CAPITOLUL 16

SINDROMUL ACUT RESPIRATOR SEVER (S.A.R.S.)

Întreaga lume medicală a fost confruntată recent cu o nouă epidemie respiratorie, aparent foarte serioasă prin rapiditatea şi aria largă a răspândirii infecţiei, dar şi prin severitatea neaşteptată a cazurilor, cu mortalitate ridicată. Absenţa oricăror informaţii prealabile cu privire la agentul cauzal – necunoscut până atunci în patologia omului şi cu largul concurs al mediaticii internaţionale – care a amplificat latura spectaculoasă, a determinat un impact fără precedent asupra populaţiei, a semănat panică şi a perturbat în mod semnificativ viaţa economică şi socială, transporturile şi turismul internaţional.

Dimensiunile fenomenului au atins în unele zone cote de coşmar.

La început a fost anunţarea, la data de 14 februarie 2003, a 305 cazuri de pneumonie atipică - cu 5 decese, în regiunea Canton (Guangdong) a Chinei continentale, datorate aparent infecţiei cu *Chlamydia pneumoniae* - conform anunţului Ministerului Chinez de Sănătate. Conform aceluiaşi anunţ, primul caz fusese declarat în 16 noiembrie 2002. Numărul mare de cazuri într-un timp scurt nu a surprins fiind cunoscute densitatea mare şi suprapopularea regiunii respective (85 milioane locuitori pe doar 180.000 km^2).

Primul semnal de alarmă reală, la doar 7 zile în urma anunţului, a fost decesul, după o evoluţie severă şi rapidă, a unui medic ce ar fi îngrijit unele din cazurile relatate. Persoana în cauză se deplasase între timp la Hong-Kong. La scurt timp apoi, 12 dintre contacţii apropiaţi ai acestuia au prezentat aceleaşi semne de boală respiratorie febrilă, urmaţi la câteva zile de alte peste 50 de cazuri în rândurile personalului de îngrijire din spital. Răspândirea atât de rapidă şi agresivitatea agentului cauzal, *presupus a fi o nouă tulpină de virus gripal, poate chiar aviară,* au justificat declararea la 12 martie 2003 a unei alerte mondiale de către O.M.S.

În numai 10 zile după aceea, epidemia s-a extins din regiunea Canton şi Hong-Kong şi în alte regiuni geografice (Singapore, Canada, Vietnam, Europa şi SUA). Retroactiv, se apreciază că astfel de cazuri au fost raportate în 37 de ţări din întreaga lume, iar vârful epidemic ar fi fost în jurul datei de 25 aprilie, după care s-a înregistrat o scădere a numărului de cazuri raportate, consecinţă firească a măsurilor excepţionale luate pentru îngrădirea răspândirii bolii.

Luna mai înregistrează o recrudescenţă epidemică în Toronto, rapid stăpânită.

Epidemia a fost declarată oficial terminată în 5 iulie 2003, la aproape o lună după declararea ultimului caz. *Bilanţul oficial înregistrează 8.437 de îmbolnăviri (cazuri confirmate) cu 776 morţi,* dar numărul real al celor infectaţi – în special asimptomatici, rămâne necunoscut.

Agentul patogen a putut fi identificat din diverse produse patologice de la bolnavi (secreţii respiratorii, fecale, sânge, urină şi piese necroptice).

Dacă în primele zile s-a presupus a fi vorba de o *Chlamydie,* datele clinice şi epidemiologice au sugerat în continuare un virus gripal – prezumpţie susţinută de identificarea în aceeaşi regiune şi în aceeaşi perioadă (în 19 februarie 2003) a unei noi tulpini aviare de virus gripal A (N1H5) – pentru ca ulterior să se bănuiască un paramixovirus sau chiar un metapneumovirus uman.

La peste 1 lună de la declararea epidemiei, aproape concomitent în laboratoare specializate din China, SUA şi Germania s-a reuşit la finele lunii martie 2003 identificarea agentului cauzal.

