiferi e quindi, rimodellando ulteriormente il proprio assetto genetico, all'uomo. Va infatti segnalato che, nel caso specifico della SARS, nella regione del Guangdong, dove è "nato" il viru SARS-CoV vivono, in una alta densità abitativa, ben 75 milioni di abitanti, 80 milioni di maiali e 120 milioni di polli: un vero incubatore biologico.

I Coronavirus, agenti patogeni evidenziati nel 1965, prima della scoperta del virus della SARS erano distinti in tre sierotipi: il gruppo I° HCo-229E che interessa le razze canine, feline, porcine e umana, il gruppo II° HCoV-OC43 che interessa le razze bovine, porcine, roditori e umana, il gruppo III° HCoV-OC43 che interessa le razze aviarie: a questi si aggiunge oggi un quarto virus denominato SARS-CoV ceppo Urbani. Anche se i coronavirus, oggetto di studio da quasi cinquant'anni, non si sono dimostrati facili al passaggio fra specie, un tale inedito evento dimostra che la cosa è possibile.

Questo è indirettamente confermato dal fatto che fino al 1984 in Europa il 30 per cento degli allevamenti di suini erano infettati da un coronavirus, che provocava una grave gastro-enterite con indice di mortalità elevatissimo. Dal 1984 tutti i suini sono divenuti positivi al virus, senza un aumento dell'incidenza della malattia: gli animali erano stati contagiati da un identico virus che però colpiva le vie respiratorie in maniera poco aggressiva e la patologia gastro-intestinale in pratica scomparve. Il virus, a tropismo respiratorio, era meno aggressivo di quello precedente ma rendeva immuni i suini.

Sono pertanto sempre possibili nuove mutazioni, che, anche nell'uomo, possono dar luogo a spiacevoli sorprese e, come i virologi hanno sottolineto, a gravi pandemie.

In base alle evidenze fin qui disponibili, il virus della SARS, che si è dimostrato fortemente contagioso, viene trasmesso a seguito di contatti ravvicinati (faccia a faccia) attraverso goccioline minutissime di liquidi emessi dai malati, soprattutto con il respiro, la tosse o con starnuti, in fase sintomatica o contaminate di recente. La porta d'entrata è pertanto la mucosa dell'apparato respiratorio e delle congiuntive.

È perciò pericoloso per chi si trovi con loro in ambienti chiusi, stanze, ascensori, treni, aerei e ne aspiri le emissioni o tocchi oggetti da questi contaminati, portandosi poi le mani alla bocca, al naso o agli occhi. È stato infatti evidenziato che il virus, eliminato anche con le urine e le feci, che sono diarroiche nel 36% dei pazienti, ha una persistenza ambientale notevole, per cui gli indumenti, materiali vari come bottoni di ascensori, maniglie, rubinetti di bagni, telefoni su cui si siano depositate le secrezioni di saliva, il vomito, le urine e le feci del malato, possono contaminare inavvertitamente altre persone.

Questo è quanto avvenuto nel condominio Armony di Hong Kong in cui abitanti di piani diversi da quello in cui si trovava l'appartamento dei malati hanno contratto l'infezione anche per uno scarico igienico mal funzionante[1,3,5]

È stato dimostrato che il virus sopravvive da 1 a 3 giorni nella carta, nel cotone, legno, terreno, metallo, plastica e vetro, circa 5 giorni a 24 gradi, 10 giorni nell' urina, 15 giorni nel sangue,. È molto sensibile invece all'azione dei comuni disinfettanti (Acetone al 10%, Formaldeide e Paraformaldeide al 10%, cloro 10%, alcol etilico al 75% e fenolo al 2%) e alle alte temperature: sopravvive 4 giorni a 37 gradi, l90 minuti a 56 gradi e l30 minuti a 75 gradi. E quindi più stabile dei coronavirus umani precedentemente conosciuti mentre non è soggetto a rapide mutazioni nell'uomo come avviene per i virus influenzali e per l'HIV[26].

Vista la sensibilità ai disinfettanti la disinfezione ambientale è indispensabile e ad Hong Kong, per contenere l'infezione, tutta la città, case, strade e palazzi, è stata lavata con detersivi e disinfettanti.

Un particolare aspetto della SARS è la sua elevata diffusione in oltre il 50-60% dei soggetti che lavorano in situazioni sfavorevoli come gli operatori sanitari[3, 27]. Questo ha imposto loro l'uso di mascherine facciali, con una capacità di filtro del 95%, di guanti, camici monouso, occhiali, copricapo protettivi e il lavaggio accurato delle mani ogni qual volta ci sia la possibilità di aver toccato oggetti o materiale contaminato[28] (Tab. 1).

