

INFETTIVOLOGIA

LA SINDROME RESPIRATORIA ACUTA SEVERA O SARS

Prima epidemia del III millennio.

Ecco i contenuti della relazione che ha suscitato molto interesse alla 7ª Edizione degli "Incontri Normanni di Pediatria" svolto ad Aversa. Il Convegno organizzato da Salvatore Vendemmia, Primario Pediatra di Aversa, è divenuto un importante appuntamento Nazionale e uno dei più frequentati del Sud.

Giuseppe Caramia

Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia
Azienda Ospedaliera "G. Salesi", Ancona

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 intercontinentali di soggetti affetti che hanno diffuso l'infezione, si sono evidenziati focolai ad Hanoi, Hong Kong e Singapore e quindi in occidente, soprattutto in Canada, interessando oltre trenta nazioni.

Inizialmente denominata dalle autorità cinesi in maniera impropria "polmonite atipica" 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 Ottobre 2002, la malattia si è diffusa soprattutto fra il personale di vari ospedali che hanno iniziato ad assistere i primi pazienti. La diffusione al di fuori della regione del Guangdong si è verificata quando un nefrologo di Guangzhou si è recato ad Hong Kong il 21 Febbraio 2003, contagiando, nell'Hotel Metropole dove era ospite, 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 su vasta scala della malattia. Carlo Urbani ha avuto modo di curare un uomo d'affari americano di origine cinese proveniente da Hong Kong che, giunto ad Hanoi, si era ricoverato nell'ospedale Francese ed era deceduto in pochi giorni dopo aver contagiato venti operatori sanitari quattro dei quali morirono successivamente come il Dr. Urbani

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 diagnosti-

cato il primo caso, di aver constatato 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 per viaggiatori ed operatori sanitari.

Pur sapendo, per la sua cultura di infettivologo 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 Thailandia il 29 marzo del 2003. Grazie al suo prezioso lavoro, dopo mesi di colpevole silenzio delle autorità sanitarie cinesi, l'OMS ha evitato, con controlli ed isolamento di malati, sospetti e viaggiatori, il dramma di una diffusione incontrollata della malattia al mondo intero. 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, interessando 30 nazioni diverse.

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.

Solo all'inizio di Aprile si è evidenziato che l'agente patogeno è un virus appartenente al genere Coronavirus. 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.

Sarebbe trasmesso dallo zibetto, chiamato «tangkalunga» dagli indigeni delle Isole della Sonda e Civet cat dagli inglesi, un mammifero carnivoro di circa 20 chili, lungo 90 cm, simile al gatto con lunga coda, occhi tondi da civetta e dalle abitudini notturne. Ha una pelliccia grigia maculata 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 appiccicato poi 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 dato che nei Canti Carnascialeschi una "Canzona dello Zimbetto" di Lorenzo il Magnifico (1449-1492) ricorda le sue origini asiatiche, il pelo e la bontà delle sue carni.

Dopo solo un mese dalla scoperta dell'agente patogeno della malattia, alcuni ricercatori hanno evidenziato la sequenza del genoma del virus. 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".

Si deve pertanto dedurre che molto verosimilmente un coronavirus sia mutato nello Zibetto, sviluppando la capacità di determinare nell'uomo una grave malattia.

Grazie alle drastiche misure di isolamento e quarantena di infetti e contatti subito messe in atto da Urbani e dall'OMS, 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 Lumpur per scambiarsi informazioni ed esperienze e per stabilire strategie per arrestare l'epidemia. Alla riunione hanno partecipato 900 studiosi provenienti da 44 paesi. Il 5 Luglio l'organizzazione mondiale ha dichiarato che l'epidemia poteva considerarsi contenuta in ogni parte del mondo.

Da tale data, un nuovo caso è stato segnalato a Taiwan, a metà Settembre 2003, dove un ricercatore si sarebbe contagiato, molto probabilmente, proprio in laboratorio durante delle ricerche.

Dopo tale segnalazione la situazione sembrava sotto controllo quando a metà dicembre 2003, poco prima delle feste natalizie, dall'estremo oriente sono riapparsi i timori della SARS e si è tornato a parlare di misure preventive.

Il primo caso di SARS confermato dalle indagini di laboratorio è stato un giornalista televisivo di 32 anni di Guangzhou che si è ammalato il 16 Dicembre 2003. Il secondo caso è stato una cameriera di 20 anni, residente nel sud della provincia di Guangdong, che lavorava in un ristorante di Guangzhou dove sembra servissero degli zibetti, piatto prelibato per i cinesi, e che si è ammalata il 25 Dicembre 2003. Il terzo caso è stato un uomo d'affari di 35 anni di Guangzhou che si è ammalato il 31 Dicembre.

L'ultimo caso è un medico di 40 anni, direttore dell'ospedale della città di Guangzhou che ha presentato i primi sintomi della SARS il 7 Gennaio 2004, è stato ricoverato per polmonite il 16 e dimesso completamente ristabilito il 30 Gennaio.