Este vorba de un corona virus, denumit oficial „**SARS-CoV**", cu care s-a putut face proba etiologică conform postulatelor lui Koch:

- s-a dovedit prezent la toate cazurile de boală confirmate;
- a putut fi cultivat pe culturi celulare (celule Vero);
- a putut provoca îmbolnăviri secundare la animale de laborator (prin inoculare de celule Vero infectate la maimuţe Cynomolgus);
- a putut fi re-izolat de la aceste cazuri induse.

Este sau nu un virus nou?

Virusurile Corona prezintă 3 grupuri. Dintre acestea, în patologia umană erau deja cunoscute serotipurile 229 E (din grupul 1) şi OC 43 (din grupul 2) responsabile de boli respiratorii uşoare, afectând în special căile respiratorii superioare, de genul guturaiului comun . În laboratoarele specializate s-a reuşit analiza completă a SARS-CoV, inclusiv desenarea machetei ARN, demonstrându-se că este un nou tip.

Virusurile Corona au dimensiuni medii (100-150 nm), sferice, cu o singură catenă ARN; anvelopa prezintă caracteristic o „coroană" din prelungiri proteice membranare Acestor prelungiri proteice li se atribuie rolul de aderenţă la membrana celulelor ţintă şi de penetrare intracelulară, având însă şi proprietăţi antigenice ce au stat la baza cercetărilor ulterioare către elaborarea de seruri imune terapeutice şi de vaccinuri specifice.

Sursa presupusă a acestui nou virus în patologia umană ar fi animală.

Cercetătorii din Hong-Kong şi Shenzen au identificat tulpini foarte apropiate genetic de SARS-CoV la unele animale mici curent consumate de populaţie, în mod particular la un rozător Paguma larvata, mult apreciat în bucătăria chineză .Totuşi nu s-a putut face dovada unicităţii acestor tulpini.

EPIDEMIOLOGIE

Dinamica rapidă şi aria largă de răspândire a bolii obligă la acceptarea modului respirator ca predominant în mecanismele de răspândire a infecţiei, *virusul fiind identificat în micile picături de secreţii respiratorii (Pflügge), cu transmitere prin contact direct.* Relativa stabilitate în mediu, de circa 48 de ore, face posibilă şi transmiterea la distanţă, indirectă, a virusului. Practic s-a constatat însă că *riscul de transmitere a fost direct proporţional cu durata contactului - cazurile secundare fiind mai ales la persoanele aflate în contact prelungit şi repetat cu bolnavii, iar contagiozitatea a fost apreciată ca medie.* Rolul persoanelor infectate şi asimptomatice – sau paucisimptomatice – în lanţul epidemogen nu a putut fi demonstrat, ci doar sugerat de apariţia noilor focare de infecţie la mari distanţe de ariile iniţiale (cazul Canadei).

Ca fenomen încă neexplicat, s-a constatat existenţa unor bolnavi deosebit de contagioşi *(superspreaders),* cu un număr foarte mare de cazuri secundare, chiar în absenţa unor contacte directe.

Prezenţa virusului în fecale face posibilă şi transmiterea fecal orală sau fecal-aeriană (focarul dela grădiniţa Amoy). S-au descris şi câteva cazuri nozocomiale de infecţie după şedinţe de aerosolizare.

Receptivitatea a fost apreciată egală la toate vârstele.

Contagiozitatea este medie, în jurul a 2,2 -3 cazuri secundare la un caz index.