Nonostante tali precauzioni, non attuate nemmeno alla comparsa dell'infezione da HIV, i casi di contagio sono stati numerosi e dovuti soprattutto al mancato rispetto delle quattro norme preventive: maschere, guanti, camici, e lavaggio delle mani ad ogni contatto infettivo. Questo è stato favorito dalla mancanza di una adeguata preparazione a comportamenti che impediscono il contagio[29], alla facilissima dispersione del virus e alla sua lunga sopravvivenza[30,32].

Va inoltre notato che il personale sanitario ha di solito occasione di venire a contatto con soggetti contagianti prima ancora di sapere che sono ammalati. Pertanto senza una adeguata protezione, sono esposti al contagio proprio quando vi è una condizione già avanzata di malattia, di solito nella seconda settimana, e la vi-

remia è massima[33]. Risultano quindi estremamente esposti quanti, per motivi professionali, vengono in contatto ravvicinato con loro soprattutto attraverso la tosse, che dissemina virus, ma anche indumenti e oggetti personali vari[34]. È stato però dimostrato che chi usa i quattro accorgimenti protettivi, su citati ad ogni possibile contatto infettivo, previene il contagio[28].

Ciononostante vi sono fondati motivi per ritenere che, viste le notevoli possibilità di contagio fra il personale sanitario, dovranno essere imposti precisi percorsi comportamentali di sicurezza per l'approccio all'ammalato e al sospetto tale.

Una particolare attenzione dovrà essere posta alle feci in quanto l'RNA virale è stato trovato a lungo nelle feci dei pazienti durante la convalescenza, caratteristica comune ad altre infezioni da coronaviruses[35].

Ricercatori cinesi che attualmente lavorano sull'ipotesi di una trasmissione dallo Zibetto, affermano di aver trovato anticorpi del Virus Urbani in commercianti cinesi di animali selvatici. Questi soggetti pur tuttavia non hanno apparentemente sviluppato la malattia. In data 8 giugno inoltre l'OMS riporta notizie, peraltro non confermate, secondo le quali ricercatori Cinesi hanno trovato il virus della SARS in una più ampia varietà di animali: serpenti, maiali selvaggi, e scimmie. Tale riscontro è stato in parte confermato anche recentemente[36]

Se questo virus fosse presente in tante specie, sarebbe una "sorpresa biologica" perché la maggior parte dei virus non infetta una così vasta gamma di animali. Anche se la catena della trasmissione umana sembra per ora arrestata, la presenza del virus della SARS in più specie potrebbe condurre a nuovi casi di malattia, verosimilmente su una base stagionale, secondo l'habitat dell'animale ed il suo comportamento, rendendo così il controllo della SARS molto più difficile perché ci sarebbero tante "fonti" di potenziale diffusione

Inoltre se si si verificasse nell'uomo la possibile esistenza di portatori asintomatici il controllo di tale patologia risulterebbe ancor più difficile.

Ad eccezione di quanto riportato per lo Zibetto, non esistono però allo stato attuale prove certe che il virus possa essere trasmesso da scarafaggi, procione, topo o altri animali domestici.

Rimane invece ancora da stabilire se il coronavirus è in grado da solo e sempre di provocare il grave quadro clinico della SARS o se invece agisce in combinazione con altri agenti patogeni quali ad esempio il metapneumovirus (appartenente alla famiglia dei Paramyxovirus) che è stato trovato nel 12% degli infettati, o le Chlamydie[37].

Decorso clinico

Dopo un periodo di incubazione variabile da 2 a 7 giorni, ma che può, in alcuni casi arrivare anche a 10-14 giorni, la SARS esordisce generalmente con febbre elevata >38 °C, persistente, della durata media di 6 giorni (range 3-11giorni): talvolta sono associati brividi, cefalea, mialgie, malessere generale (Tab 2)[38].