Nessuna delle persone, e il personale sanitario e di assistenza, venute a contatto con il giornalista televisivo, la cameriera, l'uomo d'affari e il medico ha contratto la malattia.

Come si può notare i casi sono tutti della città di Guangzhou, nella Provincia di Guangdong, per cui il focolaio di infezione sembrerebbe localizzato ma, al 31 Gennaio 2004 la fonte di infezione di questi recenti casi è sconosciuta. Inoltre non è ancora chiaro se e come lo zibetto trasmette il coronavirus della SARS all'uomo: forse altre specie animali ancora da identificare sono il serbatoio dell'agente patogeno della SARS.

Il 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 1918 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, come 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 senza dar, per cause ancora da scoprire, ad alcuna malattia.

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. Questo è quanto avviene anche per i virus influenzali che, endemici in numerose specie di uccelli, in seguito a mutazioni provocano nell'uomo, con un sistema immunitario impreparato contro il nuovo patogeno, le periodiche epidemie influenzali.

Virologi ed epidemiologi sono pertanto sempre in allerta per evidenziare il più presto possibile la comparsa di nuovi ceppi onde allestire un vaccino capace di evitare una eventuale pandemia d'influenza pernicioso, 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 là 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 vivono 75 milioni di abitanti, 80 milioni di maiali e 120 milioni di polli: un vero incubatore biologico.

Nell'uomo il virus della SARS 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. La porta d'entrata è pertanto la mucosa dell'apparato respiratorio e delle congiuntive. E' 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. E' 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. E' stato infatti di-

mostrato che il virus sopravvive da 1 a 3 giorni nella carta, nel cotone, nel legno, nel terreno, nel metallo, nella plastica e nel vetro, circa 10 giorni nell'urina, 15 giorni nel sangue. E' molto sensibile invece all'azione dei comuni disinfettanti e alle alte temperature: sopravvive 4 giorni a 37 gradi, 190 minuti a 56 gradi e 130 minuti a 75 gradi.

Vista la sensibilità ai disinfettanti e la grave situazione creatasi 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 diffusione in oltre il 50-60% a soggetti che lavorano in situazioni sfavorevoli come gli operatori sanitari. Questo ha imposto loro l'uso di maschere facciali, 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.

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 di quattro norme preventive: maschere, guanti, camici, e lavaggio delle mani ad ogni contatto infettivo.

Il decorso clinico

Dopo un periodo di incubazione variabile da 2 a 10 giorni, la SARS esordisce con febbre elevata $>38^{\circ}\text{C}$, persistente, della durata in media 6 giorni con brividi, cefalea, mialgie, malessere generale.

Questi sintomi di tipo simil-influenzale possono a volte accompagnarsi a lieve sintomatologia respiratoria e la malattia va verso la guarigione nell'80-90% dei casi, anche senza terapie. Quando invece la malattia evolve si ha, dopo 3-7 giorni, la compromissione dell'apparato respiratorio con tosse secca e dispnea gravi che richiedono anche terapie impegnative (ossigenoterapia, ventilazione assistita, rianimazione). Non raramente l'andamento della malattia è ingravescente e porta a morte il paziente. Nel lattante e nella prima-seconda infanzia il quadro clinico è meno grave e, aspetto molto positivo, 5 bambini nati da madri che avevano contratto la malattia durante la gravidanza non hanno presentato segni di malattia evidenziando che non vi è stato passaggio del virus e trasmissione dell'infezione.

La prognosi peggiore si associa con il fumo, le condizioni immunitarie scadute, la presenza di coinfezioni ed in particolare con l'età avanzata. La mortalità supera il 10% negli adulti e il 55% negli anziani.

Per quanto attiene agli aspetti diagnostici, la conoscenza del genoma ha portato alla messa a punto di test diagnostici di tipo molecolare e sierologici. Questi se danno solo una conferma retrospettiva dell'infezione, dopo un certo numero di giorni necessari alla loro comparsa degli anticorpi, permetteranno di valutare la diffusione dell'infezione ed identificare asintomatici e portatori. 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 cause di polmoniti, ma anche all'attuazione di particolari indagini epidemiologiche e di possibili interventi preventivi con specifici vaccini.

La prevenzione e la terapia

Attualmente non sono disponibili metodi per interrompere un simile fenomeno epidemico. Sempre valido è invece l'isolamento rigido degli infetti o "quarantena", così chiamata perché durava quaranta giorni, realizzata e messa in atto per la prima volta a Dubrovnik, a quel tempo chiamata Ragusa (Croazia), dal medico padovano Giacobbe nel corso dell'epidemia di peste del XIV secolo.

Nessun vaccino o farmaco, dei numerosissimi composti testati in tutto il mondo, è oggi disponibile contro il virus: unico 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.

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 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.

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 conclusione la prima epidemia del terzo millennio è durata circa 120 giorni interessando 8098 soggetti, determinando la morte di 774 pazienti, gettando nel panico intere popolazioni e danneggiando i loro commerci con pesanti risvolti economici.

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, esempio di come la collaborazione di tutti può portare a risultati brillanti in un mondo che, grazie alla nostra tecnologia, è divenuto sempre più piccolo.