Transmisibilitatea predominant respiratorie este susţinută indirect şi de eficienţa măsurilor de prevenţie. Aici trebuie recunoscut rolul esenţial al OMS care a recomandat şi coordonat aceste măsuri pe plan mondial:

- informarea promptă – atât ca raportare promptă a cazurilor suspecte sau confirmate de infecţie cât şi centrifug, de încunoştiinţare promptă despre mersul epidemiei şi a altor informaţii utile;
- instituirea de filtre şi controale epidemiologice pe toate căile de comunicaţii naţionale şi internaţionale (gări, aerogări, etc)
- antrenarea concomitentă a organismelor naţionale şi a legislaţiei necesare în toate ţările interesate de procesul epidemic în direcţia măsurilor de protecţie şi de izolare a persoanelor debilitate, de creare de spitale de referinţă pentru izolarea şi tratarea celor bolnavi sau suspecţi sau de carantină a voiajorilor din arii expuse bolii, de evitare a aglomeraţiilor cu interzicerea spectacolelor publice, închiderea temporară a tuturor colectivităţilor de copii, purtarea obligatorie a mijloacelor de protecţie personală pentru persoanele la risc de infecţie (personal de îngrijire, contacţi familiali, etc), măsuri de depistare activă a bolnavilor ş.a

DIAGNOSTIC

În legătură cu încadrarea pacienţilor raportaţi au fost iniţial acceptate trei nuanţe de diagnostic: caz suspect, caz probabil şi caz cert (confirmat) în baza criteriilor de diagnostic, astfel că definiţia de caz a suferit pe parcurs o serie de îmbunătăţiri.

Definiţia de caz cu care s-a lucrat în timpul epidemiei a statuat astfel:

1. *Caz suspect* = în situaţia în care există o boală respiratorie uşoară-medie şi criterii epidemiologice de expunere posibilă la infecţia cu SARS-CoV – dar în absenţa oricăror criterii de confirmare de laborator sau de excludere (inclusiv decesele fără diagnostic cert şi cu criterii epidemiologice sugestive).

2. *Caz probabil* = în situaţia unei boli respiratorii medii-severe şi criterii epidemiologice de expunere la infecţie dar în absenţa criteriilor de confirmare.

3. *Cazul cert* = oricare din situaţiile precedente după confirmarea de laborator.

Criteriile de diagnostic amintite sunt clinice, epidemiologice şi de laborator:

Criteriile clinice acceptate au fost, gradual:

- pacient asimptomatic;
- pacient cu manifestări respiratorii minime (pauci-simptomatic);
- pacient cu manifestări uşoare (febră $\geq$ 38 °C şi semne de afectare a căilor respiratorii inferioare – tuse, dispnee, jenă respiratorie, cianoză periferică);

- pacient cu manifestări severe (febră > 38 °C şi semne de afectare severă a căilor respiratorii inferioare – tuse, dispnee, jenă respiratorie, cianoză periferică, hipoxie) până la detresă respiratorie acută sau deces (cu confirmare necroptică a unei pneumonii interstiţiale sau a semnelor indirecte de detresă respiratorie acută);
- confirmare radiologică (se subliniază absenţa vreunor semne specifice, fiind vorba de pneumonie uni- sau bilaterală de tip periferic, interstiţial sau mixt, fără adenopatii, reacţii pleurale sau abcedări spontane).

Criteriile epidemiologice:
- existenţa în cele 10 zile prealabile debutului a:
  - unui voiaj într-o arie epidemică recunoscută (inclusiv în zone de tranzit sau aeroporturi) sau/şi a
  - unui contact direct cu un pacient suspect sau probabil cu SARS

Criteriile de laborator se referă mai ales la testele de confirmare a infecţiei.

S-a demonstrat că anticorpii specifici de diagnostic apar cel mai devreme după 14 zile dela debutul bolii, devenind semnificativi la 28 de zile (termen limită pentru confirmarea sau nu a infecţiei). Testele acceptate pentru serodiagnostic au fost EIA *(enzime immuno-assay)* şi testul de imunofluorescenţă.