Questi sintomi di tipo simil-influenzali possono a volte accompagnarsi a lieve sintomatologia respiratoria e la malattia va verso la guarigione nell' 80-90% dei

casi, anche senza la necessità di ricorrere a terapie particolari. Quando la malattia evolve si ha dopo 3-7 giorni la compromissione dell'apparato respiratorio con tosse secca e dispnea gravi che richiedono anche terapie di sostegno impegnative (ossigenoterapia; ventilazione assistita; rianimazione). Non raramente l'andamento della malattia è ingravescente e porta a morte il paziente[27]

Nel lattante e nella prima-seconda infanzia il quadro clinico è meno grave: possono però essere presenti tachipnea, spesso letargia, irritabilità, inappetenza, confusione mentale. Infatti alcuni ricercatori che hanno avuto modo di seguire 10 soggetti in età pediatrica dal 13 al 28 marzo, 2003, presso gli ospedali "Prince of Wales" e "Princess Margaret Hospitals" di Hong Kong, la città più gravemente colpita, riportano che nessuno dei bambini più piccoli ha richiesto la somministrazione di ossigeno mentre per quattro adolescenti è stata necessaria ossigenoterapia e ventilazione assistita: non vi è stato alcun decesso. L'affezione ha avuto un decorso meno grave nei soggetti più piccoli. Sembra inoltre che i soggetti in età pediatrica siano meno contagianti degli adulti[38].

Una indagine più recente su 25 bambini presi in esame ha rivelato che solo un adolescente ha presentato distress respiratorio e bisogno di ossigeno e tutti hanno presentato una guarigione completa[39] anche se in un lattante di 56 giorni, il più piccolo bambino affetto da SARS, il decorso è stato alquanto più grave di quello dei bambini di età superiore[40]. Inoltre aspetto molto positivo è il riscontro che in 5 bambini nati da madri colpite da SARS durante la gravidanza non hanno presentato segni clinici, sierologici e radiologici di malattia (RT-PCR, culture virali, titoli anticorpali) evidenziando che non vi è stato passaggio del virus al feto e trasmissione della malattia[41].

La radiografia del torace può essere normale nel periodo prodromico febbrile ed anche durante tutto il decorso della malattia. Nel 38% dei pazienti tuttavia sono stati riscontrati abbastanza precocemente, anche con la TAC, dopo la comparsa dei sintomi respiratori con dispnea, infiltrati focali precoci, che progrediscono rapidamente verso infiltrati interstiziali più generalizzati, alveolite diffusa con epatizzazione e consolidamento degli spazi aerei periferici, ispessimento dei setti interlobulari[1,3,33,38,42-44]. Alcuni pazienti vanno incontro ad una insufficienza respiratoria per cui sono necessarie opportune terapie ventilatorie. È stato però segnalato che quando queste sono meno invasive gli esiti sono più favorevoli e vi è un minor rischio di diffusione del virus e della trasmissione dell'infezione[5].

In alcuni soggetti l'affezione ha un decorso bifasico per cui dopo 4-6 giorni di apiressia e defervescenza della malattia ricompaiono l'insufficienza respiratoria con infiltrati polmonari. Di solito la prognosi in tali pazienti è infausta.

Le indagini ematochimiche hanno spesso evidenziato leucopenia con linfopenia, trombocitopenia, ed aumento delle transaminasi, CPK ed LDH.

L'esame istologico del parenchima polmonare di sei soggetti deceduti di SARS ha evidenziato una metaplasia squamosa dell'epitelio bronchiale con perdita delle cilia, un danno alveolare diffuso con alterazioni dei pneumociti ed aumento dei macrofagi[45].

In alcuni casi il decorso è più benigno e questo sembra essere associato alla giovane età, e a predisposizioni genetiche,[1] mentre secondo altri studiosi una prognosi peggiore si associa con il fumo, con condizioni immunitarie scadute, con la presenza di coinfezioni e, statisticamente, con età avanzata, LDH elevate e neutofilia spiccata [3,33,27,42].

Il più o meno lungo intervallo di tempo fra la comparsa dei sintomi e il ricovero non modifica l'esito dell'affezione: riduce solo le possibilità di contagio ad altri soggetti. La mortalità supera il 10% negli adulti e il 55% negli anziani[3,27,34,42].

Per quanto attiene agli aspetti diagnostici, la conoscenza del genoma ha portato alla messa a punto di test diagnostici di tipo molecolare e sierologici. Possono pertanto già essere usate metodiche quali quelle di immunofluorescenza (IFA), immunoenzimatiche (ELISA) e la PCR per la ricerca diretta di anticorpi contro e la valutazione dello stato d'infezione da tale patogeno. Queste però permettono solo una conferma retrospettiva dell'infezione dopo un certo numero di giorni (10 per l'IFA e 20 per l'ELISA) necessari alla comparsa degli anticorpi[17,19,33] anche se del tutto recentemente, ottimizzando l'estrazione dell'RNA e le tecniche di sensibilità si può ottenere con la real-time reverse transcriptase (RT)-PCR la diagnosi in tempi molto rapidi: 1-3 giorni dopo la comparsa della malattia[20,46].

Il riscontro, sia nell'uomo che negli animali, di sequenze dell'RNA di tale coronavirus nelle secrezioni naso-faringee, e nell'uomo soprattutto nello sputo, dove le concentrazioni sono le più alte tanto da rappresentare il materiale biologico d'elezione, e di anticorpi sono indicativi per la diagnosi.

La viremia dovuta all'infezione anche se con bassi livelli di virus si riscontra ancora in nona giornata di malattia confermando la lunga fase di viremia e di replicazione virale al di fuori dell'albero respiratorio[38] evento ulteriormente evidenziato dalla concomitante presenza dell'alterazione dei test di funzionalità epatica dove il virus determina delle alterazioni.

La diffusione dei suddetti test diagnostici in pazienti e contatti sarà molto importante per valutare l'estendersi dell'infezione ed identificare eventuali asintomatici e portatori[20]. Grazie anche all'intervento del WHO, è oggi disponibile, nei laboratori di riferimento, un protocollo standard per le procedure diagnostiche.

Si è così aperta la strada non solo alla possibilità di confermare la diagnosi di SARS, che in fase iniziale è solo clinica e per esclusione di altre malattie e/o polmoniti, ma anche all'attuazione di particolari protocolli terapeutici e a possibili interventi preventivi con lo sviluppo di specifici vaccini.

La prevenzione e il controllo dell'infezione

Nonostante i brillanti risultati per una diagnosi precoce da poco segnalati[46] o insorgere della malattia come sarebbe necessario vista l'alta contagiosità e patogenicità dell'agente infettante.

È pertanto indispensabile seguire percorsi comportamentali atti ad impedire il contagio **(Tab 1)** e, non essendo attualmente disponibili metodi per interrompere un simile fenomeno epidemico, è indispensabile conoscere ed identificare il più

presto possibile il Caso Sospetto, il Caso Probabile, e il Caso conclamato per prevenire la diffusione dell'infenzione **(Tab 3)**. Tutto ciò perché per interrompere il diffondersi dell'epidemia rimane sempre valida "quarantena", così chiamata perché durava quaranta giorni, realizzata e messa in atto per la prima volta a Dubrovnik (Croazia), a quel tempo chiamata Ragusa, dal medico padovano Giacobbe nel corso dell'epidemia di peste del XIV secolo e l'isolamento rigido degli infetti.

Alla quarantena, che in pratica riduce le attività ed il contatto con altri di persone sane esposte ad un caso mentre questo era infettivo, seguì quindi dal XV secolo la costruzione dei lazzaretti.

Tab 1 - Precauzioni raccomandate a livello nazionale ed internazionale per il controllo della SARS

♦ **Dispositivi di Protezione Individuale (DPI)**
- protezione delle vie respiratorie (facciali filtranti)
- protezione delle mani (guanti monouso)
- protezione degli occhi (occhiali di protezione)
- indumenti protettivi (camice monouso)
- sacchetto contenitore in plastica
- tovaglioli di carta

♦ **Accurato Lavaggio Delle Mani**

♦ **Raccomandazioni per il Medico curante - Procedure di sicurezza**
Per visita domiciliare di potenziale caso SARS

♦ **Prima della visita:** munirsi di
→ ad**eguato dispositivo di protezione individuale (DPI)**
- maschere facciali filtranti;
- guanti monouso;
- occhiali di protezione o schermo facciale completo;
- camice (o eventualmente tuta).

→ **sacchetto per raccogliere i DPI**
- sacchetto in plastica chiudibile ermeticamente.

→ **Durante la visita:** dopo aver indossato DPI
- far mettere al paziente mascherina chirurgica,
- limitare operazioni che possono indurre aerosolizzazione di secrezioni respiratorie.

→ **Dopo la visita:** fuori della stanza del malato togliere DPI nell'ordine:

1. Camice
2. Facciale filtrante
3. Guanti

riporli nel sacchetto (rifiuto sanitario D.Lgs 22/97; DM 219/2000)
Se indossa occhiali personali dopo la rimozione dei DPI, leva gli occhiali e li lava con cura con acqua tiepida e sapone liquido. Li asciuga possibilmente con rotoloni di carta a perdere

→ **Lavaggio mani**
sapone semplice (sapone liquido);
saponi antisettici: a base di alcool, clorexidina, composti dell'ammonio quaternario

- bagnare le mani con acqua corrente
- applicare il sapone nel cavo delle mani bagnate
- insaponare bene e frizionare vigorosamente (10-15 sec.)
- sciacquare abbondantemente con acqua e lasciare il rubinetto aperto
- asciugare con carta
- chiudere il rubinetto con un tovagliolo di carta