CDC Atlanta a recomandat următoarele căi de confirmare:
- serodiagnostic pozitiv (de obicei prin creşterea de > 4 ori a titrului după 14 zile, sau pozitivarea titrului iniţial absent după 28 de zile de la debut);
- izolarea în culturi celulare (Vero) a virusului dintr-un prelevat biologic de la pacient (secreţii respiratorii, urină, fecale, sânge sau ţesut de la cadavru) un rezultat negativ neavând calitate de infirmare;
- detectarea ARN de SARS-CoV prin PCR – cu validare consecutivă într-un laborator de referinţă sau la CDC.

Ca elemente nespecifice de laborator au fost amintite leucopenia cu eventuală limfopenie şi chiar trombopenie (scad şi CD4 şi CD8) şi biochimic creşteri ale ASAT, CPK şi – mai ales a LDH, aceasta fiind, după unii autori, expresia leziunilor parenchimatoase pulmonare

CLINICA SARS

Incubaţia este scurtă, de circa 5-7 zile (de la minim 1 zi la maxim 10 zile).

Simptomatologia este nespecifică, îmbrăcând haina unei infecţii acute respiratorii, pe lângă febră şi alterarea stării generale instalându-se semnele de afectare respiratorie inferioară (tuse, jenă la respiraţie, dispnee, şi diverse grade de hipoxie cu cianoză în formele severe). După relatările diverşilor autori *(tabelul 16.1.)*, febra pare a fi semnul de boală cel mai constant. Destul de frecvent s-au semnalat şi tulburări digestive, inclusiv diaree (în focarul Amoy Garden cu o frecvenţă de 60% din cazuri).

Tabelul 16.1. (după B. Guery şi colab.)

Autorii citaţi	**Lee** şi col.	**Peiris** şi col.	**Donnelly** şi col.	**Booth** şi col.
Nr. cazuri observate	138	50	1250	144
Semnele clinice (%)				
Febră	100	100	94	99
Frisoane	73	74	65	28
Tuse	57	62	50	69
Mialgii	61	54	51	49
Stare de rău	50	64	31	
Rinoree	23	24	25	2
Faringită	23	20	23	12
Dispnee		20	31	
Diaree	20	10	27	24
Cefalee	56	20	50	35

Evoluţia este variabilă, faza de stare putând depăşi 10-14 zile în cazurile autolimitante.

Într-o proporţie neaşteptat de mare (peste 20% din cazuri) evoluţia a fost severă, cu insuficienţă respiratorie (de tip mixt) fapt ce a determinat internarea în servicii de terapie intensivă şi o letalitate depăşind 50 % din acestea. În toate aceste cazuri a fost vorba de un tablou de **detresă respiratorie acută (SDRA)** – sindrom ce însumează clinic dispnee severă cu tahipnee, cianoză şi hipoxemie (PaO_2 sub 50 mmHg) refractară la oxigenoterapie, iar radiologic infiltrate difuze, iniţial interstiţiale apoi şi alveolare, bilaterale. Fiziopatologic sindromul se explică prin scăderea importantă a complianţei pulmonare, sindrom restrictiv sever şi hipertensiune arterială pulmonară cu şunt intrapulmonar dreapta-stânga. Se ajunge la un veritabil edem pulmonar acut necardiogen asociat unor modificări sistemice de tip inflamator şi suferinţă multiorganică. Tabloul a mai fost cunoscut şi ca „plămân de şoc". Dintre cele 3 faze evolutive cunoscute ale SDRA, în aceste cazuri se regăsesc mai ales primele 2:

a. *faza iniţială* – exsudativă (1-4 zile) de edem alveolo-interstiţial, congestie capilară, distrugerea celulelor alveolare de tip 1 şi formarea de membrane hialine;
b. *faza proliferativă precoce* – de durată 3-10 zile, în care creşte numărul celulelor alveolare de tip II, se produc infiltrarea septurilor alveolare cu celule inflamatorii, organizarea membranelor hialine şi apariţia micro-atelectaziilor.