Tab. 2 - Evoluzione e clinica dell'infezione da SARS-CoV Urbani

INCUBAZIONE	1° FASE	2° FASE	3° FASE
4-10 giorni	Circa 7 giorni	Circa 7 giorni	Circa 7 giorni
Infettività assente o molto bassa	Infettività alta	Infettività alta	Infettività molto alta
Il virus invade l'organismo	Veloce replicazione del virus nell'organismo	Fase Immunitaria ——— Attivazione meccanismi immunitari →→ Danno alveolare	Fase di distruzione alveolare massiva ——— Risposta immunitaria massiva ed incontrollata →→ Distruzione alveolare
Non c'è evidenza di trasmissione prima della comparsa della febbre	Febbre elevata (>38°)ad esordio brusco, sindrome influenzale, mialgie diffuse, cefalea, malessere, brividi, rara tosse, spesso diarrea e vomito, faringodinia; 1° infanzia: inappetenza, letargia, più spesso diarrea	Dispnea tosse secca, stizzosa	Insufficienza respiratoria acuta
	Il periodo di contagiosità dura fino a 10 giorni dopo la scomparsa della febbre	Rx torace o TAC: comparsa primi infiltrati	Rx torace o TAC: estesi focolai di infiltrazione parenchimale ed interstiziale

Tab. 3 - Elementi orientativi per la diagnosi di SARS

Caso Sospetto

- Persona che presenti contemporaneamente le seguenti tre condizioni:

1) febbre alta (più di 38°C)
   +
   2) tosse o difficoltà respiratorie
   +
   3) una delle seguenti esposizioni durante i 10 giorni precedenti l'inizio dei sintomi:

a) contatto stretto (coabitazione, assistenza, contatto diretto con malati o con loro-secrezioni respiratorie e/o fluidi corporei, conversazione ravvicinata (meno di 1 metro), condivisione di stoviglie, lo scambio di baci ed effusioni, ecc.) con un caso sospetto o probabile di SARS
b) viaggio o residenza in un'area infetta.

- Decesso per:

1) - sindrome respiratoria di cui non sia stata eseguita autopsia
+
2) - anamnesi di viaggio in aree sospette e/o contatto stretto come sopra.

Caso Probabile

- caso sospetto più una delle seguenti condizioni:
+ distress respiratorio e quadro radiografico di polmonite;
oppure
+ esami di laboratorio per la SARS positivi;
oppure
+ riscontro autoptico compatibile con sindrome da distress respiratorio senza altre cause plausibili.

Tutti i casi **sospetti** che provengono da zona affetta possono essere ricoverati presso una struttura sanitaria o ospedale. Chi non è ospedalizzato deve restare in isolamento domiciliare se l'anamnesi epidemiologica, le condizioni cliniche del paziente e l'abitazione lo permettono. I casi **probabili** devono essere isolati in ospedale.

La Terapia

Nessun vaccino o farmaco, dei numerosissimi composti disponibili e testati in tutto il mondo, è oggi disponibile contro il virus della SARS: unici l'interferon beta che si è dimostrato però efficace solo in vitro e la glicerrizina, un derivato della liquirizia, che sembra avere una qualche azione sulla replicazione del virus senza dare però, almeno per il momento, risultati apprezzabili[47,48].

Un vaccino sarebbe la soluzione ideale non solo per prevenire la malattia ma anche per contenere la diffusione del virus. Per tale motivo sono già disponibili alcuni vaccini con virus uccisi, pronti per essere testati in fase clinica che, in condizioni normali, richiedono 8-9 anni per l'uso terapeutico. Tale lasso di tempo potrebbe però essere ridotto notevolmente con l'impegno delle strutture di ricerca, di controllo e dell'industria. Vaccini inattivati o a sub unità e inibitori enzimatici[49] sono in fase pre-clinica e gli anticorpi monoclonali, già usati in alcune neoplasie e patologie infettive, potrebbero, in un lasso di tempo ragionevole, dare anche ottimi risultati ma devono essere testati oculatamente onde evitare imprevisti gravi effetti come è successo con un vaccino contro il coronavirus dei felini[50].

Quanto sopra comporta costi enormi che l'industria potrebbe non essere in grado di sopportare se i casi fossero sporadici e tali da non permettere una produzione che consenta, con le vendite, di recuperare i costi sostenuti per la ricerca e la realizzazione del prodotto.

In mancanza di una terapia eziologica antivirale, i trattamenti sono prevalentemente sintomatici come in ogni altra forma di polmonite atipica di natura virale o di causa non determinata e comprendono: terapia con composti ad azione antivirale, immunoglobuline, terapia corticosteroidea, farmaci antiinfettivi per combattere eventuali coinfezioni, ossigeno terapia e ventilazione assistita.