În cazurile recuperate se poate ajunge şi la faza a treia, proliferativă tardivă (7-10 zile) dominată de fibroza membranelor hialine, a septurilor şi a ductelor alveolare, proces datorat endotoxemiei (citokinelor macrofagelor, fibroblaştilor şi limfocitelor activate) ce stimulează în final colagenogeneza.

Tabloul se poate amplifica pe parcurs prin disfuncţia miocardică severă, secundară atât modificărilor din circulaţia pulmonară cât şi hipoxemiei persistente.

Tocmai acest tip evolutiv sever, cu răspuns terapeutic prost a dus la denumirea bolii ca SARS (Sindrom respirator acut sever).

Severitatea şi riscul letal au fost corelate cu vârsta, cu *hiper neutrofilia, cu titrul ridicat al LDH,* cu *limfopenia* (mai ales a CD.4/CD.8) şi chiar cu *titrul mare al ASAT* – toate acestea fiind ulterior considerate ca factori de prognostic grav.

Au mai fost acuzate asocieri morbide diverse, mai ales cu hepatita cronică B şi – semnificativ, cu întârzierea tratamentului.

TRATAMENTUL

Alături de măsurile de izolare a cazurilor suspecte şi probabile în secţii speciale, tratamentul a fost adaptat formei clinice - esenţial patogenic şi simptomatic în cazurile uşoare şi medii, intensiv în cazurile severe.

Tratamentul etiologic a fost încercat dar rezultatele au fost sub aşteptări. Preparatul cel mai frecvent folosit a fost Ribavirina, cunoscută pentru activitatea sa asupra unor virusuri ARN (induce o mutaţie letală în sinteza acidului nucleic). Asupra SARS a demonstrat însă o eficienţă relativ slabă, şi doar la doze foarte mari, când acţiunea, uneori benefică, a fost rapid contrabalansată de efectele adverse numeroase, în special hematologice

Tratamentul patogenic a urmărit atenuarea procesului inflamator (cu AINS şi corticosteroizi) şi susţinerea funcţiilor respiratoare şi circulatorie, la nevoie în secţii speciale ATI. Folosirea corticosteroizilor a fost mult contestată în ultimul timp, în sarcina lor fiind puse unele cazuri de recăderi şi de activare a replicării virale.

Cu totul nesemnificativ, s-a mai recurs uneori la măsuri complementare de stimulare a rezistenţei nespecifice prin vitaminoterapie, Calciu, immunoglobuline, etc.

În cazurile recuperate de detresă respiratorie s-a recomandat folosirea glutationului şi acetil-cisteinei - în vederea prevenirii evoluţiei spre fibrozare pulmonară difuză consecutivă fazei a III-a

Cercetările au continuat şi după stingerea epidemiei, fiind posibilă reaprinderea unor focare odată cu sezonul rece. În acest context sunt de semnalat câteva elemente interesante. Astfel:

- unele lucrări recente de laborator în Hong-Kong demonstrează un efect interesant pentru Lopinavir (date încă nepublicate), iar
- unele laboratoare germane au obţinut efecte inhibitorii în culturi celulare cu acid glicirizinic.
- Autorii belgieni Marc Van Rast şi colab. semnalează foarte recent, în urma unor cercetări experimentale de laborator, efectul benefic al cloroquinei, în special în prevenirea infecţiei la persoanele expuse infecţiei.
- Cercetătorii din cadrul Institutului Naţional de Alergie şi Boli Infecţioase din SUA (NIAID) – E. Traggiai şi colab. au pus la punct o nouă tehnică de preparare a anticorpilor specifici, inclusiv faţă de SARS-CoV, cu beneficiu potenţial în administrare la pacienţi recent infectaţi sau în prevenirea infecţiei. Tehnica se bazează în principal pe suprastimularea culturilor de celule limfocitare B obţinute de la un pacient cu SARS, prin expunere la un DNA sintetic. Din peste 100 de anticorpi monoclonali obţinuţi s-a reţinut un cocktail de doar 35 anticorpi ce şi-a demonstrat eficienţa neutralizând virusul în condiţii experimentale, prin legarea de proteina de suprafaţă ce constitue coroana virusului şi blocarea

consecutivă a capacităţii de penetrare în celulele ţintă.
Autorii susţin că tehnica este aplicabilă şi altor virusuri, având în obiectiv virusurile hepatitice şi HIV.

- Tot în cadrul NIAID, o altă echipă de cercetători (A. Bukreyev, Peter Collins şi colab.) au realizat un vaccin specific de administrare intranazală, eficient experimental la maimuţele infectate cu SARS-Cov.
- Tot în laboratoarele din Hong-Kong s-a pus la punct o nouă metodă de diagnostic rapid, neinvazivă, ce oferă un rezultat în câteva ore, în faze precoce de infecţie când încă nu au apărut anticorpii specifici. Metoda identifică prezenţa virusului fie în exsudatul nazal, fie în cultsurile celulare însămânţate în prealabil.

Ca întotdeauna în lipsa unui tratament etiologic eficient, profilaxia este singura posibilitate reală de control. Pe lângă măsurile amintite ce şi-au dovedit valoarea în contextul unei aplicări riguroase şi pe scară largă, se aşteaptă în viitorul apropiat lansarea mijloacelor imunologice deja amintite - anticorpii specifici şi vaccinul.

Bibliografie sectivă:

1. Benoit Guery et al. Syndrome respiratoire aigu severe (SRAS). In: 3-éme Actualite en therapeutique anti-infectieuse. ed. EDK Paris 2003.

2. Booth C.M. et al. Clinical features and short term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. JAMA 2003; 289: 2801-9.

3. Drosten C et al. Identification of a novel coronavirus in patients with SARS. Lancet, 2003; 361: 1319-25.

4. Enserink M. Infestious Diseases. Clues to the animal origins of SARS. Science 2003; 300: 1351.

5. KsiazeK TG et al. A novel corona virus associated with severe acute respiratory syndrome. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 1953-66.

6. Lee N. et al. A major outbreak of SARS in Hong Kong. N. Engl. J. Med., 2003; 348: 1977-85.

7. Matei I., Gherasim L. Sindromul de detresă respiratorie. Medicina Internă. 1998; 464-69.

8. Oba Y. The use of corticosteroids in SARS. N. Engl. J. Med., 2003; 348: 2034-35.

9. Peiris J.S. et al. Corona virus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet, 2003; 361: 1319-25.

10. Peiris J.S. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of corona virus associated SARS pneumonia: a prospective study. Lancet 2003; 361: 1767-72.

11. Poutanen S.M. et al. Identification of Severe Acute Respiratory Sindrome in Canada. N. Engl. J. Med., 2003; 348: 1995-2005.

*12. *** Isolation of avian influenza A(H5N1) viruses from human beings.,Hong Kong 1997-1998. A.N.N. Emerg. Med., 1998; 31: 647-8.*

*13. *** Acute respiratory syndrome. China update. Wkly Epid. Rec. 2003; 78: 57*

*14. *** Outbreak of severe acute respiratory syndrome worldwide, 2003 - MMWR Morb Mortal Wkly Rep., 2003; 52: 226-8.*

*15. *** Revised CSTE SARS surveillance Case Definition CDC – SARS. 8 Ianuarie 2004.*

*16. *** New Rapid Test Developed for SARS. Lab Tests Online, 21 April, 2003.*

*17. *** Intranasal SARS vaccine protects monkeys from infection Press release 2 Nat htm 24 June, 2004.*

*18. *** New method enables researchers to make human SARS antibodies quickly - Press release Nat htm. 11 July 2004.*

*19. *** Malaria drug could be used to fight SARS – Belgian research - Yahoo news. 7 September 2004.*