Fra gli antivirali la Ribavirina per via endovena o orale è stata usata in alcuni bambini ma non viene raccomandata, soprattutto in fase iniziale, per la mancanza di una reale efficacia e per gli effetti tossici. I corticosteroidi sono stati usati in alcuni adulti ma il loro utilizzo non è raccomandato nella fase iniziale della malattia: l' impiego andrà valutato caso per caso in considerazione della sintomatologia clinica.

Le immunoglobuline endovena sono state usate nell'adulto ma forse trovano una migliore indicazione in età pediatrica anche se non è dimostrato che contengano anticorpi utili contro il virus della SARS.

L'Oseltamivir è raccomandato se la SARS si associa all'influenza.

L'infezione da virus influenzale e la conseguente diagnosi differenziale influenza- SARS pone un problema di difficile soluzione che potrebbe presentarsi durante l'autunno-inverno.

Per tale motivo l'OMS consiglia di proporre la vaccinazione delle delle seguenti categorie di persone: persone ad alto rischio per età (> 65 anni), per malattie sottostanti congenite, diabete, malattie metaboliche, asma, fibrosi cistica ecc. e per contatto con soggetti che possono all'insaputa diffondere il contagio come operatori sanitari, lavoratori presso aeroporti, immigrati ecc. estendendo la vaccinazione ai loro familiari. Va valutata con attenzione anche l'opportunità di bambini inferiori a 2-3 anni che frequentano l'avilo e la scuola materna. Infatti una sintomatologia di tipo influenzale nei vaccinati contro tale patogeno, e quindi immuni, e la presenza di dati anamnestici significativi per la SARS, dovrebbe orientare verso tale patologia e permettere di attuare il più presto possibile quei presidi di isolamento atti a prevenire la diffusione della malattia.

Considerazioni Conclusive

In conclusione la prima epidemia del terzo millennio è originata, come le maggiori epidemie del secolo appena concluso, nella regione vicino ad Hong Kong. Infatti la così detta "spagnola" del 1919, malgrado il nome attribuitole, sembra aver avuto origine ad Hong Kong e così pure la pandemia influenzale detta "asiatica" del 1957, quella del 1968 chiamata "cinese", l'influenza di tipo A dovuta al ceppo aviario H5N1 del 1997, altamente mortale, che fu interrotta in seguito all'abbattimento di milioni di polli, fonte del contagio, e che si è ripresentata quet'anno passando sotto silenzio in quanto tutti prestavano attenzione all'infezione da SARS. Tutto ciò avviene perché Hong Kong, Guandong e Fujian, provincie fra loro confinanti, oltre ad avere una densità abitativa estrema hanno, in spazi limitati, enormi allevamenti di polli maiali, anatre in quanto grandi consumatori di carne. I vari virus fra cui anche il virus influenzale A possono infettare gli animali di questi allevamenti ed andare incontro a mutazioni divenendo così patogeni per l'uomo e diffondendosi attraverso il contatto, gli alimenti e i volatili[14]. Fortunatamente il virus della SARS ha dimostrato una capacità di diffusione e contagiosità che è molto inferiore a quello dell'influenza per cui, in seguito agli accorgimenti messi in atto, l'epidemia è durata solo 120 giorni circa. Sono stati colpiti 8098 soggetti e sono morti 774 pazienti, gettando nel panico intere popolazioni e danneggiando i loro commerci con pesanti risvolti economici. Nonostante tutto questo possiamo dire che fortunatamente e grazie all'impegno collaborativo esemplare di medici, ricercatori, istituzioni sanitarie di tutto il mondo, l'impatto della Sars è stato, in valori assoluti e almeno fino ad oggi, tutto sommato modesto.

Tutto ciò oltre a ricordare l'importanza di non abbassare la guardia di fronte ad emergenze, che vanno immediatamente segnalate, e di mettere in atto i basilari sistemi di protezione per la difesa personale e della collettività, ha rappresentato un terreno di prova per la comunità scientifica e tecnologica mondiale, esempio di come la collaborazione di tutti coloro i quali si impegnano nella sanità può portare a risultati brillanti in un mondo che, grazie alla nostra tecnologia, è divenuto sempre più piccolo. In tale ambito si inserisce il documento redatto dal Gruppo tecnico di coordinamento interregionale per la prevenzione e il controllo delle malattie infettive, realizzato su aggiornate conoscenze scientifiche, secondo l'approccio della medicina basata sulle evidenze nell'Ottobre 2003[51].

Riassunto

Nei primi mesi del 2003 il mondo intero ha vissuto con la SARS la prima emergenza epidemica del 21° secolo che è durata circa 120 giorni.

La malattia facilmente e rapidamente trasmissibile, grave e con elevata mortalità, soprattutto fra gli anziani e fra coloro che già soffrono di altre patologie, ha, per gli attuali mezzi di trasporto e di collegamento internazionali, favorito il contagio di 8098 persone di 30 nazioni diverse ed ha determinato la morte di 774 pazienti.

Il panico si è diffuso ovunque, anche nelle zone lontane dai focolai di partenza dell'infezione, ha determinato, su consiglio di organismi sanitari internazionali, il

blocco quasi totale degli spotamenti di persone, delle merci, dei commerci con conseguenti gravi danni economici, e, in Cina, l'uccisione di un numero enorme di cani, gatti ed animali domestici nel timore che diffondessero l'infezione.

L'impatto della Sars, in valori assoluti di contagiati e decessi, è stato invece nel complesso modesto se solo si pensa alla famosa "asiatica" del 1956, o all'epidemia di "Hong Kong" del 1968-69 o ad una ipotetica grave epidemia di influenza che gli epidemiologi timorosamente aspettano e che potrebbe fare il giro del mondo in pochi giorni, uccidendo milioni di persone.

Aspetto positivo di questa epidemia è la constatazione che l'infezione, se correttamente affrontata, non sembra incontenibile come è avvenuto nel Vietnam, Paese certo non all'avanguardia per strutture sanitarie. Infatti l'infezione è stata riconosciuta come una nuova malattia grazie al sacrificio del medico italiano Carlo Urbani il quale, prima di rimanerne vittima in seguito al contagio, ha messo in atto immediate misure di isolamento e prevenzione.

La fattiva collaborazione di sanitari e ricercatori di tutto il mondo e delle organizzazioni sanitarie internazionali ha poi permesso il contenimento e la fine dell'epidemia.

Bibliografia essenziale

1- Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S. et al.: Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. N Engl J Med 2003; 348, 1995-2005.

2 Hawkey PM, Bhagani S, Gillespie SH.: Severe acute respiratory syndrome (SARS): breath-taking progress. J Med Microbiol. 2003;52:609-13.

3 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, 1986–94.

4 Brigg Reilley B, Van Herp M, Sermand D, Dentico N.: SARS and Carlo Urbani. NEJM 2003; 348:1951-52.

5 Zhao Z, Zhang F, Xu M, Huang K.et al.: Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou PR China. J Med Microbiol 2003;52,715-20.

6 WHQ SARS. Breaking the chains of transmission. Available on: http://www.who.int/ features/2003/07/.

7 Ministero della Salute. http://www.ministerosalute.it/

8 Allegra L.: Sars: se la montagna non va a Maometto... Giorn.It. Mal. Tor. 2003: 57; 5-7.

9 Allegra L, Bassetti D, Bassett M.: Sindrome acuta respiratoria severa: il caso di Genova e le sue inusuali caratteristiche cliniche. Giorn.It. Mal. Tor. 2003: 57; 64-69.

10 Allegra L, Bassetti D, Bassetti M, Blasi E, Valenti V.: SARS: una nuova entità nosografica con la quale fare i conti (anche in Italia?). Giorn.It. Mal. Tor. 2003: 57; 71-76.

11 Startari R, Bouygue GR, Fiocchi A.: Severe acute respiratory syndrome (SARS).Pediatric News Maggio 2003.

12 Nicastri E, Petrosillo N, Macri G, Ippolito G.: La SARS. Recenti Prog Med. 2003;94: 295-303.

13 Pecco P, Giovannozzi C.: Agenti emergenti in infettivologia pediatrica (Metapneumovirus Coronavirus e Virus di West NiIe). Atti 59° Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria. Pag. 213-217: 2003.

14 Allegra L.: I flagelli che vengono da Hong Kong. Giorn.It. Mal. Tor. 2003: 57; 101-103.

15 Benitez MA.: Hong Kong health chief falls ill with suspected SARS virus. Lancet 2003;361:1106.

16 Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, Rimmelzwaan GF. et al.: Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003; 362: 263-70.

17 Marra MA, Jones SJ, Astell CR, Holt RA.et al: The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. Science. 2003;300:1399-404.
18 Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA. et al.: Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. Science 2003;300;1394–99.
19 Drosten C, Günther S, Preiser W, Van der Werf S. et al.: Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med 2003;348;1967–76.
20 Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR. et al.: A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. SARS Working Group. N Engl J Med 2003;348;1953–66.
21 Oxford JS, Bossuyt S, Lambkin R.: A new infectious disease challenge: Urbani severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus.Immunology. 2003;109:326-8
22 Stadler K, Masignani V, Eickmann M, Becker S, Abrignani S, Klenk HD, Rappuoli R.: SARS- Beginning to understand a new virus. Comunicazione personale: in corso di stampa.
23 ZhangY, Zheng N.: Genomic Phylogeny of SARS Coronavirus Suggested that Guangdong Province Is the Origin Area. http://antisars.cbi.pku.edu.cn:5555/analysis/phylogeny/Guandongisorigin. (2003).
24 Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, Van Amerongen G. et al.: Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. Nature 2003; 423, 240. 240.
25 Khan AS, Tshioko FK, Heymann DL. t al.: The re-emergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995.Commission de Lutte contre les Epidemies a Kikwit. J Infect Dis 1999 ;179 S-1: 76–86.
26 Ruan YJ.: Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutationsassociated with putative origins of infection. The Lancet 2003; 361:1779-85.
27 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: 2801-09.
28 Seto WH, Tsang D, Yung RW, Ching TY.et al.: Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). Lancet 2003;361;1519-1520.
29 Health Canada. Health Canada statement on release of Health Canada and the US Centers for Disease Control and Prevention preliminary report.
http://www. hc-sc.gc.ca/english/media/releases/2003/sars_statement.htm
30 Hong Kong Department of Health. Outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) at Amoy Gardens, Kowloon Bay, Hong Kong. Main findings of the investigation. http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy_e.pdf
31 WHO. First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO laboratory network (2003). http://www.who.int/csr/sars/survival_2003_05_04/en/ index.html -
32 Nie QH, Luo XD, Zhang JZ, Su Q.: Current status of severe acute respiratory syndrome in China. World J Gastroenterol. 2003;9:1635-45.
33 Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y.et al.: Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003; 361:1319-25.
34 Donnelly CA,Ghani AC, Leung GM, Hedley AJ. et al.: Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Lancet 2003;361; 1761-66.
35 Cho KO, Hoet AE, Loerch SC, Wittum TE. et al.: Evaluation of concurrent shedding of bovine coronavirus via the respiratory tract and enteric route in feedlot cattle. Am J Vet Res 2001;62:1436–41.
36 Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL. et al.: Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. Science. 2003;302:276-8.
37 CDC and Prevention. Severe acute respiratory syndrome (SARS) http://www.cdc.gov/ncidod/sars/testresultsc.htm
38 Hon KL, Leung CW, Cheng WT, Chan PK. et al.: Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. Lancet 2003; 361: 1701-03
39 Bitnun A, Allen U, Heurter H, King SM. et al.: Children hospitalized with severe acute respiratory syndrome-related illness in Toronto. Pediatrics. 2003;112: 261-64.
40 Sit SC, Yau EK, Lam YY, Ng DK, et al.: A young infant with severe acute respiratory syndrome. Pediatrics. 2003;112:257-60.
41 Shek CC, Ng PC, Fung GP, Cheng FW. et al.: Infants born to mothers with severe acute respiratory

syndrome. Pediatrics. 2003;112:254-56
42 Tsang KM, Ho PL, Ooi GC. Et al.: A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. N Engl J Med 2003;348:1977–19.
43 Wong KT, Antonio GE, Hui DS, Lee N. et al.: Severe acute respiratory syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. Radiology. 2003;228: 401-6.
44 Wong KT, Antonio GE, Hui DS, Lee N. et al.: Thin-section CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 73 patients exposed to or with the diseases. Radiology 2003; 228:395-400.
45 Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF. et al.: Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. Lancet. 2003;361:1773-8.,
46 Poon LL, Chan KH, Wong OK, Yam WC. et al.: Early diagnosis of SARS Coronavirus infection by real time RT-PCR. J Clin Virol. 2003;28:233-8.
47 Cinatl J, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. et al. : Treatment of SARS with hwnan interferøns. The Lancet 2003;362:293-94.
48 Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P. et al.: Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARSassociated coronavirus. Lancet 2003;361:2045-46.
49 Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, Mesters JR, Hilgenfeld R.: Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. Science 2003;300:1763-67.
50 Olsen CW.: A review of feline infectious peritonitis virus: molecular biology, immunopathogenesis, clinical aspects, and vaccination. Vet.Microbiol. 1993;36: 1-37.
51 Coordinamento interregionale per il controllo delle malattie infettive e le vaccinazioni: "La Sindrome Acuta Respiratoria Severa – Sars. Raccomandazioni per la Prevenzione e il controllo. Ottobre 2003